



糖尿病の薬

工藤浩史[†]

IRYO Vol. 67 No. 3 (148-153) 2013

【キーワード】経口血糖降下薬, インスリン, インクレチン, 糖尿病

糖尿病とは

インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である¹⁾。

1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島β細胞の破壊・消失によりインスリンの作用不足となる。2型糖尿病では、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する。

糖尿病の治療目標は、次の3ステップとなる。

- ①血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロール状態の維持
- ②糖尿病細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）および動脈硬化性疾患（冠動脈性疾患）の発症、進展の阻止
- ③健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持、健康な人と変わらない寿命の確保

薬物治療

糖尿病の治療は、患者自身が病態を理解し、適切な食事療法と運動療法を行うことが基本となる。それで効果不十分の場合に、薬物療法が開始される。薬物は少量から開始し状態に合わせて徐々に増量する。体重減少や生活習慣の改善により、糖毒性が解除され、薬剤の減量・中止が可能となることもある

ため、漫然と投与しない。

薬理作用

糖尿病に使用する薬剤は、病態に合わせて使用する。その特徴について解説する。

1. スルホニル尿素 (SU) 薬 (図1, 4)

膵β細胞膜上のATP感受性K⁺チャンネルに結合し、このチャンネルを閉じて膜を脱分極させ、電位依存性Ca²⁺チャンネルを開口し、Ca²⁺イオンを細胞内へ流入させることによってインスリンの分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する。高度の肥満など、インスリン抵抗性が強い患者にはよい適応でない。SU剤による低血糖は遷延しやすく、注意が必要とされる。2種類以上のSU剤の併用や速効型インスリン分泌促進薬との併用は治療上意味がない。

代表薬剤：グリベンクラミド（ダオニール[®]、オイグルコン[®]）、グリクラジド（グリミクロン[®]）、グリメピリド（アマリール[®]）

2. 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド系) (図1, 4)

SU剤と同様に、膵β細胞膜上のATP感受性K⁺チャンネルに結合してインスリン分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する。食後高血糖の

国立病院機構東京医療センター 薬剤科 †薬剤師
別刷請求先：工藤浩史 国立病院機構東京医療センター 薬剤科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1
(平成25年1月28日受付, 平成25年3月8日受理)

Diabetes Medicine

Hiroshi Kudo, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: oral hypoglycemic agent, Insulin, Incretin, diabetes mellitus

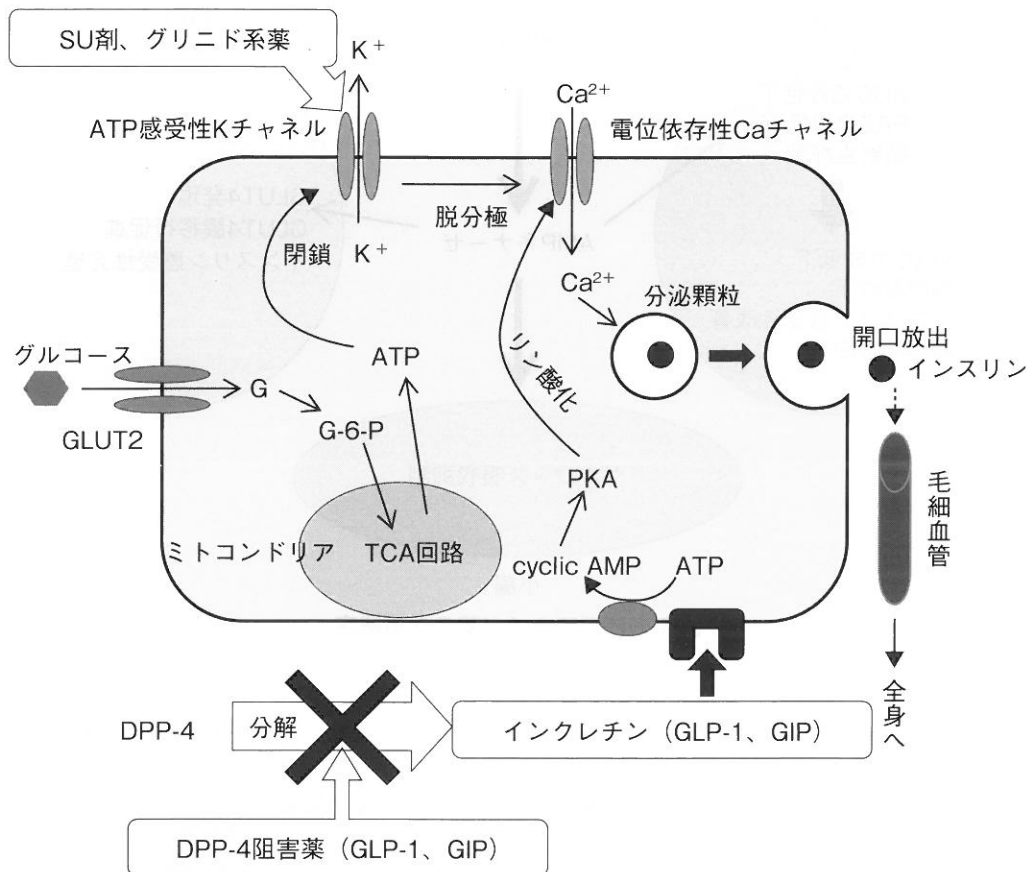


図1 SU薬、グリノド薬、インクレチン関連薬の作用機序

是正に用いる。食後は吸収が悪いので食直前に服用する。SU剤との併用は認められていない。

代表薬剤：ナテグリノド（ファステック[®]、スターシス[®]）、ミチグリノド（グルファスト[®]）

3. α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）（図4）

炭水化物は消化管にて単糖類まで分解されないと吸収されない。α-グルコシダーゼはこの二糖類のα-グルコシド結合を加水分解し、単糖類とする酵素であり、このα-グルコシダーゼの作用を阻害し、小腸における糖の吸収を遅らせることにより、食後の高血糖を抑制する。単独投与では低血糖をおこす可能性はきわめて低い。食直前に服用、その作用機序から低血糖時にはブドウ糖による対処を行う。副作用として、腹部膨満や放屁がみられる。

「耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制」という、糖尿病の診断以前の服用が可能なのは、ベイスン[®]のみで、その後発品には適応症がないことに注意が必要である。

代表薬剤：アカルボース（グルコバイ[®]）、ボグリボース（ベイスン[®]）、ミグリトール（セイブル[®]）

4. ビグアナイド（BG）薬（図2、4）

AMPキナーゼを活性化することにより効果を発現する。肝臓では糖新生を抑制するほか、アセチルCoAカルボキシラーゼ（ACC）や脂肪酸シターゼ（FAS）の発現を抑制して脂質改善作用を示す。骨格筋においてはGLUT（glucose transporter）4を発現促進、GLUT4の膜移行促進作用を示す。結果として、肝臓からのブドウ糖放出を抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善などさまざまな降糖作用により、血糖降下作用を発揮する。単独投与では低血糖をきたす可能性はきわめて低い。

インスリンやSU剤との併用でも用いられる。重篤な副作用として乳酸アシドーシスがあり、肝・腎・心・肺機能障害のある患者での投与には注意を要する。脱水の恐れがあるときには休薬をし、ヨード造影剤使用の2日前から2日後までの間は投与を中止する。

強い倦怠感、吐き気、下痢、筋肉痛などの症状がおきたら一旦使用を中止し、主治医に知らせるよう指導する。

代表薬剤：メトホルミン（メトグルコ[®]、メデッ

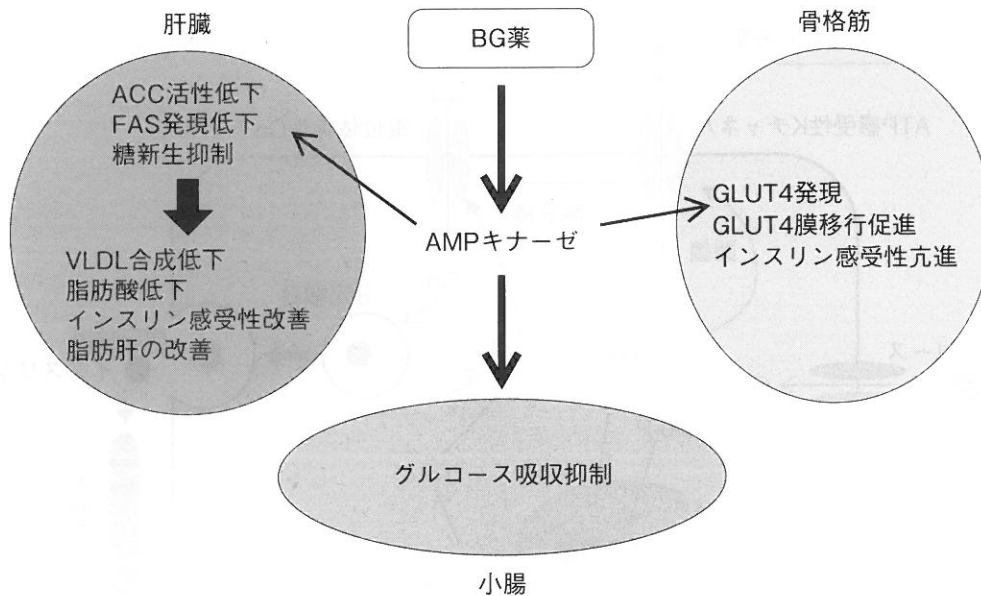


図2 ビグアナイド薬の作用機序

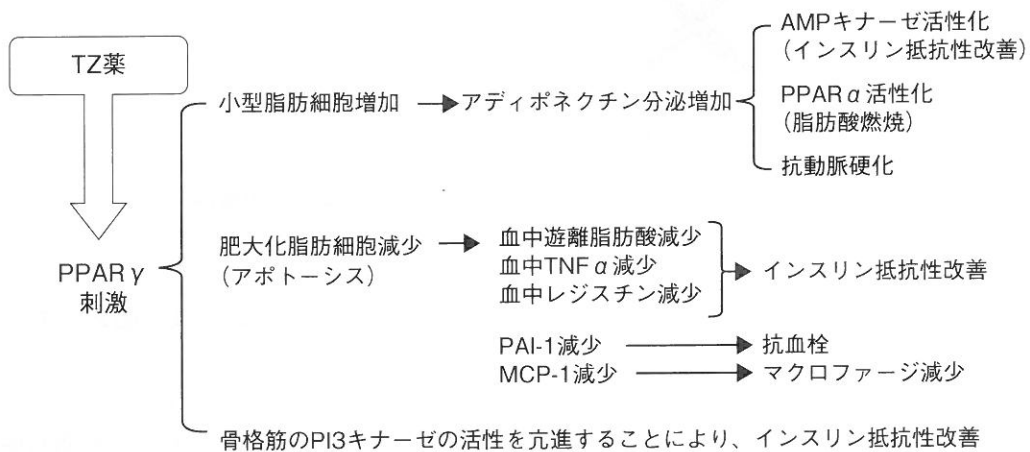


図3 チアゾリジン薬の作用機序

ト[®]、ブホルミン (ジベトス[®])

5. チアゾリジン (TZ) 薬 (図3, 4)

脂肪細胞に存在する転写因子である PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) に結合しこれを活性化する。PPAR γ の活性化は小型脂肪細胞の増加、肥大化脂肪細胞のアポトーシスなど、さまざまな作用を通して、インスリン抵抗性を改善し、血糖降下作用を発揮する。単独投与では低血糖の危険はさきわめて低い。副作用として、浮腫、貧血、血清 LDH、血清 CPK の上昇などが時に認められる。水分貯留を示す傾向があり、心不全患者、心不全の既往者には使用しない。

海外の疫学研究において、膀胱癌の発症リスクを

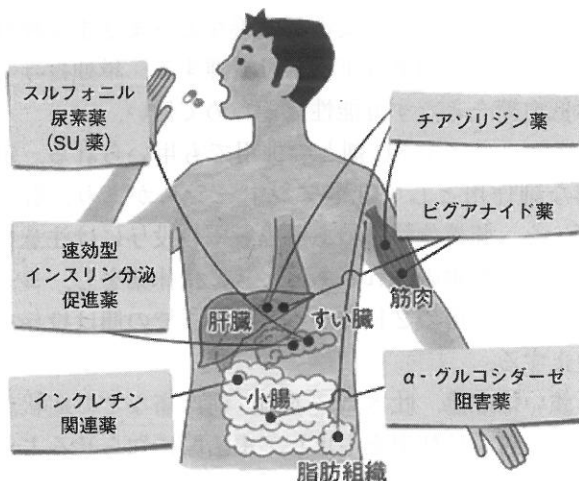


図4 経口血糖降下薬の作用部位

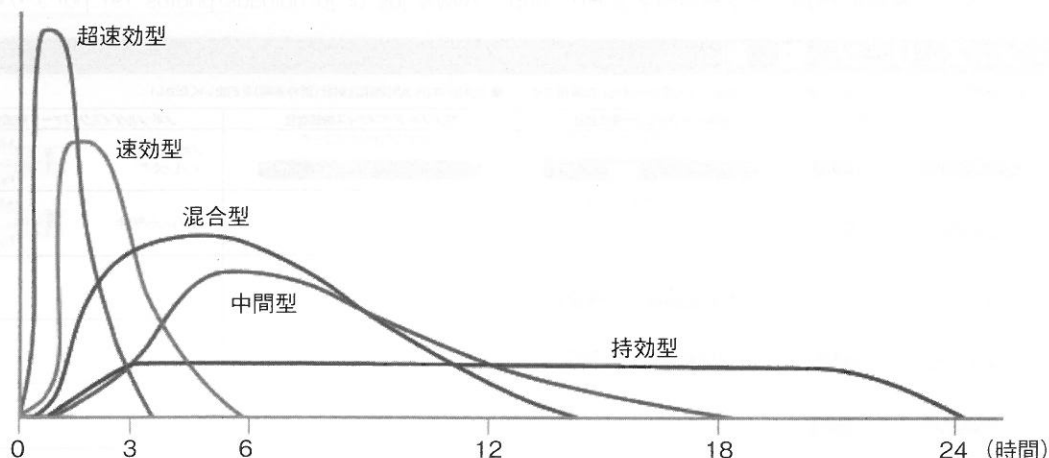


図5 インスリン製剤の作用時間

わずかに高めたという報告があり、膀胱癌治療中の患者には使用せず、既往患者には慎重に判断し、十分に説明した上での使用となっている²⁾。

代表薬剤：ピオグリタゾン（アクトス[®]）

6. DPP-4 阻害薬 (図1, 4)

グルコースを経口投与時と静脈投与時でのインスリン量が異なることから発見されたインクレチンには栄養素の刺激によって分泌され、小腸上部のK細胞から分泌されるGIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) と、小腸下部のL細胞から分泌されるGLP (glucagon-like peptide)-1がある。膵β細胞にインクレチンが作用すると、cyclic AMPを上昇させ、protein kinase Aを介して電位依存性Ca²⁺チャネルをリン酸化することによってCa²⁺イオンの流入を促進し、インスリン分泌を促進する。また、膵α細胞に対してはグルカゴンの分泌を抑制する。しかし、インクレチンは分泌後、DPP (dipeptidyl peptidase)-4によって速やかに分解・不活性化されてしまう。

DPP-4 阻害薬はインクレチンの分解を防ぐことで、経口摂取後、血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。そのため単独投与では低血糖の可能性は少ない³⁾。

SU剤との併用により、重篤な低血糖による意識障害の報告があり、併用には注意が必要である⁴⁾。

代表薬剤：シタグリプチン（グラクティブ[®]、ジャヌビア[®]）、ビルダグリプチン（エクア[®]）、アログリプチン（ネシーナ[®]）、リナグリプチン（トラゼンタ[®]）

7. GLP-1 アナログ (図1, 4)

膵β細胞膜上のGLP-1受容体に結合し、血糖依存的にインスリン分泌作用を発揮するため、単独投与では低血糖の危険はきわめて低い。インスリン非依存状態の患者に用いる。

投与初期に胃腸障害がみられる。そのリスクを回避するために低用量から開始し、漸増させる。

代表薬剤：リラグルチド（ビクトーザ[®]）、エキセナチド（バイエッタ[®]）

8. インスリン (図5, 表1)

糖尿病は、インスリンの作用不足から生じており、その補給は確実に病態のコントロールに役立つ。作用発現時間や持続時間によって超速効型、即効型、中間型、混合型、持効型がある。プレフィルド/キット製剤、カートリッジ製剤、バイアル製剤があり、その用途に応じて使い分けが可能。

近年は、持効型インスリンと経口血糖降下剤を併用するBOT (Basal supported Oral Therapy) にて、空腹時高血糖を是正し、強化インスリン療法へ移行する前の早い段階でインスリン導入を行うことも広がってきている。

トピックス

治療の指針として用いている、HbA1cは、国際的にも糖尿病治療上の重要な指標として汎用されてきた。国内で用いていた数値 (JDS 値) は国際的に用いられている数値 (NGSP 値) には違いがあり、日本独自の基準のため、国際的な共同治験や、日本発の研究発表などの障害となっていた。そこ

表1 インスリン製剤の種類 (日本糖尿病学会 HP <http://www.jds.or.jp/uploads/photos/791.pdf> より転載)

インスリン製剤				
〈プレフィルド製剤(3mL, 300単位含有)〉 ● インスリン薬液と注入器が一体化した製剤です ● 注射針はJIS A型専用注射針(別枠参照)をお使いください				
速効型	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボラピット®注 フレックスペン®	日本イーライリリー株式会社 ヒューマログ®注 ミリオペン®	サノフィアベンティス株式会社 アビドラ®注 ノロスター®	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボラピット®注 インレット®
速効型	ノボリン®R注 フレックスペン®	ヒューマリン®R注 キット		インレット®R注
混合型	ノボラピット®30ミックス注 フレックスペン®	ヒューマログ®ミックス25注 ミリオペン®		
	ノボラピット®50ミックス注 フレックスペン®	ヒューマログ®ミックス50注 ミリオペン®		
	ノボラピット®70ミックス注 フレックスペン®			
混合型	ノボリン®30R注 フレックスペン®	ヒューマリン®3/7注 キット		インレット®30R注
	ノボリン®40R注 フレックスペン®			インレット®40R注
	ノボリン®50R注 フレックスペン®			インレット®50R注
中間型		ヒューマログ®N注 ミリオペン®		
	ノボリン®N注 フレックスペン®	ヒューマリン®N注 キット		インレット®N注
持効型	レベミル®注 フレックスペン®		ランタス®注 ノロスター®	レベミル®注 インレット®

●監修 日本糖尿病学会
●監修 日本糖尿病学会

インスリン製剤						
〈カートリッジ製剤(3mL, 300単位含有)〉 ● 専用カートリッジと専用注入器の組み合わせが決まっています ● 注射針はJIS A型専用注射針(別枠参照)をお使いください			〈バイアル(10mL, 1000単位含有)〉 ● インスリンバイアル専用のシリンジ(注射器)が必要です			
専用注入器	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボペン®4 ノボペン®300® ノボペン®300®デミ (販売終了)	日本イーライリリー株式会社 ヒューマペン®ラグジュラ ヒューマペン®ラグジュラ HD	サノフィアベンティス株式会社 イタンゴ® オプチクリック® (販売終了)	ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 ノボラピット®注 100単位/mL	日本イーライリリー株式会社 ヒューマログ®注 100単位/mL	サノフィアベンティス株式会社 アビドラ®注 100単位/mL
速効型	ノボラピット®注 ベンフィル®	ヒューマログ®注 カート	アビドラ®注 カート	ノボリン®R注 100単位/mL	ヒューマリン®R注 100単位/mL	
混合型	ノボラピット®30ミックス注 ベンフィル®	ヒューマログ®ミックス25注 カート		ノボリン®30R注 100単位/mL	ヒューマリン®3/7注 100単位/mL	
		ヒューマログ®ミックス50注 カート		ノボリン®N注 100単位/mL	ヒューマリン®N注 100単位/mL	
		ヒューマリン®3/7注 カート				
中間型		ヒューマログ®N注 カート				
		ヒューマリン®N注 カート				
持効型	レベミル®注 ベンフィル®		ランタス®注 カート			ランタス®注 100単位/mL

■ 医師の指示に従ってください。 ■ 販売終了製品については記載していません。該当する製剤がない場合は医師等に相談してください。

インスリン製剤に関する各社問い合わせ先			
ノボ ノルディスク ファーマ株式会社	日本イーライリリー株式会社	サノフィアベンティス株式会社	
ノボケア相談室 (24時間365日) 0120-180-363 (月～金 9時～18時) 0120-359-516 (早朝・夜間及び土日・祝日・会社休業日)	医療情報問合せ窓口 Lilly Answers(リリーアンスワーズ) 医療関係者向け 一般の方・患者様向け 0120-360-605 0120-245-970 (月～金 8時45分～17時30分) (月～土 8時45分～22時)	オプチコール24 (オプティコール24) 0120-49-7010 (24時間365日)	くすり相談室(医薬品関連) 0120-109-905 (平日 9:00-17:00)

●監修 日本糖尿病学会
●監修 日本糖尿病学会

2011年8月作成 (2)

で、2012年4月以降は国際標準化をし、NGSP値を用いるようになっている。NGSP値(%)=1.02×JDS値(%) + 0.25%

先月号からの継続となるが、糖尿病領域においても配合剤の開発が進んでいる。メタクト®配合錠 (BG薬とTZ薬)、ソニアス®配合錠 (TZ薬とSU薬)、グルベス®配合錠 (グリニド系薬と α -GI)、リオベル®配合錠 (TZ薬とDPP-4阻害薬)の4製剤が製品化されており、服用錠数を減らすことでのコンプライアンス向上が期待されている。

インクレチン関連薬の登場により、糖尿病の薬物治療は新たな展開をみせている。SU剤やインスリンの使用で問題となった、低血糖の発現を抑えた薬物療法がさらに可能となり、治療初期からインクレチン関連薬の使用が多くなり、別成分のDPP-4阻害薬が次々と発売されている。また、GLP-1はグルカゴン分泌抑制、胃内容物排出抑制、食欲抑制、 β 細胞のアポトーシス抑制作用と多彩な作用があり、糖尿病薬としてだけでなく、肥満の治療薬としても期待がもたれている。

まとめ

生活習慣病の是正は大きな課題となっており、グルコースを尿糖として排泄させるSGLT2阻害薬⁵⁾や、GPR40刺激薬⁶⁾など、今後も糖尿病に関連する新薬の登場が予定されており、薬物療法はさらに広

がりをみせていく。

[文献]

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2012-2013. 東京: 文光堂; 2012.
- 2) Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34: 916-22.
- 3) Esposito K, Cozzolino D, Bellastella G et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and HbA1c target of < 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obese Metab* 2011; 13: 594-603.
- 4) 岩倉敏夫, 藤本寛太, 田原裕美子ほか. シタグリプチンをグリメピリドに追加投与し, 3日後に重症低血糖症を起こした2型糖尿病の1例. *糖尿病* 2010; 53: 505-8.
- 5) 大野晴也, 浅野知一郎. 新しい糖尿病薬8 SGLT2阻害薬の現状と展望. *月刊糖尿病* 2011; 1: 108.
- 6) Burant CF, Viswanathan P, Marcinak J et al. TAK-875 versus placebo or glimepiride in type 2 diabetes mellitus: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1403-11.