



インクレチン関連薬について

内科部長（内分泌代謝担当）：坂井 義之

インクレチン関連薬

糖尿病患者数は、増加する一方で（2007年：約890万人、2012年の予想：1000万人以上）、このままでは、3大合併症と呼ばれる細い血管の障害（神経症・網膜症・腎症）が増加し、それに伴う生活の質の低下、具体的には失明や透析（新規透析導入理由の1位で年1万6千人、年間医療費400万円以上）、壊疽による下肢切断などの増加が予想される。また、糖尿病では心筋梗塞、脳卒中といった死亡率の高い大血管合併症を発症しやすく、健康寿命の短縮、医療費の増大、労働力逸失による経済損失増、など国家的な不利益も危惧される。

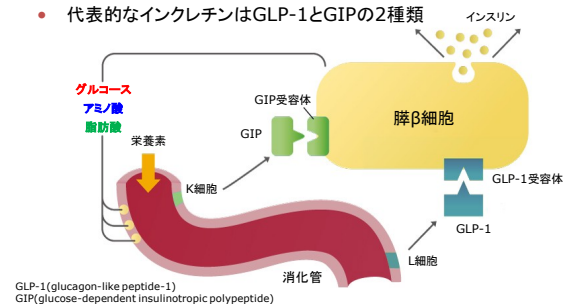
合併症予防のためには、質の良い（変動幅が小さく、低血糖を来さない）血糖のコントロールが重要であるが、インクレチン関連薬と呼ばれる新しい作用機序の薬剤が、3年ほど前より日本でも使用可能となり、スタチン製剤発売当初をしのぐ勢いで使用されている。

インクレチン関連薬とは

インクレチンは、消化管から分泌され、インスリン分泌を促すホルモンの総称である。栄養素が消化管にとりこまれると、インクレチンであるGLP-1などが分泌され、膵β細胞に作用し血糖値のレベルに合わせてインスリンの分泌を促し（図1）、またGLP-1は膵α細胞で作られ血糖値を上げる働きをするホルモンであるグルカゴンの分泌を抑え、血糖値を下げる働きをする。しかしながら、インクレチンはDPP-4と呼ばれる血中などに多く存在する酵素によってすぐに分解され作用が発揮できなくなる。そこで開発されたのがDPP-4の活性を阻害するDPP-4阻害薬であり、DPP-4の活性の働きを阻害することにより、インクレチンの働きでインスリン分泌が強まり、血糖コントロールが容易になる。インクレチン関連薬としては、DPP-4に分解され難いGLP-1受容体

インクレチンとは

- 膵β細胞のインスリン分泌促進作用に与関する主要な消化管ホルモンの総称
- 栄養素の摂取に伴い消化管から分泌
- 代表的なインクレチンはGLP-1とGIPの2種類



(図1)

作動薬もある。前者が飲み薬で後者が注射薬である点
が使用する際の大きな違い
である（表1）。

国内の主なインクレチン関連薬	
●DPP4阻害薬	併用可能な糖尿病薬
ジャヌビア、グラクティブ	SU薬 α-GI ファゾリジン薬 ビグアナイド薬 インスリン
エクア	SU薬
ネシーナ	SU薬 α-GI ファゾリジン薬 ビグアナイド薬
トラゼンタ	なし
テネリア	SU薬 ファゾリジン薬
●GLP-1受容体作動薬	併用可能な糖尿病薬
ピクトーザ	SU薬
パイエッタ	SU薬 ファゾリジン薬 ビグアナイド薬 *単独投与不可

（表1）

インクレチン関連薬による治療の特徴

インクレチン関連薬は、血糖上昇に応じてインスリン分泌を促進し、動脈硬化との関連が示唆されている食後高血糖を抑制する一方、血糖値が高くないときにはインスリン分泌を刺激しないので、心配な副作用である低血糖を起こしにくい。脳に働いて食欲を抑えるためDPP-4阻害薬は体重増加を来たさず、GLP-1受容体作動薬は体重を減らす作用もあり、他の多くの糖尿病治療薬が体重増加を伴う事があるのと対照的である。

グルカゴンルネッサンス

2型糖尿病での膵島機能異常の特徴は、β細胞の血糖応答性低下と量的減少（糖尿病発症時には既に50%へ減少）だけでなく、α細胞の血糖応答性低下と機能変化（α細胞量の変化を伴わないグルカゴン過剰分泌）であり、グルカゴンはインスリンと同様1920年代に発見された、いわば“古い”ホルモンの一つであるが、インスリンに比べてその生理的役割は過小評価されていた。インクレチン関連薬は、グルカゴン分泌を抑制することから、膵β細胞機能の枯渇した1型糖尿病患者においてもインスリンに加えて投与することにより、さらなる血糖値改善作用を有し（現時点では保険適応外）、血糖制御における膵α細胞（グルカゴン）の重要性を再認識させる契機となった。また、インクレチンはこれらの膵作用に加え、新たに糖尿病血管合併症改善作用など膵外への多面的作用も多数報告されている。

根幹をなす食事療法と運動療法

NHKの「ためしてガッテン」で糖尿病が治る薬として紹介していたから、自分にも使ってくれ、とって来院される患者さんも少なくない。これは言い過ぎであり、糖尿病の治療は食事療法（当院の教育入院では栄養士の方の尽力で、4回の集団指導、2回の個別指導、調理実習といった濃厚な指導あり）、運動療法が大前提であり、インクレチン関連薬も長期投与の安全性が不明であり、症例によって効果が異なるが、この全く新しい作用機序の薬剤が、膵内・膵外作用を介して質の良い血糖コントロールに寄与し、少なからず健康寿命を延長させ国家的利益に資することを期待したい。

内科部長（内分泌代謝担当）：坂井 義之