

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Progress in Medicine (2011.01) 31巻1号:75～79.

【患者背景を考慮した配合剤の使い分けと位置づけ】
患者背景を考慮した配合剤の選択と使い分けのポイント
DPP-4阻害薬/チアゾリジン系薬剤の配合剤

藤田征弘, 羽田勝計



患者背景を考慮した配合剤の使い分けと位置づけ



藤田 征弘

5. 患者背景を考慮した配合剤の選択と 使い分けのポイント

5) DPP-4 阻害薬/ チアゾリジン系薬剤の配合剤

Fujita Yukihiko

藤田 征弘

Haneda Masakazu

羽田 勝計*

*旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

はじめに

2型糖尿病はインスリン作用不足により生じる慢性の高血糖を主徴とするが、その患者数の抑制がわが国のみならず国際的な課題となっている。インスリン作用の不足は、膵β細胞からのインスリン分泌能の相対的な低下、および筋肉、肝臓、脂肪組織など末梢組織におけるインスリン抵抗性の増悪により生じる。経口糖尿病薬として従来、インスリン分泌促進系薬、インスリン抵抗性改善薬、αグルコシダーゼ阻害薬といった食後血糖上昇を抑制する薬剤が用いられてきた。インスリンの分泌促進系は、SU(スルフォニル尿素)薬や速効性分泌薬であるグリニド薬が用いられ、インスリン抵抗性を改善する薬剤としてメトホルミンなどのビグアナイド薬とチアゾリジン系薬剤が用いられてきた。

2009年末より、インクレチン関連薬である新しいインスリン分泌系のDPP-4阻害薬が上市され、糖尿病治療のパラダイムシフトとして大いに期待されている。

本稿では、DPP-4阻害薬とチアゾリジン系薬剤を概説したあと、その配合剤に対する期待を述べる。

DPP-4 阻害薬

インクレチンとは、消化管から糖や脂質といった栄養素の刺激により分泌されるホルモンである。インクレチンとしてはGIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)とGLP-1(glucagon-like peptide-1)が同定されているが、それぞれの受容体が膵β細胞に

発現しており、血糖依存性のインスリン分泌にかかわっている。健常者の食後インスリン分泌のうち、約50~60%がインクレチンに依存しているといわれている。一方、2型糖尿病患者では、インクレチンによるインスリン分泌促進効果が低下しており、その原因としてGIPに対するインスリン分泌反応が低下していると言われている。

GIP、GLP-1共にN端の2位のアラニンで切断するジペプチダーゼであるDPP-4(dipeptidyl peptidase-4)により、数分で不活性化を受ける。したがって、インクレチンを糖尿病治療薬として用いるためには、DPP-4抵抗性のGLP-1受容体作動薬(Liraglutide(ビクトーザ®)、Exendin-4(パイエット®))か、DPP-4阻害薬によりDPP-4の活性を抑えて内因性の活性型インクレチン濃度を上げることが必要になる。

DPP-4阻害薬として、Sitagliptin(ジャヌビア®、グラクティブ®)、Vildagliptin(エクア®)、Alogliptin(ネシーナ®)がわが国で用いられているが、Vildagliptinのみチアゾリジン系薬剤との併用は未承認である。

DPP-4阻害薬の特徴としてインスリン分泌系薬剤であるが、単剤(SU薬との併用でない)の場合、理論的には低血糖になりにくい。これは、インクレチンの作用が、血糖依存性であるからである。ブドウ糖が膵β細胞内に入ってK_{ATP}チャネルが閉鎖され、電位依存性Ca²⁺チャネルから細胞内にCa²⁺が流入しインスリンが分泌されるが(惹起系)、インクレチンの作用は細胞内のcAMPを増加させ、PKA依存性、PKA非依存性の両方からインスリンの分泌を増幅させる(増幅系、図

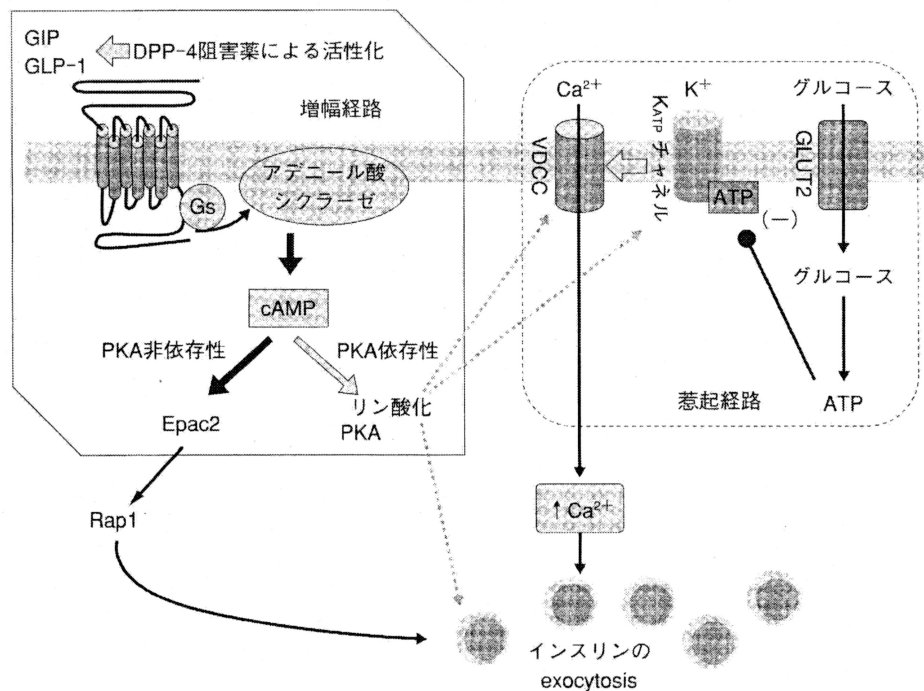


図1 インクレチンによるインスリン分泌増強の機構

VDCC : voltage-dependent calcium channel (電位依存性カルシウムチャネル),
 GLUT2 : glucose transporter-2, PKA : protein kinase A.

1). したがって、SU薬は血糖非依存性に K_{ATP} チャネルを閉鎖するため、DPP-4阻害薬との併用で低血糖を誘発し得る。

インクレチンは、糖尿病患者で低下している食後早期のインスリン分泌を改善させる。

また、DPP-4阻害薬ではGLP-1作用増強により膵 α 細胞からのグルカゴンの異常分泌亢進を抑制し、血糖を低下させることが知られている。したがって、DPP-4阻害薬による血糖値降下のメカニズムとしては、内因性活性型インクレチン濃度の上昇による血糖依存性のインスリン分泌促進とグルカゴン分泌の抑制が考えられている¹⁾。

一方、実験モデル動物では、GLP-1受容体作動薬と同様に、膵島の保護作用、特に膵 β 細胞のアポトーシス抑制作用が報告されており²⁾、ヒトでも同様の効果が期待されている。

DPP-4阻害薬は、体重に関しては変化させないとされている。GLP-1受容体作動薬が体重減少させるとされているが、DPP-4阻害薬は体重減少に働くGLP-1だけでなく、体重を増加するとされているGIPの不活性化を抑制するためと説明されている。また、DPP-4はインクレチンだけでなく、PCAPやNPY、PYYの活性化、非活性化にかかわっているが、臨床的

な意義は不明である。

チアゾリジン系薬剤

チアゾリジン系薬剤は、核内受容体であるPPAR γ (peroxysome proliferator-activated receptor γ)に作用する薬剤である。チアゾリジン系薬剤として現在臨床で使用されているのは、Pioglitazone(アクトス[®])である。海外では、Rosiglitazoneが多く使用されて来たが、心不全および死亡リスクを増大することが報告されている。Pioglitazoneを用い、大血管障害の進展にかなる効果を発揮するかを検討した大規模臨床研究のPROactive studyで、Pioglitazoneはハードエンドポイント(総死亡、心筋梗塞、脳卒中)リスクを16%有意に低下させたと報告されている³⁾。さらに、そのうち脳卒中発症は、対照群と比較して有意に約半減させている。

チアゾリジン系薬剤は、脂肪細胞で小型脂肪細胞が分化や肥大した脂肪細胞の小型化を促す。チアゾリジン系薬剤はPPAR γ に結合し、NF- κ B, AP-1, SP-1などの遺伝子の転写を抑制する。その結果、脂肪の取り込みや蓄積にかかわる遺伝子が活性化され、インスリン抵抗性を引き起こす肝臓や骨格筋への中性脂肪や脂肪酸の集積を抑制する。さらに、直接アディポネ

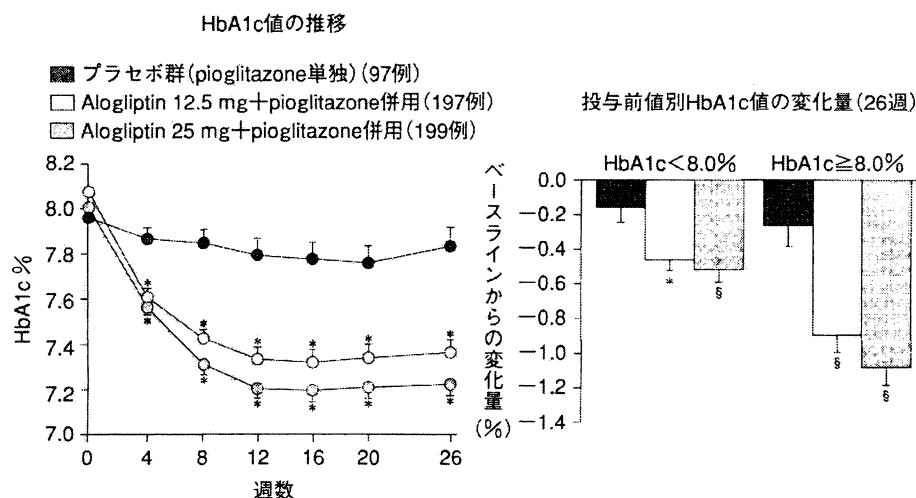


図2 Pioglitazone投与中の2型糖尿病患者に対するAlogliptin併用の有用性
Pioglitazone投与中でHbA1c 7～10%の2型糖尿病患者493名を対象に、Alogliptin12.5 mgまたは、25 mg追加投与群、プラセボ追加投与群に無作為に割り付け、二重盲検下にて26週間投与した。
mean ± SE; *: p<0.001 vs プラセボ, §: p<0.005 vs プラセボ。

クチンの転写・分泌を促進し、肝臓や骨格筋でインスリン感受性を促進することがよく知られている。また、インスリン抵抗性因子である、TNF α 、レジスチン、MCP-1、遊離脂肪酸(FFA)を低下させる。一方肝臓では、AMPキナーゼを介して、糖新生を抑制することが知られている。前述のように炎症性サイトカインを抑制することから、抗動脈硬化作用も期待されている。

Pioglitazoneは、前述のPROactive studyでインスリン治療を必要とするまでの期間を延長させた。さらに、Pioglitazoneは2型糖尿病モデル(*db/db*マウス)で膵での脂肪滴の含量を減らし、直接膵 β 細胞に作用し、動物やヒト単離膵島でNF- κ B経路を抑制することが、 β 細胞のアポトーシスを抑制する報告されている⁴⁾。一方、チアゾリジン系薬剤が*in vitro*でGIPの受容体の発現を促すことが知られている⁵⁾。これは、GIP受容体のプロモーター領域にPPAR γ で調節する部位が同定されており、今後の併用による糖尿病患者でのGIPに対するインスリン分泌促進作用増強効果を期待できるかもしれない。

副作用としては、尿細管でのナトリウム再吸収亢進による浮腫や体重増加(悪化すれば鬱血性心不全)、また骨芽細胞の分化抑制による骨折の危険性の増加が挙げられる。

●●● DPP-4阻害薬と ●●● チアゾリジン系薬剤の併用

この2つの薬剤は前述のように、血糖降下に対する作用機序が異なるため相加効果が期待できる。また、それぞれ単独では理論上低血糖になる可能性は極めて低く、併用でもSU薬を併用しない限り重症低血糖の発症は比較的少ないと予想される。

肥満糖尿病モデルの*db/db*マウスでは、AlogliptinとPioglitazoneの併用で、血糖コントロール、脂質、 β 細胞機能の改善が報告されている⁶⁾。興味深いことに、AlogliptinとPioglitazone約1カ月の併用で、インスリンは3.8倍増加しグルカゴンは41%減少し、この変化はそれぞれの単独の効果より大きかった。HbA1cの低下や中性脂肪、FFAの低下も、それぞれの単独より併用の方が著明であった。また、膵組織中のインスリン含量も併用群で有意に単独群に比較し高値で、併用の膵 β 細胞の保護作用が示されている。

Pioglitazoneの内服中の2型糖尿病患者に対して、プラセボ、Alogliptin 12.5 mgまたは25 mgを上乗せしたdouble-blindの試験でも、併用の有用性が指摘されている⁷⁾。26週にわたるこの試験では、ベースラインからのHbA1cの変化がプラセボでは、-0.19%に対し、Alogliptin併用ではそれぞれ-0.66%、-0.8%(12.5 mg, 25 mg)で、有意に改善効果を認めた。ベースラインのHbA1cで8%を超える群で、Pioglitazone単独療法に比較してHbA1cのより大きな改善を認めた。また、こ

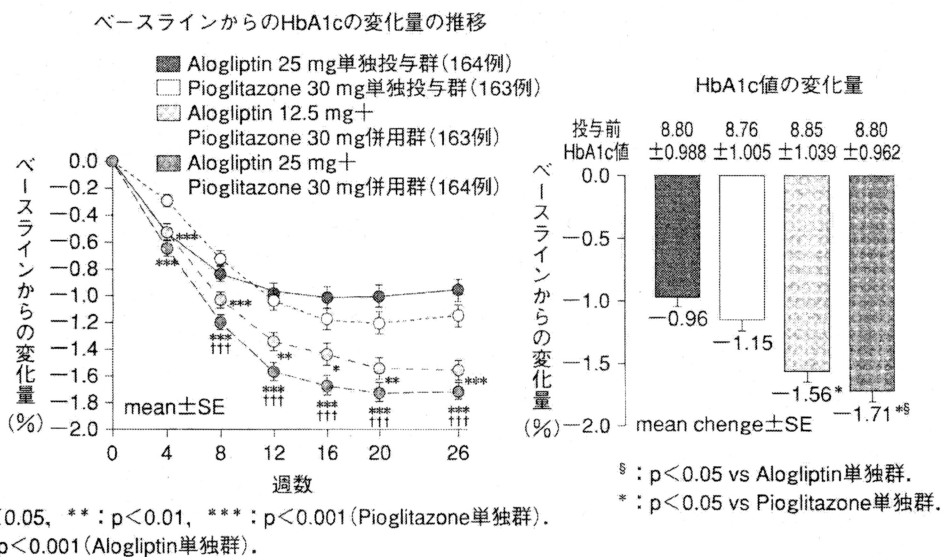


図3 未治療の2型糖尿病患者に対するPioglitazoneとAlogliptin併用の有用性

食事・運動療法を実施しても血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象に、Alogliptin 25 mg単独投与群、Pioglitazone 30 mg単独投与群、Alogliptin 12.5 mg + Pioglitazone 30 mg併用群、Alogliptin 25 mg + Pioglitazone 30 mg併用投与群に無作為に分けて二重盲検下に26週間投与した。

のスタディでは、Alogliptin併用で体重の変化は認めていなかった(図2)。

2型糖尿病患者で初めて経口糖尿病薬で治療する際に、Alogliptin(25 mg)単独、Pioglitazone単独(30 mg)、さらに併用(Pioglitazone 30 mgにAlogliptin 12.5 mgまたは25 mg)で治療開始し、血糖降下作用に対するそれぞれの比較が報告されている⁸⁾。開始時のHbA1cは、全群で8.8%と差を認めていない。Pioglitazone単独ではHbA1cの低下が-1.15%、Alogliptin(25 mg)単独では1.15%であるのに比較し、併用(Pioglitazone 30 mg Alogliptin 25 mg)では-1.71%と、著明に血糖コントロールを改善した。ただこの試験では、併用群でAlogliptin単独やPioglitazone単独に比較し、有意な体重増加を認めている(図3)。

一方国内の、Pioglitazone効果不十分例に対するAlogliptin(25 mg)の併用試験(12週)では、Pioglitazone単独継続でHbA1cの低下は-0.19%であったのに対し、併用で-0.97%と有意にコントロールを改善させている。また53週までの長期投与試験でも、HbA1cのリバウンドを認めず、ベースラインから-0.65%低下させている。その時のインスリン分泌能の指標であるHOMAβは、ベースラインから有意に改善している⁹⁾。

血糖コントロール不良のPioglitazone使用中の2型糖尿病患者に、メトホルミンまたはSitagliptinを併用し比較した試験では、メトホルミン併用が有意に体重を減少させたのに対し、Sitagliptin併用がプロインス

リン/インスリン比を改善させた。一方、血糖コントロールに関しては両群で差を認めていない¹⁰⁾。

おわりに

インスリン抵抗性とインスリン分泌不全は2型糖尿病の病因の根幹であり、チアゾリジン系薬とDPP-4阻害薬はそれぞれ別の機序で糖代謝を改善し、併用での低血糖は理論上非常に可能性が低いことから、配合剤としての期待ができよう。

文献

- 1) 高橋晴美, 柴崎忠雄, 藤本和歌子ほか: インクレチンによるインスリン分泌増強機構. 医学の歩み 2010; 233: 346-347.
- 2) Mu J, Woods J, Zhou YP, et al: Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. Diabetes 2006; 55: 1695-1704.
- 3) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al: PROactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial Lancet 2005; 366: 1279-1289.
- 4) Diani AR, Sawada G, Wyse B, et al: Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory

- function in three murine models of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; **286** : E116-E122.
- 5) Gupta D, Peshavaria M, Monga N, et al : Physiologic and pharmacologic modulation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor expression in beta-cells by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-gamma signaling : possible mechanism for the GIP resistance in type 2 diabetes. *Diabetes* 2010 ; **59** : 1445-1450.
- 6) Moritoh Y, Takeuchi K, Asakawa T, et al : Combining a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, alogliptin, with pioglitazone improves glycaemic control, lipid profiles and beta-cell function in db/db mice. *Br J Pharmacol* 2009 ; **157** : 415-426.
- 7) Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, et al ; Alogliptin Study 009 Group : Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 2009 ; **25** : 2361-2371.
- 8) Rosenstock J, Inzucchi SE, Seufert J, et al : Initial combination therapy with alogliptin and pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010 ; **33** : 2406-2408.
- 9) Alogliptin/Pioglitazone 併用効能申請資料 (武田薬品工業株式会社).
- 10) Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al : Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010 ; **59** : 887-895.

*The Novel Combined Anti-Diabetic Agent with
DPP-4 Inhibitor and Thiazolidinedione*

Yukihiro Fujita and Masakazu Haneda*

*Division of Metabolism and Biosystemic Science, Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical University

DPP-4 inhibitors increase intrinsic active incretin level, which enables to potentiate postprandial insulin secretion and also suppress abnormal glucagon release from pancreatic islets. In animal experiments, DPP-4 inhibitors have been proven to protect β cell function and islet morphology. Thiazolidinediones are a PPAR- γ agonist, which ameliorates insulin resistance in adipose tissues, muscles and liver via increasing adiponectin and decreasing TNF- α or other 'villain' adipokines. Some clinical studies have already shown that combination of DPP-4 inhibitor and Thiazolidinedione can improve HbA1c level in type 2 diabetic patients compared to DPP-4 alone or Thiazolidinedione alone. The combined agent is also expected to have less risk of hypoglycemic attack unless co-administrated with sulphonylureas.