

4. インスリン療法の進歩

河盛 隆造*

インスリン療法は製剤の進歩，使い捨てペン型注入器の普及，さらに α グルコシダーゼ阻害剤やインスリン抵抗性改善剤などとの併用により，外来療法下で導入しても，きわめて安定した血糖管理をもたらすようになった．インスリン療法はもはや特殊な治療法ではない．

1 型糖尿病は基本的に膵 β 細胞の破壊によって起こり，インスリンが注射により補充されないと生存できない．小児期より朝・夕 1 日 2 回の速効型・中間型インスリン混合注射療法が一般的であるが，この方式では昼食後高血糖を制御できず“glycemic exposure”されることになる．1 日 1~2 回の中間型あるいは持続型インスリン製剤注射に加え，毎食前の速効型インスリン製剤の注射が必須となる．

SU 薬刺激にもはや反応せず内因性インスリン分泌，特に食後の分泌が枯渇しインスリン注射が必須となる 2 型糖尿病患者が激増している．この際，外来診療にてインスリン療法を開始し，厳格な血糖管理を行うと同時に，決して低血糖を惹起しないようにするには，毎食前速効型インスリン注射法が理論的であり，かつ実際的である．中間型インスリン製剤投与が，食後高血糖を是正できないのみならず，夜半の無自覚性低血糖を惹起する機序として，末梢血中インスリンレベルの軽度上昇による脂肪分解抑制が，糖新生・肝糖放出率を抑え，かつ筋・脂肪組織の糖取り込み率を上昇させる結果であることを明白にした．インスリン療法により食後血糖応答の正常化を維持していると，枯渇していた内因性インスリン分泌が回復し，さらに低下していたインスリン作用が高まってくることも確認した．内因性インスリン分泌を回復させることが，2 型糖尿病に対するインスリン療法導入の目的の一つとなりつつあることを強調したい．

近々，肺吸入型インスリンが臨床の場で用いられるようになる．それまで“glycemic exposure”させない，血管障害を進展させない，ことが望まれる．

Progress in insulin treatment

RYUZO KAWAMORI Department of Medicine, Metabolism & Endocrinology, Juntendo University



*かわもり・りゅうぞう：順天堂大学医学部内科学・代謝内分泌学教授．昭和43年大阪大学医学部卒業．昭和60年同大学第1内科講師．平成6年現職．同年トロント大学医学部生理学教授併任．主研究領域／糖尿病学，内分泌学．

Key words

1 型糖尿病
2 型糖尿病
糖のながれ
速効型インスリン頻回注射療法
内因性インスリン分泌

スルフォニル尿素 (SU) 薬を始めとする各種経口血糖降下薬 (糖質分解酵素阻害薬, ビグアナイド薬, インスリン抵抗性改善薬など) を服用しているが, 長期間高血糖が持続している, “glycemic exposure” されている 2 型糖尿病は決して少なくない SU 薬の極量を用いても, 内因性インスリン分泌が高度に枯渇している例では, インスリン療法のみが残された唯一の治療法であるが, 外来性インスリン投与の必要性については, コンセンサスが得られているとはいいいがたい. このコンセンサス作りのために 2 型糖尿病の病態生理を考察し, 的確なインスリン療法のありかたを提案してみたい.

1. 糖のながれの面よりみたインスリン療法の意義

医師をはじめとする糖尿病ケアチームは, 糖尿病患者の来院時血糖値, 尿糖を調べ, その値を食事や薬物投与時間との関連を踏まえ評価し, さらにグリコアルブミン, あるいはグリコヘモグロビンなどを駆使して, 日常生活における血糖日内変動を頭のなかで描いている. 筆者は経口摂取された栄養素が体内でいかに処理されていくのか, を“糖のながれ”と呼んでいるが, 糖尿病にみる狂った糖のながれを糖尿病発症前の状況, 糖のながれが正常であった時期の状況に戻すことが治療の根本となろう. すなわち, 健常人にみる糖のながれ (図 1) を完全に再現すべく, 食事療法・運動療法・薬物療法を駆使することが 2 型糖尿病の治療ということになる.

食間・夜間にはインスリン基礎分泌により抑制された肝糖新生率や肝糖放出率と, 基礎分泌により刺激された筋, 脂肪組織, 肝での糖取り込み率と, 血糖値やインスリンレベルに影響されない脳・中枢神経系や血球成分による糖取り込み率の和がマッチして, 血糖値

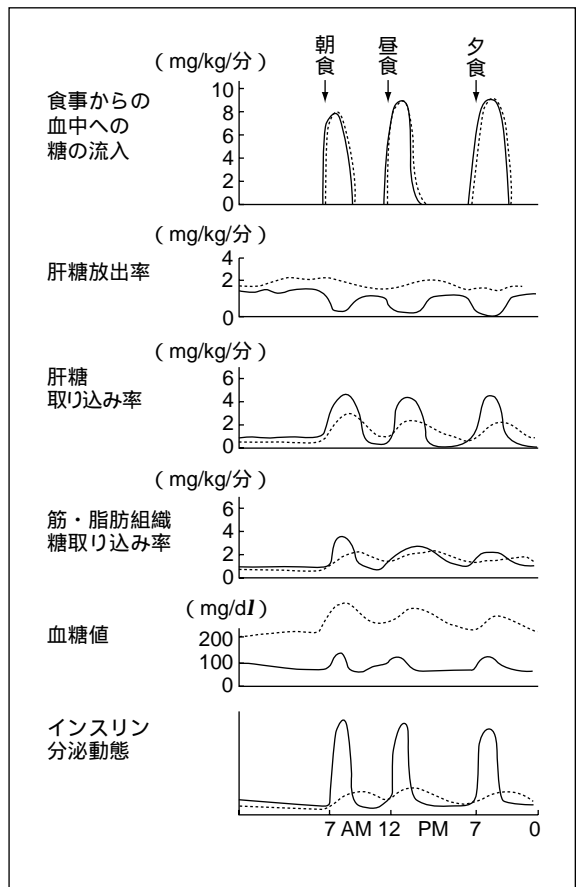


図 1 健常人における“糖のながれ()”と 2 型糖尿病における“糖のながれ(…)”

は狭い正常域に保持される. 一方, 摂食時には, 栄養素の吸収による血糖値上昇 瞬時のインスリン追加分泌亢進 門脈インスリンレベル上昇による肝糖放出率低下, 肝・筋・脂肪組織での糖取り込み率上昇 血糖値前値へ復する, という機構が働く. すなわち, インスリン分泌とその作用を受ける臓器のみごとな協調作用により, 血糖応答が fine tuning されていることになる. この機構のいずれに狂いを生じても糖尿病が発症することとなる. 一人一人の患者で, 最も的確な治療方針を決定する上で 異常点の推測が必須である.

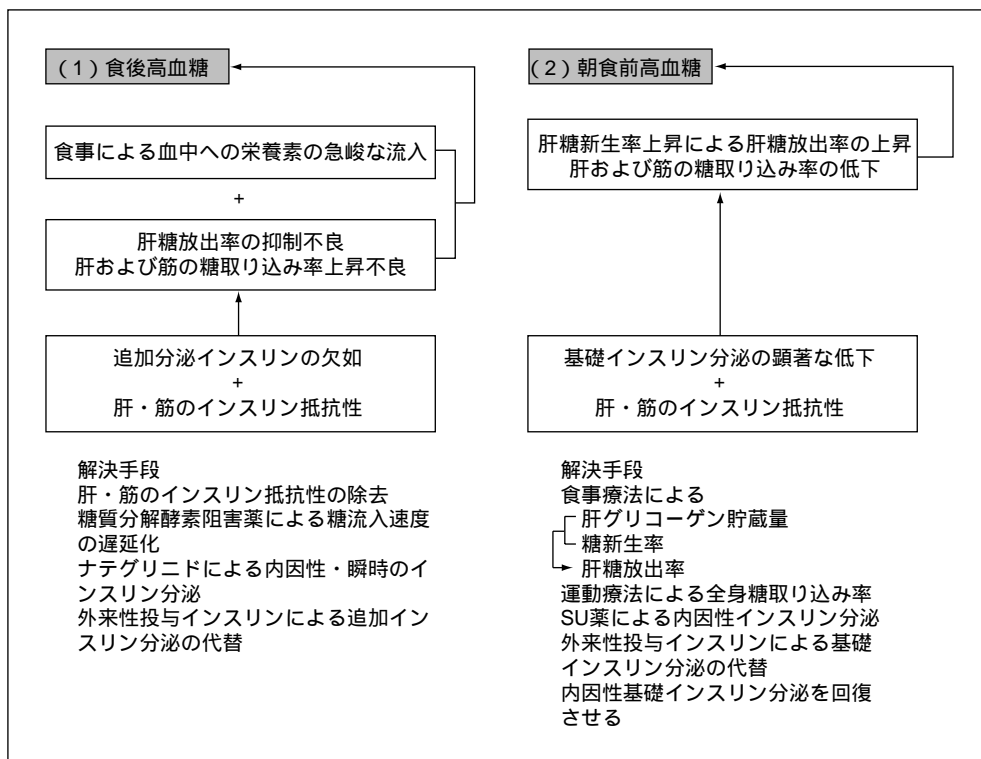


図2 2型糖尿病の病態とその解決方法

2. 2型糖尿病にみる特徴

2型糖尿病の特徴は血糖値の面よりみると、①食後高血糖、②朝食前高血糖、が挙げられる(図2)。食後高血糖は、遺伝的な特質である追加分泌インスリンの欠如〔具体的には経口ブドウ糖負荷試験時のインスリン30分値の立ち上がりが高いことで証明される。食後高血糖に刺激され、血清インスリンレベルが高くなるが、これは基礎インスリン分泌が刺激されている結果と考えている(図1))のみでは決して出現しないことは、かかる遺伝的欠失を有していても正常血糖応答を呈する人が非常に多いことから明白である。追加分泌インスリンが欠如した例に、筋・肝のインスリン抵抗性が加味されてはじめて出現

する。すなわち、血糖上昇にもかかわらず肝のインスリン抵抗性のため、肝糖放出率は抑制されないこと、さらにより大きな重みを有するのは全身、特に肝での糖取り込み率が十分亢進しない結果と理解できる。したがって、解決手段として、①食事療法により肝のグリコーゲン貯蔵量を下げ、さらに糖新生率を抑え、肝糖放出率を低下させる、歩行の励行により筋への糖取り込みを高める、あるいはインスリン抵抗性改善薬を投与する、などにより肝・筋のインスリン抵抗性を除去する、②食事摂取による急激な糖質消化吸收を遅らせる糖質分解酵素阻害薬を投与する、などが考えられよう。

一方、朝食前高血糖は、内因性基礎インスリン分泌率の顕著な低下に加え、食後高血糖持続時に増大したインスリン抵抗性の合併に

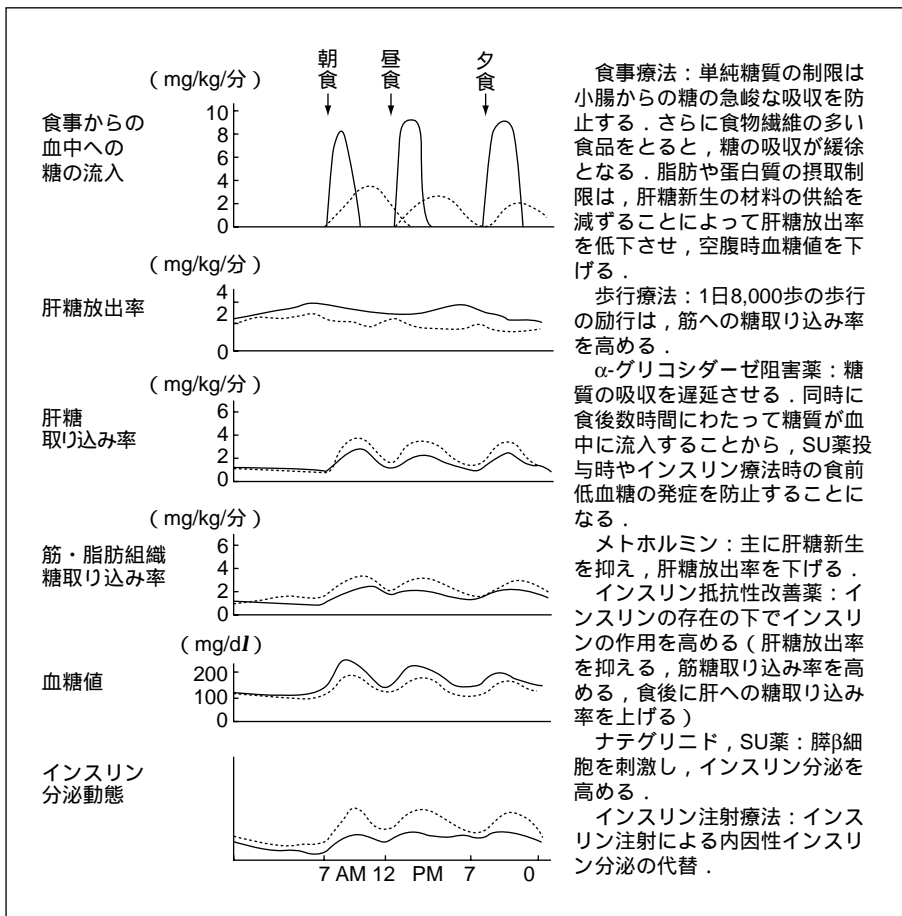


図3 2型糖尿病にみる“糖のながれ”と治療によるその是正
(: 治療前, ... : 治療後)

食事療法：単純糖質の制限は小腸からの糖の急峻な吸収を防止する。さらに食物繊維の多い食品をとると、糖の吸収が緩徐となる。脂肪や蛋白質の摂取制限は、肝糖新生の材料の供給を減ずることによって肝糖放出率を低下させ、空腹時血糖値を下げる。

歩行療法：1日8,000歩の歩行の励行は、筋への糖取り込み率を高める。

α-グリコシダーゼ阻害薬：糖質の吸収を遅延させる。同時に食後数時間にわたって糖質が血中に流入することから、SU薬投与時やインスリン療法時の食前低血糖の発症を防止することになる。

メトホルミン：主に肝糖新生を抑え、肝糖放出率を下げる。

インスリン抵抗性改善薬：インスリンの存在の下でインスリンの作用を高める（肝糖放出率を抑える、筋糖取り込み率を高める、食後に肝への糖取り込み率を上げる）

ナテグリニド、SU薬：膵β細胞を刺激し、インスリン分泌を高める。

インスリン注射療法：インスリン注射による内因性インスリン分泌の代替。

よるものであり、このため肝よりの糖放出率が健常人に比し上昇していること、全身の糖取り込み率が増加しないことから、10時間以上におよぶ絶食にもかかわらず、高血糖となる(図1)。その解決手段として(図2,3)、①肝・筋のインスリン抵抗性を除去する、②SU薬により内因性基礎インスリン分泌率を高める、③外来性投与インスリンにより基礎インスリン分泌を代替する、ことなどが考えられるが、究極的には、④内因性基礎インスリン分泌の回復を図り、それがたとえ十分量でなくてもインスリン感受性の亢進により、良好な状況に維持しうるようにすること、にある

のではなからうか。

3. 2型糖尿病における中間型インスリン投与の血糖制御メカニズム

2型糖尿病のインスリン療法は中間型インスリン製剤1日1~2回注射法が推奨されてきた。その理論は外来性インスリン投与により、肝糖放出率を抑制することが早朝空腹時血糖値を低下させる、というものである。しかし、皮下注射した僅かなインスリンにより、門脈内のインスリンレベルが高くなるとは、とうてい考えられない。

ところが実施診療の場では、インスリン抵抗性が軽微な2型糖尿病において、夕食前や眠前の少量の中間型や持続型インスリン注射により、夜半や早朝に低血糖を呈する場合がございます。末梢投与インスリンが直接的に筋・脂肪組織の糖取り込み率を上昇させるのみならず、間接的に肝糖放出率を抑制することによって、低血糖を惹起する可能性が否定できない。Toronto大学のグループは瞬全摘出犬を用いた検討の結果を、健常人を用いて検証した¹⁾。この報告は、末梢投与インスリンが脂肪分解の抑制を介して肝糖新生の前駆物質の血中レベルを下げ、間接的に肝糖放出率をより強く抑制することをみごとに示した。インスリン抵抗性が少ない際には、中間型インスリン投与が、たとえ投与量が僅かであっても、予期せぬ低血糖を引き起こすこと、一方、脂肪組織のインスリン感受性が低下した、いいかえれば脂肪分解の抑制が十分でないときには中間型インスリンを大量に投与しても肝糖放出率は抑制されないことを示している。かかる事実は臨床的に頻回に経験されることである。中間型インスリン投与では、食後高血糖を抑制することができないのに、夕食前の少量の中間型インスリン注射が、夜半、早朝に低血糖を惹起することがある。特に非肥満の高齢者では無自覚性の低血糖を繰り返している可能性が否定できない。したがって、高齢2型糖尿病患者が他疾患の併発などで入院した際には、必ず速効型インスリン療法に切り替えることを定着すべきであろう。入院中の血糖管理が、低血糖を惹起することなくきわめて良好となるのみならず、食事抜きといった諸検査にも対応しやすく、食事摂取量に応じてのインスリン投与量の調整が容易であるからである。

4. SU薬二次無効2型糖尿病に対する外来診療下でのインスリン療法導入の実際

インスリン療法を受けている2型糖尿病と聞けば、糖尿病罹病期間が長く、高齢で、細小血管合併症が進展している、したがって中間型(+速効型)インスリン製剤を1日1回だけ注射し、グリコヘモグロビン値を8%内外に維持している、というイメージが浮かぶであろう。しかしSU薬二次無効であるが、未だ若く細小血管合併症が発症していない、あるいは軽微である、といった例は決して少なくない。このような症例に対して、インスリン療法を開始する目的は、①内因性インスリン分泌を回復させる、②インスリン抵抗性を除去するために高血糖を取り除く、ことにより、たとえインスリン分泌が十分に回復しなくても、インスリン抵抗性が軽減されたことから、優れた血糖管理状況を維持できるようにする、ことにあるのではなからうか。“インスリン療法を始めると一生続けなければならぬ”のではなく、“一生インスリン注射を継続しなくていいように、今短期間インスリン療法をしましょう”と、筆者らは患者を説得して、外来診療下にインスリン療法を導入している。この際、いかなる製剤をどの様に用いるかが、キーポイントとなる。外来診療下でのインスリン療法の開始にあたっては、①低血糖のリスクを避けること、②入院でのインスリン療法と同程度の血糖管理状況をもたらすこと、の両者を満足させる必要があるのはいうまでもない。

1) インスリンによる正常血糖応答の維持が内因性インスリン分泌を回復させるか

私どもはSU薬二次無効でインスリン療法に切り替えるため入院した24例を3群に分

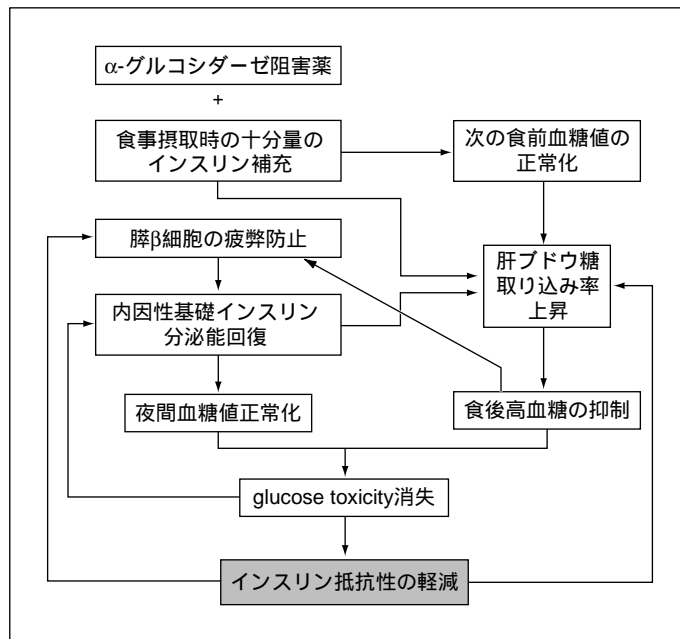


図4 SU薬二次無効、非肥満2型糖尿病のインスリン療法のあり方
(筆者の working hypothesis, すでに1,000例以上の症例で有効性を証明した)

け、以下のインスリン治療を4週間にわたって行い、その前後でインスリン分泌能を検索した²⁾。

A群：中間型インスリン1日1回朝食前投与で翌朝の食前血糖値を正常化するように投与量を調整した。B群：毎食前に速効型インスリンを投与し、食後血糖応答を正常化するようにした。C群：インスリン皮下持続注入療法を実行し、かつ毎食前速効型インスリン注射を加え、24時間にわたる正常血糖応答を維持しようとした。

その結果、インスリン療法前後での経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)時の血漿Cペプチドでみた内因性インスリン分泌能は、インスリン療法実践時に血糖値をより厳格に(特に食後に)制御するほど回復すること、それに伴い血糖応答が良好になったことが証明できた。厳格な血糖管理時に膵β細胞が休息していたことが尿中Cペプチド排出量から、さら

に厳格な血糖管理の維持が外来性インスリン需要量を激減させ、インスリン抵抗性が軽減してきたこと、が示された。

2)膵β細胞を休息させるのは、生理的血清インスリンレベルの再現か、食後血糖応答の正常化か

筆者らはベッドサイド型人工膵島を用い、この点を検索した³⁾。2型糖尿病患者において、100g OGTT時の血糖応答を人工膵島によるインスリン注入により健常人と同様に再現した際、血漿C-ペプチド反応は変化しなかった。そこで、インスリン注入により血漿インスリン動態は生理的に維持する一方で、糖負荷後の血糖値を高値にしたところ、血漿C-ペプチド反応は顕著に上昇した。すなわち、糖尿病患者の膵β細胞はたとえインスリンレベルが高くても、高血糖を認知し、インスリンを分泌しようと努力していることを示す。より少量のインスリンを注入する一方で、

経口負荷ブドウ糖量を 40 g として、血糖応答反応を正常化させたところ、血漿 C-ペプチド反応には変化を認めなかった。

3) 外来診療でのインスリン療法導入の 実際

筆者の working hypothesis (図 4) に沿った治療の実際を述べたい。

①食前血糖値が高値であっても、 α -グルコシダーゼ阻害薬の使用は食後の急峻な血糖値上昇を抑制する。SU 薬二次無効例と判断しても、未だ α -グルコシダーゼ阻害薬を使用していない際には、 α -グルコシダーゼ阻害薬を SU 薬に追加投与する。それでもインスリン分泌が過小で血糖管理が不十分である時には、インスリン療法を開始せざるをえない。

②無効である SU 薬の投与を中止する。 α -グルコシダーゼ阻害薬は投与を継続する。

③ペン型インスリン注入器を用い、毎食前速効型インスリン注射法を指導、実践する。吸収の最も早い腹壁皮下に、食前 30 分に注射する。朝 6 U、昼 4~6 U、夕 6 U、が体重 50 kg 内外の、典型的な例での初回投与量である。

④最初の 3~4 回は週 1 回診察し、注射が適切になされているか、計算どおりにインスリンバイアルが減っていったか、低血糖の発症はないか、症状の変化は、体重の増加はないか、などをチェックする。同時に来院時血糖値、グリコアルブミンを測定し、できればその値を知った上でインスリン投与量の調整を行う。グリコアルブミンは 2 週間前から採血時までの平均血糖応答値を反映することから、グリコヘモグロビンに比し、はるかに有用である。グリコアルブミン (基準値: 11.4~15.8%) はインスリン注射療法開始前には 30~35% である場合が多いが、一般的には最初 3~4 週間は、週に 2~3% 程度低下する。

⑤外来でのインスリン療法導入にあたって

は、血糖自己測定 (SMBG) が必須と考えられる先生方も多い。しかし、筆者は 2 型糖尿病のインスリン療法に SMBG は必須とは思わない。内因性基礎インスリン分泌がわずかながらも保持されている 2 型糖尿病では、連日安定した血糖応答がみられるからである。もちろん、患者が積極的に SMBG を行いたいという意向の時には、実行してもらい、測定値を有用な指標として応用している。

⑥ SMBG 値の早朝空腹時血糖値が 160 mg/dl 以上を呈していても、グリコアルブミンが順調に低下し続けている場合は、眠前に NPH インスリン注射を追加投与する必要はない。徐々に基礎インスリン分泌能が回復し、朝食前血糖値が低下してくる例が多い。

⑦グリコアルブミンが 18% 以下に維持されており、かつインスリン投与量が 1 日 10 U 以下である際には、インスリン投与を中止してもよい。

⑧インスリン需要量が低下することなく、かえって増加する例も存在する。その際には、1 型糖尿病と同様に考えてインスリン追加分泌の補填のみならず基礎インスリン分泌の補充を実行し、良好な血糖管理にもってこなければならぬ。

4) 毎食前速効型インスリン注射療法の 効果

α -グルコシダーゼ阻害薬を前投与しておいて、インスリン療法を開始した 5~8 週間後には、SMBG 施行例 100 例中、78 例において、平均インスリン需要量、朝食前 7.6 U、昼食前 4.1 U、夕食前 6.3 U にて、毎食後血糖値のみならず早朝空腹時血糖値も 120 mg/dl 以下となった (図 5)。夕食前 30 分に皮下投与した速効型インスリンの効果が消失したにもかかわらず、夜間の血糖上昇がみられなかったのは、インスリン療法開始前著明に低下していた内因性基礎インスリン分泌が回復し、肝糖放出率増加を抑制するに十分な量、夜間蓄尿中

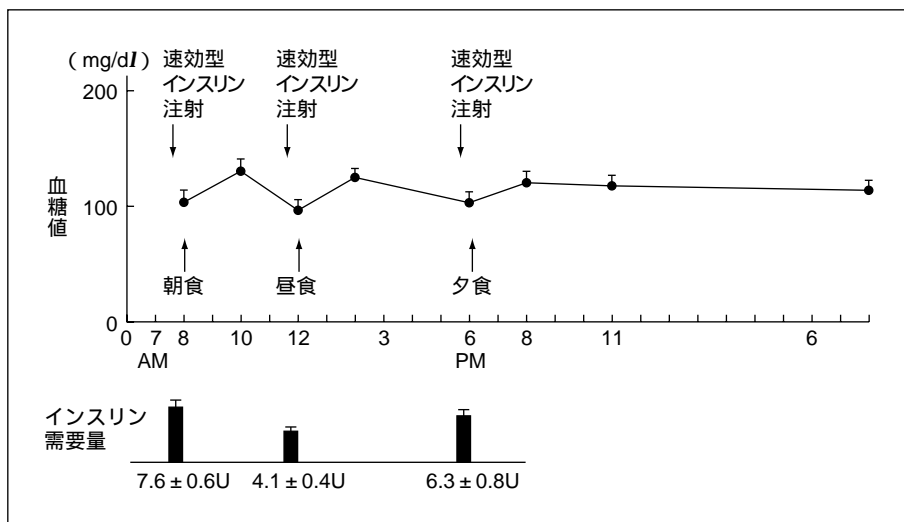


図5 図4の方式でインスリン療法を開始した78例における5~8週間後のインスリン需要量と血糖応答状況

表1 SU薬二次無効非肥満2型糖尿病に対する毎食前速効型インスリン注射療法におけるHbA_{1c}とインスリン需要量の経時的変化 (n=80, M±SEM)

	インスリン開始前 (n=80)	1ヵ月 (n=80)	3ヵ月 (n=68)	6ヵ月 (n=70)	12ヵ月 (n=73)
HbA _{1c} (%)	10.6±0.3	8.9±0.2	7.4±0.1	7.0±0.2	6.2±0.2
速効型インスリン 需要量 (総量: U/日)	-	25.3±0.6 (6~42)	17.6±0.4 (0~36) 0 (n=24) 十眠前 N (n=6)	14.8±0.4 (0~28) 0 (n=37) 十眠前 N (n=3)	11.2±0.4 (0~26) 0 (n=44) 十眠前 N (n=2)

0: インスリン不要例 十眠前 N: 眠前にNPHインスリン注射を行った例

C-ペプチド排泄率で1 µg/hr以上, になった結果であった. 危惧された食前の低血糖発症は稀であり, 特に夜間は自らの内因性インスリン分泌によるため低血糖の発症は皆無であった. さらに, 1年間のグリコヘモグロビン値の推移, ならびにインスリン需要量を表1に示した. すなわち, 健常人に近い血糖応答反応を維持していると, 多くの症例で内因性インスリン分泌の回復, インスリン抵抗性の顕著な改善, によりインスリン需要量がかなり急速に漸減し, 多くの症例でインスリン注

射が不要となるにもかかわらず, 良好な血糖管理の維持が可能であることを認めた. すなわち, “2型糖尿病のインスリン分泌能もインスリン抵抗性もdynamicでreversible”であるといえる. 事実, クランプ法で, 糖経口負荷後の肝糖取り込み率を定量化すると, インスリン療法開始前肝糖取り込み率は顕著に低下していた. そのため顕著な食後高血糖がみられたと判断できたが, インスリン療法による数週間の厳格な食後血糖応答正常化が, 肝糖取り込み率を高め, その結果食後血糖応答

が正常化したことが証明できた⁴⁾。

一般的には罹病期間の短い、あるいは年齢のより若い症例が、内因性インスリン分泌の回復がより早く、より著明であるといえる。しかし、高齢者、SU薬服用期間の長い例、中間型インスリン1日1回注射療法を長期間実行していた例においても、毎食前速効型インスリン注射療法により、基礎インスリン分泌が顕著に復活し、かつインスリン抵抗性が除去され、インスリン療法が不必要になることを、数多く経験する。

以上の成績をみると、本来2型糖尿病患者では、SU薬二次無効はない。ただglycemic exposureによりインスリン分泌能が高度に疲弊しているのみであって、外来性インスリン投与により食前および食後の高血糖を除去することが、インスリン分泌能の回復をもたらした、と理解すべきと考えている。

以上の臨床成績を勘案すると、高齢者、いや全ての糖尿病患者が他の疾病（外科手術、感染症など）のため入院してきた際には、中等量以下のSU薬で良好な血糖管理が維持されていない限り、食事摂取時の速効型インスリン注射療法に切り替えるべきであろう。食事摂取量に対応できる、食事抜きの諸検査に対処しやすい、NPHインスリン注射をしないので夜半の低血糖が決して発症しない、良好な食後血糖管理の維持が退院時の薬物必要量を激減させる、などの理由による。

まとめにかえて

臨床糖尿病学において最も重要なことは高血糖の持続を放置しないことであり、インスリン療法は決して特殊な治療法ではないことを強調したい。

〔文献〕

- 1) Lewis G, Zinman B, Groenewoud Y, *et al.*: Hepatic glucose production is regulated both by direct hepatic

and extrahepatic effects of insulin in humans. *Diabetes* 1996; 45: 454-462.

- 2) Kawamori R, Bando K, Yamasaki Y, *et al.*: Fasting plus prandial insulin supplements improve insulin secretory ability in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1989; 12: 680-685.
- 3) Yamasaki Y, Kawamori R, Bando K, *et al.*: Normoglycemia per se but not normoinsulinemia is responsible for suppressing endogenous insulin secretion after oral glucose load in NIDDM. *Diab Res Clin Pract* 1992; 15: 113-120.
- 4) Kawamori R, Morishima T, Ikeda M, *et al.*: Effect of strict metabolic control on glucose handling by the liver and peripheral tissues in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 1994; 23: 155-161.

質 疑 応 答

座長(春日) どうもありがとうございます。ただ今の河盛先生のご発表にご質問等がございましたらお願いいたします。

橋田昌晴(橋田内科クリニック) インスリンに切り替える場合の方法ですが、いきなり経口剤を切って、すぐにインスリンに移行してよいものかどうか、それからインスリンが12単位になった時に切れるということでしたが、それもいきなりインスリンを切って、その後経口剤をどのように使ってゆけばよいのか、そのあたりを教えていただきたいと思えます。

河盛 α-グルコシダーゼ阻害薬、あるいはメトホルミンが使われている場合には継続いたします。ただ私はSU薬は中止しています。といいますのは、SU薬で叱咤激励しても十分なインスリンが出ていない、SU薬が効いていないと判断してインスリン療法に入るわけです。そして毎食前の速効型インスリン療法を行っているもう一つの理由は、膵β細胞を休ませてやろう、高血糖を取り除いて、膵β細胞を休ませて、再びインスリンが出るように

しようとしているわけです。そこに膵β細胞を刺激するSU薬を出すということは、矛盾しますので私は中止しています。

しかしSU薬を使ったままインスリンを導入なさる先生方もおられます。最近の evidence based medicine で、SU薬を出したままインスリンを使うべきか、インスリンにSU薬を出すべきかという多くの study がありますが、それらを見ますと、SU薬とインスリンの併用が有効なのは、尿中あるいは血中のC-ペプチドが増えている例です。すなわち、まだβ細胞がSU薬に反応している例では、SU薬とインスリンの併用は効果があるだろうということです。しかし、もしSU薬に対してβ細胞がもはや反応していないとなりますと、患者さんは効いてもいないSU薬を大量、長期間飲まされることとなりますので、私は中止してインスリン療法を始めるべきだと思っています。

次に、私どもの protocol では、大体1日トータル12単位以下で、グリコヘモグロビンで6.5%未満、グリコアルブミンで18%未満が2~3週間続いた場合にはインスリンを中止してもかまわないとしています。そして

インスリンを中止した時には、一般的にはα-グルコシダーゼ阻害薬のみで経過を見ています。もしインスリンの分泌が不十分で、少しずつグリコアルブミン等が上がってくる場合には、再び少量のSU薬、グリミクロンの1/2錠といったものから徐々に追加してゆくというのが現状です。

橋田 インスリンから経口に変えた場合に、再びインスリンに戻る例はどのくらいあるのでしょうか。

河盛 今までの私どもの経験では、6ヵ月以内に88%もの例でインスリン療法からともかく離脱できました。そしてそれらが2年以内にもう一度インスリン療法を必要とした例はその中の28%です。したがって、インスリン療法を3ヵ月行い、その後1年間はoral agent でよい管理ができましたが、またインスリンに戻って、そしてまたインスリンを止めた、というような例も数多く経験しています。

座長 河盛先生、どうもありがとうございました。それでは時間ですので2番目のセッションはこれで終わらせていただきます。ご静聴どうもありがとうございました。