

糖尿病はどう治療するか ー逆説的アプローチー

松田 昌文

はじめに

糖尿病患者数が増加している。また、糖尿病の治療薬がここ10年間に激変している。そして、大規模臨床試験の結果が報告され介入効果が数値として示されている。そのような背景の中で糖尿病診療は変化してきていると感じているし、今後、変化してゆくはずであると確信している。この稿では糖尿病治療の考え方、特に逆説的とも言える部分についてコラム的に述べ、糖尿病患者をどう治療するか日常臨床での参考にさせていただければと考える。

1 糖尿病患者が増えている

(高齢者の増加と高齢者糖尿病患者のQOL)

糖尿病の予後について逆説的な現象がある。糖尿病合併症発生をシミュレーションするコンピュータプログラムで計算すると、血糖をコントロールした方が神経障害の発生率が増加するという結果となる。網膜症や腎症は確実に血糖などのコントロールで減少し進行が抑制できる。そうすると、本来先に腎症などで死亡するはずの人が生存し神経障害が進行するからこのような結果が予測されるのである。糖尿病自体も増加しているのは色々な原因で本来先に死んでいるはずの人が生きていて糖尿病になっているとも考えられる。例えば感染症により本来30歳くらいで死んだはずの人が60歳まで生き延びれば、当然糖尿病になってしまう確率が増えるのである。糖尿病患者が増えているのはそれ自体見方によっては「よいこと」と言えるのである。一方、お隣の韓国では経済不況¹⁾で数年前

に糖尿病で治療を続けられずに死ぬような状態の患者は死んでしまい、一時期糖尿病やそのひどい合併症の患者が減少したという報告もある。

それでは、高齢者の糖尿病管理をどうするか？現在、糖尿病と非糖尿病患者の死因で顕著に異なるのは腎症である。虚血性心疾患や脳梗塞ではそれほど差はないという。腎症は糖尿病患者にしか起こりえない3大合併症のうち致命的なものであるから当然とも言える。それでも、高齢者も血糖、血圧などの管理は充分にするとよいとされる。どこがよいのか？一番よいのは、QOLの改善である。死亡するかどうかは管理を充分にしていなくても変わらないのである。しかし、失明や血液透析となった状態で生きてゆくのはつらいことである。高齢者でどの程度の血糖コントロール、血圧コントロール、脂質コントロールをすればよいのか？現在 JEDIT (Japan elderly diabetes intervention trial) という日本国内での大規模臨床試験で調査中である。ただし日本でこのような治療介入試験を行った場合、よいコントロールする群とそうでない群の治療の差があまりはつきり出てこない。日本の医師はあまり差をつけ診療するのが好きでないようである。この結果が出るのは数年後である。

2 自分でやりたい放題やって病気が悪化しても社会が面倒を見てくれる

(糖尿病は身体障害者を作る病気)

軽症の糖尿病でも放置すれば合併症は進行する。病院を受診する暇も無く仕事を定年になるまでやってきて、定年になる頃に失明し、家族

とも離散している状態の患者を何例か診た。1日10円程度の経口血糖降下薬を服用し、生活習慣を若干改善していただけて防げたはずの悲劇である。社会的な負担も大きい。糖尿病は「身体障害者を作る病気」であり、身体障害者は社会が面倒をみななければならない。腎症で血液透析を受ける場合に年間にかかる費用は500-700万円と言われ、もし1級の障害が認定されていれば、すべて社会がその費用を負担することになるのである。患者の中には、合併症が起ってもどうにかなると思っている人もおり、糖尿病患者教育の必要性は大きなウエイトを占めている。日本以外では飲酒を続ける肝臓病患者の治療は保険では負担しないというような制度もあるというので、日本でも変わってくるかもしれない。しかし、1型糖尿病で血糖コントロールの難しい症例や受診を妨げる原因が本人以外であったりする場合もあり個々の症例でどこまで社会で負担するのか慎重である必要はある。ともかく、入り口で食い止めるのが大切だということで、糖尿病の1次予防や受診の継続など非常に大きな課題となっている²⁾。

3 SMBGで血糖値を見ながらインスリン量を調節する

(自己血糖管理)

SMBG (self monitoring of blood glucose) を行うことがインスリン使用者では保険診療で認められている。しかし、血糖値を見る機器があるからといっても単純に血糖値を見てそれに応じてインスリンの注射量を変化させるのは悪い結果をもたらす³⁾。と言っても、血糖を見てインスリンの量を変化させることはスライディングスケールと言って、中心静脈栄養を行っている患者では使うではないか。どこが異なるか？基本的には食前に投与するインスリンは食事を摂るからそれに必要な量を補うのであり、血糖値が高いとか低いとかでその量が決まるのではない。血糖値が正常であるからと言っても、インスリン分泌が枯渇している患者では食事を取る場合にはインスリンを打つ必要がある。例を挙

げるとすぐに分かると思うが、朝食前に血糖値が200 mg/dlだったのでインスリンを10単位打った。そして昼食前には90 mg/dlだったのでインスリンは打たなかった。夕食前はきっと血糖値は上昇することになるが、当然夕食前が300 mg/dlだった。そこで20単位を打った。そしたら夜中に低血糖を起こした。以上のように血糖値の振幅がどんどん大きくなってしまふ。SMBGを行う場合にはこのようなことをしないように充分納得してもらう必要がある。もちろん、医師が患者にこのような指示をしたら信用されなくなる。

4 合併症が進んでおり血糖管理をきびしくした

(急激な血糖降下治療)

血糖をきびしく管理すると最初の2年くらいは網膜症の悪化が多くなる。このことはDCCT (Diabetes control and complications trial) でも明らかになっている⁴⁾。そこで、既に網膜症のある患者では急に血糖コントロールをよくしないようにとされる。また、ケトアシドーシスなどでインスリンを大量に筋肉に注射したりするのは最悪な治療である。確かに、ケトアシドーシス状態では最初インスリンをいくら注射しても全く効果がないことをよく経験する。しかし、輸液で脱水が改善しカリウム濃度も正常化しアシドーシスが改善しはじめると、急にインスリンが効きだす。インスリンを大量に筋肉注射していると、インスリンを取り除けないので急速に血糖値が低下し、血中浸透圧が低下することにより脳内のまだ浸透圧の高い部分を希釈しようと水が脳に入り脳浮腫が惹起される。

ともかく、合併症が進行してしまった状態で血糖管理を急にきびしくするのは患者自身もよくしがちである。網膜症が進行し出血した場合に、急に運動療法を熱心に始めたり、SMBGを見ながら熱心にインスリン注射量を変化させ更に血糖の振幅を大きくさせるのである。合併症が進む以前に血糖管理はなるべくよくしておき、合併症が進行してからの血糖管理は長期的

にゆっくりと改善するようにしなければならない。DCCTの結果では2年以上経過すると網膜症の悪化は逆転し血糖をきちんとコントロールした群が顕著に良くなる。

5 ケトアシドーシスなのでメイロン®を入れた

(代謝性アシドーシスの補正)

一般にAG (anion gap)が増加する代謝性アシドーシスの治療には重炭酸ナトリウム(メイロン®)はルーチンには用いないことになっている。米国糖尿病学会のガイドラインではpHが7.0台では用いる必要がないとしている。代謝される有機酸であるケトン体や乳酸の増える病態では基本的には重炭酸ナトリウムは用いない。いくつか理由がある。第1に、血液つまり細胞外だけの酸性状態を補正しても組織への酸素供給が増えないからである。血液からの酸素解離は酸性の方が有利であり、2,3-DPG濃度の変化には時間がかかるのである。従って治療により細胞内は更に酸性になる可能性がある。第2に、ケトン体や乳酸が代謝されるとアルカリ性となるので代謝性アシドーシスの原因を治療すれば自然に酸性は改善されるからであり、無理にアルカリ性にしようとするとうーオーバーシュートしてしまう。例えば、乳酸はアシドーシスの補正によいので外傷などの点滴用輸液の成分として好んで使われる。もっともMELAS (Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke)の乳酸アシドーシスの患者に乳酸化リングルが点滴されるのは好ましくない。そして最後に臨床データとして重炭酸ナトリウムの使用で予後が改善しないからである⁵⁾。ともかく糖尿病性ケトアシドーシスで重炭酸ナトリウムをすぐに点滴に入れることはしない。それでも、入れた場合はどうするか?つまり、pH 7.2以下で重篤なアシドーシスであれば1時間毎に電解質などをモニターし、場合によれば血液透析なども考える必要がある。裁判になった糖尿病性ケトアシドーシスの症例では重炭酸ナトリウム投与後にカリウム低下をき

ちんとモニターしておらず病院側が敗訴になった例もある。文献に「糖尿病性ケトアシドーシスでは重炭酸ナトリウムを使用する意義がない」ということが記載されているので、患者側はメイロン®が使用されているだけで治療がまともに行われなかったのではないかと疑って治療の詳細を検討したように感じる判決文である。

6 脂肪組織がなく痩せているのがよいはず (脂肪組織の存在意義)

肥満というと糖尿病。肥満は体内への脂肪蓄積であり、脂肪が溜まる状態で血糖値が上昇してくることはよく知られている。しかし、思いっきり脂肪組織ができないようにマウスの遺伝子を操作すると、インスリンが効かなくなる。外見からはこのマウスは痩せているのでインスリン抵抗性などあるとは見えないのである。肥満が悪いように言われることが多いが、脂肪細胞が健康である限り非常に重要なのである。最近の研究では脂肪細胞がうまく脂肪を蓄積できなくなり、肝臓や筋肉、更に脾臓に脂肪が蓄積することが代謝異常や糖尿病を増悪させることを裏づける結果が報告されてきている⁶⁾。単に痩せていればよいというわけではなく、健康な脂肪細胞の存在が大切なのである。

7 日本人はインスリン分泌能力が低いからインスリン補充が治療に必須 (インスリン分泌低下とインスリン抵抗性増大)

インスリン分泌低下が血糖上昇の原因だが、インスリン分泌を補うのは介入としてそれほどすぐれた方法とは考えられなくなっている。インスリンが無いなら外から注射で補う、そしてスルホニル尿素薬で無理やりインスリンを分泌させる治療の限界があるからである。よく言われるのは日本人の場合、あまりインスリン分泌能力がないのでそうしなければならないという議論である。それなら、インスリンを補えばよいかという、それよりもインスリンがよく効くようにした方がどうもよさそうなのである。

一般の内科の医師はそれに気がついている先生も多く、血糖が上昇したら単純にインスリンを補うよりも、食事療法の見直しや生活習慣の再検討を優先させる。日本人の糖尿病患者の増加の一因は高齢化であり、生活習慣の変化で運動不足や脂肪摂取量の増大といった環境因子の関与が大きいのであり、遺伝的に足りないインスリンを上手に使う方法を考えるべきであろう。PROactive というヨーロッパ各国を中心に行われた大規模臨床試験の結果が2005年9月12日にアテネで開催されていたEASD（欧州糖尿病学会）の総会で報告された⁷⁾。インスリン分泌作用のない pioglitazone という薬物で大血管合併症が抑制されたのである。

もちろんインスリンは糖尿病治療でなくてはならない薬物であり、 β 細胞の移植は1型糖尿病患者の治療として有望である。しかし、2型糖尿病では β 細胞を保持、増殖させるような薬物や因子を治療に用いることが中心となる可能性は高い。

ト リ ビ ア

逆説のついでにトリビアを一つ。「最初に精製インスリンが治療目的で人体に投与されたの

は1921年12月で患者名は Joseph A. Gilchrist である。」一般には人体への投与はインスリンが発見された翌年の1922年に当時14歳の Leonard Thompson 少年に投与されたのが最初とされている。しかし、最初の投与はインスリンが発見されたその年の12月であり患者は Banting の友人で投与ルートは経口であった。つまり、インスリンは当然効かなかったのである。現在、経口インスリン製剤も開発中である⁸⁾。実際に臨床試験も米国では行われた。経鼻インスリン製剤は米国FDAの委員会が最近 Exubera[®] を承認したのでインスリン治療も注射のみという時代は過去になってしまうかもしれない。

お わ り に

以上に列挙した項目は筆者自身が過去7年間に強く感じた点である。これからの糖尿病治療は膵臓 β 細胞機能がよく働くように助ける手段が中心になると予想する。政府が「糖尿病予防のための戦略研究」として3つのプロトコルを平成17年度よりスタートさせている。今後10年間で糖尿病治療戦略がどのように変化するか楽しみである。

参 考 文 献

- 1) Kim H, Song YJ, Yi JJ, et al. : Changes in mortality after the recent economic crisis in South Korea. *Ann Epidemiol* 14 : 442-6, 2004
- 2) 第26回厚生科学審議会科学技術部会 資料 (2005年7月13日)
- 3) American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes diabetes care 28 : S4-S36, 2005
- 4) DCCT group : The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329 : 977-86, 1993
- 5) Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE : Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 105 : 836-40, 1986
- 6) Petersen KF, Oral EA, Dufour S, et al : Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 109 : 1345-50, 2002.
- 7) Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. : Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) : a randomised controlled trial *Lancet* 366 : 1279-1289, 2005

- 8) Arbit E. : The physiological rationale for oral insulin administration. *Diabetes Technol Ther* 6 : 510-7, 2004