



図4 DPP-4 阻害薬の酸化ストレスへの影響(文献20改変)

方法：透析2型糖尿病患者において現行治療からリナグリプチン5 mg/日へ切り替えた。切り替え前の治療から非インスリン群およびインスリン群に分け、切り替え前後のグリコアルブミンおよび酸化LDLを比較した。

の分解を阻害しインクレチン濃度を上昇させることから生理的な上昇にとどまる。さらにDPP-4はインクレチン以外にもさまざまな基質を有すること<sup>27)</sup>、DPP-4自体が脂肪細胞のアディポサイトカインであること<sup>28)</sup>などから、DPP-4阻害薬の合併症・併存症への効果はGLP-1受容体作動薬と比べ異なっていると考えられる。

がんにおけるGLP-1受容体作動薬とDPP-4阻害薬の効果も異なる報告がみられる。筆者らは以前GLP-1受容体作動薬の*in vivo*における前立腺がん・乳がん細胞の増殖抑制効果を報告している<sup>29-31)</sup>。一方DPP-4阻害薬では同じく*in vivo*の報告で前立腺がん・乳がん細胞増殖能が亢進したという報告がある<sup>32,33)</sup>。また肝がん発症モデルマウスにおいてはGLP-1受容体作動薬およびDPP-4阻害薬両方において抑制したという報告があり<sup>34,35)</sup>、さらにはがん抑制のメカニズムはGLP-1受容体作動薬においては主にNASHへの進展を阻止することであるのに対し、DPP-4阻害薬ではNK細胞やT細胞などリンパ球の活性化であった。臨床におけるインクレチン関連薬のがん発症抑制効果は明らかではなく、ヒトでのメタ解析のデータではDPP-4阻害薬でがんの増加は認めないことから<sup>36)</sup>、担がん患者か否かでDPP-4阻害薬を中止する必要はないと考えられる。

## DPP-4 阻害薬と高血糖毒性

膵β細胞が慢性的に高血糖に曝されると、膵β細胞は徐々に疲弊して、インスリン生成・分泌が低下し糖尿病状態はさらに悪化するいわゆる高血糖毒性の状態に陥る。一方DPP-4阻害薬を投与する際にも高血糖毒性に注意が必要である。高血糖状態におけるマウスの膵β細胞のGLP-1受容体の発現は減弱し、SGLT1/2阻害薬フロリジン投与することで改善することが報告されている(図5)<sup>37)</sup>。実臨床においても平均HbA1c 10%強と血糖コントロール不良な患者群でDPP-4阻害薬を先行投与された群とSGLT-2阻害薬を先行投与された群では、SGLT-2阻害薬先行投与群において有意なHbA1c低下を認め、高血糖毒性の解除が一因であると考えられる<sup>38)</sup>。また糖尿病モデルマウスにおいて血管平滑筋細胞のGLP-1受容体も減弱することが報告されている<sup>39)</sup>。

筆者らは図3の検討を正常血糖マウスから糖尿病モデルマウスに変更し、コントロール群、リナグリプチン群に追加し、エンパグリフロジン群、リナグリプチン+エンパグリフロジン群で同様の検討を行ったところ、リナグリプチン+エンパグリフロジン群のみ新生内膜の抑制を認めた(図6)<sup>40)</sup>。エンパグリフロジンを投与したマウスのみで血糖低下がみられたことから、高血糖毒性の解除がリナグリプチンの血管保護効果に必要なこと