

A

経口薬療法

- 経口薬は インスリン抵抗性改善系、インスリン分泌促進系、糖吸收・排泄調節系 の3種類に分けられる(31頁:図9参照)。
- 患者の病態、合併症、薬剤の作用特性などを考慮して薬剤を選択する(29頁:薬物療法 参照)。食事療法、運動療法が行われているが、代謝コントロールがなお不十分であるときに経口薬療法を開始する(110~113頁:付録 血糖降下薬一覧表 参照)。
- 経口薬の選択に際しては、できるだけ低血糖を起こさないように留意する。
- 薬物の使用にあたっては、患者の状態を観察しつつ少量から開始し、血糖値やHbA1cの値を見ながら增量する。とくにスルホニル尿素(SU)薬では、患者に低血糖時の対応をしっかり指導する必要がある。薬物の併用については添付文書を参照のこと。
- 服薬後患者の代謝状態が不安定に推移する場合には、所見、検査値だけでなく、患者との対話を通して、原因を把握し解決に努める。患者に最も適切な薬剤を選択する必要があるからである。この時点で薬剤の選択の問題や、合併症の進展が懸念される場合には、専門医との連携を行うとよい。
- 3ヵ月間継続投与しても目標に達しない場合には、他剤との併用も含め、他の治療法を考慮する。
- 妊娠中または妊娠する可能性の高い場合および授乳中には、以下のすべての経口薬①~⑧を使用しない。

1 ビグアナイド薬 インスリン抵抗性改善系

A 薬の種類

[表6] ビグアナイド薬

一般名	商品名 (主なもの)	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
メトホルミン塩酸塩	グリコラン	3.6	6~14	250	500~750
	メトグルコ ^{注)}	2.9	6~14	250, 500	500~1,500
ブホルミン塩酸塩	ジベトス ジベトンS	1.5~2.5	6~14	50	50~150

注) 高齢者、軽度腎障害、軽度・中等度肝障害のある患者は慎重投与とされている。

表6～13について

1日の使用量は常用量を記載した。最高投与量については「付録 血糖降下薬一覧表」(110～113頁) 参照。

B 作用特性と臨床的特徴

- 肝臓での糖新生の抑制が主であるが、その他、消化管からの糖吸収の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善などさまざまな臍外作用により、血糖降下作用を発揮する。
- 血糖コントロール改善に際して体重が増加しにくいので、過体重・肥満2型糖尿病例では第一選択となるが、非肥満例にも有効である。
- 単独使用では低血糖をきたす可能性はきわめて低い。

C 使い方と使用上の注意点

- 重篤な副作用として乳酸アシドーシスがある。肝・腎・心・肺機能障害のある患者、循環障害を有する者、脱水、大量飲酒者、手術前後、インスリンの絶対適応のある患者、栄養不良、下垂体・副腎機能不全者には使用しない。推算糸球体濾過量(eGFR)が30mL/分/1.73m²未満の場合は使用しない。30～45mL/分/1.73m²の場合は慎重投与とする。75歳以上の高齢者ではより慎重な判断が必要である。(「ビゲアナイド薬の適正使用に関する委員会」[http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=20]による「メトホルミンの適正使用に関するRecommendation」参照)。
- 発熱時、下痢など脱水のおそれがあるときには休薬する。ヨード造影剤投与前は投与を中止し(緊急検査時を除く)、検査後48時間は投与を再開しない。
- 強い倦怠感、吐き気、下痢、筋肉痛などの症状が起きたら一旦使用を中止し、主治医に知らせるよう指導する。

2 チアゾリジン薬 インスリン抵抗性改善系**A 薬の種類**

[表7] チアゾリジン薬

一般名	商品名 (主なもの)	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
ピオグリタゾン塩酸塩	アクトス アクトスOD	5	24	15, 30	15～30

B 作用特性と臨床的特徴

- インスリン抵抗性の改善を介して血糖降下作用を発揮するためインスリン抵抗

性の関与がある状態では有効性が高い。

- 単独投与では低血糖のリスクは少ない。

C 使い方と使用上の注意点

- 1日1回朝食前または朝食後に30mgを経口投与、45mgが上限。インスリン併用時は30mgを上限とする。女性、高齢者では1日1回15mgから投与開始。
- 主な副作用として、浮腫がある。
- 水分貯留を示す傾向があり、心不全患者、心不全の既往者には使用しない。
- 海外の臨床試験で、女性において骨折の発現頻度上昇が報告されている。
- 基礎に肝機能障害を有するなど、必要な場合には定期的に肝機能検査を実施する。重篤な肝機能障害患者には使用しない。
- 体重が増加しやすいので食事療法を確実に実行することが大切である。
- 海外の疫学研究で膀胱癌の発症リスクをわずかに高めたとの報告があり、添付文書上、膀胱癌治療中の患者には使用せず、膀胱癌既往患者への使用は慎重に判断して、このことを十分説明の上、使用することとなっている。ただし最近の前向き試験では、膀胱癌の発症リスクの増加は認められなかった。

3 スルホニル尿素(SU)薬 インスリン分泌促進系

A 薬の種類

[表8] 主なスルホニル尿素(SU)薬

一般名	商品名 (主なもの)	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
グリベンクラミド	オイグルコン ダオニール	2.7	12～24	1.25, 2.5	1.25～7.5
グリクラジド	グリミクロン グリミクロンHA	12.3	12～24	40 20	20～120
グリメピリド	アマリール アマリールOD	1.5	12～24	0.5, 1, 3	0.5～4

B 作用特性と臨床的特徴

- 膵β細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する。
- インスリン分泌能が比較的保たれているが、食事療法、運動療法によっても十分良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存状態の患者に用いる。
- 高度の肥満などインスリン抵抗性の強い患者には、よい適応ではない。

C 使い方と使用上の注意点

- 症例によっては、薬剤量がごく少量でも低血糖を起こすことがある。SU薬の低血糖は遷延しやすく、その対応について患者に十分指導する。
- 夜間や食前、食事時間が遅れたときに低血糖が出現する可能性があるので注意する。とくに高齢者では注意が必要であり、疑わしい場合にはSU薬を減量する。
- 腎・肝障害のある患者および高齢者は、遷延性低血糖をきたすリスクがあるので注意を要する。
- 2種類以上のSU薬の併用や、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）との併用は、薬理作用上意味がない。
- 服用により体重増加をきたしやすいので注意する。

4 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬） インスリン分泌促進系

A 薬の種類

[表9] 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
ナテグリニド	スタークス ファスティック	1.1～1.3	3	30, 90	180～270
ミチグリニドカルシウム水和物	グルファスト	1.2	3	5, 10	15～30
レバグリニド	シュアポスト	0.8	4	0.25, 0.5	0.75～1.5

B 作用特性と臨床的特徴

- 膵β細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する。
- SU薬に比べ吸収と血中からの消失が速い。
- 食後高血糖のは正によい適応である。

C 使い方と使用上の注意点

- 1日3回、必ず食直前に投与する。食前30分投与では食事開始前に低血糖を起こす可能性がある。
- インスリン非依存状態で食事療法、運動療法で十分に血糖値が下がらない場合に、まず単独で使用する。
- 副作用として低血糖に注意する。とくに肝・腎障害のある患者では低血糖を起すおそれがあり、使用は慎重に行う。透析を必要とするような重篤な腎障害

6 薬物療法

1 糖尿病
疾患の考え方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 シンプルタイプ
低血糖のよい

8 糖尿病合併症
との対策

9 ライフスタイル
などの糖尿病

10 専門医に依頼
すべきポイント

のある患者には、添付文書上、ナテグリニドは禁忌、ミチグリニドとレパグリニドは慎重投与となっている。

5 DPP-4阻害薬 インスリン分泌促進系

A 薬の種類

[表10] DPP-4阻害薬

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
▼ 1日1～2回					
シタグリップチンリン酸塩水和物	グラクティブ ジャヌピア	12	24	12.5, 25, 50, 100	50～100
ビルダグリップチン	エクア	2.4	12～24	50	100
アログリップチン安息香酸塩	ネシーナ	17	24	6.25, 12.5, 25	25
リナグリップチン	トラゼンタ	105	24	5	5
テネリグリップチン臭化水素酸塩水和物	テネリア	24.2	24	20	20～40
アナグリップチン	スイニー	2	12～24	100	200～400
サキサグリップチン水和物	オングリザ	7	24	2.5, 5	2.5～5
▼ 週1回					
トレラグリップチンコハク酸塩	ザファテック	54.3	168	50, 100	100mgを 週に1回
オマリグリップチン	マリゼブ	82.5	168	12.5, 25	25mgを 週に1回

B 作用特性と臨床的特徴

- DPP-4の選択的阻害により活性型GLP-1濃度および活性型GIP濃度を高め、血糖降下作用を発揮する。
- 血糖コントロール改善に際して体重が増加しにくい。
- 血糖依存的にインスリン分泌を促進しグルカゴン分泌を抑制するため、単独投与では低血糖の可能性は少ない。

C 使い方と使用上の注意点

- 食事摂取の影響を受けないので、食前投与、食後投与いずれも可能である。
- シタグリップチンリン酸塩水和物、ビルダグリップチン、アログリップチン安息香酸塩、

アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチンは、腎機能障害のある患者では排泄が遅延し、血中濃度が上昇するおそれがあるので、投与量を減らす必要がある。

- ビルダグリプチンは、重度の肝機能障害のある患者では禁忌である。
- DPP-4阻害薬とSU薬との併用で、重篤な低血糖による意識障害を起こす症例が報告されている。SU薬で治療中の患者にDPP-4阻害薬を追加投与する場合、SU薬は減量が望ましい。とくに高齢(65歳以上)、軽度腎機能低下(Cr 1.0 mg/dL以上)、あるいは両者が併存する場合には、DPP-4阻害薬追加の際にSU薬の減量を必須とする。詳しくは日本糖尿病学会のホームページ(<http://www.jds.or.jp/>)を参照。

6 α -グルコシダーゼ阻害薬 糖吸收・排泄調節系

A 薬の種類

[表11] α -グルコシダーゼ阻害薬

一般名	商品名 (主なもの)	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
アカルボース	グルコバイ グルコバイOD	–	2~3	50, 100	150~300
ボグリボース	ベイスン ベイスンOD	–	2~3	0.2, 0.3	0.6~0.9
ミグリトール	セイブル セイブルOD	2 ^{注)}	1~3	25, 50, 75 50, 75	150~225

注) ミグリトールは小腸上部から吸収されるが、吸収された薬物が薬効を発現するわけではない。

B 作用特性と臨床的特徴

- α -グルコシド結合を加水分解する酵素である α -グルコシダーゼの作用を阻害し、糖の吸収を遅らせることにより食後の高血糖を抑制する。
- 単独投与では空腹時血糖はさほど高くなく、食後に高血糖になるようなインスリン非依存状態の場合に、併用投与では食後著しい高血糖がある場合に効果が期待できる。
- 血糖コントロール改善に際して体重が増加しにくい。
- 単独投与では低血糖をきたす可能性はきわめて低い。

C 使い方と使用上の注意点

- 必ず食直前に服用する。食後では効果が大きく減弱する。

6 薬物療法

1 糖尿病
疾患の考え方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 低血糖のよび
シックティ

8 糖尿病合併症
との対策

9 などの糖尿病
ライフスタイル

10 専門医に依頼
すべきポイント

- 副作用として、腹部膨満感、放屁の増加、下痢などが認められる。
- 高齢者や開腹手術歴のある例では、腸閉塞などの重篤な副作用を引き起こすことがあるので注意を要する。
- アカルボースでは重篤な肝障害例が報告されているので、定期的な(最初の6ヶ月は月1回)肝機能検査(トランスマニナーゼなど)が必要である。
- SU薬やインスリンとの併用によって起こり得る低血糖に対しては、ブドウ糖を速やかに経口投与する。したがってブドウ糖の処方も行うとよい。

7 SGLT2阻害薬 糖吸收・排泄調節系

A 薬の種類

[表12] SGLT2阻害薬

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
イプラグリフロジンL-プロリン	スーグラ	15	24	25, 50	50~100
ダパグリフロジンプロピレンジ リコール水和物	フォシーガ	8~12	24	5, 10	5~10
ルセオグリフロジン水和物	ルセフィ	11	24	2.5, 5	2.5~5
トホグリフロジン水和物	アブルウェイ デベルザ	5.4	24	20	20
カナグリフロジン水和物	カナグル	10.2	24	100	100
エンパグリフロジン	ジャディアンス	14~18	24	10, 25	10~25

B 作用特性と臨床的特徴

- 近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を抑制することで、尿糖排泄を促進し、血糖低下作用を発揮する。
- 体重低下が期待される。
- インスリンとは独立した作用を示すため、単独使用では低血糖をきたす可能性は低い。

C 使い方と使用上の注意点

- 腎機能低下患者では、糸球体濾過率が低下しているため、効果が減弱し、よい適応ではない。また、腎不全と透析例には使用しない。
- 尿路感染症・性器感染症(とくに女性)の発現に注意する。

- 薬理作用から、SGLT2阻害薬投与中は血糖コントロールが良好であっても尿糖陽性を示す。したがって尿糖、1,5-AGの検査結果は、血糖コントロールの参考とはならないので注意が必要である。
- SGLT2阻害薬の尿中ブドウ糖排泄促進作用により浸透圧利尿作用が働き、頻尿・多尿がみられることがある。体液量の減少をきたし脱水症状を起こすおそれがあるため、適度な水分補給を行うよう指導する。渴中枢機能の低下しやすい高齢者にはよい適応ではない。また、シックティのときには服用を中止するよう指導する。
- 血糖値がそれほど高くないケトアシドーシス症例が報告されており、注意が必要である。
- 妊娠時には使わないこと。

8 配合薬

A 薬の種類

[表13] 配合錠

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用 時間 (時間)	1錠中の 含有量 (mg)	1日の 使用量 (mg)
ピオグリタゾン塩酸塩(Pio)／ メトホルミン塩酸塩(Met)	メタクト配合錠LD	(Pio) 10.4 (Met) 4.4		(Pio) 15 (Met) 500	15/500
	メタクト配合錠HD			(Pio) 30 (Met) 500	30/500
ピオグリタゾン塩酸塩(Pio)／ グリメビリド(Gli)	ソニアス配合錠LD	(Pio) 8.9 (Gli) 7.5		(Pio) 15 (Gli) 1	15/1
	ソニアス配合錠HD			(Pio) 30 (Gli) 3	30/3
アログリップチン安息香酸塩(Alo)／ ピオグリタゾン塩酸塩(Pio)	リオベル配合錠LD	(Alo) 18.3 (Pio) 9.2		(Alo) 25 (Pio) 15	25/15
	リオベル配合錠HD			(Alo) 25 (Pio) 30	25/30
ミチグリニドカルシウム水和物(Mit) ／ボグリボース(Vog)	グルベス配合錠	(Mit) 1.3 (Vog) -		(Mit) 10 (Vog) 0.2	30/0.6
ビルダグリップチン(Vil)／ メトホルミン塩酸塩(Met)	エクメット配合錠LD	(Vil) 1.8 (Met) 3.6		(Vil) 50 (Met) 250	100/500
	エクメット配合錠HD	(Vil) 1.9 (Met) 4.0		(Vil) 50 (Met) 500	100/1,000
アログリップチン安息香酸塩(Alo)／ メトホルミン塩酸塩(Met)	イニシンク配合錠	(Alo) 18.5 (Met) 4.6		(Alo) 25 (Met) 500	25/500
テネリグリップチン臭化水素酸塩水和物(Ten)／カナグリフロジン水和物 (Can)	カナリア配合錠	(Ten) 21.5 (Can) 13.4		(Ten) 20 (Can) 100	20/100

B 作用特性と臨床的特徴

- 配合錠により、各単剤による併用療法と比べ、服薬する製剤の種類および錠数が減少し、患者のアドヒアランスの向上が期待できる。

C 使い方と使用上の注意点

- 第一選択薬として用いることはできない。
- 副作用としてそれぞれの単剤服用における症状、臨床検査値の異常に注意する。

B**注射薬療法**

- 注射薬療法の導入に際しては専門医を受診させるなど一定のルールが必要。専門医に相談するタイミングについては101頁参照。

1 インスリン療法

- インスリン療法の基本は健常者にみられる血中インスリンの変動パターンをインスリン注射によって模倣することにある。健常者のインスリン分泌は主に肝糖産生を調節して、空腹時血糖値を制御する基礎インスリン分泌と、食事によるブドウ糖やアミノ酸刺激により食後血糖を制御する追加インスリン分泌からなっており(62頁:図14参照)、これらのインスリン製剤の特徴を理解し、利便性も考慮しながら患者の病態に合わせたインスリン療法を行う必要がある。
- 近年、インスリン製剤や注射器具の改良、自己検査用グルコース測定器の普及などによってインスリン療法を取り巻く環境は著しく改善され、インスリン自己注射は1型糖尿病のみでなく2型糖尿病にも広く治療手段として受け入れられている。
- 患者に最も適した製剤を適切に注射することにより、高い治療効果を発揮する。しかしよい成果をあげるには、良好な血糖コントロールにしたいという患者自身の意志と、主治医や医療スタッフによる患者の生活全般への気配りと継続的支援が必須である。
- インスリン療法に関して不明なことがあれば、積極的に糖尿病を専門とする医師にアドバイスを求めるよい^{注)}。

注) 日本糖尿病学会専門医および認定教育施設は日本糖尿病学会のホームページ(<http://www.jds.or.jp/>)上で都道府県別に検索できる。地域ごとの情報については地域医師会や糖尿病専門外来をもつ病院などに問い合わせるとよい。

A インスリン療法の適応**1. インスリン療法の絶対的適応**

- ①インスリン依存状態
- ②高血糖性の昏睡（糖尿病ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態）
- ③重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
- 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、食事療法だけでは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

2. インスリン療法の相対的適応

- ①インスリン非依存状態の例でも、著明な高血糖（たとえば、空腹時血糖値 250 mg/dL 以上、随時血糖値 350 mg/dL 以上）を認める場合
- ②経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合
- ③や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

B インスリン療法の実際

- インスリン療法の絶対的適応例では入院による導入が望ましい。一方、相対的適応例におけるインスリン療法の開始や経口薬からの切り替えは外来でも行える。この際にはインスリン量の調節のために頻回の通院が必要となる。注射の基本操作と血糖自己測定の指導が重要である。
- 静注には速効型インスリンを用いる。
- **1型糖尿病では強化インスリン療法による治療を基本にする。1型糖尿病（インスリン依存状態）の患者では、いかなる場合にも、インスリン注射を中断してはならない。**
- インスリン投与量の変更は、責任インスリン（その血糖値に最も影響を及ぼしているインスリン）の増減によって行う。
- 血糖コントロールの長期不良例では、急激な血糖降下により、網膜症や神経障害が悪化する可能性があるので注意を要する。

1. 強化インスリン療法（糖尿病専門医との相談が望ましい）

- 強化インスリン療法とは、インスリンの頻回注射、またはCSII療法に血糖自己測定を併用し、医師の指示に従い、患者自身がインスリン注射量を決められた範囲内で調節しながら、良好な血糖コントロールを目指す治療法である。
- インスリンの頻回注射の場合、基礎インスリン分泌を中間型または持効型溶

解インスリンで、追加インスリン分泌を速効型または超速効型インスリンで補う(図14の例1)。

- インスリン治療が必要なすべての患者に適応となるが、治療への理解が十分あり、低血糖に正しく対処できることが条件となる。また、生活様式に応じたインスリン製剤の選択、注射時間などの工夫が必要である。

2. その他の療法

- 基礎インスリン分泌が保たれているような患者では、速効型(または超速効型)インスリンの毎食(直)前3回注射など、強化インスリン療法に準じた注射法がある。
- 頻回のインスリン注射が困難な患者や、強化インスリン療法の適応とならない患者には、混合型または中間型の1、2回皮下注射、あるいは持効型溶解インスリンの1回皮下注射など、病状によっていろいろな注射法がある(図14の例3)。
- インスリンと経口薬を併用することがある。とくに、経口薬のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合、持効型溶解インスリンを併用する療法はしばしば用いられている(図14の例2)。

3. 血糖自己測定(SMBG)

- a. 自己検査用グルコース測定器を用いて、患者が自己の血糖値を測定することである。家庭での日常の血糖値を知り、自分でインスリン注射量を決められた範囲内で調節し、より厳密な血糖コントロールを目指すことができる。測定して値を記録するのみでは、測定の意義は半減する。
- b. 多くの血糖自己測定用の機器が発売されており、いずれも正しく使用すればほぼ正確な値が得られる(108、109頁：付録 自己検査用グルコース測定器一覧表 参照)。
- c. 患者の病態や使用するインスリン製剤の種類によって、どの時点での測定がより有用であるかは異なる。一般的には毎食前・毎食後の6時点(場合によっては就寝前も含めて7時点)の測定で、血糖日内変動の特徴をとらえることから開始する。早朝空腹時の血糖値は基礎インスリン分泌または就寝前に注射したインスリンの効果を評価するのに重要である。夜間に低血糖を起こしやすい場合は、就寝前や深夜に測定する。食後は、食事開始から2時間後に測定することが多い。ここにいくつかの例を示す。
 - ①毎朝食前と、1、2週間に1回、毎食前・毎食後の1日6回(場合によっては就寝前も含めて7回)測定する。
 - ②1日1回法：朝食前1回測定。あるいは、第1日朝食前、第2日朝食前、第3日朝食後、第4日朝食後、第5日昼食前、第6日昼食前、第7日昼食後、第8日昼食後などと日によって変える方法。
 - ③1日2回法：朝食前と就寝前の1日2回測定や、朝夕食前の1日2回測定。

あるいは、第1日朝食前と朝食後、第2日昼食前と昼食後などと日によって変える方法。

- ④1日3回法：朝夕食前と就寝前の3回測定や、朝夕食前と朝食後または夕食後の3回測定など。

以上のような方法を適宜取り入れて、患者の都合のよいときに測定する。

- d. 低血糖を疑ったり、体調のよくないときに血糖値を測定することは重要で、病態の把握に役立つ。とくにシックデイでは治療上欠かすことができない(75~78頁参照)。

持続グルコースモニタリング(CGM)は、連続して皮下の間質液のグルコース濃度を測定し、血糖値を推定することのできる装置である。1型糖尿病患者と血糖値のコントロールが難しい2型糖尿病患者に使用可能であり、SMBGでは発見しがたい夜間・早朝の低血糖や食直後の高血糖、さらに血糖の上下動などをモニターすることができる。

4. 経口血糖降下薬治療中の患者のインスリン療法への移行

- a. 経口血糖降下薬治療中にインスリン療法へ移行するのは次のような場合である。

- ①経口血糖降下薬療法では、十分な血糖コントロールが得られないとき
- ②肝・腎障害、SU薬の副作用などにより、インスリンに変更するとき
- ③妊娠を前提とするとき
- ④手術や感染症合併のとき

b. インスリン療法への移行時の注意

- 食事療法・運動療法の遵守を再確認する。
- 低血糖に対する注意事項と対処法を、本人のみならず家族などにも、十分に指導する。
- 経口血糖降下薬投与を中止して翌日からインスリン注射を開始する場合と、SU薬の用量を維持または減量してインスリンを併用する場合がある。
- 経口血糖降下薬は種類により、投与中止後、最大5日間薬効が残存する場合がある。
- 経口血糖降下薬のそれまでの投与量からインスリン必要量を推定することはできない。
- 患者の実行力や生活環境を考慮し、1日1、2回注射を行うか、あるいは頻回注射を行うかを決める。

c. インスリン療法への移行の実際

- 上記a.③の場合は専門医に相談する。a.④の場合は専門医に依頼するか、入院治療とする。
- 外来で変更する場合には、低血糖時の連絡方法について、あらかじめ相談しておくことが望ましい。

6 薬物療法

1 糖尿病
疾患の考え方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 シックティイ
低血糖のよひ

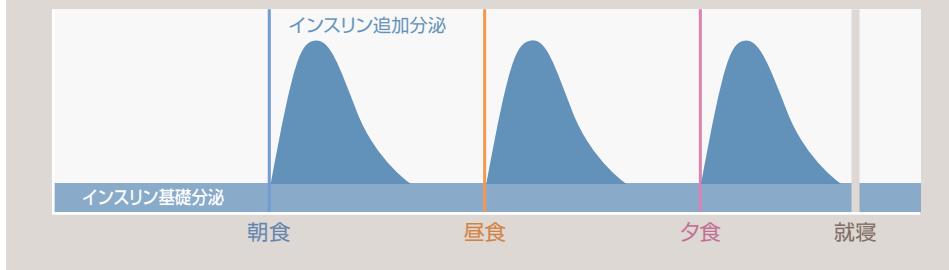
8 糖尿病合併症
との対策

9 ライフスタイル
などの糖尿病

10 専門医に依頼
すべきポイント

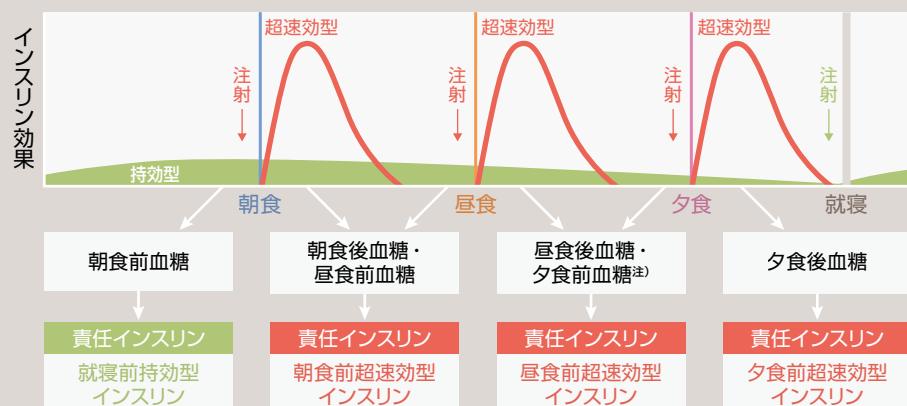
[図14] 生理的インスリン分泌とインスリン注射の例

生理的インスリン分泌



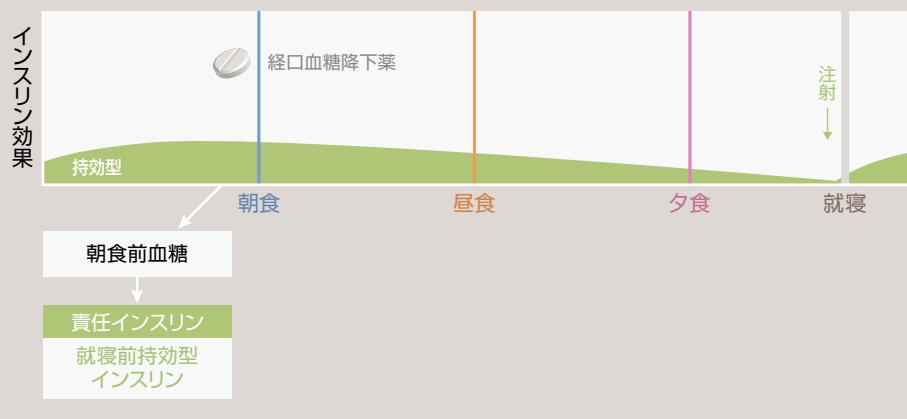
例1 体重60kg, BMI 19.6, 強化インスリン療法を前提として開始するとき

朝食前 超速効型3単位、昼食前 超速効型3単位、夕食前 超速効型3単位、就寝前 持効型3単位から開始、以降血糖値をみながら責任インスリンを増減する。



例2 体重70kg, BMI 24.6, 持効型溶解インスリンにより1日1回注射で開始する方法

使用している経口血糖降下薬を継続したままで就寝前 持効型溶解インスリン6単位から開始、以降血糖値をみながらインスリンあるいは経口血糖降下薬を増減する。



例3 体重50kg, BMI 20.5, 混合型インスリンを1日2回注射で開始するとき

朝食前 50%超速効型混合製剤6単位、夕食前 50%超速効型混合製剤4単位、以降血糖値をみながら増減する。



注) 例1の夕食前血糖は昼食前超速効型インスリンと持効型溶解インスリンの両方の影響を受けるので、他の時間帯の血糖値も参考にして、どちらのインスリンを調節するかを判断する。

- 開始時のインスリン用量は実測体重1kg当たり1日0.1～0.2単位(4～8単位)とする。所要量は同0.4～0.5単位(20～30単位)まで增量することが多い。インスリン用量の調節は、測定した血糖値に最も影響するインスリン(責任インスリン)の量を調節する。通常SMBGを同時に開始する。
- インスリン療法により血糖値が低下してくると、急速にインスリンの効果が増強され低血糖をきたすことがあるので注意を要する。
- 糖毒性が解除されると、再度経口薬療法に戻せることがある。

C インスリン製剤の種類

1. インスリン作用時間による分類

- インスリン製剤は、作用発現時間や作用持続時間によって、超速効型、速効型、中間型、混合型、配合溶解、持効型溶解に分けられる。
 - a. 超速効型インスリン製剤
 - 皮下注射後の作用発現が速く、最大作用時間が短い(約2時間)のが特徴である。
 - 食直前の投与で食事による血糖値の上昇を抑える。
 - 食直前1日3回の注射では昼食前、夕食前にインスリン効果が消失し血糖値が上昇があるので、この場合には持効型溶解インスリンあるいは中間型インスリンを併用する。
 - b. 速効型インスリン製剤
 - レギュラーインスリンとも呼ばれ、皮下注射のほかに筋肉内注射や静脈内注射が可能である。
 - 皮下注射の場合、作用発現まで30分程度の時間を要し、最大効果は約2時間後、作用持続時間は約5～8時間である。
 - 食前の投与で食事による血糖値の上昇を抑える。
 - c. 中間型インスリン製剤
 - 持続化剤として硫酸プロタミンを添加したもので、作用発現時間は約1～3時間、作用持続時間は18～24時間である。
 - d. 混合型インスリン製剤
 - 超速効型または速効型インスリンとそれの中間型インスリンを、さまざまな比率であらかじめ混合したもので、超速効型または速効型インスリンと中間型インスリンのそれぞれの作用発現時間に効果が発現し、持続時間は中間型インスリンとほぼ同じである。
 - e. 配合溶解インスリン製剤
 - 超速効型インスリンと持効型溶解インスリンを混合したもので、超速効型インスリンと持効型溶解インスリンのそれぞれの作用発現時間に効果が発現し、

作用時間は持効型溶解インスリンとほぼ同じである。

f. 持効型溶解インスリン製剤

- 皮下注射後緩徐に吸収され、作用発現が遅く（約1～2時間）、ほぼ1日にわたり持続的な作用を示すのが特徴である。
- 不足している基礎インスリン分泌を補充し、空腹時血糖値の上昇を抑える。
- 食後の血糖上昇を抑制する効果は強くないため、食後高血糖が顕著な場合には、経口血糖降下薬やGLP-1受容体作動薬、超速効型インスリン製剤を併用する。

2. 剤型による分類とペン型注入器

- 市販されている主なインスリン製剤とインスリンペン型注入器を示す（表14～17）。
- インスリン製剤は、剤型によって、プレフィルド／キット製剤、カートリッジ製剤、バイアル製剤に分けられる。なお、以下の各製剤の最大作用時間などの数値は、メーカー公表の資料に基づく。とくに持続時間に関しては、インスリン製剤の開発時期やメーカーにより、その定義が異なる。
- プレフィルド／キット製剤は、製剤・注入器一体型の使い捨てタイプである。

6 薬物療法

1 糖尿病
疾患の考え方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 シングルタイプ
低血糖のよい

8 糖尿病合併症
との対策

9 ライフスタイル
などの糖尿病

10 専門医に依頼すべきポイント

[表14] インスリンプレフィルド／キット製剤

分類名	商品名	単位数/ 容量	インスリン 注入量 (単位刻み)	発現時間	最大作用時間	持続時間
超速効型	ヒューマログ注ミリオペン	300/3 mL	1～60U (1U)	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
	ノボラピッド注フレックスペン	300/3 mL	1～60U (1U)	10～20分	1～3時間	3～5時間
	ノボラピッド注フレックスタッチ	300/3 mL	1～80U (1U)	10～20分	1～3時間	3～5時間
	ノボラピッド注イノレット	300/3 mL	1～50U (1U)	10～20分	1～3時間	3～5時間
	アピドラ注ソロスター	300/3 mL	1～80U (1U)	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
速効型	ヒューマリンR注ミリオペン	300/3 mL	1～60U (1U)	30分～1時間	1～3時間	5～7時間
	ノボリンR注フレックスペン	300/3 mL	1～60U (1U)	約30分	1～3時間	約8時間
混合型 ^{注1)}	ヒューマログミックス25注ミリオペン ヒューマログミックス50注ミリオペン	300/3 mL	1～60U (1U)	15分未満	30分～6時間 30分～4時間	18～24時間
	ヒューマリン ^{サンナナ} 3/7注ミリオペン	300/3 mL	1～60U (1U)	30分～1時間	2～12時間	18～24時間
	ノボラピッド30ミックス注フレックスペン ノボラピッド50ミックス注フレックスペン ノボラピッド70ミックス注フレックスペン	300/3 mL	1～60U (1U)	10～20分	1～4時間	約24時間
	ノボリン30R注フレックスペン	300/3 mL	1～60U (1U)	約30分	2～8時間	約24時間
	イノレット30R注	300/3 mL	1～50U (1U)	約30分	2～8時間	約24時間
配合溶解 ^{注2)}	ライゾデグ配合注フレックスタッチ	300/3 mL	1～80U (1U)	10～20分	1～3時間	42時間超 ^{注3)}
中間型	ヒューマリンN注ミリオペン	300/3 mL	1～60U (1U)	1～3時間	8～10時間	18～24時間
	ノボリンN注フレックスペン	300/3 mL	1～60U (1U)	約1.5時間	4～12時間	約24時間

分類名	商品名	単位数/ 容量	インスリン 注入量 (単位刻み)	発現時間	最大作用時間	持続時間
持効型溶解	レベミル注フレックスペン	300/3mL	1～60U (1U)	約1時間	3～14時間	約24時間
	レベミル注イノレット	300/3mL	1～50U (1U)	約1時間	3～14時間	約24時間
	トレシーバ注フレックスタッチ	300/3mL	1～80U (1U)	—	明らかな ピークなし	42時間超 ^{注3)}
	ランタス注ソロスター		1～80U (1U)			
	インスリングラルギンBS注ミ リオペン「リリー」	300/3mL	1～60U (1U)	1～2時間	明らかな ピークなし	約24時間
	インスリングラルギンBS注 キット「FFP」		1～80U (1U)			
	ランタスXR注ソロスター	450/1.5mL	1～80U (1U)	1～2時間	明らかな ピークなし	24時間超

*地色が ■ 色の製剤はインスリンアナログ製剤、その他はヒトインスリン製剤。

- 注1) ノボノルディスクファーマ社の混合型製剤には、超速効型の混合比率(%)を示したノボラピッド30ミックス注、ノボラピッド50ミックス注、ノボラピッド70ミックス注、速効型の混合比率(%)を示した30R注がある。
 日本イーライリリー社の混合型製剤には、超速効型と中間型の混合比率が25%と75%のヒューマログミックス25注および50%と50%のヒューマログミックス50注、速効型と中間型の混合比率が30%と70%のヒューマリン3/7注がある。
- 注2) 混合型インスリン製剤が、超速効型または速効型インスリンとそれの中間型インスリンをさまざまな比率であらかじめ混合した製剤であるのに対して、配合溶解製剤のライゾデグ配合注は、超速効型インスリンであるノボラピッドと持効型溶解インスリンであるトレシーバの2種類の異なるインスリンを、3:7の割合で1本の注入器に配合した製剤である。
- 注3) 反復投与時の持続時間。

6 薬物療法

1 糖尿病
疾患の考え方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 低血糖のよい
シックティ

8 糖尿病併合症
とのその対策

9 などの糖尿病
ライフスタイル

10 専門医に依頼すべきポイント

- カートリッジ製剤は、専用のインスリンペン型注入器(70頁：表17参照)に装着して使用する。

[表15] インスリンカートリッジ製剤

分類名	商品名	単位数/ 容量	発現時間	最大作用時間	持続時間
超速効型	ヒューマログ注カート	300/3 mL	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
	ノボラピッド注ペンフィル	300/3 mL	10～20分	1～3時間	3～5時間
	アピドラ注カート	300/3 mL	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
速効型	ヒューマリンR注カート	300/3 mL	30分～1時間	1～3時間	5～7時間
混合型 ^{注1)}	ヒューマログミックス25注カート ヒューマログミックス50注カート	300/3 mL	15分未満	30分～6時間 30分～4時間	18～24時間
	ヒューマリン ^{サンナ} 3/7注カート	300/3 mL	30分～1時間	2～12時間	18～24時間
	ノボラピッド30ミックス注ペンフィル	300/3 mL	10～20分	1～4時間	約24時間
中間型	ヒューマリンN注カート	300/3 mL	1～3時間	8～10時間	18～24時間
持効型溶解	レベミル注ペンフィル	300/3 mL	約1時間	3～14時間	約24時間
	トレシーバ注ペンフィル	300/3 mL	—	明らかな ピークなし	42時間超 ^{注2)}
	ランタス注カート	300/3 mL	1～2時間	明らかな ピークなし	約24時間
	インスリングラルギンBS注カート 「リリー」				

*地色が■色の製剤はインスリンアナログ製剤、その他はヒトインスリン製剤。

- 注1) ノボノルディスクファーマ社の混合型製剤には、超速効型の混合比率(%)を示したノボラピッド30ミックス注がある。
日本イーライリリー社の混合型製剤には、超速効型と中間型の混合比率が25%と75%のヒューマログミックス25注および50%と50%のヒューマログミックス50注、速効型と中間型の混合比率が30%と70%のヒューマリン3/7注がある。
- 注2) 反復投与時の持続時間。

- バイアル製剤は、単位目盛りのついた100単位製剤用インスリン専用シリンジで使用する。

[表16] インスリンバイアル製剤

分類名	商品名	単位数/ 容量	発現時間	最大作用時間	持続時間
超速効型	ヒューマログ注100単位/mL	1,000/10mL	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
	ノボラピッド注100単位/mL	1,000/10mL	10～20分	1～3時間	3～5時間
	アピドラ注100単位/mL	1,000/10mL	15分未満	30分～1.5時間	3～5時間
速効型	ヒューマリンR注100単位/mL	1,000/10mL	30分～1時間	1～3時間	5～7時間
	ノボリンR注100単位/mL	1,000/10mL	約30分	1～3時間	約8時間
混合型 ^(注)	ヒューマリン ^{サンナナ} 3/7注100単位/mL	1,000/10mL	30分～1時間	2～12時間	18～24時間
中間型	ヒューマリンN注100単位/mL	1,000/10mL	1～3時間	8～10時間	18～24時間
持効型溶解	ランタス注100単位/mL	1,000/10mL	1～2時間	明らかな ピークなし	約24時間

*地色が ■ 色の製剤はインスリニアロゲ製剤、その他はヒトインスリン製剤。

注) 日本イーライリリー社の混合型製剤「ヒューマリン」の「3/7注」は、速効型と中間型の混合比率が3:7(30%:70%)であることを示している。

6 薬物療法

1 糖尿病
疾患の考え方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 低血糖症の
シグナル

8 糖尿病合併症
との対策

9 などの糖尿病
ライフステージ

10 専門医に依頼
すべきポイント

[表17] 主なインスリンペン型注入器^{注)}

商品名	インスリン注入量 (単位刻み)	使用カートリッジ製剤
ヒューマペンサビオ	1~60U (1U)	ヒューマログ注カート ヒューマログミックス25注カート ヒューマログミックス50注カート ヒューマリンR注カート ヒューマリン3/7注カート ヒューマリンN注カート インスリングラルギンBS注カート「リリー」
ヒューマペンラグジュラHD	1~30U (0.5U)	
ノボペン300デミ	1~35U (0.5U)	
ノボペン4	1~60U (1U)	ノボラピッド注ペンファイル ノボラピッド30ミックス注ペンファイル レベミル注ペンファイル トレーシーバ注ペンファイル
ノボペンエコー	0.5~30U (0.5U)	
イタンゴ	1~60U (1U)	アピドラ注カート ランタス注カート

注) インスリンペン型注入器ごとに使用できるカートリッジ製剤が違うので注意が必要。

2 インスリン以外の注射薬：GLP-1受容体作動薬

A 薬の種類

[表18] GLP-1受容体作動薬

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1筒中の 含有量	1日の使用量
▼ 1日1～2回					
リラグルチド (遺伝子組換え)	ピクトーザ皮下注18mg	13～15	>24	18mg	0.9mg
エキセナチド	バイエッタ皮下注5μg ペン300 バイエッタ皮下注10μg ペン300	1.4 (5μg) 1.3 (10μg)	8	300μg	10～20μg
リキシセナチド	リキスマア皮下注300μg	2.12(10μg) 2.45(20μg)	15	300μg	10～20μg
▼ 週1回					
エキセナチド (持続性注射剤)	ビデュリオン皮下注用2mg	— 注 ¹⁾	— 注 ¹⁾	2.6mg	2mg ^{注²⁾を週に1回}
エキセナチド (持続性注射剤)	ビデュリオン皮下注用2mg ペン	— 注 ¹⁾	— 注 ¹⁾	2.76mg	2mg ^{注³⁾を週に1回}
デュラグルチド (遺伝子組換え)	トルリシティ皮下注0.75mg アテ オス	108	— 注 ⁴⁾	0.75mg	0.75mgを週に1回

注1) 徐放製剤のため、該当データなし。

注2) 本剤1バイアル(2.6mg)に添付専用懸濁用液を加え懸濁した薬液を投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして2mgを含む。

注3) 本剤1キットを投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして2mgを含む。

注4) 持続性製剤のため、該当データなし。

B 作用特性と臨床的特徴

- 膵β細胞膜上のGLP-1受容体に結合し、血糖依存的にインスリン分泌促進作用を発揮する。さらにグルカゴン分泌抑制作用も有する。
- 胃内容物排出抑制作用があり、空腹時血糖値と食後血糖値の両方を低下させる。
- 食欲抑制作用があり、非肥満、肥満症例にかかわらず、体重の低下作用がある。
- 単独使用では低血糖をきたす可能性は低い。

C 使い方と使用上の注意点

- いずれの薬剤もインスリン非依存状態の患者に用い、インスリン依存状態(1型糖尿病患者など)への適応はない。
- 副作用として、下痢、便秘、嘔気などの胃腸障害が投与初期に認められる。1日1回あるいは2回注射の製剤の場合は胃腸障害発現のリスクを回避するため、

低用量より投与を開始し、用量の漸増を行う。

- 急性膵炎の報告があり、膵炎の既往のある患者には慎重に投与する。急性膵炎の初期症状（嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛など）について患者に指導しておく。胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考え、画像検査などによる原因精査を考慮するなど、慎重に対応する。急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しない。
- エキセナチドは、透析を含む重度腎機能障害のある患者には禁忌である。
- SU薬またはインスリン製剤との併用により低血糖の発現頻度が単独投与の場合より高くなるので、定期的に血糖測定を行う。
- エキセナチド週1回注射製剤では、注射部位の硬結、瘙痒感などが5%以上の副作用として報告されている。
- インスリン治療からGLP-1受容体作動薬に切り替える場合には、インスリン依存状態がないことを確認した上で慎重に行う。

C

その他の薬物療法

1 糖尿病に合併した高血圧

- 糖尿病患者に高血圧が合併した場合、血圧が130～139/80～89 mmHgなら3ヵ月を超えない範囲で生活習慣の改善を指導し、効果不十分の場合には降圧薬による治療を開始する（図15）。食事療法・運動療法は降圧にも有効であり、とくに肥満例では減量により降圧が期待できる。減塩指導（食塩摂取量6g/日未満）も重要である。
- 140/90 mmHg以上では、生活習慣改善と同時に降圧薬による治療を開始する。
- 降圧目標は130/80 mmHg未満とする。家庭血圧については28頁を参照。
- 高齢者の場合は収縮期血圧の上限をやや高めに設定し、慎重な降圧を必要とするが、忍容性が良好なら、時間をかけて若年者と同様な血圧コントロールを目指す。
- 薬剤を使用する場合の第一選択薬は、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬かアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬ARBを用いる。
- 降圧目標を達成するために複数の降圧薬を併用する場合には、長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬か少量のサイアザイド系利尿薬を併用する。さらに降圧を要する場合は3薬を併用する。
- 高齢者では原則、高齢者における降圧目標（65～74歳では140/90 mmHg未満、75歳以上では150/90 mmHg未満）を目指し、忍容性があれば慎重に

130/80 mmHg未満を目指す。

[図15] 糖尿病に合併する高血圧の治療



*ただし、動脈硬化性冠動脈疾患、末梢動脈疾患合併症例、高齢者においては、降圧に伴う臓器灌流低下に対する十分な配慮が必要である。

日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2014、78頁：図7-1、2014より引用

2 糖尿病に合併した脂質異常症

- 糖尿病患者に脂質異常症が合併した場合、心血管疾患のリスクがさらに高まる。脂質異常症の是正により心血管イベントを減らすことができるので、糖尿病患者の脂質異常症は積極的に治療する。
- 脂質管理目標値を参考にして脂質異常症を治療する（表19）。
- 生活習慣の改善は脂質異常症治療の基本であり、食事療法・運動療法によって糖・脂質代謝の改善が期待できる。
- 生活習慣・血糖コントロールが改善しても脂質管理目標を達成できない場合には、薬物療法を考慮する。
- 高LDLコレステロール血症に対する第一選択は、スタチン系薬剤（HMG-CoA還元酵素阻害薬）である。

- 高中性脂肪血症、低HDLコレステロール血症に対しては、フィブラー系薬剤を考慮する。
- タチ系薬剤やフィブラー系薬剤使用時には、横紋筋融解症などに注意する。とくに腎機能低下時には、これらの使用が禁忌となる場合がある。その場合には、陰イオン交換樹脂、エゼチミブ、ニコチン酸製剤、プロブコールなどの使用を考慮する（腎機能障害がある場合、タチ系薬剤とフィブラー系薬剤の併用は原則禁忌である）。

[表19] 糖尿病患者の脂質管理目標値

冠動脈疾患	脂質管理目標値(mg/dL)			
	LDL-C	HDL-C	TG	non-HDL-C
なし	<120			<150
あり	<100 (<70) ^{注)}	≥40	<150	<130

LDL-C : LDLコレステロール

HDL-C : HDLコレステロール

TG : 中性脂肪(早朝空腹時の採血による)

non-HDL-C : non-HDLコレステロール

LDL-C値はTG値が400mg/dL未満の場合、下記のFriedewaldの式で計算するのが望ましい。

LDL-C = TC - HDL-C - TG/5 (TC : 総コレステロール)

TG値が400mg/dL以上、および食後採血の場合、non-HDL-C(TC - HDL-C)を参考とする。

注) 非心原性脳梗塞、PAD、CKD、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙などの病態を合併する場合は、よりイベントの再発リスクが高いと考えられ、LDL-C 70mg/dL未満を目指とした厳重な管理を考慮する。

日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版、103-104頁、2017より引用改変