

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	佐藤友香
論文審査担当者	主査 関島良樹 副査 梅村武司・駒津光久
論文題目  <b>Pharmacokinetics of insulin disappearance after massive overdosing.</b> (過量投与されたインスリンの薬物動態解析)	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>[緒言] 自殺目的のインスリン過量注射ではインスリンの血糖降下作用が非常に長くなるとされるが、その原因は不明である。我々はインスリンを超過量注射した症例に遭遇したため、文献から類似した症例のデータを入手し、ともに同様の手法で解析して超過量投与されたインスリンの薬物動態の一般化を試みた。</p> <p>[対象] 症例①：自験例。非糖尿病の男性が NovoRapid®30Mix (二相性インスリン：アスパルト 30%，プロタミン結晶化アスパルト 70%) を 600 単位皮下注射し 4 時間後に救急搬送された。意識清明、発汗顕著で血糖 46 mg/dL、血清インスリン 1560 <math>\mu</math>U/mL。ブドウ糖 15 g/hr 以上の静脈注射を 56 時間継続し救命した。最初に採血した時間を “time 0”、その後の採血時間を time 0 からの時間とした(単位は hour)。第 5 病日の空腹時血清インスリン 5.5 <math>\mu</math>U/mL (血糖 84 mg/dL, C ペプチド 1.30 ng/mL) を内因性の基礎インスリンと見なし、血清インスリンの全ての測定値から 5.4 <math>\mu</math>U/mL を差し引いた(対数計算のため 0 <math>\mu</math>U/mL は 0.1 <math>\mu</math>U/mL で置換)。血清インスリン濃度は Abbott 社の Architect® で測定 (CLIA 法。遺伝子組み換えインスリンに 75% の交差反応性あり)。</p> <p>症例②：文献報告例。300 単位のレギュラー(以下 R)インスリンと 1800 単位の Neutral Protamine Hagedorn(以下 NPH)インスリンを皮下注射した症例報告のデータを症例①と同様に解析。</p> <p>対照群①：製薬会社が公表している資料。症例①の対照として、NovoRapid®30Mix の通常治療量 0.15 U/体重 kg を皮下注射した健常男性 8 名のデータ。注射後 1 時間の頂値を得た時間を “time 0”、その後の採血時間を time 0 からの時間として解析。</p> <p>対照群②：製薬会社公表資料。症例②の対照。対照群②a は、R インスリン 0.1 U/体重 kg を皮下注射した健常男性 16 名。対照群②b は、NPH インスリン 0.2 U/体重 kg を皮下注射した健常男性 10 名。</p> <p>[方法] “想定されるコンポーネントの数+1” のコンポーネントを有するモデルを設定した。</p> <p><b>【<math>I = A \exp(-a t) + B \exp(-b t) + C \exp(-c t)</math>】</b></p> <p><math>I</math>: 特定の時点における血清インスリン濃度 (<math>\mu</math>U/mL)。  <math>A, B, C</math>: 各コンポーネントの初期インスリン濃度 (<math>\mu</math>U/mL)。  <math>a, b, c</math>: 各コンポーネントの時間依存性のインスリン減少の定数。  <math>t</math>: インスリン頂値から経過した hour.</p> <p>Excel Solver を用いて各コンポーネントの最適な数値を得た。コンポーネントを複数得ても “C がゼロ” “<math>t_{1/2}</math> は数分以内と超短時間” など機能しないものは排除した。半減期 <math>t_{1/2}</math> は 0.693 を時定数で割って算出した。</p>	

[結果]

症例① :  $A$  1490.04,  $a$  0.15,  $t_{1/2}$  4.76.  $B$  60.66,  $b$  0.04,  $t_{1/2}$  19.41

対照群① :  $A$  13.97,  $a$  0.57,  $t_{1/2}$  1.22.  $B$  8.33,  $b$  0.08,  $t_{1/2}$  9.16

症例② :  $A$  784.45,  $a$  0.38,  $t_{1/2}$  1.83.  $B$  395.81,  $b$  0.03,  $t_{1/2}$  20.32

対照群②a :  $A$  20.43,  $a$  0.79,  $t_{1/2}$  0.88

対照群②b :  $B$  8.15,  $b$  0.24,  $t_{1/2}$  2.82

症例①②を分析すると、両者ともコンポーネントが2つあり、一方のコンポーネントの  $t_{1/2}$  はもう一方よりもかなり短かった。症例①②の実際の血清インスリン濃度と、得られたコンポーネントモデルから推定されたインスリン濃度は高い一致率を示した(症例①で  $r^2 > 0.99$ 、症例②で  $r^2 = 0.9$ )。

[考察] 症例①②の解析で得た2つのコンポーネントのうち、 $t_{1/2}$  が短い方は①インスリンアスパルトと②Rインスリン、 $t_{1/2}$  が長い方は①プロタミン結晶化アスパルトと②NPHインスリンを反映していると考えた。それぞれの  $t_{1/2}$  は対照群と比べ、インスリンアスパルトは約4倍、プロタミン結晶化アスパルトは約2倍、Rインスリンは約2倍、NPHインスリンは約7倍延びていた。インスリンを過量注射した患者でインスリン消退速度が著しく低下する理由として、次の3つが考えられる。1) 超大量のインスリン投与下では間質液によるインスリンの希釈が妨げられ、インスリンポリマーからモノマーへの解離が遅くなる。2) 過量のインスリン分子でインスリン受容体が完全に飽和してしまい、受容体を介したインスリン分解が減弱する。3) 腎におけるインスリンクリアランスのキャパシティを超えてしまう。この研究の限界は、症例数の少なさ(実際の症例は2名)であり、結果の普遍性については今後の検証が待たれる。

[結論] 我々は初めて、インスリンを過量注射した患者で薬物動態解析を行い、インスリン消退速度の著明な低下を見出した。インスリン過量注射により持続する低血糖は、インスリン消退速度が著明に低下することで説明できる。