

糖尿病とは—最近の話題

東京大学病院病院長

門 脇 孝

(聞き手 中村治雄)

中村 門脇先生、先生にご企画いただきました「糖尿病とは—最近の話題」というテーマで、糖尿病治療の最新情報シリーズが始まりますが、まず、実際に糖尿病患者さんの実態なのですが、患者さんの数あるいは合併症、その辺の動向はいかがなのでしょうか。

門脇 厚生労働省の国民健康・栄養調査のデータが2007年に出ています。今から5年前になりますけれども、その段階ですでに糖尿病の有病者数は890万人、予備群を入れると2,210万人というデータになっています。近々、また新しい数字が発表される予定になっていますけれども、少なくとも見積もっても、890万人以上患者がいるという状況です。

中村 合併症も増えているのですか。

門脇 そのとおりです。糖尿病の合併症としては、細い血管や神経が障害される網膜症、腎症、神経障害が特有です。その中でも、特に糖尿病性腎症が原因となる透析の導入が非常に増えていまして、毎年、1万6,000人にも上

っています。

また、心筋梗塞や脳卒中についても、現在、糖尿病が非常に重要な原因になってきています。高血圧やコレステロールについては、よい薬が開発されてきて、コントロールがよくなっていると思いますけれども、糖尿病については、まだまだコントロールが良好でない方が6割余りを占めていて、それが心筋梗塞や脳卒中の大きな原因になっています。

中村 そうしますと、いかに早く診断して治療していくかということが大事なのかと思いますが、特に診断の面ではいかがですか。

門脇 糖尿病は、持続性あるいは慢性的の高血糖と定義されています。以前は、血糖値の検査を行いまして、空腹時血糖値が126mg/dl以上またはブドウ糖負荷試験の2時間値が200mg/dl以上、このどちらかがありますと糖尿病型ということになります。1回の検査では持続性高血糖といえませんが、また1カ月ほど間を置いて再検査をして、

もう一度糖尿病型が確認されて初めて糖尿病と診断していました。

ところが、糖尿病と診断されるのがこわかったり、あるいは1回では診断できないほど軽いという誤解があって、なかなか再検査を受けていただけない方が多かったのです。眼や腎臓が悪くなって初めて医師のところへ飛び込んでくるという方があとを絶たなかったもので、できれば初診時に診断をしたいと考えたのです。

そこで、持続性高血糖の指標であるHbA_{1c}を診断の第一歩に導入することにしました。空腹時126mg/dlまたはブドウ糖負荷試験2時間値の200mg/dlに相当するHbA_{1c}は、以前の日本糖尿病学会のJDS値で6.1%でしたので、2010年7月1日、今から約2年前に、初診時に血糖値とHbA_{1c}をともに検査して、血糖値の糖尿病型、空腹時126mg/dlまたは2時間値200mg/dlとHbA_{1c}の糖尿病型、6.1%以上をともに満たせば、その日に糖尿病と診断して治療を開始するという方式になったわけです。

中村 そうしますと、HbA_{1c}というのは大事な一つの指標で、これが最近、国際的に標準化されてきているというふうに承っていますけれども、何か理由があるのでしょうか。

門脇 これまでわが国で使われていましたHbA_{1c}は、JDS値といいます。これはアメリカ発で、現在、世界の大部分の国で使われているNGSP値に比べ

て0.4%程度低いということが2007年頃から明らかになりました。そこで、診断の第一歩にHbA_{1c}を導入することをきっかけとして、国際標準値を用いることにしました。すでに2010年の7月1日から、論文や国際学会での発表では国際標準値を用いていましたが、いよいよ2012年4月1日からは日常臨床でもNGSP値を用いるようになったのです。

現在、主に用いているのは、診断基準でも、治療目標でも、NGSP値です。これは、従来のJDS値に比べて0.4%高い値でして、先ほどの診断基準はHbA_{1c} (NGSP) 6.5%以上ということになります。ただし、移行期ですので、当面は併記しようということで、HbA_{1c} (JDS) 6.1%以上も併記している場合が多いということになります。

また、これまで治療目標はHbA_{1c} (JDS) で6.5%未満、これがコントロール良好の基準でしたけれども、それに0.4%を足したHbA_{1c} (NGSP) 6.9%未満が糖尿病治療の良好なコントロールの目標になったのです。

中村 そうしますと、私どもにとってはどういう治療法をしていくのかというのが大事になろうかと思いますが。

門脇 2型糖尿病の治療にインクレチン関連薬が今非常に多く使われるようになっていきます。インクレチンとは、食事を取ったときに小腸から分泌される消化管ホルモン、GLP-1 やGIPのこ

とを指します。膵臓のインスリンを出すβ細胞が、ブドウ糖など栄養素で刺激されたときに、一緒にGLP-1やGIPが膵臓のβ細胞を刺激すると、インスリンの分泌が2～3倍に増加する消化管ホルモンとしてインクレチンが同定されました。

このインクレチンの作用が糖尿病では不足しているということが明らかになり、インクレチンの作用を上げることによってインスリンの分泌を増加させる薬が開発されました。まず、インクレチンはDPP-4という酵素によって分解されますので、この酵素を阻害することによってインクレチンを増加させるのがDPP-4阻害薬、これは内服薬です。また、DPP-4によって分解されない、構造を少し変えたGLP-1誘導体がGLP-1受容体作動薬として注射で用いられています。

これらの薬剤の従来の薬と違った特徴ですが、従来はインスリンの分泌を促進したり、インスリンのレベルを上げるにはSU薬、あるいはインスリン注射が用いられてきました。これらの治療法もよい治療法なのですが、一つの欠点は、低血糖を起こしやすい。あるいは、低血糖と関連して体重の増加を来しやすい。ところが、インクレチン関連薬は血糖値が正常なときには、いくらインクレチンの作用を強めてもインスリンは出てこないの、血糖値が高いときだけインスリンを出す

ということで、低血糖を起こしにくい。また、体重増加や肥満も来しにくいという特長がありまして、それに加えて、血糖値を上げるほうのホルモン、膵臓のα細胞から出るグルカゴンの分泌も抑えるというかたちで効きます。

したがって、これまでSU薬やインスリンによる治療で問題だった低血糖や肥満を起こさず、血糖値を良好にコントロールできるということです。そのため第一選択薬として用いられる場合も少なくない今、日本で経口血糖降下薬で治療されている患者さんは500万人ぐらいいますけれども、最近のデータでは約200万人がDPP-4阻害薬を服用しているという状況です。

中村 これは併用の場合は。

門脇 そこは非常に大事な点で、例えばインスリン抵抗性が強い場合、肥満やメタボ型の2型糖尿病ですけれども、その場合にはインスリン抵抗性を改善するチアゾリジン薬やビグアナイド薬と併用することによって、さらに効果を上げることができますし、また食後高血糖を改善するα-グルコシダーゼ阻害薬と併用しても、非常によい効果を上げることができる。最近では、インスリンと併用することもできるようになっています。

中村 そうしますと、低血糖を起こしにくいし、比較的生理的な変動といえましょうか、それがなくて私どもにとってはたいへん使いやすいという

ことですね。

門脇 そうですね。比較的新しい薬ですので、長期の安全性等について注意深く見ながら、一例一例、きちんと有効性と、それから副作用が出ていないかを確認しながら、しかし非常に広

く活用すべき薬だと思います。

中村 糖尿病の患者さんの実態、診断におけるHbA_{1c}の意義、治療に関してインスリンやインクレチン関連薬のお話をいただきました。ありがとうございました。