

GLP-1やGIP/GLP-1受容体作動薬は2型糖尿病治療における「眼鏡」になるか？

目黒 周

慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

ひどい近視である自分が、もし眼鏡のない時代に生まれていたらいったいどのような生活を送っていたらと思う。今では当たり前のように存在する眼鏡ではあるが、科学技術の進歩の賜物の一つだろう。

インクレチンと呼ばれる、食物の摂取後に消化管から分泌され、膵臓のβ細胞に作用しインスリンを分泌させるホルモンがある。GLP-1(グルカゴン様ペプチド-1)とGIP(グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド)の2種類が知られており、このアミノ酸配列を一部改変した糖尿病治療薬(以下、GLP1・GIP/GLP-1受容体作動薬と記載)がわが国の臨床現場で使われるようになって久しい。国内第三相臨床試験の結果などを見ると、日本糖尿病学会が推奨してきたHbA1c基準を大多数の参加者で達成するなど、これまでの常識から考えると驚異的な治療成績を達成している^{1,2)}。消化器系の副作用が共通の副作用となるが、「食欲が自然な感じで低下し、食事制限の辛さを感じることなく食事療法を継続できる」とおっしゃる方もいる。こうした薬剤は2型糖尿病治療における「眼鏡」のような存在になりうるだろうか？

1) 医療費の問題：現時点では薬剤は高価であるが、製剤によっては2型糖尿病によって生じるさまざまな合併症の予防効果が示されている。製剤の費用対効果が今後示される必要がある。同時に薬剤が普及することで薬剤費も長期的には低下していくだろう。

2) 投与経路の問題：現在薬剤の多くは注射薬である。注射回数減少のために週1回製剤が開発されていたり、注射器も恐怖感を感じにくくなっていたり、注射針も非常に細くなっていたりと、さまざまな工夫がされている。それでも注射薬というのは敷居が高いようだが、すでに一部では経口薬も開発され³⁾、今後投与経路に関しても解決して

いくと思われる。

3) 過剰な体重減少の問題：効果の一つに体重減少効果がある。このため肥満症の治療薬としても一定の基準を設けて承認されている。体重減少は患者から望まれる効果の一つであるが、わが国の2型糖尿病患者の半数以上に肥満はなく、特に痩せ型の2型糖尿病に対する治療として向いているかどうかについては検証が必要である。

4) 寛解の可能性：非常に高い効果の一方で、臨床試験終了後のデータを見ると大多数の患者で血糖値、体重ともに薬剤使用前の状態に戻っていくようである。インスリン治療であれば診断後早期の2型糖尿病患者において膵β細胞機能を回復させ、薬剤を中止した状態で血糖コントロールを改善させる(いわゆる糖尿病を寛解させる)ことが報告されている⁴⁾。薬剤に依存して薬が止められない状態というもの多くの患者は望んでいないと思われるため、よりインスリン治療が望ましい患者像、GLP1・GIP/GLP-1受容体作動薬が望ましい患者像などがより明確になれば医師、患者共に治療薬の選択が行いやすくなるであろう。

以上を考えると、2型糖尿病の一定割合の患者さんにおいてあたかも「眼鏡」のように当たりの文明の利器として、GLP1・GIP/GLP-1受容体作動薬を使用することで糖尿病状態を寛解(に近い)状況まで改善させ、しかも合併症予防という観点でcost effectiveであるという可能性はありうると思われる。どうした患者で治療メリットがより高く、どうした患者ではデメリットが大きいのか、個別治療やprecision medicineと呼ばれるようなアプローチが糖尿病診療においても、今後ますます重要になるのではないだろうか。

■文 献

- 1) Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y: Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **10**: 623-633, 2022.
- 2) Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, Yabe D, Abe N, Nishida T,

- et al.: Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, **20**: 378-388, 2018.
- 3) Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al.: Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **8**: 392-406, 2020.
- 4) Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al.: Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*, **371**: 1753-1760, 2008.

キーワード

GLP1 受容体作動薬, GIP/GLP-1 受容体作動薬, 2 型糖尿病, precision medicine