

新たな選択的ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬である Teneligliptin の 血管内皮機能に及ぼす亜急性効果

高 瀬 凡 平¹⁾²⁾
永 田 雅 良²⁾

SUBACUTE EFFECT OF A NOVEL DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 INHIBITOR TENELIGLIPTIN ON ENDOTHELIAL FUNCTION IN HUMANS

Bonpei TAKASE M.D.¹⁾²⁾ and Masayoshi NAGATA M.D.²⁾

1) National Defense Medical College, Department of Intensive Care Medicine

2) Iruma Heart Hospital

抄 録

ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) 阻害薬は、心合併症等を伴った高齢者2型糖尿病患者の有効な治療薬として注目されている。DPP-4 阻害薬は血糖のコントロールのみならず、抗動脈硬化作用が期待されているためである。DPP-4 阻害薬の血管内皮機能に及ぼす影響に関する臨床研究は、結果の異なった報告が散見され、DPP-4 阻害薬間による血管内皮機能への影響に差がある可能性も示唆される。そこで、新規 DPP-4 阻害薬である Teneligliptin の血管内皮機能に及ぼす影響を、EndoPAT2000 測定法と上腕動脈血流依存性血管拡張反応測定法 (flow-mediated vasodilatation; FMD) の2つの測定法により検討した。

方法：虚血性心疾患合併例や高齢者を含む2型糖尿病患者11症例 (73±11歳) を対象に、Teneligliptin の亜急性効果を検討する目的で、Teneligliptin (20 mg/日) の2週間投与前後の EndoPAT2000 および FMD 測定法により血管内皮機能の変化を検討した。

結果：Teneligliptin 投与により、血糖値 (HbA1c) は有意に改善した (7.9±1.1 vs. 7.7±1.0%, $P < 0.01$)。また、EndoPAT2000 および FMD 測定法によるそれぞれの指標である RHI および FMD はどちらも有意に改善した (RHI ; 1.64±0.35 vs. 1.87±0.45, $P < 0.05$, FMD ; 4.61±2.62 vs. 8.11±5.05%, $P < 0.01$)。

結語：心合併症等を伴った高齢者2型糖尿病患者において、新規 DPP-4 阻害薬 Teneligliptin は、投与2週間で血管内皮機能を改善する可能性が示唆された。

Key words : Teneligliptin, Flow-mediated vasodilatation, EndoPAT2000, 2型糖尿病, 血糖値

はじめに

消化管から分泌されるインクレチンは、100年以上前からその概念が提唱されている¹⁾。このインクレチンが膵臓のβ細胞を刺激し、インスリン分泌を増加させるとする知見が得られてからは、インクレチンそのものを薬剤としたり、インクレチンを分解する酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4酵素 (DPP-4) を選択的に阻害する薬剤 (DPP-4 阻害薬) が、2型糖尿病治療薬として近年注目されている。殊に、DPP-4 阻害薬は、従来のSU剤を代表とした経口糖尿病治療薬剤と異なり、膵臓インスリン分泌機能を疲弊させることなく糖尿病患者の血糖をコントロールでき、また低血糖発作や体重増加等の副作用が少ないために高齢者にも投与しやすい。高齢化社会を迎えた我が国において、DPP-4 阻害薬は新たな糖尿病治療薬として注目されている。

一方、糖尿病診療においては、動脈硬化進展等の合併症を予防することが治療管理の目的となる。その中で、血糖値のコントロールは基本的な重要管理項目である。そのため、主に実験的検討ではあるものの、最近 DPP-4 阻害薬には血糖低下作用に加えて、抗動脈硬化作用 (血管内皮機能改善, 抗炎症作用, 抗酸化作用), 腎保護作用および心保護作用が認められるとする研究成績があり、注目されている²⁾。

しかしながら、臨床でこれらの作用があるか否かについては不明である。殊に、動脈硬化の共通経路と考えられている臨床的血管内皮機能改善作用に関しては異なる結果を示す臨床研究が報告され、見解は一致していない^{3)~6)}。そこで、我が国で創薬された初の DPP-4 阻害薬である Teneligliptin の臨床的血管内皮機能への亜急性の影響を検討することを本研究の目的とした。

Teneligliptin の特徴は、他の DPP-4 阻害薬と異なり、① 血漿中濃度半減期が 24 時間と長く、安定した血漿中 DPP-4 活性阻害により、1 日 1 回の投与で朝食後から夕食後までの食後高血糖を改善する、② 肝臓・腎臓 2 つのルートで体内から消失するため、肝障害患者あるいは腎障害患者においても血中薬物濃度が著明に上昇しないことが報告されている⁷⁾。

方法

1. 対象例

外来診療・通院中の病態の安定した症例で、空腹時の血糖値が 126 mg/dL 以上であるか、または hemoglobin A1c (HbA1c) の値が 7.0% 以上 (国際標準; NGSP 値) を満たし、既に 2 型糖尿病と診断されてから少なくとも 3 年以上の治療歴を有し (1 症例を除き)、かつ過去 4 カ月間の血糖コントロールが不良 (HbA1c > 7%) であった、連続 11 症例 (73 ± 11 歳) を対象とした。対象例の患者背景を表 1 に示す。

すべての対象例には、臨床成績を研究に使用することを説明し、同意が得られた後、Teneligliptin (20 mg/日) 投与前および投与 2 週間後の上腕動脈血管内皮機能を測定した。

2. EndoPAT2000 による上腕動脈血管内皮機能測定法

上腕動脈血管内皮機能測定は図 1 に示した EndoPAT2000 測定装置 (Itamar Medical 社, Israel) を使用した。すなわち、EndoPAT2000 では、両手第 2 指指尖に特殊なプローブを装着して、

表 1 対象糖尿病症例の臨床背景

| | | 対象症例 (n = 11) |
|--------------------------------------|---|---------------|
| 年齢 (歳) | | 73 ± 11 |
| 男性 | | 9 |
| Body mass index (kg/m ²) | | 23 ± 4 |
| 喫煙 | | 2 |
| 高血圧 | | 10 |
| 冠動脈疾患家族歴 | | 9 |
| 冠動脈疾患 | 1 | 6 |
| 罹患冠動脈枝数 | 2 | 2 |
| | 3 | 1 |
| 抗血小板薬 | | 10 |
| ACE-I or ARB | | 10 |
| β遮断薬 | | 2 |
| カルシウム拮抗薬 | | 8 |
| スタチン薬 | | 10 |

成績: 平均 ± 標準偏差

高血圧: 収縮期血圧 > 160 mmHg または

拡張期血圧 > 90 mmHg

冠動脈疾患: 選択的冠動脈造影にて主要冠動脈に

70% 以上の内腔狭窄が認められた症例

ACE-I: アンジオテンシン変換酵素阻害薬

ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬

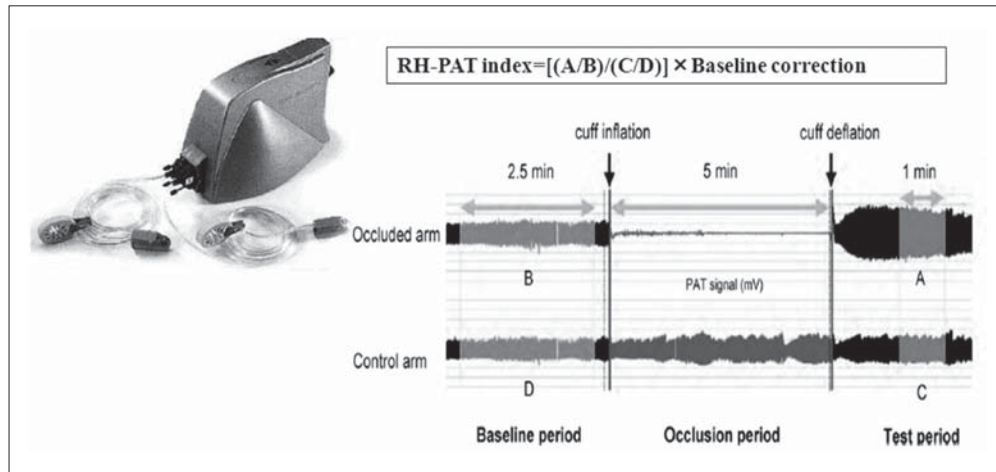


図1 EndoPAT2000による上腕動脈血管内皮機能測定法

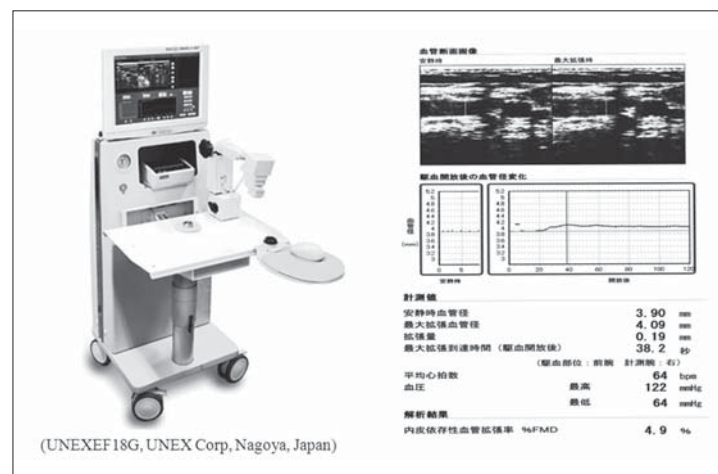


図2 半自動内皮機能検査器 UNEXEF18Gによるflow-mediated vasodilatation (FMD)測定法

reactive hyperemia-peripheral arterial tonometry (RH-PAT) 法にて、上腕駆血後の上腕反応性充血血流量を測定した。求められた両手第2指指尖の血流量より、図1の計算式より、RH-Index (RHI: 血管拡張指数)を算出した。RHIはこれまでの先行研究で上腕動脈血管内皮機能、殊に一酸化窒素産生量を反映することが認められている⁸⁾。このため、RHIをEndoPAT2000測定時の上腕動脈内皮機能の指標として使用した。また、RHIを求めるためには、測定時に上腕動脈の駆血前5分間、駆血中5分間、駆血解放後5分間にわたるEndoPAT2000による両手指尖血流量の測定が必要であり、後述するFMDの測定と同じプロトコルを用いた。すなわち、EndoPAT2000による測定では、FMD測定ガイドラインに準拠し⁹⁾¹⁰⁾、EndoPAT2000とFMDの同時測定を実施した。

3. FMDによる上腕動脈血管内皮機能測定法

上腕動脈血流依存性血管拡張反応測定法 (flow-mediated vasodilatation; FMD, 前腕駆血法)による内皮機能検査は、UNEXEF18G測定装置 (EF18G; UNEX, Nagoya, Japan)を使用し (図2)、安静空腹時に施行した。すなわち、すべての症例で14:00～17:00の時刻に、FMD測定ガイドライン⁹⁾¹⁰⁾に準拠して測定した。なお、測定者の技量による人的誤差をなくすため、FMD測定はすべて同一技師 (U. H.)が実施した。さらに、本FMD測定では、UNEXEF18Gが自動算出する、上腕動脈駆血解除後に上腕動脈が最大拡張血管径へ到達するまでの時間、すなわち、駆血解除後time to peak vasodilatation (TPV)も検査項目に採用し、TeneligliptinのTPVに及ぼす影響も検討した。また同測定装置により、安静時仰臥位時の血圧・心拍数を測定した。

表2 Teneligliptin (20 mg/日) 投与2週間の影響のまとめ

| | | Teneligliptin 投与前 | Teneligliptin 投与後 |
|-----------------|---------------|-------------------|-----------------------|
| 収縮期血圧 (mmHg) | | 136 ± 10 | 127 ± 13 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | | 71 ± 8 | 70 ± 8 |
| 心拍数 (beats/min) | | 61 ± 10 | 65 ± 10 |
| 安静時上腕動脈血管径 (mm) | | 4.42 ± 0.66 | 4.40 ± 0.67 |
| FMD (%) | | 4.61 ± 2.62 | 8.11 ± 5.05** |
| TPV (s) | | 66.2 ± 33.0 | 70.4 ± 25.4 |
| RHI | | 1.64 ± 0.35 | 1.87 ± 0.45* |
| 生化学的 検査成績 | s-ALT (IU/L) | 27.1 ± 15.1 | 27.1 ± 12.7 |
| | s-AST (IU/L) | 26.5 ± 18.0 | 24.1 ± 16.0 |
| | BUN (mg/dL) | 17.6 ± 5.1 | 17.9 ± 7.1 |
| | Cr (mg/dL) | 0.93 ± 0.25 | 0.97 ± 0.31 |
| | HbA1c (%) | 7.9 ± 1.1 | 7.7 ± 1.0** |
| | LDL-c (mg/dL) | 110 ± 42 | 101 ± 36 [#] |
| | HDL-c (mg/dL) | 52.1 ± 9.4 | 50.6 ± 9.0 |
| | TG (mg/dL) | 158 ± 71 | 156 ± 83 |

成績：平均 ± 標準偏差

FMD：flow-mediated vasodilatation RHI：RH-Index (血管拡張指数)

TPV：time to peak vasodilatation s-ALT：serum alanine aminotransferase

s-AST：serum aspartate aminotransferase BUN：blood urea nitrogen

Cr：serum creatinine HbA1c：Hemoglobin A1c (NGSP)

LDL-c：low-density lipoprotein cholesterol

HDL-c：high-density lipoprotein cholesterol TG：triglyceride

*：P < 0.05, **：P < 0.01 vs. Teneligliptin 投与前

[#]：P = 0.06 vs. Teneligliptin 投与前

4. 生化学的検査

上腕動脈血管内皮機能測定約30分後に末梢静脈血を採取し、一般生化学検査および血清脂質・HbA1cを測定した。

5. 統計学的検討

得られた値はそれぞれ平均 ± 標準偏差で表した。Teneligliptin 投与前後の比較には paired Student's *t*-test を施行した。有意水準5%未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 対象症例の臨床的特徴

表1に示した如く、対象11症例中8症例(73%)は高齢者(>65歳)であり、そのうち6症例(55%)は後期高齢者(>75歳; 82 ± 4歳)であった。また、11症例中9症例(82%)は、選択的冠動脈造影にて少なくとも主要冠動脈の主幹部に70%以上の有意冠動脈狭窄を有する症例であった。さらに、方法の項で記述した如く、11症例中10症例(91%)はHbA1cのコントロールが不良な症例(>

7.0%, NGSP; 表2)であった。このように、本研究の対象症例の特徴は、高齢者・動脈硬化重症・血糖コントロール不良な2型糖尿病症例であった。

2. Teneligliptin 2週間投与の血行動態および上腕動脈血管径に及ぼす影響

表2に示した如く、Teneligliptin (20 mg/日) 2週間投与は、収縮期血圧、拡張期血圧、心拍数および安静時上腕動脈血管径には影響を及ぼさなかった。

3. Teneligliptin の EndoPAT2000 測定による上腕動脈血管内皮機能に及ぼす影響

EndoPAT2000 測定による上腕動脈血管内皮機能の指標であるRHIは、図3に示した如く、Teneligliptin (20 mg/日) の2週間投与により、11症例中7症例(64%)で著明な増加、3症例(27%)で不変、1症例(9%)で低下を認め、その値は1.64 ± 0.35から1.87 ± 0.45まで増加し、統計学的有意差(P < 0.05)が認められた。Teneligliptin 投与によりEndoPAT2000測定での上腕動脈血管内皮機能の有意な改善が示唆された。

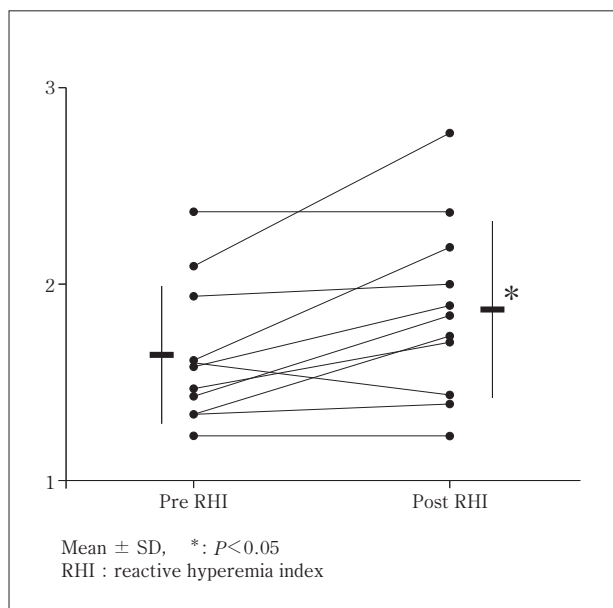


図3 TeneligliptinのRHIに及ぼす影響

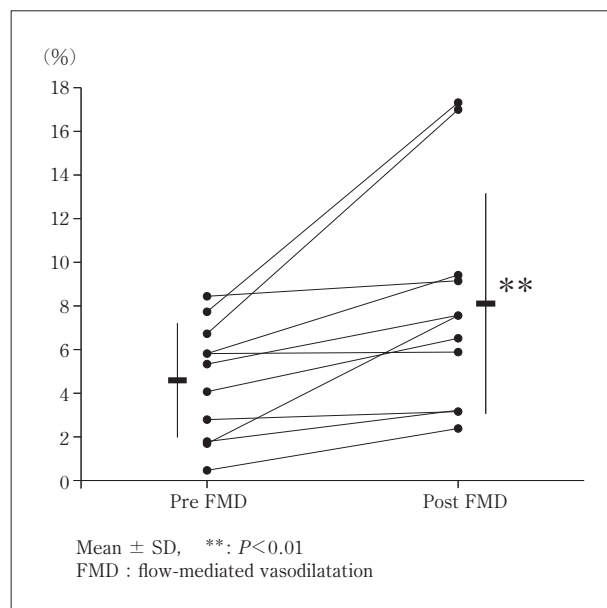


図4 TeneligliptinのFMDに及ぼす影響

4. TeneligliptinのFMD測定による上腕動脈血管内皮機能に及ぼす影響

表2に示した如く、FMD値を規定する安静時上腕動脈血管径はTeneligliptin(20mg/日)2週間投与により変化が認められなかった。一方で、Teneligliptin投与によりFMD値は、11症例中10症例(91%)で著明な増加が認められ(図4)、その値は $4.61 \pm 2.62\%$ から $8.11 \pm 5.05\%$ まで有意($P < 0.01$)に増加した。Teneligliptin投与はFMD測定による上腕動脈血管内皮機能の有意な改善を示した。

この際、上腕動脈駆血解除後のFMDの最大値までの到達時間であるTPVは、図5に示した如く、対象症例によりばらつきが大きく、Teneligliptin投与前後でのTPVには一定の傾向が認められなかった。すなわち、上腕動脈駆血解除後のTPVは、Teneligliptin投与前後で一定でなく、個々の症例で様々に変化していた。

5. Teneligliptinの生化学的検査結果に及ぼす影響

表2に示した如く、Teneligliptin(20mg/日)2週間投与によりHbA1cに有意($P < 0.01$)な低下・改善が認められた。また、low-density lipoprotein cholesterol(LDL-c)を低下させる傾向($P = 0.06$)が認められた。その他の肝機能、腎臓機能、LDL-c以外の血清脂質に及ぼす影響は認められなかった。

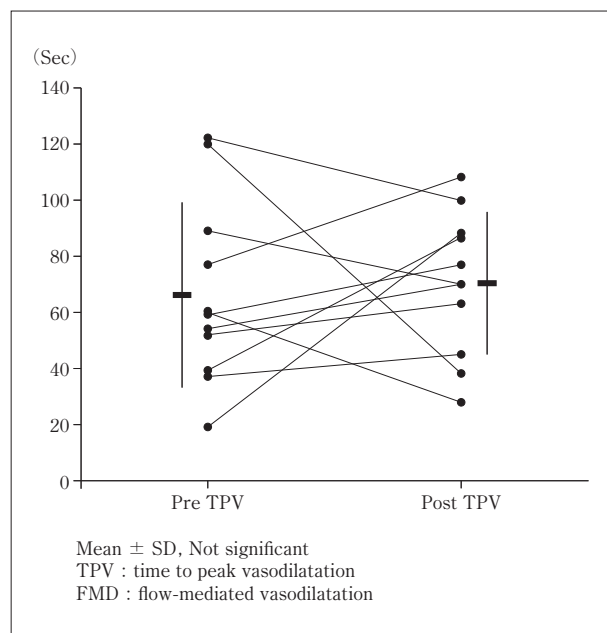


図5 TeneligliptinのFMDにおけるTPVへの影響

考 案

Teneligliptin(20mg/日)2週間投与は、比較的高齢者で動脈硬化が強く、血糖コントロールの悪い対象症例において、血行動態や肝機能・腎機能への副作用を示さず、良好な血糖降下作用(HbA1c低下)とEndoPAT2000でのRHIの増加、および安静時上腕動脈血管径の変化を伴わずにFMD値の増加を示し、上腕動脈血管内皮機能の改善をもたらす

ことが示された。このことは、Teneligliptin の亜急性効果として、有効な血糖コントロール作用に加え臨床的血管内皮機能改善作用を有する可能性を示唆する。

Teneligliptin の亜急性効果としての臨床的血管内皮機能改善効果の機序は、血糖変動の改善効果が強いことによると考えられる。Teneligliptin は1日1回投与により朝食後から夕食後までの食後高血糖を改善し、かつ食後、活性型グルカゴン様ペプチド ([glucagon-like peptide : GLP]-1, GLP-1) を3食とも同程度に上昇させることが報告されている¹¹⁾。よって、Teneligliptin による食後高血糖改善効果および GLP-1 上昇作用が、本研究で示唆された内皮機能改善に貢献している可能性が考えられる。

近年、糖尿病の血糖管理において、血糖の“質”の改善が注目されている。単に HbA1c を下げるだけでなく、低血糖を起こさず食後高血糖を低下させる、すなわち血糖変動幅の小さい血糖管理の重要性が指摘されている¹²⁾。この血糖変動は酸化ストレスの亢進、炎症性サイトカインの誘導などを通じて内皮障害、内皮機能低下を引き起こすことが知られている¹³⁾¹⁴⁾。GLP-1 はこれらの血糖変動による酸化ストレス、炎症性サイトカイン誘導を抑制し、内皮機能を改善すると報告されている¹⁵⁾。よって、Teneligliptin は血糖変動幅を小さくし、血糖の異常な日内変動を改善することも内皮機能改善に寄与している可能性が示唆される。

また、Teneligliptin は、他の DPP-4 阻害薬に比較し、血糖変動の改善作用が特に優れている可能性がある。Teneligliptin は5つの環がつながった堅固な“J-shaped”構造を有し、また、“アンカーロックドメイン”と呼ばれる構造部分が DPP-4 の S2 拡張サイトに結合することにより、DPP-4 阻害活性を増強させている¹⁵⁾。このような Teneligliptin の特異的な化学構造が、強く持続的な DPP-4 阻害作用と関連していると考えられる。また、Teneligliptin の通常用量 20 mg を投与した薬物動態試験において、血漿中濃度半減期は約 24 時間であることが示されている⁷⁾。これら構造上および薬物動態上の特性が、Teneligliptin による朝食後から夕食後までの食後血糖改善効果、GLP-1 上昇作用およびグルカゴン抑制に関与している可能性が考えられ、血糖変動の改善に貢献していると考えられる。

一方、Teneligliptin は脂溶性が高く¹⁶⁾、ラベル体投与実験において、血管への移行性が示唆されており¹⁶⁾、化合物特有のインクレチンに依存しない多面的作用を有している可能性もある。DPP-4 阻害薬はそれぞれの化学構造が大きく異なり、DPP-4 への結合部位や脂溶性などの物性も異なることから、Teneligliptin が他の DPP-4 阻害薬の多面的効果と異なるか否かの検証は今後の検討課題である。

これまでのプレチスモグラフィを使用した前腕血流量の変化から上腕動脈血管内皮機能を検討した研究では、DPP-4 阻害薬がそれを改善したと報告している³⁾。一方、複数の DPP-4 阻害薬を用いた FMD による上腕動脈血管内皮機能改善研究では、それらの DPP-4 阻害薬が上腕動脈 FMD 値を低下させるとする報告もあり⁶⁾、同じ FMD 手法を使用した他の臨床研究⁴⁾⁵⁾と乖離した結果が得られている。しかし、DPP-4 阻害薬により FMD を評価した研究は、いずれも TPV (駆血解除後 time to peak vasodilatation) の評価は考慮していない。本研究で認められたように、FMD 専用測定器を使用すると、DPP-4 阻害薬投与前後で FMD 測定値を規定する TPV の変動が認められた。今後は TPV 評価も含めた DPP-4 阻害薬の FMD 評価をするために、本研究で使用した FMD 専用機器による FMD 評価が必須であると考えられる。

本研究には、以下に示す限界が存在する。本研究では、症例数が比較的少なく、オープン試験である。EndoPAT2000 測定や FMD 測定は盲検化して実施しているが、無作為ダブル盲検試験に比べ、結果の信憑性は高くない。このため、クロスオーバー法も含めた多施設共同の double blind random clinical trial により、本研究で認められた Teneligliptin の臨床的血管内皮機能への影響の検討が今後望まれる。

文 献

- 1) Bayliss WM, Starling EH: The mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902; **28**: 325-3.
- 2) Ussher JR, Drucker DJ: Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 2012; **33**: 187-215.
- 3) van Poppel PC, Netea MG, Smits P, et al: Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 2072-7.
- 4) Matsubara J, Sugiyama S, Akiyama E, et al: Dipeptidyl

- peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circ J* 2013; **77**: 1337-44.
- 5) Kubota Y, Miyamoto M, Takagi G, et al: The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves vascular endothelial function in type 2 diabetes. *J Korean Med Sci* 2012; **27**: 1364-70.
 - 6) Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, et al: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. *J Am Heart Assoc* 2013; **2**: e003277.
 - 7) Kishimoto M: Teneligliptin: a DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013; **6**: 187-95.
 - 8) Moerland M, Kales AJ, Schrier L, et al: Evaluation of the EndoPAT as a tool to assess endothelial function. *Int J Vasc Med* 2012; **2012**: 904141.
 - 9) Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, et al: Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; **300**: H2-H12.
 - 10) Charakida M, Masi S, Lüscher TF, et al: Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J* 2010; **31**: 2854-61.
 - 11) Eto T, Inoue S, Kadowaki T: Effects of once-daily teneligliptin on 24-h blood glucose control and safety in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2012; **14**: 1040-6.
 - 12) Monnier L, Colette C, Owens DR: Integrating glycaemic variability in the glycaemic disorders of type 2 diabetes: a move towards a unified glucose tetrad concept. *Diabetes Metab Res Rev* 2009; **25**: 393-402.
 - 13) Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al: Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**: 2346-50.
 - 14) Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al: Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; **57**: 1349-54.
 - 15) Nabeno M, Akahoshi F, Kishida H, et al: A comparative study of the binding modes of recently launched dipeptidyl peptidase IV inhibitors in the active site. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; **434**: 191-6.
 - 16) テネリア®錠 20 mg 医薬品インタビューフォーム 2013年4月改定 (第4版)
-