

糖 尿 病

Diabetes Mellitus

【要 旨】 糖尿病は慢性高血糖を主徴とするのでたとえ無自覚・無症状でも血糖およびヘモグロビンA1c 測定をすれば診断はさほど難しくはない。大事なことは、高血糖が持続すると糖尿病に特有の合併症(網膜症, 腎症, 神経障害)が生じるので, 糖尿病が発見された時にも, 合併症がすでに生じている可能性があり, これを正しく評価することである。また, 糖尿病に特有とは言えないが, 糖尿病がその大きなリスクの一つとなっている心血管疾患(虚血性心疾患, 心不全, 脳卒中など)を予防するという観点に立って, 血糖のみならずその他のリスクを評価することも大切である。

【キーワード】 血糖検査, HbA1c, インスリン, 細小血管合併症, 心血管疾患

■糖尿病の臨床症状

糖尿病をもっとも特徴付けるのは「慢性高血糖」であり, たとえ無自覚・無症状であっても「慢性高血糖」が証明できるならば, 糖尿病と診断される。事実, 検診などを契機として糖尿病が発見されることも多い。

高血糖が著しい場合には, 口渇, 多飲, 多尿, 体重減少, 全身倦怠感などの症状がある。また, 視力障害, 浮腫, 貧血, 手足のしびれなど慢性合併症がすでに発症し, その症状が医療機関を受診するきっかけになることもある。高血糖がさらに極端になると昏睡に陥り, それが糖尿病の発見のきっかけとなることもあるが, まれである。

■初期診断から確定診断に要する検査

A. 糖尿病の診断に要する検査

糖尿病の診断は図1に示すごとくすすめる。

1. 必須の検査

1) 血糖検査

糖尿病が疑われたら, まず, 血糖検査を行い, 「慢性高血糖」かどうかを確認することがもっとも大切である。糖尿病であるとする判断は表1に示す1999年の日本糖尿病学会(JDS)の診断基準¹⁾に従う。

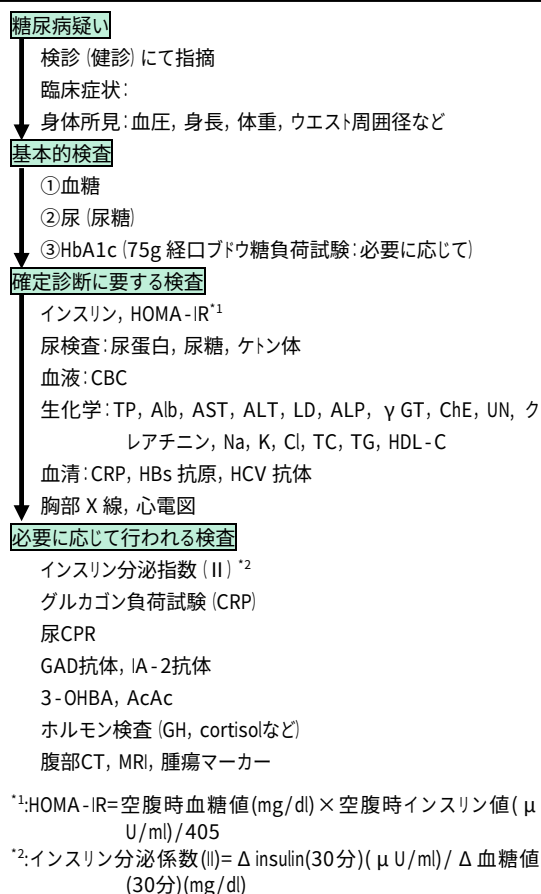


図1 糖尿病が疑われた場合の検査のフローチャート

表1 空腹時血糖値および 75g ブドウ糖負荷試験(OGTT)の判定基準

	正常域	糖尿病域
空腹時値	<110	≥126
75g OGTT 2 時間値	<140	≥200
75gOGTTの判定	両者をみたまのものを正常型とする。	いずれかをみたまのものを糖尿病型とする。
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする。	

糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、1回だけの検査でも糖尿病と診断できる。

- ①糖尿病の典型的症状(口渴, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
- ②HbA1c ≥ 6.5%
- ③確実な糖尿病網膜症の存在

血糖値が空腹時なら 126mg/dl 以上、随時(食後)なら 200mg/dl 以上であることが複数回認められれば、糖尿病と診断してよい。空腹時ないし随時の血糖値が基準を越えることが1回であっても、以下の3条件の1つを満たすなら糖尿病と診断してよい。①糖尿病の典型症状(口渴, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在, ②ヘモグロビン(Hb)A1c ≥ 6.5%, ③確実な糖尿病網膜症の存在である。

なお、ここで述べた血糖値は全て静脈血の血漿ブドウ糖濃度を意味する。血糖自己測定(self-monitoring of blood glucose, SMBG)機器で指頭血の全血を対象に測定した血糖値は、動脈血血漿ブドウ糖濃度である。したがって、SMBG 機器を糖尿病の診断に用いてはならない。

2)ヘモグロビンA1c(HbA1c)

HbA1c は過去 1~2 ヶ月の平均血糖値を反映する。基準値は 4.3~5.8% である。HbA1c が 6.5% 以上であれば糖尿病と診断できることは前述した。

3)尿糖検査

尿糖と糖尿病は言葉をひっくり返しただけであるので、糖尿病=尿糖が出る病気というのは誤解であるが、今でも払拭しきれていない。糖尿病診断における尿糖の感度は悪く、血糖検査の代用にはならない。しかし、尿糖が大量に出現するのは、多くは重症糖尿病であり、重症度の判定には役に立つ。

2. 必要に応じて行われる検査

1)ブドウ糖負荷試験(OGTT)

糖尿病を否定しきれない場合は OGTT をためらうべきでない。とくに、空腹時血糖値が 110~125mg/dl のもの(impaired fasting glucose, IFG)に対し、OGTT を行うという2段階戦略は、心血管疾患(心筋梗塞, 心不全, 脳卒中など)のリスクを有する糖尿病と耐糖能障害(impaired glucose tolerance, IGT)を正確に診断できるという意義がある。OGTT の判定は JDS の診断基準(表1)に従う。

B. 糖尿病の病型診断のための検査

糖尿病は、表2のように分類される¹⁾。1型糖尿病と2型糖尿病、また、他の疾患に伴う糖尿病は治療法が全く異なる。図1に病型の診断に用いられる検査を示した。

1. 必須の検査

1)身体(身長, 体重)計測, ウエスト周囲径計測, 血圧測定

頻度の多い2型糖尿病の多くは肥満を伴う。BMI が 25 以上なら肥満と判断される²⁾。また、メタボリックシンドロームはウエスト周囲径が男性で 85cm 以上、女性で 90cm以上であることがその診断の条件とされている³⁾。

2)インスリンおよびHOMAインスリン抵抗性指標(HOMA-IR)

高血糖の原因はインスリン分泌不足かインスリン抵抗性の2つしかない。インスリン抵抗性の評価に HOMA インスリン抵抗性指標(homeostasis

表2 糖尿病と、それに関連する耐糖能低下の成因分類

- | |
|---|
| I. 1型 (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 |
|---|

model assessment – insulin resistance, HOMA-IR)が参考になる。これが2.5以上であればインスリン抵抗性が存在するというのが多数意見である。

3) その他の疾患に伴う糖尿病の検査—基本的検査

膵疾患, 内分泌疾患, 肝疾患などさまざまな疾患が原因となって高血糖が起こることを忘れてはならない。これに対応する検査は基本的検査である。

2. 必要に応じて行われる検査

1) インスリン分泌指数

インスリン分泌指数 (insulinogenic index, II) が0.4以下の場合, インスリン低分泌であると判断できる。しかし, 1型糖尿病を疑ったらIIの確認のために, OGTTを行うべきでない。なぜなら, OGTTを行うこと自体がさらなる高血糖に追い込むことになり危険を伴うからである。

2) C-ペプチド

グルカゴン負荷(1mg, 静注)後のC-ペプチドの頂値が1.0ng/ml以下である場合, 内因性インスリンの枯渇が疑われ, 1型糖尿病診断の根拠となる。

尿中C-ペプチド測定も同様の意義を有する。

5 μ g/日以下は極めて不安定性が強いと考えられる。30 μ g/日以下の場合インスリン治療の適応とされる。尿中C-ペプチドは日間変動が大きいので, 最低3日間連続測定し平均値を求め判断する必要がある。

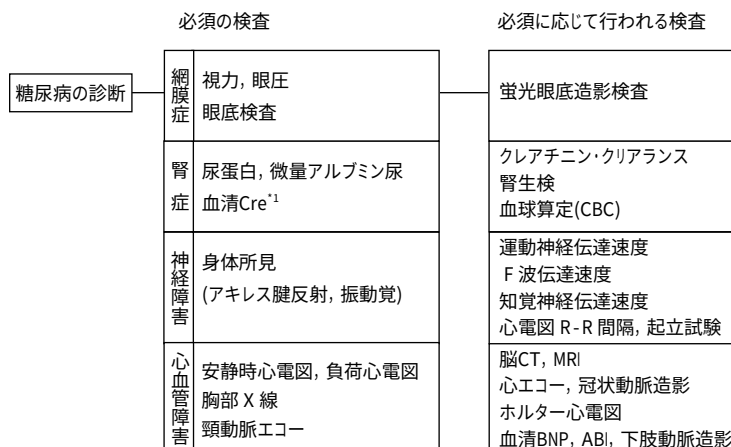
3) グルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD)

抗体, IA-2抗体

1型糖尿病は自己免疫のメカニズムで膵 β 細胞の破壊が起こることが多いので, この傍証としてグルタミン酸デカルボキシラーゼ (GAD) 抗体およびIA-2抗体の測定が行われる。また, 糖尿病の発症時に, 臨床的判断でインスリン依存はなく2型糖尿病と考えられた症例で徐々に血糖コントロールが悪化する症例の中には, このGAD抗体が陽性であることがある。この場合, 緩徐進行型 (slowly progressive) NIDDMと診断される。

4) 3-ヒドロキシ酪酸 (3-OHBA), アセト酢酸 (AcAc)

インスリンの極端な欠乏状態では肝臓でケトン体が作られる。ケトン体のうち, 3-ヒドロキシ酪酸 (3-OHBA), アセト酢酸 (AcAc) が血中で測定できるケトン体である。これらが高値 (両者とも100 μ mol/l以上) であれば, インスリンが欠乏して



*1: Cre から Ccr を推定する(Cockcroft の式)と有用である。

男性: $Ccr = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)} / 72 / \text{Cre(mg/dl)}$

女性: $Ccr = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)} / 72 / \text{Cre(mg/dl)} \times 0.85$

図2 糖尿病の合併症の検査の進め方

表3 糖尿病腎症病期分類

病期	臨床的特徴		病理学的特徴 (糸球体病変)	備考 (主な治療法)
	尿蛋白 (アルブミン)	GFR(Ccr)		
第1期 (腎症前期)	正常	正常 ときに高値	びまん性病変: ない・軽度	血糖コントロール
第2期 (早期腎症)	微量アルブミン尿	正常 ときに高値	びまん性病変: 軽度・中程度 結節性病変: ときに存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療
第3期A (顕性腎症前期)	持続的蛋白尿	ほぼ正常	びまん性病変: 中程度 結節性病変: 多くは存在	厳格な血糖コントロール 降圧治療・蛋白制限食
第3期B (顕性腎症後期)	持続的蛋白尿	低下	びまん性病変: 高度 結節性病変: 多くは存在	厳格な降圧治療 蛋白制限食
第4期 (腎不全期)	持続性蛋白尿	著明低下 (血清Cre上昇)	荒廃糸球体	厳格な降圧治療 低蛋白食・透析療法導入
第5期 (透析療法)	透析療法中			移植

いる病態, すなわち 1 型糖尿病が疑われることになる。

C. 糖尿病に特有の細小血管障害性慢性合併症の診断のための検査

糖尿病では慢性高血糖が持続すると糖尿病に特有の細小血管障害 (microangiopathy) (網膜症, 腎症, 神経障害) が生じる。すでに初診時でもこれらの合併症が生じている場合がある。初診時, 新生血管を伴う網膜症や重度の神経障害をすでに伴

っている場合, 急激な血糖コントロールを試みると, 失明に至ったり, 疼痛を伴う神経障害 (post-treatment neuropathy) が生じることもあるので注意しなければならない。その診断の進め方を図2に示した。

1. 必須の検査

1) 網膜症: 眼底検査

2) 腎症: 尿蛋白, 微量アルブミン尿, クレアチニン

腎症の診断では尿検査が大切である。腎症の病期分類は糖尿病診療ガイドライン⁴⁾に示された分類(表3)に従う。血清 Cre はクレアチニン・クリアランス(Ccr)が極端に低下しないと基準範囲をこえることはないと一般的には考えられている。しかし、Cre から Ccr が推定できる(Cockcroft の推定式)ので有用である。

3)神経障害：アキレス腱反射，振動覚検査

2. 必要に応じて行う検査

1)網膜症：蛍光眼底検査

2)腎症：Ccr，腎生検，血球算定(CBC)

必要に応じて蓄尿して正確な Ccr 測定を行う。糖尿病があって，蛋白尿があれば糖尿病腎症が極めて疑わしいが，微量変化群やIgA腎症の合併もありうるので，腎生検が必要な場合もある。腎症が進行すると腎性貧血が必発であるので，必要に応じて血液検査(血球算定，CBC)が行われる。

3)神経障害：神経生理学的試験(運動神経伝導速度，F 波伝導速度，知覚神経伝導速度など)，心電図 R-R 間隔検査，起立試験など。

D. 糖尿病に特異的ではないがリスクとなる大血管障害合併症の診断のための検査

糖尿病は IGT の段階から脳血管疾患，虚血性心疾患，心不全などの心血管疾患のリスクである。糖尿病の基本治療の一つは運動療法であるが，虚血性心疾患を合併しているかどうかを確認せずに運動療法を行うのは危険であり，この評価が大切である。図2の下部にこの検査の進め方を示した。

1. 必須の検査

- 1)脳血管疾患：なし
- 2)虚血性心疾患：安静時心電図，負荷心電図
- 3)心不全：胸部 X 検査
- 4)慢性閉塞性動脈硬化症：なし
- 5)動脈硬化全般：頸動脈エコー検査(IMT)

動脈硬化症全般については，頸動脈エコー検査で内膜・中膜複合体の厚さを計測する方法(IMT)が参考になる。これが 1.1mm 以上の場合，動脈硬化症があると考えてよい。

2. 必要に応じて行う検査

- 1)脳血管疾患：CT，MRI
- 2)虚血性心疾患：心エコー検査，冠状動脈造

影，ホルター心電図

3)心不全：BNP，心エコー検査

心不全が疑われる場合は BNP を測定するのがよい。BNP は心室に負荷がかかると誘導され血中に増加する。その反応は鋭敏である。基準値上限は 20pg/ml であるが，20～100pg/ml は要観察であり，心負荷因子の特定が必要であり，100pg/ml を越えると，心不全は明らかであり，治療を必要とする。

4)慢性閉塞性動脈硬化症：ABI，下肢血管造影検査

症状がある場合は，下肢血圧と上腕血圧の比(ankle-brachial pressure index, ABI)を測定する。ABI $\leq$ 0.9 なら慢性閉塞性動脈硬化症が疑われ，下肢の血管造影を行う。

E. 糖尿病昏睡で入院した際の検査

急性合併症には，1 型糖尿病に起こる糖尿病性ケトアシドーシス(diabetic ketoacidosis, DKA)と 2 型糖尿病に起こる非ケトン性高浸透圧性昏睡(non-ketotic hyperosmolar coma, NKHC)がある。図3に糖尿病昏睡の検査の進め方を示した。

1. 必須の検査

DKA はインスリンの極端な欠乏で生じる。高血糖，尿中ケトン体陽性，アシドーシス，アニオンギャップの開大が特徴的である。輸液とインス

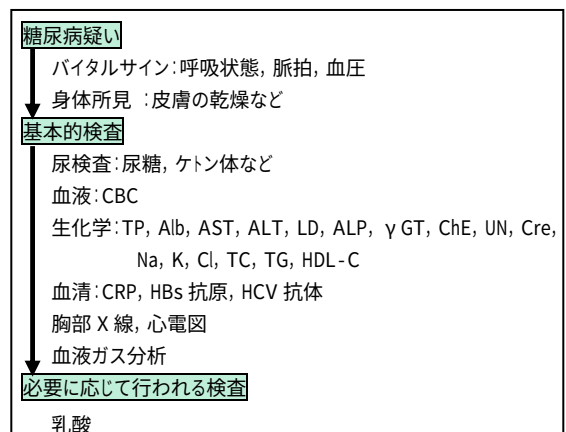


図3 糖尿病昏睡が疑われた場合の検査のフローチャート

リン投与の治療後に，電解質が大きくバランスを

崩す場合もあり、血糖値や血液ガス分析とともに1～2時間ごとに測定しなければならない。

HKHC は背景に極端な脱水があることが発症の条件である。検査では高血糖、高浸透圧、高ナトリウム血症、尿ケトン体陰性が特徴的である。

2. 必要に応じて行う検査

乳酸アシドーシスは必ずしも糖尿病に特有ではない。しかし、運動習慣のある高齢の患者でメトホルミンの投与が行われているとまれではあるが、乳酸アシドーシスが生じることがある。この病態を疑ったら、乳酸の測定が必要である。

■外来治療か入院治療かの判断

入院治療の絶対的適応は昏睡、発症間もない1型糖尿病、重症感染症を伴う場合、重症網膜症や日常生活に差し障りのある重症な神経障害の合併、また、脳卒中の発作、急性心筋梗塞の発症である。腎症が進行し、透析を準備しなければならない時も入院治療の絶対的適応である。

入院治療の相対的適応は、インスリン治療への切り替えが必要な場合、およびインスリン治療を行っても頻りに高血糖や低血糖を繰り返す、インスリン投与量の微調整が必要な場合がある。また、初診例で食事療法や運動療法を体験するための「教育入院」も相対的適応である。

■専門医にコンサルテーションするポイント

専門医にコンサルテーションする必要があるのは、1型糖尿病が疑われる場合、急性合併症(著しい高血糖や昏睡)が疑われる場合、である。この他にインスリン導入が必要な場合、専門医に委ねることも一つの方法である。また、血糖コントロール不安定で高血糖や低血糖を繰り返す場合も専門医のコンサルテーションを受けた方がよい。持続的蛋白尿があり、腎症の進展が予想される場合は糖尿病専門医ないし腎臓病専門医のコンサルテーションが必要である。妊婦が糖尿病であることが判明したら、糖尿病専門医のコンサルテーションを受けるべきである。なぜなら、高血糖は妊娠・分娩の大きなリスク因子であり、厳格な血糖コントロールを必要とするからである。

■フォローアップに必要な検査

糖尿病のフォローアップに必要な検査は、①血糖コントロールの評価、②網膜症、腎症、神経障害の評価、③心血管疾患のリスクの評価を目的とする。図4に検査の進め方を示した。

血糖コントロールの指標と評価に関する日本糖尿病学会診療ガイドライン⁴⁾を表4に示した。

HbA1c 測定は血糖コントロールの評価に欠かせないが、肝硬変では脾機能亢進症により赤血球寿命が短縮するため、血糖値に比し HbA1c は低

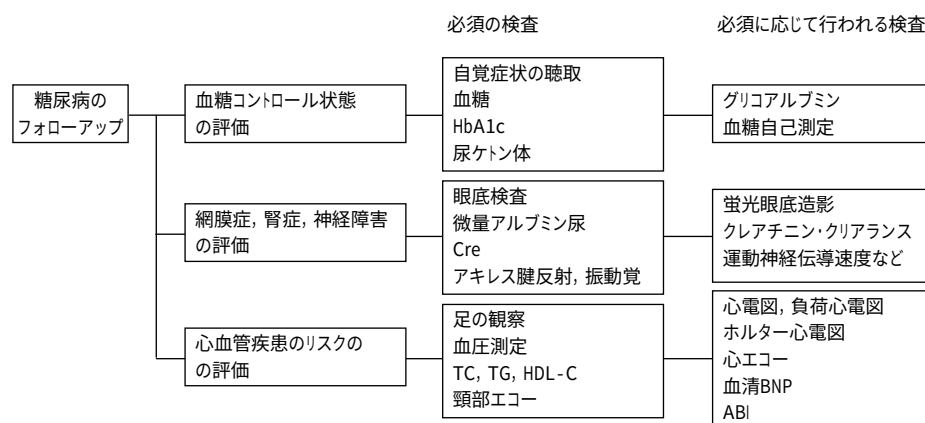


図4 糖尿病のフォローアップ検査の進め方

表4 血糖コントロールの指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲				
	優	良	可		不可
			不十分	不良	
HbA1c(%)	5.8未満	5.8～6.5未満	6.5～7.0未満	7.0～8.0未満	8.0以上
			6.5～8.0未満		
空腹時血糖値(mg/dl)	80～110未満	110～130未満	130～160未満		160以上
食後2時間血糖値(mg/dl)	80～140未満	140～180未満	180～220未満		220以上

値となることはよく知られている。このような場合の血糖コントロール指標としてグリコアルブミン(GA)が適していると言われているが、その基準に関するコンセンサスは得られていない。

参考文献

- 1) 葛谷健, 中川昌一, 佐藤譲, 金澤康德, 岩本安彦, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 385～404, 1999
- 2) 松澤佑次, 井上修二, 池田義雄, 坂田利家, 佐藤祐造, 白井厚治, 他: 新しい肥満の判定と肥満症の診断基準. 肥満研究 6: 18～28, 2000
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会: メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 94: 794～809, 2005
- 4) 日本糖尿病学会編: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 東京: 南江堂, 2004