

特別寄稿 特集「糖尿病」

糖尿病の薬物治療について

平原 直子

静岡赤十字病院 糖尿病内分泌代謝内科

要旨：昨今新しい糖尿病治療薬が次々と発売されている。治療薬の選択肢が増えるのは良いことであるが、各患者に対し必要最小量の薬剤で最大限の効果を得るための組み合わせを考えるのは簡単なことではない。薬の特徴を考慮することはもちろんであるが、患者の身体状態だけでなく社会的背景も考慮して薬を選ぶ必要がある。特に近年金銭的な問題が大きくなっており、患者の支払い能力に応じた薬剤選択が必要である。また服用や注射のタイミングがいろいろあり、それらの特徴を考えながら各患者にあった薬剤を選択する必要がある。ここでは新しく発売された薬も含め糖尿病薬の説明を行う。

Key words：糖尿病薬 インスリン イメグリミン

I. 治療薬の選択^{1,2)}

現在、糖尿病治療薬は内服薬として9種類（およびそれらの配合薬）、注射剤としてインスリンとGLP1作動薬（およびそれらの配合薬）と多数存在する。それらの選択をする際、一般に考慮されるのは、薬開始時の患者の血糖値やHbA1c、年齢、体格（肥満度）、既往歴や腎機能及び血管障害など合併症の有無、そしてインスリン分泌の有無、インスリン抵抗性の有無である。しかし実際には患者の身体的背景だけではなく性格・理解度（認知症の有無を含む）や社会背景（職業、経

済力、家族のサポートの有無）を考えて薬を選択しなければならない。

糖尿病治療薬の歴史を以下（図1）に示す。1990年以降から新しい糖尿病薬が多く出現し、特にDPP4阻害薬が出現してから治療の幅が大きく広がった。また2021年9月に新しい治療薬であるミトコンドリア機能改善薬（イメグリミン）が発売されたばかりである。

糖尿病治療ガイド2020-2021に、インスリン非依存性治療のあり方、インスリン依存性治療のあり方が示されている。

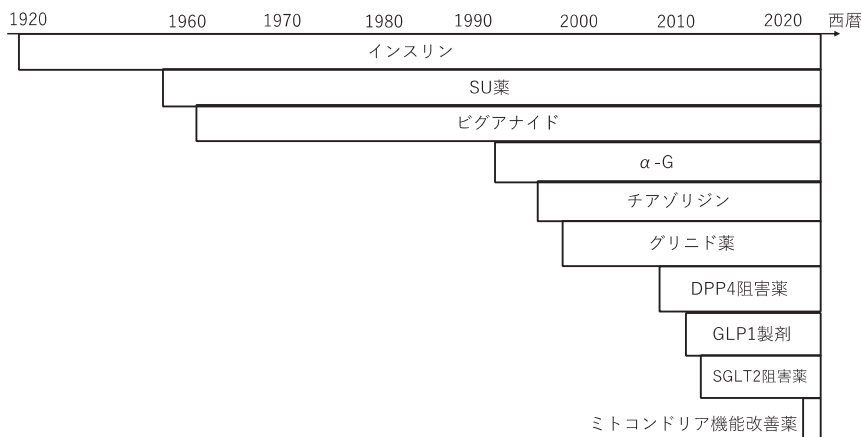


図1 糖尿病薬の歴史

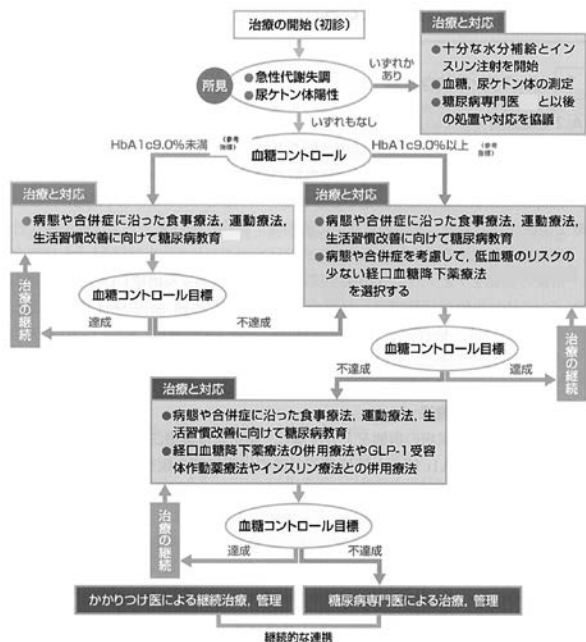


図2 インスリン非依存状態の治療 (糖尿病治療ガイド2020-2021引用)

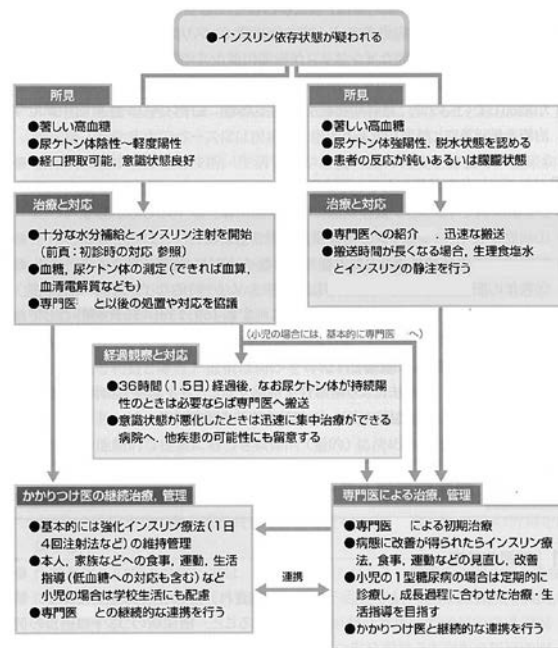


図3 インスリン依存状態の治療 (糖尿病治療ガイド2020-2021引用)

1. インスリン非依存性の場合 (図2)

基本的に2型糖尿病患者があてはまる。治療の中心は食事療法・運動療法であるが、それでも改善しない場合薬物治療を開始する。米国糖尿病学会や欧州糖尿病学会では、治療開始にメトホルミンを推奨しているが日本人の実情とは合致しないこともあり、日本では各患者の病態に応じた選択をすれば良い。

また、緩徐進行性1型糖尿病の患者の場合、発症後しばらくインスリン分泌能が残存している。本来はインスリン治療が望ましいが、患者によってはインスリン分泌が長く残存し内服薬によるコントロールで良好な場合がある。その場合インスリン導入に抵抗を示したり、インスリン強化療法したところむしろ低血糖を起こしやすくなることもある。Basal Supported Oral Therapy (BOT) 等をお組み合わせながら上手にインスリン導入を行なっていく必要がある。

2. インスリン依存状態の場合 (図3)

1型糖尿病患者の他、インスリン依存状態にある2型糖尿病患者もインスリンを使用する。この場合、急性期の一時的なインスリン依存状

態と病歴が長く続くことによるインスリン分泌低下状態がある。急性期の一時的な場合は糖毒性が解除されるとインスリンを離脱できることが多い。

II. 経口治療薬およびインスリンを除く皮下注射薬

2型糖尿病患者に対しては(糖尿病ケトアシドーシス発症時、ステロイド治療時、周術期など例外はあるが)まず内服加療を行うことが一般的である。しかしながら、いろいろな内服薬を組み合わせてもどうしても血糖が下がらないときはインスリンを併用する。インスリン分泌能の低下がなくともインスリンが必要になることもあれば、痩せていてもインスリン抵抗性が高くビッグアナイド薬等インスリン抵抗改善薬で良くなることもある。

1. ビッグアナイド薬 (BG薬)

主な作用は肝臓からの糖新生の抑制である。また骨格筋・脂肪組織の糖の取り込みを促進する。

肝細胞でメトホルミンは、ミトコンドリア呼吸鎖 (complex I) を抑制しATP産生を抑制す

る。そして糖新生が抑制されAMP/ATP比が上昇しAMPキナーゼを活性化させる。この反応が肝臓では糖新生や脂肪酸合成の抑制に働く。またAMP上昇から肝臓内のcAMPが低下してグルカゴン受容体をブロックすることによって糖新生を抑制する。さらにメトホルミンがミトコンドリアのグリセロールリン酸シャトル (mitochondrial glycerophosph glycerophosphate dehydrogenase : mGPDH) をブロックすることでNADH/NAD⁺比が上昇し、肝臓では糖新生が抑制される (図4)。

そして骨格筋や脂肪細胞ではglucose transporter type4 (GLUT4) の細胞膜へのトランスロケーションを促し糖の取り込みを促進する。

その他腸管からの糖吸収の抑制やGLP-1の分泌促進作用も指摘されている。

注意しなければならないのは、腎機能eGFR <30ml/min/1.73m²では禁忌であり、eGFR 30~60ml/min/1.73m²の場合は慎重投与である。75歳以上の高齢者に対しても慎重投与となる。副作用として、乳酸アシドーシスのリスクがあり、もともと腎機能が正常な患者であっても脱水症時や大量のアルコール摂取時には発症する危険がある。また下痢や便秘・食欲不振などの消化器症状が出やすい。これらは容量依存性に出やすいため、徐々に投与量を増やして様子を見る必要がある。

2. チアゾリジン (TZD)

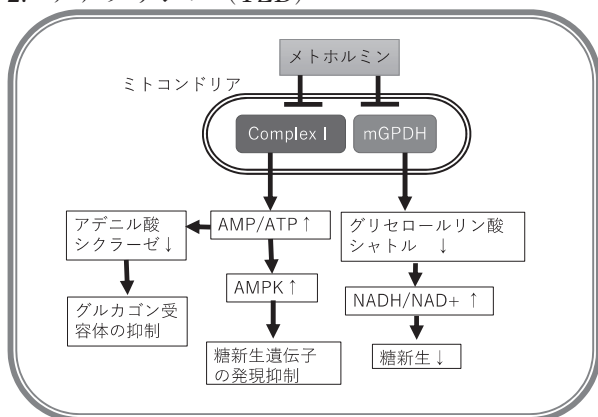


図4 肝細胞でのメトホルミン作用機序

大型脂肪細胞の分化誘導を促進してインスリン感受性の高い小型脂肪細胞を増やすことでインスリン抵抗性を改善する薬剤である。以前は多く使用されていたが、副作用として浮腫や肥満を助長することや、膀胱癌の発症リスクを高めたとの報告から使用頻度は減った。ただし最近の前向き試験では膀胱癌発症リスクの増加は認められていない。その他の副作用として肝障害がある。インスリン抵抗性を改善したいが、副作用や腎機能の問題からメトホルミンをにくい患者に試してみたりする。

3. α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)

摂取された糖質は唾液・膵液中の α アミラーゼにより二糖類に分解される。その二糖類は小腸粘膜に存在する α グルコシダーゼ (二糖類水解酵素) によって単糖類に分解され、絨毛上皮から体内に吸収される。 α グルコシダーゼ阻害薬はこの酵素活性を競合的に阻害することで二糖類から単糖類への分解を抑制し糖の吸収を遅延させる。従って食後高血糖を抑制する作用がある。一方で糖質が大腸に達し、腸内細菌の発酵によりガスを発生する。よって下痢や腹部膨満、放屁といった消化器症状が副作用として発症する。もっとも α -グルコシダーゼ阻害薬を継続投与すると下部小腸の二糖類分解酵素が活性化されるため腹部症状は次第に軽減する。アガルボースやボグリボースは腸管からほとんど吸収されないが代謝産物は吸収され肝障害を起こすことがある。開腹手術歴のある患者では腸閉塞を起こす危険性がある。服用では毎食直前投与が必要であるため飲み忘れが多い。単独使用では低血糖は生じない。

昨今糖質制限ダイエットが流行しているため糖質摂取を控えている患者では効果が出にくいと思われる。

4. SGLT2阻害薬 (SGLT2I)

近位尿細管でのブドウ糖の再吸収を抑制 (SGLT2受容体を阻害) することで、尿糖の排

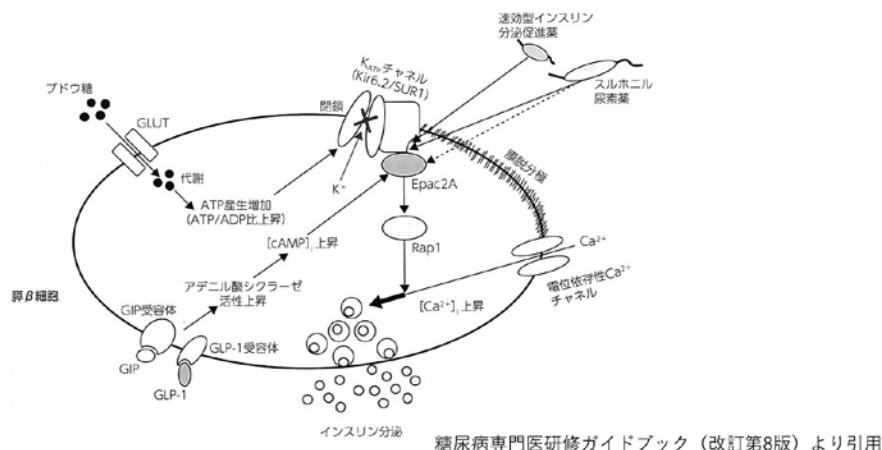


図5 SU薬およびグリニド薬によるインスリン分泌作用機序

泄を促し血糖を低下させる。食事療法が守られていれば、2-3kgほどの体重減少を見込める。腎機能低下のある患者では効果が減弱する。副作用とし尿路感染症・性器感染症を起こしやすい。また浸透圧利尿による脱水、尿酸低下、リン・カルシウム代謝異常、カロリーロスに伴うケトン体上昇がある。そして痩せ型の患者や高齢者に使用すると、逆に筋力量の低下を起こすリスクがある。またシックデイ時や周術期に正常血糖ケトアシドーシスを起こすことがあり注意が必要である。

昨今、腎機能や心機能改善効果を言われることから、ACE阻害薬やARBを投与するような感覚で投与されてしまっていることもあり適応に対しては慎重に見ていく必要がある。

5. SU薬

インスリンの分泌機構は、まずグルコースが膵β細胞に取り込まれ代謝によりATPが産生される。そしてATP/ADP比が増大することでATP感受性カリウム（KATP）チャンネルを閉じることで細胞膜が脱分極し、電位依存性Caチャンネルが開く。そして細胞内のCa²⁺濃度が上昇しインスリン顆粒が開口放出される。これをグルコース代謝依存性経路：惹起経路という。SU薬は、このKATPチャンネルを構成する膜蛋白SUR1に直接結合してKATPチャンネルを閉鎖させることでインスリン分泌を促進し血糖降下

作用を発揮する（図5）。

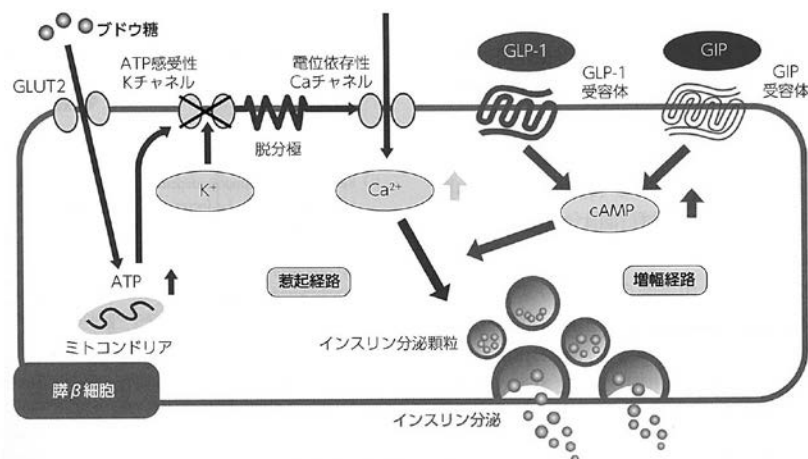
適応はインスリン分泌能が比較的保たれている患者であるが、高度肥満やインスリン抵抗性の高い患者にはビグアナイトやSGLT2阻害薬の方が良い適応である。腎機能や肝機能障害のある患者や高齢者には遷延性低血糖を起こすリスクがあるため注意が必要である。

6. グリニド薬

SU薬と同様、膵β細胞膜上のSUR1に直接結合しKATPチャンネルを閉鎖してインスリン分泌を促すが、SU薬と比較し素早く効き、作用時間が短いのが特徴である。そのため食後高血糖を改善する。α-グルコシダーゼと同様、食直前内服が必要なため飲み忘れに注意する。

7. DPP4阻害薬（DPP4-I）

食事を摂取した時に小腸上部のK細胞からGIPが、小腸下部のL細胞からGLP-1という消化管ホルモン：インクレチンが分泌される。食後、糖の吸収がさかんな小腸上部ではブドウ糖が直接K細胞を刺激し、食後30～60分でGIP分泌が起こる。一方GLP-1は食物摂取による神経刺激やブドウ糖の直接刺激によって分泌される。どちらも血糖が上昇するとインスリン分泌を促進する作用を持つ。異なる作用としてGIPは脂肪細胞に作用し体重増加を引き起こす一方、GLP-1は膵β細胞の増殖作用や膵α細胞で



糖尿病専門医研修ガイドブック（改訂第8版）より引用

図6 インクレチンによるインスリン分泌作用機序

の食後のグルカゴン分泌抑制，胃排泄能の抑制（その結果としての血糖上昇抑制），中枢性に食欲抑制作用を持つ。インスリン分泌作用機序は，膵β細胞にGIP受容体，GLP-1受容体が存在し，GIP・GLP-1が結合すると細胞内のcAMPが上昇してインスリン分泌の増幅経路を活性化する。この経路はインスリン分泌の惹起経路に依存する。よって低血糖時にGIP・GLP-1の作用を増強させてもインスリン分泌は増強されず低血糖を生じにくい（図6）。

GIP・GLP-1は分解酵素DPP-4により急速に分解を受け生理活性を失う。そこで，DPP4阻害薬はDPP4活性を阻害し，GIP・GLP-1の不活性化を抑制することで，血糖降下作用を発揮する。SU薬との併用で重症な低血糖を来たすリスクがあるため，もともとSU薬を投与していた場合はSU薬を減量，またDPP4阻害薬にSU薬を追加する場合は少量から投与する。

8. GLP-1受容体作動薬

膵β細胞のGLP-1受容体に結合し，血糖依存的にインスリン分泌を促進する。またグルカゴンを抑制して血糖値を改善させる。DPP4阻害薬と同様にSU薬との併用で低血糖が発生しやすくなる。

GLP-1受容体作動薬には，1日1-2回注射する薬剤と，週に1回注射する薬剤がある。これま

でペプチドであるGLP-1受容体作動薬は経口摂取しても消化酵素によって分解されてしまい吸収できないことから注射薬を主としていたが，2020年より経口薬も発売された。こちらは1日1回服用である。

9. ミトコンドリア機能改善薬³⁻¹¹⁾

2021年9月に発売されたばかりの糖尿病薬で，日本が世界で最初の発売国でもある。イメグリミンはミトコンドリアを介して膵臓や肝臓・骨格筋に作用を及ぼす。具体的には，NAMPT遺伝子発現増加（NAD⁺の増加）とミトコンドリア呼吸鎖複合体競合阻害（活性酸素酸素低下）+その他ミトコンドリアの各種作用介して，膵臓では細胞内Ca²⁺の増加によるグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進とβ細胞の保護を，肝臓・骨格筋では糖新生の抑制と糖の取り込み改善を促す（図7）。この薬剤の分子構造はメトホルミンとよく似ている（図8）。効果もややメトホルミンと被るところがある。副作用もメトホルミンと似ており消化器症状が多い。また，他の糖尿病薬剤1種との併用での血糖降下も図の通り認められる（図9）。

ただしGLP-1との併用ではあまり降下作用が大きくない。また副作用も（表1）の通りであるが，メトホルミンを併用した場合，より消化器症状が起こりやすい。

- ・NAMPT(NAD+合成系酵素) 遺伝子、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iへの作用を介して一瞬β細胞におけるグルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す作用
- 肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する降糖作用(糖新生抑制・糖取り込み能改善)

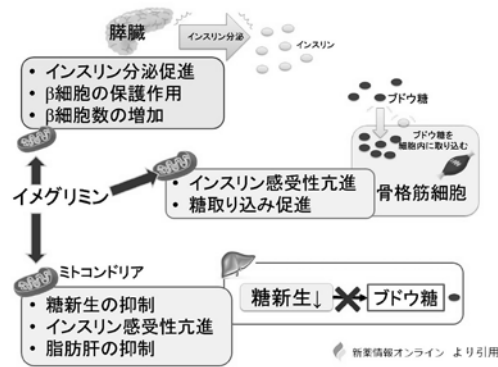


図7 イメグリミンの作用機序(推定)

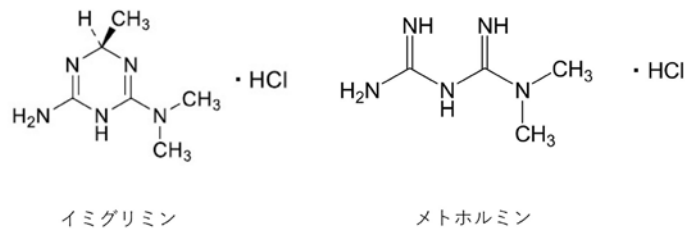


図8 構造式

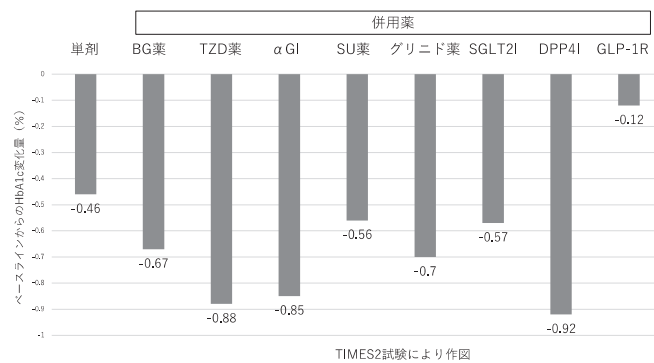


図9 イメグリミンとDM薬併用によるHbA1c低下効果

表1 イメグリミンによる副作用

	1~5%未満	1%未満
感染症および寄生虫症		膀胱炎
代謝および栄養障害		食欲減退
眼障害		糖尿病網膜症、糖尿病性網膜浮腫、黄斑浮腫
胃腸障害	悪心、下痢、便秘	嘔吐、腹部不快感、消化器症状、上腹部痛、軟便、腹部膨満、胃食堂逆流性疾患
臨床検査		血中乳酸増加、リパーゼ増加、体重減少

イメグリミン添付文書より改変

また内服方法は1錠500mgを朝夕2錠ずつとなっている。これはメトホルミンと同様、1錠の錠剤サイズが大きいためこのような規格となっている。また臨床試験では、eGFR<45ml/min/1.73m²の患者では試行されていないため、現在のところeGFR>45の患者が適応となっている。

Ⅲ. インスリン製剤

1型糖尿病の場合、インスリン強化療法が基本であるが、患者さんの年齢や社会的背景によってはインスリン1回または2回打ちに内服薬を併用することもある。特に高齢者や認知症の進んだ患

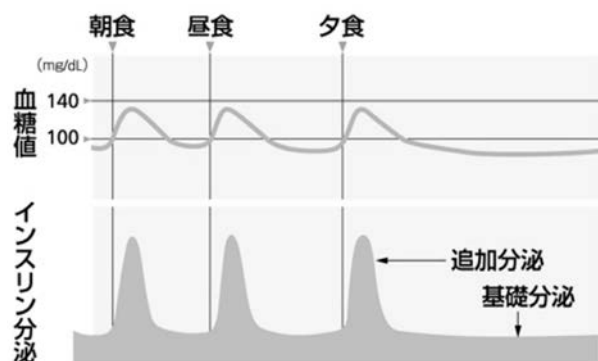


図10-1 生理的なインスリン分泌と血糖の推移

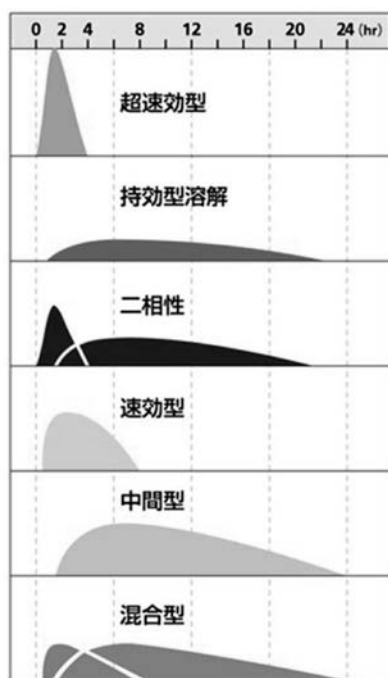


図10-2 インスリン製剤の種類

者の場合、家族が代わりに打つこともあるため柔軟に対応する必要がある。1型糖尿病で保険上使用できる内服薬はα-グルコシダーゼ阻害薬とSGLT2阻害薬である。

インスリンの生理的な分泌は(図10-1)に示す通りである。インスリン加療する場合、この生理的分泌に沿うような投与を行う。そのため現在様々な作用時間をもつインスリンが開発されている(図10-2)。

1. 超速攻型インスリン

作用発現時間は投与後10~20分後から始まり、最大作用発現は45~75分、作用持続時間は3~5時間である。食直前に投与し食後の血糖上昇を抑える。

超速攻型インスリンのうち、インスリンの添加剤を調整して吸収をより早くすることで、インスリンアスパルト:ノボラピット[®]からフィアスプ[®]、インスリンリスプロ:ヒューマログ[®]からルムジェブ[®]が作られた。フィアスプ[®]はノボラピット[®]より作用発現が5.3分早く、作用最大になるまでの時間が18.6分早くなる¹²⁾。またルムジェブ[®]はヒューマログ[®]より作用発現が6.4分早く、作用最大は19.7分早く発現する¹³⁾。

食後高血糖であるもののその後にくる食前には低血糖になってしまうような患者に良い適応と思われる。

2. 速攻型インスリン

ヒトインスリンと同じアミノ酸配列を持つ。レギュラーインスリンとも言われ、このインスリンのみ、皮下注の他、静注が可能である。作用発現時間は30分~1時間、最大作用時間は1~3時間、作用持続時間は5~8時間である。糖尿病患者にブドウ糖入り補液を投与する際、補液に混注することが出来る。以前は食前に投与されるインスリンとして使われていたが、超速攻型インスリンが出現してから、食直前に皮下注できる超速攻型とちがいで、食前30分前に皮下注しなければならないことから使用される頻度

は減っている。

インスリン加療が必要な経管栄養患者に（時間をかけて栄養液を投与されることから）あえて、このインスリンを使用することもある。

4. 中間型インスリン

混濁製剤のため十分な攪拌が必要。作用発現時間は約2時間、最大作用時間は2～4時間、作用持続時間は18時間以上である。基礎分泌を補うことに使われる。インスリン混合製剤に使用される。

5. 持効型インスリン

作用発現時間は1～2時間後、作用持続時間は24～42時間である。ピークは少ないと考えられている。インスリン基礎分泌の補充として使用される。

作用持続時間はインスリンデテミル<インスリングラルギン<インスリンデグレデグである。使い分けとして、例えば夜間から朝型に血糖がさがりやすい患者には、デテミルを朝に打ち、夜間にあえてインスリンを切れるように調整できる。またデグレデグの持続時間が42時間持続するため、基礎インスリン量を安定させるが、食事が安定しない患者（高齢者や担癌患者など）の場合、低血糖が持続するリスクがあるため、24時間で効果が切れるデテミルやグラルギンを選択したりする。

IV. 合剤（経口薬や混合インスリン）、週1製剤について

現在内服薬、注射製剤で多くの合剤が発売されている。その中で合剤ゆえに便利とされる一方、逆にデメリットとなる側面がある。

例えばエクメットLD[®]はビルダグリプチン50mg+メトホルミン250mg、エクメットHD[®]はビルダグリプチン50mg+メトホルミン500mgの合剤である。

内服する錠数を減らすという点で喜ばれるが、高齢者で特に嚥下機能がおちている患者にとって

は逆に錠剤が大き過ぎて内服できず、結果として服薬コンプライアンスが落ちていることもある。こういった患者の場合、錠数は増えても小さいサイズの薬剤に変更する方が喜ばれる。

他にweekly GLP-1受容体作動薬やweekly DPP4阻害薬がある。1薬剤のみの患者や自己管理できない患者で家族が代わりに投与する場合は便利である。Weekly DPP4阻害薬は他に連日内服している薬剤があるならばあまりメリットがないといえる。

余談だが、最後に金銭的理由から通院が困難な患者さんが増えている現実がある。メトホルミンやDPP4阻害薬に先んじてSU剤などの安い薬剤を優先的に使用しなければならない現状もある。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会;糖尿病専門医研修ガイドブック. 東京: 診断と治療社; 2021. P.232-83.
- 2) 日本糖尿病学会; 糖尿病治療ガイド2020-2021. 東京: 文光堂; 2020. P.31-47.
- 3) Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Fouqueray P, et al. Imeglimin amplifies glucose-stimulated insulin release from diabetic islets via a distinct mechanism of action. PLoS One 2021; 16 (2): e0241651.
- 4) Hallakou-Bozec S, Kergoat M, Moller D, et al. Imelimin preserves islet β -cell mass in Type2 diabetic ZDF rats. Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4: e00193.
- 5) Pick A, Clark J, Kubstrup C, et al. Role of apoptosis in failure of beta-cell mass compensation for insulin resistance and beta-cell defects in the male Zucker diabetic fatty rat. Diabetes 1998; 47: 358-64.
- 6) Vial G, Lamarche F, Cottet-Rousselle C, et al. The mechanism by which imeglimin inhibits gluconeogenesis in rat liver cells. Endocrinol Diabetes Metab 2021; 4: e00211.
- 7) Vial G, Chauvin M, Bendridi N, et al. Imeglimin normalizes glucose tolerance and

- insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes* 2015 ; 64 : 2254-64.
- 8) Dubourg J, Fouqueray P, Thang C, et al. Efficacy and Safety of Imeglimin Monotherapy Versus Placebo in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (TIMES 1) : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Multicenter Phase 3 Trial. *Diabetes Care* 2021 ; 44 : 952-9.
- 9) 大日本住友製薬 2019年12月20日2型糖尿病治療剤 Imegliminの日本でのフェーズ3試験 (TIMES 2試験) の良好な解析結果の速報およびフェーズ3試験の完了について [internet]. <https://www.ds-pharma.co.jp/ir/news/2019/20191220.html> [accessed 2021-10-08]
- 10) Shiramoto M, Nishida T, Hansen AK, et al. Fast-acting insulin aspart in Japanese patients with type 1 diabetes: Faster onset, higher early exposure and greater early glucose-lowering effect relative insulin aspart. *J Diabetes Investig* 2018 ; 9 : 303-10.
- 11) Shiramoto M, Nasu R, Oura T, et al. Ultra-Rapid Lispro results in accelerated insulin lispro absorption and faster early insulin action in comparison with Humalog ® in Japanese patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2020 ; 11 : 672-80.

連絡先：平原直子：静岡赤十字病院 糖尿病内分泌代謝内科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL (054) 254-4311