

エクステンション・プログラム

第47回 城西大学薬学部生涯教育講座

平成23年10月22日（土）

午後2時00分～午後7時00分

主催：城西大学 国際学術文化振興センター（JICPAS）
城西大学 生涯教育センター
城西大学 薬学部
城西国際大学 薬学部
共催：財団法人 日本薬剤師研修センター
城西大学 同窓会・薬友会
協賛：社団法人 日本薬学会
社団法人 埼玉県薬剤師会
社団法人 埼玉県病院薬剤師会
社団法人 日本女性薬剤師会
後援：城西大学 父母後援会
城西大学 薬学協力会

目 次

「生活習慣病の薬物治療Ⅲ—糖尿病—」

1. 「糖尿病、メタボリックシンドロームをターゲットとした健康食品—その開発と有効性の現状」・・・・・・・・・・ 3
城西大学薬学部 機能性食品科学講座
教授 和田 政裕 先生
2. 「2型糖尿病の薬物療法」・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17
埼玉医科大学総合医療センター 内分泌・糖尿病内科
准教授 大村 栄治 先生

第 47 回城西大学薬学部生涯教育講座

糖尿病、メタボリックシンドロームを
ターゲットとした健康食品
—その開発と有効性の現状

城西大学薬学部
機能性食品科学講座

和田 政裕

糖尿病、メタボリックシンドロームをターゲットとした健康食品

— その開発と有効性の現状

城西大学薬学部 機能性食品科学講座

和田政裕

1. はじめに—「機能性食品」を取り巻く根本的な問題

現代は薬や医療に頼るばかりでなく、自ら健康に対して働きかけ、例えば「食」などを通じて健康を維持・増進することで病気の予防はもとより、治療まで図ろうとする機運が高まってきている時代である。マスメディアに「体に良いこと」を取り上げた記事や番組の無い日はなく、いまだに潜在的な人気がある。これも「時代の雰囲気」の根底に現代医療や医薬に対する不信やこれらによってもたらされる現代の「健康」に対して不安を抱える一般大衆が求めている「健康の問題」があるからに他ならない。

疾病の発症要因としては、個人の持つ遺伝子のパターンや加齢などの遺伝要因、病原体や有害物質、ストレスや事故などの外部環境要因、食生活や運動の習慣、喫煙や飲酒の習慣、休養のとり方などの生活習慣要因の3つが深く関与していることが知られている。「飽食の時代」と言われるようになって久しい昨今、感染症や不慮の事故など外部環境要因による死亡者は減少の一途をたっている。死因の多くは癌や動脈硬化症、心臓病などの循環器系疾患など生活習慣のあり方によって発症する疾患、とくに食事・運動・休養のあり方によって発病する「生活習慣病」という慢性疾患に大きく変わってきた。平成19年度の国民健康・栄養調査では、糖尿病が強く疑われる人は約890万人、糖尿病の可能性が否定できない人（予備群）は約1,320万人、合わせて約2,210万人と推定されている。糖尿病のほか、高血圧症、脂質異常症などの罹患者、予備群や肥満症などを合わせると、国民のほとんどが生活習慣病に何らかの関わりを持っており、全くの健康であるという人はむしろ少ないように思われる。

当然、これらの疾病に対して医学的な、薬物療法的な対応で克服するという試みが行われてきた。これらは目の前の病状を改善させ、健康状態を回復させるという意味においては、今後も有効な手段であり続けると考えられる。しかし、対象者が増加すれば医療費の増大を招くだろうし、毎年の罹患者数の増加が物語るように生活習慣病改善の根本的な解決法になっていないのが実情であ

ろう。このような状況の反省から、生活習慣病一次予防に重点を置いた国民健康づくり運動「健康日本21」などの対応や特定健康診査・特定保健指導などによる対策がすでに開始されている。

とくに特定健康診査・特定保健指導が実施されるようになって、にわかに注目されてきたのは「メタボリックシンドローム」である。メタボリックシンドローム、すなわち「メタボ」の登場は我々を恐怖の底に陥れたといっても過言ではない。これまで「高血糖」「高血圧」「脂質異常」など単独の疾患名で対応していた生活習慣病を、内臓脂肪型肥満を基礎において、単独慢性疾患の重積状況で相乗的に高まる総合的リスクとして捉えるようになった。そして、その予防・治療も疾患対応的な薬物療法ばかりではなく、食事や運動などの生活習慣改善を重視するという、今まで中心的な治療法になりえなかった栄養療法を第1とする方法により対処しようとする動きに転換されてきた。

このような状況において、世の中の的には食育基本法が施行され、明らか食品による食事療法や栄養指導によって「メタボ」に対応しようとする動きが盛んではあるが、現状のメタボ人口の増加が物語るように、苦戦を強いられているというのが現状ではないだろうか。

栄養改善や食事療法の有用性は判っているが、実際に個人や家庭で効果的に実践できるまでの社会的リテラシーは整備されてはおらず、「食育」という言葉だけが空しく叫ばれていると感じるのは筆者だけではないような気がする。疾患対応的な薬物療法は、確実なQOLの改善という面では、患者の負担が少なく確実な効果を上げる。それに慣れてしまった人々にとって明らか食品による「食事療法」は以外に困難さを感じさせるものなのである。「機能性食品」は、自然の摂理から見れば「いびつな食品」ではあるが、使い方次第ではまだまだQOLの改善に効果的かつ安全で無理のない方法論であるのではないだろうか。

2. 糖尿病、メタボリックシンドロームをターゲットとした健康食品の基本コンセプト

明治の文豪であった森鷗外は、日本の栄養学の基礎を担った人物（森林太郎）でもあったが、彼の言葉に「この世の中に滋養品といったものは無い」というものがある。何か一つの食品で栄養問題を解決しようという風潮を警告した文章である。つまり世の人々の「健康でありたい」という要求に社会や医療の側が的確に応えることができなければ、人々が「お助けフード」すなわち健康食品

に殺到することは、実は百数十年以上も前から同じであったのである。

しかしながら、この百数十年の間に科学は著しく進歩してきた。現代の科学は疾病のリスクの軽減という面で有効な一次予防の方法論を打ち出せていないものの、バイオサイエンスの急速な進歩は「機能性食品科学（食品機能学）」という学術体系を生み出したのである。機能性食品科学（食品機能学）はわが国で誕生して、まだ四半世紀もたっていないが、「機能性食品」という新しい食品を生み出し、その理論は瞬く間に世界中へと受け入れられ、広がっていった。現在では、わが国よりも米国や欧州で著しく研究が進展している状況であり、中国や韓国などにおいても伝統食に基づいた「機能性食品」が誕生していることは周知の事実である。

ここで学術的な面から見た「機能性食品」の作用とカテゴリについて解説しておきたい。機能性食品は医薬品とは異なり、基本的に経口摂取によるのみ適用される。生体における食品機能成分の作用は、大きく分けて体外作用と体内作用の2つのカテゴリに分類できる。体外作用というのは、機能性成分の作用が消化管内で発現されるもので、拡散障害、吸着や酵素阻害による吸収阻害や腸内環境整備（具体的には、血糖上昇抑制作用や α -グルコシダーゼ阻害、胆汁酸の吸着によるコレステロール吸収抑制、脂質吸着による吸収阻害、有用微生物による腸内環境改善など）である。体内作用というのは、機能性成分が消化管より吸収され、その後、標的組織に到達して生理機能調節作用を発揮するというものである（食品由来成分が標的組織や細胞に到達し、そこで生理機能や代謝に影響を与える）。前者は、食物の消化・吸収に過程で影響し、それ自身は生体内へは吸収されないが、標的物質の吸収や利用を阻害したり、腸内細菌自体の増殖による腸内環境の整備（pH、保水性など）や腸内細菌による物質変換（発酵作用や加水分解、代謝転換など）によって機能性を発揮するものである。後者は、消化管から吸収された後に、血流やリンパによる輸送を受け、標的組織・細胞に到達し、代謝調節や遺伝子発現調節に関与するというものである。また、神経系に作用してその刺激による生理調節に関与するものもある。

3. 「メタボ」対策としての機能性食品

メタボリックシンドロームの発症において、最も起点となる問題は内臓脂肪型肥満である。従って「メタボ」の予防としては、第1に、いかに内臓脂肪型

肥満を招かないようにするか、いかにこれを解消していくかが問題となる。この点においては、やはり食事や運動といった生活習慣改善が基本となることは言うまでもない。やはり、それだけを摂取しさえすれば大丈夫などという「お助け食品」は無いのである。基本的には、個人のみならず、グローバルな観点からの生活習慣改善実践プログラムと健康変容、行動変容技法の開発が急務である。しかしながら、食事や運動の改善をサポートし、それを支援、補助するという「お助け食品」ならば機能性食品科学のチカラで開発可能であるかもしれない。

第2としては、高血糖、高血圧、血中脂質異常など単独の慢性疾患を予防・改善することである。治療においては適切な薬物療法を実施することが優先されるが、境界域病態においては、機能性食品の支援を利用した予防法が実施可能である。

本講演では、まず、個別の生活習慣病（慢性疾患）の予防や治療支援に用いることが可能であろう機能性食品の現状と開発について解説する。次に、内臓脂肪型肥満の解消ならびに予防をターゲットとする機能性食品と内臓脂肪型肥満による病態悪化の抑制をターゲットとする機能性食品の開発コンセプトと現状について論じ、最後に機能性食品支援型メタボリックシンドローム対策の可能性について言及したい。

以下にその項目を示す。

1. メタボリックシンドロームを構成する慢性疾患に対応した機能性食品
 - 1) 高血糖
 - 2) 高血圧
 - 3) 血中脂質の異常
2. 内臓脂肪型肥満の解消ならびに予防をコンセプトとする機能性食品の開発
 - 1) 代謝調節型
 - 2) 運動支援型
3. メタボリックシンドロームの改善・予防に対応した新規機能性食品の開発
 - 1) インスリン抵抗性改善
 - 2) アディポネクチン
 - 3) 炎症性サイトカイン抑制
4. 機能性食品支援型メタボリックシンドローム対策の可能性

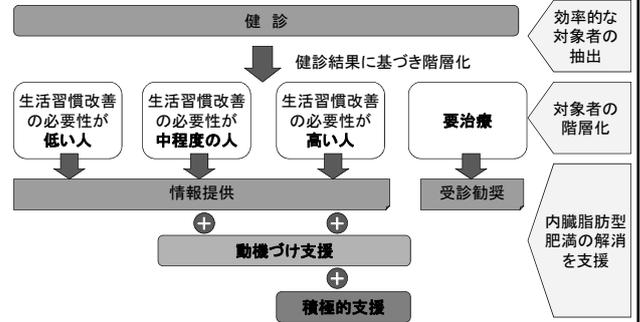
特定健康診査の階層化

腹囲	①血糖②脂質③血圧	④喫煙歴	対象	
			40～64歳	65～74歳
≥85cm(男性) ≥90cm(女性)	2つ以上該当	なし	積極的支援	動機づけ支援
	1つ該当	あり		
上記以外で BMI≥25	3つ該当	なし	積極的支援	動機づけ支援
	2つ該当	あり		
	1つ該当	なし		

- ①血糖(空腹時血糖 100mg/dL以上、HbA_{1c} 5.2%以上)
- ②脂質(中性脂肪 150mg/dL以上、HDLコレステロール 40mg/dL未満)
- ③血圧(収縮期 130mmHg以上、拡張期 85mmHg以上)

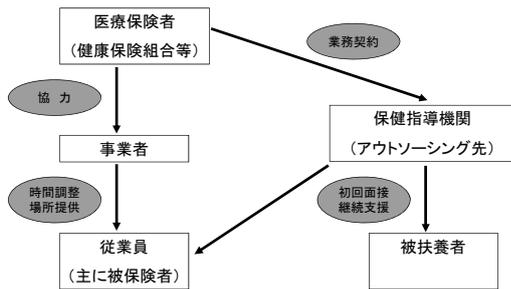
保健指導者の選定と階層化のポイント

- ①生活習慣の改善による内臓脂肪減少効果の表れやすい人を選び出す
- ②健診の結果から4つのステップを経て階層化する
- ③対象者を3つの保健指導レベルに分類、動脈硬化のハイリスク者を選定する



特定保健指導の実施

～医療保険者が全面委託するパターン例～



特定保健指導実施の現状

平成21年度実施率

特定健康診査 40.5%
特定保健指導 13.0%

メタボリックシンドローム該当者の減少率 54.4%
予備軍の減少率 40.0%
全国31医療保険者、14保健指導プログラム(n=793)

保健指導を適切に行うことである程度の成果が見込まれる。ただ、本人の準備度に合わせて個別・具体的な保健指導が必要で、実行のしやすさや継続できる楽しさが必要

→負担の少ない方策の開発。メタボ撲滅のサポート高材の需要

平成24年度までの目標値

特定健康診査 70.0%
特定保健指導 45.0%

平成24年度までに各保険者のメタボリックシンドローム該当者の増減率を評価し、後期高齢者支援金の加算・減算を行うことが決まっている(ペナルティ)

メタボリックシンドロームをターゲットとした機能性食品開発の方向性

- 従来からある素材の機能性をメタボリックシンドローム予防の観点から再評価する
 - 1) 生体機能に及ぼす効果の再評価
 - 2) 複数の素材の組合せによる相加・相乗効果の検討
 - 3) 複数の機能性を併せ持つ機能性食品素材の開発
- メタボリックシンドローム予防に対する新しい食品機能性に注目し、その素材開発を実施する
 - 1) アディポネクチン関連
 - 2) 抗炎症作用
 - 3) 摂食行動を修飾

メタボリックシンドロームをターゲットとした機能性食品開発の方向性

3. 運動併用による機能性の向上

- 脂質代謝亢進→効果的な脂質エネルギーの利用 (β酸化亢進、UCP1活性化など)
- 糖質のエネルギー利用亢進 →効果的な糖質エネルギーの利用
- インスリン抵抗性の改善
エネルギー代謝が亢進しても利用が効率的に行わなければ、エネルギーは再び物質(脂質)に戻され体内に蓄積される

食べて寝ていれば痩せるというものではない
インスリンやPPAR-γ作動薬の副作用は体脂肪の増加(肥満)

1-1 生体機能に及ぼす効果の再評価 (複数機能の再評価)

- ① 食物繊維・オリゴ糖
 - ・消化管蠕動運動(平滑筋運動)のエネルギー代謝への影響
 - 基礎代謝への影響、体温上昇
 - ・血糖値上昇抑制効果
 - インスリン抵抗性改善への影響度
 - ・腸内での発酵生産物の影響
 - ・免疫機能への影響
 - ・物質の吸着効果
- ② n-3系多価不飽和脂肪酸
 - 脂質代謝への影響、エイコサノイドの機能性、循環器系疾患への効果、線溶系への影響
- ③ その他
 - ポリフェノール化合物、共役リノール酸

1-2 複数の素材の組合せによる相加・相乗効果

- ① 単独の機能性の相加
 - 設計がしやすく、安全性も高いと考えられる
- ② 複数の素材による相乗効果、予測可能な新機能の出現
 - 機能性の力価を制御できるか? できれば安全性も高い? 成分間相互作用による新たな機能性、有害性の出現

1-3 複数の異なる機能性を併せ持つ 機能性食品素材の開発

(当講座の事例研究から)

- ① キトサン
- ② サラシア属植物
- ③ 杜仲葉

2-1 アディポネクチン関連

アディポネクチン: 脂肪細胞から分泌されるホルモンで、肝臓や筋肉でのインスリン抵抗性を改善、血管に作用して動脈硬化を予防する作用を持つ(アディポネクチン受容体を介したAMP活性化プロテインキナーゼ活性化)
→ 糖尿病や動脈硬化を予防する
→ 肥満や内臓脂肪の増加によって低下する
メタボリックシンドロームの予防因子として注目されている
メタボリックシンドロームは「アディポネクチンの低下」が原因



内臓脂肪を減少させることにより、アディポネクチンの分泌を高めることがメタボ予防につながる

2-1 アディポネクチン関連

食品機能性成分による対応

- ① 運動併用型機能性食品の利用
 - 運動による内臓脂肪の燃焼をサポートする食品
- ② アディポネクチン様食品成分の利用
 - オスモチン: 植物性食品(野菜、果実)に含有するアディポネクチンに構造が類似したペプチド
- ③ アディポネクチン受容体を増加させる食品成分の探索
- ④ AMP活性化プロテインキナーゼを活性化する食品成分の探索
 - メトホルミン作用類似食品成分
メトホルミン: ビグアナイド系糖尿病治療薬
インスリン分泌促進作用は無く、糖新生阻害、末梢での糖の取り込み促進、消化管からの糖吸収抑制作用がある。
欧米では肥満のある場合の第一選択薬。

2-2 抗炎症作用

TFN- α : マクロファージなどの免疫細胞、脂肪細胞、平滑筋細胞などから分泌される炎症性サイトカインの1つで、腫瘍壊死因子ともよばれる
→ がんの予防に関係する
→ 関節リウマチ、糖尿病、脂質異常症、骨粗しょう症など
生活習慣病の発症や病態の悪化に関係する
インスリン抵抗性を惹起する炎症性サイトカインとして注目
メタボリックシンドロームでは、TFN- α の発現が増大する



TFN- α の産生、分泌を抑制する食品成分を摂取することによりメタボリックシンドロームの改善が可能

2-2 抗炎症作用

TFN- α に関する問題点

- 歯周病炎症巣からTFN- α が分泌される; 糖尿病患者のインスリン抵抗性を高めて高血糖を誘導、病態を悪化させる
- 糖尿病の合併症を悪化させる、酸化ストレスの増大に強力なTFN- α の抑制は、免疫能の低下や発がんに関係する



TFN- α の産生、分泌を抑制する食品成分の問題点
それほど強力ではない抑制が良い?
(低用量アスピリンの効果に近いもの?)

2-2 抗炎症作用

NF-κB: 転写因子(遺伝子の発現を調節する細胞内タンパク質)の1つ、炎症性サイトカインや酵素の産生を促進、腫瘍血管新生、抗がん剤治療に対する抵抗性を示す

- TNF-αにより活性化
- がんの増殖や転移に関係する
- 関節リウマチ、糖尿病、脂質異常症、骨粗しょう症など生活習慣病の発症や病態の悪化に関係する

インスリン抵抗性や酸化ストレスを惹起する転写因子として注目

▼
NF-κBの産生、分泌を抑制する食品成分を摂取することによりメタボリックシンドロームの改善が可能?

2-2 抗炎症作用

NF-κB活性化を抑制、阻害する食品成分
抑制: 抗酸化性物質(酸化ストレスの軽減)
阻害: ポリフェノール類(フラボノイド、アントシアニンなど)
テルペン類
(薬物では、サリドマイド、COX-2阻害薬など)

→ 強力なNF-κBの抑制は、免疫機能低下に関係する

▼
NF-κBの産生、分泌を抑制する食品成分の問題点
その成分の作用の力価、特異性をよく研究する必要がある
抑制、阻害による生活習慣病病態への影響については、まだ不明な点が多いのでは?

関与成分の作用機序とヘルスクレーム

アディポネクチン様物質、抗炎症性物質、抗酸化性物質、免疫機能調節物質(サイトカイン関連)などを関与成分とする、メタボ対応商品

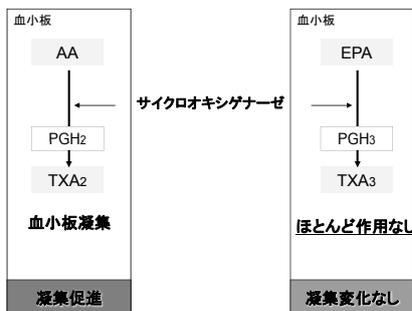
▼
どのようなヘルスクレームとするか
作用機序を説明すると
「保健の用途」を超える表現となる?

▼
行政、開発者、生産者、消費者
のいずれもが納得できる「ヘルスクレーム」はあるのか

1-1 生体機能に及ぼす効果の再評価 (複数機能の再評価)

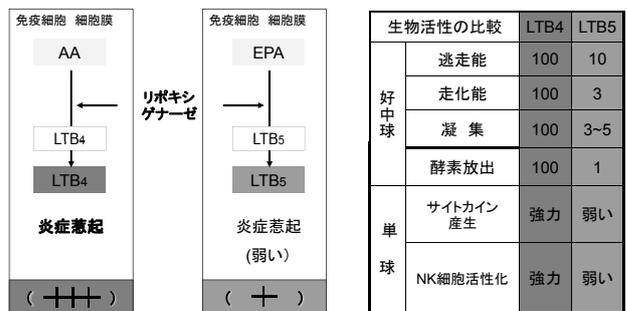
- ① 食物繊維・オリゴ糖
 - ・消化管蠕動運動(平滑筋運動)のエネルギー代謝への影響
→基礎代謝への影響、体温上昇
 - ・血糖値上昇抑制効果
→インスリン抵抗性改善への影響度
 - ・腸内での発酵生産物の影響
 - ・免疫機能への影響
 - ・物質の吸着効果
- ② n-3系多価不飽和脂肪酸
 - 脂質代謝への影響、エイコサノイドの機能性、循環器系疾患への効果、線溶系への影響
- ③ その他
ポリフェノール化合物、共役リノール酸

EPAの摂取効果 ~EPAの血小板凝集抑制作用~



EPAはアラキドン酸から生じるTXA₂の産生を抑制し、TXA₂作用に拮抗することから、血小板凝集抑制作用を示す

EPAの摂取効果 ~EPAの抗炎症作用~



n-3系不飽和脂肪酸摂取量と虚血性心疾患

目的コホート研究：JPHC Study

日本人41,578例に対し食事習慣を含む生活習慣についてアンケート調査を行い、n-3系不飽和脂肪酸の摂取量を算出して、摂取量による虚血性心疾患のリスク比較検討

その結果、n-3系不飽和脂肪酸の摂取量が1日2.1gと最も多い群では、1日0.3gと最も少ない群よりも

冠動脈疾患の発症リスク 42%低下

心筋梗塞の発症リスク 65%低下

血中EPA/AA比と冠動脈イベント再発の相対リスク

JELIS試験概要

血中のコレステロールを下げるスタチン系薬剤(プラバスタチン10mg/日またはシンバスタチン5mg/日)を服用している高脂血症の患者18,645名を対象に、その約半数には高純度EPA製剤1,800mg/日を追加投与し、約5年間にわたり血清脂質、EPA/AA比、心臓疾患、脳卒中の発症等について調査した

その結果、冠動脈イベント発症率は、EPA/AA比が高いほどリスクが低い傾向がみられた。

主要な冠動脈イベント 20%低下

突然心臓死、致死性/比致死性心筋梗塞 42%低下

不安定狭心症 18%低下

共役リノール酸の生理効果

1. ダイエット作用

→ 現在、サプリメント素材として使用されている。
(褐色脂肪の増加:特許公報第3207823号)
(セサミンとの併用による体脂肪低減:特許公報第3205315号)
(脱共役蛋白質発現量の増加:特願平11-257929号)

2. 発癌抑制作用

3. アテローム発症抑制作用

4. 抗アレルギー作用(免疫賦活化作用) (抗アレルギー剤:特許公報第3051375号)

5. 糖尿病の予防

6. 骨形成促進作用

7. 血圧低下作用 (BBRC, 306, 134-138, 2003, 特願2003-191299)

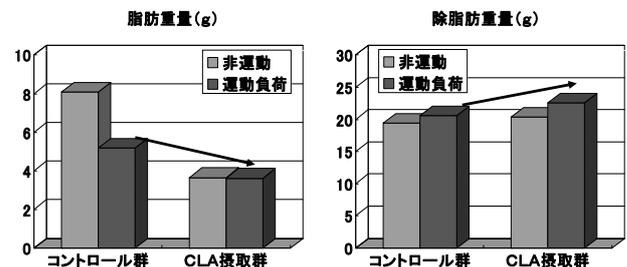
8. 運動パフォーマンスの向上作用

運動パフォーマンスの向上作用

: 運動併用による脂肪量低下・除脂肪量増加

引用文献: J.Nutr., 135, 1124-1130, 2005

ラットに0.4%のトリグリ型CLAを14週間給餌し、運動(トッドミル)とCLAの併用で、体脂肪量が低下し、除脂肪量が増加した。



1-2 複数の素材の組合せによる相加・相乗効果

① 単独の機能性の相加

→ 設計がしやすく、安全性も高いと考えられる

② 複数の素材による相乗効果、予測可能な新機能の出現

→ 機能性の力価を制御できるか? できれば安全性も高い?
成分間相互作用による新たな機能性、有害性の出現

1-3 複数の異なる機能性を併せ持つ

機能性食品素材の開発

(当講座の事例研究から)

- ① キトサン
- ② サラシア属植物
- ③ 杜仲葉

血圧が高めの方の食品

特定保健用食品に利用されている関与成分とその作用機序

杜仲葉配糖体	副交感神経を刺激して、末梢の動脈の筋肉をやわらげ、血管を拡張して血圧を下げる
ペプチド	穏やかなアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害作用 血管を収縮させる物質(アンジオテンシンⅡ)の生産量低下、血圧を下げる物質(ブラジキニン)の分解減少
γ-アミノ酪酸	血管収縮作用伝達物質であるノルアドレナリンの分泌を抑制することにより血管収縮を抑え、血圧を低下させる
酢酸	血管を拡張し、血管抵抗が緩和されることにより血圧を低下させる
蒸籠茶フラボノイド	血管の平滑筋に直接作用して、血管壁の緊張を緩やかにして血圧を低下させる

血中中性脂肪、体脂肪が気になる方の食品 ①

特定保健用食品に利用されている関与成分とその作用機序	
ジアシルグリセロール	食後の血中中性脂肪の上昇抑制 十二指腸で分解され、小腸で吸収された後、脂肪として再合成されにくい
グロビン蛋白分解物	食後中性脂肪やレムナントと、リポ蛋白の上昇を抑制 中性脂肪の吸収を抑え、分解を促進
中鎖脂肪酸	摂取後、すみやかに肝臓で燃焼されるため、一般的な油脂を構成する長鎖脂肪酸よりエネルギーになりやすい
茶カテキン	脂肪がエネルギーになりやすくなるため、余分な脂肪を減少させる作用がある
EPA、DHA	肝機能を活発にすることで中性脂肪を合成しにくくさせるとともに、脂肪のエネルギー化を促進し血中中性脂肪を減少させる

血中中性脂肪、体脂肪が気になる方の食品 ②

特定保健用食品に利用されている関与成分とその作用機序	
ウーロン茶重合ポリフェノール	膵リパーゼを阻害し腸管から脂肪吸収を抑制する作用
コーヒー豆マンノオリゴ糖	消化物が小腸を通過する速度が上がり、小腸壁で吸収されずに便として排泄される脂肪が増加する
ペーダコングリシニン	肝臓での脂肪の燃焼(β-酸化)促進と、脂肪の再合成を抑制、さらに脂肪の直接排泄を促進することの相乗効果により血中中性脂肪を低下させる
豆鼓エキス(条件付きトクホ)	作用メカニズムについては科学的根拠が明らかではないが、糖の吸収を遅らせインスリン分泌を抑えるので、中性脂肪の合成抑制、分解を促進して中性脂肪を低下させている可能性がある

コレステロールが高めの方の食品 ①

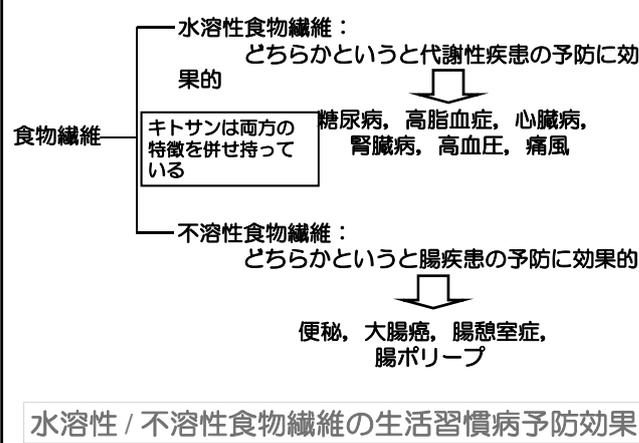
特定保健用食品に利用されている関与成分とその作用機序	
大豆たんぱく質 リン脂質結合大豆ペプチド	消化管内でコレステロールを吸着して排泄を促進または、コレステロールから合成される胆汁酸の排泄促進により、血清コレステロールを下げる働きがある
キトサン	消化管内でコレステロールから合成される胆汁酸と結合して便中に排泄することにより、血中コレステロールを低下させる
植物ステロールエステル、 植物ステロール、植物スタノール エステル、植物性ステノール	腸管循環での再吸収されるコレステロール量を減らし、血清コレステロール量を低下させる
低分子アルギン酸ナトリウム サイリウム種皮由来の食物繊維	消化管内で水に溶解してゲルを形成し、このゲルにより胆汁酸の吸収を妨げ、血清コレステロールを低下させる

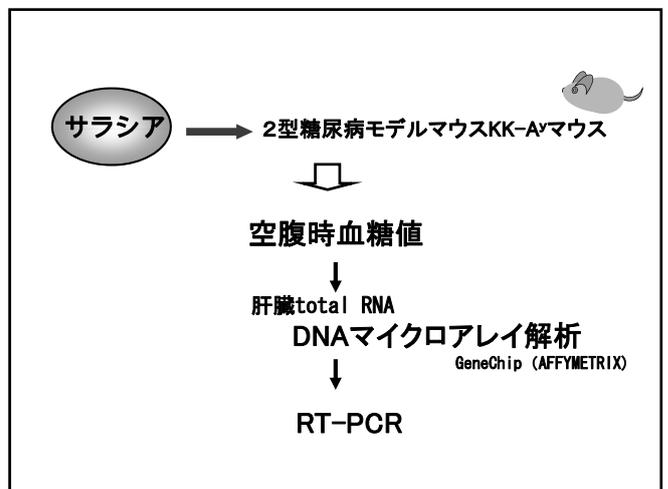
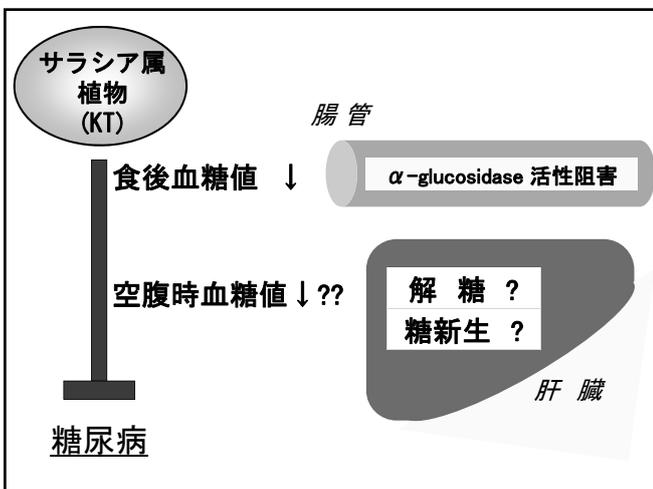
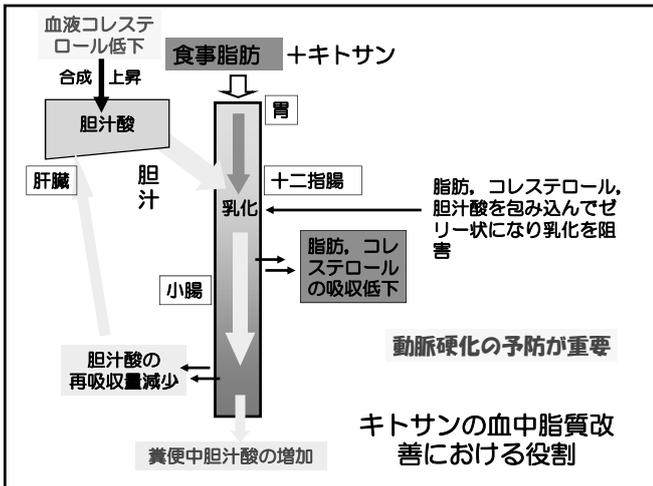
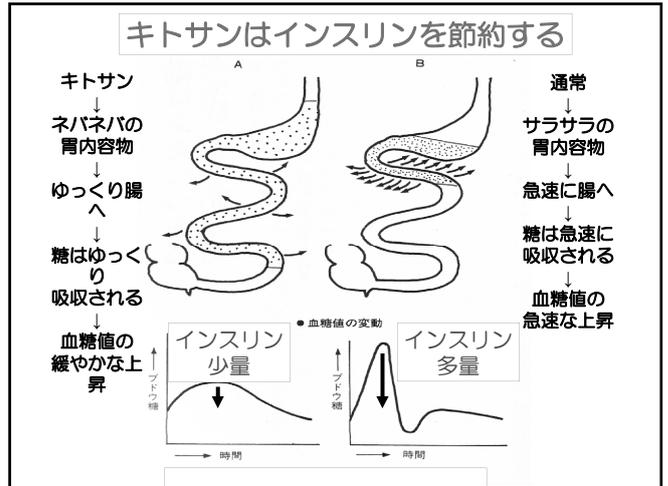
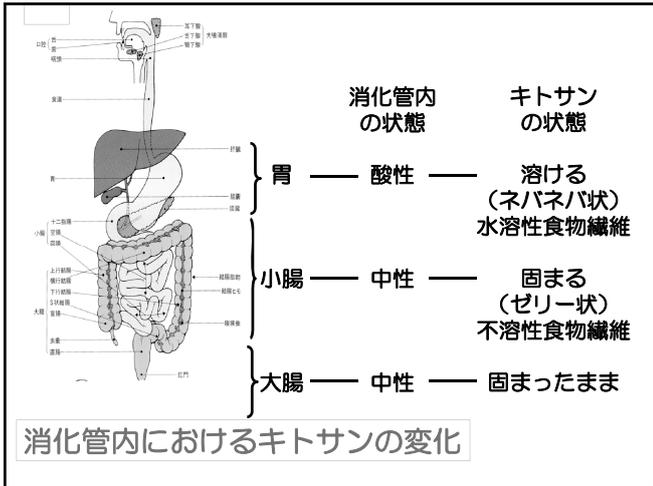
コレステロールが高めの方の食品 ②

特定保健用食品に利用されている関与成分とその作用機序	
ブロッコリー キャベツ由来の天然アミノ酸	コレステロールから胆汁酸への代謝を促進し、便中への胆汁酸の排泄を増加させることにより、特にLDLコレステロールを低下させる
茶カテキン	消化管内で胆汁酸ミセル中のコレステロールと結合してミセルからコレステロールを抜き取ることでコレステロールの吸収を抑制し、血清コレステロールを下げる

血糖値が気になり始めた方の食品

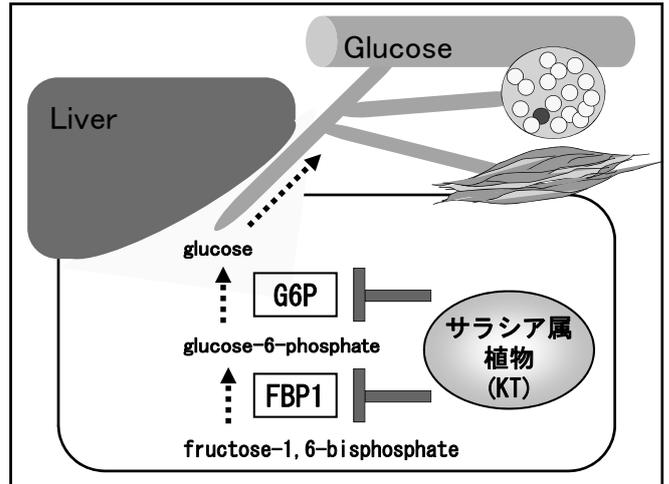
特定保健用食品に利用されている関与成分とその作用機序	
軟消化性デキストリン	腸管壁からの糖質の吸収を低下させ、血液中への糖質の移行を遅らせる作用
グアバ茶ポリフェノール	腸内で糖質を分解するα-アミラーゼの活性を阻害し、糖の消化吸収を低下させる作用
小麦アルブミン	α-アミラーゼの活性を阻害し、デンプンの消化吸収を低下させる作用
L-アラビノース	腸内でシュクラーゼ活性を阻害し、小腸での砂糖の吸収を低下させる作用
豆鼓エキス	α-グルコシダーゼの活性を阻害し、糖質の消化吸収を低下させる作用





Carbohydrate Metabolism

Glycolysis	glucokinase	NC
	phosphofructokinase	NC
	pyruvate kinase	↑
	fructose-2,6-bisphosphatase	↑
	glycerol-3-phosphate dehydrogenase	NC
	glycerol kinase	NC
	phosphoglycerate kinase	NC
Glycogenesis	phosphoglycerate mutase	NC
	glycogen synthase	NC
TCA Cycle	phosphorylase kinase alpha 1	NC
	UDP-glucose dehydrogenase	↑
Gluconeogenesis	malate dehydrogenase	NC
Gluconeogenesis	glucose-6-phosphatase (G6P)	↓
	fructose-1,6-bisphosphatase 1 (FBP1)	↓
	phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK)	NC
	pyruvate carboxylase (PC)	NC



杜仲 (*Eucommia ulmoides* Oliv.)

背景 1

[樹皮] 医薬品：鎮痛、強壮、降圧作用
[葉] 食品（特定保健用食品）：降圧作用

<特徴成分>
geniposidic acid, asperuloside, chlorogenic acid, etc.

背景 2

6週齢 C57BL/6J系 マウス♀

Control 群 → 食品機能性 薬物代謝 → DNAマイクロアレイ解析

杜仲葉抽出物群

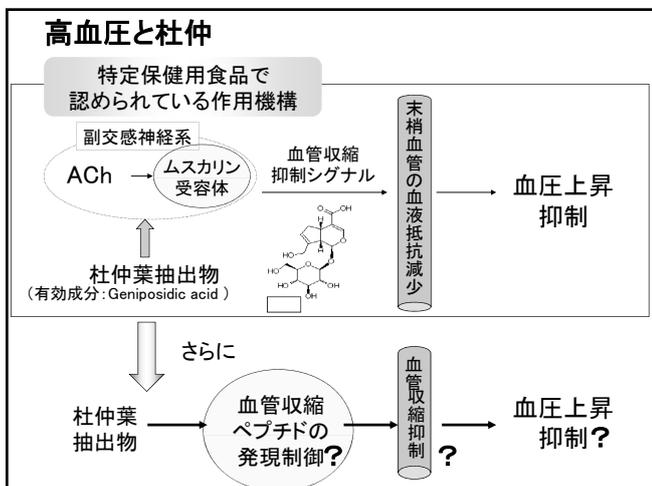
3 weeks

肝臓 total RNA抽出

昇圧関連遺伝子	
遺伝子	相対値
ET-3	1.010
Ace	0.668
ET-1	0.507
ET-2	0.351
Npy	0.113

Endothelin (ET)

- ETは21個のアミノ酸よりなる血管内皮細胞由来のペプチド
- 血管内皮由来の生理活性ペプチド
- 強力な血管収縮因子
- EdnR受容体を介して種々の生理作用が生じる
- 血管平滑筋細胞にはEdnRaおよびEdnRb受容体が存在し、血管収縮や昇圧反応に作用する
- 血管内皮細胞にはおもにEdnRb受容体が存在し、血管拡張や降圧反応に作用する
- ボセンタンなどのEdnRアンタゴニストが肺動脈性肺高血圧症の治療薬として使用されている



第 47 回城西大学薬学部生涯教育講座

2 型糖尿病の薬物療法

埼玉医科大学総合医療センター
内分泌・糖尿病内科

大村 栄治

2型糖尿病の薬物治療

糖尿病は、血糖の異常な上昇を主徴候とし高血圧症や脂質異常症などを合併し易く、慢性の経過を経て全身の組織、特に血管系に障害を起こす病態である。放置することで生活の質（QOL）が低下するのみならず生命予後も悪化させることが知られている。特に2型糖尿病は患者数の増加（糖尿病が強く疑われる；890万人、糖尿病の可能性を否定できない人も含めると2210万人。2007年）が著しく、その合併症である人工透析、失明、下肢の切断、脳梗塞、心筋梗塞などの治療にも多くの労力が費やされている。

糖尿病を大きく3群に分けると1) 1型糖尿病 2) 2型糖尿病 3) その他の特定の機序、疾患によるものになる。(妊娠時に血糖が上昇する場合は妊娠糖尿病として分類されるが今回は割愛する)。1型糖尿病は、膵インスリン分泌細胞であるβ細胞の破壊が原因で起こり、インスリン欠乏状態に陥り放置すると生命の危険を来すため早急なインスリン治療が必要である。この原因は主には免疫異常であり生活習慣との関連は指摘されていない。また、3) その他の特定の機序、疾患によるものに分類されるものとして、先端巨大症やクッシング症候群など血糖上昇作用を持つホルモンの過剰産生を来す疾患やプレドニンなどの薬物による血糖上昇、慢性膵炎や膵癌でインスリン分泌が低下して血糖上昇を来す場合などがある。

上記以外の糖尿病は2型糖尿病に分類されるがその病態は均一ではない。基本的な要因としてインスリンの分泌障害とインスリンの効果が発揮しにくい状態（インスリン抵抗性）の2つがあるが、個々の症例により血糖上昇に対するこれら要因の寄与度は様々である。例えば、痩せ形でインスリン分泌障害が主因と想定される病態から、肥満で高インスリン血症を伴った、すなわちインスリン抵抗性が全面に出て血糖が上昇していると思われる病態があり、それぞれの症例でこの2つの要因が濃度差をもって関与している。

病気は一般的には遺伝的要因と環境要因が相まって発症する。40-50年前には患者数が少なくその後急速に増加している2型糖尿病の現実をみると、急増

の原因は短期間には変化しない遺伝的因子に求めるのは困難で、環境要因の変動が関与していると考えられる。生活環境の変化とは、モータリゼーションや電化により身体を動かす機会が激減したこと、食生活が安定化しかつ高カロリー食品が増え結果として肥満の人が増加したことと考えられている。インスリン分泌障害やインスリン抵抗性をもった人にこのような環境負荷がかかる結果2型糖尿病が発症すると考えられる。

2型糖尿病の治療

以上のことを考慮すると、2型糖尿病の治療は変化（悪化？）した生活環境を本来の姿に戻すことが基本になる。すなわち、食事の仕方の見直しや身体を動かすことの重要性を十分納得してもらい患者さん自身が治療にあたるように動機づけを行うことが出発点になる。これらの基本的なことがうまくいかないと、2型糖尿病の場合は治療が行き詰まってしまうことはしばしば見受けられる。反対に順調にいくと血糖はかなり改善されほぼ正常近くに維持される場合も多い。

一方、食事、運動療法で血糖のコントロールが不十分な場合には薬物療法が開始される。この「血糖のコントロールが不十分」の背景には、「医療者の努力が不十分」な場合も少なくないので注意が必要である。経口血糖降下薬を大きく分類すると1) インスリン抵抗性を低下させる薬、2) インスリン分泌障害を改善する薬、3) その他とすると理解し易い。1) に相当するものに、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、また2) には、スルホニル尿素 (SU) 薬、グリニド薬、インクレチン関連薬、3) には α グルコシダーゼ阻害薬がある。

1) インスリン抵抗性を低下させる薬

ビッグアナイド薬（メトホルミン）やピオグリタゾンが代表的な薬剤で、特徴は動脈硬化が原因の脳梗塞や心筋梗塞を予防できるという疫学調査結果があること、単独では低血糖を起こさないので使用しやすいこと、安価であること（メトホルミン）である。また、メトホルミン投与群で発癌抑制結果も報告され注目を集めている。

2) インスリン分泌障害を改善する薬

代表的なものはSU薬で、SU受容体に作用しインスリン分泌を刺激し血糖低下作用をもたらす。一日1回服用の利点はあるが食前低血糖の危険もあ

り配慮が必要である。グリニド薬は類似した薬であるが作用時間が短く食直前に3回服用するため煩雑である。しかし、低血糖は長時間作用のSU薬に比較し少ない。

経口薬のインクレチン関連薬はDPP-4阻害薬である。消化管から分泌されるインクレチン(GLP-1, GIP)は血糖上昇で刺激されるインスリン分泌を増幅する作用が知られていた。インクレチンを分解する酵素のDPP-4を阻害することでインクレチンの血中濃度を高く保ち、インスリン分泌を促進するのがDPP-4阻害薬である。シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンなどが使用されている。単独では低血糖の頻度が極めて少ない。

3) その他

食事の糖質の消化を遅延させることで血糖上昇を抑制する α グルコシダーゼ阻害薬がある。食直前に服用する必要がある。血糖低下作用は強くはない。

その他に、注射薬としてインスリン製剤とインクレチン関連薬(GLP-1誘導体、GLP-1受容体作動薬)があり、2型糖尿病の治療に用いられている。インスリンは単独で使用されることもあるが、経口薬と併用されることもある。インスリン分泌が低下している症例や、経口薬を十分量使用しても血糖コントロールが不十分な場合(多くは肥満を伴う)が対象となるが、食事療法が良好でない場合は次第に肥満が増強し血糖コントロールが困難になるので注意が必要である。最近使用され始めたのが、GLP-1誘導体(リラグリチド)、GLP-1受容体作動薬(エキサナチド)で血糖上昇に伴うインスリン分泌を増幅し血糖コントロールを促す。食欲を抑制し体重を低下させる効果があるため肥満2型糖尿病に好んで使用されている。インクレチン関連薬はまだ登場して期間が短いために長期的な評価や副作用については未知な点が多い。

糖尿病 (Diabetes Mellitus)

糖尿病とは、インスリン分泌低下や標的臓器（肝、筋肉、脂肪組織）のインスリン感受性低下（インスリン抵抗性）の結果、血糖の上昇や脂質、蛋白代謝の変調が起こり全身の組織に特有の合併症をきたす代謝症候群である。

慢性的に持続する高血糖により、細小血管障害（網膜症、腎症、神経障害）がおこり、また大血管系にも障害がおよんで動脈硬化による虚血性心疾患、脳梗塞、閉塞性動脈硬化症などが増加する。

糖尿病の診断

慢性の高血糖が持続していることを明らかにする。次の(1)～(4)が異なった日に2回確認されれば”糖尿病”と診断する(但し、(4)のみ2回は不可)

- (1) 空腹時血糖値126mg/dl以上
- (2) 随時血糖200mg/dl以上
- (3) 75g経口ブドウ糖負荷試験で200mg/dl(2h)以上
- (4) ヘモグロビンA1c 6.1%(JDS)以上

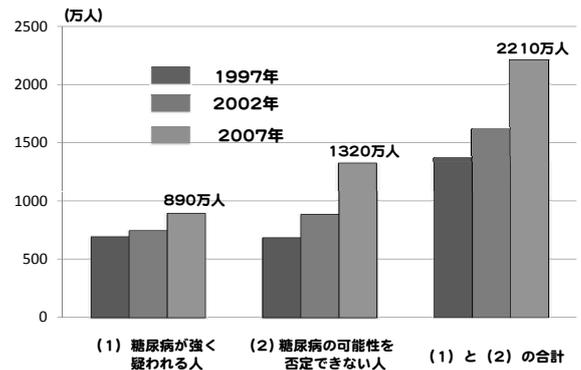
また、次の(a)(b)のいずれかが認められれば上記(1)～(3)の1回の結果のみで糖尿病と診断できる

- (a) 口渇、多飲、多尿、体重減少など典型的な糖尿病症状がある場合
- (b) 確実な糖尿病網膜症の存在

糖尿病と、それに関連する耐糖能低下の成因分類

- I. 1型
 - A 自己免疫性
 - B 特発性
- II. 2型
- 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
 - 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. その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
- IV. 妊娠糖尿病

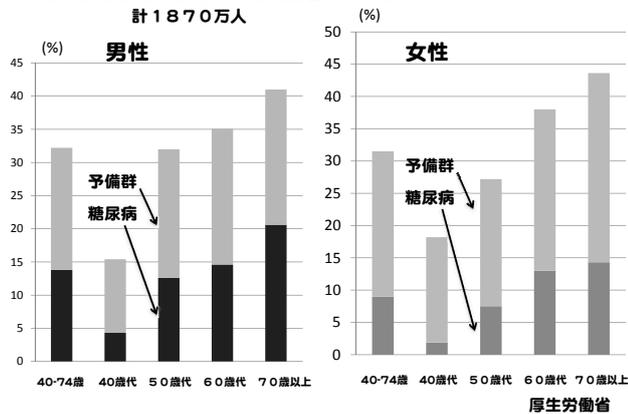
日本国民の糖尿病患者推計数



厚生労働省「2007年国民健康・栄養調査国民健康・栄養調査」

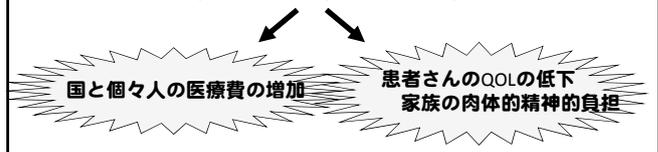
糖尿病有病者と予備群の状況 (40歳以上、2006年)

計1870万人

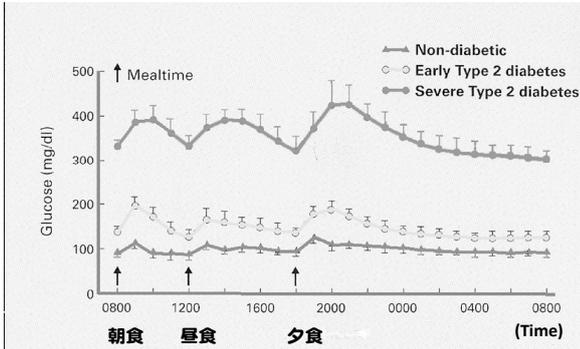


問題点

- (1) 増え続ける2型糖尿病患者
食事、運動療法無くして有効に治療できない
- (2) 増え続ける合併症
人工透析；17000人/年増加 (2009年)
(毎年850億円増加)
重度の視力障害；3000-4000人/年増加
脳梗塞、心筋梗塞、下肢切断、認知症



血糖の日内変動



糖尿病の臨床で用いられる検査 (1)

ヘモグロビンA1c (Hemoglobin A1c; HbA1c)
(Glycohemoglobin or glycated Hb)

※ 臨床で最もよく使用されている血糖の指標 (基準値: 4.3~5.8%)

※ 過去1~2ヶ月の血糖値を反映

※ 血糖値と関係なく低下する場合;
肝硬変 (脾機能亢進症)、溶血性貧血、
貧血の治療期 (鉄剤、エリスロポイエチン)

糖尿病 (2型) の原因は?

* 遺伝的要因



インスリン分泌障害

* 環境要因

肥満、過体重
運動不足、身体活動低下
ストレスなど

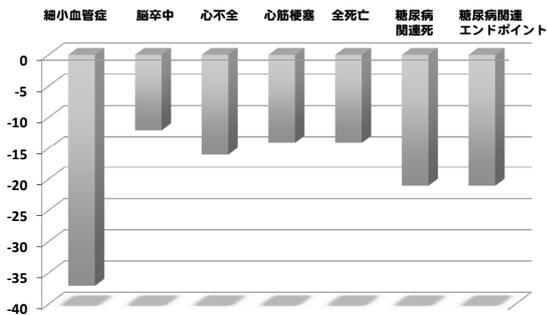
インスリン抵抗性

2型糖尿病

2型糖尿病の治療

血糖の管理

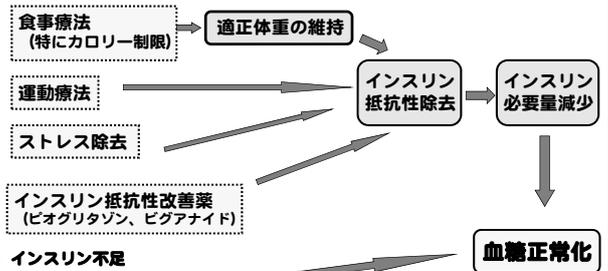
HbA1c 1%低下による血管イベント発症リスクの低減



(UKPDS 35, Brit Med J. 321; 405, 2000)

2型糖尿病の血糖コントロール

(1) 現在存在しているインスリンを如何に有効に利用するか?



(2) インスリン不足

SU薬、グリニド薬、
インスリン、インクレチン関連薬

食事療法と運動療法に関するステートメント

(日本糖尿病学会編、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン、2007)

食事療法について (グレードA, レベル1+)

食事療法は、すべての糖尿病患者において治療の基本であり、出発点である。食事療法の実践により、糖尿病状態が改善され、糖尿病合併症のリスクは低下する。

2型糖尿病患者における運動療法について (グレードA)

2型糖尿病患者では基本的治療として、日常生活の中で段階的に運動量を増やしていき、それを継続することが重要である。

運動により、心肺機能の改善(レベル2+)、血糖コントロールの改善(レベル2+)、脂質代謝の改善(レベル2)、血圧低下(レベル2)、インスリン感受性の増加(レベル2-)が認められ、食事療法と組み合わせることにより更に高い効果が期待できる。

経口血糖降下薬の選択に関するステートメント

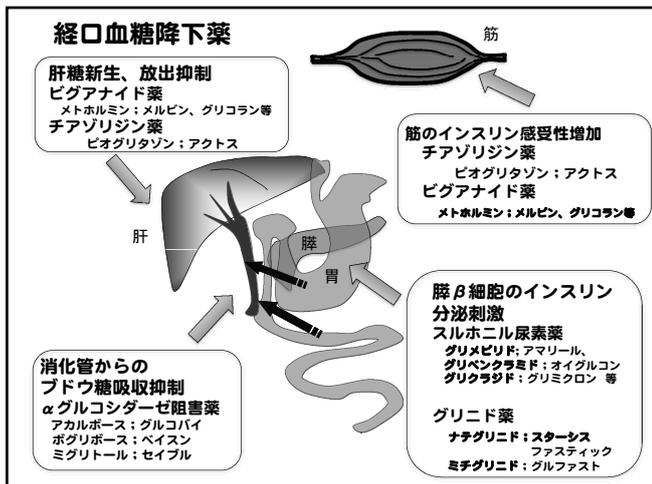
(日本糖尿病学会編、科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン、2007)

現在使用されている経口血糖降下薬はいずれも血糖改善効果が認められる。

細小血管症抑制の観点からはスルホニル尿素薬とメトホルミン(ビグアナイド薬)にevidenceがあるが、よい血糖コントロールが達成できるならばどの薬物も第一選択薬になりうる。

大血管症抑制の観点からは、 α グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、および肥満糖尿病患者におけるメトホルミン(ビグアナイド薬)に一定のevidenceがある。

(グレードA, レベル1)



ビグアナイド薬 (メトホルミン；メルピン、グリコラン等)

Inzuchi. S.E. JAMA.287.360.2002

- * インスリン存在下で肝糖産生抑制
インスリン感受性改善薬
- * HbA1c改善効果 0.8~3% (meta-analysis; 0.9%)
- * 体重；不変または減少
- * 低血糖；稀
- * 大規模研究(UKPDS；メトホルミン)
DM 関連死亡率42%低下
心筋梗塞発症リスク39%低下
- * 有害作用
腹痛、嘔気、下痢
乳酸アシドーシス；1人/30000人年
高リスク；腎機能障害 (以下の場合投与しない)
血清Cr；男性1.5 mg/dL以上
女性1.4mg/dL以上
低酸素血症、高齢者、ミトコンドリア遺伝子異常
禁忌；肝障害、CHF、腎障害、静脈用造影剤使用時
代謝性アシドーシス、アルコール依存者

チアゾリジン薬；ピオグリタゾン (アクトス)

- * インスリン存在下で骨格筋の糖取り込み増大
インスリン感受性改善薬
- * HbA1c 改善効果 1.0~1.6 %
- * 体重；増加
- * 低血糖；稀
- * 大規模研究(PROActive)
心血管疾患の再発予防に有効(16%低下)
- * 有害作用
体重増加(内臓脂肪減少、皮下脂肪増加)
浮腫(8.1%)、貧血
心不全、肝不全の患者には使用しない
骨密度の低下(女性)
肝障害との明らかな関連は示されていない

Inzuchi. S.E. JAMA.287.360.2002

グリニド薬

ナテグリニド；スターシス、ファスティック
ミチグリニド；グルファスト

- (1) インスリン分泌促進作用
フェニルアラニン誘導体でSU受容体に作用
効果は速く出現し持続は短時間
食直前服用で初期分泌を促進し食後高血糖を抑制
- (2) 持続が短い → 低血糖が起りにくい
→ 体重増加が起りにくい
- (3) 軽症糖尿病患者が適応
食後血糖；250mg/dL未満
HbA1c；8.5%未満

α グルコシダーゼ阻害薬

アカルボース：グルコバイ
ボグリボース：ベイスン
ミグリトール：セイブル

- (1) 腸での糖の分解を抑制して吸収を遅延させる
食後の高血糖と高インスリン血症を抑制
血糖改善作用は他の薬剤に比較して弱い
大血管症抑制のエビデンスがある
- (2) 低血糖が起こりにくい
体重増加が起こりにくい
毎食直前服用
放屁、下痢の副作用がしばしばみられる
稀に重篤な肝障害が起こる
他の薬剤と併用時の低血糖はブドウ糖で対応
- (3) 軽症糖尿病患者が適応

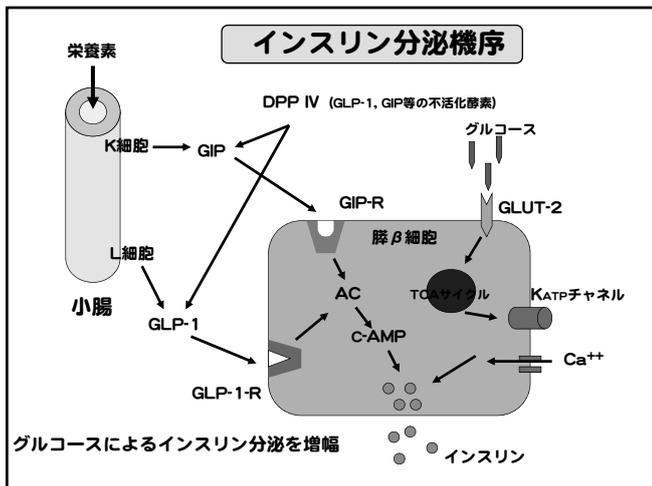
新しい血糖降下薬；インクレチン製剤

特徴

- * 単独では低血糖を起こさない
- * 体重は増えない～低下する
- * 膵β細胞を増やす？

A) DPP IV阻害薬

B) GLP-1誘導体、受容体刺激薬



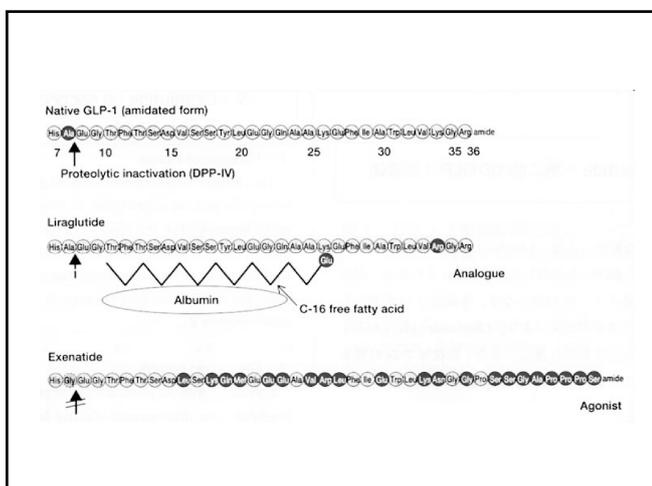
GLP-1, GIPを血糖制御に利用する

A) DPP IV阻害薬 (Sitagliptin, Vildagliptin, Alogliptin)
内因性GLP-1、GIP濃度を上げてインスリン分泌促進

B) GLP-1受容体を刺激

(1) GLP-1誘導体製剤
Liraglutide

(2) GLP-1受容体作動薬
Exenatide (アメリカオトカゲの唾液に由来する)
GLP-1と約50%のアミノ酸相同性



インスリン治療の絶対的適応

- 1) 1型糖尿病 (ほとんどすべて)
- 2) 糖尿病昏睡
糖尿病ケトアシドーシス
高血糖高浸透圧性昏睡
乳酸アシドーシス
- 3) 重篤な感染症
- 4) 重度の外傷
- 5) 侵襲の大きい手術
- 6) 妊娠合併例

主なインスリン製剤

超速効型 (効果発現; 約10-20分、持続; 3-5時間)

リスプロ (ヒューマログ)
 アスパルト (ノボラビッド)

速効型 (効果発現; 約30-60分、持続; 5-8時間)

中性インスリン (neutral insulin)
 (ヒューマリンR、ヒューマカートR、ノボリンR、ペンフィルRなど)

中間型

イソフェンインスリン (isophane insulin)
 (ヒューマリンN、ヒューマカートN、ノボリンN、ペンフィルNなど)

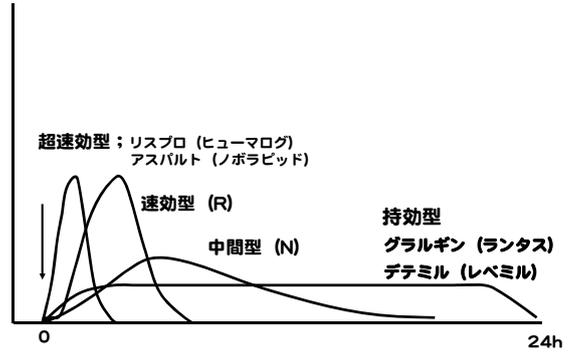
混合型

(ノボラビッド30ミックス、ヒューマログミックス25, 50)
 (ペンフィル10R-50R、ヒューマカート3/7)

持続型 (効果発現; 約1-2時間、持続; 約24時間)

グラルギン (ランタス)、デテムル (レベミル)

インスリン効果発現時間 (模式図)



2型糖尿病の治療

血圧、脂質の管理について

2型糖尿病の治療

糖尿病の合併症予防には
 血糖コントロールに加えて
 血圧、脂質の管理が重要

糖尿病治療のコントロール指標

『糖尿病治療ガイド2010』

◆血糖 コントロール評価	値	良 不十分	可 不良	不可	
HbA1c (%)	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 (mg/dL)	80～110未満	110～130未満	130～160未満	160以上	
食後2h血糖 (mg/dL)	80～140未満	120～180未満	180～220未満	220以上	
◆体重	Body Mass Index (BMI); $22 \pm 2 \text{ kg} / (\text{m})^2$ (体重÷身長÷身長)				
◆血圧	130 / 80 mmHg 未満 (尿タンパク 1g/日以上; 125 / 75 mmHg 未満)				
◆血清脂質	LDL-コレステロール 120 mg / dL 未満(冠動脈疾患有り); 100mg / dL 未 満)				
	HDL-コレステロール 40 mg / dL 以上				
	中性脂肪 150 mg / dL 未満 (早朝空腹時)				

第47号 2011年

主催：城西大学 国際学術文化振興センター(JICPAS)

城西大学 生涯教育センター

城西大学 薬学部

城西国際大学 薬学部

共催：財団法人 日本薬剤師研修センター

城西大学 同窓会・薬友会

協賛：社団法人 日本薬学会

社団法人 埼玉県薬剤師会

社団法人 埼玉県病院薬剤師会

社団法人 日本女性薬剤師会

後援：城西大学 父母後援会

城西大学 薬学協力会

埼玉県坂戸市けやき台1-1

Tel 049 (271) 7795