

## 糖尿病及びその治療法の現況 —病院薬剤師の視点より—

原田 七穂

### The Present Condition of Diabetes and Its Treatment —From the Perspective of a Hospital Pharmacist—

Nanaho HARADA

*Kurashiki Medical Center, 250 Bakuro-cho, Kurashiki, Okayama 710-8522, Japan*

(Received September 22, 2010)

In Japan, the number of diabetic patients has increased steadily. According to a 2007 report by the Ministry of Health, Labour and Welfare, the number of diabetic patients and its reserves is estimated to be 22 million, or a fifth of adults. On a global scale, the number of deaths due to diabetes is almost equivalent to that due to AIDS. Therefore, in 2006, WHO designated November 14 as World Diabetes Day and began a worldwide campaign to increase people's awareness of diabetes. Diabetic patients usually fluctuate between good and bad data of SMBG (self-monitoring of blood glucose). However, the main goal of diabetes treatment is to not only keep good data of SMBG but also prevent diabetes-related complications from arising, because such complications have a major impact on patients' QOL and medical costs. At medical institutions, CDEJs (Certified Diabetes Educator of Japan, a qualification awarded to health care professionals such as nurses, dietitians, pharmacists, laboratory technicians, and physiotherapists) provide information to diabetic patients in order to increase their knowledge of the disease; such professionals also assist with patients' medical treatments. I would like to discuss frequently used diabetes medications, the latest treatments for diabetes, the problems faced by diabetic patients, and so on, from the perspective of a hospital pharmacist.

**Key words**—diabetes; diabetes-related complication; medical treatment; diabetes medication; latest treatment

#### 1. はじめに

糖尿病患者数は年々増加しており、2007年の国民健康・栄養調査<sup>1)</sup>によると、糖尿病患者、糖尿病予備軍は合わせて2210万人と推測され、実に、20歳以上の成人の5人に1人が糖尿病あるいはその可能性があることが示唆された。世界においては糖尿病関連の疾患による死亡者数はAIDSによるそれに並び、WHOは2006年「糖尿病の全世界的脅威を認知する決議」により11月14日を「世界糖尿病デー」に指定し、世界各地で糖尿病の予防、治療、療養を喚起する啓発運動を推進することを呼びかけている。<sup>2)</sup>糖尿病患者は毎回の血糖値に一喜一憂しがちであるが、糖尿病の真の治療目的は、進行を抑

え『網膜症・腎症・神経障害』などに代表される合併症をいかに予防するか、ということにある。いったん合併症を発症すると、患者のQOLを著しく低下させるだけでなく、医療費にも多大な影響を与えるためである。このような背景を受けて2002年には、薬物療法、運動療法、食事療法など様々な視点から糖尿病を学んだ日本糖尿病療養指導士（看護師、管理栄養士、薬剤師、臨床検査技師、理学療法士）が誕生し、院内での糖尿病教室、個別指導などにおいて、多職種が連携して患者の療養生活をサポートしている。<sup>3)</sup>本シンポジウムでは、現在医療現場で頻用される糖尿病治療薬はどのようなもので、どのような特徴を持っているのか？ 現在主流となっている治療法は？ 患者さんと接することにより気づいた問題点は？ 現在求めたい新しい治療薬は？ などの現状について病院薬剤師の立場から紹介したい。

財団法人倉敷成人病センター薬剤科（〒710-8522 岡山県倉敷市白楽町250）

e-mail: n\_harada@fkmc.or.jp

本総説は、日本薬学会第130年会シンポジウムS15で発表したものを中心に記述したものである。

## 2. 糖尿病の現状<sup>4)</sup>

平成20年度より、特定健診・特定保健指導が始まった。健康診断の項目の1つに、いわゆるメタボリックシンドロームの概念が導入されたことになる。内臓脂肪蓄積リスク（腹囲，BMI）を必須とし、追加リスクとして、危険因子（血圧，脂質，糖代謝）の有無，喫煙歴などのリスク数に応じ，保健指導（情報提供，動機づけ支援，積極支援）が行われる。このうち，糖代謝に関する判定値は，空腹時血糖値 $\geq 100$  mg/dl，HbA1c $\geq 5.2\%$ と厳しく設定されており，保健指導の判定項目の1つとして重要視されていることが窺える。

**2-1. 患者数** 厚生労働省の調査（前述）より，日本における糖尿病患者は増加の一途をたどっていると推測される。また，世界においても糖尿病の脅威は拡大を続けており，国連は11月14日の世界糖尿病デーには“Unite for Diabetes”（糖尿病との闘いのため団結せよ）というキャッチフレーズの下，全世界での糖尿病抑制に向けたキャンペーンを推進している。

**2-2. 日本人の糖尿病の特質** 糖尿病とは，インスリン作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群である。主に，インスリン依存型の1型糖尿病と非依存型の2型糖尿病に分類されるが，2型糖尿病が95-97%を占める。日本人の2型糖尿病は非メタボリックシンドローム型が6割以上とされている。

日本人の糖尿病の特質として①非肥満型，インスリン分泌障害を呈する患者が多い。②動脈硬化を促進する食後高血糖の制御が難しい。③生活習慣（過食・運動不足）による肥満，インスリン抵抗性も増加している。が考えられており，日本人の2型糖尿病の病態が不均一であることを示している。血糖コントロールの指標として用いられている検査を，Table 1に示す。

## 3. 糖尿病合併症

糖尿病患者にとって，治療の身近な目標は，血糖・体重・血圧・血清脂質などの良好なコントロール状態を維持することにある。しかし，糖尿病を根治する治療法が発見されていない現在，治療におけ

Table 1. Indexes of Diabetes Mellitus

Index of blood glucose	Reference value	Note
blood glucose (BG) level (fasting, postprandial, casual)		Record the blood sampling time
75 g OGTT (oral glucose tolerance test)		Analysis of blood glucose level and insulin secretion in over time
HbA1c	4.3-5.8%	Reflects the mean glucose level over the past 30-60 days
Glycoalbumin (GA)	11-16%	Reflects the mean glucose level over the past 14 days
Fructosamine (FA)	210-290 mmol/l	
1,5-AG	$\geq 14.0$ $\mu\text{g/ml}$	Responds sensitively and rapidly to changes in serum glucose
Index of insulin secretion	Reference value	Note
HOMA- $\beta$ (homeostasis model assessment $\beta$ -cell)	Secretion $\downarrow \leq 30$ Normal 40-60 (fasting-IRI 5-15 $\mu\text{U/ml}$ )	$\frac{360 \times \text{fasting-IRI} (\mu\text{U/ml})}{\text{FBG} (\text{mg/dl}) - 63}$
CPR (C-peptide immunoreactivity)	Insulin-dependent state CPR (blood) $\leq 0.5$ ng/ml CPR (urinary) $\leq 20$ $\mu\text{g/day}$	
Index of insulin resistance	Reference value	Note
HOMA-R (homeostasis model assessment ratio)	Normal $\leq 1.6$ Resistance $\geq 2.5$ (high resistance $\geq 4$ )	$\frac{\text{Fasting-IRI} (\mu\text{U/ml}) \times \text{FBG} (\text{mg/dl})}{405}$ (FBS $\leq 140$ )

る真の目標は合併症の予防・進行を抑制することで、健康な人と変わらないQOLを維持し、健康な人と変わらない寿命を確保することであり、<sup>5)</sup>この点を患者に理解し認識してもらうことは非常に重要である。

**3-1. 細小血管障害（三大合併症）** 細小血管障害は、主に高血糖の持続により毛細血管や細小動脈に障害が生じることによって起こる。

**3-1-1. 神経障害** 糖尿病発症早期から生じ、左右対称性の多発神経障害、自律神経障害などの症状として現れる。発症予防には、血糖のコントロールが重要である。治療にはアルドース還元酵素阻害薬が用いられる。また、痛みに対し、NSAIDs、抗不整脈薬、抗てんかん薬、抗うつ薬等が用いられるが、治療薬の選択肢は少なく、患者満足度も低いのが現状である。

**3-1-2. 網膜症** 糖尿病発症後7-8年で発症し、2型糖尿病の37%が罹患し、また発病から25年で80%が合併するとされている。自覚症状はなく、発症予防には血糖、血圧のコントロールが重要である。治療では緩徐な血糖コントロールを行い、症状に応じて光凝固術（レーザー）や硝子体手術を行う。糖尿病網膜症は失明原因の第1位であり、年間3000人以上が失明している。

**3-1-3. 腎症** 糖尿病発症後約10年で発症する。アルブミン尿、タンパク尿、腎不全、という過程を経ると透析導入となる。腎症の病期に応じて食事療法が糖尿病治療食から透析食へ変更されたり、運動療法に制限が加わったりするなど、QOLにも大きく影響する。厳格な血糖・血圧コントロールを行うことで透析導入をなるべく遅らせることが重要である。糖尿病性腎症は透析導入の原疾患の第1位で43%を占める。

### 3-2. 大血管障害（動脈硬化性疾患に伴う症状）

**3-2-1. 糖尿病足病変（壊疽）** 爪の変形、爪周囲炎、白癬、胼胝、火傷、外傷などから潰瘍・壊疽を起こし、切断に至る場合もある。高血糖による治癒の遅延、感染症により血糖コントロールが困難になるなど、糖尿病による神経障害、微小循環障害、閉塞性動脈硬化症などが悪化要因となる。切断を余儀なくされると患者のQOLは著しく損なわれる。毎日のフットケアで足の小さな変化を見逃さないことが重要である。

**3-2-2. 脳血管障害（脳梗塞）、虚血性心疾患（心筋梗塞）** 加齢、遺伝要因、ライフスタイルの欧米化（高エネルギー、高脂肪、運動不足）等が原因となり、耐糖能異常、脂質異常症、高血圧、肥満、喫煙などが危険因子となって発症する。予防には、早期からの血糖コントロール、高血圧治療、生活改善が必要である。糖尿病患者の発症リスクは、脳血管障害で2-4倍、虚血性心疾患で3倍と言われ、糖尿病患者の主要な死亡原因となっており、生命に係わる合併症である。

## 4. 糖尿病治療薬

インスリン非依存状態の治療には、まず食事療法・運動療法から開始し、効果不十分な場合に薬物療法（内服薬）を追加・増量し、それでも効果不十分な場合にインスリンが開始となるが、速やかな血糖コントロールが必要な場合や、疲弊した膵臓を休ませることを目的とし、早期から一時的にインスリンが導入される場合がある。<sup>6)</sup> 薬剤管理指導時には“インスリンが始まると一生やめられない”という患者の誤解をなくし、スムーズに治療が開始されるよう援助していく必要がある。

**4-1. インスリン製剤** 1日数回のインスリン注射は、導入時の抵抗要因となる。インスリンは体内で唯一血糖値を下げる方向に働くホルモンであり、通常の薬のように口から飲むと分解されるため、注射という方法を取らざるを得ないことを理解してもらう。また、使用するインスリンの特性や数回の注射が必要な理由を理解してもらうことが、コンプライアンス向上のためにも重要である。現在インスリンは、短時間作用の『速効型』『超速効型』、長時間作用の『中間型』『持効型溶解』、これらを混合した『混合型』がある（Table 2）。作用発現時間、作用持続時間から個々の患者に適したインスリンが1-2剤選択されるが、以下に、血糖コントロール時に行う『強化インスリン療法』、内服薬に持効型インスリンを追加する『BOT療法』について示す。

**4-1-1. 強化インスリン療法** 健常人のインスリン量は、1日を通して分泌されている「基礎インスリン」と、食後に分泌される「追加インスリン」でコントロールされている。強化インスリン療法では、健常人のインスリン分泌のパターンに近づけるようにインスリン注射を行う（Fig. 1）。すなわち、毎食前に『速効型』『超速効型』を用いて追加イン

Table 2. Kinds of Insulin Medicines

Insulin type	Action time	Peak	Pharmacokinetics													
			0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
Insulin analog	fast acting	<15 min	0.5-1.5 h	[Graph showing a sharp peak at 0.5-1.5h]												
	long acting	1-2 h	no peak	[Graph showing a flat, sustained line]												
	premixed (fast+NPH)	<15 min	0.5-6 h	[Graph showing a sharp peak followed by a sustained plateau]												
Human Insulin	short acting (regular)	30 min	1-3 h	[Graph showing a peak at 1-3h]												
	intermediate acting (NPH)	1-3 h	4-12 h	[Graph showing a broad peak at 4-12h]												
	premixed (regular+NPH)	30 min	2-12 h	[Graph showing a sharp peak followed by a broad peak]												

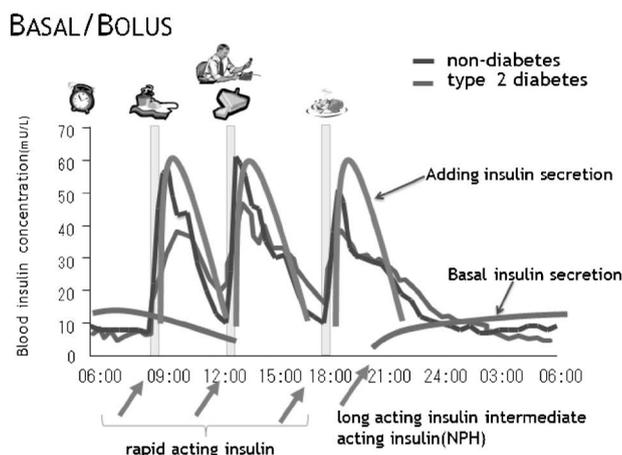


Fig. 1. Example of Intensive Insulin Therapy

スリンを、1日1-2回の『中間型』『持効型溶解』で基礎インスリンを再現する方法である。手術前等で血糖コントロールを早急に行う必要がある場合、血糖コントロールが不良の場合に用いられる方法であり、頻回に血糖測定 (SMBG: Self-monitoring blood glucose) を行いながらインスリン量を調節していく。患者にとっては、穿刺回数が多い治療法であるが、正常なインスリン分泌パターンを再現でき、細かな血糖の調節を行うのに最も適している。

**4-1-2. BOT療法 (Basal-supported oral therapy)**

現在の治療 (経口糖尿病薬) に持効型インスリンの1回打ちを併用する新しい治療法である。これまでインスリン導入に抵抗した患者は、内服薬の増

量・変更により膵臓が疲弊し、コントロールが悪化 (HbA1c 10%程度) した状態での導入となり、血糖コントロールをより困難にしていた。BOT療法では、1日1回の持効型インスリンを用いるため、低血糖の発現が減少し外来導入可能であり、注射回数が少ないなどから患者の受け入れは良好である。また、インスリンに慣れることで、コントロール不良時のインスリンの追加に対しても理解を得易い等のメリットがある。また、膵β細胞が疲弊していない早期からインスリンを導入できるため、目標値 (HbA1c<6.5%) の達成率も高い。

**4-2. 経口糖尿病薬**

経口糖尿病薬、注射製剤の開発の歴史を示した (Fig. 2)。1922年にインスリンが生産され、1960年前後に、第一世代のSU薬、ビグアナイド薬が発売されてから約30年あまりの間、治療法にはこれらの選択肢しかなかった。1990年に入りα-グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬などのインスリン分泌に係わらない糖尿病治療薬や、短時間のみ作用する速効型インスリン分泌促進薬、インスリン抵抗性改善作用を持つSU薬などが開発された。2009年12月には新たにDPP-4阻害薬というインクレチン関連薬が加わった。この20年間に、選択肢の幅が広がり、より患者個々に適した薬物が選択できるようになった。

**4-2-1. SU薬 (スルホニル尿素薬)**

主な薬剤は、トルブタミド (第一世代)、グリベンクラミド、グリクラジド (第二世代)、グリメピリド (第三世

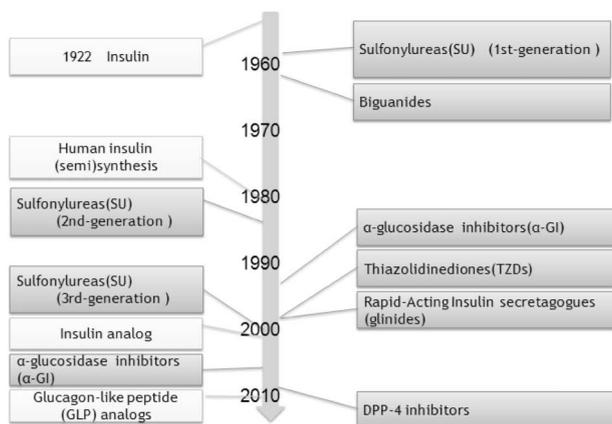


Fig. 2. History of OHA (Oral Hypoglycemic Agent)

代)である。膵 $\beta$ 細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進し、服用後短時間で血糖降下作用を発揮する。特徴として、作用時間が比較的に長いこと(6–24時間)、確実な血糖降下作用を有していることが挙げられる。第一世代の薬剤は現在ほとんど使用されていない。第二世代は強力なインスリン分泌を有している。第三世代はインスリン分泌作用に加えインスリン抵抗性改善作用も有しており、インスリン分泌能の低い日本人に対して見直されている薬剤である。SU薬は経口糖尿病治療薬の中心を担ってきた薬剤であるが、低血糖時には遷延し易い点、長時間作用により体重増加を起し易い点など注意が必要である。また長期に使用していると効果がなくなる場合もある(二次無効)。

**4-2-2. グリニド系薬剤(速効型インスリン分泌促進薬)** 現在、ナテグリニド、ミチグリニドの2剤がある。膵 $\beta$ 細胞膜上のSU受容体に結合しインスリン分泌を促進する機序はSU薬と同じであるが、服用後短時間で血糖降下作用を発揮するため、食事開始の10–15分以内の「食直前」に服用する必要がある。SU薬と比べ吸収と血中からの消失が早いため、膵臓に余分な負担をかけないといった特徴を有している。また、血糖降下作用はSU薬よりはるかに弱い。食後の血糖値のみが高い患者、初期の糖尿病患者に適した薬剤である。

**4-2-3.  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬( $\alpha$ -GI)** 現在、アカルボース、ボグリボース、ミグリトールの3剤がある。腸内において二糖類水解酵素( $\alpha$ -グルコシダーゼ)を阻害し糖の消化・吸収を遅延させることにより、食後の過血糖を改善する。食後過血糖

の改善は動脈硬化の進展抑制につながるため、合併症予防に有用である。また、ミグリトールは食後1時間の高血糖も抑制可能である。 $\alpha$ -GIは血糖降下作用を有さないため、単独投与では低血糖をきたす可能性は極めて低く、他剤との併用で効果が期待できる。また、ベイスン<sup>®</sup>OD錠0.2(ボグリボース)は2009年10月に耐糖能異常における2型糖尿病の発症抑制という適応も追加取得した。SU薬やインスリンとの併用によって起こる低血糖に対しては、ブドウ糖が必須である。

**4-2-4. ビグアナイド薬** 現在、メトホルミン、ブホルミンの2剤がある。肝臓での糖新生抑制、消化管からの糖吸収の抑制、末梢組織でのインスリン感受性の改善などの膵外作用により血糖降下作用を発揮する。体重が増加し難いので肥満患者にも使用でき、欧米では2型糖尿病の第一選択薬とされている。既存の治療での効果不十分時やインスリンと併用して使用できる。副作用として挙げられる乳酸アシドーシスは、従来の投与量の1日750mgでは稀であるが、新たに追加されるメトグルコ<sup>®</sup>は1日最大用量が2250mgに設定されているため、今後、注意が必要になってくるであろう。

**4-2-5. チアゾリジン薬** 現在、ピオグリタゾンの1剤のみである。インスリン分泌促進作用はないため、単独投与では低血糖の危険は少ない。肝における糖新生を抑制し、末梢組織における糖利用を高め血糖を低下させるなど、末梢組織におけるインスリン抵抗性を改善する。肥満者で効果が高く、女性でより効く傾向がある。アディポネクチン増加作用、中性脂肪低下作用、HDLコレステロールの増加作用が知られており、大血管障害の二次予防のエビデンスがある。

**4-2-6. インクレチン関連薬(DPP-4阻害薬, GLP-1受容体作動薬)** インクレチン関連薬は新しい作用機序を持つ糖尿病治療薬であり、2009年12月にシタグリプチンが最初のDPP-4阻害薬として発売された。今後ビルダグリプチン、アログリプチンが発売予定となっている。また、GLP-1受容体作動薬としては2010年1月にリラグルチドが製造販売承認を取得したところである。インクレチンは食後に腸管から分泌されるホルモンの総称であり、代表的なものには「GIP」と「GLP-1」がある。高血糖の状態ではインスリン分泌を促進したり、グル

カゴン分泌を抑制したりして血糖値を低下させる作用を有するが、DPP-4により速やかに分解されその作用を失う。DPP-4阻害薬はこの酵素を阻害することでインクレチンの働きを持続させる作用を持つ。インクレチン関連薬の特徴として、血糖値が高いときのみ作用を発揮し低血糖を起こし難いこと、食欲抑制効果を持つため体重増加が起らないこと、他の糖尿病薬との併用で効果が期待できること等が挙げられる。また、動物実験より膵臓のβ細胞の機能を改善することも期待されている。

まだ、発売間もない薬剤であるため、今後データの集積が必要であるが、効果については大いに期待される。

5. 糖尿病治療薬の処方傾向と最近の治療

2型糖尿病の病態は、インスリン抵抗性の増大とインスリン分泌低下からインスリンの作用不足をきたし、それによって生じた高血糖が原因となっている。現在、6種の作用機序を持つ薬剤 (Fig. 3) があり、これらの中から患者の病態に合わせた薬剤が選択される。

5-1. 倉敷成人病センターでの処方傾向の推移

倉敷成人病センターにおける糖尿病治療薬の処方傾向を把握するため、2004年、2009年、2010年の処方を調査した。ただし2010年は1-3月を集計し、その値を4倍して年間データとして比較した。なお、患者数については考慮していない (Figs. 4 and 5)。

経口糖尿病薬は処方量総数を1日常用量で除して各薬剤の総処方日数とし、インスリンは処方量の総数 (本数) で比較した。

5-1-1. 2004年から2009年の変化

経口糖尿病薬の総処方日数は1.3倍に増加している。SU薬 (特に第二世代) の使用量が減少し、グリニド系薬剤に移行している。また、その他の薬剤についても使用量は増加した。全体的には、食後過血糖を改善する薬剤、インスリン抵抗性改善作用のある薬剤の使用量が増加するなど、インスリン抵抗性を考慮した薬剤が選択された傾向がみられる。インスリンの処方量 (本数) は倍増した。処方傾向としては、「速効型」は「超速効型」へ「中間型」は「持効型」への変更が示唆された。超速効型は作用の発現が早

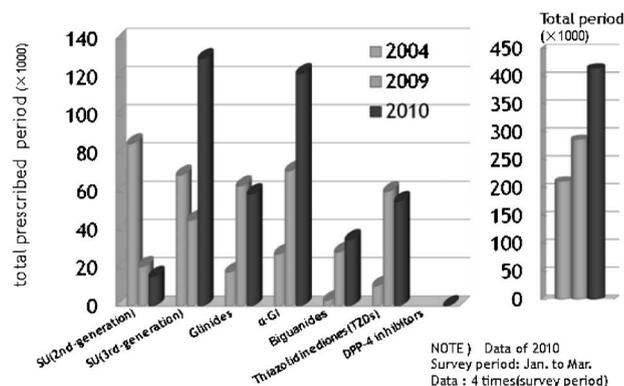


Fig. 4. Diabetes Trends in Prescription at Kurashiki Medical Center (Oral Medication)

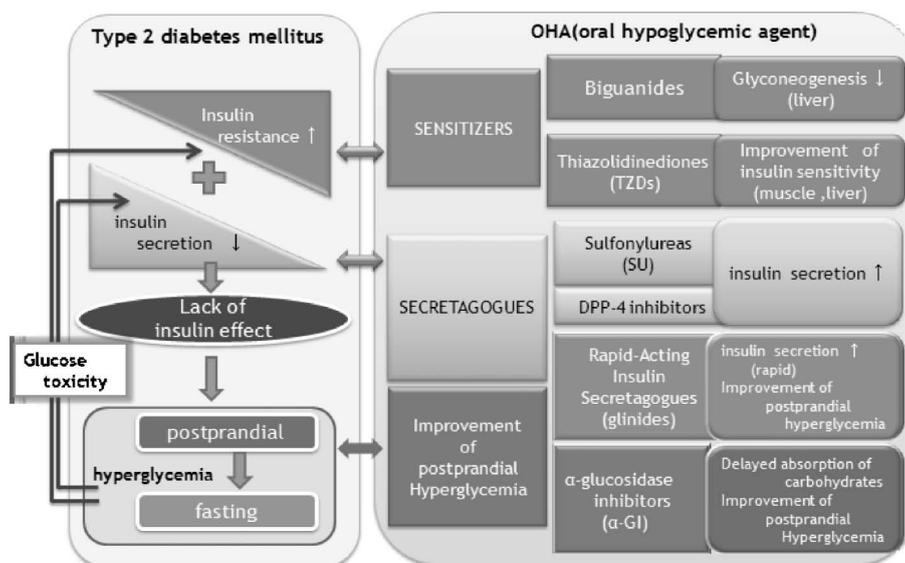


Fig. 3. Selection of Oral Hypoglycemic Agents (OHA)

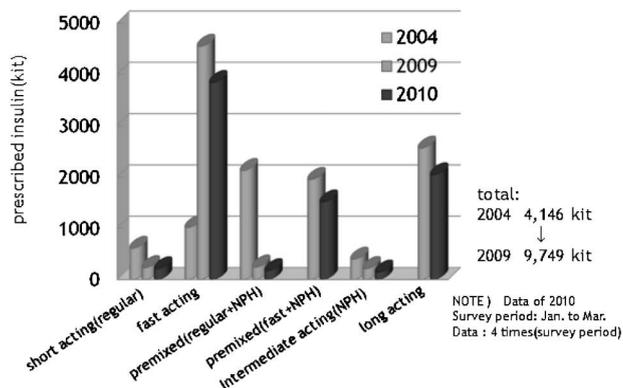


Fig. 5. Diabetes Trends in Prescription at Kurashiki Medical Center (Insulin)

いため食直前投与により食前の低血糖が回避できること、持効型は中間型のようなピークがみられないため、低血糖の心配なく安定した基礎インスリンとして使用できることから選択されたものと思われる。また、BOT療法で経口薬と併用して「持効型」を開始する症例が増えたこと、インスリン量の見直しで、持効型インスリンの投与量が増えてきていることにも影響しているだろう。

**5-1-2. 2009年から2010年の変化** わずか1年の比較であり、インスリンの処方傾向に変化はみられなかった。しかし経口糖尿病薬では処方量はさらに増加し、SU薬、 $\alpha$ -GIにおいて処方傾向の変化がみられた。第二世代のSU薬はさらに減少し、代わりに第三世代は急増した。また、 $\alpha$ -GIは2004年と比較し顕著な増加がみられた。これは、食後過血糖の改善、インスリン抵抗性の改善等が注目された結果を反映したものであろう。DPP-4阻害薬は発売されて間もないが、今後の処方傾向に大きな影響を及ぼすと推測される。

## 6. 糖尿病治療薬に求めるもの

現在の糖尿病治療薬に対する問題点として挙げられた以下の項目から、医師や患者が糖尿病の治療薬に何を求めているかを推測した。

現在の治療における問題点

- ① 体重増加が起こりやすい：SU薬、インスリンで血糖コントロールを目指す体重増加は免れない。体重が増加することなく、厳重な血糖コントロールができる薬剤を期待する。
- ② 食後過血糖の改善能力：患者は日々行う血糖測定(SMBG)によりその効果を感じる。患者が求めているのは、確実に血糖値が下がる薬で

ある。

- ③ 低血糖：外来治療の場合、低血糖を恐れて厳重な血糖コントロールが行い難い状況がある。低血糖が発現し難い薬、低血糖を起こさない安全な薬が望まれている。
- ④ 服用方法の煩雑さ：経口糖尿病薬は服用回数、服用タイミングが多様化(食前、食直前、食後)している。コンプライアンスを高め、飲み忘れ時の対応が覚えやすいような服用し易い薬剤が望まれる。

## 7. おわりに

本シンポジウムでは、「糖尿病」というテーマの下、研究・教育・臨床の各現場から集結し、現状を述べ合った。臨床に携わる薬剤師として、薬剤の開発に係わる研究者の方々に以下のメッセージを送りたい。

現在、医療現場で実際に使用できる薬剤は限られており、医師はその中から薬剤選択の順序、併用薬の組み合わせ等を研究し、治療方法が検討されている。新しい作用機序の薬剤が追加されればその選択肢が増え、個々の患者の病態に合わせてより適切な薬剤が選択されることになるが、そのような薬を考え、見つけ出し、作り出すことができるのは医療現場でも医師でもなく、薬学の知識だと考えている。われわれは、新しい薬の登場を心待ちにしている。

## REFERENCES

- 1) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>, cited 10 January, 2010.
- 2) World Diabetes Day Committee in Japan: <http://www.wddj.jp/index.html>, cited 10 January, 2010.
- 3) Japanese Certification Board for Diabetes Educator: <http://www.cdej.gr.jp/about/index.html>, cited 10 January, 2010.
- 4) "Tonyoby Chiryo Guide 2008-2009," ed. by Japan Diabetes Society, Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, 2008, pp. 20-23.
- 5) "Tonyoby Chiryo Guide 2008-2009," ed. by Japan Diabetes Society, Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, 2008, p. 24.
- 6) "Tonyoby Chiryo Guide 2008-2009," ed. by Japan Diabetes Society, Bunkodo Co., Ltd., Tokyo, 2008, pp. 27-29.