糖尿病と言われたら

松井英男[1]

1　はじめに

糖尿病に関する最古の記録は、紀元前 15 世紀のエジプトのパピルスに記された「多尿に対する療法」とされている [1)]。内容は、多分に魔術的ではあるが、呪文に加えて木の実などを砕いて飲ませていたようである。1921 年のインスリンの発見から 100 年が過ぎ、糖尿病の治療は飛躍的に進歩したが、いまだに病態は解明されておらず、合併症を完全に予防することができない。本稿では、2 型糖尿病の概略、とくに薬物療法を中心に解説し、COVID-19 の合併症としての糖尿病について最近の研究を中心に紹介する。

2　糖尿病とは

糖尿病とは、「インスリンの作用不足により高血糖が慢性的に続く病気」である。糖尿病には 1 型と 2 型があって、1 型糖尿病は自己抗体やウイルス感染などにより、インスリンを分泌する膵臓の β 細胞が破壊されるため高血糖になり、インスリンの注射が必須になる（表 1）。一方、2 型糖尿病には二つの病態があり、ひとつはインスリン絶対量の不足から生じるもので、日本人にはこのタイプが多く体型も痩せ型である。もう一つは、インスリンが臓器（肝臓、脂肪組織、骨格筋など）で利用できない状態（インスリン抵抗性）であり、これは肥満と関連して欧米ではこちらが多い。いずれも、生活習慣や遺伝的な影響により、インスリンの分泌量が減少、ないしは臓器での利用ができなくなるため血糖値が上昇する。そのため、2 型糖尿病の治療としては、生活習慣の改善や薬物療法（内服薬やインスリン）が行われる。これは、後述する合併症を予防するために重要である。

糖尿病の症状としては、初期は何もないことも多いが、喉が渇き水をたくさん飲むため多尿になる。また、体重減少や易疲労感があり、神経障害が進むと手足の感覚鈍磨などを生じる。さらに、肺炎や尿路感染症などの感染症や、下痢や嘔吐による脱水症、治療の中断や甘いジュースの飲みすぎなどにより、急性合併症である異常な高血糖をきたすことがある。この病態には、糖尿病ケトアシドーシスと高浸透圧性高血糖症候群があり、しばしば意識障害をきたすため点滴やインスリン治療が必要になる。

[1]医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア　川崎高津診療所　理事長

表 1　1 型糖尿病と 2 型糖尿病の比較

特徴	1型糖尿病	2型糖尿病
発症年齢	若年に多い（何歳でも発症）	中高年に多い
症状	急激に症状が現れて発症	症状が現れないこともあり，気がつかにうちに進行
体型	痩せ型が多い	肥満型＞痩せ型
原因	膵臓のインスリン産生細胞であるβ細胞が，自己免疫などにより破壊され，インスリンが出ないために血糖値が高くなる	生活習慣や遺伝的な影響により，インスリンが出にくくなったり，効果が出なくなるために血糖値が高くなる
治療	インスリンの注射	生活習慣の改善，薬物療法（内服薬やインスリン注射）

糖尿病の診断では、空腹時血糖、ヘモグロビンの糖化状態をみる HbA1c の測定、75g 経口ブドウ糖負荷試験などが用いられる。血糖値からみた糖尿病の診断基準は、空腹時血糖と負荷後 2 時間の血糖値をもとに判断されるが、空腹時 110mg/dl 未満、かつ負荷時 140mg/dl 未満が正常型であり、糖尿病型ではそれぞれ 126mg/dl 以上、負荷時 200mg/dl 以上となり、その中間が境界型になる（図 1）[2)]。しかしながら、早期の糖尿病では食後高血糖が重要と考えられており、当院では食後 2 時間値で 140mg/dl（受診時採血で良い）以上、あるいはインスリン分泌能（血中 C-ペプチド値）を参考にしている。

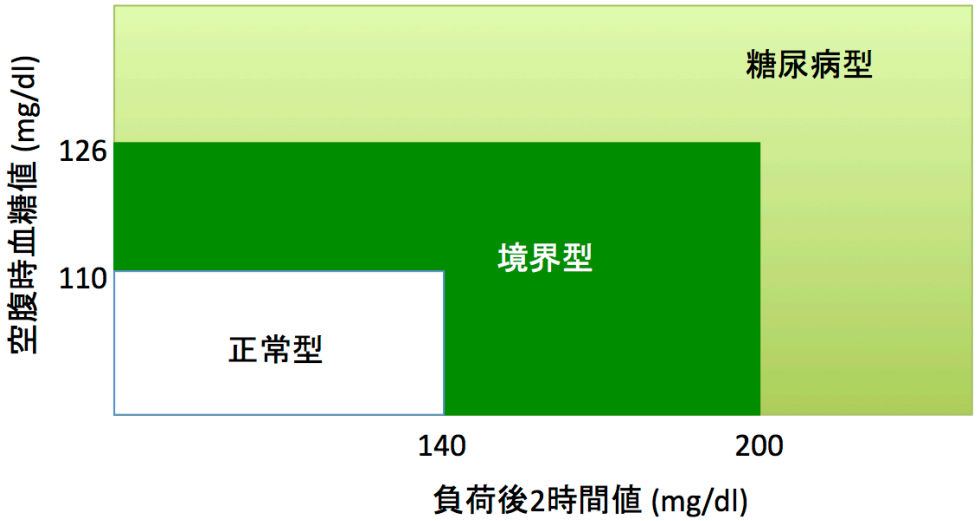

図 1　血糖値から見た糖尿病の診断基準

３　糖尿病の合併症

１）　糖尿病の三大合併症

糖尿病の合併症としては、網膜症、腎症、神経障害が知られているが、これらは、主として臓器を栄養する細い血管（細小血管）が障害を受けるために起こるとされている。まず、血糖とたんぱく質やアミノ酸が強固に結合することにより、最終糖化産物（Advanced Glycation Endoproducts, AGEs）が産生され、血管の硬化（劣化）が起こる [3]。一方で、高血糖はミトコンドリアにおけるグルコース酸化の過剰負荷により、酸化ストレスが亢進し細小血管合併症につながる [4]。さらに、この影響が太い血管に及ぶと心血管疾患や脳卒中の原因にもなるが、これには脂質異常や高血圧なども関与している（メタボリックシンドローム）。さらに、高インスリン状態も合併症を起こす原因になる。インスリンの働きには、１）全身臓器にブドウ糖をとりこませる、２）脂肪組織で脂肪合成を促進する、３）肝臓や筋肉でグリコーゲンの合成を促進する、４）IGF-I の活性化により細胞死を抑制し細胞増殖や成長促進をする、などがあり、インスリンの慢性リスクとして肥満、認知症、がんの発生も知られている [5), 6)]。これは、高血糖でも低インスリン状態では合併症が進行しないことや、逆に血糖値や HbA1c が良くコントロールされていても、高インスリン状態であれば合併症が進んでしまうという臨床経過を裏付けるものである。

合併症のうち糖尿病性網膜症は、糖尿病の発症から 5-10 年で起こり、初期の単純性網膜症や増殖前網膜症の段階では自覚症状に乏しい。しかし、末期の増殖網膜症の段階では、新生血管の破綻による網膜出血を生じ失明に至ることもある。糖尿病性腎症では、腎臓の細い血管が障害を受け、糸球体濾過量の減少、すなわち腎機能が低下する。3 期（顕性腎症）や 4 期（腎不全期）では急激な腎機能の低下と顕性蛋白尿を生じるが、発症から 20-30 年で血液透析が必要になる（当院患者での検討）。本邦では、人口の高齢化にともない慢性腎臓病による透析導入事例が増加しており、糖尿病性腎症は透析導入疾患の 42%を占めている [7)]。糖尿病性神経障害では、自律神経系の障害（内臓）と運動・感覚神経障害がある（図２）。前者では、不整脈、胃の運動障害、下痢や便秘、排尿障害、勃起障害がある。また、後者では、眼筋や顔面神経の障害、四肢のしびれや疼痛、感覚麻痺、筋萎縮、こむらがえりなどがあり、足の感覚麻痺では外傷に気がつかずに難治性の皮膚潰瘍や壊疽が生じる。

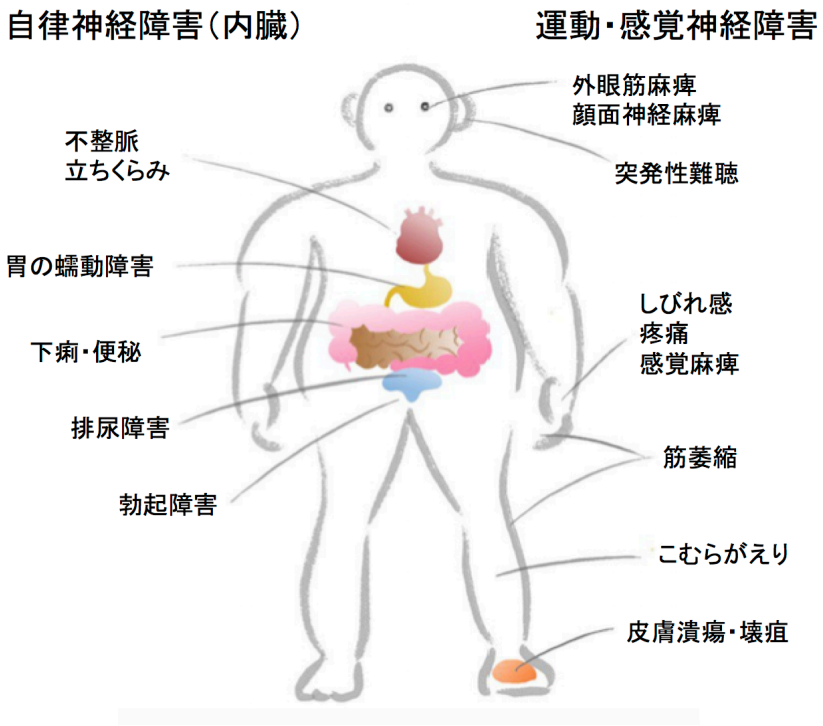

図２　糖尿病性神経障害の症状

２）　糖尿病と認知症

福岡県久山町（人口約 9,000 人）では、1961 年から町民に対して大規模な実地疫学調査が九州大学によって行われた [8]。いわゆる、久山町研究と呼ばれるものである。この調査では、住民に 1 日 3 食（主食はごはんが 60%、飽和脂肪酸の摂取を減らし、おかず・汁物はまんべんなくとって総カロリーを 1,600kcal にする）を守らせて 40 年経過観察を行い、生活習慣病（脳卒中、虚血性心疾患、認知症、がんなど）の発生状況を調査した。その結果、脳卒中に関しては有病率が低下したが、耐糖能異常は 1961 年から 2002 年にかけ 11.6%から 54%へと増加した（図 3a）[9]。また、糖尿病はアルツハイマー病の危険因子（ハザード比 2.1）と考えられた（図 3b）[5]。次に、糖尿病関連因子（空腹時血糖値、負荷後 2 時間血糖値、空腹時インスリン値、HOMA-IR などの上昇）と剖検所見による老人斑との関連を検討すると、負荷後 2 時間の血糖値やインスリン抵抗性の上昇は、老人斑の出現と有意に関連することが明らかとなった [10]。とくに、空腹時インスリン値は、多変量調整後のオッズ比で 2.03 (95% CI, 1.11 to 3.7, p=0.02)、HOMA-IR は、2.11 (95% CI, 1.18 to 3.79, p=0.01)であった（図 3c）[10]。

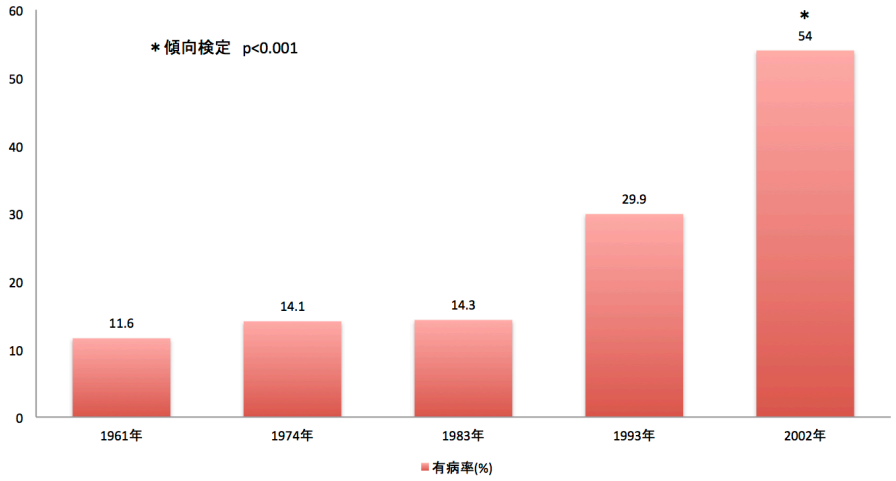

図 3a　耐糖能異常の有病率の年次推移（文献 9 より作成）

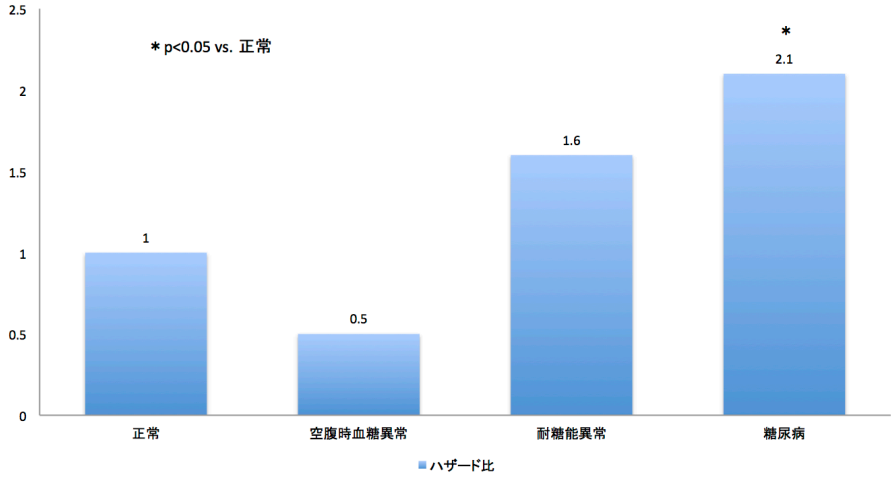

図 3b　糖尿病のアルツハイマー病発症リスク（文献 5 より作成）

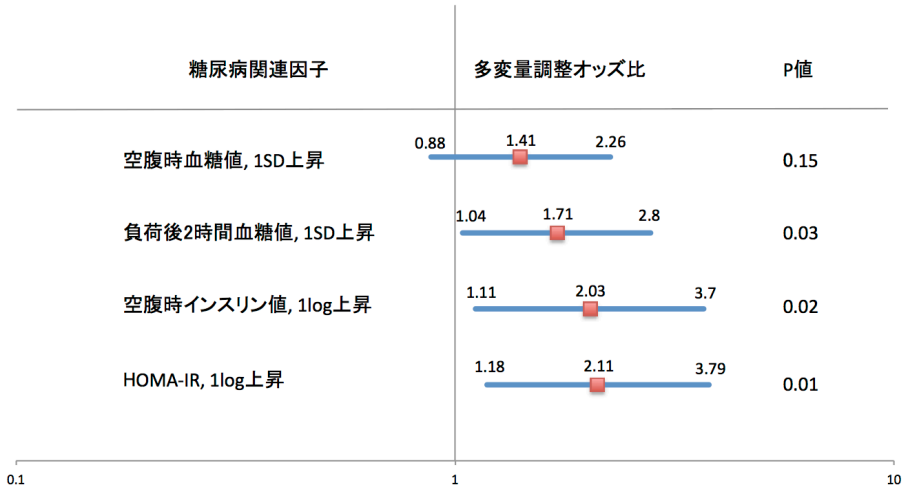

図 3c　糖尿病関連因子の老人斑発生リスク（文献 10 より作成）

３）　糖尿病とがん

糖尿病とがんには共通の危険因子がある。すなわち、加齢と性別（男性）、肥満、運動不足、不適切な食事（糖質の過剰摂取、赤身肉、加工肉の摂取、食物繊維が少ないなど）、喫煙やアルコールの過剰摂取などである。対策としては、例えば食事に関して言うと、当院では、糖質制限、高タンパク・脂質食を推奨し、カロリー制限はしない。つまり、高血糖、高インスリン状態を避けることが重要と考えている。

糖尿病とがん罹患リスクの関連では多くの報告があるが、日本における 8 件のコホート研究のプール解析（対象者 33 万 5,000 例）の結果によれば、糖尿病患者において全がん罹患リスクは 1.2 倍（男性 1.19 倍，女性 1.9 倍）に上昇していることが明らかになった [6)]。また、がん種別の相対リスクを検討すると、肝臓癌 1.97 倍、膵臓癌 1.85 倍、大腸癌 1.40 倍と有意な上昇がみられたが（図 4）、乳がん（0.95 倍）、前立腺癌（0.96 倍）などでは関連は認められなかった [6)]。

これらのことから、１）糖尿病（主として 2 型糖尿病）では発がんリスクが増加しているがん種が存在し、２）健康的な食事、運動、体重コントロールは、糖尿病のみならずがんのリスクを減少するために推奨されるべきであること、３）医療者は糖尿病患者に対して適切ながんスクリーニングを行う必要があること、４）特定の糖尿病治療薬とがん罹患のリスクの関連は明らかにされていないことから、治療薬選択の際にはがんのリスクを検討項目にすべきではない、という提言が日本糖尿病学会(JDS)や日本癌学会(JCA)から出されている [6)]。

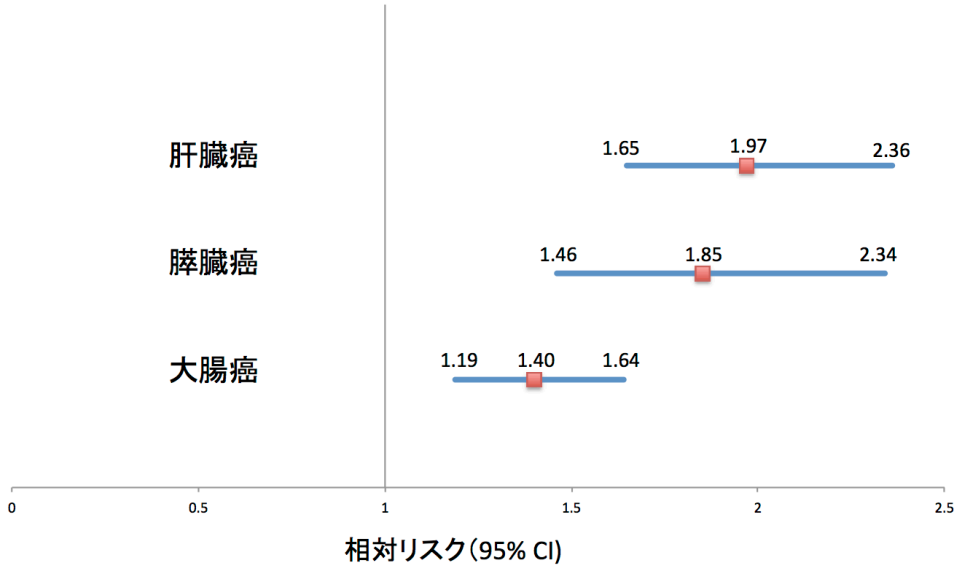

図 4　糖尿病患者における各種癌罹患リスク（文献 6 より作成）

４　糖尿病の薬物療法

１）　糖尿病治療の歴史

糖尿病治療の歴史上重要な出来事は、やはり 1921 年のカナダの外科医フレデリック・バンディングによるインスリンの発見であろう。わずか 2 年後にはノーベル賞を受賞することになったこの発見は、糖尿病で死を待つばかりの多くの患者の命を救った。その後、亜鉛により抽出方法が改善されたインスリンが使われるようになったが、1957 年にはビグアナイド系のメトホルミンが発売になっている。さらに、1961 年には血糖を上げる作用をもつグルカゴンが発見され、インスリンも合成(1978 年)や遺伝子組換え(1983 年)により大量生産されるようになる。さらに、診断面では 1999 年に持続血糖モニタリングシステム(CGMS)が開発され、現在では皮下埋め込み式のものも利用できるようになっている。この間に、新しい分子を利用した、GLP-1 作動薬（2005 年）、2014 年の SGLT2 阻害薬などの登場により、心不全や慢性腎臓病を有する患者に対する治療の選択肢が広まった（図５）。

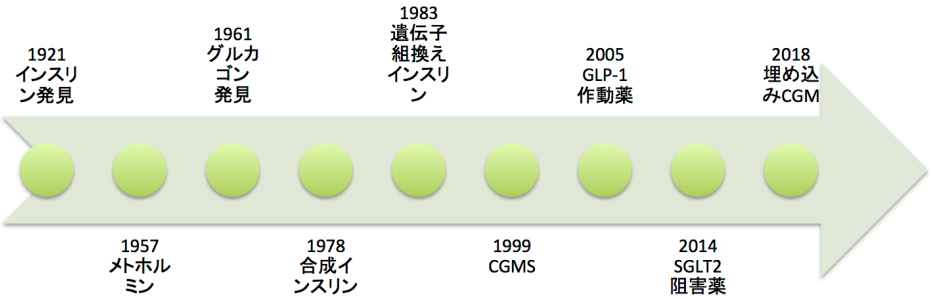

図５　糖尿病治療の歴史

２）　2 型糖尿病治療アルゴリズム

こうした背景から、日本糖尿病学会では 2022 年、本邦の 2 型糖尿病の病態や処方の実態、さらには併存疾患に対するエビデンスを加味した「2 型糖尿病治療アルゴリズム」を作成した（図６）[11]。このアルゴリズムでは、まずインスリンの絶対的適応・相対的適応を判断し、適応があるものに関してはインスリン治療を行い、そうでない場合は目標の HbA1c 値を設定し薬物療法に進む。これは、「熊本宣言 2013」あるいは「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（HbA1c 値）」をもとに決定するが、合併症予防の観点

からは、HbA1c 7.0%未満が妥当とされる。ただし、本邦では高齢者の患者も多いことから、服薬のコンプライアンス、コストなども考慮して行うことが望ましい。次にステップ 1 として、病態別の治療を考える。肥満でない場合は、インスリン分泌不全を想定して、DPP-4 阻害薬、ビグアナイド薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、SU 薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、イメグリミンなどを用いる。また、肥満例（本邦では BMI が 25kg/m^2 以上）では、インスリン抵抗性を想定して、ビグアナイド薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、イメグリミンなどを用いる。ステップ 2 としては、薬剤の安全性への配慮が必要である。これは薬剤ごとの特性を理解し、禁忌薬剤を用いないことが重要である。例えば、低血糖リスクの高い高齢者では、SU 薬、グリニド薬を避ける必要があり、腎機能合併症者には、ビグアナイド薬、SU 薬、チアゾリジン薬、グリニド薬は避ける。また、心不全合併者にはビグアナイド薬、チアゾリシン薬は避ける必要がある。次に、ステップ 3 であるが、昨今 SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬が慢性腎臓病（顕生腎症）、心血管疾患、さらに心不全に有用であるとの報告が海外からなされるようになり、アルゴリズムにも臓器保護効果のあるものとしてこれらの薬剤を取り上げている。例えば、慢性腎臓病や心血管疾患には SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬を、心不全には SGLT2 阻害薬の使用を考慮すべきとされている。最後に、ステップ 4 であるが、患者背景として、服薬継続率とコストなども考慮して薬剤選択を検討する必要がある。また、治療開始後およそ 3 ヶ月を目安に、糖尿病治療薬による治療法の再検討と修正を行うことも必要であり、設定した HbA1c の目標値に到達できなかった場合には、食事療法、運動療法、生活習慣の改善を促すと同時に、ステップ 1 に戻って薬剤の追加、増量、変更等を検討する必要がある。

図 6　2 型糖尿病治療アルゴリズム（文献 11 より作成）

３）　日本における糖尿病治療薬の推移

調剤レセプトベースの薬剤料からみた日本の糖尿病治療薬の推移を示すと、2013 年以降増加の一途をたどり、2017 年では総額が 4,000 億円を超える規模にまで増加した（図７）[12]。その内訳は、DPP-4 阻害薬が最も多いが、SGLT-2 阻害薬や GLP-1 受容体作動薬の伸びが大きいのに対し、α-グルコシダーゼ阻害薬、SU、チアゾリンなどは減少傾向である（図７）[12]。また、最近の 2022 年第 2 四半期（4 月～6 月）の医療用医薬品市場統計 [13]をみると、糖尿病治療薬は抗悪性腫瘍薬についで 2 番目の規模であり、薬価引き下げにもかかわらず増加している。また、2011 年から薬効内トップであった DPP-4 阻害薬のジャヌビアに代わって、SGLT2 阻害薬のフォシーガが前年比 7 割増で首位になった。

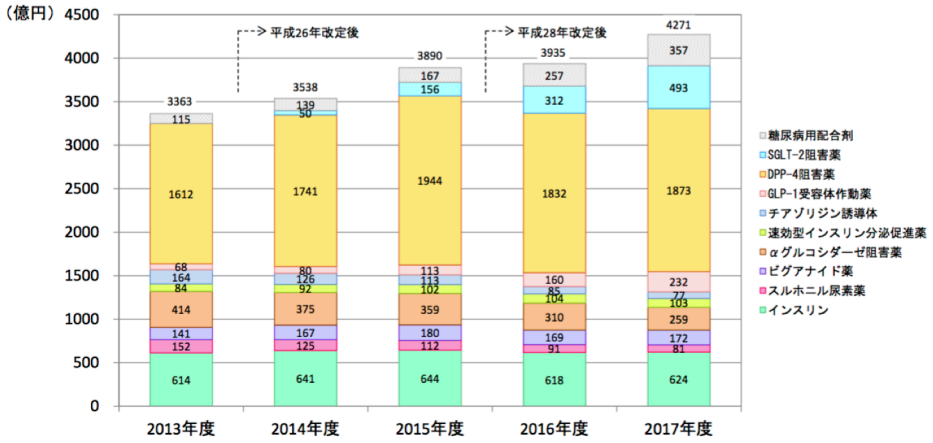

図７　糖尿病治療薬使用状況の推移（文献 12 の図を引用）

５　COVID-19 と糖尿病

COVID-19 の後遺症として、糖尿病が発症することが報告されている [14]。米国セントルイス退役軍人病院の Al-Aly らは、退役軍人で SARS-CoV-2 に感染し、30 日以上生存した患者 181,280 名のデータベースをもとに、感染後中央値で 352 日の時点での糖尿病の発生状況を、同時期あるいは過去の対照群と比較した [15]。リスク評価はハザード比（図 8a）および感染 12 か月後の人口 1,000 人あたりの超過負荷（図 8b)で検討した。その結果、糖尿病発症のリスクはハザード比が 1.40 (95% CI 1.36-1.44)で、超過負荷は 13.46 人（95% CI 12.11-14.84）であった。また、抗糖尿薬使用を加味した複合結果では、ハザード比で 1.46（95% CI 1.43-1.50)、超過負荷は 18.03 人(95% CI 16.59-19.51)であった。また、この傾向は重症度が増すに従って増加した。以上から、SARS-CoV-2 感染の後遺症として糖尿病が発生することが明らかになった。しかし、こ

のコホートでは、退役軍人である 65 歳以上の白人男性で、心血管疾患や脂質異常症を有する肥満者が多いことも念頭に置く必要がある。

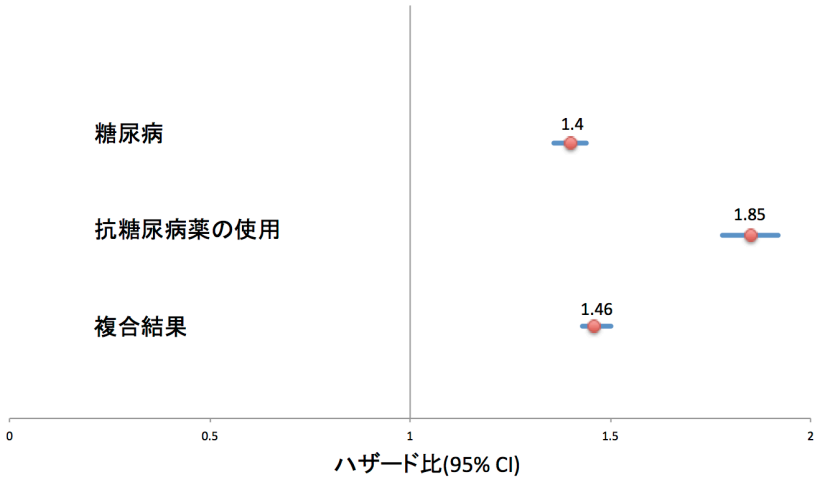

図 8a　COVID-19 後の糖尿病発生リスク（文献 15 より作成）

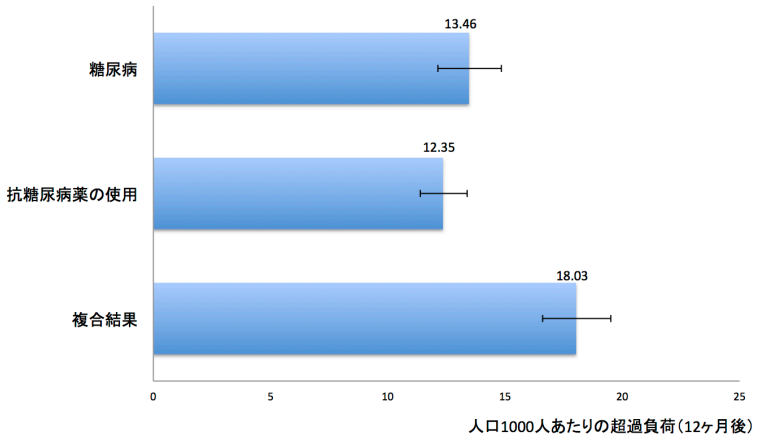

図 8b　人口 1,000 人あたりの超過負荷（文献 15 より作成）

それでは、1 型糖尿病に関してはどうであろうか。米国ケースウェスタン・リザーブ大学の Davis らのグループは、TriNetX Analytics Platform という 9 千万人規模の EHR をもとにしたデータベースを用いて、18 歳以下の小児における 1 型糖尿病の発生リスクを、他の呼吸器感染症と比較して検討した [16]。抽出された COVID-19 患者は 285,628 人であり、同数の他の呼吸器感染症と発生リスクを比較した。その結果、COVID-19 コホートの感染リスクは、感染後 1 か月、3 か月、6 か月におけるハザード比でそれぞれ、1.96 (95% CI 1.26-3.06)、2.10 (95% CI 1.48-3.00)、1.83 (95% CI 1.36-2.44)であった（図 9）。SARS-CoV-2 は膵 β 細胞に侵入し、細胞死や非インスリン産生細胞への

分化誘導を行うことが明らかにされていることから、1 型糖尿病の発症リスクをともなうと考えられる [14)]。

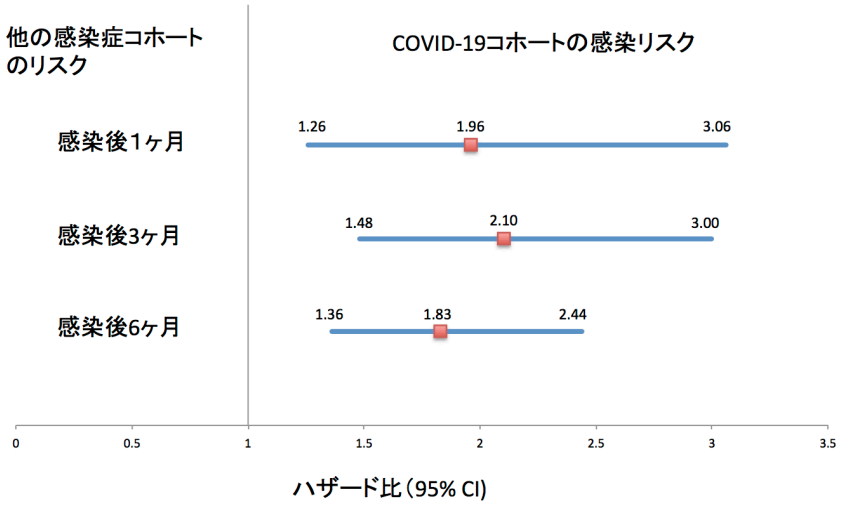

図 9　COVID-19 後の 1 型糖尿病発症リスク（文献 16 より作成）

6　おわりに

糖尿病では、高血糖あるいは高インスリン血症による様々な合併症が年余を経て発症する。このため、早期から生活習慣の改善や薬物治療により血糖やインスリンレベルを適正化する必要がある。血糖連続モニタリングシステムの発達や、臓器保護を有する新薬の登場により、糖尿病治療も大きな変革期にあると思われる。

文献

1）　https://www.smartshape.ca/blog/the-history-of-diabetes/
(cited 2022/12/19)

2）　日本糖尿病学会編著.　糖尿病治療ガイド 2022-2023. 文光堂　2022

3）　Brownlee M, et al. Ann Intern Med. 101: 527-537, 1984
DOI:10.7326/0003-4819-101-4-527

4）　Giacco F, Brownlee M. Circ Res. 107:1058-1070, 2010
DOI:10.1161/CIRCRESAHA.110.223545

5）　Matsuzaki T, et al. Neurology. 75(9), 2010
DOI:10.1212/WNL.0b013e3181eee25f

6）　Kasuga M, et al. Cancer Sci. 104(7):965-976, 2013
DOI:10.1111/cas.12203

７）　和田孝作他. 透析会誌. 53(12): 579-632, 2020

８）　https://www.hisayama.med.kyushu-u.ac.jp/　(cited 2022/12/19)

９）　Hata J, et al. Circulation. 128: 1198-1206, 2013
DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002424

１０）　Ohara T, et al. Neurology. 77(12): 1128-1134, 2011
DOI:10.1212/WNL.0b013e31822f0435

１１）坊内良太郎他. 糖尿病. 65(8): 419-434, 2022

１２）厚生労働省保険局調査課. 2019 年 4 月
https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/database/zenpan/dl/cyouzai_doukou_topics_h31_01-01.pdf　(cited 2022/12/19)

１３）https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=73479 (cited 2022/12/19)

１４）Hollstein T, et al. Nat Metab. 2: 1021-1024, 2020.
DOI:10.1038/s42255-020-00281-8

１５）Xie Y, Al-Aly Z. Lancet Diabetes Endoclinol. 10: 311-321, 2022
DOI:10.1016/S2213-8587(22)000044-4

１６）Kendall EK, et al. JAMA Network Open 5(9):e2233014, 2022
DOI:10.1001/jamanetworkopen.2022.33014

本論文は、第 95 回 TA 講演会「糖尿病と言われたら」(2022 年 12 月 22 日)の内容に加筆・修正したものです。

Published on line 2023/01/04 (v.1.8.1)

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.