


 最新のトピックス

TOPICS

## 糖尿病治療の新たな展開 —インクレチン関連薬の登場—

信州大学医学部附属病院糖尿病・内分泌代謝内科

佐藤 吉彦

## I はじめに

平成19年の厚生労働省「糖尿病実態調査」によると、我が国において糖尿病が強く疑われる人 (HbA1c 6.1%以上または治療を受けていると回答) は890万人、糖尿病の可能性が否定できない人 (HbA1c 5.6%以上6.1%未満) は1,320万人であり、合計で2,210万人にのぼる。この数はいまだ上昇傾向であり、その早急な対策がのぞまれている。

糖尿病治療においては、糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症、進展の阻止、そしてさらには健康な人と変わらない日常生活の質 (QOL) の維持、健康な人と変わらない寿命の確保が目標に掲げられている<sup>1)</sup>。

この目標を達成するために、食事療法、運動療法に加えて、これまで大きく分けて5種類の経口糖尿病薬と、作用時間の異なる多くのインスリン製剤が用いられてきた。しかしながら、これらを駆使しても良好な血糖コントロールの維持が困難であることは、糖尿病治療に携わる方々には日々実感されていることと思われる。

このたび、あらたな作用機序の製剤が上市され、現在多くの糖尿病患者に使用され始めている。インクレチン関連薬といわれるこれらの薬剤は、経口薬 (DPP-4阻害薬) と注射薬 (GLP-1誘導体) の2つがあり、それぞれ優れた特徴を持つことから、これからの糖尿病治療において重要な役割を担うと考えられる。

まずは、インクレチンについて記載する。

## II インクレチン

インクレチンと呼ばれる消化管ホルモンには、GLP-1 (glucagon-like peptide-1) とGIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide または gastric inhibitory polypeptide) の2種類があり、食事摂取により小腸のそれぞれL細胞、K細胞から分泌される。

ブドウ糖を内服したときと静脈注射したときを比較すると、血糖の上昇は同程度であっても内服したときの方がインスリン分泌は明らかに高くなることが知られており、これはインクレチンによるインスリン分泌増強効果と考えられている。インクレチンは膵β細胞に受容体を持ち、ブドウ糖によるインスリン分泌に対して増幅効果を示すことを、Yajima, Komatsuらが報告している (図1)<sup>2)</sup>。これらインクレチンの働きにより、膵ランゲルハンス島においては、β細胞からのインスリン分泌促進と、GLP-1によるα細胞からのグルカゴン分泌抑制がおき、結果的に血糖の改善が認められる。2型糖尿病患者にGLP-1を経静脈的に持続投与すると、血清インスリン濃度の増加とグルカゴン濃度の低下が認められ、これらの働きにより高血糖であった血糖値が低下してくる。血糖値が正常に近づくにつれ、インスリン濃度は徐々に低下、グルカゴン濃度は徐々に上昇し、元のレベルに戻ってくるため、血糖は低血糖レベルにまでは低下しない<sup>3)</sup>。GLP-1によるインスリン、グルカゴンの分泌変化はこのように血糖依存性に生じるため、治療の面ではスルホニルウレア薬と異なり低血糖を起こしにくいという優れた性質を持っている。2型糖尿病患者では、経口ブドウ糖投与後のインクレチン効果が減弱しているとの報告があり、かつGIPによるインスリン分泌作用は健常人と比べて乏しいことが知られているので、GLP-1をターゲットにした、インクレチン作用を高める治療は理にかなっていると言える。

また、インクレチンは膵β細胞の分化や増殖を促進し、アポトーシスを抑制することが、動物実験などで示されている。人体ではこの効果はまだ確認されていないが、糖尿病においては罹病期間とともにβ細胞量の低下が生じており、長期的に膵β細胞量を保持することができるとすれば、画期的である。

さらに、インクレチンはランゲルハンス島以外への作用も有している。視床下部に作用して食欲中枢を抑

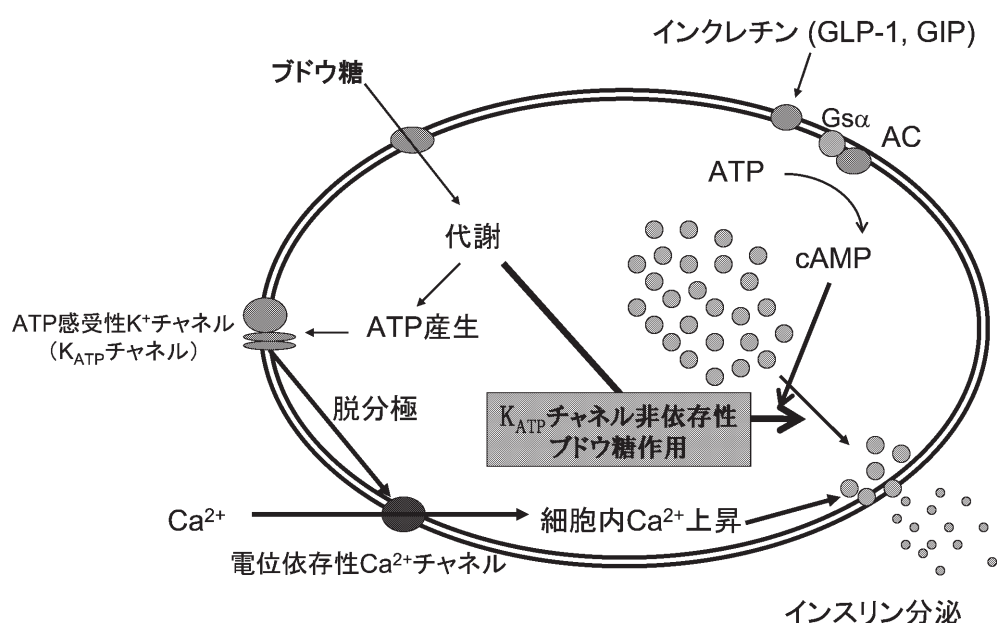


図1 ブドウ糖とインクレチンによるインスリン分泌

ブドウ糖の代謝の結果起こる  $K_{ATP}$  チャンネルの閉鎖と、細胞内  $Ca^{2+}$  の上昇によって惹起されるインスリン分泌は、 $K_{ATP}$  チャンネル非依存性のブドウ糖代謝に由来するシグナル（太線）により増幅される。また、インクレチン刺激により生じる cAMP の上昇は、主にこのシグナル（太線）を増強する。

制するため、糖尿病治療における体重増加の抑制や、体重減少を期待できる。また胃内容物の排出遅延効果などがあり、食事の腹持ちを保つ効果も期待できであろう。その他筋肉、脂肪などでの糖取り込み促進や心保護効果など多彩な作用が報告されている。

インクレチンは、生体内では DPP-4 という酵素により速やかに不活化されるため、その効果は一時的である。DPP-4 を阻害することによって、GLP-1 や GIP の濃度は保たれ、インクレチンの効果が維持される。また GLP-1 誘導体は、この DPP-4 による不活化を受けにくいいため、その濃度と効果が持続し、上記に示した様々な作用を長時間にわたって発揮しうる。

経口薬の DPP-4 阻害薬と注射薬の GLP-1 誘導体につき、順次解説する。

### III DPP-4 阻害薬

経口糖尿病薬は、スルホニルウレア薬、ビグアナイド薬、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬の 3 種類に加え、1999 年チアゾリジン薬、速効型インスリン分泌促進薬が発売された。DPP-4 阻害薬は我が国において実に 10 年ぶりの新規作用機序の薬剤である。DPP-4 阻害薬は、米国メルク社で開発されたシタグリプチンがスタートとなっており、我が国では 2009 年 12 月より使用可能になった。現在のところ 3 種類の薬剤が使用可能である。

DPP-4 阻害薬は血糖依存性にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制すること、低血糖を起こしにくいこと、体重増加を起こしにくいことなどから、多くの 2 型糖尿病症例に使用できる薬剤である。単独投与では 0.7-1.0 % 程度の HbA1c 改善効果が期待でき、またシタグリプチンにおいては、スルホニルウレア薬、ビグアナイド薬、チアゾリジン薬との併用が認められている。ビルダグリプチンは現在のところスルホニルウレア薬のみ併用可であるが、アログリプチンではチアゾリジン薬、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬との併用が認められているのと、末期腎不全患者でも減量して使用可能という特徴を有している。いずれも併用薬との相性は良好であり、今後インスリンとの併用も可能になってくるとの情報を得ている。

注意すべき点は、スルホニルウレア薬との併用における低血糖である。これまでスルホニルウレア薬を投与し、二次無効と考えられていたコントロール不良の糖尿病患者に DPP-4 阻害薬を併用し、思わぬ低血糖を生じた症例が数多く報告された。そのため、日本糖尿病学会では、併用時にスルホニルウレア薬を減量することを「インクレチン適正使用に関する委員会」で推奨している。

#### Ⅳ GLP-1誘導体

我が国で現在使用可能なのは、リラグルチドとエキセナチドの2種類である。前者は食事、運動療法で改善しない症例に対する単独投与、もしくはスルホニルウレア薬との併用が可能で、1日1回の皮下注射を行う。後者はスルホニルウレア薬内服時の併用のみが認められており、1日2回の皮下注射が必要である。DPP-4阻害薬と比較して、GLP-1（誘導体）の血中濃度はかなり高くなるので、より強力な血糖改善効果が期待できる。またDPP-4阻害薬では明らかでなかった体重抑制効果も認められている。

問題点としては、注射薬であり、インスリンよりも

高価であることがあげられる。またインスリンの代わりにはならないため、インスリン依存性の強い患者でインスリンからの切り替えを行うと、著明な高血糖をきたす恐れがあり、注意が必要である。

#### Ⅴ ま と め

多くの糖尿病治療薬には、低血糖、体重増加、二次無効など、治療の上でいくつかの問題点があった。今回登場したインクレチン関連薬が、これらの問題点を解決する薬剤となりうるのか、今後大いに注目される。また、長期使用における安全性や、合併症予防に関わるエビデンスが今後次々と報告され、糖尿病治療の中心的存在となることを期待している。

#### 文 献

- 1) 糖尿病治療ガイド2010年, 日本糖尿病学会 (編), 文光堂, 2010
  - 2) Yajima H, Komatsu M, Schermerhorn T, Aizawa T, Kaneko T, Nagai M, Sharp GWG, Hashizume K: cAMP enhances insulin secretion by an action on the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel-independent pathway of glucose signaling in rat pancreatic islets. *Diabetes* 48: 1006-1012, 1999
  - 3) Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W: Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741-744, 1993
-