

# インスリン療法導入の手引き



執筆：岩岡秀明（船橋市立医療センター代謝内科部長）

本コンテンツはハイブリッド版です。PDF だけでなくスマホ等でも読みやすい HTML 版も併せてご利用いただけます。

▶HTML 版のご利用に当たっては、PDF データダウンロード後に弊社よりメールにてお知らせするシリアルナンバーが必要です。

▶シリアルナンバー付きのメールはご購入から 3 営業日以内にお送り致します。

▶弊社サイトでの無料会員登録後、シリアルナンバーを入力することで HTML 版をご利用いただけます。登録手続きの詳細は <https://www.jmedj.co.jp/page/resistration01/> をご参照ください。

▶登録手続

Introduction ..... p1

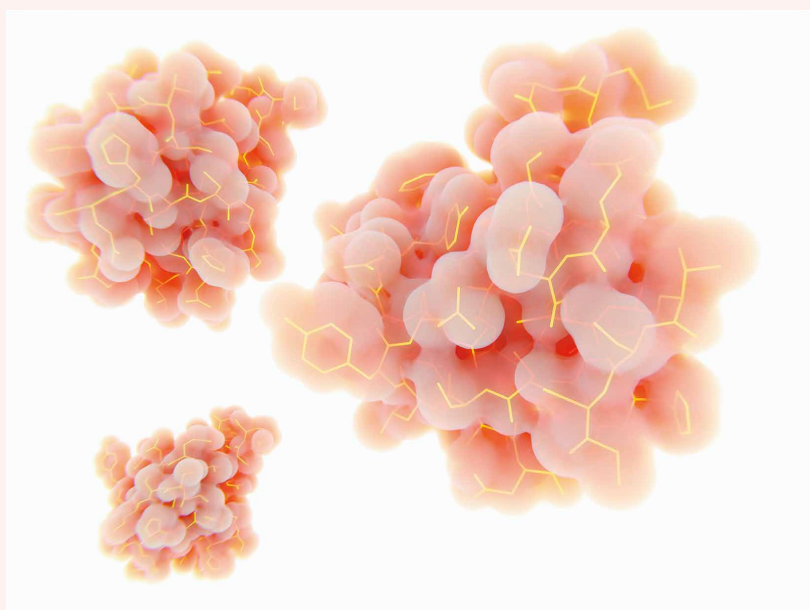
1. インスリン分泌動態の理解 ..... p3

2. インスリンの絶対的・相対的適応の判断 ..... p3

3. 各種インスリン療法の使いわけ ..... p4

4. GLP-1 受容体作動薬について ..... p9

5. 適切なインスリン療法を選択するために ..... p13



▶HTML 版を読む

日本医事新報社では、Web オリジナルコンテンツを制作・販売しています。

▶Webコンテンツ一覧

# Introduction

## 1. インスリン分泌動態の理解

- ・基礎分泌：空腹時血糖と食間の肝臓での糖産生やグリコーゲン分解を調節
- ・追加分泌：食後血糖の上昇を抑制
- ・1型糖尿病：膵臓の $\beta$ 細胞は著明に破壊され、インスリン分泌は基礎分泌、追加分泌ともに高度に低下、あるいは消失
- ・2型糖尿病：初期には追加分泌の立ち上がりが遅れ、やがて分泌量の低下も起こるため食後高血糖が遷延

## 2. インスリンの絶対的・相対的適応の判断

- ・インスリンの絶対的適応：入院加療が原則。インスリン依存状態、高血糖性の昏睡である場合は、早急に糖尿病専門医または救急専門医がいる施設に紹介
- ・インスリンの相対的適応：外来でインスリン導入。インスリン非依存状態でも、空腹時血糖値250mg/dL以上または随時血糖値350mg/dL以上ならば適応

## 3. 各種インスリン療法の使いわけ

### (1) インスリン4回注射法(BBT)

インスリンの絶対的適応、および相対的適応でも高血糖が著明で糖毒性を早期に解除したい場合

### (2) BOT(経口血糖降下薬に1日1回の基礎インスリンを追加する方法)

経口血糖降下薬を服用している患者で血糖コントロールが不良な場合

### (3) 基礎インスリンと追加インスリン1～2回を注射する方法

BOTで空腹時血糖値が目標に達しても食後血糖が高値である場合や血糖コントロールの改善が不十分な場合

### (4) 混合型インスリンの2回注射法

BBTが受け入れられない患者の場合

### (5) GLP-1受容体作動薬と基礎インスリンの併用療法

GLP-1受容体作動薬で良好な血糖コントロールが得られない場合

## 4. GLP-1受容体作動薬について

- ・ 適応：肥満している2型糖尿病でインスリン分泌能が保たれている場合は、基礎インスリンよりも先に使用する
- ・ エビデンスがあるGLP-1受容体作動薬
  - ①デュラグルチド(トルリシティ<sup>®</sup>)
  - ②リラグルチド(ビクトーザ<sup>®</sup>)
  - ③セマグルチド(オゼンピック<sup>®</sup>) (発売準備中)

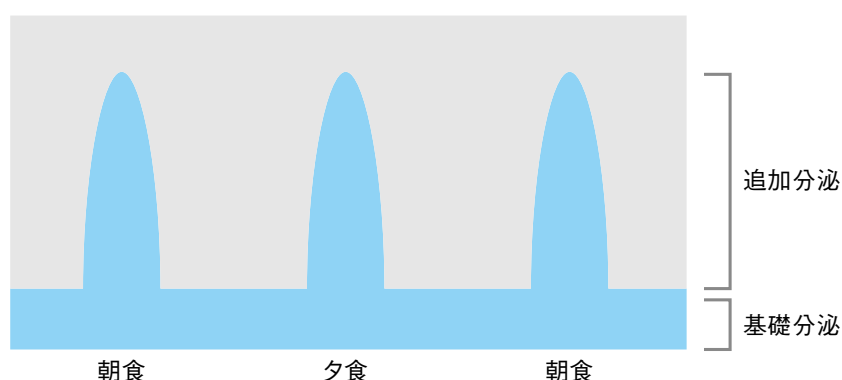
## 5. 適切なインスリン療法を選択するために

2型糖尿病では、すべての患者にBBTを導入する必要はないので、各インスリン療法の利点・欠点をよく吟味して、患者ごとに適切な治療法を選択する。

# 1. インスリン分泌動態の理解

生理的なインスリン分泌は、**図1**に示すように、空腹時血糖と食間の肝臓での糖産生やグリコーゲン分解を調節するための「基礎分泌」と、食後血糖の上昇を抑制する急峻な「追加分泌」から構成されている。1型糖尿病では膵臓の $\beta$ 細胞は著明に破壊され、インスリン分泌は基礎分泌、追加分泌ともに高度に低下、あるいは消失している。このような病態は「インスリン依存状態」と呼ばれ、インスリン療法は生命維持のために必須であり、後述する basal bolus therapy (BBT) の適応となる。

**図1** 生理的なインスリン分泌動態



一方、2型糖尿病の初期には追加分泌の立ち上がりが遅れ、やがて分泌量の低下も起こるため食後高血糖が遷延する。コントロール不良のまま経過すると、やがては基礎分泌の低下も生じ空腹時高血糖に至る。通常2型糖尿病においては生命の維持にインスリン療法は必須ではないが、高血糖昏睡や重度の肝・腎障害、重症感染症の合併、妊娠時にはインスリン療法が絶対的に必要となる。

## 2. インスリンの絶対的・相対的適応の判断

新規糖尿病患者が来院した場合、まず「インスリンの絶対的適応」を判断することが重要である。**表1**にインスリン療法の適応を示す<sup>1)</sup>。

インスリンの絶対的適応の場合は、入院加療が原則であり、特に**表1**の

(1), (2) の場合は早急に糖尿病専門医または救急専門医がいる施設に紹介する。

**表1** インスリン療法の適応

<b>A. インスリン療法の絶対的適応</b>
(1) インスリン依存状態
(2) 高血糖性の昏睡(糖尿病ケトアシドーシス, 高血糖高浸透圧症候群, 乳酸アシドーシス)
(3) 重度の肝障害・腎障害
(4) 重症感染症・外傷・中等度以上の外科手術(全身麻酔施行例)
(5) 糖尿病合併妊婦
(6) 静脈栄養時の血糖コントロール
<b>B. インスリン療法の相対的適応</b>
(1) インスリン非依存状態でも, 著明な高血糖(たとえば空腹時血糖 250mg/dL 以上, 随時血糖 350mg/dL 以上)を認める場合
(2) 経口血糖降下薬では良好な血糖コントロールが得られない場合
(3) やせ型で栄養状態が低下している場合
(4) ステロイド使用時に高血糖を認める場合
(5) 糖毒性を積極的に解除する場合

(文献1より作成)

次に「インスリンの相対的適応」を判断する。この場合は, 外来でインスリンを導入することが多くなっている。なお, 一見2型糖尿病の病態を示す患者の中には, 緩徐進行1型糖尿病(slowly progressive insulin-dependent type 1 diabetes mellitus: SPIDDM) が約5%含まれている。過去に肥満歴のない患者では, 一度は抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ(glutamic acid decarboxylase: GAD) 抗体を測定する。抗GAD抗体が陽性の場合, インスリン非依存状態でも1型糖尿病と診断されるので, 早期からのインスリン導入が必要である。

### 3. 各種インスリン療法の使いわけ<sup>2)</sup>

#### (1) インスリン4回注射法(BBT)

インスリンの絶対的適応, および相対的適応でも高血糖が著明で糖毒性

を早期に解除したい場合には、BBTを選択する。

BBTは、各食直前に超速効型インスリン(ノボラピッド<sup>®</sup>、ヒューマログ<sup>®</sup>、アピドラ<sup>®</sup>)を注射し、眠前または朝食前に持効型インスリン(トレシーバ<sup>®</sup>、ランタス<sup>®</sup>XRなど)を注射する方法である。

本法は、超速効型インスリンで追加インスリン分泌を補い、持効型インスリンで基礎インスリン分泌を補う方法で、健常人のインスリン分泌動態に最も近いパターンが再現できる。したがって、皮下注射療法の中では最も良好な血糖コントロールが達成できるが、1日4回の注射が必要なため患者のQOLが損なわれること、2種類のインスリンを使用するので高齢者ではインスリンの種類を間違える危険性があることが欠点である。

最初にインスリンを開始する量の設定は、2型糖尿病でインスリンの相対的適応の場合は実測体重当たり0.2~0.3単位を開始時の暫定的な1日の総量とし、それを4等分して超速効型と持効型に振りわけて開始する。

たとえば体重60kgの人の場合、12~18単位を4等分して(3-3-3-3)または(4-4-4-4)くらいから開始する。入院中では1日4回(各食前および就寝前)の血糖測定値、外来では血糖自己測定(self monitoring of blood glucose : SMBG)値を見ながら適宜インスリン量を増減していく。

また、インスリン依存状態の場合、および2型糖尿病でもインスリンの絶対的適応の場合は、実測体重当たり0.5~0.6単位から開始するケースが多い。たとえば実測体重60kgの場合は1日30単位として開始する。

この場合、実測体重だけでなく、患者の血糖値に応じてインスリン量は適宜調整する。たとえば空腹時血糖値が250~300mg/dL位なら30単位とし、300mg/dL以上なら36単位とする。

## (2) BOT

basal supported oral therapy (BOT) は、経口血糖降下薬を服用している患者で血糖コントロールが不良な場合に、外来でインスリンを導入しや



すい方法である。

経口血糖降下薬はそのまま内服を続け、持効型インスリン（トレシーバ<sup>®</sup>、ランタス<sup>®</sup>XRなど）を、患者が最も打ちやすい時間帯（たとえば就寝前または朝食前）に1日1回注射する方法である。

実測体重で0.1単位/kgから開始する（体重60kgの場合は6単位から開始）。1～2週間ごとに来院してもらい、早朝空腹時血糖値をみながら、用量を調節する。通常はインスリンを2単位ずつ増量（または減量）して、早朝空腹時血糖値で80～120mg/dL位を目標とする。ただし、高齢者の場合は100～140mg/dL位を目標とする。SMBGも指導できれば、自宅での早朝空腹時血糖値もチェックしてもらう。この方法は、1日1回注射であるため患者の受け入れもよく、低血糖のリスクも少ないため近年広く普及している。

患者側、医師側から見たBOTの利点を表2に示す<sup>2)</sup>。

**表2** 患者側と医師側からみたBOTの利点

患者側からの利点
(1) 朝食前血糖値は確実に改善する
(2) 1日1回であり簡便で、人前で注射する必要がない
(3) SMBGが可能となる（保険適用）
医師側からの利点
(1) 血糖値が確実に改善する
(2) 1日1回であり、患者の同意を得やすい
(3) 少量（0.1単位/kg）から開始すれば、低血糖のリスクが少ない
(4) 用量調節が容易である（SMBGで空腹時血糖により調整）
(5) 一度インスリンに慣れてもらえると、注射回数を増やす場合に抵抗感が軽度である

（文献2より作成）

### （3）基礎インスリンと追加インスリン1～2回を注射する方法

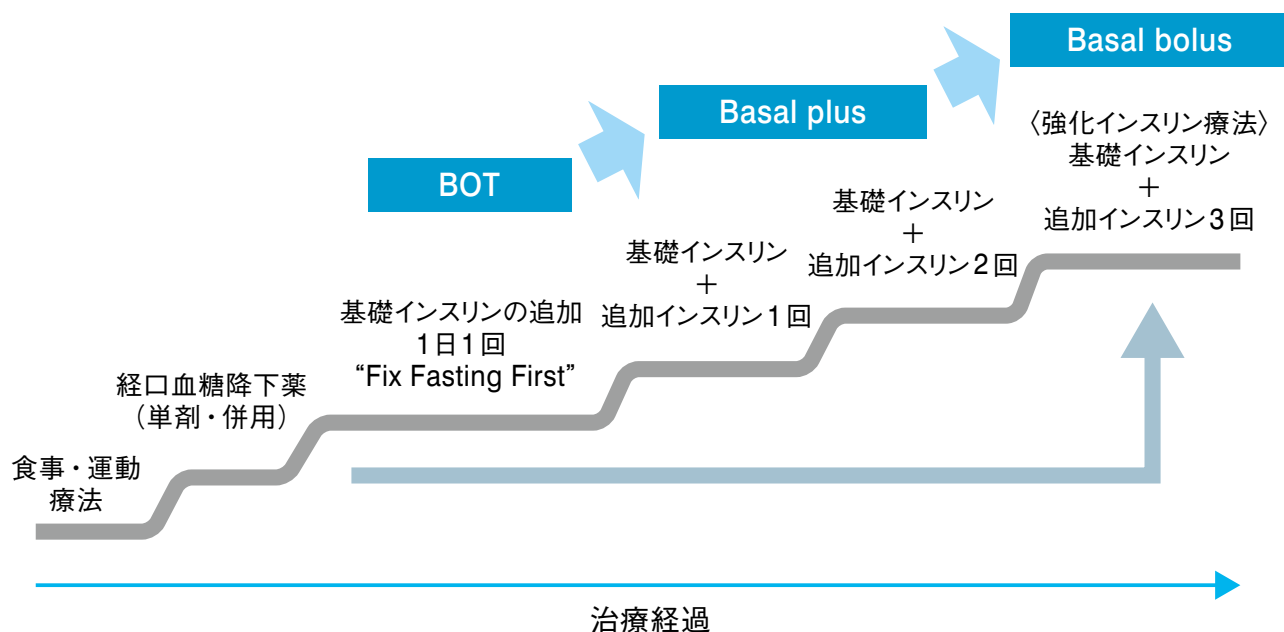
BOTで空腹時血糖値が目標に達しても食後血糖が高値である場合や血糖コントロールの改善が不十分な場合には、食前に追加インスリン（超速効

型)の投与をする。通常は、食事量の多い夕食直前にまず超速効型インスリンを追加する(Basal plus)。

BOTでのHbA1cの改善が8%程度までの場合、より厳格な血糖コントロール目標を設定すると多くは追加インスリンの投与が必要になる。最終的にはBBTに移行する場合が多いと言える。

図2にBOTからの超速効型インスリンの段階的追加を示す。BOTから開始すると、2回注射、3回注射、BBT(4回注射)と必要に応じて段階的にインスリン療法を強化していけるので、患者の受け入れもよく、医師も勧めやすい方法である。

図2 患者背景に応じた段階的な治療法



#### (4) 混合型インスリンの2回注射法

従来からわが国では広く行われてきた混合型インスリンの朝、夕2回注射法は、患者からの受け入れは比較的よいが、BOTと比べステップアップが難しい。また、重症感染時や手術時にはBBTに変更が必要になる場合も多いこと、毎回注射時にインスリンをよく混和する必要があることから、本法の実



施は減少する傾向にあった。しかし、2015年に無色透明で混和が不要な新しい製剤のライゾデグ<sup>®</sup>が発売されて見直された。

ライゾデグ<sup>®</sup>は、超速効型インスリン(ノボラピッド<sup>®</sup>)30%と持効型インスリン(トレシーバ<sup>®</sup>)70%を含む混合型製剤で、実測体重当たり0.2~0.3単位、朝食直前と夕食直前に2:1位にわけて開始する。たとえば体重60kgの患者の場合、12単位なら(8-0-4)、18単位なら(12-0-6)から開始する。BBTと比べた場合の利点は、1種類のインスリン製剤でよいこと、昼食前には注射しなくてよいことなどから、BBTが受け入れられない患者には適している。

本法では昼食後が高血糖になる場合が多く、その場合には昼食直前に $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬(ベイスン<sup>®</sup>、セイブル<sup>®</sup>など)または速効型インスリン分泌促進薬(スターシス<sup>®</sup>、グルファスト<sup>®</sup>など)を使用する。

## (5) GLP-1 受容体作動薬と基礎インスリンの併用療法

米国糖尿病協会(American Diabetes Association: ADA)と欧州糖尿病協会(European Association for the Study of Diabetes: EASD)による2018年のposition statement<sup>3)</sup>では、GLP-1受容体作動薬で良好な血糖コントロールが得られない場合は、GLP-1受容体作動薬(ビクトーザ<sup>®</sup>、リキスミア<sup>®</sup>)と基礎インスリンの併用療法を推奨している。

本法は1日1回、同時に注射ができ、特に肥満した患者では体重減少が得られ、低血糖リスクも少ないことから、本法を選択する。ただし、医療費がより多くかかるので、その点の注意が必要である。

2019年9月には、「ゾルトファイ<sup>®</sup>配合注」が発売された。本剤は、持効型溶解インスリン・アナログ「トレシーバ<sup>®</sup>(インスリン デグルデク)」と、ヒトGLP-1アナログ「ビクトーザ<sup>®</sup>(リラグルチド)」を固定比率で配合した新しい製剤で、国内初の基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬の配合注射液である。

本剤の用量単位である「1 ドーズ」には、インスリン デグルデク 1 単位およびリラグルチド 0.036mg が含まれる。成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズを皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズを超えないようにする。注射時刻は原則として毎日一定とする。

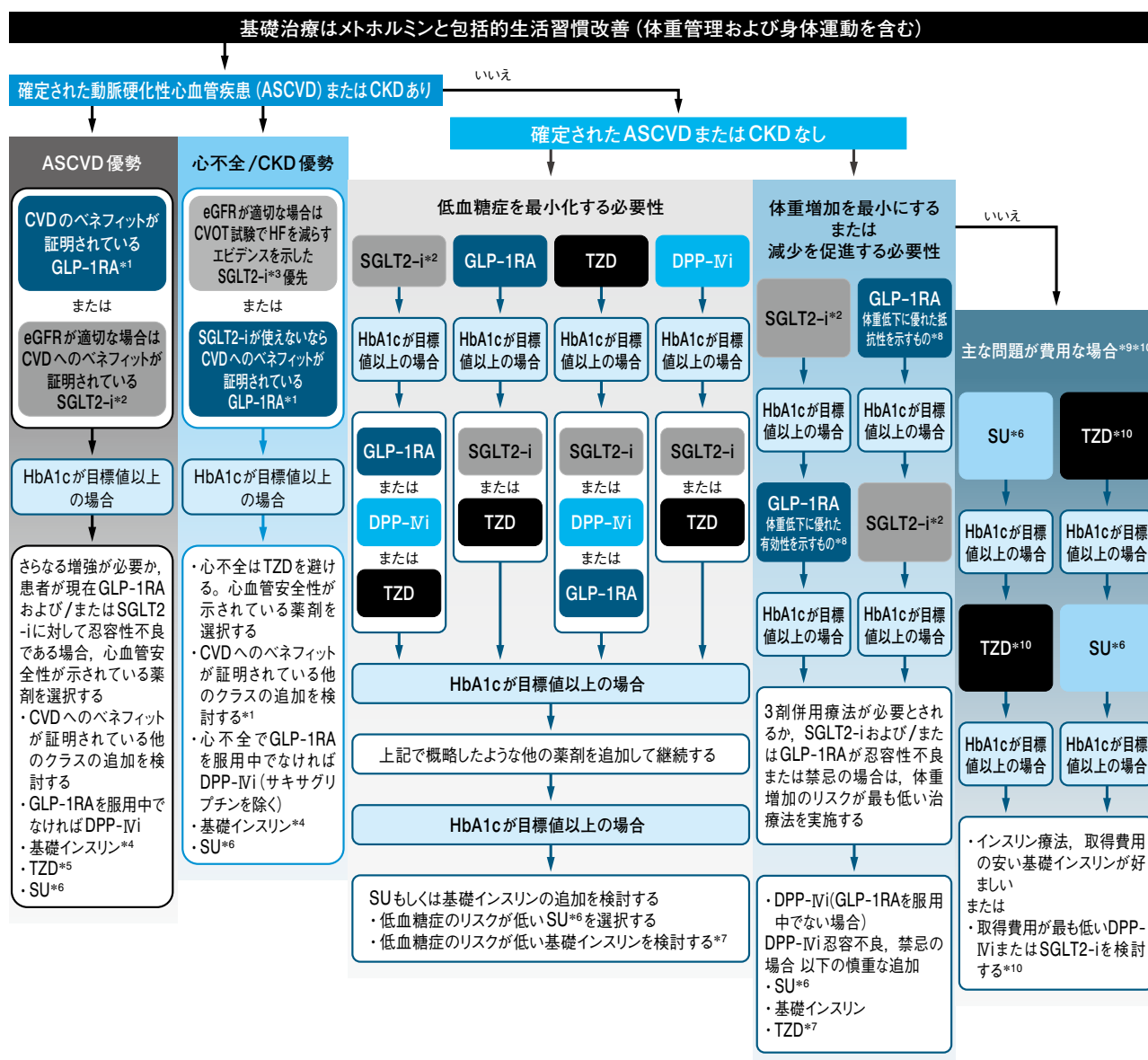
本剤は、注射が 1 回ですむという利点があるが、固定比率であるためインスリン量の微調整ができないという欠点がある。ビクトーザ®を増量していくと、「日本人では基礎インスリンの量が多すぎるのでは？」という懸念がある。具体的には、ビクトーザ® 0.9mg ではトレシーバ®は 25 単位となり、ビクトーザ® 1.8mg ではトレシーバ®は 50 単位となる。

## 4. GLP-1 受容体作動薬について

---

図 3 に示すように、2018 年の ADA/EASD の consensus statement では、GLP-1 受容体作動薬は、動脈硬化性心血管疾患 (atherosclerotic cardiovascular disease : ASCVD) または慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) がある場合の第二選択薬のひとつである<sup>3)</sup>。このアルゴリズムでは、基礎インスリンよりも先に GLP-1 受容体作動薬を使用するようになっている。ただし、ADA/EASD の consensus statement は、平均 BMI が 30 以上の英米 2 型糖尿病が対象であることには注意が必要である。日本人でも、BMI 25 以上の肥満症例においては、このアルゴリズム通りでよいと思われるが、痩せ型のインスリン分泌能が低下した症例では、GLP-1 受容体作動薬ではなく、インスリンが必要となる。

### 図3 ADA/EASDのconsensus statement(2018)



GLP-1RA: GLP-1受容体作動薬, SGLT2-i: SGLT2阻害薬, TZD: チアゾリジン薬, DPP-IVi: DPP-4阻害薬, SU: SU薬

- \* 1: CVDへのベネフィットが証明されているというのは、CVDリスク減少の適応を取っていることを意味する。エビデンスはGLP-1受容体作動薬では、リラグルチド>セマグルチド>エキセナチドQWの順に強く、SGLT2阻害薬では、エンパグリフロジン>カナグリフロジンの順に強い
- \* 2: SGLT2阻害薬は、使用開始および継続的使用のためのeGFRの適応レベルが地域および各薬剤によって異なるので注意すること
- \* 3: エンパグリフロジンおよびカナグリフロジンは、いずれも心不全とCKD進行を減らすことがCVOT試験で示されている
- \* 4: デグルデクまたはグラルギンU100は、CVDの安全性が示されている。
- \* 5: 低用量は忍容性がより良好である可能性があるが、CVDへの効果については試験があまり実施されていない
- \* 6: 低血糖症のリスクがより低い、より新しい世代のSU薬を選択する
- \* 7: デグルデク/グラルギンU300<グラルギンU100/デテミル<NPHインスリン
- \* 8: セマグルチド>リラグルチド>デュラグルチド>エキセナチド>リキシセナチド
- \* 9: 特定の合併症の罹患がない場合(すなわち、確定されたCVDがない、低血糖症のリスクが低い、体重増加の回避の優先性が低い、または体重関連合併症がない場合)
- \* 10: 国および地域による薬物の特定費用を検討すること。一部の国ではチアゾリジン薬が比較的高価で、DPP-4阻害薬が比較的安価である

(文献3より作成)

GLP-1 受容体作動薬は、低血糖リスクがなく体重を減らし、1週間に1回投与の製剤もあり、高齢者での使用が増えている。

**表3**に示すように、2019年11月の時点では3つの薬剤で心血管イベントを減らすエビデンスがあり、ADAの2019年の診療ガイドラインでも第二選択薬のひとつとなっている。

**表3** 心血管イベントを抑制するエビデンスがあるGLP-1受容体作動薬

- ・ビクトーザ<sup>®</sup>, LEADER,  $n=9340$
- ・オゼンピック<sup>®</sup>, SUSTAIN-6,  $n=3297$  (日本発売準備中)
- ・トルリシティ<sup>®</sup>, REWIND,  $n=9901$
- ・albiglutide, Harmony Outcomes,  $n=9463$  (世界的に発売中止)
- ・経口オゼンピック<sup>®</sup>, PIONEER 6,  $n=3183$  (MACEは非劣性だが、心血管死・総死亡は約50%減少)

GLP-1 受容体作動薬はすべてが注射薬という点が欠点であったが、セマグルチド (オゼンピック<sup>®</sup>) の経口製剤が、日本では現在承認申請中であり、近い将来の発売が期待されている。

## (1) デュラグルチド (トルリシティ<sup>®</sup>)

本製剤は、2019年7月にREWIND試験で、心血管イベントを抑制するエビデンスが示された<sup>4)</sup>。わが国で現在最も使用されている製剤はデュラグルチド (トルリシティ<sup>®</sup>) である。1週間に1回投与で、リラグルチド (ビクトーザ<sup>®</sup>) 0.9mg 連日投与と同等の血糖降下作用を有し、デバイス操作も非常に簡単である。本剤は、自己注射ができない高齢者など、在宅医療でも有用である。

トルリシティ<sup>®</sup> のデバイスは1回使い切りの自動注入タイプの注入器である。あらかじめ注射針が注入器に取りつけられているため、患者はキットの先端を腹壁などの刺入部位に当てて注入ボタンを押すだけで、注射針の皮下への刺入と1回分の薬液注入ができる。

使用時に薬液溶解や用量設定、注射針装着といった作業が不要で、さら

には注射針が注入後に自動的に注入器内に収納される仕様のため、患者は終始注射針を見ずに自己注射を実施できる利点がある。トルリシティ<sup>®</sup>は、単独投与に加え、DPP-4阻害薬以外の血糖降下薬、インスリンと併用可能である。

副作用として、悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状に注意する。また、膵炎のリスクも懸念されるので、膵炎の既往がある患者には使用しないほうが安全である。重要なポイントとして、GLP-1受容体作動薬はインスリン製剤の代わりになるものではない。実際にインスリンからの切り替えにより糖尿病ケトアシドーシス(diabetic ketoacidosis:DKA)を起こした症例が報告されていることもあり、インスリン依存状態の患者には使用できない。本剤を使用する場合は、血中Cペプチド(C-peptide immunoreactivity:CPR)を測定し、インスリン依存状態でないことを確認してから、その使用を判断する必要がある。

Usuiらは165例のビクトーザ<sup>®</sup>使用例で検討した結果、残存する膵β細胞機能の有効な指標として、グルカゴン負荷試験におけるCペプチドの変化量( $\Delta$  CPR)が使用できると提唱している(カットオフ値は1.34ng/mL)。またCPI(C-peptide index:空腹時Cペプチド/空腹時血糖 $\times$ 100)についても検討しており、カットオフ値0.93でも膵β細胞機能を評価できると報告している<sup>5)</sup>。

## (2) リラグルチド(ビクトーザ<sup>®</sup>)

リラグルチド(ビクトーザ<sup>®</sup>)はLEADER試験<sup>6)</sup>で、GLP-1受容体作動薬としては初めて心血管イベント抑制で、優位性を示した。1日1回注射の製剤では、単独使用、またすべての経口血糖降下薬およびすべてのインスリン製剤とも併用可能なビクトーザ<sup>®</sup>が最も使用されている。

これまでは、わが国での使用可能量は、欧米での通常使用量1日1.8mgの半分の0.9mgまでであり、血糖降下・体重減少作用が弱いことが欠点で



あった。最近，わが国でも 1.8mg までの使用が認可され，新しいデバイスも発売された。

### (3) セマグルチド(オゼンピック®)

2016 年 9 月には，週 1 回製剤のセマグルチド(オゼンピック®，日本では発売準備中)でも，心血管イベントがプラセボと比べ有意に低下したことが報告された<sup>7)</sup>。

## 5. 適切なインスリン療法を選択するために

生理的なインスリン分泌パターンの再現という意味では 2 型糖尿病でも BBT がベストであるが，1 日 4 回注射法は患者にとって負担が大きい。個々の患者の年齢，推定余命，併発症の有無，インスリン分泌能，ライフスタイル，価値観も考えて，個別に適切なインスリン療法を選択することが重要である。

2 型糖尿病の場合はすべての患者に BBT を導入する必要はないので，各インスリン療法の利点・欠点をよく吟味して，患者ごとに適切な治療法を選択する。

#### 【文献】

- 1) 日本糖尿病学会，編：糖尿病治療ガイド 2018-2019. 文光堂，2018, p61-2.
- 2) 岩岡秀明，他，編：ここが知りたい！ 糖尿病診療ハンドブック. 第 4 版. 中外医学社，2019, p127-52.
- 3) Melanie J Davies, et al:Diabetes Care. 2018;41(12):2669-701.
- 4) Gerstein HC, et al:Lancet. 2019;394(10193):121-30.
- 5) Usui R, et al:J Diabetes Complications. 2015;29(8):1203-10.
- 6) Marso SP, et al:N Engl J Med. 2016;375(4):311-22.
- 7) Marso SP, et al:N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44.