

# 7

特集 DPP-4阻害薬を極める ～有効性と安全性を踏まえた適正使用に向けて～

## DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の適切な使い分け

松田昌文

埼玉医科大学 総合医療センター 内分泌・糖尿病内科

DPP-4阻害薬は2型糖尿病の第一選択薬として議論されるようになった。一方GLP-1受容体作動薬はメタボ型患者に限定した注射製剤という考え方もあり日本での使用は限定的である。しかしSUSTAIN 6研究のようにGLP-1受容体作動薬の心血管障害抑制作用が明らかになり、また持続型インスリンとの併用の有用性が認識されている。そこで使い分けとして以下のように考える。DPP-4阻害薬は比較的高齢の場合に第一選択薬として広く用いられる薬剤である。一方、GLP-1受容体作動薬はまず経口薬を多剤併用しても十分な血糖降下作用が達成できない2型糖尿病患者において、基礎インスリンとの併用が有用である。第2に若い世代での極度の肥満を伴う症例でメトホルミンやSGLT2阻害薬の併用で減量を伴う血糖管理によいであろう。そして今後はコンプライアンスの悪い症例で週1回のGLP-1受容体作動薬の利用といった使い方が広まると思われる。

### はじめに

インクレチン薬は2009年より日本で使用されるようになりDPP-4阻害薬は2型糖尿病の第一選択薬として議論されるようになっていく。一方GLP-1受容体作動薬は肥満を伴う2型糖尿病患者に限定した注射製剤という考え方もあり日本での使用は海外ほど伸びていなかった。しかし今後は週1回の製剤が利用できるようになり認知症患者などで利用が期待されている。このような状況のなかでDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬をどのように使い分けるのかを主に臨床データをもとに考えてみたい。

### DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の差異

#### ① 基本的薬物動態に関する差異

どちらもインクレチン作用を増強するが、DPP-4阻害薬はGLP-1濃度を2～3倍に上昇させGIP濃度も上昇させる。他にPACAP (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide) なども上昇させる<sup>1)</sup>。一方でGLP-1受容体作動薬は血中濃度が6～8倍に上回り、薬理的な作用が期待できる。薬理作用としては体重の減量効果と強力な血糖降下作用が挙げられる。副作用の面からは、DPP-4阻害薬はインクレチン以外の物質も分解抑制し血中濃度

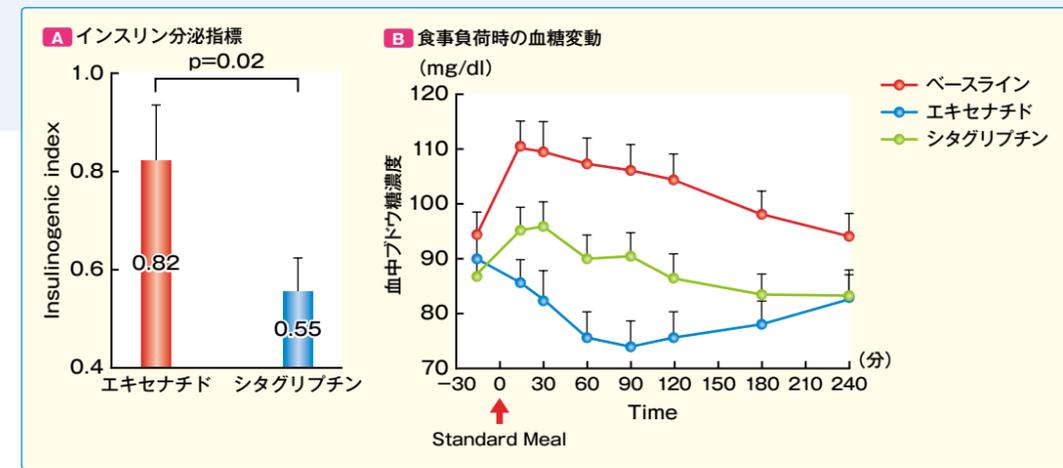


図1 エキセナチド・シタグリプチン投与時の食事負荷によるインスリン分泌と血糖変動比較(文献2)

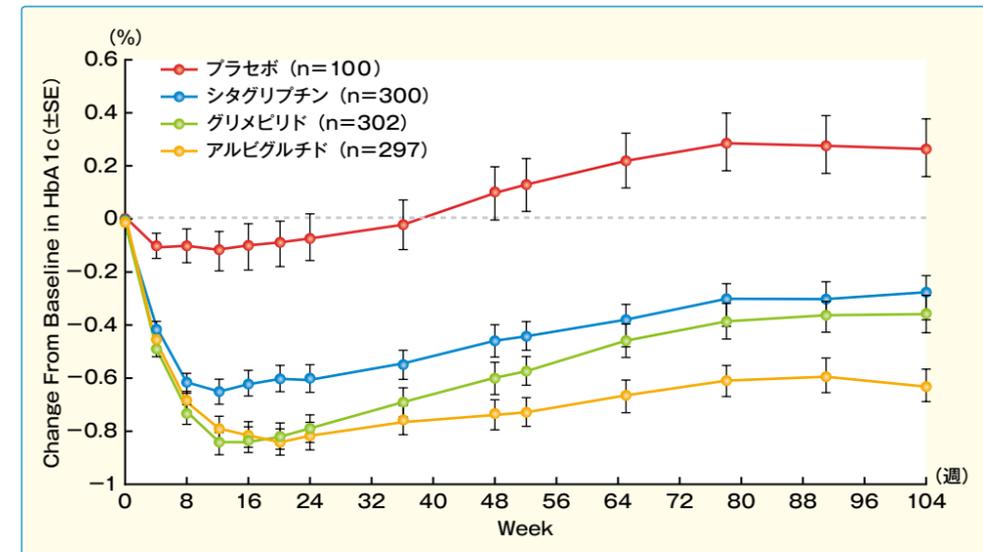


図2 HbA1c基礎値からの変動 (HARMONY 3研究) (文献3)

に影響し皮膚疾病を惹起させる可能性がある。GLP-1受容体作動薬は消化器症状を強く引き起こす。ただしこの副作用は体重減少にも関連しており必ずしも否定的にとる必要はないかもしれない。

#### ② 有効性での差異

長期ではないがDPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の急性効果を比較した臨床研究<sup>2)</sup>をまず確認したい。図1のようにインスリン分泌指標が、シタグリプチンが0.55で

あるのに比較しエキセナチドで0.82と上昇している。また、血糖の変化もエキセナチドでは食事負荷試験で基礎値よりかえって低下しているほどである。

一方長期での比較として、各群300名程度でメトホルミンがすでに投与された状態でアルビグルチドとシタグリプチンを比較した104週の治験(HARMONY 3研究)がある<sup>3)</sup>。継続的にHbA1cをプロットしたものが図2のようになる。GLP-1受容体作動薬であるアルビグルチドの血糖降下作用の強さがよく理解できる。HbA1cは104週でアルビグルチ