



編集元
Team CO-U-ME
毎月1日発刊

こうめちゃんがお届けします。
—つなげる つながる 医療の輪!!—

薬剤部 DI ファーマ^{シー}紙 No. 116

第116号

R3年4月号



DI ファーマ紙 No.116

医薬品情報管理室では、副作用報告を積極的に行っていきたいと考えています。ご面倒でも、有害事象があった場合は病棟担当薬剤師にご一報いただきますよう何卒よろしくお願い致します。

TOPICS

糖尿病と血糖値を下げる注射薬について



【はじめに】

近年、糖尿病の薬の開発が進んだことで、患者さんの病態や生活スタイルに合わせた薬剤の選択ができるようになってきました。糖尿病は脳梗塞や心筋梗塞など直接命にかかわる病気を引き起こすこともあります。早期から適切な治療を行うことでそれらのリスクを回避することが可能になります。今回は糖尿病治療薬の中から注射薬についてまとめました。

【糖尿病とは】

糖尿病は、インスリンの働きが不足し、血液中を流れる糖（血糖）が増えてしまう病気です。血糖の濃度（血糖値）が高いまま放置されると、血管が傷つき、将来的に心臓病や、足の壊死、失明、腎不全、昏睡など、より深刻な病気を引き起こします。糖尿病は1型、2型、その他（妊娠糖尿病など）に大別されます（表1）。日本では2型糖尿病が多く、生活習慣病と呼ばれるのはこのタイプです。

表1. 糖尿病の分類

	1 型糖尿病	2 型糖尿病
特徴	インスリンを作りだす膵臓の β 細胞が破壊されインスリン分泌がほとんどなくなってしまう（インスリン分泌低下）	インスリン分泌が低下しているもののゼロではなく、いくらか分泌されている（インスリン分泌低下） またはインスリン感受性が低下し、反応が鈍くなっている（インスリン抵抗性）
発症年齢	小児、若年層に多い （成人後でも発症する）	中高年に多い
原因	自己免疫、遺伝因子など	生活習慣、遺伝因子
進行速度	急激に症状が現れる	初期は症状に気づかないことも多く、進行するにつれて緩徐に症状が現れる
治療	食事療法、運動療法、インスリン注射	食事療法、運動療法、経口投与の糖尿病治療薬（場合によってインスリンなどの注射）

＜糖尿病の症状＞

主に、のどの渇き、尿量の増量、倦怠感、体重減少などが挙げられます。

糖尿病が進行していくと、「**三大合併症**」と呼ばれる深刻な疾患を引き起こします。三大合併症とは、**神経障害**、**網膜症**、**腎症**のことをさします（図 1）。一般的に“しめじ”の順番で進行すると言われており、まず糖尿病神経障害が起こります。高血糖の状態が続くことで毛細血管がダメージを受け、血流低下や神経の変性がおこり、両方の手足にしびれや痛みを感じます。悪化すると歩行が困難になり壊疽することもあります。次に糖尿病網膜症が起こります。眼の血管に障害がおこり、いずれ失明します。一番遅くに症状が出るのは糖尿病腎症です。腎臓の糸球体の働きが低下することで腎臓の機能が低下し、進行すると人工透析が必要になります。**三大合併症は生活の不便さ**にもつながります。これらの慢性合併症以外にも著しい高血糖は昏睡を起こすこともあります（糖尿病の急性合併症）。

一度発症すると回復が難しいため、糖尿病は**早期発見・早期治療**することが大切です。

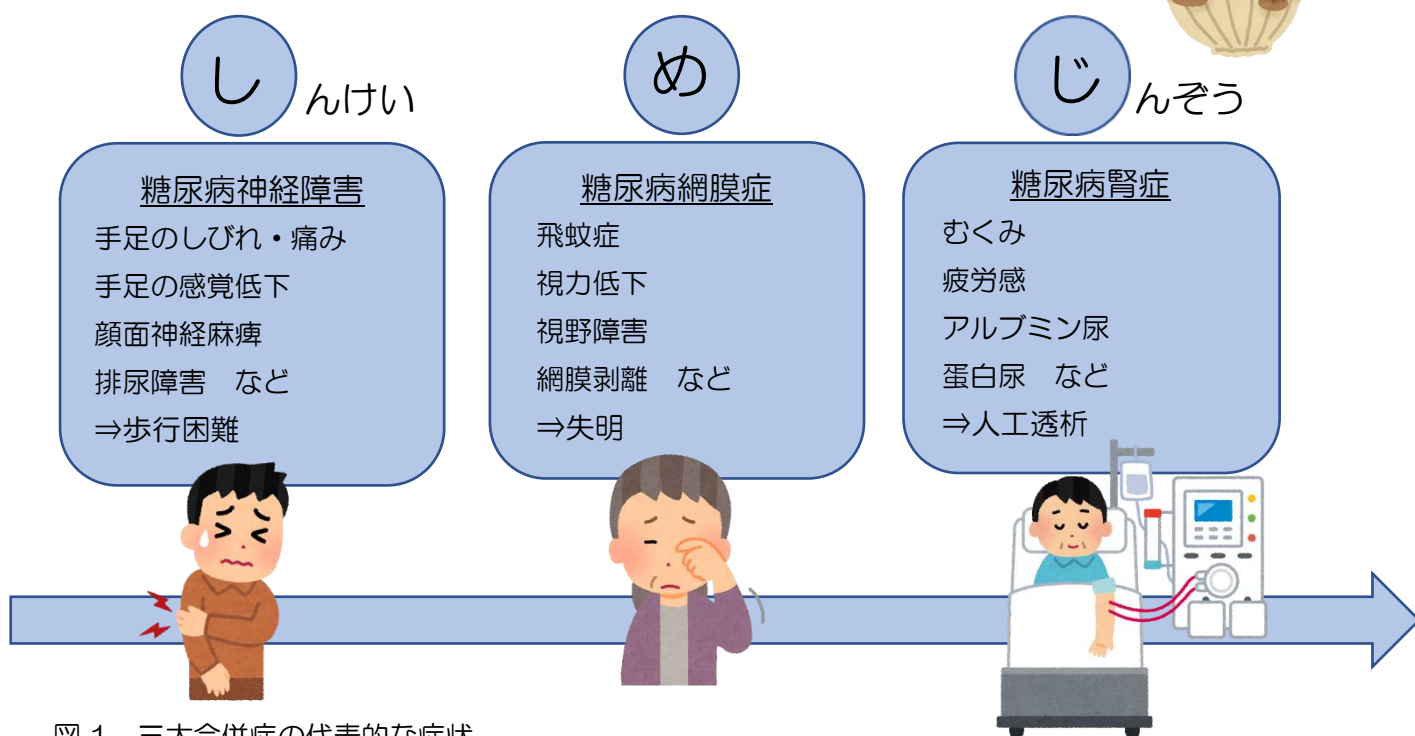


図 1. 三大合併症の代表的な症状

※必ずしもこの順番で進行するとは限りません。上記の症状以外が起こることもあります。

＜糖尿病と判定される検査結果＞

- ① 随時血糖値が 200mg/dL 以上
- ② 空腹時血糖値が 126mg/dL 以上
- ③ 75g ブドウ糖負荷試験で 2 時間値が 200mg/dL 以上

①～③のいずれかに当てはまる かつ

HbA1c が 6.5%以上、のどの渇きなど糖尿病の症状がある、糖尿病網膜症がすでに起きている
上記のどれかに該当する場合に糖尿病と診断されます。

【糖尿病の治療】

合併症の発症・進行を予防するためには“**血糖コントロール**”が鍵となります。血糖コントロールの手段は食事療法、運動療法、薬物療法の 3 つが柱になります。今回は薬物療法の中でも注射薬に注目します。

【血糖値を下げる注射剤について】

注射薬は、大きく分類してインスリン製剤と、GLP-1（ジーエルピーワン）受容体作動薬の2種類があります。インスリン製剤はインスリンそのものを補充するのに対し、GLP-1 受容体作動薬は体からインスリンを出しやすくします。

＜インスリン製剤＞

インスリンそのものを補充するインスリン製剤ですが、糖尿病患者全員が投与対象というわけではありません。糖尿病は1型、2型といった成因による分類だけでなく、インスリン分泌能によっても分類できます。主に、インスリン依存状態の患者さんにインスリン製剤が用いられますが、インスリン非依存状態であっても経口糖尿病薬で血糖コントロールが不十分な場合は使用可能です。それ以外にも高血糖が理由で昏睡になっているとき、重い肝臓の障害、腎臓の障害を合併しているとき、糖尿病合併妊婦、また妊娠糖尿病の方で食事療法だけでは血糖コントロールが不十分なときなどにも使用されることがあります（表2）。

表2. インスリン依存状態と非依存状態

	インスリン非依存状態		インスリン依存状態
定義	インスリン分泌能に障害があっても、ある程度分泌可能で不可欠ではない		膵臓からインスリンがほぼ完全に分泌できない
膵臓からのインスリン分泌	ある	少しある	ほぼ無い
インスリン投与の有無	不要	経口糖尿病薬だけでは血糖コントロールが不十分な場合に必要	生きていくために不可欠

＜GLP-1 受容体作動薬とは＞

「GLP-1」は、消化管から分泌されるインクレチンというホルモンのひとつです。

GLP-1 受容体作動薬は、主に膵臓に作用してインスリンの分泌を促す作用を持ちます。

体の中の GLP-1 受容体に作用することで以下の作用をもたらします（図2）。

- 膵臓からインスリンの分泌を促す
- 膵臓のグルカゴンという血糖値を上昇させるホルモンを抑える
- 胃や消化管の動きを遅くし、ゆっくりと消化させる
- 脳に働きかけ、食欲を抑える

この作用は血糖値が高いときだけに働くので、

GLP-1 受容体作動薬を単独で使った場合は低血糖の副作用になるリスクが少ないとされています。

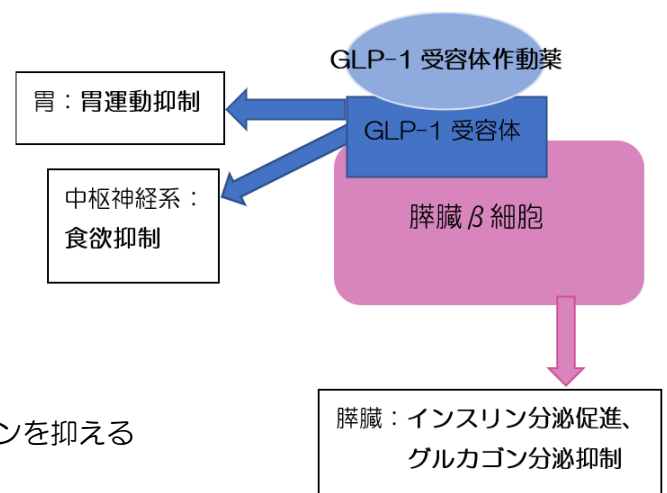


図2. GLP-1 受容体作動薬の作用機序

【血糖値を下げる注射剤】

現在使われているインスリン製剤、GLP-1 受容体作動薬の注射剤について以下の表にまとめました（表3）。

表3.血糖値を下げる注射薬の作用時間ごとの分類

糖尿病治療に用いられる注射薬	※1) 代表的な薬品名	注射のタイミング目安	作用時間イメージ図	特徴
			0（時間） 12 24	
超速効型インスリン製剤	・ノボラビッド®注フレックスペン フレックスタッチ イノレット ・フィアスプ®注フレックスタッチ ・ヒューマログ®注ミリオベン ミリオベンHD ・アビドラ®注ソロスター	毎食直前 （15分以内） *フィアスプ注のみ2分以内又は食事開始後20分以内		・インスリンの追加分泌を補う製剤 ・食後の血糖値の上昇を抑えて食後高血糖を改善
速効型インスリン製剤	・ヒューマリン®R注ミリオベン ・ノボリン®R注フレックスペン	毎食前 （30分以内）		・インスリンの追加分泌を補う製剤 ・食後の血糖値の上昇を抑制して食後高血糖を改善
中間型インスリン製剤	・ヒューマリン®N注ミリオベン ・ノボリン®N注フレックスペン	朝食前 （30分以内）		・インスリンの基礎分泌を補う製剤 ・空腹時血糖の上昇を抑制 ・成分が沈殿しているの、よく振ってから使用する
持続型溶解インスリン製剤	・インスリングルルギン®BS注ミリオベン「リリー」 ・インスリングルルギン®BS注キット「FFP」 ・ランタス®注ソロスター	1日1回 朝食前又は就寝前		・インスリンの基礎分泌を補う製剤 ・空腹時血糖の上昇を抑えて、1日の血糖値を全体的に下げる
	・レベミル®注フレックスペン イノレット	1日1回 夕食前又は就寝前		
	・ランタス®XR注ソロスター ・※2) トレシーバ®注フレックスタッチ	1日1回		
混合型インスリン製剤 〔超速効型または速効型と中間型の配合〕	・ノボリン®30R注フレックスペン ・イノレット®30R注 ・ヒューマリン®3/7注ミリオベン	1日1回の際は朝食前、 1日2回の際は朝・夕食前（約30分以内）		・インスリンの基礎分泌、追加分泌を同時に補えるように作られた製剤 ・混合製剤の種類によって、配合割合が異なる ・成分が沈殿しているの、よく振ってから使用する
	・ヒューマログ®ミックス25注ミリオベン 50注ミリオベン ・ノボラビッド®30ミックス注フレックスペン 50ミックス注フレックスペン	1日1回の際は朝食直前、 1日2回の際は朝・夕食直前（約15分以内）		
	・ノボラビッド®70ミックス注フレックスペン	1日3回毎食直前（約15分以内）		
配合持続溶解製剤 〔持効型（インスリンデグルデグ）と、超速効型（インスリンアスパルト）を7：3の割合で含有〕	・ライソデグ®配合注フレックスタッチ	1日1回の際は主たる食事の直前、 1日2回の際は朝・夕食直前（約15分以内）		・インスリンの基礎分泌、追加分泌を同時に補えるように作られた製剤 ・従来の混合型インスリン製剤と異なり、無色透明で、注射前の混濁操作は不要
GLP-1 受容体作動薬	・ピクトーザ®皮下注	1日1回		・血糖値に応じて作用するため、膵臓のβ細胞への負担が少ない ・体重を減らす作用がある ・単独の使用では低血糖の可能性が低い
	・バイエッタ®皮下注5μgペン300 10μgペン300	1日2回朝・夕食前（60分以内）		
	・リクシミア®皮下注300μg	1日1回朝食前（60分以内）		
	・ピデュリオン®皮下注用2mgペン ・トルリシティ®皮下注0.75mgアテオス	週1回		

※1) 当院採用品に関しては赤字（2021.2現在）

※2) トレシーバ注フレックスタッチ 300 単位の作用イメージは他の持続型溶解インスリン製剤とは異なる。定常状態にて作用が持続するため作用発現時間という概念がなく、そのため最大作用時間も明らかなピークはない。作用持続時間は他の持続型溶解インスリン製剤が約 24 時間なのに対して 42 時間以上持続。

＜注射時の注意点＞

いつも同じ部位にインスリンを注射していると、注射部位に皮下脂肪が集まった脂肪過形成や、インスリン由来のアミロイドにより、皮下に硬い固まり（硬結、インスリンボール）ができることがあります。注射部位のローテーションをしているつもりでも、上手く行えておらず硬結ができていることがあります。一度できた硬結はなかなか元に戻りません。硬結部位は皮膚が硬くなっていますが、痛みがほとんどないので、ご自身でも気が付かないことが多いです。このように硬結が起きている部分では注射を行ってもインスリンが吸収されにくく、十分な効果が得られません。そこで硬結を防止するために提案されるのが「注射部位のローテーション」です。これはインスリンの注射部位である腹部、大腿部、臀部、上腕などの部位の中で、毎回 2～3cm ずつ、ずらして注射する方法です（図 3）。

GLP-1 受容体作動薬注射剤でも同様に注射時に同じ部位に打ち続けるとしこりのように固くなり、有効成分の吸収が悪くなってしまうことから、注射部位ローテーションが推奨されています。

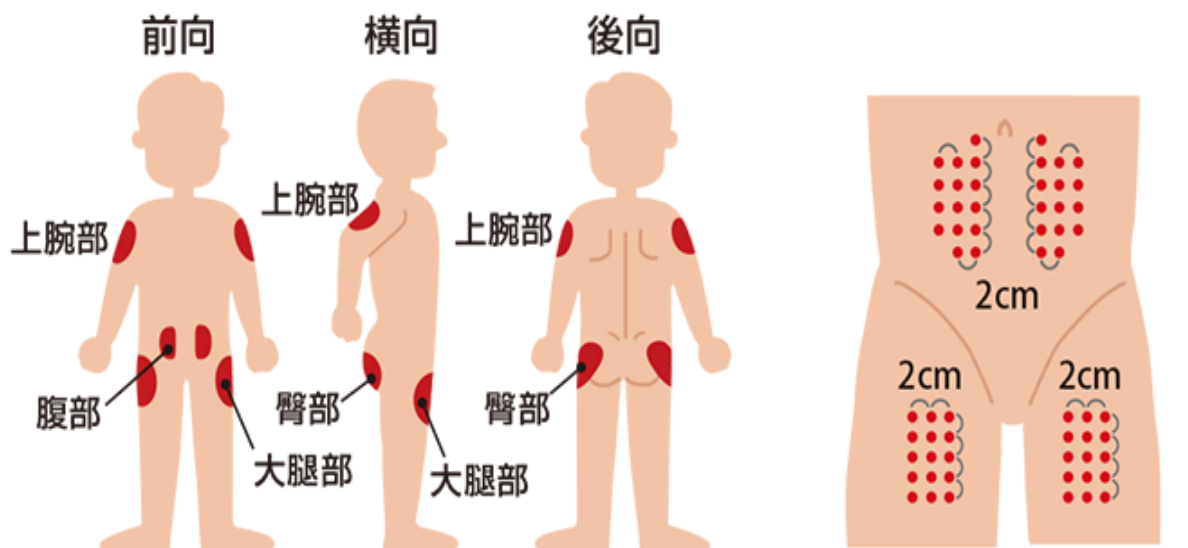


図 3. 注射部位ローテーション方法

出典：ノボルディスク HP

注射ごとに 2～3cm ずつ、
位置をずらしましょう

〈シックデイ〉

糖尿病患者が感染症、消化器疾患、外傷、ストレスなどにより体調を崩した時、食欲不振で食べられない時をシックデイと呼びます。このような状態の時は血糖コントロール不良に陥りやすくコントロール不良が続くとケトアシドーシスなどにより最悪の場合、昏睡状態になってしまいます。

シックデイが起こったら…

- 温かくして安静にする
- 消化、口当たりの良い食べ物（おかゆ、アイスクリームなど）や水分（1日1～1.5ℓ）を出来るだけ摂取する
- 血糖値をこまめに確認する
- 自己判断でインスリン注射を中止しない
- 早めに主治医に連絡する

受診基準となる主な症状

- 嘔吐、下痢、38度以上の高熱が続くとき
- 食事が24時間にわたって、全くとれない、または極端に少ないとき
- 血糖値が350mg/dL以上が続くとき
- 意識の状態に変化があるとき

〈低血糖〉

低血糖になると発汗、動悸、頻脈といった交感神経刺激症状が現れ、さらに低下すると頭痛、空腹感、傾眠といった中枢神経症状が現れます。そこからさらに低下すると昏睡状態になってしまいます（図4）。低血糖が疑われる場合は血糖値を測定し、その後患者さんの状態に合わせて対処します（図5）。

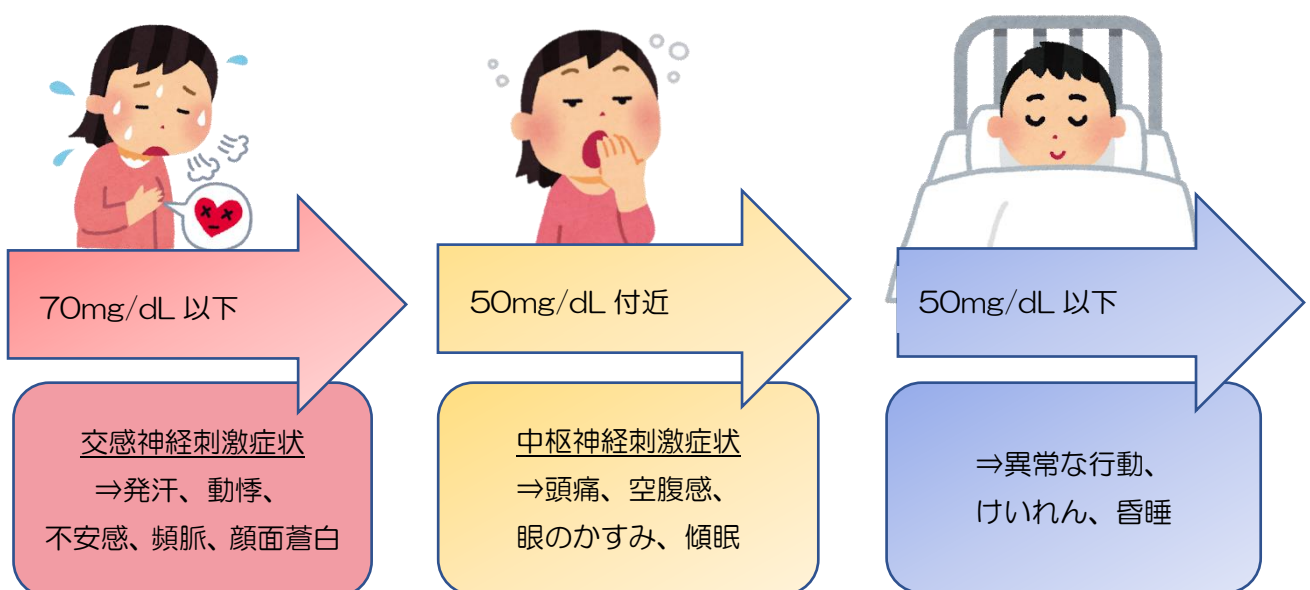


図4. 低血糖によって引き起こされる主な症状

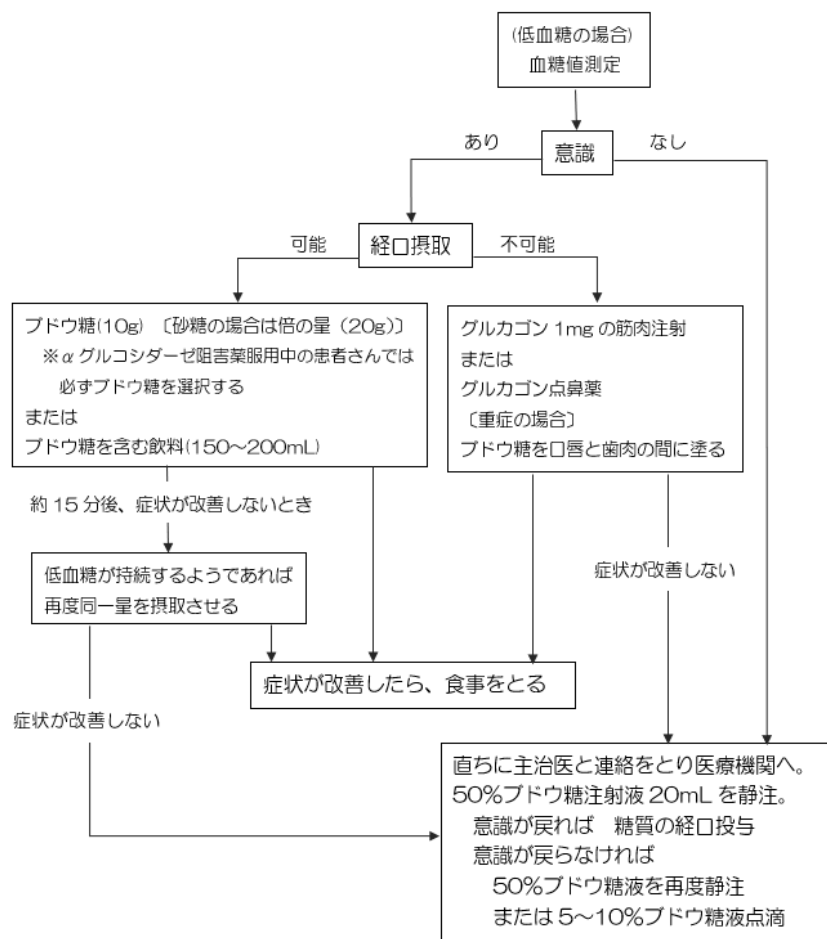


図 5.低血糖の対処

【終わりに】

糖尿病の注射薬は作用時間や薬の種類によって使用上の注意点があります。同じ注射剤でも使用するタイミングなどそれぞれの注射剤において適切な方法で使用する事が求められます。手技だけでなく薬の特性について知っていると、より適切に使用していただけます。

ご不明な点がございましたら薬剤部にご連絡ください。

<文責 薬剤部>

参考文献

- 1) 糖尿病ガイド 2018-2019 2020_ref_DM.pdf (u-hyogo.ac.jp) ; 2021/2/16 アクセス
- 2) 糖尿病とは 基礎編 (株)三和化学研究所 H22.7 改訂
- 3) 日本内科学会雑誌第 102 巻第 10 号 日本人 2 型糖尿病患者の特徴と病態についての臨床疫学
- 4) わかりやすい病気のはなしシリーズ 30 糖尿病の合併症 日本臨床内科医会
- 5) 国立国際医療研究センター 糖尿病情報センター 糖尿病とは シックデイ
<http://dmic.ncgm.go.jp/general/about-dm/010/010/01.html> ; 2021/2/16 アクセス
- 6) 日本糖尿病学会誌第 60 巻第 9 号 (糖尿病 60 (9) : 562~564、2017)
GLP-1 受容体作動薬の分類と作用機序、使用上の注意点
- 7) 日本イーライリリー株式会社 医療関係者向けサイト - Lillymedical.jp
- 8) ノボ ノルディスク プロ - 製品情報 (novonordisk.co.jp)
- 9) 正しい注射方法 https://www.club-dm.jp/novocare_all_in/pen-club/pen-club5.html ; 2021/2/16
アクセス

【副作用報告件数】 3 月 1 件 (ジャドニユによる肝機能障害、皮疹)

【輸血副作用報告件数】 3 月 0 件 ※1 月 1 件 (急性肺障害)、2 月 0 件