



研修医のための教育講座

本邦における糖尿病治療薬
—経口血糖降下薬を中心に—

前田 法一

近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科

Antidiabetic agent in Japan

Norikazu Maeda, MD, PhD.

Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Kindai University Faculty of Medicine, Osaka, Japan

抄 録

糖尿病を発症した時点では、すでに膵β細胞機能は約50%にまで低下しているという報告もあり、また慢性的な高血糖がもたらす糖毒性に対してβ細胞は特に脆弱であり、糖毒性はβ細胞の量的・質的な低下を引き起こし、さらに血糖が上昇するという病態としての悪循環が形成される。近年多くの臨床研究により糖尿病発症早期に適切な治療介入を行うことで、糖尿病合併症の発症および進展を軽減できることが示されている。従来、糖尿病治療薬はその作用機序から低血糖を生じやすい薬剤が大半を占めていたが、2000年前後から低血糖リスクの少ない薬剤が次々と上市され、またICTの進歩に伴いインスリンポンプ治療も革新的な発展を遂げてきている。まさに、昨今の糖尿病治療分野においてはパラダイムシフトが起きている。本稿では、研修医の先生を主な対象として、2024年1月時点において日本で健康保険適応となっている経口血糖降下薬を中心に概説する。

Key words : 糖尿病, 治療, 病態, 心臓病, 慢性腎臓病

はじめに

これまでの糖尿病治療薬は低血糖を生じやすい薬剤が大半を占めていたが、2000年前後からインクレチン関連製剤をはじめとする低血糖リスクの少ない薬剤が次々と上市されてきた。大規模臨床試験において、新規糖尿病治療薬は、糖尿病の代表的な合併症である心臓病や腎臓病の発症・進展を抑制することが次々と明らかにされており、糖尿病治療におけるパラダイムシフトが起きている。これらの成果は、欧米の糖尿病学会を中心とした治療ガイドラインに年々反映され刷新されてきている。

本稿では、研修医の先生を主な対象として、2024年

1月時点において日本で健康保険適応となっている経口血糖降下薬を中心に概説する。特に、各薬剤の作用機序を理解した上で、個々の患者の病態および背景に相応しい薬剤選択を目指したい。詳細は、日本糖尿病学会が定期的に出版している糖尿病治療ガイド¹や成書を参照いただきたい。

1. 2型糖尿病の成因と病態

一般的には、糖尿病になりやすい遺伝素因(2型糖尿病の家系)に加えて、環境因子が加わることで、2型糖尿病を発症することが知られている。環境因子とは、過食や運動不足、それに基づく肥満(特に、内臓脂肪の過剰な蓄積)、不規則な生活リズムなど

である。このような環境因子は主としてインスリン抵抗性を来しやすい。膵臓の β 細胞は、このインスリン抵抗性を代償するためにインスリン分泌を増強し、慢性的な高インスリン血症が引き起こされる。そのため、一定期間、血糖値は正常範囲内あるいは境界型に維持される（代償期）が、徐々に β 細胞の疲弊・機能不全をきたし（不全期）、ついにはインスリン分泌が低下し糖尿病が発症する。

糖尿病を発症した時点では、すでに β 細胞としての機能は約50%にまで低下しているとも言われている。そして、慢性的な高血糖やインスリン作用不全に基づく高脂血症は、糖毒性・脂肪毒性をもたらす β 細胞やインスリン標的臓器である肝臓・筋肉・脂肪に悪影響を及ぼし、病態の悪化を助長する（図1）。特に、 β 細胞は糖毒性による酸化ストレスなどに脆弱であることが実験医学的にも示されている。

また、適切な治療に基づく良好な血糖コントロールを糖尿病発症早期から行うことで、数十年後の合併症発症および進展を軽減できることが近年多くの臨床研究により示されている。これを、“Legacy Effect”と呼んでいる。このようなことから、最近では糖尿病への早期治療介入の重要性が再認識されている。

2. インスリンの発見～糖尿病治療薬開発への大きな一歩～

糖尿病治療薬の開発において、インスリンの発見が多大なる貢献を果たしたことは疑いようのない事実である。その発見の歴史を振り返ってみたい^{2,3}。

ランゲルハンスは、ベルリン大学で、著名な病理学者キューネの指導を受けていた。キューネは、消化酵素を分泌する膵臓の細胞の同定を研究課題として、ランゲルハンスに与えた。1869年、ランゲルハンスは膵臓には9種類の消化酵素を分泌する細胞（外分泌細胞）があることを学位論文で報告した。しかし、膵臓には、外分泌細胞とは独立した“島のような細胞の塊”が存在しており、その働きは見当がつかないと論文中に述べている。彼はまもなく肺結核にかかり、移住したモロッコ沖の島で、「私には、これを解明する能力が欠けている」という言葉を残し、40歳の若さでこの世を去った。その後、1893年、フランスの組織解剖学者ラゲスが、ランゲルハンスが見出していた“島のような細胞の塊”を再確認し、「ランゲルハンス島」と命名した。

1921年、トロント大学のグループによりインスリンが発見された（図2、図3）。その主役はバンティングであり、彼は経済的な不安も抱えていた開業外

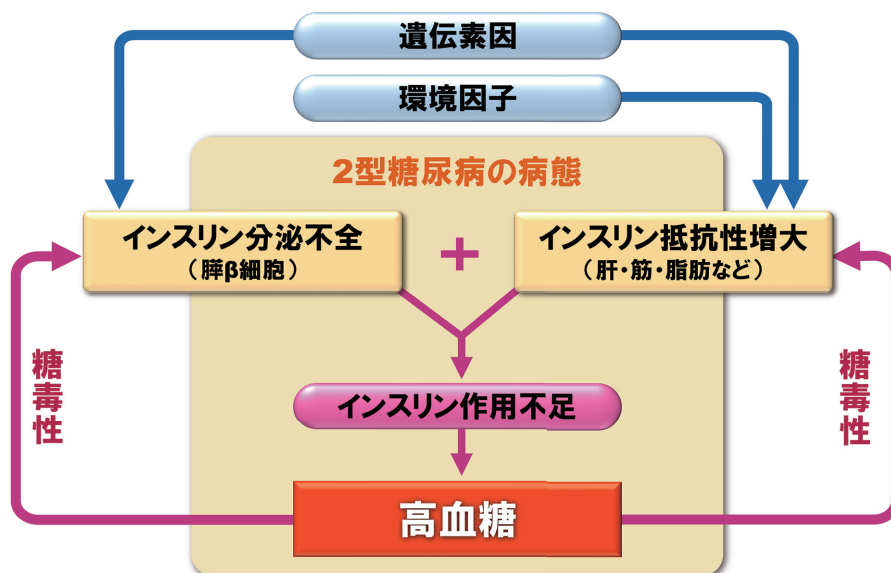


図1. 2型糖尿病の病態

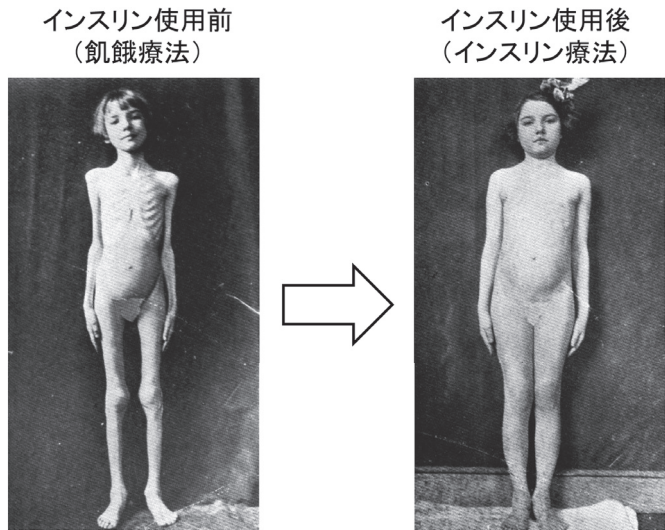
遺伝素因に加えて、環境因子が加わることで、2型糖尿病発症に至る。環境因子とは、過食や運動不足、それに基づく肥満（特に、内臓脂肪の過剰な蓄積）などであり、主としてインスリン抵抗性を来しやすい。 β 細胞は、このインスリン抵抗性を代償するためにインスリン分泌を増強し、慢性的な高インスリン血症が引き起こされる。一定期間、血糖値は正常範囲内あるいは境界型に維持されるが、徐々に β 細胞の疲弊・機能不全をきたし、ついにはインスリン分泌が低下し糖尿病が発症する。そして、慢性的な高血糖は、糖毒性をもたらす β 細胞や肝臓・筋肉・脂肪に悪影響を及ぼし、糖尿病の病態悪化を助長する。



図2. インスリンの発見
 左写真：外科の開業医バンティング（左）と、トロント大学生理学・生化学の優等コース4年生ベスト（右）。中央の犬は、実験に使用していたイヌ。
 右写真：トロント大学生理学教室のマクラウド教授。1923年、バンティングとマクラウドはノーベル医学・生理学賞を受賞。（文献2,3より一部引用、著者改編）

図3. インスリン治療による効果

インスリンが発見される以前は、糖尿病の治療として飢餓療法による高血糖回避しか無かった。インスリン治療により、健常人と同じような食生活を送れるようになった。インスリンにより血中のグルコースが脂肪細胞に取り込まれるようになり、女性本来の体型に回復した。（文献3より一部引用、著者改編）



科医だった。1920年10月30日深夜、バンティングは、ランゲルハンス島と糖尿病の関係が記載された論文を読んだ。論文を読み終えたバンティングは、論文を膝の上に開いたまま眠りに落ちた。そして、深夜2時頃、突然脳裏に浮かんだあるアイデアに叩き起こされたという。

同年11月7日、バンティングは母校トロント大学の生理学教室のマクラウド教授と研究に関して討議した。マクラウド教授は当初難色を示したが、マクラウドが不在になる8週間の夏期休暇中であれば実験して良いとの許可を下した。そして、マクラウド教授のお気に入りのベスト（生理学・生化学の優等コース4年生）がバンティングの実験助手として加わり、二人で試行錯誤を繰り返した結果、リングル液中ですりつぶして得られた膵臓抽出物を豚全摘犬に投与した結果、血糖値 200 mg/dL が 110 mg/dL まで低下した。つまり、この膵臓抽出物には血糖値を低下させる物質が含まれていることが分かり、この抽出物をアイレチン（後にインスリンと命名）と名付けた。その翌年1922年1月、当時14歳の糖尿病

であったレオナルド・トンプソン少年に投与され、劇的な血糖降下作用を示した。

1923年、このインスリンの発見に対して、ノーベル医学・生理学賞がバンティングとマクラウドに贈られ、1953年にはインスリンのアミノ酸配列の解明に対して、ケンブリッジ大学のサンガーがノーベル医学・生理学賞を受賞するに至った。

3. 糖尿病治療薬の分類

糖尿病薬は、その作用機序の違いから、インスリン分泌非促進系薬剤、インスリン分泌促進系薬剤、インスリン製剤と大きく3つに分類される（表1）。また、インスリン分泌促進系薬剤には、血糖値に依存して（血糖値が高い時のみに）インスリン分泌を促進する薬剤と、血糖値とは無関係にインスリン分泌を促進する薬剤に大別される。表1には、その種類、主な作用、副作用を記載し、臨床上知っておきたい副作用を列挙した。本分類に従って、各薬剤について以下概説する。

表1：糖尿病治療薬の分類

機序	種類	主な作用	主な副作用	知っておきたい副作用	
インスリン分泌非促進系	ビグアナイド薬 (BG)	肝臓での糖産生抑制	胃腸障害 (胃痛・下痢) 乳酸アシドーシス	乳酸アシドーシス	
	チアゾリジン薬	脂肪細胞・筋肉・肝臓でのインスリン抵抗性改善	浮腫 心不全 体重増加	心不全	
	α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)	腸管での炭水化物の吸収分解遅延による食後血糖上昇の抑制	腹部膨満感 放屁増加 下痢	腹部膨満感 (開腹手術・腸閉塞の既往がある患者は要注意)	
	SGLT2 阻害薬	腎臓 (近位尿管) でのブドウ糖再吸収阻害による尿中ブドウ糖排泄促進	性器・尿路感染症 脱水 ケトosis・ケトアシドーシス	性器・尿路感染症 正常血糖ケトアシドーシス	
インスリン分泌促進系	血糖依存性	DPP-4 阻害薬	GLP-1とGIPを分解するDPP-4を阻害することで、GLP-1とGIPの作用増強により、血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	類天疱瘡 SU薬との併用で重症低血糖 (特に高齢者や腎機能障害)	類天疱瘡
		GLP-1 受容体作動薬	GLP-1 受容体への結合を介して、血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制	胃腸障害 (嘔気・嘔吐・便秘・下痢) SU薬との併用で重症低血糖	嘔気・嘔吐
		GIP/GLP-1 受容体作動薬	GIP 受容体及び GLP-1 受容体への結合を介して、血糖依存性のインスリン分泌促進		
	血糖非依存性	イメグリミン	血糖依存性のインスリン分泌促進とインスリン抵抗性改善	低血糖, 胃腸障害	
		スルホニル尿素薬 (SU薬)	膵 β 細胞のSU受容体を介して、インスリン分泌促進	低血糖	低血糖
		速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)	膵 β 細胞のSU受容体を介して、より速やかなインスリン分泌促進, 食後高血糖の改善		
インスリン製剤	基礎インスリン製剤 (持効型溶解インスリン製剤) (中間型インスリン製剤)	超速効型や速効型インスリン製剤は、食後高血糖を改善. 持効型溶解や中間型インスリン製剤は、空腹時高血糖を改善.	低血糖 注射部位反応 (発赤, 皮疹, 浮腫, 皮下硬結)	低血糖 皮下硬結	
	追加インスリン製剤 (超速効型インスリン製剤) (速効型インスリン製剤)				
	混合型インスリン製剤 (超速効型+中間型) (速効型+中間型)				
	配合溶解インスリン製剤 (超速効型+持効型)				

4. インスリン分泌非促進系薬剤

4-1. ビグアナイド薬 (BG; Biguanide)

1) 種類

メトフォルミン; メトグルコ®, グリコラン®
ブホルミン; ジベトス®

2) 作用機序

AMP-activated protein kinase (AMPK) 活性化を介し、主に肝臓での糖新生を抑制することで血糖を低下させる。その他、AMPK 活性化を介して、

骨格筋での糖取り込みを促進、消化管からの糖吸収を抑制するなどの作用も報告されている。

AMPK は真核生物において高度に保存されたセリン/スレオニンキナーゼで1970年代初期に同定されたが、その生物学的重要性が分かってきたのは2000年前後である。AMPK は細胞内の飢餓状態や栄養素の枯渇により活性化され、いわゆるメタボリック・スイッチとして生命維持に重要な役割を果たしている。すなわち、細胞内 AMP/ATP 比の上昇によって AMPK は活性化され、エ

エネルギー産生を促し、エネルギー消費を抑制する。そのため、AMPK 活性化により細胞内に糖を取り込むことで ATP を供給する方向に向かう^{4, 5}。

3) 特徴

- 体重増加をきたしにくく、インスリン抵抗性を改善するため、肥満 2 型糖尿病に良い適応となる。
- 大規模臨床試験にて肥満患者の心血管イベント抑制効果を認め、本薬剤は再度脚光を浴びるようになった。また本薬剤は安価であるため、欧米では 2 型糖尿病の第一選択薬となっている。
- AMPK が同定される以前から糖尿病治療薬として使用され、紆余曲折を経た長い歴史を有する薬剤である (図 4)。

4) 副作用

稀ではあるが、重篤な副作用として、乳酸アシドーシスがある。乳酸アシドーシスを起こしうるリスクとして、腎機能障害、肝機能障害、低酸素血症、脱水、過度のアルコール摂取、感染症、高齢者などが挙げられている。

5) 留意点

- 腎機能障害 (eGFR < 30) では、本薬剤の過度な血中濃度上昇のため禁忌となっている。
- 重度の肝機能障害、アルコール大量飲酒者で

は、肝臓での乳酸代謝能が低下しているため禁忌である。

- 心不全や高度肺機能障害では、低酸素で嫌氣的解糖が亢進し、乳酸産生が増加するため禁忌である。
- 75歳以上の高齢者には慎重投与となる。
- 重要な点として、CTなどで用いる造影剤(ヨード造影剤)を使用する際、可能であれば2日前から休薬し、造影剤投与後48時間は投与中止し、腎機能が悪化していないことを確認後、投薬再開する。

4-2. チアゾリジン薬 (TZD)

1) 種類

ピオグリタゾン; アクトス®

2) 作用機序

核内受容体の1つペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ ; PPAR γ) のリガンド・ポケットに作用し、PPAR γ を活性化する⁶ (図5)。PPAR γ は主として脂肪細胞に高発現しており、その活性化によりグルコース及び遊離脂肪酸を脂肪細胞内に取り込み中性脂肪合成を促進、結果として血糖値は低下する。さらに脂肪細胞での PPAR γ 活性

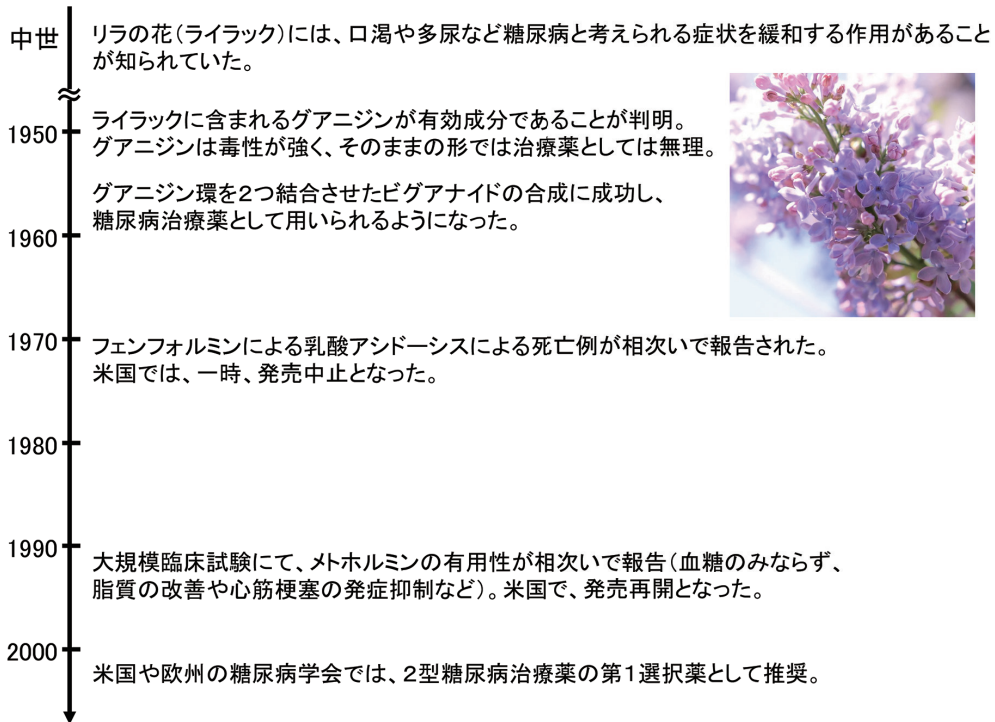


図 4. ビグアナイド薬の長い歴史

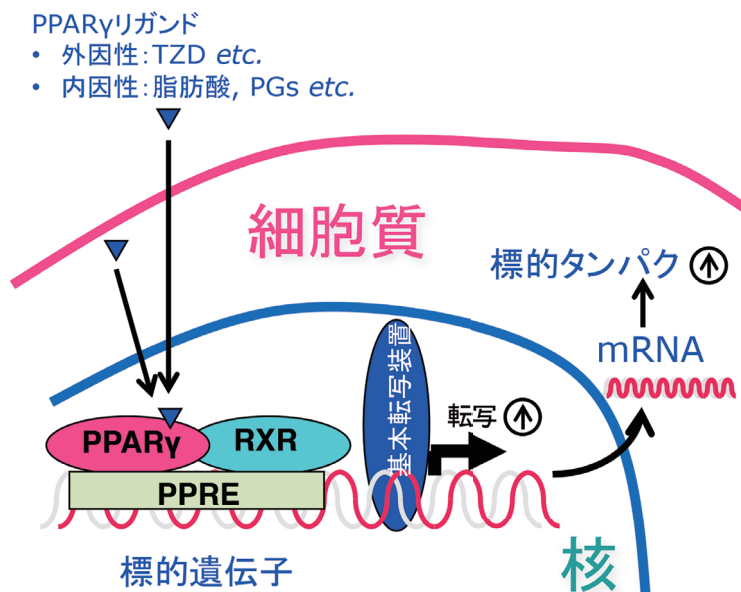


図5. チアゾリジン薬の標的: PPAR γ

チアゾリジン薬 (TZD) は、核内受容体ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ ; PPAR γ) のリガンド・ポケットに作用し、PPAR γ を活性化する。PPAR γ は、レチノイド X 受容体 (Retinoid X receptor; RXR) とヘテロダイマーを形成し、特定の遺伝子プロモーター上に存在する PPAR 応答配列 (PPAR response element; PPRE) に結合し、以降の転写活性化を引き起こす。PPAR γ の内因性リガンドとしては、ある種の脂肪酸やプロスタグランジン (PGs) などが知られている。

化に基づく脂肪細胞内への遊離脂肪酸の取り込み亢進により、肝臓や骨格筋に蓄積した脂肪を動員し、脂肪細胞に取り込むことで、肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性を改善する。また、脂肪細胞から分泌される“善玉因子”であるアディポネクチンは PPAR γ 活性化により上昇し、糖尿病や動脈硬化を抑制する^{7, 8} (図6)。

3) 特徴

- 本薬剤の作用機序に基づき、体重が増加しやすいので、食事療法を遵守することが重要となる。
- 単剤では低血糖リスクは極めて少ない。

4) 副作用

循環血漿量が増加することがあり、浮腫を生じることがある (特に女性)。心不全や心不全既往者には禁忌となっている。

5) 留意点

- 女性では、骨折のリスク (骨粗鬆症) が上昇するという報告もある。

4-3. α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)

1) 種類

アカルボース; グルコバイ®
 ボグリボース; バイスン®
 ミグリトール; セイブル®

2) 作用機序

腸管上皮細胞に存在する二糖類を単糖類に分解する酵素 (α -グルコシダーゼ) を阻害することで、腸管からの糖の吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する (図7)。

3) 特徴

- 食後高血糖となる症例には良い適応となる。
- 作用機序から、食直前に服用することが重要である。食後に服用しても効果は得られない。
- ボグリボースについては、境界型糖尿病から糖尿病発症への予防効果が臨床研究により示されたため⁹、境界型糖尿病にも健康保険適応となっている。

4) 副作用

腹部膨満感、放屁の増加、下痢。

5) 留意点

- 開腹手術・腸閉塞の既往がある患者では、腸閉塞 (イレウス) を誘発する可能性があり、注意が必要である。
- 本薬剤服用中の患者では、低血糖時は必ずブドウ糖を投与するように服薬指導することが肝要である。砂糖のような二糖類では血糖値が速やかに上昇しない点に留意する。

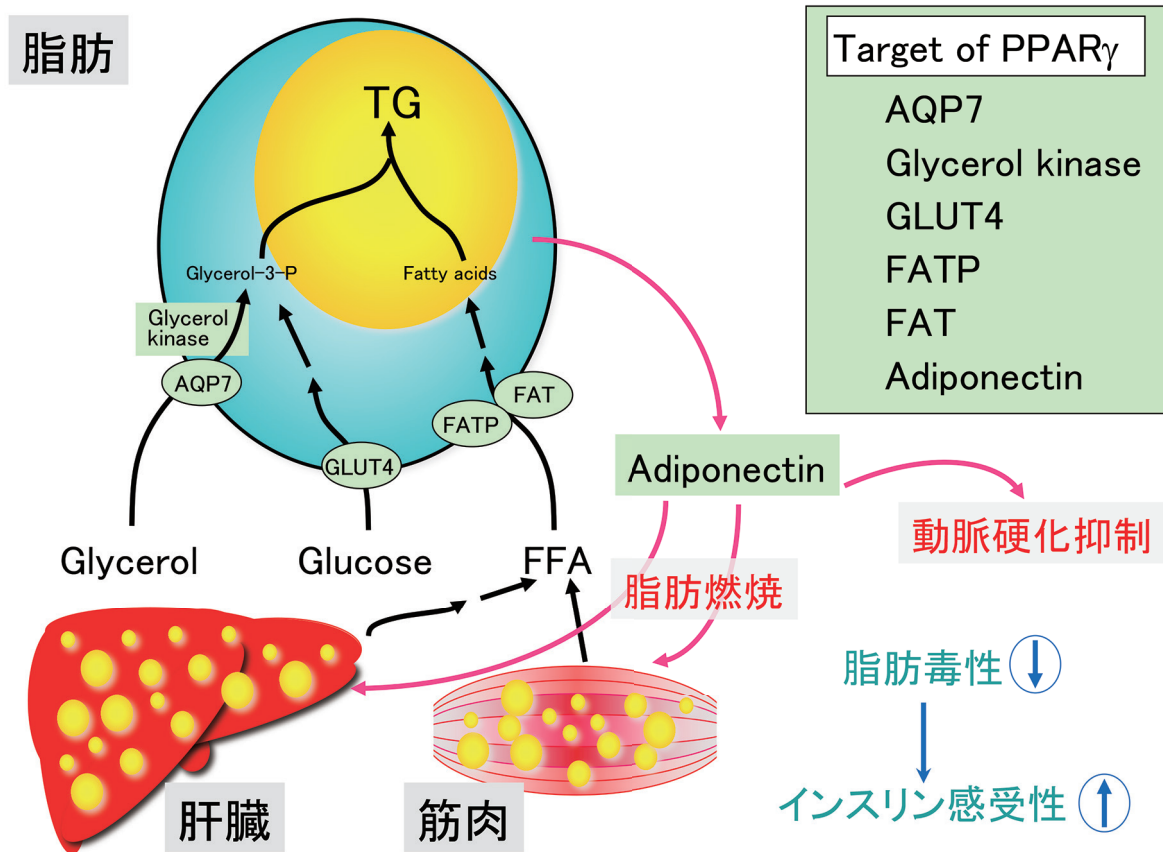


図6. PPAR γ 活性化と糖・脂質代謝

PPAR γ は脂肪細胞に高発現しており、その活性化によりグルコース、グリセロール及び遊離脂肪酸 (FFA) を脂肪細胞内に取り込み中性脂肪 (TG) 合成を促進、結果として血糖値は低下する。さらに脂肪細胞での PPAR γ 活性化に基づく脂肪細胞内への遊離脂肪酸の取り込み亢進により、肝臓や骨格筋に蓄積した脂肪を動員し、脂肪細胞に取り込むことで、肝臓や骨格筋での脂肪毒性の解除によりインスリン抵抗性を改善する。さらに、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは PPAR γ 活性化により上昇し、糖尿病や動脈硬化を抑制する。AQP7; Aquaporin 7, GLUT4; Glucose transporter 4, FATP; Fatty acid transport protein, FAT; Fatty acid transporter. (文献8より一部引用、著者改編)

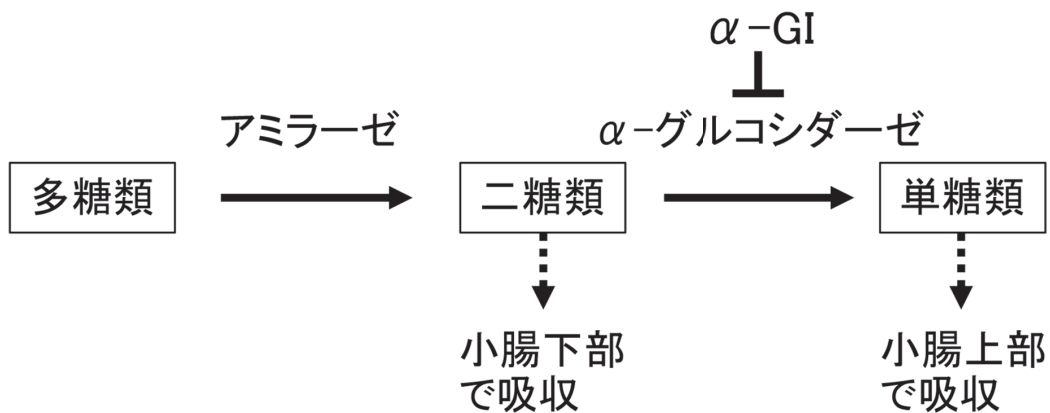


図7. α -グルコシダーゼ阻害薬の作用点

食事中的多糖類はアミラーゼにより二糖類にまで分解され、 α -グルコシダーゼは二糖類を単糖類に分解する。 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) は、小腸下部からの単糖類の吸収を遅延させ、食後の血糖上昇を抑制する。

4-1. SGLT2 阻害薬 (SGLT2i; Sodium glucose co-transporter 2 Inhibitor)

1) 種類

イプラグリフロジン; スーグラ®
 ダパグリフロジン; フォシーガ®
 ルセオグリフロジン; ルセフィ®
 トホグリフロジン; デベルザ®
 カナグリフロジン; カナグル®
 エンパグリフロジン; ジャディアンス®

2) 作用機序

SGLT2 は、腎臓の近位尿細管に多く発現しており、原尿からグルコースとナトリウムを再吸収するトランスポーターである¹⁰。SGLT2 阻害薬は近位尿細管でのグルコースの再吸収を抑制することにより、尿糖排泄を促進することで、血糖低下作用を発揮する (図 8)。本薬剤により、1 日約 60~

100 g のグルコースが尿から排泄され、カロリーでは 1 日約 240~400 kcal、おにぎりに換算すると約 1.5~2.5 個に相当する分がエネルギーロスとなる。

3) 特徴

- 体重減少作用や降圧作用、脂肪肝の改善効果も報告されている。
- 近年の大規模臨床研究の成果¹¹⁻¹³により、一部の薬剤は、慢性心不全 (CHF) や慢性腎臓病 (CKD) にも健康保険適応となっており、今後も処方数が増加するものと考えられる。
- 腎保護効果に関する機序として、本薬剤による尿細管糸球体フィードバック (tubular-glomerular feedback; TGF) 機構の回復によるものが想定されている¹⁴ (図 9)。
- イプラグリフロジン、ダパグリフロジンは 1 型

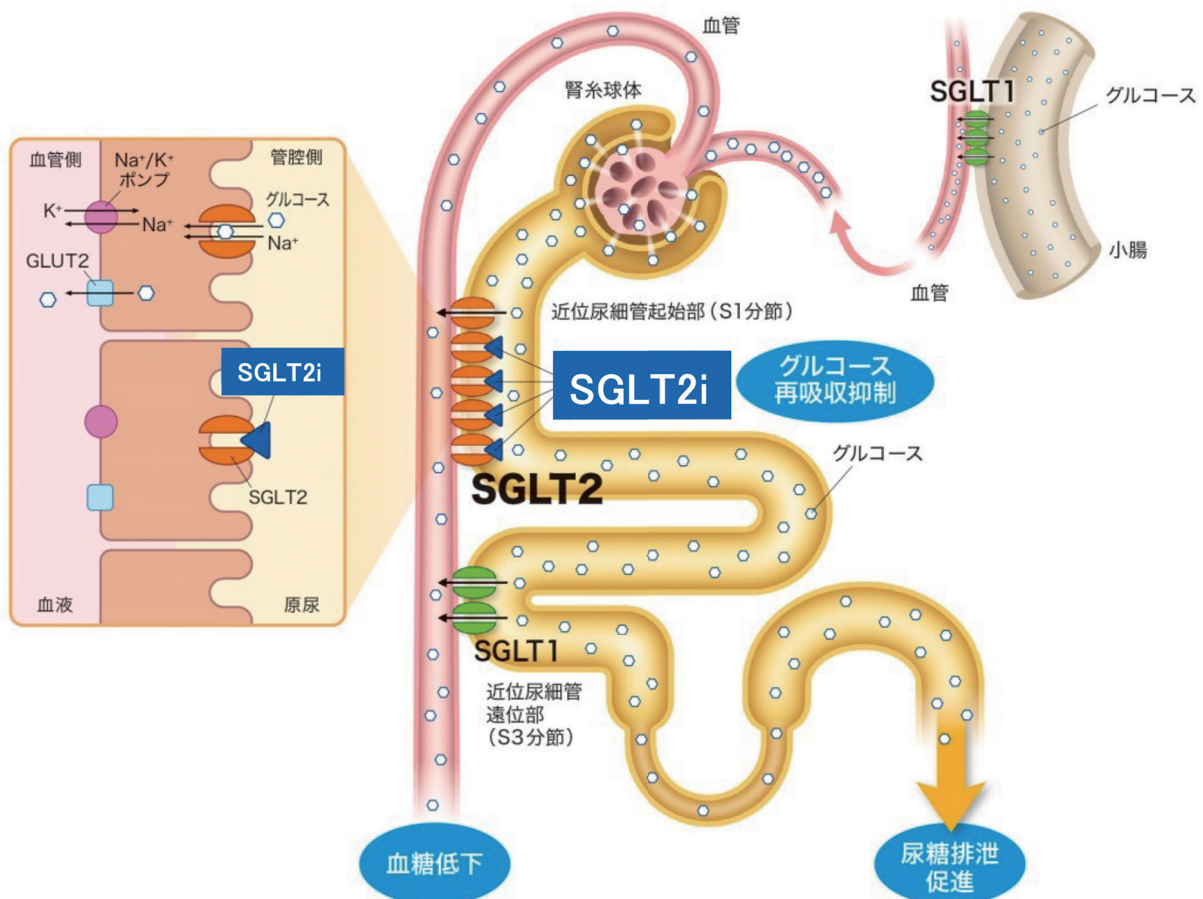


図 8. SGLT2 阻害薬の作用機序

血液中のグルコースは腎糸球体で一旦濾過され、尿管で再吸収される。Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) は、腎臓の近位尿細管に多く発現しており、原尿からグルコースとナトリウムを再吸収するトランスポーターである。SGLT2 阻害薬 (SGLT2i) は近位尿細管でのグルコースの再吸収を抑制することにより、尿糖排泄を促進することで、血糖低下作用を発揮する。(文献14より一部引用、著者改編)

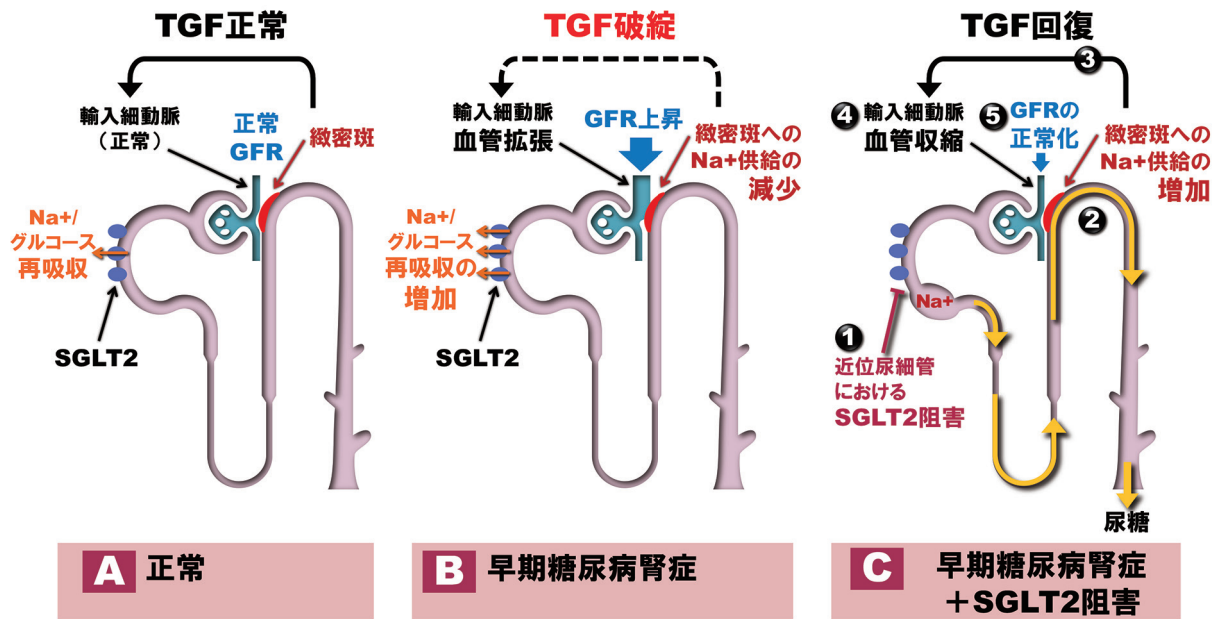


図9. 尿細管糸球体フィードバック機構と SGLT2 阻害薬

輸入細動脈が糸球体の血管極に入る直前に存在する遠位尿細管の部位は、緻密斑 (macula densa) と呼ばれている。緻密斑は、尿細管中のナトリウムイオン (Na⁺) 濃度を感知して、輸入細動脈の血管収縮・拡張に関わる。このような尿細管と糸球体の連携を、尿細管糸球体フィードバック (tubular-glomerular feedback; TGF) 機構と呼ぶ。

早期の糖尿病腎症では、高血糖に伴う原尿中のグルコース上昇に伴い、近位尿細管 SGLT2 によるグルコースおよび Na⁺ の再吸収が増加する。そのため、緻密斑への Na⁺ 供給が減少し、輸入細動脈を拡張することで緻密斑への Na⁺ 供給不足を代償的に補うようになる。このような TGF 機構の破綻が、糖尿病腎症早期に観察される GFR の上昇 (糸球体過剰濾過) として現れる。糸球体過剰濾過は多大な負荷を糸球体に掛け続けることになり、放置しておくと、やがて腎機能低下 (GFR 低下) へと病期が進行する。

このような早期糖尿病腎症に、SGLT2 阻害薬を投与することにより、破綻した TGF 機構が回復する。すなわち、緻密斑への Na⁺ 供給不足が是正され、拡張した輸入細動脈が収縮し、GFR も正常する。SGLT2 阻害薬の大規模臨床試験で明らかになってきた腎保護作用は、一連の TGF 機構が大きく関与していることが推察される。(文献14より一部引用、著者改編)

糖尿病にも健康保険適応がある。

4) 副作用

性器・尿路感染症、頻尿、脱水、ケトアシドーシス・ケトアシドーシスがある。女性では性器・尿路感染症が生じやすい。

5) 留意点

- 本薬剤投与下での正常血糖ケトアシドーシスには、注意を要する。特に、糖質制限をしている患者に、本薬剤を投与された症例での正常血糖ケトアシドーシスの報告が多い¹⁵。
- 高度腎機能障害 (eGFR < 15) や透析患者には使用しない。

5. 血糖依存性インスリン分泌促進系薬剤

5-1. DPP-4 阻害薬

1) 種類

シタグリプチン；ジャヌビア®, グラクティブ®
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®

テネリグリプチン；テネリア®

アナグリプチン；スイニー®

サキサグリプチン；オングリザ®

トレラグリプチン；ザファテック® (weekly 製剤)

オマリグリプチン；マリゼブ® (weekly 製剤)

2) 作用機序

消化管から分泌されるインクレチンホルモンである Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) と Gastric inhibitory polypeptide (GIP) を分解する酵素 Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) を阻害することで、GLP-1 と GIP の血中濃度を高め、血糖依存的にインスリン分泌を促進するとともに、グルカゴン分泌を抑制することで、血糖値を低下させる¹⁶ (図 10)。

3) 特徴

- 体重への影響は少ない。
- 単剤では低血糖のリスクは少ない。GLP-1 と GIP は、インスリン分泌増幅経路のみを活性化

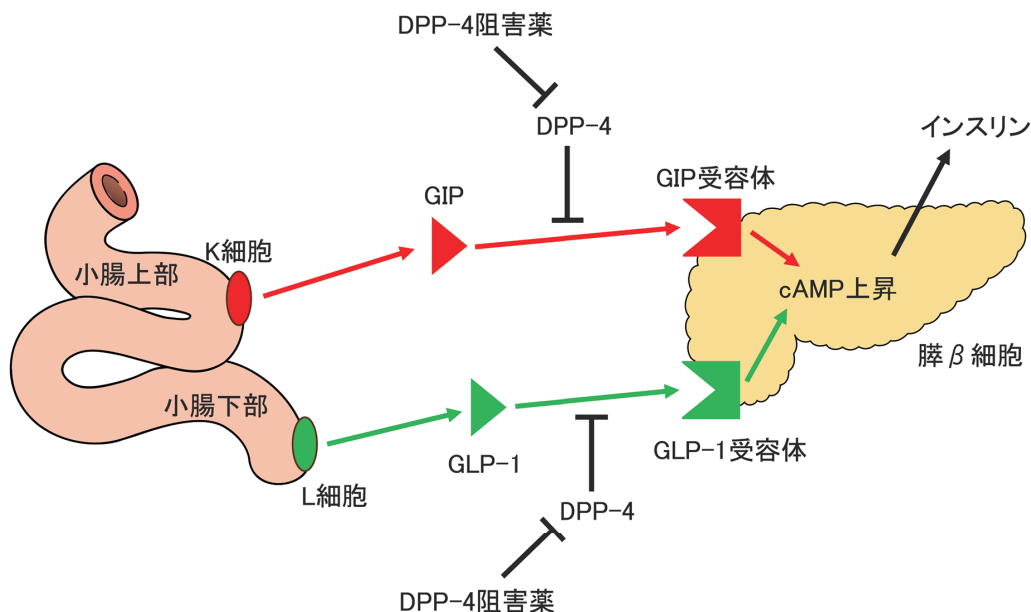


図 10. DPP-4 阻害薬の作用機序

食後に小腸上部の K 細胞から分泌される Gastric inhibitory polypeptide (GIP) と小腸下部の L 細胞から分泌される Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) は、ともにインクレチン（消化管由来ホルモンの総称）を代表するホルモンとして知られている。GIP と GLP-1 は Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) により速やかに分解され、血中半減期は数分と極めて短時間しか作用しない。この分解酵素である DPP-4 を阻害することで、GLP-1 と GIP の血中濃度を高め、それぞれ膵β細胞に作用し、血糖依存的にインスリン分泌を促進するとともに、グルカゴン分泌を抑制することで、血糖値を低下させる。

させるので、血糖値が低い時にはインスリン分泌促進作用を發揮しない（図11）。

4) 副作用

投与期間に関わらず、類天疱瘡を発症する症例がある（図12）。

5) 留意点

- SU 薬との併用で重症低血糖のリスクあり（特に、高齢者や腎機能障害患者）。

5-2. GLP-1 受容体作動薬 (GLP-1RA; Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonist)

1) 種類

皮下注射製剤

- リラグルチド；ビクトーザ®
- エキセナチド；バイエッタ®
- リキシセナチド；リクスマリア®
- 持続性エキセナチド；ビデュリオン® (weekly 製剤)
- デュラグルチド；トルリシティ® (weekly 製剤)
- セマグルチド；オゼンピック® (weekly 製剤)

経口内服薬

- 経口セマグルチド；リベルサス®

2) 作用機序

GLP-1 受容体への結合を介して、血糖依存的

にインスリン分泌を促進するとともに、グルカゴン分泌を抑制することで、血糖値を低下させる。本薬剤は薬理的な高濃度で GLP-1 受容体シグナルを活性化するため、DPP-4 阻害薬とは異なる多彩な作用を有している¹⁷。

3) 特徴

- 胃腸の蠕動運動を抑制し、糖の吸収遅延を介して食後高血糖にも有効。
- 食欲中枢の GLP-1 受容体にも作用して、食欲低下作用・体重減少作用あり¹⁸⁻²⁰。
- 一部の薬剤は、心血管疾患二次予防効果が実証されており、心血管疾患を有する肥満 2 型糖尿病には良い適応となる²¹。
- セマグルチド；ウゴービ® は、2023年に本邦でも肥満症に健康保険適応が認められた。さらに、最近では糖尿病を有さない肥満患者において、セマグルチドが心血管イベント発症を抑制することも示されている点は注目に値する²²。
- セマグルチドをサルカプロジン酸ナトリウム (SNAC) と配合することで、SNAC による胃酸中和作用と界面活性作用により、セマグルチドが胃から吸収出来るようにしたのが、経口セマグルチド；リベルサス® である。ペプチドは

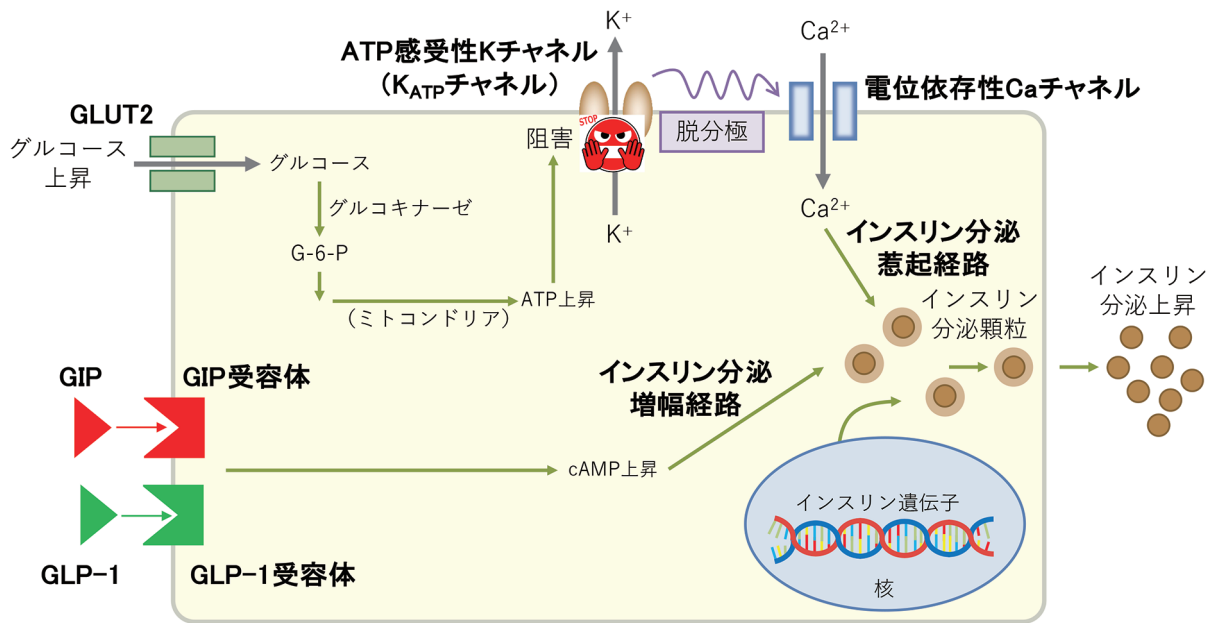


図 11. GIP と GLP-1 の膵β細胞への作用

GLP-1 と GIP は、細胞内 cAMP 上昇を介してインスリン分泌増幅経路のみを活性化させるので、血糖値が低い時にはインスリン分泌を促進しない。

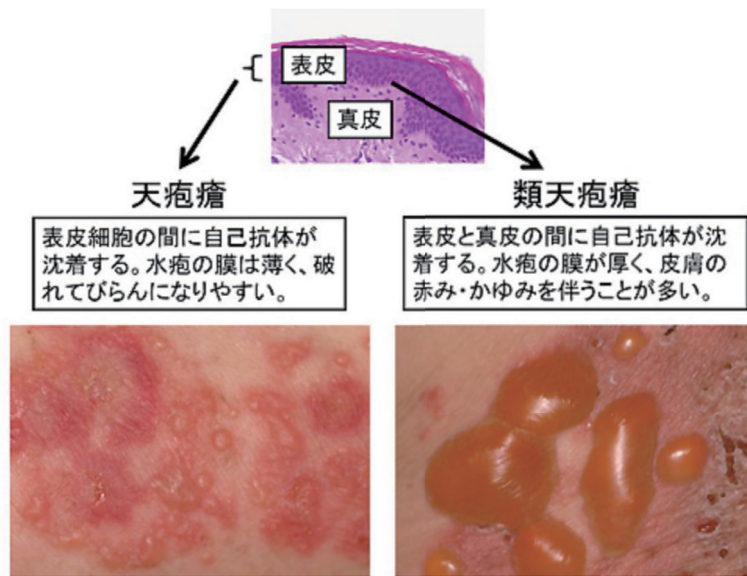


図 12. 天疱瘡と類天疱瘡の違い

DPP-4 阻害薬の副作用として、投与期間に関わらず類天疱瘡を発症する症例がある。

胃酸により分解されるため、インスリン製剤や GLP-1 受容体作動薬などのペプチドやタンパク製剤は、経口薬として使用不可能であったという点を考えると、リベルサス® は極めて画期的な薬剤と言える。

4) 副作用

嘔気、嘔吐、便秘、下痢。稀に、急性膵炎や胆嚢胆管炎を発症する症例もある点に注意を要する。

5) 留意点

- SU 薬との併用で重症低血糖のリスクあり。

5-3. GIP/GLP-1 受容体作動薬 (GIP/GLP-1RA; Gastric inhibitory polypeptide/Glucagon-like peptide-1 Receptor Agonist)

1) 種類

チルゼパチド; マンジャロ® (weekly 製剤)

2) 作用機序

GIP 受容体及び GLP-1 受容体への結合を介して、血糖依存的にインスリン分泌を促進するとともに、グルカゴン分泌を抑制することで、血糖値を低下させる。GLP-1 受容体作動薬と同様、本薬剤は薬理的な高濃度で GIP 受容体および GLP-1 受容体シグナルを活性化するため、DPP-4 阻害薬とは異なる多彩な作用を有している²³。

3) 特徴

- GIP のペプチド構造をもとに開発された単一分子であるが、GLP-1 受容体にも親和性を示す。
- GLP-1 受容体作動薬の効能に加えて、GIP 受容体も活性化することで、GIP と GLP-1 双方の作用を発揮する世界初の Dual Agonist である。
- 胃腸の蠕動運動を抑制し、糖の吸収遅延を介して食後高血糖にも有効である。
- 食欲中枢の GLP-1 受容体にも作用して、食欲低下作用・体重減少作用を示す。
- 肥満症、心不全、睡眠時無呼吸症候群、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)、慢性腎臓病 (CKD) などへの保険適応を目指して臨床試験が進行中である。

4) 副作用

嘔気、嘔吐、便秘、下痢。急性膵炎や胆嚢胆管

炎を発症する症例もある点に注意を要する。

5) 留意点

- SU 薬との併用で重症低血糖のリスクあり。

5-4. イメグリミン (Imeglimin)

1) 種類

イメグリミン；ツイミーグ®

2) 作用機序

血糖依存的にインスリン分泌を促進するとともに、インスリン抵抗性改善作用も有しており、インスリン作用不全を両面（膵作用と膵外作用）で改善することで、血糖値を低下させる。（図13）

3) 特徴

- ミトコンドリアへの作用を介して、血糖依存的なインスリン分泌促進作用と、肝臓・骨格筋でのインスリン抵抗性改善作用の2つのメカニズムにより、血糖降下作用を有する新規薬剤である。
- 2024年1月時点では、日本でしか使用できない薬となっている。

4) 副作用

嘔気、便秘、下痢、低血糖。

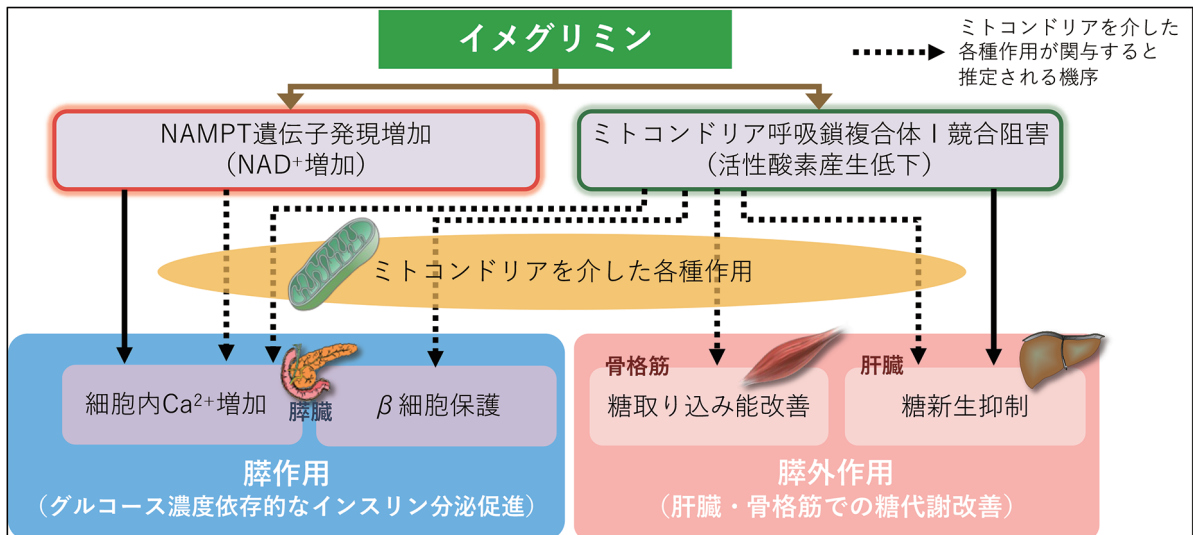


図 13. イメグリミンの作用機序

主にミトコンドリアへの作用を介して、血糖依存的なインスリン分泌促進作用と、肝臓・骨格筋でのインスリン抵抗性改善作用の2つのメカニズムが想定されている。また、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (nicotinamide phosphoribosyltransferase; NAMPT) の発現上昇を介して、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (nicotinamide adenine dinucleotide; NAD⁺) を増加させることで、膵β細胞内Ca²⁺濃度を上昇させインスリン分泌を促進する作用も示されている。

NAMPT を介する NAD⁺ の上昇は、長寿に関与することが示されている SIRT1 の活性化につながるため、今後の臨床研究が期待される。

6. 血糖非依存性インスリン分泌促進系薬剤

6-1. スルホニル尿素薬 (SU 薬)

1) 種類

第一世代 (現在は発売中止)

- トルブタミド; ラスチノン®
- アセトヘキサミド; ジメリン®

第二世代

- グリクラジド; グリミクロン®
- グリベンクラミド; オイグルコン®, ダオニール®

第三世代

- グリメピリド; アマリール®

2) 作用機序

膵β細胞上にあるSU受容体サブユニット1 (SUR1) に結合し、ATP依存性K⁺チャンネル(K_{ATP}チャンネル)を閉じることで、細胞膜の脱分極を生じ、電位依存性Ca²⁺チャンネル(Voltage-dependent calcium channel; VDCC)が開き、細胞内カルシウム濃度が上昇し、インスリン分泌が促進される。従って、この一連のSU薬の作用は血糖値とは無関係に生じるものである。(図14, 15)

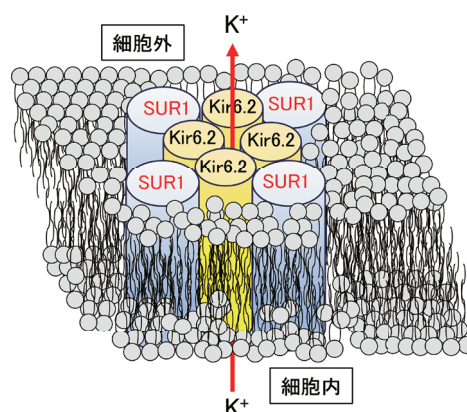


図14. SU薬が作用するATP感受性Kチャンネルの構造

膵β細胞上に存在するATP感受性Kチャンネル(K_{ATP}チャンネル)は、4つのSU受容体サブユニット1(SUR1)と4つの内向き整流性K⁺チャンネルであるKir6.2で構成されており、SU薬はSUR1に結合する。

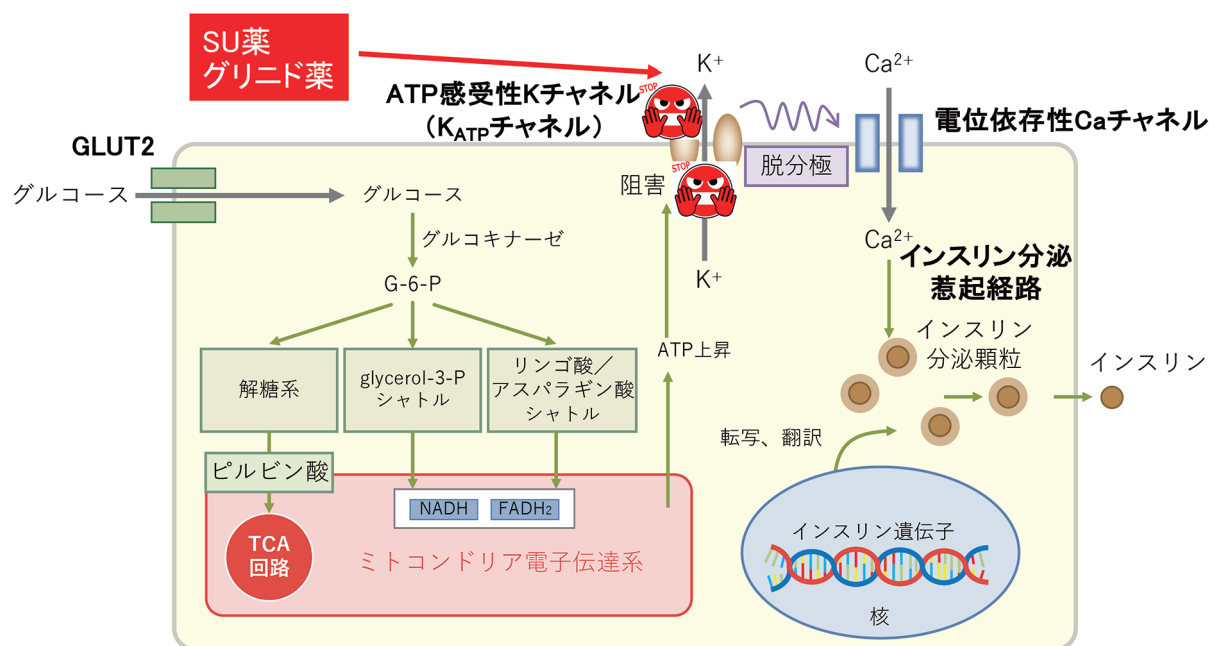


図15. SU薬およびグリニド薬によるインスリン分泌促進機構

膵β細胞は、血糖値に応じてGlucose transporter 2 (GLUT2)を介してグルコースを細胞内に取り込み、グルコキナーゼによりグルコース-6-リン酸(G-6-P)に変換され各経路によりミトコンドリア電子伝達系を経て、細胞内ATPが上昇する。ATP上昇により、ATP依存性K⁺チャンネル(K_{ATP}チャンネル)が閉鎖し、細胞膜の脱分極を生じ、電位依存性Ca²⁺チャンネル(Voltage-dependent calcium channel; VDCC)が開き、細胞内カルシウム濃度が上昇し、インスリン分泌が促進される。一連の作用は、インスリン分泌惹起経路と呼ばれる。

SU薬およびグリニド薬は、K_{ATP}チャンネルのSU受容体サブユニット1(SUR1)に細胞外から結合し、K_{ATP}チャンネルを強制的に閉鎖するため、血糖値とは無関係にインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を発揮する。

- 3) 特徴
- 血糖降下作用は強い反面、インスリンの過剰な分泌により、体重は増加しやすい。また、低血糖も生じやすい。
 - 長期間投与していると、徐々に効果が減弱してくる症例がある (SU薬の二次無効)。膵β細胞の疲弊などが原因とされている。
- 4) 副作用
低血糖。
- 5) 留意点
- 高齢者や腎機能障害患者では、遷延性低血糖に要注意。

6-2. 速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬)

- 1) 種類
ナテグリニド；スターシス[®]、ファスティック[®]
ミチグリニド；グルファスト[®]
レバグリニド；シュアポスト[®]
- 2) 作用機序
SU薬と同じ機序でインスリン分泌を促進する。SU薬との違いは、服用後短時間でインスリン分泌を促進することと、血中からの消失速度が早く作用時間も短いことである。
- 3) 特徴
- 食後高血糖の是正には、良い適応となる。
 - SU薬よりは低血糖のリスクは少ない。
 - SU薬に比べると、体重は増加しにくい。
- 4) 副作用
低血糖。
- 5) 留意点
- 1日3回、毎食直前に服用。
 - SU薬とは併用しない。

7. インスリン製剤

- 1) 種類
基礎インスリン製剤：持効型溶解インスリン製剤、中間型インスリン製剤
追加インスリン製剤：超速効型インスリン製剤、速効型インスリン製剤
混合型インスリン製剤：超速効型製剤+中間型製剤、速効型製剤+中間型製剤
配合溶解インスリン製剤：超速効型製剤+持効型製剤
- 2) インスリン療法の適応基準
インスリン療法の絶対的適応
1. インスリン依存状態 (1型糖尿病、インスリン分泌が枯渇した2型糖尿病など)
 2. 糖尿病昏睡 (糖尿病ケトアシドーシス、高血

糖性高浸透圧昏睡、乳酸アシドーシス)

3. 重症の肝障害、腎障害を合併しているとき
4. 重症感染症、外傷、中等度以上の手術 (全身麻酔施行例など) のとき
5. 糖尿病合併妊婦 (血糖コントロール不良の妊娠糖尿病も含む)
6. 静脈栄養時 (高カロリー輸液) の血糖コントロール

インスリン療法の相対的適応

1. インスリン非依存状態でも、著明な高血糖を認める場合 (例えば、空腹時血糖 250mg/dL 以上、随時血糖 350mg/dL 以上)
2. 経口血糖降下薬では良好な血糖コントロールが得られない場合
3. やせ型で栄養状態が低下している状態
4. ステロイド治療時に高血糖を認める場合
5. 糖毒性を積極的に解除する場合

3) 副作用

低血糖、注射部位反応 (発赤、皮疹、浮腫、皮下硬結)。

4) インスリン療法の基本的な考え方と進歩

インスリン療法の基本的な考え方としては、生体内のβ細胞から分泌するインスリン (内因性インスリン分泌) の不足分を注射で補うことで、健常人と同じようなインスリン分泌動態に近づけることで正常な血糖変動を維持することである。

最近では、デバイスの進化に伴って、インスリンポンプ療法 (持続皮下インスリン注入療法) も以前に比べると大変使いやすくなってきている。主に1型糖尿病に用いられるが、妊娠中の糖尿病や極めて血糖変動が大きい2型糖尿病にも使用されるケースも増えてきている。皮下持続血糖モニター (CGM) とインスリンポンプが連動して、自動的に基礎インスリン量を調整できる機能を搭載したのも使用されている。

おわりに

最近、ようやく日本糖尿病学会でも2型糖尿病の薬物治療アルゴリズム²⁴が策定されるようになったが、糖尿病、特に2型糖尿病の病態は個人によって様々である。すなわち、インスリン分泌低下が主たる病因となっているケースもあれば、インスリン抵抗性が主たる病因となっているケース、そして、その両者が様々な割合で混在するケースなどがあることをよく理解して、それぞれの患者の病態に沿った薬剤を選択していくことが重要である。他の疾患と比べると、糖尿病治療・血糖コントロールは、患者の日々の生活に最も強く影響を受ける。すなわ

ち、患者それぞれの背景（社会的・経済的背景、生活リズム、食事・運動習慣、糖尿病罹病期間、糖尿病合併症の存在および進行度など）をしっかりと汲み取った上で、患者およびその家族や支援者に向き合いながら、治療方針を決めていくことが必要である。そして、これらの患者背景は日々変化していくものであることも念頭において診療に従事したい。

引用文献

1. 日本糖尿病学会 編・著(2022) 糖尿病治療ガイド, 2022-2023, 文光堂
2. 丸山工作 著(1992) 新インスリン物語(科学のとびら14) 東京化学同人
3. 堀田饒 訳(1993) インスリンの発見 朝日新聞社
4. Birnbaum MJ (2005) Activating AMP-activated protein kinase without AMP. *Mol Cell*. 19(3): 289-290
5. Gallagher EJ, et al. (2011) Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation. *Ann NY Acad Sci*. 1243: 54-68
6. Spiegelman BM, et al. (1996) Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell*. 87: 377-389
7. Maeda N, et al. (2020) Adiponectin, a unique adipocyte-derived factor beyond hormones. *Atherosclerosis*. 292: 1-9
8. Maeda N, et al. (2008) Metabolic impact of adipose and hepatic glycerol channels aquaporin 7 and aquaporin 9. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 4(11): 627-634
9. Kawamori R, et al. (2009) Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 373(9675): 1607-1614
10. Kanai Y, et al. (1994) The human kidney low affinity Na⁺/glucose cotransporter SGLT2. Delineation of the major renal reabsorptive mechanism for D-glucose. *J Clin Invest*. 93(1): 397-404
11. Khunti K (2021) SGLT2 inhibitors in people with and without T2DM. *Nat Rev Endocrinol*. 17(2): 75-76
12. Packer M (2023) SGLT2 inhibitors: role in protective reprogramming of cardiac nutrient transport and metabolism. *Nat Rev Cardiol*. 20(7): 443-462
13. van der Aart-van der Beek AB, et al. (2022) Kidney and heart failure outcomes associated with SGLT2 inhibitor use. *Nat Rev Nephrol*. 18(5): 294-306
14. Cherney DZ, et al. (2014) Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 129(5): 587-597
15. 加藤勇人 他. (2020) SGLT2 阻害薬および低炭水化物食開始後に正常血糖糖尿病ケトアシドーシスを起こした2型糖尿病の1例. *糖尿病* 63: 26-34
16. Drucker DJ (2007) The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 117(1): 24-32
17. Hammoud R, et al. (2023) Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 19(4): 201-216
18. Inoue K, et al. (2011) Short-term effects of liraglutide on visceral fat adiposity, appetite, and food preference: a pilot study of obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 10: 109
19. Fujishima Y, et al. (2012) Efficacy of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight, eating behavior, and glycemic control, in Japanese obese type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 11: 107
20. Inoue K, et al. (2014) Long-term impact of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight and glycemic control in Japanese type 2 diabetes: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 6 (1): 95
21. Ussher JR, et al. (2023) Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 20(7): 463-474
22. Lincoff AM, et al. (2023) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 14; 389(24): 2221-2232
23. Hammoud R, et al. (2023) Beyond the pancreas: contrasting cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol*. 19(4): 201-216
24. 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会 (2023) *糖尿病* 66: 715-733