

DPP-4阻害薬

川崎医科大学 糖尿病内分泌内科

濱本純子(左) 加来浩平(右)



インクレチンの臨床への応用

インクレチンは、食事の経口摂取に伴い小腸の腸上皮細胞から分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進させる消化管ホルモンの総称である。現在わかっているインクレチンには、小腸上部のK細胞から分泌されるGIP (glucose-dependent insulintropic peptide) あるいはgastric inhibitory peptideと小腸下部や大腸のL細胞から分泌されるGLP-1 (glucagon-like peptide-1) の二つがある。これらは、消化管内に食物が流入し、血糖値が上昇すると、血糖依存性にインスリン分泌を促すとともにグルカゴン分泌を抑制するが、血糖値が80mg/dL以下ではこれらの作用は認められない。したがって、インクレチンを臨床応用すれば既存の製剤のような低血糖の危険性が回避できる。しかし、インクレチンはdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) に速やかに分解されるため、血中半減期は数分以内と短いことが臨床応用上の問題であった。DPP-4活性阻害によってインクレチン作用を増強させるDPP-4阻害薬が開発された。

DPP-4阻害薬

1) 特徴

インクレチンであるGLP-1やGIPを基質として分解する酵素DPP-4の活性阻害により内因性GLP-1、GIPの濃度を増

加させ臨床効果を発現する薬剤で、インクレチンエンハンサーとも称される。2型糖尿病状態ではGIPによるインスリン分泌促進効果は認められないことが明らかにされており、本薬の作用は主にGLP-1を介するものと理解してよい。また、GLP-1には膵β細胞の分化・増殖作用およびアポトーシス抑制作用の報告がある。DPP-4阻害薬は、血中GLP-1を生理的濃度の数倍程度までしか上昇させないため、GLP-1受容体作動薬に認められる悪心・嘔吐などの消化器症状の副作用が少なく、体重減少作用も認められない。

2) 臨床効果

現在、すでに欧米で使用されているDPP-4阻害薬には、ビルダグリプチン(50～100mg)とシタグリプチン(100～200mg)があり、本邦においても、シタグリプチン(25～100mg)が2009年12月11日から使用可能となっている。それ以外にも、多くのDPP-4阻害薬が開発されつつある。

a) 単独療法による臨床成績

2型糖尿病患者を対象としたプラセボとの比較試験の結果では、ビルダグリプチン(50 or 100mg)またはシタグリプチン(100 or 200mg)は、12～24週間の単独投与でHbA_{1c}を0.48～0.8%、空腹時血糖値は約20mg/dL、食後2時

間血糖値は約 50mg/dL 改善させている^{1~3)}。日本人を対象にしたシタグリプチンの検討では、50mg と 100mg を用いて欧米人と同等またはそれ以上の改善効果が認められている。

b) 併用療法による臨床成績

メトホルミン、SU薬(グリメピリド、グリベンクラミド)、インスリン療法などとの併用効果を検討した報告があるが、DPP-4阻害薬を併用することで有意に血糖コントロール状態が改善し、副作

用の頻度の増加も認められていない。

膵β細胞の分化・増殖、アポトーシス抑制作用を有するのみでなく、単独使用では低血糖や体重増加も認められない点、既存の経口血糖降下薬よりも優れている。DPP-4阻害薬は今後の2型糖尿病薬物治療における中心的役割を担う可能性を秘めたものといえよう。

文献

- 1) Aschner P, et al: Diabetes Care 29: 2632-2637, 2006
- 2) Raz I, et al: Diabetologia 49: 2564-2571, 2006
- 3) Pi-Sunyer FX, et al: Diabetes Res Clin Pract 76: 132-138, 2007