

No.31

糖尿病薬の使い方 症例検討⑥パート2

福井県糖尿病対策推進会議 幹事 番 度 行 弘

今回は前回提示症例のその後の経過に関する質問です。

Q. 前回述べたように本例はどうしても入院ができないということで、外来でインスリン導入を行い、まず超速効型インスリン（ヒューマログ[®]）3単位ずつの毎食直前3回注射で開始した。この際、グリミクロン[®]（40mg）1錠/朝をHAグリミクロン[®]（20mg）1錠/朝へ減量し、ベイスンOD錠[®]（0.3mg）3錠/毎食直前はそのまま継続した。1520kcalの食事指導も同時に行った。尿ケトン弱陽性であったことより積極的な運動指導は行わず、十分に水分を摂取した上で食後1～2時間を中心に10分以内の軽めの歩行のみを許可した。尚、眼底所見は福田A1（単純性網膜症）であった。看護師が注入器の使用法の説明や低血糖に対する対処法を図の入れた資料を用いて行い、患者はこれを十分に理解した。1週間後に再診し、注射手技を確認し、低血糖症状なく、同時に口渇、多尿等の症

状の軽快、ケトン尿の消失を認めた。この際、食後2時間血糖値で243mg/dlと高値であったため、毎食直前のヒューマログを4単位に増量するよう指示した。この際、患者の同意を得て、自己血糖測定を開始し、同時に後ろ向きインスリン自己調節法^{*1}を指導した。血糖測定回数は各食前、眠前または食後2時間の各7ポイントの内、早朝空腹時を含めた最低1日2ポイント以上を測定し、また低血糖症状を認めた際は随時測定を行い数値を専用の測定用紙に記録するよう指示した。注射開始2ヶ月後の自己血糖測定結果は表1のようであった。この時点でのヒューマログ投与量は毎食直前6単位ずつでHbA1cは7.8%まで改善していた。

さて、この時点で次に考慮すべき治療法として適切な選択肢は？

- 1) 朝直前のヒューマログ[®]の増量
- 2) 昼直前のヒューマログ[®]の増量
- 3) 夕直前のヒューマログ[®]の増量

表1：本症例の自己血糖測定記録（抜粋）

インスリン：朝 ヒューマログ6 昼 ヒューマログ6 夕 ヒューマログ6 眠前								
日	朝前	後	昼前	後	夕前	後	寝前	食事・運動・低血糖など
17	154		188		154		144	
18	185	226		213			260	夕は外食 (20:00)
19	178		184		142			昼から庭の草むしり
20	147			231				
21			195		147		198	朝食抜き 朝インスリン打たず
22	144	178			180		154	眠前りんご1個摂取
23	226		165		137	257		夕は外食 (21:00)
24	150		179		122		171	昼から30分散歩
25	186		203	224				

- 4) メトホルミンの追加
- 5) 持効型インスリンの追加 (4回注射法)
- 6) 基本治療の強化

A. インスリンの調節法には注釈にも示したように「前向き用量調節法」と「後ろ向き用量調節法」の2つがあり、本例のように血糖コントロールがある程度安定した外来患者の調節には「後ろ向き用量調節法」を用いるのが原則です。さて、この「後ろ向き用量調節法」を理解するためにはまず「責任インスリン」という考え方を理解することが必要です。

「責任インスリン」とは、「その時間帯の血糖値を最も規定しているインスリン」のことで、例えば本例のような超速効型インスリン毎食前3回注射法の場合、朝食後から昼食前の血糖値はその直前に注射している朝のヒューマログ[®]が、以下同様に、昼食後から夕食前は昼のヒューマログ[®]が、夕食後から眠前の血糖値は夕のヒューマログ[®]が、各々の時間帯における「責任インスリン」ということになります。さてこの考え方に基づいて超速効型インスリン毎食前3回注射法の安定期における「後ろ向き用量調節法」の1例を表2に示しました。表1の結果をみながらこの調節法を当てはめると、まず

日中の各食前血糖値のほとんどが140mg/dlを超えているので一見毎食直前のヒューマログ[®]の量をもう少し増やす必要があるように思われます。しかしちょっと待ってください。毎食前のヒューマログ[®]は本来食後～次の食前までの血糖値を下げる働きを持った超速効型インスリンです。その見方で表1を改めて眺めてみると、18日や23日夕の夕食等による食後高血糖の増悪といった例外は一部で認めますが、基本的に日中の血糖値の上下変動は顕著ではなく、毎食前のヒューマログ[®]そのものはまずまずその役目を果たしていると言えそうなのです。なのに、血糖値は全体にやや高めなのはなぜでしょうか？それは常に140mg/dlを超える空腹時高血糖に由来していることが自ずと明らかになってきます。しかしここでひとつの疑問が生まれます。日中～眠前の「責任インスリン」は毎食前のヒューマログ[®]が各々時間帯毎に分担していることは大体了解できますが、早朝空腹時血糖値の「責任インスリン」は一体どれでしょう？さてここで超速効型インスリン毎食前3回注射法の大きな特徴のひとつは、「夜間は外来性のインスリンの効果が切れ、自前（内因性）のインスリン（基礎分泌）のみで翌朝まで血糖値を調節するため、危険な夜間の低血糖にはな

表2 安定期 (HbA1c 7%台以降) のインスリン調節量の目安
(文献1を一部改編)

食前又は眠前血糖値(mg/dL)	インスリン調節量の目安
140以上	毎食直前の投与量を1単位ずつ増量 1回投与量が6単位になるまで1週間ごとに増量 それ以上は2週間ごとに1単位増量し、HbA1cが7.0%台になるまで増量してゆく。
80以上 140未満	投与量の変更なし
80未満、又は低血糖症状	責任インスリンの投与量を1単位減量

食後2時間血糖値(mg/dL)	インスリン調節量の目安
160以上	毎食直前の投与量を1単位ずつ増量 1回投与量が6単位になるまで1週間ごとに増量 それ以上は2週間ごとに1単位増量し、HbA1cが7.0%台になるまで増量してゆく。
100以上 160未満	投与量の変更なし
100未満、又は低血糖症状	責任インスリンの投与量を1単位減量

りにくい。」ということです。したがって、早朝空腹時血糖値の責任インスリンはまさしくこの「内因性の夜間基礎インスリン分泌」に他ならないのです。2型糖尿病の方で、追加分泌が削れていても、超速効型インスリン毎食前3回注射法で、追加分泌が外から十分補われて食後高血糖が改善してくると、ブドウ糖毒性が次第に少なくなり(つまりインスリン分泌と抵抗性が改善され)、基礎インスリンを分泌する能力がある程度保持されている方の場合、自然と夜間から早朝空腹時血糖値が正常に近づいてきます。ところが、この内在性の能力が不十分な場合、すなわちおそらくは本例のような方の場合、基礎インスリン分泌を補強するなんらかの追加手段を講じることが必要になってきます。その追加手段として基本的には以下の3つの方法が考えられます。1) 夜間の肝臓からのブドウ糖放出を抑える作用をもつ薬物(特にメトホルミン)を用いる。2) 夜間持続的に作用する持効型を始めた基礎インスリンを追加(例: ランタス[®] 眠前2単位追加など)して4回法へ移行する。3) 食事、運動療法を強化し、夜間も含めたインスリン抵抗性を低減する。

まず1)についてはSU薬とメトホルミン(500mg/1-0-1程度から開始)の併用を行うことによりインスリンのみを用いた群に比し、基礎インスリンの使用率が65%から22%に減少したことが他施設より報告されています(文献1)。また、メトホルミン自体は非分泌系薬ですから基本的に夜間の低血糖の危険は増やしません。ですから、本例の場合、まず4)から始め、これで駄目なら5)に移行することがまず得策のように思われます。また、表1から外食や運動による影響が明らかですので、当然基本治療の強化を中心とした6)もやや補助的ですが有効な治療法と言えます。

解答: 4)と6)

(これで不十分な場合は5)を追加)

今回は番外編として最近話題の「レガシー(遺産)効果」について特に糖尿病との関わりを中心に少し述べてみたいと思います。

* 1 インスリン量の調節法には大きく以下の2つの種類があります。

①前向き用量調節法

(Prospective Algorithm)

現在の血糖値に基づき、これから注射するインスリン量を調節

適応: 主に入院症例(絶食、食事不安定、消化吸収不良):手術前後、感染症、各種疾患の急性期など

②後ろ向き用量調節法

(Retrospective Algorithm)

現在の血糖値に基づき、責任インスリン(その時間帯の血糖値を規定しているインスリン)の量を調節

適応: 比較的血糖値の安定した症例に対する長期的な血糖コントロール

前向き調節法は、入院中の患者によく用いられる、いわゆる「スライディング・スケール法」で、外来患者の調節には②の後ろ向き用量調節法を用いるのが原則です。

文献1: 弘世貴久:これなら簡単 今すぐできる外来インスリン導入:メディカルレビュー社, 2008