

モーニングカンファ 2018/11/1

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

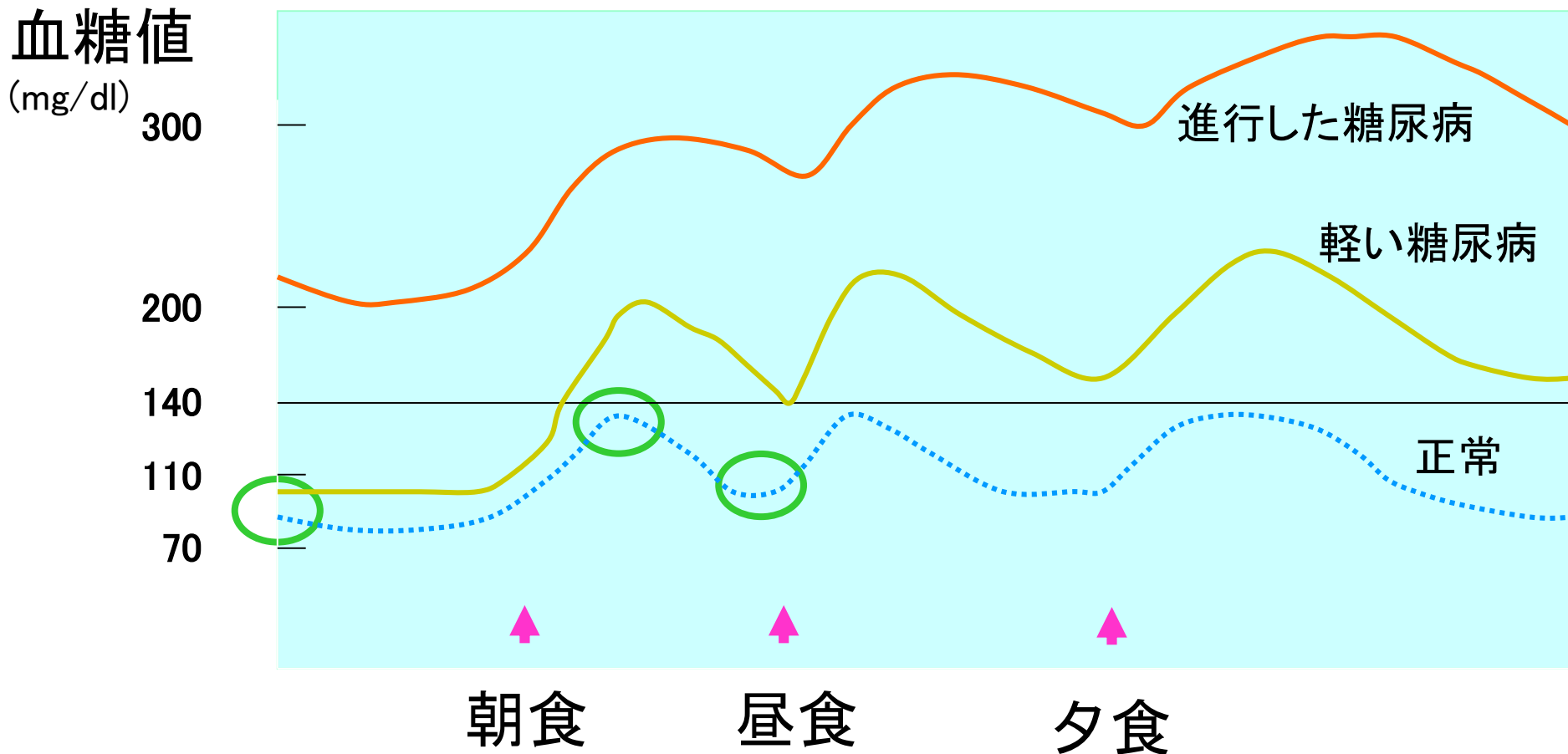
循環血漿量約2500 ml = 25 dl

血液中のブドウ糖量：

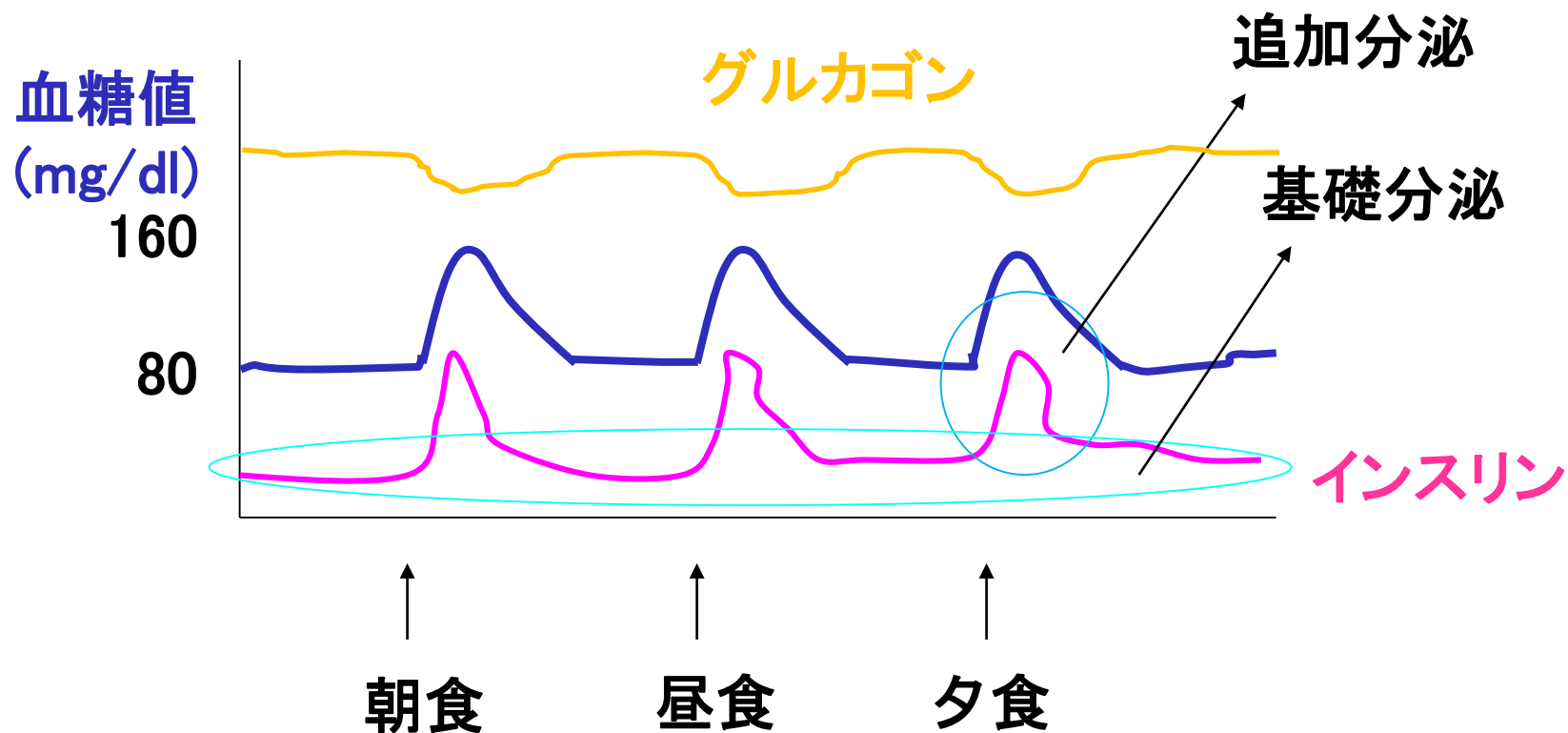
$$100 \text{ mg/dl} \times 25 \text{ dl} = 2500 \text{ mg} = 2.5 \text{ g}$$

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



医学生ベストさん、バンティング博士とマージョリー(犬)

1921年
カナダ
トロント大学
インスリンの発見



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

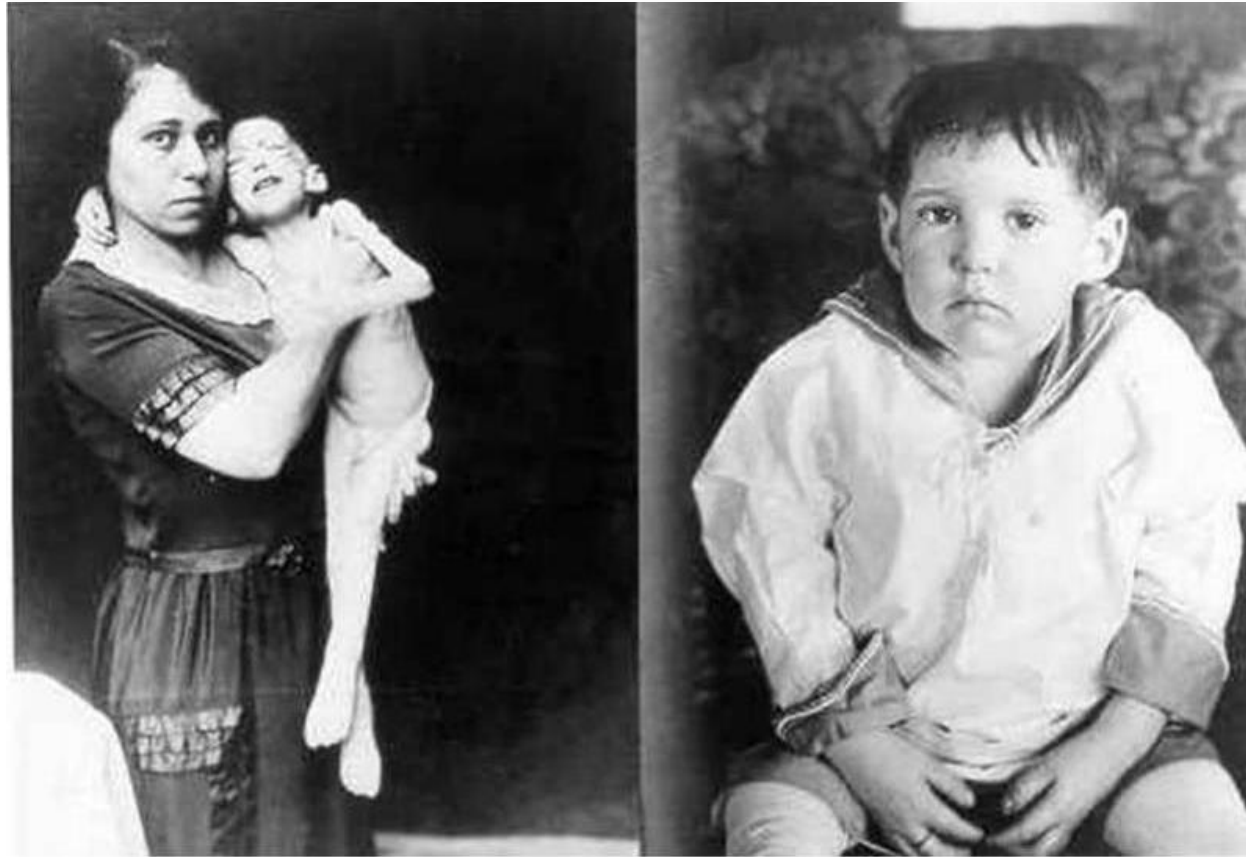
1981年：日本で自己注射保険収載

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

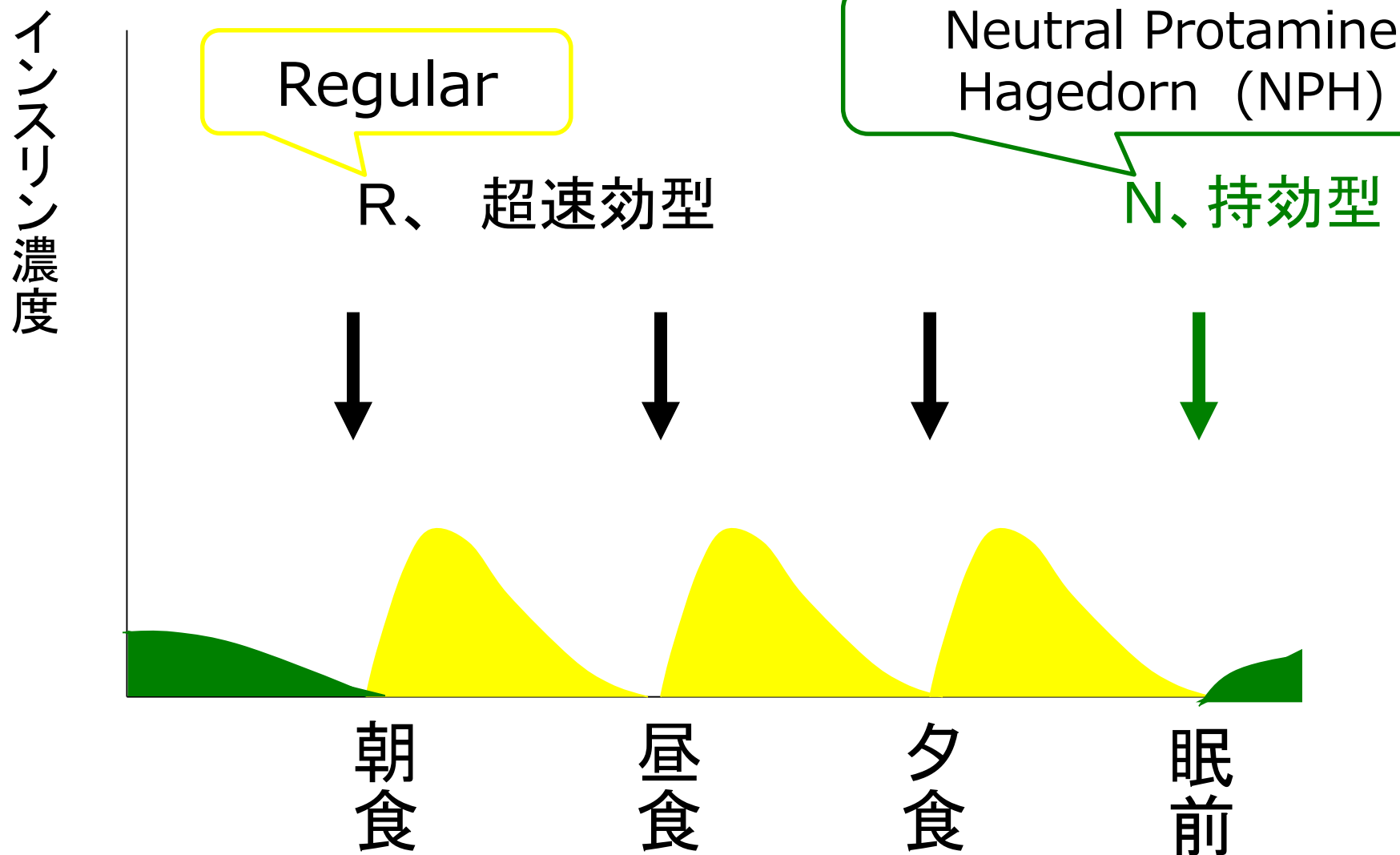
1921年のインスリン発見以前、1型糖尿病は「死に至る病」であった。現在の治療目標は、健康な人と変わらない生活の質（QOL）の維持、寿命の確保。

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/1 ml (ランタスXR除く)

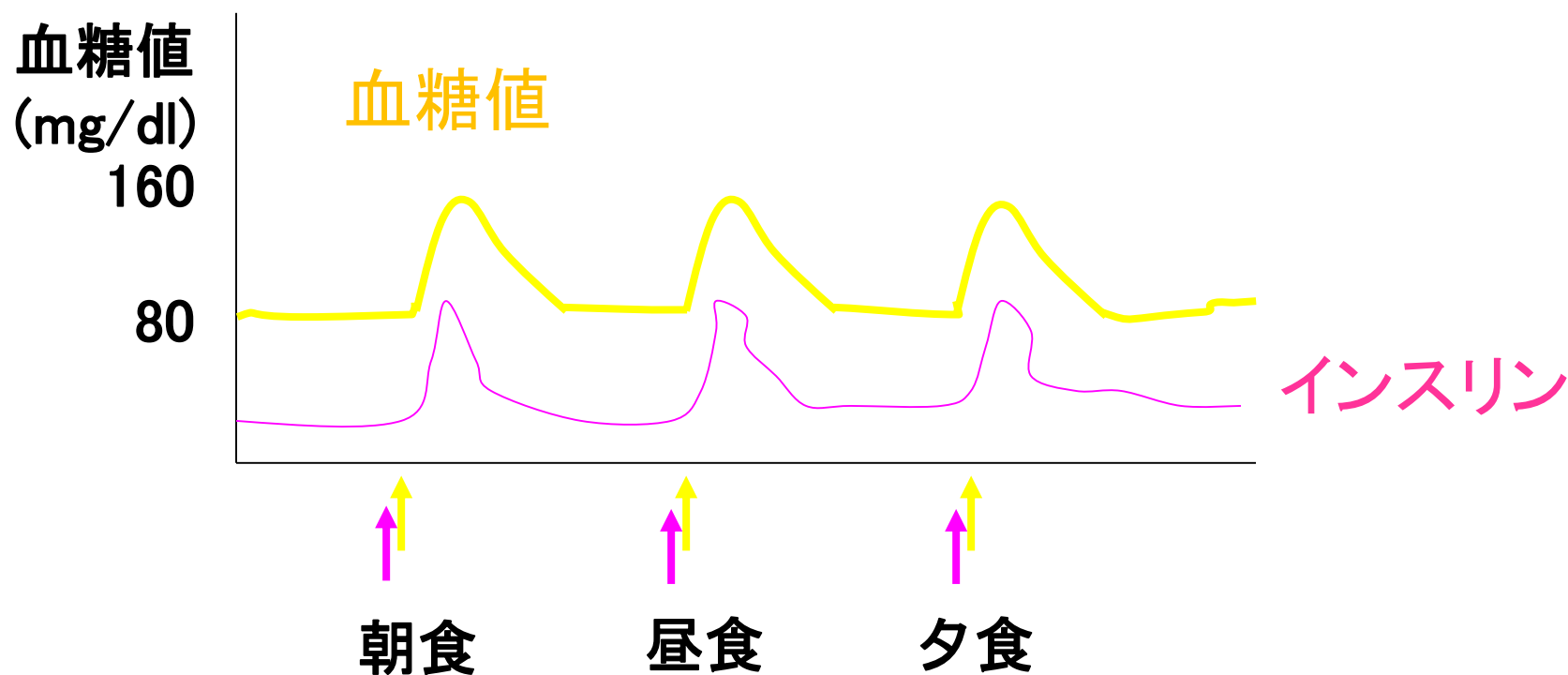
インスリン注射例 (強化インスリン療法)

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。

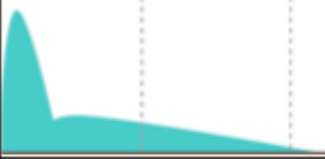


責任インスリン

朝のインスリンは、今からとる朝食にみあったインスリンを食前に注射するものであり、朝食前の血糖値で決まるのではない。昼食前の血糖が高い場合、昼食前のインスリンを増やすのではなく、朝食前のインスリンを増やす。



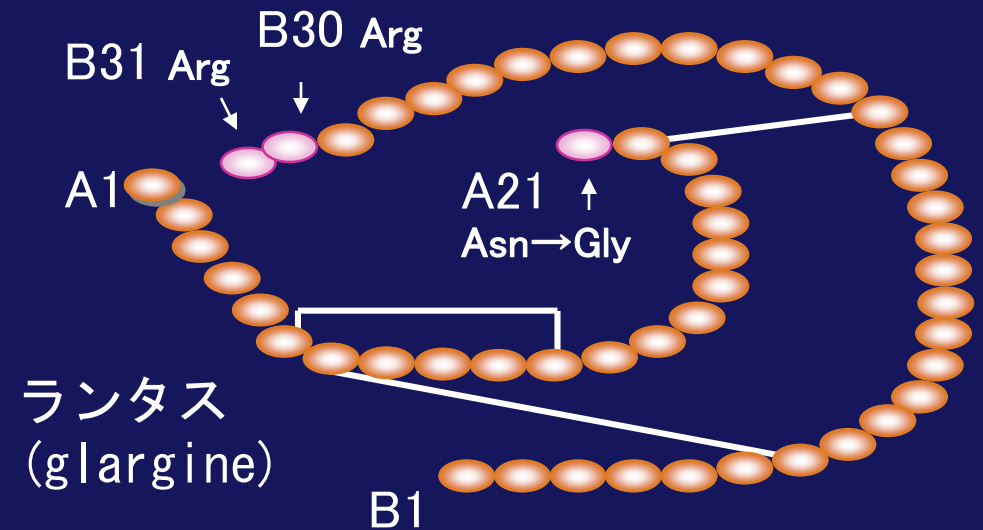
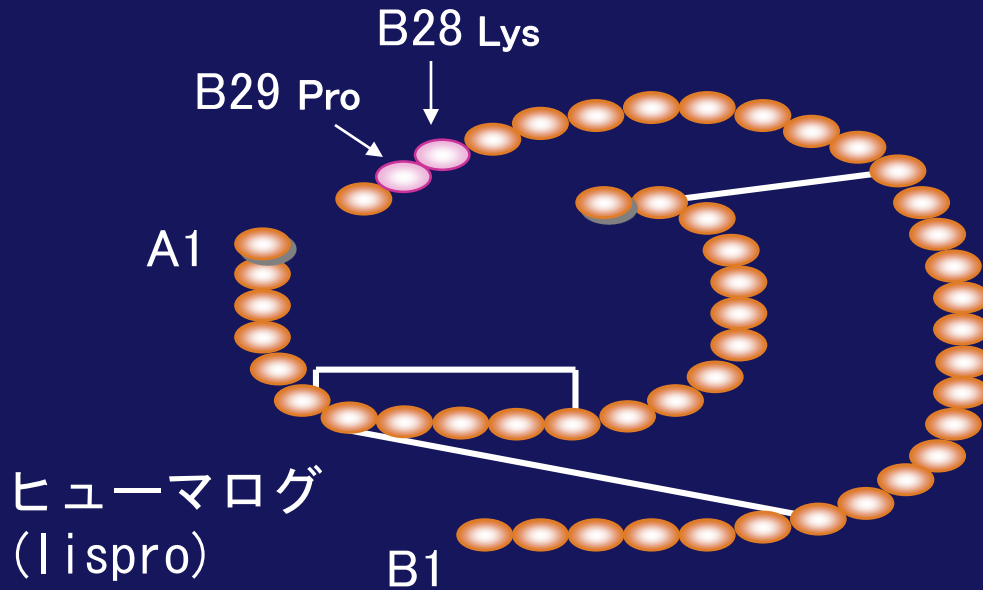
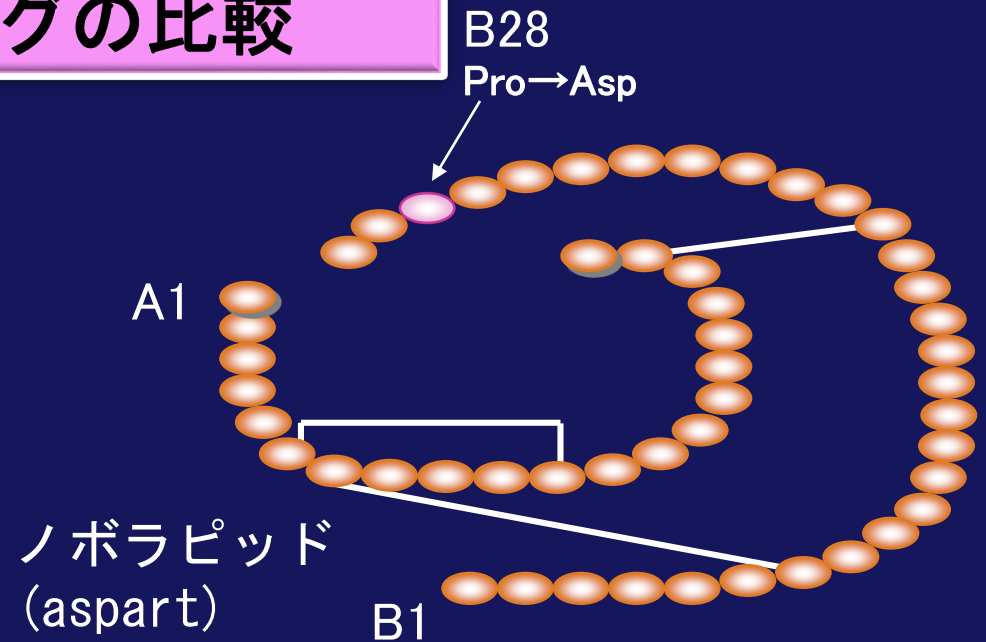
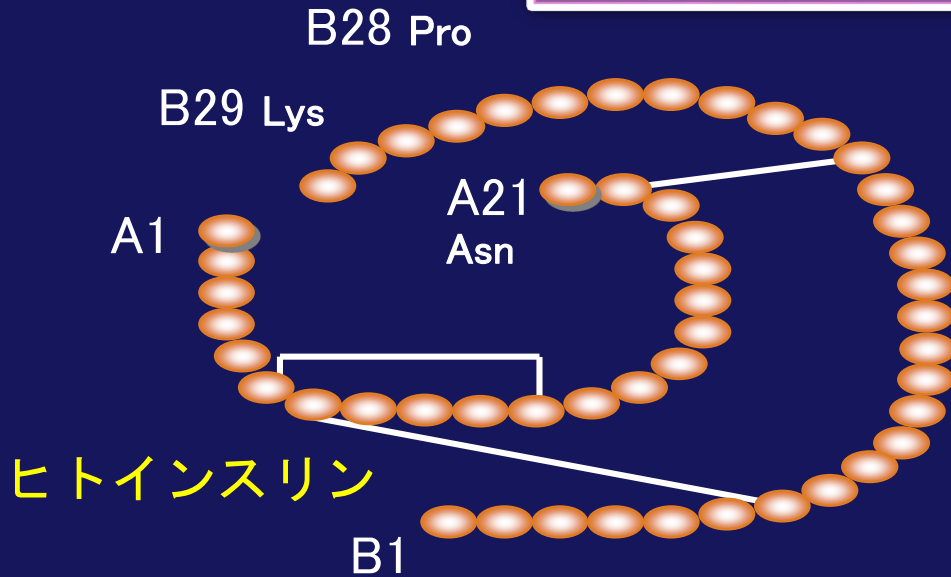
インスリン製剤効果図

インスリン製剤の種類	作用のイメージ図	注射のタイミング	特 徴
超速効型 インスリン製剤		食事に合わせて注射	インスリンの追加分泌を補う。注射後すぐに効き始め、作用が最も短い。
速効型 インスリン製剤		食事に合わせて注射	インスリンの追加分泌を補う。注射後30分程度で効き始め、超速効型と比べてゆっくりと効く。
中間型 インスリン製剤		食事のタイミングに関わらず、1日のうち決まった時間に注射	インスリンの基礎分泌を補う。注射後ゆっくりと効き始め、ほぼ一日効果がある。
持効型溶解 インスリン製剤		食事のタイミングに関わらず、1日のうち決まった時間に注射	インスリンの基礎分泌を補う。ほとんどピークがなく、中間型よりも長く効く。ほぼ1日安定して効果がある。
混合型 インスリン製剤		食事に合わせて注射	インスリンの追加分泌と基礎分泌を補う。超速効型や速効型と、中間型インスリン製剤の混合製剤。
配合溶解 インスリン製剤		食事に合わせて注射	インスリンの追加分泌と基礎分泌を補う。超速効型と持効型溶解インスリン製剤の配合製剤。

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、インスレット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、アピドラ
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%）

インスリンアナログの比較



インスリン製剤 バイオシミラー biosimilar

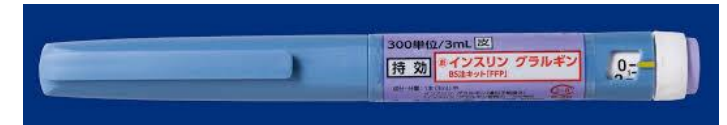
ランタス注ソロスター



インスリン グラルギンBS注ミリオペン
「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
開発用件	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%

インスリンのバイアルと注射器



インスリン ペン型注入器



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

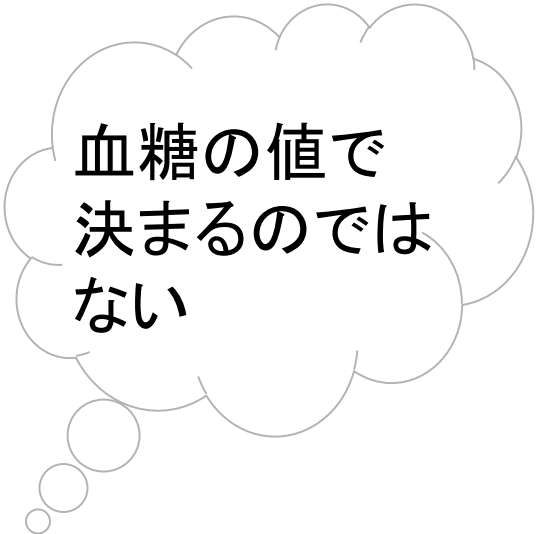
乳酸アシドーシス

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

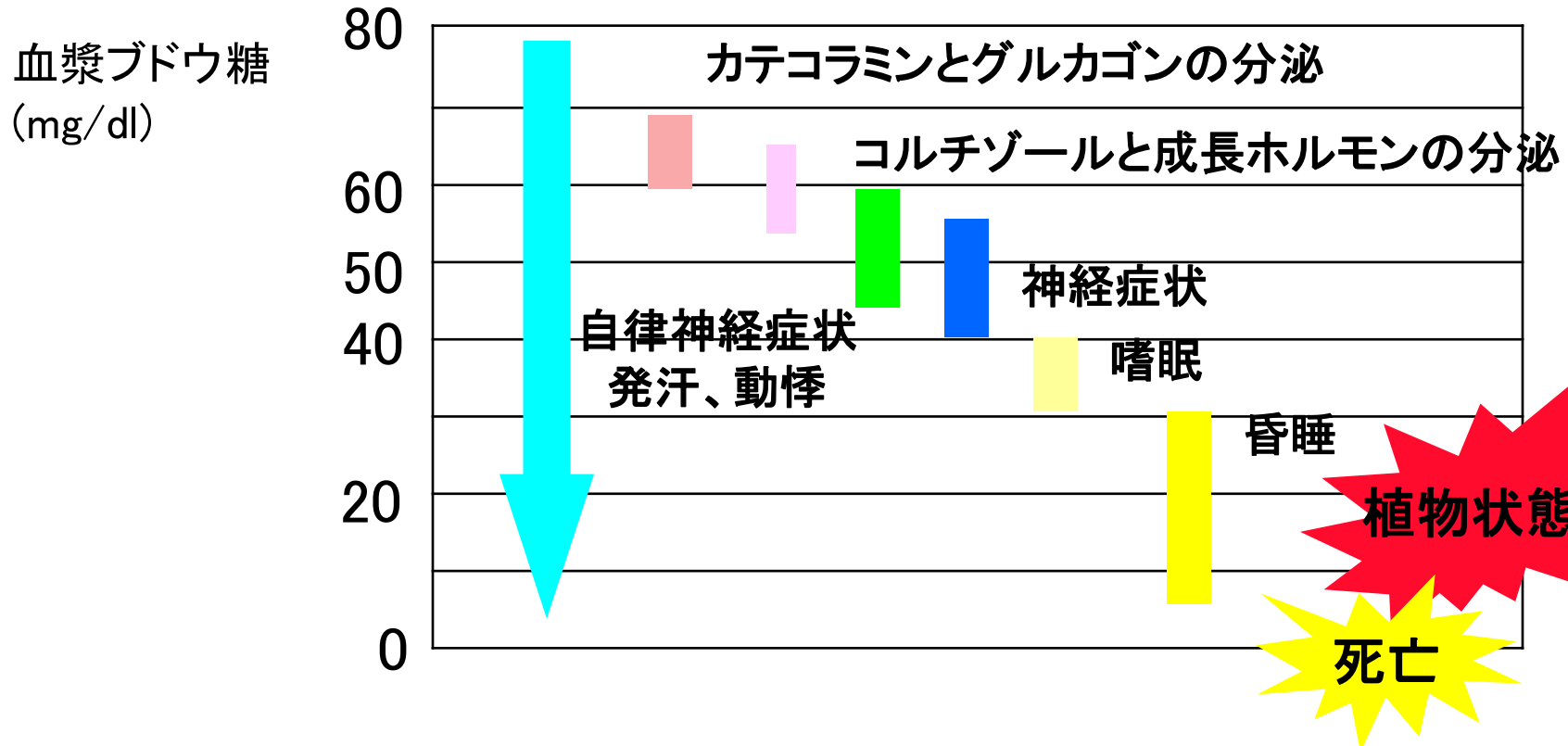
糖尿病治療における緊急事態

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



糖 10 g

- ・ 計量スプーン 大さじ 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

低血糖の対応

- ◎意識障害を診たら、まず血糖測定を。
- ◎SU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。

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

糖尿病患者が発熱、嘔吐、下痢などで
食事が摂れない状態

内服薬はのまない

インスリンは、血糖値を確認し、
通常の半分量を注射

半日以上続くときは、医療機関へ

シックデイのインスリン中断でケトアシドーシスのおそれ

循環障害

虚血性心疾患
脳卒中

悪性腫瘍

肺炎
尿路感染
感染症

入院患者

急性期病院

手術侵襲

||

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-○-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	○-259-309-333	R 0-0-6-6
②10/19	○-383-426-343	R 0-8-10-6
③10/20	266-286-399-350	R 4-4-8-6
④10/21	○-321-274-230	R 0-6-6-4
⑤10/22	188-239-291-208	R 2-4-6-4
⑥10/23	170-248-○-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、
食事量が減っていたが、「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

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

自己血糖測定

(SMBG: self monitoring of blood glucose)



1986年保険収載

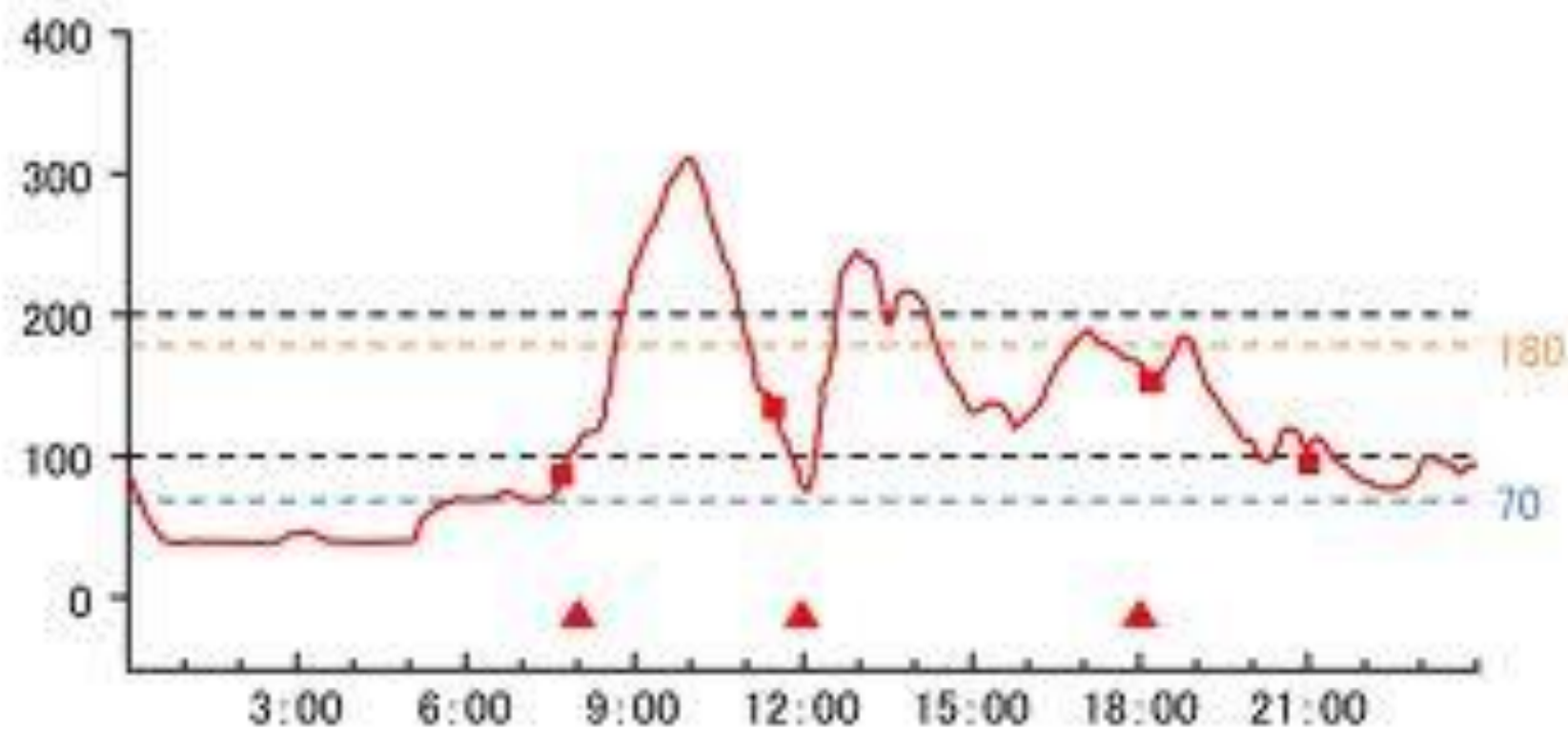
フラッシュグルコースモニタリング(FGM): リブレ®



SMBGと必ず併用

2017年9月保険収載

持続血糖モニタリング



1型糖尿病のインスリン療法

注射による生理的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)
3. SAP (sensor augmented pump)



2017年リリーインスリン50年賞



第15回 リリー インスリン50年賞表彰式

