

## 11

特集 1型糖尿病の臨床：エビデンスに基づいた診断と治療

治療6：  
インクレチン関連薬の  
可能性

栗田卓也

埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科 教授

画期的新薬として臨床の場に最近登場したインクレチン関連薬は、期待どおりの効果を示し、2型糖尿病の治療は今まさに変革のときを迎えている。一方、インクレチン関連薬は、DPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬ともに、添付文書上は1型糖尿病に対しては「禁忌」となっている。確かに、インスリン依存状態にある患者に対する単独投与は高血糖・ケトアシドーシスを招く可能性があるため大変危険であり、従来は「インスリン依存型糖尿病」であったものがそのまま「1型糖尿病」に添付文書上で置き換わったためこのような記載となった。しかし、成因論的な分類である「1型糖尿病」と臨床的な病態を表す「インスリン依存」は本来区別されるべきである。実際、DPP-4阻害薬で作用が増強するGLP-1とGLP-1受容体作動薬には、インスリン分泌促進作用以外に膵β細胞の温存作用や免疫修飾作用があり、インスリンが残存している時期の使用による進展予防効果が期待され、とくに日本で多くみられる緩徐進行1型糖尿病における有効性が注目されている。また、GLP-1にはグルカゴン分泌抑制、胃排泄運動の抑制、食欲抑制作用などがあり、内因性インスリン分泌が認められない症例に対しても、インクレチン関連薬をインスリンと併用することにより血糖安定化やインスリン使用量および体重の減少が期待できる。

## GLP-1, インクレチン関連薬の1型糖尿病における有用性(モデル動物における成績)

## GLP-1, GLP-1受容体作動薬

GLP-1には多面的な作用があり、とくに2型糖尿病モデル動物などで示された膵β細胞の温存作用を期待して、1型糖尿病モデル動物であるNODマウスにも、その有効性が検討された。GLP-1の持続皮下注入による投与は、NODマウスの糖尿病発症を抑制し、組織学的にも膵島炎の減少、膵β細胞の増殖(図1)、アポトーシスの抑制が認められた<sup>1)</sup>。GLP-1受容体作動薬であるエキセナチドの

投与においても<sup>2)</sup>、4週齢からの1日2回の投与によって有意に糖尿病発症が抑制され、組織学的にも膵島炎の減少と膵β細胞量の増加が認められた。別の1型糖尿病モデルであるBBラットにおいても、GLP-1の有用性が報告されている。エキセナチドと抗インターフェロンγ抗体を膵島炎の初期に投与すると、膵β細胞の増殖がほとんど完全に回復した<sup>3)</sup>。また、約7週齢の未発症のラットへのレトロウイルスベクターによるGLP-1持続分泌細胞が入ったカプセルの移植により、糖尿病の発症は約20日遅延し、発症後の体重減少や血糖上昇がかなり緩やかであり、持続投与した1匹のラットでは、143日齢(発症後70日以上)の時点でも膵β細胞の残存が認められた<sup>4)</sup>。

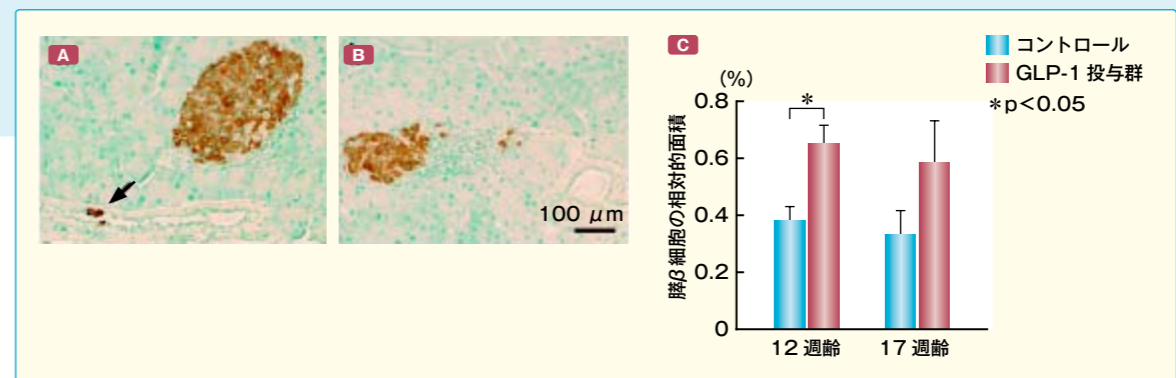


図1 NODマウス膵島におけるGLP-1持続皮下投与(4週間)の効果(文献1 改変)

A, B: 膵島の組織像(A: GLP-1投与群/B: コントロール群) / C: 膵β細胞の相対的面積  
GLP-1投与群では、コントロール(生理食塩水投与)群に比較して膵β細胞量が増加しており、また、膵導管における膵β細胞新生が認められた(→)。

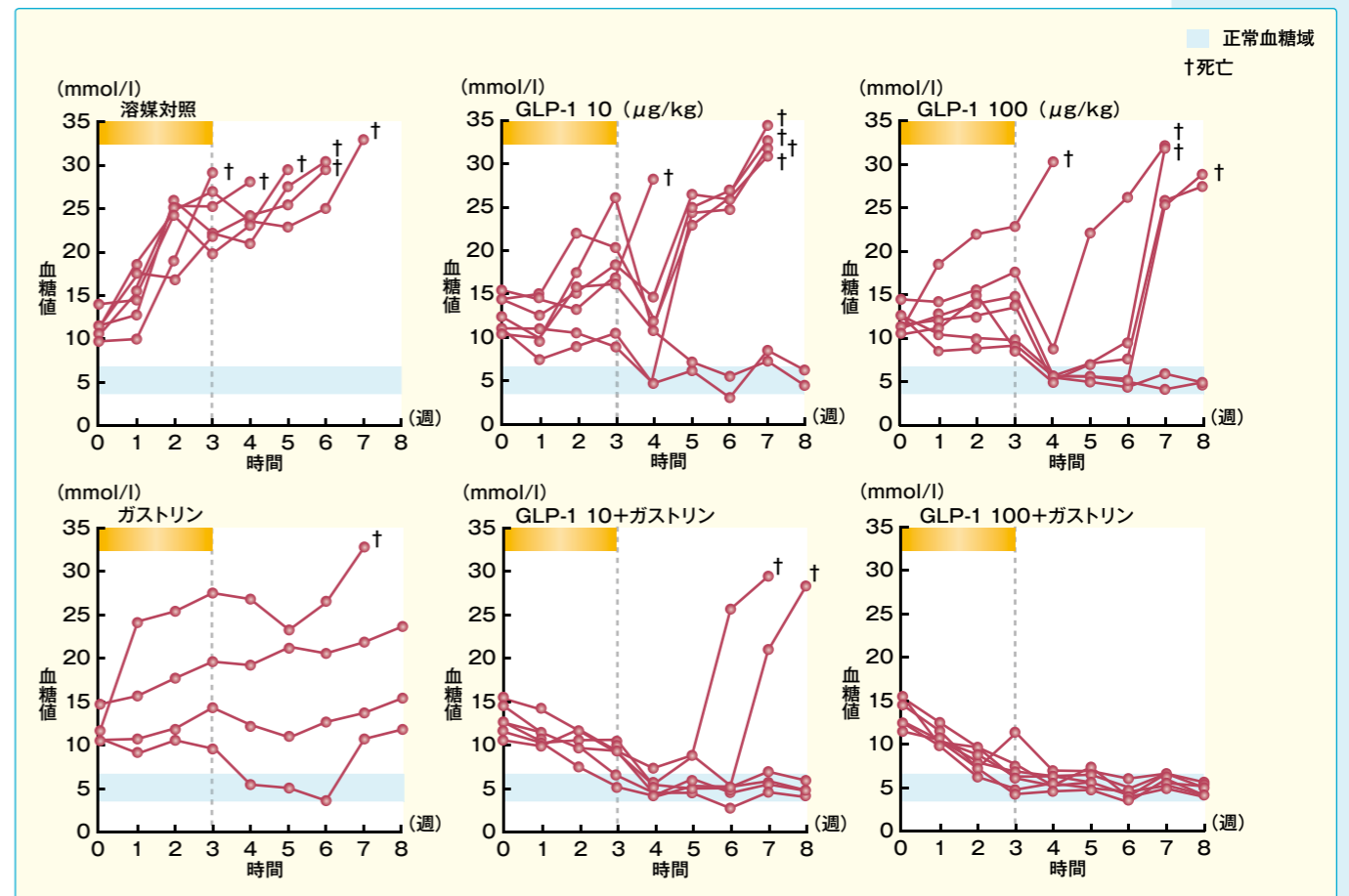


図2 GLP-1とガストリンの組み合わせ投与によるNODマウスの正常血糖値への回復(文献8)

糖尿病発症3～6日後のNODマウスに対して、ガストリン単独では正常血糖値への回復(reverse)は起こらず、GLP-1単独では一部のNODマウスにreverseが認められたが、GLP-1とガストリンを組み合わせることで高率にNODマウスの糖尿病のreverseがもたらされた(GLP-1高用量では全匹)。

さらには、糖尿病から正常血糖値への回復(reverseあるいはrestore)を目指した検討も行われた。発症後のNODマウスへのエキセナチド単独の投与では糖尿病のreverseは得られなかったが<sup>5)</sup>、エキセナチドに加えて抗リンパ球血清<sup>6)</sup>あるいは抗CD3モノクローナル抗体<sup>7)</sup>を投

与することにより、すでに糖尿病を発症したNODマウスについても、reverseが促進された。

さらに最近、Suarez-Pinzonらは、GLP-1とガストリンを組み合わせることで高率にNODマウスの糖尿病のreverseがもたらされることを報告した(図2)<sup>8)</sup>。