

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

第12回 II. テーラーメイド医療の実際

1. 臨床的多様性に基づくテーラーメイド医療

2型糖尿病 (分泌低下 vs 抵抗性, 肥満 vs 非肥満)

Key Word

糖尿病, インクレチン, GLP-1
受容体作動薬, DPP-4 阻害薬

執筆



宮川潤一郎 (Miyagawa Jun-ichiro)
兵庫医科大学 糖尿病・内分泌・代謝科 教授

1952年 生まれ, 1979年 広島大学 医学部 卒業, その後同大学 同学部 解剖学第2助手を経て
1980年 大阪大学 医学部 解剖学第3助手, 1983年 同大学 同学部 第2内科 入局, 1992年 同 助手, 2000年
同 講師, 2005年 兵庫医科大学 内科学 糖尿病科 助教授, 2010年より現職.

はじめに

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus ; T2DM) は, インスリン分泌能の障害およびインスリン抵抗性の増大を種々の程度に有する結果, エネルギー媒体である血中グルコース濃度が上昇し, 血管合併症すなわち, 特異的病変である細小血管症を引き起こし, 非特異病変である大血管症 (障害) の進展を促進させる代

謝疾患である. 治療にあたっては, インスリン分泌能障害およびインスリン抵抗性増大がどの程度病態形成にかかわっているのか把握したうえで薬剤を選択することが望ましい.

一方, 2型糖尿病治療は, 新たな治療薬として登場したインクレチン関連薬により著しい変革を遂げつつあり, パラダイムシフトを起こした

といっても過言ではない.

このような状況のなかで, 2つの病態を考慮に入れた糖尿病治療薬の選択, すなわちテーラーメイド医療はより行いやすくなったと考えられ, インクレチン関連薬を含めた新たな治療アルゴリズムの構築を試みる.

インスリン分泌障害と日本人2型糖尿病

日本人 (アジア系人種) のインスリン分泌能は, 欧米人に比較して正常耐糖能の状態でも 1/2~1/3 程度にとどまるといわれており, 日本人はインスリン分泌が少なくても代謝学的に不都合を生じにくい人種である. これは, 農耕民族として穀物 (炭水化物) を主食としてそれを備蓄しながらエネルギー摂取を行って進化したため, 狩猟系民族と異なり獲物を捕獲し一気にエネルギー摂取しないしは栄養摂取を行う必要のない低脂

肪摂取傾向の人種であったことが影響していると考えられる. したがって, 欧米人に比較してインスリン分泌をそれほど必要とせずに血糖値を維持できる遺伝的体質が形成されたと思われる. ところが最近, とくに第2次世界大戦終了後, 食餌の欧米化により脂肪摂取量が増加し, それに伴って肥満の頻度も増加してインスリン必要量は増加した. 元来, 内因性インスリン分泌能が少なく (インスリン分泌能が欧米人に

比較して弱い状態で) 済んできた人種がこのような状況にさらされるとその要求に対応できず, 血糖値の恒常性維持に十分なインスリン分泌ができなくなり, 血糖値は上昇 (耐糖能が悪化) しやすくなる. すなわち, 日本人 (アジア系人種) はインスリン分泌能の脆弱な人種であるといえ, 膵β細胞数ないしは膵島数 (=膵β細胞量) が少ないといわれている.

インスリン抵抗性と日本人2型糖尿病

肥満を特徴とし高度のインスリン抵抗性を有する欧米人において, 2型糖尿病における2大病態のひとつ, インスリン抵抗性 (インスリン感受性の低下) の増大は普遍的な病態であるといえる. 経口グルコース負荷試験時のインスリン分泌能の結果からみると, 彼らのインスリン分泌能は日本人 (アジア系人種) のインスリン分泌能に比べて明らかに強く, これは膵β細胞量が多いことに

由来するといわれている. 逆に日本人のインスリン抵抗性は元来少なく, インスリン感受性は欧米人に比べて強いと考えられる. しかし, 軽度の肥満状態をきたしてインスリン抵抗性が少しでも増大すると, インスリン分泌能が脆弱であるがゆえにたちまち血糖値は上昇 (耐糖能が悪化) しやすくなる. このように, インスリン分泌障害とインスリン抵抗性の2つの病態で考えると, 比較的やせ

型 (非肥満) の多い日本人2型糖尿病に対する糖尿病治療としては, 一見肥満が存在するようにはみえない“かくれ肥満”や“内臓肥満”のような病態を見逃さないよう注意したうえで, 基本的に膵β細胞機能を改善ないしインスリン分泌を増強する治療を先行させるべきであろうと考えられる.

糖尿病治療の開始時期と日本人糖尿病患者に対する血糖管理目標

耐糖能健常者と糖尿病あるいは耐糖能障害者を区別する明確な基準があるわけではない. まず食後血糖値, さらには空腹時血糖値が徐々に上昇していき, 2型糖尿病の診断基準を満たした時点でそのように診断

される. 医学的見地からみれば, たとえ糖尿病の診断基準に適わなくても, 耐糖能障害に対する治療を開始すべきかもしれない. 我が国において, 現状では糖尿病患者の病態に応じた経口糖尿病治療薬, インス

リン注射薬, および GLP-1 受容体作動薬 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist ; GLP-1RA) を用いた治療アルゴリズムは示されていない. 2009年に発表された ADA/EASD による糖尿病治療コンセン