会長講演

糖尿病克服に向けて―40 年間の治療の歩み―

京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科学
稲垣　暢也

Key words：2型糖尿病，1型糖尿病，合併症，インスリン

はじめに

糖尿病と糖代謝異常，その成因により，1 型，2 型，その他特定の機序・疾患によるものならびに妊娠糖尿病の 4 つに分類され，インスリンの絶対的あるいは相対的な不足により，慢性的な高血糖状態を来たす．2016 年（平成 28 年）の「国民健康・栄養調査」（厚生労働省）によれば，我が国の「糖尿病が強く疑われる者」は戦後増加し続けて 1 千万人に達し，「糖尿病の可能性を否定できない者」も 1 千万人で両者を併せると 2 千万人に及ぶ．なかでも，2 型糖尿病は糖尿病患者の 90% 以上を占める．一方で，我が国における 1 型糖尿病患者数は 10～14 万人と推定されている．糖尿病は，高血糖状態が続くことにより，糖尿病に固有の合併症である最小血管障害（網膜症，腎症，神経障害）に加え，大血管障害，さらには，さまざまな併存症が発症する．私が大学を卒業して医師になったのは 1984 年であるから，現在はそれから 40 年近い年月が経ったことになる．本講演では，この約 40 年間の我が国における糖尿病克服に向けた歩みについて述べてみたい．

1．2 型糖尿病治療薬の歩み（図 1）

欧米人は肥満が多く，インスリン抵抗性が優位の 2 型糖尿病が多いのに対して，従来より日本人や東アジア人は，一般にやせ型でインスリン抵抗性が少ない一方で，インスリン分泌が脆弱であるため，戦後の食の西欧化や運動不足によるBMI（body mass index）の増加等によって，インスリン抵抗性が軽度増加することにより，戦後の 2 型糖尿病患者の著しい増加につながったと考えられている[1]．我が国では，約 60 年前から主にスルホニル尿素（sulfonylurea：SU）薬とビグアナイド薬であるメトホルミンが用いられていたが，ビグアナイド薬の一つであるフェンホルミンが乳酸アシドーシスを起こしたことから米国で 1977 年に使用禁止となったために，我が国でもメトホルミンがあまり用いられない時代が続いた．1990 年代になって，後述のごとく大規模な臨床試験を経て，メトホルミンが世界的に見直されるようになり，我が国においても広く用いられるようになった．一方，我が国では 2 型糖尿病治療薬として新たに糖分解吸収阻害薬であるα-グルコシダーゼ阻害薬や，インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬，速効型インスリン分泌促進薬であるグリニド薬が登場するが，インスリン分泌不全型の多い日本人では，インスリン分泌促進薬が有効であることが多く，なかでもSU薬が広く用いられる時代が続いた．

我々は，1995 年に膵β細胞に発現するATP（adenosine triphosphate）感受性K^+（K_{ATP}）チャ

略歴は 141 頁に記載

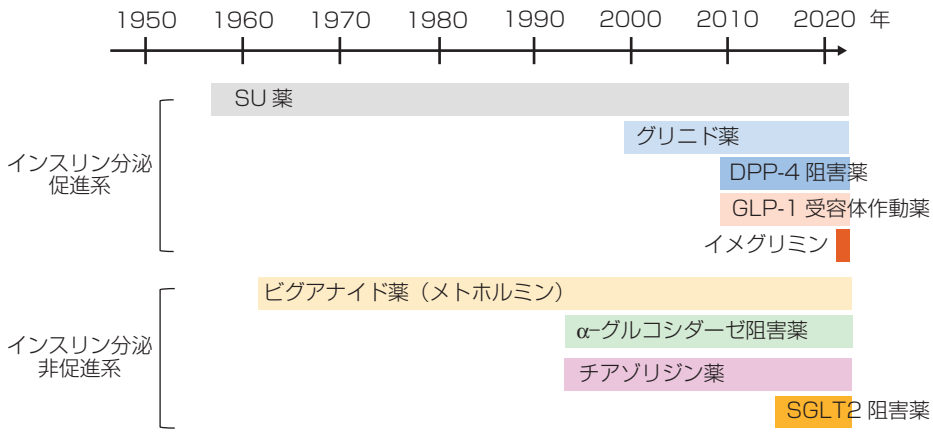

図 1.　我が国における 2 型糖尿病治療薬の歴史

ネルの構造を明らかにした．すなわち，K_{ATP}チャネルは我々が新規に単離したKir6.2 と呼ばれる内向き整流性K^+チャネルとスルホニル尿素受容体（sulfonylurea receptor：SUR）1 の複合体であることを世界で初めて明らかにした[2]．K_{ATP}チャネルは細胞内のATPによって閉鎖するK^+チャネルであるが，このチャネルの構造が明らかになったことにより，グルコースによってインスリン分泌が起こるメカニズムとして，「代謝説」が広く受け入れられるようになった．すなわち，血糖値が上昇すると，グルコースが膵β細胞に取り込まれ，代謝され，ATPが産生される．細胞内ATPレベルが上昇すると，β細胞膜に存在するK_{ATP}チャネルが閉鎖し，膵β細胞は脱分極し，その結果，電位依存性カルシウム（Ca^{2+}）チャネルが活性化し，Ca^{2+}イオンが細胞内に流入することにより，インスリン分泌が惹起されるというものである．さらに，SU薬やグリニド薬がK_{ATP}チャネルのSUR1 サブユニットに作用し，K_{ATP}チャネルを閉鎖させることにより，インスリン分泌を刺激することも引き起こすことも明らかとなった[3]（図 2）．しかし，SU薬は血糖値が低い状態においてもインスリン分泌を刺激し，重篤な低血糖を起こすリスクがあるため，低血糖を起こさずにインスリン分泌を促進するような薬剤が求められていた．

そこで 2009～2010 年以降に登場したのがインクレチン関連薬である．インクレチンは腸管内分泌細胞から分泌されるホルモンであり，主にGIP（glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide）及びGLP-1（glucagon-like peptide-1）からなる．栄養素を経口で摂取すると，腸管内分泌細胞から分泌されたインクレチンは，膵β細胞の膜上に存在するそれぞれの受容体に作用し，インスリン合成・分泌増強シグナルであるcAMP（cyclic adenosine monophosphate）を増加させる．cAMPを介するインスリン分泌刺激経路は「増幅経路」と呼ばれ，あくまでも前述のグルコース依存性のインスリン分泌（惹起経路）を増幅する経路であるため，血糖値が高い時にのみインスリン分泌を刺激する（図 2）．すなわち，低血糖を起こしにくいインスリン分泌促進ホルモンと言うことができる．インクレチン関連薬は，このようなインクレチン作用を利用し，血糖値依存性のインスリン分泌促進薬として開発された．インクレチン関連薬は，現在，GLP-1 受容体作動薬及びDPP-4（dipeptidyl peptidase-4）阻害薬に大別される．DPP-4 阻害薬はインクレチンの分解酵素であるDPP-4 の活性を阻害することにより，血中のGIP及びGLP-1 の濃度を高め，インクレチン作用を増強させる経口薬である[4]．一方で，GLP-1 受容体

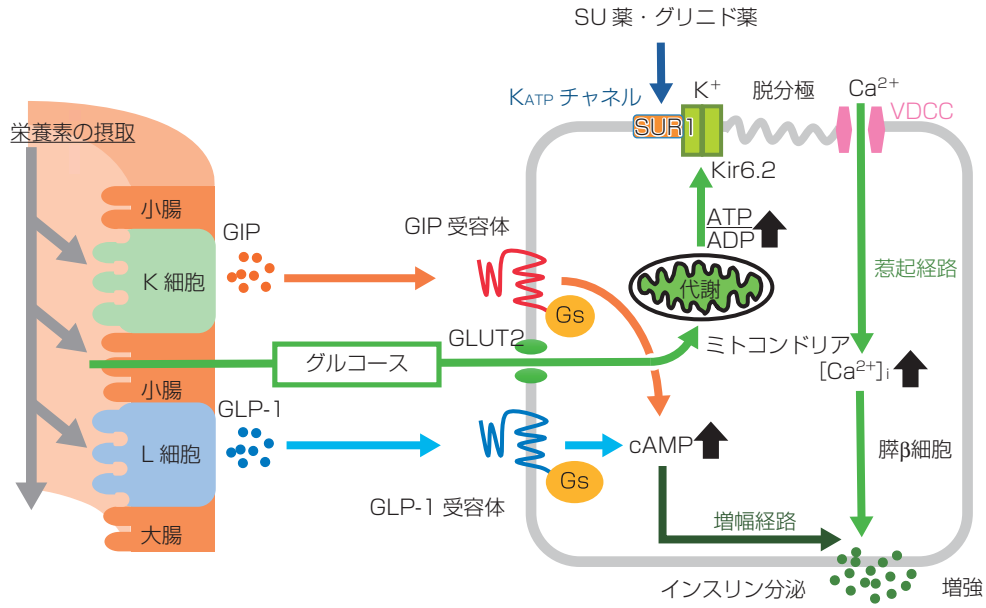

図 2.　SU薬とインクレチンのインスリン分泌増強作用のメカニズム

作動薬は，DPP-4 に分解されにくいように工夫されたGLP-1 類似の構造を有するペプチド薬であり，その殆どは注射薬であるが，最近，経口のGLP-1 受容体作動薬も登場した. インクレチン関連薬は，前述のごとく，単独では低血糖を起こしにくい薬剤であるうえに，もとより，欧米人と比較してインスリン分泌が不良な日本人やアジア人では血糖降下作用が強く，経口薬であるDPP-4 阻害薬は，現在，我が国で糖尿病治療薬の処方を受ける 2 型糖尿病患者の約 6〜7 割に用いられている. また, GLP-1 受容体作動薬もDPP-4 阻害薬よりもさらに血糖降下作用が強いうえに，体重減少作用も認められること等から，処方も増加しつつある．一方で，重症の低血糖を引き起こすリスクがあるSU薬の処方は年々減少しつつある.

2014 年以降さらに新たにSGLT2（sodium-dependent glucose transporter 2）阻害薬が登場した. SGLT2 阻害薬は腎臓の近位尿細管におけるSGLT2 を介したグルコースの再吸収を阻害することによって，尿糖排泄を促進し，インスリン状態とは関係なく血糖を低下させる点が特徴である．また，エネルギーを尿糖として排泄するため，体重減少作用も有する．後述するように, GLP-1 受容体作動薬とともに, さまざまなエビデンスが明らかとなり，近年処方が増加しつつある.

2.　2 型糖尿病治療のエビデンス

血糖コントロールによって糖尿病合併症の発症・進展を抑止できるというエビデンスが登場したのは, 1990 年代になってからのことである[5]. 1993 年には，1 型糖尿病患者におけるDiabetes Control and Complications Trial（DCCT）が，2 型糖尿病患者については，1995 年には我が国のKumamoto Studyが, 1998 年にはUK Prospective Diabetes Study（UKPDS）が発表され，血糖値の厳格な血糖コントロールにより，最小血管合併症の発症及び進展を抑止できることが明らかになった．次に，どの程度まで血糖コントロールを改善すれば合併症を抑制できるかについては, 我が国のKumamoto Studyの結果や諸外国の目標値も考慮して，現在ではHbA1c（hemoglobin A1c）が 7% 未満であれば最小血管症の発

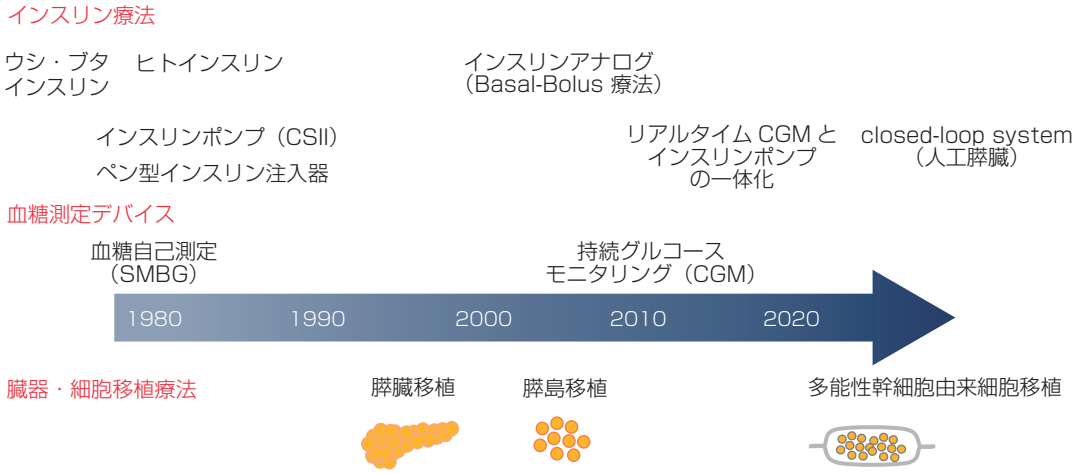

図 3.　我が国における 1 型糖尿病治療の歩み

症・進展はほぼ抑制できるとの考えから,「合併症予防のための治療目標」としてHbA1c 7% 未満を設定している[6]．また，米国で行われた糖尿病合併症予防プログラムにおいてメトホルミンの有効性も示され，メトホルミンの有用性が再評価されただけでなく，欧米では第一選択薬として用いられるようになった．さらに，DCCTやUKPDSでは, 介入期間後に 10 年以上にわたり長期間追跡を行ったところ，いずれにおいても，強化療法群では，最小血管合併症の抑止効果が持続し，加えて，大血管障害についても，強化療法群で有意な抑制が認められるようになることから, これらはmetabolic memoryあるいはlegacy effectと呼ばれ，早期治療介入の重要性が示された．一方で，これらの研究は，血糖コントロールのみでは大血管障害の発症・進展の有意な抑止に長期間を要することを示しているが，Steno-2 Studyや近年の我が国におけるJ-DOIT3研究等により，血糖値だけではなく，脂質や血圧も含む多面的な介入がより有効であることが示された[5,7]．最近では，大規模な臨床研究により，一部のGLP-1 受容体作動薬やSGLT2 阻害薬が，大血管障害や腎症の発症・進展を抑止することが示され，また, SGLT2 阻害薬については，心不全による入院を減少させることも明らかになり，そのメカニズムが注目されるとともに，糖尿病と循環器疾患や腎臓疾患の連関が注目されている[8]．

3.　1 型糖尿病治療の歩み（図 3）

1 型糖尿病の治療もこの 40 年間に大きな進歩がみられた．1982 年にそれまでのブタ・ウシから抽出されたインスリンから，合成によるヒトインスリン製剤が米国で認可され，1985 年には我が国でも使用されるようになった．そして，1996 年には，世界初の超速効型インスリンであるリスプロが，2000 年には持効型溶解インスリンのグラルギンが世界で発売となり（我が国では，それぞれ 2001 年，2003 年に発売），インスリンアナログ時代が到来した．これらのインスリンの登場により，持効型溶解インスリンと超速効型インスリンの組み合わせによるいわゆる“Basal Bolus”療法が可能となり，より厳格な血糖コントロールが可能となった．さらに，1980 年代には，それまでの注射器からペン型のインスリン注入器が用いられるようになり，患者のQOL（quality of life）は大いに改善した．そして，血糖コントロールに欠かせないのが，血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose：SMBG）であるが，これについても，1980 年代初めに実

用化された．その結果，それまでの静脈採血や尿糖検査ではなく，指先での少量の採血によってリアルタイムに血糖値を知ることが可能になった．また，現在では血糖コントロールの指標として不可欠のHbA1cの測定が登場したのもこの頃である．SMBGに必要な採血器具や簡易血糖測定器は日進月歩で進化し，臨床現場に浸透した．そして，2009年には，持続グルコースモニタリング（continuous glucose monitoring：CGM）が我が国で登場し，その後もさらに改良が続いている[9]．また，持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII）についても，大いに進歩している[10]．持続皮下インスリン注入に用いるインスリンポンプが我が国で用いられるようになったのは，約40年前のことである．インスリンポンプは基礎（ベーサル）インスリン注入機能と，追加（ボーラス）インスリンの注入機能を有し，基礎インスリンの注入量をプログラムして設定することにより，健常者のインスリン分泌を模倣することが可能となる．2015年には，インスリンポンプとリアルタイムCGMを一体化させ，さらに2018年には低血糖時あるいは今後低血糖になると予測した際に基礎インスリン注入を自動的に停止する機能も追加された．さらに現在，センサーで測定されるグルコース値に基づいてインスリンを注入する人工膵臓ともいうべきclosed-loop system の開発も進んでおり，近い将来，臨床で応用されるものと思われる．

一方で，1型糖尿病の根治的な治療法として，膵臓移植や膵島移植の技術も進展した[11]．我が国では，1997年に臓器移植法が成立し，2000年以降膵臓移植が500例近く行われている．また，膵島移植についても，2004年に我が国で初めて行われ，2020年4月から保険適応となった．これらの移植療法は，特に血糖の不安定性が強い患者にとっては非常に有効な治療法である一方で，ドナー不足という我が国固有の課題があり，iPS（induced pluripotent stem）細胞等を用いた再生医療の臨床応用が待たれる．

おわりに

この40年間に糖尿病の治療は大きく進展した．しかしながら，その多くを占める2型糖尿病患者数は減少しておらず，また，成因についても今なお不明な点が多い．現在，遺伝素因に関する研究も大きく進展しているが，今後は，さらなる成因の解明と，発症前にリスクを予測し未然に発症を防ぐ先制医療が重要となるであろう．1型糖尿病については，現在インスリン療法で血糖コントロールが困難な患者には，膵臓移植や膵島移植が有効であるが，我が国におけるドナー不足の状況を考えれば，現在研究が進められているiPS細胞等を用いた再生医療の臨床応用が待たれる．一方で，人工膵臓の技術の進歩も著しく，近い将来インスリンの頻回注射から解放される日が一日も早く到来することが望まれる．

文　献

1）稲垣暢也：日本人型インスリン分泌不全を考える．日内会誌　105：396–401, 2016.
2）Inagaki N, et al：Reconstitution of IKATP：an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. Science 270：1166–1170, 1995.
3）長嶋一昭，稲垣暢也：インスリン分泌促進薬．日内会誌 98：737–741, 2009.
4）稲垣暢也：糖尿病治療におけるインクレチン関連薬の使い方と位置付け．日内会誌　101：2698–2705, 2012.
5）稲垣暢也：合併症予防のための糖尿病薬物治療．日内会誌　104：1912–1916, 2015.
6）日本糖尿病学会編著：糖尿病診療ガイドライン 2019. 南江堂，東京，2019, 21–30.
7）Ueki K, et al：Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3)：an open-label, randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 5：951–964, 2017.
8）American Diabetes Association：Pharmacologic approaches to glycemic treatment：standards of medical care in diabetes - 2022. Diabetes Care 45（Suppl）：S125–143, 2022.
9）小出景子，渥美義仁編：糖尿病治療からDMS（データマネジメントシステム）指導までいま読んでおきたい！血糖データの活かし方．南山堂，東京，2020.
10）小林哲郎，難波光義編：インスリンポンプ療法マニュアル（改訂第3版）―CSII療法・CGM・SAP療法導入・管理の手引き．南江堂，東京，2020.
11）Nakamura T, et al：Advancements in transplantation therapy for diabetes：pancreas, islet and stem cell. J Diabetes Investig 12：143–145, 2021.