

## 特集2：糖尿病の征圧にむけて

## 薬物治療について

藤 中 雄 一

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成18年11月6日受付)

(平成18年11月15日受理)

2型糖尿病患者の増加は今や社会問題となっており、その治療も糖尿病に特異的な細小血管障害のみならず大血管障害を含めた合併症対策を念頭に置くことが必要とされるようになってきた。そこで糖尿病に対する薬物療法も新薬の登場や多くの大規模臨床試験のエビデンスにより近年大きく変わりつつある。本稿では薬物治療を経口薬治療とインスリン治療に大別して、薬物治療の現状について紹介する。

## 経口薬について

糖尿病がインスリン作用の絶対的・相対的不足による慢性高血糖状態と定義されていることから、薬物療法も従来の概念では絶対的不足状態である1型糖尿病に対してはインスリン注射による補充療法、相対的不足状態である2型糖尿病に対しては経口血糖降下薬によるインスリン分泌の促進に主眼が置かれていた。そこで2型糖尿病に対する経口薬としては、膵β細胞に作用しインスリン分泌を刺激するスルホニル尿素(SU)剤が主に使用され、SU剤も第1世代から第2世代に移行する際には、より強力に長時間作用するものを目指して開発された(表1)。しかし、第2世代SU剤が発売されて30年以上が経過するに至り、長期間SU剤を使用した患者の中に膵β細胞が疲弊してSU剤が効かなくなる、いわゆる二次無効を生じることが問題となり、また食間や夜間に低血糖を来し、空腹感から過食、肥満を来すことも問題点として挙げられるようになった。特に軽症糖尿病患者ではインスリン過剰分泌の状態を呈することが多く、高血糖の本態がインスリン抵抗性であることから強力なインスリン分泌促進剤は本質的な治療とは言い難い。2型糖尿病患者が急速に増加し、また軽症糖尿病患者の管理が重要視される現在では、生活指導の重要性が再認

識されると共にインスリン抵抗性を改善させる薬剤が期待されるようになった。

そこで1990年頃よりピグアナイドの有効性が再評価されるようになった。以前は乳酸アシドーシスの副作用が問題となったが、腎障害患者などの高リスク患者を除外した場合の安全性が確認されたことにより、特に空腹時血糖が高い患者には有効であることが証明されている。ピグアナイドは肝臓での糖放出を抑制する作用と骨格筋での糖取り込みを促進する作用によりインスリン感受性を改善する。ピグアナイドは他剤に比べて体重増加を来しにくいことも特徴であり、肥満を合併した糖尿病患者では検討すべき治療法である。合併症予防においてもUKPDS(UK Protective Diabetes Study)にてメトホルミン投与が糖尿病関連死、心筋梗塞、脳卒中を減少させることが報告されている<sup>1)</sup>。

またもう一つの主要なインスリン標的臓器である脂肪組織に対してもインスリン抵抗性改善薬が開発された。チアゾリジン誘導体は脂肪細胞の分化・増殖に関わる核内受容体であるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体γ(Peroxisome Proliferated-Activated Receptor: PPARγ)

表1 経口血糖降下薬の種類

分類	一般名	商品名	作用時間(hr)	1日投与量(mg)	標的臓器	
スルホニル尿素 (第一世代)	トルブタマイド	ラスチノン	6-12	500-1500	膵	
	ジアベン					
	アセトヘキサミド	ジメリン	10-16	250-1000		
スルホニル尿素 (第二世代)	スルホニアミド	グリブゾール	12-24	250-750		
		グルテアゼ				
	グリクラジド	グリミクロン	6-12	40-160		
スルホニル尿素 (第三世代)	グリベンクラミド	ダオニール	12-18	1.25-10		
		オイグルコン				
スルホニル尿素 (第三世代)	グリメピリド	アマリール	6-12	1-4		膵
フェニールアラニン 誘導体	ナテグリニド	ファスティック スターシス	3	90-270		
αグルコシダーゼ 阻害剤	アカルボース ボグリボース	グルコバイ ベイシス	2-3 2-3	150-300 0.6-0.9	小腸	
ピグアナイド	メトホルミン	グリコラン メルビン	6-14	500-750		肝/筋
		ブホルミン	ジベトスB	6-14	50-150	
チアゾリジン誘導体	ビオグリタゾン	アクトス	20	15-30	脂肪	

( 部はこの10年間に使用可能または再評価された薬剤)

を刺激することにより脂肪細胞を分化・増殖させ、インスリン抵抗性を改善させる。インスリン抵抗性の一因とされている TNF $\alpha$  などの炎症性サイトカインが主に大型脂肪細胞から分泌されており、内臓脂肪型肥満者ではこの大型脂肪細胞が増加し、逆にアディポネクチンなどのインスリン感受性を高めるアディポサイトカインを分泌する小型脂肪細胞が減少しているとされている。チアゾリジン誘導体は脂肪細胞の増殖を促進することにより大型脂肪細胞を小型脂肪細胞に置換し、インスリン抵抗性を改善させると考えられている。先行したトログリタゾンは肝障害の副作用が問題となり発売が中止されたが、現在本邦で使用可能なピオグリタゾンでは重篤な肝障害の副作用もなく、むしろ脂肪肝を改善する効果が報告されている<sup>2)</sup>。また大血管障害の予防効果も報告されており<sup>3)</sup>、特に内臓脂肪型肥満者には有効と考えられる。

一方、膵 $\beta$ 細胞刺激薬である SU 剤もまたインスリン感受性を亢進する作用を持たせることで膵 $\beta$ 細胞に対する負荷を軽減した第3世代が開発された。またアミノ酸の一種であるフェニルアラニン誘導体(グリニド薬)が SU 受容体を介してインスリン分泌を促進することが見出され、その作用時間が約3時間と短いことから膵 $\beta$ 細胞の疲弊を来しにくく、食後高血糖を改善させる目的で早期糖尿病患者の治療に適していると考えられている。またこの薬剤は日本人に多く、遺伝的に糖尿病発症のリスクが高いとされるインスリン分泌のピークが遅延する患者では特に有効とされている。即ちインスリンの早期分泌を促し、分泌パターンを正常化することで膵 $\beta$ 細胞を過剰に刺激することなく、効率良く血糖を下げる事が期待できる。このフェニルアラニン誘導体と小腸からのブドウ糖吸収を遅延させる $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)は大血管障害の独立した危険因子である食後高血糖を改善することに優れており、糖尿病治療薬としてのみならず大血管障害の進展予防薬としての側面もあり、特にメタボリックシンドロームに合併した糖尿病患者や食後高血糖が主体の軽症糖尿病患者に対しては検討すべき薬剤である。 $\alpha$ -GI<sup>4)</sup>および2型糖尿病の本態であるインスリン抵抗性を標的としたピグアナイド<sup>5)</sup>、チアゾリジン誘導体<sup>6)</sup>は境界型耐糖能障害者に投与した場合には糖尿病の発症自身を防止することが知られており、2型糖尿病を発症した患者においてもその進展を抑制する効果が期待できる。

## インスリン治療について

糖尿病がインスリン作用の不足によることを考えれば、ホルモン補充療法であるインスリン治療は絶対的な効果を持つ治療手段である。しかし今までは異種(ウシ、ブタなど)のインスリン製剤を使用していたこともあり、その製剤原料に限りがあったこと、また長期使用した場合にインスリン抗体を形成し効果が得られなくなる症例があったことなどから、インスリン治療は1型糖尿病など限られた重症患者を主な対象としていた。現在では遺伝子工学の発達により、ヒト型インスリンを容易に大量生産できるようになったことから、インスリン製剤(表2)の供給は安定し、インスリン抗体形成の可能性も低下し、以前に比べてインスリン治療を導入しやすくなっている。また、Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)<sup>8)</sup>や UKPDS<sup>9)</sup>などの大規模試験により厳格な血糖コントロールが糖尿病合併症を予防することが証明されたことを背景に、2型糖尿病患者に対しても積極的にインスリンが使用されるようになってきている。病理学的検討からも、2型糖尿病では糖尿病の進展とともに膵 $\beta$ 細胞がアポトーシスを起こし減少していくことが証明されていることから<sup>10)</sup>、インスリン分泌能が残存している比較的早い段階からインスリンを使用することは、アポトーシスを抑制し、有効な $\beta$ 細胞数を維持し、十分なインスリン分泌能を確保することに有効であり、長期的にみて安定した血糖コントロールを得るために意義があると考えられる。特に超速効型インスリンは低血糖発作の減少や食後高血糖の是正という医学的効果のみならず、食直前投与による患者の食生活の多様化にも貢献している。2型糖尿病患者のインスリン利用拡大を反映

表2 現在使用されているインスリン製剤の種類

分類	製剤名	発現時間	最大時間	持続時間	性状
超速効型	ヒューマログ <sup>®</sup>	15分	0.5-1.5時間	3-5時間	無色
	ホリット <sup>®</sup>	10-20分	1-3時間	3-5時間	無色
速効型	ベンフィドR イルットR	0.5時間	1-3時間	約8時間	無色
	ヒューマリンR ヒューマカートR	0.5-1時間	3-5時間	6-8時間	無色
中間型	ベンフィドN イルットN	約1.5時間	4-12時間	約24時間	白濁
	ヒューマリンN ヒューマカートN	1-1.5時間	8-12時間	16-24時間	白濁
混合型	ベンフィド、イルット、ホリ 10R 20R 30R 40R 50R	約0.5時間	2-8時間	約24時間	白濁
	ヒューマリン3/7、ヒューマカート3/7 ホリット30ミックス、ヒューマログミックス25、ヒューマログミックス50	10-20分	1-4時間	約24時間	白濁
持続型	ランタス	10-20分	1-4時間	約24時間	無色

してデバイスの改良も行われており、従来は若年の1型糖尿病患者を対象とした携帯性を重視したペン型デバイスが主流であったが、最近では視力障害者や手指の不自由な高齢者でも操作が簡便なデバイスも開発され利用されている。

その他の薬物治療について

糖尿病関連死が増加している現状では血糖コントロールのみの糖尿病治療には限界があり、大血管合併症の予防を念頭に置いた治療法が必要である。そのためには糖尿病を内臓肥満、高血圧症、高脂血症などを包含したメタボリックシンドロームの一部として捉えた治療も必要と考えられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は、糖尿病性腎症の進展に対する予防効果が認知されるようになり<sup>11)</sup>糖尿病患者における降圧剤の第一選択薬となってきたが、腎症予防以外にも境界型耐糖能障害者では糖尿病の発症自身に対しての予防効果も指摘されており<sup>12,13)</sup>、高脂血症治療薬であるスタチンにも同様の効果が報告されている(図1)<sup>4)</sup>。これらの薬剤は高血圧症や高脂血症がもたらす直接的な動脈硬化への影響を阻止する効果のみならず、前述のインスリン抵抗性改善薬と同様にメタボリックシンドロームの発症機序に関与する各因子に対する治療法として重要であり、軽症糖尿病や耐糖能障害を有する患者に対して包括的に見たメタボリックシンドロームの進展を阻止するという目的で有効であると考えられる。また膵細胞の減少を食い止めて長期的により良い血糖コントロールを得るためには、単に血糖値を追いかける

治療ではなく、病因に対する効果が期待できるこれらの薬剤を今後は積極的に検討すべきである。

文 献

- 1 . UK Prospective Diabetes Study ( UKPDS ) Group. : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes ( UKPDS34 ).Lancet ,352 : 854 865 , 1998
- 2 . Promrat, K., Lutchman, G., Uwaifo, GI., Freedman, RJ, *et al.* : A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 9 : 188 196 2004
- 3 . Dormandy, JA., Charbonnel, B., Eckland, DJ., Erdmann, E., *et al.* : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study ( PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events ): a randomised controlled trial. Lancet ,366 : 1279 1289 2005
- 4 . Chiasson, JL., Josse, RG., Gomis, R., Hanefeld, M., *et al.* : Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. Lancet ,359 : 2072 2077 2002
- 5 . Knowler, WC., Barrett-Connor, E., Fowler, SE., Hamman, RF., *et al.* : Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N. Engl. J. Med. 346 : 393 403 2002
- 6 . Buchanan, TA., Xiang, AH., Peters, RK., Kjos, SL., *et al.* : Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes 51 : 2796 2803 2002
- 7 . The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. : The effect of intensive therapy of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. ,329 : 977 986 ,1993
- 8 . UK Prospective Diabetes Study ( UKPDS ) Group. : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes ( UKPDS33 ).Lancet ,352 : 837 853 ,1998

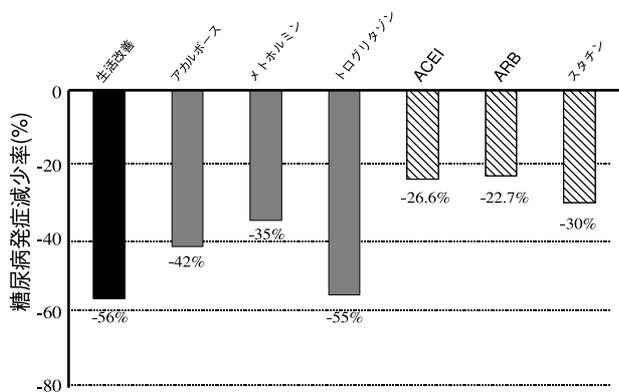


図1 糖尿病発症に対する予防効果(文献15より改変)

アカルボース、メトホルミン、トログリタゾンに関しては各々文献4、5、6で報告された減少率。ACEI、ARB、スタチンは複数の臨床試験のサブ解析で得られた減少率の平均値。

- 9 . UK Prospective Diabetes Study ( UKPDS ) Group. : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes ( UKPDS34 ). *Lancet* ,352 : 854 865 , 1998
- 10 . Sakuraba, H., Mizukami, H., Yagihashi, N., Wada, R., *et al.* : Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 45 : 85 96 2002
- 11 . Barnett, AH., Bain, SC., Bouter, P., Karlberg, B., *et al.*: Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 351 : 1952 1961 2004
- 12 . Vermes, E., Ducharme, A., Bourassa, MG., Lessard M., *et al.* : Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction ( SOLVD ) *Circulation* ,107 : 1291 1296 2003
- 13 . Yusuf, S., Ostergren, JB., Gerstein, HC., Pfeffer, MA., *et al.* : Effects of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure. *Circulation* ,112 : 48 53 2005
- 14 . Freeman, DJ., Norrie, J., Sattar, N., Neely, RD., *et al.* : Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* ,103 : 357 362 2001
- 15 . Chiasson, JL., Brindisi, MC., Rabasa-Lhoret, R. : The prevention of type 2 diabetes: What is the evidence? *Minerva Endocrinologica* 30 : 179 191 2005

## *Pharmacological therapy in diabetes mellitus*

*Yuichi Fujinaka*

*Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Pharmacological therapy in diabetes mellitus has been changing in the last decade. Because conventional therapy for type 2 diabetes patients using sulfonylurea often caused secondary failure during long-term glycemic control, it was recognized that alpha-glucosidase inhibitors, metformin and thiazolidinedione which had hypoglycemic effects without exhaustion of beta cell function were beneficial. These drugs have efficacy not only for lowering plasma glucose concentration but for prevention of diabetes progression. Several clinical studies showed that angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and statins also had effects to prevent from type 2 diabetes. When we select diabetic therapy, especially to protect against the occurrence of macrovascular complications, it should be considered that type 2 diabetes has an aspect of metabolic syndrome. On the other hand, insulin therapy was reevaluated because of data from UKPDS and DCCT which demonstrated normoglycemia with intensive insulin therapy was critical goal to reduction in risk of diabetic complications. Very-rapid-acting insulin may be helpful for introduction of insulin therapy. To keep better glucose control, insulin may be considered until beta cell function is exhausted.

Key words : diabetes mellitus, pharmacological therapy, oral therapy, insulin therapy