

概要

グルコースの恒常性はインスリンを初めとする、多種多様なホルモンが複雑に相互作用することによって保たれているが、これらの調節機構が異常を来すと糖尿病という臨床症状を呈する。特にGLP-1、GIPなどのインクレチンと呼ばれる消化管から分泌されるホルモンには①膵β細胞からのインスリン分泌を増やす、②グルカゴン分泌を抑制し肝臓での糖新生を抑制する、③消化管や脳に作用し食欲を抑制する、作用がある。インクレチンは半減期が1~2分と短く、またDPP-IVという酵素により分解されるため、DPP-IVに抵抗性のあるインクレチンアナログ、またはDPP-IV阻害薬が治療に用いられるようになってきた。インクレチンは食物摂取がトリガーとなり小腸より分泌されるため、血糖値に依存性にインスリンの分泌調整が行える、つまり低血糖発作が起こりにくいことが従来の治療と異なる点である。ここではDPP-IV阻害による治療について考察を行う。

治療適応

現在日本ではDPP-IV阻害薬として、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンの3剤が認可されている。その作用機序から2型糖尿病に対してのみ適応がなされている。決まった適応基準は存在しないが、2型糖尿病治療の食事療法、運動療法を行っても血糖値改善が認められない場合に適応となる。既存の糖尿病治療薬に対して反応性が悪い場合に組み合わせると良好な結果が得られたという研究報告もあるため、組み合わせを考えていく必要があると考えられる。

他の糖尿病治療薬との違い

SU薬はその問題点として低血糖、二次無効がある。SU薬ではDPP-IV阻害薬と異なり、グルコースとは独立してインスリンが分泌されるために低血糖が、また持続的にインスリンを分泌するためβ細胞が疲弊し分泌能が低下、その結果二次無効を引き起こす。チアゾリジン系薬剤は主としてインスリン抵抗性を改善させる働きを、ビッグアニド系薬剤はβ細胞とは無関係に血糖を低下させる働きを、またα-グルコシターゼ阻害薬は二糖類の分解を妨げ、食後の血糖上昇を穏やかにする働きをもちDPP-IV阻害薬とはことなる作用機序をもつ薬剤である。そのためこれら既存の薬剤とDPP-IV阻害薬を併用することにより、より良い血糖コントロールが望める可能性がある。

メリット

- ①グルコース調整を様々な作用点で行えること。
 - ・直接グルコース調整に関わるのはインクレチンであるが、DPP-4阻害薬はインクレチンの分解を抑制するため、結果的にインクレチンの作用を増強する。作用点の増加により他の薬剤との相乗効果を期待できる。
- ②血糖値に依存性にインスリン分泌が行われるため、より生理的な血糖低下作用を示す。
 - ・GLP-1受容体に対するアゴニストであるExendin-4を用いた実験では、糖尿病の人も非糖尿病の人も食事依存性にインスリン分泌が促された。
- ③食欲抑制作用により体重を減少させる働きがある。
 - ・副作用の嘔吐も体重減少に関与している。体重減少作用によりインスリン抵抗性の改善も期待できる。

デメリット

- ①長期の安全性が不明であること。
 - ・2006年8月にシタグリプチンが世界初のDPP-4阻害薬としてメキシコで承認され、日本では2009年10月に承認された。比較的新しい薬剤であり、長期投与の際の有害事象については分からない。
- ②死亡率、糖尿病合併症について十分な検討がなされていないこと。
 - ・承認からの期間が短く、長期間のフォローは今後行われるだろう。

考察

いくつかのランダム化比較試験が行われており、既存の薬物治療により良好な血糖コントロールができていない症例に対してHbA1cの改善が認められたとの報告がある。例えば2型糖尿病の患者741人に24週間行われたトライアルでは、HbA1cが9%以上の患者ではプラセボ群に対してシタグリプチン使用群のHbA1c値、空腹時血糖が改善した。しかし、死亡率や糖尿病合併症に対する検討がなされておらず、長期予後も不明なためその使用に当たっては手探りの部分も多いと考えられる。

[参考]

- 1.Harrison's Internal Medicine 17th edition ; p2275-2304
- 2.Up to Date;Glucagon-like peptide-1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus
- 3.The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans:comparison of nondiabetic state to type2 diabetes;J Clin Endocrinol Metab 2002 Mar;87(3):1282-90
- 4.Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone.;Diabetes Care. 2006 Dec; 29(12):2638-43.
- 5.Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes;Diabetes Care. 2006 Dec;29(12):2632-7