

16

特集 2型糖尿病治療の新時代 —治療薬選択のパラダイムシフト

糖尿病治療薬の副作用 2) 体重増加

山崎 夕¹⁾, 薄井 勲²⁾, 戸邊一之³⁾

1) 富山大学 医学部 第一内科

2) 富山大学附属病院 第一内科 診療准教授

3) 富山大学 医学部 第一内科 教授

経口糖尿病薬のなかで、体重増加の副作用があるのはSU薬とチアゾリジン薬である。SU薬はインスリン分泌を刺激し、チアゾリジン薬はPPAR γ を刺激して脂肪細胞の分化を促すが、いずれもエネルギーを貯蔵する同化作用がある。したがって、過食と運動不足によりエネルギー過剰の状態では脂肪細胞の肥大化を招き、肥満を助長する。その結果、アディポネクチンの低下、レプチン抵抗性、脂肪組織の炎症性サイトカインの増加を招き、インスリン抵抗性が増加する。さらに、チアゾリジン薬の場合は腎臓集合管のPPAR γ を介した塩分貯留により浮腫をきたし、体重増加を招く。

SU薬

生活習慣の改善がなされない状態、すなわち過食と運動不足のエネルギー過剰状態でSU薬を投与すると、インスリンが肝臓や骨格筋に作用して血糖はある程度下がるが、脂肪細胞にとってインスリン過剰になり、脂肪細胞の肥大化を招いて体重が増加する(図1)。また、SU薬は初期には空腹時の基礎インスリン分泌と食後の追加分泌の両方を増加させることができるが、インスリン分泌低下の進行に伴い、追加分泌の増強作用が弱くなる。食後高血糖を改善しようと考えてSU薬を増量すると、食後の高血糖はあまり改善せず、空腹時が低血糖傾向となり、空腹感が強くなり間食が増えて肥満が助長されることがある。インクレチン関連製剤が血糖依存性にインスリン追加分泌を亢進するのと異なる。

肥満・インスリン抵抗性優位の2型糖尿病

インスリンの作用臓器のなかでのインスリン感受性は、脂肪細胞>骨格筋>肝臓である。血糖を下げるためには肝臓での糖の放出の抑制、骨格筋での糖の取り込みができるくらいまでインスリン(とくに、食後のインスリン)が上昇しなければいけない。しかし、SU薬によりここまで食後のインスリンを上昇させると、最も感受性のよい(インスリンが低濃度で効果が現れる)脂肪細胞にとってはインスリン作用が過剰となり、過食・運動不足のもとでは脂肪細胞の肥大化を招いて肥満を助長し、アディポネクチンの低下¹⁾、レプチン抵抗性、脂肪組織の炎症²⁾を介してインスリン抵抗性が悪化する。

食後高血糖改善のためにSU薬を増量した結果としての体重増加

SU薬は糖尿病の初期には空腹時のインスリンも食後のインスリンもともに増やす。糖尿病が進行し、初期分泌の分泌低下がより顕著になると、SU薬による食後の

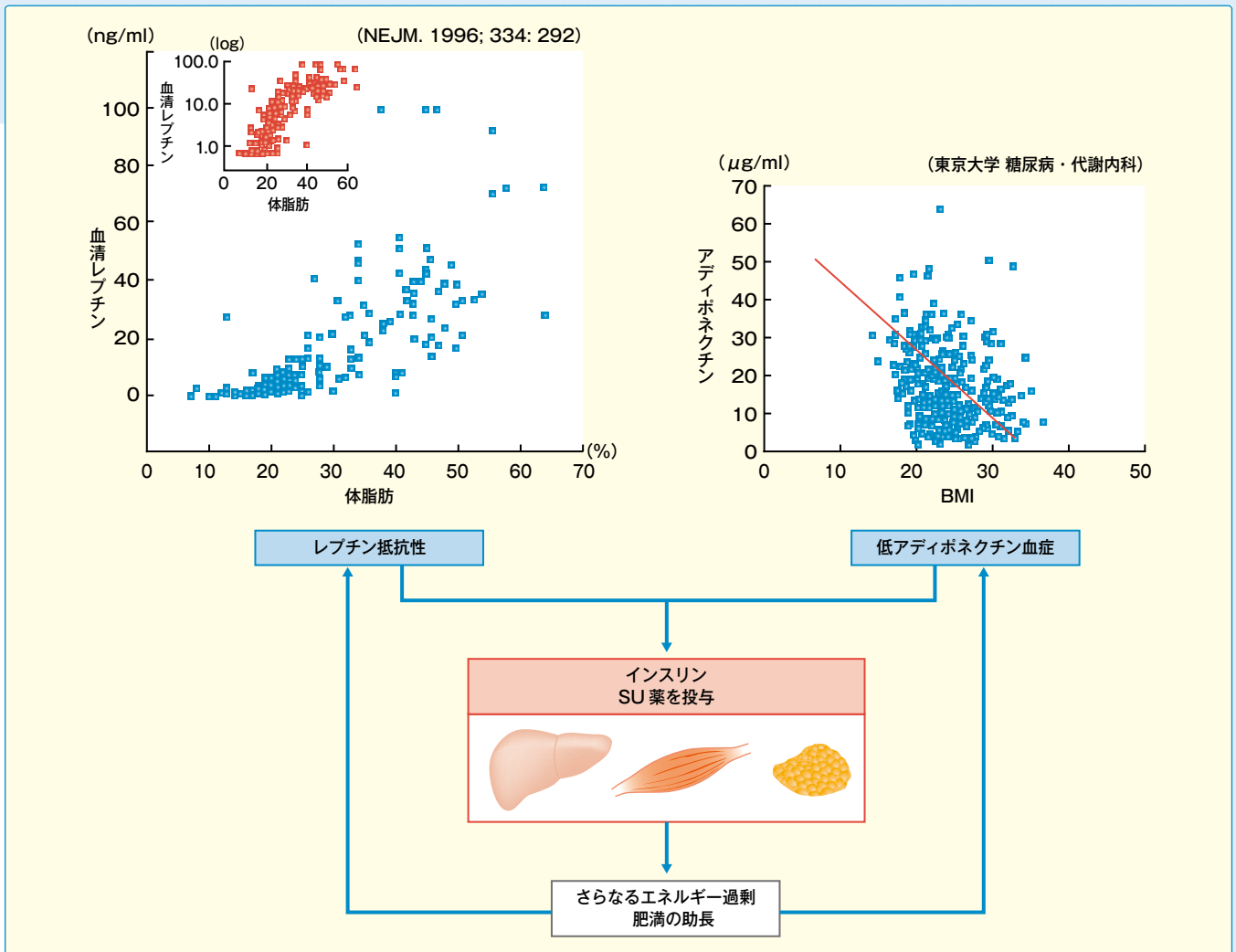


図1 肥満・インスリン抵抗性2型糖尿病に対するSU薬治療と体重増加

インスリン分泌能が低下し、食後高血糖を改善できない。このような状態でさらに空腹時血糖値を下げようと考えるとSU薬を増量すると、空腹時のインスリンが増加し、脂肪細胞への取り込みが増加し、肥満しやすくなる。また、SU薬が過量になると空腹時が低血糖傾向となり、間食をしがちになり体重が増えていく。

チアゾリジン薬

チアゾリジン誘導体の効果としては、低用量の場合はアディポネクチンの上昇、TNF- α やMCP-1などの炎症性サイトカインの低下に示されるアディポカインのプロファイルの変化により、インスリン抵抗性が改善する。一方、

高用量では前駆脂肪細胞の分化が誘導され、小型脂肪細胞が多数形成される^{3, 4)}。この過程で血中からブドウ糖や脂質が取り込まれ、分化の際の脂肪滴に貯蔵される中性脂肪の材料となり、血中のブドウ糖や脂質濃度が低下する。その結果、インスリン抵抗性が改善する。しかしながらいくらか小型脂肪細胞が善玉といっても新たに脂肪細胞が分化し、数が増加するため多少は体重が増加する。

チアゾリジン薬投与による体重の増加は、新たに分化した小型脂肪細胞が過剰のエネルギー負荷によって再び肥大するという機序と、浮腫によるものの2通りが考えられる(図2)。

チアゾリジン薬でできた小型脂肪細胞のエネルギー過剰負荷による肥大化

チアゾリジン薬により大型の脂肪細胞がたくさん的小