

床研究もおこなわれている。少なくとも6ヵ月間の臨床研究においては、血糖コントロールの有効な改善効果がみられている。HbA<sub>1c</sub>は平均0.9%改善し、HbA<sub>1c</sub>が高い場合ほど効果が高い。

日本人ではシタグリブチン100mgの単独療法により12週でHbA<sub>1c</sub>が1.1%減少したのに対して欧米人では18週で0.6%と、日本人でより強い血糖降下作用が認められている<sup>11)~13)</sup>。単独投与の場合、血糖降下作用の強さから考えてDPP-4阻害薬はHbA<sub>1c</sub>8%以下とあまり高くない患者に使用し、6.5%未満という治療目標の達成をめざすのが適切と考えられる。また、食事が不規則で、SU薬では低血糖を起こしやすい軽症糖尿病患者に毎食前のグリニド系薬のかわりに1日1回の服用ですむDPP-4阻害薬を使用すればコンプライアンスの向上も期待できる。またピオグリタゾン、メトホルミン、SU薬のいずれとも、シタグリブチン併用で、12週にて血糖降下が認められている。しかしSU薬との併用は低血糖を起こしやすいため、ピオグリタゾンやメトホルミンの方がいいかもしれない。SU薬の二次無効の症例にインクレチン関連薬を追加して低血糖が起こることがあり、これはSU薬の作用が回復したためと考えられる。これは逆にSU薬二次無効例でも膵島β細胞のインスリン分泌能は完全に失われているわけではないことを示すものと考えられる。したがって、併用する場合はSU薬をうまく減量する必要があると考えられる。SU薬との併用がβ細胞へのインスリン分泌の負担を増加させてβ細胞に悪影響を及ぼすとは考えないが、SU薬の量があまり多くなりすぎない時点、すなわち早期での追加が望ましいと考えられる。もともと肥満でインスリン分泌能が保存されていることが明らかな場合には、原則的にSU薬を開始薬として使用しないが(図2)、非肥満患者でも、早期のSU薬との併用では肥満にも気をつけるべきである。これには高インスリン血

症のみならず、活性化されたグルコース依存性インスリン分泌促進ポリペプチド(glucose-dependent insulintropic polypeptide: GIP)も関与している可能性も考慮しなければならない。

また、現時点ではアログリブチンのみでα-GIとの併用が承認されているが、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。いままでα-GI服用によるGLP-1の濃度上昇も実際報告されており、DPP-4阻害薬とα-GIの併用は相加効果となることは明らかであり、今後の臨床検討が待たれる<sup>25)</sup>。

また、最近Basal supported Oral Therapy (BOT)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注射剤GLP-1誘導体をBOTにかわるものとして使える可能性もある。一方、経口薬のDPP-4阻害薬はメトホルミンとのコスト差の問題さえクリアできれば、日常診療で軽症糖尿病の第一選択薬になる可能性がある。

## 4 DPP-4 阻害薬の他の薬効

### 1) 脂質代謝

DPP-4阻害薬は空腹時の脂質レベルに対する効果はあってもわずかであるが、食後の脂質代謝については、臨床的に重要な効果をもつ可能性がある。ビルダグリブチンにより、食後中性脂肪およびカイロミクロンのアポリポ蛋白であるB-48とカイロミクロンコレステロールを低下させたという報告がある<sup>22)26)</sup>。

### 3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ

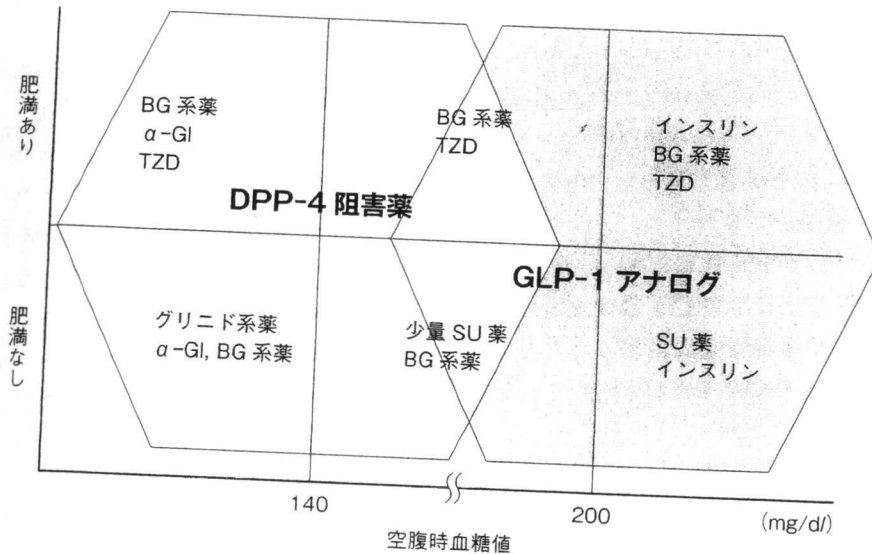


図2 インクレチン関連製剤の位置づけ (治療開始薬)

## 2) 心血管イベント

現在までに、血圧やその他の心血管因子に対する有効性を検討した臨床研究はごくわずかであり、今後の検討が必要である。しかし、ビルダグリプチンが2型糖尿病で、高血圧を有する患者の血圧を低下させたという臨床研究や、ビルダグリプチンを投与されている患者では、心血管および脳血管の重大なイベント発生率がプラセボ投与群にくらべて少ないとする報告もみられ、有効性が期待される<sup>27)</sup>。いずれにしても、更なるデータの蓄積が必要である。

## 5 臨床研究からいえること

DPP-4 阻害薬の新規治療薬として重要な点は、活性化 GLP-1 の濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を刺激してグルカゴン分泌を抑制し、少なくともげっ歯類において  $\beta$  細胞量を増加させるなど、膵島の機能を改善させることである。これらの効果はおもに2型糖尿病における根本的な病理・病態的、生理的な欠陥をターゲットとしており、DPP-4 阻害薬は

まさに的を射た治療薬といえることができる。DPP-4 阻害薬により日本人でより強い血糖降下が認められたのは、日本人の特徴である  $\beta$  細胞のインスリン分泌予備能の低さを補ったことによるのかもしれない。したがって、もし DPP-4 阻害薬によるこれらの効果が長期につづくならば、日本人の糖尿病治療レベルを根本的に改善する可能性がある。

現在の欧米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一選択薬はメトホルミンであるが、DPP-4 阻害薬は単剤使用でも有効であり、第一選択薬となる可能性が薬効上ある。しかし実際には、わが国において DPP-4 阻害薬がメトホルミンにかわって第一選択薬となるには障壁がある。なぜなら、DPP-4 阻害薬とメトホルミンは同等に安全で、同等に血糖コントロールを改善するが、メトホルミンははるかに低価格であるからである。したがって現実には DPP-4 阻害薬は、メトホルミン単剤の治療でコントロール不良な2型糖尿病患者に追加する薬剤として適切ではないかと考えられる。

しかし 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単剤で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。なぜならいくつかの研究では、DPP-4 阻害薬とメトホルミン併用の高い有効性を報告しているからである。いくつかの報告で、このメトホルミンに DPP-4 阻害薬を加えた場合の協調的効果の根拠が示された<sup>28)</sup>。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更なる活性型 GLP-1 の濃度上昇がもたらされるからである。

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重要な位置を占め、将来的にはインスリンとの併用も考えられる。

今後は、長期的な有効性、安全性、忍容性を通して、DPP-4 阻害薬の耐用性を検証することが重要である。また GLP-1 誘導体と 1 対 1 での比較も必要である<sup>29)</sup>。さらに、グルカゴン分泌抑制やインスリン分泌促進と他の多くの基質である生理活性ペプチドの代謝に対する効果を含めて、DPP-4 阻害薬の膵島機能に対する、より詳細な情報を得るために、更なる生理・薬理学的な研究が必要である。今後は DPP-4 阻害薬により血中濃度が上昇する GIP の生理的役割についても、より明らかにしなければならない。最後に、DPP-4 阻害薬は食後に分泌される GLP-1 と GIP のインクレチンホルモンに依存しており、インクレチンホルモンの分泌や濃度は栄養素によって異なることが知られているので、さまざまな食事成分の消化と関連して、インクレチンの効果を研究することも重要である。

## おわりに

以上を踏まえて、今後の糖尿病治療において以下の点でインクレチン治療の応用が期待される。糖尿病には種々の血糖降下薬を併用する有効な治療法がすでに存在する。しかしさらに効果が高く、より安全に血糖コントロールが長つづきする治療法が求められている。インクレチン治療はこれらのニーズを満たす、新しいすぐれた治療法である。なぜならインクレチン関連製剤は  $\beta$  細胞保護薬であり、徐々に悪化する 2 型糖尿病の本質をターゲットとする、真の疾患修復治療薬の可能性があるのである。Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) と UKPDS のフォローアップデータの解析は、“メタボリックメモリー (legacy effect)” が存在し、血管ダメージは効果的な治療とその後の良好な血糖コントロールをもってしても簡単には回復しない可能性を示唆している。もし有害なメタボリックメモリーが実際に病理学的変化をきたすのであれば、早期からの積極的な  $\beta$  細胞保護治療が重要であり、早期からのインクレチン関連製剤の使用はこの要求に応えるものである。また、世界中における糖尿病の発生率の増加、肥満と 2 型糖尿病との関連性を鑑みれば、体重管理を可能とした効果的で使いやすいインクレチン療法には糖尿病治療の主導的役割を演じる可能性がある。それだけに、今後の長期的な臨床データ観察が DPP-4 阻害薬の効果性、安全性の点から非常に重要であることはいうまでもない。

(堀川幸男 / 武田 純)

## 文献

- 1) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with

### 3. 日本人の糖尿病治療における DPP-4 阻害薬の位置づけ

- conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998
- 2) Holman 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
  - 3) Holman RR, Paul SK, Bethel A *et al* : Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 : 1565-1576, 2008
  - 4) 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
  - 5) Ahrén B : Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) : a gut hormone of potential interest in the treatment of diabetes. *Bioessays* 20 : 642-651, 1998
  - 6) Mentlein R : Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) -- role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 85 : 9-24, 1999
  - 7) Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK *et al* : Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29 : 2632-2637, 2006
  - 8) Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D *et al* : Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 76 : 132-138, 2007
  - 9) Ahrén B, Simonsson E, Larsson H *et al* : Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25 : 869-875, 2002
  - 10) Scott R, Wu M, Sanchez M *et al* : Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 61 : 171-180, 2007
  - 11) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A *et al* : Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 79 : 291-298, 2008
  - 12) Raž I, Hanefeld M, Xu L *et al* : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 49 : 2564-2571, 2006
  - 13) Kikuchi M, Abe N, Kato M *et al* : Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 83 : 233-240, 2009
  - 14) Schweizer A, Couturier A, Foley JE *et al* : Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA(1c) over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 24 : 955-961, 2007
  - 15) Charbonnel B, Karasik A, Liu J *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 with metformin alone. *Diabetes Care* 29 : 2638-2643, 2006
  - 16) Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK *et al* : 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 : 1979-1987, 2007
  - 17) Bosi E, Camisasca RP, Collober C *et al* : Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 30 : 890-895, 2007
  - 18) Ahrén B, Gomis R, Standl E *et al* : Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27 : 2874-2880, 2004
  - 19) Ferranini E, Fonseca V, Zinman B *et al* : Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy.

- Diabetes Obes Metab* 11 : 157-166, 2009
- 20) Nauck MA, Meininger G, Sheng D *et al* : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 9 : 194-205, 2007
- 21) Rosenstock J, Kim SW, Baron MA *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 : 175-185, 2007
- 22) Garber AJ, Foley JE, Banerji MA *et al* : Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 10 : 1047-1056, 2008
- 23) Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D *et al* : Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 50 : 1148-1155, 2007
- 24) Hermansen K, Kipnes M, Luo E *et al* : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 9 : 733-745, 2007
- 25) 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
- 26) Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A *et al* : Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49 : 2049-2057, 2006
- 27) 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
- 28) 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
- 29) Amori RE, Lau J, Pittas AG : Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis. *JAMA* 298 : 194-206, 2007

## 特集

わが国の糖尿病治療において  
インクレチン製剤をどのように使うか



堀川 幸男

## 2. 糖尿病治療の新たな展開—インクレチンの登場

4) DPP-4阻害薬の作用機構と  
臨床成績Horikawa Yukio  
堀川 幸男Enya Mayumi  
塩谷真由美Takeda Jun  
武田 純\*

\*岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学

## はじめに

DPP-4はポストプロリン-ジペプチジルアミノペプチダーゼ活性をもち、ポリペプチドのN末端から2番目がプロリンかアラニンの場合に、その2つのアミノ酸を切り出すことができる。DPP-4ファミリーには6遺伝子が属し、ほかにFAP, DPP-8, DPP-9, DPL1 (DPP-6), DPL2 (DPP-10)が含まれる。DPP-4はユビキタスな多機能のホモ2量体糖タンパクであり、栄養、代謝、免疫、内分泌、造血、癌細胞の増殖、細胞接着、線溶系において重要な役割を果たしている。DPP-4は毛細血管の内皮細胞や活性化リンパ球、また、腺房細胞を含む上皮細胞の管腔側など、すべての臓器に発現している。ヒトにおいては、DPP-4は消化管、胆管、膵臓、腎臓、胸腺、リンパ節、子宮、胎盤、前立腺、副腎、耳下腺、汗腺、唾液腺、乳腺と、肝臓、脾臓、肺、脳を含むすべての臓器の血管内皮に存在しており、細胞膜結合型のほかに、血中可溶型も存在する。DPP-4の結合タンパクには、ADA(アデノシンデアミナーゼ)、腎のNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>イオン交換体3、フィブロネクチンなどがある。また、DPP-4の重要な基質には少なくとも9つのケモカイン、NPY, PYY, GLP-1, GLP-2, GIPなどがある。DPP-4阻害薬は、DPP-4によるGLP-1とGIPの不活性化を主に妨害することによって、インスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制し耐糖能の改善効果を示すが、高脂肪食下のDPP-4ノックアウトマウスでは、野生型と比較して食欲は低下し、エネルギー消費が増加することから、DPP-4選択的阻害薬は食欲も抑制し、抗肥満薬としても有用であると考え

られる<sup>1,2)</sup>。

## DPP-4の機能

## 1. DPP-4と糖脂質代謝

ペプチドホルモンであるGLP-1は糖代謝の重要な調節因子であり、GLP-1はインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制し、胃内容の排泄を遅延させ食欲低下も来す<sup>3)</sup>。しかし、GLP-1受容体ノックアウトマウスでは、糖負荷時のインスリン分泌は低下するものの、グルカゴン値、胃の排泄速度、食事摂取量、体重には変化が認められず、これらの働きは生理的濃度のものではないとも考えられる<sup>4,5)</sup>。GLP-1はDPP-4による分解を受けて不活性化され、*in vivo*におけるGLP-1の半減期は2分未満である。また、DPP-4阻害薬は、他の代謝に影響するホルモンであるGIP, VIP, PACAP, GRP (gastrin-releasing peptide), GLP-2の半減期も延長させる。

DPP-4ノックアウトマウスでは、グルコース投与後のグルコースクリアランスが増加する<sup>6)</sup>。非選択的DPP-4阻害薬であるバリン-ピロリジドは、野生型マウスの耐糖能を改善するが、DPP-4ノックアウトマウスでは改善しないことから、耐糖能の改善にはDPP-4がかかわっていることが示唆された。また、バリン-ピロリジドはGLP-1受容体ノックアウトマウスにおいても耐糖能を改善することから、糖代謝の改善すべてがGLP-1に依存する効果ではないことも示唆される<sup>7)</sup>。2型糖尿病モデルであるZucker diabetic fattyラットに長期にDPP-4阻害薬を投与すると、コントロールと

比較して、体重減少と同様に食事誘導性のインスリン分泌が増加する<sup>8)</sup>。また、DPP-4ノックアウトマウスでは、高脂肪食誘導性の肥満およびインスリン抵抗性、脂肪肝が発生しにくい。この保護作用は、脂肪酸酸化におけるPPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ )の活性化、脂質合成におけるSREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c)の非活性化が関係していると考えられているが(表1)<sup>6)</sup>、この現象には、脂質代謝に影響するGIPとVIPの半減期延長も関係しているかもしれない。DPP-4阻害薬の空腹時の脂質レベルに対する効果は、あってもわずかであるが、食後の脂質代謝については、臨床的に重要な効果をもつ可能性がある。実際、ビルダグリプチンにより、食後中性脂肪、およびカイロミクロンのアポリポ蛋白であるB-48とカイロミクロンコレステロールを低下させたという報告がある<sup>9)</sup>。

DPP-4ノックアウトマウスとラットでは、通常の食事でも野生型より20週齢まで体重が軽い。DPP-4欠損あるいはDPP-4阻害薬による齧歯類の体重減少は、食欲に影響するNPY、GLP-1、PYYと、脂質、炭水化物代謝を調整するPACAP38の増加に由来するかもしれない。肥満の治療を成功させるには、食事摂取と脂肪蓄積の調整メカニズムを同時に標的とすることが重要であり、DPP-4阻害薬の多様な効果はこれらの役割を担うに違いない。一方、DPP-4阻害薬が1型糖尿病の治療に有効かどうかは、研究段階である。

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 $\beta$ 細胞機能の低下を標的とした治療法に大きな注目が集まり、積極的早期介入による強化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<sup>10,11)</sup>。血糖値を低下させ体重減少を来す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( $\alpha$ 、 $\beta$ 細胞両方)の改善と、おそらく体重減少作用によるインスリン作用(インスリン抵抗性)の改善、両方が含まれる。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細胞量を増加させ、膵島細胞の構造を正常化させる。つまり、DPP-4阻害薬の統合的な薬効は、インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制、 $\beta$ 細胞量の増加により、膵島機能を改善させることである。しかしながら、ヒトにおいては、DPP-4阻害薬による $\beta$ 細胞量増加効果が未だ直接証明されていないことは銘記すべきである。また、膵島機能の改善以外に、2型糖尿病患者のインスリン感受性改善

表1 DPP-4欠損マウスの表現型

	野生型 マウス	DPP-4欠損 マウス
体重	↑	
食餌摂取量	↑	↓*
熱産生		↑
血中インスリン	↑↑	↓*
血中GLP-1		↑*
血中レプチン	↑↑	↑
脂肪細胞のサイズ	↑	
肝内脂肪	↑	
肝内SREBP		↓
肝内PPAR- $\alpha$		↑
膵島過形成	あり	なし
インスリン抵抗性	あり	なし
ストレプトゾトシン誘発性 高血糖と $\beta$ 細胞欠損	あり	なし

\*高脂肪食下のDPP-4欠損マウス/野生型マウス、他は高脂肪食下/低脂肪食下。(文献6より引用改変)

効果の可能性も、間接的なインスリン感受性評価と直接的な高インスリン正常血糖クランプテストの両方により示されている。これはDPP-4阻害薬投与による、グルカゴン分泌低下と主に食事摂取量の低下、食後の胃排泄運動抑制によって起こる糖脂質代謝改善によるインスリン作用改善の結果かもしれない(図1)。多面的な効果は未だはっきりと全容が確立されていないが、例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今後開く可能性もあるのである。

このほか、DPP-4阻害薬と免疫、癌、凝固・線溶系、血圧、血管新生との関連なども報告<sup>12)</sup>されているが、他稿に譲りここでは省略する。

## DPP-4阻害薬の実際

シタグリプチンはアメリカFDAにより2006年10月に認可され、2007年4月にEMA(European Medicines Agency)に認可された。シタグリプチンはメトホルミン、チアゾリジン系、スルフォニルウレア薬(SU薬)、との併用が認可されており、推奨用量は100 mg/日である。ビルダグリプチンは2008年2月にEMAから、メトホルミン、チアゾリジン系、SU薬との併用が認可されており、メトホルミン、チアゾリジン系と併用する場合には50 mgを1日2回、SU薬と併用する場合には、50 mgを1日1回で推奨されている。

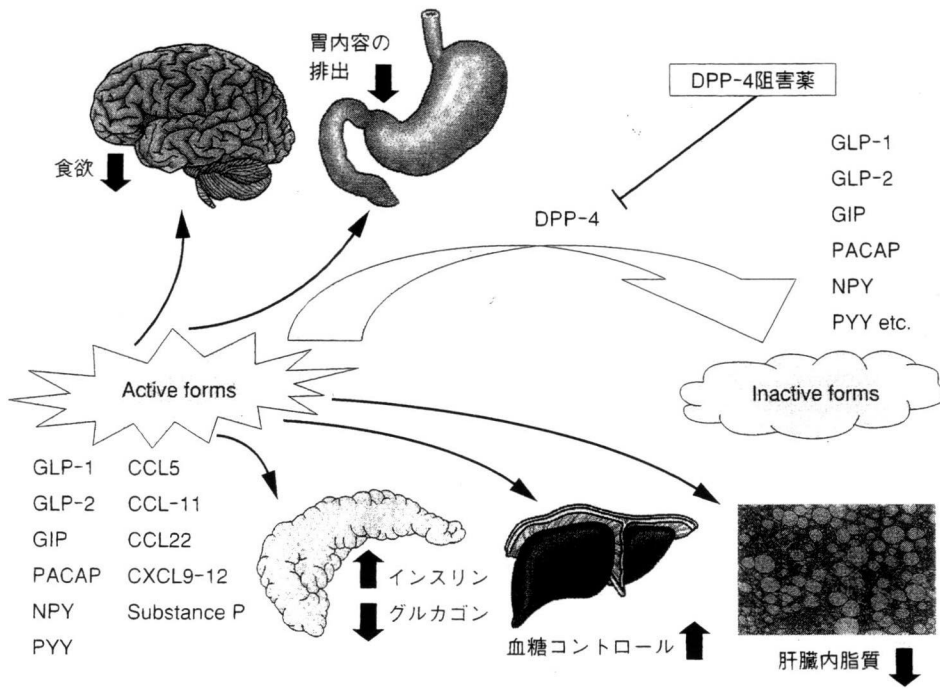


図1 DPP-4阻害薬の糖代謝改善作用

(文献12より引用改変)

アメリカでは、2007年2月にFDAはビルダグリプチンを認可したが、政府規制機関は腎不全患者における効果について、追加データの発表を待っている。さらに、ビルダグリプチンとメトホルミンの合剤が2008年2月にEMAに承認されたが、シタグリプチンとメトホルミンの合剤も2008年7月にEMAに承認されている。これらDPP-4阻害薬は経口摂取後すぐに吸収され、最高血中濃度を1～2時間以内に示し、80%以上が生物学的活性を有する。DPP-4阻害作用発現は早く、経口内服後ほぼ100%の阻害作用が30分以内に観察される。酵素阻害作用時間は量依存的で、臨床的な量の場合、60～80%以上の阻害効果が24時間継続する。

DPP-4阻害薬の代謝は、それぞれ異なる。シタグリプチンは主に腎臓より、未変化体のまま排泄される。したがって腎不全時には、シタグリプチンの血中濃度が上昇する。ビルダグリプチンは80%が加水分解され、不活性化されたあと尿中に排泄される。20%のみがそのまま排泄される。DPP-4阻害薬と他の薬剤との薬物代謝相互作用はこれまで観察されていない。

## 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阻害薬には、現在ビルダグリ

プチン、シタグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチンなどがある。これらの製剤のうち2つ(シタグリプチンとビルダグリプチン)が既に臨床応用されており、シタグリプチンはアメリカとヨーロッパで認可されており、ビルダグリプチンはヨーロッパでの使用が認可されている。

DPP-4阻害薬は、単剤あるいは他の経口薬(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0.5～0.8%低下させるが、臨床上的効果はGLP-1アナログに比べて多少小さい。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、単独で体重をほとんど変化させず(-0.2～+0.8 kg)、血糖値を低下させるが、臨床スタディの結果では、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。多くの研究では、DPP-4阻害薬は体重変化を来さないとしており、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。しかしながら、体重変化を来さないという点は、GLP-1アナログが体重減少を来すのと明らかに異なる。おそらく、DPP-4阻害薬とGLP-1アナログによるGLP-1の血中濃度の違いに由来すると考えられる。DPP-4阻害薬とGLP-1アナログの併用について報告されたデータは未だない。



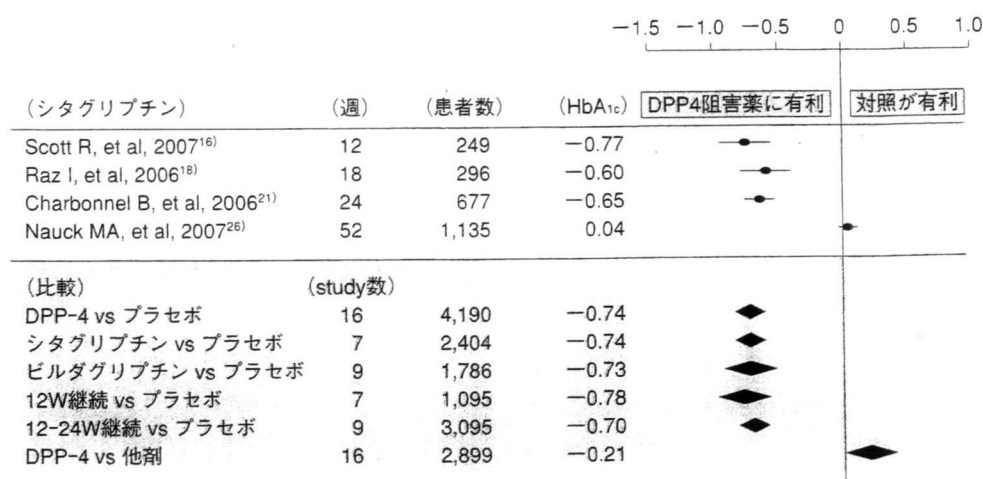


図2 DPP-4阻害薬による臨床研究でのHbA<sub>1c</sub>の変化  
(文献34より引用改変)

## DPP-4阻害薬の臨床スタディ

2型糖尿病患者に、DPP-4阻害薬を単独、あるいは併用で使用することで、血糖コントロールを改善したというスタディがいくつか報告されている(図2)。

### 1. 単独療法<sup>13-20)</sup>

DPP-4阻害薬のビルダグリブチン、シタグリブチン、サクサグリブチン、アログリブチン単剤治療のスタディにおいては、ほとんどのスタディで、最短12週間投与でHbA<sub>1c</sub> 0.5~1.1%の低下がみられている。HbA<sub>1c</sub>の改善は1年間継続しており、またHbA<sub>1c</sub>の投与前値が高いほど、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ルにおいても、DPP-4阻害薬はメトホルミンやチアゾリジン系と同等の効果が示されている。

### 2. 他剤とのコンビネーション治療におけるDPP-4阻害薬

#### 1) メトホルミンとの併用における他剤との比較<sup>21-26)</sup>

ビルダグリブチン、シタグリブチン、サクサグリブチン、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、大規模なスタディが行われている。これらではすべて有効性が認められ、有意なHbA<sub>1c</sub>改善効果が認められた。4剤の間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スタディは未だ行われていない。

#### 2) チアゾリジン系との併用<sup>27)</sup>

DPP-4阻害薬とチアゾリジン系を併用するスタディ

でも、血糖コントロール改善が認められている。

#### 3) SU薬との併用<sup>28)</sup>

DPP-4阻害薬とSU薬を併用するスタディでも、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以下で述べる。

#### 4) インスリンとの併用<sup>29)</sup>

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。

#### 5) メトホルミン+スルフォニルウレア薬またはチアゾリジン系との併用<sup>30)</sup>

DPP-4阻害薬を含む、3剤併用した場合のスタディも行われている。少なくとも6カ月間のスタディにおいては、血糖コントロールの有効な改善効果がみられている。HbA<sub>1c</sub>は平均0.6~1%改善し、HbA<sub>1c</sub>が高い場合ほど効果が高い。

日本人では、シタグリブチン単剤療法12週でHbA<sub>1c</sub>が1.1%減少したのに対して、欧米人では18週で0.79%と、日本人でより強い血糖降下作用が認められている<sup>17,19)</sup>。したがって単剤投与の場合、血糖降下作用の強さから考え、DPP-4阻害薬はHbA<sub>1c</sub> 8%以下とあまり高くない患者に使い、6.5%未満という治療目標の達成を目指すのが適切と考えられる。

経口薬のDPP-4阻害薬は、メトホルミンとのコスト差の問題さえクリアできれば、日常診療で軽症糖尿病治療の第一選択薬になる可能性がある(図3)。また、ピオグリタゾン、メトホルミン、SU薬のいずれとも、シタグリブチンの併用で12週にて血糖改善効果が認められている。しかし、SU薬との併用は低血糖を起こす

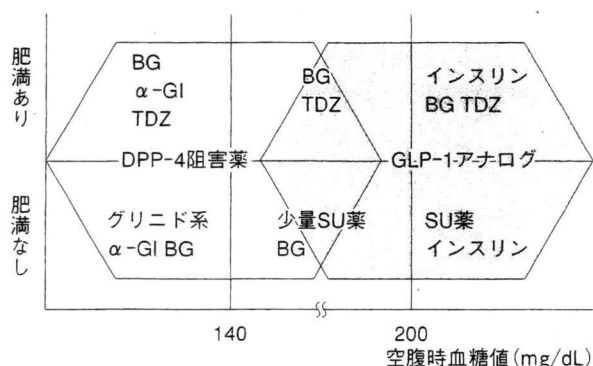


図3 インクレチン関連製剤のポジショニング  
投与経路、患者ニーズに応じて、薬剤を開始する必要がある。

ことがあると報告されている。実際、SU薬の2次無効の症例に、インクレチン関連薬を追加すると低血糖が起こることがあり、これはSU薬の作用が回復したためと考えられる。これは、SU薬2次無効例でも膵島β細胞のインスリン分泌能は完全に失われているわけではないことを示しており、併用する場合はSU薬をうまく減量する必要がある。

また、現在適応に入っていないが、α-GIとの併用は極めて理に適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移すことであるから、L細胞での糖質吸収量を増加させ、GLP-1をより多く分泌させることにつながる。今まで、α-GI服用によるGLP-1の濃度上昇も実際報告されており、DPP-4阻害薬とα-GIの併用は相加効果となることは明らかであり、今後の臨床検討が待たれる<sup>31)</sup>。さらに、予備実験レベルだが、マウスではDPP-4阻害薬単独では、インスリン過分泌による高インスリン血症が認められるが、α-GIとの併用ではインスリン過分泌が抑えられ、インスリン分泌の節約につながることをわれわれは見出している。

### 安全性と認容性—重大な副作用

現在までの臨床スタディの豊富なデータから、DPP-4阻害薬は非常に認容性が高く、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、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、引き続き観察が必要である。

DPP-4阻害薬は低血糖リスクが非常に低いが、もし

仮に低血糖が起きた場合はカウンターレギュレーションを阻害するのではないかとという危惧がある。なぜなら、GLP-1は重要なカウンターレギュレーションホルモンであるグルカゴン分泌を抑制する作用を有するからである。

ビルダグリプチンは食後(すなわち血糖値上昇時)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と報告されている。つまり、DPP-4阻害薬は低血糖誘発性グルカゴン分泌を抑制しない。

これの一部は、α細胞におけるグルコース感受性の改善によるものと考えられ、DPP-4阻害薬はGLP-1作用を通して、高血糖時のグルカゴン分泌は抑制するが、低血糖時のグルカゴン分泌抑制を解除すると考えられる。さらに、最近GLP-1は膵島の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いることが報告され、δ細胞が約3 mM以上のグルコース濃度がないと興奮しないことが、低血糖時のグルカゴン分泌抑制の解除の機構と考えられている<sup>32)</sup>。

### 他の生物学的活性ペプチド

DPP-4阻害薬はGLP-1以外に、生物学的活性を有するペプチドを不活性化する。したがって、DPP-4阻害薬により、もしこれらのペプチドが活性化状態で蓄積した場合に、重大な副作用を起こすリスクが高くなるかどうかの問題である。しかし、ヒトにおいてDPP-4阻害薬により、これらのペプチドが実際に不活性化抑制されるかどうかはわかっていない。さらに、動物実験や臨床試験において、重大な副作用は報告されていない。したがって、DPP-4阻害薬による他の生物学的活性を有するペプチドの不活性化抑制は、臨床的には問題にならないのかもしれない。

### DPP-4特異性

DPP-4阻害薬の開発で求められていたものは、DPP-8あるいはDPP-9を阻害しないという、薬剤の特異性であった。なぜなら、DPP-8あるいはDPP-9を阻害する薬剤は、齧歯類で血小板減少や消化管出血など重篤な毒性を示したからである<sup>33)</sup>。したがって、DPP-4阻害薬にはDPP-8とDPP-9を阻害しない、DPP-4選択性が重要であると考えられた。シタグリプチン、ビルダグリプチン、サクサグリプチン、アログリプチンはDPP-4に高度な選択性を有する。特にアログリプ

チンとシタグリプチンは、4剤のうちで選択性が高い。しかし最近の動物実験研究では、高用量のビルダグリプチンにより、DPP-8とDPP-9を阻害しても、毒性は示されなかったし、またプレクリニカルな研究において、DPP-8あるいはDPP-9に関連した毒性は報告されていない。よって現時点では、DPP-8あるいはDPP-9に関連したDPP-4阻害薬の毒性はあまり注目されていない。

## 結 論

今後DPP-4酵素阻害薬は*in vivo*における腫瘍にどのような効果を与えるか？ DPP-4阻害薬の長期投与は、ヒトにおいて白血球の再循環を阻害し、それにより免疫反応も阻害するか？ DPP-4阻害薬はすべてのCXCL12を介した現象を増強させ得るか？ などの疑問は残るものの、DPP-4阻害薬は2型糖尿病に対する新規の有望な経口薬と考えられる。主に、インクレチンであるGLP-1(インスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する)の不活性化を抑制することにより、効果を発揮する。

DPP-4阻害薬は血糖コントロール不十分な患者において、単剤および、メトホルミン、チアゾリジン系、SU薬、インスリンとの併用のいずれでも効果がみられている。ビルダグリプチンとシタグリプチンは、多くの国でメトホルミン、チアゾリジン系、SU薬との併用が認可されており、安全かつ高い忍容性を有し、体重を変化させない<sup>34)</sup>。現在長期的な忍容性と効果および、GLP-1アナログとの1対1の比較試験が行われている。また、現在適応に入っていないが、 $\alpha$ -GIとの併用は極めて理に適っている治療法と考えられる。これにより $\alpha$ -GI単独と比べて、より一層の血糖平坦化、インスリン分泌節約から $\beta$ 細胞の保護につながると考えられ、今後の展開が期待できる。ただし、消化器系の副作用には注意が必要かもしれない。

最後に、DPP-4阻害薬の新規糖尿病治療薬として重要な点は、活性化GLP-1の濃度を上昇させることにより、インスリン分泌を促進しグルカゴン分泌を抑制し、少なくとも齧歯類において $\beta$ 細胞量を増加させるなど、 $\alpha$ 細胞と $\beta$ 細胞を含めた膵島の機能を改善させることである。これらの効果は、2型糖尿病における「インスリン分泌能の欠失」という根本的な病理・病態的、生理的な欠陥を標的とすることになり、DPP-4阻害薬はまさに的を射た治療薬といえることができる。DPP-4阻

害薬により、日本人でより強い血糖降下が認められたのは、日本人の特徴である膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌予備能の低さを補ったことによるのかもしれない。したがって、重大な副作用については長期的観察が必要であるものの、もしDPP-4阻害薬によるこれらの良性効果が長期に続くならば、日本人糖尿病治療を大きく変えることは疑いない。

## 文 献

- 1) Drucker DJ, Nauck MA : The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006 ; **368** : 1696-1705.
- 2) Mentlein R : Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)-role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999 ; **85** : 9-24.
- 3) Ahrén B : Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) : a gut hormone of potential interest in the treatment of diabetes. *Bioessays* 1998 ; **20** : 642-651.
- 4) Scrocchi LA, Drucker DJ : Effects of aging and a high fat diet on body weight and glucose tolerance in glucagon-like peptide-1 receptor -/- mice. *Endocrinology* 1998 ; **139** : 3127-3132.
- 5) Scrocchi LA, Marshall BA, Cook SM, et al : Identification of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) actions essential for glucose homeostasis in mice with disruption of GLP-1 receptor signaling. *Diabetes* 1998 ; **47** : 632-639.
- 6) Conarello SL, Li Z, Ronan J, et al : Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; **100** : 6825-6830.
- 7) Marguet D, Baggio L, Kobayashi T, et al : Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; **97** : 6874-6879.
- 8) Pospisilik JA, Stafford SG, Demuth HU, et al : Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats. *Diabetes* 2002 ; **51** : 943-950.
- 9) Matikainen N, Mänttari S, Schweizer A, et al : Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006 ; **49** : 2049-2057.
- 10) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; **352** : 837-853.
- 11) Hollman RR, Paul SK, Bethel A, et al : 10-Year follow-

- up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1577-1589.
- 12) Gorrell MD : Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin Sci (Lond)* 2005 ; 108 : 277-292.
  - 13) Aschner P, Kipnes MS, Lunceford JK, et al ; for the Sitagliptin Study 021 Group : Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2632-2637.
  - 14) Pi-Sunyer FX, Schweizer A, Mills D, et al : Efficacy and tolerability of vildagliptin monotherapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2007 ; 76 : 132-138.
  - 15) Ahrén B, Simonsson E, Larsson H, et al : Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4 week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 869-875.
  - 16) Scott R, Wu M, Sanchez M, et al : Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 : 171-180.
  - 17) Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al : Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 79 : 291-298.
  - 18) Raz I, Hanefeld M, Xu L, et al : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 2564-2571.
  - 19) Kikuchi M, Abe N, Kato M, et al : Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009 ; 83 : 233-240.
  - 20) Schweizer A, Couturier A, Foley JE, et al : Comparison between vildagliptin and metformin to sustain reductions in HbA<sub>1c</sub> over 1 year in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007 ; 24 : 955-961.
  - 21) Charbonnel B, Karasik A, Liu J, 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* 2006 ; 29 : 2638-2643.
  - 22) Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, 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* 2007 ; 30 : 1979-1987.
  - 23) Bosi E, Camisasca RP, Collober C, et al : Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 890-895.
  - 24) Ahrén B, Gomis R, Standl E, et al : Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 2874-2880.
  - 25) Ferranini E, Fonseca V, Zinman B, et al : 52-Week efficacy and safety of vildagliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2009 ; 11 : 157-166.
  - 26) Nauck MA, Meininger G, Sheng D, et al : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone : a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007 ; 9 : 194-205.
  - 27) Rosenstock J, Kim SW, Baron MA, 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* 2007 ; 9 : 175-185.
  - 28) Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al : Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabet Obes Metab* 2008 ; 10 : 1047-1056.
  - 29) Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, et al : Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1148-1155.
  - 30) Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al ; for the Sitagliptin Study 035 Group : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin. *Diabetes Obes Metab* 2007 ; 9 : 733-745.
  - 31) 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* 2009 ; 26 : 187-188.
  - 32) de Heer J, Rasmussen C, Coy DH, 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* 2008 ; 51 : 2263-2270.
  - 33) Lankas GR, Leiting B, Roy RS, et al : Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes : potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes* 2005 ; 54 : 2988-2994.
  - 34) Amori RE, Lau J, Pittas AG : Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes : systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 ; 298 : 194-206.

*The Mechanism of DPP-IV Inhibitors and Their Clinical Application*

Yukio Horikawa, Mayumi Enya and Jun Takeda\*

\*Department of Diabetes and Endocrinology, Graduate School of Medicine, Gifu University

Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) has a variety of peptide substrates, the best studied being glucagon-like peptide-1 (GLP-1), NPY and CXCL12. The increase of circulating levels of active GLP-1 stimulates insulin secretion and inhibits glucagon secretion and, at least in rodents, increases  $\beta$ -cell mass, resulting in lowering of glucose levels and improvement of glycemic control in patients with type 2 diabetes. Because these effects target the main pathophysiologic defects in the disease, DPP-4 inhibition is a treatment that targets pathophysiologically relevant aspects of type 2 diabetes. The therapy therefore holds the promise of improving the disease condition if these effects can be preserved on a long-term basis. The main clinical application for DPP-4 inhibitors will be in the early stage of the disease as a single first drug or in combination with metformin or  $\alpha$ -GI in subjects with inadequate glycemic control on these treatments alone. Clinical trials also show the efficacy of the strategy, and the safety profile shows low risk for adverse events or hypoglycemia. DPP-4 inhibition is therefore a novel and promising new treatment for type 2 diabetes.

