

## 総合討論

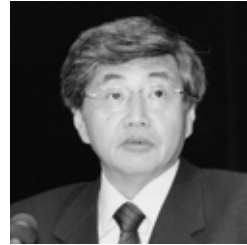
(司会) 田中 平三 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)  
岩本 安彦 (東京女子医科大学糖尿病センター)  
春日 雅人 (神戸大学医学部内科学)



田中 平三



岩本 安彦



春日 雅人

**岩本** それでは早速今日の全体を振り返って総合討論を行いたいと思います。私としましては、できるだけフロアの先生からのご質問、あるいはコメントを優先したいと思いますので、この機会にそれぞれのセッションを振り返って、改めてご質問等いただければと思いますがいかがでしょうか。

**中浦雅文** (中浦医院) 糖尿病の新しい診断基準についておうかがいしたいと思います。新しい診断基準で HbA<sub>1c</sub> 6.5% 以上という一つの基準があるのですが、今までですと、HbA<sub>1c</sub> というと、糖尿病の確定診断がついていなければ現実的に保険診療上通らないと思えますが、そのあたりはどのように扱えばよろしいのでしょうか。

**岩本** 今保険診療のご質問が出ましたが、たとえば老人保健法に基づいた検診でも、補助的な項目として HbA<sub>1c</sub> も採用されています。その一つの根拠として、日本での HbA<sub>1c</sub> の検査の標準化が幅広く行われまして、どこかの施設で検査しても、一定のデータが出るようになりました。そういうことを踏まえて、診断基準の補助的なものとして、HbA<sub>1c</sub> を加える方向性がとられたのだらうと思います。私としては、スクリーニングでヘモグロビン

A<sub>1c</sub> を血糖と合わせて検査しても、保険上削られることはおそくないのではないかと思います。

**中浦** そうですね。

**岩本** そういう前提に立ってあのような診断基準があると思います。しかし HbA<sub>1c</sub> を主項目としてそれだけで診断するというのではないと思います。

**中浦** もちろんそれはよくわかっているのですが、あの診断基準で行きますと、それも何か疑い病名で測定できるような印象を受けたものですから伺いました。

**岩本** ありがとうございます。他にご質問がございましたでしょうか。

**亀井 滋** (亀井整形外科医院) 先ほど小林先生のご講演のところで、経口糖尿病薬を使い分ける時に、空腹時の血中インスリン値を計測するというお話があったと思います。それで血中のインスリン値をどの程度信用してよいのかということが問題になると思います。やはり河盛先生のご講演にもありましたように、1日蓄尿で、尿中 C-peptide を計測するのが一番正確ではないかと思うのですが、この空腹時の血中インスリン値 (IRI) に関して、どの程度のバラツキがあるのかと、これ

だけで経口糖尿病薬の使い分けを決定してよいのかどうか、お聞きしたいと思います。

**岩本** このセッションで司会をつとめられました春日先生から、一言お願いします。

**春日** 今のご指摘の点は、とくに日常の診療では非常に重要な点だと思います。今お話のありました尿中 C-peptide は、われわれは比較的よく使っていますが、実際には、腎機能の程度によつてか、蓄尿が完全に行われないうか、食事によって値が変化するということがありまして、実際に測定してみますとかなり変化があるものです。それから血中の IRI というのは、基本的には空腹時血糖値があまり高くない状態であればよいと思いますが、血糖値がある程度高くなるだけでインスリン分泌能低下の問題が出てきますので、一般的には空腹時の IRI、あるいはそれと血糖値を掛けた HOMA-R も、空腹時の血糖値が大体 150 mg/dl 以下の人であれば、かなり信用してよいのではないかと考えられます。

**岩本** ありがとうございます。ただ今の点について河盛先生からも一言お願いいたします。

**河盛隆造** (順天堂大) 日常診療でインスリンを測る時に、今ご指摘のように、血糖値やグリコヘモグロビン値に関して施設間の誤差はほとんどありません。ところがインスリン自身は、enzyme-immunoassay で測るのか、あるいは radio-immunoassay を用いて測るのかによってかなりバラツキがあると思います。しかしながら、今春日先生がおっしゃいました HOMA-R のような、一人の患者で空腹時血糖値とインスリン値を経過を追って見て行って、それによってインスリン抵抗性がどの程度軽くなったのかわかります。外来では朝食後 2~3 時間でやって来る患者が多いのですが、その時に、SU 薬を処方する前に血糖値とインスリン値を測って、その後 SU 薬を投与した後に、食後 2 時間の血糖値は下がり、イン

スリン値は上がっているとすれば、SU 薬も有効という判断ができます。したがって絶対値としての信用度は低くても、同一患者で経時的に見ていく時には有効な指標と思います。

**堀江浩章** (堀江医院) 糖尿病性腎症の治療について二つほどお聞きしたいと思います。まず、糖尿病性腎症の中に、遺伝性かもしれませんが、急速に進行するタイプの患者さんがおられると思います。それで患者さんを診察した場合、この患者さんは急速に進行するタイプであることを想定させるような臨床的マーカー、あるいは所見がありましたら教えていただきたいと思います。

もう一つは、腎症が進行しますと、血糖コントロールが改善してインスリン治療が不要になることがよくあるのですが、腎不全期、クレアチニン値で 2 以上というような患者さんの場合、腎臓を守るためには、たとえ少量でもインスリン治療を続けた方がよいのかどうか、この 2 点についてうかがいたいと思います。

**吉川隆一** (滋賀医大) まず一つ目のご質問に関しては、基本的に糖尿病性腎症はゆっくりと進行する病気である、というようにご理解いただきたいと思います。もし急速に腎機能が低下してくる、たとえばクレアチニンが 0.7 であったものが、3 ヵ月、4 ヵ月、6 ヵ月の間に 1.0、1.5 というように上がってゆくというケースは、糖尿病性腎症以外の腎疾患である可能性が高いと思いますので、いろいろな他の指標も考慮に入れられて、腎生検をしていただくことが正しいのではないかと思います。まったくゼロということはいえないと思いますが、一般的にはそうだろうと思います。

**堀江** 急速というのはちょっと言葉が強過ぎましたが、たとえば 3 年、5 年、7 年という間に透析を導入するようなケースはいかがですか。

**吉川** それは、糖尿病性腎症の場合、たと

例えば尿蛋白が現れてから5年くらい、クレアチニンが2を超えてからまた3年くらいで末期腎不全になるというような時間経過をとるのが一般的ではないかと思えます。先生がいわれるように、血清クレアチニンが2から8になるまでに1年程度で行ってしまうというケースも、中にはあるのではないかと思えます。ただしそこにはおそらくいろいろな因子が加わっていると思えます。少し脱水があるとか、あるいは尿路感染症があるとか、いろいろな増悪因子が加わっている可能性がありますので、そういう時には、糖尿病性腎症としては比較的急速と思われるような経過をとるケースはあると思えます。

それから、血糖コントロールに関しては、血清クレアチニンが2~3を超えるようになると、だんだん耐糖能がよくなっていくケースが結構みられます。たとえばそういうケースで、これはまた少し貧血が出ていた時のHbA<sub>1c</sub>値の解釈という問題があるのですが、たとえばHbA<sub>1c</sub>が5.5%という値になった時に、何か糖尿病治療をするかということになりますと、それはほとんど必要はないのではないかと思えます。ただし貧血があってエリスロポエチンを投与して、赤血球のターンオーバーがどんどん速くなっている時には、HbA<sub>1c</sub>が見かけ上低くなることがあります。確か東京医科大学の中尾俊之先生などが補正係数のようなものを出しておられて、それで補正しますとある程度真のHbA<sub>1c</sub>値が出るのではないかと提案されています。いずれにしてもそのあたりを考慮する必要があると思えます。

**堀江** 少量でもインスリンを続けた方が、腎臓を守ることになるのでしょうか。

**吉川** それはならないと思えます。何が腎臓を悪くしているかということですが、結局高血糖だろうと思えます。もう一つは、血管の病変に関してはインスリン抵抗性が何か関

与している可能性があって、このあたりは今後数年のうちに明らかになるのではないかと考えています。ただインスリン治療を行うということは、おそらく血糖をさらに下げること以外に、インスリンそのものの腎保護作用を期待するというところだろうと思えますが、そういうことは今のところあまりないと思えますので、必要はないと思えます。

**三島修一**（国立精神・神経センター国府台病院）臨床におけるHbA<sub>1c</sub>の考え方について質問させていただきます。先ほどから糖尿病の診断の参考値としてHbA<sub>1c</sub>6.5%という数値が出ていますが、実際にHbA<sub>1c</sub>が6.0%になった時点で、動脈硬化性病変の予防という点から、早めに本腰を入れて治療した方がよいのか、 $\alpha$ -GIをどんどん使った方がよいのか、そのあたりの考え方についてご教示下さい。

**岩本** たいへん重要な点だと思います。グリコヘモグロビンが比較的低い段階で早期に介入して、薬物治療を行うことが、動脈硬化症の発症を抑えるのに有効ではないか、というご質問ではないかと思えます。今の点に関して河盛先生、ご意見をお願いいたします。

**河盛** 糖尿病の患者を管理している時に、発見時にグリコヘモグロビンが8%にもなっている例も多いわけです。しかし食事療法、運動療法を開始して、さらに $\alpha$ -GI等を用いておりますと、6%を切ることをよく経験いたします。その時にたとえば $\alpha$ -GIを止めてしまったり、少し管理が甘くなってよいということになりますと、私は決してそうではなくて、やはりずっとよい血糖管理を続けることが、動脈硬化症の進展予防にもよいと思えます。

と申しますのは、糖尿病の方の遺伝表現型として間違いのない点は、食後に血糖値が上昇しても、遅れてインスリンが出てくるという特徴です。食後2時間血糖値が150,160mg/

dIで、その時にインスリンがピークになって30, 40  $\mu\text{U}/\text{mI}$  という状態になってしまいます。そのような状態、いわゆる食後の軽度な高血糖が、たとえば齋藤先生がおっしゃったVLDLやsmall dense LDL等を増やしたり、わずかな高インスリン血症が高血圧等の引き金にもなると考えられます。食後の軽い高血糖の存在が、インスリンを介して動脈硬化を進展させる可能性もあると思いますし、そのような状態が続きますと、いずれインスリン分泌も弱まってきて、インスリン抵抗性も大きくなって、さらには細小血管合併症も起こしてくる可能性があると思います。したがって、糖尿病が早期に見つかってよい管理をされている場合は、それを続けることが重要ではないかと思ひます。

最近私どもは企業の医務室で、糖尿病が発見された時から積極的に管理されている方々の成績をまとめてみましたが、10~15年の長期にわたって体重も増えない、グリコヘモグロビンもほとんど上がらない、したがって血管合併症が何もなくて、ずっとよい状態が続いている方々が多く、糖尿病が悪化した状態で発見された方々とは、かなり違った自然史をとっているということも実感しました。せっかくよい管理になっておられる方は、その状況を続けていただくことが大切と思ひます。

**橋田昌晴**（橋田内科クリニック） 河盛先生にまたおうかがいしたく思ひます。先生のインスリンの外来療法に関するご講演は、目からウロコが落ちたような感じを受けたのですが、ただコンプライアンスの点で、1日3回注射するという事になると、なかなかやっただけいけないこともあると思ひます。とくに高齢の方はどうしてもインスリン注射に対する抵抗があります。3回はなかなかむずかしくて、2回であれば何とかできるのではないかと、という人もいるので、3回打ちではなく

て2回打ちでもよいのではないかと思ひますが、先生のお考えについてうかがいたく思ひます。

それからグリコアルブミンに関して、これは確かに先生がおっしゃる様に非常によいと思ひますが、ただ保険で削られる可能性がかなり高いと思ひます。その2点について教えていただきたいと思ひます。

**河盛** 第1点は高齢者に対してのインスリン療法ですね。私が最初にこういうことを言い出した時に、2型糖尿病の患者にインスリンを1日に1回注射していただくのも大変なのに、お前は3回も注射させるのかといわれました。しかし今のインスリン療法は、先生方もきっと試しておられると思ひますが、ほとんど痛みもありません。針も31ゲージになりました。したがって、治療を開始してみると、1日3回注射することに対して苦情をおっしゃる方は少ないのです。

しかし、高齢で一人で住んでいる方もよくおられます。私どもも、何が何でも3回というのではなくて、たとえば朝50R製剤を注射しますとそれがかなりうまく昼食後の血糖も抑えてくれますので、夜はR製剤だけにしておきます。その方が夜中に低血糖になるリスクが少ないのです。したがって50R製剤とR製剤の2回にするとか、どうしても空腹時の朝の血糖値が高いようであれば、50R製剤と30R製剤にするとか、種々の組み合わせによって3度の食後の血糖値も抑えることができると思ひます。私が申しあげているのは、インスリンを早くから使うということではなくて、もうSU薬が効かないからインスリンしかないという時に、漫然と30R製剤を1日1回だけ注射するよりも、食後の高血糖を抑えるようにした方が、インスリンから離脱できるケースが大きいということです。したがって朝は50R製剤、夜はR製剤という例も、私どもはたくさん行っています。

それからグリコアルブミンですが、ご存じのように2000年4月から糖尿病の診療に関して、保険ではグリコアルブミン、グリコヘモグロビン、1-5 AGのうちどれか一つのみの算定となりました。子どもは月1回の診療であっても、グリコアルブミンを測っています。グリコヘモグロビンは3ヵ月前からの情報を引きずっていますが、グリコアルブミンはアルブミンの半減期13日から考えますと、大体2週間前からの情報になります。そうしますと、薬の投与量を調整したり、運動療法、食事療法の効果を見るのであれば、より直近の血糖応答状況を表すグリコアルブミンの方がよいと思います。しかもグリコアルブミンはグリコヘモグロビンの3倍大きく変動します。したがって薬の効果を確かめるには、よりよい指標だろうと考えて使っています。

**岩本** どうもありがとうございます。ここで最初のセッションの座長をしていただきました田中先生に司会をお願いいたします。

**田中** それでは糖尿病の一次予防的な話、もう一つは合併症の予防といったところが糖尿病の予防の焦点ではないかと思いますが、その点につきまして、どなたかご質問はございませんでしょうか。

先ほどのHbA<sub>1c</sub>が6%になった時点で、動脈硬化性疾患予防を積極的に行うというお話は、最初に、たとえば集団検診で6くらいで発見された人、あるいは以前は低かったのに高くなってきた人に対して、積極的に薬物療法をやるべきかどうか、ということであったように私は理解したのです。と申しますのは、高血圧の場合は非常に基準を低くして、かなり早い時点から降圧薬の服薬をするような傾向が出てきましたね。河盛先生、そのあたりはいかがでしょう。

**河盛** 長年人間ドックを受けており、糖負荷試験も正常だったけれども、グリコヘモグロビンが6%を超えてきて、糖尿病型になっ

たという例を私どももよく経験しますが、そういう方には食事療法、運動療法などが非常に効果的です。そして糖尿病状況が消えてしまい、またHbA<sub>1c</sub>が正常化することもよくありますので、そういう時こそが食事療法、運動療法をきちんと指導するよいタイミングではないかと思えます。そして3~4ヵ月やってみても、体重が減少せず、グリコヘモグロビンも高いままで6%を超えている場合は、その方のタイプ、たとえば肥満があるのか、運動不足なのかということを見ながら、薬物を使っても、私はかまわないと考えます。

**久保田三郎** (向ヶ丘久保田内科) 過去10~20年でわが国の糖尿病患者さんが非常に増えたという疫学のデータをお示しいただきましたが、たとえば今の10代、20代の若者のライフスタイルをみた時、数十年後のこの世代の糖尿病患者数に関して、どのようにお考えになっておられますでしょうか。

**田中** これは先進国の中で日本の大きな特色ではないかと思っています。つまり現在の糖尿病好発年齢といわれる世代は、若い時に日本の非常に厳しい社会経済状態を経験してきているわけです。極端な場合はご飯と味噌汁と漬物、そして夜に何か一つ根野菜の煮たものや魚が一品つけば上等という食生活を経験してきています。私も子供時代に、魚の切り身が大きい、小さいで兄弟喧嘩をしたような記憶もあります。いわば潜伏期間の食生活が非常に高糖質であり、高食塩であり、低脂肪であり、低動物性蛋白質であった世代であるわけです。

それに対して今の若い世代は、日本の繁栄の中に生まれ育ってきていますから、糖尿病をはじめ循環器疾患のリスクファクターを持つ人は、好発年齢になった時にはおそらく増えてきますね。したがって糖尿病の合併症としての重症度も、このままであれば増える可能性があると思えますし、また大血管の合併

症、とくに心筋梗塞や脳血栓などの増加は否定できないと思います。しかし現在の日本の脂肪の摂取量一つとってみましても、非常にバランスがとれていて、絶対値も非常に良好です。脂肪の摂取量の平均値は約 60 g です。そうして摂取した脂肪の割合が動物性脂肪が 4、植物性脂肪が 5、魚からが 1 ということで、いわば平均値で見ますと、世界に誇るべき食生活を営んでいると、世界的な立場からは評価されています。私は、アメリカ人やヨーロッパ人のようにまで脂肪の摂取量が増加するようなことはあまり考えられないのではないかと考えています。

**岩本** どうもありがとうございました。たいへん活発なご質疑をいただきましたが、そろそろ時間が迫ってまいりましたので、まとめさせていただきたいと思います。

今日のシンポジウムは「糖尿病をめぐる最近の話題」と題しまして、第 1 のセッション「糖尿病の予防をめざして」では、糖尿病の予防に関して、まず吉池先生から疫学データをお示しいただいた後に、環境因子の是正が糖尿病の予防、あるいは進展の抑制に非常に重要であるというお話を、少し基礎的なデータを踏まえて春日先生からお話しいただきました。運動については今日は触れるところが少なかったのですが、その中で運動療法というものの持つインスリン感受性改善機構について新しい展開があるということもご紹介いただきました。板倉先生からは、現在進行中のミレニアム計画の中での生活習慣病としての糖尿病の遺伝子、とくに疾患感受性遺伝子へ向けた研究が急ピッチで進められているという現状をお話しいただきました。残念ながらまだ同定はできておりませんが、おそらく近い将来、2010 年頃までにはいくつかの代表的な疾患感受性遺伝子が同定されるのではないかとのことでした。その結果を踏まえて、個別的な介入、あるいは予防に向けた指導が

できる時代を迎えるというお話がありました。

第 2 の「糖尿病の診断と治療 update」のセッションでは、新しい診断基準、成因分類について紹介させていただきました。その後田嶋先生から血糖コントロールの重要性、また血圧コントロールの重要性についてお話しいただきました。それから具体的な経口糖尿病薬の進歩、インスリン治療の進歩について、小林先生と河盛先生のお二方からお話しいただきました。その中で、患者さんの病態に応じたきめ細かい治療が可能な時代を迎えており、その中であってどのように使い分けるかというお話がありましたし、インスリン治療も同様に躊躇することなく必要な時には積極的に使うことが重要であり、またその具体的な導入の方法などについてもお話しいただきました。

第 3 の「糖尿病合併症の診断と治療 update」のセッションでは、細小血管合併症の成因に関して山本先生から、主として AGE に関する詳細なご紹介と、それを踏まえておそらく臨床でも同じようなことが起こっているのではないかと、それに対する薬物アプローチ等の可能性も期待できるというお話がありました。網膜症の診断と治療、腎症、大血管症に関しては、北野先生、吉川先生、齋藤先生よりそれぞれ現時点での新しい診断法、あるいは診断マーカー、さらにはその成因等について詳しいお話がありました。この中にも、合併症の発症、あるいは進展を抑制するような新しい治療法が模索されている、あるいは場合によっては遺伝子治療というものも行われる時代を迎えているのではないかとのお話がありました。

それぞれの先生方のお話を聞いておりますと、始めに小泉先生のご挨拶の中にごさいましたこの分野における過去 5 年間の進歩につきまして、演者の先生方のご講演の中に十

---

分触れられていたと思います。今日お集まりの先生方はそれを感じていただいたのではないかと思います。21世紀に向けて糖尿病がますます増えるという可能性が危惧される中で、今日のお話が、先生方の明日からの診療のお役に立ったのではないかと感じています。

司会の不手際で十分な討論の時間をとることができなかった点をお詫びいたします。遅くまで熱心にご討議に参加していただきました皆さまに対し、厚くお礼を申し上げます。これもちまして今日のこの総合討論を閉じさせていただきます。どうもありがとうございました。