

糖尿病の新しい治療薬－インクレチン関連薬

京都第二赤十字病院 第2内科

出口 雅子 山田 博之 北川 功幸
原山 拓也 成宮 博理 熱田 晴彦
井上 衛

要旨：インクレチン関連薬の登場で2型糖尿病治療は新しい時代を迎えている。インクレチンとは、食事摂取に伴い消化管から分泌され、膵 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称であり、これまでに glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) と glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の2つが確認されている。

日本においても2009年12月よりインクレチン関連薬として、インクレチンの分解酵素である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) を阻害する DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の2種類が臨床で用いることが可能となった。

当科においても DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬を使用しているが、DPP-4 阻害薬投与症例の検討では HbA1c を一年間で約 0.8% 低下させるものの、その効果は男性に比べ女性では弱いという結果であった。

インクレチン関連薬は低血糖リスクが少なく体重増加をきたさないことやインスリン分泌促進以外の優れた膵外作用を有するという利点をもつ反面、膵炎や免疫系への悪影響への懸念も残されており、使用に際しては十分な観察と注意が必要である。

Key words：インクレチン，DPP-4 阻害薬，2型糖尿病，男女差

はじめに

インクレチン関連薬の登場で2型糖尿病治療は新たな展開を迎えている。

“インクレチン”とは、①消化管で産生され、②食事に伴って増加し、③膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進するホルモンの総称であり、これまでに上部消化管の K 細胞から分泌される glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) と下部消化管の L 細胞から分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) の2つのホルモンがインクレチンとして機能することが確認されている。

インクレチンによるインスリン分泌の生理的意義は食事に応じたインスリン分泌の調節であり、食後の血糖恒常性維持を担っている。インクレチンホルモンの同定とこのホルモンが生体内で dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) という酵素によって数分で分解不活化される事実の発見によりインクレチンを応用した糖尿病治療薬の開発が進められた。

我が国でも、2009年12月にインクレチン関連薬である DPP-4 阻害薬 sitagliptin が初めて保険収載され、2010年4月に vildagliptin、6月に alogliptin が相次いで保険収載された。また、GLP-1 受容体作動薬に関しては2010年6月に liraglutide、12月に exenatide が保険収載され、実地臨床で処方が可能となった。

本稿ではインクレチンの発見と臨床応用への経緯、作用機序、インクレチン関連薬の位置づけ、当科での使用経験につき述べる。

1. インクレチンの発見

20世紀初頭にはいろいろな組織から得た抽出物をヒトなどに投与してその効果が検証されていた。1902年、Bayliss と Starling が腸管粘膜抽出物に膵外分泌刺激作用を持つ因子が含まれることを発見し¹⁾、セクレチンと名付けた。

その後、1906年に Moore らが腸管粘膜抽出物には膵内分泌腺刺激作用も存在することを発見、腸管粘膜を糖尿病患者に与え尿糖を劇的に改善す

ることを示した²⁾。1929年、La Barre らが腸管粘膜抽出物中の血糖低下作用活性の分離に成功し、インクレチン (incretin, INtestine seCRETion INsulin) と名付けた³⁾。1960年代になって放射性免疫測定法 (radioimmunoassay, RIA) によりインスリンの測定が可能になると糖尿病研究は飛躍的に発展し、30年以上忘れ去られていたインクレチンが再び脚光を浴びるようになった。

1964年、健常人に対するブドウ糖の経口投与が経静脈投与に比べ、インスリン分泌をより効率的に促進する“インクレチン効果”が報告され^{4,5)}、以後世界各国で経口摂取された栄養素に反応して腸管から分泌されるインスリン分泌促進物質であるインクレチンの研究が本格的に始まった。

1973年、Dupre と Brown らは単離・命名した胃酸分泌抑制作用を有する消化管ホルモン gastric inhibitory polypeptide (GIP) を健常人にブドウ糖と一緒に静脈注射すると膵 β 細胞のインスリン分泌が著明に亢進したことから、GIP がインクレチンであると断定し、glucose-dependent insulintropic polypeptide と名称変更した⁶⁾。しかし、GIP を免疫学的に除去した腸管粘膜抽出物に50%以上のインスリン分泌促進作用が残存している事実が判明し GIP 以外のインクレチンの存在が想定された。1960年代初頭、消化管上皮に腸管グルカゴンを分泌する L 細胞が存在することが示され、1983年、Bell らがグルカゴンの遺伝子配列を決定すると、膵 α 細胞におけるグルカゴン前駆物質のプレプログルカゴンタンパクが同時に腸

管 L 細胞の GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の前駆物質であることが判明した。その後、GLP-1 はラットや健常人においてインスリン分泌を高めることが証明されインクレチンと同定された。現時点では、インクレチンは上部小腸に点在する K 細胞から分泌される GIP と下部小腸に点在する L 細胞から分泌される GLP-1 の2種類とされ、それぞれ細胞膜上の GIP 受容体、GLP-1 受容体という特異的な受容体に結合してインスリン分泌促進作用を発揮する。

2. インクレチンの分泌機構と生理作用

インクレチンの分泌機構についてはいまだ明らかになっていないが、多くの初期の生理学的な検討から糖質や脂質を中心とした栄養素がインクレチンの分泌因子であることは確かである。その分泌は食事が消化管に入ってごく初期(数分から15分)で生じる。GIP を産生する K 細胞は小腸上部にあり、直接消化管腔内の栄養素を感知し GIP を分泌していると考えられている。一方、GLP-1 を産生する L 細胞は、小腸下部から大腸に多く発現していることから、GLP-1 を産生する L 細胞に栄養素が到達する前にその分泌が始まっていることになり、栄養素だけではなくホルモン、特に GIP を介する分泌経路や自律神経(迷走神経)を介する系が GLP-1 分泌機構として考えられている。

それでは生体内におけるインクレチンの生理作用とは如何なるものであるのか？

最も厳密な意味でのインクレチン効果とは血中

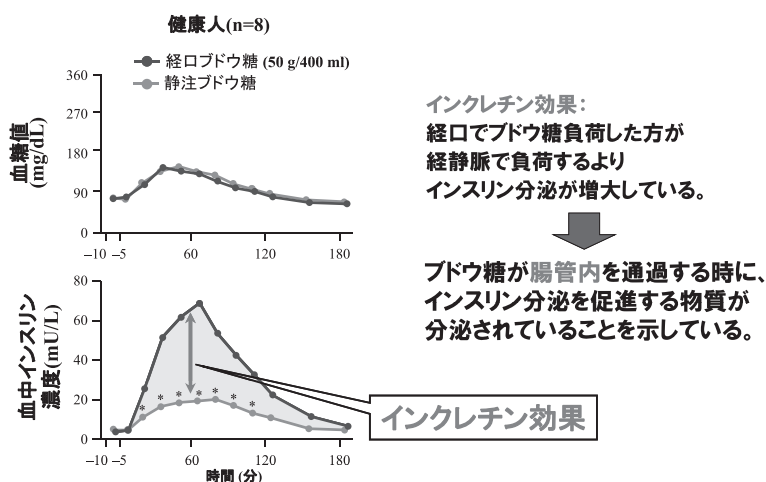


Figure 1 インクレチン効果 (文献7より改変) * $p \leq 0.05$ vs 経口投与

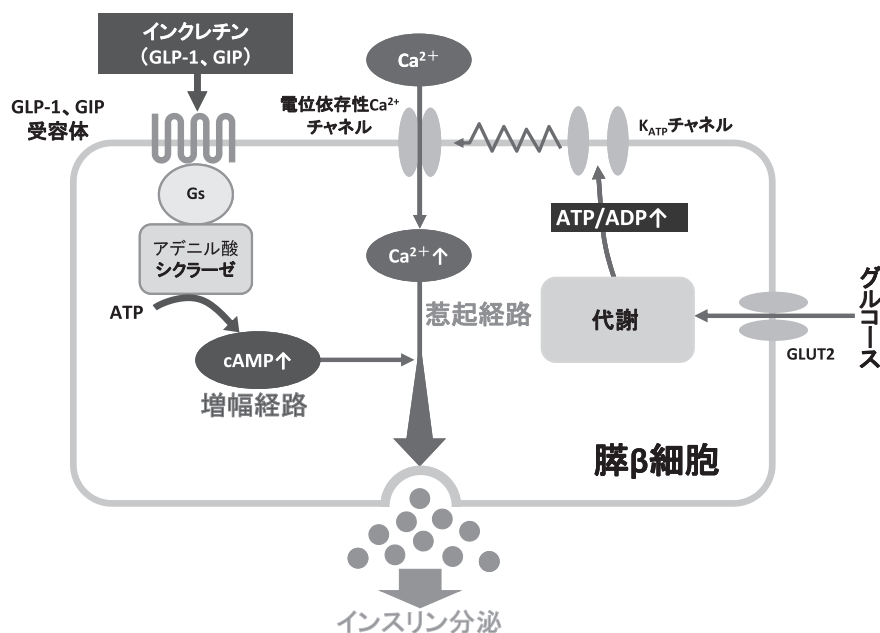


Figure 2 インクレチンによるインスリン分泌のメカニズム

GIP = glucose-dependent insulinotropic polypeptide

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

のブドウ糖濃度が同じになるようにブドウ糖を経口投与したときの方が、静脈投与したときよりはるかに大きなインスリン分泌反応をみられることをいう (Figure 1)⁷⁾。

生体内においては血糖値がインスリン分泌を調節している。腸管から吸収されたブドウ糖は門脈を経て膵β細胞に取り込まれる。膵β細胞に取り込まれたブドウ糖は解糖系ならびにミトコンドリアの電子伝達系による代謝を経てATP産生となる。ATPは細胞膜のATP感受性カリウムチャネルの閉鎖、膜の脱分極、電位依存性カルシウムチャネルの開口によって、細胞内カルシウム濃度が上昇し、インスリン分泌が増強する。これがインスリン分泌の惹起経路である。インスリンの基礎分泌の多くが血糖値によって調節されているが、追加分泌は血糖値だけでなくインクレチンによっても調節されている。インクレチンは、細胞内cAMP濃度を上昇することでインスリン分泌を促進するが、これはインスリン分泌の増幅経路であり、惹起経路の活性を調節しているのである (Figure 2)。その結果、食事量の少ないときはインクレチンの分泌は少なく、インスリン分泌は少ない。ところが、食事量が多いときは、血糖値が上昇するからインスリン分泌が増加するのではなく、インクレチン分泌が多いために同じ血糖値

でもより多くのインスリンを分泌することができる。このように、血糖値とインクレチンによってインスリンの追加分泌は調節されており、食後の血糖恒常性維持に寄与している。

3. インクレチン関連薬の開発

インクレチンの生理作用を糖尿病患者への投与に応用することを考えると、これは増幅経路を活性化するため、低血糖を起こさず食後の高血糖を是正することが期待される。

このような血糖コントロールに有利な点があることより、インクレチンを応用した薬剤の開発が進められた。

一方、2型糖尿病患者においてはGIP分泌は健常者と変わらないが、外来性のGIPは2型糖尿病患者ではインスリン分泌を促進できなかった。他方、肥満および2型糖尿病患者での食後のGLP-1分泌は障害されているが、薬理量の外來性のGLP-1によるインスリン分泌は2型糖尿病患者でも促進されたことから、糖尿病への臨床応用はGLP-1が適していることが明らかになった (Figure 3)⁸⁾。しかし、GLP-1およびGIPともペプチドホルモンであり血中の酵素であるDPP-4により直ちに分解され、その半減期は約2～5分である (Figure 4)。この問題を克服するために、

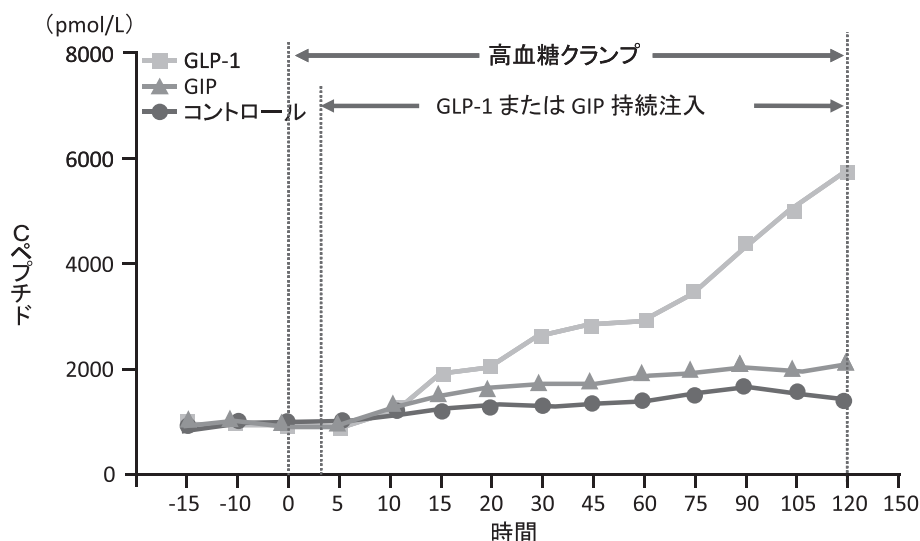


Figure 3 2型糖尿病患者におけるインスリン分泌促進作用：GLP-1 と GIP の違い (文献 8 より改変)

対象：外国人 2 型糖尿病患者 8 例

方法：空腹時に高血糖クランプ (270 mg/dl) 開始後，GLP-1 または GIP を持続静注した。

GIP = glucose-dependent insulintropic polypeptide

GLP-1 = glucagon-like peptide-1

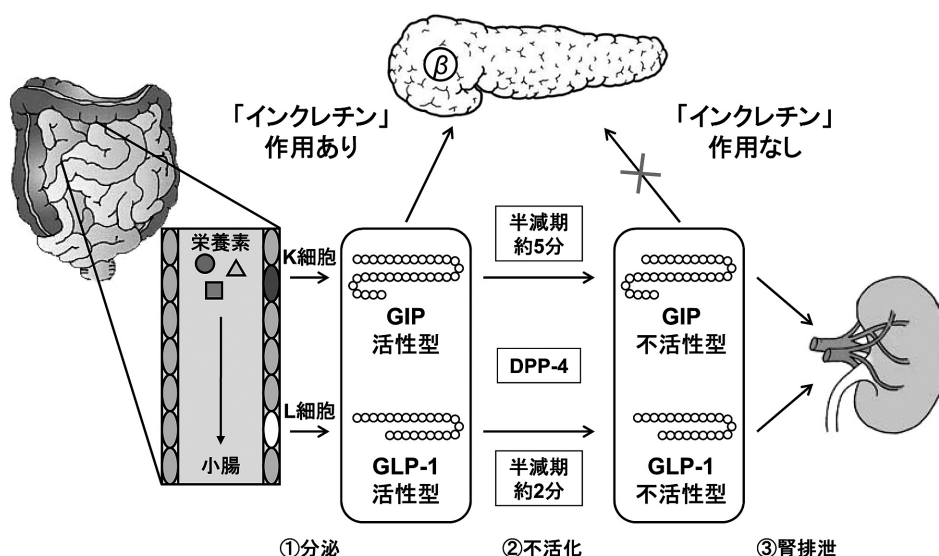


Figure 4 消化管より分泌されたインクレチンは DPP-4 によって不活化される
DPP-4 = dipeptidyl-peptidase 4

二つの戦略がとられた。一つは，DPP-4 によって分解されないペプチドを開発し，これを皮下注射などの方法で投与することであり，GLP-1 作動薬が開発された。もう一つは，DPP-4 活性を抑制する小分子を開発し，これを経口投与することであり，DPP-4 阻害薬が開発された。GLP-1 受容体作動薬は，特異的なアゴニストであり，GLP-1 シグナルのみを活性化する。一方，DPP-4 阻害薬は，GLP-1 のシグナルのみならず GIP のシグナルも活性化できるのが違いである。

GLP-1 作動薬は，インクレチンミメテイクス（インクレチン模倣薬）あるいは GLP-1 アナログとも称される。これは，薬理的な機序（GLP-1 受容体のアゴニスト），効果（インクレチンの作用を発揮），あるいは分子の構造（GLP-1 と類似）から命名されたものである。また，DPP-4 阻害薬はインクレチンエンハンサー，グリプチンとも称されるが，これも薬理的な機序（DPP-4 活性の阻害），効果（内因性のインクレチン値を上昇），あるいは分子構造から命名されたものである。

4. 糖尿病治療における インクレチン関連薬の位置付け

2 型糖尿病は進行性の疾患と考えられている⁹⁾。内臓脂肪蓄積を伴い全身のインスリン抵抗性は増大するが、インスリンがそれに見合うだけ分泌されるかぎり血糖値は正常に保たれる。インスリン分泌が低い・障害されやすいなどの糖尿病を発症しやすい遺伝的素因に相まって、インスリン抵抗性を増大させるような環境要因（過食・運動不足）が重なると、糖尿病の発症前から食後高血糖や空腹時血糖が増加し、やがて糖尿病を発症する。UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) のデータは糖尿病診断時にはすでに膵 β 細胞機能

は 50% まで低下しており、その後も進行性に低下することが報告されている¹⁰⁾。

このような病態の 2 型糖尿病患者に対して、従来から用いられている薬剤は①インスリン分泌を刺激する（スルホニル尿素（SU）薬、グリニド薬）②糖吸収を遷延させる（ α -グルコシダーゼ阻害薬）③インスリン抵抗性を改善する（ビグアナイド薬・チアゾリジン薬）など、主として単一の薬効を発揮する治療薬である。しかし、これらの薬剤を単剤あるいは多剤で用いても進行性の 2 型糖尿病患者の血糖コントロールを良好に維持するのは難しいことが多くの大規模臨床研究で報告され、2 型糖尿病の進行を抑制し、副作用の少ない治療薬が求められていた。インクレチン関連薬に

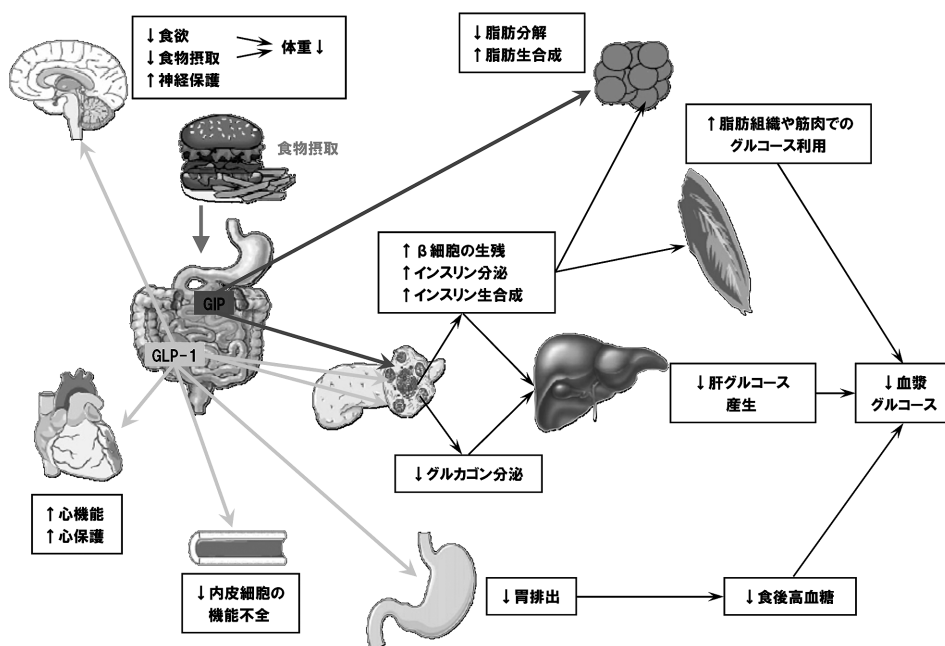


Figure 5 インクレチンの多面的な作用（文献 11 より引用）

Table 1 DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬の違いと製剤

DPP-4 阻害薬	GLP-1 受容体作動薬
経口で投与	注射で投与
内因性の活性型インクレチン濃度を増やす	外因性の血中 GLP-1 濃度を高濃度にする
血糖値を低下させるにもかかわらず体重は増加しない	体重減少
低血糖が起こる可能性は低い	特に SU 薬との併用で低血糖が起こる可能性が高まる
吐き気や嘔吐の副作用なし	用量依存的に吐き気の副作用が増す
シタグリプチン (ジャヌビア, グラクティブ) ビルダグリプチン (エクア) アログリプチン (ネシーナ)	リラグルチド (ビクトーザ) エキセナチド (バイエッタ)

関心が集まっているのは、血糖依存性にインスリン分泌を促進するために低血糖が少ないこともあるが、グルカゴン分泌を抑制することからより血糖正常化作用が期待されること、更に治療中に体重減少が少なくとも体重を増やさないことが報告されていること、そして血糖降下作用以外に直接

血管内皮細胞機能を改善させたり、心筋保護作用などの膝外作用が期待されていることがある (Figure 5)¹¹⁾。

現在3種類のDPP-4阻害薬と2種類のGLP-1作動薬が臨床の現場で新しい糖尿病治療薬として用いられているが、その違いと製剤を表に示す

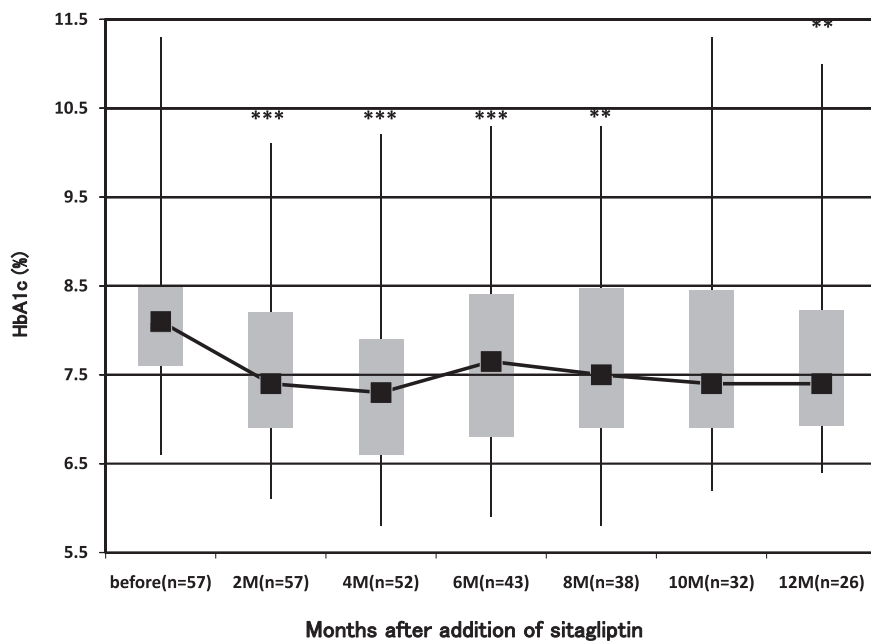


Figure 6 Mean Changes of hemoglobin A1c (HbA1c) levels after adding sitagliptin to the ongoing therapeutic regimen in patients with type 2 diabetes

Sitagliptin was added at (before). Mean changes of HbA1c levels of each patient were followed until 12 months after treatment.

*Statistical significance was examined by t-test, with values of

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ considered significant.

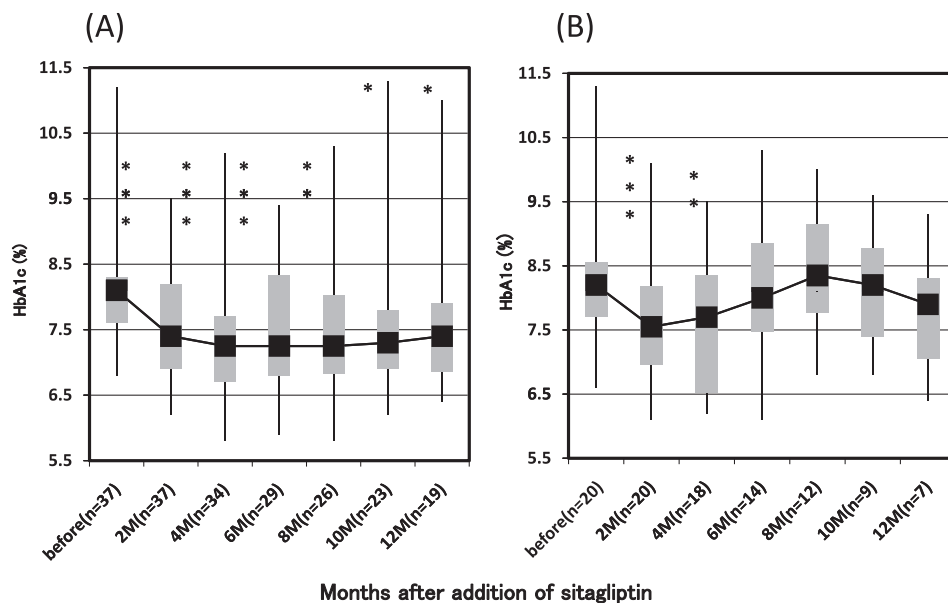


Figure 7 Mean Changes of hemoglobin A1c (HbA1c) levels after adding sitagliptin for males group (A), and for females group (B)

*Statistical significance was examined by t-test, with values of

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ and *** $P < 0.001$ considered significant.

(Table 1).

現時点で DPP-4 阻害薬はグリニド薬・GLP-1 作動薬以外の糖尿病薬とは併用可能であるが、SU 薬との併用では低血糖の副作用のリスクが高く、特に高齢者や腎機能が低下している場合は注意が必要である。GLP-1 作動薬については SU 薬のみ併用が認められているが、SU 薬との併用時にはやはり低血糖のリスクが増えるので、あらかじめ減量するなどの注意が必要である。

5. 当院での治療成績と取り組み

当院においては 2010 年 4 月より順次 DPP-4 阻害薬であるシタグリプチン（グラクティブ）、ビルダグリプチン（エクア）、そして GLP-1 作動薬のリラグルチド（ビクトーザ）が使用可能となった。DPP-4 阻害薬の当院での投与例は当科だけでも 200 例を超えているが、解析を行った 57 例（男性 37 例、女性 20 例）につき検討を行った。単剤投与例は 7 例で他剤併用例は 50 例であった。全例でシタグリプチン投与後速やかに HbA1c の改善を認め、一年後の HbA1c は投与前に比べ 0.8% の低下を認めた。男女別に検討した結果は、男性では一年を通じ有意に HbA1c の低下を認めたのに対し女性では投与 2 カ月の時点では有意な低下を認めたものの、その後は有意差を認めず男性の方が女性より効果があると考えられた。

リラグルチド（ビクトーザ）については臨床での使用が可能となってから間もなく、インスリンからの切り替えで糖尿病ケトアシドーシスによる死亡例が報告されたため、当院ではインスリンからの切り替えは原則入院させてから行っている。症例数が未だ 20 例弱と少なく解析は行っていないが、投与中に膵のう胞を認めた症例が消化器科で経過観察中に膵がんを発症したことより、リラグルチド導入例については全例投与前に腹部エコーに加え腹部 CT 検査により膵疾患の精査を行うことにしている。

6. インクレチン製剤の今後の課題

糖尿病治療において新たな薬理作用を持つインクレチン関連薬は比較的副作用が少ないのが特徴である。しかし、単剤では低血糖が少ないものの SU 薬との併用で重症低血糖を生じる危険性が多

数報告され、SU 薬との併用に際しては SU 薬を減量することが推奨されており、高齢者や腎機能低下例では特に注意が必要とされている。

また、シタグリプチンは主として腎排泄の薬剤であるため、人工透析を含む重症腎機能障害の患者では禁忌となっており eGFR 50 ml 以下の中等度腎機能障害例では通常の 1/2 量の投与が推奨されている。ビルダグリプチンについては主に肝臓で代謝されるため重症の肝機能障害患者では禁忌となっており、中等度の肝機能障害患者については慎重投与ならびに通常の 1/2 量より開始することが推奨されている。また、ビルダグリプチンは腎排泄が 22% と低いため中等度以上の腎機能障害例でも使用可能とされているが通常の 1/2 量とすることが推奨されている。

DPP-4 阻害薬、GLP-1 作動薬ともに急性膵炎の発症が報告されているが¹²⁾、他の糖尿病薬での膵炎発症リスクとの間に有意差が無かったとも報告されている¹³⁾。さらに、リラグルチドについては甲状腺乳頭がんの発症リスクを上昇させるとの報告もみられ¹⁴⁾、膵臓をも含めた GLP-1 受容体を有する各種臓器の細胞への癌化に留意する必要があると思われる。一方、DPP-4 は免疫能に係る CD 26 であることより DPP-4 阻害薬による免疫システムへの影響が懸念されている。感染症や関節リウマチなどの免疫疾患の発症が学会で報告されてきているが因果関係については不明である。

いずれにせよ、インクレチン製剤は臨床応用されてからの日が浅く長期の安全性については確立されていないのが現状である。糖尿病は完治する病気ではなく生涯を通じて何らかの治療薬を用いなければならない疾患である。それ故、治療薬の選択にあたっては病態を正しく見極め有効性以上に安全性も考慮すべきである。

引用文献

- 1) Bayliss WM, Starling EH. The mechanism of pancreatic secretion. *J Physio* 1902; **28**: 325–353.
- 2) Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906; **1**(1): 28–38.
- 3) La Barre J. Sur les possibilités d'un traitement du diabète par l'incrétine. *Bull Acad R Med Belg*. 1932;

- 12 : 620-634.
- 4) Elrick H, Stimmeler L, Hlad CJ et al. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964 ; **24** : 1076-1082.
- 5) McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964 ; **2** : 20-21.
- 6) Dupre J, Ross SA, Watson D et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973 ; **37** : 826-828.
- 7) Nauck M, Stockmann F, Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986 ; **29** : 46-52.
- 8) Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S et al. Defective amplification of the late phase insulin response to glucose by GIP in obese type II diabetic patients. *Diabetologia* 2002 ; **45** : 1111-1119.
- 9) Weyer C, Bogardus C, Mott DM et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999 ; **104** : 787-794.
- 10) Batler AE, Janson J, Bonner-Weir S et al. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in human with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 ; **52** : 102-110.
- 11) Holst JJ, Deacon CF, Vilsbøll T et al. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med* 2008 ; **14** : 161-168.
- 12) Dore DD, Seeger JD, Chan KA. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009 ; **25**(4) : 1019-1027.
- 13) Noel RA, Patterson RE, Braun DK et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; **32**(5) : 834-838.
- 14) De Block CE, Van Gaal LF. GLP-1 receptor agonist for type 2 diabetes. *Lancet* 2009 ; **374** : 4-6.

New antidiabetic drugs-incretin enhancers and mimetics

Department of Internal Medicine, Kyouto Second Red Cross Hospital

Masako Deguchi, Hiroyuki Yamada, Noriyuki Kitagawa, Takuya Harayama,
Hiromichi Narumiya, Haruhiko Atsuta, Mamoru Inoue

Abstract

Incretins, exemplified by glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) are secreted in a nutrient-depending and stimulate glucose-dependent insulin secretion.

Incretins has been lately attracted considerable attention as new strategy improvement insulin secretion of type 2 diabetic patients. New classes of antidiabetic drugs enhancing incretin effect which are oral dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors (GLP-1 enhancers) and GLP-1 receptor agonists (GLP-1 mimetics) can be used in Japan since 2009.

In our study of oral sitagliptin as monotherapy or combination therapy in patient with inadequately controlled type 2 diabetes shows significantly reduction of HbA1c levels (0.8%) throughout one year. The efficacy of sitagliptin was less in female than in male.

New antidiabetic drugs enhancing incretin effect possess many therapeutic benefits such as improving glycemic control without hypoglycemia and having various kinds of extrapancreatic effects including the regulation of hepatic glucose production, cardio-protective and cardiotropic effect. On the other hands, there are potentially serious safety concerns such as pancreatitis, infectious and immunological disorders.

In the interim, physicians will need to carefully review the prescribing information and decide whether the benefit-rich profile is favorable for each individual patient.

Key words : incretin, DPP-4 inhibitor, type 2 diabetes mellitus, gender bias