

# 人体の構造と機能

## • 身体活動-運動と糖尿病

木村 朗

群馬大学大学院保健科学研究科

1

## 糖尿病治療の歴史

インスリンの発見 1921年



F. バンティング



インスリンのビン1本取るために  
必要なブタの膵臓の山



J. J. R. マクラウド  
(出典: Wikipedia)

- バンティング先生はカナダの医学者。オンタリオ州アリストンで生まれ、トロント大学で宗教学を修めていたが1年で医学に転じ、解剖学と外科学に興味をもった。1916年卒業と同時にカナダ陸軍の軍医となり第1次大戦に従軍、18年フランスで負傷し十字勲章を授与された。オンタリオ州ロンドンで開業、地元のウェスタン大学で解剖学と生理学を講じた。糖尿病に注目し、21年トロント大学生理学教授マクラウド John Macleod(1876-1935)の協力で実験室と共同研究者ベストCharles H. Best(1899-1978)を得て、膵臓のランゲルハンス島から分泌されるインシュリンを発見、これを糖尿病治療に用いて卓効を示した。

2

- バンティング【Frederick Grant Banting】
- [1891～1941]カナダの生理学者。マクラウド教授のもと、医学生ベストの協力で、糖尿病を制御するインスリンを膵臓(すいぞう)から抽出することに成功。1923年、マクラウドとともにノーベル生理学医学賞受賞。

### 【インシュリン】

肝臓、筋肉、脂肪組織などに作用し、主として補給栄養系の体内蓄積同化を促進し、グルカゴン、成長ホルモン、コルチゾール、エピネフリンなどの異化作用と拮抗して代謝の調節をつかさどり、結果として血糖を低下させる。インシュリンは1921年、バンティングF.G.BantingとベストC.H.Bestによって、膵臓の抽出物中から、血糖降下物質として見いだされた。次いで26年、エーベルJ.J.Abelが結晶化に成功、55年にサンガーF.Sangerがそのアミノ酸配列を明らかにした。...

3

- 医薬界における今世紀最大の発見に数えられるインシュリン(高血糖の治療薬)を発見したのは、トロント大学の研究者フレデリック・バンティング博士率いる研究スタッフです。



- ◇◇◇
- 1920年秋、バンティング博士は、糖尿障害のミステリーを紐解くアイデアを思いつきます。このアイデアが基礎となり、1921年夏、トロント大学の研究室で、すい臓からの抽出成分で抗糖尿性質をもつものが発見されます。そして、糖尿病の犬で実験を行って成功。
- インシュリンの発見でノーベル賞を受賞したのは、バンティングのほか、研究チームを統制したJ.J.R. マックリード教授と技術貢献をしたJ.B. コリップの3人でした。しかしバンティング博士は学生助手であったベストの功績を称えて、ノーベル賞の受賞金の半分をベストに贈ります。
- そのようないきさつから、現在のカナダで「インシュリンの発見者」として一番名を知られるのはバンティングとベストであり、トロント大学の医学研究施設はBanting and Best Department of Medical Research (医学研究バンティング・ベスト・デパートメント)と、彼ら2人の名を掲げています。ここでは今も世界のトップクラスの医学研究が続けられています。
- 1920年代のインシュリンの発見から80年以上経った今も、糖尿病の完治方法はありません。しかし、当時、糖尿病に襲われた人にとって、この病気は死を意味しました。彼らの発見のおかげで、これまでに世界中で数多くの人々の命が救われ、現在の糖尿病患者はインシュリンがあるために普通の生活を送ることができるようになっています。

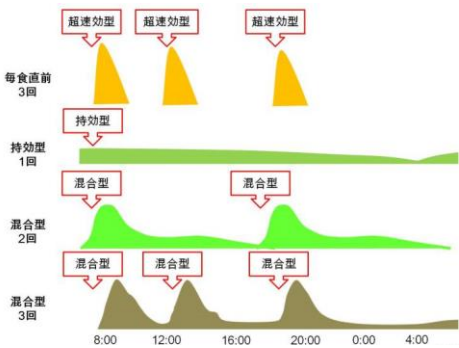
4

# インスリン発見と糖尿病性合併症への対応

表1 糖尿病患者の死因 ーインスリン発見前後の比較ー		
	インスリン発見前	インスリン発見後
糖尿病性昏睡	65	1
心血管系病変	10	>51
腎病変	< 1	12
感染症	18	8

- 治療に関して、今世紀における最大発見の1つとされるインスリンが、糖尿病の病態を大きく変えたのは周知のことである。糖尿病患者の死因を例にとっても、インスリンが発見され、臨床応用に至った前後では大きく異なるのはJoslinClinicの成績(4)からも明らかである(表1)。表1からわかるように、血管合併症との関いが糖尿病との関いとしても過言ではない。事実、インスリン発見前まではIDDM患者の多くが、慢性合併症を発症する以前に死に至ったことから、合併症への対応はあまり問題とはならなかった。しかし、今日いうところのNIDDM(non-insulin-dependent diabetes mellitus)と思われる症例には、糖尿病性末梢神経障害の症状の1つである足の「疼痛」と「異常感覚」がJohn Rolloにより記録されている(1798年)5)。当時は、糖尿病患者に神経障害の症状の訴えがあまりにも多く、Marchal de Calvilにより述べられているごとく、糖尿病の成因が神経系の異常に基づくとする考えが1864年頃まで広く支持されていた5)。また糖尿病の食事療法で飢餓療法を実践した糖尿病学者として有名なAllenの記録によれば、今日の分類でNIDDMとされる患者に大血管症の併発が報告されている(1913年)。

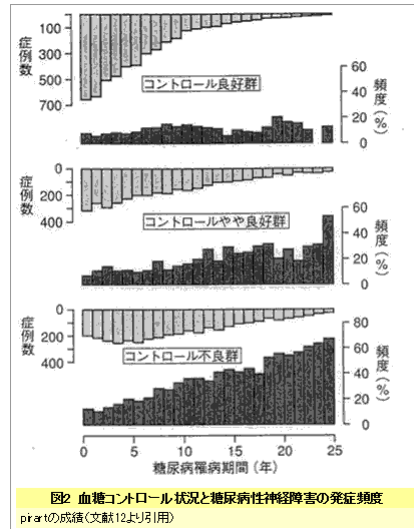
5



- しかし、当時のそれら合併症に対する予防と治療を考えた場合、必ずしも糖尿病性合併症のための治療とはいえないかもしれないが、血糖値を下げる試みとして種々の食事療法がJohn Rollo(1796年)の時代から、Naunyn(1899年)のcarbo-hydrate-free dietを経て、Allenの飢餓療法しか期待された術はなかった6)。病状が重篤ともなれば、悲惨な状況からのがれるために阿片が処方されたことが、医学教育者として有名なSirWilliam Osler(1915年)の教科書にも記載されている7)。また、糖尿病に運動療法が良いことは、のJohnRolloが当時から薦めていたが、ほんの100年前の前インスリン時代にBouchardatとTrousseauにより、Rolloの療法が再認識され、当時の多くの糖尿病学者により支持されていた8)。とはいえ、糖尿離合併症に対する予防・治療特記すべき企てはなかったというのが、実情といえよう。

6

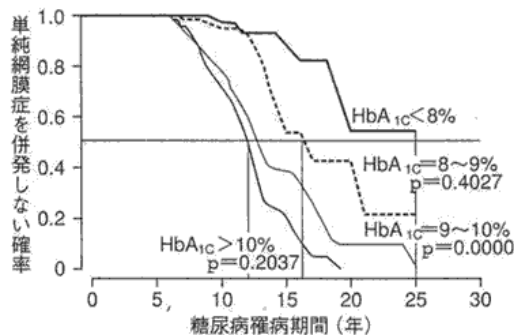
## 2 インスリン発見以降の対応



- 1922年にインスリンの臨床応用が始まると、糖尿病患者の寿命が急激に延びたが、皮肉なこととして慢性合併症の併発頻度が増えることとなった<sup>7)</sup>。すなわち、糖尿病罹病期間とともに血糖コントロール状況が、糖尿病性合併症の危険因子の1つであることが明らかとなり、今日に至っている。さらに、動物実験の<sup>9~11)</sup>あるいは臨床的成績<sup>12~15)</sup>からも、高血糖状態が糖尿病性合併症の発症および重篤化と強い関連が存在することも確かめられてきた。血糖コントロールと糖尿病性合併症との関連を多数例を対象に検討した成績は、1980年代以前にはなかった。ところが、1970年代の後半になって発表されたPirantの4,400症例の糖尿病患者を対象とした成績<sup>2)</sup>は、25年間のfollowupで血糖コントロールの良否と細小血管症の発症・進展の関連を検討している。糖尿病性神経障害の成績から明らかにように、良好な血糖コントロール群に合併症の発症・進展が顕著に少ない(図2)。網膜症、腎症についても同様の結果が得られ、血糖コントロールの重要性が改めて広く認識された。と同時に、この発表と相前後して糖尿病性合併症治療薬の開発にも目が向けられた。その1つが、アルドース還元酵素阻害薬である<sup>16)</sup>。

7

- ところで、糖尿病性合併症の発症予防および治療効果と許容血糖コントロール状況がわかれば、日常の診療行為もやりやすい。Danneら<sup>5)</sup>は、網膜症についてIDDMを対象に25年間のfollowupを行い、HbA<sub>1c</sub>値との関連で単純網膜症の発症・進展の確率に検討を加えている(図3)。年間のHbA<sub>1c</sub>値を8.0%以下に、最高でも9.0%以下に維持できれば単純網膜症の進展を約15年間は抑制可能とされていて興味深い。しかし、良好な血糖コントロールの長期維持が、糖尿病性合併症の予防・治療に真実意義あることを誰もが信じるには、多数例を対象とした長期間観察で、血糖コントロールの目標数値を明確にしたDCCTの成績<sup>2)</sup>まで待たなければならなかった。



8

# 血糖コントロールと糖尿病性合併症



## 1 IDDMと血糖コントロール

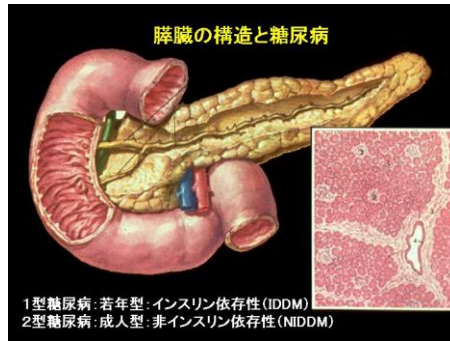
- 先に紹介したPirartの成績<sup>12)</sup>には、一部IDDMが含まれるが、血糖コントロールの指標としてHbA1c、HbA1cの測定が普及し始めて、血糖コントロールの良否と糖尿病性合併症に関連した成績が多く散見された。初期には、無作為による臨床試験としてKroc Study<sup>17)</sup> (アメリカとイギリス)、Steno Study<sup>18)</sup> (デンマーク)そしてOslo Study<sup>19)</sup> (ノルウェー)があり、いずれも強化インスリン療法と従来のインスリン療法とによる比較だが、いずれも症例数があまりにも少なく、期間も短い。興味深いのは、短期間での厳格な血糖コントロールが網膜症の病状を増悪させ、その長期follow upによって顕著に改善することが明らかにされたことで<sup>17~19)</sup>、急性な厳格な血糖コントロールの危険性を世に知らせた功績は大きい。

9



- 一方、微量アルブミンを指標にした検討ではいずれも、厳格な血糖コントロールが有効なことを明らかにしている<sup>17, 20, 21)</sup>。さらに最近、症例数はあまり多くはないがmeta-analysisを用いたWangら<sup>22)</sup>の検討は、厳格な血糖コントロールは網膜症の進展が最初の6~12ヵ月間はわずかに少し高い程度で、以降2年以上は顕著に低いことを示し、腎症のリスクも顕著に低いことを明らかにしている。長期観察としてはStockholm Diabetes Intensive Study<sup>23)</sup>があり、7.5年間にわたった検討で、強化インスリン療法(n=48)、従来のインスリン療法(n=54)により、重篤な網膜症の増悪・進展は各々27%、52%( $p<0.01$ )、腎症の増悪・進展は各々2%、18%( $p<0.01$ )、そして神経伝導速度は後者の療法で有意に遅延した( $p<0.05$ )。以上、いずれの成績も良好な血糖コントロールの長期維持が糖尿病性合併症の発症・進展の阻止・遅延に重要なことを我々に教えてくれている。
- 厳格な血糖コントロールが糖尿病性合併症の発症・進展の阻止・遅延に有効なことを多くの症例と長期間観察で決定的に明らかにしたのが DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) である<sup>2)</sup>。しかし、その有効性は細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)には確かめられたが、大血管症には認められなかった。

10



- 2 NIDDMと血糖コントロール
- NIDDMは、その発症時点の判定が難しいことが少なくないが、高血糖状態が合併症の発症・進展と関連の深いことを 細小血管症について明らかにしている成績が少なくない。

網膜症に関しては、Kleinら13, 24)のWisconsin Epidemiological Studyがよく知られている。DCCTと同じ検討がNIDDMについてなされたものに七里らの 熊本スタディー25があり、症例数は少ないがDCCTの成績同様に、強化インスリン療法によりHbA1cを7%以下に維持することで、従来のインスリン療法に比べて細小血管症の発症・進展の阻止・遅延が可能であることを明らかにしている。大規模なものではUKPDS(UK Prospective Diabetes Study)26, 27)が1987年に始められ、1991年3月で5, 100症例の登録を終え、1997年に終了することになっている。食事療法、経口血糖降下薬療法、そしてインスリン療法の3群がらなり、血糖コントロール状況により適宜併用療法に移行しているが、成果が待ち遠しい。

念頭に置くべきは、1970年に成績が発表された多施設共同研究によるUGDP(University Group Diabetes Program)28~30)がある。経口血糖降下薬あるいはインスリンによる血糖是正がNIDDMの大血管症の頻度あるいはそれに基づく死亡率を下げるという想定で開始されたが、結果は期待されたものではなく、未だ両薬剤の大血管症への影響についても宿題が残されていて、この意味からもUKPDSの成果が待たれる。

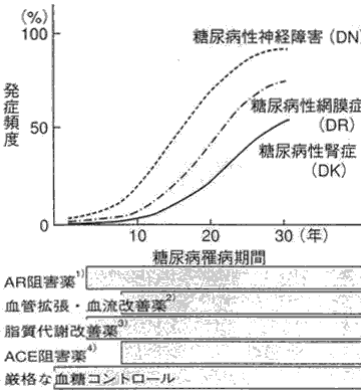
11



- 血管合併症への影響は血管コントロールの良否ばかりではなく、危険因子として高インスリン血症、高血圧、高脂血症、肥満、喫煙などがあり、無視できない。ヒトで高インスリン血症と動脈硬化症との関連を支持するものには、Brusellton Study31), Helsinki Study32), Paris Prospective Study33)などのprospective epidemiological studyがあり、いずれも血清インスリン値と虚血性心疾患との関連を示している。しかし、最近発表された3つの成績34~36)は両者の関係に否定的で、さらに2つの成績は他の危険因子で補正するとインスリン値と虚血性心疾患との間に関連はないとしている。とりまなおさず、この事実が高血圧、高脂血症、肥満などの危険因子がより重要かもしれないことを示唆しており、糖尿病性合併症の予防・治療を考えるうえで、今後のさらなる検討が求められる。

12

# 糖尿病性合併症に対する他の治療



- 1 薬物療法
- DCCTの成績<sup>2)</sup>からも明かなように、現在我々がもっている術で得られた良好な血糖コントロール状況でも、糖尿病性合併症が発症・進展するのは事実である。ここに、合併症の成因へのアプローチにより開発された薬剤を併用することの重要性がある(図4)。そのほか、臨床試験中のものにグリケーション阻害薬、アミノグアニジンがある。

図4 糖尿病性細小血管症の自然経過と成因からみた対応

- 糖尿病罹病全期間を通じて厳格な血糖コントロールは不可欠である。1.DNでは糖尿病罹病後の比較的早い時期から、DRは初期病変ほど効果大で前増殖(IRMAなし)までは期待可。DKは微量アルブミン出現より投薬。
- 2.DNでは、比較的早い時期より用い、比較の後期まで期待可能。DRでは出血時は投与禁で細小動脈瘤に対し効果が期待できる。DKに対しCa<sup>2+</sup>拮抗薬は微量アルブミン出現時期待可。
- 3.DN、DRでは症状出現の比較的早期より投薬することになる。
- 4.血圧とは関係なく、DKの微量アルブミン出現時より投薬を開始する。

13

## 2 そのほかの主な治療

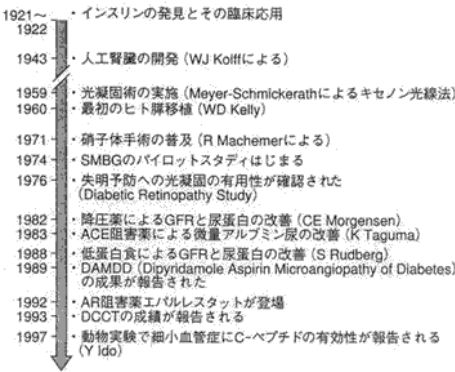


図5 インスリン発見以降の糖尿病性合併症への主な対応

SMBG: self-monitoring of blood glucose

- 糖尿病性合併症の予防・治療となれば、そのほかに合併症の早期診断と検査頻度、危険因子や患者教育の観点からも論ずる必要があるが、ここでは割愛させていただくことにした。そんな中において、血糖自己測定が良好な血糖コントロールの維持に果たした意義、あるいは患者の糖尿病療養生活の動機づけに果たした役割の大きいことを附言しておきたい。
- そのほか、インスリン発見以降の主な糖尿病性合併症の治療に関するもので、本文では取り上げなかった主なものを示せば図5となる。とりわけ光凝固療法、硝子体手術が失明の危険性を少なくし、ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬が腎症が発症・進展の阻止・遅延に果たしている役割は大きい。また、腎透析人口に占める糖尿病患者が我が国において、21世紀に入って50%を超えることが確実な現在、人工透析が糖尿病患者の延命に着実に効果をあげていることを忘れてはならない。

14

# ま と め

- 糖尿病性合併症の予防・治療を歴史的観点から捉えてみた。血糖動態に応じてインスリンが適切に分泌される人工膵、膵移植の普及が21世紀初頭では難かしいとされる現状では、我々が現在もっている術で健常者の血糖動態に近い良好な血糖コントロールの達成を心掛けることは必須である。加えて、合併症への治療を目指した薬剤を適宜併用し、新しい糖尿病性合併症治療薬の出現を期待したい。

15

表2 アルドース還元酵素阻害薬の臨床試験の進行状況			
化合物	開発(会社名)	臨床試験進行状況	適 応
AS-3201	大日本製薬	第1相	糖尿病性神経障害
SG-210	ミドリ十字	第1相	?
TAT	わかもと製薬	第1相	糖尿病性角膜炎
AD-5467	武田薬品	第2相	糖尿病性白内障
NZ-314	日本臓器	第2相	糖尿病性神経障害
Minalrestat (ARI-509)	American Home Products	第2相	糖尿病性神経障害
OT-112	千寿製薬	第2相	糖尿病性角膜炎
Zenarestat (FK-366)	藤沢薬品	第3相	糖尿病性神経障害
SNK-860	三和化学	第3相	糖尿病性神経障害
Zoporestat	Pfizer	第3相	糖尿病性神経障害

糖尿病性合併症の治療薬として、現在我が国で市販されている唯一のものにアルドース還元酵素 (aldose reductase: AR) 阻害薬、エバルレスタット16、37～39)があり、対象は糖尿病性神経障害に限られている。これまでに開発されてきた数あるAR阻害薬の中で臨床応用の最初の栄誉を担ったのがAY-22、284で、1973年神経障害に用いられたが副作用のために臨床試験は中断された。その後、sorbitol、statilと臨床試験に至ったが前者は副作用、後者は効果が無いという理由から、相次いで消えていった16)。そんな中において、tolrestatがアイルランド、イタリアをはじめとして多くの国で、糖尿病性神経障害の治療薬として1989年に発売されたが、昨年(1997)副作用および有効性がなくなることによって販売が中止された。エバルレスタットは、1992年に発売され現在に至っている。現在、臨床試験段階にあるAR阻害薬には表2に示すものがある40)。また、将来的に投薬対象として腎症、網膜症、白内障、角膜炎に加え、動脈硬化症、感染症があげられる39、40)が、薬剤の作用メカニズムから予防的あるいは初期から中等症の病変に効果が期待される。

16



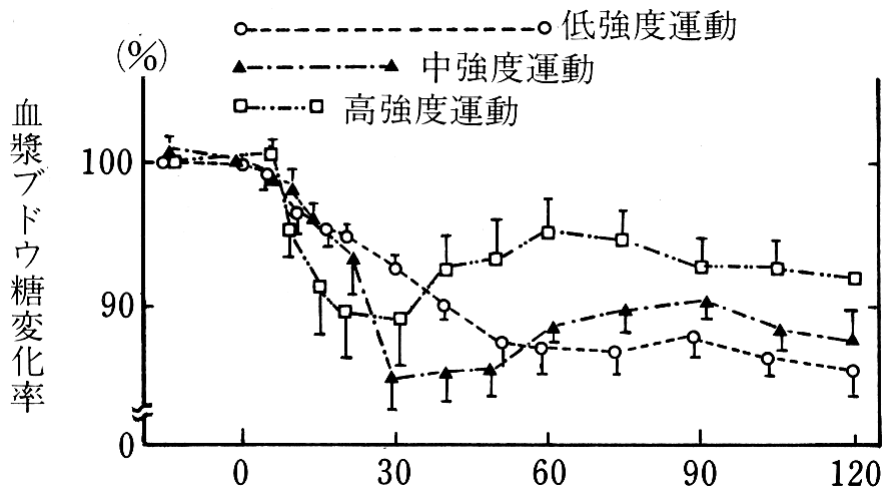
# 健常者と2型糖尿病患者の運動時 における血糖値・他ホルモンの動態

河盛隆造・久保田稔ら  
(1989年)

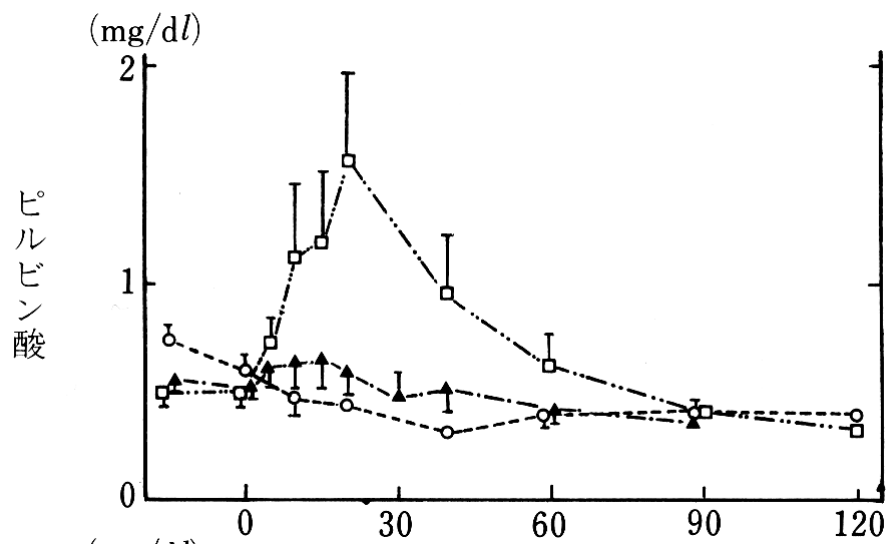
17

非肥満インスリン非依存型糖尿病  
患者における各種強度のエルゴメ  
ータ負荷時の応答反応  
( $n=5$ ,  $M \pm SEM$ )

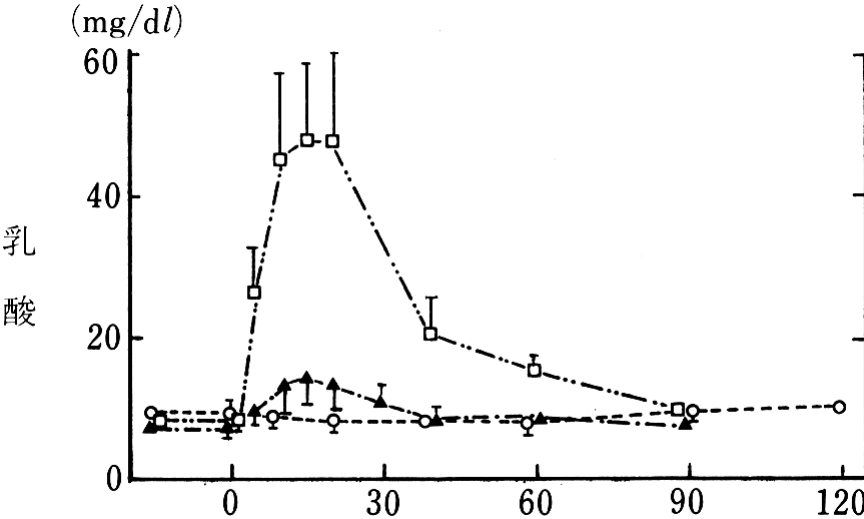
18



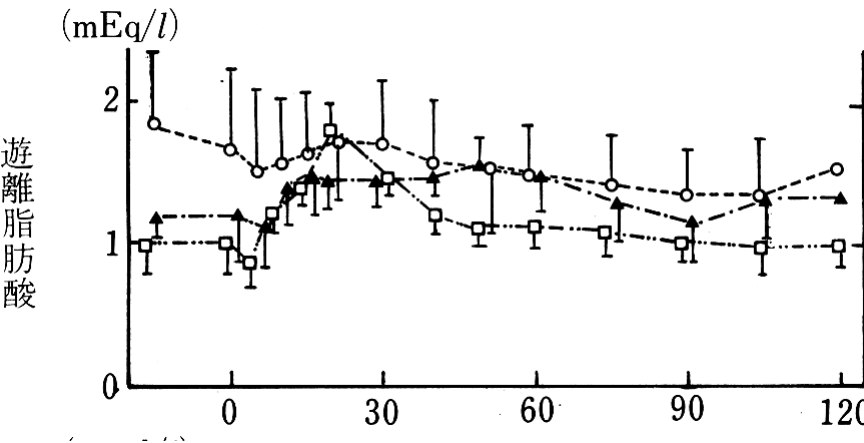
19



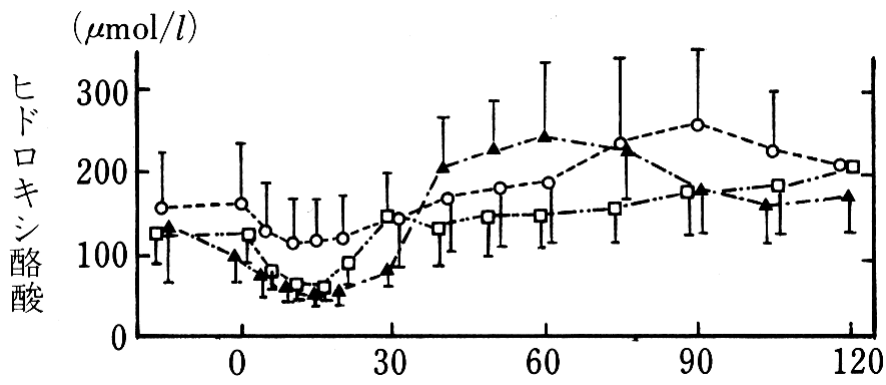
20



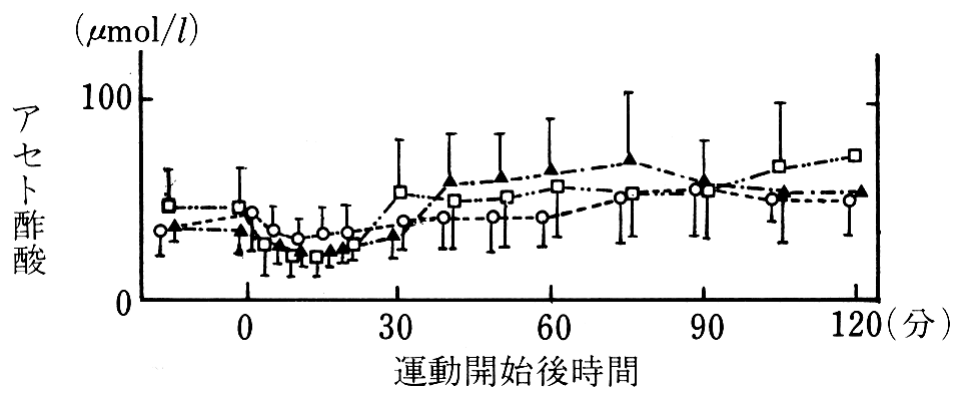
21



22



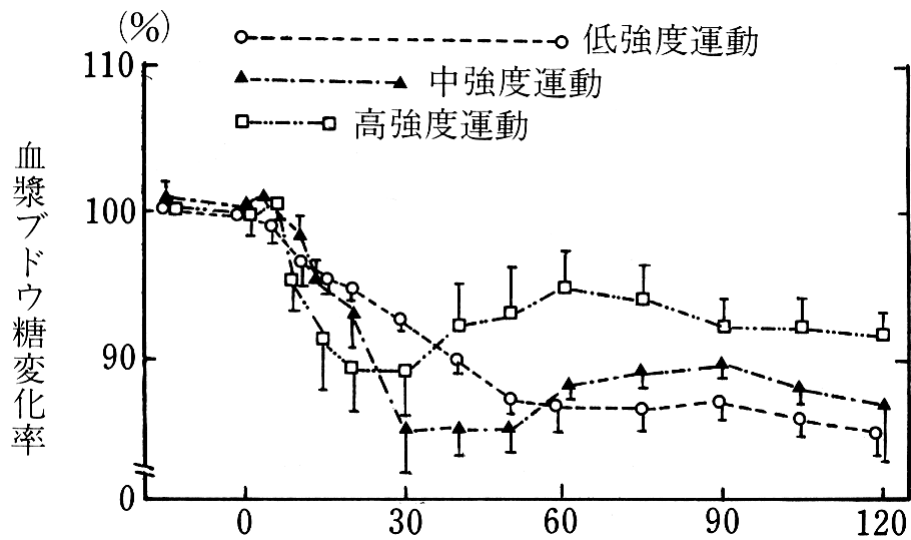
23



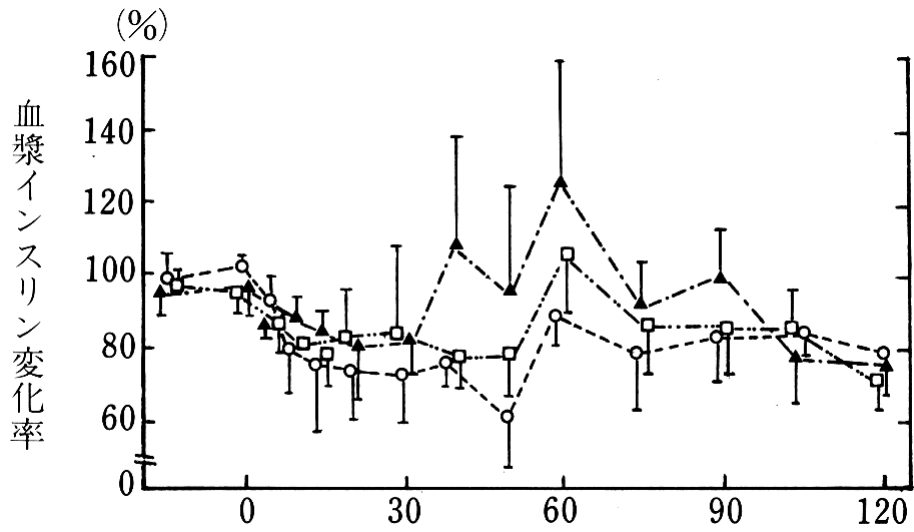
24

非肥満インスリン非依存型糖尿病患者における各種強度のエルゴメータ負荷時のホルモン分泌反応  
(n=5, M $\pm$ SEM)

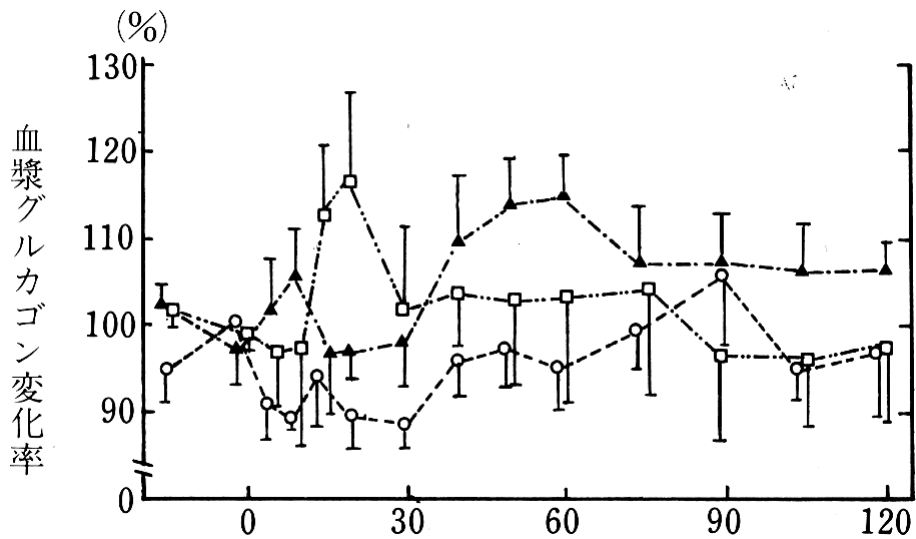
25



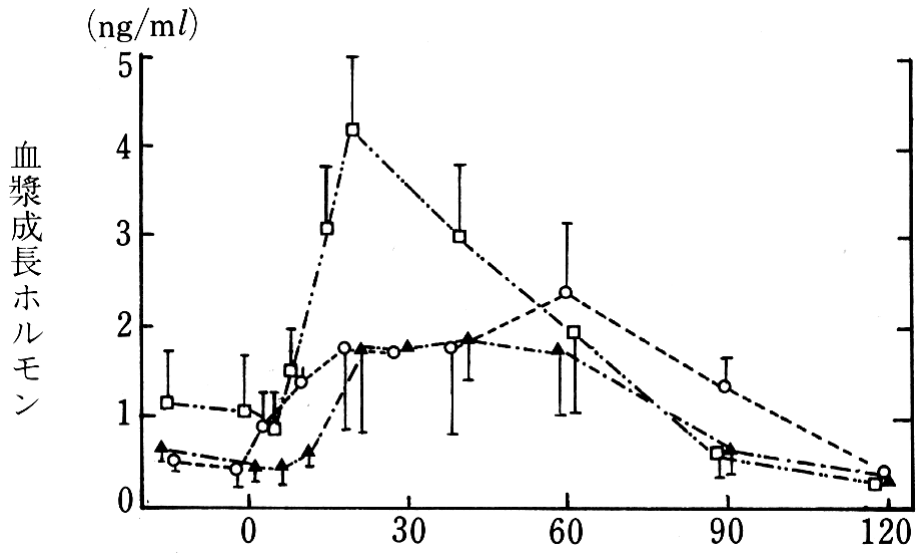
26



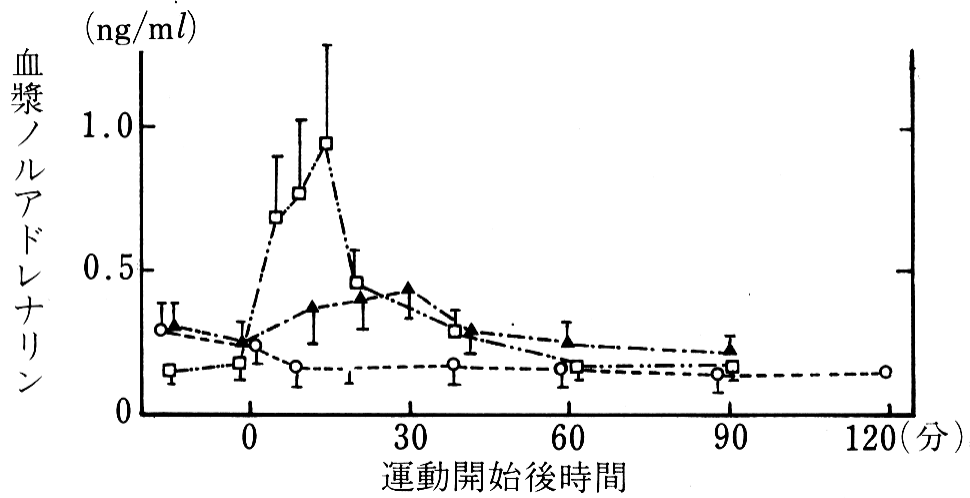
27



28



29



30

合併症のある2型糖尿病患者における低強度運動療法プログラムによる血糖およびHbA1cに及ぼす急性効果

木村 朗、ほか  
1986.

31

表 低強度運動処方の概略

1. 最大心拍数および酸素摂取量 (METs) の測定.
2. 目標心拍数 = (最大時 - 安静時) 心拍数 $\times$ 4/10 + 安静心拍数 目標酸素摂取量 (METs) = 最大酸素摂取量 $\times$ 4/10 (METs)
3. Larghetto 歩行による目標強度値の負荷条件決定.
4. 実際の許容範囲を 30 % ~ 40 % 強度とする. 時間は約 40 kcal 相当分, 平均 17 分, 必ず補正する. (エネルギー消費量約 0.053 kcal/kg/分)
5. 実施時間は毎食後 1 時間後.

32

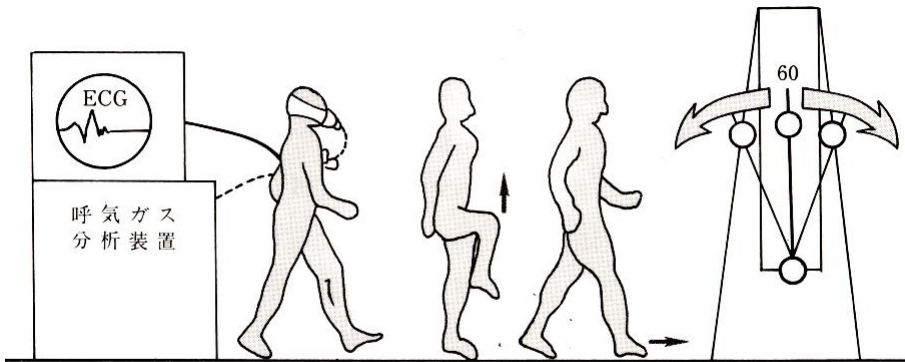


対象
2型糖尿病
12名
男9名女3名
57±9歳
67±13kg
BH 161±9cm
網膜症Scott Ia 5, IIa-III 1
高血圧2
労作性狭心症1
片麻痺3
発症から9±6年

33

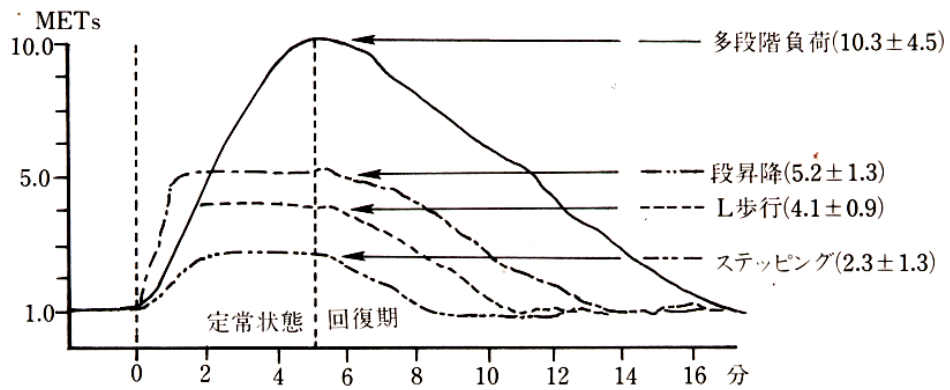
対 象	
・合併症を有する NIDDM 患者	12 名（男 9 名，女 3 名）
平均年齢	57 ± 9 歳
平均体重	67 ± 13 kg
平均身長	161 ± 9 cm
・ 合併症 網膜症	6 (Scott Ia : 5, IIa-III : 1)
高血圧	2
労作性狭症	1
片麻痺	3
・ 平均発症期間	9 ± 6 年

34



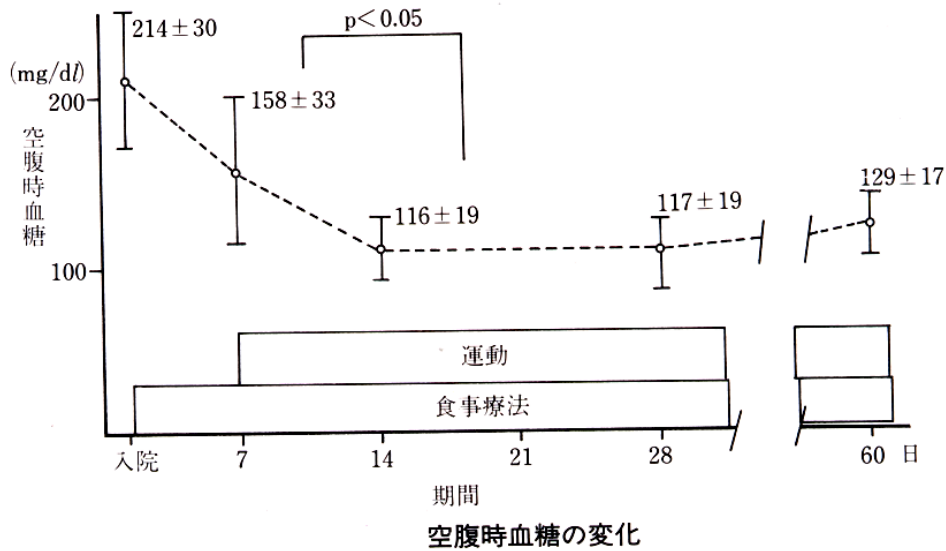
Larghetto 歩行指導による強度設定

35

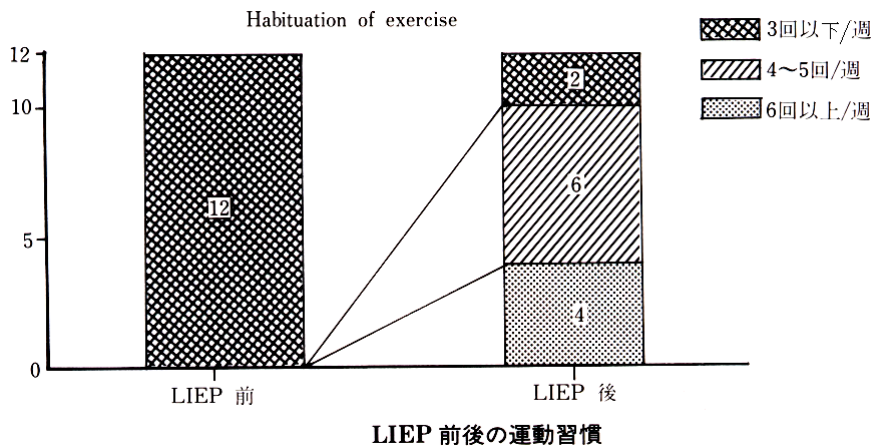


Larghetto テンポ動作による METs. ( ) は定常状態の平均 METs を表す

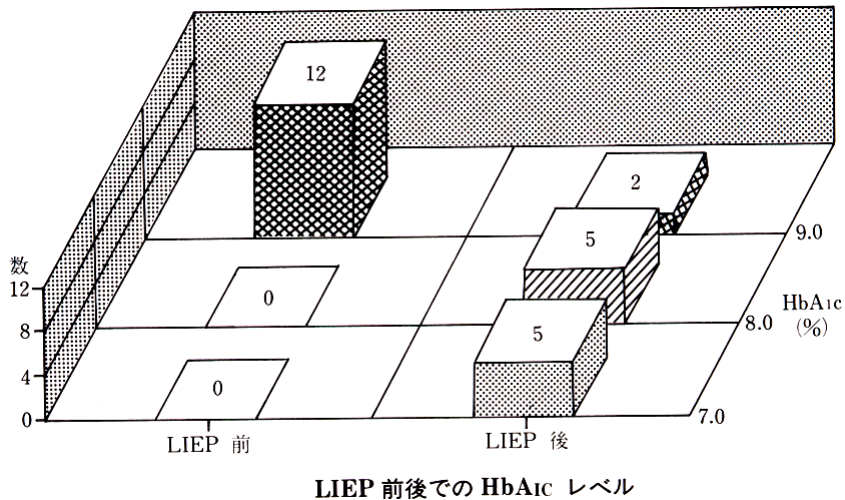
36



37



38



39

## 糖尿病の治療目標

糖尿病の治療は食事、運動といったインスリン抵抗性を改善させる治療からインスリンといった血糖を下げるものなど様々なものがあるが、合併症予防という観点では治療効果判定は血糖コントロールで行う場合が多い。

糖尿病のコントロール状態は食前または食後血糖値、またHbA1c(ヘモグロビンエーワンシー)を測定することで評価する。HbA1cは、ヘモグロビンに糖が付着したもので、過去1~2ヶ月の平均的な血糖値を反映する。一方、グリコアルブミンは過去数週間の血糖変化と、食後血糖を反映する検査値である。

実際の治療目標は、血糖値に関して理想的には**食前110mg/dL以下**(近年、アメリカでは**100mg/dL以下**を推奨している)、**食後140mg/dL未満**を目標とする。HbA1cに関しては日本糖尿病学会によると、5.8%以下は優、5.8-6.5%は良、6.5-8.0%は可(6.5-7.0%は不十分、7.0-8.0%は不良)、8.0%以上は不可と評価される。**臨床研究によると、HbA1cが6.5%をこえたり、食後血糖値が180mg/dLを越え、その後の合併症の危険度が増大することがわかっている。**また、細小血管合併症においては血糖コントロール閾値は認められていない。

40

## 糖尿病合併症予防の治療目標

経口薬の開始はインスリンの適応から外れていることが前提である。そのためインスリンの適応から示す。

またどのような治療をした場合も管理目標は  
日本糖尿病学会のガイドラインではHbA1c <6.5%、食後2時間の血糖値<180mg/dL  
国際糖尿病連合の「食後血糖値の管理に関するガイドライン」では、食後2時間で血糖値<140mg/dLとなるよう謳っている。

HbA1cが極めて高い場合、HbA1c 8.0%までは速やかに下げても良いが、**それ以後はゆっくりと血糖値を下げて行く必要がある**。急速で厳格な血糖値の低下によって逆に低血糖の発生や網膜症の進展・増悪をきたす場合があるためである。**高血圧は高血糖に次ぐ網膜症のリスク要因**である

41

### 文 献 (前半)

- 1) Report of WHO Study Group: Prevention of Diabetes Mellitus. WHO Technical Report Series 844, WHO, Geneva, 1994
- 2) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: N Engl J Med 329:977-986, 1993
- 3) McGill M, Yue DK, Alberti KGMM et al ed, International Textbook of Diabetes Mellitus vol 2, 2nd ed. p1671-1683, John Wiley & Sons, 1997
- 4) Marks HH, Krall LP, Marble A et al ed, Joslin's Diabetes Mellitus, 11th ed. p209-254, Lea & Febiger, Philadelphia, 1971
- 5) Waker KH: Davidson JK ed, Clinical Diabetes Mellitus. p540-555, Thieme Medical Publishers, New York, 1991
- 6) Davidson JK, Panayiotou R: Davidson JK ed, Clinical Diabetes Mellitus. p186-217, Thieme Medical Publishers, New York, 1991
- 7) マイケル・プリス著 堀田鶴訳: インスリンの発見. 朝日新聞社, 東京, 1993
- 8) Giacca A et al: Davidson JK ed, Clinical Diabetes Mellitus. p218-265, Thieme Medical Publishers, New York, 1991
- 9) Hotta N et al: Diabetologia 28: 176-180, 1985
- 10) Engerman RL, Kern TS: Diabetes 36: 808-812, 1987
- 11) Kern TS, Engerman RL: Diabetologia 33: 522-525, 1990
- 12) Pirart J: Diabetes Care 1: 168-188, 1978
- 13) Klein R et al: JAMA 260: 2864-2871, 1988
- 14) Chase HP et al: JAMA 261: 1155-1160, 1989
- 15) Danne T et al: Diabetes Care 17: 1390-1396, 1994
- 16) Hotta N, Sakamoto N: Alberti KGMM, Krall LP ed, The Diabetes Annual 5. p330-361, Elsevier Science Publishers, B.V., Amsterdam, 1990
- 17) The Kroc Collaborative Study Group: N Engl J Med 311: 365-372, 1984
- 18) Lauritzen T et al: Diabetes 34(Suppl 3): 74-79, 1985
- 19) Dahl-Jorgensen K et al: Br Med J 290: 811-815, 1985
- 20) Feldt-Rasmussen B et al: Lancet 2: 1300-1304, 1986

42

- 21) Dahl-Jorgensen K et al: Br Med J 293: 1195-1199, 1986
- 22) Wang PH et al: Lancet 341: 1306-1309, 1993
- 23) Reichard P et al: N Engl J Med 329: 304-309, 1993
- 24) Klein R: Diabetes Care 18: 258-271, 1995
- 25) Ohkubo Y et al: Diab Res Clin Pract 28: 103-117, 1995
- 26) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Diabetologia 24: 404-411, 1983
- 27) United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: Diabetologia 34: 877-890, 1991
- 28) Klimt CR et al: Diabetes 19(Suppl 2): 747-783, 1970
- 29) Meinert CL et al: Diabetes 19(Suppl 2): 789-830, 1970
- 30) Goldner MG et al: JAMA 218: 1400-1410, 1971
- 31) Welborn TA, Weare K: Diabetes Care 2: 154-160, 1979
- 32) Pyorala K et al: Acta Med Scand 701(Suppl): 38-52, 1985
- 33) Fontbonne A et al: Diabetologia 34: 356-361, 1991
- 34) Liu QZ et al: Diabetes 41: 1141-1150, 1992
- 35) Welin L et al: Diabetologia 35: 766-770, 1992
- 36) Ferrard A et al: Am J Epidemiol 140: 857-869, 1994
- 37) 後藤由夫ほか: 医学のあゆみ 152: 405-416, 1990
- 38) Goto Y et al: Diabetic Med 10(Supl 5): 95-98, 1996
- 39) Hotta N: Biomed Pharmacother 49: 232-243, 1995
- 40) 堀田 隆: COMPLICATION 2: 29-39, 1997

43

## 糖尿病治療ガイド2012-2013 血糖コントロール目標改訂版

### 1. 基本的考え方

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。1型糖尿病では、インスリンを合成・分泌するランゲルハンス島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。糖尿病型の高血糖が別の日に2回確認できれば、糖尿病と診断できる。ただしHbA1c (NGSP)  $\geq 6.5\%$  [HbA1c (JDS)  $\geq 6.1\%$ ] の場合や、糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）がある場合、確実な糖尿病網膜症がある場合は、同時に血糖値が糖尿病型を示していれば1回の検査だけでも糖尿病と診断できる。無治療の糖尿病における持続的高血糖は細小血管症や大血管症を引き起こし健康寿命の短縮を来す。糖尿病治療の目標は、健康な人と変わらない日常生活の質（QOL）の維持と寿命の確保である。

44

2. 診断方法および診断基準

I. 型の判定（1時点での高血糖の存在確認）

- ① 早朝空腹時血糖値<sup>(注1)</sup> 126mg/dℓ以上  
② 75gOGTTで2時間値 200mg/dℓ以上  
③ 随時血糖値\* 200mg/dℓ以上  
④ HbA1c (NGSP) が6.5%以上  
[HbA1c (JDS) が6.1%以上]

①～④のいずれかが確認された場合は「**糖尿病型**」と判定する。ただし①～③のいずれかと④が確認された場合には、糖尿病と診断してよい。
- ⑤ 早朝空腹時血糖値 110mg/dℓ未満  
⑥ 75gOGTTで2時間値 140mg/dℓ未満

⑤および⑥の血糖値が確認された場合には「**正常型**」と判定する。
- 上記の「糖尿病型」「正常型」いずれにも属さない場合は「**境界型**」と判定する。

空腹時血糖値および75gOGTTによる判定区分と判定基準

グルコース濃度 (静脈血漿) <sup>(注1)</sup>	血糖測定時間		判定区分
	空腹時	食後2時間	
	126mg/dℓ以上	または 200mg/dℓ以上	糖尿病型
	糖尿病型にも正常型にも属さないもの		境界型
	110mg/dℓ未満	および 140mg/dℓ未満	正常型 <sup>(注2)</sup>

- 注1) 血糖値は、とくに記載のない場合には静脈血糖値を示す。  
注2) 正常型であっても1時間値が180mg/dℓ以上の場合には180mg/dℓ未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いので、境界型に準じた取り扱い（経過観察など）が必要である。また、空腹時血糖値が100～109mg/dℓは正常域ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行やOGTT時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、OGTTを行うことが勧められる。

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、糖尿病 53：457、2010より一部改変

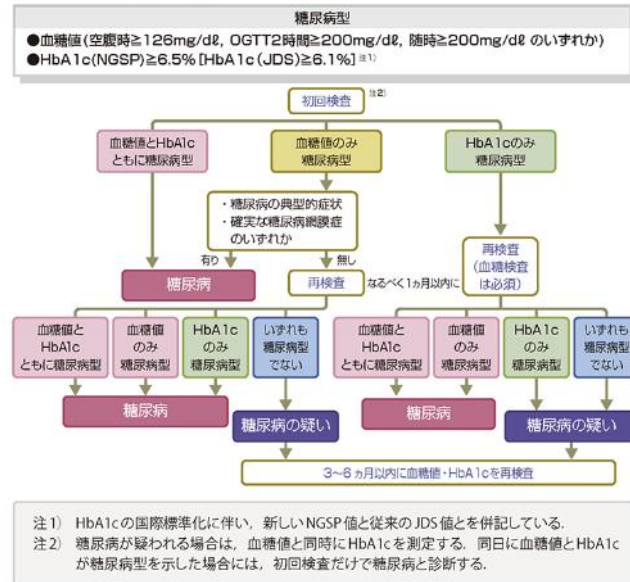
45

II. 糖尿病の診断（慢性的な高血糖の存在確認）

- 別の日に行った検査で、糖尿病型が再確認できれば糖尿病と診断できる。ただし、初回検査と再検査の少なくとも一方で、必ず血糖値の基準を満たしていることが必要で、HbA1cのみの反復検査による診断は不可。
- 血糖値が糖尿病型を示し、かつ次のいずれかが認められる場合は、初回検査だけでも糖尿病と診断できる。
  - 1) 口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病の典型的な症状。
  - 2) 確実な糖尿病網膜症。
- 検査した血糖値やHbA1cが糖尿病型の判定基準以下であっても、過去に糖尿病型を示した資料（検査データ）がある場合や、上記1)、2)の存在の記録がある場合は、糖尿病の疑いをもって対応する。

46

糖尿病の臨床診断のフローチャート



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、糖尿病53：458、2010より一部改変

47

### Ⅲ. 境界型とメタボリックシンドローム (内臓脂肪症候群)

#### ● 境界型とは

- 境界型は75gOGTTで、糖尿病型にも正常型にも属さない血糖値を示す群である。WHO分類でのIGT(耐糖能異常)とIFG(空腹時血糖異常)がこの群に相当する。
- 境界型の中には糖尿病の発症過程または改善過程にある症例が混在する。その病態として、インスリン分泌障害が主たるものと、インスリン抵抗性の増大が主たるものとがあり、後者にはメタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)を呈するものが多い。
- メタボリックシンドロームは、腹腔内脂肪蓄積とインスリン抵抗性を基盤としており、2型糖尿病や動脈硬化性疾患の危険因子が個人に集積した病態と考えられる。なお、小児のメタボリックシンドロームについては、「小児・思春期糖尿病管理の手びき改訂第3版」を参照。

48



### ● 境界型の鑑別 .....

1. 肥満度 (BMI, ウエスト周囲長), 体重歴, 生活習慣 (食習慣, 運動習慣, ストレス環境), 家族歴, 妊娠糖尿病の有無などの情報を聴取し, その後血圧, 血清脂質, 75gOGTTにて血糖値, インスリン値を測定し, HOMA R値にてインスリン抵抗性の有無を評価する.
2. IGTの中でも75gOGTT 2時間値が高い群 (170~199mg/dL) ほど糖尿病型への進展率が高い.
3. 75gOGTTの際のインスリン分泌指数が低下したもの (0.4以下) は糖尿病へ進展しやすい.

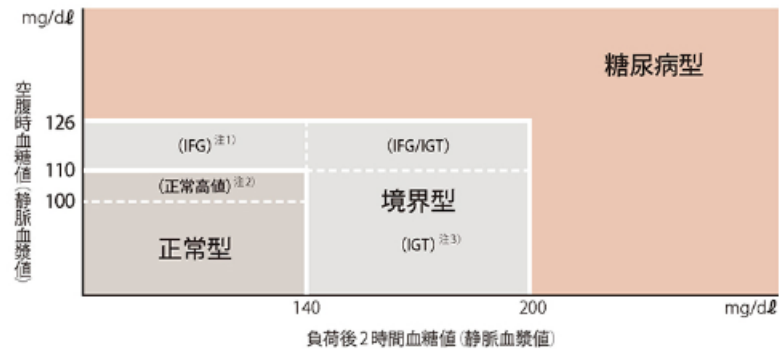
49

### ● 境界型を見出したときの取り扱い .....

1. 境界型は, 糖尿病に準ずる状態である. とくにIGTは動脈硬化を促進する病態でもあるため, 動脈硬化性疾患の合併の有無を評価する. また3~6カ月に1回程度の間隔で代謝状態を評価する.
2. 生活習慣の改善  
肥満の解消 (現体重の5%減を目指す), 食事量の制限, 脂肪摂取の制限, 単純糖質の制限 (とくに糖を含む清涼飲料水の制限), 食物繊維摂取の促進, 間食への配慮, 運動の奨励, 飲酒習慣の是正, 禁煙などの指導に努める.
3. 耐糖能異常の経過観察  
生活習慣の改善による耐糖能異常の正常化を糖負荷試験にて評価する.
4. 高血圧および脂質代謝異常の改善  
高血圧, 高LDLコレステロール血症, 高中性脂肪血症, および低HDLコレステロール血症の改善を評価し, 生活習慣の改善で効果が得られない場合には, 薬物治療を考慮する. 高血圧治療薬 [ACE阻害薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) など] には, 糖尿病発症を抑制する効果が報告されている.

50

空腹時血糖値および75gOGTTによる判定区分



51

- 注1) IFGは空腹時血糖値110～125mg/dLで、2時間値を測定した場合には140mg/dL未満の群を示す (WHO)。ただしADAでは空腹時血糖値100～125mg/dLとして、空腹時血糖値のみで判定している。
- 注2) 空腹時血糖値が100～109mg/dLは正常域ではあるが、「正常高値」とする。この集団は糖尿病への移行やOGTT時の耐糖能障害の程度からみて多様な集団であるため、OGTTを行うことが勧められる。
- 注3) IGTはWHOの糖尿病診断基準に取り入れられた分類で、空腹時血糖値126mg/dL未満、75gOGTT 2時間値140～199mg/dLの群を示す。

52

## インスリン非依存状態

### 1. 食事療法と運動療法

性、年齢、肥満度、身体活動量、血糖値、合併症の有無などを考慮し、摂取エネルギー量を決定する。有酸素運動を最大酸素摂取量の50%前後の強度で、1回15～30分、一日2回行なうことが望ましい。

### 2. 薬物療法

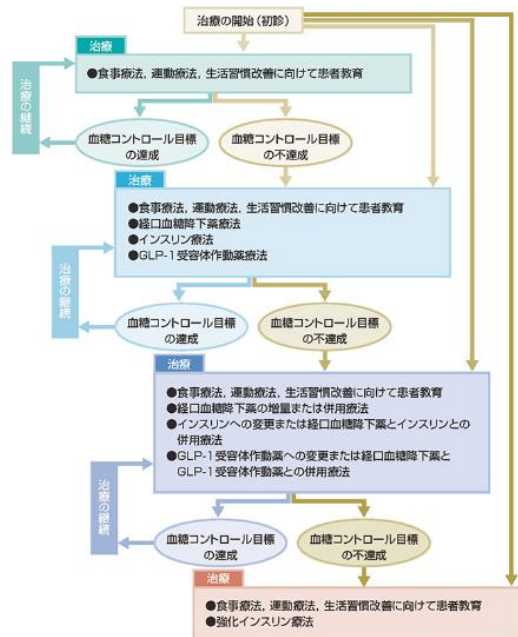
食事療法、運動療法を2～3ヵ月続けても、なお目標の血糖コントロールを達成できない場合薬物療法を開始する。

### 3. 薬物療法の内容

経口血糖降下薬や注射薬を少量からはじめ徐々に増量する。代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬かインスリン製剤かGLP-1受容体作動薬か、さらにはどの種類の経口血糖降下薬を使用するかを決定する。1種類の経口血糖降下薬によって良好な血糖コントロールが得られない場合は、作用機序の異なった薬を併用する。

血糖コントロール目標は、患者の年齢および病態を考慮して患者ごとに主治医が設定する。

53



54

血糖コントロール目標

※この図のHbA1cはNGSP値

コントロール目標値 <sup>注4)</sup>			
目 標	血糖正常化を 目指す際の目標 <sup>注1)</sup>	合併症予防 のための目標 <sup>注2)</sup>	治療強化が 困難な際の目標 <sup>注3)</sup>
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

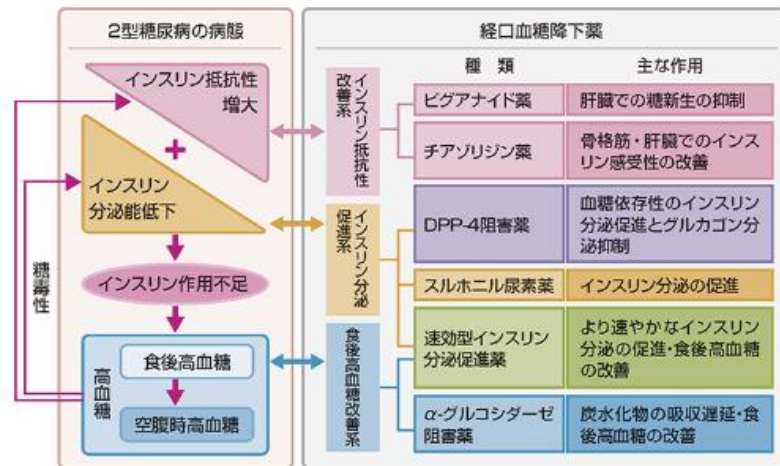
55

治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

- 注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
- 注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dℓ未満、食後2時間血糖値180 mg/dℓ未満をおおよその目安とする。
- 注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
- 注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

56

## 病態に合わせた経口血糖降下薬の選択



57

#### 4. その他

糖尿病の診断・治療にあたっては、その患者の糖尿病の成因（発症機序）と、どの病態（病期）にあたるかを考慮することが重要である。



<div> <div>病態 (病期)</div> <div>成因 (機序)</div> </div>	正常血糖	高血糖			
	正常領域	境界領域	糖尿病領域		
			インスリン 非依存状態	インスリン 依存状態	
			インスリン 不要	高血糖は正 に必要	生存に必要
1型					
2型					
その他特定の型					

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，糖尿病53：454，2010より引用

58

5. 特定健診・特定保健指導の進め方―糖尿病予防の立場から

1 特定健診・特定保健指導の概要<sup>注1)</sup>

- 平成20年度から始まった特定健診・特定保健指導では、糖尿病などの生活習慣病の予防のため、内臓脂肪を減少させる生活習慣介入が有効であるメタボリックシンドロームの該当者・予備群を的確に抽出することを目的としている。そのために、基本的な健診の項目を設定し、健診結果からリスクを判定し、そのリスク数に応じて、特定保健指導対象者の選定と階層化(リスクの大きさに見合った保健指導レベルの設定)を行う。

注1) 詳しくは厚生労働省のホームページ(<http://www.mhlw.go.jp/>)を参照。

A 健診項目と選定・階層化の方法

1. 基本的な健診の項目

- 質問項目、身体計測[身長、体重、BMI、腹囲(内臓脂肪面積)]、理学的検査(身体診察)、血圧測定、血中脂質検査(中性脂肪、HDLコレステロール、LDLコレステロール)、肝機能検査[AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GT( $\gamma$ -GTP)]、血糖検査(空腹時血糖またはHbA1c)<sup>注2)</sup>、尿検査(尿糖、尿蛋白)。

2. 具体的な選定・階層化の方法

- 特定保健指導対象者の選定と階層化は、Step-1、Step-2、Step-3、Step-4の順で表1のように行う。

59

表1 具体的な選定・階層化の方法

Step-1		Step-2 (追加リスクの判定)						Step-3・Step-4	
腹囲・BMI		①血糖		②脂質		③血圧		④質問票	
		空腹時血糖	HbA1c <sup>注2)</sup>	中性脂肪	HDL-C	収縮期	拡張期	喫煙歴	
	判定項目								以下の年齢と追加リスク数に応じて、対象を階層化する(ただし服薬中の者を除く)
	受診勧奨判定値	空腹時血糖 ≥ 126mg/dℓ または HbA1c (NGSP) [HbA1c (JDS)] ≥ 6.5% [≥ 6.1%]		中性脂肪 ≥ 300mg/dℓ または HDL-C < 35mg/dℓ		収縮期 ≥ 140mmHg または 拡張期 ≥ 90mmHg			受診勧奨判定値に該当する場合には、Step-3・Step-4に進まず医療機関で扱う
	保健指導判定値	空腹時血糖 ≥ 100mg/dℓ または HbA1c (NGSP) [HbA1c (JDS)] ≥ 5.6% [≥ 5.2%]		中性脂肪 ≥ 150mg/dℓ または HDL-C < 40mg/dℓ		収縮期 ≥ 130mmHg または 拡張期 ≥ 85mmHg			年齢
A	男性 ≥ 85 cm	2つ以上該当						あり	積極的支援
	女性 ≥ 90 cm	1つ該当						なし	動機づけ支援
		該当なし							情報提供
B	男性 < 85 cm	3つ該当						あり	積極的支援
	女性 < 90 cm	2つ該当						なし	動機づけ支援
	BMI ≥ 25	1つ該当							情報提供
		該当なし							

注2) 健診では、空腹時血糖とHbA1cの両者を測定することが望ましい。とくに糖尿病を課題としている医療保険者にとっては、HbA1cの測定を必須検査項目とすることが望ましい。

60



**B 健診結果の通知**

- 医療保険者は、健診結果について、わかりやすく受診者に通知する必要がある。受診勧奨判定値（表1を参照）に該当する場合には、直ちに医療機関を受診させる。

注3) 平成25年3月31日以前に実施された特定健診については、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もJDS値を用いていたが、平成25年4月1日以降に実施される特定健診については、結果通知・結果報告のいずれもNGSP値のみを用いる。

61

**2 糖尿病予防の立場からみた基本的留意点**

- 特定健診・特定保健指導はメタボリックシンドロームの該当者・予備群を的確に抽出することを目的としている。しかし糖尿病予防の立場からは、表1のStep-1を満たさない場合でも、表2のように取り扱うものとする。

表2 糖尿病予防の立場からの取り扱い方

Step-1		Step-2		Step-3, Step-4
腹囲・BMI		空腹時血糖	HbA1c	取り扱い方
C	男性<85cm 女性<90cm BMI<25	受診勧奨判定値に該当 空腹時血糖 ≥126mg/dℓ または HbA1c(NGSP) [HbA1c(JDS)] ≥6.5%[≥6.1%]		糖尿病が強く疑われるので、直ちに医療機関を受診させる
		空腹時血糖 110~125mg/dℓ または HbA1c(NGSP) [HbA1c(JDS)] 6.0~6.4% [5.6~6.0%]		できるだけブドウ糖負荷試験を行う。その結果、境界型であれば追跡あるいは生活習慣指導を行い、糖尿病型であれば医療機関を受診させる
		空腹時血糖 100~109mg/dℓ または HbA1c(NGSP) [HbA1c(JDS)] 5.6~5.9% [5.2~5.5%]		境界型とはいえないものの、それ未満の場合に比べ将来の糖尿病発症や動脈硬化発症リスクが高いと考えられるので、「正常高値」として、他のリスク(家族歴、肥満、高血圧、脂質異常症など)も勘案して、情報提供、追跡あるいはブドウ糖負荷試験を行う(18頁注2、19頁75gOGTTが勧奨される場合、22頁注2参照)

62



# FIN

出典:

[http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content\\_id=11](http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content_id=11) (2013. 7. 23)