The Use of Long-acting Phenphormin (DBI-Timed-Disintegration-Capsule) in Diabetes Mellitus

**Kōzō YAMADA, Masao SHIBATA, Seizi ITO, Nobuo SAKAMOTO,
Tadataka KOIDE, Katsumi AOYAMA, Kazuo KATSUMATA, Atsusi NIKI,
Isamu TSUTIDA, Tsutomu KUNO and Naohiko NONOGAKI**

The 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University

Long acting phenphormin in 50mg or 100mg timed-disintegration capsules (DBI-TD-Capsule) were used to treat 22 diabetics previously managed with diet alone, sulfonylureas or insulin. DBI-TD-Capsule was considered effective if there was more reduction than 10 Units/day in the previously required dose of insulin, or if the fasting blood sugar levels reduced below 140mg/dl. and daily urinary sugar reduced below 10g/day. By these criteria an effective response occurred in 91 per cent of the patients. DBI-TD-Capsule was effective to all types of diabetics, especially the combined use with insulin was more effective than any other oral hypoglycaemic agents. DBI-TD 50mg capsules of twice daily administration were sufficient to secure the desired blood sugar level of control. Seven patients complained of gastro-intestinal symptoms, but these were soon relieved when the gastro-intestinal medicines were given. Except of these symptoms, there was no significant side effect. So it must be noted that it was never necessary to discontinue the administration of DBI-TD-Capsule in anyone.

(pp. 477~488)

Long-acting phenformin (DBI-Timed-Disintegration-Capsule) による糖尿病の治療経験

名古屋大学医学部山田内科

山田 弘三, 柴田 昌雄, 伊藤 清二
坂本 信夫, 小出 忠孝, 青山 克己
勝又 一夫, 仁木 厚, 土田 勇
久野 勉, 野々垣尚彦

(昭和38年3月8日受付)

緒 言

1922年 **Banting** 及び **Best** によつて発見された **Insulin** が糖尿病治療に応用されて以来, 糖尿病昏睡等による死亡例は激減し, 患者の寿命は飛躍的に延長されるに至つた. 更に1955年スルフォニール尿素剤の発見により内服薬による糖尿病の治療という長年の願望が満たされると同時に糖尿病の治療は著しい進展をとげた. しかしスルフォニール尿素剤は40才以上の老年性糖尿病で肥満型の軽症及び中等症患者に有効率が高いが, 重症のいそう型若年性糖尿病等には殆んど効果を期待しえない. 又長期間連用により屢々 **secondary failure** の現われる場合がある. 一方1957年 **Ungar** らによつて発見された **Biguanide** 剤 (**DBI**) は老年性肥満型患者の他, 若年性, るいそう型糖尿病にも効果があり, 又スルフォニール尿素剤が無効な症例にも屢々有効である事が認められた. しかしながらこれ等内服剤は作用時間があまり長くない為一日3~4回内服する必要があり, 時には胃腸障害等の副作用をみる事もある. これらの副作用を軽減し且つ持続的効果を有する製剤の出現が望まれていたが, 1961年アメリカに於て徐放性の **DBI** 製剤が出現して以来, 新糖尿病治療剤の一環として多くの基礎並びに臨床成績が発表され注目される様になつた.

本剤は **DBI** の崩壊性の異なる顆粒を一定の割合でカプセルに封入したもので, 本剤を服用すると薬物は徐々に放出されて持続性の血糖降下作用を示し, 従つて1日1~2回の服用で安定した血糖降下を維持し得る. 同時に **DBI** 錠剤服用時に屢々みられる胃腸障害も軽微であるといわれる. 今回私共はこの徐放性 **DBI** 製剤である **DBI-T.D. Capsule** (**DBI-Timed-Disintegration-Capsule**) — 武田薬品提供 — を糖尿病患者に使用する機会をえたのでその成績を報告する.

使 用 経 験

1) 対象: 山田内科入院中及び糖尿病外来受診中の糖尿病患者 22 名を選んで対象とした. その中男11名, 女11名で, 年齢は29才~74才である.

2) 投与法: 初診患者に対しては **DBI-TD** 100mg カプセルは朝食前1回投与, 50mgカプセルは朝食前1回或いは朝食前と夕食前の2回に投与した. 既治療中の患者に対しては他の経口内服剤は中止して **DBI-TD** に変更 (2例のみは **DBI-TD** と併用した), **Insulin** 治療中の患者は **DBI-TD** 投与により **Insulin** 量を適宜減量した. **DBI-TD** 投与前の治療薬及び投与中の併用薬は Table 1 A,B,C, に示す通りで, 併用薬は治療開始時と終了時を併記した. 使用期間は21~60日間である. **DBI-TD** 単独投与例は12名, **Insulin** との併用は8名, **Insulin** とSU剤*との併用1名, SU剤との併用1名であり, 又50mgカプセル使用例17名, 100mgカプセル使用例5名である.

*SU剤: Sulfanyl-urea 製剤

Table 1. Therapeutic Results with DBI-TD Capsules in Diabetes
A. Cases Treated by Combined Use of DBI-TD Capsule with Other Agents

Case No.	Name	Age	Sex	Body Type	Duration of Disease (Year)	Complication	Previous Agent	DBI-TD Capsule		Other Agent		Fasting blood sugar (mg/dl)		Daily Urinary Sugar (g/day)		Side Effect	Effect	Remarks
								Daily Dose	Duration	Before	After	Before	After	Before	After			
1	K. I.	45	F	Thin	0	Retinopathy	RI 36u.	50mg × 1 50mg × 2	day 15 9	RI 20u.	0	120	100	10	9	—	+	Weight gained RI 36u. reduced
2	S. T.	55	F	Normal	1/3	Rheumatic arthritis	LI 16u.	50mg × 2	35	LI 16	16	210	77	35	0	—	+	Thirsty disappeared, urinary volume reduced
3	S. A.	60	M	Normal	2	—	LI 36u. P607 0.75	50mg × 2	49	LI 36	36	231	112	40	18	—	+	Thirty reduced
4	U. O.	43	F	Normal	5	—	LI 28u. NNBG 1.0 P607 0.5	50mg × 2	50	LI 24	0	106	107	2	0	—	+	LI 28u. reduced
5	G. M.	63	M	Normal	8	Retinopathy	LI 24u. RI 8u.	50mg × 1 50mg × 2	8 13	LI 18 RI 5	0	108	96	10	0	Diarrhea	+	LI 24u. RI 8u. reduced
6	K. Y.	59	M	Thin	23	Retinopathy, Nephropathy	LI 40u. RI 12u. P607 0.75	50mg × 2	25	LI 40 P607 0.75	30	110	94	6	0	G.I. disturbance	+	LI and RI saved
7	E. O.	29	F	Obese	5	Retinopathy, Neuro-pathy	LI 20u. RI 10u.	50mg × 1	30	LI 20	20	145	105	3	3	G.I. disturbance	+	RI saved
8	H. H.	31	F	Thin	5	Retinopathy	PZI 36u.	50mg × 1	22	PZI 30	20	155	150	2	0	G.I. disturbance	—	PZI saved
9	H. W.	49	F	Obese	6	Retinopathy, Cataract	LI 36u. NNBG 1.0	50mg × 2	60	LI 20	16	120	100	3	0	—	+	LI saved

B. Cases Treated with DBI-TD 50mg Capsule Alone

Case No.	Name	Age	Sex	Body Type	Duration of Disease (year)	Complication	Previous Agent	DBI-TD Capsule Daily Dose	DBI-TD Capsule Duration	Other Agent	Fasting blood sugar (mg/dl) Before	Fasting blood sugar (mg/dl) After	Daily Urinary Sugar (g/day) Before	Daily Urinary Sugar (g/day) After	Side Effect	Effect	Remarks
10	G. H.	74	F	Thin	20	Cataract	—	50 × 2	mg day 33	—	235	90	18	0	—	+	Subjective symptoms improved
11	G. H.	56	F	Obese	1/4	Neuropathy	—	50 × 2	35	—	203	97	26	0	—	+	id.
12	S. S.	52	M	id.	3	—	—	50 × 2	35	—	202	129	8	0	—	+	id.
13	S. T.	58	F	Normal	3	—	—	50 × 2 50 × 1	14 28	—	149	100	5	0	—	+	id.
14	K. K.	48	M	id.	0	—	—	50 × 2	21	—	204	125	20	0	Abdominal distension	+	id.
15	M. H.	47	M	id.	6	—	—	50 × 2	35	—	237	140	36	5	—	+	id.
16	A. M.	62	M	id.	0	—	—	50 × 2	21	—	150	126	51	0	Abdominal distension	+	id.
17	H. Y.	46	F	id.	6	Neuropathy	—	50 × 2	35	—	255	130	40	9	—	+	id.

C. Cases Treated with DBI-TD 100mg Capsule

18	H. O.	60	M	Obese	6	Retinopathy, Myocardial disorder	—	100 × 1	31	—	133	107	20	0	—	+	Subjective symptoms improved
19	T. H.	74	F	Normal	2	Hypertension, Retinopathy	—	100 × 1	35	—	180	128	10	0	—	+	id.
20	T. S.	64	M	id.	5	Retinopathy, Myocardial disorder	D860 1.0	100 × 1	35	—	182	140	20	6	Diarrhea	+	id.
21	G. I.	35	M	id.	5	—	L.I. 16u. DBI 75mg	100 × 1	35	—	216	202	63	42	—	—	L.I. reduced
22	M. K.	36	M	Thin	6	Hypercholesterolemia	L.I. 16u. NNBG 1.0 P807 0.5	100 × 1	35	P860 1.0	127	117	5	5	—	+	L.I. reduced

3) 効果判定

- a) 著効 (++) : 空腹時血糖値120mg/dl以下, 一日尿糖量 0, 又は Insulin 20 単位以上減量の場合.
 b) 有効 (+) : 空腹時血糖値140mg/dl以下, 一日尿糖量10g以下, 又は Insulin 10 単位以上減量の場合.
 c) 無効 (-) : 血糖, 尿糖及び Insulin 量に著明な改善のみられなかつた場合.

4) 治療効果 (Table 2) : 22名中著効11名, 有効9名, 無効2名で合計22名中20名(91%)に治療効果を認めた. 投与方法と効果との関係を見ると DBI-TD 単独投与例12名中著効7名, 有効4名無効1名であり, Insulin との併用9例中著効4名, 有効4名, 無効1名で, SU剤との併用1例は有効であつた. 50mgと100mgの Capsule の比較では, 50mg Capsule 投与例17名中著効11名, 有効5名, 無効1名であり, 100mg Capsule では5例中有効4例, 無効1例で著効例は認めなかつた. 又 Insulin 使用中の11例の患者に DBI-TD 投与後4例に16~36単位の Insulin を中止し得, 4例に10~20単位の Insulin を減量する事が出来た. 又2例は Insulin 量に変化はなかつたが症状に著明な改善を認め, 残りの1例では16単位の Insulin を中止したが病状に変化はみなかつた. 即ち全例に Insulin の不要化, 又は節減, 或いは之に相当する効果を得た. 年令との関係を見ると30才台以下の若年性糖尿病に4例中2例無効を認めたが有効例も2例認めえた. 40才以上の症例ではすべて有効で無効例はなかつた. 合併症との関係では著効例は合併症の無い症例に60%, 合併症

Table 2. Relations between Therapeutic Effect of DBI-TD Capsules and various Factors

A) Relation between Effect and Administration

Administration Effect	50mg Capsule		100mg Capsule		Total
	Alone	Combined with Insulin	Alone	Combined with SU agent	
++	7	4	0	0	11
+	1	4	3	1	9
-	0	1	1	0	2
Total	8	9	4	1	22

B) Relation between Effect and Age

Effect	Age (yrs)					
	20-	30-	40-	50-	60-	More than 70
++	0	0	5	4	1	1
+	1	1	1	1	4	1
-	0	2	0	0	0	0
Total	1	3	6	5	5	2

C) Relation between Effect and Complication

Effect	Complication	
	Present	Absent
++	6	5
+	7	2
-	1	1
Total	14	8

D) Relation between Effect and Body Type

Effect \ Body Type	Obese	Normal	Thin
++	4	8	2
+	2	2	2
-	0	1	1
Total	6	11	5

E) Relation between Effect and Duration of Disease

Effect \ Duration	Less than 1 year	1	3	5	More than 10 years
++	4	0	2	4	1
+	2	2	0	4	1
-	0	0	0	2	0
Total	6	2	2	10	2

F) Relation between Effect and Insulin Therapy

Effect \ Insulin Therapy	+	-
++	4	7
+	5	4
-	2	0
Total	11	11

を有する症例は40%と差異を認めるが、有効例全体では同程度であり合併症を有していても効果は同様である。次に体型との関係を見ると肥満型に6例中著効4例、有効2例で無効例はなく、正常型では11例中著効8例、有効2例と著効率が高いが無効1例を認めた。るいそう型では5例中著効2例、有効2例、無効1例であり、るいそう型でも充分有効である。罹病年数との関係を見ると1年未満に著効例が多く、5～10年の症例に10例中2例の無効例を認めたが8例に有効であり、更に10年以上の長い病歴を有する症例でも著効、有効各1例あり効果が充分期待出来る。更にインシュリンの治療歴との関係を見ると治療歴のない症例に著効例が多く無効例がないが、治療歴を有する症例に11例中2例無効例を認めた。しかし尚11例中9例に著・有効を認め、スルフォニール尿素剤がインシュリン既治療者には効果が少ないのと比較して本剤の特長である。

以上より DBI-TD カプセルは若年性、るいそう型の糖尿病にも、合併症を有する症例、罹病年数の長い症例、更にインシュリン既治療者にも有効で、糖尿病のすべての型に充分効果を期待できる薬剤である。

5) DBI-TD 投与後の血糖の変動

a) DBI-TD 100mg カプセル投与後の血糖の変動

入院中の糖尿病患者に対し午前7時に DBI-TD 100mg カプセルを投与、以後毎食前及び食後2時間の血糖値の変動を測定した。Fig. 1 に示す様に100mgカプセル1回投与により朝食後の過血糖が抑制され、昼食前値はほぼ朝食前値に近く、更に昼食後2時間値は朝食後2時間値より抑制されるが、夕食後2時間の高血糖は充分に抑制されない。

b) DBI-TD 50mg カプセル 2 回投与後の血糖値の変動

上述の様に100mgカプセル 1 回投与法で夕食後の高血糖が充分抑制されない事から, 50mgカプセルを朝 7 時及び午後 3 時の 2 回投与し血糖の変動を測定した. Fig. 2 に示す様に50mgカプセル 2 回投与により各食後の高血糖は充分抑制され, 24時間適切な血糖値を維持する事が出来, しかも低血糖は認められなかつた.

c) DBI-TD 50mgカプセル 2 回投与法と regular DBI 25mg Tablet 4 回投与法の血糖値の変動の比較

同一糖尿病患者に対し DBI-TD 50mg カプセルを午前 7 時と午後 3 時の 2 回投与した場合と, regular DBI 25mg Tablet を毎食後及び就寝時の 4 回投与した場合の血糖値の変動を比較した. Fig. 3 の症例では両者略々同一の血糖の変動を示し50mgカプセルが25mg錠 2 回投与と同じ効力を示している. Fig. 4 の症

Fig. 1. Change in Blood Sugar following Administration of 100mg DBI-TD Capsule

Fig. 2. Change in Blood Sugar following Administration of 50mg DBI-TD Capsule

例の場合は 25mg Tablet の場合に朝食後の血糖がやや高く、夕食前血糖値がやや低い以外は50mgカプセルと略々同値を示したが、50mgカプセルの場合の方が血糖値の動揺が少なく24時間略々一定の値を示した。

6) 症 例

α) 症例11 S.A. 56才. 女. 肥満型. 合併症(-). 約3ヶ月前より口渴. 多尿. 癱 神経痛があり初診時空腹時血糖203mg/dl. 耐糖力試験で1時間280mg/dl. 2時間340mg/dl. 3時間312mg/dlを示し、一日尿糖量26gを認めた. 直ちに DBI-TD 50mg カプセルを朝食前及び夕食前の2回投与. 連日内服させた所、血糖、尿糖は漸減し、3週後より尿糖の排泄(-)となり、5週後には空腹時血糖値97mg/dl, 耐糖試験で1時間170mg/dl, 2時間136mg/dl, 3時間128mg/dlと著明に改善された. この間自覚症状も消失し、一方副作用は全く認められず、5週後に於ける肝機能検査成績も正常であつた. 本例は DBI-TD 50mg カプセル

Fig. 3. Comparison of Change in Blood Sugar with DBI-TD Capsule and DBI

Fig. 4. Comparison of Change in Blood Sugar with DBI-TD Capsule and DBI

単独投与により著効を奏した症例である (Fig. 5).

b) 症例13 S.T. 58才, 女, 正常型, 罹病年数3年, 合併症(-), 口渴, 体重減少を主訴として来院. 初診時空腹時血糖値 149mg/dl, 一日尿糖量 5g, 耐糖力試験で1時間 313mg/dl, 2時間 280mg/dl, 3時間 244mg/dlを示した. DBI-TD 50mg カプセルを朝食前及び夕食前2回投与した所2週後に尿糖(-), 空腹時血糖値108mg/dlとなつた為, 2週後より50mgカプセルを朝食前1回のみ投与して経過をみるも, その後尿糖0, 空腹時血糖値100mg/dlを示し, 耐糖試験で1時間 180mg/dl, 2時間120mg/dl, 3時間 98mg/dlと著明に改善された. 自覚症状も勿論改善され, 副作用は全くみられず, 肝機能も正常であつた. この症例は DBI-TD 50mg カプセル1個のみで著効を奏した症例である (Fig. 6).

Fig. 5. S.A. 56yrs, female, obese type

Fig. 6. S.T. 58yrs, female, normal type

c) 症例18 H.O. 60才, 男, 肥満型, 罹病年数6年, 合併症は網膜症と心筋傷害を認めた. 口渴, 多尿を主訴として来院. 初診時空腹時血糖値 133mg/dl, 尿糖 20g/日排泄, コレステロール 304mg/dl, 耐糖力は1時間値 252mg/dl, 2時間243mg/dl, 3時間 178mg/dlを示した. DBI-TD 100mg カプセル朝食前1回投薬により口渴, 多尿消失, 尿糖漸減し4週以後(-)となり空腹時血糖値も 104mg/dlを示した. 6週後に耐糖力は1時間値198mg/dl, 2時間163mg/dl, 3時間118mg/dlと改善. 血清コレステロール値も255mg/dlに減少した. 副作用は認めなかつた. 本例は DBI-TD 100mg カプセル1回投与で著効をみた症例である (Fig. 7).

d) 症例4 U.K. 40才, 女, 正常型, 罹病年数5年, 合併症(-). 1年前より当内科糖尿病外来受診. Lente Insulin 28単位, NNBG 1.0g/日, P607 0.5g/日の三者併用により空腹時血糖値106mg/dl, 一日尿糖量2gと大体 Control されていたが, 毎日 Insulin を注射するという精神的負担より Insulin 注射を中止したいと希望していた. そこで NNBG 及び P607 の経口剤を中止し, DBI-TD 50mg カプセルを朝, 夕2回投与. Insulin はそのまま持続した所, 尿糖減少の傾向を示したので Insulin を20単位に減少させたが尿糖(-), 血糖値も 100mg/dl と経過良好. 更に Insulin を14, 8, 4単位と減少させ, 6週後よりは Insulin を中止し DBI-TD のみとしたが依然尿糖(-), 血糖値106mg/dlと良好な Control 状態を維持した. 副作用は全く認めなかつた. 本例は DBI-TD 50mg カプセル2回投与で28単位の Insulin を中止し得

Fig. 7. H.O. 60yrs, male, obese type

Fig. 8. U.K. 40yrs, female, normal type

る事が出来、更に患者より Insulin を毎日注射する精神的苦痛を取除く事が出来た症例である (Fig. 8).

e) 症例 1 K. I. 45才. 女. るいそう型. 網膜症を合併. 口喝. 体重減少を主訴として来院. 初診時空腹時血糖 200mg/dl. 一日尿糖量 180g と重症糖尿病であつた. 直ちに入院. 食事制限 (糖質 250g. 蛋白質 70g. 脂質 30g) と共に Regular Insulin 36単位を 3 回に分注した所. 尿糖. 血糖減少し. 3 週後に空腹時血糖値 120mg/dl. 一日尿糖 10g 前後に Control された. この状態で DBI-TD 50mg カプセル 1 回朝食前投与し. Regular Insulin を 36 単位より 20 単位に減量したが. 尿糖 0~10g 程度と経過良好. 更に 15 日後より 50mg カプセルを夕食前に追加投薬し. 代りに Insulin を 10 単位に減量. 更に 5 日後よりは Insulin を中止

Fig. 9. K.I. 45yrs, female, thin type, Duration (0), Complication Retinopathy

するも尿糖(-), 血糖96mg/dlと良好な Control 状態を維持, 退院した. 本症例は重症糖尿病に先ず Regular Insulin で病状を改善させ更に DBI-TD でこの Insulin を置き代える事が出来, 毎日 Insulin を注射する必要がなくなり経口剤のみで Control 出来る様になり退院した症例である (Fig. 9).

q) 症例 6 K. Y. 59才. 男. るいそう型. 罹病年数23年. 糖尿病性網膜症. 腎症を合併. 入院時空腹時血糖220mg/dl, 一日尿糖量110gと重症糖尿病であつた. 直ちに食餌療法 (糖質220g. 蛋白質70g. 脂肪30g) と共に Lente Insulin 40単位, Regular Insulin 12単位を注射し, 更に P 607. 750mg を併用した. 尿糖, 血糖共に著減し, 1ヶ月後には空腹時血糖値 110mg/dl. 尿糖 6g前後程度に Control された. この状態で DBI-TD 50mg カプセルを朝夕2回投与し, Regular Insulin の朝, 昼, 夕3回の注射を中止した所, 血糖 104mg/dl. 尿糖(-)と経過良好. 更に Leute Insulin を40単位より30単位に減少させたが血糖96mg/dl. 尿糖(-)と良好な Control 状態を維持する事が出来た. 副作用として胃腸障害をみたが, 肝機能は正常であつた. 本例は DBI-TD により一日3回注射していた Regular Insulin を中止する事が出来, 更に Lente Insulin を40単位より30単位に減量し得, 合計22単位の Insulin を節約する事が出来きた症例である (Fig. 10).

Fig. 10. K.Y. 59yrs male, Duration ca. 23 years, thin type

7) 副作用

22例中下痢を認めたもの2例. 胃腸障害3名. 腹部膨満感を訴えたもの2例であつた. 即ち胃腸系の障害を22例中7例 (32%) に認めたが, 何れも胃腸薬の併用により消失し投薬を中止する必要はなかつた. その他肝機能, 腎機能に対しては影響はなかつた. 以上より本剤の使用に当つては通常の胃腸薬の併用が望ましい.

考 按

徐放性 DBI 製剤である DBI-TD capsule についてはすでに多くの基礎並びに臨床成績が発表されている. Weller⁷⁾ は DBI-TD capsule 投与後の血糖値の変動について, 先ず絶食状態で54才の糖尿病患者で空腹時血糖値200mg/dlのものに50mg DBI-TD capsule を1回投与し Autoanalyzer を用いて連続的に血糖値を測定し, 内服後15分以内に血糖値は下降し始め, その後徐々に下降して12時間後には 112mg/dl に達す

る事を報告した。更に食餌摂取の場合には65才の糖尿病患者に 50mg DBI-TD Capsule を1回投与した所、空腹時血糖値225mg/dlであつたが朝食後の血糖値は260mg/dlを示した後徐々に下降し、昼食後は血糖値は15mg/dl上昇したに過ぎず5時間後には155mg/dlに下降した。そこで夕食を摂取した所血糖値は215mg/dlに上昇したが次いで徐々に下降した。従つて本剤は食後の血糖上昇を著明に抑制すると結論している。

又 Radding ら⁷⁾は 100mg DBI 錠と 100mg DBI-TD Capsule を用いその血糖降下作用を糖尿病10例について比較している。即ち DBI-TD Capsule は錠剤よりも一般に有効であり、血糖値の降下は Capsule投与後3時間以内にみられその持続性は緩やかで12~14時間に及び、錠剤の6~8時間に比較して長時間であり特に空腹時血糖値200mg/dl以下の症例に著明であると報告した。

又 Sadow は 50mg Capsule 又は 25mg DBI 錠を1回経口投与して両者の血糖値に及ぼす影響を比較し、25mg DBI 錠では内服後約6時間より急激に血糖は上昇し、8時間で旧に復したが、50mg DBI-TD Capsule は約14時間にわたる血糖降下作用を示したと発表している。

DBI-TD Capsule の臨床実験成績としては Moss⁸⁾ らはスルフォニール尿素剤に無効又は連用により効果の減退した44例に DBI 錠の代りに DBI-TD Capsule を使用して36%の有効率を得、本剤は DBI 放出が8時間に及び、その血糖降下作用の持続は12時間以上であり DBI-TD-Capsule を使用する事により従来の錠剤による治療用量では耐容されない量でも使用可能になつたと報告している。

Fabrykant ら⁹⁾は Insulin とスルフォニール尿素剤併用の既往歴をもつ症例で“labile”な21例と“stable”な29例の計50例に Insulin と併用して朝食後 50mg DBI-TD Capsule を2カプセルを服用せしめ、その内3例は胃腸障害の為服用を中止したが、残り47例中41例(87.2%)に Insulin 量を減ずる事が出来た。又 Insulin 量を節減し得なかつた6例に於ても、低血糖症状を起す事なく安定した状態となり気分も良好となつたと報告し、DBI-TD Capsule は Insulin と併用して現在最も有用な薬剤であると述べている。

更に Radding ら⁷⁾は82例の糖尿病患者に DBI-TD を30日間使用し72例(88%)に有効であつたと報告している。即ち食餌制限のみで control でしなかつた患者25例(平均年令56才、罹病年数3.7年)中23例(92%)に有効であり、又スルフォニール尿素剤を DBI-TD Capsule に切り換える事によつて患者20例(平均年令59才、罹病年数7.7年)中18例(90%)に一層の血糖降下或いは以前と同様の血糖値を維持し得た。更に Insulin 10~49単位/日を必要とした患者27例(平均年令57才、罹病年数7.9年)に DBI-TD Capsule を投与し23例(85%)に有効であつたがその内訳は Insulin 平均23単位/日を DBI-TD Capsule におき換えられた症例が13例であり、Insulin 平均29単位より24.5単位に節減できた症例が10例であつた。又 Insulin 68単位/日を必要とした患者10例(平均年令59.3才、罹病年数9.3年)中8例(80%)が33単位/日に節減する事が出来たと報告している。なお本剤による胃腸障害は皆無であつたといわれている。

又 Sheridan⁶⁾らは DBI-TD Capsule と Insulin を併用投与し血糖値変動の激しい症例72例に6~33ヶ月間継続し血糖値安定化、強い低血糖症状の改善等を認めた有効例は75%であり、残りの25%は胃腸障害又は患者の非協力の為改善をみるに至らなかつた。本剤による毒性は見られず、Insulin 併用の場合、経口糖尿病剤として過去に扱つた薬剤の内最も有効であると考えたと発表している。

私共の DBI-TD Capsule 投与後の血糖値の変動をみると 100mg Capsule の場合には朝食前投与により朝食後、昼食後の血糖上昇は抑制されているが夕食後の血糖上昇の抑制は充分でない。そこで 50mg Capsule を朝食前及び夕食前の2回に投与し血糖の変動をみると、朝、昼、夕食後の血糖上昇は充分に抑制され更に夜半に迄その作用は持続し24時間極めて良好な血糖曲線をえた。この点より考えて DBI-TD Capsule は投与後比較的早く作用を発揮し約10時間血糖降下作用を持続すると推測される。それ故に 100mg Capsule 1回投与より 50mg Capsule 朝、夕2回投与の方が血糖値の高い症例にはより有効と考えられる。又 50mg Capsule と 25mg Tablet との比較に於ても 50mg Capsule の朝、夕2回投与と 25mg Tablet 4回投与とはほぼ同様の血糖曲線を得た事は Radding や Sadow の Tablet は6~8時間、Capsule は約14時間の血糖降下作用を示すという報告と一致している。

次に治療効果についてみると22例中20例(91%)の有効率を認めたが、Fabrykant の87.2%、Radding

の88%と大体一致している。投与方法との関係では 50mg Capsule 2回投与方法に著効例が多く、100mg capsule 1回投与方法では著効例が少なかった事より 50mg Capsule 2回投与が最も適切と考えられる。次に Insulin との関係については Radding は23例中13例に Insulin 平均23単位/日を DBI-TD におき換えられ、10例に Insulin 平均29単位より24.5単位に節減できたと報告しているが私共では11例中4例に平均28単位/日の Insulin を DBI-TD におき換えられ、4例に平均 Insulin 38.5単位/日より 21.5単位/日に即ち17単位/日の Insulin を節減できた。又他の2例でも Insulin は減量しなかつたが病状に著明な改善を認め、残り1例では病状に改善をみなかつたが Insulin 16単位/日を中止し得た。又2例の所謂“brittle Diabetes”に DBI-TD を Insulin と併用して血糖値の安定化を得た。以上の成績より DBI-TD Capsule は Fabrykant, Radding, Sheridan のいう如く Insulin と併用して使用する場合、経口糖尿病剤として最も有効であると考ええる。更に本剤は若年者、いそう型糖尿病患者、罹病年数の長い症例、Insulin に既治療歴の症例にも有効である事はス尿素剤が之らの症例に効果が少ない点と極めて対照的であり、本剤の特質である。

副作用として32%に胃腸障害を認めたが、私共は本剤を食前に単独投与した事に原因があり、胃腸薬との併用又は食直後に投与すれば之らの症状は消失し投薬を中止する必要はなかつた。この点本剤の使用に当つては胃腸薬との併用が適切である。しかし肝腎機能に対しては何ら障害なく長期連用しても心配ないと考えられる。

本剤は DBI の徐放性製剤で作用機序に関しては DBI と全く同様である、DBI の作用機序に関しては教室の加藤⁷⁾の詳細な研究が発表されている。その大要は(1) Insulin やスルフォニール尿素剤とは異なり、(2) 膵臓の存在とは無関係に作用する、(3) 嫌気性解糖の促進及び糖新生の抑制作用があると考えられているが尚今後の研究にまつ点も残されている。

結 論

Long-acting phenphormin ‘DBI-TD-Capsules’ を22名の糖尿病患者に使用し20名(91%)に有効、2名に無効であつた。特に Insulin との併用は他の経口糖尿病剤より最も有力である。7名(32%)に胃腸障害を認めたが胃腸薬の併用により消失した他に副作用は認められなかつた。以上より本剤は糖尿病の治療、特に Insulin との併用には価値ある薬剤であり同時に優れた剤型であると考ええる。

文 献

- 1) WELLER et al : Metabolism, 10 : 669, (1961).
- 2) RADDING et al : Metabolism, 10 : 238, (1961).
- 3) MOSS et al : Medical Times, 89 : 561, (1961).
- 4) M. FABRYKANT et al : Metabolism, 10 : 684, (1961).
- 5) RADDING et al : Metabolism, 11 : 404, (1962).
- 6) SHERIDAN : By post-graduate course of American Diabetic Association, (1961).
- 7) 加藤 : 日内分泌誌, 38, 587 (1962).