高血糖緊急症

要 旨

高血糖緊急症は1型糖尿病患者に限らず、全ての糖尿病患者で発症する可能性があり、初期治療を誤ると生命に関わる。糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群ともにインスリン欠乏（作用不足）と脱水が病態の根幹であり、治療の基本はインスリン投与と脱水補正である。発症予防には患者教育も重要な因子である。劇症1型糖尿病は2000年に本邦で確立された1型糖尿病の新たなサブタイプであり、成因には遺伝素因が関与し、ウイルス感染を契機に免疫応答が惹起され、 β 細胞が破壊されるといふ仮説が立てられている。

〔日内会誌 105：690～697, 2016〕

眞田 淳平

木村 友彦

金藤 秀明

Key words 糖尿病ケトアシドーシス, 高血糖高浸透圧症候群, 劇症1型糖尿病, 急性発症1型糖尿病, シックデイ

はじめに

かつては致死的な病であった糖尿病は、インスリン製剤の発展により、現在では「健常人と変わらぬQOL (quality of life) の維持、寿命の確保」を目標に治療が遂行されている。治療薬や検査法の進歩により、高血糖緊急症、低血糖症、乳酸アシドーシスなどの急性合併症の発症頻度は低下しているが、初期治療を誤ると生命に関わる可能性が高く、専門医ならずとも十分な知識習得と的確で早急な治療の実践が重要となる。本稿では、糖尿病性ケトアシドーシスの診断、治療を中心に、高血糖高浸透圧症候群、本邦で報告された劇症1型糖尿病、さらには急性発症1型糖尿病について概説する。

1. 糖尿病性ケトアシドーシス

1) 病態

糖尿病ケトアシドーシスは、インスリン作用の欠乏により生じる高度の代謝失調状態である。インスリン作用が極度に低下した際、インスリン拮抗ホルモンであるグルカゴン、カテコールアミン、成長ホルモンの過剰分泌が生じる。インスリン濃度の低下、グルカゴン濃度の増加によりトリグリセリドから遊離脂肪酸への分解が亢進する。また、グルカゴン/インスリン比の上昇はcarnitine palmitoyltransferase Iの阻害物質であるマロニルCoAの産生を低下させる。これにより肝細胞のミトコンドリアでの β

川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学

Endocrine and Metabolic Emergencies ; Points of Initial Management. Topics : VIII. Hyperglycemic emergencies.

Junpei Sanada, Tomohiko Kimura and Hideaki Kaneto : Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Kawasaki Medical School, Japan.

酸化が亢進しケトン体産生を亢進させ、その蓄積により血液の酸性化を来す。本病態は1型糖尿病発症時、シックデイの際、あるいは治療の自己中断の際に引き起こされることが多い。また、内因性インスリン分泌能が保たれている2型糖尿病患者においても、大量の糖質を含む清涼飲料水を摂取することによりケトアシドーシスを来すことがある。

2) 診断^{1,2)}

特徴的な症状には、高血糖症状、消化器症状、脱水症状、呼吸器症状などが挙げられる。重症の場合は意識障害に陥ることも多い。高血糖症状は口渴、多尿、倦怠感などが代表的であり、これらの症状は早期から出現する。消化器症状には悪心、嘔吐、腹痛などがあり、嘔吐は電解質異常や脱水を助長し、脱水症状の進行により血圧低下や頻脈症状が出現する。また、本病態に特徴的な所見としてKussmaul大呼吸がみられる。これは、代謝性アシドーシスに対する代償的な呼吸で、速く深い呼吸をすることにより体内に蓄積したCO₂を効率的に排出するための生体反応である。糖尿病性ケトアシドーシスを疑った際の検査項目として、血糖値、尿中・血中ケトン体、血液ガス、電解質、血漿浸透圧が重要となる。糖尿病ケトアシドーシスの場合、後述する高血糖高浸透圧症候群と比較して血糖値が300 mg/dl程度と高血糖の程度が軽度のことも多い。また、総ケトン体が3,000～5,000 μM以上に上昇することが多く、3-ヒドロキシ酪酸がアセト酢酸と比べて3倍以上に増加していることが多い。血液pHはケトン体の増加に伴い低下する。一般的な脱水では、高ナトリウム血症を来すことが多いが、本病態では高血糖による血液浸透圧の上昇により細胞内から血管内へと水が移動するため、見かけ上、正常～軽度低下を示す。一方で、血清カリウムはインスリン作用不足により細胞内への流入が低下するため、高値であることが多い。血漿浸透圧は糖尿

病ケトアシドーシスでは300 mOsm/l程度までの上昇にとどまり、高血糖高浸透圧症候群に比べると軽度である。また、壮年期以降の糖尿病性ケトアシドーシス症例では基礎疾患を有している場合も多く、心不全などを有する場合は心機能の評価が不可欠となる。糖尿病ケトアシドーシス発症時に、何らかの感染症を有しているリスクは高く、各種検査により感染源の特定が重要になる(表1)。

3) 治療^{1,2)}

糖尿病ケトアシドーシス、高血糖高浸透圧症候群ともに、病態の根幹は脱水とインスリン作用不足である。ゆえに、治療の基本は、生理食塩水を中心とした十分な補液による脱水、電解質補正と、インスリンの持続静脈内投与である。水分喪失量は浸透圧利尿や食事摂取の低下、嘔吐などにより体重の5～10%程度と類推される。発症前後の体重変化でもおおよその評価が可能である。通常は最初の1～2時間、生理食塩水を500～1,000 ml/1時間(15～20 ml/kg/1時間)の速度で投与する。以降は尿量を観察しながら、200～250 ml/1時間程度に調節する。インスリン初期投与量は、患者がいつまでインスリンを投与していたかにも左右されるため、家族を含め詳細な病歴聴取が大切である。意識障害があれば気道確保を行い、定期的な心電図チェックを行う。必ずしも一律にはいかないが、通常は速効型インスリン、または超速効型インスリン0.1 U/kgを静注後、0.1 U/kg/1時間を静脈内持続静注する。急激な血糖低下や浸透圧低下は脳浮腫を引き起こす可能性があるため1時間あたりの血糖低下速度は100 mg/dl程度にとどめることが望ましい。血糖値が250～300 mg/dlに達しインスリンによる細胞内へのカリウムの流入により、血清カリウム値が5 mEq/lを切ったら、生理食塩水から維持輸液に変更し、輸液速度を200～250 ml/1時間に調節する。維持輸液はカリウム10 mEq/1時間、5%

表1 糖尿病ケトアシドーシスと高血糖高浸透圧症候群の鑑別 (糖尿病治療ガイド 2014-2015 より引用改変)

	糖尿病ケトアシドーシス	高血糖高浸透圧症候群
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。発症以前には糖尿病と診断されていないこともある
発症前の既往誘因	インスリン注射の中止または減量 インスリン抵抗性の増大、感染、心身ストレス、 清涼飲料水の多飲	薬剤（降圧利尿、グルココルチコイド、免疫抑制薬）、高カロリー輸液、脱水、急性感染症、火傷、肝障害、腎障害
発症年齢	若年者（30歳以下）が多い	高齢者が多い
前駆症状	激しい口渇、多飲、多尿、体重減少、はなはだしい全身倦怠感、消化器症状（悪心、嘔吐、腹痛）	明確かつ特異的なものに乏しい 倦怠感、頭痛、消化器症状
身体所見	脱水（+++）、発汗（-）、アセトン臭（+）、 Kussmaul大呼吸、血圧低下、循環虚脱、脈拍頻かつ浅、神経学的所見に乏しい	脱水（+++）、アセトン臭（-） 血圧低下、循環虚脱 神経学的所見に富む（けいれん、振戦）
検査所見	血糖 300～1000 mg/dl ケトン体 尿中（+）～（+++）、血清総ケトン体3 mM以上 HCO ₃ ⁻ 10 mEq/l以下 pH 7.3未満 浸透圧 正常～300 mOsm/l Na 正常～軽度低下 K 軽度上昇、治療後低下 Cl 95 mEq/l未満のことが多い FFA 高値 BUN/Cr 高値 乳酸 約20%の症例で>5 mM	600～1500 mg/dl 尿中（-）～（+）、血清総ケトン体0.5～2 mM 16 mEq/l以上 7.3～7.4 350 mOsm/l以上 >150 mEq/l 軽度上昇、治療後低下 正常範囲が多い 時に低値 著明高値 しばしば>5 mM、血液pH低下に注意
鑑別を要する疾患	脳血流障害、低血糖、他の代謝性アシドーシス、 急性胃腸障害、肝臓疾患、急性呼吸障害	脳血管障害、低血糖、けいれんを伴う疾患

Na：ナトリウム、K：カリウム、Cl：クロール、FFA：遊離脂肪酸、BUN：尿素窒素、Cr：クレアチニン

ブドウ糖が含有されるよう調節する。血清カリウムの変動をみながら、3.5 mEq/lを切るようであればK投与量を20 mEq/1時間に増量する。本病態のアシドーシスはケトン体の蓄積によるものであり、インスリン投与により速やかに改善されるため重炭酸塩は通常使用しない。血液pH 7.0未満の高度のアシドーシスを来している場合のみ、50～100 mEqを30分以上かけて投与する。アシドーシス、血糖値の改善（<300 mg/dl）をみるまでは、1時間ごとにバイタルサイン、血糖、pH、カリウム値、2時間ごとにケトン体、電解質、アニオンギャップを測定すべきである。その後、アシドーシスが改善し、血糖値の改善がみられれば2時間～適宜、各種検査を行う。1日の総輸液量は5 l以内に収まることが多い。全身状態が改善し食事摂取開

始となればインスリン持続静注を中止、強化インスリン療法による血糖コントロールに切り替える（表2）。なお、糖尿病性ケトアシドーシスは感染症を誘因に発症する場合も多く、フォーカスのはっきりしない炎症反応の上昇がみられた場合には広域抗菌薬の投与が望まれる。

2. 高血糖高浸透圧症候群

1) 病態

高血糖高浸透圧症候群は糖尿病ケトアシドーシスと並び、高血糖緊急症として理解しておくべき疾患である。インスリン欠乏は糖尿病性ケトアシドーシスほど強くなく、ケトン体上昇は軽度であり、脱水が病態のメインである。誘因

表2 糖尿病ケトアシドーシスの治療手順（糖尿病専門医研修ガイドブックより引用改変）

	初期（0～4 時間）	4～8 時間	8～24 時間
検査項目	（1時間毎）血糖，K，pH，バイタルサイン	（2時間毎）血糖，K，バイタルサイン	（2時間毎～適宜）血糖，K，バイタルサイン
	（2時間毎～適宜）ケトン体，Na，Cl，BUN，Cr，pH		（2時間毎～適宜）ケトン体，Na，Cl，BUN，Cr，pH
補液速度	500～1,000 ml/時	250 ml/時	100～200 ml/時
補液の種類	生理食塩水，Na高値継続の場合は1/2生食	生理食塩水 血糖値<250 mg/dlとなれば5%ブドウ糖を含んだ輸液	5%ブドウ糖を含んだ輸液
インスリン	速効型インスリン0.1 U/kg/時を静注後，ポンプで静脈内持続注入	尿ケトン体が消失するまで継続	経口摂取可能となれば，皮下注射に変更
K補充	5 mEq/l以下で10 mEq/時	3.55 mEq/l以下で20 mEq/時	適宜

は、インスリンの極度の作用不足で引き起こされる糖尿病ケトアシドーシスと比較し、様々である。高カロリー輸液や副腎皮質ステロイド投与、Cushing症候群、感染症や手術後などインスリン需要の増大した際にみられやすい。また、本疾患は高齢者にみられることが多く、口渇中枢の感受性低下による水分摂取不足や、免疫力低下、腎機能低下などが原因と考えられる。インスリン非依存状態の2型糖尿病患者やこれまで糖尿病を指摘されていない患者でも清涼飲料水の多飲などにより発症することがあり、注意が必要である。

2) 症状

糖尿病ケトアシドーシスと比較し、明確かつ特異的な症状は乏しいが、けいれんや振戦などの神経学的所見がみられる場合がある。ケトン体増加は軽度のため、呼気のアセトン臭はないことが多い。

3) 検査^{1,2)}

血糖の上昇は糖尿病性ケトアシドーシスより高値で、通常600 mg/dl以上であり、時に2,000 mg/dl程度まで達することがある。血漿浸透圧は著明な脱水により通常350 mOsm/l以上である。ケトン体はインスリン分泌が保たれて

いるため、正常～軽度上昇にとどまり、pH 7.3～7.4とアシドーシスを来さないことが多い（表1）。

4) 治療^{1,2)}

糖尿病ケトアシドーシス同様、補液による脱水・電解質の補正と、インスリン静脈投与であるが、脱水の補正が治療の中心であり、インスリン投与量は糖尿病性ケトアシドーシスよりも少量で済むことが多い。水分喪失量は高度の脱水により体重の10～15%程度と推定され、十分な補液が必要だが、高齢者では心負荷を考えた輸液量の調節が必要となることも多い。一般的に血清ナトリウムは150 mEq/lと上昇していることが多いが、多くは著明な脱水のため循環虚脱の状態にあるため、循環動態が改善するまでは生理食塩水投与が推奨される。なお、高ナトリウム血症が持続する場合には1/2生理食塩水に変更する。高血糖高浸透圧症候群は横紋筋融解症を合併することがあり、筋酵素や腎機能はこまめにチェックすることが重要である。また、脱水により循環血液量が減少し、血液粘調度が増すことで血栓形成傾向となり、播種性血管内凝固症候群を引き起こすことがあり、注意が必要である。

3. 劇症1型糖尿病

劇症1型糖尿病は2000年に本邦で確立された1型糖尿病のサブタイプの1つである。数日単位で膵β細胞の破壊が起こり、口渇や多飲といった糖尿病症状発現から糖尿病と診断されるまでの平均罹病期間は4.4日と非常に短く³⁾、症状発現後1週間前後でケトosisやケトアシドーシスに陥る。2005年の劇症1型糖尿病調査研究委員会報告では、急性発症した1型糖尿病患者の19.4%を占めるとされる。地域性、男女差はなく、発症年齢は男性が42.8±14.8歳、女性が35.1±15.8歳と男性が有意に高い発症年齢を示した³⁾。原因は、遺伝因子が密接に関係していると報告されているほか、ウイルス感染や、膵臓での免疫反応が関係していると考えられている。遺伝因子はヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）遺伝子、細胞傷害性T

細胞関連抗原4（cytotoxic T-lymphocyte antigen 4：CTLA-4）遺伝子、class I HLA遺伝子が報告されている。劇症1型糖尿病を発症した症例の72%に上気道炎症状や腹部症状といった前駆症状を認めるため、ウイルス感染が関与していると考えられ、研究が進められている。エンテロウイルス^{4,5)}やヘルペスウイルス⁶⁾の抗体価が上昇している報告が多いが、インフルエンザBウイルス⁷⁾なども検出されている。膵臓での免疫反応では劇症1型糖尿病発症直後に死亡した患者の剖検例から、膵島、および膵外分泌組織へのマクロファージとT細胞の浸潤を認めていた^{4,5)}。診断基準が策定されており（表3, 4）^{3,8)}、劇症1型糖尿病では、前述したように糖尿病症状発現後1週間前後でケトosisやケトアシドーシスを発症し、初診時に尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。短期間での急激な血糖上昇のため、初診時の随時血糖値は288 mg/dl以上であるが、HbA1c値は8.7%未満とされている。また、膵β細胞がほぼ全て破壊されるため、尿中Cペプチド10 μg/日未満、空腹時血清Cペプチド0.3 ng/ml未満とインスリン分泌能は枯渇している。参考所見として抗GAD（glutamic acid decarboxylase）抗体などの膵島関連自己抗体は原則として陰性であるが、

表3 劇症1型糖尿病のスクリーニング基準

（糖尿病 48：A1-13, 2005）

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトosis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。

表4 劇症1型糖尿病の診断基準（2012）（糖尿病 55：815-820, 2012より引用改変）

下記1～3のすべての項目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osisあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める）。
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HbA1c値<8.7%*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（または食事2時間）血清Cペプチド<0.5 ng/mlである。

*劇症1型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない

＜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osis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。
- F) HLA DRB1*04：05-DQB1*04：01との関連が明らかにされている。

表5 急性発症1型糖尿病診断基準（2012）（糖尿病 56：584-589，2013より引用改変）

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か月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る.
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.
3. 膵島関連自己抗体が陽性である.
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.
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．

表6 劇症1型糖尿病と急性発症1型糖尿病の相違点

	劇症1型糖尿病	急性発症1型糖尿病
症状出現からケトアシドーシスになるまでの罹病期間	1週間程度	3カ月以内
初診時HbA1c	6%台が多い	10%以上が多い
原因	遺伝因子，ウイルス感染， 膵臓における免疫反応	遺伝因子
膵島関連自己抗体	多くは陰性	多くは陽性
前駆症状	上気道炎症状や消化器症状	前駆症状の出現は少ない
妊娠との関連	多くみられる	ほとんどみられない
血中膵外分泌酵素	異常高値多い	異常高値少ない

抗GAD抗体陽性であった例も報告されている⁹⁾。また，多くの症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素が上昇していることや，上気道炎症状や消化器症状などの前駆症状がみられる。妊娠に関連して発症することがあり，発症時期は妊娠後期が多いとの報告がある³⁾。

4. 急性発症1型糖尿病

急性発症1型糖尿病も，ケトosisやケトアシドーシスを発症する可能性が高い疾患である。原因は劇症1型糖尿病と同様に遺伝素因が考えられ，HLA遺伝子やCTLA-4遺伝子のほか，40以上の遺伝子座がヒト染色体上に同定された¹⁰⁾。劇症1型糖尿病と同様に診断基準が策定されている（表5）¹¹⁾。劇症1型糖尿病との大きな違いは，糖尿病症状出現後，糖尿病と診断されるまでの平均日数が36.4日³⁾であり，ケトosisやケトアシドーシスに至るまでの期間も3

カ月以内と比較的長いこと，膵島関連自己抗体が90%の症例で検出されることなどである（表6）。内因性インスリン分泌能は空腹時血清Cペプチド0.6 ng/ml未満と定義されている。

5. 1型糖尿病治療トピックス

急性発症1型糖尿病では，90%に膵島関連自己抗体が検出されることから，自己免疫機序が関連していると考えられる。また，1型糖尿病患者の膵ラ氏島にはT細胞を主体とするリンパ球浸潤がみられることなどからT細胞機能異常を来たしており，T細胞を標的とした免疫療法が試みられている。インスリン，GADなどが膵島関連自己抗原と同定されたことを受け，これらを生体に投与することで抗原特異的な免疫寛容を誘導し，1型糖尿病の病態進展を阻止しよ

うと試験が行われたが、いずれも有益な結果は得られていない。T細胞副刺激分子阻害薬や抗CD3抗体療法、自家末梢血肝細胞移植についても一部有効である可能性が示唆されているものの、多くが根治に至っていない。1型糖尿病の根治には、免疫寛容の誘導だけでは不十分な可能性が高く、膵β細胞の再生療法との連携が重要になってくるであろう。我々は、2型糖尿病治療に用いられているインクレチン関連薬が、代謝状態の改善によらない、直接的な膵β細胞の分化・増殖、インスリン生合成・分泌、アポトーシス抑制効果を有すること^{12,13)}、そして、病態早期ほどこれらの効果が顕著である¹⁴⁾ことを報告している。また、インクレチン関連薬は1型糖尿病モデル動物において糖尿病発症を遅らせることも報告されており¹⁵⁾、今後の基礎および臨床研究の成果が期待されている。

6. 患者教育

糖尿病ケトアシドーシスや高血糖高浸透圧症候群といった高血糖緊急症を可能な限り予防するには患者教育も重要となる。上気道炎や急性腹症等の感染症罹患時、すなわちシックデイの対応は、診察室での教育が欠かせない。糖尿病患者が発熱、下痢、嘔吐を来し、食事摂取不

良に陥った際には、普段血糖コントロールが良好な患者も急激に悪化する可能性が十分に考えられるため、以下を説明しておくことが重要である。①シックデイのときは主治医に連絡し、指示を受ける。②インスリンの自己中断は絶対にしてはいけない。③十分に水分を摂取して脱水を防ぐ。④食欲のないときは口当たりがよく消化のよいもの（おかゆ、アイスクリームなど）を摂取し、なるべく絶食とにならないようにする。また、病気の受け入れが不十分な若年者などではインスリン注射や内服を自己中断することも少なくなく、家族にも周知することが重要である。

おわりに

糖尿病は現在も患者数が増加している疾患であり、専門医以外でも診察を行う機会が多い。高血糖緊急症の治療開始の遅れは患者の生命予後に関わるため、早期診断・早期治療が重要である。また、適切な患者教育による重症化予防が重要であるとともに、医原性疾患を未然に防ぐことも大切である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 加来浩平：インスリン治療実践マニュアル．改訂第4版，南江堂，東京，2008，33-35.
- 2) 日本糖尿病学会編著：糖尿病専門医研修ガイドブック．改訂第6版，診断と治療社，東京，2014，260-265.
- 3) 花房俊昭，他：劇症1型糖尿病調査研究委員会報告—疫学調査の解析と診断基準の策定—．糖尿病 48：A1-13，2005.
- 4) Tanaka S, et al：Enterovirus infection, CXC chemokine ligand 10 (CXCL10), and CXCR3 circuit：a mechanism of accelerated beta-cell failure in fulminant type 1 diabetes. Diabetes 58：2285-2291, 2009.
- 5) Aida K, et al：RIG-I- and MDA5-initiated innate immunity linked with adaptive immunity accelerates beta-cell death in fulminant type 1 diabetes. Diabetes 60：884-889, 2011.
- 6) Sekine N, et al：Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. JAMA 285：1153-1154, 2001.
- 7) Sano H, et al：A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection. Diabetes Res Clin Pract 79：e8-9, 2008.
- 8) 今川彰久，他：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（10）：815-820, 2012.
- 9) Miyahara M, et al：A case of fulminant type 1 diabetes mellitus with plural islet-related autoantibodies. Diabetes 58：205-211, 2015.
- 10) Barrett JC, et al：Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. Nat Genet 41：703-707, 2009.
- 11) 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（8）：584-589, 2013.
- 12) Shimoda M, et al：The human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide preserves pancreatic beta cells via regulation of cell kinetics and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. Diabetologia 54：1098-1108, 2011.
- 13) Hamamoto S, et al：Vildagliptin preserves the mass and function of pancreatic β cells via the developmental regulation and suppression of oxidative and endoplasmic reticulum stress in a mouse model of diabetes. Diabetes Obes Metab 15：153-163, 2013.
- 14) Kimura T, et al：Protective effects of pioglitazone and/or liraglutide on pancreatic β -cells in db/db mice：comparison of their effects between in an early and advanced stage of diabetes. Mol Cell Endocrinol 400：78-89, 2015.
- 15) Zhang J, et al：Continuous stimulation of human glucagon-like peptide-1 (7-36) amide in a mouse model (NOD) delays onset of autoimmune type 1 diabetes. Diabetologia 50：1900-1909, 2007.