

## 青森県臨床内科医会 第5回市民公開講座

### 特別講演Ⅱ

「変化する糖尿病治療 ―これまでとこれから―」

芙蓉会村上病院 糖尿病内科 増田 光男 先生

村上病院の増田です。どうぞよろしくお願ひいたします。さきほどお話しされました池島先生は私の後輩で、その後を引き継いだ形で、お話したいと思います。タイトルは『変化する糖尿病治療』ですが、これまでの糖尿病治療は、どうだったか、そしてこれからどうなるか、というような話を少しさせていただきたいと思います。

先程もお話がありましたように糖尿病人口が5年ごとに厚労省から報告されています。2012年の報告では糖尿病と予備軍の方を合わせて2050万人位ということです。予備軍の方の数が少し減ってきていますが、これはメタボ検診とか、糖尿病に対して、皆さんがいろいろな知識を持ち予防対策をしている結果だと思ひます。また、病院に通っている人たちが過去には5割をきっていたのですが、ようやく6割位になりました。糖尿病が有名になって、皆さん自身が身体の事に気を付けているということだろうと思ひます。

人類が誕生して、だんだん成長していくわけですがけれども、病気も増え、現在では、肥満の方が日本では2300万人、高血圧が4300万人、糖尿病が2000万人ぐらいいるということです。これらの疾患は生活習慣病に全部含まれます。肥満になると、いろいろな病気が出てきます。癌が出たり、膝が悪くなったり、喘息とか、睡眠時無呼吸症候群とかいろいろな病気が起ってきて、どうも早死にするという報告があります。糖尿病が何時頃からあったかといひますと、紀元前1500年位に書かれたエーベルスのパピルスに糖尿病らしいことが書かれているということですから、非常に古い時代から、糖尿病はあったということになります。そこには尿がいっぱい出て、喉の渇きが激しくなる病気ということしか書いていないんですが、恐らくこの症状は糖尿病の症状だと思ひます。では、当時どういふ治療をしたかといふと、ニワトコの実、胡瓜の花、なつめ、ミルク、ビールを一緒にして、それをこして4日間飲むという治療法があったそうです。日本では平安時代の藤原道長という貴族が糖尿病だったということです。藤原道長は、娘さん達を宮中に中宮として送って『この世をばわが世とぞ思ふ望月の欠けたることもなしと思へば』と歌った方です。藤原道長の人生はこの世はすべてがまるで自分のもののように思へ、満月で欠けている所は何一つないという意味の歌です。この時代を牛耳って好きなことをやれた方であります。外に出かけ

る時は牛車に乗って出かけ、食事も美味しい豪華な物を食べていて、過食と運動不足から糖尿病になったと思われます。最後には目が見えなくなり、背中に膿が出来て、敗血症のようなことを起こして亡くなっています。

これは青森の三内丸山遺跡の写真ですけれども、この当時は太っている方というのは、ほとんどいなかったと思います。木の実を食べたり、クリとか胡桃とか、狩猟をやって、鹿や兎などを獲って食べていたらしく、狩猟農耕民族でした。現代では、自家用車が一家に1台だけでなく2～3台あり、車社会でほとんど歩かなくなったために、糖尿病が増えていると考えられます。

先程、インスリンの話が出てきました。太ってくるとインスリンの効きが悪くなるので、だんだんインスリンをたくさん出すようになります。この状態をインスリン抵抗性というふうに話しています。昔は自分達で耕したり、獲物をとってきて、運動をして食べていましたが、時代が進んで飽食の時代と言われるようになりました。日本人は元々身体を動かす民族で、インスリンの抵抗性が少ない民族です。外国の方はかなり太っていても、糖尿病でない方もいらっしゃいます。ところが日本人は、少し太っただけで糖尿病になってしまうということが分かっています。小太りでも日本人の場合は気をつけなければいけないということになります。

池島先生のくり返しになりますが、食事と運動の話をしただけします。食事は栄養素のバランスとエネルギー量が大事で、規則的な食事と腹8分目がお勧めです。しかしなかなかこれを守れないというのが、常だろうと思います。食の連鎖反応というのがあります。物を買ってくると、食べないわけにはいかない。近くにあると、これもまた食べないわけにはいかない、ということになります。この食の連鎖反応をうまく断ち切らなければいけません。買わなければ一番いいんですけれども、買うのを少し少なくするとか、買って来ても手の届くところに置かないで遠くにおいて置くとか、何か工夫をしないと、何時まで経っても悪循環が続いていくことになります。

食べ物によっても血糖の上がり方が違います。ご飯、パン、そばなどの炭水化物は、食べると直ぐに血糖が上がってきます。肉や魚などのタンパク質はゆっくり。脂肪はさらに後の方で上がってきます。野菜はあまり血糖が上がりにませんので、野菜を先に食べてからごはんを食べた方が、ごはんを食べる量も少なくして済み血糖の上がり方が少ないということになります。炭水化物を食べないでおかずだけでいくと、そんなに血糖は上がらないということになりますが栄養のバランスが崩れます。3大栄養素の摂取比率は、日本人の食事では5割から6割が炭水化物です。最近、炭水化物の摂取量を少なくすると血糖が上がらなくてよい良いということで、炭水化物制限食がブームになっています。ただ、炭水化物が少なくなりますと、脂肪や蛋白質の量が多くなります。過剰なたんぱく質の摂取は腎臓へ影響が出てきます。特に年配の方は、腎臓の

働きが少しおちてきますので、注意しなければいけません。脂肪が増えて動脈硬化を進ませることもなります。糖尿病学会では、炭水化物を極端に制限して、体重を減らすことは、長期的にみると、必ずしもいいという証拠がないので、今のところは、特に勧められないという見解をとっています。

運動の種類は歩くことやジョギングなどの有酸素運動とレジスタンス運動といって、筋力を増やす運動、この二つをペアでやるのがいいというふうにいわれています。歩くことは、インスリンの効きを良くします。腕立てや腹筋は筋肉を増量していきます。年をとって筋力がおちてくると、つまずきやすくなりますから、スクワットなどで下肢の筋力を鍛える事が大事です。皆さんの資料の中に「糖尿病予防及び管理のための栄養と運動」という冊子がありますが、初級編から、上級編まで色々な運動が書かれています。今日、お帰りになったら、是非これを参考にして運動をされたらいいと思います。膝が悪いとか、腰が痛いとかで歩くことが大変な方がいらっしゃると思いますが、そういった時には椅子に座りながら足踏みをするとか、つかまってスクワットをするとか、いろんな事を考えて、とにかく体を動かすということが糖尿病の予防治療のためには大事になります。運動によって、減る血糖の値は非常に少ないので、運動をして血糖を下げようという考え方ではなくて、健康のために運動をするという気持ちで、万歩計をつけて、いろんな運動をされたらいいかと思います。先程も話がありましたが、意外と運動で消費するカロリーは少ないということです。運動は血糖を改善することだけではなく、いろんな効果があります。運動を続けるということが大事です。運動の強さは無理をしないで、軽い運動から始めていくというのがコツです。汗がいっぱい出るような運動は、ちょっときつすぎで、少し汗ばむぐらいの運動が最適です。なるべくエレベーターやエスカレーターを使わないで、1階でも2階でもよいので歩いて上ったり下ったりするという習慣を身につける事も大切です。ウォーミングアップとクーリングダウン、運動をする時の靴も非常に大事です。

話が変わりますが、日本人は非常に長生きです。私が生まれた昭和22年は平均寿命が50歳位ですので、もう私はこの世にいないはずだったんですけども、どんどん平均寿命が延びています。平均寿命は、生まれた人がどの位生きるかという年齢ですが、去年のデータで男性が80.2歳で世界第4位、女性が86.6歳で世界第1位です。日本人の寿命は、90歳代も夢ではありません。しかし、糖尿病の方は糖尿病の無い方と同じ位長生きしているかというと、実は10歳位早く亡くなっています。これがだんだん縮まっていけばいいんですけども、糖尿病の方はいろんな合併症を起こしてきますので、どうしても長生きできていないというのも確かです。もうすぐ敬老の日ですが、毎年、この時期に100歳以上の方達の人数が市町村別で発表されます。今年、日本の100歳以上の長寿者は58,820人です。男性は7,600

人位、女性は50,000人位で、圧倒的に女性が長生きしています。女性は強いですね。毎年少しずつ100歳以上の人が増えていきますので、皆さんも100歳あるいは108歳とか、ギネスに載る位の人も弘前市とか青森市から出れば素晴らしいかなと思います。元気で長生きが大事です。長生きしても寝たきりだと困るので、元気で長生きできるように、食事と運動、ストレスをためずに健康管理に努めていただけたらと思います。

長生きするコツについてお話しします。これは私の師匠の後藤先生がよく、講演でおっしゃっていた「亭主を早死にさせる10カ条」を少し変えたものです。亭主に生命保険をいっぱいかけて早死にさせて、その後は気楽に行こうという手です。この反対をやっていただくということが大事ですので、誤解しないでください。まずは、どんどん太らせる。先ほど、言いましたように、太っていると、長生きしていないという事が分かっています。痩せ過ぎも長生きしていませんが、まずはたくさん太らせる作戦です。2番目は脂こったり、魚より肉です。高い肉を買ってきて、牛でも何でもいっぱい美味しい物を食べさせてください。それから、血压には、しょっぱい物、塩分は駄目ですので、3番目に塩味に少しずつ慣れさせる作戦です。この慣れさせるというのが非常に大事です。いきなりしょっぱい物を出すと、直ぐに気付かれますので、少しずつ、少しずつ、塩を盛って慣れさせるのがコツです。4番目は、お菓子や菓子パン、果物など、先程いろんな美味しい物を池島先生が教えてくれましたので、あそこに出て来たカロリーの高い物を買ってきて間食として食べさせてください。5番目はお酒ですが、お酒はほどほどだと駄目でたっぷりです。十分、もう酔っぱらって良いので、いっぱい飲ませてください。6番目はタバコです。タバコも自由に好きなだけ吸わせて構いません。ただ、家の中で吸ってもらうと自分も被害を受けますので注意が必要です。7番目は上げ膳、据え膳で亭主をいつも座らせておくことです。8番目に夜更かしをしてもおとがめなしです。9番目は旅行やスポーツですが、これは御法度です。最後の仕上げが極め付きです。始終文句を言っていじめることです。今お話しした事を実行していただくと、亭主は早死にするわけですので、この逆を実践すれば長生きが出来るということになります。

それでは糖尿病の治療薬についてお話しします。私が医者になった40年位前は糖尿病の飲み薬はスルホニル尿素薬とビグアノイド薬の2種類しかなかったんです。スルホニル尿素薬が主に使われていましたが、非常に作用の強い薬で、低血糖を起こして、救急車で運ばれて亡くなる人や植物人間のようになる人がおられました。

当時糖尿病の検査は尿糖でやっていました。血糖が簡単に測れるようになったのはだいぶ後です。血糖を測るのに半日位かかった時代がありました。入局1年目の私たちの仕事は、朝早く病院へ行って、患者さんの耳たぶをランセットで刺して出てくる

血液をピペットに吸い取り、研究室に戻って血糖を測ることでした。

ビグアナイド薬は乳酸アシドーシスを起こしやすいということで一時あまり使われなくなりました。

糖尿病の薬はしばらく新しい薬がありませんでしたが、1993年に $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、その後インスリン抵抗性改善薬のチアゾリジン薬、速効性インスリン分泌促進薬のグリニド薬が登場しました。2009年にインクレチン関連薬であるDPP-4阻害薬が出ました。この薬が今、爆発的に売れていて、糖尿病で薬を飲んでいる方の6割〜7割位で使用されています。それだけ効きもいいし、副作用も少ない使い勝手の良い薬です。そして、つい最近SGLT2阻害薬という薬が出てきました。

スルホニル尿素薬とグリニド薬は、膵臓の $\beta$ 細胞に働いてインスリンを出す薬です。ビグアナイド薬、チアゾリジン薬はインスリンの抵抗性を改善し脂肪や筋肉などでインスリンを効きやすくする薬です。ビグアナイド薬は肝臓で糖を作るのを抑制し、骨格筋などのインスリン感受性を改善する働きがあります。DPP-4阻害薬は小腸粘膜から分泌されるインクレチン（GLP-1）というホルモンの働きを高め、膵臓に働いてインスリンを分泌させ、グルカゴンの分泌を抑制します。グルカゴンは血糖を上げる働きがありますので、この分泌を抑制すると、血糖が上がるのを防ぐことができます。その他に $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬と最近登場したSGLT2阻害薬があります。 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害薬は小腸での糖の消化や吸収を遅らせることで食後の血糖の上昇をゆるやかにします。SGLT2阻害薬はブドウ糖を尿に全部出してしまうという薬です。

糖尿病にはインスリンの効きが悪いタイプと、インスリンの出が悪いタイプ、大きく分けて、この2つのタイプがあります。太っている人はインスリンの効きが悪いタイプの方です。インスリンの効きの悪い方にはインスリン抵抗性改善薬、インスリンの出の悪い方にはインスリンの出を増やすような薬を使います。患者さんのタイプや合併症の状態に合わせて適切な薬を使うことになります。

薬を飲んでいて、だんだん効かなくなるという現象があります。最初薬が1錠でよかったのが、2錠になって、他の薬が増えていくことになります。薬が効かなくなった状態を二次無効といいます。その中には、薬が効かなくなったのではなくて、食べ過ぎで血糖コントロールが不良になっている方がいらっしゃいます。血糖が良くなると、安心して皆さん食べちゃう方や低血糖が怖くてたくさん食べてしまう方がいます。そのうちに膵臓の働きが悪くなって、結局、薬が増えていって、インスリン注射が必要になる方もいらっしゃいます。食事と運動が糖尿病の治療の基本です。

糖尿病のコントロール状態がいいかどうかをみるには、体重が一番簡単だと思います。体重が増えてきた場合には、食べ過ぎになっていないか、運動不足になっていな

いかというような事を注意されて、早めに元の体重に戻してやるのが大事です。二十歳ぐらいの時の体重を維持している人がベストといわれています。

インクレチン関連薬は飲み薬のDPP-4阻害薬の他に注射薬のGLP-1受容体作動薬があります。どちらも血糖の高さに合わせて作用するので、単独では低血糖を起こしにくく体重を増やさないという特徴があります。食欲を少し抑えてくれるので、今まで間食をしていたのが食べなくてもよくなったとお話する方もいらっしゃいます。DPP-4阻害薬には膵臓のβ細胞が増えてくるとの期待がありますが、まだ分かっていません。しかし、動脈硬化を抑える、心臓や脳を保護する、血圧を下げる、コレステロールを下げる、尿のアルブミンを減少させるなど、いろんな報告が出てきています。ヘモグロビンA1cは1%前後下がります。また、いろんな飲み薬やインスリンと併用することができます。今のところ、大きな副作用もなく、非常にたくさん使われていますが、さらに長期に使った場合の安全性が求められます。

今年の4月に発売されたSGLT2阻害薬という薬です。1835年にりんごの樹皮からフロリジンという物質が発見されています。このフロリジンは、下痢など副作用が強くて患者さんに飲んでもらうことができず、製品化は少し無理だろうということで、研究が頓挫していたものです。SGLT2阻害薬は腎臓でのブドウ糖の再吸収を抑制して、尿中にブドウ糖を出してしまうという作用の薬です。

普通の人には血糖が大体170mg/dl位で、尿糖が出る仕組みになっています。ところが、腎性糖尿といって、尿糖の出やすい人がいます。この人は、血糖が120とか140mg/dl位で尿に糖が出てきます。しかし、尿糖が出て糖尿病でないのに糖尿病薬を飲むと低血糖が起きてしまいます。この腎性糖尿というのは、実はSGLT2の異常によっておこっているんだということも分かってきました。

SGLT2阻害薬では脱水に注意が必要になります。脱水により脳梗塞を起こしたとの報告があります。また、膀胱炎などの尿路感染症を起こしやすいといわれています。水をたくさん飲んで脱水を起こさないよう注意が必要です。体重が減りますが脂肪の他に筋肉も落ちて、いわゆるサルコペニアが起きる心配もあります。今のところ若くて太っている方が対象です。私の患者さんで、110kg位の人で、若い人ですけれども、体重が18週で12kg減って、HbA1cも3%位減った方がいます。血圧も少し下がりました。まだ登場したばかりの薬で、長く使ってみて有効性がどうかという判断が非常に大事ですので、注意して使用しなければいけない薬かもしれません。

注射薬にはインスリンとGLP-1受容体作動薬があります。

1921年にバンチングとベストがインスリンを見つけます。そして、1922年には患者さんに使われました。糖尿病の患者さんはこのインスリンが見つかったおかげ

げで長生きが出来るようになったわけで、バンチングはのちにノーベル賞をもらっています。膵臓にランゲルハンス島というところがあって、インスリンとグルカゴンとソマトスタチンというホルモンを出し、お互いに調節し合って血糖のコントロールをしています。食べた物はグリコーゲンとなって肝臓に蓄えられます。そして、空腹時や食事が摂れない時には、肝臓のグリコーゲンを分解してブドウ糖を補っていているわけです。昔、レバシュリンという薬がありました。肝臓のエキスとインスリンが入っているこの薬は、肝臓に働いて、グリコーゲンの蓄積を起し、血糖を下げ、お腹を空かせて、たくさん食べさせ、胃の排泄運動を活発にする作用があります。痩せた人、栄養不良の人たちに、このインスリンと肝臓エキスの入った注射をして、太らせる治療に使っていたようです。

インスリンは昔豚や牛から作っていました。たくさん作ったら豚や牛がなくなるんじゃないかというふうな話もあったくらいでした。かつおなど魚からもインスリンが作られていました。その後1977年に、遺伝子組み換えで人工的にヒトインスリンが作られるようになりました。インスリンの種類も増え効き方も様々です。その方に合った使い方が必要になっています。

血糖測定をされている方がいると思います。血糖測定器もたくさんの種類があります。最近、血糖を持続的に測る500円玉位の大きさのアイプロ2という器械ができました。睡眠中など普段測定できない時間の血糖値も知ることができるようになりました。良質なヘモグロビンA1cということばが良く使われます。同じヘモグロビンA1cでも血糖の高い低いがあるデコボコの多い方は血糖値の一定している方より予後が良くありません。1日の血糖変動で血糖が最初に急に上がってゆっくり下がるのと、ゆっくり上がって急激に下がるのでは急に下がる方が合併症を起こしやすいようです。

インスリンポンプの治療をされている方もいます。膵臓移植、ランゲルハンス島移植という治療法もあります。膵臓移植やランゲルハンス島移植はできる病院が限られており東北地区では東北大学と福島医科大学です。又、吸入のインスリンがアメリカでは使われるようになったという事です。

加齢黄斑変性という失明になる病気があります。この患者さんに理化学研究所のチームがIPS細胞を作って網膜に移植したという報道がありました。患者さん自身の皮膚からとった細胞をつかってIPS細胞を作り、網膜の細胞シートを作って、それを移植したということです。世界で初めて行われました。これからいろんな病気でIPS細胞が活用されるんじゃないかと期待されるわけです。

2020年、東京オリンピックが決まりました。2021年にはインスリン発見100年目を迎えます。アテネから始まって日本でオリンピックが開かれるのは3回目

になります。日本糖尿病協会に走るチームがあります。富士山の絵が入った青いユニフォームを着て、みんな走っていますので、アップルマラソンでこういう人がいましたら、是非応援してください。11月14日が世界糖尿病デーで、インスリンを発見したバンチングの誕生日です。青森ではアスパムをブルーにライトアップします。是非、弘前でもどこか、ブルーにライトアップできればいいかなと思っています。今村先生の病院でも、弘前のお城なんかがあればいいですね。世界中のあちこちでブルーライトアップが行われます。11月14日という日を記憶にとどめていただければありがたいです。

糖尿病の治療は、この数年で非常に変わってきています。薬もどんどん変わっていますし、IPS細胞の活用とか、これからも大きく変わると思っていますので、糖尿病が治る時代は、そう遠くないんじゃないかなという気もいたします。ご清聴ありがとうございました。