糖尿病治療の最新情報（Ⅳ）

インクレチン関連薬

慶應義塾大学腎臓・内分泌・代謝内科専任講師
目　黒　　周
（聞き手　大西　真）

大西　目黒先生、インクレチン関連薬についてお話をうかがいたいと思います。

インクレチン関連薬というのは、非常に注目されていて、日本でも臨床の現場で相当使われてきているように思うのです。糖尿病の治療も随分変わってきている面もあるかと思うのですが、現在の動向はいかがでしょうか。

目黒　インクレチン関連薬の中でも、飲み薬であるDPP-４阻害薬が発売されたのが2009年の12月になりますので、３年少々使われてきております。DPP-４阻害薬は、今現在出ている薬の中でもベスト10に入ってくるような売り上げというふうに聞いておりますので、爆発的に売れているような状況で、さらにほかのメーカーからも次々と発売されているという状況です。

また、もう一つの注射薬であるGLP-１受容体作動薬に関しましても、日本で使われるようになって１～２年ということになってきますので、こちらのほうもだんだん使われる幅が広がっています。

大西　糖尿病治療の選択肢もだいぶ幅が広くなってきたということですね。

目黒　そうですね。

大西　インクレチンという用語ですが、専門外の先生方には少しなじみが薄いかもしれませんので、そもそもインクレチンというのはどういうものか、教えていただけますでしょうか。

目黒　インクレチンといいますのは、腸管から出るホルモンで、膵臓に働いてインスリンを分泌させるようなものをインクレチンといいます。現在、インクレチンとして知られているものには、gulcagon-like peptide１（GLP-１）と呼ばれるものと、あとGastric Inhibitory Polypeptide（GIP）と呼ばれるものの２種類があります。主に薬剤として利用されておりますのはGLP-１になります。これらはDPP-４というペプチド分解酵素によって速やかに分解されてしまうため、なかなか製剤として使用するのが難しかったのですけれども、ここ10年ぐらいで開発されてき

まして、ようやく日本でも使えるようになったということになります。

大西　それでは、お薬の話に移りたいのですが、主にGLP-１の受容体作動薬とDPP-４阻害薬の二つに分かれるわけですね。大まかにどういった違いがあるのでしょうか。

目黒　インクレチンというのは、腸管から分泌されたあとに、生理的にはDPP-４によって数分で分解されてしまうものなのですが、GLP-１のアミノ酸配列の一部を変えたりとか、あるいは脂肪酸とくっつけることにより、半減期を長くし製剤化したものがいわゆるGLP-１受容体作動薬というものになります。

現在は、エキセナチドとリラグルチドというものが使用可能でありまして、最初に出てきたエキセナチドのほうは、アメリカドクトカゲの唾液腺に含まれている成分であるということで、インターネットなどでも紹介されています。そういったものがヒトのGLP-１と相同性が高くて、薬理的な作用を持っているということになります。

また、DPP-４阻害薬のほうは、インクレチンを分解するDPP-４という酵素を阻害することによりまして、体内でのインクレチンの作用を長く強くすることができる薬剤になります。

大西　最初のGLP-１の受容体作動薬、これは主に注射なのですか。

目黒　そうです。現在、注射薬として、先ほど言いましたエキセナチドというものとリラグルチドという２剤を使用することができます。

大西　その２剤の使い方の違いというのはありますか。

目黒　GLP-１受容体作動薬は、現在使用できる糖尿病の薬剤としましては比較的効果が強いものになります。インクレチン関連薬共通の特徴としまして、血糖値が高いときには膵臓に働いてインスリンを分泌させるのですが、血糖値が下がってくると、そういった効果を表さなくなる。血糖値を下げる効果は強いけれども、単独で使った場合に低血糖を起こしにくいという効果があります。

大西　そうしますと、使いやすいですね。

目黒　またGLP-１に関しましては、胃の動きを遅らせるとか、あるいは中枢神経に働いて食欲を抑制させるとか、膵臓以外への効果も期待されております。

大西　体重があまり増えないという効果がありますね。

目黒　はい。体重が増えない、あるいは減るという効果が期待されています。

大西　この２剤の違いは何かありますか。

目黒　エキセナチドのほうは、今現在では１日２回の注射が必要になります。ただ、現在、１週間に１回注射と

いう製剤も臨床応用され始めて、日本でも治験が行われております。近い将来、１週間製剤というものが利用可能になります。

大西　従来のSU薬とかインスリンとか、古典的な体系がありますけれども、インクレチン関連薬は、それをどのように補っていく薬なのでしょうか。

目黒　一つは血糖値を下げる効果がありながら低血糖を起こしにくいということで、低血糖を生じることなく、いい血糖コントロールを維持できる可能性があります。

また、従来のSU薬やインスリンというのは、低血糖と同時に、体重が増えやすいという欠点があったのですけれども、インクレチン関連薬は体重増加を来しにくいということがもう１つのメリットです。

さらには、SU薬の場合は長期間使用することによって、むしろ膵臓を疲弊させてしまうのではないかという懸念がありました。まだ動物実験の段階ではありますけれども、GLP-１受容体作動薬あるいはDPP-４阻害薬に関しては、膵臓のβ細胞を保たせる、あるいは齧歯類などではむしろ増やすというようなデータが出ておりますので、膵臓の保護作用ということでも期待されております。

大西　新しい薬なのですね。DPP-４阻害薬というのは、飲み薬ですね。

目黒　そうです。DPP-４阻害薬は飲み薬、製剤によって１日１～２回服用ということになってきます。

大西　これは何種類かあるわけですね。

目黒　現在、日本ではシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、４つの製剤が使用可能でして、またこれからほかのメーカーからもいろいろと発売されてくる予定となっております。

大西　この４種類の違いや使い分けはあるのでしょうか。

目黒　まず医学的な観点からいいますと、代謝過程の違いなどによりまして、例えば腎障害のときには減量しないといけない、あるいは透析の方には使えないというような製剤から、肝代謝であるので、そういったことを勘案せずに使用できるもの、あるいは減量することで腎障害があっても使えるものなど、様々なものがあります。あと、半減期の違いから、１日１回投与のもの、あるいは２回投与のものがあります。２回投与のものは若干血糖値を下げる効果が強いという報告もあります。

大西　これらのインクレチン関連薬というのは、低血糖も起こしにくいし、体重もむしろ下がるということで、ご高齢の方や交替勤務で不規則な勤務の方にも使いやすい糖尿病の薬なのでしょうか。

目黒　はい。従来のSU薬などではどうしても低血糖という問題がありまし

たし、場合によって、高齢の方では低血糖によって認知症と間違われるなどということもありました。インクレチン関連薬もSU薬との併用の場合には注意しないといけませんが、低血糖を起こしにくい薬との併用あるいは単独の場合には、比較的そういった懸念が少なく使用できるのではないかと思います。

大西　SU薬との併用もよくされるということですけれども、それはどういったケースでしょうか。

目黒　現段階では、もともとSU薬が投与されていた方に対して、血糖コントロールが不十分であるためにインクレチン関連薬が追加されるということが一番多いのではないかと思います。その場合、重篤な低血糖を起こした例などもありますので、SU薬を減量して投与するようにという勧告がなされております。

大西　一方でインスリンの使用なども、こういった薬がどんどん出てくると、多少は減ってくるような気もするのですが、このあたりの兼ね合いはいかがでしょうか。

目黒　先の糖尿病学会でも、ある施設においてインスリンの使用が減っているという報告もありました。また、2011年からインスリンとDPP-４阻害薬の併用もできるようになってきていますので、そうするとインスリンの量が減らせる、あるいは低血糖が減るという報告もあります。

大西　お話をうかがいますと、かなり糖尿病の治療が様変わりしつつあるように感じ、非常に期待が持てる薬ではないかと思うのですが、今後の展望はいかがですか。

目黒　一番の問題点としましては、まだ長期的な成績がないということだと思います。今後、欧米で行われている、特に血管の合併症に対する成績などが出てきますと、どういった例に使うべきか、あるいはどういった場合に注意が必要かということがより明確になってくると思います。

また、インクレチン関連薬が非常に注目を集めておりますけれども、今後、ほかにも低血糖を起こしにくいような糖尿病の薬剤も出てくるということです。

大西　それはまた別の機序のお薬が出てくるわけですね。

目黒　そうですね。そうすると、さらに低血糖を起こしにくく、体重を増やしにくく、よりいい血糖値を維持しやすいということになればというふうに期待しております。

大西　今回のテーマのインクレチン関連薬は、日本ではトップセールの一つになってきているということですね。

目黒　そのようにうかがっております。

大西　今後、どんどん使われるようになりそうですか。

目黒　合併症の予防効果、あと副作用の問題もどうしても出てくると思います。一部、糖尿病のほかの薬剤では、だいぶ使用されてから初めて副作用が明らかになってきたというものもありますので、そういった点では注意して使用していく必要があるのではないかと思います。

大西　患者さんの反応はいかがですか。

目黒　すごくいい薬というふうに当初紹介されておりましたので、むしろ患者さんのほうから「インクレチン関連薬を使用したい」という問い合わせが相当あった薬剤です。

大西　非常に注目されている薬ということで、期待が持てますね。

目黒　従来の薬剤と比べますと、飲む回数が少ない、あるいは副作用の点で、ゼロではないかもしれませんが、飲みやすいという評判なのではないかと思います。

大西　どうもありがとうございました。

後記にかえて

小誌をご愛読いただきまして誠にありがとうございます。
※第57巻３月号をお届けいたします。
※〔DOCTOR-SALON〕欄には、９篇を収録いたしました。
※〔KYORIN-Symposia〕欄には、「糖尿病治療の最新情報」シリーズの第４回目として、５篇を収録いたしました。
※〔海外文献紹介〕欄には、糖尿病・動脈硬化の２篇を収録いたしました。
※ご執筆（ご登場）賜りました先生方には厚く御礼申し上げます。