

# AID

vol.29

*ARKRAY Information for Diabetes educator*



特集

## 糖尿病腎症

糖尿病腎症の病態と食事療法  
糖尿病腎症の病態とその治療

活動報告

糖尿病透析予防指導管理の有用性についての検討

TOPICS

食後高血糖改善薬を用いたBOTの有効性  
—SMBGのデータを治療へのモチベーションとして活かす—

# 食後高血糖改善薬を用いたBOTの有効性 —SMBGのデータを治療へのモチベーションとして活かす—



東 大介 先生

関西労災病院 糖尿病内分泌内科

<略歴>

2002年 香川医科大学 医学部医学科 卒業  
香川医科大学 医学部附属病院 研修医  
2005年 香川県済生会病院 内科  
2007年 高松赤十字病院 内科  
2009年 香川労災病院 内科  
2012年 関西労災病院 糖尿病内分泌内科

## 近年の糖尿病治療の流れ： インスリン療法の効果と課題

糖尿病の薬物治療においては、患者の病態に合わせた治療薬の選択の重要性が強調されている。近年、経口血糖降下薬を導入しても十分な改善がみられない、糖毒性の高い状態の2型糖尿病症例には、インスリンの早期導入を推奨する意見もある。

その場合インスリン導入前に使われていたスルホニル尿素(SU)薬やビグアナイド(BG)薬などの経口血糖降下薬に基礎インスリンとして持効型インスリンを併用するBasal Supported Oral Therapy (BOT)が初期の導入法として有効かつ安全である。しかし、BOTでもコントロール不良の場合にはBasal Plus、Basal Bolus Therapy (BBT)と治療をステップアップしていくのが一般的である(図1)。BBTは、追加インスリンを健康な人の生理的な分泌動態に近いタイミングで補うことにより確実に血糖を低下させることができるが、低血糖や体重増加などのリスクも抱えている。また、SU薬も強い血糖降下作用が認められている一方で、低血糖のリスクが高い治療薬でもある。

糖尿病治療においては良好な血糖管理による合併症抑制効果が認められているが、ACCORD<sup>1)</sup>をはじめとする大規模臨床試験の結果、重症低血糖によってその効果

は打ち消される可能性も示唆されている。そこで私は、インスリン治療が必要な患者には基礎インスリンと低血糖リスクの少ない食後高血糖改善薬( $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬[ $\alpha$ -GI]、グリニド系薬)を軸に据えたBOTを行い、重症例には持効型インスリンや経口剤を増量し、改善すれば減量する方法で治療を行っている。

## 食後高血糖改善薬を用いたBOTの効果

今回は入院を必要とした重症の高血糖症例に対する持効型インスリン、 $\alpha$ -GI、グリニド系薬によるBOTの治療効果について、2012年7月から2013年11月に私が入院主治医を担当した2型糖尿病症例のデータをもとに述べる。対象はHbA1c $\geq$ 8.0%で、GAD抗体陽性、透析導入例を除いた連続45例である。患者背景を表1に示す。入院直後より、食前または食直前に追加インスリン、混合インスリン、SU薬を使用していた場合は速やかに中止し、空腹時血糖改善目的で基礎インスリン、食後高血糖改善目的で食後高血糖改善薬( $\alpha$ -GI、グリニド系薬)を開始。血糖改善後、適時インスリン量、SU薬以外の内服薬を調整し、入院時、退院3カ月後、退院6カ月後の所見を検討した。

45症例のうち、半年後までフォローできた35症例の平均HbA1cは、入院時の10.1%から半年後には6.7%まで低下し、8割(28例)の症例がHbA1c7%未満を達成した。さらに、約6割(20例)の症例がインスリン離脱を達成することができ、インスリン使用患者においても経時的にインスリン量を減少させることができた結果、本

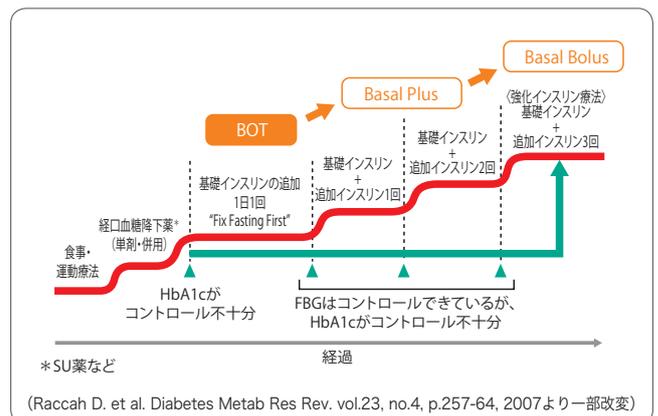


図1 糖尿病治療におけるインスリンの導入とステップアップ

表1 入院時患者背景

性別	29/16 (男/女)	前治療	インスリン	15/45	(33.3%)	
年齢(歳)	63.7±10.7		SU薬	13/45	(28.9%)	
罹病期間(年)	9.8±9.2		α-GI	3/45	(6.7%)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6±4.4		グリニド系薬	2/45	(4.4%)	
HbA1c (%)	10.3±1.6		DPP-4阻害薬	5/45	(11.1%)	
1,5-AG (μg/mL)	2.4±1.1		ビッグアナイド薬	6/45	(13.3%)	
尿中CPR (μg/日)	80.8±45.3		チアゾリジン薬	4/45	(8.9%)	
血中CPR (ng/mL)	1.9±1.0		ドラッグナイーブ	15/45	(33.3%)	
CPR index	1.0±0.5		合併症	神経障害	12/45	(26.7%)
平均入院日数	15.6±3.6			網膜症	7/45	(15.6%)
		糖尿病腎症	1期	35/45	(77.8%)	
			2期	7/45	(15.6%)	
			3期	3/45	(6.7%)	

※ 血中CPRは入院2日目、尿中CPRは入院3日目、治療は入院直後から開始。

療法を行った患者は治療開始前に対して有意な体重減少を示した(図2a)。一般にBBTは体重を増加させる傾向があるため、体重を良好にコントロールできる点も本療法のメリットであると考えられる。また、12カ月の経過を観察した32例において、12カ月後にもインスリン使用患者数およびインスリン使用量の増加は認められず、長期的にも安定した血糖管理が可能であった(図2b)。

なお、このBOTにより70mg/dL以下の低血糖を起こした割合は入院中のべ4,629回のSMBG測定のうち9回(0.19%)であった。高血糖の患者を対象に行った治療ではあるものの、低血糖の発生リスクは低い可能性が示唆される。

a:退院3カ月、退院6カ月後のデータ(n=35)

項目	入院時	退院3カ月	退院6カ月
HbA1c (%)	10.1±1.3	6.6±0.9***	6.7±1.2***
1,5-AG (μg/mL)	2.5±1.1	17.9±9.9***	16.4±10.0***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9±4.3	24.8±3.7*	24.6±5.5*
体重 (kg)	67.3±12.8	65.7±11.5*	65.1±11.8*
インスリン患者	35	18***	15***
インスリン単位数	14.7±8.9	11.4±12.2***	9.6±6.5***

\*P<0.05 vs 入院時、\*\*P<0.01 vs 入院時、\*\*\*P<0.001 vs 入院時(対応のあるt検定)

b:退院1年後までの基礎インスリン投与量の推移(n=32)

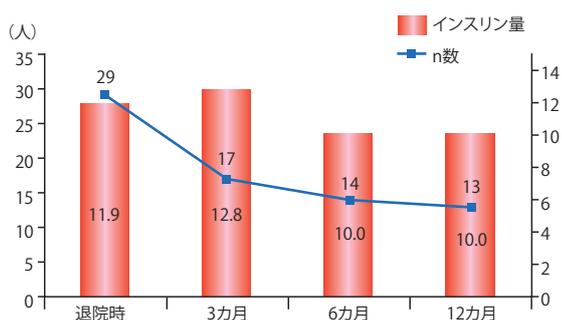


図2 食後高血糖改善薬を用いたBOT実施症例における長期観察結果

## 治療薬選択のポイント：

### 「どのタイミングで」「どのように」効く薬なのか

α-GIは、糖の吸収速度を抑制する機序により、膵β細胞の負担を減らし食後高血糖を改善する。また、グリニド系薬は、遅れているインスリン分泌のタイミングを早めることで食後高血糖を改善する。α-GIやグリニド系薬はおのおの単独では、決して血糖降下作用の強い治療薬ではない。しかし本BOTにより、治療開始直後から、食後血糖と食前血糖の差が大きく変化なく経時的に全体が改善する症例を数多く経験している。これは、α-GI、グリニド系薬が治療初期から効果を示し、かつ併用の意義が大きいことを表していると考えている。膵β細胞機能が回復すれば患者自身のインスリン分泌のタイミングが早まってくるので、患者の病態を診ながら投与量(特にグリニド系薬の量)を微調整し、最終的にはDPP-4阻害薬とα-GIによってコントロールすることを目指している。

従来、糖尿病治療薬は、HbA1cをどれだけ下げるかを指標として効果が評価されてきた。α-GIやグリニド系薬のHbA1cの下降効果は決して強くはない。しかし、HbA1cはあくまでも1～2カ月間の平均の血糖値を示したものであり、「今」の血糖値を示したものではない。治療薬の選択にあたっては、「どのタイミングで」「どのように」効く薬であるかを考えることが必要である。そのためには血糖自己測定(SMBG)での測定結果は非常に重要な役割を担っている。私は、患者の血糖値を糖尿病ではなかったころの値に近づけるためにはどうしたらいいのか、患者の現在の病態をSMBGの結果を参考にしながらイメージして治療薬の組み立てを考え、空腹時血糖には持効型インスリンで、さらに食後高血糖にα-GIとグリニド系薬で介入する治療を行っている。

## 外来管理による BOT： 治療に納得し、回復への希望を持ってもらう

外来でのBOTによる血糖管理の実際を紹介したい。

患者は不安を抱えて外来にやってくるので、私は初診に十分な時間をかけることにしている。患者の気持ちに寄り添うことを心がけ、治療に対する希望を持ってもらい、どのように頑張ればよい結果が出るのかを一緒に考えていこう、と伝えることにしている。

まず、患者に血糖の変動が合併症や動脈硬化の原因となるため改善が必要であること、血糖変動はインスリンの分泌が遅れていることが主因で起こっていることを説明している。患者の多くは「食事を摂る際には最初に野菜を食べるとよい」などといった多様な知識を持っている。そこでこの知識に「野菜を噛むことで唾液が出て、それが膵臓からインスリンを出すための“準備体操”となるから、最初に野菜を食べるとよい」といった病態をリンクさせた説明を加えることで、患者の治療に対する理解度が向上すると考えられる。同時に、治療薬である $\alpha$ -GIとグリニド系薬の効果についても図3を示しながら説明すると、服薬の意味を理解してもらいやすい。当然、一度で理解できる患者は少ないので、繰り返して何度も説明しておくことが必要である。

これらの知識に加えて重要なのが血糖値である。SMBGを使用することにより、患者は自身の血糖値変動を自ら確認することができるようになる。この血糖値が患者にとってリアリティのある数値、意味のある数値となることで、血糖値は患者自身の治療・自己管理へのモチベーションとなり得るのである。

中にはインスリン導入に対して消極的な患者もいる。

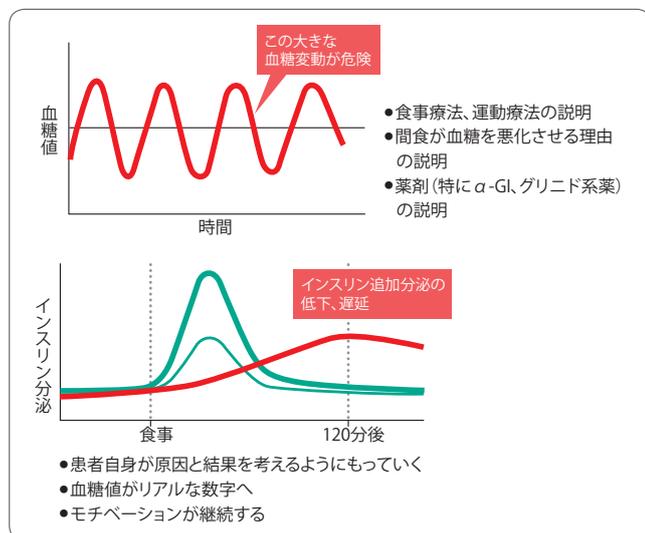


図3 初診時に用いる患者説明用の図

そういった場合には、インスリンはいつまでも使い続ける必要があるわけではなく、インスリンの使用は一時的なものであると医療者が希望を持って話をすることもある。そうすることで多くの患者がインスリン導入を受け入れてくれる。

## セルフタイトレーションの導入： SMBGを用いて患者がインスリン量を決める

通常、外来でインスリン治療を続ける場合は医師が基礎インスリンの単位数を決め、患者はその通りに用いることが多い。しかし私は、患者自身がSMBGを用いて測定する毎朝の空腹時血糖値をもとに、表2の基準に合わせて基礎インスリン量を調節するセルフタイトレーションを導入している。実際に、外来管理のBOTによりセルフタイトレーションを行った患者の自己管理ノートの一部を示す(図4)。外来受診前の2日間は毎食前・食後と就寝前の7回血糖値を測るように指導しているが、それ以外は毎朝の空腹時に測定をするように指導している。これにより基本的には1日1回の測定で済むので、患者の負担も軽減できると考えている。

図4の測定記録で注目すべきは、高めの空腹時血糖が記載されている15日目(131mg/dL)の前日の備考欄に「外食」と記載されていることである。この記載から、患者は前日の外食とこの日の高血糖を関連付けて理解していると考えられる。この患者は本療法により1カ月でインスリンを3単位減量することができた。このようにインスリンのセルフタイトレーションを実施することで、患者自らが血糖値の意味を考え、血糖値を自分のものとして捉えることができるようになってきていることが示唆される。これも患者が主体的に糖尿病治療に取り組むため手法の1つである。

また外来での経口血糖降下薬の調整を目的として、外来受診前に2日間のみ1日7回測定するように指導している。これにはいくつかのSMBGメーカーが作成している記録用ツール(図5)を使用するのも1つの方法である。これらのツールはSMBG結果と患者の生活パターンを同時に記録することができ、これらを把握して指導に活かしていくことも治療のポイントとなる。

余談になるが、私の経験上、たとえ治療開始時の血糖値が悪くてもこれらのノートを丁寧に書く患者は改善が見込める。ノートからは、患者の治療への姿勢もうかがうことができるのである。

表2 基礎インスリンのセルフタイトレーション基準

朝の空腹時血糖	基礎インスリンの単位数
140mg/dL以上	1単位増
96~139mg/dL	増減なし
95mg/dL以下	1単位減
85mg/dL以下	2単位減

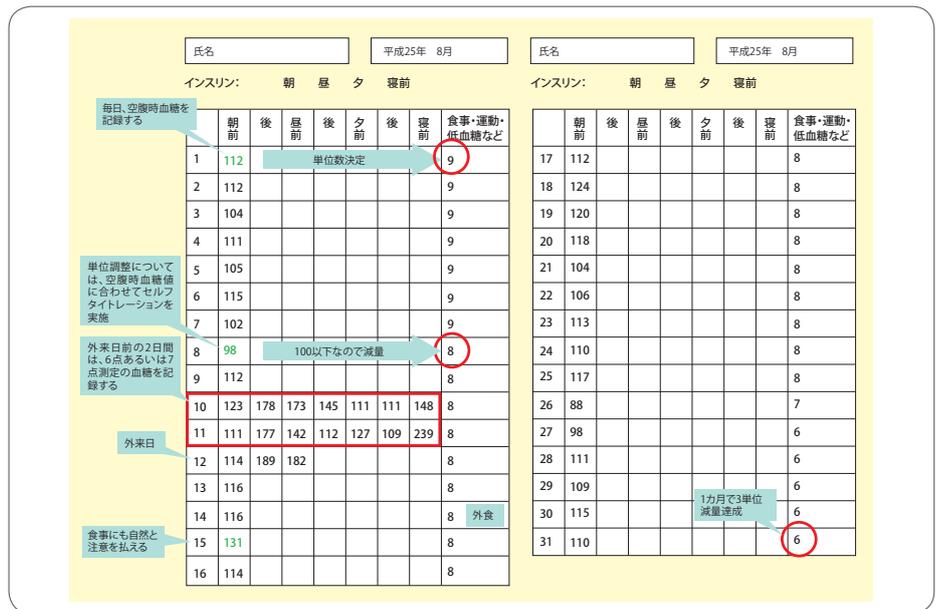


図4 外来管理でBOTを行う患者のSMBGノート(63歳男性)

多くの糖尿病症例は改善できる：  
患者のモチベーション向上に SMBG の活用を

本療法により患者とともに治療を行っていけば、糖尿病であることは忘れてはならないが、血糖変動を低血糖なく耐糖能が正常であった頃の状態に近づけることは不可能ではないと考える。

私は、よい治療を行うためのポイントは、患者のモチベーションをいかに高めるかであると考えている。きちんと治療・生活管理をすれば血糖値は改善し、怠れば悪化するということを数値によって再現できるのがSMBGである(図6)。SMBGを有効に活用したい。

私は以前、腎臓内科で診療を行い、糖尿病が重症化して透析治療に至る糖尿病患者を大勢担当した。そのときの苦しさが、糖尿病患者の血糖値を改善したいという強い思いになっている。本療法により、多くの糖尿病症例を改善することが可能であるということを、広く伝えたいと考えている。

最後にこれまで臨床研究をするにあたり、関西労災病院 糖尿病・内分泌内科 部長 山本恒彦先生、関西学院大学 社会学部・社会学研究科 教授 久保田 稔先生に多大なるご指導ご鞭撻をいただいた。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008, vol.358, no. 24, p.2545-59.



図5 2日間の血糖値と生活の記録をつけるための記録用ツールの1例

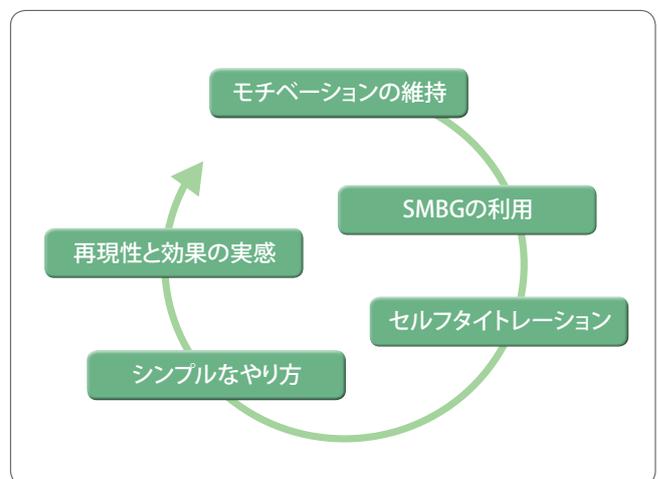


図6 ステップダウン(良好な血糖管理)を実現させるための外来管理