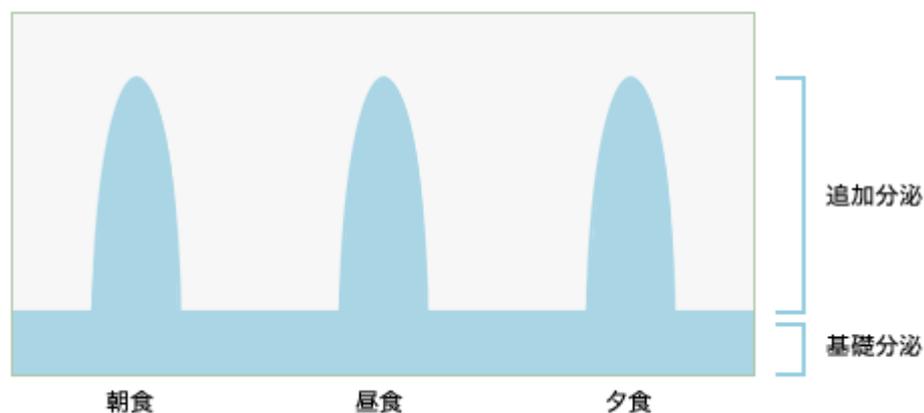


インスリン発見から 100 年

2021 年は、インスリンが発見されて 100 年となります。100 年前は「死の宣告」であった糖尿病は、先人のたゆまぬ努力により、現在では「ともに生きる病」へと変化しました。今回はインスリン療法の基本について以下紹介します。

インスリン療法とは

健康な人は、血液中に少量のインスリンが常に分泌(基礎分泌)され、さらに食後に血糖値が上昇すると大量のインスリンを分泌(追加分泌)することで血液中のブドウ糖の量が一定に保たれるよう、血糖値の調整が行われる。

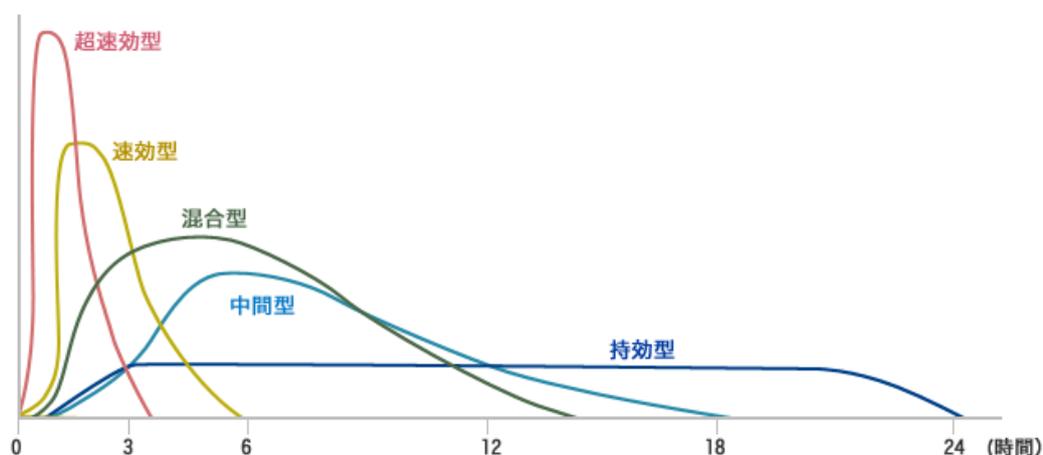


このインスリンが非常に不足しているかまたは全くないため、この調整を自然に行うことができない糖尿病患者は、インスリン製剤を自己注射することで体の外から補って、健康な人と同じ血糖値の変動パターンに近づけて血糖コントロールを図る。これがインスリン療法である。

インスリン療法というと血糖コントロールが上手いできない場合の最後の手段というイメージがありますが、合併症の予防を目的に「早期から良好な血糖コントロールを実現する」という治療の概念に基づいて積極的なインスリン導入が推奨されるようになり、1 型糖尿病のみならず 2 型糖尿病にも広く受け入れられ活用される。

インスリン製剤は、作用する時間によって次の5つに分けられる。

■インスリン製剤の種類と作用時間(作用イメージ)



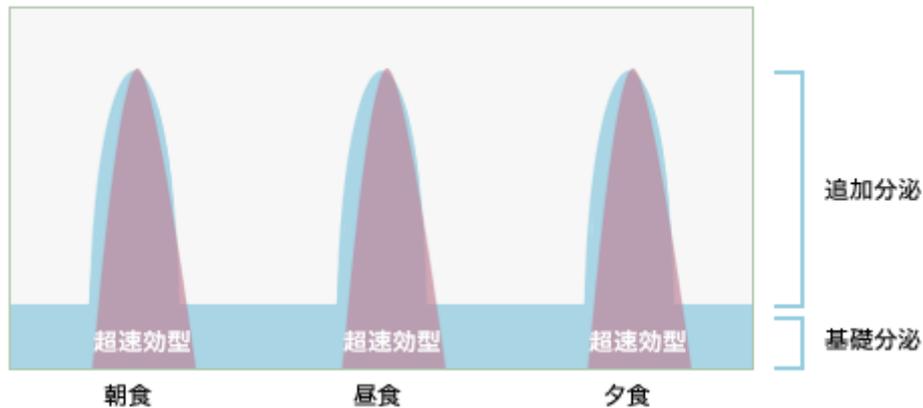
インスリン製剤の種類、種類別の働き

超速効型インスリン製剤（ヒューマログ、アピドラ、ノボラピット、ルムジエブ、フィアスフ）

健康な人の食後のインスリン追加分泌パターンにかなり近づけることができる。

食事直前の注射で、食後の血糖値の上昇を抑えて食後高血糖を改善する。

効果発現時間は 10～20 分と早いので、食事の直前に注射でき、食事時間が不規則になった場合への対応が可能。また、作用持続時間が 3～5 時間と短いので次の食前や夜間の低血糖の発現のリスクを減らすことができる。



食事直前に注射し次の食前には効果が消失するため食後 1～2 時間の血糖値と次の食前血糖値を確認。食後 1～2 時間血糖値よりも次の食前血糖値のほうが高い場合は、追加分泌ではなく、インスリンの基礎分泌が足りないことが考えられるため、持効型インスリンの増量または投与が検討される。

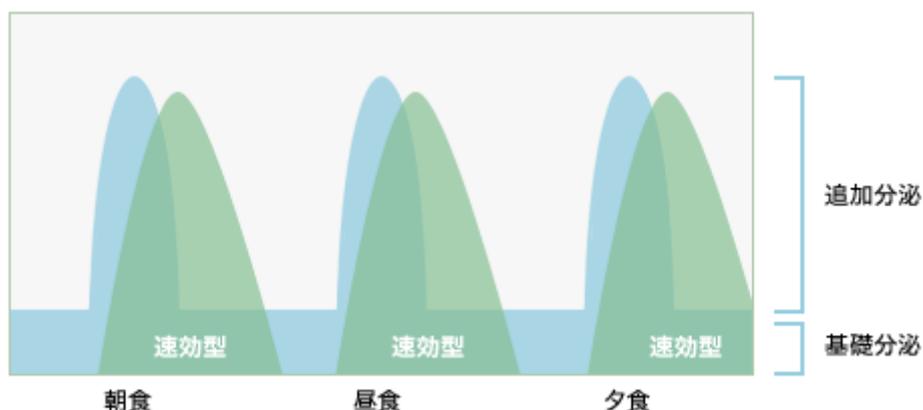
速効型インスリン製剤（ヒューマリン R、ノボリン R）

健康な人の食後のインスリン追加分泌パターンに近づけることができる。

食事約 30 分前の注射で、食後の血糖値の上昇を抑制して食後高血糖を改善する。

効果発現時間は 30 分～1 時間で、インスリンの作用が持続する時間は 5～8 時間。

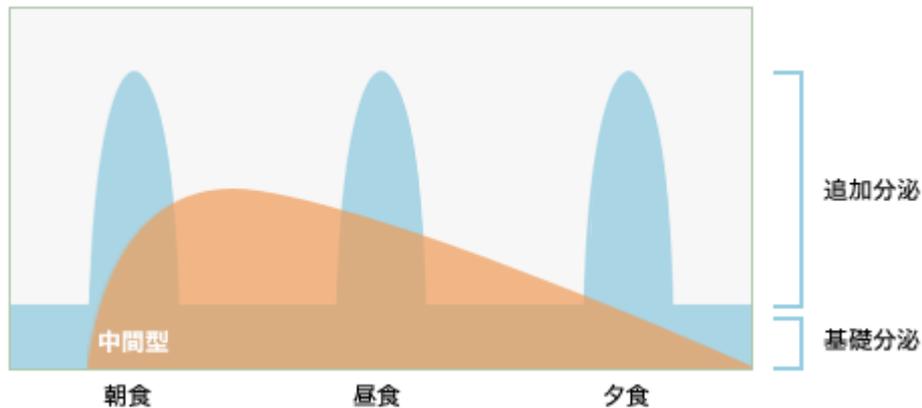
レギュラーインスリンとも呼ばれ、筋肉注射や静脈注射が唯一可能なインスリン製剤である。



食事の約 30 分前に注射し、次の食前に血糖値が下がりすぎないように投与量を調整して用いる。

中間型インスリン製剤 (ヒューマリン N、ノボリン N)

生理的インスリン基礎分泌を補うことを目的として、インスリンの効果が持続的に作用する。不足しているインスリンの基礎分泌を補い、空腹時血糖の上昇を抑制する。効果発現時間は1～3時間で、作用持続時間は18～24時間。

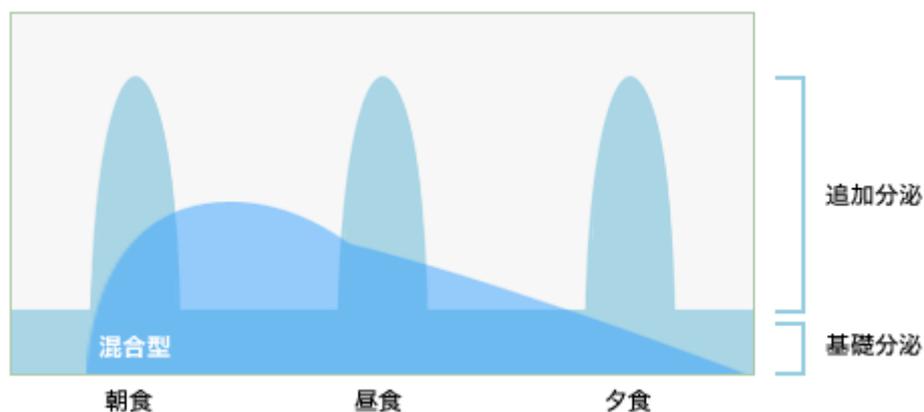


朝食前30分以内や、朝食直前に注射。作用時間が短い場合は1日2回投与に増やすなど、1日の投与回数を調整して用いる。

インスリン濃度にゆるやかなピークがあるため、効果の強弱がみられる。効果が発現する時間を考慮しながら食事をする必要がある。

混合型インスリン製剤 (ヒューマリン 3/7、ヒューマログ、ノボリン 30R、ノボラピッド 30、50、70)

超速効型や速効型インスリンと中間型インスリンを、いろいろな割合であらかじめ混合した製剤。インスリンの基礎分泌、追加分泌の補填を同時に行えるようにつくられた製剤。効果の発現は超速効型または速効型インスリン製剤と中間型インスリン製剤のそれぞれの作用時間にみられるが、作用の持続時間は中間型インスリン製剤とほぼ同じになる。



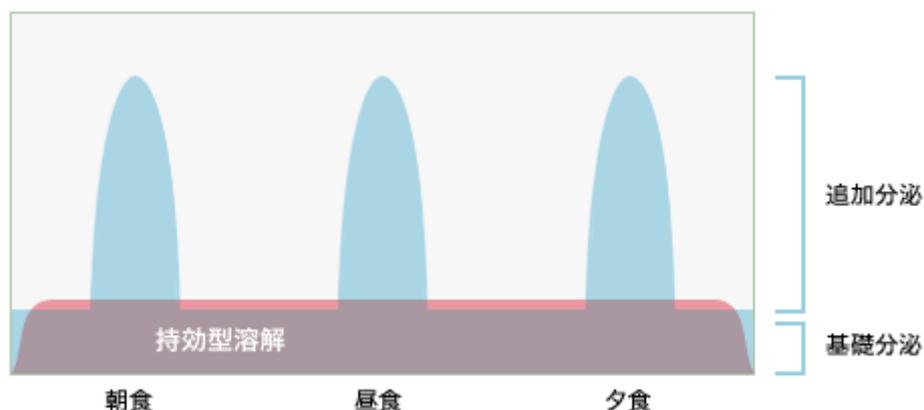
朝食直前や、朝食直前と夕食直前、朝食前や、朝食前と夕食前30分以内に注射する。食事の状況などのライフスタイルが変動しがちな場合は、注射のタイミングや量の調整など臨機応変な対応はしづらい製剤。

持効型溶解インスリン製剤（ランタス XR、ランタス、トリーバ、レベミル）

健康な人の生理的インスリン基礎分泌パターンに近づけることができる。

不足しているインスリンの基礎分泌を補い、空腹時血糖の上昇を抑制して、1日中の血糖値を全体的に下げる働きがある。

効果発現時間は1～2時間で、作用持続時間はほぼ1日にわたる。



それぞれの状態やライフスタイルなどによって、朝食前や、夕食前、就寝前など1日1～2回注射作用時間が長く、インスリン濃度のピークが小さいため夜間の低血糖を起こすリスクが少なくなる。基礎分泌の是正が目的なので、食後高血糖の改善効果は強くない。そのため、食後高血糖が顕著で改善できない場合は、超速効型インスリン製剤や経口血糖降下薬（SU薬や速効型インスリン分泌促進薬など）と併用すると、健康な人の基礎分泌、追加分泌のパターンにより近づけることができる。

インスリン療法の適応

インスリン療法の絶対的適応（必ず必要）

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を含む)
6. 静脈栄養時の血糖コントロール

インスリン療法の相対的適応（必ずではないが必要な場合）

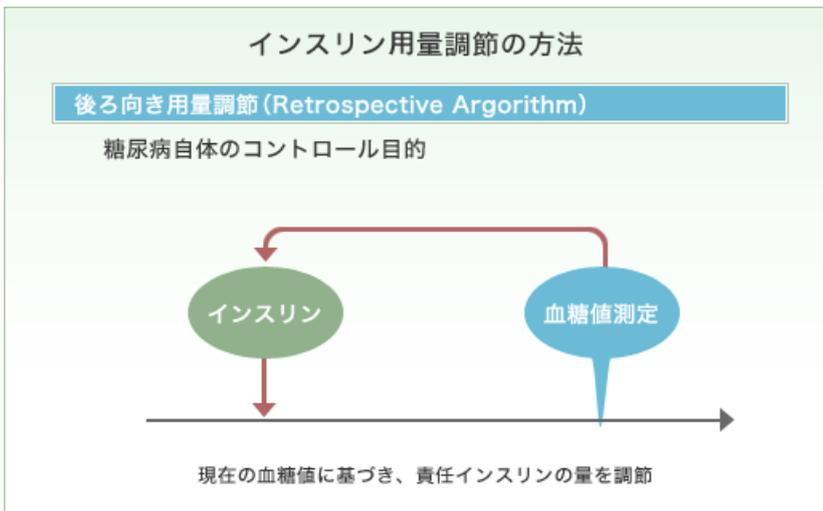
1. インスリン非依存状態の例でも、著名な高血糖(たとえば、空腹時血糖値 250mg/dL 以上、随時血糖値 350mg/dL 以上)を認める場合
2. 経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合
3. やせ型で栄養状態が低下している場合
4. ステロイド治療時に高血糖を認める場合
5. 糖毒性を積極的に解除する場合

インスリン投与量の調節

インスリン投与量の調節方法は、現在では後ろ向き用量調節（責任インスリン方式）と前向き用量調節（スライディングスケール法）の2つの考え方に分けられている。

後ろ向き用量調節（責任インスリン方式）

通常の血糖コントロールが必要な場合、血糖値を左右する急性の疾患の合併がない安定した糖尿病に用いられている方法である。



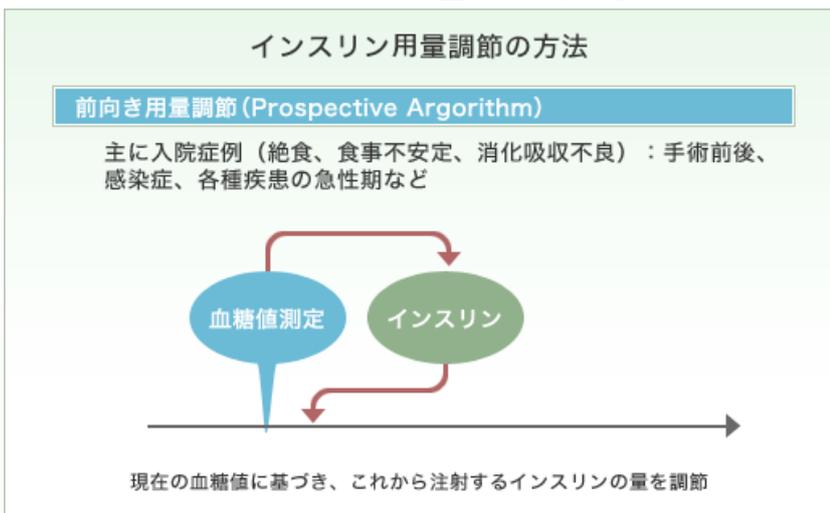
注射したインスリン量がその後の血糖値の変動を決定づける。そのためそのとき測定された血糖値に最も影響を与えるインスリンが存在する。これを責任インスリンという。昼食前の血糖値に対する責任インスリンは朝食前に注射した超速効型または速効型インスリンということになる。

ソモジー（somogyi）効果という高血糖が起こることがある。これは、過剰なインスリン投与で低血糖を起こした後に、インスリンを増やすホルモン（インスリン拮抗ホルモン）が分泌され、この影響で血糖が上昇する現象をいう。ソモジー効果がみられたら、責任インスリンを減量することになる。通常の高血糖の対処とは間逆となるので注意する必要がある。

インスリンを増量しても血糖値が改善しないとき、血糖値の変動の幅が大きいときは、食間や午前3時頃の血糖値を測定して低血糖がないか確認する必要がある。

前向き用量調節（スライディングスケール法）

インスリン投与前に測定する血糖値に基づいてその時に注射するインスリンの量を調節する方法で、スライディングスケールをベースに投与量が調節される。



医師があらかじめ血糖値に応じたインスリン量を決めておく目安表で、4～8時間ごとに血糖自己測定し、測定された血糖値の高さに応じてこのスライディングスケールに従ったインスリン量を注射する。あらかじめ測定血糖値の範囲に基づいた投与量が決められているので、その時々糖質の摂取量、運動量、1回前に投与したインスリン量などの要因の変化には対応しておらず、

測定した血糖値の数値のみでインスリン量が決められる。

そのため、シックデイでどのくらいの量が必要なのか予測がつかないときや、急な場面に遭遇したときなど、特殊な状況下におかれていて、ただちに対処しなければならないときには、そのつど血糖自己測定を行ってその血糖値に従ってインスリンを追加投与することができるのでスライディングスケールを用いた前向き用量調節がよいとされている。

前向き用量調節は、主に手術前後、感染症、他の疾患の急性期などで入院しているときなどの異常事態に適した調節方法であるとされている。

食事状況や運動量などが考慮されずに、測定時の血糖値の数値のみでインスリン注射量が決まるので、思わぬ高血糖や低血糖を招き、医原性の血糖変動につながることもある。たとえば、血糖値が低いとインスリン投与量は少なくなるのでその後の測定時に血糖上昇がみられて高血糖となり、必要以上のインスリン量が投与されることになり、その後の測定時には低血糖をきたすなど、かえって血糖コントロールが不安定になることがある。さらに低血糖時にはソモジー効果でよりこの傾向が強くなることもある。

インスリン製剤は高血糖を下げる薬ではなく、血糖の上昇を防ぎ、一定の範囲に保つ薬です。人の体は食物のブドウ糖やアミノ酸を小腸で感知すると、素早くインクレチンを放出してインスリンを一次的に強く分泌して血糖上昇に備えます。更に血糖値が 100mg/dl を超えればβ細胞がインスリンを継続的に分泌します。血糖が上がってからへの対応ではなく、常に前もって備えるから食後でも 140mg/dl を超えることはありません。血糖値が上昇してからのインスリンの後打ちは低血糖を招くなど血糖の乱高下を引き起こすことがあるので、スライディングスケールは漫然投与を行わないことが大切とされているのです。

参考文献:糖尿病治療ガイド、診断と治療、DMTOWN