

シリーズ「糖尿病の治療」(3)
インスリン治療の適応と使用法

東京女子医科大学 糖尿病センター

ウチガタ ヤス コ
内 潟 安 子

(受理 平成 16 年 12 月 24 日)

Series "Treatment of Diabetes Mellitus" (3)
Situation and Practice for Insulin Treatment

Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University

In more than 10 years, we have had a big improvement for insulin preparation, the kind of insulin preparations, and the devices for insulin shot. These improvements also have brought a better improvement for insulin shot regimen. Taken together, we could provide a better insulin treatment to obtain better metabolic control for diabetic patients. On the other hand, we have had an improvement for blood glucose self-monitoring system (SMBG). However, the measurement of blood glucose by SMBG would not bring a better metabolic control. To learn the profile of blood glucose during a day or a week with the activity and the food contents which the diabetic patients have every day, could bring a better metabolic control.

Key words: type 1 diabetes, type 2 diabetes, sliding scale, algorithm

はじめに

インスリン治療はインスリン製剤を注射する治療であるが、決まった量を決まった時間に注射していれば、それが良好な血糖コントロールに結びつくわけではない。インスリン治療の根本概念は絶対的適応の疾患であれ、相対的適応の疾患や状態であれ、食事の量による血糖上昇だけでなく、インスリン拮抗ホルモンによる血糖上昇をその一方でらみながら、インスリン注射の回数と注射量を考慮することが最も重要なこととなる。このようなインスリン治療が低血糖のない良好な血糖コントロールに結びつく。患者はその知識を十分に理解して、実行できなければならない。これらをインスリン治療中の糖尿病患者の「自己管理」と呼ぶ。

ここでは、インスリン治療の絶対的適応について、次に病型によるインスリン治療の違い、さらに普通に食事が摂れない状態（シックデイ）時のインスリン治療と順じて述べてみる。

1. インスリン治療の絶対的適応

これは成書に書いてある通りである（表1）。

代表的なものは1型糖尿病である。ついで、1型ではないが絶対的適応の状態にあるのは、1型であれ2型糖尿病であれ糖尿病昏睡状態の時である。糖尿病ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧昏睡、乳酸アシドーシスによる糖尿病昏睡状態のインスリン治療は文献1にゆずる。

重症の肝障害、腎障害を合併しているときは1型であれ2型であれインスリン治療である。これは後の「6. その他特定の機序の疾患による糖尿病のインスリン治療」のところを参照されたい。

重症感染症、外傷、外科手術時のときも、1型、2型を問わずインスリン治療になる。これらはストレス状態であるため、インスリン拮抗ホルモンの上昇がおこり高血糖状態になる。この場合のインスリン治療のやり方は「8. シックデイ時のインスリン治療」の項を参照してほしい。

表1 インスリン療法の絶対的適応

<ul style="list-style-type: none"> ・インスリン依存状態 ・糖尿病性昏睡（ケトアシドーシス昏睡，高血糖高浸透圧昏睡，乳酸アシドーシス） ・重症の肝障害，腎障害を合併しているとき ・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 ・糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で食事療法だけで良好な血糖コントロールが得られない場合も含む） ・高カロリー輸液時の血糖コントロール

表2 インスリン療法の相対的適応

<ul style="list-style-type: none"> ・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 250mg/dl 以上，随時血糖値 350mg/dl 以上）を認める場合 ・経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU薬の一次無効，二次無効など） ・やせ型で栄養状態が低下している状態 ・ステロイド治療時に高血糖を認める場合
--

表3 1型糖尿病のインスリン注射回数

小児期	2回法（中間型と混合型）
	↓
学童期	3回法
	↓
思春期	4回法
	↓
青年期	

糖尿病合併妊婦は食後の軽度の高血糖状態であっても，インスリン治療の絶対的適応である。これについては本シリーズの，糖尿病と妊娠の項（佐中による）を参照されたい。

高カロリー輸液時には，家族に糖尿病歴がある場合や肥満の場合は，高血糖になりやすい。さらに高齢では高血糖高浸透圧症候群を発症する可能性もあるので，血糖管理が大事となる。

2. インスリン治療の相対的適応

相対的適応（表2）というものは，インスリン治療を行わなくても患者の状態に変化はないが，好転しない状態である。したがって，インスリン治療に変更する方が望ましい。

第1に，インスリン非依存状態であるが高血糖状態である。これはまだ体内にケトン体が産生されてはいない状態である。いってみれば，通常の2型糖尿病患者で高血糖状態であるが，寝込むほどでもない，しかし，体はなんとなくだるいといった状態である。インスリン治療を行った方が体のだるさがとれ，患者は慢性疲労感がとれた感じがすると述べることが多い。

第2に，経口血糖降下薬を服用しても良好な血糖コントロールが得られないときである。一般にはスルフォニル尿素（SU）薬の二次無効とよばれる状態である。SU薬は簡単にいえば膵β細胞からのインスリン分泌を促進させる作用をもつ。この薬剤を処方する場合は，膵β細胞にインスリン産生する能力がそれなりにまだ残存しているという前提が必要となる。例えば，1型糖尿病などインスリン分泌が絶対

的に枯渇した状態ではSU薬服用は全く意味をなさない（SU薬の一次無効）。2型糖尿病でも内因性インスリン分泌能が枯渇に近い状態まで減少していると，SU薬は薬効を示さないことになる。これがSU薬の二次無効である。SU薬服用中で内因性インスリン分泌能も保持されているにもかかわらず良好に血糖コントロールができない最大の原因は，食事が多すぎることである。これは真の意味のSU薬の二次無効ではない。

第3に，やせ型で栄養状態が低下している場合である。たとえ軽度の高血糖であってもインスリン治療にした方がやせの解消になる。

第4に，ステロイド治療時の高血糖状態である。血糖コントロールのためにインスリン治療に変更することが多い。これは後で「6.その他特定の機序・疾患による糖尿病のインスリン治療」の項で述べる。

3. 今日使用できるインスリン製剤と特徴

2004年現在，日本で市販されているインスリン製剤はインスリン作用から分類すると6種類ある²⁾。

「超速効型インスリン」と「持効型溶解インスリン」はヒトインスリンのアミノ酸配列に修飾を加えたインスリンで，ヒトインスリンアナログ製剤である。超速効型インスリンは注射後ただちに効き始め，約4時間ほど血糖降下作用をもつ。作用時間は「速効型インスリン」の作用時間より1時間ほど短く考えるとよい。速効型インスリンのインスリン作用の発現は超速効型より30分ほど遅い。注射後約30分してから作用発現する。

「中間型インスリン」は注射後4時間くらいから効

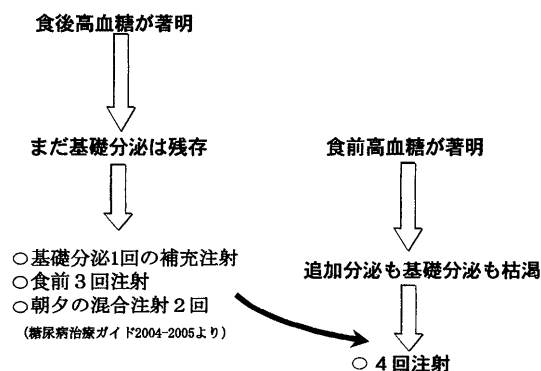


図1 2型糖尿病のインスリン治療の流れ

き始め、10時間ほど作用が持続する。「持続型インスリン」は2005年には製造中止の方向である。持効型溶解インスリンは1、2時間後から作用が発現するが、血糖降下作用のピークがなく、終日作用が持続するインスリンである。平坦にゆっくり効いているインスリンで基礎分泌を補充するのに適した薬剤と考えるとよい。このインスリン製剤は食後の急上昇する血糖値に対しては適さない。

超速効型、速効型インスリンの追加インスリングループ、中間型ないし持続型、持効型溶解インスリンの基礎インスリングループの他に、「混合型インスリン」がある。これは基礎インスリンと追加インスリンをある割合で混合したインスリンである。混合型インスリンが存在しない昔は、速効型インスリンと中間型インスリンのそれぞれの瓶から1本の注射器に吸引して注射していたが、現在では余程の場合でなければこのような混合注射はしない。すでに混合したインスリン製剤があるので、それを用いる。

混合の割合は、速効型：中間型が1：9、2：8、3：7、4：6、5：5のものがある。また、最近では速効型の替りに超速効型インスリンを用いた混合型インスリンもある（3：7、5：5、2.5：7.5の割合がある）。

4. 通常時の1型糖尿病のインスリン治療

表3は年齢と注射回数の大体的目安である。1型糖尿病といえども、幼少時は2回注射程度で済む。2回注射には混合型インスリンを用いる。小学生の高学年のころからは生活時間が延びて塾通いなど複雑になるので、4回にした方がコントロールしやすい。できなければ3回注射でもよい（朝に混合型インスリンを、夕食前に速効型ないし超速効型インスリンを、就眠前に中間型インスリンないし持効型溶解インスリンを注射する方法である）。2回注射より

は血糖コントロールをしやすい³⁾。

4回注射は、食前速効型ないし超速効型インスリン注射と、就眠前に中間型ないし持効型溶解インスリンを注射する方法である。インスリンの基礎分泌を中間型ないし持効型溶解インスリンで補充し、食事によって分泌される追加分泌を食前の速効型ないし超速効型インスリン投与で補充するというコンセプトである⁴⁾。

その他、タクシー運転手など変則的な生活の場合には、その生活に合わせたインスリン治療を試みる。

5. 通常時の2型糖尿病のインスリン治療

図1にあるような流れで、2型糖尿病のインスリン療法を考慮していく。

食後高血糖が著明で血糖降下薬だけでは目標血糖コントロールに達しない（まだ基礎分泌は残存）ときは、基礎分泌の補充として1回注射や食前3回注射、あるいは朝夕の2回注射などの方法がある。混合型のインスリン製剤の2回注射の場合は、今日いろいろな種類が出ているので、患者の生活に合わせて使用することができる。どの方法で、どのようなインスリン製剤を使用すればよいかは、患者のコンプライアンスやアルゴリズムの考えのもとに血糖コントロールの状況のみを判断していく。

食前高血糖が著明になってくると、追加分泌も基礎分泌もしっかりと補充する必要があるので、4回注射に変更することが多い。

6. その他特定の機序・疾患による糖尿病のインスリン治療

このタイプの糖尿病はまだ内因性インスリン分泌能が残存していることが多いので、インスリン投与方法は、内因性インスリン分泌能をみながら基本的には2型糖尿病に準ずる。

インスリン拮抗ホルモンの分泌過多を原因とする種々の内分泌疾患による糖尿病の場合は、経口血糖降下薬服用では高血糖を抑制することが困難なことが多い。したがって、十分な内因性インスリン分泌能が存在してもインスリン治療を行うことが多い。原疾患の完治後はインスリン治療もほぼ不要になる。

肝臓および腎臓障害でも高血糖になることがある。肝臓障害では食後高血糖、食前低血糖気味になるので、食前速効型ないし超速効型インスリンを3回注射することが多い。腎臓障害でも50R程度の混合型インスリンの2回注射ないし、速効型インスリンを主にしたインスリン治療になることが多い。一

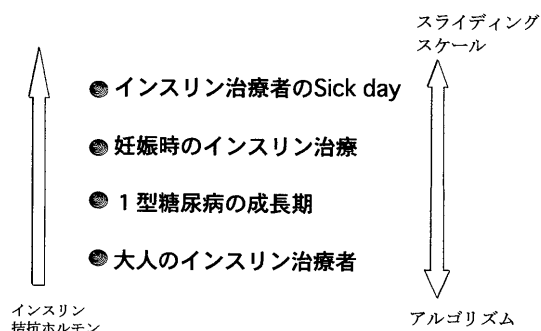


図2 スライディングスケール法とアルゴリズム法の使い分け

定のレジユメはない。運動量や食事内容とともにインスリンレジユメを決めていく。

7. スライディングスケールとアルゴリズムの考え

スライディングスケール法とは、測定した血糖値の値に応じてあらかじめ決めておいたインスリン量を注射する方法である⁵⁾。測定して得られた血糖値に影響した事象にこだわらず、かつ今後の活動量などを考慮することなく、あらかじめ測定されたその時の血糖値に基づいてインスリン注射量を決定する方法といえる。

これと反対の立場にある考え方がアルゴリズムの考え方である。測定して得られた血糖値にもっとも影響を与える時間帯のインスリン（責任インスリンという）量を調節する考え方である。

図2はこの2つの方法をどのように使い分ければよいかを図示したものである⁶⁾。インスリン拮抗ホルモンが異常に分泌されている状況、つまり、感染症、火傷、外科手術時、ケトアシドーシス、ステロイド治療時の高血糖状況などでは、前回のインスリン注射時間の考慮よりも、その時の血糖の値によってインスリン注射量を設定して、血糖を下げる方法をとる（スライディングスケール法）。

そうではない通常時では、その血糖に一番影響を与えるインスリン注射時間のインスリン注射量を次の日考慮するという方法（アルゴリズムの考え方）を

とる。

1型糖尿病患者の成長期や妊娠時は、この両方の考えを取り入れて血糖をコントロールしていく。

8. シックデイ時のインスリン治療

糖尿病患者が発熱、下痢、嘔吐など、または食欲不振で食べられないときをシックデイと呼ぶ²⁾。インスリン未使用者でもケトアシドーシスになったりすることがあるが、インスリン使用者では特に血糖コントロールをしにくくなるので、シックデイ対策が必要となる。

高血糖の場合は、十分な水分とインスリンの補充がその基本である。血糖自己測定により血糖の動きを2~3時間おきにチェックし、血糖が200mg/dlを超えるようなら超速効型インスリン（速効型インスリンより作用開始が早いので使い勝手がいい）を2~4単位追加する。すこし経口摂取が可能な場合は糖分（ジュース、アイスクリーム、シャーベット、おかゆなど）を補給する。

嘔吐、下痢が止まらず、経口摂取が不能な場合、または高熱がつづき、血糖値が下がらないときは早急に入院が必要となる。

さいごに

今日どのような生活であっても、医療者はいろいろな製剤の特徴や回数を考慮して、患者の生活に合わせたインスリン療法を試みるべきである。今日ではそれが可能となってきた。

文 献

- 1) 三浦順之助, 内潟安子, 岩本安彦: 糖尿病性昏睡. 臨泌 55 (増刊): 308-311, 2001
- 2) 日本糖尿病学会編: インスリン製剤の種類 糖尿病治療ガイド2004-2005. pp47-50, 日本糖尿病学会, 東京 (2004)
- 3) 内潟安子: 小児と1型糖尿病のインスリン療法. 医薬ジャーナル 40: 97-102, 2004
- 4) 内潟安子: 1型糖尿病の治療の原則. 診断と治療 91: 1558-1562, 2002
- 5) 内潟安子: スライディングスケール法によるインスリン投与量決定の意義と問題点. 日臨 60 (増刊9): 304-309, 2004
- 6) 内潟安子: 責任インスリン方式とスライディング法によるインスリン投与法の決定. 診断と治療 93 (7): 717-721, 2005