医療デバイスの進歩～糖尿病治療用注射製剤のペン型注入デバイスの変遷と療養指導の関係～

新潟薬科大学 薬学部*

朝倉俊成*

Advancement in Injection Devices ~Relationships between Transitions in Injection Pen Devices of Diabetes Treatment and Diabetic Patient Education~

A basal-bolus regimen that better matches physiological insulin secretion is offered as a basis of insulin regimen to achieve tight control of blood glucose in a daily life. An insulin regimen includes Multiple Daily Injections (MDI) using insulin pens and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (CSII) using insulin pumps. Administering insulin subcutaneously with a dose accuracy requires high-precision and high-quality delivery devices, as well as usability, easier to understand, comfort, and reliability for patients. The development of insulin delivery devices has added an improvement in these items through the long periods of time and stages. In the future it is expected to develop delivery devices that are able to deal with an "individual" including an addition of assistive functions for ensuring more accuracy in patients' procedures; a more improved portability than before; and having programming functions to support detailed parts of each patients' life under diabetic care.

日常生活において厳格に血糖をコントロールするために、インスリン療法の基本として、生理的インスリン分泌に近い basal-bolus 療法が行われている。インスリン療法には頻回インスリン療法 (MDI) と持続皮下インスリン注入療法 (CSII) があり、MDI ではペン型注入デバイス、CSII ではポンプ式注入デバイスによって行われる。インスリンを皮下に適正に注入するには高精度で高品質な注入デバイスが必要で、同時に患者にとって操作性や認知性、快適性、そして信頼性などが得られるものでなければならない。注入デバイスの開発は、長い期間と段階を経てこれらの項目について改良が加えられてきたが、今後は患者の手技においてもより適正性が確保できるような補助機能の追加や今まで以上の携帯性の向上、患者個々の糖尿病療養生活の細部に対応したプログラム機能を有するなど、「個」に対応可能なデバイスの開発が期待される。

Toshinari Asakura*

Keywords: insulin self injection, basal-bolus regimen, injection pen device, insulin pump

1. はじめに

糖尿病の治療は、健康な人と変わらない QOL の維持と、健康な人と変わらない寿命を確保することを目指し、そのためにはさまざまな合併症の発症・進展を阻止することが重要になる¹⁾。すなわち、医療においては血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態を維持するために食事療法や運動療法、そして薬物療法が導入される。薬物療法では、

種々の経口血糖降下薬とインスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬の注射剤を病態に合わせて用いる。

インスリンは「劇薬」に指定され、さらに重症低血糖を回避するために「ハイリスク薬」として位置づけられる注射製剤である²⁾。1921年にインスリンが発見されて以来、生理的なインスリン分泌の再現を目的としたインスリン療法が勧められた。また、日常生活で厳格に血糖をコントロールするには、患者の病態や生活様式に合わせたインスリンの処方が必要であることから、より有効な basal-bolus 療法を行うために超速効型から持効型製剤まで多くのイン

* Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Niigata University of Pharmacy and Applied Life Sciences

図1 自己注射に関わる管理すべきポイント

スリン製剤が開発されてきた。しかし、良好な血糖コントロールを維持するためには、このような「病態と薬剤効果(適応)」だけを重視し、新たな製剤開発だけではうまくいかない。糖尿病治療の基本は、「患者が自らの生活(生活動作や食事)を把握し、日々の血糖を良好にコントロールするために適切な療養生活を送ること」であり、患者の心理やアドヒアランス向上への配慮も含めた“患者の視点で治療法を改良する姿勢”は必要となる。以上のことから、頻回インスリン療法(Multiple Daily Injections: MDI)ではインスリン注入デバイス(ペン型注入デバイス)、持続皮下インスリン注入療法(Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: CSII)ではポンプ式注入デバイスの開発において、治療上の安全性・有用性のほかに患者の使用性・簡便性に配慮することが求められてきた。

そこで、本稿では糖尿病治療用注射製剤の注入デバイス開発の歴史についてまとめ、特にペン型注入デバイスの開発とともに療養指導との関係を考察す

る。なお、本稿は筆者が日本くすりと糖尿病学会誌「くすりと糖尿病」にまとめた内容³⁾をもとに加筆した。また、本文中のデバイスには、すでに販売を中止しているものがあるが、中止した期日の記載は省略する。

2. 自己注射療法を適正に行うためのポイント

自己注射治療で良好な血糖コントロールを得るためには、「(注射製剤 + ペン型注入デバイス) × (患者の適正使用) × (継続)」という関係に注目して管理する。「注射製剤」ではインスリンの作用と作用発現時間・持続時間といった薬効や用法・用量、そして品質管理、「ペン型注入デバイス」では適正にインスリンを体内(皮下)に注入するための精度や操作性など、いずれも「モノ」を見極めることが基本となる。「患者の適正使用」はこれらのモノを日常生活のなかで正しく実践できることや不具合時の対応も含めたリスクマネジメント、「継続」は患者の QOL

(quality of life)や多様な生活様式にどのように適応させるかなど、「ヒトの取り組み」に注目したアプローチが鍵となる(図1)⁴⁾。すなわち、ペン型注入デバイス(モノ)には高精度・高品質なものが求められるが、同時に、患者(ヒト)にとって操作性(使用性、簡便性、誤操作防止)や認知性(直感的に使用できる)、快適性(心地よい)、そして信頼性(安全・安心)などが得られるものでなければならない。

3. ペン型注入デバイスの種類

インスリン療法では、ディスポーザブルシリンジによる「バイアルーシリンジ型」のほかに、インスリンカートリッジ(以下、カートリッジ)を注入器に組み込んで使用する「カートリッジ使用型」と、あらかじめカートリッジが組み込まれているディスポーザブルタイプの「プレフィルド(キット)型」のインスリンペン型注入デバイスが用いられる(図2; GLP-1受容体作動薬のペン型注入デバイスも合わせて表記)。現在、わが国ではおもにプレフィルド型が汎

用されているが、これまでのデバイスの開発には多くのステップを経て現在にいたっている(図3)。新規開発のペン型注入デバイスもあるが、多くは機種の改良によるものである。また、なかには不具合などから発売中止(回収)にいたった例もある。週1回投与以外のGLP-1受容体作動薬では、インスリンのペン型注入デバイスを採用している例が多い。

4. ペン型注入デバイスの開発

4-1. シリンジからペン型へ(第1次開発、1998年頃)

1921年にインスリンが発見され、インスリン療法は患者による注射が治療の主流になってきた。しかし、まだ注射針が太くて長いことから痛みや恐怖感(不快感)があり、面倒であるなどの理由で自己注射そのものがネガティブな印象で捉えられるようになった。そこで、ノボ社(現 ノボ ノルディスク ファーマ)は医師重視の姿勢から患者に目を向けたデバイス開発を行った⁵⁾。その結果誕生したのが、カートリッジをデバイス本体に組み込み、専用の極

図2 現在、主に使用されているペン型注入デバイス

注) 各々の大きさの比率は異なる (2016年9月現在)

図3 わが国におけるペン型注入デバイスの発売の歴史

(2016年9月現在)

細の注射針で注射するという現在のペン型注入器の形式である。これによって、バイアルから1回毎にインスリンをシリンジで吸引する必要もなくなり、外観上もシリンジには見えない「ペン型」が登場した(注射器から注入器への変革)。

ペン型への変革は、患者の恐怖感や不便さを改善しただけではなく、安全性と有効性といった適正性も患者の使用下で向上させた。ペン型注入デバイスの携帯性および便利さから、患者の日々の食事計画および活動がより柔軟になった^{6,7)}。ペン型注入デバイスはコンパクトで目立たず、患者が外出するときも使用が容易で、これらの特徴が公での注射器使用にともなう社会的不安を減少させたという報告もある⁸⁾。筆者は、インスリン療法を専門とする医療従事者(30名)と専門としない者(20名)に10単位分のインスリンを注射してもらったときの液量を計測

した試験を行った。その結果、ペン型注入デバイスであるフレックペン[®](ノボ ノルディスク ファーマ：以下、FP)使用群では両者とも高精度で差は見られなかったが、シリンジ群では専門としない者で誤差が大きくなった⁹⁾。このことは、シリンジでの注入精度は「慣れ」に大きく影響されたが、機械的に投与量を設定することができるペン型注入デバイスでは排出インスリン量が一定であることを示している(図4)。このことから、ペン型注入デバイスは使用性や簡便性のほかに、信頼性を確保するうえで有用な医療用具として認知されるようになった。

ペン型注入デバイスとしてはじめに登場したのは、「カートリッジ使用型」の原型といえるノボペン[®](ノボ ノルディスク ファーマ：以下、NP)である。この基本的な構造は、内部に薬液のカートリッジが組み込まれており、そこから設定した量の薬液

を注入するというものである。現在まで、この基本的な機構は変わらず、ペン型注入デバイスの部品(材質)、構造や形状から、操作上留意しなければなら

ない項目が存在し(図5)、同時に患者への適正使用のための基本的な指導内容が確立した。

登場したNPは注入ボタンを1ノックで2単位注入することができ、組み立ても単純で操作がわかりやすかった。しかし、多量のインスリンを必要とした患者ではノック数が増える、また2単位刻みでしかインスリン量を調整できないという理由で、1単位刻みで調整可能で、1度投与量を設定すれば1ノックで注入完了にできる注入器開発が望まれるようになってきた。

4-2.「カートリッジ使用型」ペン型注入デバイスの普及(第2次開発、1989年～1993年頃)

新たに開発されたのがノボペン®Ⅱ(ノボ ノルディスク ファーマ)やノボペン®Ⅲ(ノボ ノルディスク ファーマ)、ヒューマペン®エルゴ(イーライリリー)などの「カートリッジ使用型」のペン型注入デバイスである。いずれもNP以来、カートリッジを乾電池のようにデバイスに組み込み、使用してなくなったら交換するという仕組みであるが、設定した

図4 インスリン療法を専門とする医療従事者(30名)と専門としない者(20名)を対象とし、注入デバイス(FlexPen®)とシリンジを用いて10単位のインスリンを排出したときの排出インスリン量(単位)の比較 (文献9より)

図5 ペン型注入デバイスの機構と、材質、形状などによって特徴づけられる項目・関連するトラブル例

インスリン量を1回の注入ボタンの押し込みで注入できるというペン型注入デバイスに切り替わった。しかし、わが国では高齢者の糖尿病患者が多いことから、カートリッジを交換する(組み立て)操作が患者指導の上で非常に障害になってきた^{10,11)}。さらに、自然災害(地震)などで1本のペン型注入デバイスが破損してしまった場合、交換用のカートリッジが何本あっても使用することができない。このようなリスクマネジメントの観点からも、カートリッジ交換をしなくてもよい「プレフィルド(キット)型」ペン型注入デバイスの開発が望まれてきた。

4-3. プレフィルド(キット)型ペン型注入デバイスの登場(第3次開発、1994年～2000年頃)

プレフィルド型ペン型注入デバイスとして、ノボレット[®](ノボ ノルディスク ファーマ：以下、NL)が登場した。NLは、これまでのカートリッジ使用型に比べて材質の変更で軽量化されており、インスリンがなくなるとそのまま廃棄するというプレフィルド型特有の新しいスタンスを定着させた。しかし、単位設定はキャップを使用して行うものであり、操作性において不便な点が指摘されていた。この点も含めて、高齢者や手指障害、視覚障害がある患者でも適正かつ容易に使用できるデバイスが求められ、改良と新たなペン型注入デバイス開発の時期へと移行する。

4-4. 高齢者向けのペン型注入デバイスの登場(第4次開発、2001年頃)

高齢者向けに登場したのがイノレット[®](ノボ ノルディスク ファーマ：以下、IL)である。ILは、これまでの「ペン型」とは違って「箱型(キッチンタイマー型)」という形状で握りやすく、注入ボタンの表面も広く湾曲させることで押しやすさを向上させたデバイスである。そのため、高齢者や手指などに障害がある患者への第1選択という位置づけで広く使用されるようになった。このILが登場してから高齢者への自己注射導入が進むようになり、後述の「プレフィルド型(キット型)」とともに広く外来診療で自己注射が導入されるようになってきた(図6)¹²⁾。そして、同時期に携帯性や使用感の向上、さらに高

図6 ペン型注入デバイスの対象者年齢と指導所要時間

品質を目指したデバイスが求められた。

4-5. 操作性と高精度を目指した注入機構の改良・開発(第5次開発、2000年～2013年頃)

2000年頃から各社とも「カートリッジ使用型」や「プレフィルド(キット)型」の主力製品を発売し、自己注射は広く普及した。しかし、同時に臨床で多くの問題点が指摘されるようになってきた。1つは、患者の手指や視覚などの障害によってペン型注入デバイスを適正に使用できないケースの存在。もう1つは、臨床で自己注射のトラブルやペン型注入デバイスの不具合報告が増加してきたことである。そのため、各ペン型注入デバイスとも単に注入するという道具から、“どのような患者に有用なのか”という具体的な使用性や選好性をもとにした差別化とともに、ペン型注入デバイスの安全性が評価されるようになってきた。さらに、自己注射の療養指導に関与する医療従事者は、ペン型注入デバイスの特徴を活かした臨床での使用や患者指導のあり方について注目するようになり、ますますペン型注入デバイス開発が“患者中心”に移行してきた。

例えば、その1つに単位設定表示の数字の大きさの比較がある。現在のほとんどのペン型注入デバイスの投与量設定数字の大きさは新聞の文字程度であり、日常生活において大きな問題ではない。しかし、視力の程度によっては数字が認識できないケースもあることから、投与量数字の表示法の認識性を高めるといった点においても開発に力を入れるように

図7 ミリオペン® (MP)、ソロスター® (SS)、フレックスペン® (FP) の注入抵抗

なった。同時に、医療従事者は患者の視力を確認してより患者にあった注入器を選択するといった、患者の使用性からペン型注入デバイスを選択するという基準も打ち出されるようになった。

また、注入時に患者の指に伝わる抵抗(負荷)が、患者の使用性評価に影響することも確認されている。図7に示すように、ミリオペン®(イーライリリー：以下、MP)とソロスター®(サノフィ：以下、SS)はスムーズに注入できる。そのため「注入しやすい」という意見が多いが、スムーズであるために「注入されている感覚がないので不安だ」という意見もある。一方、FPでは小さな波が存在するために「注

入ボタンを押しても滑りが悪い」ものの「注入ボタンを押している感覚があるのが安心できる」といった意見もある。

筆者は、小児の1型糖尿病患者が突然高血糖になったという事例を経験した¹³⁾。その原因は、オプチクリック®(アベンティス ファーマ)のゴム栓でコアリングが生じたことで、注入時に液漏れを起こし、適量のインスリン製剤が排出されなかったためであった(図8)¹⁴⁾。その後、この製剤のゴム栓の改良が行われた。これまでも、実際に臨床で経験したトラブル事例や検証試験などから、ペン型注入デバイス使用上の注意喚起や回収が報告され、改良または(全部、一部の)使用中止になっている事例がある(表1)。

このように、安全・安心なペン型注入デバイスを目指して改良は進んできたが、根本的に注入機構を改良しないと解決できない事例も残っていた。手指障害や握力低下の患者では、適正に注入操作を行うことが困難な場合がある。すなわち、「ペン型注入デバイスをしっかりと握って保持しながら、せり出した注入ボタンを垂直に最後まで押し込む」という操作が難しい事例がある(図9)。垂直、斜め(14.7°)から注入ボタンを押し込んだときの注入抵抗を測

図8 フレックスペン® とオプチクリック® の注入精度の比較(30単位注入時)

(文献14より)

表1 主なペン型注入デバイスの不具合事例

年	月	注入デバイス名	メーカー	内容	備考
2000	9	インボ300	ノボ ノルディスク ファーマ	回収(クラスⅠ) 注入器の解除ボタンの不動作	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/00-1-006.html
2001	2	ヒューマペンエルゴ	イーライリリー	回収(クラスⅠ) カートリッジホルダーの爪折れ	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/00-1-015.html
	8	ノボペン300	ノボ ノルディスク ファーマ	回収(クラスⅠ) 内部部品の不具合	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/01-1-029.html
2001	12	ヒューマカートR、 3/7注キット	イーライリリー	回収(クラスⅡ) 内部部品の不具合	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/kaisyuu2001-2-318.html
	12	ヒューマログ注キット	イーライリリー	回収(クラスⅡ) 内部部品の不具合	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/kaisyuu2001-2-298.html
2004	2	ランタス注キット300	アベンティス ファーマ	回収(クラスⅠ) 誤操作による故障と投与量の異常	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/kaisyuu2003-1-077.html
	3	オブチペンプロ1	アベンティス ファーマ	緊急安全性情報 過量投与となるおそれがある不具合	http://www.mhlw.go.jp/houdou/2004/03/h0305-2.html
2005	6	オブチペンプロ1	アベンティス ファーマ	医薬品・医療用具等安全性情報 過量投与となるおそれがある不具合	http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/06/s0624-4.html
	9	オブチクリック	アベンティス ファーマ	注意喚起 液漏れ	http://www.mhlw.go.jp/houdou/2005/09/h0930-7.html
2007	2	オブチクリック	アベンティス ファーマ	回収(クラスⅡ) 投与量設定ディスプレイの異常	http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/kaisyu/2006/kaisyuu2006-2-2511.html

図9 障害は注入操作にどのように影響するか

定すると、FPとSSでは斜めからの注入で注入抵抗の上昇や波形の乱れが生ずる(図10)。これを改善するには、図9に示したようないくつかの改良点を実現する必要がある。それに対して、ILや

MPでは、垂直でなくとも注入抵抗を高めることなく注入ボタンを最後まで押し終えることができる(図10)。ただし、それでも注入ボタンのせり出しをなくすことはできず、完全に問題を解決したとは

いえなかった(図11上段)。そこで、注入ボタンのせり出しをなくために、新たな注入機構で稼働するペン型注入デバイスの開発が待たれていた^{15,16)}。以上のように、この時期からペン型注入デバイスの機構が患者の使用性に大きく影響することに視点が向くようになってきた。

4-6. 半自動型患者ペン型注入デバイスの開発 (第6次開発、2013年～)

フレックスタッチ[®](ノボ ノルディスク ファーマ：以下、FT)は、内部にトルクスプリングを用いて半自動的に注入を行う¹⁷⁾。したがって、FTでは注入ボタンのせり出しはなく、「本体を軽く固定して注入ボタンを軽く押すだけ」という操作が可能になった(図11上段、図12)。しかし、FTはこれまでと異なった注入機構であることから、医療従事者は、患者に対して新たな注入機構の特性を押さえたうえで使用上の説明を変える必要がある。例えば、

これまでのペン型注入デバイスの稼働はすべて患者自身の制御に委ねられてきたが、FTでは注入ボタンのせり出しがなく、注入は半自動的に稼働するため、患者にはいつまで注入ボタンを押せばよいかわかりにくい。このような自動化が進んだ注入機構においては、患者に異常を警告するアラート機能や、操作状態を認識してもらうための信号(音響、振動など)を発するフィードバック機構が重要になる。そこで、FTでは単位設定操作(正回転と逆回転)と注入操作(注入途中と完了)で計4種のクリック音を発するようにしている。

半自動型という新たな機構を有するFTがどの程度操作性を高めたかを確認するために、従来の注入機構のSSとMPを対象に、使用性と選考性を評価した結果がある¹⁸⁾。この試験は、1型糖尿病と2型糖尿病患者でペン型注入デバイス使用者とインスリン未治療者の合計90名、医師、薬剤師、看護師の合計60名を被験者とし、FT、SS、MPの使用順序

図10 垂直、斜め(14.7°)から注入ボタンを押し込んだ時の注入抵抗の推移

(文献15より)

図11 従来のシステムの限界と半自動型の必要性

図12 2種のペン型注入デバイスと注入機構の違い

(文献17より)

注)実際の大きさの比は異なる。内部を示すために模式化している。

による群を設定して被験者を層別に無作為に割り付けて試験したものである。結果の一部として、最良スコア(5点)の評価を行った被験者数の割合を注入器別に示した(表2)。「使いやすさ」はSSとMPが9%に対してFTが33%と最も多く、ほかの項目でもFTが高評価であった。特に注目したい項目は、「注入ボタンが押しやすい」「注入のしやすさ」「注入時のペン型注入デバイスの長さ」「注入ボタンに指が届く」である。設定投与量に比例して注入ボタンのせり出しがあるSSとMPでは、投与量の増加にもなって高く評価した被験者数の割合が減少するのに対し、せり出しがないFTは一定の割合を保っていた。さらに、信頼性においてもFTを高く評価し

ている割合が多かったことから、注入機構の違いが患者の使用性・選考性に大きく反映し、新たな注入機構が注入操作全般にわたって有用であることが確認されている。

5. ポンプ式注入デバイスの変遷

インスリンのポンプ式注入デバイス(ポンプ)は、1960年代初頭に Dr. Kadish にてアイディアが出され、その後さまざまな医学者により研究がなされた(図13)。1979年に英国の Dr. Pickup がはじめてポータブルのシリンジポンプを原理としたポンプを報告し、その後、より小さな装置と注入回路が

表2 フレックスタッチ®(FT)、ソロスター®(SS)、ミリオペン®(MP)の使いやすさ、信頼性に関する評価 (文献18より)

項目(n=150)		スコア5点の選択割合		
		フレックスタッチ®(FT)	ソロスター®(SS)	ミリオペン®(MP)
使いやすさ				
使いやすさ		33 %	9 %	9 %
握ったときの安定性		41 %	23 %	28 %
注入ボタンの押しやすさ		58 %	14 %	19 %
注入ボタンを押しきったことのわかりやすさ		47 %	16 %	15 %
投与量メモリの表示		21 %	19 %	18 %
カートリッジホルダーによる識別性		55 %	8 %	7 %
注入操作中の識別性		53 %	8 %	7 %
注入ボタンが押しやすさ	20単位	59 %	23 %	19 %
	40単位	50 %	7 %	9 %
	最大投与量*	39 %	1 %	5 %
注入のしやすさ	20単位	53 %	21 %	21 %
	40単位	45 %	11 %	13 %
	最大投与量*	33 %	3 %	5 %
注入時のペンの長さ	20単位	35 %	15 %	12 %
	40単位	33 %	6 %	5 %
	最大投与量*	32 %	0 %	3 %
注入ボタンに指が届く	20単位	55 %	24 %	28 %
	40単位	54 %	13 %	16 %
	最大投与量*	52 %	2 %	9 %
信頼性				
正確な投与量に対する信頼性		35 %	24 %	20 %
日常的なインスリンの注射管理		36 %	23 %	19 %
使用した注入器による血糖コントロール		21 %	15 %	12 %
識別性に対する自信		39 %	21 %	20 %

*最大投与量: フレックスタッチとソロスターは80単位、ミリオペンは60単位。
高評価であるスコア5を選択した割合を示している。

多くのメーカーから発表された¹⁹⁾。1993年に大規模な臨床試験である DCCT(The Diabetes Control

Dr. Arnold Kadish of Los Angeles, California, devised the first insulin pump in the early 1960s. It was worn on the back and was roughly the size of a Marine backpack

図13 世界で最初のインスリンポンプ
(http://www.medscape.org/viewarticle/460365_2)

and Complications Trial)の結果が報告され、1型糖尿病の管理には、MDI または CSII による厳格な血糖コントロール(強化療法)は、従来のインスリン療法と比較して HbA1c の改善や合併症進行リスクを低減させるのに有効であることが証明された。その後の追跡調査(EDIC : Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications)からも、CSII の選択肢を検討することが理にかなっているとされ²⁰⁾、わが国でもポンプによる CSII が増加している。ポンプはポンプ本体と注入セットからなる。MDI ではペン型注入デバイスに注射針を装着し、持効型と超速効型などのインスリンを併用して1日数回皮下注射を行うが、CSII ではポンプ本体にあらかじめインスリンを注入したりザーバーをセットし、機械的にリザーバーから一定の basal インスリン量を一定時間に排出する。bolus インスリンは、注入のボタン操作直後に一定時間でインスリンが注入される。(図14)²¹⁾。ポンプ本体は設定されたプログラムによって作動する電子機器であるため、患者個々に合わせて設定できるプログラムの柔軟性(ソフト面：最小注入量と最大注入量、注入速度の設定、また bolus インスリンの注入量を自動計算する機能の有無など)と、患者の生活環境に耐えうる電子機器

インスリン注射	MDI(ペン型注入デバイス)	CSII(インスリンポンプ)
注入法	ペン型注入デバイス+注射針	ポンプ+注入セット
種類	持効型+超速効型など	超速効型
回数	1日1～5回	2～3日に1回のカニューレ留置

図14 MDI と CSII の比較

(<http://www.medtronic-dm.jp/what-is-csii/> より一部改変)

図15 SAP療法²³⁾

(廣田勇士, プラクティス, 32, 678-684(2015) より)

としての耐久性や携帯性(ハード面: 防水性など)などが開発の大きなポイントになる。注入回路は、ポンプ本体から皮下へインスリンを注入するチューブと穿刺針(金属針の翼状針とカニューレだけを皮下に留置する留置針タイプ)である²¹⁾。インスリンの注入量は、血糖自己測定(SMBG: Self-monitoring of Blood Glucose)や持続血糖モニター(CGM: Continuous Glucose Monitoring)を参考に調節する。わが国では、2015年にリアルタイムCGMの機能を持ったインスリンポンプ(SAP: Sensor Augmented Pump)療法が開始された(図15)。これまでCSIIで使用されているパラダイム®インスリンポンプ722(メドトロニック)と、最新のSAPであるミニメド®620インスリンポンプ(メドトロニック)の仕様において、日本語表示になったことや安全性、各種設定などで大幅に改良されていることが確認できる(図16)²²⁾。なお、リアルタイム

CGMは、皮下間質液の糖濃度を測定しているため血糖値そのものではない。そのため、実際の血糖値とは経時的に多少のずれが見られるが、ほぼリアルタイムに血糖に近似させた皮下間質液の糖濃度(センサーグルコース値)の変化が得られるため、血糖の自己管理に有用である²³⁾。SAPは、すべて機械が血糖をコントロールするというものではない。また、前述の通りCGMの値と血糖の値は時間的なずれがあることから、SMBGを用いながら補正する必要がある。

CSIIはMDIより生理的なインスリン分泌が再現できるため、重症低血糖のリスクの低下やより厳格な血糖管理が期待され、皮下注射の回数が減るのでQOLが改善する。しかし、常にポンプを装着するといったストレスでQOLが低下する患者もいる。ポンプのトラブルも生じやすいので、注意が必要である。ポンプは水や熱に弱いので、入浴・シャワー、

サウナなどに注意する。また、海外旅行時などでは内蔵されている時計の設定に注意する。なお、空港のセキュリティチェックでは、X線検査には通さない。これらは、機械的な問題であるので今後、何らかの改良があればより使用しやすい。注入回路に関しては、皮下硬結やかぶれなどの皮膚トラブルのほかに、皮下注入セットの未交換によるカニューレの閉塞や就寝時の注入チューブのもつれなどによるインスリン注入途絶トラブルがある。なお、これによるケトアシドーシスの発症予防策を講じておくことは、すべてのポンプ使用者に重要なことである²⁴⁾。

6. 今後の展望

現在のペン型注入デバイスの機構では、1本のカートリッジを何回かに分けて注射するため、カートリッジ内へ血液が逆流する可能性がある。吉原らは、血液の逆流によってインスリン濃度が有意に減少することを報告しており、患者への適正な手技の徹底以上に、血液が混入しないような機構の開発も必要と考える^{25,26)}。ポンプのチューブ交換は、原則的に3日に1回実施するが、4日以上同じ穿刺部位を使用することで皮下に挿入したカニューレが徐々に閉塞してくるため、インスリン注入量が減ることが

重要性	項目	ミニメド620Gインスリンポンプ	パラダイム インスリンポンプ 722
わかりやすさ	言語	⊕ 日本語対応 (23か国語対応)	日本語なし (21か国語対応)
	ディスプレイ	⊕ フルカラー表示 5段階自動バックライト機能	単色表示 バックライト1段階のみ
安全性	防水性	IPX8 ⊕ 水深3.6m 最長24時間まで 潜水可能	IPX7 生活防水
	閉塞検出	⊕ 標準 2.23U, 急速1.97U	2.77U
個々の患者さんに 合わせた設定	ボラス注入単位	⊕ 0.025U～	0.1U～
	ボラス注入スピード	⊕ 標準 1.5U/分 急速 15U/分	1.5U/分
	プリセットボラス機能	⊕ 8種類	なし
	基礎レート設定単位	⊕ 0.025U/時間～	0.05U/時間～
	基礎レートパターン	⊕ 8パターン	3パターン
治療の最適化	プリセット一時基礎レート	⊕ 8種類 (15分毎)	なし
	治療管理ソフト	⊕ あり	なし
より良い 血糖コントロール*	パーソナルCGM機能	⊕ あり	なし

*Battellino T, et al. Diabetologia. 2012; 55: 3155-62.

図16 パラダイム インスリンポンプ722とミニメド620インスリンポンプの仕様比較

(メドトロニック、ミニメド620インスリンポンプ説明書、2016より)

図17 ペン型注入デバイス使用時の操作項目におけるミスの割合

(朝倉俊成ほか, プラクティス, 23(5), 577-580(2006)より)

ある²⁴⁾。したがって、適切なポンプの使用法や注入セットの交換法の指導が必要となる。

このように、いずれの場合も患者が適正な手技で自己流で変更している場合があり、特にベテランであると思っている患者ほど、手技の再確認を行う必要がある。著者らの調査では、患者が自己流でアレンジしたり忘れている操作項目に特徴があり、それをチェックすることが必要であることが明らかになっている(図17)²⁷⁾。

これまでの注入デバイスの開発は、安全・安心、

有効のほかに、患者の使用感や選好性なども加味しながら行われてきた。今後はトラブル時だけではなく、通常の手技においてもより適正性を無理なく確保できるような補助機能の追加、今まで以上の携帯性の向上、患者個々の糖尿病療養生活の細部に対応したプログラム機能の充実(スマート機能の応用)など、単に「モノ」だけではなく「個」に対応可能なデバイスの開発が期待される。なお、開発が進めば高価になる可能性がある。医療保険制度の整備も含め、医療費に関しても注目しておく必要がある。

文献

- 1) 日本糖尿病学会編・著, “糖尿病治療ガイド2016-2017”, 文光堂, 東京, 26(2016)
- 2) 朝倉俊成, 日本薬剤師会雑誌, 63, 1335-1340(2011)
- 3) 朝倉俊成, くすりと糖尿病, 4, 31-39(2015)
- 4) 朝倉俊成, ファルマシア, 51, 442-446(2015)
- 5) W. Chan Kim, R. Mauborgne, 有賀裕子訳, “ブルー・オーシャン戦略”, 武田ランダムハウスジャパン, 東京, 90-92(2005)
- 6) E. Chantrelau, et al., *Patient Educ Couns.*, 30, 167-173(1997)
- 7) Charles F., et al., *Pract Diab Int.*, 19, 104-107(2002)
- 8) Linda M. H., et al., *Diabetes Care*, 20, 292-298(1997)
- 9) T. Tashiro, et al., *DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS*, 11, 657-661(2009)
- 10) 朝倉俊成ほか, プラクティス, 13, 263-267(1996)
- 11) 朝倉俊成ほか, プラクティス, 13, 575-579(1996)
- 12) 朝倉俊成ほか, *Prog. Med.*, 23, 3381-3385(2003)
- 13) 朝倉俊成ほか, プラクティス, 22, 713-718(2005)
- 14) T. Asakura, *Journal of Clinical Research*, 8, 33-40(2005)
- 15) 朝倉俊成ほか, *Prog. Med.*, 29, 1851-1856(2009)

- 16) T. Asakura, *Journal of Diabetes Science and Technology*, 5, 1203-1209 (2011)
- 17) 朝倉俊成, *Prog. Med.*, 35, 585-594(2015)
- 18) 朝倉俊成ほか, くすりと糖尿病, 3, 147-156 (2014)
- 19) 川村智行ほか, “1型糖尿病お役立ちマニュアル Part4”, 日本IDDMネットワーク, 東京, 25-29(2010)
- 20) 雨宮 伸ほか監訳, “インスリンポンプとCGM”, 医歯薬出版, 東京, 12-17(2015)
- 21) <http://www.medtronic-dm.jp/what-is-csii/> (最終閲覧日: 2016年9月1日)
- 21) 小林哲郎ほか編集, “インスリンポンプ療法マニュアル”, 南江堂, 東京, 13-16(2014)
- 22) メドトロニック, ミニメド620インスリンポンプ説明書, 2016
- 23) 廣田勇士, プラクティス, 32, 678-684(2015)
- 24) 伊藤 新, プラクティス, 32, 685-692(2015)
- 25) 朝倉俊成ほか, *Prog. Med.*, 23, 3066-3071(2003)
- 26) 吉原博夢ほか, 糖尿病, 59, 179-187(2016)
- 27) 朝倉俊成ほか, プラクティス, 23, 577-580(2006)