

糖尿病は国民病である。全国では 950 万人もの糖尿病患者がおり、6 人に 1 人が糖尿病という時代を迎えている。一方で、全国の糖尿病患者の HbA1c は右肩下がりに低下しており、2 型糖尿病患者の平均は 7% を切っている。しかしながら、余命や健康寿命、QOL は健康人に至っていない。糖尿病治療の目標に関して、血糖値や HbA1c を下げるだけではないことは様々な大規模臨床試験が明らかにしてきた。真の目的は血管合併症を抑制し、その先にある患者さんの寿命と QOL を確保することにある。血糖コントロールとは患者さんの人生設計を立てて、共に前向きに歩いていくことに他ならないと思ひ、診療にあたっている。我々の立てる治療戦略が未来の糖尿病診療を良い方向へ変えられるかもしれない、という激動の時代に生きている。

糖尿病患者が著明な酸化ストレス下にあることは有名である。酸化ストレスは細胞レベルで老化を進行させている事がわかっている。糖尿病とは単に血糖値が高い病気ではなく、全身の細胞や組織を蝕み、老化を促進し、動脈硬化疾患や癌、認知症といった病態を引き起こす疾患群である。GLP-1 を始めとしたインクレチンがインスリン分泌能を改善するのみならず、直接的な臓器保護作用がある事が知られている。動脈硬化モデルマウスにインクレチンを持続投与すると、アテローム病変が抑制される事を我々研究グループは見出ししてきた。インクレチンは血糖非依存性の血管保護効果を有する可能性がある。また、同様な結果が DPP-4 阻害薬リナグリプチンでも確認されている。リナグリプチンに関しては、様々なメカニズムを介して平滑筋細胞増殖を抑制している事が説明できる。

我が国の糖尿病患者の死因として癌が増えている。糖尿病患者の癌リスクは 1.2 倍であり、特に糖尿病で多い肝臓・膵臓は 2 倍と言われている。糖尿病患者が来院したら癌が潜んでいるかもしれないと、スクリーニングをする必要がある。インクレチンには血糖非依存性の抗癌作用があるかもしれない、ということを示唆するデータも我々研究グループは発表している。メトホルミンは癌細胞に直接作用をして抗癌作用を発揮するかもしれないことが、ヒトレベルでも証明されている糖尿病治療薬である。インクレチンとメトホルミンは血糖降下作用の点で相性が良い事は知られているが、癌を進行させずに血糖コントロールが可能な組み合わせである事を、示唆する報告もある。つまりインクレチンは単に血糖を下げるだけでなく、様々な臓器への保護作用、並びに抗癌作用もある夢のある薬剤であると言える。インクレチン関連薬はヒトレベルで良いデータは報告されていないが、リナグリプチンのデータ（心血管イベント抑制に関する後向き解析、脳梗塞リスクを低下させる、等）からもわかるように、今後の試験結果にも期待していきたい。DPP-4 阻害薬は、治療開始時の HbA1c が高く、BMI が小さく、罹病期間が短いほど効きやすい、という結果を報告してきた。インスリン分泌能が低下している日本人向けの抗糖尿病薬といえる。

糖尿病患者の高齢化が進行しており、認知症患者の増加も危惧されている。ポリファーマシーも問題となっており、そもそも血糖コントロール自体も難渋するケースが多い。DPP-4 阻害薬は低血糖が少なく安全性が高く、高齢者にも使用しやすいことは想定されるが、リナグリプチンは高齢者に実際に投与したデータを持つ DPP-4 阻害薬である。また、

リナグリプチンは腎機能・肝機能の程度に関わらず、同一用量で投与できる薬剤でもある。最近の話題では、EMPA-REG OUTCOME 試験の結果が衝撃を与えている。我々アジア人においても、心血管死・全死亡を有意に減少させることが証明されており、欧米人向けの薬剤という認識だけではなく、安心して効果を期待できる薬剤であることがわかってきている。インクレチン関連薬やメトホルミンで治療を行いつつ、上手く SGLT-2 阻害薬を追加していくべきである。体重減少が期待できるが、食事指導をしっかりと順守すべきである。

21 世紀の糖尿病診療ブレイクスルーがあるとすれば、**The lower, the better** や質の良い HbA1c コントロールという概念だけではなく、血糖コントロールを超えて副次的な作用のある薬剤を使っていき、未来に起こり得る合併症にかかるコストを下げていく、という概念が必要である。