対×談

日本人2型糖尿 DPP-4 阻害薬

門脇　孝
東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 教授

Profile

かどわき・たかし．1952年 生まれ．1978年 東京大学 医学部 医学科 卒業．1980年 東京大学 医学部 第三内科 入局，1986年 米国国立衛生研究所（NIH）糖尿病部門，1998年 東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝内科 講師，2001年 同 助教授を経て，2003年より現職．日本糖尿病学会 理事長．

門脇　本日は日本人2型糖尿病治療におけるDPP-4阻害薬に対する期待と題して，日本人の糖尿病の病態について最初にディスカッションし，治療の課題を踏まえたうえで，DPP-4阻害薬の糖尿病治療における役割・位置づけについて話を進めたいと思います．

日本人２型糖尿病の成因と病態について

日本人２型糖尿病患者急増の背景

門脇　日本人で2型糖尿病の発症が急速に増加をしていますが，最近の国民健康・栄養調査によると，糖尿病が強く疑われる方が890万人もいると報告されています．日本人をはじめとするアジア人は，遺伝的にインスリン分泌不全の体質を持っているとされていますが，もちろんこれだけで糖尿病は発症しなかったわけです．しかし，この何10年かの間に欧米型生活習慣が普及し，肥満や内臓脂肪蓄積をきたす人が増え，インスリン抵抗性が直接の引き金となって，糖尿病が急増しています．

さらに肝臓や骨格筋に「異所性」に脂肪が蓄積し，インスリン抵抗性が起こってきます．ここまでがメタボリックシンドロームですが，もともと膵β細胞の機能不全があると，2型糖尿病になります（図1）．

ではここで稲垣先生に，日本人のインスリン分泌能についてご紹介いただければと思います．

日本人のインスリン分泌能について

稲垣　清野裕先生らが米国白人と日本人のインスリン分泌能力を比較したデータによると，日本人は米国白人に比べるとインスリン分泌が半分程度であり，空腹時血糖値が100 mg/dLを超えると，インスリン分泌が破綻しはじめます．つまり，日本人のインスリン分泌能力は極めて脆弱であるといえるわけです．先ほど門脇先生がおっしゃったようなインスリン抵抗性の増加が加わることによって，日本人では糖尿病が容易に発症すると思います．

日本人２型糖尿病の根底には内臓脂肪増加に伴うインスリン抵抗性がある

門脇　日本人2型糖尿病の病態で着目すべき点が内臓脂肪を起因とするインスリン抵抗性です．もともと皮下脂肪の蓄積能が低下をしている男性あるいは閉経後女性の体質に欧米型の生活習慣が加わると，内臓脂肪が蓄積し，アディポネクチンの低下など脂肪細胞の機能不全が起こり，

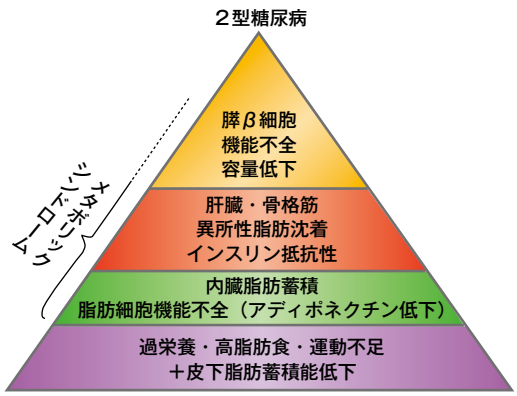

図１　２型糖尿病の多段階発症機構

病治療における
に対する期待

稲垣暢也

京都大学大学院 医学研究科 糖尿病・栄養内科学 教授

Profile

いながき・のぶや．1958年 生まれ．1992年 京都大学大学院 医学研究科 博士課程 修了，千葉大学 医学部 助手．1995年 千葉大学 医学部 講師，1996年 同 助教授，1997年 秋田大学 医学部 教授を経て，2005年より現職．日本糖尿病学会 理事．

門脇　日本人あるいはアジア人のこのようなインスリン分泌低下の体質については，その遺伝的な背景も随分明らかになり，一昨年all Japanのチームによって KCNQ1の遺伝子多型の同定がされましたし，最近ではインスリン分泌低下の素因として KCNJ15が報告されています．

現在の糖尿病治療の現状と課題

門脇　このような病態を踏まえたうえで，日本人における糖尿病の治療の現状について少しレビューをしてみたいと思います．

現在までにさまざまな機序の経口血糖降下薬が上市されていますが，治療の現状はというと，糖尿病データマネジメント研究会の報告では全体としてHbA_{1c} 6.5 %未満を達成している患者さんは40 %に満たない状況です．さらに経口血糖降下薬を使っているような患者さんでHbA_{1c} 6.5 %未満を達成している方は約30 %しかおらず，これは現在の治療が残念ながら不十分であるということを示し