

内分泌疾患の維持・管理 ⑨

内分泌疾患の検査と評価法 (2)

～糖尿病に関連した 検査・診断とモニタリング～

竹内和義

(たけうち動物病院, 日本臨床獣医学フォーラム)



はじめに

糖尿病の診断は持続的な高血糖の証明と、膵臓の内分泌機能の低下または欠如を証明することであり、糖尿病と診断すること自体は副腎や甲状腺疾患のように複雑ではない。むしろ糖尿病は、糖尿病の診断より診断後のモニタリングや維持・管理が重要で、初期導入ではまずインスリンの維持用量を決定しなければならず、維持療法に移行後はインスリンの用量の再評価を他の内分泌疾患より頻繁に実施する必要があるため、これらに対する様々なモニタリング手法が駆使される(表1)。

血液検査

1. 空腹時血糖値

糖尿病が疑われる場合の最も簡単な指標は、持続的な空腹時の高血糖値である。血糖値は食後および空腹時などで大きく変動するため、糖尿病の診断は最低8時間以上の絶食後の空腹時血糖値を基準とし、空腹時血糖値の上昇が継続的に認められる場合に糖尿病と診断できる。しかし血糖値単独で糖尿病の診断を行うことは一般的でなく、尿糖または尿ケトン体の証明(必須ではない)、および特徴的な臨床症状(多飲・多尿, 多食, 体重減少)をもとに総合評価する必要がある。猫の場合は、ストレスによって血糖値が簡単に200mg/dL以上に上昇するので、特に注意が必要である。

空腹時血糖値の基準参考値

	単位	犬	猫
血糖値	mg/dL	63~110	47~151

from Current Veterinary Therapy XIII p1213

2. フルクトサミン

フルクトサミン値は、過去1~2週間の血糖値に比例して変動する。血糖値は食事や運動の影響による日内変動が激しいため、任意のタイミングで単独に測定しても診断的意義は低い。フルクトサミンは過去の一定期間の血糖値レベルを推測できる非常に便利な指標である(表2)。しかし、治療開始後のモニタリングとして利用する場合は注意が必要で、血糖値の平均値の指標であるため、低血糖や高血糖の存在を確認することはできない。

3. 糖化ヘモグロビン

ヘモグロビンA1c(HbA1c)は過去1~2カ月の平均的な血糖値を反映するためヒトの糖尿病の診断や経過観察に広く用いられているが、カチオン交換高速液体クロマトグラフィー法を原理とした方法では、ヘモグロビンの構造が異なるヒト以外の動物種では利用できないため、小動物臨床では一般的に利用されていなかった。しかし、アフィニティークロマトグラフィー法によって測定することで、動物でも糖化ヘモグロビンGHb(%)として測定することが可能で(表3)、この方法によるGHb(%)はHgA1c(%)と高い相関性を示すため、アイデックスラボラトリーズ(株)

表1 併発症を伴わない犬と猫の糖尿病における臨床病理学的異常所見

CBC
一般的には正常 好中球性の白血球増多症(肺炎または感染症がある場合)
血液化学パネル
高血糖 高コレステロール血症 高トリグリセリド血症(脂血症) ALTの上昇(一般的に<500 IU/L) ALKPの上昇(一般的に<500 IU/L)
尿検査
尿比重は一般的に>1.025 尿糖 様々なレベルのケトン尿 蛋白尿 細菌尿
補助的検査
高リパーゼ血症(肺炎併発時) 高アミラーゼ血症(肺炎併発時) 血清TLIは通常正常 低下は膵外分泌機能不全 上昇は急性膵炎 正常から上昇は慢性膵炎 様々なレベルの血清基礎インスリン濃度 IDDM: 低値または正常 NIDDM: 低値, 正常または上昇 インスリン抵抗性: 低値, 正常または上昇

が最近この検査サービスを開始した(表4 / 2006年3月現在)。今後は長期のコントロール指標として有用な検査になる可能性が高い。

4. 連続血糖曲線

犬の糖尿病治療の最終目標は持続性高血糖に起因する臨床症状の緩和と医原性(インスリン注射による)低血糖の防止である。倦怠感, 体重減少, 食欲不振, 尿ケトン体, 多飲(24時間の飲水量が70mL/kg/day以上)などの不良コントロールを示唆する臨床症状が認められた場合は, インスリンの投与量の再評価(調節)が必要となる。連続血糖曲線を利用すると, 経験と匙加減のみによるインスリン用量の調節とは異なり, 血糖曲線の変動パターンを基準とした明確な指標によってインスリンの投与量を調節することが可能となる。

表2 糖尿病治療に対するフルクトサミン値の評価(犬および猫)

コントロール状況	μmol/L
基準正常値	225~365
非常に良好なコントロール	300~400
良好なコントロール	400~450
まずまずのコントロール	450~500
不良なコントロール	>500
長期の低血糖	<300

from Textbook of Veterinary Internal Medicine 6th ED p1582

※検査に影響を及ぼす因子(主に低下)

低蛋白血症, 低アルブミン血症, 高脂血症, 尿毒症, 室温保存

表3 糖尿病治療に対する糖化ヘモグロビン値の評価(犬および猫)

コントロール状況	%	
	犬	猫
基準正常値	1.7~4.9	0.9~2.8
非常に良好なコントロール	4~5	1~2.5
良好なコントロール	5~6	2~2.5
まずまずのコントロール	6~7	2.5~3
不良なコントロール	>7	>3
長期の低血糖	<4	<1

from Canine & Feline Endocrinology & Reproduction 3rd ED p511& p564

※検査に影響を及ぼす因子(低下)

貧血(PCV<35%), 室温保存, 冷蔵保存7日以上

連続血糖曲線の概要

まず朝のインスリン注射直前に血糖値を測定し, その後夜の注射まで2時間ごとに血糖値を測定する。一般に午前8時(朝の注射前)から午後8時(夜の注射前)までとする。この検査は継続的な採血を必要とするため, 日帰り入院の形で実施する。検査当日の食事のパターンは通常自宅で投与しているパターンに近いほど望ましい。これら7回の血糖値をもとに血糖曲線をグラフ化する(図1)。

ストレス性の要因を排除するため, 自宅で朝食と注射を済ませてから動物病院に来院してもらうこともある。猫では特にこのパターンが推奨される。また簡易血糖測定キット(図2)を利用して, 血糖曲線をすべて自宅で測定することも可能で, 特に入院に対してストレスの強い動物(主に猫)で考慮される場合がある。院内で実施する場合においても, 猫の場合は耳介辺縁部を専用ランセットによって穿刺することで得られる微量採血を利用した, 簡易血糖測定

表4 アイデックスラボラトリーズ内分泌学的検査

検査項目	検体量	保存	所要日数	会員料金	検査方法	基準参考値		単位
						犬	猫	
フルクトサミン	血清0.5mL	冷・凍	2～4	800	比色法	225～365	190～365	μmol/L
糖化ヘモグロビン (HbA1C)	全血0.5mL (EDTA)	常・冷・凍	1～2	1,000	HPLC法	1.7～4.9	0.9～2.8	%

※抗凝固剤入り(EDTA)の全血で、採血後はなるべく速やかに提出。採血日から室温で2～3日は安定、冷蔵で1週間安定

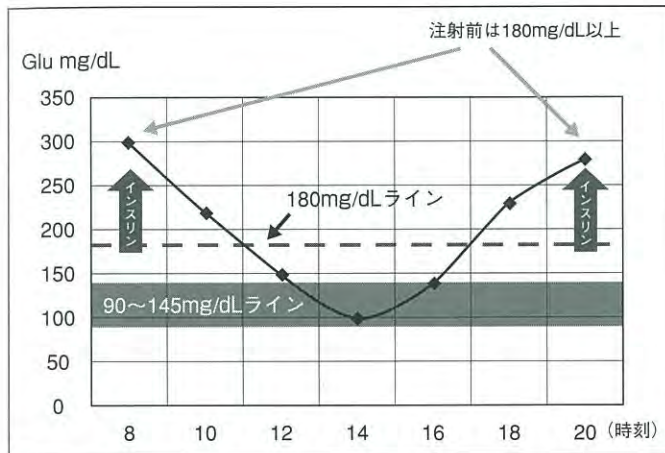


図1 理想的血糖曲線
 ※理想的血糖曲線で
 ・最低レベルが 90～145mg/dL
 ・注射直前が 180mg/dL

キットを利用することで、ストレスや採血量を最小限に抑えることが可能となる。

耳介にランセットを穿刺するときは、お湯で温めたガーゼを穿刺部に 15～30 秒あてがい血行をよくしてから、耳介表面にワセリンを薄く塗布しておく、血液が分散しないで上手に採血できる(図3～8)。

例えば、NPH を 1 日 2 回注射している犬では以下のような手順で行う。

- 朝 8 時の注射前に 1 回目の血糖測定
- 朝食を給餌
- 10 時, 12 時, 14 時, 16 時, 18 時の血糖を測定(一般に猫は 3 時間ごとでよい)
- 20 時に最後の採血を行う
- 食事の量・質・時間は、普段の自宅でのパターンとする

犬の連続血糖曲線のポイントと評価法

連続血糖曲線の評価で最も重要なポイントは曲線内での最低血糖値である。なぜなら糖尿病コントロールの最大の



図2 簡易血糖値測定キット(G-meter / アークレイ (株))

目標は「医原性低血糖」をいかに防止して適切なコントロールを維持するかに集約されるためである。また、もっとも一般的な 1 日 2 回注射法において、2 回目の注射時に前回のインスリン作用が残っているかを判断するために、夕食直前の血糖値が 180mg/dL 以下になっているか確認することが次に重要なポイントになる。

- もし最低値が 55mg/dL 以下または低血糖の症状を示す場合は、インスリン用量を 50% 減量する
- もし最低値が 55～90mg/dL の間にあるか、注射前の血糖値が 180mg/dL 以下の場合はインスリン用量を 20% (最小目盛り以下の端数は切り捨て) 減量する
- もし夜の注射前の血糖値が 90mg/dL 以下の場合は、夜のインスリン注射は中止し、食事は通常通り与える。インスリン投与量は 20% 減量(端数切り捨て)するが、新用量は翌朝から開始すること。夜の血糖値が 55mg/dL 以下の場合は投与量を 50% 減量する
- もし最低値が 90～145mg/dL の間にあり、朝と夜の注射前の血糖値が 180mg/dL 以上の場合は、理想的なコン



図3 耳介内側穿刺部周囲を温湯に浸したガーゼなどで温めて血行をよくする



図4 穿刺部に薄くワセリンを塗布する



図5 ランセットで穿刺する



図6 穿刺部を圧迫して小血液球をつくる



図7 小血液球をセンサーに吸引させる



図8 測定結果が表示される

コントロールができていていることを示しているのです、インスリン用量を変更させる必要はない

- もし最低値が、145mg/dLより高く、注射前の血糖値が180mg/dL以上の場合は、インスリン用量を20%増量する(端数切り捨て)
- 犬に倦怠感がなく、体重が安定していて、ケトン尿症もなく、飲水量も缶フードで1日50mL/kg以下、ドライフードで1日100mL/kg以下の状態で、血糖曲線によっ

てインスリン投与量を増量または減量する必要が示された場合は、総インスリン投与量に関係なく1単位だけ増減する

- もし非常に高値の血糖測定値(例：550mg/dL以上)がインスリン投与中の犬に認められたら、インスリン抵抗性の可能性または、肝臓での糖新生の増加要因を考慮する必要がある
- 連続的血糖曲線によるインスリン投与量の変更などは、

常に病歴，身体検査所見，体重の増減などとの関連性を評価してから最終判定を行うべきである。もし少しでも血糖曲線の判断に疑問が生じたら，警戒しすぎるくらいの方が安全なため，インスリン用量は減量すべきである

参考文献

Linda Fleeman, Nestlé-Purina PetCare Lecture in Small Animal Nutrition, Center for Companion Animal Health 2003, School of Veterinary Science, The University of Queensland.

竹内和義，犬の糖尿病のモニタリングと血糖曲線の評価法，CAP March 2005.

猫の血糖曲線評価のポイントと評価法

猫の場合は，糖尿病と診断されてもすべての症例が犬のように永久的なインスリン依存性糖尿病 (IDDM) ではないことを念頭に置いて治療管理，モニタリングをする必要がある。近年多用されているインスリングルルギン (ランタス/アベンティスファーマ(株)) で初期コントロールを適切に実施すると，最低血糖値は

- インスリンが十分血糖値を低下させる作用があるとすれば，最低血糖値は 100 ~ 125mg/dL の間にあることが理想的である
- もし最低血糖値が，150mg/dL 以上である場合は，インスリン用量は増量させる必要がある
- もし最低血糖値が 80mg/dL 以下である場合は，インスリン用量は減量させる必要がある

インスリン用量を減量する場合

- 現状が < 1.0U/kg/1 回の注射 (許容レベルのインスリン用量) では，10 ~ 25 % 減量する
- 現状が ≥ 1.5U/kg/1 回の注射 (高用量のインスリン用量) では，初期の調節用量 (一般に 0.25U/kg, 1日2回) に戻って調節しなおす必要がある
- インスリン用量を再調節した場合は，7 ~ 14 日後に必ず再評価のための検査を実施する

インスリン作用の持続性

- 最低血糖値が 80mg/dL 以上ならインスリン作用持続性の評価が可能である
- インスリンのおおよその持続時間は，インスリン注射時から最低血糖を過ぎて 250mg/dL に達するまでと規定する

- 猫は，インスリンの持続時間が 10 時間未満であると糖尿病の臨床症状を発現する
- 1日2回注射法でインスリン持続時間が 14 時間以上であると，低血糖症やソモギ効果を発現する
- インスリン持続時間が短すぎたり，長すぎたりする場合は，インスリンの注射回数やインスリンの種類を変更する必要がある
- インスリンの種類を変更した場合は，用量も同時に変更が必要になることが多い

参考文献

Feldman & Nelson, Canine and Feline Endocrinology & Reproduction 3rd ED p565-567.

5. インスリン (血清インスリン濃度)

糖尿病の診断

血清インスリン濃度の測定は一般に RIA 法によって行われ，動物種ごとに検定された検査法で検査する必要がある。幸運なことに，ヒトのインスリンと犬のインスリンのアミノ酸配列は近似しているため，犬の血清インスリン濃度はヒトのコマーシャルラボで検査可能である。反対に猫のインスリン濃度は日本では商業的に測定できない。

犬の糖尿病の診断における血清基礎インスリン濃度測定は，検査費用が高価な割に意義はあまり高くない。唯一意義が認められるのは，インスリン抵抗性(因子)に起因した二次性糖尿病の確認である。二次性糖尿病で最も一般的な例としては，雌犬の発情期における一過性・二次性糖尿病である。犬の糖尿病はほとんどが IDDM なので，糖尿病のスクリーニング検査に応用されることはあまりない。

血清インスリン濃度の評価例

- 初めて糖尿病と診断された犬で，内因性インスリン濃度が上昇(例：> 18μU/mL)している場合は，インスリン抵抗性因子に起因する二次性糖尿病を示唆する。
- 高血糖に対するインスリン分泌抑制反応の影響で，内因性のインスリン分泌能がどの程度残存しているかを評価することはできない
- 高インスリン濃度では，機能性β細胞が残存していることを確認できるが，低インスリン濃度(例：< 12μU/mL)でも，機能性β細胞が残存していないと断定することはできない

表5 インスリノーマの診断
修正インスリングルコース比(AIGR)

計算式

$$\text{AIGR} = \frac{\text{血清インスリン(mLU/L)} \times 100}{\text{血糖値(mg/dL)} - 30}$$

AIGR	判定
>30	インスリノーマを示唆する
19~30	インスリノーマの可能性あり
<30	インスリノーマを否定

表6 インスリノーマに由来する低血糖を疑う場合の血清基礎インスリン濃度での判定区分

血清インスリン濃度	インスリノーマの可能性
>20 μU/mL	高い
10~20 μU/mL	可能性あり
5~10 μU/mL	低い
<5 μU/mL	除外できる

from Canine and Feline Endocrinology and Reproduction. Feldman et al 2004.

6. インスリン分泌性β細胞腫瘍を疑う場合の血清基礎インスリン濃度

糖尿病の診断やモニタリングに関しては血清インスリン濃度の測定意義はあまり高くないが、インスリン分泌性β細胞性腫瘍(インスリノーマ)を疑う低血糖症に対する診断的意義は高い。一般に、血糖値と組み合わせた修正インスリン：グルコース比の算出による診断法が有名で診断精度が高いとされているが、犬の場合肝腫瘍や敗血症などインスリノーマ以外の疾患で上昇することがあるため、ヒトほど特異性が高い検査とはいえない(表5)。このため最近では、絶対血清インスリン濃度を低血糖時に測定し、その他の病歴、身体検査所見、臨床病理学的所見と総合して判断することが推奨されている(表6)。

尿検査

1. 尿糖

- 尿糖(およびケトン尿)の証明は糖尿病の診断において重要な要素である
- 持続性の尿糖は細菌尿や蛋白尿を併発することも多い
- 尿糖の例外としては、ファンコニー症候群(腎尿細管における水・ナトリウム・カリウム・グルコース・リン酸・炭酸水素ナトリウム・アミノ酸の輸送障害)がある。遺伝的にバセンジーに多く認められ、後天性では、尿細

管毒性物質(アミノグリコシド系抗生物質など)によって起こる

- 尿糖を基準にしてインスリン用量の変更は行ってはならない(ソモギ効果などにより、持続性尿糖すべてがインスリン用量不足とは限らないため)

2. 尿ケトン

- 良好にコントロールされている犬では、尿糖は認められるがケトン尿は伴わない
- 比較的健康的な糖尿病では、微量のケトン尿を伴うこともしばしばある
- 多量のケトン尿が認められかつ全身性の臨床症状を伴う場合は糖尿病性ケトアシドーシスと考え適切な治療が必要になる
- 血清・血漿を尿試験紙に滴下するとかなり高い相関性でケトン体の増加を推定することができる。尿検査が困難な状況で代用することが可能である(あくまでも代用)

3. 尿比重

- 屈折計で測定した場合、尿糖が試験紙で4+(または2%)の場合、尿比重は0.008~0.010上昇する
- 多飲・多尿があっても、未治療の糖尿病では一般に高尿糖によって尿比重は1.025~1.035の間にあることが多い