

A

糖尿病とは

● **インスリン^{注)}作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。**

1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌する膵ランゲルハンス島 β 細胞の破壊・消失がインスリン作用不足の主要な原因である(13頁:表2:糖尿病と糖代謝異常の成因分類 参照)。2型糖尿病は、インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食(とくに高脂肪食)、運動不足、肥満、ストレスなどの環境因子および加齢が加わり発症する。

注) インスリンは膵ランゲルハンス島 β 細胞で生成・分泌され、門脈を通り肝に達し、肝静脈を経て全身の組織に送られる。そして、インスリン感受性のある肝臓、筋肉や脂肪組織などで細胞膜上のインスリン受容体に結合し、ブドウ糖の細胞内への取り込み、エネルギー利用や貯蔵、蛋白質の合成、細胞の増殖などを促進する。

- **インスリン作用とは**、インスリンが体の組織で、代謝調節能を発揮することをいう。適切なインスリンの供給と組織のインスリン必要度のバランスがとれていれば、血糖を含む代謝全体が正常に保たれる。インスリン分泌不足、またはインスリン抵抗性増大はインスリン作用不足をきたし、血糖値は上昇する。
- **高い血糖値の持続は**、インスリン作用不足があることを示している。持続する中等度以上の高血糖により、特徴ある症状(口渴、多飲、多尿、体重減少、易疲労感)を呈するが、それ以外の場合は自覚症状に乏しく、患者は病識をもたない場合が多い。
- **急激かつ高度のインスリン作用不足は**、血糖値の著しい上昇、ケトアシドーシス、高度脱水などを起こし、さらには高血糖性の昏睡をきたす場合もある。
- **慢性的に続く高血糖や代謝異常は**、網膜・腎の細小血管症および全身の動脈硬化症を起こし進展させる。さらに、神経障害、白内障などの合併症も起こし、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させる。
- **膵外分泌疾患や内分泌疾患など、他の疾患や条件に伴う糖尿病**(13頁:表2参照)であっても、合併症は出現する。したがって、診断や治療は通常の糖尿病と同様に行う。

B 糖尿病に関する指標

1 平均血糖値を反映する指標

● **HbA1c** (hemoglobin A1c, グリコヘモグロビン)：ヘモグロビンA₀の安定型糖化産物であるHbA1cの値は、採血時から過去1, 2カ月間の平均血糖値を反映し、糖尿病の診断に用いられる(21頁：糖尿病の診断 参照)とともに、血糖コントロール状態の指標となる(26頁：血糖コントロールの指標 参照)。耐糖能正常者の基準値はHbA1c 4.6～6.2%である^{注)}。赤血球寿命との関連があり、出血、鉄欠乏性貧血の回復期、溶血性疾患や肝硬変などで低値をとり、またさまざまな異常ヘモグロビン症でも平均血糖値と乖離した値になるので注意を要する(表1)。

[表1] HbA1c値と平均血糖値の間に乖離があるとき

HbA1c値が高め	HbA1c値が低め	どちらにもなり得るもの
<ul style="list-style-type: none"> 急速に改善した糖尿病 鉄欠乏状態 	<ul style="list-style-type: none"> 急激に発症・増悪した糖尿病 鉄欠乏性貧血の回復期 溶血(赤血球寿命↓) 失血後(赤血球生成↑), 輸血後 エリスロポエチンで治療中の腎性貧血 肝硬変 	<ul style="list-style-type: none"> 異常ヘモグロビン症

注) HbA1cの分布は、正常型と境界型、糖尿病型との間でオーバーラップが大きく、HbA1c 6.2%付近には、正常型のほかに境界型や糖尿病型も存在している。

- **グリコアルブミン (GA)**：グリコアルブミン(基準値：11～16%)は、過去約2週間の平均血糖値を反映する。糖尿病腎症によるネフローゼ症候群などのように、体外に蛋白質が失われて血漿蛋白質の半減期が短くなる病態下で低値となり、平均血糖値との乖離が起こる。
- **1,5-AG** (1,5-アンヒドログルシトール)：1,5-AG(基準値：14.0 µg/mL以上)は、糖代謝状況の急激な変化を反映し、尿糖の排泄量と相関して低下する。したがって他の指標とは逆に、1,5-AGは糖代謝状態が悪化すると低値をきたす。α-グルコシダーゼ阻害薬のなかでアカルボース、SGLT2阻害薬内服中は、平均血糖値と比べ異常低値をとるので注意を要する。

COLUMN

HbA1cの国際標準化に伴う表記法の変更—2014年4月1日よりNGSP値のみを表記

HbA1cは、国際的に糖尿病治療上の重要な指標として汎用されているが、わが国で使用されてきたJapan Diabetes Society (JDS) 値で表記されたHbA1cは、わが国以外のほとんどの国で使用されているNational Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値と比較すると約0.4%低値であるという問題があった。そこで日本糖尿病学会では、従来のJDS値で表記されたHbA1c (JDS値) に0.4%を加えた新しいHbA1c値に表記法を変更することを決定し、先にこれを「国際標準値」と呼ぶこととした(国際標準値はNGSP値そのものではなく、あくまでもNGSP値に相当する値)。そして2010年7月1日以降、英文誌の原著論文や国際学会の発表においては国際標準値を使用することとしたが、日常臨床や検診・健診などの場においては、当面は従来のHbA1c (JDS値) を継続して使用し、別途告示する日時を以て、HbA1c(国際標準値)に全国一斉に変更することとした。

しかしその後、2011年10月1日付で、(一社)検査医学標準物質機構(ReCCS)がNGSPの基準測定施設であるアジア地区Secondary Reference Laboratory (SRL)の認証を取得したことを受け、国際標準化に向けた検査の標準化・最適化を目指して関係諸団体と協議を重ねた結果、 $NGSP\text{ 値} (\%) = JDS\text{ 値} (\%) \times 1.02 + 0.25 (\%)$ 、 $JDS\text{ 値} (\%) = NGSP\text{ 値} (\%) \times 0.980 - 0.245 (\%)$ という換算式^{注1)}が確定し、「国際標準値」(NGSP相当値)ではなく、正式に「NGSP値」と呼ぶことが可能となった。そこで2012年4月1日以降、HbA1cの表記とその運用を、以下のように改めることになった。

1. 日常臨床においてもNGSP値を用い、「HbA1c (NGSP)」と表記する。従来のJDS値は「HbA1c (JDS)」と表記するが、2014年4月1日をもって、HbA1cの表記をすべてNGSP値のみとし^{注2)}、JDS値の併記は行わない。
2. 特定健診・特定保健指導に関しては、システム変更や保健指導上の問題を避けるため2012年4月1日～2013年3月31日の期間は、受診者への結果通知および医療保険者への結果報告のいずれにおいても、JDS値のみを用いていたが、2013年4月1日以降は結果通知、結果報告のいずれもNGSP値のみを用いることになった。
3. 検査項目名の表示・印字文字数が5文字以内となっている臨床検査システムでは、すでにHbA1c (JDS) に対して「HbA1c」の項目名が使用されているため、HbA1c (NGSP) についてのみ、その項目名を「A1C」とするなど、簡便に判別できるようにする。(詳細は、日本糖尿病学会のホームページ(<http://www.jds.or.jp/>)を参照のこと。)

注1) この換算式で計算すると、以下になる(小数点以下第三位まで計算し第二位を四捨五入)。
 ① JDS値で4.9%以下では $NGSP\text{ 値} (\%) = JDS\text{ 値} (\%) + 0.3 (\%)$ 、
 ② JDS値で5.0～9.9%では $NGSP\text{ 値} (\%) = JDS\text{ 値} (\%) + 0.4 (\%)$ 、
 ③ JDS値で10.0～14.9%では $NGSP\text{ 値} (\%) = JDS\text{ 値} (\%) + 0.5 (\%)$ 。
 逆に①NGSP値で5.2%以下では $JDS\text{ 値} (\%) = NGSP\text{ 値} (\%) - 0.3 (\%)$ 、
 ②NGSP値で5.3～10.2%では $JDS\text{ 値} (\%) = NGSP\text{ 値} (\%) - 0.4 (\%)$ 、
 ③NGSP値で10.3～15.2%では $JDS\text{ 値} (\%) = NGSP\text{ 値} (\%) - 0.5 (\%)$ 。

注2) HbA1cのあとに「(NGSP)」を記入しない。

2 インスリン分泌能の指標

- 膵 β 細胞からのインスリン分泌には、空腹時の基礎分泌と食物摂取による血糖値や消化管ホルモンの上昇により分泌量が増加する追加分泌がある。1型糖尿病（インスリン依存状態）では両者ともに低下・消失しており、2型糖尿病では主に追加分泌が遅延・低下している。
- 糖尿病患者では、75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）実施時や炭水化物の多い食物をとったあと、健常者よりも血糖値が上昇し、負荷前の血糖値への復帰が遅れる。これを耐糖能低下といい、糖尿病を特徴づける代謝異常である。
- 75gOGTTで、負荷後30分の血中インスリン増加量を、血糖値の増加量で除した値を、インスリン分泌指数（insulinogenic index）といい、インスリン追加分泌のうち初期分泌能の指標となる。

$$\text{インスリン分泌指数} = \frac{\Delta \text{血中インスリン値(30分値-0分値)} (\mu\text{U/mL})}{\Delta \text{血糖値(30分値-0分値)} (\text{mg/dL})}$$

糖尿病患者ではこの値が0.4以下となり、境界型（22頁参照）でも0.4以下のものは、糖尿病への進展率が高い。

- 空腹時血中Cペプチド*値と24時間尿中Cペプチド排泄量はインスリン分泌能の指標であり、前者が0.6ng/mL未満、後者が20 $\mu\text{g}/\text{日}$ 以下であればインスリン依存状態（14頁：図1参照）の目安となる。

3 インスリン抵抗性の指標

- インスリン抵抗性とは、血中のインスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態をいう。インスリン拮抗物質の存在、インスリン受容体数の減少、またはインスリン受容体を介する細胞内への情報伝達能力が低下した状態などが考えられる。
- 早朝空腹時の血中インスリン値が15 $\mu\text{U/mL}$ 以上を示す場合には明らかなインスリン抵抗性の存在が考えられる。
- インスリン抵抗性の簡便な指標のひとつとして、早朝空腹時の血中インスリン値と血糖値から計算されるHOMA-IRがある。空腹時血糖値140mg/dL以下の場合は、他のより正確な方法で求めたインスリン抵抗性の値とよく相関する。

* Cペプチド…プロインスリンが胰 β 細胞内で切断され、インスリンと等モルで分泌されるペプチド。

$HOMA-IR = \text{空腹時インスリン値} (\mu\text{U}/\text{mL}) \times \text{空腹時血糖値} (\text{mg}/\text{dL}) / 405$

この値が、1.6以下の場合は正常。2.5以上の場合にインスリン抵抗性があると考えられる。
ただしインスリン治療中の患者には用いない。

- 肥満（とくに内臓脂肪型）や高血圧、あるいは高中性脂肪（トリグリセリド、TG）血症や低HDLコレステロール血症では、インスリン抵抗性を有する例が多い。

4 脂質代謝の指標

- インスリン作用不足は、脂肪組織からの遊離脂肪酸（FFA）の放出を増加させ、血中ではFFA濃度が高値となる。また、インスリン作用不足は、肝でのケトン体産生を増加させ、ケトン体の血中濃度を上昇させる。
- 中性脂肪は、肝での産生亢進および末梢組織での利用低下により血中で上昇する傾向を示す。

C 糖尿病の分類

● 糖尿病は成因と病態の両面から分類される。

1 糖尿病の成因分類

[表2] 糖尿病と糖代謝異常^{注1)}の成因分類^{注2)}

I. 1型 膵β細胞の破壊、通常は絶対的インスリン欠乏に至る

- A. 自己免疫性
- B. 特発性

II. 2型 インスリン分泌低下を主体とするものと、インスリン抵抗性が主体で、それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある

III. その他の特定の機序、疾患によるもの

- A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - ① 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
 - ② インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
- B. 他の疾患、条件に伴うもの
 - ① 膵外分泌疾患
 - ② 内分泌疾患
 - ③ 肝疾患
 - ④ 薬剤や化学物質によるもの
 - ⑤ 感染症
 - ⑥ 免疫機序によるまれな病態
 - ⑦ その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの

IV. 妊娠糖尿病^{注3)}

注1) 一部には、糖尿病特有の合併症をきたすかどうかが確認されていないものも含まれる。

注2) 現時点ではいずれにも分類できないものは、分類不能とする。

注3) 93頁：妊娠と糖尿病 参照。

日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）。糖尿病55：490、2012より引用

1 糖尿病
の
方

2 診
断

3 治
療

4 食事
療法

5 運動
療法

6 薬物
療法

7 低
血
糖
の
よ
び

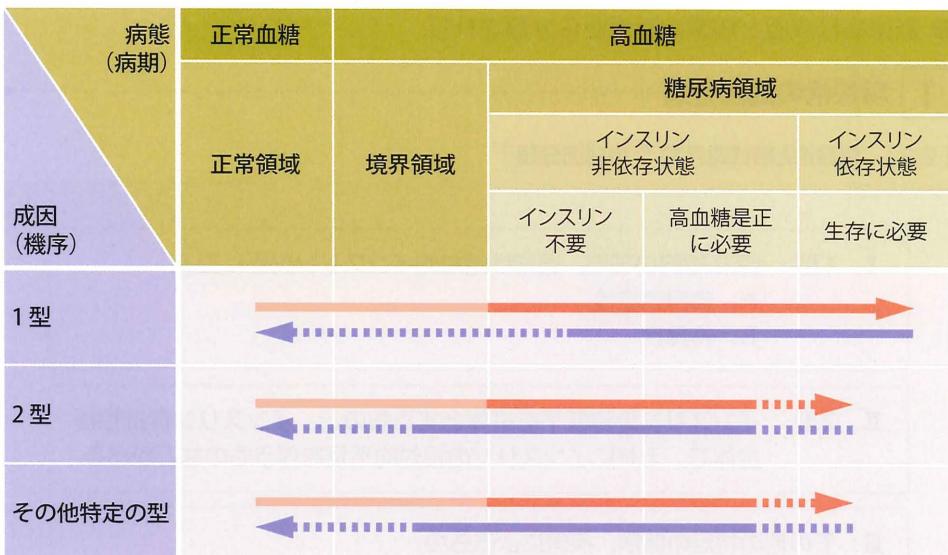
8 糖
尿
病
合
併
症

9 ご
との
糖
尿
病
シ
ス
テ
ム

10 専
門
医
に
依
頼
す
べき
ボ
イ
ン
ト

2 糖尿病における成因(発症機序)と病態(病期) ●

[図1] 糖尿病における成因(発症機序)と病態(病期)の概念



図右への移動 → は糖代謝異常の悪化(糖尿病の発症を含む), 図左への移動 ← は糖代謝異常の改善を示す。—, — の部分は「糖尿病」と呼ぶ状態を示し, 頻度が少ない病態(病期)は破線 ···, ····· で示している。

日本糖尿病学会糖尿病診断基準に関する調査検討委員会: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告(国際標準化対応版). 糖尿病 55: 489, 2012より引用

[表3] 糖尿病の成因による分類と特徴

糖尿病の分類	1型	2型
発症機構	主に自己免疫を基礎にした膵 β 細胞破壊. HLAなどの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起くる. 他の自己免疫疾患(甲状腺疾患など)の合併が少くない.	インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に過食(とくに高脂肪食), 運動不足などの環境因子が加わってインスリン作用不足を生じて発症する.
家族歴	家系内の糖尿病は2型の場合より少ない.	家系内血縁者にしばしば糖尿病がある.
発症年齢	小児～思春期に多い. 中高年でも認められる.	40歳以上に多い. 若年発症も増加している.
肥満度	肥満とは関係がない.	肥満または肥満の既往が多い.
自己抗体	GAD抗体, IAA, ICA, IA-2抗体, ZnT8抗体などの陽性率が高い.	陰性.

HLA: human leukocyte antigen

ICA: islet cell antibody

GAD: glutamic acid decarboxylase

IA-2: insulinoma-associated antigen-2

IAA: insulin autoantibody

ZnT8: zinc transporter 8

[表4] 糖尿病の病態による分類と特徴

糖尿病の病態	インスリン依存状態	インスリン非依存状態
特徴	インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持のためインスリン治療が不可欠	インスリンの絶対的欠乏はないが、相対的に不足している状態。生命維持のためにインスリン治療が必要ではないが、血糖コントロールを目的としてインスリン治療が選択される場合がある
臨床指標	血糖値：高い、不安定 ケトン体：著増することが多い	血糖値：さまざまであるが、比較的安定している ケトン体：増加するがわずかである
治療	1. 強化インスリン療法 2. 食事療法 3. 運動療法（代謝が安定している場合）	1. 食事療法 2. 運動療法 3. 経口薬、GLP-1受容体作動薬またはインスリン療法
インスリン分泌能	空腹時血中Cペプチド0.6ng/mL未満が目安となる	空腹時血中Cペプチド1.0ng/mL以上

- 個々の症例の分類は、1型（インスリン依存状態）、2型（インスリン非依存状態）のように成因と病態の両面からとらえるとよい。その場合、1型（インスリン非依存状態）、2型（インスリン依存状態）などのようなケースもあり得る。
- たとえば2型糖尿病であっても、感染や清涼飲料水の多飲によりケトアシドーシスに至り、救命のためにインスリンが必要な状態（インスリン依存状態）になることもある。また1型糖尿病であっても、発症初期には食事療法と運動療法で良好な血糖値が得られる場合（インスリン非依存状態）がある。
- 1型糖尿病は成因別に自己免疫性と特発性に分類され、さらに発症様式によって急性発症、緩徐進行、劇症の3つに分類される。急性発症では何らかの膵島閥連自己抗体が陽性であることが多く、大半が自己免疫性に分類される。緩徐進行は、定義上膵島自己抗体陽性が前提のため自己免疫性に分類される。劇症の多くは自己免疫の関与が不明であり、通常特発性に分類される。
- 急性発症1型糖尿病では、一般的に高血糖症状出現後3ヵ月以内にケトーシスやケトアシドーシスに陥り、直ちにインスリン療法を必要とする。緩徐進行1型糖尿病では、診断されてもケトーシスやケトアシドーシスには至らず、直ちにはインスリン療法を必要としない。劇症では、高血糖症状出現後1週間前後以内でケトーシスやケトアシドーシスに陥るため、血糖値に比しHbA1cが比較的低値であることが特徴であり、直ちにインスリン療法を必要とする。

1 糖尿病
治療の方

2 診断

3 治療

4 食事療法

5 運動療法

6 薬物療法

7 低血糖および
シックティ

8 糖尿病合併症
との対策

9 ライフスタイル
ごとの糖尿病

10 専門医に依頼
すべきポイント

1 糖尿病

1
糖尿病
患者の考え方

2
診
断

3
治
療

4
食事療法

5
運動療法

6
薬物療法

7
低血糖および
シックティ

8
糖尿病合併症
とその対策

9
ごとの糖尿病
ライフステージ

10
専門医に依頼
すべきポイント

劇症1型糖尿病診断基準（下記1～3のすべてを満たすものを劇症1型糖尿病と診断する）

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
(初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)
2. 初診時の（随時）血糖値 $\geq 288\text{ mg/dL}$ 、かつHbA1c $< 8.7\%^*$ 。
※劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。
3. 発症時の尿中Cペプチド $< 10\mu\text{g/日}$ 、または空腹時血中Cペプチド $< 0.3\text{ ng/mL}$ 、かつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血中Cペプチド $< 0.5\text{ ng/mL}$ 。