

医療・健康

糖尿病治療薬が動脈硬化を抑えることを発見

～心筋梗塞や脳梗塞の発症が予防できる可能性～

概要

順天堂大学大学院医学研究科・代謝内分泌内科学の三田智也准教授、綿田裕孝教授らの研究グループは、2型糖尿病患者さんの動脈硬化が、経口糖尿病治療薬で抑制されることを発見しました。糖尿病治療において、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管系の病気である心血管イベント*¹の発症を回避することは重要な課題です。経口糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬*²を投与し、動脈硬化の進展を抑制することで、将来の心血管イベントの発症を予防できる可能性があると考えられます。なお、この研究は大阪大学などとの共同研究で行われました。本研究成果はアメリカ糖尿病学会雑誌「*Diabetes Care*」のオンライン版(日本時間:2015年12月2日)で公開されました。

本研究成果のポイント

- ・ 糖尿病では動脈硬化が進行する
- ・ 糖尿病治療薬(DPP-4阻害薬)が2型糖尿病患者の動脈硬化を抑制することを発見
- ・ 本薬剤により心筋梗塞や脳梗塞の発症が予防できる可能性がある

背景

糖尿病は心筋梗塞や脳梗塞のなど心血管イベントの発症を増加させるため、糖尿病の治療において動脈硬化の発症・進展を回避することも重要な課題です。経口糖尿病治療薬であるDPP-4阻害薬は、インクレチン濃度を上昇させることで、膵β細胞からインスリン分泌を促進させる、あるいは、膵α細胞からのグルカゴン分泌を抑制し、血糖値を低下させる新しいタイプの薬剤(インクレチン関連薬*³)で、本邦では2009年に上市されました。一方で、インクレチンホルモンは、血管を動脈硬化から保護する作用があることが、私たちを含め多くのグループから動物や細胞の実験で報告されています。そのため、実際の2型糖尿病患者さんにおいてDPP-4阻害薬が血糖値の低下だけでなく、動脈硬化の進展についてどのような効果をもたらすのかわかっていませんでした。

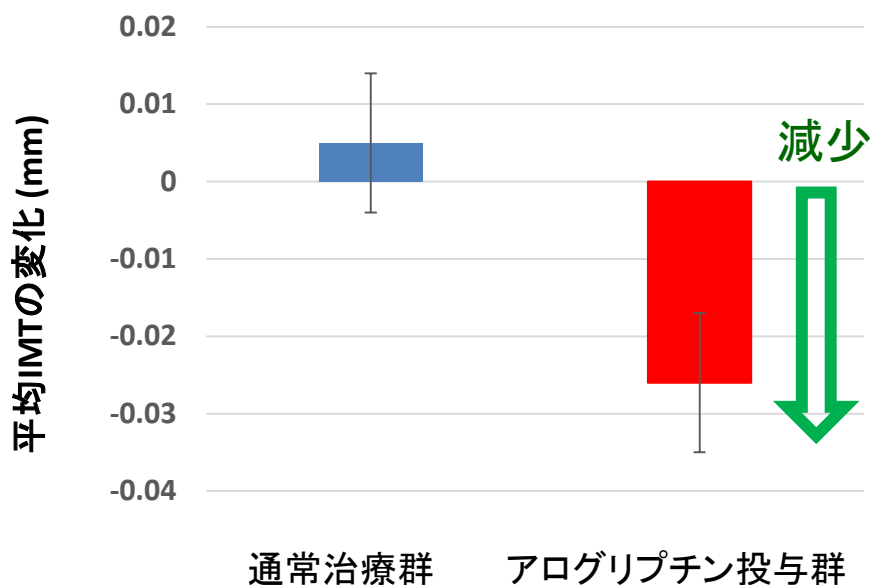
内容

糖尿病患者の死因として多い心筋梗塞や脳梗塞の発症を予防することは重要です。言い換えると、動脈硬化の進行を抑制する治療法の開発が重大な課題となっています。そのため、もし実際の2型糖尿病患者さんにおいて、DPP-4阻害薬が単に血糖値を下げる効果だけでなく、動脈硬化の進展において抑制する効果を示せば、患者さんの予後改善に大変有用と考えられます。

そこで、本研究では、2型糖尿病患者さんを対象に、DPP-4阻害薬（アログリプチン安息香酸塩）を用いた治療法が動脈硬化に及ぼす影響を評価しました。比較試験では、DPP-4阻害薬を投与しない通常治療群を対照とし、動脈硬化の指標として、頸動脈の超音波検査により簡単に測定できる頸動脈内膜中膜複合体肥厚度（IMT）^{*4}を用いました。この試験は、日本全国の糖尿病専門医が診療する11施設で行われ、341名の心血管イベントの既往のない2型糖尿病患者さんが参加しました。そのうち、DPP-4阻害薬のアログリプチン投与群172名および通常治療群169名に割り付けました。2年間の治療後、通常治療群と比較した結果、アログリプチン投与群では、頸動脈のIMTの進展を有意に抑制していることを発見しました（図）。つまり、DPP-4阻害薬を投与すると動脈硬化が抑制されることがわかりました。

今後の展開

本研究により、DPP-4阻害薬が2型糖尿病患者さんの動脈硬化の進展を抑制することを見いだしました。もし、心血管イベントを起こしてしまうと、患者さんの寿命が短くなる、あるいは生活の質が大きく損なわれることもあり、経済的な負担も増加してしまいます。そこで、今後の課題としては、動脈硬化の進展を抑制する作用をもつDPP-4阻害薬が、実際に心血管イベントの発症を減らしたかどうかの検証が必要です。将来的には、動脈硬化が進行する前の早い段階よりDPP-4阻害薬を投与することで、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管イベント発症リスクを低下させ、患者さんの様々な負担を軽減することが期待できます。



-0.030mm(-0.057, -0.007),平均変化量(95%CI) P=0.022

図: DPP-4阻害薬はIMTを減少させる

通常治療群に比較して、アログリプチン投与群は総頸動脈の平均IMTおよび右左の最大IMTの進展を有意に抑制していました。

(アログリプチン投与群 vs通常治療群 平均IMT-0.026 mm vs 0.005 mm, P=0.022)

用語解説

★ 1. 心血管イベント

心血管イベントとは、心筋梗塞や脳梗塞などに代表される心血管系の病気のことです。糖尿病患者さんではこのような心血管イベントによる死亡が多いため、心血管イベントの発症を回避することは糖尿病治療において重大な課題です。

★ 2. DPP-4阻害薬

インクレチンホルモンは、血中でDPP-4(ジペプチルペプチターゼ-4:Di Peptidyl Peptidase-IV)という酵素によって速やかに分解され、血中で長く作用することはできません。DPP-4阻害薬は、このDPP-4の作用を抑制し、インクレチンホルモンの分解を阻止することで、インクレチンホルモン濃度を上昇させます。その結果、膵臓のβ細胞よりインスリン分泌が促進し、血糖が低下します。本研究で使用したアログリプチンは、DPP-4阻害薬に分類される薬剤の一つです。

★ 3. インクレチン関連薬

インクレチンホルモンは、経口摂取した栄養素に反応して小腸下部に存在するL細胞から分泌されるGLP-1(glucoagon-like peptide-1)と小腸上部に存在するK細胞から分泌されるGIP(glucose-dependent insulinotropic polypeptide)の総称です。このインクレチンホルモンは膵臓のβ細胞に作用してインスリン分泌を促進させて血糖を低下させる作用があります。インクレチン関連薬はインクレチンの作用を高めることにより血糖を低下させる新しいタイプの薬剤です。

★ 4. 頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(IMT)

動脈壁は、内膜、中膜および外膜の3層で構成されております。動脈硬化が進行すると内膜と中膜の部分が肥厚します。超音波により頸動脈を観察し、頸動脈内膜中膜複合体肥厚度(intima-media thickness:IMT)を測定することで動脈硬化の進行具合がわかります。このIMTが厚い人ほど将来に虚血性心疾患(心筋梗塞など)や脳卒中(脳梗塞など)の発症する確率が高まることが知られております。簡便および非侵襲的に検査が行えることから動脈硬化のスクリーニング検査として臨床の現場でも広く行われております。

本研究成果は、アメリカ糖尿病学会雑誌『*Diabetes Care*』オンライン版(日本時間2015年12月2日)

リンク先: <http://www.jci.org/> で公開されました。

doi:10.2337/dc15-0781.

英文タイトル: **Alogliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, prevents the progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A)**

著者: Tomoya Mita, Naoto Katakami, Hidenori Yoshii, Tomio Onuma, Hideaki Kaneto, Takeshi Osonoi, Toshihiko Shiraiwa, Keisuke Kosugi, Yutaka Umayahara, Tsunehiko Yamamoto, Hiroki Yokoyama, Nobuichi Kuribayashi, Hideaki Jinnouchi, Masahiko Goshō, Ichihiro Shimomura, and Hirotaka Watada

共同研究先: 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学、横山内科クリニック、那珂記念クリニック、三咲内科クリニック、大阪警察病院、大阪府立急性期・総合医療センター、関西労災病院、白岩内科医院、順天堂東京江東高齢者医療センター、陣内病院、筑波大学

研究助成先: アステラス製薬、アストロゼネカ株式会社、バイエル薬品株式会社、第一三共株式会社、大日本住友製薬、日本イーライリリー株式会社、MSD株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、ノバルティスファーマ株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、ファイザー株式会社、サノフィ株式会社、三和化学研究所、シオノギ製薬、武田薬品工業株式会社

研究内容に関するお問い合わせ先

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学

准教授 三田 智也 (みた ともや)

TEL: 03-5802-1579 FAX: 03-3813-5996

E-mail: tom-m@juntendo.ac.jp

http://www.juntendo.ac.jp/graduate/laboratory/labo/taisya_naibunpitsu/

取材に関するお問い合わせ先

順天堂大学 総務局総務部文書・広報課

担当: 植村 剛士

TEL: 03-5802-1006 FAX: 03-3814-9100

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

<http://www.juntendo.ac.jp>