

糖尿病

2017.9.28

鳥取市立病院 内科
久代 昌彦



- 1. 糖尿病の診断**
- 2. 糖尿病の病態評価**
- 3. 糖尿病の治療**
- 4. 糖尿病合併症**

1. 糖尿病の診断

2. 糖尿病の病態評価

3. 糖尿病の治療

4. 糖尿病合併症

糖尿病を疑う症状

高血糖由来の症状

口渇、多飲、多尿、体重減少、易疲労感

合併症由来の症状

視力低下、両足痺れ感、歩行時下肢痛、勃起障害(ED)、
無月経、発汗異常、足潰瘍

自覚症状がなく受診

検診で異常を指摘されて受診

TV番組や健康講演などをきっかけに受診(家族歴、肥満)

糖代謝異常の判定区分と判定基準

①早朝空腹時血糖値 \geq 126mg/dl

②75gOGTT2時間値 \geq 200mg/dl

③随時血糖値 \geq 200mg/dl

④HbA1c(NGSP) \geq 6.5%

①～④のいずれかが確認された場合は「糖尿病型」と判定
別の日に「糖尿病型」と再確認できれば「糖尿病」と診断
(ただし④のみの反復検査だけでは診断してはいけない)

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

①～③のいずれかと典型的糖尿病症状or網膜症があれば「糖尿病」と診断

⑤早朝空腹時血糖値 $<$ 110mg/dl

⑥75gOGTT2時間値 $<$ 140mg/dl

⑤⑥ともに確認された場合は「正常型」と判定

「糖尿病型」にも「正常型」にも属さない場合は「境界型」と判定

1. 糖尿病の診断

2. 糖尿病の病態評価

3. 糖尿病の治療

4. 糖尿病合併症

糖尿病の成因分類

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がある

III. その他の特定機序や疾患によるもの

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

1型糖尿病の自己抗体

●抗GAD抗体

GAD=glutamic acid decarboxylase=グルタミン酸脱炭酸酵素

1型糖尿病発症時の陽性率は40～70%

罹病期間の短い(5年以内)患者の陽性率は40～60%

罹病期間の長い(5年以上)患者の陽性率は30～50%

年齢を問わない(小児、成人とも陽性率は同等)

●抗IA-2抗体

IA-2=insulinoma-associated antigen-2=インスリノーマ関連蛋白

1型糖尿病発症時や罹病期間の短い患者の陽性率は50～60%

発症年齢が高くなると陽性率が低下(成人では発症時でも約20%)

罹病期間が5年以上になると、成人でも小児でも陽性率は20～30%

●IAA

IAA=insulin autoantibody=インスリン自己抗体

1型糖尿病発症時の陽性率は約20%

●ICA

ICA=islet cell antibody=膵島細胞抗体

1型糖尿病発症時の陽性率はほぼ100%

経過とともに陽性率は低下し、10年後には陽性率約10%

●ZnT8抗体

ZnT8=zinc transporter 8=亜鉛輸送担体8

2007年に新たに同定 上記4抗体陰性者の26%で陽性

1型糖尿病の自己抗体

- 発症初期の陽性率が最も高いのはICAだが、保険適用になっておらず、日常診療で検査することは困難
- 抗GAD抗体と抗IA-2抗体には相関がないため、両方測定することにより1型糖尿病の診断率は高まる
ただし両者を同時に測定することは保険では認められておらず、まず抗GAD抗体を測定し、陰性ならIA-2抗体を測定することになっている
- 2型糖尿病でも抗GAD抗体が陽性のことはしばしば経験する
2型糖尿病患者での抗GAD抗体陽性率は3～14%という報告がある
抗GAD抗体の抗体価(正常:<1.4U/ml)が10U/ml以上の場合には、経過中に緩徐進行1型糖尿病を発症する可能性が高い
- 1型糖尿病を疑っている場合には、抗GAD抗体+IAAをまず測定し、陰性なら抗IA-2抗体も測定する
全部陰性の場合、患者の了解が得られればICAやZnT8を自費測定する
1型糖尿病を疑っていない場合にでも、一度は抗GAD抗体を測定しておくことが勧められる

インスリン分泌能の指標

- インスリン分泌指数 (insulinogenic index)
 - 75gOGTTにおいて負荷前と負荷30分後のIRI値と血糖値を測定
 - $\Delta\text{IRI} / \Delta\text{PG}$ (負荷30分のIRI増加量を血糖値の増加量で除した値)
 - インスリン追加分泌のうち初期分泌能の指標
 - 0.4以下だとインスリン分泌遅延があると判定
- HOMA- β
 - $360 \times \text{空腹時IRI} \div (\text{空腹時血糖値} - 63)$
 - 通常40~60 (10以下だとインスリン依存状態と判定)
 - インスリン治療中の患者には適用できない
- Cペプチド指数 (C-peptide index)
 - 空腹時Cペプチド/空腹時血糖値 $\times 100$
 - 1.2以上であれば内因性インスリン分泌能残存と評価
 - 0.8未満であれば内因性インスリン枯渇と評価
- 空腹時血中Cペプチド
 - 0.5ng/ml以下であればインスリン依存状態と判定
- 24時間尿中Cペプチド排泄量
 - 20 μg /日以下であればインスリン依存状態と判定

インスリン抵抗性の指標

●HOMA-R

空腹時IRI × 空腹時血糖値 / 405

1.6以下であれば正常

2.5以上であればインスリン抵抗性の存在が明らか
インスリン治療中の患者には適用できない

●空腹時IRI値

15 μ U/ml以上であればインスリン抵抗性の存在が明らか
インスリン治療中の患者には適用できない

●体重

無投薬下であれば、肥満はインスリン抵抗性の存在を示唆する

1. 糖尿病の診断
2. 糖尿病の病態評価
3. 糖尿病の治療
4. 糖尿病合併症

糖尿病治療の目標

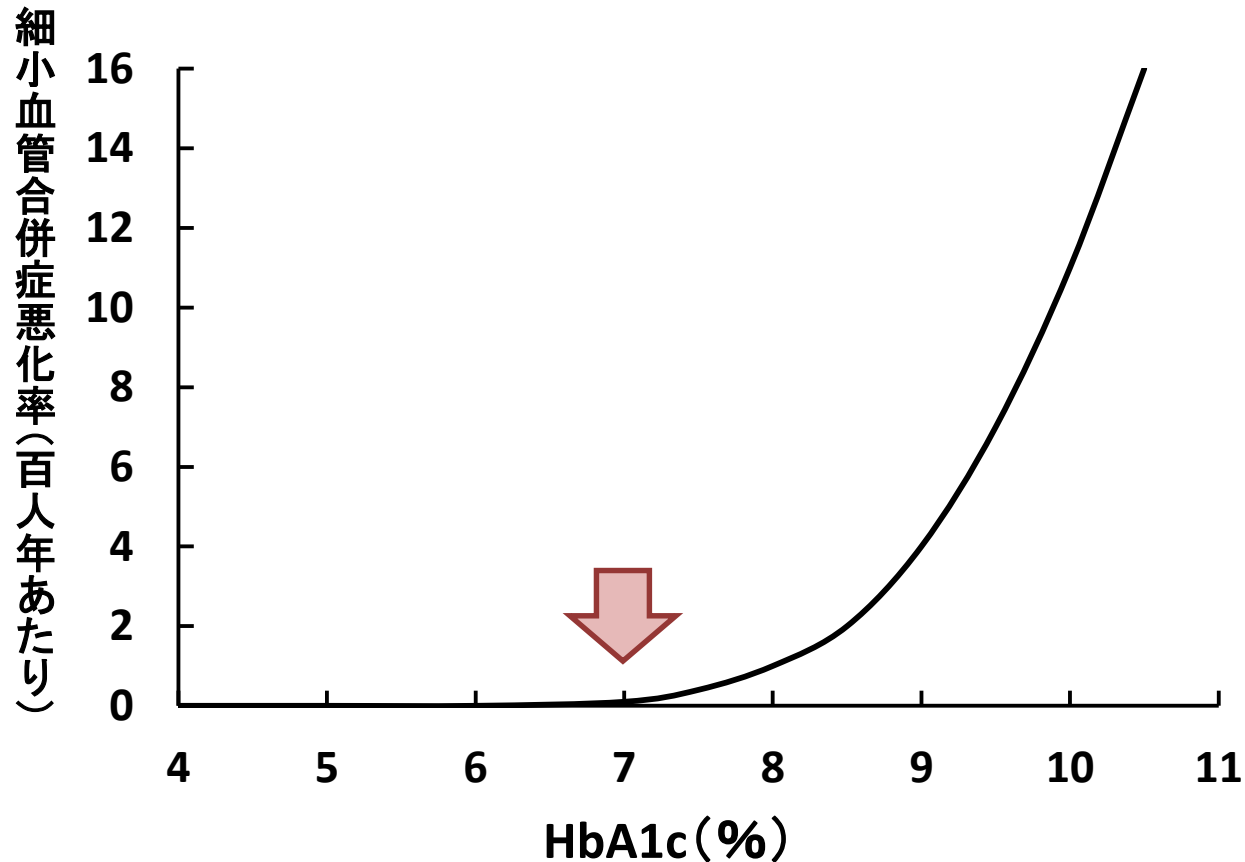
健康な人と変わらない日常生活の質(QOL)の維持
健康な人と変わらない寿命の確保

糖尿病細小血管合併症(神経障害、網膜症、腎症)および
動脈硬化性疾患(冠動脈疾患、脳血管障害、末梢動脈性疾患)の
発症・進展の阻止

血糖、体重、血圧、血清脂質の
良好なコントロール状態の維持

血糖コントロール目標

目標	血糖正常化を目指す際の目標	合併症予防のための目標	治療強化が困難な際の目標
HbA1c(%)	6.0%未満	7.0%未満	8.0%未満



Kumamoto studyより

糖尿病治療の三本柱

食 事 療 法

運 動 療 法

薬 物 療 法

食事療法

食品交換表をもとに
管理栄養士に個別で栄養指導を受けるのが基本

簡単アドバイス

- ①単純蔗糖や油脂を避ける
- ②食物繊維の多い食品を摂取して食後の血糖上昇を抑える
- ③バランスのとれた栄養素を摂取するため多品種の食品を食べる
- ④腹八分目にする
- ⑤朝食・昼食・夕食を規則正しく摂取する
- ⑥ゆっくりよく噛んで食べる

適正なエネルギー摂取量

適正な一日の摂取エネルギー量(kcal/日)

$$= \text{標準体重(kg)} \times \text{身体活動量(kcal/kg)} \quad 25 \sim 30$$

$$\text{標準体重(kg)} = \text{身長(m)} \times \text{身長(m)} \times 22$$

身体活動量の目安

軽労作(デスクワークが多い職業など) 25~30kcal/kg標準体重

普通の労作(立ち仕事が多い職業など) 30~35kcal/kg標準体重

重い労作(力仕事が多い職業など) 35~kcal/kg標準体重

例) ①身長150cm 教員 $1.5 \times 1.5 \times 22 \times 30 \sim 35 \Rightarrow 1400 \sim 1700\text{kcal/日}$

②身長170cm 事務員 $1.7 \times 1.7 \times 22 \times 25 \sim 30 \Rightarrow 1500 \sim 1900\text{kcal/日}$

運動療法

有酸素運動

酸素供給に見合った強度の運動
歩行、ジョギング、水泳など



インスリン感受性が増す

レジスタンス運動

おもりや抵抗負荷に対抗して行う運動
鉄アレイ、腕立て伏せ、スクワットなど



筋肉量を増加して筋力を増す

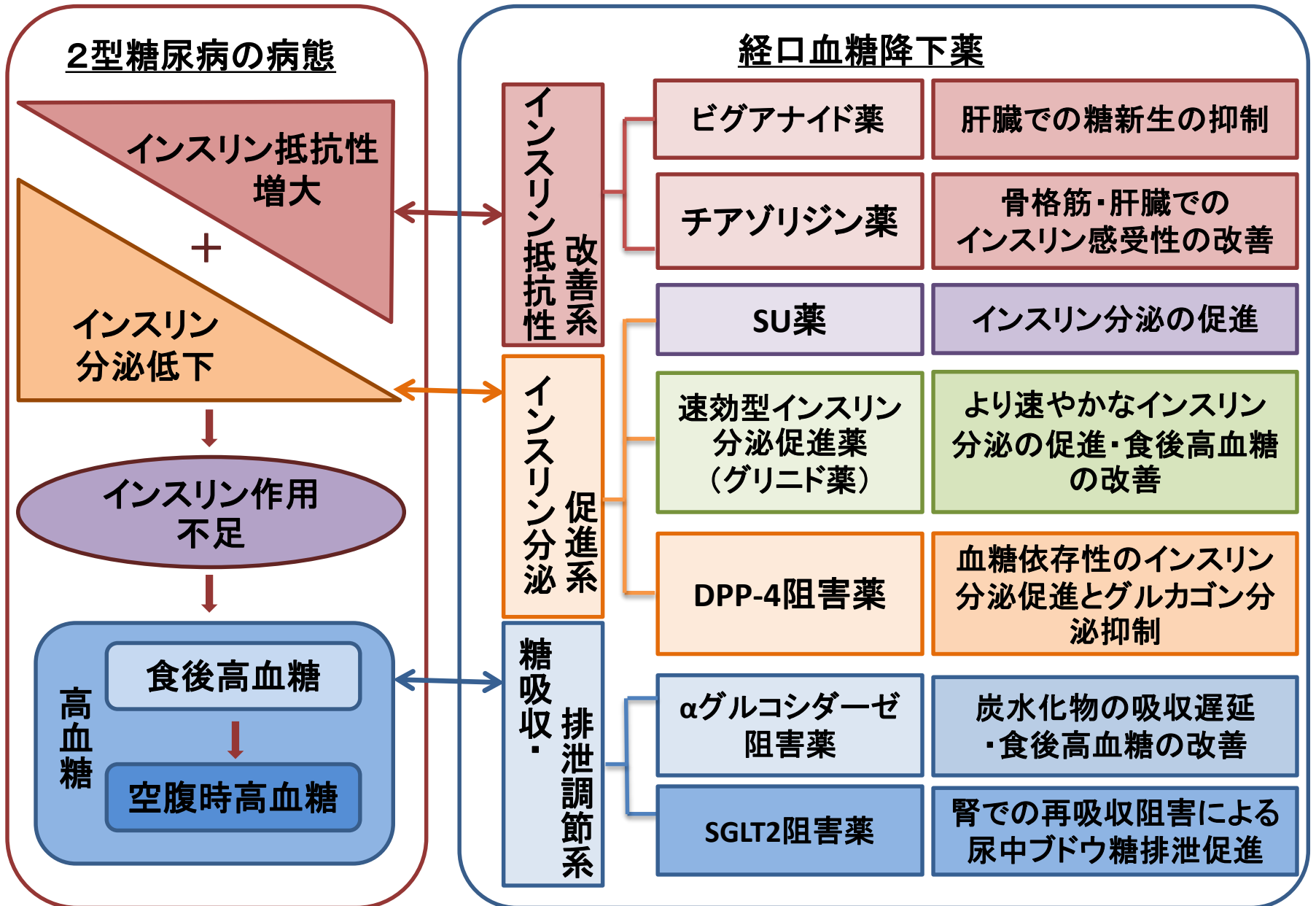
水中歩行は有酸素運動とレジスタンス運動がミックスされた運動であり、
膝にかかる負担が少なく、肥満糖尿病患者に安全かつ有効

運動強度は「楽だ」「ややきつい」くらいの体感を目安にする

運動量は1日200kcal前後が適当 歩行なら1万歩くらい

できれば毎日行うのが基本だが、少なくとも週3日以上が望ましい

薬物療法



ビグアナイド薬

一般名	商品名	血中半減期	作用時間
メトホルミン	グリコラン	3.6時間	6～14時間
	メトグルコ	2.9時間	6～14時間

詳細は不明だがAMPPK(AMP依存性プロテインキナーゼ)を活性化して作用

肝での糖新生(乳酸→ブドウ糖)を抑制

消化管からの糖吸収を抑制

末梢組織でのインスリン感受性を改善

体重増加しにくく、肥満糖尿病患者では第一選択だが、非肥満例にも有効

インスリン抵抗性の強い患者に良い適応

単独使用では低血糖をきたす可能性はごく低い

頻度は低いが、重篤な副作用として乳酸アシドーシスがある

肝・腎・心・肺機能障害のある患者や脱水、大量飲酒者などには使用しない

手術前後や造影検査前後には一時休薬する

チアゾリジン薬

一般名	商品名	血中半減期	作用時間
ピオグリタゾン	アクトス	5時間	24時間

PPAR γ を活性化

大型脂肪細胞のアポトーシスを促進し、大型脂肪細胞を減少

小型脂肪細胞の生成を促進し、アディポネクチンやレプチン産生を亢進

インスリン抵抗性を改善させることにより血糖降下作用を発揮

インスリン抵抗性の強い患者に有効

体重増加しやすいので食事療法を厳守する必要がある

インスリン抵抗性の強い患者に良い適応

単独使用では低血糖をきたす可能性はごく低い

副作用として浮腫、貧血、LDH上昇、CPK上昇がある(特に女性)

水分貯留を来しやすいので心不全患者には使用しない

膀胱癌との関連、女性の骨折との関連がとりざたされている

主なスルホニル尿素(SU)薬

長い

一般名	商品名	血中半減期	作用時間
グリベンクラミド	オイグルコン ダオニール	2.7時間	12～24時間
グリクラジド	グリミクロン	12.3時間	12～24時間
グリメピリド	アマリール	1.5時間	12～24時間

膵β細胞膜上のSU受容体に結合し、インスリン分泌を促進

インスリン抵抗性の強い患者には良い適応ではない

血糖値に関係なくインスリン分泌を促進する
体重増加を来し易い
低血糖のリスク(低血糖が遷延しやすい)

速効型インスリン分泌促進薬

短い

一般名	商品名	血中半減期	作用時間
ナテグリニド	スターシス ファステック	1.1~1.3 時間	3時間
ミチグリニド	グルファスト	1.2時間	3時間
レパグリニド	シュアポスト	0.8時間	4時間

SU受容体を介してインスリン分泌を促進するが結合時間が短い
食後血糖のみ改善させる

SU薬との併用は無意味
空腹時血糖値の高い症例に単独で用いるのでは不十分

DPP-4阻害薬

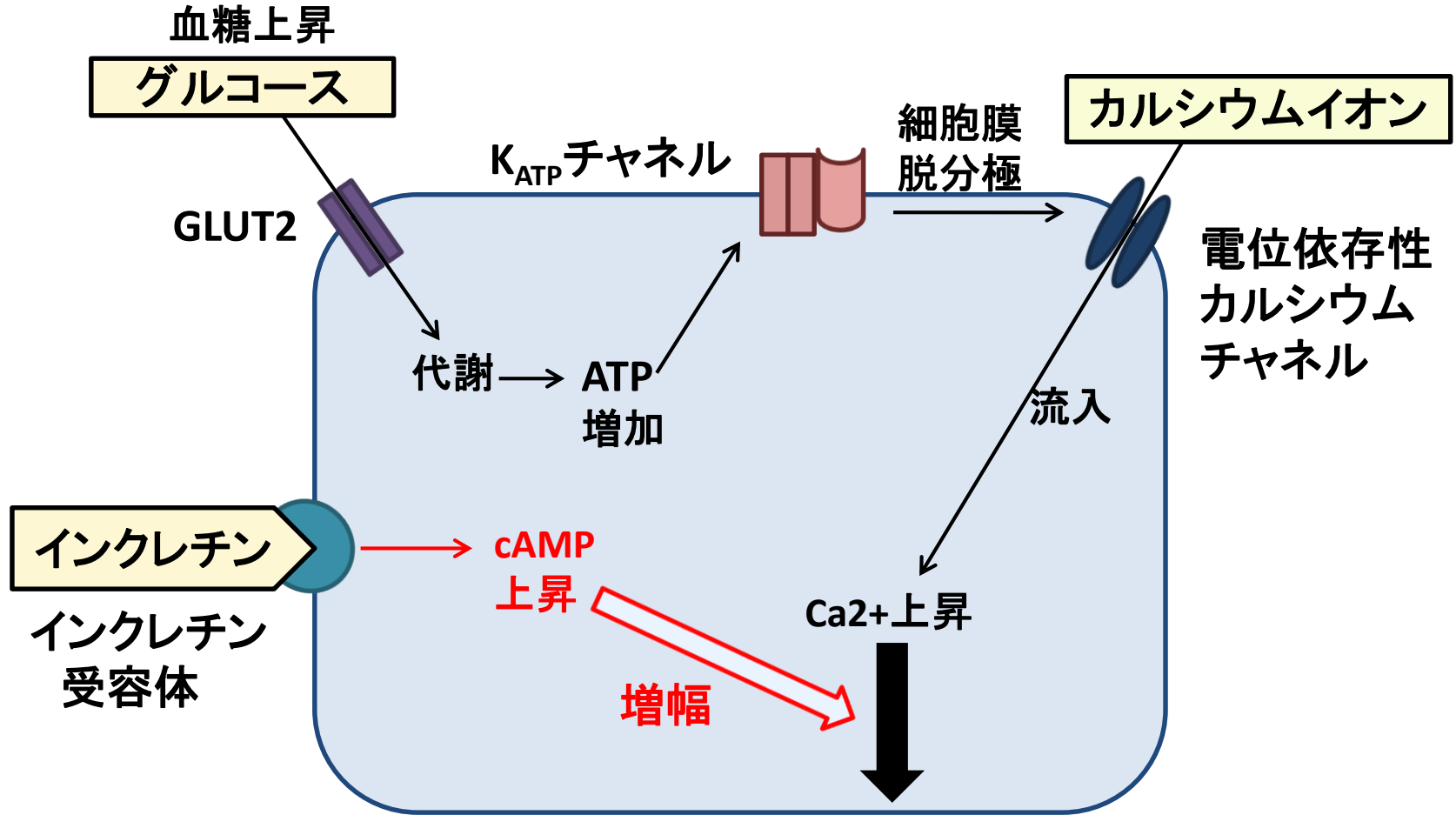
一般名	商品名	血中半減期	作用時間
シタグリプチン	グラクティブ ジャヌビア	12時間	24時間
ビルダグリプチン	エクア	2.4時間	12～24時間
アログリプチン	ネシーナ	17時間	24時間
リナグリプチン	トラゼンタ	105時間	24時間
テネリグリプチン	テネリア	24.2時間	24時間
アナグリプチン	スイニー	2時間	12～24時間
サキサグリプチン	オングリザ	7時間	24時間

DPP-4の選択的阻害により活性型GLP-1濃度および活性型GIP濃度を高める

血糖依存性にインスリン分泌を促進し、グルカゴン分泌を抑制
単独投与では低血糖のリスクは低い

血糖コントロール改善に際して体重を増加させにくい

インスリン分泌促進薬の作用機序



インスリン分泌促進薬の標的は膵β細胞
いかにβ細胞の機能をながく維持できるか
が重要



α -グルコシダーゼ阻害薬

一般名	商品名	血中半減期	作用時間
アカルボース	グルコバイ	非吸収	2～3時間
ボグリボース	ベイスン	非吸収	2～3時間
ミグリトール	セイブル	2時間	1～3時間

二糖類を単糖類(ブドウ糖)に分解する酵素を阻害し、糖の吸収を遅らせる
食直前に服用することにより食後高血糖を抑制する

アカルボース、ミグリトールはアミラーゼ阻害作用もあるため薬効がやや強い
ミグリトールは血中に吸収されるがボグリボースは吸収されない
アカルボースは腸内細菌によって代謝されて吸収されることがある

体重増加させにくい

単独投与では低血糖を来す可能性はごく低い

副作用として腹部膨満、放屁増加、下痢などがある

高齢者や開腹手術後では腸閉塞を起こすリスクあり

胃切除後症例では食後高血糖抑制が期待される反面、イレウスのリスクも

SGLT2阻害薬

一般名	商品名	血中半減期	作用時間
イプラグリフロジン	スーグラ	15時間	24時間
ダパグリフロジン	フォシーガ	8～12時間	24時間
ルセオグリフロジン	ルセフィ	11時間	24時間
トホグリフロジン	アプルウェイ デベルザ	5.4時間	24時間
カナグリフロジン	カナグル	10.2時間	24時間
エンパグリフロジン	ジャディアンズ	14～18時間	24時間

近位尿細管でのブドウ糖再吸収を抑制し、尿糖排泄を促進

体重低下効果が期待される

単独投与では低血糖のリスクは低い

尿路・性器感染症、頻尿、多尿、皮疹の副作用あり

SGLT2阻害薬

腎機能低下患者
では効果減弱

尿糖排泄促進

尿糖や1,5AGは
血糖コントロールの
参考にならない

膵への負担はない

ブドウ糖を利用
するのではなく
体外へ排泄

浸透圧利尿作用

血糖改善

尿糖増加

体液量減少

多尿
夜尿

栄養不良

尿路感染症
性器感染症

脱水

おまけ
血圧↓ 尿酸↓ GFR↓

栄養不良状態、るい瘦の患者では衰弱を助長する危険あり
尿路感染症や性器感染症を生じる可能性あり
水分摂取が十分できる患者でないといと脱水の危険あり
高齢者は渇中枢機能が低下しやすいので要注意

インスリン注射薬

- 超速効型 ヒューマログ、ノボラピッド、アピドラ
- 速効型 ヒューマリンR、ノボリンR
- 中間型 ヒューマログN、ノボリンN
- 持効型 トレシーバ、ランタスXR、ランタス、グラルギン、レベミル
- 混合型 ヒューマログミックス25、ノボラピッド30ミックスなど
- 配合溶解 ライゾデグ

BOT: 経口薬治療にbasal insulinのみを追加

Basal-pulse: basal insulin + bolus insulin 1回/日

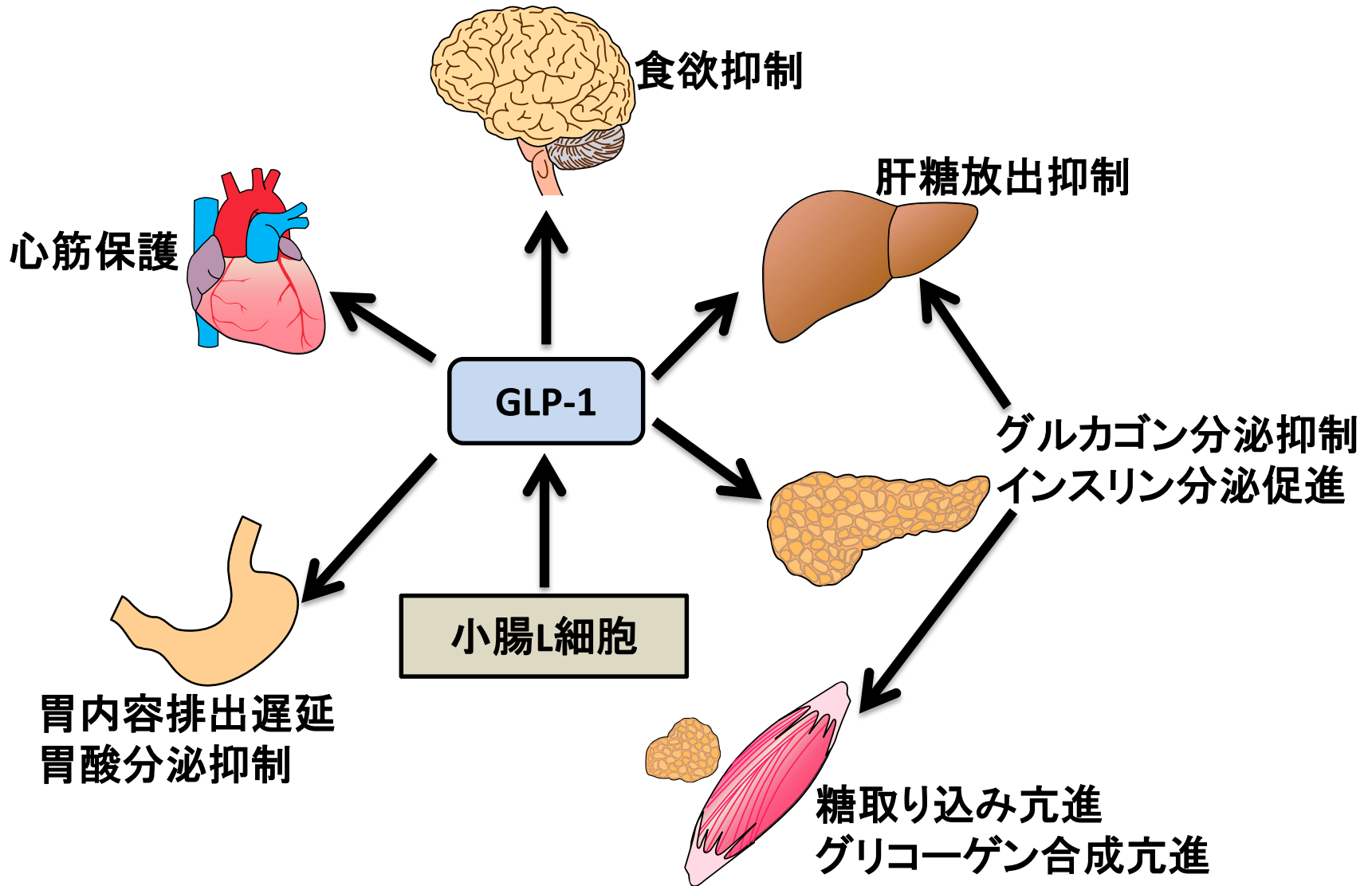
Basal-two pulse: basal insulin + bolus insulin 2回/日

Basal-bolus: basal insulin + bolus insulin 3回/日

GLP-1受容体作動薬

一般名	商品名	血中半減期 (時間)	作用時間 (時間)	1筒中の 含有量	1日の 使用量
リラグルチド (遺伝子組換え)	ビクトーザ皮下注 18mg	13~15	>24	18mg	0.9mg
エキセナチド	バイエッタ皮下注 5 μ gペン300 バイエッタ皮下注 10 μ gペン300	1.4(5 μ g) 1.3(10 μ g)	8	300 μ g	10~20 μ g
エキセナチド (持続性注射剤)	ビデュリオン 皮下注用2mg	—	—	2.6mg	2mgを 週1回
リキシセナチド	リクスミア皮下注 300 μ g	2.12(10 μ g) 2.45(20 μ g)	15	300 μ g	10~20 μ g
デュラグルチド	トルリシティ皮下注 0.75mgアテオス	108	—	0.75mg	0.75mgを 週1回

GLP-1の多彩な薬理作用



GLP-1受容体作動薬

- ①膵β細胞膜上のGLP-1受容体に結合
→血糖依存的にインスリン分泌促進作用を発揮
- ②グルカゴン分泌抑制作用
- ③胃内容物排出抑制作用
- ④食欲抑制作用→体重減少作用
- ⑤単独使用では低血糖をきたす可能性は低い
- ⑥副作用として、下痢、便秘、嘔気などの胃腸障害が投与初期に認められる
- ⑦急性膵炎の既往があり、膵炎の既往のある患者への投与は慎重を要する
- (⑧注射薬であり、高価でもある)

薬剤選択

- インスリン抵抗性が主体の症例に使うべき薬剤
禁忌条件がなければまずBG薬
- インスリン分泌低下が主体の症例に使うべき薬剤
程度に応じてDPP-4阻害薬、グリニド、SU剤
- 肥満になりにくい薬剤
体重減量効果が期待できるのはGLP-1作働薬、BG薬、SGLT2阻害薬
肥満を誘発しにくいのはDPP-4阻害薬、 α GI
- 低血糖を生じにくい薬剤
BG薬、 α GI、チアゾリジン薬、DPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、GLP-1作働薬
- コストの安い薬剤
SU薬、ビグアナイド薬は突出して安い

以上のような点を考慮して薬剤を選択する

低血糖

交感神経刺激症状(血糖値 $<70\text{mg/dl}$)

発汗、動悸、頻脈、手指振戦、顔面蒼白

中枢神経症状(血糖値 $<50\text{mg/dl}$)

眠気、意識レベル低下、異常行動、痙攣

自律神経障害の合併があると交感神経刺激症状が欠落し、
低血糖の前兆が無いまま昏睡に至ることもある

経口摂取可能な状況ならブドウ糖を10g程度摂取させる

経口摂取不能な状況なら50%Tz20~40ccを静注する

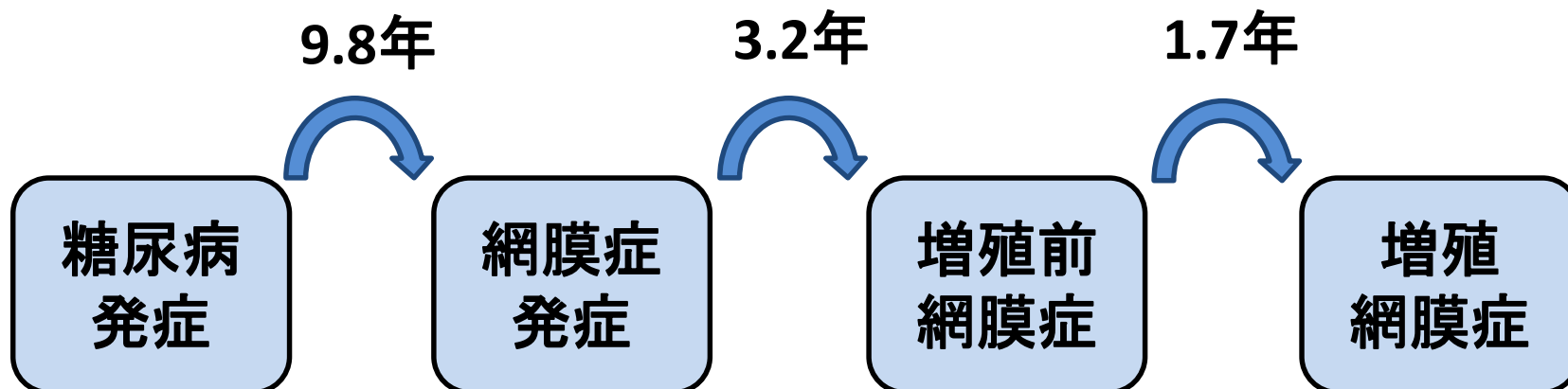
改善するまで繰り返す

SU剤内服中に生じた低血糖昏睡では、薬剤の作用時間が長く、
いったん覚醒した後に昏睡を繰り返す場合があるので注意

1. 糖尿病の診断
2. 糖尿病の病態評価
3. 糖尿病の治療
4. 糖尿病合併症

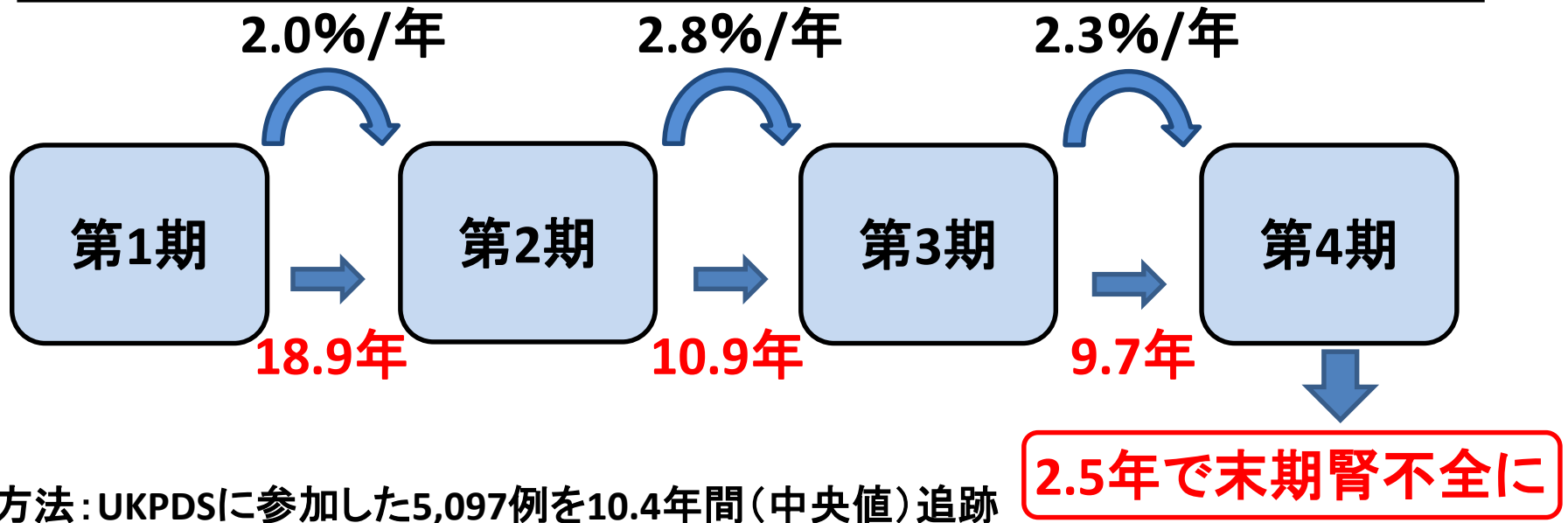
糖尿病網膜症の病期と病態・治療

病期	病態	眼科的治療
網膜症なし		経過観察
単純網膜症	血管透過性亢進	内科治療
増殖前網膜症	血管閉塞	網膜光凝固
増殖網膜症	新生血管	硝子体手術



糖尿病腎症の病期と病態

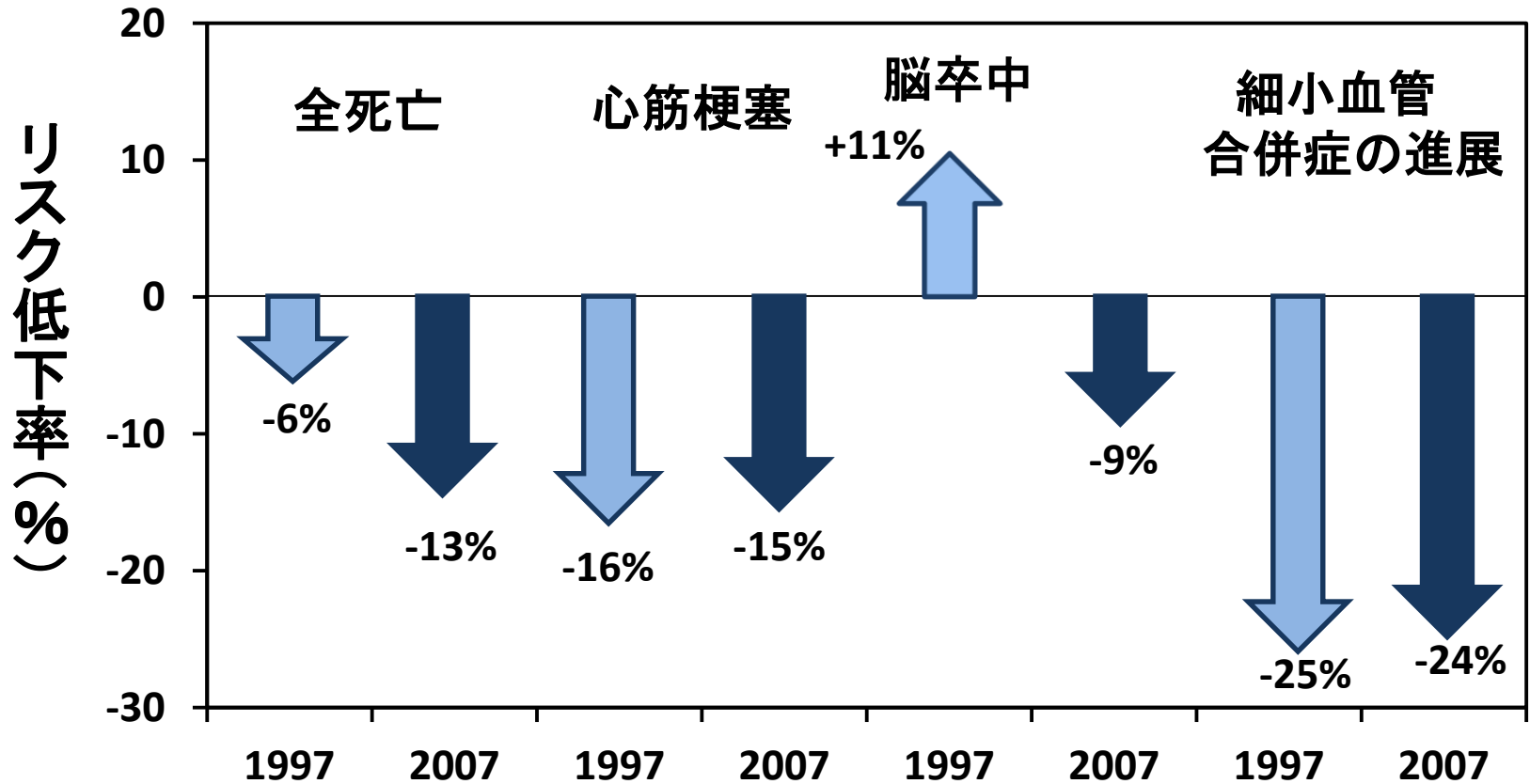
病期	尿アルブミン値(mg/gCr) or 尿蛋白値(g/gCr)	GFR (eGFR) (ml/min/1.73m ²)
第1期(腎症前期)	正常アルブミン尿(30未満)	30以上
第2期(早期腎症期)	微量アルブミン尿(30~299)	30以上
第3期(顕性腎症期)	顕性アルブミン尿(300以上) or 持続性蛋白尿(0.5以上)	30以上
第4期(腎不全期)	問わない	30未満
第5期(透析療法期)	透析療法中	



積極的治療による合併症抑制率

The earlier, the better!

早期の積極的な血糖コントロールが合併症抑制につながる (Legacy効果)



強化療法群における合併症抑制率 (vs 従来療法群) UKPDS33

試験終了後10年間の追跡評価 UKPDS80

糖尿病患者の血圧および血清脂質コントロール目標

血圧コントロール目標値

	収縮期血圧	130mmHg未満
	拡張期血圧	80mmHg未満
尿蛋白1g/日以上	収縮期血圧	125mmHg未満
	拡張期血圧	75mmHg未満

血清脂質コントロール目標値

冠動脈疾患の有無	無	有
LDLコレステロール	<120mg/dl	<100mg/dl
トリグリセリド	<150mg/dl	
HDLコレステロール	>40mg/dl	

ご清聴ありがとうございました