

DPP-4 阻害薬アナグリプチンの 有効性および安全性に関する研究

—動脈硬化に対する効果の検討も含めて—

東北公済病院 内科

山 岸 俊 夫

はじめに

近年の生活習慣の変化に伴い、日本の糖尿病患者数は増加の一途をたどっている。厚生労働省の調査によると、平成24年の時点で糖尿病と強く疑われる人は約950万人、糖尿病の可能性を否定できない人と合わせると約2050万人に達すると推定されている。糖尿病患者では、網膜症、腎症、神経障害といった細小血管障害だけでなく、心筋梗塞、脳梗塞などの大血管障害を発症するリスクが高く、血糖だけではなく、血清脂質のコントロールも重要である。

2型糖尿病の治療は食事療法・運動療法といった生活習慣の改善が基本であるが、これらのみでは血糖コントロールが不十分な患者に対して、薬物治療が適用される。経口血糖降下薬としては、スルホニルウレア (SU) 薬、ビグアナイド (BG) 薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)、チアゾリジン薬 (TZD)、速効型インスリン分泌促進薬が使用されてきたが、数年前よりジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬 (DPP-4阻害薬) が発売され、現在では多くの2型糖尿病患者に処方されている。このDPP-4阻害薬は、消化管ホルモンであるインクレチンの分解を阻害することで、インスリンの分泌を促進するとともにグルカゴンの分泌を抑制し、血糖改善作用を示す。さらにこの薬剤は、血糖に対する効果以外に、インクレチンの一つである活性型GLP-1が増加することやDPP-4を阻害することによって、抗動脈硬化作用を含む「臍外作用」を発揮

することに対しても期待されている。

アナグリプチン (商品名: スイニー[®]錠 100 mg) は、血中活性型 GLP-1 濃度の上昇を最大限に引き出すことをコンセプトに開発された、国産の DPP-4 阻害薬である。治験時のデータによると、2型糖尿病患者に対してアナグリプチン 100 mg を 1 日 2 回、12 週間投与することで、HbA1c が -0.86 % (プラセボ差) 低下することが確認されてい

表 1 患者背景

		新規投与例	切り替え投与例
症例数 (例)		15	18
性別 (男:女)		9:6	12:6
年齢 (歳)		60.6 ± 10.3	62.6 ± 13.4
BMI (kg/m ²)		26.2 ± 4.9	25.6 ± 4.2
DM 罹病歴 (年)		0.6 ± 0.2	5.7 ± 2.6
合併症 (例)	高血圧	7	11
	脂質異常症	7	9
アナグリプチン投与前の DPP-4 阻害薬 (例)		—	シタグリプチン: 12 リナグリプチン: 4 ビルダグリプチン: 2
併用薬 (例)	SU 薬	—	7
	BG 薬	—	8
	α -GI	—	6
	TZD	—	3
	CCB	4	7
	ARB	7	9
	スタチン	6	6
エゼチミブ	1	2	
フィブラート	1	2	

表2 アナグリプチン投与後のHbA1c, FPGの推移

	症例数	投与前	1カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	p値 (ANOVA)
HbA1c (NGSP, %)	全例 33例	7.2 ± 1.3	7.0 ± 1.2*	6.9 ± 1.3*	6.7 ± 0.8*	6.5 ± 0.6*	6.6 ± 0.7*	0.0241
	新規 15例	7.0 ± 1.3	6.7 ± 1.2*	6.6 ± 1.3*	6.4 ± 0.6*	6.1 ± 0.3*	6.3 ± 0.6*	0.0044
	切替 18例	7.4 ± 1.3	7.3 ± 1.3*	7.2 ± 1.3*	7.1 ± 0.9*	7.0 ± 0.8*	6.8 ± 0.8*	0.0429
FPG (mg/dL)	全例 33例	135.4 ± 39.9	118.7 ± 23.8*	123.4 ± 28.2	115.2 ± 20.3*	115.3 ± 19.3*	101.5 ± 16.1*	0.0164
	新規 15例	130.2 ± 33.5	112.3 ± 20.7*	114.4 ± 21.8*	111.9 ± 22.0*	106.5 ± 17.2*	101.1 ± 16.5*	NS
	切替 18例	140.4 ± 45.9	124.8 ± 26.7*	131.9 ± 34.2	118.3 ± 18.7*	123.5 ± 21.3*	101.9 ± 15.7*	NS

*: p < 0.05 vs 0カ月 (投与前)

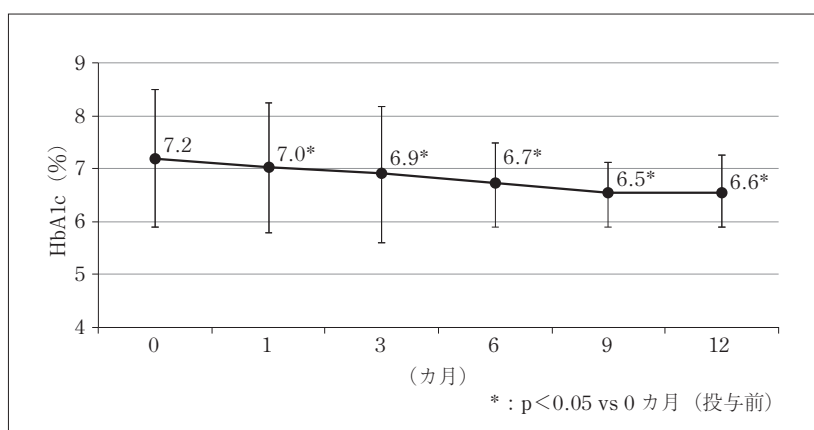


図1 アナグリプチン投与後のHbA1cの推移 (全例; n = 33)

る¹⁾。また、52週間にわたる長期投与試験では、HbA1cに加えてLDL-コレステロール (LDL-C) が有意に低下することも明らかとなった²⁾。しかし、アナグリプチンは2012年11月に発売されたため、いまだ市販後の臨床データに関する報告が少ないのが現状である。そこで、当病院においてアナグリプチンを投与した症例について、有効性、安全性だけでなく、動脈硬化の指標等についても検討を行った。

方 法

食事・運動療法を行っている2型糖尿病の外来患者33例にアナグリプチン100mgを1日2回投与した。評価項目は、アナグリプチン投与前、1, 3, 6, 9, 12カ月後の外来空腹時の血糖 (FPG), HbA1c (NGSP), 中性脂肪 (TG), HDL-コレステロール (HDL-C), LDL-コレステロール (LDL-C), 肝機能 [AST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ -GTP)], LD (LDH), 血清カリウム値, 尿酸値,

CK (CPK), BUN, 血清クレアチニン (Cr) 値, 尿蛋白 (UAE), 推算GFR (eGFR) とした。LDL-Cは、Friedewald (F式: $TC - HDL-C - TG/5$) で求めた。

測定可能な場合においては、動脈硬化の指標として、尿アルブミン/Cr換算値, 中心血圧 (cSBP), Augmentation Index (AI), 脈波伝播速度 [brachial ankle PWV (baPWV), 日本コーリン社製], 頸動脈エコーによる最大内膜中膜複合体厚 (maxIMT) を測定し、いずれもアナグリプチン投与前と12カ月後の測定値を比較検討した。

また臨床症状も含めた安全性についても評価した。

外来血圧は、上腕家庭血圧測定装置を用いて起座位の安静状態で測定した。

結果は平均 ± 標準偏差で表した。統計解析はANOVAおよびpost hocとしてTukey's testを用いて、また投与前と12カ月後の比較はpaired t-testを用いて、危険率5%未満を「有意差あり」とし

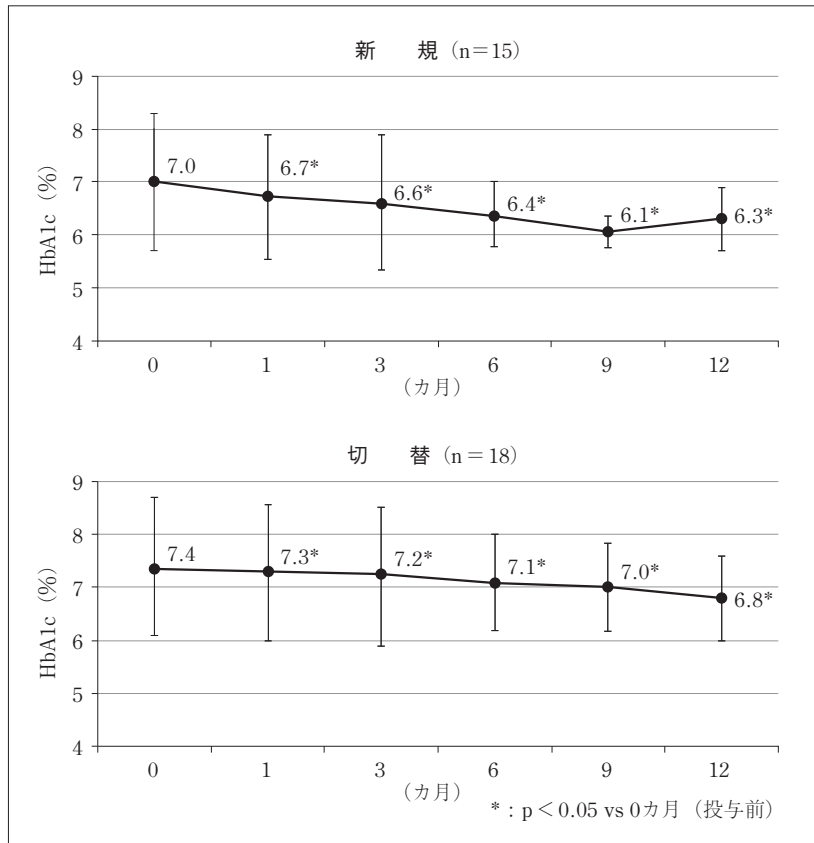


図2 アナグリプチン投与後のHbA1cの推移

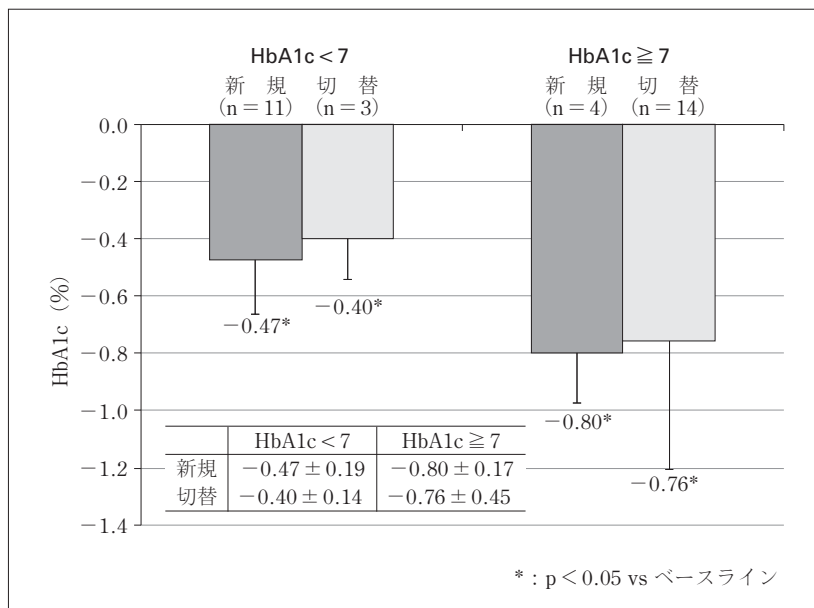


図3 アナグリプチン投与前後のHbA1c最大変化量

た。TG, UAEは正規分布しないので、Wilcoxon signed-rank testで検定した。

なお、個々の治療は患者の同意を得た上で行った。

結 果

1. 対象患者

表1に患者背景を示す。新規投与が15例(男性9例, 女性6例), DPP-4阻害薬からの切り替え投

表3 血清脂質, 肝機能, 腎機能, 血清K, 尿酸, CPK に対する影響 (n = 33)

	投与前	1カ月	3カ月	6カ月	9カ月	12カ月	p値 (ANOVA)
TC (mg/dL)	216.2 ± 28.9	194.7 ± 32.9	196.0 ± 36.6	196.2 ± 34.1	201.3 ± 32.0	193.9 ± 39.3	NS
TG (mg/dL)	184.6 ± 112.9	174.5 ± 123.9	173.2 ± 124.3	157.4 ± 99.3	174.5 ± 146.3	149.3 ± 91.2*	NS
HDL-C (mg/dL)	55.1 ± 16.8	52.8 ± 17.0	53.2 ± 15.0	55.4 ± 16.0	53.9 ± 15.1	56.0 ± 16.4	NS
LDL-C (mg/dL)	124.3 ± 27.7	107.0 ± 22.9*	108.1 ± 25.7	109.4 ± 25.2	112.5 ± 23.1	108.1 ± 24.9*	NS
AST (GOT) (IU/L)	26.8 ± 14.5	25.8 ± 12.7	24.1 ± 9.6	23.4 ± 7.5	24.6 ± 8.8	24.7 ± 8.3	NS
ALT (GPT) (IU/L)	35.1 ± 31.2	31.6 ± 28.4	26.0 ± 14.5	25.9 ± 15.8*	28.0 ± 18.8	26.8 ± 17.2*	NS
ALP (IU/L)	215.7 ± 64.5	210.1 ± 70.6	202.0 ± 57.4	196.9 ± 51.2	193.7 ± 45.4	194.8 ± 53.2	NS
γ-GTP (IU/L)	43.4 ± 35.8	38.4 ± 30.1	31.9 ± 21.6*	32.0 ± 23.8*	32.2 ± 24.5	34.1 ± 28.2	NS
LD (LDH) (IU/L)	205.2 ± 40.4	204.9 ± 39.1	203.9 ± 40.6	206.0 ± 42.0	210.5 ± 44.9	212.0 ± 44.6	NS
血清カリウム値 (mEq/L)	4.4 ± 0.3	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.4	4.4 ± 0.3	4.5 ± 0.4	4.3 ± 0.4	NS
血清クレアチニン値 (mg/dL)	0.86 ± 0.2	0.87 ± 0.2	0.87 ± 0.2	0.86 ± 0.2	0.86 ± 0.2	0.85 ± 0.2	NS
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	67.1 ± 16.1	66.3 ± 15.9	67.6 ± 19.0	67.8 ± 17.2	66.8 ± 16.7	66.5 ± 15.8	NS
尿酸値 (mg/dL)	6.0 ± 1.2	5.9 ± 1.1	6.1 ± 1.3	5.9 ± 1.2	5.8 ± 1.3	5.8 ± 1.1	NS
CK (CPK) (IU/L)	129.7 ± 102.4	111.3 ± 59.2	140.4 ± 85.1	135.8 ± 130.0	107.5 ± 51.7	99.7 ± 55.0	NS

*: p < 0.05 vs 0カ月 (投与前)

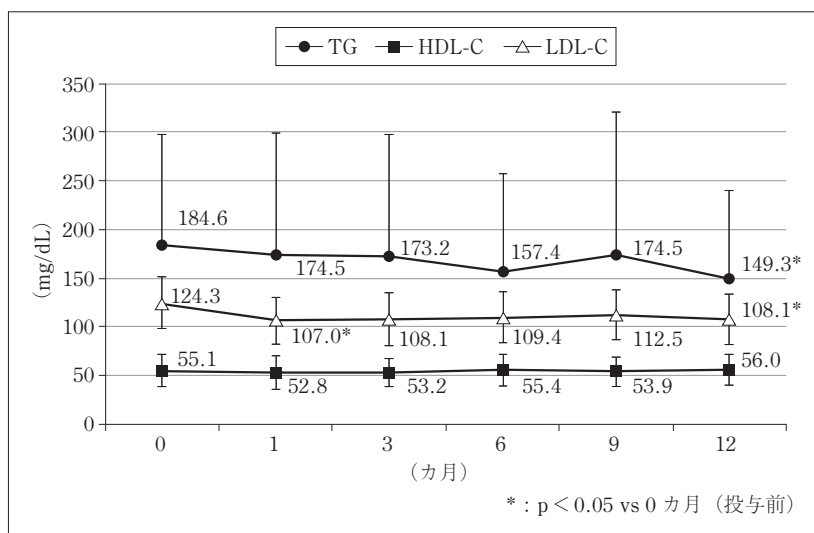


図4 アナグリプチン投与後の脂質の推移 (n = 33)

与が18例(男性12例, 女性6例)であった。年齢は各々 60.6 ± 10.3 歳, 62.6 ± 13.4 歳, 合併症(新規: 切替)は, 高血圧18例(7例: 11例), 脂質異常症16例(7例: 9例)であった。切り替え投与群での先行投与薬は, SU薬7例, BG薬8例, α -GI6例, TZD3例で, DPP-4阻害薬をアナグリプチンに切り替え後も継続投与した。また脂質異常症, 高血圧患者では一部でスタチンや降圧薬(ATII受容体拮抗薬: ARB, Ca拮抗薬: CCB)が投与されていた。

2. アナグリプチンのHbA1c, FPG, TC, HDL-C, LDL-C, TG, 体重に対する効果

新規投与群(15例)および切り替え投与群(18例)におけるアナグリプチン投与前後のHbA1cを表2に示す。HbA1cは全例で投与前 $7.2 \pm 1.3\%$ から, 1カ月後には $7.0 \pm 1.2\%$ と有意に減少し, 12カ月後には $6.6 \pm 0.7\%$ まで低下した(図1)。新規例では投与前 $7.0 \pm 1.3\%$ から12カ月後 $6.3 \pm 0.6\%$ (図2上), 切り替え投与群で投与前 $7.4 \pm 1.3\%$ から12カ月後 $6.8 \pm 0.8\%$ (図2下)と, いずれも有意に減少した。

またHbA1cの投与前後での最大変化量は, 新規

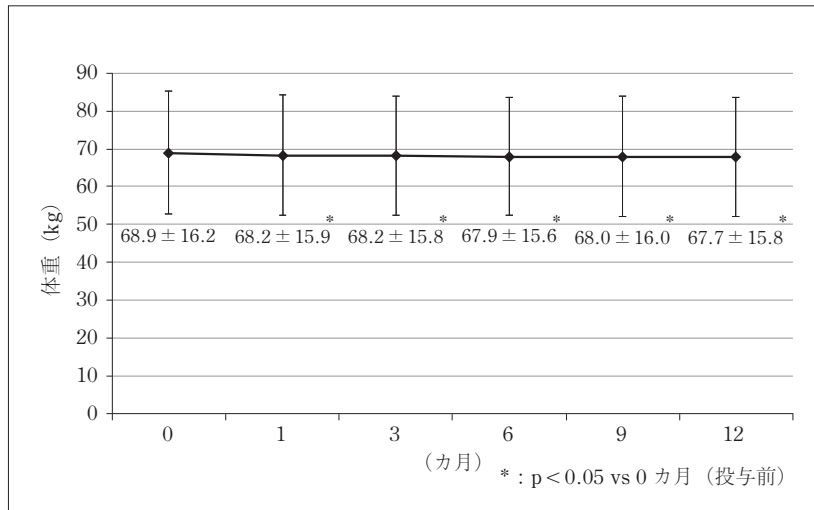


図5 アナグリプチン投与後の体重の推移 (n = 33)

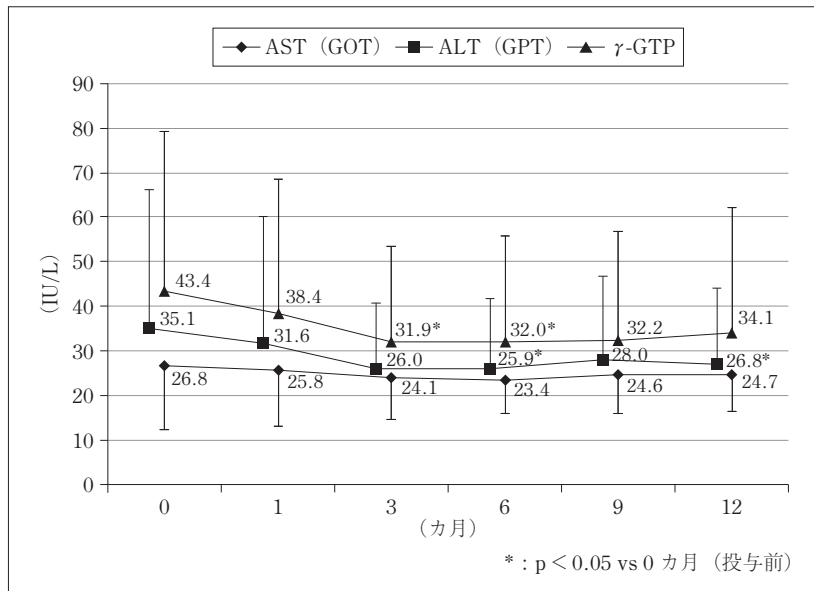


図6 アナグリプチン投与後の肝機能の推移 (n = 33)

投与群では、投与前 HbA1c $\geq 7\%$ の群で $-0.80 \pm 0.17\%$ 、投与前 HbA1c $< 7\%$ の群で $-0.47 \pm 0.19\%$ であり、切り替え投与群では、投与前 HbA1c $\geq 7\%$ の群で $-0.76 \pm 0.45\%$ 、投与前 HbA1c $< 7\%$ の群で $-0.40 \pm 0.14\%$ であった (図3)。

FPG は、新規投与群では 130.2 ± 33.5 mg/dL から12カ月後に 101.1 ± 16.5 mg/dL と有意に減少し、切り替え投与群でも 140.4 ± 45.9 mg/dL から、12カ月後 101.9 ± 15.7 mg/dL と有意に減少した (表2)。

TC, TG, HDL-C, LDL-C を表3, 図4 に示す。TG は、全例での解析では 184.6 ± 112.9 mg/dL か

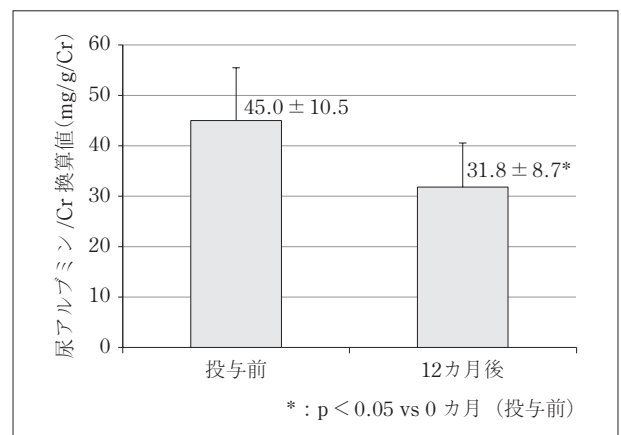


図7 アナグリプチン投与前後の尿アルブミン/Cr 換算値の変化 (n = 31)

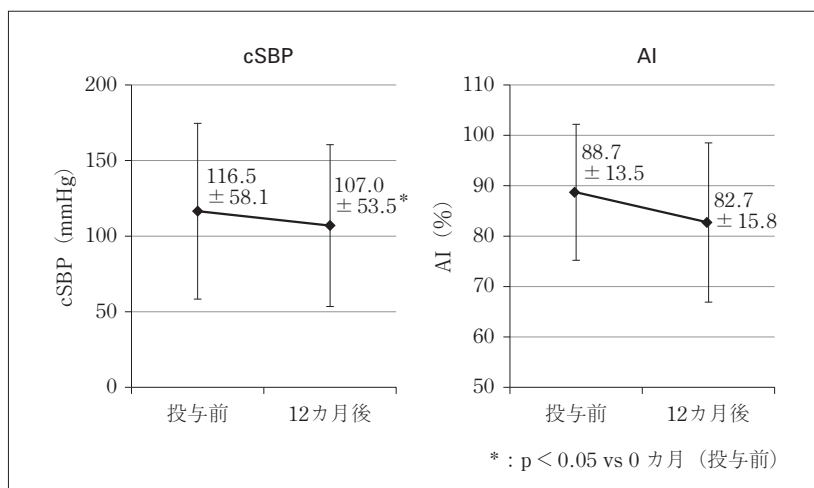


図8 アナグリプチン投与前後のcSBP, Augmentation Index (AI) の変化 (n = 33)

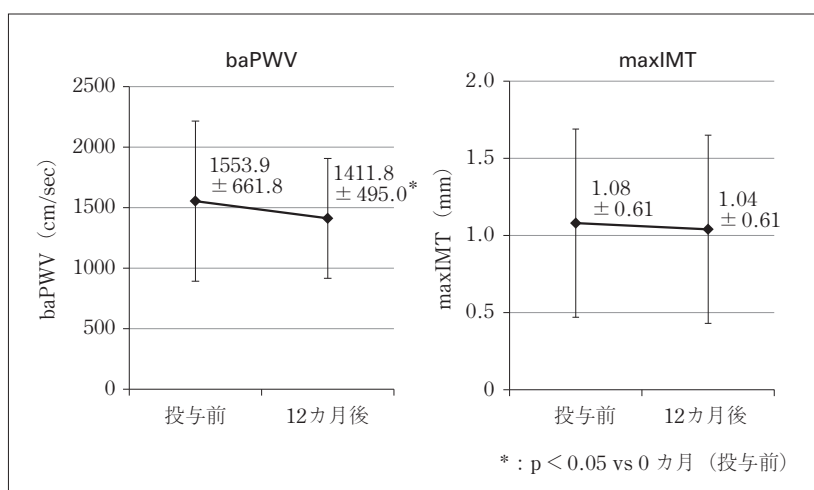


図9 アナグリプチン投与前後のbaPWV, maxIMT の変化 (baPWV : n = 33, maxIMT : n = 26)

ら12カ月後に 149.3 ± 91.2 mg/dLと有意に減少した。新規投与群あるいは切り替え投与群での群別の解析では低下傾向であった(データ示さず)。また全体の解析でHDL-Cは有意な変化なく、LDL-Cは 124.3 ± 27.7 mg/dLから12カ月後に 108.1 ± 24.9 mg/dLと有意に減少した。新規投与群あるいは切り替え投与群での群別の解析では低下傾向であった(データ示さず)。

体重は、 68.9 ± 16.2 kgから12カ月後 67.7 ± 15.8 kgに有意に減少した(図5)。

3. 各検査値の変化

全症例におけるアナグリプチン投与前後でのAST (GOT), ALT (GPT), ALP, γ -GTP, LD

(LDH), 血清カリウム値, 血清クレアチニン値, eGFR, 尿酸値, CK (CPK) の変化を表3に示す。

肝機能のうち γ -GTP, ALTは有意に減少したが, 他は有意な変化は認めなかった(図6)。

また図7~9に, 動脈硬化の指標として, アナグリプチン投与前と投与12カ月後の尿アルブミン/Cr換算値, cSBP, AI, baPWV, maxIMTを示す。尿アルブミン/Cr換算値は 45.0 ± 10.5 mg/g/Crから 31.8 ± 8.7 mg/g/Crに(図7), cSBPは 116.5 ± 58.1 mmHgから 107.0 ± 53.5 mmHgに(図8), baPWVは 1553.9 ± 661.8 cm/secから 1411.8 ± 495.0 cm/secと(図9), いずれも有意に減少した。AIは $88.7 \pm 13.5\%$ から $82.7 \pm 15.8\%$ (図8), maxIMT

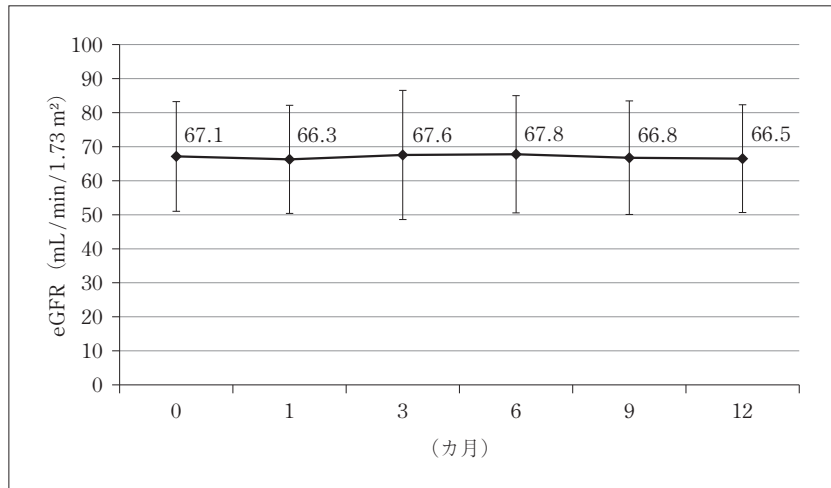


図10 アナグリプチン投与後のeGFRの推移 (n = 33)

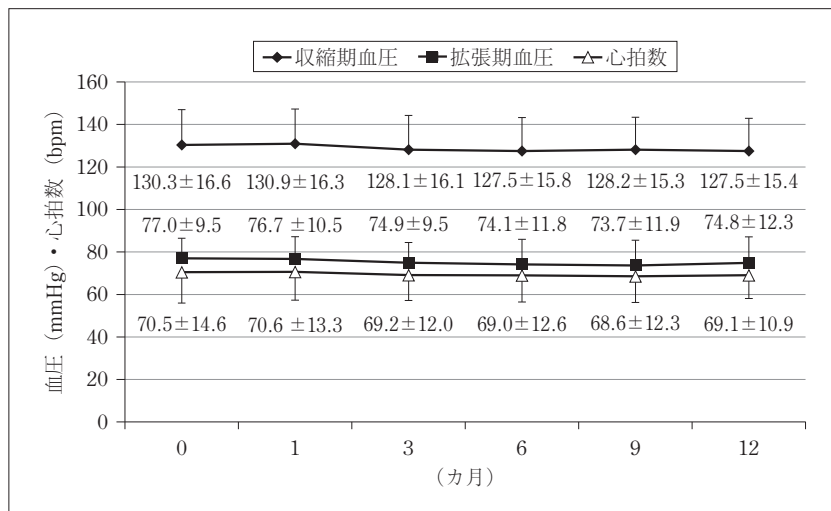


図11 アナグリプチン投与後の外来血圧の推移 (n = 33)

は 1.08 ± 0.61 mm から 1.04 ± 0.61 mm (図9) と低下傾向であった。なお、eGFR (図10) および外来血圧 (図11) の有意な変化は認めなかった。

4. 安全性

アナグリプチン投与前後および投与中に、臨床問題となるような自覚症状は認められなかった。また、アナグリプチンの投与中止例はなく、忍容性は良好であった。

考 察

アナグリプチンは2012年9月に製造販売承認を得たDPP-4阻害薬である。糖代謝において重要な役割を果たすインクレチンホルモンのひとつであり、食事摂取刺激により消化管から血中に分泌され、血糖濃度依存的に膵臓からのインスリン分泌を

促進させる作用を有するGLP-1の分解を抑制することにより、血糖降下作用を示す。一方DPP-4の類縁酵素(DPP-2, DPP-8, DPP-9, PREP, FAP/seprase および Tryptase) に対する阻害活性はいずれも低く、アナグリプチンの阻害活性はDPP-4に対して高い選択性を示す³⁾。また、アナグリプチン100 mgを1日2回投与することで、血漿DPP-4活性を24時間にわたって80%以上阻害した結果が報告されている⁴⁾。

今回、我々は血糖コントロールの改善に伴う脂質代謝の改善、さらに動脈硬化の病態改善をも示唆する臨床経過を報告した。

動脈硬化の指標である脈波伝播速度(baPWV)や頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)は、血糖との間に正の相関があり、血糖コントロールの悪化により

進展することが示されている⁵⁾⁶⁾。さらに2型糖尿病患者を対象とした検討で、HbA1cが同レベルでも血糖ピークの上昇に伴い、すなわち血糖日内変動が大きいほどIMTが増加することが示されている⁶⁾。今回の検討では、DPP-4阻害薬であるアナグリプチン投与によってbaPWVは有意に低下し、maxIMTは低下傾向を示した。

また中心血圧は末梢血圧以上に強く臓器障害と相関することが数多くの研究において示されている。臓器障害の予防あるいは改善のためには、末梢血圧より中心血圧を低下させることが重要である⁷⁾⁸⁾。前述の中心血圧の主要な構成成分は駆出波ではなく反射波である。心臓からの駆出を抑制する β 遮断薬よりも、血管拡張作用をもつACE阻害薬(ACE-I)やARB, CCBのような薬剤のほうが臓器保護の面からは好ましいと推定できる。DPP-4阻害薬には、GLP-1受容体を介した心保護作用や血管拡張作用、内皮機能改善作用などがある⁹⁾と考えられており、今回、アナグリプチンにより末梢血圧に変化はなかったが、中心血圧が有意に低下したことは、これらの作用を間接的にみているのかもしれない。

蛋白尿は進行性の腎・心血管障害の独立した危険因子である。また微量アルブミン尿は、腎・心血管疾患のリスクが高い被検者を特定するために導入されてきた。わが国では、「糖尿病性腎症合同委員会」より微量アルブミン尿を用いた糖尿病性腎症の診断基準が作成されている。一方、最近の大規模臨床疫学研究より、2型糖尿病患者では正常範囲のアルブミン尿でも心血管疾患の重大なリスクになることが示された¹⁰⁾。アナグリプチンでアルブミン尿が有意に減少したことは、糖尿病性腎症の進展のみならず、慢性腎臓病(CKD)による動脈硬化の進展抑制ができる可能性があるとも考えられる。これらの好影響の機序として、アナグリプチンは血糖低下作用のみならず、持続血糖モニター(CGM)を用いた検討において日内変動の是正も報告されている¹¹⁾ことから、今回の結果はこれらの作用による

ものと推察される。また血圧に対する影響はなかったことから、これらの変化は、食事療法、運動療法を含めた生活習慣の是正に加え、アナグリプチンの糖、脂質への影響を介した効果と考えられた。しかし、一部の症例でスタチンや降圧薬が投与されていたので、アナグリプチン以外の薬剤の影響も完全には否定できない。

先に述べたように、アナグリプチンは1日2回服用で投与24時間後のDPP-4活性を80%以上阻害し、インスリン分泌を促進する。また、アナグリプチンは活性型GLP-1の分解を抑制することにより、グルカゴンの過剰分泌を抑制する効果も知られている。今回認められたアナグリプチンの優れた血糖改善作用は、インスリン分泌の促進とグルカゴン分泌抑制の両面から、24時間にわたる血糖変動の平坦化がもたらした結果であると推察される。またDPP-4阻害薬の中でシタグリプチンと並んでアナグリプチンの薬価が一番低く、患者負担が少ない点も大きな福音であると考えられる。

以上より、アナグリプチンは、血糖、HbA1cのみならず、脂質プロファイル改善効果、抗動脈硬化作用、安全性の4つの面で優れたDPP-4阻害薬であると考えられた。

引用文献

- 1) 加来浩平 : Jpn Pharmacol Ther **40**: 973-984, 2012.
- 2) 加来浩平 : Jpn Pharmacol Ther **40**: 771-784, 2012.
- 3) 鏑本義治, 他 : 日本薬理学雑誌 **141**: 339-349, 2013.
- 4) 角南由紀子, 他 : Jpn Pharmacol Ther **40**: 847-858, 2012.
- 5) Ohnishi H, et al : Diabetes Care **26**: 437, 2003.
- 6) Esposito K, et al : J Clin Endocrinol Metab **93**: 1345-1350, 2008.
- 7) Williams B, et al : Circulation **113**: 1213-1225, 2006.
- 8) Hashimoto J, et al : Hypertension **58**: 839-846, 2011.
- 9) 山田祐一郎 : 医学のあゆみ **231**: 759-762, 2009.
- 10) Ruggenenti P, et al : J Am Soc Nephrol **23**: 1717-1724, 2012.
- 11) 内野 泰, 他 : Jpn Pharmacol Ther **40**: 859-869, 2012.