



持続皮下インスリン注入療法（CSII）における 超速効型インスリンアナログ製剤の 気泡の発生と消失に関する検討

川村智行¹⁾ / 広瀬正和²⁾

● 要約

持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion : CSII）は、超速効型インスリンの発売やインスリンポンプの機能向上などにより、高血糖と低血糖を抑制できるインスリン療法として期待されている。CSIIではインスリン注入量の調節やデバイスの管理を患者自身が行う必要があるが、インスリンポンプに装着するリザーバへインスリンを充填する際、薬液の泡立ちが問題となる。そこで、インスリン グルリジン、インスリン アスパルト、インスリン リスプロについて、振とう時およびリザーバ注入時の各条件での気泡の発生と消失について比較検討を行った。振とう、攪拌によって気泡を発生させた比較では、グルリジンは他剤に比べて速やかに気泡が消失した。また、リザーバへ充填後の気泡の発生においては、リザーバへの注入時になるべく気泡が発生しないように丁寧に注入することにより、長時間経過後も気泡の発生を防ぐことが可能であると確認された。グルリジンは、効果の発現が早く、消失も早いこと、食後の低血糖の不安が減少し、躊躇することなく食前の bolus 投与を行えることから、CSII に適したインスリン製剤である。これに加えて、今回の検討で泡立ちが少なく、その消失も早いことが確認されたことから、リザーバへの充填がよりスムーズであり、利便性に優れるグルリジンは、CSII においてより有用であることが示唆された。

Key words : 持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion : CSII）、インスリン グルリジン、インスリン リスプロ、インスリン アスパルト、充填時の泡立ち

はじめに

持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion : CSII）は、インスリンポンプを用いてインスリンを持続的に皮下注入することにより、主に1型糖尿病において安定した血糖コントロールをもたらす目的で用いられている。わが国におけるCSII使用患者数はいまだ少ないものの、超速効型インスリンの発売、インスリンポンプの機能向上などにより、増加傾向を示しつつある。また、近年は continuous glucose monitoring

（CGM）を搭載したシステム sensor augmented pump（SAP）も登場しており、高血糖と低血糖を抑制できるインスリン療法として期待されている¹⁾²⁾。

CSIIでは一般的に超速効型インスリン製剤が用いられ、基礎インスリンとしての持続投与および食後の追加投与を行うことにより、basal-bolusを担保している。したがって、超速効型インスリンの薬物動態および製剤上の特性が、そのまま治療効果や低血糖の発現に結び付くと考えられる。現在、超速効型インスリンは3種類のアナログ製剤が使用可能であるが、そのうちインスリン グルリジン（以下、グルリジン）は、他剤に比べ皮下投与後速やかに血中に移行し、インスリン リスプロ（以下、リスプロ

1) 大阪市立大学医学部附属病院 小児科・新生児科 講師

2) D Medical Clinic Osaka 院長

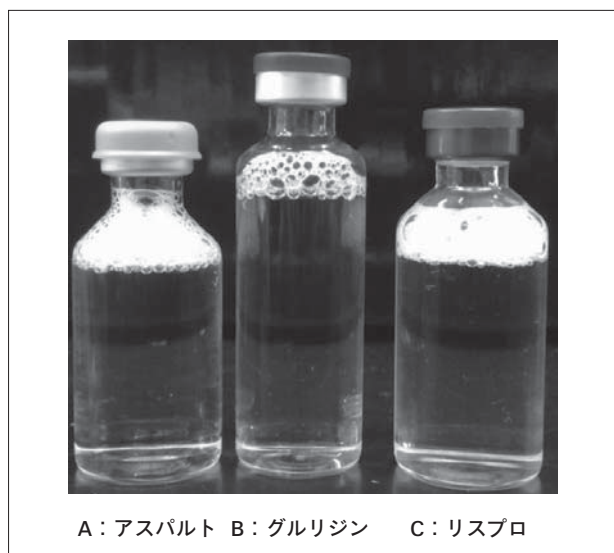


写真1 振とう直後 (振とう器使用)

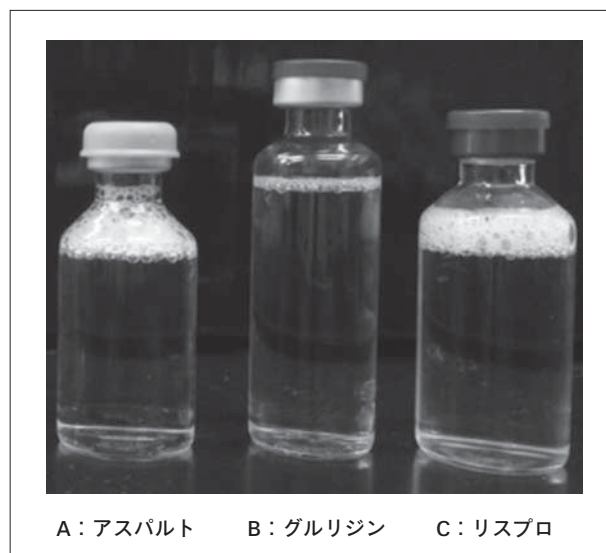


写真2 振とう後5分 (振とう器使用)

ロ) に比べ作用発現時間が短いとされている³⁴⁾。

CSII では、通常の食事・運動療法のほか、インスリン注入量の調節やデバイスの管理を患者自身が行う必要があり、装置を適切に取り扱い、トラブルを予防するための患者教育が不可欠である。手技においては、インスリンポンプに装着するリザーバへインスリンを充填する際、薬液の泡立ちが問題となるが、インスリン製剤の切り替え時、気泡の発生の仕方に差があることをこれまで経験してきた。

そこで、グルリジン、インスリンアスパルト（以下、アスパルト）、リスプロにおける気泡の発生と消失について、振とう時およびリザーバ注入時の各条件で比較検討を行った。

振とう、攪拌による気泡の発生と消失の比較 (グルリジン vs. アスパルト vs. リスプロ)

1) 試験デザイン

① グルリジン、アスパルト、リスプロをそれぞれ振とう器を用いて、2,000 rpm、10 秒間×3 回攪拌し、そのまま製剤バイアルを放置して気泡の発生と消失を観察した。

② 容器の違いによる影響を除くため、同3剤をアスパルトのバイアルに3 mL 注入し、バイアルを上下に振って30 秒間大きく攪拌し、同様に観察した。

2) 結果

① 振とう直後、グルリジンはアスパルト、リス

プロに比べ、気泡の発生は最も少なかった（写真1）。5分後、グルリジンの気泡はほとんど消失していたのに対し、他剤では気泡の残存が明らかであった（写真2）。

② ①の結果と同様、グルリジンは他剤に比べ、気泡の発生は少なく、消失も早かった。また、その程度および差異は、①よりも顕著な結果が認められた。

リザーバ注入後の気泡の発生の比較 (追加試験) (グルリジン vs. アスパルトによる比較、および グルリジンの注入方法の違いによる比較)

1) 試験デザイン

① 4°Cで冷蔵保存されたグルリジンとアスパルトを、冷所から取り出した直後、リザーバへ注入した。リザーバへは急激に注入して泡立たせ、指で叩いて気泡を上部に集めて押し出して除去した。その後、3日間常温で放置し、気泡を観察した。

② 4°Cで冷蔵保存された同2剤を、冷所から取り出して1時間半放置し、常温に戻してから、①と同様の方法でリザーバへ注入、気泡を除去し、3日間常温で放置し、気泡を観察した。

③ ②の方法をそれぞれグルリジンのみを用い、冷所から取り出した直後または常温に戻してからリザーバへ急激に注入し、3日間常温で放置し、気泡を観察した。

④ 4°Cの冷蔵保存から取り出したグルリジンを、

1時間半放置して常温に戻した後、一方のリザーバへは急激に注入して泡立たせ、他方のリザーバへは気泡が発生しないように丁寧に注入した。その後、3日間常温で放置し、気泡を観察した。

2) 結 果

① 泡立たせて注入すると、気泡を除去しても3日目には再度気泡が発生していた。グルリジンとアスパルトでは、気泡の発生は同程度であった。

② 冷所から取り出した直後と、常温に戻してから注入したリザーバでは、気泡の発生は同等であった。

③ 気泡が発生しないように丁寧に注入したりザーバの方が、3日後の気泡の発生は明らかに少なかった。

考 察

振とう、攪拌によって気泡を発生させた比較では、グルリジンは他剤に比べて速やかに気泡が消失した。また、リザーバへ充填後の気泡の発生においては、リザーバへの注入時になるべく気泡が発生しないように丁寧に注入することにより、長時間経過後も気泡の発生を防ぐことが可能であると確認された。したがって、CSIIの手技に関する患者指導では、リザーバへはインスリンを泡立てないように丁寧に注入するよう指導することが大切である。

また、泡立ちの原因として、フェノールやグリセリン等の添加剤の影響も考えられる。グルリジンが気泡を生じにくく消失しやすいことは、アスパルト、リスプロより使用される添加剤が少ないことも少なからず起因している可能性がある。

CSIIにおいて、気泡が混在したままインスリンポンプによって投与されれば、わずかながらその分インスリン量は減じられる。これによる血糖上昇のリスクは臨床的に問題にはならないと考えられるが、厳格な血糖コントロールにおいては留意すべき要因である。シャンパン状の微細な気泡については、問題ないとされているが、これもできるだけ除去されることが望ましい。

インスリン注入時の気泡の発生の主な原因は温度差によるものであり、これを防ぐため、患者へはインスリンは室温に戻してから使用するよう指導し

ているが、室温での使用においても気泡は発生する。また、リザーバへの充填時に気泡を除去しても、インスリンポンプのチューブ内に発生することもある。その原因として、インスリン内に溶解していた気体が時間経過とともに気泡となって表出する可能性が考えられる。したがって、空気が溶解しないように丁寧にリザーバ内に注入することが必要である。

グルリジンは、効果の発現が早く、消失も早いため、食後の低血糖の不安が減少し、躊躇することなく食前のbolus投与を行えることから、CSIIに適したインスリン製剤である。CSIIにおける安全性に関する検討で、カテーテルの閉塞、低血糖および高血糖の頻度において、グルリジンはアスパルトよりも有意に優れていることが報告されている⁵⁾。さらに、気泡は指で叩いて除去しなければならないことを考慮すると、泡立ちが少なく、その消失も早いグルリジンは、リザーバへの充填がよりスムーズであり、利便性に優れているともいえる。

CSIIにおけるインスリンの選択は、各製剤の薬物動態のほか、製剤上、使用上の特性にも留意することが必要である。そのことが、できる限り患者のストレスを減らしながら治療を継続して日常生活を送ること、アドヒアランスを高めて前向きに治療し、糖尿病とともに生きることにつながると考えられる。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病診療ガイドライン 2016, 南江堂, 2016.
- 2) 川村智行：CSIIの最近の知見. 糖尿病. 2011; **54**: 254-256.
- 3) Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M, et al: Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care*. 2013; **36**: 273-275.
- 4) アピドラ[®]添付文書.
- 5) Hoogma RP, Schumicki D: Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006; **38**: 429-433.