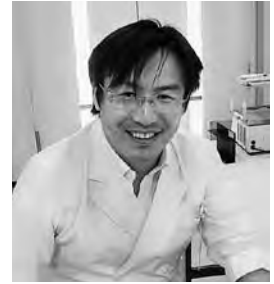


新生児糖尿病とDEND症候群

自治医科大学医学部 生理学講座総合性理学部門 下村 健寿



社会問題としての糖尿病

日本では糖尿病患者の数が激増の一筋をたどっている。

国際糖尿病連合（IDF）の報告によれば昨年の日本の糖尿病人口は1,067万4,320人に上る。

この数字だけではピンと来ないが、日本の成人人口が9,534万人、そのうちの1,067万人が糖尿病であるとすると糖尿病の有病率は11.2%、つまり成人の10人に1人が糖尿病だという計算になる。この数字はこれからも上昇していくことが予測されている。

ご存じのとおり、糖尿病の治療は初期であれば食事療法と運動療法の組み合わせになるが、血糖コントロールが悪化していった場合、内服薬による治療に切り替えられる。それでもうまくいかなくなってくると「インスリン注射」という患者にとって負担を強いる治療法に切り替えられる。

これら病状の進行に伴う「より強い治療法」への移行は医療費にも響いてくる。

食事療法と運動療法のみの場合、再診料や検査料などの診察費用で月額医療費は約12,000円になる（そのうち自己負担は3,600円）。これに内服薬による治療が加わった場合、20,000～30,000円（自己負担は約6,000～8,000円）。さらにこれにインスリン注射による治療が加わると35,000円から45,000円（自己負担は1万円以上）に上る。

厚生労働省の発表によれば平成21年度の国民医療費は36兆67億円。そのうち糖尿病の医療費は実に1.2兆円を占めている。これは患者本人への負

担増となるだけでなく国民医療費による財政圧迫が指摘される日本において深刻な問題といえる。

したがって、「インスリン注射」より「内服薬」、「内服薬」より「食事・運動療法」と可能な限り侵襲の少ない治療で済ませることが患者にとっても日本にとっても大事なことだろう。

しかし現実問題として食事・運動療法だけでは血糖値がうまくコントロールできず、内服薬さらにはインスリン注射に移行してしまう患者は多い。

先にも記したが、インスリン治療は医療費も高額な上、患者自身に注射をしてもらうことになるので負担が大きい。せめて内服薬によって血糖がコントロールできれば、医療費だけでなく患者にとっても「飲む」だけなので負担も少ない。しかし、糖尿病内服薬は、内服開始時には非常に有効なのだが、内服期間の長期化に伴いその効果が減弱する「二次無効」の問題がある。その結果、インスリン注射への移行を余儀なくされてしまうケースが多々みられる。

この「二次無効」が克服されれば大きな福音となることは間違いない。

新生児糖尿病

2004年に英国オックスフォード大学の研究者たちが、まったく新しい糖尿病である「新生児糖尿病」の発見を報告した。この新生児糖尿病とは文字通り新生児（生後6ヵ月以内）に糖尿病を発症する。

この新生児糖尿病に特徴的なのは、一部の患者

は血糖の上昇だけでなく重篤な障害を伴うことだ。それらは血糖の上昇に加えて、知能発育遅滞、筋力の低下、てんかん発作などがあり、ひどい場合は寝たきりの状態になることもある（重篤な神経症状を併発する新生児糖尿病は DEND 症候群と呼ばれる）。

原因は非常に稀な遺伝子変異である。

筆者は2004年から新生児糖尿病を発見したオックスフォード大学の生理学講座に勤務し、8年間にわたって新生児糖尿病の研究を行い治療法の発見を目指してきた。その結果、新生児糖尿病は適切な治療を適切なタイミングで行えば糖尿病症状だけでなく知能発育遅滞等の脳神経症状を完全ではないものの改善できることが明らかになった（全例ではない）。

一般的に若年発症の糖尿病（1型糖尿病）の治療にはインスリン注射が第一選択となる。したがって、新生児糖尿病という疾患概念ができるまで臨床の現場では新生児糖尿病が「特殊な1型糖尿病」と診断されてインスリンを注射してしまっていた。しかし、新生児糖尿病の患者には成人2型糖尿病患者の内服治療薬であるSU剤が極めて有効であることがわれわれの研究から明らかになっている。このSU剤を使うことによって血糖だけでなく神経症状（てんかん、知能発育遅滞、低筋力）をかなりの程度にまで改善できる場合が多い。

SU剤は膵臓にあるインスリン産生細胞であるベータ細胞に直接作用してインスリン分泌を促し血糖値を改善する作用を持っている。通常、成人が糖尿病治療に用いるSU剤の容量では薬が脳の中に移行することはなく、脳神経に作用することはありえない。しかし、新生児糖尿病の患者で用いる場合には大量のSU剤を服用させ、脳の中にも薬が行き届くようにしてあげる。すると、脳神経には膵臓のベータ細胞と同様のSU剤の作用起点（KATPチャネル）があるので脳神経に届いたSU剤が治療効果を発揮する。

さて、筆者がかかわった患者に新生児糖尿病の治療を考える上で重要なケースが存在する。

2005年にイタリアで発見された DEND 症候群

の患者は、発見時の年齢は5歳だった。非常に重篤な神経症状を伴っており、起き上がることも不可能、寝たきりで当然食事でも自分で摂取できなかった。また、度重なるてんかん発作にも苦しんでいた。主治医によってインスリン注射が施されて血糖はある程度コントロールされていたが、当然、神経症状はまったく改善しなかった。

筆者らはこの患者の持つ遺伝子変異を研究室の環境下で再現し、SU剤の投与が少なくとも細胞レベルでは有効であることを確認して主治医に伝えた。これを受けてこの少年にSU剤の投与が開始された。

結果、血糖値は著明な改善が認められた。しかし神経症状に関してはてんかん発作がなくなったものの、それ以外は大きな改善はなかった。知能発達障害はほとんど改善されず、せいぜい目の前で指を動かすとその動きを目で追うようになったぐらい。低筋力についても多少の改善は認めたが、支えればやっと座っていられるといった程度だった。

血糖値が改善したとはいえ、肝心の神経症状が思ったほど改善せずに無力感に襲われた。

ところがその2年後に思わぬ知らせが届いた。このイタリアの少年とまったく同じ遺伝子変異を持った患者がなんと日本で発見されたというのだ。しかも主治医の先生がわれわれの発表した論文に気づき、生後3ヵ月で速やかにSU剤の治療を開始してくださっていた。

この日本の少年のお母さんが筆者に送って来てくれた写真を見た時、驚愕した。そこには遊園地のメリーゴーラウンドに乗って楽しそうに笑い、スプーンを持っておいしそうに食事をしている少年の姿があった。自分のやった基礎研究がこの少年の笑顔につながっていたと思うと目頭が熱くなったのをよく憶えている。

もちろん、この少年の脳神経症状が完全に改善されているわけではない。しかし、5歳から治療を開始したイタリアの少年と、生後直後から治療が開始された日本の少年の驚くべき治療効果の違いは一目瞭然だ。

いったいなにが2人の治療効果を分かったのだろうか？

この違いの詳細なメカニズムについてはまだ研究の余地があるが、ひとつ考えられることは脳神経に関する治療は若いうちに治療すれば効果は大きい、ある程度時間が経ってから治療してもその効果が薄いということだ。

つまり、臨床現場において生後すぐに新生児糖尿病と診断されず、通常の1型糖尿病に対する治療であるインスリン治療を行って適切なSU剤開始の時期を逃してしまった場合、患者のその後の病状について取り返しのつかないことになってしまうのだ。

欧米では新生児糖尿病に対するSU剤の劇的な効果がテレビ、新聞、ラジオや雑誌などのメディアに大きく取り上げられ、臨床医の間で新生児糖尿病の疾患概念ならびに治療法について広く知られるようになった。しかし、日本ではまだ臨床の現場に浸透しているとは言いがたい状況にある。今後、この疾病を日本の臨床現場に周知されるように努めていく必要がある。

大人の糖尿病治療のカギを握る 新生児糖尿病

前述のとおり、大人における糖尿病治療の最大の問題点は、多くの患者が治療が長引くにつれて症状が悪化し、最終的にはインスリン注射という医療財政的にも患者のQOLにとっても厳しい状況に陥ってしまうことだ。最初期の治療である食事療法と運動療法のみで血糖をコントロールできれば、それに越したことはない。しかし、食事療法は人間の根源的な欲求である食欲のコントロールを長期にわたって要求するため、患者にとっては予想以上の苦痛を強いることになり、多くの患者が脱落してしまう現実もある。せめてインスリン注射の前段階である内服薬によってコントロールすることができれば糖尿病治療にとって大きな福音となる。

糖尿病治療の内服薬にはいろいろな種類がある

が、その中で歴史も古く多くの患者で使用されているのが新生児糖尿病治療に有効なSU剤だ。

前述のとおり、SU剤はインスリン分泌を直接促す非常に有効な薬ではあるが、現場で臨床に携わる医師にとっていくつかの難点がある。

ひとつにはSU剤はインスリン分泌を直接惹起することから低血糖が副作用として起こり得ること。もうひとつは前述した二次無効だ。

新生児糖尿病の患者はまだ幼いにもかかわらず、大人の糖尿病患者のSU剤の容量を遙かに超えた量を服用する。DEND症候群の患者なら脳神経にSU剤を届けるためになおさら多くの量を服用する必要がある。当然、副作用である低血糖の発生頻度が高くなっても不思議ではない。

ところが、SU剤を服用した新生児糖尿病の患者はほとんど低血糖を起こさない。通常、生まれてすぐに高血糖を呈し、速やかに遺伝子診断を行ったとしても診断がつくまで数週間かかる。その間は一時的にインスリン注射による治療が行われるが、新生児糖尿病の患者の場合、このインスリン治療を行っている間のほうが低血糖の発生頻度が高く、SU剤に切り替わると低血糖がほとんど発生しなくなってしまう。

それだけではない。新生児糖尿病の患者は現在までの経過を見る限り、SU剤使用による治療期間が長くなれば長くなるほど、服薬量を減らしていける傾向があるのだ。これは大人の糖尿病における二次無効とは逆の展開だ。

これらの効果の詳細なメカニズムはまだ明らかになっていない。しかし、このメカニズムを解き明かせれば、内服薬による大人の糖尿病治療の問題点を大きく改善できる可能性がある。

今後、さらに新生児糖尿病の基礎研究を進めることで、新生児糖尿病患者だけでなく、大人の糖尿病の治療にも貢献したいと切に願う次第である。