

# DPP-4 阻害薬

## POINT

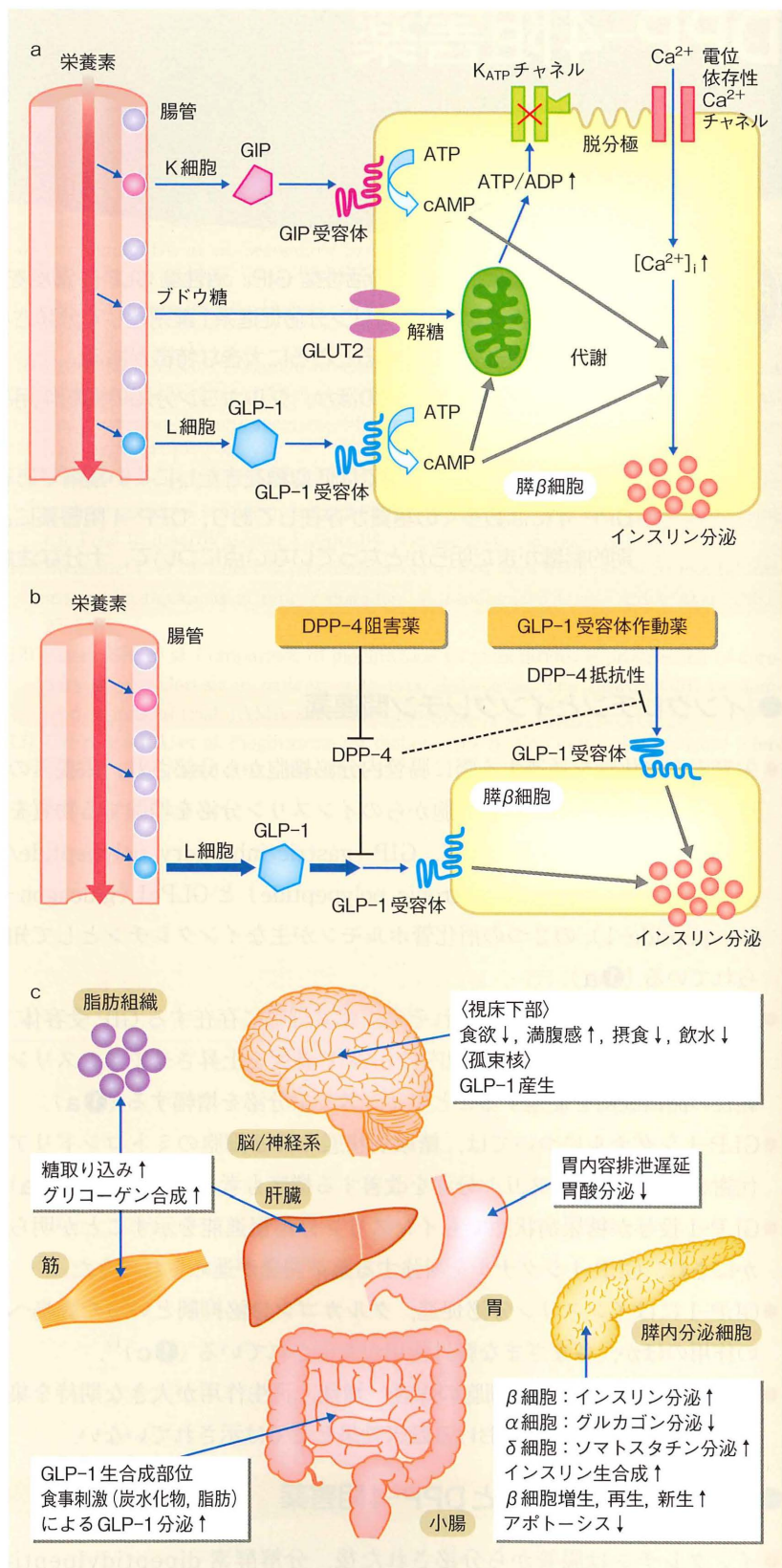
- ▶ DPP-4 阻害薬は内因性の活性型 GIP、活性型 GLP-1 濃度を生理的範囲で上昇させる。
- ▶ DPP-4 阻害薬は「インスリン分泌促進系」薬剤として分類されるが、そのインスリン分泌促進作用が血糖値依存性であるところに大きな特徴がある。
- ▶ インスリン分泌促進作用のほか、グルカゴン分泌の抑制作用など多面的な作用を介した血糖値改善効果が期待される。
- ▶ 作用機序から、単剤使用では低血糖をきたしにくい薬剤である。
- ▶ DPP-4 には数多くの基質が存在しており、DPP-4 阻害薬によるこれらに対する修飾作用の長期的影響がまだ明らかとなっていない点について、十分な注意が必要である。

## ● インクレチンとインクレチン関連薬

- 栄養素が消化管を通過する際に腸管内分泌細胞から分泌され、栄養素の取り込みに合わせて、膵β細胞からのインスリン分泌を増強する物質を「インクレチン」と呼び、現在、GIP (gastric inhibitory polypeptide/glucose-dependent insulintropic polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の2つの消化管ホルモンが主なインクレチンとして知られている (①a)。
- 活性型の GIP と GLP-1 はそれぞれ、膵β細胞に存在する GIP 受容体、GLP-1 受容体に結合し、細胞内の cAMP 濃度を上昇させてインスリン顆粒の開口放出を促進することでインスリン分泌を増幅する (①a)。
- GLP-1 シグナルについては、糖尿病状態の膵β細胞のミトコンドリア代謝を改善してインスリン分泌を改善する機序も考えられている (①a)。
- GLP-1 投与が糖尿病状態でもインスリン分泌促進能を示すことが明らかにされ、GLP-1 シグナルを増強する薬剤開発が進められてきた。
- GLP-1 にはインスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制といった膵島への作用のほか、さまざまな膵外作用が報告されている (①c)<sup>1)</sup>。
- なかでも GLP-1 の膵β細胞の保護、増殖、再生作用が大きな期待を集めているが、まだヒトにおける臨床効果としては示されていない。

## ● インクレチン関連薬と DPP-4 阻害薬

- インクレチンは腸管から分泌された後、分解酵素 dipeptidylpepti-



# 1 インクレチンとインクレチン関連薬の作用機序

a: 膵β細胞への GIP, GLP-1 の作用

b: インクレチン関連薬による治療戦略

c: GLP-1 の諸臓器でのさまざまな生理作用

(c: Drucker DJ, et al. Lancet 2006<sup>1)</sup> より)



## インクレチンの測定

インクレチン関連薬上市に伴って、多くの施設でインクレチンが測定される機会が急増している。インクレチン作用をもつ活性型 GIP、活性型 GLP-1 は分泌後直ちに DPP-4 による分解を受け、多くが不活性型となってしまうため、インクレチンの分泌やインクレチンの作用を検討する際には、総 GIP と活性型 GIP、総 GLP-1 と活性型 GLP-1 を区別して測定することが求められる。また、インクレチンの分泌能を評価する際には総 GIP や総 GLP-1 を、インクレチンの作用の評価・考察の際には活性型 GIP や活性型 GLP-1 を検討するといった、目的に応じた測定対象の選択が必要である。

測定データの評価・比較などを正しく行うためには測定キット間でのばらつきが問題となる。また、最近のインクレチンの測定結果の検討から、活性型 GLP-1 の測定に際して、血漿中の干渉物質が被験者の間で大きなばらつきをもって存在しており、測定結果が大きなばらつきをもっている

### 1 ヒトにおけるインクレチン測定に関する指針

- 活性型インクレチンの測定には DPP-4 阻害薬入りスピッツの使用を必須とする
- 採血後氷冷保存し、血漿分離後は -20℃ 以下で保存する
- 活性型インクレチン測定には固相もしくはエタノール抽出による前処理を必須とする
- 総インクレチン測定には固相もしくはエタノール抽出による前処理を必ずしも必要としない
- 各測定法に関して、抗体の特異性、回収率、intra-assay CV 値、inter-assay CV 値を示すことを必須とする

日本糖尿病学会ホームページ (<http://www.jds.or.jp/>) から抜粋

可能性が示唆された。この干渉物質はエタノール抽出あるいは固相抽出による前処理で除去される。

これらを背景に、日本糖尿病学会/日本糖尿病協会でインクレチン測定標準化委員会が組織され、インクレチン測定法に関する議論が行われ、「ヒトにおけるインクレチン測定に関する指針」がまとめられた (1)。

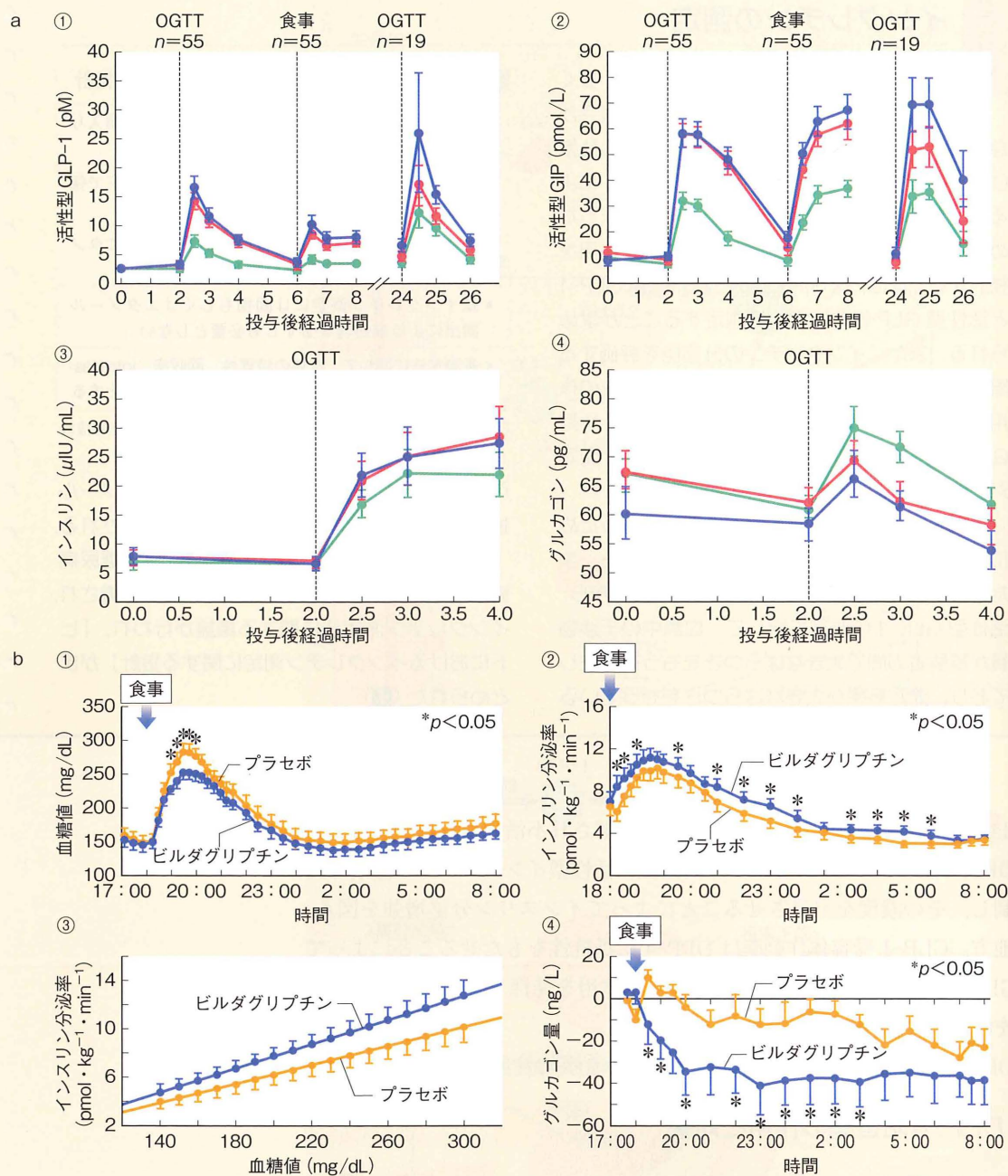
dase-4 (DPP-4) によってすみやかに分解され不活化される。

- DPP-4 阻害薬は DPP-4 による内因性の活性型インクレチンの分解を抑制し、その濃度を上昇させることによってインスリン分泌増強を図る。他方、GLP-1 受容体作動薬は DPP-4 に抵抗性をもたせることによって GLP-1 受容体への安定的なアゴニスト作用を発揮してインスリン分泌を増強する (1b)。
- DPP-4 阻害薬は内服薬、GLP-1 受容体作動薬は注射薬である。

## ● DPP-4阻害薬の作用と効果

### 膵島への作用

- DPP-4 阻害薬の内服によって、経口ブドウ糖、食事負荷後の血中活性型 GLP-1、活性型 GIP 濃度が上昇し、負荷後（食後）の血中インスリン分泌が増強するとともにグルカゴン分泌が抑制される (2a)<sup>2)</sup>。
- DPP-4 阻害薬の内服による負荷後（食後）の血糖値改善とともに、詳細な検討から、同じ血糖値に対する膵β細胞からのインスリン分泌反応が高まることが示されている (2b)<sup>3)</sup>。
- 夜間から翌朝空腹時にわたるグルカゴン分泌の抑制も示されている



## ② DPP-4阻害薬投与時の活性型インクレチンおよび血糖値とインスリン・グルカゴン分泌

a: シタグリプチン単回投与時のプロファイル。①, ②シタグリプチン 25 mg (●), 200 mg (●), あるいはプラセボ (●) を内服して2時間後および24時間後に75g OGTTを, 6時間後に食事負荷試験 (578 kcal; 炭水化物 70 g, 脂質 21 g, 蛋白質 27 g) を施行した際の, 血漿活性型 GLP-1 濃度 (①), 活性型 GIP 濃度 (②)。③, ④シタグリプチンあるいはプラセボ (図中記号は①, ②に同じ) 内服2時間後に行われたOGTT時の血中インスリン (③), グルカゴン (④) 濃度。

b: ビルダグリプチン単回投与時の各種プロファイル。①, ④ビルダグリプチン 100 mg (●) あるいはプラセボ (●) を夕方内服して30分後に食事負荷試験 (535 kcal; 炭水化物 75 g, 脂質 22 g, 蛋白質 19 g) を施行し, 翌朝まで測定した血糖値 (①) およびグルカゴン濃度 (④)。②, ③負荷試験時のCペプチド濃度の推移から数学的モデルを用いて算出したインスリン分泌率 (insulin secretory rate: ISR) (②) と, 血糖値-インスリン分泌率関係直線の傾きで表した $\beta$ 細胞のグルコース感受性 (③)。

(a: Herman GA, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006<sup>2)</sup>より/b: Balas B, et al. J Clin Endocrinol Metab 2008<sup>3)</sup>より)



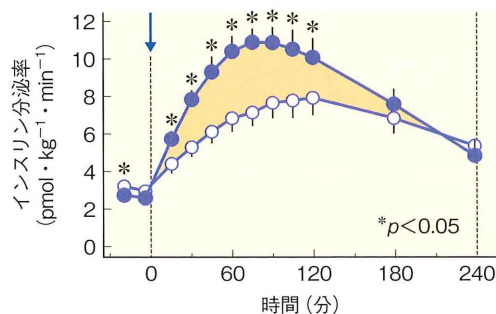
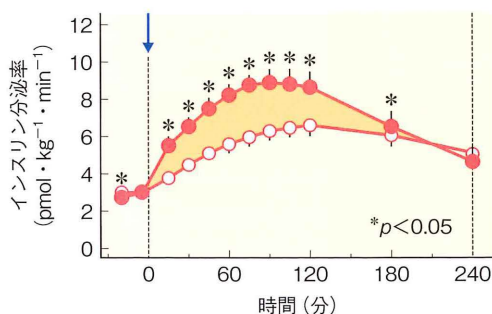
## DPP-4 阻害薬とインクレチン効果

2 型糖尿病患者ではインクレチン効果が健康人に比べて減弱していることが示されており、インクレチン関連薬はこの減弱したインクレチン効果を改善させて 2 型糖尿病患者の経口摂取時のインスリン分泌を増強させると考えられてきた。しかし、最近の報告からは、DPP-4 阻害薬は必ずしもそうした効き方のみでインスリン分泌を増強しているとは限らない可能性が示唆されている (2)<sup>4)</sup>。

同報告によると、DPP-4 阻害薬投与時に活性型 GIP および活性型 GLP-1 の血中濃度が上昇し、結果、経口ブドウ糖負荷時のインスリン分泌反応が大きく増強した。しかし同時に、経静脈ブドウ糖負荷後のインスリン分泌も DPP-4 阻害薬投与時に上昇を示していたため、これから算出されるインクレチン効果は、DPP-4 阻害薬投与時とプラセボ投与時とで変わらなという結果が導かれ

た。本来のインクレチン効果は経静脈ブドウ糖負荷時にはインクレチンの作用が働かないことを前提としているが、この検討では DPP-4 阻害薬の内服が経静脈ブドウ糖負荷時のインスリン分泌反応に明らかな影響を与えたことが示されている。その理由として、一つは経静脈ブドウ糖負荷時の活性型 GLP-1 の血中濃度上昇がみられたこと、もう一つは、インクレチンシグナルが糖尿病状態における膵  $\beta$  細胞の ATP 産生障害を改善する<sup>5)</sup>との筆者らの最近の報告から、経静脈ブドウ糖負荷時のブドウ糖応答性のインスリン分泌を改善させた可能性が考えられる。

後者は、DPP-4 阻害薬の発売後初期に SU 薬に DPP-4 阻害薬を追加併用した際にみられた重症低血糖発現 (p.146 COLUMN 参照) の機序を説明するうえでも示唆に富む。

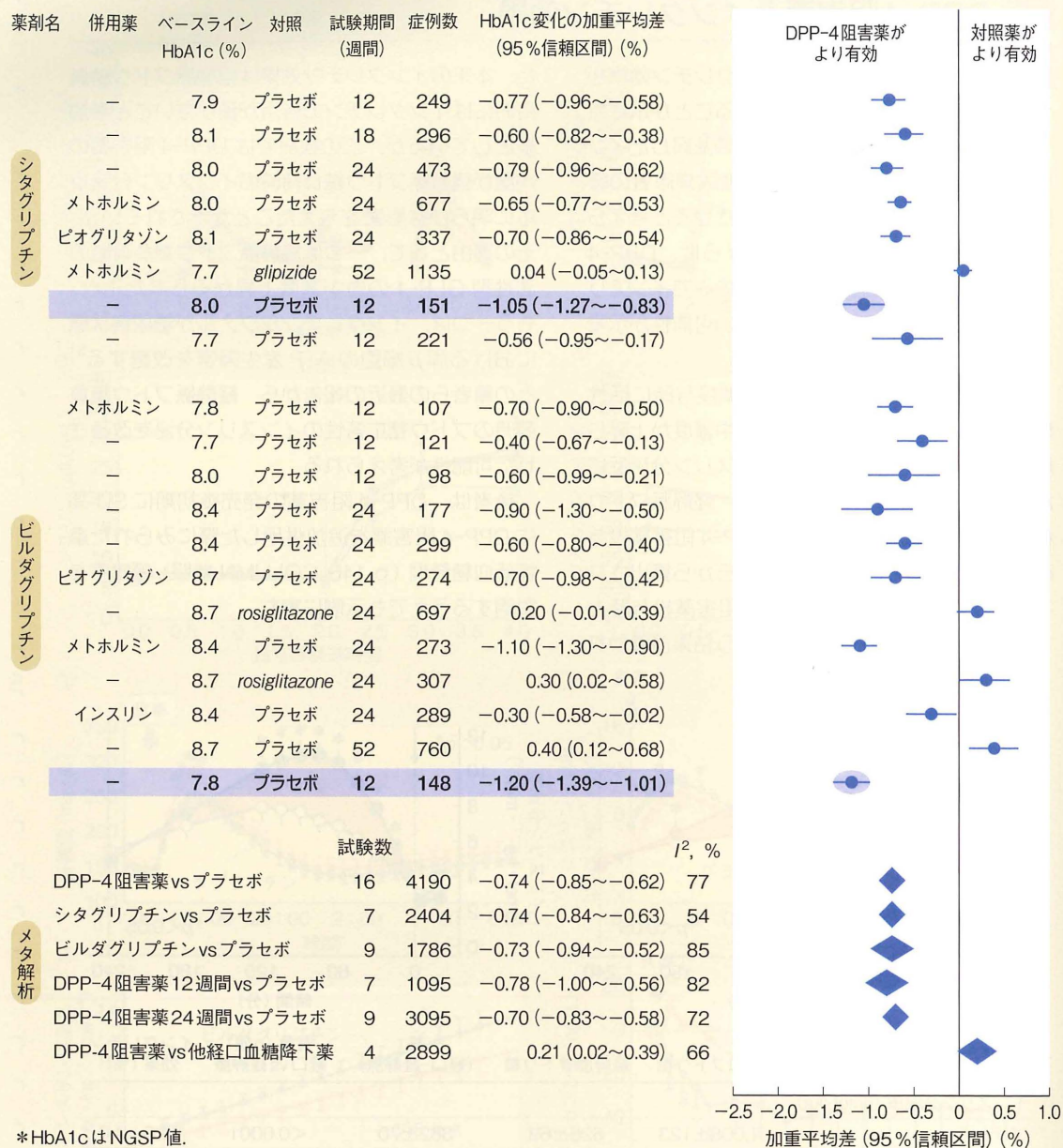


	経口ブドウ糖	経静脈ブドウ糖	差 (経口-経静脈)	有意 (p 値) 経口 vs 経静脈	インクレチン 効果 (%)
インスリン分泌率 (pmol/kg)					
プラセボ	1,008±123	626±69	382±70	<0.0001	34.6±4.0
ビルダグリブチン	1,338±146	829±109	508±98	<0.0001	35.7±4.9
p 値	0.0006	0.013	0.20		0.80

### 2 DPP-4 阻害薬の内服とインクレチン効果

21 人の 2 型糖尿病患者 (59±9 歳, BMI 28.6±2.6, HbA1c 7.3±0.5 % (国際標準値)) に 13 日間ビルダグリブチン (図右) とプラセボ (図左) を投与した後のインクレチン効果。それぞれ●, ○は 75g 経口ブドウ糖負荷時, ○, ○は経静脈ブドウ糖負荷時のインスリン分泌率を示す。両者の曲線下面積の差 (黄色部分) の経口ブドウ糖負荷時の曲線下面積に対する割合でインクレチン効果を算出している。それぞれの曲線下面積 (とその差) の値を下の表に示している。

(Vardarli I, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011<sup>4)</sup> より)



### ③ 2型糖尿病患者に対するDPP-4阻害薬の血糖値改善効果

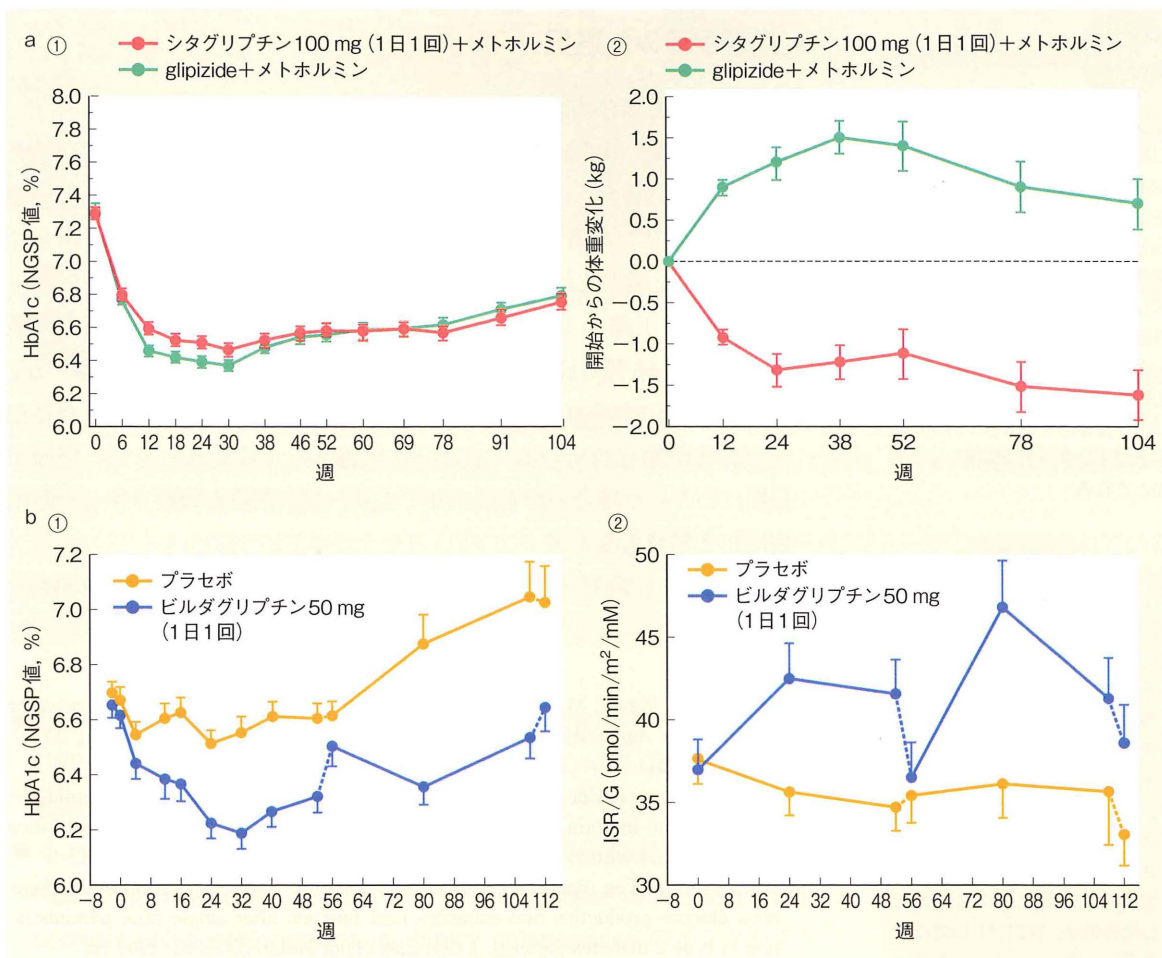
(Amori RE, et al. JAMA 2007<sup>6</sup>)より。太字、網かけを施した部分は日本人を対象とした結果であり、筆者によってハイライトされた

(②b).

#### 血糖値改善効果

- これまでの臨床試験結果から、12~24週間の投与でおおむねHbA1c 0.8~1.0%程度の改善効果が示されている(③)<sup>6</sup>。
- 海外の報告に比べて、日本人での血糖値改善効果が高いことが期待され





#### 4 DPP-4阻害薬の2型糖尿病に対する2年間投与時の効果

a: シタグリプチン。1,500 mg/日以上メトホルミンを投与していた2型糖尿病患者にシタグリプチン (●) あるいはSU薬 (glipizide) (●) を投与した際の2年間にわたるHbA1c (①) と投与開始前からの体重変化 (②) の推移。

b: ビルダグリプチン。2型糖尿病患者に対するビルダグリプチン単剤投与時のHbA1c (①) およびインスリン分泌率/血糖値比 (ISR/G) でみた膵β細胞機能 (②) の推移。1年目、2年目とも52週間のビルダグリプチン (●) またはプラセボ (●) の投与 (0~52週, 56~108週) の後、4週間の休薬期間をおいている (52~56週, 108~112週)。

(a: Seck T, et al. Int J Clin Pract 2010<sup>7)</sup> より / b: Scherbaum WA, et al. Diabetes Obes Metab 2008<sup>8)</sup> より)

ている。

- 海外では年余にわたる血糖値改善作用とともに、長期投与下にも体重増加をきたさないことが示されている (4a)<sup>7)</sup>。
- 内服下に膵β細胞機能 (インスリン分泌機能) のベースラインからの改善がみられているが、内服を中止すると元に復しており (4b)<sup>8)</sup>、長期内服によって本当の意味での膵β細胞機能改善が得られるかには今後の検討が必要である。

## Key words

**インクレチン効果** ▶ 膵β細胞は経口摂取により血中に取り込まれた栄養素の刺激によってインスリンを分泌するが、その際、消化管から分泌される液性因子を介した、栄養素の取り込みに合わせたインスリン分泌の増強を示す。この液性因子をインクレチンと称し、インクレチンによるインスリン分泌の増強効果をインクレチン効果という。食後のインスリン分泌の約半分がインクレチン効果によるものとされる。

## MEMO

## インクレチン効果の算出

経口ブドウ糖負荷時に得られた血糖値の推移と同じ血糖値経過をたどるように、注入速度を調整しながら経静脈ブドウ糖負荷を行う。その際のインスリン分泌反応はインクレチンの作用によって、経静脈ブドウ糖負荷時よりも経口ブドウ糖負荷時に大きい。この差を経口ブドウ糖負荷時のインスリン分泌反応で除いたものが、経口ブドウ糖負荷時のインスリン分泌反応全体に占める、インクレチン作用を介した分泌反応の割合として算出されるインクレチン効果である。

## ● 病態からみた選択

- インスリン非依存状態にある2型糖尿病が適応となる。
- 基本的に幅広い症例に対して選択が可能である。なかでも、食後血糖を改善させたい場合、体重増加を避けたい場合、特に低血糖を避けたい場合（インスリンあるいは他のインスリン分泌促進系薬剤との併用を除く）に有用な選択肢となる。
- 経口血糖降下薬としては、DPP-4を阻害することによって活性型GLP-1と活性型GIPの濃度を高める作用を実現している(2)が、DPP-4にはこれらインクレチンのほかにも非常に数多くの基質が存在することが知られている<sup>9)</sup>。DPP-4阻害薬によるそれら基質の修飾が長期にわたった場合の影響は未知であり、常に慎重な観察を伴った臨床使用が必要である。

(濱崎暁洋，稲垣暢也)

## ● 文献

- 1) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368: 1696-705.
- 2) Herman GA, et al. Effects of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin, and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4612-9.
- 3) Balas B, et al. The dipeptidyl peptidase IV inhibitor vildagliptin suppress endogenous glucose production and enhances islet function after single-dose administration in type 2 diabetes patients. J Clin Endocrinol Metab 2008; 92: 1249-55.
- 4) Vardarli I, et al. Inhibition of DPP-4 with vildagliptin improved insulin secretion in response to oral as well as "isoglycemic" intravenous glucose without numerically changing the incretin effect in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 945-54.
- 5) Mukai E, et al. Exendin-4 suppresses SRC activation and reactive oxygen species production in diabetic Goto-Kakizaki rat islets in an Epac-dependent manner. Diabetes 2011; 60: 218-26.
- 6) Amori RE, et al. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. JAMA 2007; 298: 194-206.
- 7) Seck T, et al; Sitagliptin Study 024 group. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. Int J Clin Pract 2010; 64: 562-76.
- 8) Scherbaum WA, et al. Evidence that vildagliptin attenuates deterioration of glycaemic control during 2-year treatment of patients with type 2 diabetes and mild hyperglycaemia. Diabetes Obes Metab 2008; 10: 1114-24.
- 9) Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Care 2007; 30: 1335-43.