

特 集

糖尿病診療の基本と Up-to-date

獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

佐藤 則之

はじめに

生活習慣病の代表的疾患の一つである糖尿病 (特に2型糖尿病) は、欧米化した生活習慣の変貌 (過食, 運動不足, ストレス等) にともない本邦において急速に増加している。

近年のめざましい糖尿病関連の基礎的および臨床的研究は、その発症や合併症の発症機序や病態をさらに明らかにするとともに、新しい治療薬 (経口血糖降下剤・インスリン・合併症治療薬等)、さらに膵β細胞移植・再生医療などの新しい治療法の開発を急速に進めている。

本稿では、新しい知見をふまえ現在における糖尿病のとらえ方と治療法を中心に述べたいと思う。

I インスリンの作用と血糖の調節機構

糖尿病は慢性の高血糖を主徴とする疾患であることから、血糖の調節機構を理解することは、糖尿病理解の第一歩である。

1. インスリン作用とその多様性¹⁾

生体は摂食、絶食に関係なく常にエネルギーを必要とするが、エネルギーの補充は食事という形で間欠的にしか行われぬ。そこで、生命の維持には、摂食時にエネルギーを貯蓄し、必要に応じて貯蔵されたエネルギーを各臓器に供給するシステムが不可欠となる。インスリンはこのエネルギーの貯蔵、供給システムに中心的な機能をはたすホルモンであり、古典的インスリン標的臓器 (肝臓、筋肉、脂肪組織) のみならず他の臓器、組織 (膵臓β細胞、中枢神経、血管内皮、腎臓等) のインスリン受容体を介してその作用を発揮する (図1)。

このインスリンの多様な作用は、インスリンの受容体への結合→チロシンキナーゼの活性化→種々の蛋白 (IRS-1, IRS-2など) のリン酸化→その後のシグナル

伝達機構 (PI₃キナーゼ, MAPキナーゼ等) の活性化を介して行われる。

2. 糖のながれからみた血糖の調節機構

血糖値 (血液中のブドウ糖濃度) は、循環血液量が一定である場合、血液へ流入するブドウ糖量 (経口摂取されたブドウ糖の小腸からの吸収, およびグリコーゲンの分解と糖新生による肝臓からのブドウ糖の放出) と血液から細胞へ取り込まれるブドウ糖量により決定される (図2)。そして、インスリン分泌動態と全身細胞のインスリン感受性により血糖値が制御されている。すなわち、食間・夜間においてはインスリン基礎分泌により制御された肝臓からの糖放出率と、基礎分泌により刺激された全身細胞での糖取り込み率がマッチして、血糖値は正常域に保持される²⁾。一方、摂食時においては、小腸からの門脈への急速なブドウ糖の流入は血糖値を上昇し、膵β細胞からのインスリン分泌増加 (追加分泌)→門脈インスリンレベルの上昇による肝糖放出率低下、肝糖取り込み率亢進→肝を通り抜けたブドウ糖による末梢血糖値の上昇→筋・脂肪組織の糖取り込み率上昇→血糖値の正常化、という機構が働いている (図3)。

3. 糖輸送担体 (GLUT) を介するグルコースの細胞内への取り込み

水溶性であるグルコースが細胞で利用されるためには、脂質二重層で構成される細胞膜を通過する必要があり、この取り込みは糖輸送担体 (glucose transporter : GLUT) を介して行われる。現在までにGLUTは12種類のアイソフォームが知られているが、注目すべきは筋肉および脂肪細胞のみに発現しているGLUT4 (筋/脂肪型糖輸送担体) である。他のほとんどのGLUTは通常細胞内に発現している。インスリン刺激による受容体以降のシグナル伝達 (PI₃キナーゼを介する) の活性化は、GLUT4を細胞内から膜表面へ移動させ (トランスロケーション)、結果として糖の取り込みを促進する³⁾。肥満や2型糖尿病におけるインスリン抵抗性は、このGLUT4のトランスロケーション障害が主体であると考

別刷請求先: 佐藤則之

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880
獨協医科大学 内科学 (内分泌代謝)

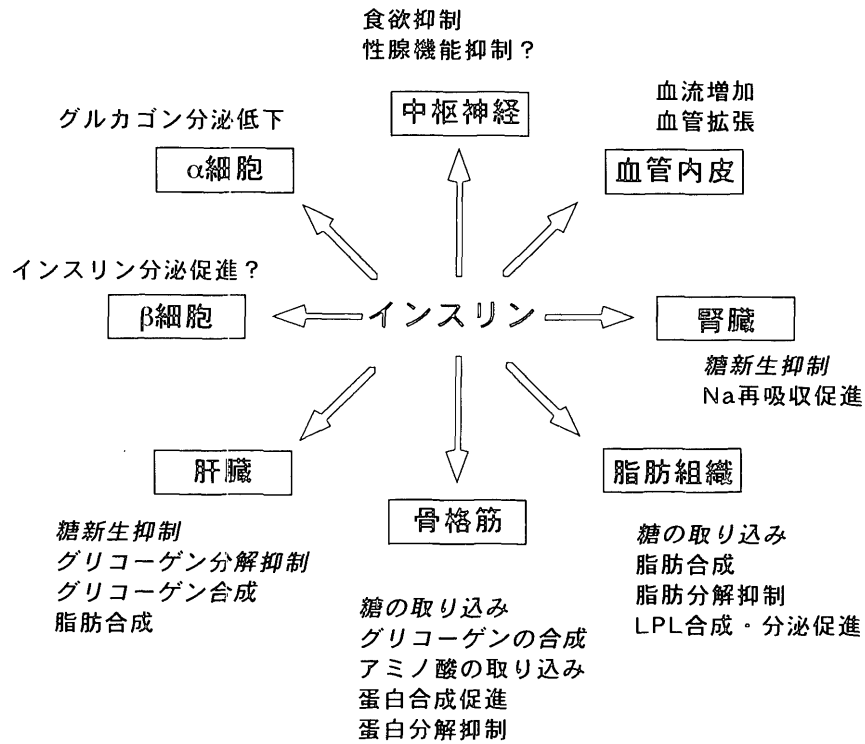


図1 インスリン作用の多様性
 インスリンはその受容体を介して、多くの臓器に多様な作用を発揮している。糖代謝への関与（肝臓・筋肉・脂肪組織を介する血糖低下作用：斜体で示す）のみならず、蛋白・脂質代謝，更に電解質代謝，血压等に影響を与えている。

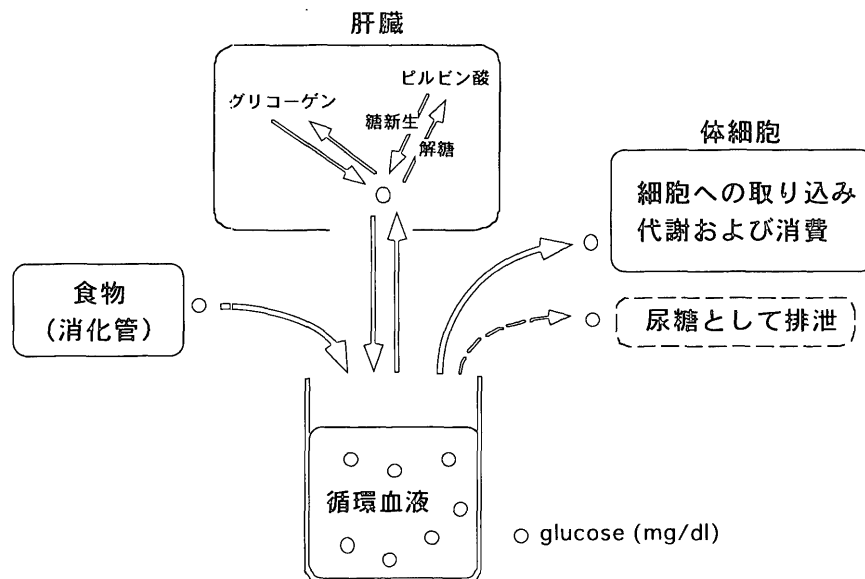


図2 血糖値を決定する因子
 血糖値（血中ブドウ糖濃度）は、血中へのブドウ糖の流入量（経口摂取されたブドウ糖の小腸粘膜上皮での吸収と肝臓からのブドウ糖の放出）と糖輸送担体（GLUT）を介する体細胞でのブドウ糖の取り込み量により決定される。インスリンは肝臓からのブドウ糖放出（グリコーゲン分解と糖新生）抑制と、筋肉・脂肪組織での（GLUT 4を介する）ブドウ糖取り込みを促進し、血糖値を低下させる。

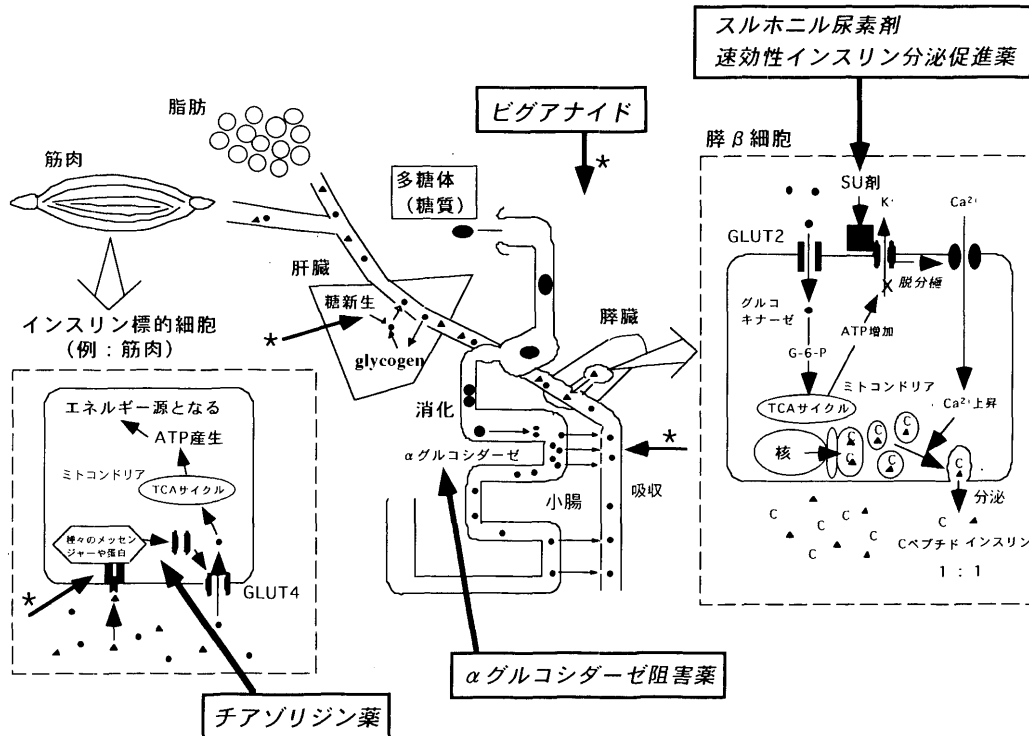


図3 体内におけるブドウ糖の流れ（インスリン分泌機序とインスリン作用）および経口糖尿病薬の作用部位
 食後の血糖上昇は膵β細胞からのインスリン追加分泌を促す。この追加分泌されたインスリンはブドウ糖の細胞内への取り込みを促進し、食後血糖は正常化される。

えられている。

高血糖は単一の機序によるのではなく、前述した、血糖値調節機構（インスリン分泌状態、食前/食間・深夜の糖の流れとインスリン作用状態、インスリン感受性状態など）の乱れから生じていることを理解する必要性がある。

II 糖尿病の概念、分類、診断

糖尿病は、インスリンの作用不足に基づく慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群と定義されている。その原因は多様であり、また早期からの的確な代謝異常状態の改善は合併症の発症を予防できることから、その診断および分類を理解し、的確な治療を進めることは極めて重要である⁴⁾。

1. 分類

従来用いられてきた、インスリンの依存状態による臨床的分類（IDDM, NIDDM など）は成因との関連に不都合があり、またその後多くの疫学的データの蓄積と成因の解明が行われた結果、日本において1999年に新しい分類が公表された（表1）。この特徴は成因分類とともに病態（病期）分類も併記した点である。

(1) 成因（発生機序）分類（表1）

糖尿病を1型、2型、その他特定の機序・疾患によるもの、更に妊娠糖尿病に分類している。

1型糖尿病は膵β細胞の破壊性病変により絶対的インスリン欠乏状態を生じておこる糖尿病である。多くの場合（約7-8割）は、急激に発症し発症初期に自己抗体（GAD抗体、抗インスリン抗体など）が証明され、β細胞の破壊には自己免疫性機構がかかわっている。しかし、一部にはゆっくりとした自己免疫性の膵β細胞の破壊によるもの（SPIDDM；slowly progressive type 1 diabetes）や、自己抗体が証明できないままインスリン依存状態に陥る例（特発性1型糖尿病）、さらに数日間で膵β細胞の破壊が完成される例（劇症1型糖尿病）などの亜型も知られている。

(2) 2型糖尿病

何らかの遺伝的要因（多因子遺伝が想定されている）に環境的要因（過食、運動不足、ストレス、肥満、加齢など）が加わることで発症する糖尿病で、その高血糖を生じる病態には「インスリン分泌障害」と「インスリン抵抗性」が関与している。また、糖毒性（glucose toxicity：高血糖状態自体がインスリン分泌障害とインスリン抵抗性を惹起する）や脂肪毒性（lipotoxicity：過

表1 糖尿病における成因分類と病態分類の概念

成因 (発生機序)	正常血糖		高血糖		
	正常領域	境界領域	糖尿病領域		
			インスリン非依存状態 インスリン 不要	高血糖是正 に必要	インスリン依存状態 生存に必要
1型	←-----	-----→	-----→	-----→	-----→
2型	←-----	-----→	-----→	-----→	-----→
その他特定の型	←-----	-----→	-----→	-----→	-----→
妊娠糖尿病	←-----	-----→	-----→	-----→	-----→

剰供給された脂肪酸の非酸化的代謝が膵β細胞、骨格筋、肝臓において細胞内トリグリセリド蓄積と有害作用を生じ、インスリン分泌障害とインスリン抵抗性を惹起するも2型糖尿病の病態に影響を与えている⁵⁾。

(3) 特定の原因によるその他の型の糖尿病

次の2つの群があげられている。

a) 遺伝因子として遺伝子異常が同定された糖尿病。

血糖の調節機構に関与する遺伝子(膵β細胞機能に関わる遺伝子, インスリン作用機序に関わる遺伝子)の異常を検討した結果, 単一遺伝子異常に由来することが明らかとなった糖尿病である。これらの特徴は, 濃厚な家族歴, 特徴的な身体所見, 検査所見(例: ミトコンドリア糖尿病における母系遺伝・感音性難聴, インスリン受容体異常症における黒色表皮腫, 妖精症など)である。

b) 他の疾患, 病態に伴う種々の糖尿病

膵外分泌疾患(急性・慢性膵炎, 膵臓癌など), 内分泌疾患(クッシング症候群, 褐色細胞腫, 先端巨大症など), 肝疾患, 薬剤や化学物質によるもの(ステロイド治療など), 感染症, その他が含まれる。これらは, 特徴的な身体所見, 病歴等から判断し, 原因となる病態を解決することが重要となる。

(2) 病態(病期)分類

血糖の状態をもとにした分類。糖代謝の悪化病態により, 正常領域から, 境界領域, 糖尿病領域(インスリン非依存状態, インスリン依存状態)に分類される。成因分類上のいずれの糖尿病も, 病態が悪化・改善の両方向へ変化する点が明確に示されている。

2. 診断

糖尿病の診断は, 図4に示した基準により行われる⁴⁾。この基準は, 慢性的な高血糖および特徴的な合併症を確認することをもとに作成されている。以前安易に行われ

ていた75gOGTTの施行は必須ではない。

Ⅲ 合併症

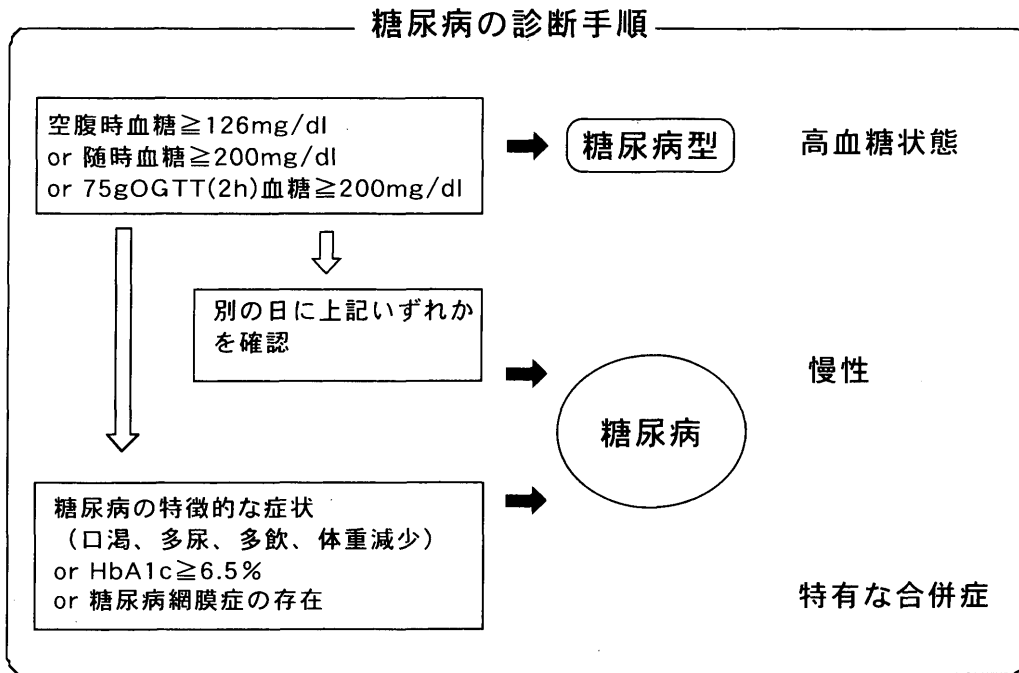
糖尿病合併症には, インスリン作用不足が高度になって生じる急性合併症と, 長年にわたる慢性の高血糖状態により生じる慢性合併症がある。

1. 急性合併症

糖尿病昏睡と感染症が急性合併症としてあげられる。糖尿病昏睡にはケトアシドーシス(DKA, diabetic ketoacidosis), 高血糖性高浸透圧昏睡(HHS, hyperosmotic hyperglycemic coma), そして乳酸アシドーシスが問題となる。臨床症状, 血糖・血漿浸透圧・血液ガス分析・尿ケトン体・電解質などの測定により, すみやかに上記のどの病態にあるか診断し, 生理的食塩水による輸液を開始するとともに速効型インスリンの点滴静注(原則として0.1単位/体重kg/時間)が必要となる。急激な血糖のコントロールや電解質異常(特に低K血症)に注意すべきで, またDKAの場合代謝性アシドーシスの改善を目的とした安易な重炭酸イオンの投与は避ける。

2. 慢性合併症

細小血管障害(microangiopathy)と大血管障害(macroangiopathy; 動脈硬化症)に分類される。細小血管障害には網膜症, 腎症, さらに神経障害が, 大血管障害には虚血性心疾患・脳血管障害・ASOなどがあげられる。糖尿病と診断された患者においては, これらの慢性合併症がどの程度に進行しているかの評価が必須である。表2に網膜症・腎症の病期およびその診断と治療法を示す。



○ 妊娠糖尿病：75gOGTT(前 \geq 100, 1h \geq 180, 2h \geq 150の2点以上)

図4 糖尿病の診断手順

表2 糖尿病腎症および網膜症病期診断と治療

糖尿病腎症病期	検査			治療		
	尿中alb	持続蛋白尿	Cre上昇	血糖コントロール	血圧(130/80)	蛋白制限
第1期 (腎症前期)				○	○	
第2期 (早期腎症期)	●			○	○	
第3期A (顕性腎症期)	○	●		○	○	○
第3期B (顕性腎症期)	○	○	●	○	● (125/75)	●
第4期 (腎不全期)	○	○	○	○	●	●
第5期 (透析療法期)	○	○	○	○	●	●

糖尿病網膜症病期	眼底検査			治療	
	通常	蛍光	光凝固	硝子体手術	血糖・血圧コントロール
なし	○				○
単純性網膜症	○	●			○
前増殖性網膜症	●	●	●		○
増殖性網膜症	●		○	●	⊛

●；注目すべき点 ⊛；急激な血糖コントロールは禁

表3 食事と運動療法の基本

I. 食事療法の基本	
1. 適正な総エネルギー量の食事摂取	総エネルギー摂取量 = 標準体重 × 身体活動量
	1) 標準体重 (kg) = 身長 (m) ² × 22
	2) 身体活動量の目安; 軽労働: 25 - 30, 普通の労働: 30 - 35, 重労働: 35 以上
2. 栄養バランスがとれた食事摂取	
	1) 三大栄養素のバランスを, 糖質: 脂肪: 蛋白質 = 55 - 60: 20 - 25: 15 - 20 とする
	2) ビタミンとミネラルを十分に (例: 一日 30 品目以上)
	3) アルコールは良好な血糖・脂質コントロール状態と肝機能異常なしを条件に適量を
3. 規則的な食事摂取	一日 3 回を原則として, 食事量をほぼ均等に配分し, 規則的な食事時間を守る
II. 運動療法の基本	
1. メディカルチェックにより, 運動療法適応の可否を判定する	運動療法を制限ないし禁止する場合
	1) 重篤な糖尿病合併症の存在: 増殖網膜症, 腎症 3b 期以降, 虚血性心疾患・脳梗塞発症早期, 足壊疽, 神経障害による危険な不整脈・起立性低血圧など
	2) 不良な代謝状態: 空腹時血糖 \geq 250 mg/dl, 尿ケトン体陽性
2. 運動前後のウォーミングアップとクールダウン, 適切な服装と靴の指導	
3. 運動時期, 運動種類, 運動強度, 運動時間を適切に	
	1) 運動時期: 食後 30 分から 1 時間してから開始, 空腹時は避ける
	2) 運動種類: 有酸素運動でかつ動的運動を (歩行や水泳など)
	3) 運動強度: 中程度の運動強度 (50% VO ₂ max, 脈拍: 138 - 年齢/2 程度)
	4) 運動時間: 一日 2 単位以上 (1 単位 = 80 kcal), 週 3 回以上 (できれば毎日)

IV 治療

慢性的な血糖コントロールの不良状態は糖尿病患者の合併症を進展させることが明らかとなっており, この合併症の存在は患者の QOL を大きく損なうのみならず, 医療経済に対する影響も甚大である (現在約 2 兆円/年間程度)。糖尿病患者を発症早期から適切に管理・治療することが, 現在改めて重要視されている。日本糖尿病学会の糖尿病診療ガイド⁴⁾では, コントロール (良) の指標として, 空腹時血糖値 < 120 mg/dl, 食後 2 時間血糖値 < 170 mg/dl, HbA1c < 6.5%, BMI = 22 kg/m², 収縮期血圧 < 130 mmHg, 拡張期血圧 < 85 mmHg (80 mmHg⁶⁾), 総コレステロール < 200 mg/dl, LDL コレステロール < 120 mg/dl, 中性脂肪 < 150 mg/dl, HDL コレステロール \geq 40 mg/dl をあげている。強調すべき点は, 糖尿病慢性合併症 (特に動脈硬化性疾患) の発症・進展を予防するため, 血糖のコントロールのみならず体重, 脂質代謝異常, 血圧のコントロールも考慮しなければならないことである。

1. 食事および運動療法

食事および運動療法の基本を表 3 に示す。その詳細は成書を参考にしてほしい。

2. 薬物療法

患者の大多数を占める 2 型糖尿病患者治療の基本は, 食事・運動療法などの生活習慣の是正であることはいまでもない。それでも目標とする血糖コントロールが得られない場合は, 薬物療法 (経口薬とインスリン) が考慮される。

1) 経口糖尿病薬

最近 10 年の間に, 次々と作用機序の異なった薬剤が開発され臨床に使用されている (表 4)。これらの経口糖尿病薬をいかに段階的に使用していくか, 使い分けていくかに関して, 現在臨床的なエビデンスはまだ十分とはいえないが, 各薬剤の薬理作用 (図 2) や副作用を考慮し, また患者個々の高血糖の程度やパターンに応じて薬剤の選択を行う。

経口糖尿病薬は長期間にわたって投与される場合が多いが, 投与開始時期は十分な血糖効果作用が認められた症例でも, 長期間投与されるうちに効果の減少または消失し, 十分な血糖コントロールが得られないことがある (年間 2 - 10% 程度)。この現象を経口薬の二次無効といい, a) 糖尿病管理の不徹底 (食事・運動・服薬など), b) インスリン分泌能低下 (SU 剤あるいは自然経過による膵 β 細胞機能低下, SPIDDM), c) インスリン抵抗性の増大 (ステロイド使用, ストレス, 感染症, 悪性腫瘍

表4 経口糖尿病治療薬の分類

種類*		一般名	商品名
スルホニル尿素剤	第1世代	トルブタミド アセドヘキサミド トラザミド グリクロピラミド	ラスチノンなど ジメリンなど トリナーゼ デアミリンS
	第2世代	グリベンクラミド グルクラシド	オイグルコン, ダオニール グリミクロン
	第3世代	グリメピリド	アマリール
ビグアナイド		メトホルミン ブホルミン	グリコラン, メルビン ジベトスBなど
α グルコシダーゼ阻害薬		アカルボース ボグリボース	グルコバイ ベイスン
チアゾリジン薬		ピオグリタゾン	アクトス
速効性インスリン分泌促進薬		ナテグリニド	スターシス, ファスティック

*各種類の薬剤作用機序については, 図3を参照

など), d) 他の薬剤との相互干渉, がその原因とされている。この場合, その原因を追求しその対処を行うが, 糖毒性による病態の悪化が考慮される場合, すみやかにインスリン治療への変更を検討する。

2) インスリン療法

インスリン治療の詳細は紙面の都合上, 成書にゆずり, 本稿では実地診療への応用を目的として, 主に外来でのインスリン治療の進め方について述べる。

外来にてインスリン治療を開始されるケースを表5にあげた⁷⁾。それぞれの場合によりインスリン治療導入の方法は異なるが, 原則として以下の点に注意する。

i) インスリン自己注射法を的確に指導し, 低血糖時およびシックデイ時の対処法も教育する。また可能な限り, 自己血糖測定を導入する。

ii) 経口剤 (特にSU剤) を減量しながら, 少量のインスリン併用 (中間型インスリンを朝and/or夕投与) を開始する。超速効型インスリンを毎食直前に投与する場合もある。

iii) 患者の一日の高血糖状態を考慮し, 責任インスリン注射時期, 回数, 投与量の調節を行う (アルゴリズム法)。インスリンスライディング・スケール法は原則として用いない。

V 特 論

最近注目されている糖尿病関連事項として, インスリン抵抗性と治療, そして食後高血糖/IGT (impaired glucose tolerance) と大血管障害 (動脈硬化症) を, 特論として最後に記述する。

表5 外来でインスリン治療を開始するケース

1. やせ型で栄養状態が低下している。
2. 重症の肝障害, 腎障害を合併している。
3. 感染症や外傷により血糖コントロール不良, 外科手術予定のとき。
4. 糖尿病合併妊婦, 計画妊娠。
5. SU剤アレルギー。
6. インスリン非依存状態でも, 高血糖 (空腹時血糖 ≥ 300 mg/dl, 随時血糖 ≥ 350 mg/dl) を認めた場合。
7. 経口剤では良好な血糖コントロールが得られない場合 (SU剤の二次無効など)。
8. ステロイド治療開始により血糖が上昇した場合。
9. 成長期の2型糖尿病患者で成長スピードがダウンした場合。

1. インスリン抵抗性と治療

インスリン抵抗性とは, 血中のインスリン濃度に見合ったインスリン作用が得られない状態であり, インスリン受容体の数の減少・インスリン受容体を介する細胞内情報伝達能力の低下・インスリン拮抗物質の存在などがあげられる。インスリン受容体異常症, 異常インスリン, インスリン抗体の存在等の特殊な場合を除くと, 臨床的には2型糖尿病患者におけるインスリン抵抗性が問題となる。その場合, インスリン抵抗性を示唆する所見としては表6があげられる。2型糖尿病のインスリン抵抗性には糖毒性などの他に種々の要因が考えられているが, 最近注目されているのは体脂肪 (特に内臓脂肪) より分泌されるアディポサイトカイン (アディポネクチン, レ

表6 インスリン抵抗性を示唆する所見

1. HOMA-R = F-IRI(μ U/ml) \times FPG(mg/dl) / 405 \geq 2.5
[FPG \leq 140 mg/dl の患者にて評価することが望ましい]
2. F-IRI \geq 15 μ U/ml
3. 肥満: BMI \geq 25 (kg/m²)
4. 内臓脂肪蓄積型肥満: CT 臍レベルの内臓脂肪面積 \geq 100 (cm²)
[BMI \geq 25 (kg/m²); ウエスト周囲径が男性 85 cm, 女性 90 cm 以上]
5. 高血圧
6. 高中性脂肪血症: F-TG \geq 150 mg/dl
7. 低 HDL コレステロール血症: HDL-C $<$ 40 mg/dl
8. 血中遊離脂肪酸高値

F-IRI; 空腹時インスリン, FPG; 空腹時血糖, F-TG; 空腹時 TG

ジスチン, TNF- α , PAI-1, 遊離脂肪酸, レプチンなど) である。このインスリン抵抗性の改善には, 食事療法による減量 (体脂肪の減少) や運動療法による筋肉でのインスリン感受性の増強がもっとも重要であるが, 必要により以下の糖尿病治療薬も使用する。

(1) チアゾリジン誘導体

インスリン抵抗性改善薬として臨床使用されているチアゾリジン誘導体 (現時点ではピオグリダゾンのみ) は, PPAR γ を介して作用すると考えられている。その機序の詳細はいまだに不明であるが, 上記アディポサイトカインの産生量に影響を与え, インスリン抵抗性を改善するとの報告が多い。本薬剤には, 血糖コントロールに対し効果的な場合 (responder, 約 60 - 70%) とさほど効果的でない場合 (non-responder) が存在する。肥満者や空腹時インスリン高値患者においては, responder である場合が多いとされているが, そのような患者以外でも responder である場合も経験する。どのような患者に適応されるべきかは, 今後のさらなる検討が期待されている。

(2) ビグアナイド剤

2型糖尿病患者を対象として英国で行われた大規模介入臨床試験 (UKPDS, The United Kingdom Prospective Diabetes Study⁸⁾) において, SU 剤やインスリンにより血糖コントロールを良好にすると細小血管障害の発症や進展を抑制することが明らかになるとともに, ビグアナイド剤の使用は更に血中インスリン濃度や体重増加作用が少なく脳卒中の危険性を減少させることが認められた。

ビグアナイド剤の作用機序としては, 糖新生に関わる酵素の活性抑制が知られているが, 最近 AMP-activated protein kinase の活性化による, 脂肪組織での脂肪合成

系の酵素発現抑制 (脂肪毒性改善) 作用や筋肉組織での GLUT4 トランスロケーション促進 (インスリン抵抗性改善) 作用が注目されており⁹⁾, 以前と比較して明らかにその使用は増加している。

2. 食後高血糖/IGT と大血管障害

現在生命予後の観点から, 糖尿病患者の大血管障害が注目されている。高血糖を是正する大規模臨床介入試験 (Kumamoto study, DCCT, UKPDS など) の結果では, 血糖のコントロールは細小血管障害の抑制には明らかに有効であるが, それに比較して大血管障害の抑制は少ないとされている (例; UKPDS 35 報告⁸⁾, HbA1c 値 1% 減少による各慢性合併症の相対リスク減少: 細小血管障害 - 37%, 心筋梗塞 - 14%, 脳卒中 - 12%)。また, 糖尿病に合併する冠動脈疾患は「重症で, 治療抵抗性で, 更に予後不良」であるとされている¹⁰⁾。

この糖尿病における大血管障害発症・進展要因として, HbA1c が血糖コントロールの指標として強く反映されない一過性の食後高血糖の存在が現在注目されている。

耐糖能異常者 (IGT) を対象とした欧州における大規模な疫学的調査 (DECODE 研究¹¹⁾) では, 心血管イベントの発症危険度は空腹時血糖値との相関は認められず, 食後血糖値と明らかに相関が認められている。また日本の久山町研究においても IGT 対象者では血糖正常群と比較して明らかに心血管疾患発症率は高率であり, 更に OGTT 負荷後血糖高値群ではハイリスクにあることが証明されている。更に 2型糖尿病発症に対する一次予防を目的に行われた介入試験 (STOP-NIDDM¹²⁾) において, IGT を対象に α グルコシダーゼ阻害剤の投与は 2型糖尿病発症を有意に抑制するのみならず, 食後高血糖の是正が虚血性心疾患の発症抑制を示唆する結果が得られた。

このように, 食後高血糖が大血管障害の発症と進展に重大な影響をおよぼす点は明らかであるが, その機序に関しては不明な点が多い。現在考えられているその背景として, (1) インスリン抵抗性の存在, (2) 早期インスリン分泌低下による食後高血糖, それに続く遅延過剰型インスリン分泌 (食後高インスリン血症), (3) 内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカイン分泌異常, (4) 食後脂質代謝異常 (高中性脂肪血症と高レムナントコレステロール血症), (5) 食後血糖上昇による酸化ストレスの増大と血管内皮機能障害, などが示唆されている。

最後に

糖尿病診療においては, 高血糖の改善を目的として単

に薬物を投与すれば治療がおこなわれたと判断するのではなく、高血糖を生じる病態や起こり得るすべての合併症の状態を把握し、その病態にあった高血糖や合併症に対する適切な治療、さらに血糖コントロール以外（体重、血圧、脂肪代謝など）の改善も行なわなければならない。

またチーム医療の重要性、患者の心理行動状態の評価と対処、シックデイの対処は紙面の都合上述べることができなかったが、治療をすすめる上で重要な点であり成書などを参考にさせていただければ幸いである。

参考文献

- 1) 小川渉, 春日雅人: インスリン作用とその多様性. 日本臨床. **60** (増刊7): 228-233, 2002.
- 2) 河盛隆造: 血糖調節の正常化に向けた薬物療法の進歩. Medical Practice, **20**: 741-749, 2003.
- 3) 保坂利男: 糖輸送担体. 日本臨床. **60** (増刊7): 135-140, 2002.
- 4) 糖尿病治療ガイド2002-2003, 日本糖尿病学会編, 分
光堂, 東京, 2002.
- 5) 大原毅, 春日雅人: 2型糖尿病の理解の進歩と治療戦略. Medical Practice, **20**: 730-738, 2003.
- 6) 日本糖尿病学会「EBMに基づく糖尿病診療ガイドライン委員会」: 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン. 南光堂 (印刷中).
- 7) 内湯安子: インスリン治療の進め方. Medical Practice, **20**: 821-824, 2003.
- 8) Stratton IM et al: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35) BMJ., **321**: 405-12, 2000.
- 9) Zhou G et al: Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest, **108**: 1167-1172, 2001.
- 10) 山田信博, 代田浩之, 野出孝一, 他: 食後高血糖と大血管障害, Mebio 別冊, **20**: 4-23, 2003.
- 11) DECODE Study Group. Lancet **354**: 617-621, 1999.
- 12) The STOP-NIDDM Trial Research Group. Lancet, **259**: 2072-2077, 2002.