

犬の糖尿病のモニタリングと 血糖曲線の評価法

竹内和義 (たけうち動物病院, 日本臨床獣医学フォーラム)

はじめに

犬の糖尿病治療の最終目標は持続性高血糖に起因する臨床症状の緩和と医原性(インスリン投与による)低血糖の防止に集約される。不良なコントロールに代表される臨床症状は、倦怠感、体重減少、食欲不振、尿ケトン体、多飲などがあげられる。

上記のような症状が認められた場合、インスリンの投与量の調節が必要となる。従来は担当獣医師の経験と匙加減で調節していたが、連続的に血糖値を測定し、血糖曲線をグラフ化し、その変動パターンを基準とした明確な指標によってインスリンの投与量を調節することが一般化されてきた。本稿では主にこの血糖曲線(Glucose Curve)によるインスリン投与量の再評価法の概念を解説する。

血糖曲線によるインスリン投与量の再評価法の概念

糖尿病の犬のインスリンへの感受性は、健康犬と比較すると非常に悪いが、維持療法で安定期に入ると次第に感受性は改善される³⁾。食欲や運動量、体重も増え、体調が安定するとさらにインスリンへの感受性が改善されるので、インスリン用量の再調整が必要となる。インスリン用量を再調整する場合、その指標となる因子は、臨床症状や、飲水量、尿糖のモニタリングなど多くの要素が

あるが、最も明解な指標となるのは連続的な血糖曲線の評価である。単独に、あるタイミングで血糖値を測定しても、血糖値は様々な因子の影響を受けて日内変動を示すため、ほとんど意味がない。経時的に血糖値を測定し、その推移を詳細に観察してはじめて有用な判定指標となる。一方、フルクトサミン値は過去2~3週間の大まかな血糖値の平均レベルを推測する非常に有用な指標であるが、期間内に低血糖があったとしても平均値に組み込まれてしまうため確認することはできない。したがって、血糖曲線と臨床症状およびフルクトサミン値などを総合的に評価し、一定の基準を定めてインスリン投与量の調整を行う方法が血糖曲線によるモニタリングの概念となる。

インスリン用量の再評価が必要な場合

一般に血糖曲線によってインスリン用量の再評価が必要な状況とは、①倦怠感、体重減少、ケトン尿、多飲(24時間の飲水量が70 ml/kg/day以上)などが認められた場合と、②低血糖を疑う症状が認められるとき(どんなものでも)である¹⁾。これらはすべて家庭内でのモニタリングによって得られる指標である。

家庭で行うモニタリング

インスリン療法を始めた場合、家庭内でのモニタリングは非常に大切である。自宅療法の指導を始めるときには、獣医師は飼い主に対してモニタリングの重要性を説明し、実行してもらう必要がある。家庭内では、毎日尿

表① 犬のフルクトサミン値評価ガイドライン

判定および基準	フルクトサミン値($\mu\text{mol}/\ell$)
正常参考値	225~365
コントロールが非常に良好な糖尿病犬	350~400
コントロールが良好な糖尿病犬	400~450
コントロールがそこそこの糖尿病犬	450~500
治療失敗犬	>500
低血糖傾向の長引く犬	<300

(from Feldman & Nelson, Canine & Feline Endocrinology 3rd ed)

試験紙で尿糖およびケトン体のチェック、毎週1回の体重測定および24時間の水分摂取量の測定を実施する。尿糖が連続して陰性を示した場合は、低血糖の可能性があるので要注意であり、早急に担当獣医師に連絡するよう指導する。24時間の飲水量の基準は一般的に70 ml/kg/dayである。しかし、食事内容や気候によって変動がある(例:ドライフード食では100 ml/kg/dayに補正)ので、個別の安定期の飲水量を基準として評価する。

フルクトサミンについて

フルクトサミンはグルコースが血清蛋白質に結合したもので、その半減期である2~3週間の平均血糖値に比例して上下するため、変動の激しい血糖値の単独測定よりモニタリングの指標としての有用性は高い。ただし、糖化ヘモグロビン(HbA1c)はヒトの検査機関では測定できないので注意が必要である。

血糖曲線の測定には1日に7回の採血とその間の入院が必要であり、手間も費用もかかるが、フルクトサミン値の測定は1回の採血で済むので非常に利便性が高い。臨床症状とフルクトサミン値の2つを指標として、多くの場合インスリン療法の安定度の評価は可能であると考えられる。フルクトサミンの正常参考値は表①のように225~365 $\mu\text{mol}/\ell$ であるが、インスリン療法を行っている糖尿病の犬の場合は300 $\mu\text{mol}/\ell$ 以下になった場合は、低血糖を起こす危険性があるので、350~400 $\mu\text{mol}/\ell$ に維持するよう心がけるべきである。筆者の病院では、定期健診はフルクトサミン値と家庭内モニタリングのノート(尿糖・尿ケトン・飲水量)を参考に評価し、インスリンの再調整が必要でないと判断された場合は血糖曲線の測定は通常行わない。

血糖曲線測定法の概要

まず朝のインスリン投与直前に血糖値を測定し、その後夜の投与まで2時間ごとに測定する。一般に8時~20時の投与までとする。この検査は継続的な採血を必要とするため、日帰り入院の形で実施する。検査当日の食事のパターンは通常自宅で給与しているパターンに近いほど望ましい。これら7回の血糖値をもとに血糖曲線をグラフ化する(図①)。

例えば、NPHを1日2回投与している犬では(図①)、以下のような検査プログラムを組む。

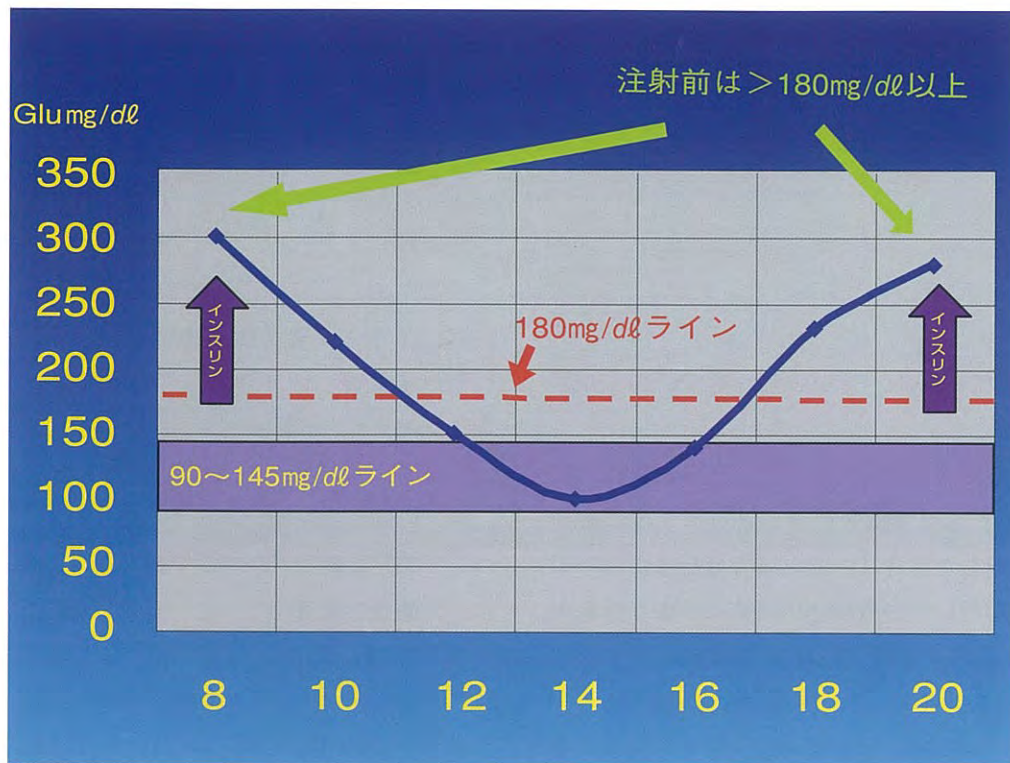
- ・朝、8時のインスリン投与前に1回目の血糖値測定
 - ・朝食を給与
 - ・10時、12時、14時、16時、18時にそれぞれ血糖値を測定
 - ・20時に最後の採血を行い血糖値を測定
- 食事の量・質・時間は、普段の自宅でのパターンとする

1. 理想的な血糖曲線

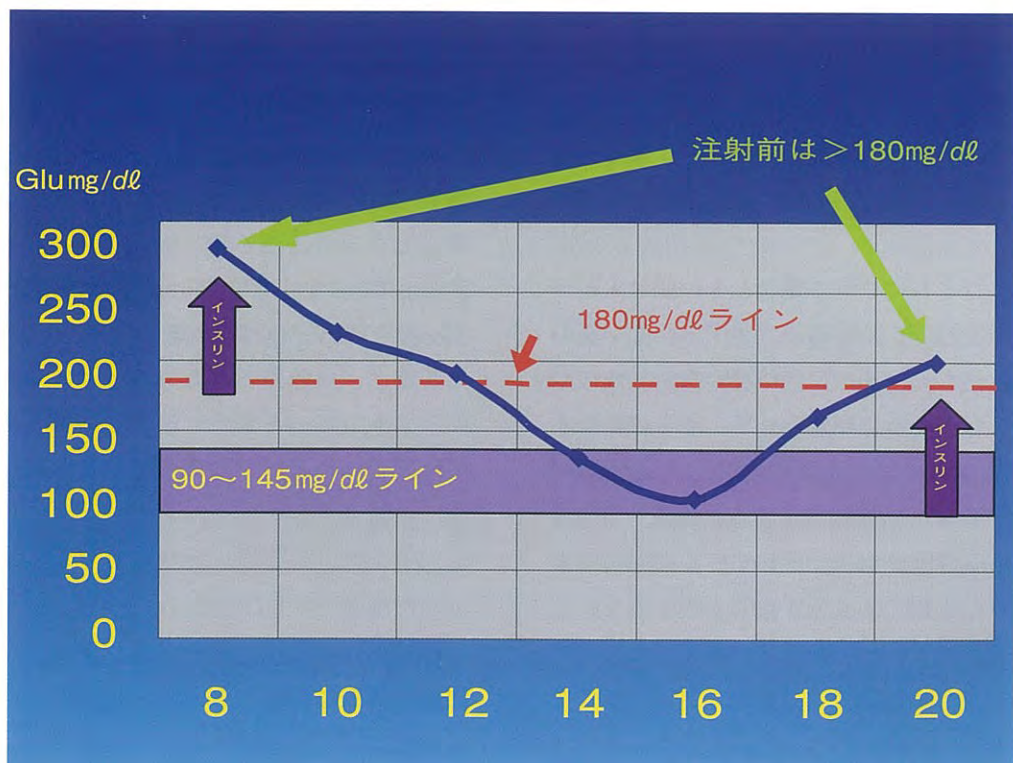
理想的な血糖曲線とは、血糖値の最低レベルが90~145 mg/dlの間にあり、インスリン投与の直前の血糖値レベルが180 mg/dl以上あることである。図①を例にとると、血糖値の最低レベルは100 mg/dlであり90~145 mg/dlの間に入っており、8時のインスリン投与直前の血糖値は300 mg/dl、20時では280 mg/dlで、双方とも180 mg/dl以上にある理想的な血糖曲線と判定される。

図②は、血糖値の最低レベルが図①のパターンより右にシフトしているが、上記の2つの基準を同様に満たしているので理想的な血糖曲線であると判定できる。注射前に血糖値が180 mg/dl以上に上昇していれば、前回投与したインスリンがほぼ消費されていることを意味するため重要なポイントとなる。

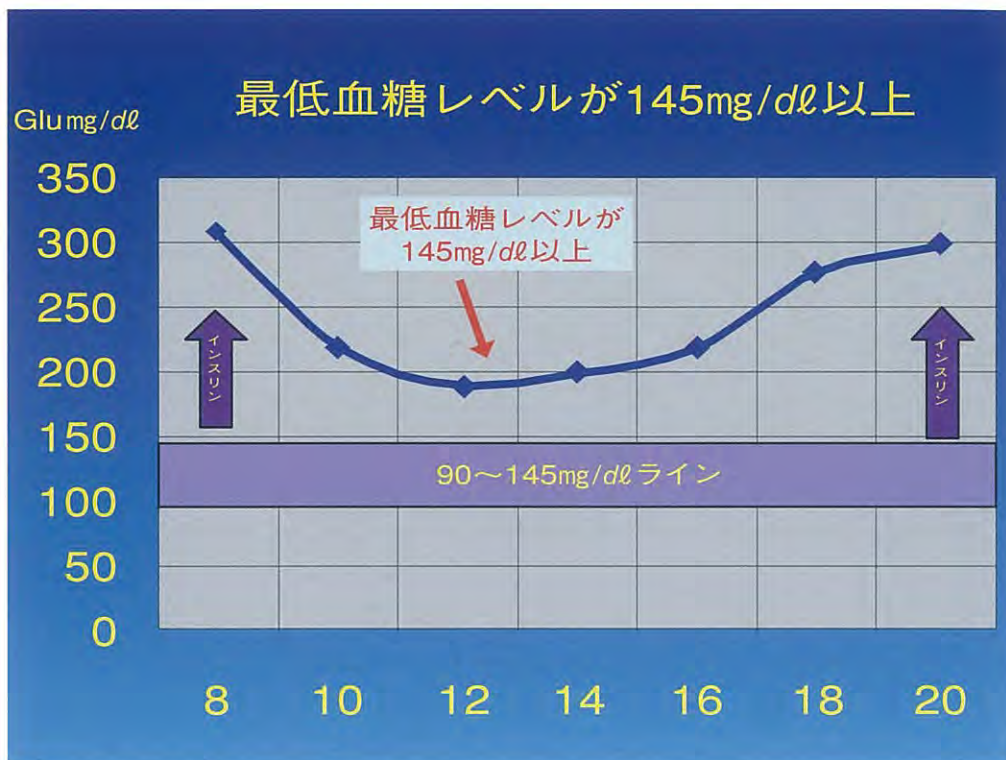
臨床症状に問題がない犬で、上記の基準を満たす理想的な血糖曲線が得られたら、インスリン投与量の変更は必要ない(図①、図②)。



図① 理想的な血糖曲線 1。血糖値の最低レベルが、90～145 mg/dℓの間にあり、インスリン投与直前の血糖値が 180 mg/dℓ以上ある



図② 理想的な血糖曲線 2。図①より血糖値の最低レベルが右にシフトしているが、90～145 mg/dℓの間にあり、インスリン投与直前の血糖値が 180 mg/dℓ以上あるので理想的な血糖曲線といえる



図③ インスリン用量を増量すべき血糖曲線。
 ・倦怠感、体重減少、ケトン尿、多飲などの臨床症状がある場合→インスリンの用量を20%増量する
 ・上記のような臨床症状がない場合→インスリンの用量を1単位増量する

2. インスリン用量を増量すべき血糖曲線パターン

図③のように血糖曲線上で、インスリンの効果がピークに達しているときの血糖値の最低レベルが145 mg/dlより高い場合、インスリンの用量が絶対的に不足していることを示している。この場合、インスリン用量を増量するが、倦怠感、体重減少、ケトン尿、多飲などの臨床症状を伴う場合は20%増量し、臨床症状を伴わない場合は1単位の増量にとどめる。

3. インスリン用量を

減量すべき血糖曲線パターン(1)

図④では、8時のインスリン投与前の血糖値は180 mg/dl以上あり、血糖値の最低レベルは90～145 mg/dlの間にあるので、ここまでは理想的パターンであるが、20時の注射直前の血糖値が180 mg/dl以下である。このようなパターンを示した場合、最近低血糖を起こした疑いがある犬ではインスリンを50%減量し、倦怠感、ケトン尿、多飲などの臨床症状がある場合はインスリンの減量は20%とし、臨床症状がない場合はインスリンの減量は1単位とする。

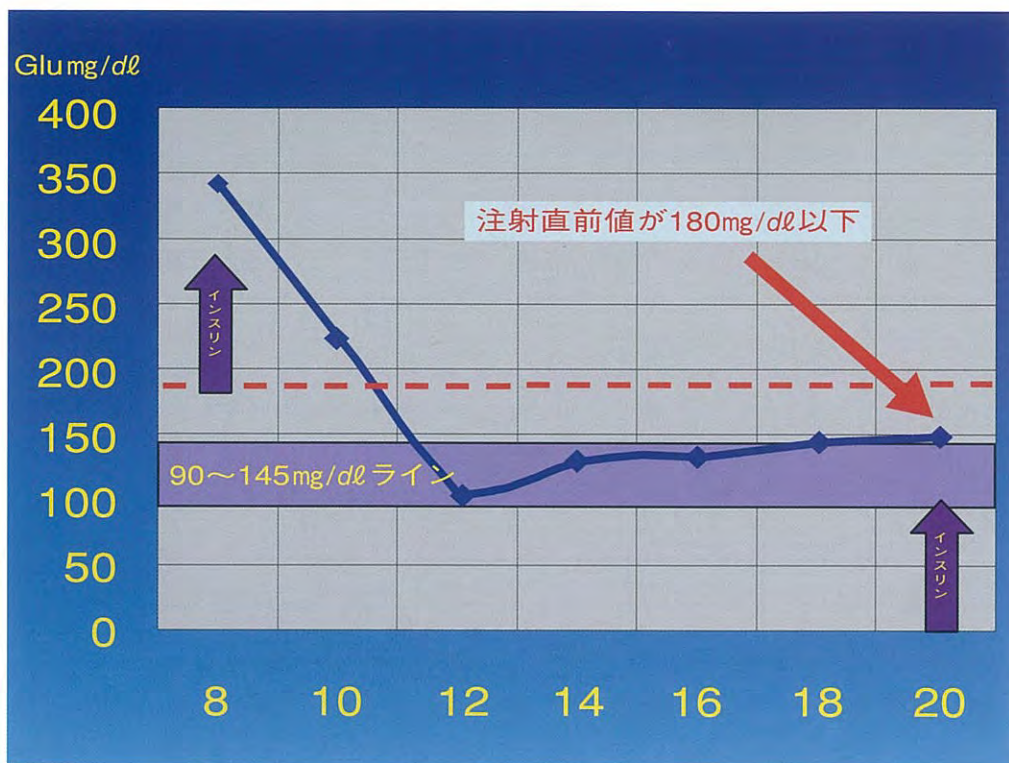
4. インスリン用量を減量すべきパターン(2)

図⑤では、血糖値の最低レベルが55 mg/dl以下である。このような血糖曲線を示した場合、最近低血糖を起こした疑いがある犬はインスリンを50%減量し、倦怠感、ケトン尿、多飲などの臨床症状が認められる場合はインスリンを20%減量する。上記の2つの臨床症状が認められない場合はインスリンを1単位減量する。

5. インスリン用量を減量すべきパターン(3)

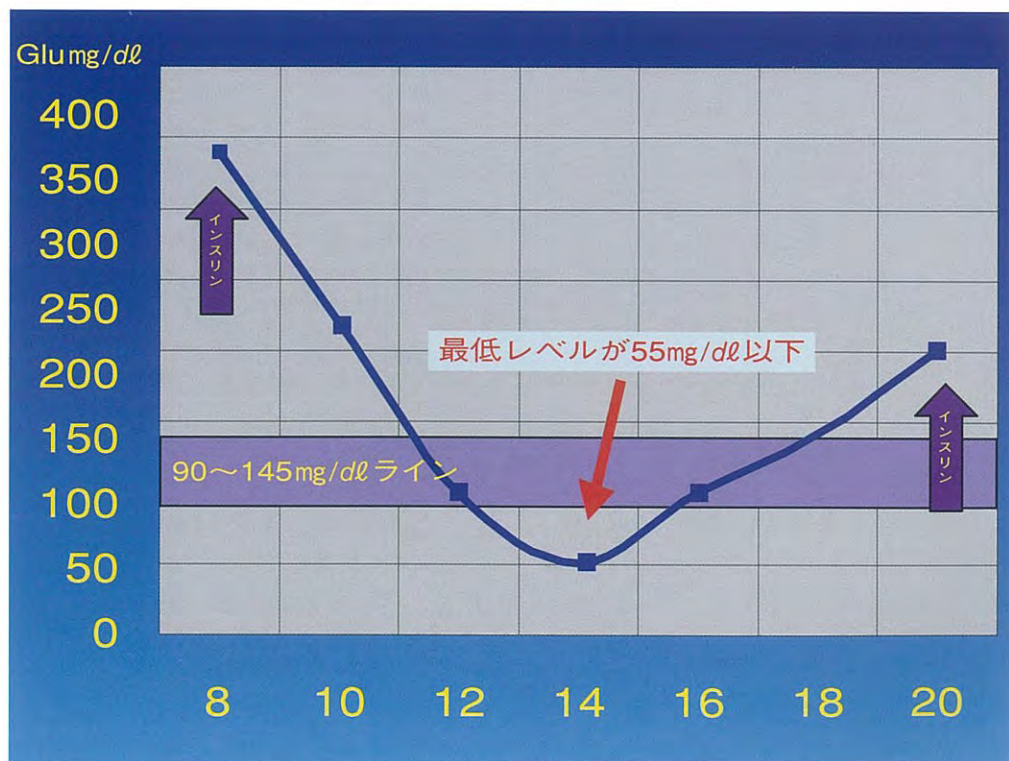
図⑥に示すように、8時の血糖値が550 mg/dl以上ある犬ではインスリン抵抗性を疑う必要がある。単純にインスリン用量の絶対的不足とは考えずに、入院による一次的ストレス、併発症の存在、ソモジー効果(最近低血糖を起こした)などを十分考慮すべきである。

また、この例では8時に640 mg/dlあった血糖値が、インスリン効果のピーク時には180 mg/dlまで一気に460 mg/dlも低下している。このように血糖値の変動が大きすぎる場合も十分な配慮が必要で、最近低血糖を起こした可能性が十分考えられる。このような場合は、インスリン用量の増量は控え、数日間経過観察した後に再度血糖曲線を測定



図④ インスリン用量を減量すべき血糖曲線1。午後の注射前の血糖が180 mg/dL以下で、かつ

- ・最近低血糖を起こした疑いあり→インスリン50%減量
- ・倦怠感、ケトン尿、多飲がある場合→インスリン20%減量
- ・上記2つの臨床症状がない場合→インスリンを1単位減量



図⑤ インスリン用量を減量すべき血糖曲線2。血糖値の最低レベルが90 mg/dL以下になる場合で

- ・最近低血糖を起こした疑いがある→インスリン50%減量
- ・倦怠感、ケトン尿、多飲がある→インスリン20%減量
- ・上記2つの臨床症状がない場合→インスリン1単位減量

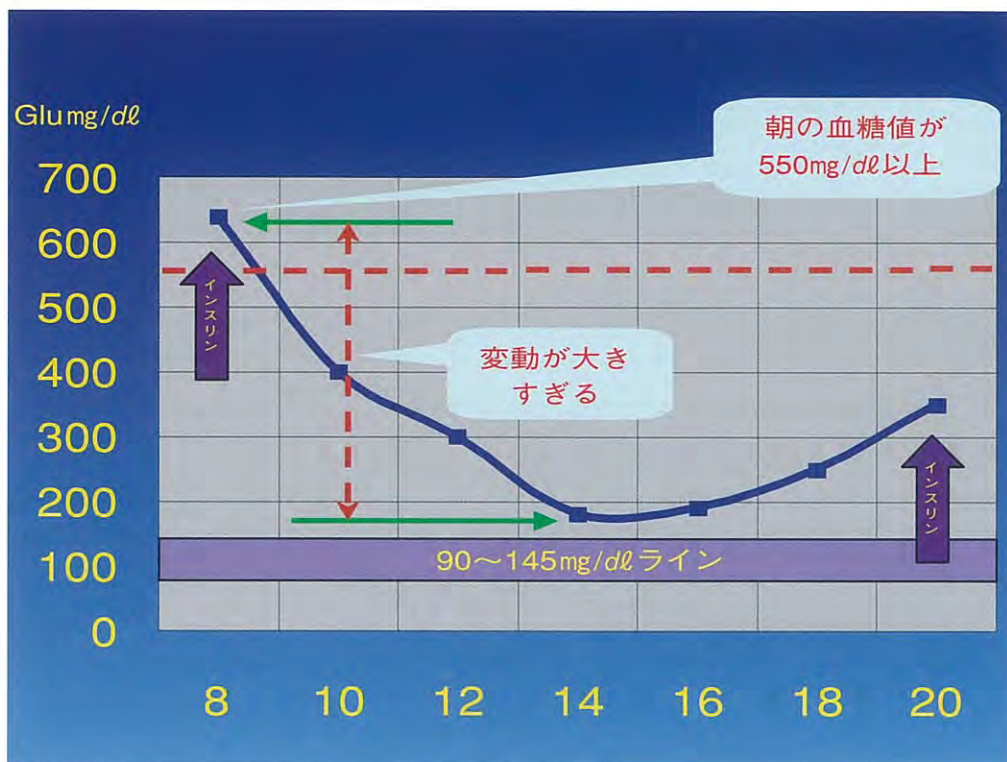


図6 インスリン用量を減量すべきまたは増量を控えるべき血糖曲線。
 ・朝の血糖値が 550 mg/dl 以上の場合：入院ストレス、併発症、ソモジー効果などのインスリン抵抗性を考慮し、血糖値の最低レベルが 90 ~ 145 mg/dl に下がらなくても増量は控える
 ・血糖値の変動が大きすぎる場合(例：400 mg/dl 以上低下)：同様にソモジー効果やインスリン抵抗性の因子を考慮し増量は控える

し、家庭内でのモニタリング情報も考慮して再検討すべきである。

表2は、図6の症例の家庭内モニタリング情報である。このデータを解析すると、尿検査で尿糖が陰性になる傾向が続き、飲水量も増加しており1週間前のデータでは70 ml/kg/day を超えている。これらのデータから、この犬は低血糖を起こした可能性と、ソモジー効果が十分考えられるので、まずは20%程度インスリンの用量を減量して経過を観察すべきであると考えられる⁴⁾。

まとめ

連続的血糖曲線(Serial Blood Glucose Curve)の概念は糖尿病の犬のモニタリングに際し、非常に明快な指標を提供してくれる。一般臨床家は、糖尿病の犬のインスリン用量の管理を手探りで行っていたが、今回紹介した概念を基準に調節すれば、非常に理論的で治療経験が少ない獣医師

でも適切な用量調節が可能となる。表3にその要点を簡潔にまとめた。

ただし、多くの獣医師が誤解していると思われる重要なポイントが血糖曲線には潜んでいる。つまり動物に同じ量の食事と運動をさせ、同じ量のインスリンを投与して、連続的に2日間連続的血糖曲線の計測実験をしてみると、かなり大きな変動が認められるという事実を念頭に置いておかなければならないということである²⁾。

インスリンの注射液の吸収性は、攪拌の程度や均一性、保存状態、注射部位の違いなどで様々に変化し、特に小型犬では1回の注射量が少ないため、日々の吸収にばらつきが生ずる。最近は特に40単位/mlの製剤の生産が中止され、1回の注射液の量が微量となるため、さらに注射液の吸収性のばらつきが生じやすいことも考慮する必要がある。したがって、血糖曲線を用いてインスリンの用量を変更する必要がある症例に遭遇した場合は、必ずその他の臨床症状、家庭内モニタリングの記録、フルクトサミン値などを総合的に評価することを忘れてはいけない。

表② 図⑥の症例の最近の家庭内モニタリングデータ

週	飲水量	尿ケトン	尿糖
3週間前	9 ml/kg/day	微量	2+
2週間前	64 ml/kg/day	陰性	陰性
1週間前	112 ml/kg/day	微量	微量

表③ 血糖曲線の評価早見表

- もし最低値が55mg/dl以下または低血糖の症状を示す場合は、インスリン用量を50%減量する
- もし最低値が55~90mg/dlの間にあるか、インスリン投与前の血糖値が180mg/dl以下の場合はインスリンの用量を20%減量する(測れる目盛まで、端数切り捨て)
- もし夜の注射前の血糖値が90mg/dl以下の場合は、夜のインスリン投与は中止し、食事は通常通り与える。インスリン投与量は20%減量(端数切り捨て)するが、新用量は翌朝から開始すること。もし夜の血糖値が55mg/dl以下の場合はインスリン投与量を50%減量する
- もし最低値が90~145mg/dlの間にあり、朝と夜のインスリン投与前の血糖値が180mg/dl以上の場合は、理想的なコントロールができていることを示しているため、インスリン用量を変更する必要はない
- もし最低値が145mg/dlより高く、インスリン投与前の血糖値が180mg/dl以上の場合は、インスリン用量は20%増量する(端数切り捨て)
- 犬に倦怠感がなく、体重が安定していて、ケトン尿症もなく、飲水量が、缶フードで1日50mg/dl以下、ドライフードで1日100mg/dl以下の状態で、血糖曲線によってインスリン投与量を増量または減量する必要が示された場合は、インスリン投与量の変更は総インスリン投与量に関係なく1単位だけ増減する
- もし非常に高値の血糖測定値がインスリン投与中の犬に認められたら(例:550mg/dl以上)、インスリン抵抗性の可能性、または肝臓での糖新生の増加要因を考慮する必要がある
- 連続的血糖曲線によるインスリン投与量の変更などは、常に病歴、身体検査所見、体重の増減などとの関連性を評価してから最終判定を行うべきである。もし少しでも血糖曲線の判断に疑問が生じたら、警戒しすぎるくらいの方が安全なため、インスリン用量は減量すべきである

Fleeman, L.M. and J.S. Rand (2001), "Management of canine diabetes", Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice, 31, pp. 855-880.より抜粋

ヒトにおいて糖尿病に起因する併発症の多くは、10年以上の経過で発症する慢性併発症が多いため、犬の寿命からするとあまり重要視しなくてよい場合が多い。筆者は経験から、インスリンの用量をあまり頻繁に変更せず、やや高血糖傾向で維持することが、医原性の低血糖を防止して長期間糖尿病を、良好に維持コントロールできるコツであると考えている。また、飼い主のコンプライアンスや、飼い主が病状に満足していることが最も重要な要素であるこ

とも付け加えたい。

■参考文献

1. Fleeman, L.M. and J. S. 1
2. Fleeman, L.M. and J. S. Rand (2001), "Day to day Variability of Blood Glucose Concentration in Diabetic Dogs" Sm Anim Clin Endocrinol 14(1):29-30 Jul, 2004
3. Fleeman, L.M. "Understanding Canine Diabetes And Its Management (Part 1,Part 2), ACVIM 2002 Proceeding
4. Fleeman, L.M. and J. S. Rand "Improved Glycemic Control in Diabetic Dogs is Associated With Improved Sensitivity to Insulin