

NIDDM 症例における糖代謝異常から正常化への コントロールプロセスの検討 — インスリン療法を中心として —

米田 正也, 有田清三郎*, 広川 泰嗣, 松木 道裕, 住友 正治,
江口 毅, 西田 聖幸

NIDDM の発生期や急性増悪期には, インスリンの欠乏による代謝異常が, 生体のインスリン抵抗性を増大させ, さらに大きな代謝異常へと続く悪循環が言われている. このような状態にある症例に対して, 積極的にインスリン治療を行うことにより, 可逆的な代謝異常が改善されることが考えられる. しかし, 代謝状態の急変は, 生体にマイナスをもたらすことも考えられ, そのプロセスをコントロールしていくことが重要であると考えられる. その第一歩として, 当院でインスリン治療を行った 8 症例について新しい記述手段を提案し, 各症例の実際の治療と, コントロールプロセスの関係を検討した. その結果, 全く異なる 8 症例が同一経路により正常状態へ近づくこと, 及び治療パターンの違いが, 改善速度と最終的な改善度に影響を与えることが示唆された. (平成 3 年 12 月 26 日採用)

A Clinical Study of Control Process of Blood Glucose Level of NIDDM Patient

Masaya Yoneda, Seizaburo Arita*, Yasushi Hirokawa,
Michihiro Matsuki, Shoji Sumitomo, Takeshi Eguchi and
Seikoh Nishida

Insulin treatment effects were analysed in eight severely hyperglycemic non-insulin-dependent diabetic patients (NIDDM). We proposed a new method to depict the control process of plasma glucose in the diurnal serum glucose level of NIDDM patients. Differences in the treatment for each patient only effect the control speed. Those patients who rapidly reached the good or ideal control zone could be discharged without oral sulfonylureas or insulin. These results suggested that such patients achieved good recovery of glucose autoregulation activity, and that the initial intensive insulin therapy intensified this tendency. (Accepted on December 26, 1991) *Kawasaki Igakkaishi* 18(1): 11-19, 1992

Key Words ① NIDDM ② Process control ③ Insulin therapy
④ Glucose tolerance ⑤ Control zone

川崎医科大学 内科内分泌部門
〒701-01 倉敷市松島577

* 同 数学教室

Division of Endocrinology, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School: 577 Matsushima, Kurashiki,
Okayama, 701-01 Japan
Department of Mathematics

はじめに

インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の基本的な異常として、インスリン分泌障害^{1)~3)}とインスリン感受性の低下⁴⁾がともに存在し、インスリンの分泌障害が引き起こす代謝異常が、さらにインスリンの感受性の低下を引き起こし、インスリンの需要の増加は膵B細胞の疲弊を引き起こす悪循環が存在する。

このような症例に対して積極的にインスリン療法を行うことにより、インスリンの分泌能⁵⁾及びインスリン感受性の改善が期待できることが知られており、^{6),7)}自律的な血糖制御能の回復を期待して、口渴、多尿、体重減少などの急性合併症や、SU剤の2次無効で入院したNIDDM患者に対して、積極的にインスリン療法を行う素地が最近生まれつつある。^{8),9)}

しかし、ここで注意しなければならない点は、その最終的な血糖コントロール目標にいたるプロセスである。投与された外因性インスリンでは、一時的にせよ末梢での高インスリン血漿をひき起こす。また代謝状態の急変や低血糖などをまねく。このようなことは、症例によっては糖尿病性合併症の増悪を来すこともある。^{10),11)}本研究では、糖代謝の不良状態にあるNIDDM患者に対して最良のコントロールシステムを開発する目的で、その第一歩として、実症例の分析を行った。

対象と方法

対象とした症例では、急性増悪を来し、当院内分泌内科に入院したNIDDMで、インスリン治療を行った8例とした。そのうち女性は2例、男性は6例で、平均年齢は 63.6 ± 19.2 歳である。観測した項目は、入院以後の血糖値(朝食前、後、昼食前、後、夕食前、後、22:00)及び治療法その他である。このうち各症例の血糖値のコントロール経過について最高血糖値と最低血糖値の経時変化を評価するためにFigure 1の

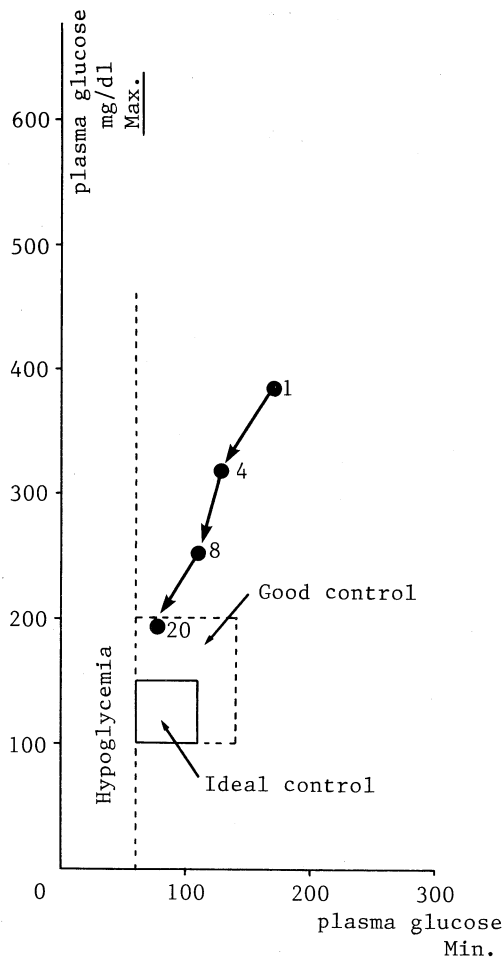


Fig. 1. Plasma glucose control process

コントロール評価図を採用した。1, 4, 8, 20の数字は入院日数を示している。点線で囲まれた四角形はgood control zoneを、実線のそれはideal control zoneを示している。

結 果

Figure 2は症例No.1の実際の入院経過表であり、これがコントロール評価図としてはFigure 3 aのNo.1として表現される。

症例 No. 1 F. H., 64歳, 男性, 166 cm, 54 kg

現病歴: 16年前, 近医で糖尿病と診断されSU剤で治療されてきた。1か月前より口渴, 多

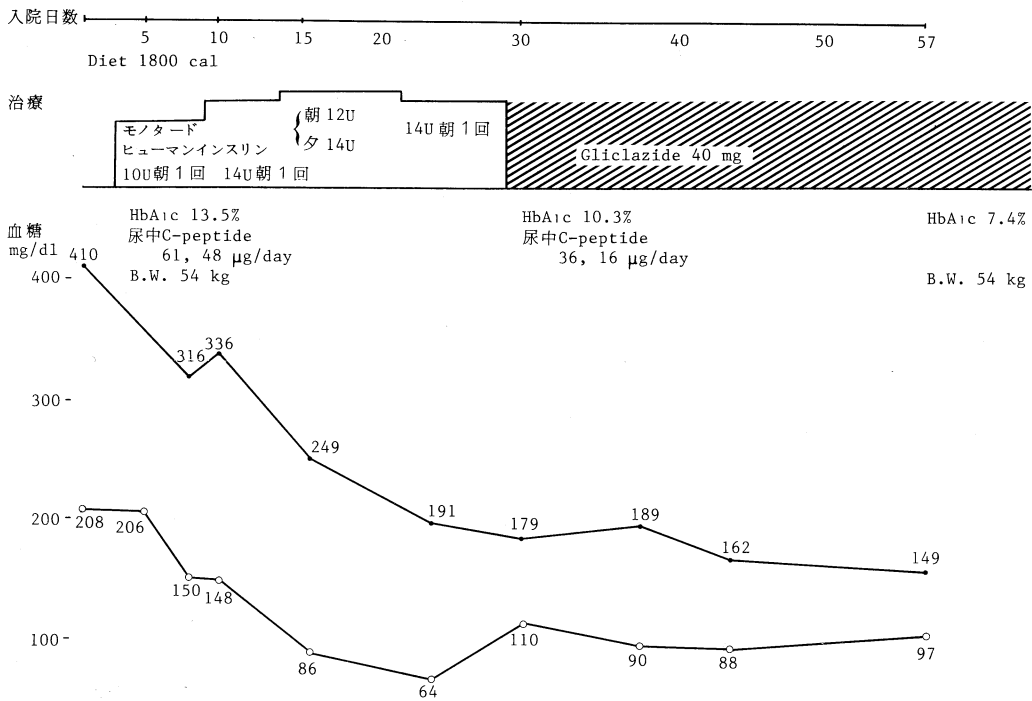


Fig. 2. Changes in blood glucose control during treatment

尿，全身倦怠感が出現する。当院外来受診時，空腹時血糖 420 mg/dl，尿アセトン (+) のため入院となる。

糖尿病性合併症：良性単純性網膜症 (+)

経過：Figure 3 a 左では入院 8～10日にかけて血糖値コントロールの逆行現象があり，それに対応して，中間型ヒトインスリンが朝食前 10U から 14U に増加されている。24～30日にかけての治療方法の変更は，インスリンから SU 剤 (Glidazide 40 mg) によるものであり，Figure 3 a 左のグラフでは右下方向へのずれによって低血糖をさけ，のぞましいコントロールを得ている。糖尿病歴が 16 年と長く軽症単純性網膜症を有することにより，代謝状態の変化による悪化が心配されたが，入院中その傾向はなく，退院後 1 年 6 か月になるが良好である。

症例 No. 2 K. F., 59 歳，男性，163 cm，63.5 kg

現病歴：4，5 年前に尿糖を指摘されたが放置，

1 か月前頃より，口渇，多飲，多尿，急激な体重減少等の症状が出現した。外来受診時，空腹時血糖 354 mg/dl，HbA_{1c} 13.4%，尿アセトン (+) であり入院となる。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 a 右では，糖尿病歴も短く，合併症もなく，肥満もないため，積極的にインスリン療法を行った。(速効型ヒトインスリン，朝 14U，昼 10U，夕 10U，21 時中間型ヒトインスリン 8 U) その結果入院 10 日目にして ideal control zone に入っているが，その後のインスリンの減量が遅れがみで，16 日，17 日に，軽い低血糖症状を来している。

症例 No. 3 I. M., 53 歳，男性，162.5 cm，58.5 kg

現病歴：3 年前クモ膜下出血を発症，手術時尿糖を指摘されるが糖尿病の治療は受けなかった。右半身に不全麻痺が残る。今回，術後の後遺症と考えられる全身けいれんを起こし，当院

救急部に搬送され、その後病尿法治療のため内分泌内科転科となった。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 b 左では、入院後中間型ヒトインスリン8~14Uで、コントロールをつけようとしたが、改善の速度が遅いため、早効型インスリンとの併用療法（朝、早効型8U中間型8U、夕、早効型4U中間型4U）に変更している。16日目以後もややコントロール改善にもたつきがみられるが、治療法の大きな変更はしなかった。最終的には、中間型インスリン朝8U、夕6Uで退院している。

症例 No. 4 F. F., 28歳, 男性, 168 cm, 77 kg

現病歴：2, 3か月前より、口渇、多尿、体重減少(-15kg/2か月)が出現し、血糖493 mg/dl, HbA_{1c} 11.9%で糖尿病と診断され、入院となる。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 b 右では、第一日目の最高

血糖値と、最低血糖値のバランスが、他の症例に比して著しく異なるが、これは入院時にインスリンの持続点滴を行ったためである。そこまでの急速な改善が必要な状態であったかどうかは疑問であるが、以後のコントロールは順調である。

症例 No. 5 U. K., 31歳, 男性, 176 cm, 85 kg

現病歴：健診で尿糖を指摘され当院保健医療部外来受診。血糖301 mg/dl, 尿糖(+)と糖尿病と診断され内分泌内科を紹介される。1か月前から口渇、多尿、体重減少があった。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 c 左では good control zone に入る入院27日目までのコントロール速度が遅く、ideal control zone に入ってから、他の症例のように落ち着くことなく大きな変動速度で動いており、入院30日以後のインスリン減量期までに、十分自律的血糖調節能の回復がは

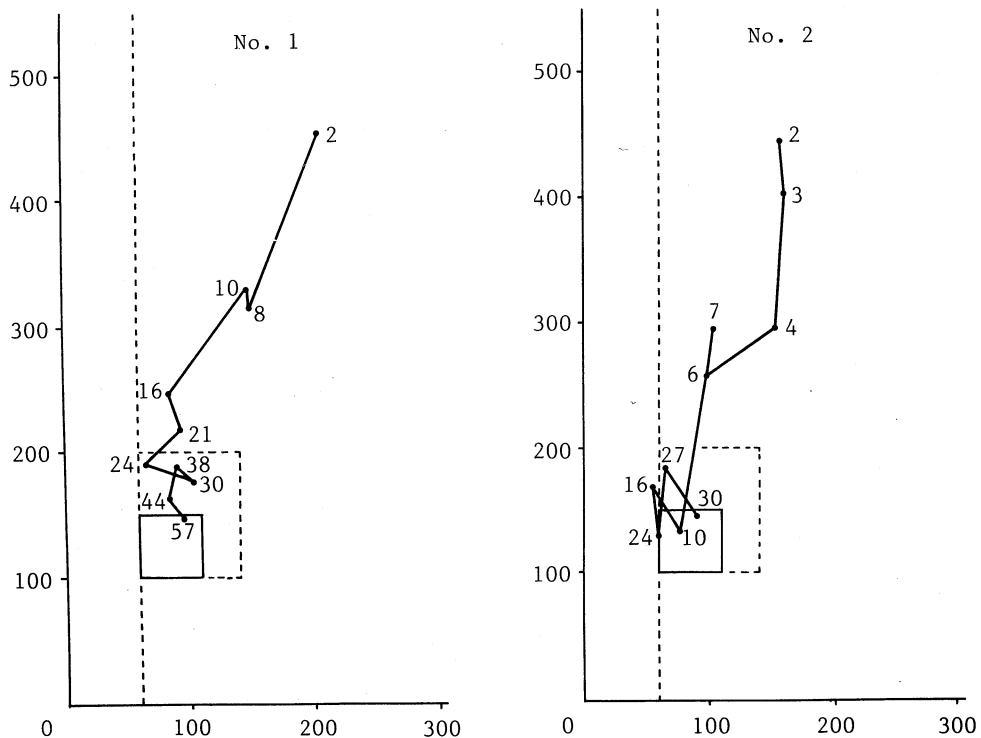


Fig. 3 a. Control process of No. 1 and No. 2

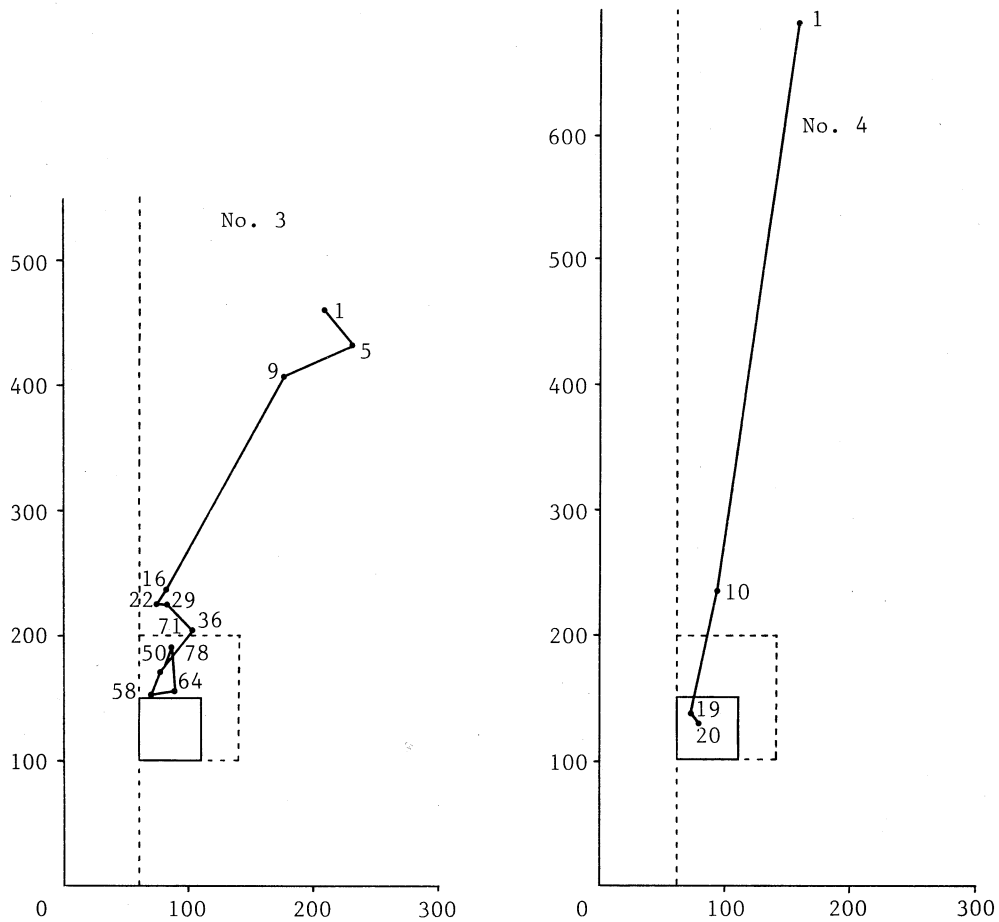


Fig. 3 b. Control process of No. 3 and No. 4

かれず、インスリンの減量とともに再上昇した血糖が、運動療法、Diet 療法などの効果で時間とともに改善してきていると思われる。

症例 No. 6 M. A., 35歳, 男性, 180 cm, 81.5 kg

現病歴：3か月前より口渇、全身倦怠感、体重減少が出現し当院外来受診。血糖438 mg/dl 尿糖(卅), 尿アセトン(卅)のため入院となる。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 c 右では、比較的少ないインスリン量でも早く改善しており、患者の自律的な血糖調節能力の回復が、順調に進んだことを示している。

症例 No. 7 K. A., 66歳, 女性, 139 cm, 38 kg

現病歴：1年前皮膚科を紹介されて食事療法

で外来 follow up されていたが、血糖300 mg/dl でコントロールがつかないため入院となった。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 d 左では、少量の中間型ヒトインスリン6Uよりインスリン療法を開始し、入院18日目より28日にかけて16U/dayの経過中の最大量投与を行っている。その後インスリンを減量して行っているが、47日目から56日目にかけて good control zone を飛び出し、再び control が乱れており、その後SU剤の使用などにより血糖が改善しているが、ideal control zoneに入るのに81日かかっている。

症例 No. 8 S. M., 58歳, 女性, 153 cm, 51 kg

2か月前より体重減少(-5 kg/2か月)、口渇、多尿などの症状が出現し、検査にて空腹時

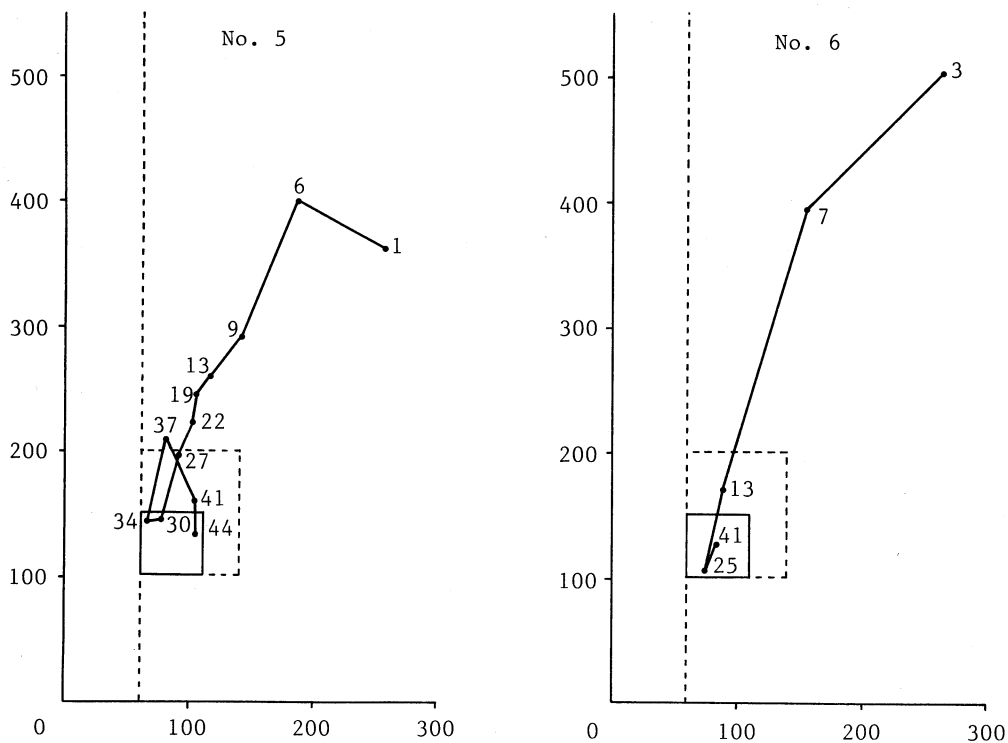


Fig. 3 c. Control process of No.5 and No.6

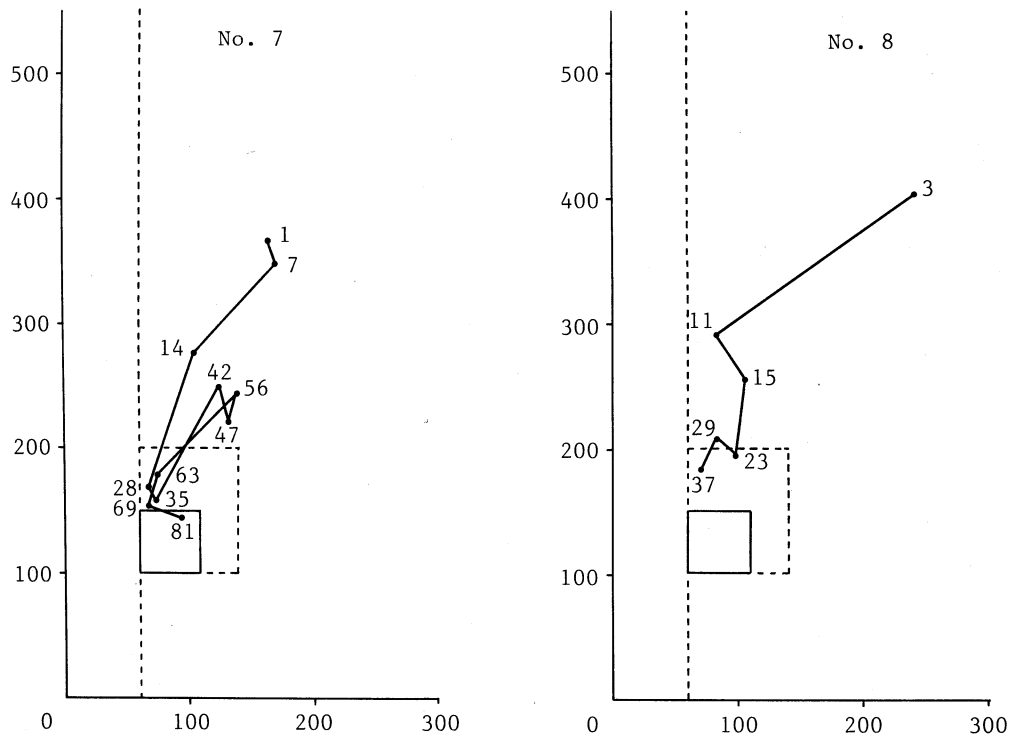


Fig. 3 d. Control process of No.7 and No.8

血糖が 351 mg/dl, 尿糖(卍), HbA_{1c} 12.9% のため入院となる。

糖尿病性合併症：なし

経過：Figure 3 d 右では、入院 9 日目より、少量の中間型ヒトインスリン 10U でインスリン療法を開始し、good control zone に入る 18 日目までインスリン療法を続け 19 日目より SU 剤に変更している。Figure 4 は、No. 1 から No. 8 まで

のコントロール経過を重ね合わせたものである。コントロールに必要としたインスリンもしくは SU 剤の量、入院日数、その他の因子が症例ごとに全く異なっているにもかかわらず、No. 4 のインスリンの持続点滴療法を行った症例の第一日目の点を除いた 8 症例のコントロール経過は、ほぼ一定のコースをたどっているとみなすことができる。

Table 1 は、8 症例の治療法と経過についてまとめたものである。インスリン投与パターンとして No. 2, 4, 6 のように初期に最大投与量があり、減量していく方法と、他の 5 例のように経過をみながらインスリン投与量をにじりより型に上げていき、再び減量していく方法の二通りがとられている。

また、インスリンの投与量は、0.5 U/kg・day 前後の IDDM 初回注射量の基準に近い量¹⁾が投与されている例と 0.2 U/kg・day 前後の NIDDM の初回投与量に近い量が投与されている 2 群がある。治療効果の面よりみると、No. 2, 4, 5, 6 の症例が、インスリンや SU 剤の補助なしで、十分な自律的血糖調節能力の回復があり、インスリン、SU 剤を使用することなく退院している。これらの症例ではすべて、ideal control zone に早く入っており、SU 剤もしくはインスリンを退院時にも必要とした症例は ideal control zone に入っていないが、もしくは入った時期が遅い傾向にある。これにインスリン投与パターンを対応させると、初期に最大投与量を与え次第に減

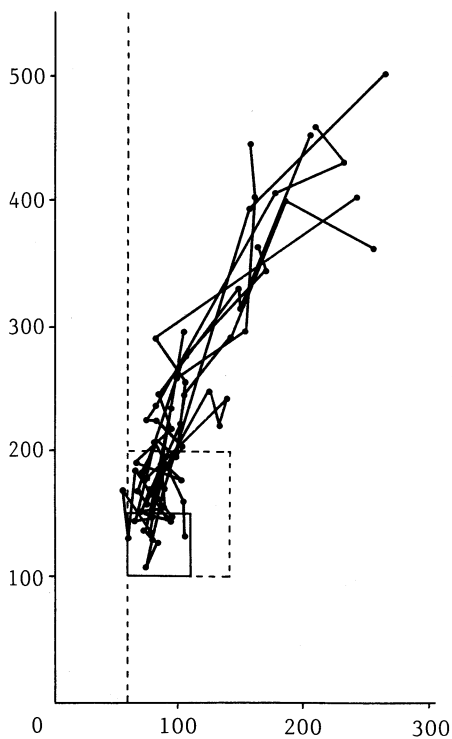


Fig. 4. Control process of 8 cases

Table 1. Results of treatment in 8 cases

No.	インスリンの投与パターン	インスリン療法開始の時期	開始時のインスリン量	最大インスリン投与量	最低血糖値が 120 以下となった時期	最高血糖値が 200 以下となった時期	good control となった時期	ideal control となった時期	低血糖出現の時期 (mid)	糖尿病性合併症の増悪があったか	退院時の SU 剤もしくはインスリン
1	SU 剤	4 日目	10U/day 0.18U/kg・day	16U/day 0.30U/kg・day	10~16 日目	23 日目	21~24 日目	44~57 日目	24 日目	なし	Gliclazide 40 mg
2		1 日目	30~42U/day 0.47~0.66U/kg・day	46~44U/day 0.72U/kg・day	~7 日目	7~10 日目	7~10 日目	7~10 日目	15 日目	なし	なし
3		1 日目	12U/day 0.21U/kg・day	24U/day 0.41U/kg・day	10~13 日目	36~50 日目	36~50 日目	ならず	なし	なし	ヒト中間型 インスリン 朝 8 U 夕 6 U
4		1 日目	36U/day 0.46U/kg・day	38~36U/day 0.49U/kg・day	5~7 日目	10~19 日目	10~19 日目	10~19 日目	なし	なし	なし
5		8 日目	6 U/day 0.07U/kg・day	10U/day 0.12U/kg・day	13~18 日目	26 日目	22~27 日目	41~44 日目	なし	なし	なし
6		1 日目	14U/day 0.20U/kg・day	14U/day 0.20U/kg・day	~10 日目	7~13 日目	7~13 日目	13~25 日目	なし	なし	なし
7	SU 剤	5 日目	6 U/day 0.16U/kg・day	16U/day 0.42U/kg・day	14~18 日目	14~28 日目	28 日目	69~81 日目	なし	なし	Gliclazide 20 mg
8	SU 剤	9 日目	10U/day 0.20U/kg・day	10U/day 0.20U/kg・day	~11 日目	23 日目	23 日目	ならず	なし	なし	Glibenclamide 2.5 mg

量していくパターンの症例，初回投与量の多い症例が，良好な結果をたどっている傾向を認める。

考 察

血糖コントロールは，コントロール目標とともにそれにいたる経過が非常に重要であるが，実際上は，この点を十分考慮しながら治療が行われていることは少ない。今回検討した8例に関しても，主治医に，治療経過をコントロールしていくという意識の希薄な症例がみられる。

そこで我々は，**Figures 2~4**のようなコントロール経過が一目で読み取れるグラフを考案した。一般的に考えて，ある代謝異常の状態から正常に近い状態へと誘導していく治療の経過は，次の二つの大きな要素に分解できる。

(1)その経路と，(2)速度である。治療はこの二つに変更を加える因子とみなすことができる。

(1)のコントロール経路に関しては，多くのコースが理論上考えられうるはずであるが，実際には**Figure 4**のように一定の経路をたどっており，このことは本症例のような状態にあるNIDDM患者の治療の本質が，患者自身の自律

的な血糖調節能力の回復であり，治療はあくまでそれを引き出すものであることを示しており，その改善過程での症例ごとの類似性が，このような単一過程としてあらわれるのではないかと推測される。

(2)の速度に関しては，すみやかな血糖コントロールのできた症例，ideal control zoneに早く入れた症例は，食事療法のみで退院できている。言い換えれば，血糖調節能の回復が順調に進んだ症例といえるが，これは治療早期に十分量のインスリン治療を行った例に多い傾向が認められた。IDDMにおいてはハネムーン現象と呼ばれる現象として知られているが，これは初期のIDDMにおいて良好なコントロールを行ったときに高頻度に出現するとされており，NIDDMでもやはりこのような現象が積極的にインスリン療法を行うことにより，より高率に出現するのではないであろうか。その結論を下すにはさらに多くの症例を分析する必要があるが，今後はその検討とともに主治医が**Figure 2**のようなグラフに基づき，その患者に適切と思われる治療法，治療速度を選びながら治療していけるシステムを開発していきたい。

文 献

- 1) Cerasi, E. and Luft, R.: "What is inherited what is added": Hypothesis for the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* 16: 615-627, 1967
- 2) 小坂樹徳: 糖尿病の臨床. 日内会誌 66: 1343-1361, 1977
- 3) Kadowaki, J., Miyake, Y. and Hagura, R.: Risk factors for worsening to diabetes in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 26: 44-53, 1984
- 4) 原 納優: II型糖尿病とインスリン感受性. *Diabetes J.* 13: 54-60, 1985
- 5) Gomis, R., Novials, A., Coves, M. J., Casamiyana, R. and Malaisse, W. J.: Suppression by insulin treatment of glucose induced inhibition of insulin release in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 6: 191-198, 1989
- 6) 森田須美春: インスリン非依存型糖尿病における病体特性，特に Glucose Clamp 法による外因性インスリンの膵内分泌能ならびに末梢糖代謝に及ぼす影響. *糖尿病* 30: 723-728, 1987
- 7) Gormley, M. J. J., Hadden, D. R. and Woods, R.: One month insulin treatment of type II diabetes: The early and medium term effects following insulin with drawal. *Metabolism* 35: 1029-1036, 1986
- 8) Clements, R. S., Jr., Bell D. A. S. and Benbarka, A.: Rapid insulin initiation in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 82: 415-420, 1987

- 9) 河盛隆造, 久保田稔, 渡会隆夫, 石田成伸, 鎌田武信: 経口血糖降下剤二次無効 NIDDM に対するインスリン療法. 糖尿病 82: 687-689, 1989
- 10) 福田雅俊: 糖尿病性網膜症の臨床管理法に関する研究. 日眼会誌 93: 873-882, 1989
- 11) Brinchmann-Hansen, O., Dahl-Jørgensen, K., Hansen, K. F. and Sandvike, L.: Effects of intensified insulin treatment on retinal vessels in diabetic patients. Br. J. Ophthalmol. 72: 666-673, 1988
- 12) 小林 正: インスリン治療マニュアル東京, 医学の世界社. 1988, pp. 34-39
- 13) 米田正也, 有田清三郎, 堀野正治, 西田聖幸: 糖尿病判定のための新しい指標の試み—糖負荷試験データの解析—. 「Peptide Hormones in Pancreas 11」(島 健二編), 第11版. 東京, Biomedical Research Foundation, 1991, pp. 152-156