

小児・思春期における糖尿病

Q 18-1 小児・思春期糖尿病の基本的治療方針は？

【ステートメント】

- 小児・思春期糖尿病の治療の方針は、各年代の成長・発達、理解度に即したものとし、精神的に未熟であることに対して十分配慮すべきである^{a, b)}。

小児と成人とでは生理機能や心理精神構造が異なる。そこで、小児糖尿病を専門とした小児科医もしくは小児・思春期医療に熟知した糖尿病専門医によってこの年代の特殊性に配慮した治療をすることが大切である。糖尿病の治療のみにとどまらず、成長・発達に配慮した治療を行う。この際、家族の協力やチーム医療は必須である^{a-c)}。糖尿病教育ならびに心理的ケアは、本人のみならず家族や保護者に対して十分に行う必要がある。学校関係者の理解も重要であり、友人の協力が必要となる場合も多い。

日本人小児1型糖尿病の発症頻度は欧米白人に比べ低く、The DIAMOND Project Group^{d)}が調査した、1990～1999年の世界57ヵ国112センターにおける14歳以下の1型糖尿病年齢調整発症率の報告においても、日本を含むアジア人は欧米白人の約1/20～1/30と推定され、日本人の1型糖尿病の発症率は1.5～2.5(対10万人・年)と考えられている¹⁾。さらに自己免疫機序の最も重要な要因となるヒト白血球抗原(human leukocyte antigen: HLA)が欧米白人と異なることが確認されている²⁾。また1型糖尿病の臨床病型として、急性発症型(acute onset form)、緩徐進行型(slowly progressive form)^{3, 4)}、劇症型(fulminant form)の3病型が存在する⁴⁾。一方、日本人の小児・思春期2型糖尿病の発症頻度は欧米白人に比べ高く、全国地方自治体による学校検尿・糖尿病検診の報告では、発見率は2.5～3.5(対学童10万人・年)で、その発見率は小学生に比べ中学生で有意に高い⁵⁾。そして80%以上の症例は肥満を有するが、約15%の症例は肥満度が20%未満の非肥満である⁵⁾。また、小児・思春期発症の糖尿病では“その他の型”の糖尿病のうち、遺伝子異常に伴う糖尿病の頻度が成人発症の場合に比べ高いので⁶⁾、それぞれの病型を正確に判断し、病型に即した治療方針を計画することが重要である。

Q 18-2 小児・思春期1型糖尿病をどのように診断するか？

【ステートメント】

- 小児・思春期1型糖尿病の診断は、内因性インスリンの進行性の分泌低下～欠乏を証明することにあるが、大多数(70～90%)では血中に膵島特異的な自己抗体が検出される^{e)}。

1型糖尿病は、膵β細胞の破壊による内因性インスリン不足により発症し、通常は絶対的

なインスリン欠乏に陥る。その原因により、膵島特異的な自己免疫現象による自己免疫性(1A型)と、自己免疫の関与が明らかでない特発性(1B型)に分類されるが、前者が80~90%を占める⁶⁾。臨床経過からみた分類では、急性発症型、緩徐進行型、劇症型の3病型⁴⁾に分類されるが、欧米白人と違い緩徐進行型の頻度が高いことが特徴である^{3,4)}。他方急速な臨床経過を示す劇症型は小児では報告例が少ない⁷⁾。

1型糖尿病の診断では、インスリン分泌の低下~欠乏と膵島特異的な自己抗体の検出が有力な指標になる^{4~6)}。インスリン分泌の低下~欠乏に関しては、急性発症型では空腹時C-ペプチド値0.6ng/mL未満が有力な指標になるが⁴⁾、グルカゴン負荷試験のC-ペプチド頂値1.0ng/mL未満、24時間尿中C-ペプチド値20 μ g未満であれば、内因性インスリン分泌不全があると考えられる⁴⁾。しかし緩徐進行型では、診断から2~4年は比較的内因性インスリン分泌能が保たれる症例が多い^{3,4)}。膵島特異的な自己抗体の検出では、急性発症型、緩徐進行型ともに70~90%の症例で、診断時において血中に膵島細胞抗体(islet cell antibody:ICA)、インスリン自己抗体、GAD(glutamic acid decarboxylase)抗体、IA-2(insulinoma-associated protein-2)抗体、ZnT8(zinc transporter 8)抗体のいずれか、または複数が検出される⁶⁾。HLAに関しては、日本人特有のクラスIIハプロタイプであるDRB1*0405-DQB1*0401とDRB1*0901-DQB1*0303が疾患感受性ハプロタイプであり、DRB1*1502-DQB1*0601とDRB1*1501-DQB1*0602が疾患抵抗性ハプロタイプである²⁾。

日本人では非肥満2型糖尿病の頻度が欧米白人に比べて高いが、これらの症例は、診断時の臨床症状や検査所見だけでは1型糖尿病、特に緩徐進行型との鑑別が困難なことが多い。しかし、基本的に非肥満2型糖尿病や若年発症成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young:MODY)では膵島特異的な自己抗体は陰性であり、診断から少なくとも2~4年以上は生命維持のために継続したインスリン治療を必要としない⁸⁾。これらを参考に後方視的に病型診断する必要がある。

Q 18-3 小児・思春期1型糖尿病をどのように治療するか？

【ステートメント】

- 小児・思春期1型糖尿病においてインスリン注射は必須であり、診断がつき次第インスリン治療を開始する^{a,b)}。
- 小児・思春期1型糖尿病のインスリン療法の基本は強化インスリン療法である⁹⁾。
- 食事療法の基本は、摂取エネルギーの制限を行うのではなく、正常な成長発育に必要な年齢・性別に即したエネルギーを摂取させることにある^{a,b)}。
- 進行した併発症がなく、血糖コントロールが落ち着いている限り、運動療法としてすべてのスポーツを勧める^{a,b)}。
- 低血糖は認知機能障害をもたらす可能性があり、6~7歳以下の患者は低血糖を認知できないうで重症低血糖となる可能性を考慮して低血糖対策を行う必要がある。また低血糖のみならず、高血糖の持続も認知機能の障害と関連する。

小児・思春期1型糖尿病においては、個々の患者の普段の食習慣や運動習慣、身体活動強

表 1 血糖コントロールの目標値

コントロールの水準	理想 (非糖尿病)	適切	不適切 (介入提議)	ハイリスク (介入必要)
臨床的評価				
高血糖	高血糖なし	無症状	多飲, 多尿, 夜尿	視力障害, 体重増加不良, 成長障害, 思春期遅延, 学校出席不良, 皮膚または外陰部感染, 血管症の所見
低血糖	低血糖なし	重症低血糖なし	重症低血糖の発生 (意識障害, 痙攣)	
生化学的評価				
SMBG 値 (mg/dL) 早朝, 食前	65~100	90~145	> 145	> 162
PG (mg/dL) 食後 PG	80~126	90~180	180~250	> 250
就寝時 PG	80~100	120~180	< 120 or 180~200	< 80 or > 200
夜間 PG	65~100	< 80~161	< 75 or > 162	< 70 or > 200
HbA1c (%)	< 6.5	< 7.5	7.5~9.0	> 9.0

注

- 示した目標値はガイドラインとしての値であり, 重症低血糖や頻回の軽度~中等度の低血糖を起こさず, できる限り正常血糖に近い血糖値を達成するよう各症例に適した目標値を持つべきである。
 - 示した目標値は, 重症低血糖の既往や無自覚低血糖の有無などの要因により, 各症例で調節されるべきである。
 - PG は SMBG による血漿血糖値である。
- (Rewers M et al : *Pediatr Diabetes* 15 (Suppl 20) : 102-114, 2014⁸⁾ より改変引用)

度とインスリン治療をうまく組み合わせることが必要である^{a-c)}。心身の正常な成長と発育のためには, 食事や運動とインスリン療法に柔軟性を持たせることを考慮しなければならない。特に思春期以降は, 患者の生活習慣を把握し, 糖尿病の治療を生活習慣に合わせていく。国際小児思春期糖尿病学会 (ISPAD) が 2014 年に示した小児・思春期の血糖コントロールの目標を表 1 に示すが⁸⁾, 患者の年齢が 18 歳以上であれば成人と同じ目標を適用する。小児, 特に年少者では, 重症低血糖の発生を避けることを第一目標とし, 無為に目標血糖値の達成を目指すのではなく, 年齢や生活様式に応じた個々人に適した血糖コントロールの目標を持つべきである⁸⁾。そして最終的な治療目標は, 血糖コントロールによる併発症の予防と, 社会的・精神的に健全な状態を保つことである。小児・思春期の HbA1c を目標値に保つことにより, 慢性血管症の発生と進行を抑制することが示されている^{9,12)}。

小児・思春期 1 型糖尿病のインスリン療法の基本は強化インスリン療法であり, 各食前に追加インスリンを注射し, 1 日 1~2 回基礎インスリンを注射する⁸⁾。1 日のインスリン使用量は, おおよそ 0.5~1.5 単位/kg・体重であり, 追加インスリンと基礎インスリン量の比率は, 基礎インスリンが全体の 30~40% になる¹⁾。しかし, 思春期には主に成長ホルモンの分泌が増大し, インスリン抵抗性が生理的に増大するので, 体重 1kg あたりのインスリン使用量は, 思春期前より思春期に入ってから増加することが多い^{13,14,b)}。

超速効型インスリンを用いた頻回注射法は, 速効型インスリンと比較して血糖コントロールはやや優り, 低血糖発作の頻度, 生活の質 (quality of life : QOL) の向上の面で優れていることが明らかにされている^{15~17)}。さらに超速効型インスリンは食事が不規則な年少児やシックデイにおいて, 食事の摂取量をみながら食間あるいは食直後に投与することも可能である^{15,h)}。一方基礎インスリンに関しては, 16 歳未満の日本人小児 1 型糖尿病を対象とした多施設共同

研究の結果、持効型溶解インスリンは中間型インスリン(NPH)と比較して、朝食前血糖値およびHbA1cを有意に改善することが確認されている¹⁸⁾。また海外の報告では、6歳未満の1型糖尿病においても、血糖コントロールと低血糖頻度はNPHと統計学的に同等であると報告されている¹⁹⁾。

一方、持続皮下インスリン注入療法(continuous subcutaneous insulin infusion: CSII)は、インスリン頻回注射法を行っても血糖値の変動が激しく目標とするコントロールが得られない場合でも、生活の自由度を保ちつつ血糖コントロールを得られるという利点がある^{20,i)}ので、欧米では小児期から頻用されている。日本でも年少児を含めてCSIIの使用は増加している。CSIIの小児の適応は、①重症低血糖が反復する症例、②血糖値の変動が大きい症例、③血糖コントロールが不良な症例、④大血管症のリスクが高い症例、⑤生活様式にあったインスリン注射法を選択したい症例、などである^{h-j)}。乳幼児では、毎日の生活様式や食事の摂取量が一定しないため、これらに合わせてインスリンの投与量を変更する必要がある、さらに頻回の注射手技に伴う苦痛を軽減できるためにCSIIを使用する機会が多い^{h-j)}。また思春期でも、生活様式に応じて柔軟性をもってインスリン投与を変更できることから、CSIIを使用する症例が増加している。

近年、持続して皮下のブドウ糖濃度を測定するCGM(continuous glucose monitoring)さらにはリアルタイムに皮下のブドウ糖濃度が表示されるCGMが小児・思春期1型糖尿病でも血糖コントロールの手段として利用できるようになった。そしてリアルタイムCGMと一体化したインスリンポンプ(sensor-augmented pump: SAP)の使用も増加しているが、小児・思春期症例では、SAPを長期間使用するアドヒアランスが成人に比べ低いことが指摘されており、結果として成人に比べHbA1cの改善は少ない²¹⁾。食事療法の基本は、正常な発育のために必要十分なエネルギーの摂取、良好な血糖コントロールの維持、そして重症低血糖を起こさないようにすることである^{a-c)}。学校保健統計に用いられている性別、年齢別、身長別の標準体重の数値は表2によって求められる。必要なエネルギー量は、思春期で最大(上限の目安は、16歳の男児2,750kcal、14歳の女児2,300kcal)となり、その後徐々に減少していく^{a)}。食育指導ではバランスのとれた食事の質を保つことを大切にする^{22,23)}。一価不飽和脂肪酸や多価不飽和脂肪酸を含んだ食事²⁴⁾やGI(glycemic index)の低い食事が血糖コントロールを改善する²⁵⁾という報告もある。

食事の炭水化物量に応じて食前の追加インスリン注射量を調節するカーボカウントが、超速効型インスリンの使用とともに普及してきている^{a-c)}。しかし、カーボカウントのみに固執すると摂取する栄養素のバランスを欠くこともあり、日本人での1日食事摂取エネルギーの50~60%が炭水化物であることも指導する。また、単純糖質が多いと血糖上昇が急峻なこと、一方、タンパク質や脂肪の多い食事では血糖上昇が遅延することも指導する^{a-c)}。

運動療法は、進行した併発症がなく、血糖コントロールが落ち着いている限りは積極的に推奨し、競技を含めたすべてのスポーツを許可する。運動時は血糖値を80mg/dL以上に保つようにインスリン量の調節を行い、必要に応じて補食を摂取させる^{a-c)}。

低血糖はインスリン投与量と食事摂取量および運動量のミスマッチの結果発症する。小児科領域では、血糖値65mg/dL未満を低血糖として扱うことが多いが、臨床的に治療を要するのは70mg/dL未満と考えるのがよい^{k)}。低血糖は1型糖尿病の最も多い急性併発症であるが、重症低血糖の頻度^{k)}は、強化インスリン療法の導入初期には増加したが¹²⁾、強化インスリン療法の蓄積とインスリンアナログ製剤の出現により減少し²⁶⁾、近年重症低血糖の頻度は

表 2 日本人小児の年齢・性別・身長別の標準体重の計算法

年齢	係数	男		女	
		a	b	a	b
5		0.386	23.699	0.377	22.750
6		0.461	32.382	0.458	32.079
7		0.513	38.876	0.508	38.367
8		0.592	48.804	0.561	45.006
9		0.687	61.390	0.652	56.992
10		0.752	70.461	0.730	68.091
11		0.782	75.106	0.803	78.846
12		0.783	75.642	0.796	76.934
13		0.815	81.348	0.655	54.234
14		0.832	83.695	0.594	43.264
15		0.766	70.989	0.560	37.002
16		0.656	51.822	0.578	39.057
17		0.672	53.642	0.598	42.339

解説

1) 身長別標準体重は表中の各性別・年齢別の係数を用いて下記の式により求める。

$$\text{身長別標準体重 (kg)} = a \times (\text{実測身長}) - b$$

2) 肥満度は下記の式により算出し、学校保健統計では+20%以上を肥満としている。

+30%以上を中等度肥満、+50%以上を高度肥満とする。

$$\pm \text{肥満度 (\%)} = (\text{実測体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100$$

なお、標準体重は年齢によって変化し、低身長、高身長では適切な標準体重を算出できないことがある。

(財団法人日本学校保健会『児童生徒の健康診断マニュアル(改訂版)』平成27年より引用)

頻回注射法やCSIIを行っている小児・思春期1型糖尿病では年間100人あたり4.0~8.7人まで低下している^{27~29)}。一方乳幼児では、低血糖を認知できない可能性がある^{a~c)}。さらに低年齢で重症低血糖が発症するほど、認知機能障害が発生するリスクが高い^{10,11)}。また、学童・思春期以降では、血糖コントロール不良または高血糖の持続がむしろ認知機能障害に関連する¹¹⁾。

低血糖の発症を予防する対策としては、まずインスリン注射の方法(量・時間)やエネルギー(補食を含む)摂取に留意する必要がある^{k)}。そして低血糖の発症を予防する新しい対策として、リアルタイムCGMの使用^{30,31)}やある一定の血糖値以下になると低血糖アラームが鳴り、その後気づかなければ一定の時間自動的にインスリン供給が中止できるシステムを持つSAPは³²⁾、特に無自覚低血糖を有する症例で、夜間低血糖や重症低血糖の発症を予防する効果があると報告されている。

Q 18-4 小児・思春期 2 型糖尿病をどのように診断するか？

【ステートメント】

- 糖尿病診断のために経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test : OGTT)を行う際は、体重×1.75g(標準体重を用いても可、最大 75g)のブドウ糖を負荷する。高血糖の判定区分ならびに糖尿病の診断基準は成人と同じである^{a)}。
- 肥満や 2 型糖尿病の家族歴は 2 型糖尿病診断の有力な指標になる⁵⁾。

小児・思春期 2 型の約 80% は肥満度(実測体重 - 標準体重を標準体重で割った値×100)が 20% 以上の肥満小児である⁵⁾。1 型糖尿病に比して軽度な症状により、学校検尿糖尿病健診などの偶然の検査で発見されることが多いが、清涼飲料水の多飲などを契機にケトアシドーシスで発症することもある^{5,a)}。発症は小学生より中学生で多い。これには思春期におけるインスリン抵抗性が関与している可能性がある⁵⁾。日本の 2 型糖尿病は糖尿病の家族歴が多く、非糖尿病対照児に比べ出生体重が低体重または高体重である割合が高い³³⁾。原則として、非肥満例を含め膵島特異的な自己免疫は発症に関与しない⁸⁾。身体所見の特徴として、インスリン抵抗性を示す黒色表皮腫を高頻度に認める^{a,1)}。これらのことから、思春期以降の発症で、濃厚な糖尿病の家族歴を示し、肥満を有しかつインスリン抵抗性を示す身体所見を認め、血中に膵島特異的な自己抗体が検出されないことが診断の有力な指標になる^{a,1)}。糖尿病診断のために OGTT を行う際は、体重×1.75g(標準体重を用いても可、最大 75g)のブドウ糖を負荷する。高血糖の判定区分ならびに糖尿病の診断は成人と同じである^{a)}。多くの症例で発症初期は空腹時のインスリンは高値であるが、ブドウ糖静注負荷時の急性相インスリン分泌の低下がみられる³⁴⁾。

Q 18-5 小児・思春期 2 型糖尿病をどのように治療するか？

【ステートメント】

- 小児・思春期 2 型糖尿病の治療の主体は成人と同様に食事・運動療法である^{a,1)}。
- 食事療法の基本は食事制限ではなく、正常な成長発育に必要な年齢・性別に即したエネルギーを摂取させることである。肥満を伴う場合は、標準体重に対するエネルギー必要量の 90~95% 程度に調整し、栄養バランスを整える^{a,m)}。体重減少を目的に有酸素運動を中心にを行い、または身体活動度を増加させ、消費エネルギーの増大を図る^{a,m)}。
- 食事療法ならびに運動療法を行っても、目的とした血糖コントロールが得られない場合には、薬物療法を開始する^{a,1)}。薬物療法の第一選択薬はメトホルミンである³⁵⁻³⁷⁾。
- ケトアシドーシスがある場合や経口血糖降下薬によっても十分なコントロールが得られない場合には、インスリンを使用する^{a,1)}。

小児・思春期 2 型糖尿病の治療の目標は、食生活ならびに運動習慣を改善することによっ

て、インスリン抵抗性ならびに代謝を改善し、血糖コントロールを正常化させることにある^{a)}。2型糖尿病においても、思春期では摂食障害などにより血糖コントロールが困難になることがある。小児2型糖尿病は、通常自覚症状が乏しいために治療に対する動機づけが難しい。したがって、通院が不定期になりやすく、通院を中断する症例もある。その結果として1型糖尿病よりも短い期間で慢性血管症が進行するリスクが高いことが報告されている^{38,39)}。診断時から患児とその家族に糖尿病教育を行い、さらには個々人の家族背景や心理・社期的問題も考慮し、治療の中断を防ぐ。

食事療法は、正常な成長・発達を促し、かつインスリン抵抗性を改善することを目標とする。肥満を伴う症例に関しては性別・年齢の標準体重に対するエネルギー必要量の90~95%程度に制限することもあるが、長期的に維持可能な指示エネルギーにより指導を行うことが肝要である^{a,m)}。栄養の配分は、「日本人の食事摂取基準(2015年版)」に従い、年齢毎に定める。食事指導では、適切な食品を選び、食事量のコントロールができるように患児およびその家族にも指導を行い、この習慣を一生続けられるように支援する。

運動療法に関しては、患児の日常生活を把握して、楽しみながら運動量を増やせるように、実行可能な運動メニューを作成する。基本的には毎日30分以上体を動かし、1日摂取エネルギーの最低10%以上を運動で消費できるようにする^{a,m)}。進行した併発症がない限り運動を制限しない。運動療法に定型はなく、活動的な生活を行うことによって日々の活動エネルギーを増やすようにする。食事および運動療法は、本人のみでなく家族全体の生活習慣の見直しによってうまくいく場合が多い。

また肥満を伴うときには、肥満の原因に家庭・学校・社会での問題を抱えての不登校や引き籠りが関与していることも少なくない^{a,l)}。

小児・思春期2型糖尿病の薬物療法では、食事療法ならびに運動療法のみで継続して血糖コントロールが得られるのは60~70%程度であり、残りの症例において薬物療法が行われている^{40,a)}。小児糖尿病を対象とした経口血糖降下薬の臨床試験はほとんど行われていない。アメリカの症例の大半は最終的に薬物療法が必要になる^{l)}という。

薬物療法の適応は十分な食事・運動療法を行っても、これらに抵抗して血糖コントロールが改善しない場合である。肥満症例の多くは、食事・運動療法により体重が減少すると比較的短期間で血糖コントロールが改善するが⁴¹⁾、非肥満例では薬物療法に移行することが多い⁹⁾。一般的には初期治療の指針として、高血糖の症状がなく、HbA1c 9.0%未満でケトアシドーシスを認めない場合は、メトホルミンの内服から開始する。高血糖の症状があり、HbA1c 9.0%以上でケトアシドーシスを認めない場合は、メトホルミンの内服あるいは基礎インスリンの補充から開始する。そしてケトアシドーシスを認める場合には1型糖尿病に準じた治療を行う^{a,l,m)}。

経口血糖降下薬の使用に関しては、小児においてその使用が承認されていないものが多い。日本で適用が承認されているのは、メトホルミン(10歳以上)とスルホニル尿素(sulfonylurea:SU)薬のグリメピリドのみである。海外および日本の報告でも、肥満および非肥満の2型糖尿病に対して、メトホルミンが有効かつ安全であると報告されている^{35~37)}。その他の糖尿病治療薬は「小児などに対する安全性は確立していない」ことを本人ならびに保護者に伝え、使用に際しては説明に基づいた同意を得るようにする^{a)}。

一方、感染、ストレス、清涼飲料水ケトアシドーシスなどによるケトアシドーシスや、経口血糖降下薬によって十分なコントロールが得られない場合はインスリンを使用する^{a,l)}。非肥満2型

糖尿病では、経時的な内因性インスリン分泌の低下に伴いインスリン治療に移行する症例が多く、このような症例では追加インスリンの補充や1型糖尿病に準じたインスリン治療を必要とする場合がある⁸⁾。

動脈硬化のリスクファクターである脂質異常症や高血圧が合併する場合は、生活習慣の改善によってこれらの病態の改善を図ることが原則である。改善しない場合は、薬物により治療する^{a,1)}。

Q 18-6 新生児糖尿病の診断と治療をどのように行うか？

【ステートメント】

- 大別して、一過性と持続性に分類されるが、診断には責任遺伝子の解析が必要であるⁿ⁾。
- KCNJ11 遺伝子異常、ABCCB8 遺伝子異常では、SU薬が有効でインスリン治療からの離脱が可能である⁴²⁾。

生後6ヵ月までに発症した糖尿病は原因として共通の要因が多いため、一括して新生児糖尿病として扱われる。新生児糖尿病は約30万人に1人の頻度で発症し、発症に自己免疫が関与することはまれである。新生児糖尿病は大別して、一過性新生児糖尿病(transient neonatal diabetes mellitus : TNDM)と持続性新生児糖尿病(permanent neonatal diabetes mellitus : PNDM)に分類されるが、TNDMが新生児糖尿病全体の50~60%を占める^{a, n)}。

TNDMは生後1年までに血糖値が回復することが多いが、年長児になって再発することもある。TNDMの最も多い原因は、6番染色体長腕の6q24部位の父親由来アレルの過剰発現により発症する⁴³⁾。これ以外の原因として、後述するPNDMの原因遺伝子として同定されたKCNJ11遺伝子異常、ABCCB8遺伝子異常の変異がTNDMの病態を示すこともある。

PNDMの最も多い原因は、膵β細胞上のATP感受性カリウムチャンネルを構成する2つのサブユニットであるKir6.2(KCNJ11遺伝子)とSUR1(ABCCB8遺伝子)の活性型ヘテロ接合性の変異とインスリン遺伝子の機能喪失型ヘテロ接合性である⁴²⁾。KCNJ11遺伝子異常によるPNDMでは、糖尿病以外に精神発達遅滞やてんかんを合併するDEND(developmental delay, epilepsy, neonatal diabetes)症候群の存在が知られている。またインスリン遺伝子異常によるPNDMでは、家系内の同様の変異でも乳児期以降の発症が認められている^{44, 45)}。

治療に関しては、大半の症例は診断早期においてはインスリンにより治療されるが、近年は微量なインスリンを基礎インスリンとして供給し、哺乳ごとに摂取量に応じて追加インスリンを投与できるCSIIが用いられるようになったⁿ⁾。またKCNJ11遺伝子異常、ABCCB8遺伝子異常ではSU薬の使用が有効であり、インスリン治療からの離脱が可能である症例が報告されている⁴²⁾。

Q 18-7 患児・家族の支援をどのように行うか？

【ステートメント】

- 学校においても、患児にとって最適な治療が行われるべきである^{a, o)}。
- すべての学校行事に参加すべきであり、学校側は支援する体制をつくるよう配慮する^{o)}。
- 精神的な要因が糖尿病管理とその予後に重要な影響を与えるため、心理指導にあたっては各個人の成熟度に即した十分な配慮と対処が必要である^{46, p)}。
- 発症後から各個人の成熟度に即して、糖尿病ならびに今後の治療について家族に対して十分教育する必要がある^{o)}。
- キャンプの目的・意義は、糖尿病をもっている自立した成人に成長していくことを援助することであり、医療キャンプとしてのプログラムの他レクリエーション行事も含まれる^{a)}。

現在も小児・思春期糖尿病に対する誤解や偏見は存在する。特に1型糖尿病では、糖尿病という言葉だけから連想される生活習慣の乱れから発症する2型糖尿病と混同され、また日本では1型糖尿病の数が少ないため、不当な扱いや学校生活での制限を受ける場合が少なくない。学校においても、患児にとって最適な治療が行われるべきであり、学校でのインスリン注射や血糖自己測定、低血糖時の補食などを患児にかかわるすべての学校関係者が理解し、これらの手技がスムーズに行えるよう支援すべきである^{a, o)}。そして部活動、宿泊行事を含むすべての学校行事には制限はなく、学校側は糖尿病を持たない子ども達と同様に学校活動が行えるような支援体制をつくるように配慮する^{a, o)}。一方近年増加している2型糖尿病に関しても、患児は家庭環境に問題を抱え、心理・社会的支援を必要としている場合があるので、このような点についても十分配慮する必要がある。

小児・思春期1型糖尿病患児において、精神的な要因が糖尿病管理とその予後に重要な影響を与えることが報告されているため、十分な配慮と対処が必要である^{a, m, o)}。特に診断時の初期段階に心理的問題が発生するリスクが高く、いったん適応障害が生じると、その後も持続する可能性が極めて高い。したがって、心理専門家やソーシャルワーカーとチームになって、発症初期から心理的ケアを考慮した診療に心がけるべきである^{a, o, p)}。また小児期発症1型糖尿病の場合、家族がその治療と管理にかかわる割合が大きいのが、家族内の問題や責任転嫁や治療法への葛藤が、患児の治療への適応障害や血糖コントロールに関係する¹⁾。そして糖尿病治療に対する支援が確立されている家庭では、治療のアドヒアランスが良好である⁴⁶⁾。このように家庭環境と患児のQOL、血糖コントロールには関係があるため、患児とその家族に対する心理指導は糖尿病治療の重要な要素になっている。

また糖尿病の女性は、食行動異常を高率に発症し、また食行動異常は血糖コントロールの悪化と関係している⁴⁷⁾。思春期の糖尿病女性の約10%が食行動異常の診断基準を満たし、それは一般の2倍であることが報告されている⁴⁸⁾。食行動異常を適切に治療しないと、食行動異常とインスリンオMISSION(インスリン自己中止ないしインスリン自己中断)などの問題行動が時間とともに悪化し、将来の併発症発症に大きな影響を与える^{49, 50)}。

家族教育においても、小児・思春期糖尿病を熟知する多職種で構成された糖尿病チームによるチーム医療が必須であり、発症後から各個人の成熟度に即して、糖尿病ならび

に今後の治療について十分教育する必要がある^{a)}。糖尿病チームは、家庭の背景や家族機能を聞き出し、個々の家族に応じた糖尿病教育を計画する。計画の実行にあたっては、糖尿病が大きな負担になっていることを配慮し、こまやかな対応を行う。

指導法としては、発症初期、初期教育(入院)後、発症1年後とその後の時期により内容を変えて、糖尿病管理とその治療法を段階的に教育する。すなわち、発症初期の家族教育は診断と同時に始めるべきである。しかし、発症直後の両親や患児の多くは大きな衝撃を受けて、一時的ではあるが抑うつ状態や心的外傷後ストレス障害になりやすい^{a),b)}。こうした状態では、糖尿病管理にかかわる多量な情報を一度に受け入れることは困難であるため、個々人や経過に合わせて指導を行うようにする。また、患児の年齢により病気に対する理解度が異なるために、患児の年齢と成熟度に合わせて適切な指導を患者とその家族に行う必要がある。思春期の患者と両親に教育プログラムによる介入を行うと、親子間の関係が改善することがある^{a),c)}。小児科医から内科医への移行のタイミングは症例ごとに異なる。本人とよく話し合い、小児科医と内科医が連絡を密に行い、大学進学や就職などの機会を捉えて移行することが望ましい。

現在のキャンプの多くは、実施日数が2~7泊で、内容は糖尿病教育、インスリン注射や血糖自己測定手技の獲得、参加者同士のグループディスカッションなどを主とした医療キャンプであるが、登山や球技大会、海水浴などのレクリエーションも含まれている。スタッフの構成はボランティアが大半で、医療スタッフ、看護スタッフ、栄養スタッフ、生活スタッフなどから成る。キャンプの主催は日本糖尿病協会であるが、運営費用は、参加者からの参加費ならびに日本糖尿病協会や地区の糖尿病協会からの補助金、企業や個人からの寄付で賄われている^{a)}。

文献

[引用文献]

- 1) DIAMOND Project Study Group : Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* **23** : 857-866, 2006
- 2) Sugihara S, Ogata T, Kawamura T et al : HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes* **13** : 33-44, 2012
- 3) Urakami T, Miyamoto Y, Fujita H et al : Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese children in Japan is not a uniform disease. *Diabetologia* **32** : 312-315, 1989
- 4) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A et al : Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract* **80** : 473-476, 2008
- 5) Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y et al : Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome : Incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* **61** : 141-145, 2007
- 6) Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y et al : Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* **13** : 26-32, 2012
- 7) Urakami T, Nakagawa M, Morimoto S et al : A subtype of markedly abrupt onset with absolute insulin deficiency in idiopathic type 1 diabetes in Japanese children. *Diabetes Care* **25** : 2353-2354, 2002
- 8) Urakami T, Kuwabara R, Habu M et al : Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of b-cell autoimmunity. *Diabetes Res Clin Pract* **99** : 105-111, 2013
- 9) White NH, Cleary PA, Dahms W et al (Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group) : Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence : outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* **139** : 804-812, 2001
- 10) Hershey T, Perantie DC, Warren SL et al : Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **28** : 2372-2377, 2005

- 11) Musen G, Jacobson AM, Ryan CM et al : Impact of diabetes and its treatment on cognitive function among adolescents who participated in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* **31** : 1933-1938, 2008
- 12) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group : Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus : Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* **125** : 177-188, 1994
- 13) 南 昌江, 大谷敏嘉, 横山宏樹 : 25 年以上経過した 8 歳未満発症インスリン依存型糖尿病患者のインスリン使用量の経年的変動と発育・成長状態. *糖尿病* **36** : 455-460, 1993
- 14) Urakami T, Kuwabara R, Habu M : Basal insulin requirement of youth with type 1 diabetes differs according to age. *J Diabetes Invest* **5** : 442-444, 2014
- 15) Urakami T, Kawamura T, Sugihara S et al : A questionnaire survey on the use of quick-acting insulin analog in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int* **46** : 285-290, 2004
- 16) Holcombe JH, Zalani S, Arora VK et al : Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* **24** : 629-638, 2002
- 17) Downie E, Craig ME, Hing S et al : Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes : role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* **34** : 2368-2373, 2011
- 18) Danne T, Philotheou A, Goldman D et al : A randomized trial comparing the rate of hypoglycemia-assessed using continuous glucose monitoring-in 125 preschool children with type 1 diabetes treated with insulin glargine or NPH insulin (the PRESCHOOL study). *Pediatr Diabetes* **14** : 593-601, 2013
- 19) Urakami T, Naito Y, Seino Y : Insulin glargine in pediatric patients with type 1 diabetes in Japan. *Pediatr Int* **56** : 822-828, 2014
- 20) Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P et al : Establishing glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes : experience of the PedPump Study in 17 countries. *Diabetologia* **51** : 1594-1601, 2008
- 21) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group : Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* **359** : 1464-1476, 2008
- 22) Overby NC, Flaaten V, Veierød MB et al : Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia* **50** : 307-316, 2007
- 23) Overby NC, Margeisdottir HD, Brunborg C et al : The influence of dietary intake and meal pattern on blood glucose control in children and adolescents using intensive insulin treatment. *Diabetologia* **50** : 2044-2051, 2007
- 24) Donaghue KC, Pena MM, Chan AK et al : Beneficial effects of increasing monounsaturated fat intake in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* **48** : 193-199, 2000
- 25) Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW et al : The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **24** : 1137-1143, 2001
- 26) Holcombe JH, Zalani S, Arora VK et al : Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* **24** : 629-638, 2002
- 27) 広瀬正和, 川村智行, 橋本友美ほか : 日本人 1 型糖尿病患者 121 名におけるインスリン持続皮下注入療法 (CSII) の有用性の検討. *糖尿病* **52** : 767-775, 2009
- 28) Urakami T, Habu M, Suzuki J : DKA and severe hypoglycemia in management of type 1 diabetes during 2003-2013. *Pediatr Int* **56** : 940, 2014
- 29) Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T et al : on behalf of The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens : findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **18** : 435-44, 2017
- 30) Bergenstal RM, Tanborlane WV, Ahmann A et al : Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **363** : 311-320, 2011
- 31) Ly TT, Hewitt J, Davey RJ et al : Improving epinephrine responses in hypoglycemia unawareness with real-time continuous glucose monitoring in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **34** : 50-52, 2011
- 32) Ly TT, Nicholas JA, Retterath A et al : Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes : a randomized clinical trial. *JAMA* **310** : 1240-1247, 2013
- 33) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S et al : Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* **9** : 285-290, 2008

- 34) Kobayashi K, Amemiya S, Higashida K et al : Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese children with type 2 diabetes. *Metabolism* **49** : 186-191, 2000
- 35) Laffel L, Chang N, Grey M et al : Metformin monotherapy in youth recent-onset type 2 diabetes : experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatr Diabetes* **13** : 369-375, 2012
- 36) Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA et al : Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Diabetes Care* **25** : 89-94, 2002
- 37) 松浦信夫, 竹内正弘, 兩宮 伸ほか : 小児 2 型糖尿病に対するメトホルミン単独療法. *糖尿病* **51** : 427-434, 2008
- 38) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T et al : Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* **20** : 844-847, 1997
- 39) TODAY Study Group : Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* **36** : 1772-1774, 2013
- 40) Person ER, Flechtner I, Njner PR et al : Switching from insulin to oral sulfonylureas in patients with diabetes due to Kir6.2 mutations. *N Engl J Med* **355** : 467-477, 2006
- 41) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H et al : Survey of current medical treatments for child-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* **14** : 65-75, 2005
- 42) Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM et al : Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care* **31** : 204-209, 2008
- 43) Mackay DJ, Temple IK, Shield JP et al : Bisulphite sequencing of the transient neonatal diabetes mellitus DMR facilitates a novel diagnostic test but reveals no methylation anomalies in patients of unknown aetiology. *Hum Genet* **116** : 255-261, 2005
- 44) Edghill EL, Flanagan SE, Patch AM et al : Insulin Mutation Screening in 1,044 patients With Diabetes Mutations in the INS gene are a common cause of neonatal diabetes but a rare cause of diabetes diagnosed in childhood or adulthood. *Diabetes* **57** : 1034-1042, 2008
- 45) Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K et al : Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 years of age. *Pediatr Diabetes* **14** : 112-120, 2013
- 46) Winkley K, Landau S, Eiser I et al : Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* **333** : 65-68, 2006
- 47) Rydall AC, Rodin GM, Olmsted MP et al : Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **336** : 1849-1854, 1997
- 48) Jones JM, Lawson ML, Daneman D et al : Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes : cross sectional study. *BJM* **320** : 1563-1566, 2000
- 49) Olmsted MP, Colton PA, Daneman D et al : Prediction of the onset of disturbed eating behavior in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **31** : 1978-1982, 2008
- 50) Takii M, Uchigata Y, Tokunaga S et al : The duration of severe insulin omission is the factor most closely associated with the microvascular complications of type 1 diabetic females with clinical eating disorders. *Int J Eat Disord* **41** : 259-264, 2008

[参考とした資料]

- a) 日本糖尿病学会, 日本小児内分泌学会 (編・著) : 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015
- b) Ascerini C, Craig ME, de Beaufort C et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Introduction. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 1-3, 2014
- c) American Diabetes Association : Children and Adolescents : Standards of medical care in diabetes 2016. Children and adolescents. *Diabetes Care* **39** (Suppl 1) : S86-S93, 2016
- d) Haneda M, Noda M, Origasa H et al : Japanese clinical Practice Guideline for Diabetes. *J Diabetes Investig* **9** : 657-697, 2018
- e) Craig ME, Jefferies C, Dabelea D et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 4-17, 2014
- f) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久ほか : 急性発症 1 型糖尿病の診断基準 (2012) の策定—1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) 報告. *糖尿病* **56** : 584-589, 2013
- g) Rewers M, Pillay K, de Beaufort C et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 102-114, 2014
- h) Danne T, Bangstad HJ, Deeb L et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium.

- Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 115-134, 2014
- i) Phillip M, Battelino T, Rodriguez H et al : Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group : consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **30** : 1653-1662, 2007
 - j) 小林哲郎ほか : 日本先進糖尿病治療研究会による CSII および CGM に関するステートメント. *糖尿病* **57** : 403-415, 2014
 - k) Ly TT, Maahs DM, Rewers A et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 180-192, 2014
 - l) Zeitler P, Fu J, Tandon N et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 26-46, 2014
 - m) Urakami T, Suzuki J, Mugishima H et al : Screening and treatment of childhood type 1 and type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* **10** (Supple 1) : 51-61, 2012
 - n) Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njölstad PR et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 47-64, 2014
 - o) Lange K, Swift P, Pankowska E et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Diabetes education. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 77-85, 2014
 - p) Delamater AM, de Wit M, McDarby V et al : ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014 compendium. Psychological issues. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20) : 232-244, 2014