

インスリン分泌薬

国立国際医療研究センター病院糖尿病・代謝・内分泌科長

梶尾 裕

(聞き手 齊藤郁夫)

齊藤 インスリン分泌薬についてお聞きがいたします。

まず、インスリン分泌薬にはどのようなものがあるのでしょうか。

梶尾 インスリン分泌薬は、インスリン分泌を促進する薬物のことですが、大きく分けて2つの種類があります。1つはスルホニル尿素薬、SU薬、もう1つは速効型インスリン分泌促進薬、グリニド薬というものです。

齊藤 それぞれ特徴があるのでしょうか。

梶尾 作用機序はいずれも同じで、膵臓のβ細胞の表面にあるSU受容体に結合してインスリン分泌を促進させます。グリニド薬の場合、SU受容体への結合がより弱く、速いということで、早く作用が発現し、作用の時間が短い。それに比べて、SU薬全般に、結合力がより強く、結合している時間が長いものですから、効果がより強く長く出てくるということになります。

齊藤 それはどんなタイプの方に使っていくことになりますか。

梶尾 2型の糖尿病の方は一般的にインスリンの分泌が落ちており、かつインスリンに対する抵抗性が強いという特徴があります。これらの薬は、特に、インスリンの分泌は落ちているが、比較的保たれていて、かつ食事療法とか運動療法によってインスリン抵抗性がある程度改善されつつあるような方に適用できるお薬です。

齊藤 太っていないような方ということでしょうか。

梶尾 はい。今おっしゃったように、特に日本人の場合はあまり肥満してなくて、インスリン抵抗性が欧米人と比べてそれほど強くない。そういう方には適応になる方が多いということになると思います。

齊藤 これは以前から使われているお薬ということで、エビデンスが集まってきているということですが、それをお話しくいただけますか。

梶尾 SU薬の効果とか作用についての研究はたくさんあるわけですが、どれも、特に近年、大規模臨床研究とし

て幾つか重要な研究が出ております。

その中の一つには、UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) といまして、イギリスで行われました、新規に発症された2型糖尿病の患者さん全部で5,000人以上、この方々を20年前から継続して追跡した研究があります。具体的にいいますと、その方々を強化療法群、SU薬とか、あるいは場合によってはインスリンを使いますけれども、強化療法をした方々、あるいは食事を中心とした従来療法群に分けてまして、平均約10年、追跡しました。

その結果、糖尿病関連のエンドポイント、これが強化療法群の場合、従来療法群と比べて12%下がった。あと、網膜症とか腎症といった細小血管症に関しては25%下がった。有意な差が出ています。しかしながら、心筋梗塞とか、そのような大血管症に関しては、最初の10年間では差が出ていなかったのです。ところが、その後、強化療法群と従来療法群に同じような治療を行いました。その結果、さらに10年たってみると、最初の10年では差が出てこなかった心筋梗塞であるとか総死亡のリスク、こういった合併症については、最初のころにコントロールをきちっとやった方々のほうが明らかにいい結果が出たということがあります。これを legacy effect、遺産効果というふうに我々は呼んでおります。

つまり、早期に糖尿病をよくする。

つまり、SU薬というのは経口薬の中でも非常に強い、一番強いタイプのお薬ですが、そういったものを使ってきちっと早期にコントロールすることは意味があるということがわかりました。

齊藤 これは、新しく糖尿病になった患者さんが対象になったということでしょうか。

梶尾 そうです。何しろ、イギリス、しかも20~30年前のことですので、いまのように薬は多数ありませんけれども、その中で症例を分けてやったということになります。

齊藤 より新しい研究もありますね。

梶尾 近年のものですと、ADVANCE 研究というものがあまして、これはSU薬、グリクラジドの徐放剤を使った研究ですが、発症後8年経過された方々を5年間追いました。

齊藤 糖尿病になってしばらくたった人ということですね。

梶尾 そうです。それは細小血管症に関しては差が出たのですが、大血管症あるいは死亡の抑制効果については差がなかったという結果でありました。

齊藤 ちょっと違うわけですね。

梶尾 ここでポイントなのは、糖尿病の方は、大血管症の発症頻度や、それによる死亡率が高いのですが、これはいわゆる血糖値、平均的に我々はHbA1cで見えておりますけれども、これだけでは測り得ない何かがあるのではないかという議論がありました。

齊藤 ということは、血糖がいろいろ変動するというのでしょうか。

梶尾 そのとおりです。特にそのことが近年よくわかってきましたのは、血糖をモニターするシステムが非常に発達してきたことによります。いわゆる持続血糖値モニター、CGMといいますけれども、この測定器を患者さんに装着し、皮下に針を刺して、皮下の組織の血糖値を24時間、場合によっては2日、3日とモニターすることができます。その結果を見ますと、その患者さん、特に糖尿病の方がいかに血糖値が変動しているかということがよくわかってきました。

齊藤 血糖の変動をそういったかたちでとらえてやっていくということで、要点としては、下げすぎない、上げすぎないということでしょうか。

梶尾 その通りです。特に最近、先ほど申し上げました大規模臨床研究において、いかに血糖値を下げたら合併症が防げるかという研究が多々ありますけれども、その中の一つに、ACCORD研究というのがあります。この研究では非常に強力に血糖値を下げたのですが、そうするとかえって重篤な低血糖が多く発生し、死亡率が増えたということで研究が中止になりました。このように、血糖値をなだらかに、上げない、あるいは逆に下げすぎないということが重要であるということがあります。

もう一つ、インスリン分泌促進薬ではないのですが、 α グルコシダーゼ阻害薬といって、食後の高血糖を是正するお薬があります。その研究で、STOP-NIDDM研究というのがありますけれども、その結果によると、食後高血糖を是正することによって、境界型の方からの糖尿病の発症率が抑制できたとか、あるいは心血管イベントも抑制できたという結果があります。したがって、インスリン分泌促進薬についても、より細かく血糖値の変動を抑えることによって、いい結果が出るということを今後さらに検討できる状況にあります。

齊藤 そうしますと、ターゲットは食後ということでしょうか。

梶尾 そうです。インスリン分泌促進薬にも、先ほど申し上げましたSU薬とグリニド薬がありますが、特にグリニド薬をどう使っていくかということが非常に重要になります。

グリニド薬というのは、食後の高血糖を是正することができます。グリニド薬の種類によっては空腹時の血糖値も下げることができるのですが、SU薬ほど十分には下げることはできません。したがって、血糖値の上昇の仕方を見ながら、幾つかの薬を組み合わせることによって、さらに血糖値をより良くする工夫が必要となる場合もあります。最終的な目的は、合併症の発症を防ぐ、あるいは増悪させないとい

うことですが、そういったことを観点に今SU薬においても研究が進められているという状況です。

齊藤 そういった中で、SU薬の低血糖がやはり問題になるのでしょうか。

梶尾 そうですね。ここ最近、よく使われておりますDPP-4阻害薬との併用はたいへん有用ですが、併用に際して、SU薬を減量するといった低血糖についての注意が必要です。

齊藤 効果に加えて、低血糖が少ないということになるわけですね。

梶尾 そうです。

齊藤 SU薬をうまく組み合わせて使って、血糖値のコントロール、合併症の予防を目指すということでしょうか。

梶尾 はい。そういう点で、新たな糖尿病薬の使い方の時代が今訪れてきたといえるのではないかと思います。

齊藤 そういった中で、持続血糖値モニターが非常に力を発揮すると。

梶尾 一人ひとりに合ったテーラーメイドな治療、これが最終的な目的だと思います。

齊藤 どうもありがとうございました。