

4

特集 糖尿病と合併症－臨床と研究の進歩－

インスリン治療の進歩

荒木栄一

熊本大学大学院 医学薬学研究部 代謝内科学 教授

1921年にFrederick BantingとCharles Bestによってインスリンが発見されると(図1), 翌1922年には糖尿病患者の治療に使用された。製剤の純度など, いくつかの問題はあったものの, それまでは有効な治療法がなかった1型糖尿病患者の大きな福音となった(図2)。しかしながら, インスリン療法によって生命を脅かす代謝異常が改善されても, 長期にわたる厳格な血糖管理が達成できなければ, 糖尿病特有の合併症発症が阻止できないことも明らかとなった。

さまざまな技術の発展に伴って, インスリン製剤や注射器具の改良がなされている。現在入手可能な多様なインスリン製剤を, 病態に応じて適切に選択することで血糖値を良好にコントロールすることが可能となった。さらに, 生理的なインスリン分泌動態を再現しうるようなインスリン療法も開発されつつある。

インスリン製剤の進歩

表1にインスリン治療の歴史を示す^{1,3)}。BantingやBestのインスリン発見直後に使用されたインスリン製剤は, 純度も低くまた力価も安定していなかった。1926年に米国のJ. Abelらはインスリンの結晶化に成功し, さらにインスリンの結晶化促進に亜鉛が必要なことが判明した。

それまでのインスリン製剤は作用時間が5～8時間と短く, 頻回のインスリン注射を必要としたため, 長時間作用型のインスリン製剤の開発が試みられた。1936年にHagedornらはインスリンと塩基性蛋白のプロタミンを結合させることで皮下吸収が緩徐なプロタミンインス

リンの開発に成功した。さらにこれに亜鉛を加えたプロタミン亜鉛インスリンは24～72時間作用するインスリン製剤となった。その後通常のインスリン製剤とプロタミン亜鉛インスリンの中間の作用時間を持つNPHインスリンが, 1946年にHagedronらによって作製された。そして, まれに生じるインスリンアレルギーや注射箇所

の脂肪萎縮などが不純物の混入によることであることを受け, ゲル濾過やイオン交換クロマトグラフィーを利用して高度精製インスリン製剤であるモノコンポーネントインスリンが作製され, 使用されるようになった。

1955年にSangerらによってインスリンの1次構造が決定され, 1967年にD. Steinerらによってインスリン遺伝子が同定され, その生合成過程が明らかとなった(図3)。従来使用されていたウシやブタのインスリンは, ヒトインスリンといくつかのアミノ酸の違いを有していた。ウ

略語解説

NPH: neutral protamine hagedorn / DCCT: diabetes control and complications trial / EDIC: epidemiology of diabetes interventions and complications / CSII: continuous subcutaneous insulin infusion / CIT: conventional insulin injection therapy / MIT: multiple insulin injection therapy /



図1 インスリンの発見 (文献 1, 2)

インスリンは1921年、トロント大学のFrederick Banting (右) とCharles Best (左) によって発見された。中央は実験に使われた豚膵犬。

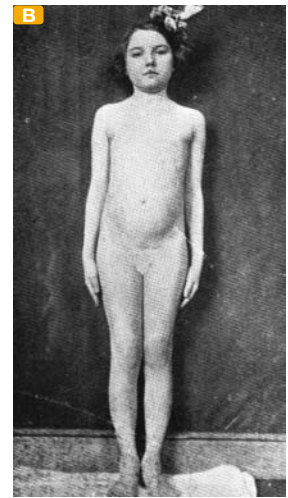


図2 インスリンの臨床応用

A: インスリン使用前 (飢餓療法)
B: インスリン使用后 (インスリン療法)

表1 インスリン治療の歴史

1921年	インスリンの発見
1922年	世界初のインスリン製剤の投与
1936年	プロタミンインスリンの開発
1946年	NPHインスリン
1961年	中性の溶解型の速効型インスリンの登場
1970年	モノコンポーネントインスリンの開発 1日2回注射法の普及
1978年～	血糖自己測定開始
1985年	ヒトインスリン開発
1988年	ペン型インスリン注入器の開発
1990年代	強化インスリン療法の普及 インスリンアナログ製剤の開発 使い捨てインスリン注入器の開発
2001年	超速効型インスリンアナログ製剤の登場
2003年	持効型溶解インスリンアナログ製剤の登場 二相性インスリンアナログ製剤の登場

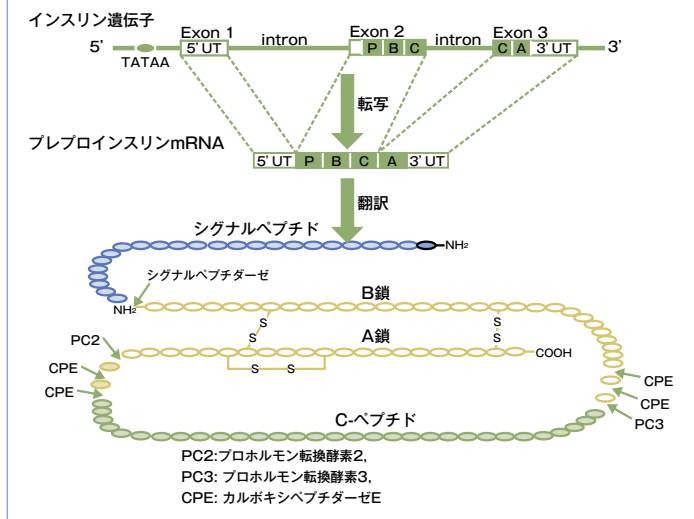


図3 インスリンの生合成

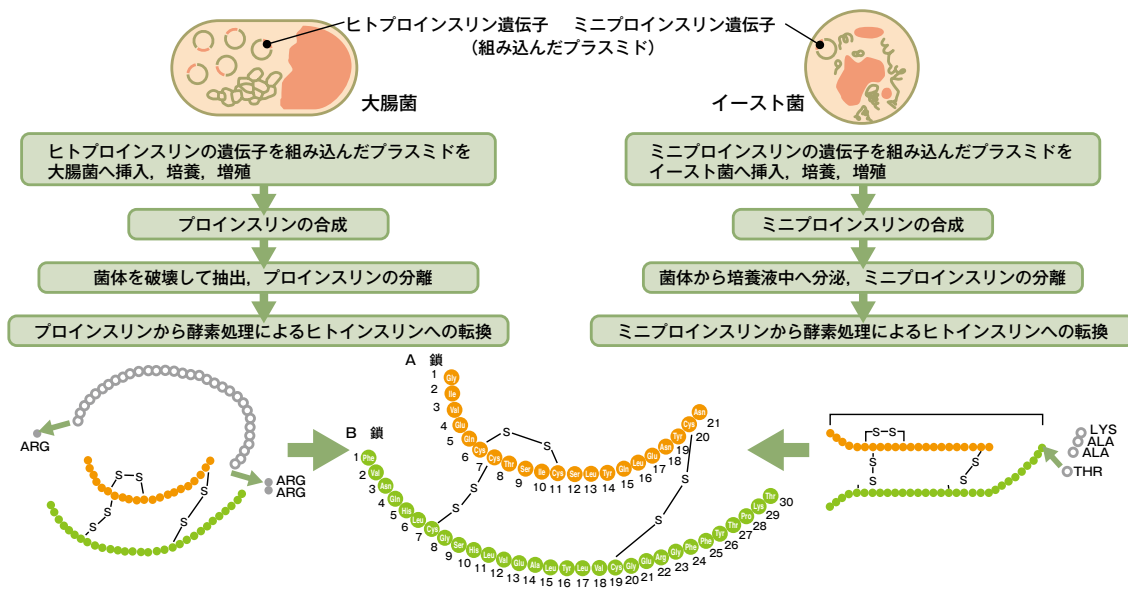


図4 遺伝子工学的手法によるヒトインスリンの合成