

糖尿病



医療と技術

山崎 義光*

Diabetes -Future Technology for Diagnosis & Treatment

Key Words : Diabetes Genomic Diagnosis

はじめに

糖尿病は、最新の推計では、その予備軍も含めると2200万人にも達するとされ、21世紀の国民病ともいわれている(図1)。基本的に治癒することはないが、発症早期から状態を改善すると健康人以上の健康寿命を保つことが可能となっている。糖尿病状態が年余にわたると、全身の大きな血管や細い血管に障害が起こってくる。前者を大血管症と呼び、心臓・脳・足などの動脈に動脈硬化症を生じ、心筋梗塞、脳梗塞、末梢動脈閉塞症を発症し、死に至る障害を引き起こす。後者を細小血管合併症と呼び、目・腎臓・神経の細い血管に障害を起こし、失明・透析・種々の神経障害(痛み、麻痺、胃腸症状、インポテンツなど)などから、生活の質(QOL: qual

ity of life)を著しく低下させるとともに、死にも至る障害を引き起こす。医療経済的には、国民医療費約30兆円の1割以上をその診療(糖尿病と合併症)に要する極めて重大な疾患である。本稿では、糖尿病の原因・病気の進み方から、ならないような対処法、治療法について平易に解説を加えたい。

糖尿病の原因

図2に示したごとく、糖尿病は血液を流れているブドウ糖(体のエネルギー源)の消費を促すインスリン(ホルモンの一種)が絶対的あるいは相対的に不足し、従って体がブドウ糖を利用できずに、血液中のブドウ糖がふえて、全身の様々な臓器の働きが可逆的・不可逆的に低下する病気である。インスリンが絶対的に不足するのは、小児に発症しやすい“1型糖尿病”であり、成人が加齢とともに発症するのは、インスリンが相対的に不足する“2型糖尿病”である。後者においては、日本人が遺伝的に有している「インスリンの分泌が充分でない」ことと(図3)食生活の欧米化あるいは、運動不足により「インスリンの働きが低下する」ことの両者が相まって、高齢化が著しい日本人の糖尿病患者数を激増させている(図4)。しかしながら、なぜ1型糖尿病では、



図1：日本人糖尿病と糖尿病予備軍は、経年的に著増している。



*Yoshimitsu YAMASAKI

1952年6月生

大阪大学医学部 (1976年)

現在、大阪大学先端科学イノベーションセンター・(株)サインポスト 招聘教授
代表取締役 医学博士 内科学 糖尿病・代謝学

TEL : 06-6229-8585

FAX : 06-6229-8787

E-mail : yamasaki@signpostcorp.com

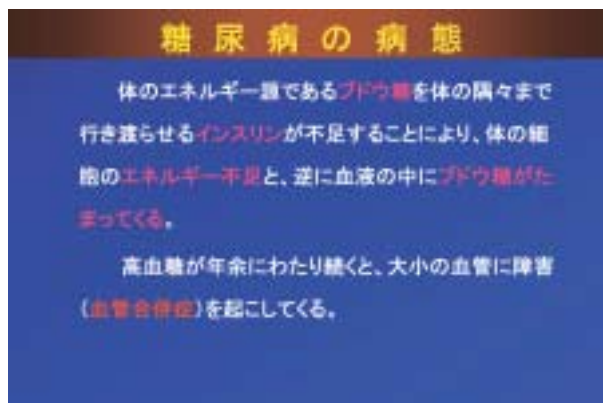


図2：糖尿病の病態

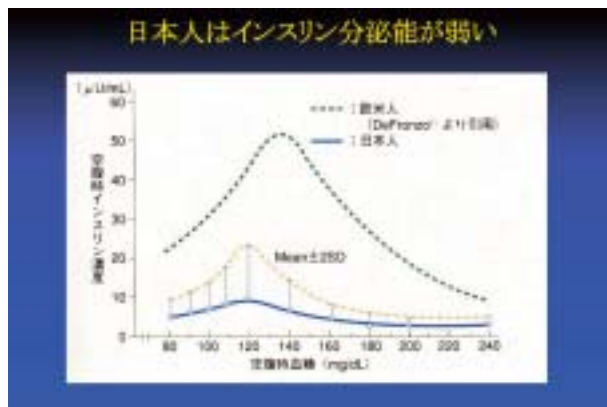


図3：日本人は欧米人と比べ、インスリン分泌能が弱く、糖尿病になりやすい。



図5：糖尿病（高血糖）の典型的な症状

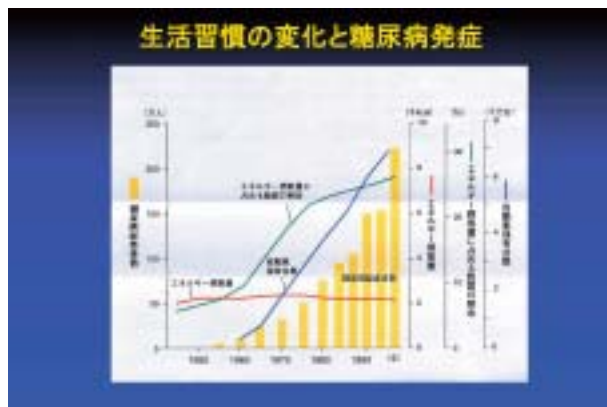


図4：生活習慣の変化と糖尿病患者数の増加

インスリンが枯渇するのか、なぜ2型糖尿病では、インスリンの分泌が低下するとともにその働きが悪くなるのか、研究は進められているが、未だ充分解明されていない。

糖尿病の状態 - 高血糖のもたらす短期効果

糖尿病というと、一般的にのどが渇く、水分を摂りすぎる、おしっこの量が多くなる、いくら食べても体がやせてくる、元気がない、疲れを感じやすい、などの症状がおこる。(図5)これらの“高血糖”が引き起こす症状や徴候などを示す、あるいは訴える糖尿病患者は、全体の患者の中でも半数以下にすぎない。圧倒的多数は、上述の糖尿病に典型的な自覚症状がなく、血液検査で初めて自分が糖尿病であると診断された方々が占めている。血液検査が簡便に受けられる日本では、幸いなことに糖尿病は、無症状の状態で見られる率が極めて高い。高血糖状態とは、体の重要なエネルギー源である、ブドウ糖が体に行き渡らず、エネルギー不足になった状態、

いわゆる“ガス欠”の状態であり、元気がない、疲れやすい等の症状が現れる。また、逆に血のなかのブドウ糖は消費されないため、一定の濃度(170 mg/dl)以上では、尿に漏れ出てきて、尿糖を示すこととなる。また、いくら口から糖分(主体はブドウ糖です)を摂っても、体では消費されず、尿に出て行くばかりですので、食べ物口から尿に流れる“サイホン”状態となる。糖尿病“Diabetes Mellitus”とは、真性の(mellitus)サイホン(diabetes)がもともとの意味です。口から入った糖分は、体で使われませんが、逆に体は、エネルギー源として、ブドウ糖を必要としますので、からだの重要な構成成分である、タンパク質や脂肪が分解されて、ブドウ糖がつくられますので、体のタンパク質・脂肪などが減少し、体がやせてきます。ことに、タンパク質は臓器や血管などの重要な構成成分ですが、高血糖のために臓器や血管などのタンパク質が少なくなるとその働きを著しく損なうものとなります。

このように高血糖は、体の働きを著しく障害します。とくに、感染から体を守る白血球細胞の働きが低下すると、種々の感染にかかりやすく、また感染が直りにくくなります。このような高血糖による“免疫力の低下”は、体の中で発生する悪性腫瘍に対する防御力も低下させるため、糖尿病患者は健常のひとと比較すると約2倍も悪性腫瘍にかかりやすいとされています。

糖尿病合併症 - 高血糖のもたらす長期効果

糖尿病が本当に怖いのは、全身の血管を傷めることによる慢性血管合併症といわれるものです。これは、大別すると、目の網膜の血管、腎臓の血管、神

経を養っている血管などが長期続いた高血糖のために障害される細小血管合併症と、心臓の冠動脈、脳の動脈、下肢などの動脈の動脈硬化が糖尿病で増悪する大血管合併症に分けられます。神経は全身の種々の臓器や組織を支配しているため、糖尿病神経障害は全身にわたる極めて多彩な障害を引き起こします。(図6)



図6：糖尿病の慢性（血管）合併症
右に大血管合併症、左に細小血管合併症をしめす。

最も注意を喚起すべきことは、細小血管合併症も大血管合併症も、典型的な高血糖状態を示さない“軽度な”高血糖が3～7年ほど続くと潜在性に進行し、突然、目の前が真っ赤になる眼底出血、足がむくむ腎症、心筋梗塞、脳梗塞、足の壊疽などが起こることです(図7)。このような“不可逆的な”程度にまで病気が一旦進行すると、積極的に治療を行っても状態を改善することは、現在の医学ではほとんど不可能であり、将来可能となるバイオ細胞を用いた臓器移植が最善の治療となると予想されています。

糖尿病になってから進行する細小血管合併症と異

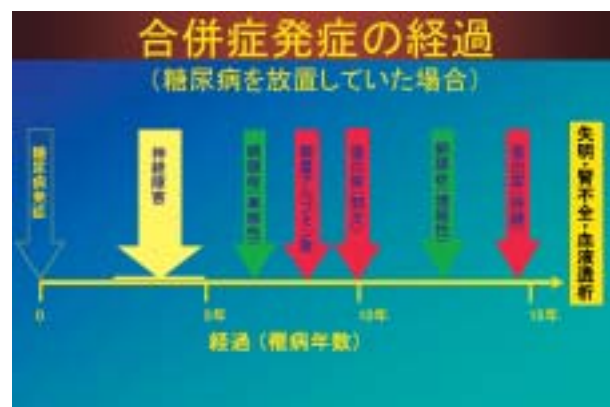


図7：糖尿病の罹病年数と合併症
(細小血管合併症)発症の関連性

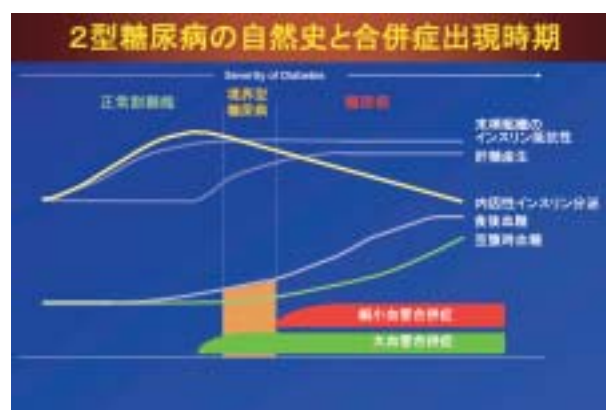


図8：2型糖尿病の自然史と合併症（細小血管合併症および大血管合併症）出現時期
細小血管合併症は、糖尿病の発症とともに出現するが、大血管合併症は境界型糖尿病発現の時期から発現する。

なり、大血管合併症のもととなる動脈硬化は糖尿病の予備軍である“耐糖能異常”状態でも進行することが明らかとなってきました(図8)。

糖尿病の最善の治療法 - 糖尿病にならないために

糖尿病の恐ろしい合併症を起こさない最善の方法は、糖尿病にならないことであり、糖尿病の予防法が最善の治療です。発症が事前に判明できない1型糖尿病に比べ、2型糖尿病では予備軍である“境界型糖尿病”から、2型糖尿病になることが一般的で、事前に将来発症しやすいか否かが推定可能です。空腹時の血糖値が少し高い人や、HbA1c値が軽度上昇している人などは、空腹時にブドウ糖を摂取し、2時間後の血糖値を測定することにより、簡便に境界型糖尿病と診断されます。境界型糖尿病とは、食事摂取後の血糖値だけが低い状態です。境界型糖尿病から2型糖尿病にすすむ要因として、肥満、過食、運動不足、ストレス（家庭内ストレス、生別、死別、転職、単身赴任、手術、出産など）などが考えられています(図9)。日頃から、過食をしない、時間をかけて食事をする、食後に体を動かす、などにより、エネルギーの摂取と消費のバランスをとるように努めれば、2型糖尿病になるのを防ぐ可能性が高くなります。また、2009年には境界型糖尿病から2型糖尿病になるのを防ぐ治療法として、糖の吸収を抑える薬剤が保険での使用が初めて認められました。従って、今後は従来の食事運動指導に加えて、薬物による糖尿病予防も積極的に行うことが可能となっています。

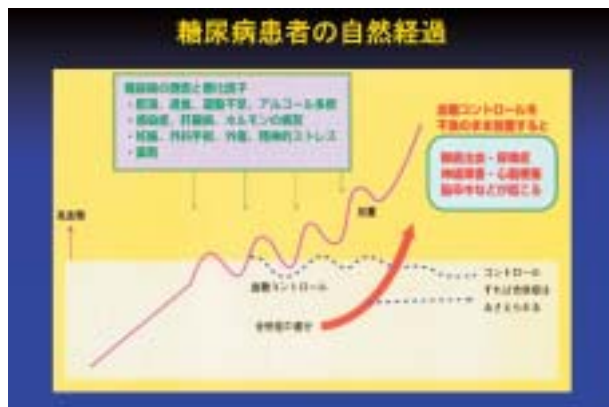


図9：もともと糖尿病になりやすい人が、種々の糖尿病の誘因や悪化因子が加わって、糖尿病（高血糖状態）となり、血糖コントロールが悪く、放置をすると、血管合併症が進行し、眼底出血、尿毒症、神経障害、心筋梗塞、脳卒中（脳梗塞）などの不可逆病変が起る。

糖尿病合併症の予防 - 遺伝子診断を用いたリスク診断

糖尿病と同様に、糖尿病の血管合併症も発症・進展に多数の遺伝因子の関連性が示されています。血管内や細胞内にタンパク質や脂質との結合力が強い活性酸素が増加した状態である“酸化ストレス”の亢進が、糖尿病状態の悪化や血管合併症の発症・進展に深く関わることが明らかとなってきました。著者らは、酸化ストレスの増加を起こすタイプの遺伝子多型の保有数に比例して、血中の酸化ストレスの亢進のみならず、動脈肥厚度の増高や、心筋梗塞の発症増加がみられることを報告し、遺伝因子の動脈硬化や血管合併症発症にかかわることを示して来ました（図10）。また、これら多数の遺伝因子と年齢、

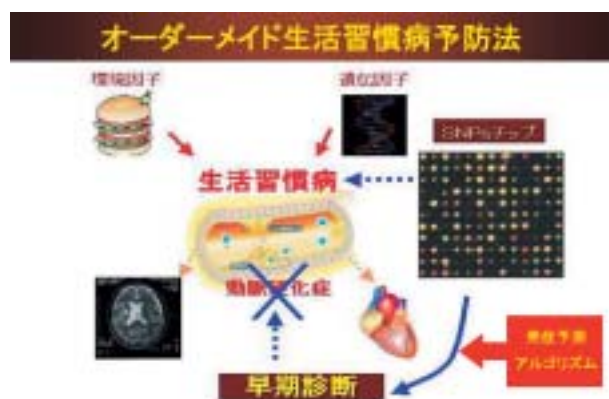


図10：動脈硬化症などの生活習慣病は、食生活・運動習慣などの環境因子と遺伝因子によって引き起こされる。関連する多数の遺伝因子を SNPs チップにより同定し、発症予測アルゴリズムより、動脈硬化症の早期診断が可能となる。

性別、血圧、脂質値などが密接に関連して、動脈硬化や血管合併症の危険因子を構成すること、これらの因子が予め同定されていると、血管合併症の進展予測のみならず、管理すべき危険因子も明らかとなり、将来の血管合併症の発症リスクの高い糖尿病患者に予防法の提示も可能となっています。この遺伝子診断とそれに基づく予防法が広く一般糖尿病医療に使われだすと、血管合併症の発症を未然に防ぎ、高いQOLを維持した糖尿病療養が可能になると考えられます（図11）。

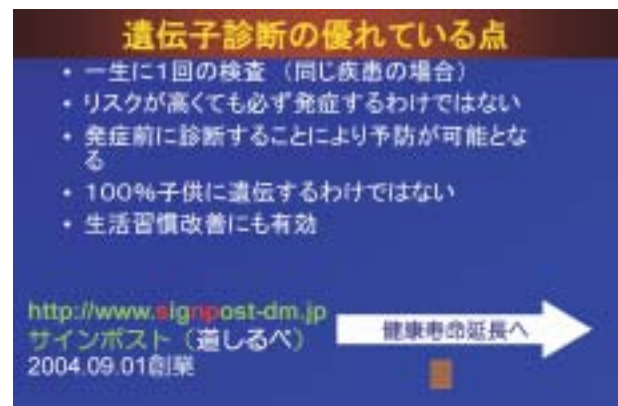


図11：遺伝子診断の優れている点

糖尿病治療 - 合併症にならない、進展を抑えるための積極的治療

一旦発症した糖尿病を根治することはほとんど不可能であり、慢性血管合併症を起こさないようにする、あるいはその進展を抑える事が重要となります。早期の厳格な血糖管理により初期の網膜症あるいは腎症は退縮する（病状が改善する・正常な状態に近づく）ことが明らかとなってきました。また、少し進んだ病状でもその進行を抑えることも可能となっています。一旦発症した、心筋梗塞や脳梗塞をもとの状態に戻すことは、不可能です。しかしながら、これら疾患の発症前の、動脈硬化は積極的な治療法が奏功します。中等度までの動脈硬化ならば、積極的な薬物療法により動脈硬化の退縮を半数以上の人にもおこすことが可能となっています。また、心臓や頸の血管の狭くなった部位を拡げる“ステント”留置術や、外科的に血管を置換する、“血管内治療術”の治療成績も格段の進歩を遂げています。超音波機器やCT機器（MDCT）の進歩などによる早期病変の的確な診断技術の確立・普及が果たした役割が極

めて大であります。

糖尿病の根治的治療法 - バイオ細胞による膵移植

糖尿病の根治術として、機能の廃絶した膵臓をバイオ細胞で置換する方法があります。脳死患者の膵臓を移植する、臓器移植は外国の臓器移植以上の遠隔成績結果を得ていますが、移植可能な臓器数が少なく、極めて限られた1型糖尿病患者しかその恩恵に浴していないのが現状です(図12)。長期間正着し、発がんのおそれの少ないバイオ細胞(インスリンを分泌するバイオ膵β細胞)が作成され、臨床に使用できれば、1型糖尿病患者の危険性(特に低血糖)や合併症への恐怖(腎症による透析で著しくQOLを損なう)を完全に払拭することも可能となります。(図13)

大阪大学で行われた膵移植6(7)症例						
症例番号	移植日	術式	移植臓器 (HbA1c)	薬剤投与 (mg/dl)	血糖コントロール	インスリン用量(単位/日)
1.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日
2.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日
3.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日
4.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日
5.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日
6.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日
7.	2004.11.15	SPK	SPK (100%)	Ins. 1.5mg Glib. 1.0g	血糖コントロール良好	100単位/日

図12：膵臓移植による糖尿病の完治 移植された膵臓が正着した患者では、HbA1c値が全例5.8%以下と血糖の正常化が可能である。

生体部分膵からのランゲルハンス氏島(膵島)移植

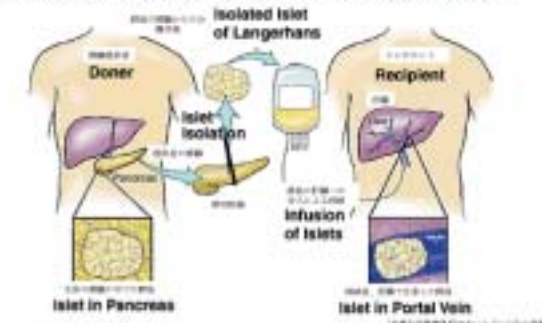


図13：生体部分膵からのランゲルハンス氏島(膵島)移植 将来、バイオ膵β細胞が作成されると、生体部分膵のかわりに膵島移植が可能となる。

おわりに

近年の糖尿病関連の医療技術の革新は著しいものがあります。従来は悪化するばかりであった血管合併症も積極的な治療によりもとに戻すこともなりつつあります。従来20年も早く亡くなるといわれていた糖尿病患者の生命予後も健常人とほぼ肩を並べるところまで来つつあるのが、日々糖尿病診療に携わっているものとしての実感です。さらなる、医療技術の進歩・展開により、QOLのさらなる改善可能な医療が実現すると確信し、実現化に努めたいと念じています。

参考文献

山崎義光 オーダーメイド医療をめざした生活習慣病の遺伝子診断ガイド 日本医事新報社 2008

