

インスリン治療の実際

松山赤十字病院 内科

(糖尿病・代謝内分泌) 近藤しおり

糖尿病注射薬

インスリン

インクレチン:
GLP-1受容体
作動薬*

※インクレチン関連薬の注射薬。日本では2010年6月保険収載。
インクレチン関連薬の内服薬はDPP-4阻害剤。

本日の内容

1. 血糖値の日内変動
2. インスリン
3. 低血糖とシックデイ
4. 入院患者さんの血糖管理
5. 採血オーダー時、血糖も

血糖値

正常血糖値: 80~160 mg/dl

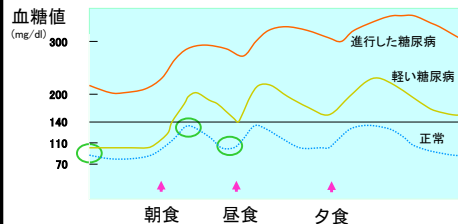
循環血漿量約2500 ml = 25 dl

血液中のブドウ糖量:

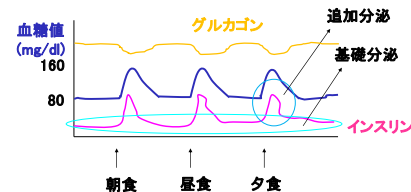
$100 \text{ mg/dl} \times 25 \text{ dl} = 2500 \text{ mg} = 2.5 \text{ g}$

血糖値の変化

糖代謝が正常の場合、空腹時の血糖は90mg/dl前後、
食後の血糖も140mg/dlを超える事はほとんどありません。
また、食後3-4時間で血糖値は食前のレベルに戻ります。

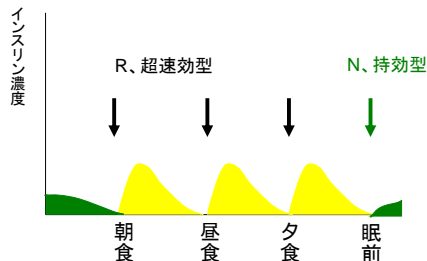


インスリン、グルカゴンと血糖値の動き



インスリン注射例 (強化インスリン療法)

健常人にみられる血中インスリンの変動パターンを再現すること。



インスリンの歴史

- 1921年: BantingとBestインスリン抽出成功
- 1922年: Loenard Thompson少年14歳治療成功
(その後約60年はブタ、ウシのインスリンの時代)
- 1977年: インスリン遺伝子クローニング
- 1981年: 日本で自己注射保険収載
- 1982年: 遺伝子工学によるヒトインスリン製造
- 1990年代初め: ペン型インスリン注入器
- 1996年: アナログインスリン

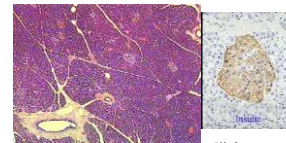
インスリン

膵から分泌されるホルモン、生命に不可欠

- ・糖代謝(ブドウ糖を細胞内へ取り込む)
- ・成長因子: 高インスリン血症の弊害: 動脈硬化、癌

1921年: 動物の膵抽出物より発見

1982年: 遺伝子工学によるインスリンの生産



膵組織

膵島(ランゲルハンス島)
インスリン染色

インスリン治療を受けた1型糖尿病の子供



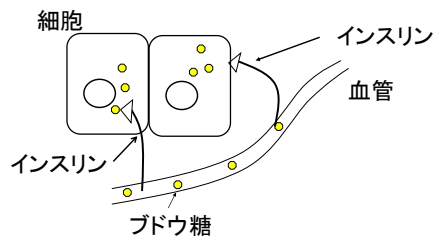
治療開始時

2ヵ月後

1921年のインスリン発見以前、1型糖尿病は「死に至る病」であった。
現在の治療目標は、健康な人と変わらない生活の質(QOL)の維持、
寿命の確保。

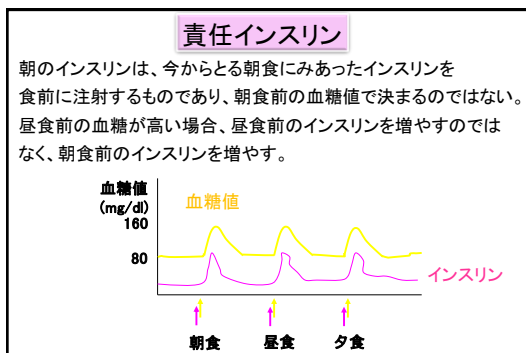
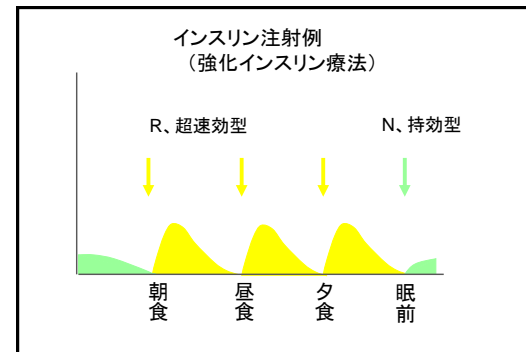
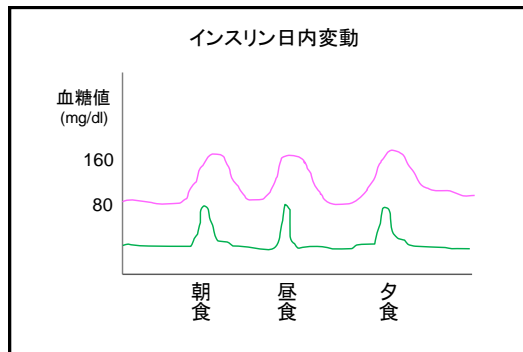
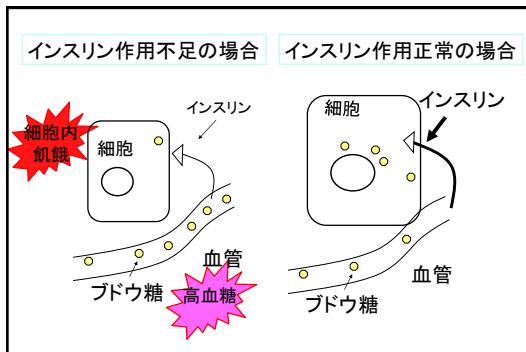
インスリンの働き

インスリンは細胞内へのブドウ糖取り込みに不可欠



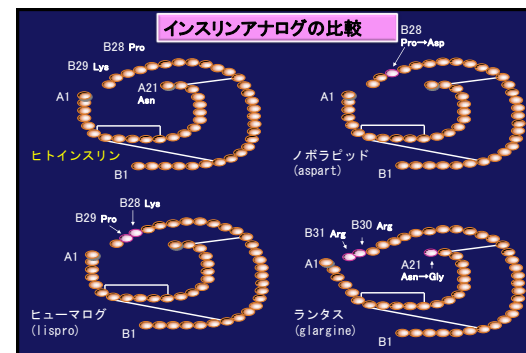
インスリン1単位とは

- * 歴史的には48時間絶食の体重約2kgのウサギを3時間以内に低血糖痙攣に至らせる量と定められた。
- * インスリン1単位=6 nmol(レベミル®は24 nmol)
- * ヒトは、0.8単位/kg/日、40~50単位/日産生。
- * 点滴内ブドウ糖10gあたり、速効型インスリン:
R 1単位混注が目安。
- * インスリン100単位/1ml(ランタスXR除く)



インスリン製剤

| 分類 | 商品名 |
|---------|-------------------------------------|
| 速効型:R | ヒューマリンR、ノボリンR、イノレットR |
| 中間型:N | ヒューマリンN、ノボリンN |
| 超速効型 | ヒューマログ、ノボラピッド、アビドラ |
| 持効型 | レベミル、ランタス、ランタスXR、トレシーバ |
| 混合型 R+N | ノボリン30R(R30%+N30%)、ヒューマリン3/7 |
| 超速効+中間型 | ヒューマログ(25, 50%)、ノボラピッド(30, 50, 70%) |
| 超速効+持効型 | ライゾデク(ノボラピッド30%+トレシーバ70%) |



インスリン製剤 バイオシミラー biosimilar

ランタス注ノロスター



↓
インスリン グラルギンBS注ミリオベン
「リリー」2015年



インスリン グラルギンBS注キットFFP
2016年



| | ジェネリック | バイオシミラー |
|------|-----------|------------|
| 製品特性 | 低分子化合物 | 高分子化合物 |
| 製造法 | 化学合成 | 細胞培養技術 |
| 開発用性 | 生物学的同等性試験 | 臨床試験や市販後調査 |
| 薬価 | 先発品の60% | 先行バイオの70% |

インスリン治療の絶対適応

1型糖尿病(ほとんど全て)

- 糖尿病昏睡
- 糖尿病ケトアシドーシス
- 高血糖性高浸透圧性昏睡
- 乳酸アシドーシス
- 重篤な感染症
- 重度の外傷
- 侵襲の大きい手術
- 妊娠合併

血糖の値で
決まるのでは
ない

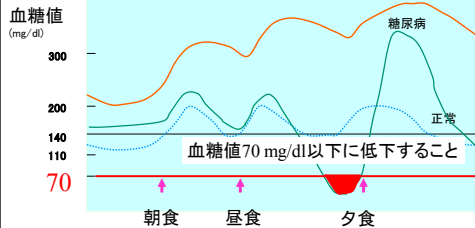
インスリン治療の注意点

インスリン投与量の変更は、責任インスリン
(その血糖値に最も影響を及ぼすインスリン)
の増減によって行う。

そのときの血糖値でインスリン量が決まるのではない。

低血糖とは？

インスリン分泌系薬剤、
インスリン注射使用中の場合



低血糖

糖尿病治療における緊急事態

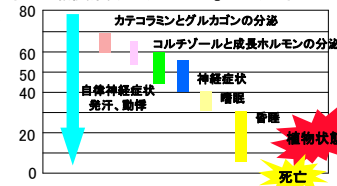
血糖値が70 mg/dl以下

糖10g摂取

中枢神経系は100%ブドウ糖に依存

血糖低下に対しては拮抗調節反応(counter regulation)で対応

血糖低下
血漿ブドウ糖
(mg/dl)



低血糖の対応

- ◎意識障害を診たら、まず血糖測定を。
- ◎内服薬による低血糖昏睡は、処置で意識が回復しても1~2日は必ず経過観察入院。
- ◎意識障害が4時間以上では、不可逆な高次脳機能障害をひきおこす。

糖 10 g

- ・計量スプーン 大きじ 1杯≒カレースプーン1杯
⇒15 g
- ・ヤクルト1本 18 g
- ・清涼飲料 10% 程度
- ・角砂糖 1個 3~4 g
- ・スティックシュガー 1本 3g

高齢者の低血糖の特徴

生理機能低下

認知症で症状を自覚できない、
伝えられない。

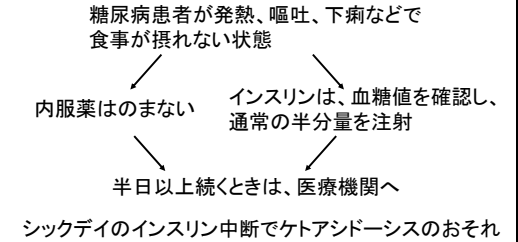
自律神経反応低下

冷や汗や動悸などを経ず、中枢神経
症状がいきなり現れてしまう。

* **低血糖による不穏、異常行動を
認知症と間違えられる。**

シックデイ

インスリンカウンターホルモンの上昇で
インスリン抵抗性増大



循環障害

虚血性心疾患
脳卒中

悪性腫瘍

入院患者

手術侵襲

肺炎
尿路感染

急性期病院

感染症

ステロイド投与

シックデイ

入院患者の血糖管理

- ・食事量不安定
- ・シックデイでインスリン抵抗性の増大
- ・血糖コントロール悪化

↓

SU薬、BG薬、SGLT2阻害薬は中止。
DPP-4阻害薬以外は、中止することが多く、
インスリンコントロールが基本。

症例 68歳男性

多発病的骨折を近医整形外科で指摘され、
多発性骨髄腫の診断で入院。

デカドロン40mgを化学療法の当日服薬する。

入院時、アマリール3mg、グラクティブ100mg、
アクトス30mgで、FPG 108 mg/dl、HbA1c 7.5 %、
Hb 7.7g/dl。

| 日付 | 血糖値推移 | インスリン |
|------------------|-----------------|-----------|
| ①10/10 ★デカドロン | 84-147-129-271 | R 0-0-0-4 |
| ②10/11 | 313-333-324-374 | R 0-6-6-8 |
| ③10/12 | 299-323-362-367 | R 4-6-8-8 |
| ④10/13 | 267-269-212-208 | R 4-4-2-2 |
| ⑤10/14 | 96-190-239-192 | R 0-0-2-0 |
| ⑥10/15 | 163-182-136-127 | R 0-0-0-0 |
| ⑦10/16 | 79-〇-94-137 | R 0-0-0-0 |

初回化学療法では、5日目から空腹時血糖回復。

| 日付 | 血糖値推移 | インスリン |
|------------------|-----------------|------------|
| 10/17 | 108-159-163-130 | |
| ①10/18 ★デカドロン | 〇-259-309-333 | R 0-0-6-6 |
| ②10/19 | 〇-383-426-343 | R 0-8-10-6 |
| ③10/20 | 266-286-399-350 | R 4-4-8-6 |
| ④10/21 | 〇-321-274-230 | R 0-6-6-4 |
| ⑤10/22 | 188-239-291-208 | R 2-4-6-4 |
| ⑥10/23 | 170-248-〇-121 | R 0-2-4-4 |

2回目の化学療法では、6日目でもインスリン必要。

∴ステロイドの長期効果：遺伝子発現レベルでの血糖上昇促進

症例 76歳男性

【主訴】息切れ、倦怠感

【既往歴】50歳糖尿病、60歳心筋梗塞

【現病歴】以前より間質性肺炎を画像上指摘されていたが、x年4月より主訴が出現、当院受診。特発性間質性肺炎急性増悪と診断され、プレドニン50mg開始となった。もともとインスリン自己注射（ノボリン30R朝3単位）。

症例 76歳男性

| 日付 | 血糖推移 朝食前 | インスリン | 体重 (kg) | インスリン量(単位/体重kg) |
|------|-----------------|------------------------|------------|-----------------|
| 6/17 | 132-182-296-209 | ログ 10-10-10 ランタス 16 | 53 | 0.82 |
| 6/29 | 127-220-197-90 | ログ 10-12-12 ランタス 8 | 51 | 0.86 |
| 7/17 | 112-163-236-198 | ログ 8-12-12 ランタス 8 | 47 | 0.84 |
| 8/22 | 79-141-183-258 | ログ 8-16-16 ランタス 4 | 44 | 1.0 |
| 9/10 | 94-225-221-244 | ログ 8-16-12 ランタス 0 | 43 | 0.83 |

症例 80歳女性

55歳時、糖尿病加療開始。

80歳時、脳梗塞で当院入院加療。

入院時、HbA1c 9.5%、随時血糖値360 mg/dl。

脳梗塞急性期はインスリン強化療法で治療。

ノボリンR 6-6-6、ノボリンN 眠前 6単位。

脳梗塞発症後2週間後よりインスリン漸減、

入院前の内服薬アマリール2mgに戻した。

右片麻痺と失語症が残存し、リハビリ病院へ転院。

症例 80⇒84歳女性

4年後、意識障害で再び当院に救急搬送された。

来院時血糖値 24 mg/dl。体重37kg(4年前は45kg)。

4年前、リハビリ病院から在宅に退院、お嫁さんが食事の介助、服薬管理をしていた。

今回、3日前から急性腸炎で嘔吐下痢をして、食事が減っていたが、「糖尿病の薬は大切」とお嫁さんがアマリールを服用させていた。

症例 80⇒84歳女性

HbA1c 4.8 %.

アマリール2mgは、4年前に調整した処方内容。
4年で8kgの体重減少あり。

シックデイに調整した薬物療法は、体重減少、摂食量の減少などの状態の変化に応じた調整が必要。
特に高齢者のSU薬とインスリン療法では、低血糖に注意。

入院患者さんのインスリン治療の考え方

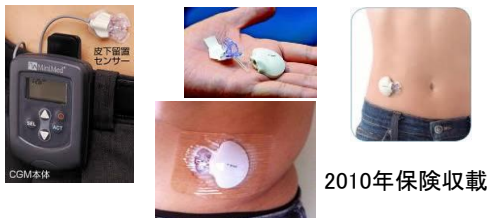
- 入院患者＝シックデイの患者
- ストレスホルモン上昇によりインスリン抵抗性は高くなり、高血糖状態。
- 摂食量も不安定であり、インスリン強化療法が原則。
- 経口糖尿病薬は基本的に中止。
DPP-4iは残すことあり

自己血糖測定 (SMBG: self monitoring of blood glucose)

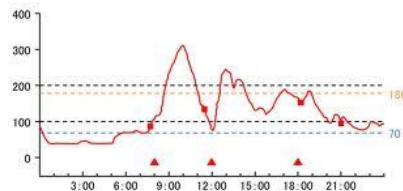


持続血糖モニタリング

組織間液のブドウ糖濃度を測定し
血漿ブドウ糖濃度に近似



持続血糖モニタリング



1型糖尿病のインスリン療法

注射によるインスリン分泌の再現

1. 強化インスリン療法
2. CSII (continuous subcutaneous insulin infusion
持続的皮下インスリン注射)



SAP(Sensor Augmented Pump)



フラッシュグルコースモニタリング(FGM): リブレ®



SMBGと必ず併用

2017年9月保険収載