

糖尿病の早期発見と 合併症の予防

徳島大学臨床検査医学 島 健二

CONTENTS

- シリーズ企画 1 ライフスタイルと糖尿病
- シリーズ企画 2 早期発見に役立つ検査
- シリーズ企画 3 HbA_{1c}測定の臨床的意義
- シリーズ企画 4 糖尿病治療の最前線
- シリーズ企画 5 糖尿病の予防は可能か
- シリーズ企画 6 今後の糖尿病対策の方向性



東ソー株式会社

TOSOH

ライフスタイルと糖尿病

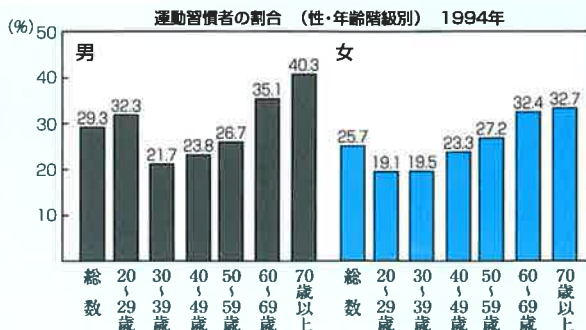
糖尿病患者数は690万人と推定されると、つい最近、厚生省が発表した。さらに、予備群的な人を含めると1300万人にも及ぶということになり、事の重大さに識者は一様に危機感をい込んでいる。この患者数の多さもさることながら、増加のテンポの速さも懸念されるべき事柄である。1955年（昭和30年）の糖尿病の受療者数を1とした場合1993年（平成5年）のそれは26.5になる。ここ40年間に糖尿病として医療機関を受診した患者数は約30倍増加したということで、この数値は患者数増加のテンポの速さを如実に示している。

糖尿病は遺伝要因に発症要因が加わって発病する疾患であるが、ここ40年間で遺伝要因が変わったとは考えられないため、約30倍増加した原因はほとんど総て発症要因（環境要因）にあるということが出来る。現代社会は糖尿病が発症し易い状況にあるのだろうかと問われれば、答えはyesということになる。

何が問題かときかされると、答えは2つに集約される。食生活の欧米化と運動不足である。これらは全てライフスタイル

にかかわる問題である。摂取カロリーが増加しているわけではないが、栄養素の配分は明らかに変化している。米飯に代表される複合糖質が減少し、肉食傾向の結果、動物性蛋白、特に動物性脂肪の増加が著しく、これが糖尿病発症に結びついている。もう一方の運動不足はちょっと昔を振り返れば多くの人々は実感として認識できると思うが、自動車の保有台数がここ30年間で28.1倍増加しているという数値は、それを裏付ける客観的数値である。もっと客観的といえるデータを図に示せば、運動習慣のある人が20～30歳代で20%前後、即ちこの世代では5人のうち4人は運動をしていないということで、いかに運動不足状態がまん延しているか、よく理解できると思う。これらのことは肥満をもたらし、それが種々の成人病発症の第一義的原因になっている。

肥満と糖尿病の関係を簡単に説明すると、肥満はインスリン抵抗性を惹起し、遺伝的に若干脆弱な糖尿病素因者の β 細胞に負担をかけ、究極的に β 細胞は疲弊し、機能低下をきたし糖尿病が発症してくる、と考えられている。



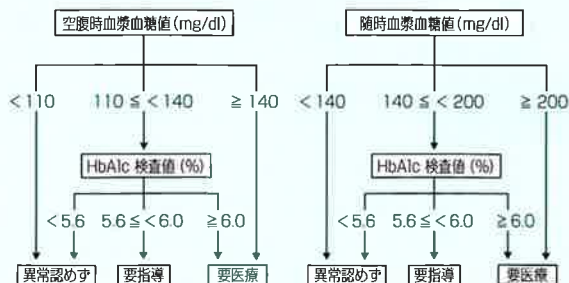
早期発見に役立つ検査

早期発見がなぜ大切かをさきに述べておきたい。糖尿病にはインスリン依存型 (IDDM) とインスリン非依存型 (NIDDM) の2型があり、後者が糖尿病患者の90～95%を占めている。前者は幼児に多く、発症は比較的急激で、病初期より、口渇、多飲、多尿、体重減少、全身倦怠感などの症状を呈し、そのため医療機関を受診し、糖尿病と診断され、直ちに治療が施される。他方、後者は自覚症状に乏しく、長年放置され、他疾患で受診して糖尿病が発見されたり、糖尿病性合併症が発症 (例えば、視力障害など) して初めて気付くことがよくある。糖尿病を長い年月放置しておく、糖尿病性合併症が必発するが、これらは一般的に治療困難で、患者のQOLを著しく障害し、また時には生命の予後をも不良にする。また、医療経済の立場からしても、糖尿病性合併症は等閑視できない問題である。糖尿病性腎症の結果、血液透析が必要になると年間500万円の医療費が嵩む、などその一例である。

このようなことから無自覚糖尿病患者を早期に発見し、合併症の発症を未然に

防止することが大切になってくる。これを糖尿病の一次予防というが、このためにスクリーニングが必要になってくる。スクリーニングとして住民検診、学校検診、職場検診などがあり、方法もそれぞれで若干異なる。学校検診では検尿のみが一般的で、他方、職場検診では血液検査を含め比較的多数の検査がスクリーニングに用いられる。住民検診としては老人保健法に基づく糖尿病の基本健康診査が代表的である。この場合、40歳以上が対象で、必須検査として問診、尿糖検査および血糖検査が、次いで選択検査としてヘモグロビンA1c検査が用いられる。選択検査としてヘモグロビンA1c検査を追加する対象の基準は (ア) 糖尿病の自覚症状、既往歴または家族歴を有する者 (イ) 肥満の認められる者 (ウ) 尿糖陽性の者 (エ) 空腹時血糖値 $100 \leq < 140$ mg/dl (オ) 随時血糖値 $140 \leq < 200$ mg/dlである。このようにして得られた検診結果は図のような流れに従って判定され、異常者は早期より処置が講ぜられる。

糖尿病検診の流れ



HbA_{1c} 測定 of 臨床的意義

HbA_{1c}値は過去1～2か月間の平均血糖値を表現しており、従って、これは糖尿病の（血糖の）コントロール指標として用いることができ、現に用いられている。その他に、HbA_{1c}は糖尿病スクリーニング指標としても用いられ、その用途は拡大する気運にある。糖尿病治療の主な目的は糖尿病性合併症の発症防止および進展阻止にあるとって過言でない。この合併症は比較的長期間の血糖コントロール状態によって、その発症は左右される。従って、比較的長期間のコントロール状態を表現する指標が、合併症出現状況を知る指標として適しているということになる。HbA_{1c}はその条件を満足しており、そのためもあって現在糖尿病臨床においてこれが広く用いられている。1993年Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) の成績が発表され、HbA_{1c}値を平均7%にコントロールした群では、9%にとどまった群に比較して、9年間の糖尿病性合併症の発症頻度ならびに進展、増悪頻度は明らかに前者で低いことが明らかとなった。この成績から合併症発症防止に厳格な糖尿病コントロールが必要

であること、さらに厳格なコントロールとしてHbA_{1c}値7%以下が必要である、ことなどが明かとなった。さらに、HbA_{1c}値が1割（例えば10%→9%、8%→7.2%）低下すると、9年間で糖尿病性網膜症発症の危険性は40数%低下することが示され、HbA_{1c}値1%の違いの臨床的重みも明らかになった。これらのことから、今や糖尿病診療の現場ではHbA_{1c}は不可欠の検査になりつつある。このように測定値が臨床において重視されると、益々厳格な測定精度が要求されるようになる。HPLC法の出現により精密度は著しく向上し、これに関してはほとんど問題がない状態になったが、正確性に関しては必ずしもそうではない。日本糖尿病学会は施設間差を是正（正確性の確保）すべく、委員会を設置し努力してきた。その結果、表に示すように施設間差（CV）は年々、是正され、平成9年時には、ほぼ臨床的に許容できる範囲になってきた。このように正確性も確保されると、HbA_{1c}値は、今後、診断基準値としての使用が可能になってくる。

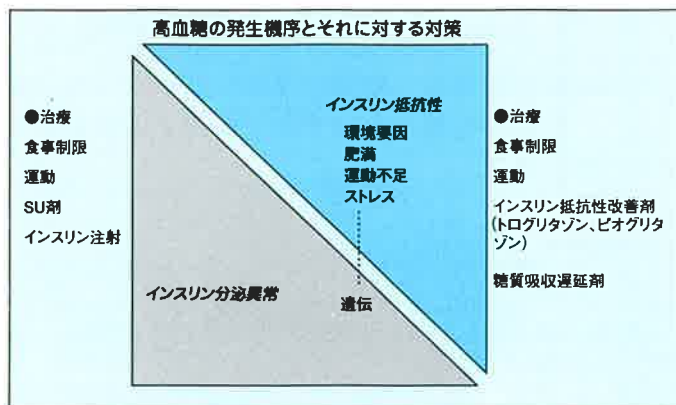
HbA_{1c}測定値施設間差の年次推移

方法	1995		1996		1997	
	施設数	CV (%)	施設数	CV (%)	施設数	CV (%)
HPLC法	1080	3.7~6.6	1024	3.3~5.4	1177	3.1~4.9
免疫法	133	7.6~11.7	512	6.2~7.7	520	5.2~6.9
アフニティ法	186	5.6~6.4	199	7.0~7.9	101	5.2~6.0
全体	1339	7.1~12.8	1735	6.0~8.6	1798	4.5~5.7

糖尿病治療の最前線

糖尿病の治療は患者の自覚症状を軽減し、合併症の発症、進展、増悪を阻止し、健康人と変わらない社会生活を営ませることを目的になされている。このうちでも合併症の発症および増悪阻止は治療目的の最重要事項となる。合併症、特に細小血管症発症に種々の機序が考えられているが、いずれの機序も高濃度のブドウ糖（高血糖）の関与が基本にある。従って、逆にいうなら、血糖値を可能な限り、正常値近くまで低下させ、それを維持すれば理論的には細小血管症は発症しないことになる。この推定はDCCTの成績によって正しいことが証明されたことになる。高濃度のブドウ糖は細小血管症を惹起する原因になるのみでなく、 β 細胞からのインスリン分泌を障害し、また、末梢組織でのインスリン作用を抑制する。即ち、高血糖が長期間持続すると上述のような理由で糖尿病が益々増悪することになる。一種の悪循環である。このようにみえてくると、糖尿病の治療は、いかにして高血糖を是正するかというところにあるといっても良い。高血糖は肝よりの

ブドウ糖産生増大、末梢組織での糖利用低下の結果生じるが、いずれの過程にもインスリンが重要な役割を演じている。これには、インスリン分泌障害とインスリン作用の低下（インスリン抵抗性）があり、肥満NIDDM患者の場合は後者がより重要になる。両者を改善するため、これまで色々な治療法が試みられて来た。（図）このうちインスリン抵抗性を第一義的に解消する薬剤はなかった。これが開発されれば、肥満NIDDM患者にとって大きな福音になる。最近、開発されたトログリタゾンは、まさにその薬剤で、多くのインスリン抵抗性NIDDM患者に使用され、高血糖の是正に威力を発揮した。ただ、この薬剤は時に重篤な肝障害を惹起することが明らかとなり、目下症例を厳選し、かつ毎月1回肝機能検査を実施しながら投薬するという状況にある。いずれにしても作用機序からすると、理にかなったNIDDM治療薬であることには違いない。



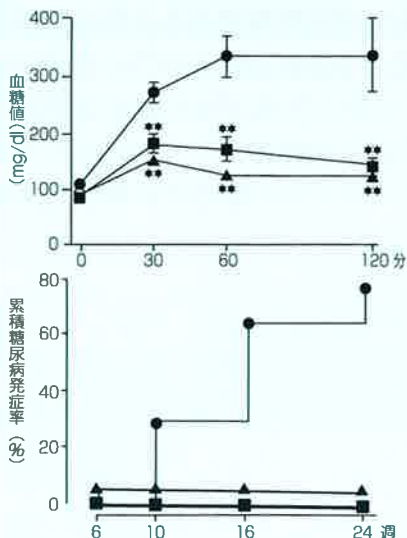
糖尿病の予防は可能か

予防に勝る治療はない。これはどのような病気にも当てはまる言葉ではあるが、予防が遠い夢、あるいは妄想といってもよい程実現の可能性の少ない病気から、正夢に近い病気まで色々ある。糖尿病は明らかに後者に属し、一次予防が計画されるのもその故である。にもかかわらず、患者数が年々増加し続け、21世紀は糖尿病患者の増加が深刻な社会問題になるであろうと予想されるのは一体全体どうしたことであるのか。そう訊かれるのも無理からぬところである。NIDDMは理論的には予防可能であるが、実現は仲々難しい。それに比べるとIDDM（1型糖尿病）の予防はもっと現実味があるように思う。

我々はNIDDMのモデルラット、OLETFラットを用い発症予防が可能であるか否か実験してみた。確性OLETFラットは普通に飼育すると成熟期（20～30週齢）には

肥満となり、90%以上が糖尿病になる。このラットを幼若期より自発運動ケージで飼育し、自由に運動させると自由摂食にもかかわらずラットは肥満せず、また成熟期に糖尿病にもならない。また、幼若期より摂餌量を自由摂食の70%に制限（腹七分目）して飼育すると（運動は積極的にはさせない）これらも肥満せず、糖尿病にもならない（図）。動物実験であるため条件を厳密に設定でき、また食事制限の遵守率も完全であるため、予想通りの成績になったが、人では食事制限や運動を長期間遵守させることは困難で、こんなきれいな成績は得られていない。それでも食料事情が悪かった戦中、戦後は糖尿病患者が激減し、また運動をよくする人々の糖尿病発症頻度は運動しない群のそれより明らかに低いという成績からしても、前述の動物実験の成績はヒトにも当てはまる。従って、食事量を僅かに減らし（腹八分目）、運動をよくすれば多くのNIDDMの発症は防止され、予防は可能という結論になる。これを実行することが困難なため、結果は今の状態になっている。従って、将来的には遺伝子診断などで糖尿病素因者を見つけ出し、これらの対象者（動機付けもし易い）に重点的に予防処置を講ずると成功する率が高くなる。

糖尿病の予防は可能か



運動(▲)、食事制限(■)による耐糖能変化(上段、24週齢)及び累積糖尿病発症率(下段)の無処置群(●)との比較

今後の糖尿病対策の方向性

糖尿病対策としての最重要事項は一次予防にあるといい得る。それは激増する糖尿病により、多くの人々のQOLが損なわれるということのみでなく、それに費される医療費の高騰による医療経済の圧迫という面からしても等閑視できない課題であるからである。

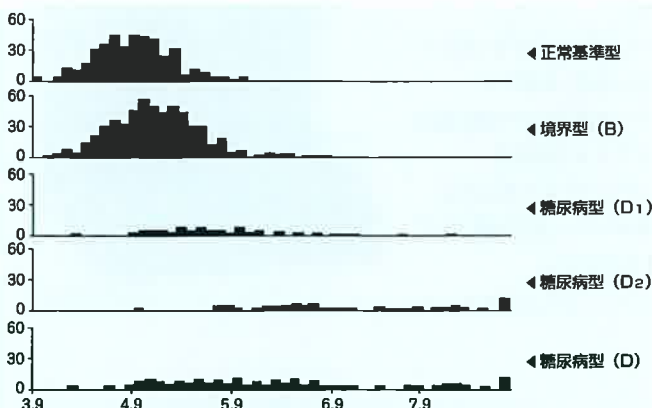
しかし、このことの成否は医療従事者の努力のみでなく、行政にもかかわっているため、多職種間のチームプレーが必要である。しかし、両者の意思の疎通、協力体制はほとんどできていないというのが現実の姿である。従って、一次予防の必要性は声高に叫ばれている割には実はあがっていないといえる。この体制を確立することが、一次予防にとって最も重要なことであるが、このことについての議論は、この紙面には必ずしもなじまないため、ここでは医療面、特に検査の面から一次予防に向けどのようなことができるか述べたい。

そのひとつは軽症糖尿病あるいはIGTの診断が1血液検体で、それも速時に可能になる検査法を確立することである。他は、糖尿病素因者の検出を可能にする遺伝子の指定及び臨床検査への応用である。後者の問題は極めて重要であるが、一朝一夕に解決できるというものではない。それに比べると前者は努力次第で、解決できそうな問題である。

軽症糖尿病、IGTも一次予防の対象ということでの話であるが、現在これらはいずれもOGTT検査を必要とし、患者の負担は勿論、検者の手間からしても簡便化が求められている。そのためもあって、老健法ではOGTTに代わりHbA_{1c}検査が用いられるようになった。問題はそのHbA_{1c}検査の感度である。軽症糖尿病（空腹時血糖 ≤ 139 mg/dl、2時間値 ≥ 200 mg/dl）のHbA_{1c}値は正常範囲上限の5.8%以下が55.3%存在し、それをcut off値にした場合、多くが見落とされることになる。

IGTではさらにひどく、94%の対象者は5.8%以下で、HbA_{1c}5.8%は軽症糖尿病、IGTを検出するには無力であることがわかる。勿論cut off値が低ければ感度は上がるが、今度は特異性が低下してくる。(図)

この問題を解決するにはHbA_{1c}の測定法を改良して、高感度にするか、他のグリコ化蛋白、例えばグリコアルブミン測定などを高感度にする方策を講ずるか、など色々あると思う。



75gOGTT正常、境界型、糖尿病型群のHbA_{1c}値の分布
(糖尿病型で空腹時140mg/dl未満のものはD1、140mg/dl以上のものをD2、Dは両方を合わせたもの)

※老人保健法による糖尿病検診マニュアル(日本医事新報社)より引用

さらなる進化を実現……

G7

G7

東ソー自動グリコヘモグロビン分析計 HLC-723

7つのキーコンセプトと特長

- 高速&迅速**：1検体1.2分、ファーストレポートわずか3.6分。*
- コンパクト設計**：設置場所を選ばない小型・軽量ボディ。
- 簡単操作**：検体セット後、STARTキーを押すだけで測定開始。
- イージーメンテナンス**：日常メンテナンス大幅低減。
- フレキシブル**：検体数・測定目的に応じ、3タイプ選択可能。
- 新機能搭載**：STATポート、試薬残量モニター、双方向通信など。
- 高精度HPLC**：s-A1c測定精度をさらに向上。

※：スタンバイ状態から最初のサンプルの測定結果プリントアウトまでの時間



医療用具許可番号 第35BZ0019号



製造販売元

東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部

東京本社 営業部 ☎(03)5427-5181 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
大阪支店 バイオサイエンス ☎(06)6344-3857 〒530-0004 大阪市北区堂島浜1-2-6
名古屋支店 バイオサイエンス ☎(052)211-5730 〒460-0003 名古屋市中区錦1-17-13
福岡支店 ☎(092)781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
仙台支店 ☎(022)266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
カスタマーサポートセンター ☎(0467)76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1
バイオサイエンス事業部ホームページ <http://www.tosoh.co.jp/science/>