

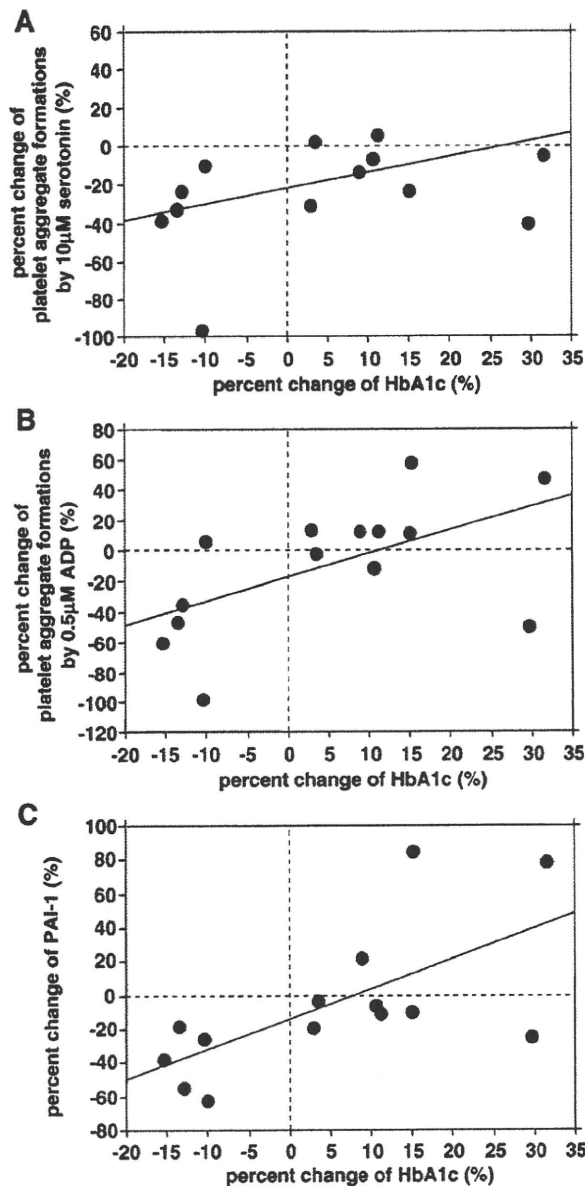


Fig. 3. A, Correlation between percentage change of HbA_{1c} and platelet aggregate formations by 10 μmol/L serotonin after switching to gliclazide ($r = 0.39$, $P = .1712$). B, Correlation between percentage change of HbA_{1c} and platelet aggregate formations by 0.5 μmol/L ADP after switching to gliclazide ($r = 0.56$, $P = .0370$). C, Correlation between percentage change of HbA_{1c} and PAI-1 after switching to gliclazide ($r = 0.65$, $P = .0115$).

3.3. Change of the levels of coagulation factors and PAI-1 after switching to gliclazide

After switching from glibenclamide to gliclazide, PT, APTT, Fbg, TAT, PIC, and PAI-1 were not changed significantly, although PAI-1 would tend to decrease (Table 3).

3.4. Relationship between platelet aggregate formation, plasma PAI-1, blood pressure, and glycemic control

At the end of the 6-month gliclazide treatment and compared with the group of patients with aggravated levels of HbA_{1c} ($n = 9$), patients with improved HbA_{1c} levels ($n = 5$) had significantly reduced ADP-induced platelet aggregate formation ($P = .0196$) and plasma PAI-1 levels ($P = .0063$) (Fig. 2).

Linear regression analysis showed that percentage change of HbA_{1c} correlated positively with both percentage change of platelet aggregate formation by 0.5 μmol/L ADP ($r = 0.56$, $P = .0370$) (Fig. 3B) and percentage change of PAI-1 ($r = 0.65$, $P = .0115$) (Fig. 3C) after switching to gliclazide.

The mean systolic blood pressure (135.9 ± 3.9 mm Hg) in the group of patients with aggravated levels of HbA_{1c} was not significantly different from the mean systolic blood pressure (124.0 ± 9.2 mm Hg) in the group of patients with improved HbA_{1c} levels. The mean diastolic blood pressure (76.7 ± 2.4 mm Hg) in the former group was not significantly different from the mean diastolic blood pressure (70.2 ± 6.2 mm Hg) in the latter group. Percentage change of mean systolic blood pressure ($-5.6\% \pm 4.3\%$) in the former group was not significantly different from percentage change of the mean systolic blood pressure ($2.1\% \pm 2.5\%$) in the latter group. Percentage change of mean diastolic blood pressure ($-2.0\% \pm 3.1\%$) in the former group was not significantly different from percentage change of the mean diastolic blood pressure ($6.8\% \pm 2.7\%$) in the latter group.

3.5. Relationship between plasma PAI-1 and various factors

Multiple regression analysis showed that, after switching to gliclazide, the percentage change of ADP-induced platelet aggregate formation ($r = 0.540$, $P = .0401$) was independently associated with the percentage change of plasma PAI-1 level in addition to the percentage change of HbA_{1c} ($r = 0.657$, $P = .0310$) ($R = 0.939$, $P = .0188$) (Table 4). The other independent variants including the final dose of gliclazide, HOMA-R, percentage change of PT–international normalized ratio, APTT, and T-Chol were not significantly associated with percentage change of PAI-1.

Table 4
Multiple regression analysis with percentage change of plasma PAI-1 level

	Regression coefficient	SEM	Standardized regression coefficient	P
Percentage change of ADP-induced platelet aggregate formation	0.539	0.207	0.540	.0310
Percentage change of HbA _{1c}	1.809	0.645	0.657	.0401

4. Discussion

We found that platelet aggregate formation induced by 5-HT was significantly reduced after switching from glibenclamide treatment to gliclazide under the same conditions of metabolic control. Serum advanced glycation end products (AGEs) are significantly higher in DM subjects compared with healthy subjects [14], and our previous study indicated that enhancement of 5-HT-induced platelet aggregation in DM is dependent on the increased level of AGEs [15]. Gliclazide may therefore decrease the effect of AGEs on the enhancement of 5-HT-induced platelet aggregate formation in type 2 DM patients. When we switched from glibenclamide to gliclazide, BMI, FPG, IRI, HbA_{1c}, T-Chol, and TG were not changed at all. These results indicate that gliclazide inhibits platelet aggregation via the serotonin pathway, independently of the metabolic and/or glycemic control per se. Although gliclazide is a more potent ADP-induced platelet aggregation inhibitor than glibenclamide [16], ADP-induced platelet aggregate formation was not changed in our study when we switched from glibenclamide to gliclazide. We reported that ADP-induced platelet aggregation is increased by AGEs; but this increment is diminished by addition of sarpogrelate, a selective 5-HT receptor antagonist [15]. In the group with improved HbA_{1c}, ADP-induced platelet aggregate formation and plasma PAI-1 level were significantly reduced compared with the group with aggravated HbA_{1c}. Although a relationship between the level of blood pressure (particularly hypertensive levels) and platelet activation has been reported, there was no significant difference of hypertensive levels between the groups with aggravated and improved HbA_{1c} levels. The percentage change of ADP-induced platelet aggregate formation was independently associated with the percentage change of plasma PAI-1 level in addition to percentage change of HbA_{1c} after switching to gliclazide by multiple regression analysis. In some reports, an improved metabolic control of type 2 DM could significantly decrease the elevated concentrations of PAI-1. The decrement in PAI-1 is induced by drugs with dissimilar effects on insulin secretion (ie, glipizide gastrointestinal therapeutic system and metformin), emphasizing the important contribution that metabolic control has on this process [17].

Furthermore, in patients with improved glycemic control, gliclazide could inhibit ADP-induced platelet aggregation and PAI-1 level. Gliclazide rather than glibenclamide has been reported to attenuate the progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 DM [18]. Furthermore, in a population-based case-control and follow-up study, the risk of myocardial infarction would appear to be higher among users of old sulfonylureas including glibenclamide (adjusted odds ratio, 2.07; 95% confidence interval, 1.81–2.37) than among users of new sulfonylureas including gliclazide (adjusted odds ratio, 1.36; confidence interval, 1.01–1.84) [19]. Recently, in the ADVANCE trial (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and

diamicroN modified release Controlled Evaluation), an intensive glucose-control strategy using gliclazide (modified release) and other drugs as required lowered the average HbA_{1c} value to 6.5% in a broad range of patients with type 2 DM and reduced the incidence of the combined primary outcome of major macrovascular or microvascular events [20]. We should have listed the limitations of the study in the interpretation of the results. All patients were switched from glibenclamide to gliclazide. Although we have claimed that the subjects were under the same conditions of metabolic control, at the end of the 6-month period, there was a group with aggravated levels of HbA_{1c} and a group with improved HbA_{1c} levels. To compare the 2 drugs, half the patients should have continued on glibenclamide; or, more practicable with the small number, a cross-over design could have been used. This would permit comparing the 2 drugs in the patients with matching HbA_{1c} levels.

In conclusion, the study results demonstrate that gliclazide inhibits serotonin-induced platelet aggregation independently of glycemic control, although being less effective on ADP-induced aggregation, and may have a better effect on the reduction of platelet aggregability than glibenclamide. Very importantly, this study supports previous results showing the reduction in platelet aggregability and reduction in PAI-1 level with the improvement in glycemic control. Therefore, gliclazide may be more useful for the prevention of diabetic vascular complications than glibenclamide via beneficial and pleiotropic effects on the hemorrheologic abnormalities.

References

- [1] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
- [2] 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;352:837–53.
- [3] Fukuda K, Ozaki Y, Satoh K, Kume S, Tawata M, Onaya T, et al. Phosphorylation of myosin light chain in resting platelets from NIDDM patients is enhanced: correlation with spontaneous aggregation. *Diabetes* 1997;46:488–93.
- [4] Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost* 2000;83:475–9.
- [5] Malyszko J, Urano T, Knofler R, Taminato A, Yoshimi T, Takada Y, et al. Daily variations of platelet aggregation in relation to blood and plasma serotonin in diabetes. *Thromb Res* 1994;75:569–76.
- [6] Satoh K, Ozaki Y, Qi R, Yang L, Asazuma N, Yatomi Y, et al. Factors that affect the size of platelet aggregates in epinephrine-induced activation: a study using the particle counting method based upon light scattering. *Thromb Res* 1996;81:515–23.
- [7] Juhan-Vague I, Alessi MC, Vague P. Thrombogenic and fibrinolytic factors and cardiovascular risk in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:371–80.
- [8] Pagano PJ, Griswold MC, Ravel D, Cohen RA. Vascular action of the hypoglycaemic agent gliclazide in diabetic rabbits. *Diabetologia* 1998;41:9–15.

- [9] Jennings PE, Scott NA, Saniabadi AR, Belch JJ. Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment. *Metabolism* 1992;41:36–9.
- [10] Fu ZZ, Yan T, Chen YJ, Sang JQ. Thromboxane/prostacyclin balance in type II diabetes: gliclazide effects. *Metabolism* 1992;41(Suppl 1):33–5.
- [11] Gram J, Kold A, Jespersen J. Rise of plasma t-PA fibrinolytic activity in a group of maturity onset diabetic patients shifted from a first generation (tolubutamide) to a second generation sulfonylurea (gliclazide). *J Intern Med* 1989;225:241–7.
- [12] Renier G, Desfaits AC, Serri O. Effect of gliclazide on monocyte-endothelium interactions in diabetes. *J Diabetes Complications* 2000;14:215–23.
- [13] Suehiro A, Yoshimoto H, Higasa S, Kakishita E. Platelet aggregating activity of plasma in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura evaluated by a particle counting method using light scattering. *Int J Hematol* 1999;70:40–6.
- [14] Ono Y, Aoki S, Ohnishi K, Yasuda T, Kawano K, Tsukada Y. Increased serum levels of advanced glycation end-products and diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;41:131–7.
- [15] Hasegawa Y, Suehiro A, Higasa S, Namba M, Kakishita E. Enhancing effect of advanced glycation end products on serotonin-induced platelet aggregation in patients with diabetes mellitus. *Thromb Res* 2002;107:319–23.
- [16] Siluk D, Kaliszan R, Haber P, Petrusiewicz J, Brzozowski Z, Sut G. Antiaggregatory activity of hypoglycaemic sulphonylureas. *Diabetologia* 2002;45:1034–7.
- [17] Cefalu WT, Schneider DJ, Carlson HE, Migdal P, Gan Lim L, Izon MP, et al. Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2002;25:2123–8.
- [18] Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, Ohtoshi K, Kaneto H, Matsuhisa M, et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1906–13.
- [19] Johnsen SP, Monster TB, Olsen ML, Thisted H, McLaughlin JK, Sørensen HT, et al. Risk and short-term prognosis of myocardial infarction among users of antidiabetic drugs. *Am J Ther* 2006;13:134–40.
- [20] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.



IV. インクレチンの関連薬剤の糖尿病治療における展望

1 型糖尿病治療への可能性

宮川潤一郎，難波光義

兵庫医科大学 内科学 糖尿病科

インクレチン治療薬にはGLP-1受容体作動薬と、内因性GLP-1濃度を上昇させるDPP-4阻害薬が存在し、インクレチン作用以外に膵内外でマルチポテンシャルな作用を示して血糖改善作用を発揮する新たな糖尿病治療薬として期待されている。なかでも、実験動物で確認されている既存 β 細胞の増殖促進作用およびアポトーシス抑制作用、および β 細胞分化・新生誘導作用は、これまでの糖尿病治療薬では期待できない作用であり、このような作用がヒトで存在するのであれば、1型糖尿病治療においても治療効果が期待される。GLP-1あるいはGLP-1受容体作動薬による現在までの知見からは、そのような薬理作用は実証できないが、残存 β 細胞機能改善作用に加え、食欲・摂食量の低下、胃排泄運動の抑制、グルカゴン分泌の抑制（肝臓のグルコース過剰産生抑制）などだけでも、血糖コントロールの安定化やインスリン注射量の減量は期待できる。また、GLP-1は免疫系にも作用して自己免疫による β 細胞傷害機構にも影響を与える可能性も秘めており、GLP-1受容体作動薬は1型糖尿病治療への可能性を十分有するものと考えられる。

注目を浴びるインクレチン治療

近年、インクレチン治療 (incretin-based therapy) が従来にない作用機序に基づく新たな糖尿病治療として注目を浴びている。「インクレチン」は、食物（とりわけ炭水化物）の摂取（消化管内への食物流入刺激）に対して、消化管からなんらかの因子によるシグナルが膵島細胞に伝達され、 β 細胞に対して血中グルコース濃度上昇による直接的な刺激をはるかに上回るインスリン分泌増強作用を発揮する消化管由来の因子として、従来から知られている。後に、このようなインクレチンシグナルの主役を演じているのが、消化管内分泌ホルモンであるGIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) とGLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) であることが

明らかにされ、糖尿病治療薬としての標的となっていたが、両ペプチドホルモンの半減期がきわめて短いこと、GIPを外因性に投与しても糖尿病患者においてインクレチン作用が回復しないことから、より半減期の長いGLP-1受容体作動薬が模索されてきた。最近、ようやく半減期の長いGLP-1受容体作動薬が開発され、2回/日～1回/週の皮下注射による糖尿病治療が可能、あるいは可能となりつつある。わが国においてもリラグルチド (liraglutide, Victoza[®], Novo) および合成exendin-4であるエキセナチド (exenatide = exendin-4, Byetta[®], Lilly) が申請中であり、2010年には承認されると予測されている。

GLP-1の多面的な生理作用

GLP-1の生理作用は多面的であり、GLP-1受容体作動薬

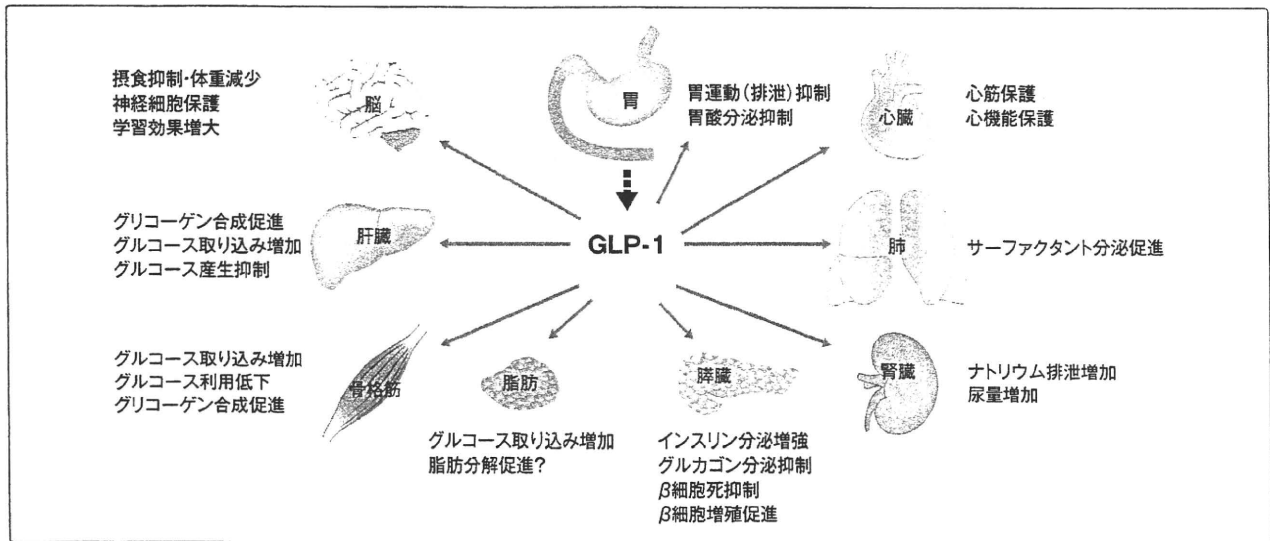


図3 GLP-1の多彩な生理作用(文献3)

ただし、ヒトにおいて実証されていない作用も含む

においても、 β 細胞におけるグルコース濃度依存性インスリン分泌増強作用(インクレチン作用)以外に、ヒトでは確証が得られていないが、既存 β 細胞に対する増殖促進作用やアポトーシス抑制作用、 β 細胞分化・新生誘導促進作用を有する。また、 α 細胞に対してはグルコース濃度依存性グルカゴン分泌抑制作用も存在する。さらに膵外作用として、食欲抑制、胃排泄運動抑制作用、肝臓におけるグルコース産生抑制およびグルコース取り込み促進作用、脂肪組織や骨格筋細胞におけるグルコース取り込み促進作用など、糖尿病治療においてマルチポテンシャルな抗糖尿病作用を発揮しうることが明らかにされている(3)。

1型糖尿病治療におけるGLP-1受容体作動薬の可能性

1型糖尿病は、成因分類的にはType 1A、自己免疫性1型糖尿病およびType 1B、特発性1型糖尿病に分類され、通常は膵 β 細胞の破壊により絶対的なインスリン不足、すなわちインスリン依存状態に陥る。自己免疫性1型糖尿病では、従来から知られている膵島内への単核細胞浸潤、すなわち膵島炎(insulinitis)が病理組織学的な特徴であり、Tリンパ球(CD8⁺T細胞を主体とするリンパ球)やマクロファージの浸潤が観察され、自己反応性の細胞傷害性Tリンパ球による直接的な β 細胞破壊に加えて、膵島に浸潤したリンパ球やマクロファージが産生する液性因子、IFN- γ (interferon- γ)、IL-1 β (interleukin-1

β)やTNF- α (tumornecrosis factor- α)などの炎症性サイトカインによってもアポトーシス細胞が惹起される。Type 1Bでは1~2週間の急激な経過で発症に至る(インスリン依存状態に陥る)劇症1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes mellitus)といわれる亜型が存在するが、いずれも膵 β 細胞数、いわゆる「 β -cell mass」の著しい減少が基本病態として存在する。このような糖尿病、すなわち、既存 β 細胞が著しく減少した病態においてGLP-1受容体作動薬を投与しても、インクレチン作用に基づく血糖改善効果は2型糖尿病で認められるほどには期待できないと考えられるが、わずかでも β 細胞が残存していれば内因性インスリン分泌を増加させ、血糖コントロールの不安定さ(brittleness)が改善されるかもしれないし、インスリン必要量が減少するかもしれない。また、 α 細胞や膵島構造そのものに対する作用および膵外作用などは、2型糖尿病と同様に期待しうると考えられる。さらに、GLP-1受容体はリンパ球の一部にも発現しており、1型糖尿病モデルマウスにおける検討からは、自己免疫現象そのものにも影響を与える可能性も指摘されている。本稿ではこのような知見あるいは可能性を踏まえ、1型糖尿病治療へのGLP-1受容体作動薬の可能性を探ってみたい。

1 型糖尿病モデル動物における知見

1 型糖尿病における GLP-1 の血糖値改善・糖尿病発症抑制効果

2型糖尿病モデルマウスやラットにおいては、GLP-1 や GLP-1 受容体作動薬を投与すると膵β細胞数が温存あるいは増加し、膵内分泌保護作用を有することが明らかにされており、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬においても同様の効果が観察されている^{4,6)}。ヒト2型糖尿病においてもそのような薬理作用が実証されれば、これは従来の糖尿病治療薬では期待できなかった作用である。そのため、インクレチン関連薬が新たな糖尿病薬として期待されている理由のひとつとなっている。

発症時すでにβ細胞数が著しく減少している1型糖尿病においてわずかでもこのような作用が認められるとすれば、インスリン注射から解放される可能性は低いとはいえ、少なくとも血糖日内変動の安定性には大きく寄与すると推測される。そのような観点から、筆者らは自己免疫性1型糖尿病モデルマウスであるNOD (non-obese diabetic) マウスで検討を行った⁷⁾。同マウスでは生後5～6週で膵島へのリンパ球やマクロファージなどの細胞浸潤、すなわち膵島炎 (insulitis) が認められ、雌では25週ごろに1型糖尿病発症率が約80%に達する。このようなマウスに8週齢(未発症)から浸透圧ポンプを用いてヒトGLP-1の持続皮下注入(4週間、あるいは8週間、コントロール群は生理食塩水の投与)を行った。その結果、NODマウスの血中活性型GLP-1の濃度は持続的に50～60 pmol/l程度に維持され、随時血糖値の上昇を抑制、糖尿病発症の抑制あるいは遅延が認められた(図2)。GLP-1によるNODマウスの血糖値改善および糖尿病発症抑制効果がいかなる機序によるのか、膵組織を免疫組織学的に検討すると、膵β細胞量 (relative β-cell area) が増加しており、GLP-1投与群では、既存β細胞の増殖促進 (BrdU labeling 法) に加え、β細胞死 (アポトーシス) の抑制 (TUNEL 法) が認められた。さら

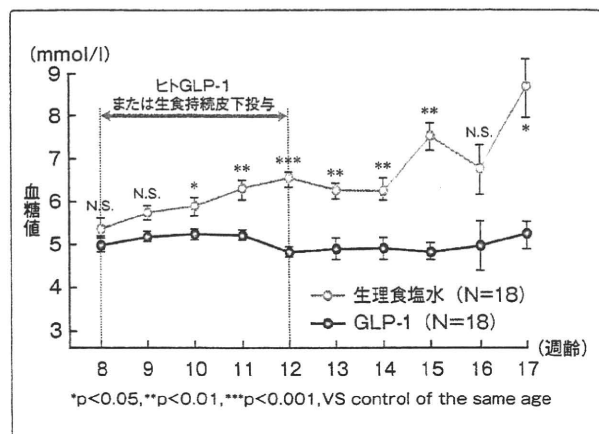


図2 NODマウスにおけるGLP-1持続皮下投与中の随時血糖値の推移(文献7改変)

に、膵導管細胞配列における分化・新生誘導現象も増加していた(図3～図5)⁷⁾。すなわち、糖尿病発症前NODマウスに対してヒトGLP-1の持続皮下投与を行うと、既存β細胞の増殖活性増強、アポトーシスの抑制、膵組織幹細胞ないし内分泌前駆細胞に対する分化・新生誘導促進が起こり、膵β細胞量が増加した結果、内因性インスリン分泌能が改善して血糖上昇が抑制され、糖尿病発症の抑制あるいは遅延が起こったものと考えられた。もちろん、本マウスの糖尿病発症基盤にはβ細胞に対する自己免疫が存在するため、GLP-1投与を中止するとβ細胞傷害が進行するため、最終的には血糖値の上昇や糖尿病発症が認められるようになるが、興味深いことに、GLP-1投与中止後も随時血糖値は少なくとも5週間にわたり上昇が抑制されていた(図2)。GLP-1そのものの以外にも、GLP-1受容体作動薬のひとつであるエキセナチド、エキセナチドと抗リンパ球抗体 (anti-lymphocyte serum; ALS) あるいは抗CD3モノクローナル抗体 (anti-CD3 monoclonal antibody) やガストリンの併用によるNODマウス糖尿病発症後の耐糖能改善効果についての報告がみられる⁸⁻¹¹⁾。

GLP-1の免疫系への作用

GLP-1受容体はリンパ球にも発現しており、外因性のGLP-1やGLP-1受容体作動薬の投与により自己免疫現象に影響を及ぼす可能性も否定できない。実際、GLP-1が免疫系にも生理活性を有することが明らかになりつつあり、最近の検討によると、自己免疫性1型糖尿病におけるβ細胞傷害機構に影響を与えている可能性が示されている

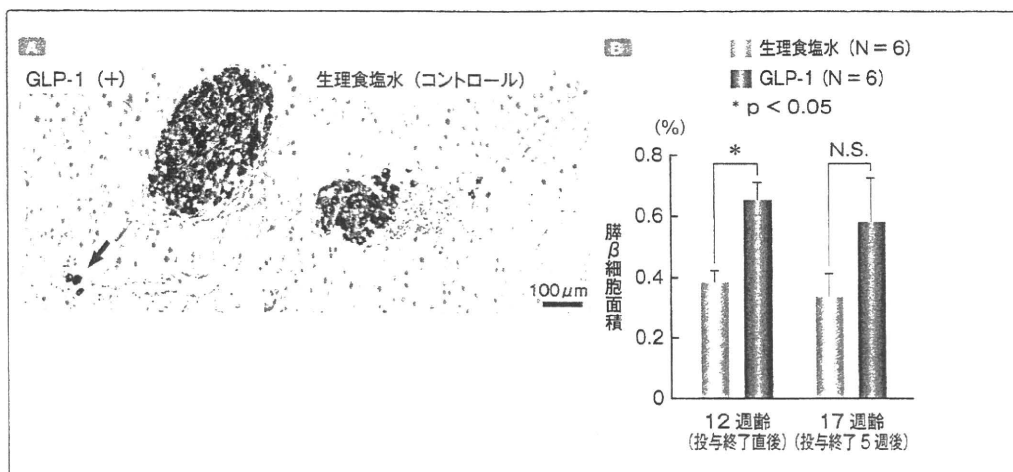


図3 NODマウス膵島におけるGLP-1持続皮下投与(4週間)の効果(文献7)
A: NODマウス膵島の変化。茶: インスリン/B: β細胞面積の変化(morphometric analysis)

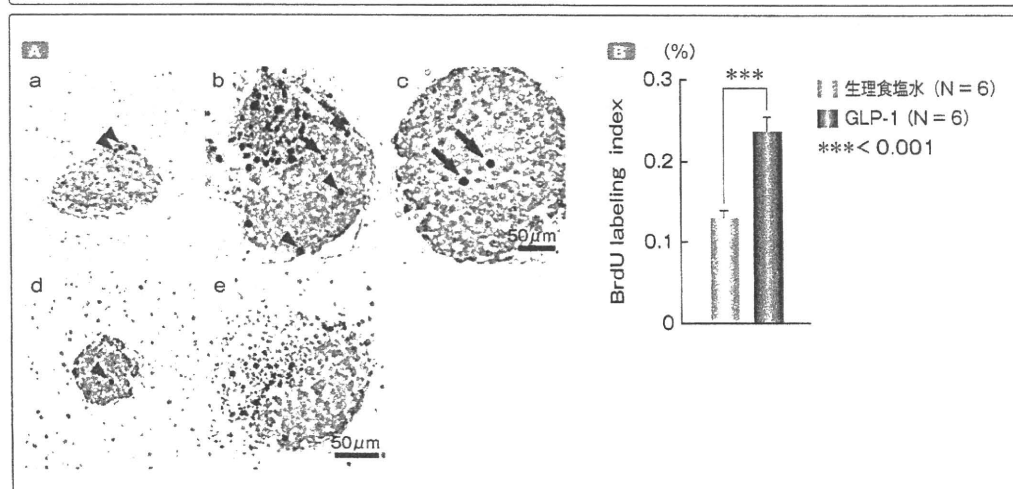


図4 GLP-1の既存β細胞に対する増殖促進作用(投与4週後)(文献7)
A: NODマウス膵島の変化 (GLP-1投与4週後)。a~c: GLP-1 (+) 群 (a: 膵島炎の存在しない膵島, b: 膵島炎の存在する膵島, c: 強拡大像) / d~e: GLP-1 (-) 群 (d: 膵島炎の存在しない膵島, e: 膵島炎の存在する膵島)。Blue-gray: インスリン, →・▶: BrdU陽性細胞。
B: NODマウス膵島のBrdU陽性β細胞数の変化

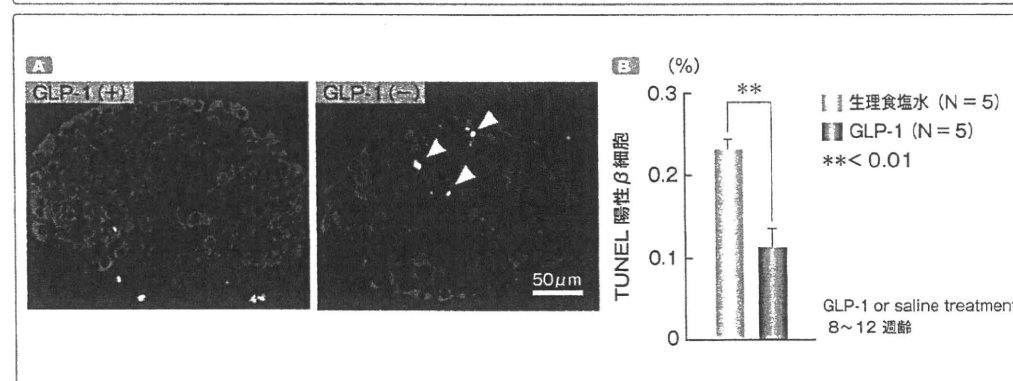


図5 NODマウスのβ細胞死に及ぼすGLP-1持続皮下投与の効果(投与終了5週後, TUNEL法)(文献7)
A: 赤: インスリン, 緑: TUNEL陽性細胞 B: TUNEL法によるapoptotic β-cellの検出

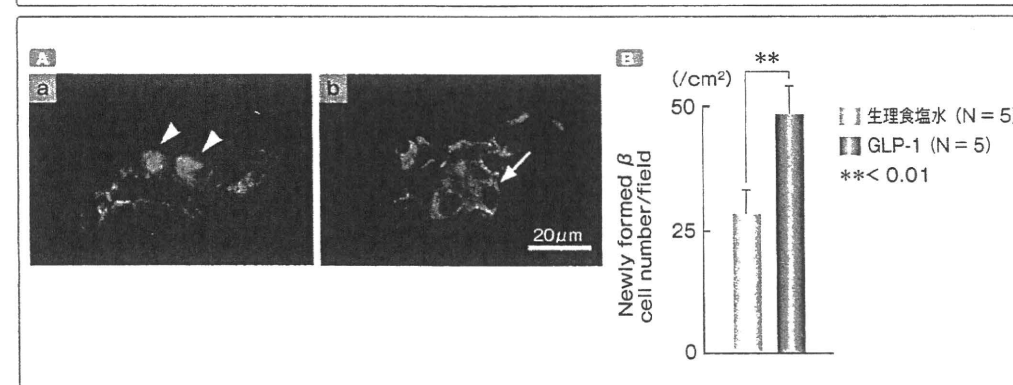


図6 GLP-1投与によるβ細胞分化・新生促進作用(文献7)
A: 導管細胞配列内 (a), ないし密接して存在する新生β細胞 (b)。赤: インスリン, 緑: 導管細胞特異的cytokeratin / B: 導管細胞配列内, ないし密接して存在する新生β細胞の出現頻度

る。糖尿病発症直後のNODマウスにエキセナチドを投与すると、エフェクターT細胞 (Teff) の活性化や増殖の抑制に関わっているとされる調節性Tリンパ球 (regulatory T cell; Treg) の機能が增強ないし数が増加する傾向がみられる。また、IL-10の産生が増加してTh1/Th2バランスを変化させる可能性がある¹²⁾。GLP-1受容体ノックアウトマウス由来の免疫担当細胞を用いて機能解析を行うと、エキセナチドはSDF-1 α (stromal-derived factor-1 α) の存在下でリンパ球の遊走能を高めるようである¹³⁾。

このように、少なくとも動物モデルにおいては、自己免疫性1型糖尿病においてもGLP-1ないしGLP-1受容体作動薬による耐糖能改善作用が実証され、自己免疫による β 細胞傷害機構にも好ましい方向に関与するかもしれないという知見も見いだされつつあることから、ヒト1型糖尿病への臨床応用の可能性についても大規模な治験などにより検討されるべき時期にきていると考えられる¹⁴⁾。

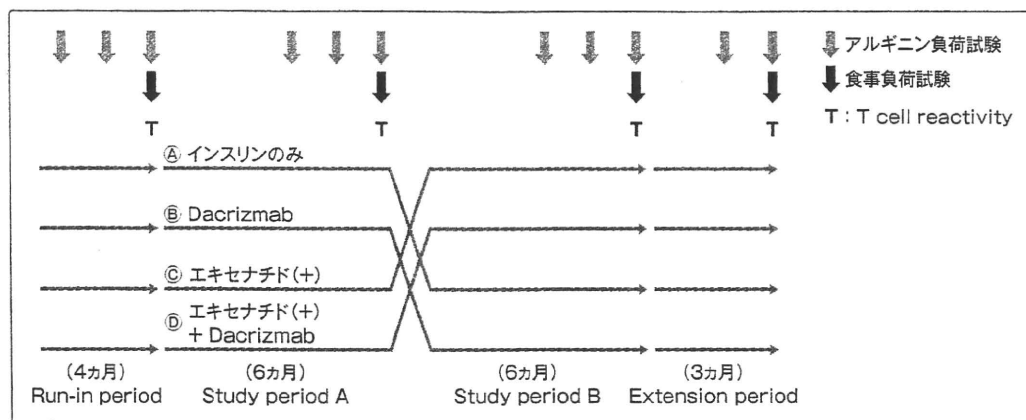
ヒト1型糖尿病におけるGLP-1受容体作動薬の臨床効果

ヒト自己免疫性1型糖尿病の予防あるいは治癒 (= cure) をめざすなら、病態の基盤となる β 細胞に対する自己免疫反応を阻止する必要があるが、残念ながらいまだその域に達していない。臨床的に最も多く試みられているのは、抗CD3モノクローナル抗体を用いたimmunomodulation therapyであるが、その効果も長期的には残存 β 細胞機能 ($\approx \beta$ -cell mass?) に左右されてしまい、これのみでは限界がある^{15,16)}。前述のNODマウスを中心としたモデル動物の成績では、自己免疫反応は阻止できないにしても、 β -cell massの増加～維持あるいは減少の抑制が期待され、さらにインクレチン作用以外の多面的作用の一部、すなわち、 α 細胞によるグルカゴン分泌抑制および、それに関連した肝臓からのグルコース過剰産生の抑制、胃排泄運動抑制作用、食欲抑制作用

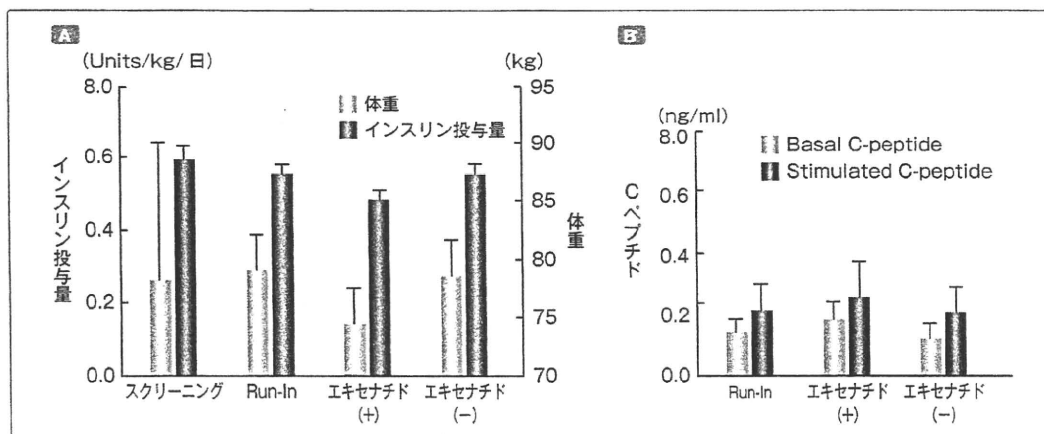
などは、1型糖尿病においても有効であるはずである。

わが国においては、1型糖尿病における治験成績などは見当たらないが、欧米においては小規模ながら1型糖尿病における臨床効果についての報告がみられる。内因性インスリン分泌がほとんど消失している1型糖尿病患者9名に対し、エキセナチドを朝食前投与し、血糖値、膵ホルモン分泌やアセトアミノフェンを用いた胃排泄能の変化を検討したところ、食後血糖値がほぼ正常化し、日内変動の改善が認められた。食事開始15分前の注射で0.03 μ g/kg体重が最も効果的で、それ以上の投与量になると、インスリン注射量を変更しなかった場合、低血糖が出現する患者がみられた。血糖値の改善は主に、グルカゴン分泌の抑制およびその結果としての肝臓におけるグルコース過剰産生の抑制、および胃排泄運動の抑制によるものと推測され、内因性インスリン分泌能の増加は確認されていない¹⁷⁾。

最近、長い罹病歴 (21.3 $\pm$ 10.7年) ながら、内因性インスリン分泌能がわずかながら残存している1型糖尿病患者20名 (39.5 $\pm$ 11.1歳, HbA_{1c} 7.3 $\pm$ 1.1%) に対するエキセナチドの効果を検討した報告がなされた¹⁸⁾。基礎値ないし食事負荷、あるいはアルギニン負荷後のCペプチド $\geq$ 0.3 ng/ml) となる患者を選択して4ヵ月間インスリン治療を十分行なって血糖コントロールを最善の状態にしておき (Run-in period), 遂行可能となった14名に対して、6ヵ月間 (Study period A), A: インスリンのみ, B: インスリン + Daclizmab, C: インスリン + エキセナチド, D: インスリン + エキセナチド + Daclizmabの群に分けて治療した後、さらに6ヵ月間 (Study period B), 各群をA: インスリン + エキセナチド, B: インスリン + Daclizmab + エキセナチド, C: インスリンのみ, D: インスリン + Daclizmabの群とするクロスオーバー試験を実施し、終了後、同様のメニューで3ヵ月の延長期間 (Extension period) を設けてさらに治療効果を観察している (図17-7)。各治療期間の前後で血糖コントロール、グルカゴン、GLP-1、食事負荷およびアルギニン負荷後のCペプチド反応 (β 細胞機能の変化)、 β 細胞抗原に対するTリンパ球の反応性 (β 細胞障



長い罹病歴ながら内因性インスリン分泌能がわずかに残存している1型糖尿病患者に対するエキセナチドの効果 (文献17より作図)

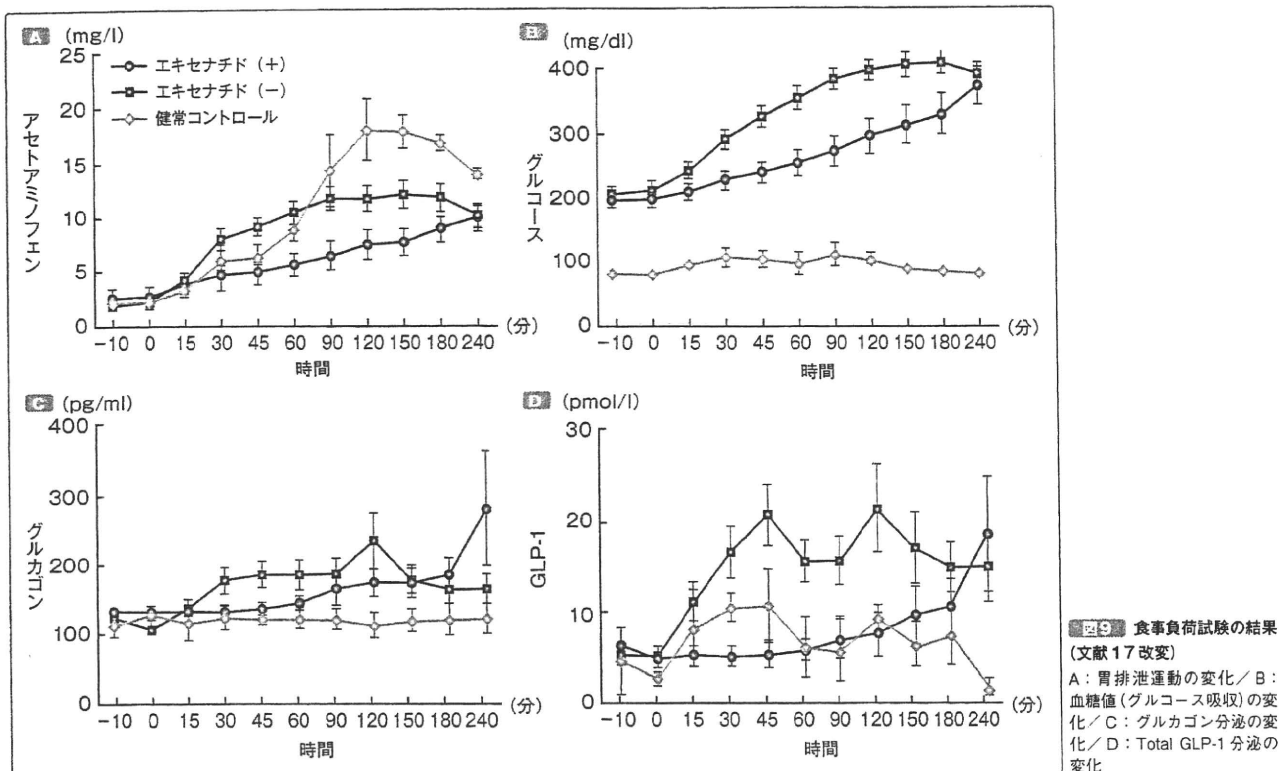


エキセナチドの血糖コントロール改善効果とその機序 (文献17改変)

A: エキセナチド併用の有無によるインスリン投与量および体重の変化/B: アルギニン負荷試験におけるCペプチド分泌反応の変化

害機構への影響) などを実施して、エキセナチドの血糖コントロール改善効果とその機序について検討している¹⁸⁾。その結果、エキセナチド (+) 群の6ヵ月後の体重 (74.2 ± 12.6 kg) とエキセナチド (-) 群の体重 (78.4 ± 12.1 kg) に差を認め、体重減少作用が観察された。この効果は消化器系副作用である悪心の有無とは無関係で、食欲低下作用によるものと考えられた。開始時の血糖コントロールがかなり良好であったためか、エキセナチド (+) 群とエキセナチド (-) 群で有意な差は認められなかった (6.51 ± 0.56 % vs 6.64 ± 0.64 %) が、低血糖の頻度を増加させることなく、総インスリン使用量を30 %低下させている (図8B-A)。アルギニン負荷試験によるCペプチドの反応は明らかに存在し、外因性GLP-1受容体作動薬がわずかに残存するβ細胞におけるインスリン分泌を増強しうることが確認された。しかし、エキセナチドを投与 (+) 時には増加する傾向がみられるが、エキセナチドを投与 (-) となると投与前のレベルに戻ってしまうことから、期待されたβ-cell massの増加についての証拠は得られなかった (図8B)。また、食事負荷

試験の結果では、エキセナチド (+) 群では胃排泄運動の抑制が認められ、その結果と考えられるグルコース吸収 (血糖値の上昇) は抑制されたが、グルカゴン分泌の抑制は2型糖尿病でみられるほどには抑制されていない (図9A-C)。興味深いことに、内因性GLP-1はエキセナチド (-) 群では健常者より反応が強いが、エキセナチド (+) 群では有意に抑制されている (図9D)。以上の結果から、1型糖尿病におけるGLP-1受容体作動薬による血糖コントロールあるいは日内変動パターンの改善は、主に食欲・摂食量低下作用、食後のグルカゴン分泌抑制作用、肝臓におけるグルコース過剰産生抑制作用などによるものと考えられる。しかし、わずかに残存し、インクレチンに反応するβ細胞の存在も重要である。これまでの検討によると、ヒト1型糖尿病においては、残念ながら動物モデルで明らかにされているβ-cell massの増加についての確証は得られていないが、投与期間や検出方法の困難さも存在することから、完全に否定されるものではないだろう。



おわりに

インクレチン治療薬，とくにGLP-1受容体作動薬は，血糖コントロール改善に対してこれまでにない複数の薬理作用を発揮することから，糖尿病治療に変革をもたらすのではないかと大きな期待が寄せられている。そのな

かの作用のひとつが β -cell mass増加作用であるが，現状ではそのような現象がヒトで見いだせないとしても，残存 β 細胞機能や膵島構築の維持に好ましい作用を発揮している可能性は，膵島移植における検討からも推測される。また，自己免疫による β 細胞傷害機構を弱めるかもしれないという可能性に加えて，GLP-1本来のマルチポテンシャルな作用は，1型糖尿病におけるインスリンとの併用療法の可能性を十分持っていると考えられる。

文献

- 1) Baggio LL *et al.*, *Gastroenterology*. 2007; 132: 2131-57.
- 2) Kim W *et al.*, *Pharmacol Rev*. 2008; 60: 470-512.
- 3) 宮川潤一郎 他, *Adiposience*. 2007; 4: 17-24.
- 4) Wang Q *et al.*, *Diabetologia*. 2002; 45: 1263-73.
- 5) Tourrel C *et al.*, *Diabetes*. 2001; 50: 1562-70.
- 6) Tourrel C *et al.*, *Diabetes*. 2002; 51: 1443-52.
- 7) Zhang J *et al.*, *Diabetologia*. 2007; 50: 1900-9.
- 8) Hadjiyanni I *et al.*, *Endocrinology*. 2008; 149: 1338-49.
- 9) Ogawa N *et al.*, *Diabetes*. 2004; 53: 1700-5.
- 10) Sherry NA *et al.*, *Endocrinology*. 2007; 148: 5136-44.
- 11) Suarez-Pinzon WL *et al.*, *Diabetes*. 2008; 57: 3281-8.
- 12) Xue S *et al.*, *Ann N.Y. Acad Sci*. 2008; 1150: 152-6.
- 13) Hadjiyanni I *et al.*, *IDF meeting*. 2009; Abstract No 1442-P.
- 14) Hadjiyanni I *et al.*, *Endocrinology*. 2007; 148: 5133-5.
- 15) Keymeulen B *et al.*, *N Engl J Med*. 2005; 352: 2598-608.
- 16) Herold KC *et al.*, *Diabetologia*. 2005; 54: 1763-9.
- 17) Dupre J *et al.*, *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 3469-73.
- 18) Rother KI *et al.*, *Diabetes Care* Publish Ahead of Print. published on line Oct 6, 2009.

Profile

宮川潤一郎 (みやがわ じゅんいちろう)

兵庫医科大学 内科学糖尿病科 准教授

1952年 生まれ。1979年 広島大学 医学部 卒業。同年 広島大学 医学部 解剖学第二 助手，1980年 大阪大学 医学部 解剖学第三 助手，1983年 大阪大学 医学部 第二内科 入局，1992年 大阪大学 医学部 第二内科 助手，2000年 同 講師，2005年 兵庫医科大学 内科学 糖尿病科 助教授を経て，2007年より現職。

特集

インクレチン治療の夜明け — GLP - 1受容体作動薬

GLP-1 受容体作動薬

—エキセンジン -4

宮川 潤一郎 難波 光義

兵庫医科大学内科学糖尿病科



フジメディカル出版
FUJI MEDICAL PUBLISHING

〒530-0035 大阪市北区同心 2-4-17 サンワビル
TEL. 06-6351-0899 FAX. 06-6242-4480

兵庫医科大学
内科学糖尿病科

宮川 潤一郎

Jun-ichiro Miyagawa

難波 光義

Mitsuyoshi Namba

GLP-1 受容体作動薬 — エキセンジン-4

消化管ホルモンの一つGLP-1 (glucagon-like peptide-1) は、GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) とともにインクレチンと呼ばれるが、本来、生体の効率的なエネルギー摂取およびエネルギー貯蔵臓器への適切な配分のために長い進化の過程で獲得したホルモンであると考えられ、その生理作用は単なる「インクレチン作用」だけでなく、多臓器、複数の細胞に対して多彩な生理作用を有している。その中で、GLP-1シグナルを利用した新しい糖尿病治療薬、GLP-1受容体作動薬が開発され、糖尿病治療に対してマルチポテンシャルな作用を有することから、糖尿病治療は新たな歴史を迎えたといわれている。最も開発が進み、海外では4年以上の臨床実績をもつエキセナチド (exenatide) はわが国においても申請中であり、膵β細胞に対するインスリン合成・分泌増強作用や、ヒトでは確認されていないもののβ-cell mass増加作用は再生医学的見地からも注目すべき作用として期待され、グルカゴン分泌抑制作用も従来の治療薬では対応不可能であった薬理作用である。海外での大規模臨床試験におけるメタアナリシスによれば、エキセナチドは2型糖尿病患者の空腹時および食後血糖を低下させ、HbA_{1c}を1~1.5%程度改善させ、半減期の長いエキセナチドLAR (long-acting release) はさらに血糖改善作用が強い。エキセナチドの導入にあたっては、他のGLP-1受容体作動薬にも見られる悪心・嘔吐といった消化器系副作用等のほかに、抗体価の高いエキセナチド抗体の出現による治療効果の減弱や多彩な生理作用に対する長期的な影響等に留意する必要がある。

Keywords

- エキセナチド
- インクレチン
- GLP-1 (glucagon-like peptide-1)
- 糖尿病
- β細胞

はじめに

GLP-1受容体作動薬は、インクレチンホルモンの1つ、GLP-1 (glucaon-like peptide-1) と同様に、グルコース濃度依存性にインスリン分泌を増強する「インクレチン作用」のほか、満腹感増強・摂食量低下による体重減少作用、胃排泄運動抑制作用、肝臓におけるグルコース産生抑制作用等、2型糖尿病患者に対し多面的な治療効果を発揮することから、新たな糖尿病治療として期待されている。GLP-1受容体作動薬のうち、基礎および臨床面での研究や臨床成果が最も多く報告されているのは、GLP-1受容体作動薬の一つエキセナチド (exenatide) である。米国では2005年に承認されByetta®として発売されており、本邦においても申請中である。

1 エキセナチドの薬理学的特徴

エキセナチドは、アメリカ毒トカゲ (*Herodermasuspectum*) の唾液腺から見出された39個のアミノ酸からなるエキセンジン-4 (exendin-4) を遺伝子合成したもので、アミノ酸配列におけるGLP-1との相同性は53%しかないが、GLP-1受容体に結合し受容体刺激活性を有する。N末端から2番目のアミノ酸がGLP-1ではアラニンであるのに対しグリシンとなっているため、分解酵素であるDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) に対して抵抗性となり、GLP-1そのものの血中半減期が1~2分 (静注) であるのに対し、皮下注射時の血中半減期は3~4時間に延長する (図・1)。皮下注射後約2時間で最高血中濃度に達して内因性GLP-1における生理学的濃度の数倍に上昇、10 μ g 2回/日 (BID) の皮下注射では最高で100pmol/L前後の血中濃度となる。短期的あるいは長期的な生理ないし薬理学的作用は、程度の差はあれ、ほぼGLP-1そのものと同様であり、これまでの治療薬には見られない多面的な治療効果が期待できる¹⁾ (「企画にあたって」参照)。

(a) GLP-1 (7-37)およびGLP-1 (7-36) amide



(b) エキセナチド(Exendin-4)(Amylin Pharmaceuticals/ Eli Lilly & Co.)



表・1

臨床研究(文献)	使用薬剤	投与量(/日)	併用糖尿病薬	投与期間(週)	HbA _{1c} の変化	空腹時血糖値に対する効果(mmol/L)	体重に対する効果(kg)	患者数
DeFronzo et al(3)	exenatide	5 μ g/kg	BID	MET	30	-0.40%	-0.4	-1.6kg
	exenatide	10 μ g/kg	BID	MET	30	-0.78%	-0.6	-2.8kg
	placebo			MET	30	+0.08%	+0.8	-0.3kg
Buse et al(4)	exenatide	5 μ g/kg	BID	SU	30	-0.48%	-0.3(NS vs. P)	-0.9kg
	exenatide	10 μ g/kg	BID	SU	30	-0.86%	-0.6	-1.6kg
	placebo			SU	30	+0.12%	+0.4	-0.6kg
Kendall et al(5)	exenatide	5 μ g/kg	BID	MET+SU	30	-0.60%	-0.5	-1.6kg
	exenatide	10 μ g/kg	BID	MET+SU	30	-0.80%	-0.6	-1.6kg
	placebo			MET+SU	30	+0.20%	+0.8	-0.9kg
Zinman et al(6)	exenatide	10 μ g/kg	BID	TZD+MET(77%)	16	-0.90%	-1.6	-1.8kg
	placebo			TZD+MET(80%)		+0.10%	-0.1	-0.2kg

MET: metformin, TZD: thiazolidinedione

(文献2より引用, 改変)

2 海外における臨床成績

エキセナチドは、2型糖尿病患者において、メトホルミン(MET)、スルホニル尿素薬(SU)、チアゾリジン薬(TZD)、あるいはMET+SU、MET+TZDの併用療法によっても十分な血糖コントロールの得られない場合に適応とされる。約4年の臨床使用実績があり、糖尿病治療効果に関する多くの報告がなされている²⁾。

大規模かつ長期にわたる第3相試験としての併用療法の検討にAMIGO (Diabetes Management for improving Glucose outcome) trialがあり、MET単独に対する併用、SU薬との併用、MET+SU群における併用効果が検討されている(表・1)。

MET単独($\geq 1,500$ mg/日)にて加療中の2型糖尿病患者〔N=336, 53 ± 10 (19~78)歳, BMI 34.2 ± 5.9 (27~45) kg/m², HbA_{1c} 8.2 ± 1.1 (7.1~11.0)%〕に対して、エキセナチド5 μ gおよび10 μ g 1日2回朝夕食前15分前に30週にわたり皮下注射すると(10 μ g群は4週間5 μ g 1日2回の後増量)、HbA_{1c}はそれぞれ $-0.40 \pm 0.11\%$, $-0.78 \pm 0.10\%$ 変化し(偽薬群 $+0.08 \pm 0.10\%$)、HbA_{1c} $\leq 7\%$ 達成率はそれぞれ32%, 46%に達している(偽薬群13%)。経時的な体重減少も見られ、5 μ gおよび10 μ g 1日2回でそれぞれ -1.6 ± 0.4 kg, -2.8 ± 0.5 kg変化し、偽薬群に比して有意な体重減少が認められた

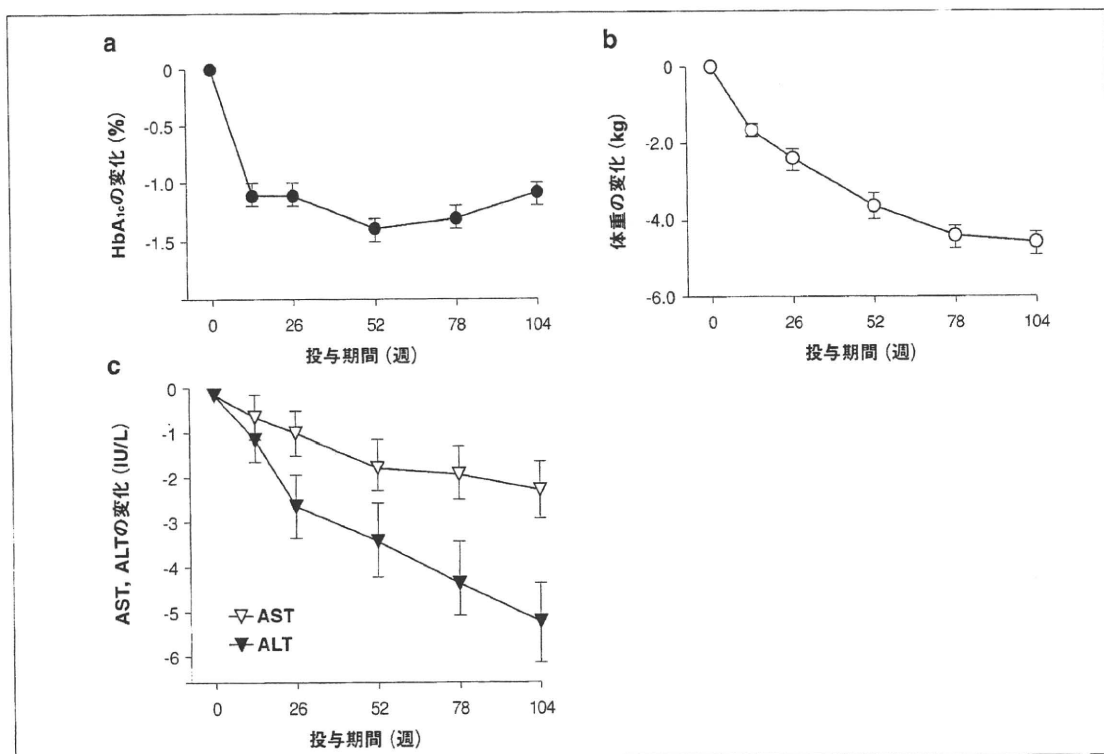
(偽薬群 -0.3 ± 0.3 kg)。 β 細胞機能の指標である空腹時プロインスリン/インスリン比はエキセナチド5 μ gおよび10 μ gで改善(低下)し、10 μ g 1日2回投与群で顕著であった³⁾。SU薬を最大量処方(glimepiride 4mg/日, glipizide 20mg/日, glyburide 10mg/日など)しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者〔N=377, 55 ± 11 (22~76)歳, BMI 33.0 ± 6.0 (27~45) kg/m², HbA_{1c} 8.6 ± 1.2 (7.1~11.0)%〕に対して同様のプロトコールで行った検討では、30週後、HbA_{1c}はエキセナチド5 μ g群および10 μ g群(1日2回朝夕食前皮下注)でそれぞれ $-0.46 \pm 0.12\%$, $-0.86 \pm 0.11\%$ 変化し、偽薬群($+0.12 \pm 0.09\%$)に比して有意に血糖コントロールを改善している。空腹時血糖は10 μ g群でのみ偽薬群に比して有意に改善した(-0.6 ± 0.3 mmol/L vs. 0.4 ± 0.3 mmol/L)。平均95~100kgの体重は5 μ g群および10 μ g群でそれぞれ -0.9 ± 0.3 kg, -1.6 ± 0.3 kgと変化し、偽薬群(-0.6 ± 0.3 kg)に比して10 μ g群でのみ有意な経時的体重減少が認められた。空腹時プロインスリン/インスリン比も10 μ g群でのみ改善(低下)した⁴⁾。

AMIGO trialでは、MET+SU群の2型糖尿病患者に対するエキセナチド併用の効果も検討されている。MET($\geq 1,500$ mg/日)および最大有効投与量のSU薬(glimepiride 4mg/日, glipizide 20mg/日, glibenclamide 10mg/日, tolbutamide 1,500mg/日

など)にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者〔N=733, 55 ± 10 (22~77)歳, BMI 33.6 ± 5.7 (27~45) kg/m^2 , HbA_{1c} 8.5 ± 1.0 (7.5~11.0)%〕におけるエキセナチド $5\mu\text{g}$ または $10\mu\text{g}$ (1日2回朝夕食前皮下注)追加投与の効果を検討している。併用SU薬については低血糖発現リスクについて評価するため, そのままの処方量 (MAX群) と最少有効投与量的な処方量 (glibenclamide 1mg/日, glipizide 5mg/日, glibenclamide 1.25mg/日, tolbutamide 250mg/日など) から漸増していく場合 (MIN群) に分けて検討された。30週後, HbA_{1c}は $5\mu\text{g}$ 群, $10\mu\text{g}$ 群および偽薬群でそれぞれ $-0.55 \pm 0.07\%$, $-0.77 \pm 0.08\%$, $+0.23 \pm 0.07\%$ と有意な改善を示し, 開始時のHbA_{1c}が9%以上のコントロール不良群では $10\mu\text{g}$ 群で -1.5% の改善が得られている。体重減少作用については, エキセナチド群は経時的に減少, 30週で $5\mu\text{g}$ 群, $10\mu\text{g}$ 群ともに, $-1.6 \pm 0.2\text{kg}$ と変

化し, 偽薬群 ($-0.9 \pm 0.2\text{kg}$) に比して有意な低下を示した。SU薬の処方量に関しては, MAX群の方がMIN群に比して $5\mu\text{g}$ 群, $10\mu\text{g}$ 群ともにHbA_{1c}改善度は大きかったが ($-0.7 \pm 0.1\%$, $-0.9 \pm 0.1\%$ vs. $-0.4 \pm 0.1\%$, $-0.6 \pm 0.1\%$), 低血糖の頻度はMAX群で増加し (22%, 35% vs 16%, 21%), SU薬処方例に対するエキセナチド追加投与 (併用) 時の十分な低血糖への配慮が必要であることが明らかにされている⁵⁾。

チアゾリジン薬 (TZD) にて加療中 ($\pm\text{MET}$) の2型糖尿病に対するエキセナチドの効果も検討されている。このような治療で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者〔N=233, 56 ± 10 (21~75)歳, BMI 34.0 ± 5 (25~45) kg/m^2 , HbA_{1c} 7.9 ± 0.1 (7.1~10.0)%〕に対してエキセナチド $10\mu\text{g}$ 1日2回朝夕食前15分前に皮下注射すると, HbA_{1c}は $-0.89 \pm 0.09\%$ 変化, 偽薬群 ($+0.09 \pm 0.10\%$) に比して有意に低下し両群の差は 0.98% となっ



図・2

(文献7より引用, 改変)

た。空腹時血糖はエキセナチド群で -1.59 ± 0.22 mmol/L変化し偽薬群 ($+0.10 \pm 0.21$ mmol/L) に比して有意に低下し両群の差は -1.69 mmol/L (-30.4 mg/dL) となった。体重は -1.75 ± 0.25 kg変化し (偽薬群は体重不変) 有意な経時的体重減少が認められた⁶⁾。

エキセナチドは、FDAの承認後4年以上経過しているため、2年間以上にわたる長期治療成績の報告もなされている⁷⁾。2型糖尿病患者 (MET単独ないしMET+SU薬) に対して、30週間の $5\mu\text{g}$ 2回、 $10\mu\text{g}$ 2回 (朝夕食前15分に皮下注) および偽薬の3群 (計1,446名) からなる二重盲検試験の後、オープン試験に再登録された患者 (年齢 55 ± 10 歳, 病歴 8 ± 6 年, 体重 99 ± 20 kg, BMI 34 ± 6 kg/m², HbA_{1c} $8.4 \pm 1.1\%$, 空腹時血糖値 179 ± 49 mg/dL, N=521) に対して、2年間エキセナチド $10\mu\text{g}$ 2回 (最初の4週は $5\mu\text{g}$ 2回) が行われた。その結果、283名を追跡することができ、HbA_{1c}は $1.1 \pm 0.1\%$, 体重は 4.7 ± 0.3 kg減少した (図・2)。HbA_{1c}や空腹時血糖値は12週ではほぼ頭打ちとなるようであるが、体重は経時的に減少している。また、内因性インスリン分泌能の指標HOMA- β の改善が認められ、インスリン抵抗性も軽度改善した。さらに、試験開始時、AST, ALT高値を示し脂肪肝を合併していると推測される患者の肝機能改善が見られ、肥満糖尿病モデル (ob/obマウス) で証明されているように、NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) に対する治療的効果を有する可能性が示唆される (図・2)。収縮期血圧低下 (-2.6 ± 0.9 mmHg, $p = 0.003$) も見られ、他の試験でもエキセナチドの投与 (82週) で血圧や中性脂肪, HDL-コレステロールの改善が見られ、長期的には心血管イベントの抑制も期待される。

わが国においては、DPP-4阻害薬やGLP-1受容体作動薬などのインクレチン治療薬とインスリンの併用は「禁忌」となっているが、専門医が注意深く使用する場合には、薬理的、医学的に「禁忌」とは考えられず、日本人における治療成績が

ないという理由のみによると考えてよい。海外においては、2型糖尿病におけるインスリンとの併用効果も検討されている。インスリン (+経口薬) にて加療中の2型糖尿病患者におけるエキセナチド長期併用 (1年) 症例についての検討も行われている。SU薬を含む経口薬にインスリンを併用しても血糖コントロールの不十分な2型糖尿病患者 (病歴 15.5 ± 8.3 年, HbA_{1c} $8.39 \pm 1.54\%$, BMI 38.97 ± 6.94 kg/m²) にエキセナチドを追加投与した場合、食前インスリン注射量は減少 (45%で食前のインスリン注射が不要となった), 59%でSU薬の中止が行われたにもかかわらず、HbA_{1c}は0.87%改善している。エキセナチド追加群では体重減少 [-5.2 kg (4.8%)], 脂質代謝の改善も認められた⁸⁾。以上の結果は、血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者でインスリン注射の導入を余儀なくされている患者において、インスリン量の減少・離脱、注射回数の減少やSU薬の減少・中止が期待できることを示している。

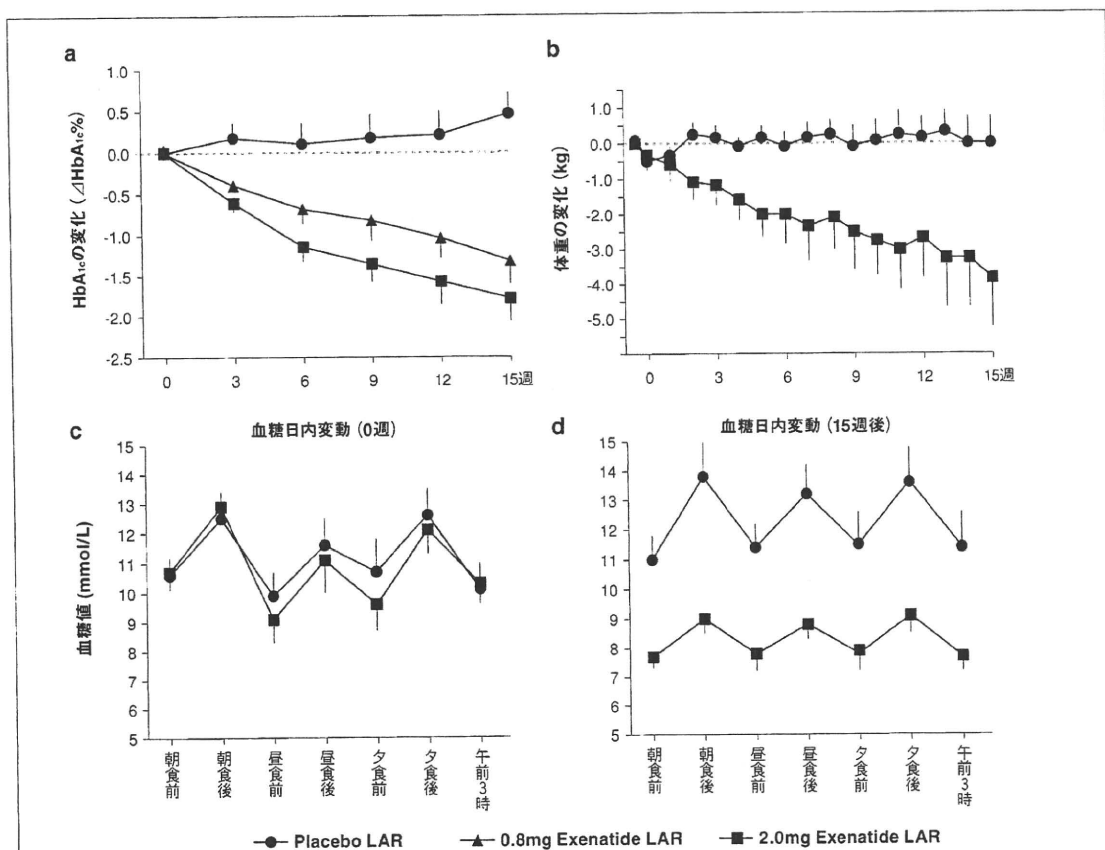
エキセナチドについては、経口糖尿病薬のみでは血糖コントロールの不十分な2型糖尿病患者におけるインスリン治療との比較も行われており、持効型インスリン (グラルギン®1回皮下注射) および混合型インスリン (ノボラピッド30ミックス® 2回皮下注射) との比較についての報告が見られ、いずれの試験でもHbA_{1c}は同等に改善しうる。グラルギンやノボラピッド30ミックスではエキセナチドよりも空腹時血糖値を低下させるが、エキセナチド (2回皮下注射) では空腹時血糖値の改善に加え食後血糖値上昇を抑制することにより、血糖コントロールレベルを改善させている。エキセナチドで悪心、食欲低下を中心とする特有の消化器系副作用が出現する場合があるが、夜間低血糖の頻度は少なくなっている。また、インスリンでは体重増加傾向が認められるのに対してエキセナチドでは体重減少が見られ、血糖コントロールや脂質代謝改善に有利である^{9,10)}。

3 エキセナチド LAR (long-acting release)

エキセナチドは2型糖尿病において複数の薬理作用による治療効果を発揮するが、1日2回の皮下注射が必要で、インスリン注射ではないものの患者の負担は大きいと考えられ、QOLを低下させる可能性もある。現在、エキセナチドは徐放型エキセナチドLAR (exenatide long-acting release) の開発が進められており、わが国でも治験段階にある。エキセナチドLARは、poly (lactide-coglycolide) という薬剤徐放化用ポリマーを用いたマイクロスフェア内にエキセナチド自体を内包した徐放化製剤である。皮下注射後、徐々に溶出して血中に到達するため半減期は約2週間に延

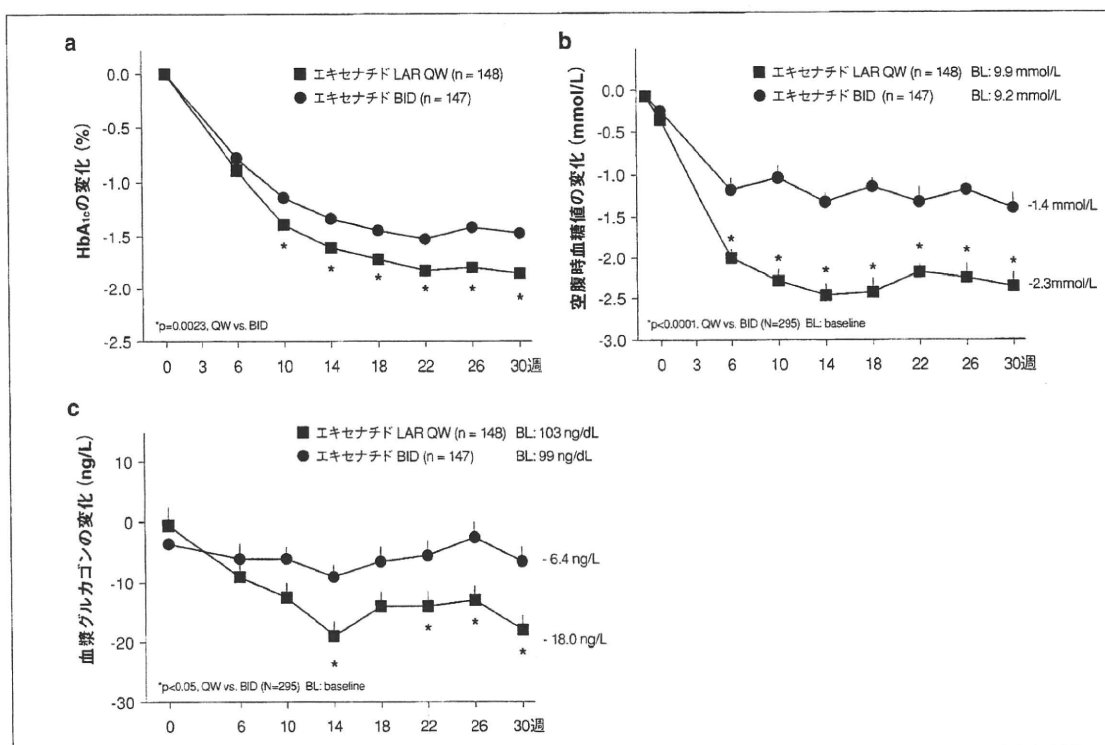
長、1週間に1回の皮下注射により24時間安定した薬剤濃度が得られる。比較的太い注射針 (23ゲージ) が用いられるため、皮下注射時の痛みはインスリン注射に比較すると強いといわれている。

2型糖尿病患者に対する治療効果については、エキセナチドLARを15週間皮下注射すると (0.8mg群および2.0mg群)、両群の耐糖能は有意に改善、2.0mg投与群では、HbA_{1c}が $1.7 \pm 0.3\%$ 低下、空腹時血糖は $30.7 \pm 9.0 \text{ mg/dL}$ 低下、食後血糖値も低下し、血糖日内変動が改善した (図・3)。また、2.0mg投与群では体重減少を認め、 3.5% ($3.8 \pm 1.4 \text{ kg}$) 減少したが、0.8mg投与群では有意な減少は認められず、用量依存的な作用と考えられる (図・3) ¹¹⁾。エキセナチドLARのエキセナチドに対する非劣性試験として、1週間に1回投与 (QW) の皮下注射によるエキセナチドLAR



図・3

(文献11より引用、改変)



図・4

(文献12より引用)

(2.0mg QW, 皮下注)と、1日2回投与(BID)の皮下注射を要するエキセナチド(10 μ g BID, 皮下注)の効果を比較した検討も見られる。肥満を伴う2型糖尿病患者(平均年齢55 $\pm$ 10歳, 罹病歴7 $\pm$ 6年, 体重102 $\pm$ 19kg, BMI 35 $\pm$ 5kg/m², HbA_{1c} 8.3 $\pm$ 1.0%)に対して30週にわたり投与し, 耐糖能, 脂質代謝や体重等の変化や副作用等を比較した成績も報告されている¹²⁾。エキセナチドLAR群はエキセナチド群よりも有意にHbA_{1c}を改善しており(-1.9 $\pm$ 0.1% vs -1.5 $\pm$ 0.1%), HbA_{1c} 7.0%以下への血糖コントロール達成率も有意に高く(77% vs 61%), 空腹時血糖の改善度や体重減少作用も強い(-4.0 $\pm$ 0.5kg vs -3.8 $\pm$ 0.5kg)(図・4)。このような臨床効果の差は, 活性型GLP-1のグルカゴン分泌抑制効果の差によるものと考えられている(図・4)。

GLP-1受容体作動薬は1週間に1回の皮下注射で薬理学的な血中濃度を維持できる製剤を中心に数

種類開発中であり, 将来的にはエキセナチドLARのように, 2型糖尿病患者に対して1週間に1回の皮下注射により血糖コントロールが可能となる可能性がある。

4 わが国におけるエキセナチドの臨床成績

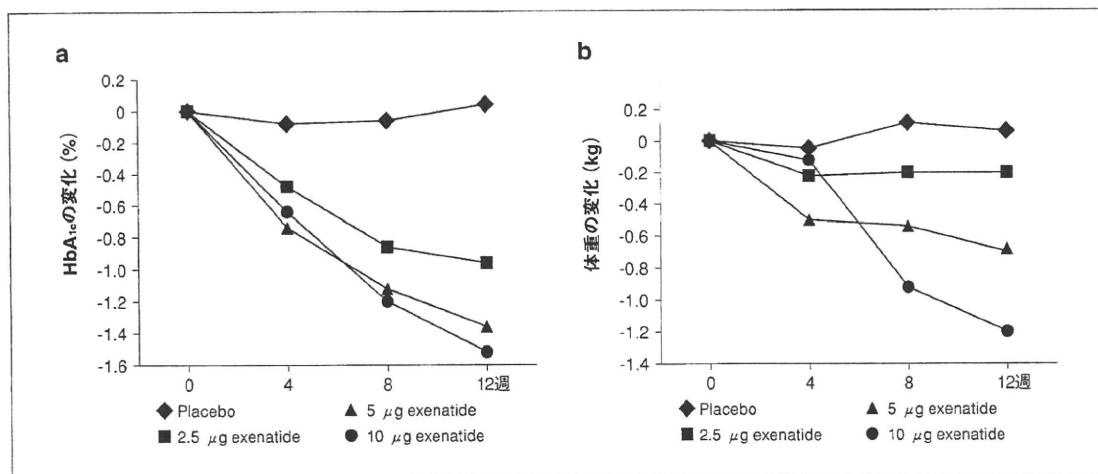
最近, わが国における, 食事/運動療法に加え種々の経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者に対するエキセナチド追加併用療法(12週)の治験成績(第2相)が報告されている¹³⁾。経口糖尿病薬にても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者(年齢 60.3 $\pm$ 9.7歳, BMI 25.3 $\pm$ 4.3kg/m², HbA_{1c} 8.0 $\pm$ 0.8%)に対して, 2.5, 5, 10 μ g 1日2回(朝, 夕食前皮下注)の

用量設定（12週間）での検討が行われた。4週まではすべて5 μ g 1日2回（10 μ g/日）としたのち、偽薬群および2.5, 5, 10 μ g 1日2回投与群で8週間追跡された。その結果、空腹時血糖（偽薬群+6.0 $\pm$ 4.8mg/dLに対し、それぞれ-18.6 $\pm$ 5.7mg/dL, -25.0 $\pm$ 7.0mg/dL, -28.9 $\pm$ 5.9mg/dL）、HbA_{1c}（偽薬群+0.02 $\pm$ 0.1%に対し、それぞれ-0.9 $\pm$ 0.1%, -1.2 $\pm$ 0.1%, -1.4 $\pm$ 0.1%）と用量依存的な改善を認めている。体重減少作用は顕著ではないが、偽薬群+0.7 $\pm$ 0.2kgに対し、10 μ g 1日2回投与群でのみ-1.3 $\pm$ 0.0kg（ $p=0.148$ ）と減少が認められた。欧米に比して、より少量からの用量設定になっている（2.5 μ g, 5 μ g, 10 μ g BID）が、すべての群で偽薬群よりHbA_{1c}を改善し、用量依存的な血糖値改善効果が得られており、体重減少作用も認められている。日本人2型糖尿病患者では欧米人に比してGLP-1受容体作動薬が血糖コントロールに対してより有効に働く可能性がある（図・5）。

5 エキセナチドの副作用

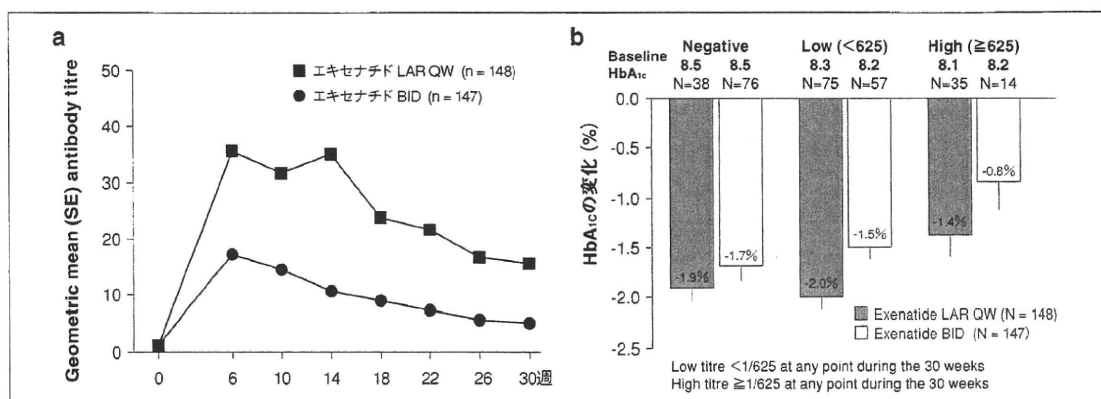
GLP-1はインクレチン作用のほか、種々の臓外作用を有するペプチドホルモンであり、エキセナチドはそれらの作用のほとんどを発揮しうる。また、エキセナチドはGLP-1と同様に血液脳関門を通過可能とされるが、中枢神経系においてはGLP-1産生ニューロンやGLP-1受容体発現ニューロンが存在し、その機能については不明な点が多い。副作用的な観点から、エキセナチドを皮下注射した場合、その血中濃度は一時的には薬理学的濃度に達することから、種々の臓外作用にも影響を与える可能性も念頭に置くべきであろう。

糖尿病治療薬の常として、副作用に低血糖が存在する。GLP-1のインクレチン作用はグルコース濃度依存性であり、60mg/dL台に低下するとインスリン分泌増強効果は消失するため単剤の使用では低血糖は起こりにくい。しかし、一度分泌されたインスリンの作用までは阻止できないため、インスリン（併用は承認されていないが）や他の経口インスリン分泌促進薬、特にSU薬などと併用される場合には低血糖の誘発に注意しなければならない。低血糖以外の副作用としては、悪心、嘔



図・5

（文献13より引用）



図・6

(文献12より引用)

吐，下痢，便秘などの消化器系症状が多く見られるが，用量依存的な面があり，少量（5 μ g BID）からの処方で軽減可能とされている。また，注射部位での痒みや擦過傷の発生，明らかな有意差はないものの上気道感染症，尿路感染症の頻度の軽度増加傾向が見られる。悪心はエキセナチド（10 μ g BID），エキセナチドLAR（2.0mg QW）で，それぞれ34.5%，26.4%，嘔吐は18.6%，10.8%に見られ，エキセナチドの方が発生しやすいが，いずれも投与早期（6～10週以内）に多く，漸減する¹²⁾。開発の時点で想定されたことではあるが，アメリカ毒トカゲ由来のエキセナチドは皮下注射により抗体産生が見られる。エキセナチド（10 μ g BID）よりもエキセナチドLAR（2.0mg QW）の方が抗体産生を起こしやすいが，両者とも6～14週あたりから抗体価が漸減していく。抗体価は低い（<625）症例がほとんどであり，血糖コントロールへの影響は認められないが，高抗体価（≥625）の持続する症例ではHbA_{1c}改善度がやや低下する可能性がある¹²⁾（図・6）。本邦における検討（12週）では，抗エキセナチド抗体は，2.5 μ g，5 μ g，10 μ g（BID）で51.4%，29.7%，51.4%に出現している¹³⁾。

海外の市販後調査において，因果関係の有無が明らかでないものを含め急性膵炎を発症した症例がまれに見られたが，本邦の治験（第3相，179例）においても2症例の報告が存在する。もとも

と2型糖尿病患者の急性膵炎のリスクは健常者に比して高く，大規模な調査ではインクレチン治療の有無による差はないといわれているが，GLP-1は胆汁分泌や膵外分泌機能に影響を与える可能性がある。エキセナチド投与との因果関係ありとすれば，これらの作用と関連しているものなのかも知れず，留意はしておくべきであろう。また，げっ歯類の甲状腺C（傍濾胞）細胞はGLP-1受容体を発現しており，消化管ホルモンであるGLP-1と甲状腺C細胞の関係は，gastroentero-parafollicular axisとして知られている。開発段階における高用量（ヒト通常投与量の4.5～50倍）での投与実験（ラット）において，雌におけるC細胞腺腫の頻度が増加したが，C細胞癌の発生は認められていない。ヒトC細胞における受容体発現はげっ歯類に比較して極めて低いため，現在のところ国内外を通じて腫瘍原性（甲状腺髄様癌）の発生は確認されていない。

おわりに

GLP-1受容体作動薬が有する多面的な抗糖尿病作用はこれまでの薬剤にない極めて魅力的な作用であり，かつ，薬理学的には既存のすべての糖尿病治療薬とも併用可能である。さらに紙面の都合