

11月18日(金) 12:00～

# 外来で一人で糖尿病患者を診る場面 コツとピットフォール

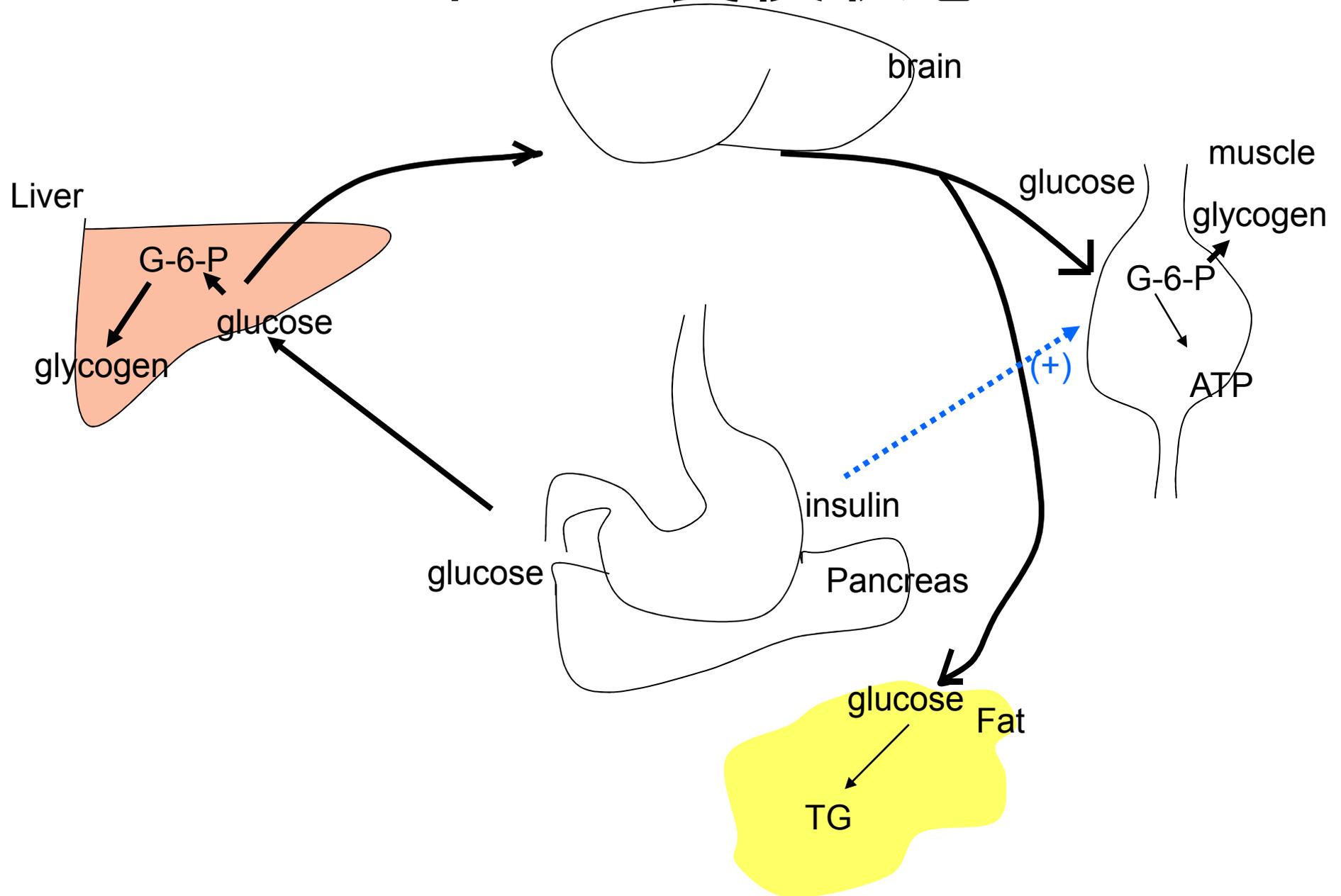
神戸大学糖尿病・内分泌内科

助教

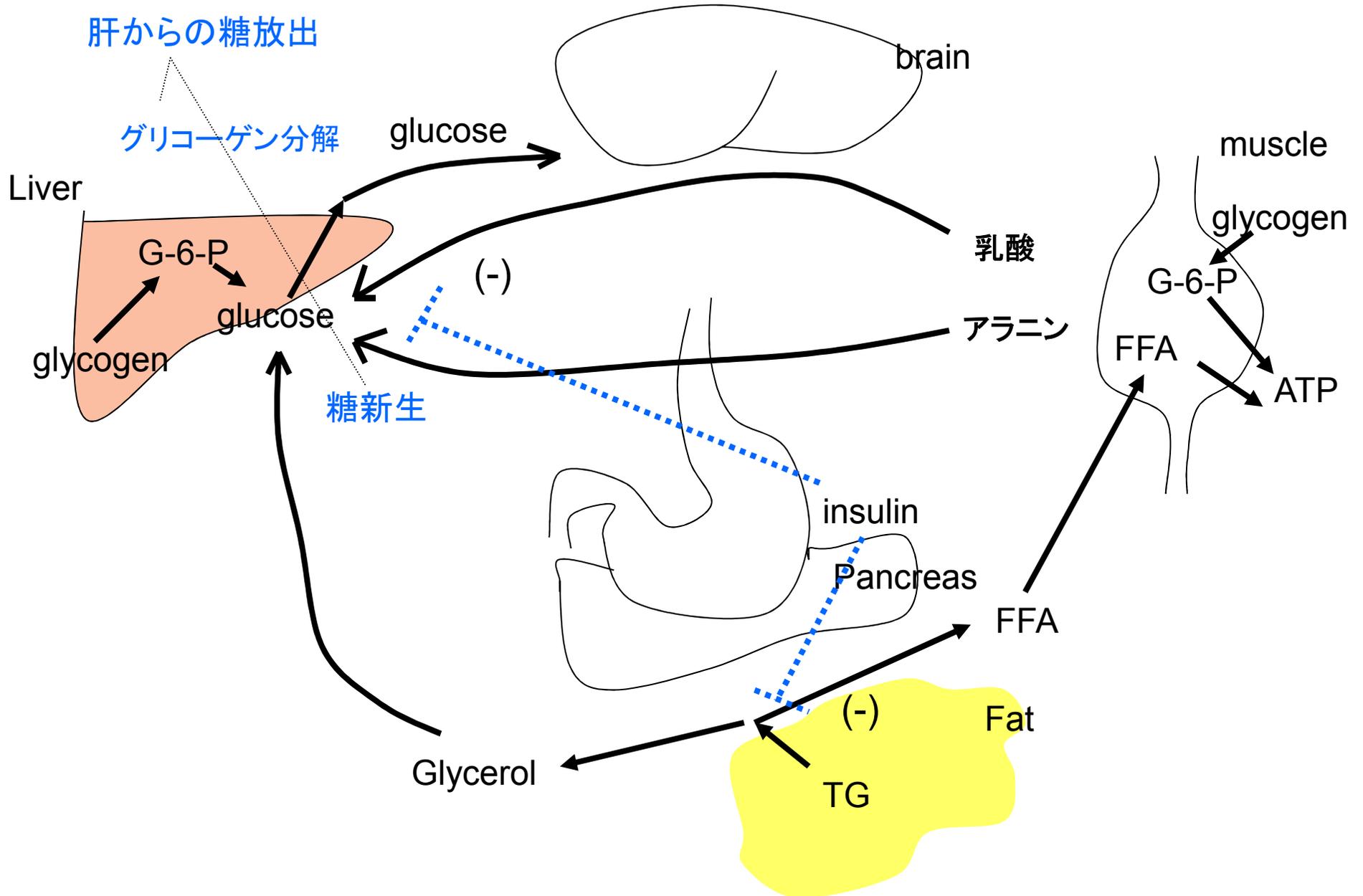
坂口一彦

# はじめに糖代謝の復習

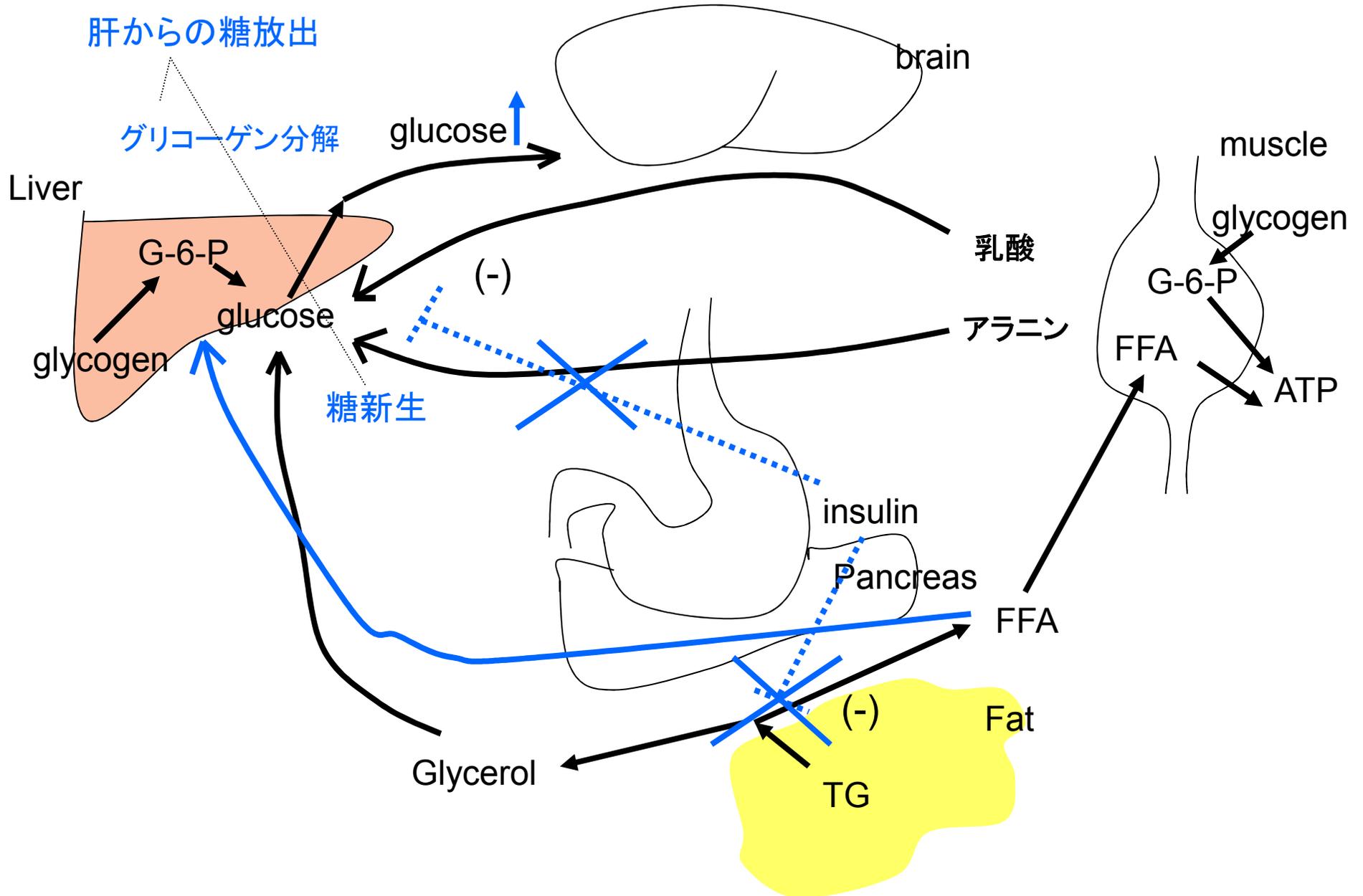
# 正常人の食後状態



# 正常人の空腹状態



# ケトアシドーシスの時



# 血糖の高い人を見たら はじめにやるべきことは 代謝失調かどうかの判断

代謝失調とは

- HHS (hyperglycemic-hyperosmolar syndrome)
- DKA(diabetic ketoacidosis)

こんな糖尿病患者は要注意

- バイタルサインの異常を伴っているとき(意識状態、呼吸数、脈拍、血圧)
- 電解質の異常を伴っているとき
- 腹痛・嘔気などの症状があるとき
- 体重の減少を伴っているとき

# 下記の2つの式は必須

○血清浸透圧  $2 \times \text{Na}(\text{mEq/L}) + \frac{\text{血糖}(\text{mg/dl})}{18} + \frac{\text{BUN}(\text{mg/dl})}{2.8}$

正常値

覚えにくい

291 (= 290 ± 5) mOsm/kg H<sub>2</sub>O

○アニオンギャップ  $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$

正常値

12

# なんのために尿検査をするのか？ その1

飢餓状態によるケトン体  
と  
糖尿病性ケト(アシド)ーシス  
を簡単に見分けるには？

# Diabetic ketoacidosisから身を守るために 4つのピットフォール

## 1 主訴を知る

昏睡が主訴でない場合が多い。  
むしろ腹痛・嘔気など胃腸炎様の  
症状からDKAを想起できるかどう  
かがカギ。

尿中ケトン(+++)かつ尿中糖(+++)を  
見落とさないこと

## 2 治療開始は

大量の生食輸液と  
静脈内インスリン投与

記憶すべき数値は  
1-2-3と0.1~0.2

## 3 治療で血清K値は ダイナミックに 変化する

来院時は  
危険なレベルの  
高カリウム血症



数時間後には  
危険なレベルの  
低カリウム血症

## 4 尿試験紙でみる ケトン体検査の 限界を知る

# 代謝失調ではない血糖の高い患者さん

まずやるべきことは何か？

問診：何のために問診をとるのか？

- ①病型分類に役立つ情報を得たい
- ②罹病期間に役立つ情報を得たい
- ③悪化の原因につながる情報を得たい

身体所見：何のために診察するのか

- ①病型分類に役立つ情報を得たい
- ②合併症の存在、度合いに役立つ情報を得たい

# 病型分類と病期の分類

## 病因分類

- I. 1型  $\beta$ 細胞の破壊, 通常は絶対的インスリン欠乏に至る
  - A. 自己免疫性
  - B. 特発性
- II. 2型 インスリン分泌低下を主体とするものと, インスリン抵抗性が主体で, それにインスリンの相対的不足を伴うものがある
- III. その他の特定の機序, 疾患によるもの \*
  - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
    - ①  $\beta$ 細胞機能にかかわる遺伝子異常
    - ② インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
  - B. 他の疾患, 条件に伴うもの
    - ① 腺外分泌疾患
    - ② 内分泌疾患
    - ③ 肝疾患
    - ④ 薬剤や化学物質によるもの
    - ⑤ 感染症
    - ⑥ 免疫機序によるまれな病態
    - ⑦ その他の遺伝子症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
- IV. 妊娠糖尿病

## Pitfall

すべての糖尿病は病因と病期で分類される  
ただし病因は1つとは限らない。

2型糖尿病には適切なマーカーがないので、  
除外診断になる

インスリン依存状態とは生命維持に  
インスリンが必要。

従って、**いかなる場合(経口摂取量=0)でも  
基礎分泌の補充は不可欠**

\* 一部には, 糖尿病特有の合併症をきたすかどうかを確認されていないものも含まれる

## 病期分類

病態 成因 (機序)	正常血糖		高血糖	
	正常領域	境界領域	糖尿病領域	
			インスリン非依存状態 インスリン不要	インスリン依存状態 高血糖是正に必要 生存に必要
1型	←	→	→	→
2型	←	→	→	→
その他 特定の型	←	→	→	→
妊娠糖尿病	←	→	→	→

# インスリン依存状態・1型糖尿病を見落とさないコツ

- ①インスリンを長年使用している患者、
- ②引き継いだ患者でインスリンを使用している理由  
(血糖コントロールのために使用しているのか、生存のために使用しているのか)がわからない患者、
- ③インスリンを使用しているのに血糖が改善しないあるいは不安定な患者  
→空腹時採血で血糖とCPRをみる

目安の一つ: 空腹時のCPR < 0.5 ng/mLならIDDM, CPR > 1.0 ng/mLならNIDDM

・自己免疫性疾患(特に自己免疫性甲状腺疾患)をもつ人はSPIDDMを含むIA型糖尿病かもしれないという目でみる。

# その他の糖尿病(others)を見落とさないコツ

- ・内分泌疾患はしばしば生活習慣病を模倣する  
(ex:肥満・脂質異常・血圧高値・耐糖能障害はmetabolic syndromeとCushing症候群に共通)
- ・薬剤性糖尿病・薬剤による耐糖能の悪化はいつも念頭におく  
(カルシニューリン阻害剤、インターフェロン・αリポ酸など)
- ・肥満を伴わない糖尿病・低身長を伴う糖尿病は要注意(ミトコンドリア糖尿病)

病因分類・病期分類に役立つ  
初診時検査3点セット  
—血糖とHbA1cだけでは不十分—

- 血中CPR
- 抗GAD抗体
- 尿中ケトン体

# なんのために尿検査をするのか その2

尿蛋白の出ている糖尿病患者は、大血管合併症を起こしやすいhigh risk 患者

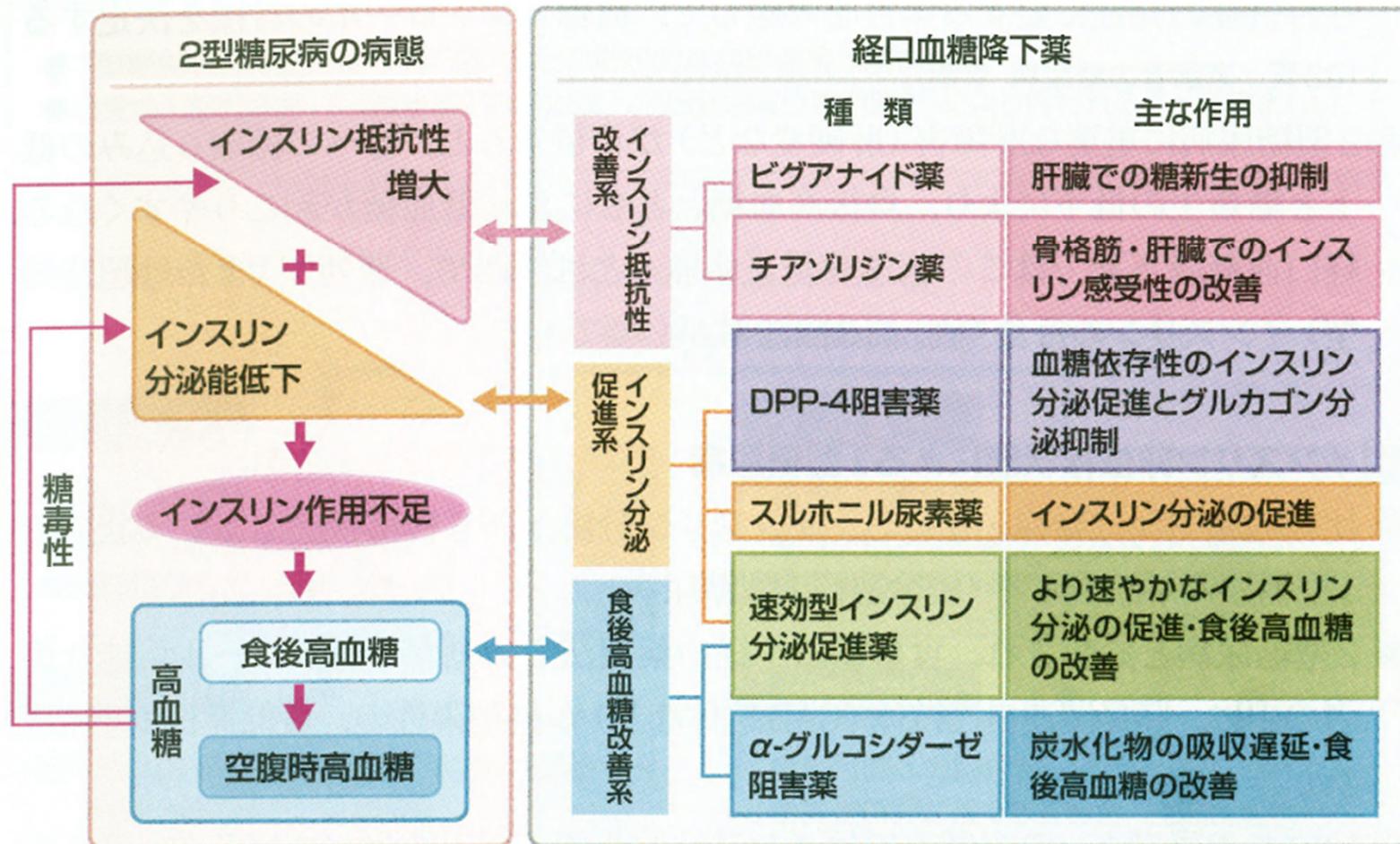
# インスリンの絶対適応とは何か？

- 1型糖尿病
- 2型糖尿病で以下の病態の時
  - 糖尿病昏睡(ケトアシドーシス昏睡, 非ケトン性高浸透圧性昏睡)
  - 重度の外傷・中等症以上の外科手術, 重症感染症の併発
  - 糖尿病合併妊娠

# 経口血糖降下薬の理解

インスリン分泌促進作用の有無と、下げたい血糖の狙いがFPGかPPGかで  
理解する

## 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



# 経口治療薬の位置づけと副作用の理解

	インスリンの分泌促進 あり	インスリンの分泌促進 なし
空腹時血糖を 下げたい	<p>単独でも低血糖を起こしうる 体重増加を来しやすい</p> <p><b>SU薬</b></p>	<p>消化器系の副作用 体重増加を来しにくい</p> <p>乳酸アシドーシス 造影剤使用の2日前から中止</p> <p><b>ビグアナイド薬</b></p>
食後血糖を 下げたい	<p>単独でも低血糖を起こしうる 体重増加を来しやすい</p> <p><b>グリニド薬</b></p>	<p>アディポカインを介して 多臓器に効果</p> <p><b>チアゾリジン薬</b></p> <p>腎でNa再吸収→水分貯留 体重増加を来しやすい</p> <p>消化器系の副作用 体重増加を来しにくい</p> <p><b>α-GI薬</b></p>

インスリン分泌↑のみでなく  
グルカゴン分泌↓

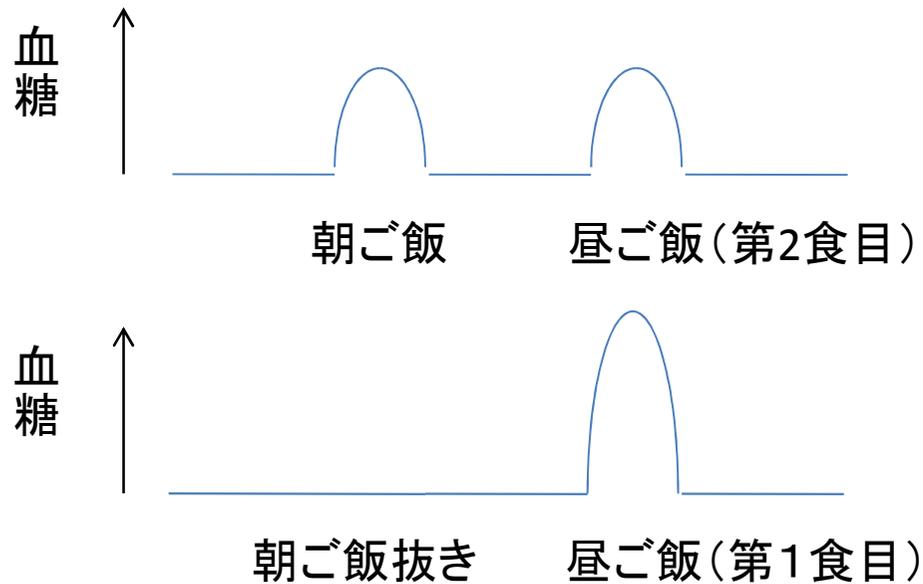
**DPP-4  
阻害薬**

体重増加を来しにくい

# おまけ

Pitfall

Staub-Taugott(シュタウプトラウイゴット)効果(2<sup>nd</sup> meal phenomenon)とは何か？



絶食期間が長いと、次の食後の血糖は高くなる  
75g OGTTも長期の絶食後に実施されたものでは、悪めに出ます。

以上です。

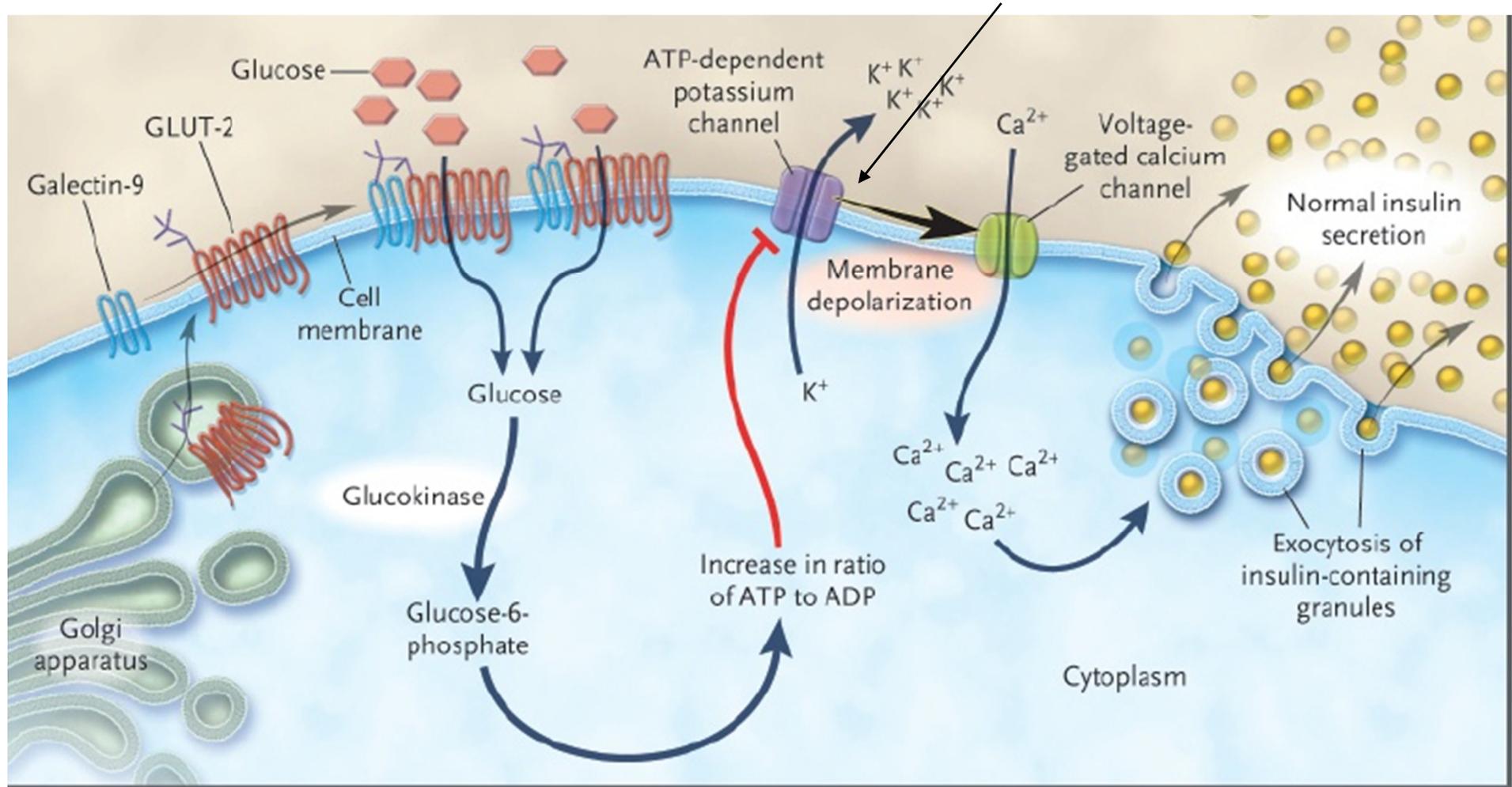
ここからあとは参考資料です。

# SU劑

# ブドウ糖による膵β細胞からのインスリン分泌

## SU剤による膵β細胞からのインスリン分泌

SU剤



余談: 自殺目的でCa blockerを大量服薬した人の  
血糖はあがっていた

## ～治療にはインスリンの持続注入～

**TABLE 1.** CLINICAL COURSES OF TWO PATIENTS TREATED WITH HYPERINSULINEMIA–EUGLYCEMIA THERAPY.

PATIENT NO.	VITAL SIGNS BEFORE THERAPY	SERUM GLUCOSE CONCENTRATION BEFORE THERAPY mg/dl	CONVENTIONAL THERAPY ATTEMPTED	VITAL SIGNS AFTER THERAPY	RATE OF INSULIN INFUSION IU/kg/hr	TIME FROM INSULIN INFUSION TO DISCONTINUATION OF OTHER VASOACTIVE DRIPS	VITAL SIGNS AFTER INSULIN INFUSION ALONE	DURATION OF INSULIN DRIP hr	SUPPLEMENTAL GLUCOSE ADMINISTERED
						min			
1	Pulse, 60; blood pressure, 40 mm Hg by palpation; afebrile	325	4 liters of intravenous fluids; 20 $\mu$ g/kg/min of dopamine; 10 $\mu$ g/kg/min of dobutamine; 14 $\mu$ g/kg/min of norepinephrine; 5 mg of intravenous glucagon	Unchanged	0.5	45	Pulse, 100; blood pressure, 150/60 mm Hg	6	None
2	Pulse, 68; blood pressure, 60/40 mm Hg; afebrile	170	2 liters of intravenous fluids; 4 g of calcium gluconate; 20 $\mu$ g/kg/min of dopamine; 10 $\mu$ g/kg/min of dobutamine	Unchanged	0.5	30	Pulse, 65; blood pressure, 115/60 mm Hg	6	100 ml/hr of 10% dextrose

# SU剤の禁忌

- **インスリン依存状態**
- 糖尿病性ケトアシドーシス, 重症感染症, 中等以上の外科手術, 重篤な肝・腎障害, 重篤な外傷などを伴う場合
- 膵の破壊あるいは摘出により生じた二次性糖尿病
- **サルファ薬やSU薬に対する過敏性を示す場合**
- 妊婦・挙児希望の女性
- **抗GAD抗体陽性**

# SU剤治療の問題点

- 低血糖が心配である。それ故に、糖尿病の治療開始が遅くなりがちである。
- 2次無効，肥満の問題
- 膵β細胞の疲弊．アポトーシスの問題（？）

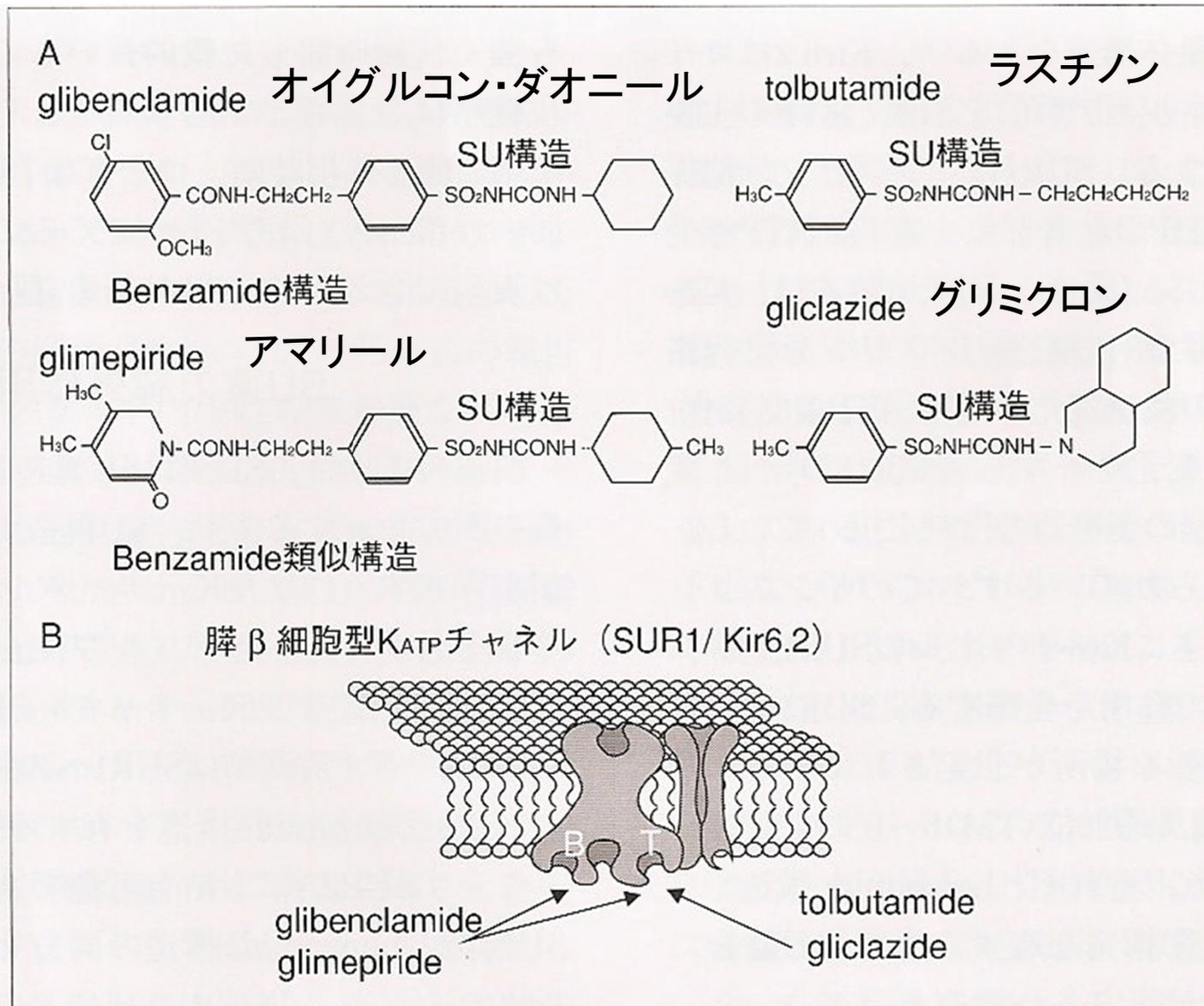


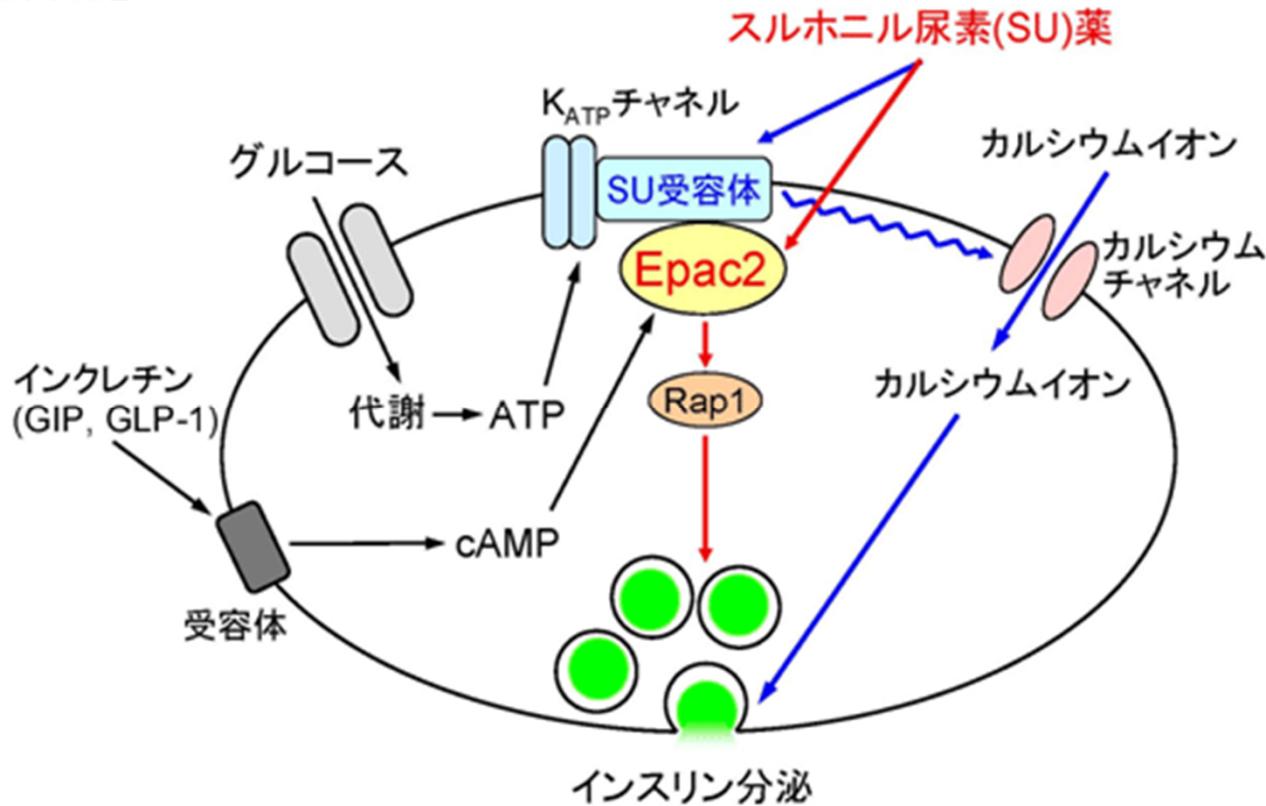
図2 (A)SU薬の薬剤構造, (B)SU薬のSUR1上の結合部位  
B: Benzamide結合部位, T: Tolbutamide結合部位.

## KATPチャンネルは2つのサブユニット(Kir6.X + SURX)からなる

表1 組織特異的K<sub>ATP</sub>チャンネルのサブユニット構成と役割

発現組織	サブユニット構成	各組織での役割
膵β細胞	Kir6.2/SUR1	インスリン分泌調節
心筋骨格筋	Kir6.2/SUR2A	虚血時の心筋保護作用、糖取り込み調節、疲労時の骨格筋保護
平滑筋	Kir6.2/SUR2B	平滑筋のトーン調節
血管平滑筋	Kir6.1/SUR2B	血管拡張・収縮調節
大脳黒質	Kir6.2/SUR1	低酸素時の痙攣の抑制
視床下部腹内側核	Kir6.2/SUR1	低血糖時のグルカゴン分泌調節

Ischemic preconditioningに関係??  
臨床的意義は不明とする説もある



- グリベンクラミド (第2世代 オイグルコン・ダオニール): Epac2を介する
- グリクラジド(第2世代 グリミクロン): Epac2を介さない
- グリメピリド(第3世代 アマリール): Epac2を介する

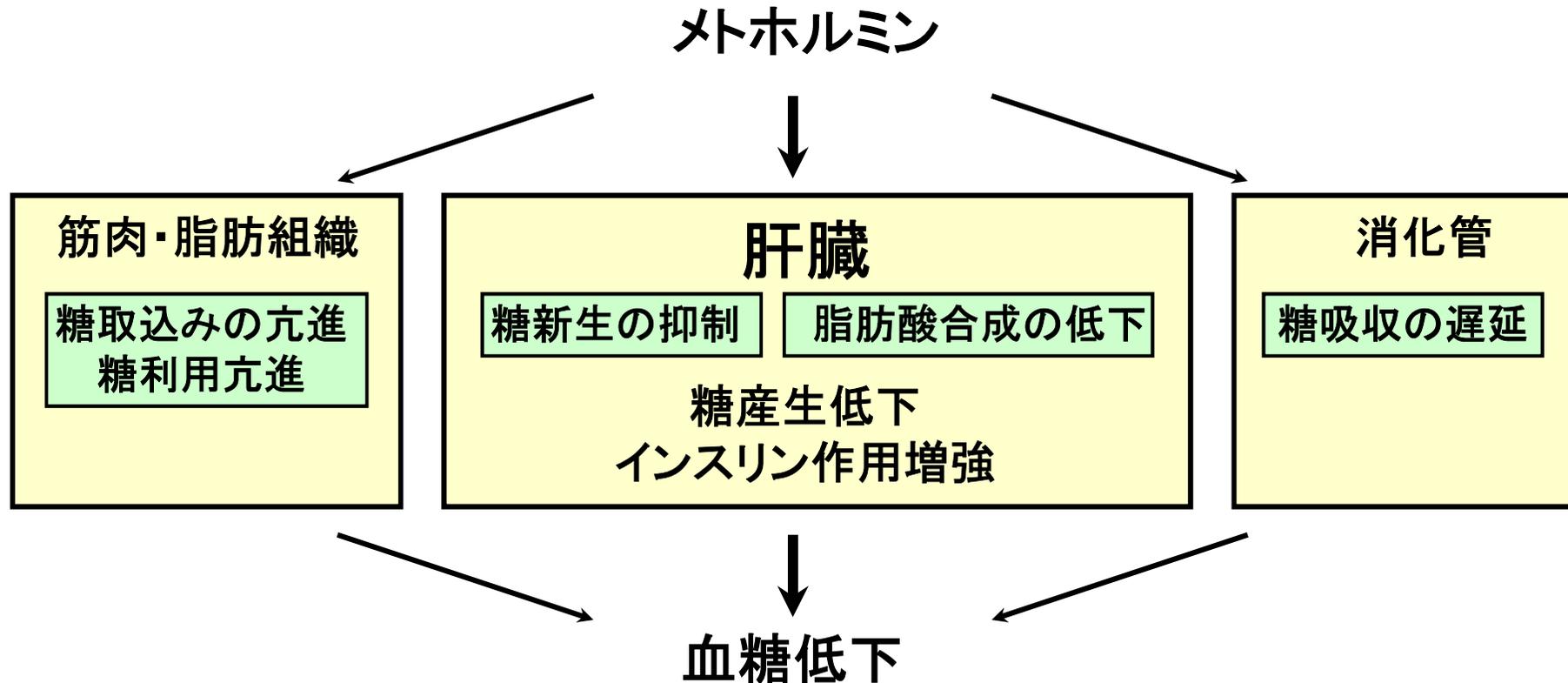
### The cAMP Sensor Epac2 Is a Direct Target of Antidiabetic Sulfonylurea Drugs

Chang-Liang Zhang,<sup>1</sup> Megumi Katoh,<sup>1</sup> Tadao Shibasaki,<sup>1</sup> Kohtaro Minami,<sup>1</sup> Yasuhiro Sunaga,<sup>1\*</sup> Harumi Takahashi,<sup>1</sup> Norihide Yokoi,<sup>1</sup> Masahiro Iwasaki,<sup>1</sup> Takashi Miki,<sup>1</sup> Susumu Seino<sup>1,2,3†</sup>

# ビグアナイド剤

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
塩酸メトフェルミン	<u>グリコラン</u> メルビン メディット	1.5-4.7	6-14	250	250-750
塩酸ブホルミン	<u>ジベトスB</u>	3	6-14	50	50-150

# メトホルミンの作用機序



.....

欧米では、肥満のある場合の第一選択薬として用いられており、スルホニル尿素薬と同等の血糖改善があるとされているが、食事摂取状況、体格、健康保険で許可されている用量(～750mg/日)が違う日本では、どの程度の効果があるかどうか不明な点が多い。副作用として胃腸障害がしばしばみられる。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン より

# ビグアナイド薬の作用特性と使い方

- インスリン抵抗性の強い**過体重・肥満2型糖尿病**に**有効**である(やせている人にも効く)
- 単独使用では低血糖をきたす可能性は極めて低い

# メトホルミンによる乳酸アシドーシスの危険因子(n=47)

慢性危険因子	
心血管系疾患	24 (51%)
慢性腎不全	12 (26%)
アルコール乱用	5 (11%)
慢性肝不全	4 (8.5%)
呼吸不全	2 (4.3%)
急性危険因子	
急性腎不全または慢性腎不全の急性増悪	43 (92%)
造影剤による急性腎不全	12 (26%)
敗血症	9 (19%)
急性心疾患	3 (6.4%)

## 乳酸アシドーシスの症例

要約：症例は 53 歳，女性，高校生時に多毛，低身長および生理不順にて先天性副腎過形成 (CYP21A2 異常症) と診断され以後，ステロイドの内服治療が，また 42 歳時より 2 型糖尿病の診断のもとにメトホルミン 1,000 mg (朝，夕) の内服治療が開始された．2008 年 4 月下旬より骨粗鬆症による腰痛のため NSAIDs (loxoprofen sodium) 180 mg/日 を数週間にわたり内服し，その後より悪心および頻回の嘔吐の症状が出現し，2 日後に痙攣発作にて救急搬送となった．入院時 JCS: III-200 で血糖値 23 mg/dl, pH: 6.955, Lac: 106 mg/dl, Cr: 6.97 mg/dl, BUN: 103.7 mg/dl, ACTH: 16.7 pg/ml, コルチゾール 24.9  $\mu$ g/dl で，重症低血糖，乳酸アシドーシスおよび急性腎不全を認めたが副腎不全は認めなかった．入院前より肝機能および腎機能は正常であり，入院時にも alanine aminotransferase (ALT) および aspartate aminotransferase (AST) 値はそれぞれ 20, 12 IU/ml と正常で，飲酒の既往歴はなかった．血中乳酸値は輸液管理のみにて改善し第 5 病日にて正常に回復した．入院時より自然排尿を 2,000 ml/以上認め，第 4 病日より血中 Cr, BUN は改善傾向を示し，輸液管理のみにて第 7 病日に Cr: 0.64 mg/dl, BUN: 18.2 mg/dl と正常に回復した．本患者は，メトホルミンと loxoprofen の併用により腎機能が悪化し，メトホルミンを排泄できず体内に蓄積した結果，重症低血糖および乳酸アシドーシスを発症したものと考えられた．ステロイド剤を長期にわたり内服している 2 型糖尿病患者では，ビグアナイド剤使用時の併用薬剤にも注意を喚起する必要があると考えられた．

Key words：① 乳酸アシドーシス ② メトホルミン ③ 低血糖 ④ 先天性副腎過形成

〔糖尿病 52(4)：285～289, 2009〕

# ビグアナイドの(本当の)禁忌症例

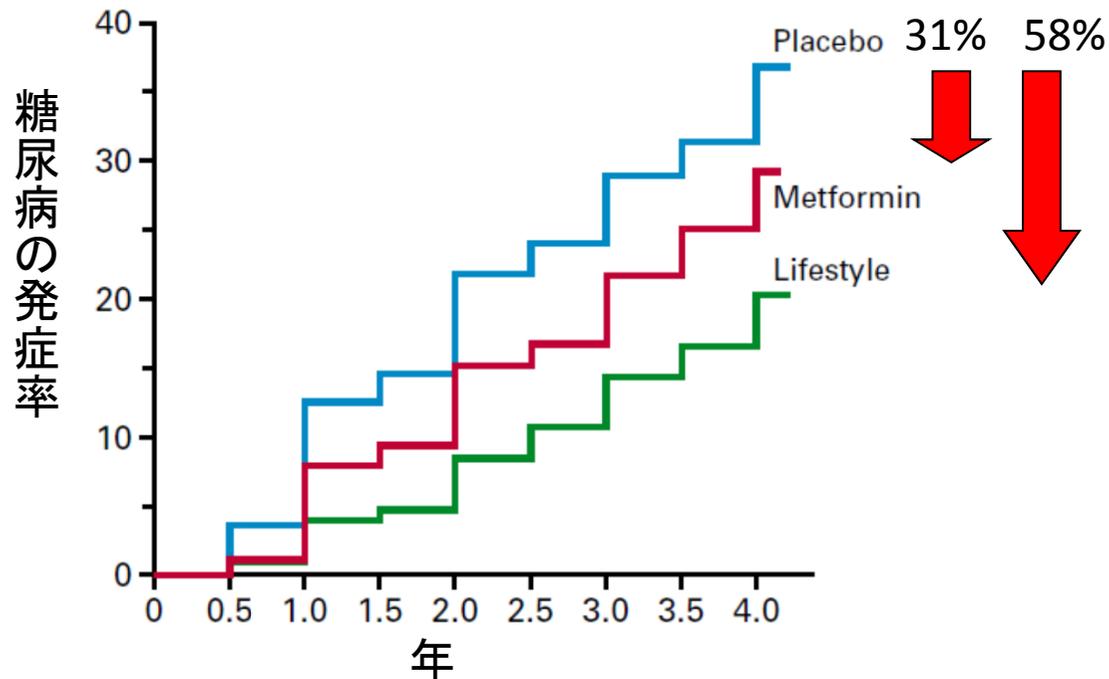
- 腎機能障害
- 肝機能障害
- 低酸素血症・ショック

造影剤使用前3日間は休薬する

# DPP study

境界型糖尿病**3234**名を対象に、

- ・ライフスタイル改善群
- ・プラセボ薬投与群
- ・メトホルミン(1700mg/day)投与群で、  
2型糖尿病の発症予防効果を検討した



## ライフスタイル改善プログラム

### 生活習慣の改善

- ① 体重減少 (>7%)
- ② 運動療法 (150分/週)

## TOPICS

### 2010年5月10日から 高用量メトホルミン発売開始

(ご参考)

#### 「メトグルコ<sup>®</sup>」の概要

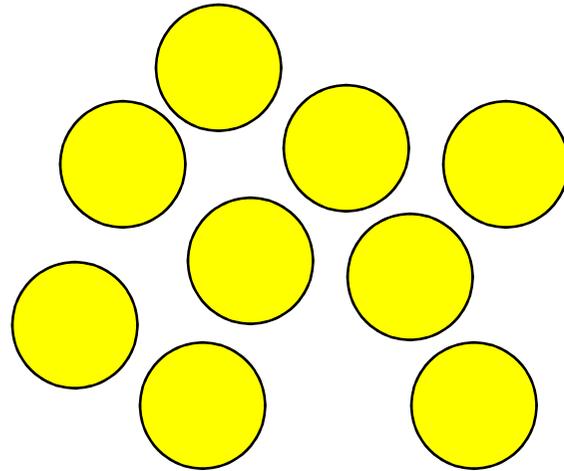
- 【販売名】 メトグルコ<sup>®</sup>錠 250mg
- 【一般名】 メトホルミン塩酸塩 (metformin hydrochloride)
- 【剤形・含量】 1錠中、メトホルミン塩酸塩 250mg 含む錠剤
- 【効能・効果】 2 型糖尿病  
ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。  
(1) 食事療法・運動療法のみ  
(2) 食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤を使用
- 【用法・用量】 通常、成人にはメトホルミン塩酸塩として1日500mgより開始し、1日2～3回に分割して食直前又は食後に経口投与する。維持量は効果を観察しながら決めるが、通常1日750～1500mgとする。なお、患者の状態により適宜増減するが、1日最高投与量は2250mgまでとする。
- 【特徴】
1. メトグルコは、維持量として1500mg/日が承認された国内唯一のメトホルミン製剤です。(維持量：750～1500mg)
  2. インスリン分泌を介さず、肝糖新生抑制、骨格筋・脂肪組織における糖取り込み促進および小腸からの糖吸収抑制等により血糖を低下させます。
  3. 食事・運動療法(12週間以上)でコントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に実施した長期投与試験(54週間)の結果、1500mg/日投与例において持続的な血糖降下作用が認められました。(試験期間中の最頻投与量による解析)  
また、肥満、非肥満によって、血糖降下作用に違いは見られませんでした。
- 【製造販売元】 大日本住友製薬株式会社

# チアゾリジン薬

# チアゾリジン薬の作用特性と使い方

- インスリン抵抗性の改善を介して血糖降下作用を発揮する
- インスリン分泌促進作用はないため、単独では低血糖の危険は少ない

# チアゾリジン誘導体によるインスリン抵抗性改善の機序



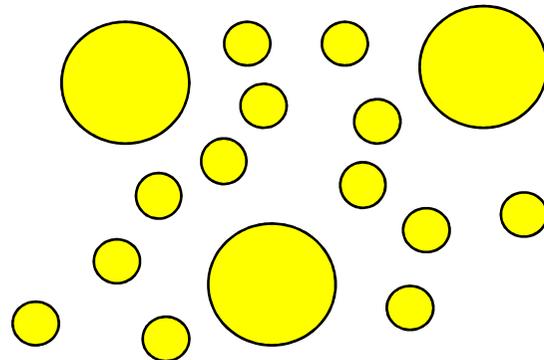
## インスリン抵抗性

糖取り込み (+)	
TNF- $\alpha$	↑↑
レプチン	↑↑
FFA	↑↑

前駆脂肪細胞→小型脂肪細胞分化促進  
大型脂肪細胞のアポトーシス促進



チアゾリジンジオン



## インスリン抵抗性改善

糖取り込み(++)	
TNF- $\alpha$	正常
レプチン	正常
FFA	正常

# チアゾリジン薬の使用上の注意点

- 副作用として、浮腫、貧血、血清LDH、血清CPKの上昇などが時に認められる。
  - 水分貯留を示す傾向があり、心不全患者、心不全の既往者には使用しない。
  - 妊娠中または妊娠の可能性のある女性および授乳中の女性には使用しない
- い
- BNPの測定
- 体重が増加しやすいので食事療法を確実に実行することが大事である
  - 高齢の女性では骨折を増やす→骨密度定量を

# チアゾリジン薬によるエビデンス

## 糖尿病の一次予防

## DREAM Study

Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) study

目的: Thiazolidinedione (TZD剤)であるrosiglitazoneが、糖尿病の一次予防に有効であるかどうか?

対象: 5269名の、30才以上のIGT, IFG, IGT/ IFGの人

方法: rosiglitazone 8 mg/day投与群(2365人)とプラセボ群(2634人)を3年間観察  
Primary Endpoint: 糖尿病の発症, または死亡

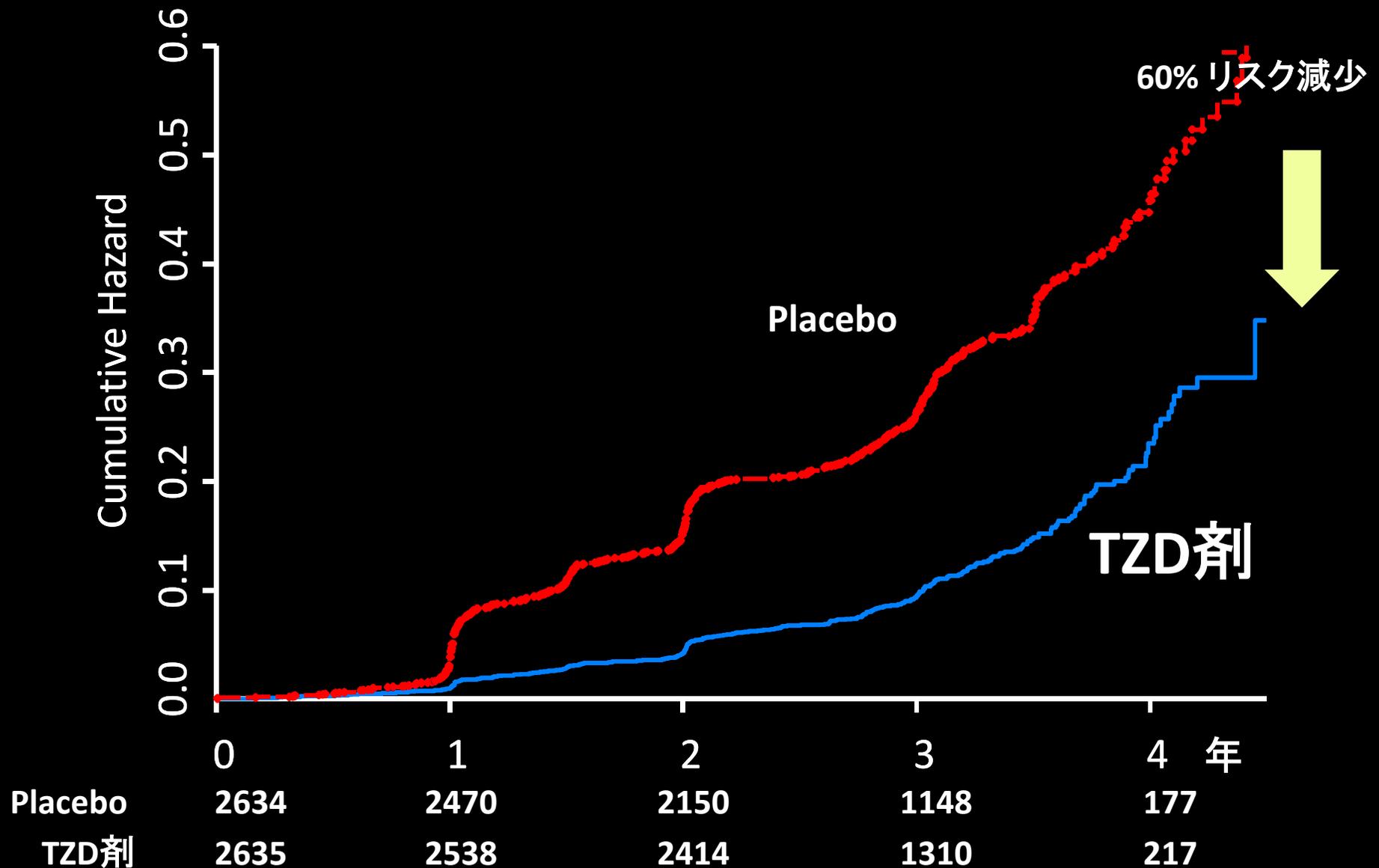
結果:

	Rosiglitazone	Placebo	
Primary endpoint	306/ 2365 (11.6%)	686/ 2634 (26.0%)	Hazard ratio 0.40 (P<0.001)
Becoming normoglycemia	1330/ 2365 (50.5%)	798/ 2634 (30.3%)	1.71(p<0.0001)

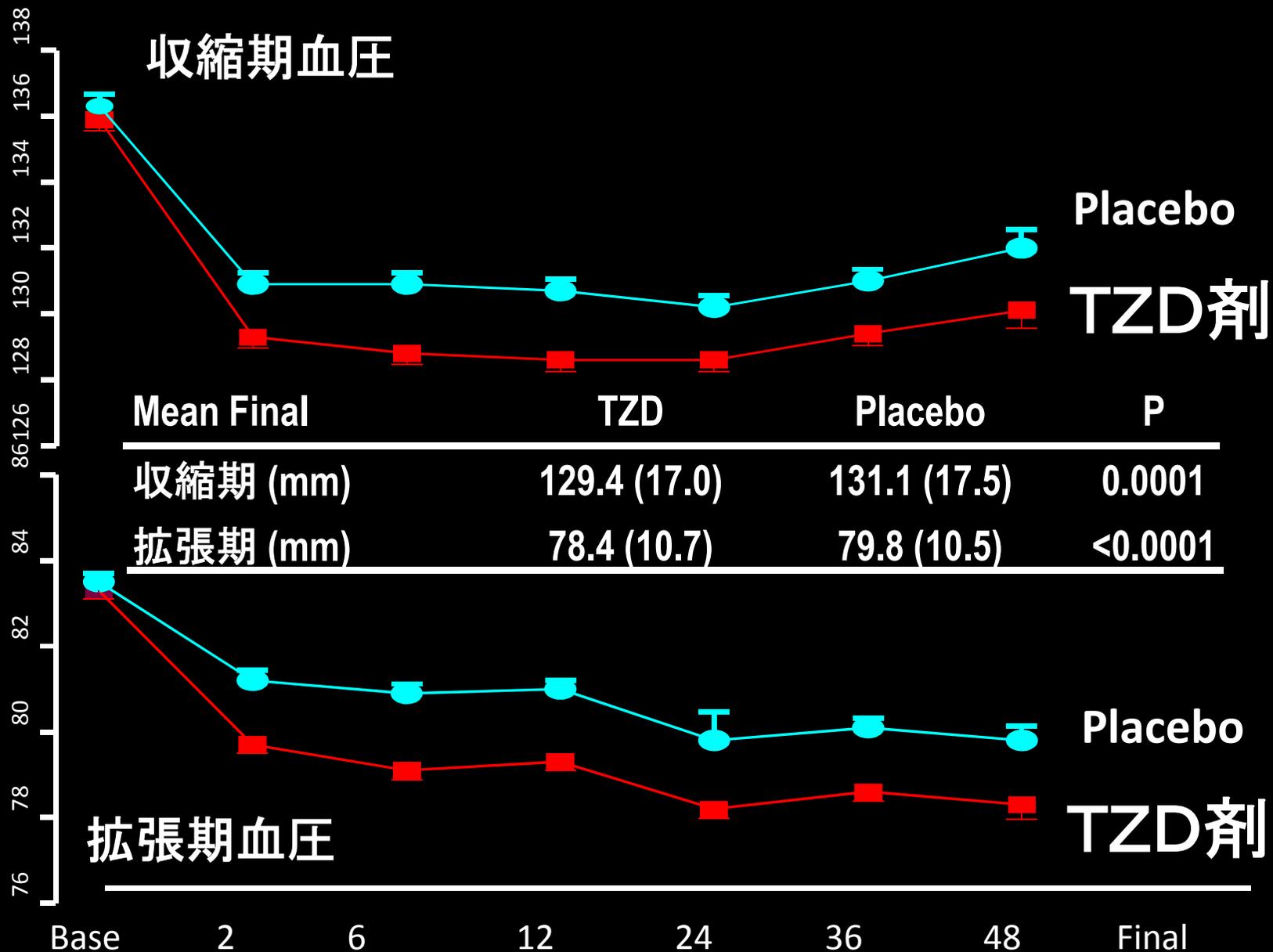
その他: rosiglitazone群で0.5%の心血管イベント, プラセボ群では0.1%  
rosiglitazone群では3年で2.2kgの体重増加

結論: Rosiglitazone 8mg/day投与は、2型糖尿病の発症予防と、正常型への改善に有効

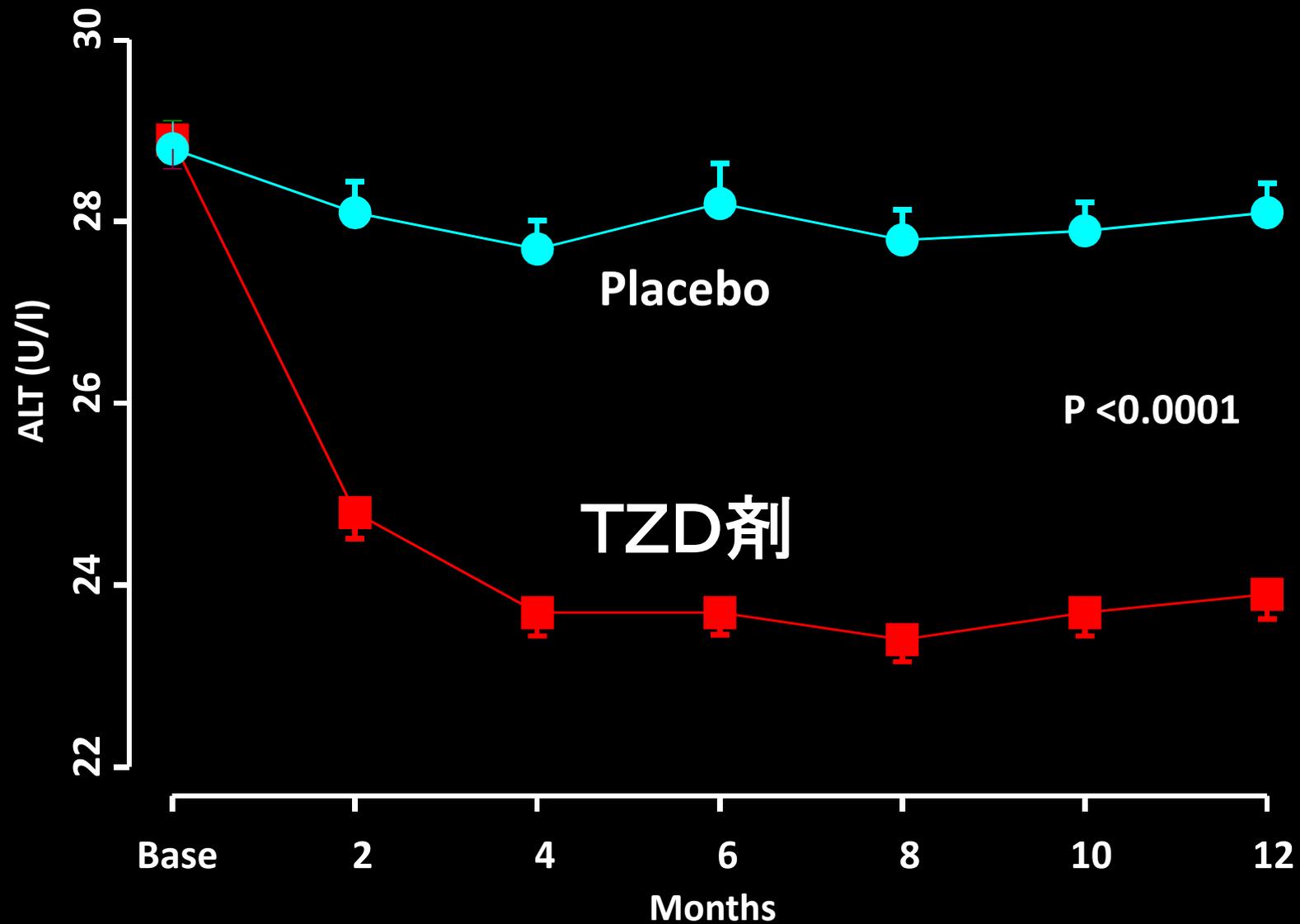
# インスリン抵抗性改善剤(TZD剤)による糖尿病発症阻止



# インスリン抵抗性改善剤(TZD剤)による降圧効果



# インスリン抵抗性改善剤(TZD剤)による肝機能改善効果



# チアゾリジン薬によるエビデンス

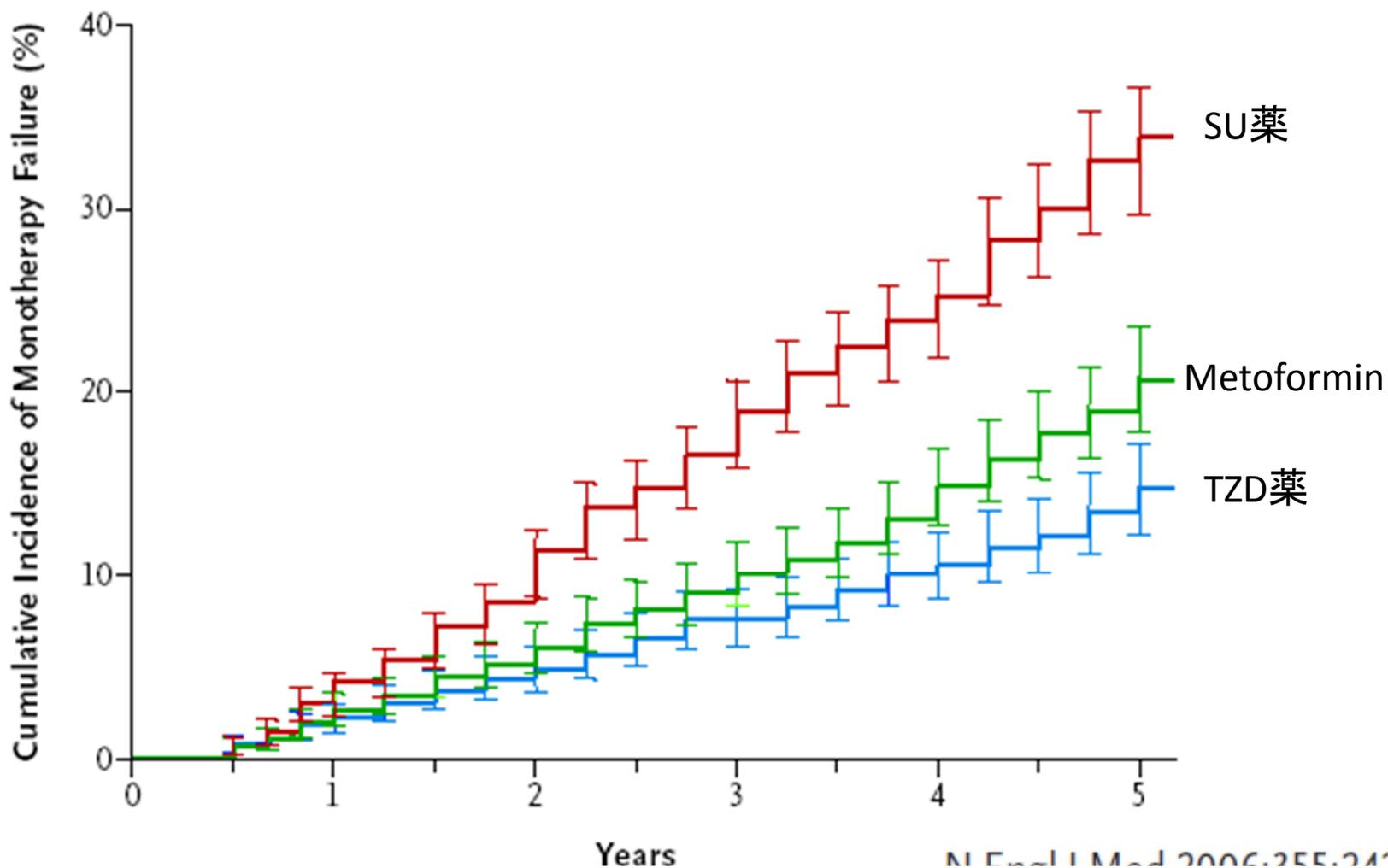
良好な血糖を長く維持  
(薬剤とその効果の継続について)

## ADOPT STUDY

### A Diabetes Outcome Progression Trial

## 2型糖尿病を、単剤でいつまで治療できるか？

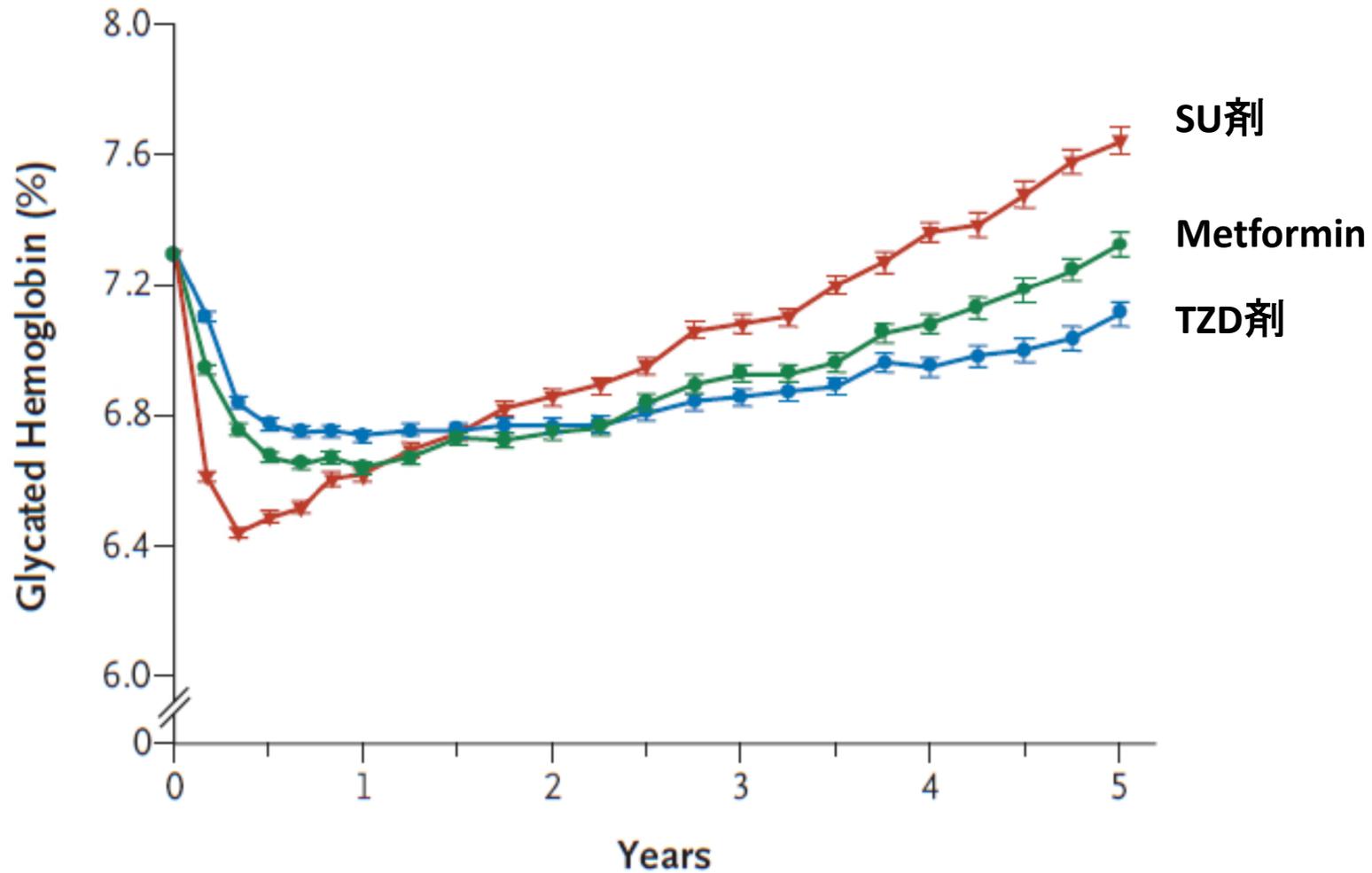
空腹時血糖150mg/dl程度の2型糖尿病患者4360人を、TZD薬、またはMetformin、またはSU薬で4年間治療  
Monotherapy failureは空腹時血糖180mg/dlに上昇したときと定義



# ADOPT STUDY

## HbA1cの推移

早く効かせたいならSU剤(少量)  
長く効かせたいなら、チアゾリジン・メトホルミン



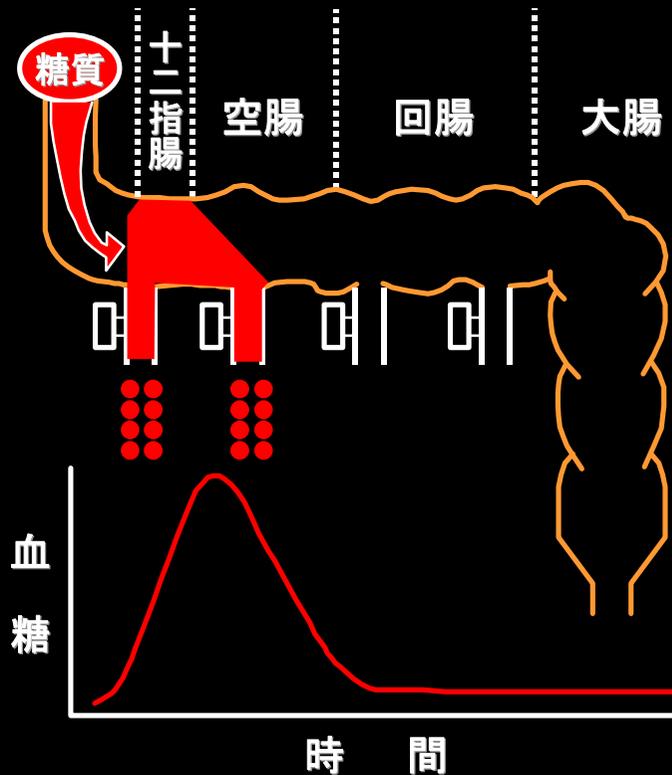
N Engl J Med 2006;355:2427-43.

# $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

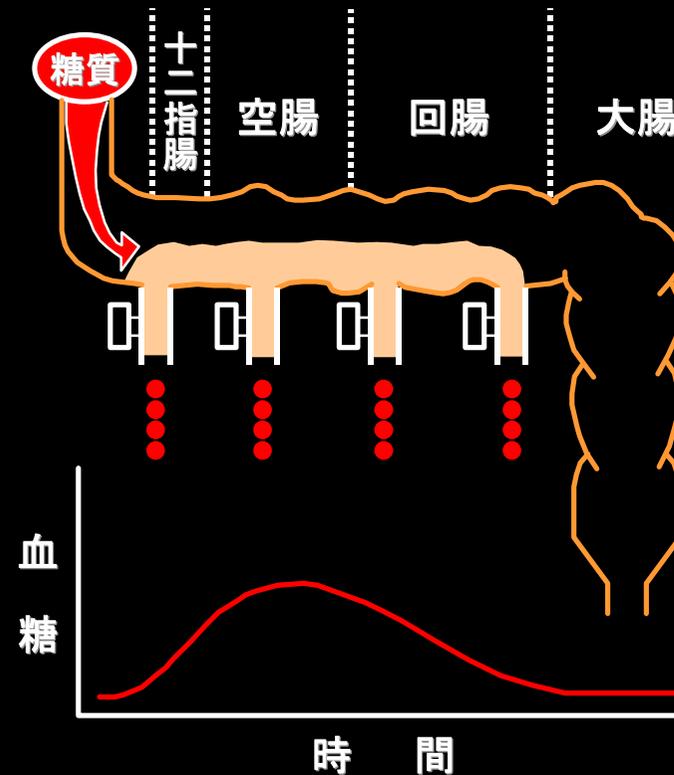
# $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の作用機序

二糖類から単糖類への分解を抑制し、  
2型糖尿病患者における「インスリン分泌遅延」と一致させる

## 通常の糖質吸収のパターン



## $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤を 至適用量投与した場合



# α-GIの禁忌

## 禁忌

- ・高血糖性昏睡
- ・重症感染症
- ・妊婦, 妊娠の可能性のある患者

## 慎重投与

- ・他の糖尿病薬を内服している症例
- ・開腹手術または腸閉塞の既往歴
- ・慢性腸疾患の患者
- ・大腸に狭窄, 重篤な肝障害
- ・重篤な腎障害
- ・高齢者

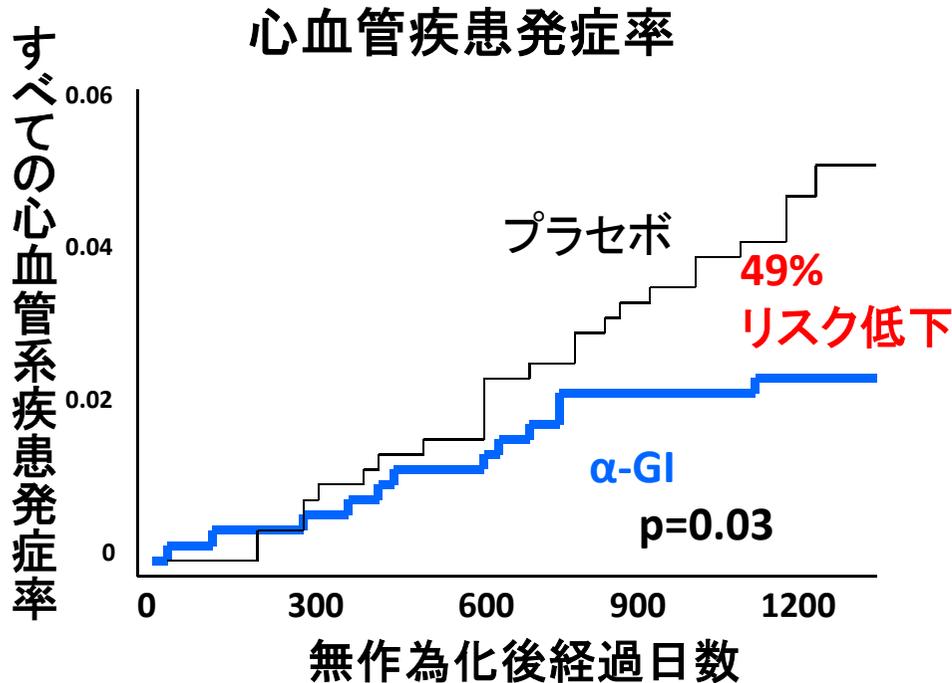
## 薬剤相互作用

- ・ジゴキシン: 血中濃度の低下
- ・ラクツロース: 消化器症状増悪
- ・消化酵素剤: 両剤の効果減弱
- ・ワルファリン: ワルファリンの効果が増強(グルコバイ), 減弱(ベイスン)
- ・デパケン: 血中濃度の低下
- ・コレバイン: 血糖降下作用を増強

# 血糖の変動と血管障害：介入試験から

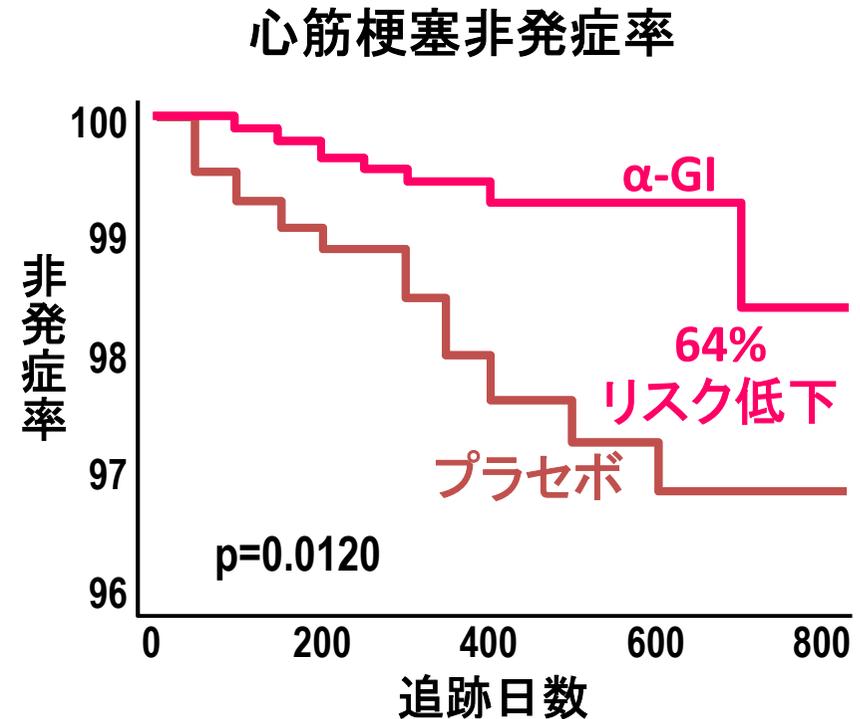
## STOP-NIDDM

耐糖能異常者にアカルボースとプラセボで  
糖尿病への移行を検討  
各軍1429名



## MeRIA<sup>7</sup>

欧米で行なわれた7つの試験(プラセボ対照無作為化  
二重盲検比較試験、投与期間52~164週)のメタアナリ  
シス  
アカルボース群1,248例、プラセボ群932例

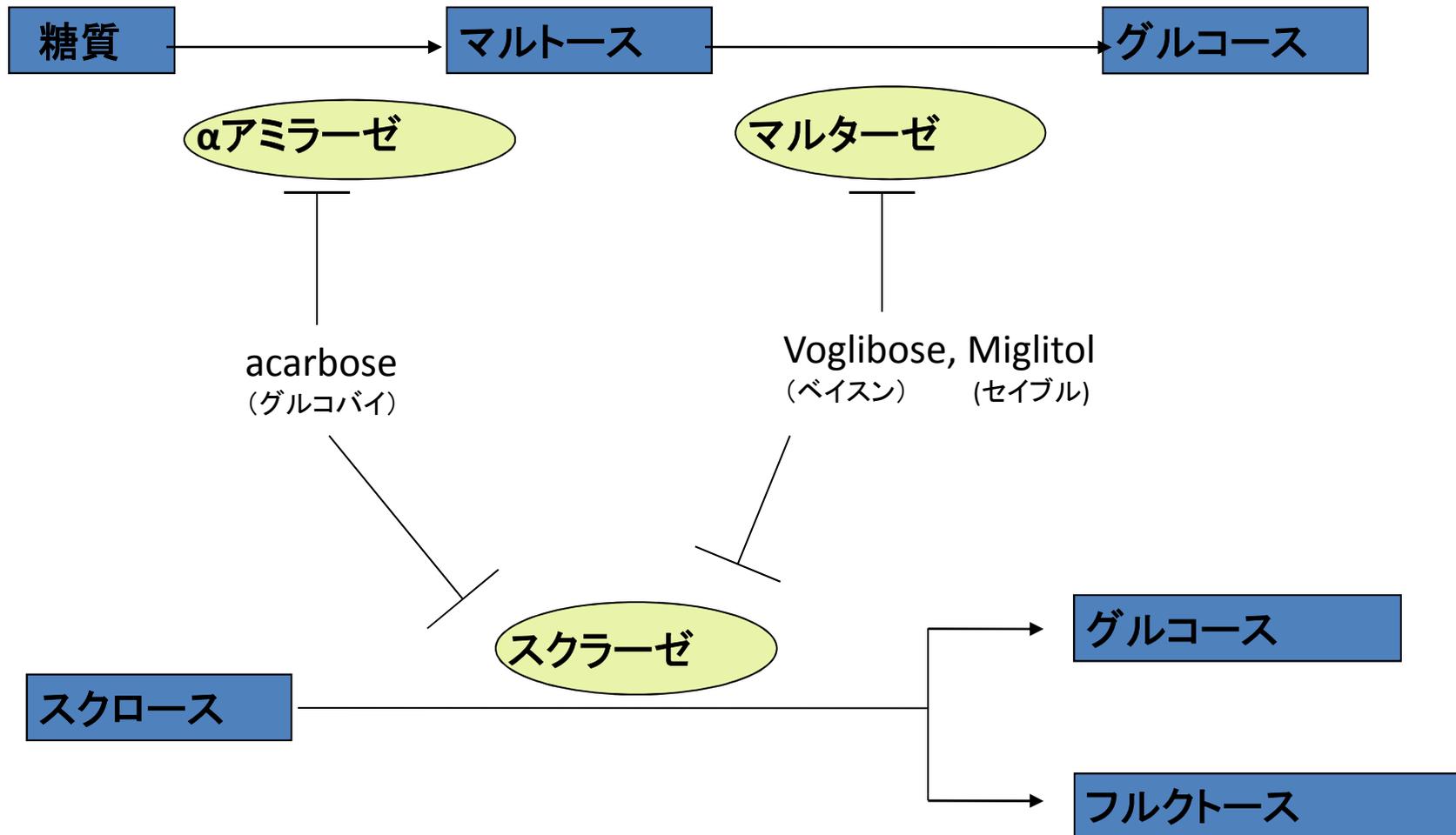


Hanefeld M.et al.:Eur. Heart J.,25,10,2004.

## α-GI 3種類の差異

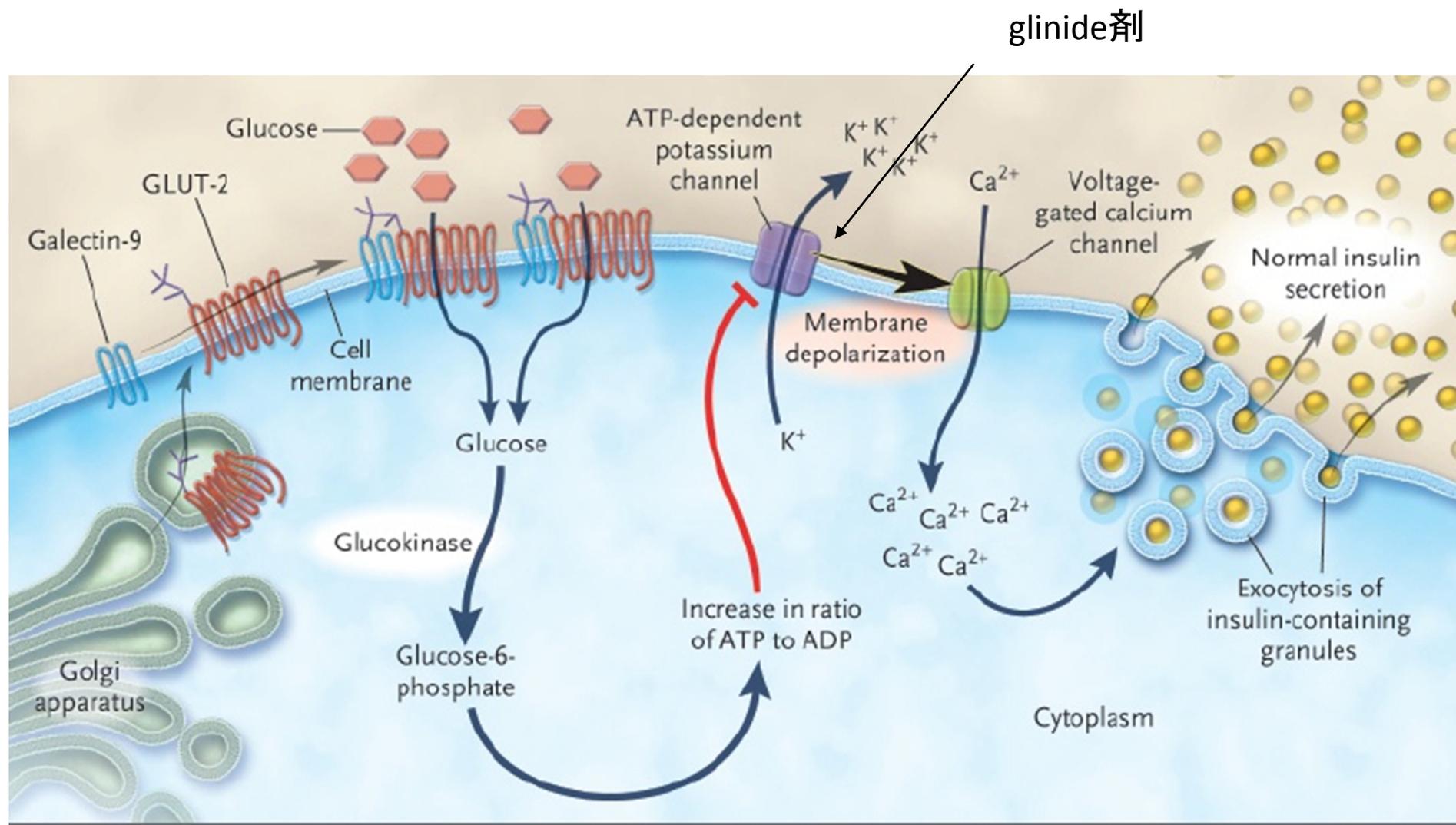
グルコバイ 100 mg = ベイスン 0.2 mg =< セイブル 50 mg

セイブルは消化管から吸収される薬剤 食後1時間の血糖を改善



# グリニド系 (即効型インスリン分泌促進薬)

# Glinide剤による膵β細胞からのインスリン分泌

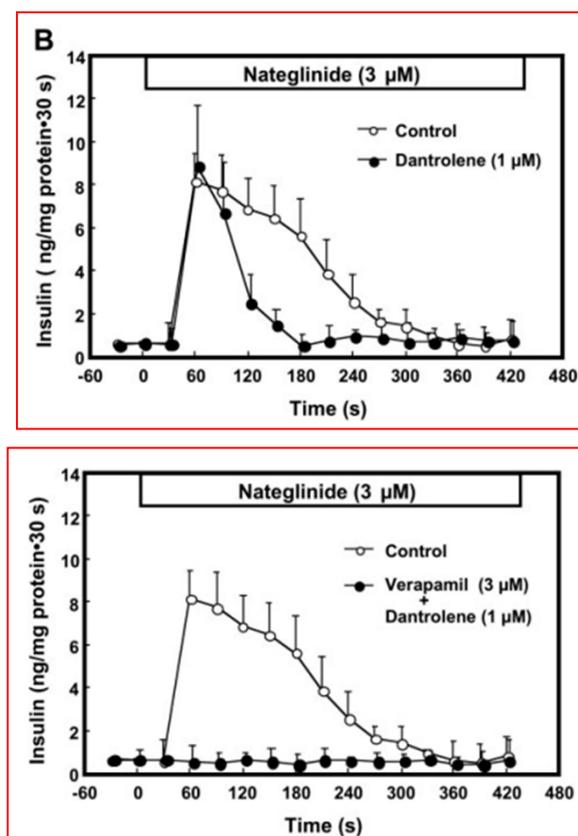
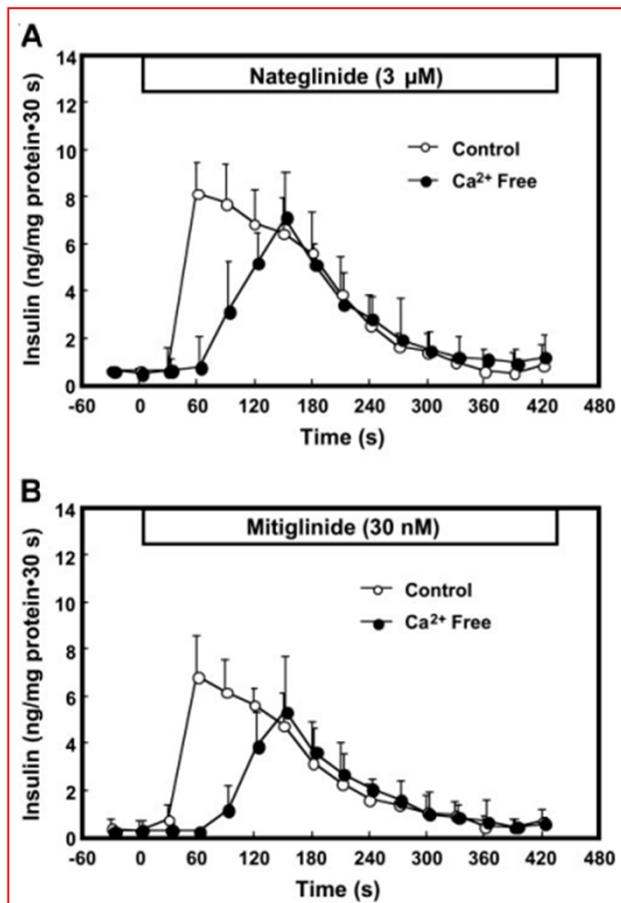
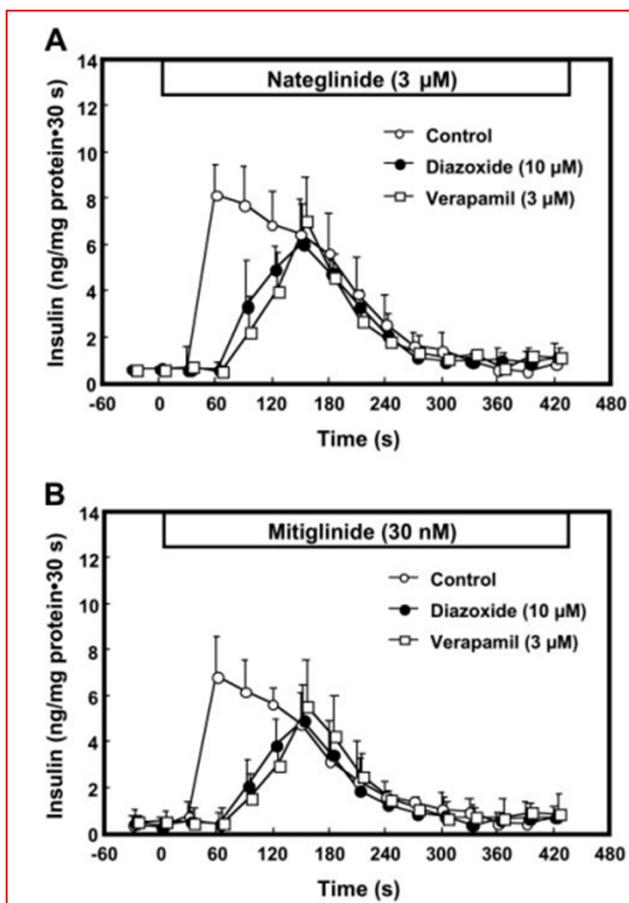


従来はこの経路だけとされていた・・・

# Nateglinide and Mitiglinide, but Not Sulfonylureas, Induce Insulin Secretion through a Mechanism Mediated by Calcium Release from Endoplasmic Reticulum

## 実験系において

- ・SU剤は細胞培養液中にCaが存在しなければインスリンは分泌されない
- ・グリニドは細胞培養液中にCaが存在しなくてもインスリンを分泌させることができる



# SU剤とGlinide系

薬剤	長所	短所	適応
SU剤	確実な血糖降下作用 空腹時血糖の低下 細小血管症のリスク軽減 服用の簡便さ 安全性の確立	低血糖 体重増加 高インスリン血症 膵β細胞の疲弊	非肥満2型糖尿病
Glinide系	食後高血糖の改善 SU剤に比し低血糖, 体重増加が少ない	1日の服用回数が多い 低血糖 体重増加 長期のデータがない	軽症糖尿病 発症後まもない糖尿病 高齢者の糖尿病 軽度肥満糖尿病

# 分泌パターン改善剤

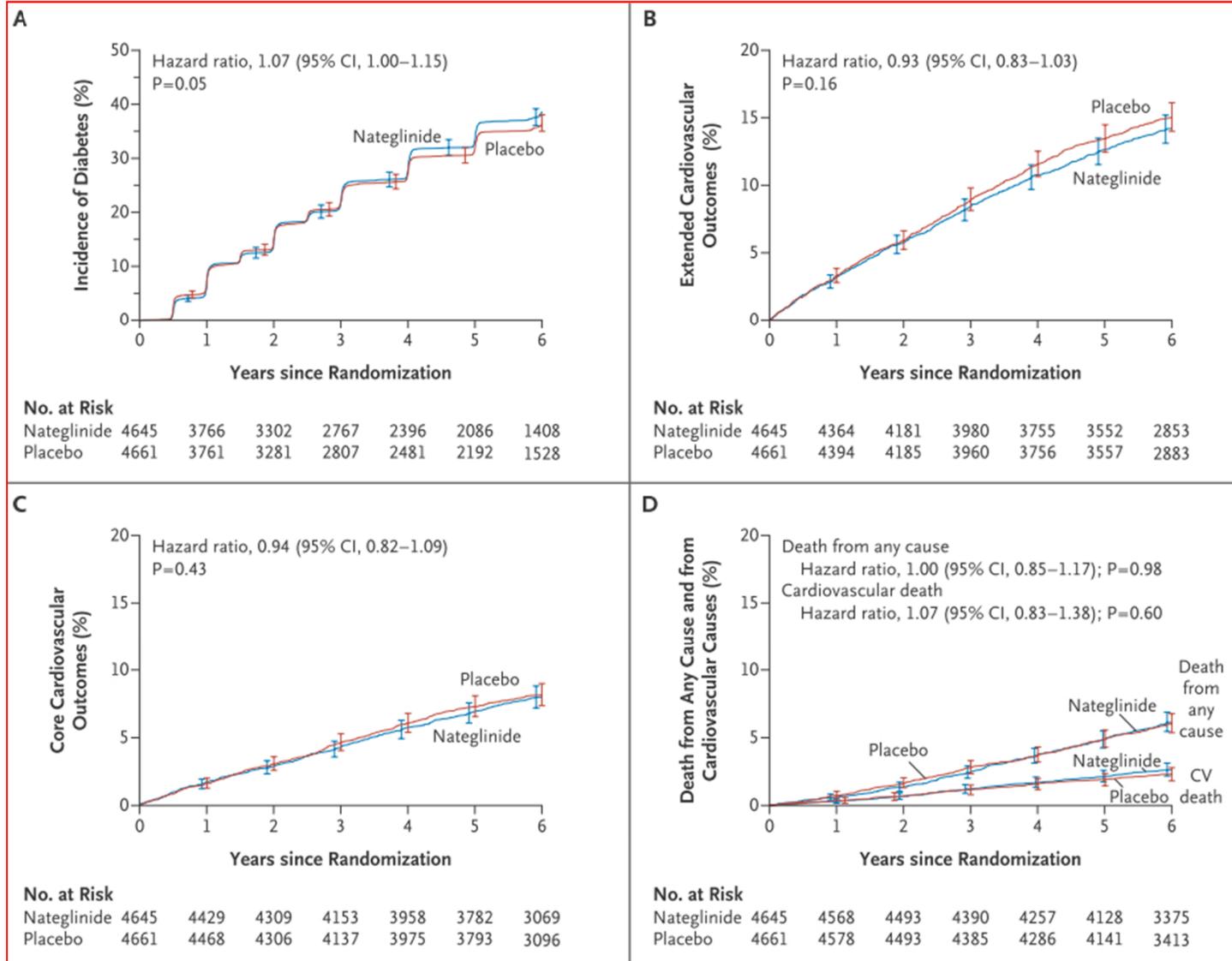
グリニドの役割は、  
インスリンの分泌パターンを改善すること

分泌促進薬では糖尿病の一次予防は得られない

Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events

N Engl J Med 2010;362:1463-76.

The NAVIGATOR Study Group\*



インクレチン関連薬のこと

## 2型糖尿病治療薬の超えることができなかった問題点

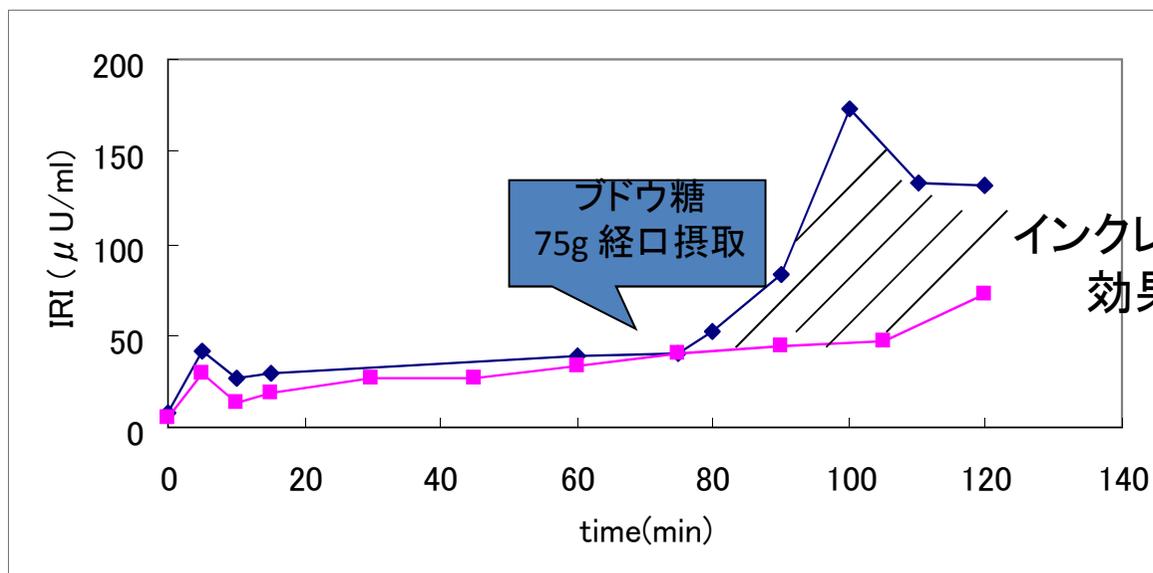
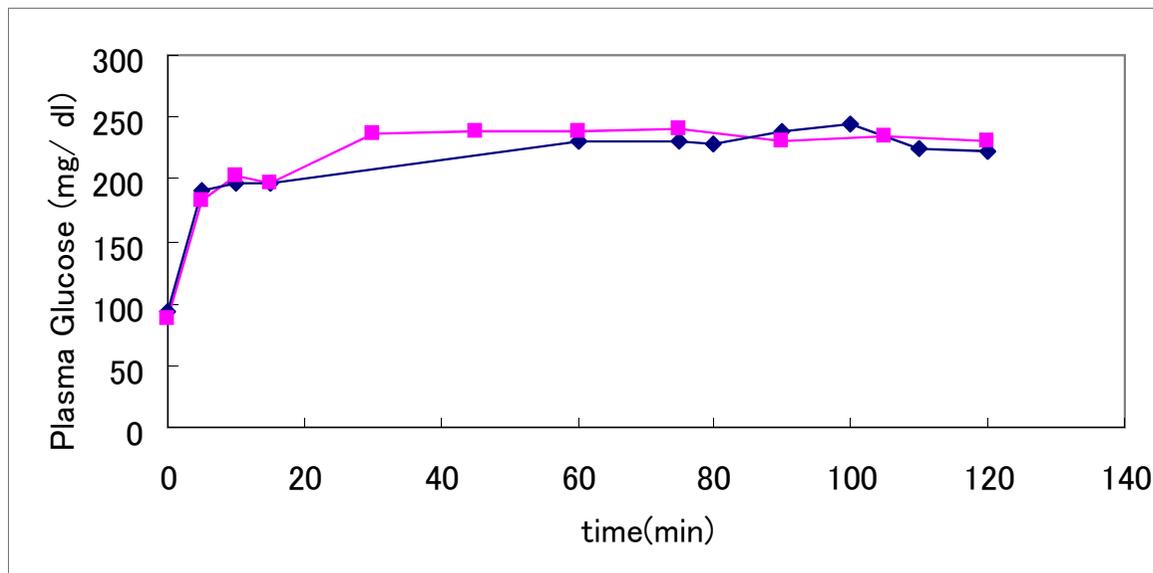
- ・低血糖
- ・肥満の助長
- ・ $\beta$ 細胞の疲弊
- ・ $\alpha$ 細胞の異常

# インクレチンとは何か？

人工膵臓を使い、正常人の血糖を5分間で200mg/dlまであげ、そのまま維持する



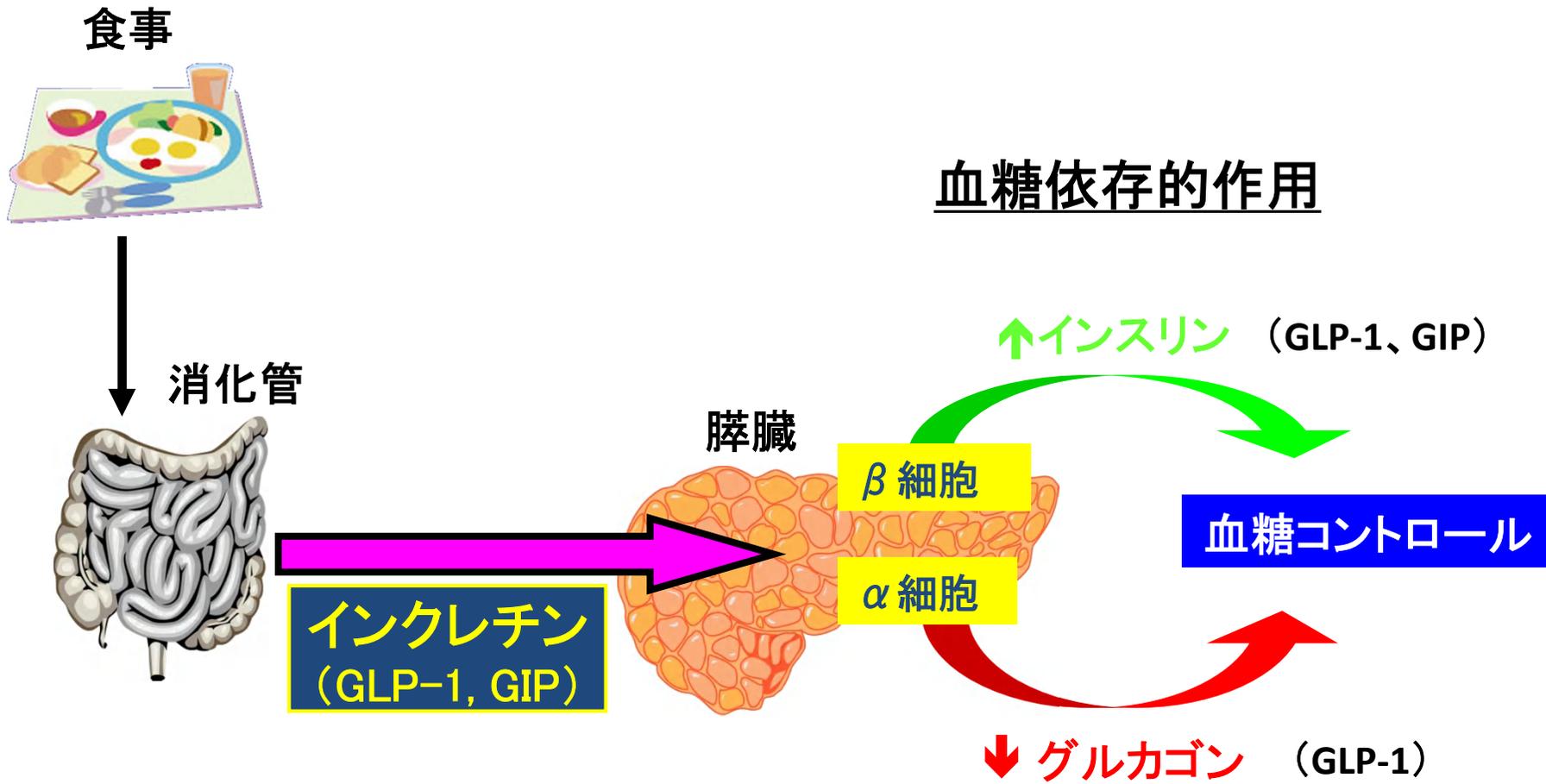
いぐちげんぞーさん



# インクレチンとは？

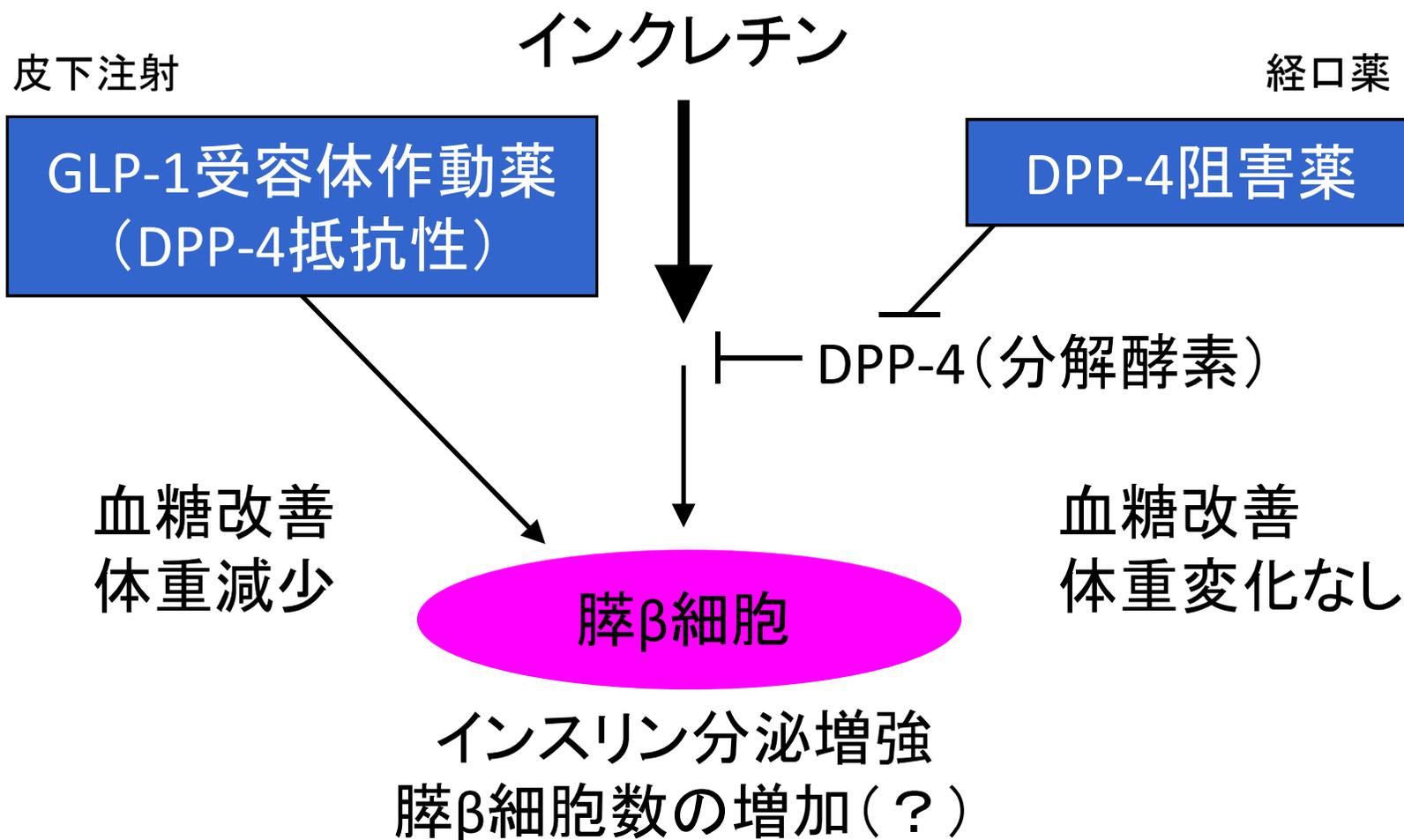
- 炭水化物や脂質の経口摂取に引き続いて腸管から分泌されるホルモン。
- 血糖上昇時にインスリン分泌を促進し、また、グルカゴン分泌を抑制することにより血糖値を低下させる。
- GLP-1 (Glucagon like peptide-1)、GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide)の2種が同定されている。

# 食事によるインクレチンの分泌と血糖降下作用





# インクレチンを用いた2型糖尿病の新しい治療戦略



# インクレチンの働きを利用する薬剤

## DPP-4阻害薬

DPP-4を阻害することにより内因性の活性型インクレチンの分解を抑制する薬剤。

代表的な薬剤：シタグリプチン、ビルダグリプチン

## GLP-1誘導体

DPP-4による分解を受けにくいインクレチン（GLP-1）の誘導体。

代表的な薬剤：エクセナチド、リラグルチド

# 糖尿病治療の問題点とインクレチン作用

糖尿病治療の問題点	インクレチンの作用	インクレチンの臨床での成績
食後高血糖の是正と食前の低血糖	グルコース濃度依存性のインスリン分泌促進作用	血糖値の日内変動少なく, HbA <sub>1c</sub> 値の改善
体重増加	食欲抑制ならびに消化管運動の抑制	体重の減少 (GLP-1 受容体作動薬)
機能的な膵β細胞量が徐々に減少	膵β細胞の保護作用と細胞数増加作用	? (臨床的に確認する方法がない)