

8

特集 インクレチンの臨床：2型糖尿病の新しい治療
—2型糖尿病におけるインクレチン関連薬の可能性

日本人糖尿病における インクレチン治療の有効性： 日本人のインクレチン血中濃度を踏まえて

矢部大介¹⁾，清野 裕²⁾

1) 関西電力病院 糖尿病・栄養・内分泌内科 副部長

2) 関西電力病院 院長

2型糖尿病は、膵β細胞からのインスリン分泌不全と肝臓・筋肉・脂肪のインスリン作用不全（インスリン抵抗性の増大）という2つの障害を特徴とする。日本人を含むアジア人の2型糖尿病はインスリン分泌不全を主体とするため、運動療法や食事療法の遵守とともに、インスリン分泌促進薬であるSU薬やグリニド薬が第1選択と考えられる。しかし、低血糖や体重増加の問題から、よりよいインスリン分泌促進薬の登場が待望されてきた。こうした背景から、日本人2型糖尿病の新規治療戦略としてインクレチン関連薬が注目される。インクレチンは、食事摂取応答性に消化管から分泌され、血糖依存的にインスリン分泌を促進するホルモンの総称で、これまでにGIPとGLP-1が確認されている。2型糖尿病ではインクレチン作用が著しく減弱することが知られているが、インクレチン作用の是正が血糖コントロールにつながるとして、内因性インクレチンの作用増強を可能にするDPP-4阻害薬、そして、外因性インクレチンを補充するGLP-1受容体作動薬がそれぞれ開発され、良好な治療成績を収めている。本稿では、日本人の2型糖尿病の特徴およびインクレチン分泌能を踏まえ、なぜ、他民族と比較して日本人においてインクレチン関連薬が奏功するか、その理由に迫りたい。

インスリン分泌不全を主体とする日本人 2型糖尿病

2型糖尿病の病態は、膵β細胞からのインスリン分泌不全と肝臓・筋肉・脂肪のインスリン作用不全という2つの障害を特徴とする（図1）。日本人を含むアジア人では欧米人と比べ、インスリン作用は比較的保たれているものの、膵β細胞からのインスリン分泌、とくに初期分泌が不良であり、インスリン分泌不全を主体として2型糖尿病を発症すると考えられている^{1,2)}（図2）。日

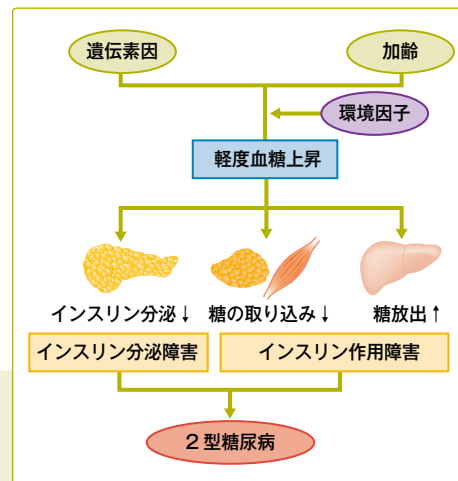


図1 2型糖尿病の発症メカニズム

2型糖尿病は膵臓にあるβ細胞が分泌するインスリンの作用不足により発症する。その原因は、膵β細胞からのインスリン分泌低下と肝臓や筋肉、脂肪でのインスリン作用障害が大きな役割を占める。インスリン分泌低下は遺伝素因と関連が深く、インスリン抵抗性は過食（とくに高脂肪食）、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢との関連が深い。

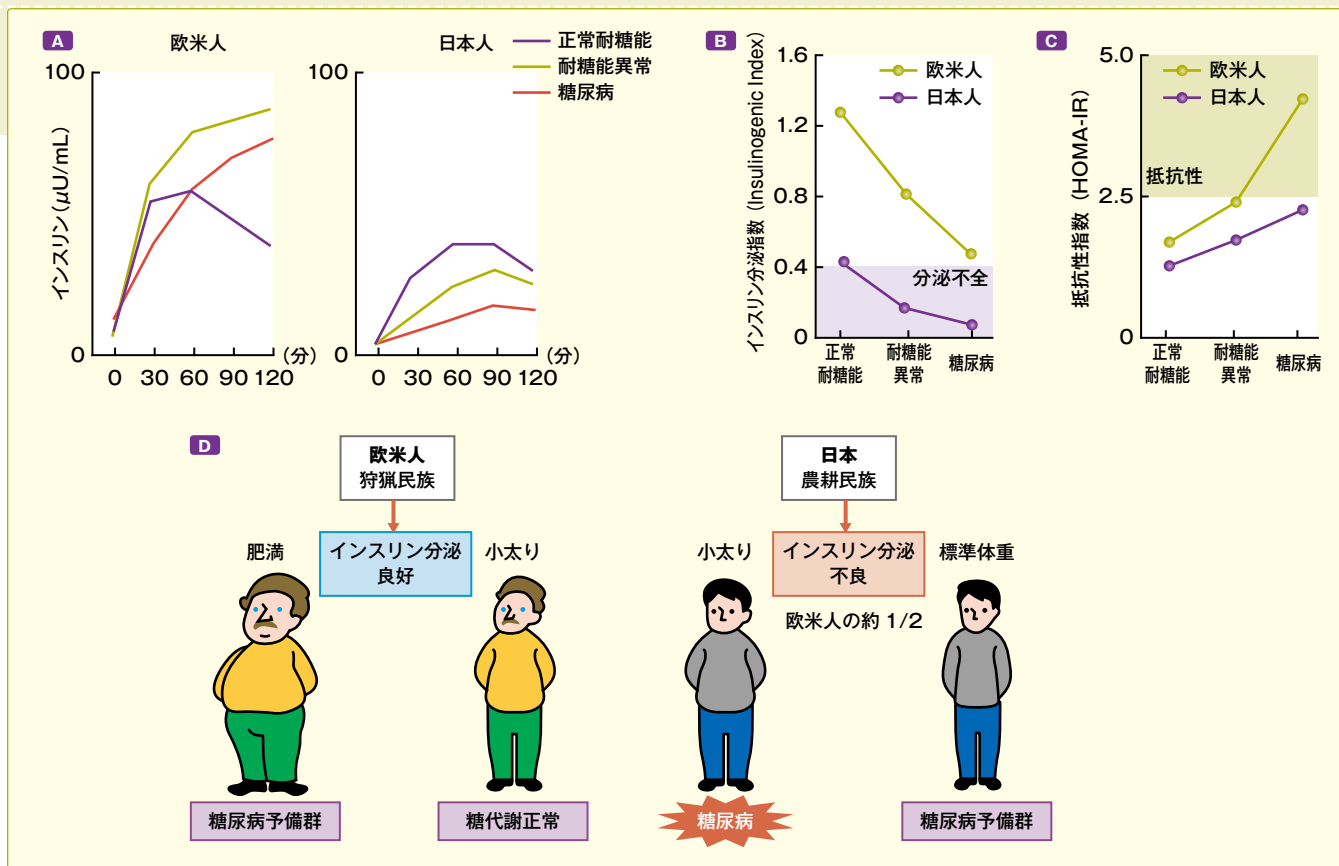


図2 2型糖尿病の病態：日本人と欧米人の比較(文献1, 2改変)

A：経口グルコース負荷試験。日本人のインスリン分泌能は欧米人と比較して、正常耐糖能でも半分～2/3程度に留まる。さらに日本人の耐糖能異常と糖尿病では、インスリン分泌能が低下する。一方、欧米人は強いインスリン抵抗性のため遅延過剰反応が認められる。／B：インスリン分泌指数。日本人では正常耐糖能でもインスリンの初期分泌能が低く、糖尿病ではさらに低下する。／C：インスリン抵抗性指数 (HOMA-IR)。欧米人の糖尿病では著明なインスリン抵抗性を認める一方、日本人の糖尿病では正常耐糖能と比較して軽度上昇にとどまる。／D：日本人2型糖尿病発症のモデル。日本人は欧米人と比べてインスリン分泌が不良なため、体重増加によるわずかなインスリン抵抗性増大で糖尿病発症に至る。一方、欧米人ではインスリン分泌が良好なため、高度肥満による強いインスリン抵抗性が存在して初めて糖尿病を発症すると考えられる(東京大学 門脇孝教授スライドより改変)。

日本人は、もともと農耕民族であるうえ、仏教伝来以降、基本的に肉食が禁じられ、穀類(米、芋など)が中心の低脂肪食の生活を続けてきたため、それほどインスリン分泌が必要なく、インスリン分泌が少ない遺伝的体質が形成されてきた(図3)。しかし、第2次世界大戦後の高度成長を背景に、日本人の食卓に肉や魚、卵、乳製品が大幅に取り入れられて食の欧米化が進み(表1)、自動車やバイクの普及による運動不足も影響し、軽度肥満者の占める割合も急増した(図4)。日本人2型糖尿病患者の急増は、日本人が元来持つ遺伝的体質が、わずか50年にも満たない短期間で激変した生活習慣に適応できないためと理解される。過食や運動不足から内臓脂肪が蓄積することでインスリン抵抗性が上昇するが、欧米人と比較してインスリン分泌が元来少ない日本人では、小太りになっただけでも糖尿病を発症すると考えられる

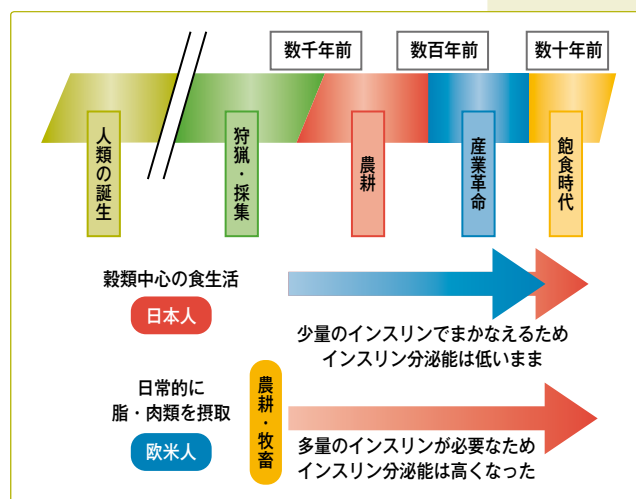


図3 食生活の歴史によるインスリン分泌能の規定

日本人は、もともと農耕民族であるうえ、仏教伝来以降、基本的に肉食が禁じられ、穀類(米、芋など)が中心の低脂肪食の生活を続けてきた。そのため、それほどインスリン分泌が必要なく、インスリン分泌が少ない遺伝的体質が形成されてきた。一方、欧米人では、日常的に脂・肉類を摂取する生活を続けてきたため、より多くのインスリンが必要となりインスリン分泌の多い遺伝的体質が形成されてきたと考えられる。