

チンとシタグリブチンは、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ブチンにより、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。ビルダグリブチンとシタグリブチンは、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³⁴⁾。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、 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。これにより α -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 β 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 β 細胞量を増加させるなど、 α 細胞と β 細胞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 β 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_{1c} 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 β -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 α -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.

ポストGWASの新規糖尿病感受性遺伝子同定戦略

Strategy to find novel type 2 diabetes susceptibility genes in the post genome-wide association study era



堀川幸男(写真) 塩谷真由美

Yukio HORIKAWA and Mayumi ENYA

岐阜大学大学院医学系研究科内分泌代謝病態学

◎現在の急速な糖尿病患者の増加には脂肪過量摂取、運動不足、ストレスなどのいわゆる生活習慣とともに、母体肥満、子宮内環境などの生前の環境因子も何らかの形で記憶され、生後の糖尿病や肥満症の易発症性を規定していると考えられている。これら環境変化の遺伝子への取込みの仕組みとして、塩基配列の変化を伴わないメチル化など可逆性のエピジェネティックな遺伝子発現制御機構が想定されている。全ゲノム関連解析(GWAS)により *TCF7L2*, *HHEX*, *CDKN2B*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *KCNQ1* などの遺伝子領域の多型で糖尿病発症との関連が認められ、人種を超えた糖尿病感受性アリルであることが証明された。しかし、従来の糖尿病危険因子(肥満、家族歴など)に比べて、遺伝子多型の糖尿病発症予測への貢献度はいぜん低いという報告もなされた。したがって、今後のありふれた生活習慣病の遺伝素因解明は、配列変異(SNPs)のみならず、ともにあるエピゲノム変化も含めて解析を進めていかねばならないと考えられる。



GWAS, エピゲノム, SNP, 環境素因

設備的にも費用的にも全ゲノム関連解析(GWAS)が可能になり、*TCF7L2*, *HHEX*, *CDKN2B*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *KCNQ1* などの遺伝子領域の多型で糖尿病発症との関連が認められ、人種を超えた糖尿病感受性アリルであることが証明された¹⁻³⁾。しかし、従来の糖尿病発症危険因子(肥満、家族歴など)に比べて、上記を含むいくつかの遺伝子多型の発症予測における有用性は現時点では低いという報告もなされた⁴⁾。今後も糖尿病感受性遺伝子アリルは増えるであろうが、関連解析で獲得できた発症オッズ比(易発症度)はあくまで集団でのデータであり、個々人においてはその遺伝素因の全貌が明らかにならないかぎり、正確な発症予測には活用できないことに注意すべきである。したがって、現段階では糖尿病をはじめとする疾患感受性アリル同定の意義は発症予測というよりも、むしろ疾患発症メカニズム解明への分子手がかりを与えることであり、これは新規治療法の開

発ならびに創薬への展開にとって重要な役割を担っている。

ポストGWAS

GWAS からわかったことは、予想に違わず2型糖尿病は異質性疾患であり、当初の予想よりも多くの感受性遺伝子が存在することであった。しかもそれぞれの効果(オッズ比)・浸透率は弱く、“主働遺伝子”はみあたらないことであった。日本人では、現在まで同定された全危険アリルの2/3以上個をもつヒトで、発症予測確率(事後確率)が7%から約12%に上がるのみである。*KCNQ1*, *TCF7L2*, *CDKAL1*, *CDKN2A/B*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *HHEX*, *GCKR*, *HNF1B*, *KCNJ11*, *PPARG* の糖尿病感受性アリルを用いた日本人の成績では、糖尿病発症は代表的な3つの臨床形質である年齢、BMI、性で68%の確実性で決定できるが、そこに上記の遺伝素因を足しても、その確

率が72%に上がるのみであった。現時点で同定されている遺伝素因の情報は、現実にはそれほど糖尿病発症予測に貢献できないということである。

現在の急速な糖尿病患者の増加には、脂肪過剰摂取、運動不足、ストレスなどのいわゆる生活習慣だけでなく、母体肥満、子宮内環境などの生前の環境因子が、生後の環境刺激への代謝応答の発達とプログラミングに影響を与えていることは間違いない⁵⁾。実際、出生時低体重の糖尿病発症に与えるリスクは、現在までもっとも大きい遺伝リスクをもつ *TCF7L2* の感受性アレルのリスクとほぼ同じであることは注目に値する。

胎児期の栄養環境を含めた子宮内環境が何らかの形で記憶され、生後の糖尿病や肥満症の易発症性を規定すると考えられているが、この記憶の仕組みとして、遺伝子の塩基配列の変化を伴わないメチル化などエピジェネティックな遺伝子発現制御機構が考えられている。DNAのメチル化は、生殖細胞では一度リセットされると考えられていた一方、体細胞では個体発生の時期や癌形成の過程を除いて一生変化することはないといわれてきたが、最近では一部のメチル化は減数分裂でも保たれるとの報告や、生活環境因子によるDNAメチル化状態の変化も報告されている。メチオニン、葉酸、ビタミンB₁₂などの栄養素が胎児期のみならず、成長期にDNA、ヒストンのメチル化に影響を与えていると考えられているのである⁶⁾。エピジェネティックな変化はシトシン-グアニン塩基(CpG)のメチル化と、メチル化、アセチル化、リン酸化、SUMO化、ユビキチン化など広範囲なヒストン修飾により起こる。ヒトの体のほとんどすべての細胞が同じジェノタイプをもつが、それぞれの細胞が非常に異なる表現型を有するのはある程度エピゲノムの相違に由来するのである⁷⁾。また、エピジェネティクスの可逆性の性質は、固定されたゲノム配列に由来すると思われていた疾患の治療や予防にあらたな光明を与えた。

最近では、エピジェネティックな変化が体細胞分裂を通して引き継がれることはよく知られており、細胞分化の重要な要素とされている。細胞分裂によりエピゲノムが受け継がれる仕組みは、DNAメチル基転移酵素(DNMTs)とヒストン脱ア

セチル化酵素(HDACs)の研究により徐々に明らかになりつつある。一方、減数分裂においてエピジェネティックな変化は消滅するとこれまで考えられてきたが、世代を超えるかどうかについても引き続き研究されている。最近の研究では、減数分裂を超えて引き継がれるマイクロRNA(miRNA)が接合体内でエピゲノム状態を回復させることが示唆されている⁸⁾。

エピゲノムはDNA配列の変異よりもずっと短いタイムスケールで環境要因に反応して起こるので、ある環境要因の影響が生物の寿命を超えて、おそらくは数世代にわたり続く潜在的なメカニズムの説明になる。エピゲノムの役割には、選択的遺伝子発現、染色体の安定化、X染色体の不活化、ゲノムの刷り込み(imprinting)などの遺伝情報制御が知られているが(図1)、ここでは既知の糖代謝関連遺伝子との関係について、2, 3例をあげて解説する。

糖代謝関連遺伝子のエピジェネティクス

現在の急速な糖尿病患者の増加にかかわっている生前の環境因子である子宮内環境であるが、子宮内発育不全(IUGR)がエピジェネティックサイクルを引き起こし、mSin3A/HDAC複合体が*Pdx1*プロモーターに最初に誘導され、膵分化の重要な転写因子である*Pdx1*転写が抑制されることが示された。生後、H3K9me2が徐々に蓄積するにつれて、DNMT3Aがプロモーターに誘導され、新規DNAメチル化が生じ、成体膵で固定され、その結果、糖尿病を発症することが報告された。しかし、新生仔期において、このエピジェネティックな過程は可逆性で、治療における重要な標的となることも明らかとなり、今後の展開が注目されている⁹⁾。

また、エネルギー恒常性にかかわるエピジェネティック因子として、サーチュイン(sirtuin)がある。低カロリー摂取によりインスリン分泌を抑え気味にすると、インスリンシグナルがフル稼働せず、長寿に結びつくが、このシグナル伝達を調節する因子として注目されているのが“長寿遺伝子”Sirt1である。ファミリー分子の最初のメンバーである酵母Sir2はヒストン脱アセチル化酵素とし

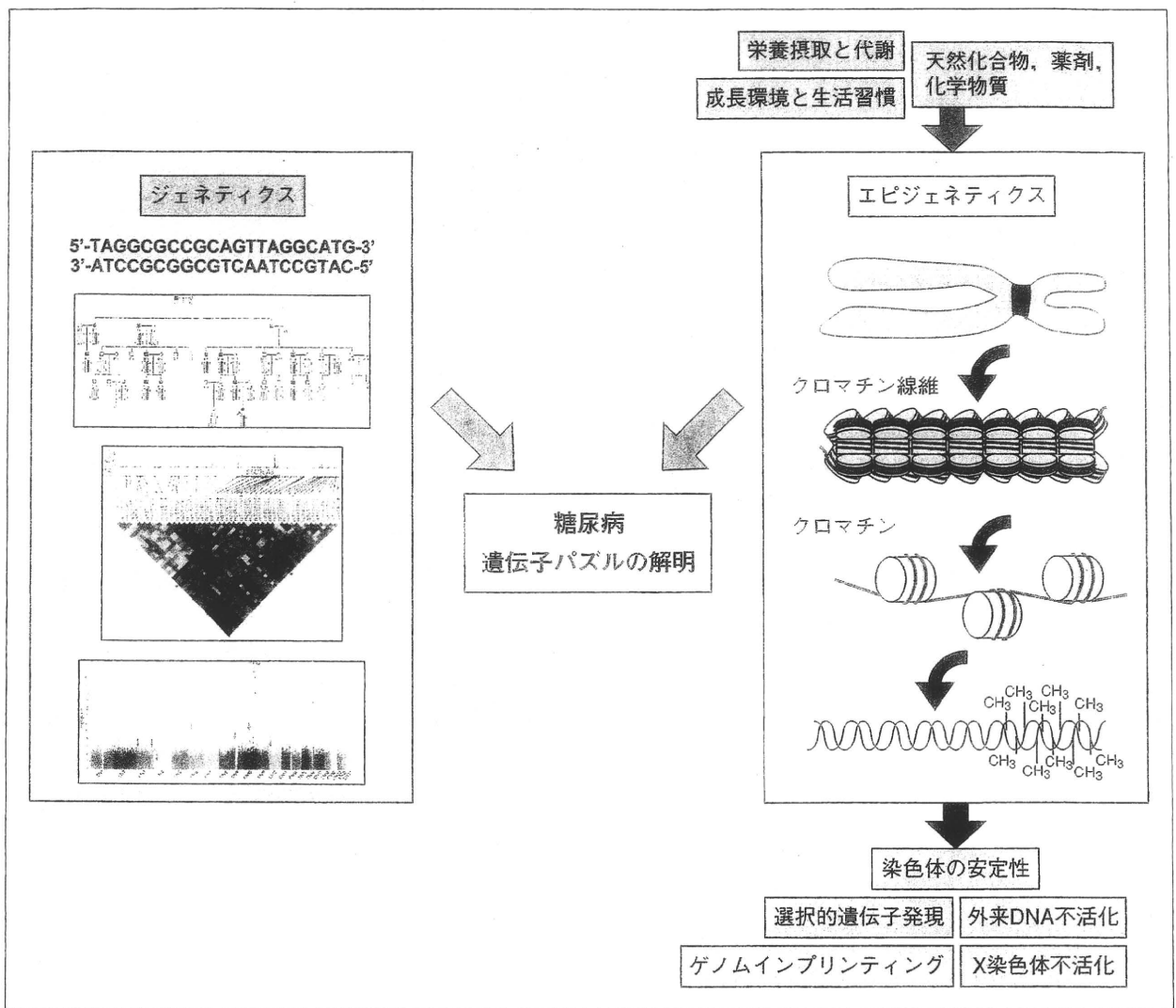


図1 ジェネティクスとエピジェネティクスの概略図

て同定され、クロマチン構造制御の重要な分子であることが示された。その後の研究で、Sir2とその高等生物ホモログはカロリー制限下におけるエネルギー代謝の適応や寿命延長に寄与していることが見出された。哺乳類の Sirt1 は絶食に伴う肝における糖新生を誘導し、脂肪組織における脂肪燃焼を促進する。

Sirt2 はヒストン脱アセチル化酵素として見出されたが、Sirt1 の重要な機能はむしろ転写因子などの非ヒストン蛋白質の脱アセチル化である。Sirt1 の標的分子はすでに多数報告されているが、PGC-1 α や FoxO1 の脱アセチル化による活性化が、エネルギー代謝転換のメインストリームであると考えられている。カロリー制限により細胞内の NAD/NADH 比が上昇すると Sirt1 は活性化され、インスリンシグナルに関連する遺伝子発現を

抑制し、長寿へと導くのである^{10,11}。

この Sirt1 分子を活性化する低分子化合物の探索が酵母を用いて行われた結果、もっとも強力な活性を有した化合物は、赤ワイン成分に含まれているポリフェノールの一種であるリスベラトロールであった。運動やカロリー制限による寿命の延長にはミトコンドリア数の増加がかかわっているともいわれているが、Sirt1 は PGC-1 α 分子の活性を上昇させてミトコンドリア数を増加させていると考えられる。リスベラトロールなどのヒトで上記の効果をもたらすかどうかの検討はまだであるが、今後食品成分によってヒトの寿命がコントロールされる可能性の一部はエピジェネティクスで説明できるかもしれない。

また、Jhdm2a は開放型クロマチンを誘導するヒストン H3K9 脱メチル化酵素であり、褐色脂肪組

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	<i>p</i>
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	<i>p</i>	OR	<i>p</i>	<i>p</i>	n12 : n21	<i>p</i>
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供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効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わ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応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、低頻度の感受性アレルを同定し、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.

* * *

特集

■ 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？**

塩谷真由美 堀川幸男 武田 純

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、多機能的糖蛋白である。細胞膜結合型以外に、血液内に可溶性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し、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)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

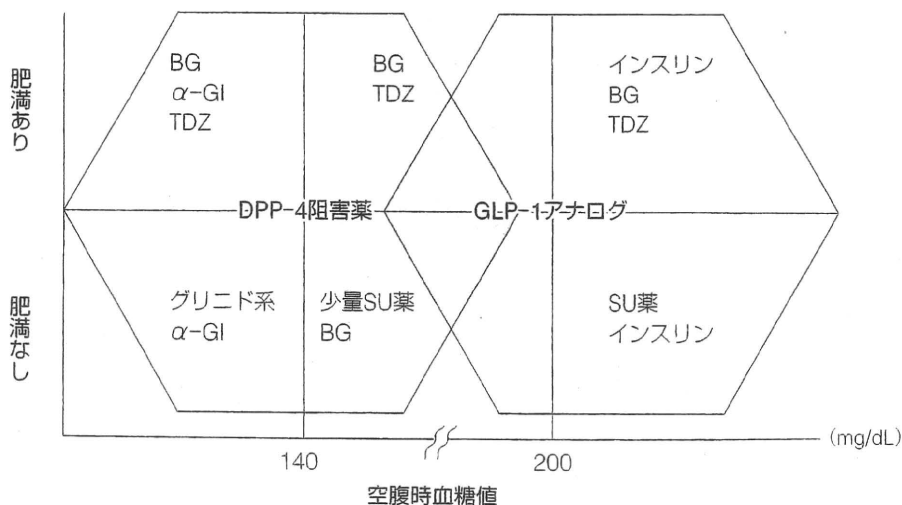


図1 インクレチン製剤のポジショニング

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)

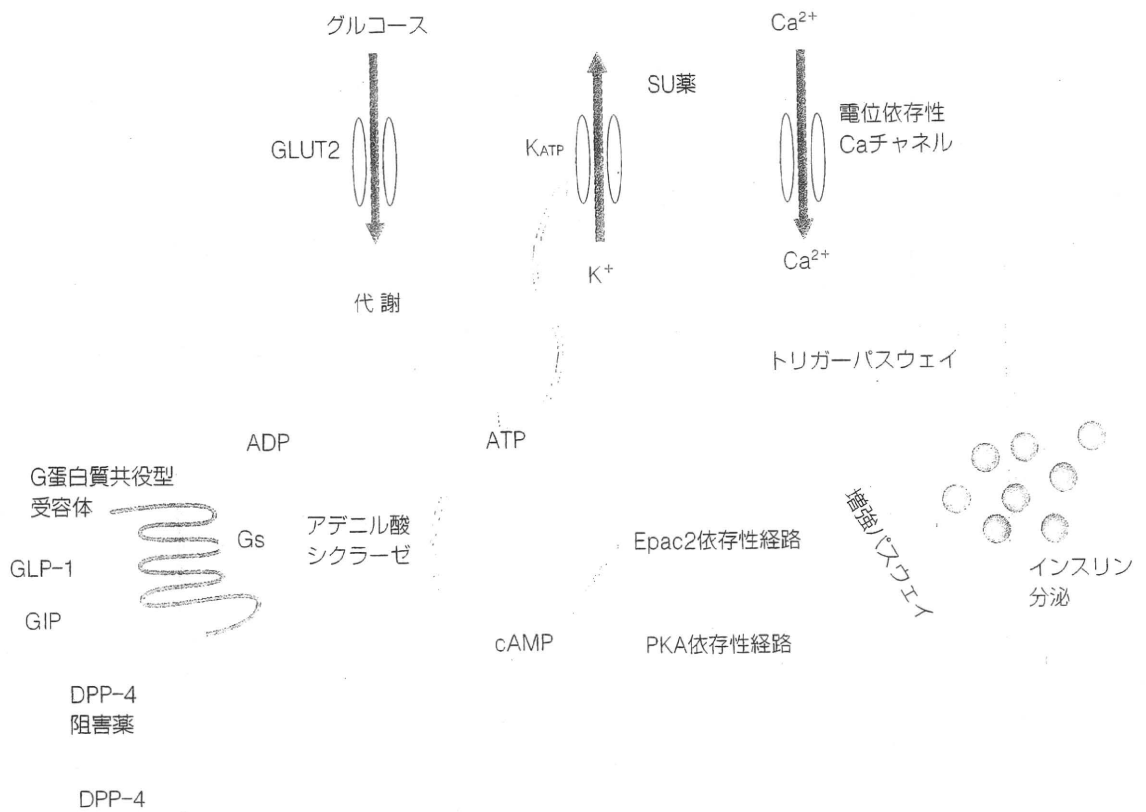


図2 インクレチンによるインスリン分泌増強機構

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3 mM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

！ 質疑応答

内科

SU薬でコントロール

不良患者の治療



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)

スルホニル尿素(SU)薬は 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、可逆性の状態に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。

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 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

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かえるべきであろう。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 0.5 ng/ml 以

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。

SU薬を使用していても、空腹時血糖値が 150 mg/dl までならインスリン抵抗性指数 HOMA-IR を算定できるので、おおよその抵抗性を評価することも一助である。抵抗性改善薬にはチアゾリジン誘導体とビッグアナイドがあるが、筆者らは日本人の病態を考えてビ

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ため、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きているが、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) 藤三博明, 吉田外爾, 齋藤浩二. 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

一過性高血圧への
ジルチアゼム投与



ジヒドロピリジン系降圧薬やARBなどと比較した場合、ジルチア

ゼム(ヘルベッサ[®])に降圧薬としての有用性が考えられるとすれば、どのような臨床的状況が想定されるか。特に、高齢者(75歳以上)で、通常120/70mmHg程度で、稀に何ら誘因なく180/90mmHg程度の一過性高血圧を来

す患者の場合、有用性はあるか。札幌医科大学・島本和明教授に。

(神奈川県 T)

ンドロームでは、逆にARBのほうがCa拮抗薬よりは良い適応となつているので、ARBの使用が勧められる。

まず、ジルチアゼムはCa拮抗薬の1種であるので、Ca拮抗薬のARBに對する有用性という側面と、Ca拮抗薬の中でもジヒドロピリジン系Ca拮抗薬とジルチアゼムが属するベンゾジアゼピン系Ca拮抗薬の相異からみたジルチアゼムの有用性という側面の両面から考えてみたいと思う。

Ca拮抗薬としてのジルチアゼムとARBの対比であるが、JSH 2009¹⁾にも紹介されているように、Ca拮抗薬は狭心症そのものに適応があるが、ARBにはない。狭心症を有する高血圧患者では、Ca拮抗薬が推奨される。Ca拮抗薬は労作性狭心症にも適応があり使用されるが、より特異的な作用機序で特効性を有するのは、冠攣縮性狭心症である。冠攣縮性狭心症に對しては、まずCa拮抗薬を用いるのが一般的と言える。心不全、腎障害、糖尿病、メタボリックシ

一方、Ca拮抗薬間の比較をみると、降圧薬として一般的に広範に用いられているのは、ジヒドロピリジン系のCa拮抗薬である。ジルチアゼムとの大きな違いは、ジルチアゼムには心抑制作用(収縮力と心拍数)がある点である。したがって、頻脈を伴う高血圧では、ジルチアゼムが良い適応となる。

この点は、ARB・ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬と比べても積極的適応における大きな特徴と言える。心拍数を抑制するということは、労作性狭心症を合併する高血圧においても、β遮断薬同様にダブルプロダクト(心拍数×血圧)を低下させ、心仕事量を軽減するため、改善効果が得られる。冠攣縮性狭心症はもとより、労作性を含めた狭心症を伴った高血圧全般にジルチアゼムの使用上のメリットがあると言える。

しかし、心抑制作用は逆に心不全や徐脈を合併する高血圧や高齢

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

治療(J.Therap.)別刷

Vol.92, No.04 (2010.4)

株式会社 南山堂

● 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

ブライマリクエ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