

糖尿病学の進歩と糖尿病医療のこれから

京都第二赤十字病院 代謝・腎臓・リウマチ内科

長谷川剛二

要旨：糖尿病学の進歩により糖尿病と糖尿病合併症の新規の発症機序が明らかにされ、薬物療法を初めとした治療法と予防法が開発されてきた。iPS細胞の応用を含め、糖尿病学は現在も進歩を続けている。これからさらに増加する糖尿病患者に対応するためには、地域連携と行政の介入による地域レベルでの糖尿病医療体制の確立が必要である。

Key words：糖尿病学，糖尿病医療，地域連携

はじめに

近年の糖尿病患者数の増加については今さら言うまでもない。今や医療の現場において糖尿病は避けて通ることができない疾患になった。糖尿病に関するある一定の知識をもつことは、あらゆる診療科、部署のレベルアップにつながると考える。本稿では糖尿病非専門医とコメディカルを対象に糖尿病学の現状と今後の糖尿病医療の方向性を概説した。

1. 1型糖尿病と2型糖尿病

1) 1型糖尿病

1型糖尿病は膵β細胞の破壊によって起こり、絶対的なインスリン欠乏に陥ることが多い。破壊の原因によって自己免疫性（1A型）と特発性（1B型）に分けられている。

自己免疫性1型糖尿病の発症機序に関する研究は、免疫学の進歩とともに発展してきた。その結果、1型糖尿病の発症・進展を抑える治療法は、一般的な免疫抑制から分子標的を絞った免疫抑制（abatacept, orelizumab など）や免疫制御（inverse vaccine, 制御性T細胞の操作など）へ方向性が変化した。欧米では一部の薬物療法で1型糖尿病の進行を抑える効果が報告されている¹⁾。

劇症1型糖尿病は本邦発の1型糖尿病の亜型で1B型に属する。急激に膵β細胞の破壊が進行し、1～2週間の経過でケトアシドーシスに陥る。頻度は低いものの、この疾患の存在を知っておくことは救急を含めたプライマリーケアの現場で重要である。現在のところ劇症1型糖尿病の膵β細胞傷害機序は膵へのウイルス感染をトリガーにした、それに対する急激な免疫応答、炎症の進行の結果と推測されている²⁾。

インスリン依存期糖尿病に対する膵臓移植は、2006年には保険適用となり、今や現実的な治療法になっている。膵島移植は、欧米に比べ遅れており、新しい免疫抑制剤を使ったプロトコールによる臨床治験が行われている。また、糖尿病分野でもiPSによる再生医療が取り組まれており、インスリン依存期に陥った1型糖尿病の根本的治療として期待される³⁾。

2) 2型糖尿病

2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子が加わり発症する（図1）。生活習慣病として位置付けられ

ており、我が国の糖尿病の95%程度を占める。

インスリン分泌不全には膵β細胞量の低下と膵β細胞機能の低下が関与する。近年のゲノムワイド解析において、2型糖尿病感受性遺伝子の多くが膵β細胞機能増殖に関連する分子であった(KCNQ1遺伝子, UBE2E2遺伝子, TCF7L2遺伝子など)⁴⁾。インスリン分泌不全に関与する機構として酸化ストレス、小胞体ストレス、ミトコンドリア機能障害などが注目されており、β細胞量の低下と機能的低下を相互的に進展させる分子機構が考えられている⁵⁾。2型糖尿病においてもiPS細胞由来のβ細胞モデルはインスリン分泌不全に対する創薬研究に用いられていくであろう。

インスリンの主な作用臓器は肝臓と末梢組織

(主に骨格筋および脂肪組織)である。これらの臓器におけるインスリン作用シグナルの研究からインスリン抵抗性の分子機構の解明へと展開されている。肥満に伴うインスリン抵抗性の発症については、脂肪細胞から分泌されるアディポカインの役割が解明されている。すなわち、肥大型脂肪細胞からはインスリン感受性亢進作用を有するアディポネクチンの分泌が低下し、逆にTNF α 、MCP-1、遊離脂肪酸が過剰に分泌しインスリン抵抗性が惹起される(図1)。特にアディポネクチンはインスリン抵抗性改善薬、抗動脈硬化薬の創薬への応用が期待されている⁶⁾。

近年の研究で慢性炎症が2型糖尿病の病態に重要な役割を果たしていることが明らかになった⁷⁾。肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症がサイトカイン分泌を介してインスリン抵抗性を増悪する。また、歯周病などの慢性炎症も同様の機序でインスリン抵抗性に関与する。一方、慢性高血糖あるいは飽和脂肪酸(パルミチン酸)による、炎症の誘導にかかわるNLRP3インフラマソーム活性化が膵β細胞機能障害を進行させることが示された(図1)⁸⁾。炎症の抑制が新しい糖尿病治療戦略となり、欧米ではIL-1 β 受容体拮抗薬が糖尿病治療薬として治験されている⁹⁾。

2. 合併症；成因から治療薬の開発へ

1) 糖尿病細小血管障害

細小血管障害は、糖尿病に特有な合併症であり、3大合併症といわれている糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害がある。成因として蛋白の非酵素的糖化亢進、高血糖に起因する代謝異常であるポリオール代謝亢進、プロテインキナーゼC活性化、酸化ストレスなどが報告されている。さらに、これらの要因が相互に密接に関連することが明らかになっている。また近年、細小血管症を、炎症性細胞、サイトカインが関与する炎症性疾患とする知見も提唱されている(図2)¹⁰⁾。

良好な血糖コントロールが合併症の発症・進展抑制に有効であることは言うまでもないが、臨床の現場で必ずしも全例が達成できるわけではない。したがって、上記の合併症の成因をターゲットにした合併症治療薬の開発が進められている。ポリオール代謝亢進を抑制するアルドース還元酵素阻害薬は糖尿病神経症障害治療薬として我が国で臨床使用が可能である。

レニン-アンギオテンシン系抑制薬(アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシンII受容体拮抗薬)の糖尿病腎症発症・進展抑制作用は実証されており糖尿病合併高血圧症患者の第一選択薬になっている。網膜症に対しても海外の大規模臨床研究でレニン-アンギオテンシン系抑制薬の有用性が示

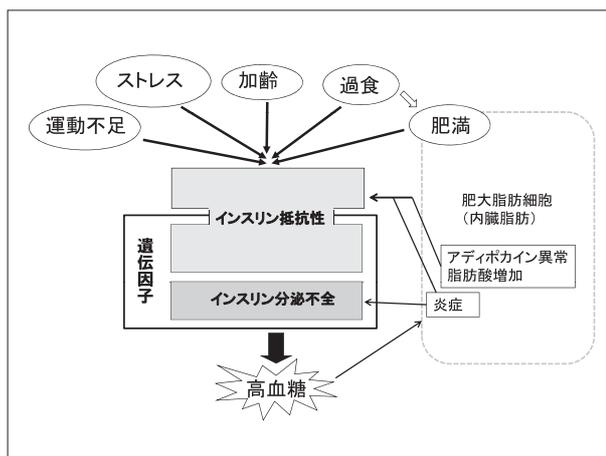


図1

2型糖尿病の発症機序。肥満によるアディポカインの異常、脂肪組織における慢性炎症の関与が明らかになった。

された¹¹⁾。また、糖尿病黄斑浮腫に対する vascular endothelial growth factor 阻害薬の局所投与が行われ良好な成績が報告されている。

2) 糖尿病大血管障害

糖尿病に特有ではないが糖尿病に高頻度に合併する動脈硬化性疾患を糖尿病大血管障害と呼んでいる。心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈疾患などが含まれる。

高血糖が動脈硬化を促進する機序としては、酸化ストレス亢進、蛋白・脂質の非酵素的糖化亢進・酸化変性とそれを介した接着分子・炎症性サイトカイン・増殖因子の発現亢進、さらにはインスリン抵抗性を介した血管内皮機能障害、脂質代謝異常などの因子の相互作用が考えられている¹²⁾。

適切なモデル動物の欠如が分子機序レベルでの抗動脈硬化薬の開発を遅らせている要因と考えられる。そのような中で、内皮細胞機能改善を目的にした抗酸化薬の開発が進められている¹³⁾。また最近では糖尿病治療薬であるインクレチン関連薬の心血管保護作用が注目されている¹⁴⁾。現在のところ、既存の薬物療法を含めた早期からの厳格な動脈硬化リスク管理が、糖尿病大血管障害のマネジメントには最も重要と考えられている。

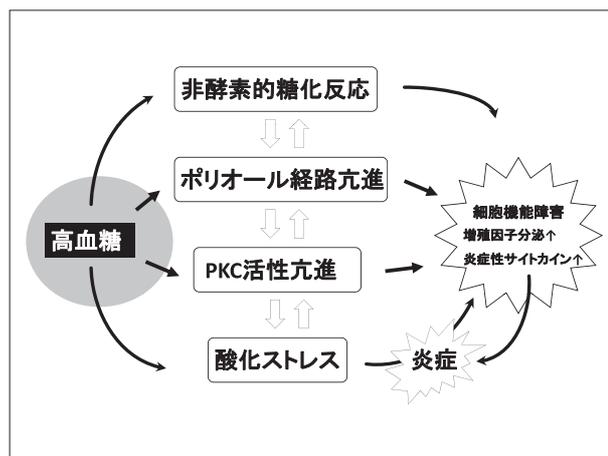


図 2

糖尿病細小血管症の発症機序。蛋白の非酵素的糖化亢進、ポリオール代謝亢進、プロテインキナーゼ C 活性化、酸化ストレスは相互に密接に関連する。

3. 癌、認知症

近年、糖尿病と癌・認知症罹患リスクとの関係が明らかにされた。癌、認知症ともに現代の重要疾患であり、加齢とともに罹病率が増加する糖尿病と両疾患との関係は注目されている。

我が国の疫学データで、糖尿病が全癌、大腸癌、肝臓癌、膵臓癌のリスク増加と関連することが報告された¹⁵⁾。糖尿病による癌発生のメカニズムとしてインスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症、高血糖、炎症などの関与が推察されている。

糖尿病では脳血管性痴呆のみならずアルツハイマー病が増加することが示されている。我が国の疫学データを含め、2型糖尿病におけるアルツハイマー病の相対危険度は1.3~2.3と報告されている¹⁶⁾。糖尿病におけるインスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症が、脳内のアミロイドβ蓄積を助長しアルツハイマー病の発症・進展に関与する機序が考えられている。また、インスリン抵抗性による炎症性サイトカイン、脂肪酸の上昇の関与も示唆されている¹⁷⁾。

4. 薬物療法

薬物療法のターゲットはインスリン分泌不全、インスリン抵抗性、食後高血糖であり病態に応じた薬物の選択が行われてきた。2009年12月に dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が2010年6月に GLP-1 受容体作動薬が我が国で発売された。これらは従来のインスリン分泌刺激薬に分類されるが、インクレチンの作用増強という新規の作用機序により血糖降下作用を持つ。また、インスリン分泌刺激作用だけでなくグルカゴン分泌抑制作用を併せ持つ。特に①インスリン分泌刺激薬にもかかわらず重症の低血糖を起こさない(血糖依存性インスリン分泌刺激)、②体重を増加させない~減少させる点は臨床的意

義が大きい¹⁸⁾。さらに2014年4月には Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) 阻害薬が使用可能になった。SGLT-2 阻害薬は、腎尿細管の SGLT-2 を阻害することによってブドウ糖の尿排泄を増加させ血糖低下作用を發揮するという全く新しい作用機序の薬である。すなわち、糖尿病の病態にかかわらず一定の血糖降下作用を持つ。また、糖が尿中に排泄されることにより、それを補うための脂肪燃焼がおこり体重が減少する (図3)¹⁹⁾。

G 蛋白共役型受容体 40 作動薬 (インスリン分泌増強)、グルコキナーゼ活性化薬 (インスリン分泌増強/肝糖利用亢進) については臨床試験成績が報告されており、今後の臨床応用が期待されている^{20, 21)}。また、患者のアドヒアランス改善を考慮した DPP-4 阻害薬の週一回製剤が開発されている²²⁾。

遺伝子工学、遺伝子組み換え技術の進歩とともにヒトインスリン製剤が使用可能となった。さらに生理的なインスリン分泌の再現を目指して、ヒトインスリンのアミノ酸配列を改変した種々のアナログ製剤が開発され広く使用されている。インスリン療法では持続皮下インスリン注入療法とリアルタイム持続血糖モニタリングを結合させたシステムが使用可能となり、今後 closed-loop system (血糖値に応じて自動的にインスリン注入量を変化させる) の開発へと向かっている²³⁾。

5. 2型糖尿病の予防

2型糖尿病患者の増加は糖尿病合併症の発症につながる。それによる医療費の増加、労働力の損失は社会問題である。したがって、糖尿病医療が一次予防に向かうのは必然である。糖尿病の予防は国家政策になっているが、国民健康づくり運動である「健康日本 21」の効果は悲観的であった。現在、我が国の2型糖尿病予防のための戦略研究である J-DOIT1 が終了、解析中であり政策の策定のためのエビデンスになることが期待されている²⁴⁾。

生活習慣の改善が薬物の服用よりも2型糖尿病の予防に有効であることが海外の大規模スタディーで科学的に証明された²⁵⁾。しかしながら国民レベルで厳格な生活指導を行う体制をとることは現実的ではない。したがって、2型糖尿病発症・進展の遺伝因子を同定し、高リスク者に対してオーダーメイドの生活指導を行う方策が研究されている²⁶⁾。

6. 受診中断の抑制

2型糖尿病の予防、早期発見と並んで未受診・受診中断の抑制は、合併症の発症抑制につながる重要事項である。年余にわたる放置・中断の結果、糖尿病患者は視力障害、足壊疽など合併症が重症化してから受診する。最近の厚生労働省研究班の調査では8.2%の糖尿病患者が中断すると試算されている。糖尿病の自覚症状の乏しさ、仕事の忙しさ、治療費の負担などが中断の原因になっている²⁷⁾。J-DOIT2 研究は、かかりつけ医を受診している糖尿病患者を対象に受診勧奨、療養指導、かかりつけ医への診療支援が受診中断を有意に63%低下させることを示した。受診中断の抑制は今後の重要な課題であり、

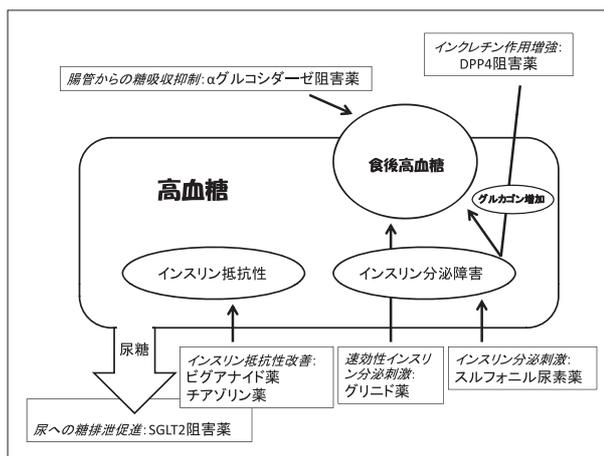


図3

糖尿病経口治療薬の作用機序。グリニド薬は食後早期のインスリン分泌を増強し、食後の血糖上昇を抑制する。DPP-4 阻害薬は、インクレチンの作用増強によりインスリン分泌刺激作用、グルカゴン分泌抑制作用を併せ持つ。SGLT-2 阻害薬は、ブドウ糖の尿排泄を増加させることにより血糖低下作用を發揮する。

この結果は介入方法の策定に貢献すると思われる²⁴⁾.

7. 地域連携

厚生労働省の指導により、医療機関の機能分担が進められている。医療機関の機能を分け、それぞれの役割を補完し合う形で、地域内で医療ネットワークを構築することが目的である。すなわち日常診療はかかりつけ医（開業医）が受け持ち、大病院は入院治療・専門性の高い外来診療を受け持つというシステムである。糖尿病はその患者数の多さからも地域連携のモデルとなるべき疾患である。

これからの糖尿病診療は、専門性の高い大病院を中心にした、かかりつけ医・中小病院との循環型地域連携の形に向かっている。地域連携医療の水準を標準化するため地域連携パスによる運用が試みられている。また、地域連携に行政の介入が加わることにより、糖尿病の予防や治療中断の抑制に対する活動を有効に進めることができる。

これからの当院の糖尿病医療を考える—まとめにかえて—

これからの糖尿病医療における当院の役割は、高い専門性を持って病診連携の中心となり「かかりつけ医」と共に地域の糖尿病診療レベルの向上に努めることである。

糖尿病患者の療養指導は糖尿病の治療そのものであり、糖尿病医療の高い専門性を持つためには専門医を中心にした多職種（看護師、管理栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士）による高度のケアを提供できるチーム医療の確立が必要である。もちろん、眼科、循環器内科、神経内科、外科など他科との連携は欠かせない。事務職員による病診連携の円滑な運用、患者サービスの充実も重要な要件である。

米国では65才以上の入院患者の60%が糖尿病であると言われている。入院患者における糖尿病の多さは当院でも実感できることであろう。入院患者の糖尿病管理体制の充実により、当院のさらなる医療レベル向上が得られると考える。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

参 考 文 献

- 1) Roep BO, Tree TIM. Immune modulation in humans : implications for type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 ; **10** : 229-242.
- 2) 今川彰久, 花房俊昭. 劇症1型糖尿病全国調査. *日本内科学会誌.* 2013 ; **102** : 1829-1835.
- 3) Shahjalal HM, Shiraki N, Sakano D, et al. Generation of insulin-producing β -like cells from human iPS cells in a defined and completely xeno-free culture system. *J Mol Cell Biol.* 2014 Jun 26. pii : mju029.
- 4) Thomsen SK, Gloyn AL. The pancreatic β cell : recent insights from human genetics. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Jun 28. pii : S1043-2760(14)00083-6. doi : 10.1016/j.tem.2014.05.001.
- 5) Bensellam M, Laybutt DR, Jonas JC. The molecular mechanisms of pancreatic β -cell glucotoxicity : recent findings and future research directions. *Mol Cell Endocrinol.* 2012 ; **364**(1-2) : 1-27.
- 6) Blüher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2014 ; **3**(3) : 230-40.
- 7) Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 ; Apr 13. pii : S0168-8227(14)00187-9. doi : 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
- 8) Benetti E, Chiazza F, Patel NS, et al. The NLRP3 Inflammasome as a novel player of the intercellular crosstalk in metabolic disorders. *Mediators Inflamm.* 2013 ; 2013 : 678627. doi : 10.1155/2013/678627.
- 9) Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2007 ; **356**(15) : 1517-26.

- 10) Forbes JM1, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev.* 2013 ; **93**(1) : 137–88.
- 11) Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 ; **372**(9647) : 1385–93.
- 12) Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 ; **10** : 293–302.
- 13) Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, et al. Diabetes mellitus-associated vascular impairment : novel circulating biomarkers and therapeutic approaches. *J Am Coll Cardiol.* 2013 ; **62**(8) : 667–76.
- 14) Zhao TC. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and protective effects in cardiovascular disease : a new therapeutic approach for myocardial protection. *Cardiovasc Diabetol.* 2013 ; **12** : 90.
- 15) 春日雅人, 植木浩二郎, 田嶋尚子, 他. 糖尿病と癌に関する委員会報告. *糖尿病* 2013 ; **56**(6) : 374–390.
- 16) Kopf D, Frolich L. Risk of incident Alzheimer’s disease in diabetic patients : a systemic review of prospective trials. *J Alzheimer Dis.* 2009 ; **16** : 677–685.
- 17) Craft S. Insulin resistance and Alzheimer’s disease pathogenesis : potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res.* 2007 ; **4** : 147–152.
- 18) 長谷川剛二. インクレチン. *京府医大誌.* **123**(2) : 63–71, 2014
- 19) Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes : Clinical data and mechanism of action. *J Diabetes Invest.* 2014 ; **5** : 265–275.
- 20) Burant CF. Activation of GPR40 as a therapeutic target for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 ; **36**(Suppl 2) : S175–9.
- 21) Matschinsky FM, Zelent B, Doliba NM, et al. Research and development of glucokinase activators for diabetes therapy : theoretical and practical aspects. *Handb Exp Pharmacol.* 2011 ; **203** : 357–401.
- 22) Mattei P, Boehringer M, Di Giorgio P, et al. Discovery of carmegliptin : a potent and long-acting dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Bioorg Med Chem Lett.* 2010 ; **20**(3) : 1109–13.
- 23) Thabit H1, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 ; **41**(1) : 105–17.
- 24) 厚生労働省. 戦略研究事例～糖尿病予防のための戦略研究 : http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/senryaku_kenkyu/about06.html [accessed 2014–7–14]
- 25) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002 ; **346** : 393–403.
- 26) Hivert MF, Vassy JL, Meigs JB. Susceptibility to type 2 diabetes mellitus-from genes to prevention. *Nat Rev Endocrinol.* 2014 ; **10** : 198–205.
- 27) 国立国際医療研究センター 糖尿病研究部. 糖尿病受診中断対策マニュアル. http://ncgm-dm.jp/renkeibu/dm_jushinchudan_manual.pdf [accessed 2014–7–14]

Progress of diabetology and the coming medical care for diabetes

Division of Metabolism, Nephrology and Rheumatology, Japanese Red Cross Kyoto Daini Hospital
Goji Hasegawa

Abstract

Progress of diabetology has revealed new pathogenic mechanisms of diabetes and diabetic complications, leading to the development of therapeutic and preventive approach. Diabetology is keeping on progress in the various fields including application of iPS cells. The establishment of regional diabetic medical care system consisted of the local health care link and the health service is essential to handle the increasing number of diabetic patients.

Key words : diabetology, diabetic medical care, local health care link