第79回日本内科学会講演会（1982年）

教育講演

内科診療の進歩 糖尿病の診断*

東京大学医学部第三内科

小坂 樹徳

EDUCATIONAL LECTURE ON THE DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS

Kinori KOSAKA, MD

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

糖尿病の診断

糖尿病の診断とは、被検者がわれわれが糖尿病とよんでいる疾患をもっているか否かを認知する行為である。

糖尿病とその診断手続き

臨床の対象となる糖尿病は紀元2世紀頃、Aretaeusがその臨床経過を綿密・正確に記載した糖尿病が、その後の医学の進歩に伴って、本来具えていた複雑な内容が判明し、次の身体的特質によって特徴づけられる疾患である¹⁾。

(1) 遺伝的負荷が認められる場合が多く、種々の遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症する。

(2) 発症様式は多様であるが、共通に認められるのはインスリン欠乏、あるいはその作用を阻害する種々の因子の過剰によるインスリン作用の不足である。

(3) インスリン欠乏やインスリン効果の不足は、糖・蛋白・脂質の代謝の広範かつ特異な異常を招く。とくに持続する高血糖は糖尿病の特徴的病態であるが、糖忍容力低下を含めその持続は糖尿病に不可欠な性質ではない。

(4) 口渇、多飲・多尿、急速な体重減少などの特徴ある諸症状が現われ、重篤になれば昏睡におちいる。

(5) 細小血管が特異的に障害され、網膜症、腎症、ニューロパシーなどをおこす。

(6) 食事制限、運動、インスリンなどの投与は病態の改善に有効である。

糖尿病の診断にあたっては、被検者が上述の身体的特質をどの程度そなえているかを、問診、診察、検査によって詳しく検討し、えられた情報を総合して慎重に判断する必要がある。

糖尿病の通常の診断法

糖尿病の診断は通常、特徴的な症状・所見によって推定され、異常な高血糖を証明することによって確定する。

口渇、多飲・多尿、急速な体重減少、著しい倦怠感など一連の症状を訴える場合はもちろん、二、三の症状を訴えた場合も糖尿病が強く疑われる。そして空腹時血糖値（毛細血管全血）が140mg/dlをこえるか、適時測定した血糖値が200～240mg/dlをこえている場合は糖尿病と診断してよい。

糖尿病性細小血管症は糖尿病に特有な血管障害であり、とくに網膜症は肉眼的にその存在を知ることができる。糖尿病性網膜症の初期像に類似の病変は糖尿病以外の疾患でも認められるが、病変

*本講演は1982年4月4日、東京都千代田区霞ヶ関3-2-3、国立教育会館虎の門ホールにて行なわれた。

が糖尿病性であると確認された場合は糖尿病と診断してよい。糖尿病性細小血管症は糖尿病代謝による二次的病変で、これを確認した場合はすでに糖尿病が長く先行していたと考えられるからである。

糖尿病の診断と糖負荷試験の応用

精しい問診や診察によつても診断に資すべき情報がえられない場合が希でない。さらに糖尿病患者の予後の改善に不可欠な早期診断は時代の要請である。その際、糖尿病の診断に有用であるとして、疫学的調査・研究に広く用いられてきたのが経口糖負荷試験(GTT)である²⁾。糖尿病患者にグルコースを負荷すると、血糖上昇の程度が大きく、高血糖も長く持続するのが一般的である。このような血糖曲線をdiabetic curveとよび、この特徴を糖尿病の診断に利用しようとする考え方である。

〔I〕GTTにおける従来の診断基準と問題点

糖尿病の診断に活用されてきたGTTには多くの方法があるが、その判定基準は健常者と思われる多数例について行なつたGTTの測定値について平均値(M)と標準偏差(σ)とを算出し、 $M+2\sigma$ を超える値を端数のない数値(round number)としてこれをこえるものを糖尿病と診断するのが大部分であつた。USPHSやWHO(1965)の基準のように専門家グループの合意によるものもあるが、その基本にあるのは上述の手続きによつて設定された基準であつた。

さて、GTTの結果を糖尿病の診断に利用する場合には、次の諸点に留意する必要がある。

(1) GTTの結果を規定する機構は明らかではないが、腸管からのグルコースの吸収状態と、肝および末梢組織におけるグルコースの放出・収納の状態が大きく関与し、これらに異常のある場合は結果も異常となる。かかる病態はすこぶる多く、糖尿病はその一つにすぎない。

(2) 健常者、糖尿病を含む諸種疾患・病態におけるGTTの結果は連続的で、正常と異常とを区別するcutoff pointは存在しない。

(3) GTT異常は糖尿病の重要な所見の一つであるが、その持続は糖尿病に不可欠な性質ではな

く、またこれが極めて軽く認め難い場合がある。

(4) GTTの結果の再現性は優れたものでなく、内外環境の微妙な変化によつて結果は大きく左右される。

このような諸事実から、従来の多くの糖尿病診断基準は、健常者では希にしか満足しない異常を選出する基準であるとしても、これを満足するものを糖尿病と診断し、これを満足しないために糖尿病を除外してよい理論的根拠は全くないと解すべきであろう。糖尿病の診断にGTTを利用しようとする場合の唯一の根拠は、結果の異常の程度が著しいほど糖尿病である可能性が強いということであり、従つて従来の診断基準は糖尿病が多く含まれる領域を定めたものと理解するのが正しい。

〔II〕糖尿病学会委員会(1970)の糖尿病診断のためのGTTの判定基準についての勧告

以上述べた理解から、日本糖尿病学会診断基準委員会(1970)²⁾は、国際的に勧告されていたWHO専門委員会(1965)の基準を参考に、当時のわが国の動向ならびに各委員の研究と臨床経験に基づき次の如く勧告した。すなわち、世界的にも広く用いられていた100gおよび50gGTTについて、それぞれ糖尿病域(糖尿病が多く含まれる領域)、正常域(正常者が多く含まれる領域)―その結果必然的に境界域が定まる一の判定基準を設定するとともに、判定結果を糖尿病の診断に応用する場合重要なことは、判定区分に関係なく、(1)被検者が糖尿病の特質をどの程度備えているかを知ること、(2)GTTが異常になる原因を糖尿病のほかにも求められるかを検討すること、であるとした。

さらに糖尿病とその他の疾患や病態によるGTT異常の鑑別には、(1)その経過を観察すること、(2)疾患を治療した場合のGTTの成績の変化を観察すること、が重要であるとした。

この勧告は、1940年頃から台頭してきた、GTTに一定の特質をしめすものを糖尿病と診断(定義)する考えを退け、糖尿病のもつ身体的特質によつて診断しようとする立場を表明したもので、極めて斬新な見解であつた。

〔III〕NIH、WHO専門委員会が勧告した糖尿病の

新しい診断基準と問題点

糖尿病の診断法は上述のようにまちまちであつたため、異なる研究機関から報告された糖尿病に関する成績を相互に比較することは困難であり、有用性も限られていたので、国際標準化の必要性が各方面から指摘されていた。NIHのNational Diabetes Data Group (1979)³⁾はこの要望に応え糖尿病の新診断基準を提案し、次いでWHO専門委員会 (1980)⁴⁾もそれと極めて類似した次の診断基準を勧告した。

(1) 糖尿病の症状のある場合は、任意の時刻に測定した血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、あるいは空腹時血糖 (静脈血漿) $\geq 140\text{mg/dl}$ であれば糖尿病と診断する。結果があいまいな場合は一夜絶食後に75g GTTを施行し、2時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ は糖尿病、 $< 140\text{mg/dl}$ は正常、 $140\sim 199\text{mg/dl}$ はimpaired glucose tolerance (IGT) と判定する。

(2) 糖尿病症状のない場合に臨床診断を確定するには、上述の基準に加え他の一つの異常値、例えば1時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ とか、別の機会に測定した2時間値あるいは空腹時値が基準値をこえる必要がある。

この新診断基準についてWHO専門委員会も次の解説を加えている。すなわち、新基準も普遍的に適用してよいわけではなく、肥満、薬物、疾患・病態などに配慮すべきであるし、被検者の状態によつて影響されること、基準値以下に糖尿病が入ることなど問題がある。しかし、他の民族について、他の診断的指標について、合併症について、より詳しい情報が明らかにされるまでの指針として活用するよう勧告するものである。

この新しい勧告には幾つかの問題点がある。新診断基準は空腹時血糖値と75g GTTの2時間値が重視されている。中でも2時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ と定めたのは、長期にわたる疫学的調査を行なつた場合、この基準値以下であつたものは、(1)糖尿病に特異的な合併症を発症するものは希であり、(2)一部のものは糖尿病へ増悪するが、多くは糖耐能力が同程度に低下したままか、あるいは自然に正常化するという事実立脚したとしている。

図1. 糖負荷試験と糖尿病・糖尿病の診断

新基準がこのように、従来とは異なる手続きによつて設定されたことは注目に値するが、疫学的追跡調査結果を精しく検討すると、新基準値がcut-off pointであるとする成績は認め難く、ほぼ任意に定めたものと考えざるをえない。

新しい糖尿病診断基準は、従来われわれが糖尿病のみを選出する基準としたレベルよりやや低く、糖尿病でないものを含む可能性は残るが、疫学的立場からはほぼ妥当な基準と考えてよい。しかし一方新基準を満たすものに細小血管症の進行が高率であることは、速かに管理を要する糖尿病が多数含まれることを示すもので、糖尿病を新基準を満たすもののみに限定したことは、早期発見・早期治療さらに発症予防という立場からは大いに問題があると考えられる。

図1は糖尿病とGTT異常との関係についての糖尿病学会委員会 (1970) とWHO専門委員会 (1980) の考え方を模式的に示したものである。前者は糖尿病という疾患とGTT異常とは基本的に別なカテゴリーと考えているのに対し、後者は糖尿病はGTTに一定の異常をしめす病態と規定しているところに根本的相違がある。

WHO委員会の基準でIGTと判定されたものには糖尿病と、他の原因による糖耐能力低下が含まれる。その鑑別が極めて重要であるが、GTTに依存している限り経過を追跡しなければならないところに大きな問題が残る。

糖尿病早期認知の方向と方法

私は、糖尿病は単にGTTにおける一定の異常によつて定義すべきでないとした日本糖尿病学会委員会 (1970) の考え方を是認する。この立場から、

図 2. FBG<140mg/dl の症例における診断区分 (WHO) と 100g GTT の IRI 反応別にみた 8 年間の累積糖尿病発症率

糖尿病の診断に当っては、GTT のみに依存してきた態度を反省し、糖尿病という疾患のより本質的な特性を発見することによつて、糖尿病と類似した病態とを鑑別し、早期に診断を確定すべきものとする。

糖尿病の早期診断上とくに問題となるのはインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) である。NIDDM は遺伝的に規定されると考えられながら genetic marker は未だ明確にはされていないが、現在注目すべきはグルコース負荷後の早期反応の極めて弱いインスリン分泌不全であると示唆してきた。この特徴あるインスリン分泌不全は両親がともに糖尿病であるものでは、検査時年齢を問わず約 60% にみられる。また一卵性双生児で一方が NIDDM である非糖尿病患者では、インスリン分泌不全である。これらの知見は低インスリン反応が遺伝的に規定される可能性を示唆する。

われわれは、糖尿病をとくに疑わせる既往がなく、空腹時血糖値<140mg/dl で糖尿病性網膜症もない 527 例を 1~4 カ月の間隔で 8 年間 prospective に追跡し、その間空腹時血糖値 $\geq$ 140mg/dl となるか、明確な糖尿病性網膜症の出現した場合を糖尿病の発症と判定し、初診時の糖忍容力の程度別、インスリン反応別に糖尿病発症について検討した。図 2 にみるように、Chiang の life table analysis による累積糖尿病発症率は、WHO いずれの診断区分でも当初の 100g GTT 時のインスリン反応が低反応 (diabetic 反応) であったものが、し

表 1. Chiang の life table analysis による 8 年間の累積発症率より求めた平均年間糖尿病発症率

WHO による 診断区分	IRI 反応		計
	diabetic	non-diabetic	
正 常	1.68	0.53	1.28
I G T	2.81	0.34	2.40
糖 尿 病	4.49	0	4.24
計	2.94	0.42	2.40

表 2. Chiang の life table analysis による累積発症率より求めた平均年間糖尿病発症率

100g GTT の 2 時間値 (mg/dl)	IRI response		計
	diabetic	non-diabetic	
~119	0	0	0
120~159	2.68	0.68	1.60
160~239	2.81	0.34	2.40
240~	3.35	0	3.26
計	2.49	0.45	2.39

からざるもの (non-diabetic 反応) より有意に高率であつた。またインスリン反応が diabetic であったものにおける累積糖尿病発症率は、正常、IGT、糖尿病と当初の糖忍容力低下の程度が強いものほど高率であつた。表 1 は累積発症率から求めた平均年間糖尿病発症率である。顕性糖尿病は IGT ばかりでなく、正常と判定されたものからも発症した。このことは IGT は正常と異なり糖尿病の発症をみるとして両者を区別した NIH, WHO の新しい基準がわが国ではそのまま適用しえないことを示唆している。

表 2 は上記対象例のうち空腹時血糖値<120 mg/dl であつた 450 例について、同様な手続きによつて求めた平均年間糖尿病発症率である。当初の 100g GTT の 2 時間が高かつたものほど、またインスリン反応が diabetic であつたもので、糖尿病の発症率は高率であつた。8 年間の追跡で糖尿病の発症をみなかつたものは 2 時間値 $\leq$ 119mg/dl であつた群であり、これは糖尿病学会委員会 (1970) の規定した正常域であることを指摘しておく。

図 3 は WHO 委員会の基準による IGT 症例につ

図3. 100g GTTにおける Σ IRI (μ U/ml) のIRI反応別にみた頻度分布 (impaired glucose toleranceの症例)

いて、100gGTTにおけるインスリン反応別に Σ IRI μ U/mlの頻度分布を示したもので、インスリン反応がdiabeticであるか否かによって異なる分布が認められた。このことは両群が質的に異なるグループである可能性を推定させる。

以上の成績から、グルコース負荷後の血中インスリン反応がdiabeticであるという特性は、糖尿病と糖耐容力低下をしめす病態とを鑑別し、糖尿病の存在を早期に認知または予知する有力な情報の一つと考える。

まとめ

糖尿病の診断とは、われわれが糖尿病とよんでいる疾患を認知する行為であり、それには問診、診察、検査によって、糖尿病患者にみられる身体的特質についての情報を集め、総合して判断することが基本である。その際診断に資すべき有力な

情報がえられない場合に有用であるとされてきた糖負荷試験の基準と、最近WHO専門委員会が勧告した新基準それぞれの問題点を指摘した。さらに糖尿病の早期診断と予知には、グルコース負荷後の特徴ある低インスリン反応が有力な情報の一つであると考えられる根拠について述べた。

文 献

- 1) 小坂樹徳：糖尿病の臨床。日内会誌 66：1343, 1977.
- 2) 葛谷信貞，他：糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告—糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の勧告。糖尿病 13：1, 1970.
- 3) National Diabetes Data Group (NIH): Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28: 1039, 1979.
- 4) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. Second Report. Technical Report Series 646, WHO, Geneva, 1980.
- 5) 小坂樹徳，他：糖尿病診断における血中インスリン測定の意義。日内会誌 66：15, 1977.
- 6) Kosaka K, et al: Insulin responses in equivocal and definite diabetes with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes. Diabetes 26: 944, 1977.
- 7) Kosaka K and Akanuma Y: Heterogeneity of plasma IRI responses in patients with IGT. Diabetologia 18: 347, 1980.
- 8) 小坂樹徳，他：糖尿病の成因に関する研究（第2報）インスリン非依存型糖尿病の発症過程に関するprospective study。日内会誌 69：216, 1980.