糖尿病

糖尿病は成因が多様であり、単一疾患というよりインスリン作用不足に基づく代謝異常症候群として捉えられています。糖尿病の怖さは特有とされる慢性合併症（網膜症、腎症、神経障害）と併発し易い動脈硬化性疾患にあります。

関連する臨床検査は数多く存在しますが、大きく分けて以下のように分類できます。

① 糖尿病そのものの診断
② 重症度およびコントロール状態の評価
③ 病型の診断
④ 合併症の診断と評価

■糖尿病と関連する耐糖能障害の分類

Ⅰ．１型：β細胞が破壊されるので、インスリンはほとんど分泌されない
　A．自己免疫性
　B．突発性
Ⅱ．２型：インスリン分泌の低下とインスリン感受性の低下（抵抗性増加）の両者が原因
Ⅲ．その他の特定の機序、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異常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
　妊娠によって引き起こされた耐糖能低下

■診断方法および診断基準（日本糖尿病学会、1999 年）

Ⅰ．型の判定（一時点での高血糖の存在確認）

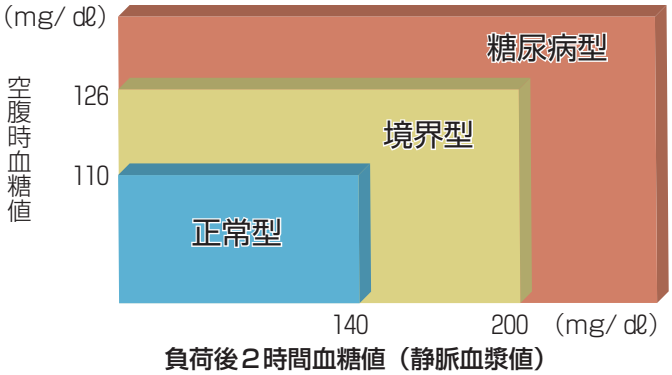
1．早朝空腹時血糖値が 126mg/dℓ以上 または 2．75g OGTT で２時間値が 200mg/dℓ以上 または 3．随時血糖値が 200mg ／dℓ以上	4．早朝空腹時血糖値が 110mg/dℓ未満 および 5．75g OGTT で２時間値が 140mg/dℓ未満
↓ 「糖尿病型」	↓ 「正常型」

糖尿病型・正常型どちらにも属さない場合は「境界型」と判定する

Ⅱ．糖尿病の診断（慢性的な高血糖の存在確認）
　◎別の日に行なった検査で「糖尿病型」を再確認
　　または
　◎１回の検査が「糖尿病型」であって、次の１）から４）のいずれかを満たす場合 ➡ **糖尿病と診断**
　　1）糖尿病の典型的な症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）がある
　　2）同時に測定した HbA_{1c} 値が 6.5％以上
　　3）確実な糖尿病網膜症がある場合
　　4）過去に「糖尿病型」を示したデータがある場合

空腹時血糖値および 75gOGTT による判定区分

境界型の中には糖尿病の発症過程または改善過程にある病態が混在する。その病態として、インスリン分泌障害が主たるものと、インスリン抵抗性増大が主たるものとがあり、後者にはメタボリックシンドロームを呈するものが多い。



■空腹時血糖の正常域に関する新区分（日本糖尿病学会、2008 年）

従来、本邦における空腹時血糖の正常域の基準値 110mg/dℓ未満とされてきましたが、近年のデータによれば 110mg/dℓ未満であっても、100mg/dℓ以上の場合は、100mg/dℓ未満のものに比べて糖尿病への移行率が有意に高いことがわかってきました。基準値を 100mg/dℓに引き下げることによって、これらを見逃す可能性を低下させることができます。しかし、一方で糖尿病に悪化する危険がそれほど高くないのに境界域と判定される人が増加するため、現時点では空腹時血糖値が 100 ～ 109mg/dℓを正常域の中での正常高値域とするのが適切であるとされました。

空腹時血糖値（静脈血漿値）

■病態による分類

	インスリン非依存状態	インスリン依存状態
インスリン治療	生命維持のために必要なし 血糖コントロールのために 必要な場合がある	生命のために不可欠
インスリン分泌（空腹時血中 CPR）	低下（1.0ng/mℓ以上）	ほとんどない（0.5ng/mℓ以下）
血糖値	安定	不安定で高い
ケトン体	わずかに増加	著しく増加
治療	1. 食事 2. 運動 3. 経口薬またはインスリン	1. インスリン 2. 食事 3. 運動
以前の分類	NIDDM	IDDM

■２型糖尿病と１型糖尿病との比較

	２型	１型
日本での頻度	約 95%	約 5%
発症年齢	40 歳以上に多い	25 歳以下に多い
発症様式	緩徐	多くは急激
ケトーシス傾向	まれ	しばしば
肥満	多い	少ない
インスリン分泌の障害	＋～＋＋	＋＋＋
インスリン感受性の障害	＋＋～＋＋＋	＋
インスリン依存性	－～＋	＋＋＋
糖尿病家族歴	多い	少ない
自己抗体	陰性	陽性が多い

■糖尿病の病型診断のための検査

インスリン（IRI）	膵ランゲルハンス島β細胞において生成、分泌されるホルモンで糖代謝の調節に重要な役割を果たす。空腹時の IRI 値はβ細胞の機能を表す指標として、インスリンの基礎分泌を反映するが、通常はグルコースの経口負荷を行い経時変化を追跡する。負荷前と負荷後 30 分の血糖値と IRI との比（⊿ IRI ／⊿ BG）はインスリン初期分泌指数（insulinogenic index）は病型診断に有用とされ、75g 負荷試験で 0.4 以下であれば低反応といえる。
C- ペプチド（CPR）	インスリンと C- ペプチドは、その前駆体であるプロインスリンの分解の際に等量分泌される。C- ペプチド自体に生物活性はないが、インスリン注射などでインスリン抗体の存在が予想される場合には、IRI に代わって測定される。１型では低値～感度以下を示す。２型糖尿病においてインスリン抵抗性がある場合は健常者より高値を示すとされる。また、１日尿中への排泄量を測定することにより、インスリンの１日分泌量を推定することができる。１型では 20 μｇ／日以下と低値を示し、２型では 30 μｇ／日を超えることが多いとされる。
HOMA-R （インスリン抵抗性指数）	インスリン抵抗性は２型糖尿病にみられる病態を特徴とし、肥満を中心に高脂血症、高血圧などと密接に関係している。インスリン抵抗性とは、内分泌あるいは外因性に投与されたインスリンにより血中グルコースが低下しにくくなる指標である。 HOMA-R ＝空腹時インスリン値（μ U/mℓ）×空腹時血糖値（mg/dℓ）／ 405 この値が、1.6 以下の場合は正常。2.5 以上の場合はインスリン抵抗性があると考えられています。
抗膵ランゲルハンス島細胞質抗体 （isletcell antibody ; ICA）	膵ランゲルハンス島細胞質と反応する自己抗体で、１型糖尿病の重要なマーカーとされる。発症以前から陽性を示し、発症１年以内でも約 90%の陽性率を示すが、罹患期間の経過に従い低下傾向を示し、5 年以上で陽性率は 10 ～ 20%である。ICA 自体には膵ランゲルハンス島β細胞に対する障害作用はなく、むしろ細胞障害の結果を示すと考えられている。
抗 GAD 抗体	GAD はグルタミン酸から神経伝達物質のγ - アミノ酪酸（GABA）を生成する反応を触媒する酵素で、抗 GAD 抗体は自己免疫的機序により膵ランゲルハンス島βを破壊し、１型糖尿病発症に深く関係していることが示され、近年その診断と予知マーカーとして使用されている。1 型と 2 型糖尿病の中間的な病態を示すものや移行型は鑑別が困難であり、このような例で、免疫学的な発症機序を重視した自己抗体による診断法は有力な手がかりとなる。
抗 IA-2 抗体	膵β細胞膜や分泌顆粒膜を抗原とするチロシンホスファターゼ類似蛋白である。抗 IA-2 抗体は、インスリン自己抗体、抗 GAD 抗体との組み合わせにより１型糖尿病の第１度近親者における発症リスクの推定ができること、また、１型糖尿病発症年齢による抗体陽性率に違いがあること、IA-2 蛋白が糖刺激によるインスリン分泌に関係していることなどが分かっている。
HLA 抗原	１型は、主として自己免疫機序による膵β細胞の破壊により発症し、HLA（ヒト白血球抗原）との関連が知られている。日本人ではクラスⅡ MHC（主要組織適合抗原）に属する DR 座の DR3 と DR4 が高頻度に認められる。

■糖尿病の診断とその重症度やコントロール状態の評価のための検査

<table>
<tr><td>早朝空腹時血糖（FPG）</td><td>FPG は少なくとも食後 8 ～ 10 時間経過した血糖値であり、食事の影響が少なくばらつきも小さいことから経過を観察するのに最も適している。健常者ではおよそ 60 ～ 109mg/dℓ程度である。</td></tr>
<tr><td>食後血糖</td><td>食事後 1 ～ 2 時間の血糖値。健常者で 100 ～ 140mg/ dℓ程度。耐糖能異常では、FPG、$HbA_{1}c$ が正常でも食後血糖のみが高いことがあり、朝食前と後の 2 点で血糖値とインスリン、または C- ペプチドを測定しインスリン分泌能を評価する。</td></tr>
<tr><td>尿糖</td><td>血糖が腎での尿糖排泄閾値（血糖値 180mg/dℓ前後）を超えて上昇すると陽性となり、間接的に血糖値を反映するが、個人差や病態により糖排泄閾値に差があり、コントロールの指標としては過去のものになりつつある。</td></tr>
<tr><td>75g 経口グルコース
負荷試験（75g OGTT）</td><td>75 g のグルコースを経口的に負荷し、負荷後の血糖値の変化を経時的に追うことにより耐糖障害の程度を評価する。
<table>
<tr><td></td><td>正常域</td><td>糖尿病域</td></tr>
<tr><td rowspan="2">空腹時値
75g OGTT2 時間値</td><td>＜ 110mg/dℓ</td><td>≧ 126mg/dℓ</td></tr>
<tr><td>＜ 140mg/dℓ</td><td>≧ 200mg/dℓ</td></tr>
<tr><td rowspan="2">75g OGTT の判定</td><td>両者を満たす場合を
正常型とする。</td><td>いずれかを満たす場合を
糖尿病型とする。</td></tr>
<tr><td colspan="2">正常型にも糖尿病型にも属さない場合を境界型とする。</td></tr>
</table>
（随時血糖値≧ 200mg/dℓの場合も糖尿病型とみなす）</td></tr>
<tr><td>グリコヘモグロビン
（$HbA_{1}c$）</td><td>ヘモグロビンにグルコースが非酵素的に結合して生じ、過去 1 ～ 2 ヶ月の平均的な血糖の状態を反映し、長期的な血糖コントロールを評価する指標として不可欠な検査である。日本糖尿病学会で検討が重ねられ 4.3 ～ 5.8%が基準値とされ、糖尿病の血糖管理として 6.0%が目標とされている。</td></tr>
<tr><td>グリコアルブミン（GA）</td><td>糖化したアルブミンを測定することにより、約 2 ～ 3 週間以前の血糖コントロール状態の指標となる。治療開始直後や不安定型糖尿病、糖尿病妊婦の経過観察に有用である。基準値は 11 ～ 16%前後である。</td></tr>
<tr><td>1,5- アンヒドログリシトール
（1,5AG）</td><td>グルコースの 1 位炭素の還元体で、$HbA_{1}c$ や GA とは異なる変動を示す血糖コントロールの指標であり、健常人の基準値は 14.0 μ g/mℓ以上、尿糖が多量に排泄される状態では排泄が増加し血中濃度は低下する。コントロールの悪化に伴い短期間で鋭敏な変化を示すが、回復は緩徐で血糖値が改善された状態が長時間持続されないと正常化しない。また、$HbA_{1}c$ が高度高値例での測定意義は乏しい。</td></tr>
<tr><td>ケトン体</td><td>アセトン、アセト酢酸、3- ヒドロキシ酪酸の総称で、インスリンの作用不足、糖質の利用障害のある時に増加する。尿中へも排泄されるので治療モニターとして、血中および尿中ケトン体が測定できる。</td></tr>
</table>

■糖尿病性腎症を診断するための検査

尿中微量アルブミン	糖尿病性腎症では糸球体の障害により、尿蛋白が出現する。病態の進展とともにその排泄量は増加し、やがてネフローゼ症候群に至る。試験紙法で尿蛋白が陰性でもアルブミン排泄が増加していることが注目され、早期腎症のスクリーニングとして利用されている。アルブミン排泄は運動や体位により変動するのでクレアチニン補正、または 24 時間尿で評価する。
尿中 N- アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）	NAG は腎の近位尿細管のライソゾームに含まれる酵素で、腎不全やネフローゼ症候群などで上昇する。糖尿病性腎症の主病変は糸球体であるが、尿細管にも比較的早期から変化が現れるともいわれ、尿中 NAG の上昇が認められる。
尿中Ⅳ型コラーゲン	糖尿病腎症では、糸球体基底膜の肥厚とメサンギウム基質の増加が特徴であり、腎症の進展とともにこれら細胞外基質は次第に増加し、やがて糸球体硬化に至る。糸球体細胞外基質の最も主要な構成成分はⅣ型コラーゲンであり、腎症の進展にともない増加する。