

[Review]

Treatment of diabetes mellitus

— Past, present and future —

Takeshi Kuzuya

* Diabetes Center Aino Institute for Aging Research

Key words : treatment of diabetes mellitus, insulin, chronic complications of diabetes, diet therapy of diabetes, life style

糖尿病の治療の進歩 これまでの治療, これからの治療

葛 谷 健*

キーワード：糖尿病の治療, インスリン, (糖尿病の) 慢性合併症, (糖尿病の) 食事療法, 生活スタイル

現在の糖尿病の治療の成立には, これまでの長い経験や研究の歴史があった。治療の目的, 治療方法は幾多の変遷を経てきている。今後は個人個人の糖尿病の特徴に合った治療の選択, 患者を中心としたチーム医療, 糖尿病の予防が求められるようになるだろう。そのような流れについて述べる。

糖尿病とはどんな病気か

まず糖尿病は現在どのような病気と考えられているだろうか。糖尿病の第一の特徴は血糖(血液中のブドウ糖の濃度)が高くなり, それが持続することである。血糖がある程度以上に高くなると, のどが渇く, 水をたくさん飲む, 尿の量が多くなる, やせてくる, といった糖尿病の症状が現れる。

血糖が高くなるのは膵臓のランゲルハンス島にあるβ細胞から出るホルモン, インスリンが不足する, あるいはインスリンの効き目が悪くなることによる。その原因はいろいろである。糖尿病は一つの病気ではなく, 種々の原因による一群の病気なのである。

血糖が高い状態が長く続くと, 慢性合併症が起こって来る。主として血管が侵される。その中には糖尿病特有の合併症(網膜症, 腎症, 神経障害)と, 糖尿病で促進される動脈硬化症とがある。動脈硬化症は心筋梗塞や脳梗塞の原因となる。

糖尿病には主要な二つの型がある。1型糖尿病とはインスリンを作る膵臓のβ細胞が壊れてインスリンが作れなくなって発病する糖尿病である。小児に多いが, 大人でもみられる。2型糖尿病は糖尿病の95%を占めるタイプで, 最近増えているのはおもに2型糖尿病である。肥満した人に多く, 中年以後の糖尿病の大部分がこのタイプに属する。インスリンを作るβ細胞はまだ残っているが, インスリンが十分に分泌されなかったり, インスリンが効きにくくなったりして糖尿病になる。

糖尿病治療の目的と方法

糖尿病を治療する目的は, まず高血糖を治療して糖尿病の症状を取り除くことである(図1)。これは現在の治療手段を用いれば, それほど難しいことはない。血糖を下げることで急性合併症, 糖尿病昏睡や,

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 糖尿病の症状の除去
のどの渇き, 多尿, やせ, 倦怠感2. 急性合併症の予防と治療
糖尿病昏睡, 感染症など3. 慢性合併症の予防と治療
網膜症, 腎症, 神経障害
心筋梗塞, 脳梗塞, 下肢動脈閉塞症など |
|---|

図1 糖尿病治療の目的

* 藍野加齢医学研究所糖尿病センター,
自治医科大学名誉教授

細菌感染にかかりやすいという状態を取り除くこともできる。インスリンが発見される前は、これらが治療の主要な目的であった。

慢性合併症を予防し治療することは一番むずかしい。インスリンが発見されて糖尿病患者が長生きするようになってから、初めて主要課題として登場したもので、現在の糖尿病治療の最大の目的もここにある。

糖尿病の治療にはいくつかの方法がある。食事療法と運動療法は昔から行われてきたもので、その重要性は今でも同様である。薬としてはインスリン療法（注射）と内服薬療法がある。内服薬にはいろいろの種類があり作用機序もさまざまである。内服薬は膵臓のインスリン分泌能力がある程度保たれている患者でないと効果がない。

インスリン発見以前の治療

インスリン発見以前は食事療法と運動療法しかなかった。糖尿病の症状（のどが渇くなど）を取り除き、糖尿病昏睡を防ぐことがもっとも重要な課題だった。当時は尿糖を陰性化することに全力が注がれた。糖質を含む食品を食べると尿糖が出やすいので、食事療法では極端な糖質制限が行われた。その代わりに脂肪の多い食事が勧められた。具体的には、パンやジャガイモはできるだけ少なくし、肉やバターなどを多くとるといことが行われた。

その時代にあって、糖質だけでなく食物全体を制限することが糖尿病に効果があることを提唱したのが、フランスのブシャルダで、彼が言った「mangez le moins possible できるだけ小食にせよ」は有名な言葉である。そのヒントを得たのは、普仏戦争でパリが包囲されて食糧不足になった時に、彼が診ていた糖尿病患者の状態がみんなよくなった、（尿糖が減った）ことだった。

ブシャルダは優れた臨床家で、糖尿病患者自身に自分の尿糖を調べさせて、どのような食事を食べると糖がやすいかを、自分自身に体験させたという。これは糖尿病の自己管理のはじまりと思われる。

食物の全量を制限すると糖尿病の状態がよくなることを実験的に確かめたのが、アメリカのアレンである。彼は動物の膵臓を部分的に切除して糖尿病動物を作り、いろいろの食事を与えてみた結果、低エネルギー食が糖尿病によい（尿糖が減る）ことがわかった。彼はこの結果をヒトの糖尿病治療に応用し、まず尿糖がゼロに近くなるまで食事を減らし、その後、尿糖が出ない

範囲で徐々に増やすという食事療法を行った。

患者は厳しい食事制限を強いられ、糖尿病で死ぬか、飢餓で死ぬか、といわれたりした。しかし他に治療手段がなかった当時、この食事療法が糖尿病昏睡を防ぎ、生命を延長するのに役立ったと思われる。厳しい食事制限を強いる低栄養療法（飢餓療法）は、多くの批判にさらされた。その中でアレンの食事療法を支持し、その普及に力を貸したのはジョスリンであった。彼はインスリン発見以前からボストンに糖尿病専門クリニックを創り、多数の糖尿病患者を治療していた。

ジョスリンは1916年には「糖尿病の治療」と題する有名な教科書を書き、この本は今でも改訂を重ねて糖尿病の代表的な教科書として使われている。

当時の食事療法の主流は糖質制限で、その理念は次のようなものだった。食物とくに糖質の多食は、代謝中枢を刺激して、過労に陥らせる（代謝中枢とは、はじめは抽象的概念だったが、のちには膵臓を意味するようになった）。食物（糖質）の制限は代謝中枢を休ませ回復させる。いったん制限した後、徐々に糖質を与えることは、働きの衰えた膵臓を訓練することになるといものである。

糖尿病と膵臓の関係、インスリンの発見

糖尿病と膵臓との関係がわかったのは1889年、ドイツの二人の学者フォン・メリングとミンコウスキが犬の膵臓を摘出除去すると、多尿になり、尿に糖が多量に出現することを発見してからである。膵臓を切りとっても、それを皮下に移植しておくとう糖尿病にならないので、膵臓からは糖尿病を防ぐ物質が出てくのだと考えた。研究者たちは、この未知の物質の発見にしのぎを削ることになる。

膵臓にある「糖尿病を防ぐ物質、インスリン」は、ようやく1921年になってカナダの若い医師バンティングと、その助手の医学生ベストによって発見された。トロント大学のマクラウド教授に頼んで、夏休み期間中、実験室を使わせてもらって、この偉業を達成したのである。糖尿病の犬に膵臓からの抽出物を注射すると、血糖は低下した。

翌年にはトンプソンという若い糖尿病患者に対して最初の臨床応用が試みられ、やはり血糖が下がることが確かめられた。インスリンによってそれまで死を待つしかなかった糖尿病昏睡が治せるようになった。インスリンはまさに奇跡の薬で、重症の糖尿病患者がインスリン治療によって回復する様子は、「復活」とい

う言葉にふさわしいものだった。インスリンは血糖を下げるだけでなく、糖尿病による全身の代謝異常を正常に近づける効果があった。

**治療目標の変化：
昏睡の防止から慢性合併症の抑制へ**

インスリンの開発で、以前ほど厳しい食事制限は必要でなくなった。とくにその後、作用時間の長い、1日1回の注射で済む持続型インスリンが開発されてからは極端な糖質制限は変わらざるを得なくなった。それは、持続型インスリンを注射すると夜中に低血糖が起こる恐れがあるためである。尿糖ゼロを目指す、ますます低血糖の危険が増大するため、少量の尿糖が出てもやむを得ないということになった。

一方、インスリン治療によって糖尿病の症状がとれて元気になればそれでよいのではないか、子どもの場合は成長が十分であれば尿糖を無視してもよいのではないか、という考えが生まれた。そのような趣旨で、食事制限を大幅に緩和する方法が提唱され、自由食派と呼ばれた。

インスリン発見以後、糖尿病の死因は大きく変わった。図2はアメリカのジョスリン・クリニックのデータで、インスリン治療が始まる1922年よりも前には糖尿病昏睡で死ぬ人が多かったが、それ以後は心血管死が増えている。インスリン治療で糖尿病患者が長生きできるようになって、慢性合併症である血管障害が最大の死因となった。

こうして慢性合併症の予防と治療は、その後の糖尿病診療の最大の問題として浮かび上がってきた。慢性合併症には糖尿病に特有ではないが糖尿病で促進されるものと、糖尿病だけに特有の合併症とがある。前者は動脈硬化症によるもので、脳梗塞、心筋梗塞、下肢の動脈閉塞などが起こる。後者は腎臓障害、目の細い血管が侵される網膜症、神経障害がある。それぞれ蛋

白尿、腎不全（透析）、視力障害、しびれ、痛みなどの症状が起こる。糖尿病とこれら合併症との密接な関係がわかってきたのは、1940年頃になってからである。

血糖コントロールは合併症抑制に有効

それでは、どのように治療すれば合併症が防げるのか。

尿糖が出ないようにし、血糖を下げることを目標に治療してきたわけであるが、一体そのようなことで慢性合併症を防げるのかは、1960年代までは確かなことは分からなかった。

二つの考え方があり、一つは血管合併症とくに糖尿病特有の合併症は糖尿病の代謝異常（主に高血糖）が原因で起こるというものである。もう一つは糖尿病と血管障害はしばしば共存するが、因果関係はないとするものである。

高血糖が合併症の原因であれば、血糖コントロールは合併症予防に直接役立つであろうが、因果関係がなければ血糖コントロールの意義は小さいということになる。

1970年代以後になると、高血糖が合併症を引き起こすらしい、つまり前者の考え方が正しいらしいということがだんだんわかってきたが、その多くは状況証拠であった。多くの臨床統計で、血糖コントロールが悪いほど合併症が起こりやすいことが示された。動物の糖尿病でも人間と似た合併症が起こることもわかった。糖尿病患者に腎臓を移植すると、移植された腎臓にも糖尿病の変化が起こる。一方、脾移植で血糖が完璧に近く正常化した患者では、10年後に調べると、それまであった腎臓の病変がよくなっていることも報告された。また高血糖でなぜ合併症が起こるかについての、いくつかの仮説も生まれた。

決定的なのは1993年に発表されたアメリカのDCCT (Diabetes Control and Complication Study) という研究である。1型糖尿病を、ふつうのインスリン治療と、特別に厳重に血糖正常化を目指した治療を行って比較すると、厳重に治療した人たちの方が合併症の発生は明らかに少ないことが判明した。日本では2型糖尿病に対して熊本大学のグループが同じような研究を行い、同様の結論を得た。

現在の治療

食事療法：現在の食事療法は決して特殊な食事では

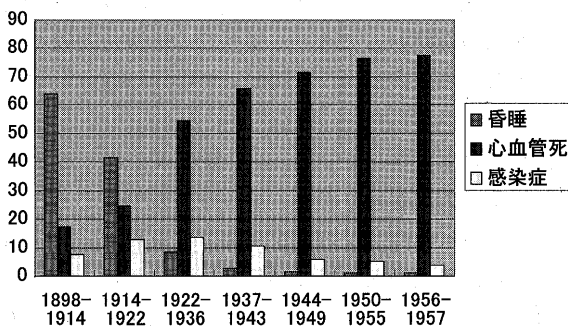


図2 Joslin Clinicにおける死因の変遷

ない。したがって糖尿病のために、特別の献立を用意する必要はない。ただ、食べる量が多すぎないように注意する必要がある。太った人では標準体重に近づけるように量を制限する。栄養素のバランスは糖質をエネルギー比の50-60%とし、脂肪は25%を越えないようにする。これは一般の人たちに勧められている食事と同じである。

日本人の食生活では昔は総エネルギーの80%くらいを糖質から摂取していたが、経済発展につれて、西欧風の食事が増え、脂肪摂取量が最近では25%を少し上回るようになった。脂肪は1gあたりのエネルギーが高いので、とりすぎるとエネルギー過剰になりやすい。動脈硬化症を防ぐためには、同じ糖質でも穀類を多く、脂肪では不飽和脂肪酸（植物油、魚の油）を多めに、また食物繊維も多くとることが推奨されている。

日本糖尿病学会では食品交換表を出版している。交換表では日常食べる食品を栄養素の配分の似たもの同士で、六つの表に分類してある。そして全体を通じて、80 kcalを1単位と定めた。たとえば1日に1,600 kcal食べる場合は20単位となる。この20単位を、バランスを考えて六つの表からとるように配分する。同じ表の食品は栄養成分が似通っているので、その中で1単位同士を交換しても、栄養素の偏りは生じない。

たとえば、ご飯は50gが1単位、80 kcalであるが、パンならば30gが1単位に当たる。朝食にご飯を100g（軽く1膳、2単位）食べる代わりにパン60g（やや厚手の食パン1枚）食べてもよいわけである。この交換表の登場によって、食事療法がやりやすくなった。

運動療法：食事療法と並んで、運動療法も治療の基本である。運動によってインスリンの効きがよくなり、筋肉の萎縮を防ぎ、精神を爽快にする効果もある。

運動の習慣は日常生活のなかに組み込み、週3回以上、やや汗ばむ程度の運動を15分～30分程度行うのがよいとされる。軽い運動でも効果がある。肉体労働をする職業の人では、それだけでも運動療法をやっていることになる。

内服薬：現在ではいろいろの種類の内服薬が糖尿病治療のために開発されている。これらはすべて自分の膵臓からインスリンを出す能力がある程度残っている2型糖尿病を対象とするもので、1型糖尿病には飲み薬は原則として効果がない。

もっとも古くから使われているのはスルホニル尿素薬で、これは膵臓からインスリンを分泌させることに

よって効果を現す。ほぼ同じ頃から使われるようになったピグアナイド薬はインスリンの効きをよくする作用がある。とくに肝臓からの糖放出を抑制して血糖を下げる。

1990年代以後になって、いくつかの新しい内服薬が登場した。 α -グルコシダーゼ阻害薬は、食べたでんぷんの分解を抑制し、小腸からの糖質の吸収を遅らせることによって、食後の血糖上昇を抑える働きがある。インスリン抵抗性改善薬は2型糖尿病の特徴の一つであるインスリンが効きにくいという異常を改善する。速効性インスリン分泌促進薬はインスリン分泌を促すことによって効く点は、スルホニル尿素薬と同じだが、作用が早くかつ短時間に終わる点が特徴である。

医師はそれぞれの患者の病態を判断して、一番合うと思われる薬を選ぶことになる。

最初の糖尿病の内服薬、スルホニル尿素薬は偶然の副作用で発見された。1940年代、抗菌薬の主流はスルホンアミド剤だった。第二次大戦の頃、パリでは腸チフスが流行して多数の患者がモンペリエ病院に入院していた。新しく開発されたスルホンアミド剤を腸チフス患者に試してみたジャンボン医師は、患者が意識を失ったり、けいれんしたりすることがあることに気づき、死亡事故さえ発生した。彼は友人のルーバチエに相談し、その結果、この副作用は低血糖によるものであることが判明した。

ルーバチエは動物実験を重ね、膵臓を除去した動物では血糖がまったく下がらないことを認め、この薬物はインスリン分泌を刺激することで血糖を下げるのだと結論した。

その後、類似の化学構造をもった薬剤がいろいろ開発され、現在もその系列の薬が広く使われている。

インスリン製剤：インスリンの製剤も、多くの改良が重ねられた。インスリンの精製が進み、不純物に由来するアレルギーや、注射した場所にかかる脂肪萎縮がほとんど見られなくなった。1980年代からは遺伝子組み替え技術によるヒトインスリンが作られるようになった。

もう一つは、インスリンを皮下注射してからの吸収時間の問題である。最初に作られたインスリンは今日というレギュラーインスリンに相当するもので、注射後6時間くらいで作用が切れるため、1日中効かせるためには、日に何回も注射しなければならなかった。その不便を解消するため、作用時間が長い（注射した場所からの吸収が遅い）製剤が作られた。現在も広く使われているNPHインスリンもその1種である。

最近では、さらに天然のインスリン分子の一部に修正を加えて、一層吸収が速いインスリンや、一層ゆっくり効くインスリンが作られるようになった。これらはインスリンのアナログと呼ばれている。

インスリン注射をしやすくする器具も進歩した。昔は、注射器を毎回、鍋で煮たりして消毒して使っていたが、プラスチックの使い捨て注射器、あるいはペン型注射器が普及してきた。さらにポンプ注入器や血糖を自分で測定できる器具などもできてインスリン治療の環境が整ってきた。

前にも述べたように、合併症を防ぐには血糖を正常に近く維持することが大切なので、現在ではいろいろのインスリン製剤を組み合わせて使い、インスリンを1日に3-4回注射してでも、血糖値を一日中、正常近く保つ努力が行われるようになってきた。

チーム医療と教育：現在では、糖尿病の治療はチーム医療が支えるという考え方がふつうになってきた。藍野大学の小山昭夫理事長はSymmedicalという言葉を作られた。中心には患者がいて、それを医師、看護師、理学療法士、栄養士などが取り囲む。synというのは「一緒に」という意味で、いろいろの医療職がそれぞれ得意の分野を分担して一人の患者の治療と一緒に支えるという思想である。患者自身もチームの一員である。

糖尿病のような慢性疾患で、生活スタイルが直接影響するような病気では、患者本人の意識が治療にとって大切である。この点肺炎などのような急性疾患の場合とは異なる。糖尿病の治療では食事、運動、毎日のインスリン注射など本人がそのつもりにならないとどうにもならない面がたくさんある。医療者はそれを助けるコーチのような役目である。

本人が病気のことをよく知っているほどうまくいくので、糖尿病について教えることは治療の重要な一環である。日本糖尿病協会は患者、医療者の団体で、その機関誌「さかえ」にも役に立つ情報がいろいろ載っている。

糖尿病患者数は700万人を超えている。糖尿病学会専門医は約3,000人いるが、それだけではとても足りない。医師以外の医療職で糖尿病に詳しい療養指導士の制度ができて数年になり、この間10,000人を超える療養指導士が誕生した。療養指導士は患者の日常生活の指導、療養相談などで治療を助けている。最近の欧米の2型糖尿病予防研究では、療養指導士が大活躍している。日本でもこれからの活躍が期待される。

これからの糖尿病治療

これからの糖尿病治療はどのように変わるであろうか。

インスリンのアナログについては先にも触れたが、なお新しいアナログの開発が試みられている。インスリンは注射が原則であるが、吸入でも効果があることがわかってきた。

膵臓移植は欧米では多数行われており、膵島だけを分離して集めて移植する治療も増えている。それによって血糖のコントロールが非常によくなることは明らかだが、ドナーの不足、免疫抑制剤を長期間服用しなければならないという問題がある。

そこで、患者さんの膵臓にまだ残っているインスリン細胞を再生させて増やす方法がないか、あるいは別の細胞からインスリンを作る細胞を誘導できないかが研究されている。

新しい薬としては、膵β細胞を再生させる薬、食事療法を助けるために、食欲を調節できる薬の開発も可能性がある。運動がなぜ糖尿病に効くかが、もっとよくわかってくれば、運動をしたのとよく似た効果をもたらしてくれる薬が作れるかもしれない。

インスリンが効き目をあらわすには細胞表面のインスリン受容体に結合するのが作用の第一歩である。インスリンよりも小さい分子でインスリン受容体に結合して類似の作用を示す物質がすでに見つかっており、内服でもインスリンの代わりになる薬ができる可能性もある。

糖尿病でなぜ合併症が起こるかの機序も少しずつわかってきた。合併症が生じてくるステップを抑えて、血糖が多少高くても合併症が起らないようにする薬も、いろいろ工夫されている。一部は臨床試験に入っており、近い将来実用化されるものがあると思われる。

人ゲノムの研究は急速に進歩しており、糖尿病にかかりやすい遺伝因子が世界中で調べられている。糖尿病の大部分は複数の遺伝子が絡み合った多因子遺伝である。研究が進めば、いずれ個人の糖尿病発病危険度がDNA検査で予知できるようになるだろう。また、どのような合併症が起こりやすいかも個人別に予測がつくようになる可能性がある。そのような時代になれば、糖尿病の予防法、合併症の予防法を、個人個人に応じた形で選択できるようになる可能性が出てくる。合併症が起こる危険が低い人では、それほど厳格に血糖をコントロールしなくてもよいということになるかもしれない。将来DNA検査が実用化される場合、そ

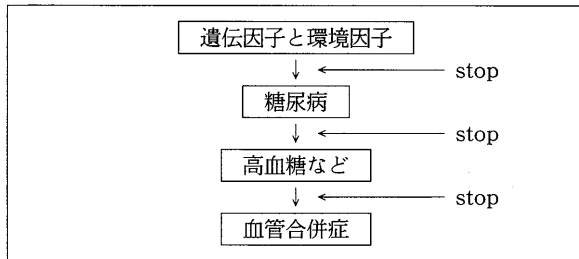


図3 糖尿病と合併症の予防

れのもたらす利益と個人情報保護を、どう折り合いをつけるかがさらに重要な問題になるだろう。

糖尿病は遺伝因子と環境因子によって発病する。発病すれば高血糖ほかの代謝異常が生じ、それが長く続くと血管合併症が起ってくる。いろいろの段階でこの一連の流れにストップをかけることができるはずである（図3）。

生活スタイルの改善で糖尿病が発病するのを阻止することも可能だし、糖尿病になってからでもいろいろの治療手段で高血糖を是正することができる。また、新しい薬ができれば、合併症になるのを直接くい止めることもできるようになる可能性がある。

生活スタイルと糖尿病の予防

糖尿病の中でとくに増えてきている2型糖尿病は、食生活や運動不足が深く関わっている。「境界型」とは血糖が正常よりも少し高く、まだ糖尿病とはいえないが糖尿病に悪化する危険が大きい集団である。そのような人たちで肥満を減らし、運動を増やすという生活指導を積極的に加えると、糖尿病の発病を減らすことができることがわかってきた。

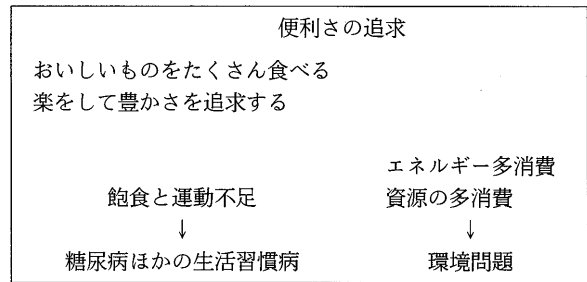


図4 近代文明と糖尿病、環境問題

中国、フィンランド、アメリカ、日本の研究では、食事や運動について簡単な注意を与えただけで観察したグループに比べて、個別の食事指導や運動指導を積極的に繰り返したグループでは糖尿病の発病が約半分に減った。

糖尿病の増加は単に糖尿病だけの問題ではなく、もっと大きな文明の問題の一部を見ているのだと思われる（図4）。それは環境問題とも通じる点がある。われわれの文明は便利さを追求し、おいしいものをたくさん食べる、身体を楽にし、肉体労働を減らして生産性を向上させ、豊かさを求めるという姿勢で、これまでやってきた。その結果、飽食と運動不足は糖尿病ほかの生活習慣病の増加をもたらした。また、エネルギーや資源の消費を増やし、使い捨て、ごみの増加などの環境問題を引き起こしてきた。今さら30年以上前の生活に戻れというわけにはゆかないだろうが、資源を節約し、物質的豊かさと異なる価値観や楽しみを見いだすというのは、これからの文明の課題だと思う。糖尿病などの生活習慣病の予防もそのうちの一环として位置づけられるのではなかろうか。