

二相性インスリンアナログ製剤の1日2回皮下注により 良好な血糖コントロールが得られた1型糖尿病幼児例

下島圭子^{1)*} 池野一秀¹⁾ 荒井 史²⁾
塩原正明³⁾ 小池健一³⁾

- 1) 長野県立須坂病院小児科
- 2) 国立病院機構松本病院小児科
- 3) 信州大学医学部附属病院小児科

Usefulness of Biphasic Insulin Aspart 30 (BIAsp30) in a Young Child with Type 1 Diabetes Mellitus

Keiko SHIMOJIMA¹⁾, Kazuhide IKENO¹⁾, Fumi ARAI²⁾
Masaaki SHIOHARA³⁾ and Kenichi KOIKE³⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Nagano Prefectural Suzaka Hospital*
- 2) *Department of Pediatrics, Matsumoto National Hospital*
- 3) *Department of Pediatrics, Shinshu University Hospital*

We report a boy at the age of 1 year and 7 months with type 1 diabetes mellitus. He was referred to our hospital because of polydipsia and polyuria for 1 month. Hyperglycemia (blood glucose 583mg/dl), ketonuria and glucosuria were observed in the laboratory tests. HbA1c was 13.6%. Blood gas analysis showed pH 7.325, HCO₃⁻9.4mmol/l, and BE-15.6mmol/l. Since internal insulin was low and titers of antibodies to islet components were high, he was diagnosed as having type 1 diabetes mellitus. After acidosis was corrected by administration of rapid insulin, we started preprandial twice-daily subcutaneous injection with Biphasic Insulin Aspart 30 (BIAsp30) for control of his blood glucose level. In the outpatient clinic, daily insulin dose was adjusted based on home monitoring of blood glucose values, and the average HbA1c levels decreased to 7.4%. Twice-daily injection of BIAsp30 may be useful to treat infants and young children with type 1 diabetes mellitus whose food intake is inconstant, and to maintain quality of life of the patients' family. *Shinshu Med J 53 : 271-275, 2005*

(Received for publication May 10, 2005 ; accepted in revised form June 16, 2005)

Key words : young children, type 1 diabetes mellitus, twice-daily injection regimen,
Biphasic Insulin Aspart 30 (BIAsp30), quality of life
幼児, 1型糖尿病, 1日2回法, 二相性インスリンアナログ製剤, QOL

I はじめに

1型糖尿病は、自己免疫学的機序により膵β細胞の破壊が進行し、インスリン分泌能が極度に低下または廃絶することで発症する。わが国の発症率は1.65~2.07/10万人 (1985~1990)¹⁾、有病率は1~2/1万人²⁾、男女比は1:1.4~2.2³⁾と報告されている。発症のピークは10~14歳で⁴⁾、乳幼児例はまれである。1986~

1990年の統計では1歳台の発症率は男0.7/10万人/年、女0.6/10万人/年となっている⁵⁾。今回1歳7カ月で発症した1型糖尿病男児の治療に当たって、患者と家族のQOLを考慮し、超速効型と中間型の二相性インスリンアナログ製剤の1日2回皮下注射法を選択したところ、良好な血糖コントロールが得られたので報告する。

II 症 例

症例：1歳7カ月、男児。

* 別刷請求先：下島 圭子 〒399-8288
安曇野市豊科3100 長野県立こども病院総合診療科

主訴：多飲，多尿，体重減少。

既往歴：周産期異常なし。これまでに高血糖や尿糖を指摘されたことなし。

家族歴：糖尿病の家族歴なし。

現病歴：2004年3月から多飲，多尿を生じ，体重は1カ月で0.45kg減少した。食欲不振や嘔吐，感冒様症状は認めなかった。保健師に勧められて4月14日に当科外来を受診した。

入院時身体所見：身長84cm (+0.9SD)，体重10.2kg (-0.2SD)，体温38°C，血圧100/50mmHg，脈拍120/分。意識は清明で，胸腹部および神経学的所見に異常はなかった。

入院時検査所見(表1)：血糖は583mg/dl，HbA1cは13.6%であった。血液ガス分析ではpH7.325，Pco₂18.6mmHg，HCO₃⁻9.4mmol/l，BE-15.6mmol/lと代謝性アシドーシスを認めた。尿所見では，尿糖3(+)，尿ケトン3(+)であった。内因性インスリンは1.7μU/mlに低下し，抗GAD抗体は4.9U/ml(正常値1.5U/ml未満)，抗インスリン抗体は7.8%(正常値7%未満)と陽性を示したことから1型糖尿病によるケトアシドーシスと診断した。

入院後経過：

初期治療：2004年4月14日から，糖尿病管理のガイドライン⁶⁾に従って，生理食塩水10ml/kg/hで輸液を

開始し，同時に速効型インスリン0.05U/kg/hの持続静脈内投与を行った。3時間後から輸液速度を半減し，ブドウ糖濃度を2.5%とした。5時間後には血糖が254mg/dlに低下したため，インスリン投与速度を0.025U/kg/hに減量し，ブドウ糖濃度を5%に増量した。7時間後に血糖94mg/dlと正常域に達したため，インスリン投与速度を0.005U/kg/hまで減量し，20%ブドウ糖液の追加静注を計3回行い，血糖を100mg/dl台に保った。尿中ケトン体は4月17日に陰性化した。血中ケトン体は4月21日に133mmol/lまで低下した。

急性期以降の治療；皮下注射のインスリン製剤として，超速効型と中間型の二相性インスリンアナログ製剤(ノボラピッド30ミックス注[®])を使用することとした。朝4単位，夕3.5単位(0.45U/kg/日)を食直前に1日2回皮下注射した。1日の血糖測定は，毎食前，朝食2時間後，昼食2時間後，就寝時の計6回行った。食事は年齢相当の必要カロリーである1,200kcal/日とした。間食は10時と15時に設定した。夜間の低血糖対策として，就寝前の血糖が180mg/dl以下ならば補食を行い，その1時間後に血糖値を測定した。

はじめの数日間は血糖の日内変動が大きく，50mg/dlから518mg/dlまでと幅があった。低血糖時でも明らかな臨床症状を認めないことが多かった。その後，

表1 入院時検査

【末梢血検査】		【生化学的検査】		【一般検尿】	
RBC	541×10 ⁴ /μl	TP	6.6g/dl	比重	1.032
Hb	13.8g/dl	Alb	4.6g/dl	pH	6.5
Hct	40.6%	GOT	39IU/l	蛋白	(-)
Plt	32.1×10 ⁴ /μl	GPT	29IU/l	糖	(3+)
WBC	14410/μl	LDH	274IU/l	ケトン	(3+)
Stab	0%	Amy	52IU/l	潜血	(-)
Seg	18%	<u>BUN</u>	<u>21.2mg/dl</u>	浸透圧	641osm
Eos	2%	Cr	0.24mg/dl		
Bas	0%	<u>Na</u>	<u>129mEq/l</u>	【免疫学的検査】	
Mono	3%	K	4.8mEq/l	抗GAD抗体	<u>4.9U/ml</u>
Lym	77%	Cl	94mEq/l	(正常1.5U/ml未満)	
		Ca	9.6mg/dl	抗インスリン抗体	<u>7.8%</u>
		CRP	0.04mg/dl	(正常7%未満)	
【血液ガス】		<u>BS</u>	<u>583mg/dl</u>	【内分泌学的検査】	
pH	<u>7.325</u>	ケトン	<u>5548mmol/l</u>	ADH	<u>95.1pg/ml</u>
pCO ₂	<u>18.6mmHg</u>	HbA1c	<u>13.6%</u>	内因性インスリン	<u>1.7μU/ml</u>
pO ₂	<u>92.1mmHg</u>	Cpeptide (CPR)	<u>0.29ng/ml</u>	TSH	<u>1.99μU/ml</u>
HCO ₃ ⁻	<u>9.4mmol/L</u>	<u>1.5AG</u>	<u>1.3μg/ml</u>	fT ₃	<u>3.22pg/ml</u>
ABE	<u>-15.6mmol/L</u>			fT ₄	<u>0.97ng/dl</u>
	(正常範囲外の値に下線)				(正常0.8~1.8ng/dl)

血糖値が100~300mg/dlの範囲に落ち着いてきたところで外出、外泊を許可し、入院から1.5カ月後に退院とした。退院時のインスリン量は朝3単位、夕2単位であった。

退院後、食後の血糖値が300mg/dlを越えると、母親は独自の判断で食事量や間食を減らすようになった。毎食後の血糖値が300mg/dlを越える日が続いたため、2004年10月から1週間ごとに外来で血糖値を確認しながら0.5単位ずつインスリン量を徐々に増量し、栄養士による食事指導をくり返し行った。

現在のインスリン量は朝7単位、夕2.5単位(0.68 U/kg/日)で、血糖値は1日を通して80~250mg/dlに保たれることが多くなったが、運動量の変化による

血糖の変動を認めている(表2)。2005年3月4日(2歳5カ月)では身長92.1cm(+1.1SD)体重13.8kg(+1SD)と成長発達は良好であり、HbA1cは7.4%まで低下した(図1)。

III 考 察

乳幼児の糖尿病治療における問題点として、①低年齢ほどインスリン感受性が高い、②緊急対応を要する低血糖や高血糖症状の把握が難しい、③体重が少ないためインスリン量のわずかな変化でも血糖値の変動が大きい、④感染・ストレス・食事量・運動による血糖の変動が大きい、⑤注射に伴う痛みや恐怖に対する許容能が低い、⑥家族、特に母親が皮下注射と血糖測定や食事療法を行うことが多いため母親への負担が大きい、などがあげられる⁷⁾⁸⁾。

急性期以降、1型糖尿病に対してインスリン治療を行う際、小児であっても可及的早期から1日2回よりも1日4回の頻回注射法を導入するほうが生理的なインスリン分泌に近いため、コントロールは良好になり合併症の発症、進展が抑制されることが明らかになっている⁹⁾。しかし実際には幼児の場合、厳密な血糖コントロールを行おうとすると低血糖を起こす危険が高くなり、注射に対する家族の心理的負担もより大きくなる。患児の正常な発育発達に加え、家族の精神的心理的安定をはかることも重要な治療目標とすれば、今

表2 最近の1日の血糖の変動 (2005年3月)

	朝前	後	昼前	後	夕前	就寝前	インスリン量 (U/kg/日)
3月14日	160	141	75	78	82	84	0.68
3月15日	103	158	58	214	148	99	
3月16日	134	152	40	190	267	166	
3月17日	91	87	62	181	181	334	
3月18日	108	49	90	162	162	282	
3月19日	76	129	59	292	292	145	
3月20日	95	96	56	260	155	62	

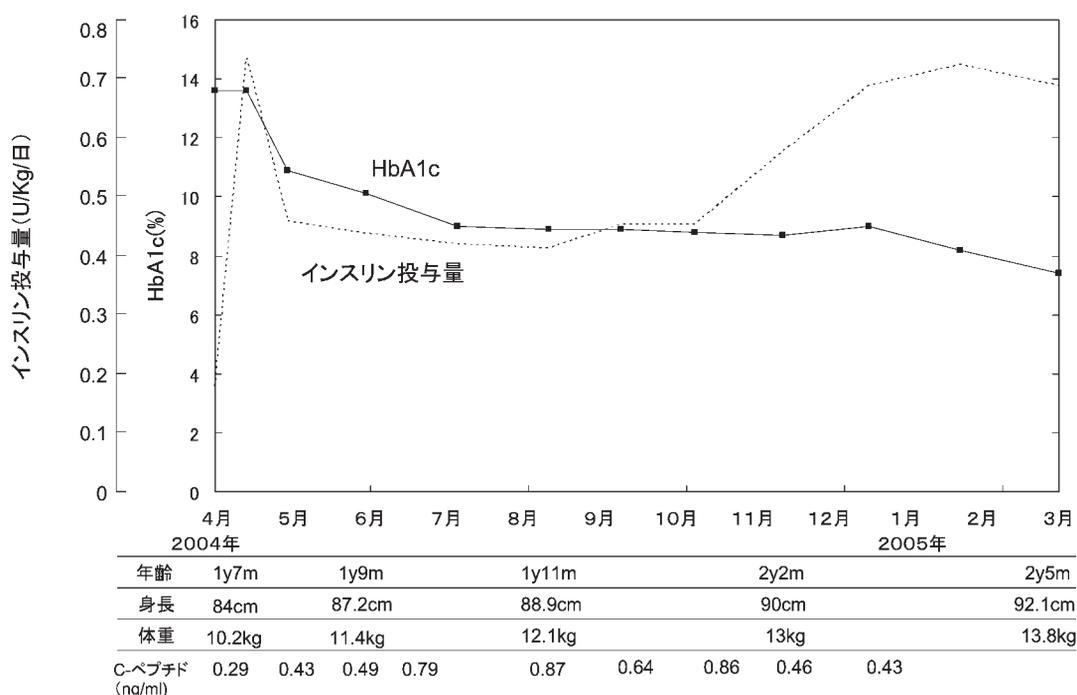


図1 治療経過

回報告した幼児とその家族にとっては、注射回数が2回で済むことが大きなメリットと考えられたため、インスリン治療方式の長所と欠点を家族に十分に説明し、同意を得た上で二相性インスリンアナログ製剤の1日2回注射法を選択した。

2001年秋に保険適応となった超速効型インスリンアナログ製剤は、作用発現が5～15分後と早く、最大効果出現が1～2時間後、効果は3～5時間持続するため、食直前に投与可能という最大の長所を持つ¹⁰⁾。超速効型インスリンアナログ製剤を各食前に投与し、就寝前に中間型もしくは持続型インスリンアナログ製剤を投与する1日4回の頻回注射法で用いられる食直前投与方法だけでなく、食事が一定しない患者に対しては食直後の投与方法も可能である。他にも予定外の食事による食後の高血糖の補正方法、sick day 対策、持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion: CSII) などでの管理方法が呈示されている^{11)–13)}。

本症例で使用した二相性インスリンアナログ製剤は、超速効型インスリンアナログ製剤 (インスリンアスパルト) に硫酸プロタミンを加えて一部分を結晶化させ、中間型インスリン製剤と3:7の割合で混合させた製剤である。中間型成分は作用発現までが1.5時間、最大効果は7～12時間後、効果の持続は16～24時間であるため、インスリンの生理的な分泌のうちの基礎分泌としての役割を担っている。食後の追加分泌は超速効型成分で補うことができるといわれている。従来の混合型インスリンに比べて、作用発現までの時間が短いため食直後の高血糖を抑え、なおかつ食前の低血糖のリスクは軽減する。しかし、超速効型成分の作用時間の短さから、逆に食前に高血糖をひき起こすリスクが高いという欠点もある。本製剤の使用に当たって、超速効型成分と中間型成分の相互作用により血糖低下が最も強く現れるのは注射後2時間と考えられたため、本症例では日中の中間型インスリン量を増やすために朝食前の注射量の割合を増し、そのかわり午前中に間食を取り入れて血糖の安定化を図った。最近では午前中の運動量が増加したために昼食前の血糖が低い日が多

くなっており、すぐに昼食を摂取し低血糖症状は認められていないが、注射量のさらなる調節は必要と考えている。逆に、昼食後は超速効型インスリンの効果が不足し高血糖になりがちであり、午後になるべく体を動かすように指導している。それでも高血糖が続くようであれば、超速効型インスリン製剤を午後の間食後に臨時注射する方法も検討しているが、まだ実施はしていない。

また、血糖の経過から就寝前の血糖値と朝の血糖値の差が約100mg/dlという傾向を認めたため、就寝前の血糖が180mg/dl以下の場合には補食をすることにより、朝食前までの低血糖の防止に努めている。

血中Cペプチドは発症数カ月後にわずかに上昇したが再び低値となった。HbA1cの低下は、内因性インスリンの増加ではなくインスリン製剤によるコントロールの効果と考えられる。

今後、将来的な合併症予防のためには4回法への切り替えは必須であり、2回法では日中の高血糖対策や夜間の低血糖対策など血糖コントロールが難しい点はあるが、新しい製剤の利点を生かし、患者と家族のQOLを考えながら外来で頻回にフォローをすれば、幼児期は2回法でも良好な血糖コントロールは可能であると考えられる。

今後さらに良好な血糖コントロールを行うためには、0.5単位未満でインスリン量の調節が可能なペン型自己注射器や、配合割合が異なる二相性インスリンアナログ製剤の開発が望まれる。2005年春から、超速効型インスリンの配合が25%・50%の二相性製剤が販売開始された。ぜひ早い使用報告を待ちたい。

IV 結 語

1歳7カ月で発症した1型糖尿病男児を経験した。超速効型と中間型の二相性インスリンアナログ製剤を用いて1日2回の自己注射を行うことにより、良好な血糖コントロールが可能であった。家族の生活パターンに合わせたインスリン製剤の選択も重要であると思われた。

文 献

- 1) 田嶋尚子, 丸山道彦, Laporte RE: 小児 IDDM の疫学. 日本臨牀 55 (増刊): 527-532, 1997
- 2) 西村理明: 小児糖尿病の疫学. 小児内科 34: 1572-1579, 2002
- 3) Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, Laporte R, Tuomilehto J: Incidence of childhood type I diabetes worldwide. Diabetes Care 23: 1516-1526, 2000

二相性インスリン製剤による1型糖尿病治療

- 4) 葛谷 健, 伊藤千賀子, 佐々木陽, 清野 裕, 田嶋尚子, 土井邦紘, 布井清秀, 松田文字, 上畑鉄之丞: 日本人の糖尿病有病率と発症率—日本糖尿病学会疫学データ委員会報告—. 糖尿病 35:173-194, 1992
- 5) Kida K, Mimura G, Ito T, Murakami K, Ashkenazi I, Laron Z, the Data Committee for Childhood Diabetes of the Japan Diabetes Society: Incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth: JDS study. Diabet Med 17: 59-63, 2000
- 6) 日本糖尿病学会(編): 小児・思春期糖尿病管理の手びき. 第1版, pp 63-66, 南江堂, 東京, 2001
- 7) 大木由加志, 折茂裕美: 幼児1型糖尿病. ホルモンと臨床 49:55-57, 2001
- 8) 川村智行: 1型糖尿病のインスリン療法の多様性. 小児内科 34:1625-1629, 2002
- 9) 松浦信夫: 小児糖尿病の治療. 日本臨牀 55 (増刊):538-543, 1997
- 10) 浦上達彦: 小児1型糖尿病における超速効型インスリンの使い方. 小児内科 36:792-795, 2004
- 11) 折茂裕美, 大木由加志: 小児・思春期糖尿病に対する新しい治療法. 小児科 43:1599-1603, 2002
- 12) 浦上達彦, 宮本茂樹, 川村智行, 杉原茂孝, 雨宮 伸, 佐々木望, 松浦信夫: 小児1型糖尿病に対する超速効型インスリンの至適治療法に関する検討. ホルモンと臨床 51:967-971, 2003
- 13) 横山宏樹: 哺乳不安定な乳児糖尿病の治療にSMBGをどのように活用させたか. 糖尿病診療マスター 2:79-182, 2004

(H 17. 5. 10 受稿; H 17. 6. 16 受理)