

糖尿病診断の指針

Q 1-1 糖尿病の診断をどのように行うか？

【ステートメント】

- 慢性高血糖を確認し、さらに症状、臨床所見、家族歴、体重歴などを参考として総合判断する。診断にあたっては、以下のいずれかを用いる^{a~e)}。
 - ①糖尿病型を2回確認する(1回は必ず血糖値で確認する)。
 - ②糖尿病型(血糖値に限る)を1回確認+慢性高血糖症状の存在の確認。
 - ③過去に「糖尿病」と診断された証拠がある。

糖尿病の診断にいたるには、以下の3種類の場合がある。

①糖尿病型を2回確認(1回は必ず血糖値で確認する)

糖尿病型	血糖値	空腹時 $\geq 126\text{mg/dL}$
		ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test : OGTT) 2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$
		随時 $\geq 200\text{mg/dL}$
	HbA1c	$\geq 6.5\%$

- 別の日に行った検査で糖尿病型が2回以上認められれば、糖尿病と診断する。
- ただし、HbA1cのみの反復検査による診断は不可とする。2回のうち1回は必ず、血糖値のいずれかで糖尿病型を確認すること^{d)}。
- 血糖値とHbA1cが同一採血でそれぞれ糖尿病型を示すことが確認されれば、1回の検査だけでも糖尿病と診断する^{d)}。

②糖尿病型(血糖値に限る)を1回確認+慢性高血糖症状の存在

以下の条件のうちひとつがある場合、血糖値が糖尿病型を示していれば、1回の検査だけでも糖尿病と診断する^{d)}。

- 糖尿病の典型的症状(口渴、多飲、多尿、体重減少)の存在
- 確実な糖尿病網膜症の存在

③過去に「糖尿病」と診断された証拠がある

現時点の血糖値が糖尿病型の基準値以下であっても、過去に①もしくは②の条件が満たされた記録があり、糖尿病があったと判定される場合は糖尿病として対応する^{d)}。

糖尿病治療の目的は、糖尿病の併発症、特に慢性併発症の予防と治療である。したがって、糖尿病の診断の目的は、慢性併発症を起こすおそれのある慢性高血糖の患者を的確に識別し、

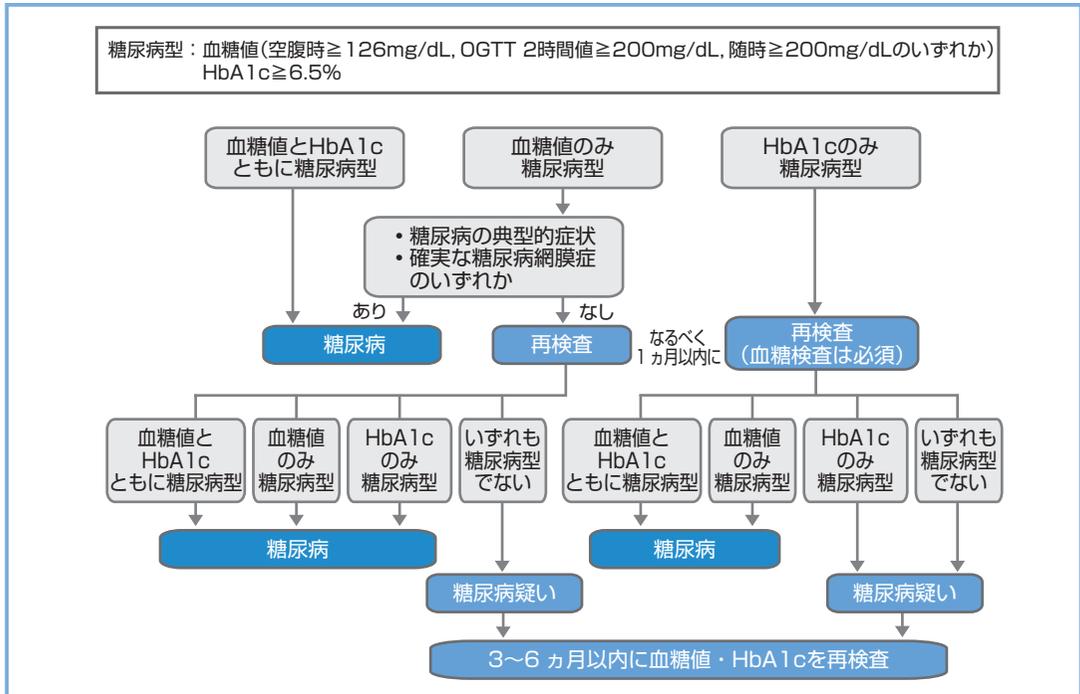


図1 糖尿病の臨床診断のフローチャート
(清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012⁴⁾ より引用)

早期治療を可能とすることにある。

糖尿病以外でも種々の病態で一過性に高血糖をきたすことがあることから、それらを区別するために、診断では複数回の測定により高血糖を確認することが必須である。

慢性的な高血糖を表す所見として、糖尿病の典型的症状(口渴, 多飲, 多尿, 体重減少)と、糖尿病網膜症の存在があげられる。1999年の診断基準改訂では、HbA1c 6.9%以上がこれらの所見と並んで、慢性高血糖症状を示す所見として位置づけられていたが、2010年より、他の3つの血糖基準値と並ぶ糖尿病型の診断基準として、HbA1c 6.5%以上が取り入れられている⁴⁾。

また、疫学調査で集団の糖尿病の頻度を調査する場合は、糖尿病型の高血糖が1回認められれば、糖尿病とみなしてよい⁴⁾。

糖尿病の診断のフローチャートを図1に示す。診断の際に用いる血糖値は静脈血漿での測定を行い、POCT (point of care testing) 機器や簡易血糖測定器(持続グルコースモニタリングを含む)を用いた測定値は用いない。

Q 1-2 高血糖をどのように判定するか？

【ステートメント】

- 空腹時血糖値、75g OGTT 2 時間値の組み合わせにより、正常型・境界型・糖尿病型のいずれかを判定する。
- 空腹時血糖値 100～109mg/dL の場合、正常域のなかで正常高値とする¹⁾。
- 糖尿病の疑い、境界型、空腹時血糖値が正常高値、HbA1c 5.6%以上の患者や、肥満や脂質異常症の患者、家族歴が濃厚な患者に対しては、積極的に OGTT の施行を検討する⁴⁾。
- 高血糖の判定の際には、静脈血漿での血糖値を用いる。

空腹時血糖値、75g OGTT 2 時間値の組み合わせにより、[図 2](#)のごとく糖尿病型、正常型、境界型に分ける。

空腹時血糖値 110mg/dL 未満かつ 75g OGTT 2 時間値 140mg/dL 未満を満たすものを正常型とする。空腹時血糖値 126mg/dL 以上または 75g OGTT 2 時間値 200mg/dL 以上のいずれかを満たすものを糖尿病型とする。また、随時血糖値 200mg/dL 以上は糖尿病型とする。正常型にも糖尿病型にも含まれないものを境界型とする⁴⁾。

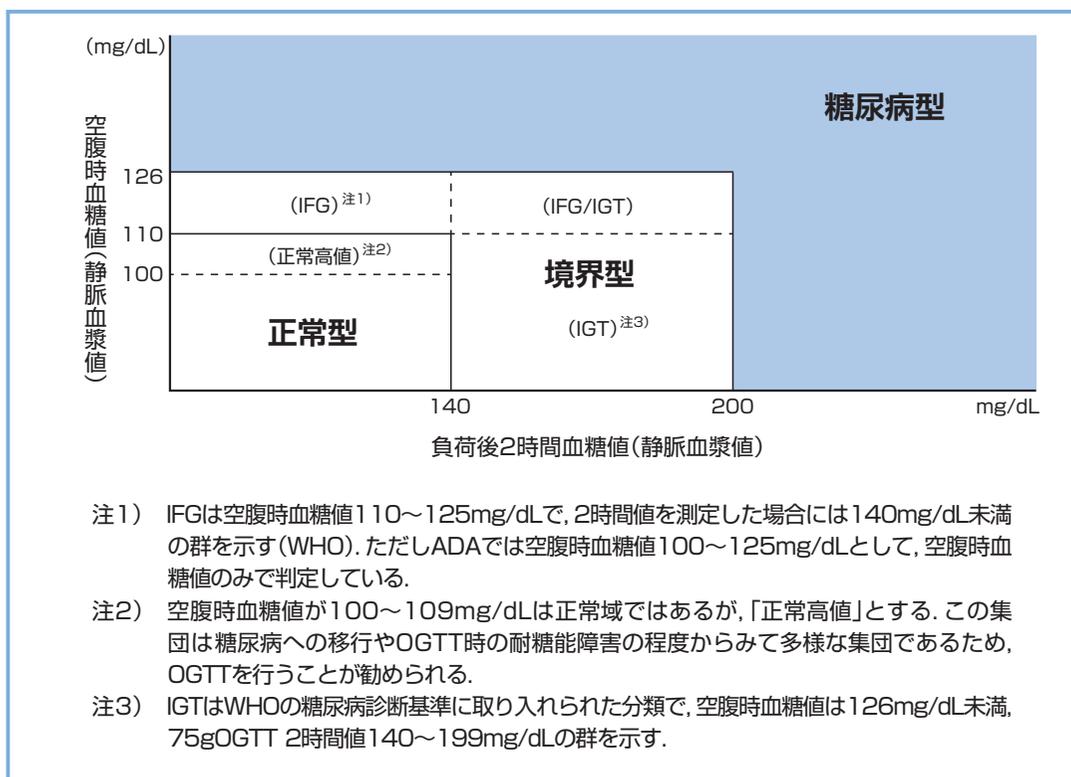


図 2 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) の判定区分と判定基準

IFG：空腹時血糖異常

(清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012⁴⁾ より引用)

これらの血糖値の設定根拠は、網膜症リスクの急激な増加をきたす閾値よりは少し低めに設定されている^{1,2,d,e)}が、これは国際的な診断基準の整合性を重視したことによる^{d,e)}国によって糖尿病の診断基準が明らかに異なると、世界中で実施されている糖尿病の疫学研究や介入試験の解釈に制限が生じ、互いに不利益が大きいからである。現在、日本糖尿病学会^{c,d)}、アメリカ糖尿病学会^{e)}、世界保健機関 (World Health Organization : WHO)・国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation : IDF)^{b,g,h)}において、糖尿病型の血糖基準値は一致している。

海外研究で、単一の血液検体から空腹時血糖値と HbA1c を同時測定し、両方で糖尿病型を示した群が将来糖尿病と診断される割合が高く、かつのちの心血管疾患や腎臓病、死亡と有意に関連があった、逆に両検査値が糖尿病型を示さなかった群では糖尿病を発症しない割合も高かったことが示されており、単一の検体から空腹時血糖値と HbA1c を同時測定して糖尿病を診断する方法が有用であることを支持している³⁾。

境界型は糖尿病型への悪化率が高く、動脈硬化性併発症の頻度が増加する。境界型は生活指導(食事、運動、肥満があればその是正)を行い、定期的に検査する^{e)}。

正常型では、糖尿病型への悪化率は年間1%未満である。しかし、空腹時血糖値 100~109 mg/dL にあてはまる場合、OGTT により耐糖能異常を認める率が高いことが示されており、正常域のなかで正常高値として区別する^{f)}。この集団については、定期的に OGTT を行い、正常型、境界型、あるいは糖尿病型のいずれに属するかを判定することが勧められる。

高血糖の判定の際に用いる血糖値は静脈血漿での測定を行い、POCT 機器や簡易血糖測定器(持続グルコースモニタリングを含む)を用いた測定値は用いない。

HbA1c は施設間や測定法により差があることが知られていたが、1993 年ころから、日本では世界に先駆けて測定値の標準化が進んだ。測定は主に陽イオン交換樹脂を用いた高速液体クロマトグラフィ (high performance liquid chromatography : HPLC) 法で、その他に免疫法、酵素法が使用されている。2014 年時点で、日本では HPLC 法が全体の 88.1%、免疫法は 9.3%、酵素法 2.5% で、HbA1c 値の変動係数 (coefficient of variation : CV) は全体で 2.4~3.3% と報告されており、測定法によりやや変動があるものの、臨床的に許容範囲と考えられる^{d,i)}。

日本人における空腹時血糖値および OGTT 2 時間値と HbA1c の関連をみると、HbA1c 6.5% は空腹時血糖値 126 mg/dL および OGTT 2 時間値 200 mg/dL にほぼ対応する^{d)}。

糖尿病診断に HbA1c 値を用いる際には、NGSP 認証を取得している機器により測定するものとする。ただし、HbA1c 値には測定方法や機器により若干のばらつきが報告されていることから^{5,6,i)}、糖尿病診断を行う際には慎重を期すことが望ましい。

●75g OGTT が推奨される場合^{d)}

血糖値が境界型、または現在糖尿病の疑いが否定できないグループには OGTT の施行が強く推奨される。また、血糖値が正常高値のものや、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)には施行が推奨される。

(1) 強く推奨される場合

- ・空腹時血糖値が 110~125 mg/dL のもの
- ・随時血糖値が 140~199 mg/dL のもの
- ・HbA1c が 6.0~6.4% のもの (明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く)

(2) 行うことが望ましい場合

- ・空腹時血糖値が100～109mg/dLのもの
- ・HbA1c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

●グルコース負荷試験(OGTT)の実施手順とその解釈^{d)}

糖質を150g以上含む食事を3日以上摂取したのち、10～14時間の絶食後、早朝空腹時に75gブドウ糖を含む225～350mLの溶液を服用させる。服用は5分以内とする。服用前、服用後30～60分おきに採血して血糖値を測定する。空腹時と2時間値の測定は必須で、臨床の間では途中時点の血糖値や尿糖も調べるのが望ましい。可能であれば空腹時と30分後のインスリン値を測定して、初期インスリン反応を調べる。検査中は水以外の摂取を禁止し、安静を保たせる。また検査中は禁煙とする。

正常型であっても、OGTT 1時間値が高いものでは糖尿病型への進行率が高い⁷⁻⁹⁾。また、インスリン初期分泌を示すインスリン分泌指数[0～30分のインスリン上昇量(mU/mL)と、血糖上昇量(mg/dL)の比(Δ血中インスリン値[immunoreactive insulin: IRI]/Δ血糖値[plasma glucose: PG])が0.5以下のものでは糖尿病型に進行しやすいことが報告されている¹⁰⁾。空腹時血糖値の軽度上昇やIGT(impaired glucose tolerance)などの初期の耐糖能異常では、むしろ総インスリン分泌量は変わらないかやや増加することも報告されており¹¹⁻¹³⁾、インスリン分泌指数の低下は初期の耐糖能異常の検出に有用と考えられる。しかし、本指数の値のばらつきは大きく、また非肥満のIGT(130人)において0.37、肥満のIGT(63人)で0.73と肥満の有無で値に大きな差があるという報告もあるため¹⁴⁾、評価にあたっては、個々の患者の肥満の有無や、空腹時血糖値などを慎重に考慮する。

Q 1-3 血糖値・HbA1cが一度糖尿病型で、その後の反復検査で糖尿病と診断できなかった場合は、どのようにするか？

【ステートメント】

- 反復検査で糖尿病型が再確認できない場合、3～6ヵ月の間隔で血糖値、OGTTを反復検査して、経過を観察する^{d)}。
- 初回判定が随時血糖値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^{d)}。
- 再検査にあたっては原則としてHbA1cと血糖値の双方を測定する。平均的な血糖値とHbA1cの値が乖離する可能性のある疾患・状況の場合には、特に注意して必ず血糖値による診断を行うこと^{d)}。

図1(Q1-1)のフローチャートで示したように、血糖値・HbA1cが一度糖尿病型で、その後の反復検査で糖尿病と診断できなかった場合、「糖尿病疑い」となり、3～6ヵ月以内に、血糖値およびHbA1cの再検査を行うことが必要である^{d)}。

糖尿病の診断においては、初回検査と再検査における判定方法の選択に留意する。初回検

表 1 HbA1c と平均的な血糖値が乖離する可能性のある疾患・状況

疾患	HbA1c の乖離方向
急速に改善した糖尿病	高値
急速に発症・増悪した糖尿病	低値
鉄欠乏状態	高値
鉄欠乏性貧血の回復期	低値
溶血	低値
肝硬変	低値
透析	低値
エリスロポエチンで治療中の腎性貧血	低値
失血後	低値
輸血	低値
異常ヘモグロビン血症	高値・低値いずれの可能性もあり

(清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012^{d)} より引用)

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^{d)}。また、初回判定が随時血糖値で行われた場合は、再検査は他の検査方法によることが推奨されている。再検査にあたっては、原則として血糖値と HbA1c の双方を測定するものとする^{d)}。

また、平均的な血糖値と HbA1c の値が乖離する可能性のある疾患・状況を表 1 に示す。これらの病態がある場合は特に注意し、必ず血糖値による診断を行う^{d)}。

Q 1-4 糖尿病の病型分類をどのように行うか？

【ステートメント】

- 糖尿病の分類は、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^{d)}(成因と病態の関係については Q1-7 を参照)。
- 糖尿病と糖代謝異常の成因は大きく分けて、(Ⅰ)1 型、(Ⅱ)2 型、(Ⅲ)その他の特定の機序・疾患によるもの、(Ⅳ)妊娠糖尿病の 4 つに分類される。現時点でどれにも分類できないものを分類不能とする^{d)}。
- 成因分類にあたっては、家族歴、発症年齢と経過、身体的特徴、膵島関連自己抗体、ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen：HLA)、インスリン分泌能/インスリン抵抗性の程度、遺伝子検査など、種々の臨床的情報を総合して判断する^{d)}。
- 一人の患者が複数の成因を持つことがある^{d)}。

成因分類を行うにあたっては、①糖尿病の家族歴、遺伝形式、②糖尿病の発症年齢と経過、③他の身体的特徴(肥満の有無、過去の体重歴、難聴など)、④膵島関連自己抗体の有無、⑤ HLA の抗原型、⑥インスリン分泌能とインスリン抵抗性の測定、⑦遺伝子検査など、広範な臨床的情報の収集および検査が必要である^{d)}。各成因の特徴を以下に示す(表 2)。

表2 糖尿病と糖代謝異常*の成因分類

- I. 1型（膵β細胞の破壊，通常は絶対的インスリン欠乏に至る）
 - A. 自己免疫性
 - B. 特発性
- II. 2型（インスリン分泌低下を主体とするものと，インスリン抵抗性が主体で，それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある）
- III. その他の特定の機序，疾患によるもの（詳細は表4参照）
 - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
 - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
 - B. 他の疾患，条件に伴うもの
 - (1) 膵外分泌疾患
 - (2) 内分泌疾患
 - (3) 肝疾患
 - (4) 薬剤や化学物質によるもの
 - (5) 感染症
 - (6) 免疫機序によるまれな病態
 - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
- IV. 妊娠糖尿病

注：現時点では上記のいずれにも分類できないものは分類不能とする。

*：一部には，糖尿病特有の併発症をきたすかどうかが確認されていないものも含まれる。
 （清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012^{d)}より引用）

● 1型糖尿病^{d),j)}

主に自己免疫を基礎にした膵β細胞の破壊によりインスリンの欠乏が生じ発症する。HLAなどの遺伝因子にウイルス感染などの誘因・環境因子が加わって起こり，他の自己免疫疾患を高率に合併する。典型的には，若年者に急激に発症し，速やかにインスリン依存状態に陥る。GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体など，膵島関連自己抗体が証明できたものを「自己免疫性」とし，自己抗体が証明できないものを「特発性」とする。したがって，膵島関連自己抗体が陰性でも1型糖尿病を否定できないので注意する。ただし，自己抗体が陰性でも，遺伝子異常など他の原因が特定されるものや，清涼飲料水ケトースなど一過性にインスリン依存状態に陥るものは特発性には含めない。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^{k-m)}。診断基準の詳細はQ1-5を参照。

● 2型糖尿病^{d)}

糖尿病患者の大多数を占める成因であり，多因子遺伝が想定されている。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発症する。糖負荷後の早期のインスリン分泌低下が特徴であるが，インスリンが枯渇し，病期がインスリン依存状態まで進む割合は限られている。

● その他の特定の機序・疾患によるもの^{d)}

表2のごとく大きく2群に分けられる。(A) 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものと，(B) 種々の疾患，症候群や病態の一部として糖尿病状態を伴うものがある。膵疾患，内分泌疾患，肝疾患，薬物使用，化学物質への曝露，ウイルス感染，種々の遺伝的症候群で糖尿

病を伴うものがそれに含まれる。診断は Q1-6 参照。

●妊娠糖尿病^{d, n)}

妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus : GDM) は「妊娠中にはじめて発見または発症した糖尿病にいたっていない糖代謝異常である」と定義され、妊娠中の明らかな糖尿病、糖尿病合併妊娠は含めない (詳細は 17 章を参照のこと)。

GDM は 75g OGTT を施行し、次の基準の 1 点以上を満たした場合に診断する。

- 1) 空腹時血糖値 92mg/dL 以上
- 2) 1 時間値 180mg/dL 以上
- 3) 2 時間値 153mg/dL 以上

リスクファクターには、尿糖陽性、糖尿病家族歴、肥満、巨大児出産の既往、加齢などがある。妊娠中は比較的軽度な糖代謝異常でも母児に大きな影響を与えやすいため、管理には特別な配慮が必要である。GDM は分娩後にしばしば正常化するが、将来糖尿病を発症するリスクが高く注意が必要である。

Q 1-5 1 型糖尿病をどのように診断するか？ (急性、緩徐進行、劇症を含む)

【ステートメント】

- 1 型糖尿病は成因別に、(A) 自己免疫性、(B) 特発性に分類され、発症様式別に、急性発症、緩徐進行、劇症の 3 つに分類される。
- 急性発症 1 型糖尿病では、一般的に高血糖症状出現後 3 ヶ月以内にケトosis やケトアシドーシスに陥り、直ちにインスリン療法を必要とする^{k)}。
- 緩徐進行 1 型糖尿病では、膵島関連自己抗体が陽性であるものの、診断されてもケトosis やケトアシドーシスには陥らず、直ちにはインスリン療法を必要としない^{l)}。
- 劇症では、高血糖症状出現後 1 週間前後以内でケトosis やケトアシドーシスに陥るため、血糖値に比し HbA1c が比較的低値であることが特徴であり、直ちにインスリン療法を必要とする^{m)}。

1 型糖尿病は成因別に、(A) 自己免疫性、(B) 特発性に分類され、さらに発症様式別に、①急性発症、②緩徐進行 (slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus : SPIDDM)、③劇症の 3 つに分類される^{k)}。通常、①急性発症では何らかの膵島関連自己抗体が陽性であることが多く、大半が自己免疫性に分類される。②緩徐進行 (SPIDDM) は、定義上膵島関連自己抗体陽性が前提であるため自己免疫性に分類される。一方、③劇症の多くは自己免疫の関与が不明であり、通常特発性に分類される。

日本における各発症様式別の診断基準を表 3 に示す^{k~m, o)}。緩徐進行 1 型糖尿病は¹⁵⁾ 西欧においては LADA (latent autoimmune diabetes in adults)^{p)} の名称で報告されているが、臨床像は報告によりばらつきがあり、明らかな診断基準は明示されていない。

1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) の作成した急性発症 1

表3 急性発症・緩徐進行・劇症1型糖尿病の診断基準（[]内は参考所見）

	急性発症	緩徐進行（SPIDDM）	劇症
1. 高血糖症状とケトーシス ^(注1)	口渇・多飲・多尿など、高血糖症状の出現後、約3ヵ月以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る	糖尿病発症または診断時、ケトーシスおよびケトアシドーシスはなく、直ちにインスリン療法は必要とはならない	口渇・多飲・多尿など高血糖の出現後、約1週間以内にケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。初診時にケトーシスを認める
2. 血糖値の状況・インスリン治療の必要性	糖尿病の診断早期に継続してインスリン治療を必要とする。Honeymoon Period ^(注2) が一過性に存在する場合もある	初期にはインスリン治療なしでも良好な血糖コントロールを得ることがしばしば可能であるが、インスリン依存状態への移行を遅延させるために、インスリン療法が有効であるといわれている	初診時の随時血糖値が288mg/dL (16.0mmol/L) 以上であり、かつHbA1c < 8.7%である[インスリン治療は必須である]
3. 膵島関連自己抗体 ^(注3)	GAD抗体、IA-2抗体、IAA、ZnT8抗体、ICAのうち、いずれかの陽性を経過中に確認。ただし、IAAはインスリン治療開始前に測定した場合に限る。	抗GAD抗体、ICAのうち、いずれかの陽性を経過中に確認。[多くて経過中に陰性化する]	[原則陰性である]
4. 内因性インスリン分泌	膵島関連自己抗体が証明できないが、空腹時血清Cペプチド < 0.6ng/mLであり、内因性インスリン分泌の欠乏が認められる	[自己抗体の値によらず、内因性インスリン分泌が低下しない例もある]	発症時の尿中Cペプチド < 10 μg/日、または空腹時血清Cペプチド < 0.3ng/mLかつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清Cペプチド < 0.5ng/mLである
診断	<ul style="list-style-type: none"> 1, 2, 3を満たす場合、急性発症（自己免疫性）と診断。 1, 2, 4を満たす場合、急性発症と診断。 1, 2を満たすが3, 4を満たさない場合は、診断保留とし、期間をおいて再評価。 劇症の診断基準を満たす場合は劇症と診断 	1, 3をとともに満たす場合に診断	1, 2, 4のすべてを満たすものを劇症と診断
その他参考所見	HNF-1α遺伝子異常、ミトコンドリア遺伝子異常、KCNJ11遺伝子異常などの単一遺伝子異常を除外する	インスリン依存状態に陥る前に、診断後早期からインスリン治療を開始することがある	<ul style="list-style-type: none"> 1～2週間の例もある。 妊娠に関連して発症することがある。 98%で膵外分泌酵素のアミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1などの上昇を認める。 70%以上で上気道症状、消化器症状を認める。 HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01との関連が認められている

(注1) ケトーシス：尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める場合に診断

(注2) Honeymoon Period：診断当初、インスリン治療を施行したのち、数ヵ月間インスリン治療なしで血糖コントロールが可能な時期のこと

(注3) 膵島関連自己抗体：GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体、IA-2 (insulinoma-associated protein-2) 抗体、インスリン自己抗体 (IAA)、ZnT8 (zinc transporter 8) 抗体、膵島細胞抗体 (ICA) を指す。

型糖尿病診断基準において、GAD抗体、IA-2 (insulinoma-associated protein-2)抗体、インスリン自己抗体 (insulin autoantibody : IAA)、亜鉛輸送担体8 (zinc transporter 8 : ZnT8)抗体、膵島細胞抗体 (islet cell antibody : ICA) が膵島関連自己抗体として記載されている。一方で、同委員会の緩徐進行1型糖尿病分科会の作成した緩徐進行1型糖尿病診断基準では、GAD抗体とICAのみが診断基準に含まれており、IA-2抗体、IAA、ZnT8抗体はエビデンスが不十分であるため採用されていない。

Q 1-6 その他の特定の機序、疾患による糖尿病と糖代謝異常をどのように診断するか？

【ステートメント】

- 近年の遺伝子技術の進歩によって現在までに、いくつかの単一遺伝子異常が糖尿病の原因として同定されている。これらは①膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常、②インスリン作用機構にかかわる遺伝子異常に大別される。
- 種々の疾患、症候群や病態の一部として糖尿病状態を伴う場合がある。その一部は従来、二次性糖尿病と呼ばれてきた。膵疾患、内分泌疾患、肝疾患、薬物使用、化学物質への曝露、ウイルス感染、種々の遺伝的症候群などに伴う糖尿病がそれに含まれる。
- 診断には、①家族歴、遺伝形式、②糖尿病の発症年齢と経過、③他の身体的特徴、④膵島関連自己抗体など種々の臨床的情報を参照する必要がある。
- その他の特定の機序、疾患による糖尿病と糖代謝異常：これには2つの群を区別する(表4)^{d)}。

(A) 遺伝因子として遺伝子異常が同定された糖尿病：近年の遺伝子技術の進歩によって現在までに、いくつかの単一遺伝子異常が糖尿病の原因として同定されている^{8,9)}。これらは、①膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常、②インスリン作用機構にかかわる遺伝子異常に大別される。それぞれの群は遺伝子異常の種類によってさらに細分化される。たとえば①にはインスリン遺伝子そのものの異常や若年発症成人型糖尿病 (maturity-onset diabetes of the young : MODY) が含まれる^{8,9)}。

(B) 他の疾患、病態に伴う種々の糖尿病：種々の疾患、症候群や病態の一部として糖尿病状態を伴う場合がある。その一部は従来、二次性糖尿病と呼ばれてきた。膵疾患、内分泌疾患、肝疾患、薬物使用、化学物質への曝露、ウイルス感染、種々の遺伝的症候群などに伴う糖尿病が含まれる。

成因論的な病型分類を行うためには、次のような種々の臨床的情報を参照する必要がある。①糖尿病の家族歴、遺伝形式を詳しく聴取すること、②糖尿病の発症年齢と経過、③他の身体的特徴、たとえば肥満の有無、過去の体重歴、難聴(ミトコンドリア異常症)、黒色表皮腫(強いインスリン抵抗性)などの有無に注意すること、④1型糖尿病の診断のためには、GAD抗体、IA-2抗体、IAA(インスリン使用前から存在)、ICA、ZnT8抗体などの膵島関連自己抗体を調べる(いずれかの抗体が陽性であれば、1型糖尿病を示唆する根拠となる)、⑤HLAの抗原型を調べることなどである。⑥特定の原因によるその他の糖尿病のうち、表4のA(1)(2)に関しては遺伝子検査によって確定診断が得られる。

表 4 その他の特定の機序，疾患による糖尿病と糖代謝異常*

A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの	B. 他の疾患，条件に伴うもの
<p>(1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常 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，新生児糖尿病） HNF-4α遺伝子（MODY1） グルコキナーゼ遺伝子（MODY2） HNF-1α遺伝子（MODY3） IPF-1遺伝子（MODY4） HNF-1β遺伝子（MODY5） ミトコンドリアDNA（MIDD） NeuroD1遺伝子（MODY6） Kir6.2遺伝子（新生児糖尿病） SUR1遺伝子（新生児糖尿病） アミリン その他</p> <p>(2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常 インスリン受容体遺伝子（インスリン受容体異常症A型，妖精症，Rabson-Mendenhall症候群ほか） その他</p>	<p>(1) 膵外分泌疾患膵炎 外傷／膵摘手術 腫瘍 ヘモクロマトーシス その他</p> <p>(2) 内分泌疾患 Cushing症候群 先端巨大症 褐色細胞腫 グルカゴノーマ アルドステロン症 甲状腺機能亢進症 ソマトスタチノーマ その他</p> <p>(3) 肝疾患型 慢性肝炎 肝硬変 その他</p> <p>(4) 薬剤や化学物質によるもの グルココルチコイド インターフェロン その他</p> <p>(5) 感染症 先天性風疹 サイトメガロウイルス その他</p> <p>(6) 免疫機序によるまれな病態 インスリン受容体抗体 Stiffman症候群 インスリン自己免疫症候群 その他</p> <p>(7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの Down症候群 Prader-Willi症候群 Turner症候群 Klinefelter症候群 Werner症候群 Wolfram症候群 セルロプラスミン低下症 脂肪萎縮性糖尿病 筋強直性ジストロフィー Friedreich失調症 Laurence-Moon-Biedl症候群 その他</p>

*：一部には，糖尿病特有の併発症をきたすかどうかを確認されていないものも含まれる。
 （清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504，2012⁴⁾より引用）

Q 1-7 糖尿病の病型分類(成因)と病態(病期)の関係はどのようなか？

【ステートメント】

- 成因(発症機序)と病態(病期)は異なる次元に属するもので、各患者について併記されるべきである。
- 糖尿病の成因が何であっても、糖尿病の発病過程では種々の病態を経て進行することが多く、また治療によっても病態は変化する可能性がある。
- 糖尿病のなかにもインスリン作用不足の程度によって、①インスリン治療が不要のもの、②血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なもの、③ケトosis予防や生命維持のためにインスリン投与が必要なもの、の3段階を区別する。
- インスリン依存状態とはインスリンを投与しないと、ケトosisをきたし、生命に危険が及ぶような状態をいう。ケトosis予防や生命維持のためのインスリン投与は不要だが、血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なものはインスリン非依存状態にある。したがって、インスリン治療中の患者はインスリン依存状態にあるとは限らない。

●病型分類(成因)と病態(病期)分類

成因(発症機序)と病態(病期)は異なる次元に属するもので、各患者について併記されるべきものとする。糖尿病の成因が何であっても、糖尿病の発病過程では種々の病態を経て進行することも多く、また治療によっても病態は変化する可能性がある。たとえば、糖尿病にいたるある種のプロセス(たとえば膵β細胞の自己免疫機序による傷害)は血糖値が上昇しない時期からすでに始まる。また、肥満した糖尿病患者において体重の減量、食事制限によって耐糖能が著明に改善することは日常しばしば経験する。

図3の横軸はインスリン作用不足の程度あるいは糖代謝異常の程度を表す⁴⁾。糖尿病とは代謝異常の程度が慢性併発症のリスクを伴う段階にいたったものとして捉えられる。糖尿病のなかにもインスリン作用不足の程度によって、インスリン治療が不要のもの、血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なもの、ケトosis予防や生命維持のためにインスリン投与が必要なもの、の3段階を区別する。インスリン依存状態とはインスリンを投与しないと、ケトosisをきたし、生命に危険が及ぶような状態をいう。ケトosis予防や生命維持のために必要なインスリンは分泌されているインスリン非依存状態でも、血糖コントロールのためにインスリン注射が必要なこともある。したがって、インスリン治療中の患者だからといってインスリン依存状態にあるとは限らない。

●成因分類

糖尿病と糖代謝異常の成因分類を前出の表2に示した⁴⁾。成因分類には1型、2型という用語を用いる。近年遺伝子異常が明らかにされたいろいろの糖尿病は「遺伝因子として遺伝子異常が同定された糖尿病」として、別に取り扱う。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。

①1型糖尿病

主に自己免疫を基礎にした膵β細胞の破壊性病変によりインスリンの欠乏が生じて発症す

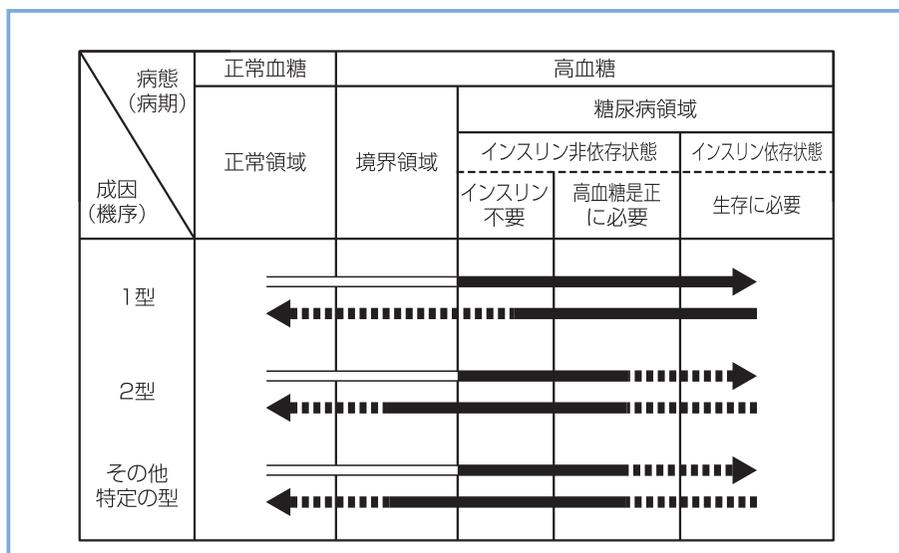


図3 糖尿病における成因(発症機序)と病態(病期)の概念

右向き矢印は糖代謝異常の悪化(糖尿病の発症を含む)を表す。矢印の線のうち、**■■■■**の部分は「糖尿病」と呼ぶ状態を示す。左向き矢印は糖代謝異常の改善を示す。矢印の線のうち、破線部分は頻度の少ない事象を示す。たとえば2型糖尿病でも、感染時にケトアシドーシスに至り、救命のために一時的にインスリン治療を必要とする場合もある。また、糖尿病がいったん発病した場合は、糖代謝が改善しても糖尿病とみなして取り扱うという観点から、左向き矢印は黒く塗りつぶした線で表した。その場合、糖代謝が完全に正常化するに至ることは多くないので、破線で表した。

(清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012⁴⁾より引用)

る糖尿病である。HLAなどの遺伝因子にウイルス感染などの何らかの誘因・環境因子が加わって起こる。他の自己免疫疾患の合併が少なくない。膵β細胞の破壊が進行して、インスリンの絶対的欠乏に陥ることが多い。典型的には若年者に急激に発症するとされてきたが、あらゆる年齢層に起こりうる。多くの症例では発病初期に膵島抗原に対する自己抗体(膵島関連自己抗体)が証明される。よって、膵β細胞破壊には自己免疫機序がかかわっており、これを「自己免疫性」とする。自己抗体が証明できないままインスリン依存状態にいたる例があり、これを「特発性」とする。ただし、自己抗体陰性でインスリン依存状態を呈する例のなかで、遺伝子異常など原因が特定されるもの、清涼飲料水ケトアシドーシスなどによって一時的にインスリン依存状態に陥るものは特発性には含めない。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^{k~m, o)}。

②2型糖尿病

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て発症するのが2型糖尿病の典型例である。一方で日本人には明らかな肥満を伴わずに耐糖能異常・糖尿病を発症する例もみられ、2型糖尿病は1型糖尿病やその他の特定の機序、疾患による糖尿病、妊娠糖尿病を除いた様々な病態を包含する総称といえる。遺伝因子としては、大部分の症例では多因子遺伝が想定されている。インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の両者が発病にかかわっており、この両因子の関与の割合は症例によって異なる。インスリン非依存状態である糖尿病の大部分がこれに属する。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きたすことがありうる。インスリン分泌では特に糖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とされてきたが、小児・若年者にもこの型の糖尿病が最近増加している。

文献

[引用文献]

- 1) 伊藤千賀子：空腹時と 2-hPG の関連と合併症からみた OGTT 判定基準。糖尿病 **41** : A33-A36, 1998
- 2) Ito C, Maeda R, Ishida S et al : Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* **49** : 181-186, 2000
- 3) Selvin E, Wang D, Matsushita K et al : Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes : a prospective cohort study. *Ann Intern Med* **169** : 156-164, 2018
- 4) Ito C, Maeda R, Ishida S et al : Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract* **50** : 225-230, 2000
- 5) Manley SE, Hikin LJ, Round RA et al : Comparison of IFCC-calibrated HbA(1c) from laboratory and point of care testing systems. *Diabetes Res Clin Pract* **105** : 364-372, 2014
- 6) Otabe S, Nakayama H, Ohki T et al : Haemoglobin variants may cause significant differences in haemoglobin A1c as measured by high-performance liquid chromatography and enzymatic methods in diabetic patients : a cross-sectional study. *Ann Clin Biochem* **54** : 432-437, 2017
- 7) Oka R, Aizawa T, Miyamoto S et al : One-hour plasma glucose as a predictor of the development of Type 2 diabetes in Japanese adults. *Diabet Med* **33** : 1399-405, 2016
- 8) Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T et al : Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes : results from the Botnia Study. *Diabetes Care* **32** : 281-286, 2009
- 9) Alyass A, Almgren P, Akerlund M et al : Modelling of OGTT curve identifies 1h plasma glucose level as a strong predictor of incident type 2 diabetes : results from two prospective cohorts. *Diabetologia* **58** : 87-97, 2015
- 10) Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H et al : A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus : relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabet Med* **13** : S120-S126, 1996
- 11) Oka R, Yagi K, Sakurai M et al : Insulin secretion and insulin sensitivity on the oral glucose tolerance test (OGTT) in middle-aged Japanese. *Endocr J* **59** : 55-64, 2012
- 12) Stancakova A, Javorsky M, Kuulasmaa T et al : Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6,414 Finnish men. *Diabetes* **58** : 1212-1221, 2009
- 13) Sato Y, Komatsu M, Katakura M et al : Diminution of early insulin response to glucose in subjects with normal but minimally elevated fasting plasma glucose : evidence for early beta-cell dysfunction. *Diabet Med* **19** : 566-571, 2002
- 14) Matsumoto K, Miyake S, Yano M et al : Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in non obese and obese Japanese subjects. *Diabetes Care* **20** : 1562-1568, 1997
- 15) Kobayashi T, Nakanishi K, Sugimoto T et al : Maleness as risk factor for slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* **12** : 7-11, 1989

[参考とした資料]

- a) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫ほか：糖尿病の診断に関する委員会報告。糖尿病 **25** : 859-866, 1982
- b) World Health Organization : Report of a WHO Consultation : Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance, Geneva, 1999
http://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmc.htm
- c) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病 **42** : 385-404, 1999
- d) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか：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 **55** : 485-504, 2012
- e) American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes : Standards of Medical Care in

- Diabetes—2018. *Diabetes Care* **41** (Suppl 1) : S13-S27, 2018
- f) 門脇 孝, 羽田勝計, 富永真琴ほか: 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告—空腹時血糖値の正常域に関する新区分. *糖尿病* **51** : 281-283, 2008
 - g) World Health Organization : Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia : Report of a WHO/IDF Consultation. World Health Org, 2006
 - h) International Diabetes Federation Guideline Development Group : Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **104** : 1-52, 2014
 - i) HbA1c 適正運用機構, 村上正巳, 柏木厚典, 武井 泉ほか: HbA1c NGSP 値のサーベイ. *糖尿病* **58** : 45-50, 2015
 - j) 黒瀬 健, 清野 裕: 糖尿病の診断基準—早期診断・国際標準化. *医学のあゆみ* **252** : 362-368, 2015
 - k) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久ほか: 急性発症1型糖尿病の診断基準 (2012) の策定—1型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症1型糖尿病分科会) 報告. *糖尿病* **56** : 584-589, 2013
 - l) 田中昌一郎, 大森正幸, 粟田卓也ほか: 緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2012) —1型糖尿病調査研究委員会 (緩徐進行1型糖尿病分科会) 報告. *糖尿病* **56** : 590-597, 2013
 - m) 今川彰久, 花房俊昭, 粟田卓也ほか: 1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準 (2012). *糖尿病* **55** : 815-820, 2012
 - n) 日本糖尿病・妊娠学会と日本糖尿病学会との合同委員会: 妊娠中の糖代謝異常と診断基準の統一化について. *糖尿病* **58** : 801-803, 2015
 - o) 今川彰久, 花房俊昭: 劇症1型糖尿病全国調査. *日内会誌* **102** : 1829-1835, 2013
 - p) Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E et al : Latent autoimmune diabetes in adults : definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes* **54** (Suppl 2) : S68-S72, 2005
 - q) Fajans SS : Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* **13** : 49-64, 1990
 - r) Froguel P, Vaxillaire M, Velho G : Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Rev* **5** : 123-130, 1997