糖尿病治療の現在と今後

—第 49 回日本透析医学会特別講演より—

吉川 隆一

滋賀医科大学

key words : 肥満, インスリン抵抗性, 遺伝子治療, 合併症

はじめに

厚生労働省が行った糖尿病実態調査によると, 糖尿病が強く疑われる人の数は 2002 年の時点で 740 万人であり, 5 年前の 1997 年調査時点の数である 690 万人より約 7% 増加している¹⁾. 糖尿病患者増加の傾向は世界的な現象であり, WHO の推計では現在 (2000 年) 世界で 1 億 5 千万人存在する糖尿病患者が 2010 年には 2 億 2 千万人, 2025 年には 3 億人へと増えてゆくと言われている (図 1). 経済発展に伴う生活習慣の欧米化, すなわちエネルギー摂取量や脂肪摂取量の増加に代表される食生活の変化と運動量の減少が肥満を引き起こし, 糖尿病の発症を助長しているものと思われる. 国民栄養調査の結果をみても, 過去 20 年前後の間に肥満指数 (BMI) は各年代で 1 から 1.5 増加していること

から, わが国において肥満者が確実に増えていることは間違いない (図 2). さまざまな生活習慣病をターゲットに政府が健康日本 21 政策を進行させているが, 糖尿病はその主要な課題となっていることは間違いない.

I. 糖尿病の病態

病気をいかに治療するかは, 病気の発症機序をどのように理解しているか, にかかっている. 1 型糖尿病はインスリン分泌細胞の荒廃により, 内因性インスリン分泌機能が絶対的に欠如するために糖尿病が発症する病気である. インスリン分泌細胞の障害は, 多くの場合, 自己免疫的機序により生じることが知られている. 他方, 2 型糖尿病が発症する機序については, インスリン分泌の低下とインスリン抵抗性の亢進が相まって発

WHO Report 1997. World Health Organization. Geneva;1997.
www.hypertensiononline.org

図 1 糖尿病患者数の推移

図 2 肥満者は増えている
(国民栄養の現状 平成10年国民栄養調査より)

図 3 2型糖尿病の発症・進展機構

表 1 現行の糖尿病治療薬

1. インスリン製剤
超速効型インスリン (リスプロ, アスパルト)
速効型インスリン (中性製剤)
中間型インスリン (NPH 製剤, 混合製剤)
超遅効型インスリン (グラルギン)
2. 経口剤
1) インスリン分泌促進薬
スルホニル尿素 (SU) 剤
速効・短時間作用型 (ナテグリニド等)
2) インスリン抵抗性改善薬
チアゾリジン誘導体
ビグアナイド剤
3) その他
α グルコシダーゼ阻害剤

症するとの考え方が一般的である (図 3)。いずれの要因に関しても、遺伝的背景に環境的因子が加わって形成されている。従って、1 型糖尿病に対してはインスリンを外部から補充することが、2 型糖尿病に対してはインスリン分泌を改善する、ないしはインスリンを補充するか、あるいはインスリン感受性を高めることが治療の基本的なスタンスとなる。

II. 糖尿病治療の現状

前述したごとく、インスリン分泌能が荒廃した 1 型糖尿病に対してはインスリンの外部からの補充が不可欠である。この際、生理的なインスリン分泌パターン (基礎分泌と追加分泌) を再現することが望ましく、頻回にインスリン注射を行う強化インスリン療法はこうした治療方針に基づいた治療法である。さらに近年、血中への吸収パターンを制御することによって生理的血中インスリンパターンにより近づけることを可能と

した製剤が開発されている。いずれにせよ、合併症の発症を阻止するためには 1 日 3 回以上の頻回注射療法が必要との考えが定着しつつある²⁾。

他方、2 型糖尿病ではインスリンの基礎分泌は保たれてはいるが追加分泌の低下していることが多いので、インスリン分泌を刺激する経口薬剤を投与することで治療が可能である。

最近、服薬後効果がすばやく発揮できる速効型薬剤 (SU 剤) が市販され、生理的パターンに近いインスリンの追加分泌が得られるとして注目されている。また、多くの 2 型糖尿病ではインスリン抵抗性が存在していることから、この病態を是正することで治療効果の得られることが少なくない。肥満の是正や運動の励行はインスリン抵抗性を是正するので必須の治療法であるが、さらにインスリン抵抗性改善剤の投与も広く一般的な治療法となりつつある (表 1)。

図 4 NeuroD ならびにベータセルリンを用いた遺伝子治療による血糖値の変化

表 2 1 型糖尿病の治療を目指す治療法

1. 膵臓移植
2. 膵島移植
3. インスリン遺伝子を用いた遺伝子治療
4. インスリン分泌細胞の作成とその細胞移植
5. 体内での膵島の新生

III. 糖尿病治療の将来

こうした糖尿病治療の目標は単に血糖値を下げるのではなく、さまざまな血管合併症の発症・進展を阻止することである。上述したような治療法により血糖値を下げることは血管合併症の発症・進展を抑えることが確認されているが、実地臨床上必ずしも容易ではない。特に、インスリン分泌能の荒廃した 1 型糖尿病では血糖値を良好なレベルに維持することは難しい場合が多い。そこで、インスリン分泌細胞を体内へ移植する方法が開発され、膵臓移植や膵島移植などの治療法が海外諸国で広く行われ、良好な成績が得られている。本邦においても脳死法案成立後 10 例を超える膵臓移植が実施され血糖正常化が達成されているが、残念ながら臓器提供者数が少なく、一般的な治療法となるにはなお一層の社会的理解が必要と思われる。膵島移植については心臓死献体からの摘出膵島が利用可能であり、今後の広がりが期待される。

近年のバイオ技術の進歩により体内の他臓器細胞にインスリン産生・分泌能を発現させる方法が研究されている。膵ベータ細胞に特異的な転写因子遺伝子を糖尿病ラットに投与し、肝細胞にインスリン産生能を発現させると共に血糖値を正常化させることに成功したとの報告がなされている(図 4)³⁾。また、幹細胞をインスリン産生能を有する細胞に分化させる研究も世界的な規模でなされており、こうした細胞を投与して体内

図 5 糖尿病合併症に対する効果
血糖管理 vs 血圧管理
UKPDS から

でインスリンを産生させる治療法の開発も試みられている。こうした努力により 1 型糖尿病の治療は今後大きく進展するのではないかと期待される(表 2)。

前述したごとく、糖尿病治療の目標は合併症の発症・進展阻止であり、そのために血糖の良好な管理が必要とされている。ただ近年、血糖管理以外の治療、例えば血圧の管理等も合併症に対し有効であるとの成績が得られてきている(図 5)⁴⁾。糖尿病治療の今後にとって、血糖是正療法と共に血管合併症に対する多面的な治療法を検討していくことが大きな課題となろう。最近、インスリン抵抗性改善薬が血糖降下作用以外に血管病変にも有効との知見が報告されており、新しい合併症治療開発への試みとして期待される⁵⁾。また、血管合併症の発症・進展に遺伝因子の関与が示唆されており⁶⁾、こうした遺伝因子の解明も今後の糖尿病治療の大きな課題である。

文献

- 1) 厚生労働省編「平成 14 年糖尿病実態調査；速報」. 厚生労働省ホームページ参照
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial

- Research Group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329 : 977-986, 1993
- 3) Kojima H, Fujimiya M, Matsumura K, Younan P, Imaeda H, Maeda M, Chan L : NeuroD-betacellulin gene therapy induces islet neogenesis in the liver and reverses diabetes in mice. *Nature Med* 9 : 596-603, 2003
- 4) UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group : Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352 : 837-853, 1998
- 5) Isshiki K, Haneda M, Koya D, Maeda S, Sugimoto T, Kikkawa R : Thiazolidinedione compounds ameliorate glomerular dysfunction independent of their insulin-sensitizing action in diabetic rats. *Diabetes* 49 : 1022-1032, 2000
- 6) Tanaka N, Babazono T, Saito S, Sekine A, Tsunoda T, Haneda M, Tanaka Y, Fujioka T, Kaku K, Kawamori R, Kikkawa R, Iwamoto Y, Nakamura Y, Maeda S : Association of solute carrier family 12 (Na/Cl) member 3 with diabetic nephropathy, identified by genome-wide analyses of single nucleotide polymorphisms. *Diabetes* 52 : 2848-2853, 2003