

糖尿病患者におけるインスリン製剤の適正使用に関する研究

朝倉 俊成

太田西ノ内病院薬剤部, 〒963-8558 郡山市西ノ内 2-5-20

Research regarding Proper Use of Insulin in Diabetes Patients

Toshinari ASAKURA

Department of Pharmacy, Ohta Nishinouchi Hospital, 2-5-20 Nishinouchi, Koriyama 963-8558, Japan

(Received April 5, 2001)

In treating diabetes over the long term, controlling the daily life is very important and cannot be neglected. In particular, the patient's awareness and practice of their treatment had a great influence on their treatment. However, there has been very little scientific research done with regard to how much the patient understands the instructions about taking their medicine and whether they actually follow those instructions. Due to these facts, in this research we studied what guidance should be given when taking medicines made from insulin after analyzing the results of an investigation taken from the patients' point of view. In carrying out a study on the education and the degree of understanding of insulin self-injections, it became clear that older patients' ability to understand diminished, and the patients forgot to shake the NPH insulin immediately before injection. And, in more than a few cases, even when the NPH insulin was shaken, injections took place after some time had passed. After studying the amount of time that elapses once sedimentation begins, it was found that the insulin is effective if it is injected within 2.5 minutes of being shaken. Next, a study was carried out on the problems of maintaining the quality of life (QOL) of patient while continuing the treatment for diabetes. As a result, it became clear that the patient's lifestyle, including psychological factors, exerts a large influence on continuing the correct treatment. In particular, in cases of insulin injections when the patient eats out, younger patients tend to be more susceptible to psychological influence. This suggests that there is a need to work on guidance for the patient in taking their medicine. And, such guidance should strictly adhere to information regarding the patient's lifestyle, which comes through good communication with the patient. On the other side, the coring of the insulin vial of insulin was examined in terms of medicine production technology. As a result, the occurrence of coring is seen irrespective of the type of needle and the temperature of the rubber vial stopper, and the fact that rubber fragments were found in the injection solution, suggesting the possibility of subcutaneous rubber fragments through injection. Further examination of the problems of continued long-term treatment of injected medicines may be necessary in the future. Due to the necessity of self-control of patients and the long time span of treatment that is involved, maintaining the QOL of the patient is important in diabetes treatment. We feel that it is important to give guidance about treatment, which fits the patients' lifestyles.

Key words—diabetes; insulin therapy; quality of life; coring; self-injection

1. 緒言

1998年に厚生省が発表した糖尿病実態調査によると、我が国で糖尿病が強く疑われる人は690万人で、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると1,370万人ということである。そのほとんどは2型糖尿病で、インスリン分泌不全かインスリン抵抗性の増大、又は両者を有することにより高血糖状態を引き起こしており、それを放置したまま数十年経過すると、全身にさまざまな合併症が発症する。糖尿病の合併症に関しては、多くの大規模臨床試験の

結果、インスリンを頻回に注射して血糖を厳格にコントロールするintensive insulin therapy (INT)を行うことにより、糖尿病性3大合併症の発症と進展を阻止できることが証明された。¹⁻³⁾したがって、糖尿病の治療目的は合併症の発症を予防するために血糖のコントロールをはじめとした合併症発病の危険因子を解消することと、その進展を防止し合併症によって日常生活に支障をきたさないようにすることにある。

糖尿病を長期に治療するには、患者による日常生

活の自己管理が重要となってくる。したがって、薬剤師も服薬指導においては単なる薬の管理だけではなく、患者の日常生活における服薬状況の把握に十分努める必要性が出てきた。すなわち、治療はすべて患者の自己管理に大きく依存しているため、患者を評価し患者の自己管理能力を高め、さらには患者自身による継続性を高める服薬指導が重要となる。

しかしながら、現状では糖尿病患者への薬物療法に関し臨床面で以上のようなさまざまな問題点があるにもかかわらず、こうした点に注目して糖尿病の服薬指導と医薬品適正使用を総合的に評価した研究報告はほとんど見られない。そこで著者は、慢性疾患である糖尿病患者への薬物療法を実施しているなかで、長期治療が求められている糖尿病患者のインスリン療法の指導と適正使用について、多面的かつ科学的に評価することを目的として以下の検討を行った。

2. インスリン自己注射の初期教育の問題点

インスリン療法は、ペン型注射器（以下、ペンとする）の登場により簡便に導入できるようになり多くの患者に使用されている。導入時において、著者は患者へ操作法以外にインスリン療法の基本事項や低血糖とその対処、そしてインスリンの品質管理などを説明する。しかし、患者の年代によってはその理解力に差がある。太田西ノ内病院（以下、当院）

の糖尿病入院患者で、同意を得た 196 名（男/女＝108/88，年齢 54 ± 16 歳：Mean \pm SD）を対象としたノボペン III（ノボノルディスクファーマ）の導入指導での成績⁴⁾では、患者の理解に合わせて指導を進めた所要時間を調べたところ、加齢に伴い所要時間が増加しており、また導入指導終了後における患者の自己注射実施における操作上の不備な項目として取り上げた割合も加齢に伴い増加していた（Fig. 1）。特に、高齢者の場合は個々の理解力と実践力に差があり、焦らずに患者のペースに合わせた指導を心がけ、繰り返し行う必要があるものと考えられた。また、導入指導終了後に患者（ $n=62$ ：男/女＝41/21，年齢 55 ± 12 歳）の実践度を確認すると、「インスリンの名前と注射の単位が言える」と「懸濁インスリン製剤の場合に）インスリンカートリッジを 10 回以上振る」の 2 項目が特に忘れやすいことが分かった（Table 1）。⁵⁾

医薬品は、製造から投与に至るまで適正に取り扱う必要があることは言うまでもないが、とりわけ患者自身の注射で投与されるインスリン製剤では特にこのことが重要であり、患者自身がインスリン製剤を十分理解し正しい操作技術を習得することが大切である。中間型インスリン製剤（Neutral Protamine Hagedorn：NPH インスリン）及び混合型インスリン製剤などの懸濁インスリン製剤は、長時間

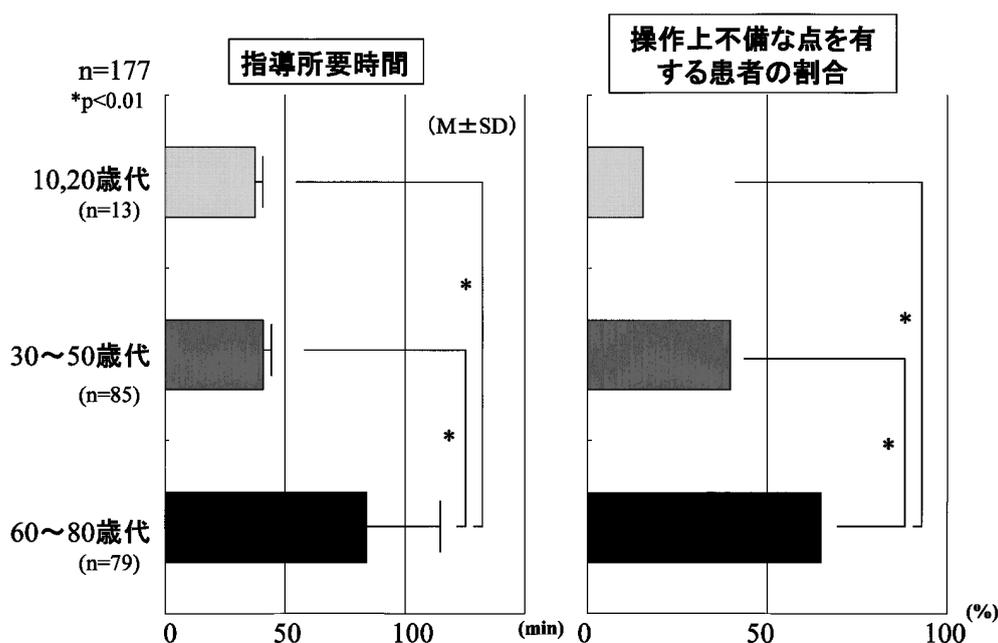


Fig. 1. The Time Necessary for Guidance on the Use Novopen III and the Percentage of Insufficient Handling of Novopen III

Table 1. Percentage of Insufficient Handling by Age Group

項目 (%)	~40 歳代	50 歳代	60 歳代~	全体
名前と単位	16.6	22.2	32.5	23.1
十分な混和	11.0	10.1	26.9	16.1
ゴム栓の消毒	1.3	1.7	7.5	3.5
空うち	1.2	1.1	8.2	3.6
注射部位の消毒	0	2.8	7.1	3.5
正しい注入	1.9	10.1	11.0	7.9
5 秒後に針を抜く	6.8	8.4	15.6	10.3
全 体	1.9	8.0	13.8	9.0

* $p < 0.05$

放置した場合、白濁液が沈殿し分離してしまうため注射前の混和が特に必要になる。そのため各製薬会社は、“10 回以上の振盪”を「空打ち前」に行うよう求めている。しかし先に述べた患者の実践度の調査からも明らかなように、懸濁インスリン製剤の使用時に、患者が十分に混和していない状態で使用していることが危惧された。

そこで振り忘れ防止のために、ペンのキャップに「10 回以上ふりましよう」と記載したシールを貼付する指導法を試みた ($n=15$: 男/女=7/8, 年齢 59 ± 12 歳).⁶⁾ その結果、振り忘れの割合はシール使用前が 82.7% であったものの、使用後は 6.0% と有意 ($p < 0.05$) に減少していた。Peter らは,⁷⁾ 109 名の患者から回収したインスリンカートリッジのインスリン濃度が、最低 5% から最高 214% (平均 $65 \pm 20\%$) にわたることを報告している。このことは正しく振盪しないとカートリッジ内のインスリン濃度が大きく変化してしまうことを示しており、正しく振盪することの指導は大切であるが、本

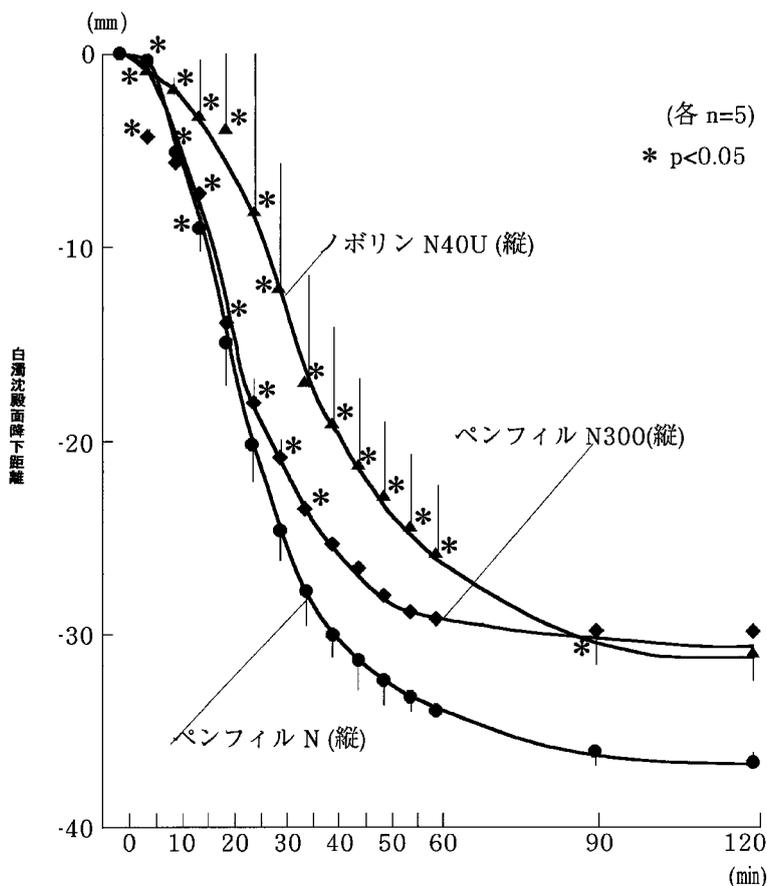


Fig. 2. The Deposit of White Solution Resulting in an Insulin Vial When Placed Upright

調査結果はさらに振り忘れの防止対策を講ずることも重要であることを示している。

一方、Peterら⁷⁾の報告に見られるように十分に混和しても、必ずしもすべての患者がその状態で注射するとは限らない。確実に振盪を実施しても、注射までの時間が長いと再び沈殿が開始することが懸念される。そこで、十分に混和したインスリンの白濁が、再び沈殿するまでの時間がどの程度なのかを実際の注射剤を用いて試験した。⁸⁾ シリンジ注射用インスリンバイアル製剤ノボリン N (40 U/ml: ノボノルディスクファーマ, 以下 Nv-N), ペン用カートリッジ製剤ペンフィル N(100 U/ml: ノボノルディスクファーマ, 以下 PenN) とペンフィル N300(100 U/ml: ノボノルディスクファーマ, 以下 PenN300) の直立静止及び横倒し静止後、白濁が沈殿する状態を経時的に観察したところ、いずれも 2.5 分前後で沈殿を開始し、5 分後の測定値で有意に白濁沈殿面が低下した (Fig. 2)。駒田ら^{9,10)}も同様な結果を得ており、手技指導を行う場合、少なくとも振盪から注入までの経過時間を 2 分以内に留めるようにすることとし、それより長いときは改めて振盪するよう指導することが必要であると考えられた。

3. 患者の生活の質 (quality of life : QOL) とインスリン自己注射

インスリン療法は、血糖コントロールを良好にする上で非常に有用であり、かつ重要である。特にインスリン療法が必須の 1 型糖尿病患者は、1 回の注射を打たないだけで非常に大きな血糖の乱れを生ずる。そこで薬剤師は、インスリン療法実施患者に対し、服薬指導の場でどのような場合でもインスリン注射を忘れないで実施することを強く説明している。しかし、インスリンの頻回注射は患者の生活習慣に負担を与えるものであり、¹¹⁾ また、Petterssonらは、インスリン療法生活群はインスリン療法をしていない患者に比べ生活快適度が低いと報告している。¹²⁾ このように、生涯にわたって行うインスリン療法が毎日の生活の中で負担が大きいと患者が感じれば、継続が困難になることが懸念される。特に外食時において実施せざるを得ないような場合、心理的な面も含めさまざまな問題が生じてくる。インスリン自己注射が患者の QOL の低下に大きな影響を与えないようにするには、常に患者のライフスタ

ルに密着した服薬方法及びその指導を模索していく必要がある。しかし医療現場では、通常の服薬指導において患者の外食時などの特殊な環境を想定した指導を取り上げることはなく、単に患者に対して継続した注射の実施のみを要求してきた。また、このような普段の生活に密着した状況下におけるインスリン自己注射がどのように実施されているか、その実態調査の報告はない。そこで外食時に患者はインスリン注射のことをどのように意識し、店のどこで

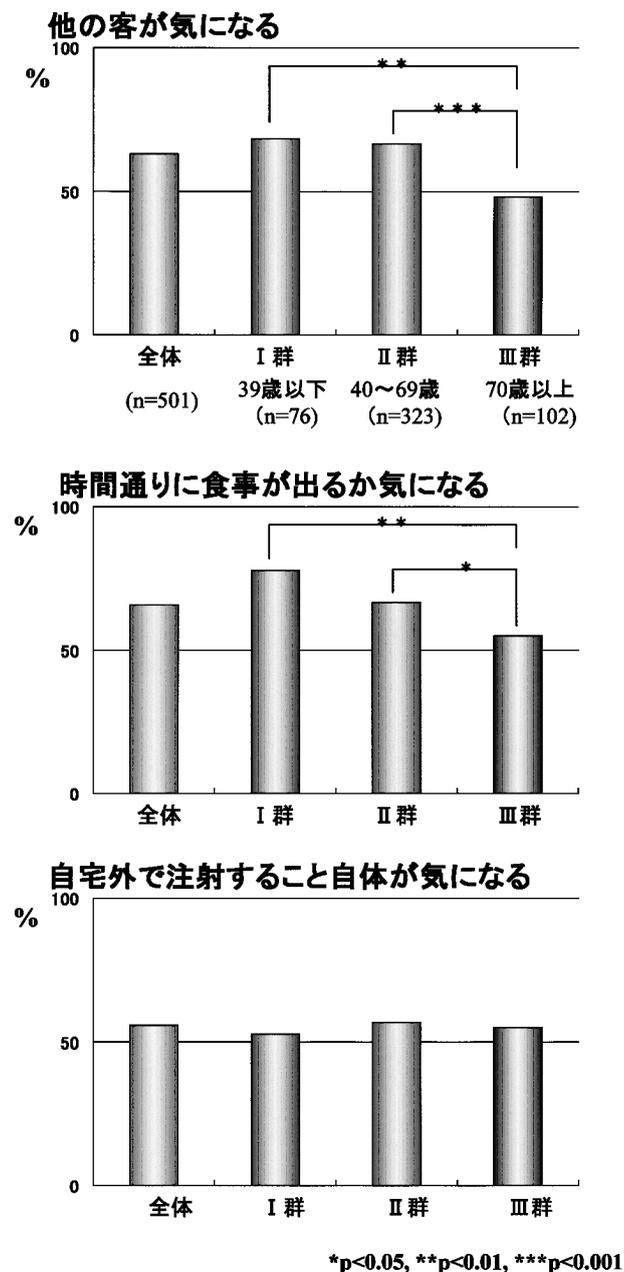


Fig. 3. The Psychological State of Mind of the Patient When the Insulin Injection Takes Place Outside of the Home

どのように注射しているかという実態を調査した。¹³⁾

対象は、当院糖尿病センター外来患者で同意を得た 501 名 (M/F=292/209 名, 平均年齢 56 ± 16 歳: $M \pm SD$, 1 型糖尿病/2 型糖尿病=67/434 名) で, インスリン自己注射実施年数は 6.4 ± 5.7 年, 1 日の注射回数は 2.3 ± 0.8 回, 1 ヶ月の外食回数は 4.9 ± 11.5 回であった。また, 使用注射器はペン型注射器が 90.0% でシリンジが 10.0% であった。

外食時にインスリン自己注射を行うことの, 患者への影響としては, 全年代の半数以上で自己注射自体が気になると答えており, 日々の生活において, 外食時のインスリン注射が心理的負担となっていることが示された (Fig. 3)。また, 自宅外で注射すること自体が気になると答えた患者の 46.6% は, 料理の出てくるまでの時間を店の選択基準に入れているが, 残りの患者 (53.4%) は料理が出てくるまでの時間を考慮していないことが分かった。

つぎに外食時の店内での注射場所は, 若い年代を中心に「トイレ」という回答が多かった。これは, 若い年代の「他人から見られない場所を選択したい」という心理状態を反映しているためと思われる (Fig. 4)。さらに「アルコール消毒綿を持参し忘れた場合の対応」では, 半数が自己注射をしないと答えた。治療上は, 例えアルコール消毒綿がなくともインスリン注射を行う必要がある。清潔で薄い衣

類であれば, 衣類の上から直接消毒をしてもよいという Doris らの報告があり,¹⁴⁾ 消毒は行わなくともよいとする見解もある。しかし, 日本はアメリカより湿度が高く季節に変化もあるので, 不潔な衣類や不潔な注射法では注射した場所に感染を起こす可能性があり, 通常は衛生面を考慮して消毒すべきである。なお, self-monitoring of blood glucose (血糖自己測定: 以下, SMBG とする) を実施している場合, 多くの機器の測定原理はグルコースオキシダーゼの触媒作用を利用しているので, アルコール消毒綿以外の日本薬局方オキシドールや塩酸ジブカイン・塩酸ナファゾリン・マレイン酸クロルフェニラミン・塩化ベンゼトニウム含有の外皮用殺菌消毒薬, そしてポピドンヨードでは測定値に大きな誤差が生じる。¹⁵⁾ したがって, インスリン注射や SMBG にはアルコール消毒綿を用いるよう指導すべきである。しかし, プラスチックを材料とするペンではアルコールにて材質に変化が生じることもあるので, ペンの手入れにはアルコール消毒綿を用いないよう注意する必要がある。¹⁶⁾

一方, 飲食店側が糖尿病患者のインスリン自己注射をどのように捕えているのかを調査した。¹⁷⁾ 対象は, 当院を中心に半径約 5 km 以内に位置する店で電話帳 (NTT 東日本) より無作為に抽出した 89 店舗である。インスリン注射は, 速効型インスリンでも効果の発現には注射後 30 分を要することから,

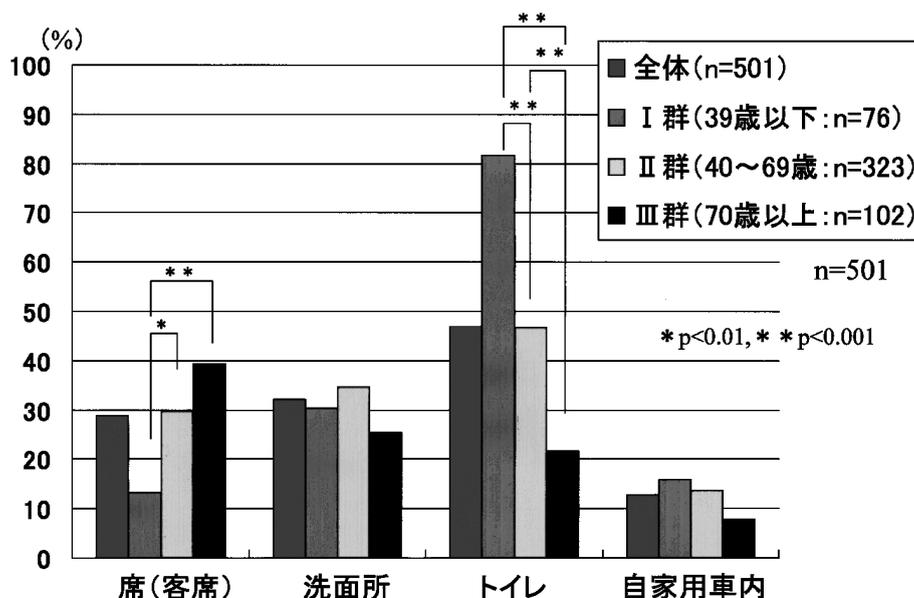


Fig. 4. A Place to Give a Self-Injection When Eating Out

Table 2. Cooking Time Provided

(M±SD)	n	最短 (分)	最長 (分)
レストラン	35	6.6±3.4	18.0±9.4
ラーメン店	8	3.9±1.6	13.0±9.5
ファーストフード店	3	2.1±2.6	15.0±5.0
(昼食型)	46	5.8±3.4	17.2±9.3
郷土料理店	7	5.8±4.0	21.9±8.2
寿司店	11	5.7±5.7	21.6±16.0
割烹・料亭	20	10.2±20.1	24.0±26.0
うなぎ料理店	5	13.0±7.6	36.0±20.0
(夕食型)	43	8.6±14.1	24.4±20.4
全 体	89	7.1±9.5	20.0±15.0

* $p < 0.05$

通常は「食前 30 分前」に注射するが、もし食事の時間が注射後 30 分以上経過すると低血糖になる可能性がある。本調査では、料理の提供時間は概ね 30 分以内に納まっていることが確認できたが、夕食型の店では昼食型よりも料理の提供時間が長かった (Table 2)。したがって、料理を注文した時点で自己注射を行っても良いと結論付けられるが、特に夕食型の店では留意する必要があるものと考えられた。低血糖防止の観点からも、インスリン注射は食事時間と食事量に留意して行う必要があり、特に外出時の注射にあたっては注意深い指導が必要と考えられた。近年、超速効型インスリン製剤が開発されており、使用製剤と使用方法についての適切な指導が大切になるとと思われる。

店側のインスリン自己注射への印象で多数を占めたのは、“インスリン注射を麻薬や覚醒剤と誤解してしまう”という内容であった。一方、店側は他の客への影響を配慮したいという気持ちを持っていることも分かった。このことは、薬剤師も社会全体へのインスリン注射に対する啓発活動を行うことが大切であることを示しており、これらのことを踏まえ、著者はインスリン注射を実施している患者で外食が頻繁な場合は、できるだけ行きつけの店を数件決めて店員とインスリン注射について相談しておくことを勧めている。

4. インスリンの適正使用と製剤技術

臨床において薬剤師は、医療現場で見出された薬学的問題を薬学研究や製薬現場へ還元し、より品質の高い薬剤を開発するための問題点を提示する必要

もある。

注射針を輸液剤等に用いられるバイアル製剤のゴム栓に穿刺する際、18G 等の太い注射針ではゴム栓からゴム片が削り取られるというコアリングが報告されている^{18,19)} その際、削られたゴム片が、血管に詰まってしまうことなどが懸念されることから、製薬会社は輸液剤等のバイアルを対象に、①針は同一場所に刺さない、②針はゴム栓に対し垂直に刺す、③針を刺すときは回転させないなどの“コアリング防止のための情報”を提供し注意を呼びかけている。またコアリングは、ゴムの品質に深く関係しているという見解もあり²⁰⁾ ゴムの材質の改良も成されてきている。インスリンは、大きくシリンジ用バイアル製剤とペン用カートリッジ製剤に分けられるがいずれもバイアル製剤であり、輸液剤とは異なり 1 本のバイアルに数十回針を刺すという点でコアリングの問題が懸念される。

そこで、インスリンバイアルを用いてコアリング試験を実施した。²¹⁾ 試料は、シリンジ用バイアル製剤としてノボリン R (NV-R: ノボノルディスクファーマ) とヒューマリン R (HM-R: 日本イーライリリー)、ペン型注射器用カートリッジ製剤としてペンフィル R (PEN-R: ノボノルディスクファーマ) とヒューマカート R (HMC-R: 日本イーライリリー) とした。また注射針はシリンジ用バイアル製剤に用いるディスポーザブル注射器 U-40・BD プラスチックパック (29G 注射器: 29G×12.7 mm: ベクトンディッキンソン)、ペン型注射器用カートリッジ製剤に用いるペンニードル (30G 注射針: 30G×8 mm: ノボノルディスクファーマ) とマイクロファインプラス (31G 注射針: 31G×8 mm: ベクトンディッキンソン) を準備した。

方法は、NV-R, HM-R, PEN-R, HMC-R を対象に、6—8°C (冷蔵庫保管: 冷所) と 22—25°C (室温)、穿刺角度 90 度と 60 度の各条件下で、穿刺回数 10 回と 30 回で各インスリン製剤 2 本ずつ穿刺し、バイアル及びカートリッジ内の各インスリン液を試料とした。各試料を 0.45 μm フィルターでろ過し、試料内に発生したゴム片を顕微鏡下で観察し、形状・大きさ・個数を測定した。また、注射液中のコアリングについては、PEN-R・HMC-R を対象に、①空打ち液 (2 単位)、②注入液 (2 単位)、③カートリッジ残液をそれぞれ試料としてゴム片の有無と

形状・大きさを調べた (Fig. 5).

結果は、シリンジ用バイアル製剤及びペン型注射器用カートリッジ製剤も、あらゆる条件下でコアリングが起きることが確認された (Table 3). また、注射液中のコアリングは、30G 注射針使用のカートリッジ残液には直径 0.16 ± 0.11 mm, 空打ち液には 0.18 ± 0.18 mm, 注入液には 0.20 ± 0.23 mm のゴム片が観察された. 一方、31G 注射針使用では、カートリッジ残液には直径 0.12 ± 0.10 mm, 空打ち液には 0.25 ± 0.23 mm, 注入液には 0.18 ± 0.18 mm のゴム片が観察され、31G 注射針使用カートリッジ残液と 31G 注射針空打ち液間でそのゴム片の直径の比較では、有意 ($p < 0.05$) に 31G 注射針使用カートリッジ残液に存在するゴム片の方が小さかった.

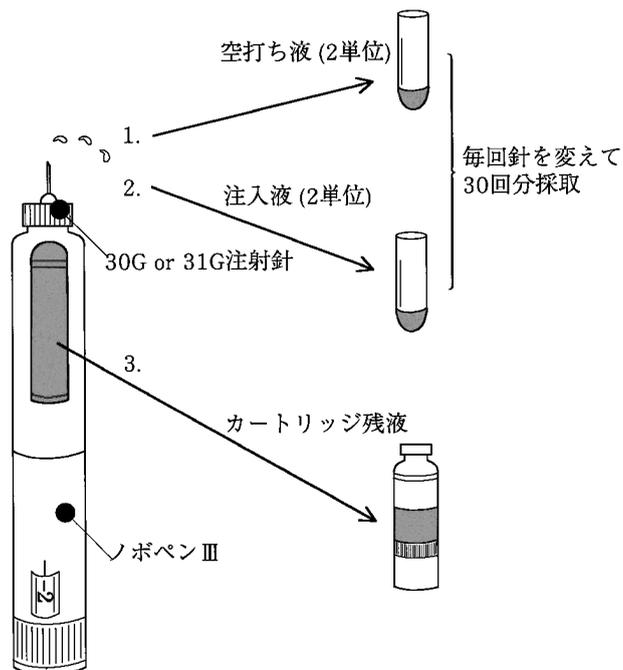


Fig. 5. The Selection Process for Specimens Used in Tests for Coring in Injections

た.

インスリン製剤に使用されているゴム栓の材質は、NV-R と PEN-R はブチルゴムと天然ゴムの二重構造、HM-R はハロブチルゴム、HMC-R はポリイソプレンとプロモブチルゴムの二重構造である。ゴム栓が二重構造になっているのは、上部にコアリングの起きにくいゴムと下部に薬剤に対して影響の少ないゴムを用いているためであるが、試験結果はいずれの場合もコアリングが発生していた。また、患者から回収したカートリッジ内のコアリングについて同様に調査したところ、コアリングが高頻度で発生していた。²²⁾

30G 注射針は外径約 0.30 mm, 内径約 0.18 mm で、一方、31G 注射針は外径約 0.26 mm, 内径約 0.15 mm の針である。実際に糖尿病患者が使用しているインスリンカートリッジにおいてもコアリングが発生するかを調査したが、97% という非常に高い割合で発生することを確認した (Fig. 6). 特に、空打ち液や注入液では小さなゴム片が多数確認され、小さなゴム片が皮下内に注入される可能性が強く示唆された。インスリン自己注射の注射部位は、上腕・腹壁・大腿部などの皮下組織であり、血管にゴム片が入る確率は少ないと考えられる。しかし、今後の検討課題を考察すると、以前、動物由来インスリンでのアレルギー問題が注目されたが、^{23,24)} ヒトインスリン製剤への転換後、インスリンアレルギーに対する注目が低くなりつつある。ヒトインスリンによるアレルギーには、インスリン製剤が使用できないことにより血糖コントロールが是正されないという重大な報告がいくつか出されている。²⁵⁻³²⁾ また、添加物であるプロタミンによる高熱や湿疹などの報告、³³⁾ さらにはラテックスアレルギーも多く報告されている。³⁴⁻³⁶⁾ コアリングによ

Table 3. The Results of Coring Occurrence in Insulin Vials

製剤	発生	冷温・室温	穿刺角度 90・60°	穿刺回数 10・30 回	ゴム片数 (個)	大きさ (mm)
NV-R	3本	3, 0本	1, 2本	0, 3本	1~4	0.13 ± 0.09
HM-R	8	6, 2	4, 4	4, 4	1~2	0.28 ± 0.19
PEN-R	14	7, 7	7, 7	6, 8	1~4	0.18 ± 0.17
HMC-R	15	7, 8	7, 8	8, 7	1~3	0.15 ± 0.14

各 $n=16$ (M±SD)
 NV-R: Novolin R, HM-R: Humalin R, PEN-R: Penfill R, HMC-R: Humacart R

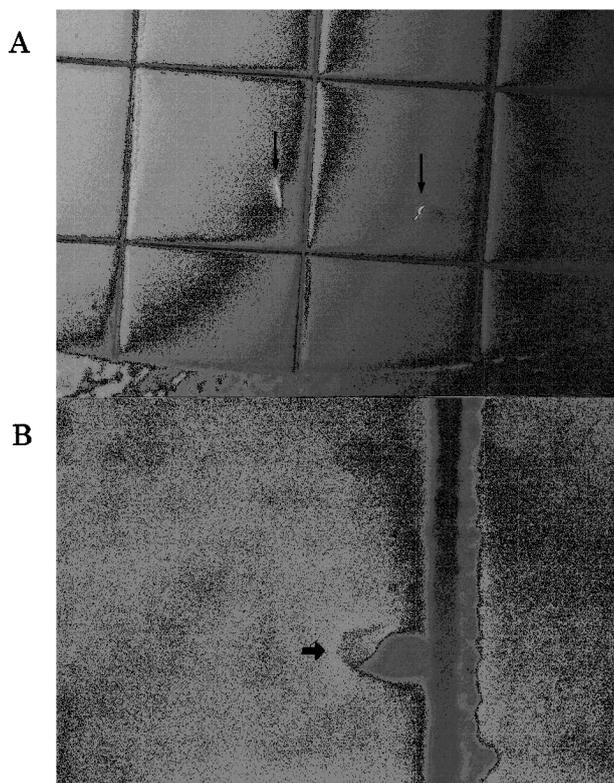


Fig. 6. Rubber Fragments Which were Detected
A: Penfill R. Magnification×44, and B: Novolin R. Magnification×140

るゴム片がアレルギーの原因であるとの報告は未だないが、ゴム片が体内に注入される可能性が極めて高いという事実は何らかの影響を及ぼしている可能性があり、今後はコアリングを発生させないゴム栓や針の開発とあわせて、詳細な臨床的検討を加えていく必要があると思われる。

5. おわりに

本研究における多くの調査結果は、糖尿病のように長期にわたる薬物療法が求められている場合、患者の理解と自己管理が非常に重要な意味を持つことを示している。薬剤師はインスリンの丁寧な説明はもとより、個々の患者のライフスタイルに配慮した具体的指導を進めていくことが重要となってくる。インスリンを適正に使用するという事は、患者のライフスタイルが薬物療法に大きく束縛されるという側面があり、QOLを低下させる原因となる。したがって、薬剤師は薬物療法を指導するに当たり、できるだけ患者のQOLを低下させないような配慮と薬学的な工夫を行う必要がある。特に臨床現場では、患者との良いコミュニケーションの中から何らかの解決法を見出すことが大切であり、画一的な服

薬指導だけでは解決が難しい。

また、製剤技術の改良によってQOLが改善されることも考えられる。インスリン製剤のように患者自身による操作に頼る場合、どのような患者に使用されても簡便でありかつ適正な範囲内で注入できるという信頼性がインスリン製剤に求められる。臨床現場の薬剤師は、常に患者の薬の使用に対する十分の注意と配慮が大切であり、製剤技術の改良もそのひとつとして考えていかなければならないと思う。

謝辞 本研究の遂行に際し、御指導御鞭撻を賜りました元太田西ノ内病院長の稲田 豊先生、太田記念病院長の阿部隆三先生並びに太田西ノ内病院薬局長の野崎征支郎先生に厚く御礼申し上げます。さらに本研究をまとめるに際し、終始御懇切な御指導御鞭撻を賜りました新潟薬科大学衛生化学研究室の宇田 裕教授に謹んで厚く御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたり御支援を頂きました太田西ノ内病院糖尿病センター長の清野弘明先生、並びに同病院薬剤部及び同糖尿病センター職員各位に心から感謝申し上げます。最後に、本研究をご評価下さいました東北大学大学院薬学研究科の竹内英夫先生、弘前大学附属病院薬剤部長の菅原和信先生、福島県立医科大学附属病院薬剤部長の江戸清人先生はじめ多くの先生方に謹んで厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) The DCCT Research Group, *The New England Journal of Medicine*, **329**, 977-1036 (1993).
- 2) Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E., Miyata T., Isami S., Motoyoshi S., Kojima Y., Furuyoshi N., Shichiri M., *Diabetes Research and Clinical Practice*, **28**, 103-117 (1995).
- 3) UK Prospective Diabetes Study Group, *Lancet*, **352**, 837-853 (1998).
- 4) Asakura T., Yasue N., Nozaki S., Yamazaki T., Seino H., Kikuchi H., Abe R., *Practice*, **13**, 263-267 (1996).
- 5) Asakura T., Yasue N., Nozaki S., Uno R., Yamazaki T., Seino H., Kikuchi H., Abe R., *Practice*, **13**, 575-579 (1996).
- 6) Asakura T., Nozaki S., Seino H., Abe R., *Diabetologia*, **40** (suppl.), 611 (1997).
- 7) Peter M. J., Clemens M., Daniela R. J., Dieter

- B., Bemhard O. B., *The Lancet*, **354**, 1604–1607 (1999).
- 8) Asakura T., Seino H., Nozaki S., Abe R., *J. Japan Diab. Soc.*, **43**, 887–891 (2000).
 - 9) Komada F., Okuda Y., Matsubayashi T., Hatanaka H., Yagawara Y., Okumura K., *J. Pharm. Sci. Technol., Jpn.*, **57**, 190–196 (1997).
 - 10) Komada F., Daido R., Hatanaka H., Yagawara Y., Okumura K., *J. Pharm. Sci. Technol., Jpn.*, **58**, 164–169 (1998).
 - 11) Kaneno M., Hikida S., Terasi S., Kashiyama A., Sumitomo H., Miyagawa K., *J. Japan Diab. Soc.*, **43** (suppl.), 196 (2000).
 - 12) Petterson T., Young B., Lee P., Newton P., Hollis S., Dornan T., *Diabetes Care*, **21**, 930–935 (1998).
 - 13) Asakura T., Nozaki S., Seino H., Abe R., *J. Japan Diab. Soc.*, **42**, 537–540 (1999).
 - 14) Doris R. F., Scott J. J., Melissa A. V., James T. F., George G., *Diabetes Care*, **20**, 244–247 (1997).
 - 15) Mashiko M., Shishido R., Kusano T., Watanabe M., Arawaka N., Yamazaki T., Seino H., Kikuchi H., Abe R., *Igaku to Yakugaku*, **37**, 1221–1227 (1997).
 - 16) Asakura T., Nozaki S., Seino H., Abe R., *Practice*, **18**, 213 (2001).
 - 17) Asakura T., Nozaki S., Seino H., Abe R., *J. Japan Diab. Soc.*, (accepted).
 - 18) Sakai T., Koh H., Matsuki A., *Jpn. J. Anesthesiol.*, **45**, 1533–1535 (1996).
 - 19) Kubota H., Katahira M., Sumioka T., Wakiichi M., Taniyama E., Miyahara K., *ICU & CCU*, **21**, 743–745 (1997).
 - 20) Kobo B., *YAKUGAKU ZASSHI*, **110**, 1–15 (1990).
 - 21) Asakura T., Seino H., Mizuno M., Nozaki S., Abe R., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **25**, 407–413 (1999).
 - 22) Asakura T., Seino H., Nozaki S., Abe R., *YAKUGAKU ZASSHI*, **121**, 459–463 (2001).
 - 23) Grammer L. C., Chen P. Y., Patterson R., *J. Allergy Clin.*, **71**, 250–254 (1983).
 - 24) Kanda N., Waiuchi H., Ikemoto K., Takei I., Maruyama H., Katayama K., *J. Japan Diab. Soc.*, **31** (suppl.), 532 (1988).
 - 25) Schernthaner G., *Diabetes Care*, **16**, 155–165 (1993).
 - 26) Kubo M., Hashimoto J., Koga M., *J. Japan Diab. Soc.*, **40** (suppl.), 264 (1997).
 - 27) Miyamoto M., Takagi C., Kobayashi M., Kudho H., Katho S., Seino H., *J. Japan Diab. Soc.*, **40** (suppl.), 265 (1997).
 - 28) Nomura Y., Matsukawa H., Nanjyo K., *J. Japan Diab. Soc.*, **40** (suppl.), 425 (1997).
 - 29) Ohya H., Hirose T., Miwa K., Takeuchi N., Yamada K., Okuyama M., *J. Japan Diab. Soc.*, **41** (suppl.), 1134 (1998).
 - 30) Wada Y., Ninomiya H., Kakurai Y., Ikeda S., Sasaki Y., *J. Japan Diab. Soc.*, **41** (suppl.), 223 (1998).
 - 31) Suzuki T., Hikita S., Kijima Y., Okuzumi K., Furukawa H., Miyata N., Miyagawa K., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 768–773 (1998).
 - 32) Katsuda E., Shimizu H., Ubukata T., Mori M., *J. Japan Diab. Soc.*, **42**, 1013–1015 (1999).
 - 33) Oka F., Senmaru H., *Hihurinsyo*, **38**, 1047–1050 (1996).
 - 34) Shono M., *Hifubyoh-Shinryoh*, **20**, 261–271 (1998).
 - 35) Akazawa A., Tanaka K., Saito H., *Shouni-Sinryoh*, **4**, 797–801 (1998).
 - 36) Iriuda Y., Sakamaki T., Tsutiya K., Kida S., Tachibana Y., Ishimine A., Kurokawa S., Sasaki S., Shibuya N., Satoh K., Tamura H., *Allergy no Rinsho*, **18**, 215–218 (1998).