原著論文　診療と新薬 2023; 60: 229-235

診療と新薬 Web

FRC 製剤を用いた新たな入院血糖管理の有用性：Basal-Bolus therapy（BBT）シンプル化

独立行政法人国立病院機構 兵庫中央病院
鴻山訓一[1)]／福永みちる[1)]／生天目侑子[1)]／島津浩史[1)]／長谷川順一[1)]／大倉久敬[3)]／八丸香南子[3)]／里中和廣[2)]

● 要旨

Fixed-ratio combination（FRC）は基礎インスリンと GLP-1 受容体作動薬を配合した注射薬であり，1 剤で空腹時血糖と食後血糖を改善できる製剤である。これまで入院 2 型糖尿病患者の血糖管理において強化インスリン療法で糖毒性解除後，退院を見据えて基礎インスリンを残しながら注射回数を減らしていく治療が行われてきたが，基礎インスリンだけでは食後血糖改善が不十分であった。その基礎インスリンの代わりに FRC を用いることで食後血糖管理も可能となり，強化インスリン療法（Basal-Bolus therapy：BBT）から FRC 1 回注射のシンプルな治療で退院後のフォローにつなげることができるようになった。さらに最初から基礎インスリン部分に FRC を用い，FRC と追加インスリン 3 回打ちを併用する治療を行うと速やかな糖毒性解除，入院日数の減少が得られていた。

今回，FRC 製剤としてソリクア®配合注（以下，ソリクア）を用い，血糖コントロール目的で入院した 2 型糖尿病患者 14 例を，強化インスリン療法で糖毒性解除後，ソリクア ± 経口血糖降下薬に切り替えていく群 6 例（以下，BBT →ソリクア群）と，ソリクア＋追加インスリン 3 回で糖毒性解除後，ソリクア ± 経口血糖降下薬に注射回数を減らす群 8 例（以下，ソリクア Bolus →ソリクア群）に振り分け，比較検討した。BBT →ソリクア群，ソリクア Bolus →ソリクア群それぞれ，入院日数（20.3 ± 2.5 日 vs 17.4 ± 2.1 日），最大インスリン用量到達日数（5.3 ± 2.3 日 vs 2.8 ± 2.1 日），ソリクア 1 回打ちに要したタイトレーション日数（17.3 ± 2.7 日 vs 12.1 ± 1.6 日）はソリクア Bolus →ソリクア群で有意に短く，入院中最大インスリン用量（34.7 ± 6.9 単位 vs 24.8 ± 3.4 単位），Basal 量（12.3 ± 2.3 単位 vs 8.3 ± 1.3 単位），Bolus 量（22.3 ± 5.0 単位 vs 16.5 ± 3.0 単位）はソリクア Bolus →ソリクア群で有意に少なかった。また，退院時のソリクア用量（9.7 ± 0.8 ドーズ vs 9.8 ± 1.7 ドーズ），退院後の HbA1c の推移は同等であった。ソリクア＋追加インスリン 3 回導入は入院 2 型糖尿病患者の血糖管理に有用であると考えられた。

Key words：入院血糖管理，2 型糖尿病，強化インスリン療法，注射回数，入院日数，インスリン用量，ソリクア®配合注，BBT シンプル化

は じ め に

インスリン治療は血糖コントロールのためには最も速効性で有効な手段とされ，糖毒性の悪循環を断ち切るには基礎インスリンと追加インスリンを組み合わせた強化インスリン療法（Basal-Bolus therapy：以下，BBT）が有効であり，高血糖をきたした 2 型糖尿病患者に対して入院による短期間 BBT を行い糖毒性による悪循環を断てば，膵 β 細胞の機能およびインスリン感受性は回復し良好な血

1）糖尿病内科，2）内科，3）治験管理室

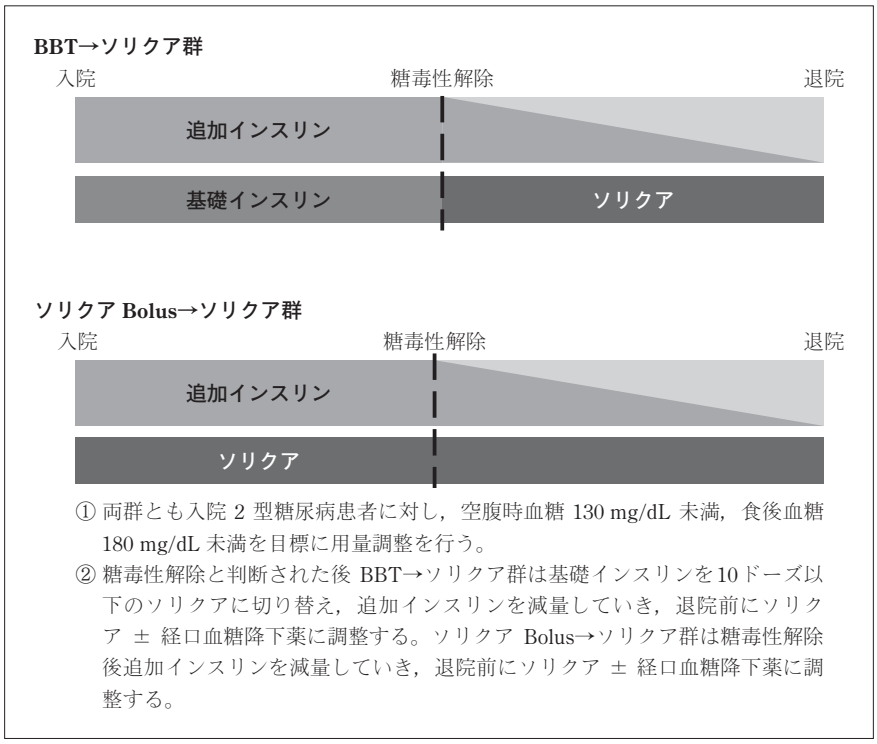

図 1 試験方法

糖コントロールが可能になることは知られている[1]。当院でも入院での BBT によって糖毒性を解除し，退院後の生活環境に合わせるため，追加インスリンを漸減し注射回数を減らして，基礎インスリン 1 回±経口血糖降下薬（BOT）にて退院していただく治療を行ってきた。しかしながら BOT では食後血糖管理が不十分であるため，1 日 1 回で空腹時血糖と食後血糖を改善できる薬剤が望まれていたところ，基礎インスリンと GLP-1 受容体作動薬の配合注射薬である Fixed-ratio combination（FRC）製剤が使用可能となり，その中でもソリクア®配合注（以下，ソリクア）は空腹時血糖改善に加えて強力な食後血糖改善効果が報告され[2]，これまで BBT から BOT に切り替えていたところにソリクアを用いることにより，1 回注射というシンプルで良好な血糖コントロールで退院していただく治療，すなわち BBT シンプル化が行えるようになった。さらに，BBT の基礎インスリン部分で最初からソリクア＋追加インスリン 3 回治療を行うと，これまでの治療に比べて入院日数の減少やソリクア 1 回打ちに要した日数の減少を経験したため，今回それぞれの治療をまとめその違いに関して報告する。

Ⅰ 本試験の目的

当院にて血糖コントロール目的で入院した 2 型糖尿病患者に強化インスリン療法（Basal/Bolus）で糖毒性を解除後，ソリクア 1 回±経口血糖降下薬で退院した群（以下，BBT →ソリクア群）と，ソリクア＋追加インスリン 3 回で導入し，ソリクア±経口血糖降下薬で退院した群（以下，ソリクア Bolus →ソリクア群）とを比較検討し，退院後も見据えた入院 2 型糖尿病患者の治療について検討する。

Ⅱ 対象と方法

1）対 象

2020 年 8 月から 2022 年 10 月までに血糖コントロール目的で当科に入院し，BBT →ソリクア，ソリクア Bolus →ソリクア治療を行った 2 型糖尿病患者 14 例（男性 6 例，女性 8 例）。

2）方 法（図 1）

【BBT →ソリクア群】

入院後，BBT 療法（インスリングラルギン U 300 ＋インスリンアスパルト各食前 3 回）を導入し，空腹時血糖 130 mg/dL，食後血糖 180 mg/dL

表 1　患者背景

	全　体	BBT ↓ ソリクア	ソリクア Bolus ↓ ソリクア
年齢（歳）	62.3 ± 8.6	62.8 ± 7.0	61.9 ± 10.1
男性 / 女性（例）	6 / 8	2 / 4	4 / 4
BMI（kg/m²）	26.9 ± 2.8	27.2 ± 3.5	26.7 ± 2.5
糖尿病罹病期間（年）	6.1 ± 7.0	6.0 ± 7.8	6.3 ± 6.9
入院時 HbA1c（%）	12.9 ± 1.8	13.7 ± 2.1	12.4 ± 1.4
空腹時血糖（mg/dL）	201.1 ± 31.6	202.0 ± 34.3	200.4 ± 31.8
早朝空腹時 CPR（ng/mL）	2.2 ± 0.5	2.6 ± 0.3	1.9 ± 0.5
CPI	1.1 ± 0.4	1.3 ± 0.4	1.0 ± 0.3
e-GFR（mL/ 分 /1.73 m²）	72.6 ± 16.2	66.2 ± 6.4	77.5 ± 19.9

平均値 ± 標準偏差（「男性 / 女性」の項を除く）

を目標に用量調整を行う。目標を達成し糖毒性が解除されたと判断された後，グラルギン U 300 をソリクア 10 ドーズ以下に切り替え，アスパルトを減量していき，退院前にソリクア±経口血糖降下薬に調整する。

【ソリクア Bolus →ソリクア群】

ソリクア＋インスリンアスパルト各食前 3 回を導入し，同様に空腹時血糖 130 mg/dL，食後血糖 180 mg/dL を目標に用量調整を行う。糖毒性が解除されたと判断された後，アスパルトを減量していき退院前にソリクア±経口血糖降下薬に調整する。

また，退院後外来にて 6 カ月の HbA1c のコントロール推移を確認する。

3）評価項目

入院日数，最大インスリン用量到達日数，ソリクアのみに要したタイトレーション日数，入院中の最大インスリン用量と Basal 量，Bolus 量，退院時ソリクア用量，退院後 6 カ月の HbA1c の推移を評価項目とする。

4）統計処理

解析は ITT（Intention to treat）解析を採用した。測定値は平均値±標準偏差で示した。各指標の開始前との比較について，対応のある t 検定を行った。両側検定で危険率 5%未満（$p < 0.05$）を有意差ありと判定した。

5）倫理的配慮

本研究実施に先立ち，研究実施計画書は独立行政法人国立病院機構兵庫中央病院倫理委員会で科学的，倫理的に審査され，承認された。また，本研究は「ヘルシンキ宣言」（世界医師会）および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省，厚生労働省）を遵守して実施した。

被験者に対しては，本療法が当該の疾患に対する標準的な治療であることを十分に説明し試験参加への同意を得，また，試験結果については統計処理を加えたうえで論文として公表することについての同意を得た。

Ⅲ　結　　果

1）患者背景（表 1）

対象症例は 14 例（BBT →ソリクア群 6 例，ソリクア Bolus →ソリクア群 8 例），全体の年齢は 62.3 ± 8.6 歳，BMI 26.9 ± 2.8 kg/m²，糖尿病罹病期間 6.1 ± 7.0 年，入院時 HbA1c 12.9 ± 1.8%，空腹時血糖 201.1 ± 31.6 mg/dL，早朝空腹時 CPR 2.2 ± 0.5 ng/mL，CPI 1.1 ± 0.4，e-GFR 72.6 ± 16.2 mL/ 分 /1.73 m² であった。両群の患者背景に差はなかった。

2）入院日数，最大量到達日数，ソリクアのみに要したタイトレーション日数（図 2）

BBT →ソリクア群，ソリクア Bolus →ソリクア群で入院日数はそれぞれ 20.3 ± 2.5 日，17.4 ± 2.1 日（$P < 0.01$），最大量到達日数は 5.3 ± 2.3 日，2.8 ± 2.1 日（$P < 0.007$），ソリクアのみに要したタイトレーション日数は 17.3 ± 2.7 日，12.1 ± 1.6 日（$P < 0.01$）と，それぞれ有意にソリクア Bolus →ソリクア群で短い結果であった。

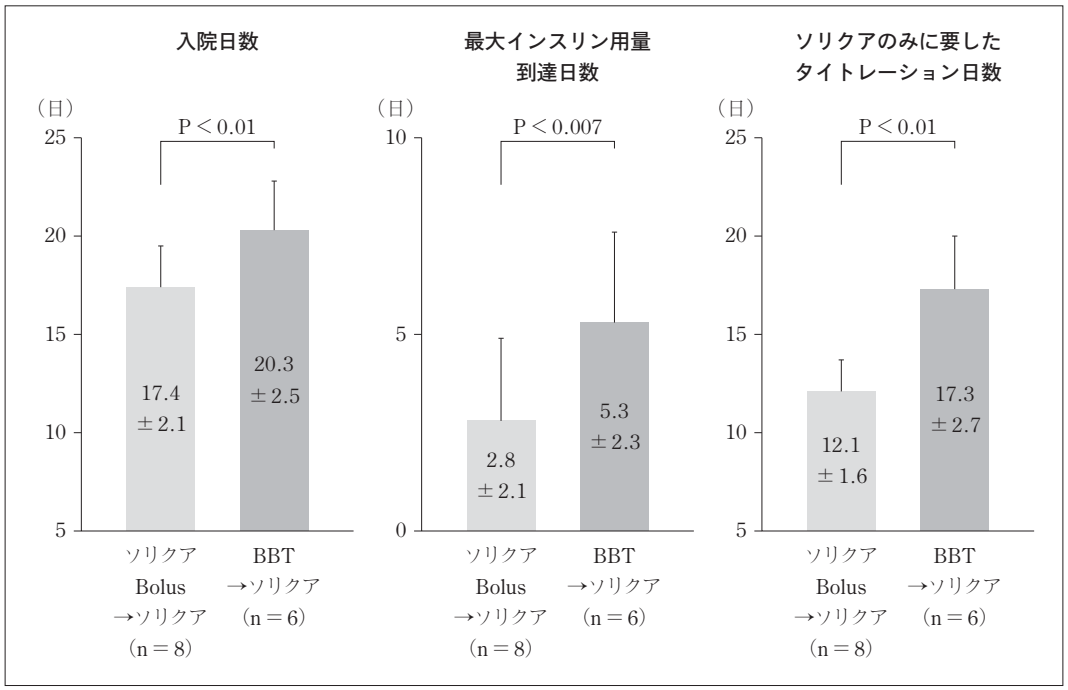

図 2 入院日数，最大インスリン用量到達日数，ソリクアのみに要したタイトレーション日数

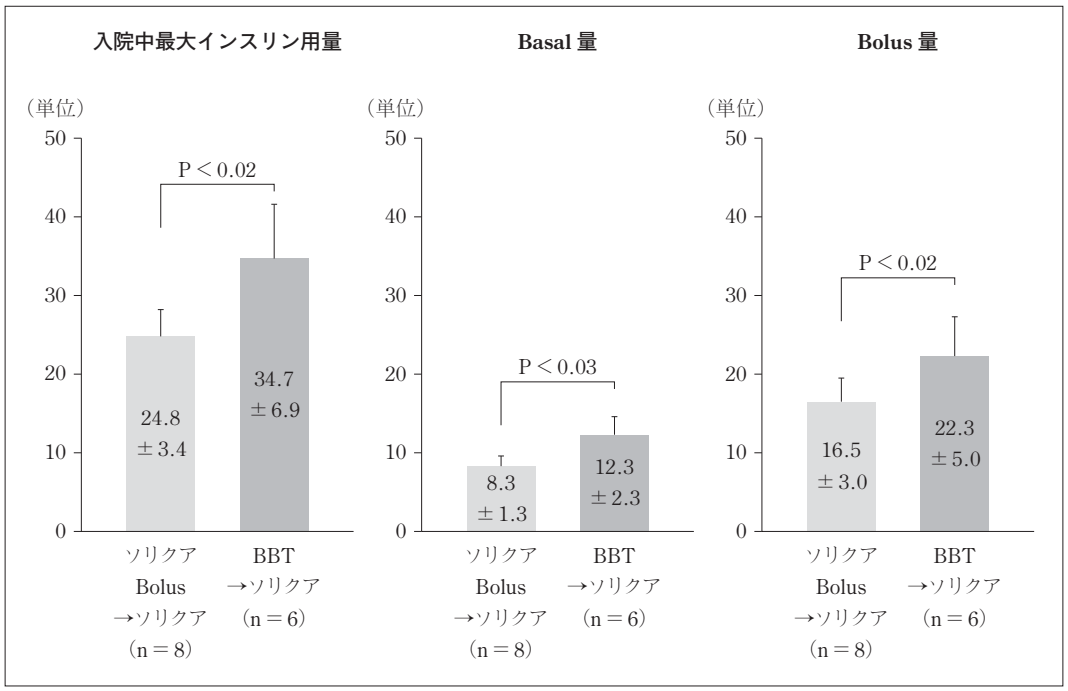

図 3 入院中最大インスリン用量，Basal 量，Bolus 量

3）入院中最大インスリン用量，Basal 量，Bolus 量，退院時ソリクア用量（図 3）

BBT →ソリクア群，ソリクア Bolus →ソリクア群で入院中最大用量はそれぞれ 34.7 ± 6.9 単位，24.8 ± 3.4 単位（P ＜ 0.02），最大インスリン用量時の Basal 量は 12.3 ± 2.3 単位，8.3 ± 1.3 単位（P ＜ 0.03），Bolus 量は 22.3 ± 5.0 単位，16.5 ± 3.0 単位（P ＜ 0.02）と，それぞれ有意にソリクア Bolus →ソリクア群で少ない結果であった。退院時ソリクア用量は 9.7 ± 0.8 ドーズ，9.8 ± 1.7 ドーズで同等であった。

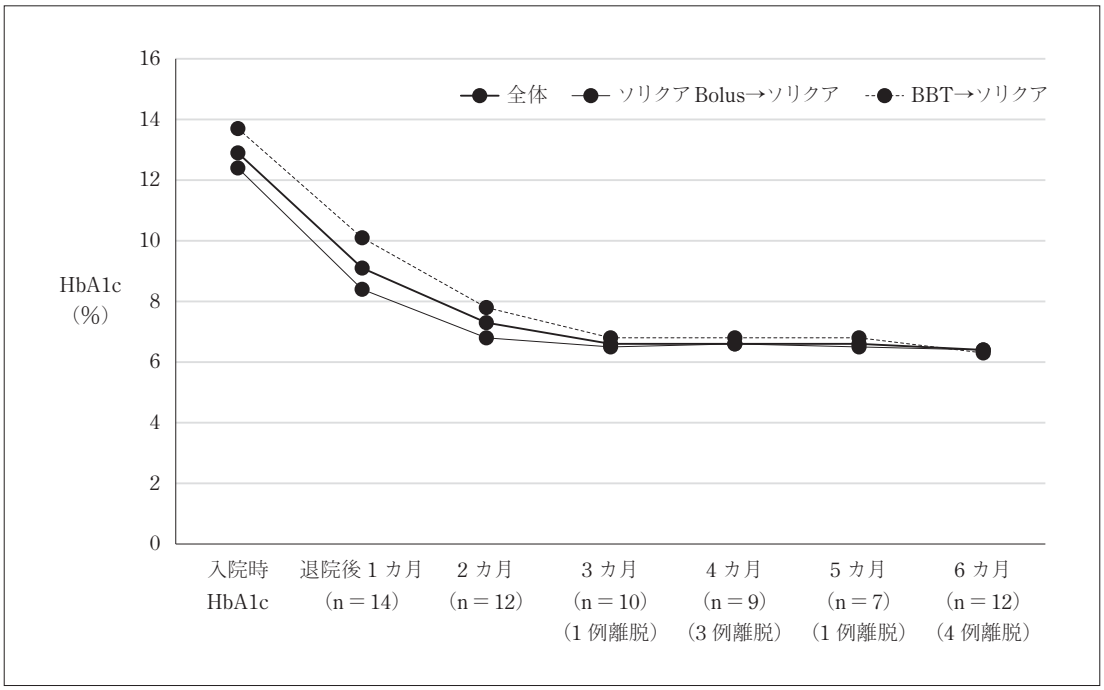

図 4　退院後の HbA1c の推移

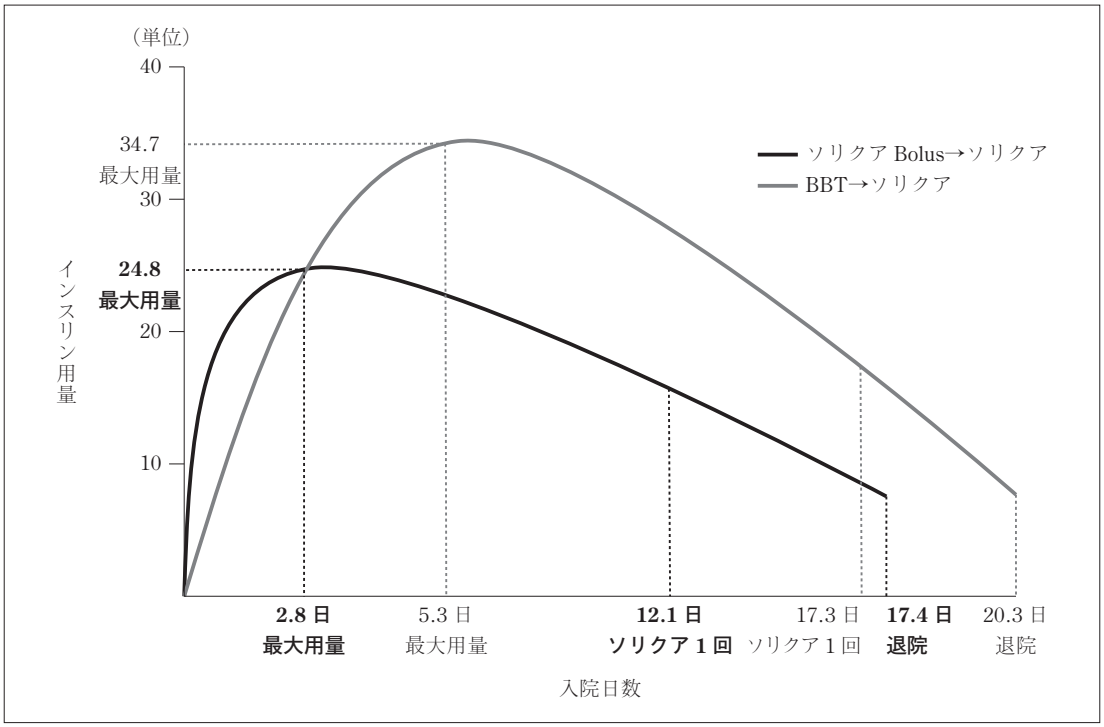

図 5　結果のイメージ図

4）退院後の HbA1c の推移（図 4）

ソリクア±経口血糖降下薬治療における退院後の HbA1c の推移は全体で入院時の HbA1c 12.9 ± 1.8 %から退院 1 カ月後 9.1 ± 1.9%，3 カ月後 6.6 ± 1.2%，6 カ月後 6.4 ± 0.7%となり，9 例はソリクアを離脱することができた。BBT →ソリクア群，ソリクア Bolus →ソリクア群の HbA1c の推移は同等であった。

Ⅳ 考　　察

血糖コントロール目的で入院した患者に対して，BBTを行って糖毒性を解除し，退院後の生活環境に合わせて注射回数をできるだけ減らし，シンプルな治療にすることがこれまで行われてきた。これは，退院後BBTの4回打ちの頻回注射ではインスリンの高用量投与，低血糖による食欲亢進などのメカニズムで体重が増加する場合があり[3]，また，生活に支障を及ぼす影響も考えられる[4]。また，BBTの注射実施率も約2割という報告もあり[5]，入院期間中からBBTと同等の効果を維持しながら，1回注射といったよりシンプルな治療で治療を継続することを考える必要がある。しかしながら基礎インスリン1回注射（BOT）では食後血糖管理までは十分ではなかったことも経験してきており，実質的なシンプル化まではできていなかったと考える。

基礎インスリンとGLP-1受容体作動薬が配合されたFRC製剤が登場したことから，特に食後血糖改善効果が高いソリクアを使用することで，入院中にBBTから食後血糖効果を担保しながら1回注射に切り替えていく“BBT→ソリクア”の治療は有用であると考えられた。BBT→ソリクアの効果に関しては，当院も参加した日本人の多施設共同後ろ向き観察研究であるSPARTA Japanで報告されており[6]，実臨床下においてBBTからソリクア治療によって血糖コントロールの維持，改善が示されており，ソリクアであれば実質的なBBTシンプル化を実現できることが考えられる。また，BBTによって糖毒性を解除後，GLP-1によるインスリン分泌作用が増強される報告もあり[7]，1剤でインスリンとGLP-1受容体作動薬を配合する意義が高いことが示されたが，本検討においても，**図4**に示すように退院後のHbA1cの良好な血糖コントロールが示されたことから，支持されると考えられる。

BBT→ソリクア治療は有用ではあるが，さらに強化インスリン療法の基礎インスリン部分を最初からソリクアで行う“ソリクアBolus→ソリクア”治療であれば，入院中のBBTからソリクア治療への切り替えの手間も少なくなり，かつ強力な食後血糖改善効果によって用量の減少，糖毒性解除の日数の減少も期待できると考えられ，今回比較検討を行った。BBT→ソリクア治療とソリクアBolus→ソリクア治療を比較したところ，入院日数，最大インスリン量到達日数，ソリクアのみに要したタイトレーション日数がソリクアBolus→ソリクア群で有意に短かったという結果が得られた。さらに，用量に関しても入院中最大インスリン用量，Basal量，Bolus量がソリクアBolus→ソリクア群で有意に少なかった。

これらの結果をイメージ図として**図5**に示す。ソリクアBolus→ソリクアは少ない用量で，より短期間に糖毒性が解除できたことを示しており，入院日数の短縮は患者にとってもメリットであり，病院においても入院期間の短縮が求められている観点からも有用であると考えられた。

ま　と　め

入院2型糖尿病患者に対するFRC製剤を使った血糖管理において，FRC＋追加インスリン療法は，強化インスリン療法で糖毒性解除後，FRC製剤に切り替えていく治療と比べて速やかな糖毒性解除と用量の減少，入院日数の短縮に優れていると考えられ，今後の入院血糖管理において治療の選択肢となりうることが考えられた。

文　　献

1）岩城正輝，石丸勝雄，中屋　豊：短期強化インスリン療法とβ細胞保護療法を併用した2型糖尿病治療の有用性．糖尿病 **51** (4): 309-317, 2008

2）Terauchi Y, Nakama T, Spranger R, et al: Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi 1:1) in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on oral antidiabetic drugs: A randomized, 26-week, open-label, multicentre study: The LixiLan JP-O2 randomized clinical trial. Diabetes Obes Metab **22** (Suppl 4): 14-23, 2020

3）Heller S: Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract **65** (Suppl 1): S23-27, 2004

4）Jenkins N, Hallowell N, Farmer AJ, et al: Participants' experiences of intensifying insulin therapy during the Treating to Target in Type 2 Diabetes (4-T) trial: qualitative interview study. Diabet Med **28** (5): 543-548, 2011

5）Eby EL, Bajpai S, Faries DE, et al: The Association Between Adherence to Insulin Therapy and Health Care Costs for Adults with Type 2 Diabetes: Evidence from a U.S. Retrospective Claims Database. J Manag Care

Spec Pharm **26** (9): 1081-1089, 2020

6）Miyoshi H, Matsuhisa M, Yabe D, et al: Use of iGlarLixi for the Management of Type 2 Diabetes in Japanese Clinical Practice: Prior Treatment Subgroup Analysis of the SPARTA Japan Study. Diabetes Ther **14** (4): 671-689, 2023

7）Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, et al: Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. Diabetologia **52** (2): 199-207, 2009