

図 1.1 2009 年時から 2011 年時までの追跡調査を行った 3454 名の年齢分布

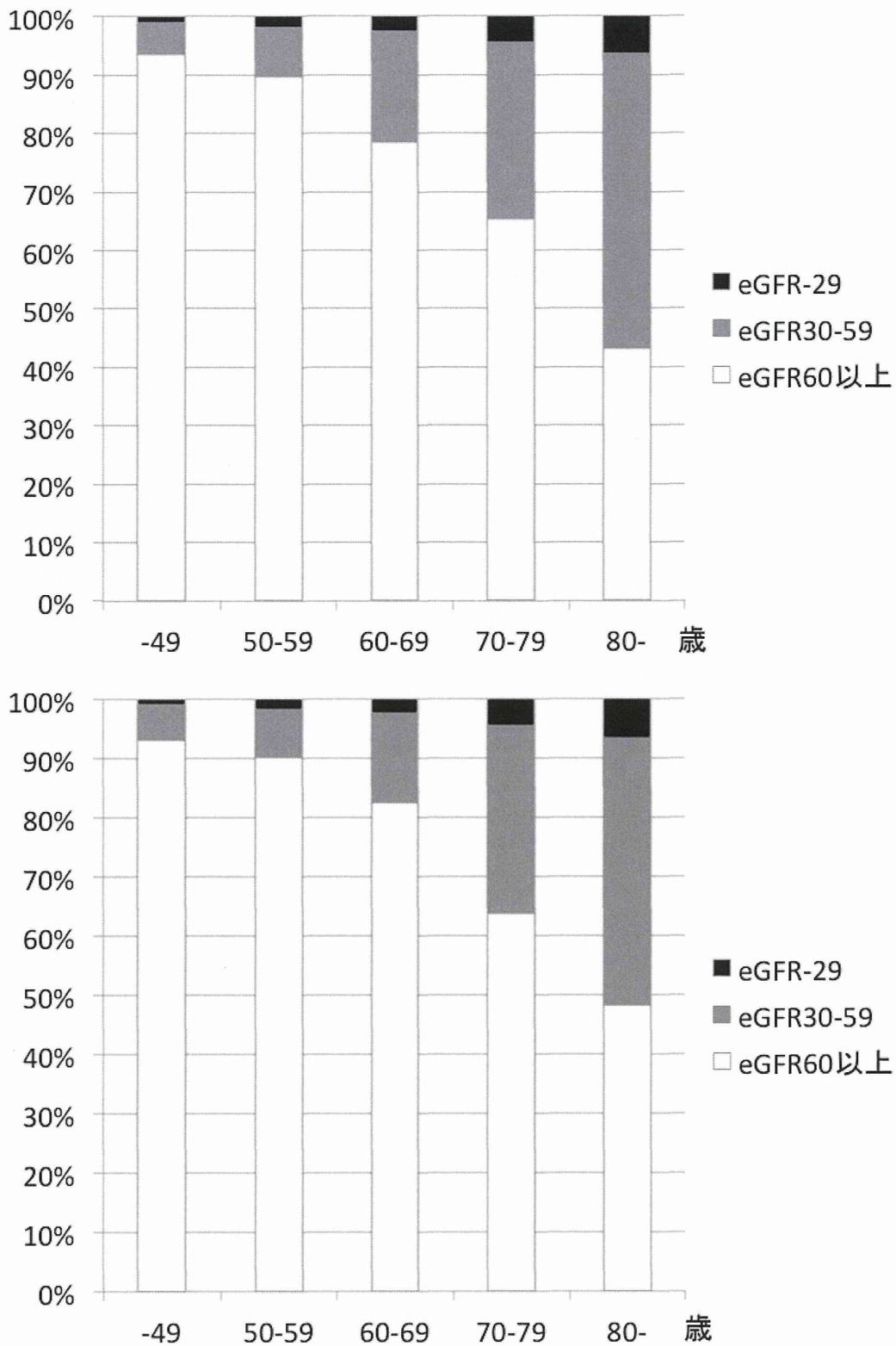


図 1.2 対象症例の年齢・性別 eGFR の分布  
上段：男性 下段：女性

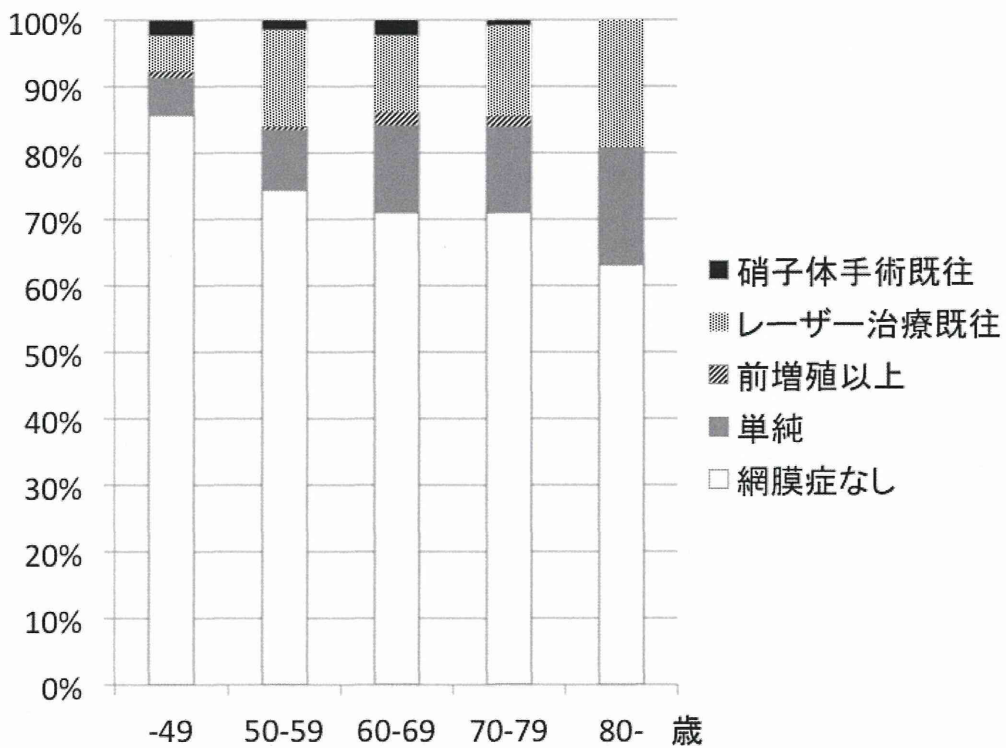
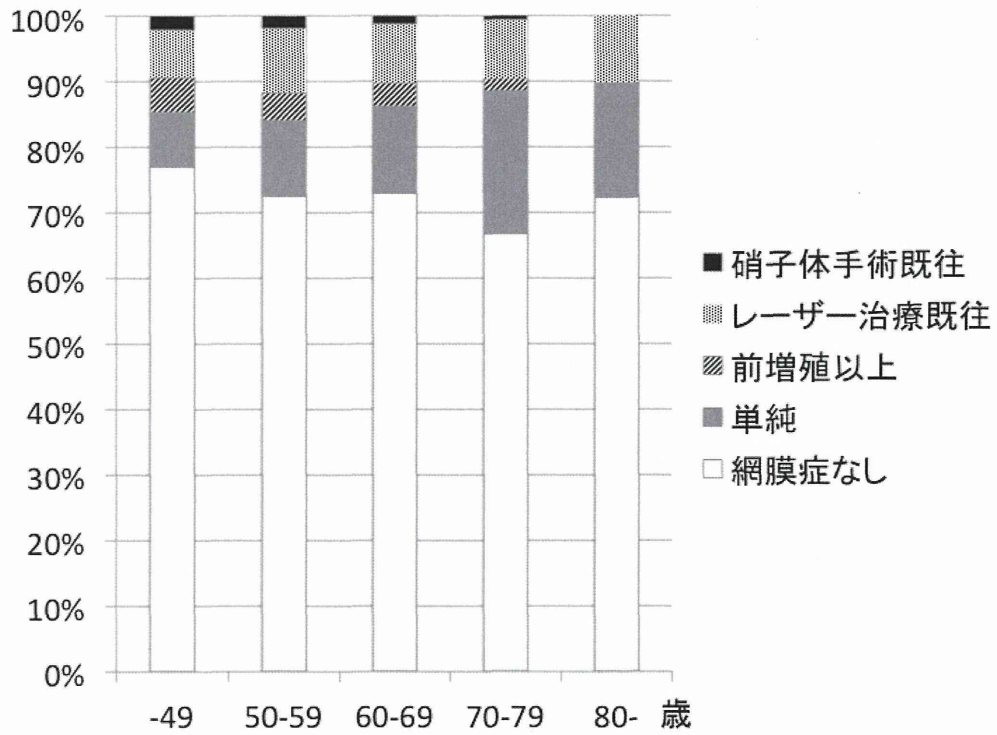


図 1.3 対象症例の年齢・性別の糖尿病網膜症の状況  
上段：男性 下段：女性

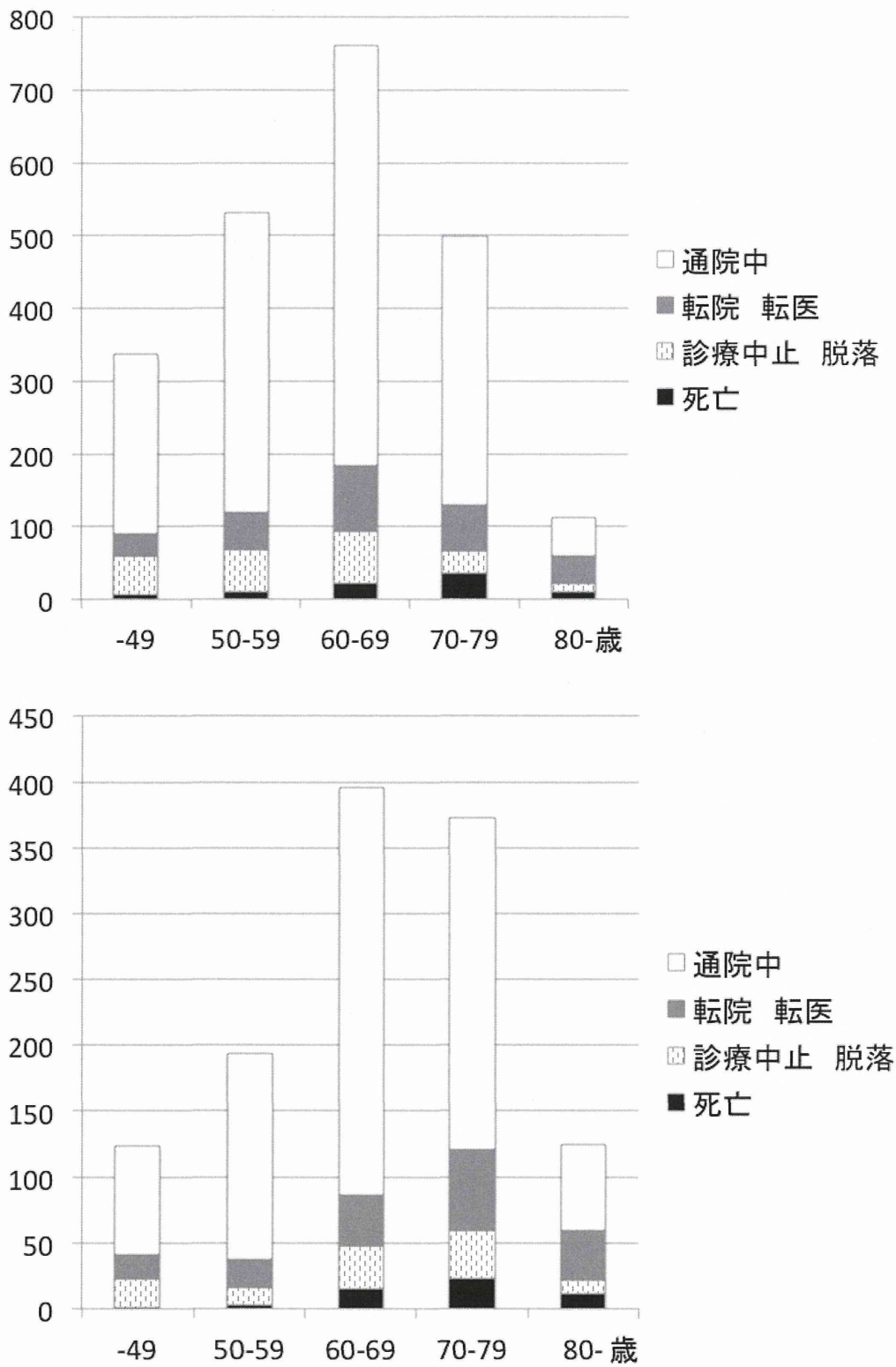


図 2.1 対象症例の 2011 年 12 月 31 日時点での動態  
 上段：男性 下段：女性

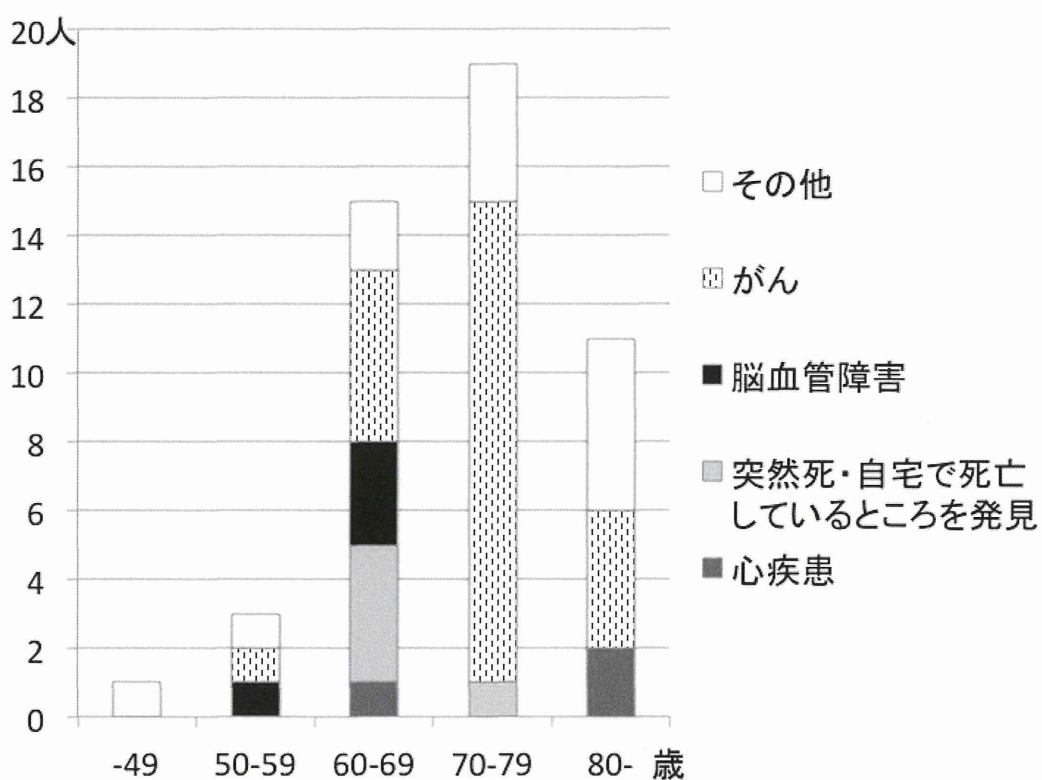
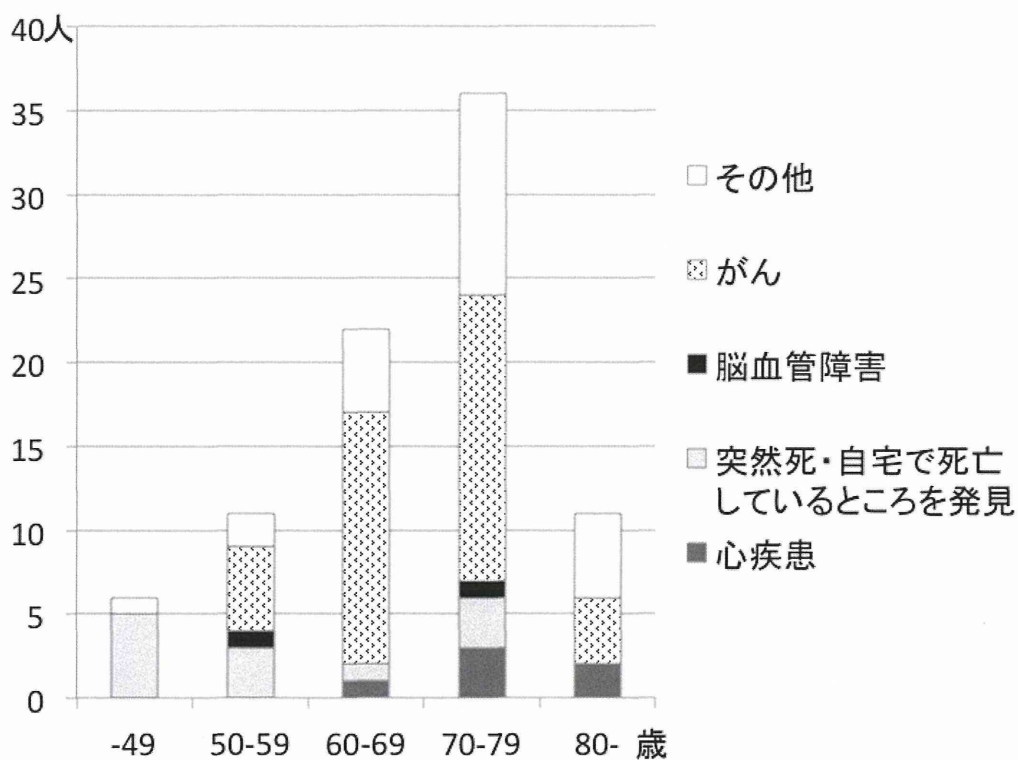


図 2.2 死亡した症例の年齢・性別死因  
上段：男性 下段：女性

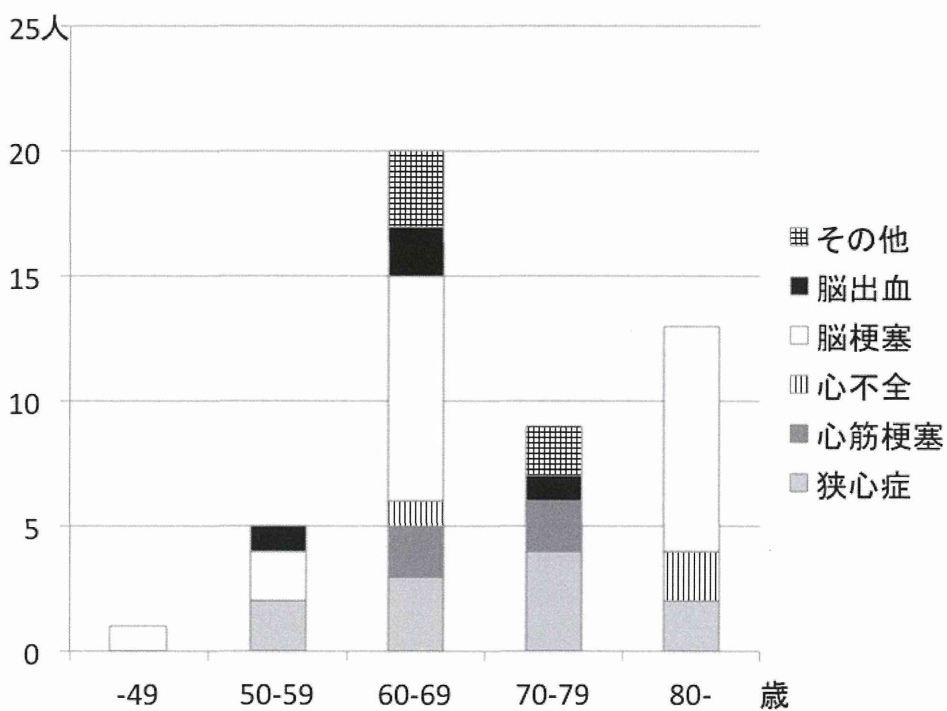
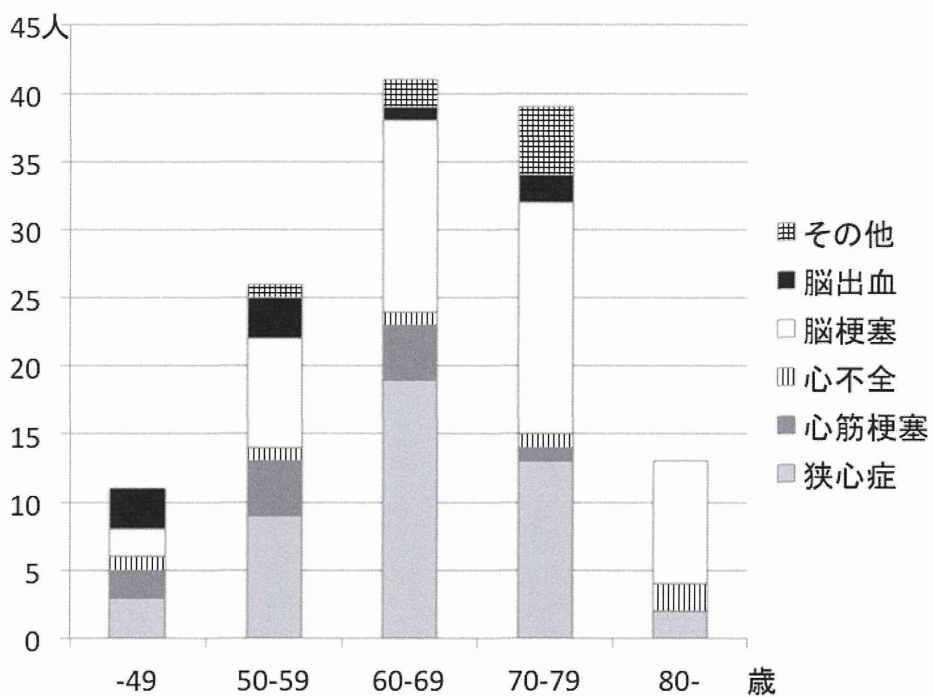


図 2.3 心血管イベントを発症した症例の年齢・性別うちわけ

上段：男性 下段：女性

その他：大動脈ベンチ置換術、腹部大動脈瘤グラフト、頸動脈内膜剝離術  
頸動脈ステント、下肢ステント、くも膜下出血

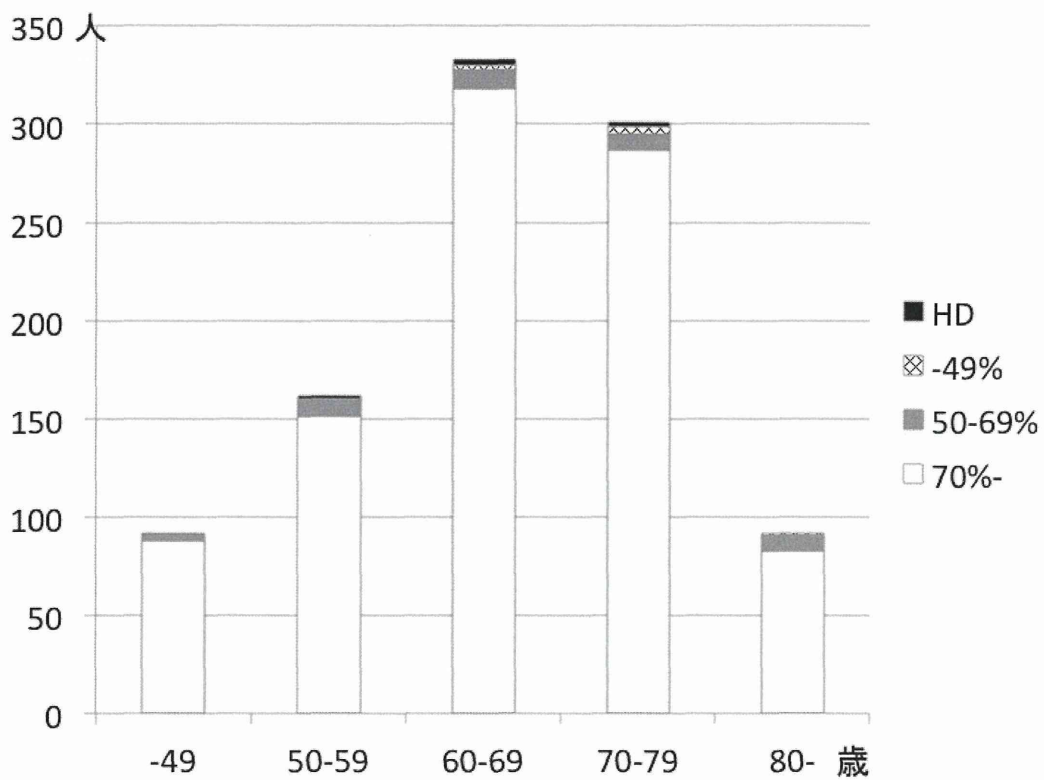
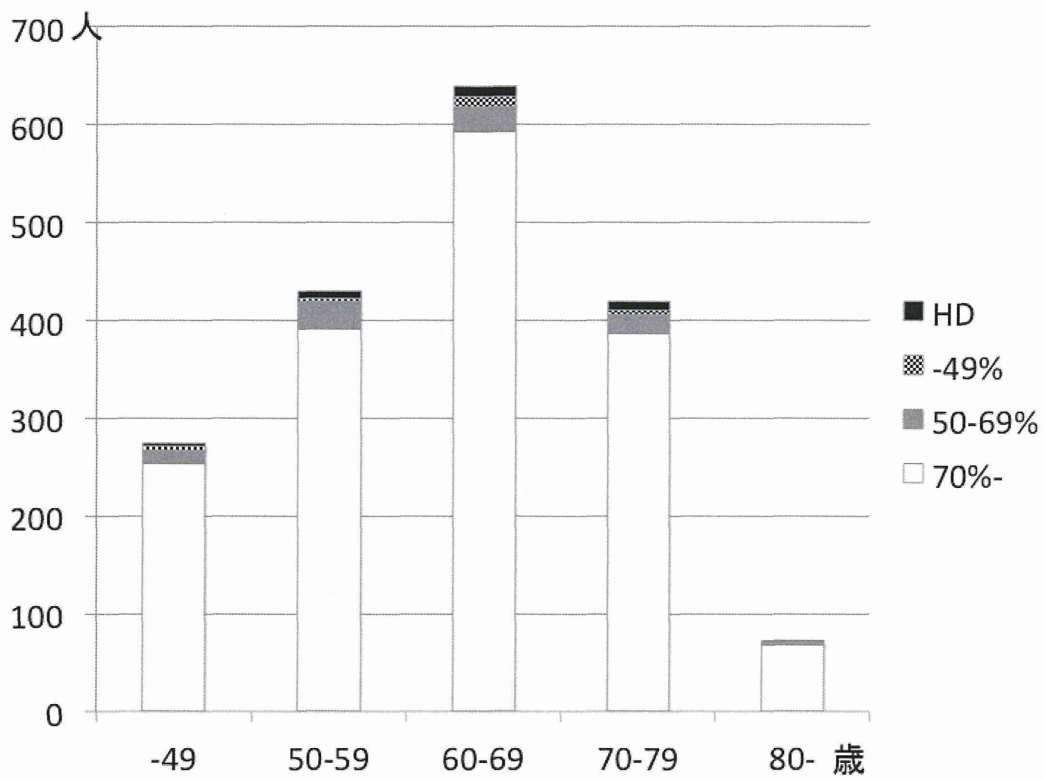


図 2.4 2011 時 eGFR/2009 年 eGFR および調査期間中の透析導入

## 厚生労働科学研究費補助金

### (循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究  
—合併症予防と受診中断抑止の視点から(H25—循環器等(生習)—一般—016)

## 平成26年度 分担研究報告書

### (3). 糖尿病性血管合併症患者におけるプロテオーム解析

研究分担者 鏑木 康志

国立国際医療研究センター 研究所糖尿病研究センター 臓器障害研究部長

#### 研究要旨

わが国の糖尿病患者のうち人工透析療法を必要とする患者は11万人超に達し、1998年来、糖尿病腎症は新規透析導入患者の原疾患の第一位となっている。我々は、糖尿病腎症を含む糖尿病性血管合併症を早期に発見、あるいは予見し、効果的な治療法を開発することを目的としたバイオマーカー開発に取り組むことを目的に、国立国際医療研究センター、JR東京総合病院、富山大学附属病院に通院する2型糖尿病患者1033名より血清、尿検体の収集、ならびに附随する臨床データを取得している。これらの収集検体を用いた解析により、1) 我々が定量プロテオミクス解析により見出したserine protease inhibitor A3 (SERPINA3)は2型糖尿病患者において有意に上昇しており、HbA1c、血清クレアチニンが独立した規定因子であること、2) 糖尿病腎症患者尿検体を用いた非標識定量プロテオーム解析により、これまで糖尿病腎症との関連が報告されていないタンパク質6種を含む16タンパク質が糖尿病腎症患者にて発現差異を認めること、を見出した。糖尿病腎症に関連する尿中タンパク質については糖尿病腎症の発症・進展の予測因子として、その検出方法を特許出願中である。また、それらの糖尿病腎症の発症・進展との関連を900名規模のコホートにおいて解析中である。

#### A. 研究目的

糖尿病を含む代謝疾患では、長期間代謝異常が持続すると、動脈硬化性疾患や糖尿病に特徴的な微細な血管の機能及び形態異常による糖尿病性細小血管症が生じ、進行すると重篤な合併症をきたす。これらの糖尿病性細小血管症は重篤な合併症が進行するまで自覚症状を伴わないことが多く、日常診療の現場でその病期や予後・進行性などを診断可能なバイオマーカーが開発されればその意義は高い。本研究の目的は、我々が先行研究にて行った2型糖尿病患者を対象とした血清、尿検体、ならびに附随する臨床データを用い、2型糖尿病、



ならびに糖尿病性血管合併症を早期に発見、あるいは予見し、効果的な治療法を開発に貢献し得るバイオマーカーを探索することにある。さらに、本研究にて見出したバイオマーカーの糖尿病性血管合併症の発症・進展の予測因子としての検討や糖尿病性血管合併症の発症・進展との関連の検討を行う目的で、先行研究にて構築した臨床検体、臨床研究データを基盤とした追跡研究への転換を図るためのデータベース構築、ならびに研究体制の確立にも取り組んだ。

## B. 研究方法

### 1. SERPINA3 と 2 型糖尿病との関連の検討

国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科に通院する 2 型糖尿病患者 69 名を対象に血清 SERPINA3 濃度を ELISA 法により測定した。また、国立国際医療研究センター病院人間ドック科を受診した 71 名の血清 SERPINA3 濃度を測定し非糖尿病対照群とした。

### 2. 非標識定量プロテオーム解析による糖尿病腎症関連タンパク質の探索

国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科に通院する 2 型糖尿病患者、糖尿病腎症 3・4 期患者、各 6 名の尿検体を用いて非標識定量プロテオーム解析を行い、発現差異を示す蛋白質群を探索した。同定されたタンパク質群について、独立集団(2 型糖尿病群 19 名、腎症 2 期群 19 名、腎症 3・4 期群 16 名)を用い multiple reaction monitoring (MRM) 定量法にて発現検証を行った。

### 3. 糖尿病性血管合併症の追跡調査のためのデータベース構築

先行研究「プロテオーム解析による糖尿病性細小血管症の早期診断マーカーの探索」にて構築した臨床研究データを整備する。臨床情報についてデータの欠落あるいは不備について収集した各医療機関に確認し、信頼性の高い臨床データの入力を進める。入力した臨床情報を元にして、各医療機関のパネルについて、今後の多様な観点からのバイオマーカー探索の用途に使用可能な糖尿病性細小血管症データベースを構築する。

### 4. 追跡研究への転換に向けた研究体制の確立

先行研究に参加した医療機関のうち、まず国立国際医療研究センター病院において倫理委員会での承認を受けた後に、本研究計画での前向き研究に向けた作業(定期的な臨床情報入力に適した Excel ファイルおよびデータベースへの改変、定期的な臨床検体収集および保管の体制作り)を行う。本計画への参加に同意した先行研究参加者について、年 1 回の臨床情報および臨床検体の収集を開始した。さらに先行研究参加者以外にも本計画への新規参加者を募る。国立国際医療研究センター病院での検体収集の体制が確立した後、他の 3 医療機関(JR 東京総合病院、富山大学附属病院)についても国立国際医療研究センター病院と同様に前向き研究の研究体制を整え、臨床情報および臨床検体の収集を開始する。

## C. 研究結果

### 1. SERPINA3 と 2 型糖尿病との関連の検討

非糖尿病対照群、2 型糖尿病患者群の血清 SERPINA3 濃度はそれぞれ、 $159 \pm 25 \mu\text{g/mL}$ 、 $175 \pm 41 \mu\text{g/mL}$  であり、対照群に比べて 2 型糖尿病患者群にて有意な高値を示した。血清 SERPINA3 濃度は年齢、HbA1c、血清クレアチニン濃度を有意な正の相関を示し、多重回帰分析では HbA1c ( $\beta:0.193$ ,  $P<0.024$ )、血清クレアチニン濃度( $\beta:0.187$ ,  $P<0.029$ )が独立した規定因子であった。なお、培養網膜血管内皮細胞を用いた *in vitro* の解析では、SERPINA3 が血管内皮細胞の透過性亢進作用を有することを見出した。

### 2. 非標識定量プロテオーム解析による糖尿病腎症関連タンパク質の探索

2 型糖尿病患者、糖尿病腎症 3・4 期患者、各 6 名の尿検体を用いた非標識定量プロテオーム

ム解析の結果、2 群間にて発現差異を示す 30 タンパク質を同定した。MRM 定量解析が可能であった 25 タンパク質を対象に独立集団(2 型糖尿病群 19 名、腎症 2 期群 19 名、腎症 3・4 期群 16 名)にて定量解析を行った結果、16 タンパク質の発現差異が検証され、このうち、これまで糖尿病腎症との関連が報告されていないタンパク質が 6 種含まれていた。6 種の新規タンパク質はいずれも尿中アルブミン・クレアチニン比と有意な正の相関を認め、また 2 種の新規タンパク質については eGFR と有意な負の相関も認められた。

### 3. 糖尿病性血管合併症の追跡調査のためのデータベースの構築

先行研究「プロテオーム解析による糖尿病性細小血管症の早期診断マーカーの探索」にて構築した臨床研究データを整備し、臨床情報についてデータの欠落あるいは不備について、収集した国立国際医療研究センター病院、同・国府台病院、JR 東京総合病院、富山大学附属病院の各医療機関に確認し、信頼性の高い臨床データの入力を完了した。整備した臨床情報数は、健常人群 651 名、2 型糖尿病群(糖尿病性細小血管症合併患者を含む)842 名であり、初年度の計画を達成した。現在、本データベースを用いて尿検体を用いた糖尿病腎症バイオマーカー探索研究を進めている。また、糖尿病性神経障害や糖尿病性網膜症の関連バイオマーカー探索など、今後、糖尿病性細小血管症研究を行う上で多様な観点からのバイオマーカー探索の用途に本データベースを活用する予定である。

### 4. 追跡研究への転換に向けた研究体制の確立

先行研究に参加した医療機関のうち、まず国立国際医療研究センター病院において倫理委員会での承認を受けた後に、本研究計画での前向き研究に向けた作業(定期的な臨床情報入力に適した Excel ファイルおよびデータベースへの改変、定期的な臨床検体収集および保管の体制作り)を行った。また、本計画への参加に同意した先行研究参加者を中心に、年 1 回の臨床情報および臨床検体の収集を開始した。現在までに研究参加への同意を得た研究参加者数は 204 名(男性 147 名、女性 57 名、平均年齢 59.4 歳)であり、120 名については初年度の血清・尿検体採取、ならびに付随する臨床情報の収集を完了した(2 型糖尿病:61 名、糖尿病腎症 2 期:37 名、糖尿病腎症 3 期:5 名、糖尿病腎症 4 期:1 名)。国立国際医療研究センター病院での収集目標数は 250 名であり、初年度の目標をほぼ達成できた。国立国際医療研究センター病院での検体収集体制がほぼ確立したため、JR 東京総合病院での研究体制の整備を行った。各施設の倫理委員会にて本研究計画実施に関する承認を取得し、JR 東京総合病院では 339 名を対象に研究参加協力依頼のための説明・同意の取得、ならびに臨床検体収集を開始した。富山大学附属病院では倫理委員会にて本研究計画実施に関する承認を取得し、研究参加協力依頼のための説明・同意の取得、ならびに臨床検体収集開始にむけた準備を進めている。

## D 考察

本研究にて、我々が定量プロテオミクス解析により見出した SERPINA3 は 2 型糖尿病患者において有意に上昇しており、HbA1c、血清クレアチニンが独立した規定因子であることが示された。今後、SERPINA3 と 2 型糖尿病の発症・進展との関連について、インスリン分泌障害やインスリン抵抗性出現の観点から生理学的な役割を明らかにしていきたい。

非標識定量プロテオーム解析による糖尿病腎症関連タンパク質の探索に関しては、これまで糖尿病腎症との関連が報告されていないタンパク質 6 種を含む 16 タンパク質が糖尿病腎症患者の尿中にて発現差異を認めることを見出した。これらについては糖尿病腎症の発症・進展との関連や糖尿病腎症の発症・進展の予測因子としての可能性を 900 名規模のコホート集団における解析にて今後明らかにしていきたい。

## E 結論

2 型糖尿病患者 1033 名を対象とした血清、尿検体、ならびに附随する臨床データを用いた解析から、1) 我々が定量プロテオミクス解析により見出した SERPINA3 は 2 型糖尿病患者において有意に上昇しており、HbA1c、血清クレアチニンが独立した規定因子であること、2) 非標識定量プロテオーム解析により、これまで糖尿病腎症との関連が報告されていないタンパク質 6 種を含む 16 タンパク質が糖尿病腎症患者にて発現差異を認めること、を見出した。今後 POC 試験やコホート集団における解析等により、これらのバイオマーカーの病態における意義を明らかにしていきたい。

## F 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

Okumura A, Unoki-Kubota H, Matsushita Y, Shiga T, Yamamoto-Honda R, Kajio H, Noda M, Kaburagi Y. Serum leukocyte cell-derived chemotaxin 2 levels are decreased in patients with diabetic retinopathy. 第 37 回日本分子生物学会年会 2014.11.25-27 横浜

久保田浩之、高倉美智子、高橋枝里、岩田和希子、本田律子、志賀智子、梶尾裕、野田光彦、鏑木康志. 糖尿病腎症患者における尿中 serine protease inhibitor A3 濃度の検討. 第 29 回日本糖尿病合併症学会、東京、2014.10.3-4 東京

Takahashi E, Unoki-Kubota H, Shimizu Y, Okumura A, Okamura T, Noda M, Kaburagi Y. Proteomic Analysis of Serum Proteins in LEA Rat, a New Rat Model of Nonobese Type 2 Diabetes Mellitus. American Diabetes Association 74th Scientific Sessions June 13-17, 2014 San Francisco, CA

久保田浩之、岩田和希子、奥村彰規、姜美子、梶尾裕、野田光彦、鏑木康志. 糖尿病腎症患者における血清可溶性 LDL receptor relative with eleven binding repeats 濃度の検討. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014.5.22-24 大阪

奥村彰規、久保田浩之、松下由実、本田律子、梶尾裕、野田光彦、鏑木康志. 血中タンパク質 LECT2 の糖尿病網膜症患者における血中濃度と網膜毛細血管内皮細胞への影響. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014.5.22-24 大阪

高倉美智子、久保田浩之、本田律子、梶尾裕、野田光彦、鏑木康志. 非標識定量プロテオミクス法を用いた糖尿病腎症早期診断マーカーの探索. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014.5.22-24 大阪

高橋枝里、久保田浩之、清水有紀子、奥村彰規、岡村匡史、鏑木康志. 糖尿病モデル LEA ラットの血清プロテオーム解析とヒト 2 型糖尿病患者における検討. 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 2014.5.22-24 大阪

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

「糖尿病腎症の発症または発症リスクの検出方法及びキット」(出願番号:PCT/JP2014/72184、

出願日:2014年8月25日). 発明者: 鏑木康志, 久保田浩之, 高倉美智子

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし

**I. 研究協力者**

久保田浩之・国立国際医療研究センター研究所糖尿病研究センター臓器障害研究部 室長

### Ⅲ 資料

- 資料1 「糖尿病標準診療マニュアル  
(一般診療所・クリニック向け)」 第10版
- 資料2 「糖尿病標準診療マニュアル  
(一般診療所・クリニック向け)」 第11版
- 資料3 「糖尿病標準診療マニュアル (応用編) EBM 論文情報」

### Ⅳ 発表論文 11編 (本研究に直接関係するもののみ)

- 1) Inoue K, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Goto A, Kishimoto M, Noto H, Kajio H, Doi S, Miyazaki S, Terauchi Y, Noda M#: (# corresponding author)  
A newer conversion equation for the correlation between HbA1c and glycated albumin.  
*Endocr J* 61: 553-560, 2014.
- 2) Imai K, Tsujimoto T, Goto A, Goto M, Kishimoto M, Yamamoto-Honda R, Noto H, Kajio H, Noda M#: (# corresponding author)  
Prediction of response to GLP-1 receptor agonist therapy in Japanese patients with type 2 diabetes.  
*Diabetol Metab Syndr* 6: 110, 2014.
- 3) Kabeya Y, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Matsushita Y, Goto A, Iso H, Inoue M, Mizoue T, Tsugane S, Kadowaki T, Noda M#: (# corresponding author)  
Descriptive epidemiology of diabetes prevalence and HbA1c distributions based on a self-reported questionnaire and a health checkup in the JPHC Diabetes study.  
*J Epidemiol* 24 (6): 460-468, 2014.
- 4) Hidaka A, Sasazuki S, Goto A, Sawada N, Shimazu T, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Noda M, Tajiri H, Tsugane S, for the JPHC Study Group:  
Plasma insulin, C-peptide, and blood glucose and the risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study.  
*Int J Cancer* 136: 1402-1410, 2015.
- 5) Goto M, Goto A, Ikeda N, Noda H, Shibuya K, Noda M#: (# corresponding author)  
Factors associated with untreated diabetes: Analysis of data from 20,496 participants in the Japanese National Health and Nutrition Survey.  
*PLoS ONE* 10 (3): e0118749, 2015. (doi: 10.1371/journal.pone.0118749)
- 6) Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Ihana N, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N, Noda M:  
Effect of body mass index and intra-abdominal fat measured by computed tomography on the risk of bowel symptoms.  
*PLoS ONE* 10 (4): e0123993, 2015. (doi: 10.1371/journal.pone.0123993).
- 7) Charvat H, Goto A, Goto M, Inoue M, Heianza Y, Arase Y, Sone H, Nakagami T, Song X, Qiao Q, Tuomilehto J, Tsugane S, Noda M, Inoue M:  
Impact of population aging on trends in diabetes prevalence: a meta-regression analysis of 160,000 Japanese adults.  
*J Diabetes Invest* in press.
- 8) Aoki T, Nagata N, Sakamoto K, Arai T, Niikura R, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Noda M,

Uemura N:

Abdominal fat accumulation, as measured by computed tomography, increases the risk of ischemic colitis: A retrospective case-control study.

Dig Dis Sci in press.

J Gastroenterol Hepatol in press.

- 9) Inoue K, Goto A, Kishimoto M, Tsujimoto T, Yamamoto-Honda R, Noto H, Kajio H, Terauchi Y, Noda M#: (# corresponding author)

Possible discrepancy of HbA1c values and its assessment among patients with chronic renal failure, hemodialysis and other diseases.

Clin Exp Nephrol in press.

- 10) Goto A, Noda M#, Matsushita Y, Goto M, Kato M, Isogawa A, Takahashi Y, Kurotani K, Oba S, Nanri A, Mizoue T, Yamagishi K, Yatsuya H, Saito I, Kokubo Y, Sawada N, Inoue M, Iso H, Kadowaki T, Tsugane S: (# corresponding author)

Hemoglobin A1c levels and the risk of cardiovascular disease in people without known diabetes: a population-based cohort study in Japan.

Medicine (Baltimore) in press.

## V 主なマスコミ報道

- 1) NHK 総合テレビ 2014年5月24日(土)午後7:00~7:30 「NHKニュース7」 糖尿病治療の中断防げ 医師の取り組みは
- 2) 読売新聞 2014年5月25日(日)朝刊(東京版) 社会面(32面) 「糖尿病治療 1割が中断 患者1年調査 理由「多忙」「体調いい」」, 朝刊(大阪版) 社会面 (30面) 「糖尿病、1割が通院中断 1年間調査 働き盛り男性多く」
- 3) 朝日新聞 2014年5月25日(日)朝刊 社会面 (38面) 「糖尿病患者、年間8%が受診中断 失明・突然死恐れも」
- 4) 北海道新聞 2014年6月11日(水)朝刊 生活面 (16面) 「糖尿病受診 中断者が1割 合併症の危険大/来院呼び掛け工夫を」
- 5) 日本経済新聞 2014年6月27日(金)夕刊 らいふ面 (7面) 「糖尿病 多い治療中断 深刻な合併症招く恐れ」
- 6) 共同通信 2014年7月29日(火) 「重症低血糖に注意を 心筋梗塞リスクが2倍に」(産経新聞などに配信)
- 7) 共同通信 2014年8月19日(火) 「糖尿病治療の中断防げ 高まる合併症の恐れ 医療側の工夫求める」(毎日新聞 2014年9月4日(木)朝刊 (14面)などに配信)
- 8) NHK 総合テレビ(首都圏) 2014年11月13日(木)午後6:10~6:52 「首都圏ネットワーク」 糖尿病治療 中断に注意

# 資料1

「糖尿病標準診療マニュアル  
(一般診療所・クリニック向け)」第10版



目次：本文…………… p1-16  
 研究者一覧・利益相反… p17

作成：厚生労働科学研究 糖尿病戦略等研究事業 「患者データベースに基づく糖尿病の新規合併症マーカーの探索と均てん化に関する研究—合併症予防と受診中断抑止の視点から」班  
 （平成 24 年度までは「糖尿病診療均てん化のための標準的診療マニュアル作成とその有効性の検証—ガイドラインを実用化するためのシステム・体制整備の視点から」班による）

公開日：2014 年 10 月 1 日（第 10 版） <http://ncgm-dm.jp/renkeibu/index.html>

初版公開日：2010 年 3 月 11 日

次回改訂予定：2015 年 4 月

転載許可申請先：dm-infl@hosp.ncgm.go.jp

本マニュアルは、「糖尿病治療のエッセンス」<sup>A</sup>、「糖尿病治療ガイド」<sup>B</sup>、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」<sup>C</sup>との併用を推奨するものであり、それらへの橋渡しとなることを目的とするものである。

## I. 診療マニュアルの背景

### (1) Evidence-Based Medicine (EBM) とは

臨床問題を解決する際に臨床研究による実証(エビデンス)を判断基準として重視する医療様式で、理論と経験則を主体とする従来の医療への補足的意義をもつ。質の高いエビデンスを選択し、患者の意向と状況を加味して、医師と患者の双方によって個別化した協働判断をする。

### (2) EBM による診療均てん化・疾病管理<sup>1-5</sup>

EBM 手法による実践的なマニュアルは学会ガイドラインを実地に導入する際の診療実用書としてケアの標準化・診療の均てん化に役立つ<sup>6-9</sup>。特に糖尿病による合併症の予防には、生涯を通じての適切な管理・治療および自己管理の教育・支援が重要である<sup>10-12</sup>。そのためには、かかりつけ医と糖尿病専門医の連携とともに糖尿病療養指導士(看護師・管理栄養士・臨床検査技師・薬剤師・理学療法士)などとの多角的チームによる継続的医療が必要とされる<sup>5, 13-17</sup>。実践的なマニュアルの利用は一般医-専門医の連携と同様な意味をもち、得られた方針を個別化しチーム医療・地域連携パスの下で各患者のニーズに合わせていくことの実効性が実証されている<sup>18-20</sup>。

## II. 本マニュアルの作成手順

- (1) 一般クリニック・診療所での包括的 2 型糖尿病管理を対象とし、循環型地域連携パスの推進も目指した。
- (2) 参考図書<sup>A-F</sup>を基本に、さらに臨床アウトカムを評価したエビデンス<sup>21, 22</sup>に立脚して作成した。多数エビデンスが存在する場合やエビデンス不要の項目は引用を省略した。
- (3) エビデンスがない分野の推奨は専門領域でのコンセンサスに基づいた。
- (4) 同クラスの薬剤の選択に関しては、現時点での血管合併症に関するエビデンスの量・質を優先し、それが同じ場合は併用薬などの保険適用を考慮して選択した。
- (5) 商品名は参考図書<sup>A-F</sup>に記載されているものを優先し、それ以外は先発薬剤を記載した。同レベルの薬剤の記載は五十音順とした。なお、記載した薬剤で目標値に達しない場合は、薬効の強い同種の別薬剤を適宜考慮することを前提としている。

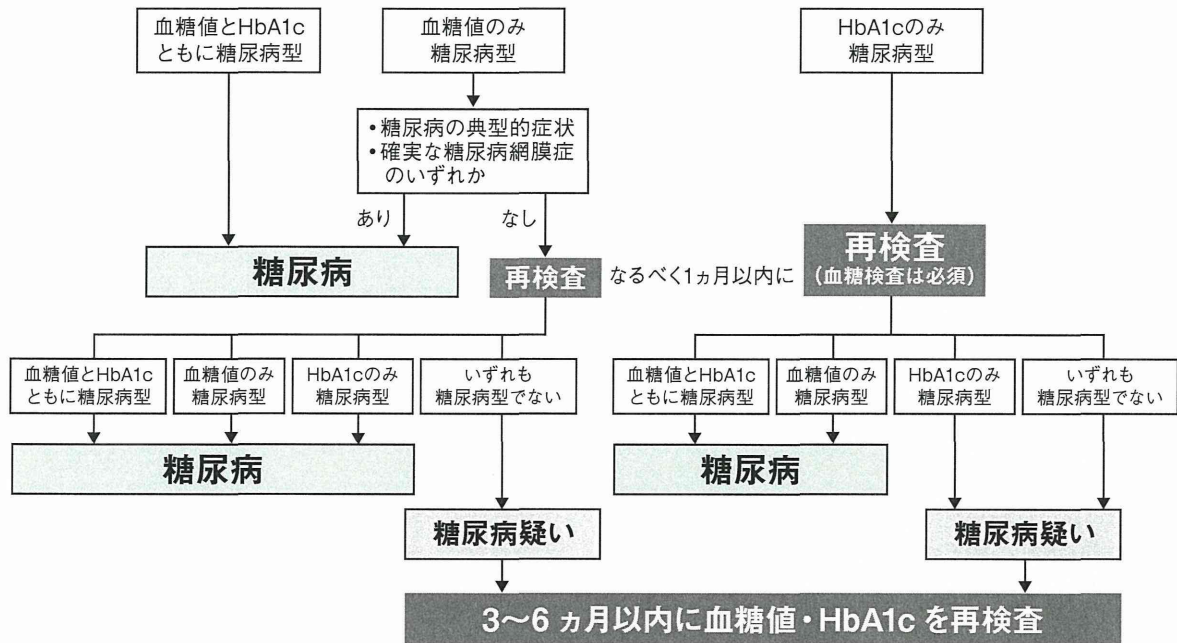


# 1. 糖尿病とは

## (1) 病態

インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝症候群である。2型糖尿病はインスリン分泌低下やインスリン抵抗性をきたす素因を含む複数の遺伝因子に、過食・運動不足・肥満などの環境因子や加齢が加わり発症する。

## (2) 糖尿病診断基準 <sup>23</sup>一部改変



- 初回検査で、①早朝空腹時血糖値 126 mg/dl 以上、②75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値 200 mg/dl 以上、③随時血糖値 200 mg/dl 以上、④ HbA1c (NGSP) 6.5% 以上のうちいずれかを認めた場合は「糖尿病型」と診断する〔註：HbA1c (NGSP) 値は国際標準値。2012 年 4 月 1 日から日本でも HbA1c (NGSP) 値が使用されることとなった<sup>24,25</sup>。従来使用されてきた日本糖尿病学会の標準化による HbA1c (JDS) 値のほうが HbA1c (NGSP) 値より約 0.4% 低く表示されることに注意する(以下、(NGSP) 表記は略)〕。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〔註：ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である〕。ただし、HbA1c のみの反復検査で糖尿病と診断することは不可とする。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。
- 血糖値が「糖尿病型」(①～③のいずれか)を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は初回検査だけでも糖尿病と診断できる。
  - ・糖尿病の典型的症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
  - ・確実な糖尿病網膜症の存在
- 過去において、上記 1. ないしは 2. の条件が満たされていたことが確認できる場合には、現在の検査値が上記の条件に合致しなくても、糖尿病と診断するか、糖尿病の疑いをもって対応する必要がある。
- 上記 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200mg/dl以上で行われた場合、再検査は他の検査方法によることが望ましい。
- ・HbA1cと平均的な血糖値とが乖離する可能性のある疾患・状況の場合には、必ず血糖値による診断を行う。

## 2. 診療目的

糖尿病合併症(細小血管症：網膜症・腎症・神経障害および大血管症)の発症・進展を防止し、日常生活の質(QOL)を維持し健康寿命を確保する。

### 一般診療所・クリニックでの糖尿病管理目標 1一部改変

診療目的	：血糖コントロールと合併症スクリーニング
診断	：糖尿病の分類(インスリン治療必要性の判断)、合併症診断
治療	：食事療法、運動療法、薬物療法(いずれも糖尿病および合併症をターゲットとする)
教育 <sup>26</sup>	：自己管理、食事、運動、生活習慣、低血糖、シックデイ(p10参照)、合併症
アウトカム	：病識・アドヒアランス改善、血糖・血圧・脂質・体重管理、禁煙、生活の質(QOL)、糖尿病合併症予防

## 3. 糖尿病に関する必須病歴聴取・診察・検査とタイミング

### (1) 初診時

#### 病歴聴取

- ・一般内科的病歴
- ・高血糖による症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少, 易疲労感など)
- ・糖尿病合併症を疑う症状(視力低下, 下肢しびれ, 歩行時下肢痛, 勃起障害, 無月経, 発汗異常, 便秘, 下痢, 足潰瘍・壊疽など)
- ・肥満, 高血圧, 脂質異常症, 大血管症(心血管疾患：冠動脈疾患, 脳血管障害, 末梢動脈疾患/下肢閉塞性動脈硬化症), 歯周病の症状・既往の有無
- ・糖尿病の家族歴(特に遺伝傾向が強い場合や明らかな母系遺伝などの場合に特殊型を疑う)
- ・食生活, 身体活動度, 喫煙, 飲酒・同居家族の有無などの生活習慣
- ・糖尿病治療歴

#### 診察

- ・通常の内科的診察および口腔内診察(歯周病)
- ・肥満度BMI(体重[kg]÷身長[m]÷身長[m]); 25以上が肥満), 血圧
- ・頸動脈雑音<sup>27-30</sup>, 腹部雑音
- ・足背動脈拍動

- ・皮膚
- ・足診察<sup>31-33</sup>
- ・神経所見(神経障害の項参照)

**検査**

- ・血糖, HbA1c, 空腹時脂質 (\* 推算 LDL-コレステロール<sup>F</sup>, 中性脂肪, HDL-コレステロール), 電解質(Na, K, Cl), 腎機能(BUN, クレアチニン), 肝酵素(ALT,  $\gamma$ -GTP), 血算

\* 推算 LDL-コレステロール = 総コレステロール - (中性脂肪 ÷ 5) - HDL-コレステロール.  
 中性脂肪 400mg/dl 以上のときは non HDL-コレステロール算出<sup>F</sup>.

- ・検尿(糖, 蛋白, ケトン体)
- ・1型糖尿病(緩徐進行型・劇症を含む)が疑われる場合は抗 GAD 抗体
- ・安静時心電図

**合併症精査**

- ・腎症：尿蛋白陰性例では尿中アルブミン-クレアチニン比(微量アルブミン尿は陽性の場合4ヵ月ごとに再検し, 3回中2回以上陽性であれば早期腎症と診断する). 随時尿で可(ただし, 血糖コントロール不良時期や急性合併症・尿路感染症を認めるときの測定は避ける). 顕性腎症では尿中蛋白-クレアチニン比を測定する.

糖尿病腎症病期分類と CKD 重症度分類との関係<sup>34</sup>

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

- ・神経障害：自覚症状, 触覚<sup>35-37</sup>, 振動覚<sup>35</sup>, 腱反射, 筋力, 筋萎縮, 関節変形<sup>31</sup>・拘縮, 起立性低血圧
- ・網膜症：眼科受診(できる限り血糖降下薬開始前に)
- ・大血管症：安静時心電図

**(2) 再診時(糖尿病連携手帳や表の利用を推奨)**

- ・毎回(薬物開始・変更・追加時は2~4週後, 安定期は2~3ヵ月ごとが目安)  
 症状, 食事, 運動, 飲酒, 喫煙, 体重 (BMI), 血圧, 血糖
- ・1ヵ月~数ヵ月ごと(異常ない場合. 異常があれば適宜頻回)  
 HbA1c(貧血がある場合はグリコアルブミン), 脂質  
 薬物治療中適宜: 血清K, 腎機能, ALT, CK
- ・最低1年ごと(異常ない場合. 異常があれば適宜頻回)  
 足診察, 神経所見, 血清クレアチニン(腎機能低下の場合は血算も), 尿蛋白(陰性例では尿中アルブミン-クレアチニン比), 安静時心電図, 眼底検査, 口腔ケア

## 4. 治療方針

### (1) 治療目標(絶対的な目標値ではなく、個々の症例で適切な値を設定する<sup>38-41</sup>。また、高齢者に対するエビデンスはない<sup>42, 43</sup>)

体重	BMI 22 kg/m <sup>2</sup> 以上の場合：約 5% 減量 <sup>44-46</sup>
血圧	130/80mmHg 未満
血糖	HbA1c 7.0% 未満 <sup>B, C, 47-49</sup> (グリコアルブミン <sup>50</sup> 約 20% 未満)
	空腹時血糖 130 mg/dl 未満
	食後 2 時間血糖 180 mg/dl 未満
脂質	LDL-コレステロール 120 mg/dl 未満；冠動脈疾患を合併する場合は 100 mg/dl 未満
	non HDL-コレステロール 150 mg/dl 未満；冠動脈疾患を合併する場合は 130 mg/dl 未満 <sup>F</sup>
	早朝空腹時中性脂肪 150 mg/dl 未満
	HDL-コレステロール 40 mg/dl 以上

註：個別化血糖目標例<sup>B, C, 38 一部改変, 51</sup>

(過度の血糖低下により大血管症や死亡が増加する可能性がある<sup>52-55</sup>)

厳格 HbA1c < 6.0%	← 血糖コントロール →	寛容 HbA1c < 8.0%
モチベーション高, アドヒアランス高 病識・理解度高, 自己管理能力高	<b>社会・心理状態</b>	モチベーション低, アドヒアランス低 病識・理解度低, 自己管理能力低
十分	<b>経済・支援状態</b>	不十分
低	<b>低血糖リスク</b>	高
短	<b>2型糖尿病罹患期間</b>	長
長	<b>余命</b>	短
なし	<b>細小血管症</b>	高度, 重篤
なし	<b>大血管症</b>	既往あり
なし	<b>併発疾患</b>	多疾患, 重篤

### (2) 治療法

#### [1] 血糖

##### ●インスリン治療の適応

- ▶ 適応患者は専門医への紹介が望ましい。
- ▶ インスリン治療法についての詳細は参考図書<sup>B</sup>を参照。
  - <絶対適応> 1型糖尿病, 糖尿病昏睡・ケトアシドーシス, 重症の肝障害・腎障害・感染症, 妊娠(妊娠計画期・妊娠中・授乳期)
  - <相対適応> 高血糖による症状, 著明な高血糖(約 300 mg/dl 以上), 尿ケトン体陽性, 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分(HbA1c 8.5% 以上)

##### ●インスリン治療の適応でない場合

- ▶ 食事・運動療法を基本とし, 経口血糖降下薬を適宜追加する。

##### ●薬物療法での血糖降下のスピードについて

- ▶ 急速な血糖降下や低血糖を起こさないように薬物量や種類を調節する。
- ▶ 特に網膜症を認める場合<sup>56</sup>や長期間にわたりHbA1c 高値が持続している場合は, 眼科専門医と緊密な連携の上, 血糖降下のスピードを制御する。一般的には網膜症の急激な悪化を防ぐため, より緩徐な降下にする。

##### ●薬物投与有無にかかわらず食事・運動療法が治療の基本である。