

insulin

インスリン療法

the front line

最前線

2型糖尿病へのアプローチ

第3版

監修 **河盛隆造** 順天堂大学特任教授／大学院スポーツロジックセンター センター長

編集 **綿田裕孝** 順天堂大学医学部内科学 教授
大村千恵 順天堂大学医学部内科学 准教授

日本医事新報社

04

血糖測定器の多様性と活用方法

ポイント

- 血糖自己測定はインスリン用量調節に有用であり、治療に対する動機づけにもなる。
- 手技的な問題がなければ、静脈採血による検査値との誤差は10%以内である。
- 1日の最低血糖と最高血糖の時間と程度を把握し、症例ごとの効率的な血糖測定時刻を設定する。
- 血糖自己測定はインスリン導入に必ずしも必須ではない。
- 血糖測定値は用いる機器によって種々の要因により影響を受けるため、それらに影響されない測定法を用いた機器を選択する必要がある。
- 医師が測定データに対してコメントし、データをふまえた治療方針を説明することが、患者の治療意欲を高めることにつながる。

1 はじめに

糖尿病の治療は、合併症の発症および進展を予防するための血糖コントロールが基本となる。しかし、血糖の動きは患者それぞれで異なり、また同じ患者であっても常に一定とは限らない。さらにインスリンや経口薬を使用していると、その動きはより複雑になる。そのような血糖を適正にコントロールするには、血糖の変化をモニターし、コントロールがきちんとできているかどうかを確認する必要がある。特にインスリン療法では、血糖の変化に応じてインスリン量や食事の調整が必要なため、詳細な血糖測定が必要となる。

血糖自己測定 (SMBG : self-monitoring of blood glucose) は、糖尿病治療に欠くことのできないコントロール状態を知る手段として用いられている。簡便で、正確な血糖値が得られる血糖自己測定器の開発により、多くのインスリン治療患者がSMBGを行うようになってきた。さらに近年、血糖自己測定器は、測定時間の短縮、測定に必要とされる血液量の少量化、カラー画面表示など様々な進歩を遂げている。

世界最初のグルコースセンサの原型は1962年に米国においてClarkらによって提唱さ

れた。さらに、1967年にUpdikeとHicksらによって酵素濃度を検出する電極の上にグルコース酸化酵素を固定化したグルコースセンサが開発された。

わが国では1981年にインスリン自己注射が保険適用となり、その後1986年にインスリン自己注射を行っている患者への血糖自己測定が保険適用に加わったことにより、今ではインスリン治療患者において標準化されてきている。

国内で販売されている簡易血糖測定器は、その原理から酵素比色法と酵素電極法の2つに大きく分類される。従来は酵素比色法が主流であったが、酵素電極法において血液吸引式が導入され、その簡便さから広く受け入れられるようになった。

2 原理と構成

(1) 酵素電極法

①グルコースオキシダーゼ (GOD: glucose oxidase) 法

GODとグルコースが反応し、フェリシアン化カリウムが還元されてフェロシアン化カリウムを生成する。その量はグルコース濃度に比例し、これを電気化学的に酸化するとき生じる電流を測定する。

②グルコースデヒドロゲナーゼ (GDH: glucose dehydrogenase) 法

GDHとグルコースが反応し、フェリシアン化カリウムが還元されてフェロシアン化カリウムを生成する。その量はグルコース濃度に比例し、これを電気化学的に酸化するとき生じる電流を測定する。

血糖測定器のグルコースの酸化反応を触媒する酵素として、①ピロロキノリンキノン (PQQ: pyrroloquinoline quinone)、②ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD: nicotinamide adenine dinucleotide)、③フラビンアデニンジヌクレオチド (FAD: flavin adenine dinucleotide)、④FAD依存性グルコースデヒドロゲナーゼの4種が用いられてきた。

(2) 酵素比色法

①グルコースオキシダーゼ/ペルオキシダーゼ (GOD/POD: glucose oxidase/oxidase) 法

GODの作用でグルコースが過酸化水素とグルコン酸を生成する。過酸化水素はPODの作用により色原体と反応し、キノン系色素を生成する。これを比色定量する。

②ヘキソキナーゼ (HX: hexokinase) 法

HXとグルコースが反応して生じたグルコース-6-リン酸に、G6PDH (glucose-

6-phosphate dehydrogenase) を作用させグルコラクトンに酸化させる。その際に、還元型NADPH (reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) の量にグルコース濃度が比例することを利用するもの。HX法は干渉物質の影響を受けにくく特異性が高いが、センサの供給が2004年に終了した。

3 測定に影響を与える因子

(1) ヘマトクリット (Ht) 値

患者のHt値が20~60%の場合は、各測定方法に誤差はみられない。しかし、強い貧血がある場合や、透析患者のようにHt値が著しく低下している血液では高値に、逆に新生児や生理前の女性などのようにHt値が高い場合は低値を示す。最新の機種ではHt値を測定し自動補正を行うことが可能である。

(2) 手洗い

果物をむいた後などに手洗いが不十分であった場合、特に、水洗いせずアルコール綿のみで手洗った場合に、血糖値が偽高値を示す可能性がある。十分に手洗いを行ってから測定をする必要がある。

(3) 酸素分圧

GOD法では血液中の溶存酸素分圧が大きいほど血糖値は低く測定される。人工呼吸器により高濃度の酸素を使用している患者など、動脈血を測定時に使用する場合にはこの方法を用いた血糖測定器は避けるべきである。

(4) 共存物質

プラリドキシムヨウ化メチル (PAM) 使用中の患者では偽高値を示したとの報告がある。高濃度のアスコルビン酸投与中の患者では、血糖測定器の種類によって高・低血糖を示すことが報告されている。

4 血糖測定をいつ行うか？

血糖値を1日に何回、どの時間帯に測定するかは、治療法や糖尿病のコントロール状態によって異なる。患者の生活リズムに合わせて、また血糖変動の状況に応じて、血糖測定を行っていくべきである。また測定をするだけでは、単に高血糖、低血糖などの現象をと

らえるにすぎない。その結果をどう判断するかが問題となる。医師は測定結果に対してコメントし、データをふまえた治療方針を説明することが必要である。血糖変動の原因を測定結果より導いていくことが、患者の治療意欲を高めることにつながっていく。

(1) インスリン治療者

①低血糖症状出現時

まずはブドウ糖（もしくはブドウ糖を含む飲み物）または砂糖の摂取を優先するが、その際に血糖測定を行い低血糖による症状であることを確認し、今後同様の症状が起こった場合に予防ができるようにする。

②インスリン治療の効果をみる場合

食事摂取1時間後あるいは2時間後に血糖値を測定することで、各食事に対するインスリン投与量の調節を行うことが可能になる。また食事量による血糖変動を確認することが可能となる。

③シックデイ

発熱や体調不良のときには、状況に応じて血糖値を1～2時間ごとに測定することで、食事摂取が不可能でも、ある一定以上の血糖値の場合にはインスリン注射を行う際の指標（スライディングスケール）として利用できる。

④空腹時血糖が上昇している場合

夜間に低血糖を生じていないかの確認のため、午前2～3時に血糖測定を行うことがある。眠前の基礎インスリン補充量調節の参考となる。

⑤不安定糖尿病

血糖変動が不規則で変動幅も不規則なため、通常のSMBGのみでは実態をとらえることが困難である。そこで持続血糖モニター（CGM：continuous glucose monitoring）を併用することで、血糖測定を行っていない時間帯の血糖変動の流れもとらえることが可能となる。

(2) インスリン治療を行っていない場合

経口血糖降下薬服用者や薬剤を使用していない患者（食事・運動療法のみを行っている患者）においてもSMBGは血糖管理において有用であると考えられている。しかし、ランダム化比較試験では有用性が証明されなかったものもある。SMBGを行っているだけで血糖値が良くなるわけではない。食事、運動の時間との関係など患者自身で振り返って評価する必要がある。

5 SMBGの問題点

最も大きな課題は、血糖値の変動が測定時点でしかわからないことにある。そのため夜間や明け方、工作中など、測定困難な時間帯の血糖変動の状況はわからない。使用中のインスリンが予測通りの効果を示しているかどうかを知るためには、血糖値の変動を限られた測定時点のみでしか知りえないSMBGでは十分でない場合がある。これらのSMBGの課題を解決するために、CGMシステムが開発された。

6 CGM

皮下の組織間質液中のグルコース濃度を、一定の間隔で24時間以上継続的に測ることができる。日本では2009年秋に厚生労働省から医療機器として認可され、2010年2月には保険適用となった。センサの先端を腹部などの皮下に固定して、5分ごとにグルコース濃度を測定し記録するもので、1日最大288回測定できる。センサの種類によって3～6日間の測定が可能である。センサはしっかり固定すれば、抜けなどの心配はほとんどなく、メドトロニック iPro[®]2の場合、そのまま入浴も可能である（図1）。



図1 メドトロニック iPro[®]2

（提供：日本メドトロニック株式会社）

しかし、CGMは組織間質液中のグルコース濃度を測定しているため、血液中のグルコース濃度（血糖値）とは異なる。そのため血糖値の動きを反映しているものの、反応が血糖値より10～15分程度遅れると言われている。1日4回SMBGを行い、血糖値でCGMの値を補正する必要がある。また、現在測定が可能な範囲は40～400mg/dLのため、血糖変動が測定範囲外になる可能性もあり、血糖測定器を活用するにあたって日常臨床において低血糖、高血糖を把握するためにはSMBGが有効な手段である。しかし、すべての患者に均一に指導を行うのではなく、個々のインスリン注射回数、コントロール状態や生活状況に応じて、血糖測定時間、測定回数を指示することが肝要である。患者の理解力、生活環境によりSMBGが不可能な症例では、SMBGは必ずしも必須ではなく、より簡便で、しかしながら正確かつ痛みの少ない血糖測定を行うことが望まれる。

08

経口薬との併用についての考え方

ポイント

- インスリンと経口血糖降下薬の併用の目的は、血糖コントロールのさらなる改善とインスリン必要量の減少、血糖コントロール改善に伴う体重増加を軽減させることにあり、各種経口血糖降下薬との併用効果が検討されている。
- 高用量のSU薬を服用しても血糖コントロールが不十分な例は、強化インスリン療法への全面的な変更が望ましいが、それが不可能な場合はBOTを考慮する。

1

インスリン療法に経口薬を併用する意義

インスリン療法には強力な血糖コントロール改善作用があるが、食事・運動療法の適正な指導がないままにインスリン投与量を増量すると、過剰な高インスリン血症を導き、体重増加や血圧上昇を介した動脈硬化症のリスク増大に加えて、低血糖のリスクも増加する。厳格な血糖コントロールによる心血管イベントの抑制効果を検討したACCORD Studyでは、当初の期待に反して厳格コントロール群でむしろ死亡率が有意に増加した。その要因は明らかではないが、厳格コントロール群で医原性低血糖や体重の有意な増加が認められたことは大変興味深い¹⁾。

以上の検討をふまえて、より少量のインスリン投与で低血糖のリスクを回避しつつ、血糖コントロールの改善を図ることが望まれる。インスリン療法に経口血糖降下薬を併用する意義は、それぞれの経口薬に特有の血糖降下機序を利用して可能な限りインスリン投与量を減量し、血糖改善に伴う体重増加を軽減することにある。

2

BOT : basal supported oral therapy とは

強化インスリン療法はDCCT StudyやKumamoto Studyをはじめとした大規模臨床試験において細小血管合併症の予防効果が立証されたgold standardである。ただし、患者背景に十分配慮し適切なインスリン療法の選択をすることも重要である。たとえば、強

化インスリン療法は、家族のサポートなどが期待できない高齢者への導入は難しい。このような事情から、最小限のインスリン注射回数で一定の血糖改善効果が期待でき、なおかつ低血糖のリスクも許容できるインスリン療法が必要とされてきた。わが国では混合型インスリンによる2回注射が汎用されていたが、インスリングラルギンなどの持効型インスリン製剤の登場によって、経口血糖降下薬と十分な基礎インスリン補充を組み合わせる療法(BOT)が、有効な治療として報告されるようになった。BOTは従来の混合型インスリン2回注射療法と比較し、低血糖の出現率が低い点で優越性を示す報告もなされている。Jankaらは、SU薬を含む経口血糖降下薬を服用中でHbA1c 7.5%以上の2型糖尿病患者371名を対象として、経口薬を継続しつつ1日1回インスリングラルギンを追加する群と、経口薬を中止して二相性インスリン(速効型30:NPH70)を朝・夕2回投与する群に無作為にわけ、24週間の治療効果を検討した。HbA1cは両群ともに改善したが(グラルギン群: $8.85 \pm 0.98\% \Rightarrow 7.15 \pm 0.90\%$, 二相性群: $8.83 \pm 0.87\% \Rightarrow 7.49 \pm 1.09\%$), グラルギン群では Δ HbA1cは有意に大きく(グラルギン群: Δ HbA1c = -1.64%, 二相性群: Δ HbA1c = -1.31%, $P = 0.0003$), 逆に低血糖の発現頻度は二相性群で有意に高かった(グラルギン群: 4.07回/患者・年, 二相性群: 9.87回/患者・年, $P < 0.0001$)²⁾。

これらのデータを反映し、2012年のADA/EASDのstatementでは、混合型インスリン製剤ではなくBOTをまず導入し、必要に応じて段階的に治療を強化することをより推奨する記述になっている(図1)³⁾。

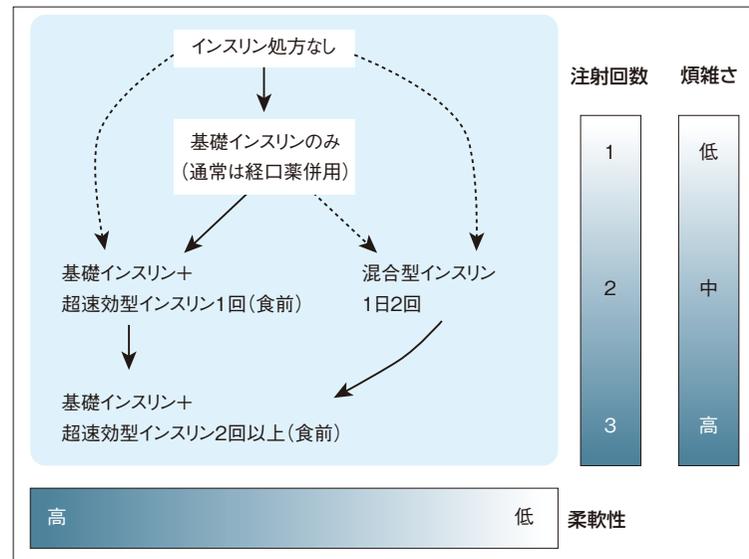


図1 ADA/EASD statementでのインスリン導入法

(文献3より一部改変)

3 α-グルコシダーゼ阻害薬(α-GI)との併用

厳格な食後高血糖の抑制は心血管イベント抑制につながるが、STOP-NIDDMをはじめとする研究で示唆されており、食後高血糖の抑制をめざした治療が求められている。α-GIは腸管での二糖類から単糖類への分解を抑制することで食後血糖の上昇を緩徐にする。現在主に使用されている超速効型インスリンは、食後高血糖抑制効果が最も強力であるが、本剤との併用でさらなる改善が期待できる。α-GI特有の副作用として、腹部膨満・放屁などの消化器症状が挙げられる。投与開始時は毎食前に投与するのではなく、少量・少回数から始めることで副作用を軽減できるケースがある。たとえば、患者のmain meal(夕食が最も多いのであれば夕食時)から開始し、副作用などの出現を確認してから増量・増回数するとよい。本剤をうまく利用することで、場合によっては投与インスリン量を減量し、低血糖出現の危険を回避しつつ食後高血糖抑制をめざすことができる。

4 スルホニル尿素薬(SU薬)との併用

2型糖尿病の長期罹患例では、SU薬を含めた経口血糖降下薬の内服でいったん血糖コントロールが改善するが再度血糖コントロールが悪化し、経口血糖降下薬を極量内服しても改善を認めない症例を経験する。これは経口血糖降下薬の効果不十分例であり、強化インスリン療法の良い適応である。その際、SU薬による膵β細胞への負荷軽減を目的としてSU薬を完全に中止し、超速効型インスリンを毎食前に導入する方法が用いられてきたが、SU薬が基礎インスリンの補充に寄与していたため、一時的に血糖コントロールが悪化する症例が少なからず存在した。一時的とはいえ血糖コントロールが悪化してしまうことは、インスリン療法をその後継続する上で心理的に大きなマイナスとなる。そこでSU薬を1/2~1/3量のみ残して毎食前に超速効型インスリンを導入する方法が用いられる場合もある。この方法は膵β細胞の負荷軽減の点からはベストではないが、門脈経由の内因性インスリン分泌促進を残すため、導入前後の血糖コントロールの乱れが少なく、特に外来でのインスリン療法導入時には考慮に値する。

他方で強化インスリン療法の導入が難しい症例では、SU薬に1日1回インスリングラルギンなどの基礎インスリンを補充し、空腹時血糖の正常化を図るBOTが用いられる(前述)。

5 ビグアナイド薬との併用

ビグアナイド薬は主に肝臓における糖産生の抑制を介して血糖を低下させるが、筋肉のインスリン感受性改善、腸管からのブドウ糖吸収抑制、軽度の食欲抑制作用など複数の作用を有し、これらも血糖低下に関与する。直接的・間接的なインスリン感受性の改善作用によって、インスリン必要量を減少させ、抗肥満作用があると考えられていることから、肥満糖尿病患者によく使用される。たとえば、インスリン療法開始後に過剰な体重増加をきたした場合、まず食事・運動療法を再指導することは当然であるが、それでも改善が乏しい場合にはビグアナイド薬を追加することで、インスリン投与量の増量を必要最小限に抑えるよう工夫する。

6 インスリン抵抗性改善薬との併用

インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジン誘導体)は、核内受容体であるPPAR- γ との結合を通じてインスリン感受性を改善する。インスリン療法と併用することで、インスリン投与量の減量が期待できる。脂肪組織では肥大脂肪細胞のアポトーシスを促進し、脂肪前駆細胞から小型脂肪細胞への分化を促進させる。それに伴い脂肪組織からの遊離脂肪酸・TNF- α ・レジスチンをはじめとしたインスリン抵抗性惹起物質の分泌を抑制させ、インスリン抵抗性改善作用を持つアディポネクチンの分泌を促進させる。また、本剤は皮下脂肪組織中のリポ蛋白分解酵素・アシルCoA合成酵素などの脂肪酸産生・蓄積を促進する酵素の発現を増加させることで、遊離脂肪酸の流入を肝臓や骨格筋から皮下脂肪細胞へと再分配し、肝臓内・骨格筋内の脂肪蓄積を減少させ、インスリン感受性を促進することが推測されている。しかし、ビグアナイド薬と異なり食事療法が遵守できない患者に投与した場合、一度は血糖コントロールが改善するものの、小型に分化した脂肪細胞が再度肥大化することによってリバウンドが起きる可能性がある。さらに本剤は腎遠位尿管でのナトリウム再吸収促進作用を持っているため、塩分制限を守れない患者では水分貯留に伴う四肢の浮腫などが起こりうる。このため投与する際は、食事療法の徹底的な見直しを含めた管理が求められる。

7 DPP-4阻害薬との併用

DPP-4阻害薬は、小腸から分泌されるインクレチン(主にGLP-1)の分解を阻害するこ

表1 BOTにおける各種DPP-4阻害薬追加の結果

	患者数(人)	観察期間(週)	介入前治療	介入方法	Δ HbA1c	HbA1c 7%未満達成率	体重増加(kg)
シタグリプチン	641	24	インスリン治療	100mg	-0.6	13%	0.1
				プラセボ	0	5%	0.1
ビルダグリプチン	296	24	インスリン 1日30U以上使用	100mg	-0.5	未検討	1.3
				プラセボ	-0.2	未検討	0.6
サキサグリプチン	455	52	インスリン 1日30~150U使用	5mg	-0.8	21%	0.8
				プラセボ	-0.4	9%	0.5
アログリプチン	390	26	インスリン治療±トホルミン	25mg	-0.71	未検討	0.6
				プラセボ	-0.13	未検討	0.63

(文献4より引用)

とで血糖依存性のインスリン分泌を増幅させ、同時に膵 α 細胞からのグルカゴン分泌を抑制することで血糖降下作用を示す。単剤では医原性低血糖を生じにくいことが知られている。発売当初は、医療保険上インスリン療法との併用は認められていなかったが、近年では多くのDPP-4阻害薬で効能追加により併用が可能となっている。欧米において、主にBOT(基礎インスリン+ビグアナイド薬±SU薬)施行中の患者に種々のDPP-4阻害薬を追加した場合、低血糖リスクの増加をきたすことなくHbA1cをさらに0.5~1.0%程度低下させ、体重増加も少なかったと報告された(表1)⁴⁾。さらに韓国のHongらは、強化インスリン療法とBOT中の血糖コントロール不良な患者にシタグリプチン100mgを追加することで、HbA1cの改善(9.2±1.0%⇒8.5±1.1%)に加えて、インスリン使用量の有意な減量(39.6±19.1U/日⇒37.1±16.2U/日、 $P<0.05$)を得られたと報告している⁵⁾。わが国でも、混合型・中間型・持効型いずれか1種類のインスリン使用ではコントロール不良な糖尿病患者にシタグリプチンを16週間投与し、プラセボと比較してHbA1cの有意な低下(-0.9%)を認めている⁶⁾。実臨床においては、既に強化インスリン療法を行っているにもかかわらず血糖コントロールが不十分な患者であっても、DPP-4阻害薬の追加で血糖改善効果を得られることをよく経験するが、効果がほとんど見られないこともあり、症例ごとに効果の差が大きい印象がある。前述のわが国の検討でも、ベースラインの血清C-ペプチド、経口血糖降下薬の種類、インスリン投与量や回数でサブ解析を行ってもこれらの背景因子とHbA1c低下には有意な相関を認めなかった⁶⁾。どのような臨床プロファイルの症例に本剤による追加効果が期待できるのか、また、従来の血糖降下薬に比較して、インスリン減量効果がどの程度期待できるのかは、今後検討すべき課題と思われる。