

# 琉球大学学術リポジトリ

## [話題]琉球大学医学部第二内科における糖尿病の診断と治療

メタデータ	言語: 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): Diabetes mellitus, diagnosis, treatment 作成者: 島尻, 佳典, 砂川, 優, 高須, 信行, Shimajiri, Yoshinori, Sunakawa, Suguru, Takasu, Nobuyuki メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016090">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016090</a>

## 琉球大学医学部第二内科における糖尿病の診断と治療

島尻佳典, 砂川 優, 高須信行

琉球大学医学部内科学第2講座

(1997年9月9日受付, 1997年11月25日受理)

### The management of diabetic patients in our department

Yoshinori Shimajiri, Suguru Sunakawa and Nobuyuki Takasu

Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

#### ABSTRACT

Diabetes mellitus is a hyperglycemic state due to absolute or relative insulin deficiency. Adequate treatment is required to prevent diabetic complications; neuropathy, retinopathy and nephropathy. Adequate treatment is also required to prevent macroangiopathy, such as brain infarction, myocardial infarction and arteriosclerosis obliterans. In Japan, prevalence of diabetes mellitus has been estimated to be more than 6 million. Complications of the disease inhibit patients' quality of life. Early diagnosis and treatment are important not only for the patients, but also for the society. For the above reasons, we chose this topic and discuss how we manage diabetic patients in our department by presenting some experimental data. Diabetes mellitus is clinically classified as 1) insulin dependent diabetes mellitus: IDDM, 2) non-insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM, 3) gestational diabetes mellitus and 4) others. We diagnose diabetes mellitus based on the criteria given by the Japan Diabetes Society. GAD<sub>65</sub> antibody is helpful for the differential diagnosis of IDDM and NIDDM. HbA<sub>1c</sub> and 1,5 anhydroglucitol are useful markers for following diabetic patients. Steady-state plasma glucose method instead of glucose clump technique is valuable for evaluation of insulin resistance. We evaluate neuropathy by nerve conduction velocity and evaluate autonomic neuropathy by CV<sub>R-R</sub> and Schellong test. Evaluation for retinopathy is based on Fukuda's classification and that for nephropathy is based on the Japanese Ministry of Public Health and Welfare classification. Treatment of IDDM, including diabetic ketoacidosis, is to supply sufficient insulin.  $\alpha$ -glucosidase inhibitors, sulfonylureas and insulin resistance reducing agents are useful drugs in treating NIDDM. The aim of the diabetic treatment is to improve the progressing complications. It is important to connect diagnosis and treatment directly. *Ryukyu Med. J.*, 17(3)169~174, 1997

Key words: Diabetes mellitus, diagnosis, treatment.

#### はじめに

糖尿病は様々な専門科においても遭遇する機会の多い代表的な代謝疾患である。自覚症状がなく発症することもあるため診断が遅れる。わが国には現在600万人以上の糖尿病患者がいると推定され、年間3000人が網膜症のため失明し、6400人が腎不全のため人工透析に導入されていると言われて<sup>1)</sup>。沖縄県でも40歳以上の糖尿病有病率は男性で7.2%、女性で4.3%、発症率は男性で0.99%、女性で0.44%と報告<sup>2)</sup>されており、今後ともその増加が考えられる。糖尿病は患者の生命を脅かし、生活を不自由にする。従って糖尿病の早期発見と治療は

大切である。本稿では琉球大学医学部第二内科においてどのように糖尿病を診断し、治療しているかについて述べる。

#### 糖尿病の概念と分類

糖尿病とはインスリンの相対的ないし絶対的不足である。このため高血糖になる。脂質、蛋白代謝異常を来す。放置または治療が不十分であると、神経症、網膜症、そして腎症に代表される細小血管合併症を来す。また、脳、心臓、四肢の血管などの大血管の動脈硬化を促進し、脳梗塞、心筋梗塞、慢性閉塞性動脈硬化症などを引き起こす。

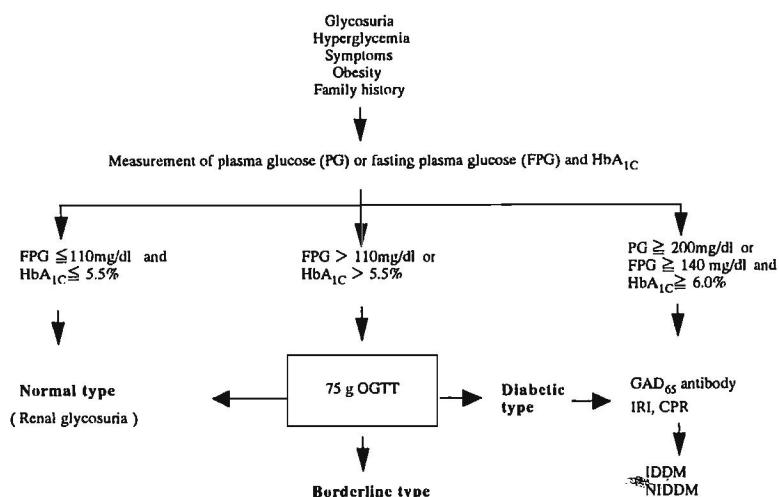


Fig. 1 Diagnostic flowchart of diabetes mellitus.

糖尿病の分類は世界的には1985年にWHOが提唱した分類が用いられるが、臨床的に以下の4つに分けると理解しやすい。

- 1) インスリン依存性糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus: IDDM); I型糖尿病ともいわれ、自己免疫疾患がその本態とみなされている。機序としては何らかの遺伝素因があり、そこにウイルス感染などのトリガーが加わり、膵臓のβ細胞に特異的な自己抗体が出現し、膵島炎が起これると考えられている。液性免疫、細胞性免疫の両者が関与してβ細胞が破壊され、内因性のインスリンが絶対的に不足する。糖尿病発症後もわずかにインスリン分泌能は残存するが、いずれ枯渇するので生命維持の為にインスリンを投与することが必須である。多くの場合急速に発症するが、最近ではIDDMの一部で緩徐に発症するタイプ (slowly progressive IDDM) の存在も知られている<sup>3)</sup>。
- 2) インスリン非依存性糖尿病 (non-insulin dependent diabetes mellitus: NIDDM); II型糖尿病とも言われ、わが国の糖尿病の90%以上はこのタイプである。遺伝因子、環境因子が関連して発症すると考えられている。インスリンの相対的作用不足が原因であり、インスリン分泌低下とインスリンの末梢での感受性低下 (インスリン抵抗性) により高血糖が引き起こされる。通常は両者が合わさって病態を形成していると考えられている。
- 3) 妊娠糖尿病; 妊娠中に発症または診断された糖尿病。
- 4) その他の糖尿病; ①膵疾患によるもの、②内分泌疾患によるもの、③薬に起因するもの、④インスリンまたはインスリン受容体の構造異常によるもの、⑤特定の遺伝子異常によるもの、⑥その他、がある。

## 診 断

病歴と臨床経過および身体所見をもとに、分類に示した糖尿病のタイプを想定しながら診断に必要な検査を施行する。一般臨床ではIDDMとNIDDMの鑑別が重要となる。

糖尿病の多くはNIDDMである。年齢は中年で発症様式は緩徐である。体型は多くが肥満傾向を示しケトosisによる発症は稀である。家族歴も多く認められる。随時血糖 (一日の任意の時間に測定した血糖) が静脈血漿で200 mg/dl以上であるか、または空腹時血糖 (fasting plasma glucose:

FPG) が140 mg/dl以上のとき糖尿病と診断する。尿糖陽性者は勿論、尿糖陰性でも糖尿病が疑われるとき (臨床症状・所見がある者、FPG 110 mg/dlまたはHbA<sub>1c</sub> 5.5%より高値である者、中年期の肥満者、糖尿病家族歴のある者など) には、75g糖負荷試験 (75g OGTT) を施行する。日本糖尿病学会診断基準による糖尿病型の判定基準を満たせば糖尿病と診断する。75g OGTTの際にIRI (immunoreactive insulin) や血中CPR (C-peptide reactivity) も同時に測定する事で、インスリン分泌能が低くて高血糖になっているものと、インスリン抵抗性が存在して高血糖になっているものと鑑別ができる。また、高インスリン血症の存在からは、インスリン自己抗体陽性、インスリン自己免疫症候群、異常インスリン血症、高プロインスリン血症、インスリン受容体もしくは受容体以降の異常、副腎皮質ホルモン内服、肝疾患、インスリノーマ、そしてその他のインスリン抵抗性を示す特殊な病態などの一連の鑑別疾患に対するアプローチができる。

IDDMは臨床的に判断しやすい。数日前から風邪を引いたり、腹痛があったり、調子が悪い状態であったのが、突然意識障害を来して救急室に来院する、いわゆる糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis) (以下DKAと略す) を呈するケースが多い。高血糖、尿ケトン陽性、血液ガス分析でアシドーシスが認められる。膵島関連自己抗体 (抗GAD抗体、抗ICA抗体等) が陽性であれば確定診断となる。近年ではこれらの抗体が陰性で突然の糖尿病性ケトアシドーシスを来すソフトドリンクケトosis (いわゆるペットボトル症候群) や、抗体陽性で比較的緩徐に進行するslowly progressive IDDMの概念も確立し、治療方針と患者の予後に大きな差を与えるため自己抗体の測定は必須である。最近ヒトに特異的な抗GAD抗体 (GAD<sub>65</sub>) の測定キットが製品化され、本法を用いた自験例でもIDDMのGAD<sub>65</sub>抗体陽性率は、発症一年以内であれば83.3%と欧米の結果とも一致して高率<sup>3)</sup>であり診断的価値は高い。以上のまとめとして簡単な糖尿病診断のフローチャートを示す (Fig. 1)。なお、American Diabetes Associationは、新しく糖尿病の分類と診断基準を改訂した<sup>5)</sup>。日本糖尿病学会でも現在の分類と診断基準の改訂を検討中である。

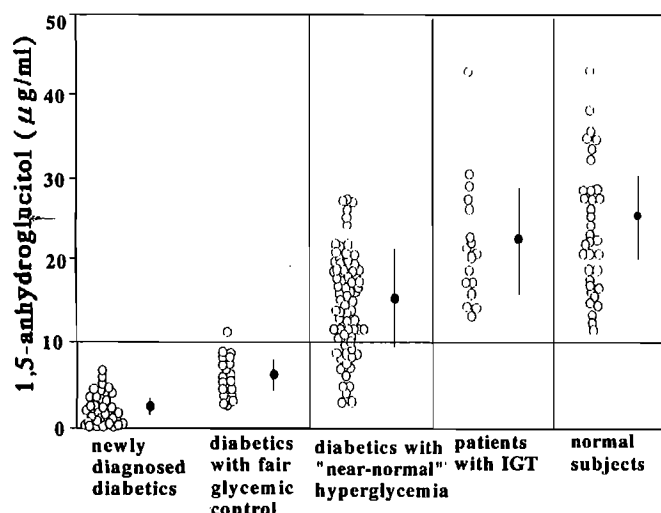


Fig. 2 Serum 1,5 anhydroglucitol (AG) levels in newly diagnosed diabetics, diabetics with fair glycemic control, diabetics with "near-normal" hyperglycemia, patients with IGT and normal subjects<sup>6)</sup>.

### 検査

外来及び入院患者を含めて施行される検査は糖尿病のコントロールの状態をみるもの、合併症の状態を評価するものがある。糖尿病は慢性疾患なので長期の管理が必要である。このためいくつかの指標が用いられており、その特徴は短期的および中長期的なフォローが可能なことである。

短期的には、尿糖、血糖、尿中ケトン、血中ケトン体分画などを指標とする。また、1日の血糖と治療の評価をする最も簡便で信頼できる検査は血糖日内変動である。2週間程度の中期的な血糖コントロールの指標としてはグリコアルブミンやフルクトサミンを用いる。長期の血糖コントロールを把握するにはHbA<sub>1c</sub>の測定が有用である。高血糖状態が続くとヘモグロビンが糖化され糖化ヘモグロビンが増加する。その中でもHbA<sub>1c</sub>分画は安定型であり、赤血球寿命(120日)と同じ期間存在するため、1~2カ月間の血糖コントロールの指標として用いられる。合併症の進展予防のためにはHbA<sub>1c</sub>7%以下が目標とされる。また、軽度高血糖を来す症例ではHbA<sub>1c</sub>より鋭敏な1,5 anhydroglucitol (1,5 AG)が有用である(Fig. 2)<sup>6)</sup>。

インスリン分泌能をみる検査としては、空腹時IRIと尿中CPRの測定が有用である。インスリンが体内で前駆物質から生合成される際に生じる副産物がC-ペプチドであり、インスリンと等モルで分泌されるため内因性のインスリン分泌能を鋭敏に反映する。インスリンは分解され尿中に出ないので、代わりに尿中CPRを24時間蓄尿することで1日に分泌されるインスリンの量を把握できる。グルカゴン負荷試験(前値と6分後の血中CPRを測定する)でもインスリンの分泌能を評価することができる。

インスリン抵抗性の評価として一般的な方法はグルコースクランプ法が多く用いられているが、人工膵島を使用し、手技にも熟練を要し煩雑である。当科ではソマトスタチンアナログを用いた恒常血糖値法(steady-state plasma glucose method, 以下SSPG法と略す)をインスリン抵抗性の評価方法として採用している。SSPG法とは末梢組織のインスリン

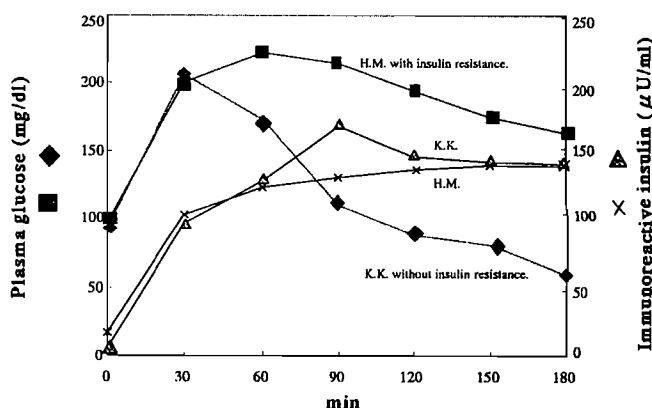


Fig. 3 SSPG (steady-state plasma glucose) in a patient with insulin resistance and a patient without it. Patient K.K.: 50-year old female, BMI=28.4. Patient H.M.: 33-year old female, BMI=28.0.

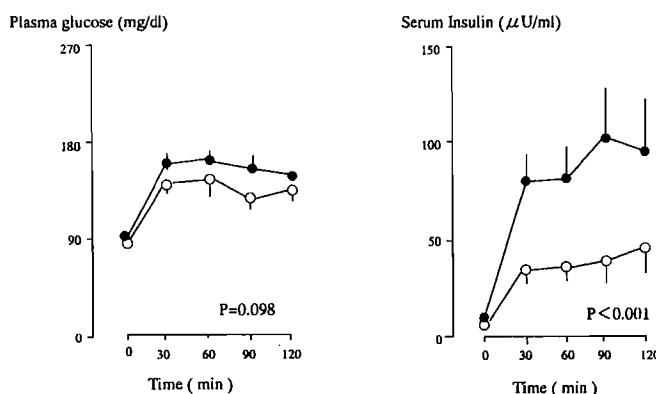


Fig. 4 Plasma glucose (left) and serum insulin (right) responses to an oral glucose load (75 g) in subjects with vasospastic angina (solid circles, n=14) or atypical chest pain (open circles, n=14). Data represent mean value  $\pm$  SEM. Two-way analysis of variance between group p values are shown<sup>9)</sup>.

感受性を測定する検査の一つである。内因性の糖新生とインスリン分泌を十分抑制する一定量の糖とインスリンを体外から投与する。インスリン作用により糖は末梢組織に取り込まれるが、インスリン抵抗性があると血糖値は高値となる。さらにソマトスタチンのアナログであるOctreotide(サンドスタチン)を投与することにより成長ホルモン、グルカゴンなどのインスリン分泌に関与するホルモンを抑制する。そのため血糖値の変化はより純粋に末梢組織のインスリン感受性を反映すると考えられる。具体的には、サンドスタチンを0.5  $\mu$ g/分、インスリンを2 mU/kg/分、グルコースを9 mg/kg/分で静注し、30分毎に180分まで採血する。検査項目は血糖、IRI、成長ホルモン、グルカゴン等である。血糖は90分で定常状態になると考えられるが、自験例では120分から180分値の平均血糖値が130 mg/dl以上ならインスリン抵抗性ありと判断している。インスリン抵抗性を認めない患者と認めた患者の比較を示す(Fig. 3)。SSPG法はグルコースクランプ法に比べ簡便かつ安全に施行でき、グルコースクランプ法でのインスリン抵抗性の指標であるGIR(glucose infusion rate)とも相関している<sup>7)</sup>ことが示されている。外来な

Table 1 糖尿病性ケトアシドーシスの検査と治療

検査	治療		
	インスリン投与	輸液・電解質	他の治療行為
<b>1) 入院時</b> ①血糖, 血中ケトン体, BUN, Cre, 電解質, pH, PO <sub>2</sub> , PCO <sub>2</sub> , ヘマトクリットおよび白血球. ②尿糖, 尿中ケトン体. ③血液, 尿, 口腔内分泌物の細菌検査. ④ECG: 心筋梗塞, 低K血症のチェック. ⑤血圧, 体温の測定.	少量持続投与をする. 速効性インスリンを使用する. <b>1) 初回治療</b> 6U インスリンを bolus で静注し, 引き続き 4~6U/時間インスリンを持続静注する.  <b>2) 継続治療</b> 血糖           インスリン量 上昇時       8~12U/時間 不変時       8~10U/時間 下降時       4~6U/時間 (そのまま観察) 300mg/dl 以下 2U/時間 250mg/dl 以下 中止して, 20分後に血糖値をみる. 血糖を150~250mg/dlに保つ. 経口摂取が可能となり, ケトosisを脱すれば, 中間型インスリンの皮下注射に変わる. 皮下注射後も30分間は速効インスリンの持続注入を続ける.	<b>1) 初期輸液(2時間)</b> 0.9%NaCl液 1000~2000ml/2時間. pH7.0 以下, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> 5mEq/l 以下の時, 50~100mEq/時間の速度で NaHCO <sub>3</sub> を投与する.  <b>2) 継続治療時輸液(2~24時間)</b> 次の2時間 0.9%NaCl液 1000ml/2時間. 次の3時間 0.9%NaCl液 1000ml/4~8時間. 血糖下降時, K補給 (K 20mEq/時間). 血清 K3mEq/l 以下の時, K 40mEq/時間. 腎障害のあるときは注意する.  血糖 250mg/dl 以下になればブドウ糖 (5%ブドウ糖あるいはソリタT 3, T 2) を加える.  24時間で4000~6000mlを投与する.  悪心・嘔吐がなくなり, 経口摂取が可能となるまで輸液を続ける. 年齢・体格・脱水の程度, 心不全の有無とモニター結果に従って補正.	①意識障害患者では, 胃内容物吸引(温湯で洗浄), NGチューブ留置. ②抗生物質の適宜投与. ③O <sub>2</sub> 吸入 (特に PO <sub>2</sub> < 80 mmHg). ④治療開始後 3~4時間経て排尿がなければ導尿 (尿量 30~60ml/時間で腎機能正常). ⑤低血圧 (80mmHg 以下) 時には, 輸血あるいはプラズマの補給を考える. ショック対策をたてる.
<b>2) 治療開始後</b> ①血糖, 血・尿中ケトン体, 血圧, 体温 1時間毎. ②電解質, pH, PO <sub>2</sub> , PCO <sub>2</sub> , 2~4時間毎. ③ECG も 2~4時間毎.			
<b>3) 目標</b> ①血糖 150~250mg/dl. ②尿ケトン体 (-). ③昏睡よりの覚醒.			

どで簡便にできる検査法としては, 空腹時 IRI 10~15  $\mu$ U/ml 以上であればインスリン抵抗性を疑う. その他, インスリン抵抗指数を FPG (mg/dl)  $\times$  IRI ( $\mu$ U/ml) /450 で求める方法がある. FPG 90mg/dl, IRI 5  $\mu$ U/ml の時, この指数は 1 となり, 血糖値や IRI の上昇により増大し, 大きいほどインスリン抵抗性が強いとされている<sup>9)</sup>.

最近インスリン抵抗性が耐糖能障害, 高血圧, 高脂血症, 肥満などの動脈硬化のリスクファクターの基礎になっているという考えがある. 当科でも冠攣縮性狭心症と高インスリン血症の関与について報告した (Fig. 4)<sup>9)</sup>. またチアゾリジン系のインスリン抵抗性改善剤の登場により, その有効性が広く論じられている<sup>10, 11)</sup>. 今後ともインスリン抵抗性の評価は重要な課題で, 更に簡便で正確な方法の検討が待たれる.

合併症の検査として, 網膜症の検査は眼底検査を早期に眼科に依頼し, 福田の分類<sup>12)</sup>で判断する. 腎症については厚生省の腎症病期分類<sup>13)</sup>に準じている. 尿中微量アルブミンが 24時間尿で 15  $\mu$ g/分以上で第 2 期 (早期腎症) と診断する. 蛋白尿が持続陽性のとき第 3 期-A (顕性腎症前期), 持続蛋白尿 1g/日以上, クレアチンクリアランス 60ml/分以下のとき第 3 期-B (顕性腎症後期) と診断する. 血清クレアチンの上昇で第 4 期 (腎不全期) と診断する. 神経症は, 腱反射と振動覚 (128Hz の音叉計を用い下腿内顆で行う) を診察時に評価する. しかしこれのみで軽度の神経障害を把握するのは難しいので, 客観的な指標として神経伝達速度を測定する. 当科では正中神経と後脛骨神経での運動神経伝達速度 (MCV), F 波伝達速度 (FCV), 知覚神経伝達速度 (SCV) を指標としている. 年齢, 糖尿病の罹患歴等により個人差があるが,

正中神経で 50m/秒, 後脛骨神経で 45m/秒以下であれば糖尿病性末梢神経障害を示唆する所見としている. 白律神経障害は CV<sub>R-R</sub> (Coefficient of variance of R-R interval), シェロングテスト (Schellong test) で判断する. CV<sub>R-R</sub> とは心電図 RR 間隔変動係数のことである. 迷走神経心臓枝に障害が及ぶと RR 間隔の変動が小さくなる. QTc 間隔の延長でも糖尿病性自律神経障害の判定ができる<sup>14)</sup>. シェロングテストは起立試験で血圧の変動をみる検査である. 安静臥床時より起立時に収縮期血圧で 30mmHg の血圧の低下があれば陽性としている. 起立性低血圧のある患者には 24 時間血圧計を施行する. 神経因性膀胱により残尿を認める患者が存在するので, 排尿により膀胱を虚脱させた後, 腹部超音波を施行すると評価できる. 大血管障害の指標として API (ankle pressure index) を測定する. 下肢の血圧 (足背動脈圧をドップラー聴診器を用いて測定) / 上肢の血圧で, 正常は 1 以上であるが 0.8 以下の時を有意とし, 下肢動脈の狭窄や閉塞を考える. 動脈硬化の評価を頸動脈断層超音波を用いて施行することもある. 心臓の評価は, 無症候性心筋虚血の合併を念頭に置きながら運動負荷もしくは薬剤負荷心筋シンチ, ホルター心電図を施行する.

## 治療

IDDM では DKA を来し, 稀に致命的となる緊急性を要する疾患の一つである. 治療のポイントは絶対的に欠乏しているインスリンを補充することと, 著明な脱水を改善させることである. インスリンは速効性のインスリンを少量持続点滴

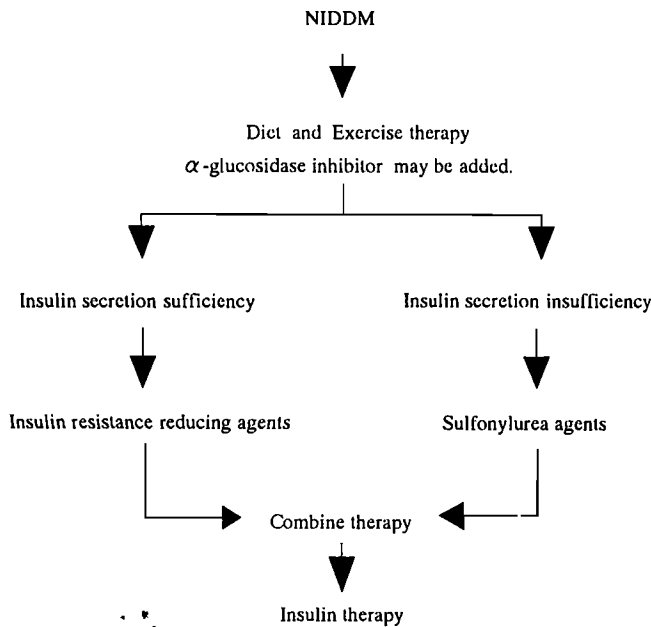


Fig. 5 Schematic approach to drug therapy for NIDDM.

にて投与する。当初インスリンを6U 静注し、0.1U/kg/時を目安に持続静注する。血糖値は200 mg/dl 前後を目標にして、無効時には倍量にする。2～4時間毎に採血し血糖値を微調整する。点滴は最初の2時間を初期輸液として生理的食塩水（以下生食と略）500～1000ml/時で開始する。次の2時間では速度を半分にし、漸次血糖値を測定しながら輸液速度を調節する。インスリンの注入と生食の大量輸液で低K血症となるので血糖値250 mg/dl になった時点でKの入った維持輸液（ソリタ T3 など）に変更する。24時間で4000～6000 ml 点滴する。中心静脈圧（CVP）をモニターしながら輸液すれば過剰輸液や心不全を来すことを防げる。DKAで心筋梗塞を誘発する場合があるので、心電図を定期的に施行する。心電図は低K血症をみる上でも採血とともに有用である。インスリン治療をしている患者では感染症、脳梗塞などのケトーシスを誘発する状態（いわゆるシックデイ）が基礎となっていることが多く、基礎疾患の診断と治療も同時に施行する。また、生食の大量点滴により脳浮腫を来したり、基礎に低Na血症が存在する老人などで生食の点滴によりNaが補正された結果、橋中心脱髄溶解（central pontine myelinolysis）を合併症として来すことがある<sup>15)</sup>。治療を性急に過ぎないのが原則である。当科で施行しているDKAの検査と治療をTable 1にまとめる。

NIDDM 及び IDDM の治療の基本は食事療法である。標準体重 (kg) = 身長 (m)<sup>2</sup> × 22 を求める。生活強度が軽い、中等度、やや重い、重いに応じて、標準体重当たりそれぞれ、25kcal、25～30kcal、30～35kcal、35～40kcal と一日の総摂取エネルギーを計算する。必要カロリーに応じた食事のメニューを患者や栄養士に指示して食品交換表を使用して具体的な食事療法を施行する。運動療法は血糖値の改善、インスリン抵抗性の改善の面から非常に重要な治療であるが、なかなか実行・継続することが難しい。簡単に継続できる方法として毎食後休息した後に20～30分以上歩いたり、万歩計を購入させて1日に1万歩歩くことを勧めている。網膜症と腎症の評価を行った後に開始する。網膜症が福田分類のB（新生血管の

出現）では運動は禁止し、腎症のある患者では持続蛋白尿出現時や浮腫が増強すれば運動制限が必要である。

IDDM ではインスリンの補充が必須なので入院時にインスリンの自己注射をマスターさせる。合併症の進展を防ぐには生理的なインスリンの分泌（基礎分泌と追加分泌）に近い強化インスリン療法が推奨されており、頻回のインスリン注射で可能な限り正常人と同じインスリン分泌のパターンとなるように投与する。当科では中間型インスリンの眠前1回、もしくは朝、眠前の2回打ちに、毎食前の速効型インスリン3回打ちを追加する方法を標準としている。患者の職業、コンプライアンス、インテリジェンスにより変更・修飾している。低血糖時及びシックデイ時の対応についても十分教育する。slowly progressive IDDM では早期から微量インスリン注射を導入する<sup>16)</sup>。

NIDDM での薬物治療の第一選択として、食後過血糖を改善させる目的でα-グルコシダーゼ阻害剤を投与することもある。インスリン分泌低下が病態の主因であると考えられる患者に対しては、スルホニルウレア剤を投与する。インスリン分泌が保持されており、インスリン抵抗性が主因と考えられる患者に対しては、ビッグアニド剤やチアゾリジン系のインスリン抵抗性改善剤を投与する。膵臓β細胞が疲弊したり、インスリンが枯渇すると短期もしくは長期のインスリン投与が必要になる。NIDDM の薬物療法の進め方を示す (Fig. 5)。

合併症に対する治療は、網膜症に関しては眼科医と緊密な連絡を取りながら施行する。糖尿病性腎症の早期（第2期）では、的確な診断により治療を開始すると進行の阻止が可能なので軽度の蛋白制限食を開始する。摂取蛋白は1g/kg で、総カロリーは30kcal/kg 以上とする。またこの時期にACE阻害薬を投与することにより腎障害の進行を抑制すると言われている。ACE阻害薬は腎の輸出血管を拡張することで糸球体内圧を下げるため、腎保護作用となると考えられている。しかし糖尿病が進行すると低レニン低アルドステロン症を合併する<sup>17, 18)</sup> ことがあり、ACE阻害薬の使用で電解質の異常（低Na血症、高K血症）を呈することがある。顕性腎症前期になるとBUN、Cre、Kの値に注意しながら、蛋白制限食、塩分制限、K制限食を施行する。0.8g/kg の蛋白制限時には、異化が亢進するので35kcal/kg 以上のカロリーを投与する。後期になると蛋白制限は0.6g/kg が推奨されるが、食事蛋白を制限し同時にカロリーが高くなるため、甘く油っぽい食事になるので継続は難しい。人工透析の時期を逸しないよう透析医と連絡を取りながら管理する。神経症については、良好な血糖コントロールで痛みやしびれがある程度改善するが、劇的な薬剤は少ない。時に血糖を良くした後で痛みが増強する（post-treatment neuropathy）ことがあるので血糖のコントロールは徐々に行う。痛みで日常生活に支障を来す時にはメキシチレンが奏功することがある。この時QTcの延長に注意する。夜間のしびれや痛みには抗不安薬の投与も有効なことがある。

## ま と め

琉球大学医学部第二内科における糖尿病の診療は、現在日本で行われている標準的な方法である。特徴として、インスリン抵抗性をソマトスタチンアナログを用いたSSPG法で評価することである。糖尿病治療の目標は合併症の出現を出来るだけ遅らせ、健常人と同じ天寿を全うさせることにある。

成因と病態を正確に把握し、的確な治療に結び付けることが重要となる。このため当科では、糖尿病の成因を分子及び遺伝子レベルで解明する研究に力を入れている。

### 参考文献

- 1) 赤澤好温: 糖尿病の疫学: 糖尿病学の進歩'96, 日本糖尿病学会編, 25-35, 診断と治療社, 1996.
- 2) Futenma H., Kuniyoshi M., Ma R., Makiuchi S., Taira T., Uezu Y., Ishikawa K., Higa S., Murakami K. and Mimura G.: Prevalence and incidence of diabetes mellitus in Okinawa Japan, 1992. Current status of diabetes mellitus in East Asia.: 59-62, 1994.
- 3) Kobayashi T.: Subtype of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in Japan: slowly progressive IDDM-the clinical characteristics and pathogenesis of the syndrome. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 24 Suppl: S95-S99, 1994.
- 4) Akamine H., Komiya I., Shimabukuro T., Asawa T., Tanaka H., Yagi N., Taira T., Nagata K., Arakaki K., Wakugami T., Takasu N., Powell M.J., Furmaniak J. and Smith B.R.: High prevalence of GAD<sub>65</sub> (and IA-2) antibodies in Japanese IDDM patients by a new immunoprecipitation assay based on recombinant human GAD<sub>65</sub>. *Diabetic Medicine*, 14: (in press), 1997.
- 5) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 20: 1183-1197, 1997.
- 6) Komiya I., Takasu N., Akamine H., Nagasawa Y., Asawa T. and Yoshizawa K.: Measurement of serum 1, 5-anhydroglucitol in the patients with "near-normal" hyperglycemia: *Diabetes 1994*, Elsevier Science Publishers, Amsterdam.: 1119-1124, 1995.
- 7) Mimura A., Kageyama S., Maruyama M., Ikeda Y. and Isogai Y.: Insulin sensitivity test using a somatostatin analogue, Octreotide (Sandostatine<sup>R</sup>). *Horm. Metab. Res.* 26: 184-187, 1994.
- 8) 長坂昌一郎: 実地医家のためのインスリン抵抗性の簡易判定法: *プラクティス* 14 (2), 215~216, 医歯薬出版株式会社, 1997.
- 9) Shimabukuro M., Shinzato T., Higa S., Chibana T., Yoshida H., Nagamine F. and Takasu N.: Enhanced insulin response relates to acetylcholine-induced vasoconstriction in vasospastic angina. *J. Am. Coll. Cardiol.* 25: 356-361, 1995.
- 10) Yagi N., Takasu N., Higa S., Ishikawa K., Murakami K. and Mimura G.: Effect of troglitazone, a new oral antidiabetic agent, on fructose-induced insulin resistance. *Horm. Metab. Res.* 27: 439-441, 1995.
- 11) Antonucci T., Whitcomb R., McLain R. and Lockwood D.: Impaired glucose tolerance normalized by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care*. 20: 188-193, 1997.
- 12) Fukuda M.: Classification and treatment of diabetic retinopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 24 Suppl: S171-S176, 1994.
- 13) 高橋千恵子: 糖尿病に特有な慢性合併症—治療と管理 (16): 糖尿病の治療マニュアル, 大森安恵・河原玲子・岩本安彦編, 163, 医歯薬出版株式会社, 1995.
- 14) 柯 彬, 比嘉清憲, 村上啓治, 三村悟郎: 糖尿病性自律神経障害とQTc間隔に関する臨床的検討, *琉球医学会誌*, 12巻:253-261, 1992.
- 15) 比嘉秀正, 島尻佳典, 新垣 均, 宮城 淳, 田端一彦: Central pontine myelinolysisの2症例, *沖縄医学雑誌*, 35巻: 57-60, 1997.
- 16) Kobayashi T., Nakanishi K., Murase T. and Kosaka K.: Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive  $\beta$ -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes*. 45: 622-626, 1996.
- 17) Williams H.: Hyporeninemic hypoaldosteronism. [editorial], *N. Engl. J. Med.* 17: 1041-1042, 1986
- 18) Grande Villoria J., Macias Nunez J.F., Miralles J.M., De Castro del Pozo S. and Taberner Romo J.M.: Hyporeninemic hypoaldosteronism in diabetic patients with chronic renal failure. *Am. J. Nephrol.* 8: 127-137, 1988.