北播磨地域連携糖尿病マニュアル

西脇市立西脇病院　内科　来住　稔

高齢化率の高い当地域に適したマニュアルを作成しました。図表とともにご参照ください。このマニュアルは基本的に日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイドや米国糖尿病学会(ADA)の推奨をもとに、より当地域に適したように少し改良しています。通常診療される2型糖尿病に焦点を当て、特に患者数が多い高齢者糖尿病を重視して記載しています。

糖尿病の本来の治療は血糖を下げることだけではなく、合併症の予防及びQOLの維持・向上です。本マニュアルでは「何のために血糖を下げるのか」をまず考え、その目的に応じた実践的な対応を重視し記載しております。この方が先生方の実臨床に近いと考えこのような対応としました。

なるべく客観的なエビデンスや事実をもとに作成していますが、著者の意見もかなり入っています。今後も改訂していきますのでぜひ様々なご意見など頂ければ幸いです。

目次

1. 診断 …… 3

① 糖尿病の診断基準 …… 3

② 2型糖尿病らしい患者 …… 3

③ 2型糖尿病らしくない患者 …… 4

2. 初診時の対応 …… 4

① 初診時に検査する項目 …… 4

② 緊急で紹介した方がよい条件 …… 4

③ 境界型に対する介入 …… 6

3. 治療：食事療法・運動療法 …… 6

① 食事療法 …… 6

② エネルギー摂取量 …… 7

③ 運動療法 …… 8

4. 治療：薬物治療 …… 9

① 薬物治療の原則 …… 9

② それぞれの薬剤の注意事項 …… 14

5. 合併症管理 19

① 腎症予防 19

② 網膜症予防 20

③ 神経障害予防 20

④ 大血管予防 21

⑤ 肥満症の治療 21

⑥ その他 21

6. 療養支援 22

① スティグマとアドボカシー 22

② Problem solving から solution building へ 23

③ 変化ステージモデル 23

④ 動機付け面接 24

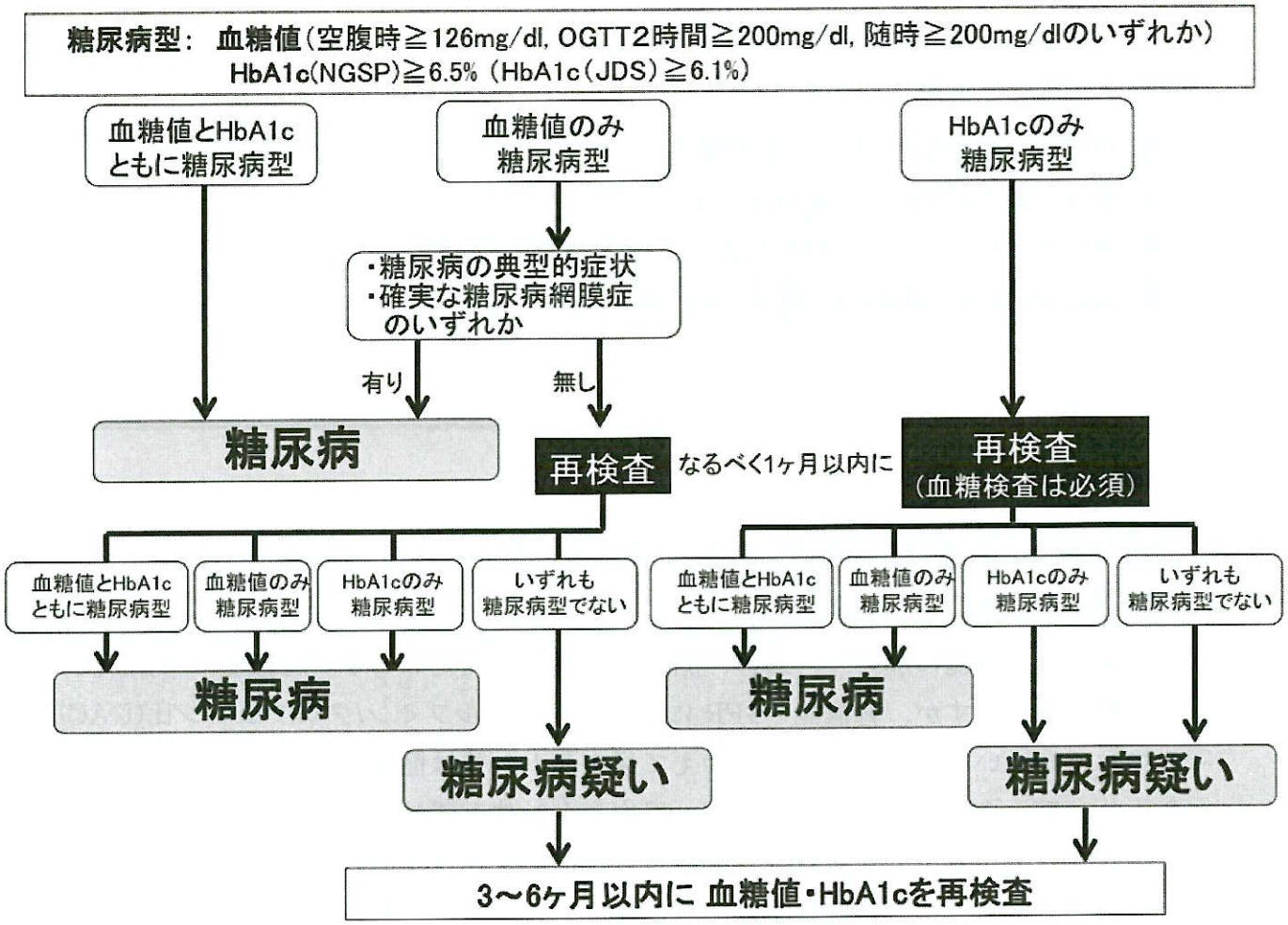
7. 専門医に相談するタイミング 26

① 緊急で紹介した方がよい 26

② 精査が望ましい 26

③ 腎症の増悪予防 27

① 糖尿病の診断基準



糖尿病の診断は図に示すような形で行います。この図は煩雑なのでごく簡単にまとめると

- **糖尿病型の血糖値(空腹時 126 mg/dl もしくは随時 200mg/dl 以上)と HbA1c 6.5% 以上をともに満たす**
- **2 回以上の検査がいずれも糖尿病型の血糖値である**
- **糖尿病型の血糖値でありかつ典型的な症状(口渇、多飲、多尿)か網膜症を認める**

このどれかの場合糖尿病と診断します。また、このフローチャートではすべて「糖尿病」もしくは「糖尿病疑い」と判断されます。つまり、ひと度糖尿病型であった場合糖尿病と診断されなかったとしても 3～6 ヶ月後に再検査を勧めており患者にそのように説明する必要があります。

② 2 型糖尿病らしい患者

2 型糖尿病は糖尿病の大多数を占めますがあくまでも除外診断ですので、他の糖尿病でないことを判断するのが大切です。ただし、2 型糖尿病らしい患者像というのがあり一般的に 2 型糖尿病は以下に示すような特徴を持っています。

- **数年かけて徐々に HbA1c が上昇してきている**

- **発症初期は肥満傾向にある(少なくとも人生において肥満傾向にある時期があった)**
- **2 型糖尿病の家族歴がそれなりにある**

③ 2 型糖尿病らしくない患者

逆に以下のような傾向がある場合 2 型糖尿病ではない可能性が上がりますので一度専門機関で評価した方がよいと考えます。

- **抗 GAD 抗体などの自己抗体が陽性**
- **肥満を伴わずやせてきて糖尿病になった**
- **若年で発症した、また家族が皆若くして糖尿病になっている**
- **急に HbA1c が増悪した、体重が急に減ってきた**

2. 初診時の対応

① 初診時に検査する項目

- **HbA1c, 血糖, 血算, 脂質, 肝機能, 腎機能, 尿中アルブミン/クレアチニン比**
- **尿中ケトン体, (抗 GAD 抗体)**

初診時には血糖に加えて、血算、脂質、肝機能を測定します。腎機能は薬剤投与を考慮する際に必要ですが、腎機能 eGFR に加えて尿中アルブミン/クレアチニン比(UACR)も測っておくとよいでしょう。それに加えて尿中ケトン体は簡単に測定できますので測定してもよいと思います。後に述べますが、尿中ケトン体が陽性であることは一般的に細胞で問題が起こっていることを意味し、緊急対応が必要かどうかの判断の一つになります。これに加えて、可能であれば初診時に一度だけ抗 GAD 抗体を測定しておくと 1 型糖尿病の見逃しがかなり減ります。1 型糖尿病は基本急に痩せてきて発症し 2 型糖尿病とは異なった病歴をたどることが多いですが、緩徐発症 1 型糖尿病(SPIDDM)は緩徐に発症し 2 型糖尿病と区別がつきにくいことがあります。SPIDDM はそう頻度が多いわけではありませんが、初診時に 1 型糖尿病の疑いとして 1 度だけ測ることは保険請求上可能で抗 GAD 抗体は基本時間とともに低下しますので、他施設も含め最初に 1 度だけ測定されておればよほどの病態変化がなければその後測定する必要はありません。

② 緊急で紹介した方がよい条件

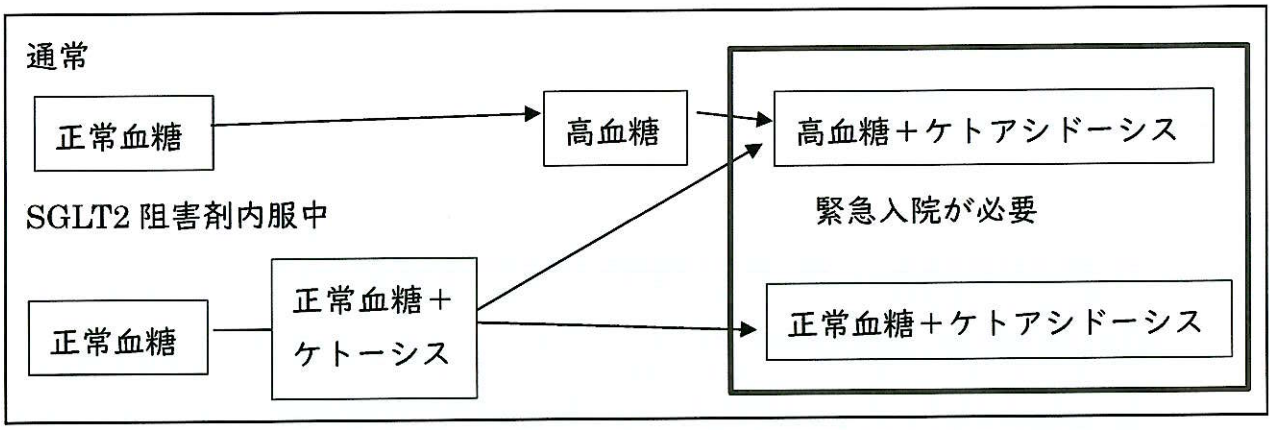
- **尿中ケトン体陽性(※)**
- **脱水・意識障害など全身状態が悪い**
- **経口摂取できない**
- **感染症など急性合併症がある**

病院として入院を前提として緊急で患者さんのご紹介をいただきたい項目として上記をあげますが、この基準に当てはまる場合放置すると生命の危機が生じる恐れがあるためです。少し厳しい言い方になりますが患者さんには「生命の危機を防ぐために入院が必

要です」と話をしています。

細胞は主に糖を利用しますが、利用できないときに脂肪酸が分解されエネルギー源として用いられます。この際ケトン体が産生されるので、簡単に言うとケトン体が検出されるということは細胞が糖をうまく利用できていないことを意味します。ケトン体が検出されること自体が即座に問題というわけではありませんが、**高血糖にも関わらずケトン体が検出される**ということは、インスリンがうまく働かないことによって血管内の血糖を細胞へ取り込めないため細胞が他の方法で栄養を確保していることを意味します。このため緊急の対応が必要であると考えられます。

一方、SGLT2 阻害剤を内服している患者さんでは全身状態に問題なくても持続的に尿中ケトン体陽性となる患者さんがいます。ケトン体が産生される事自体が直ちに問題というわけではなく、生体が処理できない量のケトン体が産生される状況においてそれはアシドーシスとなり問題となります。また、SGLT2 阻害剤内服中は正常血糖ケトアシドーシスという病態が存在し、血糖がそれほど高くないにもかかわらず著明なケトアシドーシスを呈することがあります。この場合も緊急処置が必要です。SGLT2 阻害剤を内服中で尿中ケトン体強陽性で状態が悪い患者さんは血糖が高くなくてもケトアシドーシス



を否定できません。緊急対応でご紹介頂ければと思います。

ケトン体にはβヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アセトンがあります。尿中ケトン体で検出されるのはアセト酢酸、アセトンであり糖尿病ケトーシスで最も増えるβ-ヒドロキシ酪酸は検出されません。このため尿ケトン体が陽性であればケトーシスと呼べますが、陰性でも否定はできません。血中β-ヒドロキシ酪酸を迅速測定できる POCT 機器もあればそれが最も有用ですが、それがない場合アシドーシスを疑った場合は病院に紹介しておく方が安全と考えます。アシドーシスやケトン体が増加したときの症状は過換気に加えて嘔気、嘔吐などの消化器症状ですのでこのような症状を認めた場合ケトアシドーシスを疑います。

一方で、血糖は 350mg/dl 以上あり HbA1c が高くても尿ケトン体が陰性なら原則細胞内は飢餓にはなっていません。もちろん慢性高血糖による合併症の進展リスクはありますので放置するのは望ましくないとは考えられますが、高齢者などで後述する糖尿病管理の目標が急性代謝失調のみである場合高血糖による脱水が著明でなければ様子を見てもよいような状況もあります。

③ 境界型に対する介入

- **空腹時血糖 100mg/dl 以上(特に 110mg/dl 以上)は将来糖尿病になるリスク**
- **境界型からも積極的な生活習慣改善を**

糖尿病の診断基準を満たさないが、空腹時血糖が 100-110mg/dl を正常高値、110-126mg/dl を IFG と呼びます。また 75gOGTT の 2 時間値の血糖が 140-200mg/dl である場合 IGT と呼びます。IFG は 2 型糖尿病に移行するリスクが高く、IGT は大血管障害のリスクになります。これらをまとめて境界型と呼びますが、日本の観察研究からは境界型からは年間 4-6%で糖尿病に移行します。

現時点でこれらの境界型に対し糖尿病への移行を直接抑制する薬剤として、日本では一部のαグルコシダーゼ阻害剤に保険適応があるもののエビデンスの点では弱く、境界型に積極的に薬剤で介入する必要はないと考えます。それよりは、境界型に生活習慣に対する介入をすることで糖尿病への移行を抑制するエビデンスは複数認めます[1]ので、こういった患者さんを認めた場合に放置せずに積極的に生活習慣の介入が必要です。過体重があればカロリー制限と 150 分/週の運動療法にて 7%の体重減少を目指すことによって、糖尿病発症リスクが約 50%低下します[2]。

3. 治療：食事療法・運動療法

① 食事療法

- **腹八分目とする**
- **食品の種類はできるだけ多くする**
- **動物性脂質(飽和脂肪酸)は控えめに**
- **食物繊維を多く含む食品(野菜、海藻、きのこなど)を摂る**
- **朝食、昼食、夕食を規則正しく**
- **ゆっくりよく噛んで食べる**
- **単純糖質を多く含む食品の間食を避ける**

糖尿病ガイドでは上にあげるような支援があり、実地医家の先生方にも提唱しやすいかと思われます。食品多様性は観察研究で認知機能低下抑制に関連する報告[3]があります。飽和脂肪酸の削減は動脈硬化性疾患の予防に有用で、食物繊維は糖尿病神経障害として合併しやすい便秘症の改善に役立ちます。朝食を食べないと昼食後高血糖を助長しやすく、ゆっくりよく噛んで食べることは血糖上昇を穏やかにさせ、また野菜から食べることでインクレチンの分泌を促すとされます。難しい栄養支援が困難だとしても、まずは間食を減らすところからのアプローチは比較的取り組みやすいです。

我々は栄養支援においてはどうしても「やめる」「へらす」といった事を言いがちですが、食物の種類や食物繊維を「増やす」といったやり方の方がとっかかりはうまくいくことが

---

[1] DPP Ann Intern Med 2005; 142: 611, Da Qing Diabetes Care 1997; 20: 537

[2] DPP New Engl J Med 2002; 346: 393

[3] Geriatr Gerontol Int 2017;17:937

多いです。また、間食を減らす場合も「減らす」という支援の前にカロリーに「気づく」という支援を挟む方がうまくいきます。好きなケーキの成分表のカロリー表示を見て思わぬ高カロリーに気づいたり、同じように見えても和菓子とゼリーではカロリーが全然違うことに「気づく」ように支援することで、自らカロリーの低いものを選択しようという動機づけを行います。こちらからあれこれ言うのではなく、患者に自ら気づいてもらう、またやめるとかいう0か1かの定性的な発想ではなく減らすという定量的な発想が有効です。

② エネルギー摂取量

エネルギー摂取量は目標体重にエネルギー係数をかけます。以前はデスクワーク程度の労働が25～30とされていましたが今回30～35と増加しております。160cmの普通成人で必要エネルギー量は1800～2000kcalとなります。

目標体重に関してガイド2020で高齢者において修正されました。かつて身長×身長×22が標準体重とされていましたが、そもそもこの標準体重の有用性を示した論文[1]において65歳以上が除外されていることより高齢者において係数22が適正であるというデータはどこにもありません。高齢者は加齢に伴い身長が短縮するので適切なBMIは非高齢者より少し高くなるというデータもあります。このため今回65歳以上では目標体重を身長×身長×22～25と設定することになりました。この目標体重に、軽労作で25～30、普通労作で30～35、重労作で35をかけたものが目標エネルギー摂取量となるため、以前に比べて高齢者では食事制限がかなり緩められる方向になっております。また、そもそも高齢者においては摂取エネルギーが目標摂取量以下である患者も多く、以前の生活習慣病予防のための「食べるな食べるな」の栄養相談から、特に高齢者においては介護予防を目指した「食べよう食べよう(で元気になろう)」に支援の内容が変わりつつあります。

- **食事制限は以前より緩くなった。**
- **特に高齢者では高めのエネルギー摂取量が望ましい（160cmで1800kcalぐらい）**

◆ 栄養素の構成

栄養素に関しては、炭水化物の指示エネルギーが40～60%となっています。以前は50～60%となっているため以前より炭水化物制限に関しては許容されています。ご飯を小盛ににしたり、一食ご飯だけ抜いたりするやり方は以前に比べて問題ないという判断です。但し、ご飯を抜いても結局間食で炭水化物や糖質が増えている患者も多いのでこの辺りの注意が必要です。但し、SGLT2阻害剤内服中の患者が厳格な炭水化物制限するとケトアシドーシスのリスクが上がるので注意が必要です。

高齢者においては、サルコペニア予防のため腎障害がなければタンパク質を最低1.0g/kgは最低取ることを推奨されています。炭水化物主体の食事になることが多く、肉・魚・卵・乳製品からのタンパク質をとることを推奨しなければならない状況もあります。但し、食べるのみならず後述の運動療法を同時に十分に行わないとサルコペニアは予防できません。

---

[1] Int J Obes 1991; 15: 1

- **高齢者においては腎障害がなければ十分なたんぱく質(1g/kg/日)を摂る方がよい**
- **肉、魚でタンパク質を補うのが難しければ大豆製品(納豆、豆腐なども)で補うと摂取しやすい**

③ 運動療法

- **有酸素運動、レジスタンス運動を基本とした複合運動を**
- **バランス運動は高齢者の転倒予防に有効**

運動療法には有酸素運動とレジスタンス運動があり併用するのがよいとされています。歩行、ジョギングなどの有酸素運動に加えて、スクワット、ダンベルなどのレジスタンス運動も紹介する必要があります。

高齢者においてはこれに加えて、バランス運動、ストレッチングも重要です。これらの運動は耐運動能を上げるだけでなく、運動療法での事故の予防や転倒転落の予防に有用であると考えられております。これらの４つの運動を組み合わせるのがよいとされています。

具体的に高齢者に有用なレジスタンス運動として、椅子の上でのスクワット、机を使った踵上げ、つま先上げなどが安全に施行可能です。また抵抗もダンベルなどに比べると自重やゴムチューブを用いた方が大きな事故が起こりにくく安全に施行可能と考えます。

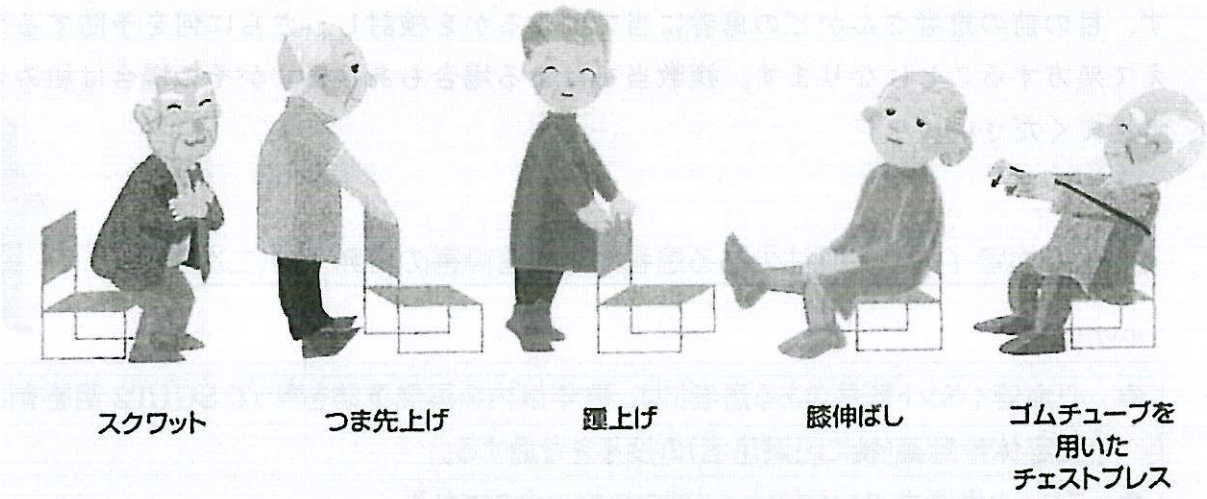
運動療法では有酸素運動だけをされる方が多いので、レジスタンス運動とバランス運動を加えて複合運動とする方が血糖マネジメント[1]にも、転倒予防[2]にも有効です。上述のレジスタンス運動の方が家の中で、テレビを見ながらなどながら運動が簡単にできます。これらの運動は今は YouTube などにも動画が沢山出ているのでそれらを参考にしてもらってご自身で続けられるメニューを自分で組み立ててもらうことが継続にも有用です。

いままで糖尿病の患者さんには栄養相談として食事制限が多かったと思われますが、高齢者に対して今後はフレイル・サルコペニア予防のためにはしっかりたんぱく質を摂って十分運動をしてもらう必要があります。運動前後にストレッチングで関節可動域を増加させ事故の予防を行い、運動中は有酸素運動のみならずしっかりレジスタンス運動で筋力をつけ(高齢者こそ筋トレです)、バランス運動で転倒予防を行うような複合した運動療法をしっかり説明する必要があります。これに関しては地域で行われる運動教室などを用いる方法でもモチベーションも上がり継続できると思われ、またこれらは社会参加を促すことで社会的フレイルの予防にもつながります。

---

[1] Diabetes Care 2002; 25: 1729

[2] J Diabetes Complications 2017; 31: 631



運動療法を禁止あるいは制限したほうがよい状態というのがあります。心疾患既往患者や血糖マネジメントが極端に悪い中行われることはないと思いますが、高度な自律神経障害、増殖網膜症による眼底出血、腎不全などの場合は一度専門家との相談が必要です。一律制限し運動しないというのではなく、相談した上でできる範囲内の適切な運動療法を処方するのがよいと考えられます。

4. 治療：薬物治療

① 薬物治療の原則

- **糖尿病の薬物治療の原則は良好な血糖マネジメントの結果合併症を予防すること**
- **しかしながら、特定の患者群に特定の効果を狙って特定の薬剤を使用する状況がある**

最近糖尿病の薬物治療は大きく変化しました。長らく糖尿病の薬物治療は長期の良好な血糖の維持の先にある合併症予防を目指したものでしたが、最近特定の患者群に対する特定の合併症に関しては薬剤で直接発生・進展予防が可能であるということが分かってきました。このため、血糖管理とは別に特定の患者群における特定の薬剤を使う状況を考慮しなければいけません。エビデンスは欧米で得られたものが多く、直接すべてを外挿するのは問題がありますがそれでもいくつか考慮すべき患者群というのが存在します。

２型糖尿病に関しては日本糖尿病学会がアルゴリズムを出しています[1]が、これも一部その考えが組み入れられています。基本的にそれに基づいて治療して頂ければ問題ないかと思います。アルゴリズムでは肥満か非肥満かでまず分けて、加えて特定の臓器障害に対する Adittional benefits として慢性腎臓病、心不全、心血管疾患に対する薬剤として薬剤選択の方法が記載してあります。

このマニュアルもそれに準じて記載していますが、さらに突っ込んで「どういう患者に何を目的として治療するのか」という目的から入る治療法を提案しております。そしてそのためには、「どういった患者」かを評価するのが大切です。「どういった患者に」「どのよ

[1] 糖尿病 66（10）：715～733，2023

うな目的で」治療するかによってフローチャートを分けています。添付の図を参照に、まず、目の前の患者さんがどの患者に当てはまるかを検討し、さらに何を予防するのかを考えて処方することになります。複数当てはまる場合もありますがその場合は組み合わせて考えてください。



◆ ①心血管イベント既往のある患者の大血管障害の再発予防(二次予防)

- **心血管イベント既往のある患者には、数年以内の再発予防を狙って SGLT2 阻害剤と GLP-1 受容体作動薬(特に肥満患者)の投与を考慮する。**
- **これらの患者群でもビグアナイド剤の処方は考慮される。**

先ほどの述べた血糖マネジメントを超えた直接の合併症予防や寿命の延長を認めるデータはもともとすでに心血管イベントを起こした患者群の二次予防で得られました。後から行われた複数の試験でも同様の結果が得られ、現在２型糖尿病患者の心血管イベントの二次予防でのエビデンスに関しては特定の薬剤で確固たるものが得られ始めています。薬剤としては GLP-1 受容体作動薬[1]と SGLT2 阻害剤[2]で数年で有意差を認める複数の結果があります。ただし、試験は欧米の結果が多く、肥満患者(どの試験も平均 BMI 30 程度)が多いことや、これらの心血管イベントの内主たる効果は心疾患によるものが多いことに注意が必要です。これらの患者群では SGLT2 阻害剤と GLP-1 受容体作動薬の推奨が上がりますが、それらの患者の場合すでにイベント発生時に病院で SGLT2 阻害剤が開始されていることが多いため、プライマリケアの現場では SGLT2 阻害剤を新規処方するのは例えば初診で来られた患者が既に無症状の内に陳旧性心筋梗塞を起こしていたことが分かったなどといった状況に限られると思われます。一方、GLP-1 受容体作動薬を上乗せするかどうかという判断に関しては、上述のようにそのエビデンスは肥満患者で得られていることが多いので、特にこの患者群に GLP-1 受容体作動薬を加える状況は肥満患者であった場合は積極的に考慮してよいと思われます。

ただし SGLT2 阻害剤と GLP-1 受容体作動薬のエビデンスが得られた試験では 80%以上の患者でビグアナイド剤が処方されているので、SGLT2 阻害剤と GLP-1 受容体作動薬が必要と言っても治療の基本にはビグアナイド剤を据えます。これらの患者群に対しては、ビグアナイド剤の用量を増やしていく前に SGLT2 阻害剤もしくは GLP-1 受容体作動薬の追加を検討することになります。

こういった患者群の試験では数年で有意差を認めているものが多いため、数年以上元気にされることが想定される患者群が対象になります。

---

[1] LEADER N Engl J Med 2016; 375: 311, SUSTAIN-6 N Engl J Med 2016;375:1834

[2] EMPA-REG N Engl J Med 2015; 373: 2117, CANVAS N Engl J Med 2017; 277: 644



◆ ②肥満患者(一次予防) の 大血管障害と細小血管(特に腎症)の予防

- **肥満患者においては GLP-1 受容体作動薬の投与を考慮する。減量に加えて、大血管障害の発症・進展予防の可能性、腎症の発症・進展予防が得られる可能性がある**
- **これらの患者群でもビグアナイド剤の推奨は変わらない**

大血管障害の一次予防に対して GLP-1 受容体作動薬ではいくらか効果が証明されていますが、これも肥満患者に投与され[1]ていることを考えると、肥満患者により効果的なエビデンスと現時点では考えます。また二次予防ほど NNT は低くないので、二次予防程強い推奨とはなりません。

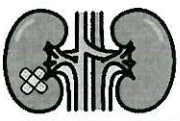
加えて、肥満患者ではオゼンピック®やトルリシティ®[2]がアルブミン尿を低下させるという報告もありますので、肥満患者においては大血管障害に加えて特に腎症の進展予防のために GLP-1 受容体作動薬を選択するという考えもあります。

これらの試験の対象患者群を考えると、肥満患者においては GLP-1 受容体作動薬は様々な効果を介して大血管障害と細小血管障害の発症・進展予防に影響する可能性が考えられます。

この群は日本糖尿病学会の 2 型糖尿病の診療のアルゴリズム[3]の右側「肥満患者」に近くなります。こちらでは SGLT2 阻害剤と GLP-1 受容体作動薬が先に登場しますので、おおむね同じような推奨ということになります。実臨床では一次予防を積極的に狙って処方するというよりは、肥満患者に体重減少を狙い、それによる様々な恩恵を受けながら追加で腎症進展や心血管イベントが抑制されればと思い処方するのが現実的かもしれません。また、この群においてもやはりビグアナイド剤を使わないわけではありません。

また、最近は GIP/GLP-1 受容体作動薬のマンジャロ®も同じようなデータが出始めました。これらのことを考えても、薬剤効果に加えて減量に伴う様々な影響の結果を見ている可能性もあります。

この群においても、様々な試験は数年で有意差が出ているものが多いので、原則 7%未満を目指して数年治療を続ければよい結果を得られることになります。



◆ ③糖尿病関連腎臓病(DKD)患者 の 腎症発症・進展予防

- **腎症 2 期以上もしくは eGFR 60 未満の患者は腎症の進展予防のため SGLT2 阻害剤を使う**
- **但し、高血圧がある場合は ACEI/ARB をしっかり入れておく**

---

1 REWIND Lancet. 2019 Jul 13;394:121

2 FLOW N Engl J Med 2024;391:109, AWARD-7 Lancet Diabetes Endocrinol 2018; 6: 605

3 糖尿病 66（10）：715～733，2023

最近は SGLT2 阻害剤で腎症の進展予防が報告[1]が相次いでいます。このため、DKD 患者の腎症予防を独立した群としました。腎臓学会も昨年 CKD 診療ガイドを改訂しました。エビデンスからは腎症 2 期以上もしくは eGFR60 未満で eGFR15 以上の患者には腎症の進展予防を直接狙って SGLT2 阻害剤を処方します。但し、高血圧や腎症 2 期以上(微量アルブミン尿を認める)の場合 ACEI/ARB もしっかり処方します。



◆ ④心血管イベントのない非肥満患者　の　大血管障害の予防による寿命延長

- **肥満のないリスクの高くない患者にはビグアナイド剤を治療の基本とする**
- **追加する薬剤は低血糖のリスク・臓器障害・コストなどを考えて選択する**
- **細小血管の発症・進展予防は数年、大血管障害や寿命の延長予防には長い期間の治療が必要**

最近話題となっている心血管イベントを抑制したり生命予後を延長するエビデンスは高リスクで心血管イベントを起こした肥満であったりする患者群に対してであることが多く、まだ心血管イベントを起こしたことがなく肥満でもない比較的初期の患者に対する大血管障害を予防し寿命を延長するエビデンスはそれほど多くありません。この患者群に対するこれらの予防には発症早期の患者に早期から積極的に介入しても長期(概ね 10 年以上)かかる[2]というのが昔の試験から得られています。これらの患者群では長い年月が必要となります。また、治療の第一選択はビグアナイド剤で可能な限り別表の通り十分な用量を使います。そして、なるべく発症早期から介入する必要があります。このため、ここを目標にする対象は若年者、生命予後が 10 年以上あり発症早期で合併症があまりない群です。2 型糖尿病の治療アルゴリズムの左側「非肥満患者」に近い患者群です。

また、これらの患者に対しての細小血管障害の発症・進展予防に対しては昔から様々な試験がされており、良好な血糖コントロールで数年で網膜症や腎症の発症・進展が予防されます。また先の大血管障害の時と異なり、特定の薬剤で効果があるというわけではなく原則 HbA1c 7%未満を狙って血糖指標をアウトカムとしてよい血糖マネジメントの先に合併症予防を期待するという従来のやり方で問題ないかと思われます。どの薬剤でも効果が変わらないなら、安全性・コストなどからやはりビグアナイド剤を積極的に使っていって良いことになります。

数年で有意差があるのは、あくまでも病期の進展予防(腎症が 2 期から 3 期になるなど)です。全く腎症 1 期の患者が透析になるまで、網膜症のない患者が光凝固が必要なるような病態まで進むのを予防するには 15 年かかっても有意差があまり出ていない報告もあるので、今全く細小血管症のない患者に対して透析や失明予防を狙うにはこれらの患者の大血管障害の発症・進展予防と同様にかなりの時間が必要となりますので、発症初期の非肥満患者に対する合併症予防はいずれにせよかなりの時間が必要であるということになりま

---

[1] CREDENCE N Engl J Med 2019; 380: 2295

[2] UKPDS 38 BMJ 1998;317:703, UKPDS 80 N Engl J Med 2008; 359: 1577

す。



◆ ⑤ADLが低下した高齢者の急性代謝失調の予防(高血糖で入院にならない)

- **高齢者等で合併症予防を狙う余命が見込めない場合は急性代謝失調の予防を主目標とする**
- **この場合、特に副作用・飲みやすさ・コストなどを重視して薬剤を選択する**

上述のように生命予後の改善や細小血管症の進展予防はハイリスク患者で数年、そうでない場合最低で数年から10年の長い年月を要します。例えばADLが低下していたり、併存疾患の存在によって余命が数年程度と推測される高齢者においては糖尿病の治療目標に合併症の予防と寿命の延長を願うには余命の点から困難となります。この場合、糖尿病の治療の主たる目的は高血糖による脱水などの急性代謝失調による入院の予防となります。

この場合、上述の合併症予防のエビデンスが弱くても血糖降下作用さえあればそれらの薬剤も選択肢に上がります。各薬剤をその効果、副作用、低血糖の有無、飲みやすさ、体重に対する影響を考えて適したものを選ぶというやり方が望ましいと考えます。表の中で効果・特徴・副作用を考慮したもっとも適したものを選びます。

さらにこの場合目標血糖も必ずしもHbA1c 7%未満である必要がありません。高齢者糖尿病治療ガイドの血糖コントロール目標(ここの患者群は基本カテゴリーIIもしくはIIIに該当すると考えられます)を参考にあまり過度に血糖降下を狙う必要がなく、むしろ低血糖を予防するために低血糖リスクなる薬剤を使っている状況でHbA1cの下限値を下回ってしまった場合減薬しなければいけません。

そのため、血糖を下げることによる長期的な影響を期待できない群でも低血糖は場合によっては即座に生命予後やADLの低下を招くことから、なるべく低血糖を避ける必要があります。この患者群における薬剤選択の基準では低血糖を避けるということも重要視する必要があります。また、このカテゴリにはADLが下がっていたり認知機能に問題がある高齢者が該当することが多いため、多剤内服による有害事象を減らすために合剤にしたり、1日1回のものを選んだり飲みやすさの工夫も必要です。

目の前の患者に治療介入をするとき、どういう患者群にどのような効果を狙って治療をするのかにより、介入方法を変えるのがよいかと思います。このことにより、個別化し実際に即した治療方針を立てることが可能になります。ADLの下がった高齢者糖尿病に対して厳格な治療を行わないと判断することは実際の臨床感覚に合致しますが、それと同じくらい逆に発症早期の若年患者には厳格な治療を行い長期予後と寿命延長を目指す必要があるということ、また特定の患者群に対してはHbA1cを意識しないその先の合併症の発症や再発予防を意識した積極的な加療が必要になる事に注意が必要です。

② それぞれの薬剤の注意事項

◆ ビグアナイド剤

- **eGFR 30 未満で禁忌、シックデイに対する説明が必要**
- **ビグアナイドはある程度用量依存性があるので目標達成できない場合は 1500mg/日(eGFR30-59 で 750mg/日)の十分量の処方を**

ビグアナイドは eGFR 30 未満の腎不全では禁忌ですが、特に高齢者においてはシックデイでの脱水などで容易に eGFR は変化するので、普段からシックデイの時に中止すべき薬剤であることをしっかり説明し理解してもらう必要があります。つまり、サポートする方を含めてシックデイが理解できないような高齢者の場合そもそもビグアナイドは処方すべきではないと思います。特に先に挙げた治療の目標が「急性代謝失調の予防」のみである場合、長期的なエビデンスを持つ薬剤を選択する利点が少なくなりますので必ずしも第一選択にビグアナイドを選ぶ必要はありません。高齢者に処方する際には腎機能が問題ないことに加えてシックデイでやめることができるかを確認してからの方が安全です。

ビグアナイドは開始時に消化器症状が出ることがあるので開始時用量は 500mg/日程度の少なめから使用します。消化器症状が出ても数日で慣れる人がいるので、数日頑張ってもらいます。消化器症状は開始時や増量時に出ることが多いので、耐えられない場合は元の用量に減量すると内服可能になることがあります。ビグアナイドの血糖降下作用にはある程度用量依存性がある[1]ので使用するなら eGFR 60 以上で 1500mg/日、eGFR 30-59 で 750mg/日(この場合頻回に eGFR を見ながら)、まで徐々に増量したほうがよいと考えられます。大血管障害の二次予防、合併症の直接の予防、肥満に対する治療などで GLP-1 受容体作動薬や SGLT2 阻害剤を入れるときは別ですが、血糖降下作用を基本的に狙う場合においてはこの薬剤は上述の用量までしっかり処方してから効果がない場合に 2 剤目の併用が望ましいと考えます。

ビグアナイドの処方禁忌には腎機能障害に加えて心肺機能障害、過度のアルコール摂取者とあります。心肺機能障害に対して明らかな基準はないのですが、私見ですが ADL 自立で安定して外来通院されているような状態であれば無理に一律中止とする必要はないと考えます。一方過度なアルコール摂取者に対してもどれぐらいの摂取が危険なのかという明確なデータはありません。また、乳酸アシドーシス発症前に乳酸値で発症を予測できるというデータもないので、予め乳酸を測定しても利点はありません。

◆ DPP4 阻害剤

- **有害事象が比較的少ないため使いやすいが、稀であるが特殊な副作用のリスクが有る**
- **血糖降下に対する効果はそれほど強くない**

飲みやすく低血糖を起こすリスクが低いことから頻用されています。一方で血糖降下作用はそれほど高くありません。また、大血管障害予防効果も証明されておらず長期予後の

---

[1] Am J Med 1997; 103: 491

エビデンスを重視した場合処方する根拠に欠けます。エクア®・スイニー®のみ１日２回投与で他は１回投与ですが、１日１回のものは朝夕いつ飲んでも、また全て食前食後どちらで飲んでも効果に差がありませんので、ライフスタイルや併用薬に合わせて飲みやすいタイミングで処方します。基本的に安全な薬ですが、稀に消化管障害や水疱性類天疱瘡などの珍しい合併症が起こることがあります。

◆ SGLT2 阻害剤

● SGLT2 阻害剤は on-off で考える薬剤。
● 血糖を下げることに加えて、ハイリスク者に対してその先を狙って処方する薬剤

体重を平均 3kg(個人差も大きい)ほど減らしながら HbA1c も低下させるので肥満を有する患者に対して有用です。但し、それほど強力には HbA1c を低下させませんので、ビグアナイド剤など他の体重を増加させない薬剤との併用となることが多いです。一方、2 型糖尿病患者において SGLT2 阻害剤は血糖降下作用以外の効果を狙って処方することも多いです。

動脈硬化性心血管疾患(CVD)の既往がある患者での罹患率と死亡率を数年で低下させるという効果がエンパグリフロジンやカナグリフロジン[1]などの複数の SGLT2 阻害剤で出ていることから、こういった疾患の既往がある患者での処方が推奨されます。加えて、心収縮力の低下した心不全患者(HFrEF)における心不全再発率もエンパグリフロジン[2]で低下させるため心不全の既往のある HFrEF 患者にも推奨されます。心収縮力の保たれた心不全(HFpEF)に関してもエンパグリフロジンやダパグリフロジンが心血管死亡と心不全合わせての入院の抑制を証明[3]しましたが、そこにおいても心機能が低下している方がより有効なようです。またこの試験においては対象が有症状患者(NYHA II 以上)のみであるため、症状がなく心エコーのみが異常であるような患者群のことはまだわかっておらず、無症状の患者に対しても有効という判断にはなりません。しかしながら、糖尿病に合併した心不全の症状は見逃されていることも多いので処方を考慮するきっかけとして定期通院患者の心不全の有無を確認することは有益と考えます。

これらの効果は当初は糖尿病患者で検討されましたが、その後非糖尿病患者でも有効性が検討されました。非糖尿病患者では上記薬剤以外にも有効性を出しているものが多く、もはや糖尿病としてではなく循環器薬として処方される機会が多く、既に上記のハイリスク患者には循環器内科から処方されていることが多いです。また、そのような理由から心不全再発予防薬という考え方ができ、腎症のように先ほどの薬物治療の原則で独立した群として設けてもいいのですが、心不全再発予防薬としての判断は心不全として循環器分野

---

[1] EMPA-REG New Engl J Med 2015; 373:2117, CANVAS New Engl J Med 2017; 377:644

[2] EMPEROR-Reduced N Engl J Med 2020; 383:1413

[3] EMPEROR-preserved New Engl J Med 2021; 385:1451, DELIVER New Engl J Med 2022; 387:1089

で判断されると考えたため今回の薬物選択基準から省略しています。

一方、糖尿病患者においてもメトホルミンの内服の有無に関係なく有効であることも証明されているため、上記ハイリスク患者もしくは既往のある患者にこれらの効果を狙う場合メトホルミンによる血糖降下作用とは別に処方することになります。一方、増量によりHbA1c降下作用は多少増えてもイベント抑制作用にあまり差がないので、用量調節を考慮するよりon-offで考えても問題ないかと思います。

腎保護に関しては、エンパグリフロジン、カナグリフロジン、ダパグリフロジン[1]の複数の薬剤で一貫した有効な作用が証明されています。高血圧を伴った患者は基本的にACE阻害剤/ARBの処方がされている患者がほとんどであるため、高血圧がある場合ACEI/ARBの処方に加えて考慮すべきかと思います。こちらに関しても、糖尿病でない患者にも同様な有効性が証明されているので腎臓内科からも処方されることが高い薬剤です。

SGLT2阻害剤は外陰部感染の発症頻度を増やしますので注意が必要です。脱水に関しては適切に対応すればそれほど問題となることはないかと思います。また、この薬剤を使うと尿ケトンが持続陽性となる場合があります。この場合、尿ケトンで代謝失調の有無の判断が難しくなります。また前述のように血糖が上がらなくてもケトアシドーシスとなることがあり注意が必要です。SGLT2阻害剤内服中の患者の全身状態が悪い場合、血糖が正常でも糖尿病ケトアシドーシスを起こすことがあり精査や加療が必要ですので病院に紹介が望ましいと思います。高齢者ではサルコペニアに注意が必要と言われていましたが、最近高齢者でも除脂肪体重には有意差がないという結果[2]が出ています。但し試験対象から既にサルコペニアと考える高齢者は除かれているので、そもそも痩せた高齢者でも問題ないかどうかは分かりません。また、この試験では実薬群・対照群共に有意差がないとはいえ両群とも筋量・筋力が低下しています。サルコペニアを心配して処方をためらう必要はないと思いますが、サルコペニアを心配して「運動療法」を強化することは必要です。この薬剤もシックデイの時に中止が望ましいので、シックデイ対応が困難な患者では処方しにくいと考えてください。

◆ SU剤

- **SU剤は高齢者や腎不全ではインスリンよりも遷延する低血糖を起こす可能性があり危険**
- **SU剤も用量依存であるが、添付文書最大量の1/2ぐらいで多剤併用を考慮したほうがよい**
- **大血管障害予防エビデンスが弱く、わざわざ選択する根拠に欠ける薬剤**

SU剤は血糖降下作用が高いのですが低血糖リスクの非常に高い製剤です。特に腎機能障害、高齢者においては低血糖のリスクが格段に上がります。作用時間が患者によらず一定であるインスリンに比べて、SU剤は人によって代謝速度が異なります。腎機能が悪いとさらに伸び、時にインスリンを超え一日を超えて遷延低血糖を起こすこともあります。糖

---

[1] EMPA-REG Circulation 2018; 137: 119, CREDENCE N Engl J Med 2019; 380: 2295, DECLARE-TIMI 58 N Engl J Med 2019; 380: 347

[2] EMPA-Elderly Diabetes Obes Metab 2023;25:3538

尿病の最近出た薬は皆高価なので、ビグアナイド剤、SU 剤はともに低コストというメリットがあります。このようなメリットが必要な場合や他の経口剤が臓器障害などで出せない場合において、特にグリメピリド 0.5mg やグリクラジド 20mg などの少量から始めます。用量依存性があるので増量するとより効果も強くなりますが、低血糖のリスクが飛躍的に増加するので、あまり増量せずに先ほどの初期量の 2-3 倍程度の増量で効果がなければ他剤に頼るのが望ましいと考えます。効果は 1 日中続くのでいつ飲んでも同じです。

◆ インスリン

● 一般診療所で使うインスリンは持効型で十分
● 朝の血糖が低血糖にならない範囲で単位調節し、それ以外の時間の血糖調節は経口剤で補う

今は経口血糖降下薬の種類が増えたので、診療所でインスリンを使う機会は減っていると思われます。経口血糖降下薬を全て使い切ったり、副作用・臓器障害があるため使えない場合に処方することになります。診療所で 2 型糖尿病でインスリンを使う場合、混合型や超速効型を用いるより持効型(ランタス®、ランタス XR®、トレシーバ®)1 本のみで適時経口血糖降下薬を追加するのが望ましいと考えます。一部の 2 型糖尿病において混合型、超速効型を用いる必要がある場合は頻回な血糖測定や持続血糖測定にて頻回に血糖をモニタリングするのが望ましく、ほとんどの 2 型糖尿病患者はインスリンが必要になっても自己の分泌能は完全には枯渇しませんのでここまで綿密に頻回のインスリン注射で治療する必要がないため、診療所では持効型だけで十分と考えます。血糖が最も下がる朝食前の血糖が低血糖にならないように単位を調節し、日中の高血糖は併用薬剤に任せるというやり方が有効です。この場合、併用薬は食後血糖を下げる役割を担うことになることから、DPP4 阻害剤、GLP-1 受容体作動薬、αグルコシダーゼ阻害剤、速効型インスリン分泌刺激剤との相性がよいです。一方、低血糖のリスクが飛躍的に上昇するのと併用に意味がないため SU 剤との併用はしません。

最近アウィクリ®という 1 週間に 1 回のインスリンが使えるようになり、特に高齢者で本人が打てない場合支援者の手間が省けるため有用ですが注意することもあります。糖尿病学会がアナウンスを出しています[1]が、週に 1 回は便利なように気がしますが週に 1 回しか調節できないため厳格にマネジメントしようとすると低血糖のリスクが上がります。そもそもこのような状況では、前述のように厳格にコントロールするメリットに乏しい患者であることが多いため少な目で投与を開始し、ゆっくり増加させるようにしたほうが安全と思われます。添付文書上は 1 日 1 回からのインスリンからの切り替え時は初回増量することも記載されていますが、このような目的の場合は増量や打ち間違いによる低血糖を防ぐため増量せずに投与する方が安全と考えます。また、1 週間効くと言っても 2-4 日にピークがあることや、週に 1 回で済むという事は血糖を見る間隔も伸びてしまう可能性もあるので、やはり安全にやや高血糖気味で始めるのが安全です。

---

[1] https://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/icodec.pdf

◆ GLP-1 受容体作動薬・GIP-1/GLP 受容体作動薬

- **GLP-1 注射剤は低血糖リスクもなく、注射ではあるが危険性はあまりなく使いやすい製剤**
- **注射薬は週1回で十分。2剤は体重減少、効果、デバイスの使いやすさで選択**
- **経口剤は生活習慣が合う人に処方。効果が悪いときは飲んでから朝食までの時間をあける**

GLP-1 製剤は低血糖リスクもなく、血糖降下以外にも多面的な作用を有しますが注射剤という点で抵抗がありますが、低血糖のリスクも低く比較的安全に使用可能です。現在は週１回のものにオゼンピック®とトルリシティ®がありますが、オゼンピック®は体重減少が強く用量調節で効果を上げることが可能なので、体重減少と血糖に対する効果を狙うとき、一方、トルリシティはデバイスが簡便で１種類しかなく、あまり体重が減らないので体重があまり減ってほしくない高齢者に出すことが多いです。

GLP-1 経口剤(リベルサス®)も使えるようになっています。経口剤なので注射剤より使いやすいと考えられますが、朝起床時に内服し 30 分以上何も食べられないので生活リズムによって適応症例が選ばれます。処方を出す前に朝そのような生活習慣が取れるかどうかを患者さんに確認してから処方するうまくいきます。また、30 分というのは「最低」30 分と考えてください。可能なら 1～1.5 時間程度開けてから朝食を取ると吸収が上がって効果が上がります。そういう意味でも生活習慣を選ぶ薬です。朝早く起きないといけないが飲み薬を選ぶか、週１回だが注射を選ぶか、そういう感じで処方しています。

マンジャロ®は GLP-1 と GIP のともに作用する薬です。HbA1c 低下作用に加えて体重を強力に低下させるので特に過体重の患者には有効です。他の GLP-1 受容体でのエビデンスから体重を減らすことは様々なよい効果をもたらし、この薬剤もそのようなエビデンスがそろってきたので強力な減量を狙いながらその先も狙いに行くときに使うことが可能です。HbA1c 低下効果も、減量効果も、コストもすべて用量に合わせて比例します。

週１回注射剤も経口剤も効果はゆっくりなので数か月長い目で効果を確認します。また、DPP-4 阻害剤との併用は効果が証明されていないので、GLP-1 受容体作動薬を導入するときは DPP-4 阻害剤は中止します。

◆ その他の薬剤

- **αグルコシダーゼ阻害剤や速効型インスリン分泌促進薬は食後血糖を下げるという意志がある時に出す薬で、アドヒアランスの悪さを上回りそのような状況がある場合に処方を考える**
- **チアゾリジンは対象を選ぶ薬。**
- **イメグリミンはビグアナイドに似た構造であるが効果は多少異なりインスリン分泌促進剤。**

今は有効な血糖降下剤が沢山増えました。αグルコシダーゼ阻害剤や速効型インスリン分泌促進剤は食後血糖降下のみを狙って処方します。2 型糖尿病の初期は食後血糖が上昇していることが多いため、初期には良適応になることもありますが、1 日 3 回食直前に飲まないといけないため患者さんは少し大変です。また、上述の持効型インスリンと併用して食後血糖降下を分担させる方法もありますが、やはり飲みにくいので処方しても余ってしまう薬です。肝代謝の速効型インスリン分泌促進薬は腎不全時に使える数少ない経口剤

となりますが、やはり低血糖リスクが上がることに注意が必要です。

チアゾリジンはインスリン分泌を促進せず血糖降下が期待できますが、浮腫や骨粗しょう症のリスクが増大させることが分かっているので女性・高齢者・心不全の既往患者には出しにくい薬です。それらに問題がなければ、いくらか大血管イベント抑制を示唆するエビデンスもありインスリンを分泌させないので併用でいくらかの血糖改善を考えながら処方をすることは可能です。

ツイミーグ®に関しては創薬過程から構造がビグアナイドと似ており、消化器系の副作用が生じる点も同じですが、インスリン分泌促進と感受性改善の二面性を持っている印象で、作用は別物と考えた方がよさそうです。他のどの薬とも関連がないので、特に GLP-1 受容体作動薬以外のビグアナイドを含めたすべての経口剤との併用でもそれなりの血糖降下作用があるので新しい一手が増えたような印象を受けます。特に大血管障害を始めとする長期的なベネフィットはまだ全く分からないため、長期に合併症を予防する若い人にわざわざ他の薬より先にこれを処方する理由はないですが、ある程度組み合わせても効果が今一つである場合は選択肢に上がります。また、上述の高齢者のように血糖マネジメントの目的が「急性代謝失調による入院の予防」等であれば使用する意味があるかもしれません。

ビグアナイドと同じく腎障害時には減量、中止が必要ですが、ビグアナイドと同様に eGFR に合わせた基準がありまたビグアナイドより緩く設定されています。

5. 合併症管理

① 腎症予防

- **腎症の早期発見と進展予防のため最低 1 年に 1 回は eGFR と尿中 Alb/Cr 比を調べる**
- **eGFR60 未満か腎症 2 期以上は基本 SGLT2 阻害剤投与**
- **高血圧合併例には ACEI/ARB を投与**
- **更に eGFR の低下が早い/心血管ハイリスクには非ステロイド系 MRA も考慮(K モニタリング要)**

腎症 2 期の早期発見のため蛋白尿陰性の場合は尿中 Alb/Cr 比を測定する必要があります。加えて、前述のように CKD である場合 SGLT2 阻害剤の適応となるので eGFR の測定が必要です。このため、診療所では最低 1 年に 1 回程度 eGFR と尿中 Alb/Cr 比を測定するのが望ましいと考えられます。腎症 2 期以上となった場合は ACE 阻害剤か ARB のどちらか(併用はしない方がよいです)を開始します。顕性腎症や eGFR 60 未満の CKD と考えられる場合はもう少し測定頻度を増やす必要があります。

血圧は 130/80mmHg 未満を目指します。白衣高血圧と仮面高血圧の確認のため可能であれば早朝の自宅血圧測定を指示し、自宅血圧で 125/75mmHg 未満を目指します。降圧は腎症 2 期以上の場合 ACE 阻害剤か ARB から開始し、腎症 1 期である場合 Ca 拮抗剤でもよいとされています。

血圧が良好にマネジメントされた上で、eGFR 60 未満の腎症を認める場合上述の腎症の進展予防のために eGFR 20 以上で SGLT2 阻害剤を用います。

塩分制限は高血圧や腎症3期以上であれば6g未満、なくても男性で7.5g、女性で6.5g未満を目指します。

糖尿病患者に生じた腎障害はすべて糖尿病性腎症とは限りません。特に、①蛋白尿陰性で尿潜血が主体②蛋白尿が0.5g/gCr以上で特に急激に増えた③eGFR 45未満まで下がってきた④45<eGFR<60でも急激な低下(年間5以上が目安)の場合他の腎疾患の発症の可能性があるので腎臓内科まで紹介いただければと思います。

最近、ケレンディア®が2型糖尿病患者の腎症進展予防に有効なデータを出しています[1]が、試験の対象患者群から考えると、腎症2期以上でeGFRが25以上の患者でACEI/ARBが処方されている状況においては有用であるようです。この試験の一つにおいてはアウトカムにおいて腎機能低下ではなく心血管イベントで抑制効果を出している(心不全の抑制がメインですが)ことからも、特に心血管のハイリスクや腎機能低下の速度が速いような患者には処方を考慮しても良いのかもしれません。

② 網膜症予防

● 内科とは別に眼科のかかりつけを作る

網膜症予防のために内科系主治医とは別に眼科のかかりつけ医を作ります。眼科の先生とともに糖尿病連携手帳などを用いて治療方針・合併症の状態の連絡を取り合うのがよいと考えます。

③ 神経障害予防

● 足踵の振動覚で神経障害を早期発見し、フットケアにつなげる

糖尿病による多発神経障害で最初に侵されるのは両足の深部感覚の低下であることが多いので、足踵の振動覚を音叉で確認(10秒以下で異常です)するのがよいとされます。下肢の感覚低下を早期に診断しても血糖マネジメント以外に効果的な薬物療法はあまりありません。しかし、早期に振動覚が低下していることを見つける理由は、足の感覚が分かりにくくなるため小さな傷に気づきにくくなり足病変のリスクが上昇することに患者自身が気づくことにあります。この感覚の低下を補うために普段から足をよく見る、つまり自分の視覚を用いることを患者に説明します。具体的には足をよく観察し清潔に保つといったフットケアの支援が必要となります。

糖尿病性感覚神経障害には陰性症状と陽性症状があり、先ほどの「気づかない」というのは陰性症状に該当します。一方でじんじんするとかしびれといったのは陽性症状で、こちらは患者のＱＯＬに直接影響します。プレガバリンかデュロキセチンなどの神経障害性疼痛に対する治療薬を用います。

糖尿病神経障害も進行すると運動障害を来すことがありますが一般的ではありません。一般的に両手足の遠位の感覚障害から始まります。

---

[1] FIDELIO-DKD N Engl J Med 2020; 383: 2219, FIDGARO-DKD N Engl J Med 2021; 385: 2252

糖尿病性自律神経障害はシェロング試験や CVr-r などの試験で評価しますが、これも特異的な治療は血糖マネジメント以外にありません。特に起立性低血圧が進行したりすると立ち眩みなどＱＯＬが大きく下がりますので注意が必要であったり、重度の場合運動療法の禁忌となります。

糖尿病神経障害は 2025 年学会が評価・診断マニュアルを作成しています。検索すると無料で読むことが可能です。

④ 大血管予防

細小血管症が糖尿病に特徴的な合併症であるのに比べ、大血管症は糖尿病以外の脂質、血圧などの様々な因子が発症に影響します。ある報告[1]では糖尿病の冠動脈リスクファクターの相対リスクは糖尿病が 1.52 であるのに比べ、LDL-C は 2.26、収縮期血圧は 1.82 と糖尿病よりも高く、大血管症予防のためには血糖の他にも多因子介入が必要です。患者さんには Hb(A)1c, (B)P, (C)holesterol の総合的な管理が大切であると説明しています。BP は 130/80mmHg 未満、LDL は何もなければ 120mg/dl 未満、下肢病変・細小血管症・喫煙があれば 100mg/dl 未満、二次予防には 70mg/dl 未満を目指します。

一方、最近は上述の薬剤選択の項で述べたように大血管障害を直接予防する可能性がある薬が増えたので、患者が上述の対象に該当する場合は血糖降下作用とは別にこれらの処方を追加することで大血管障害の予防を狙います。

⑤ 肥満症の治療

● 肥満を伴う場合、糖尿病と並列して同時に肥満の治療を行う必要がある

糖尿病の治療薬の中で体重減少を伴うものが増えてきており、かつ上述の様に肥満症を伴う２型糖尿病患者にこれらの薬剤を使うことで減量と血糖マネジメントの改善以上に合併症予防効果を認めることがわかってきました。もともと肥満症は様々な疾患を引き起こすことが知られていましたが、この肥満症を治療することで様々な疾患のリスクを低下させることもわかってきたこともあり、併存する肥満症の治療は大変重要になってきました。

肥満症の治療は食事療法・運動療法・行動療法を基本とし、加えて上述のような薬物を使った薬物療法を行います。詳細は肥満症ガイドラインを参照してもらえればと思いますが、栄養バランスを損なわずエネルギー摂取量を減らしていきます。運動療法は２型糖尿病の運動療法と同じですが、下肢の関節に負担がかからないように配慮が必要になることがあります。水中運動などが理想です。行動療法として、まずは体重の記録を行います。加えて食行動質問票で自身の食行動の問題点を明らかにします。療養支援には後の「療養支援」の項を参考頂ければと思います。

⑥ その他

● 高齢者は骨密度と認知機能の確認を

---

[1] UKPDS 23 BMJ 1998; 316: 823

糖尿病患者は骨折リスクが上昇することが知られています[1]が、注意すべきことは非糖尿病患者に比べて骨密度が低下していなくても脆弱性があり骨折リスクが高い[2]というデータがあります。通常の骨粗鬆症のガイドラインによって骨折リスクを評価して薬剤を考慮する際、エビデンスはまだありませんが悩んだときすこしリスクを高めに見積もって治療する必要があるかもしれません。

糖尿病患者は前立腺がん以外の一般的な癌の発症確率が少し上がります。

糖尿病患者は血管性認知症とアルツハイマー型認知症の両方の発症率が増えます。特にアルツハイマー型認知症は自覚症状が乏しいので患者は認知症を主治医にあまり訴えません。認知症があると食事療法や薬物療法の遂行能力が悪くなり、結果として残薬が増えたり血糖マネジメントが増悪したりします。認知症の半分を占めるアルツハイマー型認知症をはじめとして、認知症には病識がない(患者が気づいていない)ことがよくあります。簡単にスクリーニングする方法として、例えば最近の時事ニュースなどを雑談交じりに話をしてみて違和感を探るのは有用です。違和感を認めた時点ですでに何らかの認知機能障害がある可能性があります。できれば長谷川式などを一度行ってみて客観的に評価してみることも重要です。

6. 療養支援

胃がんの手術は知識や技術のある外科医がいれば患者さんに有効な治療ができますが、糖尿病の治療は優秀な医師であれば誰でも治療効果が得られるというわけではなく、患者さん自らある程度自分で行動変容を起こさないと治療に結びつきません。ここでは、治療を実際に患者さんにうまく展開するための有効な支援方法を記載します。スタッフと一緒に見ていただければと思います。

① スティグマとアドボカシー

糖尿病患者さんは言われもない差別を受けておりこれを「スティグマ」と呼びます。例えば、2 型糖尿病患者さんに「甘いものばかり食べて運動しなかったから糖尿病になったんだ」なんていう人がいます。2 型糖尿病は遺伝因子(その人の糖尿病になりやすさ)と環境因子(どんな生活習慣を行うか)の重なり合いで発症しますが、誰一人として環境因子だけでは発症しません。生活習慣だけで糖尿病になった人は一人もいないのです。ので、これは間違っています。いわれもない差別です。他にも、療養指導（糖尿病患者さんは修行を受けに来たわけではないので本来指導を受けるような立場ではないはずです)、血糖コントロール（我々が患者さんの血糖をコントロールする権利などないはずです）など、今まで当然のように使っていた言葉に無意識のうちに差別的な意味合いを持たせていたことがあります（それぞれ、療養支援、血糖マネジメントと今は呼びます)。これらをスティグマと

---

[1] J Bone Miner Res 2009; 24: 702

[2] Osteoporos Int 2007; 18: 427

呼びます。最近「糖尿病」という病名そのものの名称変更が糖尿病協会から話題に上がっていますが、これは今は尿糖は診断基準にも含まれず、治療目標でもなく、合併症を引き起こす因子でもなんでもないのなら、病名に「尿」などというネガティブなイメージを植え付ける事自体がスティグマではないかという意味で議論されています。

特に診療所のスタッフの皆様が最初に接することになるであろう糖尿病を持つ人は、無症状で診療所にやってきます。血糖が高いだけでまだ何も困ったことがない方が、様々な行動変容を自ら起こすために生活に前向きになることで、合併症などの不自由を予防して糖尿病のない方と同じ生活を送っていこう、本来の糖尿病外来の初診に来られる患者さんにはそう感じてもらわなければなりません。であるにも関わらず、初診でいきなり「糖尿病患者」などの烙印を押され、やれ血糖をコントロールするとか、治療の指導をするとか、塞ぎ込んで滅入ってしまうような威圧的で偏見に満ちた言動はまずは我々糖尿病を専門とする医療従事者の方から変えていこう、そういう意味が今回の病名変更にも込められています。

我々医療従事者が、スティグマを受けている患者さんとともにスティグマの解消に働きかけることをアドボカシーと呼んでいます。患者さんは我々の知らないところ、例えば就職、結婚、社会活動など様々なところでスティグマに苦しんでいるかもしれません。我々がそのような患者さんの受けたスティグマに気づき、専門家として適切に支援することが今後の医療従事者には必要とされています。

② Problem solving から solution building へ

我々はついつい問題点に気づくことは得意であり問題点を指摘しがちです。例えばおやつを食べてはだめとか我々が簡単に指摘できる問題点は患者さんがすでに気づいていることであることが多く、それを指摘することは何も新しいことをうみません。何が問題か(Problem solving)ではなく、どうなりたいか(Solution Buliding)に注目して視線を少し未来に送り込むような感じで療養支援を行うほうがうまくいくことが多いです。例えば痩せるための会話をするときにも

「太っているから痩せなければいけません。それに向かって何から始めましょうか」より

「痩せれたらあなたはどんなことがしたいですか、それに向かって何から始めましょうか」と。

同じ痩せるための目標設定をする会話ですが、後者のほうがうまくいくことが多いです。ぜひ、その問題が解決したらどのようなことがしたいかといった前向き未来志向で療養支援をしてみてください。

③ 変化ステージモデル

患者さんが病気をどのように受け止め向き合っているかは患者さんそれぞれによって異なります。本来は患者さん一人ひとりに合わせたアプローチが必要ですが、一般的に行動変容に至るまでの過程を５つのステージに分けて理解し、それに合わせた対応を行います。

◆ 前熟考期（甘いものを止めるぐらいなら死んだほうがマシ）

自分の行動に問題があると認識していない段階です。この段階では、いくら健康被害を患者さんに説明しても全く届きません。時間はかかりますが、この段階の患者さんには説明せずにじっと待って相手の考えや思いを聞くことが大切です。いくら前熟考期であったとしても、そもそも病院に来院していることから考えてもいずれ時間をかけることで少しずつ熟考期に向かっていくこともあります。

◆ 熟考期（甘いものが血糖に悪いことはわかっとるのですがね）

行動に問題があることは認識しているものの変更に踏み出せていない段階です。この段階で初めて、現在の健康被害と行動変更に伴うメリットを天秤にかけるお話が可能となります。ここでも慌てずに時間をかけてそのメリットの理解に努め、次の準備期につなげていきます。熟後期から準備期にかかるあたりが、糖尿病学習入院の効果が最大限に発揮できる時期です。

◆ 準備期（甘いものをやめてみることにしました）

行動変容に向けて具体的な計画を立て始める時期です。ここでは行動内容をなるべく具体的にしながら(では毎日の３時のおやつを週２回に減らしてみましょうか?など)行動に対する抵抗を軽減させ(おやつは家にあるとついつい食べてしまいますから買い置きをしないようにしましょう)実現しやすいように支援します。

◆ 行動期（甘いものを減らし始めましたが、大変ですね。）

行動の変更が実際に始まる時期です。些細なことでも褒めて、行動が続けれるようにサポートをしっかり行います。

◆ 維持期（もうおやつはあまり食べていません）

自ら行動変更が継続できている時期です。支援者はつい油断しがちになりますが、走っている自転車が些細な抵抗で転倒するように、例えば軽い誘惑でまた前熟後期や熟後期まで転落する恐れもあるため、ドロップアウトしないように注意が必要です。

患者さんがいまどのステージにいるのかを見極めてそれに合わせることで有効な支援を行うことが可能です。またこの変化ステージモデルは糖尿病に対してというより、食事療法、運動療法、薬物療法などそれぞれにおいて異なる変化ステージである患者もたくさんおられます(例えば薬物療法は維持期であるが食事療法は前熟後期であるといったような)。

④ 動機付け面接

動機とはある人が特定の行動変化プログラムに入り継続する可能性を言います。ある行動変容を患者さんに期待するとき、それをありのままに指摘しありのままに指示をしても恐らく聞き入れてもらえません。患者さん自らがその必要性を理解し行動を変えようとい

う意思が内側から生じない限り行動は変わりません。医療従事者が患者さんに行動変容を指示するのではなく、患者さん自ら行動を変わるように仕向けることをエンパワーメントと言います。

先ほど変化ステージモデルの話をしましたが、変化ステージモデルにおいてステージを動かしにくいのは前熟考期、熟考期です。前熟考期ではじっと待って話を聞くことが大切と書きましたが、ただ聞いているだけでは行動変容に結びつきません。この時期における上手な面接法についての５つの原則を記載します。

◆ 共感を表現する

まず、温かく共感し患者さんの感情や考え方をありのままに理解する必要があります。私はあなたのあるがままを知りたいという表現で、医療従事者は患者さんのよき共感者で理解者であることを表現します。この時点で、患者さんの考え方を判断、批評、非難はしてはいけません。ときに、ありのままを表現することによって患者さん自ら問題点に気づくことがあります。

◆ 不一致をひろげる

共感のみを続けても問題点が解決しません。上述のように患者さんに自由に意見を述べてもらう中で、患者さん自ら問題点と直面化しそれに気づかせる必要があります。加えて、今の「ありのままの自分」と「あるべき自分」に気づき、その不一致に気づいてもらいます。不一致を徐々に広げ患者さん自身に葛藤をひろげるのが大切です。甘いものがいかに自分にとって大切かを存分に語ってもらいつつ、甘いものが血糖を上げることもこちらからではなく患者さん自身に語ってもらい、その不一致に気づいてもらい、それを徐々に広げていくことで、次のステップにつなげることができます。

◆ 議論を避ける

患者さんとの議論は避ける方がよいです。いくらこちらが問題点に気づいても、それを説明して患者さんに変わってもらおうと戦うようなやり方でお話をするとうまくいきません。問題点に気づいても直接指摘せず、上述のように自分で考えて気づいてもらいます。

◆ 抵抗を転がす

そうして生じた問題点はそう簡単に解決できないことがほとんどです。直接解決しようとせず、内容にひねりを加えたり着地点を少しずらすことで対応可能なこともあります。どうやったって甘いものは私の生きがいですという患者に対して、カロリーを確認しながら食べるとか、買い置きをせずに甘いものを用意するのにひと手間を自分に与えてみたら減るかもしれないねとか、そういった直接問題を解決せずに少しでも現状が改善する方向を一緒に考えるスタンスをします。

◆ 自己効力感を与える

そうして生じた少しでも「変えられるかな」という芽生えを大切にします。我々医療従事者はそのために存在し、それに対して精一杯対応することが可能ですという強いメッセージを送ります。

なかなかこれらの方法でうまくいくとは限りませんが、少なくとも正面で患者さんと敵対して議論してもほとんどの場合行動変容に結びつきません。療養支援は奥深く他にも色んなアイデアがあったり、患者さんとかかわりあう上で医療従事者が成長しスキルとして身につくものが多いですが、少しでも患者さんと付き合う上で皆さまにとって有益な情報となれば幸いです。

7. 専門医に相談するタイミング

① 緊急で紹介した方がよい

高血糖そのもので直接生命の危険がある場合緊急で紹介したほうが望ましいと考えられます。つまり、

- **尿中ケトン陽性か血糖 350mg/dl 以上**
- **経口摂取できない**
- **脱水・意識障害など全身状態が悪い**
- **感染症など急性合併症がある**

このような場合すぐに病院での精査加療が必要です。但し、SGLT2 阻害剤内服中の安定した尿中ケトン陽性は問題ありませんし、また高齢者で治療の対象を急性代謝失調の予防のみを考慮している状況で血糖は高いが尿中ケトン陰性で全身状態がよければ経過を見るというのも問題ないかと思います。

② 精査が望ましい

- **A1c 9%以上もしくは 2 か月で 2%以上の増悪**
- **抗 GAD 抗体陽性**
- **3 剤使用しても改善しない**

このカテゴリに入るものは、①実は 2 型糖尿病ではなくて精査が必要なもの②治療に難渋するのでインスリンを含めた治療の仕切り直しが必要といったものが当てはまると考えられます。A1c 9%以上は一つの目安であり、状況に応じて判断していただければと思います。急激に増悪する糖尿病は、高齢者の場合癌の発症、認知症の発症など精査が必要な場合があります。急激に増悪しても例えば生活の急激な変化、薬剤アドヒアランスの低下などその原因がはっきりしている場合は原因を解決して改善なければ紹介でよいかと思います。

抗 GAD 抗体が陽性の場合は 1 型糖尿病の可能性があります。1 型糖尿病は最新デバイ

スを用いたインスリン投与や食事療法のこなし方が2型と異なりますので専門家が診た方がよい病気と考えます。抗GAD抗体は2型糖尿病でも弱陽性を呈することがありますが、陽性であれば一度病院で精査をしてもよいと思います。

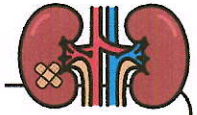
目安としてですが3剤程度処方しても改善しない場合、上述の合併症の発症もしくは別の糖尿病の可能性が上がることや、インスリンなどを使わないといけない可能性が上がるので病院での精査が望ましいです。

③ 腎症の増悪予防

- **尿蛋白陰性で尿潜血陽性**
- **蛋白尿 0.5g/gCr 以上**
- **eGFR 45 未満**
- **eGFR 45～60 でも急激な低下（年間 5 以上）**

糖尿病腎症は尿蛋白が主体なので、尿たんぱくが全く認められず尿潜血陽性は他の腎疾患の合併の可能性が上がるため一度腎臓内科での精査が望ましいと考えます。蛋白尿が0.5g/gCrを超えてきた、eGFR 45を下回ってきたあたりになるとCKDとして様々な対応が必要になるので一度腎臓内科で精査をしてもよいと思います。また、eGFRは健常人でもおよそ年間1弱低下しますが、これが年間-5を超えるような急激な低下を認めた場合も一度腎臓内科での精査をお勧めします。

初版：2020年12月3日
改訂第2版：2023年12月14日
改訂第3版：2025年12月　1日

群の特徴	下記に該当する患者群にはこの処方を原則行う			血糖を良くする通常の治療	高血糖による直接の入院を減らすことが目的
対象	①  心血管既往患者(二次予防)	②  肥満患者(一次予防)	③  DKD患者(腎症2期以上か1期でもeGFR<60)	④  心血管既往のない患者(一次予防)	⑤  高齢者で特にカテゴリーIIやIII等の余命が長期見込めない患者
目的	大血管障害の再発予防	肥満の改善により様々な効果を期待	腎症の発症進展予防	合併症の発症予防(長生きを目指す)	急性代謝失調の予防(高血糖で入院にならない)
目標	HbA1c 7%未満を数年以上			HbA1c 7%未満を長期にわたって	脱水なくケトン陰性 目安8.5%未満
ビグアナイド	基本的に使うが下記薬剤も積極的に使う			**第一選択**	別表から 低血糖リスクが低く 臓器障害・副作用の少なくないものを のみやすさにも配慮 合剤なども使い処方は単純に
SGLT2阻害剤	**使用する**	**考慮する**	**使用する**	第２選択は別表から効果・副作用・コスト等考慮し選択	
GLP-1(/GIP)受容体作動薬	**積極的に使う(肥満があれば)**	**積極的に使う**	肥満があれば考慮		
その他の薬剤			腎症2期以上か高血圧はACEI/ARBを非ステロイドMRAも考慮		

別表：各種薬剤の特徴

		禁忌(赤)、注意(黄)	副作用	低血糖	飲みやすさ	体重	効果	他剤追加のタイミング
インスリン分泌非促進系	ビグアナイド	腎不全(eGFR30未満) 大量飲酒	胃腸障害 乳酸アシドーシス	低	やや難		用量依存	eGFR>60 1500mg/日 eGFR>30 750mg/日
	治療の基本となる薬。用量依存性。腎機能に合わせて調節。シックデイの指導が必要。							
	チアゾリジン薬	心不全、膀胱癌既往	浮腫	低	易	増	中	効果が不十分
	心不全、骨粗鬆症などに対するリスクから高齢者では使用場面が限られる。							
	αグルコシダーゼ阻害剤	イレウス既往	消化器症状	低	難		食後抑制	効果が不十分
	食後血糖を下げることを狙う薬。毎食直前は飲みにくい。							
	SGLT2阻害剤	腎不全	尿路感染、皮疹	低	易	減	中	効果が不十分
	特定の患者群に対しては血糖降下とは別に処方が必要。							
インスリン分泌促進系 血糖依存	イメグリミン	腎障害、肝障害	胃腸障害	低	やや難		中	
	大体の処方と組み合わせると血糖が下がる。エビデンスが弱く合併症の予防に関しては不明点が多い							
	DPP4阻害剤		胃腸障害類天疱瘡	低	易		中	増量で不十分
	低血糖リスクがなく使用しやすい。大血管予防のエビデンスは弱い。							
	GLP-1(経口/注射) GLP-1/GIP(注射)		胃腸障害	低	やや難	減	高	増量で不十分
	肥満を伴う場合治療の根幹となりえ、その場合血糖降下とは別に様々な降下が期待できる。							
非依存	SU薬	腎不全　高齢者	肝障害	高	易	増	用量依存	最大用量1/2以下
	低血糖リスクが高いため危険な薬。大血管予防のエビデンスもあまりない。							
	速効型インスリン分泌促進剤		肝障害	中	難		食後抑制	増量で不十分
	食後血糖を下げる。肝代謝のものは腎不全の場合の数少ない経口治療薬になり得る							
インスリン(持効型)				高	難(注射)	増	用量依存	経口剤併用も有効
インスリン(週1回)				高	難(注射)	増	用量依存	経口剤併用も有効
	経口剤と組み合わせて使用するのも効果的。							

腎症の進展予防のために

観察項目

腎症：
　1年に1回の尿中Alb / Cr 比の測定
　（尿蛋白陽性なら尿蛋白/Cr比)
　及びeGFRの測定
血圧：130 / 80 mmHg未満

アルブミン尿区分			A1	A2	A3
尿Alb/Cr比			<30mg/gCr	30～299	>300mg/gCr
尿蛋白/Cr比					>0.5g/Cr
GFR区分	G1	≧90	第1期 (腎症前期)	第2期 (早期腎症期)	第3期 (顕性腎症期)
	G2	60～89			
	G3a	45～59			
	G3b	30～44			
	G4	15～29	第4期 (腎不全期)		
	G5	<15			
	透析		第5期(透析療法期)		

コントロール

塩分制限
　高血圧や腎症3期以上で 6g未満
　それ以外では 男性7.5g・女性6.5g未満
蛋白制限
　腎症3期以上で0.8～1.0g/kg目標体重
HbA1c 7%未満
血圧コントロール
　　高血圧があればACE阻害剤 かARBのどちらかを使用
eGFR 60未満か腎症2期以上であればSGLT2阻害剤を処方
加えて、心血管イベントハイリスクであったりeGFR降下が早い場合は高カリウム血症に注意しながら非ステロイド系MRAの投与も考慮

腎臓内科への紹介が望ましい場合

- ✔尿蛋白陰性で尿潜血が主体　→　糖尿病性腎症でない可能性もあるため
- ✔蛋白尿 0.5g/gCr　以上
- ✔ eGFR < 45
- ✔ 45 < eGFR < 60で急激な低下(年間5以上が目安)

高齢者糖尿病の血糖コントロール目標

一人暮らし可能　一人暮らし不能
介護不要　介護必要





患者の特徴・健康状態[注1]		カテゴリーⅠ ①認知機能正常 かつ ②ADL自立	カテゴリーⅡ ①軽度認知障害～軽度認知症 または ②手段的ADL低下，基本的ADL自立	カテゴリーⅢ ①中等度以上の認知症 または ②基本的ADL低下 または ③多くの併存疾患や機能障害
重症低血糖が危惧される薬剤（インスリン製剤，SU薬，グリニド薬など）の使用	なし[注2]	7.0%未満	7.0%未満	8.0%未満
	あり[注3]	65歳以上75歳未満：7.5%未満（下限6.5%） 75歳以上：8.0%未満（下限7.0%）	8.0%未満（下限7.0%）	8.5%未満（下限7.5%）

治療目標は、年齢、罹病期間、低血糖の危険性、サポート体制などに加え、高齢者では認知機能や基本的ADL、手段的ADL、併存疾患なども考慮して個別に設定する。ただし、加齢に伴って重症低血糖の危険性が高くなることに十分注意する。

注1：認知機能や基本的ADL（着衣、移動、入浴、トイレの使用など)、手段的ADL（IADL：買い物、食事の準備、服薬管理、金銭管理など）の評価に関しては、日本老年医学会のホームページ(http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/)を参照する。エンドオブライフの状態では、著しい高血糖を防止し、それに伴う脱水や急性合併症を予防する治療を優先する。

注2：高齢者糖尿病においても、合併症予防のための目標は7.0%未満である。ただし、適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法の副作用なく達成可能な場合の目標を6.0%未満、治療の強化が難しい場合の目標を8.0%未満とする。下限を設けない。カテゴリーIIIに該当する状態で、多剤併用による有害作用が懸念される場合や、重篤な併存疾患を有し、社会的サポートが乏しい場合などには、8.5%未満を目標とすることも許容される。

注3：糖尿病罹病期間も考慮し、合併症発症・進展阻止が優先される場合には、重症低血糖を予防する対策を講じつつ、個々の高齢者ごとに個別の目標や下限を設定しても良い。65歳未満からこれらの薬剤を用いて治療中であり、かつ血糖コントロール状態が表の目標や下限を下回る場合には、基本的に現状を維持するが、重症低血糖に十分注意する。グリニド薬は、種類・使用量・血糖値等を勘案し、重症低血糖が危惧されない薬剤に分類される場合もある。

【重要な注意事項】　糖尿病治療薬の使用に当たっては、日本老年医学会編「高齢者の安全な薬物療法ガイドライン」を参照すること。薬剤使用時には多剤併用を避け、副作用の出現に十分に注意する。