

## I-6

## 特集 糖尿病治療の経口薬 up to date

## I. 第一選択薬は：なぜこの薬剤から開始する？

## グリニド

内野 泰，弘世貴久

東邦大学 医学部 医学科 内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌学分野

糖尿病臨床で使用頻度が高く、その長期使用成績が理解されている薬剤にインスリン分泌促進薬が挙げられる。しかし多くの糖尿病治療ガイドラインではtier 1としてメトホルミンから開始することを推奨している。当然、良好な血糖応答の維持と共に臨床転機を改善するエビデンスがあるからである。しかしメトホルミン使用において効果不十分であったり、特有な使用感から継続使用が難しいケースは一定数存在する。

本稿では2型糖尿病へのグリニド系インスリン分泌促進薬の第一選択使用に関し、その可能性について以下に示す流れでまとめてみたい。

- ① インスリン分泌促進薬の共通メカニズム
- ② グリニド系インスリン分泌促進薬の特徴
- ③ グリニド系インスリン分泌促進薬を第一選択とする可能性
- ④ グリニド系インスリン分泌促進薬の薬物相互作用と製剤化技術

## ① インスリン分泌促進薬の共通メカニズム

インスリン分泌促進薬は、膵β細胞のスルホニルウレア受容体 (sulfonylurea receptor；SUR) と結合しATP依存性K<sup>+</sup>チャンネル (KATP) を閉鎖することにより膜脱分極を惹起し、続く電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルの開口によって細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度上昇、インスリン分泌へと導かれる (図1)<sup>1)</sup>。KATPは2つの分子構造、SURと内向き整流性K<sup>+</sup>チャンネル (inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel 6；Kir6.x) がそれぞれ4個ずつ集まったヘテロ8量体構造である (図2-A)<sup>2)</sup>。これまでにSURには3つのサブタイプ、SUR1、SUR2A、およびSUR2Bが同定されており、それぞれ膵β細胞、心筋細胞、および血管平滑筋細胞に特異的に発現していることが確認されている (図2-B)。インス

リン分泌促進薬はその種類に応じてKATPのどの部位に結合するかが決定されている (図2-C)。SURのA結合部位はSUR1 (膵β細胞優位) に選択的であり、B結合部位はすべてのSURに共通である。グリニド系速効型インスリン分泌促進薬はレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドがあり、ミチグリニド、ナテグリニドはA結合部位に、レパグリニドはB結合部位に結合する。全身のKATPに分布するB結合部位と、膵β細胞SUR1に選択性の高いA結合部位に分けられ、各々のグリニド系インスリン分泌促進薬の特徴となっている<sup>3)</sup>。

## ② グリニド系インスリン分泌促進薬の特徴

グリニド系インスリン分泌促進薬はインスリン分泌促進

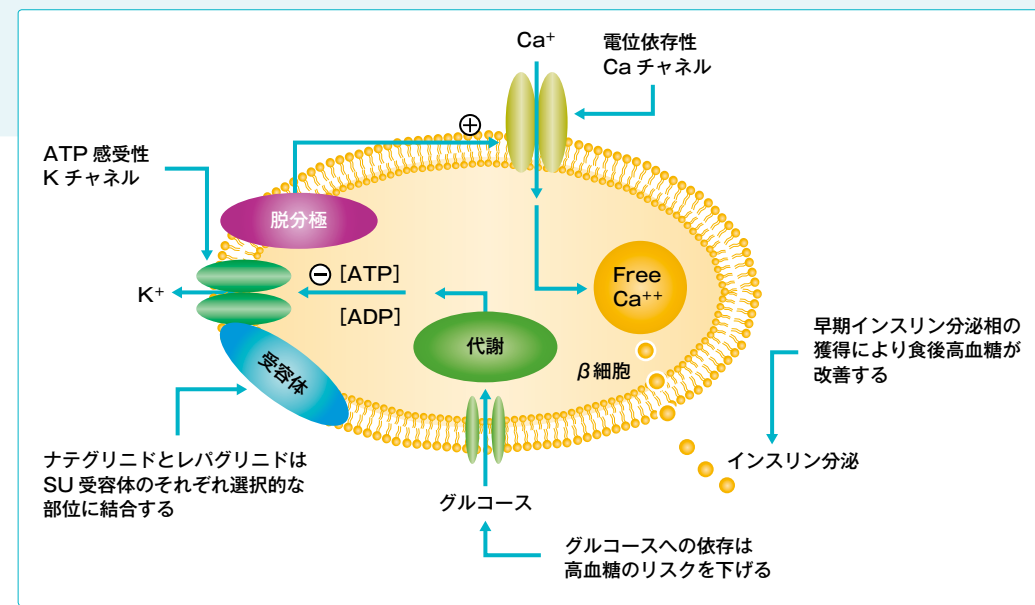


図1 ナテグリニドおよびレパグリニドのインスリン分泌機構 (文献1 改変)

膵β細胞において代謝過程にあるブドウ糖は細胞内ATP含量を低下させる。SURへのSU薬、ナテグリニド、レパグリニドの結合はATP感受性K<sup>+</sup>チャンネルを閉鎖することにより膜脱分極を惹起し、続く電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルの開口によって細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度上昇、インスリン分泌へと導く。

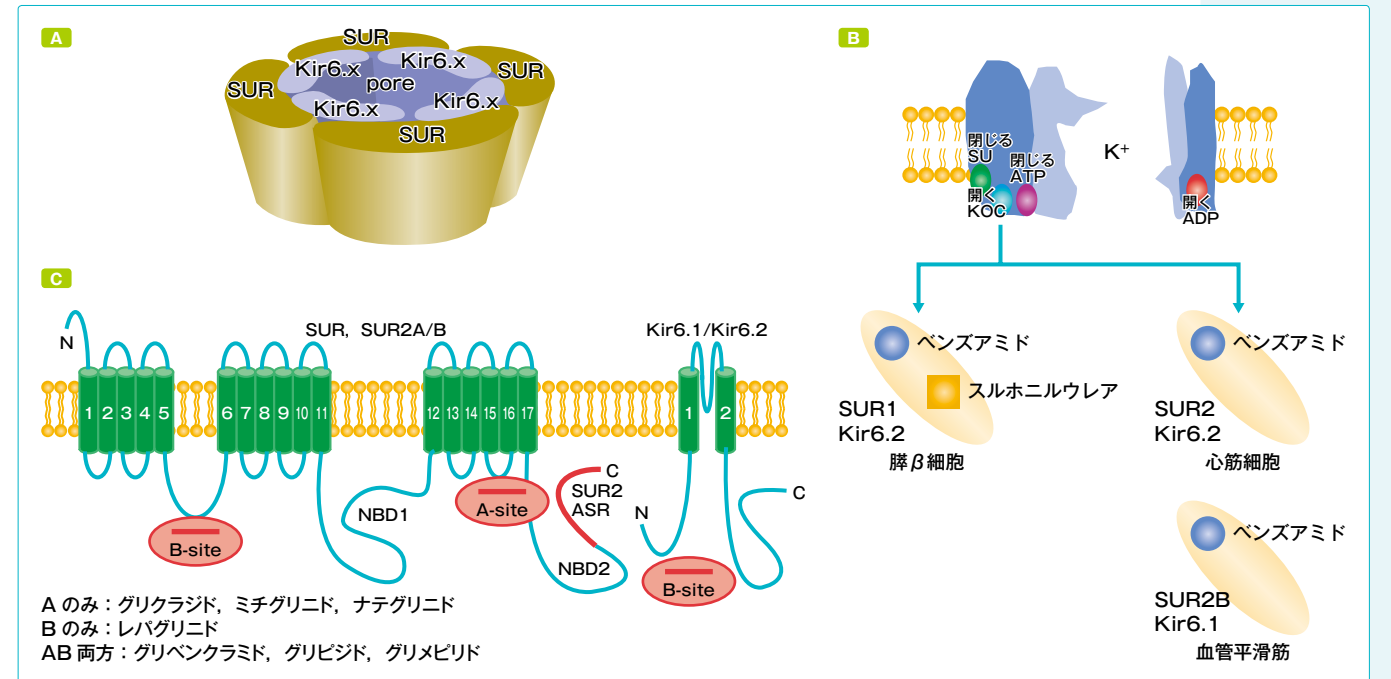


図2 SU受容体(SUR)

A: KATPは2つの分子構造、SURと内向き整流性K<sup>+</sup>チャンネル (inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel 6；Kir6.x) がそれぞれ4個ずつ集まったヘテロ8量体構造である。B: SURには3つのサブタイプ、SUR1、SUR2A、およびSUR2Bが同定されており、それぞれ膵β細胞、心筋細胞、および血管平滑筋細胞に特異的に発現していることが確認されている。

C: インスリン分泌促進薬はその種類に応じてKATPのどの部位に結合するかが決定されている。SURのA結合部位はSUR1に選択的であり、B結合部位はすべてのSURに共通である。グリニド系速効型インスリン分泌促進薬はレパグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドであり、ミチグリニド、ナテグリニドはA結合部位に、レパグリニドはB結合部位に結合する。全身のKATPに分布するB結合部位と、膵β細胞SUR1に選択性の高いA結合部位に分けられ、各々のグリニド系インスリン分泌促進薬の特徴となっている<sup>2,3)</sup>。

の強さより、むしろインスリン分泌パターンを変化させる能力を持つ。

膵β細胞からのインスリンはブドウ糖負荷後すぐに分泌する第1相 (早期) とその後ゆっくりと分泌される第2相に

分けられる。第1相は膵β細胞膜直下に存在し分泌準備段階のreadily releasable pool；RRPと考えられ、第2相は細胞質内に蓄えられているreserve pool；RPという分泌顆粒内に貯蔵されている (図3)<sup>2)</sup>。早期の糖尿病