

## [最近のトピックス]

## インクレチン関連薬

高橋 伸彦<sup>1), 2)</sup>, 家子 正裕<sup>1)</sup>

1) 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系内科学分野

2) 旭川医科大学医学部消化管再生修復医学講座

2型糖尿病の治療において、基本となる食事療法と運動療法によっても良好な血糖コントロールが得られない場合、薬物療法を行うことになる。最近新たな作用機序をもつ糖尿病治療薬としてインクレチン関連薬が使えるようになり、糖尿病薬物治療の現状が変わろうとしている。

インクレチン (incretin) とは食事摂取に伴い腸管より分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進する生理活性物質の総称である。この概念はブドウ糖経口負荷時のインスリン分泌量は経静脈負荷時に比べ勝っているという観察に基づいている。近年、インクレチン作用を担う物質2種類が同定された。一つは下部小腸の粘膜内に存在するL細胞より分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) で、もう一つは上部小腸のK細胞より分泌される gastric inhibitory peptide/glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) である。これらの物質は膵β細胞上の特異的受容体に結合し、アデニルシクラーゼの活性化による細胞内cyclic AMPの増加を介してインスリン分泌を促進する。さらに、詳細なメカニズムは明らかではないが、GLP-1は血糖上昇を促す膵α細胞のグルカゴン分泌を抑制する。すなわち、GLP-1やGIPは高血糖を是正する働きをもつ物質であり、その機能が高めることが糖尿病治療に役立つといえる。しかしながら生体において、両者とも分泌後にdipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) という酵素の働きにより分単位で活性を失っていくことから、GLP-1やGIPそのものは治療薬物として適当ではない。GLP-1やGIPは血糖降下作用以外にも様々な生理作用をもつことが明らかにされつつあり、特にGLP-1の多面的作用は糖尿病の病態改善に望ましいものが多い。詳細は省くが、GLP-1は中枢性の食欲抑制作用、胃排出抑制作用、心保護作用をもつこと、一方のGIPは脂肪細胞の脂肪蓄積促進作用、骨カルシウム蓄積作用をもつことなどが報告されている (reviewed in Baggio LL & Drucker DL., *Gastroenterology* 132: 2131-2157, 2007)。

新しい糖尿病治療薬は特にGLP-1のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌抑制を介する血糖降下作用に着目した薬剤であり、経口薬のDPP-4阻害剤と注射薬の

GLP-1受容体作動薬の2種類がある。DPP-4阻害剤はその名のとおりに、DPP-4の活性を阻害し内因性のインクレチンの分解を抑制することで、その働きを増強する薬剤である。一方GLP-1受容体作動薬は既存のインスリン製剤と同様のデバイスを用いた剤形をとり、GLP-1アナログ製剤のリラグルチドとトカゲの唾液腺より発見されたエキセナチドがある。本稿では最近臨床で使用が急増しているDPP-4阻害剤についてふれたい。DPP-4阻害剤により高められたインクレチンの作用であるが、高血糖状態ではGIPの作用が減弱しているため、実際にはGLP-1が血糖降下作用の中心を担うと考えられている。現在使用可能なものはシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチンの三種類であり、常用量ではHbA1cを約1.0%前後低下させる作用をもつ。また、本薬剤の使用によりしばしば劇的に血糖コントロールの改善が得られる症例もみられ、最近2型糖尿病患者への本薬剤の投与が急増している。インクレチンは高血糖状態において作用を発揮するが、血糖が低下し正常化するに従い作用は減弱・消失し、その効果は血糖依存的である。したがって、DPP-4阻害剤は単独投与では過剰な血糖低下を起さず低血糖を誘発しにくいという利点をもつ。しかし、単独投与でも腎機能障害をもつ高齢患者に投与された場合、あるいは他の糖尿病治療薬との併用、特にスルフォニルウレア薬を併用した場合には、低血糖を認めることがあるため注意すべきである。

DPP-4阻害剤は現在までに多くの糖尿病患者に投与されているが、どのような背景をもつ患者に有効で、どのような患者に効果がないのか明確ではない。また動物実験において、DPP-4阻害剤は質的・量的に膵β細胞の機能を高めることが示されているが (Mu J et al., *Eur J Pharmacol* 623: 148-154, 2009; Duttaroy A et al., *Eur J Pharmacol* 650: 703-707, 2011)、ヒトにおいても同様であるのかは実証されていない。2型糖尿病は最近、経年的に膵β細胞の機能が低下する進行性の病気であると認識されており、このようなインクレチン関連薬が糖尿病の進行を抑えるあるいは緩解させる薬剤になるのか興味もたれる。