

乗務員の健康管理 サーキュラー

糖尿病に対する最新の薬物療法



東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授

西村 理明

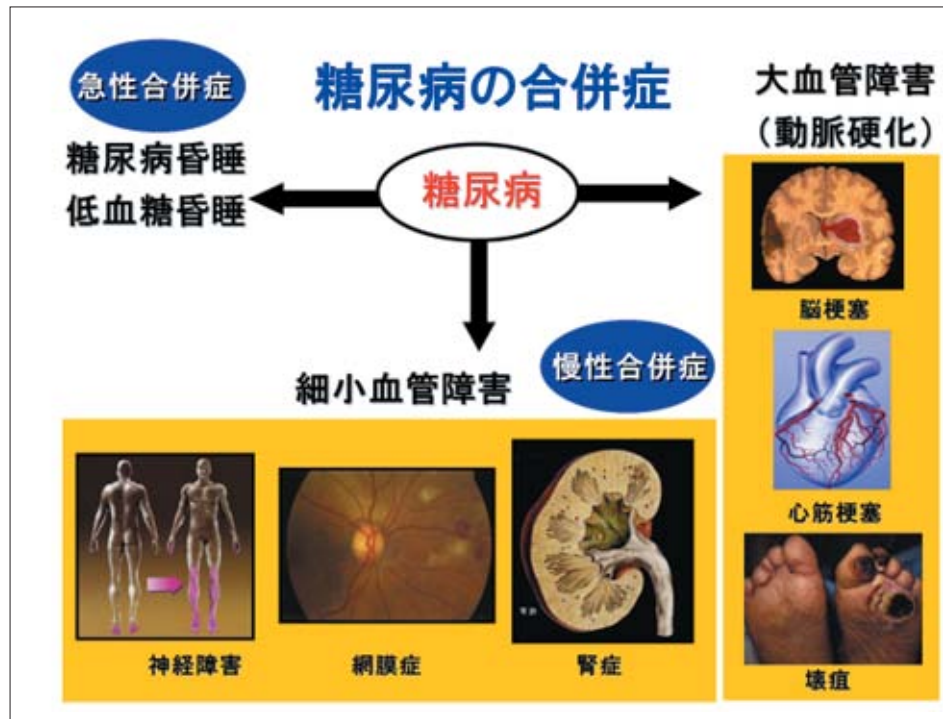
一般財団法人 航空医学研究センター

はじめに

糖尿病は、血液中の糖濃度（一般に血糖値と言われます、正常では 100mg/dl 前後に保たれています）が、上昇し、結果として様々な合併症を引き起こし、生活の質の悪化や、寿命の短縮と強く関連する病気です。

糖尿病は発症してから図 1 にお示しするような細小血管合併症や、大血管合併症（心血管疾患とも呼ばれます）が出現してくるまで 10 年以上かかるため、「真綿で首を絞めるような病気」とも言われています。

図 1 糖尿病の合併症



糖尿病は、1 型糖尿病と 2 型糖尿病に分類されます。

1 型糖尿病は自分の膵臓からインスリンが作れなくなってしまうことによる糖尿病のため、発症後すぐにインスリン治療を開始しないと、命に関わることが少なくありません。従って、原則、1 型糖尿病の治療はインスリンになります。日本では、1 型糖尿病の発症頻度はとても低く、一般に白人の 20 - 30 分の 1 の発症率であり、小児の発症率は年間 10 万人あたり 1 - 2 人です。

一方、2 型糖尿病は、肥満等によりインスリンの効きが悪くなること（これをインスリン抵抗性と呼びます）に加えて、インスリンの分泌も低下してしまう、この両者の病態が合わさって、2 型糖尿病が発症すると考えられています。2 型糖尿病の有病者数は約 2000 万人にも上ると推計されており、国民病ともいえる状態になりつつあります。

このように、日本においては、糖尿病患者さんの大多数は 2 型糖尿病ですので、ここでは、2 型糖尿病の

薬物療法についてお話ししたいと思います。最後に、インスリン治療の話をしますので、1 型糖尿病患者さんでは、このインスリン治療を発症直後から行わなければならないとお考えください。

2 型糖尿病の薬物療法

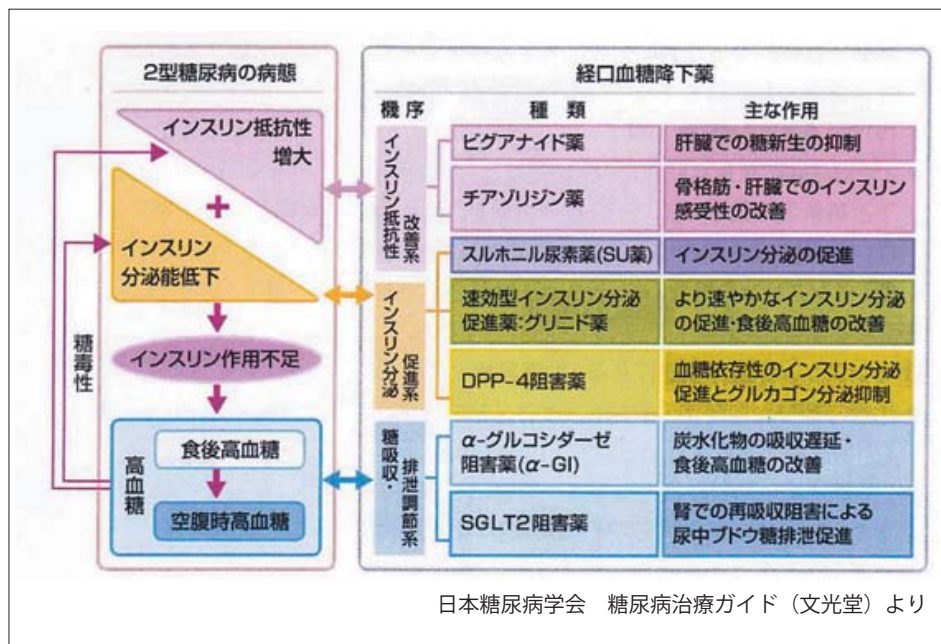
それでは、2 型糖尿病の薬物療法に移りたいと思います。

2 型糖尿病と診断されたら、いきなり薬物療法を行うのではなく、食事療法、さらには運動を許可できる場合には運動療法をおこないます。この食事運動療法を数ヶ月から半年行い、目標とする血糖コントロールを達成できない場合に、初めて薬物療法を開始します。

薬物療法には、大きく分類して、内服療法と注射療法の 2 つがあります。まずは内服療法について解説します。

2 型糖尿病の薬物療法において、内服として用いられている薬は、現在のところ全部で 7 種類存在します。

図2 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



大きく分けて、インスリン抵抗性を改善する薬剤、インスリン分泌能を改善する薬剤、そして、糖の吸収または排泄を調節する薬に分類されています（図2）。

それでは、一つずつ解説していきます。

●αグルコシダーゼ阻害薬

まずは、糖の吸収を調節する薬である、αグルコシダーゼ阻害薬について述べたいと思います。この薬は、α-Glucosidase Inhibitor の頭文字を略してα-GIとも呼ばれています。

私たちが食べる食物にふくまれる3大栄養素の一つが炭水化物です。炭水化物は、食べた時には主に多糖類の形で存在しますが、消化されるにつれて、酵素で分解され二糖類になり、最後には単糖類に分解され小腸から吸収されます。この最後の段階において二糖類から単糖類に分解する酵素の一つがαグルコシダーゼという酵素です。この酵素の働きを抑えるのが、αグルコシダーゼ阻害薬です。この薬を内服することにより、食物の中の炭水化物の吸収を抑えて、食後の血糖上昇を抑えます。αグルコシダーゼ阻害薬は、食後高血糖の抑制には有用ですが、その作用機序から、放屁や下痢、場合によっては腸閉塞をおこします。さらには内服初期には肝障害などの副作用がおこることにも注意が必要です。

この、αグルコシダーゼ阻害薬には、内服薬の中で唯一、糖尿病の前段階である境界型糖尿病においても使用できる薬剤もあります。

●ビグアナイド薬

次にインスリンの効きを良くするいわゆる、インスリン抵抗性改善薬を見ていきたいと思います。

インスリン抵抗性改善薬の代表といえばビグアナイド薬、その中でも世界中で使われているのは、一般名でメトホルミン、商品名でメトグルコという薬です。

ビグアナイド薬の作用ですが、AMPキナーゼという酵素を活性化することにより、肝臓における糖新生（血糖値を一定に保つために肝臓で糖が合成されるが、糖尿病患者さんではこの糖新生が異常に亢進していることが知られている）を抑制して、血糖上昇を抑えます。また筋肉においてもAMPキナーゼを活性化して、運動した時と同じような糖の取り込みの促進効果をもたらします。これ以外にも、近年、様々な血糖改善効果をもたらす機序が報告されています。ビグアナイド薬は、このような多彩な効果により、インスリン抵抗性を改善します。

さらに、この薬の薬価がきわめて安価であることも、世界中で使用されている理由の一つです。

気をつけなければいけないポイントとして、腎機能が悪い方に使用すると乳酸アシドーシスのリスクが上昇することです。ビグアナイド薬のフェンフォルミンはこの問題により、発売中止になりましたが、メトホルミンは適応を守っている限り、リスクは極めて低いと思っていただいて結構です。さらに気をつけるべき点として、下痢を起こしやすいということ、さらには、造影剤を使った検査を行うときは検査日の前2日、当日、検査後の後の2日の合計5日間の内服を中止することを徹底する必要があります。さらには高齢の方では腎機能が急速に悪化

することがありますので、基本的には 75 歳以上の高齢者への新規の投与は推奨できません。

●チアゾリジン薬

さて次はチアゾリジン薬にすすみたいと思います。

現在世界で唯一売られているのは、日本の会社が開発した一般名ピオグリタゾン、商品名アクトスだけです。ピオグリタゾンは主に骨格筋や肝臓でのインスリン抵抗性を改善します。具体的には、インスリン抵抗性につながる因子を分泌する大型の脂肪細胞を、インスリン抵抗性を改善する因子であるアディポネクチンを分泌する小型の脂肪細胞に変化させることによりインスリン抵抗性を改善します。

この薬の副作用として、浮腫、心不全を悪化させること、そして女性の骨折のリスクを増やすことが指摘されております。この薬の有効性についてですが、副次評価項目としてはありますが、2 型糖尿病患者さんで心血管疾患のリスクを低下させることが、前向き無作為割り付け試験で示されております。

●スルホニル尿素、速効型インスリン分泌薬

次にインスリン分泌不全に対する薬であるスルホニル尿素薬、以後 SU 薬と呼びます、そして、速効型インスリン分泌薬（以下グリニド薬と呼びます）に触れたいと思います。

インスリンは膵臓のベータ細胞から分泌されます。膵臓のベータ細胞が血糖値の上昇を感知すると細胞内の ATP が増加して、ベータ細胞の膜の上に存在する ATP 感受性カリウム（KATP）チャンネルが閉じることにより、同じくベータ細胞の膜上にある、カルシウムチャンネルが開き、細胞内にカルシウムが流れ込み、細胞内のカルシウム濃度が上昇するとインスリンが分泌されます。SU 薬並びにグリニド薬はこの KATP チャンネルを閉じることにより、細胞内のカルシウム濃度を上昇させインスリン分泌をうながします。

この両薬剤の違いは KATP チャンネルに対する結合の時間の長さの違いです。SU 薬は長時間、グリニド薬は服用後短時間のみ結合します。従いまして SU 薬は一般的に 1 日 1 回もしくは 2 回、グリニド薬は各食直前に内服します。

グリニド薬は食後の血糖上昇を改善するのには非常に良い薬です。一方、空腹時血糖値を下げるのには SU 薬が効果的ですが、その薬理機序から膵臓を常に働かせることになってしまうため、長期間内服していると

効かなくなってしまうこと（SU 薬の二次無効といわれています）が少なくありません。

昨今問題となっておりますのが SU 薬による低血糖です。SU 薬を使用する場合は、必ず、一番少ない用量から使用すべき薬だと考えております。高齢者では、低血糖の症状が明らかでなく、認知症の様な症状が出ることもあり、常に低血糖のリスクを念頭に置くべきでしょう。今後、SU 薬は、使用される機会が減少していくと予想されます。

●DPP-4 阻害薬

次にインスリン分泌促進系に分類されておりますが SU 薬もしくはグリニド薬とは、全く作用機序の異なる DPP-4 阻害薬について述べたいと思います。

私たちが食事をしますと小腸からインクレチン（これには GLP-1 と GIP があることが知られております）が分泌されます。特に GLP-1 は膵臓からのインスリン分泌を血糖値が上昇した時だけ促進し、また血糖上昇を起こすグルカゴンの分泌を血糖値が低いときのみ促進して、低血糖を起こしにくくすることが知られております。

しかしながらこの GLP-1 は分泌された数分後に DPP-4 という酵素で分解されてしまいます。この DPP-4 の機能を阻害して GLP-1 の血中濃度をあげることにより、血糖コントロールをもたらす薬が DPP-4 阻害薬です。

この DPP-4 阻害薬ですが、副作用が少なく、単独で使用する限りは低血糖のリスクが極めて少ないため、現在のところ、日本で糖尿病患者さんに新規に処方される内服薬の 6 ～ 7 割を占めています。

大きな副作用として問題となるべきことはありませんが、注意すべき副作用として、膵炎、天疱瘡などが挙げられています。また、DPP-4 阻害薬が心血管イベントの発症予防につながるか否かを検証する大規模臨床試験の結果が、現時点では 4 つ報告されておりますが、残念ながら有意な抑制効果は現在のところ報告されておられません。

●SGLT2 阻害薬

次に糖の排泄を調節する薬剤である SGLT2 阻害薬にすすみたいと思います。私たちの腎臓では基本的に糸球体で、血液中の全ての糖は一旦濾過されてしまい尿細管の中に排出されます。その糖を再吸収する輸送体が SGLT です。腎臓に発現している SGLT2 には 2 種類あり、SGLT2 で 9 割の糖が再吸収され、SGLT1 で残りの 1 割が

再吸収されるため、糖尿病がない方では尿糖は出現しません。

糖尿病患者さんにおいて、この SGLT2 の働きをブロックすることでこの 9 割の再吸収を抑えてしまい、体から余分な糖を排出して糖尿病コントロールを改善する目的で開発されたのがこの SGLT2 阻害薬です（図 3 の中の赤い×印の箇所を抑えて尿に糖を出します）。今日触れた 7 種類の糖尿病の内服薬の中で、一番最近登場した薬です。

この SGLT2 阻害薬ですが、糖を尿から排出しますので、血糖コントロールも改善し、なおかつ体重が減少します。

この薬で注目すべきことは、糖尿病の内服薬で初め

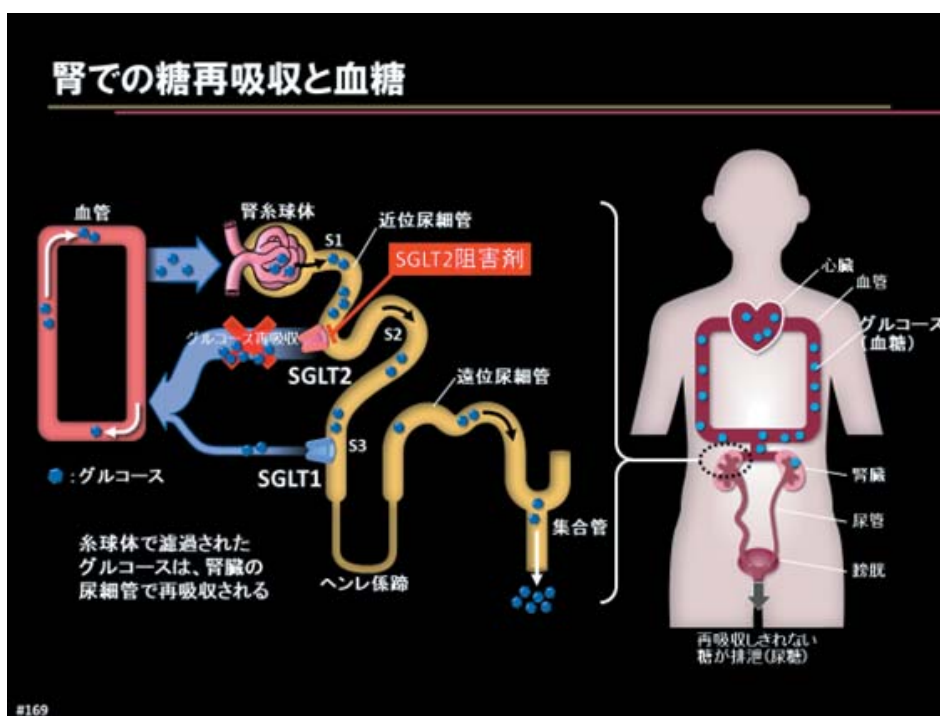
て、前向きな無作為割付試験で、心血管イベントの発症を予防するというエビデンスを持っていることです。

また心不全の発症予防、さらには腎機能の悪化を予防することも報告されています。したがって、今後この薬の処方が劇的に増える可能性があり、近年、そのポテンシャルが大変期待されている薬です。

注意すべき点として、脱水気味になること、飲み始めに血圧低下を来して、ふらつきをお感じになる方がいらっしゃる、皮疹などがあげられます。

以上で、糖尿病治療で用いられる内服薬 7 種類の説明を終わります。ここから、糖尿病治療における、注射薬の解説に移ります。

図 3 SGLT2 阻害薬の作用機序



図の中の赤い×印の箇所を抑えて尿に糖を出す

● GLP-1 受容体作用薬

現在、糖尿病治療に用いられる注射薬は 2 種類あります。一つは GLP-1 受容体作動薬、もう一つはインスリンです。

まず、GLP-1 受容体作用薬について述べます。

GLP-1 受容体作用薬は、先ほど DPP-4 阻害薬のところで述べましたが、小腸から分泌される GLP-1 のアミノ酸配列を一部変更して、その分解酵素である DPP-4 の分解を受けにくくなるように改変した薬です。

この薬には大きく分けて二つの種類があります。人由来の GLP-1 のアミノ酸配列を一部変えたもの、と、アメリカドクトカゲの唾液に含まれている物質が

GLP-1 に似ているのでその遺伝子のアミノ酸配列を一部変更した薬があります。

いずれも、低血糖を起こすリスクを著しく増やすことなく、血糖コントロールを改善し、なおかつ、食欲抑制効果がありますので、体重の有意な減少をもたらします。

現時点で、非常に注目されているのは、人間由来の GLP-1 受容体作動薬です。その理由ですが、現時点で結果が報告されている、心血管イベント発症を評価している大規模な無作為割付臨床試験の全てにおいて予防効果ありという結果が示されているからです。

一方、アメリカドクトカゲの唾液由来の GLP-1 受容

体作動薬を使った臨床試験では、残念ながら有意な心血管イベントの抑制効果はひとつも見られておりません。

人由来の GLP-1 受容体作動薬には、毎日朝一回注射する薬と、週一回のみ注射する薬の2種類が存在します。この中で、注目を浴びているのが、週一回注射製剤です（図4）。なぜならば、連日投与する薬よりも、血糖改善効果や、体重減少効果も強く、なおかつ、さらなる心血管イベント抑制効果も期待できる可能性が示されているからです。

図4 週1回投与の GLP-1 受容体作動薬の一例



GLP-1 受容体作動薬ですが、現在は注射製剤しか製造されていません。しかしながら、いくつかの製薬会社で、経口摂取できる、つまり錠剤の形の GLP-1 受容体作動薬が開発されており、この薬が実用化されたらならば糖尿病の薬物療法は大きく変わることになると思います。

●インスリン

最後にインスリンについて述べたいと思います。インスリンは膵臓のベータ細胞から分泌される、生体内において唯一、血糖値を下げる作用を持つホルモンです。

現在のところ、インスリンの投与経路として確立されているのは、外部から皮下に注射するインスリン療法です。日本では使用することはできませんが、ごく一部の会社が吸入インスリンを製造しています。さらには、経口薬として錠剤の形で摂取できるインスリンも開発が進んでおります。

さて、ここからは皮下から注射するインスリンについて述べていきたいと思います。昔は動物、特に豚の

インスリンが使用されておりましたが、現在は人間のインスリンと同じアミノ酸配列を持つインスリン、もしくはその効果をより早く、もしくはより平坦にするために人インスリンのアミノ酸配列の一部を改変したインスリンが主に使われております。

インスリン注射を理解するために、糖尿病では無い方のインスリン分泌動態に触れたいと思います。インスリン分泌動態には大きく分けて2つの動態があります。あたかも建物の基礎の様に、一日中ずっとでている基礎インスリン、それに加え食事の時にだけスパイク状に一時的に出る追加インスリンという二つのインスリン分泌動態があることが知られております。

従いまして、一日中ずっとでている基礎インスリンを補うためには、一般的には平坦に長く効く時効型溶解インスリンを、食後すぐの追加インスリン分泌を補うためには、注射直後に効果を発揮する超速効型インスリンを打つということになります。よって、時効型溶解インスリンを1日に1回もしくは2回、そして各食前に超速効型インスリンを打つというインスリン注射が最も理想的です。

それ以外の注射法もあります。主に高齢の方では、1日1回時効型溶解インスリンのみを注射するというともよく行われています。

以上でふれた注射法で血糖コントロールが改善しない場合には、インスリンポンプを使用してインスリンを投与することもできます。インスリンポンプはインスリンを入れたポンプでインスリンの注入速度を制御し、インスリン注入はポンプから出た細いカニューレを皮下に留置して行います。インスリン注入パターンを、個々人に合わせて細かく、24時間制御することができるインスリン投与法です。従いまして、テーラーメイド化した細かな設定はできるということはメリットですが、体に機器が常につながっているという状態で生活しなければならないのがデメリットです。

昨今、血糖値を24時間連続して測る持続血糖測定機器とリンクした機器の使用が可能になりました。この機器を使用すると、人工知能により低血糖を予知してくれ、低血糖になりそうな30分前にインスリン注入を自動で止める機能がついており、低血糖予防に極めて有効です。この機器に関しては、十分に経験のある医療機関での導入をお勧めします。

終わりに

以上糖尿病の薬物治療について述べてきました。

昨今はこのように様々な薬が開発され、低血糖を起こさず理想的な血糖コントロールを達成できる治療手段が増えてまいりました。その概要をご理解いただききっかけになりましたら幸いです。

これらの薬を適切に使用していただき、良好な血糖コントロールを達成できる患者さんの数が増えることを希望します。

航空医学研究センターより

パイロットの皆様は、インスリンはまだ使用できませんが、それ以外の治療薬に関しては以前と比較してその選択範囲は広がっています。航空身体検査マニュアルでは、チアゾリジン誘導体、ビッグアニド薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬の投与については、投与開始後、少なくとも1か月以上の経過観察期間を経て、血糖が適切にコントロールされており、薬剤の副作用がない場合には適合とする、と記載されています。上記5種類以外の医薬品を使用する場合は航空身体検査証明審査会に提出する必要がありますが、大臣判定として条件付き合格を得られる可能性があります。航空身体検査マニュアルに従って確実な使用を行なってください。

著者略歴

にしむら りめい
西村 理明

東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 教授

1991年 東京慈恵会医科大学卒業

1997年 東京慈恵会医科大学 臨床系大学院(内科)修了

1998年 医学博士 取得

同年 Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh 修了
(Master of Public Health 取得)

2000年 富士市立中央病院 内科医長

同年～ Adjunct Assistant Professor, Graduate School of Public
Health, University of Pittsburgh

2002年 東京慈恵会医科大学・糖尿病・代謝・内分泌内科 助手

2006年 東京慈恵会医科大学・糖尿病・代謝・内分泌内科 講師

2011年 東京慈恵会医科大学・糖尿病・代謝・内分泌内科 准教授

2018年 東京慈恵会医科大学・糖尿病・代謝・内分泌内科 教授

現在に至る

一般財団法人 航空医学研究センター

〒144-0041 東京都大田区羽田空港 1-7-1 第二綜合ビル 6F

TEL : 03-6459-9970 FAX : 03-5756-0139

<http://www.aeromedical.or.jp>

Copyright (C) 一般財団法人 航空医学研究センター All Rights Reserved. 不許複製

頒布価格 100 円（消費税別）