

インスリン抵抗性改善薬

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科教授

田 中 逸

(聞き手 大西 真)

大西 田中先生、インスリン抵抗性改善薬について、まずインスリン抵抗性という概念から教えていただけますでしょうか。

田中 文字どおり、インスリンが効きにくいという意味ですが、ただ、インスリンは何も糖代謝の調節だけではなくて、脂質の調節や蛋白質の調節、それ以外にも様々な作用がありますが、「インスリン抵抗性」という言葉を使うときには、インスリンが糖代謝を調節する作用が発揮されにくいといえますか、効きにくいというニュアンスで使われております。

従来は、なぜインスリン抵抗性になるのか。おそらく肥満と運動不足が原因だといわれておりましたが、なぜ肥満になるとインスリン抵抗性になるのかという点はあまりよくわかっておりませんでした。この30年の間に、一つは、よくメタボリックシンドロームといわれますが、内臓脂肪の脂肪細胞が脂肪を蓄えて大きくなり、そこから様々なインスリンの働きを邪魔する因

子がたくさん分泌される、あるいはインスリンの働きを助けてくれる因子、「アディポネクチン」と呼ばれますが、これが減少することがわかってきました。それに加えて最近、脂肪肝がもう一つの大きな原因だと考えられるようになってきました。

大西 インスリン抵抗性を改善する薬として、主なものは2通りあるわけですね。従来からよく使われてきたビッグアナイド薬と、もう1つはチアゾリジン薬、大まかにその2つに分かれると考えてよろしいのでしょうか。

田中 そうですね。

大西 ビッグアナイド薬について、薬理作用とか、使い方のコツとか、注意点についておうかがいしたいのですけれども、まず薬理作用のところから。

田中 実は、メトホルミンというビッグアナイド薬は、2012年で発売52年と、半世紀以上になる薬で、薬価も安いし、いい薬です。もともと、この薬は空腹時血糖を下げる薬であり、インスリン抵抗性改善の効果があるということは、

私の研修医時代には全く教わりませんでした。この薬は糖新生を抑制して空腹時血糖を下げる薬ですよと習いました。ですから、太っている人にも、やせている人にも効きます、ただし、その効果はSU薬と比べてマイルドです、そういう薬でした。

ところが、海外での高用量の検討から、この薬はどうもインスリン抵抗性をよくするらしいといわれるようになりました。現在では「AMP活性化キナーゼ」という酵素、AMPKと略されますが、これはいろいろな細胞にあり、メトホルミンは特に肝臓のAMPKの活性を上げていると考えられています。このAMPKは何をしているのか、なかなか複雑な酵素ですが、簡単にいえば、細胞内のATPの産生を促進して、ATPの消費を抑制する方向に様々な代謝のスイッチを切り替えている酵素です。

ですので、中性脂肪やコレステロールを合成するにもATPが必要ですし、糖新生するにもATPが必要ですが、こういうステップがメトホルミンを用いますと、AMPKの活性が上がり、その結果として脂肪肝や高脂血症が改善し、糖新生も減って空腹時血糖がよくなるわけです。そして脂肪肝の減少がインスリン抵抗性の改善をもたらすと考えられています。

大西 実際の使い方ですが、最近はかなりの高用量が使われるようになってきたのですか。

田中 そうです。メトホルミンは、1錠が250mgで、従来は3錠まで、すなわち1日750mgまでという低用量で用いられてきました。逆に欧米では2,550mg、場合によっては3,000mgと、非常に高用量で用いられています。本剤は用量依存性にインスリン抵抗性を改善する効果が上がる、血糖値改善効果も上がることから、日本でも2年少し前から高用量が使えるようになりました。ですので、現在は、1日2,250mg（9錠）まで使うことができます。

大西 そのほうがより効くだろうということがわかってきたということですね。

田中 そうですね。

大西 一方で注意しなければいけない点も幾つかいわれていると思いますけれども、そのあたりに関してはいかがでしょうか。

田中 この薬で最もよく起こる副作用は消化器症状で、その程度は用量依存性です。ですけれども、まれに起こる「乳酸アシドーシス」という重大な副作用が昔から知られていました。幸いなことにこれまでは報告がなかったのですが、この2年の間に25例の乳酸アシドーシスが報告され、うち4例は死亡されています。現在、ゆゆしき問題になっており、禁忌や慎重投与を守ってお使いいただくのが大事だと思います。

大西 そういう方は、腎臓が悪かつ

たりとか、そういう方も多いのでしょうか。

田中 メトホルミンはほぼ100%、未変化体で腎排泄される薬です。したがって、腎機能障害の方には禁忌で、男性ではクレアチニンで1.3以上、女性では1.2を超える例は禁忌になります。しかし、70歳以上の高齢の方では、私自身はクレアチニンが1.0以上なら使わないようにしております。驚くべきことに、乳酸アシドーシスの発症例では血液透析の患者さんにも処方されていたということで、腎機能に問題がある方は特に要注意かと思えます。

大西 脱水等も引き金になることがあるのですか。

田中 はい。真夏の時期は非常に問題でして、熱中症や脱水症になりますと、一時的に腎機能が悪化しますので、特にこの薬をお使いの方はこまめに水分をよく取っていただくことが大切です。また、熱中症や脱水症が疑われるときには、休薬する必要もあろうかと思えます。造影剤の検査のときには検査のマイナス2日から検査後プラス2日まで、5日間休薬することと同じようにお考えいただければと思います。

大西 お酒なども影響するのでしょうか。

田中 そうです。実は、アルコールの多飲後に乳酸アシドーシスが発症したケースも報告されています。メトホルミンは肝臓の糖新生を抑制しますが、

特に乳酸を基質としてブドウ糖の合成を行うところを強く抑えます。そのため、ただでさえ乳酸が残りやすくなります。ところで、乳酸からのブドウ糖合成の最初のステップは乳酸からピルビン酸に変換するところですが、このときに補酵素としてNAD(+)が必要になります。しかし、アルコールを代謝する際にもNAD(+)が用いられます。飲酒後にはNAD(+)がアルコールの代謝に奪われて、乳酸からピルビン酸へのステップがますます行きにくくなって、乳酸がさらに余った結果、乳酸アシドーシスが起りやすくなるというわけです。

ですので、大量飲酒したときは、その日は一時的に休薬することを頭に入れておく。普段から患者さんにもお話ししておく必要があるかと思えます。

大西 そういうことを注意しながらということですね。

田中 はい。そして普段から多量飲酒する方にはこの薬は出さないほうがいいと思います。

大西 そういう注意をしながらも、全体としては非常によく効く薬ですね。

田中 そのあたりを守れば、安価ですし、とてもいい薬だと思います。

大西 適応としては、体重が増加しにくいとか、何かあるのですか。こういう場合が一番いいとか、肥満の2型糖尿病とか。

田中 基本的には、肥満でなくても、

もともと空腹時血糖を下げる薬ですので、やせている方にも効きます。また、太っている方には、さらに脂肪肝を減らしてくれたりといったようなことで、注意を守って、禁忌を守って使えば、とてもいい薬だと思います。

大西 もう一つのチアゾリジン薬についてはいかがでしょうか。

田中 ピオグリタゾンですね。この薬は欧米での前向きの大規模研究の結果から、動脈硬化の一次予防と二次予防、特にイベントの再発を非常に強く抑えるということで、糖尿病の先生のみならず循環器や脳神経内科の部門の先生方もよくお使いの薬です。

ただ、副作用として体液貯留作用が問題となりますので、その結果として心不全になったり、軽い場合でも浮腫が起りやすくなります。その場合は利尿剤と併用して使っていらっしゃる先生もおられますが、心不全の既往の方は禁忌です。また過食傾向の方、食事療法を遵守できない方の場合には皮下脂肪が増えてくることもありますので、食事療法をある程度遵守していただく方に使う薬ではないかと思います。

大西 この代表的な2系統の薬の使い分けはあるのでしょうか。

田中 特に似たような薬ですが、それぞれ禁忌や慎重投与が異なりますので、それによって使い分けるということ、ピオグリタゾンは過食傾向の方では体重を増やしますが、メトホルミ

ンは増やさないということも大きな違いです。また、薬価も異なりますので、そのあたりを頭に入れて使い分けていただければと思います。

大西 代表的な二つのインスリン抵抗性改善薬の話のうちがってきたのですけれども、インスリン抵抗性改善薬の糖尿病全体の治療での位置づけを最後に教えていただけますでしょうか。

田中 もともと日本人では著明な肥満者が欧米人に比べて少なく、2型糖尿病の原因は基本的にはインスリンの分泌低下が主だと考えられています。ですので、日本人にはインスリンの分泌を促す薬剤のほうが良いといわれてきました。しかし、生活の欧米化に伴って、日本でもBMIが30を超える肥満の方が確かに増えてきました。これからはそういう肥満や、インスリン抵抗性を合併する欧米人タイプの2型糖尿病の方が増えてくると思いますので、そういう方には両剤は有用であると思います。

大西 今後、この薬の需要はかなり増えそうですか。

田中 そうですね。また、日本人は肥満の程度が強くない、ちょっとした小太りでもインスリン抵抗性があります。ですから、逆に言えば、こういった二つの薬剤を低用量で使って、少しでもインスリン抵抗性を改善させるだけでも効果が期待できると思います。

大西 そういう方が日本人は多いで

すね。

田中 欧米の方は肥満の程度が強いですから、それだけたくさん必要でしょうけれども、日本の方は低用量でも

十分効果が期待できる場合もあります。

大西 どうもありがとうございます。

後記にかえて

小誌をご愛読いただきまして誠にありがとうございます。

※第57巻2月号をお届けいたします。

※〔DOCTOR-SALON〕欄には、9篇を収録いたしました。

※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「糖尿病治療の最新情報」シリーズの第3回目として、4篇を収録いたしました。

※〔海外文献紹介〕欄には、糖尿病・動脈硬化の2篇を収録いたしました。

※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。

お詫びと訂正

ドクターサロン1月号（通巻670号、第57巻1月号P.52）に掲載いたしました「泌尿器科領域における新年の展望」におきまして、内容に一部誤りがございました。特別講演に出演されます「小林毅彦」先生のお名前は、正しくは「小川毅彦」先生でした。ここにお詫びし、訂正させていただきます。