2.2 緒言

糖尿病は，インスリン作用不足により慢性的な高血糖を呈する疾患である。このインスリン作用不足は，膵β細胞からのインスリン分泌の不全と末梢組織のインスリン抵抗性によるもので，これらは遺伝又は環境因子によって引き起こされる[Taylor et al, 1994; DeFronzo et al, 1992]。糖尿病は成因により大きく 1 型糖尿病，2 型糖尿病及びその他の特定の機序・疾患によるものに分類される[日本糖尿病学会, 2016]。1 型糖尿病は膵β細胞の破壊により通常は絶対的インスリン欠乏に至る。一方，2 型糖尿病はインスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の両因子が関与する。高血糖が持続するとインスリン分泌の低下やインスリン抵抗性の増悪といった悪循環（糖毒性）が形成される[Rossetti et al, 1990]。また，慢性的な高血糖は，大血管症（脳血管障害，虚血性心疾患及び末梢動脈疾患）や細小血管症（糖尿病腎症，神経障害及び網膜症）の糖尿病合併症を引き起こし，生命予後と日常生活の質（QOL）を悪化させる[Stratton et al, 2000]。

糖尿病治療の目標は，大血管症や細小血管症の合併症の発症，進展を阻止し，健康人と同様な QOL を保ち，健康人と変わらない寿命を確保することにある。そのためには，まず血糖コントロールにより血糖値を適正な範囲に維持するべきである。

1 型糖尿病患者では，基本治療としてインスリン療法が行われているが，その問題点として，体重増加に注意が必要なことや，インスリン投与量を増加することで低血糖を来す可能性があり，インスリン投与量を十分に増量出来ない患者が存在することが挙げられる。さらに，1 型糖尿病患者に投与可能な効能・効果を有する経口血糖降下薬はα-グルコシダーゼ阻害薬のみであり，2 型糖尿病と比較して薬物療法の選択肢が限られている。糖尿病データマネジメント研究会による集計では，平均 HbA1c 値は 2 型糖尿病患者で 7.00%であるのに対し，1 型糖尿病患者では 7.80%であり，血糖コントロールが十分ではない患者が存在している[糖尿病データマネジメント研究会, 2017]。

イプラグリフロジン L-プロリン（以下，イプラグリフロジン）は，アステラス製薬株式会社と寿製薬株式会社との共同研究において見出された Na^+/グルコース共輸送担体（SGLT）2 選択的阻害薬である。腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し，尿中へのグルコース排泄を促進することで血糖値を低下させる。イプラグリフロジンは，α-グルコシダーゼ阻害薬と同じ糖吸収･排泄調整系の経口血糖降下薬に分類されている[日本糖尿病学会, 2016]。日本では，2006 年 4 月より臨床試験が開始され，2014 年 1 月にイプラグリフロジン（スーグラ®錠）は 2 型糖尿病を効能・効果として製造販売承認を取得した。

イプラグリフロジンは，インスリン抵抗性改善系やインスリン分泌促進系の経口血糖降下薬と異なり，インスリン非依存的に血糖降下作用を発現する。低血糖の発現頻度を増加させることなく血糖降下作用を示し，体重減少作用も示す。また，α-グルコシダーゼ阻害薬投与に伴う消化器症状のリスクが低いことや，1 日 3 回投与が必要なα-グルコシダーゼ阻害薬に対して 1 日 1 回投与であるという特徴も有している。

インスリン製剤と作用機序が異なるため，1 型糖尿病患者において重篤な低血糖の発現頻度を増加させることなく相加的な血糖降下作用が期待される。さらに，長期のインスリン療法に伴う体重増加を抑制することが期待される。また，1 日 1 回の投与で食直前投与の制限がないイプラグリフロジンは 1 日 3 回毎食直前投与の α-グルコシダーゼ阻害薬よりも服薬アドヒアランス向上が期待される。近年，同じく SGLT2 選択的阻害薬の 1 型糖尿病患者を対象とした臨床試験が国内外で実施され，1 型糖尿病の治療の選択肢の一つになることが期待されている[Henry et al, 2015; Perkins et al, 2014]。

以上より，イプラグリフロジンが 1 型糖尿病における血糖管理に大きく寄与することが期待されたことから，臨床開発に着手した。

参考文献

DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced over view. Diabetes Care. 1992;15(3):318-68.

Henry RR, Rosenstock J, Edelman S, Mudaliar S, Chalamandaris AG, Kasichayanula S, et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor Dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Diabetes Care. 2015;38(3):412-9.

日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂;2016.

Perkins BA, Cherney DZ, Partridge H, Soleymanlou N, Tschirhart H, Zinman B, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and glycemic control in type 1 diabetes: results of an 8-week open-label proof-of-concept trial. Diabetes Care. 2014;37(5):1480-3.

Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care. 1990;13(6):610-30.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.

Taylor SI, Accili D, Imai Y. Insulin resistance or insulin deficiency. Which is the primary cause of NIDDM? Diabetes. 1994;43:735-40.

糖尿病データマネジメント研究会. 基礎集計資料（2016 年度）. Available from: http://jddm.jp/data/index-2016.html