

血糖コントロール法の進歩と合併症の予防

高 田 康 光

富山医科薬科大学内科学第 1 教室

糖尿病での血糖コントロールの方法には 1) 食事療法, 2) 運動療法, 3) 薬物療法がある。血糖のコントロールには 1), 2) とともに必須のものだが合併症のある場合は 2) の運動療法は逆に好ましくない事があるので注意を要する。今回は最近進歩が著しい 3) の薬物療法, なかでもインスリン製剤を中心にまとめてみた。

血糖モニタリングシステムの進歩

血糖コントロールの目標血糖値はインスリン依存性糖尿病 (IDDM) の初期治療, 妊娠糖尿病症例では正常人と同様な血糖値がのぞましいとされるが, 一般の NIDDM ではゆっくりと血糖を下降させ, しかも合併症, 年齢に合わせた目標値の設定が要求される (表 1)。そのためには, 毎日の血糖を知る必要があり簡便な血糖の自己測定機器の開発がのぞまれていた。自己血糖測定が保険適応になるのに伴い, 簡易血糖測定器も年々進歩しその軽量化, 測定手技の簡便化には著しい進歩がみられる。この自己血糖測定の普及はインスリン自己注射の患者にのみ保険が適応されるという制限があるが, 目標血糖の達成, 維持に大きく貢献していこう。昨年来発売され

た固定化酸素電極法を用いた最も新しい機種では手のひらサイズの装置を用いて皮膚の穿刺もふくめて 2 分程度で血糖値が判明し, また従来必要であった余分な血液の洗浄という処理が不要となった分だけ測定手技による誤差がほとんど生じなくなっている。即ち, 医療機関を訪れなくても自分の血糖コントロールを正しく把握し自己管理することが可能となりつつあると言えよう。

治療法の進歩

経口血糖降下剤を用いる治療には大きな変化はみられないが, 新しいタイプの経口剤として thiazolidinedione 誘導体が開発され臨床治験段階にいたっている。これは従来のスルフォニール尿素 (SU) 剤のようなインスリン分泌刺激を介さないで血糖降下作用があるとされ, 特に肥満を伴う NIDDM 患者の治療の新しい担い手となることが期待されている。また第三世代の SU 剤の開発も現在進行中であり数年後には経口剤の選択の幅が広がってくるものと期待できる。

インスリン製剤とその治療の分野ではこの数年間で著しい変革がみられている。1922年にインスリン

表 1 各種糖尿病状態と血糖コントロールレベルのめやす

<コントロールの目標>	<糖尿病状態>
空腹時血糖 ≤ 110 , HbA1c > 6.1 (mg/dl) (%)	①糖尿病妊娠 ②妊娠糖尿病
空腹時血糖 ≤ 140 , HbA1c < 7.0	①若年者糖尿病 ②安定型糖尿病
空腹時血糖 ≤ 170 , HbA1c < 8.0	①不安定型糖尿病 ②コントロール不良で増殖性網膜症のある患者での治療開始期 ③老人糖尿病

が臨床応用されて以来70年が経過した。当初はインスリンの作用時間が短く頻回の注射を必要としたこと、また不純物のための皮膚アレルギーが大きな問題点であった。これらは亜鉛インスリン、Neutral Protamine Hagedorn (NPH) インスリン、レンテインスリンなどの持続型製剤の開発、および精製インスリンの登場でほぼ解決されている。しかし、インスリンのアミノ酸構造が判明されると、従来使用されていた動物種がヒトインスリンと異なる構造をもつことが明らかになり、そのために血中にインスリン抗体が証明されインスリン抵抗性の一因となることが新たな問題として示された。このためヒトインスリンの開発が進められ、本邦では1986年よりヒト型インスリン製剤の臨床応用が始まり現在ではこれが従来のブタ、ウシ型インスリンにかわって主流となっている。ヒトでの抗原性がないということが利点であり、ブタ、ウシ製剤でほとんど認められたインスリン抗体の発現頻度が低くなっている。しかし作用持続時間が短いという不利な点もあり今後これが解決される必要がある。また、いままで患者自身が行っていたインスリン製剤の混合注射もプレミックス製剤が登場して患者の負担が軽減してきている。これは、適切な血糖コントロールを得るために、とくに IDDM 患者や血糖コントロール困難例で速効型と持続型のインスリンを混ぜて注射する必要があることに対するものである。現在は混合比が速効型3、中間型7の一種類の製剤のみであるが、海外では既に数種類の異なる混合比のものが発売されており近い将来本邦でも使用可能となるだろう。

投与方法の分野では従来の注射器に替わるものとしてペン型注射器が開発されとくに患者の年齢が若いほど受入れがよく人気が高いようである。このペン型ではインスリン製剤がカートリッジ方式で充填され比較的速やかに自己注射が行え、また携帯に便利となっている。加えて、本邦ではまだまだ一般的な40単位製剤でなく100単位製剤を使用することで注射部位での痛みも軽減されている。今後使い捨てのペン型注射器の発売も予定されており、ますます簡単に注射が行えるようになってきている。このように様々な製剤が手に入るようになりその患者個人に合わせたインスリン処方が行いやすくなり、また新しい機器の登場により患者自身の注射をすること

への抵抗感の軽減、注射に要する時間の短縮も期待できるようになってきている。しかし、反面、あまりに多くの製剤が出ている為に専門医でないとその使い分けが難しくなっているのも事実である。また本邦では注射液1 ml 中40単位製剤と100単位製剤が混在しておりその使い分けには注意を要する。

妊娠糖尿病や IDDM 初発患者の治療には携帯ポンプを使った持続皮下インスリン注入療法 (CSII) が導入され厳格な血糖コントロールを維持するのに効果をあげている。これは、腹部皮下に翼状針を留置しこれを速効型インスリンが充填されたシリンジと接続し電池で作動する小型ポンプで少量ずつインスリンを投与する方法である。とくにインスリンの基礎分泌が欠落している IDDM 患者で24時間持続して少量のインスリンを投与することを可能とし、また毎食時にはその人に即したインスリン量をボーラスで皮下投与できる。この治療法により IDDM 患者の寛解期の導入や糖尿病合併妊婦の正常分娩が可能となった。問題点としては、この方法で使用する針、シリンジ、小型ポンプの購入は自己負担であること、無自覚性低血糖が起こる可能性が高いことなどがあげられる。また、患者からの連絡に適切に対応できるこの方法に精通したスタッフが必要である。

将来の展望

薬物療法とくにインスリンによる血糖コントロールをその副作用である低血糖を起こさずに行うためには血糖監視装置をもつインスリン注入装置が必要になってくる。膵臓移植がその一解決策であり、人工膵島もまたその候補である。膵移植は本邦ではまだ少数の IDDM で行われたにすぎず、まだまだその一般化までには時間がかかる。人工膵島では、血糖測定センサーの寿命の問題がまだ解決されず1ヵ月程度の短期間の使用が限界となっているのが現状である。今後この治療法がさらに改良、検討を重ねられれば、広く応用される可能性はあるだろう。また血糖コントロールとは別に糖尿病合併症の治療方法も試みられつつあり、その代表的なものが糖尿病性神経症に対するアルドース還元酵素阻害剤の使用である。その長期投与の合併症予防効果や副作用の有無が今後の検討課題であるが、血糖コントロー

血糖コントロール法の進歩と合併症の予防

ル以外で初めてその効果が期待できる薬物療法である。

以上最近の血糖コントロール法の進歩について述べたが、糖尿病合併症の予防にはこれらを駆使して最適の血糖を維持することが重要だと考えられる。その際、最適の血糖とは一律に低ければ低いほど良いとは言えない点に十分留意する必要がある。あく

まで患者一人一人の年齢、合併症に合わせた血糖コントロールを目標としていくべきであろう。また血糖コントロールを偏重するあまり、その患者個人の社会生活を犠牲にしてはならない。あくまで糖尿病患者が健康な人と異なることのない quality of life を得ることが第一の目標であることを忘れてはならない。