インスリン デテミルの血糖改善効果と低血糖発現頻度の検討

永田裕章^{*1}, 勝木 顕², 谷村 学¹, 佐々木良磨³,
藤原僚子³, 吉田仁志⁴, 村田和也³
山田赤十字病院薬剤部¹, かつき内科²,
山田赤十字病院内科³, 群馬県済生会前橋病院薬剤部⁴

Change from NPH Human Insulin to Insulin Detemir Improves Glycemic Control and Reduces Frequency of Hypoglycemia in Diabetics

Hiroaki Nagata^{*1}, Akira Katsuki², Manabu Tanimura¹, Ryouma Sasaki³,
Ryouko Fujiwara³, Hitoshi Yoshida⁴ and Kazuya Murata³

Department of Pharmacy, Yamada Red Cross Hospital¹, Katsuki Clinic²,

Department of Internal Medicine, Yamada Red Cross Hospital³,

Department of Pharmacy, Saiseikai Maebashi Hospital⁴

[Received September 15, 2009]
[Accepted December 21, 2009]

To evaluate the effects of switching from NPH insulin to insulin Detemir on blood glucose control (HbA_{1c}), fasting plasma glucose (FPG) (before breakfast), intra-subject variability of FPG, and frequency of hypoglycemia in subjects with diabetes mellitus receiving medication under a basal-bolus regimen, we monitored these parameters in 26 diabetics for 6 months. We also investigated patients' level of satisfaction with the change using questionnaire.

Although there was no significant improvement in glycemic control or FPG after switching, intra-subject variability of FPG ($P < 0.001$) and frequency of hypoglycemia ($P = 0.012$) were significantly lower in patients on insulin Detemir than they had been with NPH insulin. Around half of the patients were satisfied with treatment using insulin Detemir and the most common reason for this was that there was no need to make a suspension with insulin Detemir. In conclusion, we consider insulin Detemir to be an effective basal insulin for basal-bolus treatment.

Key words insulin Detemir, NPH human insulin, blood glucose control, hypoglycemia, basal-bolus treatment

緒 言

糖尿病治療において、厳格な血糖コントロールが細小血管合併症を抑制することは、UK Prospective Diabetes Study(以下、UKPDS と略す)を初めとした大規模臨床試験で実証されている¹⁻³⁾。したがって、低血糖を起こさず血糖を可能な限り正常な値に近づけることが治療の最大の目的となる。今日、新たな持効型インスリンなどが開発され臨床で使用されているが、このうちインスリンの絶対的欠乏を伴う1型糖尿病およびインスリン分泌の枯渇した2型糖尿病には、インスリンのbasal-bolus療法が適応となる。

現在 basal インスリンとして最も汎用されている NPH インスリン(以下、NPH と略す)は、就寝前に投与すると夜半に薬効のピークを示すため⁴⁻⁶⁾、血糖値は午前2~3

時頃にもっとも低くなる。そのため、早朝空腹時血糖値を良好に保つよう就寝前に十分量の NPH インスリンを投与すると、深夜の低血糖を招くおそれがある。また、作用の持続時間が短いために、早朝の血中インスリン濃度の低下による朝食前高血糖を引き起こすことが報告されている⁷⁾。

インスリン デテミル(以下、デテミルと略す)は、作用ピークがなく長時間安定した効果が得られる持効型インスリン製剤である⁸⁾。これまでの海外で行われている臨床試験⁹⁻¹¹⁾の結果および国内の第3相臨床試験など¹²⁻¹⁶⁾の結果によると、デテミルは作用のピークが小さく、個体内変動が小さいことなどが報告されている。

そこで今回われわれは、山田赤十字病院糖尿病内科外来通院中で就寝前に NPH を用いて basal-bolus 療法を行っている糖尿病患者において、NPH からデテミルに変更し、HbA_{1c}の改善度、インスリン投与量、空腹時血

* 三重県伊勢市御園町高向 810 ; 810, Takabuku, Misono-cho, Ise-shi, Mie, 516 0805 Japan

糖値の個体内変動および低血糖の頻度について検討した．さらに対象患者にアンケートを実施し，デテミルへの変更に対する意識の変化についても調査したので報告する．

対象および方法

1. 対象患者

2009年6月現在，山田赤十字病院糖尿病内科に通院中の，basal-bolus療法を行っている1型および2型糖尿病患者で，2008年1月から2008年12月までの間にbasalインスリンをNPHからレベミルに変更となった患者36名を対象とした．除外基準は調査期間中に他疾患による入院歴がある，患者の希望でNPHに再度変更または眠前1回から朝食前と眠前の2回うちに変更となった患者とした．除外対象患者は，変更後6カ月の間に入院歴あり6名，患者の希望でNPHに再度変更2名およびbasalインスリンの用法変更2名の合計10名であり，これらを除いた26名を解析対象とした．なお，本研究を行うにあたり，山田赤十字病院治験および研究審査委員会の承認を得た上で行った．また，アンケートに関しては，十分な説明を行った後，同意を得た患者に対し記名式にて行った．

2. 方法

これらの対象患者において，NPHからデテミルへ変更した前月と変更後6カ月のHbA_{1c}が1.0%以上低下したものを改善群，1.0%以上増加したものを悪化群，1.0%未満の変動であったものを不変群とし，性別，年齢，BMI，推定罹病期間，HbA_{1c}，空腹時血糖値，bolusインスリン投与量およびbasalインスリン投与量を各群間で比較検討した．

HbA_{1c}値，1カ月間の空腹時血糖値，空腹時血糖値の標準偏差，basalインスリン投与量，bolusインスリン投与量および体重について，変更した前月と変更後6カ月間における上記評価項目の変化を比較検討した．

さらに，アンケートにて変更前後1カ月間における低血糖の回数，デテミルへの変更による満足度および満足または不満に対する理由について調査した．満足度は，1)非常に満足，2)満足，3)変わらない，4)不満，5)非常に不満の5者択1方式とした．一方，その理由については，複数回答可とし，満足を選択した理由は，1)低血糖の減少，2)血糖値の改善，3)インスリンの減量，4)攪拌がなくなったから，5)自由記述としてその他，不満を選択した理由は，1)使い慣れたほうが良い，2)値段が高い，3)低血糖の増加，4)血糖値の悪化，5)インスリン増加，6)自由記述としてその他からの選択とした．

3. 統計解析

データは平均値±標準偏差で表した．データの検定に

ついては，Stat View Program(Version 5.0-J；SAS Institute Inc. USA)を用い，対応のない2群間の比較はMann-Whitney順位検定を用い，対応のある2群間の比較はWilcoxon順位検定を用いた．3群間の比較はKruskal-Wallis検定後，有意差が認められればMann-Whitney U-test with Bonferroni correction，比率の差の比較は²検定を用いて解析した．統計学的有意水準はMann-Whitney U-test with Bonferroni correctionは $p < 0.0166(0.05/3)$ ，その他は $p < 0.05$ とした．また，患者背景要因解析には²検定を用い，危険率5%未満($p < 0.05$)を有意差ありと判定した．

結 果

1. 対象患者および背景

対象患者26例の変更時点での患者背景と，変更6カ月後の改善群，不変群および悪化群についての背景を表1に示した．なお，対象患者に経口糖尿病薬およびステロイドなどの血糖値に影響を及ぼす薬剤の併用は認められなかった．改善群，不変群および悪化群の3群間で，性別，年齢，BMI，推定罹病期間，HbA_{1c}，空腹時血糖値，bolusインスリン投与量およびbasalインスリン投与量のすべてにおいて有意差は認められなかった．

2. デテミルへ変更6カ月後の各評価項目の変化

HbA_{1c}値，直近1カ月間の空腹時血糖値，basalインスリン投与量および体重では有意差はなかった(表2)．空腹時血糖値の個体内変動は，37.9から31.7(mg/dl)へ有意な減少が認められた($p < 0.001$)．また，bolusインスリン投与量は21.5から24.0(U/day)へ有意に増加していた($p < 0.001$)．

3. 低血糖の発症頻度について

低血糖を経験した患者数は，デテミルへの変更前後13人から5人へ減少し，患者数の割合で有意差が認められた($p < 0.05$)(図1)．さらに，製剤変更前後における1カ月あたりの低血糖の平均は0.82回から0.34回へ有意な減少を認めた($p = 0.012$)(図2)．

4. アンケート調査の結果

アンケートの回収率は100%であった．アンケートにて非常に満足と回答した患者は4名，満足と回答した患者は10名で，約54%の患者が満足と回答した(図3)．満足と回答した理由では「攪拌がなくなった」と回答した患者が9名と最も多かった(図4)．

考 察

今回，1型および2型糖尿病患者のbasal-bolus療法におけるデテミルの有効性，低血糖の発生頻度および満足感

表 1. 患者背景

	合計 (26)	悪化群 (5)	不変群 (17)	改善群 (4)
病形 (1型/2型)※ ¹⁾	11/15	1/4	7/10	3/1
性別 (男性/女性)※ ¹⁾	13/13	3/2	9/8	1/3
年齢 (歳)※ ²⁾	59.2±12.2	59.0±13.0	57.5±12.9	66.5±6.2
BMI (kg/m ²) ※ ²⁾	23.9±4.0	25.4±3.3	24.5±4.0	19.5±2.3
推定罹病期間 (年)※ ²⁾	10.5±7.8	11.5±10.0	11.7±7.8	4.5±2.9
HbA _{1C} (%) ※ ²⁾	8.4±1.9	7.9±0.9	7.9±1.6	10.2±3.1
空腹時血糖 (mg/dl) ※ ²⁾	161.4±59.4	144.0±30.4	170.0±66.1	148.6±62.6
Bolus insulin 量 (U/day) ※ ²⁾	21.5±11.3	17.8±10.3	22.5±12.5	22.0±8.2
Basal insulin 量 (U/day) ※ ²⁾	10.6±6.0	9.2±6.4	11.4±5.6	9.0±8.0

Mean±S.D.   1) χ^2 検定   2) Kruskal-Wallis 検定

表 2. デテミルへ変更 6 カ月後の各評価項目の変化

	変更前 (NPH)	変更後 (デテミル)	p-value
HbA _{1C} (%)	8.4±1.9	8.3±1.8	n.s.
空腹時血糖値 (mg/dl)	161.4±59.4	155.5±75.7	n.s.
空腹時血糖値の個体内変動 (mg/dl)	37.9±22.5	31.7±18.3	p<0.001 *
Bolus insulin 量 (U/day)	21.5±11.3	24.0±12.1	p<0.001 *
Basal insulin 量 (U/day)	10.6±6.0	11.4±6.7	n.s.
体重 (kg)	62.2±14.5	61.9±14.8	n.s.

Mean±S.D.   *: Mann-Whitney 順位和検定   (n=26)

図 1. 低血糖経験症例数

図2. 低血糖の頻度

を検討した。今回の検討では、NPH からデテミルへの変更により HbA_{1c} の有意な改善は認められなかった。ただし、個々の患者におけるデテミルの用量が十分であったかは不明である。一方、デテミルはNPHと比較しHbA_{1c} 値を有意に改善したという鈴木らの報告¹³⁾では、その理由として、変更時点のHbA_{1c} がNPH群と比較しデテミル群で高値であったとしている。すなわちHbA_{1c} 値の変動に対して空腹時血糖値と食後血糖値が寄与する割合は、HbA_{1c} が高いほど空腹時血糖値の影響が大きくなるため、basal インスリンの効果が顕著に現れたのではないかと述べている。本研究の対象患者においても、改善群、不変群および悪化群の背景を比較すると、有意差はないものの、改善群は他の2群に比べ変更時のHbA_{1c} が高い傾向にあった。また、インスリングルルギン(以下、グルルギンと略す)は作用機序が異なるものの、本剤と同様の薬効を呈する。グルルギンの血糖改善効果と低血糖発現頻度の検討も多数行われているが¹⁷⁻²⁰⁾、われわれの研究では今回の研究結果と同様に、

コントロールが不良な患者ほど改善傾向を示した¹⁷⁾。症推定罹病期間においてはHbA_{1c} と同様に、改善群は他の2群に比べ、症例数が少ないため有意差がないものの短い傾向にあった。この原因として、改善群4例のうち3例が1型糖尿病であり、他の2群に比べ1型糖尿病の割合が高かったことが考えられる。一般に、1型糖尿病患者はインスリン分泌が絶対的に不足しているため血糖値が不安定になりやすく、コントロールを厳格にすると低血糖が増加する。このため、低血糖の回避は血糖コントロールの悪化につながる。これらのことから、1型糖尿病の占める割合が高かったため、改善群において推定罹病期間が短いにも関わらずHbA_{1c} が高い傾向にあり、NPH からデテミルへの変更により血糖コントロールが改善されたと思われる。一方、HbA_{1c} 悪化群は5例認められたが、各評価項目において他の2群と有意差はみられなかった。今後は症例数を増やし、悪化症例についてさらに詳細に検討する必要があると思われる。

デテミルに変更後6カ月における1カ月間の空腹時血糖値の平均に有意差は認められなかったものの、個体内変動は有意に小さかった。低血糖においては経験者の人数および製剤変更前後における1カ月あたりの平均回数ともに有意な減少を認めた。低血糖平均回数の標準偏差は変更前後の両方で大きかった。この理由として、1カ月4回と低血糖発作の回数が飛びぬけて多い患者が1名いたためと考えられる。今回、低血糖を経験した人数および回数がともに減少したにも関わらず、HbA_{1c} に悪化がみられなかったのは、個体内変動が小さくなったことが大きな要因として考えられる。低血糖によるQOLの低下は多数報告されており²¹⁻²²⁾、低血糖が治療の障害になることはいうまでもない。しかし、前述のように低血糖の回避は血糖コントロールの悪化につながるおそれがある。本剤のように、個体内変動が小さくなることにより低血糖が減少することは、QOLの低下を回避することのみならず、血糖コントロールにおいても有効である

図3. デテミルに変更後の満足度

図4. 満足または不満の理由

と思われる。

Bolus インスリン量はデテミルに変更後、有意に増加していた。また、低血糖がデテミルに変更後なくなった患者8名中7名で、bolus インスリン量が増量されていた。この原因としてデテミルに変更後低血糖が減少し、患者の低血糖に対する不安軽減が bolus インスリン増量をもたらしたと考えられる。十分量の bolus インスリン投与により食後高血糖が解消されれば HbA_{1c} は改善される。しかし、コントロールが不安定な患者において、安易な bolus インスリン量の増量は、低血糖の増加を招くおそれがある。bolus インスリン量が増量されていた7名において、低血糖の変化はみられなかった。このことは、前述のようにデテミルへの変更により、個体内変動が小さくなったことによる低血糖の減少と食後高血糖の解消による血糖低下が相殺されたため、変更後に HbA_{1c} の変化はみられなかったと考えられる。

アンケートにて変更についての意識の変化について調査を行った。この結果、約54%の患者が満足と回答した。満足と回答した理由のうち「攪拌がなくなった」と回答した患者が最も多かった。これは対象患者の34%に相当し、多数の患者が攪拌に対する操作の負担を感じていると推察される。インスリン自己注射において攪拌の工程がなくなれば、負担軽減の1つになると考えられる。今後は、攪拌に対するQOLの調査もおこなってい

く必要があると思われる。

以上、空腹時血糖値の改善を除き、デテミルはNPHと比べ血糖コントロールが同等、空腹時血糖値の個体内変動が有意に小さい、そして低血糖が減少したという、前述の国内外における臨床試験の結果が日常診療でも確認された。さらに以前の研究結果と比べ、bolus インスリン量において有意な増加が認められた。また、インスリン自己注射の工程で攪拌による懸濁が不要となることは、コンプライアンスを高めるのに有効となる可能性がある。したがって製剤に患者がメリットを感じていることから、デテミルはbasal-bolus療法における、basal インスリンとして有用であると思われる。

引用文献

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.*, **329**, 977-986 (1993).
- 2) UK Prospective Diabetes Study Group, Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in subjects with type 2 diabetes mellitus, *Lancet*, **352**, 837-853 (1998).

- 3) Y. Ohkubo, H. Kishikawa, E. Araki, T. Miyata, S. Isami, S. Motoyoshi, Y. Kojima, N. Furuyoshi, S. Motoaki, Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, **28**, 103 117 (1995).
- 4) J. C. Pickup, "An introduction to problems of insulin delivery. In pickup JC ed. *Biotechnology of Insulin Therapy*", Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991, pp.1 23.
- 5) T. Heise, C. Weyer, A. Serwas, S. Heinrichs, J. Osinga, P. Roach, J. Woodworth, U. Gudat, L. Heinemann, Time-action profiles of novel premixed preparations of insulin lispro and NPL insulin, *Diabetes Care*, **21**, 800 803 (1998).
- 6) T. Lauritzen, O.K. Faber, C. Binder, Variation in ¹²⁵I-insulin absorption and blood glucose concentration, *Diabetologia*, **17**, 291 295 (1979).
- 7) G.B. Bolli, G. Perriello, C.G. Fanelli, De Feo P, Nocturnal blood glucose control in type diabetes mellitus, *Diabetes Care*, **16** Suppl 3, 71 89 (1993).
- 8) J. Markussen, S. Havelund, P. Kurtzhals, AS. Andersen, J. Halstrom, E. Hasselager, UD. Larsen, U. Ribel, L. Schaffer, K. vad, I. Jonassen, Souble, fatty acid acylated insulins bind to albumin and show protracted action in pigs, *Diabetologia*, **39**, 281 288 (1996).
- 9) T. Heise, L. Nosek, BB. Ronn, L. Endahl, L. Keinemann, C. Kapitza, E. Draeger, Lower within-subject Variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes, *Diabetes*, **53**, 1614 1620 (2004).
- 10) D. Russell-Jones, R. Simpson, B. Hylleberg, E. Draeger, J. Bolinder, Effect of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen, *Clin. Ther.*, **26**, 724 736 (2004).
- 11) I. De Leeuw, P. Vague, JL. Selam, S. Skeie, H. Lang, E. Draeger, JWF. Elte, Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin, *Diabetes Obes. Metab.*, **7**, 73 82 (2005).
- 12) 小林正, 岩本安彦, 加来浩平, 河盛隆造, 田嶋尚子, Basal-bolus 療法を実施中のインスリン依存状態の糖尿病患者を対象としたインスリン デテムルの第3相臨床試験 - NPH インスリンを対象とした有効性及び安全性の検討 -, *糖尿病*, **50**, 649 663 (2007).
- 13) 鈴木克典, 森川洋, 岩永みどり, 相澤義房, Basal-bolus 療法を実施中の2型糖尿病患者を対象としたインスリン デテムルの検討 - NPH インスリンを対照にした有効性の検討 -, *Progress in Medicine*, **29**, 1063 1067 (2009).
- 14) 加来浩平, Basal インスリンによる血糖降下作用の再現性について~実臨床におけるメリットを考える~, *プラクティス*, **25**, 126 129 (2008).
- 15) 加来浩平, 夜間低血糖発現リスクと朝食前空腹時血糖値~持効型溶解インスリンアナログ製剤のすすめ, *プラクティス*, **25**, 244 247 (2008).
- 16) 浜口朋也, 難波光義, 持効型溶解インスリンアナログ デテムルを用いた基礎 追加(basal-bolus)療法のメリット, *プラクティス*, **25**, 361 364 (2008).
- 17) 永田裕章, 村田和也, 浦川英己, 森岡浩平, 吉田仁志, 勝木顕, 杉浦伸一, 1型糖尿病患者におけるインスリン グラルギンの血糖改善効果と低血糖発現頻度の検討, *医療薬学*, **33**, 262 267 (2007).
- 18) 河盛隆造, 岩本安彦, 門脇孝, 岩崎学, 強化インスリン療法を実施中の1型糖尿病患者におけるインスリン グラルギンとNPH ヒトインスリンの比較 - 国内第1相臨床試験 -, *臨床医薬*, **19**, 423 444 (2003).
- 19) 河盛隆造, 岩本安彦, 門脇孝, 岩崎学, 糖尿病患者に対する長期投与におけるインスリン グラルギンの安全性と有効性の検討, *臨床医薬*, **19**, 465 481 (2003).
- 20) 税所芳史, 丸山太郎, 今井孝俊, 島田朗, 鈴木裕也, 日本人1型糖尿病患者におけるNPH ヒトインスリンからインスリン グラルギンへの変更が血糖コントロールに及ぼす影響, *糖尿病*, **48**, 685 691 (2005).
- 21) 石井均, 岩本安彦, 加来浩平, 河盛隆造, 小林正, 田嶋尚子, Basal-Bolus 療法を実施中の糖尿病患者を対象としたインスリン デテムルの夜間 QOL および治療満足度に関する検討 - NPH インスリンを対象とした無作為化比較試験, *糖尿病*, **52**, 691 701 (2009).
- 22) UK Prospective Diabetes Study Group, Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37), *Diabetes care*, **22**, 1125 1136 (1999).