JASMO第11回CRC継続研修会（大阪）
～糖尿病の治験からCRC業務を考える～

糖尿病の特性と治療目標

平成22年2月27日
新梅田研修センター　Lホール

茨城キリスト教大学生活科学部食物健康科学科
国立健康・栄養研究所　名誉所員
認定臨床栄養指導医
板倉　弘重

生命を維持していくためにはエネルギーが必要であり、エネルギー源としてブドウ糖の供給を欠かすことは出来ない。

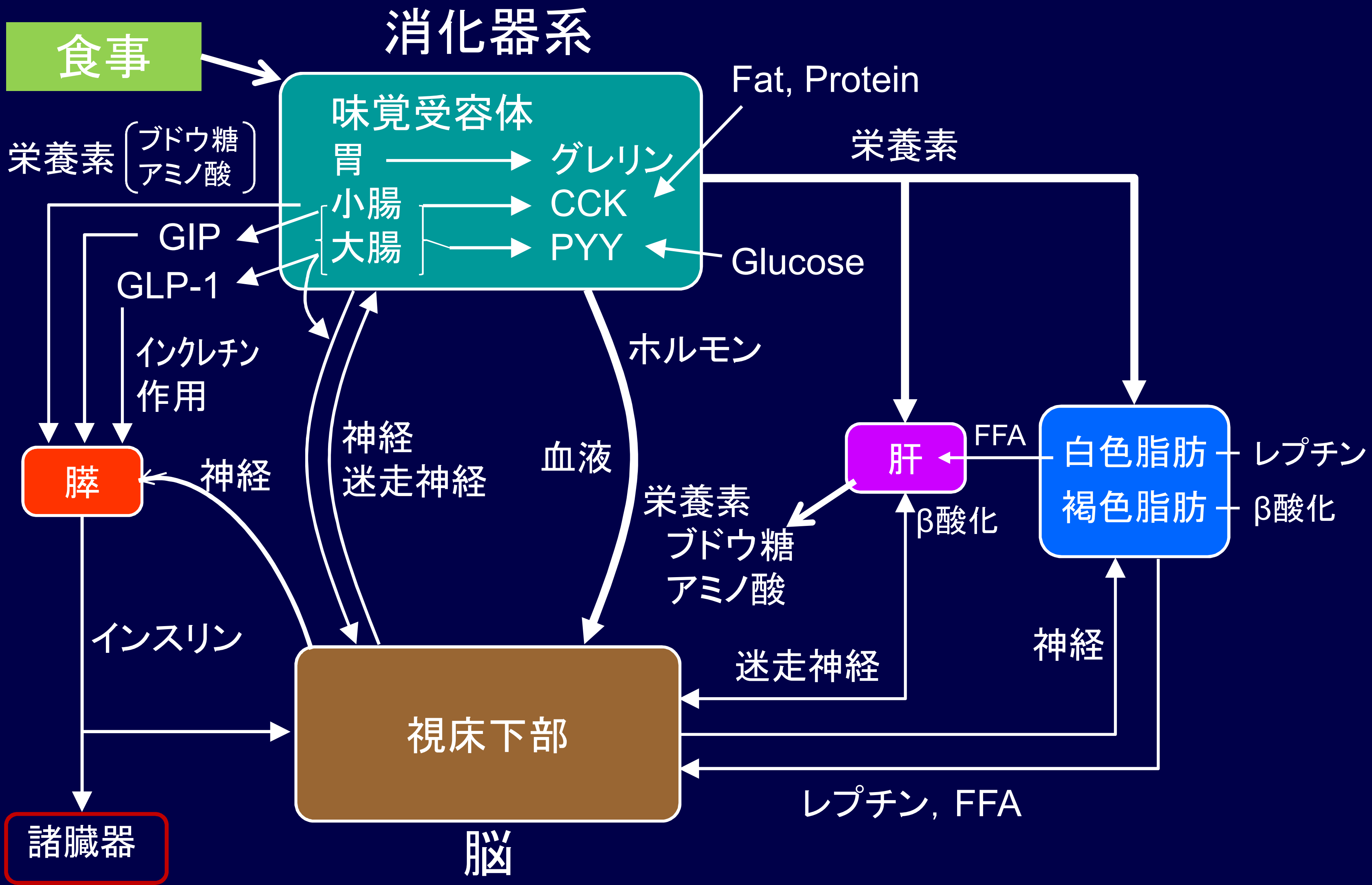
エネルギー代謝が栄養の基礎である。

エネルギー源を食物から摂取し、空腹時にもエネルギーが枯渇しないように貯蔵し、必要に応じて取り出している。

エネルギー源として、糖質、脂質、たんぱく質の形で供給されるが、エネルギー産生時には、ブドウ糖、脂肪酸、アミノ酸の最小単位分子まで分解されて利用される。

このエネルギー代謝の調節機構に異常が発生した時、糖尿病の発症のリスクが生まれる。

Gut-Brain-Organs Axis（食欲，代謝調節）



糖代謝検査
～グルコース（血糖）～

基準値（空腹時、静脈血漿）：70～110mg/dl

欧米では、100～126の間を空腹時血糖異常（IGT）

日本では、100～109を正常高値

1日の血糖の変動はほぼ一定範囲に維持（60～140）、食事、運動、ストレスなどで変動する

毛細血管血は空腹時4mg/dl、食後10～20mg/dl高値

動脈血は空腹時10mg/dl、食後20mg/dl高値

糖代謝検査
～グリコヘモグロビン(HbA1c)～

基準値:4.8～5.8% (糖尿病:6.5%以上→6.1%以上)

日本と欧米では標準物質の違いから測定値に差

米国を中心とするNGSP値 (National Glycohemoglobin Standardizatrion Programにより標準化された値)

NGSP＝JDS＋0.4 (JDS=0.981×NGSP－0.294)

2007年国際的基準値としてIFCC法が提唱された。

IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine,国際臨床化学連合)

IFCC値(mmol/mol)＝10.39×JDS(%)－16.8

低値：赤血球寿命が短縮する時、出血、溶血性貧血、肝硬変、脾機能亢進、鉄欠乏性貧血の鉄剤治療による回復期など

高値：腎不全、慢性アルコール中毒、乳び血症、高ビリルビン血症

糖代謝検査
～グリコアルブミン(GA)～

基準値： 11～16％

GAの半減期は約17日、約1ヶ月の平均血糖値

HbA1cより短期的な指標、HbA1cとGAは通常平行して変化し、GAはHbA1cの約3倍、血糖コントロールが急激に変化した場合に比率が変動。

赤血球寿命が短縮したり、乳び血症などでHbA1cが高値となる時は解離し、GAが有用となる。

血清蛋白の代謝速度が変化した時にGAが異常値となる。ネフローゼ症候群、甲状腺機能亢進症などで低下傾向、肝硬変、甲状腺機能低下症、栄養障害などで高値傾向。

糖代謝検査
～75gOGTT経口グルコース負荷試験～

検査法:被験者に検査前3日間は1日あたり150g以上の糖質を摂取させ、前夜より10～14時間絶食後、グルコース75g相当のトレーランGなどの糖分を5分以内に経口投与。

糖負荷前、負荷後30分、60分、90分、120分(できれば180分)に採血し、血糖値、血漿IRI値を測定する。

正常:空腹時血糖100未満(ADA)、110未満(JDS、WHO)

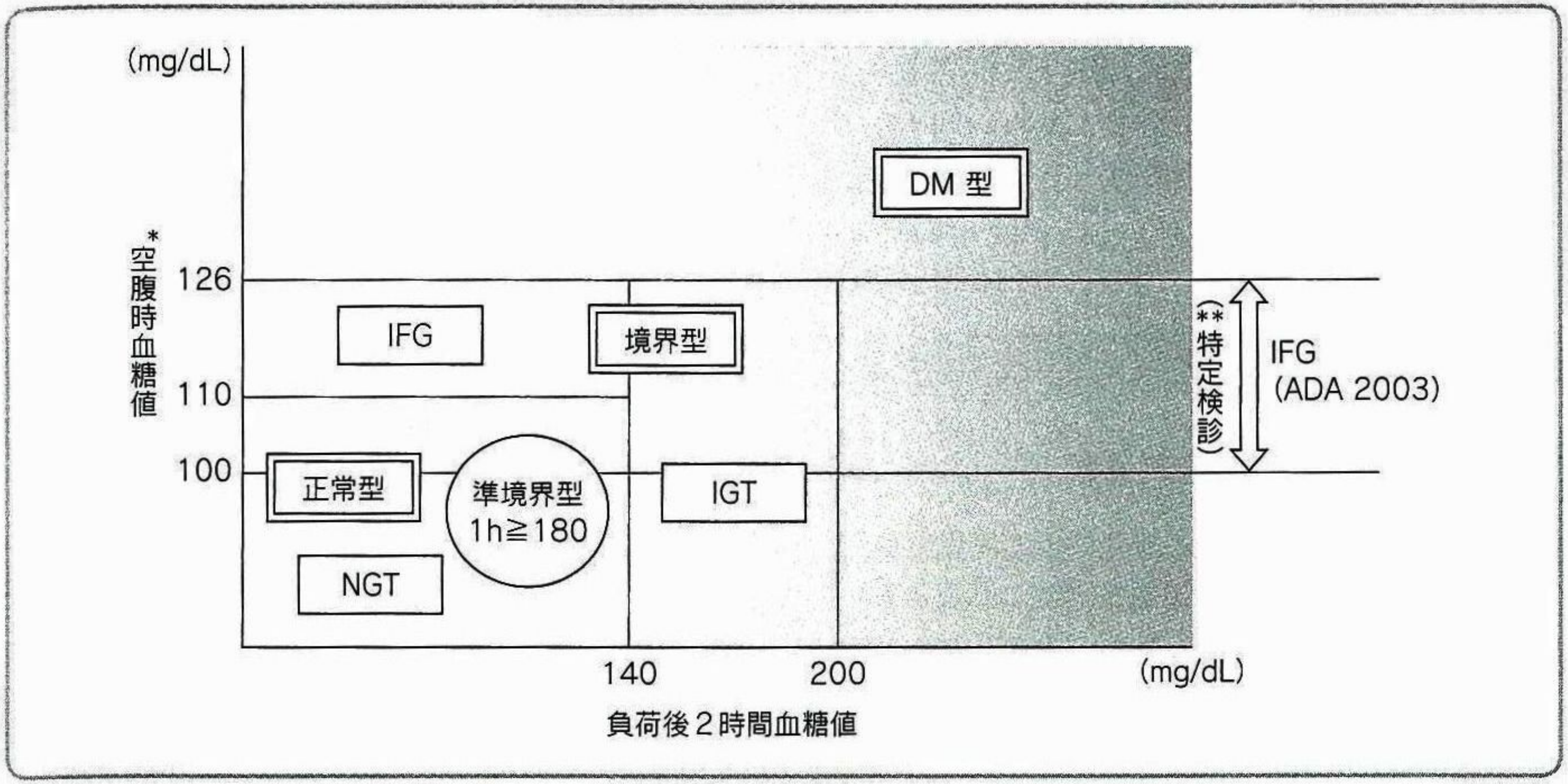
空腹時血糖異常(IFG):空腹時100以上126未満かつ負荷後2時間値140未満(WHO)、空腹時100以上126未満(ADA)

耐糖能異常(IGT)　:空腹時126未満かつ負荷後2時間値140以上200未満(WHO)、負荷後2時間値140以上200未満(ADA)

糖恒常性異常(IGH)、境界型(JDS):IFGあるいはIGT

糖尿病:空腹時126以上あるいは負荷後2時間値200以上(WHO, ADA, JDS)

耐糖能異常の区分

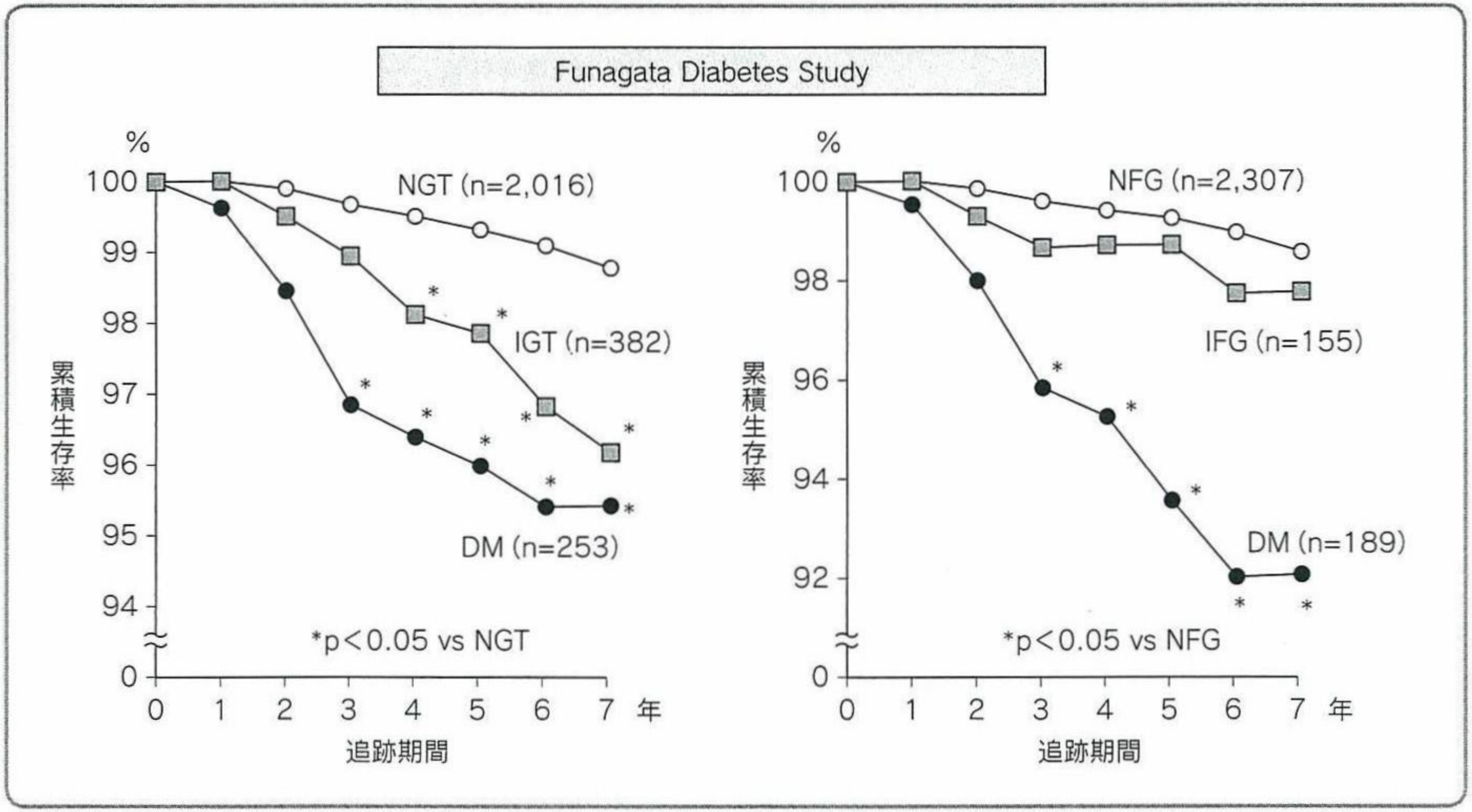


*ADAでは，FPG 100～125 mg/dLであれば，すべてIFGとする．

**特定健診では，腹囲あるいはBMI高値の場合には，FPG≧100 mg/dLをリスクの1つとカウントする（FPG≧126 mg/dLは医療機関へ受診勧奨する）（空腹時血糖は10時間以上絶食後に，早朝採血とする）．

［▭：JDS1999．▭：WHO1998．および特定健診2007より］

IGTは心血管疾患死亡の危険因子だが、IGFはそうではない



山形県舟形町の40歳以上の住民2,651名を対象に75g OGTTを実施し，NGT，IGT，DMに分類，7年間の心血管疾患による累積生存率を検討した．さらに同対象を空腹時血糖値によってNFG，IFG，DMに再分類し，同様の検討を実施した．

Tominaga M et al, Diabetes Care, 1999; 22: 920

糖代謝検査
～インスリン抵抗性の評価～

HOMA-IR＝空腹時血糖×空腹時インスリン値/405

1.6未満　　正常

2.5以上　　インスリン抵抗性あり

HOMA-IRはインスリン抵抗性の最も標準的な評価法

高インスリン正常血糖クランプ法との相関は、

　空腹時血糖140mg/dl以上で低下、

　肥満者での相関は良好、

　非肥満者での相関はあまり良くない

糖代謝検査　～初期インスリン（追加）分泌能およびその障害の指標～

Insulinogenic Index（II；⊿IRI/⊿BS）

＝（負荷後30分IRI値－負荷後IRI値）/（負荷後30分血糖値－負荷前血糖値）

0.4以上は初期分泌能維持。

2型糖尿病は基礎分泌は保たれているがIIが0.3以下が多い。

境界型で初期インスリン分泌が低下しているinsulin low responderでは、この値が0.4未満となり、将来2型糖尿病発症の危険性が高い。

糖代謝検査
～1,5-アンヒドログリシトール(1,5AG)～

基準値:14.0μg/ml以上

血糖コントロール指標として、10.0~13.9μg/ml　優良
6.0~9.9μg/ml　良好
2.0~5.9μg/ml　不良
1.9μg/ml以下　極めて不良

数日間の血糖コントロールの指標、

食後高血糖を高感度で捉える、激しい血糖変動を捉える、

境界型から糖尿病への進展を早期に捉える。

低値:アカルボース、フィブラート薬内服中、腎性糖尿、胃全摘後、甲状腺機能亢進症、妊娠(30週後)、腎不全(Cr3.0mg/dl以上)、長期IVHや飢餓、重度肝硬変

高値:成分栄養(エレンタール)の一部ロット、一部の漢方薬(人参養栄湯、加味帰脾湯)に多量の1,5AG含有

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いたる）
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）その他の遺伝子的症候群で糖尿病を伴うものが多いもの

Ⅳ．妊娠糖尿病

*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

日本糖尿病学会，1999

糖尿病の成因における分類と特徴

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細胞破壊を特徴とする．HLAなどの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって発症する．ほかの自己免疫疾患（甲状腺疾患など）の合併症が少なくない．	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（特に高脂肪食），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抗体などの陽性率が高い．	陰性

HLA : human leucocyte antigen, GAD : glutamic acid decarboxylase, IAA : insulin autoantibody, ICA : islet cell antibody, IA-2 : insulinoma-associated antigen-2

門脇　孝,2010

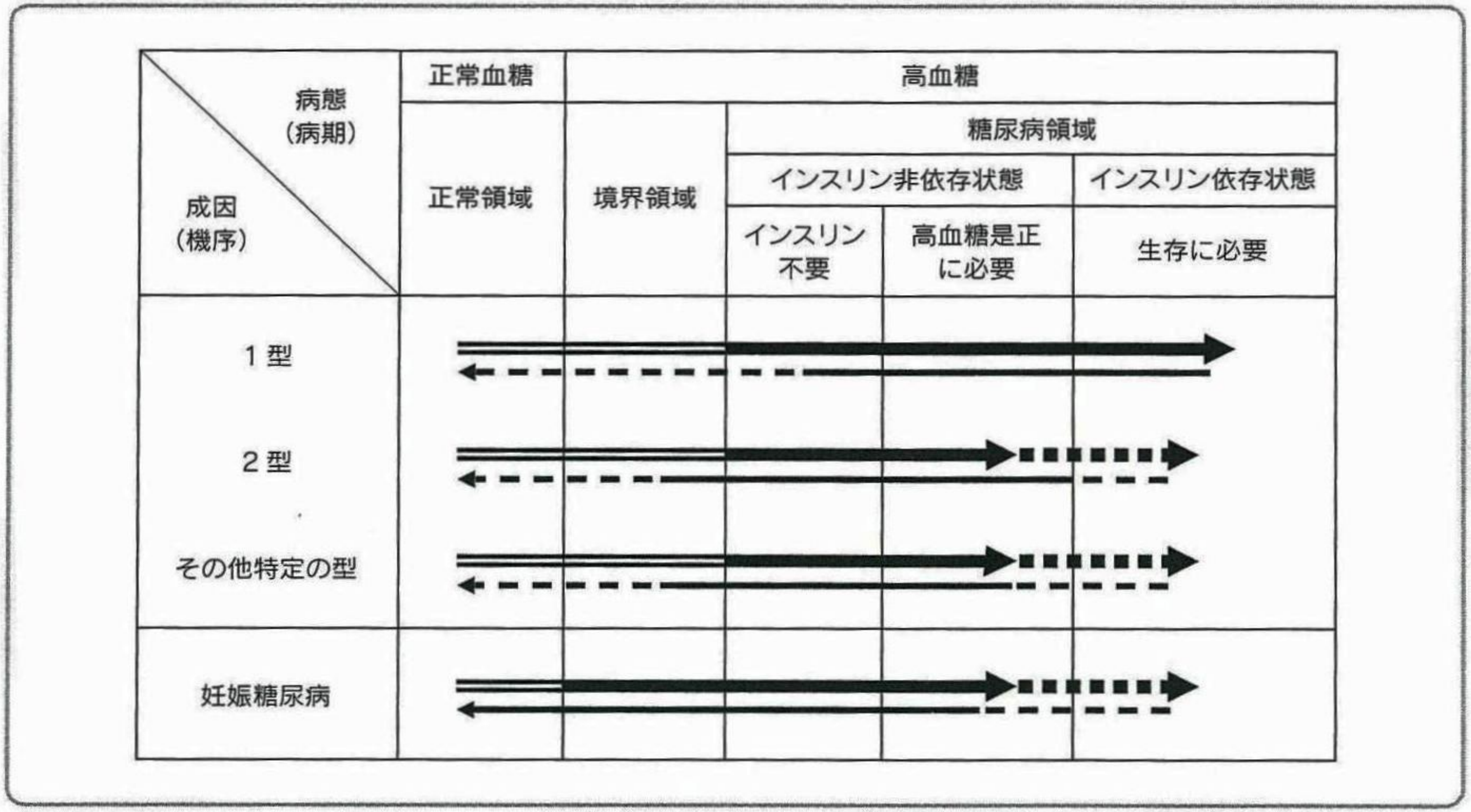
糖尿病の病態による分類と特徴

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、生命維持のために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、食事治療 3、運動療法	1、食事治療 2、運動療法 3、経口薬またはインスリン療法
インスリン分泌能	空腹時血清CPR 0.5ng/mL 以下	空腹時血清CPR 1.0ng/mL 以上

CPR:C peptide immunoreactivity

門脇　孝,2010

糖尿病の成因(発生機序)と糖代謝異常の病態



日本糖尿病学会，1999

2型糖尿病のリスク･要因

糖尿病の家族歴
妊娠糖尿病や巨大児出産の既往
境界型
過体重・肥満
脂質代謝異常(低 HDL コレステロール, 高中性脂肪血症)
高血圧

表１ スクリーニングの対象となる人―2型糖尿病のハイリスク者

	予防的	促進的
確実	過体重者・肥満者の自発的体重減少, 運動	過体重, 肥満, 腹部肥満, 運動不足, 妊娠糖尿病
高い可能性	非でんぷん性多糖類	飽和脂肪酸, 子宮内発育遅延
可能性あり	低グリセミック・インデックス食品, 完全な母乳栄養	総脂質, トランス型脂肪酸
不十分	ビタミンE, クロム, マグネシウム, 軽度な飲酒	過度な飲酒

表２ 生活･環境要因と2型糖尿病の関連

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

2型糖尿病のリスク･要因

表1　スクリーニングの対象となる人―2型糖尿病のハイリスク者

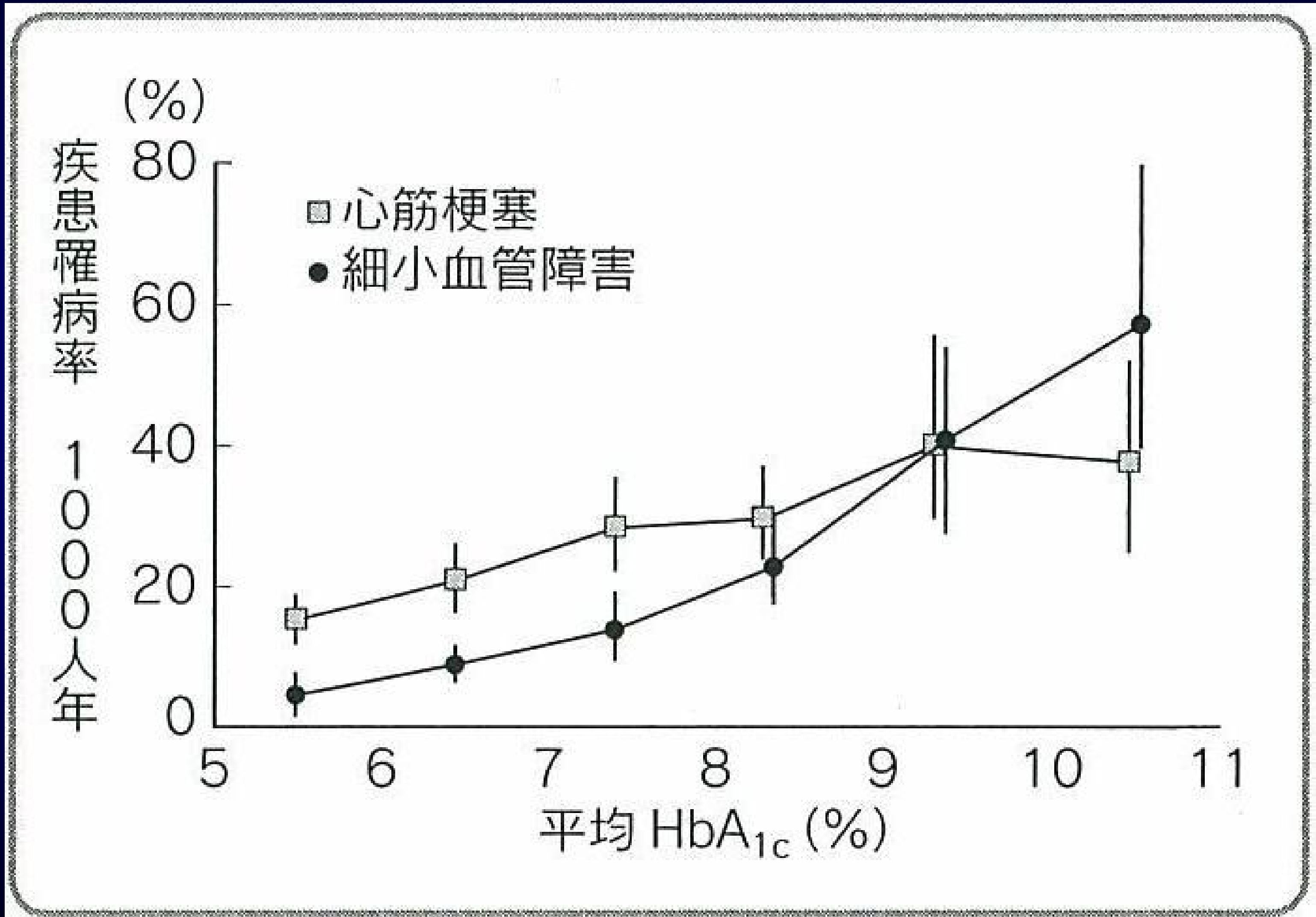
糖尿病の家族歴
妊娠糖尿病や巨大児出産の既往
境界型
過体重・肥満
脂質代謝異常（低 HDL コレステロール，　高中性脂肪血症）
高血圧

表2　生活･環境要因と2型糖尿病の関連

	予防的	促進的
確実	過体重者・肥満者の自発的体重減少，運動	過体重，肥満，腹部肥満，運動不足，妊娠糖尿病
高い可能性	非でんぷん性多糖類	飽和脂肪酸，子宮内発育遅延
可能性あり	低グリセミック・インデックス食品， 完全な母乳栄養	総脂質，トランス型脂肪酸
不十分	ビタミンE，クロム，マグネシウム， 軽度な飲酒	過度な飲酒

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

平均HbA_{1c}と合併症の発症



Strarron IM et al, BMJ 2000; 321: 405

HbA_{1c}と心血管障害のリスク

		年齢補正した相対危険度					
	HbA_{1c}	<5.0%	5.0~5.4%	5.5~5.9%	6.0~6.4%	6.5~6.9%	≧7.0%
男性	心血管障害	1	1.23	1.56	1.79	3.03	5.01
	総死亡	1	1.25	1.57	1.80	3.49	3.38
女性	心血管障害	1	0.89	0.98	1.63	2.37	7.96
	総死亡	1	1.02	1.28	1.61	1.70	6.91

Khaw KT et al, AnnIntern Med 2004; 141: 413

血糖コントロール指標と評価

指標	コントロールの評価とその範囲 優	良	可 不十分	可 不良	不可
HbA_{1c} (%)	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
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

日本糖尿病学会(編) 科学的根拠に基づく糖尿病ガイドライン 改訂第2版，南江堂，東京，2007 より

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	
HbA_{1C}（%）	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

注 1）血糖コントロールが「可」とは，治療の徹底により「良」ないしそれ以上に向けての改善の努力を行うべき領域である．「可」の中でも 7.0 %未満をよりコントロールがよい「不十分」とし，他を「不良」とした（この境界の血糖値は定めない）．

注 2）妊娠（妊娠前から分娩までの間）に際しては，HbA_{1C} 5.8 %未満，空腹時血糖値 100mg/dl 未満，食後 2 時間血糖値 120mg/dl 未満で，低血糖のない状態を目標とする（「15．糖尿病合併妊娠と妊娠糖尿病」の項参照）．

注 3）各国ごとの国内の HbA_{1C} は標準化されている．日本における HbA_{1C} 値と国際標準とされる IFCC，あるいは米英の標準 HbA_{1C} 値とを比較する場合には換算が必要である[16,17]．

注 4）HbA_{1C} 値は血中ヘモグロビンの半減期の変動や化学修飾によっても変動する．腎性貧血に対してエリスロポエチンを使用している場合などがこれに該当する[18]．このような状況ではグリコアルブミンを血糖コントロールの評価の参考とする（肝硬変，ネフローゼ症候群などにおいて，血中アルブミンの半減期の変動によりグリコアルブミンの値は変動するので注意が必要である）．

注 5）1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）は HbA_{1C}，グリコアルブミンに比して短期の血糖変化をとらえ，食後高血糖に対して感度が高いという特徴があり，血糖コントロールの評価の参考とすることがある．

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

緩徐進行1型糖尿病の特徴

臨床的特徴
1. 自己抗体が持続陽性：膵島細胞抗体（ICA）は低抗体価（5～40JDF単位），抗GAD抗体は急性発症1型糖尿病に比しむしろ高抗体価の傾向.
2. 発症初期には一見2型糖尿病のような臨床像（インスリン非依存状態）.
3. 経過とともに徐々に膵β細胞機能が低下.
4. 最終的には内因性インスリン分泌が廃絶したインスリン依存状態にいたる．ただし，完全な廃絶ではなく，高感度Cペプチド測定系でのみ検出可能な程度の微小残存膵β細胞機能が認められる場合が多い.
5. 発症年齢が30～50歳と急性発症1型糖尿病に比し高齢の傾向にある.
6. 膵β細胞機能の低下は男性のほうが女性より速やかである.
膵組織所見
1. 膵β細胞がわずかながら残存する.
2. 膵外分泌組織の著明な萎縮.
3. 膵管に慢性膵炎様の変化（主膵管の拡張，不整など）.
4. 膵島炎はきわめてまれ.
5. ときに膵外分泌腺周囲に細胞傷害性Tリンパ球の浸潤を認める.

日本糖尿病学会(編) 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第4版，診断と治療社，東京，2009より

劇症1型糖尿病のスクリーニング基準および診断基準

a. 劇症１型糖尿病のスクリーニング基準（下記の基準を満たす症例は入院のうえ精査が必要）

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.
2. 初診時の（随時）血糖値が288 mg/dL（16.0 mmol/L）以上である.

b. 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.
2. 初診時の（随時）血糖値が288 mg/dL（16.0 mmol/L）以上であり，かつ HbA_{1c} 値＜8.5%である.
3. 発症時の尿中Ｃペプチド＜10 μg/day，または，空腹時血清Ｃペプチド＜0.3 ng/mLかつグルカゴン負荷後（または食後２時間）血清Ｃペプチド＜0.5 ng/mLである.

（参考所見）

a. 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である.
b. ケトーシスと診断されるまで原則として１週間以内であるが，1～2週間の症例も存在する.
c. 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ，リパーゼ，エラスターゼ１など）が上昇している.
d. 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状（発熱，咽頭痛など），消化器症状（上腹部痛，悪心・嘔吐など）を認める.
e. 妊娠に関連して発症することがある.

糖尿病, 2005; 48: A1,

血糖以外のコントロールの目標値

BMI	22	
血圧	130/80mmHg 未満	
血清脂質	総コレステロール	LDL コレステロール
冠動脈疾患（－）	200mg/dl 未満	120mg/dl 未満
冠動脈疾患（＋）	180mg/dl 未満	100mg/dl 未満
中性脂肪	150mg/dl 未満	
HDL コレステロール	40mg/dl 以上	

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

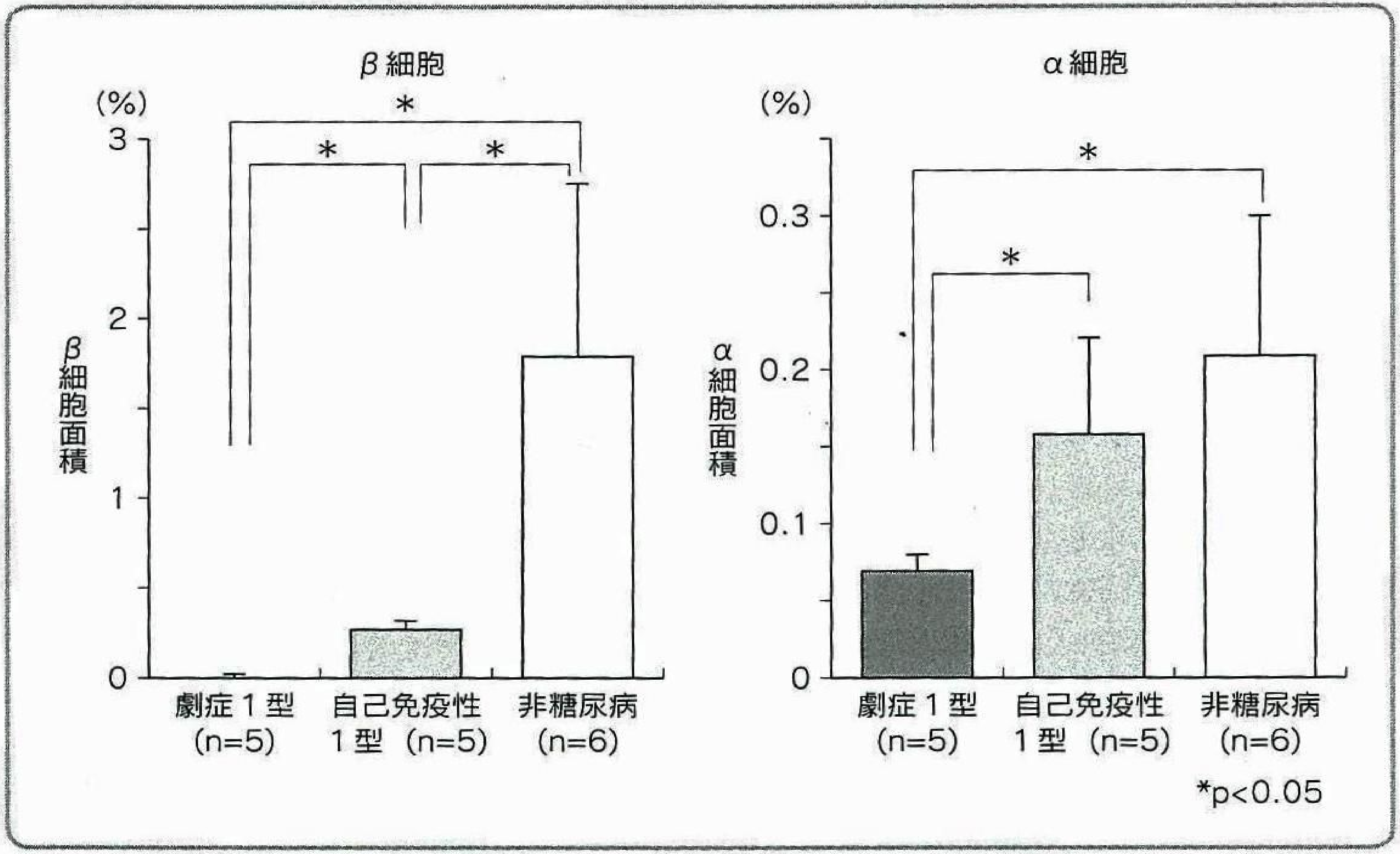
早期の血糖コントロールによるレガシー効果

エンドポイント		UKPDS	Post-UKPDS
糖尿病関連エンドポイント	RRR： P：	12% 0.029	9% 0.040
細小血管障害	RRR： P：	25% 0.0099	24% 0.001
心筋梗塞	RRR： P：	16% 0.052	15% 0.014
すべての原因による死亡	RRR： P：	6% 0.44	13% 0.007

RRR＝相対リスク低下比，P＝ログランク検定

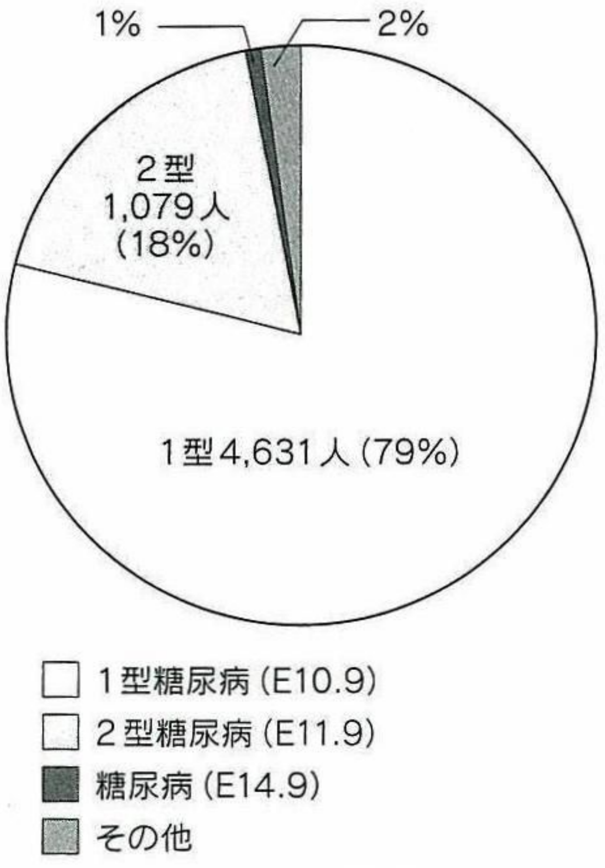
佐倉　宏, 2010

劇症1型糖尿病患者における膵β細胞およびα細胞の減少
—自己免疫性1型糖尿病患者との比較—



Sayama K et al, Diabetologia 2005; 48: 1560

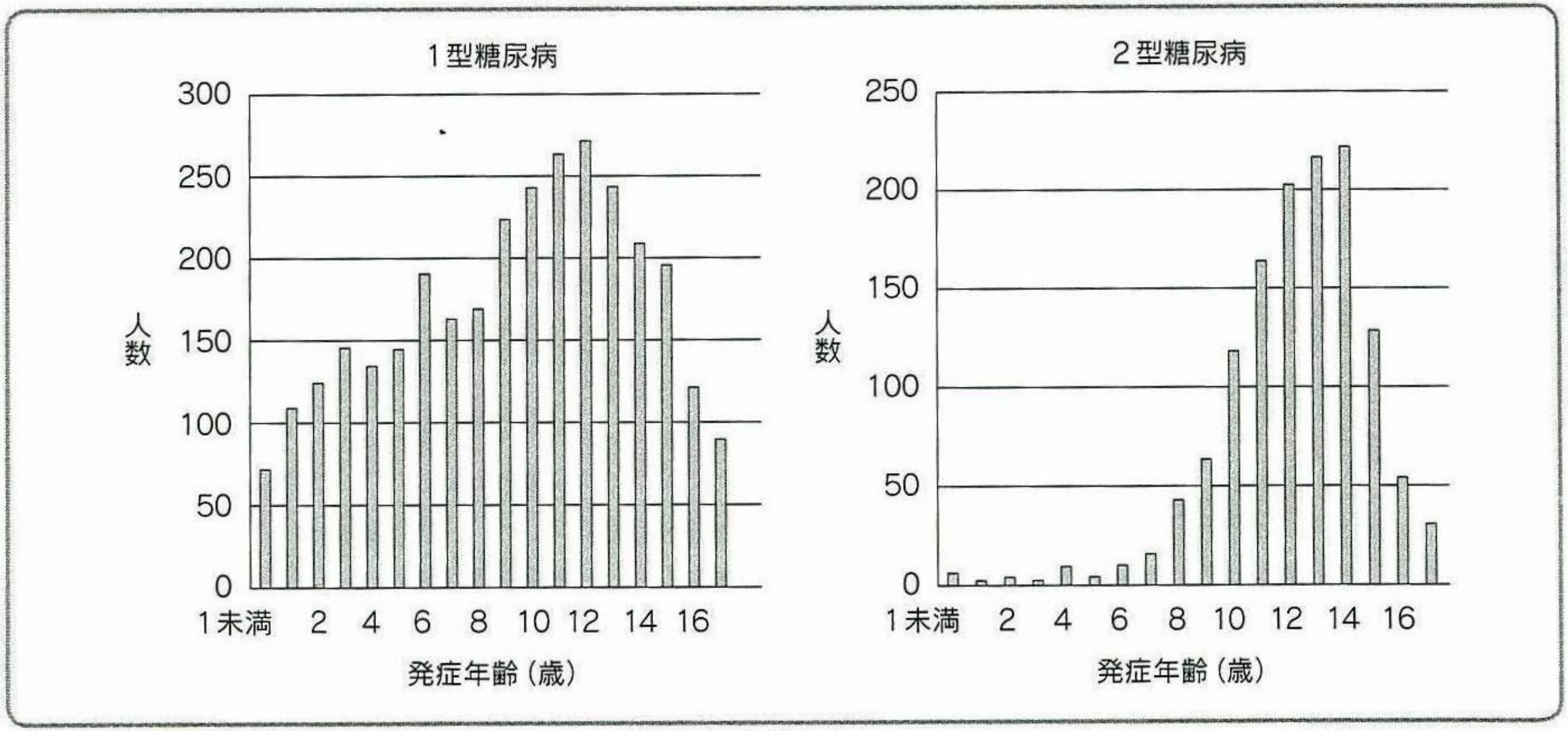
小児慢性特定疾患治療研究事業
平成17年度登録症例の病型頻度



＊平成17年度その他の内訳	人数	頻度(%)
インスリン抵抗性糖尿病	19	0.32
インスリン受容体異常症	7	0.12
脂肪萎縮性糖尿病	2	0.03
分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	39	0.67
膵β細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.00
MODY1による糖尿病	15	0.26
MODY2による糖尿病	6	0.10
MODY3による糖尿病	2	0.03
MODY5による糖尿病	2	0.03
ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.03
インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02
他の疾患に伴う糖尿病	13	0.22
膵摘後糖尿病	2	0.03
二次性糖尿病	4	0.07

杉原　茂孝, 2010

小児慢性特定疾患治療研究事業において平成13～18年に新規に登録された1型および2型糖尿病患者の診断時年齢の分布



診断時年齢(発症年齢)分布は、1型糖尿病では幼児期に小さなピーク、10～13歳に大きなピークがみられる。2型では、7～8歳から増加し、12～14歳にピークが見られる。

杉原 茂孝, 2010

小児2型糖尿病の診断時に選択された薬物別の年齢、HbA_{1c}、肥満度

薬物	n	診断時年齢 (歳)	HbA_{1c} (%)	肥満度 (%)
薬物なし	87	12.2 ± 1.8	7.3 ± 2.1	46.0 ± 32.4
αGI	61	11.1 ± 2.2	8.1 ± 2.5	31.1 ± 28.5
インスリン	51	12.3 ± 1.7	11.3 ± 2.6	31.8 ± 29.7
メトホルミン	24	12.8 ± 1.9	9.3 ± 1.9	49.9 ± 29.9
SU薬	17	11.6 ± 2.3	9.2 ± 2.3	21.4 ± 28.1
ナテグリニド	5	11.0 ± 1.7	9.2 ± 2.5	23.5 ± 5.6
αGI＋メトホルミン	4	10.8 ± 2.2	8.2 ± 1.9	105.4 ± 43.1

ほかにαGI＋インスリン (n＝2), αGI＋SU薬 (n＝2), メトホルミン＋SU薬 (n＝2) などがみられた.

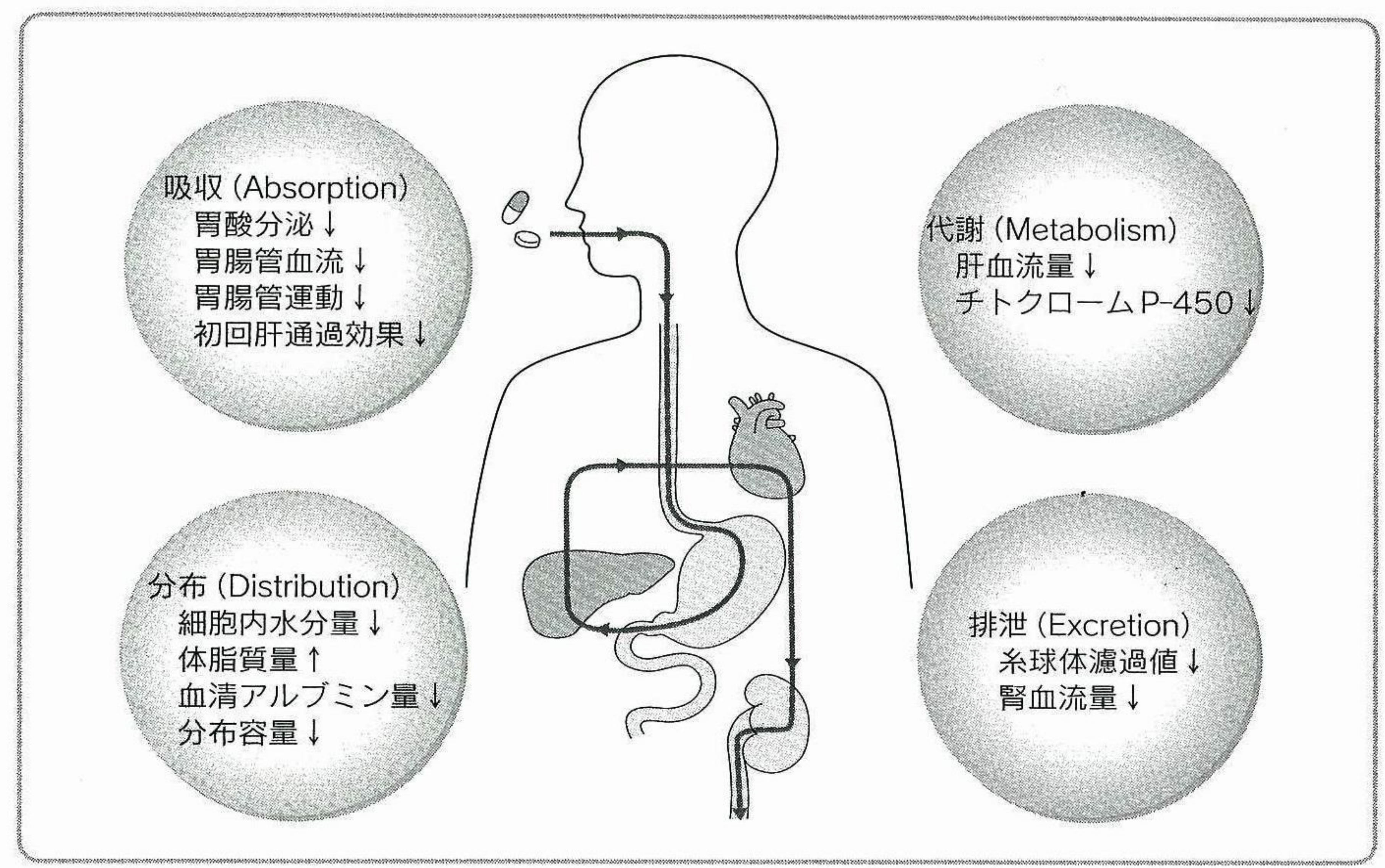
杉原 茂孝, 2010

高齢者糖尿病の治療において考慮すべきこと

糖尿病の状態
　　耐糖能，病型，病態，合併症の状態など
他疾患の状態
　　他疾患の有無，重症度，生命予後など
日常生活機能
　　基本的 ADL：食事，排泄，移動，更衣，整容，入浴
　　手段的 ADL：買い物，調理，家事，家計，電話，薬の管理，利用可能な交通手段，社会活動
精神・心理機能
　　認知機能（改定長谷川式スケール，ミニメンタルテストなどで評価）
　　うつ状態（Geriatric Depression Scale：GDS などで評価）
　　意欲（鳥羽式スケールなどで評価）
社会・経済的機能
　　家族構成，家族や友人との交流状態，住居，経済的状態，地域の介護機能など
QOL
　　フィラデルフィア老年医学センター（PGC）モラールスケールなどで評価

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

薬の吸収、分布、代謝、排泄に関連した諸指標の加齢による変化



Ebihara A, Teriat Med, 1993; 31: 185

高齢者糖尿病における危険因子の治療目標値と留意点-1

1）体重

＜治療目標値＞

BMI＝22

【BMI＝体重kg/（身長, m）^{2}】

＜留意点＞

高齢者において、若・壮年者と同様にBMI22が最も疾病が少ないというevidenceは十分ではない。また、BMI22を目指した減量の有効性を明らかにしたRCTはない。

しかし、肥満は高齢者において、耐糖能低下、大血管症、あるいはADL低下などの危険因子となることからBMI22を目標として体重を管理することが妥当であると考えられる。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

高齢者糖尿病における危険因子の治療目標値と留意点-2

2）血糖

＜治療目標値＞

正常化をはかることが望ましい。

それが難しい場合は、空腹時血糖値140mg/dl未満、HbA_{1c}7%未満を目標とする。

＜留意点＞

血糖は正常化をはかることが望ましいが、高齢者の場合、種々の条件からその達成が難しいことがある。そのような場合でも、空腹時血糖値140ml/dl未満、HbA_{1c}7%未満を目標とする。

十分な血糖コントロールが維持できない場合は、種々の合併症の発症・進展の有無を定期的に検索することが必要である。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

高齢者糖尿病における危険因子の治療目標値と留意点-3

3）血清脂質

＜治療目標値＞

①血清総コレステロール
　　冠動脈疾患（－）：200mg/dl未満
　　冠動脈疾患（＋）：180mg/dl未満

②血清LDLコレステロール
　　冠動脈疾患（－）：120mg/dl未満
　　冠動脈疾患（＋）：100mg/dl未満

③血清中性脂肪：150mg/dl未満

④血清HDLコレステロール：40mg/dl異常

＜留意点＞

日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版」では、少なくとも70歳までは上記の若・壮年者と同様の脂質管理を行うべきとしている。しかし、75歳以上の例に関しては、十分なevidenceのないことから、個々の患者の医学的、社会的背景を考慮して、主治医の判断で対応すべきとしている。

なお、上記冠動脈疾患とは、確定診断された心筋梗塞、狭心症である。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

高齢者糖尿病における危険因子の治療目標値と留意点-4

4）血圧

＜治療目標値＞

収縮期血圧：130mmHg未満
拡張期血圧：80mmHg未満

＜留意点＞

日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン（JSH2004）」では、前期高齢（65～74歳）でも、後期高齢（75歳以上）でも140/90mmHg未満を最終降圧目標とするとされている。しかし、後期高齢で収縮期血圧160mmHg以上の中等度・重症高血圧の場合は、まず150/90mmHg未満を暫定的降圧目標とし、慎重に降圧することが必要である。

一方、血管合併症の多発する糖尿病では年齢にかかわらず130/80mmHg未満を降圧目標とすることとしている。臓器血流障害、自動調節能力障害による徴候（めまい、立ちくらみなどの脳虚血性兆候や狭心症症状など）の有無に注意しつつ、緩徐な降圧を心掛けることが必要である。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

糖尿病神経障害（多発性神経障害と単発性神経障害）の診断（厚生省糖尿病調査研究班の提案）

多発性神経障害

1. 糖尿病状態（持続性高血糖状態）にあること．
2. 神経症状の原因となる疾患が糖尿病以外にないこと．
3. 自発痛，パレステジア（異常感覚），感覚鈍麻，感覚脱失などがあり，特に下肢のより遠位部末梢ほどその程度が強く，ほぼ左右対称性である．
4. 膝（蓋腱）反射，アキレス（腱）反射の減弱ないしは消失．
5. 内・外踝および橈骨，尺骨茎状突起部あるいは手指，足指などの振動覚の鈍麻，消失．
6. 電気生理学的神経機能検査による異常所見．
7. 起立性血圧低下，発汗異常，排尿障害，便通異常．

上記 1，2 に加え 3～7 のうち 3 つ以上の項目を満たす場合に糖尿病末梢神経障害と診断する．3～7 のうち 1 つないしは 2 つあるものはその疑いとする．

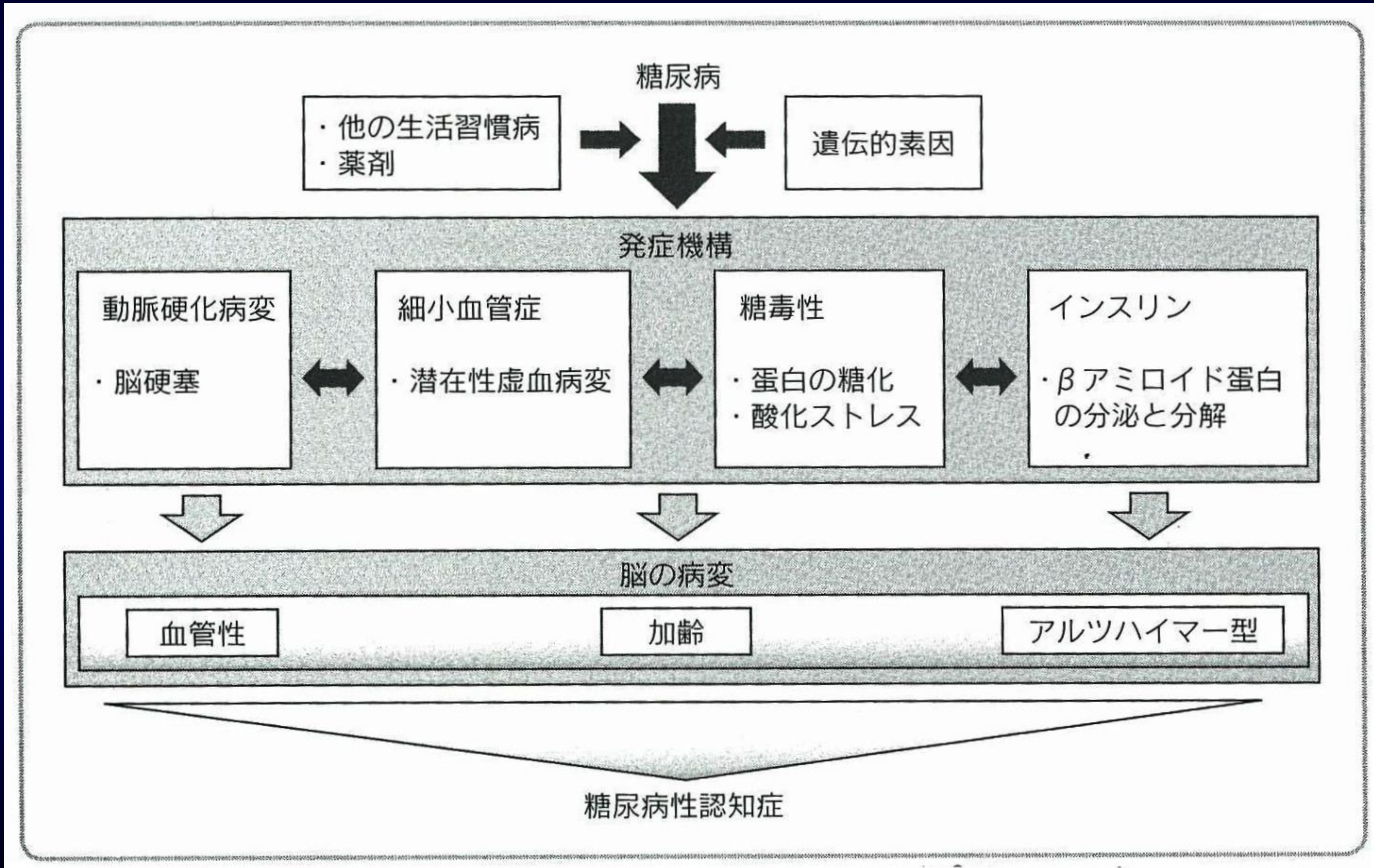
単発性神経障害

1. 糖尿病状態にあること．
2. 限局性の自発痛，パレステジア（異常感覚），感覚鈍麻，筋力低下があり，詳細な検索によっても原因疾患が糖尿病以外に認められないこと．

この 2 つを満足すること．

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

糖尿病における認知症の発症メカニズム



横野　浩一, 2010

糖尿病網膜症と糖尿病黄斑浮腫の国際分類

糖尿病網膜症の国際分類

重症度分類	眼底所見
明らかな網膜症なし	異常なし
軽症非増殖糖尿病網膜症	毛細血管瘤のみ
中等症非増殖糖尿病網膜症	毛細血管瘤以上の病変を認めるが重症非増殖糖尿病網膜症より軽症
重症非増殖糖尿病網膜症	以下の所見を 1 つ以上認め，かつ増殖網膜症の所見を認めない： 1）眼底の 4 象限のいずれにも 20 以上の網膜内出血がある 2）眼底の 2 象限以上に明らかな数珠状静脈がある 3）眼底の 1 象限以上に明らかな網膜内細小血管異常がある
増殖糖尿病網膜症	以下のいずれかの所見を認める： 1）新生血管 2）硝子体/網膜前出血

糖尿病黄斑浮腫の国際分類

重症度分類	眼底所見
糖尿病黄斑浮腫なし	眼底後極部に網膜浮腫による肥厚，硬性白斑を認めない
糖尿病黄斑浮腫あり 軽症糖尿病黄斑浮腫 中等症糖尿病黄斑浮腫 重症糖尿病黄斑浮腫	眼底後極部に網膜浮腫による肥厚，硬性白斑を認める 網膜の肥厚，硬性白斑があるが黄斑部から離れている 網膜の肥厚，硬性白斑があり黄斑部に近づくが黄斑中心部を含まない 網膜の肥厚，硬性白斑があり黄斑中心部を含む

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

糖尿病足病変に関する国際ワーキンググループによるリスク分類
—3年後の潰瘍発生率と適正な診察間隔

グループ	リスク	3年後の潰瘍発生率	適正な診察間隔
グループ0	神経障害なし	5.1％	1年に1回
グループ1	神経障害あり	14.3％	半年に1回
グループ2	神経障害／血管障害／足の変形	18.8％	3ヵ月ごと
グループ3	足潰瘍の既往あり	55.8％	1～3ヵ月に1回

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

糖尿病神経障害の分類と主な症状

分類	症状
A. 広汎性左右対称性神経障害(代謝障害が主因)	
1. 多発性神経障害	異常感覚(しびれ感, ジンジン感, 冷感など), 自発痛, 感覚鈍麻, こむらがえり
2. 自律神経障害	発汗異常(味覚性発汗, 無汗), 起立性低血圧, 胃無力症, 便通異常(便秘, 下痢), 胆嚢無力症, 膀胱障害, 勃起障害, 無自覚低血糖など
B. 単発性神経障害(血管閉塞が主因)	
3. 脳神経障害	外眼筋麻痺(動眼・滑車, 外転神経麻痺など), 顔面神経麻痺, 聴神経麻痺など
4. 体幹・四肢の神経障害	尺骨神経麻痺, 腓骨神経麻痺, 体幹の単発性神経障害
5. 糖尿病筋萎縮	

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

糖尿病腎症の早期診断基準（糖尿病性腎症合同委員会2005）

1　測定対象：蛋白尿陰性か陽性（1＋）の糖尿病患者

2　必須事項

尿中アルブミン値：30～299mg/gCr（随時尿）　3回測定中2回以上

3　参考事項

尿中アルブミン排泄率：30～299mg/24hr（一日蓄尿）　または，20～199 μg/min（時間尿）

尿中Ⅳ型コラーゲン値：7～8 μg/gCr 以上

腎サイズ：腎肥大

注1）高血圧（良性腎硬化症），高度肥満，メタボリック症候群，尿路系異常・尿路感染症，うっ血性心不全などでも微量アルブミン尿を認めることがある．

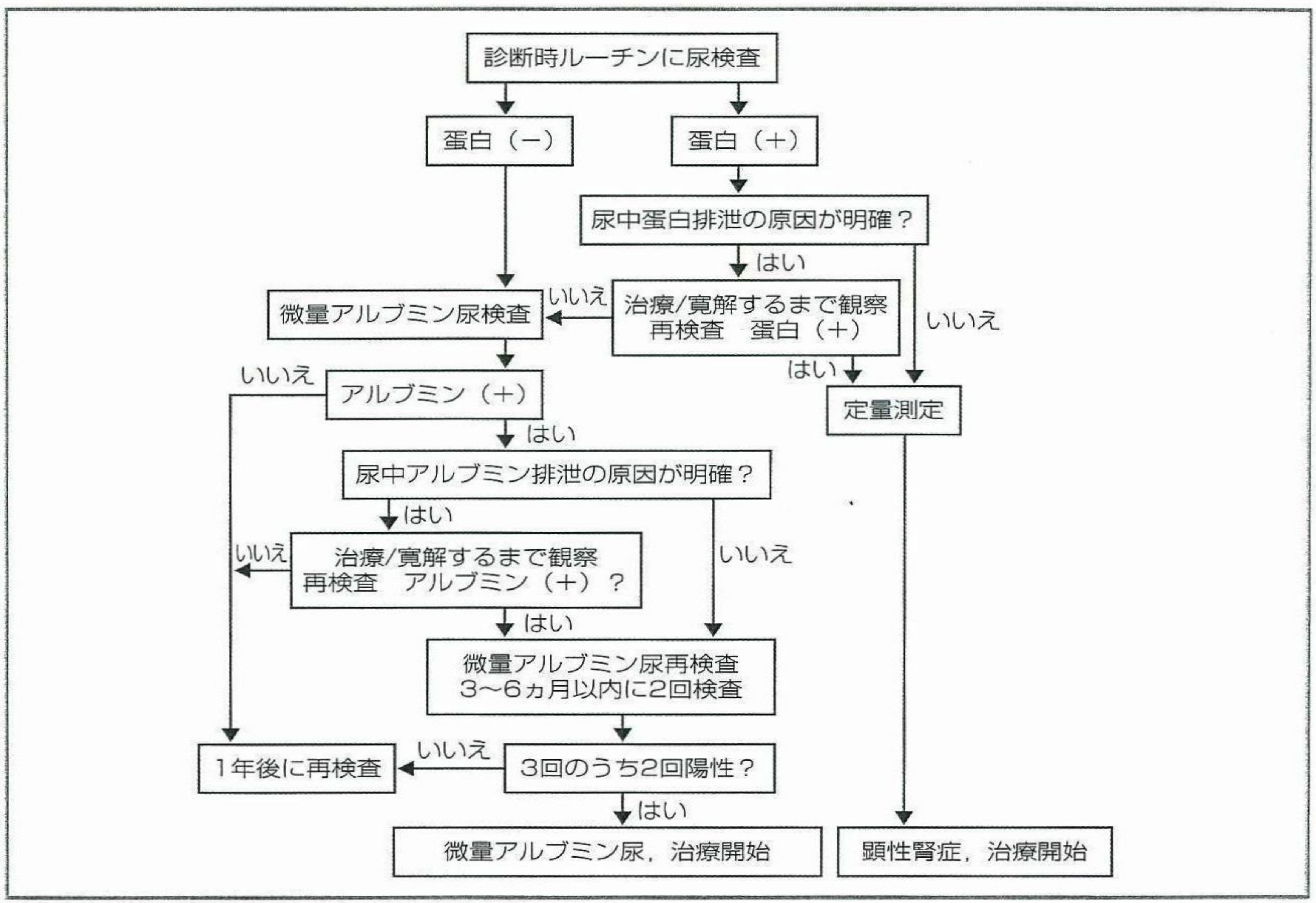
注2）高度の希釈尿，妊娠中・月経時の女性，過度の運動・過労・感冒などの条件下では検査を控える．

注3）定性法で微量アルブミン尿を判定するのはスクリーニングの場合に限り，後日必ず上記定量法で確認する．

注4）血糖や血圧管理が不良な場合，微量アルブミン尿の判定はさける．

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

微量アルブミン尿のスクリーニング



科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

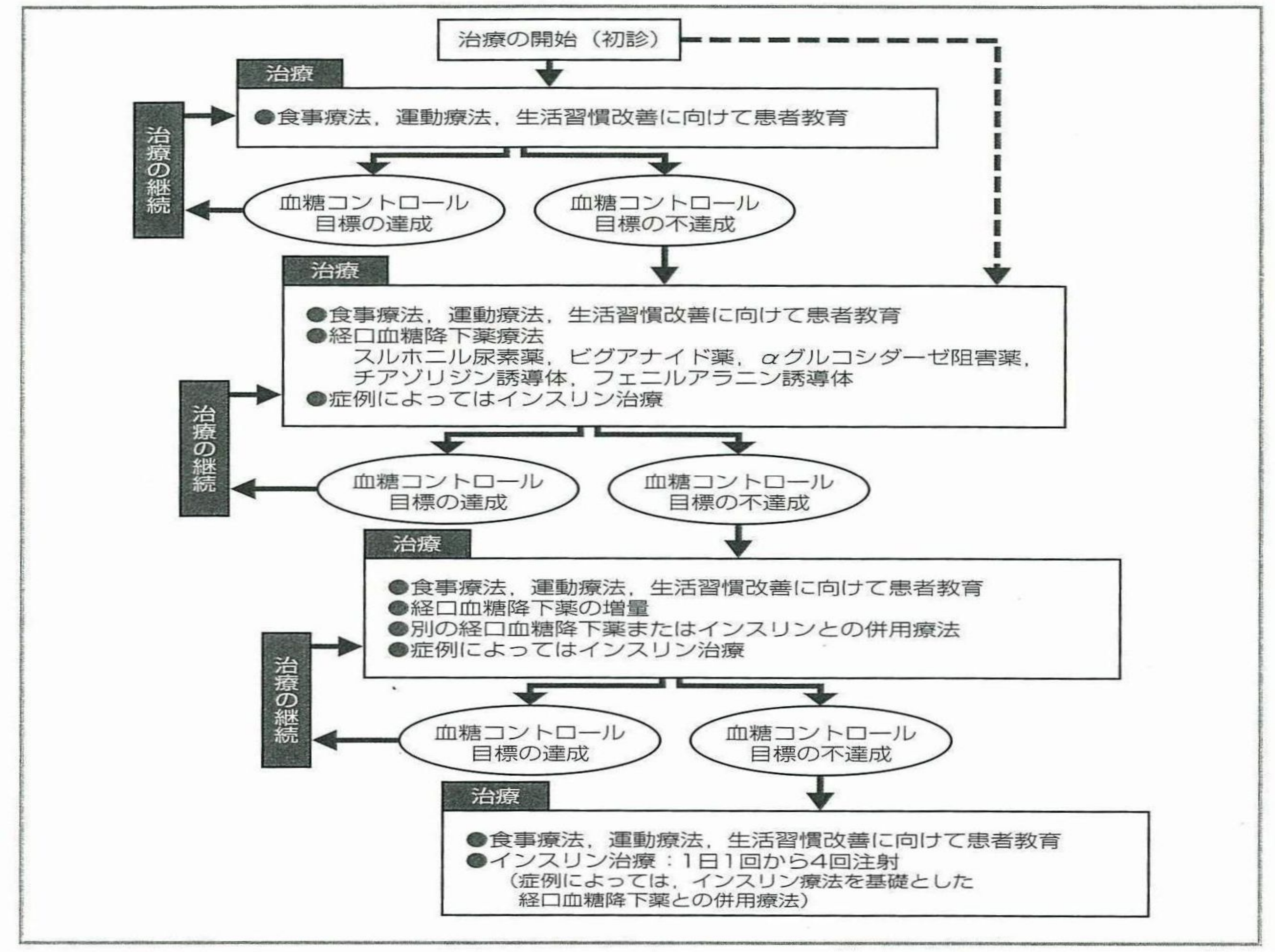
糖尿病腎症病期分類（改定）

病期	臨床的特徴 尿蛋白（アルブミン）	臨床的特徴 GFR（Ccr）	病理学的特徴 （糸球体病変）	備考 （主な治療法）
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）	持続性蛋白尿	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）	持続性蛋白尿	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Cr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

降圧療法については「高血圧治療ガイドライン（日本高血圧学会）」（2004年）を参照のこと。: 改定部分
（糖尿病性腎症に関する合同委員会報告　日腎会誌44（1）,2002）

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

２型糖尿病；インスリン非依存状態の治療



科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

インスリン補充療法

［追加インスリン］

リスプロ（ヒューマログ）：15分以内に作用発現し、3.5時間作用持続

アスパルト（ノボラピッド）：10～15分で作用発現、3～5時間作用持続

速効型ヒトインスリン：30～60分で作用発現し、5～8時間作用持続

［基礎インスリン］

中間型（NPH）：30分～3時間で作用発現し、18～24時間作用持続

グラルギン（ランタス）：平坦なインスリンレベルを有する持効型溶解インスリンアナログ、2～3時間で作用発現し、30時間持続

デテミル（レベミル）：アルブミンと結合させた長時間作用型、1時間で作用発現、24時間まで作用持続

2型糖尿病におけるインスリンの適応

絶対的適応

・ケトアシドーシス（ペットボトル症候群）
・高血糖高浸透圧性昏睡
・重症感染症合併時
・侵襲の大きい手術後や外傷後
・妊娠中
・肝機能障害（非代償期）
・腎機能障害（腎不全期）

相対的適応

・内因性インスリン分泌能の低下が確認されている（尿中 CPR 排泄量 30 μg/日以下）
・1 型糖尿病が疑われる
・経口糖尿病薬二次無効
・ステロイド糖尿病
・副作用のため経口糖尿病薬が使えない
・高カロリー輸液中

重藤　誠，糖尿病最新の治療，2010

インスリン療法中の2型糖尿病患者が血糖不安定となる原因

- 生活習慣の乱れ（間食，運動療法の中断など）
- 注射手技に問題がある
- インスリンリポハイパートロフィー
- 不安などの精神的要因
- 血糖自己測定に基づいた過剰な単位数の変更
- 処方が不適切
- 感染症
- 悪性腫瘍，膵炎
- 胃運動障害，下痢
- インスリン抗体価の上昇
- インスリン拮抗ホルモン分泌異常

重藤　誠，糖尿病最新の治療, 2010

主な経口糖尿病薬

- スルホニルウレア(SU)薬:インスリン分泌刺激、高度の肥満がなく、空腹時血糖値上昇の患者
グリメピリド;インスリン抵抗性改善作用も
グリクラジド;抗酸化作用、血小板凝集抑制作用
- ビグアナイド薬:肝臓からのブドウ糖放出抑制
メトホルミン;肥満を伴うインスリン抵抗性優位
- αグルコシダーゼ阻害薬:糖質の消化・吸収を遅延させ、食後高血糖の改善
- チアゾリジン薬:インスリン抵抗性改善、副作用として浮腫に注意

経口血糖降下薬の併用

最初に単独投与でよいコントロールを得られた患者でも次第に血糖値は上昇し，経口血糖降下薬の併用療法やインスリンへの変更あるいは併用が必要となる場合がある[23, 24]．作用機序の異なる経口血糖降下薬の併用は，下記のように多くの組み合わせで血糖改善効果が報告されている．3種類以上の経口血糖降下薬の併用も血糖改善効果が認められる．ただし，併用療法により合併症が抑制されるという evidence は得られていない．

○スルホニル尿素薬＋ビグアナイド薬[4, 7, 28]
○スルホニル尿素薬＋αグルコシダーゼ阻害薬[29, 30]
○ビグアナイド薬＋αグルコシダーゼ阻害薬[31]
○スルホニル尿素薬＋チアゾリジン薬[28, 32, 33]
○ビグアナイド薬＋チアゾリジン薬[33]（保険適用外）
○αグルコシダーゼ阻害薬＋チアゾリジン薬[34]
○αグルコシダーゼ阻害薬＋速効型インスリン分泌促進薬[35]
○ビグアナイド薬＋速効型インスリン分泌促進薬[36]（保険適用外）
○速効型インスリン分泌促進薬＋チアゾリジン薬[37]（保険適用外）

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

GLP-1製剤とDPP-4阻害薬との比較

		GLP-1製剤（エクセナチド，リラグルチドなど）	DPP-4阻害薬（シタグリプチン，ビルダグリプチンなど）
作用機序	作用点	GLP-1受容体	DPP-4（酵素）
	一次作用	GLP-1受容体刺激	DPP-4の阻害
	二次作用		内因性GLP-1作用の増強
薬理作用	活性型GLP-1濃度	薬理学的濃度 >>100 pmol/L	生理学的濃度（正常の2～3倍） 15～25 pmol/L
	インスリン分泌 グルカゴン分泌	↑ ↓↓	→ ↓
	インスリン感受性	↑	↑
	β細胞の増加	（＋）動物において	（＋）動物において
	食欲 体重	↓ ↓	→ →
投与方法	経路	皮下	経口
	剤形	注射	錠剤
	投与間隔　（　/日）	2回（エクセナチド） 1回（リラグルチド）	1～2回
副作用		嘔気・嘔吐 抗体産生（エクセナチドにて）	嘔気・嘔吐などの消化器症状を認めず

藤谷与士夫　他, 2010

膵臓の再生

膵臓移植（臓器移植）
インスリン依存状態の糖尿病。
腎不全を伴う場合には、膵腎同時移植。
※日本では脳死ドナーからの移植26例

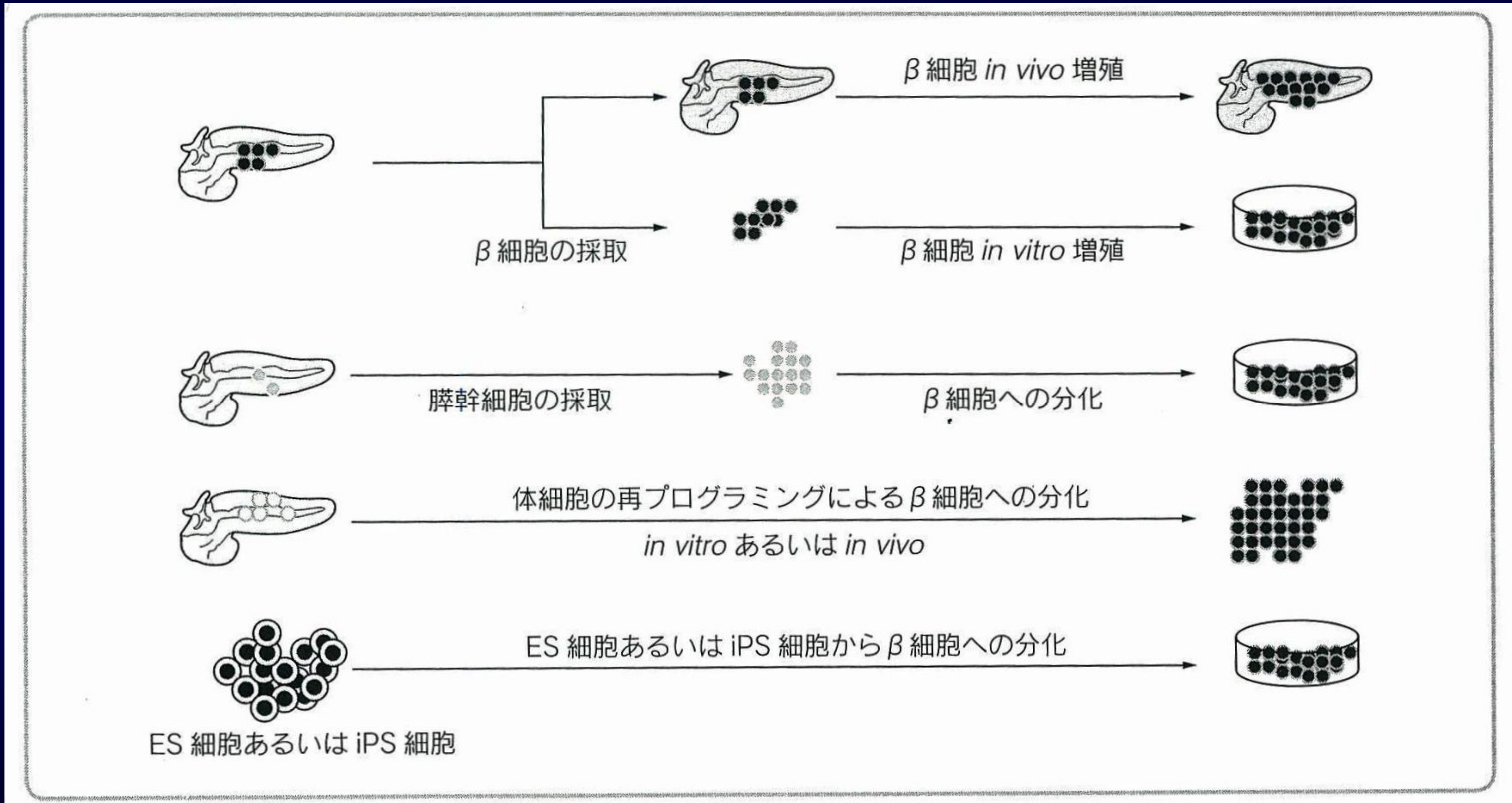
膵島移植（組織移植）
インスリン依存状態の糖尿病。
長期的な有効性・安全性は不明。
提供膵臓から膵島を単離して移植。
日本では10症例。

ES細胞

iPS細胞

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

膵β細胞再生法



Brennand K et al, J Cell Mol Med 2009; 13: 472-487 より改変

シックデイの対応

糖尿病以外の病気にかかったら
（シックデイのとき）

基本的な対応
1. 安静と保温に心がける．
2. 水分と糖質をできるだけ摂取する．
3. 病状（体温，血糖値など）をこまめにチェックする．
4. 早めに主治医に連絡する．

食事療法のみ

経過を観察する

経口血糖降下薬

- SU薬，グリニド薬
  普通の食事量　：通常の服用量
  食事が半分程度：服用量も半分に
  食事が1/3未満：服用中止
- その他の経口血糖降下薬は中止する．

インスリン

- 血糖自己測定
  （3～4時間おき）
- インスリン量の調整
  （中止はしない）
- 速効型または超速効型の追加投与

症状の改善がみられない

- 急性症状が24時間以上持続
- 食事摂取が困難
- 脱水症状が著しい
- 意識が混濁
- 血糖高値が続く，など

医療機関を受診
必要があれば入院

糖尿病における急性代謝失調—1

低血糖

症状

動悸、発汗、脱力、意識レベルの低下、血糖値低下（60mg/dl以下）。

無自覚低血糖

血糖コントロール不良の患者では、低血糖症状発症閾値が変化。
低血糖を頻繁に起こす患者ではインスリン拮抗ホルモン分泌反応が遅れ、無自覚低血糖の状態になることがある。

経口薬では特に長時間作用型のスルホニル尿素薬で起こりやすい。
インスリンでは超速攻型および特効溶解型インスリンアナログで、従来のインスリンより低血糖の頻度が少ない。
強化インスリン療法で多い。

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

糖尿病における急性代謝失調—2

高血糖高浸透圧症候群

発症

高齢の2型糖尿病患者が感染症、脳血管障害、手術、高カロリー輸液、
利尿薬やステロイドホルモン投与で高血糖をきたした場合。

症状

さまざまな程度の意識障害、脱水、多飲、多尿、全身倦怠感、
数日から週の単位でゆっくり進行。
アシドーシスは認めない。pH＞7.30、HCO_3＞18～20mEq/l

治療

輸液（水分とナトリウム補充）
インスリン投与
治療中は意識状態、バイタルサイン、電解質の経時的モニター

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

高血糖高浸透圧症候群(hyperosmolar hyperglycemic syndrome ;HHS)の誘発因子

・感染症	肺炎，尿路感染症，ウイルス感染
・脱水	嘔吐，下痢
・手術	胸部・腹部・脳外科などの手術
・脳血管障害	脳梗塞，脳出血
・薬剤	ステロイド，利尿薬，高カロリー輸液
・内分泌疾患	Cushing 症候群，Basedow 病
・心疾患	心筋梗塞，心不全

田口　昭彦ほか, 糖尿病最新の治療2007-2009,　河盛隆造ほか(編)，南江堂, 東京, 144, 2007より

糖尿病における急性代謝失調—3

糖尿病ケトアシドーシス

発症・症状

インスリン欠乏とインスリン拮抗ホルモン（グルカゴン、コルチゾール、アドレナリンなど）の増加。
高血糖（≧250mg/dl）、高ケトン血症（β - ヒドロキシ酪酸の増加）、
アシドーシス（pH≦7.30、HCO_3＜18mEq/l）

治療

輸液と電解質の補充、インスリン投与、
治療中は意識状態、バイタルサイン、電解質の経時的モニター

1型糖尿病の初発症状、
1型糖尿病に感染症の併発、胃腸炎併発、インスリン注射のマネージメントエラー、アルコール多飲、ステロイド、向精神薬

2型糖尿病で多量の糖質摂取（ソフトドリンクケトーシス）
症状：1～2日の経過で急激な口渇、多飲、多尿、倦怠感、脱水、意識障害
体重減少、時に腹痛、嘔気を伴う

科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン, 2008

乳酸アシドーシスの原因

Type A	
	ショック(心原性，出血性，敗血症など)， 組織の低酸素(高度の貧血，一酸化炭素中毒，重症喘息) うっ血性心不全
Type B	
TypeB1：	全身疾患に伴うもの 糖尿病，肝不全，重症感染症，悪性腫瘍(リンパ腫，白血病，肉腫など) 褐色細胞腫，チアミン(ビタミンB_1)欠乏，痙攣発作
TypeB2：	薬剤，毒物に伴うもの ビグアナイド薬，エタノール，メタノール，エチレングリコール，フルクトース ソルビトール，キシリトール，シアン化物，サリチル酸，アセトアミノフェン イソニアジド
TypeB3：	先天性代謝異常によるもの I型糖原病，フルクトース1,6ジホスファターゼ欠損症 ピルビン酸脱水素酵素欠損症，ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症

レジスタンストレーニングの禁忌 (運動療法の効果と実際、注意点)

絶対的禁忌

・不安定狭心症
・症状のある心不全
・コントロールできない不整脈
・高度の肺高血圧(平均肺動脈圧＞55 mmHg)
・大動脈弁狭窄症
・急性心筋炎，急性心外膜炎，急性心内膜炎
・コントロールできていない高血圧(＞180/110 mmHg)
・大動脈解離
・マルファン症候群
・moderate non-proliferative diabetic retinopathy* (国際臨床分類)より進行した病変が存在する場合は，強い強度(1-RMの80-100%)のレジスタンストレーニングは禁忌

* moderate non-proliferative diabetic retinopathyとは点状出血が認められ，単純網膜症(毛細血管瘤のみ)より一段階進んだ病変. 1-RM，1回で挙上できる最大重量で，最大筋力を意味する. RMは最大反復回数(repetition maximum)の略で，数が少ないほど反復できる回数が少ないことを意味し，1が最も強い運動を意味する.

相対的禁忌(専門医にコンサルト)

・冠動脈疾患の主要な危険因子の存在
・糖尿病の存在
・コントロールできていない高血圧(＞160/100 mmHg)
・低心肺機能(＜4 METs)
・骨格筋，骨，関節の異常
・ペースメーカーや除細動器を体内に埋め込んでいる人

Williams MA, et al, Circulation, 2007; 116: 572

ご清聴ありがとうございました

2010年2月27日