

# DPP-4 阻害剤アナグリプチンの HbA1c 改善作用および脂質改善作用

医療法人 緑晋会 細谷医院 (高崎市)

細 谷 剛

## はじめに

GLP-1 および GIP は、食事の刺激によって腸管より分泌されるホルモンである。

GLP-1 は血糖依存的にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制する。その他にも膵  $\beta$  細胞自体の機能および量を回復させるなど、多彩な作用が報告されている<sup>1)</sup>。GLP-1 は DPP-4 によって速やかに分解される。DPP-4 阻害剤は DPP-4 を阻害することによって、GLP-1 の分解を抑制する。

2 型糖尿病では  $\beta$  細胞量減少によるインスリン分泌不全とともにグルカゴンの上昇が起こることから<sup>2)</sup>、DPP-4 阻害剤は 2 型糖尿病治療において理にかなった薬剤であると考えられる。また、DPP-4 阻害剤の作用は血糖依存的であるため、単独での低血糖の懸念も少ない<sup>1)</sup>。

日本において、現在までに 7 剤の DPP-4 阻害剤が発売されており、アナグリプチンは 2012 年 11 月に発売開始となった国産の DPP-4 阻害剤であるが、承認時までの臨床データが殆どであり、市販後の報告は少ない。そこで、当院におけるアナグリプチンの使用経験をもとに、有効性および安全性について検討したので報告する。

## 対象と方法

当院外来通院の 2 型糖尿病患者のうち、食事療法・運動療法で観察中、もしくは食事療法・運動療法に加え、ビグアナイド薬 (BG)、スルホニル尿素薬 (SU)、チアゾリジン薬 (TZD)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 ( $\alpha$ -GI) を服用している患者で、アナグリプチンを 6 カ月以上投与した患者を対象とし

た。

方法としてはアナグリプチン投与後、来院毎に、HbA1c、脂質代謝指標 (LDL-C、TG、HDL-C) を測定し、アナグリプチン投与前および投与後の推移

表 1 患者背景

|                          |              |
|--------------------------|--------------|
| 解析対象                     | 10           |
| DPP-4 阻害剤新規投与            | 6            |
| 他の DPP-4 阻害剤からの切替投与      | 4            |
| シタグリプチン 50 mg            | 1            |
| アログリプチン 12.5 mg          | 2            |
| リナグリプチン 5 mg             | 1            |
| 平均投与日数 (日)               | 180.4 ± 25.8 |
| 性別 (男/女)                 | 男 6/ 女 4     |
| 年齢 (歳)                   | 63.7 ± 13.9  |
| 身長 (cm)                  | 162.8 ± 7.6  |
| 体重 (kg)                  | 67.2 ± 12.1  |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.2 ± 3.8   |
| 合併症 あり                   | 9            |
| 狭心症                      | 1            |
| 閉塞性動脈硬化症                 | 1            |
| 脂質異常症                    | 9            |
| 脂肪肝                      | 2            |
| 高血圧症                     | 6            |
| 脳梗塞後遺症                   | 1            |
| アルツハイマー型認知症              | 1            |
| 併用薬 あり                   | 7            |
| SU                       | 3            |
| TZD                      | 2            |
| $\alpha$ -GI             | 1            |
| BG                       | 1            |
| スタチン                     | 3            |
| フィブラート                   | 2            |
| エゼチミブ                    | 1            |

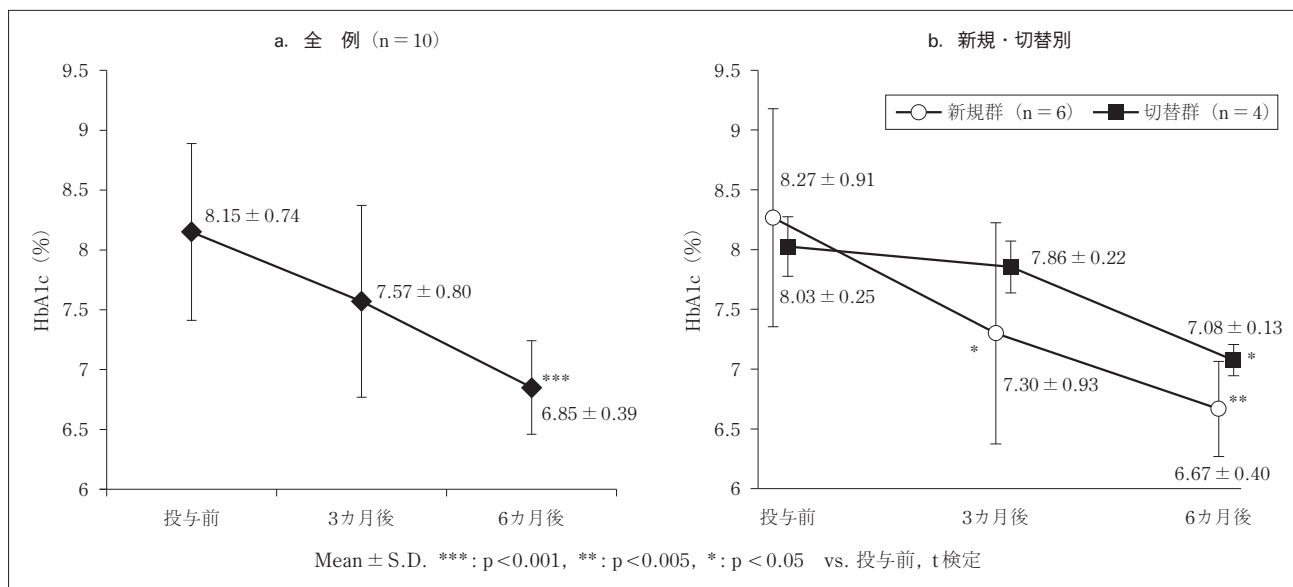


図1 HbA1cの推移

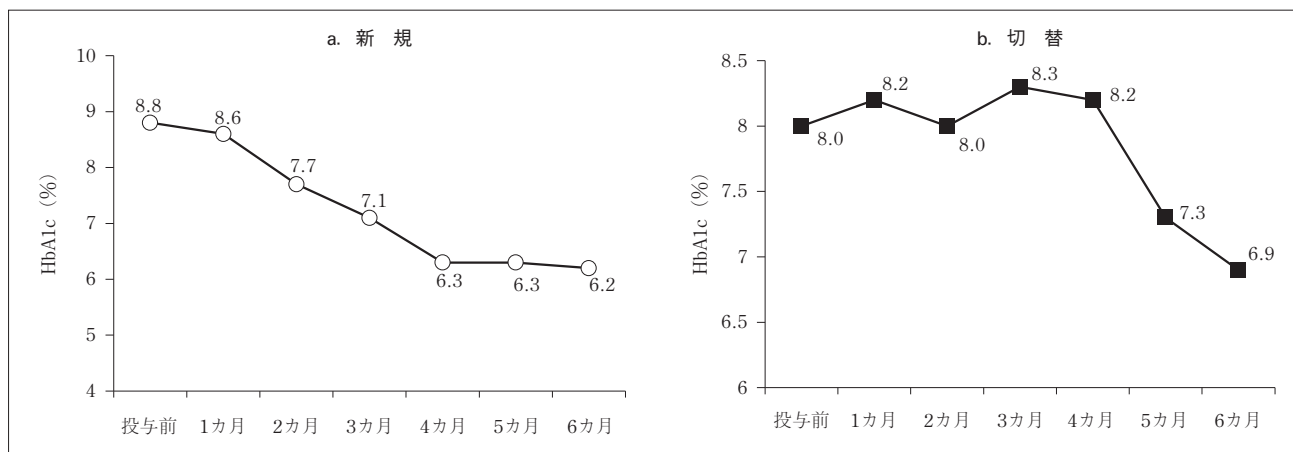


図2 HbA1cの推移 (著効例)

を検証した。なお、投与期間中、併用薬の変更は行わなかった。また、HbA1cはNGSP値とした。

統計解析は対応のあるt検定を用い、有意水準は両側5%とし、すべての結果は平均値 ± 標準偏差で示した。

### 結 果

患者背景を表1に示す。検討対象とした患者は10例で、患者背景は、男性6例、女性4例、平均年齢は63.7 ± 13.9歳、BMIは25.2 ± 3.8 kg/m<sup>2</sup>であった。

アナグリプチンの投与方法は1回100mgを1日2回経口投与とし、DPP-4阻害剤新規投与が6例(以下、新規例)、投与中のDPP-4阻害剤からのア

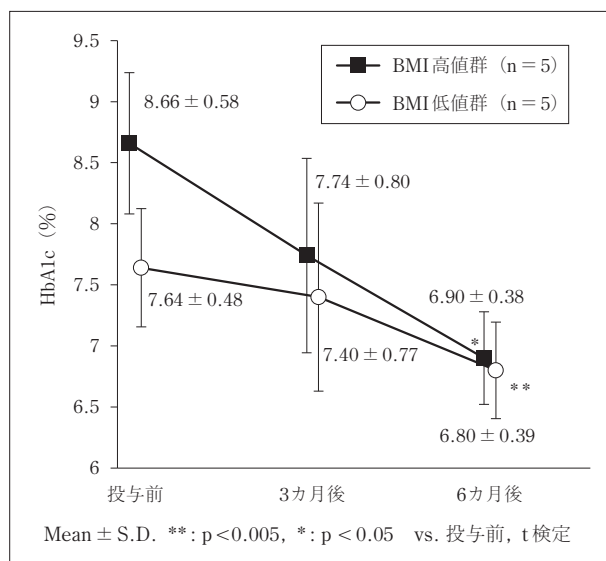


図3 HbA1cの推移 (BMI高低別)

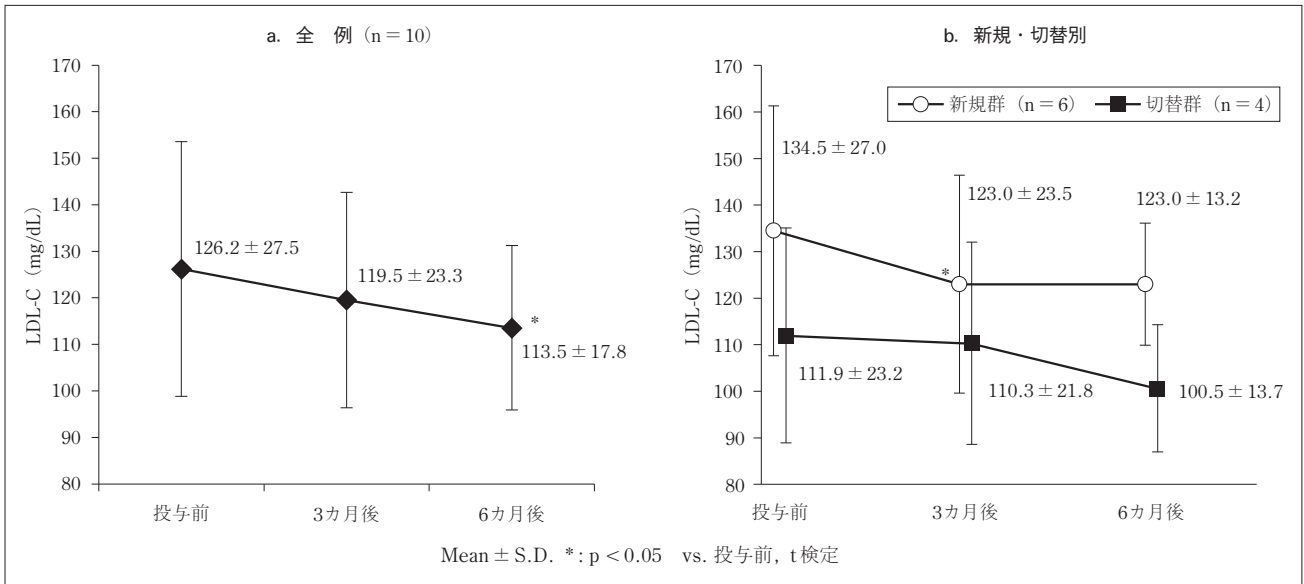


図4 LDL-Cの推移

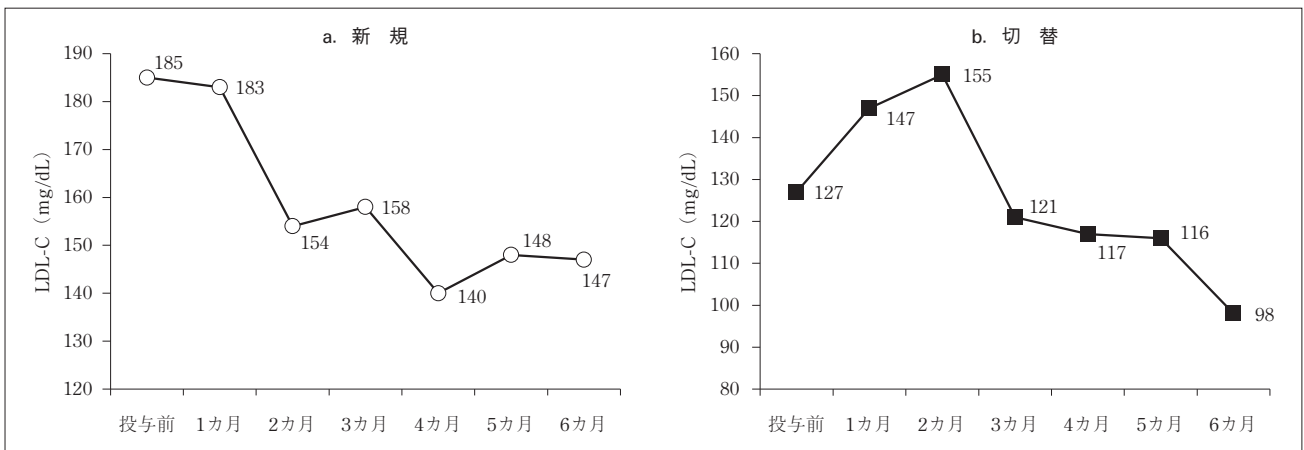


図5 LDL-Cの推移 (著効例)

ナグリプチンへの切替投与が4例 (以下, 切替例) であった。

アナグリプチンの平均投与日数は  $180.4 \pm 25.8$  日であった。

症例全体のHbA1cの推移は図1aに示すとおりで, 投与前  $8.15 \pm 0.74\%$  から3カ月後には  $7.57 \pm 0.80\%$ , 6カ月後には  $6.85 \pm 0.39\%$  へと有意に低下した ( $p < 0.001$ , vs 投与前, t検定)。投与前から6カ月後の変化量は  $-1.3\%$  であった。

新規例および切替例におけるHbA1cの推移は図1bに示すとおりで, 新規例では投与前  $8.27 \pm 0.91\%$  から3カ月後には  $7.30 \pm 0.93\%$  ( $p < 0.05$ ), 6カ月後には  $6.67 \pm 0.40\%$  ( $p < 0.005$ ) へと有意に低下した (vs 投与前, t検定)。切替例では投与前

$8.03 \pm 0.25\%$  から3カ月後には  $7.86 \pm 0.22\%$ , 6カ月後には  $7.08 \pm 0.13\%$  へと有意に低下した ( $p < 0.05$ , vs 投与前, t検定)。

HbA1cにおいて著効を示した新規例と切替例について, その推移をそれぞれ図2a, 2bに示す。新規例におけるHbA1c著効例は投与前  $8.8\%$  から6カ月後には  $6.2\%$  へと低下した。切替例におけるHbA1c著効例は投与前  $8.0\%$  から6カ月後には  $6.9\%$  へと低下した。

さらに投与前のBMIの値を中央値で区切り, BMIの値が高い患者と低い患者において解析を行った。低値群の平均BMIは  $22.2 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ , 高値群の平均BMIは  $28.3 \pm 2.8 \text{ kg/m}^2$  であった。BMI低値群および高値群でのHbA1cの推移は図3

表2 結果のまとめ

| 項目 (Mean ± S.D.) | 投与前          | 投与3カ月後        | 投与6カ月後         |
|------------------|--------------|---------------|----------------|
| HbA1c (%)        | 8.15 ± 0.74  | 7.57 ± 0.80   | 6.85 ± 0.39*** |
| LDL-C (mg/dL)    | 126.2 ± 27.5 | 119.5 ± 23.3  | 113.5 ± 17.8*  |
| TG (mg/dL)       | 176.5 ± 88.5 | 161.4 ± 77.0  | 150.3 ± 34.6   |
| HDL-C (mg/dL)    | 63.7 ± 23.1  | 59.0 ± 23.1** | 58.9 ± 20.6*   |

\*\*\* :  $p < 0.001$  \*\* :  $p < 0.005$  \* :  $p < 0.05$  vs. 投与前, t検定

に示すとおりで、BMI 低値群では投与前  $7.64 \pm 0.48\%$  から3カ月後には  $7.40 \pm 0.77\%$ 、6カ月後には  $6.80 \pm 0.39\%$  へと有意に低下した ( $p < 0.005$ , vs 投与前, t検定)。BMI 高値群では投与前  $8.66 \pm 0.58\%$  から3カ月後には  $7.74 \pm 0.80\%$ 、6カ月後には  $6.90 \pm 0.38\%$  へと有意に低下した ( $p < 0.05$ , vs 投与前, t検定)。

症例全体の LDL-C の推移は図 4a に示すとおりで、投与前  $126.2 \pm 27.5$  mg/dL から3カ月後には  $119.5 \pm 23.3$  mg/dL、6カ月後には  $113.5 \pm 17.8$  mg/dL へと有意に低下した ( $p < 0.05$ , vs 投与前, t検定)。投与前から6カ月後の変化率は  $-8.7 \pm 9.5\%$  であった。

新規例および切替例における LDL-C の推移は図 4b に示すとおりで、新規例では投与前  $134.5 \pm 27.0$  mg/dL から3カ月後には  $123.0 \pm 23.5$  mg/dL へと有意に低下し ( $p < 0.05$ , vs 投与前, t検定)、6カ月後には  $123.0 \pm 13.2$  mg/dL へと推移した。切替例では投与前  $111.9 \pm 23.2$  mg/dL から3カ月後には  $110.3 \pm 21.8$  mg/dL、6カ月後には  $100.5 \pm 13.7$  mg/dL へと推移した。

LDL-C において著効を示した新規例と切替例について、その推移をそれぞれ図 5a, 5b に示す。新規例における LDL-C 著効例は投与前  $185$  mg/dL から6カ月後には  $147$  mg/dL へと低下した。切替例における LDL-C 著効例は投与前  $127$  mg/dL から6カ月後には  $98$  mg/dL へと低下した。

その他の血清脂質の推移を表 2 に示す。TG の低下傾向および HDL-C の有意な変動がみられた。

その他の臨床検査マーカーに関して、アナグリプチン投与前後で検査データのある症例について解析を行った。体重は投与前  $74.2 \pm 10.1$  kg から投与後  $71.8 \pm 9.3$  kg、収縮期血圧は投与前  $124.6 \pm 17.2$  mmHg から投与後  $121.1 \pm 9.3$  mmHg、拡張期血圧は投与前  $75.6 \pm 6.1$  mmHg から投与後  $73.8 \pm 5.1$

mmHg、AST は投与前  $23.0 \pm 8.5$  IU/L から投与後  $20.1 \pm 4.7$  IU/L、ALT は投与前  $30.0 \pm 16.8$  IU/L から投与後  $22.9 \pm 9.3$  IU/L、ALP は投与前  $209.6 \pm 50.7$  IU/L から投与後  $177.2 \pm 52.0$  IU/L、 $\gamma$ -GTP は投与前  $37.0 \pm 18.8$  IU/L から投与後  $28.3 \pm 9.7$  IU/L、LDH は投与前  $202.2 \pm 39.3$  IU/L から投与後  $196.6 \pm 43.5$  IU/L、T-bil は投与前  $0.44 \pm 0.19$  mg/dL から投与後  $0.56 \pm 0.22$  mg/dL へと推移した。

また、有害事象、副作用は本検討期間中には認められなかった。

## 考 察

アナグリプチンは、治験時までの臨床データより、1日1回投与のシタグリプチンに比し夕食後における活性型 GLP-1 の有意な上昇、さらにグルカゴン低下作用、平均血糖変動幅 (MAGE) の改善作用が認められている<sup>3)</sup>。また、投与前の HbA1c が高い患者においては  $100$  mg $\times$ 2回/日と  $200$  mg $\times$ 2回/日の用量相関性が認められる<sup>4)</sup>、LDL-C の低下作用が認められる<sup>5)</sup> 等の特徴が明らかとなっている。

今回の検討においてアナグリプチンの全症例にて有意な HbA1c の低下作用が認められ、さらに切替例においても HbA1c の有意な低下が認められたことから、他の1日1回投与タイプの DPP-4 阻害剤と比較しても同等か、それ以上の血糖改善作用があると考えられた。

最近のメタ解析によると、ベースラインの BMI は、DPP-4 阻害剤による HbA1c の変化量と有意に相関することが報告されており<sup>6)</sup>、BMI が大きい患者では DPP-4 阻害剤の HbA1c 低下作用が減弱する可能性がある。

今回の検討において、BMI の投与前値別で解析を行ったところ、BMI 高値例の方が HbA1c の低下効果が大きかった。このことは、投与前の HbA1c

がBMIの高い患者でより高値であったためであると考えられるが、少なくとも今回の報告においては、前述したメタ解析で報告されているような、BMIが高い患者でのHbA1c低下作用の減弱は認められなかった。BMIと血中のDPP-4あるいは脂肪組織中のDPP-4が正相関する報告があり<sup>7,8)</sup>、BMIが高い患者ではDPP-4の活性も高い可能性がある。アナグリプチンは1日2回の投与により24時間にわたり血漿中のDPP-4活性を強く抑制するため、BMIが高い患者でも同様にHbA1cが低下した可能性が考えられる。本研究では限られた症例数であり、今後、BMIが高い患者において、1日1回投与タイプのDPP-4阻害剤と1日2回投与タイプのDPP-4阻害剤との有効性の違いの検討を行うことは興味深い。

アナグリプチンは血糖の改善作用のみならず、LDL-Cの低下、TGの低下、低HDL-C患者においてのHDL-Cの上昇作用などが治験時のデータにおいて認められており、脂質異常症治療薬の有無とは関係なくLDL-Cが低下することが確認されている<sup>5)</sup>。今回の検討において、アナグリプチンを投与することによって日常の臨床下においてもLDL-Cが低下することが確認された。試験期間を通して脂質異常症治療薬の変更等を行わなかったことから、今回の検討におけるLDL-Cの低下はアナグリプチンそのものによる作用であったと考えられる。また、他のDPP-4阻害剤からの切替例においてもLDL-Cが低下していることから、アナグリプチンは他のDPP-4阻害剤よりもLDL-Cの改善作用が強い可能性があると考えられた。これまでの報告において、インクレチン関連薬が臨床においてTCやTGを低下させたとの報告があるが<sup>9)</sup>、LDL-Cがインクレチン関連薬で低下したとの報告は少なく、LDL-Cの低下作用はインクレチン関連薬の中でもアナグリプチン特有の作用であると考えられている。今後、アナグリプチンの脂質の改善作用について、他のDPP-4阻害剤との比較や、LDL-C以外のどのような脂質パラメーターを改善するのか等についての検証を期待したい。

## 結 論

アナグリプチンを2型糖尿病患者に投与することによって、HbA1cだけではなく、LDL-Cの有意な

改善が認められ、実臨床でのアナグリプチンの有用性が示された。また、投与前後で副作用や臨床検査値異常もみられなかったことから、高い安全性も示された。

## 文 献

- 1) Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA: Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagon-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 773-84.
- 2) D'Alessio D: The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; **13** (Suppl 1): 126-32.
- 3) 内野 泰, 加来浩平: 新規ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬Anagliptinによる1日の血糖推移の改善効果. *Jpn Pharmacol Ther* 2012; **40**: 859-69.
- 4) 加来浩平: 日本人2型糖尿病患者におけるAnagliptinの用量探索試験—多施設共同, ランダム化, プラセボ対照二重盲検群間比較試験—. *Jpn Pharmacol Ther* 2012; **40**: 973-84.
- 5) 加来浩平: 日本人2型糖尿病患者に対するAnagliptinの血清脂質に及ぼす影響—Anagliptin長期投与試験に関する併合解析—. *Jpn Pharmacol Ther* 2012; **40**: 771-84.
- 6) Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Kwak SH, Park KS, Cho YM: Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013; **56**: 696-708.
- 7) Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM, Eckardt K, Kaufman JM, Ryden M, Müller S, Hanisch FG, Ruige J, Arner P, Sell H, Eckel J: Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011; **60**: 1917-25.
- 8) Sell H, Blüher M, Klötting N, Schlich R, Willems M, Ruppe F, Knoefel WT, Dietrich A, Fielding BA, Arner P, Frayn KN, Eckel J: Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro. *Diabetes Care* 2013; **36**: 4083-90.
- 9) Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E: DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2012; **29**: 14-25.