糖尿病の診断と治療最前線

藤本 新平

Key words 1型糖尿病, 血糖コントロール目標, 食品交換表, 糖尿病性腎症病期分類, DPP-4阻害薬, SGLT2阻害薬

はじめに

糖尿病領域においては, 1型糖尿病の診断, 血糖コントロール目標, 食事療法, 糖尿病性腎症病期分類, 新規経口糖尿病薬について最近の動向を概説する。

1. 1型糖尿病の診断基準

1型糖尿病は, 以前より発症の進行・様式により, 劇症1型糖尿病, 急性発症1型糖尿病, 緩徐進行1型糖尿病に分類されてきた。劇症1型糖尿病は我が国で確立した疾患概念であり, すでに診断基準が存在したが, この度, 急性発症1型糖尿病, 緩徐進行1型糖尿病についても診断基準が策定された。急性発症1型糖尿病は, 劇症1型糖尿病の診断基準を満たさず, 典型的糖尿病症状の出現後, おおむね3カ月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥り, 診断早期よりインスリン治療を必要とする患者で, 経過中に膵島関連自己抗体の陽性が確認されるか, 内因性インスリン分泌の欠乏が証明されたものと定義された (表1)¹⁾。緩徐進行1型

糖尿病は, 経過のどこかの時点でグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamate decarboxylase, glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体もしくは膵島細胞抗体 (islet cell antibody : ICA) が陽性であり, 糖尿病の発症時, ケトosisもしくはケトアシドーシスはなく, ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならない症例と定義された (表2)²⁾。従来より策定されていた劇症1型糖尿病の診断基準との比較を表3に示す。

2. 新たな血糖コントロール目標

従来, 日本糖尿病学会では, 血糖コントロール基準を優・良・可・不可の分類としてきたが, HbA1cの値が国際基準化され, NGSP値表記で統一されたのを契機に, 合併症予防のための目標としてHbA1c 7.0%未満が設定された。近年, 厳格な血糖管理による合併症抑制を目指す大規模臨床研究より, 重症低血糖と死亡リスクの関連が示唆され, 血糖管理は個々の患者の状況を勘案し, 安全性を重視し, 個別に対応すべきとの考えが主流となっている。また, ADA (American Diabetes Association) とEASD (European

高知大学内分泌代謝・腎臓内科

Programs for Continuing Medical Education : A session ; 3. Diagnosis and treatment for diabetes 2014.

Shimpei Fujimoto : Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Kochi Medical School, Kochi University, Japan.

表1 急性発症1型糖尿病診断基準（2012）（文献1）

1. 口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病（高血糖）症状の出現後、おおむね3カ月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る¹⁾。
 2. 糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療を必要とする²⁾。
 3. 膵島関連自己抗体が陽性である³⁾。
 4. 膵島関連自己抗体が証明できないが、内因性インスリン分泌が欠乏している⁴⁾。
- 判定：上記1～3を満たす場合、「急性発症1型糖尿病（自己免疫性）」と診断する。1, 2, 4を満たす場合、「急性発症1型糖尿病」と診断してよい。
内因性インスリン分泌の欠乏が証明されない場合、あるいは膵島関連自己抗体が不明の場合には、診断保留とし、期間をおいて再評価する。

【参考事項】

- 1) 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、ケトosisと診断する。また、臨床的判定により直ちにインスリン治療を開始した結果、ケトosisやケトアシドーシスに陥らない例がある。
- 2) 1型糖尿病の診断当初にインスリン治療を必要とした後、数カ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（honeymoon period）が一過性に存在しても、再度インスリン治療が必要な状態となり、それが持続する場合も含める。
- 3) グルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体、IA-2抗体、インスリン自己抗体（IAA）、亜鉛輸送担体8（ZnT8）抗体、膵島細胞抗体（ICA）のうち、いずれかの自己抗体の陽性が経過中に確認された場合、膵島関連自己抗体陽性と判定する。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。
- 4) 空腹時血清Cペプチド<0.6 ng/mlを、内因性インスリン分泌欠乏の基準とする。ただし、劇症1型糖尿病の診断基準を満たす場合は、それに従う。また、HNF-1 α 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鑑別する。

表2 緩徐進行1型糖尿病（SPIDDM）の診断基準（2012）（文献2）**【必須項目】**

1. 経過のどこかの時点でグルタミン酸脱炭酸酵素（GAD）抗体もしくは膵島細胞抗体（ICA）が陽性である^{a)}。
2. 糖尿病の発症（もしくは診断）時、ケトosisもしくはケトアシドーシスはなく、ただちには高血糖は正のためインスリン療法が必要とならない^{b)}。

判定：上記1, 2を満たす場合、「緩徐進行1型糖尿病（SPIDDM）」と診断する。

^{a)} Insulinoma-associated antigen-2（IA-2）抗体、インスリン自己抗体（IAA）もしくは亜鉛輸送担体8（ZnT8）抗体に関するエビデンスは不十分であるため現段階では診断基準に含まない。

^{b)} ソフトドリンクケトosis（ケトアシドーシス）で発症した場合はこの限りではない。

【参考項目】

- 1) 経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の発症（もしくは診断）後3カ月を過ぎてからインスリン療法が必要になり、高頻度/kg体重以下）のインスリン投与を開始することがある。内科領域でもGAD抗体陽性が判明すると、インスリン分泌低下阻害を考慮してインスリン治療がただちに開始されることがある。
- 2) GAD抗体やICAは多くの例で経過とともに陰性化する。
- 3) GAD抗体やICAの抗体価にかかわらず、インスリン分泌能の低下がごく緩徐であるため、あるいは変化しないため、発症（診断）後10年以上たってもインスリン依存状態まで進行しない例がある。

Association for the Study of Diabetes）のposition statementとしてpatient-centered approachが示され、患者の個々の状況を考慮した血糖コントロールが推奨されている（表4）³⁾。このような状況もあり、血糖正常化を目指す際の目標としてHbA1c 6.0%未満が、治療強化が困難な際の目標として8.0%未満が設定された（表5）⁴⁾。

3. 食事療法

近年、糖尿病治療として低糖質食がマスコミでも大きく取り上げられるようになってきている。肥満者に対して、炭水化物エネルギー比50%と40%に群分けしたRCT（randomized controlled trial）では、低糖質食の方が減量効果が高く、脂質プロファイルも改善したが⁵⁾、2型糖尿病における低糖質食のエビデンスは十分ではない。

表3 発症・進行様式の違いによる1型糖尿病の分類

	劇症	急性発症	緩徐進行
発症様式：ケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスの出現	糖尿病症状出現後1週間前後以内	糖尿病症状出現後おおむね3カ月以内	糖尿病発症もしくは診断時はみられない
膵島関連自己抗体	原則として陰性	経過のどこかで、GAD抗体、IA-2抗体、インスリン自己抗体、ZnT8抗体、ICAのいずれかが陽性または自己抗体陰性	経過のどこかで、GAD抗体もしくはICAが陽性
Cペプチド（CPR）	発症時、尿中CPR<10 μg/日または空腹時血清CPR<0.3 ng/mlかつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清CPR<0.5 ng/ml	空腹時血清CPR<0.6 ng/ml（抗体陰性の場合は必須）	基準なし
その他	初診時の（随時血糖値）≥288 mg/dlかつHbA1c<8.7%	糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療が必要	ただちにはインスリン治療が必要とならない。必要となるのは発症後3カ月を過ぎてから

表4 Patient-centered approach（文献3より一部改変）

	より厳格		より寛容
患者意識と治療への取り組み	意欲的 治療法を守る 優れたセルフケア能力		消極的 治療法を守らない 弱いセルフケア能力
低血糖、その他の有害事象に関連する潜在的リスク	低い		高い
罹病期間	短い		長い
平均余命	長い		短い
重要な合併症	なし	少ない/軽度	重症
血管合併症の進展	なし	少ない/軽度	重症
リソース、サポートシステム	直に利用できる		制限される

日本糖尿病学会からは、日本人の糖尿病の食事療法に関して「現時点では日本人がこれまで培ってきた伝統的な食文化を基軸にして、かつ現在の食生活変化にも柔軟に対応していくことが重要である」との提言がなされた。このような流れを受け、食品交換表第7版が策定され、従来は60%としていた炭水化物エネルギー比に幅を持たせ50%、55%、60%に対応できるようになった⁶⁾。ただし、腎症で蛋白制限が必要な場合などは炭水化物エネルギー比50%とするのは困難であり、個々の患者の合併症の進展度も考慮して対応する（表6）。

4. 糖尿病性腎症病期分類の改訂

糖尿病性腎症は、経時的なアルブミン尿の増加に伴う腎機能の低下という考えに基づいて病期分類がなされてきたが、この度、CKD（chronic kidney disease）重症度分類と整合性を持たせるよう改訂がなされた（表7）⁷⁾。病期分類に用いるGFRはeGFRに変更され、1 g/日の蛋白尿で分類する根拠に乏しいため、3期AとBの区分は行わないこととなった。また、尿アルブミン値の程度に関わらず、GFR 30 ml/分/1.73 m²未満を全て腎不全と定義した。CKD重症度分類との対

表5 血糖コントロール目標（文献4）

目標	コントロール目標値 ^{注4}		
	血糖正常化を目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防のための目標 ^{注2)}	治療強化が困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

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130 mg/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) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

表6 食品交換表（第7版）を用いた場合の各栄養素のエネルギー比

	炭水化物	蛋白質	脂質	
炭水化物60%	60%	17%	23%	注1
炭水化物55%	55%	19%	26%	
炭水化物50%	50%	20%	30%	注2

注1 以前の食品交換表は炭水化物60%のみに対応。

注2 炭水化物50%とすると蛋白質は推奨の上限（蛋白質制限は不可能）、脂質は動脈硬化性疾患ガイドラインで推奨されている上限25%を超えてしまう。

応も示された（表8）。他の慢性腎臓病との鑑別が強調されているが、症例によっては蛋白尿増加が乏しいのに関わらず、腎機能低下は進行する例があり、注記として糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではないことも示されている。

5. 2型糖尿病における新規経口血糖降下薬

経口血糖降下薬に関しては、インクレチン増強作用を持つDPP-4阻害薬が、日本人2型糖尿病において頻用されるようになった。理由としては、1) 日本人で効果が大きい、2) 単剤で低血糖を来たしにくい、3) 既存の他のカテゴリーの全ての経口薬と併用可能、4) インスリンとも併用可能（グルカゴン分泌抑制効果あり）、5) 体重増加を来たしにくいので肥満でも使用しやすい、6) 腎機能低下例に安全に使用でき

るといったことが挙げられる。当初、注意が喚起された膵炎、膵癌のリスク増加については現時点では否定的な見解が多いが、今後も観察が必要である。

今回、我が国でも新規にSGLT2（sodium glucose co-transporter 2）阻害薬が使用可能となった。尿細管におけるグルコースの再吸収を糖輸送担体であるSGLT2を阻害することで抑制し、尿糖の排泄を促進し、血糖を降下させる。経口糖尿病薬としては初めて体重減少が期待できるカテゴリーの薬剤である。グルコース毒性を解除し、インスリン抵抗性、 β 細胞におけるグルコースによるインスリン分泌反応の両者を改善する。インスリン抵抗性改善は長期投与による脂肪量減少も関与する可能性がある。また、グルカゴン分泌増加を伴う内因性グルコース産生の増加を生じる。長期投与によりグルコース酸化から脂肪酸化への移行がみられ、呼吸商は減少する。ケトン体の血中濃度は軽度上昇する。肥満を伴う腎機能良好な患者により適応となるが、腎機能低下例には効果は期待できない。特にインスリンとの併用による重症低血糖、脱水や脳梗塞、尿路・性器感染、異化反応の促進、皮疹なども懸念され、個々の患者のリスク評価を行い慎重な投与が必要である。副作用については未知の部分もあり、日本糖尿病学会「SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation」⁸⁾に最新の情報に基づいた適正使用法が掲載され

表7 糖尿病性腎症病期分類 2014^{注1}（文献7）

病期	尿アルブミン値 (mg/gCr) あるいは尿蛋白値 (g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/分/1.73 m ²)
第1期（腎症前期）	正常アルブミン尿（30未満）	30以上 ^{注2}
第2期（早期腎症期）	微量アルブミン尿（30～299） ^{注3}	30以上
第3期（顕性腎症期）	顕性アルブミン尿（300以上） あるいは持続性蛋白尿（0.5以上）	30以上 ^{注4}
第4期（腎不全期）	問わない ^{注5}	30未満
第5期（透析療法期）	透析療法中	

注1：糖尿病性腎症は必ずしも第1期から順次第5期まで進行するものではない。本分類は、厚労省研究班の成績に基づき、予後（腎、心血管、総死亡）を勘案した分類である

(URL : <http://mhlw-grants.niph.go.jp/>, Wada T, et al: Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. Clin Exp Nephrol, 18: 613-620, 2014.)

注2：GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満の症例はCKDに該当し、糖尿病性腎症以外の原因が存在し得るため、他の腎臓病との鑑別診断が必要である。

注3：微量アルブミン尿を認めた症例では、糖尿病性腎症早期診断基準に従って鑑別診断を行った上で、早期腎症と診断する。

注4：顕性アルブミン尿の症例では、GFR 60 ml/分/1.73 m² 未満からGFRの低下に伴い腎イベント（eGFRの半減、透析導入）が増加するため注意が必要である。

注5：GFR 30 ml/分/1.73 m² 未満の症例は、尿アルブミン値あるいは尿蛋白値に拘わらず、腎不全期に分類される。しかし、特に正常アルブミン尿・微量アルブミン尿の場合は、糖尿病性腎症以外の腎臓病との鑑別診断が必要である。

【重要な注意事項】本表は糖尿病性腎症の病期分類であり、薬剤使用の目安を示した表ではない。糖尿病治療薬を含む薬剤、特に腎排泄性薬剤の使用に当たっては、GFR等を勘案し、各薬剤の添付文書に従った使用が必要である。

表8 糖尿病性腎症病期分類 2014とCKDの重症度分類との関係

アルブミン尿区分			A1	A2	A3
尿アルブミン定量			正常 アルブミン尿	微量 アルブミン尿	顕性 アルブミン尿
尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)			30未満	30～299	300以上
(尿蛋白/Cr比) (g/gCr)					(0.50以上)
eGFR区分 (ml/分/1.73 m²)	≥90	G1	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
	60～89	G2			
	45～59	G3a			
	30～44	G3b			
	15～29	G4	第4期 (腎不全期)		
	<15	G5			
	(透析療法中)		第5期 (透析期)		

るので参照されたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤本新平；講演料（小野薬品工業），寄附金（アステラス製薬）

文献

- 1) 川崎英二, 他: 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.
- 2) 田中昌一郎, 他: 緩徐進行1型糖尿病の診断基準(2012)—1型糖尿病調査委員会(緩徐進行1型糖尿病分科会)報告—。糖尿病 56: 590-597, 2013.
- 3) Position statement of ADA and EASD. Diabetes Care 35: 1364-1379, 2012.
- 4) 日本糖尿病学会: 糖尿病治療ガイド2014—2015。日本糖尿病学会編。文光堂, 東京, 2014, 24-25.
- 5) Shai I, et al: Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. N Engl J Med 359: 229-241, 2008.
- 6) 日本糖尿病学会編: 糖尿病食事療法のための食品交換表第7版。文光堂, 東京, 2013, 28-33.
- 7) 羽田勝計, 他: 糖尿病性腎症病期分類2014の策定(糖尿病性腎症病期分類改訂)について。糖尿病 57: 529-534, 2014.
- 8) SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会: SGLT2阻害薬の適正使用に関するRecommendation. <http://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?page=article&storyid=48>