

DPP-4 阻害薬アナグリプチンの特徴と その使用成績

—発売 12 カ月時点 31 症例の検討—

加藤内科クリニック(東京・葛飾区)

加 藤 光 敏

はじめに

インクレチンは食事摂取に伴い小腸粘膜から分泌され、膵β細胞に作用してインスリン分泌を促進するホルモンの総称であり、これまでに GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) の2つが確認されている。2型糖尿病に対する治療戦略の一つにインクレチンに着目した治療方法があるが、2009年に日本で処方可能となった DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬は、内因性の活性型インクレチンの分解を抑制し、その濃度を上昇させることでインスリン分泌を増強させ

るとともに、グルカゴン分泌を抑制し血糖改善作用を持つ薬剤である。血糖依存的に作用するため単剤では低血糖の可能性は少なく、また血糖コントロール改善に際し体重が増加しにくい薬剤であること等、さまざまな利点を併せ持っていることもあり、臨床の現場において急速に普及しつつある。

2012年11月に発売された国産の DPP-4 阻害薬であるアナグリプチン(スイニー[®]錠 100 mg)は、治験結果により1日2回朝夕の服用により良好な血糖低下作用が確認されており、また HbA1c 低下に加えて LDL-コレステロール (LDL-C) が有意に低下することが報告されている¹⁾。

今回、日常診療下においても治験時と同様の結果

表 1 患者背景

項 目		n (%)	項 目		n (%)
患者数		31	アナグリプチン新規服用		21 (68)
性 別	男 性	17 (55)	他 DPP-4 阻害薬から切替		10 (32)
	女 性	14 (45)	切替前 薬 剤	シタグリプチン	3
年 齢 (歳)	58.9 ± 10.3	アログリプチン		3	
男 性 (歳)	55.4 ± 9.6	リナグリプチン		3	
女 性 (歳)	63.1 ± 9.9	テネリグリプチン		1	
糖尿病罹病期間 (年)		9.0 ± 6.6	糖尿病治療薬の併用 有		15 (48)
平均服用期間 (カ月)		4.3 ± 1.9	併用薬の 種 類	SU 薬	5
糖尿病 合併症	末梢神経障害	6 (19)		BG 薬	10
	網膜症	4 (13)		チアゾリジン薬	2
	腎 症	3 (10)	BMI	BMI ≥ 25 kg/m ²	10 (32)
その他の 合併症	脂質異常症	7 (23)		BMI < 25 kg/m ²	21 (68)
HOMA-R			HOMA-R ≥ 2.5		9 (50)
			HOMA-R < 2.5		9 (50)

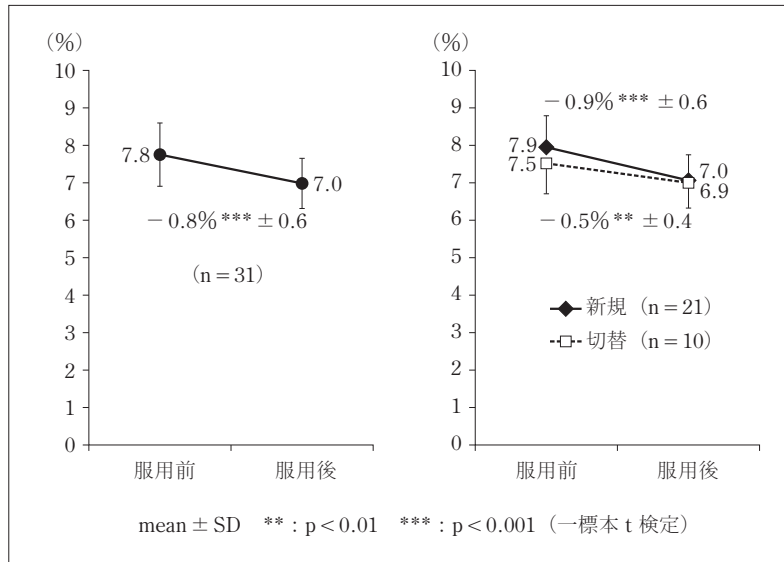


図1 服用前後のHbA1cの変化

が得られるか、新医薬品の処方日数制限の解除を前に、当院通院中の患者を対象に後ろ向きに検討したので報告する。

方法

当院受診中の2型糖尿病患者のうち、2012年11月にアナグリプチンが発売されて以降9カ月間以内に服用を開始し3カ月以上経過した31名を対象として、HbA1c低下作用の程度と脂質の改善作用の有無について検討を行った。

統計解析は、各項目の変化率または変化量については一標本t検定またはWilcoxonの符号付順位検定、群間比較については分散分析(ANOVA)にて解析を行い、有意水準は両側5%とした。数値は平均±標準偏差(SD)で示した。

結果

1. 患者背景

表1に患者背景を示す。平均年齢は58.9歳で、女性が63.1歳、男性が55.4歳と男性の方が若年傾向(p=0.027)であった。

新規にアナグリプチンを服用したのは21例で、そのうち服薬中の別の経口血糖降下薬がありアナグリプチンを追加したのは11例であった。一方、他のDPP-4阻害薬からアナグリプチンに切替えた症例は10例であり、そのうちDPP-4阻害薬以外の経口血糖降下薬を併用していたのは4例であった。

糖尿病の罹病期間は平均9年であり、糖尿病合併

症を有しているのは11例で、内訳は糖尿病末梢神経障害が6例、糖尿病網膜症が4例、糖尿病性腎症が3例〔第2期が2例、第3期(従来の3期A)が1例〕であった。

BMI(kg/m²)25以上は10例で、インスリン抵抗性があると考えられるHOMA-R 2.5以上の症例は9例であった。脂質異常症治療薬を服用していたのが7例で、すべてスタチン系薬剤であった。なお、アナグリプチンの服用期間は平均4.3カ月間であった。

2. 糖代謝への効果

HbA1cのアナグリプチン服用前後の比較では、服用前値7.8±0.8%から服用後7.0±0.7%(-0.8%, p<0.001)へと有意に低下していた(図1)。アナグリプチン新規服用例では7.9±0.8%から7.0±0.7%へ(-0.9%, p<0.001)、他のDPP-4阻害薬からの切替例においても7.5±0.8%から6.9±0.7%へ(-0.5%, p<0.01)と、アナグリプチン新規服用例、切替服用例いずれも有意なHbA1cの低下作用が認められた。

患者背景別での効果の検討として、服用前のBMI(kg/m²)が25以上と25未満とで分けると、25以上では8.2±0.9%から7.4±0.7%(-0.8%, p<0.01)へ、25未満では7.5±0.7%から6.8±0.5%(-0.7%, p<0.001)へいずれも有意に低下した(図2-a)。服用前BMIとHbA1cの変化量の間に関連関係は認められず(r=-0.124, p=0.505)、服用前BMIによらない血糖改善効果を有

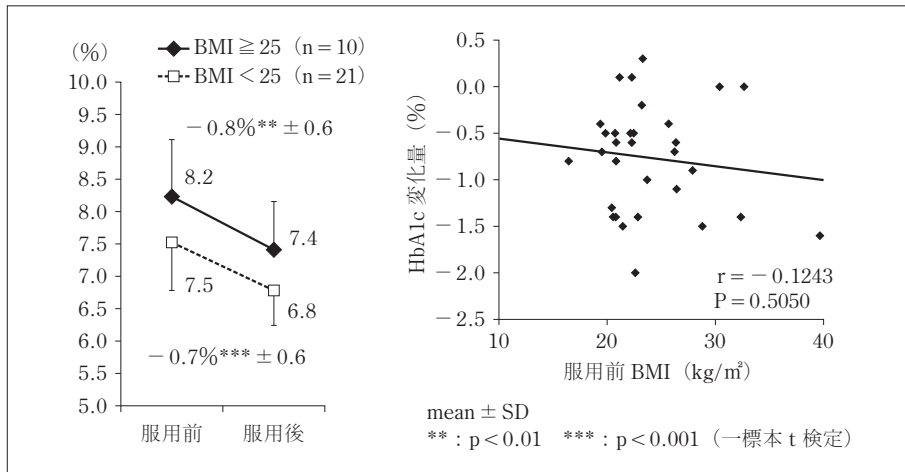


図 2-a 患者背景別 HbA1c 改善作用 (服用前 BMI 別)

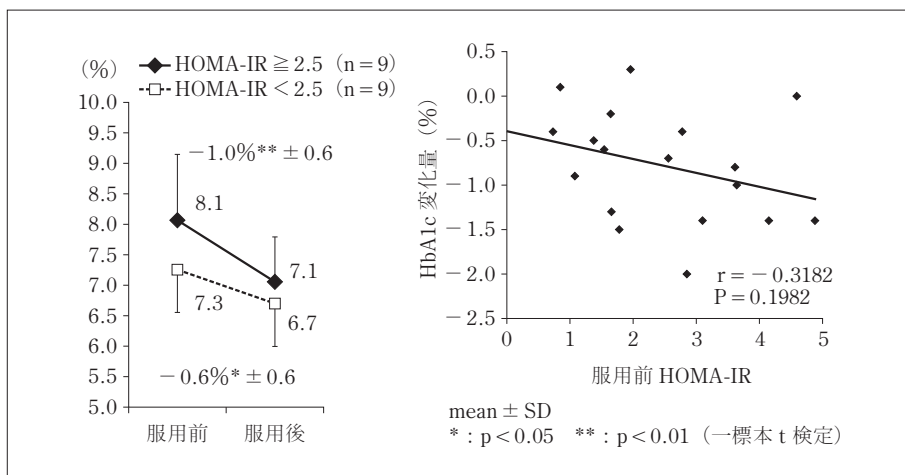


図 2-b 患者背景別 HbA1c 改善作用 (服用前 HOMA-IR 別)

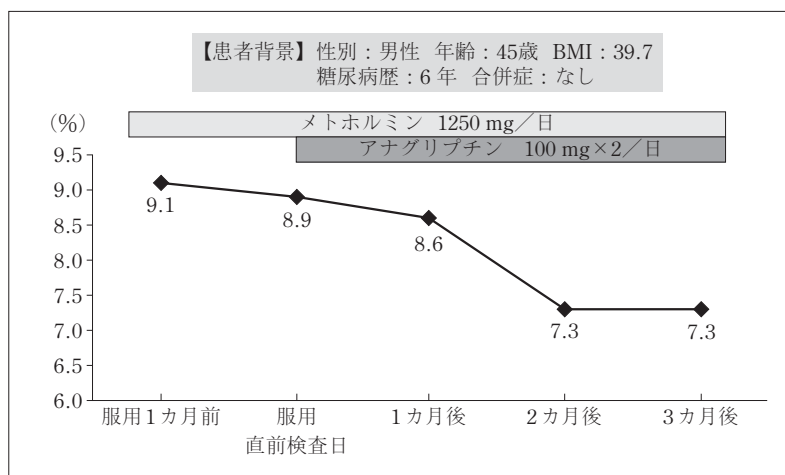


図 3 メトホルミン併用での症例

すると考えられた。

また服用前 HOMA-R が 2.5 以上と 2.5 未満とで分けると、2.5 以上では $8.1 \pm 1.1\%$ から $7.1 \pm 0.7\%$ (-1.0% , $p < 0.01$), 2.5 未満では $7.3 \pm 0.7\%$

から $6.7 \pm 0.7\%$ (-0.6% , $p < 0.05$) であり、HOMA-R の高い群がやや効果が良かったが、HbA1c の間に相関関係は認められず、インスリン抵抗性の有無にかかわらず HbA1c を低下させる結

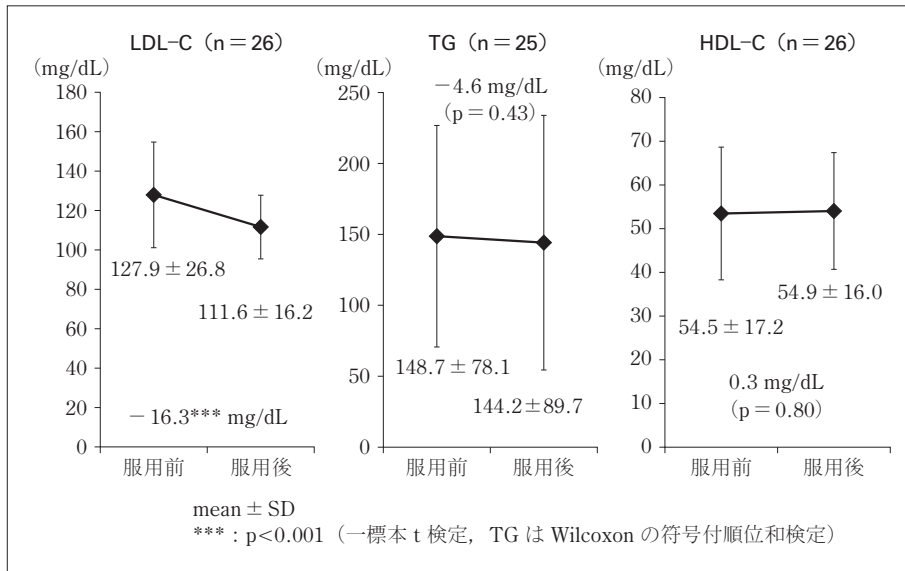


図 4-a 血清脂質値推移

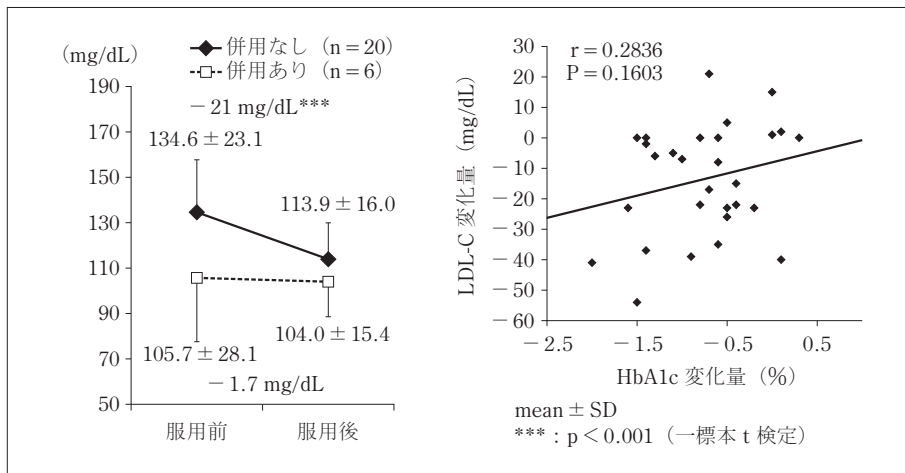


図 4-b 脂質異常症治療薬有無別 LDL-C 改善作用

果であった (図 2-b)。

今回の検討では、他の経口血糖降下薬との併用が 15 症例あるが、併用で最も著効を示したのはメトホルミンと併用した 10 症例であった。一症例を提示すると (図 3)、糖尿病歴 6 年の 45 歳男性例は BMI 39.7 kg/m² で他の合併症はなく、メトホルミン 1,250 mg/日でも HbA1c 8.9% と高値であったためアナグリプチン 100 mg × 2 回/日を追加したところ、2 カ月後には HbA1c 7.3% まで低下し良好なコントロールに近づいた。特に副作用もなくその後も順調にコントロールが維持できている。他の症例でも、服薬の前後で 1 日 7 回 3 日間の血糖自己測定²⁾³⁾ を行い比較した結果、明らかな改善を確認できた。

両者の併用の血糖改善効果は高かったが、逆にアナグリプチン使用症例にメトホルミンを追加使用することも臨床頻度は高いと思われ、良い結果が期待される。

3. 脂質への効果

血清脂質値の変化では、LDL-C (mg/dL) は服用前値 127.9 ± 26.8 mg/dL から 111.6 ± 16.2 mg/dL (-16.3 mg/dL, p < 0.001) へ有意な低下作用が確認された (図 4-a)。一方中性脂肪 (TG) は 148.7 ± 78.1 mg/dL から 144.2 ± 89.7 mg/dL へ (-4.6 mg/dL, p = 0.43)、HDL-コレステロール (HDL-C) は 54.5 ± 17.2 から 54.9 ± 16.0 mg/dL へ (+0.3 mg/dL, p = 0.80) といずれも有意な変化は認められなかった。LDL-C 低下作用について脂質異常症

治療薬の併用有無別で分けると、脂質異常症治療薬併用例は 105.7 ± 28.1 mg/dL から 104.0 ± 15.4 mg/dL へ (-1.7 mg/dL, $p=0.80$), 併用薬なし例は 134.6 ± 23.1 mg/dL から 113.9 ± 16.0 mg/dL (-20.7 mg/dL, $p<0.001$) であり、併用なし例のみ有意な低下作用が認められた (図4-b)。この結果には、服用前値が併用なし例の方で有意に高かった ($p=0.028$) 影響があったものと考えられる。また LDL-C 低下率と HbA1c の低下量に相関関係は認められず ($r=0.284$, $p=0.160$), LDL-C 低下作用は血糖改善作用とは独立した作用と考えられた。

4. 安全性

今回の検討期間中、アナグリプチンを服用することで副作用等の発現はなく、有害事象による服薬中止はなかった。

考 察

DPP-4 阻害薬は 2013 年 12 月時点で 7 種類 8 銘柄が発売されており、選択に迷う状況となっている。アナグリプチン (スイニー[®]) は 2012 年 11 月に発売された国内では 6 剤目の DPP-4 阻害薬である。1 日 2 回服用することにより 24 時間にわたり 80% 以上の DPP-4 阻害活性を示し⁴⁾、夕食後においては 1 日 1 回服用タイプの DPP-4 阻害薬に比べ有意な活性型 GLP-1 濃度の上昇も確認されている⁵⁾。またユニークな特徴として、HbA1c の低下作用とは独立して LDL-C が緩やかに低下することが治験時のデータから示されている。

今回、当院の日常診療下におけるアナグリプチンの血糖改善作用と脂質改善作用について後ろ向きに検討を行ったところ、HbA1c は新規服用症例で -0.9% の低下作用が確認され、治験時の 12 週間の検討による結果の -0.75% ⁶⁾ と比較して高い低下率であった。この成績には、当院は糖尿病専門クリニックであることから、医師からの当然の指導の他に、看護師による総合的なケア、管理栄養士による食事・運動指導の効果が加算されたのかもしれない。

一般に肥満を伴う糖尿病患者は DPP-4 の濃度自体が高く^{7,8)}、DPP-4 阻害薬の効果は減弱する傾向があることがいくつか報告されている^{9,10)}。今回の検討において BMI 別の HbA1c 低下作用について検討したところ、BMI 25 kg/m² 未満で -0.7% 、 25

kg/m² 以上で -0.8% と、BMI によらないと思われる低下作用が確認された。またインスリン抵抗性の指標である HOMA-R 別でも検討を行ったが、インスリン抵抗性があると考えられる 2.5 以上と 2.5 未満で HbA1c 低下作用に有意の差はなかった。これらはアナグリプチンが 24 時間にわたり血中濃度を維持し DPP-4 活性を持続的に阻害したことによるものと考えられた。また 1 日 2 回服用タイプのビルダグリプチンが夜間のグルカゴン抑制力が強いとされていることから、アナグリプチンにも同様の作用があるのかもしれない¹¹⁾。

DPP-4 阻害薬は DPP-4 を阻害することにより活性型 GLP-1 の濃度を上昇させるが、一方メトホルミンは GLP-1 分泌の増強作用や、膵臓での GLP-1 の感受性を上げる作用がある¹²⁾。この 2 剤を併用することは、異なる作用機序で活性型 GLP-1 濃度を上昇させることから、もともと DPP-4 阻害薬とメトホルミンは相性が良い組み合わせと考えられている。今回実際にメトホルミンとの併用により HbA1c の著明な低下がみられ、アナグリプチンとメトホルミンとの相性の良さを実感した。アナグリプチンもメトホルミンも 1 日複数回服用することから、1 日 2 回活性型 GLP-1 の相乗的な上昇効果が得られ、また服薬アドヒアランスの面からも、幾種類もある DPP-4 阻害薬の中でも特に相性が良いと考えられる。

当院では通常糖尿病に高コレステロール血症を合併した患者にはスタチンを投与し、動脈硬化性疾患予防ガイドラインの目標値である LDL-C 120 mg/dL 未満 (可能なら 100 mg/dL 未満) にコントロールするよう心がけている。脂質異常症治療薬があるため、アナグリプチン自体の脂質低下作用には期待していなかったが、今回データをまとめてみると平均値で LDL-C が 127.9 mg/dL から 111.6 mg/dL へ低下した。他に脂質異常症治療薬を追加することなく管理目標値以下にコントロールできたことは、スタチン等使用に至らない軽度の脂質異常例でも長期的な大血管障害予防の効果を得ることが可能で、また医療経済的にも有利な薬剤であると考えられた。治験時の報告ではアナグリプチンの LDL-C 低下作用は LDL-C の服用前値が高いほど効果が強く、また脂質異常症治療薬の有無にかかわらず認められる結果が出ている。今回、脂質異常症治療薬の有無で

の低下作用を検討してみると、脂質異常症治療薬服用群はすでに LDL-C は 105.7 mg/dL と十分低値にコントロールされており、低下は 1.7 mg/dL で有意な LDL-C 低下作用が認められなかったと考えられた。したがって、全体における平均の有意な低下はスタチン等の治療薬なしの症例に対するアナグリプチンの作用によるものであったと考えられる。

7種類もの DPP-4 阻害薬を使い分けるのは難しいが、アナグリプチンに関しては患者背景、特に BMI によらず安定した HbA1c の低下作用がみられ、メトホルミンとの相性が特に良く、脂質改善作用があり大血管障害のリスクの高い糖尿病患者に適した薬剤であると考えられた。

DPP-4 阻害薬は比較的忍容性が高い薬剤といわれているが、今回の検討でも特に問題となった副作用はなかった。

結 語

アナグリプチン (スイニー®) は日常診療下においても治験時と同等の HbA1c の低下作用や LDL-C 改善作用が確認された。患者背景によらない

HbA1c 改善作用が確認され、メトホルミンとの相性が特に良く、また脂質低下作用を有していたことから、一般的な 2 型糖尿病患者はもちろん、肥満を伴う 2 型糖尿病患者においても併用効果を期待でき、ひいては大血管障害予防も期待できる薬剤と考えられた。

参 考 文 献

- 1) 加来浩平 : Jpn Pharmacol Ther 2012; **40**: 771
- 2) 加藤光敏, 他 : Structured SMBG に基づく療養指導の実践. *In* ; 2 型糖尿病のためのカーボカウント実践ガイド~, pp. 242-253, 医薬ジャーナル社, 2013
- 3) Kato N, Kato M: J Diabetes Invest 2013; **4**: 450
- 4) 角南由紀子, 他 : Jpn Pharmacol Ther 2012; **40**: 847
- 5) 内野 泰, 他 : Jpn Pharmacol Ther 2012; **40**: 859
- 6) 加来浩平 : Jpn Pharmacol Ther 2012; **40**: 973
- 7) Lemers D, et al: Diabetes 2011; **60**: 1917
- 8) Sell H, et al: Diabetes Care 2013; **36**: 4083
- 9) Kim YG, et al: Diabetologia 2013; **56**: 696
- 10) Aso Y, et al: Transl Res 2012; **159**: 25
- 11) Balas B, et al: J Clin Endocrinol Metab 2007; **92**: 1249
- 12) Cho YM, et al: Diabetologia 2011; **54**: 219