

### 3 新しいインスリン療法

鈴木 克典

済生会新潟第二病院代謝・内分泌内科

#### Current Insulin Therapy

Katsunori SUZUKI

*Division of Endocrinology and Metabolism,*

*Saiseikai Niigata Daini Hospital*

#### 要 旨

糖尿病治療の過程で、経口剤からインスリン治療への移行がかなりの高いハードルになっているようである。最近では、インスリン製剤や、デバイスの進歩で、必ずしも入院せずに、外来インスリン導入が容易になった。導入には、ゴールデンスタンダードのような決まったレジメは存在しない。代表的な方法として、①二相性インスリン2回/日、②追加インスリン3回/日、③基礎インスリン1回/日が挙げられるが、どれも一長一短がある。インスリンを導入したことだけで満足せず、血糖コントロールが悪化した場合に“次の一手”と考えながらインスリン治療の工夫をして積極的に良好な血糖コントロールを目指すことが重要である。そのことが糖尿病患者の合併症発症・進展抑制に通ずるからである。

キーワード：外来インスリン導入, BOT, high-mix insulin

#### 緒 言

一般的な2型糖尿病治療の流れは、まず食事・運動療法を開始し、それで上手くいかなければ、経口血糖剤が開始され、それでもコントロール出来なくなってくると経口剤を増量し、そしてさらにコントロール出来なくなるとインスリン療法が導入される。JDDM（糖尿病データマネジメント研究会）のデータでは、日本人2型糖尿病の治療法が食事・運動療法から経口剤、インスリン治療へ進展していくにつれて治療法別平均HbA1c値

が上昇している。つまり治療法が進展するほど血糖コントロールが悪化していることを示している。

臨床現場で、経口剤からインスリン治療への移行がかなりの高いハードルになっているようである。その原因としてあげられるのは、「インスリンは最後の手段である」とか「インスリン導入は入院して行うものであり、外来でインスリン導入するのは危険である」という従来の考え方や「入院導入でないと糖尿病教育が伴わない」といった意見もあり、なかなか外来インスリン導入が普及

Reprint requests to: Katsunori SUZUKI  
Division of Endocrinology and Metabolism  
Saiseikai Niigata Daini Hospital  
280-7 Teraji Nishi - ku,  
Niigata 950-1104 Japan

別刷請求先：〒950-1104 新潟市西区寺地 280-7  
済生会新潟第二病院 代謝・内分泌内科

鈴木 克典

せず、一部の糖尿病専門医の職人芸のようになっているのが現状である。さらに使用できるインスリン製剤の種類も増え、糖尿病患者の様々な生活パターンに合わせた治療が可能となっているが、反面、使用法が煩雑化し、インスリン療法は糖尿病非専門医にとってきわめて敷居の高いものとなっているのも事実である。

外来インスリン導入のメリットは、「簡単」かつ「早期」に「多くの症例」にインスリン療法を開始できることである。

それでは、実際にどのように導入すればいいのか？残念ながら、ゴールデンスターダートのような決まったレジメは存在しない。

4T Study では、メトホルミン+SU薬による経口血糖降下薬治療で血糖コントロール不良の2型糖尿病患者を対象に、経口薬に3種のインスリン療法を上乗せして効果を比較した。①二相性インスリン2回、②追加インスリン3回、③基礎インスリン1回のうち、1年目の血糖コントロール達成率(HbA1c 6.5%以下)は、②>①>③の順番に高く、低血糖と体重増加のリスクもこの順番であった。つまり、それぞれ一長一短があることが示された。

筆者は、4T study で血糖コントロール達成率が一番高かった、超速効型インスリン3回を外来インスリン導入に用い、7ヶ月後HbA1cが9.9から6.9%に改善しえた。しかし体重も平均約2kg増加を認め4T Studyと同じ結果であったが、インスリンを少量から開始し、ゆっくり漸増させたせいか、低血糖発現はほとんど無く安全に導入ができた。

近年、超速効型インスリン50%と中間型インスリン50%の混合製剤(ハイミックス製剤)が上市された。生理的なインスリン分泌は基礎インスリン分泌と追加インスリン分泌が1:1になっている。筆者ら、ハイミックス製剤(MIX50製剤)はもともと基礎と追加が1:1に混合されているため、生理的なインスリン分泌比の補充であると予想したことや、混合されている50%の中間型インスリンが、既に投与されていたSU薬の作用を代償できるのではないかと考え、経口剤で

血糖コントロール不良な2型糖尿病に対し、SU薬のみを継続して超速効型50ミックス製剤3回(SU残す群)とすべての経口薬を中止して超速効型50ミックス製剤3回(全切り群)を外来で導入した。その結果、1年後、両群とも同様に良好な血糖コントロールが得られた。超速効型50ミックス製剤3回がSU薬を中止して導入しても良好なコントロールが得られることが示された。

ADA(米国糖尿病学会)/EASD(欧州糖尿病学会)が合同で示している2型糖尿病治療のアルゴリズムでは、メトホルミンでコントロールができない場合の次のステップとして基礎インスリン1回を追加するように推奨している。これはBOT: Basal supported Oral therapyと言われ、経口薬を継続したまま、朝か夜に一回、持効型インスリン製剤を追加する方法で、インスリン注射に抵抗を持つ患者に対しても、注射の回数が少なく外来導入が容易であることから、近年、注目されるようになった。ただし、BOTをすれば全例良好な血糖コントロールが得られるわけではなく、膵β細胞機能が低下する以前の、比較的早期から導入することが重要であるといわれている。また、BOTで一度、血糖コントロールが改善しても、再び悪化する患者が少ないことが臨床の場で多く経験される。筆者らはそれらの症例に対し、“次の一手”として持効型インスリン製剤から二相性インスリン製剤に変更するだけで再び良好なコントロールが得られた症例を経験したので報告する。

また、追加インスリン3回で上手くいかない症例に、ハイミックス(超速効型70%ミックス製剤)に変更して改善しえた症例を経験した。

インスリンを導入したことだけで満足せず、血糖コントロールが悪化した場合に備え“次の一手”とそのまた“次の一手”を考えながらインスリン治療の工夫をして積極的に良好な血糖コントロールを目指すべきだと考える。もしもこれが達成できれば、少なくともインスリン治療の平均HbA1c値が経口薬治療のそれよりも高くなることは無いと予想される。

1921年にインスリンは発見されると、翌1922年には糖尿病患者の治療に使用された。製剤の純

度など、いくつかの問題はあったものの、それまでは有効な治療法がなかった1型糖尿病患者の大きな福音となった。しかしながら、インスリン療法によって生命を脅かす代謝異常が改善されても、長期にわたる厳格な血糖管理が達成できなければ、糖尿病特有の合併症発症が阻止できないことも明らかになった。近年、さまざまな技術の発

展に伴って、インスリン製剤や注射器具の改善がなされている。現在入手可能な多様なインスリン製剤を病態に応じて適切に選択することで血糖値を良好にコントロールすることが可能であり、是非それらのインスリン製剤を有効活用してほしい。そのことが糖尿病患者の合併症発症・進展抑制に通ずるからである。

#### 4 新しい降圧薬の使い方

竹田 徹朗

新潟大学医歯学総合病院 第二内科（腎・高血圧・糖尿病内科）  
（現 獨協医科大学越谷病院 腎臓内科）

#### New Strategy for Anti - hypertensive Treatment for Diabetic Patients

Tetsuro TAKEDA

*Department of Internal Medicine II, Niigata University Hospital*

#### Abstract

Hypertension and diabetes mellitus are closely associated diseases which are both strongly related to the risk of cardiovascular disease. Major guidelines suggested that the goal blood pressure in patients with diabetes mellitus is less than 130/80 mmHg. An ACE inhibitor or Angiotensin II receptor blocker (ARB) is clearly preferred as initial therapy in any hypertensive diabetic patient in an attempt to slow renal disease progression. Monotherapy can attain goal blood pressure in some patients with diabetes and hypertension. This is most likely to occur in those with blood pressures that are only modestly above goal. However, combination therapy is eventually required in most patients. There is still some controversy about whether calcium channel blocker or low-dose hydrochlorothiazide provide better protection against cardiovascular events when both are used in combination with an ACE inhibitor or ARB. Other antihypertensive drugs can be added if the blood pressure goal is still not achieved. Aliskiren is the first member of the new class of orally active direct renin inhibitors which may also be a promising renoprotective strategy in patients with concomitant hypertension and diabetes mellitus.

**Key words:** Renin - Angiotensin - Aldosterone System, Direct Renin Inhibitor, Selective Aldosterone Blocker, Target blood pressure

Reprint requests to: Tetsuro TAKEDA  
Department of Nephrology  
Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital  
2-1-50 Minami-Koshigaya, Koshigaya,  
Saitama 343-8555 Japan

別刷請求先：〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50  
獨協医科大学越谷病院腎臓内科 竹田 徹朗