

# DPP-4阻害薬の 心血管イベント抑制に対する エビデンス

三田 智也 *Tomoya Mita* (順天堂大学大学院代謝内分泌内科学准教授)

● key words DPP-4阻害薬／心血管イベント／動脈硬化／非劣性試験

## はじめに

糖尿病は心血管イベント発症の危険因子であり、心血管イベントは、糖尿病患者の最大の死因の1つである。したがって、糖尿病の治療においては良好な血糖コントロールを行うことで動脈硬化の発症・進展を抑制することが求められる。しかし、最近の大規模研究の結果では、短期間、厳格な血糖コントロールを行っても糖尿病患者の心血管イベントが抑制されないことが示された。これらの試験は、治療に伴う体重増加や低血糖の合併が心血管イベント発症に悪影響をもたらす可能性があることを示唆している。一方で、糖尿病と診断され早期より長期にわたり良好な血糖コントロールを継続することで心血管イベントの発症を抑制する可能性や、血糖コントロールに加えて、血圧や脂質コントロールあるいは禁煙など包括的な管理が心血管イベントの発症を抑制することが示されている。

心血管イベントを抑制することが期待できる薬剤として、体重増加を起しにくく、低血糖を生じさせる可能性の少ないDPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬が候補の1つに挙げられる。また、DPP-4阻害薬は血管に対し直接作用し、抗動脈硬化的に作用することが報告されている。本稿ではDPP-4阻害薬の心血管イベントに対する効果に関して最近の知見を中心に概説する。

## I. DPP-4阻害薬の抗動脈硬化作用

私たちは、日本人2型糖尿病患者3,247名を対象にシタグリプチンの有効性と安全性を検討するSPIRITS-J (Sitagliptin Registration Type 2 Diabetes-Juntendo Collaborating Project) 研究を行った。この結果から、シタグリプチンはHbA1cの改善に加えて、わずかであるが、血圧、中性脂肪やコレステロール値を改善させることを確認している<sup>1)</sup>。このようなDPP-4阻害薬の血圧や脂質代謝の改善作用はいくつかの研究でも報告されている。

一方で、DPP-4阻害薬は血管に対してGLP-1 (glucagon-like peptide-1) 作用亢進を介して、あるいはGLP-1作用とは独立して動脈硬化の進展を抑制することが報告されている。動物実験では、シタグリプチンがGLP-1作用を介してマクロファージの炎症を抑制し、動脈硬化抑制的に作用することが報告されている<sup>2)</sup>。実際に、2型糖尿病患者を対象にした検討でも、シタグリプチンを3ヵ月間投与することにより血糖降下作用と独立して血中の単球の炎症反応が改善することが報告されている<sup>3)</sup>。また、DPP-4阻害薬はSDF-1 (stromal derived factor-1) など他の基質の分解も阻害する作用、いわゆるGLP-1とは独立した作用も有しており、それらが抗動脈硬化的に作用することも報告されている。