

GLP-1 受容体作動薬

POINT

- ▶ 現在臨床応用中の GLP-1 受容体作動薬はいずれも 1~2 回/日で皮下注射する製剤で、2 型糖尿病患者（インスリン非依存状態）を対象としている。
- ▶ エキセナチドもリラグルチドも腎機能低下者に投与する際には、注意が必要である。
- ▶ GLP-1 受容体作動薬の副作用として膵炎の発生が懸念されているが、現時点で明らかに有意差をもって多く発生するとした報告はない。
- ▶ 消化器症状の程度はおおむね強くなく、一過性で消失するが、いずれの薬剤も単独で 1~3 kg 程度の体重減少が報告されている。

MEMO

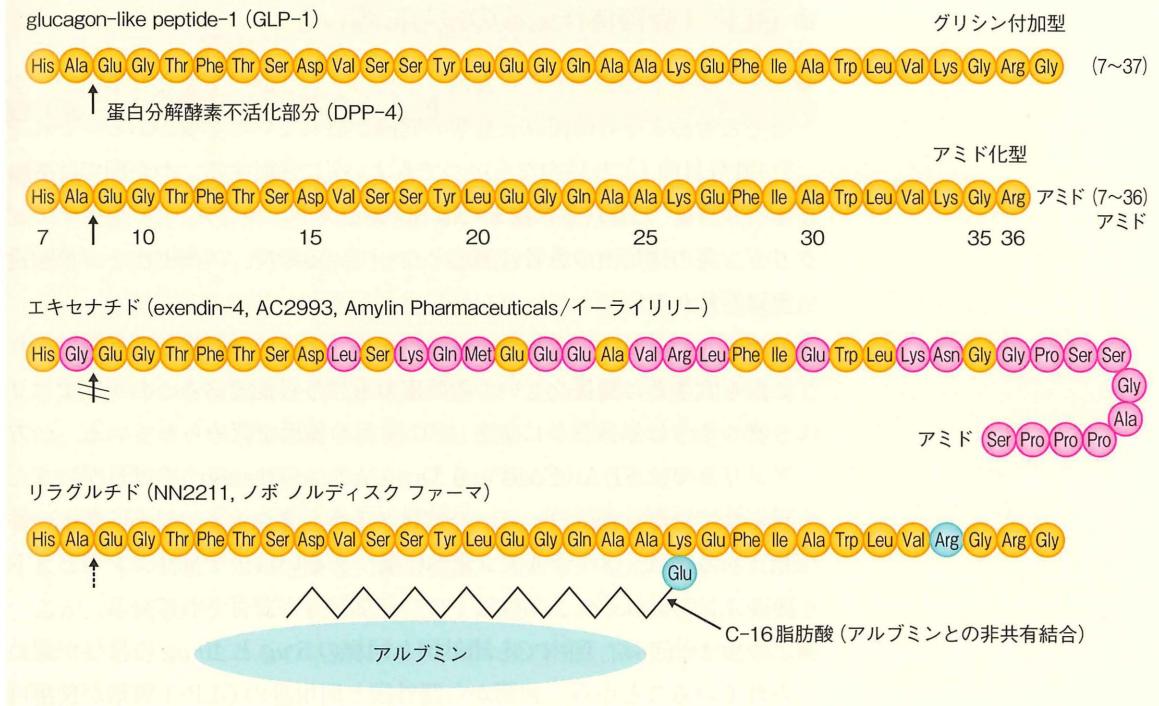
インクレチン作用には GIP と GLP-1 による作用が考えられる。GLP-1 受容体作動薬の場合は、純粋に GLP-1 作用のみと考えられるが、DPP-4 阻害薬の場合は、治療の経過中、GIP と GLP-1 作用の両者を併せもつことが想定され、作用メカニズムが異なると考えられている。

● GLP-1 受容体作動薬の種類と特性

- GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬にはこれまでに 2 種類の薬物が臨床応用されている。
- 最初に開発された薬物はエキセナチドで、ヒト GLP-1 と 50 % 以上相同性を有するアメリカ毒トカゲの毒腺から抽出された exendin-4 の生合成品である。本薬は血中半減期が約 90 分とヒト GLP-1 (約 2 分の血中半減期) に比べ大幅に延長し、皮下注射後の作用も 8 時間持続するため、1 日 2 回の注射で GLP-1 作用が維持できる (①)。
- 一方、リラグルチドはヒト GLP-1 の構造にパルミチン酸を付加してアシル化し、多量体を形成させて皮下組織に滞留させ、皮下からの吸収を遅らせることにより DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) からの作用を免れている。しかも、血中でアルブミンと結合することにより血中半減期が 13 時間にまで延び、少なくとも 24 時間作用が持続する。このため、リラグルチドは 1 日 1 回の皮下投与で有効である。

● GLP-1 受容体作動薬の対象患者

- 2 型糖尿病患者（インスリン非依存状態）が対象となる (②)。
- インスリン非依存状態の判定についてはこれまで種々の方法が推奨されてきたが、一定の基準でインスリン非依存状態と判定しても、必ずしも GLP-1 受容体作動薬の有効性の指標とはならない。あくまでもインスリン非依存状態の判定の指標として用いられているので、これが有効性の判定に使えるわけではない。



① GLP-1 受容体作動薬の構造

(Nauck MA, et al. Regul Pept 2004¹⁾を参考に作成)

② 糖尿病の病因・病態と GLP-1 受容体作動薬の適応

	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
1 型糖尿病	多数	GAD (+)
2 型糖尿病	まれにあり	多数

インスリン依存状態、非依存状態の鑑別には C ペプチドを測定するが、空腹時値のみや腎機能低下時には鑑別困難なことが多く当面専門医の判断による鑑別が重要。

GAD: 抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体

- 空腹時 CPR (C peptide immunoreactivity) 1.0 ng/mL 以上、食後 2 時間 (グルカゴン負荷試験頂値) CPR 2.0 ng/mL 以上、尿中 CPR 30 μ g 以上が一応の目安であるが、これ以上でもまたこれ以下でも有用である場合やそうでない場合もある。ただ、このような基準を十分満たしておれば有用である可能性は高い。
- 1 型糖尿病患者でもこれまでの報告では、GLP-1 受容体作動薬はインスリン治療下にて有効であるので、今後インスリンとの併用が認められれば治療対象に含められる可能性はあるが、現時点では保険適用外である。

● GLP-1 受容体作動薬の投与に際して

- エキセナチドは朝食前と夕食前（1日のうち2回の主要な食事前で、少なくともおよそ6時間以上食事の間隔が離れている必要がある）それぞれ60分以内（これ以内ならいつでもよい）に注射する。わが国ではスルホニル尿素（SU）薬単独またはSU薬とメトホルミン、SU薬とチアゾリジン薬の併用中の患者に適応となっているので、エキセナチド単独投与は行われない。
- リラグルチドはエキセナチドとは異なり、1日に1回投与で有効であり、しかも食事とは関係なくいつの時点でも投与可能である。わが国ではリラグルチドは単独投与に加え、SU薬との併用が認められている。一方、アメリカではFDA（Food and Drug Administration）の認可がまだ得られていないが、ヨーロッパではメトホルミンあるいはSU薬との併用、あるいは、メトホルミンとSU薬、あるいはチアゾリジン薬とメトホルミンのそれぞれ2剤併用下での追加投与が認可されている。
- エキセナチドは、国内でも諸外国と同様の5 μ gと10 μ gの投与が認められていることから、初期から諸外国と同用量のGLP-1製剤が使用可能である。この点はリラグルチドの最高用量が諸外国の用量の半分に設定されていることとは対照的である。
- エキセナチドの開始用量は5 μ gで目標投与量は5~10 μ gである。投与ルートは皮下注射であり、大腿部、腹部、上腕部皮下に注射する。注射部位によるエキセナチドの血中への出現に差は認めない。
- エキセナチドは主に腎糸球体から濾過され、分解を受け除去される一方、肝機能には関連する副作用の報告はみられない。腎機能低下者では推算糸球体濾過率（eGFR）の低下度に応じて血中エキセナチド濃度の上昇がみられ、特に末期腎不全では8例中7例で制吐薬の使用が必要となるほど強い嘔吐がより長期にみられたため（対照の腎機能正常者では8例中1例に制吐薬が使用された）、透析患者と重篤な腎機能低下者では禁忌となっている。
- リラグルチドはエキセナチドとは異なり、1臓器によって代謝を受けるわけではなく、尿中には完全な形のリラグルチドはみられていない。リラグルチドは血中で徐々に小分子のペプチドやアミノ酸、脂肪酸に分解され、肝臓あるいは腎臓にて除去されると考えられる。リラグルチドも大腿部、腹部、上腕皮下にいずれも注射可能で、薬物動態について性差、年齢差はみられない。
- リラグルチドを肝障害患者に投与した検討結果では、肝障害の程度に応じて生物活性が低下し、安全性のパラメーターに関して正常肝機能者とのあいだに差がなかった。また、腎機能低下においても正常腎機能者

比べ生物活性は低下しており、リラグルチドは肝・腎機能低下者の場合禁忌ではなく、慎重投与すること（使用経験が少ないため）となっている。

● GLP-1 受容体作動薬の安全性

膵炎

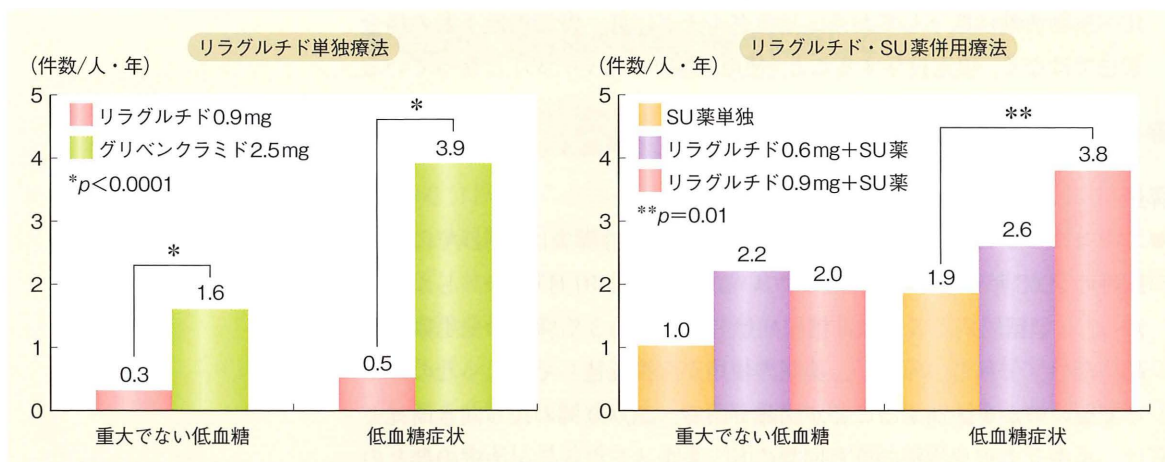
- エキセナチドの使用による出血性あるいは壊死性膵炎は、FDA による認可の 2005 年から 6 例報告されている（2007 年 10 月現在）。しかしながら、2 型糖尿病患者では非糖尿病患者に比べ約 3 倍膵炎の発生頻度が高いため、これらの報告が、薬剤の使用が直接関連して起こったのかそうでないのかを区別することが困難である。28,000 例の後ろ向き研究では、エキセナチド治療の群と同数の SU 薬かメトホルミン治療の群との比較では膵炎の発生頻度に差がないことが明らかにされている。
- リラグルチドでも急性膵炎の発生頻度について、第 3 相試験でのデータについての解析では対照薬との発生頻度に差がないことが報告されているが、症例数が少なく一般の発生頻度を反映していない可能性も指摘されているため、これらの結論については今後の注意深い観察が必要である。

低血糖

- エキセナチドの使用による低血糖の発現は、併用薬剤に大きく依存している。エキセナチド単独投与では低血糖の発現は 4～5 % 程度でプラセボと変わりがなく、かつ重篤な低血糖は発生していない。
- エキセナチドとメトホルミンあるいはチアゾリジン薬との併用でも低血糖の発現頻度は増加していない。しかしながら、SU 薬との併用では軽度から中等度の低血糖の発現が増大しており、SU 薬と併用する場合に特に注意が必要である。
- リラグルチド単独投与での低血糖の発現はほとんどみられない。
- SU 薬との併用では 5～27 % ほど発現頻度が増加する。第 3 相臨床試験では、SU 薬との併用あるいはインスリンとの併用時に重篤な低血糖が 1 例もしくは 2.2 % にみられており、対照薬のみに比べ発生が増加していた (3)。

消化管症状

- エキセナチドの最もよくみられる副作用として嘔気がある。患者の 3～51 % にみられるが、一般に一過性であり通常 8 週間後には和らぐとされており、これが原因で体重減少になるわけではない (4)²⁾。
- 第 3 相臨床試験データではリラグルチド使用例の 10～29 % に嘔気の副作用がみられたが、治療後 4 週目までに 10 % 未満に減少した。しかも、嘔気の副作用は一過性であったにもかかわらず、体重減少は持続したので、嘔気の直接効果で体重が減ったとは考えにくい。嘔吐は 4～12 %

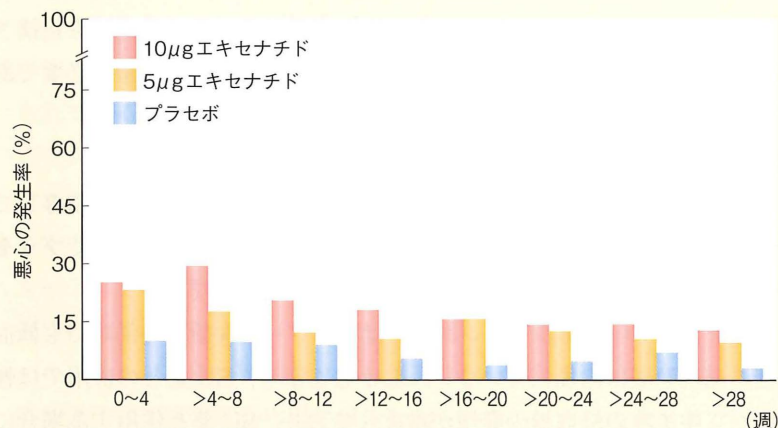


③ リラグルチド投与時の低血糖発現状況

(左図: Kaku K, et al. 演題番号 III-11-4 / 右図: Seino Y, et al. 演題番号 III-11-1. 第52回日本糖尿病学会学術集会(2009)より)

④ エキセナチドの海外第3相臨床試験における悪心発生率の経時変化

(DeFronzo RA, et al. Diabetes Care 2005²⁾より)



にみられたが、大きな副作用ではなかった。

抗体産生

- 24~30 週の大規模臨床試験において 24~49 % のエキセナチド治療患者に、試験終了時に抗体産生が認められた。抗体が認められた患者の大半で、血糖コントロールは抗体産生のみられない患者とほぼ同等であった。
- エキセナチド 1 日 2 回投与を受けた 6 % の患者では高抗体価が認められ、このうちの 50 % (全体の 3 %) はエキセナチドに対する応答が減弱した。一方、1 週間 1 回投与のエキセナチドではより多くの患者に抗体産生がみられ (全投薬患者の 74 %)、24 % に高抗体価が認められた。
- 高抗体価がみられた患者の血糖改善効果 (HbA1c の降下度で 1.4 %) は低抗体価の降下度 (HbA1c で 2 %) に比べ、より減弱していた。
- リラグルチドに対する抗体産生は多くの報告で 9~13 % と低い発生率

を示しており、また血糖降下作用には影響しないことが報告されている。これはエキセナチドに比べると低い値であり、おそらく構造的にリラグルチドはヒト GLP-1 と高い相同性を示すことがその原因と考えられている。

● GLP-1 受容体作動薬と体重減少

- エキセナチドを SU 薬単剤もしくは SU 薬とメトホルミンまたは SU 薬とチアゾリジン薬併用患者に投与した国内第 3 相臨床試験では、体重は 24 週後に、5 μ g 1 日 2 回投与患者で 0.39 kg, 10 μ g 1 日 2 回投与患者では 1.54 kg 低下した。52 週まで長期投与し続けた際の体重変化は 5 μ g 1 日 2 回投与患者で 0.23 kg, 10 μ g 1 日 2 回投与患者では 1.61 kg 低下した。
- 海外の報告ではエキセナチド単独投与試験が行われており、24 週間後の体重はプラセボ群で 1.4 kg 低下したが、5 μ g 群で 2.8 kg, 10 μ g 群で 3.1 kg 低下した。
- 海外のリラグルチドの単剤投与の検討では、1.9 mg/日投与 14 週間後に最大で 2.9 kg 減少した。LEAD 試験と呼ばれる一連の試験により、SU 薬に追加した LEAD1 では 26 週間後 0.2 kg の減少であったが、rosiglitazone 併用群のみ 2.1 kg 体重が増加した。LEAD2 ではメトホルミンとの併用で 26 週間後 1.8 mg 投与群で 2.8 kg 減少した。
- 糖尿病のない肥満症のみの患者へのリラグルチド単独投与試験では、1.2 mg から 3.0 mg まで 20 週間投与され、1.2 mg 投与群で 4.8 kg, 3.0 mg 投与群で 7.2 kg の体重減少が用量依存的に認められた。この際の嘔気、嘔吐の副作用は 2.4 mg および 3 mg 投与群でプラセボ群の 7 倍発生したが、いずれも軽度から中等程度で一過性であった。

(黒瀬 健, 清野 裕)

● 文献

- 1) Nauck MA, et al. Secretion of incretin hormones (GIP and GLP-1) and incretin effect after oral glucose in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. Regul Pept 2004; 122: 209-17.
- 2) DeFronzo RA, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005; 28: 1092-100.
- 3) Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. J Am Pharm Assoc 2009; 49 (Suppl 1): S16-29.
- 4) Robles GI, Singh-Franco D. A review of exenatide as adjunctive therapy in patients with type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2009; 3: 219-40.
- 5) Wajsborg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther 2010; 4: 279-90.

Advice
from
Expert

GLP-1 受容体作動薬導入時の高血糖

2 型糖尿病患者に対する新たな治療薬として、2010 年 6 月、GLP-1 受容体作動薬リラグルチド¹⁻⁴⁾が上市され、2011 年 7 月には長期処方可能となった。また、2010 年 12 月にはエキセナチド^{5,6)}も上市され、今後、使用可能な GLP-1 受容体作動薬⁷⁾の種類も順次増えることが予想され、GLP-1 受容体作動薬の有効性だけでなく、適正使用についても考える必要がある。本項では特に GLP-1 受容体作動薬導入後の高血糖について注意点を概説する。

切り替え時の有害事象

インスリン治療を中止し、GLP-1 受容体作動薬リラグルチドに切り替えた症例で、糖尿病ケトアシドーシスを発症後、死亡に至ったケースが 2 件報告された⁸⁾。加えて、インスリン治療からリラグルチドに切り替えた後、幸い死亡には至らなかったケトアシドーシス症例や著明な高血糖をきたした症例が複数報告された⁸⁾。

こうした事例を受け、リラグルチドの製造・販売元であるノボ ノルディスク ファーマがブルーレーターを配布、また、インクレチン (GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬) の適正使用に関する委員会が recommendation を発表している。なお、6 か月後に上市されたエキセナチドについても重篤な高血糖が報告されている⁹⁾。

切り替えは専門医の管理下で

こうした事例をふまえ、GLP-1 受容体作動薬が、インスリンと同じ注射薬であるが、インスリンの代替えにはならないことを改めて認識する必要がある。そして、インスリン治療から

① 糖尿病の病因・病態と GLP-1 受容体作動薬の適応

	インスリン 依存状態	インスリン 非依存状態
1 型糖尿病	多数	抗 GAD 抗体 (+)
2 型糖尿病	まれにあり	多数 GLP-1 受容体 作動薬の適応

- ・インクレチンはインスリンの代替とはならない。インスリン依存状態にある患者ではインクレチン製剤への切り替えは行われるべきではない。
- ・インスリン治療患者のインスリン依存状態の鑑別は、症例によってはグルカゴン負荷試験などによる判定を必要とするなど、難しい場合が多く、専門医に委ねるべきと考える。

(インクレチン〈GLP-1 受容体作動薬と DPP-4 阻害薬〉の適正使用に関する委員会 recommendation 〈http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/uploads/photos/698.pdf〉より抜粋)

GLP-1 受容体作動薬に切り替えるにあたり、患者がインスリン依存状態にあるのか、非依存状態にあるのか、十分検討を行ったうえで切り替えの可否を判断しなければならない (インスリン依存状態にある患者では切り替えは行うべきでない)。

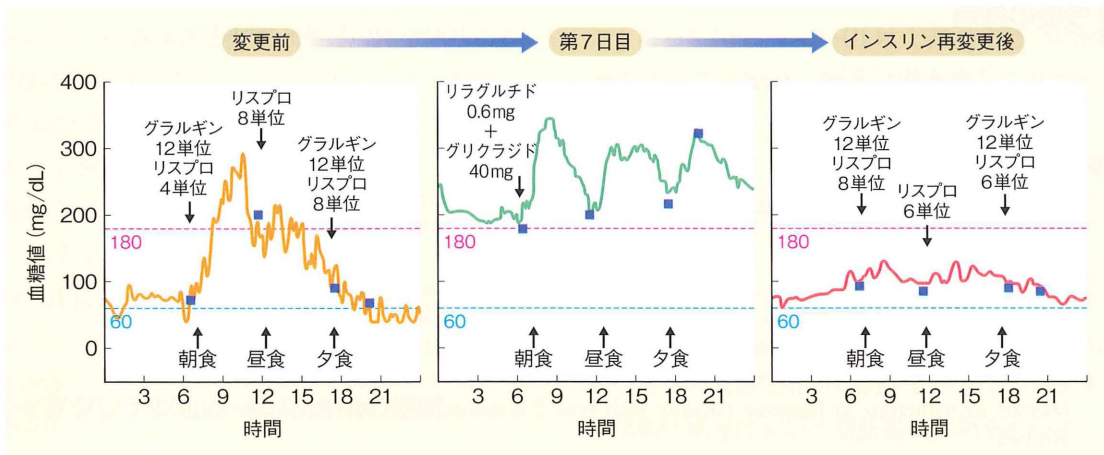
インスリン依存状態とは、体内のインスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠な状態と定義され、1 型糖尿病に多くみられるが、2 型糖尿病でも存在する (①)¹⁰⁾。その判定については血清 C ペプチドの測定が有用であるが、腎機能低下により見かけ上、血清 C ペプチドが高値に出る場合もあり、各種負荷試験 (食事負荷、グルカゴン負荷など) や 24 時間蓄尿などによる総合的な判定が必要となり、また、鑑別が難しい場合も多い (②)¹¹⁾。したがってインスリン治療からインクレチン関連薬への切り替えは糖尿病専門医に

② Cペプチド (CPR) によるインスリン依存性またはインスリン治療必要性の目安

	空腹時血中 CPR (ng/mL)	グルカゴン負荷後 CPR 頂値 (ng/mL)	グルカゴン負荷後 Δ CPR5 (ng/mL)	尿中 CPR (μ g/日)
インスリン依存性	≤ 0.5	≤ 1.0	≤ 0.5	≤ 20
インスリン非依存性	≥ 1.0	≥ 2.0		≥ 30
インスリン治療必要		≤ 1.8	$\leq 0.7 \sim 1.0$	≤ 30

上記の指標はあくまで目安であり、これのみにてインスリン依存性やインスリン治療の必要性を決定すべきではなく総合的に判断する必要がある。

(日本糖尿病学会編. 糖尿病専門医研修ガイドブック, 第4版, 2009¹¹⁾より)



③ インスリンからリラグルチドに切り替え後に高血糖をきたした2型糖尿病の一例

62歳女性, BMI 23.6 kg/m², 罹病期間32年. 父親と父方の祖母に糖尿病あり. 抗GAD抗体, 抗IA-2抗体は陰性. 糖尿病を指摘され, しばらくはグリベンクラミド内服にて加療されるが, 妊娠を契機にインスリン導入となる. 以後, インスリン治療を続けてきたが, 血糖コントロールは不良であった. 過去5年間, HbA1c (JDS値) は8~9%台にて推移していた. 合併症には神経障害と網膜症を認めるが, 腎症はない. リラグルチド導入前, 蓄尿Cペプチド11.8 μ g/日, 食事負荷試験にて, 空腹時血糖90 mg/dL, 空腹時Cペプチド0.20 ng/mL, 食後2時間血糖値197 mg/dL, 食後2時間Cペプチド1.49 ng/mLと内因性インスリン分泌能の著しい低下を認めた. 入院のうえ, 持続血糖測定 (continuous glucose monitoring: CGM) を行いながらインスリンからリラグルチドへの切り替えを行ったが, 切り替え後, 著明な高血糖を認めたため, インスリン治療に戻した.

委ねるべきであろう.

筆者らの施設における症例

筆者らの施設で, インスリンからリラグルチドへ切り替えた150症例のうち, Cペプチドに関する数値が, インスリン治療を必要とする目安以下では, 切り替えにより血糖上昇をきたし再びインスリン治療に戻さざるをえないケースが多いこともわかってきた (③). 切り替え前

の1日あたりのインスリン注射回数に関して, 1回, 2回, 3回以上のいずれの場合も, 切り替え後に高血糖をきたした患者の割合が同等であることから, BOT (basal-supported oral therapy) なら安易に切り替えられるというものでなく, やはり十分な注意喚起が必要と考えられる. また, 内因性インスリン分泌能が比較的保たれている患者でも, 切り替え後, 血糖上昇をきたすことがあり, インスリン非依存状態

であるということが必須条件であるものの、十分条件ではないことを常に意識する必要がある。

筆者らの施設ではインスリンからの切り替え症例は原則入院で行い、かつ、切り替え後、数週間は頻回に血糖自己測定を行い、著明な高血糖を認めた際は医療機関に連絡するよう指導している。

今後の課題

GLP-1 受容体作動薬が、わが国で上市され

1年が経過した。実臨床においても十分な体重減少作用とHbA1c低下作用を発揮、また、血糖変動を平坦化することで良質なHbA1cを達成しうることが確認されつつある。しかし、長期的な血糖降下作用や糖尿病合併症の進展抑制効果を確認することが今後の重要な課題である。また、未知の有害事象が起こりうる可能性に対して細心の注意を払うとともに、適正使用により重篤な高血糖などの有害事象の発生を抑制することがなおいっそう重要と考える。

(矢部大介, 清野 裕)

●文献

- 1) Kaku K, et al. Fifty-two-week, randomized, multicenter trial to compare the safety and efficacy of the novel glucagon-like peptide-1 analog liraglutide vs glibenclamide in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2011. (doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00128.x)
- 2) Seino Y, et al. Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with sulfonylurea safely improves blood glucose measures vs sulfonylurea monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of a 52-week, randomized, multicenter trial. *J Diabetes Invest* 2011; 2: 280-6.
- 3) Seino Y, et al. Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1013-22.
- 4) Kaku K, et al. Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 341-7.
- 5) Inagaki N, et al. Long-term safety and efficacy of exenatide twice daily in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2011. (doi: 10.1111/j.2040-1124.2011.00137.x)
- 6) Kadowaki T, et al. Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J* 2009; 56: 415-24.
- 7) Seino Y, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of albiglutide, a long-acting GLP-1-receptor agonist, in Japanese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 3049-57.
- 8) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社. ビクトーザ皮下注18mg「市販直後調査」副作用発現状況のご案内 (平成22年6月～平成22年12月). http://novonordisk.co.jp/media/victoza_early_postmarketing_phase_vigilance_sideeffect_information_v6.pdf
- 9) 日本イーライリリー株式会社. バイエッタ皮下注適正使用のお願い. https://www.lilly.co.jp/lillyanswers/data/doctor/other/BYT_guide_201107.pdf
- 10) 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010. 文光堂; 2010.
- 11) 日本糖尿病学会編. 糖尿病専門医研修ガイドブック, 第4版. 診断と治療社; 2009.

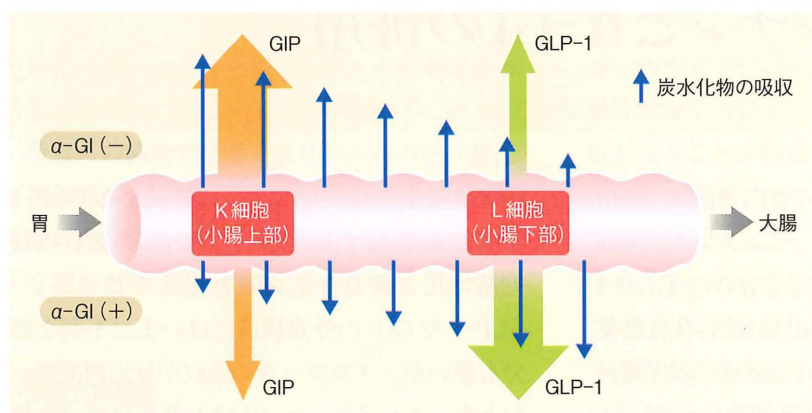
インクレチンと α -GIの併用

インクレチン関連薬が続々と上市され、治療薬の選択肢が増えつつある。インクレチン関連薬には、現在のところ大きく分けて GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) 受容体作動薬と DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬があるが、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI) との併用を考える場合、より意味をもつと考えられるのは DPP-4 阻害薬の併用である。インクレチン関連薬はわが国で上市されて日が浅く、保険上の併用薬の制限もあるが、本項ではインクレチン関連薬と併用する薬剤の一つとして α -GI に焦点を当ててその意義を検証してみたい。

インクレチンと α -GIの併用の意味

α -GI は消化管内で糖質の分解を抑制することによりグルコースの吸収を遅らせ、食後の急峻な血糖上昇を抑制するのがその主な作用である。現在アカルボース、ボグリボース、ミグリトールの3剤が存在するが、前者2剤は基本的に吸収されないのに対しミグリトールは吸収型の薬剤であることから、消化管下部に到達する薬物濃度が減少していくという特徴をもつ。 α -GI には、1995 年の Göke らのボグリボースが血中の GLP-1 濃度を上昇させたという報告以来、いずれの薬剤についても健常者や2型糖尿病患者を被験者としていくつかの同様の報告があり¹⁻⁶⁾、活性型 GLP-1 を区別して測定した結果でも活性型の増加が認められていることから、GLP-1 分泌の増加が示唆されている^{5,6)}。一方、GLP-1 濃度が上昇するのに反して血中の GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide)

濃度は減少する³⁻⁶⁾。この α -GI による GLP-1 と GIP の相反する反応は、 α -GI の糖質吸収抑制作用と関連していると考えられている。GLP-1 や GIP の分泌機構にはいまだ不明な部分も多いが、グルコースの吸収が分泌刺激の一つとなっている⁷⁾。 α -GI は上部消化管での糖質の分解・吸収を抑制することから、十二指腸や上部小腸に分布する K 細胞からの GIP 分泌は低下し、下部消化管まで糖質が流入して下部消化管での糖質吸収が増加するため、下部消化管に多く分布する L 細胞からの GLP-1 の分泌が増加するのではないかと考えられる (①)。GLP-1、GIP はいずれもインスリン分泌を増強して食後の血糖上昇を抑制するが、GIP シグナルは脂肪細胞において脂肪蓄積作用をもつことから、インスリン分泌という点では重要であるものの (特に極早期)、長期的な観点からは糖尿病治療にはむしろ抑制したほうが好ましい可能性がある。DPP-4 阻害薬は GLP-1、GIP いずれのシグナルも増強するため、 α -GI と併用することは、GLP-1 シグナルをさらに増強しつつ GIP シグナルの増強は抑える、という効果につながることを期待される。なお、同じ α -GI 間においてもインクレチンに与える影響には差異がある可能性があり、ミグリトールは吸収型であるため上部消化管では高濃度で存在しつつ下部消化管では低濃度になることから、他の2剤よりもさらに GLP-1 増加作用が強く GIP 減少作用が強いことも考えられ、実際ミグリトールとアカルボースの比較においてそれを裏づける報告もある⁵⁾。



① α -GI のインクレチンに対する作用

α -GI は GIP を減少し、GLP-1 を増加させる。

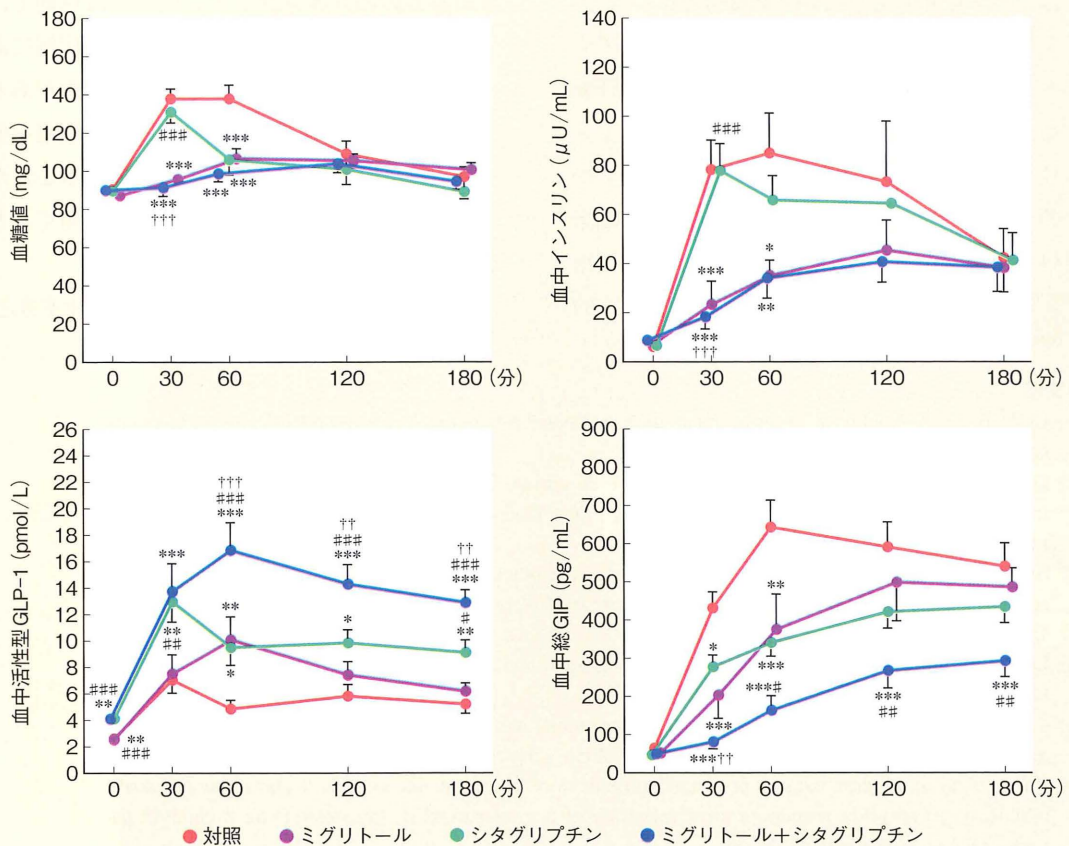
臨床上のインクレチンと α -GIの併用

現在使用可能な DPP-4 阻害薬には、シタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチンがあるが、保険上 α -GI との併用が認められていないものもある。 α -GI は、食後の血糖上昇を抑制するとともにインスリン分泌も低下させるという、インスリン分泌の節約とでもいうべき効果があり、このことが STOP-NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) などでもみられた糖尿病新規発症の抑制につながっている可能性もある⁸⁾。一方の DPP-4 阻害薬は活性型の GLP-1、GIP を増加し、スルホニル尿素 (SU) 薬などと比べると少ないながらもインスリン分泌を増加させる。この両者の併用効果については、非糖尿病被験者におけるシタグリプチンとミグリトールの投与による検討の報告があり⁹⁾、活性型 GLP-1 はさらなる上昇がみられたのに対し、総 GIP は併用によりミグリトール単独投与より低下した。一方、インスリンはミグリトール単独投与時とほとんど変化がないながらも、血糖上昇はより抑制されており、両者の併用がより強い血糖降下作用を発揮することが示唆されている (②)。したがって DPP-4 阻害薬と α -GI を併用することは、イ

ンスリン分泌を節約し β 細胞の負担を軽減しつつ、食後の血糖上昇をより強力に抑制することが可能となり、 β 細胞の保護、大血管合併症の予防のいずれの観点からも好ましい結果を期待できる、ということになる。

さらに、L 細胞からは GLP-1 以外にも食欲に関与するオキシントモジュリンや peptide YY (PYY) など分泌されており、 α -GI はこれらのホルモンの分泌にも影響を与えている可能性がある。 α -GI には食欲抑制や体重減少の報告があるが、GLP-1 以外のこれらの食欲調節作用をもつホルモンの関与の可能性も残されている。ただ、DPP-4 阻害薬との併用を考えると、食欲抑制に働く PYY に関しては DPP-4 による切断を受けて非活性の PYY1-36 から活性型の PYY3-36 へと変換されるため、DPP-4 阻害薬との併用は PYY に関しては逆効果となる可能性も理論上は残されている。

GLP-1 受容体作動薬では、リラグルチドとエキセナチドが臨床使用されているが、いずれも α -GI との併用はまだ承認されていない (2011 年 10 月現在)。しかし、GLP-1 受容体作動薬による血中 GLP-1 濃度の上昇は薬学的濃度であるため、 α -GI によるインクレチンの変化が大きな意味をもつとは考えにくく、その併用効果はもっぱら α -GI 本来の作用である食



② α -GIとDPP-4阻害薬(シタグリプチン)の併用

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs 対照, # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$ vs ミグリトール, † $p < 0.05$, †† $p < 0.01$, ††† $p < 0.001$ vs シタグリプチン.

(Aoki K, et al. Endocr J 2010; 57: 667-72 (2010; 57: 1089)⁹⁾より改変引用)

後高血糖の抑制効果を期待するだけにとどまりそうである。GLP-1 受容体作動薬は胃排泄を抑制することによっても食後血糖の上昇を抑制すると考えられているが、 α -GI と併用することによりさらに食後の血糖上昇を抑制することが期待できる。

副作用からみたインクレチンと α -GIの併用

インクレチン関連薬は腹部膨満感や嘔気、便秘・下痢などの消化管の副作用が多くみられる。一方、腹部膨満感は、 α -GI でも頻繁にみられる副作用の一つである。便秘・下痢については、

筆者らの経験では DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬ともに便秘が多いが、一方の α -GI は便秘、下痢ともに認められ、併用する際には両者の副作用がうまく相殺してくれればよいが、互いに増強してしまう可能性について注意する必要がある。

インクレチン関連薬は、まだ臨床知見の蓄積が十分でなく、長期的効果や安全性、薬剤の併用についても今後の検討課題であろう。一般的にインクレチン関連薬は、ある程度糖尿病歴が長くなりインスリン分泌の低下がみられる症例

では、SU 薬を併用しないと効果が弱い。一方、インスリン抵抗性が顕著な症例では、ビグアナイド薬との併用が著効することもしばしば経験する。現在は併用が認められていないが、インスリンとの併用も効果的であろうことがいくつかのスタディで報告されているし、実際の臨床現場でもそう感じることも多い。 α -GI と併用できるインクレチン関連薬は現時点では限定的

であるものの、インクレチン関連薬は単剤では効果が不十分になりやすいことから、症例にあった併用薬の組み合わせを検討する必要がある。うまく組み合わせると従来の糖尿病治療薬を使った治療より数々のベネフィットを得ることができ、新しい糖尿病治療の局面を切り開くことができそうな期待がある。

(浜本芳之)

●文献

- 1) Göke B, et al. Voglibose is an efficient α -glucosidase inhibitor and mobilizes the endogenous GLP-1 reserve. *Digestion* 1995; 56: 493-501.
- 2) Qualmann C, et al. Glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) secretion in response to luminal sucrose from the upper and lower gut: A study using α -glucosidase inhibition (acarbose). *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 892-6.
- 3) Seifarth C, et al. Prolonged and enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) after oral sucrose due to α -glucosidase inhibition (acarbose) in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 1998; 15: 485-91.
- 4) Lee A, et al. The effect of miglitol on GLP-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4: 329-35.
- 5) Arakawa M, et al. Miglitol suppresses the postprandial increase in interleukin 6 and enhances active glucagon-like peptide 1 secretion in visceraally obese subjects. *Metabolism* 2008; 57: 1299-306.
- 6) Narita T, et al. Miglitol induces prolonged and enhanced glucagon-like peptide-1 and reduced gastric inhibitory polypeptide responses after ingestion of a mixed meal in Japanese Type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2009; 26: 187-8.
- 7) Gribble FM, et al. A novel glucose-sensing mechanism contributing to glucagon-like peptide-1 secretion from the GLUTag cell line. *Diabetes* 2003; 52: 1147-54.
- 8) Chiasson JL, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The STOP NIDDM randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 2072-7.
- 9) Aoki K, et al. Effects of miglitol, sitagliptin or their combination on plasma glucose, insulin and incretin levels in non-diabetic men. *Endocr J* 2010; 57: 667-72 (2010; 57: 1089).