九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

糖尿病の病因と病態生理 : 新しい病型分類と診断基準を中心として

佐々木, 悠
Second Division of Internal Medicine, Chikushi Hospital, Fukuoka University

二宮, 寛
Second Division of Internal Medicine, Chikushi Hospital, Fukuoka University

熊谷, 秋三
Institute of Health Science, Kyushu University

https://doi.org/10.15017/696

出版情報：健康科学. 22, pp.17-28, 2000-02-10. 九州大学健康科学センター
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

—総 説—

糖尿病の病因と病態生理

—新しい病型分類と診断基準を中心として—

佐々木 悠 二宮 寛 熊谷秋三*

Pathophysiology of Diabetes Mellitus

—Focus on Current Concepts of New Classification and Diagnostic Criteria—

Haruka SASAKI, Hiroshi NINOMIYA and Syuzou KUMAGAI*

Abstract

Diabetes mellitus is "a group of metabolic disease" characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action or both. New recommendations for the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus was proposed by American Diabetes Association (ADA) expert committee and World Health Organization (WHO) consultation group in 1997 and 1998, respectively. In 1999, expert committee on the diagnosis and classification organized by Japan Diabetes Society (JDS), published new guideline recommending etiology-based criteria for the diagnosis of diabetes mellitus. These recommendations include the preferred use of the terms「Type 1」and「Type 2」instead of "insulin dependent diabetes diabetes (IDDM)" and "non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)" to designate the two major types of diabetes. Type 1 diabetes is characterized by beta cell destruction caused by an autoimmune process, usually leading to absolute insulin deficiency. On the other hand, Type 2 diabetes mellitus is characterized by insulin resistance in peripheral tissue and an insulin secretory defect of the beta cell, or both. The etiology of this type is multifactorial and probably genetically based, but it also has strong behavioral components (lifestyle related disease). Type 2 diabetes, the most prevalent from the disease, is often asymptomatic in its early stages and can remain undiagnosed for many years. On the basis of glycemia, diabetic type is defined when fasting plasma glucose (FPG) exceeded 126mg/dl (7mM/L) and 2-hour plasma glucose (PG) by 75g OGTT exceeded 200 mg/dl. Normal type is defined by FPG <110mg/dl and 2-hour PG <140mg/dl. In this review, we shall describe the current concepts of new pathophysiological classification and staging process of diabetes

Key words: pathophysiology of diabetes mellitus, new classification, new criteria, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, staging process of diabetes

(Journal of Health Science, Kyushu University, 22 : 17−28, 2000)

Second Division of Internal Medicine, Chikushi Hospital, Fukuoka University, Chikushino 818-8502, Japan
* Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816-8580, Japan

はじめに

1993年の西日本新聞に飽食の時代、『糖尿病に弱い日本人』と言う記事が載って数年が過ぎ、厚生省は40数年間にわたって用いられ、国民にも広く受け入れられていた“成人病”という言葉を『生活習慣病＝Life style related disease』に変更した。これらは、中・高年のみならず、若年者に対しても多くの成人病の発症の基になる食習慣、運動不足、過労、余暇の欠如などのlife-styleの見直しを促すためであった。糖尿病は“生活習慣病”の代表ではあるが、その発症には遺伝的素因も大きく関与しており、総ての患者を生活習慣病として論ずることは困難である。しかしながら、この30年間に我が国の糖尿病患者は約20倍に増加し、平成10年度の厚生省の報告によると推定690万、いわゆる境界型糖尿病（IGT）を含めた糖尿病の可能性のあるものを加えると、約1,370万人に達すると報告されている（平成9年国民生活基準調査）。更に問題点として、それら患者群のうち何等かのかたちで医療機関で管理を受けているのものは218万人、残りの多くは放置のままであることも指摘されている（2010年には糖尿病患者自体が推定1,000～1,400万人近くに増加する；大石まりこ、1999）[1, 2]。一方、糖尿病に要する一般治療費は、1980年頃より直線的な増加傾向を示し、1997年度には9,668億円に達したと報告されている（前年度より10.6%増加）。それらの多くは血管合併症の治療に要したものであり、年間の失明患者は4,500人、透析導入者患者約1万人、その他の動脈硬化性疾患を含くめると多くの患者が“QOL”が損なわれた状態で生活している。これらの現象は、なにも我が国や欧米・先進国のみならず、発展途上国（アジア・アフリカ系民族）に於いても顕著であり，Paul Zimmetら[3]は現時点の世界の糖尿病患者数は1億2000万、2010年には2億2000万人に達すると予想している。これらの実状を踏まえ、世界保健機構（WHO）をはじめ各国の保険機関は糖尿病の2次、3次予防のみならず、1次予防の重要性を強調しているのが実状である（米国・NIHでは1996年よりDiabetes Prevention Programを発足させた）。では、我々医療従事者が最初に接する患者はどのように分類されるだろうか？1）特別な自覚症状はなく、検診や人間ドックなどのスクリーニング検査や糖負荷試験などによって糖尿病と診断された者、2）口喝、多飲・多尿、体重減少などの一般的な症状や徴候があって受診した者、3）他の疾患の治療中、あるいは検査によって偶然に高血糖が発見された者、4）著しい高血糖、脱水、ケト・アジドージス、あるいは意識障害を伴い、直ちに緊急治療を必要とする者、5）視力障害、腎機能低下、末梢神経障害、自律神経障害、脳血管障害などの神経障害、あるいは下肢潰瘍・壊疽、虚血性心疾患などの合併症、併発症に伴う症状を有して受診した者などに分けられよう。更に、このような不均一な糖尿病患者のなかから病態の把握、治療方針を決定する上で、さらに病因論を考慮した病型分類も重要である。また糖尿病の重症度は合併症の有無も重要であり、血糖値のみでは分類できないことは言うまでもない。我が国では、1982年度に説定された診断基準[4]と小改訂を経て提案されたWHO分類（1985：表1）[5]とが広く用いられてきた。近年、糖尿病に関する新しい知見が集積されると共に国際的にも診断基準と分類の見直しの機運が産まれ、1997年には米国糖尿病学会（ADA）の専門委員会[6]、1998年にはWHOの暫定委員会[7]より新しい分類と診断基準が発表された。

日本糖尿病学会（JDS）でも1995年より“糖尿病の診断基準に関する検討委員会”が発足し、検討を重ねた結果、我が国の現状などを考慮した上、1999年5月に新しい報告書が公表された[8]。本稿では糖尿病の病態生理を述べるするとともに、新しい分類、診断基準の生まれた背景などについて紹介してみたい。

(1) 新しい病型分類とその背景について

糖尿病の「概念」は、どのように変わたであろうか?日本糖尿病学会（JDS）のそれであるが、本質的にはADA、WHOと同様であり、1）糖尿病はインスリン作用不足に基づく慢性の高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である、2）このインスリン作用不足には、絶対的、相対的なインスリンの供給不足（インスリン分泌不足）とインスリンが作用する臓器、あるいは細胞に於けるインスリン感受性低下（インスリン抵抗性）が関与する。3）その発症には遺伝因子と環境因子が共に関与する。4）代謝異常の長期持続は、種々の臓器に特有の細小血管症を来たすとともに、動脈硬化症をも促進する。5）代謝異常の程度によって無症状から、ケト・アジドーシスや昏睡に至るまで幅広い病態を呈するとまとめられている[8]。換言すると、糖尿病は臨床像の上でも、その成因や発症過程からも不均一、かつ多様な症候群（A group of Metabolic disease）[6]と表現することができる。従来のWHO病型分類（1985）ではインスリン依存性糖尿病（IDDM）とインスリン非依存性糖尿病

(NIDDM：non-obese & Obese)、栄養障害関連性糖尿病（MRDM：malnutrition related diabetes mellitus)、特定の疾患・症候群に伴う他の型（other type）と大きく4つのカテゴリーに分類されていた（表1)。しかし、この数年間にIDDMにおけるHLAの関与の解明、自己免疫機序のさらなる解明、膵ラ氏島炎やアポトーシスなど膵組織に関する知見の集積、更に多因子性疾患（polygenic multifactorial disease）として捕らえられていたインスリン非依存性糖尿病（NIDDM）のなかから単一の遺伝子変異によって発症する糖尿病が発見されるなど従来の治療法中心の分類では的確に分類することが困難になってきたのが実状であった[24]。

新しく提案されたADA/WHOの新分類では大きく4つのカテゴリーに分類されている[6,7]。1）1型糖尿病、従来のIDDMに相当し、自己免疫性と原因不明の特発性に分けた。2）2型糖尿病、従来のNIDDMに相当する。3）特定の原因によるその他の糖尿病、従来のother specific typeに相当する。4）妊娠糖尿病である。我が国の新分類を表2に示した。ADA/WHO分類と類似し、成因を基礎とした分類を採用し、単に糖尿病の成因分類とせず糖尿病と糖代謝異常の成因分類とされ、糖代謝異常という言葉が加えられている（表2)[8]。4つのカテゴリーに分けられており、一つは1型（Ⅰ)、後述する診断基準とも関連し、あえて1型・糖尿病とはしていない。基本的には従来のIDDMに相当し，β細胞の破壊、通常は絶対的なインスリン欠乏に至るものである。多くは「自己免疫性」(WHOはAutoimmune, ADAはimmune-mediatedと表現している）と考えられるが、なかには自己抗体が検出されず、原因を特定できないものが含まれており「特発性（idiopathic)」として分類しいる。これらの「特発性」と呼ばれる例はコーケシアン・白人に比しアフリカ・アジア系の黒人に比較的高頻度であり、我が国にも少なからず存在することが報告されている[9-11]。もう一つは我が国の糖尿病の95％（Common diabetes）を占める2型（Ⅱ）であり、従来のNIDDMに相当する。WHOはその病態の中心としてインスリン抵抗性の関与を強調しているが、我が国の成因分類では、どちらかというとインスリン分泌不全が強調されている[16]。いづれにせよ、インスリン分泌不全とインスリン抵抗性が不均一に関与し、「インスリンの相対的不足」を伴うものである。一つのカテゴリーとして含まれていた栄養障害関連糖尿病（MRDM）は、熱帯地方のみにしか存在せず、ADA、WHO分類と同様にJDS分類からも削除された。3番目は従来のother specific type、2次性糖尿病に相当するもので（Ⅲ)、「その他の特定の機序・疾患によるもの」として表3に示した。ADA, WHOとやや異なり我が国の新分類では、遺伝因子として遺伝異常が同定されたもの（A)、他の疾患、病態に伴うもの（B）とに分類されている。ⅢAはどちらかというと糖尿病として経過観察中にはじめて遺伝子異常が疑われ、同定されるものであり、病態を基礎に分けられた糖尿病である。更に2つに再分類されインスリン分泌（供

表1．糖尿病の病型分類　（1985年 WHO）

- インスリン依存性糖尿病(IDDM)
- インスリン非依存性糖尿病(NIDDM)
  - a. 非肥満
  - b. 肥　満
- 栄養障害関連糖尿病(MRDM*)
- 特定の疾患・症候群に伴う糖尿病のその他の型
  - a. 膵疾患
  - b. 内分泌疾患
  - c. 薬剤または化学物質によるもの
  - d. インスリンまたはインスリン受容体の異常
  - e. 遺伝性疾患（症候群）
  - f. その他

* MRDM：malnutrition-velated diabetes mellitus.

表2．糖尿病、糖代謝異常の成因分類　（JDS,1999）

Ⅰ．1型（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，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
- 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，病態に伴うもの
  - (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

給側)(1) とインスリン作用側 (2) の異常とがある(表3)。前者は異常インスリン症、異常プロインスリン症などのインスリン遺伝子異常に加え、ミトコンドリア遺伝子異常 (3243 点変異；A-G 変異) の他、MODY (Maturity onset diabetes of the young) に属するグルコキナーゼ遺伝子、Hepatocyte nuclear factor(HNF)-1α、HNF-4α、HNF-1β 遺伝子、Insulin promotor factor (IPF)-1などの転写因子異常、アミリン遺伝子異常などが含まれる。後者はインスリン受容体遺伝子の異常などによるインスリン作用の伝達機構に関わる遺伝子異常などである。今後、新しい遺伝子異常が同定されるに従ってさらに増加してくるものと考えられる。ⅢB に属するものは他の疾患、あるいは病態に伴って2次的に併発するものであり、各々の症例は固有の臨床症状を有している。下記の◆膵炎などの膵外分泌疾患、◆クッシング症候群、先端肥大症、褐色細胞腫などの内分泌疾患、◆ステロイド、インターフェロンなどの薬剤、◆先天性風疹、サイトメガロ・ウイルスなど明らかなウイルス感染、◆稀な免疫機序による病態、インスリン自己免疫症候群、◆Prader Willi 症候群、Klinfelter 症候群、脂肪萎縮性糖尿病などの遺伝性疾患などが含まれる。ADA/WHO 病型分類と異なる点は、分類では慢性肝炎、肝硬変などの肝疾患が追加され、脂肪萎縮性糖尿病は遺伝子異常が不明であることよりその他の疾患・病態に伴う群に入れられたことである。もう一つの特徴は妊娠糖尿病 (Gestatinal diabetes mellitus)(Ⅳ) が一つのカテゴリーとして追加された。これらは妊娠中にはじめて発症したもの、妊娠中に発見される糖代謝異常などが含まれ、臨床上の重要性に加え、特別な配慮を要することが強調された。

総じて、従来の病型分類と新分類との相違点をまとめると、1) 基本的にはインスリン治療が必要かどうかなどの治療法を中心とした分類から、より病因論的、あるいは病態生理を中心とした分類に改訂された。2) 病期分類のなかで新しい概念としての「IDDM」、「NIDDM」は残されているが、旧分類で時に用いられていたⅠ型、Ⅱ型などのローマ数字は廃止され、『1型』、『2型』とアラビア数字に統一された。3) MRDM は削除され、境界型あるいは耐糖能障害 (IGT) は病型分類からは除外された。4) 妊娠糖尿病が別のカテゴリーとして追加された。5) 従来の other specific type がより詳細に分類されたことであろう。

表3.

A. 遺伝因子として遺伝子異常が確定されたもの
(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，MODY1～5，ミトコンドリア DNA
(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，条件に伴なうもの
(1) 膵外分泌疾患 (膵炎，腫瘍，ヘモクロマトーシスなど)
(2) 内分泌疾患 (クッシング症候群，先端肥大症など)
(3) 肝疾患 (慢性肝炎，肺硬変)
(4) 薬剤や化学物法 (グルココルチコイド，インターフェロン)
(5) 感染症 (先天性風疹，サイトメガロ，EB ウイルス
コウサツキ B ウイルスなど)
(6) 免疫機序によるまれな病態
(7) その他の遺伝的疾患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
脂肪萎縮性糖尿病など)

(2) 1型糖尿病の臨床的特徴について[12)]

1型糖尿病は“自己免疫”によって起こる者と原因不明の“特発性”のものに分けられることは先述したが、その発症率には世界的に地域差が認められる。1型と2型の臨床的特徴と鑑別点を表4に示した。1型糖尿病の典型例は比較的若年者にケト・アジドージスを伴い口喝、多飲、多尿をもって、急激に発症する。また、肥満を伴うことも少ない。多くが自己免疫機序を介して発症するが、その発現には組織適応抗原 (HLA) 遺伝子を中心とした遺伝的素因とウイルス感

表4. インスリン依存型糖尿病(1型：IDDM)とインスリン非依存型糖尿病(2型：NIDDM)の特徴

	IDDM (1型)	NIDDM (2型)
臨床像		
発症前・発症時肥満	多くは－	80%以上で＋
発症年齢* (頂点)	多くは若年 (10～14歳)	大部分は成人 (45～60歳)
発症	一般に急激	緩徐
ケトーシス傾向	＋＋	まれ
遺伝因子		
第一度近親における糖尿病	－～＋	＋＋
一卵性双生児における一致	＋	＋＋＋
特定のHLA抗原との相関	＋＋	－
発症前のインスリン分泌能の低下	－～＋	＋
環境，病理・病態生理		
ウイルス感染**	＋？	－
insulitis	＋？	－
発症時，発症前の GAD，ICA抗体陽性	しばしば＋	－
インスリン自己抗体	しばしば＋	－
インスリン分泌能	消失	低下

*1型，2型は若年者，成人者でも発症しえる(SPIDDM, LADA, 1.5 型 D.M etc.)
*ウイルス感染が明確になった場合は特殊型(other specific type)に分類

染などの環境因子（乳児期の牛乳蛋白摂取なども注目されている）が関与している。一卵性双生児一致率、第一度近親者一致率の研究が示すように遺伝性疾患感受性（susceptibility）を認めるが、2型糖尿病ほどではなく、特定のHLAのタイプ，DR4，DR9，あるいはクラスII領域に存在するDRQおよびDR遺伝子との関連が知られている。一般にはウイルス感染（コクサッキーB4、ムンプス、風疹、Epstein-Barr）が引き金となり、細胞性Tリンパ球を中心とする細胞性免疫を主役とする膵ラ氏島炎（insulitis）が誘発され、自己免疫機序によって膵β細胞の選択的破壊が進行する（図1）。また、発症早期より膵ラ氏島抗体、即ちislet cell antibody(ICA)，あるいは抗glutamic acid decarboxylase(GAD) 抗体、インスリン自己抗体(Insulin autoantibody：IAA) が血清中に出現し、最終的にはインスリン分泌は枯渇を来たし、生命維持、血糖コントロールのためにインスリン注射が必須である。自己免疫性・1型糖尿病の自然歴を図1示したが、発症様式より眺めると典型例の“Rapidly progressive form＝Abrupt onset type”に加え、“Slowly progressive IDDM(SPIDDM)”[13] とも呼ばれる一群が存在する。縦軸（y軸）に膵β細胞の数、あるいは破壊度を、横軸（x軸）に加齢を示すと、典型例とは異なり、いかなる年齢に於いても、緩徐に進行した後、NIDDMと類似した経過をとりながら比較的急速に発症する。SU剤2次無効例と考えられる中にもかかる症例が含まれており、発症時のみを捕らえると、典型的な1型との鑑別は困難なことも少なくない。いずれのtypeも、β細胞が80～90%以上破壊されてはじめて発症する。また、1型のなかには長い経過中に自己抗体が陰性化する例や他の自己免疫疾患であるバセドウ病、橋本病やアジソン病を合併する例、他の自己抗体陽性例（polygrandular autoimmune syndromeとして注目）などが存在し1型、2型の中間例として「1.5型」、あるいは、Paul Zimmet[14] らは「latent autoimmune diabetes in adults(LADA)」とも呼称している。自己免疫性1型糖尿病の診断、及び発症予測の指標としての自己抗体を示した（表5）。ICAは膵ラ氏島細胞質に反応する抗体（IgG）の総称であり蛍光抗体法で検出され、O型の血液型のヒト由来膵組織切片が必要である。国際的にはJuvenile Diabetes Foundation(JDF) 単位で表示される。GAD抗体は抑制性神経伝達物質であるGABA合成酵素に対する抗体で、膵β細胞にはGAD65として存在する（コクサッキーウイルスB4との相同性）。抗GAD抗体はヘキスト社、コスミック社よりRIA法が開発され、特異性、感受性とも優れ繁用されている。ICA512/IA-2抗体はprotein tyrosin phosphatase（リンパ球表面抗原；CD45）に対する抗体で、発症後速やかに消失することが知らている。1型糖尿病は今後、発症様式、HLAの型、自己抗体のエピトープ認識の差異などの解明によって、更に“亜型”に分類される可能性も指摘されている。

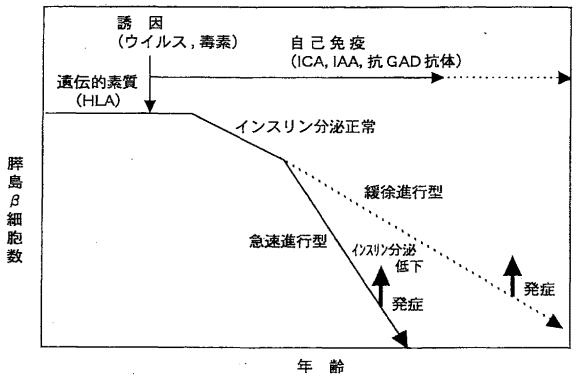


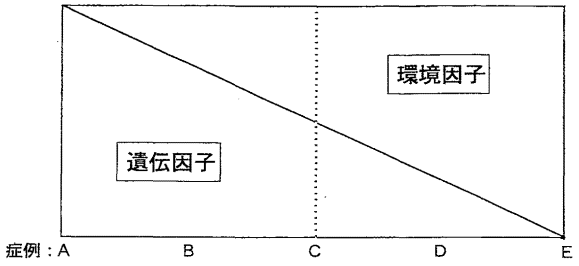
図1．1型糖尿病の臨床経過と自己免疫

表5．1型糖尿病患者に見られる主な自己抗体

膵島細胞抗体
（ICA：islet cell antibodies）
抗インスリン自己抗体
（IAA：insulin autoantibodies）
GAD抗体
（anti-glutamic acid decarboxylase antibodies）
IA-2/ICA512抗体

(3)　2型糖尿病の病態生理について[15-20),34)-36)]

2型糖尿病における遺伝的因子と環境因子との相互関連性を図2に示した。各々の症例によって両者の関与の程度が異なっている。ある症例によっては遺伝的



各症例における遺伝因子と環境因子の関与（負荷）の程度の違いを模式的に示した。
症例Aは遺伝因子の関与が大きく、症例Eでは環境因子の関与が大きいことを示す。

図2．2型糖尿病（NIDDM）の発症における遺伝因子と環境因子の関与

因子が強く関与し、ある症例によっては環境因子がより強く関与する。この環境因子としては、食習慣（動物性脂肪や単純糖質過剰摂取；過食、偏食、弧食、外食、欠食）、運動不足を含めた身体活動量（physical activity）の低下、内臓脂肪蓄積型肥満、精神・心理的ストレス（経済優先社会と情報社会；慢性疲労、過労、睡眠不足）、時間・環境因子としての加齢など種々の生活習慣因子が関与している（図3）。2型糖尿病の病態の中心には『インスリンの作用不足』があり、その作用不足には「インスリン抵抗性」と「インスリン分泌不全」の両者が関与している。このインスリン抵抗性の病態には遺伝的因子に加え、先種々の環境因子が関与していることは言うまでもない。このインスリン抵抗性の持続は、その代償機転として膵β細胞からのインスリン過剰分泌を招き、ある時期においては高インスリン血症（hyperinsulinemia）が観察される。即ち、膵β細胞は過剰に働き続け、ついには疲弊をきたし、遺伝的因子も加わってインスリン分泌不全を招来する[23]。β細胞機能維持については、近年膵β細胞の分化、再生、増殖、あるいはアポトーシスとの関連も注目されている。しかし、糖尿病発症における primary event がインスリン抵抗性にあるのか、インスリン分泌不全にあるのかは現在でも結論は得られていない[16,17,20]。おそらく、両者が相乗的・相加的に関与し糖尿病の発症・進展を促すものと考えられる（近年、種々のノックアウト・マウスを用いた研究が進展している）[20]。

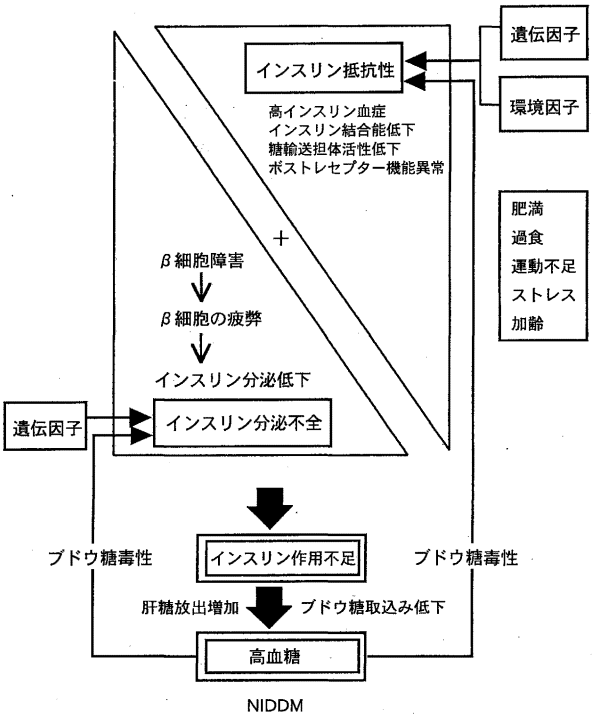


図3．2型糖尿病（NIDDM）の病態

いずれにせよ、インスリン作用不足の結果としての高血糖を招くが（高血糖はインスリン基礎分泌の欠如による肝臓からの糖放出増加、インスリン追加分泌の低下を介した標的組織でのブドウ糖取り込み低下に基づく）、高血糖の持続は、『糖毒性（glucose toxicity）』[21]の概念で捕らえられ、この高血糖そのものがインスリン抵抗性を増悪させるとともに、インスリン分泌をも抑制する（Hexosamine pathway の関与）[19]。即ち悪循環＝vicious cycle が成立し、更には糖尿病特有の細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）に加え、大血管症（動脈硬化）などの血管症の発症・進展を促すことになる。“糖尿病に弱い日本人”、あるいは insulinogenic index の低下で特徴ずけられるようにアジア系人種は膵β細胞のインスリン容量が少ない可能性も指摘されている[16]。近年、インスリン分泌に於けるインスリン自身によるオートクライン、あるいはインスリン・シグナル伝達機構のインスリン分泌への影響なども注目されている[21]。

(4) インスリン分泌とインスリン抵抗性の細胞生理学的視点[15,19,20,22]

インスリン分泌機序のなかで最も重要なものがグルコースである（図4A）。グルコスは膵β細胞の膜面に存在するグルコースは糖輸送担体（glucose transporter 2；Glut.2）という膜蛋白を介して膵β細胞に取り込まれ、グルコキナーゼとういう律速酵素によって Gucose-6-Phosphate に変換、更に解糖系、TCA cycle で代謝されたあと（解糖系中間代謝である glycerophosphate shuttle の関与も注目されている）、膵β細胞内のミトコンドリアで酸化的燐酸化され ATP が産生される（ATP/ADP 増加）。その結果、ATP 依存性 K チャンネルは閉鎖され、膜面の脱分極が起こり、電位依存性 Ca チャンネル（VDCC）は開き、細胞外の Ca が流入する。そうしてはじめて、Ca 依存性に開口分泌という機序を介してインスリン顆粒は分泌される。したがって、インスリン分泌機序のいずれのステップが障害されても、究極的にはインスリンの作用不足を招くことになる。近年、この Glut.2 やグルコカイネースは膵β細胞のグルコースを感知するセンサーの役割を担っていると考えられている。現にグルコキナーゼ遺伝子、あるいはミトコンドリア遺伝子など、単一遺伝子の異常によって糖尿病が発症す

ることは先に述べた。一方、インスリンの受け皿となる骨格筋、脂肪細胞、肝臓に於てはインスリン受容体蛋白は細胞の外に顔を出した型の2つのαサブユニット（分子量；135kDa）と細胞膜を貫通して細胞内に顔を出したβサブユニット（95kDa）が4量体（hetero-tetoramer）を形成して存在する（図4B）。インスリンが受容体のαサブユニットに結合すると、βサブユニットのチロジンキナーゼ・ドメインが燐酸化され、細胞基質であるInsulin receptor substrate (IRS)-1, IRS-2, PI-3Kinaseなどの蛋白がシグナル伝達として作動し、細胞内に存在する糖輸送単体（Glut.4）が細胞膜にtranslocationしグルコースは取り込まれる。更に糖・脂質代謝に関連する酵素の活性化（グリコーゲン合成、蛋白合成、抗脂質分解作用）あるいは細胞増殖など多彩なインスリン作用を発揮する。換言すると、インスリンの受け皿の障害とはインスリン抵抗性（insulin resistance）を意味し、細胞側からみるとインスリンの感受性（insulin sensitivity）の低下を意味している。最近では、運動による糖の取り込みにはGlut.4のtranslocationを介さない系、あるいはInsulin growth factor(IGF)-1などの増殖因子を介した系も論じられている[19]。また、肥満症や糖尿病で見られるインスリン抵抗性の発現には、脂肪組織を中心に産生されるTNF-α（tumor necrosis factor)、遊離脂肪酸（FFA)、レプチン、アディポサイトカインなどの関与が論じられている。

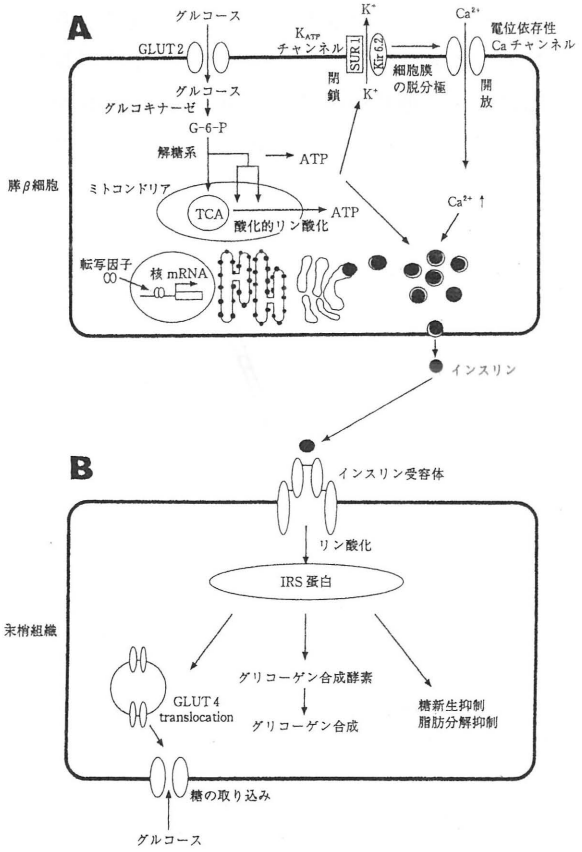


図4．インスリン分泌とインスリン抵抗性の分子機構

(5) 糖尿病の診断とは本来何なのか？

糖尿病の診断の本来の目的とは何なのか[16,24]、1）糖尿病の本態は、先述したようにインスリン作用不足にあり、その結果としての高血糖の持続である。しかし、その血糖は連続的な変化であることを考慮すると、どの値からが異常であるのか、あるいは異常とすべきなのか？、2）糖尿病は血管合併症の疾患（糖尿病＝血管症）であり、この合併症が有意に増加する血糖値が診断基準決定上でも重要である。更に3）日常診療のなかで糖尿病の診断方法が煩雑であっては有用性に乏しく、国際的な整合性も必要である。これらの考えを基に検討が重ねられ、新しい診断基準がADA、WHO、JDSから提案された[6,7,8]。

(6) 新しい診断基準の科学的根拠とPima Indians[25-27]

診断基準決定の科学的根拠になったのが、1965年より米国、アリゾナ州（NIH;Peter H Bennett博士）で続けられているPima Indiansを対象にした疫学的研究である（図5）[25-26]。世界で最も肥満と糖尿病の有病率が高い部族であるが、これらの増加現象は1950年以後のことである。少なくとも1908年、人類学者

図5．Pima Indiansの三世代家族（Arizona州，USA）

Russell が Pima の 28 種の疾患をリストしているが糖尿病の記載はなく、1940 年、Joslin らの調査によると American Indians の糖尿病発症率は米国一般住民と差のないことが報告されている。

アメリカ大陸に native Americans が初めて登場するのは、アジア大陸がアメリカ大陸と現在のベーリング海峡で幅 2000Km に渡る湿地帯（ベリンジア）で繋がっていた約 2 万 5000 年前のことである。アジア・ユーラシア大陸から多くの先住民が移動し、全米各地に分布し、固有の文化を築いて生活していた。Pima Indians は約 2,000 年以上前に、アリゾナ州の南方、州都フィニクスより 60Km に位置する Gila River 居留地区を中心に住み着いた部族であり、農耕と灌漑に関しては比較的高度の知識を有していたことが知られている。Gila River で捕れる小魚と砂漠に生息する小動物を主なる蛋白源として不毛の地、アリゾナ砂漠での生存を可能にした。1600 年代にはスペインからもたらされた小麦の栽培によって冬の農業も可能となり、19 世紀には Pima の農耕社会は確立したとされている。しかし、アメリカ開拓の歴史から知られるように、近代化の波はアリゾナ砂漠にも押し寄せ、1929 年には Gila River の上流にフローレンス・ダム、クーリジ・ダムの建設が完成された。Pima の生活源であった水脈は絶たれることとなり、離農を余儀なくされ、一時は飢餓状態に陥ったとされている。そして、好むと好まざるとに関係なく近代アメリカの life-style に変えざるを得なかったことは想像に難くない。さらに、アメリカ連邦政府の先住民に対する補償政策（小麦、ラード、砂糖なの支給など）の影響も大きく関与し肥満と糖尿病は急速に増加したものと考えられる。これら Pima に類似した現象はナウル諸島、コスラエ島オーストラリア・アポリジニーなどでも認められ、広義には遺伝学者 Neel の唱えた Thrifty-genotype 仮説（エネルギー節約遺伝子仮説：人類は永らく飢餓と貧困の時代を生き抜くためにエネルギーの節約と蓄積に有利に働くように変異・多型を維持してきた）[28] で説明されている。また、最近では Pima のインスリン抵抗性やインスリン分泌に関する候補遺伝子の解析が種々の分子生物学的手法を用いて進められている。

図 6 は Pima における糖尿病性網膜症の発症率と FPG，あるいは糖負荷後 2 時間値、HbA1c の値を 10 分割して検討されたものである[27]。FPG 126mg/dl 前後、あるいは GTT 2 時間値 200mg/dl 以上、HbA1c 6.5%あたりから、網膜症の発症が有意に増加することに加え、冠動脈疾患も有意に増加することが明らかにされている。Pima study以外の米国に於ける中高年者多数での疫学研究（NHANE: Natinal Health and Nutritional Epidemiologic Survey）、エジプト・カイロにおけるエジプト人を対象にした研究、我が国でも類似の成績が得れている。一方、以前より糖尿病の診断に於ける糖負荷後 2 時間値の 200mg/dl がゴールデン・スタンダードとして重要視されていたが、こ

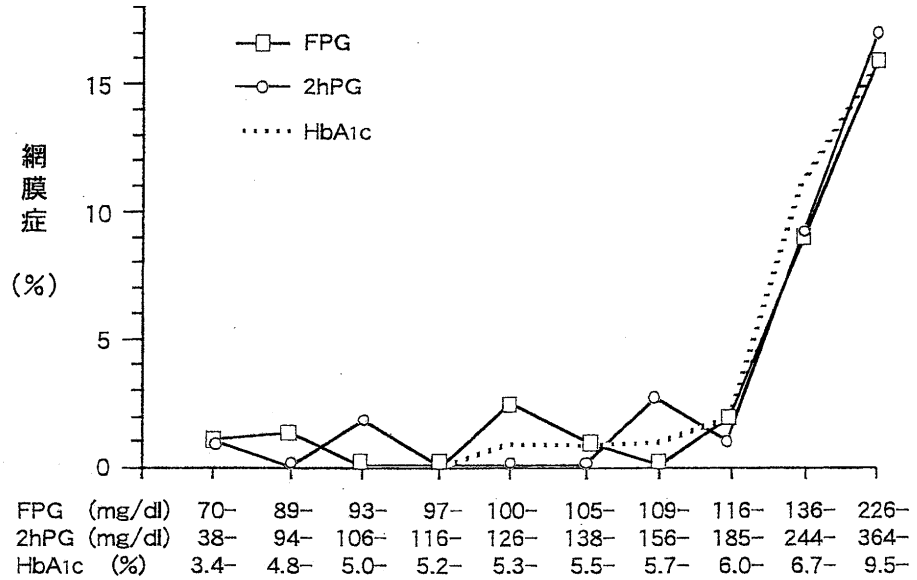


図 6．ピマ・インディアンにみる糖尿病網膜症発症率と空腹時血糖値，糖負荷 2 時間値，HbA_{1c}

の値 200mg/dl と FPG 値 140mg/dl との乖離が議論されていた。これらに関しては、伊藤ら[27]の多数例による横断研究（60 歳未満の 7,454 例）があるが、FPG125mg/dl はほぼ 2 時間値 200mg/dl 前後に対応する、また一方、糖負荷 2 時間値 200mg/dl から FPG 値を見ると 105～144mg/dl とばらつきはあるものの、平均的に 125mg/dl に対応することが明らかにされている。これらの研究成果が JDS の糖尿病診断基準の FPG140mg/dl より 126mg/dl(7mM/L) に引き下げる根拠となった。

(6) JDSの新しい診断基準を中心に[8]

ADA/WHO の診断基準を整理すると表 6 のようになる。第 1 に糖尿病特有の症状に加え、随時の血糖値が 200mg/dl 以上あると糖尿病と診断される。第 2 に 8 時間以上の絶食下での空腹時血糖（FPG）が 126 mg/dl（7.0mM/l）以上あると糖尿病とする。従来の FPG140mg/dl より低値となった点が大きく異なる点である。また、WHO 勧告では 75 g 糖負荷試験を施行した場合、2 時間値が 200mg/dl 以上あると糖尿病としている。ただし、ADA 勧告では医療経済的な問題、診断法の煩雑さに加え糖負荷試験の再現性の問題を考慮し、糖負荷試験を必ずしも推奨していない[6]。この点に関しては FPG のみでの診断率と糖負荷試験を施行しての診断率の相違なども指摘されている。また、ADA, WHO でも HbA1c の有用性は述べてはいるが、測定法の標準化、あるいは地域差などを考慮して診断基準のなかには採用していない。一方、我が国の診断基準は、1996 年に診断基準委員会を発足以来検討が重ねられ、従来の考え方を踏襲するとともに、国際的な整合性を重視して改案された。空腹時血糖値、および 75 g 糖負荷試験 2 時間値の判定基準の基本を表 7 に示した[8]。

糖尿病の診断は慢性の高血糖を確認することが不可欠であるが、JDS 勧告では血糖値が「正常域」と「糖尿病域」とに分けて設定され、従来の正常型、糖尿病型、境界型と『型＝type』という言葉も踏襲されている。正常型は FPG110mg/dl 以下、糖負荷後 2 時間値が 140mg/dl 以下の両者を満たした場合を「正常型」と、FPG126mg/dl 以上、2 時間値 200mg/dl 以上のいずれか一方を満たすもの「糖尿病型」。正常型、糖尿病型のいずれにも属さないものを「境界型」としている（表 7）。

「臨床診断のプロセス」を示すと◆一回のみの検査で、診断基準をこえた場合は糖尿病とせず“糖尿病型”とする。◆一回の検査で FPG が 140mg/dl 未満の場合、2 回目の検査は糖負荷試験を施行することが望ましい。◆糖負荷試験は少なくとも 10 時間以上の絶食の上、施行するなどである。1 回の検査で糖尿病と診断できるのは、◆FPG が 140mg/dl、あるいは糖負荷の 2 時間値が 200mg/dl を大きく越える時、◆FPG、あるいは糖負荷試験 2 時間値が糖尿病域にあり、HbA1c が 6.5%以上ある場合、◆確実に糖尿病網膜症を認める場合としている。

JDS の 1982 年度、1999 年度の報告、1997 年の ADA、1998 年の WHO の診断基準を表 8 に示した。JDS の場合、1）糖尿病型の FPG の値が 140mg/dl から 126mg/dl に下げられた。2）糖負荷後の正常型の 2 時間値が 120mg/dl より 140mg/dl に挙げられた点である。1982 年度の勧告値では正常型は、

表 6．新しい糖尿病の診断基準(ADA;1997 & WHO;1998)

1. 糖尿病の症状（多飲，多尿，体重減少）に加え，随時血糖値が≧200 mg/dl
2. 空腹時血糖値≧126 mg/dl, 空腹時とは 8 時間以上の絶食
3. 75gOGTT における 2 時間後血糖値≧200 mg/dl

明確な高血糖を認めない場合は，後日検査を再施行し基準を確認する。
OGTT のルーチン使用は推奨しない
（WHO：GTT の 2 時間値は重要な指標と推奨）

表 7．空腹時血糖値および75 g 糖負荷試験 2 時間値の判定基準(JDS,1999)

	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	両者をみたすものを正常型とする.	いずれかをみたす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.	

（静脈血漿値，mg/dl，カッコ内は mmol/l）

● 随時血糖値≧200mg/dl（≧11.1mmol/l）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）以上の場合は、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が必要。

表 8．75 g OGTTなどによる診断基準(静脈血漿ブドウ糖値：mg/dl)

		日本糖尿病学会 (1982)	日本糖尿病学会 (1999)	WHO (1980)	ADA(1997) WHO(1998)
糖尿病（型）*	前値	≧140 and/or	≧126 and/or	≧140 and/or	≧126 and/or
	2 時間	≧200	≧200	≧200	≧200
IGT	前値			＜140 and	＜126 and
	2 時間	境界（型）*	境界（型）*	140～199	140～199
IFG	前値	糖尿病型にも正常型にも属さないもの	糖尿病型にも正常型にも属さないもの		110～125 and
	2 時間				〔＜140〕**
正常（型）*	前値	≦110 and	＜110		(NGT) ＜110
	1 時間	≦160 and	and		and
	2 時間	≦120	＜140		＜140

*：日本糖尿病学会（1982，1999）の勧告のみ
**：〔 〕は WHO（Diabetic Med. 15：539, 1998）のみに記載されている
IGT：Impaired glucose tolerance，IFG：Impaired fasting glucose，NGT：Normal glucose tolenance

FPG110mg/dl 以下、1時間値 160mg/dl 以下、2時間値 120mg/dl の総てを満たすものとされていたが、この正常型からは殆ど糖尿病の発症はないことに加え、従来の WHO 基準での“IGT”の値より低値であり、検診などでの境界型の頻度が高くなるとの批判が少なくなかったことによる。糖負荷1時間値は、国際的な整合性を鑑み削除されたが、糖負荷試験施行の意義とともに、1時間値が 180mg/dl を越える例や insulinogenic index が 0.4 以下を示す例からは糖尿病型への進展率の高いことが銘記されている。

(7) 異常空腹時血糖(IFG)と境界型糖尿病(IGT)[6-8]

ADA では糖負荷試験を必ずしも推奨していないことが考慮され、『IFG』(impaired fasting glucose; WHO は impaired fasting glycemia と表現している; 110–125mg/d) という新しいカテゴリーが設けられた。これらの値は◆糖負荷に対してインスリン分泌に抑制がかかり始める値であること。◆糖負荷をを行わないと糖尿病かどうかの判断が難しいこと。◆細小血管症のみならず、虚血性心疾患などの大血管症、即ち動脈硬化の発症と関連してくる値であることなどを指摘している。また、ADA は 45 歳以上の無症候性、非糖尿病であってもハイリスク群に於いては定期的な FPG のチェクの必要性を述べている（表9）。一方、JDS の勧告では『境界型』の概念としては、1）糖負荷にて正常型にも糖尿病型にも属さないもの、2）糖尿病の発症過程、糖尿病が改善した状態、インスリン抵抗性症候群、あるいは健常者がストレスなどによって一時的に耐糖能悪化を来たすなど不均一な状態であることを銘記している。更に3）重要な点は、糖尿病に特有な合併症をきたすことはないが、糖尿病の発症、あるいは動脈硬化のリスクを有する率は高いことである。JDS でも ADA/WHO の考えと同様に“Syndrome X”、あるいは“インスリン抵抗性症候群”との関連性にも触れられている[30,31]。いづれにせよ、JDS の“境界型”は ADA の「IFG」, WHO の「IGT」をあわせたものに一致する。

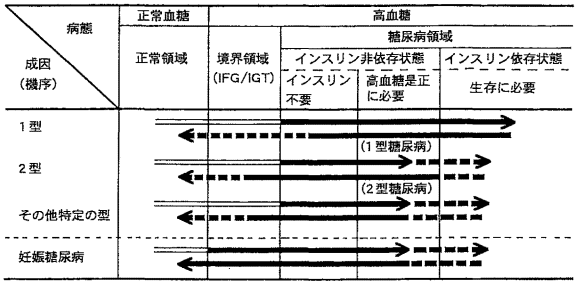
(8) 新しい病期分類について[8]

従来より糖尿病には発症以前より時間軸ともいえる自然経過が存在し（前糖尿病状態）、古くは“pre-diabetes”、“latent Chemical diabetes”、あるいは“Chemical diabetes”などと呼称されていたが、ADA, WHO, JDS ともに新しい勧告のなかで糖尿病の成因分類に加え、病期 (staging process)、あるいは病態の異なる次元での分類が明確化された（図7）。縦軸は成因的分類としての1型、2型、other specific type、妊娠糖尿病であり、横軸には、IGF, IGT を含めた糖代謝異常の程度、インスリン作用不足の程度を示している。糖尿病の病態は“dynamic”に、あるいは“reversible”に変化し得るとの考えが基本となっている。JDS の新しい考え方の要点は、糖尿病とは代謝異常の程度が慢性合併症が出現する危険な段階に至ったものとして捕らえられ、同じ遺伝的素因を有した固体のなかで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な時期、高血糖の是正のためインスリンが必要な時期 (insulin requiring for control)、更にケトージス予防、生命維持のためインスリンが必須である時期 (insulin requiring for survival) の3段階に区別している。インスリン注射の施行が比較的容易になりインスリン注射が必要とはいかなる時期なのか、生命の維持とはいかなる時期なのかを厳密に決め難い点も存在する。また、JDS の病期分類では糖尿病の病態を表す言葉としての「IDDM」、あるいは「NIDDM」という用語は残されている。したがって、2型糖尿病であっても図7の破線で示されたように、稀ではあるが生命維持維持のた

表9．無症候性・未診断患者の糖尿病テスト基準

1. 45歳以上には全員に糖尿病の検査をする。結果が正常なら，以後3年毎に検査を 繰り返す
2. 45歳未満であっても頻回の検査が必要
   - ●肥満者（理想体重の≧120%、BMI ≧27kg/m²
   - ●第一等親族に糖尿病あり
   - ●ハイリスク民族
   - ●巨大児の分娩経験
   - ●高血圧症（≧140/90mmHg）
   - ●HDL コレステロール値≦35mg/dl または中性脂肪≧250mg/dl
   - ●以前のテストで IGT または IFG と診断

容易さ，患者の容認度，低コストから OGTT より FPG を優先する



● 右向きの矢印は糖代謝異常の悪化（糖尿病の発症を含む）。
● 矢印の線のうち、━━▶ の部分は、糖尿病に至った状態。
● 左向きの矢印は糖代謝異常の改善。矢印の線のうち、◀- - -，- - -▶ はまれな事象。
● 糖尿病領域のうち、インスリン非依存状態は従来の”NIDDM”、インスリン依存状態は従来の”IDDM”に当たる。

図7．糖尿病の病型と病期の2次元表示(JDS, 1999)

めにはインスリン注射を要する時期もある一方、逆方向の矢印で示される如く、種々の治療や介入によって可逆的に変化し得ることを示している（但し ADA/WHO の病期分類では逆方向の矢印は示していない)。著者ら[11]も stress events を契機にケトージスで発症し、一時期インスリン強化療法を行い、その後インスリン療法から離脱しえた症例を少なからず経験している。これらの病態・病期に対する考えは基本的に ADA/WHO も類似しているが、それらの決定に於けるの WHO, JDS の考えの維経については、金沢の論文[32]や垂井ら[33]の座談に興味深く述べられている。

糖尿病の病因と病態生理について述べ、新しく提案された日本糖尿病学会 (JDS) の病型分類と診断基準の考えの背景を紹介した。かかる新しい考えが一般臨床のなかで生かされ、個々の患者の治療に適応され (stages of diabetes management)、定着するためには、更に多くの労力と時間が必要であろう。

追記：福岡糖尿病養療指導士 (CDE) 講習会の講義に加筆した。

文　献

1）佐々木　陽：本邦における糖尿病有病率の動向と国際比較、日本臨床、57(3):492 - 495、1999.

2）「糖尿病」編集委員会：糖尿病実態調査の概要（速報分)、糖尿病、41：325 - 331、1998.

3）糖尿病・糖尿病ケアの経済学、IDF/WHO 糖尿病健康経済研究班報告書、Gruber, W. ら (編集)、馬場茂明、大里修一訳、医歯薬出版、1998.

4）小坂樹徳、赤沼安夫、後藤由夫、羽倉綾子、平田幸正、川手亮三、葛谷　健、三村悟郎、中山秀隆、坂本信夫、繁田幸男他：糖尿病の診断に関する委員会報告、糖尿病、25：859 - 866, 1982.

5）World Health Organization：Diabetes Mellitus：Report of a WHO Study Group. Generva, World Health Organization, (Tech. Rep. Ser., No. 727)、1985.

6）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.

7）Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO Consultation (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. Diabetic Med., 15:539 - 553, 1998.

8）糖尿病診断基準検討委員会（委員長：葛谷　健）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, 1999.

9）Banerzji, M. and Lebovitz, H.: Insulin sensitive and insulin resistant in IDDM. Diabetes, 38: 784 - 792, 1989.

10）Katakura, M., Aizawa, T., Naka, M., Funase, Y., Komatsu, M., Yoshizawa, K. and Hashizume, K.: Long-term prognosis of islet cell antibody, negative ketosis-onset diabetes with subsequent non-insulin dependency. Diabetes Care, 22:1584 - 1586, 1999.

11）佐々木　悠、二宮　寛、加来良夫、熊谷秋三：Stress events を契機に発症する Atypical Ketosis- onset NIDDM の存在、内分泌・糖尿病科、7:272 - 274、1998.

12）Atkins, MA. and Maclaren, NK: The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. N.Engl.J.Med., 331:1428 - 1436, 1994.

13）Kobayashi, T.: Subtype of insulin - dependent diabetes mellitus (IDDM) in Japan: slowly progressive IDDM: the clinical chracteristicics and pathogenesis of the syndrome. Diabetes Res Clin Pract., 24(Suppl.): S95 - S99, 1994.

14）Zimmet, PZ., Tumoi, T., Mackay, IR., et al: Latent autoimmune diabetes melltus in adults (LADA) - the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. Diabetic Med., 11:299 - 303, 1994.

15）DeFronzo, RA: Pathogeneisi of type 2 diabetes. Metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Reviews, 5:177 - 269, 1998.

16）小坂樹徳：糖尿病におけるインスリン初期反応、Diabetes Frontier, 6: 7 - 22, 1998.

17）Cahill, GF. Jr.: Beta-cell deficiency, insulin resistance. N. Engl. J. Med., 318:1268 - 1270, 1988.

18）Lillija, S., Mott、DM., Spraul, M., Ferraro,

R., Foley, J.M., Ravussin, E., Knowler WC., Bennett, PH., and Bogardus, C.: Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precusors of non-insulin-depentent diabetes mellitus; Prospective studies of Pima Indians. N. Engl. J. Med., 329:1988 - 1992, 1993.

19) Shepherd, PR., and Kahn, BB.: Glucose transporters and insulin action; Implication for insulin resistance and diabetes mellitus. N. Engl. J. Med., 341;248 - 257, 1999.

20) Malaisse WJ: Metabolic signaling of insulin secretion. Diabetes Reviews, 4:145 - 159, 1996.

21) Taylor, SI: Decostructioning Type 2 diabetes, Cell, 97:9 - 12, 1999.

22) Yki-Jarvinen, H.: Glucose toxicity. Endocrine Rev., 13: 415 - 431, 1992.

23) Leahy, JL.: Impaired β - cell function with chronic hyperglycemia: " overworkrd β - cell" hypotheis. Diabetes Reviews, 4:298 - 319, 1996.

24) 金沢康徳：<Special Article> 糖尿病とはなにか ― 米国糖尿病学会、日本糖尿病学会、WHOの診断基準、内科、82:804 - 811、1998.

25) Bennett, PH, Rushforth, NB., Miller, M and LeComte, PM.: Epidemiologic studies of diabetes in the Pima Indians. Recent Prog. Horm. Res., 32:333 - 376, 1976.

26) Knowler, WC., Saad, MF., Pettitt, DJ, Nelson, RG., and Bennett, PH.: Determinants of diabetes mellitus in the Pima Indians. Diabetes Care, 16:216 - 227, 1993.

27) McCance, DR., Hanson RL., Charles, MA., Jacobsson, LTH., Pettitt, DJ., Bennett, PH. and Knowler, WC: Comparoson of tests for glicated hemogrobin and fasting and two hour plasma glucose concentration as diagnostic methods for diabetes. Brit. Med. J., 308:1323 - 1329, 1994.

28) Neel, JV.: Diabete Mellitus: A "Thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? Am. J. Hum. Genet., 14:353 - 362, 1962.

29) 伊藤千賀子：ADA, WHO 糖尿病診断基準、FPG ≧126mg/dl の適否、糖尿病学、1999、診断と治療社（東京）P.86 - 96.

30) 佐々木 悠、熊谷秋三、桧垣靖樹：インスリン抵抗性と代謝性症候群X (Metabolic Syndrome X) について、健康科学、16:1 - 16、1994.

31) Davidson, MB.: Clinical implication of insulin resistance syndrome. Am. J. Med., 99: 420 - 426, 1995.

32) 金沢康徳：糖尿病の病型分類と診断基準 ― WHO 専門委員会報告を中心に ― 糖尿病学、1999, 診断と治療社（東京）、1999、P.13 - 25.

33) 豊田隆謙、垂井清一郎、葛谷 健: 座談会"糖尿病分類と診断基準の新しい動向"、Diabetes Journal, 26: 30 - 42, 1998.

34) Dagogo-Jack S. and Santiago, JV.: Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. Arch, Int. Med., 157: 1802 - 1817, 1997.

35) Mahler, RJ. and Adler, ML.: Clinical reviews 102, Type 2 diabetes mellitus: Update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. J. Clin. Endocrionol. Metab., 84: 1165 - 1171, 1999.

36) DeFronzo, RA.: Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., 131:281 - 303, 1999.