

# 赤沼先生ご経歴

東京大学医学部卒業

同大学医学部第3内科入局

アメリカ・ワシントン州立大学留学

東京大学医学部講師

朝日生命糖尿病研究所所長

東京女子医科大学客員教授

日本糖尿病学会理事長

日本糖尿病財団理事

日本内分泌学会評議員

日本動脈硬化学会評議員

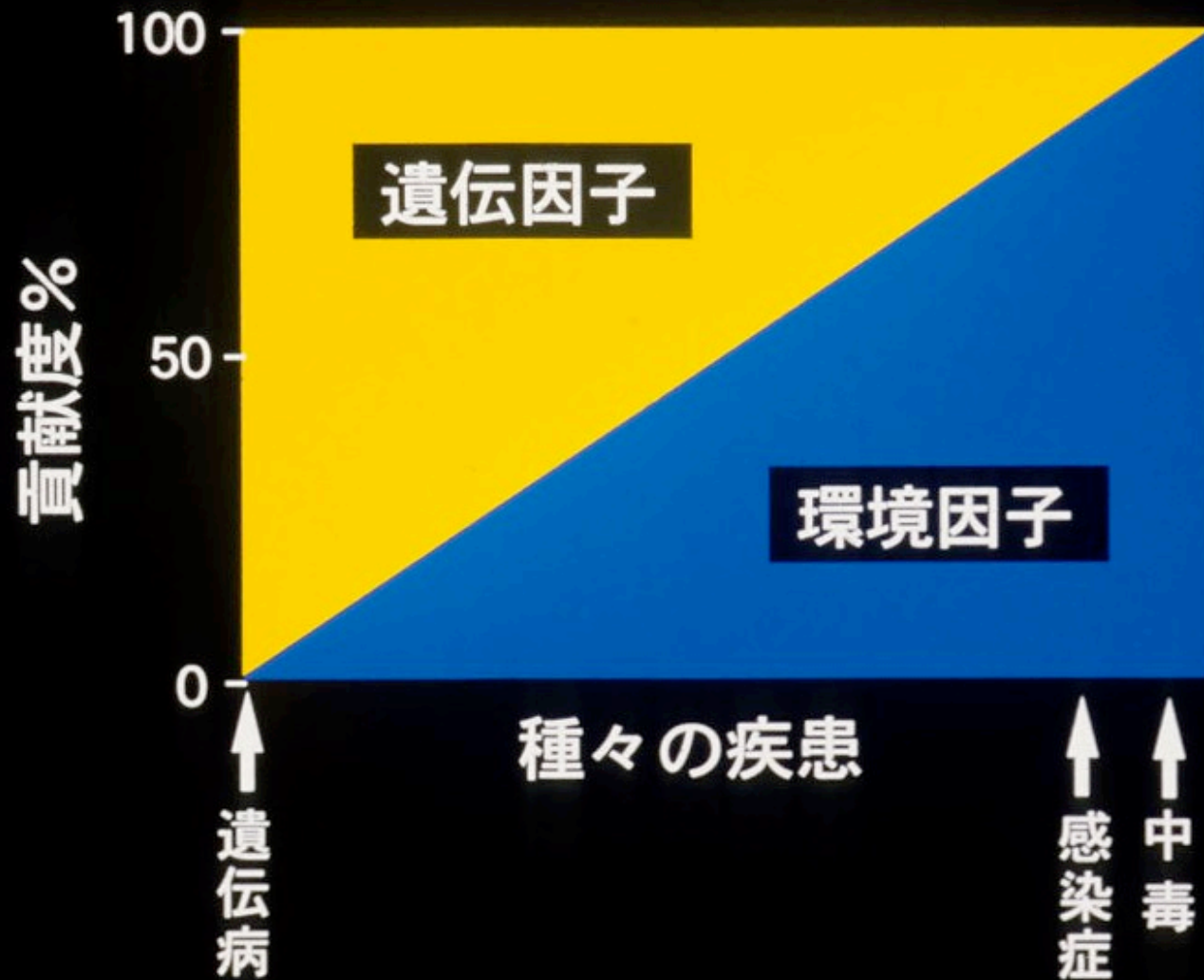
# 糖尿病解説

糖尿病はインスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。

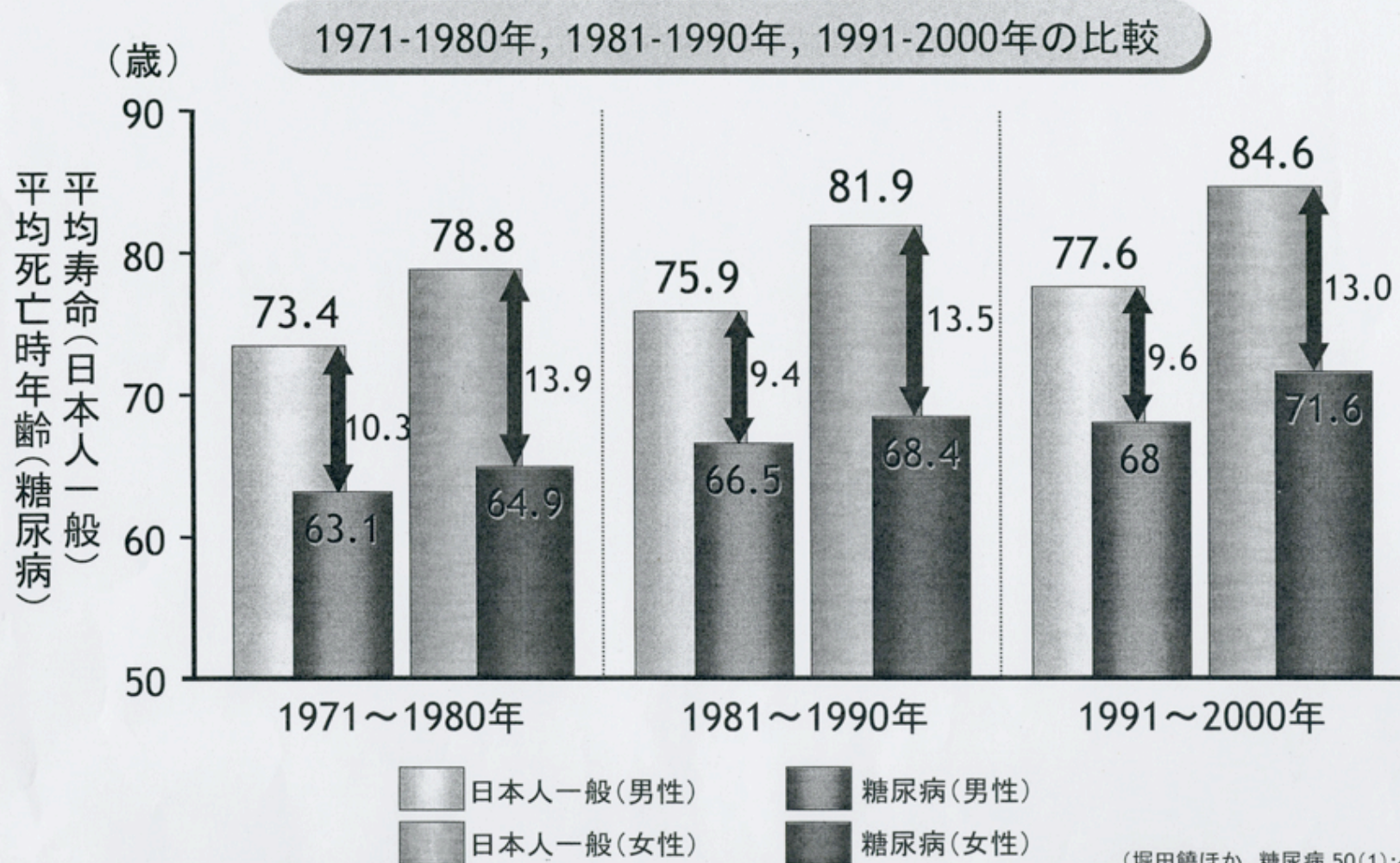
インスリン作用不足による代謝障害の程度が軽度であればほとんど症状が現れず、そのため長期間放置されることがある。しかし、血糖値が著しく高くなる代謝状態では口渇、多飲、多尿、体重減少がみられ、さらには急性合併症として意識障害や昏睡に陥り、効果的な治療が行われなければ死に至ることもある。代謝障害が軽度でも長く続けば特徴的な慢性合併症（すなわち網膜症、腎症、神経障害）を発症するリスクが高い。さらに、糖尿病では全身の動脈硬化が促進され、これが心筋梗塞、脳梗塞、下肢の閉塞性動脈硬化症の原因となる。また細菌感染に対する抵抗力の低下をもたらす。

糖尿病治療の目的は、これら糖尿病に特徴的な急性合併症と慢性合併症、および糖尿病に併発しやすい合併症の発症、増悪を防ぎ、健康者と同様な日常生活の質（QOL）を保ち、健康者と変わらない寿命を全うすることである。

# 疾患の成因



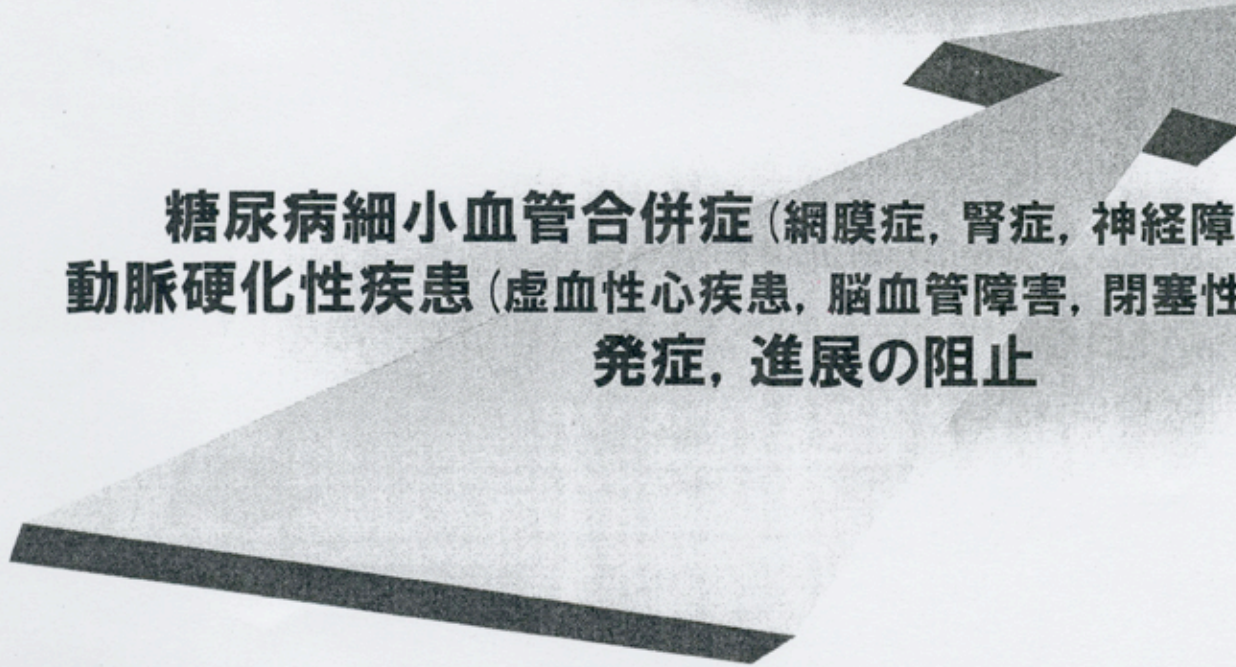
# 日本人糖尿病の平均死亡時年齢と 日本人一般の平均寿命との比較



(堀田饒ほか 糖尿病 50(1):47-61, 2007)

# 糖尿病治療の目標

健康な人と変わらない日常生活の質 (QOL) の維持,  
健康な人と変わらない寿命の確保



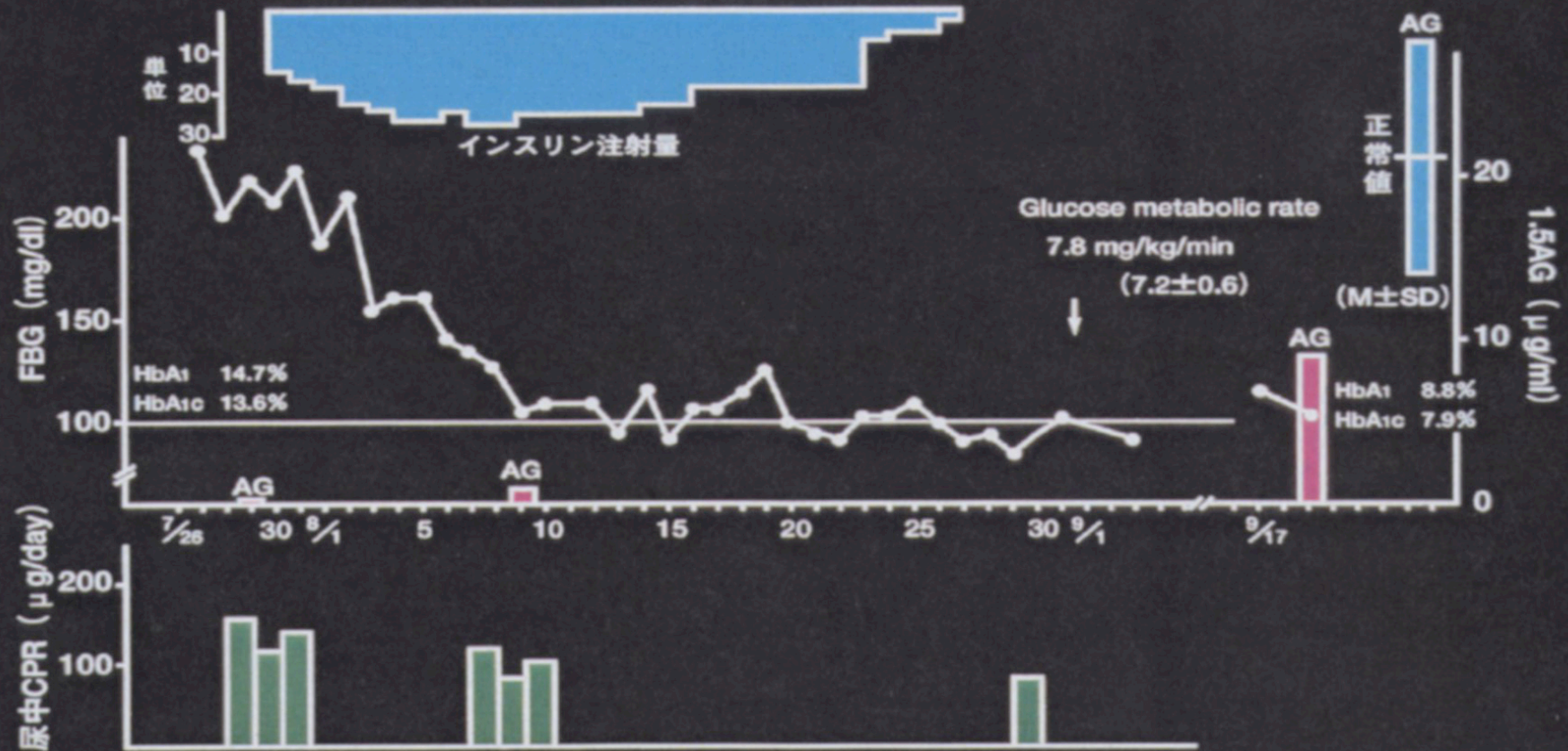
糖尿病細小血管合併症 (網膜症, 腎症, 神経障害) および  
動脈硬化性疾患 (虚血性心疾患, 脳血管障害, 閉塞性動脈硬化症) の  
発症, 進展の阻止

血糖, 体重, 血圧, 血清脂質の  
良好なコントロール状態の維持

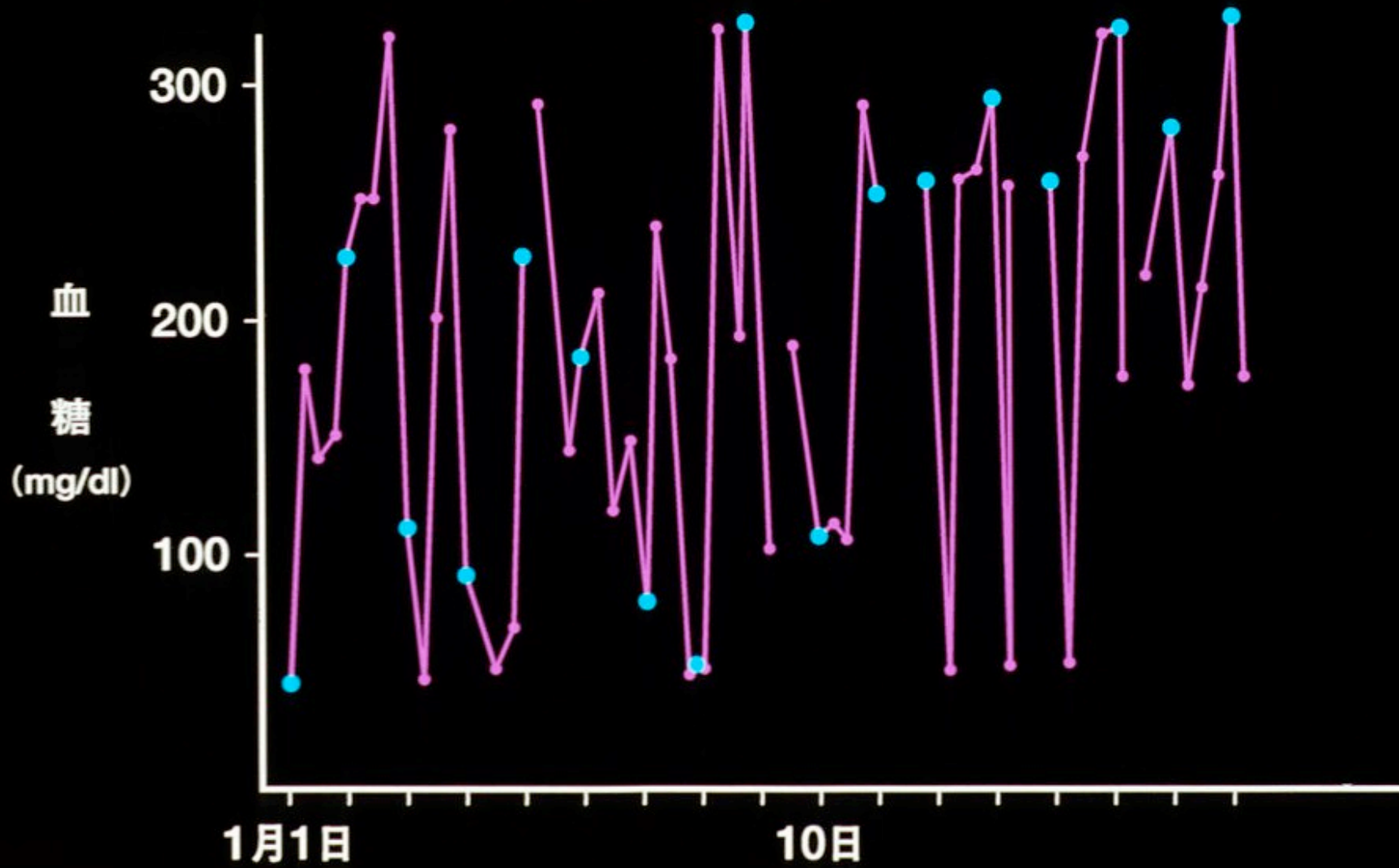
(日本糖尿病学会編:糖尿病治療ガイド2008-2009)

# [K.S. ♂ 39y.o.] -1-

罹病期間1年	中性脂肪	総コレステロール	HDL-コレステロール
合併症 (-)	7/29 81 mg/dl	202 mg/dl	51 mg/dl
	9/17 51	133	43



# 1 型 糖 尿 病





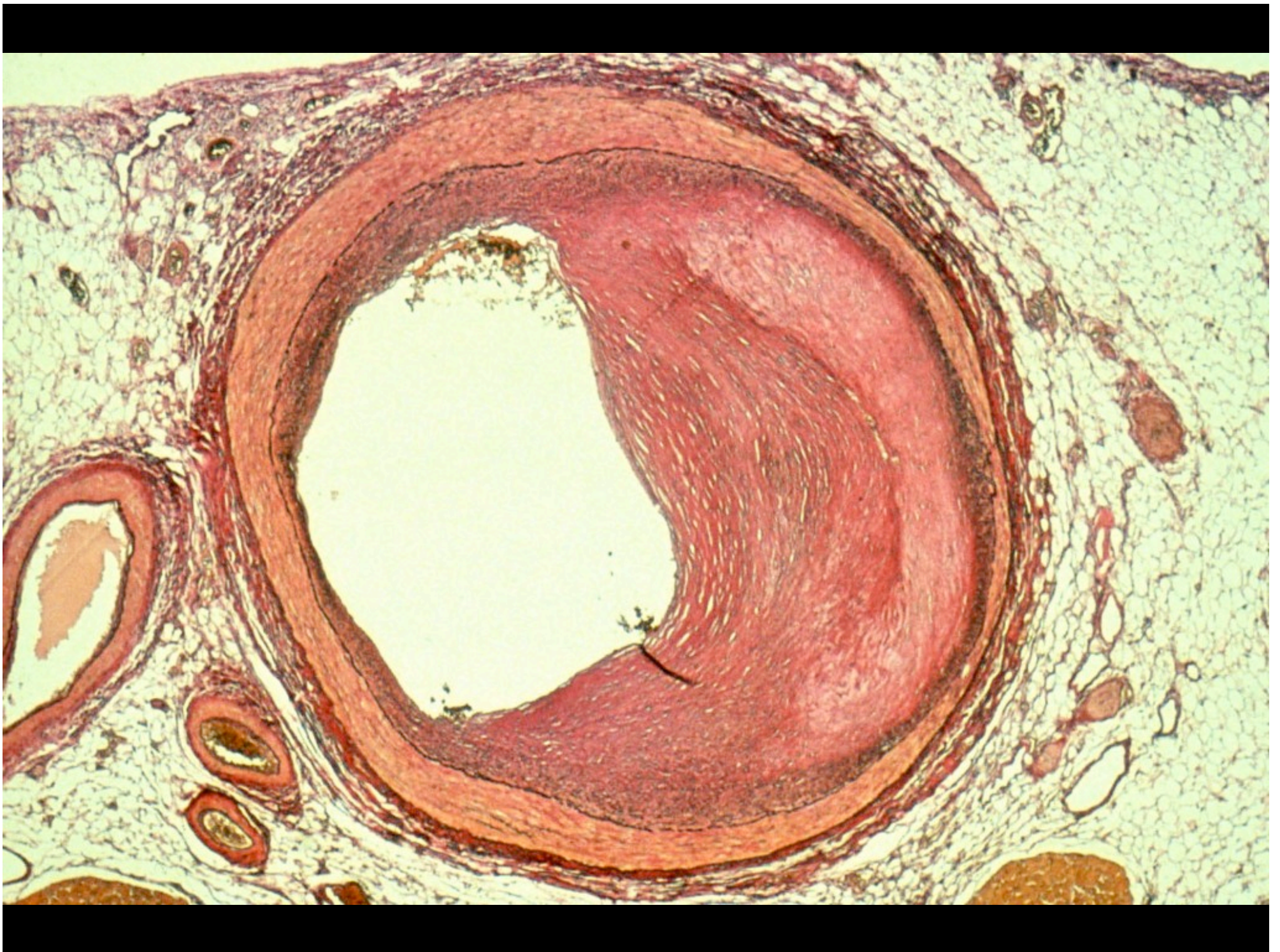


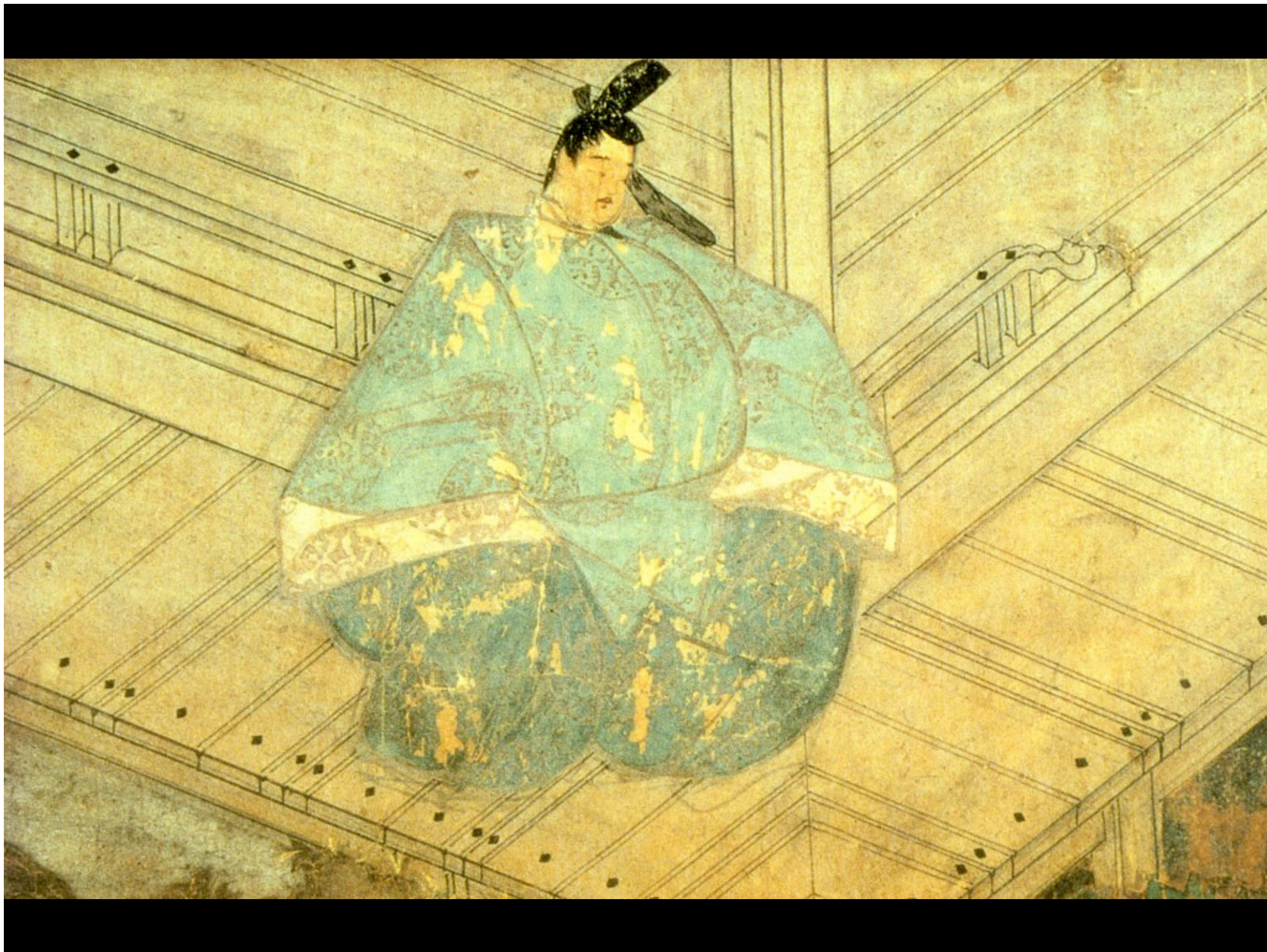




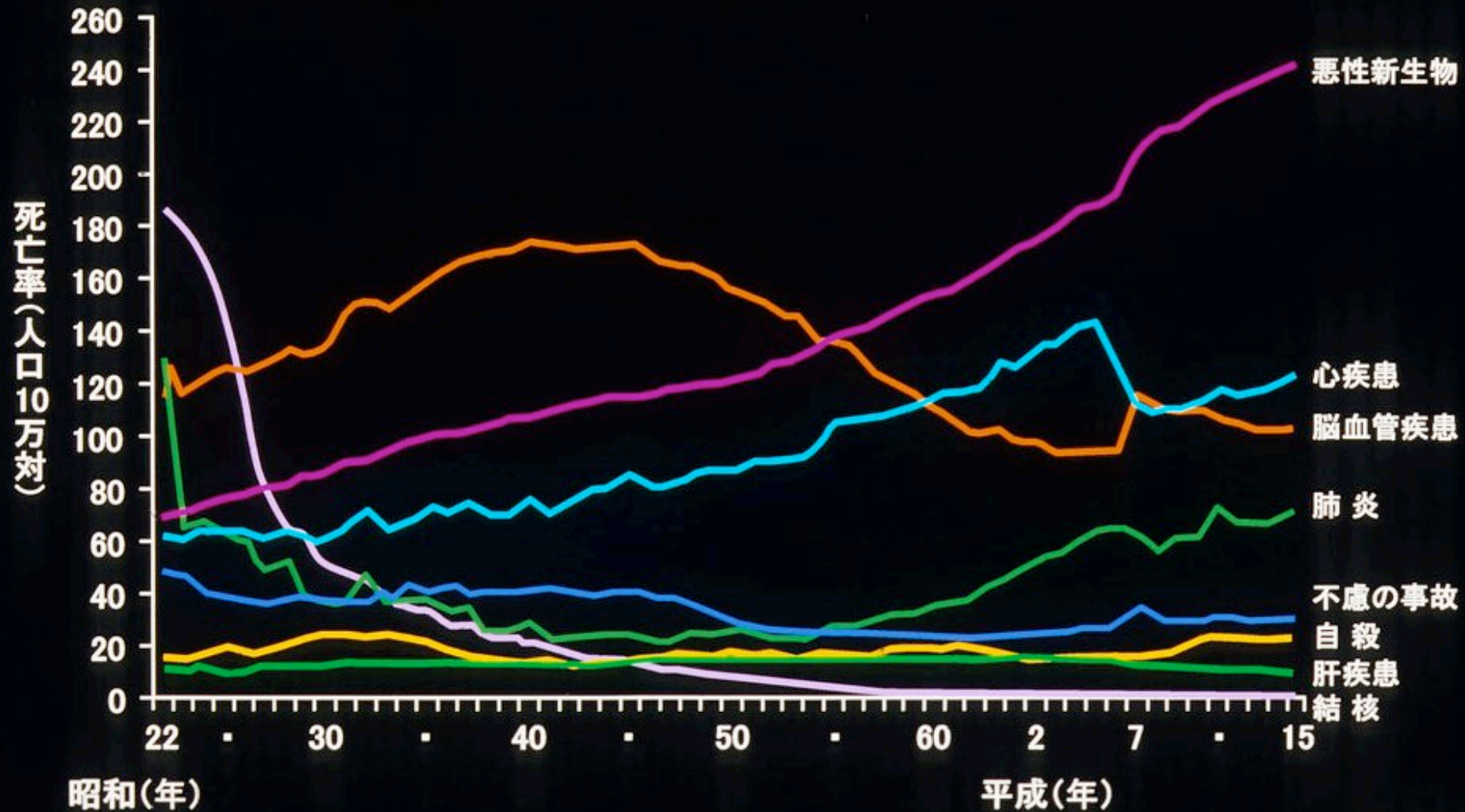






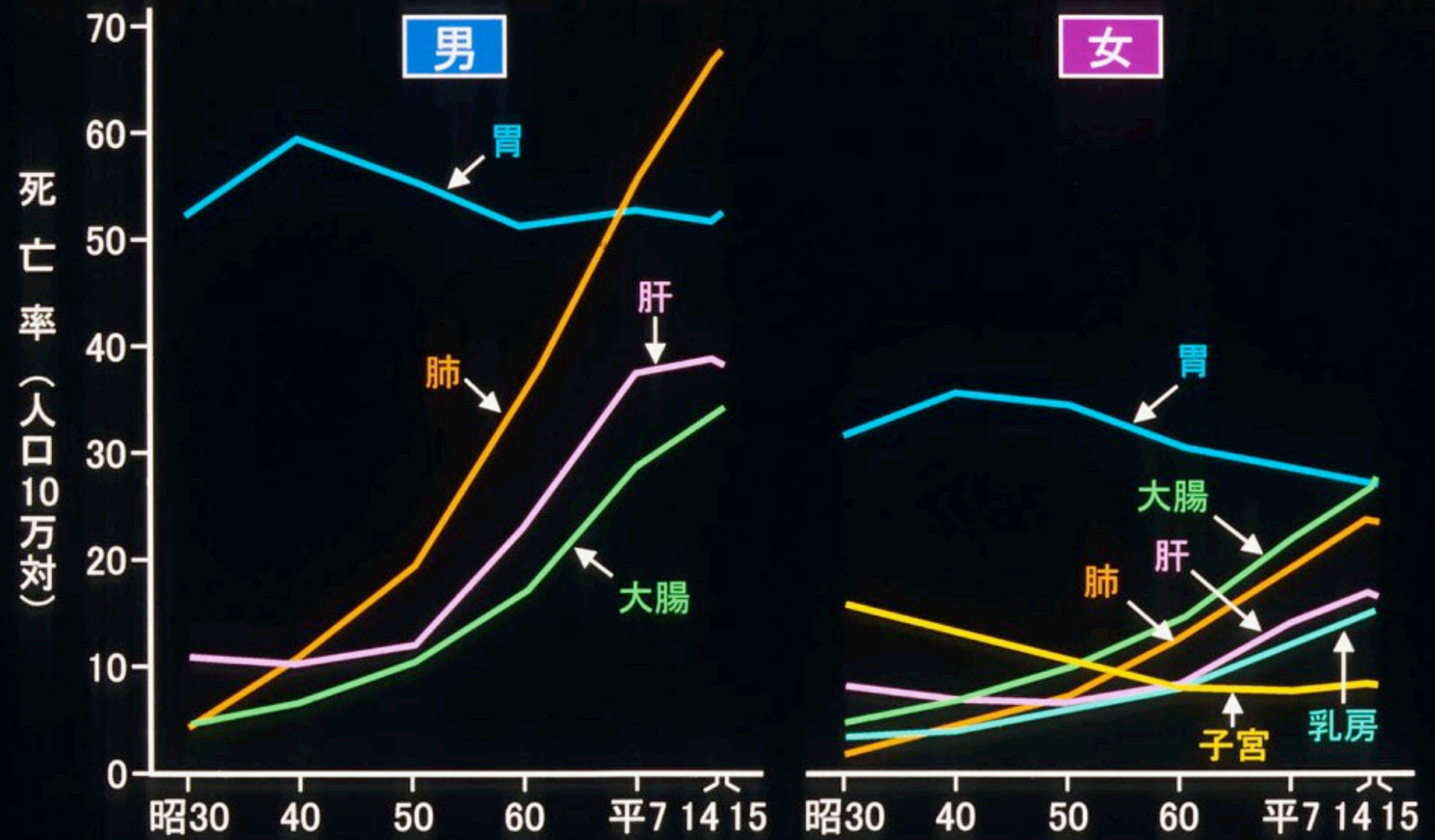


# 主な死因別にみた死亡率の年次推移



(厚生労働省)

# 悪性新生物の主な部位別死亡率(人口10万対)の推移



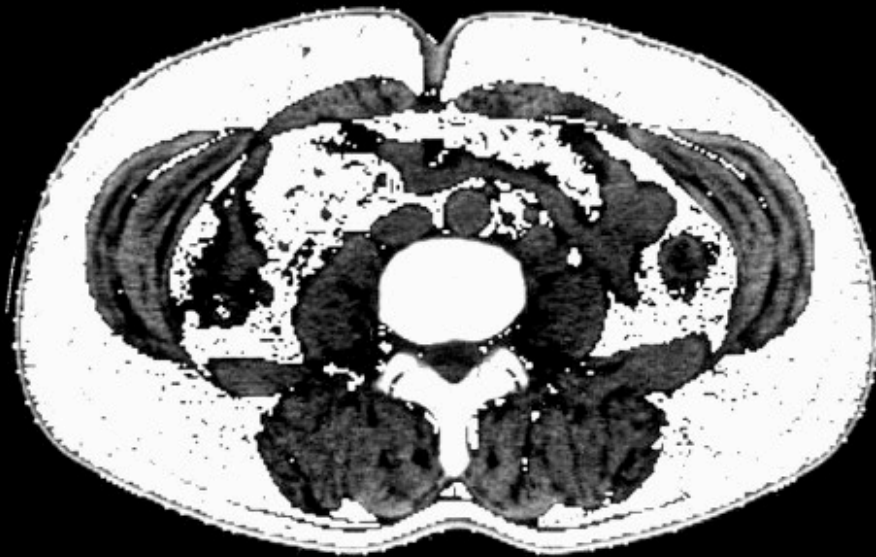


# メタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群)の診断

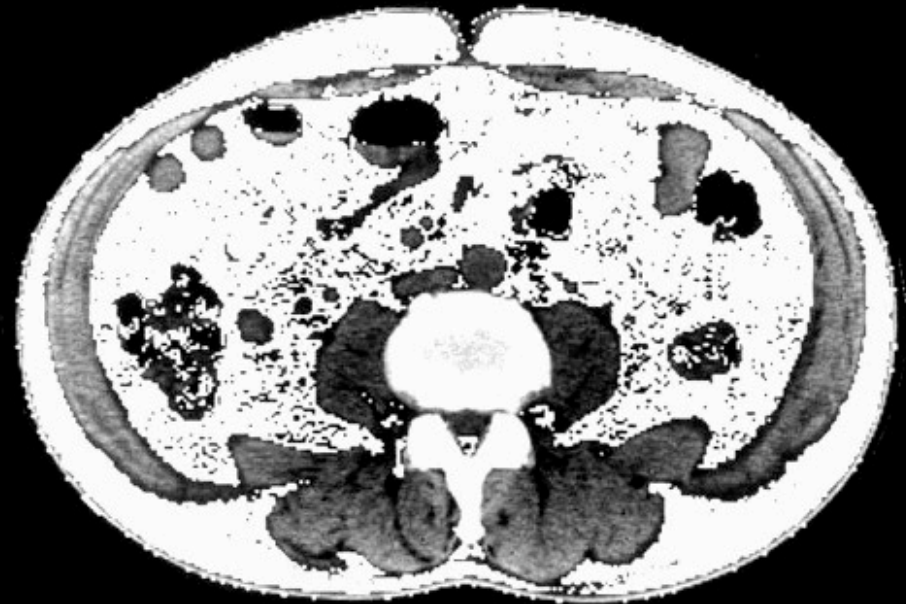
ウエストサイズ(へそまわり)が  
男性85cm以上、女性90cm以上

- ①中性脂肪 150mg以上または、  
HDLコレステロール 40mg未満
  - ②血圧 最大が130以上または最小が85以上
  - ③空腹時血糖値 110mg以上
- ①,②,③のうち2項目以上

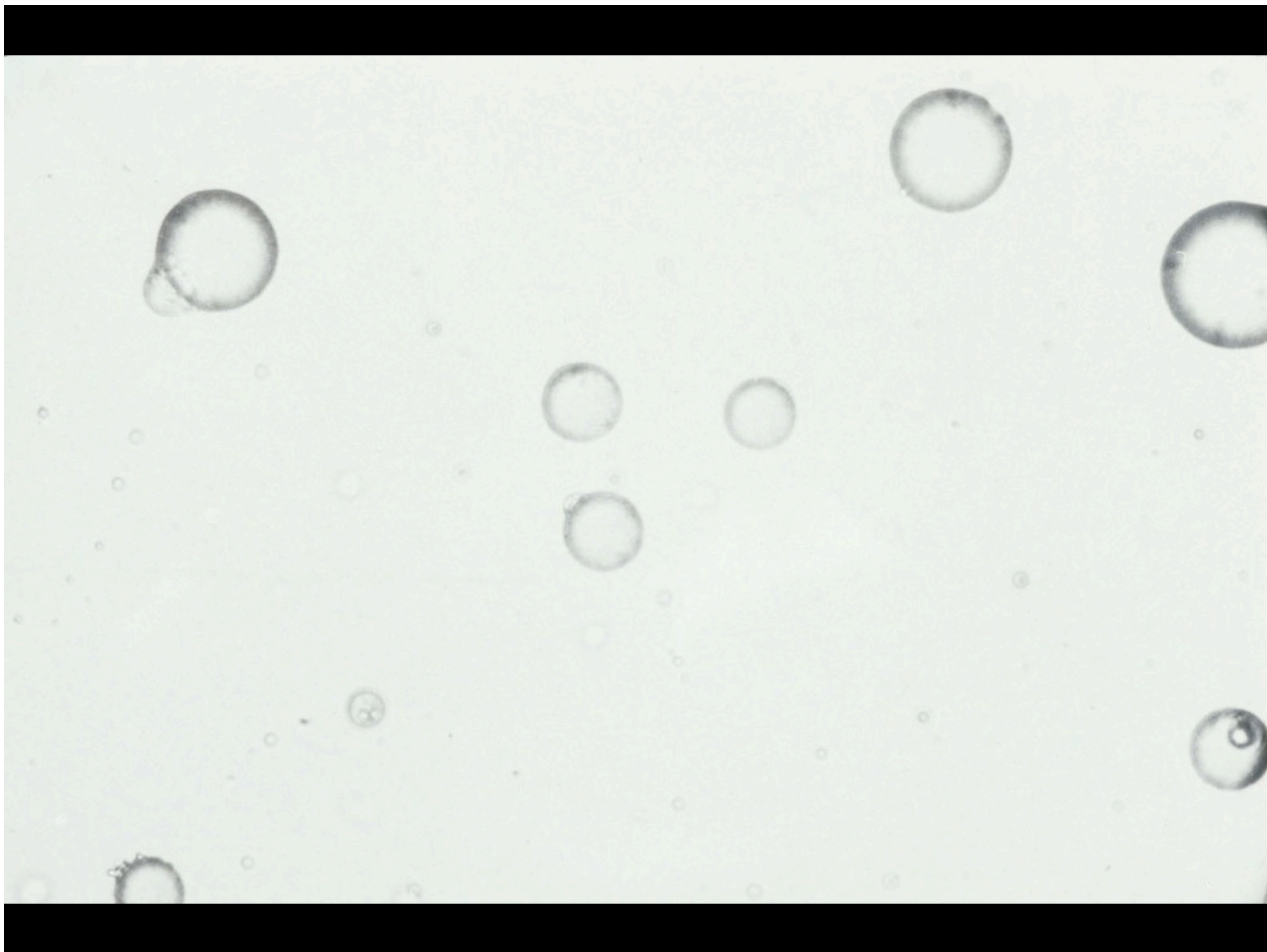
# Assessment of visceral fat area and subcutaneous fat area by CT scan



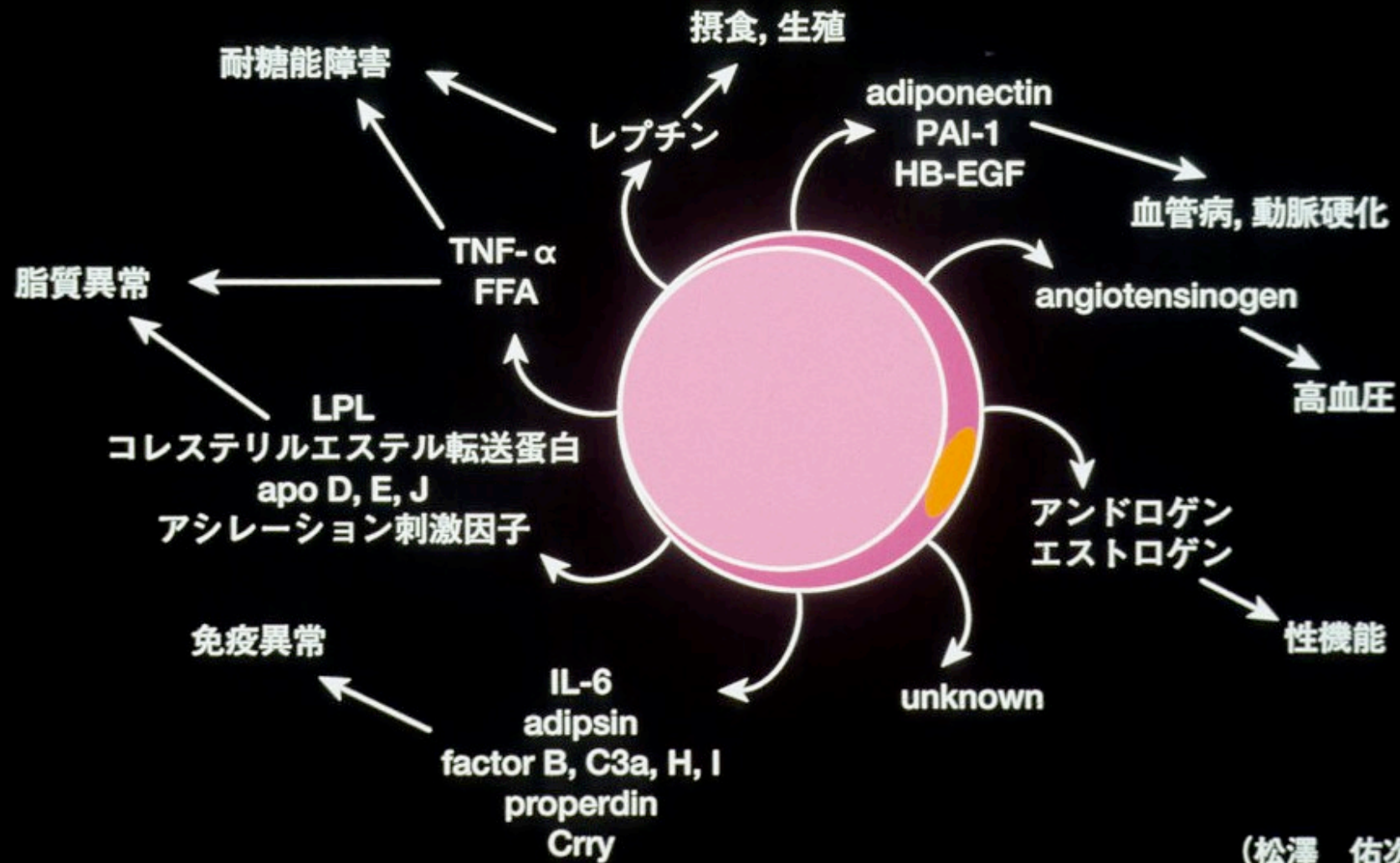
subcutaneous obesity  
(v/s= 0.33)



visceral obesity  
(v/s= 1.50)



# 脂肪中心説



肥満度（身長あたりの体重指数）；BMI

肥満者；BMI 25以上

BMI；体重kg÷身長m÷身長m

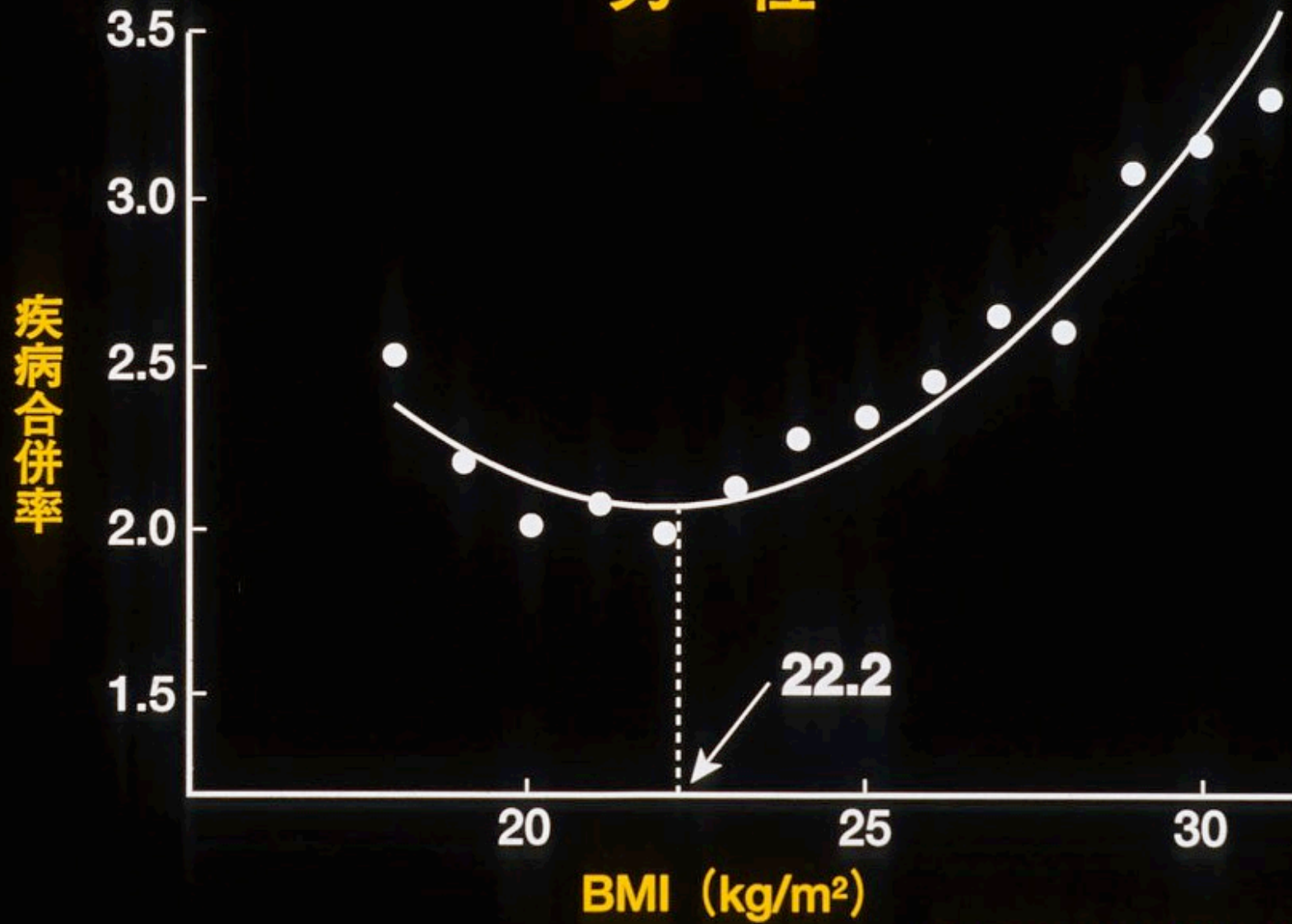
標準体重kg；身長m×身長m×22

例；体重72kgで身長1m68cm

BMI； $72 \div 1.68 \div 1.68 = 25.5$

標準体重； $1.68 \times 1.68 \times 22 = 62\text{kg}$

# 男性



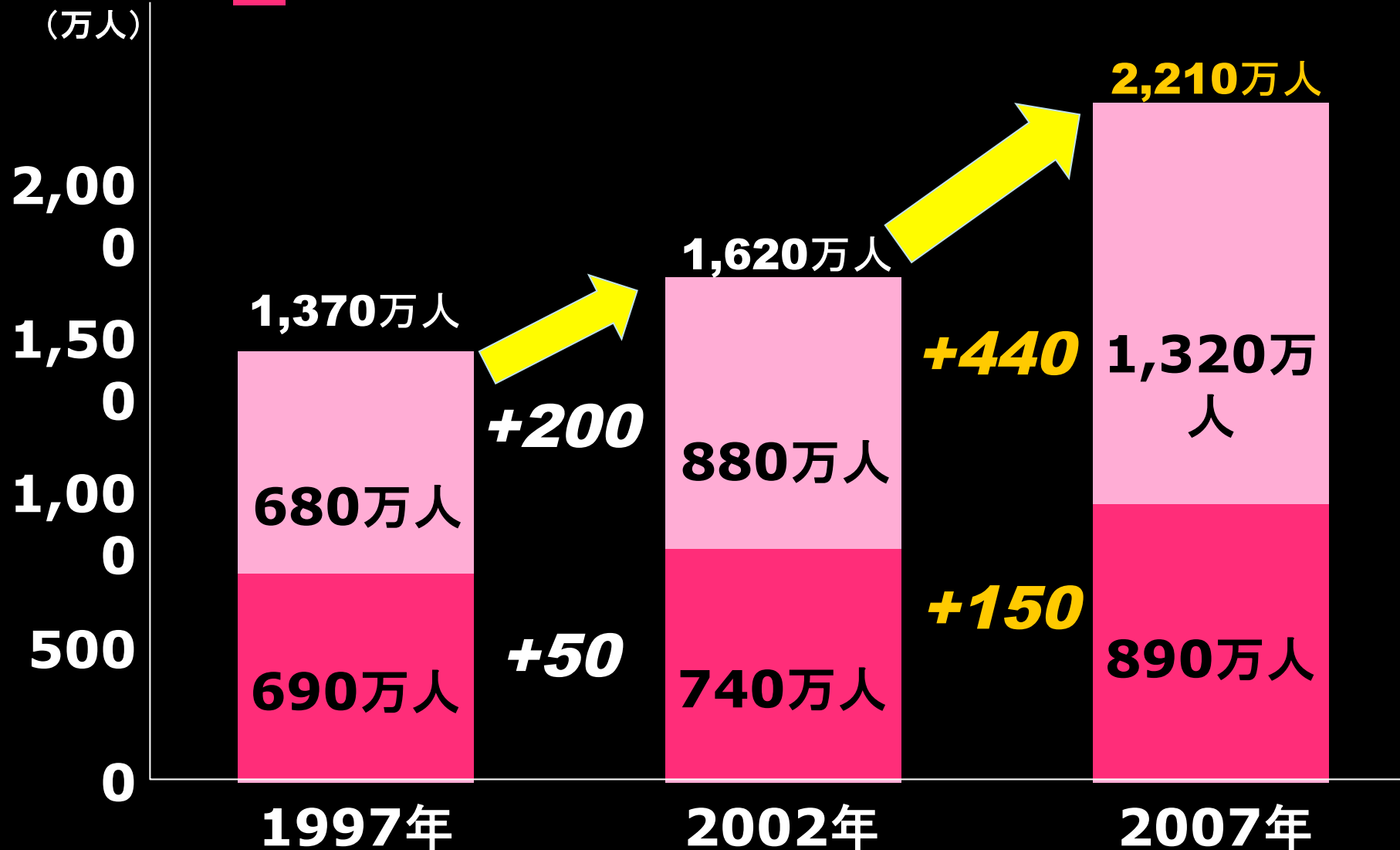
# 既応最大肥満度と糖尿病のリスク

既応最大肥満度	糖尿病リスク (オッズ比)
「-10%~0%」対「0%~10%」	2.05
「-10%~0%」対「+10%~+20%」	4.10
「-10%~0%」対「+20%~+30%」	5.76
「-10%~0%」対「+30%~+40%」	10.21
「-10%~0%」対「+40%~」	16.79

(厚生省糖尿病実態調査 1998)

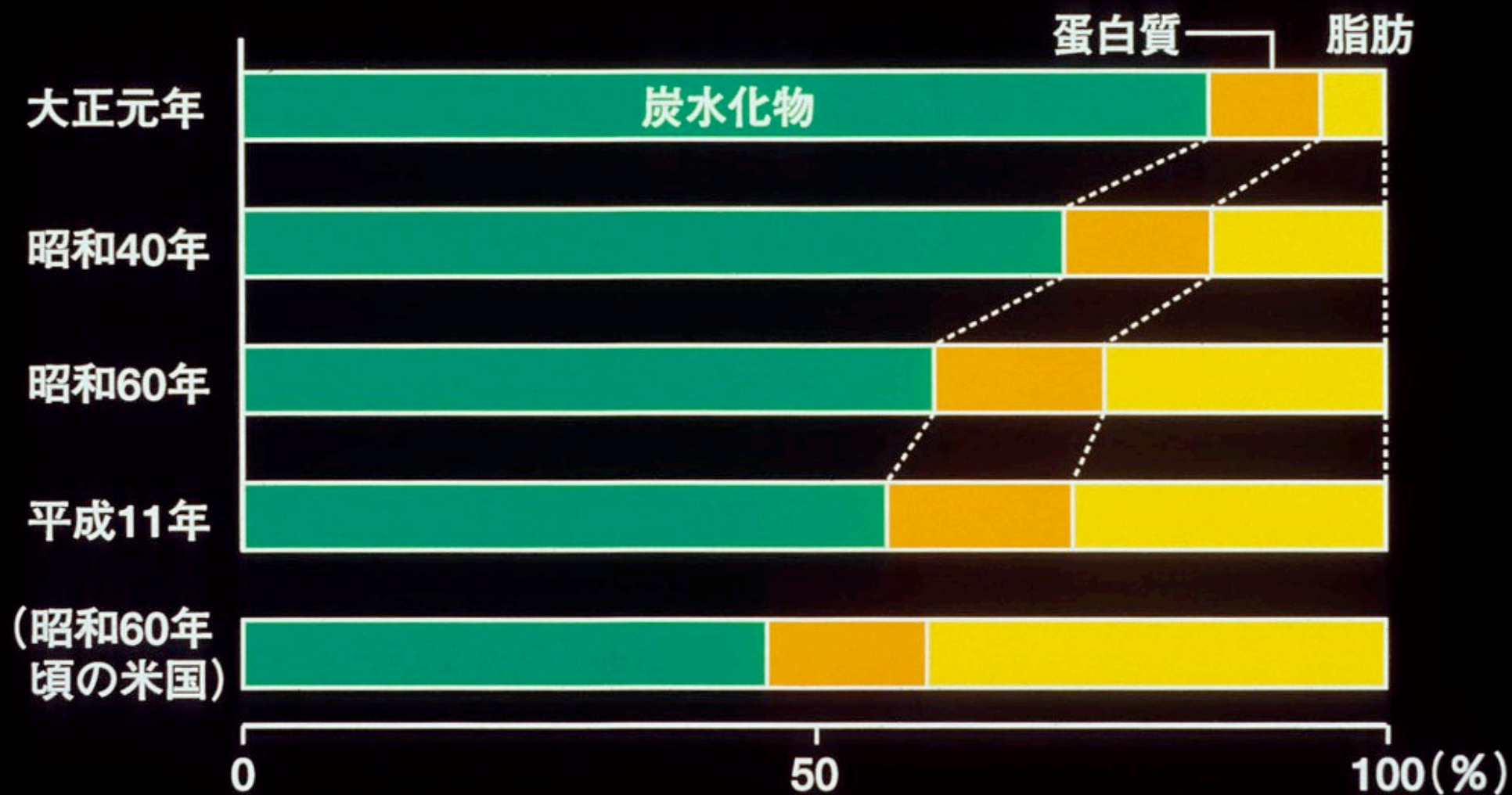
# 日本で糖代謝異常例は増え続けている

- 糖尿病の可能性が否定できない人(HbA1C 5.6~6.0%)
- 糖尿病が強く疑われる人(HbA1C 6.1%以上)





# 日本人の各栄養素摂取率(熱量)の推移



TYPE 1 & TYPE 2



# TOFU The Terrific

Tofu is right at home in everything from pasta to milkshakes.

By Reed Mangels

*"What do you do with that stuff?"*

I get that question at least once every time I stand in line at the supermarket. "That stuff" is tofu (pronounced toe-foo), and as for what I do with it...well, I use it in everything from pasta dishes to fruit-milkshakes.

Tofu is made from soy milk, the liquid extracted from processed soybeans. Because it takes on the flavor of the food it is cooked with, tofu lends itself to almost any dish including soups, chili, pasta, barbecue, and stir-fry, in addition to sauces and shakes. Tofu can also be sliced or crumbled raw into a salad.

### Nutritious

*Obviously, tofu is versatile, but is it nutritious?*

Absolutely!

High in protein, it has no cholesterol and, although not an extremely low-fat product (see sidebar, page 63), it has very little saturated fat. (The fat in tofu is mainly polyunsaturated.)

Scientists are also finding that soybeans, from which tofu is made, contain a group of phytochemicals called isoflavones.

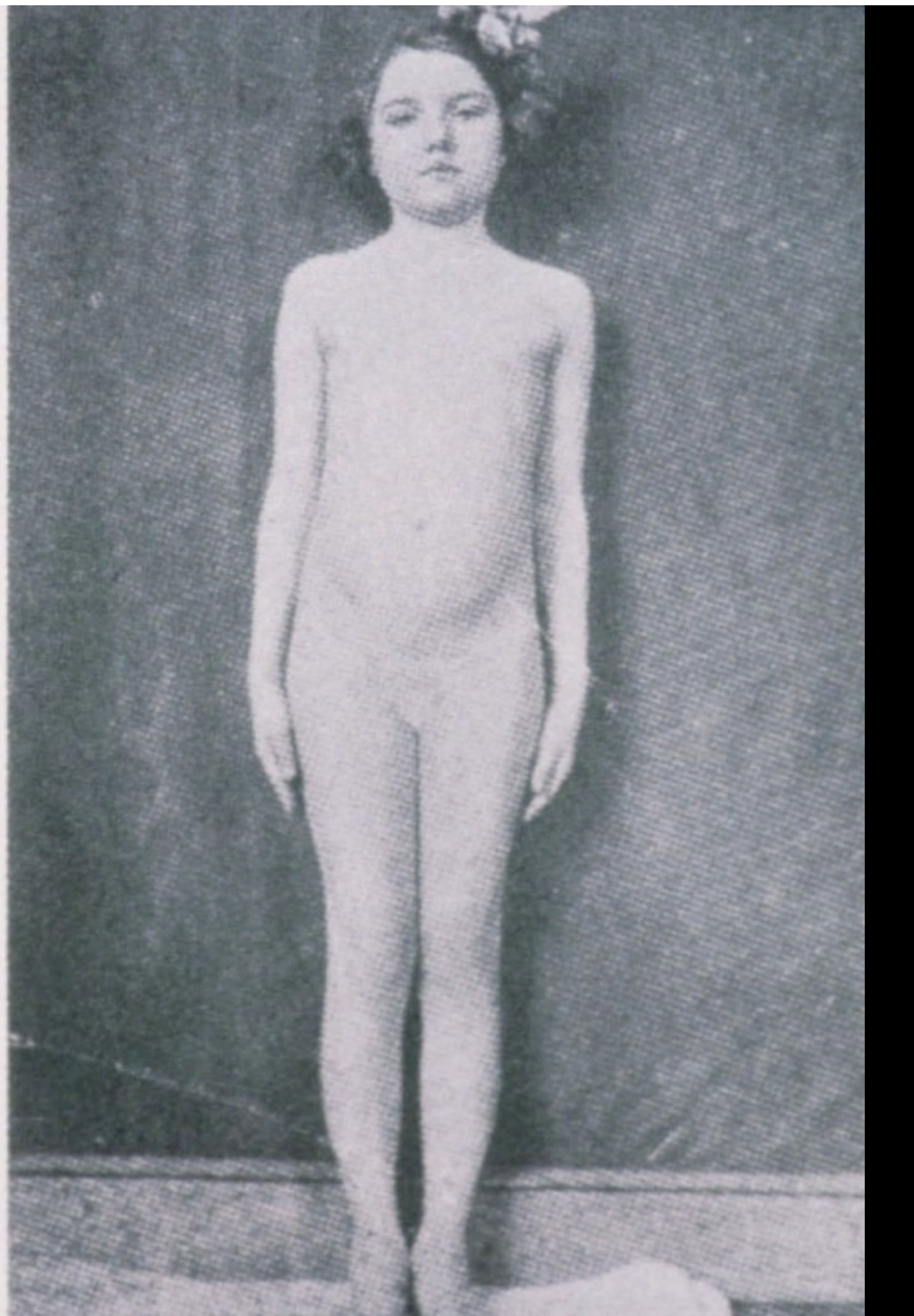
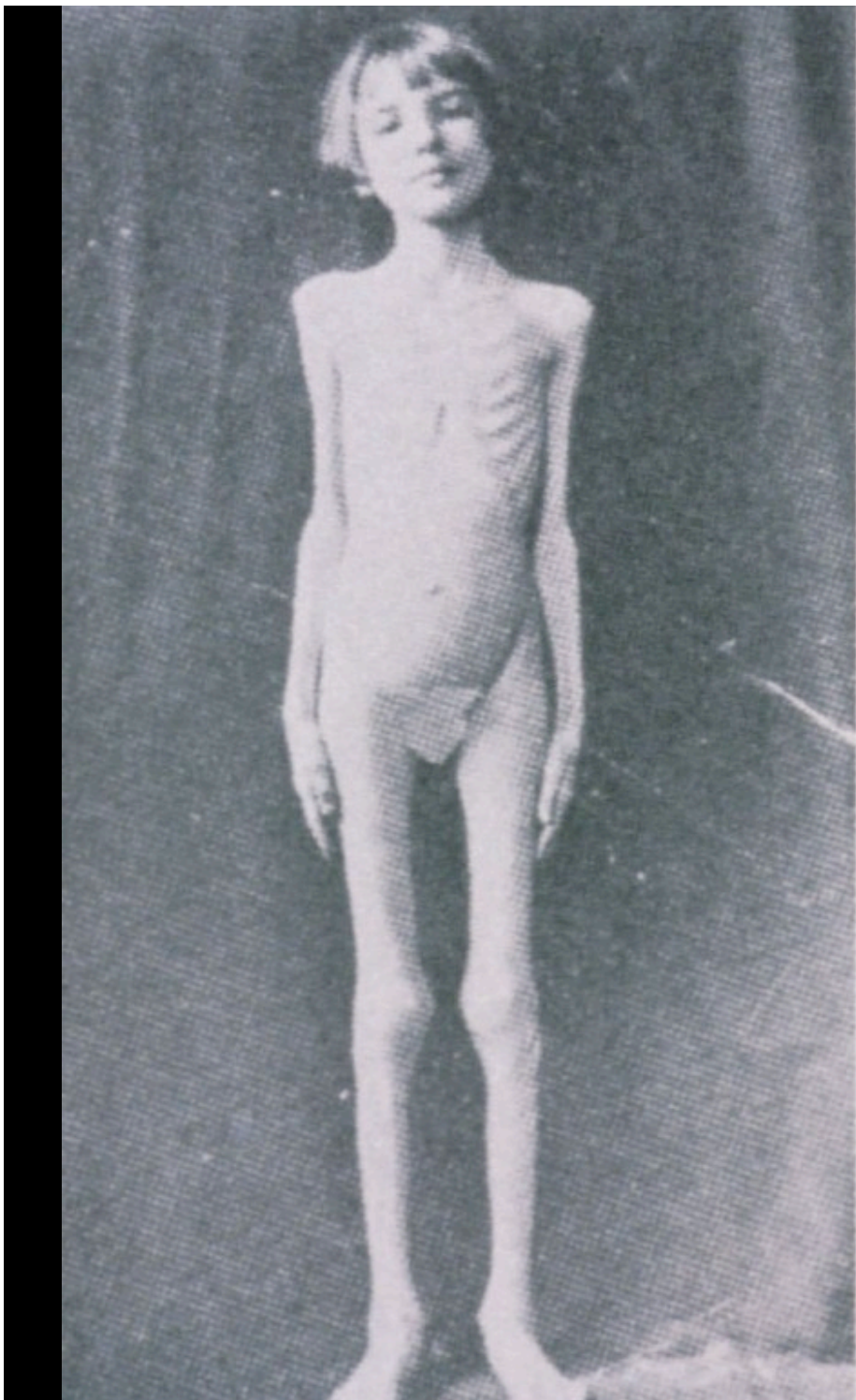
Since both a lowered amount of saturated fat as well as isoflavones help



PHOTOGRAPHS BY ROBIN REID; FOOD PREPARATION AND STYLING BY SUSAN ROSE FOREMAN

## ●糖尿病の症状（1型）

多尿（夜間尿）、のどの渇き、  
空腹感、急激な体重減少、  
疲れやすい、吐き気、嘔吐



## ●糖尿病の症状（2型）

重症では1型の症状が出現するが、  
多くの場合無症状

足のしびれ、傷の治りが悪い

皮膚が化膿しやすい、皮膚の痒み

# 糖尿病の慢性合併症

網膜症      動脈硬化  
腎症      感染症  
神経障害

# 腎症の発症に影響を及ぼす要因

— Wilcoxon順位和検定 —

n=613

要因	初診時 p	経過中 p
HbA <sub>1c</sub>	0.00000	0.00000
体重	0.00037	0.00005
BMI	0.00195	0.00012
収縮期血圧	0.11744	0.00028
中性脂肪*	0.01898	0.00107
総コレステロール	0.05525	0.12623
拡張期血圧	0.97179	0.43529

※検定は対数変換をした後に行なった

# 糖尿病とともに90歳

外科医中山恒明が語るすこやかライフ

フラネット

編著

大森安恵 東京女子医科大学名誉教授  
済生会栗橋病院副院長  
渡邊まゆみ





# 糖尿病の運動療法

1. ブドウ糖の運び屋を増やす
2. コレステロールや中性脂肪を減らす
3. 善玉（HDL）コレステロールを増やす
4. 血圧の低下
5. 心臓機能の向上
6. 骨、関節、筋肉の退化防止
7. 規則正しい生活
8. 日常生活に爽快感を導入

# 糖尿病の食事指導のポイント

- ①腹八分目とする
- ②食品の種類はできるだけ多くする
- ③脂肪は控えめに
- ④食物繊維を多く含む食品(野菜, 海藻,きのこなど)をとる
- ⑤朝食, 昼食, 夕食を規則正しく, ゆっくりよくかんで食べる

2週

月曜  
MON

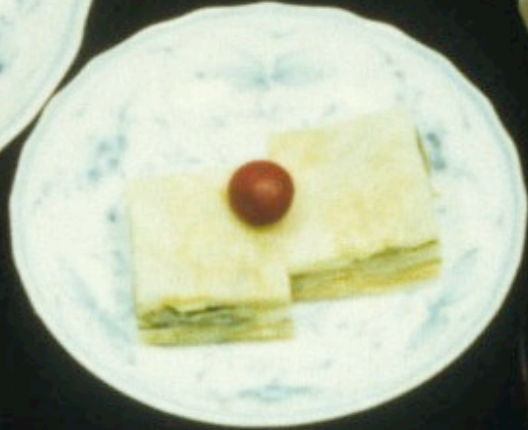
朝食



2週

月曜  
MON

昼食



2週

月曜  
MON

夕食



「糖尿病治療ガイド」が新しくなりました

# 血糖コントロールの指標と評価

指 標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA <sub>1c</sub> 値 (%)	5.8 未満	5.8~6.5 未満	6.5~7.0 未満	7.0~8.0 未満	8.0以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80~110 未満	110~130 未満	130~160未満		160以上
食後2時間血糖値 (mg/dL)	80~140 未満	140~180 未満	180~220未満		220以上

インスリン

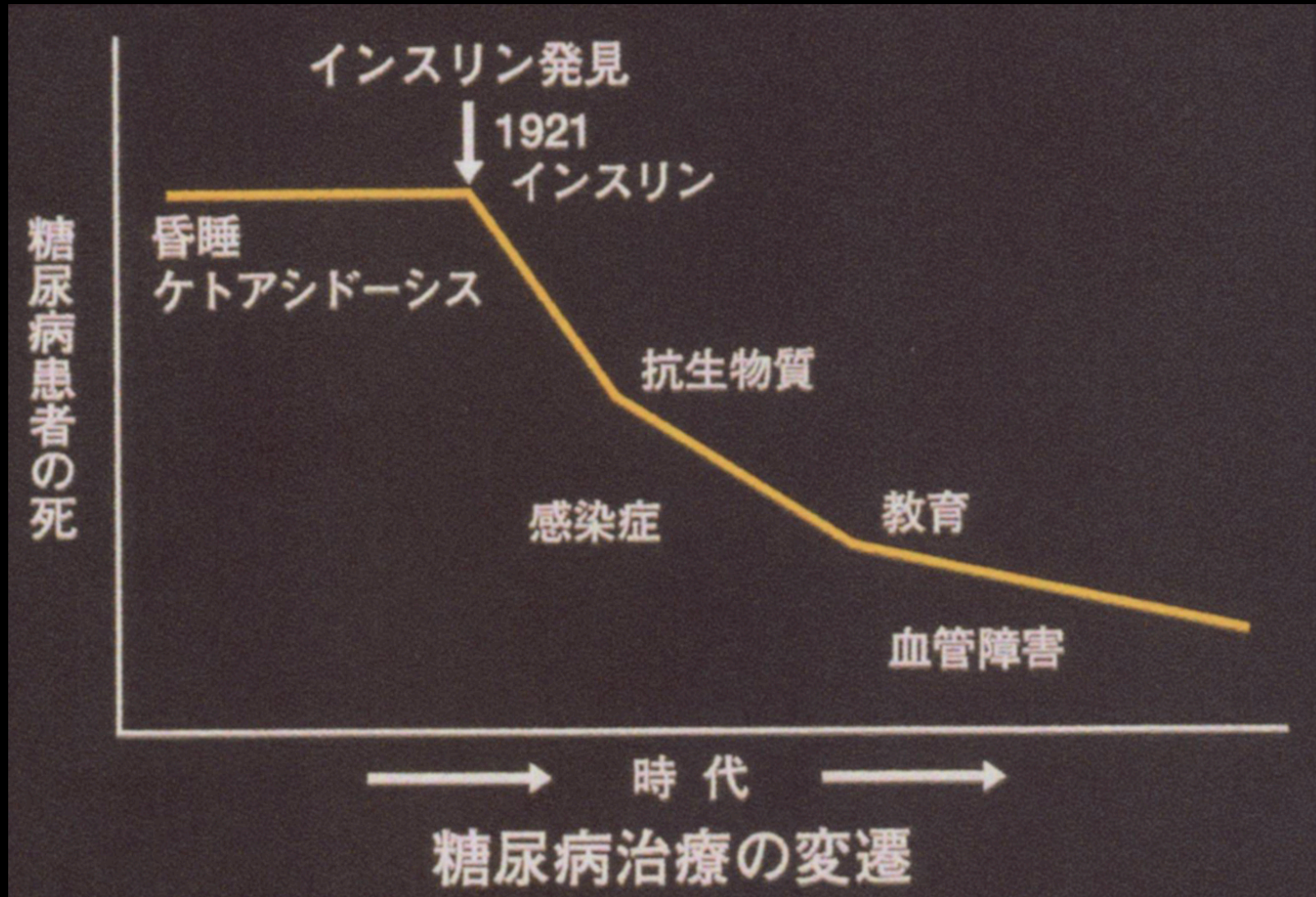


造る

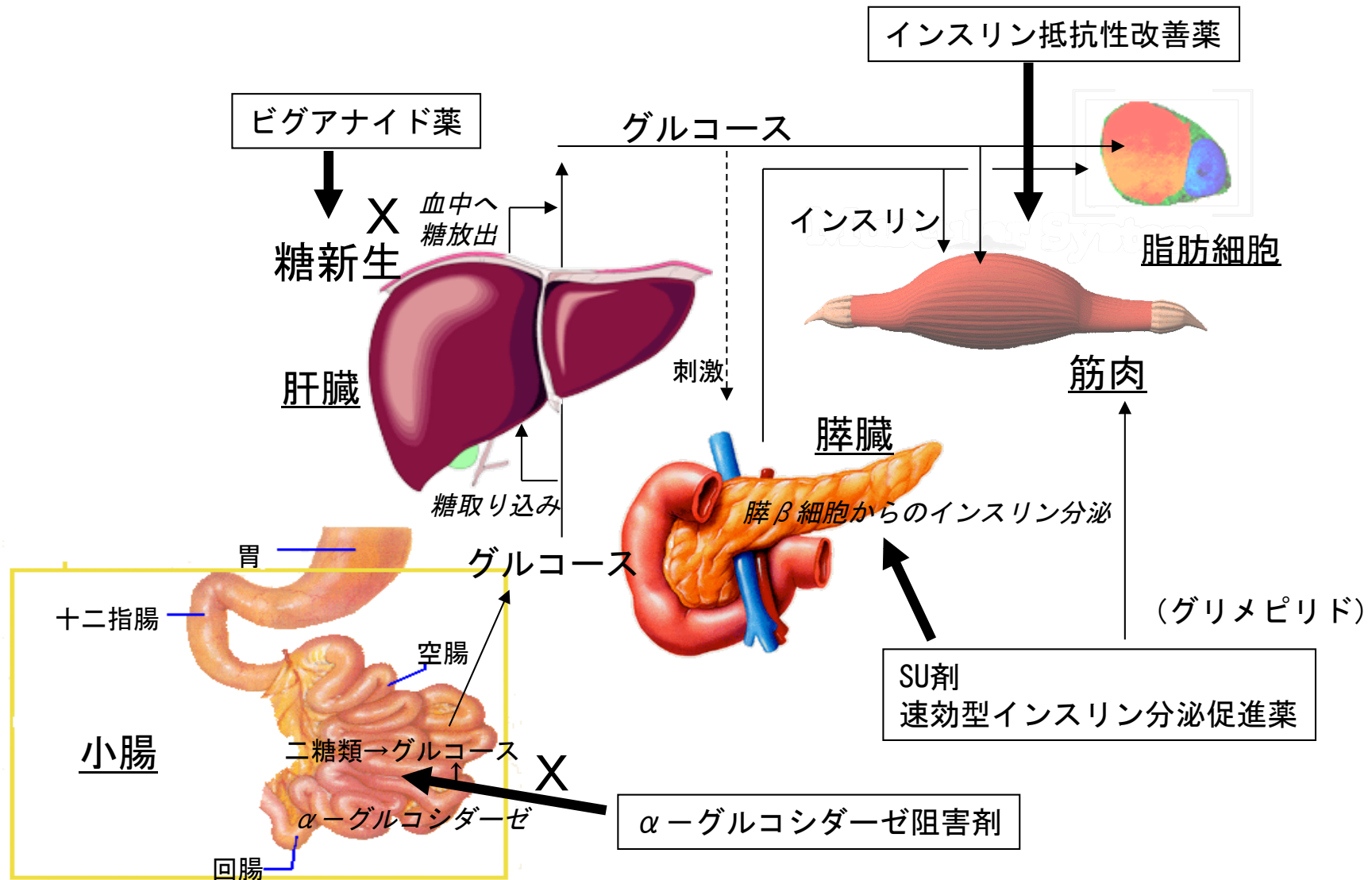
使われる



# 糖尿病治療の変遷



# 経口糖尿病薬作用部位のまとめ




# 経口糖尿病薬開発の歴史


1950      1960      1970      1980      1990      2000 (年)

スルホニルウレア薬 

ビグアナイド薬 

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 

チアゾリジン誘導体 

速効型インスリン分泌促進薬 

# おもな経口血糖降下薬の発売年

2010年	2009年 シタグリプチン	(ジャヌビア:万有,グラクティブ:小野薬品)
	2006年 ミグリトール	(セイブル:三和化学研究所)
2000年	2000年 グリメピリド	(アマリール:サノフィ・アベンティス)
	1999年 ピオグリタゾン塩酸塩	(アクトス:武田薬品工業)
	1997年 トログリタゾン	(ノスカル:三共⇒2000年3月販売中止)
1990年	1994年 ボグリボース	(ベイスン:武田薬品工業)
	1993年 アカルボース	(グルコバイ:バイエル薬品)
1980年	1984年 グリクラジド	(グリミクロン:大日本住友製薬)
	1972年 グリブゾール	(グルデアーゼ:協和発酵)
1970年	1971年 グリベンクラミド	(オイグルコン:中外製薬)(ダオニール:サノフィ・アベンティス)
	1969年 ブホルミン塩酸塩	(ジベトス:日医工)
	1969年 クロルプロパミド	(アベマイド:小林化工)
	1965年 グリクロピラミド	(デアメリンS:杏林製薬)
	1965年 アセトヘキサミド	(ジメリン:塩野義製薬)
1960年	1961年 メトホルミン塩酸塩	(グリコラン:日本新薬)(メルビン:大日本住友製薬)
	1957年 トルブタミド	(ラスチノン:サノフィ・アベンティス)
1950年		

※ SU薬, BG薬, α-グルコシダーゼ阻害薬, チアゾリジン薬, 速効型インスリン分泌促進薬, DPP-4阻害薬

## 17.5 経口血糖降下薬

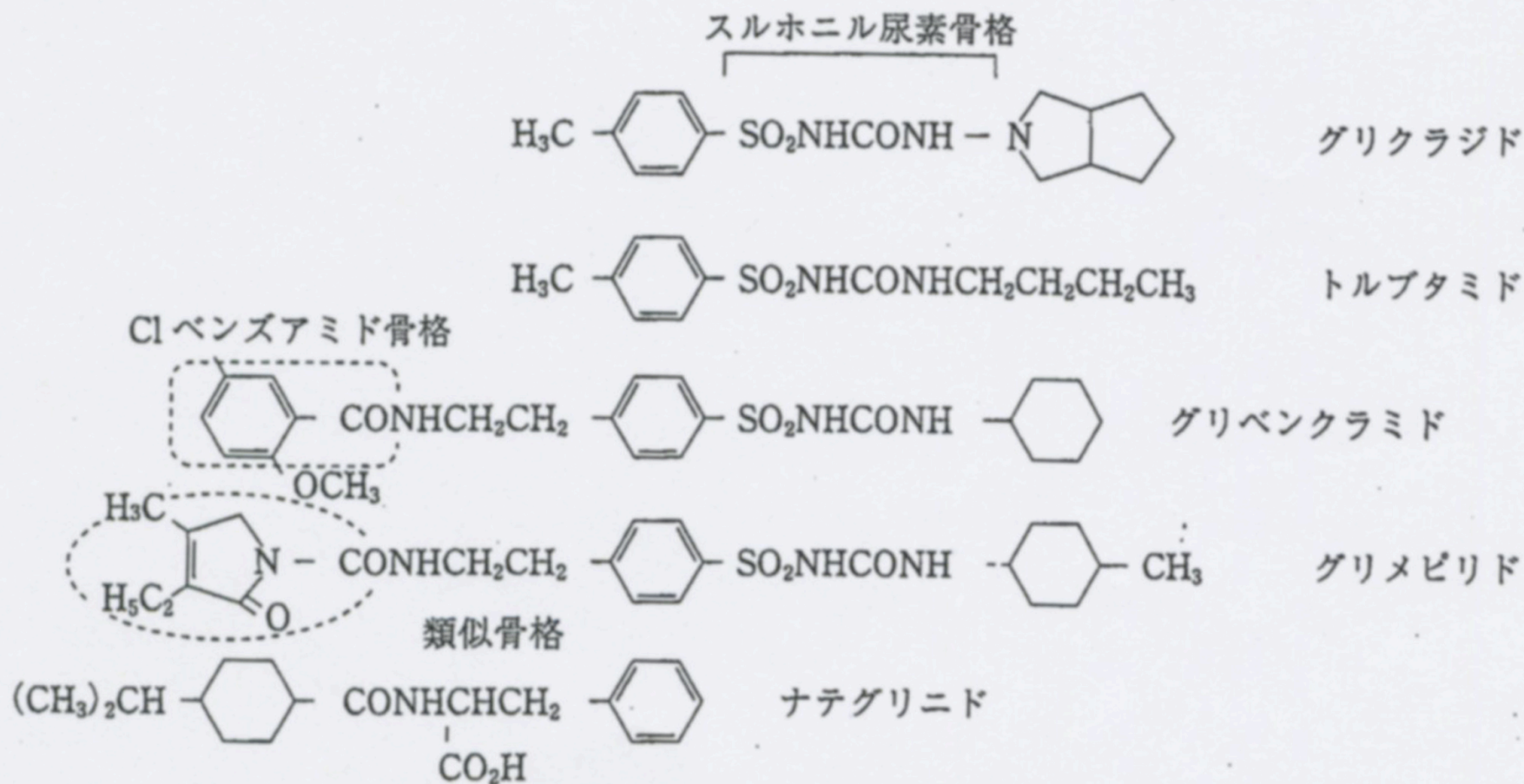
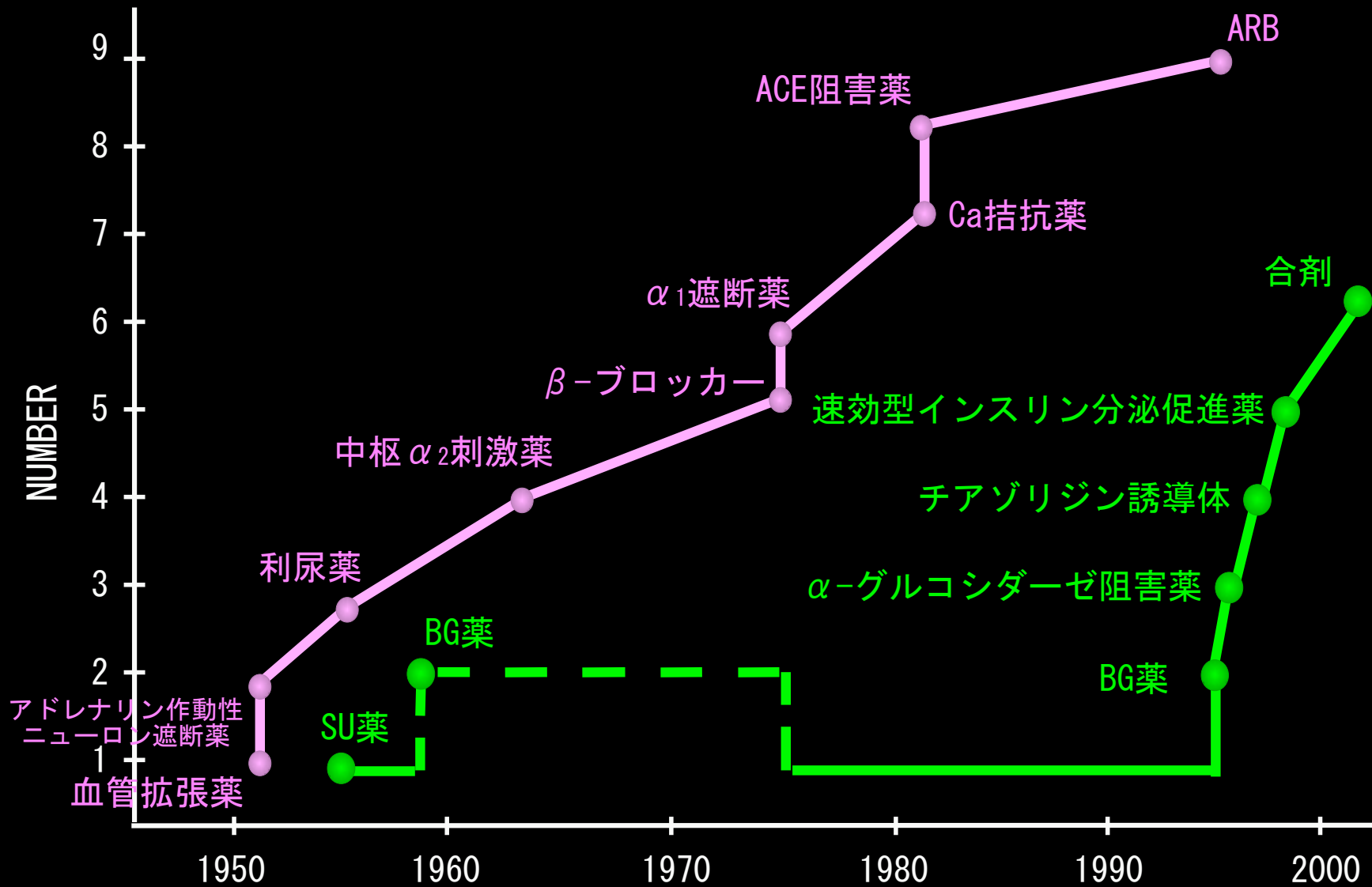
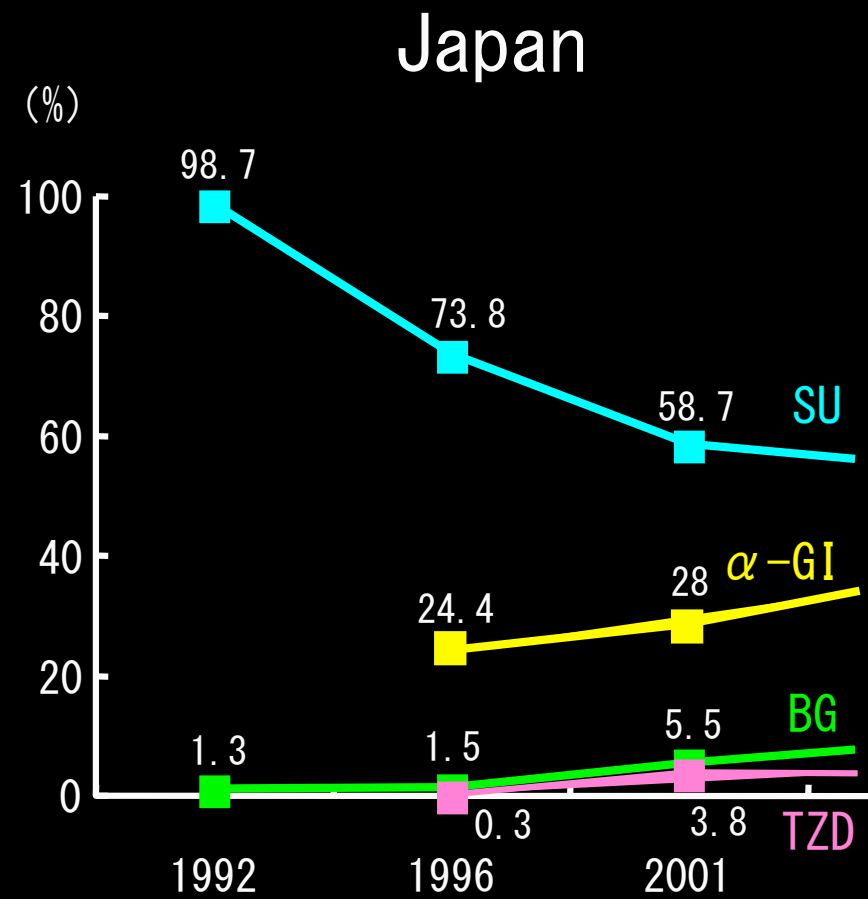
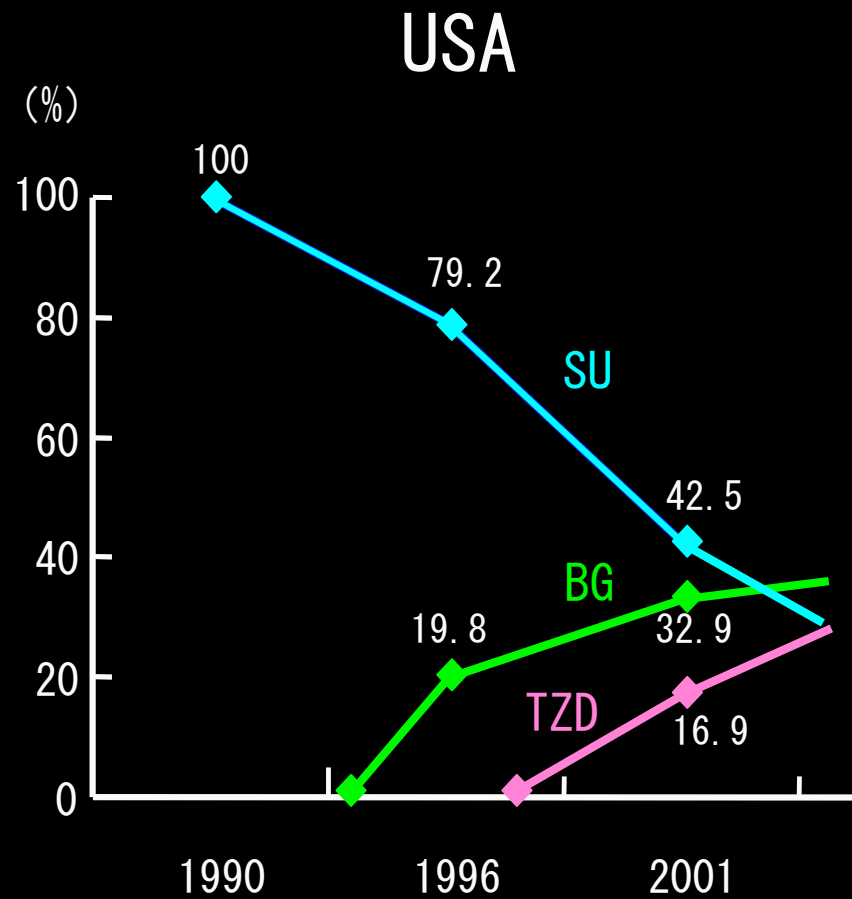


図 17.22 主な SU 薬と速効型インスリン分泌促進薬ナテグリニドの構造

# 降圧薬と糖尿病用薬の発売年次(米国)



# 経口糖尿病用薬の処方患者数(シェア) — 日米の比較 —



# 経口血糖降下薬の特性

インスリン分泌を促す

インスリン分泌を促さない

主に食後高血糖を  
改善する

グリニド系

- ナテグリニド
- ミチグリニド

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

- ボグリボース
- アカルボース
- ミグリトール

主に空腹時高血糖を  
改善する

スルホニルウレア系

- グリクラジド
- グリベンクラミド
- トルブタミド
- グリメピリド等

チアゾリジン系

- ピオグリタゾン

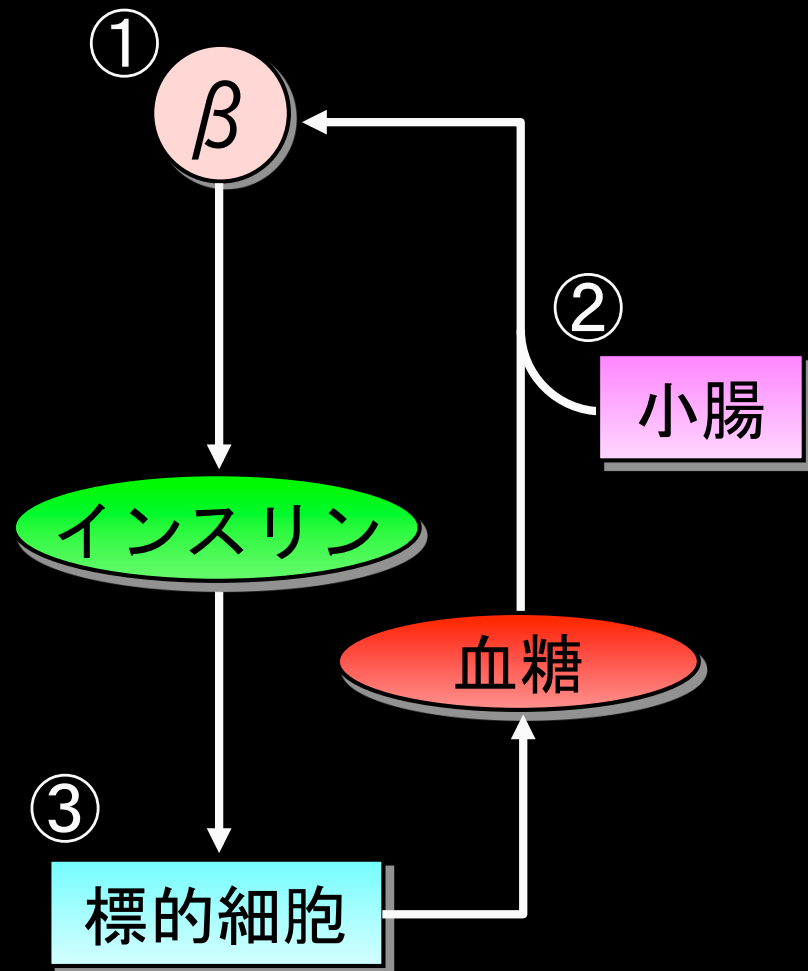
ビグアナイド系

- メトホルミン等

同色で囲まれた薬剤は併用できない

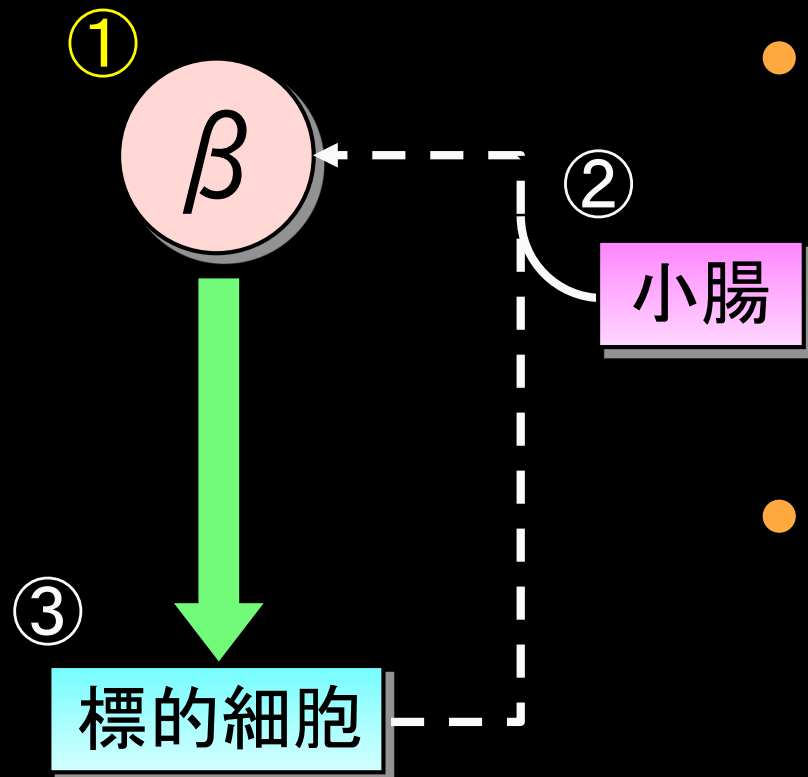


# 経口血糖降下薬の作用機序



- ① インスリン分泌を促す。
  - ・ スルホニルウレア (SU) 薬
  - ・ 速効型インスリン分泌促進薬
- ② グルコース吸収を遅らせる。
  - ・  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬
- ③ インスリンの作用を助ける。
  - ・ ビグアナイド (BG) 薬
  - ・ チアゾリジン誘導体

# ① インスリン分泌を促す薬剤



- スルホニルウレア (SU) 薬  
強力に長時間, 分泌を刺激する。

- グリニド系薬  
(速効型インスリン分泌促進薬)  
比較的弱く短時間, 分泌を促す。

# スルホニルウレア薬 (SU薬)

作用機序 :  $\beta$  細胞の刺激によるインスリン分泌の促進,  
インスリン感受性の改善

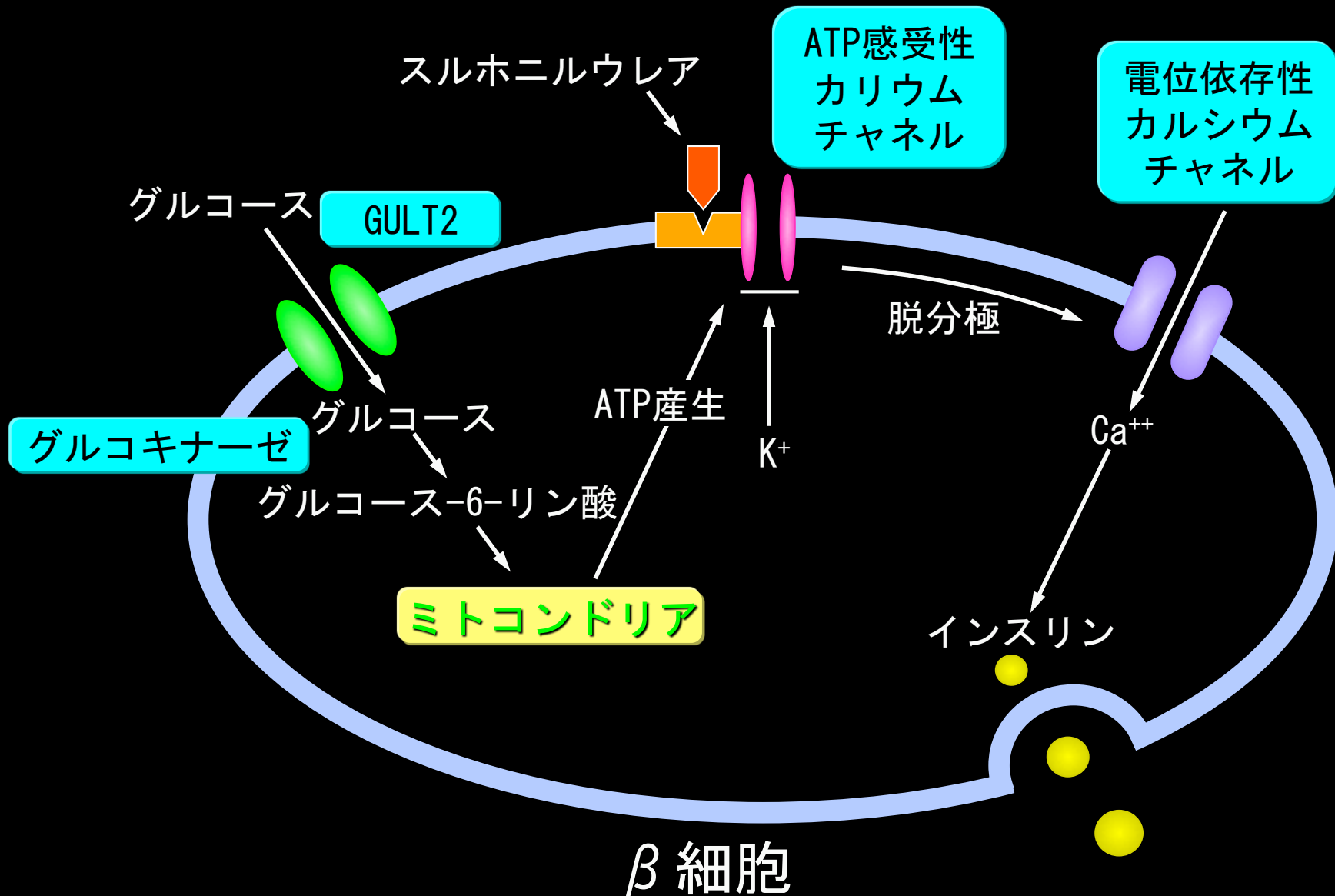
適応 : インスリン分泌が低下し, 食事・運動療法のみでは  
十分な血糖コントロールが得られない症例

空腹時血糖200-300mg/dL, 随時血糖>250-300mg/dL

副作用 : 低血糖症, 食欲の亢進, 体重増加(食事遵守不良)  
稀に肝障害, 皮疹

注意 :  
・ 投薬前十分な食事・運動療法のみで1-3か月経過  
・ インスリン分泌が低下しつつある一時期に限定  
・ 代謝改善が見られず, 無効例に漫然と投与しない  
・ 食事療法を遵守し, 体重の過剰な上昇を避ける

# SU剤の作用機序



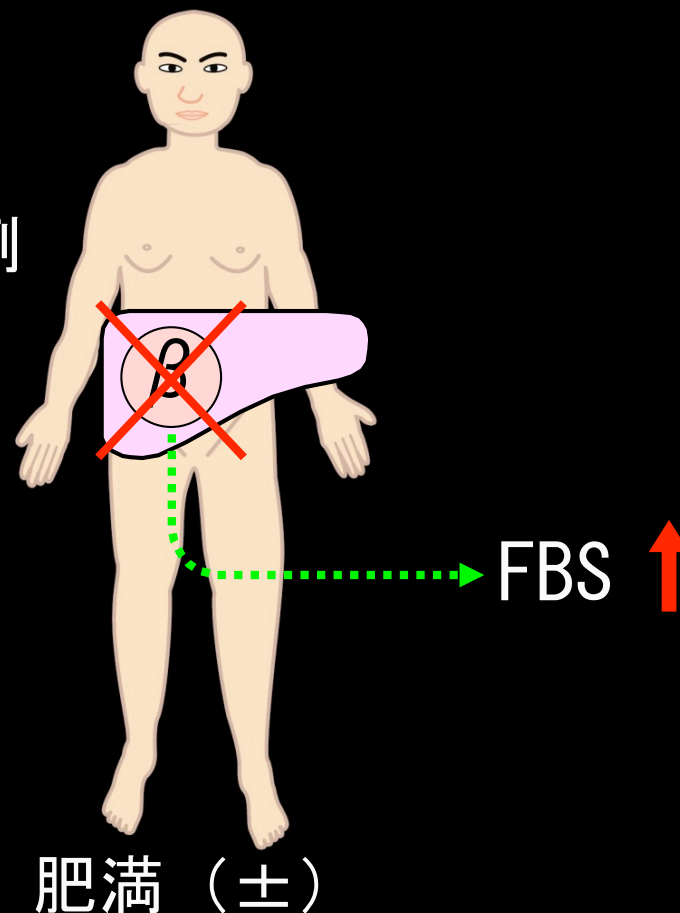
# スルホニルウレア (SU) 薬の適応

膵β細胞からの強力なインスリン分泌促進

① インスリン分泌が低下している例

② 空腹時血糖値が高い例

③ 肥満をともなっていない例



日本人の2型糖尿病では必然的に適応例が多い

# トルブタミド

- 商品名 : ヘキストラスチノン錠0.5g
- 用量 : 250mg から 1,500mg まで
- 血糖降下作用 : 中程度
- 特徴 :
  - ・ SU薬の中では最も弱い
  - ・ 剤形が一番大きい
  - ・ 最も古いSU薬
  - ・ 作用時間が短い
- 副作用 : 低血糖や体重増加など
- 使いこなすコツ : ナテグリニド以上グリミクロン半錠未満

# グリベンクラミド

商品名 : オイグルコン錠1.25mg, 2.5mg  
          : ダオニール錠1.25mg, 2.5mg

用 量 : 1.25mg から 10mg まで

血糖降下作用 : 最強の経口血糖降下薬

特 徴 : 経口薬が無効かどうかを判定する最終薬剤

副作用 : 日光過敏症 胃潰瘍

使いこなすコツ :  
                  ▪ 過剰投与に注意する  
                  ▪ 遷延性低血糖の原因になりやすい

# グリクラジド

- 商品名 : グリミクロン錠40mg
- 用量 : 20mg から 120mg まで
- 血糖降下作用 : 強い
- 特徴 :
  - ・ SU薬の中では中程度の血糖効果作用
  - ・ 血小板凝集抑制効果がある?
- 副作用 :
  - ・ 低血糖や体重増加など
- 使いこなすコツ : グリミクロン40mg ≒ ダオニール錠1.25mg  
グリミクロン80mg ≒ アマリール錠3mg



# グリメピリド

商品名 : アマリール1mg錠, 3mg錠

用量 : 0.5mg から 6mg まで

血糖降下作用 : 投与量により中程度から強まで

特徴 :

- ・ 1日1回の内服でよい
- ・ 低血糖や体重増加の副作用が少ない
- ・ 臍外作用がある(インスリン抵抗性改善)

副作用 : 低血糖や体重増加など

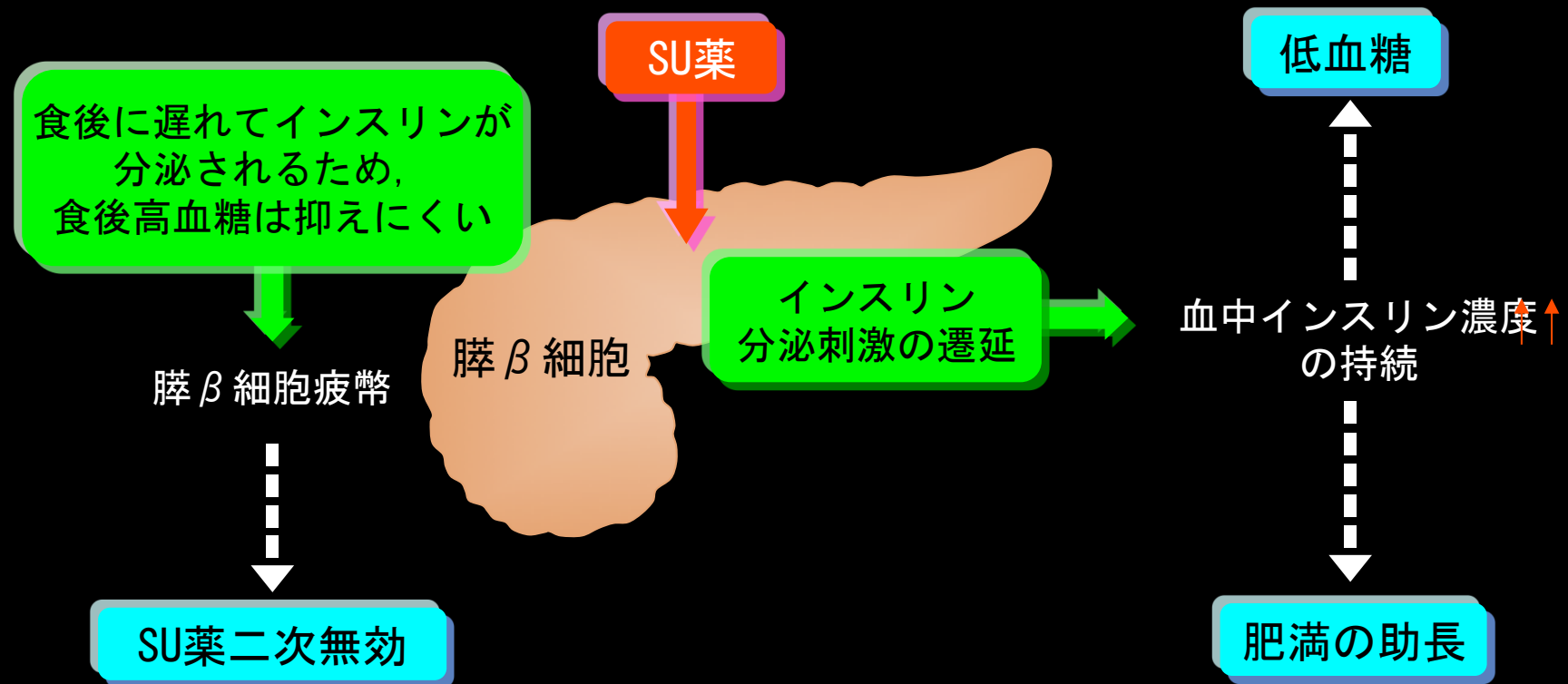
使いこなすコツ :

- ・ 最適な用量を見つけること
- ・ 肥満例には少なめから投与

## SU薬使用時のコツ

- ❖ 少量より開始
- ❖ 第2, 3世代のSU薬, NSU薬を選択
- ❖ SU薬を安易に増量しない
- ❖ 効果不十分なら併用, インスリンを検討
- ❖ 体重増加に注意
- ❖ 軽症例の食後高血糖にも注目する
- ❖ 患者の治療意欲を引き出す工夫を

# SU薬によるインスリン分泌促進作用がもたらす問題点



# グリニド系薬

## (速効性インスリン分泌促進薬)

作用機序 :  $\beta$  細胞刺激によるインスリン分泌

適応 : インスリン分泌の遅延あるいは低下例  
空腹時血糖 < 180mg/dL, 随時血糖  
< 250mg/dL の軽症2型例

副作用 : 低血糖症, 食欲の亢進, 肝障害, 皮疹

注意 :

- SU薬に比べインスリン分泌刺激作用は小さい
- 食事療法を遵守すれば急峻なインスリン分泌促進によりインスリン節約効果が期待できる

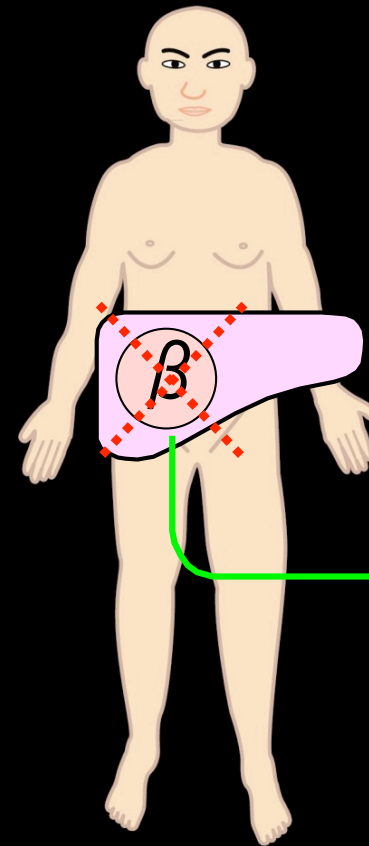
# グリニド系薬の適応

膵β細胞からの速やかなインスリン分泌を促す

① 食後のみの高血糖を有する

② 空腹時血糖値はほぼ正常

③ 肥満をともなっていない例



FBS正常

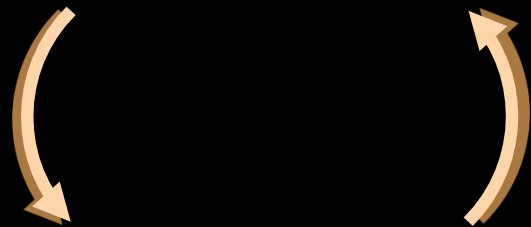
食後血糖 ↑

肥満（－）

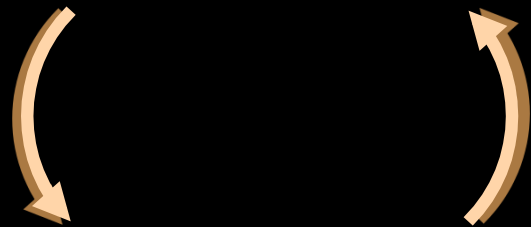
日本人の発症まもない2型糖尿病に適する

# グリニド系薬に期待されること

正常型



境界型



糖尿病型

① 食後高血糖の改善による糖毒性の解除  
早期からの糖尿病治療への介入

② 膵β細胞に対する負担の軽減  
インスリン分泌促進作用の速効性

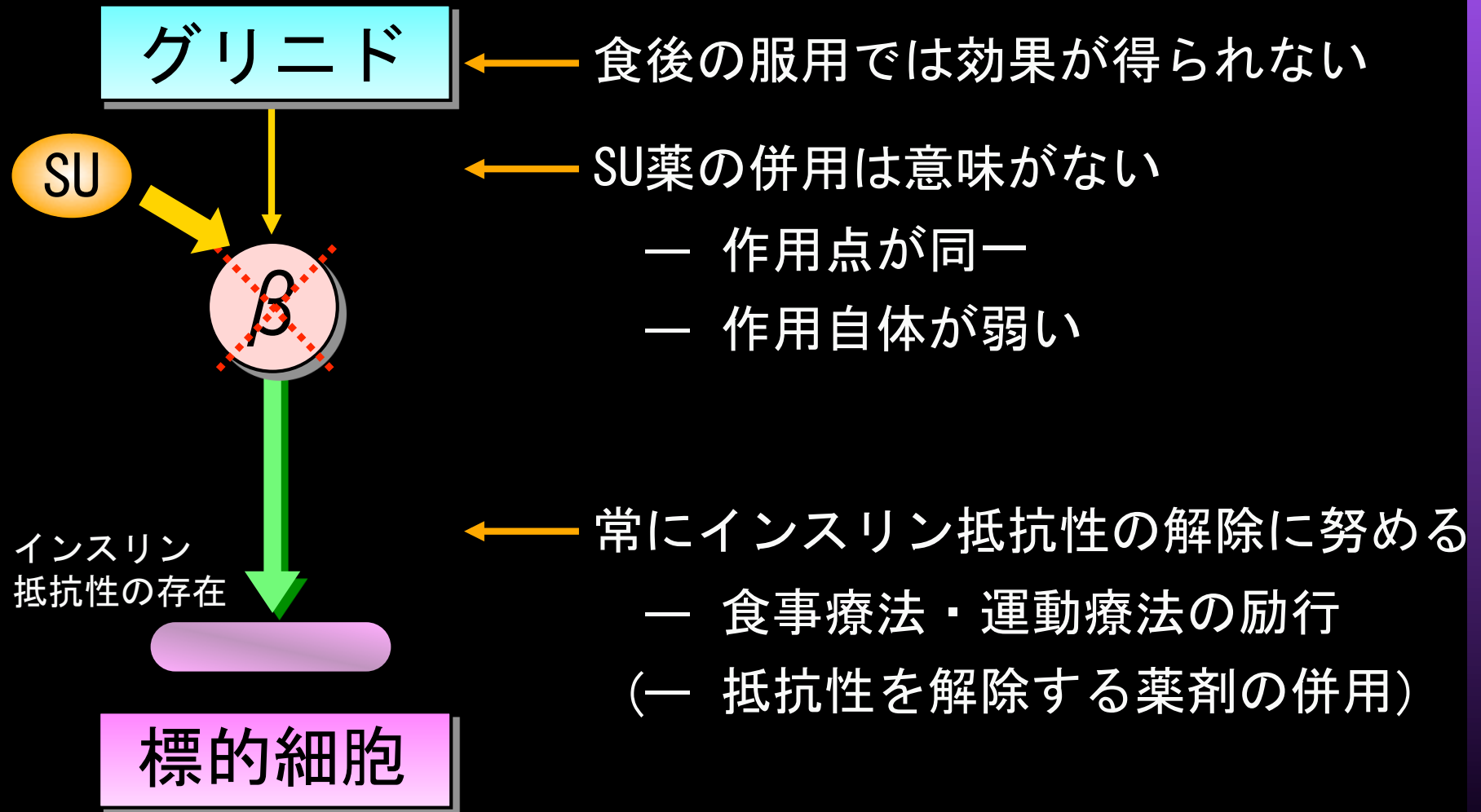
③ 合併症の発症・進展の予防

早期からの治療で病態を元に戻すことが可能である

# ナテグリニド

- 商品名 : ファスティック錠90  
スターシス錠90mg
- 用量 : 毎食直前各1錠
- 血糖降下作用 : 弱い
- 特徴 :
  - ・ インスリン分泌刺激薬の中で最も弱い
  - ・ 低血糖の心配が少ない
  - ・  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬と併用しやすい
- 副作用 : 特にない
- 使いこなすコツ : 初期, 軽症例や高齢者に使用

# グリニド系薬の留意点





# インスリン分泌刺激薬の 血糖降下作用の強さ

ナデグリニド (ファステック, スターシス)

トルブタミド (ラスチノン500mg)

グリメピリド (アマリール1mg)

グリクラジド (グリミクロン40mg)

グリメピリド (アマリール3mg)

グリベンクラミド (ダオニール, オイグルコン2.5mg)

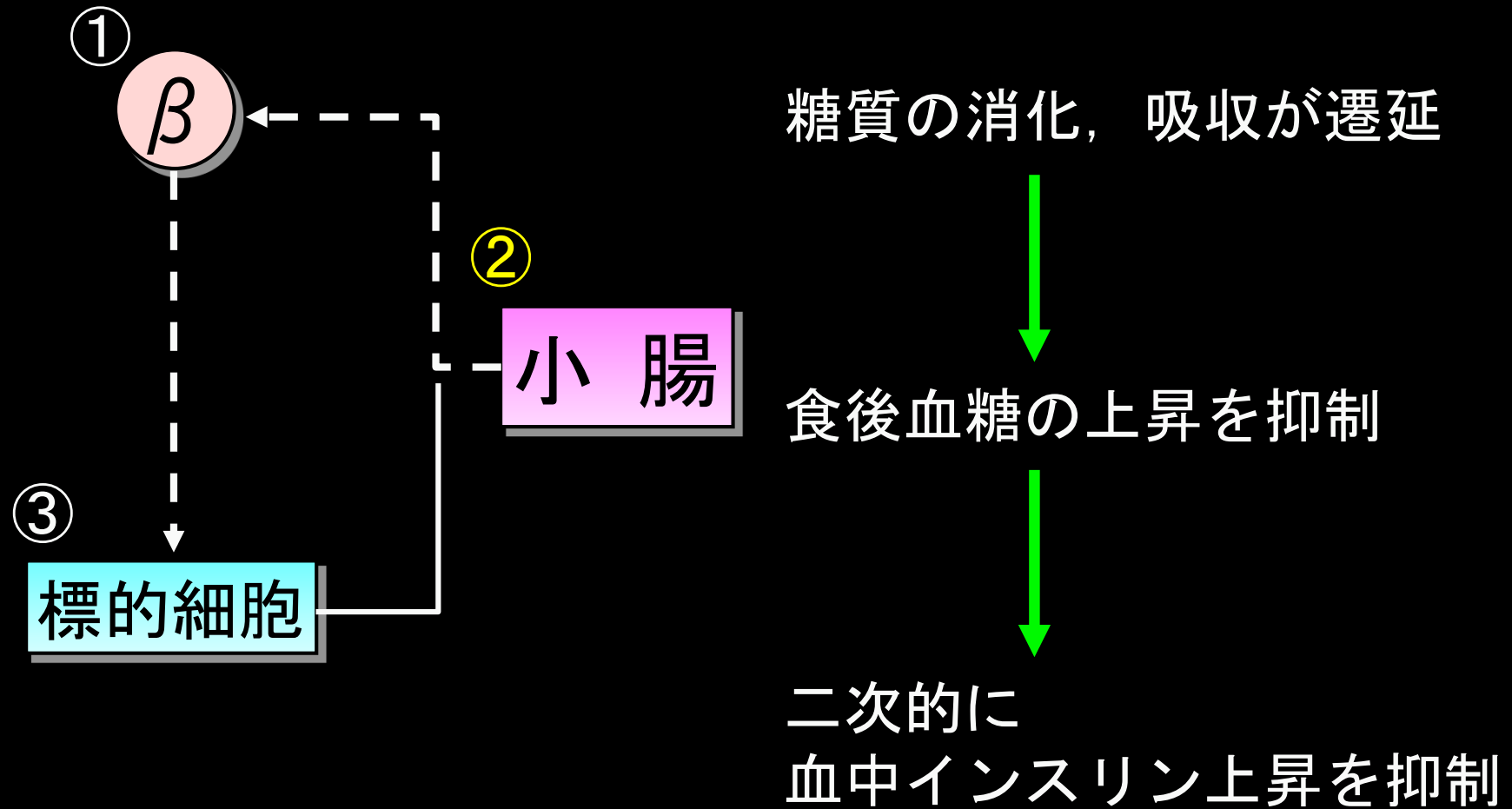
弱



強

## ② グルコース吸収を遅らせる薬剤

・  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬



# $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI薬)

作用機序 : 二糖類をブドウ糖に分解する酵素作用を阻害し、  
ブドウ糖吸収を遅延させる

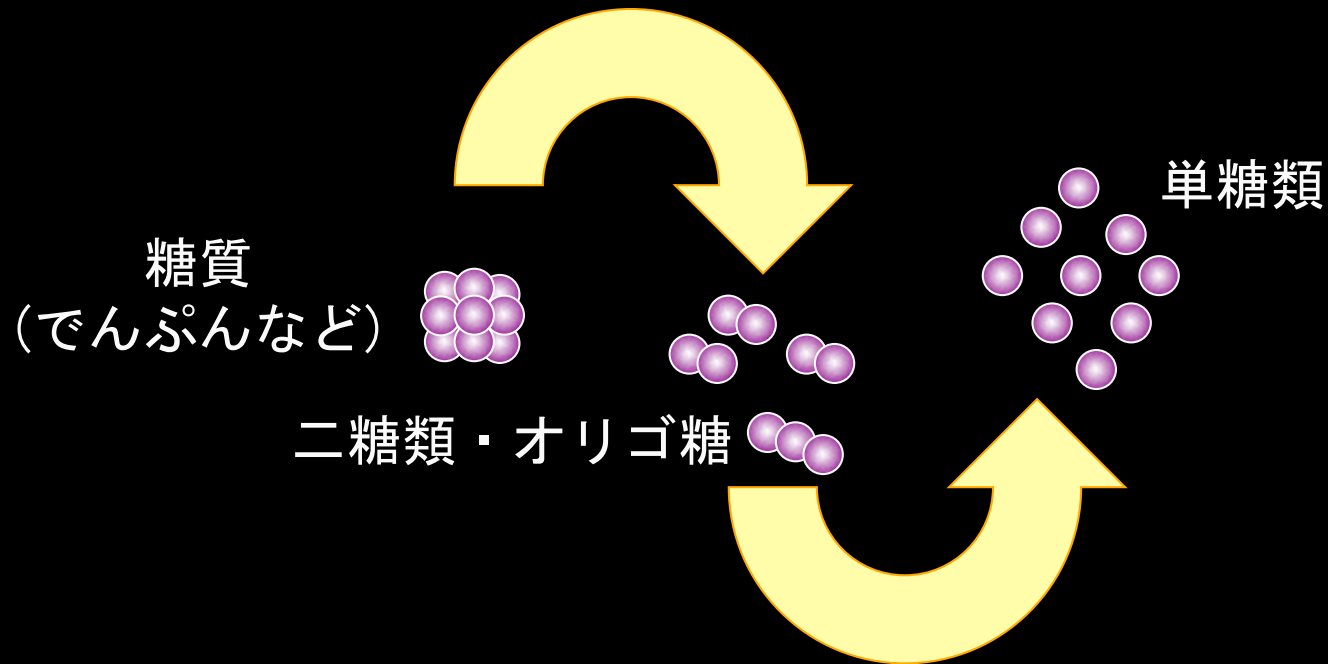
適応 : 空腹時血糖値150mg/dL以下で食後血糖値  
200mg/dL以上の症例、および、SU薬、インスリン  
により治療中であるが空腹時血糖値が目標値に  
入らない症例に用いる

副作用 : 腹部膨満、放屁の増加、稀に肝機能障害あり

注意 : 重篤な腎障害例の使用は要注意としている

# 糖質の消化

$\alpha$ -アミラーゼ（唾液腺・膵）



$\alpha$ -グルコシダーゼ

$\alpha$ -グルコシダーゼとは・・・

小腸上部の刷子縁に存在し、二糖類・オリゴ糖を単糖類へと加水分解する消化酵素

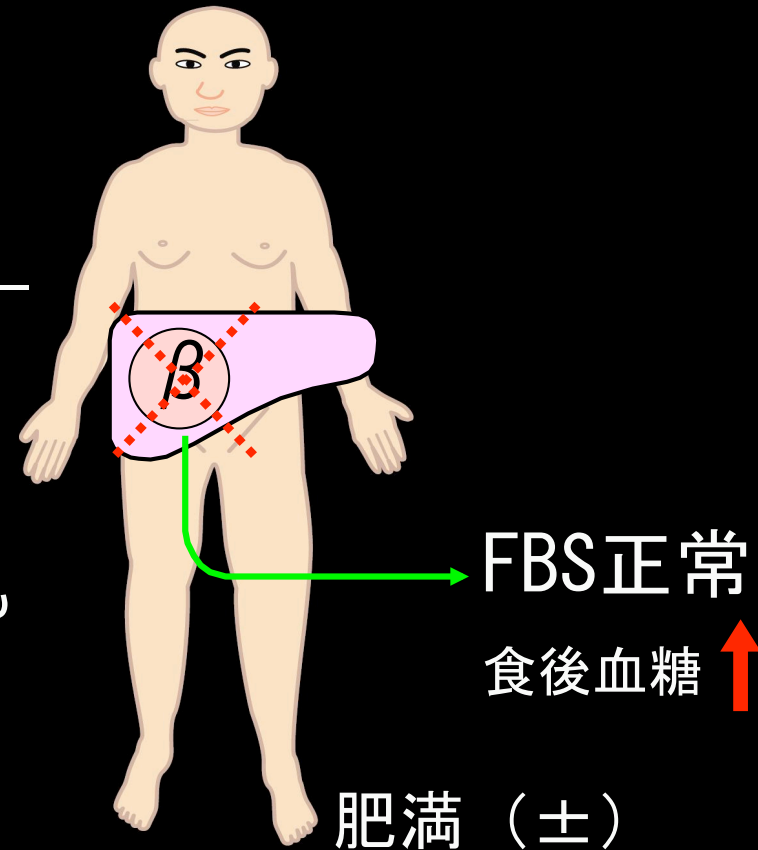
# $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の適応

## 小腸粘膜からのグルコース吸収を遅らせる

① 食後のみの高血糖を有する  
— 発症早期の糖尿病症例 —

② 空腹時血糖値はほぼ正常

③ 軽度の肥満をともなっているも  
良い

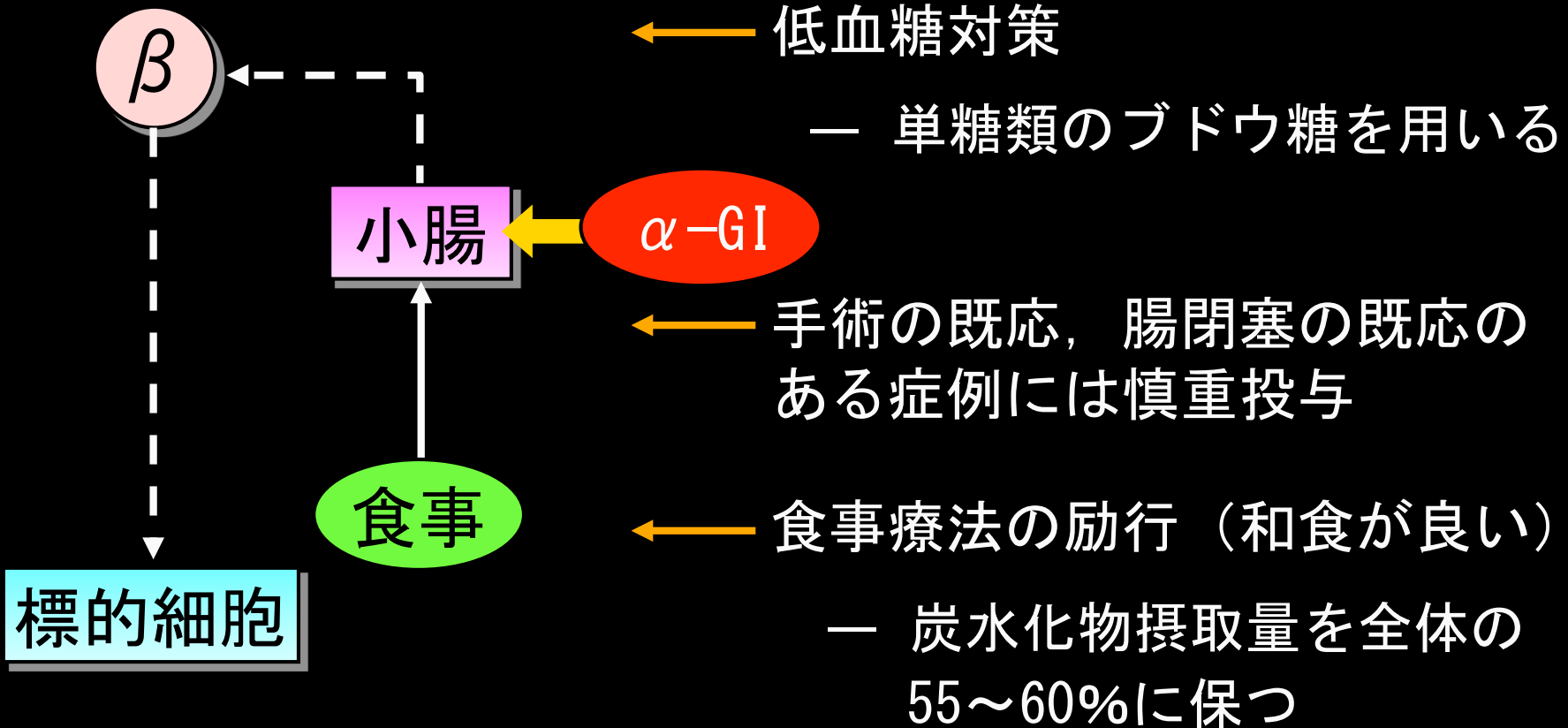


発症まもないやや肥満気味の2型糖尿病に適する  
糖尿病の進展を抑制する可能性がある

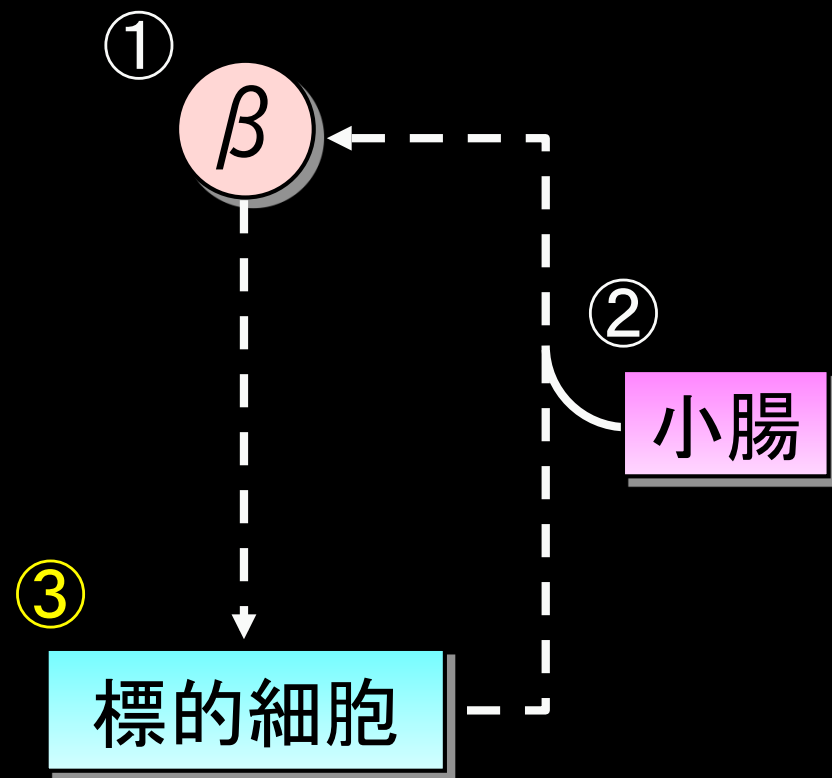
# $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI薬)

- 商品名 : ベイスン錠0.2, 0.3  
          : ベイスンOD錠0.2, 0.3  
          : グルコバイ錠50mg, 100mg  
          : セイブル錠25mg, 50mg, 75mg
- 用量 : 毎食直前各1錠
- 作用 : 食後の血糖上昇をやわらげる
- 特徴 :
  - ・ 低血糖の心配がない
  - ・ 体重減少効果が期待できる
  - ・ 放屁、腹満感は慣れで減少
- 副作用 : イレウス (急性胃腸炎の場合は休薬)
- 使いこなすコツ : 適切な栄養配分の食事療法指導

# $\alpha$ - グルコシターゼ阻害薬の留意点



### ③ インスリンの作用を助ける薬剤

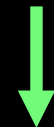


#### ・ビグアナイド (BG) 薬

主に肝での糖新生を抑制  
体重減少, 血中脂質の  
改善も示す

#### ・チアゾリジン誘導体

インスリン抵抗性を改善



高インスリン血症を改善



# インスリン抵抗性改善薬

## ❖ ビグアナイド薬 (BG薬)

メトホルミン (メルビン, グリコランなど)

ブフォルミン (ジベトスB)

## ❖ チアゾリジン薬 (TZD)

ピオグリタゾン (アクトス)

# BG薬, チアゾリジン薬の特徴

種類	特徴
ビグアナイド薬	<ul style="list-style-type: none"><li>● 肝の糖新生を抑制する他, インスリン感受性を改善</li><li>● 肥満2型糖尿病が適応</li><li>● 高齢者, 小児, 腎・肝機能には不向き</li></ul>
チアゾリジン薬	<ul style="list-style-type: none"><li>● 主に筋・脂肪細胞に作用し, インスリン抵抗性を改善</li><li>● インスリン抵抗性が目立つ2型糖尿病が適応</li><li>● 肥満例に有効だが, 肥満を助長する場合がある</li></ul>

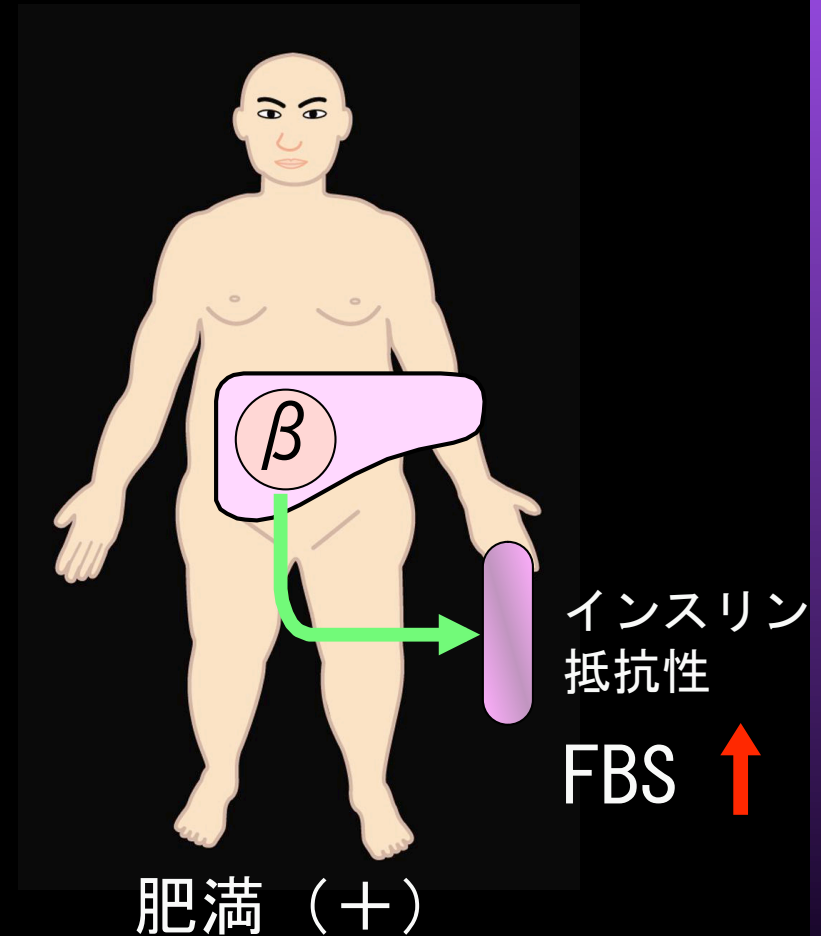
# ビグアナイド薬 (BG系)

- 作用機序 :
  - ・ 肝での糖新生の抑制が主
  - ・ 消化管からの糖吸収, 肝や末梢組織でのインスリン感受性の改善などがある
  - ・ 単独使用で低血糖は殆ど起こらない
- 適 応 :
  - ・ インスリン抵抗性が強い例, 過体重・肥満2型糖尿病例に有効
  - ・ SU薬の効果不十分例に併用する
  - ・ インスリン治療例にも効果が期待できる
- 副作用 : 胃腸障害, 乳酸アシドーシス(極めてまれ)
- 注 意 :
  - ・ 肝・腎障害例・腎機能低下例(男: Cre 1.5mg/dL以上, 女: Cre 1.4mg/dL以上, 動脈硬化進展例, 大量飲酒例, 発熱・脱水時は投与を見合わせる)
  - ・ 75歳以上は腎予備能が低下している可能性がある  
ので要注意

# ビグアナイド (BG) 薬の適応

主に肝での糖新生を抑制する

- ① 肥満を伴った2型糖尿病  
(軽症～中等症)
- ② 高齢者は避ける
- ③ SU薬やインスリンとの  
併用が可能



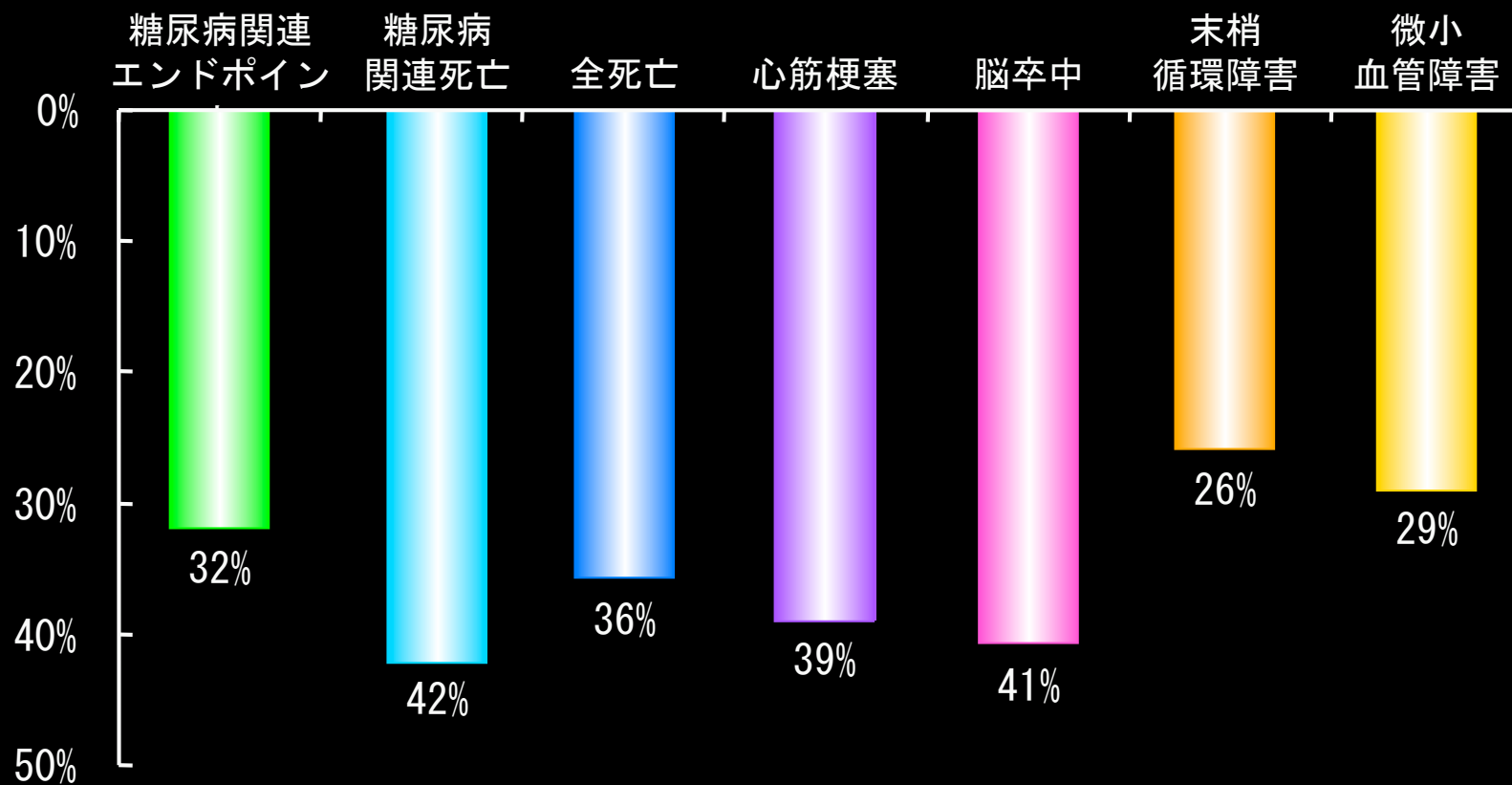
乳酸アシドーシスはメトホルミンではまれ

# ビグアナイド薬の歴史的経緯

- 1918年 グアニジンの血糖降下作用の研究報告
- 57年 メトホルミン、フェンホルミンが欧米で発売
- 58年 ブホルミンが欧米で発売
- 61年 メトホルミン(グリコラン, メルビン)が国内で承認  
(以後最大24銘柄のBG薬が国内で上市)
- 70年代 乳酸アシドーシスによりフェンホルミンが全世界で使用禁止
- 78年 国内において, フェンホルミン禁止  
(メトホルミンおよびブホルミンについては厳しい制限)
- 95年 米国でメトホルミン(Glucophage)が新発売
- 98年 UKPDSにてII型糖尿病に対するメトホルミンの有用性が報告
- 2000年 メデット錠承認
- 2002年 ネルビス錠承認発売

# メトホルミンのEBM UKPDS34結果の概要

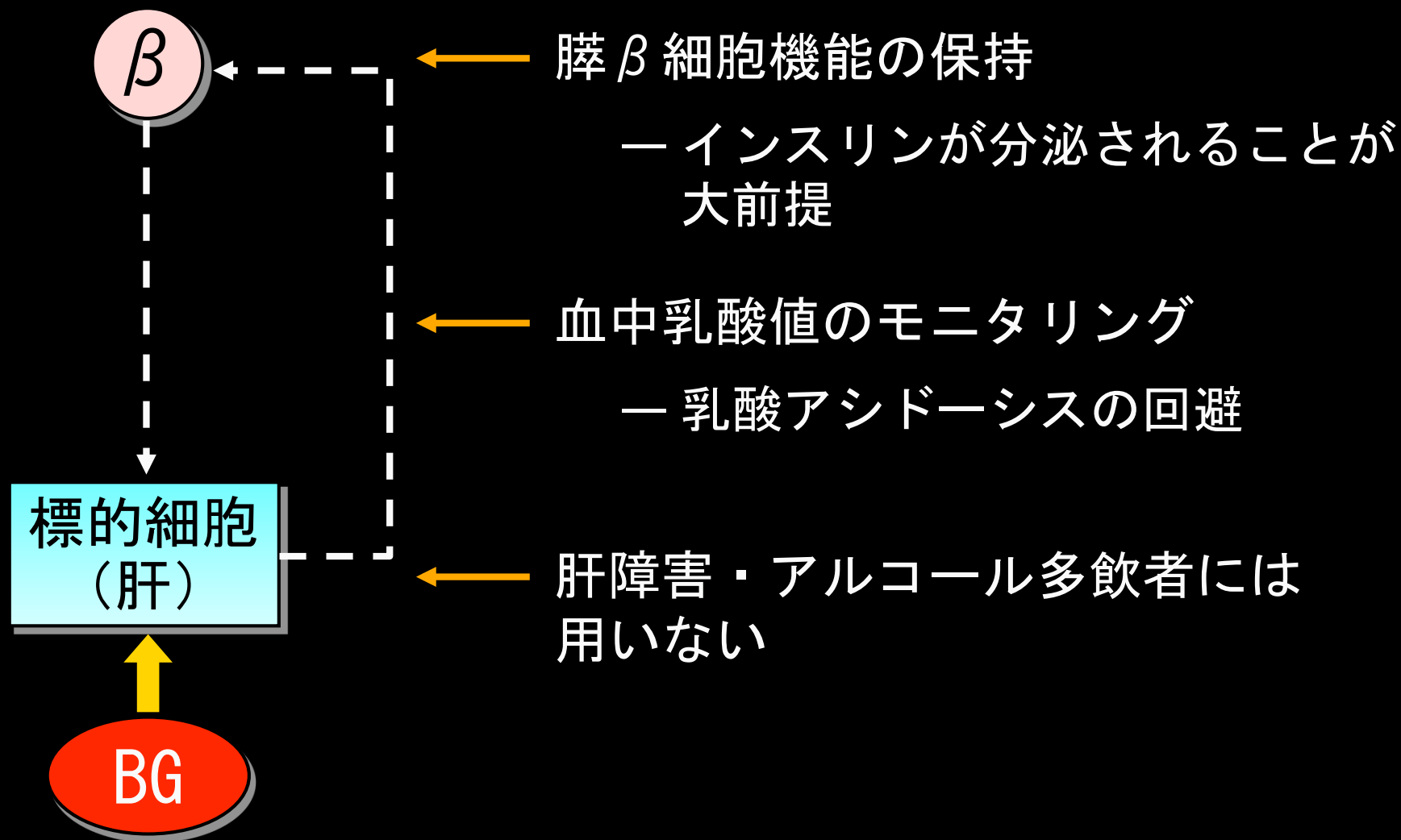
## 糖尿病関連イベント発生率の低下



# メトホルミンの投与禁忌

- 1. 腎機能障害
- 2. 男性Cr1.5mg/dL, 女性1.4mg/dL以上
- 3. 嘔吐, 下痢などの胃腸障害時の脱水
- 4. 低酸素血症  
(心疾患, 慢性肺疾患, 重症感染症によるショック)
- 5. アルコール多飲
- 6. インスリン絶対適応者
- 7. 小児, 妊婦, 高齢者
- 8. 乳酸アシドーシスの既往
- 9. ミトコンドリア異常症
- 10. 造影剤使用時

# ビグアナイド (BG) 薬の留意点





# チアゾリジン誘導体 (インスリン抵抗性改善薬)

作用機序 : 筋肉, 肝, 脂肪細胞におけるインスリン抵抗性の改善, 脂質代謝の活性化

適 応 : 過体重・肥満例, SU薬あるいはインスリンの効果  
が不十分な例, インスリン分泌が保たれている例  
(F-IRI  $> 5 \mu\text{U/mL}$ ), インスリン抵抗が大きい例

副作用 : 浮腫, 貧血, 体重増加, 肝障害など

注 意 :

- ・ 女性は15mg/日より開始 (浮腫が出やすい)
- ・ 日本ではインスリンとの併用は保険適応外
- ・ 脂肪摂取過多による体重増加に注意

# チアゾリジン誘導体の適応

標的細胞でのインスリン抵抗性を解除する

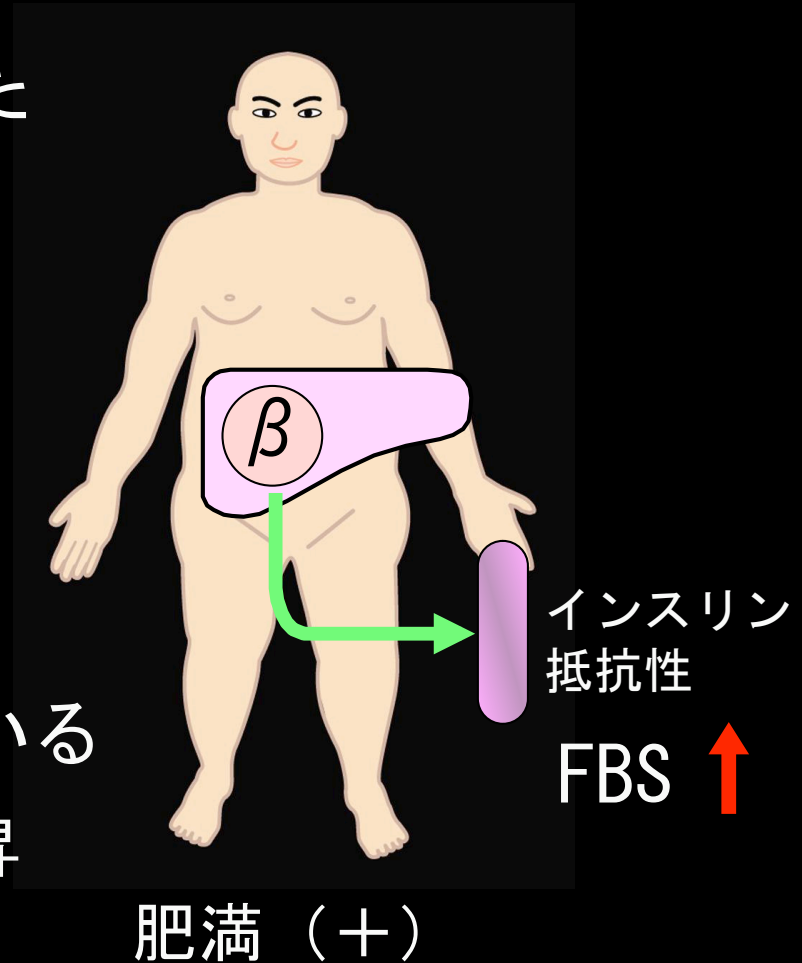
①肥満（BMI 24以上）を伴った  
2型糖尿病

②HOMA - R値 : 2以上

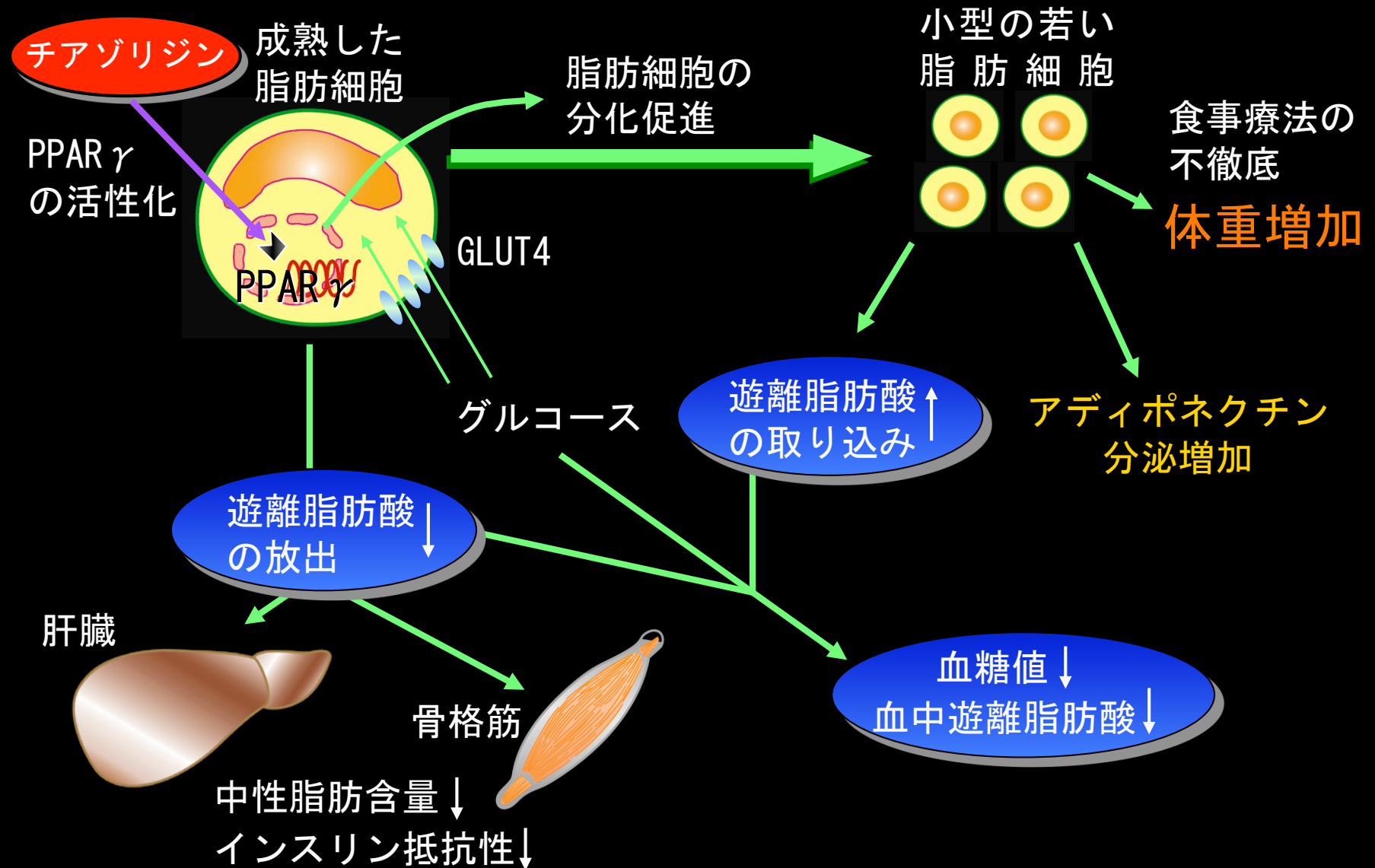
③SU薬の二次無効例に  
有効なことも

抗動脈硬化作用も期待されている

- 血中アディポネクチンの上昇
- 酸化ストレスの軽減



# チアゾリジン誘導体の作用機序



# ピオグリタゾン

商品名 : アクトス錠15, 30

用量 : 朝食前 or 後 30mg  
(女性は15mgから最大45mg)

血糖降下作用 : 単独では低血糖をおこさない

特徴 :

- 唯一のインスリン抵抗性改善薬
- 重篤な肝機能障害はほとんどない
- 反応する症例としない症例がある

副作用 :

- 体重増加や浮腫
- 異常空腹感(低血糖と間違われることあり)

使いこなすコツ : インスリン作用増強薬としても使用可能

# チアゾリジン薬の利点と副作用

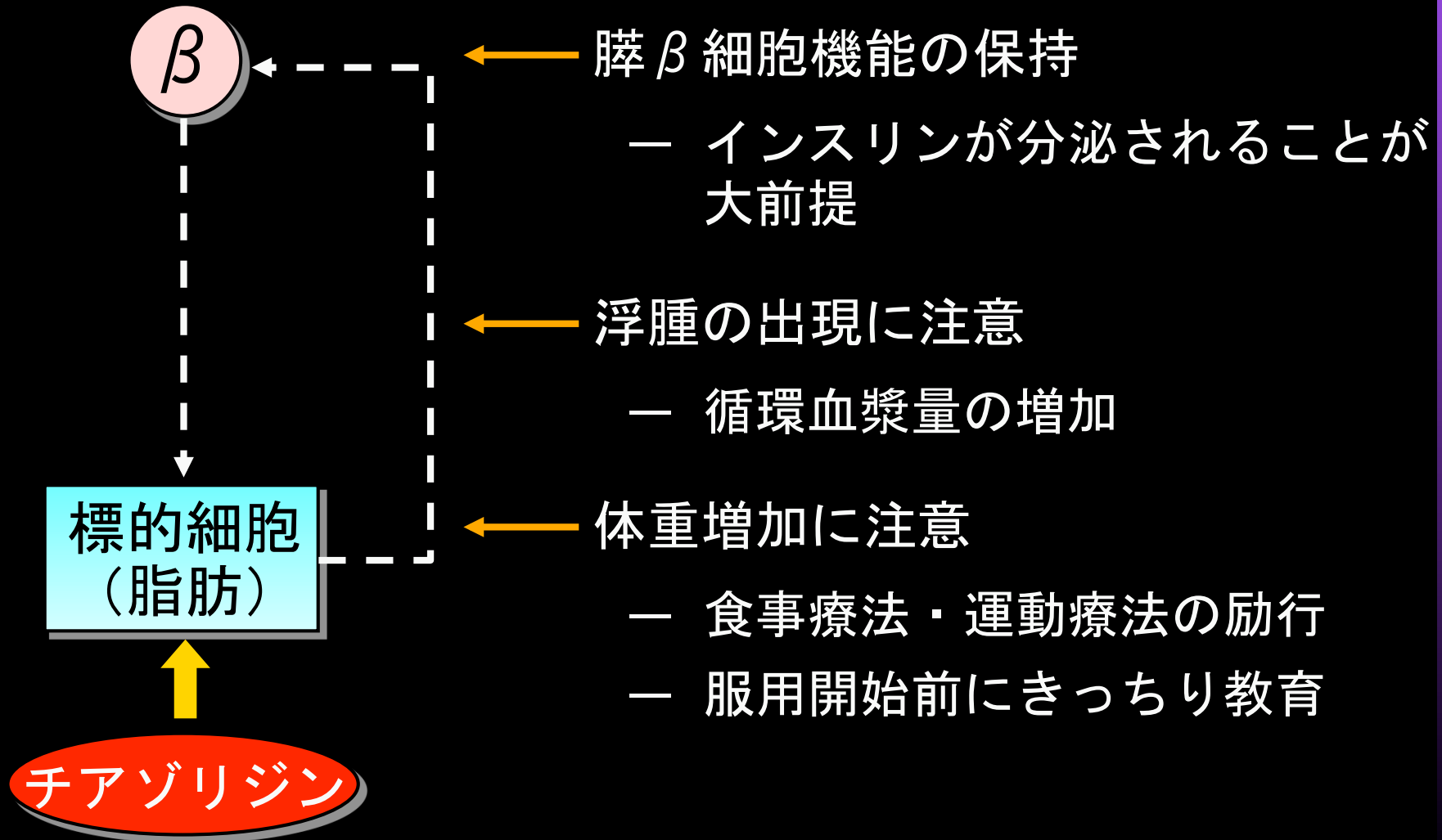
## ❖ 利点

- インスリン抵抗性の改善, 高インスリン血症の是正
- 単独では低血糖をきたしにくい
- 膵 $\beta$ 細胞機能の保護
- 血清脂質の低下
- 血液線溶系を亢進
- 血管内皮機能の改善
- 動脈硬化を予防し, 血管障害に基づく疾患を減少させる

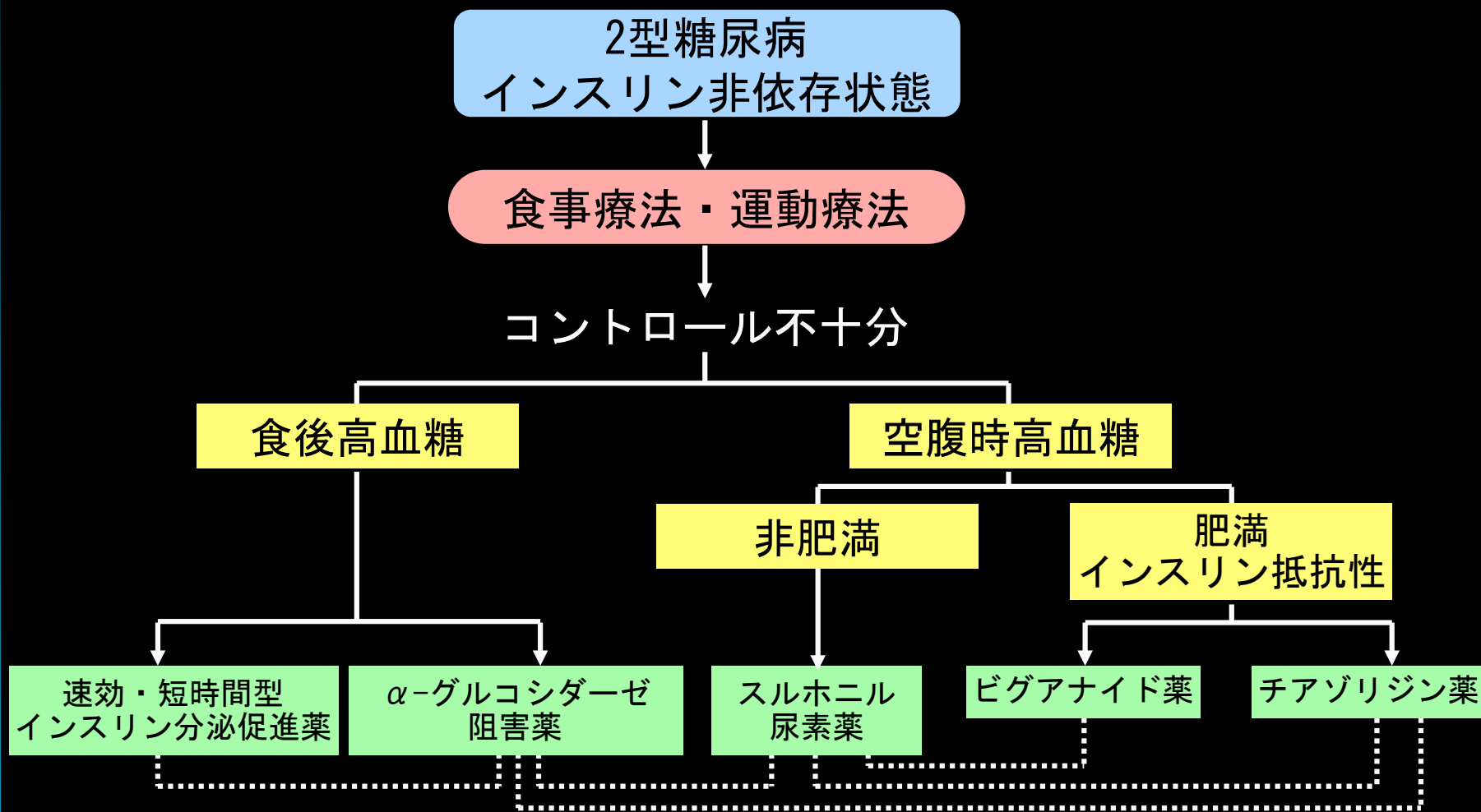
## ❖ 副作用

- 重症肝障害
- トログリタゾン発売中止
- ピオグリタゾンではほとんどない
- 浮腫や体重増加
- 心不全

# チアゾリジン誘導体の留意点



# 単独でコントロール不十分な場合は併用を考慮



..... 併用がみとめられているものの組み合わせ

# インスリン療法の進歩

1922年	アイレチン
36年	プロタミン亜鉛インスリン
46年	NPHインスリン
53年	レンテインスリン
73年	モノコンポーネントインスリン
75年	CS II
81年	在宅自己注射指導管理科
85年	遺伝子工学によるヒトインスリン製造、発売
86年	血糖自己測定保険給付開始
88年	ペン型注射器（ノボペン）供給開始
94年	DCCT成績発表、強化インスリン療法の有用性確立
2001年	インスリンリスプロ（ヒューマログ） インスリンアスパルト（ノボラピッド）
05年	インスリングルルギン（ランタス）
06年	吸入型インスリン（エクスベラ） ※日本未承認





# インクレチン、新しい糖尿病薬

---

# GLP-1誘導体(リラグリチド)

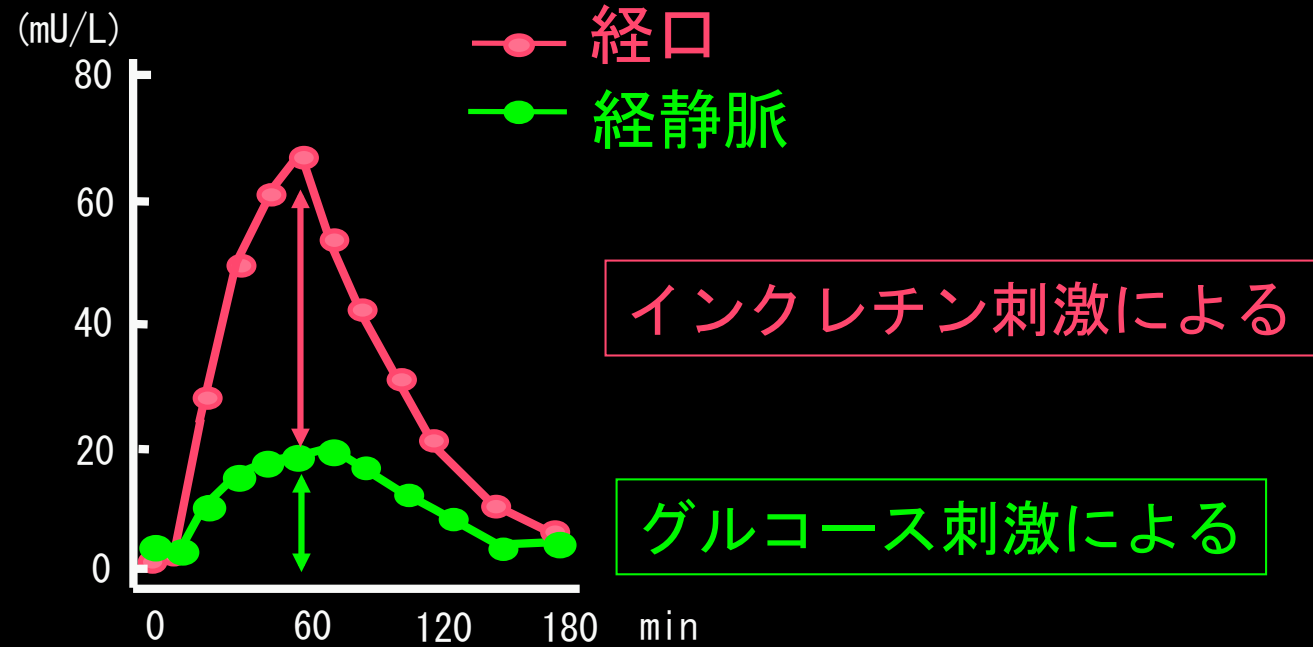
商品名 : ビクトーザ(ノボ社)

# DPP-IV阻害薬(シタグリプチン)

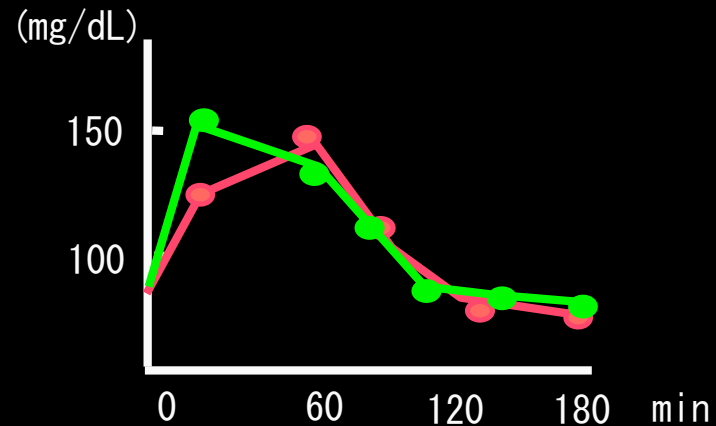
商品名 : グラクチブ(小野薬品)  
ジャヌビア(万有製薬)

# インクレチン

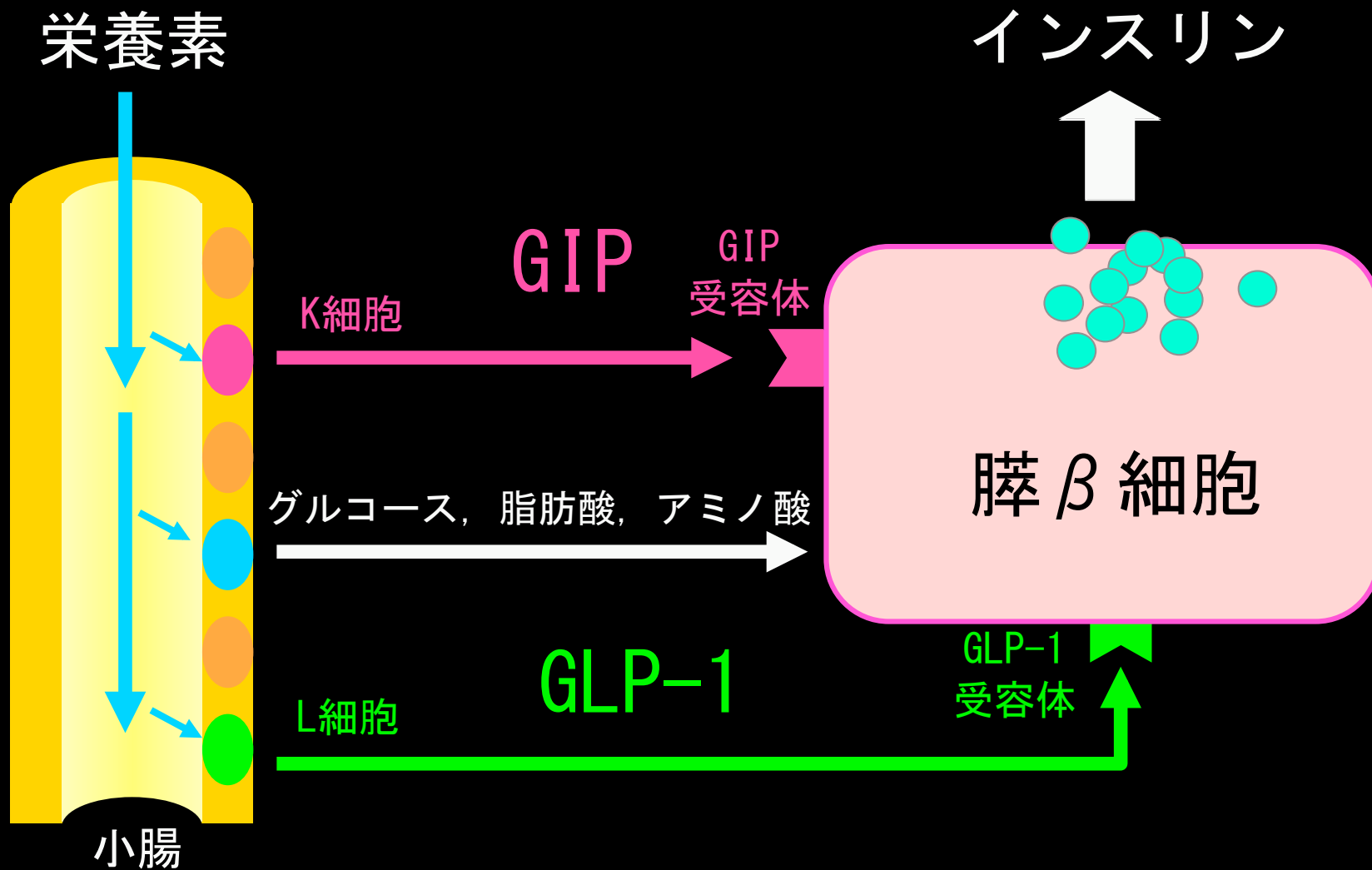
インスリン



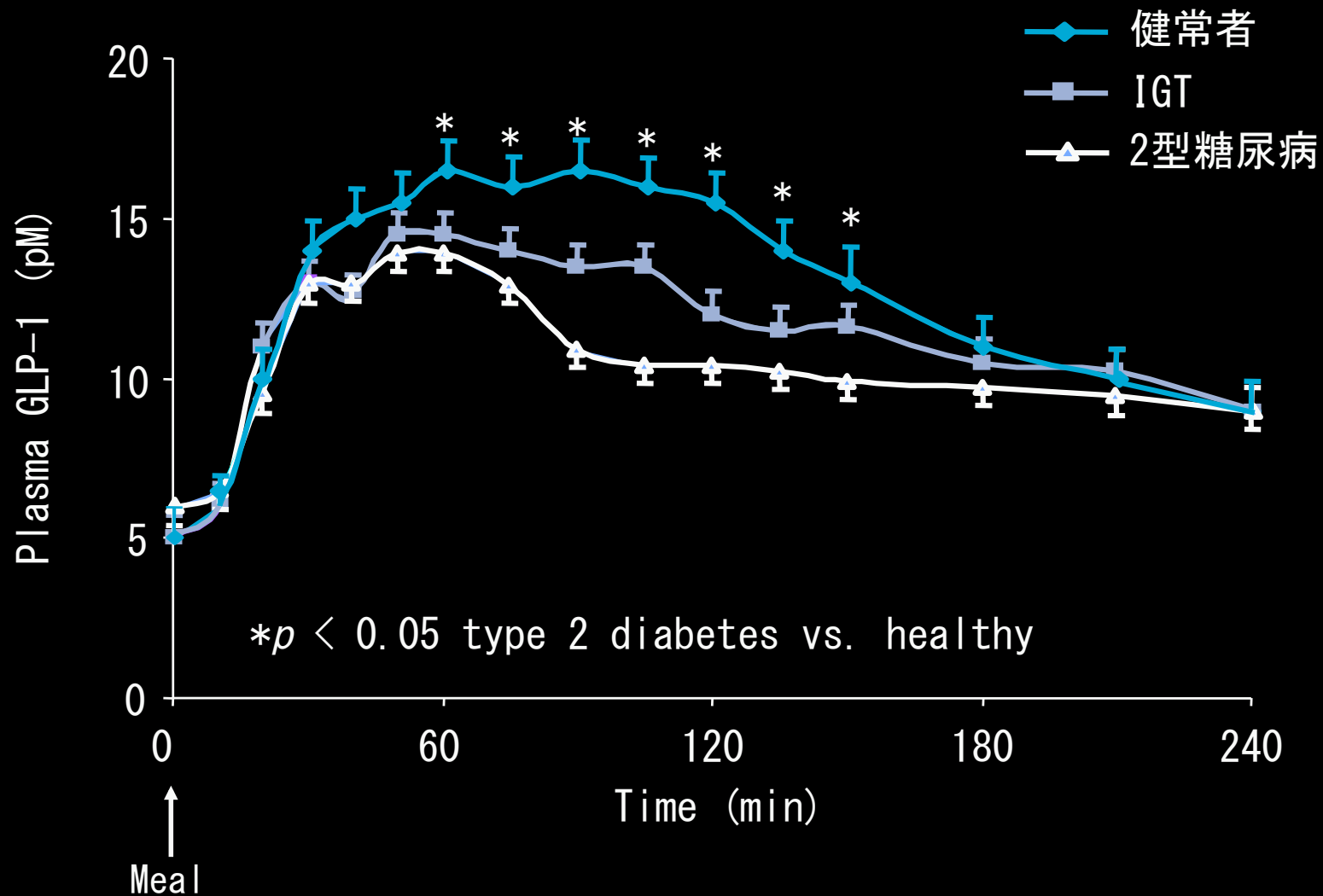
血糖



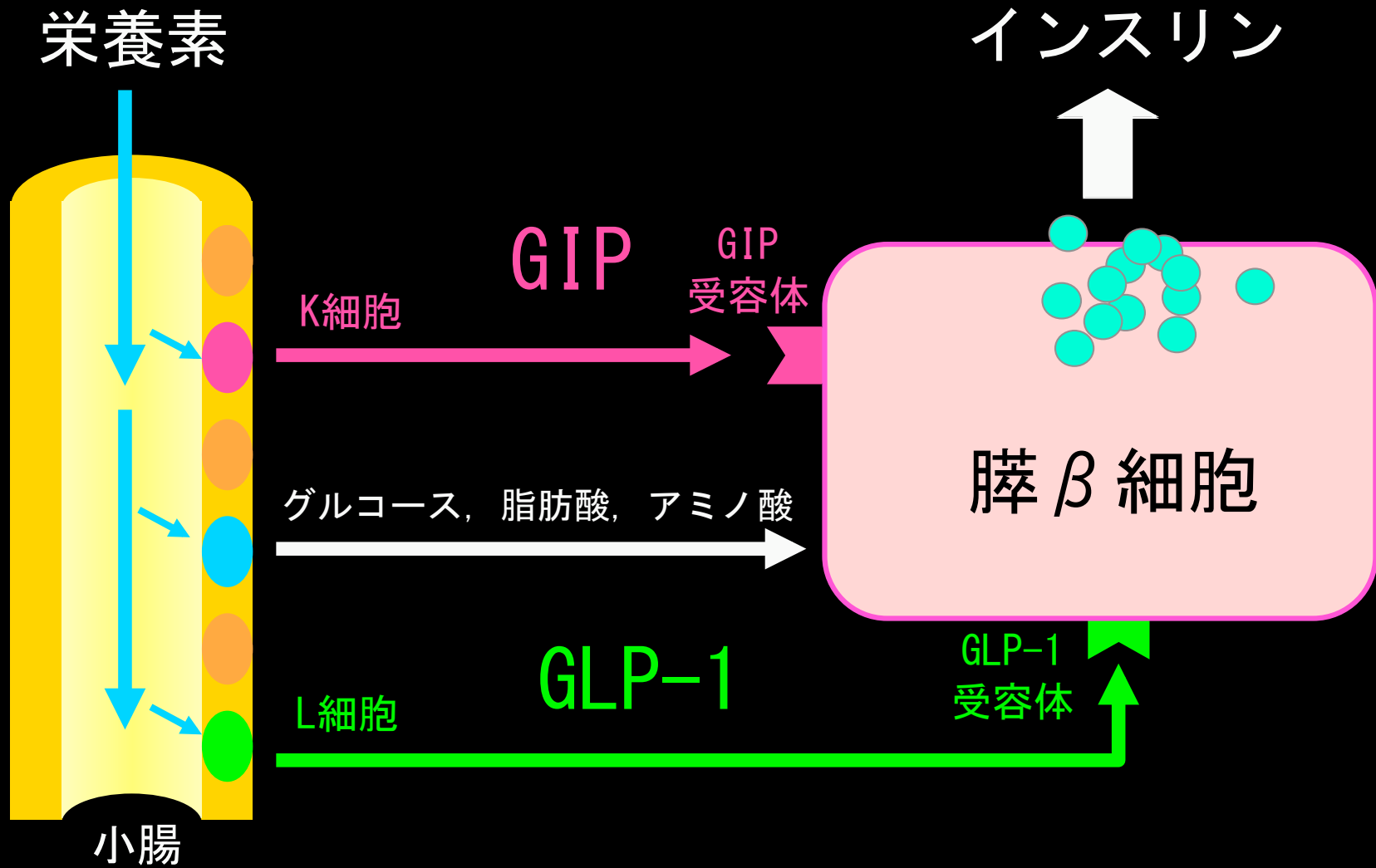
# 消化管シグナルとインスリン分泌



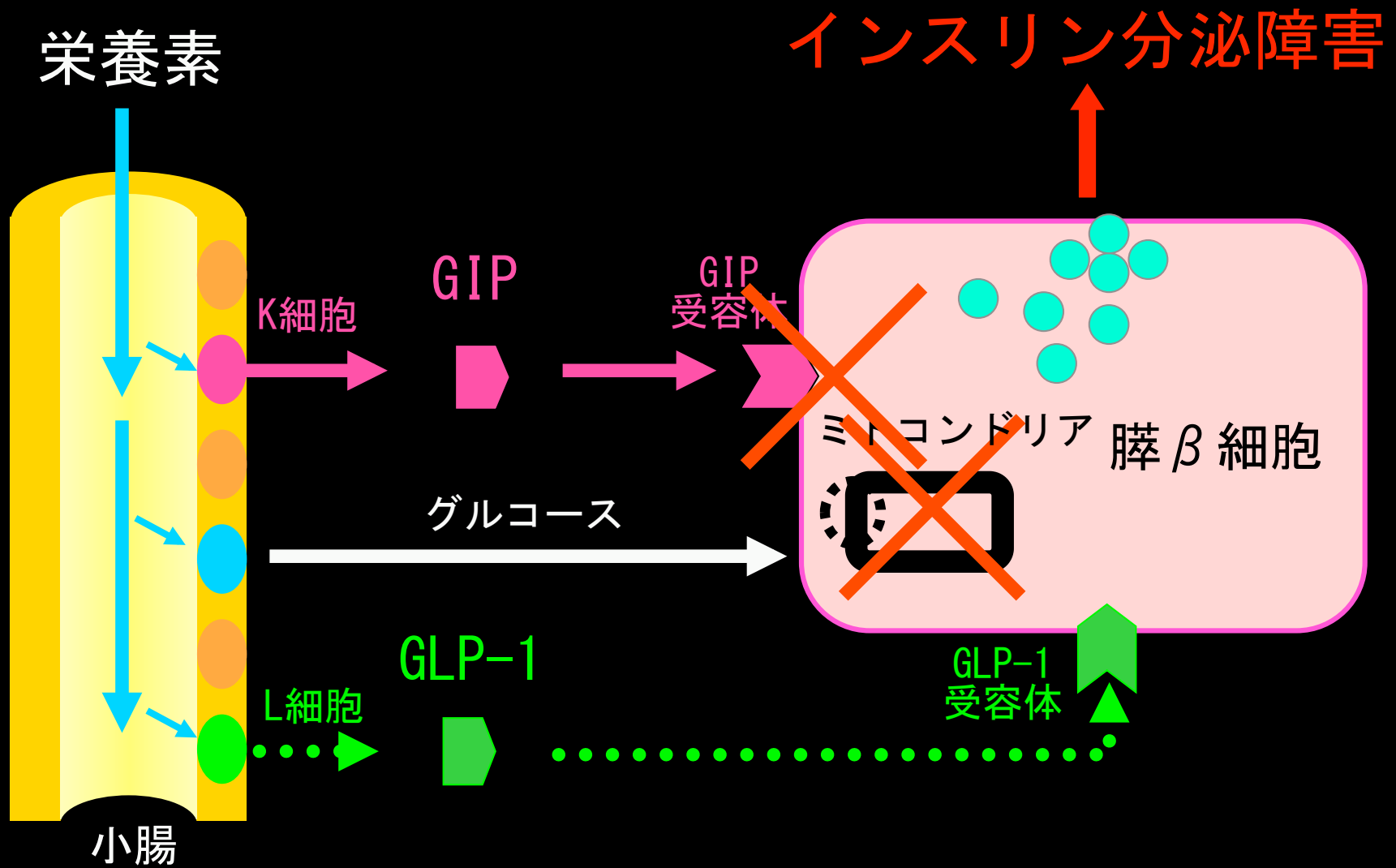
# 2型糖尿病で GLP-1分泌は低下する



# 糖尿病でのインスリン分泌障害の機構

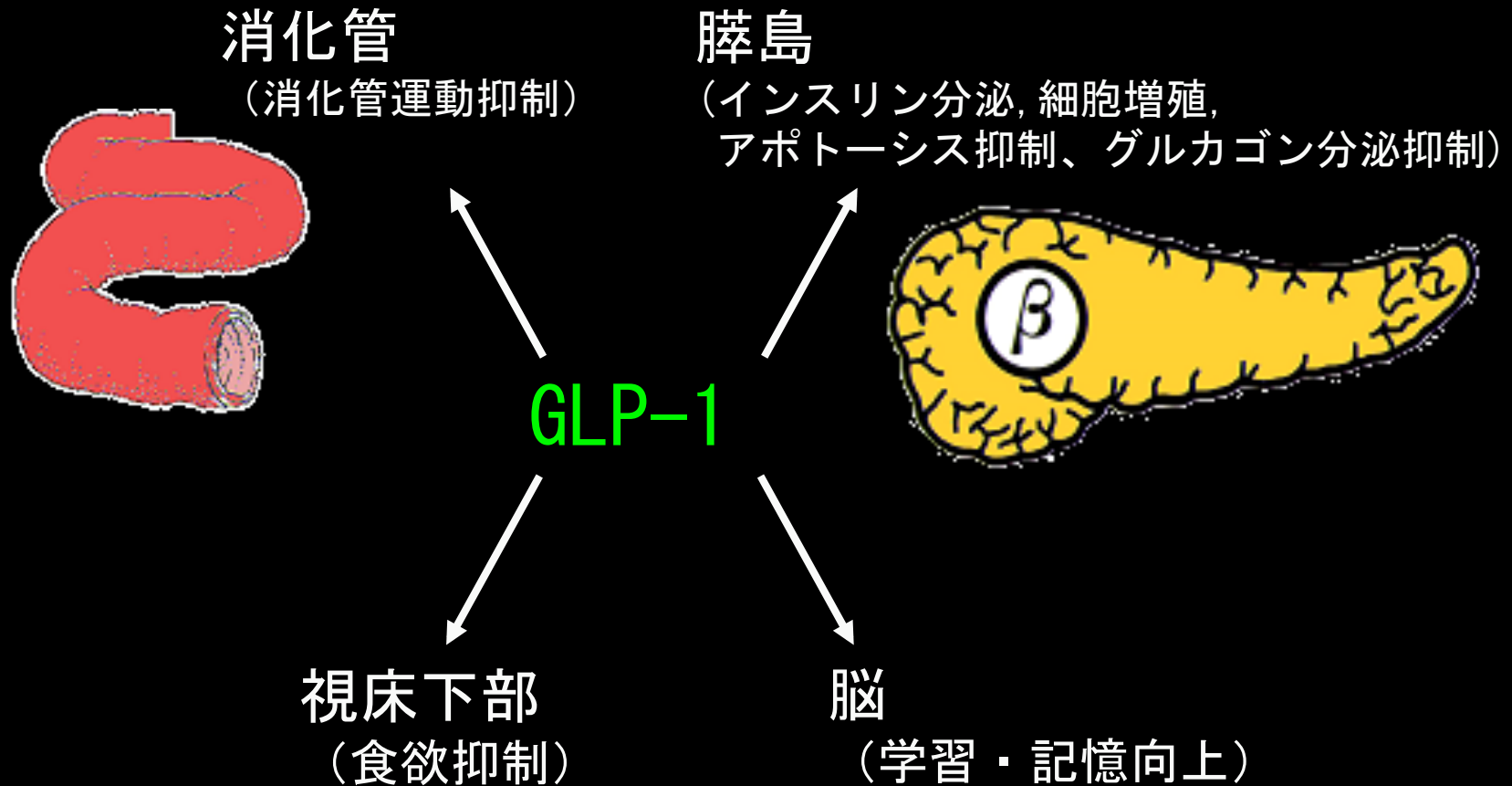


# 糖尿病でのインスリン分泌障害の機構



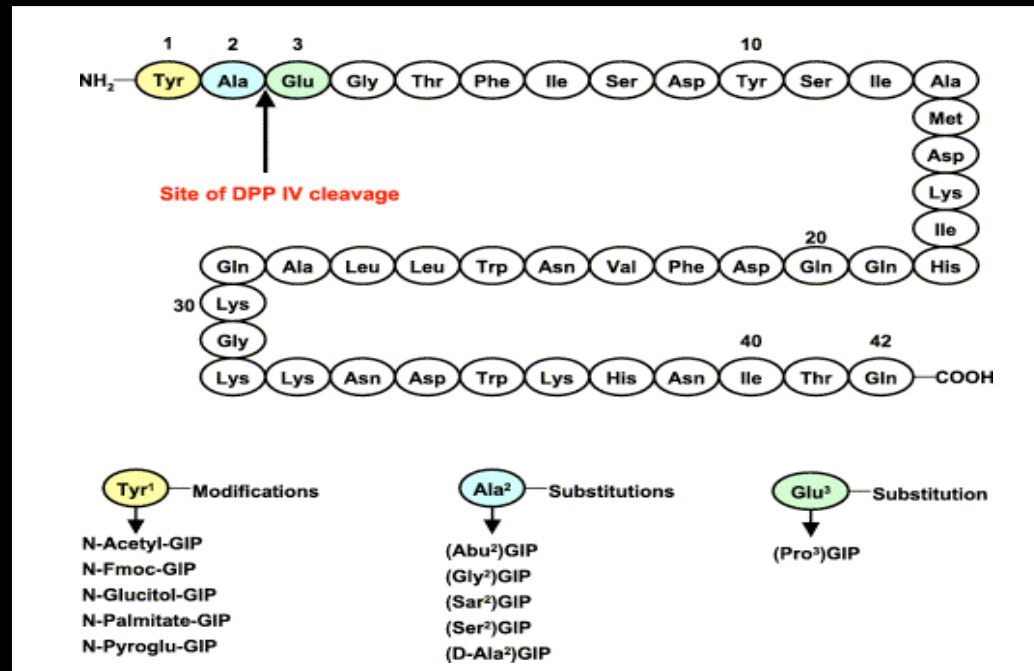
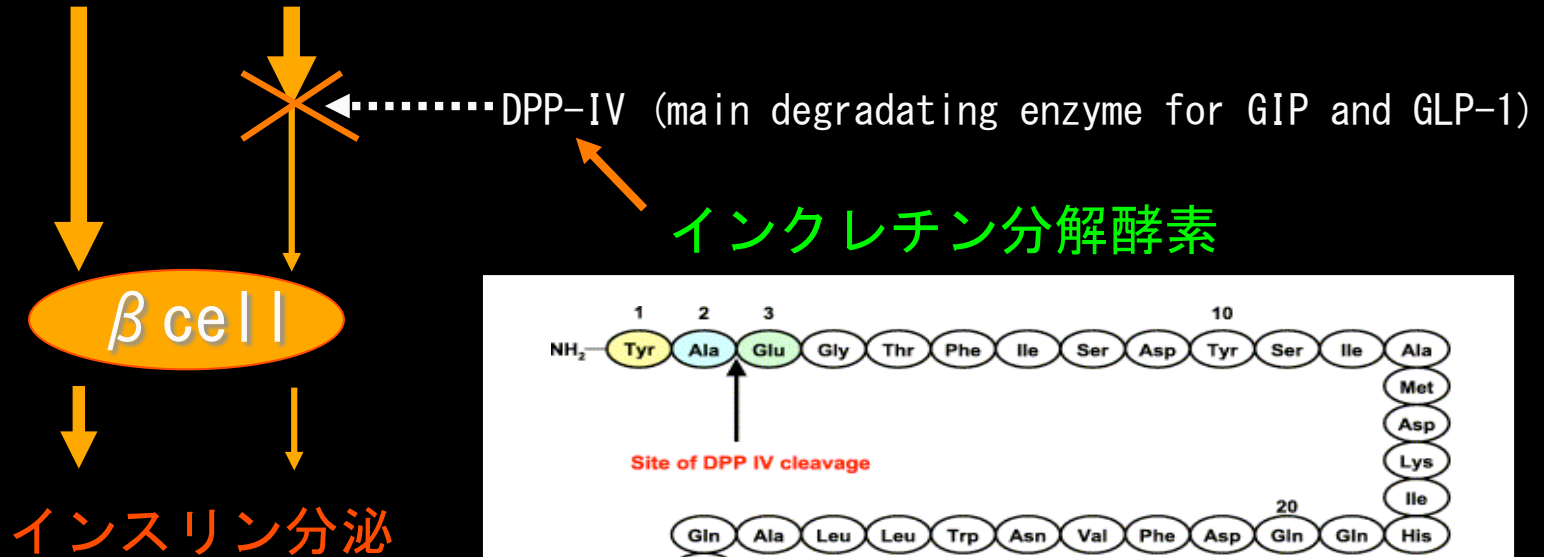


# GLP-1 生理作用の多様性



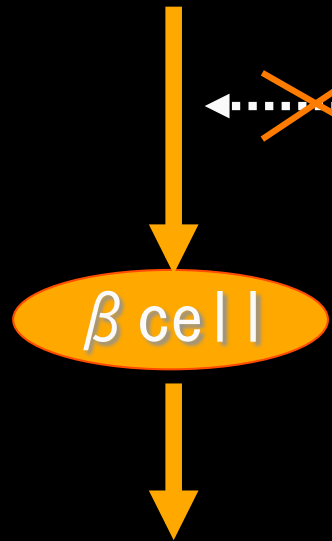
# 2型糖尿病の新しい治療戦略

インクレチンアナログ (DPP-IV 抵抗性)    インクレチン (GIP, GLP-1)



# 2型糖尿病の新しい治療戦略

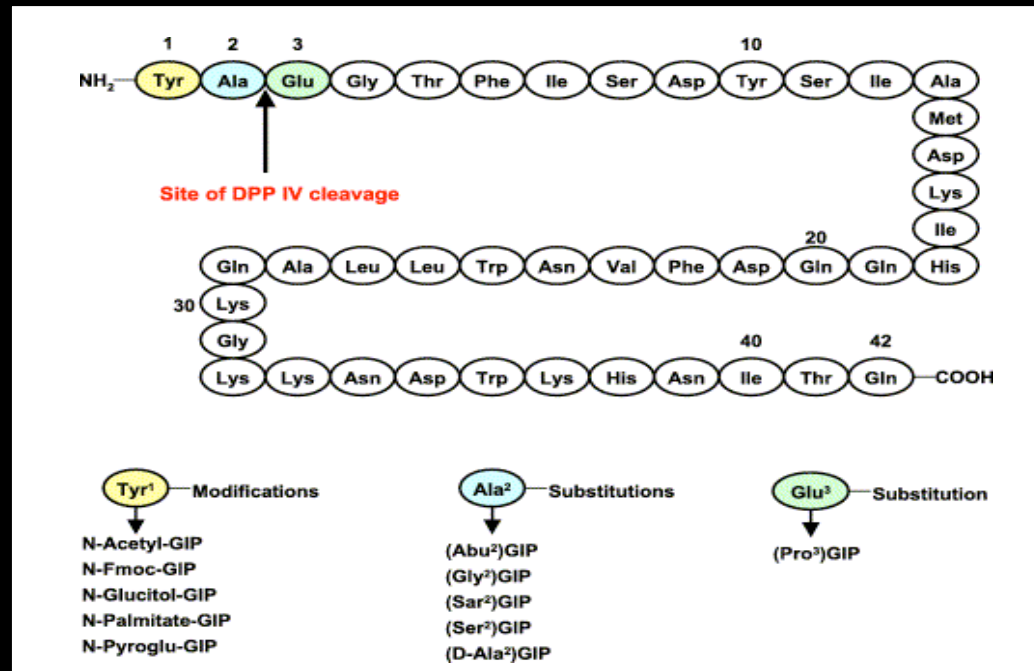
インクレチン  
(GIP, GLP-1)



インスリン分泌

← ~~.....~~ DPP-IV (main degradating enzyme for GIP and GLP-1)

DPPIV阻害薬



# GLP-1およびODDP-IV阻害薬の臨床応用

- グルコース濃度に依存した早期インスリン分泌改善作用が期待できる。
- アジア型糖尿病では、 $\beta$ 細胞の増加が期待できる。
- わが国でも臨床試験が進行中である。

食後の追加分泌を補充する→速効型・超速効型

夜間の基礎分泌を補充する→中間型・持効型

超速効型

ノボラピッド注  
ヒューマログ注

速効型  
インスリン

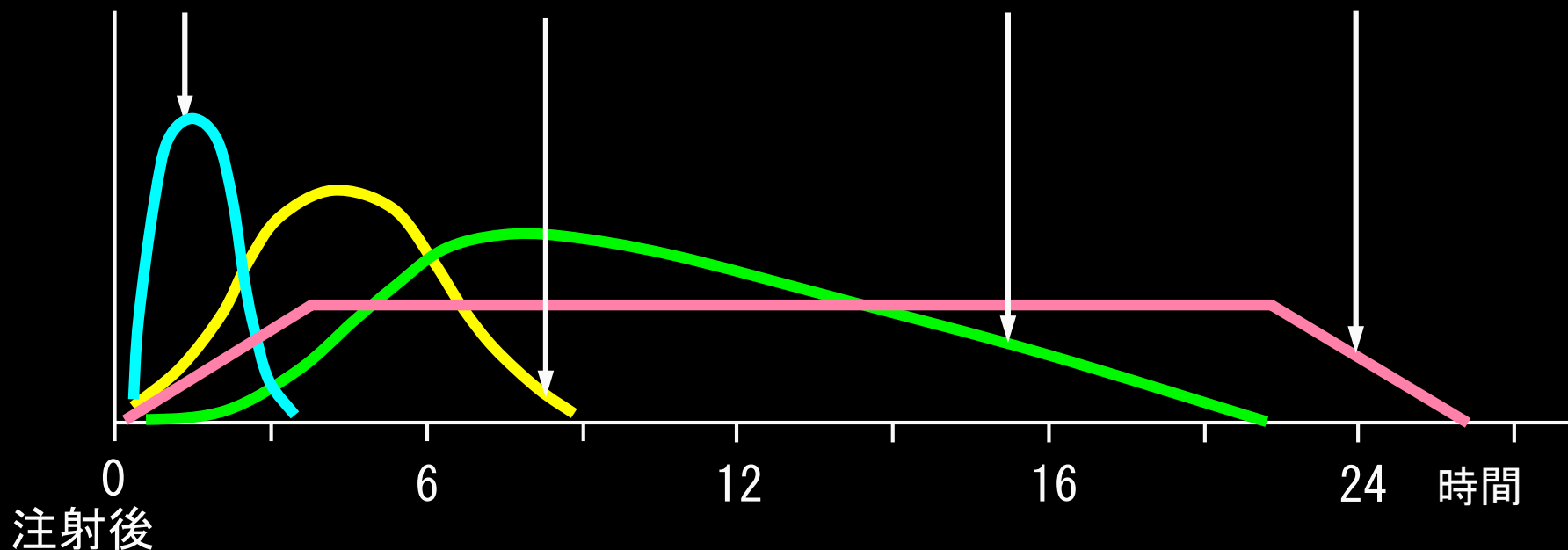
ノボリンR注フレックスペン  
ヒューマカートR注キット

中間型  
インスリン

ノボリンN注フレックスペン  
ヒューマカートN注キット

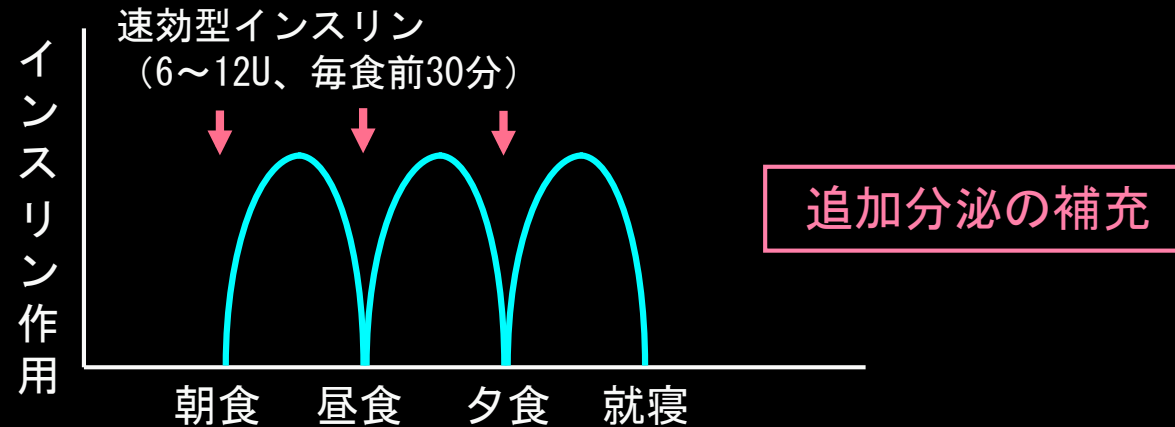
持効型

ランタス注

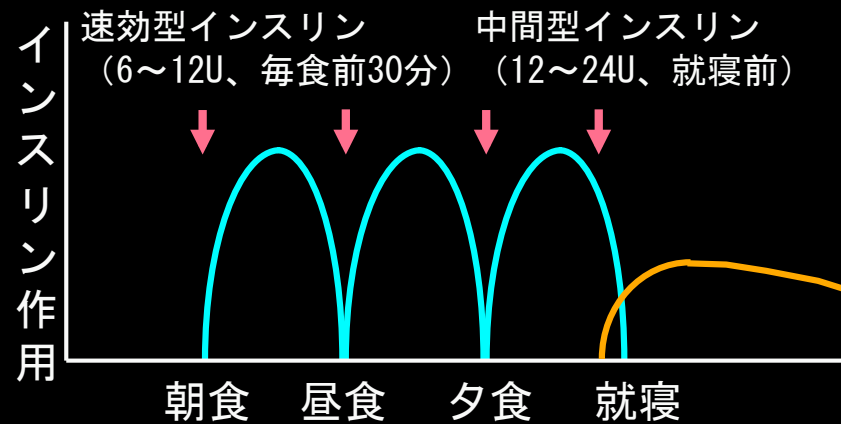


# インスリン頻回注射療法の実際

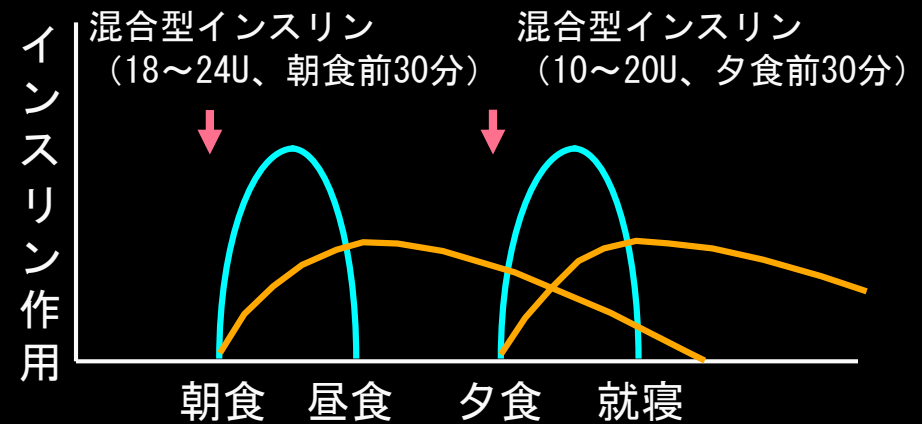
## 速効型インスリン3回注射



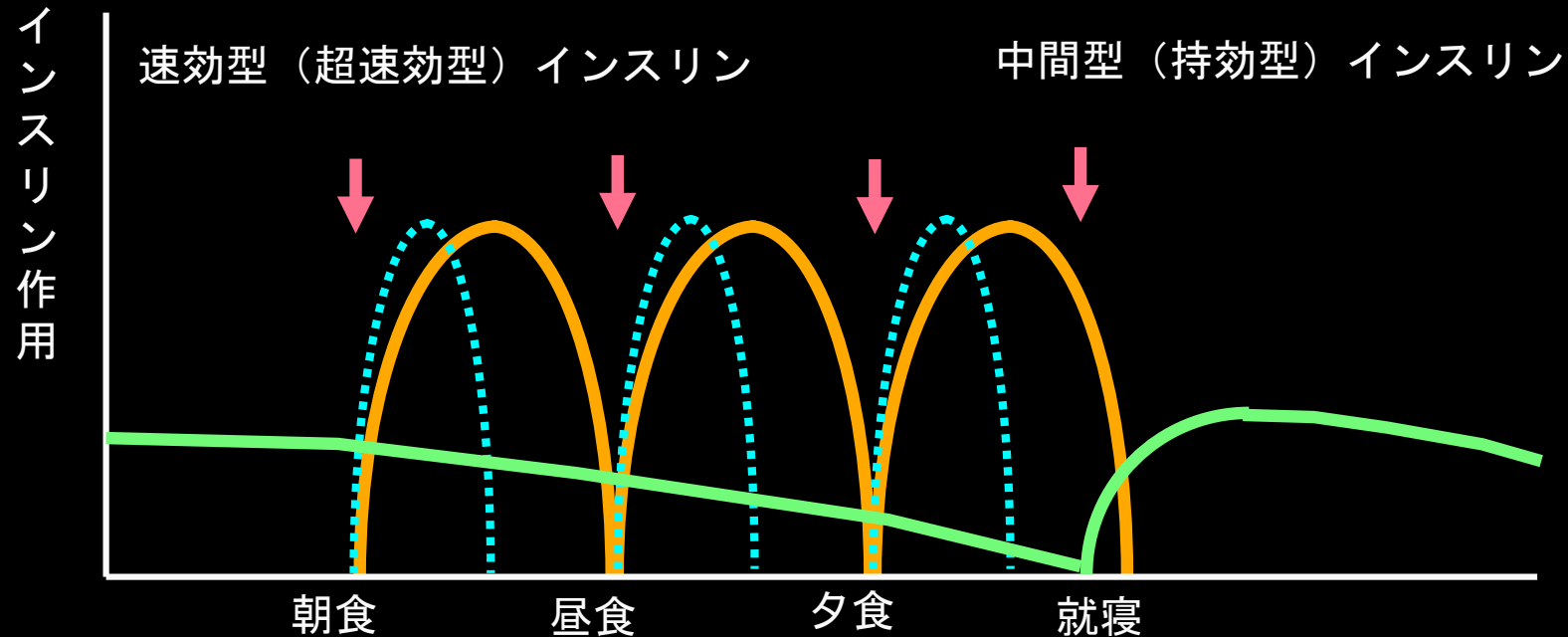
## 速効型インスリン3回注射 +中間型インスリン就寝前注射



## 混合型インスリン朝夕2回注射



# インスリン強化療法(4回法)の実際 = 生理的なインスリン分泌を再現



- ・ 毎食前に速効型（または超速効型）→ 追加分泌補充
- ・ 就寝時に中間型（または持効型）→ 基礎分泌補充
- ・ **責任インスリン**が明確で単位の調節が容易
- ・ 1型および妊娠例では必須。2型でも厳格なコントロールが可能

Basal -  
Bolus法

# インスリンのラインナップ





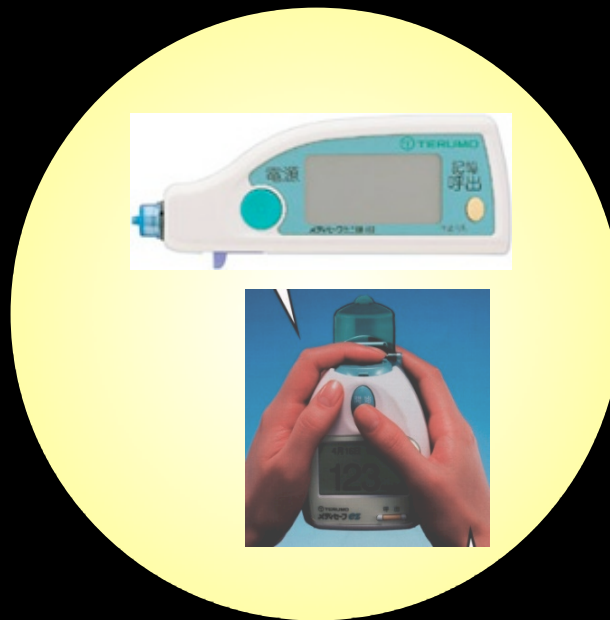
# カートリッジ交換タイプ



# 使い捨てタイプ

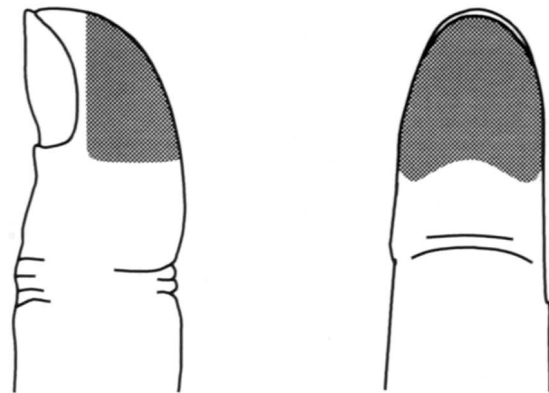


# 簡易血糖測定機



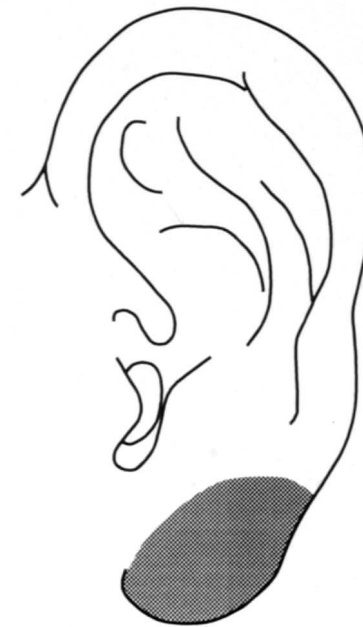
# 穿刺部位

指先



爪から少し離して  
指の先端第1関節より  
上部

耳朶



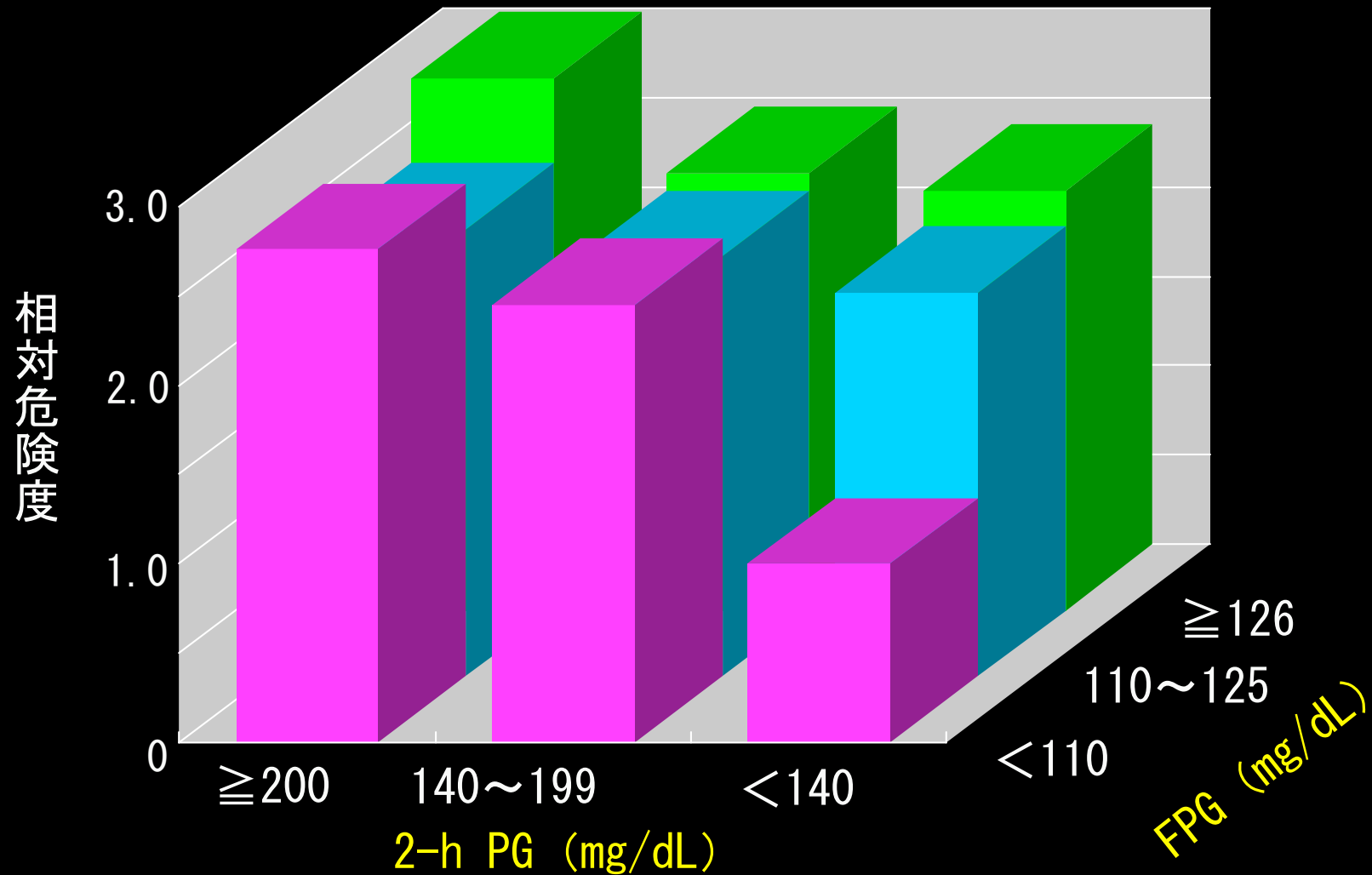
耳朶の下部

# 最近の知見

# 食後高血糖

---

# 糖負荷後2時間値と心血管死亡率 (欧米人) — DECODE study —



# 高血糖がもたらす血管内皮への影響

