

インスリン グルリジンの追加・切り替え・新規処方における有用性の検討

社会医療法人敬愛会 中頭病院 内分泌・代謝内科 屋良 朝博

● 当院における血糖コントロールの現状

当法人の2施設（中頭病院とちばなクリニック）を定期的に通院される糖尿病患者は、2014年4月から2015年3月の1年間で5,118例であり、これら患者のHbA1cは $7.5 \pm 1.3\%$ 、平均年齢は 65.6 ± 13.0 歳、BMIは 26.5 ± 4.9 、推定罹病期間 11.3 ± 9.1 年であった。また、同期間中における2型糖尿病の受診患者5,625例では、経口薬による治療が4,084例ともっとも多く、インスリンおよびBOT（Basal Supported Oral Therapy；基礎インスリンと経口血糖降下薬との併用療法）を行っている患者はそれぞれ308例、393例と少ない。

さらに、インスリンについて2000年度と2014年度のインスリン使用患者の治療内容を比較すると、BOTにおける1日1回投与および1日3回または4回投与による強化インスリン療法の割合は増加しているのに対し、混合型インスリンの1日2回投与は約85%から25%程度にまで大きく減少している。また、HbA1c7%未満の割合は、食事および運動療法で74.3%、経口薬による治療で43.3%、インスリン療法で23.1%、BOTで13.7%、全体では44.7%と、いずれも糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）の報告よりも達成率は低く、インスリン治療を導入しても血糖コントロールが改善されない症例も多い。

● グルリジンの追加・切り替え・新規での有用性

当院では、強化インスリン療法で使用する超速効型インスリンとして3製剤を採用している。そのうち、インスリン グルリジン（以下グルリジン）は製剤中に存在する単量体の割合が多いため、皮下から血中への吸収が速やかであるとされているが、超速効型インスリンの薬

物動態および薬力学を比較した文献には諸家さまざまに報告されており、結論は得られていない。そこで今回、臨床的観点から、グルリジンの追加処方、切り替え処方および新規処方における有用性を検討した。

対象は、グルリジンを使用した糖尿病患者73例で、そのうち1型糖尿病は17例、2型糖尿病は56例であった（**図1**）。また、基礎インスリンへのグルリジン追加は33例（追加群）、他の超速効型インスリンからグルリジンへの切り替えは36例（切り替え群）、グルリジン1日3回投与の新規投与は4例（新規投与群）であった。グルリジン治療開始後は、食後1時間血糖値160 mg/dLを目標に主治医の判断で用量の増減を行い、6カ月間の追跡調査を行った（**図2**）。原則として、基礎インスリンの用量調整は行わなかった。

その結果、全症例におけるグルリジン投与6カ月後のHbA1cは、投与前 $9.4 \pm 0.2\%$ から $8.2 \pm 0.2\%$ と、1.2%の有意な改善が認められた（**図3**）。同様に、全症例の随時血糖値も 220.2 ± 11.6 mg/dLから 171.1 ± 13.9 mg/dLへと有意に改善した（ $p < 0.01$ ：混合効果モデル）。

病型別のHbA1cにおいても、1型糖尿病では $10.3 \pm 2.4\%$ から $8.3 \pm 1.2\%$ 、2型糖尿病では $9.2 \pm 2.1\%$ から $8.1 \pm 1.7\%$ へと、それぞれ有意に改善していた（ $p = 0.0002$, $p < 0.0001$ ：混合効果モデル）。

BMI別では、BMI 25未満で9.3%から8.0%、BMI 25以上で9.7%から8.5%へ有意に改善し、改善度はそれぞれ1.3%、1.2%と同等であった（**図4**）。罹病期間別では、15年未満で8.9%から8.4%へと0.5%の改善、15年以上では9.3%から8.4%へと0.9%の有意な改善

インスリン グルリジンで治療を行った糖尿病患者 73 例

- 1型：17例・2型：56例
- 平均年齢 59.9 ± 11.9 歳
- 罹病期間 14.5 ± 8.13 年
- BMI 26.3 ± 0.63
- 治療切り替え時 HbA1c $9.4 \pm 0.22\%$

を対象とした。（平均±S.E.）

- 持効型にグルリジン追加群 33 例
- 他の超速効型アナログ製剤からの切り替え群 36 例
- グルリジン3回打ち新規投与群 4 例

図1 対象患者

- インスリン グルリジン治療開始後、食後1時間血糖値160 mg/dLを目標に主治医判断で用量の増減を行い、24週間追跡調査を行った。また、原則的に基礎インスリンの用量調整は行わないこととした。

- その後、BMI別、罹病期間別、追加例・切り替え例別の解析を行った。

※ 他超速効型アナログ製剤からの切り替え群（36例）→3回打ちからの切り替えと4回打ち（基礎インスリン＋追加インスリン）からの両方の症例を含む

図2 試験方法

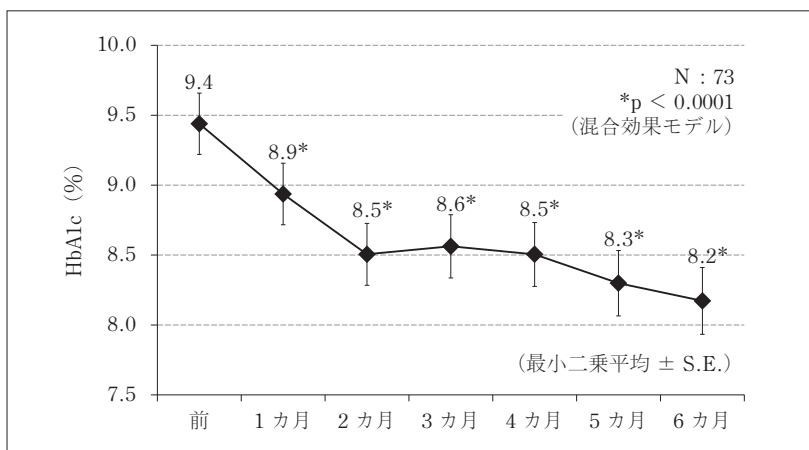


図3 HbA1cの推移（全症例）

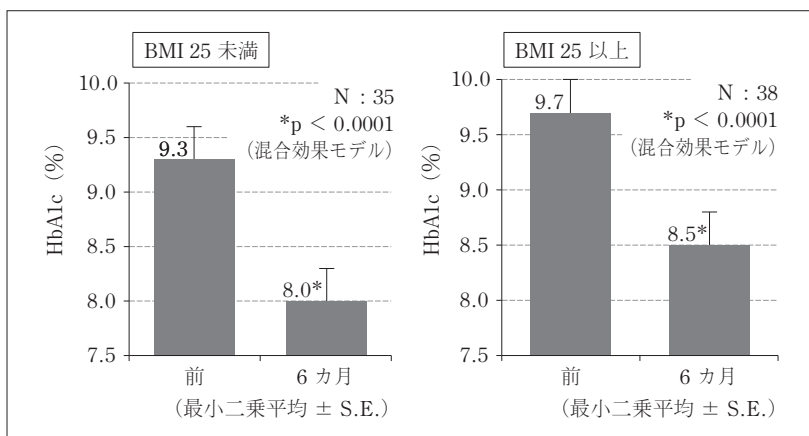


図4 BMI別のHbA1cの改善度（全症例）

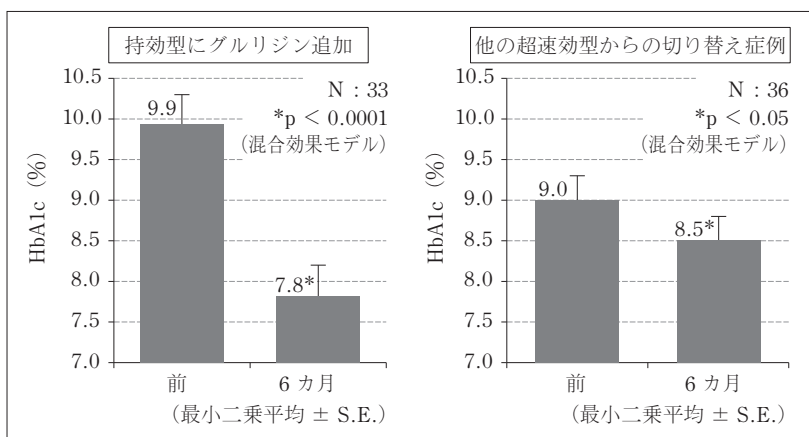


図5 追加群・切り替え群別のHbA1cの改善度

が認められた ($p < 0.0001$: 混合効果モデル)。

HbA1cの改善度を新規投与以外の治療別で比較すると、追加群では9.9%から7.8%へ2.1%低下、切り替え群では9.0%から8.5%へ0.5%低下し、いずれも有意な改善が認められた(図5)。なお、全症例における基礎インスリン量に有意な増減はなく、追加インスリン量は23.6単位/日から24.7単位/日へ、1.1単位/日有意に増量していた($p < 0.02$: 混合効果モデル)。

● 考察

以上のことから、グルリジンは、1型および2型糖尿病の血糖コントロールに有用であり、肥満症例においても単量体グルリジンを使用することで血糖コントロールの改善が期待できると考えられた。また、他の超速効型インスリンからの切り替え症例においてHbA1cの有意な低下が認められた理由の一つは、グルリジンの作用特性である作用発現の速さおよび消失の速さによるものと考えられた。