

短 報

外来インスリン治療患者の血糖値変動に及ぼす要因

小野 浩重^{1)*}, 加地 弘明¹⁾, 守安 洋子²⁾, 小川 壮寛²⁾, 高橋 正志²⁾
¹⁾ 就実大学薬学部薬物療法設計学研究室, ²⁾ 株式会社マスカット薬局

Factors affecting blood glucose level data by insulin self-injection in diabetic outpatients

Hiroshige Ono^{1)*}, Hiroaki Kaji¹⁾, Hiroko Moriyasu²⁾, Takehiro Ogawa²⁾, Masashi Takahashi²⁾

¹⁾ *Laboratory of Pharmacotherapy design, Department of Pharmacy,*

School of Pharmacy, Shujitsu University,

²⁾ *Muscat Pharmacy*

(Received 31 October 2017; accepted 19 December 2017)

Abstract: The insulin therapy is to maintain blood sugar levels of patients with hyperglycemia in type 1 and type 2 diabetes mellitus, which also leads to improvement of symptoms caused by glucose toxicity. It is particularly important to prevent hypoglycemia when introducing insulin therapy in diabetic outpatients. For this purpose, careful consideration of a timing of insulin introduction, a characteristic of the insulin preparation, and the self-monitoring of blood glucose level by patients are necessary to prevent hypoglycemia. We investigated possible factors on the blood glucose changes in outpatients with diabetes. According to our survey, non-elderly patients tended to use rapidly acting insulin analogs and long-acting insulin analogs in comparison with elderly patients. Information regarding a use of mixed type insulin analogs revealed that higher ratio (46.9%) of elderly patients takes mixed type insulin analogs compared with those of non-elderly patients (21.3%), suggesting that elderly patients opt to avoid frequent injections of insulin and to use two types of insulins. Recent studies imply that highly strict insulin therapy may cause severe hypoglycemia which results in cardiovascular events and lethal arrhythmias. Also hypoglycemia may permit increased risk ratio of dementia. Providing tailor-made information on insulin therapy based on patients' background would also be important and necessary for pharmacists to participate comprehensive therapy for patients who need insulin.

Keywords: diabetic outpatients; insulin self-injection; hypoglycemia

緒言

1921年のBantingとBestによるインスリンの発見以来、インスリン製剤は大きく進歩・改良され、インスリンアナログ製剤の開発、持続皮下インスリン注入療法に代表される近年のインスリンの進化により、血糖の変動パターンや生活スタイルに応じた治療選択が可能となった。

インスリン療法は、インスリン分泌が枯渇している1型糖尿病患者にとって絶対的適応である。一方、相対的なインスリン作用不足を病態基盤とする2型糖尿病では、インスリン分泌障害の進行やインスリン抵抗性の程度に伴って各血糖降下薬が適応され、インスリン療法の役割はスルホニル尿素(SU)薬を含めた従来経口血糖降下薬での無効例に対する最終手段として導入されてきた。しかしながら、最近、2型糖尿病においても糖尿病の状態に至った時点ですでに膵β細胞の残存機能は半分に減少しているとの報告があり¹⁾、発症早期からのインスリン導入は高血糖を改善し、糖毒性を改善することにつながると考えられている²⁾。逆説的には、インスリン治療が遅延すると、そのデメリットとしてインスリン分泌の枯渇が進行し、その後の血糖管理を長期にわたって困難にすることが推察される。

インスリン製剤は作用発現時間や作用持続時間によって、超速効型、速効型、混合型、中間型、持効型溶解、配合溶解の6つに分類される。インスリン導入の選択肢としては、基礎インスリン製剤を経口血糖降下薬に追加するBOT (basal supported oral therapy)、混合型インスリン製剤の1日1~3回注射、(超)速効型インスリン製剤の3回注射、基礎・追加インスリン製剤による強化インスリン療法、の大きく4つに分けられる。

インスリン療法では、患者個々のコントロール目標、環境、病態によりインスリン製剤を選択し、投与プランを検討する必要があるが、インスリン注射は患者が医療行為を行うという特殊な製剤

であり、患者個人にゆだねられる部分の大きいことから、インスリン自己注射の手技によって血糖コントロールが大きく左右される。

外来インスリンを導入する際に十分に留意しなければならないことは、低血糖に対する対策である。インスリン分泌が残存している2型糖尿病は、低血糖時のインスリン分泌低下とグルカゴン上昇が保たれており、インスリン治療における重症低血糖は1型糖尿病よりも少ないが、治療期間が長くなると内因性インスリン分泌の低下に伴い重症低血糖が増加する³⁾。また、強化インスリン療法により血糖コントロールが良好になると比例して、重症低血糖が多くなることをDCCT(Diabetes Control and Complications Trial)は報告している⁴⁾。これを予防するには、インスリンの導入時期、インスリン製剤の特徴を考慮した使い分けに加え、低血糖に対する適切な処置や血糖自己測定による効果的な予防などの患者教育が必要である。

高齢者では、加齢による拮抗ホルモン分泌の低下のため自律神経症状が減弱し、重症低血糖のリスクが増加する。また、重症低血糖が認知機能に及ぼす影響は若年者よりも高齢患者の方が大きく、認知症発症の一因ともなっている知見が集積されつつある⁵⁾。さらに、高齢糖尿病患者では、認知機能、身体機能、心理・感情機能に加えて日常生活能力や社会的・経済的サポート等の総合機能評価が必要であり、とりわけインスリン自己注射においては視力障害や握力低下等の身体機能を考慮する必要がある。

今回、外来インスリン治療患者の血糖値変動に及ぼす要因を明らかにするため、糖尿病の分類、2型糖尿病患者への内服処方及びインスリン製剤の使用状況についてアンケート調査を実施した。また、高齢糖尿病患者や低血糖経験者に使用頻度の高いインスリン製剤の使用実態を調査し、病態に応じたインスリン製剤の適正使用について検討を行った。

方法

調剤薬局9施設においてインスリン注射剤が処方されている外来患者を対象とし、個人情報への厳守を記載した同意説明文書を用いて本調査の趣旨を説明し、同意が得られた97名(男性45名, 女性52名, 平均年齢61.8歳)を対象として以下の調査を実施した。

1. 糖尿病分類と2型糖尿病患者に使用されるインスリン製剤の種類の調査

インスリン治療は、1型糖尿病においては絶対適応となる一方、2型糖尿病にあつては、高血糖放置例、SU薬二次無効例、妊娠中などで相対的適応となる。インスリン使用患者の病態を調査した後、1型、2型各々の患者への処方内服薬及び追加分泌に相当する超速効インスリン、基礎インスリンに相当する中間型及び持効型インスリン、基礎インスリンと追加インスリンの特色を併せ持つ混合型インスリンをそれぞれ処方された患者数、経口血糖降下薬からの切り替え時のインスリン製剤をもとに、BOT実施状況や患者の臨床像についての検討を行った。

2. 高齢者、非高齢者別インスリン製剤の作用時間分類別使用状況調査

インスリン使用患者(平均年齢61.8歳)の中で、65歳以上(以下、高齢者と略)の患者49名(最低年齢65歳, 最高年齢92歳, 平均年齢75.9歳)と65歳未満(以下、非高齢者)の患者48名(最低年齢4歳, 最高年齢64歳, 平均年齢47.4歳)に分け、インスリン製剤の作用時間分類による超速効型、速効型、混合型、中間型、持効型の使用状況を調査した。

3. インスリン製剤の注射部位調査

インスリンの吸収速度に影響を及ぼす主要な因子の一つが投与部位である。本調査では、投与部位として、腹部、上腕部、大腿部、その他を挙げ、主な投与部位について調査を行った。

4. インスリン製剤の作用時間分類別使用状況と低血糖との関連性調査

従来の混合型インスリン2回注射療法や超速

効型インスリン3回注射療法に加え、近年では低血糖リスクや利便性などの利点を考慮した持効型インスリンと経口血糖降下薬の併用療法の導入や、HbA1cのコントロールが不十分な患者に対する基礎インスリンと追加インスリンの併用療法が増加している。そこで、低血糖と使用薬剤との関連性を調査した。

結果・考察

1. 糖尿病分類と2型糖尿病患者に使用されるインスリン製剤の種類の調査

インスリン使用患者の糖尿病分類を調査した(図1)。約8割が1型または2型糖尿病患者で

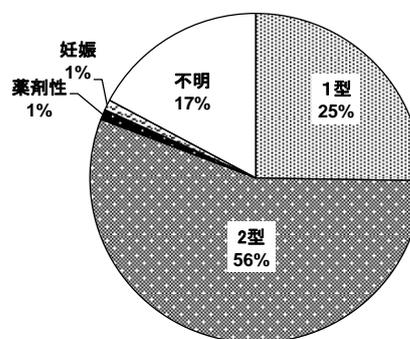


図1 糖尿病分類

あり、その他の内訳は、高齢やインスリン注射を始めてから10年以上が経過している等の理由で糖尿病分類が困難であった患者17名、薬剤性糖尿病1名、妊娠糖尿病1名であった。

1型糖尿病のインスリン療法の原則は、可能な限り正常なインスリン分泌パターンをインスリン製剤によって再現・構築することであり、通常、基礎ならびに追加インスリンの補充が行われる。今回の調査では、1型糖尿病患者は24名でインスリン使用患者全体の25%であった。また、糖尿病患者の使用薬剤(表1)では、全ての患者に基礎インスリンが処方されていたが、7名の患者には追加インスリンが処方されておらず、代わりに内服薬が処方されていた。その要因として、外来患者やその家族が強化インスリン療法を行う場合、食事ごとに糖質摂取量を換算し(応用カーボ

表1 糖尿病患者の使用薬剤

糖尿病治療薬	1型	2型
インスリン製剤+内服薬	7	29
超速効型+持効型	11	10
混合型+持効型	1	0
混合型のみ		10
超速効型のみ	2	1
持効型のみ		1
不明	3	3
計	24	54

カウント), 糖質量にあった追加インスリン注射を行うことが困難であったものと思われる。

インスリン治療を受けている2型糖尿病患者は, 食事・運動療法, 経口血糖降下薬の内服では血糖コントロールが不十分であったケースが大部分であると考えられる。近年, わが国のインスリン治療の導入は, 経口血糖降下薬2~3剤併用に持効型製剤を1日1回併用するBOT療法が広く行われており, インスリン治療レジメンのステップアップ法として, 基礎インスリンを十分量投与し, HbA1cのコントロールが不十分な患者にはさらに追加インスリンを1回, 2回と増やし(basal plus), 最終的には基礎インスリン+追加インスリン3回の強化インスリン療法(basal bolus)によって血糖コントロールの達成を目指す「BOTからのステップアップ法」が提案されている⁶⁾。

今回, 我々が行った2型糖尿病患者に対する調査では, インスリン製剤と内服薬の併用がある患者は54名中29名であった。従って, 約6割の患者では基礎インスリン分泌は十分に保たれているが, 食事摂取ごとの追加インスリン分泌のみ低下している時期(前期)であることが分かった。一方, インスリン製剤のみ処方された22名の患者のインスリン処方の内訳は, 超速効型+持効型10名, 混合型10名, 超速効型1名, 持効型1名であった。今回の調査ではインスリン投与回数を確認していないため, basal plusやbasal bolusにおける糖尿病の進行状況は判断できないが, 処方内容より患者の多くは追加インスリン分泌に加えて基礎インスリン分泌もほとんど消失した時期(後期)へと病期が進んでいるものと考え

られる。

2. 高齢者, 非高齢者別インスリン製剤の作用時間分類別使用状況調査

インスリン製剤の作用時間分類別使用状況を高齢者, 非高齢者に分けて調査した結果(図2),

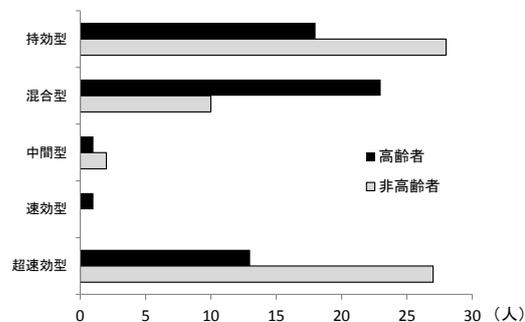


図2. 高齢者、非高齢者のインスリン作用時間分類別使用状況

超速効型インスリンの使用割合は, 非高齢者40.3%に対して高齢者23.2%であった。また, 持効型インスリンは, 非高齢者41.8%, 高齢者32.1%であり, いずれも高齢者に比べて著しく非高齢者の使用割合が高かった。長期間血糖コントロール不良が持続している症例では, 空腹時血糖値と食後血糖値がともに不良である例が多い。このようなコントロール不良症例に対し, 持効型溶解インスリンからの導入の有効性が4T study⁷⁾で示唆されている。また, 4T studyのphase2⁸⁾では, 持効型+超速効型インスリン3回注射により, 血糖コントロールの改善がみられたほか, 超速効型3回投与+持効型インスリンでは低血糖の割合が有意に低下することが示唆されている。本結果は, こうした持効型インスリンの適切な使用によって血糖変動を少なくし, コントロールを安定させる効果を期待したものと考えられる。

一方, 高齢者の46.9%は混合型インスリンを使用しており, 非高齢者21.3%に比べて著しく使用割合が高く, 高齢者はインスリンの頻回投与を避け, 2種類のインスリンを混合した製剤を使用する傾向にあることが分かった。外来インスリン導入の際, 使用薬剤は1種類で1日1回注射が

大原則の一つとされている。外来でのインスリン治療において、混合型インスリンは1種類のインスリン製剤で治療可能ということで、比較的簡便に開始できる反面、使用前に振とう混和する必要があるため、薬剤師は患者の操作性を確認する必要がある。特に、高齢糖尿病患者では低血糖や薬剤の副作用が出現しやすく、その症状が非典型的なことが多いため、定期的な血糖値確認が必要である。

3. インスリン製剤の注射部位調査

インスリン注射の吸収速度は、腹部、上腕部、臀部、大腿部の順に吸収は遅くなる。インスリン療法において複数のインスリンを使用している患者もいるため、複数回答可として投与部位を調査した結果(図3)、「腹部」73%が最も多く、

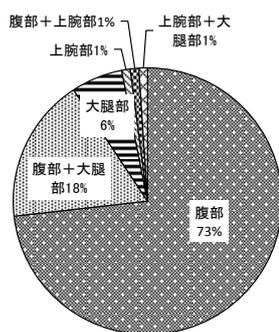


図3. インスリン製剤の注射部位

次いで「腹部+大腿部」18%、「大腿部」6%の順であった。また、図には示していないが、2箇所以上に投与している患者は、1剤使用患者51名中5名、2剤使用患者では37名中13名であった。インスリンの適切な注射部位として、最も推奨されるのが腹部である。ただし、インスリン注射を同一部位にくりかえすことによって、インスリンリポハイパートロフィー(皮下脂肪の肥大)やインスリンボール(皮下腫瘍)を生じた場合、インスリン吸収不良の原因となる。インスリンリポハイパートロフィーは1型糖尿病患者の約30%に、インスリンを使用している2型糖尿病患者の約5%に認められるとの報告がある^{9,10)}。この部位にインスリン注射をするとインスリンの効果が減少するため、増量を指示される場合がある。また、

増量したまま急に注射部位を変更することで効果が強く発現し、低血糖を惹起することがある。患者の多くは注射しやすい部位に集中しやすく、また、肥厚した部位では痛みが軽減するため、よりその部位を自然に選択してしまう傾向がある。本調査項目の1つである「自己注射が可能な患者の注射器の注入ボタンの押しやすさ」において、「押しにくい」と回答した10名中6名は「投与部位が硬いことがある」と回答していることから、インスリン導入時より注射部位を確認し、適切なローテーション指導を行うことが大切である。

4. インスリン製剤の作用時間分類別使用状況と低血糖との関連性調査

低血糖の有無によるインスリン製剤の作用時間分類別使用状況を調査した結果(図4)、低血

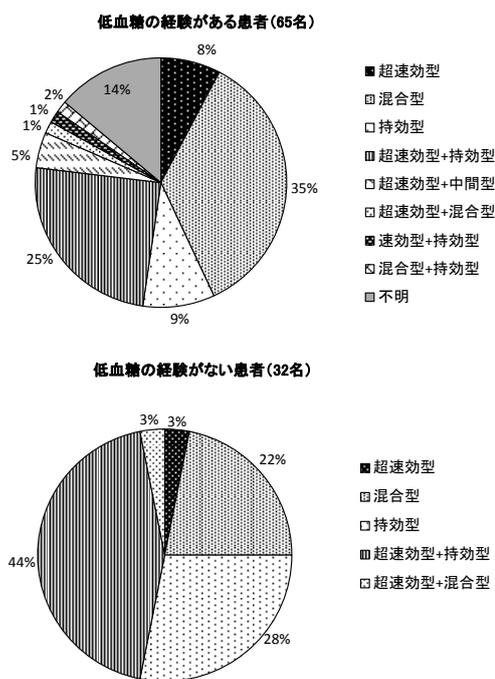


図4. 低血糖の有無によるインスリン作用時間分類別使用状況

糖経験のある患者では混合型インスリン製剤の使用が最も多かった。混合型は超速効型あるいは速効型インスリンとそれぞれのプロタミン・インスリン(中間型)成分が一定の比率でプレミックスされた製剤であり、食事や運動量などの生活リズムが比較的規則的な高齢者では、長期にわたって安定したコントロールが得られる。一

方、混合型インスリン製剤はいずれも白色白濁液であり、使用前の懸濁操作が必要になる。懸濁操作が不十分だと薬物動態が変化し、血糖値の日内変動を起こす可能性がある¹¹⁾ことから、高血糖の発現や HbA1c の上昇に注意が必要である。また、高齢者では、加齢による拮抗ホルモン分泌の低下のため、自律神経症状が減弱し、重症低血糖のリスクが増加する。従って、患者指導においては操作性の確認に加えて家族支援の可能性など、患者背景を把握しておく必要がある。

混合型インスリン製剤 2 回注射を行っている患者では、血糖自己測定を朝夕 2 回で行っている症例が多い¹²⁾。今回、我々が行った調査(図表なし)においても、一か月間に 40 回以上の測定を行っている患者数は、低血糖経験者 43 名(66.1%)、低血糖未経験者 18 名(56.3%)であり、低血糖経験者の 2/3、低血糖未経験者の半数以上が 1 日 1 回以上の血糖測定を実施していた。その一方で、測定回数 20 回以下の患者は、低血糖経験者 15 名(26.8%)、低血糖未経験者 5 名(15.6%)であり、低血糖の経験がある患者の 1/4 は 1 日 1 回の血糖測定を行っていないことが分かった。

厳格な血糖コントロールに伴う重症低血糖は心血管疾患や致死性不整脈を誘発し、生命予後を悪化させる可能性が注目されている。また、重症低血糖が認知機能に及ぼす影響は若年者よりも高齢の患者の方が大きく、認知症発症の一因になっているという知見が集積されつつある⁵⁾。本調査において、重症低血糖患者は確認されなかったが、薬剤師はインスリン製剤の使用法のみならず、低血糖症状には発汗、震え、動悸などの自律神経症状や発語困難、物が 2 つに見える(複視)に加え、患者本人が低血糖症状を自覚できない無自覚性低血糖を生じる可能性があることを説明し、低血糖予防についても指導を行う必要がある。

血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose :SMBG) は簡易の血糖測定器を用いた血

糖測定システムであり、重要な自己管理ツールとしてインスリン治療患者などで保険適用され、急速にわが国で普及してきた。SMBG の機能を補完し、発展させるものとして point of care testing (POCT) や最近国内でも普及しつつある持続血糖モニター (continuous glucose monitoring: CGM) があり、CGM は無自覚性低血糖を含めた低血糖の検出に優れている¹³⁾。特に、夜間低血糖が従来考えられていたよりも高頻度に起こっていることが明らかにされていることから、POCT や CGM の普及が望まれる。

高齢化が進む中で、分泌能の低下によりインスリン注射が欠かせないけれども自己注射が困難な患者は少なくない。2015 年 10 月、わが国で初めての配合溶解インスリン製剤(速効型インスリン 30%と持効型インスリン 70%を配合)が発売された。本製剤は、混合型インスリンを使用している 2 型糖尿病患者の約 60%が HbA1c の目標値に達していないこと⁷⁾、インスリン懸濁製剤を使用する患者の 60%以上が十分な懸濁ができていないこと¹⁴⁾等の問題を改善するために開発された製剤であり、混合型インスリンと異なり超速効型と持効型溶解インスリンを配合しているため、無色透明で注射前の混濁操作が不要である。配合溶解インスリンは、1 剤でインスリンの追加分泌と基礎分泌を補うという点で混合型インスリン製剤と同様の特徴を有しているが、配合溶解インスリンでは基礎インスリンのピークがなく持続時間が安定するため、低血糖の発現頻度を高めずに HbA1c の低下が認められ、安全性の向上や患者・家族・介護サービスなどの QOL の向上が期待されている。

本調査より、外来インスリン治療を受けている患者の約 7 割が低血糖を経験していること、混合型製剤が低血糖経験者や高齢者において最も多く使用されていることが分かった。インスリンのレジメンについては明確なエビデンスがないため、薬剤師は患者個々の病態や生活スタイル

を把握し、効果的なインスリン製剤を提供するとともに、低血糖の理解を深めるための患者指導や定期的に血糖値を確認し、重症低血糖予防に努める必要がある。

引用文献

- 1) U. K. Prospective Diabetes Study Group. : U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes : a progressive disease. *Diabetes*. 44, 1249-1258 (1995).
- 2) Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. : Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes : a multicentre randomized parallel-group trial. *Lancet*. 371, 1753-1760(2008)
- 3) U. K. Hypoglycaemia Study Group. : Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes : effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 50, 1140-1147(2007).
- 4) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : The effects of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 329, 977-986(1993)
- 5) Frier BM : Hypoglycaemia in diabetes mellitus : epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 10, 711-722(2014).
- 6) Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. : When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough-what next?. *Diabetes Metab Res Rev*. 23(4), 257-264(2007)
- 7) Rury R.H, Kerensal I.T, Andrew J.F, Melanie J.D, Joanne F.K, Sanjoy P, Jonathan C.L. for the 4-T Study Group : Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 357, 1716-1730(2007).
- 8) Rury R.H, Andrew J.F, Melanie J.D, Jonathan C.L, Julie L.D, Joanne F.K, Sajoy K.P. for the 4-T Study Group: Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 361, 1736-1747(2009).
- 9) Hauner H, Stockamp B, Haastert B. : Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 104(2), 106-110(1996)
- 10) Teft G. : Lipohypertrophy : patient awareness and implications for practice. *Journal of Diabetes Nursing*. 6(1), 20(2002)
- 11) Paola L, Francesca P, Anna M.A, Ilaria C, Paola C, Patrizia C, Geremia B.B, Carmine G.F. : Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NPH Insulin in Type 1 Diabetes. : The Importance of appropriate resuspension before subcutaneous injection. *Diabetes Care*. 38(12), 2204-2210(2015)
- 12) 森博子, 岡田洋右 : 混合型インスリンで始める患者の臨床像と注意点. *月刊薬事*, 4(10), 43-50 (2012)
- 13) 小林哲郎, 難波光義, 黒田暁生, 松久 宗英, 山田 研太郎, 今村 洋一, 金重 勝博, 浜口 朋也, 川村 智行, 佐藤 譲, 高橋 和眞, 丸山 太郎, 西村 理明, 勝野 朋幸, 楠 宜樹, 清水 一紀, 柳澤 克之, 栗田 卓也, 雨宮 伸 : 日本先進糖尿病治療研究会による CS II および CGM に関するステートメント, *糖尿病*, 57(6), 403-415 (2014)
- 14) 田中正巳, 伊藤裕, 北谷真子, 石井均, 生島 繁樹, 瀧本奈奈 : NPH インスリンの自己注射手技に関する実態調査-混和に注目して-, *天理医学紀要*, 13(1), 55-62(2010)