1

特集 糖尿病薬早期開始のベネフィット総ざらい

# 機を逸さないインスリン注射療法開始のベネフィット

河盛隆造
順天堂大学 名誉教授，順天堂大学大学院 医学研究科（文部科学省事業）スポートロジーセンター センター長

2型糖尿病治療では，健常人にみる“糖のながれ”を再現するように努力すべきであろう．絶食時には，膵島から分泌されたインスリン・グルカゴンにより調整された肝・グルコース放出率と全身細胞・グルコース取り込み率が一致し，血糖値は正常域に維持される．食事摂取時には，炭水化物から緩やかに分解されて生じたグルコースが肝に流入するが，瞬時に分泌されたインスリンも肝に到達する．肝はインスリンの働きでグルコース放出率を抑え，大半のグルコースを取り込む．だからこそ暴飲暴食しても食後血糖値は150 mg/dlを超えることはない．しかし，肝・グルコース取り込み率が低下するとただちに食後高血糖を呈することとなる．その機序として，肝でのインスリンの働きの低下と，インスリン分泌低下のいずれかが挙げられよう．

しかし「軽度の高血糖だ」と放置すると，β細胞のインスリン分泌能が低下することが分子レベルで次々と報告されている．糖尿病と診断された例に対して，速やかに高血糖を取り除き，内因性インスリン分泌を回復させることが必須であろう．

インスリンが発見され，臨床応用に供されてから96年にもなるが，いまだにmiracle, magic drugである．どのような症例においてもインスリンを注射すれば血糖値は降下する．しかし，インスリン皮下注射は，“決して生理的インスリン補充療法ではない”．皮下注射されたインスリンは主に筋でのインスリンの働きを高め，血液中のグルコースを筋に取り込んでいるにすぎないのだから，肝の門脈域でのインスリンレベルは高まらず，健常人にみる“糖のながれ”を再現して血糖値を下げた，とはいえないことになる．門脈にインスリンを流入させる膵β細胞の再生医療が可能になるまで，1型糖尿病患者におけるインスリン皮下注射療法は，緻密にインスリン投与量を調整し，低血糖を起こすことなく，かつ食後高血糖をも制御していくことが望まれる．

一方で2型糖尿病患者においては，病期が早期であっても，たとえ進行していても，緻密な薬物療法を駆使して正常血糖応答を維持することにより内因性インスリン分泌を回復させると，健常人の“糖のながれ”を再現することができる．その手段としてインスリンの活用を実践することを躊躇すべきではなかろう．「敗戦投手にしないように，最後の手段にしないように」インスリンを用いたい．

## はじめに

インスリン発見の地，トロント大学は「インスリン発見100周年シンポジウム」を2021年に開催すべく，今から3年も前に準備を開始した．「2021年には糖尿病はどうなっているか？」，討論が始まった．筆者はその討論で，「1型糖尿病は再生医療の進歩で，治癒する病気になっている」と述べた．iPS細胞，ES細胞の活用，さらには膵外分泌組織からの内分泌細胞への分化促進技術などの活用により，患者の膵β細胞を再構築することができよう．移植後の免疫応答を，biomembraneなどの進展とその応用により克服できるであろう．企画委員会の他のメンバーも，“promising, probable”と同意してくれた．それまでの間，1型糖尿病患者の血糖コントロールをより良好に保ち，決して血管障害を発症させないことが明確な治療目標になる．

一方，世界で激増し続ける2型糖尿病はどうなっているであろうか．筆者は「2型糖尿病と診断されるとすぐに治療して，“元の糖尿病でなかった状況に戻る”のがあたりまえ，という時代になっている」と強調したが，他の委員全員から，“You are too optimistic!”と言われた．そこで，「日本ではカナダや米国と異なり，すべての人が定期健診などを受診することが義務付けられており，その結果，早期に糖尿病と診断されている．1年前には正常だったのに，この1年生活にどのような変化があって糖尿病が発症したのか，詳しく聴取し，その原因を除去するように指導することにより，正常血糖応答に復している例が絶えずみられている．これをより強化していくので実現可能だ」と言った．皆からは“Good luck!”と冷たく言われたが，少なくとも日本ではそうなっているように，最前線の医師には今こそ全力を尽くしてもらいたい．現実に，2型糖尿病の治療に長い間専念している患者の現状を理解すれば，そのことの重要性が理解できるはずである．さらに大切なことは，全国民が糖尿病に関して正しく認識できるように，より教育を深めることである．巷には「これさえ食べなければ糖尿病は治る」「これを食べたら糖尿病がよくなる」といった類いの情報が満ち溢れており，さらに“糖尿病になるとおいしいものは食べられない，疲れ切った体でジョギングしなければならない”といった間違った認識が行き渡っているからであろうか，治療を受けようとしない「糖尿病放置病」の方が激増しているからだ．診断した健診の医師が，必ず疾病に関して正しい教育を施し，その治療効果を見極めるべく定期的に受診するように説得することが今，最も望まれることであろう．

## 2型糖尿病治療の目的は？ ～内因性インスリン分泌を決して枯渇させないこと～

症状のまったくない2型糖尿病患者をなぜ，厳格に治療しなければならないのだろうか？ たとえば，2型糖尿病のインスリン療法の現状を考えてみよう．2型糖尿病に対してインスリン療法を施す目的は，「HbA1cを7％内外にもってくる」ことではないはずだ．インスリン療法を開始する例の大半は，2型糖尿病として長年治療を受けている．そして徐々に経口糖尿病薬の量も種類も増え続けたにもかかわらず，血糖コントロール状況が悪化し，「残された手段はインスリンしかないと思います．専門医をご紹介しましょう」と言われ来院したケースであろう．筆者は，インスリン療法導入の究極の目標は「再び内因性インスリン分泌を回復させ，さらにインスリンの働きを高め，インスリン注射を中止しても良好な血糖コントロール状況を維持できるようにすること」と信じ実践してきた．

インスリンを用いていながら良好な血糖状況に達しないでいると，患者は「長年2型糖尿病ですから，飲み薬で十分ですよ，と言われてきたのに，私はもう1型糖尿病と同じ状況になってしまったのですか」と聞いてくることが多い．この質問に，どのように答えると患者は納得してくれるであろうか．“2型糖尿病もnatural historyとして1型糖尿病へと変化してしまうのですか？”