

II-8

II. どのような薬剤を partner に選ぶか、その理由は、効果は、さらに3剤目は

インスリン

方波見卓行¹⁾、田中 逸²⁾

1) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科 部長
2) 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科 教授

従来、インスリン製剤は血糖コントロール不良者に対する最終手段と位置づけられてきた。しかし、最近の UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) 80¹⁾ や Steno-2 study²⁾ の結果から、治療開始早期からの厳格な血糖コントロールがその後の糖尿病関連合併症の発症・進展予防に深く関与 (legacy effect) すること (図1・図2) や、2型糖尿病診断時点の膵β細胞機能はすでに健常者の50%程度で、その後も経年的に悪化(年4%程度の低下)し、15%前後となればもはや経口血糖降下薬の効果は期待できないことが明らかとなった。

このような背景から、現在ではインスリン治療のポジショニングは大きく変化し、食事・運動療法、経口薬で十分な血糖コントロールが得られなければすみやかにインスリンを導入することが推奨されている。日本のガイドラインではインスリン導入時期に関する具体的な記載はないが、American Diabetes Association (ADA) / European Association for the Study of Diabetes (EASD) のコンセンサスステートメントによると、HbA1c 7.0% (NGSP値で、現在の日本での測定値 [JDS値] の6.6%に相当) を導入の目安としている。

一方で、正常血糖値を目指してインスリン強化療法を実施した Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) study, Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) study の結果からは、重症低血糖と体重増加の回避が血管障害の進展抑制に重要であることが示唆された。したがって、飛躍的に増加する糖尿病合併症に対処するには、より早期のインスリン導入と、導入後の重症低血糖および体重増加の回避に向けた指導と投薬の工夫が肝要となる。そこで本稿では、最近の報告を主体にインスリンと各種経口血糖降下薬併用時の治療成績をレビューするとともに、最適な薬剤の組み合わせについて概説したい。

SU薬との併用

スルホニル尿素 (SU) 薬は強力なインスリン分泌促進薬で、以前からインスリン併用時の有用性に関して議論があった。しかし、2002年のUKPDS 57で両薬の併用がインスリン単独投与よりも血糖コントロール、低血糖発現、体重増加の面で優れていることが示され³⁾ (図3)、併用療法が普及した。最近では基礎インスリンとSU薬の併用

は basal supported oral therapy (BOT) とも呼ばれ、その簡便性から日本でも広く実施されている。

SU薬併用の有用性は中間型、持効型インスリンのいずれについても示されているが、持効型のほうが効果は大きく、低血糖も少ない。また、2007年に公表された4T-studyでは⁴⁾、最大量のSU薬とメトホルミンに1日1回のデテムル(持効型)、1日1~2回のアスパルト70/30(混合型)、1日3回のアスパルト(超速効型)のいずれかを追加した際の血糖降下作用と有害事象が検討された。デテムル併用群では試験開始1年後のHbA1c (NGSP値) < 6.5%到達率が最

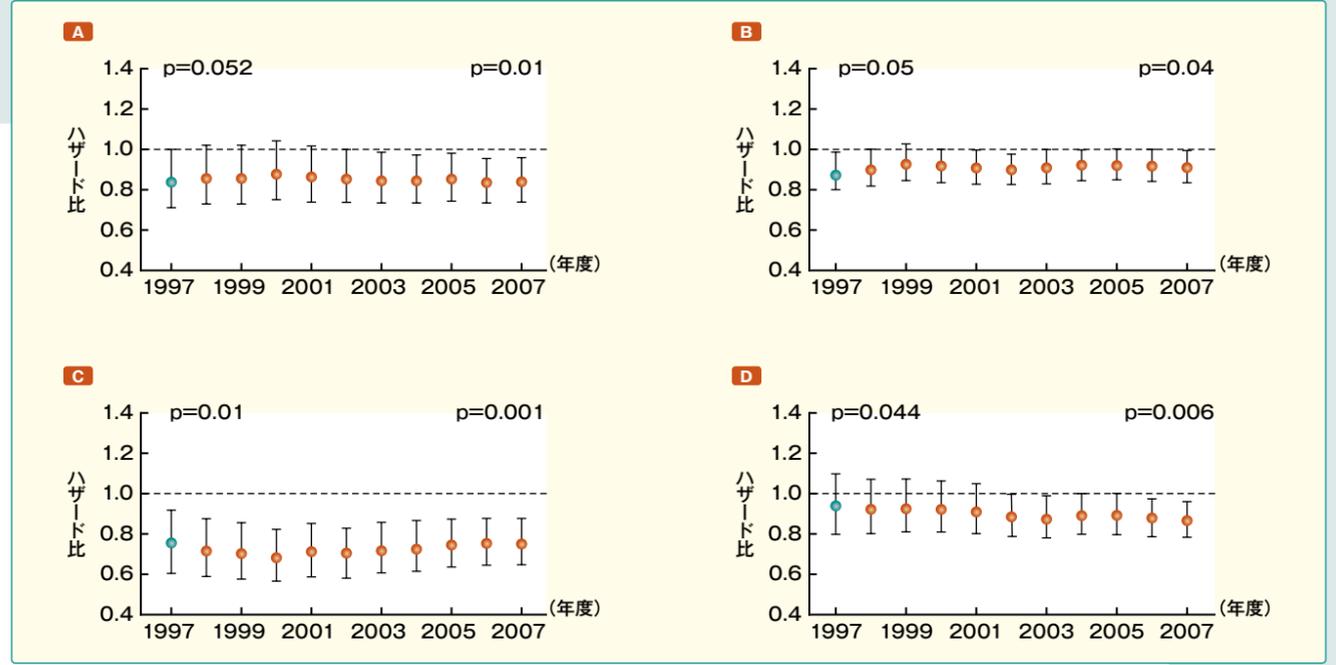


図1 UKPDS 80で示された強化療法群の従来療法群に対する相対リスク(文献1改変)
A: 心筋梗塞/B: 糖尿病関連エンドポイント/C: 細小血管症/D: 総死亡
各図上段のp値は、左がUKPDS終了時(1997年)、右がその10年後(2007年)における2群のハザード比を比較したものである。

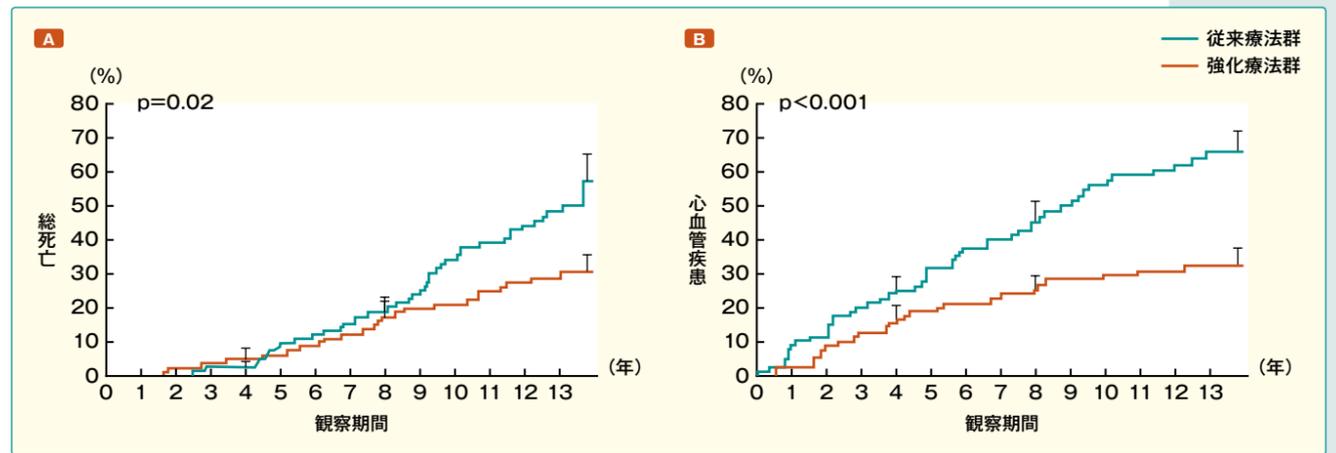


図2 Steno-2 studyにおける強化療法群と従来療法群の累積発症率(文献2改変)

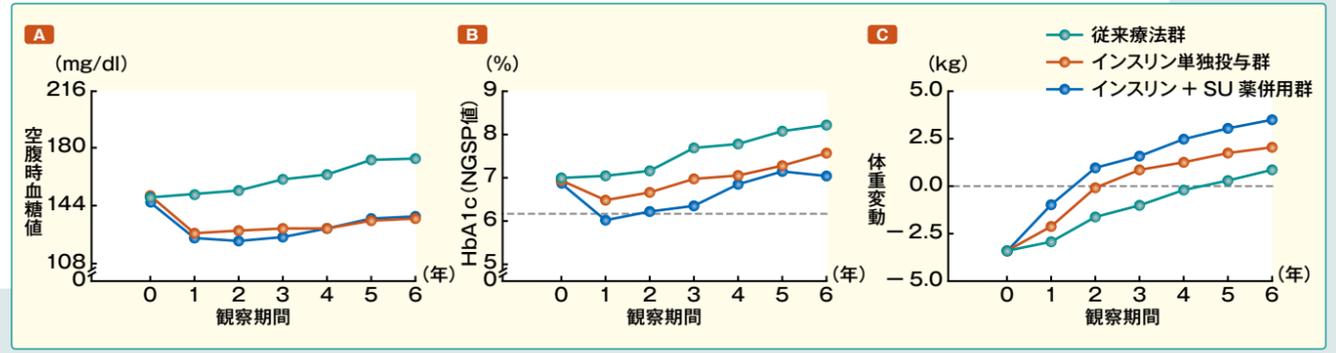


図3 UKPDS 57における従来療法群、インスリン単独投与群、インスリン・SU薬併用群での空腹時血糖値、HbA1c、体重変動の推移(文献3改変)
A: 空腹時血糖値/B: HbA1c/C: 体重変動