

「SGLT2阻害剤」&「オブリーン」

糖尿病克服へ画期的新薬が登場した

脾臓に直接作用するのではなく過剰な糖分や脂肪を体外に排出させる新発想

治療法を変えたインクレチン

日本に約900万人の患者がおり、糖尿病の可能性を否定できない予備軍も含めると2千200万人、国民の5人に1人が該当すると推測される「糖尿病」。もはや完全に国民病といえ、罹患者も増加の一途。この糖尿病に、これまでとは全く違う作用機序の新薬が14年以降、続々と登場する。

糖尿病の新薬は、'09年12月に発売された「DPP-4（ジペプチジルペプチダーゼ4）阻害剤」が爆発的なヒットとなり、治療のあり方を大きく変えたとされる。DPP-4阻害剤は、医療界では「インクレチン関連薬」とも呼ばれている。これは、小腸から分泌される「GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）」と「GIP（グルコース依存性インスリン分泌刺激

激ポリペプチド）」など、「インクレチン」という消化管ホルモンを標的にした糖尿病治療薬だ。

インクレチンは、食後に血糖値が上がったとき、インスリンを分泌する膵臓のβ細胞に結合してインスリン分泌を促す役割がある。また、肝臓に対し、エネルギー源であるブドウ糖の生成を抑える機能もある。要するにインクレチンは、血糖値が上げればインスリンを分泌させ、血糖（血液中のブドウ糖）そのものを作る作業をやめさせるといふことだ。

ところが、このインクレチンは、血液に流れ込むとDPP-4という酵素によってすぐに分解されてしまふ。だから、このDPP-4の働きを抑え込めば、インクレチンの本来の働きを活用できるというわけだ。さらにインクレチン関連薬は、胃か

らの食物の排出を遅らせたり、食欲を抑えるため、体重減少効果がある。インクレチン関連薬は日本の糖尿病治療ですでに標準薬となっている。東京都大田区にある「しんクリニック」の辛浩基院長（日本糖尿病学会専門医）が語る。

「インクレチン関連薬は、単独では低血糖を起こさない。血糖値が高いときだけ、インスリンを刺激したり、グルカゴンという血糖値を上げるホルモンを抑えたりするので、治療が幅広く、インスリンと併用でき、いろいろな薬と飲み合わせができる。飛躍的に糖尿病治療のあり方を変え、しかも、患者のニーズに合った治療法を選択できるようになった」

そして今、そのインクレチン関連薬をも凌駕する注目の新薬が、日本の医療界にも登場するとして、ひと

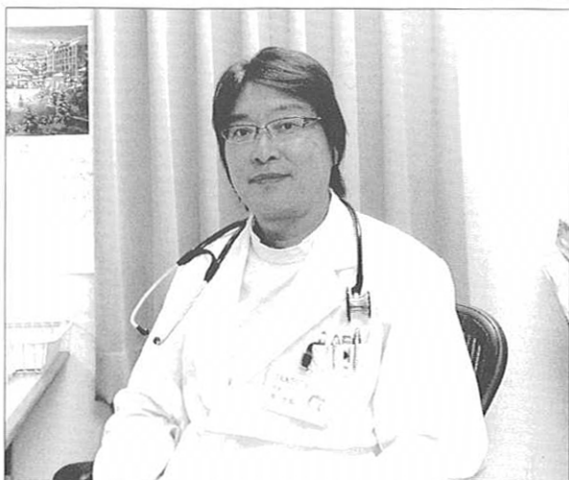
しきり話題となっている。それが、「SGLT2（ナトリウム依存性グルコース共輸送担体）阻害剤」だ。

食事療法の根幹を崩す可能性

どのような作用機序なのか――。腎臓では血液をろ過する際に排泄されるブドウ糖（グルコース）を再び取り込んでいるが、このブドウ糖の再取り込みを司るのがSGLT2というたんぱく質。この働きによって、ブドウ糖が尿に排泄されず、再び血液中を巡る。健康な人は尿中にブドウ糖が出ることはほとんどないが、それはこの機能が正常なためだ。

しかし糖尿病患者は、血液中の糖分が過剰な状態にあり、腎臓でブドウ糖が再吸収されると高血糖状態を維持することになる。つまり、SGLT2の働きを阻害すれば、ブドウ

院長



治療の選択肢がさらに広がる（辛院長）

糖尿病薬の問題点に、血糖値を抑えすぎてしまう低血糖がある。例えばスルホニル尿素剤という古くからある薬は、血糖値に関係なくインスリン分泌を促すため、低血糖が起りやすく、使い続けるとインスリン療法に移行せざるを得なかった。しかし、SGLT2阻害剤には膵臓を刺激する作用はないので、低血糖を起こす可能性が極めて小さい。

「食事療法の根幹が崩れるかもしれない。好きなものを食べても、尿に糖分を出せるからいいじゃないかと、食事療法を守らない人が出てくる可能性がある。たしかに、SGLT2阻害剤だけを単独で飲めば血糖値を下げることもなく、糖の再吸収もないので、ある程度体重を減らすこともできる。副次的に血圧がよくなり、コレステロールや中性脂肪が下がるなどのメリットもある。だが、薬の効果以上に食べすぎれば当然、また太ります（前出、辛院長）

尿に糖がシロップ状態で出てくる

ため、膀胱炎や尿道炎のような尿路感染症の副作用も懸念されるが、注意して使えば問題ないそうだ。

SGLT2阻害剤は、米国では13年3月末、「カナグリフロジン」(成分名)が販売承認を受けた。驚異的に処方件数を伸ばしており、SGLT2阻害剤が糖尿病治療の新たな標準薬となりつつある。カナグリフロジンは、日本では厚生労働省に承認申請中で、順当に行けば14年後半には発売になる見通しだ。

日本で最も早く発売されることになるSGLT2阻害剤は、「イブラグリフロジン」である。14年4月に医療保険の適用を受ける予定だ。このほか4製剤が承認申請されており、15年4月以降、続々発売の見込みだ。

便に脂肪を出して体重減らす

また辛院長は、抗肥満薬の「オブリーン」(成分名セチリスタット)にも注目する。

オブリーンは、脂肪を分解する酵素リパーゼの働きを阻害することで、腸管からの脂肪吸収を妨げる作用がある。2型糖尿病と脂質異常症を合併し、食事・運動療法を施しても

「BMI（肥満度指数＝体重（kg）÷身長（m）×身長（m）」が25以上の肥満症患者が投与対象だ。

辛院長は「リパーゼ阻害剤といって、脂肪を腸管で吸収することを抑え、便中に脂肪を出させ、食べた脂肪分をカットできる。効果がある人で体重が2〜3kg減らせる。体重が減ることで血糖値もよくなるという副次的な作用がある。オブリーンで便に脂肪を出し、SGLT2阻害剤で尿に糖も出してしまふような新たな発想の治療法が出てくる」と大きな期待を示す。ただ、「食事療法を守ることが基本です」と強調する。

続々と新薬が登場する糖尿病だが、これらをもつてしても完治にはほど遠い状況にあることに変わりはない。「現代人の生活では糖尿病の根治は難しい。いかにコントロールして、糖尿病で死なずに余生を全うできるか、糖尿病の合併症を起こさずに長生きできるかというのが糖尿病治療の根幹。やはり食事療法と運動療法と薬を使って、うまくコントロールしていかざるを得ない」（辛院長）

何はともあれ、まずは生活習慣の改善がカギとなる。