

2019年2月19日 気仙地区糖尿病研究会 2019

大血管障害抑制からみた2型糖尿病治療 -DPP-4阻害薬の可能性-

岩手医科大学医学部内科学講座糖尿病・代謝・内分泌内科分野 石垣 泰

糖尿病診療の目的は健康寿命の延伸であり、そのためには合併症の発症抑制が重要である。糖尿病大血管障害の危険因子に関しては数多くの報告があるが、本日は糖代謝に関連した因子について紹介する。HbA1cの意味する慢性的な高血糖が大血管障害のリスクであることが、1型糖尿病を対象にしたDCCT/EDIC研究の結果から推察される。治療強化による網膜症発症抑制効果は4年前後で認められたのに対して、大血管障害が有意に抑制されるまで17年を要したことから、血糖改善が動脈硬化に好影響を及ぼすには長期間を要することがわかる。また食後高血糖・血糖変動の抑制、低血糖の減少の有効性が報告されている。現在、わが国の糖尿病治療薬の中心はDPP4阻害薬である。本薬剤は副作用が少なく、既存の糖尿病治療薬と併用しやすいことから幅広く診療現場で用いられている。大血管障害に対する上述の因子、すなわちHbA1c低下と血糖変動抑制、低血糖減少に効果を示すことから大血管障害に対しても有効性を示すものと期待される。同じインクレチン関連薬であるGLP-1受容体作動薬の大血管障害抑制効果が明らかになっていることも、一層期待を高めている。またGLP-1作用とは独立して、SDF-1 $\alpha$ などに対するDPP4阻害効果が血管保護的に作用する機序も想定される。しかしこれまで欧米で行われた大規模臨床試験で示されたDPP4阻害薬の大血管障害に及ぼす効果は中立的である。これはGLP-1の血中濃度の違いが血管保護効果の差になって表れている可能性がある。エビデンスとしては不十分であるものの、サロゲートマーカーである頸動脈IMTの退縮効果や前向き観察コホート研究では、DPP4阻害薬の大血管障害抑制効果が示唆されている。興味深い前向き観察研究としては、冠動脈狭窄の重度な群に対してはDPP4阻害薬の効果は示されなかったのに対して、狭窄が重度でない群に対しては大血管保護効果が示唆されたという報告がある。DPP4阻害薬の大血管障害への有効性は、動脈硬化が進行する前の時点で発揮されることを示唆するものと思われる。これまで行われてきた大規模試験は心血管に対する非劣性を短期間で証明するために、主に二次予防の高リスクの症例を中心にデザインされてきた。願わくは、早期の動脈硬化症例を中心とした長期間の介入試験が計画されることが、DPP4阻害薬の大血管に対する効果を明らかにしてくれるものと思われる。