

表 1 rs2237892(KCNQ1)の親由来アリル別の関連解析(コーカシアン)¹³⁾
標準ケースコントロール

2型DM	コントロール	OR	p
1,468(discovery)	vs. 34,706 (Cアリル 92.5%)	1.19	0.044
783(replication)		1.08	0.43
2,251(combined)		1.15	0.043

片親由来アリルのケースコントロール

		父由来アリル		母由来アリル		2-df	ケースオンリー 父方由来 vs. 母方由来	
2型DM	コントロール	OR	p	OR	p	p	n12 : n21	p
1,468(discovery)	vs. 34,706 (Cアリル 92.5%)	1.14	0.24	1.24	0.071	0.095	81 : 90	0.51
783(replication)		0.87	0.30	1.43	0.024	0.050	35 : 59	0.014
2,251(combined)		1.03	0.71	1.30	0.0084	0.027	116 : 149	0.054

織や骨格筋において高発現しているが, Jhdm2a を欠損するマウスは通常食飼与下で脂質代謝異常を伴う肥満を呈することが最近報告された. このマウスでは骨格筋や褐色脂肪組織において脂肪酸酸化および呼吸鎖などミトコンドリアでのエネルギー消費にかかわる遺伝子の発現が低い. これらの現象は通常, PPAR の活性化因子として働いている Jhdm2a が存在しないことに起因すると考えられる¹²⁾. この報告は, エピジェネティック因子 Jhdm2a の代謝組織選択的, 代謝遺伝子制御の可能性を示しており, 治療標的の候補として興味深い.

KCNQ1 のエピジェネティクスの展開

母親由来で発現する遺伝子である糖尿病発症遺伝子 *KCNQ1* の rs2237892 の C アリルは, 最初にアジア人の 2 型糖尿病と関連することが報告された. ヨーロッパ人における関連性の検出力は, 多型が高頻度(アジア人で 61% であるのに対しコーカシアンでは 93%) であることから低いが, それにもかかわらず関連性は再現された. ここで親起源のアリルを決定でき, 多数のサンプルでハプロタイプを決定できれば, こうした刷り込み遺伝子の真の関連性や効果を判定できる可能性がある. なぜなら, 標準的な関連解析は親起源特異的效果を示す疾患感受性変異の場合には検出力が落ち, 関連性が確立された場合でも真の効果は過小評価されるからである.

実際, deCODE が合計 2,251 人の 2 型糖尿病サ

ンプルを用いた追加解析を施行したところ, 母親由来の C アリルは有意に疾患と関連したが(OR=1.30, $p=0.0084$), 父親由来の場合は関連性を認めなかった(OR=1.03, $p=0.71$) (表 1). またその解析で同刷り込み領域にある多型 rs2334499 は, DIAGRAM(Diabetes Genetics Replication and Meta-analysis)の大規模共同研究でさえ有意差を示さなかった. しかし, 2 型糖尿病発症への影響を親起源別でみると, これまでに知られている感受性変異のなかで, TCF7L2 に次ぐものである. rs2334499 のように, 親起源によってリスクと保護効果の両方与える配列変異は多様性を呈し, 従来の関連解析ではとらえられにくいのである. さらに, rs23344909 のリスクアリルがその 17 kb 近傍領域の CTCF(CCCTC-binding factor)結合場所のメチル化の差異と関連していることも判明した. もし CTCF のインプリンティングにおける十分に確立された役割が分かれば, この新しい多型 rs2334499 は 2 本の親起源の染色体上のインプリンティング遺伝子の発現量に影響している可能性がある¹³⁾.

GWAS のこれまでの成果は, 遺伝性疾患のうち, わずかな部分しか説明できない配列変異であった. 遺伝性に関して説明不能な部分の一部は, コモンな多型を用いたハプロタイプではとらえられないまれな多型や, 個々では非常に小さい効果しかもたないコモンな多型によるものもあろう. しかし, ありふれた複雑な疾患の遺伝性の一部は,

表 2 次世代シーケンサーを用いた全ゲノムメチル化解析方法¹⁴⁾

方法	プラットフォーム	解析方法
Enzyme-based		
HELP-Seq	次世代シーケンサー	標準 HELP 法で処理後、シーケンス前に <i>Msp</i> I 処理により、オリジナルアダプターを除去
Methyl-Seq	次世代シーケンサー	<i>Hpa</i> II 処理された DNA を大量並行シーケンス後、タグの頻度からメチル化の程度を推測。シーケンスできない領域の同定は <i>Msp</i> I 処理された DNA をシーケンスする
MSCC	次世代シーケンサー	Methyl-Seq と類似した方法。しかし <i>Msp</i> I 処理された断片のシーケンスはメチレーション測定に有効でないため、省略される
Affinity-based		
MeDIP-Seq	次世代シーケンサー	MeDIP と同様の処理後、マイクロアレイの代りに大量並行シーケンスを行う
Bisulfite-based		
MethylC-Seq	次世代シーケンサー	ゲノムを音波処理で断片化し、バイサルファイト処理前にアダプターを結合。現在、ヒトゲノムで真にゲノムワイドに適用できるのはこれだけ。しかし高コストである
Padlock, BSPPs	次世代シーケンサー	バイサルファイト処理した、数千 bp の領域を分子反転プローブで集める

配列変異とともにある可能性もあるエピゲノム変化のなかに隠れていることが想定される。

今後の展開

技術の革新により、次世代シーケンサーでは 1~10 億 bp/day のパフォーマンスが可能となった。すなわち、10 年かかって人類が読んだヒトゲノムを 2~3 日で読めるようになった。これにより、ある疾患で変異している塩基を全ゲノム観点でとらえることが可能になった。また、低頻度の感受性アリルを同定し、タイピングすることも容易になった。CNV (Copy Number Variant) のようなゲノム構造変異の同定もより簡易になり、SNP だけで説明できない 2 型糖尿病の遺伝子パズルを解く手助けになった。

しかし同時に、糖尿病標的臓器での遺伝子プロファイリング(トランスクリプトーム)や相互作用蛋白を網羅するタンパクネットワーク解析など、プロテオーム的アプローチも効率的な糖尿病遺伝子獲得には必要であろう。また、今後は獲得された遺伝子多型群を同時に解析できるエピスタシス用遺伝統計プログラムが必要となることは明らかである。さらに、環境因子も数量化し遺伝子多型と同時に相互作用を解析できるプログラムの開発が必須になることも疑いない。

そのためには、食事の質や運動の強度、その他の種々の詳細な環境因子のデータが揃ったコホー

ト研究が要求される。ゲノムにおいては、配列変異探索と配列以外のエピゲノム探索両方¹⁴⁾がまさに車の両輪となり(表 2)、さらにトランスクリプトーム、プロテオームを加味することによって、はじめて多遺伝子型疾患の個人レベルでの遺伝素因パズルの解明が可能になると考える。

文献

- 1) Miyake, K. et al. : Association of *TCF7L2* polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes in 4,087 Japanese subjects. *J. Hum. Genet.*, **53** : 174-180, 2008.
- 2) Horikawa, Y. et al. : Replication of genome-wide association studies of type 2 diabetes susceptibility in Japan. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **93** : 3136-3141, 2008.
- 3) Yasuda, K. et al. : Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat. Genet.*, **40** : 1092-1097, 2008.
- 4) Miyake, K. et al. : Validation of associations of candidate SNPs identified in a multistage genome-wide association study with type 2 diabetes mellitus as well as analysis of gene-gene interaction and construction of a prediction model for the disease. *J. Hum. Genet.*, **54** : 236-241, 2009.
- 5) Poulsen, P. et al. : Heritability of type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and abnormal glucose tolerance—a population-based twin study. *Diabetologia*, **42** : 139-145, 1999.
- 6) Dolinoy, D. C. et al. : Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **104** : 13056-13061, 2007.
- 7) Handel, A. E. et al. : Epigenetics : molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol. Med.*, **16** : 7-16, 2009.

- 8) Rassoulzadegan, M. et al. : RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature*, **441** : 469-474, 2006.
- 9) Park, J. H. et al. : Development of type 2 diabetes following intrauterine growth retardation in rats is associated with progressive epigenetic silencing of Pdx1. *J. Clin. Invest.*, **118** : 2316-2324, 2008.
- 10) Haigis, M. C. and Guarente, L. P. : Mammalian sirtuins—emerging roles in physiology, aging, and calorie restriction. *Genes Dev.*, **20** : 2913-2921, 2006.
- 11) Rodgers, J. T. et al. : Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 alpha and SIRT1. *Nature*, **434** : 113-118, 2005.
- 12) Tateishi, K. et al. : Role of Jhdm2a in regulating metabolic gene expression and obesity resistance. *Nature*, **458** : 757-761, 2009.
- 13) Kong, A. et al. : Parental origin of sequence variants associated with complex diseases. *Nature*, **462** : 868-874, 2009.
- 14) Estecio, M. R. and Issa, J. P. : Tackling the methylome : recent methodological advances in genome-wide methylation profiling. *Genome Med.*, **1** : 106-112, 2009.

* * *

！ 質疑応答 ？

内科

SU薬でコントロール 不良患者の治療

Q

SU薬でコントロール不良の患者にビッグアナイドを追加投与し、それでも同様であればさらにチアゾリジン誘導体を追加投与する治療は可能か。岐阜大学・武田純教授に。
(和歌山県 Y)

A

スルホニル尿素(SU)薬は降β細胞のK_{ATP}チャネルを構成するS

【要 項】

- 質問は「質疑応答係」宛に
①FAX (03-3292-1550)
②はがき(綴込はがき利用可)
③封書
④弊社ホームページ経由
のいずれかをお願いします。

●質問は誌上掲載が前提です。

●誌上匿名の取り扱いを致しますが、連絡の必要がありますので、住所・氏名・電話番号・FAX番号を必ず明記してください。

●質問の採否はご一任ください。

●質問は無料ですが、誌上に掲載される前に回答をご覧になりたい場合は、1件につき送付手数料1,000円を切手同封か現金書留等を利用してお送りください。

なお、普通郵便に現金を同封することは絶対にお止めください。

<質問送付先>

〒101-8718

東京都千代田区神田駿河台2-9
日本医事新報社 質疑応答係

FAX : 03-3292-1550

下であればインスリン依存に移行していると考え、徒に経口剤の組み合わせに終始して導入時期を逸しないことが重要である。導入が早期であればあるほどHbA_{1c} 7%以下の達成度は高く、可逆性の状態であれば糖毒性の除去によりインスリン離脱も期待できる。

一方、上記のような重度の分泌不全に至っていない場合では、内因性インスリンの感受性を改善させると効果的なことも多く、抵抗性改善薬を併用することは一案である。過体重による抵抗性や慢性高血糖による二次性の抵抗性の影響などが考えられる。もちろん、先行して食事療法と運動療法を徹底させておくことは言うまでもなく、連携病院における教育入院も考慮すべきである。

U受容体に結合してインスリン分泌を促進する。インスリン分泌不全を主たる病態とする日本人2型糖尿病には適した経口治療薬であり、長く使われてきたことから安全性も確立している。しかし、長期にわたって使用するとその効果は次第に減弱していくことが知られている(二次無効)。慢性高血糖による降β細胞の障害に加えて、SU薬自体による障害促進が考えられている。特に、受容体に強固に結合するベンズアミド骨格を有する薬剤に同傾向が強く、筆者らの施設ではグリベンクラミドを処方することはほとんどなくなった。SU薬投与下で血糖コントロールが不良となった場合、まずその背景を考えることが大事である。すなわち、インスリン分泌不全と抵抗性の関与の評価が必要である。二次無効となつてインスリン分泌能が顕著に低下していると、SU薬の増量や他剤の併用による対応には限界があり、β細胞保護の観点からインスリン導入を積極的に考えるべきであろう。筆者らは、SU薬の最大許容量の半量程度(グリメピリド3mg、グリクラジド80mg程度)を限界目安とし、その用量でHbA_{1c} 8%以上が続くとインスリンの導入あるいは併用(BOT)を行っている。空腹時のCペプチドが0.5ng/ml以下

グアナイドを優先して使用しており、その理由と使い分けに関しては他稿¹⁾を参照されたい。

血糖コントロール不良時には、空腹時のみならず、食後血糖の上昇にもグルカゴン作用による肝の糖放出が関与しているので、特にビグアナイドによる糖新生の抑制の意義は大きいと考える。現在、日本ではビグアナイドは1日に3錠(750mg)までしか処方できないことになっているが、日本人でも欧米人に相当するインスリン抵抗性(体質性や二次性を問わず)を呈する症例が少なからずあることも事実である。

したがって、使用限度のビグアナイド併用で改善があるが十分でない場合には、ピオグリタゾンの併用が有効なことがある。その際でも投与量は15mgまでで十分であり、高用量は必要ないと考えている。一方、高用量のビグアナイドも治験中であるが、増量では消化器症状の出現率が高く、実際は増量よりも作用機序の異なる2剤併用のほうが使いやすいと考える。

二次無効で薬剤効果が十分に得

られない場合、教育入院の糖尿病食で顕著に血糖値が改善することは少なくないので、生活習慣(特に食事と運動)の再評価と再指導が最も重要であることを最後にもう一度強調しておきたい。

文献

1) 藤三博典, 寺田林 函 齋 齋 齋 No. 4466: 76, 2009.

◆◆◆ 回 答 ◆◆◆

岐阜大学大学院医学系研究科内分
泌代謝病態学 * 准教授 * 教授

* 堀川幸男 * 武田 純

● 患者の状態に応じた血糖コントロール戦略

インスリン抵抗性：第一選択薬は抵抗性改善薬かインクレチンか？

堀川幸男 武田 純*

岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学 *教授

フライマリケアにおけるポイント

2型糖尿病の主病態である持続的なインスリン作用の不足には、その背景として膵β細胞からのインスリン分泌不全と末梢でのインスリン抵抗性があり、種々の度合いで病態に関与する。欧米人では著明な肥満によるインスリン抵抗性が主要因であり、初期段階では代償性の高インスリンが先行する。一方、日本人2型糖尿病では、比較的やせ型であり初期からインスリン分泌不全が主体となる。したがって、インスリン分泌促進薬のみならず、低インスリン分泌予備能を鑑みての早期からのインスリン抵抗性改善薬の適用など病態を考慮した治療が望まれる。治療の基本は運動量の増加と食事療法による生活習慣の改善であることはいうまでもないが、しばしば薬剤が必要となり、ビッグアナイド系剤(BG)、チアゾリジン誘導体(TZD)、SU薬、αグルコシダーゼ阻害薬(α-GI)、インスリンなどが使用される。しかし、これらの血糖降下薬はしばしば有害事象を引き起こし、投与中止など継続治療困難となる場合がある。すなわち、BG系薬による消化器症状や乳酸アシドーシス、TZDによる体重増加や浮腫、心不全、骨折、SU薬およびインスリンによる体重増加、低血糖などである。そのため、より有害事象の少ない新しい糖尿病治療薬が望まれていたが、近年その願いを叶え得る新しい薬剤が臨床の場に登場した。それがGLP-1作用を高めるGLP-1関連製剤である。

I 経口抵抗性改善薬の使い方

2型糖尿病の治療目標は、合併症発症のカギを握る高血糖の改善である。血中グルコース代謝の破綻は、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全、グルカゴン分泌の増加などにより引き起こされ、最終的にはβ細胞量の絶対的減少が起こる。これらの異常を正常化させることが治療目標となる。治療の基本は運動量の増加と食事療法による生活習慣の改善であることはいうまでもないが、しばしば薬剤が必要となり、ビッグアナイド系剤(BG)、チアゾリジン誘導体(TZD)、SU薬、αグルコシダーゼ阻害薬(α-GI)、インスリンなどが使用される。2型糖尿病の主病態である持続的なインスリン作用の不足には、その背景として膵β細胞か

らのインスリン分泌不全と末梢でのインスリン抵抗性があり、種々の度合いで病態に関与する。欧米人では著明な肥満によるインスリン抵抗性が主要因であり、初期段階では代償性の高インスリンが先行する。一方、日本人では比較的やせ型であり、初期からインスリン分泌不全が主体となるが、低インスリン分泌予備能を鑑みてインスリン分泌促進薬のみならず、抵抗性の改善薬の適用など病態(体質による一次性的抵抗性素因と慢性高血糖や生活などによる二次的素因)を考慮した治療が望まれる。

抵抗性改善薬のBGはメトホルミンとブホルミンの2剤があるが前者が汎用されており、わが国

での限度量は750mgに設定されているが、高用量も検討されている。BGとTZDの主な薬理作用として、末梢での糖取り込みの亢進と肝の糖新生の抑制があるが、BGは糖新生の抑制が優れている。2型糖尿病では空腹時のみならず、食後においてもグルカゴン作用が亢進しているので、肝の糖放出は食後の血糖管理においても重要な治療ターゲットである。一方、TZDはピオグリタゾンが使用され、筋などの末梢組織での作用はBGよりも優位である。基本的に食事療法と運動療法による効果が不十分な場合に両剤は使用される。TZDはHOMA-Rが4以上、HOMA-β 40%以上で、代償性のインスリン分泌能を保持する欧米型で有効であり、一方のBGは幅広いHOMA-R、β値で有効であり、日本人型のインスリン分泌能の低い軽度抵抗性に適している(図1)¹⁾。BGには食欲の抑制効果があるので、体重増をきたさない長所があるが、副作用として消化器症状(悪心、下痢など)を生じる場合がある。一方、TZDは体重が増える症例が少なくないので、食欲亢進の観点から食事指導を厳重に実施することが大事である。ま

た、女性では浮腫が生じることが少なくなく、水とNa貯留に関しては慎重になるべきである。肥満でインスリン抵抗性の強い欧米人ではBGが第一選択とされているが、日本人で通常見られる軽度の抵抗性でも有効であることから、われわれはBGを第一選択としている。臨床現場では、高血糖やインスリン使用によってHOMA-Rを算定することが困難な場合が少なくない。したがって、BG投与を先行させ、抵抗性の改善が十分でない場合に少量のTZD(7.5~15mg程度)を追加している。さらに第3世代の副作用を有したSU剤の少量(グリメピリド0.5mg)投与も肥満が認められない患者にはインスリン抵抗性解除を期する選択肢の一つである。

しかし、血糖降下薬はしばしば有害事象を引き起こし、投与中止など継続治療困難となる場合がある、すなわち、BG系薬による消化器症状や乳酸アシドーシス、TZDによる体重増加や浮腫、心不全、骨折、SU薬およびインスリンによる体重増加、低血糖などである。そのため、より有害事象の少ない新しい糖尿病治療薬が望まれていたが、近年

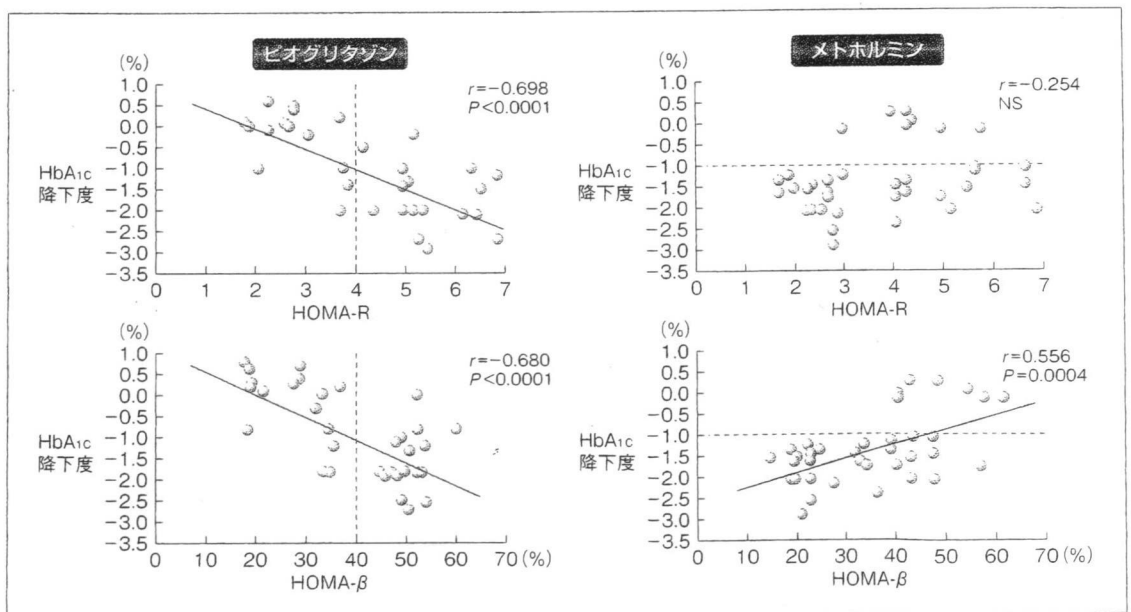


図1 日本人におけるピグアナイド系剤とチアゾリジン誘導体の適応

(文献1)より改変)

その願いを叶え得る新しい薬剤が臨床の場に登場した。それがGLP-1作用を高めるGLP-1関連製剤であるDPP-4阻害薬とGLP-1アナログであり、

現在臨床展開されているのはそれぞれシタグリプチンとビルダグリプチン、エクセナチドとリラグルチドである。

II GLP-1作用と改善薬

血糖値を低下させるGLP-1作用には、インスリン分泌促進やグルカゴン分泌抑制など膵島機能(α , β 細胞とも)の改善と、体重減少を通しての間接あるいは直接のインスリン作用(インスリン抵抗性)の改善の両方が含まれる^{2, 3)}。さらに糖尿病モデルラットでの研究では、ビルダグリプチンとシタグリプチンは膵島を増加させ、膵島細胞の構造を正常化し、 β 細胞量の増加により、膵島機能を改善させることも明らかとなった。しかしながら、ヒトにおいては、DPP-4阻害薬による β 細胞量増加効果がまだ証明されていない。1型糖尿病や膵性糖尿病のように、内因性インスリン分泌が完全に枯渇している患者に対する移植医療の手段としては、膵臓移植のほかに膵島移植がある。しかし、膵島移植5年後にインスリン離脱率は10%前後に低下してしまうため、膵島障害や膵島量減少を抑制し、予後を改善することが求められている。GLP-1には β 細胞保護・増殖作用の可能性があるため、膵島移植への応用が期待されている。膵島移植後インスリン離脱したものの、再度インスリンが必要になったII症例に対し、5 μ gのGLP-1アナログ(エクセナチド)を一日2回1ヵ月投与に続き10 μ g 一日2回投与を2ヵ月行ったところ、75%の症例で再びインスリン離脱が可能になったと報告されている⁴⁾。しかし、一方GLP-1アナログ(エクセナチド)を1型糖尿病患者に1年間投与した研究では、改善傾向にあったインスリン分泌能は投与中止1ヵ月後にプラセボ群と同じレベルにまで戻ってしまったという報告もあり、今後長期的効果を検証する必要がある⁵⁾。

また、一方、インスリン抵抗性に対する効果と

して、GLP-1アナログは血中GLP-1濃度が高いためと考えられる視床下部での食欲抑制や迷走神経を介する胃の排泄運動抑制作用による体重減少効果が強く、この体重減少効果はインスリン抵抗性改善に間接的につながる。門脈GLP-1は個体レベルの検討で直接効果に加え門脈系の内臓神経(迷走神経)を介した協調作用で⁶⁾、肝臓でのグルコース取り込みやグリコーゲン合成を促進する。さらに、不活化GLP-1を点滴静注してもインスリン濃度は変わらず、肝の糖新生が50%以上抑制されるという報告もある。末梢血中グルコース濃度を上昇させない程度のブドウ糖胃内注入による成績で、腸管糖センサーを介した筋肉における糖の取り込み増加やグリコーゲン合成亢進などインスリン抵抗性の改善に中枢GLP-1が関与していることが知られている⁷⁾。高血糖状態では次の絶食状態に備え、中枢GLP-1は筋での糖利用を抑え、インスリン分泌促進とともに肝グリコーゲン合成促進に向けていることも報告されている⁸⁾。なお、中枢GLP-1には中枢で産生されたGLP-1と血液脳関門を通過して視床下部に到達したGLP-1が想定される。合成GLP-1やエクセナチドのような分子量の小さいペプチドはともかく、リラグルチドなど分子量の大きなものが血液脳関門を通過できるかどうかの評価も中枢GLP-1を考えるうえで今後の課題である。さらにエクセナチドが脂肪細胞においてアディポネクチンの発現を高めインスリン抵抗性を軽減するなどの報告もある(図2)⁹⁾。

UKPDSが発表されたあと、2型糖尿病の究極的な欠陥である絶対的 β 細胞機能低下をターゲットとした治療法に大きな注目が集まり、できるだ

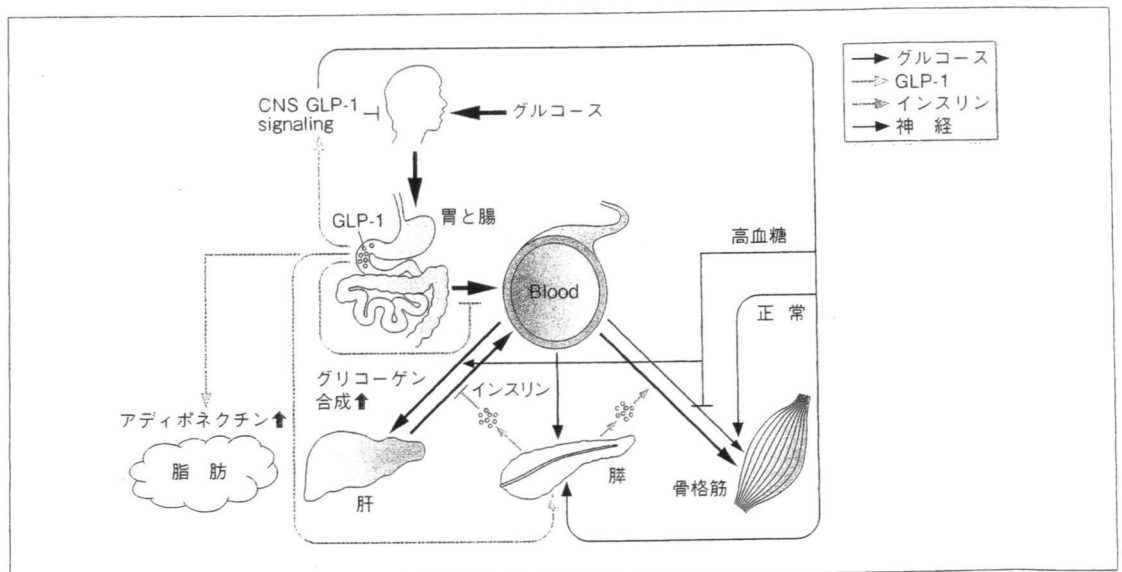


図2 中枢ならびに末梢GLP-1シグナルを介したインスリン抵抗性調節機構

(文献8)より改変)

け早期介入による β 細胞保護療法が現在望まれている¹⁰⁾。 β 細胞保護効果やインスリン抵抗性改善効果などはDPP-4阻害薬よりGLP-1アナログでより大きいと考えられている。GLP-1関連製剤の

多面的な効果は、いまだはっきりと全容が確立されていないながらも、たとえば心血管に直接作用する血糖降下薬として糖尿病治療における新次元を開く可能性があるのである¹¹⁾。

III GLP-1 関連製剤の現状

ADA/EASDによる2009年の2型糖尿病治療のアルゴリズムでは、確証の不十分な治療法として、ライフスタイル介入+メトホルミンに加える薬剤の選択肢として、ピオグリタゾンとともにGLP-1アゴニストが示されている。低血糖をとくに回避すべき職業などで、体重減少が必須でHbA_{1c}<8.0%の場合に考慮されるとされている。ただし臨床応用が十分でなく、安全性の確証を得るには至っていないとただし書きされている。今後明確な推奨が得られるためには、①血糖コントロールの継続性の十分な臨床データ、②体重減少効果の継続性と程度のデータ、③心血管イベントにおける十分なサイズの臨床トライアルデータ、④重大な副作用をプロスペクティブに観察する長期の安全性トライアルデータなどが必要と考えられる¹²⁾。

エクセナチドは39アミノ酸からなり、ヒトGLP-1とアミノ酸配列で53%の相同性を有している。N端から2番目のアミノ酸がグリシンであるためDPP-4には抵抗性であるが、投与されるとタンパク分解を受けた後、大部分腎糸球体から排泄される。腹部、大腿部、腕など、注射部位の差異による暴露量の違いは見られていない。ヒトにおいて、エクセナチドの平均半減期は2.4時間である。エクセナチドは生体内で約5~7時間効果が持続し、投与10時間後まで検出される。しかしこの半減期の短さがリラグルチドと比べて効果の弱い原因と考えられている。開発における検討では、エクセナチドは年齢、性別、肥満の有無、人種によって薬物代謝や排泄に差は見られないが、軽度~中等度の腎機能障害(クレアチニンクリアラ

ンス30~80mL/分)でクリアランスがやや低下する。透析必要な高度腎機能障害の場合では、平均エクセナチドクリアランスは健康人の約1/10に低下するため注意が必要である。

エクセナチドは、一日2回の皮下注射が必要であるが、エクセナチドLAR (long acting release) は徐放化されたポリマー製剤のため、1週間に1回皮下注射すればよい。メトホルミンあるいは食事療法を行っている2型糖尿病患者104人(平均HbA_{1c} 8.5%)を対象とした、無作為二重盲検試験において、エクセナチドLAR 2mgを投与した群では、プラセボ群と比較してHbA_{1c} 2.1%の低下と3.8kgの体重減少が見られた。また、エクセナチド10μgの一日2回投与群とエクセナチドLAR 2.0mgの週1回投与群を比較した試験でも、同等の効果を認めている。週1回の皮下注射が可能となったことで、忍容性はかなり高くなると考えられる。

一方、リラグルチドは、活性型GLP-1 (7-37)の34位のリジンをアルギニンに置換し、γグルタミン酸をスペーサーとしてC-16脂肪酸であるパルミトイル酸を付加してある。これによりアルブミンと結合しやすく、DPP-4による分解を受けにくくなり、リラグルチドの最高血中濃度時間は9~12時間、血中半減期13時間となり、血中GLP-1高濃度の長時間維持が可能となっている。リラグルチドは投与4日で定常状態に達し、一日1回の皮下投与で24時間作用を維持することが可能である。皮下注射部位(腹部、上腕、大腿部)による薬物動態の差や、また2型糖尿病患者において、年齢や性別による薬物動態の差は見られていない。尿中および糞便中にはほとんど排泄されず、体内で完全に処理されるため、腎不全患者においても用量調節は不要とされている。

日本人の2型糖尿病患者40人に対して、エクセナチドを10日間投与した成績が報告されている¹³⁾。治療内容は、食事および運動療法のみ、あるいは経口血糖降下薬で治療中の群にエクセナチド2.5μg、

5μg、10μg、15μgとプラセボを投与する。エクセナチドは10μgまで用量依存的に血糖を降下させた。一方、インスリン値は2.5μgではプラセボに比べて食後のインスリン分泌は増加したが、高用量では隣外作用のため血糖上昇が抑えられたため、逆に食後のインスリン分泌は抑制されていた。グルカゴンに関しては用量依的に分泌は抑制されていた。この点ではインスリン分泌促進にて血糖降下をはかるDPP-4阻害薬よりインスリン分泌予備能の低い日本人にとっては有利ともいえる。

欧米での2型糖尿病におけるリラグルチドの単独効果を評価したLEAD3では、グリメピリドを対照に52週の観察が行われた。リラグルチド群で用量依存性の血糖降下を示し、しかも低下率は対照群より優れていた。グリメピリド群では体重増加を見たが、リラグルチド群では減少した。これによりリラグルチドは初期治療薬として安全かつ有効であり、グリメピリドより優れた血糖降下、体重減少、さらに血圧低下効果をもつことが明らかになった¹⁴⁾。

また、日本人での臨床第3相試験では、SU薬のグリベンクラミドを対照としてリラグルチド単独療法の効果が確認された。4週間のwashoutの後、2群に無作為に割り付け24週間観察した。両群の24週後のHbA_{1c}はベースラインより-1.88%、-1.38%でありその差はリラグルチドによる低下が大きく有意であった。低血糖の発症頻度はリラグルチド群で0.8回/人/年に対し、グリベンクラミドで5.5回/人/年であった。体重変化はリラグルチド群で0.92kg減少であったが、グリベンクラミド群では0.99kg増加であった。また、リラグルチド群ではFFAと心血管危険マーカーであるBNPとhsCRPの有意な低下をグリベンクラミド群と比して認めた。以上より、日本人2型糖尿病治療においてリラグルチドはグリベンクラミドより血糖改善効果が強く、低血糖の発症頻度も少なく、さらに体重抑制効果や脂質、心機能改善効

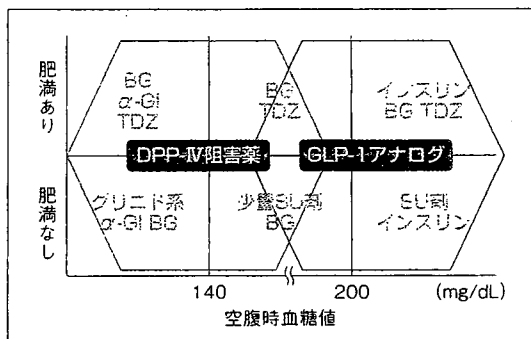


図3 糖尿病発症開始時におけるインクレチン関連製剤のポジショニング

果も期待できることが明らかになった¹⁵⁾。最近、basal supported oral therapy (BOT)療法が注目されているが、インスリンでは低血糖のリスクを伴うので、インスリン導入を考える時点で低血糖のリスクが少ないGLP-1アナログをBOTにかわるものとして使える可能性も興味深い。

一方、DPP-4阻害薬は、メトホルミンの適応外あるいは有害事象で内服できない患者においては第一選択薬としての使用が考えられる。また、最初からDPP-4阻害薬とメトホルミンを併用して開始する方法も考えられる。いくつかの研究では、メトホルミンにDPP-4阻害薬を加えた場合の協調的効果の根拠が示されDPP-4阻害薬とメトホルミン併用の高い有効性が報告されているからである¹⁶⁾。メトホルミン自体が、GLP-1の分泌を刺激あるいはDPP-4の活性を抑制することでGLP-1濃度を増加させており、DPP-4阻害薬と併用することでさらなる活性型GLP-1の濃度上昇をもたらされると

されている。また、食事療法不良群や心機能異常のある女性などチアゾリジンの適応外症例に関しても第一選択薬としての役割を担うし、また、追加薬としては、SU薬あるいはTZDの単剤治療で血糖コントロール不十分な患者における併用薬として、体重増加によるインスリン抵抗性増大の副作用軽減のための重要な位置を占め得る。また、現在適応に入っていないが、α-GIとの併用はインスリン分泌節約の可能性を含め、きわめて理にかなっている治療法と考えられる。α-GIの薬効メカニズムは近位小腸での炭水化物の吸収を遠位小腸にすることであるから、実際L細胞での吸収量を増加させて、GLP-1をより多く分泌させることにつながる。実際α-GI服用によるGLP-1の濃度上昇も実際報告されており¹⁷⁾、DPP-4阻害薬とα-GIの併用はGLP-1分泌増加と分解抑制の相加効果を呈することは明らかであり、今後の臨床検討が待たれる。しかし、DPP-4阻害薬の投与成績から抵抗性改善につながる体重減少の報告がないのは、やはりGLP-1の体重減少効果作用が、同時に活性化されるGIPなどの体重増加作用により相殺されるためであろう。いずれにせよDPP-4阻害薬はグルカゴン抑制作用はあるものの、インスリン分泌促進効果が前面に出るため、インスリン抵抗性改善薬としては、患者が注射薬に抵抗感がなければ脾外効果の強いGLP-1アナログを脾β細胞保護効果を含めて最初から投与することも考えられる(図3)。

IV 忍容性と展望

現在までの臨床トライアルの豊富なデータから、DPP-4阻害薬は非常に忍容性が高く、安全であるといえる。プラセボと比較しても重大な副作用は少なく、副作用によるスタディからの離脱率は低い。これまでに上気道炎、鼻咽頭炎、頭痛が報告されているが、直接の関連性についてははっきりし

ていない。しかしながら、ほかのDPP阻害作用、腫瘍、凝固線溶系、免疫、浮腫などへの影響、長期投与あるいはまれな頻度の重大な副作用については、今後の観察が必要である。一方、GLP-1アナログはエクセナチド、リラグルチドどちらの製剤も悪心の報告が多いが、主に服薬開始時点のものであ

り継続投与で改善された。また、エクセナチドでは異種タンパクのせい抗体形成率が40～50%ときわめて高いが、リラグルチドではわずか数%であった。また、マウスラットを用いた実験ではカルシトニン過剰分泌が認められ、C細胞過形成やまれに腺腫、腫瘍が生じたがヒトにおいてはGLP-1受容体の発現レベルがきわめて低く、カルシトニンレベルには変化など認められなかった。しかし、GLP-1アナログの膵β細胞増殖効果やその腫瘍誘導性等、今後の注意深い様子観察は必要である。

以上より、GLP-1関連製剤はインスリン分泌促

進やグルカゴン分泌抑制など膵島機能(α、β細胞とも)の改善と、体重減少を通しての間接あるいはGLP-1直接のインスリン抵抗性の改善により血糖降下作用を示す。さらに、血糖降下による間接効果とGLP-1直接効果により心血管リスクも低減する。すでに単独療法、メトホルミン、TZD、SU薬、インスリンとの併用でも血糖コントロール改善効果は証明されており、低血糖の少なさ、体重増加の抑制なども追認されていることから、今後の日本人の2型糖尿病の治療を大きく変革する可能性のある薬剤であることは疑いない。



参考文献

- 1) Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, et al: Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med*, 21: 136-141, 2004.
- 2) Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab*, 3: 153-165, 2006.
- 3) Drucker DJ, Nauck MA: The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*, 368: 1696-1705, 2006.
- 4) Ghofaili KA, Fung M, Ao Z, et al: effect of exenatide on beta cell function after islet transplantation in type 1 diabetes. *Transplantation*, 83: 24-28, 2007.
- 5) Rother KI, Spain LM, Wesley RA, et al: Effects of exenatide alone and in combination with daclizumab on beta-cell function in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 32: 2251-2257, 2009.
- 6) Burcelin R, Da Costa A, Drucker D, et al: Glucose competence of the hepatoportal vein sensor requires the presence of an activated glucagon-like peptide-1 receptor. *Diabetes*, 50: 1720-1728, 2001.
- 7) Knauf C, Cani PD, Kim DH, et al: Role of central nervous system glucagon-like Peptide-1 receptors in enteric glucose sensing. *Diabetes*, 57: 2603-2612, 2008.
- 8) D'Alessio DA, Sandoval DA, Seeley RJ: New ways in which GLP-1 can regulate glucose homeostasis. *J Clin Invest*, 115: 3406-3408, 2005.
- 9) Kim Chung le T, Hosaka T, Yoshida M, et al: Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression. *Biochem Biophys Res Commun*, 390: 613-618, 2009.
- 10) Hollman RR, Paul SK, Bethel A, et al: 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 359: 1577-1589, 2008.
- 11) Kothny W, Gimpelewicz CR, Byiers S, et al: Cardiovascular safety profile of vildagliptin, a new DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 51 (Suppl 1): S367, 2008.
- 12) Nauck MA, Vilsbøll T, Gallwitz B, et al: Incretin-based therapies: viewpoints on the way to consensus. *Diabetes Care*, 32 (Suppl 2): S223-231, 2009.
- 13) Kothare PA, Linnebjerg H, Isaka Y, et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of exenatide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*, 48: 1389-1399, 2008.
- 14) Garber A, Henry R, Ratner R, et al: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet*, 373: 473-481, 2009.
- 15) Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, et al: Efficacy and safety of the once-day human GLP-1 analogue, liraglutide vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*, 26: 1013-1022, 2010.
- 16) Mannucci E, Tesi F, Bardini G, et al: Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 17: 336-342, 2004.
- 17) Narita T, Katsuura Y, Sato T, et al: Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 26: 187-188, 2009.

■ DPP-4 阻害薬 Q&A —— ②

DPP-4 阻害薬はどのように効くのでしょうか？ どんな患者に使うのですか？ 食事に関係なく いつでも服用できるって本当ですか？

Key Points

塩谷 真由美 堀川 幸男 武田 純*

岐阜大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科 *教授

- ⊙ DPP-4 阻害薬は GLP-1 の分解を阻害することで、血糖コントロール改善効果を発揮する。
- ⊙ DPP-4 阻害薬には、インスリン分泌促進作用とグルカゴン分泌抑制作用がある。
- ⊙ DPP-4 阻害薬は、血糖値がある程度高い時に作用し、空腹時には強く作用しないため、低血糖を惹起しにくい。
- ⊙ DPP-4 阻害薬には、食欲抑制効果は認められず、体重減少をきたさない。
- ⊙ DPP-4 阻害薬は、単薬あるいはほかの経口糖尿病薬との併用で、HbA_{1c}を平均約0.5～1.1%低下させる。
- ⊙ DPP-4 阻害薬は、中等度以上の腎障害の場合には減量が必要である。

DPP-4 阻害薬は どのように効くのでしょうか？

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4)は、ヒトにおいてはすべての臓器の上皮細胞、腺房細胞、リンパ球および血管内皮に存在する、多機能な糖蛋白である。細胞膜結合型以外に、血液内に可溶型としても存在している。DPP-4の機能のなかで糖尿病治療に関係するのはペプチダーゼ機能であり、ポリペプチドのN末端から2番目のアミノ酸がプロリンかアラニンの場合に、その部位を切断することでペプチドの活性化、不活性化に関与する。DPP-4の基質には、多種類のケモカイン、サイトカイン、ニューロペプチド、ホルモン、生理活性化ペプチドがあるが、血糖コントロールに

かかわるのは消化管ホルモンのうち GLP-1 (glucagon-like peptide-1) と GIP (gastric inhibitory polypeptide) である。

GLP-1 と GIP はインクレチンと呼ばれ、食事を摂取すると上部小腸 K 細胞から GIP が、下部小腸 L 細胞から GLP-1 が分泌される。分泌された GLP-1 は膵 β 細胞膜の受容体に結合し、インスリン分泌を増加させる。また、膵 α 細胞からのグルカゴン分泌も抑制し、胃内容の排泄を遅延させることによる食欲低下もきたす。分泌後、GLP-1 は DPP-4 により速やかに不活性化され、*in vivo* における半減期は2分未満である。DPP-4 阻害薬は、この DPP-4 による GLP-1 の分解を阻害することで、血糖コントロール改善効果を発揮する。また、DPP-4 阻害薬はインスリン分泌を増強さ

せるが、おそらく食欲抑制作用との相殺効果により、体重増加はきたさない。この点ではGLP-1アナログが体重低下作用を有する点と異なる。さらにDPP-4阻害薬は、げっ歯類において膵島細胞量を増加させ、膵島構造を正常化させると報告されている。ただし、ヒトではこの効果はまだ確認されていない。

このようにDPP-4阻害薬の効果は、GLP-1分解を阻害することで血中の活性型GLP-1濃度が上昇し、それによってインスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制、β細胞量増加の増加効果をもたらす。膵島機能を改善させることであるといえる。また、食後の脂質代謝を改善させたり、食欲低下効果、胃内容排泄抑制効果にもよるインスリン感受性改善の可能性も示唆されている。その他、GLP-1の心血管系リスクに対する有益な効果も報告されており、今後DPP-4阻害薬の有用性、さらに広がる可能性がある。他方、DPP-4の多種多様な基質から推測される、DPP-4阻害薬の重大な副作用はこれまで報告されていないが、長期的な影響(免疫系、がん、凝固・線溶、血

圧、血管新生)¹⁾については、現時点で未知な部分が多いことは注意しておかなければならない。

DPP-4阻害薬には、現在わが国で臨床使用されているシタグリプチンのほかに、近く使用可能となるビルダグリプチンや、アログリプチン、サクサグリプチンなどがある。DPP-4阻害薬は、単剤あるいはほかの経口薬(SU薬、チアゾリジン系、ビグアナイド系)との併用で、HbA_{1c}を平均約0.5～1.1%低下させるが、臨床上的効果はGLP-1アナログに比べてやや小さいとされている^{2~4)}。食欲の抑制効果は報告されておらず、単独では体重をほとんど変化させずに血糖値を低下させる。体重変化をきたさないことから、チアゾリジン系、SU薬、インスリンなどの体重増加作用に対して利点を有するといえるだろう。

どんな患者に使うのですか？ (図1)

現在ADAの糖尿病治療ガイドラインでは、2型糖尿病治療における第1選択薬はメトホ

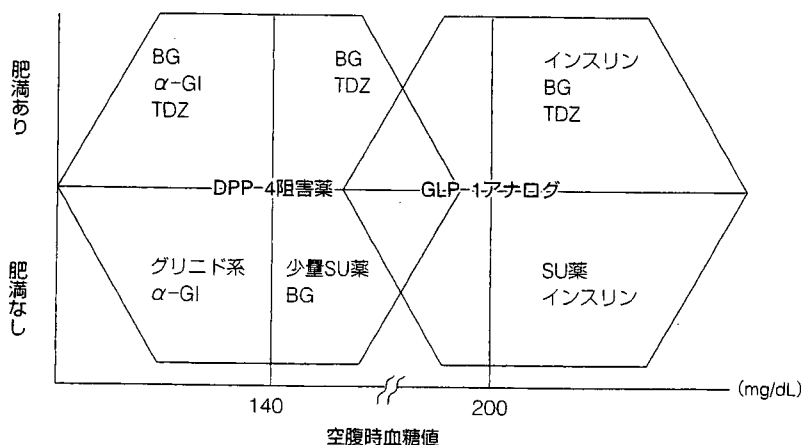


図1 インクレチン製剤のポジショニング

投与経路、患者ニーズに応じて、薬剤を開始する必要がある。

BG: ビグアナイド系 TDZ: チアゾリジン系 α-GI: α-グルコシダーゼ阻害薬

(文献13)より引用改変)

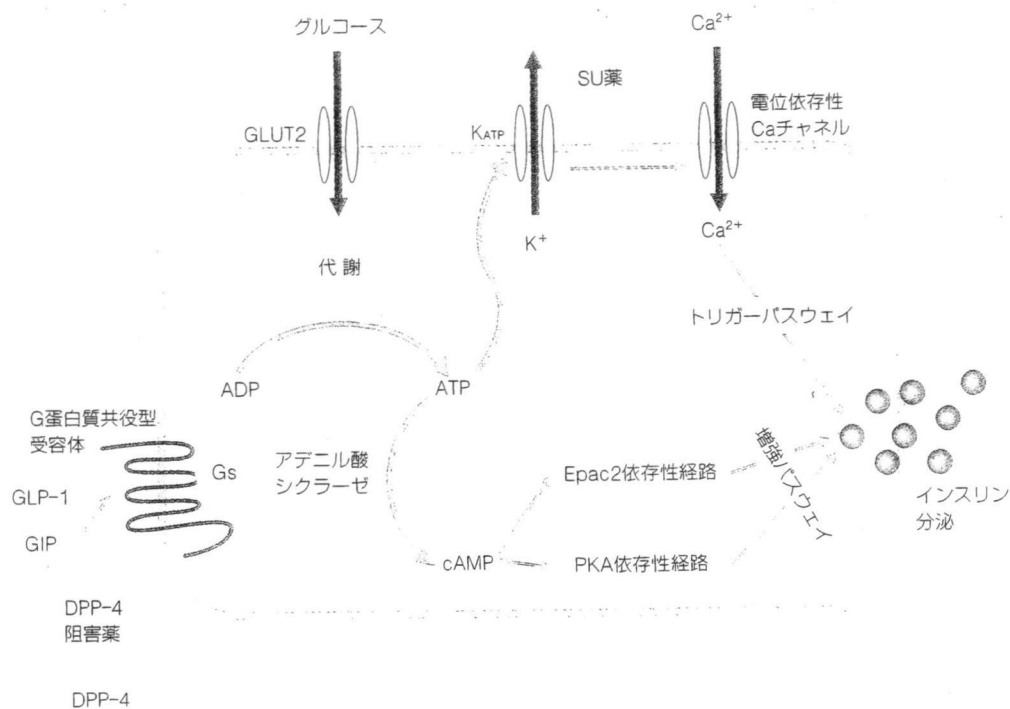


図2 インクレチンによるインスリン分泌増強機構

インクレチンが膵β細胞膜上の受容体に結合すると、アデニル酸シクラーゼが活性化される。もともと細胞内にあるレベル以上のATPが存在しないと(血糖値がある程度以上高くないと)、cAMPが産生されず、したがってインクレチンによるインスリン分泌増強パスウェイは動かない。

ルミンである。メトホルミンは、日本人の軽度インスリン抵抗性の改善にも適している。しかし一部の患者では、嘔気など消化管での副作用により内服継続できず、また、腎機能の低下や心不全の既往がある患者には、メトホルミン使用を控えるべきである。一方、DPP-4阻害薬は、臨床試験において十分に忍容性があり逸脱率は低く、継続内服が十分期待される。よって、メトホルミンが内服できない患者にとっては、DPP-4阻害薬は第1選択薬としての使用が考えられる。ただしDPP-4阻害薬単独療法としては、HbA_{1c}のあまり高くない患者に使うのが適切と考えられる。また、コストの点からは、メトホルミンのほうが有利といえる。

併用療法については、メトホルミンとの併用で高い有効性が報告されており^{4,5)}、最初からDPP-4阻害薬とメトホルミンを併用して開始する方法も考えられる。メトホルミンはGLP-1の分泌を刺激する⁶⁾、またはDPP-4の活性を抑制する⁷⁾ことでGLP-1濃度を増加させると報告されており、DPP-4阻害薬との併用で、活性型GLP-1濃度がより上昇すると考えられる。現在わが国ではメトホルミンは750mg/日までしか使用が認められていないが、近い将来に高用量の使用が可能となれば、より高い併用効果が期待される。また、ピオグリタゾン⁸⁾およびSU薬⁹⁾のいずれとの併用でも効果が認められている。ただし、SU薬と併用した場合には、低血糖の頻度が増

加したり、体重増加が認められるので注意をし、SU薬を減量する必要がある。また、現在は適応が認められていないが、 α -グルコシダーゼ阻害薬との併用も、GLP-1分泌促進と分解抑制の併用効果が期待される組み合わせといえる。なぜなら α -グルコシダーゼ阻害薬によって、グルコースの吸収が遠位小腸に移動すれば、よりGLP-1の分泌が増加するからである。今後の臨床スタディの結果が待たれる。

使用するにあたり注意すべき点としては、シタグリプチンは80%が代謝されずに尿中に排泄されるため、中等度以上の腎障害の場合には減量が必要である。また、市場販売後の調査で、重篤な過敏反応(アナフィラキシー、血管性浮腫、スティーブンス・ジョンソン症候群、肝障害)や、感染症(尿路感染症、上気道炎)のリスク上昇が報告されている¹⁰⁾。

食事に関係なくいつでも服用できるって本当ですか？

シタグリプチン、ビルダグリプチンのヒトにおける薬物動態をみた結果からは、内服後速やかに吸収され、食事摂取により影響されないことがわかっている。投与24時間後のDPP-4阻害作用は、シタグリプチン200mgで96%であったと報告されており、1日1回の投与で有効であることがわかっている。また、GLP-1は、血糖値がある程度高く、あるレベル以上のATPが膵 β 細胞内にある時に、cAMPを介してインスリン分泌を増強するため、空腹時には強く作用しない(図2)。したがって食前の投薬でも低血糖を惹起しない。さらに、シタグリプチン、ビルダグリプチンは食後のグルカゴンの分泌は抑制するが、低血糖時のグルカゴン分泌は抑制しない¹¹⁾ことや、そのメカニズムとして、GLP-1が膵島の

δ 細胞のソマトスタチンを介して α 細胞のグルカゴン分泌を抑制しており、 δ 細胞が約3mM以上のグルコース濃度がないと興奮しないこと¹²⁾が報告されている。したがって他剤との併用などにより、もし仮に低血糖が起きた場合にも、カウンターレギュレーションホルモンとしてのグルカゴン分泌は阻害されない。以上のことから、DPP-4阻害薬は食前食後に関係なく服用することができるといえる。

文献

- 1) Gorrell MD : Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. Clin Sci (Lond), 108 (4) : 277-292, 2005
- 2) Charbonnel B et al : for the Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care, 29 (12) : 2638-2643, 2006
- 3) Goldstein BJ et al : for the Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care, 30 (8) : 1979-1987, 2007
- 4) Bosi E et al : Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care, 30 (4) : 890-895, 2007
- 5) Charbonnel B et al : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. Diabetes care, 29 (12) : 2638-2643, 2006
- 6) Yasuda N et al : Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. Biochem Biophys Res Commun, 298 (5) : 779-784, 2002
- 7) Lenhard JM et al : Reduced serum dipeptidyl peptidase-IV after metformin and pioglitazone treatment. Biochem Biophys Res Commun, 324 (1) : 92-97, 2004
- 8) Rosenstock J et al : Efficacy and tolerability of initial combination therapy with vildagliptin and pioglitazone compared with component monotherapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab, 9 (2) : 175-185, 2007
- 9) Garber AJ et al : Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately

- ly controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab, 10 (11): 1047-1056, 2008
- 10) Richter B et al : Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev, (2) : CD006739, 2008
- 11) Ahren B et al : Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol, 94 (4) : 1236-1243, 2009
- 12) de Heer J et al : Glucagon-like peptide-1, but not glucose-dependent insulinotropic peptide, inhibits glucagon secretion via somatostatin (receptor subtype 2) in the perfused rat pancreas. Diabetologia, 51 (12) : 2263-2270, 2008
- 13) 堀川幸男ほか : DPP-4阻害薬の作用機構と臨床成績. Progress in medicine, 30 (2) : 345-352, 2010

! information

総合医学大使研修会・認定審査実施のお知らせ

本学会は、2010年6月6日(日)に東京・御茶ノ水におきまして、統合医学各分野のエキスパート講師陣による「第1回統合医学大使(学会認定資格)研修会・認定審査」を実施します。

開催日時：2010年6月6日(日) 9:00～17:00

会場：東京ガーデンパレス(東京都文京区湯島1-7-5 TEL: 03-3813-6211)

講演内容と講師陣：統合医療と生活習慣病(国際統合医学会理事長 阿部博幸)／がんの統合医療(健康増進クリニック院長 水上 治)／サプリメントの効用とエビデンス(健康科学大学教授 蒲原聖可)／高濃度ビタミンC点滴療法(国際統合医療教育センター所長 柳澤厚生) ほか

定員：300人(先着順にて締切)

受講資格：医師・歯科医師・看護師やコメディカルなど医療関係者。または、医療関係者以外でも統合医学に興味のある方

詳細については学会ホームページ <http://www.is-im.org/> をご覧ください

お問い合わせ先

担当事務局：一般社団法人 国際統合医学会 伊藤千佳子
住所：〒102-0073 東京都千代田区九段北1-9-5 (九段クリニック内)
TEL: 03-5215-5214 (直通) FAX: 03-3222-0075
E-mail: info@is-im.org

3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ

はじめに

dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬はグルカゴン様ペプチド1 (glucagon-like peptide-1 : GLP-1) の不活性化を抑制し、活性型 GLP-1 の血中濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を増加させ、グルカゴン分泌を抑制し、結果として血糖値を低下させて2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。日本人をはじめ、インスリン分泌能の低いアジア人においては、DPP-4 阻害薬の膵β細胞への保護・増殖作用がとくに期待される。数種類のDPP-4 阻害薬が臨床応用されつつあるが、現在使用されているものにシタグリプチン、ビルダグリプチンがある。これらはすべて単剤あるいはピグアナイド (BG) 系薬、スルホニル尿素 (SU) 薬、チアゾリジン系薬 (TZD) などとの併用で、2型糖尿病の血糖コントロールを改善する。DPP-4 阻害薬は有害事象の点で比較的安全であり、低血糖リスクは非常に低く、体重変化も認められない。臨床的に適応があると考えられるのは、初期の2型糖尿病でメトホルミンなどの単剤治療で血糖コントロール不良な症例と考えられるが、他に多剤併用の経口血糖降下薬が有効限界量になり、インスリン導入をはかる前に追加投与する経口薬剤候補にもなる可能性が

ある。今後、GLP-1 作動薬との臨床における位置づけや、長期観察における血糖コントロールの持続性および安全性については引き続き臨床観察が必要であることはいうまでもない。

1 現行治療の問題点

2型糖尿病の治療目標は、合併症発症のカギを握る高血糖の改善である。血中グルコース代謝の破綻は、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全、グルカゴン分泌の増加などにより引き起こされ、最終的にはβ細胞量の絶対的減少が起こる。これらの異常を正常化させることが治療目標となる¹⁾。治療の基本は運動量の増加と食事療法による生活習慣の改善であることはいうまでもないが、しばしば薬剤が必要となり、BG系薬、TZD、SU薬、α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)、インスリン等が使用される。現在の欧米の糖尿病治療ガイドラインによれば、BG系薬のメトホルミンが第一選択薬で、つぎに別の薬剤が追加される。

しかしながら、これらの薬剤を用いた積極的な治療をおこなっても、しばしば血糖コントロールは悪化する。さらに、現在の血糖降下薬はしばしば有害事象を引き起こし、投与中止など継続治療困難となる場合がある。すなわち、

SU薬およびインスリンによる低血糖、BG系薬による消化器症状や乳酸アシドーシス、TZDによる体重増加や浮腫、心不全、骨折などである。そのため、新しい糖尿病治療法が早急に望まれていた。近年アミリン誘導体やGLP-1関連製剤など、いくつかの新しい薬剤が臨床の場に登場してきたが、DPP-4阻害薬はGLP-1誘導体とともに新規GLP-1関連薬剤で、わが国ではシタグリプチンとビルダグリプチン、アログリプチンが現在すでに使用可能である。

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) が発表されたあと、2型糖尿病の究極的な、病理・病態学的で生理学的な欠陥、すなわちβ細胞機能の低下をターゲットとした治療法に大きな注目が集まり、早期介入による効果的な治療法を選択できるような治療法のアルゴリズムが作られた²⁾³⁾。血糖値を低下させ、体重減少をきたすGLP-1作用は、インスリン分泌を改善させるだけでなくβ細胞の増殖・保護作用もある。また、おそらく体重減少作用によりインスリン作用（インスリン抵抗性）も改善する。多面的な効果はいまだはっきりと全容が確立されていないが、たとえば心血管に直接作用する血糖降下薬として、糖尿病治療における新次元を拓く可能性がある。以下では、インクレチン治療、なかでもDPP-4阻害薬の臨床応用に焦点をしぼり、臨床的利点や2型糖尿病治療における位置づけについて概説する^{4)~6)}。

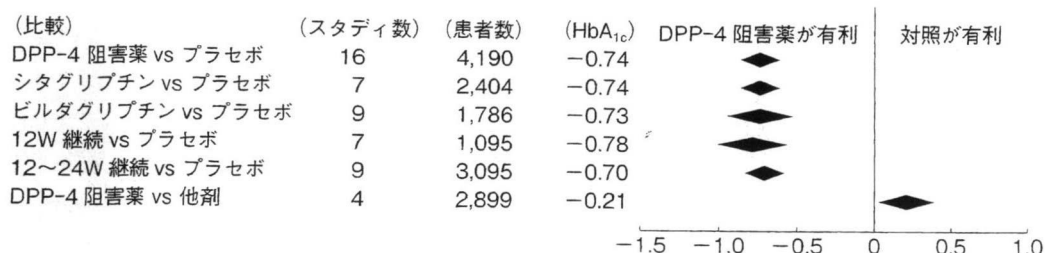
2 DPP-4 阻害薬の臨床効果

活性型GLP-1の生物学的活性を調節するユビキタスな発現酵素であるDPP-4阻害薬は現在ビルダグリプチン、シタグリプチン、アログリプチン、saxagliptinなどが開発されている。DPP-4阻害薬は単剤あるいは他の経口

薬（SU薬、TZD、BG系薬）との併用で、HbA_{1c}を平均約0.5~1.1%低下させるが、臨床上の効果はGLP-1誘導体にくらべて多少低い。DPP-4阻害薬は食欲や食事摂取量の抑制効果も報告されておらず、単独では体重をほとんど変化させず（-0.2~+0.8kg）に血糖値を低下させる。臨床試験の結果では、DPP-4阻害薬はメトホルミンとの併用で血糖低下作用が強くなることが示されているが、DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の併用について報告されたデータはまだない^{7)~13)}。DPP-4阻害薬の血糖以外の脂質、血圧、炎症マーカーへの影響は非常にわずかである。ビルダグリプチンの報告では血圧低下作用とともに、中性脂肪、HDL-コレステロールの軽度の改善効果が報告されている。シタグリプチンとビルダグリプチンはともにβ細胞のインスリン分泌能を中等度改善することが報告されているが、臨床的にも長期観察にて同様の効果が得られるかどうかは今後の検討課題である。

ところで臨床家は治療薬の有害事象や、使用を制限すべき患者について知っておかなければならない。メトホルミンは2型糖尿病の第一選択薬として広く推奨されているが、一部の患者は重篤な消化管での有害事象により内服継続することができない。さらに、腎機能が低下した患者や心不全の既往がある患者にはメトホルミン投与は控えるべきである。また、SU薬とインスリンは体重増加と低血糖のリスクを有する。TZDは、通常冠動脈疾患やインスリン抵抗性を有する患者に使用されるが、体重増加、浮腫、心不全増悪のリスクを有する。最近では、TZDと骨折リスクの報告もされている。臨床試験において、DPP-4阻害薬は十分に忍容性があり、重篤な消化管での有害事象や全身での有害事象は報告されていない。大規模臨床試験において、逸脱率が低いことが報告されているので、継続内服が十分期待される^{7)~13)}。それで

3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ



図① DPP-4 阻害薬による HbA_{1c}(%) の変化
(Amori RE, 2007²⁹)より改変引用)

も、わが国において、シタグリブチンについては中等度～重度の腎障害の場合と、透析が必要な腎不全患者には減量が推奨される。なぜなら、シタグリブチンは80%が未変化体で尿中に排泄されるからである。また市場販売後のシタグリブチンについて、重篤な過敏反応（アナフィラキシー、血管性浮腫、ステープンス・ジョンソン症候群、肝機能障害）や、長期の上気道炎のリスクが報告されている。一方、ビルダグリブチンはおもに加水分解により代謝され、未変化体は20%である。

3 DPP-4 阻害薬の臨床研究

2型糖尿病患者に DPP-4 阻害薬を単独で、あるいは他の治療薬との併用で、血糖コントロールを改善したという臨床研究がいくつか報告されている (図①)。

1) 単独療法^{7)~14)}

DPP-4 阻害薬のビルダグリブチン、シタグリブチン、saxagliptin、アログリブチン単剤治療の臨床研究においては、ほとんどの臨床研究で最短12週間投与で HbA_{1c} 0.5~0.8%の低下がみられている。HbA_{1c} の改善は1年間継続しており、また HbA_{1c} 前値が高いほど効果も高くなっている。また、年齢や肥満度による効果の相違は認められていない。2型糖尿病患者における単剤治療として、他剤と効果を比較するプ

ロトコールにおいても、DPP-4 阻害薬はメトホルミンや TZD と同様の効果が示されている。

2) 他剤との併用治療における DPP-4 阻害薬

a. メトホルミンとの併用^{15)~20)}

ビルダグリブチン、シタグリブチン、saxagliptin、アログリブチンはいずれも、血糖コントロール不良な患者におけるメトホルミンとの併用について、大規模な臨床研究がおこなわれている。これらではすべて有効性が認められ、有意な HbA_{1c} 改善効果が認められた。4剤のあいだにはっきりとした差はみられない。しかしながら、各 DPP-4 阻害薬を相互に、直接比較する臨床研究はいまだおこなわれていない。

b. チアゾリジン系薬との併用²¹⁾

DPP-4 阻害薬と TZD を併用する臨床研究では血糖コントロール改善作用が認められている。

c. SU 薬との併用²²⁾

DPP-4 阻害薬と SU 薬を併用する臨床研究でも血糖コントロール改善作用が認められている。低血糖の増加の有無に関しては後述する。

d. インスリンとの併用²³⁾

DPP-4 阻害薬はインスリン治療中の2型糖尿病患者に併用した場合も有効である。しかも低血糖のリスクを減少させられる可能性がある。

e. メトホルミン+ SU 薬、またはチアゾリジン系薬との併用²⁴⁾

DPP-4 阻害薬を含む、3剤併用した場合の臨