

6章 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？

【ポイント】

- インスリン製剤は作用時間の特性をもとにして超速効型、速効型、中間型、持効型溶解インスリン製剤に分類され、さらに異なる2種類のインスリン製剤が混合された混合型、配合溶解インスリン製剤に分類される^{a)}。
- 基礎インスリンの補充には主として持効型溶解インスリン製剤が用いられ、追加インスリンの補充には主として超速効型インスリン製剤が用いられる^{a)}。
- 2019年以降新たに持効型溶解インスリンとGLP-1受容体作動薬の配合注射薬が上市された^{a)}。

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、持効型溶解インスリン製剤に分類され、さらに超速効型または速効型インスリンと中間型インスリンを様々な比率であらかじめ混合した混合型インスリン製剤、ならびに超速効型インスリンと持効型溶解インスリンをあらかじめ混合した配合溶解インスリン製剤に分類される^{a)}。インスリン製剤の種類と主な特徴を表1に示す。膵β細胞からのインスリン分泌パターンは、24時間にわたって持続的に分泌されている基礎分泌と食後の血糖上昇に反応してタイミングよく分泌される追加分泌で構成されている。インスリン療法の基本は、健常者における正常なインスリン分泌パターンをインスリン療法で模倣し構築することであり、各種インスリン製剤を組み合わせることで基礎分泌や追加分泌の補充が行われる。

速効型および超速効型インスリンは、追加分泌を補い食後高血糖を是正するインスリン製剤として使用されている。また、速効型インスリンはスライディングスケールの際にも用いられる。超速効型インスリン製剤のリズプロ、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分で作用し始め、最大作用時間は1~3時間と短く、4~5時間にわたって血糖降下作用が持続する^{b)}。速効型ヒトインスリンの皮下注射時に比べて吸収が早く作用の持続時間が短いことから、生理的なインスリン分泌動態により近い効果が期待される。

近年、インスリン作用発現までの時間がさらに短縮された新規の超速効型インスリン製剤(faster-acting insulin aspart, ultra rapid lispro)が登場した¹⁾。1型糖尿病ならびに2型糖尿病を対象としたRCTを集めたメタ解析の結果、従来の超速効型インスリンと比べてHbA1cの改善効果は同程度であるものの、低血糖を増やすことなく食後高血糖の改善(10~20mg/dL程度)がみられており、血糖変動の抑制やtime in range (TIR)の増加が期待される²⁾。食事開始から20分以内の皮下注射でも従来の超速効型インスリンの食直前投与とほぼ同様の食後の血糖推移がみられることから^{3,4)}、シックデイ時にも使いやすい製剤と考えられる。一方、従来

表 1 インスリン製剤の種類と主な特徴

種類*	主な特徴
超速効型	<ul style="list-style-type: none"> 皮下注射後、作用発現までの時間が短く（10～20分）、最大作用時間が短い（約2時間） 食直前（一部の製剤では食事開始後20分以内）に皮下注射 食後の血糖上昇を抑える
速効型	<ul style="list-style-type: none"> 皮下注射、筋肉内注射、静脈内注射が可能 皮下注射では作用発現まで30分程度かかる 最大効果は約2時間後、作用持続時間は約5～8時間 食後の血糖上昇を抑える
中間型	<ul style="list-style-type: none"> 持続化剤として硫酸プロタミンを添加した製剤 作用発現時間は約1～3時間、作用持続時間は約18～24時間 均一に白濁するまでよく混和してから投与する
混合型	<ul style="list-style-type: none"> 超速効型または速効型インスリンと中間型インスリンを様々な比率であらかじめ混合した製剤 各インスリンの作用発現時間に効果が出現し、作用持続時間は中間型インスリンに準じる 均一に白濁するまでよく混和してから投与する
配合溶解	<ul style="list-style-type: none"> 超速効型インスリンと持効型溶解インスリンをあらかじめ混合した製剤 各インスリンの作用発現時間に効果が出現し、作用持続時間は持効型溶解インスリンに準じる
持効型溶解	<ul style="list-style-type: none"> ほぼ1日にわたって持続的な作用を示す 基礎インスリンの補充目的で使用し、空腹時血糖値の上昇を抑える 食後高血糖を認める場合は、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必要がある

*：持効型溶解インスリンとGLP-1受容体作動薬の配合注射薬は表に記載していない。

【日本糖尿病学会（編・著）：糖尿病治療ガイド2022-2023，文光堂，p.76-77，2022^{a)}より作成】

の超速効型インスリン製剤よりも作用の持続時間が短いという特徴を有しており、食間（次の食前）の低血糖の予防にも役立つことが期待される^{1,5)}。なお、インスリンポンプ症例においてFaster-acting insulin aspart（フィアスプ[®]注）のゲル化の事例が報告されている。そこで日本糖尿病学会は、インスリンポンプ症例についてはゲル化の原因と予防法が明らかになるまで可能な限り他の超速効型インスリン製剤を使用するよう注意喚起を行っている。

持効型溶解インスリンにはグラルギン（U100とU300）、デテミル、デグルデクの3種類がある。皮下注射後1～2時間で作用が発現し、デテミルとグラルギン（U100）は約24時間、デグルデクは42時間以上にわたって効果が持続する。グラルギン（U300）はU100におけるグラルギンの有効成分濃度を3倍にしたインスリン製剤であり、その作用時間は24時間を超える^{b)}。グラルギンとデグルデクは作用に明らかなピークがなく、長時間安定した血中濃度を維持することができるため、基礎分泌を補充するインスリン製剤としてよく使われている。

2型糖尿病を対象とした中間型インスリンと持効型溶解インスリン（デテミル、グラルギンU100）の治療効果を比較した24のRCTを対象としたメタ解析によると、中間型インスリンに比べて持効型溶解インスリンではHbA1cを指標とした血糖コントロールに違いはみられないが、夜間を含む重症低血糖を減らす可能性が示されている⁶⁾。一方、1型糖尿病を対象とした中間型インスリンと持効型溶解インスリン（デテミル、グラルギン）の治療効果を比較した26のRCTを対象としたメタ解析によると、中間型インスリンに比べてデテミルにおいて重症低血糖のリスク低下がある程度（中等度のエビデンスの確実性）認められたが、HbA1cを指標と

した血糖コントロールについては中間型インスリンと持効型溶解インスリンとの間に違いがみられなかった⁷⁾。以上より、持効型溶解インスリンは中間型インスリンと比べて血糖コントロールの改善効果は同程度であるが、重症低血糖を減らす効果に優れているといえよう。

現在、半減期が約1週間の長時間持続性基礎インスリンアナログ「インスリン イコデク」の臨床試験が進んでいる⁸⁾。週1回の投与による基礎インスリンの補充が可能となれば、インスリン療法の満足度やアドヒアランスが高まるだけでなく、インスリン療法に対する患者の抵抗感が軽減し、より早期からインスリン導入が進めやすくなるものと期待される。さらに自己管理が困難な患者（特に1型糖尿病患者）の介助者の負担軽減にもつながる可能性がある。

近年、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性および有効性を有するバイオシミュラー（バイオ後継品）のインスリン製剤（インスリン アスパルト BS 注、インスリン リスプロ BS 注、インスリン グラレギン BS 注）が登場した。先発品よりも薬価が低く抑えられていることから、医療費の抑制に役立つものと思われる。

インスリン製剤はバイアル製剤、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）の3種類が発売されており⁹⁾、患者の適性や希望、医療費負担の軽減などに配慮して選択することが可能である。

Q 6-2 インスリン療法の適応とはどのような場合か？

【ポイント】

- インスリン療法の絶対的適応は、インスリン依存状態、高血糖性の昏睡、重症感染症、全身麻酔を要する外科手術、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妊娠糖尿病などである⁹⁾。
- インスリン療法の相対的適応は、インスリン非依存状態であっても著明な高血糖を示す場合や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、糖毒性を積極的に解除する場合などである⁹⁾。

インスリン療法の絶対的適応と相対的適応を表2に示す。インスリン依存状態、高血糖緊急症の状況、重篤な臓器障害をきたしている場合、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妊娠糖尿病のケースなどがインスリン療法の絶対的適応となる。一方、インスリン療法の相対的適応としては、2型糖尿病を中心に食事療法や運動療法、インスリン以外の薬物療法によっても良好な血糖コントロールが得られない場合や高血糖による糖毒性を解除する場合などがあげられる。

表 2 インスリン療法の適応

1. 絶対的適応
 - ①インスリン依存状態
 - ②高血糖性の昏睡（糖尿病性ケトアシドーシス、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糖尿病合併妊娠（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. 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 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

[日本糖尿病学会（編・著）：糖尿病治療ガイド 2022-2023，文光堂，p.70-71，2022⁹⁾ より引用]



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？

【ポイント】

- インスリン療法の副作用には、低血糖⁹⁾、体重増加⁹⁾、網膜症の悪化⁹⁾、インスリンアレルギー¹⁰⁾、インスリン抗体の産生¹¹⁾、皮下硬結（インスリンリポハイパートロフィー¹²⁾、インスリンボール¹³⁾）などがある。
- 2型糖尿病の治療経過中にインスリン注射を契機として1型糖尿病の発症をみたケースが報告されている¹⁴⁾。

1. 低血糖・体重増加

インスリンの過剰投与により、肝臓からの糖放出の抑制や末梢組織における糖利用が促進・維持されることによって低血糖をきたす。また、インスリンの同化作用が体重増加をもたらす。実際、1型糖尿病患者を対象とした DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) 研究では、従来インスリン療法群に比べて強化インスリン療法群において重篤な低血糖が約 3.3 倍多くみられ、また体重の増加が平均 4.6 kg 多かった⁹⁾。また、経口血糖降下薬を使用中の 2型糖尿病患者を対象とした 4-T study では、経口血糖降下薬と持効型溶解インスリン製剤との併用群に比べて経口血糖降下薬とボーラスインスリン（1日3回注射）との併用群において総インスリン量の増加がみられており、低血糖の頻度と体重の増加が観察された¹⁵⁾。また、同じく 2型糖尿病患者を対象とした The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 33・34 では、SU薬による治療群に比べてインスリン療法群において体重増加が大きかったと報告されている^{16,17)}。

2. 網膜症の悪化

軽症網膜症を有する二次介入群を対象とした DCCT 研究の強化インスリン療法群において試験開始の初期（開始後2年間）に網膜症の悪化がみられており、急速な血糖コントロールの改善による網膜症への悪影響である可能性が示唆された^{9,18)}。

3. インスリンアレルギー、インスリンアナフィラキシー

典型的なインスリンアレルギーでは、注射部位に一致して注射後速やかに発赤、搔痒が認められる。動物インスリン製剤が使用されていた時代には比較的多くみられていたが、ヒトインスリン製剤ならびにインスリンアナログ製剤の登場によって、インスリンアレルギーの頻度は少なくなった¹⁰⁾。極めてまれではあるが、インスリン注射後に全身性の即時型アレルギー（アナフィラキシーショック）を呈するケースが報告されており、注意を要する¹⁹⁾。

4. インスリン抗体の産生

動物由来のインスリン製剤は、生体にとって異種タンパク（異物）であることから高い免疫原性を有していると考えられ、インスリン抗体の誘導が高率にみられていた¹¹⁾。一方、免疫原性の低いヒトインスリン製剤であっても意外に抗体陽性率が高い（57～76%）ことが報告されている²⁰⁾。詳細なメカニズムは不明だが、製剤の pH ならびに亜鉛、安定化剤などの添加物がインスリン分子の抗原性に変化をもたらす可能性があり²¹⁾、一般的に pH が低いものほど、結晶サイズが大きいものほど、皮下の貯留時間が長いものほど抗原性が高いとされている²²⁾。

インスリン製剤投与により産生されたインスリン抗体は一般的に低結合能/高親和性を呈するため、インスリン作用への影響は非常に小さく臨床問題になるケースは少ない。一方、まれではあるが高結合能/低親和性を呈するインスリン自己免疫症候群様の抗体が出現し、血糖コントロールの不安定化を引き起こす場合がある^{23,24)}。

5. 2型糖尿病の経過中、インスリン投与を契機として1型糖尿病の病態が出現したケース

約30年来の2型糖尿病患者においてインスリン療法を始めたところ、高インスリン抗体価を伴うインスリンアレルギーの出現とともに急激なβ細胞の廃絶をきたした症例が報告されている¹⁴⁾。膵島関連自己抗体は陰性であったが、膵生検の結果T細胞とマクロファージの浸潤を主体とする典型的な膵島炎が認められ、2型糖尿病の経過中に1型糖尿病の病態が新たに出現した可能性が示唆された。詳細なメカニズムは不明だが、インスリン製剤（外来インスリン分子）がβ細胞特異的な細胞性免疫を誘導し、β細胞の破壊につながったものと推察されている。同様の症例は、これまでも複数報告されている¹⁴⁾。

6. 皮下硬結（インスリンリポハイパートロフィー、インスリンボール）

インスリンを一定の箇所皮下注射し続けると、注射部位ならびにその周囲の皮下脂肪がスポンジ状に肥大するリポハイパートロフィー¹²⁾や、アミロイド沈着を主病態とするインスリンボール¹³⁾が生じることがある。これらの部位は痛みが少ないため、患者は好んでその部位に注射し続けてしまう傾向にあるが、同部位ではインスリンの吸収障害がみられるため、インスリン作用が一定せず血糖コントロールの不安定化の原因となる。リポハイパートロ

フィーやインスリンボールがみられた場合は、その部位を避けてインスリン注射を行うよう指導する²⁵⁾。また、普段から注射部位を毎回2~3cmずつずらしながらローテーションさせ、皮下硬結をつくらないように指導することが大切である²⁵⁾。

7. 癌のリスク

インスリン製剤と癌のリスクとの関連性については、インスリン グラルギンを中心に様々な疫学研究が行われてきたが、これまで一定の見解は得られていない²⁶⁾。DCCT/EDIC 研究では DCCT 研究の開始以来 28 年にわたって癌の累積発症率が調査されており、最近、インスリン使用量が多いほど癌の発症率が高いことが報告された²⁷⁾。しかし、サンプルサイズが小さく 95%CI の幅も非常に大きいことからエビデンスレベルは高いとはいえず、詳細についてはより規模の大きい臨床研究を要するとしている。



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？

【ポイント】

- 1 型糖尿病ではインスリン頻回注射法 (3~4 回/日) あるいは持続皮下インスリン注入療法 (インスリンポンプ療法) に血糖自己測定などを併用し、血糖値や食事の糖質量に応じて追加インスリンの単位数を自己調整しながら良好な血糖コントロールを目指す強化インスリン療法が行われる⁹⁾。

インスリン依存状態にある 1 型糖尿病では DCCT 研究の結果を根拠に強化インスリン療法が行われる。強化インスリン療法は、インスリン頻回注射法 (3~4 回/日) あるいは持続皮下インスリン注入療法 (インスリンポンプ療法) に血糖自己測定などを併用し、血糖値や食事の糖質量に応じて追加インスリンの単位数を自己調整しながら良好な血糖コントロールを目指すインスリン療法である。正常のインスリン分泌パターンに最も近い形でインスリンを投与方法であり、追加インスリンを主として超速効型インスリンで、基礎インスリンを持効型溶解インスリンで補う (1 日 4 回注射)。

生活様式に応じたインスリンの調整が可能であり血糖コントロールも得られやすいことから、インスリン分泌の低下がみられる 2 型糖尿病患者などでも適応となる。インスリン頻回注射法では異なる 2 種類のインスリン製剤を使い分ける必要があり、さらに低血糖のリスクもあることから⁹⁾、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患者条件として求められる。

インスリンポンプ療法は、腹部などの皮下にカニューレを留置してインスリンをポンプで持続的に注入する機器である。基礎インスリンは注入速度を時間ごとに設定することによって細かい調整が可能であり、食事のタイミングで投与する追加インスリンは簡単なボタン操作で注入することができる。近年、インスリンポンプ機器は目覚ましい勢いで進化しており、皮下に留置したグルコースセンサーによって間質液中のブドウ糖濃度 (センサーグルコース値) を持続的にリアルタイムで測定する CGM (continuous glucose monitoring) システムとインス

リンポンプを組み合わせた sensor-augmented pump (SAP) 療法 (センサー付きポンプ療法) が普及している。SAP 療法は1型糖尿病において低血糖のリスクを高めることなく HbA1c 値を低下させることが臨床的に示されている^{28,29)}。その後、低血糖になることが予測される場合にインスリン注入を一時的に自動停止する機能 (低グルコース前一時停止機能) が搭載されたミニメド™ 640G システムが登場し、低血糖リスクの低減効果が確認されている^{30,31)}。2022年には hybrid closed loop (HCL) を搭載した SAP (ミニメド™ 770G システム) 療法がわが国において実施可能となった。このシステムでは、食事の際には患者自身による追加インスリンの注入を要するものの、それ以外の時間帯はセンサーグルコース値が目標値の 120 mg/dL になるよう自動的にインスリンの基礎注入量が調整される仕組み (自動モードの場合) になっており、センサーグルコース値が最適な目標範囲内 (70~180 mg/dL) におさまっている時間の割合のさらなる増加が期待される。

2023年11月にはミニメド™ 780G システムがわが国で使用可能になった。このシステムでは従来のミニメド™ 770G システムのオート基礎注入に自動補正機能が追加され、さらにセンサーグルコース値の目標値を「100 mg/dL」「110 mg/dL」「120 mg/dL」の3つから選択できるようになった。基礎インスリンと補正インスリン両者の自動インスリン注入 (automated insulin delivery : AID) 機能を有するいわゆる “advanced hybrid closed loop (AHCL)” の登場により、パーソナライズ医療の具現化が期待されている。

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発症・進行抑制に有効か？

【ステートメント】

- 1型糖尿病に対する強化インスリン療法は、細小血管症 (網膜症, 腎症, 神経障害) の発症予防や進行抑制に有効であることから推奨される⁹⁾。 **【推奨グレード A】** (合意率 100%)

1. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial) 研究の概要

1型糖尿病に対する強化インスリン療法が細小血管症の発症予防や進行抑制に有効であるか否かが DCCT 研究で検証された。DCCT 研究は 1983 年から 1993 年の間に多施設共同で行われた臨床研究である⁹⁾。1983 年から 1989 年の間に 1,441 名の 1 型糖尿病患者 (13~39 歳) が登録され、無作為に強化インスリン療法群と従来インスリン療法群に割り付けされた。対象者は、一次予防群 726 名 (罹病期間 1~5 年, アルブミン排泄率 [albumin excretion rate : AER] <40 mg/24 時間, 網膜症なし) ならびに二次介入群 715 名 (罹病期間 1~15 年, AER ≤200 mg/24 時間, 軽度の非増殖網膜症あり) で構成された。強化インスリン療法群では HbA1c 値 <6.05% を目標とし、低血糖などの安全面を可能な限り配慮しながら 1 日 3 回以上のインスリン頻回注射またはインスリンポンプ療法が行われた。一方、従来インスリン療法群では血糖コントロール目標値は定めず、高血糖症状や低血糖症状の出現防止を治療目標として 1 日 1~2 回のインスリン注射が行われた。

①網膜症

平均 6.5 年にわたって糖尿病合併症の状況が追跡調査された。その結果、従来インスリン療法群に比べて強化インスリン療法群では血糖コントロールが観察期間にわたって良好に推移し（強化インスリン療法群：平均 HbA1c 7.2%，従来インスリン療法群：平均 HbA1c 9.1%）³²、網膜症の新規発症（一次予防）ならびにその進行（二次介入）リスクはそれぞれ 76%，54% 有意に低下していた⁹。ただし、二次介入群を対象とした強化インスリン療法群において研究開始初期（開始後 2 年間）に一時的に網膜症の悪化がみられており、急速な血糖コントロール改善による網膜症への悪影響である可能性が示唆された⁹。

②腎症

腎症については、一次予防群と二次介入群を併せた検討の結果、強化インスリン療法群において微量アルブミン尿（AER \geq 40 mg/24 時間）の発症リスクが 39% 有意に低下しており、アルブミン尿（AER \geq 300 mg/24 時間）の発症リスクについても 54% 有意に低下していた⁹。さらに、AER のカットオフ値を 28，70，208 μ g/分に各々設定した場合の腎症の発症・進行リスクについても、いずれも強化インスリン療法群において有意に低下していた³³。

③神経障害

臨床的神経障害については、一次予防群と二次介入群を併せた検討の結果、強化インスリン療法群において研究開始 5 年後における発症リスクが 60% 有意に低下していた⁹。また、DCCT 期間中における末梢神経障害ならびに心血管系自律神経障害の発症リスクについてもそれぞれ 64%，45% 有意に低下していた³⁴。一方、従来インスリン療法群に比べて強化インスリン療法群では重篤な低血糖が約 3.3 倍多くみられ、また体重が平均 4.6 kg 多く増加していた。

2. EDIC (The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 研究の概要

DCCT 研究終了後に継続して行われた EDIC 研究では、DCCT 終了後、強化インスリン療法群の患者にはそのまま強化インスリン療法の継続を勧め（元強化インスリン療法群）、従来インスリン療法群の患者には強化インスリン療法への切り替えを推奨し（元従来インスリン療法群）、その後の合併症の発症や進行状況に関する追跡調査が行われている。

①網膜症

DCCT 研究終了の時点において両群間で 2% 程度の開きがあった HbA1c 値は、4 年の EDIC 観察期間を経て同レベル（8.0% 程度）に収束したが、細小血管症の発症・進行リスクについては、元強化インスリン療法群において引き続き有意な抑制効果がみられた³⁵。特に EDIC 研究開始 4 年目の時点における網膜症の悪化については、元従来インスリン療法群に比べて元強化インスリン療法群において 75% の有意なリスク低下が観察された³⁵。そして両群間の累積網膜症悪化率の差は、EDIC 研究開始後 7 年³⁶ ならびに 10 年³⁷ にわたって年々拡大していった。

近年、EDIC 研究で 18 年間の観察期間を経た時点における眼合併症の状況が報告された³⁸。元強化インスリン療法群では元従来インスリン療法群と比較して、網膜症の累積進行率や増殖網膜症の累積新規発症率、網膜症に対する累積治療介入率（光凝固療法あるいは抗 VEGF 療法）はいずれも有意に低いままであった。また、黄斑浮腫の新規発症についても同様の効果が認められた。

②腎症

EDIC 研究開始後 3 年目または 4 年目に微量アルブミン尿ならびにアルブミン尿の発症頻度が調査されたが、いずれも元従来インスリン療法群に比べて元強化インスリン療法群において有意な発症リスクの低下 (微量アルブミン尿 [AER \geq 40mg/24 時間]: 53% 低下, アルブミン尿 [AER \geq 300mg/24 時間]: 86% 低下) が観察された³⁵⁾。EDIC 研究開始後 5 年目または 6 年目についても同様の結果であった (微量アルブミン尿 [AER 40~299mg/日]: 67% 低下, アルブミン尿 [AER \geq 300mg/日]: 84% 低下)³⁶⁾。

2003 年には、EDIC 研究開始後 7 年目または 8 年目における微量アルブミン尿 [AER \geq 40mg/24 時間] ならびにアルブミン尿 [AER \geq 300mg/24 時間] の発症頻度が報告されたが、いずれも元従来インスリン療法群に比べて元強化インスリン療法群において有意な発症リスクの低下が観察された (微量アルブミン尿: 59% 低下, アルブミン尿: 84% 低下)³⁹⁾。

2011 年には EDIC 研究開始後 16 年目 (DCCT/EDIC 研究として 22 年間) に腎機能低下 (eGFR $<$ 60mL/分/1.73m²) のリスクについて解析が行われ、元強化インスリン療法群において 50% の有意なリスク低下が観察された⁴⁰⁾。さらに新規に微量アルブミン尿の出現をみたケースにおいて、早期からの強化インスリン療法がその後の腎アウトカムに有利に働く可能性なども報告された⁴¹⁾。

2014 年には、EDIC 研究開始後 18 年間にわたる腎症の合併状況が報告され、微量アルブミン尿 [AER \geq 30mg/24 時間] の発症は元従来インスリン療法に比べて元強化インスリン療法群において 45% のリスク低下が、顕性アルブミン尿 [AER \geq 300mg/24 時間] についても 61% のリスク低下が観察された⁴²⁾。さらに腎機能低下 (eGFR $<$ 60mL/分/1.73m²) についても、元強化インスリン療法群において 44% のリスク低下が認められた。

③神経障害

EDIC 研究では 14 年目に神経障害について解析が行われ、元従来インスリン療法群に比べて元強化インスリン療法群において、末梢神経障害ならびに心血管系自律神経障害の発症リスクがそれぞれ 30% ならびに 31% 有意に低下していた³⁴⁾。

まとめ

このように EDIC 研究は、DCCT 研究における平均 6.5 年間のインスリン療法内容の違いが後々まで合併症の発症・進行に影響する可能性を示した。まるで過去の良好な血糖コントロール状態を身体が記憶しているかのような経過であることから、この現象は“メタボリックメモリー”と称されている⁴³⁾。

【抽出した PICO の概略】

P : 1 型糖尿病患者

I : 強化インスリン療法群

C : 1 日 1~2 回のインスリン注射の従来療法群

O : 網膜症の発症・進行, 腎症の発症・進行, 神経障害の発症・進行

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

データベース : PubMed

検索に用いた言語 : 英語

検索期間：～2023年6月19日

検索用語（キーワード）：diabetes mellitus, type 1, retinopathy, nephropathy, neuropathy, kidney, albuminuria, microvascular, intensive, strict

データベース：Cochrane Library

検索に用いた言語：英語

検索期間：～2023年6月19日

検索用語（キーワード）：type 1 diabetes, IDDM, retinopathy, nephropathy, neuropathy, kidney, albuminuria, microvascular, intensive, strict

データベース：医中誌

検索に用いた言語：日本語

検索期間：～2023年6月19日

検索用語（キーワード）：1型糖尿病, IDDM, 強化インスリン, 網膜症, 腎症, 神経障害

【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 18 名, 賛成 18 名, 反対 0 名, 辞退 3 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の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発症・進行抑制が示されている。
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では低血糖のリスクが増加するが、細小血管症の発症・進行抑制が示されており、益が害を上回ると判断した。
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の発症・進行抑制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	DCCT 研究を中心に、1型糖尿病における合併症管理を加味した場合の費用対効果が従来インスリン療法群に比べて強化インスリン療法で優れているとの試算が報告されている ⁴⁴⁾ 。日本では一定の見解はないが、Kumamoto study では2型糖尿病に対する強化インスリン療法の優れた費用対効果が報告されており ⁴⁵⁾ 、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と判断した。

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発症予防に有効か？

【ステートメント】

- 1型糖尿病に対する強化インスリン療法は、大血管症の発症予防に有効であることから推奨される^{32, 43, 46}。 **【推奨グレードA】** (合意率 100%)

DCCT 研究では心血管イベントについても検討されたが、有意な傾向はあったものの強化インスリン療法の有用性は認められなかった ($p=0.08$)⁴⁶。その後、DCCT 研究の開始から EDIC 観察期間を含む平均 17 年にわたる大血管症の新規発症状況が 2005 年に報告された⁴³。その結果、強化インスリン療法によって心血管イベントの新規発症リスクが 42% 低下し、特に主要心血管イベント (非致死性心筋梗塞、脳梗塞、心血管死) については 57% の有意なリスク低下が認められた。2016 年には最大 30 年間 (平均 26 年間) にわたる大血管合併症の状況が報告され、心血管イベントのリスクについては強化インスリン療法において 30% の有意な低下が、主要心血管イベントについても 32% のリスク低下傾向が認められた³²。また、DCCT/EDIC 期間を通じて HbA1c が相対的に 10% 低下すると、心血管イベントのリスクが 28% 低下することも示された³²。以上より、1 型糖尿病に対する強化インスリン療法は、細小血管症のみならず大血管症の長期アウトカムにも利益をもたらす可能性があり、大血管症においてもメタボリックメモリーの存在が示唆された。

大血管症の進行抑制 (二次予防) については、DCCT/EDIC 研究における平均 29 年間にわたる大血管症の発症状況をもとにして、そのリスク因子が解析された⁴⁷。その結果、年齢に加えて HbA1c が 1% 高くなるごとに心血管イベントならびに主要心血管イベントの再発リスクが各々 28% ならびに 89% ずつ有意に増加することが示され、HbA1c を指標とする血糖コントロールの強化は心血管イベントの二次予防にも有効である可能性が示された。

【抽出した PICO の概略】

- P : 1 型糖尿病患者
- I : 強化インスリン療法群
- C : 1 日 1~2 回のインスリン注射の従来療法群
- O : 冠動脈疾患の発症・進行, 脳血管疾患の発症・進行, 末梢動脈疾患の発症・進行

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

データベース : PubMed

検索に用いた言語 : 英語

検索期間 : ~2023 年 6 月 19 日

検索用語 (キーワード) : diabetes mellitus, type 1, macrovascular, cardiovascular, cerebrovascular, vascular, stroke, coronary, peripheral, intensive, strict

データベース : Cochrane Library

検索に用いた言語 : 英語

検索期間：～2023年6月19日

検索用語（キーワード）：type 1 diabetes, IDDM, macrovascular, cardiovascular, cerebrovascular, vascular, stroke, coronary, peripheral, intensive, strict

データベース：医中誌

検索に用いた言語：日本語

検索期間：～2023年6月19日

検索用語（キーワード）：1型糖尿病, IDDM, 強化インスリン, 心筋梗塞, 脳卒中

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち、エビデンス総体の確実性については高いとはいえないが、その他の3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。なお、比較的若い被験者を対象としたDCCT研究（平均観察期間6.5年）だけで大血管症のリスクを評価することは現実的ではないと判断し、ここでは平均観察期間26年という極めて長期にわたる前向きコホート研究（DCCT/EDIC研究）の結果を重要視した。なお、DCCT研究ではベースラインにおいて心血管疾患の既往者が除外されていたため⁴⁸⁾、DCCT/EDIC研究を通じて強化インスリン療法による大血管症の発症予防の有効性を評価することはできたが、進行抑制については評価困難であった。

投票18名、賛成18名、反対0名、辞退3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の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？	いいえ	エビデンスレベル2のRCTと前向きコホート研究による結果であり、エビデンス総体の確実性は高いとはいえないと判断した。
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	平均観察期間26年という長期にわたる前向きコホート研究（DCCT/EDIC研究）において強化インスリン療法による大血管症の発症抑制が示されている。低血糖について一定のリスクは存在し得るが、益が害を上回ると判断した。
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の発症予防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	DCCT研究を中心に、1型糖尿病における合併症管理を加味した場合の費用対効果が従来インスリン療法群に比べて強化インスリン療法で優れているとの試算が報告されている ⁴⁴⁾ 。日本では一定の見解はないが、Kumamoto studyでは2型糖尿病に対する強化インスリン療法の優れた費用対効果が報告されており ⁴⁵⁾ 、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と判断した。

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？

【ポイント】

- 経口血糖降下薬や GLP-1 受容体作動薬で良好な血糖コントロールが得られない場合、しばしば持効型溶解インスリン（1日1回注射）の併用療法が行われる^{49,50,d)}。
- 上記の併用療法で血糖コントロールが不十分な場合は、1日のうちで食後血糖値が最も高くなる食事のときに超速効型インスリンを1日1回追加投与方法（basal-plus療法）が行われる^{49,50)}。
- basal-plus療法を行っても血糖コントロールが不十分な場合は、段階的に超速効型インスリンの注射回数を増やしていき、必要に応じてインスリン頻回注射法や強化インスリン療法へ移行する^{49,50)}。
- インスリン頻回注射法や強化インスリン療法の適応とならない場合は、配合溶解製剤あるいは混合型インスリンの1日2回注射法などが行われる^{d)}。基礎インスリン分泌が保たれている場合は超速効型インスリンを1日3回毎食直前に注射する方法もある^{d)}。

1. 経口血糖降下薬や GLP-1 受容体作動薬＋持効型溶解インスリン 1日1回注射

経口血糖降下薬や GLP-1 受容体作動薬、あるいはその両者の併用で良好な血糖コントロールが得られない場合に、持効型溶解インスリンを1日1回追加投与方法である^{49,50,d)}。インスリン分泌能が比較的保持されている2型糖尿病が対象となる。

近年、ビグアナイド服用中の2型糖尿病患者にグラルギン（U100）、リラグルチド、グリメピリド、シタグリプチンのいずれかを追加投与し、その後の血糖コントロール状況を平均5年間にわたって調査した The Glycemia Reduction Approaches in Type 2 Diabetes: A Comparative Effectiveness (GRADE) 研究の成果がアメリカで発表された⁵¹⁾。その結果、グラルギン群とリラグルチド群は HbA1c 値 7.0% 以上の累積発生率が同程度であり、さらにグリメピリド群やシタグリプチン群と比べて有意に低かったことから、目標血糖値を達成・維持するにはリラグルチドとビグアナイドあるいはグラルギンとビグアナイドの併用療法がより効果的であることが示された。重症低血糖はグリメピリド群において有意に高頻度であったが、グラルギン群ではリラグルチド群やシタグリプチン群と同程度の頻度であった。また、グラルギン群においてもわずかではあるが体重減少が観察された。一方、全被験者の 71% が HbA1c 値 7.0% 未満を 5 年間維持することができず、2 型糖尿病において目標血糖値を長期的に維持することの難しさがあらためて浮き彫りになった。

インスリンのタイトレーションには「患者主導」と「医師主導」の2つのパターンがあるが、2つのパターンの優劣についてはわが国では長らく未検討の状態であった。近年、石井らは経口血糖降下薬使用中の日本人2型糖尿病患者を「患者主導」と「医師主導」の2群に分けて持効型溶解インスリン注射を開始し、その後の QOL と自己効力感について検討を行った [The Comparison of Satisfaction Between Patient-Led and Physician-Led Titration Groups Measured by QOL and Self-Efficacy Scores In Japanese T2D Patients (COMMIT-patient) study]⁵²⁾。その結果、「患者主導」群ではインスリン療法に対する自信（自己効力感）が有意に増加しており、HbA1c および空腹時血糖値についてはより大きな改善がみられた。また、「患者主導」群

ではインスリン必要量の増加をみたが低血糖の頻度や体重増加については両群間で差がみられなかった。以上より、経口血糖降下薬+持効型溶解インスリン1日1回注射中の2型糖尿病患者における持効型溶解インスリン製剤のセルフタイトレーションは、血糖コントロールのみならず患者の治療への取り組みにも好影響を与える可能性が示されている。

2. basal-plus 療法, インスリン頻回注射法, 強化インスリン療法への移行

経口血糖降下薬や GLP-1 受容体作動薬に持効型溶解インスリンの1日1回注射を併用しても良好な血糖コントロールが得られない場合、1日のうちで食後血糖値が最も高くなる食事(夕食など)のときに超速効型インスリンを1日1回追加投与する方法(basal-plus 療法)が行われる^{49,50)}。その後も血糖コントロールが不十分な場合は段階的に超速効型インスリンの注射回数を増やしていき、必要に応じてインスリン頻回注射法や強化インスリン療法へ移行する^{49,50)}。

3. インスリン1日2回注射法

インスリン頻回注射法や強化インスリン療法の適応とならない場合は、配合溶解製剤や混合型インスリンの1日2回注射(通常、朝食時と夕食時)が行われる^{d)}。朝食前に投与したインスリンは朝食後～夕食前の血糖上昇を抑え、夕食前に投与したインスリンは夕食後～深夜～早朝の血糖の上昇を抑える。血糖コントロールの厳密さという点では強化インスリン療法に勝るものではないが、基本的にインスリン分泌能がある程度保たれている2型糖尿病が対象となる。家人の介助を要し、頻回注射が困難なケースなどでも選択される^{d)}。2回注射法では昼食後～夕食前の血糖上昇を抑えきれない場合があり、その対応策として昼食時に超速効型インスリンや速効型インスリン分泌促進薬の併用が考慮される⁵³⁾。

4. インスリン1日3回注射法

基礎インスリン分泌が十分保たれており食後高血糖の是正のみを要する2型糖尿病では、食事のタイミングに合わせて超速効型インスリンの1日3回注射が行われることがある^{d)}。ただし、4-T study の結果、「経口血糖降下薬+持効型溶解インスリン1日1回注射群」に比べて「経口血糖降下薬+超速効型インスリン1日3回注射群」ではHbA1cは低値であったものの低血糖と体重の増加が観察されており¹⁾、本法を選択する際にはリスクとベネフィットを勘案して判断する必要がある。

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発症・進行抑制に有効か？

【ステートメント】

- 2型糖尿病に対する強化インスリン療法は細小血管症(網膜症, 腎症, 神経障害)の発症・進行抑制に有効である⁵⁴⁾ **【推奨グレード B】**(合意率 100%)

インスリン療法中の日本人2型糖尿病患者110名を対象とした Kumamoto study において、

強化インスリン療法による細小血管症の発症や進行に与える影響が検討された⁵⁴⁾。対象者のうち網膜症、腎症をともに有さない (AER<30mg/24時間) 患者を「一次予防群」(n=55)、単純網膜症があり、AERが300mg/24時間未満の患者を「二次介入群」(n=55)と定義した。6年間の観察期間中、強化インスリン療法群では従来インスリン療法群よりも良好な血糖コントロールが維持された (平均 HbA1c 7.1% vs. 9.4%)。

1. 網膜症

従来インスリン療法群に比べて強化インスリン療法群では一次予防群における累積網膜症発症率が有意に低下していた (7.7% vs. 32.0%)。また、二次予防群における累積網膜症悪化率も強化インスリン療法群において有意に低下していた (19.2% vs. 44.0%)

2. 腎症

累積腎症発症率は強化インスリン療法群において有意に低下しており (7.7% vs. 28.0%)、累積腎症悪化率も強化インスリン療法群において有意に低下していた (11.5% vs. 32.0%)。

3. 神経障害

強化インスリン療法群における正中神経伝導速度は運動・感覚神経のいずれも6年間で有意に改善 (上昇) していたのに対して、従来インスリン療法群では感覚神経が有意に悪化 (低下) しており、両群間で有意な差が認められた。

4. 低血糖・体重変化

両群間において低血糖の発症率に違いはなく、両群ともベースラインからの体重 (BMI) 増加はみられなかった。

まとめ

以上より、2型糖尿病では強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールによって細小血管症の発症ならびに進行を阻止できる可能性が示された。また、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 が閾値となることが示された⁵⁴⁾。

【抽出した PICO の概略】

- P : 2型糖尿病患者
- I : 強化インスリン療法群
- C : 1日1~2回のインスリン注射の従来療法群
- O : 網膜症の発症・進行, 腎症の発症・進行, 神経障害の発症・進行

【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

- データベース : PubMed
- 検索に用いた言語 : 英語
- 検索期間 : ~2023年6月19日
- 検索性語 (キーワード) : diabetes mellitus, type 2, retinopathy, nephropathy, neuropathy,

kidney, albuminuria, microvascular, intensive, strict (pressure, bp を除く)
 データベース：Cochrane Library
 検索に用いた言語：英語
 検索期間：～2023年6月19日
 検索用語（キーワード）：type 2 diabetes, NIDDM, retinopathy, nephropathy, neuropathy,
 kidney, albuminuria, microvascular, intensive, strict (pressure, bp を除く)
 データベース：医中誌
 検索に用いた言語：日本語
 検索期間：～2023年6月19日
 検索用語（キーワード）：2型糖尿病, NIDDM, 強化インスリン, 網膜症, 腎症, 神経障害

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定のための4項目のうち3項目が強化インスリン療法を支持するものであったが、判定根拠となる研究が被験者数の比較的少ない Kumamoto study のみであることから、弱い推奨（推奨グレード B）と判定した。

投票 18 名，賛成 18 名，反対 0 名，辞退 3 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の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？	いいえ	エビデンスレベル2のRCT (Kumamoto study) に基づく結果であり、エビデンス総体の確実性は高いとはいえないと判断した。
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	Kumamoto study では、低血糖の増加や体重増加をきたすことなく強化インスリン療法による細小血管症の発症・進行抑制が示されており、益が害を上回ると判断した。
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の発症・進行抑制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	Kumamoto study では2型糖尿病に対する強化インスリン療法の優れた費用対効果が報告されており ⁴⁵⁾ 、費用は正味の利益に見合うものと判断した。

文献

[引用文献]

- 1) Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al: Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: a phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab* **22**: 1789-1798, 2020
- 2) Avgerinos I, Papanastasiou G, Karagiannis T, et al: Ultra-rapid-acting insulins for adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* **23**: 2395-2401, 2021
- 3) Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al: Fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes*

- betes *Obes Metab* **20**: 2885-2893, 2018
- 4) Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al: Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes Obes Metab* **22**: 1799-1807, 2020
 - 5) Miura J, Imori M, Nishiyama H, et al: Ultra-rapid lispro efficacy and safety compared to Humalog® in Japanese patients with type 1 diabetes: PRONTO-T1D Subpopulation Analysis. *Diabetes Ther* **11**: 2089-2104, 2020
 - 6) Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, et al: (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **11**: CD005613, 2020
 - 7) Hemmingsen B, Metzendorf MI, Richter B: (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* **3**: CD013498, 2021
 - 8) Rosenstock J, Bajaj HS, Janez A, et al: Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med* **383**: 2107-2116, 2020
 - 9) Diabetes Control and Complications Trial 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 [\[レベル 1\]](#)
 - 10) Schernthaner G: Immunogenicity and allergenic potential of animal and human insulins. *Diabetes Care* **16** (Suppl 3): 155-165, 1993
 - 11) Oak S, Phan TH, Gilliam LK, et al: Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin. *Acta Diabetol* **47**: 131-135, 2010
 - 12) Fujikura J, Fujimoto M, Yasue S, et al: Insulin-induced lipohypertrophy: report of a case with histopathology. *Endocr J* **52**: 623-628, 2005
 - 13) Nagase T, Katsura Y, Iwaki Y, et al: The insulin ball. *Lancet* **373**: 184, 2009
 - 14) Nakamura M, Nishida W, Yamada Y, et al: Insulin administration may trigger pancreatic beta-cell destruction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **79**: 220-229, 2008
 - 15) 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
 - 16) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352**: 837-853, 1998
 - 17) Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* **352**: 854-865, 1998
 - 18) Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* **116**: 874-886, 1998
 - 19) 有好香子, 野田 薫, 綾目秀夫: アナフィラキシーショックをきたしたインスリンアレルギーの1例. *糖尿病* **48**: 617-620, 2005
 - 20) 内潟安子, 鈴木智子, 駒形美穂: インスリン治療糖尿病患者におけるインスリン抗体測定の臨床的有用性. *医学と薬学* **66**: 817-822, 2011
 - 21) 秋田悦子, 山田祐也: 抗インスリン抗体陽性者の臨床的背景. *内分泌・糖尿病科* **20**: 606-612, 2005
 - 22) Van Haefen TW: Clinical significance of insulin antibodies in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* **12**: 641-648, 1989
 - 23) Kawasaki M, Oikawa Y, Katsuki T, et al: Insulin glulisine may cause a disease resembling insulin autoimmune syndrome: case report. *Diabetes Care* **36**: e195-e196, 2013
 - 24) 関谷健一, 栗原 進, 八木慎次ほか: 混合型インスリンアナログ製剤治療中に生じたインスリン抗体による血糖不安定性を来した糖尿病の2症例成因に関する考察を含めて. *糖尿病* **54**: 361-368, 2011
 - 25) Hambridge K: The management of lipohypertrophy in diabetes care. *Br J Nurs* **16**: 520-524, 2007
 - 26) Wu JW, Filion KB, Azoulay L, et al: Effect of long-acting insulin analogs on the risk of cancer: a systematic review of observational studies. *Diabetes Care* **39**: 486-494, 2016
 - 27) Zhong W, Mao Y: Daily insulin dose and cancer risk among patients with type 1 diabetes. *JAMA Oncol* **8**: 1356-1358, 2022
 - 28) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **363**: 311-320, 2010
 - 29) Hermanides J, Norgaard K, Bruttomesso D, et al: Sensor-augmented pump therapy lowers HbA(1c) in suboptimally controlled Type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabet Med* **28**: 1158-1167, 2011
 - 30) Battelino T, Nimri R, Dovc K, et al: Prevention of hypoglycemia with predictive low glucose insulin suspension in children with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* **40**: 764-770, 2017

- 31) Abraham MB, Nicholas JA, Smith GJ, et al: Reduction in hypoglycemia with the predictive low-glucose management system: a long-term randomized controlled trial in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **41**: 303-310, 2018
- 32) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-year follow-up. *Diabetes Care* **39**: 686-693, 2016 [\[レベル 2\]](#)
- 33) The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* **47**: 1703-1720, 1995
- 34) Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R, et al: Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* **37**: 31-38, 2014
- 35) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* **342**: 381-389, 2000
- 36) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* **287**: 2563-2569, 2002
- 37) White NH, Sun W, Cleary PA, et al: Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* **126**: 1707-1715, 2008
- 38) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group: Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* **64**: 631-642, 2015
- 39) Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* **290**: 2159-2167, 2003
- 40) DCCT/EDIC Research Group: Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **365**: 2366-2376, 2011
- 41) de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al: Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* **171**: 412-420, 2011
- 42) DCCT/EDIC research group: Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**: 793-800, 2014
- 43) 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 [\[レベル 2\]](#)
- 44) Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Lifetime benefits and costs of intensive therapy as practiced in the diabetes control and complications trial. *JAMA* **276**: 1409-1415, 1996
- 45) Wake N, Hisashige A, Katayama T, et al: Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10-year follow-up of the Kumamoto study. *Diabetes Res Clin Pract* **48**: 201-210, 2000
- 46) Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* **75**: 894-903, 1995 [\[レベル 2\]](#)
- 47) Bebu I, Schade D, Braffett B, et al: Risk factors for first and subsequent CVD events in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* **43**: 867-874, 2020
- 48) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes* **35**: 530-545, 1986
- 49) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **41**: 2669-2701, 2018
- 50) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **45**: 2753-2786, 2022
- 51) GRADE Study Research Group, Nathan DM, Lachin JM, et al: Glycemia reduction in type 2 diabetes - glycemic outcomes. *N Engl J Med* **387**: 1063-1074, 2022

- 52) Ishii H, Nakajima H, Kamei N, et al: Comparison of patient-led and physician-led insulin titration in Japanese type 2 diabetes mellitus patients based on treatment distress, satisfaction, and self-efficacy: The COMMIT-Patient Study. *Diabetes Ther* **12**: 595-611, 2021
- 53) Yamada S, Watanabe M, Funae O, et al: Effect of combination therapy of a rapid-acting insulin secretagogue (glinide) with premixed insulin in type 2 diabetes mellitus. *Intern Med* **46**: 1893-1897, 2007
- 54) 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](#)]

[参考とした資料]

- a) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, p.76-77, 2022
- b) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, p.144-147, 2022
- c) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, p.70-71, 2022
- d) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, p.71-75, 2022

アブストラクトテーブル [6章]

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)
9) DCCT, 1993 RCT [レベル 1]	1型糖尿病 1,441 人, 13 ~ 39 歳アメリカ・ カナダ (人種の記載 なし)	強化インスリン療 法群 (711 人) と従 来インスリン療法群 (730 人) に無作為 に割り付け, 網膜症, 腎症, 神経障害の発 症や進行について平 均 6.5 年間フォロー アップ	強化インスリン療法 群では従来インスリ ン療法群に比べて糖 尿病網膜症, 腎症, 神経障害の発症・進 行が有意に少なかっ た	はい	はい	—	はい	—
32) DCCT/EDIC, 2016 前向きコホート [レベル 2]	1型糖尿病 1,441 人, 13 ~ 39 歳 (DCCT 研究割り付け時) [ア メリカ・カナダ (人種 の記載なし)]	強化インスリン療 法群 (711 人) と従 来インスリン療法群 (730 人) に無作為 に割り付け, 平均 6.5 年間フォローアッ プ後, 両群とも強化 インスリン療法へ変 更. DCCT 研究登録 時から平均 26 年間 (最大 30 年間), 大 血管症について前向 きにフォローアップ	元強化インスリン療 法群では元従来イン スリン療法群に比べ て心血管イベントの 発生数 (非致死性心 筋梗塞, 脳卒中, 心 血管死) が有意に少 なく, DCCT におけ る 6.5 年間の強化イ ンスリン療法の影響 が最大 30 年にわた り認められた	はい	はい	—	はい	—
43) DCCT/EDIC, 2005 前向きコホート [レベル 2]	1型糖尿病 1,441 人, 13 ~ 39 歳 (DCCT 研究割り付け時) [ア メリカ・カナダ (人種 の記載なし)]	強化インスリン療 法群 (711 人) と従 来インスリン療法群 (730 人) に無作為 に割り付け, 平均 6.5 年間フォローアッ プ後, 両群とも強化 インスリン療法へ変 更. DCCT 研究登録 時から平均 17 年間, 大血管症について前 向きにフォローアップ	観察終了時点での HbA1c は両群とも 同程度となっていた ものの, 元強化イ ンスリン療法群で は元従来インスリン 療法群に比べて心 血管イベントの発生 数 (非致死性心筋梗 塞, 脳卒中, 心 血管死) が有意に少 なく, DCCT におけ る 6.5 年間の強化イ ンスリン療法の影響 が 17 年にわたり認め られた (metabolic memory)	—	—	—	—	—
46) DCCT, 1995 RCT [レベル 2]	1型糖尿病 1,441 人, 13 ~ 39 歳アメリカ・ カナダ (人種の記載 なし)	強化インスリン療 法群 (711 人) と従 来インスリン療法群 (730 人) に無作為 に割り付け, 大血管 症の発症について平 均 6.5 年間フォロー アップ	強化インスリン療法 群では従来インスリ ン療法群に比べて主 要心血管イベントの 発生が少なかったが, 統計学的な有意差は 認められなかった (p = 0.08)	はい	はい	—	いいえ	—
54) Ohkubo, 1995 RCT [レベル 2]	非肥満 2 型糖尿病 110 人, 47 ± 9 ~ 52 ± 15 歳 [日本人]	強化インスリン療法 (55 人) と従来イン スリン療法 (55 人) に無作為に割り付け, 6 年間フォローアップ	強化インスリン療法 群では従来インスリ ン療法群に比べて糖 尿病網膜症, 腎症, 神経障害の発症・進 行が有意に少なかっ た	はい	はい	—	いいえ	—