

# 1. 正常な代謝

## 1. 3大栄養素の基礎知識

### A. 糖 質

- 糖質1gは4kcalの熱量を生じる。
- 地球上の有機化合物の中で量的に第1位を占めるのは糖質である。
- 糖質は単糖、オリゴ糖、多糖類、ムコ多糖、複合糖質や複合脂質の糖鎖の部分など、そのあり方は多様である。
- 糖質は $C_n(H_2O)_m$ の化学式をもつため、炭水化物または含水炭素ともいう。
- 糖質は消化管内で単糖類に分解されて吸収される。
- 消化吸收されない糖質は食物繊維である。
- 単糖については、3炭糖から8炭糖までさまざまな種別が存在するが、**6炭糖**が最も重要である。
- 植物の細胞壁を構成するセルロース、植物における糖質の貯蔵型であるでんぷん、動物における糖質の貯蔵型であるグリコーゲンが、すべてグルコース・ポリマー(図1-1)であることを考えると、ブドウ糖(グルコース)が自然界において抜きんで大量存在することがわかる。
- ヒトにおいて、生体が代謝する態勢を特別に整えている6炭糖は、グルコースのほかは、果糖(フルクトース)とガラクトースのみである(図1-2)。
- この3種類に限ってそれぞれの単糖に特異性の高いキナーゼ(グルコキナーゼ、フルクトキナーゼ、ガラクトキナーゼ)が栄養の流入する肝や小腸(または脾臓)に存在し、それぞれの単糖をリン酸化し、分解系ないし合成系に送り込む仕組みになっている。
- 生体がブドウ糖とガラクトースに類似した対応を示すのは、哺乳類の母乳における主要な糖質である乳糖(ラクトース)が、ガラクトースを含む二糖類であることを考慮すれば必然的な仕組みといえる。
- 果糖は、植物界全体に遍在しており、食物を植物に依存している動物の肝臓は高い果糖分解酵素(フルクトキナーゼ)活性を有している。
- ブドウ糖はすべての組織で解糖され、エネルギーを産生する。
- 解糖系から、ピルビン酸、アセチルCoAを経てTCA回路に入る(図1-3)。
- 余分なブドウ糖は肝や筋にてグリコーゲンとして貯蔵される(glycogenesis)(図1-7)。
- グリコーゲンは要時には分解されて(glycogenolysis)エネルギー源となる(図1-1)。
- しかし絶食によりグリコーゲンは約1日で完全に消費されてしまう。
- 絶食が続くと、糖新生(gluconeogenesis)によって

要求を満たす。

- 糖新生とは糖質以外の材料(乳酸やアミノ酸など)から(ブドウ)糖を合成することである(図1-3、7)。
- 神経系と赤血球はブドウ糖のみがエネルギー源である。脳が糖供給を絶たれると機能が低下する(低血糖で脳機能が低下し、放置すれば昏睡に至る理由)。
- また、嫌気の状態(酸素が足りない全力疾走など)では骨格筋の燃料はブドウ糖のみである(嫌気的解糖といい、TCA回路は走らないので乳酸がたまる→筋肉痛)。
- ブドウ糖はトリグリセリド中のグリセリドの原料となる(過剰糖質を脂質に変換して貯蔵する→糖質の取りすぎも肥満になる)。

### B. 脂質(トリグリセリド: 中性脂肪)(図1-3)

- 脂質は3大栄養素の中で一番単位重量あたりの熱量が大きい(9kcal/g)。
- 体内の貯蔵栄養は主に脂肪である(図1-4)。
- 一般に栄養素の中で脂肪というとトリグリセリド(中性脂肪)をいう。
- トリグリセリドは3個(トリ)の脂肪酸が1個のグリセロールと結合した状態である。
- ジグリセリド、モノグリセリドは脂肪酸が各々2個、1個である。
- トリグリセリド(3つの脂肪酸+グリセロール)はリパーゼにより加水分解を受け、脂肪酸とグリセロールになり、細胞に取り込まれエネルギー源となる。
- 細胞内で脂肪酸は代謝( $\beta$ 酸化)を受け、アセチルCoAを経てTCA回路に入る。
- 脂肪酸の代謝過程で、場合によってはケトン体が産生される。
- 必須脂肪酸の存在(脂肪なしでは生きていけない)。

### C. 蛋白質

- 蛋白質1gは4kcalの熱量を生じる。
- 蛋白質は消化管内でアミノ酸に分解されて吸収される(図1-3)。
- アミノ酸は体の重要な構成成分である蛋白質の合成、核酸の原料として重要であり、余剰はエネルギー源、糖質、脂質あるいは別のアミノ酸の再合成に利用される。
- アミノ酸の分解により生じた窒素成分は尿素サイクルを経て尿中に排泄される(図1-3)。
- 体内の蛋白異化(体の蛋白質が壊れて減ること)が亢進すると摂取総窒素量<排泄総窒素量となる(これを負の窒素平衡という)。
- 蛋白質の異化は糖質を摂取すれば、ある程度の抑制が

可能である (protein sparing effect) が正の窒素平衡にするためには蛋白質自体の摂取が必要である。

- 必須アミノ酸の存在 (蛋白質なしでは生きられない)。

#### D. 糖質、脂質、蛋白質の相互作用 (図1-3)

- いずれもミトコンドリア (細胞のエンジン) のTCA回路に入ることができる。
- TCA回路は糖質、脂質、アミノ酸の炭素を完全にCO<sub>2</sub>にまで酸化しエネルギー (ATP) を生じる。でも酸素がないとTCA回路は走らない。
- 3つの栄養素はある程度相互変換が可能である。
- ピルビン酸→アセチルCoAの反応は一方方向性であり、脂肪 (酸) から糖はできない。
- ブドウ糖→脂肪酸の変換は可能である (糖質過剰摂取→脂質に変換→肥満)。
- ブドウ糖→非必須アミノ酸の多くは変換可能である (糖原性アミノ酸という)。
- 糖原性アミノ酸→脂肪酸への変換は可能である (があまり重要ではない)。
- 糖新生 (→B参照)

#### E. 飢餓とケトン体

##### ①飢餓 (=糖尿病のインスリン欠乏状態と類似)

- 血糖を維持するために肝のグリコーゲンが分解される。
- 脂肪組織から遊離脂肪酸とグリセロールが動員される。
- ケトン体、遊離脂肪酸の酸化によりエネルギーがまかなわれ、ブドウ糖の酸化は必要最低限となる。
- 飢餓状態の糖質源は脂肪組織のグリセロールとアミノ酸からの糖新生だけである。
- 飢餓状態では脳組織は適応して必要なブドウ糖の約半分をケトン体で代用する。

##### ②ケトン体 (図1-5、6)

- ケトン体とは、アセト酢酸、3-ヒドロキシ酪酸 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸)、アセトンの総称である。
- ケトン体は、肝でしか産生されない。
- ケトosis (ケトン体が血中にたまること) は細胞が糖質欠乏 (飢餓や糖尿病のインスリン欠乏状態) になった結果、脂肪組織から遊離脂肪酸 (とグリセロール) が大量に動員され、その脂肪酸が肝に取り込まれて大量のケトン体が産生されて起こる。
- 肝に取り込まれた遊離脂肪酸は異化 ( $\beta$ 酸化という) され、アセチルCoAになる (飽食状態では再エステル化され中性脂肪になる)。
- アセチルCoAはTCA回路に入るかケトン体生成に使われる。
- ケトン体生成経路はTCA回路に比しエネルギー産生が1/4~1/5と少ない。

○ケトン体生成経路はより少ないエネルギー産生で多くの脂肪酸を処理する経路といえる。

- ケトン体は肝では代謝されず、血中によって肝外組織で他の燃料に優先して酸化される。
- 脂肪酸は脳関門を通れないため、脳は通常、脳関門を通過できるグルコースをエネルギー源としている。しかし、グルコースが少ない時にはケトン体が主たるエネルギー源となる。
- ケトン体は骨格筋、心臓、腎臓などでもエネルギー源となる。
- ケトン性昏睡 (糖尿病性ケトアシドーシス) では高血糖とともに血中ケトン体が著しく増えてアシドーシスになる。

## 2. 体内の糖質制御 (図1-3、7)

### A. グリコーゲンの合成 (glycogenesis) と

#### 分解 (glycogenolysis)

- グリコーゲンは糖質の主たる貯蔵型であり、主に肝臓や筋肉に蓄積される。
- しかし、筋、肝の両者ではグリコーゲン代謝、制御方式に大きな違いがある。
- 肝は、空腹時または“闘争、逃走”時の貯蔵燃料としてグリコーゲンを蓄える。
- 肝は、グリコーゲンに由来するブドウ糖を他の組織の使用のために放出する。
- 肝は通常、エネルギーにグリコーゲン由来のブドウ糖を用いず、肝のグリコーゲンは脳、赤血球用に、また危急時の筋に向けられる。
- 肝のグリコーゲン分解は空腹時の刺激に反応して分泌増加したグルカゴン、“闘争、逃走時”に分泌増加したアドレナリンにより刺激される。
- 骨格筋のグリコーゲンは、アドレナリンが駆動する“闘争、逃走”反応のように、特に極度活動時に直接利用できる燃料として重要である。
- 骨格筋のグリコーゲン分解は、アドレナリン (闘争、逃走) により刺激される。アドレナリンはまた骨格筋の解糖も刺激する。
- 肝でのグリコーゲン分解はグルカゴン (空腹) とアドレナリン (闘争、逃走) で刺激されるが、筋ではアドレナリン (闘争、逃走) のみが有効である。
- グリコーゲン合成

細胞内に入ったグルコース (ブドウ糖) はグルコース6-リン酸へリン酸化されたあとグリコーゲンに合成されてゆく。グルコース→グルコース6-リン酸は筋肉ではヘキソキナーゼで、肝臓ではグルコキナーゼという酵素で触媒される。

- 肝でのグリコーゲン合成は飽食時に行われる。

#### ●グリコーゲン分解

グリコーゲンは分解されて、グルコース6-リン酸を生じる。肝臓ではグルコース6-ホスファターゼが存在するため、グルコース6-リン酸からグルコースとなり細胞からグルコースが拡散してゆくことができる。一方、筋肉ではこの酵素はなく、分解されたグリコーゲンは自分の細胞内で代謝される（図1-3）。

- インスリンはグリコーゲン合成を促進する（図1-7）。

### B. 糖新生と解糖（図1-3、7）

#### ①糖新生（gluconeogenesis）

- 蛋白質や脂肪など炭水化物以外の物質を素材として、グルコースを作る代謝経路を糖新生（gluconeogenesis）という。
- 血糖の維持は、摂取した食物を吸収している間は食物から行い、その後の空腹時はグリコーゲン分解（glycogenolysis）に依存し、やがて絶食時には糖新生が行われるようになる。
- 多くの臓器では絶食時には遊離脂肪酸（free fatty acid；FFA）をエネルギー源として利用している。しかし、グルコースしか利用できない一部の臓器（脳、赤血球、腎髄質など、脳はケトン体も利用できる）を保持するために、グリコーゲン分解と糖新生が重要な役割を果たしている。
- 糖新生は主として肝で行われる。
- 糖新生の前駆体として筋蛋白質由来のアミノ酸（特にアラニン）、解糖で生じた乳酸、トリグリセリド由来のグリセロールを利用する（トリグリセリドのもう一方の分解産物である脂肪酸は $\beta$ 酸化でacetyl CoAになった後にTCA回路に入り、リンゴ酸を経て糖新生に至るが、TCA回路では $\text{CO}_2$ として2つの炭素が除かれるため正味の合成とはいえない、とする意見もある）。
- 一般的に糖新生はインスリンで抑制され、グルカゴンやコルチゾールで亢進する。
- 糖新生の代謝経路は、後述の解糖をほぼ逆行し、同じ酵素が両方向ともに作用する。
- 腎においても糖新生が行われている。

#### ②解糖

- 解糖系はグルコース代謝の第1段階である。この反応は細胞質内で進み、グルコースからグルコース6-リン酸を経て、ピルビン酸または乳酸に至り、1分子のグルコースから2分子のアデノシン三リン酸（ATP）を作り出す。この経路に続いてTCA回路を経ると、合計38分子のATPを産生することになり、非常に効率のよい代謝が完結する。しかしTCA回路は好气的条件（酸素のある状態）のみで働くため、嫌氣的（激しい）運動中の

筋肉や虚血時の心筋などでは、効率の点では著しく劣るものの、酸素の存在を必要としない解糖系が重要な役割を果たしている。

### C. 糖輸送担体（表1-1）

- ブドウ糖が細胞で利用されるためには細胞膜を通過し取り込まれる必要がある。この細胞膜での取り込みに関わっているのが糖輸送担体と呼ばれている膜蛋白であり、すべての細胞に存在する。
- 糖輸送担体は、細胞内外のブドウ糖の濃度差によって濃い方から薄い方にブドウ糖を取り込む「促進拡散型糖輸送担体」と、細胞内外のイオン濃度差（エネルギー）を利用してブドウ糖を取り込むポンプ「 $\text{Na}^+$ /ブドウ糖共輸送担体」の2つに大別される。

#### ①促進拡散型糖輸送担体

（GLUT：グルコーストランスポーター）

- 促進拡散型糖輸送担体（GLUT）は7種類（GLUT1～GLUT7）あることが知られている。
- GLUT4はインスリン依存性（インスリンにより活性化される）であり、インスリン標的臓器である骨格筋と脂肪細胞に分布し、これらの臓器における糖の取り込みに関わっている（筋／脂肪型GLUTとも呼ばれる）。
- インスリンにより、細胞質内にあるGLUT4が細胞膜上に移動してその活性を示すようになる。
- GLUT2は肝、膵 $\beta$ 細胞、小腸に分布する。肝の糖放出、膵 $\beta$ 細胞内への糖取り込みに関わる（肝型GLUTとも呼ばれる）。
- GLUT5は、ブドウ糖には親和性はなく、果糖に高い親和性が認められ、小腸の絨毛上皮側に発現しており、食事による腸管からの果糖の取込みに関わっている。

#### ② $\text{Na}^+$ /ブドウ糖共輸送担体（SGLT）後述する。

### D. 腸管における糖質の消化と吸収（図1-8）

#### ①糖質の消化

- 食物中の糖質の多くはデンプンであり、ついでショ糖（砂糖）が多く、乳糖、果糖などのほかセルロース、ヘミセルロース、ペクチンなどの小腸で消化吸収されない糖質（食物繊維）も摂取されている。
- デンプンは、約20%のアミロースと約80%のアミロペクチンからなる。アミロースは数十～数千のブドウ糖が枝分かれなく連なっている多糖類であり、アミロペクチンも1,300～100万のブドウ糖が枝分かれを作って結合した多糖類である。
- ショ糖（砂糖）はブドウ糖と果糖からなる二糖類であり、乳糖はブドウ糖とガラクトースからなる二糖類である。
- 主要な糖質であるデンプンは、まず唾液中のアミラーゼによって加水分解を受ける。ついで十二指腸腔内では、

腭液中のアミラーゼによって加水分解を受け、内部の結合がランダムに切断されて、5～10のブドウ糖からなる中間消化産物（ $\alpha$  限界デキストリン、マルトリオース、マルトースなどのオリゴ糖）が生じる。

- このように消化管の管腔内では、消化酵素による流動的な消化作用が続く（管腔内消化という）。
- 一方、小腸粘膜上皮細胞の微絨毛の頂上部付近に腭消化酵素が吸着している（糖皮という）ため、デンプンが糖皮を通過する間にも加水分解が進む（接触消化という）。
- 二糖類分解酵素などの糖質の終末消化酵素は、管腔内にいったん分泌されて消化に携わるのではなく、刷子縁膜に局在していて、基質がそこに移送されて膜表面で加水分解される（膜消化という）。
- デンプンから主として接触消化により産生されたオリゴ糖は、刷子縁膜に達してグルコアミラーゼ、マルターゼ、イソマルターゼによりブドウ糖にまで加水分解され吸収される。二糖類のショ糖、乳糖は管腔内消化を受けることなく刷子縁膜に達し、そこに局在するスクラーゼ、ラクターゼにより加水分解され、ブドウ糖、果糖、ガラクトースなどの単糖類となって吸収される。
- これらの膜消化酵素は、小腸全体にわたって比較的均一に活性を示すが、マルターゼ、スクラーゼなどの $\alpha$ -グルコシダーゼは小腸前半のほうで活性が高く、ラクターゼ活性は小腸中央部でピークを示す傾向がある（ $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の理解に重要）。

## E. 尿細管における糖の再吸収（図1-9）

- ブドウ糖は、他の低分子有機化合物と同様に腎糸球体で濾過され原尿中に移行するが、近位尿細管に精巧な再吸収機構が存在するため、尿中にはほとんど排泄されない。
- 尿細管においてブドウ糖が管腔内液から再吸収され細胞外液へ移行するためには、尿細管上皮細胞の管腔側膜と、側底膜の2つの細胞膜を通過しなければならない。
- すなわち、管腔側膜には $\text{Na}^+$ 依存性の二次性能動輸送担体（エネルギーの要るポンプ）に属する $\text{Na}^+/\text{グルコース}$ トランスポーター（SGLT）、側底膜には受動輸送担体（エネルギーは要らない）である促進拡散型グルコーストランスポーター（GLUT）がある。
- ブドウ糖の再吸収は、近位尿細管に長軸方向に沿って配列した機能特性の異なる2つのSGLTにより行われる。
- すなわち、近位尿細管の起始部には、低親和性で輸送能の大きいSGLT2があり、近位尿細管の遠位部には、高親和性で輸送能の小さいSGLT1があり、二段構えでブドウ糖の再吸収が行われている。
- SGLT2は1つの $\text{Na}^+$ の輸送と共役するが、SGLT1は2つの $\text{Na}^+$ の輸送と共役する。

○SGLT2は輸送能が大きいので、大量のブドウ糖を効率よく取り込み、残ったわずかのブドウ糖は、多くのエネルギーを消費しても、より濃縮能力の高いSGLT1で完全に再吸収する。

- このように近位尿細管には、経済性と完全性を兼ね備えた巧妙なブドウ糖再吸収系が形成されている。
- 糸球体で濾過されるブドウ糖量が近位尿細管で再吸収される量を越えると尿糖が陽性になる（通常は血糖 $170\text{mg/dL}$ が糖排泄閾値）。
- 体質的に糖排泄閾値が低い人では血糖が高なくても尿糖が陽性になる。これを腎性尿糖と呼ぶ。
- 家族性腎性尿糖では、SGLT2の遺伝子異常によりSGLT2が正常に機能しないことが原因であることが判明しており、腎性尿糖以外に健康上の問題は特にない。
- 妊娠、副腎皮質ホルモン服用、クッシング症候群では糖排泄閾値が低下し、血糖が高なくても尿糖が陽性になりやすくなる。一方、高齢者（特に女性）では糖排泄閾値が上昇し、血糖が高くても尿糖が陰性になりやすくなる。
- 糖尿病ではSGLT2の発現がむしろ増加し、糖排泄閾値が上昇している。つまり、高血糖の緩和という観点では尿糖排泄が増えたほうが有利なのにもかかわらず、逆に血糖値をより高いレベルに維持するような悪循環が作られている。
- SGLT2阻害薬が新たな糖尿病薬として2012年に登場した。
- SGLTにはSGLT1～6の存在が知られている（表1-1）

## F. 血糖の調節機構と調節因子（図1-7）

- 生体内において、血糖はおおむね $60\sim 160\text{mg/dL}$ の範囲内に維持されている。
  - 生体内の糖の供給と利用を一定レベルに保つように作動しているのが、血糖調節機構である。
  - 血糖調節の場として、糖の利用・供給の双方を行う肝臓はきわめて重要であり、筋組織、脂肪組織、腎臓なども関与する。
  - これらの臓器は内分泌系や神経系の支配を受けて、多様な条件下で血糖の調節を行っている。
  - 血糖値を維持している最大の臓器は肝臓（における糖放出）であり、肝糖放出は門脈中のインスリン／グルカゴン比に最も依存する。
- ①血糖調節に関与するホルモン
- インスリンのみが血糖降下に作用する。
  - 他のグルカゴン、カテコールアミン、成長ホルモン、ステロイドホルモンなどはすべて血糖を上昇させる（インスリン拮抗ホルモン：Counter Regulatory Hormones）（表1-2）。

## ②血糖調節に関与する神経系

- 闘争、逃走時に優位になる交感神経は血糖上昇作用があり、リラックス時に優位になる副交感神経はその反対である。
- 膵臓を支配する自律神経のうち、交感神経刺激はインスリン分泌を抑制し、逆に迷走神経刺激はインスリンの分泌を増加させる。
- 肝を支配する交感神経刺激はホルモンの作用を介することなく直接、(肝ホスホリラーゼを活性化して) 肝糖放出を促進する。
- インスリン注射などにより低血糖が起きると交感神経が反応して低血糖にうち勝とうとする。

## ③遊離脂肪酸 (FFA) の影響

- 遊離脂肪酸も血糖調節に影響を与える。
- 遊離脂肪酸濃度の上昇は、インスリンの作用を抑制する(脂肪毒性)。
- すなわち、筋肉における遊離脂肪酸の代謝(酸化)の増大はブドウ糖の代謝を抑制するので、糖利用の低下を招き高血糖をきたす。
- 遊離脂肪酸は肝での糖新生を亢進させ、糖尿病や肥満状態では肝からの糖放出を促進することによって血糖上昇に作用する。
- 更に、遊離脂肪酸は $\beta$ 細胞のインスリン分泌を抑制する。
- 糖尿病状態では血中遊離脂肪酸濃度の上昇が認められるので、遊離脂肪酸が糖代謝増悪因子として作用している可能性が大きい。

## ④インクレチン (図1-10)

経口によるブドウ糖負荷を行うと、経静脈によるブドウ糖負荷に比べ、より多くのインスリンが分泌される。小腸にはインスリン分泌を促進する因子(消化管ホルモン)が存在し、この因子が食物の摂取後に放出されるためであり、インクレチンと呼ばれる。食物(糖質に限らない)を摂取したという情報が、インクレチンの分泌を介して速やかに膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌を増幅し食後の血糖上昇を抑えて血糖を一定に保とうとしている。インクレチンとして、インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP; gastric inhibitory polypeptide)とグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1; glucagon-like peptide-1)の2つが同定されている。まず、十二指腸に栄養素が入ってくるとK細胞というセンサー細胞からGIPが放出され、インスリンの予備的な分泌が始まる。さらに栄養素が小腸の下部に達すると、L細胞と呼ばれる別のセンサー細胞からGLP-1が放出される。GLP-1のインスリン分泌増幅作用はGIPの3~5倍といわれている。腸管から血中に分泌されたGIPやGLP-1はDPP-4(dipeptidylpeptidase-4)という蛋白分解酵素によりただちに不活化されるため、GIPやGLP-1の血中半減期は数分(GIP: 約5分、GLP-1: 1~2分)である。GIPや

GLP-1はそれぞれ、膵島 $\beta$ 細胞にあるGIP受容体、GLP-1受容体に結合、adenylate cyclaseを活性化し細胞内cAMP濃度を上昇させインスリン分泌を増幅する(図1-10)。しかし、cAMP上昇単独だけではインスリンは分泌されず、Ca刺激の存在(生理的には血糖上昇時)が同時に必要である。従って、GIPやGLP-1は血糖値が低いときにはインスリン分泌を促進しないが、血糖値が高いときにインスリン分泌を促進する。新たな糖尿病治療薬として、DPP-4の作用を受けないGLP-1アナログやDPP-4阻害薬が開発されている。

GLP-1やGIPは膵 $\beta$ 細胞の増殖を促し、 $\beta$ 細胞のアポトーシスを抑制することが知られており、この点でもGLP-1アナログ製剤への期待が大きい。また、GLP-1の膵外作用として、末梢神経を介した胃排泄能の遅延、胃酸分泌の抑制、中枢神経を介した食欲抑制、体重減少などが知られている。

## ⑤アディポネクチン

脂肪組織はアディポサイトカインと呼ばれるさまざまな生理活性物質を分泌する内分泌器官であることが明かにされてきた。その中でも特に、アディポネクチンは内臓肥満蓄積に伴い血中濃度が低下していること、アディポネクチンはインスリンの効き(インスリン感受性)を良くすることや抗動脈硬化作用を有することが示され、メタボリックシンドロームにおける中心的役割を演じている可能性が高い。インスリン抵抗性(インスリン感受性の反対)は(内臓)脂肪細胞の肥大や血中のアディポネクチン濃度の低下と良く相関する。血中のアディポネクチン濃度の低下は、糖尿病の原因となるインスリン抵抗性の良い指標となることが示されている。アディポネクチンはAMPK(AMP-activated protein kinase)の活性化やPPAR $\alpha$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ )の活性化を介して、糖取り込みの促進や脂肪酸燃焼に関わっているようである。糖尿病治療薬であるチアゾリジン薬や高血圧薬であるアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の投与によって、糖尿病患者の血中アディポネクチン濃度が増加することが報告されており、これらの薬剤の抗糖尿病、抗動脈硬化作用はアディポネクチンを介している可能性がある。

## 3. インスリン (図1-11)

## A. インスリンの合成、分泌

- インスリンは、51個のアミノ酸からなり、A鎖(21個のアミノ酸)とB鎖(30個のアミノ酸)の間に2つのS-S結合を有するペプチドホルモンである。
- まずリボゾーム上で110個のアミノ酸よりなるプレプロインスリンが合成される。
- 粗面小胞体で86個のプロインスリンとなり、分泌顆粒

(未熟顆粒)となる。

- 未熟顆粒で、プロインスリンからインスリンとCペプチドにプロセッシングを受ける。
- 細胞外からのインスリン分泌刺激に応じてインスリンが分泌される。
- インスリンとCペプチドは同じ数(1モル:1モル)が分泌される。

## B. インスリン分泌調節 (図1-12)

- インスリンの分泌は、一般にはブドウ糖、アミノ酸などの基質によって調節されている。
- 分泌促進因子のなかで生理的に最も重要なものはブドウ糖である。
- グルコースによるインスリン分泌の過程: 膵β細胞のGLUT2を介したグルコースの取り込み、グルコキナーゼなどによるグルコースの代謝(解糖系+TCA回路)によるATPの産生、産生されたATPによるK<sub>ATP</sub>チャネルの閉鎖と、その結果起こる細胞膜の脱分極、脱分極に伴う電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネル(VDCC)の開閉と、Ca<sup>2+</sup>の細胞内への流入、Ca<sup>2+</sup>により誘発される分泌顆粒の細胞膜への融合と、顆粒中のインスリンの放出。

## C. インスリンの作用 (図1-7、12)

- インスリンの(主要な)標的臓器は肝臓、骨格筋、脂肪細胞である。
- 骨格筋、脂肪細胞の糖輸送体はGLUT4であり、インスリンによりGLUT4は細胞質内から細胞膜上に移動し、骨格筋、脂肪細胞での糖の取り込みが10~20倍亢進する。
- 肝臓の糖輸送体はGLUT2であり、肝臓の糖の取り込みにはインスリンは直接には関与しない。インスリンは、肝臓で、グルコキナーゼを活性化させ、間接的にグルコースの肝臓への取り込みを増加させる。グリコーゲン合成、糖新生に関わる酵素の働きを調節し、グリコーゲンの合成は亢進される(インスリンは、肝臓の糖放出率を低下させ、糖取り込み率を増加させる)。

糖尿病では、空腹時には、糖新生抑制作用のあるインスリンが不足する為、肝臓での糖新生が亢進する(空腹時高血糖になる)。また食後には、肝臓の(門脈血からの)糖取り込みや、筋肉や脂肪組織の糖取り込みが低下し、また、肝臓での糖新生が抑制されず、糖放出の抑制が低下する(食後高血糖になる)。

脂肪細胞における脂肪分解はインスリンにより抑制される。

- 逆にインスリン欠乏(糖尿病)時には、GLUT4が活性化されず骨格筋、脂肪細胞でのブドウ糖の取り込みが低下してブドウ糖欠乏状態となり、エネルギーは蛋白質および脂質に依存するようになる。そのため、蛋白質から

の糖新生が亢進し、脂肪の異化が促進される。脂肪の異化が促進された結果、高脂肪酸血症を引き起こす。

インスリンは、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseを、細胞質から細胞膜に移動させて活性化させる作用がある。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaseは、3ケのNa<sup>+</sup>を細胞外に汲み出すのに伴い、2ケのK<sup>+</sup>を細胞内に取り込むポンプである。ゆえに、インスリン欠乏時のケトアシドーシスの際には細胞内へのK<sup>+</sup>の移動が滞って高カリウム血症になりやすく、逆にケトアシドーシス時のインスリン治療中には低カリウム血症に注意する必要がある。

## D. インスリン受容体

- インスリンは、細胞膜インスリン受容体と結合することにより、その作用を発現する。
- インスリン受容体はαサブユニット(分子量約13万5,000)とβサブユニット(分子量約9万)より構成される糖蛋白である。
- αサブユニットにはインスリン結合部位があり、βサブユニットには、インスリンによって活性化されるチロシンキナーゼ活性がある。
- 受容体後シグナル伝達機構: 複雑なので省略

# 4. 糖尿病の歴史 (文献2を改変)

## A. インスリン発見まで

紀元前

BC2050 (エジプト第11王朝、テーベより起こり全エジプトを統一)

BC1500? ●GM EbersがエジプトThebesの墓で発見したBC1500年頃のものと思われるエーベルス・パピルス(医学文書)に、糖尿病らしいものの記載がある。

BC800 (インドバラモン教(Hindu教)の成立)

BC600 ●ヒンズー医師Susrutaは、糖尿病の症状について詳細な記載をしている。当時すでに糖尿病をmedhumehaすなわち蜜の尿と称し。尿の甘いことを発見していた。

BC600~300 (ギリシア古典文化。アテネの全盛 BC443~429)

BC300 ●MemphisのAppolloniusとApameaのDemetriusは、diabetesという言葉を使ったという(これはサイフォンを意味した)。

BC202~ (前漢)

BC27~ (ローマ帝国)

紀元

1~2世紀 ●「黄帝内経素問」には糖尿病を消渴と称し、多飲、口渴、るいそう、化膿症、陰萎、美食、肥満との関係が述べられたという。

●Aulus Cornehus Celsusは糖尿病についてふれ、節食と運動を勧めたという。

●Rufus of Ephesusは、膵をpancreas(pan=すべて、creas=肉)とよんだという。膵ははるかに後世になって日本で作られた文字(宇田川玄真)。

●Aretaeus(81~138)は、小アジア東部の古代ローマ

属州Cappadociaの医師であるという。Aretaeusは糖尿病についてきわめて詳細にその症状を述べ、これは古代医書の中で糖尿病にふれたもっとも秩序ある記載であるとされる。ただし尿の甘味についてふれていない。また Aretaeusは、糖尿病は女に多く男には多くないとしている。

- 2世紀 ●Claudius Galenus (131~210) は、膵をpan creasのほかcallicreasともよんだ。また糖尿病をdiarrhea、hydrops matellae (しびん水腫)、urine prfluvium (尿流出) あるいはdiabetesとよび、腎が水を止めえないと考えた。ただし膵と糖尿病の両者の関係はもちろん問題となっていなかった。
- 張仲景「金匱要略方論」の中で、糖尿病を消渴と称し、これは男に多いと述べている。
- 7世紀 ●孫思邈 Sun Sseminao「千金方」において糖尿病の症状を詳述。脱水、意識障害、死亡までの経過を書いている。また食事療法の重要性を説き、治療を薬よりもまず食事で始めるとした。
- 618~701 (唐)  
(大宝律令)
- 1000 ●Avicenna (980~1036) は「Canon Medicina」の中で糖尿病について、食欲亢進、性功能低下、壊疽、尿は甘いとし、原因は腎にあるとした(1200年代からヨーロッパ各地に大学)。
- 1314 ●John of Gaddesdenは糖尿病患者の尿の甘いことを記述したという。この記事は人目にふれず。
- 1400~16世紀 (ルネッサンス)  
(宗教改革1517~)
- 1543 ●Andres Vesalius (1514~1564)「人体の構造」を発表。
- 1674 ●Thomas Willis (1621~1675、イギリス) はPharmaceutice Rationalisの中で糖尿病を詳細に述べた。「昔は少なかったが、酒をのむ機会がふえて日常ありふれた病気になった」「腎よりも血液の変化が重要である」「尿は飲んだ液と異なる」「尿は蜂蜜や砂糖が入っているように甘い」「牛乳療法が有効である」などの記載が注目される。
- 1683 ●Johann Conrad Bfunnerはイヌの膵を取ると口渇が起こるとした。この発見は人目にふれずに終わった。
- 1788 ●Thomas Cawley (イギリス) は糖尿病に関する論文を掲載し、膵に原因があるらしいとした。
- Lancereaux (フランス) は糖尿病をやせ型 diabete maigreと肥満型diabete grasとに分け、膵に変化があるとしたという。
- 1797 ●John Rolloは糖尿病の食事療法を示した。
- 1853 ●Eduard von Jaegerは糖尿病患者に、網膜炎(今日の網膜症)が起こるとした。
- 1855 ●Claude Bernard (1813~1878) は血液中の糖は肝で作られ、グリコーゲンが血糖となるとした。ただし糖尿病の原因は、肝を支配する神経の異常であるとしたが、膵については触れていない。
- 1869 ●Paul Langerhans (ベルリン大学22歳) は膵島を発見したが、その意味は不明のまま41歳にて死亡。1893年、G.G.LaguessenによりLangerhans島と名づけられた。
- 1889 ●Joseph von Mering (1849~1908) とOscar Minkowski (1858~1931) は、イヌに膵摘出糖尿病を作製した。
- 1921 ●Frederick Grant Banting (1891~1941) とCharles Herbert Best (1899~1978) は、イヌの膵からインスリンの抽出に成功した。

## B. インスリン発見以降

- 1922 ●Collipによって作られた膵エキ스가人類の糖尿病に初めて臨床効果を示した。
- Eli Lilly社からインスリンの供給開始。(翌年、塩野義商店が輸入、市販)
- 1923 ●Banting32歳でノーベル賞受賞
- 1926 ●インスリンの結晶化に成功、純度の高いインスリンの供給が可能に。
- 1936 ●Nordisk研究所のHagedornにより作用時間の長いインスリン(プロタミンインスリン)が作られた。
- 亜鉛を加えさらに持続時間の長いプロタミン亜鉛インスリン(PZI)が作られる。
- 1946 ●Hagedorn研究所で中間型インスリンが作られた。
- 1950 ●上記インスリンがNPHインスリン(Neutral Protamine Hagedorn)として市販される。
- 1951 ●プロタミンを含まず亜鉛だけの持続性インスリン、レンテ系インスリンが作られる。
- 1955 ●Sangerらがインスリンのアミノ酸配列を明らかにする。
- 1956 ●Berson&Yalowがインスリンのラジオイムノアッセイ法を確立。
- SU薬(トルブタマイド)の登場
- 1957 ●ビグアナイド剤(フェンホルミン)の登場。
- 1967 ●プロインスリンの発見
- 1969 ●第二世代SU薬(グリベンクラミド)の登場
- Cuatrecasasによるインスリン受容体説
- 1970 ●UGDP(University Group Diabetes Program)の発表(SU薬による心血管死の増加)。
- モノコンポーネントインスリン(高純度インスリン)の製品化。
- 1977 ●米国でフェンホルミンが発売中止(乳酸アシドーシスのため)。
- 1979~1981 ●ヒトインスリンの製品化。
- 1985 ●ペン型インスリン注入器の登場(デンマーク、日本は1988年)
- 1990 ● $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、アカルボースの登場(ドイツ)(日本ではグルコバイとして1993年に登場)。
- 1996 ●DCCTの報告
- 1995 ●米国でメトホルミンが承認される。
- 1995 ●超速効型インスリン(リスプロ)の登場(南ア)。
- 1997 ●インスリン抵抗性改善薬、トログリタゾン(ノスカール)の登場(日本)。
- 1998 ●UKPDSの最終報告
- 1999 ●速効型インスリン分泌刺激薬、ナテグリド(ファステック、スターシス)の登場(日本)。
- 2000 ●世界初の屍体膵島移植に成功(エドモントプロトコール、カナダのアルバータ大学)。
- 2001 ●超速効型インスリンアナログ(ヒューマログ)の発売(日本)
- 2003 ●持効型インスリンアナログ(ランタス)の発売(日本)
- 2005 ●世界初の生体膵島移植に成功(京都大学移植外科)
- GLP-1類似化合物であるエクセナチド(Byetta)の発売(米国)。
- 2006 ●DPP-4阻害薬であるシタグリプチン(Januvia)の発売(米国)。
- 2009 ●シタグリプチン(ジャヌビア、グラクティブ)の発売(日本)
- 2010 ●GLP-1アナログであるリラグルチド(ビクトーザ)の発売(日本)

- |      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| 2012 | ●SGLT2阻害薬（ダバグリフロジン）が世界で初めてオーストラリアで発売される。 |
| 2014 | ●イプラグリフロジンをはじめとするSGLT2阻害薬が日本で発売される。      |

#### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編：改訂第7版 糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 2) 平田幸正：糖尿病の治療 第2版 文光堂, 2003

## 2. 糖尿病の基礎－1－（異常のメカニズムを中心に）

### 1. 糖尿病とはなにか

糖尿病は、インスリン作用不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子とがともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来しやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。

〔日本糖尿病学会 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）2016〕

この糖尿病の概念を理解するために、本章では「インスリン作用不足による慢性高血糖」、「疾患群」、「遺伝因子と環境因子」などについて2型糖尿病を中心に概説する。なお、「特有の合併症」は5章で、「動脈硬化症」については6章で解説される。

### 2. インスリン作用不足がもたらす変化

#### A. インスリンの主要な標的臓器における代謝の変化

インスリン受容体はすべての組織にあるので、インスリンの作用はいかなる組織にも作用しうが、代謝上の重要性からインスリンの三大標的臓器は、肝臓、骨格筋、脂肪組織である（1章）。

##### ① 肝 臓

インスリン作用不足により、糖新生の亢進とグリコーゲン分解が亢進して細胞内ブドウ糖の産生が亢進し、血中に放出（肝糖放出）されて、血糖値が増加する。一方、肝臓の糖輸送担体はGLUT2であり、肝臓はインスリン作用に依存しないでグルコースを取り込むが、インスリン作用不足によるグリコーゲン合成の低下により間接的にブドウ糖の取り込みは減少する。

##### ② 骨格筋

GLUT4を細胞質から細胞表面へと動員（トランスロケーション）するインスリンの作用不足により、細胞膜におけるGLUT4の発現が妨げられ、血中からのブドウ糖取り込みが減弱する。細胞内のグルコース不足を感知して、脂肪の分解が亢進し筋肉の収縮に使われる。タンパク質の合成は減弱、分解が促進されてアミノ酸放出が増加する。

##### ③ 脂肪組織

骨格筋と同様に、GLUT4を細胞表面へと動員するインスリンの作用不足により、血中からのブドウ糖取り込みが減弱する。細胞内のグルコース不足を感知して、脂肪の分解が亢進し、血中に遊離脂肪酸（FFA）とグリセロールが動員される。

このようにブドウ糖は肝臓から全身循環系（血液中）へ

供給が過剰となる一方で、大きな消費先（骨格筋と脂肪組織）を失い、血液中から消費されにくくなる。「血液中にブドウ糖が入ってくるのに出て行かない」状態、これが糖尿病における高血糖である。

### 3. インスリン作用不足の意味と現われ方

インスリン作用不足はインスリン分泌不全とインスリン抵抗性により生じる。

#### A. インスリン分泌不全；

インスリン自体が不足している状態。

これは、膵β細胞（インスリン分泌細胞）数の減少や膵β細胞の機能障害により、インスリンの需要に供給が間に合わない状態である。その原因としては、膵β細胞の特異的な炎症（1型糖尿病）、膵全体の炎症（膵炎）、膵切除（膵炎や膵腫瘍の手術療法後）、先天的な膵β細胞の遺伝的異常、化学物質による膵β細胞の破壊（ストレプトゾシン糖尿病ラットなど）などがある。その他、2型糖尿病の病態の中で分泌不全をきたす機序として、過剰分泌の果てのβ細胞の疲弊、糖毒性、脂肪毒性などがある（後述）。

#### B. インスリン抵抗性；

インスリンが量的にはある程度存在していても、その効果があらわれにくい、効きにくい状態（身体組織がインスリンの作用に抵抗している状態）。

病態によっては、膵β細胞機能は維持されている、場合によってはむしろインスリン過剰分泌により高インスリン血症になっている場合もある（効きにくいので、効かそうとして⇒高い血糖を下げて代謝異常を代償しようとして）。ただし、この状態が長く続けばいずれは分泌不全に陥る。

インスリン抵抗性の原因としては、環境因子・遺伝因子の他、ホルモン異常（クッシング症候群やバセドウ病など）、ステロイドなどの薬物などともに、メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪型肥満が上げられる（6章参照）。さらに、高血糖自体がインスリンの作用を邪魔してインスリン抵抗性を高める（糖毒性）。

以上のように、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性とがさまざまな割合で併発して、糖尿病という状態を形成する。

### 4. 糖尿病の分類とその意味

糖尿病を整理して理解するためには、この「インスリン抵抗性」と「インスリン分泌不全」とがいかなる原因で起こっているのか（成因分類）と、どの程度の状態か（病態分類）

とをあわせて考えることが有用である。

成因分類では、どういう原因で高血糖になっているのかという視点で糖尿病を分類する（表2-1）。1型糖尿病では膵 $\beta$ 細胞が特異的炎症により破壊される。 $\beta$ 細胞の炎症には自己免疫が関与するが、自己免疫機序が証明されない特発性のものである。

2型糖尿病は、インスリン抵抗性+インスリン分泌不全（後述）で起こってくる。両者の関与の割合は、幅広く様々である。わが国の糖尿病の大部分は2型糖尿病であり、その発症にはライフスタイルが大きく関与する。一方で、2型糖尿病は「他の分類に当てはまらないもの」であるともいえる。その他のカテゴリには、特定の機序・疾患によるもの、ある特定の遺伝子の異常により発症することが同定されたものの（原因が特定されるまでは2型糖尿病に分類される）が含まれる。ホルモン異常、膵を含むほかの臓器の異常、原因薬剤が存在するものも、その他に含まれる。また、妊娠中に初めて発症または発見された糖代謝異常を妊娠糖尿病として別途に取り扱う（8章参照）。

一方病態分類は、現在の糖尿病状態の程度を示すものであり、「正常領域」「境界領域」「糖尿病領域」に分ける（図2-1）。「糖尿病領域」はさらに、「インスリン不要」、「高血糖にインスリンが必要」、「生存のためにインスリンが必要」、の3領域に区分される。このうち前2者を「インスリン非依存状態」、後者を「インスリン依存状態」と称する。図2-1に示すように「病態分類」と「成因分類」とをあわせて二次元的に考える。

病態分類においては、インスリン作用不足の進行や、治療による改善などで所属する領域が変化する。すなわち、右向き矢印➡は糖代謝異常の悪化を示し、左向き矢印➡は糖代謝異常の改善を示す。白抜き線は糖尿病まで至っていない状態、黒塗り線は糖尿病領域で、実線は頻度が高い（ありがちな）状態、破線は頻度が低い（まれな）状態である。1型糖尿病であってもまれに食事療法だけで血糖が正常領域に至ることもある（例えばハネムーン期、3章参照）。2型糖尿病では膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能は低下しているものの、ある程度保たれている。インスリン抵抗性の強い症例ではむしろインスリン分泌は亢進している場合もある。基本的にインスリン分泌が廃絶することはない、生存のためにインスリン注射が必要になることはまれである。しかし、重症感染症や肥満例での清涼飲料水の多飲などに際して、一時的にインスリン依存状態となることがあり、ケトアシドーシス、脱水などの結果、糖尿病性昏睡に至ることもある。また、妊娠糖尿病では妊娠終了後には血糖が正常化することもまれでない（8章参照）。いったん「糖尿病」域に至ったものはたとえその後改善しても、臨床的に糖尿病として考える。

## 5. 2型糖尿病における「インスリン作用不足」

### A. 2型糖尿病の発症進展機序

2型糖尿病では膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能は低下しているものの、ある程度保たれている。インスリン抵抗性の強い症例ではむしろインスリン分泌は亢進している場合もある。そのため典型例では緩徐に口渇、多飲、多尿、体重減少などの症状が現れるが、自覚症状を全く欠いたまま長く経過する症例も多い。このためしばしば長期間放置され、合併症がかなり進行して初めて診断されることが少なくない。

図2-2は、2型糖尿病の発症進展機序を表している。インスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす複数の遺伝因子に過食（特に高脂肪食）、運動不足などの生活習慣、およびその結果としての肥満が環境因子として加わりインスリン作用不足を生じ、2型糖尿病が発症する。さらにインスリン分泌低下・抵抗性のそれぞれがブドウ糖毒性などにより増悪する。2型糖尿病の病態は明らかに不均一である。遺伝的にも不均一で、複数の疾患感受性遺伝子がいろいろな組み合わせで関与していると考えられる。

### B. 2型糖尿病における血糖応答とその制御因子の変化

健常人の血糖応答とその制御因子を模式化すると図2-3の実線のようになる。インスリンは空腹時にも少量分泌されているため（基礎分泌）、肝臓での糖新生とグリコーゲン分解は抑制されている。基礎分泌により刺激された骨格筋や脂肪組織での糖取り込み率と、血糖値やインスリンレベルに影響されない脳・中枢神経系や血球成分によるブドウ糖取り込み率の和がマッチして、血糖値は狭い正常域に保持されている。一方、食事によりブドウ糖が門脈に流入すると、肝でのブドウ糖取り込みを免れたブドウ糖が大循環血中に増加して、食後の血糖値が上昇する。この食後の血糖値のわずかな上昇を感知して、瞬時にインスリンが膵 $\beta$ 細胞から分泌され門脈に流入する（追加分泌）。その結果、門脈内のインスリン濃度は上昇し、肝のブドウ糖放出（肝糖放出）は低下、肝のブドウ糖取り込みは上昇する。インスリンの追加分泌により、骨格筋・脂肪組織でのブドウ糖取り込みは上昇し、やがて血糖値は前値に復する。このように、正常ではインスリンの基礎分泌と追加分泌により血糖値が狭い範囲で維持されている。

2型糖尿病の初期では、食後のインスリン追加分泌（なかでも初期分泌反応）が遅延・低下し、そのため肝での糖の放出抑制が不十分となり、食後の血糖が上昇する。食後の高血糖が持続すると、糖毒性を介してインスリンの基礎分泌もやがて低下、空腹時の血糖も上昇するようになる（図2-3の点線）。

しかし、これら臓器間での血中ブドウ糖調節機構は極めて複雑である。インスリンだけでなくグルカゴンなどのインス

リン拮抗ホルモン分泌動態、消化管からのインクレチンによる調節や神経のみならず、臓器間での脂質や蛋白の流入を介しても調節されている。肝臓における糖放出は門脈のインスリン／グルカゴン比が最大の決定因子である。グルカゴンの分泌は、健常人では食後に低下するが、2型糖尿病ではむしろ増加しており、食後高血糖に寄与している (図2-3)。

肝臓における糖新生は脂肪組織から供給される脂肪酸およびグリセオール、および骨格筋から供給されるアミノ酸により調節される。脂肪組織では細胞内に流入したブドウ糖から脂肪が合成される。筋肉では、遊離脂肪酸の流入によりブドウ糖の取り込みが減弱する (FFA-glucose cycle)

### C. インスリン抵抗性 (図2-4)

インスリン抵抗性とはインスリンの血糖降下作用が十分に発揮されない状態であり、膵β細胞量機能が保たれている限りは、代償性高インスリン血症を伴う。2型糖尿病や肥満におけるインスリン抵抗性は全身のインスリン作用が一様に低下した状態ではなく、インスリン抵抗性のない臓器や経路では高インスリン血症によりインスリン作用の過剰が生じる可能性がある。例えば、インスリンは代謝制御以外にも細胞増殖を刺激する作用をもつ。2型糖尿病や肥満者では対照に比し癌の発生が多いことが知られているが、インスリン抵抗性に伴う高インスリン血症が細胞の増殖を過剰に刺激することがその一因と考えられている。また、インスリンは交感神経活性化作用や腎でのNa再吸収促進作用をもつ。インスリン抵抗性患者で高血圧の合併頻度が高いのも、高インスリン血症による交感神経の活性化やNa再吸収促進の過剰が関与している可能性がある。すなわち、肥満や2型糖尿病におけるインスリン抵抗性とは、インスリンによる代謝調節の障害とインスリン作用の過剰が共存した病態であり、両者が相まって様々な疾患の病態基盤となると考えられている。インスリン抵抗性は、図2-4に示すような病態によって生じる。その中で、脂肪毒性と糖毒性はインスリン抵抗性だけでなく、後述するようにインスリン分泌低下にも関与している。

### D. インスリン抵抗性からインスリン分泌低下に至る過程

2型糖尿病の自然史における膵β細胞量の変化の模式図を図2-5に示す。2型糖尿病の発症の約10~15年前からインスリン抵抗性は存在するが、初期には、膵β細胞がインスリン抵抗性を代償しようとその容積を増加させるため、インスリン分泌が増加し、インスリン抵抗性は完全に代償される。そして、糖尿病を生発発症しない人においては、この代償機構が継続するため、インスリン抵抗性の存在下でも単純肥満を呈するだけで糖尿病にはならない (第1期)。しかし、将来糖尿病を発症する人においては、何らかの遺伝的な膵β細胞の不具合により、膵β細胞容積増加の代償不全が認められ、やがて必要なだけのインスリン分泌機能を保てなくなる。空腹時

の血糖値は正常でも、食後高血糖を示すようになる (第2期)。その後も、膵β細胞の代償不全が進むと、食後血糖値のみならず空腹時血糖値も高値を示し、糖毒性のためにインスリン生成やインスリン分泌も低下してくる。依然としてインスリン抵抗性は存在するので、膵β細胞容積は本来であればインスリン抵抗性がない状態よりも増加するはずであるが、膵β細胞容積の減少が認められ膵β細胞機能は徐々に低下する (第3期)。その後、膵β細胞は、アミロイド沈着やインスリン分泌顆粒の脱顆粒、膵島の構造の乱れを伴った著明な構造変化をきたすようになり、極度のインスリン分泌不全状態となる (第4期)。

2型糖尿病は、インスリン抵抗性に対する膵β細胞の代償不全状態であるが、膵β細胞量が増えないだけでなく、正常よりも減ってしまう。このことは、糖尿病状態では積極的に膵β細胞容積の減少をもたらし悪化因子の存在を示唆する。そのようななかで、インスリン抵抗性により誘導される高FFA血症が、膵β細胞機能不全に関与する可能性が示唆されており、脂肪毒性とよばれる。ヒトの膵島を用いた検討でも、FFAがアポトーシスを誘導することが知られている。

膵β細胞の代償不全がいったん出現すると、高血糖が出現する。高血糖は短期的には膵β細胞の増殖刺激として働くが、慢性的には膵β細胞に対し毒性的作用を有し、これを糖毒性とよぶ。

### E. 2型糖尿病の遺伝因子

2型糖尿病では「インスリン分泌不全」と「インスリン抵抗性」の両者に遺伝因子が関与している。

#### ①単一遺伝子病タイプの糖尿病

2型糖尿病の数パーセントは単一遺伝子の異常により引き起こされる。この場合、遺伝因子の効果が強く、ほとんど環境因子の寄与なしに発症しうる。すなわち、原因遺伝子は疾患の「決定因子」となる (表2-2)。代表的なものとして、若年発症を特徴とするMODY (maturity-onset diabetes of the young)、母系遺伝と難聴を特徴とするミトコンドリアDNA異常 (主に3243点変異)、高度のインスリン抵抗性を示すインスリン受容体異常症、などが挙げられる。一般に若年発症で、家族歴や特異な随伴症状から遺伝子異常が疑われ、異常の同定で確定診断となる。単一遺伝子病タイプは糖尿病の1~数%を占めると推定されている。多くは2型糖尿病に紛れており、実臨床の現場では、その可能性を疑うことが重要である。原因遺伝子が同定された場合は、「特定の原因によるその他の型の糖尿病」に分類される (後記)。

#### ②多因子遺伝子病タイプの2型糖尿病

##### a. 俟約遺伝子説について

ヒトは進化の過程で長く飢餓の時代を経ており、エネ

ルギーを蓄積しやすい遺伝子型などが生存競争に有利であった。しかし、飽食の現代においてはこうした遺伝子型は余剰なカロリーを蓄積し、インスリン抵抗性を引き起こし、肥満傾向や糖尿病などの遺伝的背景となったという考え方がある。これを「Thrifty Genotype（倹約遺伝子）仮説」と呼び、ライフスタイルの西洋化により生活習慣病の増加が著しい、という事実を説明する根拠の一つとされることがある。

## b. 遺伝子解析の現状

2型糖尿病の遺伝要因を明らかにするため、これまで全ゲノム関連解析（Genome-wide association study：GWAS）や連鎖解析が行われてきた。こうした解析によって多数の糖尿病感受性遺伝子が明らかになってきたが、いまだほとんどの2型糖尿病症例においてその遺伝要因は未知のままである。近年、個人ゲノムの全エクソンを網羅的に解析するエクソーム解析が実用化され、糖尿病の分野においても家族歴濃厚な症例の研究や大規模症例対象研究についてこの解析が応用されつつある。また、環境因子がどのように2型糖尿病発症に関与するのか、病気になりやすい体質が次世代に受け継がれていくのかといったことも、最近のエピゲノム制御機構の研究によって、その一端が明らかにされつつある。

## c. GWAS

多因子遺伝病の解析では、疾患感受性遺伝子の頻度が、患者群と対照群とで統計学的に異なることを利用する関連（または相関）解析が用いられる。また、疾患への寄与が想定される分子の解析を行ういわゆる「候補遺伝子アプローチ」が長い間行われてきたが、疾患の遺伝の全体像を説明するには至らなかった。

これに対し、ゲノム全体を対象として、多数の一塩基多型（single nucleotide polymorphism：SNP）を用いて関連解析を行う、GWASが、疾患遺伝子研究のブレイクスルーとなった。GWASによって、2型糖尿病では、現在までに80を超える遺伝素因が報告されている（図2-6）。

### ⑦ TCF7L2

欧米人で最も強力な2型糖尿病疾患感受性遺伝子である。日本人においても同様の結果が示されているが、リスクアレルの頻度は欧米人に比べてかなり低い。特にイントロン3のSNPがインスリン分泌低下を介して疾患のリスクを高めている。

### ④ KCNQ1

GWASによって、初めて東アジア人から得られた2型糖尿病遺伝因子がKCNQ1であり、日本から報告された。日本人2型糖尿病において、現時点で最も重要な遺伝子と思われる。2型糖尿病と相関するSNPはイントロン15領域に存在し、インスリン分泌障害を介して疾患感受性をあげる。KCNQ1は細胞膜上に存在する電位依存性

KサチャネルのQサブユニットをコードし、QT延長症候群の原因遺伝子であることが知られていたが、2型糖尿病の疾患感受性にかかわるSNPはそれとは独立したものである。このSNPがなぜインスリン分泌低下を生じるのかは今後の研究課題である。

### ⑤ FTO

FTO遺伝子は、肥満を伴う糖尿病の発症にかかわる遺伝子としてGWASにより同定され、その後、核酸の脱メチル化酵素であることが報告された。エネルギー消費や食欲の制御、特に中枢神経ではエビジェネティックな代謝調節に関連することが示唆されている。

### ⑥ GWASとmissing heritability

GWASによって、これまで80を超える2型糖尿病の疾患感受性領域が明らかにされ、遺伝素因を用いた遺伝的リスクスコアによる発症予測モデルの構築が試みられてきたが、2型糖尿病の発症予測力はまだ不十分であり、現段階では2型糖尿病の遺伝因子のうち10～15%前後しか説明できないとみられている。GWASで説明できない遺伝的背景は「missing heritability（行方不明の遺伝力）」とよばれる（図2-7）。

一方、遺伝的ハイリスク群に対して、発症前から生活習慣へ介入すると、ハイリスクでない群と比べて発症率の差がなくなることが報告されている。予防という観点からすると、遺伝的ハイリスク群の抽出は先制医療の1つとして期待される。

## d. エクソーム解析

「missing heritability」の中身として、「頻度は比較的まれであるが、効果はもう少し強い」遺伝因子の存在が注目されており、SNPだけでなく、欠失、コピー数の多型、広い領域の構造変化などのゲノムの多様性を含めた解析が必要になってきた。こうした現状を打開する手段として、2007年に次世代シーケンサーによる解析が開発された。

次世代シーケンサーを用いた解析の1つであるエクソーム解析とは、全ゲノムのうち蛋白質に翻訳される領域であるエクソンの配列を網羅的に解析する手法である。エクソンは全ゲノムのうちの1.5%程度であるが、疾患の原因となる変異の85%がエクソンに存在すると推定されていることから、家族集積性のある疾患や比較的まれな疾患の原因遺伝子の同定を目的として、全ゲノムシーケンスに比べて安価で容易なエクソーム解析が行われるようになった。この解析を用いて糖尿病発症に大きな影響を与える新規遺伝子変異を同定したという報告は現時点では存在しないが、今後の進展が期待される。

## e. 2型糖尿病とエピゲノム

生活習慣病の発症には遺伝因子と環境因子の両者の相互作用が重要な役割を果たす（図2-8）。しかしながら、

環境因子がどのように疾患発症に関与するのか、病気を発症しやすい体質を規定するのか、その体質が次世代に受け継がれるのかといった疑問に対する答えは十分にはわかっていない。最近、エピゲノム制御機構の研究によって、その一端が明らかにされつつある。

#### ⑦ エピゲノム制御機構

遺伝子DNAはヒストンに巻き取られてクロマチンを形成し、さらにそれが集族して染色体を形成することで、核内に凝縮した形で収納されている。このクロマチンは4種のヒストン蛋白質2組からなる8量体の蛋白質の芯に巻き取られた構造をしている。このように凝縮して収納された構造のなかに含まれる遺伝子の転写を制御するためには、空間的に標的部位を緩めることやその周囲に制御蛋白複合体を誘導することが必要であり、ヒストン修飾やDNAのメチル化などのエピゲノム修飾がこれらの制御にかかわる。エピゲノム制御はゲノム配列とは独立した遺伝子発現の制御機構であり、環境に柔軟に対応することができる。したがって、2型糖尿病発症における環境要因の作用機序を理解するうえでエピゲノム制御を理解することは重要である。

エピゲノム制御として、DNAのメチル化修飾とヒストンN末端を中心に起こる翻訳後修飾の他に、microRNA (miRNA) による転写制御やクロマチンの再構築による転写制御なども近年注目されている。

#### ① エピゲノムと疾患発症

エピゲノムが疾患発症に関与する証拠として最もよく示されているのは、第二次大戦中のオランダ飢饉後の疫学調査である。この調査で、低栄養状態にある母親から生まれた低出生体重児は、胎児期の栄養不足の影響によって、成人後、高頻度に糖尿病・肥満を発症することが報告された。

エピゲノムと疾患発症の関係を提示するもう1つの重要なアプローチは、一卵性双生児を対象とした追跡調査である。これまでの研究結果から、肥満発症における遺伝的素因の関与は多く見積もっても70%以下であることが示されている。

## F. 2型糖尿病の環境因子

2型糖尿病の発症増加には、ライフスタイルの変化による環境因子が大きく関与していることは明らかである。環境因子の多くはインスリン抵抗性に関与する。

### ① 肥 満

肥満はそれ自体も遺伝因子と環境因子から成るが、インスリン抵抗性を増強させ、糖尿病発症に促進的に作用する。肥満の判定にはBMIが一般的によく用いられ、BMI 24 kg/m<sup>2</sup>程度の軽度肥満からすでに糖尿病のリスクが存在し、BMI 22kg/m<sup>2</sup>以下に比べて24.0～24.9kg/m<sup>2</sup>の群でも

糖尿病発症相対危険度は5倍とされる。このように、体格指数 (BMI) は糖尿病の発症リスクと強く関連する (図2-9)。

軽度のBMIの増加 (<25) も糖尿病のリスクを高める。また現在のBMIだけでなく、過去の最大体重 (特に女性、図2-10) や、成人してからどれだけ体重が増加したか (図2-11) も2型糖尿病の危険因子となる。BMIより中心性肥満や内臓肥満のほうが2型糖尿病との関連が大きいといわれている。さらに、境界型を指摘された後に減量に成功 (図2-12) すれば、糖尿病への悪化を防止できる。

肥満の時期としては、男女とも18～20歳以降の体重増加 (いわゆる中年太り) が糖尿病発症リスクとなるという報告が多い。一方、米国の看護師を対象とした研究 (Nurses Health Study) では、成人以降の体重増加とともに18歳時の肥満もやはり糖尿病のリスクとされている。日本でも小児肥満は増加しつつある。

肥満がインスリン抵抗性を惹起するメカニズムとしては、肥大化した脂肪細胞から、インスリン抵抗性や炎症を惹起する物質 (TNF $\alpha$ 、遊離脂肪酸、MCP-1など) の分泌が亢進し、インスリン感受性物質 (アディポネクチン) の分泌が低下する。特に内臓脂肪の蓄積がインスリン抵抗性を代表とするさまざまな病態を随伴しやすく、メタボリックシンドロームという概念が提示されている (5章参照)。

### ② 食 事

糖尿病の発症進展に食事は大きな意義をもつ。エネルギーの過剰摂取が2型糖尿病発症の促進因子であることは明白であるが、国民栄養調査から日本人の食習慣の推移をみると、1975年の2,226kcalをピークに、1日の総エネルギー摂取量はむしろ減少傾向を示している。

わが国で、脂肪摂取の増加が糖尿病の増加と関係していると言われることがあるが、1990年代以降の糖尿病患者の増加に対し、総脂肪摂取比率はあまり増加しておらず、脂肪摂取の増加では説明できない (図2-13)。総脂肪摂取量と糖尿病発症との関連は海外の前向きコホート研究では否定されている (文献9)。飽和脂肪酸を多く含む動物性脂肪摂取は促進因子、植物油や魚油の変性したトランス型脂肪酸は促進因子、多価不飽和脂肪酸を含む植物油は抑制因子といわれる。

炭水化物摂取量と糖尿病発症との関係については、一定の見解が得られていない。日本人女性において、炭水化物摂取量の減少が糖尿病発症リスクの低下に寄与したと報告されている (文献10)。しかし、炭水化物制限食が糖尿病発症に与える影響を検討したメタ解析では、炭水化物制限食は糖尿病発症リスクを増減させなかったという成績もある (文献11)。

蛋白質摂取量と糖尿病発症との関係については、動物性蛋白質の摂取量増加が糖尿病発症リスクになると指摘され

ている。日本人を対象としたコホート研究では、100gを超す赤身肉の摂取が糖尿病発症リスクを増加させることが報告されている（文献12）。エネルギー比20%以上の蛋白質摂取は、糖尿病発症リスクの増加をきたす可能性がある。

穀物の食物繊維が糖尿病発症リスクを低下させるとの報告が多い。その他、糖尿病発症リスク低下との関連が報告されている低GI（glycemic index）食やマグネシウム摂取については、現時点では結論を得るに至っていない。

### ③嗜好品

喫煙による糖尿病発症の相対リスクは、非喫煙群と比べ1.44倍となる。用量依存性も示唆されており、ヘビースモーカー（1日あたり20本以上）は軽喫煙者より発症リスクが高まるといわれている。その他、喫煙は様々な健康被害をもたらす。

アルコールについては、日本人を対象とした研究を含むメタ解析で飲酒量と2型糖尿病発症リスクはU字型の関係であることが示されている。しかし、BMI22以下の痩せ型の日本人男性での糖尿病発症の相対リスクはアルコール未摂取群と比べ、23～46g/日で19、46g/日以上で29といずれも高かった（文献13）。現時点では、糖尿病発症予防のために飲酒を推奨するエビデンスは乏しく、「健康日本21」では「節度ある適度な飲酒」として、純エタノール換算で1日平均約20g程度を提唱している。

コーヒー摂取の糖尿病発症抑制効果が示唆されている。海外のメタ解析によると6杯/日以上群における2型糖尿病発症の相対リスクは、2杯以下の群に比べ0.65であった。日本人でも同様の傾向にあるとの報告がある。コーヒー摂取が糖尿病の発症を抑制するメカニズムはまだ解明されていないが、コーヒーに含まれるクロロゲン酸による抗酸化作用や、カフェインによる代謝亢進作用が考えられている（文献14）。

### ④身体活動

身体活動の低下も2型糖尿病の発症リスクとなる。わが国でも身体活動量の低下が2型糖尿病患者増加の一因と考えられている。日常の身体活動が低い者では、糖尿病発症リスクが高まるという報告がある。また余暇に運動する者や徒歩での通勤時間が長い者では糖尿病の発症リスクが減少するという報告もある。しかしながら、どの程度の運動強度で2型糖尿病発症を抑制する効果が得られるかは、論文によって多少の差がある。Honolulu Heart Programでは、運動によるエネルギー消費が週あたり500kcal増加するごとに、2型糖尿病発症率が6%ずつ減少すると報告されている。10個の前向きコホート研究のメタ解析（301,221人）によると、2型糖尿病発症の相対リスクは非運動群と比して、中等度（3.0～6.0METS）の定期的運動をする群では31%低下することが報告されている（文献15）。

日本では有酸素運動能力と2型糖尿病の発症リスクを

検討したコホート研究（東京ガスタディ）がある（文献16、17）。定期健康診断受診者4,745名を14年間観察したところ、有酸素運動能力を基準にした4分位（低い→高い）で、BMI、血圧、糖尿病家族歴、喫煙などの因子調整後の2型糖尿病発症率は、1.0、0.78、0.63、0.56（ $p=0.001$ ）となった。さらに過去に測定された有酸素能力のデータから、有酸素運動能力が向上した群と低下した群に分類した後に追跡した検討では、初期の有酸素能力の高低に関係なく、有酸素運動能力が向上した群は2型糖尿病の発症が少なかったことがわかっている。以上のことから、身体活動量の向上は、2型糖尿病の発症リスク減少に大きく寄与すると考えられる。また近年、筋力トレーニングも2型糖尿病の発症リスクを低下させることが報告されている。

### ⑤低出生体重児

低出生体重児に、その後の糖尿病をはじめとする生活習慣病の発症頻度が高いことから、胎児の子宮内環境と2型糖尿病発症の関連が注目されている。メタ解析によると、出生時体重と2型糖尿病のリスクは有意な逆相関にあり、3,000g以下で顕著であった（文献18）。また、2型糖尿病発症の相対リスクは、2,500g未満の低出生体重児において1.32、4,000g以上の高出生体重児において1.27であり、出生時体重と2型糖尿病発症のリスクがU字型の関係にあるとのメタ解析も報告されている（文献19）。その機序について、エピゲノム（前述）が注目されている（文献20）。日本でも若年女性のBMIは年々低下の傾向にあり、低出生体重児が増加しつつあることから将来の2型糖尿病発症が懸念される。

### ⑥その他

夜間のシフト勤務が、2型糖尿病の発症リスクになることも報告されている。看護師を対象としたコホート研究 Nurses Health Studyでは、シフトワークをしない女性に比べ、シフトワーク年数が1～2年、3～9年、10～19年、20年以上の女性で、年齢調整後の2型糖尿病発症のハザード比は、それぞれ1.05、1.20、1.40、1.58に高まることが報告されている。夜間のシフト勤務は食事、運動、睡眠などの行動変化を伴い、また、体内に存在する概日リズムに乱れを生じさせる。動物実験の結果から、概日リズムの乱れはそれによって調節を受ける様々な代謝関連因子に変調をきたし、肥満や糖代謝異常を引き起こす可能性も考えられている。

また、うつ病と糖尿病には双方向の因果関係があり、睡眠障害も糖尿病発症リスクとの関連性が示唆されている。

## 6. インスリン作用不足による脂質異常症

### A. 血中脂質とリポ蛋白（図2-14）

血液中の脂質はコレステロール、トリグリセリド（以下

TG、中性脂肪とも呼ばれる)、リン脂質からなっている。「水と油」というように脂質は水に溶けない。しかし、その周囲を血液になじみやすい蛋白質(アポ蛋白)やリン脂質で覆った「リポ蛋白」という粒子に形を変えることで、血液に溶け込むことができる。リポ蛋白は組成によって比重や粒子サイズが異なり、カイロミクロン、超低比重リポ蛋白(VLDL)、中間型リポ蛋白(IDL)、低比重リポ蛋白(LDL)、高比重リポ蛋白(HDL)に分けられる。一般に、TGが多く含まれるほど比重は低いことになる。

## B. 脂質代謝経路(図2-15)

わかりやすく表現すれば、血液中の脂質はリポ蛋白というバスに乗って運ばれる。バスに運行路線があるように大きく分けて次の3つのルートがある。⑦食物から吸収され、小腸で作られた脂肪をエネルギー源として配るカイロミクロンバスルート(外因性経路という)、⑧肝臓で作られた脂肪を全身の組織に配るVLDL-LDLバスルート(内因性経路という)、⑨体内で余ったコレステロールを回収するHDLバスルート(コレステロール逆転送経路という)。

### ①外因性経路

食事から摂取した油脂(TG、少量の食事由来のコレステロールも含む)のTGは、小腸で脂肪分解酵素のリパーゼによって消化分解され、主に2-モノアシルグリセロールと脂肪酸になって吸収される。吸収後、小腸上皮細胞内でTGに再合成され、TGを85%以上含む脂肪を乗せた「バス」(リポ蛋白)が作られる。このバスはカイロミクロンと呼ばれる。カイロミクロンは「車体のもっとも軽い大型バス」で、乗客であるTGが分解されてエネルギー源として消費されると、乗客は少ないが「車体の重い小型バス」(カイロミクロンレムナント)になる。ちなみにレムナントとは「遺残物」という意味。血液中でTGを分解するのは主に血管内皮に存在するリポ蛋白リパーゼ(LPL)である。

### ②内因性経路

肝臓で作られたばかりのTGやコレステロールを多く含み、肝臓から外へ向かって出発する「バス」は、VLDLと呼ばれる。VLDLも「車体の軽い大型バス」である。バスの乗客であるTGが末梢の毛細血管でLPLにより分解され、エネルギー源として使われると、そのバスは水より軽い脂肪が減って、IDLを経て「車体の重い小型バス」であるLDLとなる。末梢の細胞や肝細胞には、このリポ蛋白を取り込む受容体(LDL受容体)があり、ここから取り込まれて細胞やホルモンなどを構成する構造脂質となる。この受容体が減って取り込みが悪いか、もしくはコレステロールが肝臓で過剰に作られると、血液中にLDLが多く残ってしまい、高LDLコレステロール血症となる。LDLが血管壁に侵入するとそのコレステロールが沈着して動脈硬化のもとになるので、LDLコレステロールは「悪玉

コレステロール」とも呼ばれる。

中間型リポ蛋白(IDL)はVLDLとLDLの中間代謝産物であるのでVLDLレムナントとも呼ばれ、カイロミクロンレムナントと合わせて「レムナントリポ蛋白」と呼ばれる。レムナントリポ蛋白は通常代謝される速度が速いため血中にはほとんど存在しないが、糖尿病ではこれが蓄積し「高TG血症」を呈することが多い。そうするとLDLの組成も変化し、small dense LDLと呼ばれる粒子が増える。small dense LDLはLDL受容体への親和性が低く、一方酸化変性を受けやすい。そのため通常のLDLに比べて細胞に取り込まれにくく残りやすく、より一層動脈硬化促進的に働くので、「超悪玉コレステロール」とも呼ばれる(後述)。

### ③コレステロール逆転送経路

体内で利用されず余ったコレステロールを回収し再利用するため、蛋白質が主体の「バス」が肝臓で作られる。このバスはHDLと呼ばれ、「小型で重い、迎えの空バス」といえるものである。HDLが血液中に分泌されると、他のバス(リポ蛋白)からアポ蛋白やリン脂質などが渡され、成熟した、つまり客が乗り込んだHDLとなる。HDLは、動脈硬化部分や種々の組織などで余ったコレステロールを受け取って、他のバスに渡したり、直接肝臓へ戻したりする作用を有する(コレステロール逆転送)。肝臓は余分なコレステロールを胆汁として体外に排泄することができる。したがって、HDLは動脈硬化に対しては予防的に働くことになる。そこでHDLコレステロールは「善玉コレステロール」とも呼ばれる。注意すべきことは、コレステロールに何種類もあるのではなく、どの「バス」に乗っているのかで、性質が変わるということである。動脈硬化につながる場合が「悪玉」であり、その逆方向が「善玉」である。

したがって、善玉であるHDLコレステロールが40mg/dL未満の「低HDLコレステロール血症」は動脈硬化を進めやすいので脂質異常症に入る。糖尿病やメタボリックシンドロームなどで見られるように、HDLコレステロール値とTG値の間にはシーソー現象が見られ、「高TG血症」の人ではHDLコレステロールが低く、動脈硬化を進めることになる。

## C. 糖尿病における脂質異常症(図2-16)

2型糖尿病患者における典型的な脂質プロファイルは、高TG血症と低HDLコレステロール血症である。先に述べた説明のように、高TG血症はVLDLとレムナントリポ蛋白の増加を意味すると同時に、small dense LDLの増加につながる。

2型糖尿病において、合併する脂質異常症の主要な発症原因はインスリン抵抗性であると考えられている。インスリン作用不足によって内臓脂肪組織からFFAが血中に動員される。

FFAやブドウ糖の肝臓への流入増加により、VLDLの合成が増加するとともに、リポ蛋白リパーゼ（LPL）活性が低下して、VLDLからLDLへの代謝過程が障害される結果、高TG血症を呈する。LPL活性の低下は、VLDLやカイロミクロンの代謝を遅延させ、（特に食後の）レムナントリポ蛋白の増加をもたらし、その一部はsmall dense LDLに変化する。これに加え、食後高血糖による酸化ストレスの亢進が、酸化変性を受けやすいsmall dense LDLの酸化を惹起し、これが血管壁に進入し動脈硬化を促進するとされる。このように、レムナントリポ蛋白やsmall dense LDLは動脈硬化惹起性のリポ蛋白と考えられており、高TG血症もまた動脈硬化症と関連する大きな要因と考えられている。

このようなLPL活性低下状況下では、一部カイロミクロンやVLDLから代謝されて生じるHDL産生も低下し、このことも動脈硬化を促進する原因と考えられる。その他、高TG血症に伴うFFAの増加が直接血管内皮機能を障害することやPAI-I（plasminogen activator inhibitor-I）の増加による線溶系機能の抑制も動脈硬化や虚血を促進しているといわれている。

一方、高LDLコレステロール血症は頻度の最も高い脂質異常症であり、糖尿病患者でも頻繁に認められる。これはインスリン抵抗性によるLDL受容体活性低下、肝でのコレステロール合成の増加などによる。2型糖尿病患者において、心血管イベントを低下させる一番有効な治療はLDLコレステロールを低下させることであるという報告がある。

高血糖に伴うリポ蛋白自体の変化として、糖化LDLの増加もあげられる。糖尿病患者では、LDLの構成蛋白であるアポ蛋白Bの5%ほどが糖化され、そのためLDL受容体を介した細胞内への取り込みが抑制される。さらに、糖化LDLは酸化変性を受けやすく血管壁への蓄積が生じやすくなる可能性も指摘されている。

また、糖尿病腎症の進展があると、LDL-Cは増加、HDL-Cは低下、さらにLp(a)と呼ばれる特殊なリポ蛋白が増加し、いっそう動脈硬化症を促進していると考えられる。

1型糖尿病では、以前より、diabetic lipemiaと呼ばれる病態が知られているが、これは極度の高TG血症、特に高カイロミクロン血症を伴う状態である。持続するインスリン欠乏によるLPL活性の著明な低下により引き起こされ、血清TG値は1,000mg/dL以上となり、急性膵炎の原因となる。この状態は、一般にインスリン治療によって改善する。一方カイロミクロンは粒子が大きすぎて血管壁に侵入できないため、たとえ高度の高TG血症を呈しても動脈硬化とは関係しないと言われている。

## 7. 2型糖尿病の頻度と治療状況

### A. どれくらい患者がいるか（有病率）

国民健康・栄養調査は、健康増進法に基づいて行われて

いる調査である。平成28年調査では「糖尿病が強く疑われる人」が約1,000万人と推定され平成9年以降増加している。糖尿病の可能性を否定できない人」も約1,000万人と推計され、平成9年以降増加していたが、平成19年以降減少している（図2-17）。

### B. 治療の状況

「糖尿病が強く疑われる者」のうち、現在治療を受けている者の割合は76.6%である。男女別にみると男性で78.7%、女性で74.1%であり、男女とも有意に増加している。性・年齢階級別にみると、40歳代男性では治療を受けている割合が他の年代よりも低い（図2-18）。

### C. 世界の糖尿病患者数

では、世界全体ではどのような動きになっているだろうか。国際糖尿病連合（IDF）は、世界の糖尿病に関する統計情報を随時更新している。表2-3、表2-4、図2-19は2021年11月IDFが公表したDiabetes Atlas 10th editionのデータの一部である。最新情報はIDFのwebサイトよりダウンロード可能である。2021年の国別の成人糖尿病患者数で日本は9位であった。また、2021年時点の世界の20～79歳の糖尿病人口は5億3,700万人、有病率は10.5%と推計される。糖尿病による死者は670万人、糖尿病に対する費用は9,660億米国ドルと推計される。さらに、2045年時点の世界の20～79歳の糖尿病人口は7.83億人で46%増加し、また有病率は12.2%になると推計されている。世界の地域別にみると、西太平洋、東南アジアの順で糖尿病人口が多いが、2045年までの増加率は、アフリカ、中東&北アフリカ、東南アジアの順に多いと推計されている。

## 8. まとめ～何をすべきか？～

2型糖尿病は、インスリン作用不足による慢性高血糖の状態であり、各因子が相互に関係しあい影響しあって、さらなるインスリン作用不足を起こす悪循環になっている場合が多い。

それらを生じる元々の原因としては、何らかの遺伝因子や好ましくないライフスタイルという環境因子が考えられるが、いったんこのサイクルに入ると、悪循環によって知らぬ間に悪化する事が多い。

この悪循環をどこから断ちければよいだろうか？

不足しているインスリン作用が戻ってくればよいのは当然である。しかし単純に注射や薬で血中インスリン濃度を上げても、インスリン抵抗性が強まっている場合にはそれだけでは解決にならない。いくらインスリンを補充しても「効かない」のだから。

もちろん、インスリン分泌不全も同時に絡んでいて環境因子

の改善のみで血糖コントロールが不十分な場合には、インスリン分泌を刺激する薬剤や外から補う（インスリン自己注射）などが必要になってくる。

しかし、もし環境因子の改善なくして（＝食事療法や運動療法などのライフスタイル改善なしに）安易にこれらを使い、なおかつ目標値まで血糖を下げるために安易に増量した場合には、（食べ過ぎの挙げ句に運動不足であるのだから）使いきれない余剰の糖（エネルギー）は血液から（脂肪）組織へ追いやられることになる。

その結果、肥満を進展させてよりインスリン抵抗性を高める結果に終わるだろう。つまり悪循環からは逃れられないのである。

ここ数年、いくつかの新薬が発売されたが、いずれも「ライフスタイルの改善」なくして著明な効果は期待できない。その一方で、早期にライフスタイルを改善すれば糖尿病発症を遅らせることができるとの証拠も集まってきた。

遺伝子治療などがいまだに望めず、遺伝因子の方は解決できないとすれば、環境因子の方を変えて（ライフスタイルを改善して）悪循環を断ちきることが何より第一である。

#### ◆付録：肥満頻度の動向

世界の186ヵ国を対象とした、肥満度ををはかるためのBMI（体格指数）の最新の調査によると、世界の肥満人口は6億4,100万人（男性 2億6,600万人、女性 3億7,500万人）に増加した。調査は、英国のインペリアル カレッジ ロンドンと世界保健機関（WHO）の研究チームが、世界の700人以上の研究者の協力を得て、1,698件の調査研究を解析した。

その結果、世界の肥満人口は1975年から40年間に急速に増えており、肥満人口は6億4,100万人（男性 2億6,600万人、女性 3億7,500万人）に達した。肥満（BMI>30）の割合は、男性は3倍以上の11%に、女性は2倍以上の15%に上昇した。世界の人々の平均体重は1975年から10年間で1.5kg増えた。BMI（体格指数）の平均値は、男性では1975年に21.7だったのが、2014年には24.2に増加した。女性では1975年に22.1だったのが、2014年には24.4に増加した。

肥満が目立って増えている国は、米国、英国、カナダ、アイルランド、オーストラリア、ニュージーランドなどが高所得の国の中でも米国は男女ともBMIがきわだって高いことが判明した（2014年の米国男子の肥満の割合は33.6%、女子は34.9%）。

チェコ共和国、ベルギー、フランス、スイス、シンガポール、日本などの国では肥満の増加は比較的抑えられており、40年間にわたり肥満は目立って増えていないことが判明した（2014年の日本男子の肥満の割合は3.7%、女子は3.0%）。

有効な対策を施さないと、2025年までに男性の18%、女性の21%が肥満になると予測されるという。

日本人におけるBMIの経年変化をみると（図2-20）、男性ではどの年代でもBMIが増加している一方で、女性はとくに若年成人でBMIの減少が目立つ。

#### 参考文献

- 1) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）糖尿病7:485-504, 2012
- 2) Kawamori R et al : Diabetes in the New Millennium Wiley: p73-84, 1999
- 3) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 4) Kendall DM et al : Ann J Med 122 (6 Suppl) :S37-50, 2009
- 5) 原 均：（別冊プラクティス）糖尿病のコントロール目標 医歯薬出版:p28-53, 1998
- 6) Harris MI : Diabetes Care 12:464-474, 1989
- 7) 小坂樹徳：日本臨床60 Suppl 7:423-467, 2002
- 8) 小沼富男：（別冊プラクティス）糖尿病とインスリン抵抗性 医歯薬出版:p19-28, 1996
- 9) Salmeron J et al : Am J Clin Nutr 73:1010-1024, 2001
- 10) Nanri H et al : PLoS One 10:e0118377, 2015
- 11) Noto H et al : J Gen Fam Med 17:60-70, 2016
- 12) Kurotani K et al : Br J Nutr 7:1-9, 2013
- 13) Waki K et al : Diabet Med 22:323-331, 2005
- 14) van Dam RM et al : JAMA 294:97-14, 2005
- 15) Jeon CY et al : Diabetes Care 30:744-752, 2007
- 16) Sawada SS et al : Diabetes Care 26:2918-2922, 2003
- 17) Sawada SS et al : Diabetes Care 33:1353-1357, 2010
- 18) Wincup PH et al : JAMA 300 : 2886-2897, 2008
- 19) Harder T et al : Am J Epidemiol 165:849-857, 2007
- 20) Gallou-Kabani C et al : Diabetes 54:1899-1906, 2005
- 21) Manson JE et al : JAMA 268:63-67, 1992

### 3. 糖尿病の基礎—2—（診断、分類、成因）

#### 1. 診断

日本糖尿病学会 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会  
報告 2010年(文献1)より

概念：糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来たしやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。

糖尿病の診断は、上記の概念に合致することを証明すること、即ち、「慢性高血糖、および／または、特有の合併症」を証明することである。臨床診断には、病型（成因）、糖代謝異常の程度、合併症の有無とその程度についても、総合的に把握することも含まれる。

#### A. 診断基準（妊娠糖尿病を除く）

（図3-1 糖尿病診断のフローチャート 参照）

##### 【臨床診断】

①初回検査で、・空腹時血糖値 126mg/dL以上・75gOGTT 2時間値 200mg/dL以上・随時血糖値 200mg/dL以上・HbA1c (NGSP) 6.5%以上のうちいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。（ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。）

但し、HbA1cのみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値とHbA1cが同一採血で糖尿病型を示すこと（①～③のいずれかと④）が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断してよい。

空腹時血糖とは前夜から10時間以上絶食し、朝食前に測定したものをいう（脱水を防ぐために水分摂取は支障ないが、水または湯に限る）。110未満が正常であるが、100～109の場合は将来に糖尿病に進展するリスクが高いので正常高値と呼ぶ。110～125を境界型、126以上を糖尿病型とよぶ（文献2）。

随時血糖とは食事と採血時間との時間関係を問わないものとする。糖負荷試験の負荷後血糖は随時血糖ではない。

1回の糖負荷試験で負荷前値126mg/dL以上、2時間値200mg/dL以上の両者を満たしても、糖尿病とはしない。

強いストレスのある場合（感染症、心筋梗塞、脳出血、外傷、手術時やその直後など）には、一時的に血糖が上昇することがある。したがって、緊急を要する著しい代謝異常がない場合には、高血糖の評価はストレスのある状況が

収まってから行うものとする。

②血糖値が上記の糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、初回検査だけでも糖尿病と診断できる。

a. 糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）の存在。

b. 確実な糖尿病網膜症の存在

③前記の①、②の条件が、過去においてみたされていたことが、病歴などで確認できる場合（問診による糖尿病症状、高血糖を示す検査データ、妊娠糖尿病歴、特有の合併症がある場合）には、現在の検査結果が①、②の「糖尿病」の基準をみたさなくても、糖尿病と診断するか、糖尿病の疑いをもって対応する。

④前記①～③によっても糖尿病の判定が困難な場合には、糖尿病の疑いをもって患者を追跡し、時期をおいて再検査する。

⑤初回検査と再検査における判定方法の選択には、以下に留意する。

・初回検査の判定にHbA1cを用いた場合、再検査ではそれ以外の判定方法を含めることが診断に必須である。検査においては、原則として血糖値とHbA1cの双方を測定するものとする。

・初回検査の判定が随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ で行われた場合、再検査は他の検査方法によることが望ましい。

⑥HbA1cについて。HbA1cは過去1～2か月間の血糖の平均を反映する。HbA1cと空腹時血糖の間には、おおまかに次の関係がある。前者の5.6%、6.0%、6.5%は、それぞれ後者の100、110、126mg/dLに相当する。HbA1cは、溶血性貧血、肝硬変や輸血後には見かけの低値、慢性鉄欠乏性貧血では見かけの高値、腎不全では見かけの高値や見かけの低値を示すことがある。

##### 【疫学調査】

糖尿病の頻度推定を目的とする場合は、1回だけの検査による「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい。なるべくHbA1c (NGSP)  $\geq 6.5\%$ あるいはOGTT2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ の基準を用いる。

##### 【検診】

糖尿病およびその高リスク群を見逃すことなく検出することが重要である。スクリーニングには血糖値、HbA1cのみならず、家族歴、肥満などの臨床情報も参考にする。糖尿病の有無の判定は、臨床で行う。

#### B. 糖負荷試験（75gOGTT）と

その判定基準値（妊娠糖尿病を除く）

①糖負荷試験（75gOGTT）について：

a. 意義：軽い糖代謝異常を調べるもっとも鋭敏な検査法である。

## b. 75g経口糖負荷試験(OGTT)が推奨される場合

⑦強く推奨される場合（明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く）

（現在糖尿病の疑いが否定できないグループ）

- 空腹時血糖値が110～125mg/dLのもの
- 随時血糖値が140～199mg/dLのもの
- HbA1c（NGSP）が6.0～6.4%のもの

## ④行うことが望ましい場合

（糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループ）

- 高血圧・脂質異常症・肥満など動脈硬化のリスクを持つものは特に施行が望ましい
- 空腹時血糖値が100～109mg/dLのもの
- HbA1c（NGSP）が5.6～5.9%のもの
- 上記を満たさなくても、濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの

## c. 実施時の注意：

⑦150g以上（一日量）の糖質を含む食事を3日間以上摂取した後の、10～14時間絶食後の早朝空腹時に行う。午前9時ごろに開始するのが良いとされる。飢餓時や、食事からの糖質摂取が少ない場合には、耐糖能は低下する（悪い結果になる）。

なお、最近は多様なお茶があり、糖の吸収を妨げるものもある。これらは検査に影響する可能性があるため、患者指導としては「水、お湯は飲んでよいが、他のものは一切飲まず食わずで検査を受ける」がよい。

④ブドウ糖75g、あるいはそれに相当する糖質を250～350mLの溶液として経口負荷し、経時的に採血して血糖値を測定する。5分以内で服用し、飲みはじめてからの時間で評価する。

⑨検査終了まで水以外の摂取は禁止し、なるべく座位または立位安静を保たせ、また検査中は禁煙とする。

## ②糖負荷試験（75gOGTT）の判定基準値

表3-1に従って判定する。

③「境界型」についての注意事項：糖負荷試験の判定は単に「境界型」だけである。糖尿病学会は「境界型糖尿病」という言葉を使用していない。境界型糖尿病と表現すると、糖尿病の1つと誤解される懸念がある。ただ、一般には糖尿病予備群、耐糖能異常、境界型糖尿病などと称されている。

糖尿病発症過程、糖尿病が改善した状態、インスリン抵抗性症候群、健常者がストレスなどで一時的に耐糖能悪化を来したものなど、いろいろ不均一な状態が含まれる。

正常型に比べて、糖尿病を発症するリスクが高く（図3-2）、動脈硬化症のリスクも高い（9章参照）。

また、糖尿病では血糖値の上昇に比してインスリン値の早期の上昇が低い（グルコース負荷後30分間のインスリン

の増分を血糖の増分で除した値 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{PG}$ （30分）が0.4以下）という特徴があり、とくに境界型でこの特徴を示すものは糖尿病へと進展するリスクが高い。正常型でも、1時間値が180mg/dLを超えるもの（急峻高血糖）では糖尿病型に進展するものの比率が高い。

## ④高齢者、小児の場合

a. 加齢とともに耐糖能の低下するものの比率は増加する。糖負荷試験の判定基準は前記した基準と同じである。

高齢者では空腹時血糖値に比べて、OGTTの2時間値が上昇するものが多いので、診断においては、HbA1cの上昇を確認することが望ましい。

b. 小児：診断のために糖負荷試験が必要な場合はブドウ糖負荷量を1.75g/kg（最大75g）とし、同じ基準で判定する。生後6か月未満の新生児・乳児期に発症する糖尿病は単一遺伝子異常など病因が特定されることが多く、新生児糖尿病として区別される。

## ⑤国際的な診断基準

アメリカ糖尿病学会（以下ADAと略記、文献4）および世界保健機構（以下WHOと略記、文献5）の診断基準

a. 糖尿病の診断基準——「別の日に2回以上」との規定がない他は日本と同じ

b. 境界型という用語の代わりに空腹時血糖異常（Impaired Fasting Glucose；IFG）と耐糖能障害（Impaired Glucose Tolerance；IGT）という用語が使用される（図3-3参照）。

IFG（WHO）：空腹時血糖値が110～125mg/dL、かつ、OGTTの2hPGが140mg/dL未満。糖尿病の発症リスクが高い。

IGT：空腹時血糖値が125mg/dL以下で、かつ、OGTTの2hPGが140～199mg/dL。糖尿病および心血管疾患の発症リスクが高い。

## ⑥糖負荷試験の有用性

表3-2の中央の列は、負荷前血糖値では糖尿病と診断できない値（<126）であったが、負荷2時間後の値（200 $\leq$ ）でのみ糖尿病と診断できた症例が、欧州（文献6）では全体の31%、アジア（文献7）では45%に上ったことを示している。糖負荷試験を行わなかったら診断できなかった症例である。これらの負荷2時間後の値でのみ診断できた症例の予後は、図3-4に示されるように空腹時血糖が高値だった症例や既に糖尿病と診断されていた症例と同等であった（文献8）。さらに、DECODA集計（文献7）で、動脈硬化症のリスクであるIGT症例の77%では、空腹時血糖が正常（<110）であったと報告されている。非糖尿病に比べ明らかに予後の不良な糖尿病やIGT症例を確実に診断するために糖負荷試験が必要といえる。

## ⑦糖尿病域と判断する数値の根拠・妥当性

糖尿病の診断基準値は、細小血管症による慢性合併症の予防と進展防止という目的を達成するために定められた。

Bennetら（文献9）：図3-5は、2型糖尿病の発症頻度が著しく高い米国の民族Pima Indiansに属する15歳以上の1,640名における75gOGTTの2時間血糖値と網膜症の頻度を示した成績である。2時間血糖値は約120と約400mg/dLをピークとする2つの分布を示した。一方、網膜症の頻度は2時間値200mg/dLを境とし、それ以上の群では以下の群より約9倍高率であったという。Bennettらは、不連続的に現れる第2の高血糖群こそ一次性糖尿病を示すものであり、その根拠の一つとして糖尿病に特有な網膜症がこの高血糖群で著しく高率となるからであるとした。

図3-6に示されるように、空腹時血糖値、75gOGTT 2時間血糖値、HbA1c値いずれの指標でも、高値群で網膜症の頻度が増加し、きわめて類似した成績が得られた。すなわち、空腹時血糖値が約120、糖負荷2時間値が約200（mg/dL）を境に網膜症の頻度が増加し、これらの値を超える者を指導・管理する必要があることが理解できる。

図3-5・6は、慢性合併症の予防と進展防止のために糖尿病を診断し、管理するための指標として、前述の基準の妥当性を示している。

#### ⑧まとめに代えて（再び境界型について）

境界型（≡IGT）は、図3-5、図3-6に示すように網膜症の発現がわずかであって糖尿病ではない。しかし、図3-2のように糖尿病に進展する率が高い（前述）だけでなく、動脈硬化症のリスクが高い（2章、9章参照）。

空腹時血糖が正常で、糖負荷後血糖が軽度上昇している症例に対し、「負荷後血糖がやや高いが、負荷前血糖は正常だから心配ない。」という言い方は、不適当な言い方といえる。負荷後血糖が高いことは糖尿病と動脈硬化症のリスクをもったIGT（または、糖尿病型）であることを示しているからである。

## 2. 分類

### 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告

糖尿病学会 2010年（文献1）

糖代謝異常の分類は成因分類を主体とし、インスリン作用不足の程度に基づく病態（病期）を併記する。

糖尿病の型の決定は、しばしば診断時の環境に依存するので、容易にひとつの型に適合するとは限らない。一人の患者が複数の成因を持つこともある。また、現時点ではいずれにも分類できないものを分類不能とする。

#### A. 成因分類

（1型、2型はアラビア数字を用いる。I型、II型と書かれた文献は古いものである。）

①1型：膵ランゲルハンス島にあるβ細胞の破壊によるもので、通常は絶対的インスリン欠乏に至る

- 自己免疫性  
発病初期に膵島抗原に対する自己抗体があるもの
- 特発性  
自己抗体が証明できないもの

上記の分類の他に、1型糖尿病は発症・進行の様式で、劇症、急性発症、緩徐進行性の3つのタイプに分けられる。それぞれの診断基準は第3章末尾の付録に記載した。

②2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などがある

③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

- 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
- 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

- 膵外分泌疾患
- 内分泌疾患
- 肝疾患
- 薬剤や化学物質によるもの
- 感染症
- 免疫機序によるまれな病態
- その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの

### B. 病態（病期）分類（2章で詳述）

## 3. 成因

### A. 1型糖尿病

定義と特徴：「おもに自己免疫を基礎にした膵β細胞の破壊性病変でインスリンの欠乏が生じることによって起こる糖尿病である。」

インスリンの絶対的欠乏（インスリン依存状態）に陥ることが多い。

典型的には若年者に急激に発症するが、あらゆる年齢層に起き、発症前の潜在期より異常（自己抗体が陽性）がある。

CD8陽性Tリンパ球（抗原特異的な細胞傷害性Tリンパ球に分化する）を主体とする細胞浸潤によって膵β細胞が破壊される自己免疫疾患。

#### ①遺伝因子

#### a. 遺伝因子の存在を示唆する所見

日本人において、一般集団における1型糖尿病の有病率は0.01～0.02%であるのに対して、罹患者の同胞の有病率は1～4%と高率であり、1型糖尿病は家族内集積することを示している。さらに一卵性双生児における疾患一致率は50%であるのに対し、二卵性双生児の場合は双生児でない同胞と同程度であり、この一卵性双生児と二卵性双生児の差は、共通に有している遺伝子の差を反映しているものと考えられる（文献10）。

発生率の地域差も遺伝因子の存在（民族差）を疑わせる（図3-7）。

## b. 遺伝因子として考えられているもの

表3-3に1型糖尿病疾患感受性遺伝子と報告されているものを掲載した。

研究方法の進展と共に、表に記載される遺伝子は変化するとともに、人種差が明らかになってきた。

## ★HLA組織適合性抗原（表3-4）

- 遺伝因子のなかでは約35%の寄与率
- 1型糖尿病で多くみられるHLAを疾患感受性、少ないものを抵抗性という。
- 日本人では、疾患感受性HLAはDR4、DR9、疾患抵抗性HLAはDR2とされている。DR4、DR9は健常者にも多い型なので、これらがあっても1型糖尿病らしいとはいえないが、両者ともない場合やDR2がある場合は自己免疫性の1型糖尿病らしくないといえる。

## ②環境因子

1型糖尿病患者の90%は糖尿病家族歴がないこと、一卵性双生児でも発症一致率が50%にとどまること、近年欧米でも日本（図3-8）でも1型糖尿病の頻度が増加していること、同一の遺伝的背景の民族でも発症に地域差があること（図3-7）、発症年齢が若齢化していること、発症に季節変動があり寒冷期に発症率が高いこと（図3-9）、などが環境因子の関与を支持している。

環境因子としてはウイルス感染、牛乳蛋白（アルブミン、カゼイン）、食物中のN-ニトロソ化合物などと1型糖尿病の関連が疫学的に示唆されている。

## a. ウイルス感染

1型糖尿病の約20%、劇症1型糖尿病の約72%では発熱などの感冒様症状が先行して発症していること（文献2）、赤道からの距離の遠い地域（＝寒い）の発症率が高いこと（図3-7）、季節変動のあること（図3-9）、一部の地域で一時的な発症率の高騰（流行？）のあったこと（図3-10）などより、ウイルス感染の関与が疑われている。なお、表3-5に示すようなウイルスの関与が報告されている。

## b. 牛乳蛋白

図3-11に示すように、牛乳の生産量や母乳栄養率と1型糖尿病の頻度が関連するとの報告があるが、直接的な証拠はない。

## ③自己免疫、自己抗体

a. 下記のような事実から、 $\beta$ 細胞破壊は、自己免疫機序がかかわり、膵 $\beta$ 細胞に対する臓器特異的細胞性自己免疫疾患とされる。

- 膵島へのリンパ球浸潤（膵島炎）の認められることがある。
- 膵島抗原に対する自己抗体（発病初期）の認められることがある。
- 特定の組織適合性抗原（HLA）との関連がある。

- 自己免疫性甲状腺疾患（バセドウ病、橋本病）や関節リウマチなどの自己免疫疾患を合併したり、抗核抗体などの自己抗体が陽性になることがある。

b. 膵島抗原に対する自己抗体として報告されているもの（膵島関連自己抗体、抗膵島抗体と総称されることもある）。

膵島細胞抗体（主な対応抗原は次のGADやIA-2；英語名 islet cell antibodies、略号 ICA）、抗GAD抗体（対応抗原＝グルタミン酸脱炭酸酵素 glutamic acid decarboxylase）、インスリン自己抗体（対応抗原＝インスリン；insulin auto antibodies、IAA）、IA-2抗体（対応抗原＝インスリノーマ関連蛋白 insulinoma associated protein；ICA512と同一であり、IA-2抗体/ICA512と表記されることもある）、ZnT8抗体（対応抗原＝膵 $\beta$ 細胞に特異的な蛋白である陽イオン輸送体 8；Zinc Transporter 8；別名 SLC30A8抗体 solute carrier family 30 member 8）

c. これらの抗体には $\beta$ 細胞を傷害する作用はない。 $\beta$ 細胞傷害は、細胞性自己免疫機序（細胞傷害性T細胞）によると考えられており、自己抗体の各対応抗原は1型糖尿病における細胞性免疫の標的抗原と考える説もある。

d. 自己抗体が証明できないままインスリン依存状態に至る例があり、これを特発性1型糖尿病という。抗GAD抗体、インスリン自己抗体、IA-2抗体、ZnT8抗体のいずれも有さない症例は1型の1.8%という国外報告がある（文献15）。

e. 膵島関連自己抗体の意義の第一は、1型糖尿病と診断する指標となることである。

膵島関連自己抗体の陽性頻度は、諸報告によって異なっているため、大雑把な傾向を表3-6に記載した。2型糖尿病、特にインスリンを使用していない例における数%に比べ、1型糖尿病において高率に認められる。これら自己抗体の陽性頻度は、年齢や罹病期間とともに低下する傾向があるため、これらの影響の少ない学童を対象とした調査（英国）結果を表3-7に記載した。

表3-7、図3-12に示すように、これらの自己抗体が単独で陽性になることもあるが、複数の自己抗体を有することの方が多い。

第3章末尾の付録に記載した緩徐進行1型糖尿病の診断基準で「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」とされ、いずれかが陽性であることが診断の必要条件とされている。

## f. 診断に使用する時の問題点

発症直後の陽性率は表3-6程度であるが、罹病期間が長くなると、陽性率が低下する。或いは、発症直後であっても、年齢が上がるとともに陽性率が低くなるこ

知られている。

急性発症1型糖尿病では、ICA（表3-8）、GAD抗体（図3-13）の陽性率は、罹病期間とともに低下する。これに対し、緩徐進行性1型糖尿病では、GAD抗体の陽性が長く続き、10年までは略100%、10年以上で75%とされる（文献18）。

IAAの陽性率は、30歳未満発症の1型糖尿病例で、5歳未満 50%、6～12歳 52%、13～19歳 31%、20～29歳 19%と年齢の上昇とともに低下する（文献20）。成人発症の日本人では30%未満とされる（文献21）。また、図3-14に示すように、他の抗体に先駆けて消失する。

同様に、表3-9に示すようにIA-2抗体の陽性率も、年齢や罹病期間とともに低下する。

この表3-9では、GAD抗体の陽性率は、年齢による差異の無いことが示されている。健康保険では、GAD抗体の測定に年齢制限は無いが、IA-2抗体は、「GAD抗体陰性の30歳未満の例」という制限が付加されている。

ZnT8抗体は、2007年に同定された抗体である。日本人では、270例中28%に陽性で、新たな患者では112例中36%で陽性とされる。112例中の20歳以下で47%、20歳超で28%とされる（文献23）。

#### g. 膵島関連自己抗体の第二の意義—予知。

発症当初はインスリン不要の病態で、一見2型の病像を示しながらも自己抗体が陽性の例では、高率に血糖コントロールにインスリンが必要な病態に移行する（進展予知）。また、1型糖尿病の近親者で糖尿病未発症の者でも、自己抗体が陽性の場合には高率に1型糖尿病を発症することが知られている（発症予知）。

このような予知の適中率は、ICAで59%、GAD抗体（図3-15：発症予知、図3-16：進展予知）で50-90%、IA-2抗体（図3-17：発症予知）で80-90%といわれている。

図3-18（発症予知）に示すように複数の抗体を持つ場合はさらに高率となることが報告されている。

#### ④まとめ：遺伝因子、環境因子、自己免疫による1型糖尿病の発症機序（仮説）（図3-19）

遺伝素因が深く関連する1型糖尿病感受性を有する患者に、何らかの環境因子が誘因となって抗膵島自己免疫反応（慢性膵島炎）が誘導され、Tリンパ球によって膵β細胞が選択的に破壊されて発症する。

#### ⑤寛解（図3-20）

発症後初期のインスリン療法により血糖をコントロールしているうちに、インスリン投与量が非常に少量（0.5u/kg/日以下）で良好なコントロールが可能になったり（部分寛解）、さらにはインスリンを全く必要としなくなる時期（完全寛解）がある。この時期をハネムーン期とも言う。しかし、ほとんどの患者は再び増悪して十分なインスリン

を必要とするようになる。

何らかの寛解となる頻度は、欧米では2/3（文献10）ともいわれるが、本邦では20%（文献27）と報告されている。発症後、数週ないし数か月で寛解し、1～1.5年続く。

発症早期に充分量のインスリンで代謝異常を早急に是正すると寛解しやすいとも言われる。

寛解の機序に関する仮説：ウイルス感染で誘発された初期の膵島炎が改善した後、自己免疫による永続的なβ細胞破壊が進行するまでに時間がかかるためと言われる。

#### ⑥日本で初めて報告された特殊型

1型糖尿病は、発症・進行の様式によって、劇症、急性発症、緩徐進行性の3つのタイプに分けられる。急性が一般的な発症様式である。劇症および緩徐進行性は日本で初めて報告された特殊型である。

#### a. 緩徐進行性インスリン依存型糖尿病

SPIDDM（Slowly Progressive IDDM）

欧米の緩徐発症成人自己免疫性糖尿病（Latent autoimmune diabetes in adults；LADA）は、同じものと思われる。

#### ⑦臨床的な特徴（文献2）

- 自己抗体が持続陽性：膵島細胞抗体（ICA）は低抗体価（5～40JDF単位）、GAD抗体価は急性発症1型糖尿病に比しむしろ高抗体価の傾向
- 発症初期には一見2型糖尿病のような臨床像（インスリン非依存状態）で、糖尿病診断後6～12か月間は食事療法もしくは経口血糖降下薬で治療可能
- 経過とともに徐々に膵β細胞機能が低下
- 最終的にはインスリン依存状態に至る。但し、完全な廃絶ではなく、高感度のCペプチド測定系でのみ検出可能な程度の微小残存膵β細胞機能が認められる場合が多い。
- 発症年齢が30～50歳と、急性発症1型糖尿病に比し高齢の傾向にある。
- 膵β細胞機能の低下は男性の方が女性よりも速やかである。
- 頻度：日本人では2型糖尿病とされている症例の約5%に認められるが、諸外国ではわが国より頻度が高く、アメリカでは約10%となることが明らかになってきた。

#### ①診断基準（第3章末尾の付録参照）

#### ②東京スタディ（文献28）：インスリン治療がインスリン依存状態への進展を抑制する。

SU薬で治療中の発症5年以内のGAD抗体陽性症例を、インスリン治療（Ins）群とSU薬継続（SU）群に分けて、75g OGTT（0、30、60、90、120分）の血清Cペプチド（インスリン分泌能の指標、第1章参照）の総和（ΣCPR）の推移を5年間にわたり比較検討した。

結果：図3-21に示すように、灰色のIns群は白色の

SU群に比べCペプチドの低下が抑制された。GAD抗体の抗体価が高い程、Cペプチドの低下が速やかである。当初のCペプチドが高い程、低下が遅い。インスリンによるCペプチド低下の抑制効果が最も顕著なのは、GAD抗体価10単位/mL以上かつΣCPR 10ng/mL以上の例で、インスリン依存状態（この論文ではΣCPR≤4と定義されている。但し、一般的な定義・診断基準ではない）への進行頻度はIns群 0%、SU群 67%であった。

追加の研究で、GAD抗体価低値群でも、観察期間が長くなればCペプチドの低下が明らかになることが示された（文献29）。

#### b. 劇症1型糖尿病（文献30）

口渇、多飲、多尿、全身倦怠感など、高血糖による症状が発現してから平均4.4日でケトアシドーシスに陥り、発症当初から膵β細胞機能がほぼ廃絶する。日本では1型糖尿病の約20%を占める。腹痛などの腹部症状を伴うことがあり、ほぼ全例でアミラーゼなどの血中膵外分泌酵素が上昇する。画像では急性膵炎でみられるような形態変化を認めない。妊娠に関連（妊娠後期～分娩後2週間）して発症した例の報告があり、妊娠中に発症した場合の胎児の予後は不良である。

#### ㊦劇症1型糖尿病全国調査161例の特徴（文献31）

急性発症1型糖尿病の約20%、男女ほぼ同数、発症年齢 平均39歳、地域差・季節差は認めない、70%の症例で発症時に感冒様症状を認める、妊娠と強く関連して発症し、児の予後が悪い。

#### ㊧スクリーニング基準（第3章末尾の付録参照）

- 糖尿病症状発現後1週間前後以内にケトアシドーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。
- 初診時の（随時）血糖値が288mg/dL（16.0 mmol/L）以上である。

#### ㊨診断基準2012（第3章末尾の付録参照）

#### ㊩病因は不明であるが…

HLA DR4、CTLA-4などの遺伝因子を背景に、ウイルス感染が引き金となり、続いて生じる免疫担当細胞の活性化により、膵島へのマクロファージを主体とした細胞浸潤が生じ、（自己免疫性1型糖尿病と比べて）非特異的な機構を介して膵β細胞障害がおきた、と推測されている（文献32）。

なお、ウイルスは特定されてない。

#### ㊪癌の治療に用いられる「免疫チェックポイント阻害薬」の使用後に劇症1型糖尿病を含1型糖尿病が発症したとの報告がある。日本における発症頻度は0.25%と推定されている（文献2）。

## B. 2型糖尿病

成因分類の「Ⅰ.1型糖尿病」、「Ⅲ.その他の特定の機序、

疾患によるもの」に該当しない症例を2型と診断する。

#### ①特徴（文献1、2）

- 2型糖尿病は、糖尿病のなかで最も多いものである。
- 膵β細胞機能はある程度保たれており、生存のためにインスリン注射が必要になることはまれである。しかし、感染などが合併するとケトアシドーシスを来すことがある。
- インスリン分泌ではとくにグルコース負荷後の早期の分泌反応が低下する。
- 肥満があるか、過去に肥満歴を有するものが多い。
- 多くは中年以後に発病するが、若年者にもこの型の糖尿病が起こることがある。
- 大部分の2型糖尿病については、多因子遺伝が想定されている。今後、遺伝因子の解明によって2型糖尿病が細分類され、一部が別項目に移される可能性がある。

#### ②2型糖尿病の病態（2章参照）

高血糖は、インスリン作用の不足によってもたらされる。インスリン作用の不足は、インスリン抵抗性およびインスリン分泌不全の結果である。この抵抗性と分泌不全の関与する程度は患者によって様々である。

分泌不全は、主に遺伝因子によって規定される。これに対し、抵抗性は、遺伝因子（骨格筋インスリン抵抗性、肥満）のほかに環境因子が関与することが知られている。

高くなった血糖値は、分泌能を低下させ、抵抗性を強めて、さらに病態を悪化させる（糖毒性）。

#### ③インスリン分泌能

##### a. 糖負荷後早期のインスリン分泌の低下

##### ㊦静注ブドウ糖負荷試験

図3-22に、静注ブドウ糖負荷試験に伴う血清インスリン濃度の推移を示した。インスリン濃度は2つの山を形成する。早期（0-10分）のものを第1相（あるいは、早期）、後のもの（10-30分）を第2相のインスリン反応（分泌）という。1型および2型糖尿病では、静注終了1分後、3分後のインスリン濃度が、正常の1~3%（45~50mIU/L；図の単位とは異なる）以下に低下するといわれている（文献34）。

##### ㊧糖負荷試験（75gOGTT）

図3-23の●、■は、正常者のIRI反応である。負荷後30分の時点では、▲、○、□の境界型や△、◆の糖尿病患者のIRIの値は、●よりも低値である。即ち、糖刺激に対するインスリンの早期反応が低下していることがわかる。多くの報告では負荷30分前後の反応低下が特徴とされている。

##### ㊨血糖値別にみた75gOGTT時のインスリン反応

図3-24は、人間ドック受診者約1万名の75gOGTT時の負荷前（空腹時値）、負荷30分・1時間・2時間後のインスリン値（IRI値）を縦軸とし、空腹時血糖値（図3-24上）、

2時間後血糖値（図3-24下）を横軸にして図示したものである（文献35）。

30分値のグラフの頂点は、1時間値・2時間値の頂点より左方、すなわち血糖値が低い。血糖値の上昇（グラフを左から右へと見てゆくことになる）に伴って、インスリン値が上昇・低下するが、30分値が最も早く低下を始めると読み取れる。負荷後早期のインスリン反応の低下を、1時間値・2時間値が代償するかのように上昇している。

負荷30分のIRI値の頂値は、空腹時血糖100前後、2時間血糖120-130であり、いずれも正常範囲の血糖値である。これに対し、2時間のIRI値の頂点は、点線で示す空腹時血糖126、2時間血糖200にほぼ相当する。この値を超えて血糖が上昇するとインスリン分泌量が減少し、さらに血糖の上昇をきたすという悪循環に陥ることとなる。

#### ㊦ インスリン指数

早期のインスリン反応を臨床で確認する方法が、インスリン指数（ $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS}$ （30分）： $(\text{IRIの30分値}-\text{前値}) \div (\text{血糖の30分値}-\text{前値})$ ）である。

図3-25は、図3-23と同一例のインスリン指数を空腹時血糖値別に表した図である。空腹時血糖が高く重症な症例（右）ほど、インスリン指数の低いことが読み取れる。この値が、0.4あるいは0.3以下の時、将来、糖尿病に移行しやすいといわれる。

#### b. インスリン分泌能の欧米人との比較

図3-26は、空腹時の血糖値とインスリン濃度を図示したものである。①日本人はインスリン値が一様に低く、特にピーク値が顕著に低い。②分泌量低下の開始が早い。という特徴が指摘されている。

#### c. インスリン分泌能の経年的変化

図3-27は、UKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）の6年間の追跡調査データをもとに、インスリン分泌能の指標の一つであるHOMA- $\beta$ 指数= $(\text{IRI}(\text{U/mL}) \times 360) / (\text{FPG}(\text{mg/dL}) - 63)$ を算出して膵 $\beta$ 細胞機能の経年変化を推測したものである（文献37）。2型糖尿病患者の膵 $\beta$ 細胞機能は経年的な低下を示した。膵 $\beta$ 細胞の機能は、糖尿病が診断される10～12年前から低下し始め、診断時には既に正常な機能の50%程度に低下していると考えられた（図3-27）。

#### d. インスリン値別の糖尿病発症率（文献38）

GTT2時間血糖値別の糖尿病発症率は、既に図3-2に示した。血糖が高い程、発症率が高い、という当たり前ともいべきデータであった。

それでは、インスリン値の高低と糖尿病発症率はどうか。図3-28に示すように、インスリン値（IRI値）が高い程、糖尿病発症率が高い、という、すんなりとは納得できないデータである。図3-24の非糖尿病域（縦の点線より左側）の血糖値に相当する空腹時インス

リン値、2時間インスリン値をみると、血糖が高い＝インスリン値が高い、ことが読み取れる。

インスリン値が高いことは、上昇してきた血糖を抑える為に代償的にインスリンが分泌されていることを示し、糖尿病に近い状態であること示している。このような状況に、図3-27に示すような、膵 $\beta$ 細胞機能の低下が加わると、血糖がさらに上昇し、限度を超えると糖尿病が発症することとなる。

e. まとめ：2型糖尿病のインスリン分泌能の特徴は、①糖負荷後早期の分泌反応が障害されている、②空腹時血糖110前後、糖負荷2時間血糖200前後で分泌総量がピークとなりそれ以上の血糖値では低下する、③日本人では、牧畜と肉食文化の欧米人に比較して、全般に少ない分泌量であり、低い血糖の時にピークとなり、ピーク値も低い、④インスリン分泌能は年齢を重ねるとともに低下する。

#### ④ 遺伝因子

第2章参照

#### ⑤ 環境因子

第2章参照

#### ⑥ 2型糖尿病の発症過程

図3-29は糖尿病を発症した例（●）と発症しなかった例（▲）の過去の糖負荷試験を比較したものである。2時間値が正常上限の140を超えたのは発症の約8年前だったのに比べ、空腹時血糖値は発症の直前まで正常域を超えていない。すなわち、空腹時血糖よりも2時間値のほうが先に上昇することがわかる。このような負荷後血糖＝食後血糖の上昇が、インスリン分泌や抵抗性を悪化（糖毒性）させて、糖尿病の発症につながるのだらうという仮説がある。

#### ⑦ 2型糖尿病の発症と合併症の進行（図3-30）

インスリン分泌の早期反応の低下がある状態に、諸種の生活習慣によるインスリン抵抗性が加わる。初めは、インスリンが代償性に機能亢進をきたすが、やがて分泌能が疲弊し、抵抗性も増えて、高血糖をきたす。大血管病変はインスリンが代償性に過剰分泌される時期（境界型、IGT）より進展が始まる。糖尿病性細小血管症は、高血糖（糖尿病状態）が原因となって進展する。すなわち、大血管病変の開始の方が早い。

#### ⑧ 補 充

日本人の2型糖尿病の特徴

- 1) 膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌予備能が少なく、分泌量低下が早く始まる（図3-26）。
- 2) 比較的軽度のインスリン抵抗性によっても糖尿病が発症しやすい。
- 3) 高度肥満が少ない。
- 4) 肥満でなくても内臓の脂肪沈着が多い。
- 5) 血糖値がさほど高くなくても細小血管障害が進みやすい。

## C. 特定の原因によるその他の型の糖尿病

（専ら文献2より引用、表3-10）

## ① 遺伝因子として遺伝子異常が同定された糖尿病

## a. 膵β細胞機能に関わる遺伝子異常

## ⑦ インスリン遺伝子（異常インスリン症、異常プロインスリン症）

これまでに、血中で異常インスリンが増加する3種類（6家系）の異常インスリン症と、プロセッシング異常によりプロインスリンが増加する4種類（8家系）の異常プロインスリン症が報告されている。これらの患者の変異はすべてヘテロ接合体であり、点突然変異による構造異常のインスリンまたはプロインスリンと正常なインスリンの両者が合成、分泌されている。異常インスリンならびにプロインスリンの受容体への結合能および生物活性はいずれも正常インスリンの数%程度であり、逆に生体内半減期は延長する。Cペプチドの生体内半減期は正常のため、異常（プロ）インスリン症の患者においては、IRI/CPRモル比の上昇を伴う空腹時の高IRI血症を認めるのが特徴である。また、異常（プロ）インスリンの作用不足を代償しようとして、患者の膵β細胞には生後より健常者の約2倍のインスリン分泌が要求されている。その結果、加齢とともに（多くは40歳以上になってから）膵β細胞は疲弊し糖尿病を発症する。

## ⑧ Maturity-onset (type) Diabetes of the Young (MODY)

1975年、TattersallとFajansは若年発症糖尿病患者の臨床的特徴を分析した結果、現在の1型糖尿病に相当する病型とは別に、若年発症でかつ常染色体優性遺伝形式で発症する糖尿病が存在することを提唱し、発症年齢が比較的高かったことよりMODYと命名した。MODYの現在の定義は、若年で発症する常染色体優性遺伝の糖尿病である。

MODYの原因遺伝子は1つではなく、現在までのところ、hepatocyte nuclear factor (HNF)-4 $\alpha$ /MODY1、HNF-1 $\alpha$ /MODY3、HNF-1 $\beta$ /MODY5、Insulin promoter factor (IPF)-1/MODY4、グルコキナーゼ/MODY2などの転写因子や解糖系酵素の遺伝子の異常が同定されている。いずれの遺伝子もインスリン遺伝子から、mRNAへの転写調節に関わる遺伝子である。

インスリンの分泌不全を主体とし、痩せ型が多い。他の点では、2型糖尿病の臨床像に類似する。MODY3は比較的高度のインスリン分泌不全を呈し、1型と診断された症例もある。また、MODY3は網膜症の頻度が高く、進行も早いとされる。

## ⑨ ミトコンドリア糖尿病

膵β細胞でのブドウ糖刺激に対するインスリン分泌反応では、ミトコンドリアでの酸化的リン酸化によるATP産生が重要である。1992年、ミトコンドリア脳筋症の一つ

のMELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) の原因として報告されていたミトコンドリア遺伝子 (mtDNA) の3243番目のAからGへの塩基置換 (tRNA<sup>Leu</sup> [UUR] 遺伝子をコードする領域にあたる) により、糖尿病と難聴が母系遺伝する家系が報告された。細胞内のミトコンドリアには、①細胞の核DNAとは別にmtDNAが存在し、あたかも一つの細胞であるかのようにDNAの複製や分裂が行われる、②1個の細胞にはいくつものミトコンドリアが存在し1個のミトコンドリアにもいくつものmtDNAが存在する、③細胞の分裂時には細胞質のミトコンドリアは2個の細胞にランダムに振り分けられる、などの特徴を有する。このため、核DNA遺伝子異常では体のすべての細胞が同じ割合で（ヘテロもしくはホモ接合体のかたちで）異常DNAを有するのに対し、異常ミトコンドリア症では異常mtDNAの比率は細胞・組織によってまちまちである。

異常mtDNAの割合や、どの組織において異常の比率が高いかの分布の違いにより（ヘテロプラスミーと呼ばれる）、糖尿病のみのものから神経筋症状のみのものまで、糖尿病も軽症からインスリン依存性までと、その病像はさまざまである。さらに、同様の理由で膵臓に比べ末梢血中のmtDNAの変異率が低い場合は、ミトコンドリア糖尿病であっても末梢血から抽出したDNAを用いた検査では異常を検出できないことがあり、診断には注意が必要である。また、ミトコンドリアは細胞質に存在するため、ほとんど細胞質を有さない精子を介しては遺伝しないことから、ミトコンドリア糖尿病は母系遺伝することが多い。高率に感音性難聴を合併することと併せてmaternal-inherited diabetes with deafness (MIDD)とも呼ばれている。

日本糖尿病学会「遺伝子異常による糖尿病」調査委員会が1999年に実施したミトコンドリアDNA3243変異糖尿病の全国アンケート調査結果では、前述の特徴に加え、低身長、痩せ、比較的若年発症、血中乳酸/ピルビン酸比の上昇、心筋症・心刺激伝導障害の合併、末梢および自律神経障害の頻度の上昇などが特徴であることが判明している。現在報告されているミトコンドリア糖尿病のほとんどはこの3243変異によるもので、日本人の糖尿病の約1%であると推定されているが、その他の部位の異常によるミトコンドリア糖尿病の症例も報告されている。

## ⑩ アミリン遺伝子異常

2型糖尿病患者の膵の病理学的特徴は、膵ラ氏島へのアミロイド沈着である。アミリン（またはislet amyloid polypeptide: IAPP）は、膵ラ氏島に沈着しているアミロイドの主要構成成分として分離・同定された37アミノ酸

残基よりなるペプチドである。アミリンはインスリンとともに膵β細胞から分泌されていることが明らかとなっているが、その生理作用は未だ不明である。

日本人2糖尿病患者の4%にアミリン遺伝子の20番目のセリンがグリシンに変わるミスセンス変異（S20G）が認められている。S20G異常を有しながらIGTで顕性の糖尿病を発症していないケースが存在することより、本変異単独では軽度の耐糖能異常を惹起するにとどまるが、他の2型糖尿病の素因が重なった際に、その発症を早めかつより重症化させる多因子異常のひとつであると考えられている。

## b. インスリン作用の遺伝的異常

### ⑦インスリン受容体遺伝子異常

インスリン受容体に関わる異常により著明なインスリン抵抗性を来す疾患は、その臨床像と病因から大きくtypeAとtypeBの2つに分類されている（表3-11）。TypeBはインスリン受容体抗体が原因でインスリン抵抗性を来す疾患で、皮膚の変化、レイノー現象、関節痛などの膠原病様症状や他の自己免疫性疾患の合併がみられることが多い。一方、typeAはインスリン受容体遺伝子の異常によりインスリン抵抗性を来す疾患を指す。現在までに多数のインスリン受容体遺伝子異常が報告されているが、インスリン結合が低下する狭義のtypeAと、インスリンの結合は正常であるが、インスリン受容体からその下流へのシグナル伝達過程に障害のあるA型variant（typeCとも呼ぶ）に、さらに亜分類されている。一方、Leprechaunism（妖精症）は生下時より高度のインスリン抵抗性を呈し、黒色表皮症、多毛といった症状や、妖精横顔貌（眼間分離、鞍鼻、外耳低位）、るいそう、皮下脂肪の萎縮、子宮内および新生児発育不良等の特有の症状を伴う疾患で、患児は生後1～2年で死亡することが多い。また、Rabson-Mendenhall症候群も同じく先天的に高度のインスリン抵抗性を呈し、黒色表皮症、多毛といった症状に加え早発思春期、爪や歯の形成不全、松果体の過形成などが認められる疾患である。これらの疾患のほとんどはインスリン受容体遺伝子の対立遺伝子座の両方（ホモ接合体変異もしくは複合ヘテロ接合体変異）に重度の機能障害を来す異常が存在する。

インスリン受容体遺伝子変異を有する患者がすべて耐糖能障害を示すわけではなく、変異によりインスリン抵抗性は存在するも膵β細胞が代償性にインスリンを過分泌していれば耐糖能障害を示さない。逆に、変異の結果生じるインスリン抵抗性の重症度が軽度であっても、耐糖能障害を来す多遺伝子異常のひとつとして関与していると考えられる症例も報告されている。

### ⑧Insulin receptor substrate（IRS）および筋型グリコーゲン合成酵素遺伝子異常

IRS蛋白のひとつであるIRS-1遺伝子異常の日本人2型糖尿病患者における検討では、4つのミスセンス変異が同定されている。変異はすべてヘテロ接合体変異で、変異の出現頻度は2型糖尿病群で23.4%、非糖尿病群で8.5%と2型糖尿病群で有意に高く、変異を有する対象者においてインスリン抵抗性が存在する可能性が報告されている。一方、IRS-1ノックアウトマウスも骨格筋でのインスリン抵抗性を呈することが報告されているが、同マウスにおいては膵β細胞からの代償性のインスリン過分泌により耐糖能異常は認められなかった。

筋型グリコーゲン合成酵素遺伝子異常の日本人2型糖尿病患者における検討では、M416VとP442Aの2つのミスセンス変異が認められている。M416V変異は、2型糖尿病患者の25%、非糖尿病患者の19%で認められ、ミニマルモデル法を用いインスリン抵抗性を検討したところ、2型糖尿病患者群、非糖尿病患者群の両群において、変異を有する者に抵抗性が認められた。

ただし、これら遺伝子変異はいずれも単独で糖尿病を発症させるとは考えがたく、多遺伝子異常の原因の一つと考えられている。

## ②他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病

### a. 膵外分泌疾患

#### ⑦急性膵炎

急性膵炎に伴う糖代謝異常は発症初期に認められ、重症例ほど高率であるが、病態の改善とともに消失することが多い。糖代謝異常の発症機序として、膵β細胞障害によるインスリン分泌低下が考えられるが、急性膵炎発症時には血中インスリン値は必ずしも低値を示さず、血中グルカゴン上昇や、痛みなどのストレスによるカテコールアミン分泌亢進の関与も考えられている。

#### ⑧慢性膵炎

厚生省研究班による慢性膵炎全国集計によると、糖負荷試験（OGTT）を施行した慢性膵炎3,257例中、糖尿病型が51%、境界型が19%である。糖尿病型の頻度を成因別にみると、アルコール性膵炎57%、特発性39%、胆石性36%に糖尿病型を認める。病型別では、非石灰化膵炎に比べ石灰化膵炎で糖尿病型の頻度が高い。

慢性膵炎では外分泌組織の病変が先行し、間質の線維化やそれに伴う血流障害を介して膵島が障害されインスリン分泌が障害されるので、耐糖能異常は膵外分泌機能不全と相関する。また、α細胞も障害されるので、インスリンとグルカゴンの両者の分泌障害のバランスを考慮する必要がある。インスリン低反応にもかかわらず正常耐糖能を示す場合、低グルカゴン血症の関与が考えられる。また、グルカゴン分泌低下により、低血糖後の回復が遅れることがある。一方、脂肪動員が低下し、ケトン体産生が少ないためケトアシドーシスになりにくい。

## ⑤膵外傷・膵摘出術

膵摘後の糖尿病は膵 $\beta$ 細胞の欠損によって生ずる。膵切除後の耐糖能の低下は膵の切除範囲と術前の膵線維化の程度が大きく関与する。臨床的には膵の90%以上を切除しないと明らかな糖尿病発症はみられないが、耐糖能低下やインスリン分泌低下は50%以下の切除でもみられるとされている。

膵全摘後の糖尿病では、インスリンと同時にグルカゴンも消失しているのが特徴である。したがって、インスリン必要量は少ないが血糖の動揺が激しい。また、グルカゴン分泌不全のため低血糖に陥りやすく、低血糖からの回復も遅い。さらに膵外分泌機能の低下による栄養障害のために痩せが強い。

## ⑥膵 癌

日本膵臓学会の全国調査によると、膵癌患者における糖尿病既往歴は15.7%である。OGTT施行例の55%が糖尿病型、21%が境界型で、高頻度に耐糖能異常を認める。ただし、一般に膵癌における耐糖能異常は軽症で、癌の部位や進行度と膵外分泌機能障害の程度にはあまり関係がない。

膵癌による糖尿病の主因はインスリン分泌障害であり、早期から低下を認める。その機序としては、膵島への直接浸潤に加え、膵管閉塞による膵管内庄の上昇や、随伴する炎症による障害の可能性が指摘されている。グルカゴンはむしろ上昇傾向にある。

一方、2型糖尿病では膵癌の合併する頻度が高いといわれている。

## ⑦その他

ヘモクロマトーシスでは75～80%に耐糖能障害を認める。また50～60%に顕性糖尿病を伴い、その40～50%はインスリン治療を必要とする。

ヘモクロマトーシスにおけるインスリン抵抗性は肝硬変発症前に存在し、肝細胞への鉄沈着に起因すると考えられている。進行したヘモクロマトーシスではインスリン分泌障害が生ずるがグルカゴン分泌は保たれており、鉄の膵 $\beta$ 細胞への選択的沈着が原因と考えられている。

線維石灰化膵症は背部に放散する腹痛と膵の石灰化像を特徴とし、中南米、東南アジアなどの熱帯諸国にみられる。若年発症、痩せ型で、インスリン必要量は多いがケトーシスにはなりにくい。外国人を診察する際には留意する必要がある。

嚢胞性線維症（cystic fibrosis）は日本ではきわめて稀である。線維による著明な膵島構築の乱れがインスリン分泌低下に関係すると考えられる。

## b. 内分泌疾患による糖尿病

## ①クッシング症候群

クッシング症候群はグルココルチコイドの過剰症で、

下垂体微小腺腫あるいは異所性のACTH産生増加（クッシング病）、副腎の腺腫、癌、結節性過形成による自律的副腎機能の亢進（クッシング症候群）によるものがある。

クッシング症候群による耐糖能異常の発生率は、糖尿病型が52%、境界型が32%、正常型が15%で、クッシング病とクッシング症候群では差がない（厚生省班会議による325例の報告）。クッシング症候群の原因治療により、大半の症例で耐糖能異常は改善し、細小血管症は稀である。

グルココルチコイドはインスリン作用に拮抗し、アミノ酸、グリセロール、遊離脂肪酸を筋肉・脂肪から放出させる。また、糖新生系の酵素誘導により肝腎における糖新生を高める。一方、GLUT4の細胞内トランスロケーションやブドウ糖のリン酸化を抑制することにより、筋肉・脂肪での糖取り込みを低下させる。また、膵 $\alpha$ 細胞を刺激してグルカゴンの分泌を促進する。一方、グルココルチコイドは直接的にはインスリン分泌を抑制するが、インスリン抵抗性に対する膵の代償性インスリン分泌増加が十分な場合には、高インスリン血症を呈する。

## ②末端肥大症

成長ホルモン（GH）の過剰分泌による末端肥大症の原因は、90%以上が下垂体前葉の腺腫である。成長ホルモン放出因子の異所性分泌に基づく下垂体前葉過形成や、GHの異所性分泌によるものもある。耐糖能異常に関しては、間脳下垂体機能障害調査研究班の637例の報告では、糖尿病型が40%、境界型が35%に認められた。末端肥大症の糖尿病発症においては遺伝素因の関与も示唆されている。なお、GHは増殖性網膜症の進行との関連性が示唆されている。

GHはインスリン受容体後の過程でインスリン作用を阻害し、骨格筋や肝での糖利用を低下させる。また、脂肪分解作用を有し、遊離脂肪酸の血中濃度を高め、glucose-fatty acid cycleを介して糖の代謝を抑制する。さらに、GH過剰はグルカゴン分泌を介して肝からの糖放出を促進する。

一方、GHの作用は一部IGF-1の作用を介し、そのインスリン様作用により短期的には血糖低下に働く。

## ③褐色細胞腫

褐色細胞腫はカテコールアミン過剰により諸症状を呈する疾患である。本症に合併する糖尿病代謝異常の頻度は、本邦358例の報告では糖尿病型が38%、境界型が50%に認められた。 $\alpha$ 受容体拮抗薬、腫瘍摘除でインスリン分泌および耐糖能は改善する。

本症ではインスリン分泌障害とインスリン抵抗性の両者が耐糖能を悪化させる。カテコールアミンはインスリン

分泌およびインスリン作用の両者を $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体を介して調節する。基礎インスリン分泌は $\alpha 2$ （抑制）と $\beta 2$ （促進）アドレナリン作動性受容体により制御される。抑制系が優位であり、本症でインスリン分泌が抑制されるのはこのためと考えられる。

一方、カテコールアミンは $\alpha$ 受容体を介してグルカゴン分泌を促進する。さらに、 $\beta$ 受容体あるいは $\alpha 1$ 受容体作用によりグリコーゲン分解と糖新生を促進し肝糖放出を増加させる。また、 $\beta$ 受容体を介して脂肪組織での脂肪分解、筋肉でのグリコーゲン分解を促進する。これらの機序によりインスリン抵抗性が悪化すると考えられる。

#### ㊦グルカゴノーマ

グルカゴノーマは体重減少、舌炎、壊死性移動性紅斑、貧血と耐糖能障害を特徴とする。本症は稀であるが耐糖能異常が70～90%にあり、その2/3は糖尿病型を示すが、一般に軽症である。

グルカゴンは主としてグリコーゲン分解、糖新生の亢進を介して血糖を上昇させる。グルカゴノーマでは、脾腫瘍に加えてグルカゴンによるこれらの作用により耐糖能が低下すると考えられる。なお、本症の典型的皮疹の原因として、グルカゴン作用による糖新生の重要基質であるアラニンをはじめとする血中アミノ酸の低下が考えられている。

#### ㊧原発性アルドステロン症

原発性アルドステロン症は、高血圧、低K血症に加え、軽度の耐糖能障害を約50%に認める。わが国の363例の集計では糖尿病型が12.9%、境界型が23.7%であった。

本症における低K血症が主としてインスリン分泌低下を介して耐糖能を悪化させると考えられる。原発性アルドステロン症において低K血症群と正K血症群を比較すると、耐糖能障害は前者に多く、しかも低インスリン血症の随伴例が多い。本症に合併する耐糖能障害の程度は一般に軽度で、インスリン低反応性は術後回復する。また、K欠乏によるグリコーゲン分解の亢進も関与すると考えられているが、インスリン感受性に変化はない。

#### ㊨甲状腺機能亢進症

甲状腺機能亢進症では30～70%に耐糖能異常を認めるが、糖尿病型は少なく2～10%とされている。甲状腺ホルモン過剰では、胃腸運動の亢進により糖の吸収が亢進し、糖負荷試験（75gOGTT）での血糖曲線はoxyhyperglycemia型になる。75gOGTTでの異常血糖曲線が腸管でのブドウ糖吸収亢進に起因する場合は、静脈内ブドウ糖負荷試験でのブドウ糖消失率は正常である。また、肝における糖新生酵素活性が亢進する。脂肪分解および蛋白分解も亢進する。ブドウ糖刺激によるインスリン分泌は低下する一方、インスリンクリアランスは

増加する。

甲状腺ホルモンを正常動物、あるいは正常人に投与しても耐糖能異常は生じない。しかし、部分脾摘動物あるいは脾島を障害するアロキサン投与動物に甲状腺ホルモンを長期間投与すると耐糖能障害が増悪する。したがって、脾 $\beta$ 細胞の遺伝的脆弱性や疲弊によりインスリン必要量の増加に対応できない場合に糖尿病が発症すると考えられる。一方、バセドウ病には1型糖尿病が合併することが多い。特にサイログロブリンやマイクロゾーム高値例に多く、両疾患の自己免疫的機序の共通性が考えられる。

#### ㊩ソマトスタチノーマ

ソマトスタチノーマはきわめて稀な疾患で、腹痛、下痢、貧血、体重減少、耐糖能障害など非特異的症候を呈する。脾腫瘍に加え、腫瘍から分泌されるソマトスタチンによるインスリン分泌抑制が耐糖能悪化の原因となる。

#### ㊪その他

原発性あるいは偽性副甲状腺機能低下症では、低カルシウム血症によるインスリン分泌低下が耐糖能異常の原因となる。

### c. 肝疾患

肝は糖の放出と糖の取り込みを行うことにより、血糖コントロール機構の中心的な役割を果たしている。したがって、様々な肝疾患により耐糖能の低下（糖尿病）を伴うことが多い。一方、肝障害が重度になると、肝臓のグリコーゲン貯蔵能が枯渇し、肝臓から糖放出が減少するために低血糖を起こしやすくなる。

#### ㊫急性肝炎

急性肝炎では、一過性に耐糖能障害がみられることがあり、インスリン感受性の低下によるとされる。ただし、劇症肝炎のように急速に広範囲な肝細胞壊死を伴う場合は、肝臓からの糖放出が減少するため、むしろ低血糖を来すことがある。

#### ㊬慢性肝炎

活動型や線維化の強いものでは耐糖能低下を認め、高インスリン血症を伴うインスリン感受性の低下や肝でのグルコキナーゼの活性低下などによるとされる。インターフェロン療法がC型慢性活動性肝炎に広く使用されるようになってから、糖尿病の出現や悪化の報告が数多くなされている。後述するように、インターフェロンが糖尿病を誘発することもあるが、HCVそのものが耐糖能異常、特にインスリン抵抗性を惹起することもほぼ確実とされている。したがって、C型肝炎患者においては、軽症の肝炎であっても耐糖能障害の悪化に十分注意する必要がある。

#### ㊭肝硬変

肝硬変における耐糖能障害には空腹時血糖はほぼ正常

で食後に高血糖を呈するという特徴がある。糖負荷試験（OGTT）では、1～2時間値が高くなり、3時間以降に下がり、高インスリン血症を示す。ときに反応性低血糖を起こす場合がある。これには肝でのインスリン分解の低下や、肝外シャントの存在などが関与している。また肝硬変には脾障害を伴うものが多く、アルコール性の場合90%以上、ウイルス性でも40～50%といわれる。

アルコール性肝硬変では神経障害の頻度が高くなる。有痛性末梢神経障害で激痛に襲われるのもこのタイプである。また、二次性糖尿病では起こりにくいといわれる網膜症もみられる。

#### ⑤ 飲酒に伴った肝機能異常

アルコールは肝グリコーゲンの分解を促進し、糖新生を抑制する。長時間食事も摂らず飲酒していると肝のグリコーゲン欠乏をきたし、一方糖新生も抑制されるため、アルコール低血糖を起こす。この場合、飲酒のため低血糖に気づかれず死に至ることもある。

#### ⑥ 糖尿病のコントロール指標に関する注意

HbA1cは脾機能亢進に伴う赤血球寿命の短縮により、また、1,5アンヒドログルシトール（AG）は摂取量の低下や肝機能低下によるAGの代謝異常により低値を示すことがあるので、検査結果の解釈には十分な注意が必要である。

#### d. 薬物による糖尿病（表3-12）

##### ⑦ グルココルチコイド（ステロイド糖尿病）

グルココルチコイド治療に伴うステロイド糖尿病の頻度は8%と報告されているが、投与量や投与期間に左右される。糖尿病発症までの期間は多くは1年以内で、60歳以上の高齢者や糖尿病の家族歴を有する患者に多い。治療には約半数例でインスリン治療が必要とされている。尿糖の頻度はより高く、グルココルチコイドは腎の**ブドウ糖排泄閾値**を下げると考えられている。

ステロイド糖尿病は、通常空腹時血糖が低く、夕食後に高血糖を呈することが多い。また、グルココルチコイドの投与量に応じて耐糖能も悪化し、隔日投与の場合、非投与日に比し投与日で血糖が上昇する。また、慢性関節リウマチ患者における関節腔内ステロイド注入や、皮膚科や眼科疾患などにおけるステロイド外用によっても糖尿病になることがある。

ステロイド糖尿病の原因として、末梢組織からの糖新生アミノ酸放出、肝での糖新生・糖放出亢進、標的臓器のインスリン結合能低下、グルカゴンの上昇、インスリン分泌能低下などがあげられている。

##### ⑧ インターフェロン

厚生省研究班によるインターフェロンの副作用としての耐糖能異常の頻度は0.26%であるが、実際はもっと多いと推定される。インターフェロン投与患者は多いので、

注意すべきである。

慢性肝炎では、糖代謝に関与する酵素活性が潜在的に低下している場合が多く、インターフェロン投与によりインスリン抵抗性が増加し糖尿病が発症すると考えられる。インスリン拮抗ホルモンは直接関連しないとされている。

一方、インターフェロン投与により膵島細胞抗体（ICA）が出現し、1型糖尿病の臨床像を呈する場合がある。1型糖尿病の疾患感受性HLAを有する症例にインターフェロンを投与した場合に、自己免疫的機序や膵β細胞への直接作用により膵β細胞破壊が急速に進行すると考えられている。

##### ⑨ その他の薬剤（表3-12に沿って）

サイアザイドは糖尿病の家族歴を有する人に大量かつ長期間用いた場合、耐糖能悪化を起こしやすい。原因として、K喪失に基づく膵β細胞からのインスリン分泌低下が考えられている。また、サイアザイドとβ遮断薬の投与12年間の追跡調査によると、サイアザイド服用者で3～4倍、β遮断薬服用者で5～6倍、両方の服用者で11倍も糖尿病発症の相対危険度が高まる。

Ca拮抗薬は、in vivoではβ細胞へのCa流入に影響しインスリン分泌を抑制するが、臨床的にはインスリン分泌や耐糖能への影響はほとんどない。ジアソキサイドはKチャンネルを開口し、膵β細胞内を過分極させることにより、インスリン分泌を抑制するためインスリンノーマ患者に利用されることがある。

α<sub>1</sub>-、β-アドレナリン作動薬は肝での糖新生を増加させ、耐糖能を悪化する。α<sub>2</sub>-作動薬（クロニジン）はインスリン分泌を抑制するので高血糖になる。β<sub>2</sub>-作動薬は、ムスカリン受容体に作用しインスリン分泌を促す一方、糖新生やグリコーゲン分解を促進し糖放出を増加させる。エストロゲンはグルココルチコイド分泌を促進し、インスリン抵抗性を悪化させる。プロゲステロンやプロゲステロンとエストロゲンの合剤も、インスリン抵抗性を増強する。

ジフェニルヒダントインはNa<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-Mg<sup>2+</sup> ATPaseポンプを刺激し、細胞内Naを減少させ、膵β細胞興奮性を抑制する。

L-アスパラギナーゼは、アスパラギン代謝障害によりインスリン分泌を低下させ、インスリン依存状態を来すが投薬終了後には改善する。

ベンタミジンでは低血糖に引き続いて持続性インスリン分泌障害に至り、インスリン治療の継続が必要である。

ピリミニール（Vacor）も膵β細胞に対する直接の抑制効果により、インスリン依存状態を呈するとの報告がある。

免疫抑制薬のサイクロスポリンやFK506投与による

腎移植後の糖尿病発症率の増加が報告されている。サイクロスポリンやFK506によるインスリン分泌障害は投与量依存性で可逆的であると考えられている。

ニコチン酸は肝の糖放出を増加させ、末梢のインスリン抵抗性を招く。

リファンピシンは消化管からの糖吸収を亢進させることにより、oxyhyperglycemiaを来すとの報告がある。

プロテアーゼ阻害薬（HIV治療薬）による高血糖は、治療開始直後あるいは長期投与後の患者の3～17%で発症する。この作用がプロテアーゼ阻害薬療法の直接作用によるものか、これらの薬剤によってヒト免疫不全ウイルス（HIV）による代謝欠損が再燃したことによるものかはいまだ不明である。

非定型抗精神病薬であるクロザピン、リスパリドン、オランザピン、クエチアピンの使用による耐糖能障害、糖尿病の新規発生、重症ケトアシドーシスが報告されている。著明な体重増加に伴うインスリン抵抗性や5-HT1A受容体を介した $\beta$ 細胞の直接阻害によるインスリン分泌低下が報告されている。

#### e. その他の稀な疾患に伴う糖尿病

##### ⑦免疫機序による稀な病態

インスリン受容体抗体は、typeBインスリン受容体異常症の原因となる。本症は女性に多く、血沈亢進、 $\gamma$ グロブリン上昇、抗核抗体陽性などの自己免疫疾患の所見がみられる点でtypeAインスリン受容体異常症と異なる。

Stiffman症候群は全身の筋硬直を特徴とする神経疾患であり、1型糖尿病などの自己免疫疾患を合併する。抗GAD抗体は当初、本症の自己抗体として見出された。

インスリン自己免疫症候群は、インスリン自己抗体の存在により、血中インスリン濃度が高い。この自己抗体がインスリンから遊離すると重症の低血糖を起こす。メチマゾール、チオプロニン、グルタチオンなどSH基を含む薬剤の利用歴を持つものに多い。

##### ⑧その他の遺伝性症候群で糖尿病を伴うことの多いもの

耐糖能異常と関係する稀な遺伝性症候群には、染色体異常、先天性代謝異常などが含まれる。染色体異常としてDown症候群、Turner症候群、Klinefelter症候群がある。肥満と関連した遺伝性症候群のPrader-Willi症候群、Laurence-Moon-Biedl症候群などは、インスリン抵抗性糖尿病を合併する。Werner症候群は常染色体劣性遺伝の早老症候群であり、インスリン受容体後の障害によるインスリン抵抗性を示し、糖尿病型が55%、境界型が22%に認められる。また、Wolfram症候群として知られる常染色体劣性のDIDMOAD症候群ではインスリン依存状態を呈し、剖検で選択的な $\beta$ 細胞の消失がみられる。セルロプラスミン低下症としてはWilson病やMenkes症候群がある。脂肪萎縮糖尿病は、皮下脂肪組

織の欠如を伴うインスリン抵抗性糖尿病を特徴とする。筋強直性ジストロフィーは主にインスリン受容体のインスリン結合に対する親和性の低下によるインスリン抵抗性糖尿病を伴う。また、Friedreich失調症の約20%に糖尿病がみられ、通常インスリン依存状態を呈し、剖検では膵萎縮と膵島の減少が認められる。

#### D. 妊娠糖尿病

→8章

#### ◆付録：

1型糖尿病は、発症・進行の様式によって、劇症、急性、緩徐進行性に分類される。急性が一般的な発症様式である。それぞれの診断基準を示す。（表3-13・14・15・16）

#### 参考文献

- 1) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 糖尿病 53:454, 2010
- 2) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 3) 伊藤千賀子：糖尿病臨床ノートI 現代医療社:p35-51, 2002
- 4) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus : Diabetes Care 20:1183-1197, 1997
- 5) Alberti KG et. al : Diabetes Med 15:539-553, 1998
- 6) DECODE Study Group : BMJ 317:371-375, 1998
- 7) Qiao Q et. al : Diabetologia 43:1470-1475, 2000
- 8) The DECODE Study Group : Diabetes Care 22:1667-1671, 1999
- 9) Rushforth NB et. al : Diabetologia 16:373-379, 1979
- 10) 福井道明：京府医大誌 120:563, 2011
- 11) Diamond Project Group : Diabet Med:23:857-866, 2006
- 12) 川畑由美子 他：糖尿病 52:665-667, 2009
- 13) 松浦信夫：1996糖尿病学 診断と治療社 p1-20, 1996
- 14) 松島雅人 他：糖尿病臨床ノートI 現代医療社 p17-34, 1997
- 15) Wenzlau JM et al : Immunology of Diabetes V. Ann NY Acad Sci 1150:p256-259
- 16) 小坂樹徳：診断と治療 92:697-703, 2004
- 17) 赤澤昭一：糖尿病学の進歩 97 診断と治療社 p11-17, 1997
- 18) 小林哲郎：Medical Practice 13:889-893, 1996
- 19) 丸山太郎：診断と治療 91:1533-1538, 2003
- 20) 内湯安子：Medical Technology 30:1508-1509, 2002
- 21) 丸山太郎 他：糖尿病 52:675-677, 2009
- 22) 松浦信夫 他：プラクティス 16:567-572, 1999
- 23) Kawasaki E et al:Diabetologia 51:2229-2302, 2008
- 24) 小坂樹徳：診断と治療 91:1947-1955, 2003
- 25) 高橋和真 他：Diabetes Frontier 14:17-28, 2003
- 26) Eisenbarth GS : N Engl J Med 314:1360-1368, 1986
- 27) 繁田幸雄：Diabetes Journal 13:1-7, 1985
- 28) 小林哲郎 他：糖尿病 52:673-674, 2009
- 29) Kobayashi T, et al : Diabetes Metab Res Rev 27:965-70, 2011
- 30) 花房俊昭 他：医学の歩み 207:708-713, 2003
- 31) 今川彰久 他：日本内科学会雑誌 102:1829-35, 2016
- 32) 今川彰久 他：糖尿病 52:669-671, 2009
- 33) Brunzell JD, et al : J Clin Endocrinol Metab 42:222-229, 1976
- 34) Caumo A et al : Am J Physiol Endocrinol Metab287:E371-E385, 2004

- 35) 原 均：Medical Tribune 39(10):19, 2006の記事（第40回糖尿病学のシンボ）より
- 36) 清野 裕：糖尿病Up-Date 13:63-78, 1977
- 37) UKPDS Group：Diabetes 44:1249-1258, 1995
- 38) 原 均 他：診断と治療 84:1961-1968, 1996
- 39) 伊藤千賀子：医学のあゆみ 156:968-971, 1991
- 40) 河津捷二：1998糖尿病学 診断と治療社 p55-74, 1998
- 41) 川崎英二 他：糖尿病:56:584-589, 2013
- 42) 今川彰久 他：糖尿病:55:815-820, 2012
- 43) 田中昌一郎 他：糖尿病：56：590-597, 2013

## 4. 急性合併症（および外科手術時の対処）

### 1. 糖尿病に特有な急性合併症（文献1）

糖尿病患者にみられる意識障害には、糖尿病ケトアシドーシス（Diabetic ketoacidosis：DKA）、高血糖高浸透圧症候群（Hyperglycemic hyperosmolar syndrome：HSS）、乳酸アシドーシスおよび低血糖によるものなどがある。乳酸アシドーシスは糖尿病以外の原因でも起こり、糖尿病単独で発症することは比較的まれである。また、高血糖高浸透圧症候群は高血糖高浸透圧昏睡とも呼ばれるが、いずれの場合も意識障害の程度は重症度により様々である。いずれも生命に関わる重篤な病態であり、早期の診断と迅速な治療が必要である。

#### A. 糖尿病ケトアシドーシス（DKA）

##### ①概 要

DKA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。インスリン作用の極度の低下、インスリン拮抗ホルモンであるグルカゴン、カテコラミン、成長ホルモンの過剰により、糖利用低下、脂肪分解の亢進が起こり、高血糖と高遊離脂肪酸血症を呈する。遊離脂肪酸（free fatty acid：FFA）はインスリン欠乏下の肝臓で急速な酸化を受け、ケトン体を生じる。高ケトン体血症が血液の緩衝作用を凌駕した結果起こったアシドーシスと脱水がDKAの本態であり、重症では昏睡となる。

##### ②病態（図1-1、5、6、図4-1、2）

ケトン体はFFAから生成され、FFAは食事あるいは脂肪分解により供給される。インスリン作用低下とグルカゴン濃度の増加はトリグリセリドの分解を亢進するとともに、ケトン体産生の律速酵素であるcarnitine palmitoyltransferase Iの阻害作用を有するマロニル（malonyl）CoAの減少を介して酵素の活性化を招く。

なお、グルカゴン値はDKAの発症早期より上昇し、ケトン体値とグルカゴン値には強い相関があるとの報告がある。

ケトン体にはアセト酢酸（acetoacetic acid：AcAc）、アセトン、3-ヒドロキシ酪酸（3-hydroxybutyric acid：3-OHBA）がある。AcAc、3-OHBAは弱酸であるが、通常のpHではほぼすべてイオン化しており、DKAにおける過剰の蓄積は容易に血液緩衝能を越えるため、血液の酸性化を起こす。pHは血糖値と必ずしも相関せず、血糖値がそれほど高くないケトアシドーシスも存在する。特に、近年のSGLT2阻害薬を使用している患者において、euglycemic ketoacidosisが起こる可能性が指摘されており、注意が必要である。また妊婦では非妊娠時よりも低い血糖値でケトアシドーシスをきたしやすいとの報告があり、妊娠中にもeuglycemic ketoacidosisとなることがある。

インスリン欠乏は細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ 活性低下を

起こし、K欠乏となる。DKAではNaやPの欠乏もみられる。水分欠乏量は100mL/kg体重、K欠乏は5mEq/kg、Na欠乏は10mEq/kg程度とされる。

本病態は、1型糖尿病発症時の他、1型糖尿病患者で摂食不良等によりインスリン注射を中断した場合や、感染、重篤な全身疾患、脳血管障害、心血管障害などを契機に起こる場合がほとんどである。

2型糖尿病では清涼飲料水多飲によるケトアシドーシス（清涼飲料水ケトアシドーシス）もみられることがある。

なお、抗精神病薬のオランザピン投与中による糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡の報告があり、糖尿病およびその既往歴のある患者には禁忌、また、本剤投与中は血糖値の測定等の観察を十分に行う必要がある。他の向精神病薬（アリピプラゾール、リスベリドン、クエチアピン、クロザピンなど）でも糖尿病性ケトアシドーシスの副作用が報告されており、注意が必要である。

##### ③診 断

意識障害、呼吸異常、消化器症状、脱水症状を認め、呼吸のケトン臭、Kussmaul大呼吸が特徴的である。Kussmaul大呼吸はアシドーシスによる呼吸中枢の抑制と、アシドーシスに対する代償性の刺激によって起こる大きく深い呼吸である。消化器症状は嘔吐、腹痛などであり、嘔吐は電解質異常を助長する。

尿中、血中のケトン体が高値となるが、DKA時のケトン体の主要成分はAcAcと3-OHBAで、特に後者が主体である。血中のケトン体は比較的簡単に測定できるため、確定診断は容易である。尿ケトステイツクスは3-OHBAには反応しないため、尿中ケトン体測定を診断の決め手としてはならない。ケトアシドーシスでは、血中総ケトン体は3mmol/L以上、3-OHBA/AcAcは3以上となる。

血清電解質、血液ガス分析では、NaとClはほぼ正常かやや低値、Kがやや高値で、 $\text{HCO}_3^-$ と $\text{PaCO}_2$ は低下を認める。血液pHはケトン体の濃度に応じて低下する。

DKAの診断のみならず、DKAの誘因となる基礎疾患の診断も重要である。循環虚脱状態であるため発熱等の生体反応に乏しく、抹梢白血球数もDKAのみで増加していることが多いため、感染症を見逃す危険性がある。感染が疑われるときはCRP等の炎症反応を調べ、血液培養や胸部X線検査等を行う必要がある。

##### ④治 療（表4-1）

治療の中心は輸液とインスリン投与による脱水、高浸透圧、アシドーシスの補正である。

水分欠乏量は体重の5～10%くらいと類推されるが、脱水の程度は体重の変化で大まかに知ることが可能である。最初数時間は水分欠乏量により200～500mL/時で補液

（重度の脱水を伴う場合は、1000mL/時）し、尿量をみながら調節する。Na濃度が高い場合に低張電解質輸液を輸注するが、Naが低下すれば通常の生理食塩水に戻す。

DKAの本質はインスリン不足によるケトン体増加であり、ケトン体合成を抑制するためにはインスリンの持続投与が必須である。かつてはインスリンの大量静注投与が行われていたが、現在では、少量持続静注法が原則であり、0.1単位/kg体重/時の速度で速効型インスリンをポンプで静脈内持続注入する。

急激な浸透圧低下は脳浮腫を起こし致命的となることがあるため、急激な血糖低下、浸透圧低下は避けるべきである（1時間当たりの血糖低下速度は、50～75mg/dL程度とする）。血糖値が200mg/dL程度に達したら、（5～10%）ブドウ糖入りの輸液とする。意識レベルの再増悪等により脳浮腫の存在が疑われたら緊急にCTやMRI検査を行い、マンニトール投与を開始する。

DKAでは電解質の喪失があるため電解質補充が必要である。K、Pはブドウ糖流入に伴って細胞内に移行するため、治療により血清電解質レベルは低下する。このため、Kが5mmol/Lを切ったあたりから輸液にて10mmol/時程度のK補充を行い、3.5mmol/Lを下まわるようであれば20mmol/時とする。P不足は心筋や骨格筋の筋力低下や呼吸抑制を起こす可能性があり、血清P濃度が1mg/dL以下であればPの補充を考慮する。

重炭酸塩についてはアシドーシスの程度が著しい場合のみ用いるべきで、pH7以上では行わない。DKAでは解糖系の抑制のため赤血球中2,3-DPG（disphosphoglycerate）濃度が低下しておりヘモグロビンと酸素の解離が抑制されている。このような状態で急激にpHを是正すると酸素解離曲線が左方移動し、組織の酸素供給が障害されるためである。また、重炭酸塩投与により生じる $\text{HCO}_3^-$ と $\text{CO}_2$ とは血液脳関門の通過性に差異があり、やみくもなアシドーシスの補正はかえって中枢神経系のアシドーシスを悪化させる可能性（paradoxical acidosis）さえあるといわれている。

#### ⑤清涼飲料水（ソフトドリンク）ケトーシス

（以前、ペットボトル症候群と呼ばれていた）

##### a. 病 態

糖尿病ケトアシドーシスは1型糖尿病に特徴的な病態であるが、2型糖尿病患者も糖を含む清涼飲料水を過剰に摂取するとケトアシドーシスをきたしうる。その発症機序は、血糖上昇による口渴と、清涼飲料水多飲による血糖上昇の悪循環にある。炭酸飲料やジュースなど、人工甘味料を使用していない清涼飲料水の多くは約10%の糖質を含み、スポーツドリンクも5～6%程度含むものが多い。糖尿病の素因を有する場合、糖を含む清涼飲料水の多飲は血糖値を著しく上昇させ、ブドウ糖毒性によるインスリン分泌不全とインスリン抵抗性を招く。その結果、

体脂肪の急激な分解と、放出された過剰なFFAを基質とするケトン体産生が亢進する。その程度は肥満者において著しい。このような病態を、アシドーシスに至らないケトーシスのみの症例を含めて、清涼飲料水ケトーシスとよぶ。

1型糖尿病とは膵島自己抗体が陰性であることと、内因性インスリン分泌が比較的保持されていることにより鑑別できる（表4-2）。

清涼飲料水ケトーシスを発症するのは大部分が肥満者であり、糖尿病を指摘されたことがない例が多い。2010年までに日本糖尿病学会誌「糖尿病」に報告された症例の集計では、男性100例、女性13例と顕著な性差を認め、発症年齢は男性 $32.7 \pm 11.4$ 歳、女性 $40.7 \pm 14.3$ 歳と、女性のほうが高い（文献3）。若年者に好発するのは若年者のほうが高いケトン体産生能を有することと関連している。ケトーシス発症時の平均血糖値は815mg/dLであり、BMIは男性が $31.3 \pm 4.7 \text{ kg/m}^2$ 、女性が $27.9 \pm 5.5 \text{ kg/m}^2$ と男性のほうが高値であった。中高齢発症の清涼飲料水ケトーシスでは、統合失調症やうつ病などの精神疾患を有する率が高く、向精神薬による食欲亢進や口渴が関与した可能性がある。重症例の合併症としては、横紋筋融解症、急性腎不全、感染症、急性膵炎様腹部症状、縦隔気腫（Hamman's syndrome）、皮下気腫、色素性痒疹、一過性尿崩症などが報告されている。

##### b. 治 療

軽症例はインスリン皮下注射で回復するが、ケトアシドーシスをきたした重症例は、1型糖尿病のケトアシドーシスと同様に、生理食塩水を主体とする輸液と、インスリン持続注入による集中的な治療を要する。K補充による低カリウム血症の予防や、脳浮腫を防ぐため血糖値を急速に下げすぎない注意も同様に必要である。高血糖と脱水が改善すればインスリン皮下注射に切り替える。インスリンの最大使用量は20～60単位/日の例が多く、100単位以上を要することもまれではない。しかし、清涼飲料水ケトーシスの特徴は顕著な可逆性にあり、ブドウ糖毒性が解除されるにつれインスリン必要量は急速に減少し、通常は1か月以内にインスリン注射を離脱できる。その後は食事療法・運動療法のみか、メトホルミン、DPP-4阻害薬等の経口血糖降下薬で、良好な血糖コントロールが得られることが多い。

清涼飲料水ケトーシスの多くは短期的には良好な経過をたどり、境界型耐糖能や軽症2型糖尿病の状態に回復する。しかし、長期経過は必ずしも良好ではない。耐糖能が改善しても治療を中断せずライフスタイルの指導を継続することが、糖尿病の進行と重症化を防ぐために重要である。

## B. 高血糖高浸透圧症候群 (HSS)

### ①概 要

HSSにおけるインスリン欠乏はDKAほど著しくなく、ケトン体は正常ないし軽度増加にとどまっており、脱水と高浸透圧が病態の中心となる。

脳神経系の細胞内脱水と循環虚脱による脳の酸素不足により意識障害が起こるとされ、その程度は血糖値よりも血漿浸透圧と相関する。高血糖高浸透圧症候群の頻度は不明であるが、死亡率は16.0%と高い。

一般に、高血糖の程度はDKAに比較して著しく高く、通常血糖値は800mg/dL以上で、時には2,000mg/dLに達する例もある。2型糖尿病の高齢者に多く、一般にHSSからの回復後は良好な血糖コントロールが得られる。DKAとHSSの鑑別の要点を表4-3に示すが、症例によってはDKAとHHSを明確に区別できない場合もある。

### ③病 態

2型糖尿病患者に生じ、インスリン欠乏はDKAに比して相対的である。このため脂肪分解がDKAほど進まず、したがってケトン体生成もDKAほど生じないと考えられる。感染、高カロリー輸液、薬剤投与など、何らかの誘発因子が存在する（表4-4）。高カロリー輸液を施行する場合、血糖のモニターや十分な水分の補給に留意する必要がある。薬剤としては、副腎皮質ステロイドや利尿薬があげられる。

脱水による腎血流の低下がブドウ糖排世を低下させ、さらに高血糖を増悪すると考えられる。高齢者に多いのは、すでに存在する腎機能低下や口渇認識の低下が、著しい高血糖と脱水につながりやすいためである。

### ④診 断

2型糖尿病患者で軽度の意識レベル低下を認めた場合にはHHSを疑う必要がある。高齢者に多く、感染や心筋梗塞、術後高カロリー輸液などを契機に発症することが多いことを念頭におく。神経学的症状として巣症状を示す場合もあるが、高浸透圧の改善により寛解する。

検査所見では、著しい高血糖と高浸透圧（通常320～350mOsm/L以上）を認め、高浸透圧の程度に比例して、BUNやNaも高値を示す。通常pHは7.3以上である。血漿浸透圧は測定することが望ましいが、 $2 \times \text{Na} + \text{血糖値} / 18 (+ \text{BUN} / 2.8)$  で概算可能である。

### ⑤治 療

基本的な治療方針はDKAと同様であるが、脱水の補正が治療の中心であり、インスリン投与量はDKAより少量でよい。多くは著明な脱水のため、血圧は低下し循環虚脱の状態にあり、循環虚脱状態を脱するまでは輸液として生理食塩水を用いるほうが無難である。

循環動態の改善後もなお高Na血症が持続するようであれば、**低張電解質輸液**投与による輸液に変更する。水分

喪失量は体重の10～15%程度と考えられており、最初の1時間に15～20mL/kg（もしくは1～1.5L）を補充するが、高齢者では補液の速度をやや遅くする必要がある。

インスリン投与量は、0.025～0.1単位/kg・体重/時の速度で速効型インスリンをポンプで静脈内持続注入する。50～100mg/dL/時の血糖低下を目安に調整する。

急激な浸透圧の低下により脳浮腫を招くと致命的なため、急速な血糖低下はDKA時と同様に避けるべきである。血糖値が（250～）300mg/dL程度に低下したら5%ブドウ糖入り輸液を開始するとともに、インスリン投与量を減量すべきである。HHSから回復するまでは250mg/dL程度を目安に血糖を維持すればよい。HHSはしばしば横紋筋融解症を合併し、筋酵素（CPK, LDH, AST）の上昇を認める場合は腎不全の発症に注意すべきである。また凝固能の亢進と循環血液量の減少による血液粘調度上昇のため血栓形成傾向が強く、播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulopathy：DIC）の合併が疑われたら抗凝固療法を開始する等の対策が必要である。

## C. 乳酸アシドーシス

### ①概 要

乳酸アシドーシスは予後不良であり、従来、死亡率は50%におよぶとされていたが、最近では約25%に減少している。

安静時のおもな乳酸の産生部位は、心、脳、骨格筋、赤血球、皮膚などであるが、好気的な条件下では肝臓に十分な処理能力があり、乳酸が蓄積することはない。しかし組織での細胞呼吸が障害されると、ピルビン酸はTCA回路で酸化されずに乳酸に転換されアシドーシスをきたす。診断基準は血中乳酸濃度が5mM以上、血液pH7.35未満が一般的である。

### ②病態による分類

乳酸アシドーシスは組織の低酸素、循環不全の有無によって分類するのが一般的である（表4-5）。

Type A乳酸アシドーシスが頻度としては最も多く、必ず低酸素状態が存在する。低酸素状態に対しては様々な代償機転が働くが、その限界を超えると血管は収縮し、心機能の低下、肺水腫、さらなる低酸素血症の悪循環に陥る。肝臓や腎臓も低酸素状態では乳酸の処理能は低下し、逆に乳酸を放出するようになる。

Type B乳酸アシドーシスは組織の循環不全のない状態で発生し、さらに4つのカテゴリーに分類される。

### ③糖尿病と乳酸アシドーシス

糖尿病は、それ自体がType B乳酸アシドーシスになりやすい状態と考えられている。

インスリン欠乏状態では、ピルビン酸脱水素酵素（pyruvate dehydrogenase：PDH）活性の低下などにより肝臓および骨格筋での乳酸の処理が低下、産生は亢進

している。また、糖尿病では血管障害から組織の血流障害をきたしやすく、さらに赤血球2,3-ジホスホグリセリン酸（2,3-diphosphoglycerate）の低下、血液粘度の上昇など、末梢組織で低酸素状態を惹起しやすい条件がそろっており、Type A 乳酸アシドーシスをきたしやすい状態でもある。DKAの一部に乳酸アシドーシスを合併することがあるが、通常は敗血症、うっ血性心不全、脱水など、組織の低酸素を伴う病態によって発症する。

#### ④ ビグアナイド薬と乳酸アシドーシス

1950年代後半に、フェンホルミン、ブホルミン、メトホルミンの3薬が開発され臨床応用されたが、1970年代に入って特に、フェンホルミン使用患者で致死的な乳酸アシドーシスの報告が相次ぎ、各国で発売が中止されたり使用が制限されたりした。ビグアナイド薬が肝ミトコンドリア細胞膜に結合し、酸化的リン酸化反応を阻害することにより乳酸アシドーシスを引き起こすとされている。しかし、リスクが高いとされるフェンホルミン使用中の乳酸アシドーシス症例も、その大半は高齢者や心血管系あるいは腎機能に問題のある場合に限られ、その他の合併症として感染症、肝疾患、肺疾患などを引き起こし、また日常生活ではアルコール多飲等を認めている。

メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発生頻度はフェンホルミン使用者に比べて1/10といわれているが、それでも3人/100,000人・年程度は発生している。

1995年にメトホルミンの臨床応用が可能となった米国では、その前後で2型糖尿病患者における乳酸アシドーシスの発生頻度を検討したが、その頻度に有意差がないことから、ビグアナイド薬による純粋なType B 乳酸アシドーシスのリスクは極めて低いとする考えもある。

2010年5月に、わが国でもメトホルミンの維持量が従来の750mg/日から1,500mg/日（最大投与量2,250mg/日）に設定され、高用量のメトホルミンを使用する機会が増えてきている。ビグアナイド薬に関連した乳酸アシドーシスの大半が、投与禁忌や慎重投与となっている症例に投与された場合であり、発症時に肝・腎機能障害、心血管障害、呼吸機能障害、感染症、外傷、悪性腫瘍などの重篤な合併症を併発している場合が多い。

最近、20万人規模の前向き研究において、メトホルミン内服例では、推算糸球体濾過率（estimated glomerular filtration rate：eGFR）60mL分/1.73m<sup>2</sup>未満、2g/日より多い内服量で乳酸アシドーシスのリスクが上昇することが示された。

ビグアナイド薬の適正使用に関する Recommendation が提唱されている（12章）。

#### 《参考》

アニオンギャップ

DKAでは血中ケトン体の増加により、また乳酸アシドーシスでは

乳酸の増加によりアニオンギャップが増加する（正常：12±4mmol/L）。アニオンギャップは以下の式で求められるが、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>測定のためには動脈血ガス分析が必要である。

アニオンギャップ = Na<sup>+</sup> - (Cl<sup>-</sup> + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

### D. 低血糖

#### ① 概要

1型糖尿病患者の死因の数%は低血糖に起因すると考えられており、2型糖尿病においてもACCORD（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）試験における厳格コントロール群での死亡率の増加の一因として、低血糖に対する過度な交感神経系の興奮による致死的不整脈の関与が疑われている。

一方、持続血糖モニタリングシステム（CGM：continuous glucose monitoring）は、深夜、早朝などの（無自覚）低血糖の把握のために極めて有効である。

#### ② 低血糖の定義

なんらかの原因により血糖値が低下し、さまざまな症状をきたした状態を低血糖という。通常、健常人の血糖値は70mg/dL以上に維持されているが、時には60mg/dL以下にもなりうる。したがって、血糖低値だけで低血糖と診断すべきではなく、厳密な数値としての定義もない。臨床的には、表4-6、図4-3に示すような低血糖症状が存在し、血糖値が70～60mg/dL以下の場合を低血糖とすることが多い。

#### ③ 低血糖症状

低血糖症状は通常neurogenic (autonomic) とneuroglycopenic に分けられる（表4-6）。neurogenic症状は低血糖時に分泌されるカテコールアミン等による自律神経系の変化に基づく反応である。これらの症状は血糖値が60mg/dL程度まで低下すると出現し、警告症状（warning sign）と呼ばれる。血糖値が50mg/dLを下回ると、neuroglycopenic症状と呼ばれる中枢神経系の機能低下による症状が出現する。

低血糖の症状は、個人差が大きく様ではないが、個人個人ではだいたい起こり方が決まっているので、患者が自分の低血糖の症状を知っておくことが大切である。

#### ④ 血糖低下時の拮抗調節反応（counter-regulation）

正常状態では、中枢神経系はそのエネルギーを100%ブドウ糖に依存しているため、血糖値の低下に対しては種々の拮抗調節反応が備わっている。血糖値が80mg/dL付近まで低下すると、まずインスリンの分泌が抑制され、70mg/dL付近まで低下すると、グルカゴン、アドレナリンが分泌される。さらに60mg/dL以下まで低下すると、成長ホルモン、コルチゾールの分泌が起こる。

#### ⑤ 糖尿病患者における拮抗調節反応の変調

1型糖尿病では発症から5年を経過すると低血糖に対するグルカゴン反応は消失するといわれ、インスリンによる低血糖が重症化、遷延化しやすい。この場合、拮抗調節

反応の主役はアドレナリンが果たすことになるが、病歴の長い1型糖尿病ではその40%にアドレナリン分泌の異常がみられ、自律神経障害を有する症例ではさらに高率となる。グルカゴン、アドレナリンともに反応のない場合、グルカゴン反応は低下しているもののアドレナリン反応は正常な場合に比べ、重症低血糖の頻度は25倍といわれている。

#### ⑥無自覚低血糖 (hypoglycemic unawareness)

##### a. 低血糖症状と血糖値の関係

無自覚性低血糖とは、低血糖に対する自覚症状の欠如ないし低下を意味するが、その背景にあるのは低血糖に対する自律神経機能の障害 (hypoglycemia-associated autonomic failure : HAAF) である。HAAFが高頻度になれば、警告症状がなく neuroglycopenic symptoms が最初で唯一の症状となる。HAAFの原因として最も重要なのが先行する低血糖であり、たとえ軽度であっても低血糖が起こると、その後の血糖低下に対するアドレナリンの分泌反応が低下することが知られている。

1型糖尿病患者にインスリン強化療法を6か月間行い(何度か低血糖を経験)、その前後で低血糖に対する反応を検討した結果では、拮抗ホルモンの分泌開始閾値 (65→47mg/dL)、低血糖症状の発現閾値 (59→43mg/dL) とともに低下するのに対し、認知能力 (cognitive function) の低下がみられる血糖値のレベル (50mg/dL) は変化しないので、低血糖に対する警告症状の乏しいまま精神機能の低下を来し、重症低血糖に進行する危険が高くなる。

##### b. 無自覚低血糖と重症低血糖

重症低血糖は無自覚性低血糖を背景に起こることが多い。無自覚低血糖の危険因子は、低血糖の反復、長期罹病、血糖コントロール不良、糖尿病自律神経障害などで、いずれも拮抗調節反応に問題を生じる病態である。なかでも低血糖の既往が最も重要な誘因と考えられている。

1型糖尿病患者では、通常の治療を受けている人で週1回、強化療法を受けている人では週2回の低血糖を経験するとの報告がある。一方で、わずか2、3週間でも低血糖を回避できれば、HAAFは回復するともいわれており、無自覚性低血糖を防ぐには慎重に低血糖を回避し counter-regulation の閾値を下げないようにすることが重要である。

##### c. 無自覚低血糖と道路交通法

2001年の道路交通法で、「運転免許を与えない者、もしくは保留することができる者」の中に「発作により意識障害または運動障害をもたらす病気であって政令で定めるもの」が規定された。その中には、てんかん、再発性失神、脳卒中などとともに、薬物治療中の糖尿病患者に稀に認められる無自覚低血糖 (人為的に血糖を調節

することができるものを除く) が含まれている。さらに、2013年の道路交通法では、無自覚性低血糖を含む低血糖によって車の運転に支障をきたす可能性のある患者が、運転免許証の取得や更新時に虚偽申告をした場合の罰則規定が新設された。

無自覚低血糖のリスクが高い患者や既往のある患者では、運転前に必ず血糖測定を行うように指導するべきである (表4-7)。また、危険な場所での作業、機器捜査などにおいても注意が必要である。

#### ⑧糖尿病患者にみられる低血糖の原因

糖尿病患者にみられる低血糖の大部分はインスリン注射やインスリン分泌系薬剤 (スルホニル尿素薬 : SU薬、速効型インスリン分泌促進薬など) 使用時に、下記の事項が加わって生じることが多い。

a. 摂取エネルギー (食事や間食) の減少や遅延

b. 薬物 (血糖降下薬) 効果の相対的過剰

c. 運動や労働 :

空腹時の激しい運動、予定外の仕事など

d. 飲酒 :

アルコールは肝臓からのブドウ糖の放出を抑制するため、空腹時に糖質を摂取しないで飲酒すると低血糖が起こりやすくなる。

e. 他の疾患 :

腎不全、突然のステロイドの中断や減量など

f. 運動後 (遅発性) 低血糖 :

薬物治療中の患者で、長時間の激しい運動 (登山やマラソンなど) を実施した場合、運動終了後からかなり遅れた時間帯に起こる低血糖のことをいう。運動によりインスリン感受性が亢進することのほか、運動により消費された筋肉や肝臓のグリコーゲン補充のため、運動後の回復期に血中のブドウ糖を利用して筋肉・肝臓においてグリコーゲン合成が亢進することが原因と考えられている。

#### 《参考》

##### a. インスリン注射療法時の低血糖

注射で補給するインスリンは膵臓から分泌されるインスリンとは異なり必要時に必要量を補給しにくく、摂食、運動によるインスリン需要の増減にうまくついていけない場合が生じる。そのため、注射によるインスリンの補給が過剰のとき低血糖になる。つまり、食事、運動、インスリン注射の上手な組み合わせがおこなわれないと血糖の良いコントロールは得られず、血糖が動揺して低血糖を生じることになる。

##### b. 経口血糖降下薬 (SU薬) による低血糖

2型糖尿病は一般に1型糖尿病に比べて高齢者が多い。糖尿病の他にも基礎疾患を抱える場合が多く、腎機能低下者では特に注意を要する。血中濃度の持続時間が長いクロルプロパミドや血糖降下作用の強いグリベンクラミドのようなSU薬使用時に起こりやすく、その大半は高齢者である。

2型糖尿病患者の多くは他の薬剤も服用しており、薬剤同士の相互関係にも注意する必要がある。DPP-4阻害薬発売当初、SU薬との併用症例で重症低血糖が多発した。

SU薬による低血糖はインスリンによるものに比べて遷延化する傾向にあり、ブドウ糖の静脈内投与にすぐ反応してもしばしば再発するため、入院させて経過を観察するのが原則である。

高齢の糖尿病患者で認知症のような症状が認められた場合、SU薬などによる低血糖ではないかと疑ってみる必要がある。

#### ⑨低血糖の治療（図4-4）

早期発見、早期治療がきわめて重要であり、その際血糖自己測定器は有用である。直ちに血糖を測定できない状況でも低血糖が疑われる場合は、検査室の測定結果が出るのを待たないで、直ちに血糖を上げる治療を行う。

##### a. 患者自身で対応できる場合

- 砂糖10～20g、またはそれと同量くらいの砂糖（ブドウ糖）を含むジュースや清涼飲料水（200～300mL）を摂取する。
- 15分前後で改善しなければ、もう一度繰り返す。
- 改善したら、食事時間が近ければすぐ食事する。食事まで時間が長ければ糖質の多い食品（食品交換表の表1」の食品）を約1～2単位摂取することが低血糖の再発予防に必要。

##### 《注意》

- 飴玉、氷砂糖、チョコレートなどは、溶けて吸収されるのに時間がかかるので緊急用には不適當。
- $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤使用時には、原則としてブドウ糖を摂取する。

##### b. 患者自身で対応できない場合：意識障害のある時

- 周囲の人が患者にブドウ糖や砂糖水あるいはジュースを経口摂取させる。もし、意識がはっきりしていなくて飲めない場合は、ブドウ糖、砂糖をくちびると歯ぐきの間に塗って、すぐに最寄りの医療機関に運び、ブドウ糖の静注を行う。

##### 《参考》

1型糖尿病患者など低血糖昏睡を起こす可能性のある患者の場合は、同居者にグルカゴン注射方法（1mg筋肉注射）を教えておくが良い。最近、グルカゴン点鼻薬が使用可能となった。

#### ⑩予 後

低血糖昏睡が数時間続いても、他に重篤な疾患がなければ完全に回復するとされる。昏睡に陥って長時間経過すると脳浮腫をきたし、後遺症を残したり死亡したりする可能性が出てくる。低血糖によって網膜症の悪化や神経障害による疼痛の増悪などがみられることもある。

長年にわたって繰り返し低血糖を経験した場合、永続的な機能障害が現れるか否かについてははっきりしない。しかし、5歳以下の小児期に重篤な低血糖を繰り返し経験すると、知能の発育に問題があることが知られており、この時期の低血糖は特に注意して避ける必要がある。成人でも小児と同様に知能低下をきたすとする意見もある。

## 2. 感染症（文献1）

糖尿病患者においては免疫低下がみられるが、自然免疫および獲得免疫ともに機能が低下する。好中球、単球、リンパ球の付着能、遊走能、細胞内殺菌能の低下がみられ、細胞性免疫は低下する。一方、液性免疫についてはおおむね正常であり、免疫グロブリン量は通常、正常値を示す。また、糖尿病の合併症である血管障害や神経障害も易感染性の要因となる。重症敗血症の治療予後の改善や周術期感染予防のため血糖コントロールの重要性が示されているように、糖尿病患者における感染症の予防や予後の改善のために、良好な血糖コントロールによる免疫機能の改善が重要である。表4-8に、糖尿病患者に発生する頻度の高い感染症と重篤かつ特徴的な感染症を示す。糖尿病患者に特徴的な感染症とは、50%を超える患者が糖尿病に罹患している感染症を示すが、頭頸部、尿路、皮膚などの重篤な感染症が含まれる。表4-9には、糖尿病に関連した主な感染症の原因菌と初期治療を示す。

## 3. 外科手術時の対処

糖尿病患者の術後合併症の頻度は20～30%と高く、その死亡率も非糖尿病患者に比して高い。また、糖尿病患者には高血圧、虚血性変化、不整脈などが多く、肝、腎、肺機能の障害や、尿路感染、電解質異常も高頻度に合併している。したがって、糖尿病患者の手術には術前からの周到な準備と周手術期における細やかな血糖管理が不可欠である。

### A. 術前管理（表4-10）

術前コントロールの目標としては、空腹時血糖100～140mg/dLもしくは食後血糖160～200mg/dL、尿糖は1+以下、または1日の糖質摂取量の10%以下の尿糖排泄量、尿ケトン体陰性、である。逆に、空腹時血糖200mg/dL以上、食後血糖300mg/dL以上、尿ケトン体陽性のいずれかの場合には、手術延期を勧める。

糖尿病が食事療法のみで良好にコントロールされ、かつ絶食時間の短い小手術の場合は、インスリン投与を要しないこともある。しかし薬物療法中の場合は、手術の大小、糖尿病の型に関わらずインスリン治療が原則である。経口血糖降下薬で良好にコントロールされている患者においても、術前よりインスリンに変更し、術後安定してから経口血糖降下薬に戻すというのが基本である。インスリンの種類は効果発現が速やかで確実な速効型インスリンの毎食前皮下注を主軸に、適宜、中間型、持効型インスリンを追加する。

中心静脈栄養（TPN）の導入が予測される例では、術前から計画的に“ならし期間”を経て導入する。TPNは、血糖コントロールが良好になった後に開始することが高血糖高浸透圧症候群を避けるためにも望ましく、“ならし期間”も

やや長めの7～10日とする。TPNの投与糖質量は250～300g/日を基準とする。手術の予定時間は、絶食・絶飲時間をできるだけ短くするため、午前中の早い時間が望ましい。

緊急手術時のフローチャートを図4-5に示す。

## B. 術中管理

血糖管理は術中においても150～250mg/dL、尿糖は1+以下、尿ケトン体陰性を目標にする。

輸液は、小手術で絶食が短時間であれば、術中・術後を通じて5%ブドウ糖を基本とする。ブドウ糖投与量が50g以上の場合は、速効型インスリンに加えて低カリウム血症を防ぐためにカリウム(K)を補給する(ブドウ糖・インスリン・カリウム療法:GIK療法)。K量はブドウ糖50gに対して20mEqが目安である。点滴速度も大切であり、ブドウ糖の点滴速度は10g/時を基準として適宜加減する。また、高血糖が持続する場合、電解質(特にナトリウム)の喪失にも配慮し、ナトリウムの補給も検討する。

大手術で長時間の場合、神経系と赤血球の代謝維持に必要なブドウ糖150～180g/日を基礎輸液とする。ブドウ糖以外の糖質、フルクトース、キシリトール、ソルビトールなどの使用は避けたい。特にフルクトースの過剰投与は“fructose toxicity”(細胞内エネルギー危機、乳酸アシドーシスなど)を起こしやすいことが問題である。

インスリン投与は、術中・術後の混乱を避けるため、術前に行っていた皮下注は一時中止し、静脈内投与のみとする方がよい。速効型インスリン注入量は、ブドウ糖量5gに速効型インスリン1単位の割合を基準とし、これに糖代謝の状態を加味すると、投与開始時の必要インスリン量の目安は図4-6中ほどの計算式のようになる。

以後、4～6時間毎の点滴交換直前に測定した血糖値によってインスリン量を加減する、いわゆる“スライディング・スケール法”を行う(図4-6参照)。ただし、スライディング・スケール法は、前向き、予測的インスリン調節法(prospective insulin algorithm)であり、術中から術後の短期間の実施にとどめる。実施に際してはあらかじめ変動要因を除くことが重要であり、そのために栄養補給ルートとインスリン投与経路をともに単純化し、どちらも静脈内投与単独とする。また、点滴と速効型インスリン投与とを同期させること、点滴の内容を変更する時にはインスリン投与法も再検討することを忘れてはならない。

輸液ルートとしては、インスリン注入用、ブドウ糖注入用、維持輸液用と3ルート確保するのが理想だが、ほかに速効型インスリンを別途シリンジに入れ、三方活栓を介してブドウ糖と同一ルートから投与する方法もある。ブドウ糖は0.1～0.3g/kg/時、または10g/時の割合で投与する方が望ましい。ブドウ糖と速効型インスリンは、定量自動輸液ポンプを用いて確実に静脈内投与をするのがよい。便法として、

インスリンをブドウ糖輸液と同じボトルに入れて、6時間で点滴する方法もある。

## C. 術後管理

術後は手術侵襲によりいわゆるsurgical diabetesの状態がより顕著になり、感染症合併例では血糖が高値かつ不安定となる。術後しばらく経口摂取が不可能となる場合には、可能な限り術前摂取していた糖質の70～80%、あるいは1日150g前後を非経口的に投与する必要がある。

手術時のストレスは術後3日～1週間後には治まり、それに応じてインスリン投与量は減少し、低血糖に対する警戒も必要となる。特に患者の意識レベルが低下している場合には低血糖の発見は遅れがちになるため、こまめな血糖チェックが必要である。術前の経口血糖降下薬に戻すのは、術後1週間以上経過し、血糖コントロールが良好であることを確認してからとなる。

術前、術後における厳格な血糖コントロール(強化療法)は低血糖のリスクを高め、かえって予後が悪くなるとの報告もあるので、目標血糖値を110～150mg/dLとし、低血糖を起こさない細かなチェックのもとに行うことが推奨される。

### ◆付録：非糖尿病患者に認められる低血糖の診断

非糖尿病患者に低血糖を認めた場合の診断は以下に従って行う。

#### ステップ1 低血糖の診断(既述)

#### ステップ2 反応性低血糖の診断

空腹時ではなく、食後約5時間以内のみ低血糖を認める場合には反応性低血糖を疑う。診断に際しては日常生活上で生じる食後低血糖症を確認することが不可欠である。反応性低血糖症の原因の多くは胃切除後などの消化管の異常や2型糖尿病の初期である。前者の場合には食後30～60分に低血糖症状が生じるが、後者では食後3～5時間に低血糖症状を認める。原因を特定できない場合には特発性反応性低血糖症となるが、この診断のためには精神疾患を除外する必要がある。空腹時に低血糖症が認められる場合には次のステップ3に進むが、特発性反応性低血糖症の診断には以降に述べる空腹時低血糖症の原因疾患も否定しておく必要がある。空腹時低血糖症の原因疾患が食後のみの低血糖症を生じさせることが稀にあるためである。反応性低血糖症の大部分は食事を小分けにするなど保存的対応によりコントロール可能である。

#### ステップ3 薬剤性低血糖の診断

空腹時に低血糖症が認められた場合、まず原因となりうるような薬剤(表4-11)の使用について確認する。現在では多くの薬剤が低血糖症の原因となりうるということが知られているが、複数の医療機関にかかっている場合や高齢者は自分の内服薬剤を把握していない場合もあり、なるべく現物を見るか、かかりつけの医療機関に問い合わせ確認する。原因薬剤を中止しても低血糖が改善されないような場合には他の原因を疑い、次のステップ4に進む。

#### ステップ4 二次的に低血糖を起こす疾患および病態

薬剤性低血糖が否定されるか、もしくは薬剤中止後も、低血糖が改善しないような場合には、表4-12を検討する。すでに基礎疾患が明らかとなっている場合には診断は容易であることが多く、血中インスリン値は低値(6μU/mL未満)であることが多い。血中

インスリン値の評価は必ず低血糖発生時の採血データに基づくべきである。低もしくは正常インスリン血症を伴った低血糖には、ステップ3で診断に至らなかったような薬剤性低血糖症や過剰運動による低血糖が含まれる。

血中インスリン値が高い場合（ $6\mu\text{U/mL}$ 以上）の低血糖では、次のステップ5に進む。

#### ステップ5 インスリン自己免疫症候群の診断

高インスリン血症を伴う低血糖症では、まず抗インスリン抗体の測定を行う。抗インスリン抗体が陽性であればインスリン自己免疫症候群と診断される。本疾患は世界でこれまでに200例以上の報告がなされているが、その90%が本邦で認められている。通常、みかけ上血中インスリン値が $100\mu\text{U/mL}$ 以上の高値を認め、パセドウ病をはじめとする自己免疫性疾患の合併が多い。また、チアマゾール（商品名メルカゾール）に代表されるスルフヒドリル基（-SH）含有の薬剤の服用と関連性が報告されている。抗インスリン抗体が陰性の場合には、次のステップ6に進む。

#### ステップ6 インスリンによるfactitious hypoglycemiaの診断

高インスリン血症を伴う低血糖症であるにもかかわらず、血中Cペプチドの値が $0.6\text{ng/mL}$ （ $0.2\text{nmol/L}$ ）未満であればインスリン投与による低血糖症が考えられる。この場合の血中インスリン値は高いことが多く、 $1,000\mu\text{U/mL}$ 以上を認めることもある。

血中Cペプチドの値が $0.6\text{ng/mL}$ （ $0.2\text{nmol/L}$ ）以上であれば、次のステップ7に進む。

#### ステップ7 インスリノーマの診断

薬剤性でも二次性でもない低血糖で、低血糖の際の採血で高インスリン・高Cペプチド血症（血中インスリン値 $6\mu\text{U/mL}$ 以上、血中Cペプチド $0.6\text{ng/mL}$ 以上）を認める場合にはインスリノーマが疑われる。その詳細については専門書にゆずる。

#### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 2) 日本糖尿病療養指導士認定機構 編・著：日本糖尿病療養指導ガイドブック2017 メディカルレビュー社, 2017
- 3) 加藤智子 他：日本糖尿病学会編：糖尿病学の進歩2011診断と治療社, 197-200, 2011
- 4) 笈田耕治：月刊糖尿病ライフ さかえ48(9), 10-15, 2008
- 5) 岡田祐二 他：糖尿病臨床ノートV 現代医療社 p155-165, 1997

## 5. 慢性合併症

### 1. はじめに

糖尿病の合併症には大別して細小血管の障害により発症する細小血管症と、動脈硬化により発症する大血管症がある。細小血管症のうち網膜症、腎症、神経障害は糖尿病に特有で、3大合併症と称する。大血管症とは心臓、脳、下肢などの動脈硬化により発症する疾病で、糖尿病に特有ではないが糖尿病患者で増加する。糖尿病治療の目的は、まず糖尿病の発症を予防すること、そして糖尿病合併症の発症、進展を防止することである。これらのエビデンスを患者に示し、糖尿病発症早期より厳密な血糖コントロールを維持することが求められている。

### 2. 代表的な合併症予防のエビデンス

DCCT、UKPDS、Kumamoto Studyなどの疫学調査の結果より、厳格な血糖コントロールと血圧コントロールは、細小血管合併症発症、進展阻止のために重要であることが示された（9章参照）。さらに、DCCT/EDICやUKPDS 80により、発症早期のコントロール状況は、治療開始後年余に渡って細小血管症のみならず、大血管症の発症、進展に影響を与えることが報告され（legacy effect）、発症早期からの厳格な血糖コントロールが重要であることが示された。

Kumamoto Studyによれば、厳格な血糖コントロールが合併症の発症、進展阻止に好影響を与え得る段階（point of no return\*）は単純網膜症以下、尿アルブミン排泄量300mg/day未満（早期腎症）、運動神経伝導速度（正中）41m/sec以上、心拍変動係数（CV<sub>R-R</sub>）2.5%以上という。

しかし、顕性腎症を有する1型糖尿病患者が、腎移植を受けて完全に血糖値が正常化した10年後には腎組織が正常化（寛解）したとの報告がある（文献1）。また、2型糖尿病患者を対象としたデンマークのSteno 2 studyでは、集学的な治療を行うことよって、早期腎症のみならず、顕性腎症のremission（寛解）やregression（退縮）が約半数に認められている（9章参照、文献2）。わが国では2型糖尿病患者を対象としたJapan Diabetes Complications Study（JDCS）が行われ、生活習慣への介入が脳卒中発症率を有意に低下させることが示されている。

\*：point of no returnとは、「その状態を越えると、合併症症状・症候の改善が望めない点」という意味であり、逆に言えば、そこまでの状態ならば糖尿病の療養によって、将来、改善・軽快が期待できる。

### 3. 糖尿病網膜症

#### A. 眼合併症の種類

①糖尿病患者に合併する眼合併症としては以下のものが挙げられる

|         |         |
|---------|---------|
| 糖尿病白内障  | 糖尿病網膜症  |
| 屈折、調節障害 | 角膜障害    |
| 血管新生緑内障 | 虹彩毛様体炎  |
| 眼筋麻痺    | 虚血性視神経症 |

#### B. 失明の原因

糖尿病患者の失明原因としては以下のものがある。

このうち（\*）印を付けたものの病態は主に網膜内のものであり、「網膜症」に含まれる（図5-1）。

- 黄斑症（網膜の中心部分の網膜血管障害）（\*）
- 増殖性硝子体網膜症（増殖と網膜剥離が混在）（\*）
- 網膜動静脈閉塞（網膜血管の閉塞）（\*）
- 血管新生緑内障（隅角に新生血管が生じ閉塞性の緑内障を生ずる、最も難治性の緑内障）
- 視神経症（視神経の虚血）

疫学：

糖尿病患者のうち糖尿病網膜症の有病率は15%～40%と推定される。近年の糖尿病有病率から推定すると、約300万人が糖尿病網膜症に罹患していることとなる。また、日本人2型糖尿病患者における網膜症の発症率は、新規発症が3.7%/年、進展増悪が1.6%/年と報告されている（文献3）。糖尿病の診断時にすでに網膜症を発症している例が少なくない。当然ではあるが、糖尿病のコントロールの不良な期間が長いほど網膜症の発症率が高い（図5-2）。厚生労働省の報告書によれば、平成17年度以降、糖尿病網膜症は緑内障に続き後天性失明原因疾患の第2位である。

#### C. 病因（文献5）

糖尿病網膜症の病因は、慢性の高血糖によって網膜細小血管が障害されることにある。細小血管を構成する周皮細胞（pericyte）が壊死に陥り、内皮細胞と周皮細胞の基底膜が肥厚する。また、血液自体にも血流を障害させる異常が生じ、これらの病態が複雑に絡み合って血流障害をもたらし、網膜の虚血を惹起する。

一方で、糖尿病下で内皮細胞が増殖することが知られており、これは代謝異常の結果さまざまなサイトカインが放出されることが原因であると推測されている。

①周皮細胞壊死：

周皮細胞は血球成分が血管内を通過するのを促進する機能を持つ。糖尿病網膜症では網膜細小血管の周皮細胞が特

異的に壊死脱落する。高血糖下での代謝異常のひとつとしてポリオール系の代謝異常が指摘されているが（図5-14参照）、この異常により蓄積したソルビトールに水分が吸着し、周皮細胞は浮腫に陥り壊死脱落すると推測されている。血流を促進させる機能を持つ周皮細胞が脱落することで血流障害を起こすと考えられている。

## ②基底膜肥厚：

基底膜は血管を構成する細胞（網膜細小血管では内皮細胞と周皮細胞）が接着するための構造で、膠原線維と蛋白質で構成されている。糖尿病患者の細小血管では、基底膜が層状に肥厚する。肥厚した基底膜は動脈硬化と同様な病態を示し血流障害を起こす。

## ③内皮細胞増殖：

高血糖下で起こる糖尿病代謝異常は、糖化終末産物（Advanced glycation endproducts；AGE）の蓄積や、protein kinase C（PKC）の異常活性化を介して血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）の放出を促し、新生血管の発生に関与すると同時に、血管の透過性が亢進して糖尿病網膜症の重症化に関与している。

以上の3つの病態に加えて、赤血球や白血球の異常も糖尿病網膜症に関与していると推測されている。

## D. 病期分類と所見

現在、日本で使われている主な糖尿病網膜症の病期分類はDavis分類を改変したものと福田分類である。Davis分類を改変したものは国際的にも通用するものである。以下にDavis分類に基づいて眼底所見を述べる。

### ①Davis分類（表5-1、図5-3）

#### a. 単純糖尿病網膜症

（simple diabetic retinopathy；SDR）

糖尿病網膜症の初期または軽症の病期で、眼底に毛細血管瘤、点状・斑状出血、火焰状出血、少数の軟性白斑を認める。毛細血管瘤は蛍光眼底造影を行うと、造影剤が毛細血管瘤内に貯留するので明瞭に観察できる。毛細血管瘤から血液成分が漏出し網膜浮腫の原因になる。浮腫の辺縁部には脂質と蛋白質から構成される硬性白斑を形成し、輪状に形成されると輪状硬性白斑と呼ばれる。点状・斑状出血は糖尿病による毛細血管の脆弱化による出血で、網膜の比較的深層に起こる。火焰状出血は網膜表層の神経線維層で起こり、神経線維の走行に沿って広がるため火焰状の外観を呈する。軟性白斑は、網膜表層の神経線維層内の血管閉塞が原因となる虚血病巣で、虚血に陥った神経組織からはVEGFなどのサイトカインが放出される。

#### b. 増殖前糖尿病網膜症

（preproliferative diabetic retinopathy；PPDR）

多発する軟性白斑、網膜内細小血管異常（intra retinal

microvascular abnormality；IRMA）、静脈異常の眼底所見を呈し、蛍光眼底造影では無灌流域（non-perfusion area；NPA）を認める。網膜内の血管閉塞が原因で生じる軟性白斑が多発すると、血管新生因子の放出が優勢になる。無灌流域に隣接する細小血管は拡張したり走行が途絶えたりして、異常な網膜内細小血管（IRMA）を呈する。静脈は拡張、蛇行、口径不同、ループ形成などの異常形態を示す。

### c. 増殖糖尿病網膜症

（proliferative diabetic retinopathy；PDR）

新生血管、硝子体出血、線維血管性増殖組織、牽引性網膜剥離の病態を示すものを増殖糖尿病網膜症と呼ぶ。新生血管は無灌流域に隣接する網膜主幹網膜血管から派生することが多い。新生血管は形成される部位により、乳頭上新生血管（neovascularization of the disc；NVD）または網膜上新生血管（neovascularization elsewhere；NVE、乳頭以外の網膜上に形成された新生血管）と呼ばれる。新生血管は硝子体中に形成され、網膜表面に沿って広がる場合と、硝子体中に立ち上がる場合がある。NVDはNVEに比べて活動性が高く、治療が困難なことが多いので、より重症な病変と見なされる。新生血管からは血漿成分が漏出し、蛍光眼底造影を行うと新生血管の周囲に綿花状の漏出所見を示すので容易に検出される。新生血管は衝撃や血圧の上昇、硝子体の牽引などの刺激により、破綻して硝子体出血を起こす。その際、病的飛蚊症や視力低下、視野障害として自覚される。新生血管の周囲には膠原線維を主体とする増殖組織が形成され、線維血管性増殖組織（fibro-vascular proliferation）、または増殖膜（proliferative membrane）と呼ばれる。増殖膜は収縮する性質があり、網膜を牽引して牽引性網膜剥離を起こす。網膜剥離となった部位は視野欠損となり、黄斑に至ると高度の視力低下に陥る。

### ②福田分類（表5-2）

糖尿病網膜症にみられる上記の眼底病変をさらに詳しく分析して、予後や治療方針を包含した分類で、日本の眼科領域では最も汎用されている。眼底所見と経過観察の結果を組み合わせ、良性のA群と悪性のB群に大きく分け、それぞれを5段階に定性的に分類する。糖尿病網膜症の進行過程と、自然経過や治療による病態の沈静化を考慮し、経過観察期間や必要とされる治療法を示唆する、分かり易い分類である。

### ③国際重症度分類（表5-3）

国際重症度分類は軽症から中等症の網膜症を主な対象とし、5段階に分類されている。眼科医と内科医との医療連携や患者教育のツールとして有用である。

## E. 糖尿病黄斑症（文献5）

黄斑部は網膜の構造が他の部位と大きく異なり、浮腫、虚血、変性萎縮が起こりやすい。病態により黄斑浮腫、虚血性黄斑症、黄斑部色素上皮症がある。糖尿病網膜症は自覚症状が出にくく、硝子体出血や牽引性網膜剥離が起こって、黄斑部が障害された時に初めて自覚されることも多い。また、糖尿病網膜症自体は軽症でも、黄斑症が合併すると視力低下や変視症などの自覚症状が現れる。

黄斑浮腫は黄斑部の細小血管や毛細血管瘤から血漿成分が漏出して、黄斑部が浮腫に陥る病態である。虚血性黄斑症は黄斑部を栄養している毛細血管が閉塞し虚血に陥って、黄斑機能が低下し視力障害を来す。黄斑部色素上皮症は脈絡膜血管の異常により、黄斑部の色素上皮が萎縮し視力が低下する。このうち黄斑浮腫は頻度が高く、軽症の糖尿病網膜症にも約10%に合併し、糖尿病網膜症が進行すると頻度が高くなる。増殖糖尿病網膜症に至る前に視力低下を来す原因のほとんどは黄斑浮腫である。黄斑浮腫はしばしば腎機能障害が増悪因子となる。

## F. 糖尿病網膜症の検査の頻度

糖尿病診断時にすでに糖尿病網膜症を発症していることもあり、診断確定時に専門医による精密な眼底検査が必要である。また糖尿病網膜症は血糖コントロールが良好でも眼病変が独自に進行することがあり、少なくとも年一回の定期受診が望ましい。

以下の状態では網膜症の発症・進展の危険性が高いため、頻回の通院と厳重な管理が必要である。

- ①糖尿病の罹病期間が長い、②血糖コントロールが悪い、③初診時に重症な網膜症を認める、④高血圧の合併がある、⑤妊娠中（14章参照）。

## G. 糖尿病網膜症の治療（文献5）

糖尿病網膜症の治療の基本が血糖コントロールであることは、欧米の多施設調査で証明されている。網膜症に対する代表的な治療法として、レーザー光凝固術、硝子体手術、VEGF抗体療法が行われている。

### ①レーザー光凝固術（図5-4）

網膜細小血管が閉塞した部位を背景に新生血管が発生するが、新生血管の発生を予防し、既に発生した新生血管を消失させる目的で、無灌流域（NPA）を標的にしてレーザー光凝固を行う。NPAの神経細胞を凝固することにより、血管新生因子の放出を防止する。網膜面上に発生した新生血管に対しては、直接凝固させる方法もとられる。

NPAが限られた範囲にある時には病変部位の選択的凝固を、広範に病変が拡がる場合は汎網膜光凝固（pan retinal photocoagulation：PRP）を行う。凝固する部位は黄斑部を外すので、これが直接の原因となって視力低下を

起こすことはない。しかしPRPの場合には副作用として夜盲様症状を示すことがあり、また黄斑浮腫を合併して術後に視力低下を来すことがある。

治療効果は病期が軽度の方が良好で、増殖前糖尿病網膜症では約80%で、軽症増殖糖尿病網膜症（福田分類BⅡ、Ⅲ）では約70%、重症増殖糖尿病網膜症（福田分類BⅣ、Ⅴ）では約60%とされている。

### ②硝子体手術（図5-5）

重症な増殖糖尿病網膜症の病態である硝子体出血や牽引性網膜剥離にはレーザー光凝固術は無効である。出血による硝子体混濁と新生血管、増殖膜を硝子体手術により除去することで根治療法を行う。この手法が臨床応用されて30余年になるが、機器の開発と手術手技の発展により成功率が向上し、近年では約80%に達している。しかし、手術が成功しても読書視力である0.5以上を示す症例は少なく、ことに黄斑部に障害が及んだ眼では0.1未満の視力にとどまることが多い。

高度に重症化した症例では手術が不成功に終わり、失明することも稀ではない。合併症として難治なものは血管新生緑内障で、視野狭窄や視力低下にとどまらず、失明した後も高眼圧による眼痛や頭痛の自覚症状を伴う。

手術終了時に気体（空気や膨張ガス）やシリコンオイルを注入することがあり、この場合は術後腹臥位の姿勢を数日間強制されることがある。通常、入院は1～2週間で、退院後も自宅安静期間が必要である。

### ③VEGF抗体療法

血管増殖因子であるVEGFは眼内の血管新生と血管透過性亢進に大きな役割を果たしている。活動性の高い増殖網膜症に対するVEGF抗体の眼内投与が近年積極的に行われている。VEGF抗体によって網膜症の活動性を抑制した後、硝子体手術や光凝固療法を行うことでより良好な結果が得られると期待されている。

## H. 糖尿病黄斑浮腫の治療（文献5）

糖尿病黄斑症のうち虚血性黄斑症と網膜色素上皮症に対しては、薬物および手術治療は困難である。黄斑浮腫は浮腫を軽減させることで、黄斑機能の改善または悪化の防止が期待され、薬物療法と手術療法が適応される。

### ①薬物療法

黄斑浮腫の原因となる血管透過性亢進にはVEGFが大きな役割を果たしており、抗VEGF抗体が黄斑浮腫を軽減することからVEGF抗体の眼球注入療法が行われている。また、黄斑浮腫の病態に炎症機転が関与していることから、ステロイドの眼球注入療法も行われている。

### ②レーザー光凝固術

浮腫の原因となる網膜細小血管および毛細血管瘤を光凝固し、漏出を抑制して浮腫を軽減させる治療である。黄斑

浮腫が限局性の場合には局所凝固を、びまん性の場合には格子状凝固を行うことが多い。浮腫が軽減し視力が改善するのは20～40%で、約50%は視力が維持され、残りの症例は治療をしても無効である。軽症なうちに治療する方が視力予後は良好で、高度のびまん性浮腫では無効なことが多い。

### ③硝子体手術

黄斑浮腫の病態に硝子体が関与しており、硝子体除去手術をすると視力が向上する例があることから、黄斑浮腫に対して硝子体手術が施行されるようになった。どのような機構で浮腫が改善するかは未だ明確でないが、明らかに浮腫が軽快する症例がある。ことにレーザー光凝固が不可能な高度の浮腫に対しては有効な手術手技である。

## I. 糖尿病網膜症と白内障手術（文献5）

### ①血糖コントロールと手術適応

血糖コントロールの悪い患者に白内障手術を行うと、術後の炎症が遷延し合併症が多発して予後が不良になる可能性がある。手術のストレスなどから、術後一時的に血糖値が上昇することが多い。糖尿病治療が不十分な場合は、血糖値が良好にコントロールされるまで手術は保留した方がよい。しかし、白内障手術前に急激な血糖コントロールを行うと、術後に網膜症と黄斑浮腫が進行する危険性があるので注意を要する。

### ②手術侵襲による糖尿病網膜症の発症と進展

糖尿病患者の白内障術後には、正常者にはみられない高度の炎症が生じて糖尿病網膜症が発症、進展する可能性がある。実際に、術後に視力は回復しても、糖尿病網膜症が急速に進展する例がある。また、術後に黄斑浮腫を発症する例が正常者においても認められるが、糖尿病患者では重症となることがある。術後の糖尿病網膜症の進展には、手術侵襲自体よりも血糖コントロール状況や他の合併症が大きく関与しているとも考えられている。

### ③合併症および後遺症

白内障手術は超音波乳化吸引術という手法で、極めて安全に施行される。近年では、小切開・無縫合手術法が開発され、眼球への手術侵襲が軽微に抑えられるようになった。以前行われていた水晶体囊外摘出術や水晶体囊内摘出術に比べて、術後の炎症や視機能の質（Quality of Vision：QOV）が格段に向上した。術後の感染症も極低頻度である。

眼内レンズ挿入に際して残した水晶体後囊が、後に混濁して後発白内障を発症することがある。正常者でも発症し、これはYAGレーザーによる後囊切開術を行うと治癒する。

### <メモ>網膜症発症と進展の個人差

糖尿病網膜症は高血糖に伴う代謝異常によって発症する疾患であるが、発症進展度が患者間で非常に異なる。なんらかの遺伝因子の

関与が示唆され、今後データが集積されてくる可能性がある。

### <メモ>妊娠と眼底

糖尿病合併妊娠では血糖コントロールに関係なく網膜症が急激に進行することがある。基本的には計画妊娠とし、少なくとも受胎前、妊娠初期に眼科受診が必要である。

### <メモ>血管新生緑内障

網膜血管床閉塞が広範囲に及ぶと血管新生が起こるが、網膜上ばかりでなく虹彩面上にも及ぶ（虹彩ルベオシス）。ルベオシスは隅角閉塞を来し、著しい眼圧上昇をみる。眼圧が上昇してからでは治療抵抗性であるため、ルベオシスを発見したら、時期をまたず汎網膜光凝固を行う。

### <メモ>蛍光眼底造影検査（図5-4）

フルオレセインという色素を静注し、この色素から発した蛍光を眼底カメラにて写真撮影する。網膜の血管の状態が詳細に描出されるため、早期の増殖性変化をとらえることが出来る。しかし、蛍光色素によるショックや急性腎不全を来すこともあり、増殖性の兆候が疑わしいとき、原因不明の視力低下のあるとき、光凝固を予定しているときなどに注意して行うべきである。

### <メモ>光干渉断層計：OCT（図5-6）

光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）は、近赤外線を用いて網膜の断層像を非侵襲的に画像化する検査機器で、1997年に日本に導入されて以来急速に普及し、眼科臨床に不可欠の検査法となりつつある。OCTは二次元像に加えて三次元像も作成出来ることから特に黄斑病変の評価に有用で、確定診断や治療効果の判定に威力を発揮する。

### <メモ>急激な血糖コントロールが網膜症を悪化させることがある。

長期間コントロール不良であった方の血糖を急激に正常化すると網膜症が悪化することがある。HbA1cで10%を超えるような例では6か月間かけて2%～3%改善することが推奨されている。コントロール不良例の治療開始時には瀕回の眼底検査を必要とする。

### <メモ>フェノフィブラート、カンデサルタンと網膜症。

Field試験（9章参照）のサブ解析において、脂質異常症の治療薬であるフェノフィブラートの投与により網膜症（黄斑浮腫を含む）の進展が有意に抑制されている。また、ARBの一種であるカンデサルタンの投与で、1型糖尿病患者の網膜症の発症が抑制されている（The Diabetic Retinopathy Candesartan Trial：DIRECT）。

## <療養指導のポイント>

糖尿病網膜症の重症度は①単純網膜症、②増殖前網膜症、③増殖網膜症に分類する。糖尿病網膜症は糖尿病の発症早期から合併していることもあり、また、血糖コントロールが改善していても眼病変が独自に進行することもある。専門医による定期的な眼底検査が必須であり、眼科医と内科医との連携が重要である。

## 4. 糖尿病腎症

### A. 糖尿病腎症とは

糖尿病腎症は高血糖から生ずる代謝異常により腎糸球体が障害されて発症する合併症で、組織学的には糸球体基底膜の肥厚やメサンギウム基質の増大から結節性病変を伴う糸球体硬化症へと進展する（図5-7、8）。臨床的には蛋白尿、高血圧、浮腫といった症状を呈し、最終的に腎不全に陥る進行性の経過をとる（図5-9）。日本透析医学会2015年末の集計では全国で約32.5万人が血液透析療法を行っており、3万9千人余りが新規導入された。その内糖尿病腎症による新規透析導入患者は年間1.6万人（43.7%）で、1998年以降、糖尿病腎症は透析導入原因疾患として慢性糸球体腎炎を抜いて第一位を継続している（図5-10）。生命予後に関しては全透析導入患者の5年生存率は約60%、10年生存率は約36%と報告されたが、透析療法に至った糖尿病患者の生命予後は慢性糸球体腎炎などの他疾患患者と比較して更に不良である。したがって生命予後の点からも糖尿病腎症をできるだけ早期に診断し、治療することが重要と考えられる。

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease, CKD）は、腎障害（蛋白尿、血尿など）と糸球体濾過量（glomerular filtration rate, GFR）低下のいずれか、または両方が3か月以上続く疾患群と定義される（文献6）。CKDは、以下の項目の両方またはどちらかが3か月以上続くと診断される。

- 1) 尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害が明らか。特に0.15g/gCr以上の蛋白尿（30mg/gCr以上のアルブミン尿）の存在が重要
- 2) GFR（糸球体濾過率）が60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満

CKDの主な原因は、糖尿病腎症、高血圧や加齢（動脈硬化）に伴う腎硬化症、慢性糸球体腎炎などであるが、中でも糖尿病（糖尿病腎症）は原疾患として最多で、全体の43.4%に上る。従って糖尿病腎症はCKDの最も重要な要素となっており、その管理はCKD患者の減少という点でも重要である。

### B. 腎症の診断

最も早期に現れる臨床兆候は尿蛋白である。ただし、一般検尿によって蛋白尿が陽性になるよりもっと早期に、「尿中微量アルブミン」が陽性になるので、腎症の早期診断に有用であり、すべての糖尿病患者に定期的に検査することが望まれる（表5-4、メモ参照）。

蛋白尿があり、血尿や細菌尿などがなく他の腎疾患を否定でき、糖尿病網膜症が合併していれば糖尿病腎症と診断できる（糖尿病患者さんが蛋白尿を呈するのは腎症の時だけではない）。尿中アルブミン値と腎機能により病期分類を行い、糖尿病腎症の進展度、重症度を把握する（表5-5）。また、糖尿病腎症はCKDの代表的疾患であり、CKDの病期で示される機会も増えている（表5-6）。CKDの重症度分類と糖尿

病腎症の病期分類の関係を表5-5の付表に示す。糖尿病腎症の自覚症状は通常、第2期までは現れず、第3期以降に出現してくる（表5-7）。

#### <メモ>クレアチニン（Cr）

クレアチニン：クレアチン、クレアチンリン酸より産生されその量は筋肉量に比例し各個人ではほぼ一定である。糸球体で濾過され、尿細管で再吸収・分泌を受けないので、その血中濃度は腎糸球体の機能を良く反映する。すなわち腎機能障害（糸球体濾過値の低下）により血液中の濃度が上がる。

クレアチニクリアランス（Ccr）：上記のようなクレアチニンの性質を利用して、クレアチニンの血中濃度と尿中に排泄された量とを同時に測り、一定時間内に（多くは24時間）どれくらいの量の血液濾過を糸球体が行っているか（糸球体濾過率：GFR）を計算し、腎機能の評価に利用するものである。

#### <メモ>Estimated GFR（eGFR）

GFRの推定値として、Estimated GFR（eGFR）が頻用されている。eGFRは2008年に日本腎臓学会により改訂された「日本人のGFR推算式」によって計算されるが（以下）、既に計算されたチャート表も有用である。

日本人のGFR推算式（18歳以上）：

男性：

$$194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

女性：eGFR（男性）×0.739

#### <メモ>シスタチンC

シスタチンCは、分子量13.3kDaの塩基性低分子タンパク質である。遺伝子はハウスキーピングタイプであるため、細胞内外の影響を受けずに常に一定の割合で産生されている。血中に分泌されたシスタチンCは、分子量が小さく、他の血漿蛋白と複合体をつくらなため、容易に糸球体で濾過される。クレアチニンとは異なり、食事や筋肉量、運動の影響がなく、正確にGFR（糸球体濾過量）を評価できるという利点がある。また、試薬間の標準化も行われている。シスタチンCを用いて推算されるeGFRcysは、「CKD診療ガイド2012」では、「若い人や下肢切断者などの筋肉量の少ない場合には、eGFRcysがより適切である」と記載されている。日本人小児のシスタチンC値の標準化も行われており、小児の腎機能評価にも有用である。なお、保険上は腎機能低下が疑われた場合に、3月に1回に限り算定できる。

基準値（18歳以上）

男性：0.63～0.95      女性：0.56～0.87（mg/L）

eGFRcys（18歳以上）

男性：（104×シスタチンC<sup>-1.019</sup>×0.996<sup>年齢</sup>）-8

女性：（104×シスタチンC<sup>-1.019</sup>×0.996<sup>年齢</sup>×0.929）-8

#### <メモ>eGFRの減少率（ΔeGFR）

血清クレアチニン（Cr）濃度は、腎障害（糸球体濾過値の低下）が未だ軽度である時期には、障害の進行に比してその上昇は緩やかなものに過ぎない。一方、障害が中等度以上に進行すると、急激に上昇するようになる（図5-11）。そこで、eGFRの減少率をみる方が腎機能の変化を実感できる（図5-12）。ΔeGFRが持続的に年間で5mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上低下している場合をRapid progression（急速進行）と判断する（文献10）。ΔeGFRは測定回数が増えるほど、また観察期間が長いほどその評価の確実性が増す。急速進行例では

より積極的な介入が必要である。

血清Crの逆数(1/Cr)がeGFRと直線的な相関があることから、従来は1/Crが使用されていたが、今後はΔeGFRが使用されていくと思われる。

#### <メモ>微量アルブミン尿

健康人の尿中にも一日約6mgのわずかなアルブミンが排泄されているが、糖尿病性腎症の発症とともに増加する。ただし初期(腎症2期まで)では、まだ通常の尿蛋白定性試験紙では判定できないほど微量である。尿蛋白定性試験紙で陽性(尿蛋白0.5g/日;アルブミンが主体)に至った病期はすでに第3期であり、治療が困難、予後も不良となることより、初期診断のための微量アルブミン尿検査が開発されてきた。時間尿で20~200μg/分が一般的であるが、最近では随時尿を検体として尿中のアルブミンを尿中Crで補正した補正アルブミン値(単位はmg/g・Cr)で診断可能である。30mg/g・Cr以上を微量アルブミン尿、300mg/g・Cr以上が顕性腎症と定義されている。

### C. 腎症の治療

現在推奨される糖尿病腎症の治療法は、生活習慣の改善、血糖・血圧・脂質の管理と、腎不全期にはその合併症に対する治療である。

#### ①生活習慣の改善

適正体重(BMI<25)の維持、禁煙、過度なアルコールの摂取を避ける。摂取エネルギーは糖尿病食事療法に従い25~30kcal/標準体重kg/日とし、顕性腎症期から0.8-1.0g/標準体重kg/日の蛋白制限を、腎不全期では0.6-0.8g/標準体重kg/日の蛋白制限を考慮することが推奨されている(表5-8)。また塩分制限、腎不全期ではカリウム制限も重要である。運動療法は他合併症の程度を考慮した上で、適切な運動を行う。

<補足> 糖尿病診療ガイドライン2019では、「顕性腎症期以降において糖尿病腎症の進行抑制に対してタンパク質制限は有効である可能性があるが、臨床的エビデンスは十分でない」と記載されている。

#### ②血糖のコントロール

腎症の発症予防、進展抑制には空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満、HbA1c 7%未満を目標とする。但し、目標値は年齢、臓器障害、低血糖の危険性などを考慮して個別に設定する。

#### ③血圧の管理

特に血圧は早期から厳格なコントロールが望まれる。降圧治療が糖尿病腎症の進展を抑制することは多くの臨床試験より明らかにされており、糖尿病患者では130/80mmHg未満を目標に降圧をはかる(文献9)。降圧薬には多くの種類があるが、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬およびアンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬(ARB)は尿蛋白を減少させ、糖尿病腎症の進展防止作用のあることが認められている(図5-13)。両者はRenin-Angiotensin System(RAS)阻害薬とも呼ばれ、糖尿病

を有する場合の高血圧の治療薬としては第一選択となる。

たとえ腎症がなくても(軽度でも)、糖尿病は心血管疾患の大きな危険因子であり、高血圧症患者に糖尿病が合併していれば、血圧のコントロールはより厳格にする必要が生じる(6章参照)。患者の病期・病態にあわせた目標血圧は若年者では達成可能であろうが、高齢者などでは他の併発症も考慮しなければならず、やはり個々に目標を設定すべきである。

#### ④脂質管理

脂質異常症は心血管イベントの重要な危険因子であるとともに、腎機能を低下させる重要な因子となる。糖尿病腎症に伴う脂質異常としてはネフローゼ症候群に伴う高LDLコレステロール血症が重要であるが、糖尿病にはリポ蛋白リパーゼ活性の低下による高トリグリセリド血症や低HDLコレステロール血症、リポ蛋白(a)の増加などもしばしば合併する。LDLや酸化LDLは腎組織に蓄積して脂肪毒性から腎障害を惹起することが示され、スタチンによるLDLコレステロールの低下は蛋白尿を改善させる成績が多数報告されている。またフェノフィブラートがアルブミン排泄量を抑制し、腎症の進展を抑制する成績も示されている。これらのエビデンスから糖尿病患者の脂質管理は腎症の発症や進展抑制に対して重要である。

#### ⑤糖尿病治療薬

一部のGLP-1受容体作動薬には腎保護作用効果があることが大規模臨床試験のサブ解析などにより明らかになってきている。リラグルチド(商品名ビクトーザ)、セマグルチド(週1製剤:承認申請中)、デュラグルチド(商品名トルリシティ、週1製剤)などである。GLP-1は、単核球や血管内皮細胞上にあるGLP-1受容体を介してcAMP系を直接的に発動することにより、腎保護作用を発現することが想定されている。また、SGLT2阻害薬も大規模臨床試験のサブ解析などにより腎保護作用があることが示されている。SGLT2阻害薬は輸入細動脈を収縮させて糸球体内圧を減少させる効果があるとされている。ただし、SGLT2阻害薬はeGFRの低下により薬剤の効果が減弱するので、eGFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上での使用が妥当と考えられる。

#### ⑥腎不全期関連合併症に対する治療

腎性貧血:Hb値 10~12g/dLを目安にエリスロポエチン製剤、鉄剤等を使用。

骨・ミネラル代謝異常:血清Ca, P, PTHの正常化を目標にVit. D製剤などを使用。

代謝性アシドーシス:HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22mEq/Lを目標に、重曹を適宜使用。

高カリウム血症:カリウム制限食、重曹(代謝性アシドーシスの場合)、陽イオン交換樹脂製剤の適宜使用。

## &lt;メモ&gt;RAS阻害薬

RAS阻害薬は、尿蛋白減少効果、糖尿病腎症の進展抑制効果の両面で有効性が認められている。この効果の機序として、糸球体輸出および輸入動脈の両方の血管抵抗を減少させ、糸球体内圧を減少させること、およびアンジオテンシンⅡの成長因子としての作用を抑制することにより、糸球体メサンギウムの細胞質基質の増加を抑制し糸球体硬化病変の形成を抑制するのではないかと考えられている(図5-13)。

腎不全が進行すると、RAS阻害薬の使用により高カリウム血症や血清クレアチニンの上昇を来すことがあるので、慎重に投与する。血清クレアチニン2.0mg/dL以上では最小用量より開始する。

## &lt;メモ&gt;

2012年より、厚生労働大臣が定める施設基準に適合し、地方厚生局長等に届け出た保険医療機関においては糖尿病透析予防指導管理料350点の算定が可能となった(別に定められる特定地域では175点)。さらに、2016年診療報酬改定において、施設基準を満たした施設(一定数以上の糖尿病透析予防指導件数があり、かつ、腎機能あるいは蛋白尿における一定以上の治療効果を得ている)においては、腎不全期の患者に対して専任の医師が適切な運動療法を指導した場合に腎不全期患者指導加算として100点が加算可能となった。

## D. 糖尿病腎症生活指導のポイント(表5-8)

- ①第1期(腎症前期): 血糖、血圧のコントロールに努め、蛋白質の過剰摂取を避ける。
- ②第2期(早期腎症期): 血糖、血圧をより厳格にコントロールする(130/80mmHg未満)。蛋白質の過剰摂取を避ける。
- ③第3期(顕性腎症期): 多角的な生活指導が重要となる。血糖、血圧、脂質のコントロール、たんぱく質制限食などそれぞれの意義と重要性、具体策を説明する。また、強い負荷の掛かる運動は控えるよう指導する。
- ④第4期(腎不全期): より厳格な血糖、血圧管理、蛋白および塩分制限、水分摂取量管理が必要となる。
- ⑤第5期(透析療法期): 患者が安全に透析療法を行えるよう指導する。精神的サポートも重要。透析導入基準を表5-9に、主な透析方法とその特徴を表5-10に示す。

## &lt;療養指導のポイント&gt;

尿中微量アルブミンは早期診断に有用である。現在までに効果の確認された治療法は、血糖のコントロール、血圧の管理、蛋白摂取量の制限などである。糖尿病腎症のため末期腎不全に陥り、透析療法導入を余儀なくされている人が年々増加している。本症の進展防止は糖尿病患者の生命予後にとって重要である。

## 5. 糖尿病神経障害

## A. 糖尿病神経障害とは

- ①糖尿病神経障害は糖尿病3大合併症の一つとして、全身に多彩な症状をもたらす。成因としては慢性高血糖状態による代謝の乱れ、酸化ストレス、終末糖化産物(AGE)の

産生、細小血管障害による循環不全などが考えられている。さらに年齢、肥満度、脂質異常症、高血圧、喫煙、アルコール、低血糖発作の頻度などが複雑に関与する。

神経障害を惹起する代謝異常の中でもポリオール代謝の亢進は重要である(図5-14)。高血糖が持続すると末梢神経のSchwann細胞内に流入する過剰なグルコースがアルドース還元酵素(AR)によりソルビトールへと変換される。蓄積したソルビトールは細胞内の浸透圧を上昇させたり、酸化ストレスやプロテインキナーゼC(PKC)の活性化を惹起して細胞障害へと導く。また産生されたAGEはそのレセプターRAGEに結合して酸化ストレスを発生する。

本症の症状は多彩であるが、臨床的には糖尿病多発神経障害(Diabetic Polyneuropathy, DPN)と単神経障害に大別できる。糖尿病神経障害の代表的な分類と兆候を表5-11に示す。

## B. 分類・症状・診断

## ①糖尿病多発神経障害(DPN)

糖尿病多発神経障害は体神経系(感覚神経系)に発症する末梢神経障害であり、特徴的症狀は左右対称性の、夜間増悪する、四肢末端(特に下肢)の自発痛や異常感覚である(図5-15)。わが国ではDPN簡易診断基準が広く使用されている(表5-12)。注意すべきは、糖尿病患者の神経障害がすべて糖尿病に起因するものではないため、種々の原因を除外したうえで診断する。近年、簡易病期分類が提案され、臨床で使用されている(表5-13)。

自律神経障害は表5-14に示すように多彩であり、診断に苦慮することも多い。また症状が出現したときには糖尿病神経障害自体がかなり進行している可能性が高い。

糖尿病多発神経障害の診断には問診とともに表5-15に示した検査を定期的に行うことが必要である。アキレス腱反射の検査手技とモノフィラメントによる圧知覚検査を図5-16に示す。

神経症状は陽性症状と陰性症状に大別される。陽性症状は神経束の一部の神経線維が変性あるいは再生障害に陥っているときに、その神経線維が危険信号として発生させるもので、痛み、しびれ、ぴりぴり感、ざらざら感などの異常知覚を覚える。こうした陽性症状は神経線維が残存していることを示すもので、神経障害の進展を反映しない。一方、神経線維の進行性脱落を示す振動覚低下、アキレス腱反射低下、感覚低下(感覚鈍麻)、などは陰性症状と呼ばれ、病期の進展に伴って出現する。

## ②単神経障害

糖尿病単神経障害は急性、亜急性に発症することが多く、図5-17に示すように単一の神経が支配する筋の筋力低下や麻痺をきたす。動眼神経麻痺による外眼筋麻痺や顔面神経麻痺が頻度的に多い。神経根障害は当該神経根の支

配領域の疼痛、感覚異常、筋力低下をきたす。本症は神経栄養血管の閉塞により発症すると考えられているが、詳しい発症機序は明かではない。多くの症状は数か月で自然に軽快することが多い。

### C. 糖尿病神経障害の管理・治療（表5-16）

糖尿病神経障害の治療の基本が、良好な血糖コントロールの維持にあることは、先のDCCT、Kumamoto Studyなどの調査などでも明かである。HbA1cを9%から7%に下げることにより神経障害の発症進展を60%抑制することができる。飲酒、喫煙なども神経障害を悪化させる可能性が大きいので、これらの習慣を止めさせることが必要である。

初期の神経障害は血糖コントロールの改善のみでも軽快することがあるが、罹病期間が長く、障害の強い例では症状の改善は困難である（point of no return）。疼痛が強く「有痛性神経障害」と呼ばれる症状を呈し、日常生活に支障を来す場合は症状緩和のための薬物療法が必要となる（表5-16、12章参照）。

### D. その他の糖尿病神経障害

#### ①治療後痛性神経障害

（Post-treatment painful neuropathy：PPN）

急激な血糖コントロールによる有痛性の神経障害である。インスリン治療後が多いが経口薬服用下や薬物療法なしの場合でも起こる。やせた人（BMI 17.0±3.1）に多く、男性に多い傾向がある。長期間血糖コントロールが不良のものに多く（HbA1c 15.6±2.9、平均5年の放置期間）、症状は大腿部～躯幹にかけてのビリビリ、チクチク感が多い。平均1年（3～22か月）で消失する。疼痛の軽減に反して、網膜症が急激に悪化する症例も存在する。発症予防には急激な血糖のコントロールは避け、もし、発症した場合には多少時間はかかるが必ず軽快することを十分説明する。

#### ②糖尿病筋萎縮症

比較的罹病期間の短い糖尿病患者に急性から亜急性の経過で非対称性の臀部や大腿などの下肢筋力低下をきたし、同部の深部疼痛を伴うことがある。通常は自然緩解するが、後遺症を残すこともある。神経根～神経叢を含む腰仙髄領域の広範囲な末梢神経障害であり、原因として免疫異常が介在する血管炎が示唆されている。初期は片側性でも多くが両側性に下肢全体に拡がる。激しい疼痛のために体重が減少する。約半数に起立性低血圧や胃腸障害などの自律神経障害を認める。髄液蛋白の上昇があり、ときにCRP上昇などの炎症反応を認める。針筋電図では骨盤大腿筋群、傍脊柱筋に脱神経所見を認める。免疫療法（免疫グロブリン±ステロイド）の有効例が存在する。血糖コントロールにより予後良好と認識されてきたが、回復遅延や後遺症を認める重症例も少なくない。

#### ③慢性炎症性脱髄性多発神経障害

（Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy：CIDP）

CIDPは、末梢神経に多発性の脱髄病変が慢性再発性に形成される運動＞感覚性ポリニューロパチーである。糖尿病患者で発症率が高いと報告されている。有髄神経髄鞘構成成分に対する自己免疫反応が想定されており、免疫グロブリンの大量療法や血液浄化療法、あるいはステロイド剤が有効である。

#### <療養指導のポイント>

高血糖はさまざまな障害をもたらすが、糖尿病の3大合併症といわれる神経障害、網膜症、腎症はそれぞれ平均すると5年、7年、10年の間高血糖が持続すると発症するといわれている。

高血糖がどのくらい続くと合併症がおこるかは、遺伝的素質の差異に基づく個人差もあるが、合併症はいったん発症しある程度進行すると、その後は急な坂を転がり落ちるようにどんどん悪化して行くことが多い。合併症が進展してから血糖をコントロールしても、いったん発症した障害を元に戻すことは非常に困難である。したがって糖尿病合併症管理において、いかに発症を予防するかが最も重要である。

医療従事者は、合併症が発症する前に良好な血糖コントロールを維持することがいかに重要かを患者に理解させ、糖尿病と診断されても合併症を起こすことなく糖尿病でない人と同様な健康的な生活を送れることを十分説明し、精神面からも患者をサポートしていく必要がある。

#### 参考文献

- 1) Fioretto O et al：N Engl J Med 339:69-75, 1998
- 2) Gaede P et al：N Engl J Med 348:383-393, 2003
- 3) Sone H et al：Horm Metab Res 34:509-515, 2002
- 4) Kawasaki R et al：Diabetologia 54:2288-2294, 2011
- 5) 日本糖尿病学会 編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 6) 日本腎臓学会 編：CKD診療ガイド2012 東京医学社, 2012
- 7) 日本糖尿病学会・日本腎臓学会糖尿病性腎症合同委員会：糖尿病 48:757-759, 2005
- 8) 日本糖尿病学会 編・著：2016-2017糖尿病治療ガイド 文光堂, 2016
- 9) 糖尿病療養指導ガイドブック2013 メディカルレビュー社, 2013
- 10) KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease：Kidney International suppl, 2013
- 11) 糖尿病神経障害を考える会：Peripheral Nerve 23:110-111, 2012
- 12) 高橋良当 他：日本臨牀 66（増刊号）：213-216, 2008

## 6. 糖尿病大血管症など

### 1. 糖尿病大血管症

(動脈硬化症：脳梗塞、虚血性心疾患、末梢動脈疾患など)

大血管症 (macroangiopathy) という名称は細小血管症 (microangiopathy) に対比されて用いられる。細小血管症とは3大合併症 (網膜症、腎症、神経症) をさし、糖尿病に特有の合併症であるのに対し、大血管症は動脈硬化性疾患をさす。動脈硬化とは血管の老化現象と理解すればよいが、動脈硬化の進展に糖尿病あるいは境界型 (耐糖能異常) が大きく影響する (動脈硬化の危険因子)。

#### A. 糖尿病における動脈硬化症の特徴

- 糖尿病における動脈硬化症の頻度は非糖尿病患者の2-3倍である。
- 正常者よりただ頻度が多いだけでなく、実年齢よりも血管年齢が高くなる。すなわち発症年齢が若年化している (働き盛りでの発症)。
- 糖尿病のコントロールの程度や罹病期間と必ずしも相関しない。
- 複数の危険因子を合併する場合が多い (メタボリックシンドローム) (表6-3)。
- 非糖尿病では女性の発症は男性の1/3位であるが、糖尿病ではその差が縮まり同等近くになる。

#### B. 糖尿病における冠動脈硬化症の特徴

- 糖尿病は、冠動脈疾患の独立した危険因子であり、糖尿病患者は非糖尿病患者に比し発症頻度が約3倍程度である。
- 一般的に女性の冠動脈疾患の頻度は男性の約1/2とされるが、糖尿病においては同程度となる。
- 3枝病変が多く末梢部に及ぶびまん性の狭窄型をとり、硬化の程度も全般的に高い。
- 無症候性心筋虚血の頻度が高い。
- マクロアングリオパチーのみならずミクロアングリオパチーによるsmall vessel diseaseが存在するため、冠動脈造影のみでは、虚血性心疾患の有無を判定できない場合がある。

#### C. 糖尿病における脳血管障害の特徴

- 脳梗塞の3大病型 (ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓) のいずれにも、糖尿病が脳梗塞発症のリスクである。
- 糖尿病は、脳梗塞リスクを2-3倍高くする独立した危険因子であり、発症後の予後不良因子でもある。
- 重要な危険因子である高血圧の治療の進歩により、糖尿病の重要性が増している。
- 糖尿病に多発するのは、動脈硬化を基盤とした中小の梗塞

であり、片麻痺などの症状をとらず、次第にADLが低下したり、人格が変化したり、認知症に至る例もまれではない。

- MRIなどの画像診断の進歩により、無症候性多発性脳梗塞 (ラクナ梗塞) が糖尿病患者に高率に認められる。
- 超音波断層検査による頸動脈病変 (内膜中膜複合体の肥厚度) も非糖尿病患者に比し高い。

#### D. 境界型と動脈硬化

- 糖尿病患者の動脈硬化性疾患での死因は、①悪性疾患、②感染症について、第3位となっている。
  - 日本における観察研究において、耐糖能障害での脳梗塞発症の相対危険度は男性1.6倍、女性3.0倍と女性に多い。
  - 従来は脳血管障害の頻度が高かったが、近年では虚血性心疾患の頻度が高くなってきている (表6-2)。
  - 一方、心筋梗塞患者の6割以上が境界型あるいは糖尿病であることが指摘されている (図6-1)。
  - 動脈硬化症は糖尿病特有の合併症が生じる血糖値 (糖尿病の診断基準) を越えてから生じるのではなく、それ以下の血糖値 (境界型) でも生じる (図6-2)。
  - 境界型は単に糖尿病の予備軍というだけでなく、動脈硬化症にとっては直接の危険因子 (リスクファクター) である。
- 1980年代から、肥満、インスリン抵抗性による耐糖能障害、高血圧、脂質異常 (高TG血症と低HDL血症) が同一個体に集積した場合には、動脈硬化症が伸展する危険が極めて高く、心血管病を発症しやすいことが注目されるようになった。このような状態は研究者によって、シンドロームX、死の四重奏、インスリン抵抗性症候群、内臓脂肪症候群などと命名され、マルチプルリスクファクター症候群とも呼ばれていた。

- 同様の病態に複数の呼称があることから、その呼称をメタボリックシンドロームに統一するとともにその診断基準がWHOなどから提唱された。
- 2005年、わが国におけるメタボリックシンドロームの診断基準が発表され、ほぼ同時期に国際糖尿病連合 (IDF) も診断基準を発表した (表6-3、4)。
- メタボリックシンドロームの人は、動脈硬化のリスクが極めて高いだけでなく、将来糖尿病にもなりやすい (図6-3)。
- 内臓脂肪蓄積によってもたらされる代謝異常や種々のアディポサイトカインの分泌異常がメタボリックシンドロームの病態の根幹である (図6-4)。

注) 日本およびIDFの診断基準では腹囲が必須条件になっており病態としての内臓肥満の重要性が強調されているが、米国コレステロール教育プログラム (NCEP) のNCEP-ATP IIIでは必須ではない。2008年、IDFとNCEPが中心となって基準統一を協議した結果、NCEPの診断基準を踏襲することになり、腹囲は必須条件から外れる方向になった。また、腹囲の基準についても内外で議論が多い。IDFは2007年、日本人の基準を他のアジア人

と同様に 男性90cm、女性80cmとすべきと発表している。腹囲の妥当性については、特定健診などの結果を踏まえて今後検証されていくものと思われる。

- メタボリックシンドロームでは個々の危険因子それぞれに治療を行う前に、キーファクターである肥満、内臓脂肪の蓄積を解消するための食事、運動療法をまず厳重に行うことが重要である。特に運動療法は内臓脂肪の減量に有効である。
- 内臓肥満とはいわゆる中年太り（男性型肥満、上半身肥満、リング型肥満）のなかでも、皮下脂肪ではなく内臓脂肪（腸間膜である「大網」の脂肪蓄積）が多い状態をいう（図6-5、6）。
- 日本のメタボリックシンドロームの診断には内臓肥満が必須であり、メタボリックシンドロームは生活習慣病の代名詞ともいえる。
- 厚生省は膨張を続ける医療費抑制対策としてメタボリックシンドロームを重点とした特定健診・特定保健指導を2008年よりスタートした。
- 一方、境界型や初期の糖尿病の段階でも動脈硬化が進行する別の機序として、食後高血糖の重要性が指摘されている。
- 同じ境界型でも75gOGTTの2時間値が境界域の人（IGT；impaired glucose tolerance）は心血管病の危険が高いが、空腹時血糖が境界域の人（IFG；impaired fasting glucose）はその危険が正常者と変わらないことが示されている（DECODE studyやわが国のFunagata Studyなど）。また、2時間値のみ高値の糖尿病型でも心血管病の危険が高いことが示されている（DECODE studyなど）（図6-7、8）。
- 一方、食後血糖改善薬である $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬の投与により、境界型の人（STOP-NIDDM）や糖尿病の人（MeRIA7）の心血管病の発症が有意に抑制されることも判明した。
- 食事の度に上昇する血糖（グルコーススパイク）が、酸化ストレスによる血管内皮細胞の障害などを引き、ひいては心血管イベントの発症を促進することが病態として想定されている（図6-9）。
- 2007年、IDFは食後血糖のためのガイドラインを作成し、目標とする食後血糖値を2時間値140mg/dL未満とした（文献7）。
- 図6-10はHbA1cを低くコントロールするためには食後高血糖を改善することが必要であることを示している。
- メタボリックシンドロームや食後高血糖を示す境界型では、既に心血管病の危険が高いことを認識し、積極的に動脈硬化症の評価（頸動脈エコー、PWV、負荷心電図、頭部CTやMRI）をする必要がある。
- もちろん、血糖コントロールの不良が動脈硬化を進展させることも明白であり、1型糖尿病（EDIC study）でも

2型糖尿病（Steno-2 study）でも、より厳格な血糖コントロールは心血管病の発症を抑制することが示されている。

<サイドメモ>メタボリックシンドロームの病態について

内臓脂肪は皮下脂肪に比べて、代謝活性が高く脂肪の合成分解は速やかで、種々のサイトカイン（アディポサイトカインと呼ばれる）の産生能も高い。「内臓脂肪は普通預金、皮下脂肪は定期預金」という言い方がされる。

内臓脂肪の割合は加齢・シヨ糖の過剰摂取によって増加する。一方、同程度の肥満でも力士では内臓脂肪の率が低くその原因として、運動の効果が考えられる。

日本人は欧米人に比べて、皮下脂肪よりも内臓脂肪の蓄積を来しやすくメタボリックシンドロームの病態が軽度の肥満から認められるという。

内臓脂肪の脂肪（トリグリセリド）が分解されて分泌される脂肪酸（FFA）とグリセロール、あるいは脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインは門脈を介して直接肝臓に到達する。このように肝臓が内臓脂肪の影響を直接受けることが、メタボリックシンドロームの病態に関与していると考えられている。

内臓脂肪から分泌されて肝臓に至った脂肪酸は、肝細胞のインスリン受容体の活性を低下させ、肝臓でインスリンが働きにくくなり（インスリン抵抗性の増大）、肝臓での糖新生やグリコーゲン分解が亢進し糖の放出が亢進する。骨格筋に達した脂肪酸は同様に骨格筋のインスリン抵抗性を亢進させ、糖の取り込みを低下させる。また、大量のグリセロールが血中から肝内に流入すると、その処理のため糖新生が亢進し、結果的に血糖上昇につながる。

なお、メタボリックシンドロームでは高率に脂肪肝を認める。内臓脂肪よりも脂肪肝が肝臓でのインスリン抵抗性の主役であるという意見も少なくない。

近年の研究から、脂肪細胞は単に脂肪をため込むだけでなく、ヒト最大の内分泌臓器であることがわかってきた。その中には、体に障害的に作用する悪玉や、逆に動脈硬化を抑制するなど良い働きをする善玉のアディポサイトカインもある。善玉アディポサイトカインとして最も注目されているのがアディポネクチンである。アディポネクチンの分泌量は内臓脂肪の量と逆相関する。つまり、内臓脂肪が増えて太ると血中アディポネクチン濃度は低下する。アディポネクチンは血管に直接作用し動脈硬化を抑制する。また、インスリン抵抗性を低下させ、その濃度が高いほど糖尿病発症リスクが軽減する。また、アディポネクチン濃度低下を伴う遺伝子異常の患者で、メタボリックシンドロームが多く発症することが知られている。このように、アディポネクチンはメタボリックシンドロームの病態の中心的な役割を担っている可能性がある。

アディポネクチンを増やす薬剤は糖尿病の発症や動脈硬化を防ぐ可能性があり、創薬の点でも注目されている。現在使用されている薬剤の中では、インスリン抵抗性改善薬であるチアゾリジン薬（商品名アクトス）が、その薬理作用によりアディポネクチンを増やすことが判明している。

## E. 大血管症の予防と治療

この項の文章は日本糖尿病学会の「糖尿病診療ガイドライン2016」(文献11) から引用抜粋した。

動脈硬化症は長期間を経て徐々に進行するため、予防のためには、糖尿病、高血圧症、脂質異常症、慢性腎臓病、喫煙などの心血管リスクファクターを包括的に、かつ早期から厳格にコントロールすることが重要である。耐糖能異常は糖尿病発症前に心血管イベントリスクを上昇させているとの報告があり、耐糖能異常からの予防が望まれる。

①糖尿病大血管症の予防のために必要なリスク管理をいつからどのように始めるか？

- 糖尿病大血管症のリスクファクターである耐糖能異常（IGT）、高血圧症、脂質異常症、肥満症、慢性腎臓病を早期に発見し、管理することが推奨される。

②リスク管理をどのような糖尿病患者に行えば糖尿病大血管症の抑制に有益か？

- すべての糖尿病症例はリスク管理の対象となりうる。ただし、高齢者や血管合併症の進展した症例に薬物療法により厳格な血圧・血糖コントロールを行えばイベントリスクが逆に上昇する可能性がある。
- 動脈硬化症のリスクファクターは肥満症を背景としたメタボリックシンドロームとして集積する傾向がある。

③生活習慣の改善と肥満の是正は糖尿病大血管症に有用か？

- 耐糖能異常（IGT）、高血圧症、脂質異常症、肥満症、慢性腎臓病などの疾病や運動不足、塩分摂取過剰、喫煙などの生活習慣が心血管イベントのリスクファクターである。生活習慣の改善と肥満の是正はリスクファクターを改善するため推奨される。
- 脳梗塞、心筋梗塞の発症と生活習慣の関連を調査した一般住民を対象としたコホート研究も数多くあり、塩分摂取、魚食、地中海食、食物繊維摂取量、身体活動強度、喫煙などの生活習慣がイベント発症と関連していることが報告されている。
- Steno-2や日本で実施されたJDCSでは生活習慣改善に薬剤を含めた包括的治療介入により糖尿病大血管症の発症リスクが減少することが報告されている。

④糖尿病大血管症に血糖コントロールは有効か？

- 糖尿病発症早期からの厳格な血糖コントロールは、糖尿病大血管症の発症抑制に有用である。
- UKPDSでは、2型糖尿病患者でHbA1c1%低下することで心筋梗塞の発症リスクが14%減少することが報告されている。
- メタアナリシスの成績においても、HbA1c1%増加は、心疾患の発症を1型糖尿病患者で15%、2型糖尿病患者で18%増加させる。
- 血糖コントロールの強化療法の効果は、介入試験終了後も持続・増強するため、“metabolic memory”あるいは“legacy effect”と呼ばれ、血糖コントロールの早期介入の重要性が示唆されている。
- 大血管症抑制を考慮した糖尿病治療として、低血糖リスクが低く、血糖変動幅を小さくする薬剤の選択が推奨される。

⑤糖尿病大血管症に血圧コントロールは有効か？

- 厳格な血圧コントロールは、糖尿病大血管症の発症抑制に有効である。
- 糖尿病患者において、収縮期血圧10mmHg低下により

総死亡13%、心血管イベント11%、脳卒中27%の減少が示されている。

- 糖尿病に合併した際の高血圧治療開始の血圧は診察室血圧で、130/80mmHg以上とする。
- 家庭血圧の測定は積極的に勧めるべきであり、家庭血圧の治療開始血圧値は125/75mmHg以上が妥当である。
- 糖尿病における降圧薬としては、第一選択薬として、臓器保護作用やインスリン抵抗性改善作用を有するレニン・アンギオテンシン系の阻害薬であるACE阻害薬またはARBを用いる。
- ACE阻害薬またはARBによる降圧が不十分な場合の併用薬としてカルシウム拮抗薬あるいは少量のサイアザイド系利尿薬を併用、更に降圧を要する場合は3剤を併用する。
- しかしながら、積極的な高血圧治療は、失神や低血圧のリスクを有意に増加させるために注意が必要である。

⑥糖尿病大血管症に脂質コントロールは有効か？

- 脂質コントロールは、糖尿病大血管症の一次予防、二次予防に有効である。
- 高LDL血症は冠動脈疾患発症の強いリスクファクターである。
- LDL-C値のコントロール目標達成を第一目標とし、冠動脈疾患の既往がある場合は100mg/dL未満、既往のない場合は120mg/dL未満を目指す。
- 空腹時TG値は、150mg/dL未満を目指す。HDLは40mg/dL以上を目指す。
- 糖尿病の脂質異常症に対する食事療法は有効である。
- 多価不飽和脂肪酸（polyunsaturated fatty acid：PUFA）の摂取が推奨される。
- 糖尿病患者の脂質異常症に対して運動療法は有効である。
- 糖尿病患者の高LDL-C血症に対してスタチン系薬剤を第一選択とする。
- スタチン系薬剤の投与は、脂質異常症を合併した糖尿病患者の心血管疾患（CVD）発症を抑制し、生命予後を改善する。
- 高TG血症を合併する糖尿病患者では、フィブラート系薬の投与を考慮する。
- 糖尿病患者の脂質異常症に対するフィブラート系薬の投与は、非致死性CVD発症を抑制する。

⑦糖尿病大血管症に抗血小板薬は有効か？

- 抗血小板薬の投与は、糖尿病大血管症の二次予防に有効である。
- 糖尿病患者への一次予防のための抗血小板薬の投与は推奨されない。
- 糖尿病患者を対象にアスピリンの一次予防効果を検証した3つのランダム化比較試験においても、その有用性は認められない。一方、糖尿病患者では、非糖尿病患者と

比ベアスピリンとうよによる頭蓋外出血のリスクが55%高いと報告されている。以上より、糖尿病患者の一次予防のためのアスピリン投与は推奨されない。

⑧糖尿病大血管症はその他の合併症のリスクファクターとなるか？

- 糖尿病に基づく高血糖は、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害、糖尿病大血管症の共通したリスクファクターであり、相互に関連があると考えられる。しかしながら、その直後の因果関係については現時点で明確なエビデンスはない。

## 2. 糖尿病足病変：Diabetic Foot（文献5）

### A. 糖尿病足病変の特徴

- 糖尿病足病変には、足趾間や爪の白癬症から、足趾の変形や胼胝、足潰瘍、足壊疽まで幅広い病態が含まれる。
- 足潰瘍や足壊疽まで進行すると、長期入院や切断に至ることも少なくないので、患者のQOLは低下する。
- 糖尿病足病変の特徴は、潰瘍や壊疽まで進行しても患者の自覚症状が乏しいことと、足の診察機会が少ないために早期診断が難しいことである。

### B. 糖尿病足病変の頻度

糖尿病足病変は、国際的には「神経障害や末梢動脈疾患と関連して糖尿病患者の下肢に生じる感染、潰瘍、足組織の破壊性病変」と定義される。

- 足病変は先進国のみならず発展途上国でも増加している。
- 地域によって異なるが、糖尿病足潰瘍の有病率は1.5～10%、年間発症率は2.2～5.9%、生涯で足潰瘍になるリスクは25%と報告され、欧米白人に高頻度である。
- 日本の平成19年の国民栄養調査では、糖尿病患者の0.7%に足潰瘍を有すると報告され、欧米人より低頻度である。
- 足潰瘍は再発が多く、難治性で7～20%が下肢切断となり、糖尿病患者の足切断の80～85%は足潰瘍が先行する。糖尿病患者の下肢切断率は、非糖尿病患者の8倍にのぼり、アメリカでは下肢切断の60%以上が糖尿病患者である。
- 末梢動脈疾患（peripheral arterial disease：PAD）の合併による虚血性潰瘍では神経障害性潰瘍に比し切断率が高く、患者の生命予後も不良であり、死因としては心血管障害が多い。

### C. 足病変の成因

- 糖尿病足潰瘍の成因としては、神経障害（末梢神経障害、自律神経障害）と血管障害があげられ、各々独立した危険因子である（図6-11、表6-6、7）。
- 神経障害性潰瘍、虚血性潰瘍、両者の混合型である神経-虚血性潰瘍の頻度は各々約60%、10%、30%であり、神経

障害の関与する率が高い。

- これらの障害を有する足に外傷、靴擦れ、熱傷などの外的因子が加わると潰瘍が形成される。
- 神経障害性潰瘍は荷重のかかる部位に、虚血性潰瘍は足の末梢部（趾尖部、踵周囲部）に形成されやすい。

#### ①神経障害

糖尿病足潰瘍の最も重要な原因である。

運動、感覚、自律神経が障害され、その程度に応じて多面的に潰瘍形成に関与している。

##### a. 運動神経障害

- 足の筋肉トーンのバランスがくずれ、解剖学的変形や歩行異常が生じる。
- 土踏まずの湾曲が増して足の甲は高くなり、中足骨頭部が突出する（凹足、甲高）。その結果、前足部の足底圧が上昇し潰瘍の一因となる。
- 足趾ではclaw toeやハンマー足趾（hammer toe）の変形をもたらし、趾尖部やIP（inter phalangeal）関節部に荷重や摩擦による胼胝、鶏眼や潰瘍が形成される。
- シャルコー（Charcot）関節（神経関節症・神経原性関節症）：末梢神経障害を原因として破壊性の関節症をおこす。体重を支えていた脛骨が足底部の骨と関節を破って下方に移動したもの。土踏まず部が突出し、同部に難治性の潰瘍を形成する。

##### b. 感覚神経障害

- 触覚、痛覚、温度覚、固有知覚の障害を来し、足部に外傷などがあっても自覚に乏しく潰瘍の原因となる。
- 潰瘍が重症であっても疼痛を訴えないことがある。

##### c. 自律神経障害

- 発汗が減少して皮膚が乾燥し、ひび割れや亀裂を生じ感染しやすくなる。
- 動静脈シャント（AVシャント：交感神経支配）が開大すると、足背静脈の拡張や皮膚温の上昇が生じるが、皮膚の栄養血管である皮膚毛細血管血流はスチール現象のため低下する。

#### ②血管障害（末梢動脈疾患：peripheral artery disease、PAD）旧称：閉塞性動脈硬化症

- 足潰瘍の発症原因ばかりでなく、潰瘍治癒機転（感染防御、肉芽形成など）も阻害する。
- 糖尿病のPADは、①若年者にも出現、②性差はない、③より広範で多分節に起こる、④進行が早い、⑤膝下（脛骨、腓骨動脈）に起こりやすいなどの特徴がある。
- 足背動脈や後脛骨動脈の拍動が触知できても、足趾の動脈で血流障害が著しい場合がある。
- 足趾の動脈は終動脈であるので、感染、血栓、末梢灌流圧低下などにより閉塞し壊疽に移行しやすい。

## D. 足壊疽 (図6-12、13)

- 足壊疽とは、種々の足病変が進行悪化して組織が壊死に陥り、腐敗性変化を起こして表面が黒色を帯びる状態をいう。
- 足壊疽の三大原因として、1. 末梢動脈疾患 (PAD) による虚血性壊疽、2. 神経障害 3. 外傷、感染があげられるが、虚血性壊疽は比較的小さな動脈の閉塞によることが多く、patchy (まだら) と称される壊疽を生じる。
- ただし、太い動脈の閉塞では大きい壊疽となり、高度の感染症が加わるもの (ガス壊疽、膿瘍、骨髓炎、敗血症) もある。

## E. 糖尿病足病変の診断

- 潰瘍、壊疽の診断、重症度評価、治療計画はベッドサイドで迅速に行う (表6-8)。
- 潰瘍発生の原因推定、潰瘍部の評価に加えて、神経障害、血管障害、足変形の診断も重要である。
- 深部感染 (筋膜、筋肉、骨、関節)、広範囲な蜂窩織炎、壊疽、リンパ管炎、発熱などの全身症状、皮下の捻髪音などの存在は重症感染の兆候で、特に虚血肢に起こると足切断に至る率が高い。

### ①神経学的検査

#### a. ベッドサイド検査

- 温覚、痛覚、識別覚、振動覚、触覚、触圧覚、深部腱反射などを行う。
- 深部腱反射はアキレス腱反射を、振動覚は音叉 (128 Hz、64Hz) を用いて第1趾背側や内踝で行う (5章参照)。
- 触圧覚検査にはSemmes-Weinsteinモノフィラメント 5.07 (10gの圧負荷がかかる) を足底、足背にあてて検査することがある (5章参照)。感知不能の場合には潰瘍発生のリスクが高い。
- 自律神経障害が進行すると起立性低血圧を呈する。

#### b. 電気生理学的検査

- 運動神経伝導速度 (MCV)、F波潜時、感覚神経伝導速度 (SCV)、自律神経機能検査としての心電図R-R間隔変動係数などを実施する。

### ②末梢血流検査

- 症状の分類にFontaine分類が使われる (表6-9)。

#### a. ベッドサイド検査

- 末梢血流障害が進行すると、足の皮膚は薄く光沢を呈するようになり、脱毛が起こる。
- チアノーゼの有無の確認、皮膚温の測定、足背動脈、後脛骨動脈など下肢動脈の拍動触知より虚血の程度、部位を評価する。
- 下肢血流障害患者では、下肢挙上 (45度、1分間) 後に下垂させると、うっ血 (dependent rubor) や静脈

充満時間の遅延 (20秒以上) が認められる。

- 純粋な虚血性潰瘍は、疼痛が強く周囲に紅斑が出現する。
- 急性動脈閉塞では、皮膚色調が蒼白となり、重症になるほど運動障害、感覚障害がみられる。
- 高度の動脈硬化症や大動脈瘤を有する人、および血管カテーテル検査後の患者にコレステリン微小塞栓が生じると、足趾を中心にした網状の暗赤紫色の斑 (livedo reticularis) が急激に出現する (Blue Toe症候群)。

#### b. 血流検査

##### ⑦足関節上腕血圧比 (Ankle-Brachial Index : ABI)

- 両足関節 (足背動脈あるいは後脛骨動脈) の血圧/上腕動脈血圧を測定する。ACCF/AHAのガイドラインでは標準値は、1.00~1.40である。
- 0.9未満であれば閉塞性動脈疾患を、1.40以上では動脈の高度石灰化が疑われる。
- 糖尿病患者ではしばしば血管中膜石灰化 (Monckeberg型石灰化) を認めるため、誤ってABIを高く測定する場合がある。
- 安静時疼痛を有する場合、足関節血圧50mmHg未満、潰瘍・壊死を有する肢では、70mmHg未満であれば重症下肢虚血の可能性が高い。

##### ⑧足趾血圧 (Toe Pressure)

- 幅2cmのマンスレットを用いて測定する。
- 足趾動脈は透析患者を除けば中膜石灰化を呈することが稀であり、ABIのように見かけ上高値になることは少ない。
- 正常の場合、Toe-Brachial Index (TBI) は0.7以上である。
- 安静時疼痛を有する場合、足趾血圧30mmHg未満、潰瘍・壊死を有する肢では、50mmHg未満であれば重症下肢虚血の可能性が高い。

##### ⑨経皮酸素分圧、皮膚灌流圧 (skin perfusion pressure : SPP)

- 30mmHg以下では創傷治癒は困難であり、足切断時の参考にされる。

##### ⑩MR angiography、CT angiography

- 非侵襲的に詳細な動脈閉塞の情報が得られる。

##### ⑪血管超音波

- 流速や血管断面像より狭窄、閉塞の有無を検査する。

##### ⑫動脈造影

- 経皮的血管形成術 (PTA : Percutaneous Transluminal Angiography) や外科的治療の際にDSA (Digital Subtraction Angiography) などの動脈造影が行われる。

##### ⑬その他

- レーザー血流計 (皮膚微少循環検査)、近赤外線法

(筋肉内血流検査)、サーモグラフィー、指尖容積脈波などが使われる。

### ③画像検査

#### a. 単純X線検査

○骨髄炎、ガス像、異物、骨折、脱臼の有無、動脈壁の石灰化がわかる。

●X線検査で異常を認めても無症状のこともある。

#### b. CT、MRI、超音波

○骨髄炎、深部膿瘍、筋炎、骨格筋梗塞、Charcot足などを診断する。

#### c. 骨シンチグラフィー

○Technetium 99m (<sup>99m</sup>Tc) Phosphate Scintigraphyで骨髄炎の診断を行うが、シャルコー関節などでも集積するため、糖尿病患者では特異性は高くない。

### ④感染症検査

○糖尿病足病変に感染を伴うと微小血栓が形成され、虚血、壊死、壊疽へと進行し、足切断に至る。

○重症感染罹患時でも、発熱、悪寒、白血球増多などの感染性兆候がないことも多く、注意を要する。

○表在性潰瘍では、黄色ブドウ球菌や連鎖球菌などの好気性グラム陽性球菌による感染が多い。

○深部感染などの重症感染ではグラム陽性菌（上記以外に *Enterococcus* など）、陰性菌 (*E. Coli*、*Klebsiella*、*Enterobacter* など)、嫌気性菌 (*Bacteroides* や *Peptostreptococcus*) の混合感染のことが多い。

○壊死性筋膜炎やガス壊疽などの重症感染症となることがあり注意する。

○糖尿病足潰瘍の場合は、*Citrobacter*、*Serratia*、*Pseudomonas*、*Acinetobacter* のような細菌でも病原菌となることがあり注意を要する。

○細菌の同定には潰瘍表面よりの検体採取 (Swab検査) による培養では不十分であり、デブリドマン後の潰瘍底よりの検体 (組織) 採取が重要である。

○発熱がある場合は血液培養も施行する。

### ⑤生 検

○非典型的な潰瘍 (稀な部位、原因が不明、治療に応じない) の場合は悪性腫瘍の可能性があり、生検を要する。

○壊死性筋膜炎では迅速な生検、病理診断が必要である。

○骨髄炎の最終診断に骨生検が施行されることもあるが、逆に感染を引き起こすこともあり一般的ではない。

※骨髄炎の診断

潰瘍部よりゾンデを入れて、その範囲、深さを探り、骨まで到達すれば骨髄炎の可能性が高い。

初期には (発症後2週間以内) 単純X線検査では変化が認められず、MRI、骨シンチなどを利用する。

足趾の慢性骨髄炎では腫張してソーセージ様趾となる。

### ⑥足変形の診断

○足に変形が生じ、骨の突出が著明になると歩行時に高い

圧力がかかる。

○知覚障害があり、足が靴に適合していないと容易に胼胝や潰瘍が形成される。

○表6-10に主な足変形を示す。

※足底のアーチ

足には縦と横のアーチが存在する。縦のアーチが消失したのが扁平足、横のアーチが消失したのが開張足である (図6-14)。

### ⑦足底圧検査

○Foot Print 法や足底圧測定装置を用いて足底圧を評価する (11章参照)。

○足底の胼胝や鶏眼、足変形、足部関節可動域制限 (履病期間が長く、合併症を有する患者で認められる) があると、足底圧分布異常や高足底圧を呈する。

○これらの部位に皮下出血などが起こり、皮膚が破綻し潰瘍となる。

## F. 糖尿病足病変の治療

### ①代謝コントロール

○厳格な血糖コントロールが必要であり、感染時にはインスリン治療が基本である。

○インスリン頻回注射あるいはインスリン持続点滴を施行する。

○脱水症、電解質異常、低栄養状態、腎障害、肝障害の有無を検査し、あれば補正あるいは経過に注意する。

### ②免荷 (Off-loading)

○創部に体重をかけないこと (免荷) が潰瘍治療に重要である。

○感染症の程度や部位に応じて、ベッド上安静にしたり、パッド、足底板、治療用靴、トータルコンタクトキャスト、ウォーキングブレース、車椅子、松葉杖などを適宜使用し免荷する。

### ③抗菌薬治療

○局所的な軽症感染症例では、上記のグラム陽性菌および陰性菌に効果のある経口薬 (ニューキノロン系、セフェム系、ペニシリン系など) を使用する。

○この際、投与開始後数日間で急速に悪化する例があり注意深く経過観察する。

○中等度の深部感染症では、セフェム系、ペニシリン系抗菌薬を静脈内投与する。

○広範囲な深部感染症、骨髄炎、発熱等の全身症状を有する重症例では、入院の上、下記のような広域抗菌スペクトルを有する抗菌薬を静脈内投与する。

1.  $\beta$ -ラクタム薬 /  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬合剤
2. セフェム系 + クリンダマイシン系
3. クリンダマイシン系 + アミノグリコシド系あるいはニューキノロン系
4. カルバペネム系

- 起炎菌の同定後、薬剤感受性の結果より抗菌薬を変更する。
- 最近、メチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）の検出率が増加してきており注意を要する。
- 骨髓炎の治療は、抗菌薬長期投与（6週間以上）で奏功することも多く、外科的切断術の適応を術前に十分検討する。
- ④局所治療
  - 壊死組織や潰瘍周囲の胼胝を外科的に除去（デブリドマン）し、深部に膿瘍が存在する場合は切開排膿する。
  - ガス壊疽、壊死性筋膜炎、化膿性筋炎の際は迅速な外科的処置を要する。
  - 潰瘍部とその周囲の皮膚の保護、潰瘍部の感染制御と湿潤環境の保持（wet dressing）に注意する。
  - 消毒薬は肉芽形成を阻害する可能性があるため、長期使用は避ける。
  - 感染がコントロールされたら肉芽や表皮の形成を促進する外用薬に変更する。
  - 足浴の有効性については明らかなエビデンスがなく、逆に皮膚の浸軟や感染をひき起こす可能性があるとの否定的な意見も多い。
- ⑤移植
  - 感染が治癒し潰瘍部への局所血流も十分ある場合で、肉芽や上皮が形成しにくい時は植皮や筋肉皮弁などによる形成外科的再建術も考慮する。
- ⑥末梢循環障害に対する治療
  - 潰瘍の感染治療と肉芽形成には局所への十分な血流供給が前提である。
  - 循環障害があればその治療が重要である。
  - 薬物療法としては、血管拡張薬、抗血小板薬、抗凝固薬等が使用される。
  - 血行再建術としてはPTAなどの血管内治療やバイパス術が行われる。
  - 欧米では血管内治療や末梢動脈（足背、後脛骨動脈）へのバイパス術導入後、下肢大切断が減少したと報告されており、その有用性が認められている。
  - 骨髓幹細胞移植、自己骨髓単核球細胞移植などの治療も臨床応用されている。
- ⑦外科的治療
  - 壊疽部分の除去のために外科的小切断（Chopart関節より末梢での切断）が行われる。
  - ①重症虚血で、上記の治療をしても壊死が進行したり疼痛の激しい場合、②重症の進行性感染や広範な壊疽のために保存的治療でコントロールできない場合には大切断（Chopart関節より上位での切断）が行われる。
  - 切断前に血管造影など血流検査を施行し、切断レベルを決定する。

- 大切断の術中、術後は糖尿病患者では心血管イベント等を起こしやすく死亡率が高いため注意する。
- ⑧シャルコー足の診断と治療
  - シャルコー足は神経障害を有する足に起こる骨と関節の破壊性変化、変形である。
  - 外傷等にひき続き、急性期には片足に熱感、発赤、腫脹を認める。
  - 単純X線写真では初期には異常を捉えられず、骨シンチやMRIにて検出できる。
  - 蜂窩織炎との鑑別が重要であるが困難な症例もある。
  - シャルコー足（急性期）では皮膚潰瘍がないことが多く、下肢挙上で腫脹が軽減することなどが特徴である。
  - 治療は安静、免荷、固定が重要であり、トータルコンタクトキャストなどが使用される。
  - 骨破壊が進行すると、足変形が生じ潰瘍が発生しやすくなる。そのような例では整形外科的手術も考慮する。

## G. 足潰瘍の発症予防：フットケア

- 足潰瘍や壊疽を予防するには、神経障害によって足趾が変形したり、神経障害によって痛みを感じにくくなっている胼胝の段階で発見し、適切な処置を継続することが重要である。
- 糖尿病患者全員の足を毎回診察するのは非現実的であり、ハイリスクの患者を抽出して足の診察を定期的に行うとともに、教育、指導することが大切である。
- ハイリスク患者の特徴と潰瘍危険因子は、①罹病期間が長い（10年以上）、②男性、③血糖コントロール不良、④末梢神経障害、網膜症、腎障害合併、⑤末梢循環障害合併、⑥足潰瘍や切断の既往歴、⑦足変形、⑧足部関節可動域制限、⑨水疱・鶏眼、⑩爪変形などである。
- 足潰瘍の誘因としては靴擦れ、熱傷、外傷などがあげられ患者に注意を促す。
- ハイリスク患者、特に足潰瘍治癒直後の患者では歩行異常や足変形の有無などをチェックし、靴や足底板の調整、指導や作製をして潰瘍発生や再発予防をはかる。
- 非潰瘍性足病変として、胼胝、鶏眼、疣贅、水疱、足白癬、爪白癬、爪の変形、陥入爪があげられ、その処置が必要である。
- フットケアについての専門チームを構築し、患者の教育、啓発、治療にあたることが重要である。

## 3. 皮膚病変（表6-11、図6-15）

- 糖尿病による皮膚病変は、糖尿病に特有な代謝障害と密接に関連を有する特異的皮膚病変（直接デルマドローム）と、糖尿病により増悪したり、好発したりする非特異的皮膚病変（間接デルマドローム）に分類される。

○デルマドロームとは内臓病変の二次的変化として皮膚病変が生じたものの総称である。

### A. 直接デルマドローム

- ①透明細胞汗管腫：汗管腫は20～30歳代に好発し、下眼瞼を中心に常色から淡褐色の小結節が多発する良性腫瘍である。通常の汗管腫と異なり中年以降に発症し、グリコーゲンに富む透明細胞の胞巣からなる。そのため、結節が比較的大きいものが多く、直径が10mmに達する例もある。高率に糖尿病を合併し、糖尿病における代謝障害が発症に関与していると考えられている。
- ②糖尿病性浮腫性硬化症：糖尿病患者の頸部から上背部の限局性の指圧痕を残さない板状硬化を主徴とする。本症の病態は真皮における膠原線維の増生と酸性ムコ多糖の産生亢進である。遺伝傾向の強い2型糖尿病の成人に多く、血糖コントロールが困難で3大合併症を生じる確率が高い。急性感染症を契機に発症する浮腫性硬化症と異なり、本症は糖尿病コントロールでは軽快せず、難治である。
- ③デュプイトレン拘縮：掌蹠の皮下索状硬結で進行すると屈曲拘縮をきたす。腱膜の細小動脈の血栓形成により線維腫様増殖を生じると考えられている。治療はステロイドの局注、生活に支障をきたすような場合には肥厚腱膜の部分的切除が行われる。
- ④後天性反応性穿孔性膠原線維症：四肢と体幹に、固着性の角栓を入れる中央が陥凹した搔痒のある丘疹が多発する。搔痒により皮疹が誘発されるケブネル現象を認める。本症の病態は、変性膠原線維の経表皮の排泄である。本症では大多数が糖尿病性腎症を併発し、透析中のことが多い。
- ⑤糖尿病性黄色腫：コントロール不良な糖尿病患者で高脂血症を併発したときに生じる。四肢伸側、臀部に多発する径2～3mmの黄色ないし赤褐色の小結節で、発疹型黄色腫である。
- ⑥前脛骨部色素斑：下腿脛骨前面に好発する類円形の褐色萎縮斑で、単発あるいは多発する。細小血管症と神経障害による栄養障害に軽微な外傷が加わって生じると考えられている。
- ⑦糖尿病性リポイド類壊死症：下腿前面に発症する橙黄色萎縮局面で、細小血管症により膠原線維が変性し、壊死に至らずに肉芽腫性反応を生じたものと考えられている。耐糖能異常の出現に先行することもある。
- ⑧播種状環状肉芽腫：環状形態を示す肉芽腫性病変で、細小血管症による膠原線維の変性による。汎発化する場合では耐糖能異常が認められることが多い。
- ⑨糖尿病性水疱：神経障害を有する患肢の足縁、足趾などに緊満性水疱を生じる。治癒する場合もあるが、壊疽に進展する症例もあり注意が必要である。
- ⑩糖尿病性足病変（前述）：末梢循環障害、神経障害、感染症

が主要な病因となり、外的因子が加わって生じる。このうち感染症によるものは間接デルマドロームに分類される。

### B. 間接デルマドローム

- ①細菌感染症：糖尿病患者は易感染性で、種々の細菌感染症を生じる。せつや蜂窩織炎のほか、生命に危険が及び、迅速な対応が必要となる壊死性筋膜炎、ガス壊疽（図2）や深筋膜から筋層、骨にまで波及する可能性のある壊死性軟部組織感染症を引き起こす。特に下肢が好発部位であり、患肢切断に至る例も少なくない。
- ②真菌感染症：前述のごとく、易感染性のため、外陰部カンジダ症、口腔カンジダ症などの皮膚粘膜カンジダ症に罹患しやすい。頻度の高い足白癬については、健常者より罹患しやすいか結論は得られていないが、慢性化、難治化しやすい。したがって足白癬が重篤な細菌感染を併発したり、壊疽の原因となりやすいので、抗真菌剤による治療を含めたフットケアがきわめて重要である。

## 4. 勃起障害（ED：Erectile dysfunction）（文献5）

### A. 糖尿病患者にみられるED

- EDを訴える糖尿病患者の9割は糖尿病性EDであるが、1割は心因性EDや薬剤性EDである。
  - EDの治療はその原因により異なるため、その鑑別が必要である（図6-16）。
  - EDの診療に当たっては、患者のプライバシーに配慮した診察室の環境作りをする必要がある。
- ①糖尿病性ED
    - 糖尿病性EDは徐々に進行し、性的刺激である程度膨張するが、硬さが不十分で挿入不能、または勃起しても持続しないで萎えてしまうことが多い。
    - 性欲は当初保たれていても年月とともに低下することが多い。
    - 糖尿病性EDの診断は他のED原因を除外して行うが、加齢性EDとの鑑別は困難である。神経伝導検査、起立試験、心電図RR間隔変動などの検査は糖尿病性EDの診断に有用である。
  - ②心因性機能性ED
    - ある日突然の発症、明らかな心因、早朝勃起や自慰での完全勃起などは心因性EDを示唆する所見であり、糖尿病性EDではこれらの徴候はみられない。
    - 心因性EDの治療の基本は不安を除くことであり、抗不安薬や抗うつ薬の投与が有効なことがある。
    - Phosphodiesterase（PDE）5型阻害薬の併用が有用であることも少なくない。
    - EDの背後に精神異常や性倒錯や離婚問題がある場合は難治性であり、精神科やカウンセラーに紹介する。

## ③薬剤性ED

- 降圧利尿薬、向精神薬、抗潰瘍薬、制吐薬、ホルモン剤などの多くは、勃起、射精、性欲を低下させることがある。
- したがって、これらの薬を服用中のED患者では薬剤性EDを疑い、中止か変更を考える。

## ④内分泌性ED

- 内分泌性EDは稀ではあるが、プロラクチン、LH、FSH等の基礎値だけでも測定した方がよい。
- 高プロラクチン血症は薬剤性EDでしばしば認められる。
- 血中テストステロンは高血糖状態やアルコール中毒状態で低下する。

## B. 糖尿病性EDの治療

## ①禁煙と節酒

- 性行為前の喫煙は末梢血管を収縮させ、勃起機能を低下させるので禁止する。
- 適量の飲酒は心身をリラックスさせ、性欲を高めるが、過度の飲酒は勃起機能を低下させる。したがって、性行為前の飲酒は適量までとするのがよい。

## ②内服薬

- PDE5阻害薬が第1選択である。性交1時間前に服用して適度な性的刺激を加えれば、ED患者の約80%、糖尿病EDの56%に有効性が認められる。
- しかし、糖尿病では高血圧や虚血性心疾患などをしばしば合併しており、ニトロ製剤などの併用禁忌や併用注意に配慮して投与する。
- 本邦で認可された服用量はシルデナフィル（バイアグラ）50mg、バルデナフィル（レビトラ）20mg、タダラフィル（シアリス）20mgまでだが、シルデナフィルは100mgまで増量すると有効率が高まる。
- PDE5阻害薬は、ED罹病期間が短く勃起機能が残っており、糖尿病合併症が高度でない症例では有用性が高い。
- PDE5阻害薬無効例または不適応例では、以下の治療法があることを説明し専門医を紹介する（日本性機能学会事務局のある東邦医大泌尿器科に問い合わせれば近くの専門医を紹介してくれる）。

## a. 吸引式勃起補助具

- 簡便で安全、連用可能な勃起補助具で、加齢性EDや糖尿病EDを含め、広範囲な適応がある。出血傾向や陰茎の変形ない、パートナーの同意が必要などの条件を満たせば、医師の指示で購入できる。上手に使いこなすためには繰り返し練習が必要である。勃起補助具は国の認可が必要で、現在2社の製品が入手可能である。

## b. その他の治療法

- 他の治療法として、陰茎海綿体内注射法（自己注射は日本では認められていない）や手術療法（補填具挿入手術と血管手術）がある。

## 5. 骨病変（文献5）

- 近年のメタ解析で1型糖尿病および2型糖尿病の病型にかかわらず、糖尿病で骨量に依存しない骨脆弱性に基づく骨折率の上昇が明らかになり、糖尿病が骨折リスクを高める基礎疾患として認識されてきている。
- 骨強度は、骨密度と骨質の2つの要因から構成される。骨密度は骨ミネラル量で規定され、骨質はコラーゲン線維や骨構造などで規定される。骨強度の低下により骨折リスクが上昇する。
- 1型糖尿病では、大腿骨近位部骨折の相対リスクが約3～7倍に上昇する。
- 1型糖尿病では、骨密度低下に加えて骨質の劣化が生じて、骨強度低下していると考えられる。
- 2型糖尿病では、非糖尿病に比して骨密度が有意に高いにもかかわらず、大腿骨近位部骨折の相対リスクは1.3～2.8倍に上昇する。2型糖尿病の骨代謝の特徴は、骨密度の上昇と骨質の劣化であり、骨質劣化による骨強度の低下作用が上回るために、骨折リスクは非糖尿病よりも上昇する。
- コホート研究であるRotterdam研究では、HbA1c7.5%以上の2型糖尿病群では、非糖尿病群に比較して、全骨折のリスクが1.47倍に上昇していた。
- 2型糖尿病のなかでの比較では、大腿骨頸部骨密度のTスコアが1減少すると、大腿骨頸部骨折の相対リスクが男性で5.71倍、女性で1.88倍に上昇した。より骨折リスクの高い患者を検出する際に、骨密度測定は有用であると考えられる。
- 世界の大規模コホート研究の成績をもとに、将来10年間の骨折リスクを推定するツールとして、FRAX®（fracture assessment tool）がWHOより開発され利用されている。
- 2型糖尿病においては、骨密度やFRAX®を用いた骨折リスクも過小評価される。
- 糖尿病で骨質の劣化する機序としては、高血糖からの酸化ストレス、コラーゲン線維への最終糖化産物（advanced glycation endproducts：AGEs）の蓄積及び皮質骨の多孔化が示唆されている。

## A. 骨粗鬆症の診断

- 骨粗鬆症の診断は、骨代謝学会により策定された診断基準に基づいて進める（表6-12）。
- 椎体骨折については、椎体側面X線写真により前縁または後縁部の椎体高に比し中央部または対側椎体縁の椎体高が80%未満に低下していれば椎体骨折ありと判定される。
- 骨代謝マーカーのうち骨形成マーカーでは血清骨型アルカリホスファターゼや血中I型コラーゲンN端プロペプチド（PINP）が、骨吸収マーカーでは尿中I型コラーゲン

N端テロペプチド (NTX)、血中・尿中 I 型コラーゲン C端テロペプチド (CTX)、尿中デオキシピリジノリン (DPD) などが用いられる。

## B. 骨粗鬆症の治療

- 骨粗鬆症治療の最大の目的は脆弱性骨折の防止であり、骨折発生の危険性を常に評価し、その予防に努めることが重要である。
- 骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインとして脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準が策定されている (図6-17)。
- 治療薬としては、糖尿病の有無にかかわらず、ビスホスホネート製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM)、副甲状腺ホルモン1-34 (テリパラチド) などが有用である。
- 一方、糖尿病治療薬のうちチアゾリジン誘導体は骨芽細胞分化の抑制による骨形成低下に加え破骨細胞分化にも影響し骨折リスクを増大させることが報告されている。

## 6. 認知症 (文献5)

- 高齢者に高頻度に見られる認知機能障害は糖尿病の治療と管理を妨げる最大の要因となる。
- 糖尿病治療に伴う低血糖はもちろんのこと、最近では急性の高血糖も一時的ではあるが脳機能を低下させることが報告されている。
- また、耐糖能異常および2型糖尿病において学習や記憶の低下、精神反応の遅延が認められることも報告されている。
- これらの報告は糖尿病と脳機能の低下、さらには認知症との関連を強く示唆する。
- いくつかの文献によれば、2型糖尿病における認知症発症の相対危険度は、脳血管性認知症 (vascular dementia : VD) で平均2.0から3.4、アルツハイマー病 (AD) で平均1.3から2.3と報告されている。
- 糖尿病における認知機能障害の発症機序については図6-18のようにまとめられている。
- VDの原因疾患としての動脈硬化病変である脳梗塞に加え、高齢者糖尿病において、MRIで高頻度に認められる深部白質病変やperiventricular hyperintensity (PVH) は脳の潜在性虚血変化として位置付けられているが、この変化も糖尿病における認知機能低下に関与している。
- また糖毒性による蛋白の糖化やその結果として生じる酸化ストレスが直接神経細胞の変性を来す可能性も示唆されている。
- さらに最近、メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性に伴う高インスリン血症がADの発症機構に大きく関与するとして注目されている。
- インスリンは脳の糖エネルギー代謝を調整するほか、神経

伝達やシナプスの可塑性にも作用する。またインスリンは細胞内からの $\beta$ アミロイドの遊離を促進させることにより、細胞内への蓄積を抑制することが報告されている。

- 一方でインスリンは末梢より脳血流関門を介して脳内に輸送されるが、高インスリン血症では脳へのインスリンの移行が減少するため、脳におけるインスリンの神経保護的作用が減弱しADの発症に関与すると考えられている。

## A. 認知症の診断と治療

- わが国における高齢者の認知症の有病率は推定で約10%といわれており、ADとVDが各々その半数を占める。
- 二次性の認知症として、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、ビタミン欠乏症、甲状腺機能低下症なども比較的多い。
- 認知症の代表的な症状として、最近のことを物忘れする近時記憶の低下や時間、場所などの見当識障害があり、これらは特にADの早期の特徴でもある。
- 認知機能を簡便に測定し、点数化してその重症度を解析するツールとしてミニメンタルテストや長谷川式スケールと呼ばれる神経心理検査がある。
- 以上の検査で認知機能の低下が疑われる場合は、頭部のCTやMRI、脳血流シンチ (SPECT) などの画像検査でVDかADかを鑑別する。
- VDは予防や治療が可能な認知症であり、糖尿病のコントロールや高血圧、高脂血症があれば脳梗塞の危険因子であるこれらの治療が重要となる。
- ADには現在のところ有効な治療薬はないが、早期発見により進行を抑制しうる塩酸ドネペジル (アリセプト) を用いた早期治療が重要である。
- 2011年に、ドネペジルと同様の抗コリンエステラーゼ阻害薬であるリバスチグミン (イクセロンパッチ、リバスタッチパッチ) とガランタミン (レミニール)、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬であるメマンチン (メマリー) がそれぞれADの治療薬として使用可能となっている。

## 7. 歯周病 (文献11、18)

- 歯周病は、炎症が歯肉に局限した歯肉炎と、歯槽骨や歯根膜などの支持組織の喪失 (アタッチメントロス) に至る歯周炎に大別される。特に進行した歯周炎は、抜歯の第一の原因となる。

### ①糖尿病は歯周病の発症や進行に影響をおよぼすか？

- 1型糖尿病患者では若年者の健常者に比べて歯周病の発症率が高い。
- 2型糖尿病ではHbA1c6.5%以上になると、歯周炎の発症や、歯槽骨吸収の進行のリスクが高まる。

## ②糖尿病治療は歯周病の改善に有効か？

- 糖尿病治療により歯周組織は炎症を改善することができる。

## ③歯周病は血糖コントロールに影響するか？

- 歯周病は、慢性炎症として血糖コントロールに悪影響を及ぼすことが疫学的に示されている。
- 歯周病の重症度が高いほど血糖コントロールが困難になる。

## ④歯周病治療は血糖コントロールの改善に有効か？

- 2型糖尿病では歯周治療により血糖が改善する可能性があり、推奨される。

## 8. 癌

- 近年、日本人のデータを含む複数のメタアナリシスによって糖尿病と癌罹患リスクとの関連が明らかになってきた(表6-13)。
- その結果に基づき、日本糖尿病学会と日本癌学会の専門家による合同委員会は糖尿病と癌に関する提言を発表している(表6-14)。

9. 非アルコール性脂肪性肝疾患・  
非アルコール性脂肪性肝炎

- 明らかな飲酒歴がないにもかかわらずアルコール性肝障害類似の肝病理を特徴とする肝障害を非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NASH)とよぶ。
- 糖尿病に随伴する高血糖、インスリン抵抗性、脂質異常症は、NAFLDの病理を増悪させる。
- 日本人では、2型糖尿病が肝機能異常とNASHのリスクを高める。
- 肝臓の脂肪化は、BMIや他の肝組織学的変化と独立してインスリン抵抗性の使用と相関する。
- 肝臓の脂肪化は肝自身および骨格筋のインスリン抵抗性と相関する。
- 脂肪肝が将来の糖尿病発症の独立した危険因子であることが示されている。
- 高血糖自体がNAFLD患者の肝線維化を促進する可能性が指摘されている。

## 10. 慢性合併症の成因・病態

## A. 細小血管症

高血糖がどのような過程を経て細小血管症を引き起こすかにはいくつかの説がある(図6-19)。

- ①ポリオール経路の亢進、②ヘキサミン経路の亢進、③ジアシルグリセロール(diacylglycerol: DAG)-プロテインキナーゼC(protein kinase C: PKC)活性の異常、④酸化ストレスの亢進、⑤終末糖化産物(advanced glycation endproducts: AGEs)-AGE受容体(receptor for AGEs: RAGE)系の亢進は、過剰に取り込まれたブドウ糖の細胞内代謝異常により生じる。これらの細胞内代謝異常は、細小血管症の発症・進展要因として重要である。

## a. ポリオール経路の亢進

- ポリオール経路は解糖経路の側副路であり、律速酵素であるアルドース還元酵素によりブドウ糖はソルビトールに、さらにソルビトール脱水素酵素によりソルビトールはフルクトースに変換され、ポリオール経路の亢進は、ソルビトール蓄積による細胞内浸透圧の上昇、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸の低下、フルクトースによるAGEs蓄積、NADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇による細胞内偽虚血状態を介して、血管構成細胞の機能を障害する。
- また、ポリオール経路の亢進によるNADH/NAD<sup>+</sup>比の上昇は後述のPKCの活性化を生じる。
- ポリオール経路亢進の細小血管症に対する意義は、アルドース還元酵素阻害薬を用いて検討され、神経障害における有用性が糖尿病モデル動物やヒト臨床において報告されている。

## b. ヘキサミン経路の亢進

- 高血糖によるヘキサミン経路の亢進は、細胞外基質の産生を促すTGF- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ ) 遺伝子の発現を増強する。
- また、この経路の亢進がインスリン抵抗性に関与しているとの報告も多い。
- 後述する酸化ストレスとの関連から、PARP (poly [ADP-ribose] polymerase) 阻害薬や抗酸化薬がこの経路を抑制することが示されており、新たな血管合併症治療薬として期待できる。

## c. PKC (protein kinase C) 活性の異常

- 糖尿病状態では、de novo DAG合成を亢進することによりPKCが活性化される。また、ポリオール代謝の亢進により、DAG産生の亢進をもたらす。
- 血管合併症に対する意義は、PKC阻害薬により確認されている。特に、経口投与可能であるPKC- $\beta$  選択的阻害薬は、糖尿病ラットの糸球体過剰濾過、アルブミン尿、網膜血流の低下をほぼ正常にまで改善すると報告されている。ヒト糖尿病における臨床試験により、網膜症患者の視力低下や神経障害にみられる振動覚の低下が改善されることも示されている。また、PKC- $\beta$  選択的阻害薬の投与がヒト腎症に対して有効であったとの報告がされている。

## d. 酸化ストレスの亢進

- 活性酸素は生体にとって不都合を引き起こすことが知られている。
- 酸素を吸って生きている我々は活性酸素の危険に常にさらされている。
- 生体はこの活性酸素を除去したり、不活性化したりする機能を備えている。
- 糖尿病におけるポリオール経路の亢進、ヘキソサミン経路の亢進、PKC活性化や後述するAGEsの形成過程において活性酸素種の産生が増加する。
- また、ミトコンドリアにおける酸化ストレスの亢進が上述した経路を亢進することも示されている。
- ミトコンドリアのPARP (poly [ADP-ribose] polymerase) を阻害する薬剤 (PAR阻害薬) が糖尿病ラットの網膜症を改善することが示されている。

## e. AGEs-RAGE系の亢進

- AGE化された蛋白質は、その分解の低下や機能変化、細胞機能の変異、あるいはAGEs形成過程において活性酸素種を生じることにより、細小血管症の発症・進展に関連している。
- AGEs合成阻害薬アミノグアニジン、ピリドキサミンが、糖尿病モデル動物の尿中アルブミン排泄の増加およびメサングウム領域の拡大、知覚過敏、そして網膜血管のペリサイト消失を改善したと報告されている。
- 臨床的に腎保護効果などの科学的根拠が得られているアンギオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme : ACE) 阻害薬およびアンギオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker : ARB) も酸化ストレスの改善によりAGEs蓄積を抑制することが、糖尿病モデル動物において示されている。

## B. 大血管症

糖尿病による大血管症すなわち動脈硬化症の成因として、高血糖により生ずる変性LDLなどの脂質異常や前述したAGEsが、血管障害に関与していると考えられてきた。しかし、耐糖能障害 (IGT) あるいは軽症糖尿病においても大血管症の発症・進展がみられることから、最近では食後高血糖と内臓脂肪、IGT、脂質異常が集積したメタボリックシンドロームがその成因として、また治療の観点から重要となっている。

## a. 食後高血糖と動脈硬化症

- DECODE研究あるいはFunagata研究により、食後高血糖が虚血性心疾患発症の危険因子となることが示され、食後高血糖そのものが動脈硬化症の発症に大きく関与していることが示唆された。
- 食後高血糖は血管内皮細胞による酸化ストレスの亢進を介して、内皮依存性血管弛緩反応を低下させることが、

動脈硬化の重要な発症機構となっている。

- 高血糖に加えて、高中性脂肪血症および低HDLコレステロール血症は血管壁細胞での酸化ストレス、内皮型一酸化窒素 (NO) 合成酵素活性化障害を介して、内皮依存性血管弛緩反応を障害するとともに、平滑筋細胞の増殖と遊走、血管凝固を促進することにより動脈硬化促進作用を発揮する。
  - 食後高血糖を呈する患者は、高インスリン血症、インスリン抵抗性を示す症例が含まれ、メタボリックシンドロームを合併し動脈硬化発症の重要な危険因子となっている。
  - また、PKC活性化が、内皮依存性血管拡張物質であるNO産生の低下、血管収縮ペプチドであるエンドセリン (endothelin : ET) 発現の増強および単核球の内皮細胞への接着亢進に関与している。
  - さらに、健常人にPKC- $\beta$  選択的阻害薬を1週間経口投与することにより、内非依存性血管弛緩反応の減弱が改善されることが示されている。その他、酸化LDLによる、冠動脈プラークの破裂に関連する因子の発現増加が、改善されることも培養内皮細胞において確認されている。
- b. メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性と動脈硬化
- メタボリックシンドロームは、内臓肥満が基盤となり、脂肪細胞からのアディポカインの分泌変異によって高血圧、脂質異常、そしてIGTが重複し、動脈硬化疾患すなわち大血管症を発症・進展する病態である。
  - 脂肪細胞はアディポカインと呼ばれる様々な生理活性物質を分泌する内分泌器官であることが示され、特にアディポネクチンは、内臓肥満蓄積に伴い血中濃度が低下していることや、抗糖尿病および抗動脈硬化作用を有することが見出され、その分泌不全が動脈硬化の分子機構として注目されている。
  - 内臓肥満によるアディポネクチン欠乏によって、脂肪組織のCRPおよび炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$  : TNF- $\alpha$ ) の発現が増加すること、さらにその結果として筋におけるインスリン抵抗性が生じることが示されている。
  - また、血中のアディポネクチンの低下は、血管壁におけるマクロファージからのTNF- $\alpha$  分泌を亢進させ炎症反応を惹起する。
  - アディポネクチン欠乏によって、内皮依存性血管弛緩反応が障害される。
  - アディポネクチンは細胞内のAMPKの活性化およびPPAR $\alpha$  を活性化し、インスリン抵抗性や脂質代謝異常を改善する。
  - アディポネクチン受容体アゴニストやアディポネクチン発現増強薬の開発も行われている。

参考文献

- 1) 堀田 饒 他：糖尿病50:47-60, 2007
- 2) 山田信博（対談）：DITN 334:2-3, 2006
- 3) Norhammar A et al：Lancet 359:2140-2144, 2002
- 4) Satoh H et al：Heart 91:731-736, 2005
- 5) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 6) 日本肥満学会肥満症治療ガイドライン作成委員会：日本肥満学会誌 12（臨時増刊号）, 2006
- 7) International Diabetes Federation：Guideline for management of postmeal glucose, 2007 (www.idf.org)
- 8) The DECODE study group：Lancet 354:617-621, 1998
- 9) Tominaga M et al：Diabetes Care 22:920-924, 1999
- 10) Monnier L et al：Diabetes Care 26:881-885, 2003
- 11) 日本糖尿病学会編：糖尿病診療ガイドライン2016 南江堂, 2016
- 12) Bowkler JH et al：Levin and O'Neal's The diabetic foot, 7th edition Mosby, 2008
- 13) 岩本安彦 編：糖尿病（プラクティカル内科シリーズ6）南江堂, 1999
- 14) 平田幸正：糖尿病の治療 第2版 文光堂, 2003
- 15) Osteoporosis Japan（日本骨粗鬆症学会誌）21:9-21, 2013
- 16) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 編：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン（2011年版）ライフサイエンス出版, 2011
- 17) Kawamura T et al：J Diabetes Invest. 3:413-423, 2012
- 18) 日本歯周病学会編：糖尿病患者に対する歯周病治療ガイドライン（2008年版）
- 19) 春日雅人 他：糖尿病56:374-390, 2013

## 7. 小児糖尿病

### 1. 疫 学

以前は、小児期に発症する糖尿病は1型糖尿病が多いとされてきたが、食生活の欧米化や運動量の減少などに伴って2型糖尿病の発症が増加している。また、緩徐進行型1型糖尿病や2型糖尿病と診断されてきた患者の中に、遺伝子解析などによってMODY (maturity-onset diabetes of the young) やミトコンドリア遺伝子異常など単一遺伝子異常による糖尿病と診断されるものも増加している。

#### A. 1型糖尿病

##### ①頻 度

- 有病者数：日本における2005年から2012年の14歳以下の1型糖尿病有病者数は、約2,202-2,450人と推定されている（文献1）。
- 発症率：国や地域によって発症率は異なり、北欧で高く、アジアでは低い。最も発症率の高いフィンランドでは、2013年の1型糖尿病推定発症率（対10万人年）57.6と報告されている（文献2）。日本では、2005～2010年のデータによると、14歳以下の1型糖尿病発症率（対10万人年）は、2.25（男児1.91、女児2.52）であった（文献1）。発症率は世界的に増加傾向が続いていたが、近年は増加傾向が留まっているともいわれる（文献3）。

##### ②発症年齢

0歳児から発症がみられる。年齢とともに発症率は上昇し、思春期で最高となる（図7-1）。

##### ③死亡率・死因

日本において1965～1979年に18歳未満で発症した1型糖尿病患者1,324人について、発症後35年での死亡率は一般人口の約10倍であった（文献5）。治療法の進歩、医療体制の確立などにより、この疾患の長期予後は改善し、死亡率も低下した。

死因は、発症後10年未満では急性糖尿病合併症が40%を占め、発症後10～19年では末期腎不全、20年以上では心血管疾患が主体となっていた（文献5）。

#### B. 2型糖尿病

##### ①頻 度

人種によって発症率に差があり、ピマインディアン、ヒスパニック、アフリカ系アメリカ人、日本を含むアジア民族などに多い。小児での患者数の増加が報告されている。

- 有病者数：日本全体における小児2型糖尿病の患者数を正確に把握することは困難である。10歳台以降に発症する2型糖尿病の有病者数は、1型糖尿病とほぼ同数となっている。

- 発症率：東京都における学校検尿・糖尿病検診では、1974-2010年の37年間に243人が小児2型糖尿病と診断されており、10万人年当たりの発症率は2.62であった（表7-1）。肥満を伴う症例が多いが、欧米白人に比較すると非肥満症例の割合が多いのが我が国の特徴であり、東京都の1974～2008年の調査では、肥満度20%未満の非肥満症例が11%であった。約50%の症例で、第1度および第2度近親者に糖尿病の家族歴を有した（文献7）。

##### ②性比／発症年齢

東京都における学校検尿・糖尿病検診では、男女比は1：1.2で有意差を認めなかった（文献2）。10歳未満の発症数は少なく、小学生に比べて、中学生での発症率が有意に高かった（表7-1）。思春期以降、発症数が増加し、1型糖尿病を上回るようになる（図7-2）。

##### ③死亡率

小児期発症の2型糖尿病患者の長期予後については、現在のところ不明である。

### 2. 診 断

#### A. 症状：多飲、多尿、体重減少、脱水、嘔気、嘔吐、腹痛、意識障害

多飲、多尿などに家族が気づき受診する例や、無症状のまま検診の尿糖陽性から診断される症例が多くなっている。

#### B. 診断基準：小児のエビデンスに基づいた診断基準はないため、日本糖尿病学会などが提唱する成人と同じ診断基準を用いる（第3章参照）。

##### ※OGTT

グルコース負荷量は成人では75gであるが、小児では体重1kgあたり1.75gを用いる（標準体重を用いても可、最大75g）。

### 3. 治 療

#### A. 1型糖尿病

##### ①初期治療

##### a. 重症例

##### 【糖尿病性ケトアシドーシス】

- 症状：脱水症、速く深い呼吸（**Kussmaul呼吸**）、悪心、嘔吐、急性腹症類似の腹痛、進行する意識障害、感染を伴う場合は発熱など
- 高血糖（ $>200\text{mg/dL}$ ）（ただし、部分的治療をされた場合や糖質をほとんど摂取しなかった場合には、正常血糖となる場合もある）
- 静脈血 $\text{pH}<7.3$  または  $\text{HCO}_3^-<15\text{mmol/L}$
- ケトン血症かつケトン尿

## 【輸液療法】

小児は成人に比較して脱水を来しやすく、輸液療法が重要である。体重減少と臨床症状から脱水量を推測して輸液を行う（表7-2）。しかし、体重減少率による推測では、過大評価となりやすく、輸液過剰につながる危険があるため注意する。通常は5～10%の脱水（中等度では5～7%、重度では7～10%）と仮定する。

## ⑦初期輸液

循環血液量の不足（ショック）と考えられる場合および意識障害を伴う場合、必要に応じて、気道確保の上で呼吸管理を行う。0.9%生理食塩水10～20mL/kgを1～2時間かけて急速輸液する（30mL/kgを超えてはいけない）。

## ⑧維持輸液

欠乏量と維持量の合計を、0.45～0.9%生理食塩水により48時間以上かけて補う。血糖が300mg/dL程度まで低下した場合、または血糖降下速度が90mg/dL/時を上回った場合には、5%程度のブドウ糖の補充を開始する。カリウム補充は、循環血液量回復後、インスリン療法開始と同時に40mmol/Lで開始するのが基本である。ただし、低カリウム血症の時は、循環血液量回復治療と同時に20mmol/Lで開始し、高カリウム血症の時は排尿確認後まで延期する。治療開始後に低リン血症を来しやすいため、リンの補充も考慮する。

## ※アシドーシスの補正

インスリン投与によりアシドーシスは改善すること、急速な補正により、かえって脳浮腫の悪化を来す危険性もあることから、原則として重炭酸による補正は行わない。

## ※低カリウム血症

ケトアシドーシス時は、体全体としてはカリウム不足の状態にある。インスリン補充とアシドーシスの補正が行われると、急速にカリウムが細胞内に移動し、著明な低カリウム血症を来す。維持期には頻回に血清カリウムをチェックし、十分なカリウムを補充する。

## 【インスリン投与】

1～2時間の初期輸液により循環血液量が回復した後、速効型インスリン0.05～0.1単位/kg/時で持続静注を開始する。ただし、乳幼児などインスリン感受性がよいと考えられる場合や治療中の児では、0.025～0.05単位/kg/時程度の少量でも速やかな血糖低下がみられることが多い。

急激な血糖低下は脳浮腫の危険性が増加するため36～90 mg/dL/時程度の低下速度となるように、インスリン速度調整や糖の補充を行う。

## b. 中等症例

5%以上の脱水があり、糖尿病性ケトアシドーシスに伴う過呼吸、嘔吐、腹痛、易疲労感などを伴う場合。重症例に準じて、欠乏した水分量を48時間以上かけて補充し、静脈内インスリン持続投与を行う。

インスリン持続点滴速度は少なめでも比較的早い血糖

降下を得られることが多い。全体の輸液量も、少なめでよい。ため、過剰にならないように、患者ごとの脱水の評価を行って決定する。

## c. 軽症例

高血糖状態、脱水が著明でなく、多飲・多尿、尿糖・尿ケトン陽性などの所見がみられるが、ほかの自覚症状が軽い～ない場合。

経口での補水が可能であれば、輸液療法は必要ないことも多い。

インスリン投与は基本的には皮下注射にて開始してよいが、とくに年少児ではほとんどが注射に抵抗を示す。両親も入院直後は動揺が強いため、最初の数日は無理をせず、持続点滴にて開始してもよい。

## ②インスリン皮下注射

意識正常、経口摂取可能、血糖値200 mg/dL前後、尿ケトン陰性となったら、インスリン皮下注射を開始する。

主に速速効型と持効型の製剤を組み合わせ、1日4～5回のインスリン皮下注射を行う。基礎-追加インスリン療法（basal-bolus療法）による頻回注射法が基本である。持続皮下インスリン注入法（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII）を行う症例も多い。患児の自己管理能力、ライフスタイル、摂食状況などに合わせ投与スケジュールを選択することが必要である。

- 乳児期：頻回の授乳や離乳食に対応しやすいこと、児の食事摂取量に変動が大きいことから、少量ずつの投与量調整や頻回の投与を簡便に行うことのできるCSIIが行われることが多い。
- 幼児期～小学校低学年：自己注射が不可能な児が多く、保育園、幼稚園、小学校での昼食前のインスリン注射が困難である。中間型と速速効型との混合製剤の1日2回注射や、それに速速効型の追加などを組み合わせた方法が選択される場合もある。また、CSIIのよい適応である。昼食時間が一定している場合、basalの注入量をあらかじめ昼食のタイミングに合わせて増量して設定しておくことにより、bolus注入に替える方法もある。
- 小学校高学年以上：ほとんどの児が自己注射可能となるため、頻回注射法（4～5回/日）を行う。CSIIが選択されることも多く、学校での注射に抵抗を示す例などでは特に有用である。

## ③グルコースモニタリング

連続皮下グルコース濃度測定（continuous glucose monitoring：CGM）がCSIIと連動しているsensor-augmented pump（SAP）を用いることによって、リアルタイムに血糖値が確認でき、きめ細かなインスリン量の調整が可能となった。低血糖時や低血糖が予測される時にインスリン注入を一時停止する機能や、更にセンサグルコース値に基づいて基礎インスリン注入量を調整する機能（ハイブリッド

クローズドループ)の付いたインスリンポンプも使用可能である。特に年少児では有用性が高い。リーダー本体をセンサーにかざすことで血糖の確認が可能なflush glucose monitoring (FGM)を用いることにより、CSIIを行っている症例においても簡単に血糖モニタリングが可能である。

#### ④食事療法

1型糖尿病患者では、肥満を伴うことが少なく、原則として食事制限は行わない。小児では、正常な成長、発達のために十分な栄養摂取が必要である。年齢、体格と生活活動強度に応じた推定エネルギー必要量を基準とし(表7-3)、栄養バランスのとれた規則正しい食事摂取を指導する。

栄養素の配分は、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」では、糖質：脂質：蛋白質=50～65%：13～20%：20～30%程度を推奨している。

##### <間食>

2回注射法等を用いている場合には、血糖上昇のない時間帯にもインスリンの作用が強く、低血糖を起こしやすいため、低血糖予防として、午前、午後、眠前などに間食をとる必要がある。Basal-bolus療法では、間食の必要性は低くなるが、小児では習慣的に摂られていることが多い。間食は、一日の摂取エネルギー量に含めて設定する。

##### <補食>

体育、部活動の大会、体育行事などで、普段に比べて運動量の多いときに、低血糖予防のために摂取する。運動強度と持続時間に応じて調整するが、中等度以上の運動では、毎時30gまたは体重あたり最高1gの炭水化物を摂取する。一日の摂取エネルギー量に追加して摂取することになる。

##### <学校給食>

基本的には、制限は不要である。他の児童と同じ物を食べたいという患児の精神面を重視する。給食の献立表を手し、食前インスリン投与量の調整や自宅での献立の参考にするとよい。肥満や合併症などのためにエネルギーなどの制限が必要な場合には、栄養士と相談して調整を行う。

##### <特別な日の食事・外食>

誕生日、クリスマスなど特別な日のパーティや外食の時にも、他の児と同じ食事をとらせてよい。予想される摂取量に合わせて食前のインスリンを調整したり、食後血糖を測定して高値の場合に追加インスリンの投与を行ったりして調整する。

##### <カーボカウント>

食後血糖を上昇させる第一の栄養素は炭水化物であるという概念に従い、食事の炭水化物量によって食前に投与すべきインスリン量を調整する方法である。頻回注射法やCSIIでは、カーボカウントによって、より自由な食事摂取が可能となる。食前血糖測定値と、これから食べようとする食事の糖質量から、糖質／インスリン比、インスリン効果値を用いてインスリン投与量を計算する。

- 糖質／インスリン比：1単位の超速効型インスリンに対応する糖質量

- インスリン効果値：1単位のインスリンで低下する血糖値  
これらは、それぞれの患者が摂取している食事の糖質量とインスリン投与量から計算することができる。簡便な方法として、以下の値を目安として開始し、血糖値の変動をみて調整していくことも可能である。

- 1日総インスリン量 $\geq$ 30単位：糖質／インスリン比 10、インスリン効果値 50

- 1日総インスリン量 $<$ 30単位：糖質／インスリン比 20、インスリン効果値 100

運動量や時間帯、季節などによって、インスリンの効き方が異なるため、調整が必要である。また、タンパク質や脂質を多く摂取した時には、後で高血糖となる可能性があるため、食前～食事のインスリン投与方法の調整や、食後血糖の確認などで対応する必要がある。

#### ⑤シックデいの治療

小児期には、成人に比較して感冒などに罹患することが多いため、そのような場合の対応について理解することは大切である。

病気や外傷などによりストレスが加わると、インスリン拮抗ホルモン(グルカゴン、エピネフリン、コルチゾールなど)の分泌増加に伴って、インスリン抵抗性が高まり、血糖値は上昇することが多い。

また、糖尿病性ケトアシドーシスへと進展する可能性もある。しかし、ストレスへの反応は個人差が大きい。

##### シックデイ対策の基本：

インスリン投与は必ず行うこと！

血糖(できれば血中・尿中ケトン体も)のチェックは頻回に！

水分をしっかりとること！

##### a. 自宅でのケア

###### <食欲の保たれているとき>

- 食事：消化吸収がよく、糖質中心の食品をとる。水分摂取に心がける。

- インスリン：普段と同じ量を投与する。ただし、高血糖や尿ケトン陽性のときは、軽度なら一日インスリン総投与量の5～10%を、中等度以上なら10～20%を追加投与する。2～4時間毎に血糖測定して追加する。高血糖が持続する場合は、基礎インスリン量の一時的な増量も考慮する。

###### <食欲がないとき、軽い下痢・嘔吐のとき>

- 食事：糖質含有のスポーツドリンク、ジュースなどを少量ずつ頻回に与える。食べられるようなら、粥など消化のよい糖質の食品を与える。

- インスリン：食前の超速効型インスリンは、摂取できる炭水化物量に合わせて減量する。摂取量の予測が

困難な場合には、摂取した量に合わせて食直後に投与してもよい。

超速効型（速効型）+中間型の混合製剤を使っている児では、普段の2/3～3/4量に減らす。高血糖となってくれば、適宜超速効型（速効型）を追加投与する。

#### b. 病院への受診

以下のような場合は、来院をあらかじめ指示しておく。

- ・高血糖（ $\geq 300\text{mg/dL}$ ）あるいは低血糖が持続
- ・尿ケトンが強陽性
- ・症状（腹痛、嘔吐、下痢）が強い
- ・食事摂取が不可能
- ・全身状態不良

#### c. 病院での治療

＜著明なケトアシドーシスのとき＞

下痢や嘔吐などで脱水が強い、インスリン投与が行われていないなどにより著明なケトアシドーシスを来しているときには、初期治療の糖尿病性ケトアシドーシスの治療法に準じて治療を進める。

＜意識障害がなく、アシドーシスがないか、あるいは軽度のとき＞

初発時とは異なり、インスリン治療をすでに行っているため、インスリンの不足は絶対的不足ではなく、相対的不足にとどまる。そのため、適切なインスリンとブドウ糖の補充により、ケトアシドーシスは速やかに改善することが多い。

- ・輸液：電解質、ブドウ糖入りの輸液を行う。尿ケトンが消失し、摂食可能となれば、輸液を減量するか中止し、高血糖とならないように注意する。
- ・インスリン：比較的にすみやかに摂食可能となることが予想されれば、インスリンは通常と同様に投与する。ただし、 $\geq 300\text{mg/dL}$ の高血糖が続くときは10%程度追加する。摂食不可能な状態が続くと予想される場合は、皮下注射を一時中止して、持続点滴静注を行う。
- ・軽い症状の場合は、できるだけ入院や受診をせずに自宅でコントロールしていけるように、また、病院を受診するタイミングを失することもないように教育する。いつでも電話などで医療スタッフの助言を受けられるような体制を作ることも重要である。血中・尿ケトン測定のための測定器、試験紙なども自宅に準備しておくといよい。

#### ⑥コントロール目標

慢性的な高血糖は、合併症の発生や認知機能などへの影響の可能性がある。一方で、年少時における重症低血糖やそれによる痙攣は、中枢神経障害の原因となることが報告されている。ガイドラインに示されている目標血糖値を参考にし、重症低血糖や頻回の軽度～中等度低血糖を起こさず、できる限り理想に近い血糖値を達成できるように、症例毎に

適した目標値を設定する。また、健常児と同等の生活の質、健常児と同等の成長発達などを維持することが重要である。

## B. 2型糖尿病

小児期発症の2型糖尿病であっても、その治療方針は食事、運動療法の基本で、効果が不十分であれば経口血糖降下薬、インスリン治療を行うことでは成人と変わりがない。しかし、小児は成長／発達途中にあるということを常に考慮することが必要である。

### ①食事療法

特に肥満を伴う2型糖尿病においては、エネルギー摂取制限によるインスリン抵抗性の改善が不可欠であるが、小児期に不適切あるいは過度のエネルギー制限を行うと、成長障害や心理的発達の問題を招く可能性があり、配慮が必要である。

＜非肥満型＞

健常児の標準摂取エネルギー量を基本とする（1型糖尿病の場合と同じ、表7-3）。

＜肥満型＞

肥満型では、通常摂取エネルギー過多となっていることが多く、食習慣の乱れ（過食、清涼飲料水の多飲、おやつが多食、摂食時間の乱れ、偏食、早食いなど）が認められる。従って、食習慣の正常化が非常に重要である。摂取エネルギー量は、軽度肥満がある場合は推定エネルギー必要量の95%程度、中等度以上の肥満がある場合は90%程度とする。「食事摂取基準」に示される推定エネルギー必要量はあくまでも目安の量であり、実際に必要な量には個人差が大きい。身長、体重の変化により評価し、調整する必要がある。

食事指導においては、普段の自己管理が重要であるため、食事状況について詳細に把握し（表7-5）、個々の能力や家庭状況などを踏まえて、現実的な目標を設定する。批判的な対応はせず、問題点について本人、家族と一緒に考え、実行できれば賞賛する。

### ②運動療法

子供達の生活習慣は大きく変化し、運動不足が問題となっている。運動量の増加により、肥満の解消、インスリン抵抗性や脂質代謝異常の改善、心理効果などが期待できる。従って、特に肥満を伴う2型糖尿病では、一日摂取エネルギーの10%程度の運動は意識的に行うことが望ましい（表7-6）。一時的な効果のみを期待するのではなく、日常生活において長期的に活動量増加が持続していけるように、普段の生活の指導が重要である。

### ③内服薬療法

食事・運動療法を行っても血糖コントロールが改善しない場合、内因性インスリン分泌が比較的保たれている症例

には、薬物療法を考慮する。個々の患者の病態やライフスタイルなどを考慮し、薬剤を選択する。各薬剤の小児・思春期に対する有効性、安全性、至適投与量については、ほとんど確立されていないため、保護者に十分な説明の上で同意を得ることが必要である。効果の弱い薬剤から開始する。低血糖への対応が困難な場合もあり、成人よりも少量より開始する。

＜スルホニル尿素(SU)薬＞

膵β細胞からのインスリン分泌を促進する。以前より、小児への使用報告は多い。グリメピリドにおいて、9歳以上の小児への適応が追加されている。低血糖、体重増加、二次無効などへの注意が必要である。

＜ビグアナイド薬＞

糖新生の抑制により、インスリン抵抗性を改善する。日本でも、小児の臨床試験において、メトホルミンの1日1,500mg投与までの使用で有効性と安全性が確認されており、10歳以上の小児で1日最高2,000mgまでの投与が認められている。肥満を伴う2型糖尿病では、第一選択薬として使用されている。メトホルミンでは副作用としての乳酸アシドーシスの報告はほとんどないが、注意すべきである。

＜α-グルコシダーゼ阻害薬＞

二糖類分解酵素の作用を阻害し、小腸からの糖の吸収を遅延させることにより、食後高血糖を抑制する。小児においても、最も広く使用されている経口薬である。低血糖時には、速やかな血糖上昇が重要であるため、ブドウ糖を用いる必要がある。

#### ④インスリン療法

HbA1C 9.0%以上のとき、ケトosisのみられるとき、多飲・多尿、体重減少などの症状がみられるとき、肝障害などで内服治療が不適切なときなどのほか、成長障害の認められる場合にもインスリン投与が必要となる。一時的にインスリンを投与し、その後中止できる症例もある。

食前の超速効型インスリン投与のみや持効型の1日1回投与、超速効型と中間型の混合製剤の1日2回投与などで、コントロールが得られ、内因性インスリン分泌の改善がみられることも多いが、強化インスリン療法が必要となる症例もある。ただし、食事、運動療法が正しく行われていなければ、肥満を増強しインスリン抵抗性の増加につながるため、注意が必要である。

#### ⑤コントロール目標

小児期発症2型糖尿病患者において、血糖コントロールと将来の合併症発症抑制に関する確立したエビデンスはない。従って、現時点では1型糖尿病と同様に、ISPADにより推奨されるHbA1C 7.5%未満を目安とし、個々の患者において正常な成長発達、生活の質を得られる目標を設定する。治療中断による予後の悪化を防ぐ対応も必要である。

## 4. 低血糖

### A. 低血糖の症状

低血糖の症状は個人差が大きい。特に、小児では低血糖症状を自覚できなかったり、周囲に伝えられなかったりすることも多い。急に泣き叫んだり、不機嫌になったり、今まで遊んでいた児が急に静かになったりした場合は低血糖である可能性があるため、血糖測定を行う。くり返し確認することによって、各々の患児においての低血糖のサインをつかんでいく（表7-7）。

CGM、FGMによるグルコース測定値と実際の血糖値の間に差がみられることも多いことに注意する。

### B. 処置

＜意識清明のとき＞

- ブドウ糖を、5～15g程度摂取する。10～15分後に症状の消失、血糖上昇を確認する。
- 症状が消失したら、食事をすぐにとるか、次の食事までの時間が長い場合はビスケット、パン、おにぎりなど長時間血糖を維持できる食べ物を摂取する。

＜意識障害のあるとき＞

- **グルカゴン点鼻薬を処方されていれば、鼻腔内に投与する。**
- すぐに病院を受診する。症状が消失して血糖値の安定を確認するまで、ブドウ糖の静注（10～20%ブドウ糖液、0.2～0.5g/kg）および点滴静注（2～5mg/kg/分）を行う。一旦改善しても、その後に再び低血糖が来ることがあるので、しばらく経過をみる必要がある。
- 低血糖発作の原因を追求し、その後のインスリン投与量などの対策をする。

### C. 予防

各々の患児にとって、低血糖を起こしやすい時間帯をつかんで予防法を工夫する。

- 体育や部活動の運動に対して、30～45gの炭水化物（運動強度、年齢、体格などにより調整）の補食を行う。インスリン量の10～20%減量を行う場合もある。
- 長時間の運動では、夜間の低血糖を来すこともあるため、眠前の補食やインスリン減量を行う。
- CSIIを行っている場合には、運動中にポンプをはずしてインスリン注入を中止することが、低血糖の予防にもなる（ただし、2時間まで）。**CSII、SAPのハイブリッドクローズドループを利用することも有用である。**

## 5. 思春期糖尿病患者児への対応

### A. インスリン必要量の増大

思春期は成長が非常にさかんで、また、二次性徴が出現する時期である。成長ホルモン分泌が盛んになり、性ホルモンの

分泌も急激に増加してくるが、これらのホルモンはインスリンに対する拮抗作用を有する。さらに、思春期には、体脂肪が増加し、インスリン抵抗性が増大する。

従って、思春期にはインスリン使用量が短期間のうちに増大し、約2倍近くにまでなることもしばしば経験される。インスリンの適切な増量を行わないと、コントロールが悪化するばかりか、成長にも悪影響を及ぼす。

二次性徴が完成し成長が止まると、再びインスリン必要量が減少してくるが、このときにインスリン量や摂取エネルギー量の減量が適切に行われないと肥満を来し、インスリン抵抗性の増大につながってしまう。食事量の減量がうまくできず、買い食い、隠れ食いなどによってコントロールが悪化する例も多い。

## B. 心理面

思春期は、糖尿病患児に限らず心身両面での変化が大きく、精神心理的問題の起きやすい時期である。

- 周囲の目を気にしやすい。学校での注射など実施しやすい方法を兎とともに検討していく。
- 受診拒否、治療の自己中断、虚偽の血糖値申告なども起きやすい。良好なコントロールだけに焦点を当てずに、患児の不安や問題としている点を受け止めてよく話し合うことが重要である。
- 自分の体型に対する関心の高まる時期であり、むちゃ食いや過度の食事制限などの摂食障害を来しやすい。カウンセリングなどの対応が必要となる。
- 親への反抗、自立心などが強まる。親と別々に面接することを増やし、患児自身の考えをよく聞き、自立を促していく。
- 疾患をもつことの劣等感や将来への不安を抱くことも多い。同じ疾患を持つ同世代や年上の患者と触れあう場を持つことで、不安の解消につながることも多い。
- 親から自立して自己管理が可能となるように、治療方針についても本人と話し合って決定するようにする。
- アルコール、避妊、妊娠などについても、適切な情報を与えていくことが必要である。

## 6. 慢性合併症

小児糖尿病の予後の改善により、小児期の患者の治療においても将来的な慢性合併症の予防に目標がおかれるようになった。小児期であっても思春期以降の罹病期間の長い症例では、すでに網膜症の発症や微量アルブミン尿の出現をみるものも存在するため、定期的な経過観察が必要である。

また、2型糖尿病では1型に比べて合併症の発症率が高いことが報告されており、注意して治療に対する動機付けをしっかりと行い、治療中断を防ぐ必要がある（図7-3）。

＜早期発見のために＞

- 網膜症：眼科受診（眼底検査など）は、年1回を目安に行う。

- 腎症：尿中アルブミン排泄率を、思春期以降あるいは思春期前でも罹病期間が5年以上の症例では検査すべきである。
- 神経障害：小児では、神経障害に関連する症状の訴えが少ない。比較的低年齢より出現しやすい症状として、こむらがえり、立ちくらみ、慢性便秘、しびれ感などがある。アキレス腱反射の消失、振動覚異常、手指伸展障害などの有無を検査する。

ISPADの提唱するスクリーニング方法を表に示す（表7-8）。

＜成長障害＞

正常な成長のためには、適切な血糖値の維持、十分なインスリンが必要である。コントロール不良な状態が長期間にわたって持続する場合には、成長障害を認めることがある。栄養摂取量の評価や、インスリン量の見直しが必要である。

## 7. 学校生活

学校生活を安全、快適に過ごせることは、患児の心身両面にとって重要である。そのためには、学校、家族、医療スタッフが十分な協力体制を築くことが望まれる。

学校生活は、患児が親のいない状況において糖尿病の自己管理を行っていくうえでのトレーニングの場と考えられる。年齢に応じた援助を行っていく。

- 小学校低学年：低血糖症状の自覚、自己血糖測定などある程度可能な年齢であるが、すべてを本人が管理することは困難。担任教諭や養護教諭の援助が必要である。
- 小学校高学年以上：自己注射や軽度の低血糖時の処置などを含めて、援助の必要性は少なくなるが、思春期を迎えた精神面での援助が必要となる。

### A. 学校への説明

糖尿病は小児期には比較的少ない疾患であるため、学校側に糖尿病についての知識があまりない場合が多い。養護教諭・担任教諭を中心とした学校関係者に、糖尿病について説明することが必要である。家族や本人も同席して、学校生活についての話し合いの場を設けることが望ましい。患児の能力、学校や学級の雰囲気などを考慮して、各々に応じた対応を検討する。

### B. 他の生徒への説明

低血糖発作の早期発見や補食、インスリン注射などの利便性を考えると、周囲の友人がある程度糖尿病についての知識を持っていることが望ましい。しかし、そのような利点を話し合った上で本人や家族が疾患の公表を望まない場合は、本人の意志を尊重する。

説明する場合は、年齢を考慮して理解できる範囲でわかりやすく行う。

### C. 低血糖の処置

- 低血糖の症状、対処法を記載して渡しておく。
- ブドウ糖、ビスケットなどの補食を保健室などに常備してもらう。
- 低血糖時に保健室への退室を促すことや、行きやすい雰囲気作りをお願いする。
- 重症低血糖時（意識障害、痙攣など）の搬送先を事前に打ち合わせ、紹介状などを渡す。
- 帰宅途中に低血糖症状を来すことがあるため、ブドウ糖などを通学かばんの中に携帯させる。

### D. 間食、補食

Basal-bolus療法を行っている場合には通常は必要ないが、以下のような場合には、低血糖予防のために学校での間食や補食が必要な場合がある。

- 昼食前や運動時の低血糖が頻繁にみられるとき（主に2回注射法の児）
  - 運動量の多い部活動に伴って低血糖が頻発するとき
  - 各種行事のため、普段より運動量が多いとき
- 摂取しやすい場所の確保、食品の選択などを検討する。

### E. 自己血糖測定、インスリン注射

本人が手技を確実に習得し、安全に実施できることが前提となる。実施場所は、保健室、職員室、教室など本人の希望を重視するが、他の生徒の理解状況なども配慮する。CSIIやSAP、FGMなどを行うことにより、簡便に行うことが可能となる。針やインスリン注射液を扱うことから、それら物品の管理に留意する必要がある。

### F. 給食

1型糖尿病や非肥満型2型糖尿病においては、制限は必要ない。カーボカウント等で食前インスリン投与量の調整を行うことが多く、事前に献立表（糖質量の記載がある）を入手し、家庭で計算しておくといよい。肥満型の2型糖尿病では、肥満度やコントロールの状態などによって、摂取量の調整が必要な場合もある。

### G. 体育、部活動、体育行事

運動によって合併症の悪化が考えられる場合などを除き、適度なスポーツは血糖コントロールの改善や心身の成長にとって重要であり、特に制限しない。

しかし、激しい運動によって低血糖の危険性が考えられるため、運動前後の補食、インスリン量の調整が必要な場合がある。さらに長時間の運動では、夜間や翌朝に重症低血糖を来すこともあり、眠前の補食やインスリン量の減量なども検討すべきである。

### H. 宿泊行事

修学旅行などの宿泊行事は、患児が両親のもとを離れて自己管理を行う実践の場である。自己血糖測定、自己注射などを確実に自己管理できることが前提となる。

食事や生活時間の変化、運動量の変化などにより低血糖や高血糖を来すこともあるため、事前にインスリン量の調整について相談する。また、個室での宿泊は避ける。精神的興奮からインスリン注射を忘れるようなこともあるため、引率者に確認を依頼する。自由行動の時間などもあるため、ブドウ糖など低血糖時の補食を必ず患児に携帯させる。

インスリンや血糖測定物品の予備を必ず持参する。特にCSIIを行っている児では、インスリンポンプのトラブル時の対処法をあらかじめ相談し、交換用の注入セットなどの物品やペン型インスリン注射などを持参する。

## 8. 心理的サポート

糖尿病は、長期間にわたってつき合っていかなければならない疾患であり、医療者の方針を押し付けるのみでは、治療はうまくいかない。患者各々の性格や生活環境を配慮して対処するべきである。小児期は、精神的にも急速な変化を来す時期である。特に糖尿病患児においては、成長とともに様々な心理的問題が生じてくることが多いため、適切な援助を行っていくことが大切である。必要に応じて、心理カウンセラーによる対応も考慮する。

＜幼児～小学校低学年＞

- 親の考え方の影響を受けやすい。
- 病気の受容は他の年齢に比べて容易であるが、糖尿病に対して否定的な感情を持たせないようにする。
- 自分でできることは、できるだけ自分でやらせる。できたら誉める。
- 食事のことや高血糖のことなどで本人を責めない。
- 疾患については、理解できる言葉で絵なども用いて教える。

＜小学校高学年～中学校＞

- 思春期のために心理的な変動は大きい。
- 治療方針を押し付けることはせず、本人と相談して決定する。
- 同じ糖尿病の仲間などとお会うことによって、精神的に安定することがある。
- 不満や愚痴を気軽に話せる相手、場所を提供する。
- 疾患についての正しい理解が可能となる。幼児期発症例についても、再度理解を確認する。

＜2型糖尿病児＞

- 学校検尿などを契機に早期に診断されることが多いため、自覚症状に乏しく、治療の自己中断に至りやすい。
- 肥満型の児では、家族全体の生活習慣に問題があることが多いため、家族にも行動の変容を促す必要がある。
- 学校生活や友人関係に問題を持つ児も比較的多く、不登校に

陥る場合がある。不登校児では、運動不足、食事摂取過剰により、悪循環を来しやすい。

- ・学校との連携をとり、必要に応じて心理カウンセリングの導入などを考慮する。

#### ＜両親への対応＞

- ・両親は、こども以上にショックを受け、悲観的になる。両親の不安を受け止め、くり返していぬいにわかりやすく答えていく。
- ・将来への不安を軽減し、前向きな考えを持てるように話しをしていく。
- ・同じ疾患の児を持つ親との交流を促す。孤独感が軽減して気持ちが楽になり、具体的な対処法についても相談することができる。
- ・片親だけに負担がかからないように、両親ともに話しをする。祖父母など同居者にも疾患についての理解を促し、患児への家族の対応が一致するようにする。
- ・過保護、過干渉になりがちであるため、こどもの自立を見守っていけるように援助する。また、逆に無関心、放任にならないようにも指導する。

## 9. 糖尿病キャンプ

糖尿病の患児を対象にしたキャンプが、我が国では全国ほとんどの県で毎年行われている。また、最近では、ヤングを対象とした会なども増加している。

#### ＜糖尿病キャンプの意義＞

- ・糖尿病についての正しい知識や技能を修得する。
- ・孤独感を解消し、自立心と積極性を培う。
- ・将来に対する不安を解消する。
- ・レクレーションなどを通して、ストレスを解消する。
- ・糖尿病管理から、家族に休息を与える。
- ・糖尿病医療スタッフの教育訓練。

医師、看護師、栄養士などが参加して医療、栄養面での管理と指導を行うほか、大学生などのスタッフが生活面での援助などを行う。また、小児期に参加していた患児（ポストキャンパー）がスタッフの一員として参加する。

## 10. 小児慢性特定疾患治療研究事業

小児期の糖尿病に対しては小児慢性特定疾患治療研究事業が適応される。これは小児の慢性特定疾患について、その治療研究の推進と医療の確立、普及を図り、併せて患者家族の医療費の負担軽減にも資することを目的としたものである。都道府県および政令指定都市の長が保護者の申請により認定するもので、1型、2型糖尿病ともに治療を行っている場合が対象となる。これにより、患者負担分は重症認定基準に

該当するものは全額公費で賄われ、それ以外は所得税額に応じた一部自己負担のみで治療を受けることができる。18歳未満が対象であるが20歳まで延長が可能である。

#### 参考文献

- 1) Onda Y, et al. : Diabetes Med 34:909-915, 2017
- 2) 森本 彩 : 医学のあゆみ 252:349-354, 2015
- 3) Harjutsalo V, et al. : JAMA 310:427-428, 2013
- 4) Kida K et al : Diabet Med 17:59-63, 2000
- 5) Morimoto A : Diabetologia 56:2171-2175, 2013
- 6) 高池浩子 : 小児科 57:1221-1228, 2016
- 7) 浦上達彦 : Diabetes Frontier 23:684-689, 2012
- 8) 川口治夫 他 : 小児内科26:185-193, 1994
- 9) 厚生労働省健康局健康課栄養指導室 : 日本人の食事摂取基準(2020年版) 策定検討会報告書, 2019
- 10) Rewers M, et al. : Pediatric Diabetes 10. Supple 15:102-114, 2014
- 11) 日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会 編・著 : 小児・思春期1型糖尿病の診療ガイド 南江堂 p22, 2017
- 12) 日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会 編・著 : 小児・思春期糖尿病コンセンサスガイドライン 南江堂 p187, 2015
- 13) 日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会編・著 : 小児・思春期糖尿病コンセンサスガイドライン 南江堂 p193, 2015
- 14) Yokoyama H et al : Kidney International 58:302, 2000
- 15) 日本糖尿病協会 編・著 : 糖尿病専門医研修ガイドブック 改訂第7版 診断と治療社 p375, 2017
- 16) Donaghue KC, et al. : Pediatric Diabetes 15. Supple 20:257-269, 2014

## 8. 糖尿病と妊娠

### 1. 妊娠時の糖代謝

妊娠は内分泌学的に大量の女性ホルモンを分泌する状態であり、非妊娠時を通常とすれば、妊娠時の女性ホルモン分泌は通常を逸脱した特殊な内分泌環境ということになる。当然、女性ホルモン以外の内分泌・代謝系統にもその影響が及び、糖代謝、脂質代謝も変化する。

妊娠時の糖代謝の特徴は、一言で言えば胎児の発育にとって合目的といえるもの、であり、それはすなわち、妊娠後半期のインスリン抵抗性状態すなわちインスリン感受性低下状態、といえる。

妊娠前半期においては、胎児のブドウ糖需要がまだ少なく、母体の同化が優位となり脂肪が合成蓄積される。妊娠後半期になると、成長する胎児へのブドウ糖供給が増加し、母体はインスリン抵抗性状態となってブドウ糖の利用を抑制する。このインスリン抵抗性状態は蓄積された脂肪組織の異化すなわち分解を促し、それにより生じた中性脂肪はブドウ糖の基質となる。

母体がインスリン抵抗性を獲得する過程には胎盤が大きく関与する。胎盤では抗インスリン作用を持つホルモンやサイトカイン、すなわちヒト胎盤性ラクタゲン（human placental lactogen：hPL）、プロゲステロン（progesterone）、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor- $\alpha$ ：TNF- $\alpha$ ）などが分泌され、なおかつ胎盤でインスリン分解が促進される。したがって胎盤重量が増す妊娠後半はインスリン抵抗性が増大する。

健常妊婦では、生理的なインスリン抵抗性に対しインスリン分泌の亢進が生じており、高インスリン血症となることで血糖値を調整し、両者間の均衡を保っている。そうすることで胎児に子宮内発育の好条件を与えながら自分自身の正常な糖代謝動態も営んでいるのである。しかし糖代謝異常がある妊婦では、この代償性インスリン分泌が不十分であり、血糖値の調整が困難となる。

### 2. 糖代謝異常が母児に及ぼす影響

妊娠中に糖代謝異常があると母体は高血糖となり、母児それぞれにさまざまな合併症が生じる（表8-1）。

#### A. 母体の合併症

糖尿病の合併症と産科的合併症の二群に分けられる。糖尿病の合併症として、ケトアシドーシスの発生、網膜症の悪化、腎症の悪化、インスリン使用時の低血糖、が挙げられる。糖尿病ケトアシドーシスは妊娠後期のインスリン抵抗性の増大、脂肪分解の亢進により、非妊娠時より起こりやすいといわれる。妊娠時の血糖の日内変動が、空腹時低血糖、食

後高血糖、となることから、食事の間隔があくと低血糖性ケトアシドーシスが起こる可能性があり、空腹による脂肪分解とケトン体産生は非妊娠時に比べて2-4倍増加するとの報告（文献1）がある。また切迫早産の治療薬として用いられる $\beta$ 刺激剤の塩酸リトドリンを経静脈的に投与する場合にもケトアシドーシスを生じやすいので細心の注意が必要である。低血糖は1型糖尿病で血糖を厳密にコントロールするために強化インスリン療法を行う場合避けられない。また2型糖尿病においても食後2時間の血糖コントロールのため速効型インスリンを投与すると食前の低血糖を生じることがしばしばある。これらの低血糖は妊娠初期に頻度が高い。

産科的合併症には流産、早産、妊娠高血圧症候群、羊水過多症、巨大児による肩甲難産、が挙げられる。流産、早産とも血糖管理の良否に左右されるが、流産は児の形態異常の発症と、早産は母体の尿路や外陰部の感染とそれぞれ関係している可能性が考えられる。妊娠高血圧症候群の発症が多いのは、インスリン抵抗性、高インスリン血症、により交感神経活性化、腎でのナトリウム再吸収促進、が起こり、末梢血管抵抗上昇、体液量増加、につながって高血圧が発症してくるからと推測される。羊水過多症は胎児高血糖に伴う高浸透圧性胎児尿量増加がその原因として考えられている。Javanovicらの報告（文献2）によれば、母体の食後1時間血糖値が、児体重の予測因子ひいては巨大児発生の予知因子とされる。

#### B. 児の合併症

周産期の合併症と長期予後としての児の成長期の合併症にわけられる。母体高血糖からくる胎児高血糖が病態生理の中核をなす。

妊娠初期いわゆる器官形成期に血糖コントロールが不良であると、児の形態異常の発生が高率となる。また妊娠中期及び後期に母体高血糖が存在すると、児の $\beta$ 細胞の過形成、高インスリン血症が起こり、巨大児、新生児低血糖、となる。一方、臓器未熟性が存在するため、高ビリルビン血症、低カルシウム血症、多呼吸、多血症、などの合併症が起こる（図8-1）。

成長期になっても児は自身の糖尿病、肥満、神経発達障害、といった病態に脅かされることになる。日本小児内分泌学会の調査では、糖尿病の母体から生まれた児は低出生体重児であれ過出生体重児であれ、対照群の児より小児期発症2型糖尿病の罹患率が高かった。

### 3. 糖尿病合併妊娠の治療管理

#### A. 妊娠前の管理

##### ①不妊症

糖尿病と不妊症の直接のつながりはないが、関連性を指摘する報告はある。1型糖尿病においてLivshitsらのレビュー(文献4)では、不妊症の要因は、初経の遅れ、月経不順、閉経の早期化、自己免疫、などに関連すると述べている。2型糖尿病ではインスリンの分泌低下と感受性低下(インスリン抵抗性)の両者が不妊症にかかわるとされている。また2型糖尿病は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)との関連が指摘されており、PCOSは排卵障害をきたす疾患であるため、不妊症の原因となる。なお不妊症には男性側にも責任がある場合があり、糖尿病による男性不妊の原因として、勃起障害や自律神経障害で精液を体外に射出できず膀胱内に射精してしまう逆行性射精<sup>精、がある</sup>。

男女ともこのような不妊症については直接の不妊原因の治療を行うとともに、その治療によりいつでも妊娠成立できるよう計画妊娠に向けて血糖のコントロールを図っていくのが基本である。

##### ②計画妊娠

先述のとおり妊娠初期の血糖コントロール不良は児の形態異常につながるため、血糖管理の開始が遅れて後手に回らないよう、計画妊娠を勧める。計画妊娠とは糖尿病に対する基本的な知識を確認するとともに、妊娠許可条件および薬物条件を達成することである。

妊娠許可条件は表8-2の通りである。ここで血糖コントロールは**HbA1c6.5%未満が推奨されている**。妊娠4~9週ごろの器官形成期にHbA1cが8.0%以上になると、10~30%の胎児に形態異常を合併する可能性が出てくる(文献5)。網膜症については妊娠中に悪化するといわれるため、妊娠前に眼科を受診し、網膜症の有無を確認しておかねばならない。網膜症がすでに存在する場合、安定した良性網膜症であれば妊娠許可できるが、増殖網膜症の状態であれば許可できず網膜光凝固といった眼科的治療が優先される。後者の場合、妊娠は治療後安定し眼科医の許可を得てからとなる。腎症についても妊娠中に悪化することが知られるため、腎症1期または2期までであることの確認が妊娠前に必要となる。3期以降で妊娠するとタンパク尿の増加、高血圧の悪化で、自然にあるいは人工的に早産せざるを得ないことが多い。

薬物条件は表8-3に妊娠前に変更・中止が必要な薬物としてまとめた。たとえば経口血糖降下薬で血糖管理がうまくいっていたとしても、これらは胎児への安全性が確立していないため、インスリン治療に切り替え、血糖管理が安定してから妊娠許可となる。最近経口血糖降下薬の一つであるビグアナイド系で安全性の報告がみられたが、日本に

おいてはまだ安全性が確立されたとはいえないのでやはりインスリン治療に切り替える。

インスリンは胎盤通過性が低く、胎盤に存在するインスリン分解酵素により不活性化されるため、母体に投与されてもほとんど胎児に移行しない。インスリンアナログ製剤の妊娠中の使用に関しては、遺伝子組み換え製剤のため安全性が問題となりこれまで米国食品医薬局(Food and Drug Administration: FDA)の薬剤胎児危険度分類を参考に製剤を選んできた。しかし2015年、FDAは増え続ける新薬に対し、今後は薬剤胎児危険度分類を使用しないと決定した。したがって表8-3のように、各薬剤の添付文書に掲載された安全(危険)情報をもとに、患者と相談の上、薬を使用することとなった。

糖尿病に高血圧が合併することはよくあり、降圧薬として一般的にはACE阻害薬やARBが広く使用されている。しかしこれらはともに胎児の催奇形性、胎児毒性が疑われており妊婦には禁忌である。微量アルブミン尿期の当該患者に処方されやすいので、特に注意してほしい。

妊婦の高齢化にともない、脂質異常症を合併する女性も増えてきた。妊娠を希望する場合、スタチンは動物実験で催奇形性が指摘されており、フィブラート系薬剤についても妊娠中禁忌であるため、妊娠前に中止する。

##### ③計画妊娠のための避妊

妊娠許可条件および薬物条件に達していないとき、計画妊娠は見送られ、再度条件に達するまで避妊が必要となる。避妊方法として一般的には経口避妊薬(OC)と子宮内避妊具(IUD)がその効果が高いといわれている。OCは血糖コントロールに影響しないとの報告があるが、血栓症の副作用から血管病変を有する糖尿病女性には使用できない。血管病変の有無をみて慎重に投与を判断する必要がある。IUDの中でも黄体ホルモン含有型のLNG-IUS(ミレーナ52mg)は徐放性に黄体ホルモンの一種であるレボノルゲストレルを放出し、子宮内膜という局所で作用してその形態を変化させ受精卵の着床を阻止する。レボノルゲストレルは子宮内膜組織より吸収され血中に移行するものの、血中濃度は290~360pg/mLとごく微量であり、黄体ホルモンによる全身作用はほとんどみられない。したがって血管病変を伴う糖尿病女性に対しても使用可能と判断される。ただし副作用として糖尿病女性で注意が必要とされるのが子宮内感染およびその波及による骨盤内炎症性疾患であり、感染が生じた場合は速やかな対応を行わなければならない。なおいずれの方法においても性感染症予防目的でコンドームと併用することが勧められる。

#### B. 妊娠中の管理

##### ①血糖管理の目標

母児の健全を守るためには血糖値の正常化が求められ、

妊娠前の計画妊娠から引き続き厳格な血糖管理が必要となる。ただし、症例ごとに背景が異なるので血糖管理目標の設定には多くの要因が関与し、それは必ずしも容易ではない。

基本的な目標値は表8-4に示す通りである。空腹時血糖値70~100mg/dL、食後2時間の血糖値120mg/dL未満、を達成しこれを維持するためには頻回の血糖値自己測定(SMBG)がよいが、全ての時間帯の変化をSMBGだけでモニターすることは不可能である。そこでこの達成の補完的な指標としてHbA1c値が汎用されているが、HbA1cは過去1~2か月の血糖コントロールを反映することから、妊娠中という限られた時間を前向きに管理するには有益とはいえない。また妊娠期の鉄需要の増大もHbA1c値に影響を及ぼす可能性がある。したがって、HbA1cよりも短期の血糖変動(2~3週間)を示すグリコアルブミン(GA)の方が望ましいかもしれない。日本糖尿病・妊娠学会の調査委員会の検討では、新生児合併症が有意に増加しない正常域(15.8%未満)にGAを維持することを目指す、と提言している。

## ②食事療法

厳密な血糖コントロール維持のため、妊娠週数に応じたエネルギー量の付加と食前後の血糖変動を少なくする分割食を取り入れることが特徴である。食品交換表とカーボカウント法(=短期的な血糖上昇をもたらすのは炭水化物であるため食事の炭水化物量の計算に基づいて行う食事療法)を用いた栄養指導は妊娠中の血糖管理にも有用である。

妊娠中の必要エネルギー量は、母体の健康維持と胎児の発育のために適正な体重増加が得られるように設定する。非妊娠時の標準体重[身長(m)<sup>2</sup>×22]×30kcalを基本とし、胎児の成長に伴う組織の増加分に相当するエネルギーを付加する。付加量は母体の体格に応じて異なり、**body mass index (BMI) を用いた分類によると肥満妊婦 (BMI≥25)**では妊娠全期間を通じて原則エネルギー付加しない。ただし、体重減少やケトン体上昇を招くような極端な食事制限は慎む。非肥満妊婦(BMI<25)では「日本人の食事摂取基準2015年版」を基に、妊娠時期によって付加量を変更する方法と、「産婦人科診療ガイドライン-産科編2014」を基に、妊娠時期に関わらず一律200kcalを付加する方法がある(表8-5)。どちらがよいのか現在のところ明確な結論に至っておらず統一されていない。これを反映してか2017年4月に発行された最新の「産婦人科診療ガイドライン-産科編2017」では付加量について肥満妊婦、非肥満妊婦とも全く言及されていなかった(文献6)。各施設の判断に委ねられているのが実情であり、肥満妊婦、非肥満妊婦とも妊娠中の推奨体重増加量(表8-6)を参考に、母体の体重増加、胎児発育状況、血糖コントロール、ケトン体の有無、を見ながら付加量を決めるのが**妥当**であろう。

妊娠中の血糖変動の特徴である食後高血糖、食前低血糖を予防するための方法として、食事の1回量を抑え回数を増やす分割食が勧められる。1日の総エネルギー量の配分と摂取時刻に配慮し、仕事や生活リズムも考慮しながら、1日3回食で食後血糖が目標値を超えた場合に食事を5~6回に分割して摂取することを試みる。特に1型糖尿病では、夜間の低血糖防止のため就寝前に0.5~1単位の間食を摂るとよい。

なお**シックデイ (Sick Day)**=妊娠悪阻、発熱、嘔吐、下痢、など)の時は栄養指導通りに摂取できないことが多いため血糖値が不安定になりやすい。基本的にはその時摂取できるものを摂ることになるが、脱水予防のための水分摂取と口当たりも消化も良い食べ物の摂取を指導する。通常回数以上のSMBGが必要になることも指導しなければならない。

## ③インスリン療法

適切な食事療法を守っても食後高血糖であれば追加インスリン注射を開始する。追加インスリン補償に用いられるのは速効型インスリンもしくは超速効型インスリンである。さらに空腹時血糖値も上昇している場合には基礎インスリンを併用する。基礎インスリン補償として用いられるのは中間型インスリンもしくは持効型溶解インスリンである。1型糖尿病患者のみならず内因性インスリン分泌が低下した2型糖尿病患者では基礎インスリン補償と追加インスリン補償を共に行う強化インスリン療法が必要となる。

インスリン製剤の妊娠中使用する安全性について、我が国ではまだ判定基準が整備されておらず、全ての製剤で添付文書上慎重投与となっている。妊娠中どのインスリン製剤を使うかについて、これまでは先述の通りFDAによる薬剤胎児危険度分類に基づいて取り扱われ、カテゴリーBに該当する超速効型のインスリンリスプロ(ヒューマログ)、インスリンアスパルト(ノボラピッド)、持効型溶解インスリンデテムル(レベミル)、が使用されてきた。今後は薬剤添付文書の安全(危険)情報を基に患者と相談して決める方針となっている。現在のところインスリングルリジン(アビドラ)、インスリンデグルデク(トレスーバ)などでは妊婦への投与に関しての情報がなく、インスリングルラギン(ランタス)では複数の調査報告があるがまだ妊婦への安全性が確立したとはいえない。

インスリン治療は可能な限り健常妊婦の血糖変動に近づけ母児合併症を予防することを目的とするため、治療に必要なインスリン量は妊娠の時期によって変動する。妊娠初期は、悪阻のため食事摂取量が減少したり母体から胎児へのブドウ糖輸送が始まったりすることで低血糖が起こりやすく、インスリン必要量が減少することがある。妊娠中期以降はインスリン抵抗性が増すためインスリン必要量が増加する。

#### ④糖尿病合併症の管理

妊娠中、網膜症と腎症は悪化しやすいため、たとえ妊娠前に存在しなかった、あるいは許可基準を満たしていた、としても、妊娠中は慎重に管理する。

網膜症について、眼科医との連携は欠かせず、妊娠中も眼底検査を行う。その頻度は網膜症を合併していない場合、妊娠初期、中期、後期、に実施する。すでに合併している場合にはその程度により2~4週に1度行い、悪化が見られたら必要に応じて光凝固を行う。

腎症について、妊婦健診で蛋白尿の増加が見られれば、定期的なアルブミン尿の測定を行う。腎症の悪化防止には血糖コントロールだけでなく、血压管理が必要であり、適切な管理により、糸球体高血圧を是正することが可能になる。ただし妊娠中に使用できる降圧薬は計画妊娠の項でも述べた通り限られており（表8-3）、非妊娠時に頻用されるACE阻害薬やARBは禁忌となるので、ヒドララジンやメチルドーパを使用せざるを得ない。カルシウム拮抗薬の使用は、薬剤添付文書の改訂により、妊娠20週以降の妊婦に投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与が可能となった。目標とする血圧は収縮期150mmHg以下、拡張期80~100mmHg程度である。

#### ⑤産科合併症の管理

産科合併症の管理で、糖代謝異常のない健常妊婦と比べて注意すべき点が最も増えるのが切迫早産の治療である。

流産（妊娠21週6日までの出産）、早産（妊娠22週0日以降妊娠36週6日までの出産）、が差し迫った状態を切迫流産、切迫早産と呼び、治療の第一は安静、次に薬物療法がくる。世界保健機関（WHO）は切迫早産全般に対しての切迫早産治療の有効性に関するエビデンスを2015年8月に発表しており、それによると48時間の妊娠期間延長を目的とした場合に切迫早産治療は有効とのエビデンスはあるが、48時間以上の長期の妊娠期間延長については有効性が認められないとの報告が一般的である（文献7）、と述べている。我が国と海外では、切迫早産の定義、周産期医療システム、保険制度、などの点でさまざまな相違があるので、その解釈には慎重を要する。わが国で妊娠16週以降保険適応があり最も広く使われている切迫流産・早産治療剤すなわち子宮収縮抑制剤は塩酸リトドリン（ウテメリン）である。長期間使用されることもしばしばあるが、塩酸リトドリンには $\beta$ 刺激作用があること、静脈内投与するとき我が国では慣習的に5%ブドウ糖溶液に希釈し用いること、などから血糖上昇作用があるため、糖代謝異常妊婦には用いることが好ましくない、とされている。したがって使用する場合にはインスリンを速やかに増量する必要がある。なお切迫早産時に用いられる薬には子宮収縮抑制剤のほか胎児の肺成熟を目的として出生前に母体に投与される副腎皮質ステロイドがある。一般に妊娠24週~34週に早産

分娩となる可能性が高い症例に投与されるが、インスリン投与を含む嚴重な血糖管理下であれば糖代謝異常妊婦でも投与は禁忌でない。ただし血糖を正常化させるには大量のインスリンが必要となることに注意しなければならない。Ogawaらの検討では、約30単位の追加投与が必要となったと述べている（文献8）。

妊娠高血圧症候群、羊水過多症、巨大児による肩甲難産、などの産科合併症については基本的にそれぞれの産科的対応をすればよい。

#### ⑥胎児の合併症の管理

糖代謝異常を認める妊婦で胎児の形態異常は全身のあらゆる臓器に出現する可能性があるが、臓器別では先天性心疾患のリスクが一番高くなる（表8-7）。先天性心疾患としては、大血管転位、両大動脈右室起始、ファロー四徴、総動脈幹、左心低形成、心室中隔欠損、など多く報告されているが、特に一定の傾向はない。糖代謝異常を有する妊婦で発生する児の先天異常として特に知られているのがCaudal regression syndrome（尾部退化症候群）であり、脊椎尾部の異常のため仙骨の形成不全から下肢の低形成まで生じる。形態異常は発見したとしてもすぐに胎内で治療できるものではないが、少なくとも出生時に初めて異常に気付いてあわてなくて済むよう、なるべく正確な情報を出生前に把握して周産期にかかわるチームのひとたちに伝え、情報を共有しておきたい。

胎児発育は超音波断層検査でみるが、巨大児を正確に予測できる信頼できる推定児体重の公式はない。なお糖代謝異常妊婦では巨大児との関連が論じられるが、微小血管障害や妊娠高血圧症候群の合併ではむしろ胎児発育不全の発症に注意する。

糖尿病合併妊娠では非糖尿病合併妊娠に比べて子宮内胎児死亡が高率に起こるといわれている。1型糖尿病で3~4倍、2型糖尿病ではそれよりも周産期死亡率が高率であるとの指摘（文献9）もある。子宮内胎児死亡の原因の多くは重篤な奇形であるが、原因不明の胎児死亡もみられる。原因不明の死産は巨大児といかないまでも典型的な過出生体重児で、通常妊娠35週以降の陣痛発来前に死亡している。このような原因不明の突然の胎児死亡はやはり血糖コントロールの不良と関連があるといわれており、高血糖を介した慢性的な胎児の低酸素とアシドーシスが関与すると推測される。胎児のwell-being（健常性）確認が重要であり、CTG（胎児心拍数陣痛図）、胎動カウント、Biophysical profile score（BPS）、などの方法で反復して行う。

#### ⑦妊婦健診時の注意点

妊娠中に上記母体と胎児の合併症をまとめて定期的にチェックし管理するには、すべての妊婦に対して行われるべき妊婦健康診査（妊婦健診）の機会を最大限利用する。

糖代謝異常を合併する妊婦の場合、産科医が行う妊婦健診の大前提は「糖尿病専門医と一緒にインスリン投与を中心とした厳重な血糖管理下に、妊娠・分娩管理を行う」ことである。

まず健診回数であるが、糖代謝異常合併妊婦でそれ以外に何も異常が見られない場合、正常妊婦と比べて頻回に健診をすべきかについて統一した見解はない。実のところ正常妊婦に対する妊婦健診を何回行うべきかについての至適基準もなく、自治体から健診に対する補助券が14枚配布されていることから、多くの施設で健診回数は14回程度（例えば、妊娠10, 14, 18, 22, 26, 28, 30, 32, 34, 36, 37, 38, 39, 40週）としている（文献10）。

次に、健診時の母体管理で注意するのは網膜症や腎症などの糖尿病合併症の悪化であり、このような血管病変を持つ妊婦では、より頻回の健診を糖尿病専門医と共同して行うのが望ましい。具体的には糖尿病合併症の管理の項で述べた通りである。

流産、早産、妊娠高血圧症候群、羊水過多症、巨大児による肩甲難産、などの産科合併症も予想されるので、産科的対応を準備しておく。

最後に、妊婦健診では胎児の評価も重要となる。胎児の重篤な形態異常の多くは妊娠18～20週ごろに診断可能である。特に大血管を含む心臓の構築異常に注意する。また妊娠全期間を通じて胎児の発育を評価する必要がある。妊娠20週以降は推定児体重を算出し評価に用いる。胎児のwell-beingは前項で述べた方法で妊娠32週以降適宜評価し、異常を認めた場合には早期入院管理を考慮する。

## C. 分娩時の管理

### ①分娩時期と分娩方法

週数増加につれ巨大児が増加するため、分娩予定日を待たずに早期に分娩を誘発する効果が検討されているが、その効果について意見は分かれている。また原因不明の胎児死亡のリスクを回避するため、妊娠37週の正期産の時期に入ったら子宮頸管熟化度を考慮して分娩誘発を行うという方法も以前からあるが、積極的に支持するエビデンスはない。

分娩時期はいつが最適なのかということについてはこれまでも概念の変遷があり結論に達していない。結局今のところ糖代謝異常合併妊娠では、基本的に妊娠37週以降、胎児well-beingを適宜評価するとともに、子宮頸管熟化を考慮した分娩誘発を行うか、自然陣痛の発来を待機することとなる。予定日を過ぎての妊娠40週以降の妊娠継続の利点は少ないといわれる。推定児体重が4,250g以上あるいは4,500g以上の巨大児が疑われる場合は、経膈分娩で肩甲難産となり児の腕神経麻痺や骨折などの危険が高くなるため、選択的（＝予定）帝王切開分娩が勧められる。

### ②血糖管理

経膈分娩時の血糖管理は、分娩時に必要とされるエネ

ルギー量を供給しながら、必要に応じてインスリンを補給してブドウ糖利用率を高めることが基本となる。具体的には5%ブドウ糖を含有する細胞外輸液を100mL/時間行い、1～3時間おきに血糖値を測定し70～120mg/dLを目標に維持する（文献6）。必要に応じ速効性インスリンを使用する。分娩が長引くと母児ともケトosisに傾きやすいため、ケトアシドーシスに進展しないよう注意を要する。

### ③新生児の管理

出生直後の新生児は、胎児期の高血糖と高インスリン血症、およびその結果起こる過成長のため、種々の異常を起こす可能性が高い。肺上皮細胞の成熟遅延から呼吸障害が起こりやすいため、児の呼吸窮迫症候群（RDS, respiratory distress syndrome）に注意し、新生児蘇生法を習得したスタッフが分娩に立ち会う。出生により母体からのブドウ糖供給が急激に途絶えるが児の高インスリン血症は残るため、児は低血糖を起こしやすい。生後2時間まで30分ごとに血糖測定する。このようなことを行っている間に児の外表異常や分娩外傷の有無を確認する。新生児に発症する可能性のある多血症、低カルシウム血症などは血液検査でスクリーニングする。肝機能低下と多血により高ビリルビン血症も起こしやすいので、黄疸と血中ビリルビン濃度を丁寧にチェックしていく。可能であれば心臓超音波検査も実施し、先天性心疾患や肥大型心筋症の有無をスクリーニングするとよい。

## D. 産後の管理

### ①血糖管理

分娩直後、母体は妊娠中とは異なる大きな変化にさらされる。まず胎盤からのゴナドトロピン、プロゲステロンなどインスリン拮抗ホルモンの分泌が途絶えるため、血糖値は低下し、インスリン必要量も急速に減少する。個人差があるので分娩直後はインスリンを投与しないまま血糖自己測定を行い、インスリン投与量を決定すればよい。初回インスリンは分娩直前の1/3～1/2の量を目安とし、血糖値はその後徐々に上昇するので最終的に妊娠前のインスリン量に戻すという考えがよいだろう。

乳汁刺激ホルモンの抑制がとれてプロラクチンが上昇すると乳汁の分泌が始まる。乳汁中には多量のブドウ糖が移行するため、授乳直後や夜間の低血糖に注意する必要がある。インスリンは乳汁中に移行しないので、注射は可能である。

### ②母乳育児の推進

健常妊婦では母児双方の面から母乳育児の利点が挙げられており、世界的に母乳育児推進の動きが活発である。糖代謝異常のある母体にとっても、母乳栄養はエネルギーが消費され、妊娠中の脂肪蓄積を解消する方向に作用するので、分娩後の体重減少や血中脂質プロファイル、血糖値などの改善が報告されている。一般に母乳育児の期間が長い

ほど、その後の母親のメタボリックシンドロームや2型糖尿病の発症リスクが減少するといわれる。

### ③母児のフォローアップ

授乳期間が終了すると母体は妊娠前の治療に戻ることが可能となる。ただし次の妊娠を早く希望するのであれば再び計画妊娠にすむ。

後述する妊娠中新規発現した妊娠糖尿病（GDM、gestational diabetes mellitus）や妊娠中の明らかな糖尿病（Overt diabetes in pregnancy）の場合、産後に耐糖能を再評価しなければならない。

## 4. 妊娠糖尿病、 (GDM, gestational diabetes mellitus) 妊娠中の明らかな糖尿病の治療管理 (Overt diabetes in pregnancy)

これまでは、妊娠前にすでに1型あるいは2型糖尿病と診断されている女性について、分娩後にいたるまでの管理の特徴を述べてきた。ところが、世の中には妊娠前に異常がみつからなかったのに妊娠してから糖代謝異常が発覚する女性が少なからずいる。このような妊婦をどのように扱うか、すなわち妊娠糖尿病（GDM）をどのように分類し管理するか、これまで世界各国で診断基準がバラバラのため国際学会では同じ土俵で議論できないという問題点があった。そこで2008年に報告されたHAPO studyを基に世界統一の妊娠糖尿病（GDM）診断基準が発表され、これに並行して我が国でも診断基準が改訂されて2010年7月から使用開始された。しかしそれでも日本産科婦人科学会、日本糖尿病・妊娠学会の診断基準と日本糖尿病学会の診断基準の間に一部不一致点があったため、三学会で診断基準の統一をはかり、2015年8月から完全統一された新診断基準が使用されている（文献11）。

### A. GDM、妊娠中の明らかな糖尿病の定義、診断基準 (overt diabetes mellitus in pregnancy)

どのように妊娠中の糖代謝異常を発見するかについては、**図8-2に示すように**、通常、妊婦健診の補助券を用いて妊婦全員に耐糖能スクリーニングを行うことから始まる。スクリーニングは二段階からなり、1) 妊娠初期の随時血糖測定、と、2) 妊娠中期（妊娠24～28週）の50gグルコースチャレンジテスト（GCT）または随時血糖測定、とがある（文献6）。1) で随時血糖値が**カットオフ値（95mg/dLあるいは100mg/dL、多施設共同研究によるROC解析の結果、両者間にはほぼ差を認めなかったのどちらでも各施設で設定すればよい）**未満の陰性例であれば、今度は 2) の妊娠中期の検査にすすむ。50gGCT（ $\geq 140\text{mg/dL}$ を陽性）が施行困難な場合はやや感度が劣るが随時血糖法でもよい。いずれかの方法で二段階目も陰性であれば糖代謝異常なし、スクリーニング陰性、と判断する。一方、一段階目でも二段階目でも

どこかで陽性とであれば診断のため75g経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）を行う。**妊娠中の75gOGTTによる診断基準は表8-8に示すとおりである。**なお一段階目で陽性と出たが、75gOGTTの結果、GDMでも「妊娠中の明らかな糖尿病」でもなかった場合、一段階目の陰性者と同様、二段階目の検査にすすむ。また一段階目でも二段階目でも血糖値があまり高い（随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、50gGCT $\geq 140\text{mg/dL}$ ）ときには表8-8に示す診断基準のとおり75gOGTTを省略し「妊娠中の明らかな糖尿病」と診断することができる。このようにスクリーニングは複雑な方法であるが、最初からいきなり75gOGTTを行わず随時血糖を測るのは、妊婦がもし糖尿病であった場合、**知らずに75gOGTTを行うと**高血糖を招く危険があるからである。

上記の方法で妊娠中にあらたに糖代謝異常が見つかった場合、それが妊娠前には存在していなかった場合と実は存在していたが調べていないので見逃されていた場合が考えられる。すでに妊娠している時点で過去がどうだったかを知るのは容易ではなく、前者の場合をGDM、後者の場合を「妊娠中の明らかな糖尿病」、ととらえて分類したのが**表8-8**の診断基準と思えばよい。GDMは非妊娠時には見つからない軽度の糖代謝異常が妊娠という天から与えられた負荷により発見されたものである。健常妊婦に比べGDM妊婦は将来高頻度で糖尿病、メタボリックシンドロームを発症することから、発見されれば糖尿病発症予防につとめるよう指導を行わなければならない。一方、「妊娠中の明らかな糖尿病」を妊娠初期に見つけることは母児の合併症を予測し管理するうえで重要である。**なお新型コロナウイルス感染拡大が続く中感染を避けて妊婦の病院滞在時間をなるべく短くするため、世界各国でGDM診断のための75gOGTTを回避するようになった。わが国でも状況を鑑みて75gOGTTを実施せずに随時血糖とHbA1cだけでGDMを診断する基準ができたので図8-3を参照されたい。もちろん、感染拡大期間中のみに適用される暫定的な診断基準である。**

### B. GDM、妊娠中の明らかな糖尿病の治療 (overt diabetes mellitus in pregnancy)

GDM、および「妊娠中の明らかな糖尿病」の治療管理は、これまで述べてきた糖尿病合併妊娠のときの治療管理方針に従う。まず食事療法から開始し、食事療法で血糖コントロールが不十分な場合はインスリン療法を行う。管理の面で糖尿病合併妊娠と違って気をつけなければならないのは産後であり、GDM、「妊娠中の明らかな糖尿病」、とも非妊娠時の耐糖能が不明のため、必ず産後に診断の再確認を必要とする。その時期は産褥6～12週であり、75gOGTTを行い日本糖尿病学会糖尿病診断基準に基づいて再評価する。**ただし新型コロナウイルス感染拡大中は75gOGTTを実施せず、産後1か月検診時に随時血糖とHbA1cのみ検査し、それぞれ200mg/dl以上、**

HbA1c6.5%以上、のどちらかを満たせば糖尿病として対応することとなった。診断基準を満たさない場合のその後の追跡間隔や方法について決まったものはない。2回目以降の受診率の悪さを考慮すると、3～6か月ごとのフォローアップが必要と考えられる。

## 5. 糖尿病妊婦の社会的な問題点

糖尿病に対する社会的な理解は深まりつつあるが、依然として正しく理解されているとはいえない。妊娠を希望している糖尿病の女性が家族や社会の偏見により結婚や妊娠を断念していることもある。SMBGやインスリン注射を家族や職場の同僚に隠してこっそり行っていることもある。生活習慣病としての糖尿病の理解に加えて、妊娠と糖尿病についての理解が社会で深まるように我々は啓蒙していかなければならない。

昨今、診断基準の整備によりGDMや「妊娠中の明らかな糖尿病」と診断される女性が増えてきたが、せっかく指導・介入する機会を得たのに、産後は育児の忙しさから離れていってしまう女性が多いのは残念である。指導者に相談しやすい長期のフォローアップ体制をどのように作り上げる、が今後の課題である。

最後に、妊婦が糖代謝異常を合併するとその厳格な管理に振り回され憂鬱になり、望んでいたはずの妊娠でも素直に喜べなくなることがある。妊娠、出産は本来喜ばしいことであり、指導者はただ血糖のコントロールに忠実な指導をめざすのではなく、妊婦の心身の負担を思いやって全体の健やかさを損なわないよう指導をおこなってほしい、と願う。

### 参考文献

- 1) Metzger BE et al : Lancet 1:588-92, 1982
- 2) Javanovic-Peterson L et al : Am J Obstet Gynecol 164:103-11, 1991
- 3) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017
- 4) Livshits A et al : Fertility issues in women with diabetes. Womens Health (Lond Engl) 5:701-7, 2009
- 5) 佐中真由美 ほか：糖代謝異常妊娠全国調査の概要1996～2002年. 糖尿病と妊娠 5:37-41, 2005
- 6) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会編：産婦人科診療ガイドライン産科編2017 日本産科婦人科学会, 2017
- 7) WHO Recommendation on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. World Health Organization, 2015
- 8) Ogawa M, et al : ISRN Obstetrics and Gynecology 2013: 120735, 2013
- 9) Cundy T et al : Diabet Med 17:33-9, 2000
- 10) 日本糖尿病・妊娠学会 編：改訂第2版 妊婦の糖代謝異常 診療・管理マニュアル メジカルビュー社, 2018
- 11) 日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会との合同委員会（平松祐司、羽田勝計）：妊娠中の糖代謝異常と診断基準の統一化について. 日本産科婦人科学会雑誌 67:1656-8, 2015

## 9. 糖尿病の治療概論（主要な大規模臨床試験を含む）

### 1. 治療の目的

糖尿病治療の目的は

- 1) 糖尿病にならないようにする（一次予防）
- 2) 合併症の発症を防ぐ（二次予防）
- 3) 合併症の進展、悪化を防ぐ（三次予防）

の3つである。

この内、我々医療スタッフが関わるのは、主に二次予防と三次予防である。

### 2. 糖尿病の病態と治療の原則

（図9-1、2、表9-1）

### 3. 主要な大規模臨床試験

（本項の多くは文献1を参考にした）

#### A. 発症予防研究

##### ①生活習慣改善

###### a. Da Qing Study

Da Qing Studyは、糖尿病のハイリスク者において生活習慣の改善により糖尿病の発症が抑制できることを示した最も初期の介入試験である（文献2）。本研究では、中国のDa Qing市において耐糖能異常（impaired glucose tolerance : IGT）を呈する577名を、対照群、食事療法のみを行う群、運動療法のみを行う群、食事療法・運動療法を行う群の4群に割り付け、2年ごとに糖尿病発症を評価しながら6年間フォローした。BMI>25の者については減量を勧め、BMI≤25の者では野菜の摂取を多くするよう指導するなど、BMIごとに介入法を変化させている。結果として、対照群で77%が糖尿病を発症したのに対し、いずれの介入群でも41～46%の発症にとどまり、ベースラインの空腹時血糖値や体重で補正してもいずれの群で31～46%有意に抑制されていた。また、1992年の介入終了後2006年まで対照群と介入群の経過を観察したところ、6年間の生活習慣介入を受けた群では対照群に比して約3.6年間糖尿病の発症を遅らせていたことが明らかとなった。

###### b. Finnish Diabetes Prevention Study

Finnish Diabetes Prevention Studyでは、フィンランドにおいて平均BMI 31と肥満がありIGTを呈する522名を生活習慣介入群と対照群に割り付け、平均3.2年間観察し、糖尿病の発症を比較している（文献3）。生活習慣介入群は、脂質摂取の抑制や食物繊維摂取の増加、身体活動度の増加などの指導を受け、2年間で3.5kgの体重減少が

得られた（対照群0.8kg）。結果として、観察期間を通じて、生活習慣介入群は対照群に比して58%糖尿病の発症が抑制されていた。

##### c. DPP

DPP（Diabetes Prevention Program）では、米国においてIGTを呈する者のうち、肥満（BMI≥24、アジア人では≥22）のある糖尿病発症ハイリスク者3,224名〔平均 BMI 34、平均 FPG107mg/dL、平均75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値 165mg/dL、平均HbA1c 5.9%、平均年齢50.6歳〕を①プラセボ群、②メトホルミン投与群、③生活習慣改善群の3群に分けて、平均2.8年間追跡して糖尿病の発症率を比較した（文献4）。生活習慣改善群では、コアカリキュラムといわれる半年間の食事・運動・心理・行動に対する指導が行われ、カリキュラム終了時において平均で7kgの体重減少が生じ、その後も研究終了まで4kg程度の体重減少が維持された。運動習慣もこの間維持された。結果として、メトホルミン投与群でもプラセボ群に比して31%の糖尿病発症抑制が認められたが、生活習慣改善群ではプラセボ群に比して糖尿病の発症が58%とより大きく抑制されていた。

##### ②薬物療法

###### a. αグルコシダーゼ阻害薬

##### ⑦STOP-NIDDM

欧州およびカナダで行われたSTOP-NIDDM（Study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus）trialでは、肥満のあるIGT患者（平均BMI 31）1,368名をプラセボ群とアカルボース（1日300mg投与）群に割り付け、平均3.3年間における糖尿病発症率を比較したものである。アカルボース投与群では、プラセボ群に比して25%有意に糖尿病の発症が抑制されており、体重もプラセボ群が不変であるのに対して1.2kg有意に減少していた（文献5）。また、副次評価項目である心血管イベントの発症と高血圧の新規発症についても、他の危険因子で補正してもアカルボース群でそれぞれ53%、38%と有意に抑制されていた（文献6）。

##### ④VICTORY

わが国で実施されたVICTORY（Voglibose Intervention Clinical Trial in IGT On the Reduction of onset of type 2 diabetes）試験は、高血圧・脂質異常症、肥満、2型糖尿病の家族歴のあるIGT患者を、ボグリボース（1日0.6mg投与）群に割り付け、平均48週フォローし、糖尿病の発症率を比較した（文献7）。本試験では、平均のBMIが25.8と肥満は軽度であったが、ボグリボース群はプラセボ群に比して40.5%有意に糖尿病の発症を抑制した。本研究の結果をもとに、わが国では高血圧・脂質

異常症、肥満、2型糖尿病の家族歴のあるIGTについては、ボグリボースの投与が保険適用となっている。

## b. チアゾリジン薬

### ⑦DREAM

DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) 試験では、肥満があり（平均BMI 31）心疾患既往がないIGT患者をロシグリタゾン投与群2,365名とプラセボ投与群2,634名に無作為に割り付け、平均3年間の観察期間で糖尿病発症と死亡を複合エンドポイントとして検討した。ロシグリタゾン投与群では、糖尿病の発症が60%抑制されていた（文献8）。なお、ロシグリタゾン（本邦での発売なし）は重篤な肝障害のため発売中止になっている。

### ⑧Actos now for the prevention of diabetes

DREAMと同様に肥満のあるIGT患者をピオグリタゾン投与群（303名）とプラセボ群（299名）に無作為に割り付けて、平均2.4年間の糖尿病の発症を比較した本試験も、ピオグリタゾン投与によって72%有意に糖尿病の発症が抑制されていることが示された（文献9）。

VICTORY試験以外は海外の試験であり、肥満患者を対象としており、また使用用量も異なる場合もあることから、わが国における糖尿病発症予防効果に関しては不明である。したがって、ボグリボース以外の薬物の使用については2型糖尿病患者に限定されるべきと考えられる。

## B. 合併症予防研究

### ①生活習慣改善

#### a. Look AHEAD 研究

Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) 研究は、肥満のある2型糖尿病患者（平均BMI 36）5,145名をカロリー制限や身体活動度の増加によって7%の体重減少を目指す生活習慣改善群と対照群に分けて、心血管イベントの発症リスクを平均9.6年間にわたって検討した米国で実施された研究である（文献10）。研究開始1年後には生活習慣改善群では平均8.6%体重減少があり（対照群では0.7%）、HbA1cや血圧なども生活習慣改善群で大きく改善したが、最終的にはその差は小さくなっていた。また、生活習慣改善による有意な心血管イベント抑制効果は認められなかった。これには、最終的に生活習慣改善群が6%の体重減少であったのに対して対照群でも3.5%の減少が認められ、対照群との差が小さくなったことや、スタチン使用などで心血管リスクの低減効果によって生活習慣改善の効果がみえにくくなっていたことなどが想定されている。

#### b. PREDIMED研究

スペインで行われたPREDIMED (Prevención Con

Dieta Mediterránea) 研究では、2型糖尿病患者7,447名を、カロリー制限を推奨する対象群と、オリーブオイルの摂取またはナッツの摂取による2種類の地中海食群に割り付け、平均4.8年間観察して心血管イベントのリスクを検討した。オリーブオイル摂取群で30%、ナッツ摂取群で28%有意に心血管イベントが抑制された（文献11）。

食事療法や運動療法などの生活習慣改善が血糖コントロールの向上に好影響をもたらすことは明らかであるが、糖尿病患者の心血管イベントを抑制できるのかについては、今のところ直接的なエビデンスは少ない。

### ②血糖コントロール

#### a. DCCT

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) は、良好な血糖コントロールにより細小血管合併症が抑制されることを示した初めての大规模臨床試験である。この試験では、1型糖尿病患者1,441名を強化療法群（持続皮下インスリン注入あるいはインスリン注射回数3回/日以上）と従来療法群（インスリン注射回数2回/日以下）に割り付け、血糖コントロールと糖尿病合併症の累積発症率を比較検討した（文献12）。全対象者を、一次予防コホート（糖尿病網膜症なし、尿中アルブミン排泄量<40mg/日、罹病期間5年以内の者。エンドポイントは、糖尿病網膜症の発症）726名と二次介入コホート（軽度の糖尿病網膜症あり、尿中アルブミン排泄量<200mg/日、罹病期間15年以内の者。エンドポイントは糖尿病網膜症の進展）715名に分け、平均6.5年間追跡した。その結果、一次予防コホートでは強化療法群は従来療法群に比して糖尿病網膜症の発症リスクが76%減少し、二次介入コホートでは網膜症の進展が54%減少した。また両コホートを合わせると、強化療法は従来療法に比べHbA1cを有意に改善し、微量アルブミン尿の発症を39%、顕性アルブミン尿の発症を54%、臨床的な神経障害の発症を60%減少させた（文献13）。この研究によって、血糖コントロールの指標としてのHbA1cの有用性が明らかとなり、臨床で広く用いられるようになった。一方で、強化療法群における重症低血糖発作の頻度が従来療法群と比較して2~3倍高かったこと、ならびに体重増加が著しかったこと、また、二次介入コホートにおいて、強化療法を開始して最初の2年間は従来療法群より網膜症が増悪した症例が多かったが長期的には増悪が抑制されたことなど、現在の糖尿病診療での問題点・注意点も明らかになった。

#### b. EDIC

EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) 研究は、DCCT終了後の観察研究である。DCCTを行った1993年に、従来療法群に割り付け

られていた症例は強化療法に切り替えてもよいなど、その後の治療方法については主治医に一任されたが、その後網膜症の進展、腎症の進展については4年間、心血管イベントについては11年間追跡された（文献14）。DCCT終了時の従来療法群と強化療法群におけるHbA1cの中央値は、それぞれ9.1%および7.4%であったが、EDIC期間中の4年後における中央値はそれぞれ8.2%および7.9%、11年後における中央値はそれぞれ7.8%および7.9%となった。網膜症もしくは尿中アルブミン排泄量が増悪した症例の割合は、DCCT期間中において強化療法群に割り付けられていた者のほうが、従来療法群に割り付けられていた者と比較して約7～8割少なかった（図9-3、4）。心血管イベントについてはDCCT期間を含めた平均17年の追跡期間中で、強化療法群に割り付けられていた者における発症リスクは42%減少した（図9-5）。このことは、「メタボリックメモリー」と呼ばれ、発症早期における治療効果は介入終了後も年余にわたって継続することを示した。

### c. UKPDS

発症早期から介入した2型糖尿病において血糖コントロールによる合併症抑制効果を初めて示したのがUKPDS（United Kingdom Prospective Diabetes Study）である。UKPDSは、英国の23施設において新規に診断された2型糖尿病患者4,209名を対象とし、無作為に強化療法群〔インスリン、クロルプロバミド、グリベンクラミド、グリピザイド、メトホルミン（肥満者のみ）による治療〕あるいは従来療法群（食事療法で開始しコントロールがつかないときは薬物療法を追加）に割り付け、糖尿病に関連したエンドポイント（死亡、大血管症、細小血管症など）の発症に差があるか否かを検討した研究である。メトホルミン投与群を除いて観察期間10年で検討したところ、HbA1cの中央値は従来療法群の7.9%と比較して強化療法群では7.0%と有意に低下した。また、強化療法群では従来療法群と比べて、糖尿病関連エンドポイントのリスクが12%低下した。特に細小血管症のリスクは25%低下した（図9-6）（文献15、16）。強化療法群において、治療方法によるエンドポイントの発症に差はなかった。しかし、強化療法が大血管症の発症リスクを減少させるかどうかについては明確な解答は得られなかった。

肥満者のみを対象とし、メトホルミン投与による強化療法群と従来療法群の合併症発症率を比較検討したところ、メトホルミン投与群は従来療法群に比べ、糖尿病関連エンドポイントのリスクが32%、糖尿病関連死のリスクが42%、総死亡のリスクが36%、心筋梗塞のリスクが39%、大血管症のリスクが30%、いずれも低下した（文献17）。また、メトホルミン投与群は他の強化療法（インスリン、クロルプロバミド、グリベンクラミド）を受けている群に比べ、糖尿病関連エンドポイント、

総死亡、脳卒中のリスクが有意に低かった。メトホルミン投与群では体重増加や低血糖発作も抑えられるため、肥満を伴った糖尿病患者には、メトホルミンは第一選択薬になりうることを示された。

その後、強化療法、従来療法などの介入は終了し、治療方法は主治医に一任され、10年間追跡のみ行われた。その結果、追跡1年目以降HbA1cは両群間で同等となったが、スルホニル尿素（SU）薬あるいはインスリンによる強化療法群に割り付けられていた者では、従来療法群に割り付けられていた者に比べ、糖尿病関連エンドポイントのリスクが9%低下、細小血管症のリスクが24%低下、心筋梗塞のリスクが15%低下、総死亡のリスクが13%有意に低下していたことが報告された（図9-6）（文献16）。特に、心筋梗塞、総死亡に関しては、介入期間中に有意差は認められなかったが、介入中止10年後に有意差を認めたことは注目に値する。さらに、メトホルミンによる強化療法群に割り付けられていた者では、従来療法群に割り付けられていた者に比べ、糖尿病関連エンドポイントのリスクが21%、心筋梗塞のリスクが33%、総死亡のリスクが27%と低下した。これらの結果より、発症後、強化療法群に割り付けられていた者では、介入が終了し従来療法群に割り付けられていた者と血糖コントロールが同等になり、10年経過しても、細小血管症は有意に低く、介入終了時に有意差のなかった心筋梗塞、総死亡の発症リスクも有意に低下することが示された。このことは「レガシー（遺産）効果」と呼ばれるが、UKPDSが発症早期の患者を対象にしていることを考えると、早期からの厳格血糖コントロールの重要性を示しているものと考えられた。一方、血圧コントロールについてはレガシー効果を認めなかった。

### d. Kumamoto Study

血糖コントロールによる2型糖尿病患者の合併症抑制効果が証明された本邦の研究である（文献18）。症例数からは決して大規模臨床試験とは言えないが、評価が高い研究である。インスリン治療中の2型糖尿病患者110名（一次予防群55名：糖尿病網膜症なし、尿中アルブミン排泄量<30mg/日、二次予防群55名：単純糖尿病網膜症あり、尿中アルブミン排泄量<300mg/日）をインスリン頻回注射群と従来インスリン療法を継続する群に無作為に割り付け、血糖コントロール状態と細小血管合併症の累積悪化率を検討した。平均6年間の観察において、インスリン頻回注射群では、一次予防群と二次予防群の両方で網膜症（図9-7）ならびに腎症の悪化率が有意に低かった（図9-8）。神経伝導速度は従来療法群では悪化したが、インスリン頻回注射群では改善した。以上より、HbA1c 6.9%未満、空腹時血糖110mg/dL未満、食後2時間血糖180mg/dL未満を保つことが、

細小血管合併症進展を阻止するために有効であることが示された（図9-9）。DCCTやUKPDSの結果と合わせると、HbA1cを7%未満に保つようなコントロールによって細小血管症が抑制できることが示された。

### ●3大前向き血糖強化治療試験（e～f）

#### e. ACCORD

ACCORD（Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes）試験は、血糖・血圧・脂質を厳格に管理することによって、大血管症を抑制しうるかどうかを検証するために、米国で行われた大規模臨床試験である（文献19）。対象は、大血管症の既往あり、または高リスクの2型糖尿病患者（40～79歳、HbA1c75%以上）10,251名で、血糖コントロールに関して無作為に強化療法群、従来療法群に割り付けられた。また血圧・脂質に関しても、それぞれ強化療法群、従来療法群に割り付けられた。糖尿病の治療目標は、強化療法群 HbA1c<6.0%、従来療法群HbA1c 7.0～7.9%とした。主要評価項目を初発の非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中、心臓死（心筋梗塞、心不全、不整脈、冠動脈インターベンション、心臓以外の手術後による大血管症、脳卒中、症状発現24時間以内における突然の心臓疾患死または心臓疾患が推定される死亡、他の血管疾患による死亡）の複合エンドポイントとした。追跡開始時のHbA1cの中央値は8.1%であった。平均3.5年追跡した時点で、従来療法群に比べ強化療法群で総死亡のリスクが22%増加したために（ $p=0.04$ ）、血糖コントロールに関する介入試験は中止となった（表9-2）。

主要評価項目の発症率は、強化療法群のほうが従来療法群に比べ低い傾向を認めたものの、両群間に有意差は認めなかった。ただし、大血管症の既往なし、あるいは追跡開始時のHbA1cが8%以下の群では、強化療法群において大血管症の発症が有意に抑制された。追跡開始1年後にはHbA1cの中央値は強化療法群では6.4%、従来療法群では7.5%へ低下し、研究終了時まで上昇することなく経過した。インスリン治療を行っていた者は、強化療法群および従来療法群において77%および55%、3年間の体重増加は平均3.5kgおよび0.4kg、重症低血糖の発症率はそれぞれ16.2%および5.1%と、強化療法群における重症低血糖と体重増加が目立った。

強化療法群における総死亡のリスク増加の原因として、重症低血糖の発生や、自律神経障害との関連が示唆されている。しかし、強化療法群だけでなく従来療法群でも、重症低血糖により総死亡リスクは増加していた。また、追跡開始時から4か月間のHbA1c低下は低血糖リスクを上昇させず、むしろ下げることが示された。したがって、これらとの因果関係については、明確な結論には至っていない。

#### f. ADVANCE

ADVANCE（Action in Diabetes and Vascular Disease：Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation）試験は、厳格な血糖・血圧の管理が糖尿病合併症のリスクを軽減するかを明らかにするために20カ国で行われた大規模臨床試験である（文献20）。対象者は大血管症または細小血管症の既往があるか高リスクの55歳以上の2型糖尿病患者11,140名で、血糖・血圧に関してそれぞれ強化療法群、従来療法群に割り付けられた。糖尿病の治療目標は、強化療法群はHbA1c 6.5%以下とし、従来療法群では各地域のガイドラインに準じた。強化療法では、グリクラジドを用いている場合は原則として他のSU薬に変更するようにプロトコルが組まれた。インスリンや他薬の併用は必要に応じて行われた。主要評価項目は大血管症（心臓死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中）、細小血管症（腎症の発症・進展、網膜症の進展）とした。

追跡開始時のHbA1cは7.5%で、心臓疾患の既往は32%を占めた。追跡期間は5年間（中央値）で、強化療法群のほうが従来療法群に比べ細小血管症を14%有意に抑制し、特に腎症の進展に関しては21%有意に抑制した。大血管症+細小血管症の複合エンドポイントも、強化療法群のほうが10%有意に抑制された。しかし、大血管症および総死亡については、強化療法群と従来療法群間で有意差を認めなかった。試験終了時の強化療法群および従来療法群のHbA1cは6.5%および7.3%、インスリン療法を受けていたものは40.5%および24.1%、重症低血糖は2.7%および1.5%であった。また、強化療法群のほうが従来療法群に比べ0.9kg体重が増加したが、この低血糖の割合と体重増加は、ACCORD試験の強化療法群と比較して明らかに低かった（表9-2）。この試験では、介入試験終了後に平均5.9年間の追跡試験を行ったが、UKPDSと異なり総死亡や心臓疾患の発症には両群間で差を認めなかった（文献21）。

#### g. VADT

VADT（Veterans Affairs Diabetes Trial）は、長期の罹病期間を有する糖尿病患者の大血管症発症が、厳格な血糖コントロールを受けることにより抑制されるかどうかを検証するために、米国で行われた大規模臨床試験である（文献22）。対象は、2型糖尿病治療で血糖コントロールが不良な1,791名の退役軍人（平均年齢60.4歳、平均罹病期間11.5年、女性3%）で、血糖コントロールに関して無作為に強化療法群と従来療法群に割り付けられた。強化療法群における糖尿病の治療目標は、従来療法群に比べHbA1c（絶対値）1.5%低下とした。主要評価項目は、無作為割り付け以降で初めての主要心臓疾患発症（心筋梗塞、脳卒中、

心血管死、うっ血性心不全、血管疾患に対する手術、手術不能の冠動脈疾患、虚血性壊疽に対する四肢切断)とした。

介入開始時のHbA1cは9.4%と高く、心血管疾患の既往は40%と高率であった。介入期間は5.6年間(中央値)で、主要評価項目の発症リスクや総死亡のリスクに両群間で有意差は認めなかった。細小血管症のなかでは唯一、アルブミン尿の進行のみが強化療法群で有意に少なかった。有害事象(おもに低血糖)発症率は、従来療法群で17.6%、強化療法群で24.1%であった(表9-2)。本試験対象者のように、既に合併症を有し罹病期間が長い糖尿病患者に対しては、強化療法により新たな大血管症の発症を抑制するのは数年間では困難であるということが示唆された。しかしながら、介入を終了してさらに4.2年(中央値)追跡したところ、強化療法群では従来療法群に対して17%有意に心血管イベントを抑制していることが明らかになった(心血管死や総死亡は減らなかった)(文献23)。

### ●3大試験の特徴の比較(表9-2)

ACCORD試験とVADT試験の対象者はADVANCE試験より糖尿病の罹病期間が長く、ベースのHbA1cが高く、肥満傾向と心血管合併症をもつ頻度が高い傾向を認める。さらに前2者の試験における最終HbA1c値に達するまでの期間(共に12か月)はADVANCE試験の36か月に比し短い傾向があり、低血糖の発現も前2者で高頻度であった。因みにVADT試験の成績から「強化療法の通常療法に対する主要心血管イベント発症におけるメリットは罹病期間15年で逆転し、デメリットの方がむしろ多くなる」という解析結果が出されている(図9-10)。

### ③危険因子の重責状態に対する介入試験Steno-2 Study

Steno-2 Study (Multifactorial Intervention with Type 2 Diabetes) は、デンマークにおいて、微量アルブミン尿を呈する2型糖尿病患者160名を対象に、血糖・脂質・血圧に対し強化療法を行う群と従来療法を行う群に無作為に割り付け、平均7.8年間追跡した(文献24)。強化療法群では、高血圧の有無にかかわらずアンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬を投与され、全例にアスピリン投与も行われた。その結果、強化療法群において心血管疾患の発症が53%有意に抑制された。また、網膜症、腎症、自律神経障害の発症・進展も、強化療法群では従来療法群に比べ約50%抑えられた。しかし、強化療法群における各治療目標への到達率をみると、血圧と脂質については50~70%であったが、血糖コントロールの目標であるHbA1c<6.5%に到達したのはわずか15%程度であった。したがって、本試験でみられたリスク低下は、血圧・脂質の低下によると推察される。その後、強化療法、従来療法といった介入は終了したが、平均5.5年間追跡

調査を行い、合計13.3年間における総死亡率を検討した(文献25)。その結果、介入期間中に強化療法群に割り付けられていた者のほうが、従来療法群に割り付けられていた者に比べ、総死亡率が46%有意に低いことが示された。さらに介入開始後平均21.2年経過した時点では、強化療法群において従来療法群に比して心血管死の減少によって7.9年間(中央値)の寿命の延伸が認められた(文献26)。

### ④脂質異常症薬による介入試験

#### a. CARDS

CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) は2型糖尿病患者を対象にスタチンによる厳格なLDL-C管理の意義を証明した無作為化比較試験(RCT)である(文献27)。対象は英国およびアイルランドの医療機関に通院する高リスク2型糖尿病患者で、心血管疾患の既往や脂質異常所見(LDL-C>160.09mg/dL、空腹時血清トリグリセライド>600.03mg/dL)がなく、かつ網膜症、微量アルブミン尿、喫煙の継続、高血圧のうち、1つ以上の危険因子を有する2,838例で、無作為にプラセボ群とアトルバスタチン投与群に割り付けられた。主要評価項目は、以下の初発：急性冠疾患イベント(心筋梗塞、不安定狭心症、急性冠疾患死、心停止からの蘇生)、冠動脈血行再建術の実施および脳卒中で、副次評価項目は総死亡とすべての急性心血管疾患イベントの発生とした。

追跡期間は3.9年(中央値)。期間中、アトルバスタチン投与群ではプラセボ群に対し、LDL-C、総コレステロール、non HDLコレステロール、トリグリセライドがいずれも有意に低下した。追跡期間中のアトルバスタチン投与群におけるLDL-C値の中央値は、77mg/dLだった。

こうしたLDL-C厳格管理の結果、アトルバスタチン投与群の主要冠動脈イベント発生は追跡期間中83例(5.8%)で、プラセボ群の127例(9.0%)に対し、37%有意に抑制された(図9-11)。項目別には、急性冠疾患イベントの発生が36%、冠動脈血行再建術の実施が31%、脳卒中の発生が48%、それぞれ有意に減少した。二次エンドポイントの総死亡率も27%、**全心血管**イベント発症も32%減少した(図9-11)。4年間で1件のイベントを予防するのに必要な治療数(NNT: number needed to treat)は27だった。

本試験は、フォローアップ期間中の中間報告でアトルバスタチン投与群における心血管イベントの有意な抑制が、あらかじめ設定された水準を超えたため、予定より2年早く終了した。

糖尿病患者において、心血管イベント発症に対するスタチンの有効性を示した先行研究としてHPSやASCOT-LLAがあるが、いずれもサブグループ解析で糖尿病患者についての結果を得ており、CARDSはより強固なエビデンスを提供した。

## b. FIELD

FIELD（Fenofibrate Intervention & Event Lowering in Diabetes）は、軽度の脂質代謝異常を伴う2型糖尿病患者において、フェノフィブラート200mg/日投与による心血管イベントの一次予防効果を検討したRCTである（文献28）。対象は50～75歳の2型糖尿病患者9,795名で、総コレステロールが116～251mg/dL、総コレステロール/HDLコレステロール比が4.0以上または空腹トリグリセライド88.6～443mg/dLで脂質改善薬を用いていないことが登録条件であった。ただし、試験開始後はスタチンなどの脂質改善薬の処方許可されていた。平均5年経過した時点での結果から、一次エンドポイントである「冠動脈疾患による死亡」はフェノフィブラート群で11%減少したが統計的な有意差はなく、二次エンドポイントの「全心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、冠動脈・頸動脈血行再建術の施行）」は11%有意に減少した。フェノフィブラート群で16%、プラセボ群で32%にスタチンが併用されており、それがフェノフィブラートの効果をマスクした可能性が指摘された。サブ解析では、糖尿病性網膜症（レーザー治療）を-30%（ $p=0.0003$ ）抑制、糖尿病性腎症の進展（ $p=0.002$ ）も有意に抑制したことも示された。

## C. 最近の大規模臨床試験に関して（表9-3）

近年、新規に開発されたDPP-4阻害薬、SGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬などを用いた大規模なRCTが行われ、その結果が発表になっている。これらは、米国食品医薬品局（FDA）の要請による心血管疾患に関する安全性評価試験であり、対照薬（プラセボないしは実薬）に対する非劣性を検証することを目的とする試験デザインになっている。また、多くの試験では、非劣性が証明されれば優越性を検証することになっている。エンドポイントはいわゆる3 point MACE（major adverse cardiovascular event；非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞、心血管死）で、対象は心血管疾患の既往者を中心とする心血管疾患ハイリスク者であり、介入期間は比較的短期間で終了できるようにデザインされている。これまでのところ、DPP-4阻害薬を用いたRCTではすべての試験で非劣性が示されているが、優越性を示したものはない。SGLT2阻害薬ではエンパグリフロジンを用いたEMPA-REG OUTCOME試験とカナグリフロジンを用いたCANVAS PROGRAMで3point MACEの有意な低下を認めている。また、リラグルチドを用いたLEADER試験と週一回製剤のセマグルチドを用いたSUSTAIN-6試験、そして週一回製剤のデュラグルチドを用いたREWIND試験（我が国の承認用量の2倍が使用されている）では3point MACEの有意な低下を認めている。

一方、経口セマグルチドを用いたPIONEER 6ではプラセボ

に対して3point MACEのリスク減少に関する優位性は認められず、非劣性が確認され試験を終了している。この結果の違いに関しては、このPIONEER 6の試験期間の中央値が15.9カ月と短かったため差を認めにくかったのではないかと考えられており、期間を延長した試験が現在行われている。これらの薬剤の作用機序や試験期間の短さを考慮すると、必ずしも動脈硬化性変化を抑制しているわけではないようであり、心血管イベント抑制メカニズムが検討されている。

## D. 疫学研究から導かれる治療法のまとめ

## ① 1型糖尿病

自己血糖測定を含めた強化インスリン療法をより早期から行い、できる限り正常血糖に近づける。この際、インスリン量の微調整を含めた自己管理教育と家族と医療チームによる連携バックアップ体制の構築が必要。

## ② 2型糖尿病

食事・運動療法をまず基本とするが、良好なコントロールが得られない場合はすみやかに薬物療法（必要に応じて併用療法）を行い、できる限り正常血糖に近づける。ただし、罹病期間が長く合併症が進展した症例では、出来る限り低血糖を避けながら、ゆっくりと血糖コントロールを図るべきである。また、動脈硬化進展予防の観点から、血糖コントロールに加えて、他の危険因子（高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満）の管理も重要である。

## ◆付録：わが国で進行中の研究

## A. JDCS

1996年に開始されたJDCS（Japan Diabetes Complications Study）は、全国の糖尿病専門施設59カ所に通院する2型糖尿病患者2,033名（女性47%、平均年齢59歳、平均罹病期間11年）を対象とした大規模臨床介入研究である。目的は、①わが国の糖尿病専門施設に通院する2型糖尿病患者の病態や治療状況などについて前向きに調査すること、②生活習慣改善を中心とした強化療法の、既に発症して治療中の2型糖尿病患者のコントロールや予後を改善するかを検討することである。合併症発症を観察するため、追跡開始時に前増殖期以降の網膜症や顕性蛋白尿、心血管疾患などの進行合併症を有する患者は対象となっていない。対象者は、JDCS 9年次中間報告によると、冠動脈疾患（狭心症と心筋梗塞）と脳卒中（脳梗塞と脳出血）の発症率（/1,000人・年）は、それぞれ9.6（男性11.2、女性7.9）、7.6（男性8.5、女性6.6）であり、それぞれ一般住民の約3倍、約2倍であった。一般住民にも糖尿病・IGT患者が約3割含まれていることを考慮すると、糖尿病患者と非糖尿病患者のリスクの差は実際にはさらに大きいと考えられる。また、日本人一般住民では脳卒中の発症率のほうが冠動脈疾患より多いが、日本人2型糖尿病患者では逆に冠動脈疾患が多いことが示されており、欧米のパターンに近づいている。ただし、英国のUKPDSと発症率を比較すると、JDCSでは冠動脈疾患はUKPDSの約半数、脳卒中はJDCSでやや多かった。JDCSにおける心血管疾患危険因子のなかで、年齢調節後の最も強い因子は、冠動脈疾患ではLDLコレステロール、脳卒中では血圧で、いずれも非糖尿病患者の場合と変わらなかった。

HbA1cは、追跡開始2～5年目までの間のみ、介入群で非介入群より有意に低かったが、0.2%の差に過ぎなかった。体重、血圧、

脂質、喫煙率などについても両群間に有意差はなかった。これは、本研究が糖尿病専門施設で行われ、非介入群に対する指導教育内容がもともと高水準であったため、介入群に対する追加の生活習慣指導介入の効果が現れにくかったものと推測された。糖尿病合併症については、網膜症、腎症、冠動脈疾患の発症率は両群間で有意差を認めなかったが、脳卒中発症率（/1,000人・年）は介入群において有意に低かった（介入群5.5、非介入群9.5）。介入群の非介入群に対する脳卒中発症ハザード比は、**0.62**（95%信頼区間0.39~0.98、**p=0.04**）であった。脂質・血圧・喫煙率・冠動脈疾患発症率に両群間で有意差を認めなかったものの、生活習慣の介入が脳卒中発症を抑制する可能性が示唆されたものと考えられる。

JDCSは、現在も追跡が続けられており、わが国の糖尿病患者の病態について有益な情報を提供し続けている。

## B. JDCP study

2006年度から開始されたJDCP（Japan Diabetes Complication and its Prevention Prospective）studyは、日本糖尿病学会のデータベース構築委員会を中核とし、日本腎臓学会、日本糖尿病眼学会、日本歯周病学会の参加も得て、1型および2型糖尿病患者6,400名あまりについて、血糖コントロールなどの指標、治療内容、生活習慣、合併症の発生などを追跡しているレジストリー研究である。現在、ベースラインデータが発表されてきており、JDCSから10年後を経てわが国の糖尿病患者の病態の変化を捉えることができるものと期待されている。

## C. J-DOIT

J-DOIT（Japan Diabetes Outcome Intervention Trial）は、その結果をわが国の施策に反映させることを目的とした戦略研究の糖尿病分野の研究として、2005年に開始された。J-DOITは、いずれも糖尿病やその合併症の抑制のうえで重要と思われる3つの課題に対する解決法を検証する研究であり、生活習慣改善による糖尿病の発症予防を目指すJ-DOIT1、かかりつけ医における受診中断率の低減を目指すJ-DOIT2、統合的介入により合併症の抑制を目指すJ-DOIT3の3つの研究からなっている。

### ①J-DOIT1

J-DOIT1（2型糖尿病発症予防のための介入試験）は、企業保険組合や自治体で行われた健康診断で空腹時血糖値100~125mg/dL以上を呈した20~65歳の糖尿病ハイリスク者を、非対面の電話支援を受ける支援群と自立群に割り付けし、両群での糖尿病発症を比較する試験である。支援群では運動の習慣化や体重の維持、食事などについて1年間の電話支援を受け、自立群では情報提供のみを受けた。空腹時血糖値126mg/dL以上、医師による糖尿病の診断、糖尿病薬の使用のいずれかをもって、糖尿病の発症としている。2006年度の健康診断の結果から、支援群1,240名、自立群1,367名が登録され1年間の介入と5.5年間の追跡が行われた。全体としては、支援群と自立群に糖尿病発症率に有意差はなかったが、頻回の電話支援を行ったグループでは、41%の有意な発症率の減少が認められた。

### ②J-DOIT2

J-DOIT2（かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究）では、かかりつけ医に通院している2型糖尿病患者への受診勧奨・療養指導と、かかりつけ医への診療支援を介入手段として、糖尿病患者の受診中断を減少させることができるのかどうかを検証することを目的としている。大規模試験に先立ってパイロット研究として「かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関するパイロット研究」が4つの医師会において実施された。その結果を踏まえて、全国11の医師会の参加を得て、192名のかかりつけ医に通院する2,200名（診療支援群954、通常診療群1,246）の被験者が追跡され、診療支援群では通常診療群に比して受診中断率が63%有意に減少

していた。現在、論文が準備されているが、診療支援が受診中断の抑制に有効であることがわかり、今後施策にも反映されるものと考えられる。また、研究を通じてかかりつけ医の診療の質の向上の方法についても成果が得られている。

### ③J-DOIT3

J-DOIT3（2型糖尿病患者を対象とした血管合併症抑制のための強化療法と従来療法とのランダム化比較試験）は、日本全国81施設から登録された高血圧または脂質異常症を合併した45~69歳の2型糖尿病患者2,542名を、従来療法群と強化療法群の2群にランダムに割り付け、血糖・血圧・脂質に統合的に介入することによって大血管障害を含めた合併症の発症・進展抑制を目指した研究であり、その成績は2017年10月に報告された（文献41）。強化療法群では、HbA1c<**6.2%**、血圧120/75mmHg未満、LDLコレステロール<80mg/dL、トリグリセリド<120mg/dL、従来療法群ではHbA1c<6.9%、血圧130/80mmHg未満、LDLコレステロール<120mg/dL、トリグリセリド<150mg/dL、という目標値が設定され、平均8.5年間の観察期間中における強化療法群と従来治療群の平均HbA1cは6.8%、および7.2%、平均血圧は123/71mmHg、及び129/74mmHg、平均LDL-コレステロールは85mg/dL、および104mg/dLであった。なお、体格指数（BMI）は両群ともほぼ変動を認めなかった。

強化療法群では介入期間中の主要評価項目（心筋梗塞・冠動脈血行再建術・脳卒中・脳血管血行再建術・死亡）の発症が19%抑制され、他の危険因子で補正を行なうと発症は24%有意に（**p=0.04**）抑制された。事後解析では、総死亡、および冠動脈イベント（心筋梗塞・冠動脈血行再建術）は有意差を認めなかったが、脳血管イベント（脳卒中・脳血管血行再建術）は、強化療法で58%有意に（**p=0.002**）抑制された。また副次評価項目のうち、腎イベント（腎症の発症・進展）の発症は強化療法群で32%、眼イベント（網膜症の発症・進展）は14%、ともに有意な（各々**p<0.001**、**p=0.046**）抑制が示された（図9-12）。なお、強化療法群では心筋梗塞や脳梗塞での死亡は1件もなかった。

一方、安全性については、強化療法群で低血糖の件数自体は多かったものの、重篤な低血糖は、強化療法群でも発症率が年0.1%以下と低率だった。本試験の成績より現行のガイドラインに沿った治療でも2型糖尿病の合併症を抑制できるが、さらに厳格かつ統合的な治療を行なうことで、合併症の発症をさらに**抑制**できることが示された。

## 4. 治療目標

### A. 糖尿病治療の目標

糖尿病治療の目標は、良好な血糖コントロールを長期間にわたって維持し、さらに、体重、血圧、血清脂質も良好にコントロールすることによって、**細小血管症**や動脈硬化症の発症・進展を阻止・抑制し、糖尿病をもたない健常者と同様の生活の質（QOL）を保ち、寿命を**全うさせる**ことである（図9-13）。ただし、個人の目標値設定は合併症や年齢等病態の変化に応じて表9-4のように変更する必要がある。

### B. 具体的なコントロールの指標

- ①血糖値（空腹時、食後、随時など）
- ②糖化物質（HbA1c、糖化アルブミン）、1,5AGなど
- ③低血糖の頻度

- ④体重、血圧、血清脂質
- ⑤生活習慣
- ⑥身体の発育状況（小児の場合）など

### C. 血糖コントロールの指標とその目標値（表9-4、5）

HbA1cによる血糖コントロール目標（2013年）、および高齢者糖尿病の血糖コントロール目標（2016年）が日本糖尿病学会から提示されている。また、近年のCGM(持続血糖持続モニタリング)の普及にともない、CGMによる血糖コントロール指針が国際的コンセンサスとして提唱されている（2019年、13章 図13-13）。

### D. その他のコントロールの指標とその目標値

#### ①体 重

BMI（body mass index：体格指数）＝体重(kg)/身長(m)<sup>2</sup>  
標準体重の算出法（文献42）

BMI22を標準とする通常の式①を年齢に応じて考慮する。

65歳未満：身長(m)<sup>2</sup>×22

65～74歳：身長(m)<sup>2</sup>×22～25

75歳以上：(m)<sup>2</sup>×22～25\*

\*現体重に基づき、フレイル、(基本的)ADL低下、併発症、体組成、身長短縮、エネルギー摂取状況や代謝状況の評価を踏まえ、適宜判断する。

- a. 目標体重設定の際は20歳時の体重（最も体脂肪率が少ないとされる体重）も参考にする。
- b. 血糖コントロールが良くても、体重が増加して肥満ならばコントロール不良と判定する。

#### ②血 圧

収縮期血圧 130mmHg未満

拡張期血圧 80mmHg未満

※血圧測定は通常座位で5分程度安静の後に行う。

※糖尿病の自律神経障害をもつ例では、測定の体位（臥位、座位、立位）により血圧が異なる。

立ちくらみなどの訴えのある場合は体位による血圧の変動の有無を必ず測定する。

※症例により自宅での血圧測定や、24時間連続血圧測定（ABPM）のデータ等も参考にする。

#### ③低血糖発作

血糖を正常に近づければ近づけるほど、低血糖の危険を伴う。特にインスリン注射を行っている患者では注意が必要。血糖やHbA1cが正常に近づいても重篤な低血糖（自分自身では対応できない程度のもの）が頻発すれば、コントロールは悪いと判定される。

#### ④血清脂質（表9-6、7、8）(文献44)

## 5. 治療法

### A. 治療開始時のフローチャート（図9-14）

### B. 慢性期の治療法

#### ①チーム医療と患者教育（文献42）

糖尿病治療の目標達成のためには包括的なチーム医療が多くの場合必要であり、糖尿病を有する者はその医療チームのもとで治療と自己管理を行うことが望ましい。この医療チームには、糖尿病に関する知識を有する看護師や栄養士の参加が期待され、これとともに、必要に応じ眼科医、腎臓内科医、循環器科医、神経内科医、産科医など、他分野の専門家や、他の職種にある者の協力が求められる。この包括的チームを主治医が主導する。

糖尿病の発症時に、また治療の経過とともに、糖尿病に関する知識を患者が学んでいくことは、糖尿病治療の重要な一部分をなす。糖尿病の治療のためには家族の協力も必要である。

#### ②食事療法の基本（文献44）

a. 食事療法の原則：適正なエネルギー量の食事を栄養バランスよく摂取すること

b. 食事療法の効果

㊦摂取エネルギーの適正化により、インスリン分泌能改善、肝糖産生減少、インスリン抵抗性改善が得られる。

㊧摂取エネルギーの適正化により肥満を解消し、インスリン抵抗性が改善される（肥満者）。

㊨単純糖質の制限、食物繊維の豊富な食事により小腸よりの糖の急峻な吸収が防止され、食後高血糖が是正される。

㊩単純糖質、飽和脂肪酸・コレステロールの制限、食物繊維の豊富な食事等により血清脂質の是正を通して動脈硬化の予防が期待できる。

㊪減塩、たんぱく質制限等を通して、高血圧の是正や腎症の発症・進展抑制に寄与する。

㊫正しい食習慣を身につけることにより、規則正しい日常生活の実践に役立つ。

#### c. 適正なエネルギー摂取量の指示（表9-9）

エネルギー摂取量＝標準体重<sup>注1)</sup>×身体活動量<sup>注2)</sup>

注1) 標準体重(kg)＝身長(m)<sup>2</sup>×22

注2) 体を動かす程度によって決まる量。

(kcal/kg標準体重)

#### d. バランスのとれた食品構成

指示されたエネルギー内で、糖質、蛋白質、脂質のバランスをとり、適量のビタミン、ミネラルも摂取させて、いずれの栄養素も過不足のない状態にする。一般的には指示エネルギー量の50～60%を糖質とし、蛋白質は標準体重1kg当たり1.0～1.2g（1日約50～80gとし）、残りを脂質でとる。食品の選択に際し、『糖尿病のための食品交換表』を使うと、一定エネルギー内でバラエティーに富んだ食品が選べ、便利である。

#### e. 初診時の外来指導のポイント

㊬朝食、昼食、夕食を均等に規則正しくとる。特に夕食は

早めに。眠前2時間は食べない。

④腹8分目に（肥満者では腹7分目に）

⑤単純糖質、脂質（特に動物性）や塩分は控えめ（多くても1日10g以内）にする。

⑥食品の種類は30種類以上を目標とする。特に食物繊維（野菜、こんにゃく、海藻類等）を十分に（1日20～25g以上）とる。

⑦よく噛んで（一口30回以上）、ゆっくり食べる（一食20分以上）。

⑧禁酒が原則。コントロール良好な者に限り、指示エネルギーとは別に2単位まで許可。

### ③運動療法の基本（文献43）

#### a. 運動療法の効果（主に2型糖尿病における）

⑦エネルギーを消費し、食事療法とともにエネルギーの摂取・消費のバランスをよくする。この結果、主に内臓脂肪を減少させる。

⑧インスリン（内因性のもの、外因性のもの）の働きをよくして（インスリン抵抗性の改善）血糖値の上昇を抑制する。

⑨食事療法により体重が減少するときに起こる筋萎縮を防ぎ、筋力を保つ。

⑩爽快感、活動的気分など、ストレス解消を含めた日常生活のQOLを高める効果が期待できる。

⑪高血圧や脂質異常症の改善（特にトリグリセリドの低下とHDLコレステロールの増加）に有効である。

⑫心肺機能を改善する。

※1型糖尿病においては、運動は必ずしも血糖コントロールを改善しないが、心血管系疾患の危険性を減少させ生活の質を改善させるので、中等度の運動は勧められる。

#### b. 運動の種類

「いつでも、どこでも、一人でも」できる有酸素運動（エアロビクス）。歩行が最適。

#### c. 運動の強度

運動時の脈拍数を100～120回/分以内にとどめる。しかし、脈拍を使わないときは、運動中に「やや楽である」または「ややきつい」と感じる強さがよく、「きつい」と感じるときは強すぎる運動である。具体的には冬でも10分位で少し汗ばむ程度。運動の前後に、ストレッチを含めた準備運動、整理運動を十分行うこと。

#### d. 運動量

歩行運動では、1回30分間、1日2回。万歩計で1日1万歩が目標。

#### e. 運動の程度

週に3～5回、できれば毎日行うことが望ましい。

#### f. 運動療法指導のポイントと注意点

⑦細小血管症、運動器系、循環器系を中心とした全身の異常の有無を医学的に分析し（メディカルチェック）、

運動の種類、負荷量を決める。

⑧空腹時血糖値250mg/dL以上または尿ケトン陽性の人は、積極的な運動によりインスリン拮抗ホルモン（カテコラミンなど）が上昇し、逆に血糖値が上昇するため不適。

⑨なるべく食後1時間程度経過したときに行う。特にインスリンやインスリン分泌系薬（SU薬、速効型インスリン分泌促進薬）を使用中の人は食前の運動をできるだけ避ける。

⑩まず軽い運動を短時間からはじめ、1週間程度の間隔でまず時間を、次に強度を増加させ、2、3か月で1回30分間、1日2回にまで増加させれば理想的。

⑪両足をよく観察し、適切な靴（ウォーキングシューズなど）を用いる。

⑫薬物療法施行中の者は低血糖の発現に備えて、常に吸収の良い糖質を携帯する。

⑬決して無理をせず、体調の悪いときは控える。また決して他人と競わない。

⑭運動療法を継続させるため、万歩計等による運動量のモニター、体力や各種運動指標への効果観察、楽しさの強調（共に運動する仲間やサークルをつくるなど）、時間がないときの運動量の確保の仕方、雨天時や外傷時の健康運動施設の利用などいろいろと工夫する。

### ④薬物療法の基本

#### a. インスリン以外の血糖降下薬

（経口血糖降下薬、GLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬）

主として2型糖尿病に適応される治療薬である。

GLP-1受容体作動薬は、経口セマグルチド（商品名リベルサス）を除き皮下注射製剤である。GIP/GLP-1受容体作動薬は皮下注射製剤である。

SGLT2阻害薬の一部は1型糖尿病にも適応がある。

12章 表12-0を参照

#### b. インスリン療法

##### ⑦適応

##### 1) 絶対的適応

- インスリン依存状態（主に1型）→原則として強化インスリン療法の適応。
- 糖尿病昏睡（ケトアシドーシス性昏睡、高血糖性高浸透圧性昏睡）
- 重症の肝障害、腎障害を有する例。
- 重症感染症の併発、中等度以上の外科手術（全身麻酔施行例など）の際。
- 糖尿病合併妊婦（妊娠糖尿病で食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）。

##### 2) 相対的適応

- インスリン非依存状態（主に2型）の病態にある例でも、著明な高血糖（たとえば、空腹時血糖250mg/dL以上、尿ケトン体陽性、随時血糖350mg/dL以上）を

認める場合や、ケトーシス傾向を認める場合。

- ・経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU薬の一次無効、二次無効例など）。

メモ；SU薬が最初から効かないことを「一次無効」、当初は効果があったが徐々に効かなくなることを「二次無効」と呼ぶ。

#### ④作用持続時間によるインスリンの分類

#### ⑤インスリン療法の実際

- ・インスリン療法の絶対的適応例では入院による導入が望ましい。一方、相対的適応例におけるインスリン療法の開始や経口薬からの切り替えは外来でも行える。この際にはインスリン量の調節のために頻回の通院が必要となる。注射の基本操作と血糖自己測定（SMBG）の指導が重要である。
- ・静注には速効型インスリンを用いる。
- ・1型糖尿病では強化インスリン療法による治療を基本にする。1型糖尿病（インスリン依存状態）の患者では、インスリン注射を中断してはいけない。
- ・インスリン投与量の変更は、責任インスリン（その血糖値に最も影響を及ぼしているインスリン）の増減によって行う。
- ・血糖コントロールの長期不良例では、急激な血糖降下により、網膜症や神経障害が悪化する可能性があるの  
で注意を要する。

#### 1）強化インスリン療法(糖尿病専門医との相談が望ましい)

- ・強化インスリン療法とは、インスリンの頻回注射、または持続皮下インスリン注入療法（CSII）にSMBGを併用し、医師の指示に従い、患者自身がインスリン注射量を決められた範囲内で調節しながら、良好な血糖コントロールを目指す治療法である。
- ・インスリンの頻回注射の場合、基礎インスリン分泌（basal）を持効型溶解または中間型インスリンで、追加インスリン分泌（bolus）を超速効型または速効型インスリンで補う。
- ・インスリン治療が必要なすべての患者に適応となるが、治療への理解が十分あり、低血糖に正しく対処できることが条件となる。また、生活様式に応じたインスリン製剤の選択、注射時間などの工夫が必要である。
- ・1型糖尿病では、強化インスリン療法に追加して、一部の認可されたSGLT2阻害薬を併用することができる。

#### 2）その他の療法

- ・基礎インスリン分泌が保たれているような患者では、超速効型インスリン(または速効型インスリン)の毎食直前3回注射など、強化インスリン療法に準じた注射法がある。
- ・頻回のインスリン注射が困難な患者や、強化インスリン療法の適応とならない患者には、配合溶解、混合型

または中間型の1、2回皮下注射、あるいは持効型インスリン皮下注射など、病状によっていろいろな注射法がある。

- ・経口薬にインスリンを併用することがある。とくに、経口薬のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合、持効型インスリンを併用する療法はしばしば用いられている。
- ・インスリンとGLP-1受容体作動薬の併用も用いられる。持効型インスリンとGLP-1受容体作動薬との配合注射剤も存在する。商品名ゾルトファイとソリクアが使用可能である。それぞれ、デグルデクとリラグチドを1単位：0.036mg、グラルギンとリキシセナチドを1単位：1 $\mu$ gの配合比となっている。ゾルトファイは50ドーズ、ソリクアは20ドーズが1回の投与で可能な最高投与量である。2型糖尿病が適応で、basalの持効型溶解インスリン単独投与に比べて、インスリンの使用量が少なくて済み分、低血糖リスクが減り、GLP-1受容体作動薬により食後高血糖が抑えられる。

#### c. 2型糖尿病の治療のながれ

2型糖尿病の治療のながれの概略を図9-18に示す。

状況によっては2型糖尿病といえどもインスリン治療から開始する場合がある（例：ソフトドリンクケトーシス）。インスリン療法によって糖毒性が解除され、インスリン分泌能とインスリン感受性が十分に回復されれば経口薬療法や基本治療のみに戻ることも可能である（短期間のインスリン療法）。このように、各治療法は病態の変化と経過により相互に移行しうる（図9-18、19）。

#### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社，2017
- 2) Pan XR, et al：Diabetes Care 20：537-544, 1997
- 3) Tuomilehto J, et al：N Engl J Med 344：1343-1350, 2001
- 4) Knowler WC, et al：N Engl J Med 346：393-403, 2002
- 5) Chiasson JL, et al：Lancet 359：2072-2077, 2002
- 6) Chiasson JL, et al：JAMA 290：486-494, 2003
- 7) Kawamori R, et al：Lancet 373：1607-1614, 2009
- 8) Gerstein HC, et al：Lancet 368：E1096-1105, 2006
- 9) DeFronzo RA, et al：N Engl J Med 364：1104-1115, 2011
- 10) Wing RR, et al：N Engl J Med 369：145-154, 2013
- 11) Estruch R, et al：N Engl J Med 368：1279-1290, 2013
- 12) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group：N Engl J Med 239：977-986, 1993
- 13) The Absence of a Glycemic Threshold for the Development of Long-Term Complications：The Perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes 45：1289-1298, 1996
- 14) Nathan DM, et al：N Engl J Med 353：2643-2653, 2005
- 15) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS)Group. Lancet 352：837-853, 1998
- 16) Holman RR et al：N Engl J Med 359：1577-1589, 2008
- 17) は12)と同じです。
- 18) Ohkubo Y et al：Diabetes Res Clin Pract 28：103-117, 1995
- 19) Gerstein HC et al：N Engl J Med 358：2545-2559, 2008 accord

- 20) Patel A et al : N Eng J Med 358 : 2560-2572, 2008 advance
- 21) Zoungas S, et al : N Eng J Med 371 : 1392-1406, 2014
- 22) Duckworth W, et al : N Engl J Med 360 : 129-139, 2009 vadt
- 23) Hayward RA, et al : N Engl J Med 372 : 2197-2206, 2015
- 24) Gade P et al : N Eng J Med 2348 : 383-393, 2003 steno
- 25) Gade P et al : N Eng J Med 358 : 580-591, 2008
- 26) Gade P et al : Diabetologia 59 : 2298-2307, 2016
- 27) Colhoun HM et al : Lancet 364 : 685-696, 2004 cards
- 28) Keech A et al : Lancet 366 : 1829-31, 2005 field
- 29) Scirica BM et al : N Engl J Med 369 : 1317-1326, 2013
- 30) White WB et al : N Engl J Med 369 : 1327-1335, 2013
- 31) Green JB et al : N Engl J Med 373 : 232-42, 2015
- 32) Pfeffer MA et al : N Engl J Med 373 : 2247-57, 2015
- 33) Marso SP et al : N Engl J Med 375 : 311-22, 2016
- 34) Gerstein HC et al Lancet 394 : 121-130, 2019
- 35) Marso SP et al N Engl J Med 375 : 1834-1844, 2016
- 36) Husain M et al : N Engl J Med 381 : 841-851, 2019
- 37) Zinman BN et al : N Engl J Med 373 : 2117-2128, 2015
- 38) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病治療ガイド2020-2021 文光堂
- 39) Wanner C et al : N Engl J Med 375 : 323-334, 2016
- 40) Perkovic V et al : N Engl J Med 380 : 2295-2306, 2019
- 41) 日本糖尿病学会 編：糖尿病診療ガイドライン2019 南江堂
- 42) Neal B, et al N Engl J Med 377 : 644-57, 2017
- 43) Wiviott SD et al : N Engl J Med 380 : 347-357, 2019
- 44) Rosenstock J et al : JAMA 321 : 69-79, 2019

## 10. 食事療法

食事療法は、すべての糖尿病患者において治療の基本である。食事療法を継続して実践することにより血糖コントロール状態が改善される。

### 1. 通常の食事療法

#### A. 食事療法の目的

- ①糖尿病患者が、健常者同様の日常生活を営むのに必要かつ十分な栄養を補給し、さらに適正体重の維持、内臓脂肪の蓄積を是正することで、糖尿病の代謝異常の是正、血糖、血中脂質、血圧などを良好に維持する。

#### B. 食事療法の効果

- ①摂取エネルギー量の適正化により、インスリン分泌能改善、肝糖産生減少、インスリン抵抗性改善が得られる。
- ②摂取エネルギー量の適正化により肥満を解消し、インスリン抵抗性が改善される。
- ③砂糖などの単純糖質の制限、食物繊維の豊富な食事等により、小腸よりの糖の急峻な吸収が防止され、食後高血糖が是正される。
- ④摂取する糖質の総量の適正化、単純糖質、飽和脂肪酸・コレステロールの制限、食物繊維の豊富な食事等により、血清脂質の是正を通して動脈硬化の予防が期待できる。
- ⑤減塩、たばく質制限等を通して、高血圧の是正や腎症の発症・進展抑制に寄与する。
- ⑥正しい食習慣を身につけることにより、規則正しい日常生活の実践に役立つ。

#### C. 食事療法の原則

##### ①適正なエネルギー量の食事

性別、年齢、肥満度、身体活動量、血糖値、合併症の有無などを考慮して、適正なエネルギー量が算定される。

よって、条件が変われば、エネルギー量は変更すべきである。

算定されたエネルギー量が適正であるかどうかは、指示量を守ること、血糖コントロールを良好に保ちながら、適正な体重が維持できるかどうかが指標となる。

目標とする体重は患者の年齢、病態等によって異なることを考慮し、個別化を図ることが必要である。

また、小児の場合は、正常な発育、成長が行われることが原則である。

エネルギー量の算出方法は、

成人の場合、

＜総エネルギー摂取量の目安＞

総エネルギー摂取量 (kcal/日) = 目標体重 (kg) × エネ

ルギー係数 (kcal/kg)

※原則として年齢を考慮に入れた目標体重を用いる。

BMI22を標準とする通常の式を基本に、年齢に応じて考慮する。

65歳未満：身長(m)<sup>2</sup>×22

65～74歳：身長(m)<sup>2</sup>×22～25

75歳以上：身長(m)<sup>2</sup>×22～25\*

\*75歳以上の後期高齢者では現体重に基づき、フレイル、(基本的)ADL低下、併発症、体組成、身長、短縮、摂食状況や代謝状態の評価を踏まえ、適宜判断する。

(糖尿病診療ガイドライン2019より)

小児の場合は、

エネルギー摂取量 (kcal) = 1,000 + {(年齢-1) × 100}

身体活動量の目安 <簡易計算法 (成人)>

摂取エネルギー量の算定の目安

身体活動レベルと病態によるエネルギー係数 (kcal/kg)

軽い労作 (大部分が座位の静的活動)

25～30kcal/kg目標体重

普通の労作 (座位中心だが通勤・家事、軽い運動を含む)

30～35kcal/kg目標体重

重い労作 (力仕事、活発な運動習慣がある)

35～ kcal/kg目標体重

高齢者のフレイル予防では、身体活動レベルより大きい係数を設定できる。また、肥満で減量をはかる場合には、身体活動レベルより小さい係数を設定できる。いずれにおいても目標体重と現体重との間に大きな乖離がある場合には、上記を参考に柔軟に係数を設定する。

(例1)

一般事務職 女性40歳

身長 160cm 体重 60kg 目標体重 56.3kg

$30(\text{kcal}) \times 56.3(\text{kg}) = 1,689\text{kcal}$

$1,689\text{kcal} \div 80\text{kcal} = 21.1\text{単位}$  (21単位)

(参考：表10-1、表10-2)

##### ②栄養素のバランスのよい食事 (文献1～4)

###### a. バランスのとれた栄養素配分

適正なエネルギー量を確保するため、炭水化物、たんぱく質、脂質の量と質を考慮してバランスよく配分する。さらに、ビタミン、ミネラル、食物繊維の過不足に注意する。

###### b. 三大栄養素の比率

(エネルギー産生栄養素バランスの比率)

- 炭水化物(C)は、摂取エネルギー量の50～60%エネルギー、たんぱく質(P)は、20%エネルギー以下を目安

とし残りを脂質（F）で摂取する。

- 身体活動量、合併症の状態、嗜好性などの条件に応じて、適宜、柔軟に対処する。

### c. 炭水化物

多くの欧米のガイドラインでは炭水化物の摂取を50～60%としている。米国糖尿病協会（ADA）は炭水化物を1日130gは摂取するよう勧めている。食後高血糖は正のための低炭水化物食の是非が問題となる。日本での摂取下限に関するコンセンサスは得られていない。現状では60%を超えないとする。炭水化物の配分だけでなく食事に含まれるたんぱく質や脂質の質も重要である。

### d. たんぱく質

- たんぱく質は動物性食品、植物性食品から摂取するが、必須アミノ酸が不足しないよう主菜、副菜を組み合わせた献立が考えられ、実践することが求められる。必須アミノ酸とは体内で合成されないかあるいは合成されても必要な量には不足するアミノ酸である（表10-3）。
- たんぱく質制限が必要になった場合は少量でも効率のよい食品の（必須アミノ酸を考慮した）組み合わせや、選択が必要になる。最もアミノ酸価が優れている食品は鶏卵、牛乳はじめ動物性食品であり、植物性食品である穀類、豆類などはその値は低値である。さらにたんぱく質の給源として食品選択する場合は、消化・吸収率も考慮しなければならない。

### e. 脂 質

- 脂質摂取比率は20～30%エネルギーに基づく適正量の摂取はいうまでもないが、質も考慮すべきである。
- 脂肪酸量は日本人の食事摂取基準（2020年）（文献2）を準拠した目標量（目安量）とする。

#### ⑦飽和脂肪酸の目標量

7%エネルギー以下（男性・女性とも）

#### ⑧n-6系脂肪酸の目安量

18～29歳 男性11g/日、女性8g/日

30～49歳 男性10g/日、女性8g/日

50～64歳 男性10g/日、女性8g/日

65～74歳 男性9g/日、女性8g/日

75歳以上 男性8g/日、女性7g/日

#### ⑨n-3系脂肪酸の目安量

18～29歳 男性2.0g/日、女性1.6g/日

30～49歳 男性2.0g/日、女性1.6g/日

50～64歳 男性2.2g/日、女性1.9g/日

65～74歳 男性2.2g/日、女性2.0g/日

75歳以上 男性2.1g/日、女性1.8g/日

- ④合併症の発症や進展予防から、脂質摂取比率が25%エネルギーを超える場合は、飽和脂肪酸を減らし、n-3系脂肪酸を増やす等動脈硬化予防のために配慮する。

- ④コレステロールの目標量はないが、摂取量は低めに抑える（ただし、高コレステロール血症の場合には200mg/日以下とする）。

\* 飽和脂肪酸（主に動物性脂肪）

\* n-6系脂肪酸（主に植物性脂肪）

\* n-3系脂肪酸（主に魚油・EPA、DHA）

### f. 食塩量

合併症の発症や進展防止には血糖のみならず血圧のコントロールも重要である。食塩の過剰摂取は食欲亢進、血圧上昇による血管障害を引き起こす。男性7.5g/日未満、女性6.5g/日未満とする（ただし、高血圧合併ならびに顕性腎症以降の腎症合併の場合は6g/日未満に制限するなど、それぞれのガイドラインに従う）。

### g. 食物繊維

食物繊維摂取の目安量は、18～64歳 男性 21g/日以上、女性18g/日以上、65歳以上 男性20g/日以上、女性17g/日以上とされているが糖尿病患者では1日20～25gの摂取が食後血糖コントロールの改善に有効であり、血中脂質レベルも低下させる。野菜は1日350g以上摂取することを目標とする。

- ヒトの消化酵素で消化されない食品中の難消化性成分の総体とされ、主要成分は炭水化物であり、一部非炭水化物も含まれる。

- 食物繊維は、水溶性食物繊維（ペクチン、グルコマンナンなど）と不溶性食物繊維（セルロース、ヘミセルロースなど）に分けられる。

- 食物繊維の主な効用は次のとおりである。

- ⑦低エネルギーであり、食物繊維を多く含む食事は十分な咀嚼が必要となるため、摂食時間を長くすることができる。

- ④発酵により短鎖の脂肪酸となりエネルギー源になるが、インスリン刺激性が少なく、コレステロール合成抑制作用がある。

- ⑤水溶性食物繊維には、消化管からのブドウ糖吸収遅延作用がある。

- ⑤水溶性食物繊維には、胆汁酸の捕捉によるコレステロール排泄効果に伴う血清脂質低下作用がある。

- ④不溶性食物繊維には、糞便量を増加させ便秘を予防する効果がある。

- 水溶性のものの方が血糖上昇抑制効果は大きいですが、過剰摂取は逆に脂溶性ビタミンやミネラルの吸収阻害を起こす作用があるので、大量に長期使用することは望ましくない。

- 精製した単一の水溶性食物繊維あるいは難消化吸収性の少糖類や糖アルコールを一時に大量摂取した場合には、一過性の下痢や軟便など不快な状況になる事があるので注意が必要である。

- ③規則的な食習慣を守る

基本的には、1日の指示エネルギー量を、朝食、昼食、夕食の3回の食事にほぼ均等に配分することが望ましい。

食事時間も、一定の間隔をあけて規則的にとるようにする。

規則的な食習慣は、食後血糖値の変動を少なくすることができ、著しい高血糖や低血糖を避けることができる。

#### ④その他

##### a. 糖質の種類 (図10-1)

- 糖質は主としてご飯や小麦粉に含まれるでんぷん質から摂取し、砂糖など二糖類やブドウ糖や果糖など単糖類は少なくすることが勧められる。
- 同じでんぷんであっても、分子構造によって血中ブドウ糖濃度やインスリン分泌が異なるとの報告があり、アミロースよりアミロペクチンのほうが、血糖濃度もインスリン濃度も高くなる。
- ご飯のでんぷんはアミロース約17%、アミロペクチン約83%であるが、餅のでんぷんはアミロペクチン100%であるため、同じ単位数であっても餅を食べたときのほうが血糖は高くなりやすい。

##### b. Glycemic index (血糖上昇係数: GI) (表10-4)

- 糖質摂取後の血糖やインスリン濃度の上昇の程度は、種々の因子によって変わることから、1981年Jenkinsらは正常者に対して60種類の同量の糖質を含む食品を摂取させ食後2時間までの血糖面積を算出し、標準食品の(白パン)を摂取させた場合とそれぞれ比較して、Glycemic index (血糖上昇係数: GI) とした。  
＜標準食品をグルコースとすると浸透圧が高く滞胃時間が長くなる＞ (文献5)

- Glycemic index (血糖上昇係数: GI) の計算法

$$GI = \frac{\text{糖質50gを含有する検査食品摂取後120分までの血糖曲線下面積}}{\text{グルコース50gを摂取後120分までの血糖曲線下面積}} \times 100$$

- GIに影響する因子として、食物に含まれる食物繊維の種類と量、糖質の種類、脂肪含量、消化管運動機能、食品の調理法、食べるスピードなどがあり、これらによっても指数が変化する。
- GIはそれぞれの食品を単品で食べた場合の比較であって、当時は他の食品と一緒に食べたときには当てはまらなるとされたが、近年GIを考慮した食べ方の研究がされるなど、組み合わせ食についての情報も盛んである。
- 血糖値は食品に含まれる糖質の量に比例してあがるといわれてきたが、近年「糖質の量だけでなく、食品に含まれる糖質の構造や種類、食品の加工・料理の方法や組み合わせによっても、糖質の消化・吸収の効率(利用効率)は異なる。」というGIの概念を日本の食

事にも当てはめて研究が進められている。この場合標準食は米飯としている (表10-5)。

- 日本でのGI測定における影響因子として、難消化性糖質等の精製されていない食品、腸の粘性を増しでんぷんの消化吸收を遅延させる食物繊維、胃からの排出・消化を遅延させる脂肪(油脂)、胃からの排泄を遅延させる酢などはGIを低くする因子とされている。また、同量の澱粉と比べて吸収が早い単純糖質(砂糖)はGI値を高くする因子とされる。
- GIを応用するには次の事に注意しなければならない (文献9)。

⑦少量で値の高いものは注意して摂取する。

⑧値が低いとしても、大量使用はそのまま1日総エネルギー量に影響するので注意する。

(ポテトチップ・ピーナッツなど)…Glycemic Load (GL)

⑨GI値は個人差がある事を考慮する。

- GIの活用が推奨される理由の一つは血糖曲線下面積「IACU」の値の変化がインスリンの食後上昇を示す曲線とほぼ平行しており、測定が複雑なインスリン分泌の様子を、測定が簡易な血糖値である程度予測し、検討できる可能性があることである。

- GL (Glycemic Load) とはGIに1食当たりの糖質の摂取量をかけたものであり。その食品をどれだけ摂ったのかという量の概念である。

$$GL = \frac{GI \text{ 値} \times 1 \text{ 食あたりの糖質の摂取量 (g)}}{100}$$

GIが低い食品や料理法であっても糖質の量が増量することから注意が必要である。

#### C. 糖尿病食事療法のための食品交換表 (文献1,4,10~12)

食品交換表は、食事療法を行う上で使用する媒体のひとつであり、患者の理解程度に応じて使用されるべきものである。

##### ①食品交換表とその使い方

- a. 6つの表は主に炭水化物の給源 (表1、表2)、主にたんぱく質の給源 (表3、表4)、主に脂質の給源 (表5)、主にビタミン・ミネラルの給源 (表6) で、4群6表と調味料の食品群に分類されている。各食品の1単位は日常生活で慣習的にとる食品の常用量としている。
- 日常使用している食品のエネルギー80kcalを1単位とし、その重量が示されている。しかし重量は端数のない数値としているため、ほぼ80kcal±10kcalである。
- 一日の総エネルギー量に従って、一日の単位(総エネルギー量÷80kcal)を各表に割り振ることで、食品の望ましい選び方とバランスのよい食事をとることができる (表10-6)。

- ・合併症、肥満度などにより炭水化物の割合を60%、55%、50%から選択ができる。

- ・交換表を使用する際、他の表との交換は原則としてできない。

- b. 血糖コントロールを良好にし、かつ確実に食事療法を継続するためや、病期に合わせて交換表が利用しやすいように、食品の詳しい情報を示している。
- ・合併症の予防のために食塩が多い食品には赤色のマーク●が、1単位中に脂質5g以上含む食品には茶色のマーク●をつけて注意すること、食物繊維の多い食品には緑のマーク●をつけ摂取量を増やすこととしている。
  - ・コレステロールや食物繊維を多く含む食品の一覧表も掲載されている（参考資料として掲載）。
  - ・栄養量については、各表別に1単位あたりの、炭水化物・たんぱく質・脂質の含有量が示されており（表10-7）、エネルギー比率や栄養素の概算に便利である。

## ②食品の計量（文献3、4、11）

食品交換表には目安量が示してあるが、頼りすぎず実際に計って把握することが原則である。

食品交換表にある重量は、廃棄部分を除いた正味重量で、食品の生重量である。

計量器具には、はかり、計量カップ、計量スプーンなどがある。

食品は煮る、蒸す、焼くなどの調理により水分が減ることにより、10～30%重量が減るので調理前に計る習慣をつける。

## D. その他の留意事項

### ①間食

一般的には「間食＝おやつ」とされているが、糖尿病食でいう間食とは、1日の指示エネルギー量の中で、3食以外でとるあらかじめ取り分けておいた食事のことをさし、嗜好食品を摂取することではない。

### ②嗜好品

#### a. アルコール

##### ㊦エネルギー量

アルコールは高エネルギー（7.1kcal/g）でありながら、栄養的価値を有しない。また、糖尿病に悪影響を及ぼす食品であるので、基本的には禁止である。

##### ㊧アルコールが糖尿病に及ぼす影響

- ・食欲を増進させ、自制心の低下をきたすことから食事摂取量が多くなる。
- ・肝の糖新生を抑制することから肝グリコーゲンが枯渇した空腹時に低血糖の誘引となることがある。特に遷延性の重症低血糖は経口糖尿病薬服用者やインスリン

療法の患者が大量飲酒した場合に生じやすい。

- ・糖尿病性合併症を増悪させる要因となる。
- ・多飲は脱水症に陥りやすい。

### ㊨許可がある場合の上手な飲み方

- ・アルコールが許可されても1日の許容量は2単位までにとどめ、週に2日以上は休肝日を設ける。

#### アルコール2単位の分量

ビール400mL、焼酎（25度）100mL、  
ウイスキー60mL、ワイン200mL

- ・アルコールと他の食品との交換はしない。
- ・食事と共に楽しみながらゆっくり飲む。
- ・おつまみで食事のバランスを崩さない。

### b. いわゆる「おやつ」

- ・糖尿病患者の食事療法を乱す大きな原因の一つであり、菓子・清涼飲料水など単純糖質の多い食品を摂取することが多く、血糖コントロールを増悪させることになる。
- ・ストレス食い（気晴らし食い）、社交の場での付き合い食い、習慣的なおやつの摂取など食べ方に対する生活指導が必要である。
- ・清涼飲料水については、200mL中20gの砂糖あるいはブドウ糖が含有されているものがあり、飲用しないよう指導する。特に、ケトアシドーシスや高血糖高浸透圧症候群に至る、いわゆるペットボトル症候群には十分な注意が必要である。

### ③外食

日本人の外食の頻度は増加しており、外食を避けて通ることは困難である。したがって外食の内容についてよく把握し、上手に利用できるようになることが必要である。

#### a. 栄養上の問題点

- ㊦高エネルギーで栄養バランスが偏っているメニューが多い。特に主食（ごはん・麺）量、油脂の使用量が多い。
- ㊧ビタミン・ミネラル・食物繊維が不足しやすい。特に、食物繊維（根菜類、きのこ、海藻、こんにゃく）が充足できない。
- ㊨濃い味付けが多く、塩分摂取過剰になりやすい。

#### b. 選択方法

- ㊦外食であっても食事の場が異なるだけと理解し、普段の1食分を守るように心がける。
- ㊧中華料理、西洋料理は油脂を多く使用し、指示量を超えることが多いためメニュー選択時には注意する。
- ㊨単品料理より定食メニューのほうが、栄養バランスは良い。
- ㊩野菜は種類、量とも不足がちになるため、その日のうちに補正するよう心がける。
- ㊪濃い味付けが多いので、麺類のつゆは残す、しょうゆやソースの使い方に気をつけるなど、塩分のとりすぎに注

意する。

- ⑦外食の利用は生活スタイルや、職業により否定することはできない場合がある。適正な食事になるよう個別の対応が必要である。

#### ④補食

補食とは、インスリン注射をしている場合や経口糖尿病薬を服用している場合に起こる低血糖を改善または防止するために、1日の指示エネルギー量以外に摂取するものをいう。

##### a. 低血糖症状を示している場合

- 低血糖時の経口摂取による対処法としては、ブドウ糖を多く含むもの（ブドウ糖キャンデー、砂糖、ジュースなど）が適している。飴は溶けるまでに時間がかかるので適さない。
- チョコレートや生クリーム入りの菓子など脂質含量の多い食品は、胃滞留時間が長く作用するまでに時間がかかるので適さない。

##### b. 運動による低血糖防止の場合

- ブドウ糖や砂糖に比べ緩やかに吸収する食品（おにぎり、牛乳、サンドイッチ、ビスケット、クラッカー、チーズなど）を使用する。量は、1～2単位程度を目安とする。
- 通常以上の運動や労働を行った後すぐには低血糖を生じなくても、その日の就眠後に低血糖を生じることがあるので注意する（運動後遷延性低血糖）。

### E. 食事療法の開始と維持：援助のポイント（文献4）

- ①食事の仕方や内容に関する情報を収集する。
- ②食事療法の重要性や利益についての理解度を評価する。
- ③食事療法による不利益や障害となることをたずねる。
- ④食事内容を変更していくことの必要性、準備状態を評価する。
- ⑤患者に合わせて共同で食事計画を立てる。
- ⑥患者がどの程度実行可能と考えているかを評価する。
- ⑦目標が達成できれば評価や賞賛する。食事療法を継続できるという自信を育てる。
- ⑧食事療法の継続が難しい状況を想定し、対策を立てておく。
- ⑨失敗した時には、それが起きた状況や気持ちについて話し合い、予防策を立てる。
- ⑩健康的な食事とらえ楽しいと感じているか、制約感や喪失感が強くないか話し合っていく。

### F. カーボカウント（文献13、14）

カーボカウントは、1型糖尿病患者を対象とした米国の大規模介入研究「DCCT」に用いられ、治療効果が実証された。米国では、DCCT報告の翌年の1994年よりカーボカウントが糖尿病の食事療法のひとつとして取り入れられてきた歴史があり、アメリカ糖尿病協会（ADA）のガイドラインで

もエビデンスレベルAで推奨されており、米国の食品交換表であるFood Exchange Listによる食事指導などとともに標準的指導法として用いられている。

小児を中心とする1型糖尿病では、カロリー制限という概念はなく、健常児と同じような食事（間食も含めて）をすることが求められるが、インスリン治療による高血糖や低血糖を避けた血糖値の制御が不可避である。食後の血糖値に最も影響を及ぼすのは糖質（Carbohydrate）である（図10-2）ことから、食事時の糖質量を計算してインスリンの投与量を決定するのがカーボカウントである。これを応用カーボカウントと呼ぶ。特に、インスリンポンプを使用する場合、カーボカウントが欠かせないと言っても過言ではなく、わが国におけるインスリンポンプの広がりとともにカーボカウントも次第に普及してきた。一方、2型糖尿病においても、食事の糖質を把握し、糖質の質や量による血糖上昇、運動の種類や時間などによる血糖下降の血糖変動を確認、習得することは血糖コントロールに有用である。これを基礎カーボカウントと呼ぶ。なお、炭水化物＝糖質＋食物繊維（図10-1）であるが、英語では炭水化物も糖質もCarbohydrateである。ここで言うCarbohydrateは糖質のことである。

2017年、日本糖尿病学会は「カーボカウントの手びき」と「医療者のためのカーボカウント指導テキスト」を発行した。学会がカーボカウントの有用性を認定したことになり、今後も更にその普及が進むものと推定される。手引きでは、食品交換表を習得してからカーボカウントを使用するという立場であるが、食品交換表を使わない、あるいは（難しくて）使えない場合の別途の食事療法と捉える人も少なくない。

本家の米国では糖質15gを1カーボとして計算している。わが国では米国式に15gを1カーボとしている施設（文献15）と糖質10gを1カーボとしている施設（文献16）が混在しており、「カーボカウントの手びき」ではカーボという単位は用いずに、グラムのまま表示している。本稿でも手引きに従い、カーボをグラム表示として扱うが、一桁目は四捨五入などして10g、20g、30gというような程度の捉え方で計算すればよいであろうと考える。

#### a. 基礎カーボカウント

- 食事療法を良好に導くための1つの手段として活用する。
- 食事の糖質を把握および糖質の質や量による血糖上昇、運動の種類や時間などによる血糖下降の血糖変動を確認、習得する。

#### ⑦原則

- 1日の指示エネルギー量に応じて、1日の糖質量を3食（+間食）にほぼ均等にバランスよく配分し、毎日規則的な食事間隔でとることで食後の血糖を適切にコントロールする。

#### ①対象者

食事時間が不規則で外食や中食が多い、血糖変動（食後高血糖や低血糖）が大きい、食事の自由度を広げた

い人など。

#### ⑦糖質の計算方法

- ・「食品交換表」の食品分類表（表10-7）の糖質を多く含む食品群は、穀物、いも、炭水化物の多い野菜と種実、大豆を除く豆（表1）、くだもの（表2）、牛乳とチーズを除く乳製品（表4）と砂糖、みりんなどの（調味料）、糖質を含まないか少量含む食品群は、魚介、肉、卵、チーズ、大豆とその製品（表3）油脂、多脂性食品（表5）、糖質の多い一部の野菜を除く野菜、海藻、きのこ、こんにゃく（表6）である。
- ・「食品交換表」（表10-7）、「日本食品標準成分表2015年版」、市販加工品などの外装表示の「栄養表示」を参考とする。ただし「食品交換表」は、1単位あたりの平均炭水化物量と糖質量との差が大きい食品もあるので注意する。
- ・バランスのとれた栄養素配合にあわせ1日に摂取する糖質量を決定後、3食（と間食）に均等な食事間隔と糖質量に配分する。
- ・栄養素のバランスを配慮した食事の糖質はおおよそ7～8割が主食で摂取することから、カーボカウント導入初期には、日本人が摂取の多い主食のごはん、パン、めんに限定し、習慣化後に主食を多様な種類の食品で対応する。ごはん、パン、めんについては、（表10-9）の通り、誤差は多いもののそれぞれの重量の約40%、50%、20%を目安とする。
- ・副菜いわゆる主菜、副菜を「食品交換表」表2～表6および調味料で摂取し、栄養バランスのよい単位配分にすると、副食中の1日の糖質量は約60gとなることから1食の副菜の糖質を約20gにする。

⑧「低糖質」と表示されていても、実際量で概算すると1食あたりの糖質量を無視できないほど多いものや一般加工品や調理済み食品には注意する。また脂質や食塩（ナトリウム）の摂取過多になることがあるので注意する。

（例）エネルギー指示量1600kcal/日 炭水化物比55%、1食の主食量をごはん150gとした場合

1食の糖質量は、

$150\text{g}(\text{ごはん量}) \times 0.4(\text{ごはん重量の40\%}) + 20\text{g}(\text{副食の糖質量目安}) = 80\text{g}$

#### b. 応用カーボカウント

- ・食事のための追加インスリン（超速効型あるいは速効型インスリン）量の調節について確認、習得する。
- ・成長過程にある小児のエネルギー必要量は急速に変化し、多様な食行動への要求も高い。応用カーボカウントを用いることで、比較的容易に血糖コントロールが安定し、患者のQOLも改善・維持できる。

#### ⑨原則

追加インスリンの投与量と食事の糖質量を調整し、

食後の血糖を適切にコントロールする。

#### ⑩対象者

- ・1型糖尿病や2型糖尿病で頻回注射法あるいはインスリンポンプ療法を行っている人

⑪超速効型あるいは速効型インスリンを追加する場合、糖質用インスリン（食事の糖質を処理するためのインスリン）と補正用インスリン（血糖値を補正するためのインスリン）に分かれる。

#### ⑫糖質/インスリン比（g/単位）

インスリン1単位に対応する糖質量のことで、食事に対するインスリン量を決定する。

ただし、血糖値が300mg/dL以上の時は計算が不正確になるので使用しない。

注意：糖質10gを1カーボとするなど「カーボ（単位）」を用いている場合には、インスリン/カーボ比（単位/カーボ単位）を用い、1カーボに対応するインスリン量となる。

#### ⑬補正用インスリン「インスリン効果値」(mg/dL/単位)

1単位の超速効型インスリンで低下する血糖値で、食前高血糖時に目標血糖値に下げするためのインスリン追加量である。

（例題）

糖質/インスリン比=20で、60gの糖質を含む食事を摂った場合、

$60\text{g} \div 20 = 3\text{単位}$ （超速効インスリン量）

インスリン効果値60、食前血糖値240mg/dLあり、目標血糖値120mg/dLまで補正するために超速効インスリン量はどのくらいか？

$(240 - 120) \div 60 = 2\text{単位}$ （補正インスリン）

$3 + 2 = 5\text{単位}$ （食前に5単位の超速効インスリンを打つ）

#### c. カーボカウントの注意点

⑭糖質の中でも、血糖値の直接影響するのはブドウ糖（ブドウ糖、ブドウ糖を含む蔗糖などの単純糖質、でんぷんなどの多糖類）のみである。カーボカウントはGIの異なる種々の炭水化物の血糖上昇度を考慮していない。また、同じ糖質量の摂取でも高脂肪食とともに摂取すると、いつまでも血糖値が下がらなくなる傾向があるが、こうした点は考慮しないので実際の経験から学びとる必要がある。

⑮糖質/インスリン比、インスリン効果値はあくまで計算値であり、効き方はそれぞれの糖尿病の病態などによって異なる。また同じ人でも時間帯や体調などにより変動することがあるためあくまで参考値として設定する。

## 2. 糖尿病腎症の食事療法

### A. 腎症の治療の目的

糖尿病腎症では、腎臓の糸球体硬化症のために糸球体の濾

過機能が障害される。

最終的には尿毒症（末期腎不全）に陥り、透析療法を受けざるをえない状態になるが、腎症患者の透析予後は必ずしも良好とはいえず、できるだけ末期腎不全に至らせないような管理が必要とされる。

つまり、腎症の悪化を抑え、腎不全への進展を遅らせることである。

## B. 腎症の治療の原則

糖尿病食の内容と、腎臓病食の内容とをうまく融合させることが大切であり、まずは糖尿病食の一般的原則を引き続き踏襲する必要がある。血糖コントロールはいうまでもなく糖尿病治療そのものであり、腎症の発症予防のためには最重要であることは、アメリカのDCCT研究でも確認されている。

その上で腎疾患一般に対する食事療法の原則であるところの

- ①腎機能低下の進行抑制
- ②体液、電解質のバランスの維持
- ③終末代謝産物の体内蓄積の抑制
- ④栄養状態の維持

に配慮する。

ただし、高齢者には年齢を考慮した治療が必要である。

## C. 腎症の食事療法

腎症の食事療法の基本は、病期および状態に応じたたんぱく質制限、塩分制限、カリウム制限およびエネルギー量への対応である（表10-11）。

### ①総エネルギー量とたんぱく質

栄養状態を良好に維持するために、必要エネルギー量の確保とアミノ酸スコアの高い食品を選択して摂取することが必須である。

摂取エネルギー量が不足すると体蛋白の異化が亢進し結果的にたんぱく質負荷、カリウム負荷になる。

たんぱく質制限を厳格に行うと摂取エネルギー量が不足傾向となりやすいので、たんぱく質含有量の少ない食品や治療用特殊食品を利用し、摂取エネルギーを確保することが必要になる。

長年糖尿病食を続けてきた患者にとって腎症食への移行は容易ではない。たんぱく質量やエネルギー確保の必要性を十分に説明する。

### ②食 塩

高血圧や浮腫、乏尿を認める場合は、食塩摂取量を6g/日未満とする。それ以外でも顕性腎症では6g/日未満にする。腎症を有レニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬を服用している場合は、食塩の過剰摂取により薬の尿蛋白抑制効果が減衰することが知られており、減塩が重要である。

糖尿病性腎症に対する低たんぱく質食については、議論が

多く、今後とも検討を要する課題である。以下は、糖尿病専門医ガイドブック第8版より抜粋した文章である。

低たんぱく質食の糖尿病性腎症に対する進展阻止効果については、臨床的エビデンスは十分とはいえないが、アドヒアランスが確保できれば有効である可能性がある。しかし、その画一的な実施は適切ではなく、年齢、アドヒアランス、サルコペニア/フレイルを含む栄養障害に対するリスクなどを十分に考慮し、個々の症例でその利益がリスクを上回る場合に実施を検討する。摂取たんぱく質量については、「糖尿病治療ガイド2020-2021」では、顕性腎症期の場合0.8~1.0g/kg体重/日を考慮してもよいとされている。

一方、日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会による「糖尿病患者の栄養食事指導におけるコンセンサスステートメント」において、糖尿病性腎症に対する低タンパク質食について以下のようなコンセンサスリコメンデーションが提唱された（糖尿病63: 91-109, 2020）。

包括的治療の一環として低たんぱく質食（0.6~0.8g/kg体重/日）を実施するかを検討すべき症例は、末期腎不全の進展リスクが高いと考えられる症例、つまり顕性アルブミン尿を有し、 $GFR < 45\text{mL/min/1.73m}^2$ を呈する症例、顕性アルブミン尿以下の症例では、 $GFR < 45\text{mL/min/1.73m}^2$ かつ進行性に腎機能低下（ $3\sim 5\text{mL/min/1.73m}^2$ /年以上の低下が目安）する症例であり、低たんぱく質食を実施する場合には摂取たんぱく質0.6~0.8g/kg体重/日とする。また、 $GFR < 30\text{mL/min/1.73m}^2$ では、腎機能低下抑制効果に加え、リンおよび尿毒素物質の蓄積の抑制、酸負荷の抑制を目的に0.6~0.8g/kg体重/日のたんぱく質摂取量を検討する。ただし、高齢者、特にサルコペニア、フレイルまたはそのリスクがある患者、75歳以上の高齢者の低たんぱく質食の適応に関しては、低栄養、サルコペニア、フレイル、認知機能障害のリスクが上がる可能性もあることから、原則として個別にたんぱく質摂取量を設定すべきである。個別対応のなかで、低たんぱく質食をそれらの対象者に対して新規に実施する方針とした場合、たんぱく質摂取量0.8g/kg体重/日を下限とすることが妥当であると考えられる。

一方、低たんぱく質食を実施しない症例でも、1.3g/kg体重/日以上なたんぱく質過剰摂取は避ける（サルコペニアのリスクがあり $GFR \geq 60\text{mL/min/1.73m}^2$ であれば、1.5g/kg体重/日まで許容）。また、低たんぱく質食を実施する場合には、30~35kcal/kg体重/日を目安に十分なエネルギー摂取量を確保し、栄養障害を生じないように、専門医、管理栄養士のもと、慎重に観察を行うことが肝要である（※体重=目標体重とする）。

## D. 糖尿病腎症の食品交換表（文献17）

### ①食品の分類と栄養量

食品に含まれるエネルギー量とたんぱく質量を同時に換

算することが可能な「糖尿病腎症の食品交換表 第3版」は、「糖尿病食事療法のための食品交換表 第7版」に準拠したテキストで、食品のエネルギー80kcalを1単位とし食品を6群に分類している（表10-12）。

同じ表内の食品でもたんぱく質含有量の違いが大きいものは、たんぱく質含有量によってさらに2～3区分（A、B、C）に分けてある（表10-13）。

同一表内の食品を同一単位で交換することにより、栄養成分のバランスを保ちながら食事内容が多彩になる。同じ表でもたんぱく質量区分（A、B、C）の違う食品との安易な交換は、栄養量の過不足をきたしやすいので勧められない。

## ②各表配分

1日のエネルギー量を各表別に単位で表現し、各食事で各表から適正量（指導された単位分）を選択して摂取する。1日20単位の食事指示例を表10-14に示す。

表配分にあたってはできる限り対象者の食習慣を尊重し、治療用特殊食品の使用状況もふまえて実行可能な食品構成とすることが大切。

1日の指示単位は、血糖値のコントロールの為に、表1、3、4、6およびエネルギー調整食品は、朝食、昼食、夕食の3回の食事に、ほぼ均等になるように配分する。表2、5、調味料はその日の料理に合わせて3食に分けるが、1食に偏らないようにする。治療用特殊食品は使用する食品の幅を広げ、食事療法の継続を簡便にしてくれるメリットがある。

## 3. 高血圧を伴った場合の食事療法（文献18）

糖尿病を合併する高血圧患者については、たとえ血圧が140/90mmHg未満であっても心血管病リスクは高く、強力な生活習慣の修正の指導とともに、速やかかつ厳格な降圧治療を行うべきである。

高血圧治療ガイドライン2014（JSH 2014）で高血圧患者に勧められている生活習慣の修正項目を、表10-15に示す。

### A. 高血圧を伴う糖尿病患者の食事療法

#### ①摂取エネルギー量

高血圧を伴う糖尿病患者においても、食事療法の基本は正常血圧の患者と同一である。

肥満は高血圧の重要な発症要因であるので、肥満を伴う場合にはBMIで25未満を目指して減量を指導するが、急激な減量は有害事象を生じる可能性があり、4kg程度の減量で有意の降圧をきたすことを考慮して、長期的計画のもとに無理のない減量を行うべきである。

#### ②食塩制限

食塩過剰摂取が血圧上昇と関連があることは、以前より

観察研究によって指摘されている。介入試験の成績から少なくとも6g/日まで食塩摂取量を低下させなければ有意の降圧は達成できていない。特に糖尿病患者や肥満者は食塩感受性高血圧のことが多く、減塩は降圧に有効である。減塩はその程度に応じて降圧が期待できるので、少しずつ食塩摂取量を減らしていく。過度の減塩は脱水の原因になることがあるので、**高齢者等腎**のナトリウム保持能が低下している患者や水分が失われやすい夏季には注意が必要である。

#### ③カリウム（K）

カリウムの降圧効果は大きなものではないが、食塩過剰摂取の血圧上昇作用に対するKの拮抗作用は顕著である。

但し、腎機能障害を伴う場合、高K血症をきたすリスクがあるので、野菜・果物の摂取には注意が必要である。また、糖分が多い果物は肥満者や糖尿病患者等のエネルギー制限が必要な場合は勧められない。

## 4. 肥満を伴った場合の食事療法（文献18）

わが国における肥満2型糖尿病の多くは、BMIが30kg/m<sup>2</sup>未満の内臓脂肪型肥満に相当する。したがって、3～6か月で現体重の-3%の比較的軽度な減量とその長期的な維持を行う。しかし、BMI35kg/m<sup>2</sup>以上の高度肥満者では、現体重の3～10%減を目標とする。

体重1kgの増減は6,000～7,000kcalのエネルギーの蓄積・消費に相当する。1食1単位の食べ過ぎで、1か月に1kg体重が増える計算になる。

肥満防止の為に、1日200～300kcal程度の運動をする必要がある。少なくとも摂取エネルギーの約10%を運動で消費する。

肥満2型糖尿病患者では、まず食事療法や運動療法による減量を図る。肥満を解消するだけで、症例1のように血糖コントロールが改善されることがある（図10-3）。

#### ●症例1

職業：自営業の手伝い

既往歴・家族歴：特記事項なし

入院時現症：身長 162cm、体重 124.0kg、

BMI 47.2、W/H=0.979

入院時検査所見：

GOT 89IU/L、GPT 101IU/L、

TC 208mg/dL、HDL-C 74mg/dL、

TG 211mg/dL、HbA1c 12%

高血糖の改善が十分に得られない場合に薬物療法を行うと、さらに肥満が助長される場合があるため、積極的に生活習慣を改善し、体重を増加させないで血糖コントロールを良好にするように努める。

体重は停滞期を挟んで段階的に減少するので、体重変化を毎日記録していくグラフ化体重日記等の視覚的資料を用いた

行動療法との組み合わせは、モチベーションの維持に有効である。

ただし、もともと痩せている場合、あえて標準体重に増やす必要はない。

## A. 食事療法の実際

減量を目的とした食事療法は、エネルギー制限の程度に応じて3種類に分類される。

### ①減食療法（1日1200kcal程度まで）

エネルギー摂取量をいつもより少なく抑える程度の軽い食事療法

### ②低エネルギー食療法（1日600～1,000kcal）

栄養バランスのとれた通常食による低エネルギー食療法

### ③超低エネルギー食療法（very Low calorie diet：VLCD） （1日200～600kcal）

摂取エネルギーを基礎代謝以下に抑えた半飢餓療法。高度肥満を伴った糖尿病患者が適応となる。早急で確実な減量が可能であるが、体内のたんぱく異化も急激に促進される。体に与える影響が強く、栄養バランスも失われやすいので、医師の管理のもと注意して実施しなければならない。

## B. 食事指導の実際

肥満2型糖尿病患者は、食事の量の問題だけでなく、質や食べる時間にも問題があることも多い。高エネルギーで高脂質含有の肉類や甘い菓子類を好む半面、ビタミンやミネラルを多く含む野菜を好まないなど、肥満になりやすい食事を好む傾向がある。また、朝食抜き、遅い夕食摂取、早食い、どか食いなど食べ方にも問題があることが多い。

具体的な食事指導のポイントは、

- ①バランスの良い食事を理解させる
- ②調理方法とエネルギー量の違いを理解させる
- ③食べる量把握のため、1人分ずつ分けて盛付けさせる
- ④朝食抜き、遅い夕食、夜食を禁止する
- ⑤早食いしないよう十分咀嚼する
- ⑥外食のアドバイス

## 5. 脂質異常症のある場合の食事療法（文献19）

一般的に、総摂取エネルギー量を制限すると、血清脂質は改善する。したがって、目標体重を設定し、総摂取エネルギー量を適正化するのが原則である。

### A. 食事療法の原則

#### ①摂取エネルギー量

標準体重と日常生活活動量を基に適正化する。

一般に、標準体重(kg、BMI22)×身体活動量(軽い労作で25～30、普通の労作で30～35、重い労作で35～)と

する。

#### ②脂 質

血中LDL-Cの低下には脂質エネルギー比率を制限することが有効であり、20～25%に抑える。高カロリミクロン血症の場合は、15%以下とする。

適正なエネルギー摂取量のもとで飽和脂肪酸（SFA）を減らすこと、またはSFAを多価不飽和脂肪酸（PUFA）に置換することは血清脂質の改善に有効であるが、SFA摂取の著しい低下は脳内出血の発症と関連する可能性があるため、飽和脂肪酸エネルギー比率を4.5%以上7%未満とする。

PUFAの中でも、魚油に多いn-3系多価不飽和脂肪酸の摂取を増やす。コレステロール摂取量を200mg/日未満にすることによりLDL-C低下効果が期待できる。

工業由来のトランス脂肪酸の摂取を控える。

#### ③炭水化物

炭水化物エネルギー比を50～60%とし、食物繊維の摂取を増やす。具体的には、緑黄色野菜を含めた野菜、海藻、大豆製品、未精製穀類の摂取を増やし、糖質含有量の少ない果物を適度に摂取する。

果物や果糖含有加工食品の過剰摂取はトリグリセライドを上昇させる可能性があるので注意する。

#### ④食 塩

食塩の過剰摂取は血圧の上昇をきたし動脈硬化を促進するので、6g未満/日を目標にする。

#### ⑤アルコール

過剰摂取は血圧を高め、肝臓でのTG合成を高めるため、25g/日以下に抑える。

## 6. 妊産婦の場合の食事療法（文献1、20）

妊婦における血糖コントロールとは妊娠前から血糖を正常化させることである（8章参照）。

令和3年3月31日に妊産婦のための食生活指針の改定が行われた。分娩までの体重増加は、低体重（やせ）（BMI18.5未満）では12～15kg、ふつう（BMI18.5以上25.0未満）では10～13kg、肥満（1度）（BMI25.0以上30.0未満）では7～10kg、肥満（2度以上）（BMI30.0以上）では個別対応（上限5kgまでが目安）としている。

### A. 食事療法の原則

#### ①妊娠時

##### a. 1日必要エネルギー量

②非妊娠時の体重が標準に近い妊婦に対しては、各妊娠期におけるエネルギー付加量は、妊娠による総消費エネルギーの変化量とエネルギー蓄積量の和として求められ、それを50kcal単位で丸め処理を行うと、初期：50kcal/

日、中期：250kcal/日、末期：450kcal/日となる。

- ④非妊娠時に肥満であった妊婦に対しては、原則として妊娠全期間、標準体重〔身長(m)<sup>2</sup>×22〕×30kcalとし、エネルギー付加は行わないが、体重減少やケトン体上昇を招くような極端な食事制限は行わない。

#### b. 栄養素のバランス

妊娠に伴い、たんぱく質、ビタミン、ミネラルなど非妊娠時に対し多く必要となるので付加する必要がある。

食品交換表の配分においても、エネルギー量だけでなく、様々な栄養素の増加量に対応しなければならない。

#### c. 食事回数

血糖の正常化の為に、3回食ではなく6回食にする。

巨大児の発生には空腹時血糖値のみならず食後血糖値に関連することから、食後の良好な血糖値維持のために1日の総エネルギー量の配分と摂取時刻に配慮し、場合によっては食事の1回量を抑え回数を増やす分食の方法が勧められる。

#### d. つわりのある場合

つわりの為に食べられなくなった場合は、食事の摂取が思うようにできなくても、この時期に胎児が必要とする栄養素の供給は、母体からの調達でも充分であることを理解させる。

また、この時期には栄養素のバランスが多少崩れたとしても、血糖コントロール状態をみながら食べられるものを摂取させ、いたずらに空腹にさせないように気をつける。好きなものを少量ずつ何回にも分けて食べる努力が必要。

口当たりがよく、さっぱりしたものを摂るよう指導し、脱水に至らせないように水分摂取を促す。

#### ②産褥および授乳期

分娩が終了したならば、できるだけ早く経口食事摂取を開始する。

インスリン使用の褥婦も含め、できるだけ母乳栄養を行う。

#### a. 1日必要エネルギー量

産褥7日目までは、特に授乳に必要な付加は考慮しなくてもよい。

授乳婦における推定エネルギー必要量は、妊娠前の推定エネルギー必要量と授乳婦のエネルギー付加量の和として求められる。

授乳婦のエネルギー付加量は、母乳のエネルギー量から体重減少分のエネルギー量を差し引いたものとして求められるので、50kcal単位で丸め処理を行うと、付加量は350kcal/日となる。

#### b. 栄養素のバランス

妊娠中と同量またはそれ以上の栄養量を必要とする栄養素が多いので、嗜好に偏らず、バランスのよい食生活が必要となる。

## 7. 肝臓病を伴う場合の食事療法（文献18）

慢性肝疾患は、インスリン抵抗性が併発することや、肝臓病治療食が高蛋白・高カロリーであること、ならびに運動は門脈血液量を減少させるため食後の運動制限があることより、耐糖能障害や2型糖尿病が発症しやすい。

### A. 食事療法の原則

#### ①摂取エネルギー量

過剰なエネルギーの付加は脂肪肝を招く恐れが在るため、肝疾患が重症でなければ糖尿病食に準じたエネルギー量にする（標準体重1kg当たり30kcal）。

肥満のある脂肪肝の場合は、標準体重1kg当たり25kcalとする。

#### ②エネルギー比率

たんぱく質エネルギー比は10～15%、脂質エネルギー比は20～25%とする。

#### ③食物繊維

食後の高血糖とインスリン上昇を抑え、血中アンモニア値を低下させるため、食物繊維を十分摂取する。

#### ④食事回数

肝硬変では、肝グリコーゲン量の減少が顕著となり、その結果、空腹時の肝臓からのブドウ糖放出量が減って低血糖のリスクが多くなるため、1回の食事量を減らした4～6回の頻回食とし、ブドウ糖の緩慢な吸収および便秘の予防のために食物繊維量の補強などを行なう。

また、翌朝の肝グリコーゲンの枯渇を防止する為に、就寝前に200kcal程度の軽食（Late evening snack：LES）の摂取を行なうこともある。

## 8. 高齢者の食事療法（文献3）

高齢者における栄養状態の判定には、栄養アセスメントと体重が重要である。

高齢者では味覚、嗅覚の低下、咀嚼能力の低下、唾液分泌の低下、胃酸度の低下、肝腎機能の低下などが存在することが多く、筋肉が減少し栄養状態が不良になりやすい。

したがって高齢者においては食事療法を処方する際に特に栄養不良に陥らない注意が必要である。高齢者における食事制限による栄養不良や脱水を予防するためには、同年代の高齢者が摂取する食事内容に含まれる程度の炭水化物量を処方することが望ましい。これに伴う高血糖に対しては薬物療法などを組み合わせることが勧められる。

低栄養のリスクがある場合には、サルコペニアの予防のために十分なエネルギーとたんぱく質（1.2～1.5g/kg体重）を摂取するよう勧める。

## 9. 特別用途食品制度

### A. 概念と種類

健康増進法に基づき定められており、販売に供する食品につき、乳児用、幼児用、妊産婦用、病者用等の特別の用途に適する旨の表示をした食品を「特別用途食品」という。特別用途食品のうち、特定の保健の目的が期待できることを表示できる食品を「特定保健用食品」という。

特別用途食品として食品を販売するには国の許可が必要であり、表示の許可に当たっては、許可基準のあるものはその適合性を審査し、許可基準のないものは個別に評価される。許可されたものには消費者庁の許可証票が付けられる（図10-4）。

特別用途食品の分類は、表10-16のとおり。平成30年4月1日より「とろみ調整用食品」が追加される。

## 10. 保健機能食品制度

### A. 概念と種類

保健機能食品制度は、消費者が安心して食生活の状況に応じた食品の選択ができるよう、適切な情報提供をすることを目的として創設された制度である。

表示する機能等の違いにより、「栄養機能食品」「機能性表示食品」「特定保健用食品」の3つに分けられる（表10-17）。

平成17年2月より、過度に「健康食品」に期待する傾向を是正し、バランスの取れた食生活の普及啓発を図るために、「食生活は、主食、主菜、副菜を基本に食事のバランスを。」の表示、および容器包装の前面への表示が義務付けられた。

### B. 栄養機能食品

#### ① 概 念

栄養機能食品とは、健康の維持等に必要な栄養成分（ミネラル、ビタミン）の補給を主な目的として摂取する人に対して、特定の栄養成分を含むものとして、定められた基準に従って機能の表示をしている食品。

高齢化やライフスタイルの変化等により通常の食生活を行うことが難しく、1日に必要な栄養成分を摂れない場合などに、補助・補完のために利用してもらうもの。

1日当たりの摂取目安量に含まれる栄養成分が、国が定めた上・下限値の規格基準に適合している場合、製造業者等が各々の責任で表示することができる。

#### ② 表示される栄養成分の種類

現在は、ミネラル5種類、ビタミン12種類について規格基準が定められている（表10-18）。

#### ③ 表示する内容

##### a. 必要事項

⑦栄養機能食品である旨及び栄養成分の名称。例えば「栄養機能食品（ビタミンC）」。

- ④栄養成分の機能（決められた内容であること）
- ⑤栄養成分量及び熱量（栄養表示基準に従った表示とすること）
- ⑥1日当たりの摂取目安量
- ⑧摂取の方法及び摂取する上での注意事項（決められた内容であること）
- ⑨1日当たりの摂取目安量に含まれる機能表示成分の量が栄養素等表示基準値に占める割合
- ⑩調理又は保存の方法に関し注意を必要とするものは、その注意事項
- ⑪バランスの取れた食生活の普及啓発を図る文言
- ⑫本品は、特定保健用食品と異なり、内閣総理大臣による個別審査を受けたものでない旨

### b. 表示禁止事項

- ⑦栄養機能食品として、基準が定められている栄養成分以外の成分の機能の表示  
例えば「痩せる」、「体力増強」等。
- ⑩特定の保険の目的が期待できる旨の表示。例えば、特定保健用食品で許可されている「お腹の調子を整える」等。

### c. 栄養表示基準（図10-5）

- ⑦熱量（＝エネルギー）、たんぱく質（＝蛋白質、たん白質、タンパク質、たんぱく、タンパク）、脂質、炭水化物（糖質及び食物繊維でも可）、ナトリウム（＝Na、**表示するときは食塩相当量に換算すること**）の順に表示（必須）
- ⑧他の栄養成分は、ナトリウムの後に表示
- ⑨販売される状態における可食部分の100g、100mL、1食分又は1包装等の1食品単位当たりの栄養成分の含有量について表示する。なお、食品単位を1食分と表示する場合は、その量（g、mL又は個数等）を併せて記載する。
- ⑩栄養成分の含有量の表示は、「微量」等の言葉や、割合（％）での表示はできない。表示単位が決められているものは、決められた単位で表示すること。
- ⑪栄養成分等の含有量は一定の値又は下限値及び上限値で記載する。下限値のみ、上限値のみの表示はできない。
- ⑫表示面積が小さい場合でも、表示事項を省略することはできない。
- ⑬基準が定められている栄養成分等については、食品100g当たり（一般に飲用する液状の食品では100mL当たり）、該当する栄養成分等の量が「0（ゼロ）と表示できる基準値」未満の場合には0（ゼロ）と表示することができる。
- ⑭含有量が0（ゼロ）であっても表示項目の省略はできないが、複数の表示項目が0（ゼロ）である場合には、「たんぱく質とナトリウムが0（ゼロ）」というように一括して表示することができる。
- ⑮補給ができる旨の表示：国民の栄養摂取状況からみて、

欠乏が国民の保持増進に影響を与えているもの（食物繊維、カルシウムなど）

i) 「源」「供給」「含有」「入り」「使用」「添加」など等含む旨の表示

ii) 「高」「多」「豊富」など量が高い旨の表示

iii) 他の食品と比べて栄養成分等の量が強化されている旨の表示

③適切な摂取ができる旨の表示：国民の栄養摂取状況からみて、過剰な摂取が国民の健康の保持増進に影響を与えているもの（糖類、ナトリウムなど）

i) 「無」「ゼロ」「ノン」など含まない旨の表示

ii) 「低」「ひかえめ」「少」「ライト」など低い旨の表示

iii) 他の食品と比べて栄養成分等の量が低減されている旨の表示

## C. 機能性表示食品

### ①概 念

事業者の責任において科学的根拠に基づいた機能性を表示した食品。機能性関与成分例は、表10-19のとおり。

### ②制度の特徴

⑦疾病に罹患していない人（未成年者、妊産婦（妊娠を計画している人を含む）及び授乳婦を除く。）を対象にした食品

⑧生鮮食品を含め、全ての食品（一部除く。）が対象

⑨安全性及び機能性の根拠に関する情報、健康被害の情報収集体制など必要な事項が、商品の販売前に、事業者より消費者庁長官に届け出られている

⑩特定保健用食品とは異なり、国が安全性と機能性の審査を行っていない

⑪届けられた情報は消費者庁のウェブサイトで公開される

## D. 特定保健用食品（トクホ）

### ①概 念

特定保健用食品とは、「食生活において特定の保健の目的で摂取するものに対し、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をする食品」であり、内閣総理大臣の許可を受けなければならない。

特定保健用食品は、個別評価型の食品であり、その有効性・安全性、適切な摂取量などに関する科学的根拠が、個々の食品ごとに評価されている。

認められている保健の用途の表示は、「健康の維持・増進に役に立つ、または適する旨の表現」であり、医薬品と誤解されないようにするため、疾病の診断・治療・予防等に関する表現は認められていない。認められる例は、次のとおりである。

1. 容易に測定可能な体調の指標の維持に適するまたは改善に役立つ旨。

2. 身体の生理機能、組織機能の良好な維持に適するまたは役立つ旨。

3. 身体の状態を本人が自覚でき、一時的であって継続的、慢性的でない体調の変化の改善に役立つ旨。

したがって、「血压（血糖値、中性脂肪、コレステロール）を正常に保つことを助ける食品です」、「体脂肪の分解を促進する食品です。体脂肪の増加を抑制する食品です」という表示が認められても、「高血圧症（高血圧）を改善する食品です」という表示は、直接症状、疾病の改善につながる体調の指標を用いているため認められない。また、「便通を良好にする（の改善に役立つ）食品です」、「カルシウムの吸収（沈着）を高める（促進する）食品です」という表現は認められても、明らかに疾病の改善に関する「解毒作用、脂質代謝促進の効果がある食品です」という表現は認められない。さらに、科学的根拠が不明確な「老化防止に役立つ食品です」という表示は認められない。

特定保健用食品が医薬品のような即効的で劇的な効果をもっていないこと、効果的にその機能を発現させるためにはその作用機序や常用量に配慮した使用方法が必要であることを利用者に周知させるとともに、過大な期待を持たせないように指導する必要がある。

また、平成17年2月に制度の一部改正が行われ、それまでの審査で必要とされていた科学的根拠のレベルには届かないものの一定の有効性が確認される食品については条件付きで許可される「条件付き特定保健用食品制度」や、これまでの特定保健用食品の中で、許可件数が多い食品等、科学的根拠が蓄積したものについて新たに規格基準を定め、審査・許可の迅速化を目指した「特定保健用食品（規格基準型）」が創設されるとともに、特定保健用食品において疾病リスクの低減に関する表示も一部認められるようになった。

### ②種 類

これまで認められている主な保健の用途の表示内容と関与成分は、表10-20のとおりであり、表示許可商品数は、平成29年10月10日現在で1086品目である。

特定保健用食品許可証票を図10-6に、条件付き特定保健用食品の許可証票を図10-7示す。

#### a. コレステロールが高めの方に適する食品

- 大豆たんぱく質、キトサン、低分子化アルギン酸ナトリウム、リン酸脂質結合大豆ペプチド、サイリウム種皮由来食物繊維、植物ステロールエステル、茶カテキン等を関与成分とする食品であり、からあげ、飲料、ビスケット、ハンバーグ、発酵豆乳、マーガリンがある。
- これらの関与成分は、小腸において胆汁酸の排泄促進作用、コレステロールの体内への吸収の抑制ならびに体外排泄の促進作用を介して、血清コレステロールを低下させる。

## b. 血圧が高めの人に適する食品

- ペプチド（ラクトリペプチド、かつお節ペプチド、サーディンペプチド、カゼインペプチド、わかめペプチド、ゴマペプチド、ローヤルゼリーペプチド）、杜仲葉配糖体（ゲニポシド酸）、 $\gamma$ -アミノ酪酸ならびに酢酸等を関与成分とする食品であり、飲料、味噌汁、乾燥スープ等がある。
- ペプチド類は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の阻害作用により、強い血管収縮作用のあるアンジオテンシンⅡの産生と血圧低下作用があるブラジキニンの分解を抑制し、血圧上昇を抑制する。また、杜仲葉配糖体は、副交感神経を刺激して血圧の上昇を抑制する。

## c. 血糖値が気になり始めた方の食品

- 難消化デキストリン、グアバ茶ポリフェノール、小麦アルブミン、L-アラビノース、豆鼓エキス等を関与成分とする食品であり、飲料、みそ汁、スープがある。
- 難消化デキストリン、グアバ茶ポリフェノール、小麦アルブミンは、ブドウ糖の吸収を遅延させることにより、血糖値の急激な上昇を抑制する作用を有する。豆鼓エキスには $\alpha$ -グルコシダーゼの阻害作用があり、糖類の消化吸收を遅延させる。L-アラビノースはショ糖分解酵素を特異的に阻害する作用を有する糖類である。

## d. 血中中性脂肪、体脂肪が気になる方の食品

- 「血中中性脂肪が気になる方の食品」には、グロビンたんぱく分解物、EPA・DHA等を関与成分とする飲料がある。
- 「体脂肪が気になる方の食品」には、茶カテキンを関与成分とする食用調整油がある。
- グロビンたんぱく分解物中鎖脂肪酸は、小腸での隣りパーゼの働きを抑制することにより脂肪の吸収を抑える働きがある。

## ③利用法

## a. 基本的な考え方

- 特定保健用食品はあくまでも食品であり、日常の食生活において食品の選択肢の一つとして利用するべきものである。特定保健用食品を利用する前に考慮しなければならないことは、まず日常のバランスのとれた食生活が出来るように努力することである。
- また、特定保健用食品は、健康が気になり始めた人、普段の食生活のバランスが乱れがちな人を対象に設計されたものであり、それら対象者の利用が望ましい。
- 多量に摂取することによって予防の効果が高くなった、疾病が治るものでないこと、過剰な摂取による害があることを理解し、1日の目安量や摂取の方法を必ず確認し守る必要がある。
- 病気の人や治療中の人利用することもあるが、その

場合には適宜、医師などの助言を受ける必要がある。特定保健用食品に医薬品的な過度の期待をすると、疾病の悪化や医薬品を用いた治療の障害につながる可能性がある。

## b. 有効な利用法

- 特定保健用食品の有効な利用法は、その効果を最大限に期待できる摂取方法をとることである。
- 例えば、「血糖値が気になり始めた方の食品」は、同時に摂取した炭水化物や砂糖の吸収を抑えることにより、食後の血糖値の上昇を抑制する作用を持つため、食事とともに摂取する状況においてその効果を期待することが出来る。

## ◆付録①：米国糖尿病学会による成人糖尿病患者の

## 食事療法に関する声明（表10-21）

米国糖尿病学会（ADA）は2013年10月、成人糖尿病患者の食事療法に関する声明（Position Statement on Nutrition Therapy）を5年ぶりに改訂した。声明では、全ての糖尿病患者に適した“one-size-fits-all（唯一無二の）”食事パターンは存在せず、患者ごとにさまざまな食事パターン〔地中海食、ベジタリアン食、低糖質食、低脂質食、DASH（Dietary Approaches to Stop Hypertension）食〕が受容可能であるとしている。また、各患者が積極的に自己管理や教育に関わり、食生活の見直しを含む治療プランに医療者と共同で臨むことが不可欠である点も強調している。

## ◆付録②：食事バランスガイド

「食事バランスガイド」は、健康で豊かな食生活の実現を目的に策定された「食生活指針」（平成12年3月）を具体的な行動に結びつけるものとして、平成17年6月に厚生労働省と農林水産省により作成された。「食事の基本」を身につけるための望ましい食事のとり方やおよその量をわかりやすく示している。この「食事バランスガイド」は、健康な人の健康づくりを目的に作られたものであり、糖尿病や高血圧の人は病院の指導に従うように付記されている。食事バランスガイドの専用のホームページ（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyoku-syokuji.html>）から、食事バランスガイドのイラストや「チェックブック」（pdf書類）を入手できる。また、食事バランスのチェックがオンラインでもできるようになっている。食事バランスガイドの概要について以下に述べる。

食事バランスガイドでは、毎日の食事を主食／副菜／主菜／牛乳・乳製品／果物の5つに区分し、コマのイラストでわかりやすく表現している。また、水・お茶、菓子・嗜好飲料、運動についてもイラストの中に表現されている。ただし、油脂・調味料はイラストとして表現されていない。使用するには、まず1日分の適量摂取量を求める。各区分の摂取量については「つ（サービング：SV）」という単位を用いる（図10-8）。主食の1つ（SV）＝炭水化物約40g、副菜の1つ（SV）＝主材料の重量約70g、主菜の1つ（SV）＝たんぱく質約6g、牛乳・乳製品の1つ（SV）＝カルシウム約100mg、果物の1つ（SV）＝主材料の重量約100gである。

## 参考文献

- 1) 日本糖尿病療養指導士認定機構 編：糖尿病療養指導ガイドブック2017 メディカルレビュー社、2017
- 2) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準（2020年版）」策定検討会報告書

- 3) 日本糖尿病学会 編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン2016 南江堂, 2016
- 4) 日本糖尿病学会 編：糖尿病治療ガイド2016-2017 文光堂, 2016
- 5) 平田幸正：糖尿病の治療 第2版 文光堂, 2003
- 6) 馬場茂明 編：糖尿病の食事指導マニュアル 医歯薬出版, 1999
- 7) 豊田隆謙 編：糖尿病キーワード 改訂第3版 日本医学出版, 2002
- 8) 杉山みち子 他：日本健康・栄養システム学会誌 3:1-15, 2003
- 9) 青木真理 他 訳：やせる低GIダイエット マキノ出版, 2003
- 10) 日本糖尿病学会 編：糖尿病食事療法指導のてびき 第2版 日本糖尿病協会 文光堂, 2004
- 11) 日本糖尿病学会 編・著：糖尿病食事療法のための食品交換表 第7版 日本糖尿病協会・文光堂, 2013
- 12) 門脇 孝 他 編：糖尿病療養指導ハンドブック 南江堂, 2005
- 13) 日本糖尿病学会編・著：カーボカウントの手びき 文光堂, 2017
- 14) 日本糖尿病学会編・著：医療者のためのカーボカウント指導テキスト「糖尿病食事療法のための食品交換表」準拠 文光堂, 2017
- 15) 坂根直樹・佐野喜子 監訳：カーボカウント完全ガイド 医歯薬出版, 2007
- 16) 大阪市立大学大学院医療研修科発達小児医学教室他：糖尿病患者のためのカーボフラッシュカード 医療ジャーナル社 2012
- 17) 日本糖尿病学会 編・著 糖尿病腎症の食品交換表第3版 日本糖尿病協会 文光堂, 2016
- 18) 日本糖尿病学会 編・著 糖尿病診療ガイドライン2016 南江堂, 2016
- 19) 日本動脈硬化学会 編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版, 2017
- 20) 大森安恵 編：糖尿病妊婦治療のびき 医歯薬出版, 1996
- 21) American Diabetes Association : Diabetes Care31:561-578, 2008
- 22) Sacks FM et al : N Engl J Med 360:859-873, 2009
- 23) Shai I et al : N Engl J Med 359:229-241, 2008
- 24) Esposito K et al : Ann Intern Med 151:306-314, 2009
- 25) Brinkworth GD et al : Arch Intern Med 169:1873-1880, 2009

# 11. 運動療法

## 1. はじめに

健康を支える3本の柱は栄養、運動、休養であるが、現代のライフスタイルは、欧米化した食生活や過食傾向、また運動並びに休養不足に陥っている。

このような生活習慣は、インスリン抵抗性、高インスリン血症を招き、肥満、糖尿病等の疾病を引き起こす。

本章では糖尿病運動療法の理論と実際について学習する。

## 2. 運動療法の基盤となる運動生理学

### A. 骨格筋の構造と生理

○骨格筋は意識してその動きを制御することができるため、随意筋とも呼ばれる。筋は直径10～80 $\mu$ mの細いひも状の筋線維が束になってできている。筋線維（横紋筋線維）は、1つの細胞であり、収縮要素の筋原線維（数百～数千本から成っている）と非収縮要素の筋小胞体、T管、ミトコンドリア、ミオグロビン等から成っている（図11-1）。

○筋小胞体（sarcoplasmic reticulum；SR）は、筋原線維を取り囲むように発達している。神経からのインパルスが筋線維に伝えられると、SRは取り込んでいるカルシウムを放出する。それによって筋線維内のカルシウム濃度が10～100倍に高まると、筋原線維の長さが短くなり（sliding theory）、筋収縮が起こる。

●筋線維は、収縮速度が速い速筋（fast-twitch；FT）線維と収縮速度が遅い遅筋（slow-twitch；ST）線維とに大別される。

●FT線維は易疲労性で、速い運動に適しており、ST線維は疲労しにくく、持続的な運動に適している。

●さらにFT線維はFTa線維とFTb線維の2種類に細分される。各筋線維タイプの特性は表11-1の通りである。

●FTa線維は速筋であるが、どちらかといえばST線維に類似している。

●多くの人では、筋に含まれるFT線維とST線維の割合は、ほぼ50：50である。また、その割合は、遺伝的に決定されている。しかし、2型糖尿病の骨格筋（外側広筋、腹直筋）では、FTb線維の割合が高く、ST線維やFTa線維の割合が低い（文献3）。

●GLUT4は糖取り込みの通路の役割を担う蛋白質である。GLUT4は筋線維のSR中に存在し、運動による筋収縮刺激やインスリン刺激によって速やかに細胞膜上へ移動し、糖輸送活性も増大する。

●運動によって引き起こされる筋収縮刺激は、GLUT4の細胞膜上への移動や糖輸送活性を促す。その際にインスリ

ンを必須としないメカニズムが働いている（図11-2）。

●筋線維のタイプによってGLUT4蛋白の含有量と最大糖輸送活性は大きく異なる。ST線維及びFTa線維は、FTb線維に比べ、3～5倍のGLUT4蛋白と糖輸送活性を有する。

●糖輸送を増加させる効果は、FTb線維では筋収縮（運動）とインスリンはほぼ同程度であるが、FTa線維では筋収縮（運動）の効果は約2倍となる。

●FT線維とST線維の割合は後天的には変化しないが、トレーニングによって、FTb線維からFTa線維へのタイプ移行が起こる。トレーニングを中止すると元に戻ってしまう（図11-3）。

★インスリン抵抗性を改善するために有効な骨格筋線維としてST線維やFTa線維が挙げられ、これらを選択的に収縮させるような動作速度が遅く長時間続けられる運動を加えるのも有効と考えられる（文献3）。

### B. 運動のエネルギー源

食物から摂取する糖質、脂質、蛋白質が、ATP供給の源となる。

#### ①糖 質

●糖質は、筋と肝臓ではグリコーゲンとして、血液中ではグルコースとして存在している（筋250g、肝臓で110g、血液中で15g）。

○糖質1gから約4kcalのエネルギーが得られるので、からだ全体で1,500kcalのエネルギーを備蓄していることになる。

●肝臓に蓄えられているグリコーゲンは、必要に応じてグルコースに分解され血液中に放出され、筋に取り込まれる（図11-4）。

#### ②脂 質

○標準的な脂肪量は成人男性で7,200gから9,000g程度であり、そのうち2%が筋の中にある。

○脂質1g当たり9kcalのエネルギーを供給する。従って、からだ全体では64,800kcal以上のエネルギーを蓄えていることになる。

●脂肪組織ではトリグリセリドとして蓄えられ、必要に応じてグリセロールと遊離脂肪酸（free fatty acid；FFA）に分解され血液中に放出され、FFAは筋に取り込まれる（図11-5）。

#### ③蛋白質

○蛋白質のエネルギー供給の割合は、持続的な運動中でも全体の5～10%程度である。強度の高い運動ではほとんど利用されない。

○摂取された蛋白質はアミノ酸に分解され、これが筋においてATP産生のために用いられる。

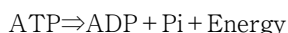
## C. 運動のエネルギー供給系

○筋収縮の直接のエネルギーは、ATP (Adenosine triphosphate) の分解で生じるエネルギーである。

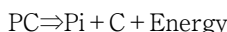
### ①無酸素性代謝過程 (anaerobic system)

#### a. ATP-CrP系 (ATP-CrPsystem)

- 神経刺激によって筋の興奮・収縮が開始する。エネルギー源は筋線維に貯えられているATP (Adenosine triphosphate) であり、最大収縮の場合わずか2〜3秒で枯渇する。



- 筋収縮時の急速なATPの供給は、クレアチンリン酸 (CrP) の加水分解によるものである。エネルギーが最大限に発揮されると約8秒で使い切ってしまう (表11-2、図11-6)。



- 運動の初期や瞬間的に力を必要とするようなときに使用される。

#### b. 解糖系 (glycolysis system)

- ATP-CrP系によって生産された、筋内のADPとPi濃度の増加によって、解糖系が活性化される。
- 無酸素状態における解糖系は、乳酸を産生する不完全な糖質の分解系であり、2ATPを産生する。
- 筋内の乳酸濃度が高くなると筋疲労が生じる。
- 解糖系で使用される主な糖質は、筋グリコーゲンと血液中のブドウ糖である。
- 筋収縮によって糖取り込みが促進される。
- エネルギーが最大限に発揮されると約33秒で使い切ってしまう (表11-2、図11-6)。
- 解糖系を用いるのは、100m走や200m走等の短距離走であり、1,500m走等の中距離走には有酸素エネルギーも多く使う。

### ②有酸素性代謝過程 (aerobic system)

- 酸素が存在すれば、筋線維はATP産生のために糖質、脂質、必要があれば蛋白質を分解する。
- 有酸素性代謝過程ではグリコーゲンが完全に二酸化炭素と水に分解されると38分子のATPが産生される。  

$$\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{n} + 6\text{O}_2 \Rightarrow 6\text{CO}_2 + 6\text{H}_2\text{O} + \text{Energy}$$

$$\text{Energy} + 38\text{ADP} + \text{Pi} \Rightarrow 38\text{ATP}$$
(解糖系2ATP+TCA回路及び電子伝達系36ATP)
- この過程は肺から運動筋に運搬される酸素の使用量によって制限される。
- マラソン競技のような長時間の競技は有酸素エネルギーを主に使うが、この最大運動の持続時間の限界は100〜200分程度である (表11-2、図11-6)。

## D. 運動とエネルギー源 (図11-7)

- 安静時の筋活動では、脂肪組織から動員されるFFAがエネルギー源の中心である。
- 運動を開始すると、まず主に筋肉内グリコーゲンが利用され、ついで血中のブドウ糖が主要なエネルギー源となる。
- 血中のブドウ糖は、わずか20g (≒80kcal) 程度で、すぐ消費されてしまうので、肝臓からブドウ糖が補充されることにより、血糖値が維持される。
- まず、肝臓は貯蔵グリコーゲンをブドウ糖に変換し、さらに運動が続くと他の基質よりブドウ糖を作る (糖新生)。
- 15分以上の運動が続くと、ブドウ糖とFFAの筋内取り込みが盛んとなり始める。
- 筋肉中のFFA利用率は運動習慣により増大する。
- 筋肉中で血中のブドウ糖とFFAの利用を高めるための運動には、中等度以下の運動を1回につき、少なくとも20分以上行うことがのぞましい。
- 細切れでも週に通算150分以上の運動を行うと減量や血糖コントロールに効果的である。

## E. 運動と呼吸機能

### ①酸素摂取量

- 生体は通常、組織で消費されるのに見合っただけの $\text{O}_2$ を体内に取り込んでおり、1分間に生体に取り込む酸素の量を酸素摂取量 ( $\dot{V}\text{O}_2$ ) といい、その最大値を最大酸素摂取量 ( $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ ) という ( $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ は個体によって異なる)。
- 運動強度の増加とともに、 $\dot{V}\text{O}_2$ はほぼ直線的に増加する (図11-8)。つまり $\dot{V}\text{O}_2$ は運動強度そのものをあらわすと考えてよい。
- そこで、運動強度は、 $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ の何%に当たるかという相対的運動強度で表すことができる (例えば、 $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ の40%の運動強度であれば、40% $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ )。
- 次項で述べるが、 $\dot{V}\text{O}_2$ と心拍数の間に正の相関関係があるので、運動療法実施中の運動強度の推定は脈拍数で行うことができる。
- フィックの法則 (図11-9) に示されるように、 $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ は、1回拍出量、心拍数、動静脈酸素較差の各々が最高値に達したときに現れるバロメーターである。
- トレーニングによる $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ の改善率は、高くても20%程度である。
- ★糖尿病の運動療法では、40〜60% $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ の運動が適当とされている (中等度の運動)。

### ②無酸素性作業閾値

- 運動の強度が増すにつれ、必要とされるATPの補給は有酸素系だけではまかないきれなくなり、無酸素系も動員されるようになる。有酸素系から無酸素系への

移行ポイントにあたる運動強度を無酸素性作業閾値 (anaerobic threshold ; AT) という。

- ATの判定法には、大きく分けて2種類のものがある。1つは呼気ガスから、他の1つは血中乳酸から判定する方法である (図11-10)。
- 一般人のATは、 $50\sim60\%\dot{V}O_{2max}$ に相当する (図11-11)。
- 血中乳酸濃度が $4\text{mmol/L}$ に達した点をOBLA (onset of blood lactate accumulation) と呼び、約 $80\%\dot{V}O_{2max}$ に値する (図11-11)。
- AT強度の運動は、ブドウ糖を効率よく使う運動強度である。

### ③酸素負荷量

- 運動開始とともに $\dot{V}O_2$ は増加するが、必要量が直ちに供給されるわけではなく、初期においては供給が需要を下回る。この運動初期における酸素供給の遅れを酸素不足 (oxygen deficit) という。
- 運動強度が中等度以下のときは、数分以内で需要と供給はバランスがとれた定常状態がおとずれる (図11-12)。
- 運動終了後も、運動初期における不足分を補うため、しばらくの間、安静時を上回る酸素摂取が続く。これを酸素負債 (oxygen debt) という。

## F. 運動と循環機能

- 安静時の心拍数は約70回/分であり、一回拍出量は約70mLである。
- 最大運動時の心拍数は (220-年齢) 回/分と予測されている (予測最大心拍数)。
- 安静時の血流分布は筋20%、脳15%、心臓6%、その他内臓50%であるが、最大運動時では筋血流量は安静時の18倍に達し、内臓では安静時の20%に減少する。
- 心拍数は運動強度の増加に伴いほぼ直線的に増加する (図11-13、14)。
- 中等度の運動開始とともに、身体が要求する酸素の需要と供給のバランスが釣り合うまで、徐々に心拍数は上昇するが、2~3分で心拍数は定常状態になる。その瞬間、そよ風が吹いてきたような快い気分になる (セカンドウィンド : second wind)。脈拍測定はこれ以降に行う。
- 一回拍出量は運動強度が $40\%\dot{V}O_{2max}$ に達するまでは直線的に増加するが、この時点以降はプラトーになる (図11-13)。
- ★運動強度を50%の運動と設定した場合、その予測目標心拍数は (予測最大心拍数-安静時心拍数) $\times 0.5$ +安静時心拍数で求められる。
- 運動を継続し、運動能力が向上すると、一回拍出量は増大、心拍数は減少、血圧は低下する (迷走神経緊張性 : vagotony) ので、再評価する必要がある。

## 3. 運動療法の効果

### A. 運動療法の急性効果

- 運動やインスリン刺激によって、筋小胞中のGLUT4が速やかに細胞膜上に移動し、筋肉の糖の取り込み量が増加する。
- 運動を行うと筋内のグリコーゲン利用や血中ブドウ糖の筋への取り込みが増加し、血糖が低下する。
- 運動による刺激は運動終了後も筋肉中の糖の取り込みを増加させ、その効果は数時間続く (図11-15)。

### B. 運動療法の慢性効果

- 運動習慣が筋肉におけるGLUT4を増加させ、インスリン抵抗性を改善させる。
- インスリン抵抗性改善作用には、GLUT4の増加の他に、運動による毛細血管の増加、高脂血症の改善 (HDLの増加、中性脂肪及びLDLの低下) 等が寄与していると考えられている。
- 運動の頻度については、日常生活の中に組み入れ、できれば毎日行うことを基本とし、少なくとも週に3日以上を目標とする。インスリン感受性 (ブドウ糖代謝率) でみた場合、運動療法を継続していても、連続して休んでしまうとブドウ糖代謝率が減少するからである。(文献11) 運動による効果は、連続して休むと3日以内に低下し1週間で消失する。
- 運動習慣により筋肉は効率的に脂質をエネルギー源とするようになり (glycogen sparing effect)、脂肪蓄積が減少する。したがって内臓型脂肪の減少に効果的である。
- 動脈硬化を予防させる効果がある。

### C. QOLに及ぼす影響

- 体力 (筋力、柔軟性、敏捷性、平衡性、持久性など) の改善
- 肩こりや疲労感など不定愁訴の軽減
- ストレスの解消
- 日常生活動作の快適化

## 4. 運動療法前アセスメント

### A. メディカルチェック

- 運動療法を開始する前に、網膜症、腎症、神経障害などの併発症や、整形外科疾患などを含む身体症状を把握し、運動制限の必要性を検討する。
- 糖尿病の状態、糖尿病に伴う合併症とその状態、糖尿病以外の病気とその状態の3点を評価する。
- 表11-3に血糖コントロール状態と運動の適否について、表11-4に合併症と運動の適否について示す。

- 糖尿病性大血管障害、細小血管障害、神経障害などの合併症及び運動の禁忌または特別な考慮を必要とする他の医学的状态を表11-5に示す。
- 個々の患者の運動に対する適否は、主治医の判断に委ねなければならない。

## B. フィジカルチェック

- 体型のチェック；身長、体重、体脂肪率、肥満度、内臓脂肪の評価など。
- 体力のチェック；筋力、柔軟性、俊敏性、平衡性、持久性など（図11-16）。

## C. ライフスタイルチェック

- 一日の生活パターン；食事、運動、休養のバランスが良いか、万歩計記録や活動量計の利用等
- 一週間の生活パターンと余暇の過ごし方
- Levinらによると特別の運動を行っていない肥満者と非肥満者の生活を比較すると、非運動性身体活動による熱産生（non-exercise activity thermogenesis：NEAT）による1日のエネルギー消費量の差は約350kcalで、この違いの積み重ねが肥満と非肥満を分けている（文献12）。
- 階段を使う、通勤時に歩行する等、日常生活のなかに運動を取り入れるよう指導する。
- 日常の座位時間が長くないようにして、軽い活動を含間に行うことが勧められる。

# 5. 運動療法の実際

## A. 糖尿病運動療法の基本

糖尿病の運動処方とは、「運動の種類」、「運動の実施時間帯」、「運動の強度」、「運動の量」、「運動の頻度」を決定し、効果的で安全な方法を指導することが肝要である。

## B. 「運動」の種類 ⇒ 運動種目として何をするか？

有酸素運動か無酸素運動か？

### 【ウォーミングアップ・クーリングダウン】

- 準備体操には静的ストレッチから始め、必要に応じ伸張反射を誘発して筋温を高めるバリスティックストレッチ（反動を用いるようなもの、例えばラジオ体操）を軽く行う。整理運動には乳酸を筋から絞り出す静的ストレッチが推奨される。

### 【有酸素トレーニング】

- 糖脂質代謝を悪化させる肥満を是正及び予防し、摂取した栄養をインスリン抵抗性を改善させることによって効率よく筋や肝臓で処理できるように、身体での代謝を変化させる運動でなければならない。
- 骨格筋GLUT4の増加など、糖を取り込む能力の改善は、

活動した筋にしか認められない。したがって、全身的で大きな筋群を用いた運動療法でないと効果を発揮しない。

- できるだけ多くの大筋群のリズミカルな動きを必要とする、歩行、水泳、エルゴメーター等の有酸素運動が良い。
- 「いつでも、どこでも、一人でも」できる、更に「費用のあまりかからない」運動が望ましい。歩行が最適。
- ストレスの発散という観点から、歩行を基本として、個々の趣味に合わせた種々のスポーツと組み合わせると良い。
- 肥満者は歩行によって膝関節や足関節に傷害をきたすことがあるため、水泳、水中歩行、エルゴメーター等が適している。

### 【レジスタンス運動】

- レジスタンス運動とは、筋活動に抵抗をかけるトレーニングの総称である。筋活動の様式と用いる器具やプログラム構成に応じて多くの種類がある。
- レジスタンス運動は、FTa線維の選択的なトレーニングとして有用である。
- 糖尿病の合併は、サルコペニアを促進させる要因となることが報告されている。高齢者のサルコペニア、ロコモティブシンドロームの予防・改善という観点からもレジスタンス運動は重要である（文献11）。
- レジスタンス運動は、高血圧、心疾患、網膜症の患者では徹底した注意が必要である。一般に、「重りを持ち上げる時に息を吐き、下ろす時に息を吸って、決して息をこらえないように指導する。
- 脳血管障害などにより麻痺を有し、歩行などの十分な有酸素運動が実施できない場合に有効な方法は、非麻痺側を中心とした筋レジスタンス運動をプログラムに組み込む方法もある（文献14）。
- エキスパンダー、ブルーワーカー、懸垂等のような呼吸を止めて力むような、いわゆる無酸素運動は合併症の増悪や突然死を引き起こす危険性が高い。
- 有酸素運動は、中強度で週に150分かそれ以上、週に3回以上、運動をしない日が2日間以上続かないように行い、レジスタンス運動は、連続しない日程で週に2〜3回行うことがそれぞれ勧められ、禁忌でなければ両方の運動を行う。

## C. 「運動の実施時間帯」⇒ 運動をいつ行うのが良いか？

- 食後の過血糖の抑制と脂肪組織としての蓄積防止の観点から、運動は食後に実施する。
- 血糖値が最も上昇する食後60〜90分位に運動をすることが望ましい。
- 超速効型インスリンを使用していると、食後0.5〜2時間の運動によりかえって低血糖を来す場合がある。超速効型インスリンを使用する場合には、超速効型インスリン

の血中濃度のピークをはずし、食後2～3時間以後に運動することが望ましい。やむを得ず食後2時間以内に運動し、低血糖を起こしやすい症例では、主治医と相談しながら該当する超速効型インスリンの投与量を減少したり、補食をとるなどの工夫をする（文献17）。入浴も同様である。

- 経口血糖降下薬（特にSU薬）やインスリン等の薬物療法中は、空腹時の運動は低血糖発生の危険性がある。
- 運動を習慣化するためには、ライフスタイルに合わせた方がよい。
- 突然死や交通事故等を考慮し、早朝や深夜に運動するのは止める。

#### D. 「運動の強度」⇒ 運動をどれくらいの強さとするのか？

% $\dot{V}O_2$  maxや%HRmax

- 運動処方前に、メディカルチェックや体力測定等を行ない、安全且つ効果的な運動処方を行なわなければならない。
- 運動強度の設定には、最大酸素摂取量（ $\dot{V}O_{2max}$ ）や無酸素性作業閾値（anaerobic threshold；AT）の測定値の何％に相当する運動かというように、相対的強度による運動処方が望ましい。しかし、これらは簡単に測定できないので、運動強度の設定は $\dot{V}O_2$ と強い相関関係がある心拍数を参考にすると良い。
- 糖尿病の運動は、中等度の運動、つまり40～60% $\dot{V}O_{2max}$ の運動強度が効果的である（表11-6、図11-17）。
- さらに心拍数のみでなく、Borgの自覚的運動強度（RPE；rate of perceived exertion）も参考にすると良い（表11-7）。
- $\beta$ 遮断薬と称される降圧剤服用者や、自律神経障害者では、脈拍はあてにならないので注意を要する。
- 自覚的運動強度（RPE）では、運動中に「楽である」または「ややきつい」と感じる強さが望ましい（表11-7、図11-17）。
- LARGHETTO GAIT（木村ら1992）やZOKIN-GAKE EXERCISE（安倍ら1999）、のような低運動強度（20% $\dot{V}O_{2max}$ ）も空腹時血糖値を下げる効果を報告している。
- 万歩計、ライフコーダ、パルスメーター、メトロノームなどを使用し運動量を定量する。
- 運動処方にに基づきトレーニングを開始すれば次第に体力が向上し、同じ運動方法でも、個々の相対的運動強度は軽くなり、効果が低下するので再評価をする必要がある。

#### E. 「運動の量」⇒ 強度×持続時間（×頻度）

- 準備運動最低5分、有酸素運動20分、整理運動最低5分の運動を行なう。
- 歩行では、1回30分、1日2回を目標に実施する。

- 一日の運動量として160～240kcal程度が適当である。
- 10分間の連続歩行が約1,000歩、そのときの消費エネルギーが40kcalとすると約6,000歩、1時間の歩行がこれに相当する。これらの運動を週3日は行なう。
- 血糖が十分に利用される運動として、最低15分間は続けなければならない。
- 肥満の場合は、30～40分くらいは続けなければならない。
- 歩行のような同じ動作を繰り返す運動は、一部の筋肉や関節を痛めやすいので60分以内に止めておく。
- 有酸素運動の場合、1回当たりの運動を20～60分程度持続させることを推奨する。しかし、20分未満でも1日に数回実施し、その合計がまとまった量になればよい。必ずしも20分以上持続する必要はない（文献20）。

#### F. 「運動の頻度」⇒ 運動を週に何回行うか？

- 少なくとも週3回以上、できれば毎日行うことが望ましい。
- 肥満で減量が必要な場合、週5日くらいは必要である。
- 運動の効果を発揮させるためには、十分な休養が必要である。

## 6. 運動療法の留意点

### A. 運動療法における留意点

- 運動することによって、低血糖を誘発する場合がある。
- 経口剤（SU薬）やインスリン注射を受けている症例の中には、運動終了後、数～10数時間経て低血糖を起こすことがある（運動後遅発性低血糖）。
- 血糖値300～400mg/dL以上、血中ケトン体2～3mmol/L以上、尿中ケトン体も検出されるようなインスリン依存状態にある糖尿病患者の場合、運動によりさらに血糖値、血中ケトン体は高くなる（図11-18）。
- 運動強度が高すぎるとアドレナリン分泌が誘発され、肝での糖新生が増加し、高血糖になる。
- 合併症の状態に注意せずに不適切な運動を行うと、心臓、腎臓、眼底などに合併症の悪化を招くことがある（表11-8）。
- 運動後のFFAの増大は、不整脈死を招くことがある。その予防には積極的な休養をとることが肝要である。

### B. 運動療法施行上の留意点（表11-9）

- 運動時には運動に適した服装で、寒い時期は薄手のものを重ね着して、体温調整がし易いようにする。
- 踵に緩衝材が入ったウォーキングシューズ等を用いる。
- 食事療法は守る。

## C. 運動量の設定上の留意点

- 1日の運動量としては、1日の消費カロリーの10% (200kcal/日) から開始し、徐々に増加していくのが安全である。
- 有酸素運動は、軽い運動を短時間からはじめ、1週間程度の間隔でまず時間を、次に強度を増加させる。2~3か月で1回30分、1日2回まで増加させれば理想的である。
- 決して無理をせず、体調が悪いときは控える。  
また、他人と競うような運動は控える。
- メディカルチェックで心血管系合併症が陰性であっても、寝不足や体調不良時の運動は危険である。
- 運動前後の水分摂取は、心血管系合併症の防止に重要である。
- インスリン注射直後の運動や注射部位の筋の運動は、インスリン吸収を促し低血糖を誘発するため配慮が必要である。
- 運動療法中、表11-10のような体調変化があれば中止する。

## D. 合併症を有する患者における留意点

- 神経障害を有する場合、運動に関しては特に足部の皮膚観察（傷、水疱、発赤等の有無）が重要である。
- 足部の防御性知覚消失の患者には、荷重運動は禁忌である。
- 自律神経障害（表11-11）等の合併症が増悪した場合、運動時に心拍数があまり上がらないことがあるので、注意を要する。また、薬剤（降圧剤の一部）によっても同様のことが起こり得る。
- 血糖値と血圧の大きな変動は、とりわけ増殖網膜症の増悪因子として作用する。このため、低血糖の予防と血圧、特に収縮期血圧の変化の大きいレジスタンス運動の際は十分な配慮が必要である。
- 眼底出血の危険性のある網膜症合併例は積極的な運動療法の適応外であるが、日常生活の動作でも頭部を振ったり、必要以上に下げようことを避けるように指導する。
- 下肢関節疾患を有する場合、十分な鎮痛を行ない、装具の作製が必要な場合もある。
- 糖尿病患者では、関節可動域制限やhammer/claw toeなどによって歩行時に足底面の受ける圧（足底圧）、特に前足部足底圧が上昇する。よって、足底圧上昇と関連する足関節や中足趾関節の可動域練習が重要である（図11-20）。

## E. 運動療法を継続するための留意点

- 患者と共同で運動療法の計画を立てる。
- 適切な行動に対しては、賞賛や注目、表やグラフを用いたフィードバックなどの強化刺激与えることが重要である。
- 達成可能な範囲で少しずつ目標を上げていく
- 楽しい運動種目を選ぶこと

- 運動することで満足と感ずること
- 運動が安全であると感ずること
- 日常生活ですぐ運動することができる状態か
- 毎日のスケジュールに無理なく運動を組み入れられるか
- 運動を継続する経済的負担が妥当と思えるか
- 運動を時間の浪費、などと否定的に考えていないか
- 運動療法継続の動機付けの工夫を表11-12に示す。
- モチベーションを高めるには「やらされている」運動療法ではなく「自ら決定してやっている」と患者に思わせること（自己決定感）が大切である。
- 目標を達成するために人が行動（生活習慣）を変える場合には、5つのステージを通ると考えられている。そこで、行動変容ステージに基づいた指導が求められる（表11-13、図11-21）。

## F. 消費エネルギーの計算

- 消費エネルギーは、ライフスタイルチェック表、基礎代謝量表（表11-14）、運動交換表（表11-15）により算出する（図11-22）。

### ◆付録：アクティブガイド

- 2013年、厚生労働省は新たな運動指針と運動基準となる「健康づくりのための身体活動指針（アクティブガイド）」と「健康づくりのための身体活動基準2013」を発表した（厚生労働省のホームページよりpdf書類としてダウンロード可；<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002xple.html>）。その概要について以下に記述する。
- 「エクササイズガイド2006」は、健康な成人を対象としていた。しかし、多くの人が日常生活の中で無理なく運動を実施する方法が求められ、2013年指針では取組みやすいよう名称を「運動基準」から「身体活動基準」にあらためた。
- 「METs（メッツ）」は、身体活動の強さを安静時の何倍に相当するかで表す単位。座って安静にしている状態が1METs、普通歩行は3METsに相当する。
- 「身体活動」とは、安静時より多くのエネルギーを消費する全ての動きをさす。そのなかで「運動」とは、体力の維持・向上を目的として計画的・意図的に実施する身体活動、「生活活動」とは「運動」以外の身体活動、と定義された。職業活動の身体活動は「運動」でなくて「生活活動」に含まれる。
- 強度が3メッツ以上の身体活動を23メッツ・時/週行う（歩行又はそれと同等以上の強度の身体活動を毎日60分以上行う、歩数で1日当たり約8,000~10,000歩）。
- 強度が3メッツ以上の運動を4メッツ・時/週行う（息が弾み汗をかく程度の運動を毎週60分行う）。
- 65歳以上の高齢者に対しては、強度を問わず、身体活動を10メッツ・時/週行う（横になったままや座ったままにならなければどんな動きでもよいので、身体活動を毎日40分行う）。
- 身体活動の重要な指標となっているのは歩数だが、平成9年と21年の比較で、1日あたり約1,000歩減少している。これをカロリーに換算すると1日あたり約30kcalで、1年間続くと約1~1.5kgの体重増加に相当する。
- 1,000歩のウォーキングに相当する運動に要する時間は約10分。そこで「プラス・テン（今より10分多く体を動かしましょう）」を

キャッチフレーズに、運動時間の目標を「16～64歳は1日60分」、  
「65歳以上は1日40分」と定めた。

○【身体活動の量からエネルギー消費量への換算方法】

身体活動の量〔メッツ・時〕に体重〔kg〕を乗じるとエネルギー消費量〔kcal〕に換算できる。

例：72kgの人がヨガ（2.5メッツ）を30分行った場合のエネルギー消費量は2.5メッツ×0.5時間×72kg=90kcal

- ただし、体重減少を目的とし、体脂肪燃焼に必要なエネルギー消費量を求めるには、安静時のエネルギー消費量を引いた値を算出する必要がある。前述の例であれば次のように計算することができる。（2.5メッツ－1メッツ）×0.5時間×72kg=54kcal

- 内臓脂肪蓄積の指標となる腹囲1cm減少は約1kgの減量に相当するとされる。体重を1kg（主に脂肪）減少させるには、運動・食事により約7,000kcalの消費・制限が必要である。1か月かけて腹囲を1cm減らすには、1日あたり、約230kcalの消費・制限が必要であるという計算になる（図11-23）。

## 参考文献

- 1) 勝田 茂：入門 運動生理学 杏林書院, 1999
- 2) 山本啓一 他：筋肉 科学同人, 1986
- 3) 片田圭一：筋・骨格系を正しく鍛える ―糖尿病とロコモティブシンドロームの視点から― CDEJ News Letter 第37号, 2013
- 4) 石原昭彦 他：糖尿病と骨格筋 糖尿病51:459-463, 2008
- 5) 阿部隆三 他：Evidence-Based Medicineをめざす 糖尿病治療 南江堂, 1997
- 6) 中尾一和 監訳：(ADA臨床ガイドシリーズ) 最新 糖尿病の運動療法ガイド メジカルビュー社, 1997
- 7) 浅野知一郎：運動療法 理論的背景 診断と治療 84:1601-1605, 1996
- 8) 伊藤 朗：図解 運動生理学入門 医歯薬出版, 1990
- 9) 佐藤祐造：糖尿病運動療法指導の手引き 南江堂, 1991
- 10) 藤沼宏彰 他：患者さんとスタッフのための糖尿病運動のすすめ 医歯薬出版, 1998
- 11) 野村卓生：糖尿病治療における理学療法 戦略と実践 332-404 文光堂, 2015
- 12) 佐藤祐造 他：糖尿病レクチャー 第2巻第2号332-404, 2011
- 13) 日本糖尿病療養指導士認定機構 編：日本糖尿病療養指導士受験ガイドブック 2016 64-65メディカルレビュー社, 2016
- 14) 考える理学療法 評価から治療手技の選択 内部障害編 337文光堂, 2009
- 15) 大森圭貢：理学療法 23:792-797, 2006
- 16) 塩塚 順：理学療法 18:232-238, 2001
- 17) 聖マリアンナ医科大学病院リハビリテーション部理学療法科：理学療法リスク管理マニュアル 第2版, 2006
- 18) 長阪裕子：糖尿病診療マスター 第10巻第7号 596-597 医学書院, 2012
- 19) 小山勝弘：医学博士が正しく教える からだ改善エクササイズ 146-151成美堂出版, 2013
- 20) 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7版 207-216 診断と治療社, 2017

## 12. 薬物療法など

### 1. 経口糖尿病薬

#### A. 経口薬服用に際しての一般的注意事項

##### ①薬剤の外観と名前、規格を覚える。

紛らわしい名前や複数の規格のある薬剤は注意。

##### a. 紛らわしい名前の例（医療事故の報告有り、図12-1）

アログリプチン（一般名）とアログリセム（商品名）

DPP-4阻害薬であるアログリプチン（商品名：ネシーナ）が販売されたため、高インスリン血性低血糖症治療薬であるアログリセムカプセル（一般名：ジアゾキシド）と名称が類似することになった。名称類似に起因する誤処方防止の観点から、アログリセムカプセルの販売名がジアゾキシドに変更された（2012年）。

##### b. 複数の規格のある例

アダラートカプセル5mg、  
アダラートカプセル10mg、  
アダラートL錠10mg、  
アダラートL錠20mg、  
アダラートCR錠10mg、  
アダラートCR錠20mg、  
アダラートCR錠40mg

##### c. 複数の商品名のある例（全てグリベンクラミドの製剤だが、製造・販売元が異なるため多数の商品名がつけられている）

オイグルコン錠（中外）、  
ダオニール錠（サノフィ・アベンティス）、  
以下はジェネリック製剤  
グリベンクラミド「EMEC」錠  
（サンノーバーエルメッドエーザイ）、  
グリベンクラミド「トーワ」錠（東和薬品）、  
マーグレイド錠（シオノ）

##### ②用法用量を覚える。

飲み忘れを防ぐために、通常、食事にあわせて飲み方を指示する。

##### a. 用法

⑦食前：食事をする30分前が目安。食事によって吸収が低下し、くすりの効果が弱まる場合などにこの服用方法が選ばれる。

④食直前：食事を食べ始める直前（5～10分以内）に服用。例えば、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬（後述）は食事と混ざって消化管を移動しながら効果を示すので、この服用方法が選ばれる。

⑨食直後：食事を終えた直後に服用。胃の中に、食べ物がたくさんある状態でないと、吸収されにくかったり、副作用が強くなる場合はこの服用方法が選ばれる。

⑤食後：食後30分が目安。必ずしも、食後30分まで待つ必要はなく、食後、おなかが落ち着いたところに服用する。

④食間（食後2時間）：食事と食事の間の空腹時を指し、食後2時間を目安に服用する。例えば、腎不全時に用いられるクレメジンは吸着剤であり、他の薬剤や栄養素も吸着するため、薬剤や食事の摂取をしない食間に服用するのが一般的である。

②寝る前：就寝前に服用。睡眠導入剤などは、ふとんに入るときに服用する。服用したのに、眠らなかったり、途中で起きたりすることによる副作用が現れることがある。

③頓用：毎日定期的に服用するのではなく、必要なときだけ服用。痛み止めや、解熱剤などが代表的。

##### d. 用量

決められた量より多くても、少なくとも期待した効果が得られない（血糖コントロールは悪くなる）ので、必ず決められた量を守って服用する。

##### ③剤型のいろいろ

錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、ドライシロップ剤、シロップ剤、貼付剤、テープ剤、パップ剤、湿布剤、吸入剤、坐剤、軟膏剤、クリーム剤、外用液剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、含嗽剤など多くの種類がある。この他、錠剤でも裸錠、コーティング錠、口腔内崩壊錠や徐放錠などの種類がある。

錠剤を粉砕する場合には、その製剤の特徴を考えて可否を判断する必要がある。

いろんな剤型をそれぞれの場合に応じて適切に使い分けることも大切。

##### ④薬袋に記載してある基本事項

薬袋には、患者名、調剤日、調剤者、医療機関（または、薬局）の名称および所在地などの他に、用法、用量、投与日数、注意事項が記載されている。最近では、処方されている薬剤の名称や薬剤ごとの注意事項も記載されている場合がある。

##### ⑤服用時の水の重要性

くすりを服用する際には、コップ一杯の水（または白湯）で飲む。水の量が少ないと食道にくすりがくっつき、潰瘍になることがあるので注意する。

また、錠剤はパッケージから取り出して服用する。通常、衛生面からプラスチックのパッケージで包装されているが、パッケージごと服用した場合、効果が無いばかりか、消化管を傷つけてしまうことがある。

##### ⑥薬の飲み合わせ（配合変化、相互作用）

くすりによっては、混ぜてはいけない組み合わせ、同時に服用してはいけない組み合わせがある。また、薬剤と飲食物との間にも組み合わせてはいけないものがある。

## ⑦飲み忘れたときの注意および対処

通常は、次の服用が近くなければ、飲み忘れに気づいた時に服用するが多いが、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は食後に気がついて服用しても効果が無いので、その時は服用しないなど、薬剤によって異なるので、それぞれについて注意する。

## ⑧服用時期の重要性

食後高血糖を改善する $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬や速効型インスリン分泌促進薬の適切な服用時期は、食直前（5～10分以内）であって、それ以外では、効果が無くなったり、低血糖を起こすことがある。

## ⑨多様な薬理効果

薬物によっては、多種多様な薬理効果を示すことがあり、種々の目的で用いられる。例えば、糖尿病性末梢神経障害に対して、抗てんかん薬や抗不整脈薬などが用いられることがある。

## ⑩保管方法

くすりは、高温多湿と光により劣化するので、缶などにいれて、涼しい場所に保管する。

## B. 糖尿病の薬物療法について

血糖コントロールが糖尿病や合併症の進展予防に最も重要である。食事療法と運動療法などの生活習慣の改善が糖尿病治療の基本であるが、それでも十分な血糖コントロールが得られない場合に薬物療法が行われる。食事療法、運動療法が十分行われていない患者に薬物療法を行っても、十分な効果が得られないばかりでなく、肥満を助長し、動脈硬化に伴う大血管障害を進展させかねないと考えられるからである。ただし、薬物療法は血糖をコントロールするためのもので、疾患そのものの治療薬ではない。良好な血糖コントロールにより合併症の発症や進展を予防することが主目的である。

近年、さまざまな作用機序の経口糖尿病薬が使用できるようになり、個々の病態に応じたきめ細かな治療が可能になってきた。

## ①経口糖尿病薬の位置付け

- 2型糖尿病が主な治療対象になる。1型糖尿病に対してもインスリン療法の補助的な役割で使われることがある。
- 原則として、初診後、4～8週の食事療法と運動療法を励行しても血糖コントロールが不十分な場合に投与を開始する。
- 2型糖尿病は相対的なインスリン分泌不全、インスリン抵抗性、あるいはその両者によってもたらされる疾患である。日本人の場合、軽度の肥満（小太り）に伴う比較的弱いインスリン抵抗性と、それによりもたらされる膵 $\beta$ 細胞への過負荷の結果生じるインスリン分泌不全が糖尿病発症をもたらすことが多いと考えられている。
- 2型糖尿病の場合、食後血糖の上昇から始まり、インス

リンの分泌能が十分である場合には、空腹時血糖は上昇しにくい。その後、高血糖が持続すると、インスリンの分泌不全が重なり、空腹時血糖も上昇する。

- このように、2型糖尿病の病態は単一ではなく、複数の要素が複雑に関与している。そのためその治療も多様であり、患者個人の病態に適した薬剤を投与する必要がある。
- 図12-2に基本的な治療の流れを示す。
- 経口糖尿病薬は、主にインスリン分泌を促進（刺激）する薬剤、インスリン作用を促進する（インスリン抵抗性を改善する）薬剤、糖吸収を遅延させたり排泄を促進したりする薬剤に分類できる（表12-1）。インスリン分泌を促進する薬剤には、スルホニル尿素（SU）薬と速効型インスリン分泌促進薬（グリニド薬）とがある。また、血糖依存的にインスリン分泌を促進するDPP-4阻害薬があり、インスリン作用を促す薬剤としては、ビグアナイド（BG）薬とチアゾリジン（TZD）薬がある。糖吸収を遅延させる薬には、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬があり、糖の排泄を促進する薬にはSGLT2阻害薬がある（図12-3、4）。
- 速効型インスリン分泌促進薬と $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は主に食後の高血糖を改善する。
- 単剤での効果が不十分な場合には異なった作用機序の薬を組み合わせることで、より強い血糖降下作用が得られる（図12-4）。
- 2型糖尿病だからといって経口薬にこだわらず、糖毒性解除のために、比較的早い段階からインスリンが導入される症例もある。
- 一般に経口糖尿病薬は、糖尿病ケトアシドーシス、高血糖性高浸透圧性昏睡など、重篤な急性期症状を有する際には使用しない。また、妊娠中、授乳中の患者に対しても、胎児への移行、母乳への移行に対する安全性が確立していないことから使用しない（表12-2）。

② $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬

## a. 種類

現在わが国では、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬としてアカルボース、ボグリボース、ミグリトールが用いられている。アカルボースは $\alpha$ -グルコシダーゼだけでなく、アミラーゼ（多糖類を二糖類までに分解する酵素）の活性も阻害する。ミグリトールは他の2剤が阻害しないラクトースやトレハロースも阻害する。アカルボースとボグリボースが体内にほとんど取り込まれないのに対し、ミグリトールは小腸上部でおよそ半量が吸収されるなど、3薬剤には薬理作用の異なる点がある（図12-5）。

## b. 作用機序

でんぷんなどの糖質は消化管内で単糖類にまで分解されてはじめて吸収される。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、小腸粘膜に存在する $\alpha$ -グルコシダーゼ（二糖類を単糖

類に分解する酵素の総称)を阻害し、糖質の単糖類への分解を抑制するため、小腸上部だけでは糖質が吸収されずに、未消化の糖質は下部小腸へ移行する。その結果、糖質は十二指腸から回腸までの小腸全体でゆっくり消化吸収されることになり、食後の急峻な血糖上昇が抑制される(図12-6)。

### c. 適 応

食事療法や運動療法にて食前の血糖値が比較的良好にコントロールされているにもかかわらず、食後の過血糖が著しい症例に用いる。

他の糖尿病治療薬を投与されているにもかかわらず、食後の過血糖が是正されない症例に用いる。

### d. 用法用量

通常、1日量を3回に分けて、食直前に服用する(作用機序が消化管内における、消化酵素の競合阻害であるので、消化された糖質(単糖類)の吸収は阻害できないため、食直前に服用しないと効果が期待できない)。

### e. 服用を忘れたとき

食事をはじめて間もなく飲み忘れに気づいた時は、すぐに服用する。食後15分までならある程度の効果が期待できるとの報告もあるが、その後に服用してもほとんど効果は認められないので、飲み忘れた分は服用せず、次から決められたとおり服用する。

### f. 主な副作用

腹部膨満、放屁増加、下痢、重篤な肝機能障害など。

### g. 特 徴

- ①単独投与では、低血糖を起こす可能性は極めて低い。
- ①食直前に服用する。食前15分に服用してもほとんど効果がないので、服用したらすぐに食事を摂取する。
- ①空腹時血糖はさほど高くなく(126mg/dL未満)、食後に高血糖(200mg/dL以上)になるようなインスリン非依存の状態を示す例で適応となる。
- ②SU薬やインスリン治療例で、食後著しい高血糖がある場合に併用効果が期待できる。
- ②日本人は、糖質摂取量が多いので有用性は高い。
- ②糖質の吸収のみを遅延させるので、食事内容によって効果が異なる(例えば、糖質の少ない食事を摂取している場合、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を服用しても、たんばく質や脂肪の吸収には影響を与えないので、十分な効果を期待できない)。
- ④治療初期には消化不良による放屁、下痢が認められることがある(特に高齢者や腹部手術歴のある症例では腸閉塞などの重篤な副作用を引き起こすことがあり注意を要する)。低用量から開始し、漸増することでこの副作用をある程度軽減できる。また、投与を継続していると症状の軽減あるいは消失を認めることもあるため、患者への十分な情報提供が必要である。

②重篤な肝障害例が報告されており定期的な(月1回程度)肝機能検査が必要である。

②SU薬やインスリンとの併用により起こり得る低血糖に対しては、二糖類である砂糖ではなく、単糖類であるブドウ糖を摂取する。

注) 2009年、ボグリボース[商品名:ベイスン錠(OD)0.2]に対し、耐糖能異常に対する健康保険適用(耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制)が追加承認された。ただし、以下のような制約が課されている。①糖負荷試験(75gOGTT)の施行による耐糖能異常(=境界型)の診断が必須である、②食事療法および運動療法を3~6か月間行っても改善されない場合に限り、③高血圧症または脂質異常症(高トリグリセリド血症、低HDLコレステロール血症等)のどちらかを伴っている場合に限り。3番目については、「効能・効果」には、「高血圧症、脂質異常症、肥満、2親等以内の糖尿病家族歴のいずれかを有する場合」とされているが、保険適用は「高血圧症または脂質異常症のみ」であり、「肥満、2親等以内の糖尿病家族歴」では適用にならない点は要注意である。また、レセプトの摘要欄に耐糖能異常と判断した根拠(判断した年月日とその結果)、食事療法および運動療法を3~6か月間行っても改善されなかった旨を記載することが必要とされている。

### ③速効型インスリン分泌促進薬(グリニド薬)

a. 現在、ナテグリニドとミチグリニドおよびレパグリニド(商品名:シュアポスト)が発売されている。ナテグリニドはフェニルアラニンの、ミチグリニドはベンジルコハク酸の誘導体であり、レパグリニドはSU薬のグリベンクラミドに部分的に類似した構造を持つ。

### b. 作用機序

SU薬と構造上の類似性は低いにもかかわらず、SU薬と同様に $\beta$ 細胞上のATP依存性Kチャネルの構成要素であるSU受容体に結合し、Kチャネルを閉鎖することにより細胞の脱分極を促し、インスリン分泌を刺激する。吸収が速やかで、SU受容体に結合している時間も短いことで、 $\beta$ 細胞の疲弊を招くことなく食後の高血糖を是正する。

### c. 適 応

2型糖尿病における食後血糖の改善に用いる。ただし、食事療法、運動療法を行っている患者で十分な効果が得られない場合、または食事療法、運動療法に加えて、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬を使用している患者で十分な効果が得られない場合に用いる。

### d. 用法用量

毎食直前(10分以内)に服用する。食後の服用では、速やかな吸収が得られず効果が減弱する。また、作用発現までの時間が短く(約30分)、食前30分の服用では食事開始前に低血糖を誘発する可能性がある。

### e. 服用を忘れたとき

飲み忘れに気づいても、服用しない。食直前に服用しないと効果が減弱するため、次回から、決められたとおり服用する。

## f. 主な副作用

低血糖、消化器症状など

## g. 特徴

- ⑦SU薬に比べて、作用発現までの時間が短く食後の高血糖を抑制する。
- ⑧インスリン分泌刺激作用はSU薬ほど強くないが、効果が速く現れ、持続しない（ナテグリニド、ミチグリニドの効果は約3時間でほぼ消失する。レパグリニドはこれより若干長い）。
- ⑨食後の追加分泌のみを補うことが可能で、健常人に近いインスリン分泌動態の再現に役立つと期待されている。
- ⑩SU薬と併用しても効果は期待できない（SU薬の方が、より強固にかつ長時間SU受容体に結合するため）。
- ⑪BG薬やチアゾリジン薬との併用は効果的と考えられる。また、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬との併用により、更なる食後高血糖の改善も期待できる。
- ⑫ビグアナイド（BG）薬

## a. 種類

1950年代にフェンホルミン、ブホルミン、メトホルミンの3種類が発売されたが、フェンホルミンによる致死的な乳酸アシドーシスが高率に誘発されたため、フェンホルミンは発売が中止され、その他のBG薬もその使用が敬遠されていた。

しかし、1970年代より欧米でBG薬が再評価され始めた。その後、UKPDSにより肥満2型糖尿病においてメトホルミンが空腹時血糖値、HbA1cの改善とともに、糖尿病関連のイベント発生を有意に抑制するという結果が示されたことで、メトホルミンは肥満2型糖尿病に対する第一選択薬として認知されるようになり、メトホルミンの使用頻度は一気に高まった。現在、わが国ではメトホルミンとブホルミン（商品名：ジベトスB、ジベトンS腸溶錠）が使用されているがブホルミンの使用は限定的である。

## b. 作用機序

BG薬の作用として、①肝臓で糖新生を抑えることにより、血糖値を下げる（肝臓のインスリン抵抗性改善）、②末梢組織でのインスリン感受性の改善、③消化管からの糖吸収の抑制効果をもつとされる。

多様な作用を有するにもかかわらずBG薬の分子標的は長年不明であったが、BG薬が肝臓や骨格筋での糖代謝、脂肪酸代謝を調節するAMPキナーゼ（AMPK：AMP-activated protein kinase）を活性化することが2001年に報告された。

BG薬のひとつであるメトホルミンは、肝のAMPキナーゼ活性を促進し、脂肪酸酸化の活性化、脂肪酸合成の抑制、糖新生の抑制に作用する（図12-7）。骨格筋においてもAMPキナーゼを活性化し、糖の取り込み、

脂肪酸酸化を促進するがその程度は強くないとされる。

近年、AMPキナーゼを介さない作用機序として、肝細胞内でのcAMP産生を減少させることによって、肝におけるグルカゴン作用に拮抗することが示された。ただし、この作用を発揮するには、1日1,000mg以上の服用が必要とされている。さらに、メトホルミンがグリセロールリン酸シャトルを非競合的に阻害することで、NAD<sup>+</sup>に比しNADHが優位となり、肝での糖新生を抑制する可能性、acetyl-CoA carboxylase1の抑制を介してミトコンドリア内の脂肪酸濃度を低下させ、インスリン抵抗性を改善する可能性が示されている。その他にも、メトホルミンは胆汁酸輸送担体（ASBT）の働きをブロックし、再吸収されずに増えた胆汁酸が腸のL細胞の受容体に結合してGLP-1の分泌を高めること、吸収前のメトホルミンが十二指腸におけるAMPキナーゼを活性化し、腸-脳-肝神経軸を介した肝の糖産生を抑制する可能性など、現在も作用機序の全容は解明途上である。

## c. 適応（表12-3）

肥満を有する2型糖尿病が第一適応である。

## d. 用法用量

メトホルミンの場合、1日500mgより開始し、1日750mgから1500mgを標準とし、最大2250mgまで投与可能である。

## e. 服用を忘れたとき

次の服用が近い場合は服用せず、次の服用から決められた量を服用する。

## f. 主な副作用

消化器症状（食欲不振、悪心・嘔吐、下痢、便秘等）、乳酸アシドーシス（腎機能低下症例や高齢者では、乳酸の排泄が低下しており、特に注意が必要）など。

## g. 特徴

- ⑬若・中年のインスリン非依存の病態にある肥満合併例が良い対象となる。ただし、BG薬には消化管からの糖吸収を抑制する作用もあるので、必ずしもインスリン抵抗性や肥満を伴っていなくてもその効果が期待できる。
- ⑭SU薬の効果不十分例にも併用にて効果を認める場合が多い。
- ⑮インスリン分泌促進作用はなく、単独では低血糖の危険性は極めて低い。
- ⑯血糖降下作用は穏やかである。
- ⑰開発が古いこともあり、安価である。
- ⑱肝のインスリン抵抗性改善効果に加えて、脂肪肝や非アルコール性脂肪肝（Non alcoholic steatohepatitis NASH）の改善作用があることが報告されている。
- ⑲乳酸アシドーシス発現事例のほとんどは添付文書において禁忌や慎重投与とされている症例への不適切な使用であり、本来適正に使用すれば乳酸アシドーシスのリスクは

低い薬剤である。(表12-4)

- ④ヨード造影剤と併用すると乳酸アシドーシスを起こす可能性がある。BG薬の腎排泄が減少し血中濃度が上昇するためと考えられている。併用する場合は、BG薬の投与を一時的（造影剤施行前後48時間程度）に中止する等の処置が必要である。

#### ⑤チアゾリジン（TZD）薬

##### a. 種類

現在、ピオグリタゾンが発売されている。

##### b. 作用機序

脂肪細胞の分化に重要な役割を負っている核内受容体型転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)  $\gamma$  に結合し、大型脂肪細胞の減少と小型脂肪細胞の増加、脂肪細胞からのアディポネクチンの分泌増加、TNF- $\alpha$  の産生抑制など、脂肪細胞への直接作用および「アディポサイトカイン」を介する作用により効果を発揮すると考えられている(図12-8)。

また、骨格筋、肝への直接作用があることも想定されているが、その機序は明かにされていない。  
インスリン抵抗性を有すると考えられる症例においてより効果が期待できる。

##### c. 用法用量

1日1回15～45mgを朝食前または朝食後に服用する。  
女性では浮腫の発現が多く、少量でも有効性が認められるため、1日1回15mgから投与を開始することが望ましい（高齢者も15mgからの投与開始が勧められる）。

##### d. 服用を忘れたとき

お昼に気づいた時は、朝の分を服用してもかまわないが、それ以降に気づいた時は、忘れた分は服用せず、次から決められたとおりに服用する。

##### e. 主な副作用

浮腫、心不全、肝機能障害、貧血など

浮腫は比較的高頻度に認められる副作用で8%前後に認められる。特に女性に頻度が高い。塩分摂取の制限がその予防に有効である。心疾患を持つ患者や高齢者では心不全を憎悪することがあり、注意を要する。心不全患者や心不全の既往のある患者への投与は禁忌である。また、女性において骨折の発現頻度が上昇することがいわれており注意を要する。

TZD薬による浮腫の機序のすべてが解明されていないが、腎臓におけるナトリウム選択的イオンチャネルであるEnac- $\gamma$  の作用を阻害し、Naの再吸収が亢進することがその一因としてあげられている。

##### f. 特徴

- ⑦インスリン抵抗性は特に肥満症例に多いので、この薬剤の良い適応になる。しかし、非肥満例でも有効例は少ない。むしろ、肥満者は食事療法が守れていない場合

が多いので、服用後に体重増加を来す可能性が高い。

- ④基本治療を守れないと肥満を助長する。  
⑤インスリン分泌促進作用はないため、単独投与では低血糖の危険は少ない。  
⑥インスリン抵抗性は高脂血症、高血圧症、動脈硬化のリスクファクターであり、高脂血症などの合併症の改善効果も期待できる。  
⑦SU薬やインスリン治療中でインスリン抵抗性のため治療効果が十分現れない例に併用効果が期待できる。  
⑧海外で実施した糖尿病患者を対象とした疫学研究において、ピオグリタゾンによる膀胱癌の発生リスクの増加が懸念されている。そのため、膀胱癌治療中の患者には投与を避ける。また、長期に漫然と投与しないことが重要である。

#### ⑥スルホニル尿素（SU）薬

##### a. 種類

SU薬は古くから糖尿病の治療に用いられており、経口薬の中心的役割を果たしてきた。表12-1に示すようなSU薬が使用されているが、主に使用されているのは、グリメピリド、グリベンクラミド、グリクラジドである。

種々の作用をもった経口薬が登場してきているが、それでも今なお最も汎用されているのは、血糖降下作用が確実で、低血糖以外の副作用が極めて少なく、安価で使いやすいことがあげられる。

##### b. 作用機序

膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を促進して、血糖降下作用を発揮する。その作用機序は、グリニド系薬と同様に膵 $\beta$ 細胞のSU受容体に結合して発揮される（図12-9）。SU薬の効果の強さや作用時間はSU受容体への結合力や血中半減期などにより規定される。グリメピリドの血中半減期は1.5時間とグリベンクラミドの2.7時間に比し短い、血糖降下からみた作用時間は、ほぼ同等と考えられている。これは、グリメピリドがインスリン分泌促進作用以外にインスリン抵抗性改善作用を併せ持つためと考えられている。

##### c. 適応

インスリン分泌能が残存している2型糖尿病

##### d. 用法用量

12時間以上作用が持続するものが多いため、1日1回または2回に分けて食前または食後に投与する。必ず少量（1錠または0.5錠）から開始し、必要に応じて漸増し維持量を決定する。SU薬ごとに最大投与量が決められているが、使用量はできる限り少量にとどめるようにする。特に、コントロール不良症例に対する多量のSU薬は、かえって $\beta$ 細胞を疲弊させ二次無効を惹起させるため、早めに他の薬剤との併用やインスリンに切り換えて $\beta$ 細胞機能の保護を図る。

### e. 服用を忘れたとき

食前の指示を忘れて、食後に気がついた場合はすぐに服用する。それ以外の場合は、個々の症例に応じて判断することが必要であり、主治医に確認する。あらかじめ、服用を忘れたときの対応方法の指示を主治医から得ておくことが望ましい。状況が不明な場合は飲み忘れた分は服用せず、次の服用分から決められた量（2回分を服用しない）を服用する（朝の分の飲み忘れをお昼に気が付いた時、お昼に服用しても多くの場合支障はないが、規則正しく服用することの重要性を強調するために、決められたとき以外は服用しないように指導することが多い。また、ほとんどのSU薬の最高血中濃度到達時間は2～4時間であり、昼に朝の分を服用した時、夕食との間隔が長くなると、夕食前に低血糖症状を起こす危険性が高くなる）。

### f. 主な副作用

低血糖以外のSU薬の副作用は極めて少ない。まれに消化器症状、造血器障害、光線過敏症などの皮膚症状などがみられる。肝・腎障害のある患者や高齢者では遷延性低血糖を起こしやすいので注意が必要である。

### g. 特徴

- ⑦自己のインスリン分泌能が比較的保たれており、食事療法、運動療法によっても十分良好な血糖コントロールが得られないインスリン非依存状態の患者に用いる。
- ⑧インスリン抵抗性の強い肥満例などでは有効でない例が多い。
- ⑨複数のSU薬の併用は治療上意味が無い。
- ⑩投与初期から無効である場合（一次無効）、あるいは投与後しばらくは有効でも投与中に臨床効果がなくなる場合（二次無効）がある。二次無効には様々な原因がある（表12-5）が、最も多い原因と考えられるのは、食事・運動療法の不徹底による血糖コントロールの悪化である。二次無効例であっても、一時的にインスリン治療に切り換えβ細胞内の代謝を回復させることで、再びSU薬が有効になる症例があるので、早めのインスリン治療が推奨されている（表12-6）。
- ⑪基本治療が不十分な場合には、インスリン分泌促進効果により肥満を助長し、太りやすい。
- ⑫インスリン療法への切り替え

2型糖尿病患者であっても、1型糖尿病と同じように、インスリン作用不足の解消にインスリン療法は有効である。

従来、2型糖尿病の重篤な合併症を有する症例や感染症、手術、妊娠時、重篤な肝機能・腎機能障害時にはインスリンの適応とされてきた。最近では、合併症の発症、進展予防のためにも、より早期にインスリン療法に切り替える症例が増えてきた。また、SU薬の二次無効例においても、経口薬の治療にこだわらず、インスリン療法に切り替え、

高血糖による悪循環を断ち切るにより、再び経口薬による治療に変更が可能である（図12-10）。

この場合のインスリン療法は、内因性インスリン分泌能がある程度残存する場合（24時間尿中CPR 20  $\mu$ g以上）には、速効型インスリンによる追加分泌量の補充を、内因性インスリン分泌能が少なく、空腹時血糖値が高い場合にはインスリン基礎分泌も補充する必要がある。

### ⑧DPP-4阻害薬（グリプチン薬）

#### a. 種類

DPP-4（dipeptidyl peptidase-4）阻害薬は新たな作用機序を持つ薬剤であり、2009年発売のシタグリプチンを皮切りに、ビルダグリプチン、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチン、アナグリプチン、サキサグリプチン、トラレグリプチン、オマリグリプチンの9製剤+**合剤7剤**が発売されている。

#### b. 作用機序と特徴（図12-11）

GIPおよびGLP-1はタンパク分解酵素のDPP-4によって分解される。DPP-4阻害薬はDPP-4を阻害することで内因性のインクレチン濃度を2～3倍に増加させ、血糖依存的にインスリンの分泌を促進するとともにグルカゴンの分泌を抑制して血糖コントロールを改善する。

#### c. 適応

2型糖尿病

ただし、薬剤によって併用薬の条件が異なることに注意する。

#### d. 用法用量

ビルダグリプチン、アナグリプチンは1日2回、その他は1日1回、食前または食後に服用する。シタグリプチン、アログリプチン、サキサグリプチンは腎排泄であるため、中等度以上の腎機能障害がある場合、用量を減量する必要がある。また、アナグリプチンは一部腎臓から排泄されるため、重度の腎機能障害がある場合は慎重投与とされる。リナグリプチンは胆汁排泄であるため、腎機能障害がある場合でも通常用量を投与可能である。テネリグリプチンは一部腎臓からの排泄であるが、腎機能障害がある場合でも通常用量の投与が可能とされる。トラレグリプチン、オマリグリプチンは週に1回投与する製剤となっている。いずれも腎機能低下時には投与量の調節が必要となる（詳細は表12-7を参照）。

### e. 服用を忘れたとき

数時間以内ならすぐに服用しても良いが、規則正しい服用習慣をつけるためにも次の服用から決められた量を服用する（2回分をまとめて服用しない）。

### f. 主な副作用

急性膵炎や腸閉塞が市販後に報告されており、急性膵炎の初期症状である持続的な激しい腹痛・嘔吐等が現れた場合にはすぐに医師の診察を受けるよう指導する。

また、腹部手術の既往または腸閉塞の既往のある患者では腸閉塞を起こす恐れがあるため注意が必要である。

### g. 特徴

DPP-4阻害薬を単独で使用情况の場合のHbA1cの低下は0.6～1.0%程度との報告が多く、中等度の血糖降下作用を持つとされる。また、単独投与における低血糖のリスクは低く、体重増加もないとされている。ただし、他の血糖降下薬との併用では低血糖を生じる可能性があり、特にSU薬との併用においては、重篤な低血糖の事例が報告されているため、DPP-4阻害薬と併用する際にはSU薬の減量が必要である。

## ⑨GLP-1受容体作動薬および持続性GIP/GLP-1受容体作動薬

### a. 種類

GLP-1受容体作動薬：リラグルチド（商品名ビクトーザ）、エキセナチド（商品名バイエッタ、ビデュリオン）、リキシセナチド（商品名リクスマ）、デュラグルチド（商品名トルリシティ）、セマグルチド（商品名オゼンピック、リベルサス）なお、ビデュリオン、トルリシティ、オゼンピック、リベルサスは持続性の製剤である持続性GIP/GLP-1受容体作動薬：チルゼパチド（商品名マンジャロ）リベルサスのみが経口薬で他は皮下注射製剤である（表12-8）。

### b. 作用機序（図12-11）

GLP-1は、食後など血糖上昇時にのみβ細胞からのインスリン分泌を促進し、α細胞からのグルカゴン分泌を抑制する（膵作用）。GLP-1はDPP-4により速やかに分解されるが、GLP-1受容体作動薬はDPP-4の作用を受けにくいように工夫されており、薬理学的な濃度でその作用を発揮する。そのため様々な副作用を示すが、とくに中枢神経作用により食欲低下、体重減少作用を示すことが注目されている。また、膵β細胞の保護作用や増殖作用も期待されている。

### c. 適応

2型糖尿病。

ただし、薬剤によって併用薬の条件が異なることに注意する（表12-8参照）。

### d. 用法用量（商品名で記載）

ビクトーザ：0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1日1回0.3mgから開始し、1週間以上の間隔で0.3mgずつ増量する。

バイエッタ：1回5μgを1日2回朝夕食前に投与。1か月以上の経過観察を行い、効果不十分な場合には1回10μg、1日2回に増量可能。

ビデュリオン：2mgを週1回皮下注射する。

リクスマ：20μgを1日1回朝食前に皮下注射する。1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μgに

増量する。1日20μgを超えないこと。

トルリシティ：週に1回、きまった曜日に0.75mgを皮下注射する。

オゼンピック：週1回0.5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回0.25mgから開始し、4週間投与した後、週1回0.5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回0.5mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、週1回1.0mgまで増量することができる。

リベルサス：3mg錠、7mg錠、14mg錠がある。1日1回3mgから開始し、4週間以上投与した後、1日1回7mgに増量する（維持量）。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1日1回7mgを4週間以上投与しても効果不十分な場合には、1日1回14mgに増量することができる。本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、本剤は、1日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態のコップ約半分の水（約120mL以下）とともに3mg錠、7mg錠又は14mg錠を1錠服用する。また、服用時及び服用後少なくとも30分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避ける。分割・粉碎及びかみ砕いて服用してはならない。

マンジャロ：週1回5mgを維持用量とする。ただし、週1回2.5mgから開始し、4週間投与した後、週1回5mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5mgで効果不十分な場合は、4週間以上の間隔で2.5mgずつ増量できる。ただし、最大用量は週1回15mgまでとする。

### e. 主な副作用

悪心・嘔吐、下痢・便秘などの消化器症状が主な副作用である。消化器症状は経過とともに消失、軽減すること多いが、急性膵炎の発生が報告されており腹痛を伴う場合などには注意を要する。膵炎の既往のある患者への投与は注意が必要。

### f. 特徴

血糖降下作用はHbA1cで1.3～1.7%程度低下する。バイエッタやリクスマといった短時間作用型の製剤は主に食後の血糖上昇を抑える。一方、トルリシティ、オゼンピック、リベルサス、マンジャロなど長時間型の製剤は空腹時血糖をより低下させる。近年、心血管リスクを軽減させる可能性も報告されている。単独投与では低血糖のリスクは極めて低いが、高齢者や腎機能低下時にSU薬と併用する場合には低血糖に注意が必要である。GLP-1受容体作動薬はインスリンの代替薬ではないため、インスリン治療中の患者においては、インスリン依存状態であるかの評価を行ったうえで、使用の可否を判断する。

## ⑩SGLT2阻害薬

### a. 種類

SGLT (sodium-glucose cotransporter：ナトリウム-

グルコース共輸送体) 2阻害薬として、イプラグリフロジン、ダバグリフロジン、ルセオグリフロジン、トホグリフロジン、カナグリフロジンが2014年に、エンパグリフロジンが2015年に発売された。

## b. 作用機序

腎糸球体では血糖値に依存してグルコースが濾過され、通常健常者では1日約180gのグルコースが濾過される。濾過されたグルコースのうち約90%は近位尿細管前半部のSGLT2により再吸収され、残りはすべてSGLT1で吸収される。SGLT2阻害薬はグルコースの再吸収を阻害し尿糖として排泄することで血糖値を低下させるが(図12-12)、SGLT1の代償機構のため、濾過されたグルコースの全量が排泄されるわけではなく、健常者では1日約60gの尿糖が排泄される。作用機序から、腎機能が低下している症例では効果が減弱～消失する。

## c. 適応 2型糖尿病、1型糖尿病※

※スーグラ(イプラグリフロジン)、フォシーガ(ダバグリフロジン)が1型糖尿病に適応を有する。

## d. 用法用量(表12-9参照)

イプラグリフロジン、ダバグリフロジンを1型糖尿病に用いる際は、必ずインスリンとの併用を行う。併用の際には、インスリンの量を15%程度減量することが推奨されるが、DKAの発現に注意を要する。

## e. 主な副作用

多尿による脱水、尿中グルコースの増加による尿路感染症や性器感染症(女性に多い)、筋肉量の低下(サルコペニア)、皮疹など。皮疹は投与1~2週間以内の発現が多く投与初期には特に注意が必要である。

## f. 特徴

尿糖排泄により、インスリンの分泌を介さず血糖を低下させ、単独の使用では低血糖のリスクは低いと考えられる。強制的なカロリーオフの薬剤であり、血糖低下に加えて体重減少が最も期待される薬剤である。メタボ体型の比較的若年の患者が良い適応となる。血糖降下作用や体重減少効果以外にも腎保護作用や心保護作用に関する効果が報告されており、注目されている。脱水のリスクがあるため、水分補給が大切であり、シックデイには服薬を中止する必要がある(表12-10参照)。

## ⑪ イメグリミン塩酸塩(商品名 ツイミーグ)

### a. 種類

グルコース濃度依存的インスリン分泌促進作用及びインスリン抵抗性改善作用により、血糖降下作用を発揮する薬剤として、ツイミーグが2021年に世界で初めて日本で発売された。

### b. 作用機序

NAMPT(NAD<sup>+</sup>合成系酵素)遺伝子、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iへの作用を介して、膵β細胞における

グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用(糖新生抑制・糖取り込み能改善)という2つのメカニズムで血糖降下を示します。これらの作用にはミトコンドリアを介した各種作用が関係していると推定されます。

### c. 適応

2型糖尿病

### d. 用法用量

1回1000mgを1日2回朝、夕に経口投与する。

### e. 主な副作用

重大な副作用としては低血糖、主な副作用としては消化器症状(悪心・下痢・便秘)などがある。

### f. 特徴

グルコース濃度依存的なインスリン分泌を促す膵作用と、肝臓・骨格筋での糖代謝を改善する膵外作用(糖新生抑制・糖取り込み能改善)という2つのメカニズムで血糖降下を示す新しいタイプの薬剤である。これまで、インスリン分泌を促進する薬剤とインスリン抵抗性を改善する2つの薬剤を投与しなかったケースでも、患者によってはイメグリミン1剤で良好な血糖コントロールが期待できる可能性がある。

## ⑫ まとめ

2型糖尿病の薬物療法は、新規作用機序の薬剤が相次いで発売になり、選択の幅が広がり、病態やインスリン分泌動態に合わせた治療が可能になってきた。

薬剤を適切に選択し、組み合わせることで、健康な人に近いインスリン分泌動態を再現し、無駄なインスリン分泌や膵β細胞の疲弊を来さない薬物療法の実践が期待される。

## 2. インスリン

### A. インスリンの歴史

インスリンの発見は、1869年ドイツ・ベルリンの医学生Langerhansが膵臓に特別な構造の細胞を発見したことに始まる。それから20年後の1889年、やはりドイツで糖尿病の研究をしていたMinkowskiとMehringが、膵臓を摘出した犬が糖尿病を発症したことから「膵臓には体内の糖の消費のための何らかの機能がある」という歴史的な発見をした。それ以来、その物質を単離しようとする試みが30年余に渡り続けられたが、初めて成功したのは1921年、カナダ・トロント大学卒業の医師Bantingとトロント大学医学生のBestであった(図12-13)。彼らは犬の膵管を結紮して、5~6週間後に変性した膵臓を取り出してインスリンを抽出した。その後、ウシから抽出されたインスリンが翌1922年に1型糖尿病の14歳の少年(Leonard Thompson)に臨床使用され、劇的な効果を示した。そして1923年に世界で初めてのインスリン製剤

アイレチンが発売された。それまで糖尿病の治療としては、食事を極端に制限してインスリンの消費を抑える飢餓療法のみが行われ、他にこれといった有効な治療法はなく患者はやせ衰えただけを待つのみという悲惨な状況であった。インスリンの投与により、このような末期症状が劇的に改善し、糖尿病性昏睡による死亡も激減した（図12-14）。糖尿病治療におけるインスリン発見の意義は非常に大きなものであり、ペニシリンの発見などと並ぶ20世紀最大の医学上の発見と言われている。また、この発見に対してBantingとトロント大学主任教授のMacleodに1923年ノーベル生理学・医学賞が与えられた。

## B. インスリン製剤

### ①インスリン製剤の分類

#### a. 液の性状

水溶性（透明）または不溶性（白濁）

本来、精製されたインスリンは水溶性で透明である。白濁した製剤は、インスリンの作用時間の持続化や安定化のために硫酸プロタミンや亜鉛などを添加したものである。作用時間が長くなるのは、溶媒内で互いに結合し6量体を形成しているインスリンが、皮下で単量体に解離するのを遅らせて、血中に入るまでの時間が長くなるからである。

#### b. 動物種による違い

ヒトインスリンの登場前には動物インスリン（ウシ、ブタ）（図12-15）が使用された。ウシインスリンはアミノ酸が3個、ブタインスリンはアミノ酸1個がヒトインスリンの構造と異なっていた。ヒトインスリンは、その前駆体（ヒトインスリンができる一歩手前の物質）の遺伝子を酵母や大腸菌に組み込んで生産する。今はこのような遺伝子工学の技術によって、大量にヒトインスリンが生産されるようになり、動物インスリンは現在使用されていない。ヒトインスリンの登場により、インスリンによるアレルギーや抗体の副作用（注射部位の皮下脂肪が萎縮し、へこんでしまうリポアトロフィーという現象）の頻度はかなり減少した。

#### c. インスリンの種類（図12-16、表12-11）

- 作用の発現と作用時間から超速効型、速効型、中間型、混合型、配合溶解型、持効型に分けられる。
- 超速効型、持効型、配合溶解型、および混合型の一部には遺伝子組み換え技術により、インスリンの構造を変化させたインスリンアナログが用いられている。

#### ⑦超速効型インスリン（図12-17～19）

- 2001年に、インスリンリスプロ（ヒューマログ注）とインスリンアスパルト（ノボラピッド注）が、2009年にインスリングルリジン（アピドラ注）が、2018年にインスリンリスプロ（ヒューマログ注ミリオペンHD）が

発売された。更に、2020年2月にはインスリンアスパルト（フィアスプ注）が、2020年6月にはインスリンリスプロ（インスリンリスプロBS注、ルムジェブ注、ルムジェブ注HD）が発売となっている。BSはbiosimilar（バイオ後続品）の略で、先行バイオ医薬品と同等/同質の品質、安全性及び有効性を有する医薬品として、異なる製造販売業者により開発された医薬品である。HDはhalf doseの略で、0.5単位刻みで投与量を調節できる製剤である（通常は1単位刻み）。

- ラベルカラーはワインレッド（ヒューマログ注）・青（ヒューマログ注HD）・オレンジ（ノボラピッド注）・青／黄（アピドラ注）・黄（フィアスプ注）・紺（ルムジェブ注）・薄だいたい（ルムジェブ注HD）。
- インスリンリスプロはB鎖C末端の2つのアミノ酸（28位のプロリンと29位のリジン）を丁度入れ替えたような構造を、またインスリンアスパルトは、B鎖の28位のプロリンをアスパラギン酸に置き換えた構造である。インスリングルリジンはB鎖3位のアスパラギンをリジンに、B鎖29位のリジンをグルタミン酸に置換した構造である。製剤中に単量体を多く含むことにより、皮下注射後のピークがリスプロより速く、作用時間も短くなった製剤である。
- アミノ酸組成を変えているため、正確にはもはやインスリンではなく、インスリンアナログと呼ばれる。
- フィアスプ注は、インスリンアスパルトにニコチン酸アミドを添加剤として加えることにより、皮下投与後速やかに吸収され、作用発現時間がノボラピッド注より速くなった製剤である。
- ルムジェブ注は、インスリンリスプロに添加剤としてトレプロスチニル及びクエン酸を加えた新規の超速効型インスリン製剤で、トレプロスチニルにより注射部位の局所血管が拡張し、また、クエン酸により血管透過性が充進することで、ヒューマログよりもインスリンリスプロの吸収が速くなり、その血糖降下作用の発現が早くなると考えられている。
- 通常、インスリンは製剤中で6量体を形成しており、皮下に投与後、徐々に単量体に解離し、毛細血管に移行するが、超速効型インスリンは6量体の形成が弱く、速やかに単量体になるため、毛細血管への移行が速い。
- 皮下注射後0.5～1時間でピークとなり、4時間ぐらいで血糖降下作用はすみやかに消失する。
- 食直前投与により、生体の追加インスリン分泌動態を模倣できる。
- フィアスプ注は、食事開始時投与を行う製剤だが、患者の生活習慣や状態により必要な場合は食事開始後投与（食事開始から20分以内）を柔軟に選択できる。
- ルムジェブ注は、通常、食事開始時（食事開始前の2分

以内)。必要な場合は食事開始後（食事開始から20分以内）」の投与とすることもできる。

- 注射直後に食べてよい超速効型インスリンの登場はライフスタイルに柔軟性をもたらしたが、フィアスプ注、ルムジェブ注の登場により、健康な人のインスリン分泌により近いインスリン動態が期待できるようになった。
- 速効型インスリンに代わり、強化インスリン療法に好んで用いられる。

#### ④速効型インスリン

- ノボリンR、ヒューマリンRがある。
- R=Regular：レギュラー。
- ラベルカラーは黄色。
- 中性溶解製剤で透明であり、静脈内投与が認められているインスリンでもある。
- 皮下注射後30分たないと血中のインスリン濃度が上昇しないため、食前30分前に投与する必要がある。
- 皮下注射後1時間でピークとなり、7時間血糖降下作用は持続する。
- 強化インスリン療法に用いられる。
- 糖尿病ケトアシドーシス、手術時などの血糖コントロールを急ぐ場合に用いられる。
- ヒューマログ注ミリオペンHDは、これまでのヒューマログ注ミリオペンが1単位刻みであったのに対し、0.5単位刻みで打てるようになった。
- ルムジェブ注ミリオペンHDも、0.5単位刻みで打つことが出来る製剤である。
- フィアスプ注は、ニコチン酸アミドを添加剤として加えることにより、皮下投与後速やかに吸収され、作用発現時間がノボラピッド注より速くなった製剤である。

#### ⑤中間型インスリン

- NPH製剤（ノボリンN、ヒューマリンN）がある。
- N=Neutral：ニュートラル。
- インスリンに持続化剤として硫酸プロタミンを、安定剤として酸化亜鉛を加えているために白濁している。
- ラベルカラーは黄緑色。
- 皮下注射後6～7時間でその効果はピークとなり、18～24時間血糖降下作用を有する。
- フィアスプ注は、食事開始時投与を行う製剤だが、患者の生活習慣や状態により必要な場合は食事開始後投与（食事開始から20分以内）を柔軟に選択できる。

#### ⑥混合型インスリン

- イノレット30R、ノボリン30R、ヒューマリン3/7注は、速効型インスリンと中間型の組み合わせである。
- 速効型を含むため30分で作用が発現する。
- ノボラピッド30ミックスは超速効型インスリンと中間型インスリンの混合比率が30%と70%の製剤である。
- ヒューマログミックス25注は超速効型インスリンと

中間型インスリンの混合比率が25%と75%の製剤である。

- ヒューマログミックス50注は超速効型インスリンと中間型インスリンの混合比率が50%と50%の製剤である。
- 30R、3/7のラベルカラーは茶色、ノボラピッド30ミックスは青色。
- ヒューマログミックス25注のラベルカラーは黄色。
- ヒューマログミックス50注のラベルカラーは赤色。
- 朝、夕の2回注射法として使用されるほか、朝、昼、夕3回注射法の一部～全部に使用されることが多い。
- 混合型インスリンは使用前によく混和し、均一化してから使用する。とくにノボラピッド30ミックスの初回使用時には十分な混和が必要である。

#### ⑦配合溶解型インスリン

- 配合溶解型インスリンとして、インスリンアスパルト30%とインスリンデグルデク70%を配合したライゾデグ配合注がある。
- ライゾデグ注は2015年に発売された。
- ライゾデグ配合注は、混合型インスリンと異なり、透明で懸濁の必要がない。
- ラベルカラーはスカイブルー

#### ⑧持効型インスリン（図12-20～22）

- 持効型溶解インスリンアナログ製剤としてインスリン グラルギン（ランタス注、ランタスXR注、インスリン グラルギンBS注）とインスリンデテミル（レベミル注）、インスリンデグルデク（トレシーバ注）がある。
- インスリン グラルギンは、ヒトインスリンのA鎖21位をアスパラギンからグリシンに置き換え、B鎖C末端の31位、32位に2個のアルギニンを付加したインスリンアナログである。
- 等電点を約pH5.5から約pH6.7に移行させたことで、皮下のpH7.4で等電点沈殿を起こすため、インスリンの吸収が緩徐でその程度がほぼ一定である。
- ほとんどピークを示さず、24時間安定したインスリンの吸収が得られるため、1日1回の投与で基礎分泌を補うことができる。
- ランタス注は2003年に発売された。
- インスリン グラルギンBS注は、2015年に日本イーライ・リリー社、2016年に富士フイルムファーマ社がそれぞれ発売した。
- インスリン グラルギンBS注は、先行品（ランタス注）と同等の品質、有効性、安全性が確認され、生物学的同等性があるものとして承認された医薬品で、価格も先行品より安く抑えてある。
- ランタスXRは、ランタスを3倍濃縮した製品で、2015年に発売された。
- 濃縮することにより、同一単位数でも液量がランタス注の1/3ですみ、平坦で24時間を超える血糖プロ

ファイルを示すようになった。

- ランタスXR注1本1.5mL450単位。
- いずれも無色澄明な液体であり、速効型や超速効型インスリンと間違えないように注意する。
- インスリンデテミルは2007年に発売された。本製剤は中性でランタスよりも注射時の痛みが少ない。B鎖30位のスレオニンを削除し、B鎖29位のリジンに脂肪酸のミリスチン酸を付加したインスリンアナログである。
- 脂肪酸は体液中のアルブミンと非常に結合しやすい。したがって、インスリンデテミルは注射部位の組織液中のアルブミンと結合し、ある程度停滞したのち血液中に拡散され、ゆっくりと末梢組織に到達する。
- インスリンデテミルの作用持続時間はグルルギンに比べ短いようである（図12-22）。
- インスリンデグルデクは2013年に発売された。ヒトインスリンのB鎖30位のトレオニン残基を欠損させ、B鎖29位のリジン残基にグルタミン酸をスペーサーとしてヘキサデカン二酸と結合させ、作用の持続化（42時間超）を図った持効型溶解インスリンアナログ製剤である（図12-20）。
- インスリンデグルデクは、投与後に皮下組織において可溶性で安定したマルチヘキサマーとして一時的にとどまり、モノマーはマルチヘキサマーから徐々に解離するため、皮下投与部位から緩徐かつ持続的に血中へ移行し、長い薬物動態及び薬力学的プロファイルをもたらす。また、本製剤は1日1回の投与で夜間低血糖発現リスクを高めずに血糖コントロールを改善する。

#### d. インスリンの単位

- バイアル製剤は、1mLあたりインスリン量が100単位である（U-100）。
- ペン型カートリッジ製剤も殆どが1mLあたり100単位（U-100）であるが、ランタスXRのみは1mLあたり300単位（U-300）である。
- バイアル製剤はシリンジ専用 カートリッジ製剤はペン専用。
- カートリッジ製剤は使い回ししない（個人個人で使用する事）

#### e. 添加剤

- インスリン製剤には緩衝剤、保存剤、等張化剤、持続化剤、安定剤が添加されており、インスリンそのものだけでなくこうした添加剤にアレルギー反応を起こすことがある。

### C. インスリン注射器の種類

#### ①インスリン専用使い捨てプラスチックシリンジ

- ディスポシリンジ（バイアル製剤）

#### ②ペン型インスリン注入器

- 詳しくは表12-12の一覧を参照。
- いずれの場合でも専用針は毎回取り替える。
- フレックスタッチは他のデバイスと違い、注入ボタンが伸びないという特徴がある。

#### ③インスリンの吸収と分解

- 皮下注射したインスリンの効果発現と作用持続時間は吸収率あるいは吸収速度によって左右される。
- 皮下注したインスリンの吸収速度は種々の因子により影響をうける（表12-13）。

#### ④インスリンの保存法

- バイアルは遮光し凍結を避け2～8℃の冷暗所（冷蔵庫）に保存する。使用する際には常温に戻し注射する。
- ペン型インスリンは 使用前は遮光し凍結を避け2～8℃の冷暗所（冷蔵庫）に保存する。使用中は遮光して常温で保存する事。
- 40℃以上では短時間で変性するので、直射日光や熱源の近くに放置しない。
- 万が一、凍結させてしまったものは破棄すること。
- 使用開始後の「使用可能日数」と「保管温度」は表12-11の一覧を参照。

### D. インスリン療法の適応

#### ①インスリン療法の絶対的適応

- インスリン依存状態（ほとんどの1型糖尿病）
- 糖尿病ケトアシドーシス
- 高血糖高浸透圧症候群
- 膵全摘患者
- 慢性膵炎などによる膵機能廃絶者
- 重篤な肝障害・腎障害患者
- 糖尿病合併妊娠及び授乳産婦（妊娠糖尿病で食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない場合も含む）
- 全身麻酔、手術時
- 重症感染症
- 重篤な外傷・熱傷の受傷者
- 静脈栄養時の血糖コントロール
- 経口糖尿病薬で薬物アレルギーなどの副作用が出る場合
- その他

#### ②インスリン療法の相対的適応

- インスリン非依存状態でも、著明な高血糖（たとえば、空腹時血糖250mg/dL以上、ケトン体陽性、随時血糖350mg/dL以上）を認める場合や、ケトosis傾向を認める場合
- 経口血糖降下薬療法では良好な血糖コントロールが得られない場合（SU薬の一次無効、二次無効例など）
- やせ型で栄養状態が低下している場合
- 最近では糖毒性の軽減のためにも、従来よりも早期にインスリン療法を施行する症例が増えてきた（9章参照）

- ステロイド誘発高血糖時
- その他

## E. インスリン治療の実際

- インスリンの製剤の選択、投与量などについて、主治医は患者の病態からインスリン製剤の種類、インスリン注射の回数・用量を決定していく。
- インスリン治療については主治医の指示に従う必要性を理解させる。

### ①注射時間

- 食事の直前や食後に注射したのでは、食後の急激な血糖の上昇は抑えられない。
- 超速効型インスリン製剤は食直前に皮下注射する。超速効型インスリン製剤の混合製剤も食直前に皮下注射する。
- 速効型あるいは速効型を含む混合製剤は通常皮下注射された後、血液中に吸収され効果を現すまでには30分ほどかかるので、就寝前にインスリン注射が指示される場合をのぞき、食事30分前が原則である。

### ②インスリン注射の回数・用量について(図12-23)

- インスリン注射の回数は、1日1回～5回以上までと、患者の病態により多様である。

#### a. 1日1回注射法

(方 法)

- 朝食前または眠前に中間型インスリンもしくは混合型インスリンを注射する。他の製剤を使うこともある。

(適 応)

- 膵臓からのインスリン分泌が比較的保たれている2型糖尿病患者。

#### b. 1日2回注射法

(方 法)

- 朝食前と夕食前に中間型インスリンと速効型インスリンを混合して注射する。または、混合型インスリン製剤を注射する。

(適 応)

- 膵臓からのインスリン分泌がやや低下してきた2型糖尿病患者。

#### c. 1日3回以上の注射法(強化インスリン療法)

- 頻回注射法とも呼ばれる。

(方 法)

- 各食前に超速効型あるいは速効型インスリンを注射し、夕食前または就寝前に中間型、または持効型インスリン製剤を注射する(1日4回注射)。
- 中間型インスリンあるいは持効型インスリンを1日2回にわけて注射する場合もある(1日5回注射)。

(適 応)

- インスリン依存状態の患者(大部分の1型患者及び一部の2型患者)

- 食事療法で血糖コントロールが不十分な糖尿病妊婦。(指導ポイント)

- コントロールに対するモチベーション。

- ペン型注入器指導。

- 血糖自己測定を含めた自己管理を指導(表12-14)。

- 低血糖に対する対処について指導する。

## d. 持続皮下インスリン注入療法(CSII)

(方 法)

- 専用の注入ポンプを用い、腹壁皮下にカニューレを留置して、超速効型インスリンを持続皮下注入する(図12-24)。従来の速効型インスリンから超速効型インスリンの使用が主流になってきている。
- 通常は一定量のインスリンを持続注入(基礎注入: basal)し、食前に追加注入(bolus)を行い(速効型インスリンは30分前、超速効型は食直前)、生理的なインスリン動態に近づけようとするものである。
- 最近の注入ポンプは基礎注入量をプログラム化して自動に変更できるように工夫されている。

(適 応)

- 強化インスリン療法でも良好なコントロールが得られない不安定型糖尿病患者。  
強化インスリン療法以上に、十分に動機づけられ受け入れ可能な患者。低血糖を自覚しない場合は自覚訓練(BGAT)を行う。

(問題点)

- 注入停止のトラブル: ポンプの作動不良、インスリン凝集、カニューレ・チューブ屈曲などにより注入停止が続くと糖尿病ケトアシドーシスになる恐れがある。
- 低血糖: 前駆症状なしに意識障害をきたす場合がある。
- 穿刺注入部位の感染やカニューレ固定用の絆創膏によるかぶれが起きやすい。

(指導ポイント)

- 頻回の血糖測定を行うよう指導する。
- 冷たいインスリンを使用すると、注射器内に気泡ができることがある。冷蔵庫に保管しておいたインスリンは、室温に戻してから使用する。
- 電池を交換する目安や、予備を備えておくよう指導する。
- 従来の注入ポンプは水に弱かったが、最新のポンプは生活防水である。
- 入浴、水泳などで、注入ポンプを取り外すことが可能な時間は1時間以内である。
- トラブルによる中断は、注入ポンプの故障や設定ミス、電池切れ、水没、電磁波、高温・低温による影響、カニューレの抜け、カニューレとチューブの接続トラブル(風呂上りの再接続時など)、目詰まりなどが原因として考えられる。
- 穿刺注入部位が赤くなったり、腫れたりなどの異常を

感じたら、すぐに別の部位に変えるよう指導する。

#### e. SAP (Sensor Augmented Pump) 療法

- 2015年よりSAP (Sensor Augmented Pump) が日本でも保険適応になった。SAPはパーソナルCGM (持続グルコース測定) 機能を搭載したインスリンポンプである。CGMで測定されたセンサグルコース値がリアルタイムでインスリンポンプのモニタ画面に表示されるため、患者自身で血糖変動を随時確認することができる (図12-24)。また、センサグルコース値が一定の範囲を超えて上昇または低下した場合に、アラート (音やバイブでお知らせする) 機能を作動させることができる。アラート機能により、予期せぬ高血糖や低血糖への早期対応がしやすくなった。

#### (方 法)

- 専用のセンサを皮下に留置し、間質液中のグルコース濃度を測定する。グルコース濃度は、トランスミッタによって専用のインスリンポンプに転送され、インスリンポンプの画面に表示する。
- インスリンポンプ画面上で、現在の血糖変動の傾向をトレンドの矢印で確認することができる。
- 低血糖、高血糖時にはアラート機能で知らせることもでき、血糖自己測定を行うタイミングを把握することができる。

#### (適 応)

- d. 持続皮下インスリン注入療法の適応に準ずる。小児。妊娠を希望し、現在のコントロールでは不十分な方。1日4回以上の血糖自己測定ができる方。等々…

#### (問題点)

- インスリンポンプ画面上に表示されるグルコース値は、実際の血糖値とは乖離している場合がある。
- センサ挿入部位の絆創膏によるかぶれが起きることがある。

#### (指導ポイント)

- インスリンポンプ画面上に表示されるグルコース値は血糖自己測定を行うタイミングを把握するためのものであって、表示されているグルコース値を元にインスリン注入量の決定等を行わないように指導する。
- 頻回のアラートに悩まされないよう、グルコースアラート機能は段階的に設定する。

#### ③SU薬治療中の患者のインスリン治療への移行

SU薬からインスリン療法へ移行する際注意する点は、

- グリベンクラミドでは中止後薬効が少なくとも4~5日残存する。1日のインスリン量は少しずつ増量する形をとる。
- SU薬の使用量からインスリンの用量を推測することはできない為、移行する際には、血糖値を測定しつつ注射量を徐々に調整する。

- SU薬からインスリン療法へ移行しても、一生インスリン注射を続ける必要があるかどうかは症例により異なる。

①日本初のパッチ (貼り付け) 式インスリンポンプ「メディセーフウィズ」(MEDISAFE WITH、テルモ社) が2018年に登場した。パッチ式とは、インスリン注入部とポンプを繋ぐチューブを排除し、ポンプ機能を注入部に集約させて皮膚に貼り付ける構造とした、いわゆるチューブフリー設計のことをいう。

②2015年に、日本初のリアルタイムCGMを搭載した「ミニメド620G」(日本メドトロニック) が、2018年にはPLGM (Predictive Low Glucose Management) 機能 (低グルコース前あるいは低グルコース時に一時停止する機能) を備えた「ミニメド640G」が登場した。

さらに2022年1月、日本初のHybrid Closed Loop (HCL) 技術を搭載した「ミニメド770G」が発売された。「スマートガードオートモード」と呼ばれるこのHCLは、基礎インスリン自動調整機能を搭載しており、低グルコースだけでなく、高グルコース予防機能を有している。これは、センサグルコース値の状況に合わせて、システムが基礎インスリン量を自動調整して血糖値を目標血糖値に近づけるようにする機能である。目標血糖値は120mg/dLに固定されている。HCL 機能の代わりに、PLGM機能を選択することも可能である。また、Bluetooth技術を搭載し、スマートフォン連携も可能になったため、患者さんはミニメドモバイルアプリというアプリを介して、インスリンポンプデータの一部を、インスリンポンプを取り出すことなく、スマートフォンで確認することが出来る。

## F. 特殊例でのインスリン療法

### ①慢性合併症のある症例

#### a. 合併症予防の観点 (熊本宣言2013)

- 血糖正常化を目指す際の目標：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、HbA1c6.0%未満を目標とする。
- 合併症予防のための目標：合併症予防の観点からHbA1c7.0%未満を目標とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。
- 治療強化が困難な際の目標：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、HbA1c8.0%未満を目標とする。
- 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。いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠期は除くものとする。

## b. 網膜症

- 短期間で急激な血糖管理を行うと、一時的に網膜症の悪化をみることがある。
- 前増殖網膜症、増殖網膜症では時間をかけて、ゆっくりと血糖を下げてゆく。
- 光凝固など眼科的処置を平行して行う場合もある。
- 進行した網膜症は厳格な血糖管理によっても改善することはないが、進展防止の目的では長期的に良好な血糖コントロールを保つべきである。

## c. 腎 症

- 原則としては早期腎症（2期）までは厳格な血糖コントロールをめざす。
- すでに顕性腎症（3期）以上に進行したものでは血糖に加え血圧など他の因子の管理が重要となる。
- 腎機能の低下例（Ⅲb期以降）では腎でのインスリン分解が抑えられ、しばしばインスリン必要量が減少することがある。
- 透析患者では血糖が変動しやすく、インスリン必要量も適宜調節する。

## d. 神経障害

- より良い血糖コントロールは長期的な神経障害の改善あるいは進展防止に有効。
- とくに神経伝達速度の低下など機能異常のみが認められる早期では厳格な血糖管理は機能改善に有効。
- 急激な血糖の低下によって臨床症状を一時的に悪化させることがある。  
(治療後神経障害: post-treatment neuropathy)
- 自律神経障害がある場合には低血糖症状を自覚できない場合があるので注意を要する。

## e. 糖尿病性壊疽

- 感染症の防止のためにもできるだけ良い血糖コントロールを心がける。
- フットケアの再教育が重要。

## ②不安定型糖尿病 (brittle diabetes)

血糖値が大幅に変動しやすく、予期できない低血糖になることがあるタイプの糖尿病で、主因は $\beta$ 細胞機能不全による内因性インスリン分泌能の枯渇であり、インスリン依存状態にある患者に下記のような誘因が加わることであり、不安定型の病態を示す。

## a. 不安定型糖尿病の誘因

## ⑦間違ったインスリン治療

- 不適切なインスリン処方
- 不正確なインスリン注射
- インスリン注射量の過剰な変更

## ①インスリン抵抗性の存在

- 抗インスリン抗体
- 皮下組織でのインスリン抵抗性

## ⑨他の併発症

- 感染症
- 胃運動機能障害（糖尿病胃腸症）
- インスリン拮抗ホルモン分泌異常

## ⑤精神的問題

- 不安
- 性格異常
- 精神病
- 思春期の問題
- 家庭の問題
- 性的問題
- 生活苦など

## ④その他

- 食生活の乱れ（隠れ食いなど）

## b. 不安定型糖尿病におけるインスリン治療のポイント

## ⑦治療の目標設定

- 一日の血糖変動幅の減少。
- 低血糖をさけ、全体的に血糖をやや高めに設定する。
- 血糖コントロールはHbA1c7.0%未満が望ましいが、とりあえずはHbA1c8.0%未満をめざす。

## ①インスリン投与の留意点

- 血糖不安定化の原因について可能な限り対処したうえで、以下の点につき考慮する。
- 頻回注射（Q+Q+Q+N or L）あるいは持続皮下注射療法（CSII）を導入する。
- 頻繁なインスリン量の変更はしない。
- 一定の血糖日内変動パターンが得られることを努力する。

## ③糖尿病昏睡：4章を参照

## ④シックデイ対策(sick day rule)：4、8、15章を参照

## ⑤妊娠：8章を参照

## ⑥外科手術：4章を参照

## G. インスリン療法の問題点

## ①インスリン治療中にみられる不測の血糖反応

インスリン治療中に予想しない血糖の変動をみることがある。その原因として以下の場合があげられる。

- 不規則な食事摂取：原因として最も多い。
- 潜在性の感染症。
- インスリン投与量を無断で変更。
- 注入機器の異常や自己注射手技の不徹底で十分なインスリン量が投与されていない。
- Dawn phenomenon（暁現象）：インスリン必要量の増加に対し血中インスリンの供給が相対的に不足する結果、夜半から早朝にかけての生理的な成長ホルモン及びカテコールアミン分泌などが関与すると考えられており、夜半から早朝にかけて血糖値が上昇する現象。

- ・ソモギ現象：持続インスリン量の過剰など低血糖に対するリバウンドとしての血糖が上昇する現象。
- ・不安定型糖尿病
- ・その他

## ②薬理的合併症

### a. インスリンハイパートロフィー(肥大型リポジストロフィー)(俗にインスリンボールと呼ばれる)

- ・注射部位やその周辺で起こるスポンジ状の皮膚腫大。
- ・進行すると痛みがなくなるため、ますますその部位に注射するようになる。
- ・皮下組織は繊維化を起し、インスリンの吸収が一定しなくなる。
- ・ヒトインスリンでも起こりうる。
- ・毎回同じ部位の注射は避ける。

### b. インスリン浮腫

- ・血糖管理が不良の患者をインスリン治療で急速に血糖正常化した場合にみられる。
- ・インスリン治療でグルカゴン過剰状態が急激に解消されNa貯留と浮腫をきたす。
- ・多くは一時的であり、自然軽快する。
- ・浮腫が著明であれば利尿剤で対処する。

## ③免疫学的合併症

### a. インスリンリポアトロフィー(脂肪萎縮型リポジストロフィー)

- ・インスリン注射部位あるいはその周辺部での脂肪組織が萎縮し、皮膚が陥没する。
- ・男性より女性、とくに若い患者で多い傾向がある。
- ・ウシインスリンや精製されていないブタインスリンで頻度が高かったが、現在のヒトインスリンではほとんど問題にならなくなった。
- ・アトロフィー周辺部へのヒトインスリン投与で陥凹部の修復をはかる。
- ・修復部位をときどきマッサージする。
- ・重症例では局所へのステロイド投与を試みる。

### b. インスリンアレルギー

#### ⑦特 徴

- ・インスリンそのものあるいは製剤に含まれる物質に対する局所反応。
- ・全身反応（蕁麻疹、アナフィラキシー）はきわめてまれである。
- ・注射開始から1か月以内に出現することが多い。
- ・局所反応は発赤、皮下結節、痒み、紅斑、熱感、潰瘍など。
- ・注射直後あるいは数時間後に現れるものが多いが、まれに半日以上を経て起こる遅延型反応もある。
- ・インスリン投与の継続中に多くは自然消失する。
- ・ヒトインスリンでも起こりうる。

#### ①対 策

次の手順で対応する。

- ・皮下に注射できているかを確認する。
- ・不純なアルコールを使用しない。
- ・インスリンの種類を変えてみる。
- ・1カ所の投与量を減らし、2カ所かそれ以上にわけて投与する。
- ・各種インスリンを用いて皮内反応を行い、どのインスリンが使用できるか確認する。
- ・ステロイド外用薬あるいは抗ヒスタミン剤の内服。
- ・インスリン脱感作。

#### ④低血糖（4章参照）

## 3. 合併症の治療薬

### A. 細小血管障害

#### ①糖尿病網膜症

網膜症の治療は単純性までは血糖コントロールと高血圧治療が、前増殖性以降は血圧のコントロールと光凝固療法が進展防止に用いられる。網膜症の薬物治療を表12-15に示すが、いずれも明かな有効性は示されておらず、あくまで補助的に用いられる。血管強化薬が主に用いられてきたが、いずれも保険適応外である。微小血栓抑制と血管閉塞を抑制するために、抗血小板薬が併用されることがある。

#### ②糖尿病腎症

無症候性かつ緩徐に発症し、ひとたび顕性となると、以後は不可逆性かつ急速に進行して末期腎不全に至る。根本的治療は未だ開発されていない。したがって現時点では、糖尿病腎症を阻止できるように平素の血糖コントロールを良好に保つことが最良の方策である。糖尿病腎症の発症が認められた場合は、血糖コントロール、血圧コントロール、たんぱく質制限食を病期に応じて適応する（表5-5）。

#### a. 血糖コントロール

糖尿病腎症の発症頻度は糖尿病罹病期間の長期化とともに増加し、血糖コントロールが良好な場合は発症頻度が低い。Kumamoto Studyなどの成績により、糖尿病性細小血管症発症・進展の防止のためにはHbA1c7.0%未満、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満を目標とする。

#### b. 血圧コントロール

高血圧を合併した腎症では、非合併例よりも腎機能の低下速度が速く、高血圧のコントロールにより腎症の進行は長期にわたって抑制される。ACE阻害薬、AⅡ受容体拮抗薬、Ca拮抗薬は、副作用の面でも他剤より使用しやすく、第一選択薬とする。ACE阻害薬には降圧効果とは別に糖尿病腎症の進行を抑制する効果があるが、腎症が進行した状態（血清クレアチニン2.0mg/dL以上）

では腎障害が進行する恐れがあり注意が必要である。腎不全期の高血圧では体液過剰によるものが多いため塩分制限とループ系利尿薬の適切な使用が有用である。

### ③糖尿病神経障害

高血糖の持続による末梢神経のポリオール代謝の亢進とタンパクの糖化などの代謝異常、ならびに神経内細小血管障害による虚血が糖尿病性神経障害の成因と考えられている。

#### a. 神経障害の発症機序

##### • ポリオール代謝異常

ポリオール代謝経路の最初のステップであるグルコースからソルビトールへの変換を触媒するのがアルドース還元酵素（AR）である。正常血糖ではグルコースの3%しかポリオール代謝経路に入らないが、いったん高血糖に至るとARの活性化によりソルビトールへの変換が正常の4倍以上になる。末梢神経組織ではARが多量に含まれるため、高血糖下では著しいソルビトール蓄積をみる。

##### • 糖化（グリケーション）

長期にわたる高血糖状態で、組織構成タンパクのアミノ基部分はグルコースと非酵素的に結合し、糖化生成物を形成し、末梢神経組織や神経内血管壁などに蓄積され、神経の機能形態異常を引き起こし神経伝導速度の低下が起こる。

メモ：

#### ◎有痛性治療後神経障害（Post-treatment neuropathy）

コントロール不良だった糖尿病患者に短期間で急激な血糖是正をおこなうと、痛みやしびれなどの神経症状が出ることもある（5章参照）。原因は不明である。インスリン治療開始後が多く「インスリン神経炎」などと呼ばれたこともあるが、インスリン治療が原因ではなく、長期間にわたる高血糖が急速に改善されたためであり、食事療法を開始した後で出現することもある。

#### b. 薬物療法

##### ⑦血糖コントロール

早期の代謝異常期は、可逆的な変化であり、代謝是正が有用で血糖コントロールが重要である。ただし、インスリン治療などにより高血糖状態から急激に血糖コントロールすることによって、一時的に疼痛が発症、増悪することがある。対策として徐々に血糖を下げるのが大切である。

##### ①アルドース還元酵素阻害薬（エパルレストアット）

ソルビトールが細胞内に貯留すると浸透圧的に細胞が水分を吸収して、神経細胞機能の障害がおこる。エパルレストアットはグルコースをソルビトールに代謝するアルドース還元酵素を可逆的に阻害する。

##### ②しびれ、疼痛に対する対症的な薬物療法

表12-16に示すような薬剤が使用される。その多くが保険適応外であるが、近年、保険適応された薬剤が登場し使用しやすくなっている。科学的根拠に基づく糖尿病

診療ガイドライン2016では、「軽症の場合は非ステロイド性消炎鎮痛薬も有効であるが、中等度以上の有痛性糖尿病性神経障害に対する症状改善薬としては、以前から使用されてきた Amitriptyline、Imipramine などの三環系抗うつ薬に加えて、近年、カルシウムチャネル  $\alpha 2 \delta$  サブユニットリガンドであるプレガバリン（リリカ）と選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬であるデュロキセチン（サインバルタ）が最も推奨されている」としている（文献6）。痛みを抑える下行性疼痛抑制神経には、ノルアドレナリン作動性神経とセロトニン作動性神経の2系統があり、SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）であるデュロキセチンは、下行性疼痛抑制神経の機能を高めて痛みの伝達を抑制する。プレガバリン（リリカ）は  $\gamma$ -アミノ酪酸（GABA）の構造類似体であり、痛みを伝える神経伝達物質の過剰放出を抑えることで鎮痛作用を発揮する。

日本ペインクリニック学会による有痛性糖尿病性ニューロパチーの薬物療法アルゴリズムを図12-25に示す。

#### ⑤自律神経障害

##### • めまい、嘔気、失神

起立性低血圧に伴う症状に対し、起立時、頭部挙上に際して、動作を緩慢にする習慣を身に付けることが大切である（表12-17）。起立性低血圧の薬物療法としては、表12-18のようなものがある。

##### • 消化器機能障害（糖尿病胃腸症）（表12-19）

心窩部痛、もたれ感に対してメトクロプラミド、ドンペリドンが使用される。下痢には止瀉剤、整腸剤が投与されるが、腸内細菌叢の関与を考慮し、時に広域スペクトルの抗生物質の投与が必要とされる場合がある。

##### • 勃起障害（Erectile Dysfunction；ED）

糖尿病であるという心理的ストレスによるものと、神経や血管障害などの器質的な原因によるものがある。心理的な原因の場合は、マイナートランキライザー、抗不安薬、抗うつ薬を使用する。神経・血管障害性の場合、シルденаフィルやバルデナフィルなどのED治療薬を用いる。ただしED治療薬は心血管系障害を有する場合は、死亡例が報告されているので投与できない。

##### • 神経因性膀胱（表12-20）

おもに膀胱求心性線維の障害により低緊張性膀胱の型を呈する。無症状のことも多いが、進行すれば失禁、尿閉、排尿困難で初発する。

頻尿、尿失禁、排尿困難を主訴とした神経因性膀胱患者の診断・治療には、Barret and Weinの分類（蓄尿と排尿のどちらに障害があるか、その障害が膀胱に起因するか、排出路に起因するか、によって分類）を用い薬剤を選択する。

## ④こむら返り（足つり）

こむら返りとは、腓腹筋がけいれんして、激痛に襲われることである。こむらとはふくらはぎのことであるが、ふくらはぎ以外にも手や足などの筋肉がけいれんすることがある。糖尿病神経障害の自覚症状で最も頻度が高いのがこむら返りである（約35%）。運動中だけでなく、日常のちょっとした動作や睡眠中でも起こる。こむら返りの成因や糖尿病患者に多い理由の詳細は明かではないが高齢者によく認められる。高齢者では、筋力の低下に加えて栄養面でのカルシウム、マグネシウム不足から腓腹筋に過度の負担がかかり、こむら返りが起こりやすくなると考えられている。こむら返りが起こった際には、ふくらはぎの筋肉を押さえながら足首を脛側に曲げたり、マッサージをしたりするのが一般的な対処法である。薬物療法としては、芍薬甘草湯などの漢方薬の臨床効果が比較的高く、対症薬あるいは予防薬としてよく使われている。無効な場合には、筋弛緩薬、抗痙攣薬などを単独あるいは芍薬甘草湯などと併用すると有効なことがある。

## B. 糖尿病における動脈硬化の危険因子（6章参照）

- ・糖尿病が軽症でも、虚血性心疾患や脳血管障害などの動脈硬化性疾患の合併率が高い。
- ・メタボリックシンドロームや食後高血糖が動脈硬化の進展に深く関与していると考えられている。
- ・血糖コントロールの不良はさらに動脈硬化の進展を促進する。
- ・したがって、動脈硬化症の予防のためには血糖のコントロールだけでなく、血圧、血清脂質のコントロールおよび禁煙を指導することが重要である。

## C. 糖尿病と脂質代謝異常

糖尿病に特徴的な脂質代謝異常は高トリグリセリド血症と低HDLコレステロール血症であり、高LDLコレステロール血症もよく認められる。

脂質代謝異常は血糖コントロールと関連するため、治療の主体は、食事療法、運動療法を含めた血糖のコントロールである。脂質異常症の治療に用いられる薬剤は表12-21に示すとおりである。高LDLコレステロール血症の薬物療法の第一選択薬はスタチン（HMG-CoA還元酵素阻害薬）であり、高トリグリセリド血症の第一選択薬はフィブラート系薬剤である。脂質管理目標値は表9-6～8を参考にされたい。

## D. 糖尿病と高血圧症

糖尿病患者における高血圧の頻度は、非糖尿病患者の1.5～2倍も高く、大血管障害、細小血管障害のリスクを増幅する重要な危険因子であり、合併時に心臓病や冠動脈疾患、うっ血性心不全、脳血管障害および末梢血管障害を発症する危険性が非常に大きくなる。

糖尿病患者の高血圧管理は大血管障害の抑制や腎症の進展防止に重要であることが広く認められている。糖尿病患者の高血圧は**高値血圧**でも高リスクとされ（表12-22）、収縮期130mmHg、拡張期80mmHg未満の血圧を目標に治療する（図12-26）。主要な高血圧治療薬を表12-23に示す。

## ①レニン・アンジオテンシン系（RAS）阻害薬：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬と、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

ACE阻害薬は、アンジオテンシンⅠ（不活性）からアンジオテンシンⅡ（活性）を生成する酵素活性を阻害して、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の抑制と同時に、キニン-プロスタグランジン系を増強して降圧作用を発揮する。

アンジオテンシンⅡの減少の結果は、輸入細動脈よりも輸出細動脈を優位に拡張させ糸球体高血圧を是正し腎保護作用を有する（図12-27）。糖尿病腎症にACE阻害薬を長期間投与した成績では、血圧下降、蛋白尿減少、濾過分画の低下および腎障害進行の防止を認めている。これらの効果は、蛋白摂取量制限によって、いっそうその効果が示される。

しかし、多くのACE阻害薬は腎から排泄されるので重篤な腎機能障害を伴っている場合には、薬物の体内蓄積性が増加し高K血症をきたすなど、急速な腎機能低下を招く危険性があり、十分な注意が必要になる。

ACE阻害薬は咳嗽の副作用が生じやすいので、ACE阻害薬と同様な作用が期待できるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が好んで使用されるようになってきている。

## ②カルシウム（Ca）拮抗薬

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は、血管拡張作用による降圧効果を発揮する。輸出細動脈よりも輸入細動脈の方を優位に拡張させるので糸球体内圧の上昇を招くことがあるが、全身の血圧が十分降下していれば糸球体内圧を低下することができ有効となる。長時間持続型Ca拮抗薬の使用が望ましい。

ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬は主にL型カルシウムチャネルをブロックするが、N型、T型をブロックする薬剤がある。シルニジピンはL/N型、ベニジピンはL/T/N型、エホニジピン、ニルバジピン、アゼルニジピンはL/T型Ca拮抗薬と呼ばれる。N型やT型カルシウムチャネルをブロックすると、輸入動脈と輸出動脈の両者を拡張するので、糸球体内圧が上昇しにくく、腎症を有する患者に適したCa拮抗薬であるという報告がある。

## ③β遮断薬

心拍出量を減少させて降圧効果を発揮するが、腎血流量も減少させるので、体液量は増加する。インスリンの分泌、グリコーゲンの分解、グルカゴンの分泌、カテコラミン分泌がβ受容体を介するため、遷延性低血糖、糖代謝異常、脂質代謝異常、心不全の恐れがある。虚血性心疾患が

合併した場合には、心機能保護の目的で使用される。

#### ④ $\alpha$ 遮断薬

腎血流量を低下させずに降圧効果を発揮するので、腎機能障害を伴う高血圧にも用いられる。また脂質代謝や糖代謝を改善する作用を有している。末梢血管拡張により起立性低血圧を誘発しやすいので、自律神経障害を伴う患者、収縮期高血圧合併の高齢者に注意が必要である。また、血管拡張性の降圧に伴い体液・Na貯留性があり、糖尿病腎症による腎不全では浮腫を生じることがあるので注意する。

#### ⑤ 利尿薬

腎尿細管においてNaと水の再吸収を抑制して循環血漿量を減少させて降圧効果をもたらす。利尿薬は糖尿病を悪化させるので、第一選択薬としては使用しない。

#### ⑥ 高血圧症の治療の実際

##### a. 合併症を有さない糖尿病を伴った高血圧症

A II 受容体拮抗薬、ACE阻害薬、長時間作用型Ca拮抗薬が第一選択薬となる。労作性狭心症や陳旧性心筋梗塞を合併する場合には $\beta$ 遮断薬の併用、前立腺肥大症や高脂血症合併時には $\alpha$ 遮断薬の併用も可能である。これらの薬物で不十分な場合は、少量の利尿薬を用いる。少量の利尿薬は糖や脂質代謝にほとんど悪影響がないとされている。Ca拮抗薬は良好な降圧効果が得られるが、動悸、頭痛、顔面紅潮などの副作用を認めることがある。 $\beta$ 遮断薬は低血糖症状が自覚しにくくなり、重篤化することもあるので注意が必要である。

ARBとCa拮抗薬の配合錠の一覧を表12-24に、ARBと利尿薬の配合錠の一覧を表12-25に示す。また、ARB（テルミサルタン80mg）、Ca拮抗薬（アムロジピン5mg）、利尿薬（ヒドロクロロチアジド12.5mg）の配合薬としてミカトリオ配合錠が発売されている。

##### b. 合併症を伴った糖尿病を有する高血圧症の治療

#### ⑦ 糖尿病腎症を有する高血圧症

A II 受容体拮抗薬、ACE阻害薬は糸球体の輸出細動脈の拡張作用により、糸球体内圧を低下させる作用があるため、第一選択薬として使用する。長時間作用型Ca拮抗薬はその降圧効果に優れるため、ACE阻害薬やA II 受容体拮抗薬と併用されることが多い。腎不全が進行すると、ACE阻害薬、A II 受容体拮抗薬の使用により高カリウム血症や血清クレアチニンの上昇を来すことがあるので、慎重に投与する。血清クレアチニン2.0mg/dL以上では最小用量より開始する。

#### ⑧ 神経障害を伴った糖尿病を有する高血圧症

起立性低血圧が問題になるため、規則正しい生活や弾性ストッキング装着などが無効な場合は立位血圧を上昇させるために、フルドロコルチゾン（フロリネフ）を使用する場合がある。 $\alpha$ 遮断薬は起立性低血圧を助長することがあるので使用しづらい。

## E. 大血管障害

#### ① 末梢動脈疾患（PAD）

糖尿病に合併する末梢動脈疾患（PAD）の特徴は大血管、中血管そして小血管まで病変が及び、下肢末端部の壊死に至る。薬物療法と外科的療法（PTA；経皮的血管形成術、壊疽による切断手術）がある（表12-26、27）。

#### ② 虚血性心疾患（表12-28）

虚血性心疾患治療、特に狭心症治療の最大の目標は心筋梗塞を予防することである。安定狭心症では不安定狭心症に移行させないように治療することが重要であり、不安定狭心症では心筋梗塞を食い止めることが大事である。

狭心症治療薬としては、 $\beta$ 遮断薬、硝酸薬、Ca拮抗薬などがあり、アスピリンとスタチンによる脂質低下療法は心筋梗塞発症や死亡のリスクを低下させることが証明されている。

#### ③ 脳血管障害

再発防止のため血圧管理が重要である（表12-29）。

## F. 肥満症

日本における肥満症治療薬としては、1992年から食欲抑制薬のマジンドール（商品名：サノレックス）が臨床使用されてきた。マジンドールは、覚せい剤のアンフェタミンと類似しており、視床下部の摂食中枢への食欲抑制作用を示す薬剤である。薬剤耐性が早期に起こることもあり、肥満度が+70%以上又はBMIが35以上の高度肥満症患者に対して3か月を限度に使用が認められている。

2013年9月、肥満症治療薬のセチリストット（商品名：オブリーン錠120mg）が製造承認を取得した（2014年1月現在、薬価基準未収載）。適応は、肥満症であるが、2型糖尿病及び脂質異常症を共に有し、食事療法・運動療法を行ってもBMIが25以上の場合に限られる。1回120mgを1日3回毎食直後に服用する。セチリストットはリパーゼ阻害薬で、腸管からの脂肪吸収を抑制して体重を減少する。本薬により主として内臓脂肪が減少し、HbA1c、LDLコレステロール、総コレステロール、収縮期血圧も低下することが報告されている。主な副作用は、下痢・脂肪便（56%）である。なお、欧米では同じリパーゼ阻害薬であるオルリストットが発売されている。

海外では減量手術が盛んである。減量手術には大きく分けて2つのタイプがある。ひとつは、「食べる量を減らす手術（restrict procedure）」で、胃のみに外科的処置を加える腹腔鏡下胃バンディング術（LAGB）や腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（Sleeve Gastrectomy）などである。もう一つは「栄養の吸収を阻害する手術（malabsorptive procedure）」で、胆膵路変更術（BPD）とそのバリエーションである腹腔鏡下十二指腸バイパス（DS）である。これらは栄養吸収の主体である小腸におもな手術操作を加える。両者の手術を組み合わせたものとして腹腔鏡下ルーワイ胃バイパス術（LRYGBP）がある。

高度肥満者が多い米国では、年間23万件以上の減量手術が行われているといわれる。胃バイパス術などにより、血糖コントロールが著明に改善したり、糖尿病が寛解する症例が多く、その恩恵は術後9年以上にわたり維持されること、インスリン注射が必要な患者は半分に減り、経口糖尿病薬が不要な患者は10倍に増え、心血管疾患リスク因子も有意に減少することなどが報告されている。

日本では、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が多く実施されている。胃の8割ほどを切り取り、バナナ1本分ぐらいの大きさにして、食事の摂取量を制限する手術である。この手術により、少量の食事で満腹感を感じるようになり、減量効果が上がる。2014年に保険適用され、約50の医療機関が手がけているが、(1) BMIが35以上の高度肥満 (2) 半年以上の内科的治療でも減量効果がない (3) 糖尿病、高血圧症、脂質異常症、睡眠時無呼吸症のうち1つ以上を合併を満たす必要がある。また、施設は限られるが、重症肥満症で内科的治療に抵抗を有する糖尿病の人では十二指腸空腸バイパス術を組み合わせる方法もあり、厚労省の先進医療に定められている。

## G. 糖尿病と慢性腎臓病

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の進行は、血圧などの血行動態、血糖コントロール不良などの代謝に加え、炎症や繊維化が要因として知られている。2022年3月、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病の適応で、唯一の非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬のフィネレノン（商品名：ケレンディア錠）が製造販売承認を取得した。1日1回の経口投与で、ミネラルコルチコイドの過剰活性化が関与する炎症や繊維化を抑制する。ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者には使用できない。重大な副作用として高カリウム血症があり、血清カリウム値が5.5mEq/Lを超える患者には禁忌となっており、併用禁忌も多数存在するため注意が必要である。

## 4. 民間療法（表12-30）

民間療法は、民間に伝承された治療法で、作用・副作用など科学的に検討されたものではなく、臨床試験を行っておらず、医薬品として認められていないため、医療人として推奨すべきものではない。

### A. 中止すべき民間薬

#### ① 甘草の入った漢方薬

低カリウム血症による耐糖能悪化（自己判断で服用しない）

#### ② SU薬が含まれる漢方薬（中国製に多い）

処方薬との重複（死亡例がある）

#### ③ 栄養ドリンクやローヤルゼリー

栄養価が高い（血糖コントロール不良の原因）

## B. 患者への指導の注意点

- ① 患者が信じている場合には自覚症状に対してはプラセボ効果が多少期待できるが、血糖値に対しては期待できないため、患者への心理医学的なアプローチが必要な場合がある。
- ② 頭ごなしに否定すると、医療者との信頼関係を損なう恐れがあるため、副作用的に問題が少ないと考えられているものは、自己責任で使用を認めることもある。
- ③ 信頼を損ねた結果、糖尿病の治療を自己判断で中断して民間薬に頼ってしまうケースがあるので、民間療法を行っている患者に対しては、治療に対する十分なインフォームドコンセントが必要である。
- ④ 民間療法を行っているか否かを確認し、使用に対しては、医師、薬剤師に確認するように患者に指導する。

メモ：

\* グレープフルーツジュースの薬物に及ぼす影響

最近グレープフルーツジュースの飲用によって、カルシウム拮抗薬、高脂血症治療薬、睡眠薬などの血中濃度が上昇することが報告されている。これはグレープフルーツジュース中に含まれる成分が薬物代謝酵素であるチトクロームP450（CYP3A4）を阻害するためである。

## 5. 膵臓および膵島移植（文献10）

内因性インスリン分泌が枯渇した糖尿病患者では頻回インスリン注射や持続皮下インスリン注入等を用いても、血糖変動が激しく無自覚低血糖や重症低血糖をきたす症例が存在する。そのような症例が移植治療の適応である。

膵移植では、血糖値の正常化とインスリン離脱が高率に得られ、死体移植には保険適用もあるが、難易度の高い手術を必要とし術後合併症も多い。

膵島移植は、ドナー膵から分離した膵島を門脈内に輸注する組織移植である。侵襲は少なく、血糖値が安定するが、インスリン離脱は困難であり生着期間も短い。先進医療として臨床試験の段階にある。

### A. 膵臓移植

全世界で4万例以上、日本では年間約30例。計280例以上の膵移植が行われている。待機患者は200名ほどで全例1型糖尿病、移植までの待機期間は平均約3年半となっている。

臓器提供者により脳死、心停止、生体に分類され、腎移植との関係により膵腎同時移植（simultaneous pancreas and kidney transplantation：SPK）、腎移植後膵移植（pancreas after kidney transplantation：PAK）、膵単独移植（pancreas transplant alone：PTA）に分類される。8割以上がSPKである。適応はインスリン分泌が枯渇した腎不全患者（SPK）や腎移植後患者（PAK）およびインスリン分泌が枯渇しているうえに、糖尿病学会専門医によるインスリンを用いたあらゆる治療手段によっても血糖値が不安定であり、代謝コントロールが極めて困難な状態が長期にわたり持続している

患者（PTA）である（膵臓移植中央調整委員会ホームページ [www.ptc.cc.jp](http://www.ptc.cc.jp)）。

SPK手術は、右腸骨窩に膵臓を、左腸骨窩に腎臓を移植し、移植片の動静脈を外腸骨動静脈に吻合、移植片十二指腸を小腸または膀胱に吻合する。移植後急性期の最も多い合併症は静脈血栓であり、抗凝固療法を行うことが多い。門脈血栓、拒絶反応、感染症、十二指腸穿孔・出血、グラフト膵炎、1型糖尿病再発等が報告されている。

免疫抑制療法は、カルシニューリン阻害薬（タクロリムスやシクロスポリン）、代謝拮抗薬（ミコフェノール酸モフェチル等）、ステロイド（プレドニゾロン等）を用い、導入時に抗IL-2受容体抗体（バシリキシマブ）や抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを使用する。

2014年末までの死体膵移植では、5年生存率は95.8%、5年生着率は膵70.4%、腎89.2%と良好である。

移植膵の生着は血糖値をほぼ正常化し、インスリン治療が不要となりQOLが改善する。

糖尿病合併症に対しては、神経障害の改善、網膜症の安定化、腎症の改善、動脈硬化の進展予防や生命予後改善効果が報告されている。

SPKやPAKでは、腎単独移植後の糖尿病患者に比べ移植腎の生着率や生命予後がよく、膵移植による保護効果が示されている。

## B. 膵島移植

1970年代に始まった膵島移植は、ステロイドを含まない免疫抑制療法と複数脳死ドナーからの大量移植（エドモントンプロトコル）により1型糖尿病患者7名全員がインスリン離脱したことが2000年に報告されると、現実的な治療として注目され、世界で1,700回以上の移植が行われている。その後の追跡調査では、移植後5年のインスリン離脱率は1割にとどまるものの8割の症例で移植膵島の生着が確認された。また、欧米の多施設共同研究でも、移植後1年のインスリン離脱率は4割にとどまるものの7割の症例で移植膵島の生着が確認された。いずれも膵島の生着は、HbA1cの低下、血糖変動の安定化、低血糖頻度の減少や重症低血糖の消失をもたらした。

日本でも、2004年から2007年までエドモントンプロトコルに準じた膵島移植が心停止ドナーから18例に対して34回行われた。複数回移植の3例で一時的なインスリン離脱が達成され、生着率は移植後1年72.2%、2年44.4%、3年22.2%と低下したが、生着例ではHbA1cの低下と重症低血糖の消失が認められた。

移植の効果として、血糖安定化によるQOLの改善、神経機能の改善、網膜症の進展予防、動脈硬化の進展予防や生命予後改善効果が報告されている。

重症低血糖をきたすインスリン分泌が枯渇した1型糖尿病

患者を対象として、HbA1c7%未満と重症低血糖消失を主要評価項目とする第Ⅲ相試験が北米8施設において行われた。免疫抑制の導入療法として抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（または抗IL2受容体抗体）と抗TNF- $\alpha$ 受容体制剤を用い、維持療法として低用量カルシニューリン阻害薬とmTOR阻害薬を用いるプロトコルで、主要評価項目の達成率は1年後87.5%、2年後71%と膵島移植の効果が証明された。日本でも同様の臨床試験が先進医療Bとして進行中である。

自家膵島移植も行われている。慢性膵炎の疼痛軽減のために摘出した膵から膵島を分離し、本人の肝臓に門脈を介して輸注して戻す。免疫抑制薬が不要である。世界で600例以上行われ、移植後3～5年で約3割がインスリン非依存状態を維持する。

## 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会編 著：糖尿病治療ガイド2020-2021, 文光堂, 2020
- 2) Bailey, C.J. : Trends in Pharmacological Sciences 32:63-71, 2011
- 3) Pernicova I et al : Nat Rev Endocrinol 10:143-156, 2014
- 4) Rosenstock J et al : Ann Intern Med 143:549-558, 2005
- 5) Abdul-Ghani M.A et al : Diabetes 62:332-3328, 2013
- 6) 日本糖尿病学会 編：糖尿病診療ガイドライン2016, 南江堂, 2016
- 7) 日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ 編：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン 真興交易株式会社出版部, 2016
- 8) 日本動脈硬化学会 編：日本動脈硬化疾患予防ガイドライン 2017年度版
- 9) 日本高血圧治療ガイドライン作成委員会 編：高血圧治療ガイドライン2019 日本高血圧学会, 2019
- 10) 日本糖尿病学会編：改訂第7版糖尿病専門医研修ガイドブック 診断と治療社, 2017

## 13. 糖尿病と検査

### はじめに

糖尿病は、よく「検査の病気」とあるといわれている。その理由は一つとしては、大部分の糖尿病が無症状のままどんどん進み発病に至るまで気づかずにいること、もう一つは、糖尿病を発症しても多くの場合、症状があまり無いままに幾年も経過し、合併症が進行し突然症状があらわれることが多いことである。したがって糖尿病を早期に診断し、合併症の発症、進展を防止するためには多岐にわたる検査が必要になる。

このような理由で行なわれる検査は、大きく以下のように分類される。

- 1 糖尿病と診断するための検査
- 2 病型を診断するための検査
  - A 1型糖尿病を診断するための検査
  - B その他特殊の糖尿病を診断するための検査
- 3 病態を把握するための検査
  - A インスリン分泌能に関する検査
  - B インスリン抵抗性を評価する検査
- 4 血糖コントロール状態を把握するための検査
- 5 合併症の状態を把握するための検査
  - A 細小血管症に関する検査
  - B 大血管症に関する検査
- 6 自己管理のための検査

### 1. 糖尿病と診断するための検査

#### A. 尿糖の検査

①目的別尿糖測定の意義（表13-1）

#### ②尿糖測定法

尿糖測定方法には、還元法・酵素法があるが主流は酵素法である（図13-1）。

##### a. 定性検査＝試験紙法

酵素法

- 試験紙は多種市販され、測定感度や色調・反応時間に違いがある。
- ブドウ糖にのみ反応する。
- 測定原理上、次の物質の影響をうける。  
ビタミンC（尿中濃度50mg/dL以上）、多量のケトン体、濃い尿では偽陰性になりやすい。  
長期間の放置、高温環境→菌繁殖→偽陰性 新鮮尿を検査に用いる。

##### b. 定量検査 血糖測定と同様の測定原理

#### ③尿糖出現のメカニズム

- 通常腎糸球体で濾過されたグルコースは近位尿細管で大部分（99%）再吸収される。

- 再吸収能力（再吸収閾値）以上の血糖値のとき尿糖が出現する。
- 再吸収閾値は血糖値160～180mg/dLである。
- 高血糖ではないが再吸収閾値が低下し尿糖が陽性となる状態を腎性糖尿と呼ぶ（糖代謝異常）。
- 一般に高齢者では閾値が上昇し高血糖があっても尿糖陰性になりやすい。
- SGLT2阻害薬を内服中の糖尿病患者ではブドウ糖の再吸収阻害作用により、血糖コントロールが良好な状態であっても尿糖は強陽性になることが多い。

#### B. 血糖（SMBGによるもの以外）

##### ①測定法

現在の主流は酵素法で、血糖測定専用機のほとんどがグルコースオキシダーゼ（GOD）電極法であり（図13-2）、多項目自動化学分析装置の測定法はヘキソキナーゼ（HK）UV法が主流である。

##### ②測定上の留意点

- 早朝空腹時血糖：前夜から10時間以上絶食し（飲水はかまわない）、朝食前に測定したもの。
- 随時血糖：来院時に任意の条件下で測定されたもの。  
採取条件を併記する。
- 食後2時間血糖：食開始後2時間経ってから測定したもの。

##### ③偽異常値出現の検査トラブル

- 輸液している四肢からの採血検体（高値、低値ともある）
- 三方活栓からの採血検体（高値、低値ともある）
- 測定法に起因するものとして、高ビリルビン検体、溶血検体やビタミンCを多量に服用した場合等には低値になる。
- 解糖阻止剤（フッ化ナトリウム）の入らない採血管での採血検体では、採血後に血漿分離せず放置すると、赤血球がブドウ糖を消費するため血糖値は低下する（解糖経路）。
- 静脈血、毛細管血、動脈血の血糖値の差異：空腹時とブドウ糖負荷時で異なる。空腹時の場合、静脈血に比べて毛細管血では4mg/dL、動脈血では10mg/dL程度高い。ブドウ糖負荷でブドウ糖の利用が亢進している時は、静脈血に比し毛細管血では10～20mg/dL、動脈血では20mg/dL程度高い。
- 試料採取と前処置による安定時間について（表13-2）

##### ④基準範囲

早朝空腹時血糖値（FPG）：70～109mg/dL

- \*ただし100～109mg/dLは正常域ではあるが正常高値とする。
- \*血糖値の表記法は、わが国ではmg/dLであるのに対し欧米ではmmol/Lである。グルコース1molは180gなので1mmol/L=18mg/dLである。たとえば、空腹時血糖値126mg/dL=7mmol/Lとなる。

## C. 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)

### 糖尿病の基礎参照

- 軽い糖代謝異常を調べる最も鋭敏な検査法

#### ① 糖負荷試験実施までの注意事項

- 食事：通常テスト前3日間は少なくとも糖質150g/日以上を摂取する。  
(一定時間以上絶食後のOGTTのデータは悪化することが知られている)
- アルコール：テスト前日の大量飲酒は禁止する。
- 運動：検査前の過激な運動は禁止する。
- 薬剤：糖忍容性に強い影響力を与える薬剤（ステロイドや利尿剤など）は可能であれば中止する。

#### ② 糖負荷試験を実施する際の注意事項

- 実施時間と絶食時間：  
絶食時間は10～14時間とする。テストは早朝空腹時に行い、終了時まで水以外の摂取は禁止する。
- 体位・安静：  
テスト中は安楽な姿勢で座位。  
喫煙は禁止し精神的緊張は避ける。
- 運動：検査前の過激な運動は禁止する。

#### ③ 糖負荷試験の実施法

- トレーランGあるいはブドウ糖75gを300mLの水に溶解したものを服用する。
- 採血は、服用前、服用開始時間より30分、60分、90分、120分、180分に行う。診断のみが目的の場合は、30分、90分、180分の採血は省略してもよい。
- 採血とともに必要に応じて、尿糖測定用の採尿、インスリン測定用の採血もする。
- 採取血液は、解糖阻止剤を加えた採血管に採血し、室温で長時間安定だが溶血に注意する。
- 但し小児の場合の糖負荷量は標準体重1kg当り1.75gとし最高75gまでとする。

#### ④ 判定基準 (3章参照)

## 2. 病型を診断するための検査

### A. 1型糖尿病を診断するための検査

#### ① GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体

- GADはグルタミン酸から神経伝達物質であるGABA (gamma amino-butyric acid) が生成される時に関係する酵素で、GAD抗体はGADに対する自己抗体である。
- GAD抗体は、最初全身の筋硬直を特徴とするStiff-man症候群患者で発見された。同症候群ではしばしば1型糖尿病の合併がみられ、本抗体が1型糖尿病の自己免疫マーカーであることが判明した。
- GADには分子量65kDaのGAD65と分子量67kDaのGAD67があるが、1型糖尿病患者のGAD抗体は主に

GAD65に対する自己抗体である。

- 本抗体の陽性は、自己免疫機序による膵β細胞の破壊を反映している。
- 1型糖尿病のマーカーとして有用で、発症数年前より出現し、発病初期では60～80%の陽性率である。
- IAA：インスリン自己抗体（後述）とは対照的に成人発症例において高頻度に検出される。
- 2型糖尿病で発症したとしてもGAD抗体が陽性を示す場合、比較的短期間にインスリン依存状態に陥ることが知られており、SPIDDM：緩徐進行1型糖尿病 (Slowly Progressive IDDM)、1.5型糖尿病、LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) などと呼ばれている。
- わが国のTokyo StudyによるとGAD抗体価が10U/mL以上の患者では、将来的にインスリン依存になる可能性がきわめて高いことが明らかにされている (文献1)。その後の追加の研究では、GAD抗体価10U/mL未満群でも、観察期間が長くなればCペプチドの低下が明らかになることが示された (3章参照)。
- わが国では、リコンビナントヒトGAD65を用いたGAD抗体測定 (RIA法) が使用されてきたが、2015年末にELISA法に測定法に変更された。

#### ② インスリン自己抗体 (Insulin autoantibody: IAA)

- インスリン注射の既往が無いにもかかわらず、1型糖尿病発症間近の患者に認められるインスリンに対する自己抗体である。
- 1型糖尿病発症の予知因子や1型糖尿病における膵β細胞障害のマーカーとして有用である。
- 年少児の陽性率は高く、青年期以降の陽性率は低い。
- IAAの標準的測定法はRIA法であり、ELISA法に比べ1型糖尿病の臨床像に相関が強いことが報告されている。しかし、この方法を用いてもインスリン治療中の1型糖尿病患者の自己免疫機序の証明には適さない。

#### ③ 膵ランゲルハンス島細胞質抗体 (Islet-cell antibody: ICA)

- ICAは膵ランゲルハンス島細胞質と反応する自己抗体である。
- 1型糖尿病のマーカーで、発症以前から陽性を示す。
- 発症1年以内では約90%陽性だが、罹病期間5年以上では陽性率は10～20%に低下する。
- 測定法は免疫学的手法で測定するが、煩雑で力価が不安定で信頼性に問題がある。

#### ④ IA-2抗体 (ICA512)

- IA-2抗体は1型糖尿病の発症前より出現するが、一般にIAAやGAD抗体に比べて遅く出現する。
- 発症早期患者における陽性率は60～70%で、若年発症患者において高頻度に検出される。
- 1型糖尿病患者の90%以上はIA-2、IAA、GAD抗体の少なくとも1抗体を有する (図13-3)。

○測定法の主流はRIA法で、リコンビナント蛋白が抗原として用いられる。基準値は0.4U/mL未満である。

※保険算定上の注意：抗IA-2抗体は、すでに糖尿病の診断が確定し、かつ抗GAD抗体陰性が確認された30歳未満の患者に対し、1型糖尿病の診断に用いた場合に算定できる。ただし、その理由および医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載する必要がある。

○ZnT8（亜鉛輸送担体）抗体など1型糖尿病に関連した自己抗体は他にも存在するが（3章参照）、現状では保険適用にはなっていない。

#### ⑤HLA抗原

○1型糖尿病では、特定のHLAタイプが高頻度に認められ病型（1型か2型）判別の一助となる（3章参照）。

### B. その他の特殊な糖尿病を診断するための検査

#### ①遺伝子検査

○遺伝子検査を行う前に、厚生省倫理規範委員会の基本的な案として3点の事項を確認する。

a. 遺伝子については知る権利もあれば知らされない権利もあることから、検査の意義を患者に十分説明し検査の同意を得る。

b. 遺伝子情報が、患者の結婚や就職等に際し差別の原因にならないよう患者情報の管理システムを万全にする。

c. 遺伝子検査が、患者の利益や幸福につながるよう遺伝カウンセリングのシステムを整備する。

○遺伝子異常が同定された糖尿病には、ミトコンドリア遺伝子異常・グルコキナーゼ遺伝子異常・インスリン遺伝子異常などによる糖尿病やMODYなどがある。

## 3. 病態を把握するための検査

### A. インスリン分泌能に関する検査

#### ①インスリン

●膵β細胞内で、その前駆物質であるプロインスリンが転換酵素によってインスリンとCペプチドに切断され膵β細胞内の分泌顆粒内に貯蔵される。

○インスリンは膵β細胞より分泌されるペプチドホルモンである。

○インスリンは免疫学的測定法で測定されているので、IRI（immunoreactive insulin）と表現される。

#### a. 測定法と原理

○当初はアイソトープを用いたRIA法で測定された。  
○近年、標準物質に放射性同位元素を用いない方法が増えている。EIA法（酵素免疫測定法）、CLIA法（化学発光酵素免疫測定法）、FEIA法（蛍光酵素免疫測定法）等。

#### b. 測定意義

○糖代謝障害の診断および病態の把握に有用である。

●インスリノーマをはじめとする低血糖症の診断と鑑別に重要である。

●インスリン（分泌）指数（Insulinogenic Index）がインスリン分泌能の指標として使用されている。

75gOGTTで同時にインスリンを測定し、算出する。

インスリン指数（Insulinogenic Index）＝

$\Delta\text{IRI (30分)} / \Delta\text{PG (30分)}$

$\Delta\text{IRI (}\mu\text{U/mL)}$  は75gOGTTで負荷後30分の血中インスリン増加量、 $\Delta\text{PG (mg/dL)}$  は負荷後30分の血漿血糖値の増加量。

糖尿病では0.4未満。境界型でも0.4未満は糖尿病への移行率が高い（3章参照）。

#### c. 測定上の留意点

○溶血検体は、赤血球中のインスリン分解酵素により偽低値を示す。

●インスリンと抗原構造を共有する物質（プロインスリンなど）もIRIとして測定される（特に、インスリノーマにおいては無視出来ない測定誤差となり得るので注意する）。

○インスリン治療を行っている患者では外因性インスリンも測り込むことになるので、IRI値で膵β細胞のインスリン分泌能を評価してはいけない。

○抗インスリン抗体の存在は、測定法により偽高値または偽低値を示す。

#### ②血中、尿中Cペプチド（CPR）

●Cペプチド（connecting peptide）はインスリンの前駆物質であるプロインスリンよりインスリンと等モル生成されるが、生体に対する生物活性はない。

○末梢血中では内因性インスリン値の増減と平行して変動する。

○インスリンはインスリン受容体に結合し特に肝で代謝されるが、Cペプチドは代謝されず血中を循環するので、空腹時末梢血中のCペプチドモル濃度はインスリンの10～5倍となる。

○血中循環後、腎臓で代謝されるが、一部は尿中に排泄される。腎機能低下例では排泄が遅れ、血中Cペプチドは上昇し評価は困難となる。

○Cペプチド抗体が、proinsulin-like componentとも反応するため、CPR（c-peptide immunoreactivity）と表現する。

●基準範囲 血中CPR 1～3ng/mL（空腹時）

#### a. 測定意義

●インスリン抗体や外因性インスリンの影響を受けにくいいため、インスリン値より正確な膵β細胞機能の指標となる。

●尿中CPRは非観血的に内因性インスリン分泌能が評価できる。

●CPRによるインスリン依存性の目安を表13-3に示す。

## b. 測定上の留意点

- 従来のCPR免疫測定キットは0.1~30ng/mLの測定範囲で、プロインスリンおよび中間代謝産物との交差反応があったが、最近では測定範囲が0.02~30ng/mLと感度が改善されプロインスリンとの交差反応もほとんどみられない特異性の高いキットも使用されている。
- 尿中CPRは、腎で排泄されるので腎機能低下例では低値をしめす。
- 随時尿については、尿CPR濃度を尿クレアチニン濃度で除した尿CPR/尿クレアチニン ( $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ ) を用いる。
- リウマチ因子高値の場合は負誤差を与える (測定方法による)。

## c. CPRインデックス (CPI)

残存する膵 $\beta$ 細胞量を反映し、治療選択の簡便な指標として考案された。

$$\text{CPI} = \{ \text{空腹時CPR値}(\text{ng/mL}) \div \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) \} \times 100$$

- 2型糖尿病においてインスリン治療を必要とした患者の血中CPR値やCPIは、必要としなかった患者のCPR値やCPIより低値である (表13-4)。両群のCPRやCPIにはオーバーラップがあり、これらの値のみで治療を判別することはできないが、目安とすることはできる。
- インスリン治療を必要とする血中CPR値とCPIのカットオフ値の最適値、90%特異度値 (ほとんどがインスリン治療になる値) を表13-5に示す

## d. SUIT

膵島移植研究から考案されたインスリン分泌能の指標で、数字はインスリン分泌能 (%) を示す。

$$\text{SUIT} = \{ \text{空腹時CPR値}(\text{ng/mL}) \times 1500 \} \div \{ \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) - 63 \}$$

約50で内服薬治療が可能、約20でインスリン治療が必要とされる。

(注)SUITやHOMA- $\beta$  (後述) では、分母となる空腹時血糖値から63を引いている。空腹時血糖値63mg/dLを起点に、血糖値の増加度とインスリン分泌の増加度の関係を示しており、より生理的であるが計算式は煩雑になる。

## ③グルカゴン負荷試験

- 糖尿病患者における残存膵 $\beta$ 細胞のインスリン分泌能を評価する目的で実施する。
- グルカゴンを静注負荷し、負荷前と6分後に血中Cペプチドを測定する。
- インスリン治療開始の一指標となる。負荷前後のCPR変化量 ( $\Delta\text{CPR}$ ) が1ng/mL以下の場合や負荷前CPR0.5ng/mL以下などがインスリン分泌の絶対的低下の指標として用いられる。

## ④24時間尿中CPR

- 簡便な膵 $\beta$ 細胞機能の指標および1型・2型の鑑別の一指標となる。尿中CPR20 $\mu\text{g}$ /日以下であればインスリン依存状態と診断できるだろう (表13-3)。
- 尿中CPRは通常蓄尿検体で評価するが、最近汚染によるCペプチド分解を避けるため、低温蓄尿、防腐剤の添加が必要である。防腐剤として以前はアジ化ナトリウムがよく用いられたが、毒物指定を受けたため、炭酸ナトリウムを用いることが多くなった。
- 尿中CPRは日差変動が大きいので複数回測定が望ましく、検尿不十分による低値については常に念頭に置く必要がある。
- 劇症1型糖尿病の診断においては、さらに高度のインスリン欠乏状態が必須であり、空腹時血清CPR0.3ng/mL未満、尿中CPR10 $\mu\text{g}$ /日未満が基準となっている。

## ⑤IRI値とCPR値が乖離する場合

- 表13-6に両者が異常値を呈する疾患を示す。異常インスリン血症では血中IRIは著明高値となるが血中CPRはそれほど高くならずCPR/IRIモル比は1以下 (正常値5以上) となる。

## B. インスリン抵抗性を評価するための検査

## ①HOMA-R (The homeostasis model insulin resistance index) 法

$$\bullet \text{HOMA-R} = \text{空腹時血糖値}(\text{mg/dL}) \times \text{空腹時インスリン値}(\mu\text{U/mL}) / 405$$

- 正常値は1.6以下 その値が高い程インスリン抵抗性が大きくなり、2.5以上ではインスリン抵抗性の存在が疑われる。

- 空腹時血糖値140mg/dL以下の場合は、他の算出方法で求めたインスリン抵抗性の値とよく相関するが、170mg/dLを越えると相関が低下するので、空腹時高血糖の例では使用できない。

- インスリン分泌不全があり、血糖高値の患者では低く出る。
- インスリン注射による治療を受けている患者には用いることができない。

- 一方、インスリン分泌能はHOMA- $\beta$ として求められる。  

$$\text{HOMA-}\beta = (\text{IRI}(\mu\text{U/mL}) \times 360) / (\text{FPG空腹時血糖}(\text{mg/dL}) - 63) : \text{基準値}40 \sim 60$$

②空腹時血中インスリン濃度 (正常値2~10 $\mu\text{U/mL}$ )

- 早朝空腹時の血中インスリン濃度が15 $\mu\text{U/mL}$ 以上を示す場合には明らかなインスリン抵抗性の存在が考えられる。
- インスリン分泌不全がある場合は、インスリン抵抗性の判断に使用できない。

## ③75gOGTT時のインスリン濃度測定

- 75gOGTTで30分ごとに採血し、2時間までの $\Sigma\text{IRI}$  (インスリン濃度の総和) で判断する。これが300 $\mu\text{U/mL}$ を超える場合、インスリン抵抗性が存在すると考えていいであろう。

## ④抗インスリン受容体抗体

- 自己抗体の一種で自己免疫疾患患者に認められることがある。
- 高インスリン血症を特徴とするインスリン抵抗性の原因になることがある。
- 測定法にはインスリン結合阻害法、免疫沈降法などがある。前者では高インスリン血症が結果に影響し、後者ではインスリン抗体が影響をあたえる。

## ⑤その他の特殊検査

## a. グルコースクランプ法

euglycemic hyperinsulinemic clamp法：一定のインスリン注入量（1.0mU/kg/分など）で、血糖を100mg/dLに保つよう、グルコースの注入量を調整する。その時の注入率をM値（glucose metabolism）とする。M値は骨格筋の糖取り込み率を示し、低値ほど骨格筋のインスリン抵抗性が強いと判断される。

hyperglycemic clamp法：血漿グルコース濃度を200mg/dLに保ち、15分ごとに採血し、インスリンの初期分泌とインスリン分泌予備能を計算する。

## b. SSPG法（インスリン・ソマトスタチン・ブドウ糖持続注入試験）

## c. Bergman's minimal model法：空腹時に0.3g/kgのグルコースを静注し、5分ごとに採血する。血糖消失曲線を描き、Bergmanらによって開発された専用の解析ソフト（MINIMOD）を用い、インスリン感受性SIを算出する。

体を形成する性質を利用し、グリコヘモグロビン量と全ヘモグロビン量からHbA1cを算出する。

## ○免疫学的測定法（ラテックス免疫比濁法）

HbA1cの特異エピトープ（抗原基）に対する抗体を用い、抗原-抗体反応によりHbA1cを測定する。多検体処理を目的とする臨床検査センターに多い。

## ○酵素法

N末端バリンの糖化ジペプチドを酵素的に修飾して発色反応させる。

## ○わが国では日本糖尿病学会のグリコヘモグロビンの標準化委員会の指導のもとに測定方法間の標準化が行われている。

## b. 臨床的意義

- 赤血球の寿命が3～4か月であるため、過去1～2か月の平均的な血糖状態を反映する（図13-5）。
- 長期的な血糖コントロール状態の評価に有効である。
- 劇症1型糖尿病のように突然に高血糖状態をきたす病態では、HbA1c値は高血糖状態を反映せず正常に近い値であることさえある（診断基準では8.7%未満）。
- 基準範囲 HbA1c：4.6～6.2% 赤血球中に含まれる全ヘモグロビンに対する比率（%）で表示される。

## c. 測定上の留意点

- HPLC法においては、HbF（胎児ヘモグロビン分画）が高い場合は偽低値を呈し、正しく測定できない。
- アフィニティ法ではすべてのグルコースケトアミン体の特異的に測定するためHPLC法よりやや高め傾向にある。
- 赤血球寿命に依存するため溶血性貧血、妊娠、肝硬変、腎性貧血などで偽低値となる。

## d. HbA1cによる血糖コントロール目標の基準

2013年6月より、血糖コントロール目標の新しい基準が運用されている（表9-4）。血糖コントロール目標値をHbA1c値の6.0%、7.0%、8.0%の3段階に集約し、その上で、治療目標は年齢や罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、ケアサポート体制などを考慮して、患者ごとに設定する。いずれも成人に対しての目標値であり、妊婦例は対象外としている。Kumamoto Studyにおいて、HbA1c値が6.9%未満であれば細小血管症の出現する可能性が少ないことが報告されている。これをもとに、6.0%未満を「副作用なく達成可能な場合の理想的な治療目標」とし、血糖正常化を目指す、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、薬物療法でも低血糖などの副作用がなく達成可能な場合の目標とした。7.0%未満については「合併症予防のための目標」であり、これに対応する血糖値は空腹時130mg/dL未満、食後2時間値180mg/dL未満となる。8.0%未満については「治療強化が困難な際の目標」とし低血糖などの副作用、その

## 4. 血糖コントロール状態をみるための検査

## A. 糖化タンパク（図13-4）

アミノ酸、ペプチド、タンパク質などのアミノ基（-H<sub>2</sub>N）と還元糖のカルボキシル基（-COOH）がシッフ塩基を形成し、アマドリ転位生成物となる。さらに可逆的反応と転位を繰り返し不可逆的な終末糖化産物（AGEs；advanced glycation endproducts）を生成する。

## ①グリコヘモグロビン（HbA1c）

- ヘモグロビンにグルコースが非酵素的に結合したもの。
- アマドリ転位（分子内電子転位反応）後のケトアミン化合物を安定型HbA1cという。

## a. 測定方法

## ○HPLC法（高速液体クロマトグラフィー法）

ヘモグロビンとHbA1cのもつ荷電の違いを利用し、陽イオン交換樹脂カラム内でヘモグロビンとHbA1cとを分画して測定する。診断精度を重視する病院の検査部に多い。

## ○アフィニティ法

糖部分にあるcis-doil基にホウ酸が可逆的共有結合

他の理由で治療の強化が難しい場合の目標となる。

#### <メモ>HbA1cの国際標準化

ほとんどの国々で広く用いられているNGSP値と、従来我が国で用いられてきたJDS値に差（JDS値が約0.4低い）があることが明らかとなり、数年かけてJDS値からNGSP値を使用する移行策が実施された。2014年4月1日から、HbA1cの表記は全てNGSP値のみ（JDS値の併記なし）となっている。

#### ②グリコアルブミン（GA）

- 血清総タンパクの主成分、アルブミンのケトアミン化した糖化アルブミンである。

##### a. 測定方法

- 測定法としては、自動化HPLC-2段階カラム法が主流であるが、2002年EIA法が開発され生化学自動分析機で測定可能であるため診察前検査にも応用できる利点がある。

##### b. 臨床的意義

- GAの半減期は17日と短いため主として過去約2週間の平均血糖値を反映する（図13-5）。
- GAはHbA1cに比べて血糖値の変動により早く、また血糖値の変化に対して大きく変動するので、治療効果の確認や薬剤投与量決定の指標に有効である。
- 基準範囲 GA：11～16% 血液中に含まれるアルブミン中の糖化されたアルブミンの比率（%）で表示される。
- 血糖値が安定している場合には、GAはHbA1cの約3倍の値を示す（図13-5）。
- アルブミンの半減期が短くなる甲状腺機能亢進症、ネフローゼ症候群、タンパクの腹水への漏出時、肥満などでは低値になる。また、ステロイド糖尿病の場合はアルブミン代謝が促進され、GA値が極めて低値になる。一方、甲状腺機能低下症、肝硬変、低栄養状態などアルブミンの半減期が延長する場合には高値を示すことがある。
- 日本赤十字社は2009年3月より献血者にGA検査をサービしている。
- 透析患者の約9割はエリスロポエチン製剤の投与を受けているのでHbA1cが偽低値になりやすく、日本透析医学会は「透析患者にはGAを使用する」旨の治療ガイドの作成を進めている。

#### ③フルクトサミン（FRA）（2006年4月の診療報酬改訂で未収載となった）

- 血清タンパクにグルコースが非酵素的に結合した総糖化血清タンパクである。
- 血清タンパクの総合的な半減期より約2週間前における血糖の状態を反映している。

#### B. 1,5アンヒドログルシトール（1,5AG）

- グルコースと類似の構造をもつポリオールと称される多価アルコールの一種である。
- 体内で合成されず主として食物より摂取され、腎糸球体より排泄され尿細管より再吸収される。
- 尿細管での再吸収の際、親和性の高い尿糖の競合阻害を受け再吸収が抑制され、血中1,5AGは速やかに低下する（尿糖排泄量が増加するほど血中1,5AG濃度は低下する）。
- コントロール良好な患者の増悪時に有効である。なお治療により血糖コントロールが改善する際には一定のスピードで回復する（尿糖が陰性化すると、血中1,5AG濃度は0.3  $\mu\text{g/mL}$ /日の一定した増加率でその人の正常値に回復する）
- 1,5-AGの基準値は14  $\mu\text{g/mL}$ 以上である。10  $\mu\text{g/mL}$ 以上で血糖コントロール良好と評価できる。
- 1,5-AGは数日間の変動を反映し、食後血糖値の変動が大きいかどうかを把握できる（表13-8）。
- 測定はガスクロマトグラフィー法か酵素法である。
- アカルボース（商品名グルコバイ）投与時には、食後高血糖が改善されても血中1,5AG濃度が低値を示すので注意が必要である（1,5AGの吸収も阻害するため）。
- SGLT2阻害薬を使用している患者では使用できない。
- 腎性糖尿や長期静脈栄養や飢餓など経口摂取低下で低値を示す。
- 原因不明だがクレアチニンが3.0mg/dL以上の慢性腎不全併発時は低値を示す。
- エレンタールなどの経管栄養で異常高値を示す。
- 1,5AGは室温でも安定で乳びや溶血の影響を受けない。
- HbA1c、GA、1,5AGの比較を表13-7に示す。

※平成24年度の改訂により、HbA1c、GA、1,5AGに関する保険算定は以下になった。

HbA1c 49点、GA 55点 または1,5AG 80点のうち、いずれかを同一月中に併せて2回以上実施した場合には、月1回に限り主たるもののみ算定する。ただし、妊娠中の患者、1型糖尿病の患者、経口血糖降下薬の投与を開始して6か月以内の患者、インスリンの投与を開始して6か月以内の患者等については、いずれか1項目を月に1回限り別に算定できる。

#### C. Continuous Glucose Monitoring (CGM) および intermittently scanned CGM (isCGM)

（表13-13、図13-13）

- 血糖値は刻々と変化するため、1～2週間に1回の検査では状態把握には不十分である。近年、CGMやisCGMの普及が進んでいる。
- 持続グルコースモニタリング（CGM：Continuous Glucose Monitoring）とは、皮下に刺した細いセンサーにより皮下の間質液中の糖濃度（間質グルコース値）を持続的に測定し、血糖値に換算して表示することで、1日の血糖変動を知ることが出来る医療機器のことである。

○CGMには、常に直近の間質グルコース値が表示されるパーソナル（リアルタイム）CGMと呼ばれるものと、医療機関で測定値を読み取るプロフェッショナルCGMと呼ばれるものがある。

●リアルタイム（パーソナル）CGMであるメドトロニック社のガーディアンセンサ3は、同社のインスリンポンプ（ミニメド770G）と連動してSAP療法として使用できる（12章参照）。7日間使用でき、リーダーは対応するモバイル機器を使用する。モバイル機器のミニメドモバイルアプリを使用することにより、患者さん自身がインスリンポンプを取り出すことなくスマートフォンなどのモバイル機器で、インスリンポンプのデータを閲覧することが出来る。また、家族や保護者はケアリンクコネクトアプリを使用することにより最大5名まで、スマートフォンなどのモバイル機器でリアルタイムにデータを閲覧することが出来る。同じくリアルタイムCGMであるDexcom G6 CGMシステムはインスリンポンプとは非連動である。10日間使用でき、リーダーは専用器や対応するモバイル機器を使用する。こうしたリアルタイムCGMでは、低血糖や高血糖の予測アラートが可能である。

●間歇スキャン式持続グルコースモニタリング（isCGM）とは、アボット社のFreeStyleリブレ（パーソナル用システム）およびFreeStyleリブレPro（医療従事者用システム）のことで、1分毎に間質液のグルコース値を測定し、15分毎の代表値を自動的に記録する（血糖値に換算）。FreeStyleリブレでは、患者がリーダーをセンサーにかざすとその時のグルコース値が画面に表示される。

アボット社はこのシステムをFGM（Flash Glucose Monitoring）と呼んでいるが、正式にはisCGMと呼ぶ。FreeStyleリブレのリーダーは専用器や対応するスマートフォンを使用する（図13-6）。また、クラウドを介して測定結果や血糖トレンドは医療従事者のパソコンでも閲覧できる。なお、改良されたFreeStyleリブレ2が近いうちに本邦にも導入される見込みである。

●間質液中のグルコース濃度の変化は、血糖値の変化よりも遅れる（約5～10分のタイムラグがあるとされている）。低血糖時には、表示される値より実際の血糖値は低い可能性があるのでSMBGなどで確認した方がよい。

○パーソナルCGMの保険は持続血糖測定器加算（C152-2）を用いる。一方、FreeStyleリブレの保険は自己血糖測定加算（C150）を用いる（14章参照）。

○プロフェッショナルCGM（iPro2）とリブレProのセンサーは638点、技術料として700点が算定できる。ただし、届出した医療機関でのみ実施可能で、専門の知識及び少なくとも5年以上の経験を有する常勤の医師が1名以上配置されていること、持続皮下インスリン注入療法を行っている保険医療機関であることなどの施設基準が設定されている。

○パーソナルCGMやisCGMは、血糖コントロールの改善や低血糖の回避に有用であることが報告されている。

○2019年にCGM（isCGMを含む）による血糖コントロール指標が発表された（Diabetes Care, 42: 1593-1603, 2019）。CGMは1回の測定期間を2週間として、その間に得られたデータの70%以上を使用して解析すること、解析にはAGP（Ambulatory Glucose Profile）の手法を用いることが推奨されている（図13-7）。また、血糖コントロール指標として、70～180mg/dLを治療域（Target Range）とし、この範囲内の測定回数または時間をTIR（Time in Range）、治療域より低値域をTBR（Time Below Range）、高値域をTAR（Time Above Range）と定義している（図13-12）。このTIRが70%である場合、HbA1c7.0%を達成できる可能性があり、1型、2型ともにTIR70%以上であることが推奨されている（ただし、高リスク・高齢者や妊娠中の管理においては、目標とする範囲やTIRの割合は別途設定される必要がある）。また、CGMの測定期間における平均血糖値から概算されるHbA1cに相当する値はGMI（Glucose Management Indicator）と呼ばれる。

#### D. 遊離脂肪酸（FFA）

- インスリン作用不足による糖利用障害のためエネルギー源として脂肪分解が促進された結果、高値となる。
- 測定は酵素法を用いた自動分析機による方法が主流である。
- 食事やストレス、運動などの影響を強く受けるので原則として早朝空腹時に安静を保った状態で採血することが望ましい。

#### E. 尿中、血中ケトン体

- ケトン体は、アセトン、アセト酢酸（AcAc）、3-ヒドロキシ酪酸（3-OHBA）の総称で肝臓において脂肪酸より生成される。
- 尿中ではインスリンの絶対的不足による糖利用障害時、あるいは長時間の絶食時に陽性となる。
- 糖尿病では、ケトン体の中でも特に3-ヒドロキシ酪酸の増加が病態をよく反映する。
- 尿ケトン体の測定はアルカリ性の条件下でニトロプルシド法を用いた試験紙法である。
- この反応に関わるケトン体は、アセト酢酸と一部のアセトンであり、3-ヒドロキシ酪酸を測定できないため血中ケトン体の反映を必ずしも反映しないことがあり注意が必要である。
- 尿中では時間とともに、アセト酢酸→アセトンの変化がすすみ、後者は揮発性で失われやすいため新鮮尿で検査するのが原則である。
- 血中ケトン体の測定には直接酵素法、ケトフィルム法、ジアゾニウム塩を用いた比色法などがある。

- 血漿分離後4℃保存で48時間は安定であるがアセト酢酸は徐々に分解が進む。
- 一般に、血中ケトン体は空腹時に高く、食後は低下する。
- ケトosisでは血中総ケトン体は1mmol/L以上、ケトアシドーシスでは総ケトン体3～5mmol/L以上、3-OHBA 1mmol/L以上、3-OHBA/AcAc 3以上となる。
- 2022年4月より、SGLT2阻害薬を服用している1型糖尿病の患者に対して、血中ケトン体自己測定器を使用した場合は、血中ケトン体自己測定器加算として、3月に3回に限り、40点を在宅自己注射管理料に加算できる。

## F. 血中脂質

血液中の脂質にはコレステロール(C)、トリグリセライド(TG、中性脂肪)、リン脂質および遊離脂肪酸等がある。脂肪酸以外の血液中の脂質はリポ蛋白という粒子として存在しており、リポ蛋白には外因性のカイロミクロンとそのレムナント、内因性のVLDLとそのレムナントやLDL、そしてHDLなどがある(2章参照)。

### ①トリグリセライド

- 食事による変動が著しいため12時間以上の絶食後の空腹時に採血する必要がある。
- 測定は主に酵素法を用いるが、血清中のグリセロールを測定するため血清中の遊離グリセロールの存在を考慮する必要がある。他にNephelometer法やアセチルアセトン法がある。
- グリセロール除去法を用いない場合は注意を要する。

### ②総コレステロール (TC)

- 食事の影響が少ないため空腹時以外のサンプルでも評価が可能である。
- 測定は、キノン色素を生成する酵素法が主流である。
- 採血後、室温放置でコレステロールのエステル化が始まるため採血後は速やかな測定が必要である。

### ③LDLコレステロール (LDL-C)

俗称：悪玉コレステロール

- TC、TG、HDL-Cの値から以下の式で算出する。  
フリードワルド (Friedewald) の式  
$$\text{LDL-C (mg/dL)} = \text{TC} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$$
  
(但し、食後やTG400mg/dL以上の場合は使用できないのでNon-HDLかLDL直接法を用いる)
- 脂質異常症の診断には、TCではなくLDL-C(計算式)を用いる。特定健診でも(TCではなく)LDL-Cの測定が必須項目になっている。
- 直接法によるLDL-Cの測定は、これまで正確性に問題があると指摘されていた。しかし、不良試薬の製造販売中止、改良、スタンダードの値の修正等が行われ、試薬の性能が改善された結果、日常診療の範囲内ではLDL-Cの測定の妥当性が確認されている。ただし、TG

が1,000mg/dL以上では正確性が担保できない(文献4)。

- 高LDL-C血症は動脈硬化性疾患と強い因果関係がある。

### ④HDLコレステロール (HDL-C)

俗称：善玉コレステロール

- HDL以外のリポタンパクを阻害し酵素法でHDL-Cのみを測定する。
- 検体保存は4℃で7日間は安定である。
- 高γ-グロブリン血症では反応液に濁りが生じ誤った値を示す場合がある。
- 高TG血症や低HDL-C血症も動脈硬化の危険因子であり、メタボリックシンドロームの構成要素である。

### ⑤Non-HDL-C

- Non-HDL-Cは総コレステロール値よりHDL-C値を引いた計算値である。
- LDL-Cに加えレムナント中のコレステロールなど高TG血症由来の動脈硬化惹起性リポ蛋白を含み、血中の「すべての悪玉コレステロール」を示す数値と捉えることができる。
- Non-HDL-CはLDL-Cと同様に心筋梗塞の発症と関連し、両者の心筋梗塞発症予測能は同等である。
- 高TG血症の有無でnon-HDL-Cの心筋梗塞の発症リスクを検討した報告では、高TG血症(150mg/dL以上)かつnon-HDL-C190mg/dL以上で心筋梗塞のリスクの明らかな上昇を認めている。
- non-HDL-CはLDL-C+30mg/dLであることが示されている。
- 以上のことから、動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版ではnon-HDL-C170mg/dLをスクリーニング基準とし、境界域としてnon-HDL-C150～169mg/dLを設定している。
- Non-HDL-CはTGが600mg/dL以上では正確性が担保できない。

### ⑥脂肪酸分画(2008年4月より6か月に1度以内で保険適用)

脂肪酸、とくに血中のエイコサペンタエン酸とアラキドン酸の比(EPA/ARA比)を測定し、その比が低い人には冠動脈疾患の予防のために魚類の摂取の推奨やEPA製剤の投与を考慮するよい指標となるかもしれない。

## 5. 糖尿病の合併症を評価するための検査

### A. 細小血管症に関する検査

#### ①糖尿病網膜症の検査

網膜症は糖尿病発症後数年～10年で出現するといわれ、特に初診の2型糖尿病患者では必ず眼底所見を把握する必要がある。

- 視力検査：網膜特に黄斑中心部の視機能を診る
- 精密眼底検査：眼底を周辺部まで観察するために瞳孔

を開いて検眼鏡や特殊なレンズで行う検査

- c. 蛍光眼底造影検査：網膜血管の異常を把握するために造影剤を静注後、眼底写真を撮る検査で網膜光凝固療法の適応やその範囲を決めるに必須の検査である。

## ②糖尿病腎症の検査

従来は、持続的タンパク尿（試験紙で陽性か、500mg/日以上）が出現することをもって診断されていたが、その時点ではすでに糸球体に非可逆性の病変が生じている。

現在では、尿タンパク陰性であっても、尿中アルブミン排泄量を測定し微量アルブミン尿を検出することで、早期腎症を診断する。

### a. 尿中微量アルブミン

- 糖尿病腎症の早期発見の有力な指標となる。
- 測定法は定性法では呈色反応、定量法では免疫血清学的検査で主にRIA法が用いられていたが、最近免疫比濁法等の簡便な方法で自動分析機にて分析可能となった（表13-9）。
- 定性法の感度は20～30mg/L。スクリーニングのカットオフ値として妥当とされる。
- 定性法では早朝起床時尿での測定が最も安定で正確な診断ができる。
- 定量的な判定には、尿中アルブミン排泄率(albumin excretion rate：AER)や随時尿では尿中アルブミン濃度を尿中クレアチニン濃度で除したアルブミン指数(ACR)(mg/g・Cr)を使用する。

$$\text{AER}(\mu\text{g}/\text{分}) = \frac{\text{尿中アルブミン濃度}(\mu\text{g}/\text{mL}=\text{mg}/\text{L}) \times \text{尿量}(\text{mL})}{\text{尿採取時間}(\text{分})}$$

$$\text{ACR}(\text{mg}/\text{g} \cdot \text{Cr}) = \frac{\text{尿中アルブミン濃度}(\mu\text{g}/\text{mL})}{\text{尿中クレアチニン濃度}(\text{mg}/\text{dL})} \times 100$$

- 3か月に1回の測定が保険診療で認められている。

### b. クレアチニンクリアランス (Ccr)

- 糸球体濾過値に用いられる（但し、腎機能が高度に障害されていない場合に限る）。
- クレアチニンは再吸収されることなく尿中に排泄される
- 1分間に濾過される尿量に換算される

$$\text{Ccr}(\text{mL}/\text{分}) = \frac{\text{尿中クレアチニン濃度}(\text{mg}/\text{dL}) \times \text{尿量}(\text{mL}/\text{分})}{\text{血清クレアチニン濃度}(\text{mg}/\text{dL})} \times \frac{1.73 \text{ (日本人の平均体表面積)}}{\text{体表面積}}$$

- 腎症の病期分類および経過観察のために有用である。（P67、表5-5）

### c. GFR（糸球体濾過値）やeGFR：推算糸球体濾過値

- 上記のCcrは蓄尿に時間を要するにもかかわらず、蓄尿が不完全な場合、必ずしも正確な値を示すとは限らないので、被験者の性、年齢、体重などよりGFRやCcrを推定しようとするものである。

GFRへの変換は、以下の式を用いる。

$$\text{GFR}(\text{mL}/\text{分}) = 0.715 \times \text{Ccr}(\text{mL}/\text{分})$$

- わが国の慢性腎臓病（CKD）の診療ガイドラインでは日本人の推定GFR（eGFR：推算糸球体濾過値）を求める計算式として以下を用いる。

$$\text{男性 eGFR} = 194 \times (\text{Crの}-1.094 \text{乗}) \times (\text{年齢の}-0.287 \text{乗}) (\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2)$$

女性は男性の式に0.739を掛ける

### ○血清シスタチンCを用いる式

血清シスタチンC値は筋肉量や食事、運動の影響を受けにくい、血清Cr値によるGFR推算式では評価が困難な場合に有効である。

$$\text{男性：eGFR}_{\text{cys}}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢(歳)}}) - 8$$

$$\text{女性：eGFR}_{\text{cys}}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢(歳)}} \times 0.927) - 8$$

### d. 血清シスタチンC (Cys-C) 濃度

- GFRのマーカーとして血清シスタチンCは優れた特性を有する。

GFRが80mL/分前後の軽度腎機能障害において上昇してくる点でクレアチニンよりすぐれたモニターである（クレアチニンの上昇は、GFR30mL/分前後である）。

- 測定方法は抗原抗体反応を利用したネフエロメトリー法、ラテックス凝集比濁法や金コロイド法などがある。

- 基準値は、**男性：0.58～0.87 女性：0.47～0.82mg/L**

- クレアチニンが筋肉量、 $\beta_2$ ミクログロブリンが悪性腫瘍など腎前性の影響を受けるのに対しシスタチンCは受けないので安定した指標である。

- 筋肉量・食事・運動・年齢差を考慮する必要がなく診断が可能です。**

- 3か月に1回の測定が保険診療で認められている。

### e. IV型コラーゲン

- 微量アルブミンより早期に尿中に出現する。
- 糸球体基底膜やメサンギウム基質の主要な構成成分で、早期腎症のマーカーとして検討されている。
- 測定法はモノクローナル抗体を用いた免疫血清学的検査法で、尿中IV型コラーゲン排泄量には日内・日間差、及び運動による変動は見られない。

- 糖尿病腎症の早期診断基準ではIV型コラーゲン7～8 $\mu$ g/gCr以上が参考事項としてとりあげられている（5章参照）。

- f. 一般的な腎機能検査として、尿素窒素、クレアチニン、それ以外にも $\beta_2$ MG、PSP排泄試験、尿中 $\beta_2$ MG、NAG、尿中マイクロトランスフェリンなどがある。

## ③糖尿病神経障害の検査

### a. 体性神経検査

⑦腱反射：進行した神経障害者では、アキレス腱反射、膝蓋腱反射の両側性の減弱ないし消失が特徴である。

⑧感覚系機能検査：触圧覚、振動覚、位置覚、温痛覚をみる検査

○振動覚：振動覚計で128Hzの音叉を振動させ上肢または下肢の指定部位に当て、振動を感じ続ける時間を測定する。深部知覚の一つでニューロパチーの有無の指標になる。10秒以下を異常としている。

○温度感覚と痛覚：皮膚に接触させたサーモ端子の温度を上下させ、温覚、痛覚の閾値で小径神経の障害を判断する。

○触圧覚：タッチテスト（モノフィラメントを足底、足背、などに軽く接触させゆっくり直角に曲がるまで押し認識したかしないかで判断し触覚閾値を判定する）。

⑨神経伝導速度検査

○末梢神経に外部から電気刺激を加え電氣的興奮を筋や神経幹から記録する検査である。

○運動神経伝道速度（MCV）：神経走行上の異なる2点最大の活動電位M波を誘発する電気刺激を与え、M波の立ち上がりまでの時間を求める（図13-8）。

○知覚神経伝道速度（SCV）：神経活動電位を神経幹から直接記録する（図13-9）。

○主な神経伝導速度の正常参考値を表13-10に示す。

b. 自律神経機能検査…神経障害のある患者では呼吸による心拍数変化がおこりにくい。

⑦起立時血圧変動：臥位から立位変換による血圧の変動をみる。統一的な判定基準はないが以下が推奨されている。

①立位負荷中に収縮期圧が最大30mmHg以上または拡張期圧が最大15mmHg以上下降した場合、②立位負荷中に持続的に収縮期圧が20mmHg以上または拡張期圧が10mmHg以上下降した場合、③立位負荷中に収縮期圧が最大20mmHg以上または拡張期圧が最大10mmHg以上下降し、かつ立位に伴いめまい、頭痛などの低血圧の症状が10数秒以上認められた場合に起立性低血圧とする。

①心電図R-R間隔変動

1. R-R間隔変動係数（ $CV_{R-R}$ ）

安静時における心電図R-R間隔の変動係数（ $CV_{R-R}$ ）を測定する。15分安静後に（通常）100心拍における（R-R間隔の標準偏差/平均R-R間隔） $\times 100$ （%）として表示する。

迷走神経心臓枝の障害を反映し、年齢により正常値は異なり、加齢とともに低下する（表13-11）。 $CV_{R-R}$ が1.5~2%以下は自律神経障害を有すると考えられる。多くの心電図計で自動解析可能である。また、24時間ホルター心電図でも求めることができる。

2. 深呼吸によるR-R間隔変動

深呼吸を一分間に6回行い、最短R-R間隔と最長R-R間隔の差を求める。正常は15rpm以上で、10rpm以下は異常である。

⑦瞳孔反応検査

瞳孔反応を赤外線電子瞳孔計を用いて検査する。

⑤胃排泄能

自律神経機能の低下により胃排泄能が低下する。アセトアミノフェン法とラジオアイソトープ法（ $^{99m}\text{Tc}$ を用いる）がある。

⑦胃電図

胃電図計を用いて胃平滑筋の活動電位を記録し、パワースペクトル解析を行う。正常では3回/分程度の規則的波形が見られるが、糖尿病神経障害を有する例では規則性が失われたり、振幅が低下したりする。

⑦膀胱機能

自律神経機能障害に伴い膀胱機能も低下する。膀胱エコーによる50~100mL以上の残尿は膀胱機能の低下を示唆する。詳細には尿流量測定による排尿動態検査がある。

## B. 大血管症に関する検査

①虚血性心疾患（IHD）の検査

○無痛性のことがあるため早期発見が重要である。

○運動負荷心電図検査までは、運動負荷禁忌例をのぞいてルーチン検査が望ましい。

○検査は安静時心電図、心エコー、負荷心電図（ダブルマスター、トレッドミル、エルゴメータなど）、ホルター心電図、心臓カテーテル検査など

②脳血管障害（CVD）の検査

○MRI、CTなどの非侵襲的手段で無症候性病変の早期発見と進行予防を図ることが重要である。

○脳血流測定に、半定量法として頸動脈超音波検査、定量法としてSPECT、PET、Perfusion MRIなどがある。

1. SPECT (single photon emission computed tomography)：血流イメージングにタリウム、テクネシウムの放射性医薬品を用い脳循環代謝を定量的に評価する。

2. PET (positron emission tomography)  $^{13}\text{NH}_3$ 、 $^{82}\text{Rb}$ 、 $^{15}\text{O}_2\text{H}_2\text{O}$ の放射性医薬品を使用

3. 頸動脈超音波：全身の動脈硬化の指標となる（図13-10）。：評価法としては、①内中膜複合体（IMC）厚、②血管径、③プラークの評価、④狭窄率、⑤血流評価等の5項目が計測項目である。

③末梢動脈疾患（PAD：Peripheral arterial disease）

a. ABIやPWVの測定で、動脈血管の閉塞状況や硬化の程度を評価する。

1. ABI (ankle-brachial index) 足関節上腕血圧比：四肢血圧を同時測定し下肢動脈閉塞の有無を評価する。

# ＜算出方法と評価基準＞

$$ABI = \frac{\text{足首最高血圧}}{\text{上腕最高血圧（高い方）}}$$

## ABI基準値（2011年 ACC/AHA基準）

|                   |                |
|-------------------|----------------|
| 1.41 ≤ ABI        | 足首の血圧が高めです     |
| 1.00 ≤ ABI ≤ 1.40 | 正常範囲です         |
| 0.91 ≤ ABI ≤ 0.99 | 正常範囲ですが境界領域です  |
| ABI ≤ 0.90        | 末梢動脈疾患の疑いがあります |

0.91～0.99の場合は負荷ABI等を行い精査してPADかどうかを判断する。

>1.40は高度石灰化等の例があるので、画像診断により精査し、異常例はPADとする。

※閉塞性動脈硬化症（ASO）はPADの旧称である。

ABIはAPI（ankle-pressure index）とも呼ばれる。

2. PWV（pulse wave velocity＝脈波伝播速度）：非侵襲的な検査として用いられ、その値は動脈硬化（特に、壁肥厚）の程度と良く相関することが知られている（PWVは血管壁の硬化度を調べる検査であり、PWVでASOを診断することはできない）。

$$PWV = \frac{L \text{（身長からの換算式にて）}}{PTT \text{（上腕と下肢脈波図波形の立ち上り点より）}}$$

3. FMD（Flow mediated dilation）検査（血流依存性血管拡張反応検査）：非侵襲的に血管内皮機能を調べる検査である。血圧計のカフを用いて200mmHg程度の圧で腕を締めその後の血管拡張反応を超音波などで計測する。正常な内皮細胞は、カフを緩めた後に血管拡張物質である一酸化窒素（NO）を放出し血管が拡張するが、内皮機能が衰えている場合には拡張反応が低下している。

FMD検査専用機も登場してきている。

## 6. 自己管理のための検査

### A. 自己血糖測定

（SMBG：self monitoring of blood glucose）

#### ①利 点

- 日常生活での血糖値の変動を把握する。
- 自分でインスリン注射の量の調節を行い血糖値の管理をおこなう。
- 低血糖や高血糖による事故を防ぐ。
- 糖尿病を自分で管理する能力を身につける。
- インスリン治療者のみ保険適用

#### ②適応例

- a. 1型糖尿病

- b. インスリン治療を必要とする2型糖尿病

- i 治療初期に代謝状態の早期改善を要する例
- ii 経口血糖降下剤の二次無効例
- iii 経口血糖降下剤で期待する血糖コントロールが得られない例
- iv 合併症のため血糖コントロールが難しい例

- c. 糖尿病妊婦、妊娠を希望する糖尿病女性

- d. 特殊なインスリン療法が行われる場合

#### ③測定法 別紙

注）2009年10月、国際糖尿病連合（IDF）は「非インスリン療法の2型糖尿病患者の血糖自己測定ガイドライン」を作成した。SMBGの適切な実施と費用対効果などについてさらに検討が必要としながらも、「インスリン療法を行っていない2型糖尿病患者でも、SMBGが血糖コントロールに良好な影響をもたらすことは明白だ」としている。SMBGにより、血糖値がすぐに分かり、血糖コントロールの改善につながる。薬物療法を行っている患者にとっては、生活スタイルが血糖値にもたらす影響やその度合を知り、治療法を調整するための重大な手がかりとなる。SMBGを実施するために医療スタッフの療養指導が欠かせなく、医療スタッフも糖尿病の治療や患者教育について熟知している必要があるとしている（webサイト：IDF Guideline on self-monitoring of blood glucose in non-insulin treated type 2 diabetes）。

## B. 尿糖測定

### ①利 点

- 食事、運動、インスリン、ストレスなどの総和の血糖状態をあらわす。
- 患者自身の腎糖排泄閾値（通常170mg/dL前後）を知り測定する。
- SMBGより簡単かつ無侵襲で、安価に測定できる。

### ②測定タイミング

- 食前排尿し、食事終了2時間後の尿を用いて尿糖試験紙で測定する。

### ③尿糖自己測定の実際（図13-11）

## C. 体重測定

- 食事療法の遵守状況の判断に役立つ。
- 血糖コントロールと共に合併症発症の予測因子である。
- 標準体重の算出法

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

### ◆付録①：自己検査用グルコース測定器（表13-12）

血糖の自己測定（SMBG）は糖尿病患者の治療の動機付けや合併症の発症、進展の阻止などその予防効果上からも重要な指標となる。以下にSMBGを目的とした自己検査用グルコース測定器に関する情報を表示する。

#### ①測定方法

- 触媒に用いる酵素によりグルコースオキシダーゼ（ブドウ糖酸化酵素：GOD）法とグルコースデヒドロゲナーゼ（ブドウ糖脱水素酵素：GDH）法がある。その他、ヘキシキナーゼ法もあるが、あまり使用されていない。
- 反応を電流で検知する（固定化酵素）電極法と呈色反応

で検知する比色法がある。電極法はバイオセンサー又は電極チップと呼ばれる電極を用いるのに対し、比色法は試験紙を用いる。

## ②測定原理からみた影響因子

### ○グルコース以外の糖質

GDH法では、多くの機種で補酵素としてピロロキノリンキノン（PQQ）を使用している。PQQを用いるGDH法はグルコース以外の糖質の一部にも反応する。例えば、マルトースを含む輸液を投与中の患者では実際の血糖値より高い値を示す。また、イコデキストリンを含む透析液を投与中の患者でも高値を示す恐れがある。時間の短縮化などの点で優れているため、GDH法を採用した機種が多いが、病院内で自己検査用グルコース測定器を使用する際（本来の目的ではない）には注意が必要である。

### ○酸素分圧

GOD電極法の場合、血液中の溶存酸素分圧が大きいほど血糖値は低く測定される。酸素分圧100mmHg未満群と100mmHg以上群で測定値に誤差が生じるという報告があり、呼吸管理のために酸素を使用している患者ではこの方法は避けたほうがよいかもしれない。

### ○ヘマトクリット

ヘマトクリットが20%を下回る高度の貧血患者の血液では高値に、逆に新生児や生理前の女性などのような55%を上回る多血症血では低値を示す。

### ○還元物質：還元物質の存在により高値を示す。電極法では影響されない。

## ③試料および採血部位の影響

### ○全血と血漿

全血グルコース濃度（自己検査用グルコース測定器）は血漿中グルコース濃度（病院検査室）に比べ、理論的には10%～20%低値を示す。これは、赤血球中の水分と血漿中の水分の違いに起因する。しかし、実際には機種の精度や誤差もあるので、必ずしもそうなるとは限らない。

### ○指尖、手掌、前腕

指尖、手掌および耳朶穿刺の血糖値は毛細管血の血糖値を反映するのに対し、前腕穿刺の血糖値は静脈血に近い値をとり、毛細管血に比べ時間的遅れが生じる。従って低血糖の判定には前腕穿刺は適さない。

## ◆付録②：POCT(Point of Care Testing)血糖測定機器

自己検査用グルコース測定器が医療行為として使用されていることの問題点が指摘されている。ISO規格ではSMBG機器の精度は血糖値75mg/dL未満では $\pm 15\text{mg/dL}$ 、75mg/dL以上では $\pm 20\%$ 以内に測定値の95%以上が入っていることとし、あくまで患者が使用することを前提としたモニタリング用デバイスであり、精度管理が十分とはいえない。従って、糖尿病の診断など医療行為として、自己検

査用グルコース測定を用いるべきでない。医療現場で使用する血糖測定器として、自動分析装置で測定した値を基に対処するというこ  
とで、精度管理を有するPOCT血糖測定装置を使用すべきである。  
POCT機器の測定精度は $\pm 10\%$ 以下に管理されている。

HbA1c測定のPOCT機器も広く使用されている。

国内で販売されている自己血糖測定（SMBG）機器およびPOCT機器は糖尿病リソースガイド（<http://dm-rg.net/>）で最新の情報を得ることができる。

## 参考文献

- 1) Maruyama T et al : JCEM 93 : 2115-2121, 2008
- 2) Sera Y et al : J Autoimmun 13 : 257-265, 1999
- 3) 改訂7版 糖尿病専門医研修ガイドブック 日本糖尿病学会編, 2017
- 4) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版 日本動脈硬化学会編, 2017

## 14. 日常のセルフケア

### 1. 総論

#### A. 糖尿病治療の目的

- ①血糖、体重、血圧、血清脂質の良好なコントロールの維持
- ②糖尿病細小血管合併症および動脈硬化性疾患の発症、進展の防止
- ③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（文献1）

#### B. 自己管理の目標（16章参照）

- ①日常的に自分の状態をチェックでき、具体的な対処法を身につけて実行できる。
- ②よい代謝コントロールを得られるようなライフスタイルを、可能な限り自ら準備できる。
- ③糖尿病医療チームとの継続的な接触を通じて、知識や技術の進歩を身につけ、医療に患者自身が積極的に参加する。
- ④様々な異常が生じたとき、医師に早急に相談・受診する必要があるかどうかを見極めることができる。
- ⑤必要な場合は、直ちに受診できる。

### 2. セルフケア各論

#### A. 食事療法の援助ポイント（詳細は10章を参照）

食事交換表の知識を持っている患者さんでも、食事療法をうまく実行できないことがある。

その原因としては、患者さんの生まれ育った環境や現在の生活状況、健康情報の過信などが影響している。

患者さんの生活状況を知り、食事の問題点（表14-1）がどこにあるか、それを改善するためには何の知識や技術が必要なのかを一緒に考える事が大切である。

また、患者さんによっては、体によいと思って食べ過ぎている食品でカロリーオーバーしていることがある。健康食品だけに頼り食事療法がおろそかになっている患者さんもある。

さらに、食事療法に努力してきた患者さんでも「燃え尽き」に陥ることがある。そのときには患者さんの感情や考えを聞くカウンセリングが重要になる（16章参照）。

#### B. 運動療法の援助ポイント（詳細は11章を参照）

運動継続が困難となる要因は、動機付けの問題、環境の問題、病状の問題などが考えられる。

運動習慣のない人でも、運動を日常生活に組み入れる工夫が必要である。例えば、歩行やその場足ふみ、椅子を利用した体操、身振り手振り入りカラオケ、家事も運動と考えて実践（表14-2、表14-3）。

個々の趣味に合わせて、楽しみながらでき、かつ爽快感を

感じられるものを取り入れる。

冬季は運動が中断しやすいので、その対策を前もって考えておく。

#### C. 薬物療法への援助ポイント

##### ①経口血糖降下薬服薬自己管理

a. 患者個別の病態にあわせて処方された薬剤の種類と作用、期待される効果、副作用について、わかりやすく説明し、内服治療の必要性を理解してもらう。

b. 薬剤を適切に保管する。

⑦薬剤情報提供書（服用する薬剤の名称、薬効、服用量、服用回数、服用時間、投薬日を記載した説明用紙）を薬とともに保管する。

④温度、湿度、日光などによって薬剤効果が損なわれないような場所に保管する。

⑤乳幼児の手の届かないところに置く。

④間違えて服用することのないように、家庭薬や家族の薬とは別の場所に保管する。

c. 内服の飲み忘れを防止できるよう工夫する。

⑦併用薬が増えて組み合わせが複雑になる場合は、服薬毎に一包化することが望ましい。

④生活のリズムが狂うと、服薬を忘れるきっかけになる。なるべく規則正しい生活をする。

⑦服用する時間毎に分けて薬箱に入れる。または、薬カレンダーのポケットに入れる。朝、一日分の薬を決まった入れ物に分けて入れておく。

⑤外出や仕事先での飲み忘れを防止するために、持ち運ぶことができるような薬の入れ物を決め、同じ場所に置いておく。

④服用したらカレンダーや日誌にチェックする。

⑦薬は食卓の誰もが目につく場所に置く。

d. 飲み忘れたときの対処について説明する（表14-4参照）。

e. 仕事や急な用事で受診できない場合に備えて、数日分の予備を心がける。

f. 市販薬を購入し服用する場合、経口血糖降下薬の作用を助長させる薬剤もあるため、主治医へ相談する。

g. 経口血糖降下薬は、自己判断で中止しないようにする。食欲不振時や発熱、下痢、嘔吐などで食事が摂れない場合は、早めに医療機関を受診するよう指導し、主治医に相談の上、薬剤の調整を行う。

h. 他院で処方を受ける場合、糖尿病連携手帳とともに服用している薬剤情報提供書を持参して、医者にみせる。また、他院で処方された場合は、主治医へ知らせる。

##### ②インスリン治療自己管理

## a. インスリン自己注射指導の実際

- ⑦インスリン治療の必要性についての理解や治療の受け入れを確認する。治療の必要性を理解できていない、あるいは治療を受け入れていない状態では、学習する意欲がもてない。また、受け入れていない状態で導入した場合、後に治療を中断したり、拒否する行為につながる。
- ⑧健康なインスリン動態（基礎インスリン分泌と追加インスリン分泌が血糖値の変化に対応して分泌される）と比較して、補充する必要があるインスリンについて図などを用いてわかりやすく説明する（12章参照）。

## ⑨使用するインスリン注射器や針の選択

## ・インスリン注射器の選択基準

認知症などによる理解力の低下や上肢機能障害・視力障害などの身体機能、費用面など患者の問題に合わせて、各注入器の特徴（表14-5参照）や医療機関での取り扱い状況を考慮して選択するのが望ましい。

- ・インスリン注射器専用の注射針を使用（図14-1参照）  
注入器に装着可能な針を使用する。最近では、痛みを軽減し強度を強める針が開発されている。

## ⑩インスリン注射の種類と作用時間

- ・インスリンは、その種類（超速効型、速効型、混合型、中間型、持効型）によって、作用の発現時間、最大効果時間、持続時間が異なることを説明する（12章参照）。
- ・バイアル製剤には、1mL中にインスリン100単位が含まれ、専用の注射器がある。通常1バイアル10mL＝1000単位である。

## ⑪1日の注射回数と1回の注射量、注射時間、注射のタイミング

- ・インスリンの注射回数と注射量（単位）、注射時間を説明する。
- ・注射のタイミングは、インスリンの作用発現時間にあわせて注射するよう説明する（12章参照）。複数の注射器を使用する場合、業者から出ている「朝・昼・夕・寝る前と明示したシール」を貼るなどして間違わないように工夫する。

## ⑫注射部位（12章参照）

- ・注射部位により吸収速度が異なるために注意する。  
腹壁＞肩・上腕＞臀部＞大腿部の順に吸収が早い。
- ・部位以外に、吸収に影響を与えるのは、温度や血流、濃度などである。運動や入浴によって吸収が促進されるため、注意が必要である。

吸収が速やかで比較的安定している部位は、腹壁である。インスリン強化療法における睡眠前のインスリンは、ゆっくり吸収されるので大腿部に注射するよう指導することもある。

新しく使用開始するインスリンは、吸収速度の遅れを生じないように、注射前に冷蔵庫から出して常温に戻す。また、懸濁製剤は液が均等になるようによく攪拌してから使用する。

- ・注射部位の脂肪組織が萎縮し肥厚する脂肪萎縮型リポジストロフィーや脂肪細胞が肥大しスポンジ状の皮膚腫大を起こす肥大型リポジストロフィーを防止するために、2～3cmずつ場所をずらして注射する。リポジストロフィーの部位や臍周囲の組織への注射は、吸収速度に影響を及ぼし、夜間の低血糖を起こすなど血糖値が不安定となりやすいので避ける（図14-2参照）。

## ⑬インスリン注射の保管方法（12章参照）

蛋白製剤であるインスリンは、熱や凍結によって変性するため、未使用のインスリンにおいては、冷蔵庫の卵やバターを入れる棚に保管する。

使用開始したインスリンは、専用ケースに入れるなどして遮光した上で、常温保管する。使用開始したインスリンを再度冷蔵庫に保管すると、注射器に結露が生じ作動異常を起こすので注意する。真夏の高温下で車内に放置しない、暖房器具等のそばに放置しない、冷蔵庫で凍結しないように注意する。

## ⑭注入器や注射針の後始末

インスリン注入針や針つきシリンジ（およびSMBG用針）は、ふたつきの専用容器に入れる。注入器は各自体で燃えないゴミで破棄してもらう。使用した針は、医療機関に持参してもらう。福井糖尿病療養指導研究会では、図14-3の廃棄ボトルを推奨している。

## ⑮注射手技指導

## ・必要物品の準備

指示されたインスリン製剤、およびあるいは必要な注入器、使用する注入器に適合する注射針、消毒用アルコール綿、使用済針を入れる専用容器（廃棄ボトル）。

## ・手技指導の実際

学習しやすい静かな環境で、その患者にとって十分な時間をかけて行う（平均30～60分くらい）。

パンフレットや手順にそって説明し、実際にデモンストレーションをする。注射手技の重要なポイントにそって、なぜその操作が必要なのか、根拠をきちんと説明する（表14-6参照）。視覚的にイメージできるビデオは有用である。入院中なら、同じ世代の患者が実際にしているところを見てもらうのも効果がある。患者が手技を習得できたか、どの操作が困難かを把握するため、チェックリストを活用する。チェックリストを活用することにより、医療者側が統一した指導を行うことができる。患者にとってもチェックリストで一つ一つの操作を確認しながら確実に実践できるので、医療者だけでなく患者にとっても有効に使うことがで

きる。できないところは、その操作を繰り返し練習し、焦らず確実に習得できるように指導する（図14-4参照）。

## b. 生活調整指導

### ⑦食事とインスリンとの関係

- 基本的にインスリンを注射している患者は、適正カロリーを守ること、規則的に一定の間隔をあけて、適正カロリーを均等に分けて摂ることが原則であることを指導する。
- インスリン注射の作用発現時間に合わせて注射し、食事を摂る。
- インスリン注射の最大効果時間帯にいつもより活動量が増えたとわかっている場合、あらかじめ指示カロリー内の牛乳や果物などの間食を摂り、低血糖を予防するよう指導する。特別に運動する場合は、運動前に炭水化物を含む飲料水や食品などの補食を摂るよう指導する。長時間の運動では、運動中・後にも補食を摂り低血糖を予防する（10章参照）。

### ⑧運動とインスリンとの関係

- 運動療法を行う場合は、効果・低血糖予防の2点より、原則として食後60～90分に行うよう指導する（11章参照）。空腹時に運動しない。入浴もこれに準ずる。注射後に運動する場合、血流が良くなり、低血糖が起きやすくなるため、大腿部への注射は避ける。

## c. インスリン調整

⑦あらかじめ、事前に運動療法を行うことや活動量が増えることがわかっている場合、低血糖を予防するために、インスリンを減量することも必要となる。事前にインスリン量の調整法について主治医へ確認しておくことよい。

⑧食欲不振時など、食事が一定しないような場合、食事摂取量にあわせてインスリン量を調整して食後に注射する。主治医に相談し、インスリン量を調整する。

## d. 低血糖対策（後述参照）

⑦低血糖症状と対処法について十分説明をする。

⑧低血糖を起こした原因について振り返り、再度起こすことのないように、対策を講じる。

## e. シックデイ対策（後述参照）

発熱や下痢など病気のときや食欲不振で食事がいつものように摂れない場合でも、自己判断でインスリンを中止せず、必ずシックデイルールに従うことを説明する。

## f. 糖尿病連携手帳や自己管理ノートの携帯

糖尿病連携手帳や自己管理ノートに、現在の病状や受けている治療内容、インスリンの種類や量、緊急連絡先や氏名、治療を受けている医療機関、主治医名を記載する。低血糖を起こして奇異な行動をとっていたり、意識消失している場合に、すぐ状況がわかり、速やかに対処できる。低血糖対処用のブドウ糖と一緒に携帯するよう指導する（図14-5参照）。

## g. 家族への指導

視力障害、上肢の機能障害、認知症による記憶力や理解力の低下などにより自己注射が困難な場合、家族に協力を依頼する。注入器の特徴を利用して、さらに各注射器の補助具を用いるなど工夫すれば自立してできるような場合は、自立に向けて支援する。

## h. 血糖自己測定指導

（Self-monitoring of Blood Glucose : SMBG）

### ⑦SMBGの目的

治療の評価や薬物療法の調整、自分の生活を調整するのに役立てる。

### ⑧SMBGの有用性

- 毎日の生活の中で血糖値の変動を知ることができる。
- 高血糖ばかりでなく、低血糖の頻度や程度、傾向についても知ることができる。
- 日毎、週毎、月毎、季節毎、年毎の血糖値の変動を知ることができる。
- \* 1日の血糖の動きのポイント→午前と午後の行動の違い、和食か洋食か？
- \* 1週間の血糖の動きのポイント→平日でも多忙な日とそうでない日、平日と過ごし方の異なる休日、夕食が遅くなる日、飲み会に参加する日など特別な日の血糖変動
- \* 1か月の血糖の動きのポイント→女性の場合黄体ホルモンの働きによる血糖上昇
- \* 季節毎の血糖の動きのポイント→夏場は体温上昇にともないインスリン吸収が促進し低血糖を起こしやすい、冬場は皮膚温低下と活動性の低下による高血糖
- 低血糖時の確認と対応が速やかにできる。
- 患者自身によるインスリン量の調整変更が可能となる場合がある。
- \* その時の血糖値がどのインスリンの影響を受けているのか（責任インスリン）を知り、食事と運動との関係から血糖値の変動を見ていく事により、自己調節が可能となる。
- \* 自己測定した血糖値に驚き、血糖値を正常化させようと自己判断でインスリン量を増減した場合、その後の血糖値は返って不安定になるため、注意を要する。

### ⑨SMBGの適応

- インスリン依存状態、ないしインスリン治療中の患者
- 糖尿病妊婦および育児希望の糖尿病女性患者
- 血糖の不安定な患者
- インスリン持続注入ポンプを使用中の患者
- 患者が希望した場合
- 海外移住時、旅行時など生活が乱れやすい場合
- 昼夜交替勤務など生活パターンが不定の場合
- 治療に対し強い動機づけを必要とする場合

## ④SMBG指導

- 必要物品の準備をする（血糖測定器、採血用穿刺器具、穿刺針、測定用電極チップ、消毒用アルコール綿、自己管理ノート、廃棄ボトルなど）。
- SMBGの測定時刻と回数の説明を行う。

測定時刻や回数は、糖尿病の病態や病期、治療内容、コントロール状況などによって異なり、また患者側の事情やアドヒアランスの影響を受ける。SMBGそのものがストレスになったり、測定してばかりいるのも問題であるため、必要最小限の回数で行うのが望ましい。原則主治医の指示に従うが、チームで方針を確認する。測定回数が少なくても測定方法によっては、血糖パターンをつかむことは可能であるので、測定方法を指導する。

SMBGの例を図14-6に示す。

- \* 平日は1日1回同じ時間帯の測定を数日間、以降測定時間をずらして数日間ずつ測定（例えば朝前2日→朝後2日→昼前2日→昼後2日→夕前2日→夕後2日→寝る前2日）し、休日は毎食前後と寝る前の1日を通して測定する。平日の生活パターンに大きい変化がない場合、1日1回の測定でもパターンをつかむことができる。平日と過ごし方が異なる休日には、1日を通して測定することで、平日と休日の血糖パターンの違いをつかむことができる。
- \* 低血糖など異常を感じたとき時や外食時、イベント時、いつもと生活パターンが異なった時などにも測定し、血糖の変動を見て、生活を振り返ることが重要である。
- SMBG測定手技指導の実際

学習しやすい静かな環境で時間をかけて行う（30～60分くらい）。パンフレットにそって説明し、デモンストレーションを行う。穿刺への恐れや不安が強い患者には、実際に看護師がやってみせるのもよい。使用する機器のチェックリストを活用して、完全に習得できるように繰り返し指導する（図14-7参照）。

## • 家族指導

視力障害、上肢の機能障害、認知症による記憶力や理解力の低下などにより血糖自己測定が困難な場合、家族に協力を依頼する。補助器具を用いれば自立してできるような場合は、自立に向けて支援する。

## ④保険に関連した事項（表14-7参照）

- 保険適応が認められているのはインスリンやGLP-1受容体作動薬の自己注射を行っている患者のみである。患者は、インスリン製剤や注射針の購入には医師の処方箋が必要であること、月1回「自己注射指導管理料」を支払うこと、また、医師が血糖コントロールを目的に血糖自己測定を指導している場合に、血糖自己測定加算が追加されること、測定回数によって点数が異なること、自己注射や血糖自己測定時の必要物品は医療施設から給付または貸与されることを説明する。

ること、自己注射や血糖自己測定時の必要物品は医療施設から給付または貸与されることを説明する。

- 医師の指示に基づき、看護師または保健師が在宅療養上必要な指導を行った場合に在宅療養指導管理料170点を加算できる。
- 入院中にインスリン治療を導入し、退院前に試験外泊をして、退院指導を行った場合に退院前指導管理料120点加算できる。

## i. 尿糖測定指導

## ⑦尿糖排泄

- 一般的に尿糖が出るのは、160～180mg/dLを超えたときであるが、この値は個人差があるので、自分の尿糖が(+)になる時の血糖値を受診時の検査結果や日々測定している血糖自己測定で確認しておくことが大切である（13章参照）。

## ⑧血糖コントロールの解釈

- 尿糖が(-)であっても、血糖値が60mg/dLである場合もあれば、150mg/dLである場合もあるので、尿糖(-)イコール正常な血糖値であるとは限らない事を説明する。
- 食前の尿糖が(+)であれば、血糖値は高めと判断し、食後の尿糖が(-)であれば、まずまずのコントロールだろうと解釈する事ができる。
- 自分の尿糖排泄の血糖値を事前によく理解した上で測定解釈しなければならないので、外出時など血糖測定できない場合に、大まかに状況を把握する際に使用する。

## D. 自己管理記録指導

糖尿病を自己管理し、それを記録するものとして、日本糖尿病協会が作成した糖尿病連携手帳や自己管理ノート、糖尿病眼手帳、血圧管理ノートなどがある。自己管理記録は、個人の病状を把握し、適切に自己管理されているか、その程度を評価する上で重要である。

## ①病状の把握

- a. 糖尿病連携手帳には、体重・血圧・血糖値・HbA1c値・尿糖/尿蛋白（必要時尿ケトン体）・治療内容・療養指導報告を記載できる欄があり、受診時に記載する。
- b. 尿糖自己測定は、測定する時間により結果の解釈が異なるため、主治医へ相談して行う（13章参照）。
- c. 尿蛋白陽性は、糖尿病腎症の目安となるもので、陰性が望ましい。
- d. 定期的に眼科受診し、その結果を糖尿病連携手帳、あるいは眼手帳（図14-18）に記載してもらう。内科と眼科を別々に受診するなど複数の医療機関にかかる場合は、糖尿病連携手帳を持参し、内科受診時には眼科受診の結果を、また、眼科受診時には内科受診の結果をみてもらい、地域で連携して活用する。

## ②自己管理記録と評価

## a. 標準体重算出、目標体重設定、日々の体重測定と記録

体重は簡単に自分で測定できるものである。治療の効果を確認したり、毎日の食生活を意識して振り返ることができる。標準体重を算出し、現体重から医療者とともに目標体重を設定し、期間を決めて達成状況を評価する。

## b. 家庭での血圧測定と記録

血圧は、糖尿病合併症に大きな影響を与えるため、130-80mmHg未満でコントロールされるようにする。測定時間は、起床時安静にしている状況での測定を勧めるが、早朝が無理ならば、一定の時間を決めて測定する。測定値は家庭血圧測定ノートに記録し、受診時に持参する。

## c. 食事日記

⑦まとめ食い、ながら食い、ストレス食いなど食行動に問題がある場合、いつ誰とどこで何をどのような気持ちでどのくらい食べたかを記録に残し、自分の食行動を意識化する。

⑧日々の食事を数日間記録し、栄養士より評価を受ける。

## d. 運動療法の記録

⑦運動療法の種類と実施した日、運動時間、運動量（万歩計による一日歩数など）を記録する。

⑧運動療法の効果を、受診時の検査結果、体重や腹囲の減少、ストレス軽減の有無で評価する。

## e. 血糖自己測定記録

測定した血糖値に影響を及ぼしている事柄（例えば食事摂取量、食事内容とバランス、食事パターン、身体活動量、インスリン、血糖降下薬など）を自己管理ノートに記録する。低血糖出現時は一緒に原因を探り、再発予防に向けて生活調整やインスリンの調整につなげる。

く、個人差があることも説明しておく必要がある。また、低血糖を経験したら、その症状や感覚をよく覚えておくように指導をしておく。

④さらに血糖値が低下し、50mg/dL以下になると中枢神経のブドウ糖不足の症状が出現する。

## • 中枢神経症状

頭痛、集中力欠如、歩行困難、異常行動（高齢者では認知症と間違われやすい）、不安感、いらいら、言葉が出ない、緩徐な思考、ふらつき、めまいなど

## • さらに進行すると

意識障害、痙攣発作、昏睡

## c. 低血糖症状を正しく認識するのを困難にする原因

⑦他のことに気をとられる、あるいは低血糖に注意をはらうことを意識的に避けているなど、低血糖症状に注意をはらっていない。

④すべての症状を糖尿病によるものと思い込む。間違った警告を低血糖と思い込み、絶えず甘い物を摂取しようとするなど、他の原因による症状を低血糖症状だと誤って信じている。

⑤運動しているときの発汗を、低血糖ではないと思ったり、イライラ感をストレスからのものと考えるなど、低血糖症状を他の原因による症状であると間違える。

## ②低血糖の誘因

a. インスリンや血糖降下薬が相対的に多すぎたとき

b. インスリンや血糖降下薬の効果が強く出るときに激しい運動や労働をしたとき、空腹時に運動や入浴したとき

c. インスリンの量や血糖降下薬の量を間違えたとき

d. インスリン注射後食事が遅れたとき

e. 食事量が普段より少なかったとき

f. 食事時間がいつもより遅れたとき

g. いつもより強い運動あるいは長時間運動したとき

運動により、筋肉や肝臓のグリコーゲンが消費されるので、その後に摂取した糖質は貯蔵に働き、夜間から翌日の早朝にかけて低血糖が起こりやすい。

h. ある種の薬剤を使用したとき

スルホニル尿素薬の効果を増強させる薬剤を使用した場合（インスリン製剤、ビグアナイド系薬、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、フェニルアラニン誘導体、サリチル酸系など）

i. 多量のアルコールを飲んだとき

アルコールを飲むと、肝臓ではアルコールの分解処理が優先され、肝臓からの糖放出を抑えるため、空腹時に糖質を摂取しないでアルコールを飲むと低血糖が起こりやすい。アルコールにともなう低血糖は、泥酔と間違われやすく、また本人が自覚症状で覚醒しない場合があるので危険である。

\* アルコールを主食と食品交換しようとする低血糖が

## E. 低血糖

## ①低血糖と症状

a. 低血糖とは、糖尿病臨床では血糖値が70mg/dL未満になる状態を言う。

## b. 低血糖症状

⑦一般的に血糖値が70mg/dL以下になると、生体は初期反応として交感神経系、とくにカテコラミン、グルカゴン、成長ホルモンなどの分泌増加を介して血糖値を上昇させようとし、交感神経症状が生じる。

## • 交感神経症状

発汗、動悸、頻脈、手指振戦、顔面蒼白など

\* 普段の血糖値がかなり高い人では、急激な血糖値の低下に伴い70mg/dLより高い値でも低血糖症状を引き起こすことがある。

\* 低血糖時にどのような症状が出るかは個人差がある。指導をするときは、起こり得る症状を教えるだけでな

起こりやすい。また、宴会などで時間をかけて料理が出され、主食が最後になるような場合、主食を先に出してもらえようような対策が必要である。

### ③低血糖時の対応

#### a. 意識がはっきりしているとき

⑦低血糖を疑えば、血糖自己測定を行い、血糖値と症状との関係を確認する。

⑧低血糖が確認できれば、直ちにブドウ糖10gまたはそれに相当するブドウ糖を含む飲料水（150～200mL）を摂取させる。砂糖では少なくともブドウ糖の倍量を飲ませるが、ブドウ糖以外の糖質では効果発現は遅延する。

$\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬服用中の患者では原則としてブドウ糖を服用させる。

⑨15分以内に症状の回復がなければ、同じ対応を繰り返す。

⑩食直前に低血糖が起きた場合、ブドウ糖でまず対処してから、すぐ食事を摂るようにする。

⑪食間に低血糖が起きた場合もブドウ糖で対処するが、次の食事までに1時間以上あるなら表1を1単位補食する。

⑫夜間に低血糖が起きた場合も食間と同様に対処する。

#### b. 意識がないとき

⑬入院中の場合、直ちに血糖値を測定し、低血糖であることを確認した後、50%ブドウ糖1～2A静注する。あらためて血糖値を測定し意識の回復と血糖値の上昇を確認する。

⑭家庭では、経口摂取が困難な場合は、救急隊に連絡し、到着するのを待つ間に、家庭にある砂糖や蜂蜜、ブドウ糖などを口唇と歯肉の間や頬粘膜に繰り返し塗りつける。

⑮グルカゴンがあれば、1バイアル（1mg）を家族が注射し、医療機関へ運ぶ。1型糖尿病では、あらかじめ患者へグルカゴン注射液を渡し、家族に注射方法について教育しておく（表14-8参照）。

・グルカゴン注射（筋肉）：グルカゴンは肝臓のグリコーゲンをブドウ糖に変え、血液中に放出して血糖値を上昇させる働きがある（図14-8、9参照）。

⑯グルカゴン点鼻粉末剤（商品名：バクスマー点鼻粉末剤3mg）が2020年に発売され、本薬によりグルカゴン投与が容易になった。

・グルカゴン注射後に意識が回復しても、その後60～90分後に再度低血糖を起こす場合があるので、表1を1単位補食するように指導する。

⑰経口血糖降下薬で治療中の患者で、意識レベルが低下するほどの低血糖をきたしたときは、応急手当で意識レベルが一時回復しても、低血糖の再発や遷延で意識障害がまた出現する可能性が高いため、必ず医療機関で治療を受けるように教育する。

### ④低血糖予防の指導

a. 低血糖の原因は個人差があるので、患者と話し合い、

何が低血糖の原因であったのか特定につとめる。測定した血糖値に影響を及ぼしていると考えられる食事摂取量、食事パターン、身体活動量、調整したインスリン量を自己管理ノートに記録するよう指導し、低血糖出現時は一緒に原因を探り、再発予防に向けて生活調整やインスリンの調整につなげる。

b. 食事は指示エネルギーを守り、規則的に決められた時間に摂る。

c. 運動療法は、食後60～90分に行う。食事前には行わない。特別な運動を行う場合、事前に主治医にインスリン量について確認しておく。

d. 指示されているインスリンの種類、注射時間、量を正確に守り、原則的には自己判断で増減しないようにする。インスリン量の調整が必要な場合、医師に相談し調整を行う。

e. 低血糖対処用のブドウ糖や砂糖、糖質を含む飲料水を常に携帯し、低血糖時に速やかに対処できるようにする。携帯できるブドウ糖（グルコースサプライやグルコレスキューなど）を紹介し、摂り方を説明する。

f. 低血糖症状が出現した場合や意識障害を起こしたときのために、糖尿病カードや糖尿病連携手帳、自己管理ノートを常に携帯しておく。

g. アルコールは原則禁止とする。アルコールを糖質の代わりに摂らない。宴会などで飲酒する場合は、インスリン注射後炭水化物を先に摂り、副食を摂りながら飲酒する。

h. 運転する前に、可能ならば血糖を測定し100mg/dL以上であることが望ましく、少しでも気分不快を感じたら路肩に停車しブドウ糖を摂る。

### ⑤重症低血糖予防の指導

#### a. 重症低血糖を起こしやすい条件

①頻回の低血糖は、明らかに重症低血糖の頻度を増す。SMBG値で測定回数の12%が低血糖の場合、6か月以内の重症低血糖は4倍起こりやすい。

②低血糖は低血糖を繰り返しやすい。低血糖発作後、24時間以内に次の発作を繰り返す確率は平均50%。

③頻回の低血糖は、交感神経刺激症状を減少させる（後述⑥無自覚低血糖参照）。低血糖後、24～48時間は交感神経刺激症状が減少する。逆に低血糖の警告症状が減少したと訴える患者においては、低血糖の頻度が増していると考え、低血糖を避ければ再び症状を感じられるようになるかもしれない。

④夜間の低血糖は、重症低血糖に進行する可能性がある。睡眠中の低血糖は、見逃されやすく、痙攣や昏睡に進行する可能性がある。

#### b. 重症低血糖予防の指導

重症低血糖を起こしやすい条件をおさえて、インスリン

注射の作用と食事や運動の調整法について指導する。

#### ⑦患者が使用しているインスリンについて

- ・インスリン作用
- ・いつがインスリン作用のピークか
- ・いつインスリン作用がされるか
- ・いつ食べるとよいか
- ・いつ運動するとよいか
- ・注射時間の影響

#### ⑧血糖値に影響を及ぼす食品と食事の摂り方

- ・炭水化物は30～60分後に血糖値を上昇させる。
- ・ただし、ブドウ糖は15～20分後に血糖を上昇させる。
- ・脂肪は炭水化物の吸収代謝を遅らせる。
- ・蛋白質の摂取は、当面の低血糖にほとんど効果がない。
- ・インスリン注射後は、主食を早めに摂る。

#### ⑨血糖値に影響を及ぼす運動

- ・どんな運動でも普段より多くやれば血糖に影響を与える。
- ・インスリン量が多いとき、運動は急激に血糖を下げる。
- ・インスリン量が極端に欠乏している場合、運動は血糖を上昇させるので、高血糖状態では運動しない。

#### ⑩日常のセルフケア

- ・低血糖は日常生活の乱れで生じることが多い。
- ・患者個々の代謝状態や生活様式によって、インスリン－食事－運動の乱れによる影響は異なる。
- ・低血糖を認識できる感度を確認するために日記をつける（BGAT：後述参照）

#### ⑥無自覚低血糖について

身体にとって危険なレベルにまで血糖が低下しても、それを自覚的に感じとれない病態をいう。

##### a. 次のような患者では注意が必要である。

#### ⑦血糖コントロールが非常によい患者、インスリン強化療法を行っている患者

#### ⑧糖尿病末梢神経障害、特に自律神経障害が強い患者

#### ⑨低血糖を頻繁に繰り返している患者

#### ⑩ある種の薬剤（β遮断薬など）を使用している患者

#### ⑪高齢者

##### b. 注意すべきポイント

#### ⑦患者自身が低血糖に気づくのが遅れるため、何の前触れもなく、いきなり意識障害に陥るなど、重篤化する場合がある。

#### ⑧一人暮らしの患者では、対応が遅れて重篤化しやすい。特に老人の夜間の低血糖は、認知症の進行と間違われやすいため注意が必要である。

##### c. 対策

#### ⑦血糖コントロールをより適正にしてできるだけ低血糖を起こさない状態を作ることが最も重要である。

#### ⑧夜間低血糖が繰り返される場合には、特に次の点を考慮

する。

- ・夕前や睡眠前に投与される中間型を含むインスリンや経口血糖降下薬の減量
- ・就眠前の間食
- ・グルカゴン点鼻（以前は筋肉注射）を含めた家族や会社同僚への教育
- ・血糖自己測定による就寝前や深夜（2～3時）の血糖チェック

#### ⑨血糖値をいったん高めに保ち、低血糖症状に気づきやすくなるようにする。あるいは、カフェイン200mg（コーヒーや紅茶、緑茶）を飲用し低血糖を感知しやすくする。

#### ⑩血糖値自覚訓練

（BGAT；Blood Glucose Awareness Training）

- ・血糖を測定する前に、日常生活の乱れやその時の状況、あるいは自分の症状を詳細に調べて日記につける。
- ・血糖を測定する前に、血糖値を予測する。
- ・それからSMBGを励行する。
- ・臨床家と患者とでその日記を見直し、低血糖症状が起こったときでそれぞれ、血糖値が70mg/dL以下と血糖値が120mg/dL以上の回数を数える。そして、患者が低血糖だと思ったうちで何%が本当に70以下であったか、あるいは本当は120以上であったかを評価する。
- ・その症状が低血糖に対して、どのくらい鋭敏か、またその症状が低血糖に対してどれくらい特異的かを評価する。低血糖のときに存在する手がかり（症状）と低血糖でないときに存在する手がかり（症状）を区別させ、慎重にそれを利用する。
- ・本当は低血糖なのに認識していないときは、状況を再評価、患者に自問させる。  
どんな微妙な手がかりを見逃したのだろうか  
なぜそれに気がつかなかったのだろうか  
普段と違う行動をしていたのだろうか  
食事、インスリン、運動がいつもと違っていただろうか  
私のインスリンは、どのくらい効くのだろうか  
24～48時間前に低血糖があったのだろうか
- ・最も正確な症状とは、鋭敏であり、なおかつ特異性の高い症状である。

血糖値が低い時にはたいいてい起こるが、血糖が低いときにはまれにしか起こらない症状である。

患者が低血糖症状の変化、あるいは無自覚低血糖を訴えるときにはこの評価を繰り返す。好ましい発見率は50%以上と考えられる。

#### ・低血糖の認識について

低血糖の症状は、必ずしも血糖の絶対値とは相関しない。一方、患者それぞれに起こる症状の順序や組み合わせが同じことが多い。患者個々について「自分自

身にとって最も警告的な症状」をはっきりさせる必要がある。

低血糖の初期の警告的症狀として中枢神経症状を用いることも有用。患者に対して日常の仕事などの上でのいつもの能力と症状出現時での能力を比較させる。タイピング・計算・会話・お金を数えるなどの単純作業に普段より余分な労力を費やしていないかどうかなど（表14-9参照）。

低血糖を疑ったら、自分で作業能力を判断するために、特定の自己検査（暗算や暗唱など）をしてもよい。

こういった中枢神経症状は、交感神経症状が現れにくい患者に対する警告的兆候として特に有用である。

## F. シックデイ

### ①シックデイとは

糖尿病患者が治療経過中に、別の疾患に罹患して、発熱、下痢、嘔吐をきたしたり、食欲不振のため十分な食事が摂れなくなった場合をシックデイ（sick day＝病気の日）という。

このような時、特にインスリン依存状態の患者ではケトアシドーシスに陥りやすく、特別の注意が必要である。

インスリン非依存状態、あるいは平常よくコントロールされている患者でも、場合によっては著しい高血糖を起こし、さらにはケトアシドーシスに陥ることもあり、生命に危険がおよぶこともある。

また、逆に、場合によっては低血糖の危険性も高まる。そこで、以下のルールを徹底することが重要である。

### ②シックデイルール（sick day's rule：シックデイ対応の決まりごと）

シックデイへの対応の決まりごとをシックデイルールと称する。

昏睡の発症や重症低血糖の発症を未然に防ぐためには、シックデイルールで対応しながら、早めに主治医の診察を受けるか連絡をとり対応する事が重要である。

#### a. インスリン治療中の患者の場合

⑦食事が摂れない場合でも、インスリン注射は中止せず、いつもより血糖をこまめに測定し、少なくとも半量はインスリン注射を続ける。

⑧食べられるかどうか不明なときは、食前ではなく摂取量に応じて食直後にインスリン注射してもよいことを指導する。

＊インスリン単位数の減らし方など細かい点については、日頃から主治医と相談しておく。あるいは、早めに受診し、インスリン量の調整の仕方について相談する。

⑨発熱、消化器症状が強いときには、なるべく早急に医療機関を受診するように指導する。

#### b. 経口血糖降下薬内服中の患者の場合

⑦発熱、消化器症状が強いときには、なるべく早急に医療機関を受診するように指導する。

⑧食べられるかどうか不明のときは、摂取量に応じて内服する。

（例）摂取量が半分の場合→内服も半量（SU薬）

摂取量が1/3以下～食べられない場合→飲まない

⑨内服の調整の仕方については、主治医と相談する。

#### c. 脱水予防

⑦嘔吐さえなければ、すまし汁、味噌汁、コンソメスープ、湯茶などで最低1リットル以上の水分補給を行う。

⑧糖質は一日量として少なくとも150～200gの摂取が必要である。

⑨食物はできるだけ工夫して摂るようにし、絶食しないようにする。

- ・下痢や嘔吐、腹痛などの症状があるときは、胃腸に負担がかからない消化吸収のよいものを回数を増やして少量ずつ摂取する。

- ・食欲の低下しているときは、麺類や芋類、果物、牛乳、ヨーグルトなどを捕食に取り入れるなど、工夫するように指導する。

- ・ほとんど食べられない場合は、果汁・清涼飲料水あるいはスポーツドリンクなどを利用する。

- ・発熱や消化器症状が強いときは、なるべく早急に医療機関を受診するように指導する。

- ・食事・水分摂取量を記録しておく。

#### ⑩その他

- ・自己血糖測定している患者では、日常よりも頻回に血糖を測定するように指導する。

- ・温かくして安静にしている事が必要である。

- ・自分で思うようにできない時は、早期の受診を勧める。

## G. フットケア（6章2の糖尿病足病変も参照）

糖尿病患者が有する足病変には、爪の変形、爪や皮膚の白癬、爪周囲の炎症、足趾や足の変形、胼胝、皮膚潰瘍、壊疽、火傷など種々の病態がある。

糖尿病では、糖尿病神経障害、末梢循環障害、易感染症が重複して存在する事が多く、足部の組織障害が生じやすい。また、神経障害があると足病変を早期に自覚する事ができない為、進行しやすい。

最終的に、足壊疽となると、不可逆的であり、壊死組織の切除あるいは切断なしでは治癒は望めない。足病変は再発することが多く、下肢切断術後の生命予後も不良といわれている。

血糖コントロールを良好に保つ事を大原則として、定期的な足の診察と患者や家族への教育、リスクのチェックを実施する事により、足病変の発生を予防する事が重要である。

そのために重要な事は、予防を主としたフットケア指導である。

- 糖尿病患者全員に足病変の啓発を行う。
- 足病変のハイリスク患者を抽出し（表14-10）、定期的に足の視診やフットケアを行う（表14-11）。

#### ①患者や家族への教育「フットケア指導」

- 毎日足を観察する。

自分でかがんで見ることが出来ない場合は、鏡を利用して観察する。視力が低下して見えない場合は、家族など、他の人に観察してもらう。

- 毎日足を洗い清潔に保つ。

足を洗う前にお湯の温度を確認する。刺激の少ない石鹸を使用する。軽石やブラシでこすらない。特に足趾の間はよく洗う。洗った足は清潔なタオルで拭き乾かす。特に足趾の間はよく乾かす。

- 踵が角質化して肥厚している場合、入浴後に角質治療軟膏（ウレパールなど）をすり込む様に塗る。趾間は湿気を持つため塗らない。アルコール入りローションは使わない。カッターなどを使って自分でけずらない。
- 暖房器具は足から離して使い、低温火傷を起こさないようにする。

ファンヒーターや石油ストーブは、直接温風が当たらないよう1m以上離す。こたつは、低温設定とし、端の方に足を置くようにする。

**湯たんぽ、あんかの使用は避ける。止むを得ず使用する場合は、**バスタオルなどでくるみ、50cm以上肌から離して使用する。カイロは最高70度くらいまで上がるため使用しない。電気毛布は、低温レベルで使用するか、あるいは、事前に**温めて**おき、寝る前に電源をオフにする。

- 家の内外にかかわらず、素足は避けて靴下を履き、足を保護する。
- 靴下は、通気性のよい綿素材を選び、ゴムのきつくないものを選ぶ（表14-12）。縫い目のでているものは、肌に直接触れないように裏にして履く。創傷に早期に気づくので、白色の靴下を勧める。
- 足に合った靴を選び、靴の中に異物がない事を日々確認する（表14-13）。

下駄、サンダル、ツッカケは、足を傷つけやすいので禁止する。ヒールの高い靴ははかない。

- 爪周囲炎となりやすいので、深爪をしない。巻き爪（陥入爪）も爪周囲炎となりやすいため、皮膚科受診を勧める。陥入爪に対しては、陥入した部位を浮き上げらせ、皮膚の上に爪を誘導するコットンテクニック治療法や形状記憶合金プレート・超弾性ワイヤーの装着による根治療法がある。また、爪白癬となると、爪が濁って肥厚してくるため、専門治療を受けるよう勧

める（図14-10、表14-14）。

- 胼胝は自分で削らず、医療機関で削ってもらう。市販のスピール膏は却って悪化させることがあるため、必ず皮膚科受診するよう勧める。
- 足や足趾にびらんや水泡、潰瘍などの変化が起きてしまったら、すぐ医療機関を受診し、適切な治療を受ける。

#### ②足病変を持つ患者へのケア

##### a. 白癬のある足へのケア

白癬は、皮膚糸状菌（白癬菌）という真菌による皮膚感染で、角質増殖型、趾間型、小水疱型に分類される。角質増殖型は、足底全体に皮膚が乾燥し、角質落屑や鱗屑が見られる。

趾間型は、湿潤があり、ふやけたように白く濁った皮膚の状態となる。掻痒感を呈するのが特徴。

小水疱型は、赤みを帯びた小さい水疱が出来る。強いかゆみを伴う。

足の異常を発見したら、皮膚科を受診し薬物治療を受ける事が重要である。

##### ⑦足白癬ケア

- 足をきれいに洗って、よく乾燥させる
- 薬剤は処方どおりの部位に塗布、または服用する。症状がなくても、指示があるまでは、薬物療法を続ける。
- 軟膏を効果的に塗る。（入浴後が、軟膏がしみこみやすい。薄くのばし、すり込むように塗る）
- 清潔な靴下をはく。
- 何足かの靴をローテーションで履き、履いてない靴は陰干しをする。
- 伝播予防をする。（足拭きマットやタオルを共有しない。スリッパを共有しない。素足で歩かない。家族の白癬も一緒に治療する。）

##### ⑧爪白癬ケア

- 爪が黄白色に混濁していたり、厚く肥厚したり、硬くなったたりする。また、爪が皮膚から浮いていることもある。
- 爪白癬は外用薬の塗布では爪の中まで抗菌剤が浸透しづらいため、内服薬治療が有効とされている。治療に半年～一年かかるので、継続して治療するよう支援する。
- 爪甲と爪床の角質増殖は、白癬菌の温床となるので、角質除去が必要（皮膚科で行う）。また、爪は厚くもろいので、爪切りはニッパーを使用したり、やすりを使用する。（自分で爪切りが難しければ、無理をせず皮膚科を受診する。）

##### b. 胼胝・鶏眼のある足へのケア

胼胝は、外力により角質層が肥厚した状態。鶏眼は摩擦や圧迫の加わる場所に生じる円錐形の角質性病変で、周囲の組織を圧迫するので圧痛を伴う。

- 靴、足の変形、歩き方など圧のかかる原因を除去する。
- 皮膚科にて角質除去する。カミソリなどで自分で処置

しないよう指導する。

- 自己判断で、不適切な処置をすると、潰瘍の誘因となる事を指導する。

### c. 皮膚損傷・潰瘍のある足へのケア

皮膚の損傷の程度は、損傷の深さ、広さ、感染の有無によって把握する。

感染の有無を判断する材料となる発赤、腫脹、浸出液、膿などの状況についても把握する。

患者さんへは、傷を見つけた時の対処方法を指導する。

- 小さい傷の応急処置は、流水のもと石鹸で洗い、消毒しガーゼ保護する。
- 発赤、腫脹、熱感、浸出液、膿がある場合は、すぐに受診する。
- 熱傷による水疱や、糖尿病水疱など、水疱は自分では破らず、受診する。
- 小さい傷でも感染の危険あり、場合によっては1～2日でも急激に悪化することがあるので、早めに受診するよう指導する。

潰瘍の部位により、圧がかからないように荷重をさけ、免荷歩行の指導も必要となる。

### d. 足壊疽がある患者へのケア

壊疽には、血行障害や神経障害によるもの、感染によるもの、またこれらが合併して起こるものなどがある。

まずは、足を観察しその原因を探る。

- 形態：大きさ、深さ、形状や色調、周囲に発赤・腫脹・臭い、周囲の皮膚の乾燥状態やひび割れ、白癬菌感染の有無
- 血行障害：動脈触知、皮膚の色（チアノーゼ色・黒色変化など）、皮膚温、間歇性跛行の有無
- 神経障害：足や足趾のしびれ、痛み、冷感、起立性低血圧の有無、心拍変動の減少

治療は、デブリードマン（デブリドマン、デブリードメント、英語 Debridement）を繰り返して、壊死組織や感染不良肉芽を取り除く。感染があれば、培養の結果に応じた適切な抗生物質を用いる。血流が悪い場合は血管拡張薬などを点滴する。

#### ⑦ケアの実際

- 足浴、創部処置（医師の指示）。
- 患部の安静を保ち、極力圧迫を避ける。荷重制限（医師と相談）。
- 下肢挙上（挙上することで疼痛が軽減することがある）。
- 健側に対するフットケア

### e. 足の変形がある患者へのケア

クロウトゥ（鷲爪趾）、ハンマートゥ（槌趾）などの足趾変形や凹足（ハイアーチ）、シャルコー関節（神経障害性関節症）、開張足、外反母趾、内反小趾など足変形があると足底圧の分布異常が生じたり、靴ずれを起こし

たりする。糖尿病神経障害に足変形が合併すると、潰瘍発生の危険が約20倍となる。

- 靴ずれ予防のため、適切な靴選びの指導を行う。
- 足底異常のある患者は靴だけではなく、適正な室内履き選びの指導も行う。底の厚いクッション性の高い室内履きを着用する。
- 足に異常な荷重がかかっている徴候（胼胝、鶏眼、靴の中敷のすり減り）があれば、中敷や靴の調整が必要であり、義肢装具士、くつ調整士、シューフィッターの方々を紹介する。

### f. 末梢動脈疾患（PAD）のある患者へのケア（P195参照）

末梢動脈疾患では、歩行時に下肢の血流が不足し、下肢の筋肉は酸素不足となって痛みを引き起こす。この痛みは、短時間立ち止まれば消失し再び歩行は可能になる。この繰り返しの間歇性跛行という。

- 下肢の動脈触知（図14-11）、皮膚の色、爪の色、冷感、乾燥、下腿の毛の脱毛や皮膚に光沢、間歇性跛行・痛みなどを観察する。
- 下肢のほてりがある場合は、動静脈シャントによる症状の可能性もある。
- ABI（下腿-上腕血圧比）低下がある場合は、末梢動脈疾患の存在を示唆する。

#### ⑦ケアの実際

- 足浴
- スキンケア：足の角化、乾燥を防ぐため、足の保湿のためクリームを塗る。
- マッサージ：足底を小さい円を描くようにマッサージ、ふくらはぎを末梢から中枢に向かってさする。

- 靴下の着用

- 禁煙指導

- バージャー体操の指導：

（①仰臥位になり、下肢を上げた状態（30°前後）で2分間保つ。これにより末梢の浅在・深在のすべての静脈血を体幹に戻す②ベッドに腰をかけるなどして3分間下腿を下げたままの状態とする。これにより静脈には重力の作用で血流が満たされる③再び仰臥位になり、足を水平にして5分間その位置を保つ ①～③を計10分を1サイクルとして、3回繰り返しこれを1日3回行う）

## H. 一般的な保健指導

### ①皮膚のケア

糖尿病患者では糖尿病の代謝異常に伴いしばしば皮膚病を併発し、程度の差はあれ患者を苦しめることになる。

糖尿病に特異的な皮膚病変として糖尿病浮腫性硬化症、デュプライト拘縮、黄色腫、糖尿病水疱、皮膚感染症、糖尿病顔面紅潮などがある。

糖尿病水疱症は足底、下腿の無痛性の水疱で、破裂して感染を伴うと糖尿病性壊疽に発展する。

皮膚感染症として陰部・爪・指（趾）間カンジダ症、足白癬、細菌感染として癰・せつがある。

その他、湿疹、皮膚炎、皮膚掻痒症がしばしばみられ、感染を伴いやすい。

皮膚病変を防止するためには、まず適正な血糖を維持すること、皮膚の清潔を保つことを指導する。特に足・趾間、陰部の保清は大切である。

軽微な皮膚病変といえども早期にみつけて、主治医や看護師に伝えるよう指導する。

#### a. 皮膚の清潔

- ・毎日入浴して皮膚を清潔にする。ただし洗いすぎて皮膚を傷つけないように注意する。
- ・ワセリンなどの油脂を皮膚に補給し、乾燥による荒れを予防する。
- ・下着の清潔を心がける。下着は刺激が少なく吸湿性に富んだ、木綿製品にする。
- ・陰部は排泄物や分泌物が付着し細菌やカンジダなどの真菌が繁殖しやすい条件がそろっているので注意する。
- ・女性は特に尿路感染や膣炎を起こしやすいので排泄時のケアと保清指導をする。
- ・かゆみやおりものが多いと感じたときには、早めに婦人科を受診する。

#### ② 歯のケア

歯の病気については、そのすべてが糖尿病に合併する可能性がある。その中でも歯周病（歯周疾患）とう歯の合併が多く、とりわけ歯周病の重症化が問題となる。

歯周病は歯肉炎と歯周炎に大別される。

歯肉炎は歯肉に局限した疾患である。

歯周炎は病変が歯肉に局限せず、歯根膜、歯槽骨、セメント質にまで進行し、それらの破壊を生じている状態である。

歯周病の主たる原因は歯垢、特に歯肉溝（歯と歯肉の間のみぞ）あるいは歯周ポケット内（病的に深くなった歯肉溝）の歯垢中に存在する細菌である。高血糖状態では免疫力が低下するため、口腔内細菌の増殖が促進され歯周病が拡大される。

糖尿病患者では、唾液および歯肉溝液のグルコース量の上昇により歯垢形成が助長されるとともに、唾液分泌量の減少から歯の自浄性が低下してくるため歯周疾患がおこり易い（図14-12）。

う歯の発生機序は、口腔常在菌が蔗糖を代謝して産生する菌体外多糖体（グルカン）を基質として形成される歯垢が原因である。

#### a. 口腔のケア

食後と就寝前は、正しい歯磨きを行う。特に就寝前は、ていねいにブラッシングする。

#### ⑦ 歯ブラシの選び方

毛の硬さは普通から柔らかめのもの、毛に弾力のあるもの、歯と歯の間に毛が入りこんでいく状態が良い。

ヘッドはやや小さめで奥の方まで届くもの。

柄はすべての歯に対応しやすい直線型が良い。

ヘッドより毛先がでたら交換し、1か月に1本を目安に交換する。

#### ④ 歯ブラシの持ち方（図14-13）

#### ⑤ 歯のブラッシング

まず歯ブラシを使って、歯の表面のプラークを全体的に取り除く。大切なのは歯と歯ぐきの間のみぞなど、歯ブラシの届きにくいところを丁寧に磨くことである。ブラッシングのコツを図14-14に示す。

口腔内は個人差が大きいので、歯科医師、歯科衛生士の指導を受けることが望ましい。

ブラッシングは、歯と歯の間、歯と歯茎の間、歯の噛み合わせ、歯の外側、内側と磨き残しがないようにする（図14-15）。

歯と歯の間や隙間の清掃には、補助的清掃用具（デンタルフロス、歯間ブラシ、糸ようじ、ラバーチップ、デンタルミラー）も合わせて使うと良い（図14-16）。

#### ⑥ 歯磨剤

歯磨剤はできるだけ少なめに使用し、1日1回程度の使用で十分である。

フッ化物含有の歯磨剤の使用が望ましい。

#### ④ 歯科衛生士に歯磨きのチェックをうけ、ブラッシング法を会得する。

#### ⑦ 歯磨きができない場合

柔らかいガーゼなどで歯、歯肉、頬部粘膜、舌などをマッサージし、洗い流す。

よくうがいをする。

#### ⑧ 義歯を装着している場合

義歯自体にも歯石や歯垢が付着しやすいので、食後と就寝前に取り外して、歯ブラシで清掃することが望ましい。あまり力を入れすぎると義歯に損傷、磨耗を与えるため注意する。

歯磨剤はレジン床などを傷つけたり、磨耗させたりするので使用しないほうが良い。

義歯をはずした状態で、軟毛の歯ブラシやガーゼで残存歯、口腔粘膜、舌の清掃を行う。

就寝時は義歯を取り外して、義歯の変形を防ぐため水を入れたコップなどに保存する。

歯ブラシでの洗浄後、義歯洗浄剤を用いると清掃効果は高まる。

義歯に違和感があったり、歯肉を傷つけたりしたときは、口腔感染のきっかけになるので早期に歯科医を受診する。

#### ② 口腔を傷つけないようにする。

極度に熱いもの、刺激物や硬いものは避ける。

口腔に炎症、出血や疾病があるときは医師、歯科医師に相談する。

- ⑦食事の後は、水やお茶で十分洗浄し、口腔内の残滓物を取り除く（腎・心機能障害があるときは水分摂取に制限がある）。

⑧歯に良い食事をする

繊維の多い野菜や噛みごたえのある食べ物を積極的にとる。

食品はバランスよくとり、良く噛んで食べる。

b. 歯科治療時の注意

⑨血糖コントロールと口腔外科的処置について

歯科処置、特に抜歯を要する場合は、担当医に連絡をとり可能かどうか確認すべきである。

特に高度の糖尿病では免疫機能が低下しており、菌血症、敗血症になりやすい。

抜歯などの手術を行う際には、食事がとれなくなったりすることもありえるので、この点についても、インスリン療法や薬物療法を施行している患者は主治医に連絡をとって指示を受けることが望ましい。

糖尿病は抜歯後の傷の治癒も遷延するので、清潔には十分注意する。

血糖コントロールが不良のときは、原則として口腔外科的処置は行わない（3章参照）。

歯科で使用する局所麻酔薬には、高濃度のエピネフリンが含有されているため、合併症として高血圧症、心疾患、脳血管疾患を有する患者には注意を要する。

⑩薬物の投与

抗生物質や止血薬の投与は、非糖尿病と同様に適応を考慮して投与する必要がある。

むやみな抗生物質の投与は、菌交代現象を生じさせるので慎まなくてはならない。

以上のような注意点があり、主治医との連携を要する。

⑪歯科医の定期的検診を受ける

3か月に1回程度の定期検診、歯石の除去、口腔衛生指導等を受けることが望ましい。

また、受診の際は糖尿病連携手帳を持参する。

注）2009年10月、国際糖尿病連合（IDF）は「糖尿病患者の口腔衛生ガイドライン」を作成した。糖尿病患者の臨床ケアに重点をおき、糖尿病だけでなく口腔衛生の専門家にも参加してもらうことを勧めている（webサイト：IDF Guideline on Oral Health for People with Diabetes）。

⑫禁煙…（15章参照）

⑬嗜好

嗜好品は原則として糖尿病に好ましくない食品であり、飲食する場合には、主治医に相談することが必要である（10章E. ③おやつ、④アルコールを参照）。

- お茶類（緑茶・コーヒー・紅茶など）は、砂糖、ミルク、

クリームを入れなければカロリーがないので飲んでも差し支えない。ミルク、クリームを入れる場合は1日の摂取単位の中からとる。甘みを入れたいときは、低カロリーの人口甘味料を使用する。

- 低カロリー食品、市販品には“カロリー半分”などと表示した食品があるが、当然、過食には注意が必要である。摂取カロリーを超えてはならない。
- お菓子は、高カロリー・高脂肪・高塩分であることが多い。お菓子に使用されている砂糖（蔗糖）は消化吸収が早く血糖値を急速に上昇し、血中中性脂肪を増加させるので好ましくない。人口甘味料を使用した低カロリーのお菓子を少量なら主治医・栄養士と相談し許可する。
- アルコールは原則として禁止であるが、医師の許可のもと飲用する。アルコールの多飲、つまみの過食により血糖コントロール不良および脂質代謝異常をきたしている患者への実際の対応は簡単ではない。こうすればよいという答えはないが、アルコールを減量することの重要性をよく理解してもらうこと、患者ごとに現実可能な計画を立てることが重要である。

⑭旅行

a. 旅行前の準備

- あらかじめ主治医に相談し、必要なら諸検査をうける（メディカルチェックを受ける）。
- スケジュールは可能な限りゆとりをもたせる。
- 一般旅行の荷物の他に以下のものを忘れないように注意する。

薬物療法中の患者は、服用中の薬やインスリン注射、注射器一式を旅行日数より多めに用意する。

SMBGを行っている患者では、血糖自己測定用具一式も用意する。

低血糖用ブドウ糖またはペットシュガーなど。低血糖対処あるいは、予防のためにビスケットやクラッカーなど軽食を準備する。

糖尿病連携手帳や自己管理ノート、インスリンカード、糖尿病カード（図14-17）。

これらは旅行先ではじめての医療機関にかかる必要が出たときに重要である。

旅行には、履きなれた靴を準備する。

b. 旅行中

- 時差や日程などによる食事時間のずれ、遅れや運動量の増加から低血糖を起こさないように注意する。
- 食事時間のずれ、遅れや運動量が増加した場合、ビスケットやクラッカー、チーズなどの1単位分や牛乳などを摂る。
- 車中、機内でのおやつやアルコール類、現地での土産品試食、名物料理、飲物等エネルギー過剰摂取による高血糖に注意する。

- 全てが外食となるが、カロリーオーバーとならないよう、過剰分は残すと決めておく。
- 宴会場での食事の摂り方、アルコールの飲み方など旅行前に復習しておく。
- インスリン治療中の患者は以下の事に注意する。  
インスリン注射は凍結すると効力が失われるため、飛行機に乗るときは、必ず機内持ち込みとする。  
置き引きにあうこともあるため、インスリンは日程より大目に準備し、2箇所に分けて携帯する。
- 緊急時の対策として、病状と治療を明記した糖尿病連携手帳や健康保険証の持参。
- シックデイルールの確認。
- 足病変予防のために以下の事に注意する。  
履きなれた靴を履く。
- 重い土産品などはできるだけ宅配便などを利用する。

#### c. 海外旅行時の注意事項

- 英文紹介状やインスリンカード、糖尿病カードを携帯する。
- インスリン注射や針などは、行き先によっては税関で主治医のサイン入り証明書を必要とすることがある。
- 海外旅行では、国によってはインスリン注射の持込を制限するところもあるため、航空会社へ事前に問い合わせをして必要な手続きをしておく。
- インスリン注射一式は、余分（2倍程度）に2つのバックに分散して携帯する。インスリンは機内に手荷物として持参する。

インスリンポンプを使っている患者は、金属探知機で行うセキュリティチェックは装着したまま使用できるが、X線やボディスキャナーを用いる検査の場合、ポンプの作動に影響する可能性を否定できない。そのため、事前に係員へ「インスリンポンプを装着していて、検査に通すことができない」ことを伝え、検査を受けるときにはポンプを外す、または別の検査方法を依頼するなどの措置を取る必要がある。日本メドトロニックは「エアポート医療機器情報カード」を発行しており、それを持参し検査場係員に提示すれば、インスリンポンプを使用している旨を申し出ることができる。

- 機内での食事時間と回数を調べる。ほとんどの航空会社で事前に糖尿病食の予約が可能である。
- 万一に備えて食べなれた日本食（米飯類、海苔、梅干、粥食など）を準備しておく。
- 置き引きやスリなどによる命綱のインスリン注射一式やパスポートなどの盗難に合わないよう注意する。
- 緊急時の連絡先をしっかりと確認しておく。
- 海外旅行では、移動時に時差が生じるためインスリン治療中の場合必要単位数に変化が生じる。事前に主治医に相談し決める（表14-15）。

#### d. 帰宅後

- できるだけ早く通常の生活リズムに戻す。  
時差、あるいはいわゆる時差ボケ（身体リズムの失調）からくる血糖コントロールの悪化に注意し、十分な睡眠、疲労回復をはじめ早めに受診するなど、適切に対応するように指導する。
- インスリン注射一式、内服や検査用具など、帰宅後の再点検もしっかりしておく。

### Ⅰ. 慢性合併症を有する患者指導

#### ①神経障害を有する患者のケア（5章5 糖尿病神経障害参照）

糖尿病神経障害は、糖尿病腎症、同網膜症に比較して糖尿病のより早期から多彩な症状を呈する合併症である。

#### a. しびれ

患者は異常感覚を「しびれ」と表現することが多い。ちりちり、じんじん、砂の上を歩くような、正座した後のような、といった訴えが多い。これが進行すると、激しい四肢自発痛、寝具や衣類の接触にも非常な不快感を伴う疼痛、灼熱感、冷感、時折電流のようなズキンと走る電撃痛などを訴える。この頃には患者は不眠、食欲不振、反応性うつ状態に陥ることが少なくない。

神経障害の成因は多因子的であるとはいえ、基本的な原因は高血糖の持続であるので、まずは血糖をコントロールする。対症薬剤の投与と精神的ケア。

アルコール摂取、喫煙は神経障害を悪化させるので、禁酒・禁煙指導を行う。

フットケア指導を行う。

#### b. 無自覚性低血糖（既述E⑥参照）

#### c. 発汗異常

自律神経が障害されるにつれ、足底から下半身にかけ発汗しなくなる。足底の発汗が低下すると、皮膚の弾力性が低下し胼胝を作りやすくなる。また皮膚のひび割れも起こしやすくなる。皮膚の亀裂から感染を起こす素地を作る結果となりやすいので、保湿剤を塗布する。

#### d. 起立性低血圧

交感神経の血圧調節作用が失われているために起こる。起立した直後にめまいや失神を伴うことがあり、外傷や重篤な不整脈の原因にもなる。

体をおこしてすぐに収縮期で30mmHg、拡張期で15mmHg以上の低下があれば異常とする。

#### • 症状の予防

急に体位を変えない。立位になるときには、徐々に体を慣らしながら行う。

弾性ストッキングの使用。

自律神経障害のある患者では、食後一過性に血圧が低下することがあるといわれる。食後しばらくは、急に動かない方がよい。

### e. 糖尿病胃腸症（胃無力症、便秘異常）

自律神経障害により、胃や腸の蠕動運動障害がおき、胃が動かなくなり嘔吐したり、下痢や便秘を繰り返す。胃からの排泄遅延とインスリン作用とのタイミングが合わない、血糖コントロールが不安定となる。

胃無力症に関しては、食物が早く十二指腸に流れ込むように食後右側臥位をとり、表12-15のような薬剤を使用する。

便秘は、自律神経障害がなくても、食事摂取量の減少や加齢、不規則な生活等でもなる。便秘コントロールの基本は、弛緩して拡張してしまった腸管を改善することにある。主治医と相談し、適切な下剤の調節により、毎日排便があるようにする方が、便秘の悪化を予防できる。①繊維の多い野菜、水分摂取、②腹部マッサージ、③適度な運動等も併せて指導する。

下痢症には、自律神経障害患者で空腹期収縮が起らないために、腸内細菌が異常繁殖しておこる例もある。腹痛、発熱、便の色の異常など伴えば、すぐに受診するように指導する。

### f. 無力性膀胱

自律神経障害により膀胱の感覚の鈍麻、排尿筋の低下が生じると、残尿が多くなり、尿路感染症や膀胱尿路逆流現象を起こす。患者自身のから訴えがあまりないまま、頻尿や尿失禁をきたす。

膀胱の過伸展を防ぐために、尿意の有無によらず時間排尿をする。膀胱炎症状（頻尿、残尿感、陰部違和感）がある場合は十分に飲水する。発熱や膀胱炎症状の増悪があれば主治医を通じて泌尿器科を受診する。残尿がある場合は、用手圧迫や自己導尿をする場合もある。

### g. 糖尿病性筋萎縮

発症は緩徐で臀部から大腿側面から前面への疼痛、大腿四頭筋や殿筋、腸腰筋の筋力の低下を生じる。多くの場合は有痛性末梢神経障害を伴う。

著しく体重が減少する、悪性疾患との鑑別をする。

特に臀筋の萎縮が強く、蹲踞（うずくまる）の姿勢からの立ち上がりが出来なくなる。1～1.5年で自然に治る（文献9）。

### ②網膜症を有する患者のケア（5章3 糖尿病網膜症参照）

網膜症初期にはまったく自覚症状がないことが多い。視力低下は出血によって突然生じることも、黄斑浮腫などによって徐々に生じることもある。

糖尿病患者の視力低下の網膜症以外の原因としては、白内障も重要である。視力低下、羞明、単眼複視などをきたす。そのほか、糖尿病単神経障害による眼筋麻痺のため複視を生じることもある。またしばしば虹彩炎を合併する。血糖値の大幅な変動に伴い屈折異常を呈することもある。

緑内障による視力障害をきたすこともある。定期的な眼科受診とともに眼痛のあるときの早急な眼科受診を指導する。

眼合併症に関する指導の要点

- 定期的に眼底検査を受ける（表14-16）。
- 眼性疲労を避ける。
- 目の清潔を保つ、汚れた手で目をこすらない。
- 増殖前網膜症以降、特に硝子体出血が生じている病期においては積極的な運動療法是に控える。
- 光凝固施行後に、眼痛・頭痛を生じたり、かえって視力障害が顕著になる事があるが、患者には光凝固療法の説明をして理解を得る。
- 硝子体手術前後は、安静を保つ。
- 糖尿病合併妊娠では血糖コントロールに関係なく網膜症が急激に進行することがある。基本的には計画妊娠とし、少なくとも受胎前、妊娠初期には眼科受診を指導する。
- 眼科医との連携のために、糖尿病眼手帳が日本糖尿病眼学会から発行されている（図14-18）。

### ③腎症を有する患者のケア（5章B 糖尿病腎症、10章2 糖尿病腎症の食事療法参照）

糖尿病腎症は腎の動脈系の血管障害で起こる。初発症状としては、持続的蛋白尿がみられ、腎症が進行すれば高血圧症、低蛋白血症、浮腫やがては高窒素血症を伴うようになる。

第3期（顕性腎症期）から、蛋白尿が増加し、血漿蛋白が減少して低蛋白血症となり、浮腫を生じネフローゼ状態となる。

食事制限、安静、水分制限、塩分制限など主治医と連絡をとりつつ指導する。

体重、浮腫の部位（腹・下肢）や程度を観察、呼吸循環状態の障害にも気をくばる。

下肢の浮腫がある場合は、皮膚に傷を作らないよう注意する（フットケア）。

就寝時など浮腫部位を高くする。締め付けない衣類を着用する。

### ④動脈硬化症を有する患者のケア（6章参照）

動脈硬化症の発症進展には様々な生活環境因子が影響する。メタボリックシンドロームとも呼ばれ、内臓脂肪の増加を主徴とし、糖代謝障害、高脂血症、高血圧症が集積して起こる。喫煙も危険因子となる。

- 動脈硬化は症状がなくとも進行する事を理解させ、無症状期から食事療法、運動療法、禁煙などの患者教育をする（詳細は各々の項を参照）。
- 嚴重に危険因子の管理をする。すなわち、肥満、血糖、血圧、血中脂質などの管理。
- 動脈硬化が強い患者では、飲水を勧め脱水を避ける。
- 高血圧患者では、塩分制限とともに、寒冷時や夜間排尿・排便時にあまりいきまないようにする、トイレを暖かくするなどの指導をする。

- 脳血栓症や虚血性心疾患を疑う症状を認めた場合は、直ちに受診するよう指導する。
- 無症候性脳梗塞や無症候性心筋虚血を呈する場合も多いので、定期検査を受け早期発見・治療の指導をする。
- 糖尿病では下肢の末梢動脈疾患（PAD）が多い。フットケアを指導する（フットケア参照）。

#### ◆付録：糖尿病合併症管理料と糖尿病透析予防指導管理料

フットケアに関して2008年より糖尿病合併症管理料（表14-17）が、また腎症のケアに関して2012年度より糖尿病透析予防指導管理料（表14-18）が設けられている。

#### 参考文献

- 1) 日本糖尿病学会 編：2016-2017糖尿病治療ガイド 文光堂, 2016
- 2) 中佐庸子：糖尿病ケア3：37-38, 2006
- 3) 梶沼 宏 編：糖尿病生活指導ガイドライン 金原出版, 2000
- 4) 阿部隆三 監修：患者さんとスタッフのためのペン型インスリン注射のすべて 補訂版東京医歯薬出版, 2004
- 5) 朝倉俊成：糖尿病ケア2：39-45, 2005
- 6) 朝倉俊成 編：糖尿病薬のくすりの教室レッスン10糖尿病ケア 2009年春季増刊 メディカ出版, 2009
- 7) 金子美恵 瀬戸奈津子 監修：糖尿病の患者さんによく聞かれる質問120 日本看護協会出版会, 2009
- 8) 谷口 洋 監訳：血糖認識トレーニング 診断と治療社, 2004
- 9) 門脇 孝 他 編：糖尿病療養指導ハンドブック 南江堂, 2002
- 10) 安酸史子 監修：糖尿病患者さんのフットケア メディカ出版, 2004
- 11) 日本糖尿病教育・看護学会 編：糖尿病看護フットケア技術 第3版 日本看護協会出版会, 2013
- 12) 日本糖尿病療養指導士認定機構 編：日本糖尿病療養指導ガイドブック2017 メディカルレビュー社, 2016

## 15. セルフケアと心理的問題

### 1. 総論 (文献1)

#### A. 糖尿病療養の目的とセルフケア

われわれは、血糖値をコントロールしようとする。それは、なぜ、か。いうまでもなく糖尿病治療の目標は、糖尿病症状を除くことはもとより、糖尿病に特徴的な合併症、糖尿病に併発しやすい合併症の発症・増悪を防ぎ、健康人と同様な日常生活の質 (QOL) を保ち、健康人と変わらない寿命を全うすることにある (文献2)。

すなわち単に血糖さえ下がればよい、というものではなく、患者個人ひとりひとりの、療養生活の質 (QOL) が維持・改善されなければならない。

#### B. QOLとは

我々は、案外気安く「患者のQOL」という言葉を使い、その意味をわかっているつもりでいる。しかし患者個人のQOLというときには非常に多面的で多層的な意味があるものである (表15-1)。

重要なのは、その評価の主体が患者自身にあるということ、すなわち、QOLが高いか否かは我々が決めることではない、ということである。

コントロール状態で患者を二群にわけ、その病状進展や合併症発症をProspectiveに観察した大規模研究、DCCT/UKPDSなどにおいて (7章参照)、厳しい基準で介入した群ではHbA1cは有意に低下したが、科学的に検討・評価された質問紙法によるQOLの測定結果に有意な差はなかった。このことには表裏2つの意味がある。

- ①治療によって血糖コントロールが良くなっても、必ずしもQOLがよくなるとは限らない (たとえばインスリンの回数増や、薬の副作用などにより患者の負担感が増すこともあり得る)。
- ②その一方、複雑／困難な治療方法が必ずしもQOLを損なうものではないともいえる。それが合併症の進展を予防し、身体機能維持に役立つならば。

糖尿病学会のステートメントにも明記されたように、治療効果の判定は単に血糖値やHbA1cのみで行われるべきではなく、QOLを問うことが重要である。しかしそれを「定量的」に捉えることは非常に難しい。その多くが患者の「主観」のなかにあるからである。

科学的に評価された日本語の質問紙法には、DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire=糖尿病治療満足度質問表)、PAID (Problem Area in Diabetes=糖尿病問題領域質問表) などがある。詳細はそれぞれの成書を参照されたい。

苦難の道のりである糖尿病療養生活において、QOLを支え

るもには、以下のようなものがある (文献3)。

- ①血糖コントロールに大きい価値を患者が見出している (ヘルスビリーフ)。
- ②治療実行への決断が強い (モチベーション)。
- ③治療プランの決定に、患者の意見が重視されている (エンパワメント)。
- ④家族やヘルスケアプロバイダー (医療従事者) からの強い心理・行動的支援がある (サポート)。

本章では、これらの点について順次のべ、主に「エンパワメント」「多理論統合モデル (変化ステージモデル)」に紙面を割き、その後年齢・ライフステージ別の指導についても追加する。

#### C. セルフケアに影響する因子 (図15-1)

患者のセルフケア実行に影響する因子は、教育方法や医療スタッフのかかわり、家族や社会との関係や病状、といった外から目に見えるものばかりでない。むしろ、患者の内面にあるさまざまな心情的・心理的諸問題が重要である。これらが合わさって、患者は自他の目に見える「行動」を起こす。その内容がいわゆる「療養指導」の対象となるわけである (行動変容：後述)。その結果、一定の成果が得られる (血糖改善・身体安楽・障害の軽快ほか、心理的満足や他者からの賞賛など)。そして、成果があった、という患者にとっての正の心理的報酬が、ふたたびめぐって患者をより望ましい行動へと駆り立てる。このようにセルフケアとは、患者を取り囲む様々なレベルの要因が混じり合って相互に影響し合いながら、常に動的に変化していくものである。

このような動的環境においての重要ポイントをいくつか挙げる (表15-2)。

- ①患者は血糖 (疾患) を常に・すべて自分だけで (セルフ) コントロールできるわけではない。血糖コントロールの所在・焦点 (ロカス・オブ・コントロール) は3つある。それは、
  - a. 自分 (自身の努力によってよい結果が得られる)
  - b. 他者 (専門家の意見を取り入れたほうがよい結果が得られる。一方、他人のミスで血糖が上がることもある)
  - c. 運 (誰のせいでもない。努力していても血糖が上がることもある。不慮の事故、天災、急病など)

この所在・焦点について患者が自分のなかでうまく使いこなせるよう指導する。責任転嫁は解決にならないが、すべての責めを負ってもつらいだけである。セルフケア (自分に焦点がある事項) のレベルだけが血糖コントロールを決定するとは限らないということ、患者のみならず家族・周囲の人々、医療チーム側もよく認識しておくこと。

- ②セルフケアの、或る側面のレベルと、別の側面におけるレベルとは、必ずしも相関しない。つまり食事療法は守れても、どうしても運動ができない患者、薬はきちんと飲むが、間食はやめられない、というような患者はあるものである。我々はこういったセルフケア不足の患者を以前はコンプライアンス不良、とひとくくりにしていたが、それでは患者を全部否定することになる。各因子について、個別に、かつ明確に評価指導しなければならない。
- ③効果的なセルフケアは、単に知識を患者に提供するだけでは達成されない（みなさんも身にしてみられるはず）。知識はセルフケア行動を起こすための重要な要素ではあるが、知識の量そのものとセルフケアのレベルの間には直接の関連性は証明されない。知識は患者の中で、「自分にとって意味がある」と認識されてはじめて行動に関連する。つまり、単なる知識の蓄積より、患者がそれらにどのような意義・価値を見出しているか、の方が重要なのである。
- ④患者の感情……どんな気持ちで療養しているか、ということもまた非常に重大な問題である（後述）。

#### D. 認識と信念の問題

- ①糖尿病が重大な結果をもたらすと思っているか？  
（疾患の重大性）
- ②それが自分にも起こると思っているか？（疾患への脆弱性）
- ③糖尿病の（ある）治療法が良い結果をもたらすか？  
（治療の利益）
- ④その治療に伴う障害や不利益はないか？（治療の障害）  
ここにあげた4つの認識が、セルフケアの根幹である。つまり、患者は
- ①自分（の人生）にとってそのこと（糖尿病）が重大なことだと受け入れ、
- ②へたをすれば自分もまた急性症状や合併症に打ち倒されるかもしれない、と自分の問題として認識し、
- ③治療を受ければ・セルフケアに邁進すればそれらから逃れられると信じ、
- ④そしてその治療に伴うデメリットも得られるメリットを考えれば妥当な範囲である、
- という信念を持つことができれば、セルフケア行動へと進むであろう。これが健康信念（ヘルスビリーフ）モデルである。こういった点を患者の心に育成するにあたり、いくつかのポイントがある。
- ①まず、その患者の心の中でこれらの信念がどういう状態であるかをきちんと評価する。口先では「ちゃんと聞いています」と言いながら、内心では「そんな難しいことなんかできるものか、そこまでしなくても、自分に限っては大丈夫だ（「疾患重大性の否認」：後述）と考えている患者は決して少なくない。

- ②その患者個人にとって具体的な事項をフィードバックして信念を育む（「今、あなたは少し眼底に出血しているということですね、だったら……」／「どうです、血糖がこんなになりました」／「改善したら、体の倦怠感がとれて、楽になったでしょう、その安楽さをよく覚えてください」）。
- ③ひとつひとつのセルフケア行動は、それだけで独立した効果がある、ということを強調する。いちどきにすべて求めず、一步一步ステップアップをこころみる。一回のセッションにおいて、各職種の指導は統一したテーマを扱う。医者が薬を飲めといい、栄養士が主食の量をしゃべり、看護師がフットケアについてしゃべる、というセッションでは焦点がばやけてしまう。
- ④さらに重要なことは、一回のセッションで取り上げた話題・課題を次のセッションでも必ず話題にして、我々が患者さんとの約束事を非常に重要視している、というメッセージを伝えること（後述「エンパワーメント」の項参照）である。そして、できたことへの「正の報酬」「賞賛」を怠らないようにする。できなかったことのあら探しより、できたことを取り上げるほうが勇気付けられる。
- ⑤患者自身が、「その課題なら自分でもできる。自分でできたら、血糖を改善する力になる」と認識する程度が高いほどその行動が継続される可能性が高い（自己効力感／セルフエフィカシー）。

#### E. 感情の問題

「糖尿病になる」／「糖尿病である」ということは、「否認」「怒り」「悲しみ」などの感情を生む。また、糖尿病のせいで、「他人と同じ事ができない」という社会的孤立感も感じやすくなる。これらの「陰性感情」は、セルフケアの程度、ひいては血糖コントロール状態、重症低血糖、慢性合併症の有無などの重要な要素に、悪影響を与える（次項参照）。

また、セルフケア行動がうまくできないことは、「自分は価値がある人間であるという想い」＝「自尊感情」に悪影響を与える（特に小児の場合、自尊感情を持ちにくい子では、よりセルフケアの程度が低くなる）。一方、うまくセルフケア行動がとれることは、「人生に満足している」「楽しい」などの「陽性感情」を生み、それがまたセルフケアへの意欲を増すものである。

これらの感情の評価、すなわち、陰性感情の悪影響に対する「気づき」／陽性感情への誘導が重要である。

## 2. 糖尿病と共に生きることへの受容と感情

病気に襲われた患者の感情の問題は、従来悪性疾患のターミナルケアについて研究されてきた。疾患と自分の運命とをいずれは感情的に受容し、今ある「生」を全うするためのサポートに焦点が当てられた。現在では、同じような感情的受

容過程が糖尿病のような慢性疾患にもあてはまると考えられている。

- ①内的対象喪失体験：糖尿病に限らず、病気である、と告知されれば、人はこれまで当然のようにあった「健康」を突然奪い取られたように感じ、さらには、社会的役割、家庭内での自分という存在、自分の生きがいなどが脅かされる。
- ②外的対象喪失体験：さらに、急性症状や慢性合併症の進行による失明や透析導入、壊疽による切断など実際の身体障害が起こることもある。

これらの心理的「喪失体験」から、患者は不安になり、混乱する。そのショック状態から、病気に伴う種々の対象喪失を受容し、「疾患と共に生きていこう」という再出発をおこなうまで、患者はさまざまな感情を経験する。図15-2にターミナルケア心理学の第一人者であるロスの「受容モデル」を示す。左下の「診断時」から右向きに時間が経過し、上向きに受容過程が進行する。いずれの段階（感情）も人としての自然なものであり、また、ショック・恐怖・不安から逃れるための心理的な防衛機制と呼べるものでもあるし、ゆり戻しも当然ある。しかし、いつまでも受容に至らなければセルフケアはおぼつかない。

また、この受容過程はひとつの喪失について一回ずつ繰り返すことになる。つまり、糖尿病自体を受容したといっても、視力が低下したらまたそのことを恐怖し、否認し、怒り、悲しみ、ということになるのが人間の真実である（文献4）。

### A. ショック～不安、恐怖

どんな人間でも、あなたは病気だ、これからあなたはそれに立ち向かっていかなければならない、といわれればショックを受ける。患者さんの立場からは「他人事のよう」「頭が真っ白」などと表現される。

さらに恐怖や不安にかられてパニックになり、患者によっては、強迫的にセルフケアを実行しようとして、たとえばまったく同じ時間の、まったく同じ内容の食事、毎日頻回に繰り返す自己測定、低血糖におびえて夜間も眠らずに警戒する、などの行動に走ることもあり得る。そういった段階では、「QOLを向上させる」という目標は達成できない。患者自身がセルフケアを快適に感じ、強制的だとあまり感じることなく行えているかどうか、いかなる感情を抱いているかを、各段階において注意深く質問し、探り、患者が感情を表出できるような環境を作ることが重要である（文献5）。

それにはまず傾聴する姿勢（後述：本章「変化ステージ、前熟考期」参照）である。これはどのような職種にも共通である。

- ①良い質問（後述）や話し方の例（例えば合併症が進行してきた患者に）
- 「眼や腎についてどのような説明を受けていますか？」
- 「それに対して、どう思っていますか？」

「いま、どう感じていますか？、～～が辛いのですか？」

患者自身の事実認識を確認しながら、感情表現の機会をもうけ、その表出を傾聴・受容する。

- ②悪い質問や話し方の例（例えば合併症が進行してきた患者に）
- 「医師の説明が正しいのよ、どうして透析しないの？」
- 「めそめそしないでリハビリしましょう。こんな時こそ頑張らなくちゃ。」
- 「なったものは仕方ないんだから。」

このような言い方（叱責・詰問・激励）は、診断初期の恐怖・不安にかられた人間に、「ああ、どうせわかってももらえないんだ。」と感じさせてしまう。患者は怒られたくもないし、励まされたくもない。ただ自分の気持ちを聴いてほしいと感じているのである。

### B. 不安・恐怖→否認へ

この時期には、病気への不安を打ち消し「健康な自分」を確認する手段として、従来以上に仕事をがんばったり、わざと不規則な生活を行ったりすることがある（反動形成）。あるいは、診断を打ち消すため、あちこちの医者にかかったりすることもある（ドクターショッピング）。

あるいは、糖尿病関連の話題を一切避け、なかったことにしたがるケースもある（回避）。このような、必要以上で不合理な恐怖や不安を取り除き、現実的な自覚を促す必要がある。

一方、「まったく不安を感じない」という患者もある。こういった構えは、恐怖のあまり無意識のうちに「病気」を否認しているものであり、セルフケアのためには「適度の不安」も必要である。

このような段階から前進するためには、やはり正確な「情報」＝糖尿病に関する知識をわかりやすく、段階的に提供する能力が求められる。

### C. 否認

診断時に起こってくる「否認」は、不安・恐怖に対抗するための心理的防衛であり、それ自体は自然な経過であって、だれにでも起こりうる。問題はそれが後々まで潜行・持続して、その結果セルフケア行動が行えないようになることである。

表15-3のような話し方・行動は、患者の中では「合理的」「論理的」と判断されている場合が多く、「否認」していることの自覚はない。まず、自分が「否認」しているのだ、ということに気付くよう焦点を当てる。

「自分で認められていない感情があるのですね。それは、人として自然なことですが、しかし……。」

次に、セルフケアは段階的にできるようになるものであり、もともと自分が一夜にして変わるものではないことを患者さん自身に認識してもらう。

その上で、治療やセルフケアの目標を書きだしたり、約束したり、公言してもらう。

周囲の援助者（家族など）に、自分を甘やかさないで、と頼んでおいてもらう。

定期的に医療スタッフ（療養指導士）と話しあい、その時の問題点、変えていくべき点などを見直してもらう。その時、前回のセッションで取り上げた問題については必ずもう一度確認・言及されるべきである（前述）。

医療スタッフの（招く）否認もあり得る。次のような言い方は、患者の否認を醸成する。

「あなたのは境界型で、軽症です」

「まあ、甘いものに注意するくらいでいいでしょう」

「少し尿に糖がおりているだけです」

逆に

「あなたの目はみえなくなり、足は腐り、散々なことになるでしょう」

というような言い方を続ければ、患者は希望を無くし、現実逃避的になるかもしれない。いずれにせよ情報を如何に与えるか、という点については、患者ひとりひとりについて効果的な「個別戦略」を考える必要がある。

## D. 怒り

糖尿病であることを認めつつある途中の次期には、患者の中には糖尿病であることへの「怒り」が生じるものである。「怒り」は生存に関わる基本的な条件（食べ物・水・住むところなど）や心理的・社会的欲求（自己アイデンティティ、承認、達成、尊敬、集団への所属など）を脅かされたときに生じる。したがって、当然「糖尿病であること」（そして糖尿病と共に生き、セルフケアを行うこと）は怒りを呼び起こしやすい。

この段階では、周囲の善意の援助者（家族など）や医療関係者に怒りが向き、治療関係が破綻する危険もある。

また、怒りは「悪循環」を起こす。

|      |                                                                                                                  |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 怒り → | →身体反応（高血圧・高血糖・動悸など）<br>→緊張・さらなる怒り<br>→対象への感情転移→相手の怒りを引き起こす<br>→自分もさらに怒る<br>→体調不良や、自分が怒っているという自覚が、<br>さらなる怒りを呼ぶ…… |
|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

患者の怒りには、理由がある。患者の怒りに動じず、それを受け止め、受容しなければならない。相手が怒っているとこちらもつい腹が立ってくるものである（感情の転移）。しかしそれに乗せられないよう、常に穏やかであるべく努力する必要がある。

「そうですね、こんなにいろいろしなければならぬと、腹も立ちますね」

その上で、リラックスしてもらい、怒りの発端を認識してもらうとともに、怒りそのものの不利益を考えてもらう（悪循環から逃れる）。

## E. 期待とかけひき

否認／怒りと重なる形で、非現実的な期待を持ったり心理的なかけひきを行おうとする時期がある。

「このまま食事療法さえ守れば、インスリンを止められますか？」

「一日2万歩歩きますから指示カロリーを増やして下さい」

「どうしても注射は嫌なので、別の医者に行きます」

こういった発言に対しては、可能なことと不可能なことを線引きし、現実的に対応する。チーム内で意見を統一しゆくりと患者に話すこと、冷静に情報を提供することが重要である。いうまでもないことであるが医療側が怒りを感じてしまっただけでは指導にならない（かけひき自体が先述の「怒り」の一表現でありうるので、こちらもつい腹を立ててしまうことがある。）

## F. 悲しみと抑うつ

ある程度糖尿病を受け容れたとき、患者は悲しみ・抑うつの時期を迎える。

「自分だけが、ひどい目に会う」

「自分の生活は、糖尿病のために目茶苦茶になった」

「もうこれからの人生には楽しみも無い」

「どうせがんばっても、目が見えなくなるのだ」

など…。いつか立ちなおることができれば良いが、抑うつが長期にわたれば、当然セルフケアの妨げとなる。

不用意に励ましたりしないで、まずは悲しみを「受容」する。その一方、「必ず最悪の結果になるだろう」という悲観論に陥らぬようセルフケアの効用・コントロールされた場合の効果強調しつつ行動を促す。

※長期に渡る「抑うつ」状態は専門の治療を必要とする（診断には文献6など、成書を参照）

## 3. 行動変化における各段階と指導（文献7）

感情的な受容の過程と並行して、患者にはそのセルフケア行動を改善変化するよう促すことになる。しかし、みずからの行動変化に対して、患者自身がどれくらい準備ができていたかを考えずに変化を強制しても失敗に終わる（文献8）。行動変容に寄与する「心理療法・技法」は以前から数多くあったが、特に禁煙成功者の経験から、まず考え方や感情が変わる技法と、それについて行動そのものを変える技法とが用いられていた。これら多くの理論・技法の研究を統合し、Prochaskaらは、時間経過にしたがって患者内面に起こる「変化プロセス」と、それが時間軸にそって有機的に結合されつつ、その患者が登っていく過程・達成段階（変化ステージ）を、客観的に想定することで、それぞれのステージに立つ患者（の人間性）に対してもっとも効果的な介入を行いつつ、次のステージへと導き共に進んでいく、という技法を確立した（文献9、ほか）。そこで、これを、「多理論統合モデ

ル」あるいは「変化ステージモデル」と称する。

「変化ステージ」各々は、表15-4のように定義される。

まだなにもできていない患者（「前熟考期」「熟考期」）についてもこの人は「できない患者」「言うことを聞かない患者」、コンプライアンスが悪い患者」などと、固定されたものと考えない。Precontemplation（前熟考期）という表現には、「未だ」始めていない、始められないが、しかし将来次に進める可能性が秘められている。未だ何もできていない人を、「やるつもりがない人」として除外するのではなく、変化のためのエネルギーが満ちてくる前の段階と定義し、このモデルに包含する。Contemplation（熟考期）という表現は、新しいところへ移動するため、しっかり考えだすという意味を持っており、変化へのエネルギーが見いだせる。

こうして、その個人を「〇〇である患者」という枠にはめることなく、過程のどこに位置しているのか、変化のはじめなのか中間なのか、終わりのほうなのか、経時的な過程として捉えるのである。もし患者さんが、とある提案に「No」といっても、それは経過の始まりであり、スタート地点であり、これから・だんだんとやっていく道のりがある、と考える。

行動変化というものは、「螺旋階段」のように進んでゆく。それは子供の成長段階のようでもあり、進んでいるようにみえて、下の方向に戻っていたり、踏み外せば元に戻る（文献7 P128）。「失敗してもまた、自分は変わることができる、という能力を決して諦めてはいけない（Prochaska）。」そして、ステージがひとつ上があれば、それだけ行動変化の確率が高くなるとされる。

そして重要なことは、どのステージにはどのような介入・変化（患者の変化プロセス）がより重要・有用であるかを明らかにすることである。まず、考え方・気持ち・価値観の変化があり、その後に目に見える行動変化がおこり、その後その行動を維持し、失敗を避ける方法（行動学的方法）が必要になってくる。

重要なポイントとして、「変化ステージ」分類は、療養行動の一つ一つに、おのおの別個に当てはめるべきであるという点がある。食事、運動、薬物、血糖自己測定などそれぞれに一定の評価基準を設定し、それぞれがどのステージかを評価する。あるひとりの患者に対し、食事療法においては「すでにやっている、ただし初めて6か月以内」であるが、運動療法については「していない、するつもりはない、できない」、というふうに評価する。

さらにもう一つ、変化ステージはあくまでも「患者の主観的評価による意思と行動の表現」だということである（文献7 P105）。例えば食事療法において、患者と医療者で「望ましい行動がとれている」かどうかについて評価が別れることがある。医療上の結果（血糖やA1cなど）が伴っていないとしても、患者は「よしやろう、と行動している」ということがあり得る。こういう場面もまた、たいへん重要であり、その

ズレを話題にすることによって「気付き」を促進できる。

### A. 前熟考期

≪6か月以内に行動変化を考えていない。（進められている療養を）始めるつもりはない。できない。≫

始めたくない理由はその人なりにちゃんとある。

たとえば、症状がないのでなんとも思わない、療養する必要はないと考えている段階（必要がないと考えている「人」ではない）がある。提案拒否の段階で、いわゆる「病識がない」患者といえる。そのほかにも、

認めたくない（否認）、知りたくない（知ると怖い）、考えたくない（回避）抵抗がある、腹が立つ、悲しい、疲れている、意欲がない諦めている、いろいろやっただが効果がないなど、様々な状態が含まれている。それは、「問題と向き合う心的エネルギーが足りない、考えたくない」状態である。

Don't：このステージではいけない関わり方

1) 患者が治療に取り組むのは当然だと思い込む/力で説得しよう（患者の態度を変えよう）としてはいけない

否認・否定しつつ、強制的に受診させられた、他科の療養のためにしぶしぶ、とりあえず様子は見にきた、薬さえ飲めば治ると思っている、といった様々な状況で、「療養行動はやって当然」という態度で接すれば、諦められるか物別れに終わる、薬だけ取りに来るようになる、あるいは強い抵抗を生んで通院中断するかも知れない。ともかく感情的に「あなたのためなのに、ひどい態度だ」という対応をせず、この人が拒否する理由はなんであろうかな、という態度で反応すべきである。

2) 知識や警告が自動的に行動変化を生むと思ひ込んではいけない

そもそもこの段階は、そういう知識情報や指示が受け入れられない状態である。特に歪んだ先入観や信念を持っている患者ではそうである。

3) 糖尿病への感情面での不適応を無視してはいけない

提案拒否理由のなかに、怖い、避けたい、嫌だ、悲しい、腹が立つ、などの陰性感情も含まれる。また、疲れた、意欲がない、あきらめた、というふうに何度も治療に取り組んできたが継続できなかった、という場合もある。これを顧慮せずに型にはまった説明指導をすることは効果的ではない。

4) 問題への直面化を焦ってはいけない

患者個々の理由を聞かないで、もう病気になってしまったのだから、それを認めて、さっさと治療法を覚えたほうが身のためだ、というような警告は、多くの場合、より心

理的抵抗を強める。批判・指摘されたことについて、それを認めるよりも否定しようとする、あるいはより強く言われた場合、患者さんは、個人的な侮辱・不当介入と感じて攻撃的になるかもしれない。

#### Do：このステージで勧められる関わり方

##### 1) 患者の考え方や感情を理解する

これが最も重要で、かつ唯一展開の可能性を秘めた方法である。患者に尋ね、語ってもらう。そのときは、ふんふんと頷く、なるほど、〇〇なのですね、と中立的に、あるいは相手の言葉を繰り返すような反応にとどめ、話をせき止めたり、非難したり批判したり、ということを厳に慎む。こちらからの問いかけとしては、どう思いますか、どうお感じですか、など、患者がさらに語りだすような質問が望ましい。さらには、言葉遣いや態度、表情、声色など、言語以外の表出 (Nonverbal Communication) にも留意する。ここのところは、カウンセリング技法における「傾聴」の方法であり、非常に困難で、高度な技術である。

質問の内容としては、問題の認識のしかた、疾患についての関心や心配、知識・好み・理解、治療の有効性への認識、治療への抵抗などについて、そして、現状把握と変化への意志・決断 (今の重大な事態についてとそれを変えていく意志があるかどうか)、を聴く。

天理よろづ相談所病院においては以下の「新患への4つの質問」が使われている (文献7 P110)。

- 1、今回〇〇 (外来受診、入院、栄養指導来室、など) をされた理由を教えてください。
- 2、そのことについてどのように考えて (思って) おられますか？
- 3、そのことのどんなところが不安ですか？
- 4、どんなことで困っていますか？

##### 2) 問題への気づきを援助し、関心を高める

質問することによって医療者が患者の思いを知ることができるのと同時に、語りだすことによって、患者の側も無理なく意識せずに問題に気づいたり、関心を持ったりできる。それは問題と自分との関係を見直す作業であり、「糖尿病とは」という一般概念から、自分にとってこの糖尿病は、という思いが生まれ、いずれ考え方そして行動の変容へと導いていこう。

##### 3) 感情的体験をした機会を見逃さない

例えば、重い合併症の写真をみた、悪くなってしまった患者さんの話を聞いた、という機会に、「驚いた」「怖いと思った」などの感情的体験をすると、それは紙に書かれた単なる知識ではなく、生きた経験となり、考えや行動を変えていくきっかけともなる。一方、「怖い」という感情は、回避 (逃げ出す) へとつながることもあるので、「今変わ

ればなんとかなる」という希望を伴う体験であることが肝要である。

##### 4) 治療の必要性和有効性に関する情報を提供する

上記のような体験から、態度の変化が見られた場合に、必要な情報を提供する。質問し、答えるというプロセスを経て、医療側は、彼/彼女が療養を避けていた重要な考え方を理解し、患者さん側は自分の考え方が誤っていたことに向かいあい出さだろう。このタイミングで、一般的な知識情報の伝達を試みる。

##### 5) 特に重要な点

このステージにおいて、患者さんは「気づき」「感情的体験」をおこすが、あるいはなかなか変わらない、じっととどまり続ける場合もある。そこで、治療者としてどれくらい時間とエネルギーがあるか、方法や技術を身につけているかを振り返りつつ、可能な範囲で、時間をかける、待つ、ということを知るべきである。そしてキーとなる人物の支援 (多くは家族) を求める。変化はゆっくりであり、行きつ戻りつするが、自分が介入を止めると患者も進むのを止めるのである。最も重要なことは、強固な信頼関係 (ラポール) を築くことである。患者が医療者を、頼り甲斐があつて叱ったり罰したりしない、よく話を聞いてくれる、そして信念を持った人物だ、と判断すれば、可能性は広がる。

#### B. 熟考期

《6か月以内に行動を変化させるつもりがある。(勧められる療養を) していないが、始めようかと考えている。まだ迷っている》

前熟考期が未だ迷ってもいないのに対して、変えようとは思っているが、踏み切れずに迷っている、様々な一般情報を見たり聞いたりして、したほうがいいのか、と思いつ始めている段階である。その一方で、今の生活が、楽しかったり気楽だったり習慣化していて、これを変容することへの抵抗・不都合も強い。本当に変化が必要・有効なのか、という疑いもある。すなわち、行動を起こすことの利益が、未だその不利益や抵抗を上回らず、行動変容を引き伸ばしたり先送りしたりしている段階である。

#### Don't：このステージではいけない関わり方

##### 1) 患者のアンビバレンスに警告を発したり、批判を加えたり、無視したりしてはいけない

ある対象 (この場合は糖尿病療養) に対して、したい、始めたいという思いと、したくない、始めたくないという逆の思いとが同時に存在する (アンビバレントな) 状態である。「おやつをやめようとは本当に思っているんですが、美味しそうなものをみるとつい」……というような発言に

対して、「いつもいつもそんな言い訳をして」というような警告批判をしたり、あいつものこの人の言い訳だ、として無視して他のことを話題にしたりすると、変化への芽を摘むことになる。

## 2) 合併症の怖さを強調し、“脅し”てはいけない

従来の方法では、「迷っている」患者に行動変化を迫るときには、命令/強く勧告するか、このままだと怖い合併症がおきますよ、という風に脅すかであった。しかし熟考期の患者さんは、怖い、嫌だ、知りたくないと避けていた「前熟考期」を通り過ぎたばかりなので、ここで怖さで脅すと、脱落してしまう可能性がある。また、合併症が現実のものとなるのは、実は何年も先のことであり、実感が湧きにくい。さらには、仮に怖さが引き金となって治療に取り組んだとしても、あまり長続きしないだろう。むしろ、脅しの会話が「ある種の“しこり”」として残るのではないだろうか（文献7 P117）」

## 3) “Yes, but syndrome” に巻き込まれない

熟考期の患者さんに具体的なアドバイスや勧告を行った時に往々にして見られる反応であるが、

「食事療法を始めようと思うが、なかなか始められませんか。」

「そうですか、まず主食を計量してみてもいいですか？」

「そうですね、それもよさそうだけど、毎回毎回は無理だし、社食じゃねえ。」

「最初何度か計量すれば、あとは目分量でもいいですよ。」

「そうね、でも（Yes, but）どうせだんだん緩んじやうようで……無駄そう。」

このような状態に陥ると、結局は物別れに終わる事が多い。さらに強引に押そうとすると、さらに引かれる。「今日はじゃあ主食の話はおいておいて、また次回考えましよう。」と話題を変えることである。

## Do：このステージで勧められる関わり方

### 1) 迷いだしたことを評価する

前熟考期では、ひたすら逃げて避けてきたことに対して、どうしようか、と迷い、考え始めたこと、取り組んでみる姿勢が見えたことは大きな進歩であるとして、まず評価する。

### 2) 価値と障害とを明確にする→決断バランスシートを作成する

迷っている、とは、得られる利益（価値）＝行動を変える方が良いとする考え（Prosという）と、不利益（障害）＝行動を変えないほうがよいとする考え（Consという）

との、対立の中で迷っているということである。この決断バランスが、行動を変えるほうへ傾けば、変容が始まる。熟考期で有効なのはまず、ProsとConsとを明らかにする事自体である。重要な点は、一般的な言い方で羅列するのではなく、患者さん一人一人の個別的事情を、患者さん自身の言葉で語っていただくことである。それをもとにProsとConsとを書き並べた「決断バランスシート」を作成する。それにより、考えが整理され、漠然とした変化への抵抗感、気が進まないという状況が、より具体的内容となる。その事象ひとつひとつについて、対策を考える。シートをみながら、利益を強調しつつ不利益を消去していくが、コツとしては、抵抗の強い順、あるいは重要だと思われる順にならべておいて、変えやすいもの、効果が出やすい（医学的に証明しやすいもの）から解決していくようにする。

### 3) 個人に即した情報を提供する

この段階にいたったら、一般的な知識情報から、その個別の患者さんのおかれた状況、このままのコントロールで推移した場合の将来・合併症進展の予想、それを予防するために何ができるか、について情報提供する。DCCT、UKPDS、Kumamoto Study（「治療総論」の章参照）などからは、長期的な合併症予防とHbA1c値の意味が導かれる。今まさにある高血糖は、短期的なβ細胞機能、血管内皮障害、酸化ストレスなどに影響する、などについても情報提供する。

### 4) 家族や他の患者の影響

変化を考え始めたときに、家族やほかの患者のアドバイスや行動は特に影響が大きい。迷っている患者さんが、「インスリンってそれほど痛くないし、確実に血糖は下がるし、いいですよ。」と他の患者さんからアドバイスを受けることは非常に有用であろう。

### 5) とにかく「参加」してみる

インスリン注射器に触ってみる、試し打ちしてみる、糖尿病食を食べてみたり、バイキングで自己選択してみる、楽しそうに運動している他の患者をみる、などによって肯定的なイメージがまし、陰性的なイメージが軽減する場合がある。ただし、熟考期のなかでもかなりProsが増えてConsが減ってきた時期に行うべきであるのと、無理やり強制的に行う姿勢ではだめ、というところがポイントである。

※前熟考期から熟考期への移行時には、まずProsが大きく伸びる。「意味がある」と思えることが「迷いだす」「関わろうと思う」ための必須条件である。そして熟考期からさらに進むためには、今度はさらなるConsの減少を伴わなければならない。迷っている段階から実際の行動にうつるときには、さらに抵抗が減ることが必要、という意味である。

## C. 準備期

◁1か月以内に行動を変化させるつもりがある。まだしていないがすぐに始めるつもりがある/少しずつ近づけていくつもりがある。≫

望ましい行動を始める決心ができた状態である（ただしある1つの行動、食事、内服、運動、インスリン、ほかどれか1つについて）。さらに、実臨床では未だ望ましい基準には達していないが徐々にそれに近づけていこうとしている場合も準備期に含める（文献19 P127）。糖尿病における食事、インスリン注射などの行動は、ある程度学習しなければ始められないし、その種類は複数多岐に渡るため、単に「決心した」だけの段階ではなく、行動期にはいるための「助走期間」（やり方をまず学習している段階）をここに含める。

この時期の患者は、ProsがConsを上回り、決心ができた状態であり、具体的な課題や目標を明らかにしていく時期である。自分なりに、小さくても意識的な変化を起こしつつあるが、まだ望ましい行動には達していない、次の段階（行動期：Action）に対しての準備（Ready）段階である。

しかしながら、まだためらいもある。自信がない、本当にできるかどうか不安もある。失敗するかもしれないと心配している。うまくいかなければいつでも撤退しようとする。したがってそれ以前の段階（前熟考期・熟考期）へ（後戻りする）ための「準備」段階ともいえる。たとえば、SMBGを開始したが、痛くてとてもだめだ、となる患者など。

Don't：このステージではいけない関わり方

### 1) 決断を無理強いしない（「エンパワーメント」の項参照）

できる限り決断は自由意思で、本人の「必然としての」選択であるべきである。自分で決断した事こそ長続きするし、管理の中心は自分であり、その結果には自分が責任を負う、という思いが不足すると、うまくいかなかった時や辛かったとき、提案（指示）した他人のせいにしがちになる。「だから私はやりたくなかったのに……」などの表現は単に治療効果のことを言っているだけではなく、指示した我々との関係性や信頼性に言及している（文献7 P128）。

本人のなかでProsがConsを上回り、必然的な決断が起こることが原則であり、そして決断は「終わり」「あがり」ではなく、そこから「始まり」であり、そこから本人なりの問題解決努力が必要となる。

### 2) 小さな行動変化を不十分だと言わない

ちょっとした変化を患者が報告したときに「それくらいではあまり足しにならない」「その程度ではまだ血糖は下がらない」等と言わないようにする。そのような言い方はせっかくの変化への芽を摘むことになる。この段階で重要なことは、「量的変化」（どのくらい効果的な変化がおこったか）ではなく、「質的变化」（しない→する）である。

### 3) 非現実的な目標を立てない

患者が変化を始めたからとして、「じゃあ、明日からご飯を一回150gにして、おかずのタンパクは2単位ずつにして、間食やめて、1時間一万歩歩きましょう」などと、患者の能力や置かれた状況を見殺しした目標を提示しない。変化のスピードに留意する。

### 4) 大まかな行動目標を提示しない

「もっとカロリーをへらしましょう」「食事療法を頑張りましょう」「運動量を増やしましょう」などといった曖昧な行動目標を提示しない。このような提案には患者は「わかりました、がんばります」と応じ、結局何をどうすればいいのか分からないままになる。次のセッションの時に評価出来ない。

### 5) 行動を促進する手段としての「罰」は原則として用いない 例えば、〇〇しないならもう診てあげないよ、など。

Do：このステージで勧められる関わり方

### 1) 決断を援助する

患者が自分の意思として選択し、決断すること、「するかしないかは自分の意思で決定できる」と思える事が重要である。医療者としてできることは、「だれもあなたに強制できない」ということを保証しつつ、一緒になって考え、Prosを増やしConsを一つでも減らしていくことである。

### 2) 糖尿病教室に入る/糖尿病教育を行う

この段階に至れば「知る」ことがProsを増やしConsを減らすことにも有用となってくる。患者の行動変化のところで障壁となっている誤解や思い込みを訂正し、欠如している知識を増やすような療養指導内容が求められる。そのためには患者のNeeds（なにを必要としているか）を知る必要がある。糖尿病教室は、単に講義形式の集団指導ではなく、患者が参加し、共同で作り上げていくようなものが望ましい。

### 3) 段階的に目標設定をする

これはDon'tの3)の裏返しである。しくじったり、できない、無理だと思ったときに熟考期や前熟考期に後戻りすることになる。具体的で到達可能な目標をまず設定する。そして、できたことについて評価する（褒める・報酬を与える）などの行動学的方法を用いる。例えば食事療法では、小さなステップから始める。「主食を減らす」というような漠然とした目標でなく「まず毎日夕食のときだけでも主食を計量してみる」など、その時の患者にとって到達可能なものとし（その結果が小さくても）、あとで検証できるようにしておく。もしそれも達成できなかったら、さらに小さな

目標を設定し直す。小さな行動変化を強化し、増幅し、連続的に新しい行動を形成していくことが重要である。

#### 4) いつから開始するか決める

決断したら、いつから始めるか、どのように始めるかについて、具体的な決断を援助する。今日帰ったら、明日から、次の会議のときから、今度夫と話し合いをして、など。

### D. 行動期

《望ましい行動（基準となる行動）を行っている、ただし、その行動を始めて6か月以内である》

準備期の部分で述べたように、糖尿病セルフケアにおける「基準となる望ましい行動」は多岐に渡る。したがって「それを行っているか」どうかをどのように定義するかは、難しい問題である（行動目標にいくつか条件があったり、個別的要素もあることが、この変化ステージモデルを糖尿病に応用する上での大きな問題点である）。そこで、石井らは次のような、一般的な行動基準を用いるとした（文献7 P140）。これらなら個別化された具体的なプランについても実行できているかどうか評価可能である。

食事療法／医師や栄養士から勧められた食事（望ましいカロリー量と食品バランスで食べていること）を摂っている。

運動療法／糖尿病治療のための運動（例えば一日60分以上歩くことを週3回以上）をしている（医学的な制限がある場合は理由を付記）。

血糖自己測定／設定した回数の血糖自己測定をしている。

経口血糖降下薬／設定した種類と回数の服用が時間通りできている。

インスリン自己注射／設定した種類と回数の注射が時間通りまた正しい方法できている。

一方、「失敗」の定義についても、禁煙なら「一本でも喫煙してしまった」こと、と単純に定義できるが、糖尿病セルフケアにおいては、たとえばどのくらいのカロリーオーバーを、何回ほどすれば、実際にHbA1cに影響するか、などの推定は困難であるから、科学的に明確な定義はなされていない。ただし、ステージ分類/決定があまりに煩雑になるのを避けるため、少数回の失敗を逸脱（Lapse）、失敗を常習的に繰り返す場合（後戻り）を再発（Relapse）として分けて考える。

「行動期」が「6か月以内」、と規定される理由であるが、これは嗜癮治療プログラム研究（喫煙、麻薬、飲酒）において、嗜癮物質のいずれかを問わず、再発の2/3は3か月以内におこる・節制（成功）率は6か月まで低下し続けるが、6か月をすぎれば低下は緩やかになる（成功率が下がらなくなる＝再発しにくくなる）ことが示されているからである。また、

日本人の生活を考えると、夏（梅雨から猛暑、祭り、お盆）、冬（雨や雪、正月）という半年ずつのめぐりが、食事・運動にとっての障害という観点からも、意味があると考えられる。

Don't：このステージではいけない関わり方

1) 糖尿病に関して十分な知識を得たと安心しない、知識だけを与える教育をしない

（準備期から）行動期では、もちろん十分な知識情報を与える必要があるが、知識だけ、を与えると、「理屈はわかるができるかどうか、不安だ」という反応になりやすいし、一般的な情報だけでは行動変化に繋がりにくい。議論したり計画したり、その個別の状況に応じて具体的に実行してみ始めて実感がわく。

2) 「行動期に入れば大丈夫」と安心しない

この段階では実際に行動しており、続けられるという信念も高まっているが、Pros-Consのバランスは結構危ないということを忘れない。患者の態度、行動として表に出てきているのは肯定的姿勢であるが、否定的考えもなお多く残っているとされる。些細なことで否定的なほうへひっくり返る可能性も高い。インスリンをきちんと出来ていた患者が一度低血糖を経験して継続できなくなったり、食事を守っていても1回の会合などでつい食べて（逸脱）、我慢が切れる（再発）などということはよく経験される。特に入院患者の場合、環境的に我慢しやすいので行動できている、といったケースも稀ではなく、実生活の中で刺激に対処していけるかどうかは未知数である。実際に行動が始まったこの時期こそ、逆説的に、最も後戻りが起こりやすいといえる。

3) すべての療養行動がいつせいに行動期に入るとは思っていない

前述。

Do：このステージで勧められる関わり方

1) 参加型、実習、生活密着型の糖尿病教育をする

例えば糖尿病教室で、Don't 1) に述べたように知識情報のみ与えるような方法だけ行っても、それはなかなか「自分もできる」という自信にはつながらない。準備期同様バイキングで実際に選択してもらって評価をする、脈拍を取りながら実際に歩いてみる、練習機器を用いてインスリン注射の実習をしてみる、などが効果的である。

2) フィードバックで行動を強化する

新しい行動が始まったら、その結果を「フィードバック（振り返り、評価する）」することが継続にとって重要である。特に行動が始まった当初の患者さんはそれが

どのくらい効果的かを気にしている。大切なのは、「行動そのものを評価する」、すなわち、その結果どれくらい実際に血糖が改善したかは二の次として、まずは「行動が変えられたこと」、例えば食事療法が生活の中でどのくらい行われたか、とりあえずインスリンはきちんと打てたか、などを評価し、ねぎらい、できているなら賞賛することが大きな支援になる。そしてもし、結果としての血糖改善が思った通りになっていなかったら、治療法の再検討や強化、経過観察などについての見通しを患者と話あう。結論を急がず、患者にまずは「この結果についてどう思っていますか」、と尋ねる（エンパワメント参照）。

### 3) 問題解決技術の訓練を行う

実生活でのいろいろな障害は想定内、及び想定外に起こる。予め具体的に対策をたてておく。学校や職場で、自己測定や自己注射を行う場合の周囲への説明、低血糖への対処、時間通りに食事ができない場合、訓練や競技スポーツをする機会、シックデイなど（詳細は次項に譲る）。

### 4) 再発過程を教育し、再発予防訓練を行う

先述のようにこの時期（行動変化6か月以内）は最も後戻りしやすい時期といえる。この時期に再発についての知識情報を教育し、どうすればそれを避けられるかについて具体的な予防策を学習すべきである（詳細は次項に譲る）。

## E. 維持期

《望ましい行動（基準となる行動）を行っている。その行動が始まってから6か月を超えている》

この時期は、セルフケア行動が生活の中に溶け込んでほぼ習慣化した段階といえる。いちいち計量しなくてもほぼ的確に食べられる、あるいは運動も一日の生活のなかに一定時間を組み込まれ、天候やその他の状況にも対処できる。場合によっては、「良い血糖値を維持したい」という目的・動機を忘れるくらい、食事運動が習慣化し、「続けることそのものが目的になっていることもある」し、自信・自己効力感も高まっている。

一方で維持期といえども「固定した状態ではない。1つ（いくつか）の療養行動について後戻り（失敗や再発）しないように戦い続けている」「極論すれば毎食毎食で失敗や逸脱が起こりうる」

毎日毎日同じことを行うのは「退屈」だし、毎日毎日になれば成功することが当たり前となって強化されにくくなる。そこで「もう一度気持ちを盛り上げさせる（booster）必要がある人もでてくる」～Maintenance is not a static stage～（文献7 P150）したがってこの時期には、実際の症状、血糖値、HbA1c、周囲の反応や援助、そしてQOLといった「結果」が強化にとって重要になってくる。

Don't：このステージではいけない関わり方

#### 1) 維持期に入れば大丈夫と安心しない/マンネリ化しない

半年続けば一年は続くというデータ、経験はあるが、その後も大丈夫とは保証されない。飽きてきた、何も変わらない、という場合には目先を変えてみる、方法を少し変化させる、新しい挑戦もしてみる、などが必要となる。

#### 2) HbA1cや血糖値の結果だけで安心や批判をしない

HbA1cはすべての療養行動の度を反映するものではない（C. セルフケアに影響する因子、ローカス オブ コントロールの項参照）し、患者がどう感じているかを示すものでもない。なんらかの逸脱・再発があれば、HbA1cは上昇してくるだろうが、しかし血糖悪化の理由としては、内服薬の二次無効、重大なストレス、別の疾患合併などがあるかもしれない、また療養行動が後戻りしたことへのつづきにならない理由があるかもしれない。

#### 3) ほかの療養行動について見過ごさない

行動期と同じで、1つの行動が維持期にはいったからといって、ほかの行動も維持期であるとは限らない。しかしある行動が安定すれば、また次の行動に挑戦するチャンスが生まれる。

Do：このステージで勧められる関わり方

#### 1) 行動期で行われていたことを継続する

フィードバック、問題解決技術の訓練、再発過程の教育と予防訓練、といったことを継続する。行動期よりはConsが減少し、誘惑も受けにくくなり、経験も蓄積されるが、実はProsや強化要因も少々減少すると考えられる。

あるいはそれは、習慣化、止める理由がないから続けている、という状態かもしれない、したがってやはり「行動とその結果を結び付けておく」作業が必要である。先に述べた症状やHbA1cがどう変化しているかなどについて、話あい続ける。

#### 2) ライフイベントへの対応/ストレス対処

維持期において急な混乱をきたす場合、引き金としてライフイベント（進学・就職・結婚・引退ほか……次項参照）が挙げられるが、中でも特に、重大な対人関係での葛藤や近親者の発病や死などは、Severe personal stressor event (SPS) と呼ばれ、重要である（詳細は次項に譲る）。

#### 3) 家族（あるいは重要な他者）の理解と応援

望ましい行動を維持するにあたり、家族のサポートが重要であることは論を待たない。あるいはこの時期に患者の会などのサポートグループ参加も好ましいとされる。

## 4) QOLに関する質問をする

QOLについては先述したが、それは生活の質を表現し、負担の少なさを示すとともに、治療への実行度を高め、よりよいコントロールをもたらすとされる（図15-1参照）。中でも運動療法など、「やって楽しい」という感情は継続の力となる。

## 5) 疾患の合併（悪性腫瘍など）に注意する

この時期急に血糖コントロールが悪化した場合、他疾患の合併の可能性を見落としてはならない。特に高齢者においては悪性疾患の合併に留意する。

## F. 再 発

《やっぱり止めた、と、「前熟考期」の振り出しか、あるいはせいぜい「熟考期」の状態に戻ってしまう》

維持期は、治療効果が時間とともに薄れていく段階であり、また新しい学習が起こる機会でもあり、試行錯誤の連続といえる。ここで「後戻り」(再発)を起こさないよう予防することが非常に重要であるが、行動期で述べたように、問題行動が一回おこることを逸脱(Lapse)、問題行動が繰り返されもとのレベルに戻ってしまうことを再発(Relapse)と定義する。再発してしまうかどうか、それは、最初の一回の逸脱が起こったまさにその時が分岐点となる。その1回の出来事から、一方の道は問題行動へとつながっており、もう一方の道はそれを学習の機会として行動変化の成功へとつながっている(逸脱におけるMarlattの再発予防理論 文献10)。

そこで、逸脱→再発の過程(行動連鎖)について分析し、引き金、環境、その場面に至る状況、本人の考え方(認知)、対処法の有無といったことから学ぶべきである。これはやはり嗜癖(Addiction)の研究からもたらされたものである。喫煙、麻薬、飲酒などその種類が異なっても、再発の過程は同じような経過をたどるとされる。

## 1) 高危険度状況(high-risk situation)

望ましい行動を継続していくとき、その期間が長いほど、より大きな自信が持てるが、その自信を脅かし、逸脱の可能性が高まる場面を高危険度状況という。

## ①陰性的な感情状態

不満、怒り、不安、憂うつ、退屈、などといった気分状態が逸脱の要因となる。何かに失敗してイライラしているとき、つい食べてしまう(飲んでしまう、吸ってしまう)、など。

## ②対人間の葛藤

比較的最近の家族、夫婦、友人、仕事上の相手や上司・部下、との関係への不満や怒りなど。

## ③社会的圧力

他者から甘いもの(タバコ、酒、クスリ)を勧められる、

強いられるという直接的な場面と、他者がそれを使っている(食べている)ところを見てしまう、などの間接的な場面がある。

## 2) 高危険度状況に出会った時が分岐点

たとえば、イライラしたとき、あるいは人に甘いものを勧められたとき、「医者に止められているから」といってきちんと断ることができれば逸脱の可能性は少なくなり、そして適切な行動を維持しているという自信(自己効力感)を持つことができる。

一方、対処する方法がわからない、気がついた時にはもう遅かった、などという場合、その場を凌ぎ切れるという気持ちが弱くなる(自己効力感低下)。また、ちょっとだけ、一口、一本、一杯だけでも口にすればこのストレス状況を解消できるという誘惑に駆られる(「結果の期待(値)」の発生・増大)。

このような状況で最初の失敗(逸脱)が起こる。この原因をどう考え、どう反応(対処)するか、という反応形式(「ルール違反効果」：違反した、という事態が自分にどう影響するか=それについて自分が心理的・行動的にどう反応するか)によって、その後の全面的再発にいたるか否かが決まる。

## ①認知的不協和

ある個人が、その考え方や信念、決心と異なる行動をとった場合、そこに葛藤が生じるが、それを軽減する方法として違反した行動をかえって継続・正当化してしまうことを認知的不協和という。例えば我慢していた甘いものを一口食べた人が、それによって生じた罪悪感を振り払うためにまた甘いものを食べてしまう、あるいは、「甘いものも楽しんでいるほうが自分らしい」というふうに信念を変えてしまうなど。

## ②原因の帰属

先のローカス オブ コントロールの考え方と同じであるが、逸脱の原因をどこに求めるか(見出すか)によってその後の行動様式は変化する。逸脱が自分の個人的弱さだ、と考えると有効な対処手段を考えることも諦め、降参することになり(例えば、私は意志が弱いから、という患者さん)、これは全面的再発に至る可能性が高い。一方、「今回の状況ではやむを得なかった」、と考えれば、それは「では次からはどう対処するか」というふうに考えられる。

## ③最終的な要因～対象物の効果

当然ながら、逸脱した(甘味をたべた、一本吸った、一杯飲んだ)その効果が快適(快楽が大きい)なら、それを続ける可能性が高まってしまっただろう。

## 3) 隠された先行要因～バランスの悪いライフスタイル

高危険度状況が再発への引き金であることは理解されるが、実はそれに先行して、バランスの悪いライフスタイルというものがあると、患者さんは、より高頻度に危険と遭遇すると考えられる。すなわち、すべきこと/煩わしいことと、と、したいこと/楽しいこととの釣り合いが不均衡を起こしていると、すぐに満足感が得られるものが欲しくなり、それを合理化したり、無意識のうちにそれに近づく（喫煙席に座る、ケーキバイキングの店の前を歩く）ような行動を自らとることになり、高危険度状況と遭遇する頻度を上げると考えるのである。

石井らによれば、糖尿病療養において、まず一回の逸脱のきっかけは、食べ物を見た、出されたなどが37.9%、他者が食べるのを見たが16.1%、外的誘惑がなくて欲しくなった、自分へのご褒美と考えたが12.2%、単純な空腹感が10.4%であった。そして、それによって「逸脱した」患者が67%、「回避できた」患者が33%であった。また、逸脱のきっかけとなりうる状況としては特別な機会（冠婚葬祭や宴会など）が83.6%、それ以外の外食75.0%、日常生活場面54.7%（複数回答）で、統計的に差が有意であった、としている。さらに、数回の逸脱から再発に至るもの75%、一回の逸脱で再発したものは25%なので、糖尿病の食事療法における再発は、その四分の三が何度か逸脱を繰り返すうちにだんだんと自己正当化などがおこると考えられる。

以上から、再発予防のためにはつぎのような点に留意すべきである（再発プログラムの詳細な要点については成書（文献19ほか）を参照）。

## 1) 再発予防特有の戦略

## ①高危険度状況を認識する（セルフモニタリング）

問題行動の記録をとる、例えば過食した時間、内容、そのときの状況、その前後の気分など、そしてそれにどう対処したか、などを記録する。それをまたあとから分析することで、個人的な高危険度状況やその対策について考える。

## ②自己効力評価

いろいろな高危険度状況の例を予め示し、それを乗り越えられる自信がどの程度あるか回答してもらう。それによって最も注意すべき状況やきっかけを発見しておく。

## ③状況対処能力検査

いろいろな高危険度状況の例を予め示し、そのような状況に出会ったとしたら、どのように対応するかを記入してもらう（文献7 P184）。

## ④対処法の訓練

高危険度状況を同定できれば、まずはそれを避けることである。しかしそうできない場合も多いので（運動療法における天候や折り合いの悪い上司など）、予め対

策を立てて訓練を行う。

解決の訓練としては、他者に学ぶ、リハーサルを行う、治療者がフィードバックする、自己暗示をかける、など。

ストレス対処として、筋肉弛緩法、瞑想、軽い運動、などのリラクゼーションや、気分をコントロールしてその場をコントロールできるという気持ちを持つなど。

「結果への期待を高めないためには、予め逸脱の短期的効果（美味しい甘いものなど）とそのあとに訪れる健康被害について教育する。

## ⑤ルール違反効果の修正

もし上記のような準備をしても逸脱が起こってしまった場合、失敗した場合にこれをどう捉えるか、を訓練する。失敗したときの理由を、弱さであるとか、欠陥であるとか、罪であるというような個人の性格や特性に求めないこと、そうではなく、今回の出来事は、ただ1回の連続性のない失敗であって、やり直すことができないような大失敗ではない、とふうに、見方を変える（認知的再構築法）。

## ⑥思い出すためのカード

一度失敗したときの状況から対策を思い出すためのカード（備忘録）を作っておく。

## 2) 一般的なセルフコントロールの戦略

高危険度状況に出会わない、巻き込まれないようにするため、ライフスタイルにおけるバランスの回復を考える。

## ①よいことの「中毒」になる

たとえば水泳、ジョギング、瞑想、リラクゼーション、サイクリングなどなんでもよいので楽しく行う時間を作る。

## ②代替物（行為）で楽しむ

買い物、マッサージ、音楽鑑賞、ドライブ、そのほか問題行動とは異なることで日常の義務感からの開放を試みる（ただし、この代替行為がまた嗜癖になる危険性はある、特に嗜癖になりやすい人の場合）

## ③刺激統御

単純に目の前からなくす、避けて通る。手近に甘味を、タバコを、酒を置かない。

## ④客体化する

「どうしても酒が飲みたい」「甘いものががまんできそうにない」、と表現するのではなく「そのような自分が居る」と表現する。そうすることで、抗し難いという思いから少しだけ開放される。

## ⑤「最後の砦」あるいは「土壇場の方法」

とにかくその場を去る、逃げだす、という方法。タバコを吸っている人からとにかく遠ざかる、宴会を退席する、など。

## ⑥より深いレベルでの生活習慣の修正

一日の生活の行動記録をとり、上述した「行動連鎖」や感情の変化を調べて、時間かけた修正を行う。

## 4. エンパワメント

糖尿病教育においては、知識や技術を一方的に教え込むのではなく、患者が日常生活で遭遇する多彩な場面で、適切な選択ができ、自分から困難な問題を解決していけるような能力と自律性を育てていく方向が推奨されている。これがエンパワメントと呼ばれる考え方である（エンパワメントという言葉にはもともと、「パワー～権限を移譲する」という意味がある）。

### A. エンパワメントの実践

「患者が糖尿病を管理する」、ということは「患者に疾患と自身の身体や病態に関して責任が生じる」ということである。それは次の3点に集約される。

**選択**…治療効果に最大の影響を行う選択は、日々患者が行う、食事、ストレス対処、血糖測定、薬物の定期的使用など。

**管理**…疾患の管理は患者自身が行う。どの程度のコントロール状態にするかは患者が決定している。

**結果**…患者の選択や管理に伴うリスクや健康結果には患者自身がその責任を負う、医療者がそれを共有することとは出来ない。

それらを含めて、糖尿病は病気を持つその人自身のものである。たとえば、選択や管理をしていなくても、糖尿病になったことに気づいていなくても、あるいは、気づいていても否認して加療していない、という状況だったとしても、すべての結果は患者にもたらされる。患者は「医療者の指示に従うべきである」という役割から開放されると同時に、糖尿病以外の人生生活と同様に糖尿病療養についてもまた、自分で組み立てて責任を負うことになる。

一方で、我々医療者も、患者の糖尿病の管理・健康結果（血糖値やA1c、合併症の発症進展ほか）のすべてに責任を負っているという呪縛から解放される。しかし、そこには新しい役割がある。それは患者が上記3つの責任を「遂行していけるように援助する責任を持つ」ということである。お互いがその責任と限界とを認識し、それに基づく関係が成立したときに、より協力的で、満足のいく医療ができるだろう。

「糖尿病エンパワメント」は単なる権限移譲ではない。むしろ責任の所在の分担化である。特に、この概念で重要な裏付けとなるのは、「患者と治療者との人間関係」である。エンパワメントを実効あるものとするには、我々の態度の変化だけでは不十分である。我々は押し付けはしませんから、あなたが自主的にやってください、

というある種の「見放し」になってはならないし、あなたに力を与えます、力を引き出します、というおせっかいでもない。

1) 1つの原則：エンパワメントはストーリー（物語）を書き直す

「教科書的な糖尿病」、それは、例えば「インスリンの作用不足によって、慢性的な高血糖を始めとする種々の特徴的な代謝異常が起き、それによって特徴的な急性期症状や、特有の慢性合併症が起こる」云々、といえる。しかし、敢えて言うならば、個々の患者さんは、そのような「教科書の定義」を体験しているわけではない。「現実の糖尿病」とは、個々の患者が体験している糖尿病、その患者の「物語」である。

「Narrative (Based) Medicine」とは、1990年代後半から提唱され始め、当初「Evidence Based Medicine」～自然科学的アプローチへの対立概念として「人間の人生の物語を診る臨床」として発展してきたが、2000年台にはいり、オックスフォード大学のRita Charonらによって、さらに「患者中心の医療」「物語能力を用いて実践される医療」と語られ、「病の物語を認識し、吸収し、解釈し、それに心動かされて行動する能力」が物語能力であり、医療者が身につけるべき基本的能力であるとされた。時の流れの中、とあるひとりの、個別の人間が、特別な事態・関係性・構造（プロット）をもって語られる・経験されること、「それ（糖尿病）とともに生きる」人生そのものである。もしも糖尿病の療養がうまくいっていない（開始されていない、も含め）とすれば、それはその患者さんの、このようなストーリー（物語）の中に意味がある。そこで、我々は、このストーリー（物語）を傾聴し、精密に捉え、共感した上で、より良く明るいものに「書き直す」ということを患者とともにやっていくことが、エンパワメントの原則である。石井らはこれを「糖尿病なんか大嫌い」が「そうでもない」に変わる、「できない、無理」が「なんとかなる、助けてもらえる」に変わってゆくことである、と述べている（文献7 P220）。

※以下の5つのステップについては、別の観点（変化ステージ）からすでに述べられている。前項について、それを「自己決定」という立場から遡及するといってもよい。

#### ステップその1：問題を特定する

2) 複雑多岐にわたる糖尿病というストーリー（物語）のなかで、その療養になんらかの齟齬をきたしているとすれば、我々はまず、「そもそも問題・障害はどこにあるのか/何なのか」をまず読み解く必要がある。事件の概要や被害者のことがあいまいでは、「犯人」は推理できない。そこでまず、

「糖尿病やその治療に関して、あなたが最も難しいと感じていることはなんですか？」

という、一般的な質問からはじめる。表現の仕方はその場その場に応じてそれぞれであろうが、要は「うまくいかない」「食事や運動の仕方がわからない」「つい食べてしまう」「運動は時間がない」「薬を飲み忘れる」といった問題の表面ではなく、その根底にある問題-原因を明らかにする必要がある。それらを見つけていくには「時間と好奇心を必要として」いる。つまり、「あなたはなぜそう思うのだろう」、「あなたはなぜそう思うのだろう」、そのような質問を繰り返すことによってしか、問題の根底には至れない。その患者さんの物語にリスペクトを以て入り込むこと、たとえば、「薬を飲み忘れる」という問題は、たんに不注意なのか、病気を見てもぬふりをしたいという心理的な影を抱えているのか、あるいは仕事で多忙で、あるいは他人に服薬を見られたくない、と思っているのか、飲むと具合が悪くなるのか、……といった「個別の物語」を深めていくことにより、介入する・すべき点や方法が増えて、より本質的な解決に至る（前熟考期～熟考期）。

### 3) ステップその2：感情を明らかにする

ステップ1で明らかになった問題が具体的にありとすれば、そこには様々な感情や「プロット」が絡みついている。「〇〇について、どのように感じていますか（考えていますか）？」

という問いかけが次のステップとなる。問題になる・なっている行動、変えたいと思っている事態に対し、どのように感じ、捉えている/考えているか、それが重要である。

「いや、嫌い、悲しい、こわい、不公平だ」

「どうして自分だけこんな目にあうのか」

「これは若い時に無理をしたからこうなった、仕方がない」といった患者さんのストーリー（物語）の通奏低音となっている想いが、問題を作っているそもその元凶であり、それが明らかにならなければ次のプロセスには進めない。

ところが我々は、特に陰性の感情（悲しみや怒りや不安、本章前述、2.参照）に直面するのが不愉快で不得手だと感じてしまい、つい「目標設定に走ってしまったり」、例えば、できない、運動したくない、という不満気な患者に、それじゃこれを飲んでください、と安易に処方したり、インスリンしかないですね、と押し切ったり、「話題をそらせたり」、例えば、「とりあえず設定は何カロリーといわれたの」と聞き返したり、しがちである。そうではなくて「食事療法が難しいと思っているようですが、そのお気持ちをもう少し聴かせてください。」と正面から感情を聴きだしていく。そうして、患者さんが、「なぜ自分はそんなふうに感じるようになったのか、そう感じることに

よって、行動がどうなっているのか、そう行動することで、結果血糖や健康状態はどうなっているのか」を考え始め、気づくことで、さらに次のステップへつながる（熟考期）。

### 4) ステップその3：行動目標を設定する

これは、現状をどう変えたいか、ということについて、具体的な「ゴール」を心に描くこととされる。患者さんが自分の責任において、目標を設定することになる。我々は、患者さんに「こうしてみたら」「これをめざそう」と指図するのが仕事ではなく、その目標の利益不利益を説明し、理解してもらい、患者さんが自分で決める力を支援すべきである。

「どんなことがしたいですか、どうなりたいですか？」

我々は、患者さんが選んだ目標について、そのPros（利益）とCons（不利益）とを説明する。例えば、「主食の量を減らす」という目標になったとして、Pros（血糖が改善する）、Cons（空腹・飢餓感が強くなる/同席する人に説明しなければならない）などを患者さんと一緒になって考え、患者さんが自分で決めることを支援する。もし、我々が考えている「すべきこと」と患者さんが立てる目標が食い違っている場合（主食を減らすより前に間食を止めるべき）、エンパワメント法では患者の立てた目標のほうを尊重する。目標を設定することは患者の「特権」であると考えなのだ（熟考期～準備期）。

### 5) ステップその4：計画を立てる

目標が決まったら、それに向かう具体的な行動計画を立てるよう援助する。長期的な目標は、例えばゴールも遠大で「ずっと先の話」なのでなんとか出てくるものだが、それにつながるための具体的で目の前において今日から実行すべき方法を特定するのはなかなか困難が予想される。

「効果がありそうな具体的方法について何かいい考えがありますか？」

たとえば「主食の量を減らす」という目標に対して、具体的に、1回何グラムを目指すのか、それが適当かどうか、今日の夕食について、具体的に実行するため主食を計測してみる、など1日のうちの具体的な計画を立てる。できれば、上記目標についての行動計画一覧表をつくってみることも提唱される。「とにかく思いつくことを全部書き出して、そのなかから、患者がやれる自信の大きいものを選択」するのである（一種のブレインストーミング）。

ここで心得ておくべきはエンパワメントの大原則、「他人に言われた方法では、患者さんが行動を変化させてそれを維持する決意に至ることはほとんどない」という点である。計画するような場面で医療者側が助言や提言（指図）を

続けていると、「その通りです、でも私は……」という否定的態度（Yes, but Syndrome）が見られるようになったり、また医療者側との論争や対立を避けるため、患者さんはやる気がなくても「はあ、わかりました」といってその場から撤退したりすることになるだろう（準備期～行動期）。

#### 6) ステップその5：結果を評価する

計画には必ず評価を伴わなければならない。フィードバックすることで患者さんは自分自身の進歩の度合いをあらためて感得し、効果のある行動変化を、良し、と評価するなら、それは維持されるだろう。効果に結びつかない、あるいは当面不可能であったような計画は変更される。

「この目標を達成しようとしたこと/結果から、何を学びましたか？」

表現をもっとくだけたものに変えるなら、例えば、「この間の計画、何割できましたか、自分自身に何点つけられますか、試みてどう感じました、計画することが良い結果にむすびつきましたか？」など。

繰り返しになるが、「必ず具体的に評価（定量）が可能な目標計画にする」という点が重要である。「ご飯を減らす」ではだめで、「主食を○gにする」「間食を2回からまず1回にへらす」「一日にチョコレートを2箱食べていたが1箱にへらす」など。

そうして、成功しているなら、継続するかさらに目標を上げるし、うまくいかなかった場合にはどこに無理があったのかを探索して、再び設定しなおしていくことになる、もちろん、これらも患者さん自身がリードすべきなのは言うまでもない。そうして、評価を通じてまた、各ステップに戻っては、新たな行動変化を決意していくという「ループ」が、エンパワーメントの実践である（行動期～維持期）。

## 5. ライフステージとセルフケアの諸問題

各年齢層の患者への療養・セルフケア指導は、原則的にはこれまで述べてきたことの応用である。しかしその中でも、それぞれ年齢特有の注意点がある。

### A. 就学以前

この時期の患児の特徴は、

- ①自身の症状（高血糖のみならず低血糖も含め）を明確に言葉にできない。
- ②セルフケアの項目はほとんどすべて両親（とくに母親）に依存している。
- ③この年齢の糖尿病の多くは1型あるいは遺伝的なもので、インスリン注射必須の患者が大多数である。

- ④多くの場合血糖は不安定で、低血糖は痙攣を伴うことも多い。無自覚低血糖も多い（文献12）。

熱性痙攣と同様、低血糖での痙攣を起こしやすい体質の患児がある。

- a. 二回以上の痙攣の既往
- b. 0.85U/kg以上のインスリン使用
- c. 全体に血糖が低めになり易い患児
- d. 5歳以下の低年齢、HbA1c8.5%以下

などは痙攣の危険因子と言われる（文献12）。

- ⑤食事・運動の量も一定にしにくい。

そこで、この時期のセルフケア指導の重要点は、

- a. 血糖の一回一回の変動は大きいものだ、と割り切り、長期的な発達成長を見守る。
- b. 良好な母子関係、安定した家庭環境の整備する。
- c. 注意深い観察により、著明な高血糖、重症の低血糖を予防する。

（インスリンの実際の使い方などは、7章あるいは別途成書を参照、文献13）

以下要点を詳説する。

子供が糖尿病であると診断されたとき、両親、特に母親は自分が病を宣告されたように様々な「感情」を抱きつつ「受容」に至る。感情の問題は、この場合患児自身よりも親の問題なのである。（本章前述：2.「受容過程と感情」の項参照）…特に診断されたその時の衝撃や、セルフケア課題の多さ（親子ともに）に対する母親の心理的ストレスや抑うつ感情に注意を要する。

わが子が糖尿病であることを親のほうはずっと否認し続けていては、真の意味の治療はできない。一方、治療が親にとって過重な負担となりすぎないように実際の・具体的な工夫も必要となる（文献14）。

低血糖が言語化できない低年齢患児の場合、親の不安・ストレスも大きく、また、何度も血糖を測定しなければならないことに対する患児自身の怒りや親の罪悪感・苦悩なども取り上げて話す必要が生じるだろう。彼らの心を傾聴し、そういった陰性の感情は自然なものでありやむを得ないものなのだ、と安心させなければならない。

幼児期には、食事や運動の量が不安定だったり、急になか体を使うことを始めたり、さらにはウイルス性の熱疾患なども多い。その結果血糖は不安定になりやすいものである。子供や家族のセルフケア行動を血糖測定の結果だけで評価すると、患児も親も「どうせがんばってもコントロールできない」という態度になってしまう（学習性無力感）。日常生活の中での具体的な情報をよく集め、総合的にインスリン・食事・運動などの戦略を創っていく必要がある。

理解できる年齢に達していたら、ある回のインスリンを注射している最中に、次の回の食事の時間を患児に伝えておくよう親に指導する。

子供の健康な発達にとって、「自尊感情」と「社会適応」とは非常に重要である。自分の仲間、あるいは家族内の兄弟たちと「差別された」と感じないような食事やスケジュール調整をおこなえるよう親に指導すること。

以上のような諸点について療養指導が必要になるが、特に家族全体への「指導」「介入」のタイミングとしては、

- ①まさに診断時、そしてそれから糖尿病患児を持ったことへ適応しようとしている最初の2～3週間目までに、必要なセルフケア技術を教え、これまでのライフスタイルをうまく修正できるように援助する必要がある。
- ②思春期直前。この時期にはまたコントロールの乱れが予想され、予防的アプローチを必要とする（次項参照）。
- ③以下のポイントを抑えること。
  - a. 悪い習慣が身に付く前に介入する。
  - b. 様々な要因によって血糖は変動する、ということを実際に体験してもらう。
  - c. 子供が適切な行動をとるように、親に「正の強化」を用いるよう助言する。
    - ・たとえば、子供の積極的なセルフケア行動には賞賛・褒美（カードやシールを与え、一定量集まったら望みのものと交換する、ある行動、例えばテレビを見る、外出する、ゲームをするなどの行動面での報酬を与える、など）を与えるなどの報償をもちいる方法がある。
    - ・小さな「負の行動」は無視させる（親の注意をひきたいための逸脱行為もありうる）。
    - ・より重大なセルフケアからの逸脱（インスリンをわざと使わないなど）には罰（許されていた特権、楽しみを一時的に取り上げるなど。ただし、事前に子供と約束をしておいて、それに基づくものでなければならぬ）を与える。
  - d. 強化の原則（上記）は、親から子供へ、だけではなく、療養指導側から親へ、にも適用される。
  - e. 患者の親族が、「この糖尿病は遺伝性だ、血筋に問題があるのだ」と、片方の親（特に母親）を責めることがあるので注意する。現代医学では、1型、2型ともに、原因となる一定の遺伝子を特定できている訳ではなく、どちらか片方の血筋のせいにはできないということを、家族全体に説明する（「家族の参加」の項参照）。

## B. 学童期（特に低学年）

この時期は、親に依存し親とだけの共同体の中で生きてきた患児が、学校生活という社会生活に入っていく、徐々に自己管理の責任を引き受けていく時期である。

- ①発達段階によって、患児の病気へ認識・認知能力が変化していくので、それぞれの時期に合った課題を取り上げる必要がある。
- ②患児の自尊心を健全に育成する。

③発症時、あるいは入学・クラス替えなどの各時点で、学校・教師（担任）とよく連繋し、信頼関係を確立する必要がある。

④患児の発達は、年齢だけでは決定できない。セルフケア各項目における責任の所在を、親（家族）からその患児へとそれぞれの患児に合った方法で移行していく（次項「思春期」および7章参照）。

具体的には、以下のような点が挙げられる。

### a. 給食

クラスの人々と一緒に食べることを優先し、その子だけ弁当にしたりしない方がよい。事前に献立を確認し、交換表などで調節する。

### b. 体育

低血糖になりやすい時間帯があれば補食の指導を行う（例えばインスリンが朝・夕であれば、午前中昼前の体育時間などに注意する）。

著明な高血糖なら体育は控えるべきである（空腹時血糖250mg/dL以上で尿ケトン陽性、または尿ケトン陰性でも空腹時血糖300mg/dL以上は運動療法の禁忌となる）（文献15）。

### c. 遠足・運動会

スケジュールの確認と運動量の予測に基づくインスリンの調整、補食や弁当の準備、血糖測定器など物品の管理、緊急時の対応の事前検討などを行う。

### d. 宿泊研修、修学旅行

夜間低血糖に対する注意や準備、緊急時に対応できる医療機関への紹介状などに気を配る。個室での宿泊は避ける（複数の学友か教師と同室に）。

糖尿病患児のためのキャンプなどへの参加による宿泊訓練も重要である。

### e. クラブなどの課外活動

むしろ積極的に参加を奨励し、患児に主体的に目標を持ってもらうよう指導する。事前のスケジュールに基づくインスリンの調整と補食についても考慮する。

## C. 思春期（高学年～ローティーン）

この時期のセルフケア指導の重要点は、以下の3点に集約される。

- ①セルフケアの責任の所在（ローカス・オブ・コントロール）を、いかに親から本人へ移行するか。
- ②この時期は、思春期発来とともにホルモンのバランスが変化し、血糖はコントロールしにくい。
- ③身体的要因のみならず、心理的な要因でも血糖コントロールが悪化しやすい。

### ①について

どこまで援助し、どこから本人に行なってもらうか、という点については、ある年齢に達したから、ある学年に

なったから、あるいは〇〇君もできているのだから、という理由で決めてはならない。

ひとりの患児について、ある課題をマスターしうる身体的能力と、それをやりぬくための認知および精神的成熟度は必ずしも並行しない。また同じ年齢の患児の集団を考えると、すべての子供が同じ能力を持つわけではないことはいうまでもない。

したがって、年齢に関わらず、個々の能力と環境を考慮しつつ、必要な援助を与え続けなければならない。この場合、やはり家族がひとつのチームとして、共同作業をする必要がある。その際、患児も家族も、「思春期の血糖というものは完全にはコントロールできないものだ」という現実的な認識を持つ必要がある。

## ②について

- a. DCCT (7章参照)において、HbA1cを正常範囲に保てた患者の割合は、十代の患者ではより低かった。期間中、強化インスリン療法を行った患者のHbA1c平均は、成人患者 $7.12 \pm 0.03\%$ に対して十代の患者では $8.06 \pm 0.13\%$  (mean  $\pm$  SE) であった (文献16)。
- b. 思春期には、インスリン抵抗性が増大し、必要インスリン量は増える。特に、インスリン必要量が午前3時頃最低になり、逆に夜明け前～午前9時頃には増してくる (血糖が上昇する) 現象 (Dawn phenomenon = 暁現象) が、思春期には大きくなる。
- c. さらに、全身的に成長がさかんになり、栄養所要量とインスリン必要量とが、共に著しく増大し、そのバランスを取ることに困難が生じる。

そこで、この時期のインスリン治療では、生活時間のずれ、パーティや宿泊、特別な運動、急な付き合い間食などにも対応しうるので、頻回注射法 (9章参照) の方が血糖をコントロールしやすい。

栄養指導に関しては、「臨機応変」に、食事とインスリンの双方を調整するような戦略を立てる。発達成長の部分を加味しつつ、また、「社交」「交際」といった問題についても、個々の状況を事前に検討するよう努力する。

運動については、身体運動能力・インスリン感受性の改善という面だけではなく、この時期の患者にとって、肯定的な自己イメージの育成、社交、といった面も大きい。

## ③について

思春期という時期は、身体健康な状態でも、学業・将来・試験・人間関係・恋愛感情・体型・能力ほかでさまざまなコンプレックスをかかえこみ、理想と現実のギャップに対し不安になるものである。まして、糖尿病という嫌なものを抱え、たくさんの (余分な) 課題を課せられ、患者及び家族はストレスからくる怒りや欲求不満を抱いている。さらに思春期発来とホルモン環境の激変により血糖は動揺する。

思春期患者のこういった気持ちに対しては、しっかり、

辛抱強く傾聴し、彼らに共感を示すこと、それがほとんど唯一の対処法である。

家族メンバーに関しては、そういった「陰性感情」を内に溜め込んでいないで外へ表出できるよう支援する。そして、そういうイライラする気持ちは糖尿病そのものに対するものであって、家族メンバーに対するものではないのだ、ということに気づいてもらう。

「このいらいらの原因は息子／母親にあるのではない、糖尿病が厄介者なんだ！」

医療者側あるいは家族から患児へ、「良い質問」をすべきである。良い質問とは、それを通してさまざまに会話が広がっていく「開かれた質問」である。また、ある問題がうまく解決したときに、何がポイントだったかを明確にすることは非常に有意義である。失敗について「何がいけなかったのか」を問いたですより、成功について「どこがよかったのか」をとともに考えること。

それに対し、良くない質問とは、批判するような質問、自分 (親) がすでに答えを知っているかのような言い方で逃げ場がなく答えに詰まるような質問、あるいは「はい」か「いいえ」でしか答えられない質問であり、話の接ぎ穂を失ってしまうものを指す。質問する口調やタイミングや上手に話を聞きだすことについて、批判や問いただしを避けることについて、親への指導が重要である (前述)。

こういった点に留意しつつも、血糖コントロールを行なえるのはやはり自分以外の誰でもない、ということ患児とともに日々確認していく。この時期の療養指導や親の仕事は、血糖コントロールそのものから患児が自分でセルフケアをできるようになるよう協力・支援することにかわってくる (「エンパワメント」の項参照)。それに対し、幼少期から人一倍子供のケアに心を砕いてきた親の中には、いつまでも世話を焼きたがる者もいる。たとえば、親がいつまで受診に付き添うのか、どの時点で患児自身の口から病状を説明するようにするのか……など具体的な項目について、一つ一つ児の人間としての自立成長を促していかなければならない。それはまた、親への再指導という意味もあり、親自身が自分の新しい役割……「青年患者の親」というものを学んでいくことである。

うまくいかないときにはよく患児と話し合い、何が問題か (何が起きているのか、本人は何ができず、何をやる気になれないのか) を詳しく同定する必要がある。その上で、その状況に適合した妥協点や現実的な解決法を患児と共に探る。例えば次のパーティで食べるであろうご馳走のカロリーから追加のインスリン必要量を計算する方法、といった、次の機会にも応用範囲のある、具体的な技術が大切である。

糖尿病に限ったことではないのだが、思春期の課題をやり遂げていくにはやはり精神力の強さを養うことが重要になる。愛、信頼、喜び、ユーモア、不屈、創造性、これらを、一人の大人として、われわれ自身が患児に語れるようになりたいものである。

しかし、思春期の問題は一般の療養指導の範囲を超えることもありうる（不登校・摂食障害、暴力、非行、他）。こういった場合特別な専門家へ紹介することを躊躇してはならない。診療しきれない患者を抱え込んでいると、それがたとえ患者への想いの深さからでも、患者にとってはマイナスになり手遅れになることもある

摂食障害と糖尿病について（診断については文献9など成書を参照）。

この時期の患者、特に女性患者では、摂食障害（神経性無食欲症や、神経性大食症など）の危険を考えておく必要がある。

発症してしまったら、ほとんどの場合専門的治療が必要である。兆候を察知すること、発症を察知すること、適切な援助を紹介することが、療養指導の役割となる（その他は、感情の問題の傾聴と受容、エンパワーメント、家族の参加と援助などの応用であろう）。

特に若年女性患者において、摂食障害にいたる問題が生じていることを早期に察知するための兆候には、以下のようなものがある（文献1）。

- a. 糖尿病性ケトアシドーシスを繰り返す。痩せたいと思うと患者はインスリンをわざと使用しないことがある。
- b. 上記とも関係するが、体重をコントロールしたりむちゃ食いによる体重増加を防止するために、インスリンを使用しないことがある（Insulin purging/Insulin misuse）。この場合HbA1cは上昇する。
- c. 体重増加に対する否定的な感情、過度な心配や不安。
- d. 重症の低血糖を繰り返す。これは、食事を抜いている可能性を示唆する。この場合HbA1cは上昇せず、周囲には気づかれないこともある。
- e. 糖尿病セルフケアがほとんどすべての面でできていない。家族がそう報告することが多い。
- f. 自己測定などで、血糖が極端に変動する。
- g. 思春期や性的成熟の遅れや成長障害。
- h. むちゃ食い、あるいはアルコール多飲。
- i. 家族内の深刻なストレス（児童虐待、性的虐待、両親の不和や離婚など）が摂食障害を生む原因の一つとなり得る。

## D. 青年期～壮年期

この時期の問題は、一人の大人として、社会の中で生きて

いく上で生じるイベントに対処する、という面に焦点がある。

### ①進学・就職

進学・就職に際し、多くの場合糖尿病によって制限を受ける必要もないし消極的になる必要もない。すでに活躍しているいろいろな職種の患者さん事例の紹介なども考慮する。

高所作業、交通機関の運転手や機械操縦などの職種によっては採用されない場合もある。あるいは就職したとしても、危険作業場所や長距離運転などを伴う場合は事前に低血糖への備え・注意が必要である。

### ②交友・恋愛・結婚

若年糖尿病患者は健常者に比べ社交の場に出にくく孤立しており、友人との親密度も低いという報告がある。ライフスタイルの制限から、自己評価を下げたり引きこもったりしないようなアドバイスも必要である。たとえば、患者会や小児糖尿病キャンプなどへのボランティア参加なども有効である。

恋愛に伴う血糖コントロールの変化は、むしろ良い方向に働く場合が多いといわれる。ただし女性患者の場合、そのパートナーを含めて妊娠出産における注意を教育する必要がある。子供を産むことへの不安について傾聴しつつ、糖尿病合併妊娠についての情報を伝え十分に伝え、厳格なコントロール後の計画妊娠の重要性を強調する（8章参照）。

子供への遺伝については、糖尿病の病型や成因別に説明する。

女性患者の場合、月経周期によって血糖が変動することがある。個人差はあるが、多くの場合月経前（黄体期）の方がインスリン抵抗性が増して平均血糖は上昇しやすい。

コントロール不良あるいは肥満のある場合に月経異常が生じる場合もある。そこで計画外で妊娠してしまう場合もあるので厳重な注意が必要である（8章参照）。

### ③仕事と家庭とを持った生活

以下のような問題点について検討し、事前の計画を明確にしておくことが望ましい。

- a. 交代勤務、夜勤……食事の取りかたと時間帯、それに合わせたインスリンの種類と注射法。
- b. 家族の協力、夜間などの低血糖時の処置の教育など。
- c. 出張、単身赴任、寮生活などライフスタイルの変更も余儀なくされる場合についての対策。
- d. 職場の同僚、上司や医療関係者などの、誰にどのように病気のことをうち明けて協力を求めるかの見極め。
- e. 不幸にして合併症に伴う機能障害が出現した場合の配置転換、職能訓練など。
- f. 家族計画（8章参照）
- g. 生命保険…加入できる種類のもの、その概要の情報提供。
- h. 性的パートナーとの関係。勃起障害（5章参照）には、器質性のものと心因性のものとがある。適確な診断を行い、場合によってはメンタルヘルス専門家への紹介など

も考慮する。勃起障害治療薬（商品名 バイアグラなど）は、専門的な診断・適応の判断のもと、心血管系の障害がないことを確認し、支払いが自費になることを本人に理解していただいてから使用する。

## E. 高齢者

高齢者の特徴としては、以下の点がある。

- ①身体的機能の低下
- ②日常生活動作（ADL）の低下
- ③動脈硬化性病変、悪性疾患など他の疾患の合併が多い。
- ④加齢に伴い、インスリン抵抗性上昇とインスリン分泌能低下の両方が起こり、耐糖能は悪化する。
- ⑤家族・社会内での位置、精神的背景などに個人差が大きい。
- ⑥認知・精神機能の加齢による低下がある。

これらを包括的に評価し、次のような点を考慮する。

- ①身体的な面
  - まず、以下のポイントについて確認を怠らない!!。
  - a. 自己測定・インスリン注射・足の点検などに必要な視力
  - b. 説明を聞き、理解するのに十分な聴力
  - c. 運動療法をおこなったり、日常生活や書類・文書を作成するのに必要な身体機能
  - d. 運動や食事、服薬などに必要な見当識・認知能力

本人のADL（日常生活動作）や認知機能が低下している場合、当然ながら介護者や介護サービス担当者に対する療養指導が必要である。

食事療養は、ADL、血糖値や合併症を考慮するが、一般には壮年者よりも低めに設定する（標準体重1kgあたり25～30kcal）。食物繊維、カルシウムなどに重点を置く。食事指導はさまざまな媒体で理解しやすくする工夫が必要である。介護者への指導、給食システムなど社会資源の利用も考慮する。

運動療養は、合併症（網膜症・腎症・神経障害・大血管障害のほか、肺病変や骨関節疾患なども）の有無に特に注意し、その個人で安全に実行可能な運動処方をおこなう。

服薬、インスリン、自己血糖測定などの点は、特に（第3者による）再確認・指導が必要な場合が多い。高齢者内服療法における低血糖は以下の患者に起こりやすいとされる（文献2）。

- ⑦後期高齢者（75歳以上）
- ⑧多剤（糖尿病治療薬以外）併用例
- ⑨退院直後の例
- ⑩腎不全例
- ⑪食事摂取低下例

高齢者でも血糖はなるべく正常化を図ることが望ましいが、困難な場合には空腹時血糖140mg/dL未満、食後2時間血糖250mg/dL未満、を目標とするとされた（文献2）。

合併症やそのほかの問題を抱える高齢者の場合には、お

の空腹時血糖160mg/dL、食後2時間血糖280mg/dL、HbA1c8.0% 未満とする識者もあり（文献17）、近年は大規模スタディにおける低血糖の危険性への言及もあいまって基準を緩和する傾向にある。

いずれにせよ個々の患者の身体的・精神心理的・社会的背景および本人の希望を十分考慮して治療法を選択すべきである。

## ②心理社会的な面（文献1）

高齢化とは、誰にでも起こる人生の局面である。そこには、配偶者・友人などの親しい人を失う喪失体験や、退職や公的活動からの引退などによる社会的役割の喪失、身体機能の低下や余病による身体的自由度の喪失体験がある。それらを受け容れ、新たな役割と活動を作り上げる必要が生じる。そこで、先述した「糖尿病への認識」「信念」の再確認を要する。また、高齢の患者はこれまで以上に心配事を聴いてもらいたがっているものだ、ということをよく理解すべきである。

医療側が、高齢者に対する治療に困難を感じている場合がある。

- a. 年を取りすぎていて何を提案しても無駄だと考えている。
- b. 糖尿病自体を老化の一部とみなし、真剣に取り組まない。
- c. 患者の葛藤が、医療者自身の個人的な葛藤を思い起こさせる。
- d. 高齢者が弱々しく見え、子供扱いしてしまう。

まず、患者に向けられる医療者自身の感情に注意を怠らず、自分自身のことを話し合えるような支援者を持つこと、そして、治療チームのメンバーと責任を分担し、患者との間に適切な（感情的）距離をとることが重要である。

次に、セルフケアの障害となる、高齢者に特有な事情を明らかにする（経済的困窮、家族の支援など）ことが重要である。介護サービス、福祉などの適切な社会資源への仲介を考えなければならない。

また、セルフケアの原則通り、一度にひとつのことから変化を促すことが重要である。

さらに、家族・社会の支援の見直しを行いつつ、自己管理の程度については第三者からの報告も重視すること。自己管理できていないことが自分自身で認識できない、という場合も十分ありうる。

そして、高齢者では「うつ」に対して特に注意を要する。高齢者の場合、血圧・心疾患治療薬の一部、精神安定剤（眠剤）、あるいは甲状腺機能低下症などの疾患からも、うつ症状が出現しやすい。また、前述のように低血糖がうつや認知症のような非典型的中枢症状をとることもある。

## 6. 家族の療養への参加

糖尿病の療養（ケア）には、家族メンバーの参加が不可欠

である。糖尿病とその療養は家庭生活のあらゆる面に影響する。そこで、その家族の社会文化的側面をも考慮する必要がある（例えばサラリーマン家庭の患者と農家の患者とでは、指導方法を適宜変化させる必要があるだろう）。

患者に限らず、家族メンバーの誰かが、深刻な精神的問題（未治療の精神疾患など）を抱えている場合、専門家への紹介などの適切な援助を行なわなければ、家族の療養への参加がおぼつかない場合もある。

## A. 4つの原則

①家族もまた、治療初期から教育の対象とするべきである（前述：理論統合モデル、熟考期参照）。

診断初期から、療養場面、糖尿病教室などに家族を同伴するよう勧めること。家族生活に対して（食事運動などの）日々の課題、財政的問題、冠婚葬祭のときなどの問題について指導する。

②家族が抱えている感情を傾聴し、それをはっきりと表明させる。家族もまた患者同様、受容過程における様々な感情を味わうものである（「受容過程と感情」の項参照）。

家族の感情は、患者の場合と同様それにすべて解決や解答を与える必要はないものである。大切なのは、彼らがその感情を語り、心配ごとを表明し、さらには、誤った思い込みやそれに基づく陰性感情などが明らかになることにある。

また、自分（の一族）の中に糖尿病に対する遺伝的な素質があったのだ、という罪悪感に対処する必要がある。糖尿病は「多因子」であり、どちらか片方の一族、親のせいと言い切れるものはない（「就学以前」小児の項参照）。

あるいはまた、食べ過ぎや肥満だけが糖尿病の原因だと家族が信じ込み、患者を非難することもよくあるが、当然これは真実ではない。このような家族の思い込みが患者への援助を失敗に導く原因とりうるので要注意である。

さらには、普通のライフスタイルの喪失に対する家族の思いを聴き、やがてそれぞれのやり方で再び幸福な生活を建設していけるのだ、と請合うことが大切である。

慢性合併症や低血糖への家族の恐怖を傾聴しそれへの具体的な対策（ブドウ糖を携帯すること、患者の日常動作や状況から低血糖を察知することなど）や、進歩しつつある診断・治療技術などの情報を提供する。

③家族にはセルフケアの目標について、現実的な期待を持つように指導する。

血糖は常に完璧にコントロールできるものではないということを認識してもらう。それは達成不可能な目標であり、周囲がそういった非現実的な期待を持つと、それだけ患者は逃げ道がなくなり非難や批判にさらされることになる。そのようにして家族間の援助関係が破綻していくこともある。

④周囲の人間が、患者に強制したり患者を支配しようとすることなく支援するにはどうすればいいか指導する。

善意から出る言葉や行動であっても、患者の決めたことにいちいちけちをつけたり言い争ったりしていると、患者は自分が信用されていないのを感じ、よけいに意固地になるだろう（否定的援助）。患者の意志を尊重し、その力を信じることにより、本人があり方迷惑などと感じないよう援助すべきである（肯定的援助）。一つ一つの課題についてや行動の選択については、患者自身にまず決めてもらう（「エンパワメント」の項参照）。そして、周囲のものは、常に患者に対して「今、どうすればあなたにとって手助けになりますか？」というメッセージを発するよう心がける。そういったメッセージへの返答は、「ノンシュガーの甘味料を用意して欲しい」だったり、「外食するのなら食べ物の選択範囲が広い店にしよう」だったりかもしれない。

＜周囲からの良くない援助の例＞

- ①過保護過干渉
- ②糖尿病をなかったことにする（無視）
- ③脅迫
- ④暴露
- ⑤批評批判・小言

以上、心理的問題を抽出して述べた。様々な場面で、医療者としての実践に応用して欲しい。

## 参考文献

- 1) 中尾一和 監訳：(ADAガイドシリーズ) 糖尿病診療のための臨床心理ガイド メディカルビュー社、1997
- 2) 日本糖尿病学会 編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 南江堂、2004
- 3) 石井 均：プラクティス4：562-565、1997
- 4) 津久井はるみ：糖尿病43：29-31、2000
- 5) 石井 均：プラクティス4：332-335、1997
- 6) DSM-5：精神疾患の分類と診断の手引：90-109. 医学書院、2013
- 7) 石井 均：糖尿病医療学入門、医学書院、2011
- 8) Prochaska CO et al：J Consult Clin Psychol 51：290-395、1983
- 9) Prochaska CO et al：American Psychologist 47：1102-1114、1992
- 10) Marlatt GA and Donovan DM(editor)：Relapse Prevention (Second Edition)：Maintenance Strategies in the Treatment of Addictive Behaviors Guilford Pr, 2007
- 11) 大橋 健：「形」からはじめるエンパワメント 糖尿病診療マスター7：441-445、2009
- 12) Porter PA et al：J Pediatr 130：366-372、1997
- 13) 松浦信夫：日本臨床増刊60：707-711、2002
- 14) 佐藤明子 他：日本臨床増刊60：719-723、2002
- 15) 佐藤祐造：日本臨床増刊60：256-260、2002
- 16) DCCT Research Group：J pediatr 125：177-188、1994
- 17) 井藤秀樹：実験医療 650：3-5、1998

## 16. 療養指導の計画と実践

### 1. 療養指導の原則

- 糖尿病患者指導の目的は血糖値を改善することによって症状の悪化や慢性合併症の発症進展を予防し、QOLを維持するために患者自身が食事・運動療法、服薬行動などを含めた療養生活の中でのセルフケア能力を向上させることにある。
- そのための教育計画は、患者や家族が自分たちに適合するやりかたでセルフケアを主体的に進める、すなわち自らが望ましい行動がとれるような計画を遂行していけるよう、継続してかわり続けるようなものでなければならない。
- 注意すべき点は、指導者が指導対象者（患者や家族を含む周囲の援助者）に単に知識の提供をするだけでは行動の変容にはつながらない、ということである。行動が望ましいものに変容するには、
  - ①「自分（たち）にとって糖尿病をケアすることは重要なことなのだ」という信念（ヘルスビリーフ：健康信念）
  - ②「自分（たち）には病気ともに生きるためのこのような行動はちゃんとできるものなのだ」という自分に対する期待（セルフエフィカシー：自己効力感）を高められねばならない。それをうまく引き出し実践できるような計画をたてるべきである（図16-1）。
- ここでいう「動機（モチベーション）」とは、あるひとつの行動変化を起こし、継続できるように駆り立てる心の動きのことである。強い感情を伴った動機に支えられなければ、病気と共に生きる生活スタイルは習慣化させにくい。
- 糖尿病の療養指導では、知識や技術の習得のみでなく、自己管理への動機づけや、糖尿病の心理的受け入れなどがより重要となる。
- 医療スタッフからみた糖尿病教育は、患者側からみると療養の学習と実践であり、患者自身の主体的な行動である。患者による療養の学習と実践が主で、それを支援するのが教育である。
- 糖尿病の患者教育は、受動的な知識授受型の教育ではなく、患者自身が能動的に学習するエンパワーメント法（15章参照）や成人教育（アンドラゴジー）の考え方が有効とされる。成人教育とは、思考、価値観、態度の変化等、学習につながる大人の一連の活動もしくは経験である（文献1参照）。

### 2. 糖尿病療養指導計画の考え方

#### A. 計画するにあたっての指導する側の考え方

- ① 個々の患者の病状や入院目的に対し、個別に適合するよう指導計画をたてる。たとえば、

※外来通院における初期の教育→継続教育→再教育

※1～2週間程度の糖尿病教育入院

※治療目的で入院した場合の教育（悪化再入院・他疾患の併発や合併症の増悪その治療目的、妊娠など）

- ② 指導対象（患者や家族）が理解しやすいように指導内容の順序や指導時間を配慮する。
- ③ 指導対象（患者や家族）がその時々で達成可能な現実的目標と目標達成のための具体的方法がわかりやすい計画にする。
- ④ 指導後は必ず評価し目標の達成を確認する（17章「療養指導の評価」参照）。
- ⑤ 指導対象（患者や家族）は指導側に対して次のような不満や期待、希望などを待つことも多い。こういった「思い」に気づき、それに留意しながら計画をたてること。
  - 今回入院の目的は、自分としては教育を受けるというより身体を休めるためだと考えていた。
  - 教育入院だからと、糖尿病に関する本を買い知識を詰め込んできた（褒めてほしい/でも不安だ/これだけやったのだから十分だろう/など）。
  - 糖尿病が治らないということが納得できない。
  - 家庭や職場の悩み、ストレスをどのように解決すればいいのか相談したい。
  - そちらが語る知識も大切と思うが、こちらの話も聴いてほしい。
  - 家族の協力・援助の要請、そして指導を受ける必要性について医療側から説得してほしい。
  - 話を聞いたからといってすぐに行動できるとは思わないでほしい（ちょっとまって、せっつかないで）。

.....など

#### B. 療養指導チームの形成

- 医師、看護師、栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士、運動療法士、心理療法士などの多職種の医療スタッフがチームを編成し、初期療養指導計画を立てるところから参画することが望ましい。
- チームのメンバー同士でまず話し合いを持ち、その職種や能力特性によって個々の役割分担を行うとともに（図16-2）、計画の一貫性・整合性について確認する。診療上の最終責任は主治医にあるが、分担した分野における療養指導の結果に対しては、それを担当したメンバーが責任を持つ。
- チームの一員としてあるいは専門職業人として自己の領域の特性を生かしたサポートとして何ができるのかを明確にしておくべきである。
  - ※異なる職種間の交流は、
    - ① 計画全体の質の向上、

- ②個々のスタッフが専門領域以外の視点から広くものを見ることができるようになる、などの点で非常に有用である。

### C. 指導効果をあげるための条件

- ①糖尿病に関する知識を個々の患者の社会背景にあわせて、平易にしかし正確に説明する。

- a. 専門的知識・新知見についても身近なものに例えたりしながら説明する。
- b. 指導対象者の興味や関心のあるものから話すことにより、より興味を強くもって聞こうという姿勢につながる。
- c. 日常的に起こる問題について具体的な対処技術を指導する。
  - よい例：甘いものはなるべく見えない所にしておきましょう。
  - よくない例：甘いものを食べてはいけません。

- ②対象者の健康状態・健康に対する価値観・身体や認知、心理社会的発達、これまでの学習経験等から、学習に関するレディネス（readiness=準備状態）をアセスメントする（文献2参照）。

- a. どのように問題点をとらえているか（自分にとってそれがどれほど重大か）
- b. 指導の必要性をどのように認識しているか
- c. 学習に対する意欲はどうか
  - ……………など（後述および15章参照）
  - ・患者のレディネスが不十分なまま高度な教育指導を行っても無効である。
  - ・よくない例：初めて糖尿病といわれた患者でどうしたらよいかわからず混乱している患者にフットケアの細かい技術を話すなど。

- ③指導を受けやすい、そして実践しやすい環境づくりをする。

- a. 指導に適切な場所の確保
- b. 指導対象（患者や家族など）同士がよい関係で関わりあえる人間関係上の環境整備
- c. 患者に対する家族あるいは周囲の人々の支援・協力関係づくり
- d. 社会的支援組織（最寄りの医療機関、保健所、スポーツセンター、福祉事務所など）との関係づくり
- e. 指導するのにちょうどよい時間の長さや時間帯の工夫
- f. 指導対象が自らの思いや考えを話し出しやすい環境・雰囲気作り

- ④個別の事情になるべく合わせた指導内容を工夫する。

- a. 患者の年齢や生活環境、心理的背景（家族内の役割や幸福感、負担感など）、社会的背景（職業や社会の中での立場や役割、就職や結婚、転職や引退などのライフイベントなど）
- b. 生活の中でのなるべく無理なく継続できるような具体的方法を共に考える。あるいは患者自ら工夫していけるよ

うな援助（15章「エンパワメント」参照）。

- ⑤指導対象個々の学習ベースを尊重する。

- a. はじめに、指導対象の話を傾聴し受容するよう努める。はじめから何かを説得したり強制したり教え込もうとしたりしないように。
- b. 個々の対象によって納得・理解のペースは千差万別である。その時々感情や認識、学習レディネス（先述）を常に評価してはフィードバックすることを怠らない。すなわち一度説明したのだから理解できたものだと、一方的に解釈せず途中で評価し修正する。
- c. つまり、当初の計画に拘泥しないでその個人に合わせて柔軟にプログラムを改変し続けること。

- ⑥チームとしての機能に着目する。

- a. 指導するスタッフ間での内容の統一性、実施する時期との関連性を改めて考え直す作業を継続する。よくある間違いは、一時に多くを求めすぎることであり、たくさんの方を指導した、という自己満足に終わってしまうことである。個々の学習レディネスや許容範囲というのは、常にダイナミックに変化しているものだというのを忘れないようにする。

- ⑦指導対象の人権を尊重し、倫理的配慮を怠らない。

- a. 患者情報の秘密の維持管理；多くのスタッフが関わるだけに厳重な注意を必要とする。カンファレンスに使用した個人情報の破棄の方法（シュレッダーなど）や、インターネットやEメールでの不要な情報のやりとりについて気配りを怠らない。
- b. インフォームドコンセント；計画された指導内容や、検査値の意味合い、望ましいゴールなどについて指導対象に情報を積極的に提供し、本人がよく知った上で自らの行動を決定できるよう援助する（15章「エンパワメント」参照）。

- ⑧患者が「できていることに」に焦点をあてる。

- a. セルフケアは、様々な影響因子の中で患者自身の努力により行われている。しかし、患者のみでなく医療者も、できていないことに目を向けがちであり、治療結果に結びつかない努力は見過ごされてしまうことも多い。まずは患者の「できていること」に目を向けそれを「認める」こと、さらにそれを実践していき患者自身やその努力を「ほめる」ことである。こうして患者が自らの行動に自信を持つことができたなら、次のステップとして、新たな行動変容や目標達成が実行されることを「期待しながら待つ」ことである。

### <まとめ>

個々の指導対象にはそれぞれの考え方や学習の仕方があり、その人なりの可能性と学習のプロセスがある。したがって、まず対象者の情報を傾聴受容し、それを初期評価（アセ

メント)した上で、その対象者に適合すると思われる計画を立ててから開始し、常に動的に評価とフィードバックを怠らず変更修正していく(図16-3参照)。

### 3. 糖尿病療養指導の具体的プロセス

先に述べたように、糖尿病の療養指導は、知識のない指導対象者に知識のある医療者が教えこむ、といった一方的ものであってはならない。その過程は

患者情報のアセスメント

→目標の設定

→計画の立案

→実践

→評価

→フィードバック

となる(図16-3)。

#### A. アセスメント

糖尿病の病歴やこれまでの生活状況をくわしく知ることによって、患者がよりよい療養を続けるのに、具体的には何か問題となっているか、そしてその解決や改善のための指導の主眼はどこにおいたらよいかを導きだす。

##### ①情報収集方法

##### a. 指導対象(患者や家族など)と面接する方法

- まず相互の信頼関係を築くよう努力する。そのためにもまず傾聴・受容を心がける。

すなわち、

- 早く、多く情報を得ようとして、はじめから性急な質問を重ねないように注意する。
- こちらの言いたいことをたたみかけて主張してしまわないようにする。

##### b. 指導対象が質問表に答えを書き込む方法

- 質問の言い方や表現、使用する用語などに工夫をこらし、知識の少ない人でも答えやすいように注意する。

##### c. カルテの情報記録用紙から読み取る方法

- 情報収集の手間や指導対象への聞き取りが重複しないよう、必要な情報はスタッフが共有できる方法が理想である。

##### ②収集すべき情報の内容

##### a. 患者本人の特性

- 年齢、性別、診断名、職業、仕事内容
- 生活背景：家族構成、家庭内での地位や役割、家族関係、経済状態
- 人生観や健康・糖尿病についての考え方

##### b. 患者本人が持つ知識・生活習慣

- 糖尿病の原因・誘因について、今回入院の目的、すで

に行えている生活の規制、これから修正すべきだと考えている生活習慣など

- これまでに医師から指示された治療方法、医学的問題、合併症の有無

##### c. 指導対象(患者や家族など)の学習レディネス=準備状態(先述)

- 教育の受容状態、過去の糖尿病指導体験の有無
- 理解力・判断力などの知的レベル

##### d. 指導対象の情緒的な準備状態

- 心理的側面からの適応の段階患者や家族などの援助者がそれぞれ糖尿病や自分の健康、自分たちの生活や人生についてどのような感情を抱き、教育を受けるにあたってどう考えているか(それぞれの段階)を見極める。それによって指導対象の情緒的な面での準備状態を明らかにし、それに応じた指導方法や話し方を工夫する。

##### e. 家族や周囲の協力態勢

- キーパーソンとなる人(家族・血縁者とは限らない。隣人や友人、恋人ということもあり得る)、あるいはその他の家族メンバーの理解力、協力態勢を評価する。
- 患者や家族などの援助者がそれぞれ糖尿病や自分の健康、自分たちの生活や人生についてどのような感情を抱き、教育を受けるにあたってどう考えているか(それぞれの段階)を見極める。それによって指導対象の情緒的な面での準備状態を明らかにし、それに応じた指導法や話し方を工夫する。

#### B. 目標の設定

ここでいう「目標」とは、指導対象(患者や家族など)が、何をどの程度できるようになるかという、具体的な行動変容の個別的到達目標のことである(コントロールをよくする、などというテーマや理想のことではない)。

これを設定するためには、セルフケアに必要な行動変容およびその裏づけとなる知識技術はなにか、個別に、具体的に、明確になっていなければならない。目標設定の原則をさらに詳細に述べると、

##### ①目標のレベルが現実的である。

- その対象者にとって当面解決すべき問題に直接関連し、その生活の中で実際に実行可能なもの。

→よくない例：夜勤のある人に一日きちんと3食食べるという目標を立てる。仕事を持っている一人暮らしの人に、食品の重量を3食ともすべて計測するという目標を立てるなど。

- その指導対象にとっての学習ニーズ(必要性)や準備状態を考慮した目標である。

→よくない例：初めて糖尿病と診断された人に、一日3回血糖自己測定するという目標を立てる。

## ②具体的で理解しやすい目標にする。

- ・読んだだけでどのような行動変容を目指すのか、どのように働きかけをするのが具体的にわかることが重要。抽象的・総論的・教条的・教科書的な表現に陥らないように注意をする。

→よくない例：2型糖尿病の病態を理解したうえで食事療法の重要性を身につけることができる

このような目標は非現実的・不可能であり、全く用をなさない。「病態」などについて専門的な知識はたいしてなくても、しなければならないということを了解し、重要性などという抽象的なことはさておいて、実際に計量することが出来るほうがはるかに望ましい。

## C. 指導計画の立案

立てた目標を達成するための指導内容や方法を選択し、具体的な計画を指導対象と共に作成していく。ここでも「目標」の項と同様、キーワードは「具体的」「個別的」「明確」である。

## ①指導内容の項目を明確にする。

- ・患者本人の心身の状況、学習に関する能力を考慮する。
- ・実現可能な、具体的計画を立てる。
- ・盛り沢山にならないよう内容の量を考慮する。
- ・一般的指導内容に固執せず、指導対象者の個性を大切に（既述）。

## ②学習条件や指導態勢を考慮した上で計画を立てる。

- ・個別指導、集団指導の方法に合わせて、誰に、いつ、どこで、何を、どのように指導するのかを決める。
- ・使用教材、学習ペース、目標、中間評価する内容などについても具体的に決める（次項「指導の方法」参照）。

## 4. 指導の方法

## A. 指導場所と役割

## ①地域での指導

- ・地域住民への健康教育や疾病予防のための教育、啓発活動が行政や医療関係者によって企画される（健康日本21、糖尿病対策推進会議など）。
- ・糖尿病に関して「要指導」「要医療」と診断された人に対しては、医師の指示、依頼を受けて個別的な健康教育や生活指導を行う。
- ・地域の医療関係者や保健福祉事業者、家族と連携して、療養指導の支援環境を整える。

## ②医療機関での指導

- ・外来通院での指導：初診時には糖尿病を正しく受け止め、適切な自己管理ができるための指導が必要であり、糖尿病療養の動機付けの最大のチャンスである。

- ・入院での指導：1～2週間程度の入院が可能な患者の初期教育として、糖尿病療養の知識や実技を系統的に学習するプログラムが実施されている（17章「療養指導の評価：クリニカルパス」参照）。

## ③特別な状況での指導

- ・妊娠糖尿病は、専門医のいる医療機関（病院、診療所）で初期より教育を行うべきである。

## B. 患者指導の形態（表16-1）

- ・「個別指導」「集団指導」には、それぞれの特徴があり、長所短所がある。効果的な患者教育のためには、それぞれの特徴を把握した上で、個々の患者の自己管理における課題に応じて方法を選択する必要がある（表16-1、図16-4）。

## ①集団指導

複数の対象に対し、同時に指導する方法。患者同士が互いに影響しあって問題や悩みを解決する方法を見出し、具体的行動がとれるように導く。この方法の典型は糖尿病教室である。

## a. 集団指導の特徴

- ・糖尿病の初期指導やテーマ別の指導に対して効果的な場合が多い。
- ・指導対象者（患者や家族など）同士で共通の問題を話し合ったり、意見交換の場となる。それを通して同胞意識を高めることにも意味がある。
- ・人手や時間を節約できる。
- ・個人個人の状況に合わせた指導にはなりにくい。
- ・指導者側から指導対象への一方的なアプローチになりやすい。
- ・そのときの参加人数や参加者の特性（年齢・活発・引っ込み思案など）に指導の場全体が影響を受ける。

## b. 糖尿病教室の実例（文献4、5参照）

- ・糖尿病教室は、知識の獲得・整理、技能の修得・向上、情意（やる気、意欲）の形成といった少なくとも3つの目的を抱合する。
- ・知識の修得度が実際の行動の実施度と相関しないことをまず認識する必要がある。
- ・糖尿病のセルフケアへの動機付けがうまくいけば、人的資源や物的資源に接して知識や技術を学習していけるため、動機付けの継続支援や情報源の提供に徹することが望まれる。
- ・動機付けを主眼とする糖尿病教室の実現のためには、参加・体験型で学習援助型（問題解決型）のスタイルが効果的である。
- ・一回の集団教室を、アイスブレイク、課題の投げかけ、グループワーク（グループディスカッション）、解説、行動目標の決定、まとめの手順で行う。
- ・4～6人を1単位のグループとし、テーマは単回完結型

とせず、各回が有機的な連携となるように各回の復習や実践度を確かめながら進めていく。

### c. 効果的な糖尿病教室の視点

- 日常生活そのものへの着目が治療の基本であるため、実際の一日の生活を時刻と共に書き出し、何が病状に関与しているのかを自ら探すように促す。そして、生活習慣のうちどの習慣をどうしたいのかなどについてグループワークする（生活習慣の洗い出し）。
- 「食べ過ぎをやめて適正エネルギーをバランスよく食べましょう」では教育効果は乏しい。なぜその習慣を獲得するといったのかを確認して、患者の実生活に合わせた具体的で実践的な内容にする。また、それがインパクトをもって銘記されるよう、視覚教材やゲーム、クイズ、疑似体験、実体験（歩数計・調理体験）、糖尿病劇場、ロールプレイなど知識浸透法にも工夫する。
- グループワークでは気づきを誘起するような問いかけや投げかけを行い、患者の自己決定を促す。正論の説明のみでは実行されず、わかっていることだけに抵抗を生むことになる。
- 話がはずむようにアイスブレイクや笑いを適宜使う。参加しやすい心理的負担のないタイトル（例：「気楽に食べて身軽に動く糖尿病教室」）にも配慮する。例えば宴会シーズンならそれに合わせたシチュエーションで時事ネタも採用する。
- テーマに対するグループ発表や単純な全員の感想でもよいので、グループダイナミクスを利用する。
- 行動目標の決定には十分時間をかける。その際、医療スタッフが勝手に決めない。また、いいとか悪いとかという機軸よりも、できるかできないか、取り組みやすいかどうか、すなわち行動変容の容易さで、最小の生活習慣の改変を見出すことを促す。
- 行動目標は数値などの具体的な言葉で書き出し、周囲に宣言することも有効である。
- その他、糖尿病教室に含めたい事項として、糖尿病に対する生活管理は全ての生活習慣病に通じ得るので、全身病の視点からの話を盛り込む。臓器別医学ではなく、総合的な健康科学的発想は必要である。糖尿病と付き合いながら快適さを体験する（例：運動してリラックスする、体重が減って身体のキレがよくなる）ような内容にする。
- 医療ソーシャルワーカーの関わりにより、社会資源・在宅医療や社会的サポートの紹介や体験談を交えるのも有効である。高齢者に限らず、若年者にも短期的視野ではない人生設計の考案に何らかの影響を持つと思われる。

②個別指導・個人を対象とした指導形態であり、対象となる患者の感情・意志・行動などを把握した上で、個別的・具体的な指導ができる。

- a. 個別指導の特徴・対象（患者）の情報をもとにして、その患者に特に必要な知識や技術を優先的に指導できる。
- その指導対象の理解度にあわせて内容・回数を選べる。
  - その指導対象のライフスタイルや年齢・性別などに応じた個別的な指導ができる。
  - 指導中の患者の反応に応じて指導できる。
  - 患者と指導者との相互作用・影響・発展的關係が期待できる。
  - プライバシーが保ちやすい。
  - 当然ながら一度に一人（ないし一家族）など、少人数しか指導できない。
  - 指導を受ける側はより緊張が高まる。

### b. 個別指導を計画し実施する過程

- その指導対象にとっての個別的・具体的・現在における問題は何かを確認する。
- 1対1の人間同士の「出会い」と考えて、「教師と生徒」あるいは「親と子」のような人間関係ではなく、対等なパートナーとしてのよい人間関係を築くチャンスとする。これを、「治療同盟」と称する。
- 個別的・具体的問題の情報をもとに指導対象（患者や家族など）と共に分析する。その過程で指導対象自身の「意欲」を引き出し、指導対象自らが問題の性質やその存在に気づいていくことを援助する。これを「問題構造解析」と称する。
- 目標設定（既述）・そのセッションでの指導内容の再確認を行う。
- 具体的・個別的行動の計画を立てる。
- 計画の実施、対象者側の達成度と援助側の指導方法の妥当性などの再評価を行う。

個別指導に関しては信頼関係を築く事が大切となるため、一人（一組）の対象に対してある程度一定のスタッフメンバーが最初から継続して指導していく方が望ましい、という意見もある。その一方、長く限られた相手を指導することでその対象との距離が近くなりすぎることがあり、好ましくない。職能人としての関わりの範囲を超えて相手に依存を許す、結果が悪いときの落胆に必要以上に巻き込まれる、対象の個人的な問題が自分（や自分の家族）の問題と重なってしまい冷静な対処が出来なくなる。などが起こりうる。

### c. 個別指導における話し方と注意点

- まず、指導対象と指導者との座る位置を考える。患者が緊張せず、リラックスした会話ができる位置関係は直角法と呼ばれている座り方で、お互いに斜め横に向き合う方法である。すなわち机の角をはさむような角度で座る形になる。互いに向き合う位置に座る対面法だと指導側の視線を正面から受けることになるので、

対象の緊張は強くなり、指導側が熱心に指導すればするほど逆効果となり、指導が不成功に終わることもある(図16-5)。

- また、個別指導のときには特に、指導者が一方的に話すだけでなく、相手の話を傾聴しようとする姿勢を示すことが重要である。

#### d. 個別指導の具体例

療養指導のプロセスに沿って患者教育をとらえ直すと、以下に示す7段階になる。

- (1) データを集める。
- (2) アセスメントする。
- (3) 患者の強みをとらえ、学習ニーズを明確にする。
- (4) 行動の目的・目標を明確にする。
- (5) 適切な介入を決定する。
- (6) 介入を実施する。
- (7) 学習と教授の両方を評価する。

#### 〈事例〉

患者：M氏，50歳，女性。

糖尿病歴：2型糖尿病，BMI27。40歳頃から徐々に太り始め、この10年間で体重は15kg増加。高校時代は卓球部であったが、卒業後はほとんど運動していない。保険の外交の仕事で、移動にはほとんど車を利用する。母も糖尿病。今回、会社の検診で糖尿病を指摘され来院した。

データ収集は、まず学習者のレディネスを知るところから始まる。M氏が、「母親は私と同じ年から糖尿病だったけど、とても元気で、特に不自由はしていない。私もそんなに心配はないと思う。」と学習レディネスが低い状態であるか、「母が糖尿病だから、気をつけなければいけないとずっと思っていたのだけど、つい忙しくて何もしてこなかった。体重増加や運動不足は糖尿病だけでなく他の病気にもなりやすい原因だということも知っている。よい機会だからいろいろ勉強したい。」と学習レディネスは高い状態であるかによってアプローチは違ってくる。

前者の場合には、今の気持ちをもう少し聴いていくこと（傾聴）、母親という身近な事例をみて大丈夫と思っている気持ちを理解（共感）する。そして、何かM氏が気になっていることはないかを聴いていく。

体重増加や運動不足が気になっていて、何とかしたいのならば、本人の学習ニーズの高いところからM氏の気持ちに沿って対応していく。いつでも必要な援助を提供していく準備があることだけは伝え、タイミングが熟すのを待つ。

後者の場合だと、長年にわたって体重増加や運動不足への対処ができていないわけであるから、わかっているといわれている知識が実際にはどの程度なのか、療養

行動に障害となるものはないか、どうなりたいと思っているのか、といった認知面や情意面の情報を感知しなければならない。

また、何が問題行動なのかをM氏との話し合いの中で明確にしていく。仕事の忙しさとストレスを解消するための過食とアルコール、仕事の間食、運動不足などを本人があげてきたとする。やる気がある人の場合、最初から高い目標を設定しがちなもので、すぐにでもできそうな小さな目標を達成するために何ができそうかというアクションプランを立てていく。最初に成功体験をすることが非常に重要なので、欲張らないことが肝要である。強化を与え続けながら、ステップアップして最終的な行動形成を目指していく（文献6）。

#### e. 診断を受けた直後の人への指導

##### ⑦指導技術

目標：患者ということの前向きな受け入れができる。

- 患者の心理状態を正確に把握する。
- 前向きに取り組んでいける内容を選択する。
- 知っていた方が自分の役にたつと思えるような話し方をする。

→検討過程を伝える

EBM

糖尿病治療の現状と患者の役割など

- 後のとるべき行動の具体的な指示

→定期受診とその結果の利用方法

治療法とその遵守、対応の仕方

生活の仕方；食事、運動、フットケア、皮膚ケア、  
歯および歯周囲疾患予防時間の調整  
など

サポートの得かたなど

- 偶発症への対応

→具体的に患者が生活の中で決めるまで確認

#### f. 合併症を有する人への指導

##### ⑦合併症を有するということ

- 身体に二つ以上の障害をもつ
- ある意味での本当の病人の受け入れ危機を体験する人もいる。後悔など
- 治療の結果に一喜一憂しがち
- 実際に不利益がある

→身体

心（目標がみいだせなくなる）

社会的立場

↓

チームの編成の再構成

福祉・社会資源の知識、地域との連携

##### ①指導技術

目標：心の負担を軽減し、生活の再構成を支援する。

- ・状況の判断危機後悔など
- ・傾聴
- ・正しい知識を伝える（情報提供者としての役割が大きい）。ある意味での本当の病人としての心構えができているので、丁寧に客観的に事実を伝え、治療の可能性（医師の確認のもとで）を励ましていく。
- ・危険な状態にならないための知識と技を徹底する。
- ・他職種との連携相談する技術、依頼する技術、受け入れる技術。

## C. 学習形式

### ①講義

知識を伝達するためには古来より最もよく使われる方法といってよい。あらかじめ決まっている内容（たとえば病気についての知識・医師の指示事項・守るべきポイントなど）を話すことになるので、準備さえあれば比較的簡単である。

逆に、決まりきった内容を一方的に話すことになりがちで、対象の反応を無視したり見逃したりして、押し付けがましいという印象を与えることにもなりかねない面があるので注意。

### ②教材（媒体）を用いた学習

パンフレットなどの印刷物、食品交換表の写真やポスター、フードモデルなどの模型などによって、目で確かめてイメージすることができ、内容の種類によってはより理解しやすくなる。

また、既製のスライド、OHP、患者教育用ビデオなども簡易・便利であり、視覚的で有効といえる。

一方既製のものばかりでなく、必要に応じて工夫された手づくりの教材も有用である（たとえば視力障害のある対象に対して、インスリン手技の順序を大きく画用紙に手書きした解説図を見ていただきながら指導する、インスリンの単位数を大きく表にして手渡す、病院周辺で安全にどこを歩けばどれくらいの距離を歩いたことになるか、という歩行コースのマップを作成するなど）。

### ③デモンストレーション、実技指導や実習インスリン注射の方法・運動療法における有酸素運動としての歩行や体操の実技、食事療法における計量や調理法など、体験して覚える学習内容は多い。当然、家族や周囲の援助者が技術を習得しなければならないこともある。

#### a. 留意点

- ⑦デモンストレーション、手順などは、あくまでも指導対象がよく見てとれるように、自分の手元だけで行わないようにする、ゆっくり行うなど工夫が必要である。
- ⑧指導対象者に実践してもらう段階には、正しい手順・方法できているかどうかをしっかり確認する。その一方、あまり途中で口出ししすぎて指導対象の意図や自発

性をそこなうことがないように配慮する。

- ⑨うまくできていたら必ず賞賛して正の強化を怠らないように。そうして指導対象の「成功体験」の機会をなるべく増やしていくよう援助の工夫をする
- ⑤当然のことながら、正しい知識を正しく教えるために指導者側がその技術に習熟している必要がある。
- ④グループワークや成功体験者による学習

（指導対象相互の学習）

考え方や信念、動機付け、認知といった部分の指導については、指導側が一方的に語ると「病気でないあなたにはつらさはわからない」といった反応が見られることもある。一方、他の患者さん、特に行動変容に成功して今うまくいっている患者さんの体験談を聞くことで、自己決定を促す、といった方法が有効なことも多い。

このようなグループワークの考え方は、主にアルコール依存症の治療について発展してきたものであるが、糖尿病についても「患者の会」の考え方は古くからある。一定の場所・時間・人数および目的を共有する患者さんや援助者が集合して自由に話し合い、経験を語る、そしてその中から励ましや具体的なセルフケアのヒントを得てゆく。

#### a. グループワークの効果について詳細

- ⑦他の人の意見や体験を聞くことによって今度は自分のことを振り返って考えようとする。そのことが、考えるようにと他人に説得された場合に比べ、素直に自主的に出ることが多い。
- ⑤自分自身の考え方や意見、体験や疑問などを明確に人に伝えるための訓練となる。そうした「聴く」「話す」の両面を通じ、自己認識を深めたり反省したり慰められたり安心したり共感したり、と認知・感情の両面でよい効果が期待できる。
- ⑨その上で、問題解決についての方向を自分の力で見出せるような動機付けや信念の萌芽も期待しうる。
- ⑤さらに、セルフケアがうまくいっている人の成功体験を聞く機会をもつことができ、具体的なセルフケア技法上のヒントや方向性を患者自らが見出す機会を持ちうる（15章「エンパワメント」参照）。
- ④患者家族らの少人数のグループで、糖尿病カンパセーション・マップという学習教材を使い、相互の会話を通じて、前向きな療養生活を送る目標作りを行うという新しい形のグループワークが注目されている（付録参照）。
- ⑤サマーキャンプ
  - ・小児期のインスリン加療中の糖尿病の子供を対象に、夏休みを利用したサマーキャンプが開催されている。
  - ・糖尿病があっても何でもできること、糖尿病は自分一人ではないことを自覚し、強くたくましく生きる力を培うことが目的である。
  - ・生活の中で、低血糖への対処法やインスリン量の調節法、

食事と運動のバランスなど、糖尿病の自己管理を体験的に学ぶ。

- 種々の社会団体が協力参加することによって、小児糖尿病について社会啓発を行うことも、キャンプの大きな目的のひとつである。

#### ◆付録：糖尿病カンバセーション・マップ<sup>TM</sup>

糖尿病カンバセーション・マップ<sup>TM</sup>（以下カンバセーション・マップ）は、国際糖尿病連合（IDF）と米国のヘルシー・インタラクティブ社（HI）によって開発された新しい糖尿病の学習教材である。カンバセーション・マップは、35カ国語に翻訳され、105カ国以上の国々で普及活動が行われている。日本では、IDFから委託を受けた日本糖尿病協会（日糖協）が日本版カンバセーション・マップの作成や普及を行っている。

カンバセーション・マップは、糖尿病患者やその家族、友人など5～10人程度のグループで、すごろくのような絵の書かれたマップを囲んで行う。現在、「糖尿病とともに歩む」「糖尿病とはどんな病気ですか？」「食事療法と運動療法」「インスリン注射」「フットケア」「糖尿病と合併症」をテーマとした6種類のカンバセーション・マップがある。この6つのテーマから、一つを選び、医療者がファシリテーターとなり、約1時間患者同士で話し合ったり、クイズ形式のような糖尿病に関する問題を考えたりしながら進めていく。一般的な糖尿病教室のように、医療者から患者への一方的な講義や指導とは異なり、カンバセーション・マップでは、患者同士で会話をし、今までの経験や知識から考え、そこから糖尿病について互いに学び合う。そのことで、患者が知識を整理、理解したり、糖尿病療養生活における目標を見出していくことができる。

カンバセーション・マップを行う際は、日糖協が実施するイントロダクション・トレーニングを受講する必要がある。また、トレーニングを受講する者は以下の要件を満たす必要がある。

- 日糖協の会員であること（友の会会員または本部会員）
- CDE-J・地域糖尿病療養指導士（CDE-L）の有資格者、病態栄養認定管理栄養士、または医師（日糖協登録医・療養指導医）であること
- 日糖協支部長、糖尿病対策推進委員、（日糖協）療養指導委員、カンバセーション・マップ小委員会委員いずれかの推薦書を提出できるもの
- 3か月に1回以上、カンバセーション・マップを使用した療養指導を行うことを所属部門長が確約する確約書を提出できるもの

詳しくは、日本糖尿病協会ホームページ（<http://www.nittokyo.or.jp>）を参照のこと。

#### 参考文献

- 1) パトリシア・クラントン 監訳 入江直子, 豊田千代子, 三輪建二: おとなの学びを招く, 鳳書房, 2003
- 2) ナンシー I. ホイットマン, バーバラ A. グレアム, キャロル J. グレイト, マーリン・ダンカン・ボイド 監訳 安酸史子: ナースのための患者教育と健康教育, 医学書院, 2002
- 3) 日本糖尿病療養指導士認定機構 編: 糖尿病療養指導ガイドブック2013 メディカルレビュー社, 2017
- 4) 小谷和彦: 糖尿病教室の創り方 糖尿病診療マスターVol. 4 No. 2 (増刊号): 243-247, 2006
- 5) 坂根直樹: 楽しく患者をやる気にさせる糖尿病教育 日本医学出版, 2003
- 6) 安酸史子: 看護技術46: 23-27, 2000

## 17. 療養指導の評価

療養指導の評価は、実際に指導しながら行う評価と、療養指導の目標に対する評価がある。実際に指導しながら行う評価は、方法は適切であるか、患者のニーズは満たされているかを主観的・客観的情報から評価し、指導を実施しながら方法を変更していくために必要である。療養指導の目標に対する評価は、問題がどの程度解決されたか、どの計画が有効であったのかを見極め、それをアセスメントして改善し、次の計画を展開して行く上で、非常に重要である。

療養指導を実施したことと、対象者の糖尿病や糖尿病療養への理解、糖尿病療養を実行することや継続することとは全く異なる。そのため、療養指導の効果は、病態や合併症の改善だけでなく、対象者の行動変化・満足感や指導者の指導方法・指導システムの側面からなど、多方面からの評価が必要である。

### 1. 評価の意義と目的

#### A. 評価の意義

- ①自己管理の成果を、患者とともにフィードバックすることで、患者の自己効力感（セルフエフィカシー）や主体性を高めることができる。
- ②残された課題が明確になり、療養指導計画を早期に修正することができる。
- ③正しい知識に支えられて自己管理行動を習慣化し、病態が良好に安定し、合併症の進行を防ぐことができる。その上で、満足感の高い生活が営まれることで療養指導効果が評価される。
- ④最終的には、患者自身が適切な自己評価ができ、糖尿病療養を継続できるようになることが目標である。
- ⑤指導者や療養指導チーム、療養指導システムを評価することで、療養指導がより効果的で患者のニーズにあったものに改善することができる。

#### B. 評価の目的

- ①指導によってもたらされた効果を確認する。
- ②それを踏まえて次にはどんな目標を設定し、どこを改善すべきかを考え次の計画を立案する。

### 2. 評価の対象

#### A. 指導対象者

- ①コントロール状態・臨床所見・合併症の有無と程度
- ②糖尿病や糖尿病療養の知識
- ③糖尿病管理（食事療法・運動療法・薬物療法）の技能
- ④療養態度・療養行動
- ⑤心理社会的状況・QOL

⑥生活状況・ライフスタイル・ストレス

⑦高齢者糖尿病患者の総合機能

#### B. 指導者

- ①指導方法：教材、方法、教育態度
- ②療養指導システム

### 3. 評価方法

あらかじめ評価法を決めておき、指導の前後で一定の手順を踏むことにより、有意なデータを収集することができる（図17-1）。

指導対象者に対する評価は、設定された教育目標に対し、個人の変化を具体的に評価する絶対評価が望ましい。また、療養行動の効果判定だけでなく、療養行動のプロセスに注目することも重要であるといわれている。

#### A. 各種評価方法の目的と種類

- ①観察法：チェックリストや実技試験を通じて、指導対象者が現実はどう認識しているか、手技・実技の実際を確認する。
- ②記述法：レポートや試験、アンケートなどの指導対象者に書いてもらったものについて評価する。
- ③面接法：口頭試問、面接。
- ④主観的評価法と客観的評価法  
たとえば「セルフケア」について
  - a. 主観的評価法
    - ・患者自身がセルフケア遂行の達成度をどのように捉えているかを明らかにする。
    - ・各セルフケア行動それぞれについて個別に評価しなければならない（15章参照）。
    - ・各治療法について実践度を把握できるよう、簡単な質問表を作成し、面接をおこないながらチェックする。
    - ・質問表や面接の結果をもとに、患者も自己評価する。
    - ・「自分では〇〇については75点をつける」など。
  - b. 客観的評価法
    - ・患者の自己管理の問題点を抽出し、よりよい糖尿病コントロールを目指すために、患者の自己管理の程度を客観的に評価することは重要である。
    - ・基礎的知識の評価を行うときは、簡単なテスト形式の質問表を用いる。
    - ・患者が記録した食事内容、運動状況、血糖自己測定などで評価を行う。
    - ・検査データなどの指標がいかに変化したか、実際の値をもとに評価する。

- ・高齢者では同居家族への質問も必要である。
- ・体重、血糖値、HbA1c値、血清脂質（総コレステロール、中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール）、血圧などの検査データの変化・改善評価をする。
- ・低血糖の回数の減少、通院回数の減少、医療費の軽減なども評価の指標として有効である。
- ・最終的には合併症の発症、進展防止が達成されたか否かが重要となる。

#### ⑤相対評価と絶対評価

##### a. 相対評価

患者の知識、技術、技能がどのレベルにあるか、どの程度習得されたかを評価する方法で、特定の集団内において、他の学習者との比較によって位置づけを明らかにすることを目的としている。療養指導評価には適さない。

##### b. 絶対評価

患者の知識、技術、技能がどのレベルにあるか、どの程度習得されたかを評価する方法で、患者が目標をどの程度修得できたか、その目標に到達できたか否かを、達成すべき目標を基準として評価することを目的としている。

#### ⑥診断的評価、形成評価、達成評価（総括的評価）と追跡評価（図17-1参照）。

## 4. 指導対象者に対する評価内容

### A. コントロール状態・臨床所見

- ①合併症の進展を阻止するための目標値、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180mg/dL未満、HbA1c値7.0%未満を達成している、あるいは、近づいている。
- ②血糖がおおよそ170mg/dLを超えると、尿糖が陽性になる。尿糖が陰性で維持されることが望ましい。
- ③尿ケトン体は、インスリン不足のため脂肪が燃えた時、あるいは飢餓状態のとき陽性になるため、陰性状態が維持されている。
- ④体重は、 $BMI = \text{体重(kg)} / [\text{身長(m)}]^2 = 22$ で標準体重を目標にする。
- ⑤血圧は、収縮期血圧130mmHg未満、拡張期血圧80mmHg未満を目標にする。
- ⑥血清脂質は総コレステロール200mg/dL未満、LDLコレステロール120mg/dL未満（冠動脈疾患がある場合100mg/dL未満）、中性脂肪150mg/dL未満（早朝空腹時）、HDLコレステロール40mg/dL以上を目標にする。
- ⑦糖尿病妊娠においては、正常に近い厳格な血糖コントロールが要求される（8章参照）。
- ⑧合併症の状態は1年に1～2回定期的な検査を受け、合併症の有無、進行状況と程度を評価する（腎症、網膜症、神経障害、脳血管障害、心血管障害、末梢動脈疾患、下腿壊疽等）。

- ⑨足の変形や皮膚（爪）状態の観察によって異常の有無を評価する。

### B. 糖尿病の知識（表17-1）

- ①自分の糖尿病の原因・タイプ（型）が言え、糖尿病の典型的な症状は何かを理解している。
- ②糖尿病の合併症が言え、それぞれの主な症状を理解している。
- ③血糖値（随時・空腹時・食後2時間値）HbA1c値の正常及び自分の値を理解し、合併症進展を阻止するためには、HbA1c値を7.0%未満に保つことが大切だということを理解している。
- ④糖尿病の基本となる治療が食事療法と運動療法であり、これらの重要性を理解している。
- ⑤血圧、血清脂質の正常及び自分の値を理解している。
- ⑥自分の標準体重を理解している。
- ⑦食事療法の基本を理解し、一日の摂取カロリー内の表の配分が言える。
- ⑧自分自身の食生活上の問題となる点を理解している。
- ⑨合併症の食事療法の要点を理解し、糖尿病との関連を理解している。
- ⑩運動療法の意義・効果を理解している。
- ⑪運動の適切な時間を理解している（空腹時は避け、食後1～2時間が最適）。
- ⑫効果的な運動の強さを理解している。  
（運動制限なしの場合：
  - a. 運動中人と話しができる程度の運動を20分以上
  - b. 運動中の脈拍が1分間に100～（180－年齢）範囲内）
- ⑬運動時の履物は、靴ずれができず、圧迫の少ない靴をはくことの必要性を理解している。
- ⑭運動時、糖尿病であることを明示したもの、低血糖時の対処食品を持参することの必要性を理解している。
- ⑮服薬している糖尿病薬の作用・副作用と服用時間を理解している。
- ⑯使用しているインスリンの作用・副作用と注射時間を理解している。
- ⑰血流障害・神経障害・抵抗力の観点から、足の手入れの必要性について理解している。
- ⑱糖尿病と動脈硬化について理解し、禁煙（節煙）・禁酒（節酒）の必要性を理解している。
- ⑲シックデイとはどのような日か、シックデイの時の対処法について理解している。
- ⑳低血糖の症状と、対処法について理解している。
- ㉑各種の民間療法を実施することを考えている場合は、医師に相談する必要があることを理解している。

### C. 糖尿病の自己管理技術

- ①インスリン注射、血糖自己測定、グルカゴン注射に関する

技能を確認する。

- ②清潔操作の実施状況を確認する。
- ③医療廃棄物に関する処理方法について、実施状況を確認する。
- ④新しい血糖測定器や注射器、インスリン注入用ポンプの使用開始時は、使用状況をチェックリストなどで確認する（14章参照）。
- ⑤手指の運動機能障害、視力障害の有無や程度を確認して支援の必要度を評価する。
- ⑥技術の慣れによる変化を防ぐために定期的な評価が必要である。

#### D. 糖尿病の自己管理行動

- ①患者の自己管理行動度を評価する際には、患者が自分の病状をよく認識していることが前提となる。
- ②自己管理行動に対しての、患者の感情や認識を明らかにする（15章参照）。
- ③自己管理行動の基本項目（表17-2）を参考にしながら、患者が自己管理行動へ結びつけることができる十分な知識を持っているのか、具体的にどのように取り組んでいるのかを患者とともに評価していく必要がある。
- ④好ましい自己管理行動の変化に注目する。
- ⑤患者が困難に感じている、負担に感じている自己管理行動がないかを明らかにし、解決策へと結びつける。
- ⑥患者自身が自己管理の程度をどのように捉えているのかを明らかにする。
- ⑦各治療法について実践度を把握できるよう、簡単な質問表を作成するなどして、患者面談しつつチェックしていく。
- ⑧患者が記録した療養記録など（食事・運動・血糖自己測定に関するもの）を参考にしながら、患者が具体的にどのように自己管理に取り組んでいるか、面談をしながら確認する。
- ⑨患者自身による自己管理に対する評価、判断を評価する。
- ⑩高齢者など同居家族の協力を得ている場合には、家族への確認が必要である。
- ⑪自己管理の成果は短期的に得られるものではなく、評価も繰り返して行っていく必要がある。

#### E. 心理社会的状況（表17-3）・QOL

##### ①心理的要因

患者が治療方針を守れない時、自己管理がうまくいかない時、あるいはこれまではできていたのに急にできなくなった時などは、糖尿病に対する態度や感情、心理状態に問題がある事も少なくない（15章参照）。以下の点について評価する。

- a. 摂食障害
- b. うつ状態（気分障害）
- c. 家族内の葛藤
- d. ストレスのかかる日常生活・ライフイベント

e. 認知機能や問題対応能力の低下（認知症やそのほかの精神・神経疾患）→状況の評価して適切な介入を行う。

a、bでは多くの場合専門医療機関の援助が必要となる。これらを見逃すと、インスリン不使用や拒食、自殺（企図）など致命的な結果を招くことも多いので、自分たちだけで抱え込まず適切な援助を外部に求めるべきである。

c、dの場合、生活相談や共に障害を克服し対処していく工夫を話し合う、ストレス対処技術のヒントを話し合うなど、面接レベルで済むこともあるが、これらが原因で摂食障害やうつ状態（気分障害）を招くこともあるため注意が必要である。

eの場合は、セルフケア戦略を変更修正し、管理責任を患者から周囲の援助者へと移行していく。

##### ②健康信念（ヘルスビリーフ）

a. 「高血糖が続くと合併症が起るが自分もその危険にさらされている」ということを患者自身が認識できること（ヘルスビリーフ）。また、「そうならないよう私は〇〇療法をしっかりと行なおう」という気持ちになっているかどうかを判断する。

b. 糖尿病とその治療に対するヘルスビリーフが自発的に糖尿病のケアを行なうという行動の変容をもたらすということを理解する。

##### ③自己効力感（セルフエフィカシー）

セルフケア行動がうまくいかないことの繰り返しの失敗経験から、やってもだめだという気持ちや、インスリン療法など、難しいことは自分にはできないと自己効力感（セルフエフィカシー）の低下をきたしやすいことを理解する。

##### ④QOL（生活の質）の評価

a. 治療満足度質問表（DTSQ）（15章参照）や、糖尿病特異的QOL質問表の一つとして位置づけられているPAID（表17-4）、インスリン治療に関連するQOL質問表（表17-5）などがある。

b. QOL調査表は以下の条件が備わっていなければならない。

- ・理解しやすいこと
- ・客観的に評価できること
- ・分析可能であること
- ・再現性があること
- ・日常診療に還元できること

c. QOLとは、各個人の健康や疾病に関する価値観を評価することであり、主観的要素が多く、その測定はきわめて困難である。

d. QOL調査表については、すでに一般的なものと疾患別のもの（糖尿病に関するもの）があるので適宜組み合わせる。

## F. 生活状況・ライフスタイル・ストレス

- ①問題点を整理するチェック項目表を用いて（表17-6）、食習慣・運動習慣・喫煙・飲酒など生活習慣の現状を克明に把握する。
- ②生活習慣の改善を阻む因子について、項目別に検討して具体的な対策を立てる。
- ③食事に関しては、労働による消費エネルギーを考慮した摂取エネルギー/消費エネルギー比を評価する。
- ④若年、高齢などの年齢的要因、劣悪状態を含めた労働、家庭、経済環境に配慮したきめ細かい指導内容を盛り込む。
- ⑤QOLを高めることが自己管理を定着させることを認識し、患者の心理、行動面を含めた特性を理解して進める。
- ⑥QOLの低下は合併症の進行や反復する入院回数と関連し、心理的・身体ストレスを加速する。
- ⑦ストレスの過重は患者の性格を修飾し、生活習慣の是正をいっそう妨げる。したがって病態悪化の重要な要因となる。

## G. 社会的状況

- ①高齢患者が増加している現在、高齢者は、病態の理解、基本療法の遵守、服薬コンプライアンスなどに問題を抱えることが多いことを理解する。
- ②核家族の増加に伴う高齢患者の一人暮らしの増加など、支援体制が脆弱な状況が少なくない。
- ③遠隔地での単身赴任、夜勤主体の不規則勤務、危険作業仕事などの労働環境が治療の障壁となることが多い。
- ④医療費の急騰は社会問題となっているが糖尿病の占める比率は2.98%（平成26年度の国民医療費40兆8071億円でこのうち糖尿病の医療費は1兆2196億円）に達している。合併症の予防は医療経済学の面からも急務である。
- ⑤インターネットの普及は糖尿病の教育、指導、情報交換に威力を発揮する可能性がある。実地に即した体制作りも課題である。

## H. 高齢者糖尿病患者の総合機能評価

高齢者の糖尿病患者はADL（日常活動動作）が低下しやすく、また認知症を発症することも多い。糖尿病と認知症との関係については1999年に発表されたRotterdamスタディなどの大規模横断研究の報告により、糖尿病の存在あるいは薬物治療に伴う血糖コントロールの変動が、認知症の増悪因子となることが報告されている。こうした高齢者の患者に対しては総合機能評価（CGA）という評価法を採り入れるようになった。それは血糖値だけを診るのではなく、ADLなどの身体的領域、鬱やストレス状態の心理的領域、介護や住居環境などの社会的領域といった様々な視点で評価を行い、QOLの向上とともに最適の治療法を考えていくものである（図17-2）。

高齢者糖尿病患者は、高齢者特有の問題と心身機能の個人差に加え、重症低血糖を来しやすい問題が存在し、さらに、重症低血糖は、認知機能を障害するとともに、心血管イベントのリスクともなり得ることから、日本糖尿病学会と日本老年医学会が合同委員会を設置し、「高齢者糖尿病患者のコントロール指標」を作成している。

## 5. 指導者に対する評価

### A. 療養指導組織の評価

- ①療養指導チームの組織と機能を評価する。
- ②糖尿病医療チームのスタッフ会議は定期的開催している。
- ③教育入院の場合でも、個々の患者への指導の一貫するために、入・退院時のほかに中間時にも評価している。
  - a. 各患者の治療に関する基本的な方針と退院の目標が主治医によって明確にされている。
  - b. 症例検討に主治医が出席している。
- ④各専門職の中で医療チームの連携をとるコーディネーター（ケース・マネージャー）が重要となる。
- ⑤コーディネーターは患者との人間関係、他職種との関係など、人間性と適切な判断が要求される。
- ⑥スタッフ会議が行われていることが、各症例の療養指導が円滑に進む基本となる。個々の問題点を修正しながら効果的な指導の評価を行う。

### B. 糖尿病療養指導方法についての総合評価

- ①各職種が共通して用いる患者指導のフォーマットがある。
- ②各職種別の指導資料は理解しやすく、患者に合わせた創意工夫がある。
- ③基本的な療養指導計画については、患者、患者家族、援助者、指導チームにとって、実際に効果が上がっているか、チーム全体で討議し評価し、よりよいものに変えていく。
  - a. 評価の視点（表17-7）
    - ・指導目標を達成した指導対象者数、その増減。
    - ・達成できずに中断した指導対象者数、その増減。
    - ・指導された患者の血糖コントロールやその他のデータ身体所見（表17-7）。
    - ・入院回数の増減、通院状況の評価。
    - ・患者および周囲のQOL（先述、DTSQなど）。
  - b. 正しく新しい情報を提供し、プライバシーが守られている。
  - c. 集団指導は主に知識面で評価し、個別指導は絶対評価で、変化を具体的に評価する。
- ④療養指導するメンバーについての評価
  - a. 他のスタッフや指導対象者など、他者から評価をもらった上で自己評価を重ね、指導内容や方法にフィードバックする。

- b. 指導対象者による評価（アンケートや面接）
- 理解しやすかったか、楽しく学べたか。
  - 問題解決に結びついたか。
  - 話しやすかったか。
  - 指導を受けて、実際に行動意欲が高まったか。
- c. 指導スタッフ相互の評価（Supervise）
- 合意した到達目標が達成されたか。
  - 教材、時間、環境など指導方法は適切だったか。
  - スタッフ間の情報伝達に努力したか。
  - 職種間の役割分担が適切であり、相互に協調的・意欲的に実施できたか。
- d. 自己評価
- 上記の評価に基づき、以下の項目を自己評価する。
- 他者からの評価が先にあるという原則によって、指導者側の独りよがりや、自己満足を防げる。
- 新しい知識の獲得と指導に生かす努力をしているか。
  - 患者が十分理解できる内容だったか。
  - 患者が実施して病態の改善に有効であるか。
  - 指導方法の見直しをしているか。
  - スタッフ間との総合評価を通して自己研鑽に努めているか。
  - 指導困難な事例や、初めて体験する指導課題を進んで引き受け工夫したか。その問題点を明確にし、プロセスと成果を分析しているか。
  - 療養指導に研究的に取り組み、自ら責任を持って発表しているか。
  - 実施した療養指導内容を指導対象者が十分理解できたか。どの程度継続して実施でき、病態の改善にどの程度有効であったかを検討しているか。

### C. クリニカルパス（表17-8）

- ①一人の患者に各職種が共通で用いる評価の資料を作成し、共通で利用するフォーマットを活用すると便利である。クリニカルパスがその代表的なものである。
  - ②糖尿病はクリニカルパスの最適対象疾患ではないが、限られた時間と資源、スタッフで医療の質の向上、患者・スタッフの満足感を得るために必要なツールである。
  - ③クリニカルパスは「落ちのない確実な指導が行なえる」「患者や家族が計画を理解して参加できる」「入院期間の短縮が図れる」などの利点がある。しかし、真のチーム医療の存在とバリエーションに対しての適切な対応ができなさと医療者側の自己満足に陥る恐れがある（表17-9、10）。
  - ④クリニカルパスには、縦軸と横軸にそれぞれ「時間経過」と「介入（各職種の指導内容）」「反応」「評価」「対応」などを記録していくと、各職種が全体を把握しながら、行動するのに必要なスケジュール表になる（表17-9、10）。
- バリエーションとは
- クリニカルパスで予定された目標通りに進まなかった場合を指し、正のバリエーションと負のバリエーションがある。バリエーションの要因として、患者要因、医療チーム要因、施設システム要因、社会的要因に分類される。クリニカルパスの検証のためには、バリエーションの蓄積と分析が必要である。
- ⑤在院日数が短縮すればするほど、入院中に解決し得ない問題の増加や、バリエーションを抱えたまま退院する場合も少なくない。また、飲酒のように退院後でなければ評価できない事項もあるため、退院後の外来でのフォローアップが必要である（図17-3）。

#### ◆付録：

##### \*慢性疾患管理：ディジーズマネジメント

ディジーズマネジメント（Disease Management（日本語訳：疾病管理））は、大きくはアウトカムマネジメントの枠組みの中で実践される。ディジーズマネジメントの実践の前にアウトカムをどのように向上させていくのか、ベストプラクティスをどのように導くのかを知る必要がある。

われわれ医療者は、一次医療は地域、二次医療は健診、三次医療は病院と、断片的な医療の提供に慣れてきた。慢性疾患をもつ者に対して、入院治療で急性増悪が改善されると、十分とはいええない患者指導を行い、退院計画・退院調整を行って在宅や後方施設へと送り出した。指導が継続しないこと、十分に相手に理解されていないこと、そして、人間の特性を知りながら。

ディジーズマネジメントの考え方が導入されて、急性増悪による頻繁な再入院は医療者のミスと考えられるようになってきた。つまり、きちんと指導できなかったこと、フォローアップするシステムを考えなかった医療者側の問題なのだと。ケアの継続性、疾患のプロセスに応じた、そして、行動変容について抵抗を示し、続きにくい人間の特性を理解しながら、プログラムを作成し、実行する。この意味において、ディジーズマネジメントはわれわれにもう一度立ち返るチャンスを与えてくれたと考える。

また、ケアを切れ目なく提供しようと考ええると、地域、診療所、病院などの保健医療機関が連携するしかない。一人の個人の疾病プロセス、予防を含めて広く考える必要がある（図17-4）。

ディジーズマネジメントの成功の鍵は、患者/対象者の選定と階層化にある（図17-5）。われわれはこれまで、理解度が良い人にも悪い人にも、社会的背景の異なる人にも同じように指導を提供してきた。効果はあったのか？私たちは知っている。「本やパンフレットを渡せば、自分でやってくれる人」「そばについて十分に説明し、『一緒にやりましょうね』と声をかけないと自分では決して動かない人」または「その治療や療法は他人事で自分でやるものだとは思っていない人」そして、「家族のサポートが得られず、経済的に困窮状態にあり、うつや不安が強くとっても指導される内容を聞く心理的・社会的余裕がない人」の区別があることを。

このディジーズマネジメントでは、費用対効果という視点から、資源の投入量と期待される結果とを予測しながら、疾病の重症度も勘案しながら、患者/対象者をいくつかのグループに分け、それぞれの集団にあった介入をするように提案している。

## 参考文献

- 1) 日本糖尿病療養指導士認定機構 編：日本糖尿病療養指導ガイドブック2020 メディカルレビュー社, 2020
- 2) 石井 均：臨床のためのQOL評価ハンドブック 池上直己 他 編 医学書院 p70-79, 2001
- 3) 小野百合：糖尿病診療マスター4:486-492, 2006
- 4) 日本糖尿病学会 編：糖尿病の療養指導2003 診断と治療社, 2003
- 5) 稲垣美智子 他：看護研究37:37-45, 2004
- 6) 大内尉義監修：高齢者の生活習慣病の診療の実際 メディカルレビュー社, 2004
- 7) 森山美知子 編著：新しい慢性疾患ケアモデル 中央法規, 2007