

在宅インスリン療法のはじめ方

山守 育雄*

はじめに

近年の糖尿病患者の増加に伴い、その医療費も年間1兆円を超えるまでに増大した。糖尿病性腎症は1998年には慢性腎炎を抜いてわが国における透析療法導入の原因疾患の第1位となり、糖尿病の透析療法に要する医療費は年間3,000億円にもものぼると試算される。その他、脳梗塞、心筋梗塞、壊疽による下肢の切断などの合併症に費やされる医療費を合わせると、糖尿病に関連した医療費は年間2.5兆円にも達するといわれる。こうした状況、および英国での大規模研究(UKPDS)により合併症予防における血糖の厳格なコントロールの重要性が立証されたことに基づき、糖尿病治療に求められる血糖コントロールレベルが年々厳しさを増している(治療目標空腹時血糖100mg/dl未満、HbA_{1c} 5.8%未満:日本糖尿病学会「糖尿病治療ガイド2000」より)。ここ数年、様々な経口血糖降下薬が上市されてはいるが、十分な血糖コントロールのためにはインスリンを必要とする症例が今後、ますます増加するものと思われる。本稿では在宅で効率的にインスリン導入を図る上でのコツについて述べる。

1. インスリン導入の適応

ケト(アシド)ーシス、非ケトン性高浸透圧性昏睡などの急性代謝失調状態はインスリンの絶対的適応であるが、通常入院加療を要するので本稿の対象からは外れる。感染、外傷、手術の前後等

の一時的なインスリン使用や、専門医での管理が必須である妊婦、妊娠を希望する女性へのインスリン療法もここでは触れない。従って、本稿の対象はインスリン導入の相対的適応である、経口剤で十分な血糖コントロールが得られない場合、腎機能の低下により経口剤で遷延性低血糖をきたす怖れが出てきた場合、さらには気管支喘息や慢性関節リウマチの合併などでステロイドを使用するため、血糖値が極端に上昇する症例などである。具体的には瘦せ型でグリベンクラミド5~10mgまたはグリメピリド4~6mgでもHbA_{1c}が7.5%を下回れない、インスリン分泌が枯渇した症例がインスリン導入のよい適応であり、肥満症例ではこれにメトフォルミン500~750mgまたはピオグリタゾン30mgを加えても求められる血糖コントロールが得られない場合がこれにあたる。アカルボース、ボクリボースの併用も無意味ではないが、これらの血糖降下作用はせいぜいHbA_{1c}にして1%内外であることを念頭に置くべきであり、たとえ併用しても十分な血糖コントロールが得られそうにないと判断される場合にはインスリンの導入をためらうべきではない。

特に内因性インスリン分泌がかなりあるにもかかわらず、インスリン抵抗性のために高血糖となっている症例では、インスリン分泌が保たれているうちに十分なインスリンを補充して血糖を正常化させると、糖毒性が解除されて再び経口剤でもコントロール可能となることから、「一生インスリン注射しなくて済むために」早めにインスリンを開始することが有用である。ただし、血糖コントロール不良の本当の原因は食事療法の不徹底に

*名古屋第一赤十字病院内科

あることも多く、これを放置したままインスリン導入すると体重の増加を招くことは必至である。また、血糖コントロールの重要性を十分に理解させないままインスリンだけ導入しても、食事療法、運動療法への動機付けなしでは良好な血糖コントロールは得られないことも銘記すべきである。

2. インスリン導入の心理的抵抗をどう打ち砕くか
世間でよく聞かれる「インスリンを射つと脾臓が怠けてしまう」、「インスリンを射つようになったらもうおしまい」といった類の半ば確信に近い誤解が、時にインスリン導入の心理的抵抗を生むことがある。筆者はこういう場合、インスリンを眼鏡にたとえて、「眼鏡も一生必要だけど、かけた方が便利だからかけますよね。インスリンも射つことで血糖が下がって体調が良くなり、合併症が予防できるなら、その方がお得だと思いますか」と問いかけることにしている。糖毒性が想定され、インスリンからの離脱が見込める症例には「インスリン注射を一生にしないために、今始めましょう」という投げかけも有効である。また後でも触れるが、米国では既に吸入インスリン製剤の臨床試験が始まっており、わが国でも2005～2006年には実用化される見込みであることを告げ、「注射」もそれまでの辛抱かもしれない、と期待を残すようにしている。

3. 在宅インスリン導入の具体的手順

A) 在宅で使いやすいインスリン製剤

最近、ノボレット (R, N, 10R, 20R, 30R, 40R, 50R、ノボノルディスクファーマ)、ヒューマカートキット (R, N, 3/7、日本イーライリリー) といった使い捨て式の製剤が供給され、注射手技がきわめて簡単になった。ただし、ノボレットは2単位刻みのため1単位刻みの細かな調整はできない。一方、ヒューマカートキットは単位の見盛りがやや見にくいのが難点である。万年筆のようにカートリッジを交換するものとしてはノボペン (Ⅲ: 150単位用、300: 300単位用) にペンフィル製剤 (R, N, 10R, 20R, 30R, 40R, 50R、



図1

それぞれ150単位用と300単位用がある、ノボノルディスクファーマ) を組み合わせる方法、ヒューマペンエルゴ (300単位用) にヒューマカート製剤 (R, N, 3/7、日本イーライリリー) を組み合わせる方法がある。ノボペン300はノボペンⅢに比べてカートリッジ交換の回数が半分で済む利点があるが、カートリッジの断面積が広がった分、注射に強い力を要するようになったので、小柄な婦人や高齢者には使いにくいことがある。その点、ヒューマペンエルゴはノボペンの弱点をよく研究してある。インノボ300は動作の不具合で現在供給が停止されているが、従来の注射器の印象を払拭した独創的な形状とカートリッジ交換の簡便さで期待される。これらの中から現時点で成人への使用を前提にどれか一つを選ぶとすれば、ノボレット (図1) が最も簡便であろう。ただし、後述の如く、本製剤では注入器加算は算定できない。ペン型ではヒューマペンエルゴ (図2) に軍配が上がる。品揃えの面ではノボノルディスクファーマの方がバラエティに富むが、実質的に必要とされるのは、R, N, 30R (または3/7) の3種と考えてよい。



図 2

B) 具体的手順

はじめから朝夕の2回注射で開始する方法と、就寝前の1回から始める方法がある。最初から完全にインスリンに切り替えることに抵抗がある場合には、経口剤をそっくり残したまま、夜間のインスリンから開始することが有用な場合がある。この場合は①中間型の日中（時間帯はいつでもよい）1日1回、2～4単位で練習させる。（低血糖を起こしにくい。）②同時に血糖自己測定も指導。③自己注射と血糖自己測定が確実にできるようになったところで寝る前の中間型4単位で開始。血糖測定は毎日朝食前に行わせる。④週2日程度受診させ、空腹時の血糖値が100～120mg/dlになるように週1～2回、1回に2単位ずつ徐々に増量する。インスリンにより夜間から早朝にかけての高血糖を是正することで日中の経口剤の効果が高められるばかりでなく、膵の疲弊を防止することができる。この際、空腹時血糖の低下とともに日中の低血糖の危険も増すので、特に腎機能低下例では経口剤の減量を配慮すべきである。⑤以上によっても良好な血糖コントロールが得られない場合は、二相性製剤（30R、3/7）の朝食前と夕食前の2回法に変更する。2回法に変更する時点でSU剤やピオグリタゾン、ピグアナイド剤は原則として中止する。アカルボース、ボクリボースは必ずしも中止する必要はないが、原則的にはインスリン単独で治療を開始し、インスリン単

独では低血糖を起こさないで食後の過血糖がコントロールできない場合に限って併用を考慮するのが医療経済学的にも好ましい姿であろう。一般に中肉中背の平均的な体格では、インスリン量は朝食前12～14単位、夕食前4～6単位あたりから開始するのが無難である。体格が小さく、痩せた人では朝6～8単位、夕2～4単位あたりでも十分なことがある。一方、肥満体型で尿酸値や中性脂肪の高値を伴うようなインスリン抵抗性のある人では1日の必要インスリン量が40～50単位を超えることもあり、上記の開始量では高血糖を全く制御できないこともある。逆に予期せぬ低血糖のためにインスリン量の減量を要することもあるので、インスリン導入当初は週1～2回は受診させ、こまめにインスリン量の調整をすることが望まれる。インスリン量の調整は週2回、1回に2～4単位程度で行うのが無難である。可能ならば速効性インスリン（R）の毎食前3回注射が望ましいが、この場合は日中の外出にもインスリンを持ち歩く必要がある。

HbA_{1c}の低下速度は月1%程度が安全で、網膜症、神経障害の悪化のリスクを考えると月に3%も下げることは好ましくないとされている。従って、導入前のHbA_{1c}が10%を持続的に越える場合には3カ月ぐらいかけてゆっくりと血糖コントロールを図ることが望ましい。また網膜症の進行をチェックするために、インスリン導入前と1カ月後をメドに眼科医を受診させる。増殖前網膜症以上の進展した網膜症が存在する場合には、治療に伴う硝子体出血を防止するため、くれぐれも低血糖を起こさないように注意深くインスリンを使用する必要がある。

低血糖が起きたときには、当日の食事量、食事時間、活動量を確認し、問題があれば再発防止の方策を立てる。ただし、血糖コントロールを厳密に行えば行うほど低血糖の発生が増えるのは半ば必然であり、頻度が少なく、すぐに糖質の摂取が行えるならば少々低血糖を過度に怖れるべきではないことはいうまでもない。毎日決まった時間に低血糖が起き、インスリンの過量が疑われる場合

は、その前のインスリンを減量する。すなわち、日中の低血糖は朝のインスリンの効き過ぎであり、逆に夜間から早朝にかけての低血糖は夜のインスリンの効き過ぎと考える。時に食事中に低血糖を起こすことがあるが、速効性といえども注射から30分たたないとインスリンは効いてこないの、直前ではなく、もう一つ前のインスリンが効いていると考える方がよい場合がある。

4. 血糖自己測定の勤どころ

A) どの機種を選ぶか

グルテストPRO（三和化学）とグルコカードα（アベンティスファーマ）は販売会社が異なるだけで、中身は同一品である。当院での検討によると、静脈血漿値との比較でみた測定値の正確性ではグルテストPRO/グルコカードα、アドバンテージⅡ（山之内）に、手技による測定誤差が少ないという点ではアドバンテージⅡに軍配が上がる。操作の容易度に関しては、各機種の間には大きな違いはない。ディスプレイが大きく見やすいことではメディセーフ（テルモ）が優れている。一方、視覚障害者への配慮という点ではグルテストPRO/グルコカードαとメディセーフが音声出力装置を提供している点で評価される。筆者自身は現在はアドバンテージⅡ（図3）を第一選択としている。特に穿刺が浅いために血液量が不足した場合に誤って低い値が出る心配がなく、表示された血糖値は全面的に信頼してよいという点が本機の大魅力である。それぞれの機種に対応した測定用試験紙（電極）、付属品等については販売会社に確認されたい。

B) 測定回数、測定時刻をどう指示するか

月20回以上の実施が健康保険上の要件である。1ヶ月は28～31日あるにもかかわらず「月20回以上」の測定を要件としているのは、医療費抑制政策の一環と考えられる。この場合、毎日朝食前に測定するよりは、例えば月曜日は朝食前、火曜日は食後2時間、水曜日は昼食前、以下同様にして土曜日は夕食後2時間、日曜日は寝る前といったように、曜日によって時間を変えるのが望ましい。



図3

特に中間型2回注射の場合、どちらのインスリンを増減させるべきかを考えるためには、せめて朝食前と夕食前の情報は欲しいところである。その他、低血糖自覚時や、何か異常を感じたときにも追加で血糖測定させることが望ましい。ただ、血糖測定のための穿刺には痛みを伴うので、実際の測定回数は患者の意向も確認しながら決定することになる。毎日朝、夕食前に測定すれば月60回以上となる。

C) 測定結果の見方

以上の血糖測定結果については患者自身に記録させ、診察の度毎に持参させる。マジックカーボンで1枚を医療側が、1枚を本人が保管するように作られた専用の記録用紙が日本糖尿病協会で作成されている。簡易血糖測定器の販売会社から入手が可能であろう。医療機関側用の1枚はカルテに貼付しておくといよい。チェックポイントとしては、①月20回以上測定されているか、②正直な申告（記載）がされているか、③血糖値の変動の原因は何か、④食前の血糖値はおおむね80～120（せめて140）mg/dlにおさまっているか、⑤食後の血糖値はおおむね200（同250）mg/dlにおさまっているか、といったことが挙げられる。都合の悪いデータを医療側に見せ（見られ）たくない、という心理が働くため、一部のデータを改竄したり、わざと記入しない、ということはしばしば認められる。外来での血糖やHbA_{1c}と不一致が見ら

れる場合、血糖値の1の位が妙にそろいすぎている場合などは改竄の疑いがある。「ここに書いてない時で血糖の高い時もありますか？」などのソフトな質問で患者自らに語っていただく形を取ると、その後のコントロールがやりやすい。血糖の変動要因については患者自身がよく承知していることが多い。間食をした時、前夜の夕食が遅くなった時、油料理を食べた時などによく上がるようである。ストレスや不眠でも血糖値は上昇する。上昇要因がはっきりすれば、問題の解決の糸口となる。

D) 健康保険で算定できるもの、できないもの
インスリンの薬剤費、処方料と在宅自己注射管理料（月1回950点）は算定できる。注入器加算（月1回300点）はペンフィル、ヒューマカートの場合のみ算定でき、ノボレット、ヒューマカートキット（使い捨て式）では算定できないので注意を要する。血糖自己測定加算はやはり月1回の算定で、血糖測定の回数に応じて月20～39回の場合は430点、月40～59回の場合は580点、月60回以上の場合は860点である。なお、このほかに1型糖尿病では月80回以上で1,140点の区分がある。一方、注射針（ペンニードル、BDマイクロファインプラス31G）や指先を穿刺する針（ウルトラファインランセット、ソフトクリックランセット）は健康保険のそれぞれ在宅自己注射管理料、血糖自己測定加算の中に包含されるので、処方本数にかかわらず別途の算定はできない。なお、簡易血糖測定器（1式、約1～1.5万円）は医療機関で購入し患者に貸与すべきもの、というのが健康保険上の解釈となっている。インスリン自己注射をしている患者に本器を自費で購入させると行政当局より指導を受けることになるので注意されたい。

5. 現行のインスリン療法の弱点と将来展望

現在市販されているインスリン製剤は、構造的にヒトの内因性インスリンとまったく同じものである。かつてのウシ、ブタ製剤に比べてアレルギーの発生率が低下するなど、安全性では一定

の進歩が見られる。しかし、速効性といえども注射後約30分経過しないと効果が発現しないため、食前30分に注射しなければならず、多忙な現代人には不便が残されていた。また、作用のピークが注射後2～3時間となるため、食後早期には高血糖を抑えきれない一方、効果が6時間以上持続するため、食前には低血糖をきたしやすいことも弱点の一つであった。これに対し、現在開発中の超速効性インスリンアナログは、ヒトインスリンの構造を一部修飾することで、速やかな効果発現と、2～3時間という短い作用持続時間を持つ点でこうした弱点を克服しようとしている。これらの製剤は食事の直前に射てばよいだけでなく、食欲のない時や不意の来客が多くて確実な食事時間がとれない場合には、食後すぐに食べた分量に応じて注射する、といった臨機応変な対応が可能であり、かつ食後早期の高血糖と、食事間隔があいた時の食前低血糖を防止しうる点で、患者のQOLを高める利点が期待される。これらは早ければ2001年中にも上市の見込みであり、食事毎に注射を要するという点はあるものの、今後急速に普及する可能性を持つ製剤として注目される。

さらに、既に米国ではいくつかの製薬グループが肺胞からの吸収を目的とした吸入型インスリン製剤の臨床試験を開始しており、順調に推移すれば本邦でも2005～2006年頃の販売開始が見込まれている。本製剤も効果が速い一方、持続が短いため毎食前の使用が原則である。今のところ吸入用具がかなり大型であるため携帯性に難がある点は今後の課題である。とはいえ、「痛い注射をしなくていい」という点では画期的ともいえ、インスリン療法に対する恐怖感、抵抗感の軽減には大いにつながるものと思われる。

一方、現行の持続型インスリンであるノボリンU、ヒューマリンUには問題も多く、24時間以上にわたって低血糖の危険が少なく、かつ安定的に血糖降下作用を発揮する製剤の開発が待たれている。この方面でもいくつかのインスリンアナログの開発が進行中であり、いずれ臨床の場に登場してくることが期待されている。

さらには無痛性簡易血糖測定器の開発も進行中であり、インスリンによる良好な血糖コントロールに必要な、頻回の血糖測定の際の痛みをなくす試みが精力的に続けられている。これらも近い将来、利用可能となることが期待されており、インスリン療法の地平を広げるものとして、今後の進歩に期待したい。

〈補〉

在宅インスリン導入の具体的方法論を詳述した参考図書として、「今日から始める外来インスリン療法」松澤佑次監修、医薬ジャーナル社、3,200円をおすすめする。小論では述べきれなかった点も多い。ご参考としていただければ幸いである。