

糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告

糖尿病診断基準に関する調査検討委員会

清野 裕^{#1)} 南條輝志男^{*†2)} 田嶋 尚子^{*†3)} 門脇 孝^{*4)} 柏木 厚典^{*5)}
荒木 栄一^{*6)} 伊藤千賀子^{*7)} 稲垣 暢也^{*8)} 岩本 安彦^{*9)} 春日 雅人^{*10)}
花房 俊昭^{*11)} 羽田 勝計^{*12)} 植木浩二郎^{*§4)}

要約

概念：糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来たしやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。

分類 (Table 1, 2, Fig. 1 参照)：

糖代謝異常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。成因は、(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、に分類する。1型は発症機構として膵β細胞破壊を特徴とする。2型は、インスリン分泌低下とインスリン感受性の低下(インスリン抵抗性)の両者が発症にかかわる。IIIは遺伝因子として遺伝子異常が同定されたものと、他の疾患や病態に伴うものとの大別する。

病態(病期)では、インスリン作用不足によって起こる高血糖の程度や病態に応じて、正常領域、境界領域、糖尿病領域に分ける。糖尿病領域は、インスリン不要、高血糖是正にインスリン必要、生存のためにインスリン必要、に区分する。前2者はインスリン非依存状態、後者はインスリン依存状態と呼ぶ。病態区分は、インスリン作用不足の進行や、治療による改善などで所属する領域が変化する。

#委員長, *委員, †副委員長, §幹事

¹⁾関西電力病院 院長

²⁾和歌山県立医科大学 名誉教授

³⁾東京慈恵会医科大学 名誉教授

⁴⁾東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

⁵⁾滋賀医科大学附属病院

⁶⁾熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学分野

⁷⁾グランドタワーメディカルコート

⁸⁾京都大学大学院医学研究科糖尿病・栄養内科学

⁹⁾東京女子医科大学糖尿病センター

¹⁰⁾国立国際医療研究センター研究所

¹¹⁾大阪医科大学内科学I

¹²⁾旭川医科大学内科学(病態代謝内科学分野)

アドバイザー：磯 博康(大阪大学大学院医学系研究科公衆衛生学)、清原 裕(九州大学大学院医学研究院環境医学分野)、葛谷 健(藍野加齢医学研究所糖尿病センター長)、島 健二(川島会川島病院)、富永真琴(医療法人社団友志会リハビリテーション花の舎病院)、野田光彦(国立国際医療研究センター糖尿病・代謝症候群診療部)
執筆補佐：高本偉碩(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)、田中治彦(東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科)

診断 (Table 3~7, Fig. 2 参照) :

糖代謝異常の判定区分 :

糖尿病の診断には慢性高血糖の確認が不可欠である。糖代謝の判定区分は血糖値を用いた場合、糖尿病型 (①空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ または②75g 経口糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$, あるいは③随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$), 正常型 (空腹時血糖値 $< 110\text{mg/dl}$, かつ OGTT2 時間値 $< 140\text{mg/dl}$), 境界型 (糖尿病型でも正常型でもないもの) に分ける。今回の改訂では上記の血糖値に加えて HbA1c をより積極的に診断基準に取り入れることとした。すなわち, ④HbA1c (国際標準値) $\geq 6.5\%$ の場合も糖尿病型と判定する。但し, HbA1c (国際標準値) (%) は国際標準化された NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) 相当値として, 従来 of Japan Diabetes Society (JDS) 値で表記された HbA1c (JDS 値) (%) に 0.4% を加えた値で表記する。

境界型は米国糖尿病学会 (ADA) や WHO の impaired fasting glucose (IFG) と impaired glucose tolerance (IGT) とを合わせたものに一致し, 糖尿病型に移行する率が高い。境界型は糖尿病特有の合併症は少ないが, 動脈硬化症の危険は正常型よりも大きい。HbA1c (国際標準値) が 6.0~6.4% (HbA1c (JDS 値) が 5.6~6.0%) の場合は, 糖尿病の疑いが否定できず, また, HbA1c (国際標準値) が 5.6~5.9% (HbA1c (JDS 値) が 5.2~5.5%) の場合も含めて, 現在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と考えられる。

臨床診断 :

1. 初回検査で, 上記の①~④のいずれかを認めた場合は, 「糖尿病型」と判定する。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。但し, HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。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する。HbA1c を利用する場合には, 血糖値が糖尿病型を示すこと (①~③のいずれか) が糖尿病の診断に必須である。糖尿病が疑われる場合には, 血糖値による検査と同時に HbA1c を測定することを原則とする。

2. 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

3. 過去において上記 1. ないし 2. の条件が満たされていたことが確認できる場合は, 現在の検査結果にかかわらず, 糖尿病と診断するか, 糖尿病の疑いをもって対応する。

4. 診断が確定しない場合には, 患者を追跡し, 時期をおいて再検査する。

5. 糖尿病の臨床診断に際しては, 糖尿病の有無のみならず, 成因分類, 代謝異常の程度, 合併症などについても把握するよう努める。

疫学調査 :

糖尿病の頻度推定を目的とする場合は, 1 回の検査だけによる「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい。この場合, HbA1c (国際標準値) $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS 値) $\geq 6.1\%$) であれば「糖尿病」として扱う。

検診 :

糖尿病を見逃さないことが重要で, スクリーニングには血糖値をあらゆる指標のみならず, 家族歴, 肥満などの臨床情報も参考にする。

妊娠糖尿病 :

妊娠中に発見される糖代謝異常 hyperglycemic disorders in pregnancy には, 1) 妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM), 2) 糖尿病の 2 つがあり, 妊娠糖尿病は 75gOGTT において次の基準の 1 点以上を満たした場合に診断する。

- ①空腹時血糖値 $\geq 92\text{mg/dl}$
- ②1 時間値 $\geq 180\text{mg/dl}$
- ③2 時間値 $\geq 153\text{mg/dl}$

但し, 上記の「臨床診断」における糖尿病と診断されるものは妊娠糖尿病から除外する。

[糖尿病 53(6) : 450~467, 2010]

I. 糖尿病診断基準に関する日本糖尿病学会のこれまでの歩みと国際的背景

日本糖尿病学会はこれまで3回にわたって糖尿病の診断基準に関する報告を発表してきた^{1)~3)}。また2009年には空腹時血糖値の正常域に関する小改訂を行った⁴⁾。

1970年、日本糖尿病学会の最初の委員会は経口糖負荷試験(OGTT)における血糖判定基準値を提案した¹⁾。このときOGTTによってわかるのは耐糖能であって、糖尿病という病気の診断はそれを含めて総合的になされるべきであるという基本的立場が示された。すなわち高血糖だけで糖尿病を定義するのではないという立場である。そしてOGTTの区分については正常型、境界型、糖尿病型と呼ぶことになった。この立場は現在にも受けつがれている。

1979年、米国のNational Diabetes Data Group(NDDG)は75gOGTTに基づく診断基準およびIDDM, NIDDMなどの分類を発表した⁵⁾。このとき軽い耐糖能異常をimpaired glucose tolerance(IGT)と呼ぶことにした。WHOの専門委員会も1980年にこれに準ずる報告を出した⁶⁾。これらを踏まえて日本糖尿病学会では第2次委員会を設けて75gOGTTを用いる基準を発表した²⁾。OGTTの区分に「型」を付けて呼ぶ方針は継承された。

1997年、米国糖尿病学会は糖尿病と診断する血糖基準値の見直しを行い、空腹時血糖値126mg/dl以上、OGTT2時間値200mg/dl以上を糖尿病とした⁷⁾。このときの報告ではさらに、日常臨床ではOGTTは用いず空腹時血糖値を用いて診断することを推奨した。OGTTを行わないと2時間血糖値で定義されたIGTの判定ができないので、代わりに空腹時血糖値が健常者と糖尿病の中間のものをimpaired fasting glucose(IFG)と呼ぶことにした。1999年、WHOの委員会もこれに似た提案を行ったが、引き続き臨床場におけるOGTTの必要性は認められた⁸⁾。

この間、日本糖尿病学会は1995年に診断と分類に関する第3次委員会を設けて、学術評議員の意見を求めるなどすでに活動を開始していたが、米国やWHOの新しい報告を参照して、1999年に糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告を発表し、これが今日まで使われてきた³⁾。

分類については成因分類を重視し、糖尿病を1型糖尿病、2型糖尿病、その他の型、妊娠糖尿病に分け、病態(病期)分類を併用することにした。診断に関しては慢性高血糖の確認が必要であり、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl, OGTT2時間値 ≥ 200 mg/dl, 随時血糖値 ≥ 200 mg/dlのいずれかがあれば糖尿病型、空腹時 < 110 mg/

dlでかつOGTT2時間値 < 140 mg/dlであれば正常型、糖尿病型でも正常型でもないものを境界型に区分した。臨床診断では、別の日の検査で糖尿病型が2回以上確かめられれば糖尿病と診断できるが、1回だけの時は糖尿病型と呼ぶことにした。但し(1)糖尿病の症状があるか、(2)従来のJapan Diabetes Society(JDS)値で表記されたHbA1c(JDS値)6.5%以上か、(3)糖尿病網膜症があれば、糖尿病型の高血糖が1回だけで糖尿病と診断できることにした。また疫学調査の場合は、糖尿病型の高血糖が1回確認できれば糖尿病と読み替えて良いとした。

2003年、米国糖尿病学会は空腹時血糖値の正常上限を110mg/dl未満から100mg/dl未満に引き下げた⁹⁾。従来の空腹時血糖値だけの検査では、IGTの多くを見逃すことになるというのが主な理由だった。しかしWHOの専門委員会(2006)は空腹時血糖値基準の引き下げはあまりにも多くの人たちを異常と判定することになること、かつ空腹時血糖値基準の引き下げで新たにIFGと判定されることになる集団は大血管障害のリスクがそれほど高くないという理由で、空腹時血糖値については従来の判定基準を引き続き用いることにした¹⁰⁾。

日本糖尿病学会では、糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会を設けてこの問題を検討し、空腹時血糖値100~109mg/dlの群では耐糖能異常者が多いことを認めた。そして2008年、この区分のものは空腹時血糖正常域の中で正常高値と呼ぶこととした⁴⁾。

さらに、日本糖尿病学会では新たに診断基準委員会を組織して、現行の診断基準を見直すとともにHbA1cの活用に関しても検討することになった。我が国ではいち早くHbA1c測定の標準化が検討され¹¹⁾、1999年の日本糖尿病学会の糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告では、世界に先駆けてHbA1cを糖尿病診断の補助手段として取り入れた³⁾。また、1997年より糖尿病実態調査でHbA1cが糖尿病の有病者数の推定に使用され、2008年に開始された特定健康診査・保健指導でもHbA1cが活用されてきた。

一方欧米では、HbA1cは糖尿病の治療の指標として広く使われてきたが、診断の指標としてはこれまで用いられていない。その主な理由はHbA1c測定の標準化が十分になされていなかったためである⁷⁾。その後、国際臨床化学連合(International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine: IFCC)によってHbA1c測定の標準化が検討され、米国糖尿病学会、ヨーロッパ糖尿病学会、国際糖尿病連合の委員で構成された国際専門委員会は、2009年6月に糖尿病の診断にはNational Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)値で表記されたHbA1cを用いることを

推奨するという提案を行った¹²⁾。糖尿病の特徴である慢性高血糖を表す指標としてHbA1cが適していること、食事による影響を考慮せずに採血できること、日々の変動が血糖値よりも少ないこと、網膜症のリスクとの関係は血糖値と同等であることなど、HbA1cにはいくつもの利点がある。しかしHbA1cは血糖以外に赤血球寿命の影響を受けること、これまで米国、ヨーロッパ、アジアなどで用いられてきたNGSP値で表記されたHbA1c(NGSP値)と日本のJDS値で表記されたHbA1c(JDS値)の間に差異があることなど、HbA1cを糖尿病の診断に応用するに当たっては検討すべき事項がいくつもある。

既に述べたように糖尿病の診断において米国ではその簡便さから空腹時血糖値が、日本ではより厳密に診断するためOGTTを用いることが推奨されている。一方、HbA1cは治療の指針や疫学的なデータには幅広く用いられているが、この検査のみで糖尿病を診断することは一般的ではなかった。そのため、米国糖尿病学会専門委員会は過去にもHbA1cを診断に用いることの妥当性について検討を加え、1997年の報告書では、検査の標準化が進んでいないことを主な理由として糖尿病の診断にHbA1cを採用することには反対の姿勢を示した⁷⁾。2003年の追加報告書では、NGSPによりHbA1cの標準化は成功したが、診断に使用するにはなお不利益があるとした⁹⁾。しかし、2009年の報告書では正確さと精密さについて、HbA1cの測定は血糖値検査に匹敵するとHbA1cの評価を改めた¹²⁾。さらに、HbA1cについては検体の状態は採取後比較的安定であること、国際的にHbA1c測定の標準化が進んできたことなどを指摘し、患者にとっては簡便で、検体の採取に負担がかからないことも利点としている。

その上で、HbA1cは空腹時血糖値よりも安定した指標で、日内変動する血糖値よりも慢性的な高血糖をあらわす指標としては優れていると、これまでの立場を変更した。これらをもとに、HbA1cと糖尿病に特異的な糖尿病網膜症(moderate nonproliferative diabetic retinopathy以上)との関連を多くの疫学データで検討した。すなわち、9カ国の20~79歳の48,331例を調査し、HbA1c(NGSP値) $\geq 6.5\%$ では網膜症の頻度が高くなることを根拠に、HbA1cによって糖尿病を診断することを提唱した¹²⁾。ついで2010年1月、米国糖尿病学会はHbA1cを3つの血糖指標と並列におく新たな糖尿病の診断基準を提唱した¹³⁾。

後述するようにHbA1c(JDS値)はHbA1c(NGSP値)よりも約0.4%低く¹⁴⁾、血糖管理目標の国際標準化などにあたってこの差異はこれまで考慮されていなかった。日本国内ではHbA1c測定の標準化や精度管理も行われてきたが、日本以外の大多数の国では

NGSP値が使用されている現状では、従来のJDS値で表記されたHbA1c(JDS値)に0.4%を加え、NGSP値に相当する国際標準化された新たなHbA1c(国際標準値)に移行することが適切であると判断する。

II. 概 念

糖尿病は、インスリン作用の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である。この疾患群の共通の特徴はインスリン効果の不足であり、それにより糖、脂質、蛋白質を含むほとんどすべての代謝系に異常を来す。本疾患群でインスリン効果が不足する機序には、インスリンの供給不全(絶対的ないし相対的)とインスリンが作用する臓器(細胞)におけるインスリン感受性の低下(インスリン抵抗性)とがある。

糖尿病の原因は多様であり、その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。インスリン供給不全は、膵ランゲルハンス島 β 細胞の量が破壊などによって減少した場合や、膵 β 細胞自体に内在する機能不全によって起こる。前者が比較的純粋に起こる場合と、膵 β 細胞のインスリン分泌機構の不全にインスリン感受性の低下が加わって起こる場合などがある。いずれの場合でも、機能的膵 β 細胞量は減少しており、臓器において必要なインスリン効果が十分に発現しないことが発症の主要な機構である。インスリン作用不足を軽減する種々の治療手段によって代謝異常は改善する。

糖尿病患者の代謝異常は軽度であればほとんど症状を表さないため、患者は糖尿病の存在を自覚せず、そのため長期間放置されることがある。しかし、血糖値が著しく高くなるような代謝状態では口渴、多飲、多尿、体重減少が見られる。最も極端な場合はケトアシドーシスや著しい高浸透圧・高血糖状態を来し、ときには意識障害、さらに昏睡に至り、効果的な治療が行われなければ死に至ることもある。

代謝異常が長く続けば、糖尿病特有の合併症が出現する。網膜、腎、神経を代表とする多くの臓器に機能・形態の異常を来す。これらの合併症に共通するものは細い血管の異常であり、進展すれば視力障害、ときには失明、腎不全、下肢の壊疽などの重大な結果をもたらす可能性がある。また糖尿病は動脈硬化症を促進し、心筋梗塞、脳卒中、下肢の閉塞性動脈硬化症などの原因となり、生命をもおびやかす。

III. 分 類

1. 成因分類と病期分類

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考えられる。糖尿病の成因が何であって、糖尿病の発病過程では種々の病態を経て進展するであろうし、また治

病態 (病期)	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	インスリン依存状態	
成因 (機序)			インスリン不要	高血糖是正に必要	生存に必要
1型					
2型					
その他特定の型					

Fig. 1 糖尿病における成因（発症機序）と病態（病期）の概念
 右向きの矢印は糖代謝異常の悪化（糖尿病の発症を含む）をあらわす。矢印の線のうち、**■**の部分、「糖尿病」と呼ぶ状態を示す。左向きの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。例えば 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、左向きの矢印は黒く塗りつぶした線であらわした。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、破線であらわした。

療によっても病態は変化する可能性がある。例えば糖尿病に至るある種のプロセス（例えば膵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。Fig. 1 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あらわす。糖尿病とは代謝異常の程度が慢性合併症の危険を伴う段階に至ったものとしてとらえられる。糖尿病の中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、ケトアシドーシス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。

用語として、成因分類には 1 型、2 型という用語を用いる。糖尿病の病態（病期）を表す言葉としては、成因とは無関係にインスリン依存状態、インスリン非依存状態という用語を用いることができる。この場合、インスリン依存状態とはインスリンを投与しないと、ケトアシドーシスを来し、生命に危険が及ぶような状態をいう。ケトアシドーシス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。

2. 成因分類

糖尿病と糖代謝異常の成因分類を Table 1 に示す。

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。

1 型糖尿病：おも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得る。

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）が証明でき、膵β細胞破壊には自己免疫機序が関わっており、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至る例があり、これを「特発性」とする。但し、自己抗体陰性でインスリン依存状態を呈する例の中で、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^{15)~19)}。

Table 1 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 Table 2 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, 糖尿病特有の合併症を来すかどうかを確認されていないものも含まれる.

2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糖尿病である. 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が, 一部が解明されたに留まっている²⁰⁾²¹⁾. 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来すことがあり得る. 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²²⁾. 2型糖尿病の内容は明らかに不均一で, 肥満の有無, インスリン分泌低下とインスリン感受性低下の関与の程度の違いなどでさらに分けられる可能性がある.

特定の原因によるその他の型の糖尿病: これには二つの群を区別する (Table 2).

(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^{23)~28)}. 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. 例えば①にはインスリン遺伝子そのものの異常や, MODY²³⁾²⁴⁾が含まれる. MODY1 から 6 にはそれぞれ HNF-4α, グルコキナーゼ, HNF-1α, IPF-1 (PDX-1), HNF-1β, NeuroD1/Beta2²⁹⁾の遺伝子異常が対応する. ミトコンドリア遺伝子異常²⁵⁾, アミリン遺伝子異常²⁶⁾も①に含まれる. また最近, 新生児糖尿病 (neonatal diabetes) において膵β細胞の K_{ATP} チャネルを構成する Kir6.2 や SUR1 の遺伝子異常が同定された³⁰⁾³¹⁾. ②にはインスリン受容体遺伝子の異常²⁷⁾などがある.

(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それに含まれる.

妊娠糖尿病: 妊娠中に初めて発見または発症した糖代謝異常で, 「臨床診断」における糖尿病と診断されるものは除外する (詳細は後述). 成因論的には, 1型, 2型糖尿病と共通の発症機序が基底にあり, 妊娠を契機に糖代謝異常が顕在化するものが多いと推定される. 成因分類として, 独立して扱うべきかどうかの議論もあるが, 臨床上的重要性, 特別な配慮の必要性, 非妊娠時の糖尿病とは異なる特徴などの理由により, 独立した一項目として取り扱う. 妊娠自体が糖代謝悪化のきっかけになること, 妊娠中は比較的軽い糖代謝異常でも母児に大きな影響を及ぼしやすいため, その

Table 2 その他の特定の機序, 疾患による糖尿病と糖代謝異常*

<p>A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの</p> <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) HNF4α 遺伝子 (MODY1) グルコキナーゼ遺伝子 (MODY2) HNF1α 遺伝子 (MODY3) IPF-1 遺伝子 (MODY4) HNF1β 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>B. 他の疾患, 条件に伴うもの</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 クッシング症候群 先端巨大症 褐色細胞種 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 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 筋強直性ディストロフィー フリードライヒ失調症 Laurence-Moon-Biedl 症候群 その他</p>
--	--

*一部には, 糖尿病特有の合併症を来すかどうかを確認されていないものも含まれる。

診断, 管理には非妊娠時とは違う特別の配慮が必要であること, 妊娠中の糖代謝異常は分娩後にしばしば正常化すること, しかし妊娠中に糖代謝異常を来したものは将来糖尿病を発症する危険が大きいこと, などのためである。

3. 糖尿病の分類のための所見

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, 例えば肥満の有

Table 3 空腹時血糖値および 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) 2 時間値の判定基準 (静脈血漿値, mg/dl, カッコ内は mmol/l)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	< 110 (6.1)	≥ 126 (7.0)
75gOGTT 2 時間値	< 140 (7.8)	≥ 200 (11.1)
75gOGTT の判定	両者をみたまのものを正常型とする.	いずれかをみたまのものを糖尿病型*とする.
	正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする.	

* 随時血糖値 ≥ 200mg/dl (≥ 11.1mmol/l) および HbA1c (国際標準値) ≥ 6.5% (HbA1c (JDS 値) ≥ 6.1%) の場合も糖尿病型とみなす.

正常型であっても, 1 時間値が 180mg/dl (10.0mmol/l) 以上の場合には, 180mg/dl 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いので, 境界型に準じた取り扱い (経過観察など) が必要である. また, 空腹時血糖値 100 ~ 109mg/dl のものは空腹時血糖正常域の中で正常高値と呼ぶ.

* OGTT における糖負荷後の血糖値は随時血糖値には含まない. HbA1c (国際標準値) (%) は現行の JDS 値で表記された HbA1c (JDS 値) (%) に 0.4% を加えた値で表記する.

Table 4 糖尿病の診断手順

臨床診断:

- 1) 初回検査で, ①空腹時血糖値 ≥ 126mg/dl, ② 75gOGTT2 時間値 ≥ 200mg/dl, ③ 随時血糖値 ≥ 200mg/dl, ④ * HbA1c (国際標準値) ≥ 6.5% (HbA1c (JDS 値) ≥ 6.1%) のうちいずれかを認めた場合は, 「糖尿病型」と判定する. 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**. 但し, HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする. 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.
- 2) 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みたされた場合は, 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
- 3) 過去において, 上記 1) ないしは 2) の条件がみ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, 糖尿病の疑いを持って対応する必要がある.
- 4) 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 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 が見かけ上低値になり得る疾患・状況の場合には, 必ず血糖値による診断を行う (Table 5)

疫学調査: 糖尿病の頻度推定を目的とする場合は, 1 回だけの検査による「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい. なるべく HbA1c (国際標準値) ≥ 6.5% (HbA1c (JDS 値) ≥ 6.1%) あるいは OGTT2 時間値 ≥ 200mg/dl の基準を用いる.

検診: 糖尿病およびその高リスク群を見逃すことなく検出することが重要である. スクリーニングには血糖値, HbA1c のみならず, 家族歴, 肥満などの臨床情報も参考にする.

* HbA1c (国際標準値) (%) は現行の JDS 値で表記された HbA1c (JDS 値) (%) に 0.4% を加えた値で表記する.

** ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である.

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, (4) 1 型糖尿病の診断のためには, GAD 抗体, IA-2 抗体, インスリン自己抗体 (IAA: インスリン使用前から存在), 膵島細胞抗体 (ICA), ZnT8 抗体などの膵島関連自己抗体を調べる (いずれかの自己抗体が陽性であれば, 1 型糖尿病を示唆する根拠と

なる), (5) HLA の抗原型を調べる (日本人 1 型糖尿病と関連する疾病感受性 HLA は DR4, DR9, 疾患抵抗性 HLA は DR2 である. DR4, DR9 は健常者にも多い型なので, これらがあっても 1 型糖尿病と断定できない. DR4 や DR9 を持たない場合, DR2 を持つ場合などは 1 型糖尿病らしくないなど, 補助的診断と考えるべきである. 遺伝子レベル (DNA タイピング) でみた

日本人1型糖尿病の主要疾病感受性ハプロタイプはDRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*0901-DQB1*0303であり, これらハプロタイプをどのような組み合わせで持つかが, 発症様式と関連している(6) 2型糖尿病で, インスリン分泌能とインスリン抵抗性に関しては, 空腹時血中インスリンやC-ペプチド濃度の測定, 糖負荷後のインスリン分泌反応, 特別の場合には高インスリン・正常血糖クランプ法やミナルモデル法など, (7) 特定の原因によるその他の糖尿病のうち, Table 2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. 但し, これらの情報による糖尿病の成因分類は, 必ずしも治療のためにすぐに必要なわけではない.

糖尿病の病態(病期)の判定は, 臨床的所見(血糖値, その安定性, ケトシスの有無, 治療への反応), インスリン分泌能によって行う. インスリン分泌能の推定は, 血中インスリン濃度測定(空腹時および糖負荷後, グルカゴン静注負荷後など), もしくは血中, 尿中C-ペプチドの測定による.

IV. 診断

糖尿病の診断とは, 対象者が前項で述べた疾患概念に合致することを確認する作業であり, 慢性高血糖の確認は糖尿病の診断にとって不可欠である. Table 3に空腹時血糖値, 75g OGTT2時間血糖値, 随時血糖値, HbA1cの判定基準を示す. 空腹時血糖値とは, 前夜から10時間以上絶食し(飲水はかまわない), 朝食前に測定したものをいう. OGTTについては後述する. 随時血糖値では食事と採血時間との時間関係を問わない.

また, 強いストレスのある場合(感染症, 心筋梗塞, 脳卒中, 手術時やその直後など)には, 一過性に血糖が上昇することがある. したがって, 緊急を要する著しい代謝異常がない場合には, 高血糖の評価はストレスのある状況が収まってから行うものとする.

以下, まず個々の患者の臨床診断の方法について記し, その後で疫学調査, 検診の場合について記す.

Table 5 HbA1cが見かけ上低値になり得る疾患・状況

貧血
肝疾患
透析
大出血
輸血
慢性マラリア
異常ヘモグロビン症
その他

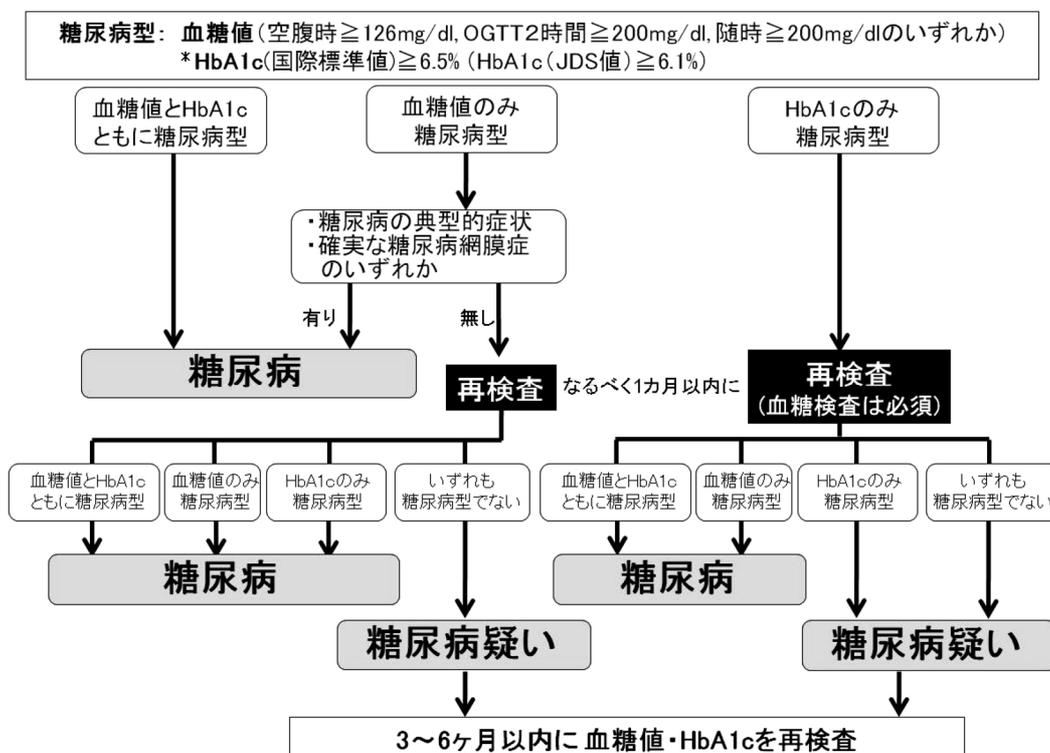


Fig. 2 糖尿病の臨床診断のフローチャート

* HbA1c (国際標準値) (%) は現行の JDS 値で表記された HbA1c (JDS 値) (%) に 0.4% を加えた値で表記する.

Table 6 75g 経口糖負荷試験 (OGTT) が推奨される場合

-
- (1) 強く推奨される場合 (現在糖尿病の疑いが否定できないグループ)
- ・空腹時血糖値が 110 ~ 125mg/dl のもの
 - ・随時血糖値が 140 ~ 199mg/dl のもの
 - ・HbA1c (国際標準値) が 6.0 ~ 6.4% (HbA1c (JDS 値) が 5.6 ~ 6.0%) 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 (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は特に施行が望ましい)
- ・空腹時血糖値が 100 ~ 109mg/dl のもの
 - ・HbA1c (国際標準値) が 5.6 ~ 5.9% (HbA1c (JDS 値) が 5.2 ~ 5.5%) 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
-

1. 臨床診断

臨床診断に当たっては、糖尿病の有無だけではなく、成因、病期、糖代謝異常の程度、合併症の有無とその程度についても、総合的に把握する必要がある。本報告では従来の日本糖尿病学会の報告と同じく、血糖値や HbA1c の検査結果の判定には「型」を付けた。これは検査結果の判定と、糖尿病という疾患(群)の診断とは異なるという立場に基づいている。

A. 診断の過程 (Table 4, 5, Fig. 2)

1) 初回検査で、①空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ 、②75g OGTT2 時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、③随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、④HbA1c (国際標準値) $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS 値) $\geq 6.1\%$) のうちいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。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。但し、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。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。HbA1c を利用する場合には、血糖値が糖尿病型を示すこと (①~③のいずれか) が糖尿病の診断に必須である。

2) 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みたされた場合は、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

3) 過去において、上記 1) ~ 2) の条件がみ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、糖尿病の疑いを持って対応する必要がある。

4) 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、3~6 ヶ月以内に血糖値と HbA1c を同時に測定して再判定する。

5) 留意点として、空腹時血糖値を用いる判定の場合には、絶食条件の確認が特に重要である。1 回目の判定が

随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ で行われた場合は、2 回目は他の検査方法を用いることが望ましい。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。また、(Table 5) に示す HbA1c が見かけ上低値になり得る疾患・状況がある場合には、必ず血糖値による診断を行う。

B. 経口糖負荷試験とその判定基準値

1) 経口糖負荷試験 (OGTT) について:

OGTT はグルコースを経口負荷し、その後の糖処理能を調べる検査であり、軽い糖代謝異常の有無を調べる最も鋭敏な検査法である。空腹時血糖値や随時血糖値あるいは HbA1c 測定で、判定が確定しないときに、糖尿病かどうかを判断する有力な情報を与える。臨床の場では、明らかな糖尿病症状が存在するものと明らかな高血糖やケトーシスの場合を除き、Table 6 に該当する場合には OGTT を行って耐糖能を確認することが推奨される。実際、我が国における多くの解析から、空腹時血糖値 100mg/dl 以上の場合や HbA1c (国際標準値) 5.6% (HbA1c (JDS 値) 5.2%) 以上の場合には、(1) 現在糖尿病の疑いが否定できないグループ、(2) 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、が含まれることが明らかにされており、OGTT によってこれらを見逃さないことが重要である⁴⁾³²⁾³³⁾。ことに、(1) の場合には OGTT が強く推奨され、(2) の場合にもなるべく行うことが望ましい。

OGTT の実施に当たって正確な判定を得るには、次の条件を守ることが必要である。糖質を 150g 以上含む食事を 3 日以上摂取した後、早朝空腹時にグルコース 75g (無水物として)、あるいはそれに相当する糖質を $250\sim 350\text{ml}$ の溶液として経口負荷し、経時的に採血して血糖値を測定する。5 分以内で服用し、飲みはじめてからの時間で評価する。前日から実施までの空腹時間は $10\sim 14$ 時間とする。検査終了まで水以外の摂取は禁止し、なるべく安静を保たせ、また検査中は禁煙とする。同時に尿糖を測定することは、尿糖排泄閾値を推定するのに役立つ。糖尿病診断の目的には少なく

とも、空腹時および2時間目の血糖値を測定する。飢餓時や食事からの糖質摂取が少ない場合には耐糖能は低下する。また、胃切除を受けたものでは、糖負荷後早期に血糖値が著しく上昇することがある。

臨床の場合には、糖負荷前と負荷後120分のほかに、30、60分の採血も行い、さらに血中インスリンを測定すれば、糖尿病の診断をより確実にし、糖尿病発症のリスクを知るのに役立つ。

2) OGTT の判定基準値：

Table 3 に OGTT による血糖値の判定基準を示す。過去の日本糖尿病学会の委員会報告と同様、糖尿病型、境界型、正常型に分けた^{1)~3)}。空腹時血糖値と OGTT 2 時間値についてそれぞれ Table 3 のように正常域と糖尿病域を設定した。

- ・糖尿病型：空腹時血糖値 126mg/dl 以上、もしくは OGTT 2 時間値が 200mg/dl 以上のいずれかをみたすものを糖尿病型と呼ぶ。

- ・正常型：数年の間には糖尿病を発症する可能性が低いものを正常型とする。空腹時血糖値 110mg/dl 未満、かつ OGTT 2 時間値が 140mg/dl 未満のものを正常型と呼ぶ。日本糖尿病学会の従来の報告では正常型は「数年追跡しても糖尿病をほとんど発症しないもの」として、その血糖基準値が設定された¹⁾²⁾。但し、1999 年の報告の正常型の上限は WHO の IGT 基準値の下限と同じ値に定められた。国際基準値を重んじたことと、日本のデータでも、こうして定めた「正常型」から「糖尿病型」への悪化率は 0.6~1.0% 程度の低い数値だったことによる³⁾。

- ・境界型：正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする。「境界型」には糖尿病発症過程、糖尿病が改善した状態、インスリン抵抗性症候群、健常者がストレスなどで一時的に耐糖能悪化を来したものの、他の疾患により耐糖能が低下した状態など、不均一な状態が含まれる。この領域のものは、糖尿病特有の合併症をきたすことはほとんどないが、正常型に比べて、糖尿病を発症するリスクが高く、動脈硬化症のリスクも高い。米国糖尿病学会、WHO では空腹時血糖値が軽度上昇したものを IFG と名付けた。IFG を定義する空腹時血糖値は米国糖尿病学会では 100~125mg/dl⁹⁾、WHO では 110~125mg/dl¹⁰⁾ としている。日本糖尿病学会では空腹時血糖値が 100mg/dl 以上のものの中には、OGTT による境界型や糖尿病型が少なからず見られることから、100~109mg/dl のものを正常高値と呼ぶこととした。但し「正常型」の判定は OGTT 2 時間値を併用して行われるので空腹時血糖値の基準値は 110 mg/dl 未満のままとする⁴⁾。日本糖尿病学会の境界型は IGT と狭義の IFG (IGT ではなく空腹時血糖値のみが上昇するもの) を合わせたものに合致する。個人別

でみると、IGT と IFG とは一致しない場合が多い³⁴⁾³⁵⁾。

正常型であっても、空腹時が 100mg/dl 以上のものおよび 1 時間値が 180mg/dl 以上のもの (急峻高血糖) では糖尿病型に進展するものの比率が高く、境界型に準じた経過観察が望ましい。また糖尿病では血糖値の上昇に比してインスリン値の早期の上昇が低い (糖負荷後 30 分間の Δ IRI/ Δ PG (μ U/ml/mg/dl) が 0.4 以下) という特徴があり、特に境界型でこの特徴を示すものは糖尿病へと進展するリスクが高いことが報告され、糖尿病の重要な特質であると考えられている^{36)~39)}。

2. 疫学調査

疫学調査の目的は、集団における糖尿病や糖代謝異常の有病率 (頻度, prevalence)、発生率 (罹患率, incidence) を推定し、それらの危険因子を調べることである。この場合には血糖値を反復検査することは通常困難である。空腹時血糖値、OGTT の再現性は各個人については良好とはいえないが、集団における血糖値の分布や平均値には再現性がある。したがって、糖尿病の頻度を推定する場合には、1 回の検査だけによる「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい (Table 4)。空腹時採血は、被験者が絶食時間を十分守ったかどうかを確認することがむずかしいので、なるべく HbA1c (国際標準値) $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS 値) $\geq 6.1\%$) の基準を用いる。空腹時血糖値、OGTT 2 時間値、あるいは HbA1c を用いる場合、「糖尿病」の頻度や「糖尿病」とされる個々の症例は一致しないので、調査報告には常に判定法を明記する必要がある。また、調査結果の発表に当たっては、「糖尿病」や境界領域の糖代謝異常の頻度だけでなく、調査集団の血糖値や HbA1c の分布データを含めることが望ましい。

3. 検診

検診の目的は、糖尿病およびその高リスク群を見逃すことなく検出することである。そのためには血糖値、HbA1c の測定のみならず、家族歴、体重歴、妊娠・出産歴、現在の肥満の有無、血圧、合併症に関する所見などの情報も収集して、糖尿病を発症する恐れの大い対象を選別すべきである。糖尿病の有無の判定は、臨床的診断にゆだねられるべきである。

2008 年 4 月から、医療保険加入者 40~74 歳を対象に「特定健康診査・特定保健指導」が実施された。新しい健診システムの基本的な考えは、内臓脂肪型肥満に着目した生活習慣予防のために保健指導を必要とするものを検出することである。保健指導を受ける対象者は、OGTT 2 時間値 140mg/dl (境界型の下限) に相当する空腹時血糖値 100mg/dl (正常高値の下限) 以上、およびこれらに対応する JDS 値で表記した HbA1c (JDS 値) 5.2% 以上のものとされている。糖尿

Table 7 妊娠糖尿病の定義と診断基準

妊娠糖尿病の定義：	
妊娠中に初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。	
妊娠糖尿病の診断基準：	
75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する。	
空腹時血糖値	≥ 92mg/dl
1時間値	≥ 180mg/dl
2時間値	≥ 153mg/dl
但し、Table 4に示す「臨床診断」において糖尿病と診断されるものは妊娠糖尿病から除外する。	
(IADPSG Consensus Panel, 文献41: Diabetes Care 誌の許諾のもとに一部改変)	

病予防の立場からは、腹囲やBMIの基準を満たさない場合でも、以下のように取り扱うものとする (Table 6)。

1) 空腹時血糖値またはHbA1cが受診勧奨判定値に該当する場合 (空腹時血糖値 \geq 126mg/dlまたはHbA1c (国際標準値) \geq 6.5% (HbA1c (JDS値) \geq 6.1%)), 糖尿病が強く疑われるので、直ちに医療機関を受診させる。

2) 空腹時血糖値が110~125mg/dlまたはHbA1c (国際標準値) が6.0~6.4% (HbA1c (JDS値) が5.6~6.0%)の場合、できるだけOGTTを行う。その結果、境界型であれば追跡あるいは生活習慣指導を行い、糖尿病型であれば医療機関を受診させる。

3) 空腹時血糖値が100~109mg/dlまたはHbA1c (国際標準値) が5.6~5.9% (HbA1c (JDS値) が5.2~5.5%)の場合、それ未満の場合に比べ将来の糖尿病発症や動脈硬化発症リスクが高いと考えられるので、他のリスク (家族歴、肥満、高血圧、脂質異常症など)も勘案して、情報提供、追跡あるいはOGTTを行う。

4. 高齢者、小児の場合

A. 高齢者

糖尿病の診断は通常の手順と基準値を用いて行う。高齢者では空腹時血糖値よりもOGTT2時間血糖値が上昇するものが多いので、診断においては、HbA1cの上昇を確認することが望ましい。糖尿病型であっても基準値を少し超えるだけのものについては、境界型の場合と同じく、薬物療法は用いず生活指導のみを行って経過を観察するのがよい。

B. 小児

1型糖尿病では、明らかな症状と著しい高血糖があることが多いので、糖尿病としての診断に迷うことは少ない。しかし、学校健康診断などで無症候時に発見される場合には病型の判定が難しいことがある。小児でも緩徐進行1型糖尿病は稀ではなく、1型か他の型かの鑑別にはGAD抗体やIA-2抗体などの自己抗体の測定、C-ペプチドの経過観察などが役立つ。我が国の

小児期発症2型糖尿病は2~3割が非肥満であり、時に1型との鑑別が難しいことがある。また、乳児・幼児期に発症する1型糖尿病では膵島関連自己抗体が陽性とならないことも少なくないが、内因性インスリン分泌は早期に枯渇する。糖尿病の診断のために経口糖負荷試験が必要な場合は、実際の体重 (kg 当たり) \times 1.75 g (但し最大75g) のグルコースを負荷する。高血糖の判定区分ならびに糖尿病の診断は成人と同じである。

生後6カ月未満の新生児・乳児期に発症する糖尿病は単一遺伝子異常など病因が特定されることが多く、新生児糖尿病として区別される。

5. 妊娠糖尿病

妊娠中の糖代謝異常には、糖尿病が妊娠前から存在している糖尿病合併妊娠 preexisting diabetes と、妊娠中に発見される糖代謝異常 hyperglycemic disorders in pregnancy がある。後者には、妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM) と妊娠時に診断された糖尿病 overt diabetes の2つがある。

GDM診断の意義は、糖尿病に至らない軽い糖代謝異常でも児の過剰発育が起こりやすく周産期のリスクが高くなること、ならびに母体の糖代謝異常が出産後一旦改善しても、一定期間後に糖尿病を発症するリスクが高いことにある。GDMの定義は幾多の歴史の変遷を経たが、2008年に妊娠時の軽い高血糖が児に及ぼす影響に関する国際的な無作為比較試験 Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study (HAPO Study)の結果が報告され⁴⁰⁾、周産期合併症の増加などに着目したエビデンスに基づいて、GDMの定義、診断基準、スクリーニングに関する勧告が出された⁴¹⁾。これを踏まえ、国際的な指針との整合性を考慮し、我が国におけるGDMの定義としては「明らかな糖尿病」を除外し、International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Consensus Panelに従ってGDMの診断基準を改訂することとした。妊娠前から糖尿病があった場合にはGDMに比し胎児に奇形を生ずるリスクが高まる (Table 7)。

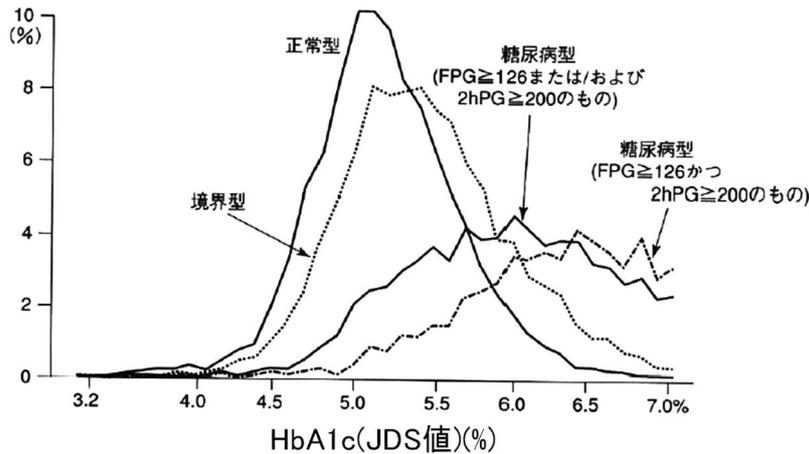


Fig. 3 75gOGTT の判定区分別にみた HbA1c の分布
 正常型 6,720 例, 境界型 6,296 例, 糖尿病型 5,040 例における HbA1c (JDS 値) の分布. 糖尿病型のうち, 空腹時血糖値 (FPG) ≥ 126 mg/dl かつ OGTT2 時間値 (2hPG) ≥ 200 mg/dl の 2,950 例を別途示した. (伊藤千賀子, 文献 3: 著者の許諾のもとに引用)

GDM のリスク因子には, 尿糖陽性, 糖尿病家族歴, 肥満, 過度の体重増加, 巨大児出産の既往, 加齢などがある. GDM を見逃さないようにするには, 初診時およびインスリン抵抗性の高まる妊娠中期に随時血糖値検査を行い, 100mg/dl 以上の陽性者に対して OGTT を施行して診断する. 空腹時血糖値 ≥ 92 mg/dl, 1 時間値 ≥ 180 mg/dl, 2 時間値 ≥ 153 mg/dl の 1 点以上を満たした場合に GDM と診断する. 但し, 「臨床診断」における糖尿病と診断されるものは除く.

V. 解説

本委員会では次の点を配慮して本報告書を作成した. すなわち, ①最近の国際的な報告との整合性, ②最近の日本のデータの十分な活用, ③糖尿病に関する 1999 年の日本糖尿病学会委員会報告の基本的考え方の継承, ④学術評議員の意見の尊重, である. 本文に記せなかった点について, ここに補足解説しておく.

1. 糖尿病が寛解した場合の取り扱い, 発病前の取り扱い

Fig. 1 では縦軸を糖尿病の成因, 横軸を病態あるいはインスリン(作用)不足の程度とする二次元表示で, 個々の患者を位置づけている. 横軸の「糖尿病領域」は高血糖があるレベルを超えた, あるいはインスリン不足の程度があるレベルを超えた状態をあらわす. 縦軸の 1 型, 2 型は成因(発症機序)を示し, ここでは糖尿病という言葉は用いていない. 糖尿病をもたらす可能性がある病的過程が進行していても, 高血糖がある程度の段階に達するまでは「糖尿病」とは呼ばないこと

にしたためである.

Fig. 1 では矢印が両方向についており, 左向き矢印は糖尿病状態が自然に, あるいは治療によって改善し得ることを意味している. 米国糖尿病学会¹³⁾, WHO¹⁰⁾ の図では左右の矢印は 1 本の線で画かれているが, Fig. 1 では左向き矢印を別にして, 矢印の一部を破線とした. 確実な糖尿病が糖代謝正常まで改善することは, 褐色細胞腫の摘除や清涼飲料水ケトーシスなどの特殊な場合⁴²⁾を除いて, 多いものではない. 左向き矢印は糖尿病治療の目標をあらわしているといえる.

いったん糖尿病と診断された患者が治療によって耐糖能が糖尿病型から境界型や正常型に改善した場合でも, もとにある病的過程が確実に除去されたと判断される場合を除き, その患者はなお糖尿病とみなして治療し, その後の経過を追跡する必要がある.

2. 診断基準および関連事項

A. 糖尿病診断における HbA1c の位置付け

糖尿病の診断には慢性高血糖の確認が不可欠である. 診断において HbA1c を取り入れることは, HbA1c の上昇が慢性高血糖を反映する指標である点から科学的に妥当性があるのみならず, HbA1c が糖尿病治療ガイドにおいて血糖コントロール指標として使用されており, 糖尿病の診断と治療の連続性が高まる点や, 日々の変動が血糖値よりも少なく食事条件に左右されない点, また 1 回の検査で糖尿病と診断することも可能となる点から臨床的に有用である. 但し, 糖尿病型における HbA1c の分布の幅は広いので HbA1c 単独では糖尿病の診断はできないこと (Fig. 3), HbA1c は血糖

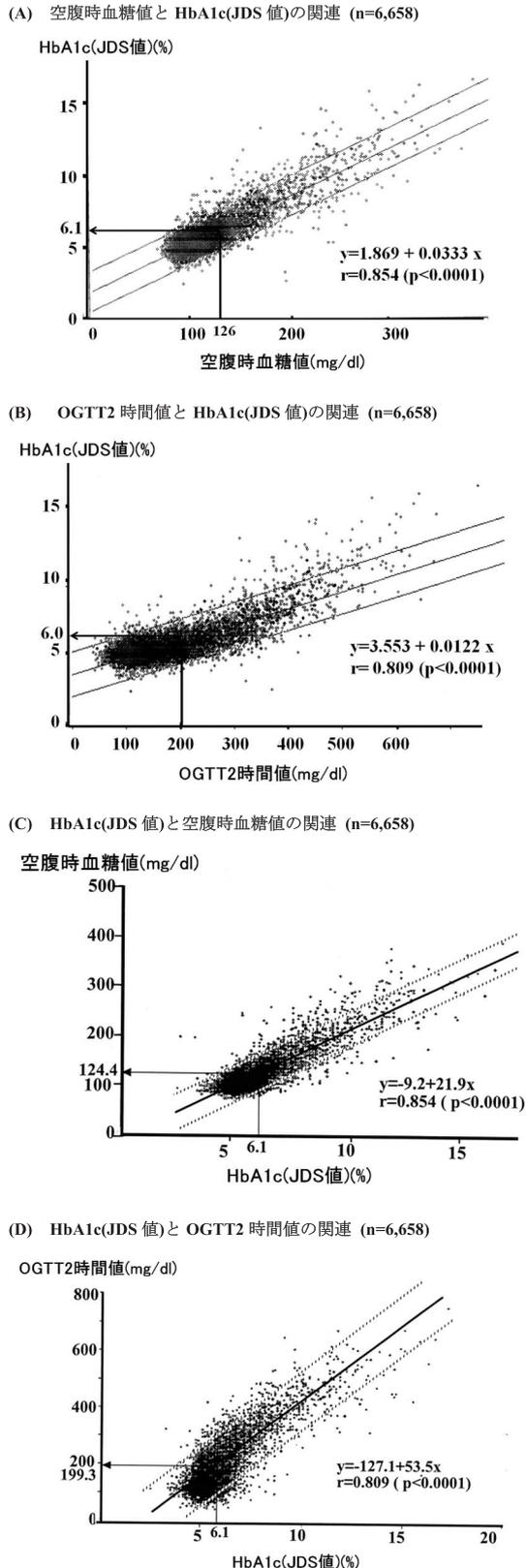


Fig. 4 空腹時血糖値・OGTT2時間値とHbA1cとの関連 (伊藤千賀子, 未発表データおよび文献44: Diabetes Res Clin Pract 誌の許諾のもとに引用)

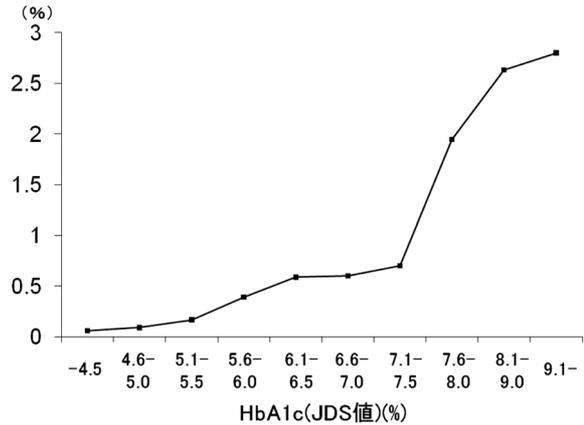


Fig. 5 HbA1cと糖尿病網膜症の頻度
HbA1c (JDS 値)と糖尿病網膜症*の頻度 (%) (n=36,267)
*毛細血管瘤を除外する
(伊藤千賀子, 未発表データ)

値以外に赤血球寿命などの影響を受けることに注意する必要がある (Table 5)³⁾¹²⁾。

一方で、糖尿病の診断において従前より用いられてきた空腹時血糖値や OGTT2 時間値に関しては、慢性高血糖を反映し糖尿病に比較的特有とされている網膜症との関連も含めて豊富なエビデンスの蓄積があり⁷⁾⁴³⁾、糖尿病の診断において最も重要な所見とされてきた。そこで本委員会は、日本人における空腹時血糖値および OGTT2 時間値と HbA1c との関連、HbA1c と網膜症との関連について検討した。なお、網膜症は眼底カメラ撮影を行い、所見は眼科医によって判定された。

まず、空腹時血糖値と HbA1c の関連について、60 歳未満の OGTT 受診者 6,658 例で検討すると、相関係数 $r=0.854$ と極めて高い相関がみられ、HbA1c (JDS 値) $= 1.869 + 0.0333 \times$ (空腹時血糖値) の回帰式から、空腹時血糖値 126mg/dl に対応する HbA1c (JDS 値) は 6.1% と計算された (Fig. 4 (A))。また同様に、OGTT 2 時間値と HbA1c の関連については、 $r=0.809$ で、HbA1c (JDS 値) $= 3.553 + 0.0122 \times$ (OGTT 2 時間値) の回帰式から、OGTT 2 時間値 200mg/dl に対応する HbA1c (JDS 値) は 6.0% と計算された (Fig. 4 (B))。逆に、HbA1c (JDS 値) 6.1% に対応する空腹時血糖値および OGTT2 時間値を求めると、空腹時血糖値 $= -9.2 + 21.9 \times$ (HbA1c (JDS 値)) および OGTT 2 時間値 $= -127.1 + 53.5 \times$ (HbA1c (JDS 値)) の回帰式から、HbA1c (JDS 値) 6.1% に対応する空腹時血糖値は 124.4 mg/dl、OGTT 2 時間値は 199.3mg/dl と計算された (Fig. 4 (C), (D))。以上の結果から、HbA1c (JDS 値) 6.1% が空腹時血糖値および OGTT2 時間値による糖尿病域の判定基準値に対応することが示された⁴⁴⁾。

次に、36,267 例に関して糖尿病網膜症頻度(毛細血管瘤を除く)を HbA1c 別に比較すると、HbA1c (JDS 値) 4.5% 以下では 0.06% であったが、HbA1c の上昇に伴い網膜症頻度も上昇し、HbA1c (JDS 値) 6.1~6.5% では 0.59% と明らかに高率となり、少なくとも HbA1c (JDS 値) のカットオフ値を 6.1% にすることに矛盾しないと考えられた (Fig. 5)⁴³⁾。

HbA1c による糖尿病の診断をめぐって、米国では HbA1c と糖尿病網膜症 (moderate nonproliferative diabetic retinopathy 以上) との関連を、多くの疫学データで検討している。すなわち、HbA1c (NGSP 値) $\geq 6.5\%$ では網膜症頻度が高くなることを根拠に、糖尿病と診断することを提唱している¹²⁾。一方で、個々の症例における糖尿病の診断については、HbA1c のみによる診断では糖尿病を見逃す可能性があることも指摘されている⁴⁵⁾。また最近、糖尿病の発症リスクの診断についても、HbA1c は空腹時血糖値と同等に将来の糖尿病発症リスクと関連するだけでなく、空腹時血糖値よりも強く心血管疾患や死亡と関連していることが報告されている⁴⁶⁾。

B. HbA1c について¹⁴⁾

1) HbA1c の定義

HbA1c は、元来は健常者のヘモグロビン中の微量成分としてクロマトグラフィーのピークの一つとして命名されたものであったが、IFCC は物質名として、ヘモグロビンの β 鎖 N 末端のバリンにグルコースが非酵素的に安定的に結合して β -N1-deoxyfructosyl Hb となったものと再定義した^{47)~49)}。

2) HbA1c 測定法と精度管理

現在、陽イオン交換樹脂を用いた HPLC 法で、安定型 β -N1-mono-deoxyfructosyl Hb を正確に分離測定することが標準的な HbA1c 測定法として確立されている。その他の測定法として免疫法 (ラテックス免疫凝集法 (阻害法), 免疫凝集法 (阻止法), 免疫阻害比濁法) や酵素法がある。いずれも正確に安定型 β -N1-deoxyfructosyl Hb を測定することが可能である。

但し測定値の精度や安定性を維持するためには、今後とも施設間や測定法による測定値の較差に関する全国サーベイランス、施設認証、測定試薬に関する情報の公開などを行なう必要がある。特に簡易型の HbA1c 測定機器である POC (Point of Care) 機器の一部には、測定の標準化が不十分なものが見られ、現状ではそれらを糖尿病の診断に使用することは望ましくない。

3) HbA1c 国際標準化に対応した表記法に関して

我が国で使用されている JDS 値で表記された HbA1c (JDS 値) % は、世界に先駆けて精度管理や国内での標準化が進んでいるものの、我が国以外のほとんどの国で使用されている NGSP 値で表記された

HbA1c (NGSP 値) % と比較して約 0.4% 低値であることが問題である。HbA1c 測定上の種々の問題を解決するため、我が国も含めて IFCC が中心となり、これまでとは数値が大きく異なる新しい表記法を用いた国際標準化が検討されている。この表記法 (IFCC 値) は、現在定義された β -N1-deoxyfructosyl Hb を正確に示す値で、HbA1c (JDS 値) (%) より約 1.5% 低値であり、また HbA1c (NGSP 値) (%) より約 1.9% 低値となり、ただちに日常診療に用いた場合臨床判断を誤る可能性がある。そこで IFCC では、IFCC 値の表記として SI (System International) 単位 (mmol/mol) を用いることを推奨している。しかし、その表記法への移行には今後相当の時間を要すると考えられ、今回の改訂では、国際標準化を重視する立場から、HbA1c (NGSP 値) と差異のない表記法を用いることとした。新しい HbA1c (国際標準値) (%) の推算は、これまで使用していた我が国の標準物質、測定法にて測定した HbA1c (JDS 値) (%) と HbA1c (NGSP 値) (%) との関係式 [NGSP (%) = $1.019 \times \text{JDS} (\%) + 0.30$] および HbA1c 測定上の変動係数 2~3% を考慮して、HbA1c (国際標準値) (%) = HbA1c (JDS 値) (%) + 0.4% の式で計算された NGSP 相当値 (%) として推算する。

C. 糖尿病型の基準値設定の根拠

糖尿病固有の合併症は高血糖と密接な関係がある。どの程度の高血糖があれば合併症が起ってくるかは、糖尿病と判定する血糖基準値を定める根拠となる⁵⁰⁾。空腹時血糖値、OGTT2 時間値、HbA1c のいずれを用いても網膜症との関係は明らかである⁵¹⁾。

1999 年の報告の「糖尿病型」と判定する空腹時血糖値、OGTT2 時間値は米国糖尿病学会、WHO 報告の「糖尿病」を決める基準値と同じである。これは、国際的な整合性を重視したこと、日本におけるデータでも 75g OGTT における 2 時間値 200mg/dl に対応する平均空腹時血糖値は、60 歳未満ではほぼ 125mg/dl であることが示されたことによる⁴⁴⁾⁵²⁾。

一方、横断調査における 10 分位法の内外のデータから見ると、網膜症のリスクが著明に増加するのは空腹時血糖値 140mg/dl、OGTT2 時間値 230~240mg/dl、HbA1c (国際標準値) 6.9% (HbA1c (JDS) 値 6.5%) 程度からであり、これを糖尿病 (型) と判定する基準値とすべきとの意見もある⁷⁾⁵³⁾。すなわち現在の基準値である空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dl、OGTT2 時間値 ≥ 200 mg/dl というのは網膜症のリスクという観点からは低めに設定されている。にもかかわらず今回この基準値を採用したのは①糖尿病 (型) と判定する基準値はなるべく国際基準値に合わせる必要があること、②前記の 10 分位法のデータは横断調査によるものであるが、網膜症のリスクが著明に高まる以前から治療を

開始し、血糖値がそこまで上昇するのを防ぐのが望ましい、と考えたからである。

随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$ も「糖尿病型」の判定に加えた。食後1.5~3時間目に測定した血糖値が 200mg/dl を超えるというのは、75gOGTTで2時間値が 200mg/dl 以上というよりも、通常は著しい糖代謝異常を反映しており、OGTTで糖尿病型を示しても随時血糖値が 200mg/dl に達しない場合が多い³⁴⁾。糖尿病のスクリーニングや早期診断のためには、HbA1c測定を併用するか、随時血糖値以外の方法を勧める理由である。

D. 空腹時血糖値と経口糖負荷試験による「糖尿病」の判定

糖尿病型は空腹時血糖値でもOGTT2時間値、HbA1cのいずれによっても判定できる。日本人における検診データではOGTT2時間値だけによる判定の方が空腹時血糖だけによる判定よりも「糖尿病型」の頻度は高くなる。しかし、国によっては逆の場合もある。個人別に見ると両基準による判定は不一致が多い⁵⁴⁾。病態生理学的に見て、空腹時血糖値は主に肝のグルコース放出によって、糖負荷後の血糖値は腸管からのグルコース吸収速度と筋肉等末梢組織の利用速度、肝の取り込みによって規定される。症例によって両者がある程度乖離するのは当然であろう。

日本人ではOGTT2時間値の上昇が空腹時血糖値上昇に先行するものが多く、軽い糖代謝異常を積極的にとらえるには空腹時血糖値測定だけでは不十分で、OGTTの施行が重要である。その際、同時にインスリン値を測定することは、病態の把握や将来の糖尿病発症の予測などに極めて有用であり、強く推奨される。

文 献

- 1) 葛谷信貞, 阿部正和, 上田英雄, 葛谷覚元, 葛谷 健, 小坂樹徳, 後藤由夫, 繁田幸男, 馬場茂明, 平田幸正, 堀内 光, 山田弘三, 和田正久(1970)糖負荷試験における糖尿病診断基準委員会報告(糖尿病の診断に用いるための糖負荷試験の判定基準についての勧告). 糖尿病 13:1-7
- 2) 小坂樹徳, 赤沼安夫, 後藤由夫, 羽倉稜子, 平田幸正, 川手亮三, 葛谷 健, 三村悟郎, 中山秀隆, 坂本信夫, 繁田幸男(1982)糖尿病の診断に関する委員会報告. 糖尿病 25:859-866
- 3) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲, 金澤康徳, 岩本安彦, 小林 正, 南條輝志男, 佐々木陽, 清野 裕, 伊藤千賀子, 島 健二, 野中共平, 門脇 孝(1999)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
- 4) 門脇 孝, 羽田勝計, 富永真琴, 山田信博, 岩本安彦, 田嶋尚子, 野田光彦, 清野 裕, 柏木厚典, 葛谷英嗣, 伊藤千賀子, 名和田新, 山内敏正(2008)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
- 5) National Diabetes Data Group (1979) Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes 28:1039-1057
- 6) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980) Second report. World Health Organ Tech Rep Ser 646:1-80
- 7) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20:1183-1197
- 8) Alberti KG, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 15:539-553
- 9) Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P (2003) Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 26:3160-3167
- 10) World Health Organization (2006) Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: Report of a WHO/IDF Consultation. World Health Org
- 11) 島 健二, 遠藤治郎, 老耄宗忠, 大島一洋, 大森安恵, 片山善章, 金沢康徳, 河合 忠, 河盛隆造, 菅野剛史, 清瀬 闊, 中島弘二, 永峰康孝, 馬場茂明, 星野忠夫, 網野信行(1994)グリコヘモグロビンの標準化に関する委員会報告. 糖尿病 37:855-864
- 12) International Expert Committee (2009) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 32:1327-1334
- 13) American Diabetes Association (2010) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 33 (Suppl 1):S62-69
- 14) 柏木厚典, 門脇 孝, 羽田勝計, 名和田新, 伊藤博史, 富永真琴, 及川真一, 野田光彦, 河村孝彦, 三家登喜夫, 難波光義, 柱本 満, 笹原誉之, 西尾善彦, 武井 泉, 梅本雅夫, 桑 克彦, 村上正巳, 小栗孝志, 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会(2009)HbA1c国際標準化に関するわが国の対応 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会報告. 糖尿病 52:811-818
- 15) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y (2000) A novel subtype of type 1 diabetes mellitus

- characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342: 301-307
- 16) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Toyoda T, Maruyama T, Makino H (2003) Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 26: 2345-2352
- 17) 今川彰久 (2004) 劇症 1 型糖尿病の発見・確立とそれに基づく 1 型糖尿病の新しい病型分類. *糖尿病* 47: 796-797
- 18) 小林哲郎, 佐藤 譲, 赤澤昭一 (1998) 糖尿病の分類における 1 型の位置付け. *糖尿病* 41: A11-A13
- 19) 小林哲郎 (1996) Slowly Progressive IDDM. 日本糖尿病学会編, *糖尿病学の進歩*, Volume 30. 診断と治療社
- 20) Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, Hara K, Osawa H, Furuta H, Hirota Y, Mori H, Jonsson A, Sato Y, Yamagata K, Hinokio Y, Wang HY, Tanahashi T, Nakamura N, Oka Y, Iwasaki N, Iwamoto Y, Yamada Y, Seino Y, Maegawa H, Kashiwagi A, Takeda J, Maeda E, Shin HD, Cho YM, Park KS, Lee HK, Ng MC, Ma RC, So WY, Chan JC, Lyssenko V, Tuomi T, Nilsson P, Groop L, Kamatani N, Sekine A, Nakamura Y, Yamamoto K, Yoshida T, Tokunaga K, Itakura M, Makino H, Nanjo K, Kadowaki T, Kasuga M (2008) Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 40: 1092-1097
- 21) Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, Hara K, Horiuchi M, Andersen G, Ng DP, Holmkvist J, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen T, Nurbaya S, Tsunoda T, Kubo M, Babazono T, Hirose H, Hayashi M, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Kaku K, Kawamori R, Tai ES, Pedersen O, Kamatani N, Kadowaki T, Kikkawa R, Nakamura Y, Maeda S (2008) SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations. *Nat Genet* 40: 1098-1102
- 22) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Yamauchi K (1998) Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr (Phila)* 37: 111-115
- 23) Fajans SS (1990) Scope and heterogeneous nature of MODY. *Diabetes Care* 13: 49-64
- 24) Froguel P, Vaxillaire M, Velho G (1997) Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Reviews* 5: 123-130
- 25) Maassen JA, Kadowaki T (1996) Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. *Diabetologia* 39: 375-382
- 26) Sakagashira S, Sanke T, Hanabusa T, Shimomura H, Ohagi S, Kumagaye KY, Nakajima K, Nanjo K (1996) Missense mutation of amylin gene (S20G) in Japanese NIDDM patients. *Diabetes* 45: 1279-1281
- 27) Kasuga M, Kadowaki T (1994) Insulin receptor disorders in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 24 (Suppl): S145-151
- 28) 南條輝志男, 岡 芳知, 門脇 孝, 金塚 東, 葛谷 健, 小林 正, 三家登喜夫, 鈴木 進, 清野 裕 (1998) 我が国における遺伝子異常による糖尿病の現況. *糖尿病* 41: A29-A31
- 29) Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, Fields L, Doria A, Urban T, Saad M, Warram JH, Montminy M, Krolewski AS (1999) Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 23: 323-328
- 30) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, Howard N, Srinivasan S, Silva JM, Molnes J, Edghill EL, Frayling TM, Temple IK, Mackay D, Shield JP, Sumnik Z, van Rhijn A, Wales JK, Clark P, Gorman S, Aisenberg J, Ellard S, Njolstad PR, Ashcroft FM, Hattersley AT (2004) Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6. 2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350: 1838-1849
- 31) Babenko AP, Polak M, Cave H, Busiah K, Czernichow P, Scharfmann R, Bryan J, Aguilar-Bryan L, Vaxillaire M, Froguel P (2006) Activating mutations in the *ABCC8* gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 355: 456-466
- 32) 伊藤千賀子 (2008) 空腹時血糖値と HbA1c の判定区分. *人間ドック* 22: 874-877
- 33) 富永真琴 (2008) 糖尿病発症要因としての生活習慣 わが国における前向きコホート研究の結果を中心に舟形町研究の結果から. *糖尿病* 51: 473-475
- 34) 小坂樹徳 (1998) 糖尿病の診断や疫学調査等に用いられる各種指標の性格, 相互関係ならびに応用について. *糖尿病* 41: A101-A105
- 35) 佐々木陽 (1999) 臨床疫学からみた糖尿病診断基準の検討. 小坂樹徳編, *糖尿病学'99*. 東京: 診断と治療社
- 36) Kosaka K, Hagura R, Kuzuya T, Kuzuya N (1974) Insulin secretory response of diabetics during the period of improvement of glucose tolerance to normal range. *Diabetologia* 10: 775-782
- 37) Seino Y, Kurahachi H, Goto Y, Taminato T, Ikeda M, Imura H (1975) Comparative insulinogenic effects of glucose, arginine and glucagon in patients with diabetes mellitus, endocrine disorders and liver disease.

- Acta Diabetol Lat 12: 89-99
- 38) Seino Y, Kurahachi H, Goto Y, Taminato T, Ikeda M, Imura H (1975) The insulinogenic index in secondary diabetes. *Horm Metab Res* 12: 107-115
- 39) Kosaka K, Hagura R, Kuzuya T (1977) Insulin responses in equivocal and definite diabetes, with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes. *Diabetes* 26: 944-952
- 40) Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA (2008) Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991-2002
- 41) IADPSG Consensus Panel (2010) International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 33: 676-682
- 42) 山田研太郎, 高根直子, 石山里美, 林 秀樹, 野中共平 (1998) 2型糖尿病の特殊型としての清涼飲料水ケトシス. *糖尿病* 41 : A27-A28
- 43) Ito C, Maeda R, Ishida S, Harada H, Inoue N, Sasaki H (2000) Importance of OGTT for diagnosing diabetes mellitus based on prevalence and incidence of retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 49: 181-186
- 44) Ito C, Maeda R, Ishida S, Sasaki H, Harada H (2000) Correlation among fasting plasma glucose, two-hour plasma glucose levels in OGTT and HbA1c. *Diabetes Res Clin Pract* 50: 225-230
- 45) Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, Bainbridge KE, Fradkin JE (2010) Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 33: 562-568
- 46) Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL (2010) Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362: 800-811
- 47) Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino T, Miedema K, Mosca A, Mauri P, Paroni R, Thienpont L, Umemoto M, Weykamp C (2002) Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 40: 78-89
- 48) Mosca A, Goodall I, Hoshino T, Jeppsson JO, John WG, Little RR, Miedema K, Myers GL, Reinauer H, Sacks DB, Weykamp CW (2007) Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 45: 1077-1080
- 49) Nordin G, Dybkaer R (2007) Recommendation for term and measurement unit for "HbA1c". *Clin Chem Lab Med* 45: 1081-1082
- 50) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲, 金澤康徳, 岩本安彦, 小林 正, 南條輝志男, 佐々木陽, 清野 裕, 伊藤千賀子, 島 健二, 野中共平, 門脇 孝 (1997) 学術評議員, 功労学術評議員への「糖尿病の診断基準・分類に関するアンケート」報告. *糖尿病* 40 : 203-210
- 51) McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH, Knowler WC (1994) Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308: 1323-1328
- 52) 伊藤千賀子 (1998) 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
- 53) 小坂樹徳 (2002) 糖尿病学のあゆみ 糖尿病の診断 ADA (1997), WHO (1998) の新しい糖尿病診断基準と問題点. *診断と治療* 90 : 1851-1861
- 54) DECODE Study Group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Study Group (1998) Will new diagnostic criteria for diabetes mellitus change phenotype of patients with diabetes? Reanalysis of European epidemiological data. *BMJ* 317 : 371-375