

11

特集 2型糖尿病治療の新時代 —治療薬選択のパラダイムシフト

治療薬の作用機序, 特徴, エビデンス 5) インスリン

荒木栄一

熊本大学大学院 生命科学研究部 代謝内科学 教授

糖尿病病態の特徴はインスリンの作用不足であり、インスリン療法は直接的かつ強力な糖尿病治療法である。インスリン療法の基本は、糖尿病患者における障害された血中インスリン動態を、インスリンを注射することによって健常者に近づけ、血糖をコントロールすることにある。糖尿病患者のインスリン分泌障害の程度はさまざまであり、個々のインスリン分泌動態やそれぞれのライフスタイルにあったインスリン製剤を選択し使用することが重要である。そのためには、種々のインスリン製剤の特徴をよく理解し、上手に使い分ける必要がある。糖尿病発症早期から強化インスリン療法により厳格な血糖コントロールを行うと、糖尿病細小血管合併症の発症・進展が抑制されることも示されており、このことは長期的な医療経済上も重要である。

インスリン製剤の作用機序

インスリンは最も生理的な糖尿病治療薬であり、インスリン受容体と結合してその作用を発現する。インスリン受容体は2つの α サブユニットと2つの β サブユニットから成る4量体から構成されており、インスリンがインスリン受容体 α サブユニットと結合すると、 β サブユニットの細胞内部位に存在するチロシンキナーゼが活性化され、インスリンのシグナルが細胞内へと伝達される。インスリン受容体によってリン酸化を受け、インスリンシグナルを伝達する蛋白はいくつか同定されているが、その代表的なものはIRS (insulin receptor substrate) 蛋白である。IRS蛋白はファミリーを構成しているが、インスリン作用伝達に重要なものはIRS-1とIRS-2であると考えられている。IRS蛋白はインスリン受容体チロシ

ンキナーゼによってリン酸化され、リン酸化されたチロシン残基とその周囲のアミノ酸配列を認識してSH2 (src homology 2) 部位を持ついくつかの蛋白がIRS蛋白に結合し、インスリン作用を分岐伝達する。ブドウ糖の取り込みやグリコーゲンの合成、糖新生の抑制といったインスリンの主な代謝作用を伝達する蛋白は、PI-3 (phosphatidylinositol 3')キナーゼであり、PI-3キナーゼは細胞膜に存在するリン脂質phosphatidylinositolをリン酸化し、このリン酸化されたphosphatidylinositolを標的としてPDK1 (phosphoinositide dependent kinase 1) が結合する。phosphatidylinositolと結合して活性化されたPDK1は、Akt/PKBというセリン/スレオニンキナーゼを活性化する。Akt/PKBはさらにその下流に存在するいくつかの基質をリン酸化し、その結果ブドウ糖の取り込みやグリコーゲンの合成促進、糖新生の抑制などのインスリン作用をもたらす。一方、インスリンの持つ細胞増殖作用は主としてMAP (mitogen activated

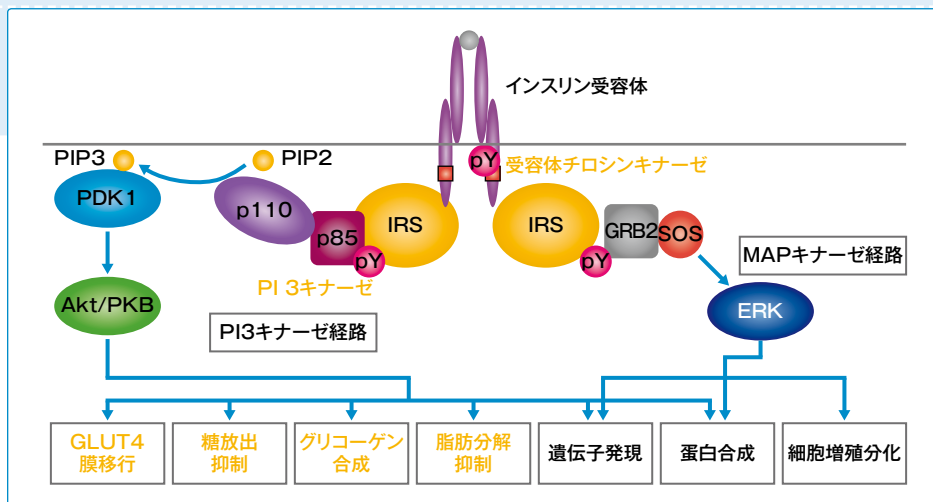


図1 インスリン作用伝達経路

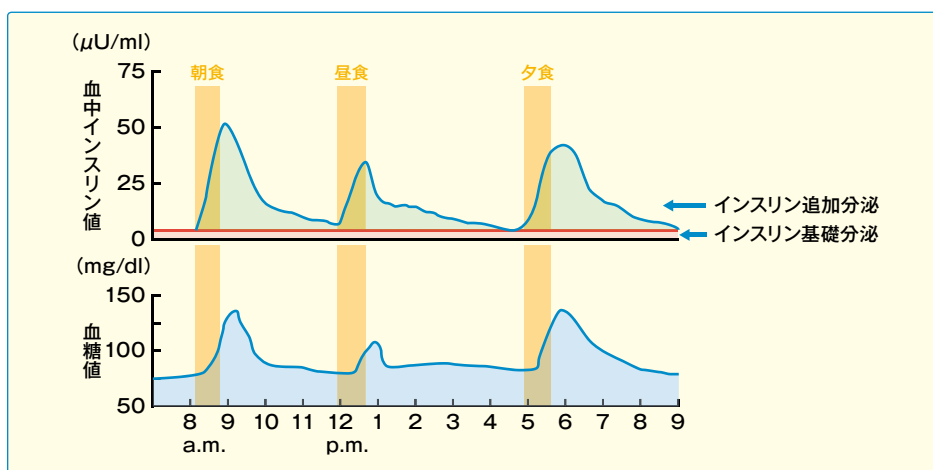


図2 健常者における血糖とインスリン分泌

protein) キナーゼ経路を介して伝達される (図1)。詳細は他の総説を参考いただきたい^{1,2)}。

健常者と糖尿病患者のインスリン分泌動態

健常者の血中インスリンの日内変動は、空腹時や食間に肝での糖新生やグリコーゲン分解を調節するための基礎分泌と、食後急峻に起こり食後の血糖上昇を抑制するための追加分泌により構成されている (図2)。糖尿病患者のうち、1型糖尿病では通常膵β細胞が著明に減少しているため、基礎分泌、追加分泌ともに認められない。2型糖尿病では、発症初期には追加分泌の急峻な立ち上がり鈍化し、そのために持続する高血糖を是正すべく遅延する高インスリン血症がみられる。膵β細胞機能が

さらに障害を受けると、追加分泌の低下を認め、さらには基礎分泌の減少が生じる。

糖尿病患者におけるインスリン療法の目標は、障害された血中インスリン動態を、インスリンを注射することによって健常者に近づけることにより、血糖をコントロールすることにある。糖尿病患者のインスリン分泌動態の障害の程度は患者によりさまざまであり、個々の患者のインスリン分泌動態やそれぞれのライフスタイルに合ったインスリン製剤を選択して使用することが重要である。

インスリン製剤の種類と特徴

作用時間から①超速効型、②速効型、③中間型、④持効型溶解、⑤速効型と中間型を混合した混合型および⑥