

6. 糖尿病治療の新たな潮流—糖尿病治療薬の作用機序と使い方—

熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学 荒木 栄一

はじめに

糖尿病患者の増加は著しく、発症予防や発症早期からの厳格な血糖管理の重要性が注目されている。最近新たな糖尿病治療薬が開発され、糖尿病治療の流れが変わろうとしている。糖尿病は、インスリン分泌の障害とインスリン作用の障害（インスリン抵抗性）の両者がその発症や病態に深く関わっており、さらに高血糖自身がこれらの障害を増悪させる。

経口糖尿病治療薬

糖尿病治療薬は、大きく経口糖尿病治療薬（以下経口薬）と注射薬に分けられる。経口薬は、①ビグアナイド薬、②チアゾリジン系薬、③DPP-4阻害薬、④スルホニル尿素（SU）薬、⑤速効型インスリン分泌促進薬：グリニド薬、⑥ α -グルコシダーゼ阻害薬（ α -GI）、の6つに分類される。これらの薬剤はその作用機序から、①②はインスリン抵抗性改善薬、③④⑤はインスリン分泌促進薬、⑤⑥は食後高血糖改善薬の3つに分類される。①は主に筋肉や脂肪細胞で、②は主に肝臓でインスリン抵抗性を改善し、血糖値を降下させる。③はインクレチンとして知られるGLP-1やGIPを切断し不活化する酵素DPP-4の作用を抑制する事によって内因性のGLP-1、GIPの活性を持続させる。主にインクレチンの血糖値依存性のインスリン分泌増強効果と、GLP-1の持つグルカゴン分泌抑制効果を介して血糖値を正常に近づける。④⑤は膵 β 細胞に存在する K^{ATP} チャネルの構成蛋白の1つであるSU受容体と結合して K^{ATP} チャネルを閉鎖し、電位依存性Caチャネルを解放させ、細胞内Ca濃度の上昇を介してインスリン分泌を促進する。⑥は二糖類分解酵素 α -グルコシダーゼの作用を阻害し、糖の消化管からの吸収を遅延させることによって食後高血糖を抑制する。⑤は④に比べてインスリン分泌促進効果が弱く、食後血糖値上昇を抑える効果が前面に出るため、食後高血糖改善薬

にも分類されている。

患者個々の病型や病態を把握し、HOMA-Rなどによるインスリン抵抗性の評価、尿中/血中CPRなどによるインスリン分泌能の評価、血糖値やHbA1c値、肥満の有無などを勘案して使用する薬物を選択する。単剤で効果不十分の場合には作用機序の異なる薬剤を併用する。各々の薬剤の副作用には十分注意する必要があるが、特に①は乳酸アシドーシス、②は浮腫、心不全や骨粗鬆症、③④⑤は低血糖、⑥は重篤な肝障害と腸閉塞に留意する。

複数の経口薬を最大投与量近く使用しても十分な血糖管理が得られない場合（HbA1c（NGSP）8.4%以上）には漫然と治療を続行せず、インスリン療法に切り替える。インスリン療法を施行することによって、再度経口薬での管理が可能となる場合がある。

注射薬による治療

注射薬はインスリンとGLP-1受容体作動薬に分けられる。インスリン注射は、障害されたインスリンの働きを改善する最も直接的な治療法である。皮下注射後の吸収動態の違いによって様々な作用特性を有するインスリン製剤があり、患者の障害されたインスリン分泌状態を血糖値や尿中/血中CPRなどから推定し、適切なインスリン製剤を選択して治療する事が肝要である。

GLP-1受容体作動薬はGLP-1と類似した構造を持つGLP-1誘導体であり、細胞表面に存在するGLP-1受容体と結合してその作用を発現する。GLP-1と異なり、DPP-4による切断を受けにくいいためGLP-1作用を長時間増強する事ができる。血糖依存性のインスリン分泌を増幅する作用やグルカゴンの奇異性上昇を抑制する作用などにより血糖値を正常に近づける効果を発揮する。

おわりに

新たな治療薬によって糖尿病治療の選択肢が広

がっている。これらの使用にはその作用機序と副

作用の十分な理解が不可欠である。

演者略歴

荒木栄一（あらき えいいち）

〔略歴〕

1983年 3 月 熊本大学医学部卒業
1983年 6 月 熊本大学体質医学研究所成人科（現代代謝内科学）研修医
1990年 3 月 熊本大学大学院医学研究科修了
1990年 6 月 米国ハーバード大学医学部ジョスリン糖尿病センター研究員
1993年 7 月 熊本大学医学部代謝内科学助手
1997年 3 月 熊本大学医学部附属病院代謝内科学講師
2000年 8 月 熊本大学医学部（現 熊本大学大学院生命科学研究部）代謝内科学教授
2008年 4 月 熊本大学大学院医学薬学研究部（現 生命科学研究部）副研究部長併任

2009年 4 月 熊本大学医学附属病院副病院長併任
現在に至る

〔主な専門分野〕

内科，糖尿病，内分泌

〔主な学会活動歴〕

日本内科学会（評議員）
日本糖尿病学会（評議員，理事，九州支部支部長）
糖尿病専門医試験委員会（委員長）
糖尿病治療ガイド編集委員会（委員長）
日本内分泌学会（代議員）
日本体質医学会（評議員，常任理事）
日本病態栄養学会（評議員，理事）
日本肥満学会（評議員）
日本動脈硬化学会（評議員）