



インスリン グラルギン U300 を用いた セルフタイトレーションの検討

ほたるのセントラル内科

内田大学

● 要約

インスリン グラルギン U300 (Gla-300) に適したセルフタイトレーション法の検討を行った。対象は HbA1c $\geq 7.0\%$ の外来 2 型糖尿病患者 19 例。自己血糖測定の結果で、連続して測定した 3 日間の空腹時血糖値 (FBG) が 100 mg/dL 以上の場合、Gla-300 を 1 単位増量する方法 (3-3-1 法) と、5 日間の FBG の結果で同様の調節を行う 5-3-1 法の 2 群に無作為に割り付け、DPP-4 阻害薬併用下に Gla-300 の調節を行った。HbA1c 7% 未満達成率、目標血糖値到達に要した日数、Gla-300 の投与量、HbA1c 値の変化量、低血糖の頻度、体重の変化量はいずれも両群間で有意差はなかった。Gla-300 のセルフタイトレーション法として、3-3-1 法と 5-3-1 法はいずれも外来にて安全に血糖コントロール改善を行える方法である。

Key words : 外来 2 型糖尿病, インスリン グラルギン U300 (Gla-300), BOT (Basal supported Oral Therapy), 自己血糖測定 (SMBG), セルフタイトレーション

緒 言

2 型糖尿病では、通常、食事運動療法で血糖改善が不十分な場合に内服薬治療が開始され、さらにインスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬などの注射製剤が追加されるというように、段階的に治療されている。しかしながら、糖尿病データマネジメント研究会の最近の報告によると、インスリン製剤が導入された症例では HbA1c $\geq 7.0\%$ の割合が 63.0 ~ 69.9% と血糖コントロールが不良である¹⁾。この理由は複数考えられるが、医療従事者も患者もインスリン治療の開始を躊躇して早期インスリン導入がなされていないことが大きく影響していると思われる²⁾。

近年、インスリン導入の方法として従来の経口糖尿病薬治療に 1 日 1 回の基礎インスリン製剤を追加する BOT (Basal supported Oral Therapy) が注目されている。BOT はインスリン注射が 1 回だけであるため、医療従事者にも患者にも抵抗感が少なく、自己血糖測定 (SMBG) によるモニタリングも

空腹時血糖 1 回の測定を中心として行うため簡便であり、ゆっくりと基礎インスリンを増量することから低血糖の頻度も少ない。このため、インスリン治療を外来でも比較的簡単に導入することができ、インスリン導入の標準的方法として普及してきている。

BOT により治療効果を十分上げるためには、空腹時血糖値をしっかりと 100 mg/dL 前後までコントロールすることが、肝臓の糖産生抑制においても膵 β 細胞のインスリン分泌能改善のためにも重要であると考えられている³⁾⁴⁾。空腹時血糖値を良好にコントロールするためには基礎インスリン量をタイトレーションする必要があるが、従来は医師が患者の SMBG データを確認してインスリン量を指導する医師主導型のタイトレーションが一般的であった。しかし、近年、患者自身が SMBG データをもとに一定の法則を用いてインスリン量を調節するセルフタイトレーションが徐々に普及してきており、医師主導型と比べての患者主導型セルフタイトレーションの有用性が報告されている⁵⁾。

表1 症例の背景

	全症例	3-3-1法	5-3-1法	群間の有意確率
症例数	19	10	9	
年齢(歳)	55.1 ± 11.0	50.5 ± 9.8	60.2 ± 10.3	0.050
罹病期間(年)	11.4 ± 12.4	8.0 ± 9.1	15.1 ± 14.9	0.221
BMI	26.2 ± 4.9	28.5 ± 5.6	23.7 ± 2.1	0.030*
治療前 HbA1c (%)	9.6 ± 2.3	10.1 ± 32.9	9.0 ± 1.3	0.290

平均 ± SD

*p < 0.05 : 対応のない t 検定

インスリン グラルギン U100 (Gla-100) は、セルフタイトレーションによって安全かつ良好な血糖コントロールが可能であったとの報告がいくつかなされており、実臨床でも活用されているが、基礎インスリンの作用時間が異なることで、血糖安定化に要する時間も総じて変わることインスリン デグルデクの登場で経験している。そのため、それぞれの薬剤に適したセルフタイトレーション方法を検討することは、今後の臨床現場における重要な課題の一つであると考えている。

インスリン グラルギン U300 (Gla-300) は従来の Gla-100 の濃度を3倍に濃縮した製剤であり、より長い持効性と効果の安定性が特長の新規持効型インスリン製剤である。従来、Gla-100 では3日間の SMBG データを用いたセルフタイトレーション法が提唱され、実臨床でも用いられてきた⁵⁾。そこで今回、Gla-300 においても従来の Gla-100 で実施されてきたセルフタイトレーションの手法と同様の方法で実施することができるのかどうか、加えて、Gla-300 として新たなセルフタイトレーションの方法を検討することを目的として臨床研究を行った。

対象と方法

1) 対象

未治療または経口血糖降下薬 ± 基礎 / 混合型インスリン 1 日 1 回投与で HbA1c \geq 7.0% の外来 2 型糖尿病患者 19 例。

2) 方法

SMBG の結果で患者自身がインスリン量を調節するセルフタイトレーション法を行った。連続して測定した 3 日間の空腹時血糖値 (FBG) がすべて 100 mg/dL 以上の場合、Gla-300 を 1 単位増量する方法 (3-3-1 法) と、5 日間の FBG の結果で同様の

調節を行う 5-3-1 法の 2 群に無作為に割り付け、原則として DPP-4 阻害薬併用下に Gla-300 の調節を行った。

全症例および両群の症例背景を表 1 に示す。

FBG が 1 回でも 100 mg/dL 未満となった場合、そこで Gla-300 の投与量を固定しセルフタイトレーションは終了とした。Gla-300 の初回投与量は 4 単位で固定した。FBG が 80 mg/dL 未満となった場合は Gla-300 を 1 単位減量した。

全例で未治療の進行した網膜症がないことを確認して試験を開始した。

主要評価項目を HbA1c 7% 未満達成率とし、副次評価項目としては、目標血糖値到達に要した日数、Gla-300 の投与量、目標血糖値までのタイトレーション終了時または 12 週以前にタイトレーションが終了した場合はその時点の HbA1c 値の変化量、HbA1c 値、低血糖の頻度、体重の変化量を比較した。

低血糖は SMBG のデータで 70 mg/dL 未満となった場合とし、重症低血糖は「改善のために第三者の介助を必要とした低血糖」と定義した。

結 果

HbA1c 7% 未満達成率は 3-3-1 法で 60% (6 例 / 10 例)、5-3-1 法で 33% (3 例 / 9 例) であり、両群間に有意差は認められなかった ($p = 0.245$) (図 1)。目標血糖値到達に要した日数は 3-3-1 法で 41.9 ± 36.4 日、5-3-1 法で 50.6 ± 60.1 日で ($p = 0.706$) (図 2)、タイトレーションに用いたインスリン量は 3-3-1 法で 16.7 ± 11.8 単位、5-3-1 法で 13.8 ± 12.5 単位であった ($p = 0.623$) (図 3)。HbA1c 値は 3-3-1 法で $10.1 \pm 2.9\%$ から $7.6 \pm 1.8\%$ へ $2.5 \pm 2.1\%$ 低下、5-3-1 法では $9.0 \pm 1.3\%$ から $7.5 \pm 1.4\%$ へ

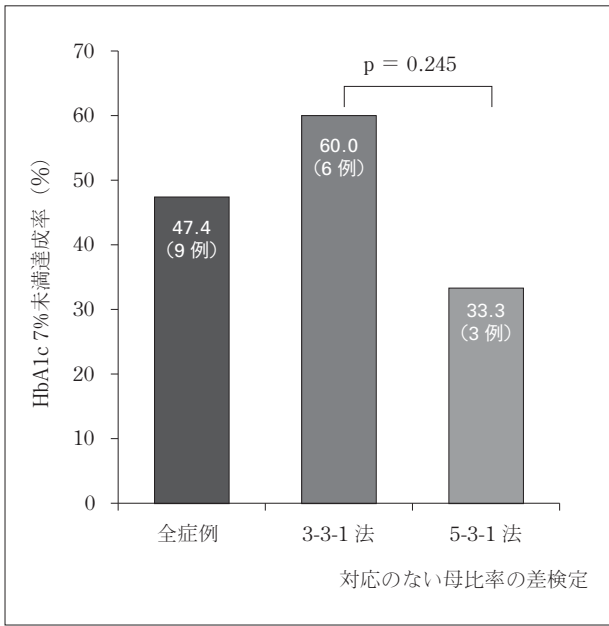


図1 HbA1c 7%未達成率

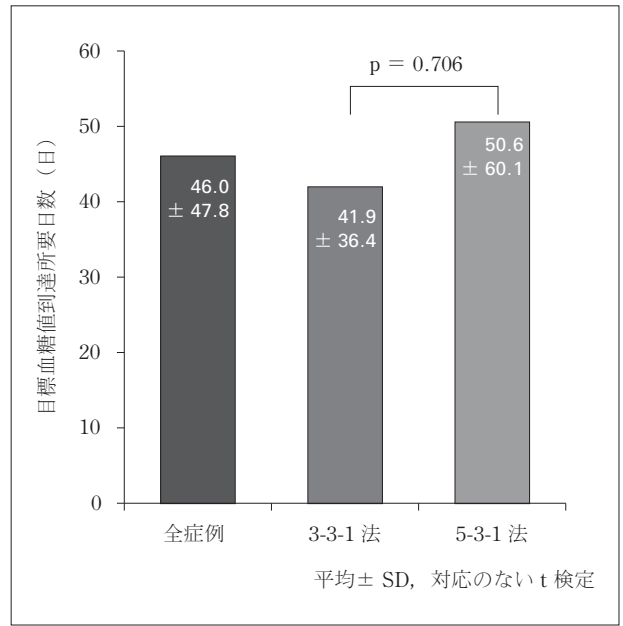


図2 目標血糖値到達に要した日数

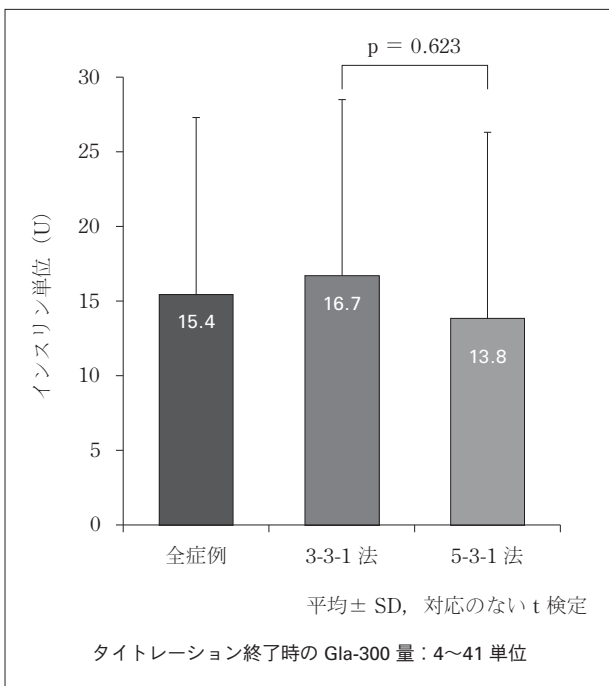


図3 タイトレーション終了時のGla-300の用量

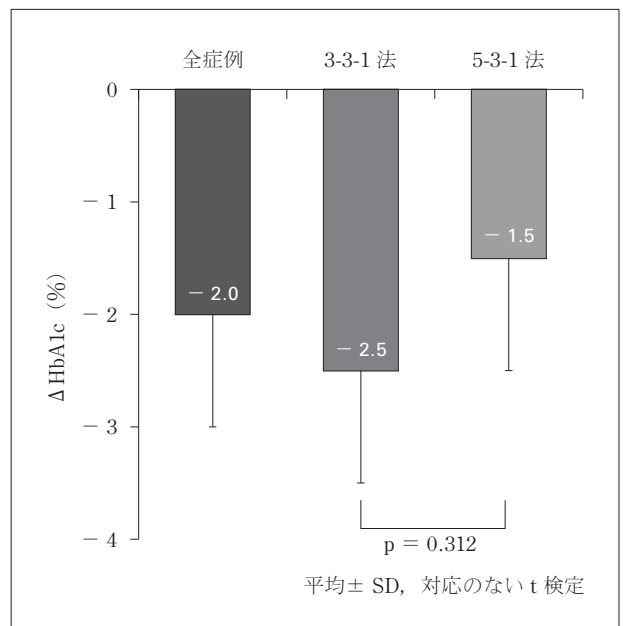


図4 HbA1c値の変化量

考 察

1.5 ± 2.0%低下した (p = 0.312) (図4)。低血糖の頻度は3-3-1法で0.60 ± 1.07回/人, 5-3-1法で0.67 ± 2.00回/人であった (p = 0.928) (図5)。体重変化量は3-3-1法で-2.6 ± 5.2 kg, 5-3-1法で-0.3 ± 2.6 kgであった (p = 0.185) (図6)。

BOTにおいて基礎インスリン量のタイトレーションの際にDPP-4阻害薬を併用すると、インスリン量が節約でき、低血糖の頻度を軽減し、より良い血糖管理が可能となることが報告されている⁶⁾。そのため、今回のBOTにおける基礎インスリンのタイトレーションは原則としてDPP-4阻害薬の併用下に行った。基礎インスリン量の調節には従来、

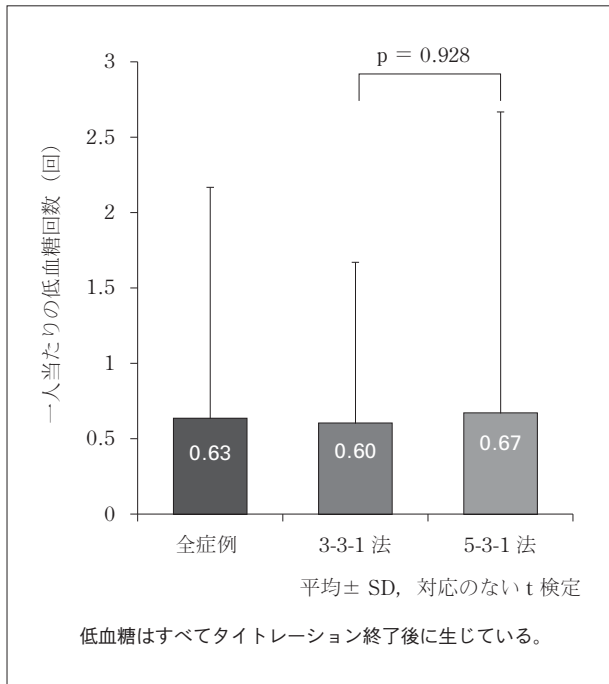


図5 低血糖の頻度 (SMBG で < 70 mg/dL)

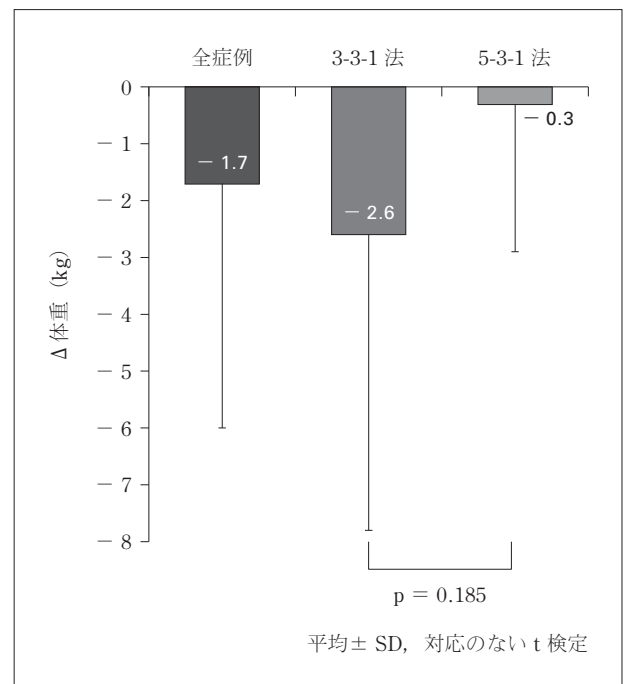


図6 体重の変化量

医療従事者がインスリン量の指示を与えていたが、近年患者自身が行うセルフタイトレーションの有用性が注目されている⁵⁾。セルフタイトレーションには患者がより積極的に治療に参加することで、治療意欲が改善する利点も考えられることから、今回、Gla-300に適したセルフタイトレーション法を検討した。従来Gla-100では3-3-1法によるセルフタイトレーションによって安全かつ確実なタイトレーションが可能であるとする報告がいくつかなされているが、今回はGla-300の特性を考え、従来の3-3-1法に加え、新たな選択肢として5-3-1法も併せて検証することでGla-300の最適なセルフタイトレーション方法の検討を行った。

両群の比較では、HbA1c 7%未満達成率は3-3-1法で60%、一方5-3-1法では33%と3-3-1法の方が達成率は高かったが、症例数が限られているため両群で有意な差を示すまでには至らなかった。しかしながら治療前HbA1cがより高値であった3-3-1法で達成率がより高かった点は重視すべきポイントであると考えられる。

目標血糖値到達に要する日数は3-3-1法の方が9日間短くなったが、結果的に両群間に有意差は認められなかった。今回は症例数が限定的だったことに加え、試験に参加した症例が非常に多彩で、治療前

HbA1cは7.4～15.9%と幅広く分布し、個人差が大きかったためと思われる。症例の背景を均一にそろえて行えば、目標血糖値到達に要する日数に差が出て、3-3-1法でさらに日数が短縮できた可能性があると考えられる。

タイトレーションが終了した時点でのHbA1c値には両群間に有意差はなく、血糖コントロールにおいては同等の効果であった。また、全症例の経過中の低血糖回数は12回であり一人当たり0.63回と少なく、両群間に差はなかった。重症低血糖は一人も生じておらず、セルフタイトレーションでも低血糖に対する安全性に問題はなかった。通常、様々なインスリン治療を導入すると体重は増加する傾向にあることが報告されている⁷⁾。これは、おそらく過食した分の栄養がインスリン作用により脂肪組織に蓄積されるためと思われる。一方、今回の検討では、19人中9人が体重減少の方向に移行し、全症例の平均でも体重は1.7 kg減少していた。体重への影響は両群間に差を認めなかった。この理由としては、未治療で糖尿病と診断された直後に今回の研究に参加した2症例において、-12.5 kgと-10 kgの大幅な体重減少を認めたこと、また、セルフタイトレーションの導入によって、治療のモチベーションが上がり生活習慣の改善を認めた症例があったこ

となどが考えられる。あるいは本治療では低血糖が少なかったことから、低血糖に対する予防的な補食が行われなかった可能性も十分に考えられる。

結論として、Gla-300のセルフタイトレーション方法として、従来のGla-100で用いられている3-3-1法をそのまま用いても安全かつ確実に血糖コントロール改善を行うことができた。加えて、新たに検討した5-3-1法でも外来にて安全に血糖コントロール改善を行うことができた。この2つの手法は患者の年齢や状態などによって選択することが可能であり、セルフタイトレーションの適応症例を従来よりも広げてくれる可能性があることが示唆された。

文 献

- 1) 糖尿病データマネジメント研究会: 基礎集計資料 (2013年度). <http://jddm.jp/data/index-2013.html> (2017年1月閲覧)
- 2) Ishii H, Iwamoto Y, Tajima N: An exploration of barriers to insulin initiation for physicians in Japan: findings from the Diabetes Attitudes, Wishes And Needs (DAWN) JAPAN study. *PLoS One* 2012; **7**: e36361.
- 3) DeFronzo RA: Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; **37**: 667-87.
- 4) Pennartz C, Schenker N, Menge BA, et al: Chronic reduction of fasting glycemia with insulin glargine improves first- and second-phase insulin secretion in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2048-53.
- 5) Garg SK, Admane K, Freemantle N, et al: Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: a randomized multinational ATLAS study. *Endocr Pract* 2015; **21**: 143-57.
- 6) Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, et al: A randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther* 2015; **6**: 127-42.
- 7) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al; 4-T Study Group: Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1736-47.