



Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2005.09) 25巻9号:2419～2421.

ヒトインスリン混合製剤から二相性インスリンアナログ製剤(ノボラピッド30ミックス)への切り替え経験

伊藤博史

研究報告

ヒトインスリン混合製剤から二相性インスリンアナログ製剤(ノボラピッド®30ミックス)への切り替え経験

Itoh Hiroshi

伊藤 博史*

はじめに

糖尿病治療におけるインスリン療法は、時代とともに徐々に発展してきているが、健常人における基礎分泌と追加分泌の補充をmimicできるような理想的な血中インスリンを再現するまでには至っていないのが現状である。従来、特に2型糖尿病に対するインスリン療法を行うときの主流は、ヒトインスリン混合製剤の朝夕2回打ちであった。これは、速効型インスリンと中間型インスリンが3:7の割合に混合された製剤であるが、作用発現までに30分、最大作用は2~12時間後であり、二峰性の血中インスリン濃度曲線が描かれるが、一方で、50%程度の胃排泄が約90分である^{1,2)}ことから考えても、生体の血糖上昇のタイミングに合致しているとはいえず、結果として、食後の血糖上昇の抑制が不十分となり、また一方では、しばしば昼食前の時間帯における低血糖も出現するおそれがあった。平成15年12月から臨床使用が可能になった、二相性インスリンアナログ製剤であるノボラピッド®30ミックスは、超速効型のインスリンアスパルトと中間型成分であるプロタミン結晶性インスリンアスパルトを3:7の割合で含有する。この製剤により、食後の血糖上昇の抑制と、昼食前の低血糖傾向を抑制できること³⁾を期待し、結果として血糖コントロールの改善が得られるか否かについて、自験例で検討したので報告する。

対象と方法

対象は、日鋼記念病院糖尿病科へ定期外来通院中であり、少なくとも6カ月間以上ヒトインスリン混合製剤を朝夕2回打ちで使用している糖尿病患者を対象とした。経口血糖降下薬であるスルホニル尿素薬、インスリン分泌促進薬を併用している症例は除外した。

患者の同意を得た上で、ヒトインスリン混合製剤からノボラピッド®30ミックスへ同量にて変更し、その後の自己血糖測定データのHbA_{1c}の推移を検討しながらインスリン投与量の調節を適宜行い、切り替え後6カ月経過した時点において、インスリン投与量、HbA_{1c}、体重について、切り替え前と比較検討した。

食事療法、運動療法については切り替え前後で変更せずに指導を継続した。

データは、平均±標準偏差にて示した。

成績

表1に示したように、今回ヒトインスリン混合製剤からノボラピッド®30ミックスへ変更し、切り替え後6カ月経過した患者は28名であった(1型(SPIDDM)1名、2型27名)。

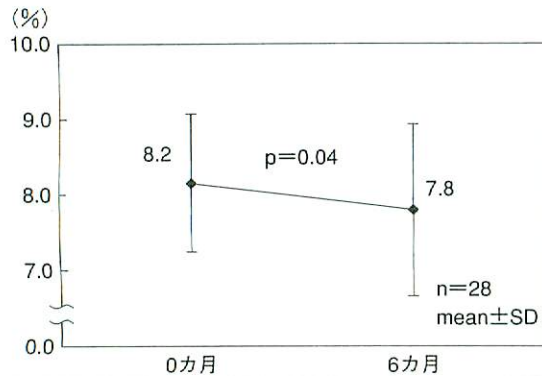
インスリン使用量は、切り替え前で 24.6 ± 8.6 IU/day、切り替え後6カ月で 25.6 ± 8.7 IU/dayで、有意な変化を認めなかったが(図1)、HbA_{1c}は、 $8.2 \pm 0.9\%$ から $7.8 \pm 1.1\%$ へと有意な改善を認めた(図2)。一方で、体重は 63.4 ± 9.1 kgから 64.7 ± 10.6 kgへと有意な変化は認めなかった。

*日鋼記念病院(現:旭川医科大学内科学第二講座)

表1 患者背景

n	28
年齢(歳)	63.2±8.4
性別(男/女)	20/8
体重(kg)	63.4±9.1
DM型(1型/2型)	1/27
DM罹病期間(年)	12.9±5.5
網膜症(なし/あり)	10/18
30ミックス開始時HbA _{1c} (%)	8.2±0.9
30ミックス開始前の投与量(単位)	24.6±8.6
観察期間(外来フォロー)	6カ月

※30ミックス：ノボラピッド®30ミックス

図2 平均HbA_{1c}

来院診察時における問診においては、低血糖頻度の増大は認めなかった。

考 察

今回われわれは、従来より多用されているヒトインスリン混合製剤からノボラピッド®30ミックスへの変更における治療効果について検討し、その有用性について確認することができた。

超速効型インスリンを様々な比率で含む混合製剤として、わが国ではインスリンアスパルトを有効成分とした二相性インスリンアナログ製剤であるノボラピッド®30ミックスが広く使われてきている。本薬は、インスリンアスパルトに硫酸プロタミンを加えて結晶化した中間型画分(プロタミン結晶性インスリンアスパルト)と、可溶性の超速効型画分を7:3の比率で混合した製剤であるが、その効果立ち上がりの速さ、同時に超速効型画分の効果消失の速さから、従来型のヒトインスリン混合製剤に比べて、より生理的なインスリン分泌パターンをmimicすることによって、

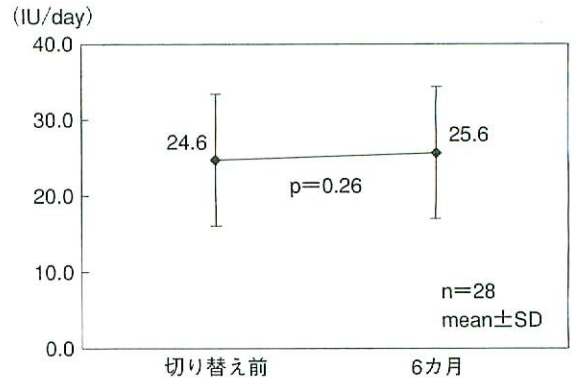


図1 インスリン1日平均投与量

血糖曲線がより正常方向へ近づくことが期待できる⁴⁾。

第Ⅲ相臨床試験として、30R注の朝・夕2回注射で治療中の2型糖尿病患者を対象に、二相性インスリンアスパルト-30に切り替えて30R注を対照薬として48週間の比較試験を行ったが、本薬の30R注に対する非劣性が証明されるとともに、食後血糖の上昇においては30R注よりも優れていること、食直前に投与し得るため利便性が高いことなどが示されている⁵⁾。

ヒトインスリン混合製剤からノボラピッド®30ミックスへの切り替えを行い、6カ月後まで経過を追った岩本ら⁶⁾の報告では、体重の変化を伴わないHbA_{1c}の有意な改善を認めており、われわれの今回の検討とほぼ同様の結果であった。

また、従来のヒトインスリン製剤においては、例えば食後血糖の上昇を抑制するためにインスリン投与量を増加させると、昼食前血糖の低下あるいは低血糖を惹起するおそれがあったが、ノボラピッド®30ミックスにおいては、この点に関しての優位性が報告されているところである^{7,8)}。

今回のわれわれの検討結果では、インスリン使用量に有意な変化を伴うことなくHbA_{1c}が有意に改善したが、これまで挙げてきたノボラピッド®30ミックスの特性を考慮すると、インスリン使用量を増やすことで低血糖のリスクや体重増加を伴うことなく、さらに血糖コントロールを良好にする可能性が示唆された。

ヒトインスリン製剤を使用している患者において、インスリン注射をしたにもかかわらず、その後の食事開始時間が適切であるとされる30分後から大幅にずれることが時に現実化することは、日常診療において、問診上で聞き出すことは比較的容易である。この点に関しても、食直前投与が注射タイミングであるノボラピッド®30ミックスは、QOLを改善する⁹⁾ことが見込

まれると同時に、インスリン製剤の適切な使用によって、血糖コントロールが安定することが期待できるものとする。さらに、2型糖尿病患者に、食事開始後15～20分のタイミングでノボラピッド®30ミックスを投与しても、食直前投与群に比して、低血糖出現頻度に差が認められなかったことから、ある程度の時間的猶予が認められるものと考えられ、コンプライアンスの面からも有用であることが示唆される¹⁰⁾。

現在までに、厳格な血糖コントロールが血管合併症の出現を有意に抑制できることが明らかにされてきていることから、インスリン分泌が不足あるいは欠乏に至った糖尿病患者においては、生理的インスリン分泌パターンを考慮した、より理にかなったインスリン投与方法を適用することが肝要である。その1つの手段として、従来ならばヒトインスリン混合製剤を選択していた症例に対しては、ノボラピッド®30ミックスを選択することが適切であると考えられる。

ま と め

日常の糖尿病治療の中で、ヒトインスリン混合製剤からノボラピッド®30ミックスへ同量で切り替えを開始することは、血糖コントロールを改善する点、QOLを改善する点からも有用であることが示唆された。

文 献

- 1) Lipp, R. W., Schnedl, W. J., Hammer, H. F. et al. : Evidence of accelerated gastric emptying in longstanding diabetic patients after ingestion of a semisolid meal. *J. Nucl. Med.* **38** : 814-818, 1997
- 2) Darwiche, G., Almer, L. O., Bjorgell, O. et al. : Measurement of gastric emptying by standardized real-time ultrasonography in healthy subjects and diabetic patients. *J. Ultrasound Med.* **18** : 673-682, 1999
- 3) Kapitza, C., Rave, K., Ostrowski, K. et al. : Reduced postprandial glycaemic excursion with biphasic insulin Aspart 30 injected immediately before a meal. *Diabet. Med.* **21** : 500-501, 2004
- 4) 谷口幹太：二相性インスリンアナログ製剤の使い方。 *プラクティス* **20** : 636-639, 2003
- 5) 岩本安彦, 赤沼安夫：2型糖尿病患者における二相性インスリンアスパルト-30のヒトインスリン混合製剤を対照薬とした48週間比較試験—国内第Ⅲ相臨床試験成績—。 *臨床医薬* **19** : 891-904, 2003
- 6) 岩本安彦, 佐倉 宏, 春木武徳：新しいインスリン製剤の登場とその適応 超速効型インスリン製剤, 超速効型混合インスリン製剤の臨床的有用性。 *Diabetes Frontier* **16** : 39-43, 2005
- 7) Boehm, B. O., Home, P. D., Behrend, C. et al. : Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily : a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* **19** : 393-399, 2002
- 8) Roach, P., Trautmann, M., Arora, V. et al. : Improved postprandial blood glucose control and reduced nocturnal hypoglycemia during treatment with two novel insulin lispro-protamine formulations, insulin lispro mix25 and insulin lispro mix50. *Mix50 Study Group. Clin. Ther.* **21** : 523-534, 1999
- 9) 三島慎也, 吉岡成人, 瀬川竜二郎ほか：ヒトインスリン混合製剤から二相性インスリンアナログ製剤(ノボラピッド30ミックス)への変更における血糖コントロールとquality of life(QOL)の比較。 *プラクティス* **21** : 715-720, 2004
- 10) Warren, M. L., Conway, M. J., Klaff, L. J. et al. : Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **66** : 23-29, 2004