

経口インスリン

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

何を血迷ったことを言っているのかとお思いの読者も多いと思います。過去の看護婦（士）国家試験の問題によればインスリンを経口投与しても効かないということになっています。それではインスリン製剤の投与方法はとといいますと、もちろん注射ということになります。糖尿病の患者にとってインスリンを注射せねばならないことは自己の命のためとはいえ、苦痛を伴います。注射は子供でなくてもいやなものです。経口で有効なインスリン製剤が出来たらどんなにかすばらしいことであろうかと、誰もが思うでしょう。注射器具の廃棄も馬鹿になりません。皆さんが勤務されている医療施設で、一体どれほどのお金がこれらの廃棄のために使われているかを知ったら驚くと思います。その様な費用を「節約」するために違法に海外に「輸出」した業者もいたことは新聞などで皆さんもご存知のことと思います。このような注射器具の管理の問題や患者さんの痛みを考えますと、内服できる製剤ができたらよいと思うことでしょう。そんな薬が可能になるかもしれないと思わせる研究発表がこのところ続きました。一つは、インスリンを小さな球の中にいれて経口投与する方法です。どのくらい小さいかと言いますと、直径 0.1-10 μm です。数字を言われてもピンと来ないかもしれません。ヒトの赤血球の直径が約 10 μm ですから、およその見当はつくと思います。球と言ってもプラスチックや金属でできているのではなく、脂肪酸をいくつも結合させたポリマーでできています。すでに動物実験ではすでに成功しています。ラットにこの小球を経口投与してその後の行く末を追ってみますと、粘膜上皮細胞を横断したり、あるいは粘膜上皮細胞間を通過することによって粘膜上皮層を通過することがわかりました。投与後 6 時間には門脈を通過し、肝臓に見られました。また、インスリンを小球に入れて経口投与した場合には、グルコースを負荷しても血中ブドウ糖は増加しませんでした。すなわち、インスリンが小球から出て、血液中に入り、末梢組織のインスリン受容体に結合し、グルコースの細胞中への取り込みを促進したと理解できます。

以上の方法は、インスリン製剤の工夫、すなわち剤型の工夫により経口投与を可能にする試みといえます。もう一つの方法はインスリンと同じ作用を持った分子量の小さな化合物を探すことです。これは夢のような話で、これが簡単に実現するのならば苦労は入りません。アメリカのある大きな製薬会社の研究者が、アフリカコンゴの都市 Kinshasa 近くの森で採取されたカビの中に発見したのです。その研究者はなんと約 5 万種類の検

体を評価したということです。この中の1個が強い活性を示したのです。確率5万分の1です。しかしこの確率は、多数の化合物から薬理作用のあるものが見つかる頻度としては特に低いとは言えません。それほど生物活性のある化合物を発見するのは難しいことと言えます。これも動物実験は終了し、今頃は臨床試験の段階に入っていることと思います。これは腸管から吸収され、内服で有効なインスリン類似薬となる可能性が高く期待が膨らみます。今でもいわゆる経口糖尿病薬はありますが、作用機序としてランゲルハンス島のB細胞の機能が残っている必要があります、いわゆるインスリン依存性糖尿病(I型糖尿病)には効きません。今回の二つの新しい薬がヒトでも有効性が証明されれば、全く新しい経口糖尿病薬となるわけです。糖尿病の薬といえば、トログリタゾンが重篤な肝障害を起こすため、今年の春先に発売中止となりましたが、薬の変遷は実に速いものがあります。新しい経口糖尿薬は糖尿病の治療を大きく変える可能性を秘めています。