

新しい糖尿病薬の薬物治療について

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）
植田 玲、益崎 裕章

【要旨】

日本と米国糖尿病学会（ADA）のガイドラインに代表される海外の2型糖尿病の治療薬選択の指針は異なる部分が少なくない。肥満者の割合が多い原因として脂質の摂取割合が他県と比較して多く、高度な車社会・欧米化が進んだファストフード・保存食中心の食生活等が特徴とされる沖縄県の糖尿病診療の現状を顧み、既で使用されている薬剤の新たな作用の再認識と今後発売予定の糖尿病薬について知識の整理を試みた。視覚情報や新しい医療ツールを利用して主治医とともに糖尿病に関わるチーム全員による介入がQOLの向上を含めた質の高い血糖コントロールを実現する鍵になると考えられる。

【本文】

2012年厚生労働省の「国民健康・栄養調査結果」では糖尿病が強く疑われる成人が約950万人、有病者数は5年前の2007年と比較して、さらに約60万人増えている。一方「糖尿病予備軍」は1,100万人で、僅かに減少したかに見える。2006年度の厚生労働省調査では沖縄県の人口は約140万人であり、糖尿病患者は約8%、全国平均に比べると顕著に高率である。

糖尿病の診療にあたって、「日本糖尿病学会編 糖尿病治療ガイド」の「薬物治療」の項によると、米国糖尿病学会（ADA）では2型糖尿病管理における第一選択薬が示されているのとは対照的に、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価してどの経口血糖降下薬を使用するかを決定する、と記載されている。沖縄県はBMI 25以上の肥満者の割合が多いこと、総摂取カロリーに占める脂質の摂取割合が他県と比較して多い。耐糖能異常、もしくは2型糖尿病患者は、欧米型の肥満を伴ったタイプが相当な割合を占める。新薬の開

発、新発売が目まぐるしい糖尿病治療薬であるが、副作用や患者さんのもつ合併症も含め病態に合わせたきめ細やかな選択をしていく必要がある。現在使用されている薬剤の新たな作用の再認識から今後発売予定の糖尿病薬についてポイントを整理する。

< DPP-4 阻害薬：新たな効果 >

ジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-4）は肝臓をはじめ、種々の臓器の細胞膜および可溶性タンパク質として血液中にも存在する糖蛋白である。その作用はGIPやGLP-1の分解のみならず、多様な基質を分解することが知られており、IFN- γ やTNF- α などの生成にも関与する（D Lameret, et al. Diabetes 2011 ; 60 : 1917-1925）。

DPP-4 阻害薬は血糖依存的にインスリン分泌を促進し、併せてグルカゴン分泌を抑制する作用や、血糖改善に際して体重増加が少ないことから比較的使いやすい薬剤である。

平成22年1月6日から2月13日までの期間に沖縄県内106の医療機関に調査協力をい

ただいたアンケート結果をまとめた「沖縄県における経口糖尿病治療薬の使用状況と問題点：沖縄医報 Vol.46, No9 : 955-958, 2010」を振り返ると、従来の経口血糖治療薬に関する問題点として、50%の医師が体重増加を懸念し、40%が低血糖や服薬アドヒアランス不良を指摘していた。2012年のBMJに掲載されたメタ解析(Thomas K, et al. BMJ ; 344, 2012)では、血糖改善に関してDPP-4阻害薬はSU剤に劣るがその反面低血糖の副作用が多いという欠点があり、副作用としての体重増加はピオグリタゾンで最も多く、次にSU阻害薬、その次がDPP-4阻害薬、GLP-1アナログの順の結果であった。日本人を含むアジア人を中心とするBMIが高くなく、インスリン分泌不全型のタイプでDPP-4阻害薬を使用し使用前後のHbA1c改善度へ寄与する因子を調べた研究では、BMIが高くない、食後血糖が高い、糖尿病罹病期間が短いこととHbA1cの改善との間に有意な相関を認めている(Y.G Kim, et al. Diabetologia 56c : 696-708, 2013)。

DPP-4阻害薬の可能性として、血漿中のDPP-4はその一部のみが免疫系の細胞由来であることが分かっているだけであり、循環しているDPP-4の大部分はその由来や調節系はいまだ解明されていない(Cordero OJ, et al. Cancer Immunol Immunother 58 : 1723-1747, 2009)。

インクレチン以外の多数の活性物質がDPP-4によって阻害あるいは活性化されている可能性が示唆されている。例えば、血管内皮細胞の前駆細胞EPCを骨髄から末梢血に誘導する蛋白をコードするSDF-1 α はDPP-4によって分解される。よってDPP-4を阻害することでEPCを増やし内皮細胞の改善が期待される研究(Gian Paolo Fadini, et al. Diabetes Care 33 : 1607-1609, 2010) (Chun-Yao Hang, et al. BJP 167 ; 1506-1519, 2012) が報告されている。このような機序を介して、血管保護作用を発揮することが期待されている薬剤でもある。

< GLP-1 製剤 >

GLP-1受容体作動薬についてこれまでに知られている効果や利点をまとめる。

- ・ GLP-1受容体作動薬：glucagon like peptide-1 receptor agonistはGLP-1のアミノ酸配列の一部を変更することなどによりDPP-4による分解を受けにくい構造に変換させたものである。
- ・ 1日1回投与、1日2回投与、1週間に1回投与の3種類があり、すべて注射薬で患者による自己注射が行われる。
- ・ インクレチンは血糖値が高い時のみ、効果が発揮され、単剤投与では低血糖のリスクは少ない。
- ・ 血糖値に応じてインスリン分泌を促進するため、体重増加を来すことはない。
- ・ グルカゴンの過剰分泌を抑える作用があり、血糖変動が誘導される。

ただし、これらの作用はインスリン分泌が保たれている状態が前提であるため、例えば数種類の内服を使用してもHbA1cが改善しない患者にGLP-1受容体作動薬を導入する場合、インスリン依存状態ではないことを確認する必要がある。

週1回注射タイプの場合、アドヒアランスの面や糖尿病療養に関与する家族の手間など考えた場合、有用性が高いと考えられるがその効果と安全性はどうだろうか。週1回注射の長時間作用型のGLP-1受容体作動薬と毎日注射するタイプでは、胃運動抑制作用による食後過血糖の効果は毎日注射タイプのほうが強いという結果が報告されている(Madsad S, et al. Diabetes Obes Metab. 13 (5) : 394-407, 2011)。低血糖に関しては、国内・アジアの臨床試験成績によると、いずれにおいても第3者の手助けを必要とするような低血糖は認めなかったと報告されている。併用の場合は減量する・血糖測定回数を増やす、といった対応が必要である。



< SGLT2 阻害薬：期待される血糖改善効果と問題点 >

SGLT2 阻害薬は従来の糖尿病治療薬のようにインスリン分泌不全やインスリン抵抗性に作用するのではなく、腎臓の糖排泄に働きかける新薬であり 2014 年 4 月現在で 4 種類が発売予定、2 種類が申請中となっている。多少の Na 排泄効果もあると言われ、高血圧をとともなうメタボリックな糖尿病患者に適応があるとイメージとしやすいが、多尿による脱水の懸念もある。腎機能低下・高齢者では注意が必要である。

指摘されている副作用や使用時に出現する可能性のある現象としては

- ・ 尿路性器感染症（特に女性）
- ・ 血糖値が正常でも尿糖がでる
- ・ 1,5-AG 値が極端に低くなる
- ・ 尿中、血中ケトン体の上昇。尿へ糖を排出する代償に脂肪分解が亢進してしまうために起こる。インスリン分泌には関連しないため、インスリン分泌不全や作用不足によるケトアシドーシスとは異なる（Kouhei K, et al. Cardiovascular Diabetology 13 : 65, 2014）が尿ケトン出現の際にはケトアシドーシスを慎重に除外すべきである。また、安全性を考慮してインスリン分泌不全が確認される場合には注意が必要である。

< メトホルミン：新しい可能性 >

日本糖尿病学会からの勧告が 2014 年 3 月に改訂された。まれではあるが副作用として、乳酸アシドーシスが出現することがあり、症例の検討では添付文書において禁忌や慎重投与となっている事項に違反した例がほとんどであったことから適正使用の必要性が強調されている。日本糖尿病学会「ビグアナイド薬適正使用に関する委員会」の文書によると

1. 腎機能障害者
2. 脱水、シックデイ、アルコール過度の患者：
適応のある患者であってもシックデイの際は服薬中止を指導する。日常生活においても水分摂取を心掛ける必要がある。

3. 心血管・肺機能障害、手術前後、肝機能障害者
4. 高齢者（特に 75 歳以上）：原則として新規の患者への投与は推奨されていない。

脱水という観点から、利尿剤や SGLT2 阻害薬との併用には慎重であるべきと言われている。糖尿病患者の処方では複数の診療科にまたがって処方されている場合が多いため医療スタッフ同士での確認も必要である。メトホルミンは安価であり、インスリン分泌を基本的に増加させず、インスリン抵抗性を改善する薬として有用である。肝臓の糖放出を低下させ、用量依存性に空腹時血糖を改善することから肥満をとともなう糖尿病には最適な選択である。

今後期待されている作用としては、欧米 2 型糖尿病患者の研究においてメトホルミンが GLP-1 分泌を促進する作用があること、また DPP-4 阻害薬と併用することで活性型 GLP-1 濃度が上昇することが報告されている（Migoya EM, et al. Clin Pharmacol Ther 88 : 801-808, 2009）。糖尿病で癌のリスクが高まる可能性が注目を集めているが、メトホルミンの使用により高血糖や高インスリン血症を改善することで癌の増殖を抑える機序や、ATP 活性キナーゼ：AMPK を活性化し、インスリン依存的もしくは IGF に依存的な腫瘍増殖を抑制、または mTOR : mammalian target of rapamycin の低下が細胞増殖能を抑える経路が活性化されることが明らかとなっている。メトホルミン使用群と対照群と比較した観察研究（Noto H, et al. PLoS One. 2012）によるとメトホルミン使用者において癌発症のリスクが有意に低かったと報告されている。

また大規模臨床試験 UKPDS の結果から、体重増加抑制、脂質代謝改善効果等複合的な効果によって動脈硬化予防、ひいては心血管イベント抑制効果が期待できる。



<現在開発中の薬>

- ・ グルコキナーゼはグルコースからグルコース 6-リン酸へ変換する、グルコース恒常性を保つ上で重要な酵素である。膵臓においてはグルコース濃度に応じてインスリン分泌量を調節する役割がある。また肝臓では解糖系・グリコーゲン合成にかかわる。これらの作用を利用した糖尿病治療薬が開発中である。
- ・ グルコース応答性インスリン分泌を促進する機能を持つ G タンパク質共役型受容体作動薬が将来の糖尿病治療薬としての期待を集め、開発中である。膵臓の β 細胞に直接作用してインスリンの分泌を促進し、さらに、小腸からのインクレチン GLP-1 の分泌を促す働きをもつ。GPR40、GPR119 作動薬が開発中である。
- ・ DPP-4 に対する抗体を産生させ DPP-4 の機能を阻害し、血中の GLP-1 濃度およびインスリン濃度を上昇させる効果を持つワクチンが研究レベルで開発されている。

血糖コントロールの話題では、0.5 単位刻みでのインスリン単位調整が可能という点や経済性からカートリッジ製剤タイプのインスリンのアドバンテージが注目されている。カートリッジ製剤とペン型注入器の間違った組み合わせを処方したために低血糖もしくは高血糖の副作用を生じた事例が報告されている。患者が薬や医療機器の正式名称を覚えていることは必ずしも多くない。一度ペン型が処方されるとそれについてのチェックは難しいが、写真やデモをつかって視覚的に確認を行うなどの工夫で危険を回避したい。





著者紹介

琉球大学大学院医学研究科
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）
植田 玲

出身地：
沖縄県 那覇市

出身大学：
長崎大学医学部
H 13 年卒

略歴
琉球大学第2内科入局。
天理よろづ相談所病院内分泌内科をへて
2011年琉球大学第2内科助教。

専攻・診療領域
糖尿病、甲状腺、内分泌

QUESTION!

次の問題に対し、ハガキ（本巻末綴じ）でご回答いただいた方で6割（5問中3問）以上正解した方に、日医生涯教育講座0.5単位、1カリキュラムコード（76.糖尿病）を付与いたします。

問題

次の設問1～5に対して、○か×でお答え下さい。

- 問1. 厚生労働省調査（2006年度）では沖縄県の人口は約140万人であり、糖尿病患者は約8%、全国平均と比較して同率である。
- 問2. DPP-4を阻害することで血管内皮細胞の前駆細胞を増やし内皮細胞の改善することで血管保護作用が促進される効果が期待されている。
- 問3. リラグルチドやエキセナチドといったGLP-1作動薬はどちらにも胃内容物の排泄遅延効果がある。
- 問4. メトホルミンはATP感受性K⁺チャンネルに作用するため肥満をともなう糖尿病に最適な選択である。
- 問5. メトホルミンの投与に際しては心血管・肺機能障害、肝機能障害の有無、手術前後や造影剤の使用頻度について考慮する。

CORRECT ANSWER!

3月号 (Vol.50)
の正解

沖縄県における性同一性障害（GID）
患者の疫学と医療・社会的支援の課題
問題

次の設問1～5に対して、○か×でお答え下さい。

- 問1. GIDの手術療法として性転換手術（Sex Change Surgery）を行う。
- 問2. GIDでは戸籍の性別を変更することができる。
- 問3. ホルモン療法は未成年者の場合、18歳以上でなければ受けることができない。
- 問4. GIDの受診患者は世界的にFTMがMTFより多い。
- 問5. 沖縄県のGIDの受診患者はFTMがMTFより多い。

正解 1.× 2.○ 3.× 4.× 5.○

- 問1. 性転換手術とはいわず、性別適合手術（Sex Reassignment Surgery）というのが正しい
- 問3. 一定の条件がそろえば、18歳未満でも受けることができる。
- 問4. 世界的にはMTFがFTMより多い