

超速効型インスリン製剤の血糖値変動パターンの検討

独立行政法人地域医療機能推進機構 JCHO 金沢病院 内科 古川 健治

インスリン療法を導入してもなお血糖コントロールが得られない症例の中には、食後血糖値の上昇や空腹時の低血糖の発現に苦慮する症例は少なくない。食後血糖値は食後1時間でピークを示すとされており、糖尿病治療ではこのピーク値を抑制するために超速効型インスリンを用いることがあるが、薬剤による効果の差については検証する必要があると考えられる。

そこで、超速効型インスリンであるインスリン グルリジン（以下グルリジン）、インスリン アスパルト（以下アスパルト）、インスリン リスプロ（以下リスプロ）による血糖値の変動パターンを比較検討した。

● 超速効型インスリンの効果の発現パターンの違い

基礎インスリンとアスパルトによる Basal-Bolus 療法を行っていた2型糖尿病患者では、食後1時間血糖値は依然高値を示していた。そこで、追加インスリンを同単位のグルリジンへ変更したところ、食後血糖値および平均血糖値は改善され、血糖値の標準偏差および平均血糖変動幅（MAGE ; Mean Amplitude of Glycemic Excursions）も減少し、空腹時血糖値の改善も認められたことから、グルリジンへの変更により糖毒性が解除された可能性が考えられた（図1）。次に、入院管理による影響を考慮し、再度、追加インスリンにアスパルトを用いたところ、標準偏差およびMAGEは大きくなる傾向が認められ、特に夕食前の血糖値の低下が顕著であった（図1）。

また、Basal-Bolus 療法を行う別の2型糖尿病患者においても、追加インスリンをリスプロからグルリジンへ変更した時の血糖値は、変更前、日中から夜にかけて高いまま深夜に急激な下降を示していたが、変更後は日中の血糖値の上昇を抑えながら就寝中の大きな低下は認められず、よりゆるやかに推移した（図2）。

● 超速効型インスリンの比較検討

このように、用いる超速効型インスリンの種類によって効果の発現パターンが異なることから、比較試験を実施した。基礎インスリンとリスプロによる Basal-Bolus

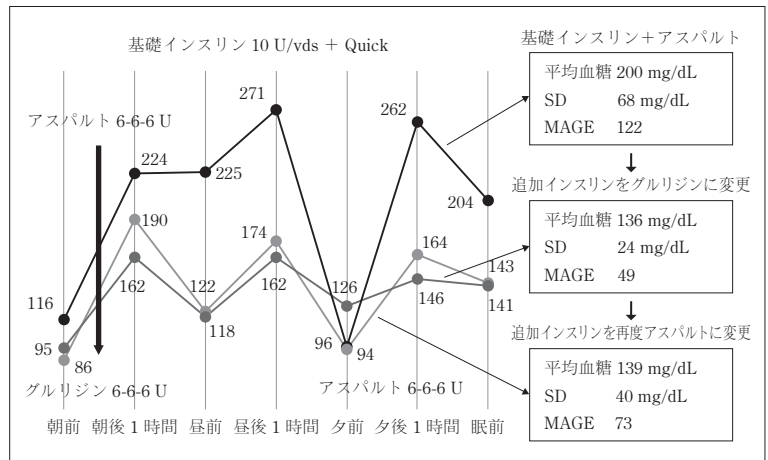


図1 血糖値の推移（アスパルト→グルリジン→アスパルトへの切り替え例）

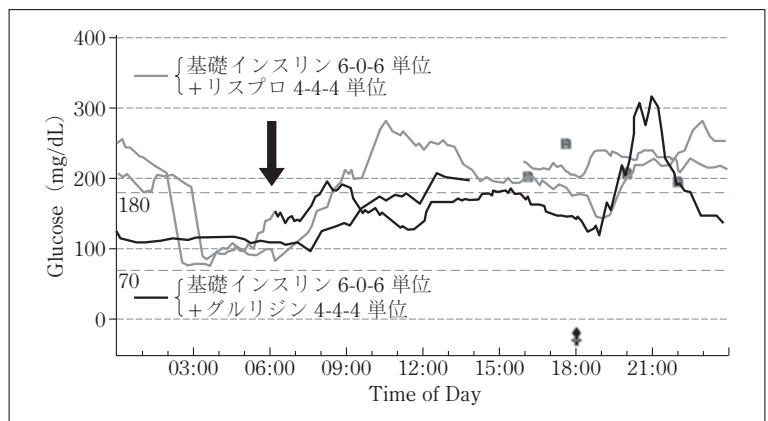


図2 血糖値の推移（リスプロからグルリジンへの切り替え例）

療法を行っても血糖コントロール不良の2型糖尿病患者36例を対象とし（表1）、これを基礎インスリン+グルリジン投与（グルリジン群）、または基礎インスリン+リスプロ投与（リスプロ群）に無作為に分け、24カ月間の投与における有用性を検討した。

その結果、グルリジン群におけるHbA1cはベースライン7.62%から24カ月後7.37%に有意に改善したが、リスプロ群では有意な変化は認められなかった（図3）。また、グルリジン群では1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）の上昇が認められたが、リスプロ群ではほぼ変動がなかった（図4）。

インスリン量は医師の判断により調節したが、グルリジン群では基礎インスリン量の有意な変化はなく、追加インスリン量が2.2単位有意に減少していた（ $p < 0.01$, paired-t 検定）。一方、リスプロ群では追加インスリン

表 1 患者背景

	合計	グルリジン群	リスプロ群	t 検定
症例数 (例)	36	18	18	
男性/女性 (例)	17 / 19	8 / 10	9 / 9	
年齢 (歳)	66.5 ± 9.2	68.1 ± 8.7	65.0 ± 9.6	N.S.
罹病期間 (年)	17.8 ± 9.4	19.8 ± 11.2	16.1 ± 7.3	N.S.
HbA1c (%)	7.63 ± 0.77	7.62 ± 0.82	7.64 ± 0.70	N.S.
体重 (kg)	66.5 ± 13.3	65.9 ± 13.9	67.0 ± 13.0	N.S.
BMI (kg/m ²)	26.5 ± 4.9	26.9 ± 4.7	26.2 ± 5.3	N.S.
基礎インスリン (単位)	13.8 ± 6.7	14.6 ± 7.2	13.0 ± 6.3	N.S.
追加インスリン (単位)	21.9 ± 8.2	23.4 ± 8.9	21.2 ± 6.9	N.S.

Mean ± SD

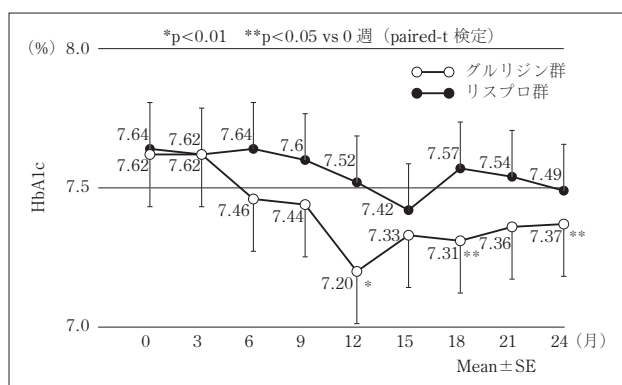


図 3 HbA1c の推移

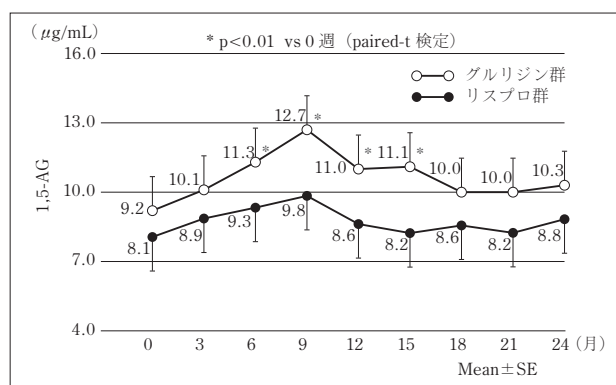


図 4 1,5-AG の推移

量の有意な変化はなかったが、基礎インスリン量が 1.7 単位有意に増加していた ($p < 0.01$, paired-t 検定)。

自己申告または医師の判定による低血糖は、グルリジン群、リスプロ群それぞれ 0.80, 0.89 回/月/人と、頻度はほぼ同等であった。24 カ月後の体重は、グルリジン群 - 1.0 kg, リスプロ群 + 2.2 kg と、それぞれベースラインからの有意な変化が認められた ($p < 0.01$, paired-t 検定)。

● 考察

リスプロ群では体重の有意な増加が認められたが、これをインスリン使用量の増加のみで説明されるとは考えにくい。昨年、インスリン治療を行っている 1 型および 2 型糖尿病患者を対象に行われたインスリン治療と日常生活に関するインターネット調査の結果が発表された¹⁾。それによると、3 人に 1 人は直近 3 カ月以内に低血糖を経験していた。また、低血糖を経験した患者の 43.9% は低血糖を起こしても必ずしも医師に話しておらず、また、半数以上は低血糖時または低血糖予防の補食が体重増加に影響していると回答していた。したがって、リスプロ群における体重増加には、補食が影響している可能性も考えられた。

2 型糖尿病に対し、Basal-Bolus 療法における追加イ

表 2 まとめ

	グルリジン	リスプロ
基礎インスリン	→	↑
追加インスリン	↓	→
HbA1c	↓	→
体重	↓	↑
低血糖		↑ ?

低血糖予防の補食で体重増加？

ンスリンをリスプロからグルリジンへ変更した結果、インスリン使用量を減らしながら血糖コントロールが改善された。また、リスプロを継続した症例では体重が増加し、その理由として低血糖とその予防のための補食の影響も考えられることから、グルリジンは低血糖の発現および体重増加を抑制する面からも有用性が期待できる薬剤である (表 2)。

● 文献

- 1) 寺内康夫, 他 : 医学と薬学 2015; 72: 1059-1074.