

# 透析患者に対する新しい糖尿病薬

—DPP-4 阻害薬・GLP-1 受容体作動薬—

藤田征弘 羽田勝計

旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野

key words : インクレチン, DPP-4, GLP-1, GIP

## 要 旨

インクレチン関連薬（DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬）は新しい糖尿病治療薬として脚光を浴びている。インクレチン関連薬は単独かインスリン分泌促進薬と併用がなければ、血糖依存性にインスリンを分泌し血糖降下作用を示す。本稿ではインクレチンの生理作用を含め、経口薬である DPP-4 阻害薬と注射薬である GLP-1 受容体作動薬の透析患者に対する適応と血糖調節効果について概説する。

## はじめに

この数年、糖尿病の治療は新しい治療薬の出現で転換の時期を迎えている。経口糖尿病薬ではインスリン分泌促進系のスルフォニル尿素（SU）薬、グリニド薬があり、インスリン分泌非促進系ではビグアナイド薬やチアゾリジン薬が使われてきた。また、食後高血糖の是正には、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬（ $\alpha$ -GI）が用いられてきた。腎機能が低下すると、薬剤のクリアランスが低下することで作用の遅延が起り、低血糖のリスクが高くなる。透析患者を含む末期腎不全患者では、SU 薬やビグアナイド薬、チアゾリジン薬は禁忌であり、グリニド薬でもナテグリニドは禁忌となっている。一方、 $\alpha$ -GI は慎重投与で使用可能である。したがって、透析患者では、血糖コントロールに用いることができる薬剤の幅がかなり限られている。「エビ

デンスに基づく CKD ガイドライン 2009」では、CKD stage 4 以上ではインスリンによる血糖コントロールが推奨されている<sup>1)</sup>。しかし、認知レベルの低下、筋力低下、頻発する低血糖から、自己注射によるインスリン治療が困難なケースも多い。

インクレチン関連薬の DPP-4 阻害薬と GLP-1 受容体作動薬は、その薬理的な機序から、単独かインスリン分泌促進薬と併用がなければ、血糖依存性にインスリンを分泌し血糖降下作用を示す。したがって、低血糖は起こしにくいと考えられている。インクレチン関連薬は、新しい糖尿病薬としてのパラダイムシフトが期待されている。しかし、ほかの糖尿病薬と同様、透析患者を含む末期腎不全患者では禁忌となっている薬剤もあり、本稿で薬理的機序を含め概説したい。

## 1 インクレチンとは

GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1) は主として小腸から分泌される腸管ホルモンで、食事由来の糖や脂質により主として小腸の K 細胞 (GIP) と L 細胞 (GLP-1) から門脈血中に分泌される。GIP と GLP-1 は、膵  $\beta$  細胞からそれぞれの G 蛋白質共役受容体を介して、アデニル酸シクラーゼを活性化させ細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。上昇した細胞内 cAMP は、主に PKA (protein kinase A) 依存性の経路と非依存性の経路でインスリン分泌を促進させる。非依存性の経路

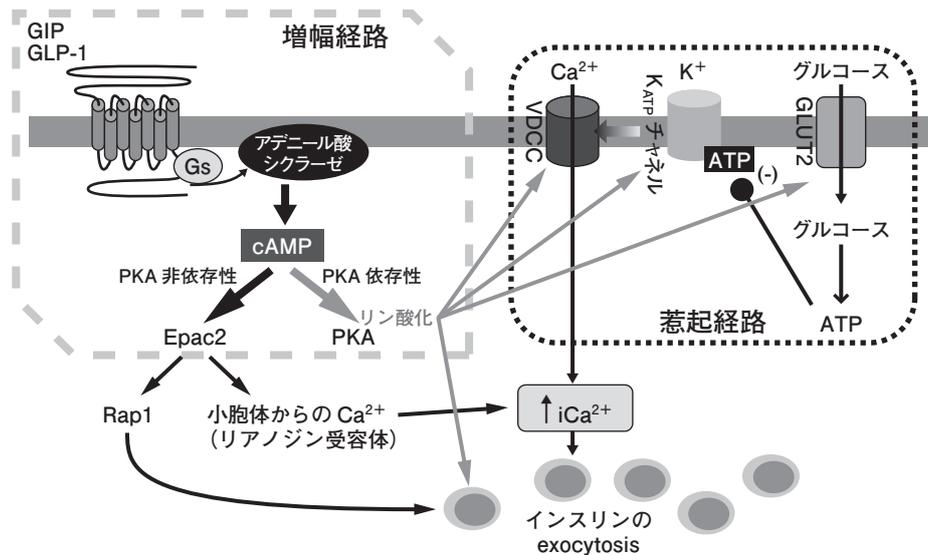


図1 インクレチンによるインスリン分泌増強の機構

VDCC: 電位依存性カルシウムチャンネル, GLUT2: グルコーストランスポーター 2, PKA: プロテインキナーゼ A, Epac2: exchange protein activated by cAMP, Rap1: rasrelated protein 1 (文献 2 より)

では epac 2 という分子が関わっており, SU 薬の一部もこの分子に結合し, インスリン分泌を促進する<sup>2)</sup>(図 1).

正常耐糖能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言われている. 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. したがって, GIP 受容体作動薬は臨床応用されていない<sup>3)</sup>.

GLP-1 はインスリン分泌のほかに, 膵  $\beta$  細胞の保護効果が示されている. 第一に,  $\beta$  細胞のアポトーシスを抑制する. 第二に, 齧歯類では  $\beta$  細胞の増殖も確認されている<sup>4)</sup>. そのほか GLP-1 は,  $\delta$  細胞からのソマトスタチンの分泌を介して, または  $\alpha$  細胞上の受容体を介して, グルカゴンの過剰分泌を抑制する. GLP-1 は 2 型糖尿病患者に認められる食後のグルカゴンの過剰分泌を抑えることが報告されており, その結果, 肝臓からのブドウ糖の放出が抑制され, 食後高血糖は低下する<sup>5)</sup>. 膵臓以外での作用では, 消化管では胃排泄能の低下, 視床下部では摂食中枢へ抑制と満腹中枢を刺激することにより, 食欲減少作用をみとめる. 一方, GIP は膵臓以外では脂肪細胞での脂肪の取り込みを亢進させる. また, 骨組織では, 骨形成を促すことが知られている<sup>4)</sup>.

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. DPP-4 は遊離型と膜結合型があり, 膜結合型 (CD26) は CD4 メモリー T 細胞に選択的に発現されており, 免疫反応にも関わっている<sup>6)</sup>. また, 腎組織でも多く DPP-4 が発現している. さらに, DPP-4 は PYY, SDF-1, MCP-1 などいろいろなホルモンやサイトカインの活性化・不活性化に関わっている.

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 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 DPP-4 阻害薬か, DPP-4 抵抗性の GLP-1 受容体作動薬が必要になる.

## 2 腎臓への作用

GLP-1 受容体は腎臓, とくに近位尿細管で発現していることが報告されている. ヒト肥満者に GLP-1 を静脈内持続投与すると, ナトリウムの排泄が約 1.6 倍上昇し, 逆に水素イオンの排泄が減少することが報告されている<sup>7)</sup>. GLP-1 受容体を介する系が,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  の交換輸送体である NHE 2 (sodium-hydrogen exchanger 2) を活性化するためである. 高血圧モデルである Dahl 食塩感受性高血圧ラットに 14 日間 GLP-1 を持続投与した検討では, 血圧の低下のみならず, 蛋白尿・アルブミン尿が減少した<sup>8)</sup>.

Hirata らは, 2 型糖尿病マウスである *db/db* マウスは食塩感受性を示すが, GLP-1 受容体作動薬の *exen-*

din-4 を腹腔内投与することで尿中ナトリウムの排泄率の増加をさせ、血圧の低下も認めたと報告している。さらに、exendin-4 の作用は、アンジオテンシン2誘発性の高血圧に対して拮抗する<sup>9)</sup>。また Park らは、db/db マウスにおいて、exendin-4 を8週間腹腔内投与することで、糖代謝改善とは別の機序でメサンギウム領域・糸球体面積の拡大、組織の線維化を抑制し、酸化ストレスや腎での脂肪蓄積を低下させることを報告している<sup>10)</sup>。STZ 糖尿病モデルでも、exendin-4 が単球や糸球体内皮の接着因子である ICAM の発現量を低下させ、マクロファージの浸潤や4型コラーゲンの発現を低下させて糖尿病性腎症への進展を抑制している<sup>11)</sup>。

DPP-4 阻害薬が、ラット糖尿病モデルにおいて腎虚血再灌流による腎障害を抑制したと報告されている。これは DPP-4 阻害薬が、腎での抗酸化酵素の発現を誘導し、さらに活性酸素の産生を低下させることがその機序としている<sup>12)</sup>。

### 3 DPP-4 阻害薬

DPP-4 阻害薬は、現在シタグリプチン（ジャヌビア、グラクティブ）、ビルダグリプチン（エクア）、アログリプチン（ネシーナ）が上市されており、リナグリプチン（トタゼンタ）が発売予定である（表1）。そのほか海外ではサクサグリプチン（日本では治験中）も臨床使用されている。

先発のシタグリプチンは腎排泄のため、血液透析または腹膜透析を要する患者を含む重度腎機能障害（Ccr 30 mL/min 未満）のある患者では禁忌となっている。中等度腎機能障害のある患者（30 mL/min ≤ Ccr < 50 mL/min）では、通常投与量 25 mg 1日1回、最大投与量 50 mg 1日1回と減量しなければならない（腎機能正常者では、50~100 mg/日）。

アログリプチンも腎排泄だが、通常量（25 mg/日）の1/4量（6.25 mg/日）で、末期腎不全患者でも使用できる。国内で最初に臨床使用されたため、海外のデータは少ない。武内らは、透析患者にアログリプチン単独または、 $\alpha$ -GI への上乗せでの検討を行い、有効性、安全性を12週間で検討している<sup>13)</sup>。単独症例では、グリコアルブミンは  $24.6 \pm 5.7\%$  から  $21.4 \pm 3.3\%$  と有意な低下を示している。また、 $\alpha$ -GI への上乗せでも、グリコアルブミンは  $28.4 \pm 3.5\%$  から  $24.9 \pm 4.5\%$  と有意な低下を示している。忍容性と有効性が認められた。ただし、透析中・透析後の低血糖例もあり、留意が必要としている。矢野らは、インスリン（6~16単位/日）からの切り換え例を報告している。血糖コントロールはほぼ変わらず経過し、1例の認知症を合併した症例では HbA<sub>1c</sub> は上昇するも、インスリン使用時に認められた低血糖がなくなり有効であったと報告している。

ビルダグリプチンは肝で加水分解をうけ腎から排出される。中等度以上の腎機能障害のある患者または透析中の末期腎不全患者は慎重投与となっている。ただ、用量調節は、前述の2剤ほどは厳格ではない。Lukashovich らは、中等度または高度腎機能低下患者515人を対象に24週間、二重盲検試験によるビルダグリプチン（50 mg/日）の有効性と忍容性について検討した<sup>14)</sup>。その結果、高度腎機能低下者においても、HbA<sub>1c</sub> は平均  $-0.6 \pm 0.1\%$  と低下し、副作用もプラセボに比較して差がなかったことを報告している。日本国内においても、透析患者におけるインスリンや他の経口降下薬からの切り替えが報告されており、低血糖を認めず、血糖コントロールに対する有効性が数件報告されている。

一方、リナグリプチンは他の薬剤とは異なり、胆汁排泄型であることが特徴で、腎機能が低下している患者において、腎機能障害に応じた用量調節の必要がな

表1 DPP-4 阻害薬の種類と特徴

阻害薬	商品名	代謝/排泄	半減期( $T_{1/2}$ ) (時間)	DPP-4 特異性	透析患者/ 用量調節
シタグリプチン	ジャヌビア(MSD) グラクティブ(小野)	~80% 未変化体として腎から	8~24	高度	禁忌
ビルダグリプチン	エクア (ノバルティス)	22% 未変化体として腎から 肝で加水分解後 55% が腎から	1.5~4.5	中等度	慎重投与
アログリプチン	ネシーナ(武田)	70% 以上未変化体として腎から	12~21	高度	慎重投与/あり
リナグリプチン	トラゼンタ (ベーリンガー)	70% 以上未変化体として胆汁排泄 6% 未満は腎より	10~40	中等度	?/なし?

い可能性が示唆されている。また、血中半減期が最長40時間と他に比べて長時間なのが特徴である。薬物動態試験は腎機能障害の程度を、末期腎不全患者6人、高度腎機能障害患者(Ccr $\leq$ 30 mL/min)6人、中等度腎機能障害患者(Ccr 31~50 mL/min)6人、軽度腎機能障害患者(Ccr 51~80 mL/min)、健常人(Ccr 80 mL/min以上)6人の4群に分け、リナグリプチン5 mgを1日1回、7日間、または10日間投与した。その結果、重度腎機能障害を合併する2型糖尿病患者の暴露量(CmaxおよびAUC)は、正常腎機能2型糖尿病患者の1.4倍増加のみであった。したがって、腎機能の影響を受けにくいと考えられる<sup>15)</sup>。

#### 4 GLP-1 受容体作動薬

DPP-4 抵抗性の受容体アゴニスト(またはミメティック)として現在、我が国では、エキセナチド(バイエッタ)とリラグルチド(ビクトーザ)が臨床使用されている。

エキセナチドは当初、アメリカの毒トカゲの唾液腺から単離されたペプチド(exendin-4)で、GLP-1受容体に対してより強い親和性をもつ。海外ではリラグルチドよりもさきに臨床使用が始まっており、GLP-1との相同性は53%であるが、2番目のアミノ酸がグリシンであることからDPP-4耐性を示す。血中半減期は約4時間であり、生物学的効果は8時間のため1日2回投与が必要となる。エキセナチドでは、健常者に比較して、軽度(Ccr 50~80 mL/min)、または中等度(Ccr 30~50 mL/min)腎機能低下者でクリアランスがそれぞれ13%、36%低下している。透析を受けている末期腎不全患者ではクリアランスが84%低下している。したがって、エキセナチドは悪心、嘔吐、下痢など消化器系副作用により忍容性が認められないため、透析患者を含む重度腎機能障害のある患者に対して禁忌となっている。これは、エキセナチドが腎糸球体濾過にて排泄されるためである<sup>16)</sup>。

リラグルチドは、内因性のGLP-1と97%の相同性をもつが、脂肪酸(パルミチン酸)が付加されている。脂肪酸の部分がアルブミンに結合することでDPP-4に対する耐性を獲得している。さらに注射部位からの吸収遅延をもたらすことで消失半減期が約13時間と長くなっており<sup>17)</sup>、1日1回投与である。リラグルチドは単独またはSU薬とのみ併用が保険上認められて

いる。また用量最大0.9 mg/日で、海外で使用されている用量に比較して少ない。リラグルチドは海外臨床試験では、腹膜透析の患者でも単回投与によるAUCにさほど影響を受けなかったと報告されている。腎機能低下者に対する使用経験が少ないため、腎機能障害のある患者に対しては、リラグルチドは慎重投与となっている。

中島らは、腎機能障害を伴う2型糖尿病患者(n=12, sCre 2.46 $\pm$ 3.02 mg/dL, eGFR 39.38 $\pm$ 20.53 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)に対するリラグルチドの影響を12週間で評価した。血糖コントロール、BMIの改善とともに、eGFRの改善も認めている<sup>18)</sup>。胃腸障害は投与当日のみで軽快し、忍容性も認められた。Jacobsenらは、正常から末期腎不全までを対象に0.75 mg単回投与による血中濃度の推移を検討している。血中濃度のピーク値は腎機能異常には相関なくほぼ同じであり、血中消失速度も各群間で差を認めなかった。したがって、腎機能による用量調節は必ずしも必要ではないことが示唆されている<sup>19)</sup>。豊田らは、透析中のインスリン使用中の患者5例をリラグルチドへ変更し、体重とHbA<sub>1c</sub>で改善傾向があり、低血糖を起こさなかったと報告している。ただ、もともと糖尿病性胃腸障害のある患者では、消化器系副作用を認め注意を喚起している。透析患者では、Cペプチドやインスリンのクリアランスが悪いため、インスリン分泌能を過大評価してしまう可能性があり、インスリンからの切り替え時には留意する必要がある。

#### 5 おわりに

DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬について、その薬理作用、透析患者を含む末期腎不全での適応について述べてきた。血糖コントロールが、生命予後を改善したエビデンスは確立されていない。しかし、糖尿病性腎症患者では腎臓以外の細小血管障害や大血管障害も進行している例が多く、維持透析患者でも、血糖 $\cdot$ HbA<sub>1c</sub> $\cdot$ グリコアルブミンの値をみながら血糖管理を続けていく必要がある。今後、インクレチン関連薬の透析患者における安全性、有効性が示され、血糖コントロール改善に寄与できうらというエビデンスが海外・国内から報告されることを期待する。

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会編：エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009：東京医学社，pp. 89-104，2009.
- 2) 藤田征弘，羽田勝計：インクレチンのインスリン分泌作用の分子メカニズム，日本臨牀，69(5)：808-812，2011.
- 3) 藤田征弘，羽田勝計：GIP 関連製剤の治療への可能性，Prog Med，31(6)：131-136，2011.
- 4) Baggio LL, Drucker DJ : Biology of incretins : GLP-1 and GIP. Gastroenterology, 132(6) : 2131-2157, 2007.
- 5) Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS, et al. : Synthetic exenatide-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab, 88; 3082-3089, 2003.
- 6) Gorrell MD, Gysbers V, McCaughan GW : CD26 : a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. Scand J Immunol, 54(3) : 249-264, 2001.
- 7) Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. : Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men. J Clin Endocrinol Metab, 89; 3055-3061, 2004.
- 8) Yu M, Moreno C, Hoagland KM, et al. : Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. J Hypertens, 21(6) : 1125-1135, 2003.
- 9) Hirata K, Kume S, Araki S, et al. : Exenatide-4 has an anti-hypertensive effect in salt-sensitive mice model. Biochem Biophys Res Commun, 380(1) : 44-49, 2009.
- 10) Park CW, Kim HW, Ko SH, et al. : Long-term treatment of glucagon-like peptide-1 analog exenatide ameliorates diabetic nephropathy through improving metabolic anomalies in db/db mice. J Am Soc Nephrol, 18(4) : 1227-1238, 2007.
- 11) Kodera R, Shikata K, Kataoka HU, et al. : Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. Diabetologia, 54(4) : 965-978, 2011.
- 12) Vaghasiya J, Sheth N, Bhalodia Y, et al. : Sitagliptin protects renal ischemia reperfusion induced renal damage in diabetes. Regul Pept, 166(1-3) : 48-54, 2010.
- 13) 武内 操，清原実千代，町田博文，他：糖尿病患者における DPP-4 阻害薬・アログリプチンの有効性，安全性の検討，腎と透析，70(6)：978-985，2011.
- 14) Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. : Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment : A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab, Jul 6. doi : 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x. [Epub ahead of print], 2011.
- 15) Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, et al. : Linagliptin, a novel DPP-4 inhibitor : no need for dose adjustment in patients with renal impairment. EASD meeting, 2010.
- 16) バイエッタ 国内第 III 相試験：長期継続試験
- 17) 加来浩平：インクレチン・ミメティック：リラグルチド，月刊糖尿病（別冊インクレチン），2(2)：94-98，2010.
- 18) 中島芳樹，森 久成，藤田知香子，他：腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者におけるリラグルチド投与時の血糖値と体重に及ぼす作用，および腎機能への評価，新薬と臨牀，60(6)：1190-1198，2011.
- 19) Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, et al. : Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. Br J Clin Pharmacol, 68(6) : 898-905, 2011.