

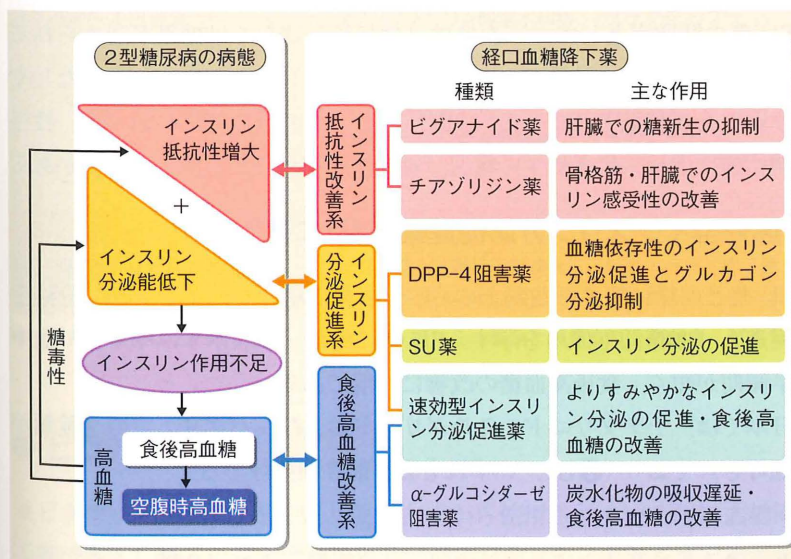
糖尿病治療薬の種類と特性

POINT

- ▶ 糖尿病治療薬には6種類の経口血糖降下薬、GLP-1受容体作動薬およびインスリン製剤がある。
- ▶ 経口血糖降下薬は作用機序等によりインスリン分泌促進薬、インスリン抵抗性改善薬ならびに食後高血糖改善薬に分けられている。
- ▶ インクレチン関連薬には経口薬のDPP-4阻害薬と注射薬のGLP-1受容体作動薬がある。
- ▶ インスリン製剤は作用時間により超速効型、速効型、混合型(二相性)、中間型、持効型溶解に分けられている。

● 日本で認可されている経口血糖降下薬

- 2011年10月現在、日本で認可・使用されている経口血糖降下薬は、2009年末から新たに臨床に登場したDPP-4(dipeptidyl peptidase-4)阻害薬を含めて6種類ある。
- 経口血糖降下薬の適応となる対象は、食事療法・運動療法を一定期間行っても血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者であり、2型糖尿病患者の病態に合わせた経口血糖降下薬の選択を①にまとめて示す¹⁾。
- 経口血糖降下薬の主な作用も①に示すが、主な作用機序に基づいてインスリン分泌促進系、インスリン抵抗性改善系および食後高血糖改善系に



① 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択

(日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2010. 2010¹⁾より)

分けられている。

- 速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）は、インスリン分泌促進作用をもつ経口血糖降下薬であるが、食後高血糖が目立つ症例の食後高血糖の改善に有効であり、インスリン分泌促進系と食後高血糖改善系の両方に位置づけられている。
- 最近、経口血糖降下薬の配合薬（合剤）が次々に認可されている。配合薬の処方は、服用錠数の減少などのメリットはあるが、投与量（mg など）の微調整が困難になることや、副作用がみられた場合などで問題も少なくない。配合薬の一覧は後で述べる（p.14, ⑦参照）。

● スルホニル尿素(SU)薬

- スルホニル尿素（sulfonylurea, SU）薬は、化合物の構造にスルホニル尿素骨格を有する経口血糖降下薬であり、日本では、最も古く（1950年代）から使用されている。
- 現在、日本で用いられているSU薬の一般名、主な商品名、1錠中の含有量（mg）、1日の常用量をまとめて示す（②a）。認可された順に第一世代、第二世代、第三世代のSU薬と呼ぶことがある。
- SU薬は膵β細胞膜上に存在するSU受容体に結合し、インスリン分泌を促進することによって血糖低下作用を示す。
- ブドウ糖摂取によるインスリン分泌とSU薬服用によるインスリン分泌の機序を③に示す。SU薬がSU受容体（SUR）に結合すると、 K^+_{ATP} チャネルが閉鎖し、膜の脱分極、電位依存性 Ca^{2+} チャネルの開口、細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加が起こり、インスリンの開口放出が起こる。
- インスリン分泌が保たれているインスリン分泌低下型の2型糖尿病患者がよい適応となる。
- SU薬の問題点として、二次無効（投与後しばらくは効果が認められるが、投与継続中に効果がみられなくなること）と、体重増加をきたしやすいことが指摘されている²⁾。副作用としての低血糖については、投与開始前に症状、起きやすい状況、対処法など十分に説明する必要がある。

● 速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)

- SU薬と同様に膵β細胞膜上のSU受容体に結合し、インスリン分泌を促進し、血糖低下作用を示す。SU薬に比べ、吸収がすみやかで、血中半減期が短く、食後高血糖の改善に有用である。
- 日本では、ナテグリニド、ミチグリニドおよびレバグリニドの3種類が認可されており（②b）、いずれも食直前3回投与する。

② 血糖降下薬の種類(インスリンを除く)

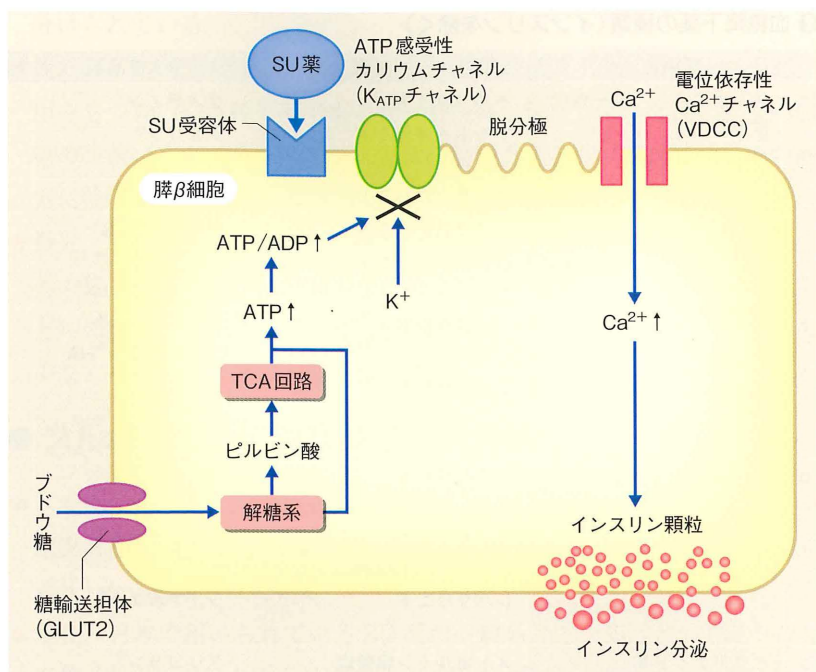
薬剤名			一般名	主な商品名	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
a	スルホニル 尿素薬 (SU 薬)	第一世代	トルブタミド	ラスチノン [®]	500	250~1,500
			アセトヘキサミド	ジメリン [®]	250 500	250~500
			クロルプロバミド	アベマイド [®]	250	100~500
			グリクロピラミド	デアメリン [®] S	250	250~500
		第二世代	グリベンクラミド	オイグルコン [®] ダオニール [®]	1.25 2.5	1.25~7.5
			グリクラジド	グリミクロン [®] グリミクロン [®] HA	40 20	40~120
		第三世代	グリメピリド	アマリール [®]	0.5 1 3	0.5~4
b	速効型インスリン 分泌促進薬(グリニド薬)		ナテグリニド	スターシス [®] ファスティック [®]	30 90	270
			ミチグリニド カルシウム水和物	グルファスト [®]	5 10	30
			レバグリニド	シュアポスト [®]	0.25 0.5	0.75~1.5
c	ビグアナイド薬		メトホルミン塩酸塩	グリコラン [®] メデット [®]	250	250~750
				メトグルコ [®] *	250	500~1,500
			ブホルミン塩酸塩	ジベトス [®] ジベトン [®] S	50	50~150
d	チアゾリジン薬		ピオグリタゾン塩酸塩	アクトス [®]	15 30	30
e	α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)		アカルボース	グルコバイ [®]	50 100	150~300
			ボグリボース	ベイスン [®] ベイスン [®] OD	0.2 0.3	0.6~0.9
			ミグリトール	セイブル [®]	25 50 75	150~225
f	DPP-4 阻害薬		シタグリプチンリン酸塩水和物	グラクティブ [®] ジャヌビア [®]	25 50 100	25~100
			ビルダグリブチン	エクア [®]	50	50~100
			アログリブチン安息香酸塩	ネシーナ [®]	6.25 12.5 25	25
g	GLP-1 受容体作動薬		リナグリブチン	トラゼンタ [®]	5	5
			リラグチド(遺伝子組換え) エキセナチド(化学合成)	ビクトーザ [®] 皮下注 バイエッタ [®] 皮下注	18 0.3	0.9 0.02

*: 最高投与量は 2,250 mg/日。既存のメトホルミン製剤とは異なり、高齢者、軽度腎障害、軽度・中等度肝障害は慎重投与。

● ビグアナイド薬

- ビグアナイド薬は、SU 薬と並び古くから使用されている経口血糖降下薬である。②c に日本で使用されているビグアナイド薬をまとめて示す。

③ ブドウ糖と SU 薬によるインスリン分泌機序

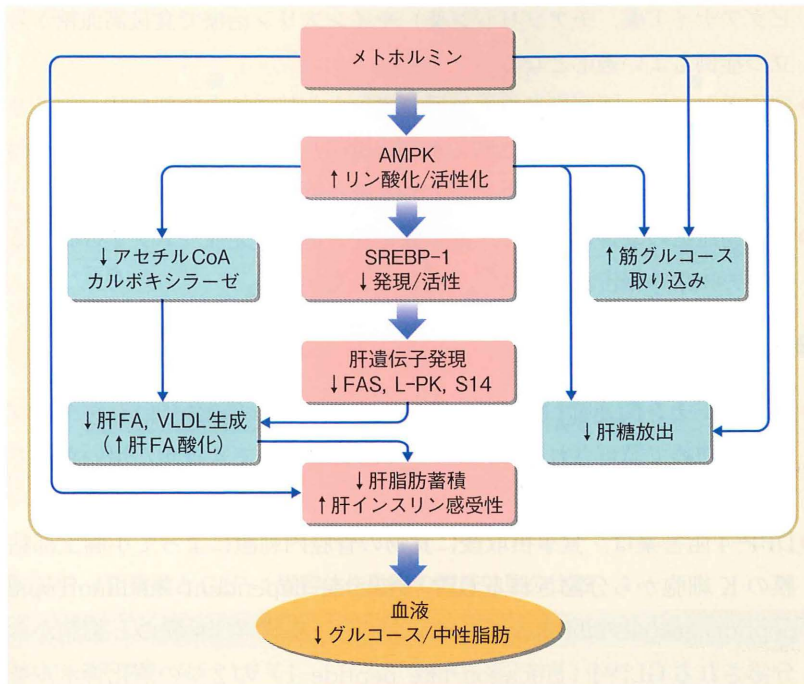


日本では、2010年までは、メトホルミンの1日の使用量が750 mgまでに制限されていたが、その増量を目指す臨床試験が行われた結果、最大2,250 mg/日まで使用できるようになった（メトグルコ[®]）。ビグアナイド薬として、歴史的にはフェンホルミンが有名であるが、乳酸アシドーシスによる死亡例が多発したため、使用されなくなった。

- ビグアナイド薬は、肝臓における糖産生の抑制、骨格筋や脂肪組織におけるインスリン感受性の改善および消化管からの糖吸収の抑制など、さまざまな膵外作用を有する。
- 最近、メトホルミンの作用機序として AMP キナーゼ（AMPK）の活性化（リン酸化）が報告され、メトホルミンの糖代謝改善作用や脂質代謝改善作用が明らかになった（④）³⁾。
- 1990年代半ばより、欧米におけるメトホルミンの臨床試験の結果が次々に報告され⁴⁻⁶⁾、血糖低下作用、イベント発症抑制効果、糖尿病発症予防効果などが明らかとなった。その結果、欧米では2型糖尿病の第一選択薬としての評価が示された⁷⁾。

● チアゾリジン薬

- 日本で認可されているチアゾリジン薬はピオグリタゾンだけである。ロシグリタゾンは海外では認可されているが、日本では臨床試験が行われたが認可されていない（②d）。
- チアゾリジン薬は、核内受容体型転写因子 PPAR γ （peroxisome proliferator-activated receptor γ ）の活性化による。



④ メトホルミンの AMPK を介する作用

AMPK：AMP 活性化蛋白キナーゼ，
SREBP-1：sterol regulatory element-binding protein-1，FAS：fatty acid synthase，FA：脂肪酸，VLDL：超低比重リポ蛋白

(Zhou G, et al. J Clin Invest 2001³⁾ より)

erator-activated receptor γ) に結合・活性化することによって遺伝子発現を促し⁸⁾，脂肪細胞の分化促進などを介してインスリン抵抗性を改善する。

- 大きな脂肪細胞からは，TNF- α (tumor necrosis factor- α)，IL-6 (interleukin-6)，レジスチンなどインスリン抵抗性惹起物質の産生・分泌が亢進している。チアゾリジン薬は脂肪細胞の分化を促進し，小さな脂肪細胞を増加させる結果，インスリン抵抗性惹起物質が減り，アディポネクチンなどのインスリン抵抗性を改善する物質が増加する⁹⁾。
- チアゾリジン薬のよい適応は，インスリン抵抗性が目立つ2型糖尿病患者であり，HOMA-R の高い症例ほど本剤による血糖低下作用は大きいとの報告がある。
- 問題点として浮腫と体重増加があり，本剤の効果が大きいと考えられる肥満例に用いてさらに肥満を助長させるという使いにくさがある。

● α -グルコシダーゼ阻害薬

- α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI, α -glucosidase inhibitor) は，二糖類と競合的に α -グルコシダーゼに結合し，糖質の吸収を抑制(遅延)し，主として食後高血糖を改善する。現在，日本ではアカルボース，ボグリボースおよびミグリトールの3種類が認可されている(2e)。
- 本剤のよい適応は，空腹時血糖は高くないが，食後高血糖が目立つような2型糖尿病の軽症・早期例であろう。他の経口血糖降下薬(SU薬，

ビグアナイド薬、チアゾリジン薬) やインスリン治療で食後高血糖が目立つ症例もよい適応となる。

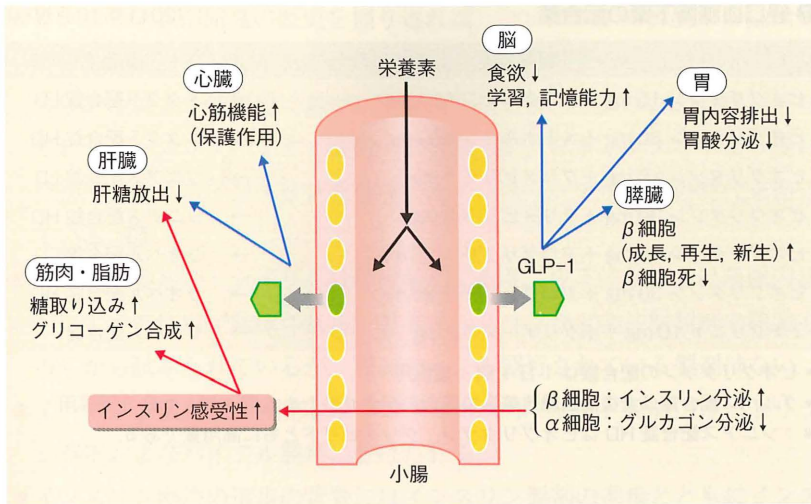
- 副作用として、腹部膨満感や放屁の増加など特徴的な腹部症状が起こりやすいので、投与開始前にあらかじめ説明しておくといよい。開腹手術の既往のある者では、イレウスなどの重篤な副作用に注意する。
- 食後高血糖の改善によって、動脈硬化性合併症の発症リスクを抑制するとの興味深い報告が行われ¹⁰⁾、注目された。

● DPP-4阻害薬

- インクレチン関連経口薬として、日本では2009年12月にシタグリプチンが初めて認可され、以来DPP-4阻害薬として4種類が用いられている(2f)。
- DPP-4阻害薬は、食事摂取後に食物の管腔内刺激によって小腸上部粘膜のK細胞から分泌されるGIP (glucose-dependent insulintropic peptide/gastric inhibitory polypeptide)、小腸下部粘膜のL細胞から分泌されるGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の2つの消化管ホルモンの分解・不活性化に関与するDPP-4の作用を阻害することによって、これらのインクレチンの活性型の濃度を上昇させる。
- インクレチン (GLP-1 と GIP) は膵β細胞膜に局在する特異的受容体を介して、細胞内のcAMP濃度を上昇させ、インスリン分泌を促進し、血糖値を低下させる。インクレチンによるインスリン分泌促進作用は血糖値依存性であり¹¹⁾、またGLP-1はグルカゴン分泌抑制作用も示す。
- DPP-4阻害薬は単独投与では低血糖のリスクはほとんどなく、また体重増加をきたすことは少ないという利点をもっている。

● GLP-1受容体作動薬

- GLP-1は膵β細胞に結合して血糖依存性にインスリン分泌促進作用を示すほか、グルカゴン分泌抑制、食欲抑制、胃運動機能抑制など糖尿病治療薬としてさまざまな利点がある(5)¹²⁾。動物実験であるが、膵β細胞の増殖促進、アポトーシスの抑制効果等も認められている¹³⁾。
- GLP-1受容体作動薬はGLP-1のアナログ製剤であり、DPP-4による分解・不活性化を受けにくい構造をもっている。現在、日本で認可されているGLP-1受容体作動薬はリラグルチドとエキセナチドの2種類である(2g)。
- GLP-1受容体作動薬は2型糖尿病のインスリン非依存状態の患者が適応となる。インスリン依存状態の患者にインスリンに代替しうる薬剤ではないことを十分に認識し、説明すべきである。
- 悪心、嘔吐、下痢、便秘など胃腸症状の副作用が投与開始後に高率で認



5 GLP-1の多彩な薬理作用

(Drucker DJ, et al. Cell Metab 2006¹²⁾より)

6 DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の臨床効果の比較

DPP-4 阻害薬	GLP-1 受容体作動薬
HbA1c 低下効果 0.5~1.0 %	HbA1c 低下効果 0.6~1.5 %
体重は変化なし	有意で持続的な体重減少効果が観察される
経口薬	注射薬 (1日2回, 1日1回)
有意な消化器系有害事象はない	消化器系有害事象が認められる (嘔気, 下痢等, 特に使用開始時)
低血糖発現頻度が低い	低血糖発現頻度が低い
食事摂取時のインスリン分泌を改善し, グルカゴン分泌を抑制する	多様な作用により効果を示す (インスリン分泌促進, グルカゴン分泌抑制, 食欲抑制, 胃内容物排泄遅延, 体重減少)
腎機能障害例には用量を軽減する	—

(Kendall DM, et al. Eur J Intern Med 2009; 20: S329-39 より)

められるため, 漸増法が行われている。

- インクレチン関連治療薬のうち, 経口薬の DPP-4 阻害薬と注射薬の GLP-1 受容体作動薬の比較を⑥にまとめた。

● 新しく認可された配合薬 (経口血糖降下薬)

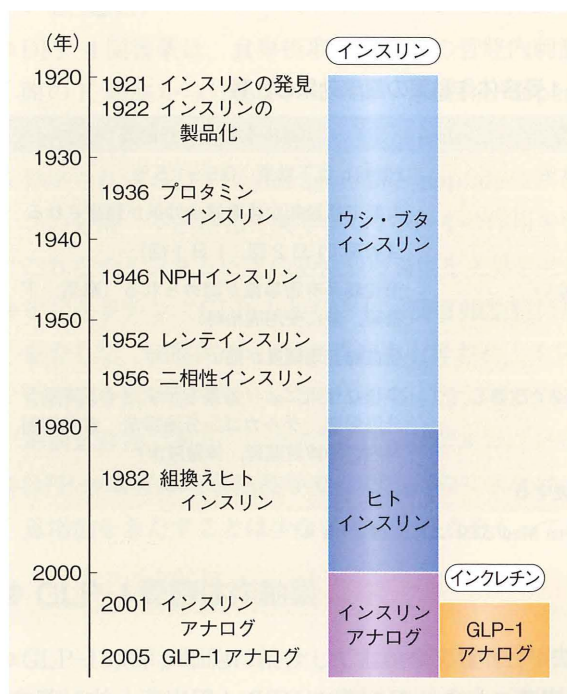
- 従来, 経口血糖降下薬の配合薬は認可されていなかったが, 最近ピオグリタゾンにビグアナイド薬 (メトホルミン), SU 薬 (グリメピリド) または DPP-4 阻害薬 (アログリプチン) をそれぞれ加えた配合薬と, ミチグリニドとボグリボースの食後高血糖改善薬を配合した薬が次々に認可された (⑦)。
- 配合薬の効果については, それぞれの併用投与の効果と同様であるが, たとえばピオグリタゾンの配合薬についていえば, ピオグリタゾンの含

⑦ 経口血糖降下薬の配合薬

(2011年10月現在)

薬剤組成		商品名
ピオグリタゾン 15 mg + メトホルミン 500 mg	→	メタクト配合錠 LD
ピオグリタゾン 30 mg + メトホルミン 500 mg	→	メタクト配合錠 HD
ピオグリタゾン 15 mg + グリメピリド 1 mg	→	ソニアス配合錠 LD
ピオグリタゾン 30 mg + グリメピリド 3 mg	→	ソニアス配合錠 HD*
ピオグリタゾン 15 mg + アログリブチン 25 mg	→	リオベル配合錠 LD
ピオグリタゾン 30 mg + アログリブチン 25 mg	→	リオベル配合錠 HD
ミチグリニド 10 mg + ボグリボース 0.2 mg	→	グルベス配合錠

- ピオグリタゾンの配合錠は1日1回1錠服用
- グルベス配合錠は食後高血糖改善系の薬剤の組合せのため1回1錠, 1日3回服用。
- *: ソニアス配合錠 HD はピオグリタゾン, グリメピリドともに高用量である。



⑧ 注射糖尿病治療薬の歴史

量の差 (15 mg と 30 mg) とともに, 相手の薬剤 (グリメピリド) の用量も違う配合薬もあり, 十分注意する必要がある。

● インスリン製剤

- インスリン製剤は糖尿病治療薬として 90 年に及ぶ歴史をもつ薬剤であり, インスリン作用の不足に基づく糖尿病の治療において最も重要で強力な薬剤である。
- インスリン製剤は作用時間により, 超速効型, 速効型, 混合型 (二相性), 中間型, 持効型溶解に分けられている。

- インスリン製剤開発の歴史を振り返れば、ウシやブタの膵臓から抽出・精製した動物インスリンの時代、遺伝子工学の成果によってヒト型インスリンのアミノ酸配列に基づいて合成したヒトインスリンの時代、そしてヒトインスリンのアミノ酸配列を修飾して、ヒトインスリンより優れた特性を有するインスリンを合成したインスリンアナログの時代を迎えている (8)。
- ペプチド製剤のインスリンは注射製剤であり、皮下注射または静脈内注射によって作用が発揮される。吸入インスリンなど非注射製剤の開発も古くから試みられているが、現在のところ認可されている製剤はない。
- インスリン製剤は、剤形によりプレフィルド/キット製剤、カートリッジ製剤およびバイアル製剤に分けられる。
- インスリン療法の進歩の背景にはインスリン製剤の進歩とともにインスリン注入器や注射針の改良、強化インスリン療法などインスリン投与法の進歩、さらにインスリン療法を支える血糖自己測定器の開発・改良などを忘れてはならない。

(岩本安彦)

●文献

- 1) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010.
- 2) Kahn SE, et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-43.
- 3) Zhou G, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108: 1167-74.
- 4) DeFronzo RA, et al. The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-9.
- 5) Knowler WC, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- 6) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- 7) Nathan DM, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
- 8) Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
- 9) 門脇孝. PPARsの最近の研究の動向—基礎と臨床. *日本臨牀* 2005; 63: 539-48.
- 10) Hanefeld M, et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004; 25: 10-6.
- 11) Nauck MA, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 741-4.
- 12) Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153-65.
- 13) 仁木一郎. インクレチンによる細胞量の調節. *月刊糖尿病 (別冊)* 2010; 2: 37-44.