



内服薬を用いた治療強化 ～ DPP-4 阻害薬～

岡島史宜

日本医科大学千葉北総病院 糖尿病・内分泌代謝内科 部長

合併症の発症予防を目指した2型糖尿病の診療においては、低血糖頻度や体重を増加させることなく血糖をコントロールすることが重要である。2型糖尿病患者に対するインスリン療法は、他の薬剤と比して強力に血糖値を低下させることが可能であるが、低血糖を容易に惹起してしまうため、インスリン療法単独では十分な血糖コントロールが得られない場合が多い。DPP-4阻害薬は血中のGLP-1を増加させることを介して、膵β細胞からのグルコース応答性インスリン分泌を増強させるため、低血糖を惹起することなく血糖コントロール（とくに食後過血糖）を改善させ、体重も増加させない。一方で、DPP-4が標的とするペプチドは多岐にわたり、血糖降下作用の他にもさまざまな作用を有することが示唆される。類天疱瘡などの副作用報告もあり、まだ10年程度の使用経験しか有していないことから、免疫への影響なども考慮しながら注意深く経過を観察する必要がある。

はじめに

糖尿病治療の目標は、糖尿病に特異的な合併症の発症、増悪を防ぎ、健康者と変わらないQOLを保ったまま寿命を全うすることである。糖尿病の薬物療法は血糖値を低下させる作用を持つさまざまな薬剤を、単剤あるいは併用で用いて行われる。近年、さまざまな薬剤を用いた大規模臨床試験が行われ、それらの薬剤の血糖低下作用や合併症予防作用に関して報告がなされている。2型糖尿病において、ビッグアナイド薬、チアゾリジン薬、スルホニル尿素薬およびインスリン製剤を中心とした薬剤を用いてHbA1cを低下させることで、大血管合併症（動脈硬化性疾患）の発症を予防できるかどうか検討されたAction to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 試験¹⁾、The Action in Diabetes and Vascular Disease :

Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) 試験²⁾ および The Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT)³⁾ では、いずれの検討においても強力に血糖コントロールを行っても大血管合併症の発症は予防できないことが明らかになった。また、ACCORD 試験では、血糖コントロールを強化することで死亡率が増加することが示された⁴⁾。これらの大規模臨床試験の結果から、低血糖頻度や体重が増加することのない薬物治療を行うことが求められている。インスリン療法を行っている2型糖尿病患者において、血糖コントロールが不十分であるときにインスリン投与量を増量することで、低血糖頻度の増加が懸念され、十分な血糖コントロールが得られない場合が多い。本稿では、インスリン療法へのdipeptidyl peptidase (DPP) -4阻害薬併用に関し、血糖コントロールに対する効果に加えて、低血糖や体重に対する影響を概説する。

表1 各種DPP-4阻害薬の薬物動態と投与時の注意点

一般名	シタグリブチン	ビルダグリブチン	アログリブチン	リナグリブチン	テネリグリブチン	アナグリブチン	サキサグリブチン
商品名	ジャヌビア® グラクティブ®	エクア®	ネシーナ®	トラゼンタ®	テネリア®	スイニー®	オングリザ®
規格 (mg)	25/50/100	50	6.25/12.5/25	5	20	100	2.5/5
用法	分1	分1～2	分1	分1	分1	分2	分1
常用量 (mg/日)	50	50～100	25	5	20	200	5
最大量 (mg/日)	100	—	—	—	40	400	—
消失経路	主に腎排泄	代謝および腎排泄	主に腎排泄	主に胆汁排泄	代謝および腎排泄	主に腎排泄	肝臓および腎臓
尿中排泄率 (%)	79～88	85	72.8	約5	45.4	73.2	75
腎機能障害者の投与方法							
Ccr (ml/min)	10 ≤ Ccr < 50	30 ≤ Ccr < 50 : 25～50 mg 慎重投与	慎重投与 (50 mg分1など)	30 ≤ Ccr < 50 : 12.5 mg 慎重投与	AUC やや上昇するが腎機能正常者と同じ	減量の必要はないが40 mg/日の投与経験は限られている	Ccr < 30 : 100 mg分1 慎重投与
		Ccr < 30 : 12.5～25 mg 慎重投与		Ccr < 30 : 6.25 mg 慎重投与			
	< 10 HDを含む	12.5～25 mg 慎重投与		6.25 mg 慎重投与			
肝機能障害者の投与方法							
軽度	—	慎重投与	—	—	—	—	—
中等度	—	慎重投与	—	—	—	—	—
高度	—	禁忌	—	—	慎重投与	—	—

表2 DPP-4の標的ペプチド

グルカゴンスーパーファミリー	ケモカイン	その他
GLP-1	MIG (CXCL9)	サブスタンスP
GLP-2	インターフェロン誘導蛋白質-10 (IP-10, CXCL10)	IGF-1
GIP	単球走化性因子 (MCP)	ガストリン放出ペプチド (GRP)
血管作用性小腸ペプチド (VIP)	LD78 β (CCL3L1)	
成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)	RANTES (CCL5)	
ニューロペプチドY (NPY)	マクロファージ由来ケモカイン (MDC, CCL22)	
ペプチドYY (PYY)	エオタキシン (CCL11)	
PACAP27	Gro β (CXCL2)	
PACAP38	GCP-2 (CXCL6)	

DPP-4 阻害薬

DPP-4 阻害薬は、2009年12月にシタグリブチンが発売されたのを皮切りに現在では7剤が使用可能であり、その薬剤特性から、2型糖尿病の薬物治療に大きな変革をもたらし、臨床で幅広く使用されている。それぞれの薬剤は代謝排泄経路が異なるため、腎障害や肝障害の有無で使用に注意が必要となる（表1）。

DPP-4は、さまざまなペプチドからN末端の2アミノ酸を切断することで不活性化させるセリンプロテアーゼの1つである。腎臓、腸絨毛、肝臓、血管内皮、T細胞、B細胞やNK細胞などの細胞膜に存在する膜蛋白質生体内に広範に存在しており、細胞膜外領域部分が切り離されて可溶型として血中にも存在する。その標的となるペプチドは表2に示すよう

に多種にわたる^{5,6)}。これらの標的ペプチドのなかで、摂取した食物の刺激により腸管から分泌され、インスリン分泌作用を有するホルモンであるインクレチン (glucagon like peptide [GLP] -1およびglucose-dependent insulintropic peptide [GIP]) が血糖コントロールに重要な役割を果たしている。生体内でGLP-1とGIPは分泌後すみやかにDPP-4により失活され、活性型の血中半減期はそれぞれ2分および5分と非常に短時間である。DPP-4阻害薬は、この酵素活性を阻害することによりインクレチンの血中濃度を2～3倍程度に上昇させることで、血糖コントロールを改善させる。

GLP-1およびGIPは、膵β細胞の表面に発現するG蛋白質共役型受容体に結合し、アデニルシクラーゼを活性化することにより細胞内のcAMPを増加させる。増加したcAMPは細胞内Ca²⁺濃度の上昇に伴い引き起こされるインスリン分泌を増幅させる⁷⁾。つまりインクレチンのインスリン分泌促進作用は、グルコース応答性のインスリン分泌