

あり、糖尿病治療への応用が期待されてきました。しかし、どちらもタンパク分解酵素のDPP-4(dipeptidyl peptidase-4)によってすぐに分解され、血液中に留まることができず応用が思うように進みませんでした。

2. インクレチン関連薬

1) DPP-4阻害薬

DDP-4は主に、前述のGLP-1を分解して、そのインスリン分泌を促す働きを抑えます。そこで、DDP-4の働きを邪魔すれば、GLP-1が機能して膵臓が十分なインスリンを分泌します。この邪魔をする物質がDDP-4阻害薬です。

DDP-4阻害薬の特徴は、GLP-1を増やし過ぎないこと、食欲低下、体重減少などがなく、軽い便秘ぐらいと低血糖を含めた問題のある副作用があまりないことです。現在、シタグリプチン(ジャヌビア)、ビルダグリプチン(エクア)、アログリプチン(ネシーナ)が認可されており、SU剤やメトホルミンとの併用で用いられています。単独で用いても、HbA1cがおよそ0.7~1.1%程度低下すると言われていています。その他類似薬がいくつか開発中です。日本では成人の2型糖尿病治療は主にSU剤といわれるオイグルコンなどの薬が主力です。欧米では、メトホルミンのほか、このDPP-4が第一選択薬として推奨されています。今後この薬が主力になる可能性が高いと言われています。

2) GLP-1アナログとGLP-1アゴニスト

GLP-アナログ--GLPの類似物質で、同じくGLP-1受容体に付着し、GLP-1と同じような働きをします。リラグルチドという薬品

た。ところが、このDPP-4の働きを抑える物質が開発されたり、壊れにくいGLP-1類似の物質が作られ一気に糖尿病治療の流れが変わる可能性が出てきました。この新しい流れを中心に糖尿病治療についてまとめます。

が既に、日本でも発売されています。一日一回の皮下注射で用いられています。GLP-1アゴニスト-膵臓のGLP-1受容体を刺激する物質です。エクセナチドという薬剤が、アメリカで使用されています。一日2回皮下注射で使います。HbA1c、空腹時や食後の血糖値の低下のほか、体重減少作用があると言われていています。インスリンや、経口糖尿病薬により、体重が増加する方が見られるのと対照的です。

注射するインスリン量を減少させたり、膵臓を守る働きも注目されるなど、色々な応用が期待できます。現在作用時間が長い薬も開発されており、一週間に一度の注射で済むタイプのエクセナチドLARが2009年7月にアメリカで認可されました。

これらの特徴は、①強力かつ持続的にHbA1cを低下させる優れた血糖改善効果。②血糖値が高い場合にのみインスリン分泌作用を発揮するため、低血糖の発現頻度が低い。③多くの現行の治療法は体重を増加させるが、リラグルチドは体重増加を抑制します。④インスリンを分泌するβ細胞の機能を改善させます。β細胞機能の改善は糖尿病の進展を予防すると期待されます。

以上、どれも現在手詰まりな患者さんには朗報となるでしょう。選択肢が増えるので我々も助かります。

パク質を小さくした物質でできています。

3. 従来の糖尿治療薬の要点

1) インスリン：ペプチドと言われるタン

このため、口から入れるとお肉と同様に消化酵素で分解されて機能しません。このため、皮下注射で使われてきました。鼻の粘膜から吸収するタイプも試されましたが、今のところ実用的な製剤はできていません。一日一回のインスリンもありますが、現在の主力は一日2回又は3回注射するタイプです。

インスリンは量を間違えたり、食事を取らないと低血糖を起こします。このため、血糖を自分で測定しながら注射をするという手間がかかります。また、体重増加も起こります。

2) SU剤、グリニド薬

膵臓のβ細胞を直接刺激してインスリンの分泌を促します。β細胞に鞭を入れるため、行き過ぎると細胞がくたびれ果てます。また、インスリン分泌が急速に起こるため、低血糖を起こすこともあります。SU剤はオイグルコン、グリミクロン、アマリールなどが代表で、どれも強力です。グリニドはナテグリニド、ミチグリニドがあり、SU剤と同じ作用部位に働きかけます。グリニドは速効性なので食直前に服用しますが、効果がマイルドなので低血糖は希です。どちらも体重増加をきたしやすいので注意が必要です。

3) メトホルミン(メルビン)

ビグアナイド系と呼ばれ、かつては乳酸アシドーシスという副作用が嫌われあまり使われていませんでした。この中でもメトホルミンは、体重を増加させず血糖値を下

げるため再評価され、肥満気味な方、インスリン抵抗性のある方を中心によく使われています。欧米では内服薬の第一選択薬として使われています。ただ、欧米に比べると日本で認可されている用量は半分程度なので、効果不十分なケースもあります。最近用量が見直され、他国に近い用量が認められました。食欲低下、下痢、吐き気などの副作用が出ることがあります。

4) チアゾリン系(ピオグリタゾン)

メトホルミン同様にインスリン抵抗性を改善し、血糖を下げる働きがあります。以前は認められていなかったインスリンとの併用もやっと認可されました。認められなかった理由は医療経済上の問題でした。メタボ健診で動脈硬化の予防を進めながら、糖尿病のコントロールが悪いリスクの高いヒトを切り捨てるという、ちぐはぐな政策でした。なお、体重増加や体内への水分貯留の問題があり、心臓に余裕のない人は心不全の原因になりかねず注意が必要です。

5) α-グルコシダーゼ阻害薬

小腸での糖質の分解、吸収を阻害もしくは遅延し、食後の急激な血糖上昇を抑える薬です。食前に服用しておくこと、α-グルコシダーゼというオリゴ糖分解酵素に付着します。すると、食品由来のオリゴ糖はこの酵素と反応できません。結果、食べたオリゴ糖の消化吸収が先送りされます。オリゴ糖やブドウ糖を利用している腸内細菌が環境変化に対応しきれず暴れ、お腹がゴロゴロしたり下痢をすることがあります。

食欲と薬とどちらが大切?

薬の作用と副作用は表裏一体です。そこで、もしまだメトホルミンや、α-グルコシダーゼ阻害薬を使っていないのなら試してみましょう。

メトホルミンは副作用とは言えないレベルの胃腸の不快感を覚えることがよくあります。胃腸が不快だと食欲が出ません。また、

α-グルコシダーゼは腸の環境が変わるので、腹が張ったりゴロゴロする不快感をおこします。これも、食欲減退につながります。時々食欲が落ちたからといって薬を止めてしまう方がいます。でもちょっと待って下さい。「コントロールが必要なのは薬ではなく、あなたの食欲です！」くれぐれもお間違えなく。