

Basal Insulin としてのインスリン グラルギン-U300 の有用性

— 4 症例の呈示 —

医療法人社団三思会 東邦病院 内分泌糖尿病センター

秋 山 仁

要 約

HbA1c は糖尿病治療の重要な指標であるが、合併症の進展・発症の抑制および予後改善の観点からは、低血糖と高血糖を発現させずに変動の少ない血糖コントロールを目指し、その結果として HbA1c が改善されるべきである。

自施設において、Basal-Bolus 療法や Basal-supported Oral Therapy (BOT) などを行っても血糖値の不安定さや低血糖の発現をみる糖尿病患者に対し、基礎インスリンをインスリン グラルギン 300 単位 /mL (以下、グラルギン-U300) へ切り替えた結果、特に夜間から朝方にかけての血糖値の変動が安定し、夜間低血糖の発現にも改善が認められ、さらに日差変動も小さくなった 4 症例を呈示した。グラルギン-U300 を基礎インスリンとして用いることで、より積極的な、質の高いインスリン治療が実現するものと考えられる。

Key words : Basal-Bolus 療法, インスリン グラルギン-U300, Continuous Glucose Monitoring (CGM), Average Daily Risk Range (ADRR)

はじめに

現在、糖尿病に対するインスリン治療では、良好な血糖コントロールを得るために Basal-Bolus 療法や Basal-supported Oral Therapy (BOT) などが広く行われており、その中で基礎インスリンの分泌を補うために使用される基礎インスリン製剤は治療の要ともいえる重要な役割を担っている。望ましい基礎インスリン製剤の条件としては、① 膵β細胞を保護し糖毒性を解除できること、② インクレチン効果を高めること、③ 日中・夜間低血糖が少なく、夜間の血糖変動も小さいこと、④ 日差変動が小さいこと、⑤ 体重増加を回避できること、などが挙げられる。

諸家の報告によると、空腹時血糖 (FPG) が 115 mg/dL を上回ると早期インスリン分泌反応はほぼ消失すること¹⁾、FPG を是正することによりインクレチン効果を高められること²⁾ が示唆されている。また、心血管疾患 (CVD) の既往歴、または CVD

の危険因子を 2 つ以上有するインスリン使用中の 2 型糖尿病患者において、低血糖の発現後、counterregulatory response による脈拍の増加や vagal activity による徐脈、QT の延長などが起こることが報告されており³⁾、低血糖による不整脈から死亡に至る可能性もある。夜間の低血糖は無自覚であることも多く、dead-in-bed は何としても避けなければならない。したがって、膵β細胞の保護と糖毒性の解除、およびインクレチン効果を高めるためには、少なくとも FPG を 115 mg/dL 未満、できれば 100 mg/dL にまで十分に下げることが求められ、かつ予後の観点からは、日中のみならず夜間低血糖を回避することが非常に重要となる。

インスリン グラルギン 300 単位 /mL (以下、グラルギン-U300) は、従来のインスリン グラルギン 100 単位 /mL (以下、グラルギン-U100) と同一の有効成分を 3 倍の濃度で含有する持効型溶解インスリンアナログ製剤であり、グラルギン-U100 に比べてより平坦な血糖降下作用が 24 時間以上持続す

る。これにより、安定した基礎インスリンの供給および血糖コントロールが可能になるものと考えられる。

今回、基礎インスリンを用いたインスリン治療を行う症例について、基礎インスリンをグラルギン-U300へ切り替えることで良好な血糖コントロールが得られた4症例を呈示する。

グラルギン-U300の使用症例の検討

1) CGMによる検討

Basal-Bolus療法におけるインスリン デグルデク (以下、デグルデク) をグラルギン-U300へ同一単位で切り替え、Continuous Glucose Monitoring (CGM: 持続血糖モニター) により安定した血糖コントロールが確認された2症例を紹介する。

【症例1】 63歳, 男性, 2型糖尿病

BMI 22.8 kg/m², 罹病期間 10年

〔既往歴〕 C型肝炎

2013年2月, 肝細胞がんに対してラジオ波焼灼療法施行。今後, 直接作用型抗ウイルス薬による治療を予定。

2015年11月, 右手根管症候群に対して手根管開放術施行 (切り替え後)。

〔細小血管合併症〕 網膜症 (-), 腎症 1期

〔前治療〕 デグルデク (16-0-0単位), インスリン グルリジン (8-8-8単位), シタグリプチン 50 mg, メトホルミン 500 mg, トホグリフロジン 20 mg

〔経過〕

インスリン頻回注射法を行っていたが食事療法が十分に実行されず, HbA1cは10.9%と血糖コントロール不良であった。そのため, SGLT2阻害薬の導入を目的に入院治療を行った。

生活習慣の改善およびSGLT2阻害薬の奏効により, 血糖コントロールは改善された。さらに血糖値の安定を図るため, デグルデクからグラルギン-U300への切り替えを行った。切り替えは同一単位で行い, 経口血糖降下薬は継続した。切り替え前後にCGMを装着し, 切り替え前2日間および切り替え後4日間の血糖変動を検討した。

切り替え前, デグルデク投与時 (図1上) は夜間の無症候性低血糖が認められていたが, グラルギン-U300への切り替え後 (図1下), 夜間から朝方の血糖変動は安定し, 夜間の低血糖も消失した。ま

た, 切り替え後の外泊中に糖質およびアルコールの摂取により一時高血糖を招いたものの, その後大きな血糖変動はなく, 血糖コントロールが改善したことから, 切り替え1週間後には手根管開放術を受けることができた。

【症例2】 63歳, 男性, 緩徐進行1型糖尿病

BMI 22.4 kg/m², 罹病期間 18年, C-ペプチド (食後) < 0.1 ng/mL, 抗GAD抗体 22.0 (陽性)

〔細小血管合併症〕 網膜症 (-), 腎症 1期 (尿中アルブミン 21.9 mg/g・Cr)

〔前治療〕 デグルデク (20-0-0単位), インスリン リスプロ (8-6-8単位)

〔経過〕

当院紹介後, デグルデクおよびインスリン リスプロによるBasal-Bolus療法を実施していたが, 夜間の血糖値が非常に不安定なまま是正されなかった。そこで, デグルデクからグラルギン-U300へ同一単位で切り替えを行い, 切り替え前4週時の7日間および切り替え後4週時の6日間にCGMを実施した。

グラルギン-U300への切り替え後, 夜間に認められていた大きな血糖変動は安定し, 著しい改善が認められた。また, 23時から6時までの血糖変動において, デグルデク投与時の平均血糖値は198 ± 65 mg/dLであったが, グラルギン-U300への切り替え後は108 ± 35 mg/dLと, より低値で平坦に推移し, 血糖変動は小さくなった (図2)。血糖コントロールについても, 切り替え直前のHbA1cは8.4%, グリコアルブミン (GA) は27.6%であったが, 切り替え1カ月後の値はそれぞれHbA1c 8.1%, GA 27.0%であり, 改善傾向が認められた。

2) ADRRによる検討

糖尿病治療において, HbA1cは血糖コントロールの重要な指標であるが, 近年, 血糖変動を把握することの重要性が明らかになってきた。食後高血糖および血糖変動幅の増大は大血管障害の発症および進展のリスクが高く⁴⁾⁵⁾, 1日を通じて高血糖, 低血糖なく空腹時および食後高血糖が是正されることが求められている⁶⁾。また, 低血糖については, 死亡リスクの増加⁷⁾や認知機能の低下⁸⁾との関連も示唆されている。したがって, HbA1c < 7%を目標にするだけでは, 血糖コントロールの質は十分評価できないといえる。

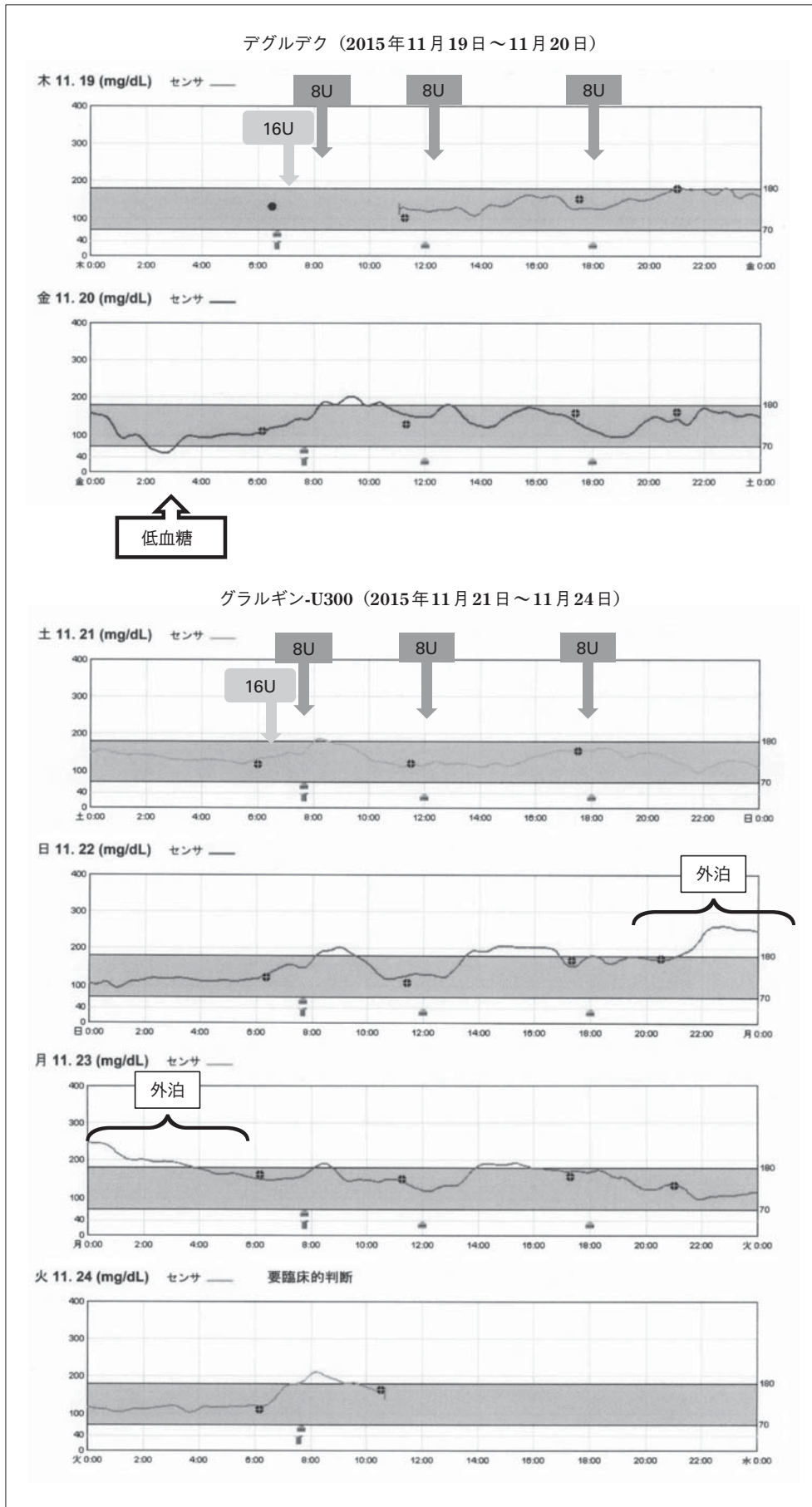


図1 【症例1】切り替え前後の血糖値の推移の比較 (CGM)

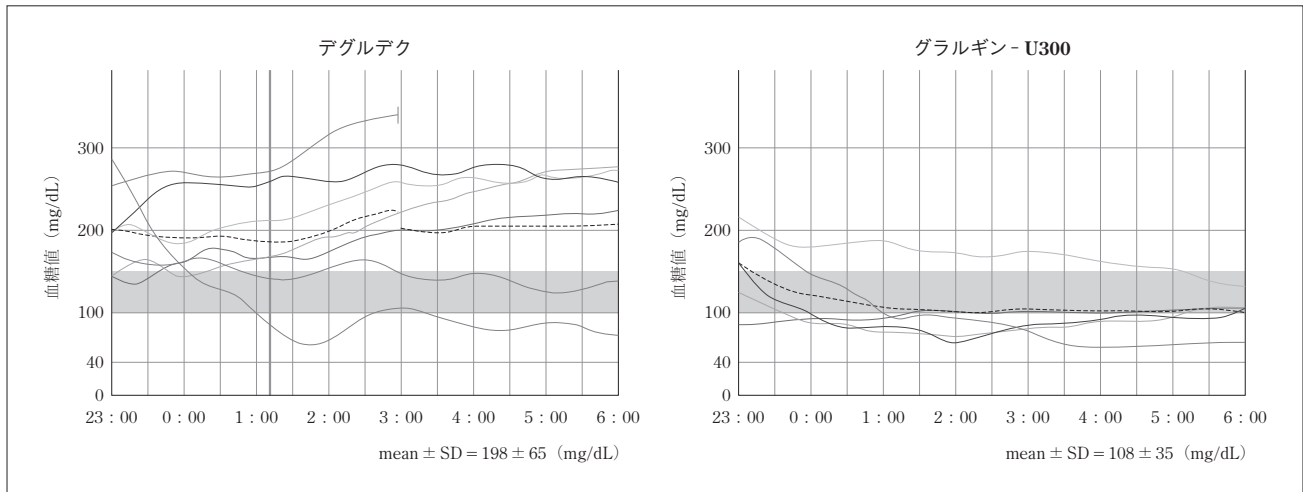


図2 【症例2】切り替え前後の夜間（23時～6時）における血糖変動の相違（CGM）

血糖変動の指標としては、Mean Amplitude of Glycemic Excursion (MAGE), Mean of Daily Difference (MODD) などが用いられているが、新たな指標として Average Daily Risk Range (ADRR) が注目されている⁹⁾¹⁰⁾。ADRRは、1日3回、1カ月間に14日間以上測定した Self Monitoring of Blood Glucose (SMBG: 血糖自己測定) のデータを、低血糖および高血糖領域を左右対称に補正し、正規化した値をリスク値に変換して1日あたりのリスク範囲の平均を算出したものである。従来の指標が高血糖のリスクはよく反映するものの、低血糖のリスク評価は乏しかったのに対し、ADRRは高血糖と低血糖の両方のリスクを均等に評価できるといった特長を有する。リスク評価は、高リスク (40 ≤ ADRR ≤ 60), 中等度リスク (20 ≤ ADRR < 40), 低リスク (ADRR < 20) に分類される。非糖尿病患者のADRRは1ないし2程度であり、糖尿病患者では20未満を目標にするが、ADRR 20未満であっても血糖変動の大きい症例も認められる。

このADRRを用い、基礎インスリンをグラルギン-U300へ切り替えた前後で検討を行った2症例を以下に示す。

【症例3】76歳、女性、1型糖尿病

BMI 19.1 kg/m², 罹病期間13年、初診時のHbA1c 11.0%, 食後血糖 (PPG) 342 mg/dL, 尿ケトン体 (±), C-ペプチド (食後) < 0.1 ng/mL (切り替え直前), 抗GAD抗体 18.4 U/mL (陽性)

〔細小血管合併症〕網膜症 (-), 腎症1期 (尿中アルブミン 29.0 mg/g・Cr)

〔前治療〕グラルギン-U100 (6-0-4単位), インスリンリスプロ (4-4-4単位)

〔経過〕

グラルギン-U100 (6-0-4単位) からグラルギン-U300 (0-0-8単位) へ切り替えを行い、切り替え前後1カ月間のSMBGの結果をもとにADRRを算出した。

切り替え前後の各指標は、ADRRが25から16, HbA1cが8.2%から7.6%, GAが27.0%から23.7%へと、いずれも改善が認められた。また、切り替え前の低血糖 (< 68 mg/dL) の発現は21回/月と多く、低血糖時はブドウ糖の補給を指示していたものの同日でも繰り返し発現が認められていた。一方、切り替え後の低血糖回数は9回/月であり、グラルギン-U300への切り替えにより低血糖は著しく低減した (図3)。

【症例4】60歳、男性、2型糖尿病

BMI 20.9 kg/m², 罹病期間14年、初診時のHbA1c 11.5%, 食後血糖 (PPG) 415 mg/dL, 尿ケトン体 (-), C-ペプチド (空腹時) < 0.8 ng/mL, 抗GAD抗体 (-)

〔細小血管合併症〕単純糖尿病網膜症, 腎症1期 (尿中アルブミン 15.2 mg/g・Cr)

〔前治療〕デグルデク (0-0-0-8単位), インスリンリスプロ (4-4-4単位), シタグリプチン 50 mg

〔経過〕

デグルデクからグラルギン-U300へ同一単位で切り替えを行い、切り替え前後1カ月間のSMBGよりADRRを算出し、比較した。

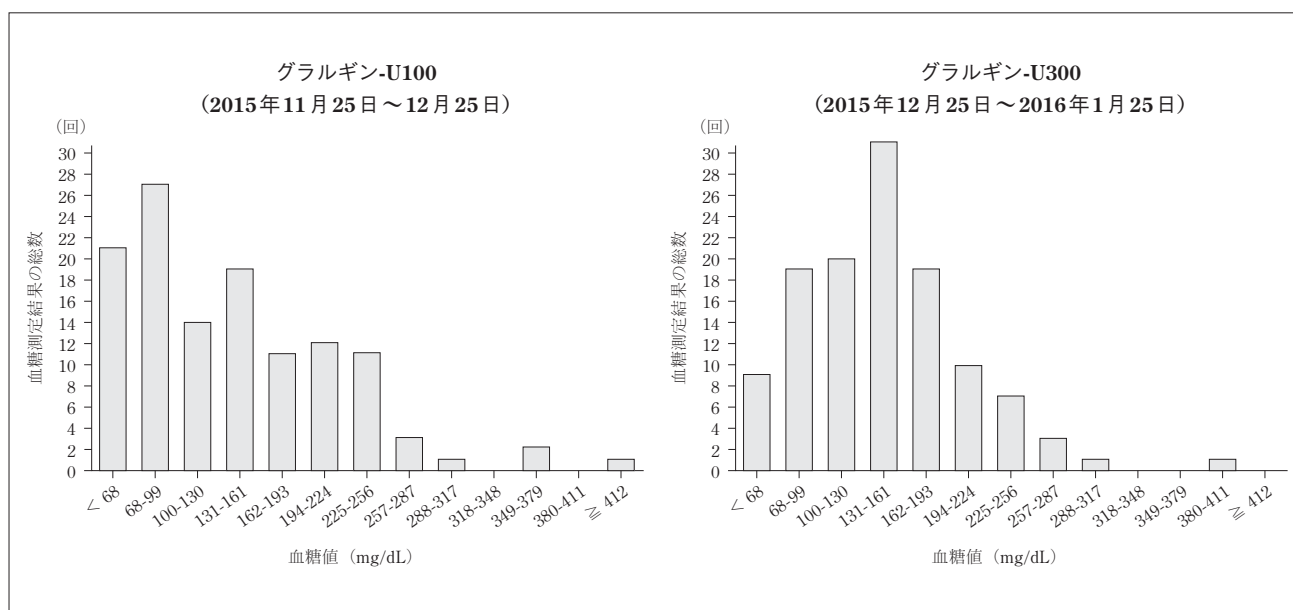


図3 【症例3】切り替え前後の血糖測定結果の総数

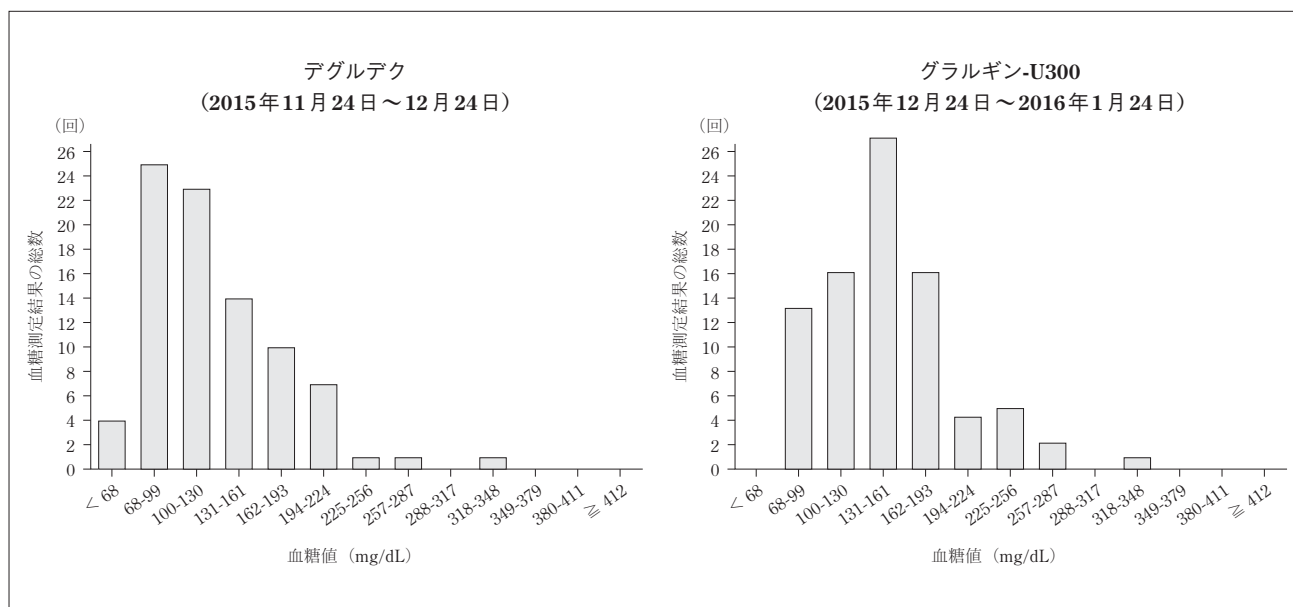


図4 【症例4】切り替え前後の血糖測定結果の総数

その結果、HbA1cは切り替え前の7.5%のまま推移し、ADRRは切り替え前の11から切り替え後は15へとわずかに上昇したが、低血糖(<68 mg/dL)の発現は消失した(図4)。

考 察

CGMによる検討を行った2症例では、いずれもデグルデクから同一単位でグルルギン-U300への切り替えを行うことにより、夜間から朝方にかけての血糖変動が小さくなり、夜間の低血糖を回避するこ

とができた。さらに、日差変動も小さくなったことから、グルルギン-U300の24時間以上にわたる基礎インスリンとしての効果が持続していることが示唆された。

またADRRを用いて検討した2症例のうち、グルルギン-U100(2回投与)からグルルギン-U300(1回投与)へ切り替えた症例では、低血糖が減少し、血糖変動の縮小からADRRは改善、さらにHbA1cにおいても改善が認められた。

一方、デグルデクからグルルギン-U300へ同一単

位で切り替えた症例では、ADRRやHbA1cの有意な変化は認められなかったが、低血糖が消失した。本症例においてもグラルギン-U300の有用性が示唆されたが、より良い血糖コントロールを考慮すると、血糖変動の改善が期待されることより、切り替え時に単位数を増量する、もしくは切り替え後、空腹時血糖値を目安として用量調節を行うことで、HbA1cがより改善する可能性が残された。

ま と め

Basal-Bolus療法において、基礎インスリンをデグルデクあるいはグラルギン-U100からグラルギン-U300へ切り替えた4症例を経験した。その結果、血糖コントロールおよび血糖変動が改善され、低血糖の発現は消失または抑制された。

グラルギン-U300は、膵β細胞の保護および糖毒性の解除とともにインクレチン効果を高めることを目指し、低血糖の発現リスクと日差変動を低減しながらFPGの是正を可能とする、インスリン治療適応の糖尿病患者に対するより積極的な治療戦略をとるための手段として、有用な薬剤であると考えられる。

参 考 文 献

- 1) Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, et al: Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; **42**: 222-9.
- 2) Meier JJ, Nauck MA: Is the diminished incretin effect in type 2 diabetes just an epi-phenomenon of impaired β -cell function? *Diabetes* 2010; **59**: 1117-25.
- 3) Chow E, Bernjak A, Williams S, et al: Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014; **63**: 1738-47.
- 4) Tominaga M, Eguchi H, Manaka H, et al: Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999; **22**: 920-4.
- 5) Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al: Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014; **37**: 2359-65.
- 6) 日本糖尿病学会 編: 糖尿病診療ガイドライン2016, 南江堂, 東京, 2016.
- 7) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; **358**: 2545-59.
- 8) Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, et al: Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; **301**: 1565-72.
- 9) Kovatchev BP, Otto E, Cox D, et al: Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 2006; **29**: 2433-8.
- 10) 小出景子, 渥美義仁: 質の良いHbA1cとしての新しい血糖変動指標“ADRR”. *医学と薬学* 2014; **71**: 1877-86.