



インスリン グラルギン U100 から U300 へ変更時の セルフタイトレーションの有効性について

坂出市立病院 糖尿病内科

大工原裕之／村岡都美江

● 要約

空腹時高血糖の存在は、肝臓および末梢組織におけるブドウ糖の取り込みを減少させ、肝糖産生を亢進させる。そのため、糖尿病治療において糖代謝を是正し、血糖コントロールを改善する上で基礎インスリンを投与する意義は大きいと考えられる。当院にて空腹時血糖値 (FPG) がコントロールされている Basal Supported Oral Therapy (BOT) および Basal-Bolus Therapy (BBT) で治療中の 2 型糖尿病患者 145 例に対し、基礎インスリンをインスリン グラルギン U100 (ランタス®) からインスリン グラルギン U300 (ランタス®XR) へ変更し、セルフタイトレーションによって 24 週間治療を継続した。その結果、FPG および HbA1c は有意に改善され、追加インスリン単位数、体重および低血糖の発現頻度は有意に減少した (各 $p < 0.001$, t 検定)。BOT または BBT においてグラルギン U300 を用いたセルフタイトレーションは有用であり、また、グラルギン U100 からグラルギン U300 へ変更する際の臨床上的目安を示すことができたと考える。

Key word : 基礎インスリン, Basal Supported Oral Therapy (BOT), Basal-Bolus Therapy (BBT), インスリン グラルギン U100 (ランタス®)・U300 (ランタス®XR), セルフタイトレーション

I はじめに

血糖コントロールを改善させるためには、消化管から吸収されて門脈から肝臓に到達したブドウ糖が肝細胞に正常に取り込まれること、また、血中に放出されたブドウ糖が筋肉や脂肪組織に速やかに取り込まれることが重要であり、こうした糖代謝を是正することにより食後血糖値を有効に低下させることができる。また、夜間就寝中は特に肝臓での非炭水化物性の基質からブドウ糖が合成されるが、この糖産生を抑制することにより空腹時血糖値 (FPG) をより低下させることができる。

人工膵島を用いた検討では、FPG が 100 mg/dL を超えると筋や脂肪の末梢組織でのブドウ糖の取り込みが減少して、インスリン抵抗性が生じ、さらに FPG が 140 mg/dL を超えると肝糖産生が亢進する

ことが指摘されている。したがって、肝臓の糖取り込み障害の是正にはインスリン基礎分泌の補充が必須条件であり、早朝空腹時高血糖がある場合は、積極的に基礎インスリンを補充する必要があると考えられる¹⁾²⁾。

経口血糖降下薬と基礎インスリンを併用する Basal Supported Oral Therapy (BOT) は、これまで行ってきた経口薬治療に 1 日 1 回の基礎インスリン投与を上乗せするだけで簡単に開始できる上、経口薬自体は継続するため、経口薬からの切り替えでインスリンを導入する際に起こり得るコントロールの急速な悪化はみられない。基礎インスリンを皮下注射する時間はおおよそ定時に行えばよく、患者が自分のライフスタイルに合わせてタイミングを選ぶことができる。低血糖の頻度も少なく、基礎インスリン投与量は FPG を指標に患者自身で調整する

ことが可能である。これらのメリットから、BOTは糖尿病治療の重要な治療選択肢として広く普及している³⁾⁴⁾。

基礎インスリン製剤、ランタス[®]XR〔インスリン グラルギン（遺伝子組み換え）、有効成分濃度 300 U/mL、以下グラルギン U300〕は従来のランタス[®]（同有効成分濃度 100 U/mL、以下グラルギン U100）に比べ、より平坦で 24 時間を超える薬物動態および薬学的プロファイルを有し、安定した血糖降下作用を示すとされる⁵⁾。本研究では、基礎インスリンにグラルギン U100 を使用中の BOT および Basal-Bolus Therapy (BBT) 症例において、グラルギン U100 をグラルギン U300 へ変更し、朝食前 FPG を指標に用量調節する方式の有効性および安全性を検討した。

II 方 法

本研究の対象患者は、基礎インスリンにグラルギン U100 を使用して BOT または BBT による治療を行い、FPG が 110 mg/dL 未満にコントロールされている 2 型糖尿病患者 145 例とした。

グラルギン U300 への変更はグラルギン U100 と同単位から開始し、投与タイミングは朝食前、夕食前、就寝前のいずれかで固定し、24 週間投与した。各週任意の最終 3 日間において FPG を 3 回測定し、その平均値に基づいたアルゴリズムに従って次のグラルギン U300 の投与量の調整を行った。

グラルギン U300 の用量調節アルゴリズムは、FPG の 3 回の平均値 80 mg/dL 未満：- 2 単位、80 ~ 100 mg/dL 未満：変更なし、100 ~ 110 mg/dL 未満：+ 1 単位、110 ~ 130 mg/dL 未満：+ 2 単位、130 mg/dL 以上：+ 3 単位とした。FPG が 80 mg/dL 以上あって日中または夜間に低血糖がみられる場合は、BOT では経口血糖降下薬を減量し、BBT では追加インスリンを減量した。追加インスリンは、週 2 回程度、食後 1 時間血糖値を測定し、その値により適宜増減した。

主要評価項目は HbA1c とし、副次的評価項目として、朝食前 FPG、体重、グラルギン U300 単位数、追加インスリン単位数など併用薬剤の変化量、および低血糖の発現状況とした。

データは平均値 ± 標準偏差 (SD) で表した。各評価指標の変化は t 検定を用いて検定し、有意水準

は両側 5%とした。

III 結 果

1) 対象の患者背景

BOT 80 例および BBT 65 例が対象に組み込まれた。対象の内訳を次に示す。年齢 58.7 ± 12.6 歳、男女比 75/70、体重 60.3 ± 15.4 kg、糖尿病罹病期間 8.7 ± 7.6 年、朝食前空腹時血糖値 104.3 ± 6.7 mg/dL、HbA1c 6.7 ± 1.1%、グラルギン U100 使用量 16.9 ± 6.8 単位、併用経口血糖降下薬：DPP-4 阻害薬 87 例、ビグアナイド薬 48 例、スルホニル尿素薬 40 例、α- グルコシダーゼ阻害薬 32 例、SGLT2 阻害薬 18 例、併用追加インスリン：インスリン グルリジン 37 例、インスリン リスプロ 18 例、インスリン アスパルト 10 例。

2) 血糖コントロール

グラルギン U100 投与時の朝食前空腹時血糖値は 104.3 ± 6.7 mg/dL であったが、セルフタイトレーションによってグラルギン U300 を 24 週間投与した結果、95.4 ± 5.1 mg/dL へ有意に低下した (p < 0.001, t 検定)。同様に、HbA1c はグラルギン U100 投与時 6.7 ± 1.1% からグラルギン U300 を 24 週間投与後は 6.4 ± 1.0% と、有意な低下が認められた (p < 0.001, t 検定) (図 1)。

3) 基礎インスリン単位数

アルゴリズムに従いグラルギン U300 のセルフタイトレーションを行った結果、基礎インスリン単位数は変更前 16.9 ± 6.8 単位から、グラルギン U300 投与後 8 週 19.3 ± 7.0 単位、16 週 20.4 ± 6.9 単位、24 週 20.6 ± 6.9 単位へ有意に増加し、増加量は平均 3.7 単位であった (p < 0.001, t 検定) (図 2)。

4) 体 重

体重はグラルギン U300 投与後 8 週 - 0.41 kg、16 週 - 0.90 kg、24 週 - 0.86 kg と減少し、変更前と 24 週後で有意差が認められた (p < 0.01, t 検定) (図 3)。

5) 低血糖

1 症例 4 週間あたり 70 mg/dL 未満となった低血糖の回数は、基礎インスリン変更前は 6.5 ± 3.1 回であったが、グラルギン U300 変更後 8 週で 5.1 ± 2.9 回、16 週で 4.0 ± 2.4 回と減少し、24 週後には 3.8 ± 2.3 回と変更前の約半分近くまで有意に減少した (p < 0.001, t 検定) (図 4)。

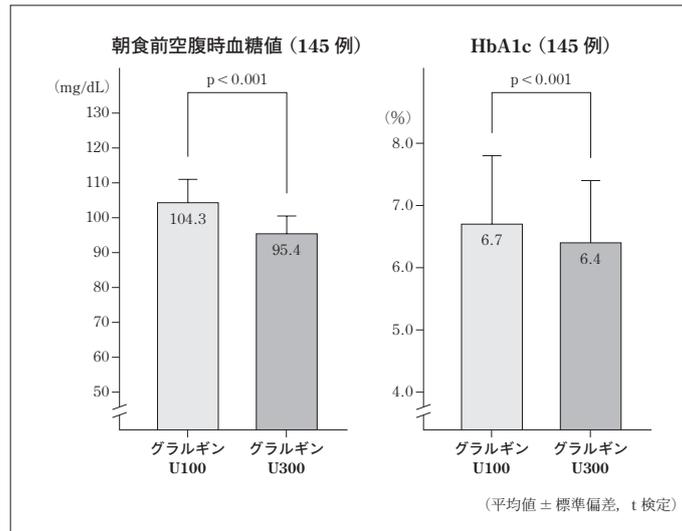


図1 朝食前空腹時血糖値およびHbA1cの変化

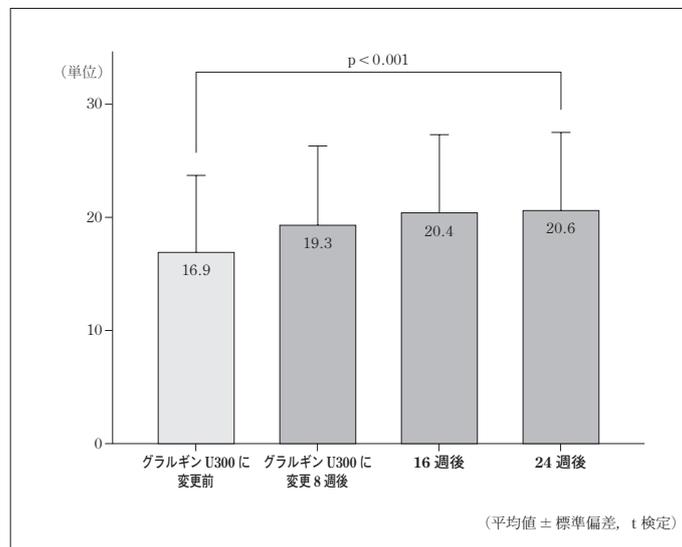


図2 基礎インスリン単位数の推移 (145例)

6) 併用薬剤の投与量の変化

スルホニル尿素薬であるグリメピリドは、基礎インスリン変更前 1.6 ± 1.2 mg/日から、グラルギン U300 投与 24 週後で 1.2 ± 0.8 mg/日と 0.4 mg/日減量された。グリクラジドは 80.0 mg/日から 40.0 mg/日へ 40.0 mg/日減量された。

追加インスリン投与量は、変更前が 23.3 ± 12.6 単位/日であったのに対し、グラルギン U300 投与 24 週後は 18.8 ± 12.3 単位/日であり、 4.5 単位/日の減少であった。

IV 考 察

グラルギン U300 は従来のグラルギン U100 の 3

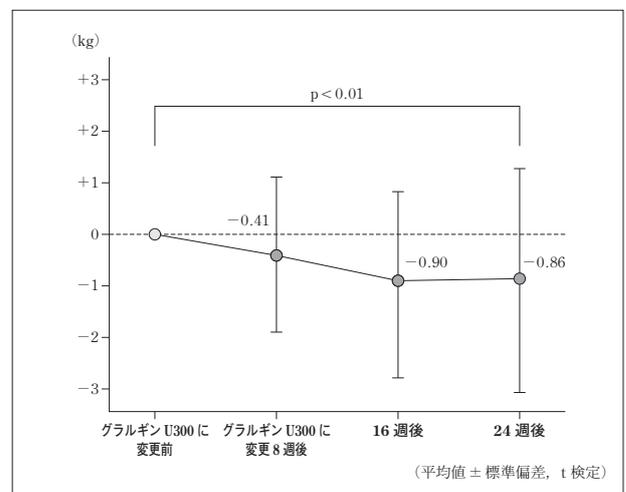


図3 体重の推移 (145例)

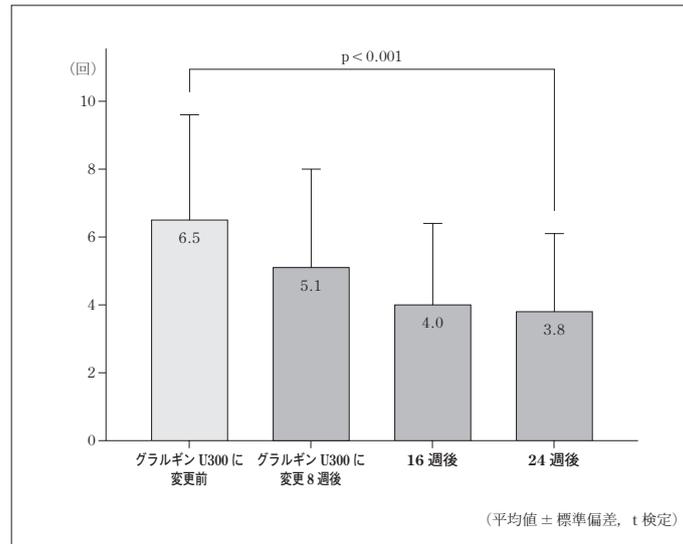


図4 低血糖*の頻度の推移 (145 例)

(* : 1 症例 4 週間あたり 70 mg/dL 未満となった回数)

倍濃縮製剤であり、皮下注射後の沈殿物の表面積が小さくなることから溶解速度が低下し、血中濃度がより長く持続し、より平坦化する製剤である⁶⁾。今回、それが実臨床上どのような違いとして現れるものか検証した。グラルギン U100 使用中の BOT および BBT 145 例において、グラルギン U100 からグラルギン U300 へ変更後、セルフタイトレーションにより 24 週間観察した臨床成績では、FPG および HbA1c をより低下させることができた。その一方で、低血糖頻度は有意に減少し、わずかながら体重の減少も認められた。

基礎インスリンの単位数は約 19% 増加したが、これは低血糖の頻度が抑制されたことで目標 FPG をより低く設定することが可能となり、基礎インスリンの補充が十分量なされるようになった結果であると捉えることができる。そのため朝食前、昼食前および夕食前の空腹時低血糖がより低値で安定し追加インスリンの効果が発揮されやすくなった。結果として追加インスリンが減量されたと推察され、さらには併用経口薬剤の減量も期待できる。従来の基礎インスリンからグラルギン U300 へ変更する症例では、基礎インスリンの投与量が増える可能性があるため、それに伴い変更直後は低血糖に注意しながら併用する追加インスリンおよび経口血糖降下薬を調整する必要性も出てくる。そういった点をあらか

じめ患者に説明することで、セルフタイトレーションはよりスムーズに実施されるものと考えられる。

以上のことから、セルフタイトレーションによるグラルギン U300 投与は BOT および BBT における基礎インスリンの補充方法として有用であり、Better Control を目指して、さらにもう一步踏み込んだ治療が可能になると考えられる。

文 献

- 1) 石田俊彦：肝疾患と糖代謝—肝のインスリン抵抗性—。Diabetes Frontier. 1993; **4**: 183-190.
- 2) 石田俊彦, 他：NIDDM における“糖の流れ”。Diabetes Frontier. 1995; **6**: 652-660.
- 3) 矢藤 繁：かわりつつある糖尿病薬物治療の現状 インスリンへの移行—BOT—。Mebio. 2011; **28**: 61-67.
- 4) Terauchi Y, et al: New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). Diabetes Obes Metab. 2016; **18**: 366-374.
- 5) Becker RH, et al: New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. Diabetes Care. 2015; **38**: 637-643.
- 6) ランタス[®]XR インタビューフォーム。