

# II-7

特集 糖尿病治療の経口薬 up to date

## II. これらの薬剤のみで不十分な際に、相乗効果を期待して加える薬剤は、その理由は？

# SU薬

木村真希, 松田友和, 木戸良明

神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病・内分泌内科

SU薬は経口血糖降下薬として長く使用されている。昨今は、さまざまな作用機序の経口糖尿病薬が登場しているが、つい10数年ほど前までは、SU薬がほとんど唯一の汎用される経口血糖降下薬であった。現在でも2型糖尿病の薬物治療において、SU薬は欠くことのできない選択肢ではあるが、SU薬の位置づけが再考されつつある。近年の糖尿病診療では直近の血糖を下降させることだけでなく、合併症予防を目的として長期予後改善を図りつつ、残存している膵β細胞を保護することが重要となってきた。それらの観点からは、SU薬は診断早期に比較的少量の用量で導入することが望ましい。また、他剤で十分なコントロールが得られない場合においても、SU薬は不足したインスリン分泌を補うことにより血糖改善効果を早期に発揮することが期待される。その際、SU薬単剤に比較して、低血糖のリスクが増大するので適切な投与方法が望まれる。

本稿では、作用機序をふまえた適切なSU薬の使用法を、主に膵β細胞保護の面から解説し、SU薬で考える負の一面(低血糖や体重増加)を補完しうる他の経口血糖降下薬との併用療法について述べる。

### スルホニル尿素薬(SU薬)の功罪

SU薬は膵β細胞膜上のATP感受性KチャネルのSUR1サブユニットに結合しKチャネルを閉鎖することによりインスリン分泌を促進し、血糖降下作用を発揮するインスリン分泌促進薬である。現在処方されるSU薬は、主にグリベンクラミド・グリクラジド・グリメピリドの3剤がほとんどを占める。グリベンクラミドとグリメピリドはスルホニル尿素骨格だけでなくベンズアミド骨格を有しSU受容体(SUR1)に2ヵ所で結合するうえ、SUR2とも結合するため親和性が高く、作用時間が長い。一方、グリクラジドはベンズアミド骨格を有さずSUR1にしか結合しないため、親和性が低く、作用時間は短いとされている(図1)。2型糖尿病の治療にSU薬が使用されるようになってから約

60年が経過しエビデンスが蓄積されるなかで、SU薬は膵β細胞量が残存している症例では確実に血糖の低下が期待できる薬剤であること、および低血糖以外の副作用はきわめて少ないことが明らかになっている反面、インスリン分泌を持続的に促すことにより肥満の助長を招く可能性や膵β細胞の疲弊をきたしやすいという懸念がある。

英国において新規2型糖尿病患者を対象に行われた大規模臨床試験UKPDSにおいて、SU薬やインスリン製剤を用いた強化療法群と食事療法を中心とした従来療法群が比較され、強化療法群の細小血管症発症進展の相対リスクが従来療法群に比べて有意に低下していたが、心筋梗塞などの大血管症発症進展に関しては有意差が認められなかった。しかし介入試験終了後平均9年間にわたる追跡試験において、両群間で同等の血糖コントロールが得られていたにもかかわらず、強化療法群において細小血管症のみならず大血管障害発症においても従来療法群に比べ

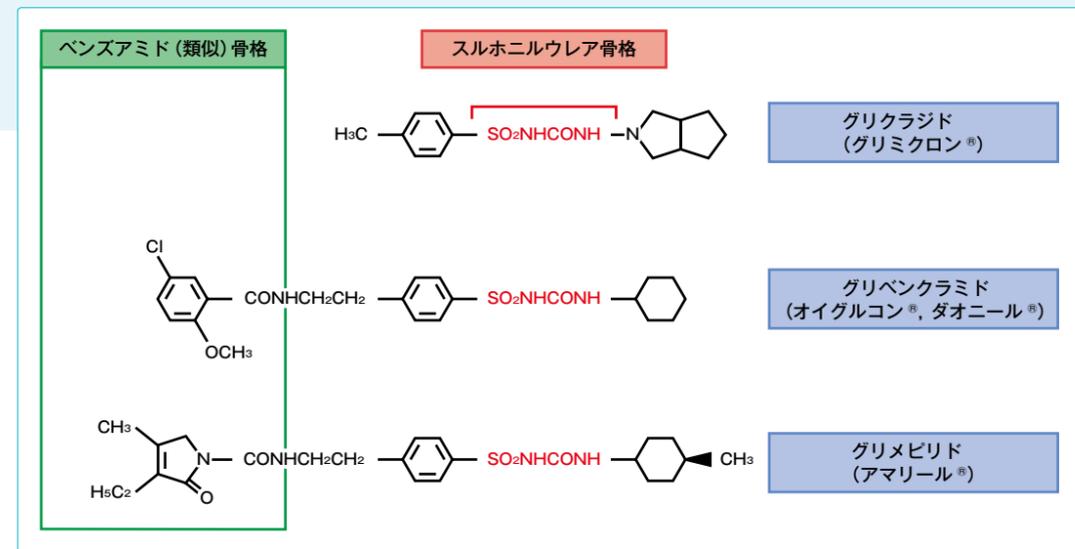


図1 SU薬の化学構造

て有意な低下が認められた<sup>1)</sup>。このことは2型糖尿病早期からの積極的な治療介入により良好な血糖コントロールを達成することが長期予後を改善するという意味で“legacy effect (遺産効果)”と呼称されている。

したがって、初期治療で満足な血糖コントロールが得られない際にSU薬を選択することは早期に血糖を降下させ、長期予後改善を図ることにつながる。加えて、罹病期間が短い症例ほどSU薬に対する反応性がよいとの報告がある<sup>2)</sup>。患者個々の病態を勘案して選択した経口血糖降下薬にて満足いくコントロールが得られない場合は、血糖降下作用に優れ、副作用実績の集積もほぼ完了して安価なSU薬を選択する有用性は高いと考えられる。

一方、SU薬の負の一面として、血糖降下作用の持続性が劣るといわれる「SU薬の二次無効」が挙げられる。SU薬使用中に血糖コントロールが不十分となり、SU薬を漫然と増量することにより、SU薬による血糖降下作用が認められなくなる現象である。SU薬そのものが膵β細胞を疲弊させるという直接的なエビデンスはないが、インスリンの過分泌が持続すると膵β細胞機能を障害すると考えられている。2型糖尿病の病態はインスリンの作用不足であり、インスリンの分泌障害とインスリン抵抗性に原因が考えられている。膵β細胞障害がインスリン抵抗性とともな2型糖尿病早期から認められることだけでなく、膵β細胞障害の増悪が病態の進展を規定することが明らかとなってきた。中でも、膵β細胞量を維持する機構の

破綻により膵β細胞量が減少することが2型糖尿病を発症させるという概念が提唱されており、近年の剖検検体を中心とした検討から、2型糖尿病においても膵β細胞量が減少していること、さらにその減少は糖尿病の終末像ではなく顕性糖尿病の発症以前から減少していることも明らかとなってきた<sup>3,4)</sup>。膵β細胞量は糖尿病罹病期間や<sup>5)</sup>HbA1c(図2)<sup>6)</sup>に逆相関していることが報告されており、高血糖を是正することは膵β細胞を保護することにつながる。高血糖が代謝に及ぼす影響は「糖毒性」と称される。糖毒性はインスリン抵抗性を増悪させるのみならず、インスリン分泌にも悪影響を及ぼす。さらには、糖毒性により膵β細胞量も大きなダメージを被ることはよく知られており、高血糖を是正することは、膵β細胞保護という側面からも非常に重要である。

これまでに当研究室では、膵β細胞特異的にインスリンシグナル構成分子を欠損させたマウスを用いて、膵β細胞量や機能の維持にインスリンシグナルが必須であることを報告してきた<sup>7,8)</sup>。過栄養状態や高脂肪食摂取条件下では、インスリンシグナルの下流に位置する増殖シグナルmTORC1活性が持続的に亢進する(図3)。このmTORC1活性の遷延化がインスリンシグナルのネガティブフィードバックを引き起こし、膵β細胞量を減少させることが明らかとなった。また近年、当研究室はmTORC1活性が恒常的に亢進した状態では、細胞内の変性蛋白や異常細胞質成分を除去するシステムであるオートファジー