

### 3. 経口薬の進歩

小林 正\*

2型糖尿病の治療の基本は食事・運動療法であるが、それでもHbA<sub>1c</sub>が7%以下にならない場合、各種の経口剤が必要になる。インスリン分泌促進剤、ブドウ糖吸収遅延剤、インスリン抵抗性改善剤を患者の病態に合わせて使用することが必要である。またこれらの薬剤の副作用や特性を熟知することも必要である。一般的には、血糖降下をきたす能力はSU剤、ピグアナイドを含むインスリン抵抗性改善剤、 $\alpha$ -GI、速効型インスリン分泌促進剤の順に強いものから弱いものになり、血糖値は重症度を考慮して使うことが必要である。また、肥満を伴ったものでは、インスリン抵抗性改善剤が有効であることが多い。このような方法でもコントロール不良のものは、インスリンに速やかに切り替えて治療することが望ましく、HbA<sub>1c</sub>を長期にわたって高値に放置することは合併症発症の原因になるので、患者教育を充分行いながら、インスリン治療に切り替える必要がある。

---

#### Oral agents for diabetes treatment

MASASHI KOBAYASHI First Department of Medicine, Toyama Medical & Pharmaceutical University

---



\*こばやし・まさし：富山医科薬科大学医学部第1内科教授・副学長（病院長）。昭和42年大阪大学医学部卒業。平成4年富山医科薬科大学第1内科教授。平成12年現職。主研究領域／インスリン作用機序，2型糖尿病の成因。

#### Key words

二次無効  
インスリン抵抗性  
コンプライアンス  
肝障害

糖尿病の治療の基礎は、食事・運動療法など生活習慣病の是正が中心となるが、このような基礎的な治療でも目標とするコントロールレベルまで到達しない場合、薬物治療が必要となる。すなわち、2型糖尿病では、食事・運動療法でHbA<sub>1c</sub>が7%以下にならない場合には、経口血糖降下剤が通常投与される。経口血糖降下剤は最近、次々とメカニズムの異なった薬剤が開発され臨床に利用されるようになった。これらの薬剤をどのように使用するかを習得するには、それぞれの薬剤の作用特性を理解することが必要である。

経口血糖降下剤を大きく分けると、①インスリン分泌促進剤、②ブドウ糖吸収遅延剤、③インスリン抵抗性改善剤(表1)、の三群に分かれるが、これらの概要を述べ、臨床での実際を示す。

## 1. インスリン分泌促進剤

インスリン分泌促進剤は従来よりスルフォニル尿素(SU)剤として広く使用されてきたが、現在でも経口血糖降下剤の中では最も多用されている。アセトヘキサミドなど比較的力価の弱く、また腎からの排泄が特徴的である第一世代、比較的力価が強く胆汁排泄のみ

られる第二世代、最近インスリン抵抗性に対しても改善効果を有するSU剤であるグリメピリドが臨床の場でも使用できるようになった(表2)。第一世代のSU剤で特に長時間有効なものでは、高齢者で腎機能が低下している糖尿病患者に対する治療で重症の低血糖がみられる危険性が存在したが、第二世代では胆汁排泄の特性もあり、その危険性は幾分低下した。またインスリン分泌促進剤の中にはSU剤ではない速効型の分泌促進剤が最近使用できるが、これは食直前に服用することが必要で、食後血糖の改善を目指すものであり、比較的軽症の糖尿病患者に適応となる。

SU剤では、長期投与で二次無効になることが多く、このような場合にはインスリン療法などに速やかに切り替えることが必要である。

## 2. ブドウ糖吸収遅延剤

食後血糖を抑制する本剤は、やはり食前服用が重要であり、また腹部膨満や放屁などの副作用と肝障害が時に招来することがあるので注意を要する。血糖降下作用はSU剤などより弱く、軽症糖尿病が対象となるが、進行した糖尿病には他剤と併用して補助的役割を

表1 経口血糖降下剤

インスリン分泌促進剤	SU剤	グリベンクラミド (ダオニール® or オイグルコン®)
	グリメピリド	アマリール®
	速効型インスリン分泌促進剤	ナテグリニド (ファスティック® or スターシス®)
ブドウ糖吸収遅延剤	-GI	アカルボース (グルコバイ®) ボグリボース (ベイスン®)
インスリン抵抗性改善剤	チアゾリジン誘導体	ピオグリタゾン (アクトス®)
	ビグアナイド剤	メトフォルミン (メルピン® or グリコラン®) ブフォルミン (ジベトスB®)

表2 SU剤の種類

	一般名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日投与量 (mg)	排泄経路	発売年
第一世代	トルブタミド	4 ~ 8	6 ~ 12	250 500	250 ~ 1,500	腎	1956年
	アセトヘキサミド	6 ~ 8	10 ~ 16	250 500	250 ~ 500	腎	1965年
	トラザミド	6 ~ 7	10 ~ 16	100 250	100 ~ 300	腎	1965年
	グリクロピラミド	4 ~ 7	6	250	250 ~ 500	腎	1956年
第二世代	グリベンクラミド	5 ~ 10	12 ~ 24	1.25 2.5	1.25 ~ 7.5	腎 50% 胆汁 50%	1971年
	グリクラジド	6 ~ 16	6 ~ 24	40	40 ~ 120	腎 70% 胆汁 30%	1984年
	グリメピリド	約 1.5	6 ~ 24	1 3	1 ~ 4	腎 60% 胆汁 40%	

表3 経口血糖降下剤比較

	-GI	ナテグリニド	インスリン 抵抗性改善剤	ビグアナイド剤	SU剤	グリメピリド
空腹時血糖降下		~○	○	○		
食後血糖降下			○	○	○	○
膵β細胞疲弊		○				○
肥満への効果	○	○			○	
動脈硬化に対する メリット	○~	○			○	

良好な効果 ○やや良好な効果 ○ 効果不十分

果たす。

### 3. インスリン抵抗性改善剤

チアゾリジン誘導体に属するピオグリタゾン(アクトス<sup>®</sup>)が現在使用されているが、以前使用されていたトログリタゾン(ノスカル<sup>®</sup>)は肝障害による死亡が多く製造会社が自主的に回収し、現在使用されていない。ピオグリタゾンはまだ、明確な肝障害による死亡例は報告されていないので、おそらくトログリタゾンのような危険性は少ないものと考えられる。しかし、浮腫の頻度は比較的多く、心不全になりやすい症例では慎重に対処することが必要である。この薬剤による療法はや

はり肥満を招来する傾向があり、食事・運動療法の指導が必要である。この薬剤に有効な症例は、インスリン分泌のある程度に保たれている症例で、特に女性には有効である場合が多い。チアゾリジン誘導体の作用機序は、FFAやTNF-αの脂肪組織からの産生を抑制したり、TNF-αの筋肉などでのインスリンのシグナル伝達を抑制する効果があり、これによりインスリン抵抗性を改善する<sup>2)</sup>。

ビグアナイド剤は現在ではメトフォルミンとブフォルミンが主に使われており、以前、乳酸アシドーシスの多かったフェンフォルミンは使用されていない。ビグアナイド剤は腎障害や肝障害のある場合、心不全など循環障害のある場合には使われるべきでない。また、

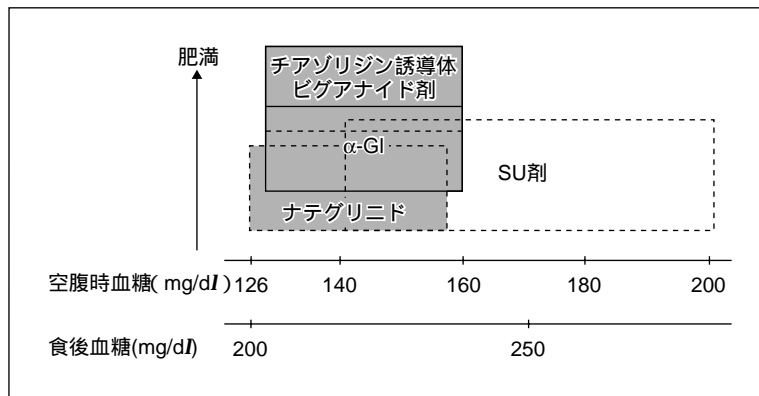


図1 経口血糖降下剤の位置づけ

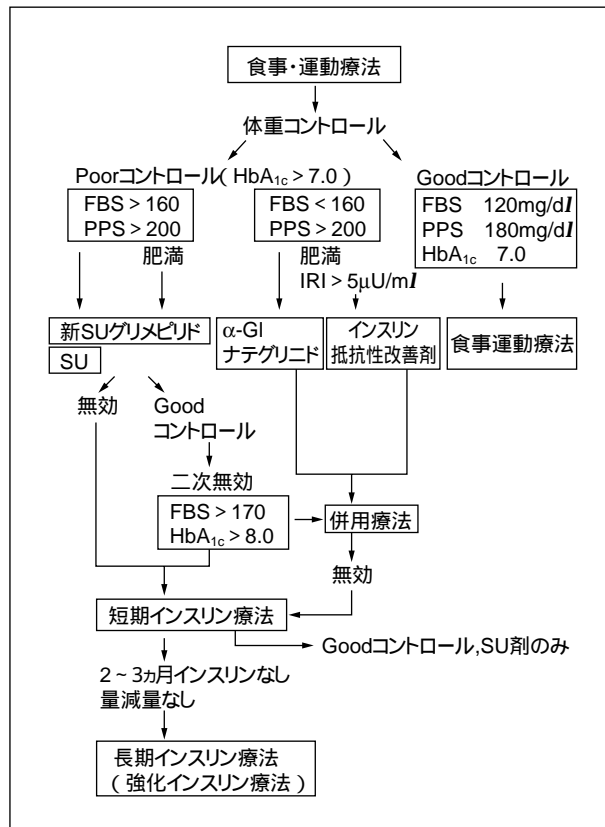


図2 2型糖尿病の薬物療法

チアソリジン誘導体が主として筋肉，脂肪に対して働くが，ビグアナイド剤は主として肝

臓に働くとされている．したがって，両者の併用も，作用機序，標的臓器の相異から相加

的な効果を表すとされている。

チアゾリジン誘導体、ピグアナイド剤とも脂質に対してこれを抑制する効果があり、血中中性脂肪や遊離脂肪酸のレベルは抑制される傾向を示す。

#### 4. 経口血糖降下薬の特徴と比較

すでに述べたように、各種経口剤にはさまざまな問題点があり、これを熟知することが望ましい。特に速効型インスリン分泌促進剤とブドウ糖吸収遅延剤では食直前投与の必要性があり、この点、コンプライアンスの良いことが必要となる。SU 剤での低血糖の問題、二次無効の問題、ピグアナイド剤での高齢者の腎障害の患者などでの乳酸アシドーシス、チアゾリジン誘導体での浮腫や肝障害、ブドウ糖吸収遅延剤の肝障害と腹部手術既往歴のある高齢者のイレウスの可能性などについても知っておく必要がある。

表3に各種薬剤の特徴を示す。インスリン抵抗性を示す肥満に有効なインスリン抵抗性改善剤、ピグアナイド剤、脂質代謝などを改善して動脈硬化に対して良い影響を示す薬剤などそれぞれの特徴を理解することが望ましい。また空腹時血糖値と各薬剤の適応との関係を図1に示した。最も血糖降下能力の強いSU 剤は血糖の高い患者に、また比較的弱い薬剤である速効型インスリン分泌促進剤や $\alpha$ -GIは軽症患者に適応となり、またインスリン抵抗性改善剤は肥満の患者に対して有効と考えられている。以上のことから、2型糖尿病の

患者では図2のようなフローチャートが一応の目安として考えられる。まず食事療法にてHbA<sub>1c</sub>が7%以下にならない場合は図2のような順で患者の状態に応じて薬剤を投与し、また併用療法を行う。しかし、これらが効果のない場合は速やかにインスリン療法を行い、再び経口血糖降下剤に移行することも可能であることが多い。インスリン量を増加させる必要のある場合は、長期インスリン療法を行うことになる。

おわりに

経口血糖降下剤の2型糖尿病での使用には、それぞれの薬物の特徴、問題点を理解し、合併症を防止するためHbA<sub>1c</sub>を7%以下にするように選択する必要がある<sup>3,4)</sup>。もし、経口剤でこれが出来ないなら、速やかにインスリン療法に移行する必要があることを強調したい。

〔文献〕

- 1) Kobayashi M : Glimepiride : An oral Antidiabetic Agent in Diabetes in the New Millenium. ed. Turtle J, *et al.*, The Pot Still Press, 1999 : 203 - 206.
- 2) 小林 正 : 2型糖尿病におけるインスリン抵抗性 . 医学のあゆみ 2000 ; 192 : 474 - 478.
- 3) UK Prospective Diabetes Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes( UKPDS 33 ). *Lancet* 1998 ; 352 : 837 - 853.
- 4) UK Prospective Diabetes Group : Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 ; 352 : 854 - 865.