

## インスリンによる治療

### Q 6-1 インスリン製剤にはどのような種類があるか？

#### 【ステートメント】

- インスリン製剤は作用時間特性から、超速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤、中間型(neutral protamine Hagedorn : NPH など)インスリン製剤、持効型溶解インスリン製剤、および速効型と中間型を混合した混合型インスリン製剤、超速効型と中間型インスリンの混合型インスリン製剤(あるいは二相性インスリン製剤)、および超速効型と持効型溶解の配合溶解インスリン製剤に分類される。
- 基礎インスリン分泌の補充には中間型インスリン製剤または持効型溶解インスリン製剤が用いられ、追加インスリン分泌の補充には速効型インスリン製剤または超速効型インスリン製剤が用いられる。

インスリン治療は、糖尿病において不足した内因性インスリン分泌を補う目的で行う治療であり、その点では生理的な治療法といえる。しかし、内因性インスリンが膵臓から分泌され、腸管から吸収された糖質と同様に、門脈を通過してまず肝臓で作用するのに対し、皮下注射されたインスリン製剤は、末梢の毛細血管から吸収され、まず全身循環に入っていく点は、生理的なインスリン作用とは異なることを理解する必要がある。

インスリン製剤は、その作用発現時間および作用持続時間に基づき、短時間型のものから超速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤、中間型インスリン製剤(NPH製剤)、持効型溶解インスリン製剤に分類される。速効型および中間型インスリンを様々な割合で組み合わせた混合型インスリン製剤、および超速効型インスリンの混合型製剤(リスプロ混合製剤、二相性プロタミン結晶性インスリンアスパルト水性懸濁製剤)や超速効型インスリンと持効型溶解インスリンの配合溶解製剤がある。

現在食後の血糖上昇を抑制する追加インスリン製剤として速効型インスリンおよび超速効型インスリンが使用される。超速効型インスリンであるリスプロ、アスパルト、グルリジンは、ヒトインスリンのアミノ酸配列を変えたインスリンアナログ製剤である。皮下注射後10～20分で作用が発現し、30分～1.5時間でその効果はピークとなり、3～5時間は血糖降下作用が持続する。作用発現時間が30分～1時間、効果のピークが1～3時間、血糖降下作用が5～8時間の速効型ヒトインスリンの皮下注射時に比較して、吸収が早く、生理的なインスリン分泌動態に近い効果が期待できる。特に食後血糖がより改善するが、HbA1cはやや改善するかほぼ同等である。速効型インスリンは食前に皮下注射されるのに対し、超速効型インスリンは食直前に皮下注射し、夜間の低血糖の頻度は低く生活の質(quality of life : QOL)の向上にも有効である<sup>1-4)</sup>。持続皮下インスリン注入(continuous subcutaneous insulin infusion : CSII)での使用も速効型ヒトインスリンと同等かより有効である<sup>5,6)</sup>。静脈内注射を認められているインスリン製剤は、速効型インスリン製剤と超速効型インスリン製剤アスパルトである。

リスプロやアスパルトなどの超速効型インスリンの混合製剤でも、従来のヒトインスリンの混合製剤と比較して、食後血糖がより低下したにもかかわらず、低血糖の頻度は変わらないとされている<sup>7~10)</sup>。

持効型溶解インスリンもインスリンアナログ製剤であり、皮下注射後1~2時間で作用が発現し、約24時間から長いもので42時間以上その効果が持続する。持効型溶解インスリンにはグラルギン、デテムル、デゲルデクがあり、皮下からの吸収が遅く、長時間安定した血中濃度を保つことができるため、インスリンの基礎分泌を補充する薬剤として使用される。1型糖尿病<sup>11,12)</sup>、2型糖尿病<sup>13~15)</sup>において、NPHインスリンと比較して夜間低血糖の軽減や血糖コントロールの改善が報告されている。2014年には、バイオ後発品(バイオシミラー)のインスリングラルギンが承認されており、2015年より臨床使用が可能となった。また、インスリングラルギンの3倍高濃度製剤であるU300も2015年から臨床使用が可能となり、従来のインスリングラルギン(U100)と比較して、長時間安定した血中濃度を保つことができ、同等の血糖コントロール状態でも夜間の低血糖を低減することが報告されている<sup>16)</sup>。

上述のインスリンは、バイアル製剤、カートリッジ製剤およびプレフィルド製剤(使い捨てタイプ)が発売されており、患者の適性に合わせて選択する。

## Q 6-2 インスリン療法の適応とはどのような場合か？

### 【ステートメント】

- インスリン依存状態(病型を問わず)、高血糖性の昏睡(糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態、乳酸アシドーシス)、食事療法でコントロールできない妊娠中の糖代謝異常ではインスリンの使用が絶対適応となる。重篤な感染症、全身管理が必要な外科手術時でもインスリンの使用が勧められる。
- 2型糖尿病では、食事療法、運動療法、およびインスリン以外の薬物療法によっても血糖コントロールができない場合や、高血糖による糖毒性を解除する目的でインスリン治療が行われる。

インスリン療法の絶対的適応としては、次の病態がある。

- ①インスリン依存状態(病型を問わず)
- ②高血糖性の昏睡(糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態、乳酸アシドーシス)
- ③重度の肝障害、腎障害を合併し、食事療法でコントロールが不十分なとき
- ④重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術(全身麻酔施行例など)のとき
- ⑤糖尿病合併妊婦(妊娠糖尿病で食事療法のみで良好な血糖コントロールが得られない場合も含む)
- ⑥静脈栄養時の血糖コントロール

また、インスリン療法の相対的適応としては、次の病態がある。

- ①インスリン非依存状態でも、著明な高血糖(空腹時血糖値250mg/dL以上、随時血糖値350mg/dL以上)を認める場合や、ケトーシス(尿ケトン陽性など)傾向を認める場合
- ②インスリン以外の薬物療法では良好な血糖コントロールが得られない場合

- ③瘦せ型で栄養状態が低下している場合
- ④ステロイド治療時に高血糖を認める場合
- ⑤糖毒性を積極的に解除する場合

### Q 6-3 インスリン療法の副作用にはどのようなものがあるか？

#### 【ステートメント】

- インスリン投与によって低血糖、あるいは症例により網膜症、神経障害の増悪を認めることがある<sup>17,18)</sup>。また、長期的リスクとして体重増加などにも注意が必要である<sup>19)</sup>。

#### ●インスリン療法の主要な副作用

強化インスリン療法により血糖コントロールが良好になると比例して、重症低血糖が多くなることをDCCTは報告している<sup>20)</sup>。これを予防するには、低血糖に対する適切な処置や、血糖自己測定による効果的な予防などの自己管理教育が必要である。また、患者の年齢、併発症の状況、職業、インスリン療法の知識・認識を踏まえ、コントロール目標、インスリン量を定めることが大切である。

2002年に改正した道路交通法において、車の運転に支障を及ぼす可能性がある疾患として無自覚低血糖が含まれ、さらに2014年6月からは運転免許証の取得や更新時に虚偽申告をした場合の罰則規定が施行された。インスリンを含む薬物治療により低血糖になる可能性がある場合でも、医師が「安全な運転に支障を及ぼす意識消失などの症状の前徴を自覚できている」と診断した場合や、「運転中の意識消失などを防止するための措置を実行できているので、運転を控えるべきとはいえない」と診断した場合には、運転免許を取得できる。運転時の低血糖を予防するため、自動車を運転する患者に対しては、運転する直前に血糖値を測定すること、低血糖を起こしやすい人は必ずブドウ糖を多く含む食品を車内に常備し、空腹時の運転を避けること、または何かを食べてから運転するように習慣づけるよう指導する。さらに、運転時に低血糖の気配を感じたときは、ハザードランプを点滅させ、直ちに車を路肩に寄せて停止し、携帯しているブドウ糖を含む食品を速やかに摂取するよう指導する。

また、強化インスリン療法により急に血糖コントロールを行った際、網膜症の増悪や神経障害の一時的な悪化を認めることがある<sup>17,18)</sup>。

一方、適切に食事療法が行われていない場合には、インスリン療法による体重増加、さらにインスリン必要量の増加が長期的な問題となる<sup>19)</sup>。

#### ●インスリン療法と癌のリスク

インスリン受容体からのシグナルは、PI3 (phosphatidylinositol 3) キナーゼ/Akt 経路を経て細胞増殖シグナルを活性化するため、インスリン製剤の使用によって癌リスクが上昇する可能性が考えられているが、これまでのところ結論は出ていない。インスリン製剤と癌リスクの関連については、2009年以降、特にインスリンゲラルギンについていくつかの疫学研究が報告されたが、一定の結果が得られなかった(癌リスクの上昇[主に乳癌]の報告、低下の報告、有意差なしの報告)<sup>21~27)</sup>。その後、2012年に報告された無作為前向き研究であるORIGIN

では、空腹時血糖異常 (impaired fasting glucose : IFG), 耐糖能異常 (impaired glucose tolerance : IGT) または早期糖尿病があり, 心血管リスクファクターを保有する患者約 1 万 3 千人に対して行われたが, インスリン製剤使用者と非使用者との間に癌罹患・癌死の頻度に有意差は認められなかった<sup>28)</sup>。アジアでは, インスリン製剤ごとの解析ではないが, インスリン使用者と非使用者の比較が報告されており, 香港の疫学研究ではインスリン使用者で癌リスクが低く (HR 0.17, 95%CI 0.09~0.32)<sup>29)</sup>, 台湾の報告ではインスリン使用と膀胱癌リスクは有意な関連は認めなかった<sup>30)</sup>。

### ●その他のリスク

インスリンの他の副作用としては, 抗インスリン抗体によるインスリン抵抗性, インスリンアレルギー, インスリン浮腫のほか, 注射局所のリポジストロフィーなどが起こることがある。

## Q 6-4 1 型糖尿病のインスリン療法にはどのような方法があるか?

### 【ステートメント】

- 1 型糖尿病では, 至適血糖コントロールを目指すため, インスリン頻回注射法 (3~4 回/日), または CSII (continuous subcutaneous insulin infusion : インスリンポンプ) 療法が必要となる<sup>20)</sup>。

1 型糖尿病においては, インスリンの生理的分泌パターンを模した追加インスリンと基礎インスリンの補充に, 血糖自己測定を併用して厳格な血糖制御を行う強化インスリン療法を基本にする。強化インスリン療法には, 各食前の速効型あるいは超速効型インスリンと 1 日 1~2 回の中間型あるいは持効型溶解インスリン皮下注射を用いるインスリン頻回注射法と, CSII がある。2015 年からは, 国内でも CGM (continuous glucose monitoring) を組み合わせたインスリンポンプ機器が使用可能となった。

## CQ 6-5 1 型糖尿病に対する強化インスリン療法は細小血管症の抑止に有効か?

### 【ステートメント】

- インスリン頻回注射法または CSII と, 血糖自己測定を併用したいわゆる強化インスリン療法は, 1 型糖尿病において, 細小血管症 (網膜症, 腎症, 神経障害) の予防, 進行抑制に有効である<sup>20), 31)</sup>。 **【推奨グレード A】** (合意率 100%)

基礎インスリンと食事毎の追加インスリン補充によるインスリン頻回法 (3~4 回/日) または CSII に血糖自己測定および自己管理教育を行う強化インスリン療法を実施すると, 厳格な血糖コントロールが可能となり, 1 型糖尿病における網膜症, 腎症, 神経障害いずれも発症

予防（一次予防）および進行予防（二次予防）ができる<sup>20,31)</sup>。二次介入試験においては、1年目の時点で網膜症の増悪率は強化インスリン療法が従来法に比し高率であったが、3年目で逆転し最終的には強化インスリン療法により網膜症の進行を低下させた<sup>20)</sup>。DCCTの介入期間後の長期追跡調査であるDCCT/EDICにより、9年間にわたる強化インスリン療法による網膜症<sup>32)</sup>、腎症<sup>33,34)</sup>、神経障害<sup>35,36)</sup>への抑制効果が、介入終了後HbA1cが同等であるにもかかわらず18年にわたり長期間継続することが示されている。

#### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：IDDM, type 1 diabetes, intensive, conventional

研究デザイン：MA/SR または RCT, 例数基準：なし

#### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目はいずれも強化インスリン療法を支持するものであり、強い推奨（推奨グレードA）と判定した。

投票 17 名（COI 状態による辞退 3 名）、賛成 17 名（合意率 100%）。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いRCT（エビデンスレベル1）において、強化インスリン療法による細小血管症のアウトカム抑制効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	強化インスリン療法は、低血糖の頻度は多いが、細小血管症のアウトカム抑制効果を有し、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	強化インスリン療法による細小血管症抑制効果や低血糖頻度が増加することに対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	アメリカにおけるDCCTでは、1型糖尿病患者に対する強化インスリン療法により併発症管理に要する費用を低減することが示されている。日本における1型糖尿病の費用対効果の報告はないが、Kumamoto studyでは2型糖尿病に対する強化インスリン療法による費用対効果を認める報告がなされており、1型糖尿病においても費用は正味の利益に見合う可能性が高い。

## CQ 6-6 1型糖尿病に対する強化インスリン療法は大血管症の抑止に有効か？

### 【ステートメント】

- インスリン頻回注射法と血糖自己測定を併用したいわゆる強化インスリン療法は、1型糖尿病において、大血管症(冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈疾患)の進行抑制にも有効である<sup>37,38)</sup> **【推奨グレードA】** (合意率 100%)

DCCTにおいて、1型糖尿病に対する強化インスリン療法は、大血管症(心筋梗塞、脳卒中、致死的な心血管イベント)の予防効果を示さなかった。しかし、DCCTを主とした2年間の介入期間でのメタ解析では、強化インスリン療法は大血管症の発症および死亡の予防効果が示された<sup>37)</sup>。さらに、DCCTの長期追跡試験(DCCT/EDIC)において、介入10年日以降より重篤な心血管イベントの発症抑制効果が認められ、その効果は介入を終え、血糖コントロールに差が消失しても持続した<sup>38)</sup>。したがって、早期からの厳格な血糖コントロールは1型糖尿病での長期にわたる大血管症の予防において有効である。

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：IDDM, type 1 diabetes, intensive, conventional, macrovascular

研究デザインの限定：MA/SR または RCT, 例数基準：なし

### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目はいずれも強化インスリン療法を支持するものであり、強い推奨(推奨グレードA)と判定した。

投票 17名 (COI状態による辞退3名), 賛成 17名 (合意率 100%)。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いMA/SR(エビデンスレベル1+)およびRCT(エビデンスレベル1)において、早期の強化インスリン療法介入によって長期の大血管症のアウトカム抑制効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	強化インスリン療法は、低血糖の頻度は上昇するが、大血管症のアウトカム抑制効果を有し、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	強化インスリン療法による大血管症抑制効果や低血糖頻度が増加することに対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	はい	アメリカにおけるDCCTでは、1型糖尿病患者に対する強化インスリン療法により併発症管理に要する費用を低減することが示されている。日本における1型糖尿病の費用対効果の報告はないが、Kumamoto studyでは2型糖尿病に対する強化インスリン療法による費用対効果を認める報告がなされており、1型糖尿病においても費用は正味の利益に見合う可能性が高い。

## Q 6-7 2型糖尿病のインスリン療法にはどのような方法があるか？

### 【ステートメント】

- 2型糖尿病において、食事療法、運動療法およびインスリン以外の薬物療法でも目標が達成できない場合は、インスリン治療を行う<sup>19, 39~41)</sup>。
- 軽症例では中間型あるいは持効型溶解インスリン 1 回注射、あるいは混合型インスリンの朝・夕 2 回注射でも良好な血糖コントロールが得られる場合があるが、中等症以上では頻回注射による強化インスリン療法を含めたインスリン治療を行う<sup>39, 42, 43)</sup>。
- 2型糖尿病の治療において、インスリン製剤と経口血糖降下薬(スルホニル尿素[sulfonyl-urea : SU] 薬<sup>44, 45)</sup>、速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)<sup>46~48)</sup>、ビグアナイド薬<sup>49~52)</sup>、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬<sup>53, 54)</sup>、インスリン抵抗性改善薬<sup>55~58)</sup>、DPP-4 [dipeptidyl-peptidase 4] 阻害薬<sup>59)</sup>、GLP-1 (glucagon-like peptide 1) 受容体作動薬<sup>60)</sup>を併用することで血糖コントロールが改善し、インスリン使用量を減量できる。

肥満や高齢糖尿病患者に対し、食事療法、運動療法やインスリン以外の薬物療法による治療の効果を検討せずに、インスリン治療を導入することには慎重でありたい。あくまでも、インスリン作用不足に対する補充療法であることを踏まえ、個々の症例に則した、適切な治療法が選択されるべきである。一方で、血糖コントロールが不十分な状態で無為に時間を過ごすことは避け、適応となる場合はインスリン療法をなるべく早く導入すべきである。不良なコントロールにおかれた期間の“metabolic memory”が、その後の併発症の進行に影響するからである<sup>38)</sup>。

併発症の予防のためには、食事療法、運動療法を基本とする生活習慣の改善はもとより、積極的な薬物療法の介入が重要と考えられる。新たに2型糖尿病と診断された患者に対して、強化インスリン療法を早期から行うほうが、経口血糖降下薬で治療するよりも $\beta$ 細胞機能が温存されるとする成績もあるが<sup>61)</sup>、低血糖や体重増加などのリスクとの比較も必要である。経口血糖降下薬の治療で血糖コントロールが悪い場合は、生活習慣の確認・改善のちインスリンの導入を検討する。この場合、2型糖尿病ではインスリン分泌能が多少残存している場合が多く、各食(直)前の速効型(あるいは超速効型)もしくは、就寝前中間型ないし持効型溶解インスリン注射や夕食前混合型インスリン注射などから朝・夕食前混合型インスリン注射あるいは毎食前混合型インスリン注射、各食(直)前速効型(あるいは超速効型)+就寝前中間型(あるいは持効型溶解)インスリン注射まで幅広い選択肢がある<sup>43)</sup>。とりわけ、SU薬二次無効例でも、夕食前に混合型インスリン<sup>62)</sup>、または就寝前に中間型インスリン<sup>15, 19)</sup>もしくは持効型溶解インスリン<sup>14, 15)</sup>を追加することによって良好な血糖コントロールが得られる可能性がある。就寝前のインスリン注射は、少なくとも日中の高インスリン血症を招来させるリスクが少ない<sup>51)</sup>。開始時の1日のインスリン投与量は、0.1~0.2単位/体重kg程度である。ただし、中間型・持効型溶解インスリン注射のタイミングは症例により異なる。インスリン注射を他剤と併用する際、SU薬<sup>44, 45)</sup>、グリニド薬<sup>46~48)</sup>、ビグアナイド薬<sup>49~52)</sup>、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬<sup>54)</sup>、インスリン抵抗性改善薬<sup>55~58)</sup>、DPP-4阻害薬<sup>59)</sup>、GLP-1受容体作動薬<sup>60)</sup>、SGTL2阻害薬<sup>63)</sup>との併用により、血糖コントロールが改善する。また、グリニド薬<sup>46)</sup>、ビグアナイド

薬<sup>49,52)</sup>、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬<sup>53)</sup>、インスリン抵抗性改善薬<sup>55,56,58)</sup>との併用によりインスリン必要量を減量できる可能性がある。このような経口血糖降下薬とインスリン療法の併用については、導入時にインスリン単剤に切り替えるよりは、経口血糖降下薬に加えて夕食前または就寝前にインスリンを追加したほうが、良好な血糖コントロールが得られるとの報告がある<sup>62~65)</sup>。この場合、インスリン併用による低血糖の発現、体重増加傾向などを考慮し、その使用に注意する必要がある。日中に追加インスリン補充を行う処方と就寝前に基礎インスリン補充を行う処方を比較すると、前者のほうが低血糖や体重増加のリスクが高いと報告されているが<sup>42,66)</sup>、SU薬を中止し、さらに強化インスリン療法へ移行することで最終的にはいずれの処方においても同等のHbA1cを達成することが可能となる<sup>67)</sup>。

なお、インスリン療法中の低血糖や血糖コントロール不良に関しては、生活習慣の変容や併存疾患の影響を十分に検討し、多職種で構成されるチーム医療による介入を必要とする場合がある。

## **CQ** 6-8 2型糖尿病に対する強化インスリン療法は細小血管症の抑止に有効か？

### 【ステートメント】

- 2型糖尿病の細小血管症（網膜症，腎症，神経障害）の予防・進行抑制には強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが有用である<sup>39,40)</sup>。 **【推奨グレードA】**（合意率94%）

2型糖尿病において血糖コントロールを良好に保つことにより、併発症、死亡のリスクが減少することが明らかとなった<sup>40,41)</sup>。さらに、強化インスリン療法を含めたインスリン療法による良好な血糖コントロールによって網膜症、腎症、神経障害のいずれの細小血管症に対しても、一次予防および二次予防が可能であった<sup>39)</sup>。細小血管症を予防するためには、HbA1c 6.9%未満、空腹時血糖値 110mg/dL 未満、食後2時間血糖値 180mg/dL 未満が閾値となることが示されている<sup>41)</sup>。UKPDSでの10年間の強化治療介入後に行われた追跡研究では、介入後10年間は血糖コントロールが同等であるにもかかわらず、細小血管症（硝子体出血、光凝固、腎不全）の発症予防効果は維持されていた<sup>68)</sup>。したがって、2型糖尿病に対する強化インスリン療法は、細小血管症の発症・進行予防に有用であり、その効果は長期間維持される。

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：NIDDM, type 2 diabetes, intensive, conventional

研究デザインの限定：MA/SR または RCT, 例数基準：なし

### 【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目はいずれも強化インスリン療法を支持するものであり、強い推奨（推奨グレードA）と判定した。

投票 17名（COI状態による辞退3名）、賛成 16名、反対 1名（合意率94%）。

推奨グレード決定のための4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献にエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	質の高いRCT(エビデンスレベル1)において、強化インスリン療法による細小血管症のアウトカム抑制効果が示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	強化インスリン療法は、低血糖や体重増加の頻度は上昇するが、細小血管症のアウトカム抑制効果を有し、益が害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	強化インスリン療法による細小血管症抑制効果や低血糖や体重増加の頻度が増加することに対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益(益-害)に見合うものか？	はい	日本におけるKumamoto studyでは、2型糖尿病に対する強化インスリン療法によって細小血管症の管理費用が抑制され費用対効果を認める報告がなされている。

## Q 6-9 2型糖尿病に対する強化インスリン療法は大血管症の抑止に有効か？

### 【ステートメント】

- 2型糖尿病において、強化インスリン療法は大血管症の発症予防に有用である<sup>40, 68, 69)</sup>。

2型糖尿病の発症早期からの強化インスリン療法を含む良好な血糖コントロールは、細小血管症の抑制効果が認められたが、大血管症(心血管イベント)の発症は抑制できなかった<sup>40)</sup>。しかし、その後10年間の観察により、強化治療介入中止後は血糖コントロール状態が同等であっても、心血管疾患イベントの発症が抑制されることが示唆された<sup>68)</sup>。このUKPDSを含むメタ解析では、良好な血糖コントロールにより大血管症(心血管死、非致死性脳血管障害、非致死性心筋梗塞)の抑制効果が示された<sup>70)</sup>。したがって、強化インスリン療法による良好な血糖コントロールは大血管症の発症・進行抑制に有効であると考えられる。しかし、ACCORDにおいて2型糖尿病に対し血糖コントロールの正常化を目指した場合、心血管イベントの抑制作用が認められたが、総死亡が有意に上昇したことから、強化インスリン療法を含む厳格な血糖コントロールに際しては、低血糖や体重増加などのリスクファクターが大血管症の増悪に関係することを配慮する<sup>69)</sup>。

## 文献

### 【引用文献】

- 1) Home PD, Lindholm A, Riis A : Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *Diabet Med* **17** : 762-770, 2000
- 2) Gale EA : A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with type 1 diabetes on intensified insulin therapy : the UK Trial Group. *Diabet Med* **17** : 209-214, 2000
- 3) 葛谷 健, 小坂樹徳, 赤沼安夫ほか : 1型及び2型糖尿病患者の頻回注射療法におけるインスリンリスポロと速効型ヒトインスリン製剤の比較—本邦における臨床試験成績. *臨床医薬* **16** : 1613-1630, 2000
- 4) 岩本安彦, 赤沼安夫, 新美仁男ほか : Basal-Bolus療法を実施中の1型糖尿病 (IDDM) 患者におけるイ

- ンスリンアスパルトと速効型ヒトインスリンの比較—国内第 III 相臨床試験成績. 糖尿病 **44** : 799-811, 2001
- 5) Raskin P, Holcombe JH, Tamborlane WV et al : A comparison of insulin lispro and buffered regular human insulin administered via continuous subcutaneous insulin infusion pump. *J Diabetes Complications* **15** : 295-300, 2001
  - 6) Bode BW, Strange P : Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **24** : 69-72, 2001
  - 7) Roach P, Trautmann M, Arora V et al : Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. Mix50 Study Group. *Clin Ther* **21** : 523-534, 1999
  - 8) Boehm BO, Home PD, Behrend C et al : Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily : a randomized trial in type 1 and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* **19** : 393-399, 2002
  - 9) 岩本安彦, 河盛隆造, 門脇 孝ほか : インスリン治療を必要とする糖尿病患者を対象としたリスプロ混合製剤-25 及びリスプロ混合製剤-50 の 1 日 2 回投与による一般臨床試験. *臨床医薬* **18** : 395-409, 2002
  - 10) 岩本安彦, 赤沼安夫 : 2 型糖尿病患者における二相性インスリンアスパルト-30 のヒトインスリン混合製剤を対照薬とした 48 週間比較試験—国内第 III 相臨床試験成績. *臨床医薬* **19** : 891-904, 2003
  - 11) Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL et al : Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes : U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **23** : 639-643, 2000
  - 12) Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli C et al : Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime : a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care* **26** : 1490-1496, 2003
  - 13) Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M : Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes : HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* **23** : 1130-1136, 2000
  - 14) Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J : The treat-to-target trial : randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **26** : 3080-3086, 2003
  - 15) Hermansen K, Davies M, Dereziński T et al : A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **29** : 1269-1274, 2006
  - 16) Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al : Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies : glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **17** : 859-867, 2015
  - 17) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* **116** : 874-886, 1998
  - 18) 高橋良当, 高山真一郎, 伊藤威之ほか : 糖尿病における治療後痛性神経障害 86 例の病態. *糖尿病* **41** : 165-170, 1998
  - 19) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : United Kingdom Prospective Diabetes Study 24 : a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* **128** : 165-175, 1998
  - 20) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **329** : 977-986, 1993 [【レベル 1】](#)
  - 21) Hemkens LG, Grouven U, Bender R et al : Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues : a cohort study. *Diabetologia* **52** : 1732-1744, 2009
  - 22) Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M et al : Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* **52** : 1745-1754, 2009
  - 23) Colhoun HM : SDRN Epidemiology Group : Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland : a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* **52** : 1755-1765, 2009
  - 24) Currie CJ, Poole CD, Gale EA : The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia* **52** : 1766-1777, 2009
  - 25) Ruitter R, Visser LE, van Herk-Sukel MP et al : Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin : results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* **55** : 51-62, 2012

- 26) Blin P, Lassalle R, Dureau-Pourmin C et al : Insulin glargine and risk of cancer : a cohort study in the French National Healthcare Insurance Database. *Diabetologia* **55** : 644-653, 2012
- 27) Fagot JP, Blotière PO, Ricordeau P et al : Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins? : a French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care* **36** : 294-301, 2013
- 28) The Origin Trial Investigators : Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* **367** : 319-28, 2012
- 29) Yang X, Ko GT, So WY et al : Associations of hyperglycemia and insulin usage with the risk of cancer in type 2 diabetes : the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes* **59** : 1254-1260, 2010
- 30) Tseng CH : Diabetes and risk of bladder cancer : a study using the National Health Insurance database in Taiwan. *Diabetologia* **54** : 2009-2015, 2011
- 31) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* **41** : 416-423, 1998 [【レベル 1】](#)
- 32) Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al : Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration. *Arch Intern Med* **169** : 1307-1316, 2009
- 33) DCCT/EDIC Research Group : Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **365** : 2366-2376, 2011
- 34) DCCT/EDIC Research Group : Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes : long-term follow-up of Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2** : 793-800, 2014
- 35) Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R et al : Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* **33** : 1090-1096, 2010
- 36) Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH et al : Effect of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus : the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* **119** : 2886-2893, 2009
- 37) Kahler P, Grevstad B, Almdal T et al : Targeting intensive versus conventional glycemic control for type 1 diabetes mellitus : a systematic review with meta-analyses and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *BMJ Open* **4** : e004806, 2014 [【レベル 1+】](#)
- 38) Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al : Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* **353** : 2643-2653, 2005 [【レベル 1】](#)
- 39) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* **28** : 103-117, 1995 [【レベル 2】](#)
- 40) United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* **352** : 837-853, 1998 [【レベル 1】](#)
- 41) Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y et al : Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* **23** (Suppl 2) : B21-B29, 2000
- 42) Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al : Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **357** : 1716-1730, 2007
- 43) Liebl A, Prager R, Binz K et al : Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study : a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* **11** : 45-52, 2009
- 44) Feinglos MN, Thacker CR, Lobaugh B et al : Combination insulin and sulfonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **39** : 193-199, 1998
- 45) Wright A, Burden AC, Paisey RB et al : Sulfonylurea inadequacy : efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* **25** : 330-336, 2002
- 46) Ozbek M, Erdogan M, Karadeniz M et al : Preprandial repaglinide decreases exogenous insulin requirements and HbA1c levels in type 2 diabetic patients taking intensive insulin treatment. *Acta Diabetol* **43** : 148-151, 2006
- 47) De Luis DA, Aller R, Cuellar L et al : Effect of Repaglinide addition to NPH insulin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **24** : 1844-1855, 2001
- 48) Yamada S, Watanabe M, Funae O et al : Effect of combination therapy of a rapid-acting insulin secreta-

- gogue (Glinide) with premixed insulin in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* **46** : 1893-1897, 2007
- 49) Avilés-Santa L, Sinding J, Raskin P : Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* **131** : 182-188, 1999
  - 50) Relimpio F, Pumar A, Losada F et al : Adding metformin versus insulin dose increase in insulin-treated but poorly controlled type 2 diabetes mellitus : an open-label randomized trial. *Diabet Med* **15** : 997-1002, 1998
  - 51) Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkilä K et al : Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus : a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **130** : 389-396, 1999
  - 52) Ponssen HH, Elte JW, Lehert P et al : Combined metformin and insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* **22** : 709-718, 2000
  - 53) Juntti-Berggren L, Pigon J, Hellström P et al : Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* **13** : 7-12, 2000
  - 54) 范 揚文, 加藤秀一, 根本昌実ほか : 2型糖尿病に対する混合型インスリン (50r) と  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬併用療法の有用性. *糖尿病* **47** : 137-140, 2004
  - 55) Schwartz S, Raskin P, Fonseca V et al : Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus : Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group. *N Engl J Med* **338** : 861-866, 1998
  - 56) Mattoo V, Eckland D, Widel M et al : Metabolic effects of pioglitazone in combination with insulin in patients with type 2 diabetes mellitus whose disease is not adequately controlled with insulin therapy : results of a six-month, randomized, double-blind, prospective, multicenter, parallel-group study. *Clin Ther* **27** : 554-567, 2005
  - 57) Bhat R, Bhansali A, Bhadada S et al : Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **78** : 349-354, 2007
  - 58) Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al : A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* **24** : 1226-1232, 2001
  - 59) Vilsbøll T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H et al : Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **12** : 167-177, 2010
  - 60) Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R : Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Lancet* **384** : 2228-2234, 2014
  - 61) Weng J, Li Y, Xu W et al : Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes : a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* **371** : 1753-1760, 2008
  - 62) Riddle MC, Schneider J : Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone : Glimperide Combination Group. *Diabetes Care* **21** : 1052-1057, 1998
  - 63) Terauchi Y, Tamura M, Senda M et al : Long-term safety and efficacy of tofogliflozin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes : Results from a 52-week, multicenter, randomized, double-blind, open-label extension, Phase 4 study in Japan (J-STEP/INS). *Diabetes Obes Metab* **2018** : 1-10, 2018
  - 64) Shank ML, Del Prato S, DeFronzo RA : Bedtime insulin/daytime glipizide : effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* **44** : 165-172, 1995
  - 65) Trischitta V, Italia S, Raimondo M et al : Efficacy of combined treatments in NIDDM patients with secondary failure to sulphonylureas : is it predictable? *J Endocrinol Invest* **21** : 744-747, 1998
  - 66) Bretzel RG, Nuber U, Landgraf W et al : Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO) : an open randomised controlled trial. *Lancet* **371** : 1073-1084, 2008
  - 67) Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al : Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **361** : 1736-1747, 2009
  - 68) Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al : 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **359** : 1577-1589, 2008
  - 69) The ACCORD Study Group : Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* **364** : 818-828, 2011
  - 70) Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al : Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* **52** : 2288-2298, 2009

### アブストラクトテーブル

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果 はほぼ一致 している (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
20) DCCT 1993 RCT [レベル 1]	アメリカ(人種の記載なし). 1型糖尿病(1,441人). 26 ± 8 ~ 27 ± 7 歳	強化インスリン療法(711人) vs. 従来インスリン療法(730人) [6.5年間]	強化インスリン療法は、1型糖尿病において糖尿病網膜症、腎症、神経障害の発症・進行の抑制に有効である	はい	はい	—	はい	—
31) DCCT 1998 RCT [レベル 1]	アメリカ(人種の記載なし). 1型糖尿病(1,441人). 26 ± 8 ~ 27 ± 7 歳	強化インスリン療法(711人) vs. 従来インスリン療法(730人) [9年間]	強化インスリン療法は、1型糖尿病において自律神経障害の進行を抑制する	はい	はい	—	はい	—
37) Kahler 2014 MA/SR [レベル 1+]	グローバル. 1型糖尿病(2,254人), RCT 18件を対象としたメタ解析	強化インスリン療法(1,110人) vs. 従来インスリン療法(1,144人) [1年間以上]	強化インスリン療法は、1型糖尿病において大血管症を抑制する	いいえ	はい	はい	はい	はい
38) Nathan 2005 RCT [レベル 1]	アメリカ(人種の記載なし). 1型糖尿病(1,441人). 26 ± 8 ~ 27 ± 7 歳	強化インスリン療法(711人) vs. 従来インスリン療法(730人) [17年間] [当初のDCCT研究の割り付けに基づいたITT解析]	強化インスリン療法は、1型糖尿病において大血管症(非致死性心筋梗塞、脳卒中、心血管死)のリスクを軽減させた	はい	はい	—	はい	—
39) Ohkubo 1995 RCT [レベル 2]	2型糖尿病(110人). 47 ± 9 ~ 52 ± 15 歳 [日本人]	強化インスリン療法(52人) vs. 従来インスリン療法(50人) [6年間]	強化インスリン療法は、2型糖尿病において空腹時血糖値、HbA1c、尿中アルブミンの改善が良好であり、細小血管症の発症・進行の抑制に有効である	はい	はい	—	いいえ	—
40) UKPDS 33 1998 RCT [レベル 1]	イギリス(白人 76 ~ 89%, アフリカ系カリブ人 7 ~ 10%, インド人 3 ~ 14%), 2型糖尿病(3,867人). 50 ± 9 ~ 53 ± 8 歳	SU薬投与群(1,573人) vs. インスリン投与群(1,156人) vs. 食事療法群(1,138人) [6年間]	SU薬やインスリンによる厳格な血糖コントロールにより細小血管症のリスクは減少したが、大血管症は変わらなかった	はい	はい	—	はい	—