

# II-6 1

## II. インクレチンを用いた治療 6. インクレチン関連薬を用いるときの注意点

# インクレチンとSU薬の併用による低血糖

藤本新平<sup>1)</sup>, 稲垣暢也<sup>2)</sup>

1) 高知大学 医学部 内分泌代謝・腎臓内科 教授

2) 京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授, 京都大学医学部附属病院 副病院長, 日本糖尿病学会 常務理事

2009年末に日本で最初のインクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬が発売となった後、他のDPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬も発売となり、インクレチン関連薬が新たな2型糖尿病の治療薬として大いに脚光を浴びている。そのようななか、SU薬との併用において、重篤な低血糖の発症が少なからず報告されており、インクレチン関連薬を使用するうえで十分に注意すべき点となっている。臨床試験の段階ではみられなかった重篤な低血糖はどのような機序で発症するのか、現在までにわかっているSU薬とインクレチン関連薬のそれぞれの血糖降下作用の機序を踏まえたうえで、筆者らが最近明らかにしたインクレチンの新たな作用とその機序を紹介し、低血糖発症のメカニズムとその対策について述べる。

### 膵β細胞におけるインスリン分泌機構とインクレチンの増強作用

血糖値は、食事摂取などによる血糖上昇に応じた膵β細胞からのインスリン分泌と、肝臓や筋肉などの糖を取り込む臓器へのインスリンの作用によって調節されている。血中グルコースは、膵β細胞に取り込まれると解糖系やミトコンドリアでのTCA回路を経て代謝され、ATPが産生される。ATPはATP感受性K<sup>+</sup> (K<sub>ATP</sub>) チャンネルに作用してチャンネルを閉鎖し、細胞膜の脱分極を起こす。すると電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルが開いてCa<sup>2+</sup>が細胞内に流入する。この細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇が引き金となって、インスリン顆粒が分泌される(図1)。この経路は惹起経路と呼ばれるが、ATPはインスリン開口放出機構におけるCa<sup>2+</sup>感受性を高め、グルコース代謝の増強効果をもたらす(代謝増強経路)(図1)。したがって、膵β細胞でのグルコー

スによるインスリン分泌機構において、細胞内グルコース代謝によるATP産生が重要である。一方、GLP-1やGIPなどのインクレチンは、膵β細胞膜に存在するG蛋白質共役型受容体(G protein-coupled receptor; GPCR)に結合し、アデニル酸シクラーゼを活性化することによりcAMPを産生する。産生されたcAMPは、インスリン開口放出機構におけるCa<sup>2+</sup>感受性を高め、インスリン分泌の増強作用を発揮する(ホルモン増強経路)<sup>1)</sup>(図1)。

糖尿病状態の膵β細胞においては、細胞内グルコース代謝障害が存在し、ATP産生障害があるため、グルコースによるインスリン分泌は惹起経路、代謝増強経路の両者の抑制によって障害されている(図2)。SU薬は、細胞内ATP上昇がなくてもK<sub>ATP</sub>チャンネルに直接作用して閉鎖することによりインスリン分泌を促進するため、糖尿病状態の膵β細胞においてもインスリン分泌を惹起できる(図3)。SU薬のこの作用機序は、低濃度グルコースでもインスリン分泌を促進できることを示すため、低血糖を引き起こし

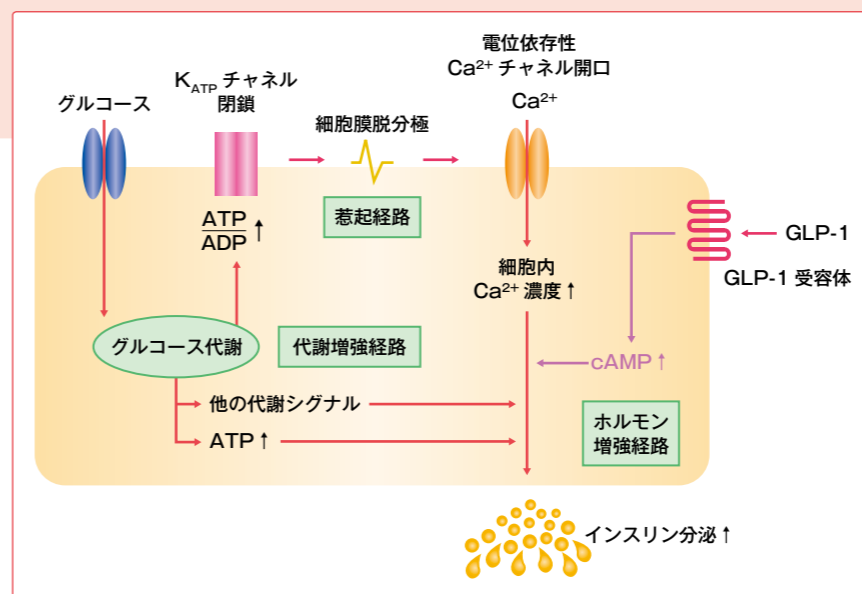


図1 膵β細胞におけるインスリン分泌機構

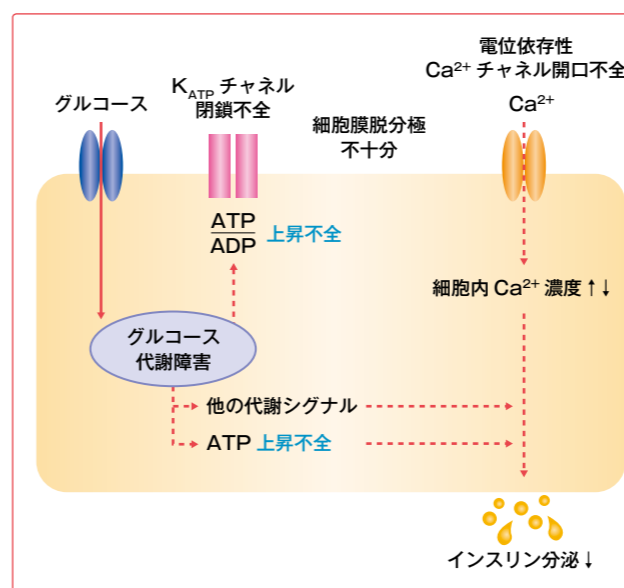


図2 糖尿病状態の膵β細胞

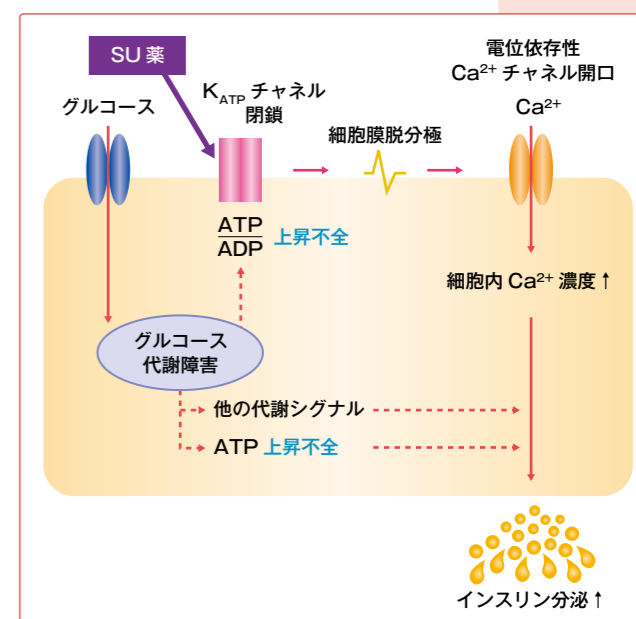


図3 糖尿病状態の膵β細胞に対するSU薬の作用

やすい。一方、インクレチン関連薬は、インクレチン受容体を介して細胞内cAMP濃度の上昇をきたし、グルコースにより細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度が上昇した条件下では、インスリン開口放出機構におけるCa<sup>2+</sup>感受性を高めてインスリン分泌を増強する(図1)。よってインクレチン関連薬単剤では、血糖値が低い場合は効果が発揮されないため低血糖を引き起こしにくいと考えられる。このように両者の作用機序は異なるため、併用効果が期待できる。

### SU薬とインクレチン関連薬の新たな作用とメカニズム

Epac2はcAMPセンサーであるが、SU薬の直接的なターゲットでもあることが近年報告された<sup>2)</sup>。ある種のSU薬が細胞内でEpac2と結合してG蛋白Rap1を活性化すること、その際のSU薬によるインスリン分泌促進はEpac2ノックアウトマウスで有意に減少することが示され、SU薬がK<sub>ATP</sub>チャンネルだけでなくEpac2を介してインスリン分泌