

臨床医のために

糖尿病の治療における最近の進歩

太田 眞夫

日本医科大学内科学第 1 教室

Current advances in the treatment of diabetes mellitus

Ohta, Masao

First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

はじめに

近年の糖尿病学に関する進歩にはめざましいものがある。その背景には糖尿病の病因・病態についての研究が飛躍的に発展し、これらに対する理解が深まったことがある。1997 年 7 月に米国糖尿病学会の委員会より、病因の違いに基づいたきめ細やかな糖尿病分類が新たに提唱されたことも、この反映である。治療の面でも、新しい作用機序によって血糖をコントロールする薬剤が次々と開発されたことから、従来の SU 剤などの経口薬とインスリン製剤を主体とした治療から、さらに選択肢が広がりつつある。また、糖尿病の治療で欠かすことのできない合併症対策の面でも、直接的にその発症・進展を抑止することを目的とする新規薬剤が登場している。

そこで、本稿では病因・病態の解明に関する最近の知見と、血糖のコントロールと合併症の予防・治療という 2 つの観点から薬剤治療の進歩について概説する。

1. 血糖制御機構の解明と治療の進歩

高血糖状態が持続するためには、図 1 に示すごとく膵 β 細胞におけるインスリンの産生・分泌、腸管からの糖の吸収、肝における糖の新生・放出、骨格筋・肝・脂肪細胞における糖の利用・貯蔵といった多数のメカニズムが破綻することが必要である。骨格筋・肝・脂肪細胞での糖の出入りは主にインスリンの作用に基づくものであり、これの障害はインスリン作用の障害にほかならない。インスリン作用という面からみると、従来考えられていたインスリン分泌不全のみが高血糖の主要因ではなく、インスリンそのものの異常や標的細胞におけるインスリン作用の不足、すなわちインスリン抵抗性が高血糖の発生に重要な役割を果たしていることが、近年明らかにされた。そして、インスリン

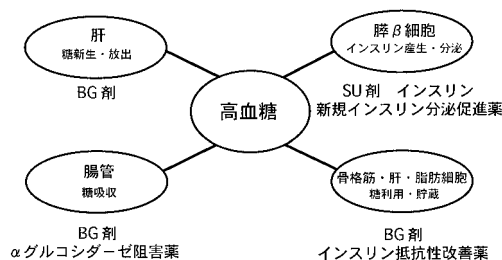


図 1 高血糖の発生メカニズムとその治療

の分泌機構やその受容体との結合、さらに受容体以降の細胞内情報伝達のしくみが、分子生物学的な研究によって明らかにされつつある。

従来の糖尿病治療の柱であった SU 剤は、膵外作用もあるとされているが、主に膵 β 細胞を刺激することによってその効果を発揮する。また、ピグアナイド (BG) 剤は、その作用機序に不明の部分が多いが、SU 剤と異なりもっぱら膵外作用によってその効果を発揮する。近年はこれら 2 種の薬剤に α グルコシダーゼ阻害薬とインスリン抵抗性改善薬が加わったことにより、図 1 に示した高血糖発生機序のほぼすべてが薬剤でコントロールできるようになった。

2. 新しい高血糖治療薬

1) 糖質吸収阻害薬: α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI) はアミラーゼやマルターゼ、スクラーゼ、ガラクターゼなどの糖質水解酵素を競合的に阻害し、腸管内における糖質の吸収を遅延させるため、食前に投与すると糖尿病での食後の過血糖が抑制される。糖尿病における食後過血糖は、消化管からの糖質吸収の増加、肝における糖放出の増加と取り込みの減少、末梢組織での糖取り込みの減少などによって生ずるが、本剤によって食後の過血糖が抑制されると、高血糖そのものによって生ずるインスリン抵抗性とインスリン分泌不全の悪化、すなわち「糖毒性」が解除され、糖尿病の

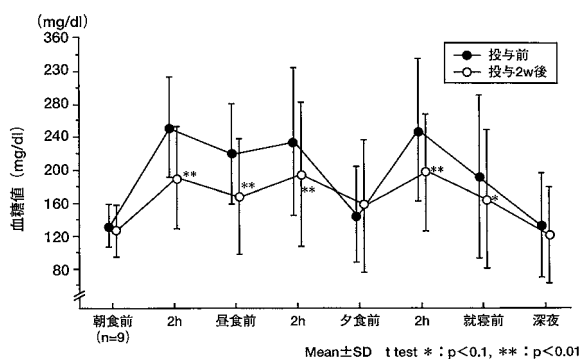


図2 ポグリボースの血糖日内変動に対する効果

病態の改善がもたらされる。SU 剤やピグアナイド剤との併用や、インスリンとの併用も好ましい効果が期待できるほか、インスリン依存型糖尿病( IDDM )の患者にも適応があると考えられる。著者らの入院症例についてポグリボースの血糖日内変動に対する効果を調べた成績を図2に示す。食後の過血糖は有意に抑制され、個々の血糖値の変位の度合いをみる M 値法<sup>1</sup>で検討すると、単独療法、SU 剤併用、インスリン併用のいずれの場合でも明らかな M 値の減少が認められた。また、糖負荷試験で境界型あるいは IGT などの反応を示すものに対して有効性が示されており、糖尿病の一次予防の可能性が示唆されている。

2) インスリン抵抗性改善薬：膵β細胞からのインスリン分泌を促進することなく、骨格筋・肝・脂肪組織などのインスリン標的組織におけるインスリン抵抗性を軽減ないし正常化することによって高血糖を改善する。チアゾリジン系の薬剤がその代表であり、現在 troglitazone が臨床使用可能である。その他、pioglitazone, BRL 49653 C などが承認申請中ないし臨床試験中である。作用機序はインスリン受容体以降の細胞内情報伝達機構の正常化であるとされるが、詳細は不明である。最近、脂肪細胞に特異的に発現する PPAR  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$ ) がチアゾリジン系薬剤の受容体であることが報告された<sup>2</sup>。PPAR  $\gamma$  との結合がいかなる機序でインスリン抵抗性の改善につながるのかは不明であるが、 $\beta$ 酸化の促進による遊離脂肪酸の低下、脂肪細胞からの TNF- $\alpha$  の分泌低下などが推測されている。

一般に本剤は肥満者、空腹時 IRI が高くインスリン抵抗性の存在が疑われる者で有効率が高いとされるが、著者らの検討では女性で有意に有効率が高く、HbA1c が 3% 以上改善する著効例は有意に肥満者(平均 BMI 27.8)に多く、また、1% 以上の改善を示した症例の投与前 Leptin 値が無効例に比べ有意に高い値を示した。空腹時の IRI 値は必ずしも有効性の予測

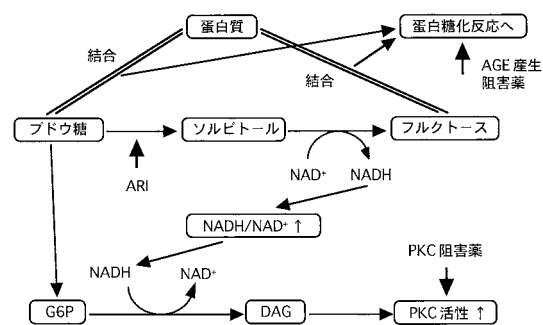


図3 蛋白質糖化反応・ポリオール代謝・PKC 活性の関連性(文献9より引用・改変)

指標にはならなかった。本剤は市販後に重篤な肝障害の発生が報告されており、使用開始前に有効性のある程度予測することが望ましいと思われる。

3) 超速効性インスリン分泌刺激薬：現在国内では NN-623, AY 4166, KAD-1229 の 3 剤が臨床試験中ないし承認申請中であり、若干の特性の違いを有するが、いずれも超速効性にインスリン分泌を刺激する。従来の経口血糖降下薬よりも作用の発現が速く、効果の持続時間も短い。いずれも非 SU 剤で、膵β細胞に独自の受容体を持ち、食後の初期インスリン分泌の欠乏・遅延を補う。作用時間が短い低血糖の危険性を減少させるのみでなく、 $\beta$ 細胞の疲弊を防いで 2 次無効を減少させる効果も期待される。

4) 超速効性インスリン製剤：ヒトインスリンは  $\beta$ 細胞で産生されたものも治療用の製剤も、いずれも 6 量体として存在する。皮下に投与されたインスリン製剤は 6 量体から 2 量体、単量体となって流血中に入るため、効果発現時間にばらつきや遅延が生じ、食後の過血糖の抑制に速効性インスリンを使用しても時相のずれが生じることになる。そこで、アミノ酸の一部を置換してアナログとすることによって、多量体を形成しにくいインスリンが考案されている。現在 Lys-Pro インスリン, X-14 インスリンと呼ばれるアナログ製剤の臨床試験が進行中である。

### 3. 合併症の発症機序の解明

糖尿病による合併症の発症機序の解明も近年著しく進歩した。現在動脈硬化を主体とする合併症の促進要因としては、①蛋白質の糖化による advanced glycation endproduct (AGE) の産生、②ポリオール代謝経路の亢進と細胞の pseudohypoxia、③プロテインキナーゼ C の活性化、④変性 LDL などいわゆる酸化ストレスの増加、などがあげられる。図3に示すごとくこれらが互いに複雑に関与しながら、病態を進展させていくことが想定されている。これらの知見から、それぞれの

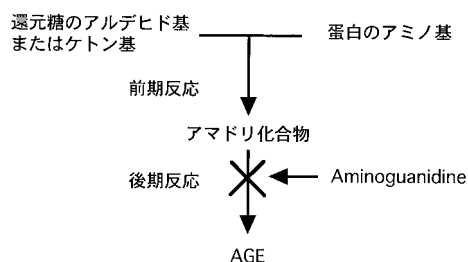


図4 AGE 産生経路とその阻害

促進要因を阻止すべく図に示す薬剤の開発が試みられているが、現在のところ臨床的に使用可能なのはポリオール代謝経路に働く、Aldose reductase inhibitor (ARI) のみである。

#### 4. 合併症治療薬

1) アルドース還元酵素阻害薬 (ARI): ブドウ糖がアルドース還元酵素の働きによってソルビトールとなり、さらにソルビトール脱水素酵素の働きによってフルクトースとなる経路はポリオール代謝経路と呼ばれ、高血糖状態ではこの経路の活性が亢進して糖尿病性神経障害の原因になるとされている。そのメカニズムとして浸透圧の上昇や、ミオイノシトールの減少と Na/K ATPase 活性の低下などが考えられているが、その他に最近では酸化ストレスや次項のグリケーションとの関連が注目されている。

ARI にはカルボキシル酸系、フラボノイド系、ヒダントイン系、その他など複数の化合物系があり、構造や活性の異なる多彩な薬剤が開発中であるが、現在世界的に市販され使用されているのはカルボキシル酸系に属するエパルレスタットのみである。本剤は多数例を対象とした調査で、上下肢の疼痛やしびれ感などの自覚症状が改善し、神経伝導速度や振動覚などの客観的な指標にも有意の改善が見られたと報告されている<sup>3</sup>。また、ARI を投与すると AGE が減少することが臨床的<sup>4</sup>、あるいは実験的<sup>5</sup>に確認されており、ポリオール代謝経路の亢進と AGE 産生との間に強い関連のあることが示唆されている。今後神経障害のみならず、その他の糖尿病性合併症の治療においても有用か否かを検討する必要がある。

2) AGE 阻害薬: 高血糖状態が持続すると糖と蛋白質が非酵素的に結合し、図4に示す経過を経て AGE が産生される。AGE は本来の蛋白質の機能が障害されるだけでなく、生体内のさまざまな生理活性物質に影響を与えて糖尿病性合併症の発症・進展に深くかかわっている。そこで、その産生を阻害する薬剤が検討されており、代表的な薬剤がアミノグアニジンである。本

剤は蛋白と糖の可逆的な結合物であるアマドリ化合物が、さらに AGE へと進展することを阻害する。現在欧米で腎症と心血管系合併症に対する効果が治験中であるが、実験的には腎症、網膜症、神経障害に対する有効性が報告されている。一方、cross-link breaker と呼ばれ、いったん形成されてしまった AGE における架橋を切断するという画期的な薬剤 PTB (N-phenacylthiazolium bromide) も報告<sup>6</sup>されている。

3) PKC 阻害薬: 図3に示したごとく高血糖状態が持続すると、いわゆる de novo 合成系を介してジアシルグリセロール (DAG) の産生が亢進し、プロテインキナーゼ C (PKC) が活性化される。PKC が活性化されると、血管を構成する細胞では血管収縮性、透過性、基底膜や細胞外基質の産生などの機能に変化を生じ、さらに種々のホルモンや成長因子などの生理活性物質への反応性が変化するとされ、糖尿病合併症の発症・進展に果たす PKC の役割が注目されている。PKC には現在のところ 10 数種のアイソフォームのあることが知られているが、網膜や腎系球体、大動脈や心臓においてはとくに PKC $\beta$  が高血糖に伴って増加すると報告されている。したがって、PKC $\beta$  を選択的に阻害すれば、糖尿病性合併症の治療に有用であることが推定されるが、現在のところ臨床的に使用できる薬剤はない。

Vitamin E には抗酸化作用のほかに DAG キナーゼを刺激して PKC 活性を抑制する働きのあることが知られている<sup>7</sup>。その他、高脂血症治療薬であるプロブコールにも同様の効果があることが報告されている。実験的には in vivo における vitamin E の PKC 活性抑制作用が報告されているが、臨床的な効果は明らかでない。

現在欧米で臨床試験が行われている LY 333531 は経口投与が可能で  $\beta$  アイソフォームの PKC に選択的な阻害作用を有し、すでに実験的に網膜血流の増加や腎血流の改善などが報告されており<sup>8</sup>、糖尿病性合併症の発症・進展に対する効果が期待される。

#### おわりに

従来の糖尿病治療薬の選択肢は極めて少なかったといわざるを得ない。しかし、近年の糖尿病の病因・病態の解明に伴って新しい高血糖治療薬が開発され、その選択肢は飛躍的に広がった。また、合併症の発症機序の解明によって、血糖のコントロールとは別に直接的に合併症を治療しようという薬剤も開発されつつあるが、まだ端緒についたばかりである。今後のこの分

野での発展が期待される。

### 文 献

- 1 . Schlichtkrull J, et al: The M-value: An index of blood sugar control in diabetics. *Acta Med Scand* 1965; 77: 95.
- 2 . Lehmann J, Moore LB, Smith-Oliver TA, Wilkison WO, Willson TM, Kliewer SA: An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  ( PPAR  $\gamma$  ). *J Biol Chem* 1995; 270: 12953.
- 3 . Hotta N, Sakamoto N, Shegeta Y, et al : Diabetic Neuropathy Study Group in Japan: Clinical investigation of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on diabetic neuropathy in Japan: Multicenter Study. *J Diab Compl* 1996; 10: 168.
- 4 . Hamada Y, Araki N, Horiuchi S, et al : Role of polyol pathway in nonenzymatic glycation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 ( Suppl 5 ): 95.
- 5 . Hotta N, Kasuya Y, Koh N, Sakakibara F, Nakamura J, Hamada Y, Hara T, Sasaki H, Nakashima E, Naruse K, Kato K, Itoh M: An aldose reductase inhibitor prevents galactose-induced macroangiopathy in Beagle dogs. *Diabetologia* 1996; 39 ( Suppl 1 ): A 287.
- 6 . Vasan S, Zhang X, Zhang X, Kapurniotu A, Bernhagen J, Teichberg S, Basgen J, Wagle D, Shih D, Terlecky I, Bucala R, Cerami A, Egan J, Ulrich P: An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks in vitro and in vivo. *Nature* 1996; 382: 275.
- 7 . Boscoboinik D, Szewczyk A, Hensey C, Azzi A: Inhibition of cell proliferation by  $\alpha$ -tocopherol. *J Biol Chem* 1991; 266: 6188.
- 8 . Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Clermont A, Sven-Erik B, Kem TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL: Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC  $\beta$  inhibitor. *Science* 1996; 272: 728.
- 9 . 谷亀光則, 堺 秀人, 黒川 清: 最小血管症: 腎症の危険因子. *Complication* 1997 ; 2 : 10 - 19.

( 受付 : 1999 年 2 月 12 日 )

( 受理 : 1999 年 2 月 23 日 )