CDEJ のための情報アップデート

インクレチン関連薬；DPP-Ⅳ阻害薬　シタグリプチン

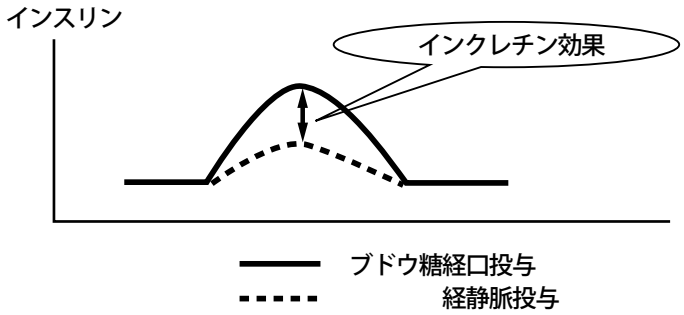
戸田中央総合病院　内科　田中彰彦

昨年 12 月に，糖尿病の治療薬としてインクレチン関連薬である DPP-Ⅳ阻害剤，シタグリプチンが発売されました．シタグリプチンは，現在糖尿病の治療で広く使用されているスルホニル尿素薬やグリニド系インスリン分泌促進薬とは全く異なる作用機序で，インスリン分泌を促進させます．

今から 100 年余り前ですが，十二指腸の粘膜の抽出物に血糖降下作用があることが発見されました．その後，①腸管に存在し，②食物摂取に伴う栄養素の刺激により分泌され，③膵β細胞からインスリン分泌を促進する物質をインクレチン（intestine secretion insulin）と呼ぶようになりました．

1970 年代～ 80 年代の研究でインクレチンの本体は，GIP（Glucose-dependent-InsulinotropicPolypeptide）や GLP-1（Glucagon-Like-Peptide-1）であることがわかりました．炭水化物や脂肪が豊富な食事摂取により，小腸の K- 細胞から GIP が，L 細胞からは GLP-1 が分泌され，これらが膵臓のβ細胞を刺激し，インスリン分泌を促進することが明らかにされたのです．

図に示した如く，経口あるいは経静脈的にブドウ糖を投与する実験を行うと，経口的にブドウ糖を投与したときの方が，消化管からインクレチンが分泌されるためインスリン分泌反応が顕著になっています．これをインクレチン効果といいます．



しかしながら，このインクレチンは DPP-Ⅳ（Dipeptidyl peptidase-4）という蛋白分解酵素により，数分のうちに分解されてしまいます．

シタグリプチンは，この DPP-Ⅳを阻害しインクレチン効果を増強するという新しい作用機序の薬です．国内第Ⅱ相臨床試験では，シタグリプチン 50mg を 12 週投与した時点で HbA_{1c} が 1.0%下がりました．

シタグリプチンによるインスリン分泌促進作用は，血中ブドウ糖濃度に依存するため，単独投与では低血糖を起こしにくいことがわかっています．食後血糖のみが高値の患者さんに SU 薬やグリニド系薬を使用すると，食前や夜間に低血糖を生じる危険がありますが，シタグリプチンは，このような患者さんに初期から安全に処方できるのではないかと期待されています．

グリメピリド・ピオグリタゾン・メトホルミンのどれかを既に内服している患者さんにシタグリプチンを追加投与した場合，シタグリプチンは HbA_{1c} をさらに 0.7 ～ 0.8%下げました．SU 薬とは異なる機序でインスリン分泌を促進させるため，SU 薬の二次無効例などでも有効かもしれません．

また，長期投与試験の結果から、投薬による体重増加がみられないようで，これもこの薬の利点です．

副作用の発現率は 8.1%で，主なものは低血糖（1.4%），便秘・腹部膨満等の胃腸障害（3.2%）などであり，重篤なものはありませんでした．

動物実験ではありますが，シタグリプチンの投与により，膵β細胞量が増加することも報告されています．

シタグリプチンが日本の糖尿病治療をどう変えていくか，私たちは注視したいところです．