

1 章 糖尿病診断の指針

Q 1-1 糖尿病の診断をどのように行うか？

【ポイント】

- 慢性高血糖を確認し、さらに症状、臨床所見、家族歴、体重歴などを参考として総合判断する。診断にあたっては、以下のいずれかを用いる^{a~e)}。
 - ①糖尿病型を2回確認する（1回は必ず血糖値で確認する）。
 - ②糖尿病型（血糖値に限る）を1回確認+慢性高血糖症状の存在の確認。
 - ③過去に「糖尿病」と診断された証拠がある。
- 血糖値あるいはHbA1cの一方のみが一度糖尿病型で、糖尿病と診断できない場合、3~6ヵ月の間隔で血糖値、OGTTを反復検査して、経過を観察する^{d)}。

1. 糖尿病診断のフローチャート

糖尿病の診断のフローチャートを図1に示す。診断の際に用いる血糖値は静脈血漿での測定を行い、POCT (point of care testing) 機器や簡易血糖測定器 [CGM (continuous glucose monitoring) を含む] を用いた測定値は用いない。

糖尿病の診断にいたるには、以下の3種類の場合がある。

①糖尿病型を2回確認（1回は必ず血糖値で確認する）

糖尿病型	血糖値	空腹時 ≥ 126 mg/dL
		ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) 2時間値 ≥ 200 mg/dL
		随時 ≥ 200 mg/dL
	HbA1c	$\geq 6.5\%$

- 別の日に行った検査で糖尿病型が2回以上認められれば、糖尿病と診断する。
- ただし、HbA1cのみの反復検査による診断は不可とする。2回のうち1回は必ず、血糖値のいずれかで糖尿病型を確認すること^{d)}。
- 血糖値とHbA1cが同一採血でそれぞれ糖尿病型を示すことが確認されれば、1回の検査だけでも糖尿病と診断する^{d)}。

②糖尿病型（血糖値に限る）を1回確認+慢性高血糖症状の存在

以下の条件のうちひとつがある場合、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する^{d)}。

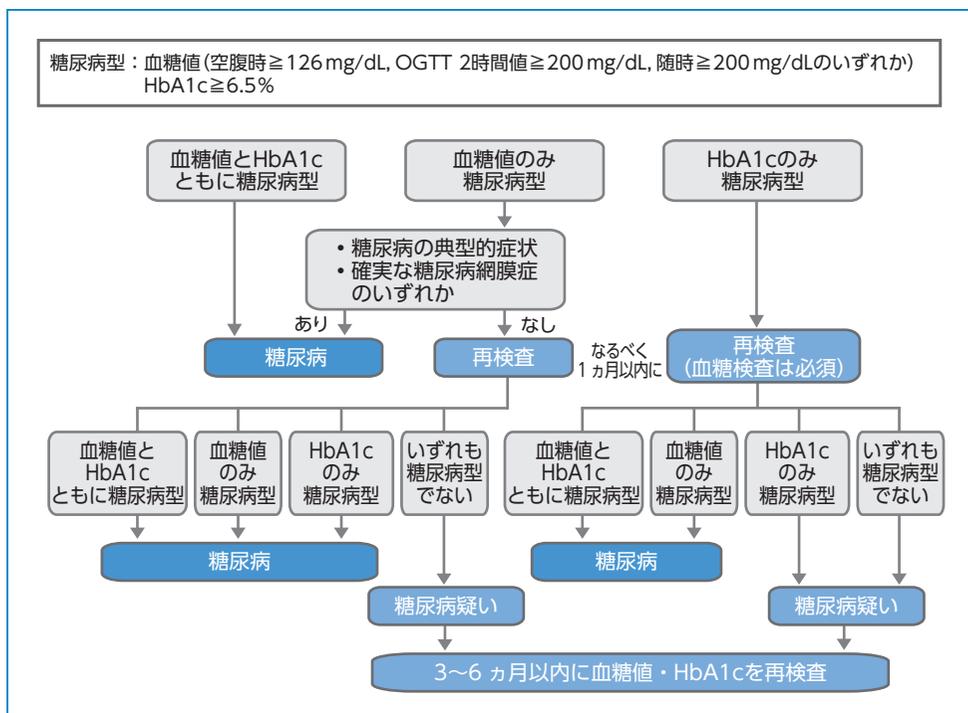


図1 糖尿病の臨床診断のフローチャート

(清野 裕ほか：糖尿病 55: 485-504, 2012^{d)} より引用)

- 糖尿病の典型的症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
- 確実な糖尿病網膜症の存在

③過去に「糖尿病」と診断された証拠がある

現時点の血糖値が糖尿病型の基準値以下であっても、過去に①もしくは②の条件が満たされた記録があり、糖尿病があったと判定される場合は糖尿病として対応する^{d)}。

糖尿病治療の目的は、糖尿病の合併症、特に慢性合併症の予防と治療である。したがって、糖尿病の診断の目的は、慢性合併症を起こすおそれのある慢性高血糖の患者を的確に識別し、早期治療を可能とすることにある。

糖尿病以外でも種々の病態で一過性に高血糖をきたすことがあることから、それらを区別するために、診断では複数回の測定により高血糖を確認することが必須である。

慢性的な高血糖をあらわす所見として、糖尿病の典型的症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少)と、糖尿病網膜症の存在があげられる。1999年の診断基準改訂では、HbA1c 6.9%以上がこれらの所見と並んで、慢性高血糖症状を示す所見として位置づけられていたが、2010年より、他の3つの血糖基準値と並ぶ糖尿病型の診断基準として、HbA1c 6.5%以上が取り入れられている^{d)}。

また、疫学調査で集団の糖尿病の頻度を調査する場合は、糖尿病型の高血糖が1回認められれば、糖尿病とみなしてよい^{d)}。

2. 血糖値あるいは HbA1c の一方のみが一度糖尿病型で、糖尿病と診断できなかった場合

図1のフローチャートで示したように、血糖値あるいは HbA1c の一方のみが一度糖尿病型で、糖尿病と診断できなかった場合、「糖尿病疑い」となり、3~6ヵ月以内に、血糖値および HbA1c の再検査を行うことが必要である^{d)}。糖尿病の診断においては、初回検査と再検査における判定方法の選択に留意する。初回検査の判定に HbA1c を用いた場合、再検査では血糖値による判定方法を含めることが診断に必須である^{d)}。また、初回判定が随時血糖値で行われた場合は、再検査は他の検査方法によることが推奨されている。再検査にあたっては、原則として血糖値と HbA1c の双方を測定するものとする^{d)}。

また、平均的な血糖値と HbA1c の値が乖離する可能性のある疾患・状況を表1に示す。これらの病態がある場合は特に注意し、必ず血糖値による診断を行う^{d)}。

表1 HbA1c と平均的な血糖値が乖離する可能性のある疾患・状況

疾患	HbA1c の乖離方向
急速に改善した糖尿病	高値
急速に発症・増悪した糖尿病	低値
鉄欠乏状態	高値
鉄欠乏性貧血の回復期	低値
溶血	低値
肝硬変	低値
透析	低値
エリスロポエチンで治療中の腎性貧血	低値
失血後	低値
輸血	低値
異常ヘモグロビン血症	高値・低値いずれの可能性もあり

(清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012^{d)} より引用)

Q 1-2 高血糖状態をどのように判定するか？

【ポイント】

- 空腹時血糖値、75g OGTT 2 時間値の組み合わせにより、正常型・境界型・糖尿病型のいずれかを判定する。
- 空腹時血糖値 100~109mg/dL の場合、正常域のなかで正常高値とする^{d)}。
- 糖尿病の疑い、境界型、空腹時血糖値が正常高値、HbA1c 5.6%以上の患者や、肥満や脂質異常症の患者、家族歴が濃厚な患者に対しては、積極的に OGTT の施行を検討する^{d)}。
- 高血糖の判定の際には、静脈血漿での血糖値を用いる。

空腹時血糖値、75g OGTT 2 時間値の組み合わせにより、図2のごとく糖尿病型、正常型、

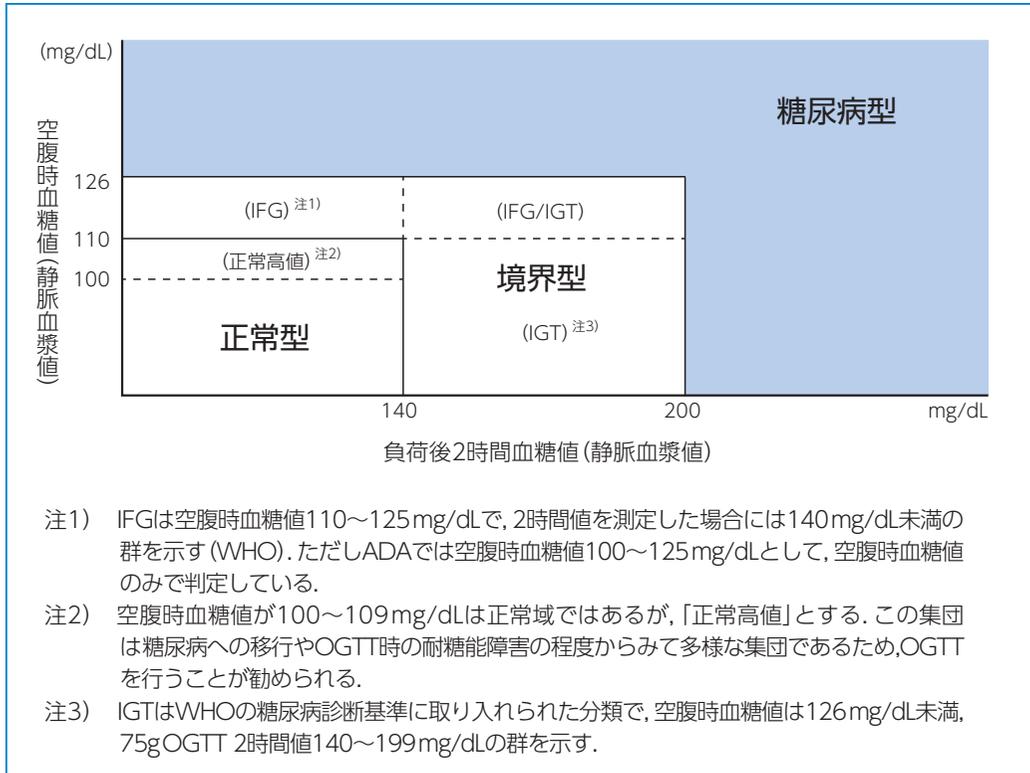


図 2 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) の判定区分と判定基準

IFG：空腹時血糖異常

(清野 裕ほか：糖尿病 55: 485-504, 2012 ^{d)} より引用)

境界型に分ける。

空腹時血糖値 110 mg/dL 未満かつ 75g OGTT 2 時間値 140 mg/dL 未満を満たすものを正常型とする。空腹時血糖値 126 mg/dL 以上または 75g OGTT 2 時間値 200 mg/dL 以上のいずれかを満たすものを糖尿病型とする。また、随時血糖値 200 mg/dL 以上は糖尿病型とする。正常型にも糖尿病型にも含まれないものを境界型とする ^{c,d)}。

これらの基準の設定においては、合併症の発症リスク上昇が根拠となっているが、国際的な診断基準の整合性も重視された。現在、日本糖尿病学会 ^{c,d)}、アメリカ糖尿病学会 ^{e)}、世界保健機関 (World Health Organization : WHO)・国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation : IDF) ^{b,g,h)}、において、糖尿病型の血糖基準値は一致している。

また、単一の血液検体から空腹時血糖値と HbA1c がともに糖尿病型であった場合は、それにより糖尿病の診断ができることは、日本糖尿病学会 ^{d)}、アメリカ糖尿病学会とで見解が一致している ^{e)}。その根拠として、単一の血液検体から空腹時血糖値と HbA1c を同時測定し、両方で糖尿病型であった群では将来糖尿病と診断される割合が高く、かつのちの心血管疾患や腎臓病、死亡と有意に関連があったとする海外の報告がある ¹⁾。また、健診にて空腹時血糖値 100～125 mg/dL と HbA1c 5.7～6.4% の片方のみを満たした場合より両方を満たした場合に将

来の糖尿病発症率が高かったとの日本人の報告もあり、空腹時血糖値とHbA1cの同時測定が有用であることを支持している²⁾。

日本人において、ベースラインの空腹時血糖値やHbA1cの値と、ベースライン時点、5年後、あるいは27年後の網膜症との関連を検討したそれぞれの研究では、空腹時血糖値126mg/dL以上の群、またHbA1c6.5%以上の群で明らかにリスク上昇がみられ、診断基準を支持する結果となっているが³⁻⁵⁾、動脈硬化性合併症のリスクはより血糖値の低い境界型の時点から増加することが知られており、境界型への介入も重要である⁶⁾。

境界型は糖尿病型へ悪化するリスクが高く、生活指導（食事、運動、肥満があればその是正）を行い、定期的に検査する⁶⁾。なかでも、IFG/IGT群のリスクが最も高く、次いでIGT、IFGと報告されている⁶⁾。さらに、空腹時血糖値100~109mg/dLの群でも糖尿病型への悪化リスク上昇が認められ、この群でOGTTを行うと耐糖能異常を認める率が高いため、正常域のなかでも、正常高値として区別されている⁹⁾。日本人の大規模コホートにて、5年後の糖尿病発症を予測する空腹時血糖値区分の検討がなされ、100mg/dL程度からリスクが上昇し始め、カットオフ値を102mg/dLとすると感度0.74、特異度0.84となった⁷⁾。住民コホートの久山町研究では、平均11.8年のフォロー期間中に新規の糖尿病を発症するリスクについて、空腹時血糖値101mg/dLがカットオフ値で、これにはBMIの区分は関連しなかったと報告している⁸⁾。これらの結果を踏まえると、空腹時血糖値100~109mg/dLのような集団については、定期的にOGTTを行い、正常型、境界型、あるいは糖尿病型のいずれに属するかを判定することが勧められる。

高血糖の判定の際に用いる血糖値は静脈血漿での測定を行い、POCT機器や簡易血糖測定器〔CGM (continuous glucose monitoring) を含む〕を用いた測定値は用いない。

HbA1cは施設間や測定法により差があるが¹⁾、日本では世界に先駆けて測定値の標準化が進んだ。測定は主に陽イオン交換樹脂を用いた高速液体クロマトグラフィ (high performance liquid chromatography : HPLC) 法で、その他に免疫法、酵素法が使用されている。2014年時点で、日本ではHPLC法が全体の88.1%、免疫法は9.3%、酵素法2.5%で、HbA1c値の変動係数 (coefficient of variation : CV) は全体で2.4~3.3%と報告されており、測定法によりやや変動があるものの、臨床的に許容範囲と考えられる⁴⁾。ただし、全血の検体を長時間冷蔵保存後に、赤血球層を用いてHbA1cを測定する方法 (HPLC法の一部、免疫法の一部および酵素法の一部) では、溶血の影響を受けにくいEDTA採血管を使用することが推奨され、血糖検査用のNaF入り採血管の使用は望ましくない⁵⁾。

日本人における空腹時血糖値およびOGTT 2時間値とHbA1cの関連をみると、HbA1c 6.5%は空腹時血糖値126mg/dLおよびOGTT 2時間値200mg/dLにほぼ対応する⁹⁾。

糖尿病診断にHbA1c値を用いる際には、NGSP認証を取得している機器により測定するものとする。ただし、HbA1c値には測定方法や機器により若干のばらつきが報告されていることから^{10,11)}、糖尿病診断を行う際には慎重を期すことが望ましい。

1. 75g OGTTが推奨される場合^{d)}

血糖値が境界型、または現在糖尿病の疑いが否定できないグループにはOGTTの施行が強く推奨される。また、血糖値が正常高値のものや、糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループ（高血圧、脂質異常症、肥満など動脈硬化のリスクを持つもの）には施行が推奨される。

(1) 強く推奨される場合

- 空腹時血糖値が 110～125 mg/dL のもの
- 随時血糖値が 140～199 mg/dL のもの
- HbA1c が 6.0～6.4% のもの (明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く)

(2) 行うことが望ましい場合

- 空腹時血糖値が 100～109 mg/dL のもの
- HbA1c が 5.6～5.9% のもの
- 上記を満たさなくても、濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの

2. グルコース負荷試験 (OGTT) の実施手順^{d)}

糖質を 150g 以上含む食事を 3 日以上摂取したのち、10～14 時間の絶食後、早朝空腹時に 75g ブドウ糖を含む 225～350mL の溶液を服用させる。服用は 5 分以内とする。検査中は水以外の摂取を禁止し、安静を保たせる。また、検査中は禁煙とする。服用前 (空腹時) と服用 2 時間後の血糖値測定は正常型、境界型、糖尿病型の判定のために必須である。正常型であっても、OGTT 1 時間値が高いものでは糖尿病型への進行率が高い^{12～14)}。また、OGTT 30 分後の血糖値、インスリン値を用いたインスリン初期分泌の指標であるインスリン分泌指数 (Q1-3 参照) が 0.4 以下のものでは糖尿病型に進行しやすいことが報告されている^{15,16)}。このため 75g ブドウ糖溶液服用 30 分後、1 時間後の採血も行い、さらに血中インスリン値を測定すれば、正常型、境界型における糖尿病発症のリスクを知るのに有用である。



1-3 インスリン分泌低下とインスリン抵抗性増大をどのように評価するか？

【ポイント】

- 糖代謝異常を有する患者において、インスリン分泌能、インスリン抵抗性を評価することは、病態 (病期) を把握し、治療方針を選定するうえでも重要である。
- 空腹時採血、75g OGTT の結果を用いたインスリン分泌能、インスリン抵抗性の簡便な指標が報告されている。

インスリン分泌能は、NGT、IGT、DM へと段階的に低下を示すだけでなく発症後も徐々に低下するため、治療方針の決定のためにも臨床的に評価が必要である。インスリン抵抗性は、糖尿病発症前の増大が顕著であり、糖尿病発症リスクの研究で有用である¹⁷⁾。評価方法は高血糖クランプ法や正常血糖クランプ法が基準となっているが、日常診療で実施可能な空腹時採血や 75g OGTT の結果を用いて、以下に述べるような簡便な指標が算出できる。ただし、血糖降下薬使用下で、これらの指標がどの程度正確にインスリン分泌能、インスリン抵抗性を評価し得るかに関しては必ずしも十分に検証されておらず、適用には注意を要する。

1. インスリン分泌能の指標

インスリン値を用いたインスリン分泌の指標

①インスリン分泌指数 (insulinogenic index)

75g OGTT で、負荷前から負荷後 30 分にかけて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、インスリン分泌能の指標となる。糖尿病患者ではこの値が 0.4 以下となり、境界型でも 0.4 以下のものは糖尿病への進行率が高いとされている^{15, 16)}。一方で、本指数は肥満の有無で値に大きな差があるという報告もあり¹⁸⁾、個々の患者の肥満度や、空腹時血糖値などを踏まえて慎重に評価する必要がある。

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

クランプ法または OGTT の結果から得られるインスリン分泌能指標とインスリン感受性指標の積により求められる disposition index は、インスリン抵抗性を反映したインスリン分泌能の指標とされる^{19, 20)}。OGTT の場合、インスリン分泌指数と 1/空腹時インスリン値あるいは Matsuda index (後述) の積として算出された disposition index が、NGT, IGT における糖尿病発症の予測因子となる、との報告もなされている^{20, 21)}。

2. C ペプチド値を用いたインスリン分泌の指標

診断確定後の糖尿病患者では通常 75g OGTT は行わない。また、薬物治療が必要な糖尿病患者ではインスリン分泌指数は極めて低値となるため、糖尿病患者におけるインスリン分泌能の経時的変化やインスリン療法の必要性の評価、インスリン依存状態であるかどうかの判断の目安としては適切でない。このような場合にはインスリン値よりも C ペプチド値を用いた評価の有用性が高い。

①C ペプチド値 (C peptide reactivity : CPR)

C ペプチドは、インスリンと等モルで血中に分泌されるペプチドであり、糖尿病患者における内因性インスリン分泌能の評価、特に経時的なインスリン分泌能の変化やインスリン依存状態/非依存状態の目安として用いられる。空腹時血中 C ペプチド値が 0.6 ng/mL 未満、24 時間尿中 C ペプチド値が 20 μg/日以下であれば、インスリン依存状態の可能性が高い^{1, 22)}。C ペプチド値はあくまで目安であり、インスリン依存状態かどうかに関しては総合的に判断する必要がある。また、腎機能の低下に伴って C ペプチドの排泄が遅延し、血中 C ペプチドは上昇、尿中 C ペプチドは低下するため、C ペプチド値を用いた内因性インスリン分泌能の評価は困難となる。

②CPR インデックス (CPR index : CPI)

CPR インデックスは、空腹時の C ペプチド値を血糖値で補正することで求められるインスリン分泌の指標であり、CPR インデックスが 0.8~1.0 以下ではインスリン療法を要することが多いとの報告がなされている^{23~25)}。

$$\text{CPR インデックス} = \frac{\text{空腹時血清 C ペプチド} (\text{ng/mL}) \times 100}{\text{空腹時血糖値} (\text{mg/dL})}$$

③グルカゴン負荷後血清 CPR

グルカゴン 1.0mg を静注し，CPR の前値および5分値または6分値を測定する．グルカゴン負荷後血清 CPR が 1.0ng/mL 未満，負荷後の増加 (Δ CPR) が 0.5ng/mL 未満は，インスリン依存状態の目安と考えられる²²⁾．

3. インスリン抵抗性の指標

①空腹時血中インスリン値

インスリン抵抗性の最も簡便な指標は空腹時血中インスリン値であり，早朝空腹時血中インスリン値が 15 μ U/mL 以上を示す場合にはインスリン抵抗性の存在が考えられる．内因性インスリン分泌の低下している患者では，有効な指標とはならない．

②Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)

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求められる HOMA-IR がある²⁶⁾．

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

HOMA-IR が 1.6 以下の場合には正常²⁶⁾，2.5 以上の場合インスリン抵抗性あり²⁷⁾ と判定する．血糖値が 140mg/dL を超える場合やインスリン療法中の患者では正確に評価できない．

③Matsuda index

Matsuda index は，75g OGTT を施行した際の空腹時血糖値 FPG (mg/dL)，空腹時インスリン値 FIRI (μ U/mL)，OGTT 中の平均血糖値 meanPG (mg/dL)，平均インスリン値 meanIRI (μ U/mL) を用いて下記の式で求められ，グルコースクランプ法とよく相関するインスリン感受性の指標として提唱された²⁸⁾．

$$\text{Matsuda index} = \frac{10000}{\sqrt{\text{FPG} \times \text{FIRI} \times \text{meanPG} \times \text{meanIRI}}}$$

Q 1-4 糖尿病の成因分類をどのように行うか？

【ポイント】

- 糖尿病の分類は、成因分類を主体とし、インスリン作用不足の程度に基づく病態（病期）を併記する^{d)}（成因と病態の関係についてはQ1-8を参照）。
- 糖尿病と糖代謝異常の成因は大きく分けて、(Ⅰ) 1型、(Ⅱ) 2型、(Ⅲ) その他の特定の機序・疾患によるもの、(Ⅳ) 妊娠糖尿病の4つに分類される。現時点でどれにも分類できないものを分類不能とする^{d)}。
- 成因分類にあたっては、家族歴、発症年齢と経過、身体的特徴、膵島関連自己抗体、ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）、インスリン分泌能/インスリン抵抗性の程度、遺伝子検査など、種々の臨床的情報を総合して判断する^{d)}。
- 一人の患者が複数の成因を持つことがある^{d)}。

成因分類を行うにあたっては、①糖尿病の家族歴、遺伝形式、②糖尿病の発症年齢と経過、③他の身体的特徴（肥満の有無、過去の体重歴、難聴など）、④膵島関連自己抗体の有無、⑤HLAの抗原型、⑥インスリン分泌能とインスリン抵抗性の測定、⑦遺伝子検査など、広範な臨床的情報の収集および検査が必要である^{d)}。各成因の特徴を以下に示す（表2）。

表2 糖尿病と糖代謝異常*の成因分類

- 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（詳細は表4参照）
 - 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：現時点では上記のいずれにも分類できないものは分類不能とする。

*：一部には、糖尿病特有の合併症をきたすかどうかを確認されていないものも含まれる。

（清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012^{d)}より引用）

1. 1型糖尿病^{d,m)}

主に自己免疫を基礎にした膵β細胞の破壊によりインスリンの欠乏が生じ発症する。HLAなどの遺伝因子にウイルス感染などの誘因・環境因子が加わって起こり、他の自己免疫疾患を高率に合併する。典型的には、若年者に急激に発症し、速やかにインスリン依存状態に陥る。GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体など、膵島関連自己抗体が証明できたものを「自己免疫性」とし、自己抗体が証明できないものを「特発性」とする。したがって、膵島関連自己抗体が陰性でも1型糖尿病を否定できないので注意する。ただし、自己抗体が陰性でも、遺伝子異常など他の原因が特定されるものや、清涼飲料水ケトースなど一過性にインスリン依存状態に陥るものは特発性には含めない。発症・進行の様式によって、劇症、急性、緩徐進行性に分類される¹⁻⁶⁾。診断基準の詳細はQ1-5を参照。

2. 2型糖尿病^{d)}

糖尿病患者の大多数を占める成因而あり、多因子遺伝が想定されている。インスリン分泌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)・運動不足などの生活習慣、およびその結果としての肥満が環境因子として加わり発症する。糖負荷後の早期のインスリン分泌低下が特徴であるが、インスリンが枯渇し、病期がインスリン依存状態まで進む割合は限られている。多くは中年以後に発病するとされてきたが、小児・若年者にもこの型の糖尿病が最近増加している。

3. その他の特定の機序・疾患によるもの^{d)}

表2のごとく大きく2群に分けられる。(A) 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものと、(B) 種々の疾患、症候群や病態の一部として糖尿病状態を伴うものがある。後者には膵疾患、内分泌疾患、肝疾患、薬物使用、化学物質への曝露、ウイルス感染、種々の遺伝的症候群で糖尿病を伴うものが含まれる。診断はQ1-6、Q1-7参照。

4. 妊娠糖尿病^{d,p)}

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) は「妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常である」と定義され、妊娠中の明らかな糖尿病、糖尿病合併妊娠は含めない(詳細は17章を参照のこと)。

GDMは75g OGTTを施行し、次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。

- 1) 空腹時血糖値 92mg/dL 以上
- 2) 1時間値 180mg/dL 以上
- 3) 2時間値 153mg/dL 以上

リスクファクターには、尿糖陽性、糖尿病家族歴、肥満、巨大児出産の既往、加齢などがある。妊娠中は比較的軽度な糖代謝異常でも母児に大きな影響を与えやすいため、管理には特別な配慮が必要である。GDMは分娩後にしばしば正常化するが、将来糖尿病を発症するリスクが高く注意が必要である。



1-5 1型糖尿病をどのように診断するか？（急性，緩徐進行，劇症を含む）

【ポイント】

- 1型糖尿病は成因別に，(A) 自己免疫性，(B) 特発性に分類され，発症様式別に，急性発症，緩徐進行，劇症の3つに分類される。
- 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osis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¹⁾。
- 緩徐進行 1型糖尿病では，膵島関連自己抗体が陽性であるものの，糖尿病の診断時にケトosisやケトアシドーシスにはいならず，直ちには高血糖是正のためのインスリン療法を必要としないが，経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下する。糖尿病の診断後3ヵ月（典型的には6ヵ月）を過ぎてからインスリン療法が必要になり，内因性インスリン欠乏状態（空腹時血清Cペプチド<0.6ng/mL）が確認された時点で緩徐進行 1型糖尿病の診断が確定する²⁾。
- 劇症 1型糖尿病では，高血糖症状出現後1週間前後以内にケトosis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³⁾。
- 免疫チェックポイント阻害薬の副作用として，劇症/急性発症 1型糖尿病様の発症が報告されている⁴⁾。

1型糖尿病は成因別に，(A) 自己免疫性，(B) 特発性に分類され，さらに発症様式別に，①急性発症，②緩徐進行（slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus：SPIDDM），③劇症の3つに分類される。通常，①急性発症では何らかの膵島関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。②緩徐進行（SPIDDM）は，定義上膵島関連自己抗体陽性が前提であるため自己免疫性に分類される。一方，③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。

日本における各発症様式別の診断基準を表3に示す^{1,2,5,6)}。

1型糖尿病調査研究委員会（劇症および急性発症 1型糖尿病分科会）の作成した急性発症 1型糖尿病診断基準において，グルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase：GAD）抗体，IA-2（insulinoma-associated antigen-2）抗体，インスリン自己抗体（insulin autoantibody：IAA），亜鉛輸送担体8（zinc transporter 8：ZnT8）抗体，膵島細胞抗体（islet cell antibody：ICA）が膵島関連自己抗体として記載されている。急性発症 1型糖尿病の発症早期では，90%以上の症例においてこれらの抗体のうち少なくともひとつが陽性となるため，これらを組み合わせることで測定することにより，診断感度の上昇が期待できる²⁹⁾。ただし，このなかで保険診療で測定可能なのはGAD抗体，IA-2抗体，IAAであり，さらにIA-2抗体はGAD抗体が陰性であった場合にのみ測定可能である点に注意が必要である。緩徐進行 1型糖尿病では，「経過のどこかで膵島関連自己抗体が陽性である」ことが診断基準に含まれている³⁾。また，劇症 1型糖尿病では原則として膵島関連自己抗体は陰性である。

急性発症 1型糖尿病は，一般的に高血糖症状出現後3ヵ月以内にケトosis・ケトアシドー

表3 急性発症・緩徐進行・劇症 1型糖尿病の診断基準（[] 内は参考所見）

急性発症	緩徐進行	劇症
高血糖症状とケトーシス ^(注1) ・血糖値の状況・インスリン治療の必要性		
①口渇・多飲・多尿など、高血糖症状の出現後、約3ヵ月以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る ②糖尿病の診断早期に継続してインスリン治療を必要とする。Honeymoon Period ^(注2) が一過性に存在する場合もある	①原則として、糖尿病の診断時、ケトーシスもしくはケトアシドーシスは認めず、直ちには高血糖是正のためのインスリン療法が必要とならない	①口渇・多飲・多尿など、高血糖症状の出現後、約1週間以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。初診時にケトーシスを認める ②初診時の随時血糖値が288mg/dL (16.0mmol/L) 以上であり、かつHbA1c < 8.7%である〔インスリン治療は必須〕
膵島関連自己抗体 ^(注3)		
③ GAD 抗体, IA-2 抗体, IAA, ZnT8 抗体, ICA のうち、いずれかの陽性を経過中に確認。ただし、IAA はインスリン治療開始前に測定した場合に限る	②経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性である	〔原則陰性である〕
内因性インスリン分泌		
④膵島関連自己抗体が証明できないが、空腹時血清Cペプチド<0.6ng/mL であり、内因性インスリン分泌の欠乏が認められる	③経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の診断後3ヵ月（典型例は6ヵ月以上）を過ぎてからインスリン療法が必要になり、最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態（空腹時血清Cペプチド<0.6ng/mL）である。	③発症時の尿中Cペプチド<10μg/日、または空腹時血清Cペプチド<0.3ng/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<0.5ng/mL である
診断		
・上記①②③を満たす場合、急性発症（自己免疫性）と診断 ・上記①②④を満たす場合、急性発症と診断 ・上記①②を満たすが③④を満たさない場合は、診断保留とし、期間をおいて再評価 ・劇症の診断基準を満たす場合は劇症と診断	・上記①②③を満たす場合、「緩徐進行1型糖尿病（definite）」と診断 ・上記①②のみを満たす場合は、インスリン非依存状態の糖尿病であり、「緩徐進行1型糖尿病（probable）」とする	上記①②③のすべてを満たすものを劇症と診断
その他参考所見		
・HNF-1α 遺伝子異常、ミトコンドリア遺伝子異常、KCNJ11 遺伝子異常などの単一遺伝子異常を除外する	・「緩徐進行1型糖尿病（probable）」は、海外では、LADA（latent autoimmune diabetes in adults, 緩徐発症成人自己免疫性糖尿病）に含まれる概念で、典型例では35歳以降に発症する。しかし、小児を含む若年者にも発症する場合があり、これらの例は海外ではLADY（latent autoimmune diabetes in youth）と呼称されている	・高血糖症状出現後からケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥るまでの期間が1～2週間の例もある ・98%で膵外分泌酵素のアミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1などの上昇を認める ・70%以上で上気道症状、消化器症状を認める ・HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 との関連が認められている

(注1) ケトーシス：尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める場合に診断

(注2) Honeymoon Period：診断当初、インスリン治療を施行したのち、数ヵ月間インスリン治療なしで血糖コントロールが可能な時期のこと

(注3) 膵島関連自己抗体：GAD（glutamic acid decarboxylase）抗体、IA-2（insulinoma-associated protein-2）抗体、インスリン自己抗体（IAA）、ZnT8（zinc transporter 8）抗体、膵島細胞抗体（ICA）を指す

シスをきたし、インスリン依存状態となるのに対し、緩徐進行1型糖尿病の症例では、糖尿病診断時にはインスリン分泌の低下が著明でないものの、数年をかけて徐々にインスリン分泌が低下しインスリン依存状態にいたる。2型糖尿病として加療中の患者で、特に他の要因なく血糖コントロールの悪化を認めた場合には、血中CペプチドおよびGAD抗体の測定を行い、緩徐進行1型糖尿病の可能性を検討する必要がある。

免疫チェックポイント阻害薬の副作用として、劇症/急性発症1型糖尿病様の発症が報告されている。発症時にケトアシドーシスを合併する症例も多く、患者には糖尿病発症の可能性についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状を自覚した場合には、受診または直ちに診療担当医に連絡するように指導するなど、十分な注意が必要である⁹⁾。

Q 1-6 遺伝子異常による糖尿病はどのような点に注意して診断するか？

【ポイント】

- 単一遺伝子の異常が若年発症成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young : MODY) や新生児糖尿病の原因として同定されている。
- ミトコンドリア DNA の異常やインスリン受容体遺伝子の異常も糖尿病の原因となる。
- 診断には、①家族歴、遺伝形式、②糖尿病の発症年齢と経過、③他の身体的特徴など種々の臨床的情報を参照する必要がある。

糖尿病の原因として単一遺伝子の異常が同定されているものに、若年発症成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young : MODY) や一般に生後6ヵ月未満で発症する新生児糖尿病 (neonatal diabetes mellitus : NDM) が含まれる⁹⁾。MODYの特徴としては、常染色体顕性遺伝形式をとり、通常35歳未満の若年で発症、著明な肥満歴がなく、インスリン分泌能の低下を認める。また、ミトコンドリアDNAやインスリン受容体および受容体以後の情報伝達にかかわる遺伝子の異常も糖尿病の原因となる。主要な疾患を表4に示す。

遺伝子異常による糖尿病が疑われる症例では、①糖尿病の家族歴、遺伝形式、②糖尿病の発症年齢と経過、③他の身体的特徴、たとえば肥満の有無、過去の体重歴、難聴(ミトコンドリア異常症)、黒色表皮腫(強いインスリン抵抗性)など、種々の臨床的情報を詳細に参照する必要がある。病因として遺伝子異常が疑われる糖尿病に関しては遺伝子解析によって確定診断が得られる。

1. MODY/NDM

MODY/NDMのなかで、特に頻度の高いものに関して以下に特徴を述べる。

①グルコキナーゼ (GCK) 遺伝子異常に伴う糖尿病

本邦で15歳未満の発症例を多く含むMODY疑い例を対象として、原因遺伝子を解析したところ、GCK遺伝子異常の頻度が最も高かった³⁰⁾。GCK遺伝子異常によるMODYは若年で糖尿病と診断されるが、糖代謝異常は一般に軽症であり薬物療法を必要としないことが多い。

表 4 遺伝子異常に伴う糖尿病の主要原因遺伝子と特徴

原因遺伝子	遺伝形式	表現型	治療	臨床的特徴
MODY/NDM				
GCK	AD	MODY	薬物療法を必要としないことが多い	糖代謝異常は一般に軽症
	AR	NDM		
HNF4A	AD	MODY	低用量のSU薬が有効な例もある	
HNF1A	AD	MODY	低用量のSU薬が有効な例もある	SGLT2の発現低下による尿糖をきたしやすい
HNF1B	AD	MODY	早期にインスリン治療を必要とする例が多い	腎嚢胞をはじめとする腎・泌尿器科系の発生異常、睪尾部の低形成、生殖器の奇形などの合併が多い
ABCC8	AD/AR	NDM	NDM：高用量のSU薬が有効な例が多い	MODYはまれ
	AD	MODY		
KCNJ11	AD	NDM	NDM：高用量のSU薬が有効な例が多い	PNDMではまれに、発達障害・筋力低下・てんかんを併発し、DEND (developmental delay, epilepsy and neonatal diabetes) 症候群と呼ばれる。MODYはまれ
		MODY		
INS	AD/AR	NDM	NDM：早期のインスリン導入	
	AD	MODY		
6q24	様々	TNDM		思春期以降に糖尿病が再発することがある
WFS1 遺伝子異常に伴う糖尿病				
WFS1	AR	Wolfram症候群		若年（3～8歳）発症の糖尿病と視神経萎縮を主徴とする 感音性難聴、尿崩症、尿路異常、精神神経疾患などを合併する
ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病				
mtDNA A3243G	母系遺伝	ミトコンドリア糖尿病	多くは診断後3年程度までにインスリン治療が必要となる	両側性感音性難聴 母親が糖尿病である日本人糖尿病の約1%を占めると報告されている
遺伝的インスリン抵抗症に伴う糖尿病				
INSR	AD/AR	A型インスリン抵抗症		黒色表皮腫・多毛、女性では思春期に希少月経、高アンドロゲン血症重症型：Donohue/Rabson-Mendenhall症候群
PIK3R1	AD	SHORT症候群		低身長 (Short stature)、関節過伸展 / ヘルニア (Hyperreflexia/Hernia)、眼球陥凹 (Ocular depression)、角膜・虹彩の形成異常 (Rieger anomaly)、歯牙萌出遅延 (Teething delay)
その他				Akt2 遺伝子 (AKT2) 異常、TBC1D4 遺伝子 (TBC1D4) 異常：報告例少ない PKCε 遺伝子 (PRKCE)：SHORT症候群様の身体的特徴やインスリン抵抗性が生じる

AD：autosomal dominant（常染色体顕性）、AR：autosomal recessive（常染色体潜性）、6q24：染色体6q24領域（引用文献30～42、参考資料s～uをもとに作成）

②転写因子遺伝子異常 (*HNF1A* 遺伝子・*HNF4A* 遺伝子・*HNF1B* 遺伝子) に伴う糖尿病

HNF1A 遺伝子異常による MODY (*HNF1A*-MODY) は、進行性のインスリン分泌低下をきたし、薬物療法を必要とする MODY のなかで最も高頻度に見られる^{30,31)}。*HNF1A*-MODY ではスルホニル尿素 (SU) 薬に対する感受性が良好な症例が報告されている。*HNF4A*-MODY は *HNF1A*-MODY に類似した表現型を呈する³²⁾。*HNF1B*-MODY³³⁾ も進行性の膵 β 細胞障害をきたし、早期にインスリン療法が必要となる症例が多く、糖尿病以外に腎嚢胞をはじめとする腎・泌尿器科系の発生異常、膵尾部の低形成、生殖器の奇形などを合併する症例が多い。

③ K_{ATP} チャネル遺伝子異常 (*KCNJ11* 遺伝子・*ABCC8* 遺伝子) に伴う糖尿病

膵 β 細胞膜上に存在する ATP 感受性カリウム (K_{ATP}) チャネルのサブユニットである Kir6.2 をコードする *KCNJ11* 遺伝子や SUR1 をコードする *ABCC8* 遺伝子の変異は、生涯にわたり薬物療法が必要な永続性新生児糖尿病 (permanent NDM : PNDM) の最も頻度の高い原因である³⁾。*KCNJ11* 遺伝子異常、*ABCC8* 遺伝子異常による NDM では、 K_{ATP} チャネルの閉鎖障害からインスリン分泌が低下するが、多くの症例で、高用量の SU 薬によってインスリン療法を離脱し、長期にわたって良好な血糖を維持することが可能である^{34,35)}。*KCNJ11* 遺伝子異常、*ABCC8* 遺伝子異常が MODY の表現型をとる症例の報告もある³⁶⁾。

④インスリン (*INS*) 遺伝子異常に伴う糖尿病

インスリン遺伝子異常は PNDM の主要な原因のひとつである³⁷⁾。多くはヘテロ接合体によるものであり、常染色体顕性遺伝の形式をとるが、常染色体潜性遺伝による NDM も報告されている³⁸⁾。まれではあるが MODY 型の表現型をとる症例の報告もある³⁹⁾。

⑤6 番染色体 (6q24) の異常に伴う糖尿病

6 番染色体長腕のインプリント領域である 6q24 領域の異常は、一過性新生児糖尿病 (transient NDM : TNDM) の主要な原因である。生後 18 ヶ月 (中央値 3 ヶ月) までに寛解するが、約 80% の症例で思春期以降に再発し、その後は永続的に糖尿病となる⁴⁰⁾。

2. *WFS1* 遺伝子異常に伴う糖尿病

Wolfram 症候群は、*WFS1* 遺伝子の変異によって発症する。若年発症の糖尿病と視神経萎縮を主徴とし、感音性難聴、尿崩症、尿路異常、精神神経疾患などを合併する常染色体潜性遺伝疾患である。わが国における横断的疫学調査の結果、発症年齢の中央値は 8.7 歳 (生後 9 ヶ月~30 歳) であった⁴¹⁾。小胞体ストレスによる膵 β 細胞のアポトーシスからインスリン分泌不全を呈し、インスリン依存状態にいたる。

3. ミトコンドリア DNA 異常に伴う糖尿病

ミトコンドリア DNA (mtDNA) の 3,243 番目の A から G への塩基置換により、比較的若い年代 (30 歳代) で糖尿病と難聴を発症する家系が報告されている。ミトコンドリア糖尿病は母系遺伝することが多い。ミトコンドリア DNA 異常による糖尿病は母親が糖尿病である日本人糖尿病の約 1% を占めると報告されている⁴²⁾。mtDNA のヘテロプラスミーによって、末梢血から抽出した mtDNA を用いた検査では異常が検出されず、診断のために筋生検が必要となる場合もある。インスリン分泌障害の程度は症例により異なるが、多くは診断後 3 年程度までにインスリン療法が必要となる。

4. 遺伝的インスリン抵抗症に伴う糖尿病

遺伝的インスリン抵抗症にはインスリン受容体遺伝子異常による A 型インスリン抵抗症や Donohue/Rabson-Mendenhall 症候群, PI3 キナーゼ調節サブユニット遺伝子 (*PIK3R1*) 異常による SHORT 症候群, *Akt* や *TBC1D4* の遺伝子異常などによるものに加え, 原因遺伝子が未同定のものも含む^{u)}。

Q 1-7 遺伝子異常のほかに糖尿病をきたし得る他の疾患, 条件にはどのようなものがあるか?

【ポイント】

- 種々の疾患, 症候群や病態の一部として糖尿病状態を伴う場合がある。その一部は従来, 二次性糖尿病と呼ばれてきた。腺外分泌疾患, 内分泌疾患, 肝疾患, 薬物使用, 化学物質への曝露, ウイルス感染, 種々の遺伝的症候群などに伴う糖尿病がそれに含まれる (表 5)^{d)}。

表 5 他の疾患, 条件に伴うもの

(1) 腺外分泌疾患 膵炎 外傷 / 膵摘手術 腫瘍 ヘモグロマトーシス その他	(3) 肝疾患 慢性肝炎 肝硬変 その他	(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 Down 症候群 Prader-Willi 症候群 Turner 症候群 Klinefelter 症候群 Werner 症候群 Wolfram 症候群 セルロプラスミン低下症 脂肪萎縮性糖尿病 筋強直性ジストロフィー フリードライヒ失調症 Laurence-Moon-Biedl 症候群 その他
(2) 内分泌疾患 Cushing 症候群 先端巨大症 褐色細胞腫 グルカゴノーマ アルドステロン症 甲状腺機能亢進症 ソマトスタチノーマ その他	(4) 薬剤や化学物質によるもの グルココルチコイド インターフェロン その他	
	(5) 感染症 先天性風疹 サイトメガロウイルス その他	
	(6) 免疫機序によるまれな病態 インスリン受容体抗体 stiff-person 症候群 インスリン自己免疫症候群 その他	

一部には, 糖尿病特有の合併症をきたすかどうか確認されていないものも含まれる。
(清野裕ほか: 糖尿病 55: 485-504, 2012^{d)} より一部引用)

1. 腺外分泌疾患

急性膵炎に伴う糖代謝異常は, 急性膵炎発症初期にみられ, 膵炎の重症例ほど高率に合併するが, 可逆的なものと考えられる^{v)}。慢性膵炎による糖尿病では, インスリンとグルカゴン双方の分泌障害のため, 血糖変動が大きく低血糖をきたしやすい, 必要インスリン量は少ない, ケトアシドーシスになりにくい, などの特徴がある。

IgG4 関連疾患のひとつである自己免疫性膵炎は, 膵島へのリンパ球浸潤や線維化に伴う膵

β 細胞の障害によるインスリン分泌低下から糖尿病を発症する。ステロイド治療により約半数で糖尿病の治癒や改善が得られることが報告されている^{w)}。

膝痛による糖尿病発症の機序としては、膝島への直接浸潤に加え、主膝管閉塞による膝管内容の上昇や、随伴する炎症による障害、インスリン感受性低下の可能性が考えられる^{x)}。

2. 内分泌疾患

Cushing 症候群ではグルココルチコイド過剰に伴う糖新生亢進とインスリン抵抗性により、耐糖能障害をきたす。先端巨大症では、成長ホルモン過剰による骨格筋や脂肪組織での糖利用の低下、肝臓や腎臓からの糖放出の促進、遊離脂肪酸増加によるインスリン抵抗性の増大などが主病態とされている。

褐色細胞腫では主にカテコールアミンによるインスリン分泌障害と糖新生の上昇から耐糖能が悪化する。 α 遮断薬の投与、腫瘍摘出でインスリン分泌能・耐糖能は改善・正常化する。

グルカゴノーマはグルカゴン過剰によるグリコーゲン分解、糖新生の亢進を介して血糖を上昇させる。耐糖能障害に加え体重減少、舌炎、壊死性移動性紅斑、貧血などを特徴とする。

甲状腺機能亢進症では、胃蠕動の亢進、小腸における糖の吸収亢進により、75g OGTTでの血糖曲線は oxyhyperglycemia 型(急峻高血糖)になることが多い。一方、Basedow 病、橋本病に1型糖尿病の合併を認めることも多く、1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患の共通した発症機序が想定される。

3. 肝疾患

NAFLD/NASH は内臓肥満や高トリグリセリド血症を伴い、インスリン抵抗性による糖尿病を合併することが多い。

C型慢性肝炎は、他の慢性肝疾患に比べ糖尿病のリスクが高い。機序として、C型肝炎ウイルスのコアタンパクが、腫瘍壊死因子(tumor necrosis factor : TNF)- α などのサイトカインを介してインスリン抵抗性を増強すると考えられている。

肝硬変により二次的に発症した糖尿病は、肝性糖尿病として知られ、インスリン抵抗性、高インスリン血症を特徴とする。脾腫を伴う場合は脾機能亢進によって赤血球寿命が短縮し、HbA1c値が低値を示すことが多い。

4. 薬剤によるもの

グルココルチコイド治療に伴うステロイド糖尿病の発症機序としては、前述のCushing 症候群によるものと類似している。

第二世代(非定型)抗精神病薬による糖尿病の発症も報告されているが、機序は不明な部分が多く、使用開始後の適切なモニタリングが重要である^{y)}。

免疫チェックポイント阻害薬の副作用として、劇症/急性発症1型糖尿病様の発症が報告されている。発症時にケトアシドーシスを合併する症例も多く、患者には糖尿病発症の可能性についてあらかじめ十分に説明し、高血糖症状を自覚した場合には、受診または直ちに診療担当医に連絡するように指導するなど、十分な注意が必要である^{z)}。

5. 感染症

先天性風疹時に糖尿病発症が多いことが報告されている。サイトメガロウイルス、コクサツ

キー B ウイルス, ムンプスウイルス, Epstein-Barr ウイルス感染後に糖尿病の発症が報告されているが, 多くの場合, 1 型糖尿病発症の先行感染と考えられている. 劇症 1 型糖尿病もウイルス感染の関与が疑われている.

6. その他の遺伝症候群で糖尿病を伴うことの多いもの

Down 症候群, Turner 症候群, Klinefelter 症候群では糖尿病の合併がみられる. Prader-Willi 症候群, Laurence-Moon-Biedl 症候群は肥満を呈し, インスリン抵抗性による糖尿病を合併する. Werner 症候群は常染色体潜性遺伝の早老症候群で, インスリン抵抗性による糖尿病を伴う. 筋強直性ジストロフィーは常染色体顕性遺伝で, 主に骨格筋におけるインスリン抵抗性増大から糖尿病を発症する.



1-8

糖尿病の病態 (病期) 分類をどのように行うか?

【ポイント】

- 成因 (発症機序) と病態 (病期) は異なる次元に属するもので, 各患者について併記されるべきである.
- 糖尿病の成因が何であっても, 糖尿病の発病過程では種々の病態を経て進行することが多く, また治療によっても病態は変化する可能性がある.
- 糖尿病のなかにもインスリン作用不足の程度によって, ①インスリン療法が不要のもの, ②血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なもの, ③ケトosis 予防や生命維持のためにインスリン投与が必要なもの, の 3 段階を区別する.
- インスリン依存状態とはインスリンを投与しないと, ケトosis をきたし, 生命に危険が及ぶような状態をいう. ケトosis 予防や生命維持のためのインスリン投与は不要だが, 血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なものはインスリン非依存状態にある. したがって, インスリン療法中の患者はインスリン依存状態にあるとは限らない.

病態 (病期) は成因 (発症機序) とは異なる次元に属するもので, 各患者について成因とともに併記されるべきと考ええる. 糖尿病の成因が何であっても, 糖尿病の発病過程では種々の病態を経て進行することも多く, また治療によっても病態は変化する可能性がある. たとえば, 糖尿病にいたるある種のプロセス (たとえば膵 β 細胞の自己免疫機序による傷害) は血糖値が上昇しない時期からすでに始まる. また, 肥満した糖尿病患者において体重の減量, 食事制限によって耐糖能が著明に改善することは日常しばしば経験する.

たとえば, 減量・代謝改善手術後, 5 年以上のフォロー結果の海外のメタ解析では, 1 年以上薬物治療なしで $\text{HbA1c} < 6.5\%$ を達成している率は 63% であった⁴³⁾. 日本人では, レセプトデータを用いると, 減量・代謝改善手術 1 年後に薬物治療なしに $\text{HbA1c} < 6.5\%$ を達成していたのは 59% であり⁴⁴⁾, スリーブ状胃切除術および十二指腸空腸バイパス術を受けた日本人では, 術前の空腹時インスリン値 $21 \pm 16 \mu\text{U/mL}$, 空腹時血糖値 $198 \pm 65 \text{mg/dL}$ から, 術後それぞれ $7.9 \pm 8.4 \mu\text{U/mL}$, $112 \pm 31 \text{mg/dL}$ に改善した⁴⁵⁾. しかしながら, 特に減量・代謝手術

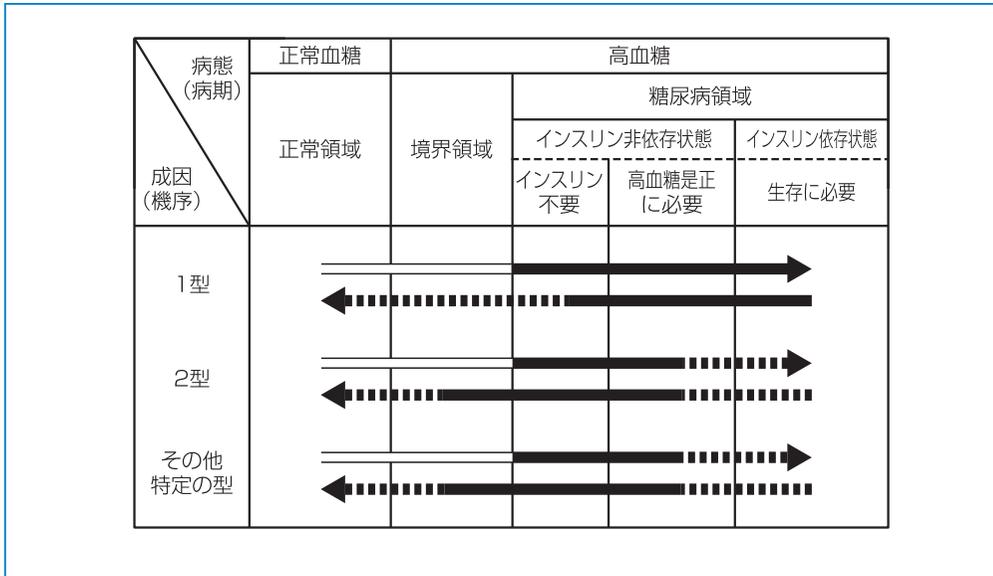


図3 糖尿病における成因（発症機序）と病態（病期）の概念

右向き矢印は糖代謝異常の悪化（糖尿病の発症を含む）をあらわす。矢印の線のうち、**■**の部分には「糖尿病」と呼ぶ状態を示す。左向き矢印は糖代謝異常の改善を示す。矢印の線のうち、破線部分は頻度の少ない事象を示す。たとえば2型糖尿病でも、感染時にケトアシドーシスにいたり、救命のために一時的にインスリン療法を必要とする場合もある。また、糖尿病がいったん発病した場合は、糖代謝が改善しても糖尿病とみなして取り扱うという観点から、左向き矢印は黒く塗りつぶした線であらわした。その場合、糖代謝が完全に正常化するにいたることは多くないので、破線であらわした。

（清野 裕ほか：糖尿病 55: 485-504, 2012^①より引用）

後の患者は栄養評価も含めた長期のフォローアップが必要であり、耐糖能の経過についても注意深い観察が求められる。

図3の横軸はインスリン作用不足の程度あるいは糖代謝異常の程度をあらわす^②。糖尿病とは代謝異常の程度が慢性合併症のリスクを伴う段階にいたったものとして捉えられる。糖尿病のなかにもインスリン作用不足の程度によって、インスリン療法が不要のもの、血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なもの、ケトアシドーシス予防や生命維持のためにインスリン投与が必要なもの、の3段階を区別する。インスリン依存状態とはインスリンを投与しないと、ケトアシドーシスをきたし、生命に危険が及ぶような状態をいう。ケトアシドーシス予防や生命維持のために必要なインスリンは分泌されているインスリン非依存状態でも、血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なこともある。したがって、インスリン療法中の患者だからといってインスリン依存状態にあるとは限らない。

[引用文献]

- 1) Selvin E, Wang D, Matsushita K, et al: Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* **169**: 156-164, 2018
- 2) Heianza Y, Hara S, Arase Y, et al: HbA1c 5.7-6.4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study. *Lancet* **378**: 147-155, 2011
- 3) Matsushita Y, Takeda N, Nakamura Y, et al: A comparison of the association of fasting plasma glucose and HbA1c levels with diabetic retinopathy in Japanese men. *J Diabetes Res* **2020**: 3214676, 2020
- 4) Nakagami T, Takahashi K, Suto C, et al: Diabetes diagnostic thresholds of the glycated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose levels considering the 5-year incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* **124**: 20-29, 2017
- 5) Takao T, Inoue K, Suka M, et al: Optimal cutoff values of fasting plasma glucose (FPG) variability for detecting retinopathy and the threshold of FPG levels for predicting the risk of retinopathy in type 2 diabetes: a longitudinal study over 27 years. *Diabetes Res Clin Pract* **140**: 228-235, 2018
- 6) Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf MI, et al: Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev* **10**: CD012661, 2018
- 7) Noda M, Kato M, Takahashi Y, et al: Fasting plasma glucose and 5-year incidence of diabetes in the JPHC diabetes study - suggestion for the threshold for impaired fasting glucose among Japanese. *Endocr J* **57**: 629-637, 2010
- 8) Mukai N, Doi Y, Ninomiya T, et al: Cut-off values of fasting and post-load plasma glucose and HbA1c for predicting Type 2 diabetes in community-dwelling Japanese subjects: the Hisayama Study. *Diabet Med* **29**: 99-106, 2012
- 9) Ito C, Maeda R, Ishida S, et al: Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract* **50**: 225-230, 2000
- 10) Manley SE, Hikin LJ, Round RA, et al: Comparison of IFCC-calibrated HbA(1c) from laboratory and point of care testing systems. *Diabetes Res Clin Pract* **105**: 364-372, 2014
- 11) Otabe S, Nakayama H, Ohki T, et al: Haemoglobin variants may cause significant differences in haemoglobin A1c as measured by high-performance liquid chromatography and enzymatic methods in diabetic patients: a cross-sectional study. *Ann Clin Biochem* **54**: 432-437, 2017
- 12) Oka R, Aizawa T, Miyamoto S, et al: One-hour plasma glucose as a predictor of the development of type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* **33**: 1399-1405, 2016
- 13) Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, et al: Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. *Diabetes Care* **32**: 281-286, 2009
- 14) Alyass A, Almgren P, Akerlund M, et al: Modelling of OGTT curve identifies 1h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes: results from two prospective cohorts. *Diabetologia* **58**: 87-97, 2015
- 15) Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, et al: A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabet Med* **13**: S120-S126, 1996
- 16) Morimoto A, Tatsumi Y, Deura K, et al: Impact of impaired insulin secretion and insulin resistance on the incidence of type 2 diabetes mellitus in a Japanese population: the Saku study. *Diabetologia* **56**: 1671-1679, 2013
- 17) Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al: beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt diabetes: a new analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 493-500, 2005
- 18) Matsumoto K, Miyake S, Yano M, et al: Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in no obese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* **20**: 1562-1568, 1997
- 19) Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C: Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest* **68**: 1456-1467, 1981
- 20) Utzschneider KM, Prigeon RL, Faulenbach MV, et al: Oral disposition index predicts the development of future diabetes above and beyond fasting and 2-h glucose levels. *Diabetes Care* **32**: 335-341, 2009
- 21) Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al: What is the best predictor of future type 2 diabetes? *Diabetes Care* **30**: 1544-1548, 2007
- 22) Matsuda A, Kamata I, Iwamoto Y, et al: A comparison of serum C-peptide response to intravenous

- glucagon, and urine C-peptide, as indexes of insulin dependence. *Diabetes Res Clin Pract* **1**: 161-167, 1985
- 23) 浅野貴子, 川村光信, 渡辺孝之ほか: 2型糖尿病におけるインスリン治療の要否判定の指標としての尿中Cペプチド補正值(UCC)およびCペプチドインデックス(CPI)の有用性. *糖尿病* **51**: 759-763, 2008
 - 24) Iwata M, Matsushita Y, Fukuda K, et al: Secretory units of islets in transplantation index is a useful predictor of insulin requirement in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Investig* **5**: 570-580, 2014
 - 25) Funakoshi S, Fujimoto S, Hamasaki A, et al: Utility of indices using C-peptide levels for indication of insulin therapy to achieve good glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* **2**: 297-303, 2011
 - 26) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**: 412-419, 1985
 - 27) 老松 寛, 齊藤重幸, 浦 信行ほか: インスリン抵抗性の簡便な臨床的評価法に関する検討—本態性高血圧症例での検討. *糖尿病* **43**: 205-213, 2000
 - 28) Matsuda M, DeFronzo RA: Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* **22**: 1462-1470, 1999
 - 29) Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, et al: Differences in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Clin Immunol* **138**: 146-153, 2011
 - 30) Yorifuji T, Higuchi S, Kawakita R, et al: Genetic basis of early-onset, maturity-onset diabetes of the young-like diabetes in Japan and features of patients without mutations in the major MODY genes: Dominance of maternal inheritance. *Pediatr Diabetes* **19**: 1164, 2018
 - 31) Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ, et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1 α gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* **384**: 455-458, 1996
 - 32) Yamagata K, Furuta H, Oda N, et al: Mutations in the hepatocyte nuclear factor 4a gene in maturity onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* **384**: 458-460, 1996
 - 33) Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al: Mutation in hepatocyte nuclear factor-1beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Gen* **17**: 384-385, 1997
 - 34) Bowman P, Sulen Å, Barbetti F, et al: Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **6**: 637-646, 2018
 - 35) Bowman P, Mathews F, Barbetti F, et al: Long-term follow-up of glycemic and neurological outcomes in an international series of patients with sulfonylurea-treated ABCC8 permanent neonatal diabetes. *Diabetes Care* **44**: 35-42, 2021
 - 36) Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, et al: Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* **43**: 3117-3128, 2020
 - 37) Støy J, Steiner DF, Park SY, et al: Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. *Rev Endocr Metab Disord* **11**: 205-215, 2010
 - 38) Garin I, Edghill EL, Akerman I, et al: Recessive mutations in the INS gene result in neonatal diabetes through reduced insulin biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**: 3105-3110, 2010
 - 39) Molven A, Ringdal M, Nordbø AM, et al: Mutations in the insulin gene can cause MODY and autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes* **57**: 1131-1135, 2008
 - 40) Yorifuji T, Higuchi S, Hosokawa Y, et al: Chromosome 6q24-related diabetes mellitus. *Clin Pediatr Endocrinol* **27**: 59-65, 2018
 - 41) Matsunaga K, Tanabe K, Inoue H, et al: Wolfram syndrome in the Japanese population: molecular analysis of WFS1 gene and characterization of clinical features *PLoS One* **9**: e106906, 2014
 - 42) Katagiri H, Asano T, Ishihara H, et al: Mitochondrial diabetes mellitus: prevalence and clinical characterization of diabetes due to mitochondrial tRNA(Leu(UUR)) gene mutation in Japanese patients. *Diabetologia* **37**: 504-510, 1994
 - 43) Yu Z, Li P, Li P, et al: Meta-analysis of long-term relapse rate of type 2 diabetes following initial remission after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* **31**: 5034-5043, 2021
 - 44) Seki Y, Kasama K, Yokoyama R: Bariatric surgery versus medical treatment in mildly obese patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: Propensity score-matched analysis on real-world data. *J Diabetes Investig* **13**: 74-84, 2022
 - 45) Seki Y, Kasama K, Yasuda K, et al: The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy with duodenojejunal bypass on Japanese patients with BMI < 35 kg/m² on type 2 diabetes mellitus and the prediction of successful glycemic control. *Obes Surg* **28**: 2429-2438, 2018

[参考とした資料]

- a) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫ほか: 糖尿病の診断に関する委員会報告. 糖尿病 **25**: 859-866, 1982
- b) World Health Organization: Report of a WHO Consultation: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999
http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm [2024年4月22日閲覧]
- c) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 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
- d) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか: 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**: 485-504, 2012
- e) American Diabetes Association Professional Practice Committee. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. Diabetes Care **45** (Suppl 1): S17-S38, 2022
- f) 門脇 孝, 羽田勝計, 富永真琴ほか: 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告—空腹時血糖値の正常域に関する新区分. 糖尿病 **51**: 281-283, 2008
- g) World Health Organization: Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. World Health Organization, 2006
- h) International Diabetes Federation Guideline Development Group: Global guideline for type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract **104**: 1-52, 2014
- i) 桑 克彦: HbA1c 値の全国サーベイランス. 内分泌・糖尿病・代謝内科 **32**: 53-62, 2011
- j) HbA1c 適正運用機構, 村上正巳, 柏木厚典, 武井 泉ほか: HbA1c NCGSP 値のサーベイ. 糖尿病 **58**: 45-50, 2015
- k) 日本糖尿病学会糖尿病関連検査の標準化に関する委員会, 桑 克彦, 岡橋美貴子, 佐藤麻子ほか: 遠心処理後に測定する HbA1c 測定法での採血管の取扱い (EDTA 入り採血管の推奨) について. 糖尿病 **64**: 336-339, 2021
- l) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久ほか: 急性発症 1 型糖尿病の診断基準 (2012) の策定—1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) 報告. 糖尿病 **56**: 584-589, 2013
- m) 黒瀬 健, 清野 裕: 糖尿病の診断基準—早期診断・国際標準化. 医学のあゆみ **252**: 362-368, 2015
- n) 島田 朗, 川崎英二, 阿比留教生ほか: 緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2023)—1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会報告. 糖尿病 **66**: 587-591, 2023
- o) 今川彰久, 花房俊昭, 栗田卓也ほか: 1 型糖尿病調査研究委員会報告—劇症 1 型糖尿病の新しい診断基準 (2012). 糖尿病 **55**: 815-820, 2012
- p) 日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会との合同委員会: 妊娠中の糖代謝異常と診断基準の統一化について. 糖尿病 **58**: 801-803, 2015
- q) 馬殿 恵, 今川彰久, 阿比留教生ほか: 抗 PD-1 抗体投与後に発症する 1 型糖尿病の特徴および臨床経過に関する調査報告. 糖尿病 **62**: 37-46, 2019
- r) 今川彰久, 花房俊昭: 劇症 1 型糖尿病全国調査. 日内会誌 **102**: 1829-1835, 2013
- s) Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes **23**: 1188-1211, 2022
- t) Nagashima K, Tanaka D, Inagaki N: Epidemiology, clinical characteristics, and genetic etiology of neonatal diabetes in Japan. Pediatr Int **59**: 129-133, 2017
- u) 小川 渉, 荒木栄一, 石垣 泰ほか: インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告. 糖尿病 **64**: 561-568, 2021
- v) 山本正博: わが国における重症急性膵炎の臨床統計. 日本における重症急性膵炎—診断と治療の手引き, 斎藤洋一 (編), 国際医書出版, p.11-26, 1991
- w) 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班: 自己免疫性膵炎に合併した糖尿病の経過におよぼすステロイド治療の影響. 膵臓 **21**: 533-535, 2006
- x) 日本膵臓学会膵癌診療ガイドライン改訂委員会. 科学的根拠に基づく膵癌診療ガイドライン 2009 年版, 金原出版, p.47-57, 2009
- y) 日本精神神経学会・日本糖尿病学会・日本肥満学会 (監修): 「統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド」作成委員会: 統合失調症に合併する肥満・糖尿病の予防ガイド, 2020