

今回も 9 月に開催された日本薬剤師会学術大会からの話題で金子至寿医師(高槻赤十字病院)の講演からの抜粋です。文章のみで見づらいかもかもしれませんが、箇条書きで記載していきます。

ビクアライド系薬の最近の話題

- 1)炭水化物として摂取されたブドウ糖は50%が消化管吸収される。吸収されたブドウ糖はまず肝臓にその多くを蓄えて、残りが摂取45分後には筋肉と脂肪細胞へ移行する。
- 2)食物が小腸に入ってきた刺激でGLP-1が分泌されるが、その9割が脳に作用して膵臓にインスリン分泌をさせる命令を送り、残りの1割が膵臓のGLP-1受容体を刺激してインスリン分泌に関与する。
- 3)糖新生は肝臓で行われるが、最近の研究で腎臓でも糖新生が行われることが分かった(特に飢餓時)。
- 4)高血糖になるとインスリン分泌するβ細胞は次第に疲弊して減少するが、グルカゴン分泌するα細胞は減少しない。その結果、血糖はますます上昇する。α細胞とβ細胞は互いに影響(クロストーク)しながら血糖をコントロールするが、β細胞が減少するとα細胞の作用が強くなる(血糖上昇)。
- 5)スルホニルウレア薬(SU薬)の効果は三日間続くとされる。これはSU薬の脂溶性のためで、細胞膜内に含まれてしまい、血液中からたとえ無くなっても細胞膜から少しずつ溶出してくるので、SU薬で低血糖になると遷延化する。従ってSU薬で低血糖になった場合には低血糖から回復しても再び低血糖になる可能性がある。この低血糖の遷延化はインスリン注射では見られない作用である。
- 6)高血糖状態が継続すると膵臓のβ細胞の中にあるミトコンドリアが疲弊し、崩れて、その滓がでる。このミトコンドリアの滓はAutophagy(自食作用；細胞内の不要な蛋白質を分解)で処分される。
- 7)β細胞で合成されたインスリンは細胞質の粗面小胞体で高次構造を形成する。ところが3割は正常だが7割は不良品を形成する。不良品はユビキチンプロテアソーム(細胞や核内に存在する蛋白質分解酵素の複合体)より分解され、細胞内に溜まらないようにする。糖尿病患者は高血糖のためインスリン合成が絶えず活発になる。すると不良品もたまり過ぎてきて、分解しきれなくなる。やがてβ細胞のアポトーシスのスイッチが入り、β細胞が消えていく(高血糖状態ではβ細胞が喪失していく)。
- 8)β細胞が壊されるケースとしては特発性糖尿病におけるウイルスによるものがあり、ウイルスによりβ細胞が破壊されてしまう場合がある(I型糖尿病に分類)。
- 9)24時間血糖測定器で調査するとグルカゴンの夜間分泌亢進が夜間の高血糖を引き起こすことが分かった。血糖値を上げる生体内物質は成長ホルモン、甲状腺ホルモン、グルカゴン、カテコールアミン、糖質コルチコイドホルモンと種類が多いが、血糖値を下げるのはインスリンのみである。
- 10)食後はグルカゴン分泌が抑制されてインスリン分泌がおこるが、食後にグルカゴン分泌が抑制されないか、上昇するというグルカゴンの奇異反応がおこることが食後高血糖の原因となる。
- 11)HbA1c値は細い血管の硬化と相関するが、大血管の硬化とは相関しないため、耐糖能異常の早期から大血管疾患が出る。糖尿病患者の場合、心臓>脳血管>足の血管の順で詰まる。足の血管の詰まりが発見されたら、既に心臓や脳も危険な状態になっている場合が多いので、運動療法は危険である。
- 12)低血糖でも心筋梗塞を起こす可能性が指摘されており、血糖コントロールはHbA1c6%台を目指す。合併症のある場合は7%未満を目標とする。この基準は100点満点でいえば60点くらい。平成25

年度から HbA1c の治療目標が変更になった。従来の不十分、不可などの表現は患者のやる気をそぐような表現であるため、下記のようにになっている（単位は NGSP）。

HbA1c	目標	解説
6.0 未満	血糖正常化を目指す際の目標	適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、薬物療法中でも低血糖等の副作用なく達成可能な場合
7.0 未満	合併症予防のための目標	合併症予防の観点からの設定。対応する血糖値としては空腹時血糖 130mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180mg/dL 未満をおよその目安とする。
8.0 未満	治療強化が困難な際の目標	低血糖等の副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標となる。

- 13) 食後に 20～30 分間筋肉を動かすと血糖値は 100 mg/dL 近く下がる場合がある。夜間の糖新生を抑えるのが効果的である。
- 14) 空腹時に糖新生は起こる。糖新生はアミノ酸の一部、ピルビン酸、グリセロールなどを材料にしてブドウ糖を肝臓で合成する反応である。この反応には途中、ATP(アデノシン三リン酸)を必要とする。
- 15) メトホルミンは肝細胞のトランスポーター OCT1 を通じて肝細胞内に輸送される。その後、ミトコンドリアに存在する電子伝達系の「複合体 I」を抑制する。複合体 I では「補酵素 NADH」から電子を受け取り、酸化リン酸化と共役して ATP を産生する。この際 NADH は NAD に変化する ($NADH \rightleftharpoons NAD^+ + H^+$; 条件により可逆的な反応)。従って、メトホルミンによる複合体 I の阻害作用は ATP 濃度を減少させる。糖新生に必要な ATP が減少するため糖新生が阻害され血糖値が低くなる。
- 16) メトホルミンには胆汁酸の腸肝循環を抑える作用もあり、吸収されなかった胆汁酸が小腸を刺激して L 細胞からの GLP-1 分泌を促す作用があることが分かってきた。
- 17) **乳酸アシドーシスについて**：ブドウ糖は解糖系(酸素を必要としない嫌氣的反応)からピルビン酸を経て TCA 回路(酸素を必要とする好氣的反応)に入り、電子伝達系と共役してエネルギー物質 ATP を産生する。全体に嫌氣的な条件になるとピルビン酸から TCA 回路に入れず、乳酸脱水素酵素の働きを経て乳酸が合成される経路が働く。この反応には補酵素 NADH が NAD になる反応が必要である。メトホルミンはミトコンドリアの複合体 I を阻害するため、そこでの NADH が NAD になる反応も止まり NADH が溜まる。その結果 NADH が増加すると ピルビン酸から乳酸への代謝が進み、過剰な乳酸による血液の酸性化が起こる(乳酸アシドーシス)。通常は恒常性を保つ機能が働き、乳酸が増加するとピルビン酸への代謝が進むので乳酸アシドーシスの状態にはならない。
- 18) **乳酸アシドーシスになりやすい条件とは**：①腎機能低下や脱水（腎排泄性薬剤であるメトホルミン血中濃度の上昇）、②過度のアルコール摂取（アルコール代謝時に NAD を消耗する。相対的に NADH が増えるため乳酸代謝が進む）・シックデイ(脱水の懸念)、③心血管機能障害・肺機能障害・肝障害（十分な酸素供給が不足して嫌氣的解糖反応が亢進）、④高齢者（①③の合併の懸念）。酸素が入りにくい条件や脱水になりやすい条件になる病気や薬剤では乳酸アシドーシスへの注意が必要。
- 19) 癌になると体内での TNF α （癌壊死因子 α ）量が増える。TNF α はインスリン抵抗性因子でもあるため癌患者では血糖値が上がりやすい。大腸癌、肝癌、膵臓癌で報告があり、脂肪肝でも多い。
- 20) 癌細胞は好氣的条件でも TCA 回路より嫌氣的な解糖系が優先される現象がある(ワールブルク効果)。よって、癌患者ではピルビン酸が溜まり乳酸への代謝が進みやすく乳酸アシドーシスに注意が必要。
- 21) 最近、メトホルミンが胃癌、大腸癌、膵臓癌、肺癌、乳癌などの発生率を低下するという報告がなされており、糖尿病以外への効果も期待されている。 (以上)