

高齢者糖尿病におけるインクレチン製剤の意義

山田祐一郎

要約 インクレチン分泌を促進する糖尿病の新たな治療薬として開発されたインクレチン製剤は、血糖の平均を降下させるのみならず変動も減少させる。さらには、インクレチンの睥外作用によって体重や心血管・膵β細胞の保護にも効果が期待され、血糖降下を主体とした anti-hyperglycemia の糖尿病治療から、複数の観点から糖尿病の改善を図る anti-diabetes への時代を担う薬剤である。

高齢糖尿病患者への使用にあたっては、低血糖が起きにくい、アドヒアランスがいい、動脈硬化に対していい影響が期待される、骨折リスクが低下するなど、優れた点がある。とくに、動脈硬化については、2014年頃から発表される前向きの大規模臨床研究の結果が、今から大いに期待されている。

Key words : インクレチン, DPP IV 阻害薬, GLP-1 受容体作動薬, 低血糖, 糖尿病

(日老医誌 2012; 49:1-7)

はじめに

平成19年に行われた国民健康・栄養調査¹⁾では、糖尿病が強く疑われる人 (HbA1c が6.1%以上または糖尿病の治療を受けている人) が約890万人、糖尿病の可能性を否定できない人 (HbA1c 値が5.5%以上6.0%未満) が約1,320万であり、合わせると約2,210万人に達することがわかった。平成9年や平成14年に行われた同様の調査では、それぞれ約1,370万人、約1,620万人であり、ますます増加している。年齢別にみると、20歳代、30歳代、40歳代、50歳代、60歳代、70歳以上で糖尿病が強く疑われる人と糖尿病の可能性を否定できない人の合計は、男性ではそれぞれ1.0%, 5.9%, 15.3%, 27.3%, 35.4%, 37.6%, 女性ではそれぞれ0.9%, 5.9%, 13.3%, 26.4%, 32.3%, 34.9%であり、年齢を重ねるにつれ、その割合が増加している。

糖尿病の増加している要因として過食・高脂肪食・運動不足などの生活習慣の変化が強調されている。さらに、65歳以上の高齢者人口 (平成22年9月15日現在推計, 統計局) が合計2,944万人であり、高齢者の人口ならびに総人口に占める割合はともに過去最高に増加していることも考えあわせると、超高齢社会を迎えたことも糖尿病の増加している要因の一つであり、今後もますます増

加する高齢者糖尿病患者をいかに管理するかは、重要な課題となっている。

糖尿病治療の目標

糖尿病治療の目標は、健康人と同様と同様な日常生活の質 (QOL) を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある²⁾。そのためには、血糖・体重・血圧・血清脂質などの良好なコントロール状態を維持することで、網膜症・腎症など糖尿病に特徴的な細小血管合併症や虚血性心疾患・脳血管障害など糖尿病に併発しやすい動脈硬化性疾患の発症や増悪を防ぐことが求められる。

血糖コントロールの目標を表1に示す。多くの疫学調査から、血糖コントロールが良好なほど合併症は低下することが示されているが、とくに細小血管合併症についてはHbA1c (JDS値) 6.5%未満で発症や進展を抑制できることがわが国の臨床研究で示されている³⁾。また、空腹時血糖値が126 mg/dL以上で糖尿病網膜症の罹患率や有病率が上昇すると報告されている⁴⁾。したがって、HbA1c (JDS値) 6.5%未満、空腹時血糖値130 mg/dL未満が血糖コントロールの目標である。高齢者においては良好な血糖コントロールが合併症の発症や進展を抑制することを示した大規模臨床研究はないが、日本においては高齢者糖尿病の追跡調査を集計して、HbA1c (JDS値) 7.0%未満、空腹時血糖値140 mg/dLが目標とされている⁵⁾。

Treatment of the elderly diabetic patients using incretin-related drugs

Yuichiro Yamada : 秋田大学大学院医学系研究科内分泌・代謝・老年内科学

表1 血糖コントロールの指標と評価

指標	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c (%)	5.8 未満	5.8 ~ 6.5 未満	6.5 ~ 7.0 未満	7.0 ~ 8.0 未満	8.0 以上
空腹時血糖値 (mg/dL)	80 ~ 110 未満	110 ~ 130 未満	130 ~ 160 未満		160 以上
食後2時間血糖値 (mg/dL)	80 ~ 140 未満	140 ~ 180 未満	180 ~ 220 未満		220 以上

文献2) から一部抜粋して引用. HbA1c 値は JDS 値で示す.

糖尿病治療の問題点

JDDM (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group) が 2000~2002 年に集めた症例に関する報告はわが国における糖尿病臨床の実態を示す報告の一つである⁶⁾. 2型糖尿病の血糖コントロール状況は, 平均 HbA1c (JDS 値) は 7.0% であり, 6.5% 未満を達成していた症例は 34% に過ぎなかった. また, 新規に人工透析が導入された原疾患としては, 糖尿病が最も多く 43.5% をしめており⁷⁾, 糖尿病患者の死因を調べた報告⁷⁾では, 糖尿病の管理・治療が進歩したにも関わらず, 糖尿病患者の生命予後の改善につながっていないことが示されている. したがって, 血糖コントロールの目標である HbA1c 値を十分に降下させれば, このような糖尿病の合併症の発症・進展や生命予後の改善につながると想定され, 海外でいくつかの大規模臨床研究が施行された^{9)~11)}.

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 研究はその一つで⁹⁾, 平均年齢 62.2 歳, HbA1c 値の中央値 8.1% の心血管疾患を有する, あるいは糖尿病以外に心血管疾患のリスクを有する 10,251 人の 2 型糖尿病を対象に, 目標 HbA1c 値を 6.0% 未満に設定した強化療法群と, 目標 HbA1c 値を 7.0 から 7.9% に設定した通常療法群に分けられた. 開始 1 年後には, それぞれ HbA1c 値が 6.4% と 7.5% に安定し, 平均 3.5 年にわたり観察されたが, 非致死的な心筋梗塞や脳梗塞, あるいは心血管イベントによる死亡という複合プライマリーエンドポイントで, 強化療法群においても有意な改善は認められなかった. さらに, 総死亡率でみると, かえって強化療法群で 22% 増加することがわかった.

また, 英国での 2 型糖尿病の後ろ向きのコホート研究において, 最も死亡率が低い HbA1c 値は 7.5% であって, HbA1c 値の低い集団 (6.1~6.6%) では危険性が 1.52 倍になり, また HbA1c 値の高い集団 (10.1~11.2%) でも危険性が 1.79 倍であり, U 字状であることが報告された¹²⁾.

このように, HbA1c 値を主な治療のターゲットとしても, 最終的な糖尿病治療の目標を達成できないことが明らかとなってきた.

糖尿病治療における複数の視点

ACCORD 研究において, なぜ強化療法群で総死亡率が増加したかについては, 未だ十分わかっていない. しかしながら, 他者の手助けを必要とする低血糖の頻度が通常療法群では 1.0% であったのに対し, 強化療法群では 3.1% と有意に高かった. また, 3 年経過時の体重は通常療法群で 0.4 kg 増であったのに対し, 強化療法群では 3.5 kg と高かった. 低血糖や体重増加が心血管イベントのリスクであることから, 糖尿病治療において, HbA1c 値の降下だけではなく, 低血糖や体重増加にも配慮した治療法の選択が求められる.

まず, 血糖コントロールについて考えてみたい. 糖尿病とは「持続的な高血糖を主徴とする代謝疾患群」であり, 正常耐糖能者と糖尿病患者の血糖値の大きな違いは平均血糖値を反映する HbA1c 値である. ただし, 正常耐糖能者では食事に伴う血糖上昇も軽微であり, 食後過血糖を認める糖尿病患者とは, 血糖変動にも大きな違いがある. したがって, 血糖コントロールとは血糖値の平均値を降下させるだけではなく, 血糖変動を軽減することも重要である.

また, 血糖上昇に伴う糖毒性により, 機能的な膵β細胞量は減少する. また, SU 薬やインスリン製剤などを用いると, しばしば体重が増加する. その結果はインスリン分泌障害あるいはインスリン抵抗性を増悪させるため, 血糖コントロールをさらに悪化させる. このような悪循環を来さないように, 膵β細胞を保護することや体重をコントロールすることも重要である.

糖尿病は網膜症・腎症などの細小血管障害や心筋梗塞・脳梗塞などの動脈硬化疾患といった合併症を認める. 例えば, 微量アルブミン症を呈する糖尿病患者を数年間にわたって経過観察すると, ある割合で微量アルブミン尿が消失 (腎症の remission) する症例があるが,



図1 糖尿病治療の複数の視点

これらの特徴が報告された¹³⁾。HbA1c 値の低下した症例で remission が多いが、これ以外には RAS 系を抑制する薬剤を使用していることや血圧の低い症例でも remission が多いのである。このように、血糖コントロールとは別に、臓器を保護することも糖尿病治療に重要である。

以上をまとめると、血糖値の平均や変動のコントロール、体重のコントロールに加えて、膵β細胞や各種血管など臓器保護の視点も糖尿病治療に重要であり、図1に示すような複数の視点で糖尿病診療に携わることが求められており、心血管イベントのリスクを多く抱える高齢者糖尿病においても当てはまる。

インクレチンとは

このような糖尿病診療の変革期に登場したのがインクレチン製剤である。

インクレチンを糖尿病治療に用いようとする試みは約100年前から始まっている。十二指腸粘膜の抽出物には尿糖を減少させる作用があることが報告され、腸管由来のインスリン分泌促進因子として、インクレチンと命名された。

1960年代になって、血中インスリン濃度がRIA (radio-immunoassay) 法で測定できるようになると、グルコースを投与して同様に血糖値を上昇させても、経口で投与の方が経静脈的に投与するより高いインスリン分泌能が得られることが明らかとなった。この違いは、消化管を経由するかどうかであり、グルコースが消化管からインクレチン分泌を促し、これがインスリン分泌の増強に繋がっていると考えられた¹⁴⁾。

その後の研究の進展で、十二指腸など上部消化管に発現する GIP (gastric inhibitory polypeptide) と、下部

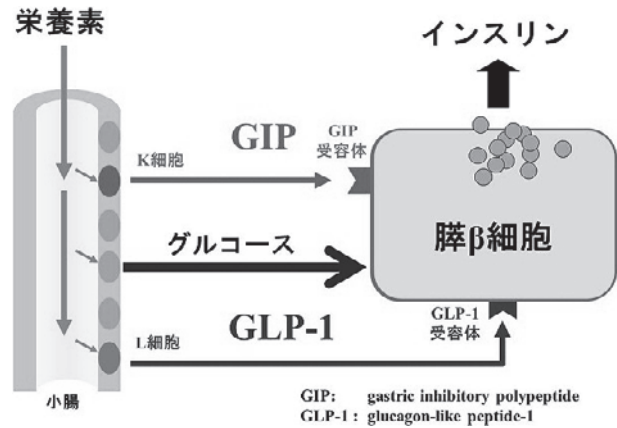


図2 インクレチンによるインスリン分泌促進

消化管に発現する GLP-1 (glucagon-like peptide-1) という消化管ホルモンが生体内でインクレチンとしての役割を担っていることが明らかとなった^{15)~17)}。いずれの消化管ホルモンも食事摂取に伴い血中レベルが上昇し、膵β細胞に作用しインスリン分泌を促進する(図2)。

膵β細胞からのインスリン分泌の分子機構には、惹起経路と増幅経路が存在する。惹起経路は膵β細胞内のグルコース代謝・細胞膜の脱分極・細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇を介するものであり、頻用されている血糖降下薬であるスルホニル尿素 (SU) 薬はこの経路を活性化する。一方、増幅経路は細胞内 cAMP 濃度の上昇を介するものであり、インクレチンはこの経路を活性化する。増幅経路は惹起経路によるインスリン分泌を増幅する。したがって、惹起経路が活性化されていない状態(低血糖時など)ではインスリン分泌が増強されないため、低血糖を助長しない。一方、惹起経路が活性化されている状態(食後など)ではインスリン分泌を増強するので、食後の高血糖を是正することができる。このように、インクレチンは食事量に応じてインスリン分泌を調節し、食後の血糖恒常性の維持を担っている。

インクレチンの受容体 (GLP-1 受容体, GIP 受容体) の発現解析から、これらは膵β細胞のみならず膵外組織においても発現することがわかってきた。糖代謝に関連して、GLP-1 受容体は中枢神経系や胃などに、GIP 受容体は脂肪細胞などに発現している。これらに対しても、インクレチンは作用を発揮しており、インクレチンの膵外作用と総称される。GLP-1 は中枢神経系に直接、あるいは自律神経の求心路を介して作用して食欲を抑制する¹⁸⁾。また、胃に作用し、胃運動を抑制する。これによって、糖の生体内への急速な流入を抑制される。ただし、GLP-1 の中枢神経系や胃への作用は、薬理的な GLP-1

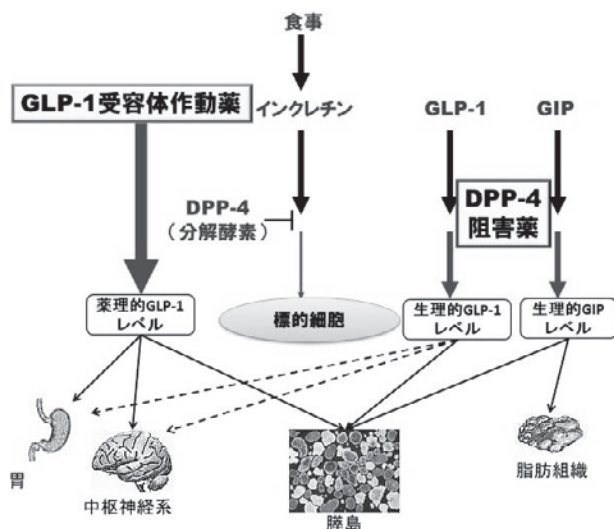


図3 インクレチン関連薬の作用機序

値を要する。また、GIPは脂肪細胞に直接作用して、脂肪蓄積を促進する¹⁹⁾。この作用は、生理的なGIP値によって達成される。

インクレチン製剤

既存のインスリン分泌促進薬であるスルホニル尿素(SU)薬やグリニド薬は惹起経路を活性化する。一方、インクレチンは増幅経路を活性化するため、インクレチンのシグナルを活性化する新たなインスリン分泌促進薬の開発が進められた。ただし、インクレチンは生体内ではDPP IV (dipeptidyl-peptidase IV) によって不活化されるため、DPP IVによって不活化されずにGLP-1受容体に作用するGLP-1受容体作動薬、ならびにDPP IVそのものの活性を抑制するDPP IV阻害薬が開発された(図3)。

GLP-1受容体作動薬は薬理的にはGLP-1受容体のアゴニストであることからの命名であるが、生化学的にはGLP-1との類似性からGLP-1アナログ、生理学的にはGLP-1作用を模倣することからGLP-1ミメティクス(あるいはインクレチンミメティクス)とも呼ばれる。わが国においては、リラグルチドとエキセナチドが使用されている。前者は1日1回の皮下注射、後者は1日2回の皮下注射で投与する。今後、1週間から1カ月に1回注射するだけでいい製剤の登場も期待される。GLP-1受容体作動薬を投与すると、血中レベルは10倍以上に増加して生理的な作用に加えて薬理的な作用も発揮する。

わが国における臨床試験の結果が報告されている^{20)~23)}。日本人2型糖尿病(平均HbA1c値8.30%, BMI

23.9)にリラグルチド0.9mgを14週間投与したところ²⁰⁾、プラセボと比較してHbA1c値は1.85%、空腹時血糖値は44.6mg/dL、食後2時間血糖値は94.1mg/dLの改善を認めた。このように、GLP-1受容体作動薬は、血糖値の降下ならびに変動の減少を来すことが日本人2型糖尿病でも確認された。また、副作用による体重減少も期待される。わが国の治験では体重は不変に留まったが、海外における成績では体重減少が確認され²⁴⁾、とくに体重を増加させることの知られるインスリン治療との差は顕著である。

DPP IV阻害薬は薬理的な命名であるが、生化学的にはグリプチン製剤、生理学的にはインクレチンの血中レベルを増加させることでインクレチン作用を増強させるのでインクレチンエンハンサーと呼ばれる。わが国ではすでに4種類のDPP IV阻害薬(発売開始順にシタグリプチン、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン)が使用されている。いずれもDPP IVに対して強い阻害活性を有するが、DPP VIIIやDPP IXなどの類縁酵素の阻害活性に違いがあり、酵素上の活性部位に直接結合しているアログリプチンとリナグリプチンはDPP IV阻害の選択性がより高いことが知られている。DPP IV阻害薬は、血中のインクレチンレベルを数倍に増加させ、生理的な作用を発揮する(図3)。また、GLP-1シグナルを特異的に活性化するGLP-1受容体作動薬と異なり、DPP IV作動薬はGLP-1とGIPの両方のシグナルを活性化する¹⁷⁾。

わが国における臨床試験の結果が報告されている^{25)~31)}。シタグリプチン100mg/日を日本人2型糖尿病(平均HbA1c値7.6%, BMI 25.2)に投与した臨床試験²⁵⁾で、プラセボと比べHbA1c値は1.05%、空腹時血糖値は31.9mg/dL、食後2時間血糖値は81.3mg/dLの改善が認められた。このように、DPP IV作動薬は、血糖値の降下ならびに変動の減少を来す。体重に対する効果はニュートラルで、GLP-1受容体作動薬と異なり減少は期待されない。これは、GLP-1シグナルを薬理的な濃度まで上昇させないこと、ならびに体重増加作用のあるGIPシグナルを増加させることによる。

心血管イベントの発症抑制など臓器保護に関しては現在いずれのクラスの薬剤でも前向き研究が進行中であり、現時点でははっきりしない。しかしながら、GLP-1受容体作動薬の使用により血圧が低下したこと³²⁾や、治験などの副作用報告の集計を主体としたメタ解析によってDPP IV阻害薬で心血管イベントの発症を約30%減少させたこと(Mannucciらによって第47回欧州糖尿病学会で発表)などは、インクレチン製剤は臓器保護に

寄与することを示唆するものである。また、膵β細胞の保護に関しては、いずれのクラスの薬剤もげっ歯類の糖尿病モデルで膵β細胞のアポトーシスを抑制することなどが報告されている。2型糖尿病患者にインクレチン製剤を投与することで臓器や膵β細胞が保護されるかどうか結論はでていないが、少なくとも障害を助長することはなさそうである。

高齢者に使うメリット—低血糖

糖尿病の治療薬（とくにインスリン製剤やSU薬）を用いて血糖を低下させると、ときに血糖値が正常域を下回る副作用が出現する。血糖値が55 mg/dL未満となると交感神経系が活性化され、動悸・冷汗などの症状が出現する。糖質の摂取などにより、通常は対処可能であるが、さらに血糖低下が進むと、中枢神経系の症状が出現し、やがて意識障害を来す。意識障害があると、一人では対処できずに他人の手助けが必要となるが、このような低血糖発作は高齢者に多いことが報告されている³³⁾。インクレチン製剤は高血糖を抑制する薬剤であり、単独の使用では低血糖の出現が少ないので、これはインクレチン製剤を高齢者に使う一つの大きなメリットである。

ただし、SU薬と併用すると低血糖のリスクがある³⁴⁾。通常、低血糖時には惹起経路が作動していないので、インクレチン製剤を投与してもインスリン分泌は増加しないが、SU薬使用時はSU薬によって惹起経路が活性化されているので、インクレチン製剤はインスリン分泌を増幅し、低血糖を助長する可能性がある。したがって、両者の併用時には、SU薬をあらかじめ減量（1日量としてグリメピリド2 mg, グリクラジド40 mg, グリベンクラミド1.25 mg以下）するなどの注意が必要である。

高齢者に使うメリット—アドヒアランス

高血圧や脂質異常症の治療薬には1日1回の投与、投与量も比較的一定量であるのが多いのに対して、糖尿病の治療薬は、インスリン製剤の強化療法なら1日3回以上、BG薬、αグルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬とも1日3回、また、超速効型インスリン製剤・αグルコシダーゼ阻害薬・グリニド薬は食直前と複雑である。さらに、インスリン製剤やSU薬では少量から開始し、適正量まで微調整が必要である。

GLP-1受容体作動薬は1日1~2回（リラグルチドは1回/日、エキセナチドは2回/日）の皮下注射薬である。投与時間の制限は緩く、食前にこだわる必要はない。また、投与量は、開始当初を除けば、ほぼ固定量（リラグルチドは0.9 mg/日、エキセナチドは10あるいは20 μg/

日）で対処可能である。また、注射する頻度が1週間（~1カ月）に1度でいい製剤も開発され、わが国でも臨床試験が進行している。

DPP IV阻害薬も1日1~2回（シタグリプチン・アログリプチン・リナグリプチンは1回/日、ビルダグリプチンは2回/日）の経口薬である。食前にこだわる必要はない。また、投与量はほぼ固定量で対処可能である。DPP IV作動薬にも1週間に1度でいい製剤が開発され、わが国でも臨床試験が進行している。

高齢者に使うメリット—動脈硬化

日本人の死因に占める心血管疾患の割合は高い。Proactive研究は糖尿病患者の心血管イベントの二次予防におけるピオグリタゾンの意義を示したものであるが³⁵⁾、他の糖尿病の治療薬を用いても、必ずしも心血管イベントの一次ならびに二次予防は達成できない。

DPP IV作動薬の臨床試験などの副作用報告もまとめたメタ解析によると、DPP IV作動薬投与群では心血管イベントの発症が約30%減少したことが報告された。

GLP-1を心筋梗塞後に投与すると心筋の運動が改善したことなど³⁶⁾、短期的な効果は示されているが、心血管イベントへの長期的な効果は不明である。ただ、GLP-1受容体作動薬投与群では概ね収縮期血圧が低下していた。これが心血管への直接効果か、それとも血糖コントロールや体重減少による間接効果かは不明である。

GLP-1が心筋や血管に作用することが報告され³⁷⁾、インクレチン製剤で認められる作用はGLP-1シグナルの活性化による直接作用の可能性もある。いずれにしろ、インクレチン製剤がどのような効果があるかは前向きの大規模臨床研究を待たなければ結論はでない。現在進行中であり、2014年頃からその結果が公表されることになっている。

高齢者に使うメリット—骨折

高齢者における骨折は骨粗鬆症を基盤にしており、健康寿命とも密接に関連している。糖尿病患者では骨折リスクが高いことが報告されているが、糖尿病の治療薬を投与しても、必ずしもその危険性は改善しない。さらに、インスリン製剤やSU薬による低血糖は転倒により骨折リスクを増大させ、TZD製剤は骨芽細胞の分化に影響を及ぼし骨折リスクを増大する。

最近、DPP IV作動薬の副作用報告をまとめたメタ解析が発表されたが³⁸⁾、それによるとDPP IV作動薬投与群では約59%骨折が減少していることが報告された。基礎研究ではGIPシグナルが骨量増加に重要であるこ

とを著者らは報告しており³⁹⁾、今後の前向き臨床試験による確認が待たれる。

anti-diabetes—総合的な糖尿病診療へ

2型糖尿病に対して血糖のみならず脂質や血圧についても強化療法を行った Steno-2 研究では、追跡期間も含めて解析すると、総死亡率が強化療法群で有意に低いことが示された⁴⁰⁾。この結果は、糖尿病患者を血糖だけではなく、いろいろな角度から総合的に見ることの重要性を示している。

糖尿病治療は、血糖降下を中心とした anti-hyperglycemia から、複数の視点で改善を図る anti-diabetes へと移ろうとしている。このような時代の流れに登場したインクレチン製剤を anti-diabetes の観点で評価していただきたい。

文 献

- 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：平成19年国民健康・栄養調査結果の概要について，2008。
- 日本糖尿病学会編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2010。
- Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103-117.
- Ito C, Maeda R, Ishida S, Harada H, Inoue N, Sasaki H: Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49: 181-186.
- 井藤英喜：高齢者の糖尿病治療ガイドライン作成に関する研究。厚生省長寿科学総合研究平成7年度研究報告。
- Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, et al.: The status of diabetes control and antidiabetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 198-204.
- 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 (2010年12月31日現在)。
- 堀田 饒 (中部労災病院)，中村二郎，岩本安彦，大野良之，春日雅人，吉川隆一ほか：アンケート調査による日本人糖尿病の死因 1991～2000年の10年間，18,385名での検討。糖尿病 2007; 50: 47-61。
- The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.
- ADVANCE Collaborative Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al.: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
- Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al.: Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481-489.
- Araki S, Haneda M, Sugimoto T, Isono M, Isshiki K, Kashiwagi A, et al.: Factors associated with frequent remission of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 2983-2987.
- Creutzfeldt W: The incretin concept today. *Diabetologia* 1979; 16: 75-85.
- Scrocchi LA, Brown TJ, McClusky N, Brubaker PL, Auerbach AB, Joyner AL, et al.: Glucose intolerance but normal satiety in mice with a null mutation in the glucagon-like peptide 1 receptor gene. *Nat Med* 1996; 2: 1254-1258.
- Miyawaki K, Yamada Y, Yano H, Niwa H, Ban N, Ihara Y, et al.: Glucose intolerance caused by a defect in the entero-insular axis: a study in gastric inhibitory polypeptide receptor knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 14843-14847.
- Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, et al.: Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the entero-insular axis in transducing the glucoregulatory actions of DPP-IV inhibitors. *Diabetes* 2004; 53: 1326-1335.
- Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, et al.: A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
- Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, Ihara Y, Tsukiyama K, Zhou H, et al.: Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med* 2002; 8: 738-742.
- Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M, Kaku K: Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain: A double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 161-168.
- Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K: Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1013-1022.
- Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P, Seino Y: Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 341-347.
- Kadowaki T, Namba M, Yamamura A, Sowa H, Wolka AM, Brodows RG: Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes. *Endocr J* 2009; 56: 415-424.
- Amori RE, Lau J, Pittas AG: Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194-206.
- Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G,

- Kato N, et al: Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 291-298.
- 26) Iwamoto Y, Taniguchi T, Nonaka K, Okamoto T, Okuyama K, Arjona Ferreira JC, et al: Dose-ranging efficacy of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr J* 2010; 57: 383-394.
- 27) Kikuchi M, Abe N, Kato M, Terao S, Mimori N, Tachibana H: Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83: 233-240.
- 28) Iwamoto Y, Kashiwagi A, Yamada N, Terao S, Mimori N, Suzuki M, et al: Efficacy and safety of vildagliptin and voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a 12-week, randomized, double-blind, active-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 700-708.
- 29) Kaku K, Itayasu T, Hiroi S, Hirayama M, Seino Y: Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 1028-1035.
- 30) Seino Y, Fujita T, Hiroi S, Hirayama M, Kaku K: Efficacy and safety of alogliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, dose-ranging comparison with placebo, followed by a long-term extension study. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1781-1792.
- 31) Horie Y, Kanada S, Watada H, Sarashina A, Taniguchi A, Hayashi N, et al: Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and tolerability profiles of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin: a 4-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIa study in Japanese type 2 diabetes patients. *Clin Ther* 2011; 33: 973-989.
- 32) Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera-Alvarez I, et al: Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473-481.
- 33) Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y: Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999; 159: 281-284.
- 34) 岩倉敏夫, 藤本寛太, 田原裕美子, 松岡直樹, 石原 隆, 清野 裕: シタグリプチンをグリメピリドに追加投与し, 3日後に重症低血糖症を起こした2型糖尿病の1例. *糖尿病* 53: 505-508.
- 35) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
- 36) Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, et al: Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962-965.
- 37) Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hofer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M: Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340-2350.
- 38) Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 2011; 34: 2474-2476.
- 39) Tsukiyama K, Yamada Y, Yamada C, Harada N, Kawasaki Y, Ogura M, et al: Gastric inhibitory polypeptide as an endogenous factor promoting new bone formation after food ingestion. *Mol Endocrinol* 2006; 20: 1644-1651.
- 40) Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O: Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-591.
-