

日常生活でのインスリン投与量と自律神経活性が関連 —1 型糖尿病のインスリン治療に新たな視点—

概要

近藤亜樹 医学研究科博士課程学生（研究当時）、池田香織 同講師、稲垣暢也 名誉教授、矢部大介 同教授らの研究グループは、1 型糖尿病のある方を対象に、日常生活でのインスリン投与量と自律神経活性バランスが関連することを明らかにしました。インスリンが交感神経を活性化することは、実験的な環境で行われた研究では示されていましたが、日常生活下では十分にわかっていませんでした。本研究では、ウェアラブル心電計で記録した心拍間隔の変化（心拍変動）から交感神経と副交感神経の活動のバランスを評価し、一日に数回投与されるインスリンのタイミングや量との関係を解析しました。その結果、1 日の最後の追加インスリン（短時間作用するインスリン）量は夜の就寝後の交感神経優位の程度と関連しており、基礎インスリン（長時間作用するインスリン）量は朝の起床前の交感神経優位の程度と関連していました。この関連は、HbA1c や持続血糖測定で得られた血糖状態の影響を調整した後も見られました。交感神経優位は心血管リスクと関連することが指摘されており、本研究成果は、インスリン治療と心血管リスクとの関係を考える上で新たな視点を追加するものです。本研究成果は、9 月 14 日午前 10 時（米国東部時間）に米国の国際学術誌「*Diabetes*」にオンライン掲載されました。

1 型糖尿病におけるインスリン投与量と交感神経優位の程度が関連

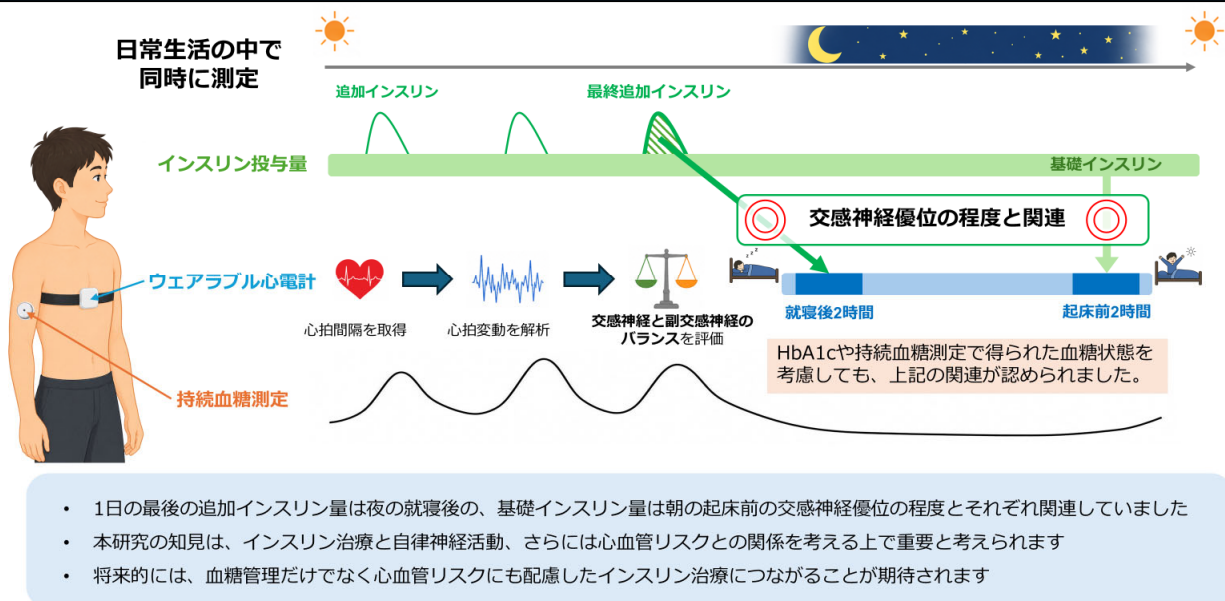


図. 1 型糖尿病におけるインスリン投与量と交感神経優位の程度との関連

作成者：近藤亜樹（イラスト素材の一部に OpenAI ChatGPT [GPT-5.6 Sol] を使用）

1. 背景

インスリン治療は、糖尿病の細小血管合併症を抑制することが知られていますが、心筋梗塞や脳卒中などの大血管合併症への影響については、まだ一致した見解がありません。近年、インスリン投与量と心血管リスクが関連しているという報告があり、その仕組みの一つとして、自律神経^{*1}のうち交感神経が過剰に働くことが推測されています。低血糖は交感神経を活性化しますが、インスリン投与を行った実験では、インスリンそのものも低血糖とは別に交感神経活動を高めることが示されています。しかし、これらは厳密に管理された実験条件下で得られた知見であり、日常生活の中で治療として投与しているインスリンの量と交感神経活動との関係は十分明らかになっていません。そこで本研究では、1型糖尿病^{*2}のある方を対象に、ウェアラブル機器を用いて、日常生活におけるインスリン投与量と心臓の自律神経活動との関連を検討しました。

2. 研究手法・成果

本研究では、1型糖尿病の治療を内服薬の併用なしにインスリンのみで行っている成人の方 36 名を解析対象としています。日常生活下で 4 日間、ウェアラブル心電計による心電図記録と持続血糖測定を行い、インスリンの投与量と投与時刻を記録しました。心電図から得られた心拍変動^{*3}を解析して自律神経活動を評価し、一日に数回投与されるインスリンのタイミングや量との関連を調べました。心拍変動は活動による影響を受けにくい夜間就寝中の記録を中心に解析しました。

その結果、1日の最後に投与した追加インスリン^{*4}の量が多いほど、就寝後最初の 2 時間の自律神経活性が交感神経優位となる程度が強くなりました。一方、基礎インスリン^{*5}の投与量が多いほど、起床前 2 時間の交感神経優位の程度が強くなりました。これらの関連は、HbA1c^{*6}や持続血糖測定で得られた血糖状態の影響を調整した後も認められました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の特徴は、実験環境ではなく日常生活において、1型糖尿病におけるインスリン投与量と交感神経優位の程度との関連を示した点にあります。インスリン治療と自律神経活動との関係を理解し、心血管リスクとの関わりを考える上で重要な新知見と言えます。ただし、本研究は対象者数が限られているうえに観察研究であるため、この結果だけではインスリン投与量の増加が交感神経優位の程度につながるのか、あるいは自律神経活動の変化がインスリン必要量に影響するのか、その因果関係や方向性を明らかにすることはできません。また、インスリン投与量を減らすことで、交感神経優位の程度を抑制できるのかもどうか、まだわかりません。さらに、今回観察された交感神経優位の程度が、何らかの症状や合併症の重症度に本当に関連するのかもわかっていません。今後はより多くの方を対象とした研究や介入を行う研究による検証が必要となります。本研究の成果を契機として、1型糖尿病におけるインスリン治療と自律神経活動との関係解明に向けた研究のさらなる進展が期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学教室を中心に、高槻赤十字病院（金子至寿佳 部長、現所属：日本赤十字社和歌山医療センター）、御所南はらしまクリニック（原島伸一 院長）、京都田辺中央病院（古川啓三 内科担当顧問）、京都桂病院（長嶋一昭 部長）との多施設共同研究として実施され、臨床研究として登録されています（UMIN000038124）。

本研究の一部は、戦略的イノベーション創造プログラム（SIP）「スマートバイオ産業・農業基盤技術」（管理人：生研支援センター、課題番号：SIP2B）、日本学術振興会 科学研究費助成事業（JSPS 科研費、課題番号 JP20J15095、JP23K19889）の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

※1. 自律神経

交感神経と副交感神経からなり、心拍や血圧など、意識せずに行われる体の働きを調節する神経です。本研究でいう「交感神経優位」とは、そのバランスが相対的に交感神経側に傾いた状態を指します。

※2. 1型糖尿病

主に自己免疫によって膵臓の β 細胞が破壊され、体内でインスリンを十分に作れなくなる糖尿病です。多くの場合、生命を維持するためにインスリンを投与する治療が必要になります。

※3. 心拍変動

心臓の拍動の間隔にみられるわずかな変化のことです。この変化を解析することで、心臓の働きを調節する自律神経活動を評価することができます。

※4. 追加インスリン

食事に伴う血糖上昇や、高くなった血糖値を下げるために投与する、短時間作用するインスリンです。

※5. 基礎インスリン

食事にかかわらず、体が常に必要とするインスリンを補うために投与する、長時間作用するインスリンです。

※6. HbA1c

過去 1～2 か月程度の平均的な血糖状態を反映する血液検査の指標です。

<研究者のコメント>

本研究の成果は、近年著しく進歩するウェアラブル機器を活用し、1型糖尿病のある方のご協力のもと詳細な日常生活データを記録・収集できたことで初めて得られました。今後、こうした機器を活用した研究により、さらに多くの病態が解明されることが期待されます。なお、現時点では、観察された交感神経優位が何らかの症状や合併症の重症度に関わるような程度のものか、わかっていません。インスリン投与量を減らすことで交感神経優位が抑制されるかどうかともわかりません。本研究結果をもとに自己判断でインスリン投与量を減らすことは、高血糖を引き起こす危険があります。インスリン治療を必要とする方が安心して適切な治療を続けられるよう、今後もさらなる研究を進めてまいります。(池田香織 医学研究科講師)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Insulin Dosing Is Associated With Cardiac Sympathetic Predominance Independent of Glycemic Profiles in Type 1 Diabetes Under Free-Living Conditions (自由生活下では1型糖尿病に対するインスリン投与量は血糖指標とは独立して心臓自律神経活動における交感神経優位と関連する)

著者：Aki Kondo, Kaori Ikeda, Shizuka Kaneko, Shinichi Harashima, Keizo Furukawa, Kazuaki Nagashima, Masahito Ogura, Yoshihito Fujita, Yoko Ueba, Kazuya Motohashi, Sachiko Tsukamoto-Kawashima, Emi Okamura, Fumika Mano-Usui, Nobuya Inagaki, Daisuke Yabe

掲載誌：Diabetes DOI：10.2337/db26-0456