

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1—2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2—3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

—緒 言—

Pediatric Diabetes 2006, 7 : 341—342.

この Pediatric Diabetes の論文をもって、国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) の臨床・診療のコンセンサスガイドライン 2006~2008 が公開される。継続する各章は、順次 Pediatric Diabetes 上に掲載される。そして最終的にまとめて概要を出版する予定である。

2003 年、世界の子ども (0~14 歳) の人口は、18 億人でその 0.024% が糖尿病である。すなわち全世界で 430,000 人の子どもが糖尿病であり、毎年 6,500 人の新たな発病があるということである¹⁾。この非常に多くの子どもたちが生きていくためにまた、一生を制限や合併症無く、全うするためにインスリン注射を必須としている。

1993 年 ISPAD のメンバーは、ヒポクラテスで有名なエーゲ海のコス島に集まりコス宣言を行った。この

宣言では、2000 年までに '世界中の糖尿病の子どもが、最適な健康、社会福祉、QOL を確保する' と明確に述べている。コス宣言の目的と理想は 2000 年までに、すべては達成されなかったけれども、そしてゆっくりとした歩みではあるが世界中の糖尿病の子どものケアは着実に改善されてきているものと信じる。

ISPAD は 1995 年²⁾にガイドラインの第 1 版を、2000 年³⁾に第 2 版を発表した。その後、小児さらに幼児に対して強化療法の適応が世界中で受け入れられてきた。インスリンポンプ療法もこの治療法を選択する余裕のある多くの国々のすべての年齢層でその使用が増加している。強化療法は、成功するために保育者に対してより良質で包括的な教育が必要となる。

ISPAD コンセンサスガイドライン 2000 は、11 の言語に翻訳され、真に国際的に必要とされる文献であることが示されている。2003~2005 年の間に、国際的な小児糖尿病のガイドラインが幾つか発表された。すなわち National Health and Medical Research Council か

表1 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での勧告のためのエビデンス格付けシステム⁽⁸⁾

エビデンスのレベル	説明
A	<p>良く管理された, 普遍的, 十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多施設試験によるエビデンス ・質の良いメタアナリシスによるエビデンス ・納得できる非実験的研究 (すなわち全か無の法則, すべての患者が治療前に死亡, 治療により少数生存か, 無治療で一部生存, 治療によっての死亡者無し:DKAにおけるインスリンの使用) <p>良く管理された, ランダム化された, 十分な検出力を有する比較研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1施設または複数の施設で行われた良く管理された試験からのエビデンス ・分析が質の良いメタアナリシスからのエビデンス
B	<p>良く管理された, 普遍的, 十分な検出力を有するコホート研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・良く管理された前方視的コホート研究からのエビデンス ・良く管理された前方視的コホート研究を用いたメタアナリシスからのエビデンス <p>良く管理された, 普遍的, 十分な検出力を有するケース・コントロール研究からの支持のエビデンス</p>
C	<p>比較群が不十分または比較群の無い研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結果を無効にしてしまう一個の大きな不備または小さな3個の不備を有するランダム化された臨床研究からのエビデンス ・バイアスのある観察研究からのエビデンス ・症例報告からのエビデンス
E	<p>専門家のコンセンサスまたは臨床経験</p>

ら Australian Clinical Practice Guidelines (Martin Silink 編著)⁴⁾, イギリスから National Institute for Clinical Excellence Clinical Guidelines (Stephen Greene 編著)⁵⁾である。この両者はともに EBM に基づいて, すなわち引用した文献をエビデンスの等級付けを行って各勧告を行っている。2003年に Canadian Diabetes Association は, 小児・思春期の1型糖尿病 (T1DM) と2型糖尿病 (T2DM) の両章からなる Clinical Practice Guidelines⁶⁾を発表した。2005年アメリカ糖尿病協会 (ADA) は, 小児・思春期の T1DM のケアに対する声明を公表した⁷⁾。

この ISPAD ガイドラインの第3版は, 臨床的・実際的とされている, より多数派でありかつより多くの文献と上記の国際的ガイドラインを検討して内容を充実させている。また, アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での勧告のためのエビデンス格付けシステム⁸⁾を用いた。声明や勧告の引用文献も含めて, できる限り行った。しかしながら, 読者は, 多くの勧告や示唆は, エビデンスレベル E すなわち専門家のコンセンサスまたは臨床経験であることを明記しなければならない。

2006~2008年度版ガイドラインは, 広い臨床の実際に基づいている。国際的な執筆チームによって草案が書かれ, 多くの国の異なる専門家の修正を経て, 2005年の ISPAD の年次集会で討論し, インターネットおよび ISPAD website 上で再検討した。

2006~2008年度版ガイドラインは2000年度版ガイドラインと同様に, 教育は臨床の中心に置かれる。教育は適切な自己管理の成功の鍵となる。T2DM, 単一遺伝子糖尿病, 運動が新しい章として加えられた。

我々は, このガイドラインが, 以下の人々に広く助言として用いられることを希望する:

- ・政府機関, 長い間不十分な管理下にある糖尿病
- ・個別的に小児・思春期糖尿病のケアを行っている者

2000年度版と同様にこのガイドラインは厳密なプロトコルではない。家族の期待を考慮し最善の結果が得られるように症例毎に臨床判断, 決断が求められる。

執筆担当者:

Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, Peter GF Swift

Editors of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007

Ragnar Hanas, MD, PhD

Department of Pediatrics Uddevalla Hospital, S-45180 Uddevalla, Sweden

ragnar.hanas@vgregion.se

翻訳担当:

宮本茂樹; 聖徳大学短期大学部保育科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者:

宮本茂樹; 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦；日本大学小児科

雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

文 献

1. IDF. Incidence of diabetes. Diabetes Atlas 2006 : 2. <http://www.eatlas.idf.org/incidence/>.
2. LARON Z. Consensus Guidelines for the Management of Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes (IDDM) in Childhood and Adolescence. London : Freund Publishing House, 1995.
3. SWIFT PGF. (ed.). ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. Zeist, Netherlands : Medforum, 2000.
4. APEG. (Australasian Paediatric Endocrine Group). Australian Clinical Practice Guidelines : Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Australia : Australia Government, National Health and Medical Research Council, 2005.
5. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Type 1 Diabetes : Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children and Young People. London : RCOG Press, 2004.
6. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Can J Diab 2003 : 27 (Suppl. 2) : S84-S93.
7. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes : a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care 2005 : 28 : 186—212.
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Summary of revisions for the 2006 Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2006 : 29 (Suppl. 1) : S1.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006～2008

第1章 定義, 疫学, 分類

Pediatric Diabetes 2006, 7 : 343—351.

著者 : Authors : Maria E. Craig, University of NSW, University of Sydney, The Children's Hospital at Westmead, Australia

Andrew Hattersley, Institute of Biomedical and Clinical Sciences, Peninsula Medical School, Exeter, UK

Kim Donaghue, University of Sydney, The Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia

e-mail KimD@chw.edu.au

謝辞 : Denis Daneman, Zvi Laron, Shin Amemiya, Shigetaka Sugihara, Tatsuhiko Urakami, Gun Forssander

編集 : Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith, Peter Swift

翻訳担当 :

杉原茂孝 ; 東京女子医科大学東医療センター小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 ; 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 ; 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 ; 埼玉医科大学小児科

定 義

糖尿病 (DM) は, インスリン分泌不全, インスリン作用不全, あるいはその両者により引き起こされる, 慢性高血糖症を特徴とする一群の代謝疾患である。標

的組織におよぼすインスリン作用が不十分なために, 糖尿病では炭水化物, 脂質, および蛋白質の代謝異常が認められる。血中や尿中にケトン体が検出されれば, ケトアシドーシスへと急速に進展する可能性がある。速やかな治療が必要である。

小児・思春期糖尿病の診断基準

糖尿病の診断基準は, 血糖測定と症状の有無に基づく (E)¹²⁾。糖尿病の診断には3つの方法がある。3つの内いずれかが満たされた場合でも, 明確な高血糖がないときには, 表1に示す3つの方法のいずれでもよいが, 別の日に, 確認されなければならない。

・小児における糖尿病は, 糖尿やケトン尿を伴い, 通常, 多尿, 多飲, 霧視, 体重減少のような特徴的な症状を呈する。

・その最も重症な状態として, ケトアシドーシス, あるいはまれに非ケトン性高浸透圧状態が発症し, 昏迷や昏睡に陥る。そして, 適切な治療が行われなければ死に至る可能性がある。

・糖尿病の診断は, 一般に著しく上昇した血糖値の測定によって直ちに確認される。この状況で, ケトン体が血液または尿中に存在する場合には, 治療は緊急である。高血糖を確認するために, 日を改めての検査を考えると, ケトアシドーシスが急速に発症することがあり危険である。

・糖尿病の症状がない場合や軽度の症状のみの場

表1 糖尿病の診断基準¹⁾²⁾ (E)

糖尿病の症状に加え、随時血糖値(血漿ブドウ糖値) $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL)*。随時とは、食後時間に関係なく日中いつでもと定義される。

または、空腹時血糖値(血漿ブドウ糖値) $\geq 7.0\text{mmol/L}$ ($\geq 126\text{mg/dL}$)[†]。空腹時は、少なくとも8時間間のカロリー摂取がない状態と定義される。

または、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)の2時間値が、 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ ($\geq 200\text{mg/dL}$)。経口ブドウ糖負荷試験は、世界保健機関(WHO)の規定²⁾に従って行われなければならない。即ち、75g相当の無水ブドウ糖を含んでいる水溶液を用いるか、あるいは、体重(kg)あたり1.75g (1.75g/kg , 最高で75g)のブドウ糖負荷を行う³⁾。

*基準値は、静脈血全血では 10.0mmol/L (180mg/dL)、毛細管血全血では 11.1mmol/L (200mg/dL)。

[†]基準値は、静脈血全血、毛細管血全血ともに 6.3mmol/L (113mg/dL)である。

合、偶然発見された高血糖や急性感染症、外傷、循環器系などのストレスに伴う高血糖は、一過性のことも多く、そのみでは糖尿病の診断根拠とはならない。糖尿病の診断は、一回の血漿ブドウ糖濃度に基づいて行ってはならない。糖尿病の診断には、空腹時および/または食後2時間の血糖値の測定、および/または経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を含めた継続的な経過観察が必要である。

・空腹時、随時、あるいは食後血糖値の基準によって糖尿病が診断できる場合には、OGTTを行うべきではない。このような糖尿病の状態ではOGTTを行うと、過剰な高血糖症を引き起こすことがある。小児・青春期のT1DMの診断をする際に、OGTTはめったに必要とならない(E)²⁾。

・検査結果が境界域(容疑例)の場合、診断が確定されるまで定期的に再検査を行うべきである。

耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)と空腹時血糖異常(impaired fasting glucose: IFG)

・正常なブドウ糖ホメオスターシスから糖尿病へ至る糖質代謝異常の自然経過の中間の段階として、IGTとIFGがある(E)³⁾⁴⁾。

・IFGとIGTは、相互に移行するものではなく、異なるブドウ糖調節異常を意味する。IFGは基礎的な状態における糖質代謝障害を意味する。一方、IGTは標準化されたブドウ糖負荷後の動的な糖質代謝の不耐性を意味する。

・IFGおよび/またはIGTの患者は、現在、前糖尿病(prediabetes)と呼ばれる。つまり、IFGやIGTの患者では、糖尿病の発症リスクが比較的高い(A)⁵⁾⁶⁾。

・IFGとIGTは、表2に掲載されている疾患のいずれにおいても、中間段階として観察することができる。

・IFGとIGTはメタボリックシンドローム(MS)を伴う可能性がある。MSは、肥満(特に腹部、あるいは内臓肥満)、高トリグリセリド血症および/または低HDLコレステロール型の脂質代謝異常、および高血圧

を伴う症候群である。

・IGTまたはIFGの基準を満たす症例は、正常あるいはほぼ正常な糖化ヘモグロビン(HbA1c)濃度で示されるように、日常生活では血糖値が正常であろう。そして、IGTの症例は、OGTTで負荷をかけたときのみ、高血糖を呈する可能性がある。

空腹時血糖値(fasting plasma glucose: FPG)のカテゴリーは、以下の通りに定義される:

- ・FPG $< 5.6\text{mmol/L}$ (100mg/dL) = 正常な空腹時血糖値。
- ・FPG $5.6 \sim 6.9\text{mmol/L}$ ($100 \sim 125\text{mg/dL}$) = IFG。
- ・FPG $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dL) = 糖尿病の暫定診断(先に述べたように糖尿病診断基準に従って確定診断を行わなければならない)。

OGTTの結果判定のカテゴリーは、以下の通りである:

- ・負荷後2時間の血糖値 $< 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dL) = 耐糖能正常。
- ・負荷後2時間の血糖値 $7.8 \sim 11.1\text{mmol/L}$ ($140 \sim 199\text{mg/dL}$) = IGT。
- ・負荷後2時間の血糖値 $> 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL) = 糖尿病の暫定診断(先に述べたように確定診断を行わなければならない)。

1型糖尿病(T1DM)の病因

・1型糖尿病患者は絶対的なインスリン分泌不足の状態であり、ケトアシドーシスになりやすい。

・ほとんどの症例では、T細胞による膵島β細胞破壊が主な病因である。β細胞破壊は様々な経過で起こり、膵β細胞の約90%が破壊されたとき、臨床的に症状が出現する(C)⁷⁾。

・空腹時の高血糖が発見されるとき、膵島細胞、グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)、膵島抗原(IA)-2、IA-2β、あるいはインスリン自己抗体(IAA)を含む自己免疫的なプロセスの血清学的マーカー(自己抗体)が、85~90%の症例で発現している⁸⁾⁹⁾(B)。

・自己免疫性 T1DM の疾患感受性は、多数の遺伝子の相互作用によって決定される。ヒト白血球抗原 (HLA) 遺伝子が、DQA と DQB 遺伝子に関連して、最も強い疾患との関連性をもち、発症促進的あるいは抑制的に作用する (B)^{10)~12)}。

・糖尿病関連の自己抗体、遺伝的マーカー、および静注ブドウ糖負荷試験 (IVGTT) によって、T1DM を発症するリスクの高い児をしばしば同定することが可能である (B)^{13)~16)}。

・膵β細胞崩壊の最初の引き金となる環境因子 (化学物質および/またはウイルス) については未だほとんど不明であるが、そのプロセスは通常、糖尿病の臨床症状が出現する数か月から数年前には始まっている (B)¹⁵⁾¹⁶⁾。

・T1DM の発症頻度が低い地域では、糖尿病ケトアシドーシス (DKA) で発症する率がより高くなる¹⁷⁾¹⁸⁾。

・臨床症状が T1DM として典型的 (しばしば DKA を伴う) であっても、抗体が検出されない場合、T1B (特発性) と分類される。他の病型の糖尿病は、表 2 に示されるように考慮されるべきである。

T1DM の疫学

・T1DM 患者の半数以上は、15 歳以前に診断される (B)¹⁹⁾。大部分の欧米諸国では、T1DM が、小児・思春期糖尿病の 90% 以上を占める。2型糖尿病 (T2DM) は、より普通にみられるようになってきており、特定のリスクのある集団では、若年発症糖尿病のかなりの部分を占める (B)²⁰⁾。

・症状の発現と診断の間に様々な時間経過があるので、発症率の疫学調査においては、インスリン注射の初日を「T1DM の発症日」と定義している (B)²¹⁾。

・T1DM の発症率は、異なる国々の間で、また国内でも、異なる民族間でも、大きく異なる (B)。

・図 1 に、小児期発症 T1DM (0~14 歳) の年間発症率を世界各国で比較したものを示す (100,000 当たり 0.1~37.4)²¹⁾²²⁾。

・ヨーロッパでは、発症率は一般集団における HLA 疾患感受性遺伝子の頻度と緊密な相関を示す (B)^{23)~26)}。

・日本では T1DM の発症率は、100,000 人当たり 1.5~2.0 人と極端に低く、HLA 疾患感受性遺伝子は、白人とは異なり独特である²⁷⁾。加えて、緩徐進行型の T1DM が比較的多い²⁸⁾。

・発症率の性差が、すべての集団というわけではないが、いくつかの集団でみられる (B)^{21)29)~32)}。

・発症率の増加が、多くの国々で確かに認められており、5 歳以下の若年層で増加が著しいという報告もある (B)^{33)~35)}。

・冬期にピークをもつ新規発症例の季節変動が報告されている (B)³²⁾³⁶⁾³⁷⁾。

・家族集積性はあるが、はっきりした遺伝パターンは認められない。一卵性双生児の片方が T1DM の場合、他方が糖尿病を発症するリスク約 36% である (B)³⁸⁾；一般集団での危険率 0.5% に対して、同胞では 20 歳までに約 4% (B)³⁹⁾⁴⁰⁾、60 歳までに 9.6% である (B)⁴¹⁾。低年齢で診断された患者 (発端者) の同胞により危険率が高くなる (B)⁴⁰⁾⁴²⁾。

・糖尿病の男性患者の子の T1DM 発症率 (3.6~8.5%) は、糖尿病の女性患者の子 (1.3~3.6%) と比較して 2~3 倍高い (B)^{40)42)~47)}。

分類

米国糖尿病協会 (ADA) (E)¹⁾ と世界保健機関 (WHO) 糖尿病の分類・診断専門委員会 (E)²⁾ によって推奨された病因論的分類を一部修正して表 2 に示す。

糖尿病の病型分類

T1DM, T2DM, および単一遺伝子糖尿病を区別することは、治療法の決定と教育的なアプローチの両者において重要な意味合いを持っている。しかし、糖尿病のタイプによらず、重篤な空腹時の高血糖、代謝障害とケトン血症を呈する小児では、まず最初に、代謝異常を改善するためにインスリン治療を必要とする⁴⁸⁾。

下記のような特徴がある小児では、他のタイプの糖尿病の可能性を考慮すべきである：

- ・常染色体優性の糖尿病家族歴
- ・聴覚障害、視神経萎縮または症候群的な特徴を伴っている場合。
- ・著しいインスリン抵抗性、または、部分的寛解期をこえてほとんどあるいはまったくインスリン治療を必要としない。
- ・β細胞に毒性のある薬剤、あるいはインスリン抵抗性を誘導することが知られている薬剤の投与歴がある。

空腹時のインスリンまたは C-ペプチドの測定は、小児で T2DM の診断に有用である。空腹時のインスリン値と C-ペプチド値は、通常正常であるか、上昇する。しかし、高血糖症の程度に対して予想されるほどの高値ではない (E)⁴⁹⁾。患者がインスリン治療を受けている場合にも、C-ペプチドの分泌刺激のために十分に高い血糖値 (>8mmol/l, >144mg/dL) のとき C-ペプチドを測定すると、内因性のインスリン分泌がまだ起こっているかどうか調べることができる。内因性インスリン分泌は、T1DM の小児ではハネムーン期 (2~3 年) を過ぎるとまれである (E)。T2DM については、

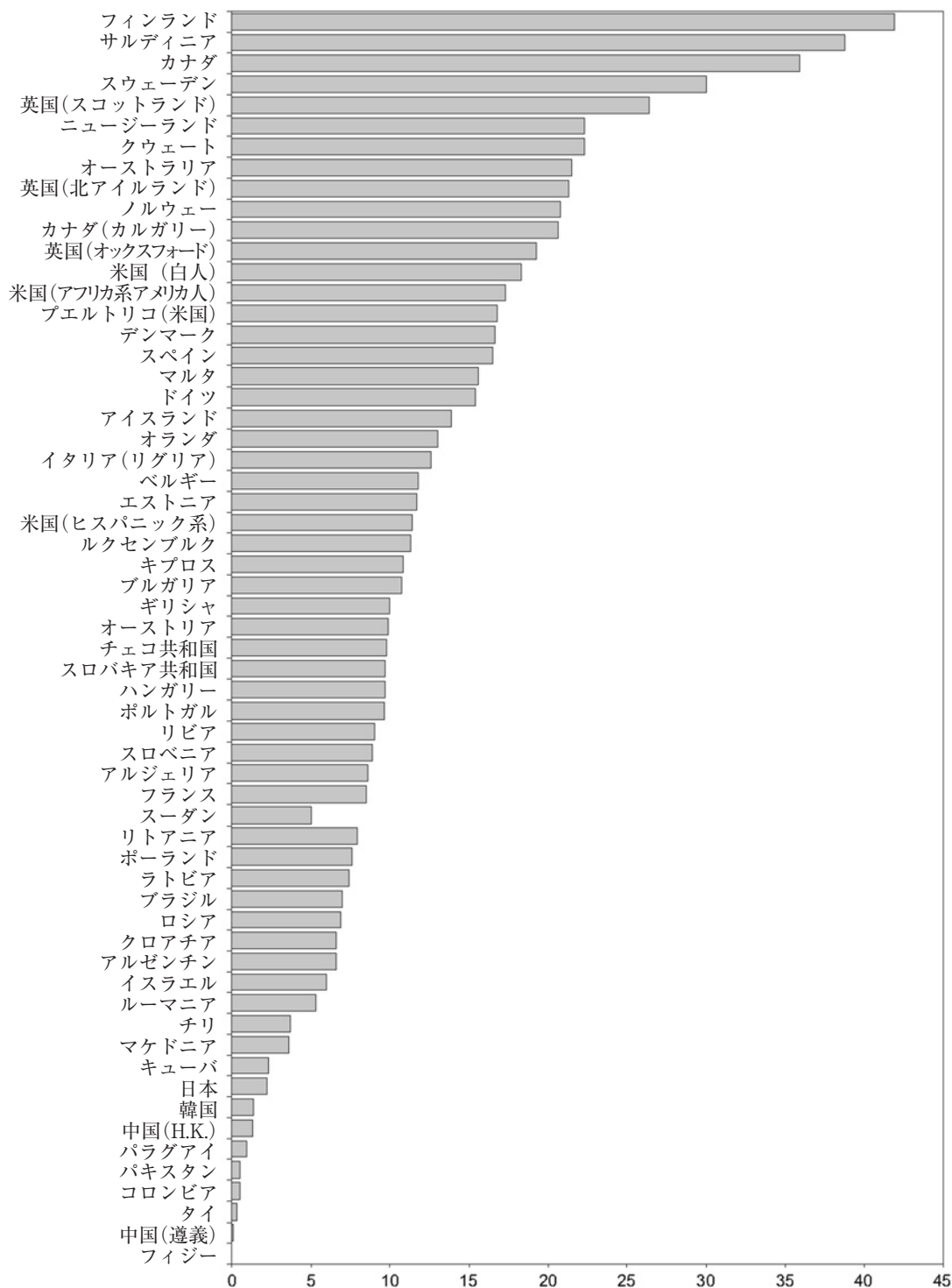


図1 1型糖尿病 (T1DM) (0～14歳の年齢群)の年間発症率の国別比較 [国際糖尿病協会 (IDF) アトラス (80) より改変引用]

後の章で詳細に述べられる。

表3に若年発症 T1DM と T2DM, 単一遺伝子糖尿病との特徴的な所見の比較を示す。

MODY

MODY (Maturity-onset diabetes of the young ; 若

年発症成人型糖尿病)は、次のような特徴を持つ疾患として定義される。即ち、25歳以下の発症で、常染色体優性遺伝形式をもつ、非ケトン性の糖尿病である⁵⁰⁾⁵¹⁾。

しかし、T2DM が小児に起こるようになり、しばしばこれらの基準をすべて満たすので、これらの MODY

表2 耐糖能障害の病因論的な分類

<p>I. 1型 (Type 1) β細胞破壊があり, 通常絶対的なインスリン不足に至る</p> <p>A. 自己免疫性 B. 特発性</p> <p>II. 2型 (Type 2) インスリン抵抗性が主体で相対的インスリン欠乏を伴うものから, インスリン分泌不足が主体でインスリン抵抗性を伴うもの, あるいは伴わないものまで分布する</p> <p>III. その他の特異的なタイプ</p> <p>A. β-細胞機能の遺伝的障害 12番染色体, HNF-1α (MODY3) 7番染色体, グルコキナーゼ (MODY2) 20番染色体, HNF-4α (MODY1) 13番染色体, インスリン プロモーター因子 (IPF)-1 (MODY4) 17番染色体, HNF-1β (MODY5) 2番染色体, NeuroD1 (MODY6) ミトコンドリア DNA の突然変異 11番染色体, KCNJ11 (Kir6.2) ABCC8 {スルフホニル尿素レセプター 1 (SUR1) その他</p> <p>B. インスリン作用の遺伝的障害 インスリン抵抗症タイプ A 妖精症 ラブソン-メンデンホール症候群 脂肪委縮性糖尿病 その他</p> <p>C. 腺外分泌疾患 膵炎 外傷/膵摘出 腫瘍 嚢胞性線維症 ヘモクロマトーシス 繊維石灰化膵疾患 その他</p> <p>D. 内分泌疾患 巨人症 (先端巨大症) クッシング症候群 グルカゴン産生腫瘍 褐色細胞腫 甲状腺機能亢進症 ソマトスタチン産生腫瘍 アルドステロン産生腫瘍 その他</p>	<p>E. 薬剤や化学物質によるもの Vacor ベンタミジン ニコチン酸 グルココルチコイド 甲状腺ホルモン ジアゾキサイド β-アドレナリン刺激薬 サイアザイド ジランチン α-インターフェロン その他</p> <p>F. 感染症 先天性風疹感染 サイトメガロウイルス コクサッキー B4 その他</p> <p>G. 免疫機序によるまれな病態 'ステイフマン' 症候群 抗インスリンレセプター抗体 自己免疫性多内分泌腺症候群 1型 2型 その他</p> <p>H. その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの ダウン症候群 クラインフェルター症候群 ターナー症候群 ウオルフラム症候群 フリードライヒ アタキシア ハッチンソン舞蹈病 ローレンス-ムーン-ビードル症候群 筋緊張性ジストロフィー ポルフィリア プラダー-ウイリー症候群 その他</p> <p>IV. 妊娠糖尿病</p>
--	--

HNF, hepatocyte nuclear factor ; MODY, maturity-onset diabetes of the young

の古典的な定義は今ではあまり有用でない (B, C)⁵²⁾. その上, 分子遺伝学の研究によって, これら古く幅広いカテゴリーの中に, 臨床像の非常に異なる遺伝子的サブグループがあることが分かった. この遺伝子的サブグループを用いる方が適切であり, このアプローチは, ADA と WHO の分類のガイドラインで支持されている (E) (表2). 高血糖の程度, インスリン治

療の必要性, および将来の合併症リスクの点で, 遺伝子的サブグループ間に様々な違いがある (B)⁵³⁾. '小児における単一遺伝子糖尿病の診断と治療' の章を参照していただきたい.

新生児糖尿病

生後3~6か月でインスリン治療を必要とする高血

表3 小児思春期の T1DM, T2DM, 単一遺伝子糖尿病の臨床的特徴

	T1DM	T2DM	単一遺伝子糖尿病
特徴			
遺伝	多因子遺伝	多因子遺伝	単因子遺伝
年齢	小児期を通して	一般に思春期 (あるいはそれ以後)	MODY2 と新生児糖尿病以外は 思春期以後に多い
発症様式	ほとんど急性, 急速	様々; ゆっくり穏やかな 進行 (しばしば潜行性) から重症まで	様々
関連			
自己免疫	あり	なし	なし
ケトーシス	多い	まれ	MODY ではまれ 新生児糖尿病では多い
肥満	背景リスクによる	非常に多い	背景リスクによる
黒色表皮腫	なし	あり	なし
頻度 (若年発症糖尿病 全体に対する %)	約 90%	10% 以下 (大多数の国々) (日本では 60 ~ 80%)	1 ~ 3% ?
家族歴			
糖尿病の親	2 ~ 4%	80%	90%

MODY, maturity-onset diabetes of the young ; T1DM, 1 型糖尿病 ; T2DM, 2 型糖尿病

糖を新生児 DM と呼ぶ。

・このまれな状態 (400,000 出生に対し 1 人) は, 子宮内発育遅延を伴っていることがある (C)⁵⁴⁾⁵⁵⁾. ほほ, 半数の症例で一過性であり, 6 番染色体の父親由来片親性ダイソミーや他のインプリンティング障害と関係する (B, C)⁵⁵⁾⁵⁶⁾— ‘小児における単一遺伝子糖尿病の診断と治療’ の章を参照. 一過性新生児糖尿病患者において, 後に永続的な糖尿病が発症することがある (C)⁵⁷⁾.

・その他の新生児永続型糖尿病には, 腭形成不全, ATP 感受性カリウムチャンネルのサブユニットである Kir6.2 (7p15-p13) をコードする遺伝子 KCNJ11 の機能亢進型突然変異, 同じ染色体部位の ABCC8 [スルホニル尿素受容 1 (SUR1)] の異常⁵⁷⁾⁵⁸⁾, 腭形成不全を伴うインスリン プロモーター因子-1 (IPF-1) (7 番染色体) の異常, 完全型グルコキナーゼ欠損 (7 番染色体) (C)⁵⁹⁾, IPEX 症候群の一部にみられる FOXP3 遺伝子 (T 細胞制御遺伝子) の異常 (C)⁶⁰⁾ などがある.

ミトコンドリア糖尿病

ミトコンドリア糖尿病は, 一般に感音性難聴を伴っており, 進行性に自己免疫機序によらず β 細胞機能障害が進むことを特徴とする.

・変異ミトコンドリア DNA の母親から児への伝搬のため, 母系遺伝の糖尿病となる. いくつかの突然変異の関与が報告されているが, 最も強く関連するものとして, ミトコンドリア tRNA [Leu (UUR)] 遺伝子におけるヌクレオチド 3243 位の点置換 (A が G へ) があ

る (B)⁶¹⁾⁶²⁾.

嚢胞性線維症と糖尿病

嚢胞性線維症 (CF) に関連する糖尿病 (CFRD) は, 基本的にはインスリン欠乏によって起こる. しかし, 急性疾患の時, 感染症や薬物 (気管支拡張剤と糖質コルチコイド) による二次的なインスリン抵抗性も IGT と糖尿病の発症に関与する.

・CFRD は, 主に思春期や若年成人といった疾患経過の中では後期に起こる傾向がある. 肝硬変があれば, インスリン抵抗性に寄与するであろう. CFRD の発症は, 予後不良のサインであり, 重症度および死亡率が増加する. 糖尿病のコントロールが不良であると, 免疫能が落ちて感染症に罹りやすくなり, 異化作用が促進される (E)⁶³⁾⁶⁴⁾.

・スクリーニングについては様々な勧告が出ている. 14 歳以上の嚢胞性線維症患者すべてで毎年 1 回随時血糖値を測定するというものから, 10 歳を超えた全患者で毎年 OGTT を行う⁶³⁾⁶⁴⁾ というものもあるが, 空腹時血糖値, OGTT, ヘモグロビン A1c (HbA1c) のような従来の測定法は, 嚢胞性線維症の患者における糖尿病の診断には適切でないかもしれない⁶⁵⁾.

・インスリン療法は, 初期には急性または慢性感染性による呼吸器感染症の間のみ必要であろうが, 結局, しばしばインスリン療法が必要となる. 初期にはインスリン投与量は少ない (インスリンの全量補充というよりはむしろ補足的である). 一部の患者では, 高血糖症状が出現する前に早期にインスリン療法を始める

と、成長、体重、および肺機能に良い影響をおよぼす代謝効果が得られる⁶⁶⁾⁶⁷⁾(B)。

薬剤による糖尿病

・脳神経外科では、脳浮腫を予防するために大量のデキサメサゾンがしばしば使われる(例えばデキサメサゾン 24mg/日)。手術によるストレスの追加が、薬剤性のインスリン抵抗性を増して、一過性の糖尿病を引き起こすのに十分な、相対的インスリン欠乏を引き起こす。尿崩症の治療として、大量のブドウ糖液の静注が行われると、この病態は悪化する。通常一過性であるこの高血糖の治療には、インスリンの静脈内注入が最適の方法である。

・腫瘍学において、L-アスパラギナーゼ、高用量糖質コルチコイド、サイクロスポリンまたはタクロリムス(FK506)を使用するプロトコール、糖尿病発症を伴うことがある。

L-アスパラギナーゼは、通常一過性の糖尿病の原因となる(B)⁶⁸⁾。タクロリムスとサイクロスポリンは、おそらく膵島細胞破壊を引き起こすため、永続的な糖尿病の原因となりうる(C)⁶⁹⁾。しばしば、糖尿病が周期的に化学療法との周期と関連して起こる。特に高用量糖質コルチコイド治療を行う場合にはそのような関連がみられる。

・移植後に、高用量ステロイドとタクロリムスを用いた場合、糖尿病が最も起こりやすい；肥満が以前からある症例では、そのリスクが増大する(B)⁷⁰⁾⁷¹⁾。

・オランザピン、リスベリドール、クエチアピン、ジプラシドンなどの非定型抗精神病薬の使用によって、体重増加に伴い糖尿病が誘発されることもある⁷²⁾。

ストレス高血糖

救急医療部で治療を受ける子どもの最高5%に、ストレス高血糖がみられるという報告がある。ストレス高血糖に伴い最もよくみられる所見としては、急性疾患または損傷、外傷、熱性痙攣と高体温(>39°C)があげられる⁷³⁾。顕性糖尿病に進行する頻度としては、0から32%まで様々な報告がある(B, C)⁷⁴⁾⁷⁵⁾。重篤な付随する疾患のない偶然発見された高血糖の小児は、重篤疾患を伴う例よりも糖尿病を発症する可能性が高い⁷⁷⁾。ストレス高血糖の小児で、膵島細胞抗体(ICAs)とインスリン自己抗体(IAA)の検査が、T1DMに対して高い正および負の発症予測適中率を示した⁷⁷⁾。

勧告

・糖尿病の診断基準は、血糖測定と症状の有無に基づく(E)¹⁾²⁾。

・糖尿病の診断は、一般に著しく上昇した血糖値の測定によって直ちに確認される。この状況で、ケトン体が血液または尿中に存在する場合には、治療は緊急である。高血糖を確認するために、日を改めての検査を考えていると、ケトアシドーシスが急速に発症する可能性があり危険である(E)。

・空腹時、随時、あるいは食後血糖値の基準によって糖尿病が診断できる場合には、OGTTを行うべきではない。このような糖尿病の状態ではOGTTを行うと、過剰な高血糖を引き起こすことがある。小児・思春期のT1DMの診断をする際に、OGTTはめったに必要とならない(E)²⁾。

・症例によっては、糖尿病関連の自己抗体(例、ICAs, GAD, IA-2, IAAs)および/または、HbA1cが診断に役立つ。現在のところ、糖尿病の診断のためにHbA1cの測定を必ず行うべきとする十分なエビデンスはない(E)¹⁾。

・空腹時のインスリンまたはC-ペプチドの測定は、小児でT2DMの診断に有用である。空腹時のインスリン値とC-ペプチド値は、通常正常であるか、上昇する。しかし、高血糖の程度に対して予想されるほどの高値ではない(E)⁴⁹⁾。

本論文は、国際小児思春期糖尿病学会(ISPAD, www.ispad.org)のISPAD臨床診療コンセンサスガイドライン2006~2008の章である。これらのガイドラインの完成版は、解説として後程発行される予定である。コメント、説明または修正の追加は、代表の著者へ直接連絡していただきたい。

参考 アメリカ糖尿病協会(ADA)による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003; 26 (suppl 1): S1

文献

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005; 28: S37-S42.

2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva : WHO/NCD/NCS/99.2, 1999.
3. RASILAINEN S, YLIPAASTO P, ROIVAINEN M et al. Mechanisms of beta cell death during restricted and unrestricted enterovirus infection. *J Med Virol* 2004 : 72 : 451—461.
4. DAHLQUIST GG, FORSBERG J, HAGENFELDT L, BOMAN J, JUTO P. Increased prevalence of enteroviral RNA in blood spots from newborn children who later developed type 1 diabetes : a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2004 27 : 285—286.
5. HARRIS R, DONAHUE K, RATHORE SS, FRAME P, WOOLF SH, LOHR KN. Screening adults for type 2 diabetes : a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2003 : 138 : 215—229.
6. HOERGER TJ, HARRIS R, HICKS KA, DONAHUE K, SORENSEN S, ENGELGAU M. Screening for type 2 diabetes mellitus : a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2004 : 140 : 689—699.
7. GEPTS W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965 : 14 : 619—633.
8. SABBAAH E, SAVOLA K, EBELING T et al. Genetic, autoimmune, and clinical characteristics of childhood and adult-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 : 23 : 1326—1332.
9. VERGE CF, STENGER D, BONIFACIO E et al. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes : Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 1998 : 47 : 1857—1866.
10. LAMBERT AP, GILLESPIE KM, THOMSON G et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype : a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 : 89 : 4037—4043.
11. NOBLE JA, VALDES AM, COOK M, KLITZ W, THOMSON G, ERLICH HA. The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus : molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* 1996 : 59 : 1134—1148.
12. PUGLIESE A, KAWASAKI E, ZELLER M et al. Sequence analysis of the diabetes-protective human leukocyte antigen-DQB1*0602 allele in unaffected, islet cell antibody-positive first degree relatives and in rare patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 : 84 : 1722—1728.
13. KULMALA P, SAVOLA K, REIJONEN H et al. Genetic markers, humoral autoimmunity, and prediction of type 1 diabetes in siblings of affected children. *Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetes* 2000 : 49 : 48—58.
14. MACLAREN N, LAN M, COUTANT R et al. Only multiple autoantibodies to islet cells (ICA), insulin, GAD 65, IA-2 and IA-2 beta predict immune-mediated (Type 1) diabetes in relatives. *J Autoimmun* 1999 : 12 : 279—287.
15. SKYLER JS, KRISCHER JP, WOLFSBORF J et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes : The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1068—1076.
16. VERGE CF, GIANANI R, KAWASAKI E et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996 : 45 : 926—933.
17. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 : 113 : e133—e140.
18. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON CC, GREEN A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children : the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001 : 44 (Suppl. 3) : B75—B80.
19. VANDEWALLE CL, COECKELBERGHS MI, DE L et al. Epidemiology, clinical aspects, and biology of IDDM patients under age 40 years. Comparison of data from Antwerp with complete ascertainment with data from Belgium with 40% ascertainment. *The Belgian Diabetes Registry. Diabetes Care* 1997 : 20 : 1556—1561.
20. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005 : 146 : 693—700.
21. KARVONEN M, VIIK-KAJANDER M, MOLTCHANOVA E, LIBMAN I, LAPORTE R, TUOMILEHTO J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care* 2000 : 23 : 1516—1526.
22. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *Diabetes Atlas*. Second Edn, Brussels : IDF 2003.
23. DORMAN JS, BUNKER CH. HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus : a HuGE review. *Epidemiol Rev* 2000 : 22 : 218—227.
24. GILLESPIE KM, BAIN SC, BARNETT AH et al. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004 : 364 : 1699—1700.
25. ILONEN J, REIJONEN H, GREEN A et al. Geographical differences within Finland in the frequency of HLA-DQ genotypes associated with type 1 diabetes susceptibility. *Eur J Immunogenet* 2000 : 27 : 225—230.
26. KUKKO M, VIRTANEN SM, TOIVONEN A et al. Geographical variation in risk HLA-DQB1 genotypes for type 1 diabetes and signs of beta-

- cell autoimmunity in a high-incidence country. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 676—681.
27. SUGIHARA S, SAKAMAKI T, KONDA S et al. Association of HLA-DR, DQ genotype with different beta-cell functions at IDDM diagnosis in Japanese children. *Diabetes* 1997 : 46 : 1893—1897.
 28. OHTSU S, TAKUBO N, KAZAHARI M et al. Slowly progressing form of type 1 diabetes mellitus in children : genetic analysis compared with other forms of diabetes mellitus in Japanese children. *Pediatr Diabetes* 2005 : 6 : 221—229.
 29. KARVONEN M, PITKANIEMI M, PITKANIEMI J, KOHTAMAKI K, TAJIMA N, TUOMILEHTO J. Sex differences in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus : an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Metab Rev* 1997 : 13 : 275—291.
 30. GALE EA, GILLESPIE KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001 : 44 : 3—15.
 31. CUCCA F, GOY JV, KAWAGUCHI Y et al. A male-female bias in type 1 diabetes and linkage to chromosome Xp in MHC HLA-DR3-positive patients. *Nat Genet* 1998 : 19 : 301—302.
 32. WEETS I, KAUFMAN L, VAN der AB et al. Seasonality in clinical onset of type 1 diabetes in Belgian patients above the age of 10 is restricted to HLA-DQ2/DQ8-negative males, which explains the male to female excess in incidence. *Diabetologia* 2004 : 47 : 614—621.
 33. EURODIAB ACE STUDY GROUP. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000 : 355 : 873—876.
 34. KARVONEN M, PITKANIEMI J, TUOMILEHTO J. The onset age of type 1 diabetes in Finnish children has become younger. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1066—1070.
 35. ONKAMO P, VAANANEN S, KARVONEN M, TUOMILEHTO J. Worldwide increase in incidence of type I diabetes—the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999 : 42 : 1395—1403.
 36. GREEN A, BRUTTI G, PATTERSON CC et al. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000 : 355 : 873—876.
 37. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON C, GREEN A. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. The EURODIAB ACE Study Group. *Diabetologia* 1995 : 38 : 823—830.
 38. OLMOS P, A'HERN R, HEATONDA et al. The significance of the concordance rate for type 1 (insulin-dependent) diabetes in identical twins. *Diabetologia* 1988 : 31 : 747—750.
 39. HARJUTSALO V, PODAR T, TUOMILEHTO J. Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005 : 54 : 563—569.
 40. STECK AK, BARRIGA KJ, EMERY LM, FIALLO-SCHARER RV, GOTTLIEB PA, REWERS MJ. Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 296—300.
 41. LORENZEN T, POCIOT F, HOUGAARD P, NERUP J. Long-term risk of IDDM in first-degree relatives of patients with IDDM. *Diabetologia* 1994 : 37 : 321—327.
 42. GILLESPIE KM, GALE EA, BINGLEY PJ. High familial risk and genetic susceptibility in early onset childhood diabetes. *Diabetes* 2002 : 51 : 210—214.
 43. Anon. Familial risk of type I diabetes in European children. The Eurodiab Ace Study Group and The Eurodiab Ace Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1998 : 41 : 1151—1156.
 44. DORMAN JS, STEENKISTE AR, O'LEARY LA, MCCARTHY BJ, LORENZEN T, FOLEY TP. Type 1 diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes : the tip of an autoimmune iceberg? *Pediatr Diabetes* 2000 : 1 : 17—22.
 45. EL HASHIMY M, ANGELICO MC, MARTIN BC, KROLEWSKI AS, WARRAM JH. Factors modifying the risk of IDDM in offspring of an IDDM parent. *Diabetes* 1995 : 44 : 295—299.
 46. LORENZEN T, POCIOT F, STILGREN L et al. Predictors of IDDM recurrence risk in offspring of Danish IDDM patients. Danish IDDM Epidemiology and Genetics Group. *Diabetologia* 1998 : 41 : 666—673.
 47. WARRAM JH, KROLEWSKI AS, GOTTLIEB MS, KAHN CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984 : 311 : 149—152.
 48. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes : a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 186—212.
 49. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000 : 105 : 671—680.
 50. FAJANS SS, BELL GI, POLONSKY KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001 : 345 : 971—980.
 51. OWEN K, HATTERSLEY AT. Maturity-onset diabetes of the young : from clinical description to molecular genetic characterization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001 : 15 : 309—323.
 52. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2000 : 23 : 381—389.
 53. EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004 : 89 : 526—529.
 54. VON MUHLEND AHL KE, HERKENHOFF H. Long-term course of neonatal diabetes. *N Engl J Med* 1995 : 333 : 704—708.
 55. METZ C, CAVE H, BERTRAND AM et al. Neo-

- natal diabetes mellitus : chromosomal analysis in transient and permanent cases. *J Pediatr* 2002 : 141 : 483—489.
56. HERMANN R, LAINE AP, JOHANSSON C et al. Transient but not permanent neonatal diabetes mellitus is associated with paternal uniparental isodisomy of chromosome 6. *Pediatrics* 2000 : 105 : 49—52.
57. GLOYN AL, PEARSON ER, ANTCLIFF JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004 : 350 : 1838—1849.
58. MASSA O, IAFUSCO D, D'AMATO E et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005 : 25 : 22—27.
59. NJOLSTAD PR, SOVIK O, CUESTA-MUNOZ A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001 : 344 : 1588—1592.
60. BENNETT CL, CHRISTIE J, RAMSDELL F et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. *Nat Genet* 2001 : 27 : 20—21.
61. VAN DEN OUWELAND JM, LEMKES HH, RUITENBEEK W et al. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992 : 1 : 368—371.
62. REARDON W, ROSS RJ, SWEENEY MG et al. Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet* 1992 : 340 : 1376—1379.
63. YANKASKAS JR, MARSHALL BC, SUFIAN B, SIMON RH, RODMAN D. Cystic fibrosis adult care : consensus conference report. *Chest* 2004 : 125 : 1S-39S.
64. MORAN A, HARDIN D, RODMAN D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus : a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999 : 45 : 61—73.
65. DOBSON L, SHELDON CD, HATTERSLEY AT. Conventional measures underestimate glycaemia in cystic fibrosis patients. *Diabet Med* 2004 : 21 : 691—696.
66. DOBSON L, HATTERSLEY AT, TILEY S, ELWORTHY S, OADES PJ, SHELDON CD. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. *Arch Dis Child* 2002 : 87 : 430—431.
67. NOUSIA-ARVANITAKIS S, GALLITSINOPOULOU A, KARAMOUZIS M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001 : 90 : 515—519.
68. PUI CH, BURGHEN GA, BOWMAN WP, AUR RJ. Risk factors for hyperglycemia in children with leukemia receiving L-asparaginase and prednisone. *J Pediatr* 1981 : 99 : 46—50.
69. DRACHENBERG CB, KLASSEN DK, WEIRMR et al. Islet cell damage associated with tacrolimus and cyclosporine : morphological features in pancreas allograft biopsies and clinical correlation. *Transplantation* 1999 : 68 : 396—402.
70. MAES BD, KUYPERS D, MESSIAEN T et al. Posttransplantation diabetes mellitus in FK-506-treated renal transplant recipients : analysis of incidence and risk factors. *Transplantation* 2001 : 72 : 1655—1661.
71. AL UZRI A, STABLEIN DM, COHN A. Post-transplant diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients : a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *Transplantation* 2001 : 72 : 1020—1024.
72. LEVITT KATZ LE, SWAMI S, ABRAHAM M et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005 : 6 : 84—89.
73. VALERIO G, FRANZESE A, CARLIN E, PECILE P, PERINI R, TENORE A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001 : 90 : 618—622.
74. SHEHADEH N, ON A, KESSEL I et al. Stress hyperglycemia and the risk for the development of type I diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997 : 10 : 283—286.
75. BHISITKUL DM, VINIK AI, MORROW AL et al. Prediabetic markers in children with stress hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996 : 150 : 936—941.
76. VARDI P, SHEHADEH N, ETZIONI A et al. Stress hyperglycemia in childhood : a very high risk group for the development of type I diabetes. *J Pediatr* 1990 : 117 : 75—77.
77. HERSKOWITZ-DUMONT R, WOLFSDORF JI, JACKSON RA, EISENBARTH GS. Distinction between transient hyperglycemia and early insulin-dependent diabetes mellitus in childhood : a prospective study of incidence and prognostic factors. *J Pediatr* 1993 : 123 : 347—354.
78. SCHATZ DA, KOWA H, WINTER WE, RILEY WJ. Natural history of incidental hyperglycemia and glycosuria of childhood. *J Pediatr* 1989 : 115 : 676—680.
79. HERSKOWITZ RD, WOLFSDORF JI, RICKER AT et al. Transient hyperglycemia in childhood : identification of a subgroup with imminent diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1988 : 9 : 161—167.
80. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990—1999. *Diabet Med* 2006 : 23 : 857—866.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第2章 糖尿病の病期

Pediatric Diabetes 2007, 7 : 44—47.

著者 : Jennifer Couper, University of Adelaide, South Australia, Australia

Kim Donaghue, University of Sydney, The Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia

代表著者 : Kim Donaghue, The Children's Hospital at Westmead, Locked Bag 4001, Westmead, NSW 2145, Australia The Children's Hospital at Westmead, Australia.

Tel : 61 2 9845 3172 ; e-mail : KimD@chw.edu.au

謝辞 : Denis Daneman, Desmond Schatz,

編集 : Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith, Peter Swift

翻訳担当 :

杉原茂孝 : 東京女子医科大学東医療センター小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 : 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 : 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 : 埼玉医科大学小児科

1型糖尿病 (T1DM) は、次のような病期で特徴づけられる。

- ・顕性前糖尿病 (preclinical) 糖尿病
- ・糖尿病の症状出現
- ・部分的緩解期あるいはハネムーン期
- ・インスリン治療に依存する生涯に渡る慢性期

顕性前糖尿病

顕性前糖尿病は、T1DMの臨床症状の出現に先立つ数か月あるいは数年におよぶ期間であり、ベータ細胞の自己免疫反応のマーカーとして自己抗体が検出される :

- ・膵島細胞自己抗体 (ICAs).
- ・グルタミン酸脱炭酸酵素自己抗体 (65Kのアイソフォーム).
- ・IA2 (別名 ICA512 またはチロシン ホスファターゼ) 自己抗体.
- ・インスリン自己抗体 (IAAs).

これらの免疫学的マーカー、および遺伝子マーカー [ヒト白血球抗原 (HLA) 遺伝子型と INS 遺伝子型] に加えて、T1DM 発症のリスクは、静脈内ブドウ糖負荷に対するインスリン分泌反応の測定 [経静脈ブドウ糖負荷試験 (IVGTT)] によって、更に詳細に評価できる。

糖尿病への進展のリスク

発症リスクを増大または減少させる遺伝子マーカーとしては、下記のものが含まれる :

a) HLA DR3-DQA1*0501-DQB1*0201 (疾患感受性遺伝子型).

b) HLA DR4-DQA1*0301-DQB1*0302 (疾患感受性遺伝子型).

c) HLA DR2-DQA1*0102-DQB1*0602 (疾患抵抗性遺伝子型).

膵島に対する自己免疫応答は一過性のこともありうる。1種類の膵島自己抗体の上昇のみの場合、予後予測価値をほとんど持たない^{1)~3)}。45歳以下の症例で、HLA DR2-DQA1*0102-DQB1*0602を持たない場合 :

- ・IVGTTの第一相インスリン分泌低下 (インスリン分泌が、年齢と性をマッチさせたコントロールの10のパーセント未満と定義される) の場合、これから5年間の発症リスクが60%である⁴⁾。
- ・第一相インスリン分泌不足がなく、2個またはそれ以上の膵島自己抗体が陽性の場合、これから5年間の発症リスクは25~60%である⁵⁾⁶⁾。

いかなる集団のスクリーニングも発症前の臨床介入も、きちんと計画された臨床試験のなかで行うべきである⁷⁾。

T1DMの遺伝的あるいは免疫学的マーカーが陽性となった対象は、適切なカウンセリングを受け、介入と他の計画された研究に参加している施設を受診すべきである。

介入研究は国際的な研究ネットワークの一部として登録されるべきであり、進行中の研究に関する情報は、公開され容易に閲覧できなければならない⁷⁾⁸⁾。

T1DMのトリガーとして証明された環境因子の1つに、先天性風疹症候群がある⁹⁾¹⁰⁾。その他の環境トリガーとして可能性のあるものは、エンテロウイルス感染¹¹⁾、カゼイン¹²⁾、穀類 (グルテンまたは非グルテン)¹³⁾¹⁴⁾である。併発感染が低いレベルとなったことや環境衛生が改善されたことが、糖尿病のリスク増加と関連があるかもしれない¹⁵⁾。

乳幼児期の急速な成長や体重増加のようなリスクファクターによって、β細胞に負荷がかかり過ぎ (オーバーロード)、β細胞の破壊が (誘発されるというよりはむしろ) 促進されるというベータ細胞破壊加速仮説

によって、小児期糖尿病の発症頻度の増加や発症の若年化を説明できるかもしれない¹⁶⁾。遺伝的リスクの高い小児を出生後からフォローする国際的なネットワークによって、発症の誘発因子や予防因子の研究が行われている⁸⁾。

糖尿病の症状

ハイリスク児を対象とした前向き追跡調査により、大多数の症例でT1DMの診断が、症状の出現する前になされることが示されている⁴⁾。糖尿病予防トライアル-1型(DPT-1)でハイリスクの小児の経過観察をしたところ、糖尿病と診断された対象の73%が無症候性であった⁴⁾。

2~6週間にわたる多尿、多飲、体重減少といった典型的な現病歴を呈している小児では、容易に診断に結びつく。しかしながら、糖尿病の可能性を考慮しなかったり、症状が非典型的である場合には、診断が遅れる可能性がある。

一部の小児では、急速に症状が発現し、数日以内に糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)を呈する；一方、数か月にわたって緩徐に発症する例もある。

糖尿とケトン尿を調べる検尿試験紙は、典型的な症状の乏しい糖尿病を鑑別するのに、単純で高感度の検査法である。血液ブドウ糖測定(血漿ブドウ糖 >11.1 mmol/L, >200 mg/dL)によって診断が確定される。血液ブドウ糖測定は、家庭用血糖検査器やベッドサイドの検査値より検査室での測定結果を用いるべきである。

・糖尿病の臨床症状は、非緊急性の症状(例えば、多飲、多尿、体重減少、遺尿)から重症脱水、ショック、DKAまで様々に出現する¹⁷⁾¹⁸⁾(E)。

非緊急性の症状

糖尿病の非緊急性の症状としては、以下のようなものがある：

- ・すでにトイレのしつけの済んだ小児における最近の遺尿の出現。これは尿路感染や水分の取り過ぎによるものと誤診される可能性がある。
- ・膣カンジダ症(特に、思春期前の女児)。
- ・嘔吐。これは胃腸炎と誤診される可能性がある。
- ・成長期の小児における慢性的な体重減少、または体重増加不良。
- ・易刺激性と学業成績の低下。
- ・再発性の皮膚感染症。

緊急性の症状

小児または思春期におけるDKAの通常緊急性の症状には以下の項目が含まれる：

- ・重症の脱水。

- ・頻回の嘔吐。
- ・脱水の存在にもかかわらず多尿が続く。
- ・体液喪失、および筋肉と脂肪の喪失による体重減少。
- ・ケトアシドーシスのための頬部紅潮。
- ・呼気中にアセトンが検出される。
- ・DKAの過呼吸(クスマウル呼吸)は、呼吸数が多いことと一回換気量が大きいことによって特徴づけられる。一回一回の呼吸にはため息のような特徴もある。
- ・意識障害(失見当識、半昏睡状態であるか、まれに昏睡状態)。
- ・ショック(急速脈拍数、末梢チアノーゼを伴う末梢循環不全)。
- ・低血圧(DKAの小児で後期にみられるがまれ)。

診断の遅れの原因となる問題点

以下の状況は、DKAの診断の遅れにつながる可能性がある：

- ・非常に幼若な小児では、重篤なインスリン欠乏のより急速な発症のため¹⁹⁾、さらにDKAの診断が早期に考慮されないため、重篤なケトアシドーシスを発症しやすい。
- ・ケトアシドーシスの過呼吸は、肺炎または喘息と誤診される可能性がある(咳と息切れによって、肺炎や喘息はDKAと区別される)。
- ・ケトアシドーシスに伴う腹痛は、急性腹症に似ており、外科医への紹介につながる可能性がある。
- ・多尿と遺尿は、尿路感染症と誤診される可能性がある。
- ・多飲は、心因性のものであると考えられるかもしれない。
- ・嘔吐は、胃腸炎または敗血症と誤診される可能性がある。

小児が糖尿病と診断され、症状を伴っている場合には、小児糖尿病の専門医療機関へ直ちに紹介すべきである。小児ではケトアシドーシスへの急速な悪化を予防するために、糖尿病の迅速な診断が重要であるからである。重篤なケトアシドーシスは、治療しなければ致命的である。治療は急を要し、専門医療機関への紹介が最も重要である(E)。

診断時のT1DMと2型糖尿病(T2DM)の鑑別

診断時にT1DMよりもむしろ2型糖尿病(T2DM)を示唆する所見²⁰⁾²¹⁾：

- ・肥満
- ・10歳以上の年齢
- ・T2DMの強い家族歴

- ・ 黒色表皮腫 (Acanthosis nigricans).
- ・ ハイリスクの人種, あるいは民族.
- ・ 膵自己抗体が陰性.
- ・ C-ペプチドが, 正常値から高値.

T1DM の部分的緩解期あるいはハネムーン期

小児・思春期の症例の約 80% で, インスリン治療開始後, 一過性にインスリン必要量が減少する²²⁾.

部分的な緩解期の定義は, 明確なものがなかったが, 最近では, 患者の HbA1c が 7% 未満で, インスリン必要量が 0.5 単位/体重 kg/日未満の時と定義されている²²⁾.

部分的緩解期はインスリン治療開始後数日または数週以内に始まって, 数週から数か月間持続する可能性がある. この期間には, 食事や運動に変動があっても, 血糖値は正常範囲内でしばしば安定している. 糖尿病が自然に治癒するという誤った期待を家族が抱かないように, 部分的緩解期が一時的なものであるということを家族によく説明することが重要である.

インスリン強化療法によって C-ペプチド分泌 (内因性インスリン分泌) が保存され, その結果より良好なコントロール (HbA1c で測定される) が得られ, しばしばインスリン投与量も減少するという研究がいくつかみられる¹⁸⁾²³⁾. 診断時からの介入試験は, 臨床症状出現前あるいは診断時から β 細胞機能を保存するための介入試験の国際的なネットワークの一部として, 現在進行中である⁸⁾.

小児・思春期の症例でわずかながら, 一時的にインスリン治療を中止して, 依然正常血糖値を維持できる程度まで, インスリン必要量が減少することがある. 臨床症状出現前に低用量皮下インスリン療法を行っても, 残存膵 β 細胞機能の保存効果がないことが分かっているため, ハネムーン期にインスリン注射を続けることは, 小児にとっては, 確立した糖尿病の日常の療養行動を維持すること以上の他の利点を得られるものではないようである.

ケトアシドーシスでの発症¹⁷⁾や低年齢での発症¹⁴⁾では, 緩解期の起こる可能性が減少する.

・ T1DM 患者の両親や患児には, 糖尿病の緩解期は一過性であり, 糖尿病の完全緩解を意味しないことを十分に理解してもらおうべきである¹⁸⁾ (E).

インスリン治療に依存する生涯に渡る慢性期

部分的緩解期からインスリン治療に依存する生涯に渡る慢性期への移行は, 通常残存膵 β 細胞機能の段階的な減少であるが, 臨床的には併発疾患によって加速されるように思われる.

現時点では, 外因のインスリン補充が T1DM の小

児・思春期患者のための唯一の代償療法である. しかし, いくつかの他の実験的治療法が研究されている.

移 植

膵島移植は, より β -細胞に有毒の低い免疫抑制剤が導入されたことと十分な数の生きた β 細胞を回収する洗練された技術の導入によって, 成功率が高くなった²⁴⁾. インスリン非依存状態の対象の数は, 移植後経過とともに減少する. そして, 移植用に十分な数の β 細胞を得るために, 複数のドナーの膵臓が必要とされる²⁵⁾. エドモントン プロトコールでは, 免疫抑制性療法にグルココルチコイドを用いないが, いくつかの施設で用いられ, 完全なあるいは部分的な移植片機能 (即ち, 重篤な低血糖症からの保護と血糖値の変動が少ない) をもつ良好な臨床結果が得られている²⁶⁾. 慢性的な免疫抑制療法の必要性のない免疫学的寛容の誘導が大きな目標であり, 免疫学的寛容の誘導のための造血幹細胞療法有用性や, in vivo での膵島細胞の再生, および in vitro での膵島細胞の新生が, 研究の方向として急速に拡大している.

膵臓移植では, 1年後の移植片生着率が高い, しかし, 手術による有意なリスクが残る. そして, 長期にわたる免疫抑制療法の必要性が, 小児・思春期での膵臓移植の施行に制限を与えている²⁶⁾²⁷⁾.

糖尿病の予防—そのエビデンス

T1DM の発症を遅らせるか予防するための介入試験の結果について, エビデンスを以下に示す:

- ・ ヨーロッパのニコチナミド糖尿病介入試験は, 多国間の準無作為, プラセボコントロール, 二重盲検介入試験であるが, この研究でニコチナミドがハイリスクの第一度近親者において臨床的糖尿病の発症を遅延させない, あるいは予防しないことが明らかとなった²⁷⁾²⁸⁾ (A).
- ・ アメリカ国立衛生研究所 (NIH) DPT-1 は, 無作為化コントロール試験で, 低用量インスリン皮下注療法が, ハイリスクの第一度近親者において臨床的糖尿病の発症を遅延させない, あるいは予防しないことを示した⁴⁾ (A).

予防—勧告と原則

・ 健康管理専門家は, T1DM の発症を遅らせたり予防できることを明らかにした介入試験はこれまでに存在しないことを知っておくべきである.

・ いかなる集団のスクリーニングも発症前の臨床介入も, きちんと計画された臨床試験のなかで行うべきである⁷⁾ (E).

本論文は、国際小児思春期糖尿病学会 (ISPAD, www.ispad.org) の ISPAD 臨床診療コンセンサス ガイドライン 2006~2008 の章である。これらのガイドラインの完成版は、解説として後程発行される予定である。コメント、説明または修正の追加は、代表の著者へ直接連絡していただきたい。

ISPAD ガイドラインで用いられているエビデンスの等級付けシステムは、アメリカ糖尿病協会 ADA で用いられているものと同じである。Pediatric Diabetes 2006 ; 7 : 341—342 に掲載されている ISPAD 臨床診療コンセンサス ガイドラインの「緒言」を参照していただきたい (翻訳では下記に付してある)。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

- COLMAN PG, STEELE C, COUPER JJ et al. Islet autoimmunity in infants with a Type I diabetic relative is common but is frequently restricted to one autoantibody. *Diabetologia* 2000 ; 43 : 203—209.
- KIMPIMAKI T, KULMALA P, SAVOLA K et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 4572—4579.
- KNIP M. Natural course of preclinical type 1 diabetes. *Horm Res* 2002 ; 57 : 6—11.
- DIABETES PREVENTION TRIAL-TYPE 1 DIABETES STUDY GROUP. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1685—1691.
- BINGLEY PJ, CHRISTIE MR, BONIFACIO E et al. Combined analysis of autoantibodies improves prediction of IDDM in islet cell antibody-positive relatives. *Diabetes* 1994 ; 43 : 1304—1310.
- VERGE CF, GIANANI R, KAWASAKI E et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996 ; 45 : 926—933.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Prevention of type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 140.
- http://www.diabetestrialnet.org.2006
- GINSBERG-FELLNER F, WITT ME, FEDUN B et al. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 1985 ; 7 (Suppl. 1) : S170—S176.
- MCINTOSH ED, MENSER MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992 ; 340 : 414—415.
- HYOTY H, HILTUNEN M, KNIP M et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Diabetes* 1995 ; 44 : 652—657.
- AKERBLOM HK, VIRTANEN SM, ILONEN J et al. Dietary manipulation of beta cell autoimmunity in infants at increased risk of type 1 diabetes : a pilot study. *Diabetologia* 2005 ; 48 : 829—837.
- NORRIS JM, BARRIGA K, KLINGENSMITH G et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003 ; 290 : 1713—1720.
- ZIEGLER AG, SCHMID S, HUBER D, HUMMEL M, BONIFACIO E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003 ; 290 : 1721—1728.
- FILIPPI C, VON HERRATH M. How viral infections affect the autoimmune process leading to type 1 diabetes. *Cell Immunol* 2005 ; 233 : 125—132.
- DAHLQUIST G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. *Diabetologia* 2006 ; 49 : 20—24.
- BOBER E, DUNDAR B, BUYUKGEBIZ A. Partial remission phase and metabolic control in type 1 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 ; 14 : 435—441.
- THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 517—523.
- KESKINEN PK. First-phase insulin response in young healthy children at genetic and immunological risk for type I diabetes. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1639—1648.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatrics* 2000 ; 105 : 671—680.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 21—24.
- LOMBARDO F, VALENZISE M, WASNIEWSKA M et al. Two year prospective evaluation of

- the factors affecting honeymoon frequency and duration in children with insulin dependent diabetes mellitus : the key-role of age at diagnosis. *Diabetes Nutr Metab Clin Exp* 2002 : 15 : 246—251.
23. DE BEAUFORT CE, HOUTZAGERS CM, BRUINING GJ et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children : two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989 : 6 : 766—771.
24. SHAPIRO AM, LAKEY JR, RYAN EA et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000 : 343 : 230—238.
25. RYAN EA, LAKEY JR, PATY BW et al. Successful islet transplantation : continued insulin re-serve provides longterm glyceemic control. *Diabetes* 2002 : 51 : 2148—2157.
26. SHAPIRO AM, RICORDI C, HERING BJ et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006 : 255 : 1318—1330.
27. ODORICO JS, SOLLINGER HW. Technical and immunosuppressive advances in transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *World J Surg* 2002 : 26 : 194—211.
28. GALE EA, BINGLEY PJ, EMMETT CL, COLLIER T. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) : a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004 : 363 : 925—931.
-

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1-2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2-3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹；聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦；駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第 4 章 小児期の単一遺伝子糖尿病の診断と管理

Pediatric Diabetes 2006, 7 : 352-360.

著者：Andrew Hattersley, Jan Bruining, Julian Shield, Pal Njolstad, Kim Donaghue

The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, NSW, Australia

e-mail KimD@chw.edu.au

編集：Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith, Peter Swift

翻訳担当：横田行史 相模原協同病院小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹；聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦；駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

定 義

単一遺伝子糖尿病は、ひとつの遺伝子のひとつないし複数の変異により生じる。遺伝形式は、優性、劣性、ないしは de novo に生じる。小児では、ほとんどすべて

の単一遺伝子糖尿病は、膵β細胞機能を調節する遺伝子変異により生じるが、まれには重篤なインスリン抵抗性を生じる変異による場合もある (C)¹⁾。

診 断

なぜ単一遺伝子糖尿病を診断するのか？

遺伝的に証明された単一遺伝子糖尿病の患者の多くは、病初期に間違って 1 型糖尿病 (T1DM) ないし 2 型糖尿病 (T2DM) と診断されている²⁾ (C)。正確に単一遺伝子糖尿病と診断する意義は、患者の臨床経過を予測し、併発する臨床症状を説明し、さらには最も適切な治療を導入出来ることである。加えて、発端者以外の家族にも関連し、その診断と治療を是正し、適切な遺伝カウンセリングを受けるチャンスができる。

単一遺伝子糖尿病の臨床所見

単一遺伝子糖尿病の診断を考慮すべき小児の臨床所見を、以下に示す。

- (i) 新生児糖尿病および生後6か月以内に診断された糖尿病
- (ii) 糖尿病に罹患したいずれかの両親を持つ家族性糖尿病
- (iii) 軽度な空腹時高血糖 (5.5~8.5mmol/L=99-153 mg/dl), 特に若年ないし家族性
- (iv) 膵臓外所見を合併する糖尿病

いつ小児期1型糖尿病の診断が正しくないと考えるか?

初めは1型糖尿病と診断されたものの、単一遺伝子糖尿病と確定診断すべき小児の特徴を以下に示す。これらに絶対的なものは無く、別々よりもむしろ重複して考慮すべきである。(C)³⁾

- (i) 生後6か月以内の糖尿病の診断 (B) [1型糖尿病の1%未満¹⁾
- (ii) 両親の一方に糖尿病の家族歴 (C) [1型糖尿病患者の2~4%⁵⁾
- (iii) 血糖値が8mmol/L (=146mg/dl) 以上 (>) の時のCペプチドが測定可能 (>200nmol/L) で、ハネムーン期以外 (発症3年後) で、内因性インスリン産生の事実 (E) [1型糖尿病の1~5%]
- (iv) 膵島自己抗体が陰性 (特に診断時) である (C) [1型糖尿病の3~30%^{6)~8)}]. 抗体保有率の大きな差は、たぶん測定キットと測定法の違いを反映しているもので、直接的に臨床応用するのは難しい。抗体陰性の場合にも、すぐに遺伝検査を考えるのではなく、他のしかるべき検査及び考察をするべきである (E).

いつ小児期2型糖尿病の診断が正しくないと考えるか?

初めは2型糖尿病と診断したものの、単一遺伝子糖尿病と確定診断すべき小児の特徴を以下に示す。ほとんどの若年2型糖尿病患者は、かつてのMODY (maturity-onset diabetes of the young; 若年発症成人型糖尿病) の分類 [25歳未満発症, 常染色体優性遺伝形式およびインスリン非依存性 (C)^{9)~12)}] に一致することに留意すべきである。

- (i) 著明な肥満がない, または正常体重の糖尿病の家族 [2型糖尿病の20%¹²⁾
- (ii) 黒色表皮腫がない [2型糖尿病の10%⁹⁾
- (iii) 2型糖尿病の罹患率が低い民族背景, 例えば, ヨーロッパ系白人 (2型糖尿病の0~45%)
- (iv) 空腹時C-ペプチドが正常範囲でインスリン抵抗性がない [2型糖尿病の0~20%^{9)~12)}

単一遺伝子糖尿病の診断をする

1型ないし2型糖尿病として一般的でない臨床所見

を有していることだけでなく、単一遺伝子糖尿病と診断される患者は、特別な単一遺伝子糖尿病の遺伝的亜型の特徴を有している (E)。より一般的な単一遺伝子糖尿病の特徴を次に示す。

1型および2型糖尿病では単純な診断テストはないが、単一遺伝子糖尿病の80%以上の症例において、分子遺伝的診断をDNA検査で診断することが出来る (C)。分子遺伝的検査は、多くの西欧および米国で行われており、多くの研究室では、他国からの検査を受け入れている (例: www.diabetesgenes.org および www.mody.no)。これらの検査は高価 (最高€500/\$600) だが、発端者や他の罹患家族の治療管理に多大な貢献をし、その変異が既知であると、この費用は安価 (€100/\$120) である。生後6か月未満で診断された患者におけるKir6.2遺伝子変異検査のようなくつかの最近発見された単一遺伝子糖尿病遺伝子は、無料で研究的検査として利用できるかも知れない (www.diabetesgenes.org 参照)。患者の保険会社からの承認は、利用できる場合、DNAを送る前に求めるべきである。

限られた資源を利用できるように、これらの検査は、患者が陽性になりそうで、かつ臨床的管理を変更出来るような状況で使用されることが重要である。このことは、分子遺伝的検査を施行する前に、他の家族において検査するのと同様に、注意深い臨床的選択とC-ペプチドと自己抗体測定のような生理検査の施行が必要である (E)。

単一遺伝子糖尿病の特別な亜型とその管理

新生児糖尿病と生後6か月以内に診断された糖尿病 生後6か月以内に診断された糖尿病は、自己抗体はまれでHLA遺伝型は1型糖尿病に事実上防御的なHLAハプロタイプを示し、1型糖尿病でないという良い根拠がある (B)⁴⁾。新生児糖尿病は、臨床から分子遺伝的分類へと急速に変化した分野である¹³⁾¹⁴⁾。新生児糖尿病は、インスリン治療が必要な糖尿病で、通常生後3か月以内に診断される。臨床的に、2つのサブグループが知られており、1つは一過性新生児糖尿病 (Transient neonatal diabetes mellitus, TNDM) で、中央値12週で改善し、以降治療を必要としないとされるが、最終的に約50%が再発する (B)¹⁵⁾¹⁶⁾。もう一方が持続性新生児糖尿病 (permanent neonatal diabetes mellitus, PNDM) で、診断後継続的なインスリン治療が必要である。新生児糖尿病の両サブグループの患者の多くは、分子的原因の特定が可能である。TNDMの患者の多くは、染色体6q上のZACとHYMAI遺伝子の刷り込み異常を呈し (B)¹⁴⁾¹⁵⁾。一方PNDMの最も一般的な原因は、β細胞K_{ATP}チャネルのKir6.2サブユ

表1 生後6か月未満発症糖尿病の特徴 [文献 (13) を改変]

遺伝子, 臨床症候群, 遺伝形式	持続性/一過性	症例数 (家系内ないし個別人口, %)	出生体重中央値グラム (SDS)	診断時年齢 (週数), 中央値 (範囲)	臍所見	他
ZAC/HYAMI, 6q24上の刷り込み異常	一過性	≧ 150, まれ	2100 (- 2.94)	0.5 (0-4)	正常	巨舌 (23%)
Kir6.2 (KCNJ11), 自然発症 優性 (10%)	持続性, 一過性 (10%)	≧ 100, まれ	2.580 (- 1.73)	6 (0-260)	正常	発達遅滞 (20%), てんかん (6%), DKA (30%)
EIF2AK3, Wolcott-Rallison 症候群, 劣性	持続性	30 (90)	?	13 (6-65)	臍萎縮 (?), 外分泌機能異常 (25%)	骨端異形成症 (90%), 骨減少症 (50%), 急性肝不全 (75%), 発達遅滞 (80%), 甲状腺機能低下 (25%)
FOXP3, IPEX 症候群, X連鎖性	持続性	14, まれ	2860 (- 1.2)	6 (0-30)	?	男児のみ罹患, 小腸絨毛萎縮を伴う慢性下痢 (95%); 臍および甲状腺自己抗体 (75%), 甲状腺炎 (20%), 湿疹 (50%); 貧血 (30%) としばしば若年死亡 (1歳)
GCK (glucokinase), 劣性	持続性	6 (85)	1720 (- 2.75)		正常	両親の空腹時高血糖, ヘテロ接合体として
IPF1, 劣性	持続性	2 (50)	2140 (- 2.97)		無形成	両親の若年発症糖尿病, ヘテロ接合体として
HNF-1β, 優性 (60%) 自然発症	一過性	2, まれ	1900 (- 3.21)		萎縮	腎発生異常
PTF1A, 劣性	持続性	3 (100)	1390 (- 3.8)		萎縮	重篤な神経学的機能障害と小脳低形成

DKA, diabetic ketoacidosis; HNF, hepatocyte nuclear factor; IPEX, immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked; IPF1, insulin promoter factor 1; PNDM, permanent neonatal diabetes mellitus; SDS, standard deviation score; TNDM, transient neonatal diabetes mellitus.

ニットをコードする *KCNJ11* の変異である (B)¹⁷⁾¹⁸⁾。しかしながら, TNDM と PNDM は, *KCNJ11* (Kir6.2) と *ABCC6* (sulfonylurea receptor (SUR) 1) の機能獲得型変異でも生じる; これらの症例では, 内因性インスリン分泌を刺激するためのスルホニル尿素剤で治療がしやすい¹⁹⁾。もし両親の二人ともが, 耐糖能異常があるときには, グルコキナーゼのホモ接合体ないしは複合型ヘテロ接合体変異の可能性が高い²⁰⁾²¹⁾。

鑑別診断

新生児期に糖尿病と診断された時に, 一過性らしいか持続性らしいかを告知することは難しいが, 表1に示した特徴は, サブグループ分けの手助けになり分子遺伝的検査の方向性に役立つ。

染色体 6q24 上の刷り込み異常による TNDM

ZAC と HYAMI 遺伝子を含む染色体 6q24 上の刷り込み異常は, TNDM を生じる新生児糖尿病の最も一般的な原因である (B)¹⁴⁾¹⁵⁾²²⁾。最も一般的な 6q24 異常は, 父方重複遺伝ないしは父方片親ダイソミー遺伝であるが, メチル化異常も多く見出されるようになってきた (E)¹⁶⁾。この異常による糖尿病は, 典型的には生後1週以内に診断され生後12週ごろに改善する (B)¹⁵⁾。約50%の症例は, 小児期に糖尿病が再発する (B)¹⁵⁾。

23%の症例に巨舌が認められる以外, 臍以外の症状はない (B)¹⁵⁾。

初期の血糖値は非常に高い (12~57mmol/L=216~1,024mg/dl) ので, インスリンで初期治療を行うが, その投与量は急速に減量できる。投与中止後, 糖尿病再発の危険性を考慮し毎年経過観察し続ける。再発時, 患者はインスリン依存性ではなく食事療法で初期治療できるが, その後インスリンが必要になることが多い (E)¹⁴⁾。スルホニル尿素剤やメトホルミンのような経口剤への反応性は, 不確実である。

PNDM, TNDM, および Kir6.2 変異による生後6か月以内に診断された糖尿病

Kir6.2 変異は生後6か月以内に診断された糖尿病患者の2番目に多い原因である (B)¹⁷⁾¹⁸⁾。一部 (10%) が一時的に緩解し後に再発するが, 多くは PNDM である (C)²³⁾。

ほとんどの患者は糖尿病単独であるが, 神経学的特徴が患者の約20%に認められる。ヘテロ接合体変異である場合は別として, ほとんどのに家族歴がなく, 90%の症例は自然変異である。最も重症な異常は, 運動・社会性の重篤な遅れと, ウェスト症候群でみられるヒプスアリスミアをしばしば伴う全身性てんかんである

(C)¹⁷。この組み合わせを、発達遅滞 (Developmental Delay), てんかん (Epilepsy), 新生児糖尿病症候群 (Neonatal Diabetes) : DEND と称する¹⁸。より一般的なものは、中程度の DEND で、発達遅滞が重度でなく、てんかんがない¹⁸。

Kir6.2 変異の患者は、インスリン依存性の臨床症状のすべてを有し、約 30% の患者がケトアシドーシスを呈し、C-ペプチドは感度以下で、インスリンで治療される (C)¹⁸。最近、このような患者は、経口スルホニル尿素剤のみでうまく治療できただけでなく、低血糖の増加なしに、より良い血糖コントロールをなし得たことが報告された。成人に比して体重あたりで換算した投与必要量は高く、典型例ではグリベンクラマイドで 0.5 mg/kg/日、時に 1mg/kg/日まで必要なことがある (C)^{24)~29)}。経過とともに、多くの患者はスルホニル尿素剤の投与量を減量でき、良好な血糖コントロールを維持できる (E)。

Wolcott-Rallison 症候群

本症候群はまれで、常染色体劣性遺伝形式をとり、早期発症糖尿病、骨端異形成、腎障害、急性肝不全、および発達障害を特徴とする (B)³⁰⁾³¹⁾。本症候群では、EIF2AK3 の変異を伴う³²⁾。糖尿病は通常乳児期に存在するが、もっと後の発症の場合もある。β細胞の損失が、自己免疫機序のないインスリン欠乏を導く。インスリン治療が必要である。本症候群は、生後 3 歳以内の糖尿病で、骨端異形成ないし急性重症肝不全を持つ患者では考慮すべき疾患である (C, E)³⁰⁾。

新生児糖尿病の他の原因

表 1 に、他を原因とする新生児糖尿病の特徴を示した。膵臓の存在と大きさをスキャンし膵外分泌機能と膵自己抗体を検査する [免疫調節障害 (immunodysregulation), 多内分泌症 (polyendocrinopathy), 腸症 (enteropathy), X 連鎖性 (X-linked) : IPEX 症候群] ことが、分子遺伝的検査前の診断検査として最も役立つ

(E)。他のすべての原因はインスリン治療を必要とする。小児科医はインスリン皮下ポンプ療法で容易に治療できると考えるかもしれない。膵無形成の患者では、膵外分泌補充が必要である。

Familial Diabetes 家族性糖尿病

もっとも一般的な家族性糖尿病ないし家族性高血糖症の原因を表 2 に示す。

小児・若年成人糖尿病患者で糖尿病の濃厚な家族歴を持つ場合 : Hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations (MODY3)

単一遺伝子糖尿病の可能性は、両親が 1 型ないし 2 型のどちらであっても、両親がいつ糖尿病になったかということに考慮することである (E)。かつて MODY として知られた家族性糖尿病を生じる単一遺伝子糖尿病の最も多いタイプは、Hepatocyte nuclear factor (HNF)-1α 変異である (B)³³⁾。HNF-1α 変異の患者の臨床的特徴を次に示す。

(i) インスリン依存性でない、つまりインスリン非投与でケトン産生傾向がなく、少量のインスリン投与で良好な血糖コントロールが得られ、通常考えられるハネムーン期 (3 年) を経た後にインスリン投与下で血糖値が 8mmol/L (144mg/dl) 以上の時の C ペプチドが測定可能であること (E)。

(ii) 糖尿病の家族歴。糖尿病はインスリンを用いて治療されているかもしれない。また 1 型糖尿病であるかもしれない。糖尿病は、典型的には 20 歳, 30 歳, ないしは 40 歳に診断されている。また、しばしば 45 歳以降に診断された糖尿病の祖父母がいるかもしれない (C)。

(iii) 病初期の経口糖負荷試験では、過大な糖増加 (5mmol/L (90mg/dl) 以上) を示す傾向にある³⁴⁾。患者によっては、空腹時は正常で、負荷後 2 時間値は糖尿病域に上昇する³⁴⁾ (B)。

表 2 よく認められるタイプの単一遺伝子糖尿病と高血糖の特徴

	遺伝形式	英国で診断されている家系数	小児科に来院する年齢 (範囲)	初診時血糖 (範囲)	他の臨床所見
HNF-1α (MODY3)	優性	197	14 (4 ~ 18)	17 (11 ~ 26) mmol/L 306 (198 ~ 468) mg/dl	OGTT での血糖の著増 (2 時間値-前値が 90mg/dl 以上), 低腎閾値, 年齢とともに血糖が高くなる, SU 剤に感受性がある。
HNF-4α (MODY1)	優性	22	17 (5 ~ 18)	15 (9 ~ 20) mmol/L 270 (162 ~ 360) mg/dl	HNF-1α に類似するが, 腎閾値は正常である。
Glucokinase (MODY2)	優性 (両親は軽症で診断されていない可能性あり)	152	10 (0 ~ 18)	11 (5.5 ~ 16) mmol/L 198 (99 ~ 288) mg/dl	通常診断は偶発病変である。空腹時血糖は 99 ~ 144mg/dl, OGTT (2 時間値-前値が 63mg/dl 未満) で血糖上昇が小さい, 年齢依存性の血糖悪化が少ない。

HNF, hepatocyte nuclear factor ; MODY, maturity-onset diabetes of the young ; OGTT, oral glucose tolerance test.

(iv) ほぼ正常な血糖値にも関わらず尿糖陽性であることがしばしば認められる。これは、腎の糖閾値が低い患者である (B)³⁴⁾。

(v) スルホニル尿素剤を使用する前は血糖コントロール不良だったのにも関わらず、スルホニル尿素剤に著明な感受性を示し、低血糖を生じる (C)³⁵⁾³⁶⁾。

治療

HNF-1 α 遺伝子変異の患者は、初期には食事療法で治療されるが、患者の β 細胞障害は高血糖に対して不十分なインスリン分泌増加を示し、高炭水化物食後の著明な食後高血糖を呈する³⁷⁾。

ほとんどの患者は、薬物療法が必要で、生涯にわたり血糖コントロールの進行性の悪化を示し、かなり細小血管および大血管合併症のリスクがある (B, C)³⁸⁾。

インスリンでコントロール前の小児での治療は、低容量スルホニル尿素剤である。それにより、メトホルミンに比して、4倍以上の血糖降下が得られる(A)³⁹⁾。患者は、スルホニル尿素剤にとっても感受性が良く、低血糖の問題もなく、長年にわたりよい状態を維持できる (C)³⁵⁾。スルホニル尿素剤による血糖コントロールは、小児や若年成人において、しばしばインスリンよりも良いコントロールが得られる⁴⁰⁾。スルホニル尿素剤の投与量は、低血糖を防止するため低容量 (成人の通常初期開始量の4分の1) より開始すべきである (E)。グリクラザイドのような1日1回ないし2回投与での投与量調節にもかかわらず低血糖がある場合には、徐放製剤やナテグリニドのような短時間作用製剤の食事時投与を考慮する (C)⁴¹⁾。

濃厚な糖尿病家族歴を持つ小児および若年成人の糖尿病患：HNF-4 α 遺伝子変異 (MODY1)

HNF-4 α 遺伝子変異による糖尿病は、同じような特徴を示す HNF-1 α 遺伝子変異による糖尿病に比して、比較的まれである (表2) が、腎の糖閾値が低くなく、かつ診断時年齢が遅い (C)⁴²⁾。HNF-4 α 変異は、HNF-1 α の臨床的特徴があるにも関わらず HNF-1 α 配列が正常な場合に、考慮すべきである⁴²⁾。患者の多くは、スルホニル尿素剤に感受性である (C)⁴³⁾。

家族性糖尿病の他の原因

少数ながら、常染色体優性の非インスリン依存性糖尿病を呈する家族が insulin promoter 1 (IPF1) (MODY4)⁴⁴⁾、NeuroD1 (MODY6)⁴⁵⁾⁴⁶⁾、そして最近では、carboxyl esterlipase (CEL) gene (MODY7)⁴⁷⁾ の変異で認められている。しかしこれらはまれであり、研究目的ないしは腺外分泌障害のような特別な合併症がある場合以外では、糖尿病の小児で検査することは不要である⁴⁷⁾。

軽度の空腹時高血糖：グルコキナーゼ変異 (MODY2)

5.5~8.5mmol/L (99~153mg/dl) の空腹時高血糖は、小児と若年成人では一般的でない。この所見は、1型糖尿病への進行や2型糖尿病であることの危惧を生じさせる。しかしながら、持続的な軽度空腹時高血糖患者ではかなりの割合で、グルコキナーゼ遺伝子のヘテロな変異を有している。グルコキナーゼ変異に関連する表現型は、すべての変異でとても類似している。下記の特徴は、グルコキナーゼ変異の診断を示唆する。

(i) 空腹時高血糖は持続し、数か月から年余にわたり安定している³⁴⁾。

(ii) HbA1c 値は、正常上限の前後 (5.5~5.7%) であることが多い。

(iii) 経口糖負荷試験では、2時間血糖値と負荷前血糖値の上昇が少ない (典型的には 3.5mmol/L 未満 (63 mg/dl 未満))。しかし、経口糖負荷試験の変動が大きいため、絶対的な基準とは考えられない³⁴⁾。

(iv) 両親が2型糖尿病を有するかもしれない。または、糖尿病的ではないかもしれない。検査をすると、常染色体優性遺伝のため、一方の親が 5.5~8.5mmol/L (99~153mg/dl) の軽度空腹時血糖高値所見を持つかもしれない (C)³⁴⁾。明らかな非罹患両親における空腹時血糖の検査は、グルコキナーゼ変異の診断を考慮するときに重要である (E)。

治療

空腹時高血糖は、急速に悪化しない。また血糖のセットポイントが高めに設定されている³⁴⁾。この高血糖は、生涯無治療であったとしても、細小血管および大血管障害を生じることがまれである (C)⁴⁸⁾。

大切なことは、これらの患者は、小児期には治療が必要ないことである。経口血糖降下剤やインスリンに反応することは、とても少ない (E)。外因性インスリン投与は、内因性インスリン分泌を低下し、高血糖の程度を変化させない。このことが、この疾患の小児が、著明な低血糖なしに治療できる理由とされている。

糖尿病を伴う遺伝性症候群

糖尿病の子供で他の多系統疾患を有する場合には、すべての特徴を説明する単一遺伝性症候群の可能性を考慮すべきである。

Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) のウェブサイト (National Center for Biotechnology Information (NCBI) website, <http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) は、臨床的特徴を知るのに役立つ、もし原因遺伝子が既知であれば、分子遺伝的検査を利用できる。既知の、ないしは未知の症候群に関して、International Society for Pediatric and Adolescent

Diabetes (ISPAD, http://www.ispad.org/index_html) の希少糖尿病コレクションのウェブサイトないしは、<http://www.projects.ex.ac.uk/diabetesgenes/index.htm> から得ることが出来る。もっとも一般的な糖尿病を生じる遺伝性症候群を下記に示す。

尿崩症, 糖尿病, 視神経萎縮, 難聴症候群 (Wolfram 症候群)

Wolfram 症候群は, 常染色体劣性遺伝で, 16 歳未満で進行性の視神経萎縮を伴う糖尿病の発症は, 診断的価値がある⁴⁹⁾。本症候群は, 血族結婚の多い地域に集積性がある。他の特徴は, 両側性感音性難聴, 尿崩症, 腎尿路拡張, 体幹運動失調, しばしば変化する神経所見, 完全な表現型は, 患者の 75% に認められ, 年齢とともに有病率は高くなる。神経学的所見の発現する順番は, 同一家族内でもさまざまである。本症候群の死亡年齢の中央値は, 30 歳である⁴⁹⁾。本症候群の責任遺伝子 (WFS1) の変異は, 臨床的に本症候群と診断された患者の少なくとも 90% に認められる^{50)~52)}。

糖尿病は, 非自己免疫性, インスリン欠乏性で, 平均年齢 6 歳までに発症する⁴⁹⁾。診断時よりインスリン投与を必要とするが, 自己抗体は陰性である (C)⁴⁹⁾。

チアミン (ビタミン B1) 反応性巨赤芽球性貧血 (Roger's 症候群)

本症候群はまれで, 劣性遺伝形式をとり, チアミンに反応する巨赤芽球性貧血を早期発症する。そして糖尿病と感音性難聴を併発する。これは, SLC19A2 遺伝子変異により生じる⁵³⁾。本症候群の糖尿病は, 本質的にインスリン欠乏で, チアミンに反応する患者もいるが, 長期的には全員がインスリン必要性になる (C)⁵⁴⁾。難聴は, チアミンに非反応性である。

HNF-1 β 変異による腎嚢胞と糖尿病症候群

当初は家族性糖尿病 (MODY5) のサブグループと考えられていたが, 現在は HNF-1 β の変異により生じる

ことが明らかとなった独立したまれな疾患である⁵⁵⁾。腎の進行性障害, 特に腎嚢胞と異型性が, 変異または欠失を示す患者のほとんどすべてに存在する⁵⁶⁾。彼らは, 胎内で, ないしは糖尿病の発症前に, 診断されているかもしれない (B)。子宮と外性器の発達異常, 高尿酸血症, 痛風, そして肝機能異常症を認めることもある⁵⁵⁾。非糖尿病性腎障害を有する糖尿病小児では, HNF-1 β の診断を考慮すべきである。

HNF-1 β 変異を有する患者では, HNF-1 α 変異の患者と違って, スルホニル尿素剤に感受性がないので, 通常インスリン治療を必要とする⁵⁷⁾。膵臓の大きさは, 内分泌および外分泌膵の両者の減少を反映して, 小さく, ほとんどの患者で潜在性の膵外分泌障害を呈するが, 無症状の場合に治療が必要かどうかははっきりしない⁵⁸⁾。

ミトコンドリア性糖尿病

変異ないし欠損したミトコンドリア DNA の母系伝搬が, 母性由来の糖尿病を生じるが, 通常小児期ではない。いくつかの関連する変異や欠失のなかで, ミトコンドリア tRNA [leu (UUR)] 遺伝子の核酸位置 3243 (A-G) における点置換が強い根拠を示す (B)⁵⁹⁾。この同じ変異は, ミトコンドリア筋症, 脳症, 乳酸アシドーシス, そして脳卒中様症候群でも生じており, 家族内でもこれらの疾患が重複して場合もある。ミトコンドリア糖尿病は, 通常感音性難聴と低身長を伴っている。糖尿病は, 進行性非自己免疫性膵不全を特徴とし, インスリン治療必要性が急速に進行する。

インスリン抵抗性症候群: タイプ A インスリン抵抗性, レプリコニズム (妖精症), Rabson-Mendenhall 症候群および脂肪萎縮症

すべてのインスリン抵抗性症候群の主要症状は, 肥満のない, 黒色表皮腫, アンドロゲン過剰そして著明なインスリン増加である¹⁾。インスリン抵抗性がより

表 3 良く見られるインスリン抵抗性症候群の特徴

症候群	発症	臨床所見	黒色皮膚症	アンドロゲン過剰と多毛症	インスリン値	遺伝子異常
Leprechaunism	先天性	異常顔貌, 巨大外陰部, SGA 出生, 成長遅滞; 乳児期生存はまれ	あり—著明	↑↑↑, PCOS	↑↑↑	インスリン受容体, 通常劣性
Rabson-Mendenhall	先天性	著明な成長遅滞, 異常歯列	あり—著明	↑↑, PCOS	↑↑↑	インスリン受容体, 通常劣性
Type A	青年期	非肥満でのインスリン抵抗性	あり—著明	↑↑↑, PCOS	↑↑↑	インスリン受容体, 通常劣性
Lipodystrophy	先天性ないし青年期	皮下脂肪の欠損—部分的ないし全身性	あり—著明かも	↑↑, PCOS+/-	↑↑	全身性: seipin と AGPAT2 (劣性); 部分的: lamin AC と PPARG (優性)

PCOS, polycystic ovarian syndrome (多嚢胞性卵巣症候群)。

重度になると、より早期に、糖尿病にないやすい(C)¹⁾。いくつかの主要臨床症状のサマリーを表3に示す [Mussoら¹⁾の許可済]。

重症インスリン抵抗性の治療はとても難しい。糖尿病を有するほとんどの患者は、血糖コントロールは悪く、長期合併症にしばしば発展する(C)¹⁾。インスリン感受性改善薬、メトホルミン、およびグリタゾンが試されるが、インスリン抵抗性が重度の時には効果は少ない。インスリンが主要な治療法であるが、500単位インスリンとインスリンポンプが通常必要である¹⁾。部分的脂肪萎縮症では、メトホルミンが有効であり、初期にはインスリンが不要である(C)⁶⁰⁾。完全型脂肪萎縮症では、遺伝子組み換えレプチン⁶¹⁾の糖尿病への効果はすばらしいが、研究段階である。

勧 告

分子遺伝の進歩により、多くの糖尿病のサブグループの遺伝子が同定された。遺伝子の同定は、例えば新生児糖尿病やMODYと患者が診断された時の臨床的多様性の説明を可能にした。現在、分子遺伝が診断に使われ始めており、糖尿病の小児の診断確定と治療に役立っている。これらの検査は高価なので、遺伝検査は臨床基盤が陽性らしい症例に限られるべきである(E)。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

- MUSO C, COCHRAN E, MORAN SA et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes) : a 30-year prospective. *Medicine (Baltimore)* 2004 ; 83 : 209—222.
- MOLLER AM, DALGAARD LT, POCIOT F, NERUP J, HANSEN T, PEDERSEN O. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1alpha gene in Caucasian families originally classified as having

- Type I diabetes. *Diabetologia* 1998 ; 41 : 1528—1531.
- LAMBERT AP, ELLARD S, ALLEN LI et al. Identifying hepatic nuclear factor 1 alpha mutations in children and young adults with a clinical diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 333—337.
- IAFUSCO D, STAZI MA, COTICHINI R et al. Permanent diabetes mellitus in the first year of life. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 798—804.
- TILLIL H, KOBBERLING J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987 ; 36 : 93—99.
- HATHOUT EH, SHARKEY J, RACINE M et al. Diabetic autoimmunity in infants and preschoolers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2000 ; 1 : 131—134.
- BORG H, MARCUS C, SJOBLAD S, FERNLUND P, SUNDKVIST G. Insulin autoantibodies are of less value compared with islet antibodies in the clinical diagnosis of autoimmune type 1 diabetes in children older than 3 yr of age. *Pediatr Diabetes* 2002 ; 3 : 149—154.
- SABBAH E, SAVOLA K, KULMALA P et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. The Childhood Diabetes In Finland Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 1534—1539.
- GUNGOR N, HANNON T, LIBMAN I, BACHA F, ARSLANIAN S. Type 2 diabetes mellitus in youth : the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am* 2005 ; 52 : 1579—1609.
- EHTISHAM S, BARRETT TG, SHAW NJ. Type 2 diabetes mellitus in UK children—an emerging problem. *Diabet Med* 2000 ; 17 : 867—871.
- EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediatric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 526—529.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 381—389.
- SLINGERLAND AS, HATTERSLEY AT. Mutations in the Kir6.2 subunit of the KATP channel and permanent neonatal diabetes : new insights and new treatment. *Ann Med* 2005 ; 37 : 186—195.
- POLAK M, SHIELD J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004 ; 9 : 59—65.
- TEMPLE IK, GARDNER RJ, MACKAY DJ, BARBER JC, ROBINSON DO, SHIELD JP. Transient neonatal diabetes : widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes* 2000 ; 49 : 1359—1366.
- GARDNER RJ, MACKAY DJ, MUNGALL AJ et al. An imprinted locus associated with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Mol Genet* 2000 ; 9 : 589—596.

17. GLOYN AL, PEARSON ER, ANTCLIFF JF et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004 : 350 : 1838—1849.
18. HATTERSLEY AT, ASHCROFT FM. Activating mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes : new clinical syndromes, new scientific insights, and new therapy. *Diabetes* 2005 : 54 : 2503—2513.
19. SPERLING MA. ATP-sensitive potassium channels—neonatal diabetes mellitus and beyond. *N Engl J Med* 2006 : 355 : 507—510.
20. NJOLSTAD P, SOVIK O, CUESTA-MUNOZ A et al. Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med* 2001 : 344 : 1588—1592.
21. NJOLSTAD PR, SAGEN JV, BJORKHAUG L et al. Permanent neonatal diabetes mellitus due to glucokinase deficiency—an inborn error of glucose-insulin signalling pathway. *Diabetes* 2003 : 52 : 2854—2860.
22. MACKAY DJ, COUPE AM, SHIELD JP, STORR JN, TEMPLE IK, ROBINSON DO. Relaxation of imprinted expression of ZAC and HYMAI in a patient with transient neonatal diabetes mellitus. *Hum Genet* 2002 : 110 : 139—44.
23. GLOYN AL, REIMANN F, GIRARD C et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005 : 14 : 925—934.
24. INAGAKI N, GONOI T, CLEMENT JP, IV et al. Reconstitution of IK-ATP : an inward rectifier subunit plus the sulphonylurea receptor. *Science* 1995 : 270 : 1166—1170.
25. SAGEN JV, RAEDER H, HATHOUT E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2 : patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. *Diabetes* 2004 : 53 : 2713—2718.
26. CODNER E, FLANAGAN S, ELLARD S, GARCIA H, HATTERSLEY AT. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir 6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 758—759.
27. MASSA O, IAFUSCO D, D'AMATO E et al. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005 : 25 : 22—27.
28. HATTERSLEY AT. Molecular genetics goes to the diabetes clinic. *Clin Med* 2005 : 5 : 476—481.
29. ZUNG A, GLASER B, NIMRI R, ZADIK Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir 6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 : 89 : 5504—5507.
30. IYER S, KORADA M, RAINBOW L et al. Wolcott-Rallison syndrome : a clinical and genetic study of three children, novel mutation in EIF2AK3 and a review of the literature. *Acta Paediatr* 2004 : 93 : 1195—1201.
31. SENEV V, VATTEM KM, DELEPINE M et al. Wolcott-Rallison Syndrome : clinical, genetic, and functional study of EIF2AK3 mutations and suggestion of genetic heterogeneity. *Diabetes* 2004 : 53 : 1876—1883.
32. DELEPINE M, NICOLINO M, BARRETT T, GOLAMAULLY M, LATHROP GM, JULIER C. EIF2AK3, encoding translation initiation factor 2-alpha kinase 3, is mutated in patients with Wolcott-Rallison syndrome. *Nat Genet* 2000 : 25 : 406—409.
33. STRIDE A, HATTERSLEY AT. Different genes, different diabetes : lessons from maturity-onset diabetes of the young. *Ann Med* 2002 : 34 : 207—216.
34. STRIDE A, VAXILLAIRE M, TUOMI T et al. The genetic abnormality in the beta cell determines the response to an oral glucose load. *Diabetologia* 2002 : 45 : 427—435.
35. PEARSON ER, LIDDELL WG, SHEPHERD M, CORRALL RJ, HATTERSLEY AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutation : evidence for pharmacogenetics in diabetes. *Diabet Med* 2000 : 17 : 543—545.
36. PEARSON ER, STARKEY BJ, POWELL RJ, GRIBBLE FM, CLARK PM, HATTERSLEY AT. Genetic aetiology of hyperglycaemia determines response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003 : 362 : 1275—1281.
37. BYRNE MM, STURIS J, MENZEL S et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY3 on Chromosome 12. *Diabetes* 1996 : 45 : 1503—1510.
38. ISOMAA B, HENRICSSON M, LEHTO M et al. Chronic diabetic complications in patients with MODY3 diabetes. *Diabetologia* 1998 : 41 : 467—473.
39. PEARSON ER, STARKEY BJ, POWELL RJ, GRIBBLE FM, CLARK PM, HATTERSLEY AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *Lancet* 2003 : 362 : 1275—1281.
40. SHEPHERD M, PEARSON ER, HOUGHTON J, SALT G, ELLARD S, HATTERSLEY AT. No deterioration in glycemic control in HNF-1 alpha maturity-onset diabetes of the young following transfer from long-term insulin to sulphonylureas. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 3191—3192.
41. TUOMI T, HONKANEN EH, ISOMAA B, SARELIN L, GROOP LC. Improved prandial glucose control with lower risk of hypoglycemia with nateglinide than with glibenclamide in patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 189—194.
42. PEARSON ER, PRUHOVA S, TACK CJ et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4-alpha mutations in a large European collection. *Di-*

- betologia 2005 : 48 : 878—885.
43. FAJANS SS, BROWN MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993 : 16 : 1254—1261.
 44. STOFFERS DA, FERRER J, CLARKE WL, HABENER JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997 : 17 : 138—139.
 45. MALECKI MT, JHALA US, ANTONELLIS A et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 1999 : 23 : 323—328.
 46. KRISTINSSON SY, THOROLFSDOTTIR ET, TALSETH B, et al. MODY in Iceland is associated with mutations in HNF-1alpha and a novel mutation in NeuroD1. *Diabetologia* 2001 : 44 : 2098—2103.
 47. RAEDER H, JOHANSSON S, HOLM PI et al. Mutations in the CEL VNTR cause a syndrome of diabetes and pancreatic exocrine dysfunction. *Nat Genet* 2006 : 38 : 54—62.
 48. VELHO G, BLANCHE H, VAXILLAIRE M et al. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia* 1997 : 40 : 217—224.
 49. BARRETT TG, BUNDEY SE, MACLEOD AF. Neurodegeneration and diabetes : UK nationwide study of Wolfram (DIDMOAD) syndrome. *Lancet* 1995 : 346 : 1458—1463.
 50. STROM TM, HORTNAGEL K, HOFMANN S et al. Diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy and deafness (DIDMOAD) caused by mutations in a novel gene (wolframin) coding for a predicted transmembrane protein. *Hum Mol Genet* 1998 : 7 : 2021—2028.
 51. INOUE H, TANIZAWA Y, WASSON J et al. A gene encoding a transmembrane protein is mutated in patients with diabetes mellitus and optic atrophy (Wolfram syndrome). *Nat Genet* 1998 : 20 : 143—148.
 52. HARDY C, KHANIM F, TORRES R et al. Clinical and molecular genetic analysis of 19 Wolfram Syndrome kindreds demonstrating a wide spectrum of mutations in WFS1. *Am J Hum Genet* 1999 : 65 : 1279—1290.
 53. LABAY V, RAZ T, BARON D et al. Mutations in SLC19A2 cause thiamine-responsive megaloblastic anaemia associated with diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1999 : 22 : 300—304.
 54. OZDEMIR MA, AKCAKUS M, KURTOGLU S, GUNES T, TORUN YA. TRMA syndrome (thiamine-responsive megaloblastic anemia) : a case report and review of the literature. *Pediatr Diabetes* 2002 : 3 : 205—209.
 55. BINGHAM C, HATTERSLEY AT. Renal cysts and diabetes syndrome resulting from mutations in hepatocyte nuclear factor-1 {beta}. *Nephrol Dial Transplant* 2004 : 19 : 2703—2708.
 56. BELLANNE-CHANTELOT C, CLAUIN S, CHAUVEAU D et al. Large genomic rearrangements in the hepatocyte nuclear factor-1 beta (TCF2) gene are the most frequent cause of maturity-onset diabetes of the young type 5. *Diabetes* 2005 : 54 : 3126—3132.
 57. PEARSON ER, BADMAN MK, LOCKWOOD CR et al. Contrasting diabetes phenotypes associated with hepatocyte nuclear factor-1alpha and -1beta mutations. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1102—1107.
 58. BELLANNE-CHANTELOT C, CHAUVEAU D, GAUTIER JF et al. Clinical spectrum associated with hepatocyte nuclear factor-1beta mutations. *Ann Intern Med* 2004 : 140 : 510—517.
 59. VAN DEN OUWELAND JM, LEMKES HH, RUITENBEEK W et al. Mutation in mitochondrial tRNA (Leu)(UUR) gene in a large pedigree with maternally transmitted type II diabetes mellitus and deafness. *Nat Genet* 1992 : 1 : 368—371.
 60. OWEN KR, DONOHOE M, ELLARD S, HATTERSLEY AT. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene. *Diabet Med* 2003 : 20 : 823—827.
 61. PETERSEN KF, ORAL EA, DUFOUR S et al. Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest* 2002 : 109 : 1345—1350.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006～2008

第8章 インスリン治療

Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 88—102

著者 : Hans-Jacob Bangstad, Department of Pediatrics, Ullevål University Hospital, Oslo, Norway

Thomas Danne, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Germany

Larry C Deeb, Department of Pediatrics, University

of Florida College of Medicine, Tallahassee, FL, USA

Przemyslaw Jarosz-Chobot, Department of Pediatric Endocrinology and Diabetes, Katowice, Poland

Tatsuhiko Urakamie, Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

Ragnar Hanas, Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

連絡先：Ragnar Hanas, MD, PhD, Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital,

S-451 80 Uddevalla, Sweden. Tel : 146 522 92000 ; fax : 146 522 93149 ;

e-mail : ragnar.hanas@vgregion.se

編集：ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006—2007 : Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift

翻訳担当：浦上達彦；駿河台日本大学病院小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹；聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦；駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

はじめに

インスリン治療は、1922年に主な各食前および夜（通常は深夜1時）にレギュラーインスリン（R）を注射する方法で始まった。中間型（NPH）および持続型インスリンの開発により、1935年以降多くの患者は1日1～2回のインスリン注射に移行した。そして1960年に、1935～45年に診断され1日1～2回のインスリン注射により治療された患者は、1935年以前に診断され頻回注射法（MDI）により治療された患者に比べて、発症から15年後の網膜症の発生危険度が明らかに高い（61 vs. 9%）ことが示された¹⁾ (C)。

同等の患者教育の下で、従来のインスリン製剤と新しく開発されたインスリン製剤を使用した際の長期予後と比較した無作為研究はない。しかし従来のインスリン製剤には臨床的に一定の限界があり、このような事実が新しいアナログ製剤（超速効型、持効型溶解）の開発に繋がっている。これらの新しいインスリン製剤により糖尿病治療は改善されたが、長期的に使用する利点については十分な確証はない。

成人における成績を、様々な年齢層の小児全てに適応することはできない^{2)～9)}。例えば2006年からの1型糖尿病を対象にしたCochrane reviewでは、成人において超速効型アナログ（Ra）はRと比較してHbA1cを0.1%低下（CSIIを用いれば0.2%低下）させたが¹⁰⁾ (A)、小児や思春期の症例では有意な改善は示されていない^{10)～14)} (A)。また同様に成人ではRaの使用により低血糖頻度が患者1人1月当たり～0.2減少し^{11)12)15)～18)}、思春期の症例でも有意な減少が確認されたが¹⁴⁾、思春期前の小児では減少は認められていない¹¹⁾¹³⁾。重症低血糖の頻度に関しても、成人の成績では明らかに減少しているが、小児・思春期の症例では減少は認められていない¹⁰⁾¹¹⁾¹⁴⁾。更に持効型溶解アナログのNPH製剤と比較した有用性、更にMDIおよびCSIIの効果に関しても小児におけるエビデンスは不

足している^{19)～31)}。これらを検証するには十分な無作為研究が必要であり³²⁾³³⁾、また新しい治療を導入するには多額の費用がかかることが多くの国で障害になっている^{33)～49)}。このような事実から、国際的に適応できる小児³⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾の新しい実践的ガイドラインとして、国際小児・思春期糖尿病研究会（International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes : ISPAD）のガイドラインをここに示す。

血糖コントロールの改善、特にMDIやポンプ治療による強化インスリン治療は血管合併症の危険度を抑制する（A）。この事実は年少例にも適応される。全ての年齢層において、可能な限り生理的なインスリン動態に類似し、適切な血糖コントロールを得ることが治療の目的である。これを実現するには強化インスリン治療を考慮しなければならない。

1. インスリンの有効性

1型糖尿病を持つ小児・思春期の症例は、生存のためにインスリン依存性であり、少なくとも適切な量のRおよびNPHによるインスリン治療を受けなければならない。

糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）と代謝異常の防止のため、診断がついたら早急に（ケトン尿が認められる時は6時間以内に）インスリン治療を開始しなければならない（A）。

2. インスリン製剤と種類

多くの製剤が利用できるが、その大半は1型糖尿病の管理に有用である（表1）。免疫原性が低いという理由で、ブタ、ウシインスリンに替わりヒトインスリン製剤が広く使用されている。そして多くの国でアナログ製剤が流布している。

ブタ、ウシインスリン製剤は、所によってより安価で、またより容易に利用でき、臨床の効果に関してはヒトインスリンに劣らない⁵²⁾ (A)。ある製剤では免疫原性が高く、生じたインスリン抗体がインスリン結合蛋白として作用して、薬物動態に変化を催す。しかしながら、動物インスリンは市場から後退し、多くはアナログ製剤に移行しつつある。同時に亜鉛水性懸濁（レンテ、モノタード）インスリンの産生、販売も終結しようとしている。

多くのインスリンの作用時間は投与量に依存し、少量投与では効果時間が短く、作用発現が早い⁵³⁾⁵⁴⁾ (C, E)、超速効型アナログのリスプロ、アスパルトでは投与量にかかわらず作用時間に差異は生じない⁵⁵⁾⁵⁶⁾ (C)。しかしこの事実は比較的少数の成人の結果であり、小児では異なる作用時間を示すかもしれない。

表1 インスリン製剤と作用時間

インスリン	作用時間 (時間)		
	作用発現	最大作用発現	作用持続
超速効型アナログ アスパルト グルイジン リスプロ	0.15 ~ 0.35	1 ~ 3	3 ~ 5
速効型 中間型	0.5 ~ 1	2 ~ 4	5 ~ 8
セミレンテ	1 ~ 2	4 ~ 10	8 ~ 16
NPH	2 ~ 4	4 ~ 12	12 ~ 24
IZS レンテ	3 ~ 4	6 ~ 15	18 ~ 24
持効型溶解アナログ グラルギン デテミル	2 ~ 4 1 ~ 2	なし 6 ~ 12	24 * 20 ~ 24
持続効果型 ウルトラレンテ	4 ~ 8	12 ~ 14	20 ~ 30

*小児では作用持続時間は24時間以内と考えられる (A)

3. レギュラー (速効型) インスリン (R)

可溶性レギュラー (R) は通常ヒトインスリンと同一であり、世界中で最も広く使用されている。1日2回注射法にて中間型インスリンと共に、あるいは basal-bolus 療法にて食前の追加インスリンとして使用され、食前 20~30 分に注射する。

4. 超速効型アナログ (Ra)

現在 Ra として、リスプロ、アスパルト、グルリジン (日本では未販売) の3種が使用可能である。これらの Ra は R と比較して効果時間が短く、作用発現が早い (表1)。

Ra は作用時間から考えて食直前に投与するが、食後の高血糖を低下させるばかりでなく夜間の低血糖も減少する¹¹⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ (A, B)。

また食事を嫌がる、あるいは食事量が一定しない幼児や就学前の症例に対し、食後投与も可能である⁵⁷⁾ (B)。そしてシックデイやケトーシスを認めるような高血糖時の治療として R に比べて速効性を示す (E)。

CSII では本製剤が最も多く用いられる。

5. 静脈投与

R が静脈投与には最適であるが、Ra も静脈投与可能である⁵⁸⁾ (C)。危機的事態 (crisis) である DKA や外科手術の糖尿病コントロールには、R あるいは Ra の静脈投与が有効である。

6. 中間型インスリン

作用時間から1日2回注射法あるいは basal-bolus 療法の就寝前インスリンとして使用する。水性懸濁イソフェン (NPH) インスリンと亜鉛水性懸濁 (レンテ、モノタード) インスリンがあるが、R と混合しやすいために小児では主に NPH が使用される。(註：レンテと R の混合では、R が過剰の亜鉛と反応して速効性が損なわれてしまう)⁵⁹⁾ (B)。

7. 持効型溶解アナログ

この新しいアナログには、グラルギンとデテミルがある。

NPH と比較して、効果が安定しており日差変動が少ない⁶⁰⁾⁶¹⁾ (A, B)。

多くの国でこの2剤の6歳以下の小児への適応は承認されていないが、グラルギンの使用は<1~5歳の幼児に有用であったという報告がある⁶²⁾ (C)。

1) グラルギン

グラルギンには作用の蓄積がなく⁶³⁾ (C)、効果は24時間以上持続するが、注射後約20時間から効果の減弱がみられる⁶⁴⁾ (A)。

また注射液が酸性なため、小児では注射後に灼熱感を訴えることがある⁶⁵⁾ (C)。

2) デテミル

成人の検討では、効果時間は6~23時間 (0.8~1.0 U/kg 投与時) で⁶⁶⁾ (A)、小児の検討では70%の症例が1日2~3回の注射を要する²⁹⁾ (A)。

成人において体重は減少あるいは増加はしないとの

報告があり³¹⁾(C), 小児・思春期の症例でも同様の報告がある²⁹⁾(C).

8. 従来の持続型インスリン

ウルトララテとウルトラタードは効果時間が24時間以上持続し、基礎インスリンとして、basal-bolus療法に使用される。

小児における作用時間は大きく変動し⁵³⁾, 量蓄積効果を認める(E)。この点で基礎インスリンアナログの方が優れる。

9. 混合インスリン

混合インスリン (premixed insulin) は思春期前あるいは1日2回注射法の症例に広く使用されるが、注射回数が減少することから受容に問題がある症例に有用である。

NPHとRあるいはRaの混合製剤があり、製品により種々の混合比が存在する。使用例として、2相性Ra/NPH=30/70%の混合製剤を各食前に注射して、就寝前にNPHを注射するのと、2相性R/NPH=30/70%の混合製剤を朝と就寝前に注射して、昼と夕食前にRを注射するのは同等の効果を認める⁶⁷⁾。

10. 吸入インスリン

この新しいタイプのインスリンは、成人の研究の一環として12歳以上の小児で検討されたが⁶⁸⁾(B), 小児への使用は承認されていない。

11. インスリン濃度

最も多く使用されているのは100IU/mL (U100) 製剤である(日本では現在本製剤のみ)。

幼少児、乳幼児では希釈して使用することがあり、Raは無菌のNPH希釈用溶液でU10あるいはU50に希釈可能であり、1か月保存できる⁶⁹⁾⁷⁰⁾(C)。

12. インスリンの保存

未使用のインスリンは冷蔵庫(4℃)で保存し、冷凍してはならない。また直射日光や暑い気候はインスリン作用に障害を与える⁷¹⁾⁷²⁾。

使用後は2~8℃の環境下で3か月あるいは室温で4週間保存できる(4週間で室温では<1%, 冷蔵庫内では<0.1%効力が損なわれる)⁷¹⁾(C)。しかし幾つかの製剤では、室温で10~14日の使用が推奨されている⁷¹⁾(E)。

13. インスリンの注射部位

一般に使用される注射部位は、腹部、大腿の前面および側面、臀部(幼少児に有用)、前腕の側面である。

感染の危険は希少であるため、注射部位の皮膚消毒は不要である⁷³⁾(C)。

1日の注射の中で、同じ種類の注射は同じ部位(腹部、大腿、臀部、前腕)に注射することが好ましい。しかし脂肪肥大を予防するために、反復して同じ部位に注射することは避ける。

14. 注射に伴う問題

1) 局所の過敏反応

局所の過敏反応は希であるが、製剤によるアレルギー反応も考慮し対処する。インスリンアレルギーのある場合には、少量の副腎皮質ステロイドの投与が有効である⁷⁴⁾(C)。

2) 脂肪肥大

小児では注射に伴う脂肪肥大は頻度が高い⁷⁵⁾。

3) 脂肪萎縮

現在は精製されたインスリンの使用により脂肪萎縮はほとんどみられないが、新しいアナログ製剤でみられたとの報告がある⁷⁶⁾⁷⁷⁾(C)。

4) 注射部位の痛み

注射部位の痛みは小児において最も多い訴えである。注射の角度、注射針の長さ、注射の深さを考慮し、筋肉内注射にならないよう、そして注射針が鋭利であるように心掛ける。針の再使用は痛みの原因となる⁷⁸⁾⁷⁹⁾(A)。

5) インスリンの漏れ

注射部位からのインスリンの漏れは頻度が高く、完全には回避できない。ゆっくりと皮膚から針を抜くこと、そして注射を抜いた後に皮膚をストレッチし、清潔な指で注射部位を圧迫することが奨励される。

6) 溢血、出血

筋肉内注射や極度に皮膚が緊張している場合に溢血や出血の原因となる。細い注射針の使用により溢血や出血は明らかに減少する⁸⁰⁾(B)。

7) インスリン製剤内の気泡

インスリン製剤内の気泡は可能な限り除去する。しかしインスリン注射量に影響しない程度の小さな気泡は問題にならない⁸¹⁾(C)。

15. インスリンの吸収

特に小児ではインスリンの吸収に個人差があり、同一个人でも日差変動はかなり大きい⁵⁾⁵³⁾。

インスリン吸収には以下の因子が影響する。

1) 年齢(年少者程吸収が早い)(E)。

2) 脂肪の厚さ(皮下脂肪が厚いほど吸収が遅い)⁸²⁾⁸³⁾(B)。

3) 投与量(投与量が多いほど吸収が遅い)⁵³⁾(C)。

4) 注射部位(腹部への注射、筋肉内注射は吸収が早

い)⁸⁴⁾⁸⁵⁾(A, B).

5) 運動(下肢に注射し, 下肢の運動をすると吸収が早い)⁸⁶⁾(B).

6) 体温(高体温程吸収が早い)⁸²⁾(B).

7) 1)~6)の条件は, Raでは余り影響しない^{88)~90)}(B, A).

8) グラルギンでは腹部と大腿で吸収時間に相違はなく, 運動も影響しない⁹¹⁾⁹²⁾(B, A).

9) グラルギンを筋肉内注射すると, 低血糖の危険がある(特に小児, やせている小児において)⁹³⁾(C).

16. インスリン注射の実際

インスリン注射器具

1) インスリンシリンジ

インスリン注射用シリンジは使い捨てとして企画されているが, 多くの患児は感染の危険なく再使用している⁹⁴⁾(B). 注射針が鋭利でない場合の注射の痛みや衛生面に気を遣う症例には再使用は勧められない⁷⁸⁾(A). 一方, 肝炎やHIVなど血液感染の可能性がある患児とはシリンジを共有してはならない.

ペン型注入器など他の注入器が故障した場合を考えて, インスリン注射を行う総ての対象はシリンジで注射できるように指導されるべきである.

2) ペン型注入器

インスリンが予め充填されているカートリッジ製剤では, ペン型注入器を用いるが, シリンジに比べて簡便で融通よく使用できる.

ペン型注入器は小児のMDIあるいは混合インスリンの使用に有用だが, 1日2~3回注射法における混合注射法(free mixing of insulin)ではシリンジが好まれる.

使用する針は30~31Gで, 筋肉内注射を避けるために2本の指でしっかり持って注射する⁸⁰⁾⁹⁵⁾. 皮下脂肪が十分ある場合には, 5~6mmの針で皮膚を掴むことなく垂直に注射できる⁹⁶⁾(C). 尚, 痩せている男児では特に大腿部の皮下脂肪が薄いために筋肉内注射にならぬよう注意する⁹⁶⁾⁹⁷⁾(C). 臀部では通常皮膚を掴むことなく垂直に注射できる.

3) 注射補助器具

注射補助器具として局所麻酔ができるインスロン(日本では未発売)^{79)99)~101)}や, 注射針が隠れて見えない自動注入器具¹⁰²⁾(B), 針恐怖症の症例には圧力注入器(ジェットインジェクター)がある^{103)~105)}(B).

4) CSII

CSIIはより生理的なインスリンの供給が可能で, その使用は増加しており, 有用な治療法である^{36)~38)40)~46)}(A, C, E)(年少児においても)³⁹⁾(C). しかし就学前の症例における非抽出試験では, 血糖コントロールの

改善は示されていない³⁶⁾¹⁰⁶⁾(A).

CSIIはMDIによってもHbA1cが目標血糖値以下に改善しない症例, 頻回のケトーシスを認める症例¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾, 低血糖が大きな問題となる症例, そしてQOLの改善が望まれる症例に適応となる¹⁰⁹⁾(E). そしてCSIIの実行には, 患者教育と治療に対するアドヒアランスが不可欠である.

CSIIが故障してインスリン供給が途絶した場合には, ケトン体の上昇を招く(5時間の停止で3-OHBが1~1.5mmol/L上昇するため)¹¹⁰⁾(B), 故障時の対応を熟知する必要がある. =ペンやシリンジを用いて注射するよう教育する. CSII使用者とくに幼少児ではケトン測定を行う方が良い¹¹¹⁾(E).

多くの場合CSIIではRaが使用される(E). CSIIにおいてRaを使用した方がRと比較してHbA1cが0.26%改善したと報告される²⁴⁾(A). RはCSIIには余り使用されないが, Raが使用できない場合にはRを使用する. ポンプの故障時に, Ra(アスパルトまたはリスプロ)を注射で投与しても効果に差異は認めない¹¹²⁾¹¹³⁾.

基礎インスリンの比率を少なくして, 1日7回以上追加注射(bolus)することが, より良い血糖コントロールを達成する選択肢となる¹¹⁴⁾(C).

CSIIの使用には特別の患者教育が必要だが, その使用はCSIIのエキスパートが24時間対応できる施設に限らない. CSII使用者とその家族は, 緊急時にペンやシリンジによるMDIができるよう教育を受ける必要がある.

17. 注射手技

シリンジによる注射では, 2本の指を使い45度の角度で皮下注射する. 皮下脂肪が十分な場合には90度の角度で皮下注射して良い.

ペンを使用する場合には, 残余なくインスリンが注入されるように注射後15秒は, 針を抜かずに待つ必要がある.

1) 自己注射

症例の中には長期に渡ってインスリン注射を嫌がる症例もあり, このことが血糖コントロールに影響する(E). このような症例では, 注射補助器具の使用や⁹⁹⁾(B), CSII(E)が受容を改善する手段になる.

自己注射可能な年齢にはかなりの個人差があるが¹¹⁵⁾(B), 多くは10歳以上で自己注射可能になる¹¹⁵⁾(B).

両親, 糖尿病治療者は, 定期的にインスリン注射部位と注射手技を確認する必要がある.

2) インスリンの混合

2種類のインスリンを混合する場合(RとNPHを混合する場合など), 一方のインスリンで他方のインスリ

ンバイアルを混濁させてはいけない。そのために以下の事項に注意する。

透明なインスリン (R) を先にシリンジに吸って、それから濁ったインスリン (NPH, レンテインスリンや持続効果型インスリン) を吸うこと。

透明なインスリン (R) をシリンジに吸う前に、濁ったインスリン (NPH, レンテインスリンや持続効果型インスリン) を最低 10 回 (~20 回) ゆっくりと回転すること (振ってはいけない)¹¹⁶⁾ (B)。R とレンテインスリンと混合する場合には、即座に混合しないと、付加されている亜鉛と R が競合作用を示す⁵⁹⁾¹¹⁷⁾ (C)。

NPH とレンテインスリンは混合しない。

Ra は注射直前に同じシリンジ内で NPH と混合できる¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾ (B, C)。持続効果型インスリンのウルトラレンテとリスプロを混合してもリスプロの作用は減弱しないという報告がある¹²⁰⁾ (C)。

グラルギンは他の如何なるインスリンとも混合すべきでないが、リスプロやアスパルトと混合しても血糖値の降下¹²¹⁾ (B) や HbA1c 値¹²²⁾ (C) に影響しないという報告がある。

デテムルは他の如何なるインスリンとも混合すべきでない

18. インスリン治療法

如何なるインスリン注射法も生理的なインスリン動態を充足しない。

インスリン注射法の選択には、年齢、罹病期間、生活習慣(食習慣、運動、学校生活など)、目標血糖値、そして患児自身あるいは家族の嗜好など多数の因子が影響する。

1 型糖尿病では、少なくとも 1 日 2 回のインスリン注射が必要となるが、basal-bolus 療法 (CSII あるいは MDI) が最も生理的なインスリン分泌に類似している。

多くの注射法では、R, Ra, NPH, 持続型インスリン、持続型溶解アナログの中で複数のインスリン使用が基本になる。

如何なる注射法を選択しても、年齢や成熟度、患児と家族の要望に応じた包括的な患者教育を行う必要がある。

19. インスリン治療の基本

24 時間カバーできる基礎分泌と食事摂取後の血糖上昇に応じた追加インスリン濃度を得ることを目標とする。

頻度の多い注射法

1) 1 日 2 回注射法

朝食前と夕食前に R と NPH を混合注射する。

2) 1 日 3 回注射法

朝食前に R と NPH を混合注射し、昼の-snack あるいは夕食前に R あるいは Ra を単独注射し、就寝前に NPH を単独注射するなど。

3) basal-bolus 療法

40~60% を基礎インスリン (basal)、残りを R あるいは Ra による追加インスリン (bolus) とする。

R を追加インスリンとして使用する場合は、各食前 20~30 分に R を注射し、NPH あるいは持続型溶解アナログを就寝前に 1 回注射する。

Ra を追加インスリンとして使用する場合は、各食直前 (または食後)¹¹⁾⁵⁷⁾ (A) に Ra を注射し、NPH あるいは持続型溶解アナログを就寝前に 1 回あるいは朝と夕に 2 回注射する。

4) CSII

基礎インスリンを一定の速度あるいは可変的に持続投与し、食事に合わせて追加投与 (bolus) を行う。

註：以上いずれの注射法でも頻回の血糖測定 (BGM) を行う必要がある。

20. 1 日インスリン必要量

1 日インスリン必要量は症例によりかなり異なり経過と共に変化する。従って定期的な再確認と再評価が必要である。

1 日インスリン必要量の目安は、部分寛解期では < 0.5IU/kg/日、思春期前の症例では 0.7~1.0IU/kg/日、思春期の症例では 1.0~2.0IU/kg/日である。

21. インスリン量の配分

1 日のインスリン量の配分にはかなりの個人差がある。注射法にかかわらず、インスリン量の配分は 1 日の血糖値の動向により決定される。

1 日 2 回注射法では、1 日必要量の約 2/3 が朝に、約 1/3 が夕に配分される。そして総インスリン量の 1/3 が R に、2/3 が NPH に配分されるが、この配分比率は年齢や成熟度により変化する。

basal-bolus 療法では、就寝前の NPH が Ra の併用では総インスリン量の 50%、R の併用では 30% となる = Ra では基礎インスリンの配分比率が高くなる。そして R あるいは Ra の総投与量を 3 等分して各食前に追加インスリンとして注射する。

グラルギンは原則として 1 日 1 回注射するが、症例によっては日中の基礎インスリンを補うために、2 回注射するか NPH と併用する²⁵⁾¹²³⁾ (C)。

グラルギンは朝食前、夕食前、就寝前のいずれに注射しても効果は同等である。しかし成人例の報告では、朝食前の注射の方が明らかに夜間低血糖の頻度が少ない⁶⁴⁾ (A)。

基礎インスリンをNPHからグラルギンへ変更する場合、低血糖予防のため投与量を20%減少する¹²³⁾(C)。その後症例により投与量を適宜変更する。

デテミルは小児では通常1日2回の注射が必要である²⁹⁾(A, E)。基礎インスリンをNPHからデテミルへ変更する場合、当初は同量で注射する(E)。

22. インスリン量の調節

1) 診断後早期の調節

診断後早期にはインスリン量の調節が患者教育の根本を成すが、目標血糖値、HbA1cが達成できるまでインスリン量を随時調節する。

2) その後の調節

1日2回注射法では、食事摂取や運動に伴い変化する1日の血糖値の変化を数日間観察して、インスリン量を調節する。

basal-bolus療法では、BGMにより幅広い融通の利くインスリン量の調節が可能である。Raの効果を判定するには、食後2時間血糖値を測定する必要がある。

新しいCSIIでは、事前にプログラミングすることにより、血糖値や食事摂取に伴うインスリン量の自動調節が可能である。

23. コントロール不良例へのアドバイス

1) アルゴリズム

朝食前の血糖上昇には、夕食前あるいは就寝前のNPHあるいは持続インスリンを増量する(朝食前の血糖上昇が夜間の低血糖が原因でないことを確かめるため、夜間の血糖測定が必要)。

食後血糖の上昇には、食前のR/Raを増量する。

夕食前の血糖上昇には、basal-bolus療法では朝食前の基礎インスリンあるいはR/Raを増量する。そしてRaを使用している場合には同時に基礎インスリンの投与量あるいは種類を調節する必要がある。

2) カーボカウンティング法

カーボカウンティング法を適用している症例で高血糖が続いている場合には、カーボ/インスリン比(一定の炭水化物と必要インスリン量の比率)を調節する必要がある。カーボ/インスリン比は、500ルール(500÷1日の総インスリン量=RaIUに対応する炭水化物g)により算出する。

RaIUで血糖値がどの程度低下するのかの目安をインスリン効果値という。インスリン効果値は1,800ルール(1,800÷1日の総インスリン量=RaIUで3~4時間後に低下する血糖値)により算出する。

3) 追補

感染時の低血糖、高血糖にはシックデイルールの知識が必要である。

生活様式の変化特に運動、食事の変化に対応して日々のインスリン量を調節する必要がある。

インスリン注射量の調節が必要な旅行、学校の課外活動、糖尿病キャンプなどの行事では特別な指導が必要になる。

24. 暁現象

通常早朝5時以降に、夜間のGH分泌、インスリン抵抗性の増加および肝の糖産生の増加により血糖値が上昇するが、これを暁現象と呼ぶ。暁現象は特に思春期に顕著になる。

CSIIによる検討¹²⁴⁾¹²⁵⁾により、小児では深夜前から基礎インスリン量を増加したり(B,C)、アナログを用いたbasal-bolus療法では最後に打つ追加インスリンをRaよりRに変更することで対応できる(夜間の血糖を測定する必要あり、E)。

幾つかの症例で早朝空腹時の高血糖は暁現象が原因となるが、MDIと比較しCSIIで暁現象の頻度は少ない¹²⁶⁾(B)。

早朝空腹時の高血糖を是正する方法としては、夕刻遅くあるいは就寝前に中間型インスリンを使用する、夕刻の基礎インスリンを持効型溶解アナログにする、CSIIに治療を変更するなどの方法がある。

本論文は、国際小児思春期糖尿病学会(ISPAD, www.ispad.org)のISPAD臨床診療コンセンサスガイドライン2006~2008の章である。これらのガイドラインの完成版は、解説として後程発行される予定である。コメント、説明または修正の追加は、代表の著者へ直接連絡していただきたい。

参考 アメリカ糖尿病協会(ADA)による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

1. JOHNSON S. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus : comparison of the effects of

- two forms of treatment. *Diabetes* 1960 : 9 : 1—8.
2. SIEBENHOFER A, PLANK J, BERGHOLD A, NARATH M, GFRERER R, PIEBER TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 : CD003287.
 3. BRUNNER GA, HIRSCHBERGER S, SENDLHOFER G et al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2000 : 17 : 371—375.
 4. DANNE T, DEISS D, HOPFENMULLER W, VON SCHUTZ W, KORDONOURI O. Experience with insulin analogues in children. *Horm Res* 2002 : 57 (Suppl. 1) : 46—53.
 5. MORTENSEN HB, LINDHOLM A, OLSEN BS, HYLLEBERG B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric subjects with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2000 : 159 : 483—488.
 6. DANNE T, BECKER RH, HEISE T, BITTNER C, FRICK AD, RAVE K. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 2100—2105.
 7. ACERINI CL, CHEETHAM TD, EDGE JA, DUNGER DB. Both insulin sensitivity and insulin clearance in children and young adults with type I (insulin-independent) diabetes vary with growth hormone concentrations and with age. *Diabetologia* 2000 : 43 : 61—68.
 8. AMIEL SA, SHERWIN RS, SIMONSON DC, LAURITANO AA, TAMBORLANE WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986 : 315 : 215—219.
 9. PLANK J, WUTTE A, BRUNNER G et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 2053—2057.
 10. FORD-ADAMS ME, MURPHY NP, MOORE EJ et al. Insulin lispro : a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2003 : 20 : 656—660.
 11. DEEB LC, HOLCOMBE JH, BRUNELLE R et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001 : 108 : 1175—1179.
 12. TUBIANA-RUFI N, COUTANT R, BLOCH J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children : a randomized cross-over study. *Horm Res* 2004 : 62 : 265—271.
 13. TUPOLA S, KOMULAINEN J, JAASKELAINEN J, SIPILA I. Post-prandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2001 : 18 : 654—658.
 14. HOLCOMBE JH, ZALANI S, ARORA VK, MAST CJ. Comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002 : 24 : 629—638.
 15. RENNER R, PFUTZNER A, TRAUTMANN M, HARZER O, SAUTER K, LANDGRAF R. Use Of Insulin Lispro In Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Treatment. *Bangstad et al. 98 Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 88—102 Results of a multicenter trial. *German Humalog-CSII Study Group. Diabetes Care* 1999 : 22 : 784—788.
 16. RUTLEDGE KS, CHASE HP, KLINGENSMITH GJ, WALRAVENS PA, SLOVER RH, GARG SK. Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997 : 100 : 968—972.
 17. HELLER SR, COLAGIURI S, VAALER S et al. Hypoglycaemia with insulin aspart : a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2004 : 21 : 769—775.
 18. HOME PD, LINDHOLM A, RIIS A. Insulin aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in type 1 diabetes mellitus : a randomized controlled trial. *European Insulin Aspart Study Group (In Process Citation). Diabet Med* 2000 : 17 : 762—770.
 19. HEISE T, NOSEK L, RONN BB et al. Lower withinsubject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 : 53 : 1614—1620.
 20. HERMANSEN K, FONTAINE P, KUKOLJA KK, PETERKOVA V, LETH G, GALL MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004 : 47 : 622—629.
 21. SCHOBER E, SCHOENLE E, VAN DYK J, WERNICKEPANTEN K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 2005—2006.
 22. MURPHY NP, KEANE SM, ONG KK et al. Randomized cross-over trial of insulin glargine plus lispro or NPH insulin plus regular human insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 799—804.
 23. PORCELLATI F, ROSSETTI P, PAMPANELLI S et al. Better long-term glycaemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet Med* 2004 : 21 : 1213—1220.
 24. NICE (NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE). guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes-insulin glargine. *Technology Appraisal Guidance* 2002 : 53 : <http://guidance.nice.org.uk/TA53/guidance/pdf/English>
 25. CHASE HP, DIXON B, PEARSON J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin. *J Pediatr* 2003 : 143 : 737—740.
 26. HATHOUT EH, FUJISHIGE L, GEACH J, ISCHANDAR M, MARUO S, MACE JW. Effect of

- therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003 : 5 : 801—806.
27. ALEMZADEH R, BERHE T, WYATT DT. Flexible insulin therapy with glargine insulin improved glycemic control and reduced severe hypoglycemia among preschool-aged children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 : 115 : 1320—1324.
 28. MOHN A, STRANG S, WERNICKE-PANTEN K, LANG AM, EDGE JA, DUNGER DB. Nocturnal glucose control and free insulin levels in children with type 1 diabetes by use of the long-acting insulin HOE 901 as part of a three-injection regimen. *Diabetes Care* 2000 : 23 : 557—559.
 29. ROBERTSON KJ, SCHOENLE E, GUCEV Z, MORDHORST L, GALL MA, LUDVIGSSON J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007 : 24 : 27—34.
 30. DANNE T, LUPKE K, WALTE K, VON SCHUETZ W, GALL MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents, and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 3087—3092.
 31. VAGUE P, SELAM JL, SKEIE S et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 590—596.
 32. DE BEAUFORT CE, HOUTZAGERS CM, BRUNING GJ et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children : two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 1989 : 6 : 766—771.
 33. DCCT RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-independent diabetes mellitus : Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. J Pediatr* 1994 : 125 : 177—188.
 34. DCCT RESEARCH GROUP. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995 : 44 : 968—983.
 35. MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ, AANSTOOT HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med* 1998 : 15 : 752—759.
 36. DIMEGLIO LA, POTTORFF TM, BOYD SR, FRANCE L, FINEBERG N, EUGSTER EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004 : 145 : 380—384.
 37. PICKUP J, MATTOCK M, KERRY S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002 : 324 : 705.
 38. WILLI SM, PLANTON J, EGEDE L, SCHWARZ S. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003 : 143 : 796—801.
 39. KAUFMAN FR. Intensive management of type 1 diabetes in young children. *Lancet* 2005 : 365 : 737—738.
 40. HANAS R, ADOLFSSON P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 25—31.
 41. BOLAND EA, GREY M, OESTERLE A, FREDRICKSON L, TAMBORLANE WV. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1779—1784.
 42. LITTON J, RICE A, FRIEDMAN N, ODEN J, LEE MM, FREEMARK M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002 : 141 : 490—495.
 43. AHERN JAH, BOLAND EA, DOANE R et al. Insulin pump therapy in pediatrics : a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002 : 3 : 10—15.
 44. PLOTNICK LP, CLARK LM, BRANCATI FL, ERLINGER T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1142—1146.
 45. SAHA ME, HUUPPONE T, MIKAEL K, JUUTI M, KOMULAINEN J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents Consensus Guidelines Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 88—102 99 with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 : 15 : 1005—1010.
 46. SULLI N, SHASHAJ B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus : decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 : 16 : 393—399.
 47. DOYLE EA, WEINZIMER SA, STEFFEN AT, AHERN JA, VINCENT M, TAMBORLANE WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1554—1558.
 48. COLQUITT J, ROYLE P, WAUGH N. Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 2003 : 20 : 863—866.
 49. SKOGSBERG L, LINDMAN E, FORS H. To compare metabolic control and quality of life (QoL) of CSII with multiple daily injections (MDI) in children/adolescents at onset of T1DM. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 65 (Abstract).
 50. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and

- progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977—986.
51. WHITE NH, CLEARY PA, DAHMS W, GOLDSTEIN D, MALONE J, TAMBORLANE WV. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence : outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001 ; 139 : 804—812.
 52. RICHTER B, NEISES G. Human insulin versus animal insulin in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 : CD003816.
 53. LAURITZEN T. Pharmacokinetic and clinical aspects of intensified subcutaneous insulin therapy. *Dan Med Bull* 1985 ; 32 : 104—118.
 54. BECKER R, FRICK A, HEINEMANN L, NOSEK L, RAVE K. Dose response relation of insulin glulisine (GLU) in subjects with type 1 diabetes (T1DM). *Diabetes* 2005 ; 54 (Suppl. 1) : A332 (Abstract 1367-P).
 55. WOODWORTH J, HOWEY D, BOWSHER R, LUTZ S, SANAT P, BRADY P. Lys (B28), Pro (B29) Human Insulin (K) : dose ranging vs. Humulin R (H). *Diabetologia* 1993 ; 42 (Suppl. 1) : 54A.
 56. NOSEK L, HEINEMANN L, KAISER M, ARNOLDS S, HEISE T. No increase in the duration of action with rising doses of insulin aspart. *Diabetes* 2003 ; 52 (Suppl. 1) : A128 (Abstract 551-P).
 57. DANNE T, AMAN J, SCHOBER E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2359—2364.
 58. STILLER R, KOTHNY T, GUDAT U et al. Intravenous administration of insulin lispro versus regular insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes* 1999 ; 48 (Suppl. 1) : A115 (Abstract 0497).
 59. HEINE RJ, BILO HJ, FONK T, VAN DER VEEN EA, VAN DERMEER J. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short- and intermediate-acting insulins. *Diabetologia* 1984 ; 27 : 558—562.
 60. ROBERTSON K, SCHOENLE E, GUCEV Z et al. Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes : lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 2004 ; 51 (Suppl. 2) : A144 (Abstract).
 61. LEPORE M, PAMPANELLI S, FANELLI C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000 ; 49 : 2142—2148.
 62. DIXON B, PETER CHASE H, BURDICK J et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005 ; 6 : 150—154.
 63. HEISE T, BOTT S, RAVE K, DRESSLER A, ROSSKAMP R, HEINEMANN L. No evidence for accumulation of insulin glargine (LANTUS) : a multiple injection study in patients with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002 ; 19 : 490—495.
 64. HAMANN A, MATTHAEI S, ROSAK C, SILVESTRE L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1738—1744.
 65. RATNER RE, HIRSCH IB, NEIFING JL, GARG SK, MECCA TE, WILSON CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 639—643.
 66. PLANK J, BODENLENZ M, SINNER F et al. A doubleblind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1107—1112.
 67. MORTENSEN H, KOCOVA M, TENG LY, KEIDING J, BRUCKNER I, PHILOTHEOU A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2006 ; 7 : 4—10.
 68. SKYLER JS, WEINSTOCK RS, RASKIN P et al. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects : a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1630—1635.
 69. STICKELMEYER MP, GRAF CJ, FRANK BH, BALLARD RL, STORMS SM. Stability of U-10 and U-50 dilutions of insulin lispro. *Diabetes Technol Ther* 2000 ; 2 : 61—66.
 70. JORGENSEN D, SOLBECK H. Dilution of insulin aspart with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in vitro stability. *Diabetes* 2005 ; 54 (Suppl. 1) : A102 (Abstract).
 71. GRAJOWER MM, FRASER CG, HOLCOMBE JH et al. How long should insulin be used once a vial is started? *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2665—2666 ; discussion 2266—2669.
 72. RANGAWALA S, SHAH P, HUSSAIN S, GOENKA S, PILLAI K. Insulin stored in matka (earthen pitcher) with water for 60 days does not reduce in bio-activity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997 ; 10 (Suppl. 2) : 347 (Abstract).
 73. MCCARTHY JA, COVARRUBIAS B, SINK P. Is the traditional alcohol wipe necessary before an insulin injection? Dogma disputed. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 402.
 74. LOEB JA, HEROLD KC, BARTON KP, ROBINSON LE, JASPAN JB. Systematic approach to diagnosis and management of biphasic insulin allergy with local antiinflammatory agents. *Diabetes Care* 1989 ; 12 : 421—423.
 75. KORDONOURI O, LAUTERBORN R, DEISS D. Lipohypertrophy in young patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 634.
 76. ARRANZ A, ANDIA V, LOPEZ-GUZMAN A. A case of lipotrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004 ; 27 : 625—626.
 77. BELTRAND J, GUILMIN-CREPON S, CASTA-

- NET M, PEUCHMAUR M, CZERNICHOW P, LEVY-MARCHAL C. Insulin allergy and extensive lipotrophy in child with type 1 diabetes. *Horm Res* 2006 : 65 : 253—260. Bangstad et al. 100 Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 88—102
78. CHANTELAU E, LEE DM, HEMMANN DM, ZIPFEL U, ECHTERHOFF S. What makes insulin injections painful? *BMJ* 1991 : 303 : 26—27.
79. HANAS R, ADOLFSSON P, ELFVIN-AKESSON K et al. Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. *J Pediatr* 2002 : 140 : 315—320.
80. ARENDT-NIELSEN L, EGEKVIST H, BJERRING P. Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters. *Somatosen Mot Res* 2006 : 23 : 37—43.
81. GINSBERG BH, PARKES JL, SPARACINO C. The kinetics of insulin administration by insulin pens. *Horm Metab Res* 1994 : 26 : 584—587.
82. SINDELKA G, HEINEMANN L, BERGER M, FRENCK W, CHANTELAU E. Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994 : 37 : 377—380.
83. YOUNG RJ, HANNAN WJ, FRIER BM, STEEL JM, DUNCAN LJ. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984 : 7 : 479—480.
84. BANTLE JP, NEAL L, FRANKAMP LM. Effects of the anatomical region used for insulin injections on glycemia in type I diabetes subjects. *Diabetes Care* 1993 : 16 : 1592—1597.
85. FRID A, GUNNARSSON R, GUNTNER P, LINDE B. Effects of accidental intramuscular injection on insulin absorption in IDDM. *Diabetes Care* 1988 : 11 : 41—45.
86. FRID A, OSTMAN J, LINDE B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 1990 : 13 : 473—477.
87. FRID A. Injection and absorption of insulin. PhD Thesis, Faculty of Medicine, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden, 1992.
88. MUDALIAR SR, LINDBERG FA, JOYCE M et al. Insulin aspart (B28 asp-insulin) : a fast-acting analog of human insulin : absorption kinetics and action profile compared with regular human insulin in healthy nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1501—1506.
89. TER BRAAK EW, WOODWORTH JR, BIANCHI R et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care* 1996 : 19 : 1437—1440.
90. RAVE K, HEISE T, WEYER C et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin : comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med* 1998 : 15 : 747—751.
91. OWENS DR, COATES PA, LUZIO SD, TINBERGEN JP, KURZHALS R. Pharmacokinetics of ¹²⁵I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men : comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care* 2000 : 23 : 813—819.
92. PETER R, LUZIO SD, DUNSEATH G et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 560—565.
93. KARGES B, BOEHM BO, KARGES W. Early hypoglycaemia after accidental intramuscular injection of insulin glargine. *Diabet Med* 2005 : 22 : 1444—1445.
94. SCHULER G, PELZ K, KERP L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract* 1992 : 16 : 209—212.
95. HOFMAN P, PEART J, HOLT J et al. Angled 6 mm needles and a pinch technique dramatically reduce intramuscular injections in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 : 15 (Suppl. 4) : 1079 (Abstract).
96. BIRKEBAEK NH, JOHANSEN A, SOLVIG J. Cutis/subcutis thickness at insulin injection sites and localization of simulated insulin boluses in children with type 1 diabetes mellitus : need for individualization of injection technique? *Diabet Med* 1998 : 15 : 965—971.
97. SMITH CP, SARGENT MA, WILSON BP, PRICE DA. Subcutaneous or intramuscular insulin injections. *Arch Dis Child* 1991 : 66 : 879—882.
98. HANAS SR, LUDVIGSSON J. Metabolic control is not altered when using indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care* 1994 : 17 : 716—718.
99. BURDICK P, COOPER S, HORNER B et al. Use of the Insufion™ injection port to improve glycaemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2006 : 56 (Suppl. 1) : A55 (Abstract 236).
100. HANAS SR, CARLSSON S, FRID A, LUDVIGSSON J. Unchanged insulin absorption after 4 days' use of subcutaneous indwelling catheters for insulin injections. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 487—490.
101. HANAS R, LUDVIGSSON J. Side effects and indwelling times of subcutaneous catheters for insulin injections : a new device for injecting insulin with a minimum of pain in the treatment of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1990 : 10 : 73—83.
102. DIGLAS J, FEINBOCK C, WINKLER F et al. Reduced pain perception with an automatic injection device for use with an insulin pen. *Horm Res* 1998 : 50 : A30 (Abstract).
103. WORTH R, ANDERSON J, TAYLOR R, ALBERTI KG. Jet injection of insulin : comparison with conventional injection by syringe and needle. *Br Med J* 1980 : 281 : 713—714.
104. CHIASSON JL, DUCROS F, POLIQUIN-HAMET M, LOPEZ D, LECAVALIER L, HAMET P. Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill Infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin-independent diabetes mellitus and the effect of metabolic control on microangiopathy. *Diabetes Care* 1984 : 7 : 331—337.
105. HOUTZAGERS CM, VISSER AP, BERNTZEN

- PA, HEINE RJ, VAN DER VEEN EA. The Medictor II : efficacy and acceptability in insulin-dependent diabetic patients with and without needle phobia. *Diabet Med* 1988 : 5 : 135—138.
106. WILSON DM, BUCKINGHAM BA, KUNSELMAN EL, SULLIVAN MM, PAGUNTALAN HU, GITELMAN SE. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 15—19.
107. BLACKETT PR. Insulin pump treatment for recurrent ketoacidosis in adolescence. *Diabetes Care* 1995 : 18 : 881—882 (Letter).
108. STEINDEL BS, ROE TR, COSTIN G, CARLSON M, KAUFMAN FR. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 : 27 : 199—204.
109. NICE (NATIONAL INSTITUTE OF CLINICAL EXCELLENCE). Clinical and cost effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Technology Appraisal* 2003 : 57 : <http://www.nice.org.uk/guidance/TA57>
110. GUERCI B, BENICHO M, FLORIOT M et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1137—1141.
111. HANAS R, LUNDQVIST K, WINDELL L. Blood glucose and beta-hydroxybutyrate responses when the insulin pump is stopped in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 (Suppl. 5) : 35 (Abstract). *Consensus Guidelines Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 88—102 101
112. BODE B, WEINSTEIN R, BELL D et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion : a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 439—444.
113. SIEGMUND T, AMELUNXEN S, KAISER M, SCHUMMDRAEGER P. Pump compatibility of insulin aspart compared to insulin Lispro with respect to catheter complications and dermal/subcutaneous irritations in patients (P) with type 1 diabetes (T1D) undergoing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy. *Diabetes* 2005 : 54 (Suppl. 1) : A105 (Abstract).
114. JAROSZ-CHOBOT P, BATTELINO T, KORDONOURI O, PANKOWSKA E, DANNE T, GROUP PS. The PedPump survey : indication for CSII and number of daily boluses are associated with HbA1c in 1086 children with T1 DM from 17 countries. *Pediatr Diabetes* 2005 : 6 (Suppl. 3) : 14 (Abstract).
115. WYSOCKI T, HARRIS MA, MAURAS N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1100—1105.
116. JEHLE PM, MICHELER C, JEHLE DR, BREITIG D, BOEHM BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999 : 354 : 1604—1607 (See comments).
117. PERRIELLO G, TORLONE E, DI SANTO S et al. Effect of storage temperature of insulin on pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin mixtures injected subcutaneously in subjects with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1988 : 31 : 811—815.
118. HALBERG I, JACOBSEN L, DAHL U. A study on selfmixing insulin aspart with NPH insulin in the syringe before injection. *Diabetes* 1999 : 48 (Suppl. 1) : A104 (Abstract 448).
119. JOSEPH SE, KORZON-BURAKOWSKA A, WOODWORTH JR, EVANS M, HOPKINS D, JANES JM, AMIEL SA. The action profile of lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 2098—2012.
120. BASTYR EJ III, HOLCOMBE JH, ANDERSON JH, CLORE JN. Mixing insulin lispro and ultralente insulin. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 1047—1048.
121. KAPLAN W, RODRIGUEZ LM, SMITH OE, HAYMOND MW, HEPTULLA RA. Effects of mixing glargine and short-acting insulin analogs on glucose control. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 2739—2740.
122. FIALLO-SCHARER R, CHASE P, HORNER B, MCFANN K, WALRAVENS P, GARG S. The mixing of rapid-acting insulin (RAI) analogues (Humalog_ or NovoLog_) with insulin glargine (IG) in youth with type 1 diabetes (T1D). *Diabetes* 2005 : 54 (Suppl. 1) : A451 (Abstract 1879-P).
123. TAN CY, WILSON DM, BUCKINGHAM B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2004 : 5 : 80—86.
124. CONRAD SC, MCGRATH MT, GITELMAN SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002 : 140 : 235—240.
125. BOLAND E, AHERN J, VINCENT M. Pumps and kids : basal requirements for excellent metabolic control. *Diabetes* 2002 : 51 (Suppl. 2) : A3 (Abstract).
126. LUDVIGSSON J, HANAS R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes : a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003 : 111 : 933—938. Bangstad et al.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1-2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2-3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹；聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦；駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 第 5 章 糖尿病教育

Pediatric Diabetes 2006, 8 : 103-109.

著者：Peter GF Swift, Childrens Hospital, Leicester Royal Infirmary, Leicester, UK.

Tel : + 44 776 970 6320 ; e-mail : peter.swift3@ntlworld.com

謝辞：Karen Cullen, Julie Knowles, Kath Price, Sheridan Waldron

翻訳担当：

雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹；聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦；駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸；埼玉医科大学小児科

教育は糖尿病治療のかなめであり、系統的自己管理教育は良好な転帰の鍵となる。ISPAD コンセンサスガイドライン 2000¹⁾より改変。

各国の小児科ガイドラインは教育の重要性を強調しているが、教育や教育原理に関して特別に章を設けてはいない^{2)~5)}。

糖尿病における教育についての有用なガイドラインを提供している出版物には National Standards for Diabetes Self-management Education⁶⁾, Position Statement on Structured Education⁷⁾, Guidance on the Use of Patient-Education Models for Diabetes⁸⁾, and the International Curriculum for Diabetes Health Professional Education⁹⁾がある。

糖尿病教育の定義は次のように提案されている：

‘糖尿病の自己管理、危機管理を行い、また病気を上手に管理するようにライフスタイルを変化させるに必要な知識および技術を提供する課程’¹⁰⁾

教育は臨床実務と研究の共通領域と見られることもできる。糖尿病と教育方法への研究は臨床実務の改善に重要である²⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾、そしてそれは各々の国/州の責任で

あるべきであり優先事項である⁷⁾¹²⁾。

教育プログラムは注意深く計画され、糖尿病患者、療養提供者および家族が分ち合える特定の目的と学習対象を持つ¹⁰⁾。

教育介入自体が糖尿病治療、特に小児および青年に有益であるかは、'教育的、精神社会的および精神治療的介入はしばしば糖尿病自己管理の多様な面全般での知識、技術、自己有効性の改善の目的に繋がっている'ので、議論が残っている¹³⁾。

にもかかわらず、精神教育的介入に関する系統的レビューでは血糖コントロールには少しかまあまあの有効性があり¹³⁾¹⁴⁾、そして精神学的転帰にかなり大きな効果があると結論している¹⁵⁾。成人より子どもで効果は大きく¹⁵⁾、日常治療のなかに集約された場合や、両親が関与し、強化原理が含まれ、問題解決、目標設定および自己有効性が促進される場合に最も効果がある¹⁴⁾¹⁶⁾。

DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial; 糖尿病管理と合併症に関する臨床試験)では管理の強化が細小血管合併症を減少させ、強化には効果的糖尿病自己管理が必要であるとの明確なエビデンスを提供した。最も重要なことは、有効な自己管理には頻回の高度な教育の提供と継続的支援が必要である、ということである⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。若者に'動機付け'に気づかせる教育に従事する健康指導専門家が治療へのより大きな執着を奨励できるというエビデンスがこれに関連する¹⁹⁾。教育的介入におけるこの高度な動機づけと情熱はそれ自体生物医学的転帰を改善させ、教育的研究の判断を複合科学として活かそうである²¹⁾。

反対に、教育を受けないまたは教育的接触を持ち続けられない人々は糖尿病に関連する合併症によりかかりやすい⁶⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、たとえ比較的十分でむらのある代謝コントロールに繋がる教育、精神的支援および自己管理技術に大きな違いがあっても²³⁾、両親や青年たちは受けているサービスにしばしば満足を示してしまうことは問題である⁵⁾。

一般的原理

すべての若者は、彼らやその家族が糖尿病をコントロールできるよう強化できる包括的で熟達した系統だった教育を受ける権利がある¹⁾⁵⁾⁷⁾。

・小児・青年、両親、および他の療養提供者は教育課程をすべて容易に受けられる環境を持ち参加すべきである⁵⁾。

・糖尿病教育は、人生の異なった段階を通して成長する過程で若者とその家族の特異なまた変容する要求を明確に理解している健康指導専門家によって行われるべきである¹⁾。

・糖尿病教育は個々人の年齢、糖尿病の病期、成熟度、およびライフスタイル；文化の違い；個人の要求に合わせる速度によって調整および個別化する必要がある¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾。

・糖尿病教育における健康指導専門家にとっての優先事項は子どもや家族のそれとは合致していない可能性もある。このように、糖尿病教育はその人の態度、信念、学習スタイル、学習能力が受け入れ準備、既存の知識および目標についての全般的評価に基づくべきである¹⁾。

・教育する側（医師、看護師、栄養士および他の健康指導提供者）は糖尿病教育および教育方法における継続的専門訓練に参加できなければならない²⁾⁶⁾⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。

・糖尿病教育は継続するもので反復が効果的である必要がある^{2)4)5)8)~10)}。

教育プログラムの内容と構成

糖尿病を上手に管理するには行動変容なしではできないことは広く知られている²⁴⁾²⁵⁾。健康指導専門家は知識の習得を伴う教育それ自体では行動を変えられそうにないことを理解しておく必要があり、特に糖尿病で手一杯な個々人ではそうである。そこで、糖尿病チームに教授法や系統的教育の原理のみならずカウンセリング技術を含む行動変化の管理についても訓練する必要がある^{24)~26)}。

系統的教育プログラム⁷⁾の重要性はさまざまな背景で考えていかねばならない、そして主に成人糖尿病からの報告であるが、代謝コントロール改善には略式で系統だっていない教育よりは効果があるというエビデンスがある^{11)13)~16)27)28)}。小児糖尿病において系統的教育プログラムはそれほど報告されてなく、問題の性質上精神社会的介入にもっと焦点があてられている。殆んど北米からの報告で、これらの介入の効果に関するエビデンスは様々な教科書で広汎にレビューされている^{13)~16)}、しかし他の分野は開発の初期段階である²⁹⁾。

系統的教育プログラム⁷⁾を特徴付ける4つの鍵となる基準がある：

- (i) 系統だって、賛同された、文書となったカリキュラムを持つ；
- (ii) 訓練された教育担当者を使う；
- (iii) 質が確かめられ；
- (iv) 審査をされている。

これを実践するには、以下のことが推奨されている^{1)~8)}：

- ・系統的教育は必要性について形式に則った、一般的個人評価に基づいて、糖尿病のすべての人に最初の診断時、または適切な時期、および進行状況に応じて、利用されるべきである。

表1 子どもの教育の原理と実践

1. 動機付け	学習者が学習する必要および/または欲求を持つ
2. 背景	学習者は今どこにいるか？ 学習者は後でどこにいたいのか？
3. 環境	学習者が中心，快適，信頼する 楽しく/面白く/興味ある/‘開かれた’
4. 有意義	意義あり，重要な，関連または参加する 報われるまたは収穫ある
5. 概念	やさしい段取りで（短い注意間隔で）単純から複合へ
6. 活動性	ずっと相互活動的に 実践的（実生活に即して） 目標設定と問題解決
7. 再強化	繰り返し，見直し，要約
8. 再評価，価値の見極め，審査	
9. 前進（継続教育）	

表2 英国教育標準化事務局（the UK Office for Standards in Education, OSTED）により求められている質²⁹⁾³⁰⁾

レッスンは伝えられる高い希望を持った目的あるものであるべきである
 学習者は自身の勉強を系統立てる機会を与えられるべきである（教師による過度の指南は避ける必要がある）
 レッソンは学習者の興味を引き出し持続させてそして生徒によって妥当で挑戦すると気づかせるものであるべきである
 勉強は学習者の能力と学習の必要性にうまくあったものであるべきである。
 学習者の言語が発達し広がっていきけるものであるべきである（教師の質問技術がここでは役割を演じる）多種の学習活動が利用されるべきである
 良い秩序と監督がレッスンの学習関与の上手な取り組みと相互尊重の基盤となるべきである

- ・教育は適切に訓練された異分野連携チームによって提供されるべきである：チームは教授法および学習を運営する原理についての健全な理解をもつべきである。
- ・教育を提供する異分野連携チームは少なくとも糖尿病専門看護師および栄養士を含むべきである。
- ・教室は、地域または入院施設など個人や家族が行ける場所で開かれるべきである。
- ・教育プログラムは、異なる要求、個人の選択、糖尿病の若者と家族の学習スタイルや地域の療養モデルにできるだけ応じて改変して、多様な教授技術を使うべきである。

子どもの教育原理（表1）は先生との討議や文献によって改変されてきている²⁹⁾。

さらに、教授法の質を管理する原理は糖尿病教育者に認識されているべきである（表2）²⁸⁾²⁹⁾。

糖尿病療養指導に特異的に、以下のガイドライン¹⁾は適切な教育カリキュラムを開発する定型とすることができ、本当に他に広く引用されている²⁾⁴⁾⁵⁾。

一次（レベル1）教育

診断時：生存技能

- (i) 診断がいかになされたかおよび症状の説明；
- (ii) 糖尿病についての不特定要因の簡単な説明. 非

- 難されるべき原因はない；
- (iii) 直ちにインスリンが必要でいかにインスリンが働くか；
- (iv) ブドウ糖とは何か？ 正常の血糖値と目標血糖値；
- (v) 実践技術：インスリン注射；血液および/または尿検査とモニターの理由；
- (vi) 基本的な食事のアドバイス；
- (vii) 低血糖の簡単な説明；
- (viii) 病気の時の糖尿病. インスリンを中止しないアドバイス—糖尿病性ケトアシドーシスを防ぐ；
- (ix) 効果的な運動を含めての家庭または学校での糖尿病；
- (x) 糖尿病 ID カード，ネックレス，腕輪，その他の携帯品；
- (xi) 糖尿病協会への加入とその他の利用できる支援サービス；
- (xii) 糖尿病への心理学的適応；
- (xiii) 緊急電話連絡の詳細。

一次レベルの教育の伝達法および教育資源の使用は地域の経験や設備に依存する。個人（家族）授業がまずは主体となる。健康専門家は、学習者中心で説教的でない行動学的アプローチを使う教育に取り込んで伝

達することを学習すべきである²⁴⁾³¹⁾³²⁾。

・初期学習は文書になったガイドラインおよび小冊子で補強されるべきであり、子どもの年齢および成熟度に相当しているものにすべきである（付属資料を参照）。

・両親のための文書になった資料は容易に理解できる適切な言語と形式を使用すべきである（地域の広報またはタブロイド紙程度であるべきと提唱されている）。

二次（レベル2）継続教育カリキュラム

継続カリキュラム

- (i) 病態生理, 疫学, 分類, および代謝;
- (ii) インスリン分泌, 作用および生理;
- (iii) インスリン注射, 種類, 吸収, 作用プロフィール, 変動および調整;
- (iv) 栄養: 食事プラン; 炭水化物, 脂肪, 蛋白および食物繊維の摂取における質と量のアドバイス; 特別な行事や外食における対応; 成長と体重増加; '糖尿病食品'; 甘味料および飲み物;
- (v) グリコヘモグロビンや明確な(合意された)コントロール目標を含む, モニタリング;
- (vi) 低血糖とその予防, 認識, グルカゴンを含む管理法;
- (vii) 病気, 高血糖, ケトーシス, およびケトアシドーシス予防;
- (viii) 問題解決と治療の調整;
- (ix) 目標設定;
- (x) 細小一および大血管合併症とその予防, 定期評価の必要性;
- (xi) 運動, 休暇計画, および旅行, 教育休暇やキャンプを含む;
- (xii) 喫煙, アルコール, および薬物;
- (xiii) 学校, 大学, 就職, および運転;
- (xiv) 性, 避妊, 妊娠, 出産;
- (xv) 研究の最新情報

・継続教育は最も多くは一時的な場所（外来, 居住地, 地域社会）で行われる²⁾⁴⁾⁵⁾³³⁾。スタッフのレベル, 専門家および地域の環境が許さないところでは, 教育プログラムはいつでも可能なときに, 学習しやすい環境を整備して, 病院環境の中で個人またはグループで行われる³³⁾³⁴⁾。

・教育プログラムは適切に患者中心な, 糖尿病管理に関係するすべての人々にとっての相互参加学習法を利用すべきである, 特に小児または青年患者の場合はそのようである³³⁾。

・より高度な糖尿病教育は教育的および精神社会的

問題が成功の重要な決定因子であるとの自己管理の現実的理解に基づくべきである。

・ビデオ, CD, コンピューターゲーム, 情報テキスト³⁵⁾, 電話連絡および支援³⁶⁾など新しい技術は若者には魅力的である, しかし相互参加方式が最も有効に使われる⁵⁾⁸⁾¹³⁾¹⁶⁾。

・グループ教育はもっと費用効率がよく, 仲間²⁷⁾²⁸⁾³³⁾または学校の友だち²⁹⁾によって効果が上がり, しかし個人の要求にあった教育もグループ教育と同じく効果があるというエビデンスもある⁵⁾⁸⁾³⁷⁾。

・糖尿病協会の集会や休日行事またはキャンプ経験への参加からの収穫については経験談的なエビデンスがある³⁸⁾³⁹⁾。

若者のグループ討論からのエビデンスは新しい技術を使う教育は魅力的であることを示唆するが, 汎用する科学的エビデンスは乏しい⁵⁾。反対に, 専門外来における伝統的な, 集中的な, 個別化した外来教育は血糖コントロールに関しては卓越した結果を得ている場合が示されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。

教育が両親および青年の両者にとって療養強化の重要な要因であると見られる場合, より良い療養のために設定目標を持ちまた自分の糖尿病について情報に基づく決定をしていくのに生活に影響する問題解決や自己管理において若者が知識や実践技術を使えるようになる³¹⁾³²⁾⁴²⁾⁴³⁾。

食べた食事量や運動レベルにインスリンプロフィールを合わせ調整することは頻回注射法, インスリンアナログ製剤およびインスリンポンプによる現在の強化療法の重要な部分となってきている。より高度な教育と理解がこれら治療法を成功させるのに必要とされ, また教育チームもより多くの時間, 技術, 資料が必要となる⁴¹⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

インスリン治療法を変えること自体は代謝コントロールを改善しない¹¹⁾²³⁾。反対に, 総合的な組織的教育を利用する一括管理セットを使用することにより, 成功する可能性が高くなる^{6)7)13)~18)27)28)46)}, 特に教育担当者の意欲が高い場合そうである。

教育と年齢グループ

糖尿病教育は各々の個人の年齢および成熟度に合わせて適切である必要がある¹⁾⁴⁷⁾。

乳児と幼児

・両親や療養提供者に注射, 食事, モニタリングの完全依存および乳児と療育者のあいだの信頼関係の必要性⁴⁸⁾;

・母親はストレスが増し, 子どもとの絆を損ない, 抑うつ感情となる可能性がある⁴⁸⁾⁴⁹⁾, しかしこれは多くの慢性疾患にもあてはまる⁵⁰⁾;

- ・予想できない間違いを起こす食事や活動性；
- ・普通の乳児行動と糖尿病に関連する気分変動の見分けの困難さ⁴⁹⁾；
- ・療育者が与えている苦痛とみられる注射および血糖チェック⁴⁹⁾；
- ・低血糖はより頻繁である。重症低血糖はより危険である(低血糖の章参照)。予防、認識および対処に関する教育が故に優先する。血糖の年齢特異的な目標が討議させるべきである(モニタリングの章参照)。
- ・糖尿病の就学前の子どもについての行動特性⁴⁸⁾⁵¹⁾および糖尿病の予後が教育それ自体に依存するかどうか論争がある。しかし、両親は教育およびチームからの良否の区別をつけない支援の重要性を報告している⁴⁹⁾⁵²⁾。

学童

- ・家庭から学校への変化への調整、自尊心の発達、および仲間との関係⁴⁷⁾⁵³⁾；
- ・注射およびモニタリングにおける手伝いと技術習得；
- ・低血糖症状についての認識と認知の進歩⁵⁴⁾；
- ・理解と自己管理の増加；
- ・学校行事、給食、運動およびスポーツへの糖尿病の調整⁵³⁾；
- ・学校での血糖レベルのモニタリングや注射への対応；
- ・段階的に進める適切な責任の委譲を伴う、子どもの自立の発達についての両親への助言¹⁾⁴⁷⁾。

学童は健康指導専門家が両親と話をして彼らに話さないことに不満を表現する⁵⁾。小児や青年において年齢を絞った教育法が効果的であるというエビデンスはある⁵⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾⁴⁷⁾⁵⁵⁾。

青年

(引用文献については思春期の章参照)

- ・継続される両親の関与についての重要な役割の受け入れと一方成熟度と理解度に応じた独立し責任ある自己管理の促進；
- ・青年の糖尿病の知識はよりよい自己療養と(代謝)コントロールの予測になるが、関連はまあまあである；
- ・感情的また仲間との葛藤の討議；
- ・食事の無配慮、病気、低血糖、スポーツ、喫煙、アルコール、薬物および性的健康への取り組みへの問題解決法戦略の教授；
- ・目標、目的、優先度の取り決めと青年に課された役割の理解、受け入れ、達成の確認；
- ・インスリン中断はまれではないことの理解。これについて良否をつけない討議の機会をつくるべき；

- ・成人医療への移行する戦略の発展。

要約と推奨事項

- ・教育は糖尿病を上手に管理する鍵となる¹⁾~¹⁰⁾(E)。
- ・小児思春期糖尿病における教育的介入は血糖コントロールにかなり好影響があり精神社会的転帰により強い影響を持つ¹¹⁾~¹⁶⁾(A)。
- ・従来糖尿病治療および進歩している管理法と技術(特に血糖自己管理、インスリンアナログ、インスリンポンプ)の両方の効果を最大限とするために、質の保証された組織的教育がすべての糖尿病の若者と療養提供者に役立てられることが提言される²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾(E)。
- ・健康指導専門家は教授法とその原理と実践と教育の適切な専門訓練を必要とし²⁴⁾²⁶⁾²⁹⁾³⁰⁾若者と療養提供者が自己管理促進を強化するようにデザインされた教育への行動的アプローチを上手に遂行させる²⁴⁾³¹⁾³²⁾(E, C)。
- ・系統的教育の内容とその伝達は個人、地域診療、および糖尿病管理および技術の変化に合わせて発展できるよう定期的見直しが必要である²⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾¹⁶⁾(E)。
- ・最も効果あると示された教育的介入は明確な理論的な精神教育原理に基づいた場合が多く¹³⁾~¹⁶⁾(A) 日常臨床療養に集約され(例えば強化インスリン療法に付随して)¹³⁾¹⁴⁾¹⁶⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾(A, C) 両親や療養提供者の継続的責任を含み⁴⁾⁵⁾²⁹⁾³³⁾⁵⁵⁾(B) 最も多くは問題解決、目標設定、コミュニケーション技術、家族の葛藤解決、対処技術およびストレス管理に関連する認知行動技術の遂行であり¹³⁾~¹⁶⁾(A) 教育的動機付けの媒体のひとつとしての糖尿病療養における新技術の利用である¹³⁾¹⁶⁾³⁵⁾³⁶⁾(A)。
- ・教育プログラムの評価は基本であり血糖コントロールに加えてその患者の自己選択の糖尿病療養目標の達成、精神社会的適応改善、自己有効性などの転帰に焦点を当てるべきである¹³⁾~¹⁶⁾(E)。

本論文は、国際小児思春期糖尿病学会(ISPAD, www.ispad.org)のISPAD臨床診療コンセンサスガイドライン2006~2008の章である。これらのガイドラインの完成版は、解説として後程発行される予定である。コメント、説明または修正の追加は、代表の著者へ直接連絡していただきたい。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での
推奨のための証拠格付けシステム

証拠の レベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

1. ISPAD CONSENSUS GUIDELINES. The Management of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. Swift PGF, ed. Zeist, The Netherlands : Publ Medforum, 2000.
2. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes : a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). Diabetes Care 2005 ; 28 : 186—212.
3. Type 1 diabetes in children and adolescents, Canadian Diabetes Association e-guidelines [WWW document]. 2003. URL <http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>
4. AUSTRALIAN PAEDIATRIC ENDOCRINE GROUP. Clinical practice guidelines : Type 1 diabetes in children and adolescents [WWW document]. 2004. URL http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf
5. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE UK (NICE). Type 1 diabetes : diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults [WWW document]. 2004. URL <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf>
6. MENSING C, BOUCHER J, CYPRESS M et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education. Diabetes Care 2005 ; 28 (Suppl. 1) : S72—S79.
7. DIABETES UK AND DEPARTMENT OF HEALTH. Structured patient education in diabetes. Report from the Patient Education Working Group [WWW document]. 2005. URL <http://www.dh.gov.uk/publications>
8. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE UK (NICE). Guidance on the use of patient education models [WWW document]. 2003. URL <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA060guidance>
9. IDF CONSULTATIVE SECTION ON DIABETES EDUCATION (DECS). International curriculum for diabetes health professional education. Brussels : International Diabetes Federation, 2002. URL <http://www.idf.org>
10. CLEMENT S. Diabetes self-management education. Diabetes Care 1995 ; 18 : 1204—1214.
11. LORENZ RA, BUBB J, DAVIS D et al. Changing behavior. Practical lessons from the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1996 ; 19 : 648—652.
12. DEPARTMENT OF HEALTH. National framework for diabetes : delivery strategy [WWW document]. 2003. URL www.dh.gov.uk/publicationsandstatistics/fs/en
13. MURPHYH R, RAYMAN G, SKINNER TC. Psycho-educational interventions for children and young people with type 1 diabetes. Diabet Med 2006 ; 23 : 935—943.
14. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus : a systematic review. Health Technol Assess 2001 ; 5 : 1—79.
15. WINKLEY K, ISMAIL K, LANDAU S et al. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2006 ; 333 : 65—68.
16. NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes—are they effective? Diabet Med 2006 ; 23 : 113—121.
17. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 1994 ; 125 : 177—188.
18. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Implications of the Diabetes Control and Complications Trial. ADA Position Statement. Diabetes Care 2003 ; 26 : S25—S27.
19. KYNGAS H, HENTINEN M, BARLOW JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends : help or hindrance in compliance with diabetes self-care. J Adv Nurs 1998 ; 27 : 760—769.
20. SKINNER TC. What does make the difference? Diabet Med 2006 ; 23 : 933—934.
21. JACOBSON AM, HAUSER ST, WILLET J et al. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 1997 ; 131 : 727—733.
22. KAUFMAN FR, HALVORSON M, CARPENTER S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. Pediatrics 1999 ; 103 : 948—951.
23. HOLL R, SWIFT PGF, MORTENSEN HB et al. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years : results from the

- Hvidore Study Group. *Eur J Pediatr* 2003 : 162 : 22—29.
24. DOHERTY Y, JAMES P, ROBERTS S. Stage of change counseling, chapter 5. In : Snoek FJ, Skinner TC, eds. *Psychology in Diabetes Care*. Chichester, UK : John Wiley, 2000 : 99—139.
 25. PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC. Towards a comprehensive model of change. In : Miller WR, Heather N, eds. *Treating Addictive Behaviors : Process of Change*. New York : Plenum, 1986 : 1007—1030.
 26. COLES C. Diabetes education : letting the patient into the picture. *Pract Diabetes* 1990 : 7 : 110—112.
 27. MUHLHAUSER I, BRUCKNER I, BERGER M et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 diabetes (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Dusseldorf study. *Diabetologia* 1987 : 30 : 681—690.
 28. DAFNE STUDY GROUP. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes : dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J* 2002 : 325 : 746—749.
 29. KNOWLES JA, WALLER H, EISER C. et al The development of an innovative educational curriculum for 11-16 yr old children with type 1 diabetes (T1DM) *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 322—328.
 30. KYRIACOU C. *Essential Teaching Skills*, 2nd edn. Cheltenham, UK : Nelson Thornes Ltd : 1998.
 31. ANDERSON RM, FUNNELL M, CARLSON A, SALEH-STATIN N, CRADOCK S, SKINNER TC. Facilitating self-care through empowerment, chapter 4. In : Snoek FJ, Skinner TC, eds. *Psychology in Diabetes Care*. Chichester, UK : John Wiley, 2000 : 69—97.
 32. ANDERSON RM, FUNNELL M, BUTLER P, ARNOLD MS, FITZGERALD JT, FESTE C. Patient empowerment : results of a randomised control trial. *Diabetes Care* 1995 : 18 : 943—949.
 33. VON SENGBUSCH S, MULLER-GODEFFROY E, HAGER S et al. Mobile diabetes education and care : intervention for children and young people with type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2005 : 23 : 122—127.
 34. FORSANDER GA, SUNDELIN J, PERSSON B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 2000 : 89 : 1462—1468.
 35. FRANKLIN VL, WALLER A, PAGLIARI C, GREENES A. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text-messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med* 2006 : 23 : 1332—1338.
 36. HOWELLS L, WILSON AC, SKINNER TC et al. A randomized control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002 : 19 : 643—648.
 37. RICKHEIM PL, WEAVER TW, FLADER JL, KENDALL DM. Assessment of group versus individual diabetes education : a randomized study. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 269—274.
 38. SWIFT PGF, WALDRON S. Have diabetes, will travel. *Pract Diabetes* 1990 : 7 : 101—104.
 39. VYAS S, MULLEE MA, KINMONTH A-L. British Diabetic Association. Holidays — what are they worth? *Diabet Med* 1987 : 5 : 89—92.
 40. DORCHY H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab (Paris)* 2000 : 26 : 500—507.
 41. NORDFELDT S, LUDVIGGSON J. Severe hypoglycemia in children with IDDM : a prospective population study. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 497—503.
 42. WILLIAMS GC, FREEDMAN ZR, DECI EL. Supporting autonomy to motivate patients with diabetes for glucose control. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 1644—1651.
 43. ANDERSON RM, FITZGERALD JT, FUNNELL M, FESTE C. Diabetes Empowerment Scale (DES) : a measure of psychosocial efficacy. *Diabetes* 1997 : 46 : 269A.
 44. GREY M, BOLAND EA, DAVIDSON M et al. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000 : 137 : 107—113.
 45. BOLAND EA, GREY M, OESTERLE A et al. Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1779—1784.
 46. DEAKIN TA, CADE JE, WILLIAMS R et al. Structured patient education : the diabetes XPERT Programme makes a difference. *Diabet Med* 2006 : 23 : 944—954.
 47. FOLLANSBEE DS. Assuming responsibility for diabetes management : what age? What price? *Diabetes Educ* 1989 : 15 : 347—352.
 48. WYSOCKI T, HUXTABLE K, LINSCHIED TR, WAYNE W. Adjustment to diabetes mellitus in preschoolers and their mothers. *Diabetes Care* 1989 : 12 : 524—529.
 49. HATTON DL, CANAM C, THORNE S, HUGHES AM. Parents' perception of caring for an infant or toddler with diabetes. *J Adv Nurs* 1995 : 22 : 569—577.
 50. EISER C. *Chronic Childhood Disease : An Introduction to Psychological Theory and Research*. New York : Cambridge University Press, 1990.
 51. NORTHAM E, ANDERSON P, ADLER R, WERTHER G, WARNE G. Psychosocial and family functioning in children with insulin-dependent diabetes at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol* 1996 : 21 : 699—717.

52. KUSHION W, SALISBURY PJ, SEITZ KW, WILSON BE. Issues in the care of infants and toddlers with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1991 ; 17 : 107—110.
53. Diabetes care in the school and day care setting. ADA Position Statement. *Diabetes Care* 2004 ; 27 (Suppl. 1) : S1228.
54. GONDER-FREDERICK L, COX D, KOVATCHEV B et al. A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 661—668.
55. LAFFEL LM, VANGSNESS L, CONNELL A et al. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003 ; 142 : 409—416.
- from the Patient Education Working Group, www.diabetes.org
3. Diabetes Education Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). See Basic Curriculum for Health Professionals on Diabetes Therapeutic Education, <http://www.desg.org/article/articlestatic/50/1/10/>
4. Psychology in Diabetes Care. Snoek FJ, Skinner TC, eds. Editions 1 (2000) and 2 (2005). Chichester, UK : John Wiley & Sons. See Chapters on Children ; Adolescents ; Behaviour Change, www.wiley.co.uk
5. Hanas R. Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults : How to Become an Expert on Your Own Diabetes, 3rd edn. London : Class Publishing, 2007. www.class.co.uk or www.betamed.se/eng
6. Peter Chase H. Understanding Diabetes, 11th edn. 2006. <http://www.uchsc.edu/misc/diabetes/ud11.html>
7. Daneman D, Frank M, Perlman K. When a child has diabetes. In association with Canadian Diabetes Association. 1999. www.amazon.com
8. A valuable resource for families and professionals : www.childrenwithdiabetes.com

付属資料

本文の文献に加えて、追加の読み物や情報についての他のいくつかの資料が役立ちます

1. IDF Diabetes Education modules. To view or order free book and CD-ROM with teaching slides, www.idf.org
2. Structured Patient Education. Guidance booklet

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療ガイドライン 2006～2008

第7章 血糖コントロールの評価

Pediatric Diabetes 2007, 8 : 408—418

著者 : Marian Rewers, Georgeanna J Klingensmith, Barbara Davis Center, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA,

Catherine Pihoker, Children's Hospital and Medical Center, Seattle, VA, USA

Kim Donaghue, The Children's Hospital of Westmead Institute of Endocrinology, Westmead, NSW, Australia

Ragnar Hanas, Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden ;

Peter Swift, Leicester Royal Infirmary Children's Hospital, Leicester, U. K.

編集 : 2006—2007 : Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

翻訳担当 : 駿河台日本大学病院小児科 浦上達彦

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 : 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 : 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 : 埼玉医科大学小児科

血糖コントロールの評価

目的

- ・ 最も現実的な目標血糖値として、各人が達成すべき血糖コントロールの値を正確に評価する¹⁾²⁾(A)。
- ・ 急性合併症である低血糖と慢性合併症である細小および大血管症を予防する (A)。
- ・ 認知能力についての低血糖(A)と高血糖の影響を最小にする (B/C)。
- ・ 地域的および国際的な基準を比較するために各施設から血糖コントロールに関するデータを収集し、糖尿病管理に関する格差を是正する³⁾。

目標血糖値を決定するための一般的な指針

現時点の血糖コントロールを評価するには、自己血糖測定 (SMBG) が最適の手段である。SMBGにより現時点での高血糖、低血糖を評価することができ、異常な血糖値に対応して最適な治療戦略が実行できる。

HbA1c は、その結果を利用する上で、唯一の血糖コントロールの指標である。HbA1c の上昇は細小および大血管症の発生に繋がる¹⁾²⁾(A)。しかし HbA1c には血

糖コントロール、即ち平均血糖値を評価するのに限界がある。Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) の検討では、同等の HbA1c 値でも従来法治療群は強化療法群に比べて有意に細小血管症⁴⁾と低血糖⁵⁾の頻度が高かった。そして HbA1c 7.0% に相当する SMBG の平均血糖値は、従来法治療群では 192mg/dL、強化療法群では 163mg/dL と差異を認めた⁶⁾。

HbA1c は血糖コントロールを評価する指標の1つにすぎず、低血糖、治療法、年齢や生活の質と共に評価する必要がある。

DCCT および同様の研究による成人および思春期症例の検討では、HbA1c の低値で評価される優良な血糖コントロールにより、細小血管症の発生と進展が抑制された^{1)2)7)~15)}。また DCCT の検討では、同等の HbA1c 値でも、強化療法群では網膜症の危険度が低かった⁴⁾。また更なる検討では、頻回かつ正確に SMBG を行い、インスリン量や運動、炭水化物の摂取量を的確に調節することが、より良い血糖コントロールを得るのに必要であった¹⁶⁾¹⁷⁾。最終的に DCCT は、思春期前であっても 5~7 歳の血糖コントロールの良否が 6~10 歳における細小および大血管症の発生に関係すると報告している⁷⁾⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾。この結果は、各人が正常に近い HbA1c を達成する必要性を支持している。

低血糖と高血糖は短期そして長期的に中枢神経系 (CNS) に変化を及ぼす。HbA1c の低値はおそらく重症低血糖の発生と関連がある¹⁾²⁾ (A)。1 型糖尿病年少児では、重症低血糖は明らかに身体に影響を及ぼし、死因になることもある^{19)~22)}。低血糖による痙攣は、年少児の永続的な CNS の障害あるいは認知障害の原因となることが多くの研究により示されている^{23)~30)}。更に DCCT の長期的な追跡調査では、思春期以降の低血糖は永続的な CNS の障害を惹起しないとされ、重症低血糖と永続的な CNS の変化には年齢による因子が関連すると推測される³¹⁾³²⁾。これらの結果に拘らず、低血糖に対する恐怖心は故意にインスリン注射量を減じ、その結果生じる血糖コントロール不良の原因になる³³⁾。

相反して、慢性の高血糖状態は(特に若年男児で)、認知能力に悪影響を与える可能性がある³⁴⁾ (B)。成人の 1 型糖尿病の研究では、急激な高血糖 (血糖 > 15 mmol/L = 270mg/dL) により運動能力は低下すると報告されている³⁵⁾ (B)。小児のクランプ法による研究では、血糖 > 20mmol/L = 360mg/dL で運動能力の低下が確認されている³⁶⁾ (B)。また 5~10mmol/L = 90~180 mg/dL の血糖値に比べ 15~18mmol/L = 270~324 mg/dL の高血糖が、知覚、協調運動に影響するという報告もある³⁷⁾ (C)。しかし長期の高血糖が認知能力に与える影響については検討がなされていない。

また画像学的な検討では、高血糖、低血糖共に発育

過程の脳白質、灰白質に変化をもたらすと報告される³⁸⁾。高血糖、低血糖と関連して糖尿病患児では CSN の変化があることは明らかであるが、実際糖尿病患児全体と健常な児童では認知能力や画像学的な所見に有意差は認められていない³⁸⁾³⁹⁾。高血糖における CNS の変化は比較的新知見ではあるが、認知能力の報告と一致している³⁴⁾。

現時点で専門医が推奨する全小児に適応する安全な血糖コントロールは、重症低血糖や長期の高血糖 (15~20mmol/L = 270~360mg/dL)、糖尿病性ケトアシドーシス (DKA)^{35)~37)} を起こさない程度の最低 HbA1c を達成することであり、これを達成するには何れかの手段で頻回に血糖をモニタする必要がある。

血糖コントロールのモニター

1. 血糖自己測定 (SMBG)

- 1) 現時点および 1 日の血糖コントロールをモニターする。
- 2) 現時点および 1 日のインスリン量を決定する。
- 3) 血糖値の変動を減少するためにインスリン量を調節する。
- 4) 低血糖を診断し、適切に対応する。
- 5) 高血糖に適切に対応する。

1 型糖尿病における SMBG の測定頻度は、HbA1c の改善に関与する⁴⁰⁾ (A)^{16)17)41)~45)} (B)。その理由は、SMBG を行うことで食後の血糖上昇に対応してインスリン量を調節したり、異常な血糖値に即座に対応できるからである。また SMBG を行い、低血糖症状が出現する前段階で適切に対応することにより、過剰な補食により生じる高血糖を予防できる。更に運動中の SMBG はインスリン量の調節や低血糖の予防に有用である⁴⁶⁾。

頻回に SMBG を行う場合、指尖に加えて穿刺場所を順次変更した方が良い(即ち手掌、前腕など)。空腹時の血糖値は指尖と前腕では差異がない⁴⁷⁾ (B)。しかし指尖以外の部位は血糖値の低下を反映しにくいので、低血糖症状を認める場合には指尖で測定した方が良い。そして指尖以外の部位で低血糖が認められたときは、指尖で再度測定した方が良い⁴⁸⁾ (B)。

測定器械

優れた SMBG 器械は沢山あるが、使い手の過失が原因で測定値は不正確になる⁴⁹⁾。糖尿病管理に携わるものは、強固で、正確で、使いやすく、供給可能な測定器械を患児に選択すべきである。

SMBG 実施時間

- 1) インスリン効果の判定、食事や運動による血糖値の変化をみるために、1 日の様々な時間帯 (早朝空腹時、無自覚低血糖や高血糖の判定に夜間、食後 1.5~2

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 発育不良, 思春期遅延 学校出席不良 皮膚又は全身感染 血管合併症の所見
低血糖	低血糖なし	軽度の低血糖 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 (%) (DCCT 基準)	< 6.05	< 7.5*	7.5 ~ 9.0*	> 9.0**

(註)

1) 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。

2) 示した目標値は, 重症低血糖の既往や無自覚性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。

*これらの値は臨床的研究あるいは専門医の意見に基づいているが, 厳格な確証に基づく推奨はない。多くの血糖測定器械は PG (血漿血糖値) 表示であるため PG として表記した。

** DCCT における成人の従来治療法の平均 HbA1c 値は 8.9% である。DCCT, EDIC 共にこの値以上であると予後不良であると報告しているため, 9.0% 以上をハイリスクとし, それ以下を推奨値としている。

時間など)で SMBG を実施し, 血糖コントロール改善の対策を考える⁴⁴⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾(B)。

2) 低血糖およびその回復の確認。

3) 疾病時 (シックデイ) における高血糖の管理。

4) 血糖測定器械の利便性, 使用インスリンの種類, 患児の低血糖を認知する能力により, 各症例に適切な SMBG 測定回数を決定する。

註) 頻回注射法や CSII を用いる場合には, 頻回 (1日 4~6 回) の SMBG が必要であり, 測定値により適切な治療方針を決定する。

目標値 (表 1)

年齢によって多少相違はあるが, 重症低血糖や頻回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 (E)。

血糖モニターの推奨

1) SMBG は小児, 思春期症例の血糖管理に必須であり¹⁶⁾⁴⁰⁾(A), 経済的理由がない限り全症例で実施すべきである (E)。

2) SMBG の頻度は血糖コントロールと関連するので, 各症例の血糖コントロールに適切な SMBG の頻度を指示する¹⁶⁾(A) ^{16)17)41)~45)}(B)。

3) 多くの国で SMBG の費用は生活費と比べて高値である。しかし, 各政府および健康管理機関は, 保険により小児, 思春期症例の SMBG 費用が賄われるよう配慮すべきである。正確に血糖のモニタが行われないう限り, 急性および慢性合併症の危険度は高くなり, その結果各人の医療費が高騰する (E)。

2. 尿糖のモニター

多くの国で尿糖モニターが唯一の管理手段になっており, 尿糖モニターは有用といえるが, 尿糖モニターの情報は SMBG の情報とは異なる⁵²⁾(B)。すなわち尿糖は数時間前の血糖値を反映し, 尿糖量は尿管の糖再吸収域値 (通常小児では 180~200mg/dL) に影響される⁵³⁾。1日に数回決まった時間帯 (例えば夕食から就寝前, 起床までの夜間など) に尿糖定量を行うことは, 尿糖モニターの意義を高める (E)。

尿糖モニターには以下の理由で限界がある。

1) 血糖値との相関が不正確である。

2) 低血糖の診断ができない。更に低血糖治療の判定ができない。

3) 血糖値の変動をみるのに診断的価値が低い。

4) 血糖値の変動と時差があるため, 高血糖時の対応が十分にできない。

目標値

頻回の低血糖あるいは重症低血糖の発生がなく、多くの検査で尿糖が陰性のこと (E)。

測定用紙

グルコースオキシダーゼテープが比較的安価で有用、かつ安全である。

3. 尿あるいは血中ケトンのモニター

コントロールできない高血糖、インスリンの不足、疾病時（シックデイ）およびケトアシドーシス前段階で、尿中あるいは血中ケトンの測定は臨床的に有用である (E)。そして血中ケトンの測定はより有用といえる⁵⁴⁾⁵⁵⁾ (A)。

(1) 尿中ケトンの測定

尿中ケトンの測定は、アセト酢酸の増加 (β ヒドロキシ酪酸より低濃度) をみるものである。各測定値の意義としては、0.5mmol/L：痕跡ケトン、1.5mmol/L：少量ケトン、4mmol/L：中等度ケトン、8mmol/L 以上：多量ケトンを意味する。

高血糖下での中等度～多量の尿ケトンは、インスリンの不足、ケトアシドーシスに進展する代謝異常のリスクを示す。嘔吐および高血糖、多量の尿ケトンを認める場合は、糖尿病性ケトアシドーシスの危険があり、さらなる評価が必要である⁵⁶⁾ (E)。血中ケトンの測定に反し、尿中ケトンの測定は糖尿病性ケトアシドーシスの鑑別診断では必ずしも有用であるとはいえない⁵⁷⁾。

(2) 血中ケトンの測定

簡易測定器により β ヒドロキシ酪酸と血糖の同時測定が可能である。測定用紙が高価であるため、尿採取が困難な幼少児あるいは尿中ケトンの測定で 4～8 mmol/L 以上を示した場合に、 β ヒドロキシ酪酸と血糖の同時測定を行うのが良い⁵⁴⁾⁵⁵⁾。各測定値の意義としては、0.6mmol/L 未満：正常、治療の必要なし。0.6～1.5mmol/L：軽度上昇、通常水分の経口摂取および超速効型インスリン皮下注射に反応する。1.5～3.0mmol/L：糖尿病性ケトアシドーシスの危険大、多くの場合水分の経口摂取および超速効型インスリン皮下注射で対応可能だが、糖尿病専門医または救急部門 (E. D.) へ相談する。3mmol/L 以上：通常糖尿病性ケトアシドーシスを示す。糖尿病専門医または救急部門 (E. D.) へ至急連絡する。詳細はガイドラインのシックデイの項を参照。

註) 尿中ケトンが陽性、血中ケトンの上昇がある患者に対し、インスリンを投与する前に必ず血糖値を測定しなくてはならない。糖尿病患者では、低炭水化物食の摂取、長時間の運動、妊娠、飲酒時の低血糖において空腹時の生理的な反応として尿中あるいは血中ケトンが上昇することがある。このようなケースでは血糖値は正常あるいは低血糖を示し、インスリン注射の

適応ではない。血糖値が 8.5～14mmol/L (150～250mg/dL) の場合には、代謝的な飢餓状態を補正するために糖低濃度で電解質を含んだ輸液を行う。血糖値が <8.5 mmol/L (<150mg/dL) の場合には、輸液の糖濃度を増加する。もし β ヒドロキシ酪酸濃度が >1.0mmol/L の場合には、更に糖質を補給し、血糖値を上昇させインスリンを追加する。詳細はガイドラインのシックデイの項を参照。

ケトン測定推奨

- 1) 発熱、嘔吐を伴う疾病
- 2) 血糖 14mmol/L (250mg/dL) 以上で、元気がない場合 (ガイドラインのシックデイの項を参照)
- 3) 特に年少児、CSII 使用者、あるいは糖尿病性ケトアシドーシスの既往のある患児で、14mmol/L (250 mg/dL) 以上の高血糖が持続する場合
- 4) 高血糖あるいは尿糖が持続して陽性であり、多尿を認める場合
- 5) 意識障害がある場合
- 6) 腹痛あるいは呼吸窮迫を認める場合

血糖コントロールの記録

血糖値の変化を記録し、インスリン注射量を調節するために、通常記録帳あるいは他の電子記録装置に血糖値を記録する。

記録帳は医師に相談する際に有用であるが、血糖値、インスリン量、血糖値に影響する出来事 (疾病、パーティー、運動、生理など)、低血糖 (程度、原因、経過など)、ケトン尿/ケトン血症などを時間と共に記載する。

記載の推奨

- 1) 記録は判定に用いるのではなく、血糖値変動の原因や血糖コントロール改善の策略を議論する際の伝達手段として利用されるべきである (E)。
- 2) 血糖値の変動やその値に対応して、どのように糖尿病管理を調節したかを見定めるために、自宅で繰り返し記録を評価することは、糖尿病管理を強化するために必要である (E)。
- 3) 多くの場合、特に 10 代の青年では、継続し血糖値を記載することは困難である。家族が PC にアクセスして、血糖値のモニタをアップロードできるのなら、詳細な管理は損なわれるが、それは手記の代用になる (E)。

糖化ヘモグロビン (HbA1c)

ブドウ糖は非可逆的に 120 日のライフサイクルで赤血球分子と結合するため、糖化ヘモグロビン (HbA1c または HbA1c) は過去 4～12 週間、主に過去 4 週間の血糖値を反映する。しかし極最近の糖化は可逆的であ

るために反映されない⁵⁸⁾。HbA1cのモニターは代謝状態を評価する最も有用な指標である。そしてHbA1cのモニターは、細小および大血管症の発生と相関する唯一の指標である¹⁾²⁾(A)。

測定および測定器具

HbA1cの基準値として非糖尿病児の正常値が有用である。

HbA1c測定の国際標準化のために、DCCT標準指標が用いられる。

毛細血を用いたHbA1cの簡易測定は、外来受診時の即座の血糖コントロールの把握に有用である。簡易測定法の結果はHPLC法にほぼ匹敵する⁵⁹⁾(E)。

HbA1c検査の推奨

1) HbA1cは小児糖尿病を治療する総ての施設で測定されるべきである(E)。

2) HbA1c測定回数は各施設で異なるが、最低1年に1度は測定する必要がある。そして年少児では1年に4~6回、年長児では1年に3~4回測定するのが理想である(E)。

3) 思春期年齢の2型糖尿病は、成人に比べて短期間でインスリン依存になるため、1年に2~4回HbA1cを測定すべきである(E)。

HbA1c目標値

全ての年齢において推奨される目標HbA1c値は<7.5%である(表1)。

重症低血糖や頻回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HbA1c値を持つべきである。そして慢性血管合併症と急性低血糖の発生および低血糖、高血糖に関連したCNSの変化を起こさないことを目標とする。

DCCTの報告では、思春期年齢において強化療法で治療された群の平均HbA1cは8.1%であったが、成人の強化療法群の平均HbA1cは7.1%であった。思春期症例のその後12年間の追跡結果(EDIC)では、平均HbA1cは7.8~8.2%で維持された。更に診断後の最初の1年、一般的には診断後の1~6か月の期間、多くの症例は正常範囲のHbA1cを達成することが示された。

多くの研究により、年少児は重症低血糖によりCNSが障害されると報告されるが³⁾¹⁾²⁾(A)⁶⁰⁾⁶¹⁾(C)、それが全てではない³⁾¹⁷⁾⁴²⁾⁶²⁾(C)。インスリン注射法を選択し、SMBGを頻回に行うことにより血糖値は改善し、低血糖の頻度は減少する。

HbA1cの目標値は、重症低血糖の発生を回避するよう十分注意して設定されなければならない。無自覚性低血糖がある場合には重症低血糖が起こりやすいので、目標HbA1cを高く設定する必要がある。

無自覚性低血糖

1) 非糖尿病患者では、通常血糖値が3.6~3.9mmol/L(65~70mg/dL)になったら抗インスリンホルモンが分泌されるが、低血糖症状は血糖値~3.0mmol/L(54mg/dL)、意識障害は血糖値~2.7mmol/L(49mg/dL)で起こる。

2) 糖尿病の無自覚低血糖は、血糖値が<4.0mmol/L(70mg/dL)で、アドレナリン分泌による症状を認めないものと定義される(ADAワーキンググループ2005)。血糖値がこの値以下に下がると、低血糖に対する交感神経反応が抑制される⁶⁵⁾(B)。

3) 無自覚性低血糖は、自律神経反応が起こる前にCNSが糖欠乏になる状態と定義されるが、低血糖を自覚する閾値の低下と関連がある⁶⁶⁾。

4) 無自覚性低血糖は、単発あるいは頻回の低血糖が原因となり、抗インスリンホルモンの神経分泌障害により発生する⁶⁷⁾。

5) 無自覚性低血糖は、一般に血糖が低値で維持されている症例に起こりやすい⁶⁸⁾⁶⁹⁾。

6) 持続血糖モニターが使用可能となったが、ある一定の値以下に血糖が降下した場合や急速に血糖が降下した場合にアラームが作動することから、特に無自覚性低血糖を認める症例に有用といえる。

7) 年少児では困難だが、2~3週間低血糖の発生を回避すれば、無自覚性低血糖は発生しなくなるという確証がある⁷⁰⁾⁷¹⁾。

8) 全ての患児とその家族に対して無自覚性低血糖の所見について教育し、糖尿病外来を受診する度に無自覚性低血糖の発生について聴取すべきである(E)。

年少者(<6歳)では重症低血糖によるCSN障害の危険度が高いが、年少者は低血糖症状に乏しいために、低い目標血糖値を達成するには十分な注意が必要である。しかし実際には、多くの施設で年少者の平均HbA1c値は他の年齢に比べ最も良好であるが、これはこの年齢では保護者の管理が最も行き届いていることを反映している。

10代の青年が成人年齢に近づくと、目標血糖値は成人と同等(<7%)になるが、内分泌的な変化や心理的な問題、あるいは糖尿病管理に対する反発により糖尿病管理が十分に行えず、全年齢の中で最も目標値(HbA1c<7.5%未満)を達成するのが困難である。しかしDCCTやEDICの結果によると、思春期に一致する5~7年間の血糖コントロールの不良は、慢性血管合併症の発生に関連する⁷⁾⁹⁾¹⁹⁾¹⁴⁾¹⁸⁾(A)。一方、現在はDCCTの時期に比べインスリン製剤が改良され、CSIIや持続血糖モニターが利用できるにもかかわらず、何の得策も施されず大部分の思春期症例は未だDCCTの平均値以下のHbA1c値を達成できていない。多く

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での勧告のためのエビデンス格付けシステム⁸⁾

エビデンスのレベル	説明
A	<p>良く管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・多施設試験によるエビデンス ・質の良いメタアナリシスによるエビデンス ・納得できる非実験的研究 (すなわち全か無の法則、すべての患者が治療前に死亡、治療により少数生存か、無治療で一部生存、治療よっての死亡者無し:DKAにおけるインスリンの使用) <p>良く管理された、ランダム化された、十分な検出力を有する比較研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1施設または複数の施設で行われた良く管理された試験からのエビデンス ・分析が質の良いメタアナリシスからのエビデンス
B	<p>良く管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・良く管理された前方視的コホート研究からのエビデンス ・良く管理された前方視的コホート研究を用いたメタアナリシスからのエビデンス <p>良く管理された、普遍的、十分な検出力を有するケース・コントロール研究からの支持のエビデンス</p>
C	<p>比較群が不十分または比較群の無い研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結果を無効にしてしまう一つの大きな不備または小さな3個の不備を有するランダム化された臨床研究からのエビデンス ・バイアスのある観察研究からのエビデンス ・症例報告からのエビデンス
E	<p>専門家のコンセンサスまたは臨床経験</p>

の10代の症例において、目標値に対する過大な期待は、達成できなかったときにその良心を傷つけ疎外感に繋がる (E)。

糖尿病テクノロジーは進化し、特に持続血糖モニターの出現により、利点と危険性の均衡を考慮し、目標血糖値を低く設定することが推奨される。

管理に関する重要点

管理に携わる者は、強固な個人的あるいは国家的な経済資源や治療計画なしに目標 HbA1c 値以下に維持することは困難であることを忘れてはいけない。最新のテクノロジーに精通し、平均年齢 45±7 歳の EDIC コホートでも最近の平均 HbA1c 値は 7.8% である⁹⁾。

HbA1c 目標値の推奨

- 1) 全年齢の推奨される HbA1c 目標は 7.5% である (E)。
- 2) 同等の HbA1c 値でも、強化療法群では慢性血管合併症の発生が少ないという DCCT での確証がある (A)。
- 3) 全年齢の目標値は、重症低血糖の発生を最少限にして、無自覚性低血糖が起らないように設定する (E)。
- 4) 無自覚性低血糖を認める場合には、無自覚性低血糖が回復するまで目標 HbA1c を高く設定する⁶⁸⁾⁶⁹⁾ (B)。
- 5) 6歳未満の年少児では、低血糖の自覚がないことに特に警戒すべきである (E)。

フルクトサミンおよび他の糖化産物

フルクトサミンは3~4週の血糖値を反映するが、フルクトサミンや糖化アルブミンは HbA1c より短期間の血糖コントロールの指標になる。またヘモグロビン寿命の異常を認める患者の血糖モニタに有用である。慢性血管合併症に関し、フルクトサミンおよび他の糖化産物は評価されていない。

持続血糖モニター

SMBG と異なり持続血糖モニターでは、間質液のブドウ糖濃度を1~20分毎に継続してモニタする。非侵襲あるいは最小限の侵襲器具が存在し、後者ではセンサーとしてカテーテル若しくは小さなプラスチックチップを使用する。現時点では器具が高価なため、多くの国で未だ利用はできない。保険適用も限られている。

持続血糖モニターは、72~144時間持続して間質液のブドウ糖濃度を測定するが、得られた情報を基にインスリン量をリアルタイムに調節したり、低血糖や高血糖の発生時間を確認しその危険度を減少するには、SMBG より有用な器具といえる⁷⁴⁾⁷⁵⁾ (A)。そしてリアルタイムの記録あるいは後に記録を確認することにより、CSII 開始後の管理および無自覚性低血糖や食後の気付かれない高血糖の判定に有用である⁷⁴⁾⁷⁶⁾⁷⁷⁾ (B)。更に低血糖の頻度を評価することで、特に運動中や運動後の低血糖対策、そして全対象の糖尿病管理に有用な情報を提供できる^{78)~81)}。

また間質液のブドウ糖濃度が10~30分以上設定された値より降下あるいは上昇した場合には、アラームにより使用者に通知する⁸²⁾。

今後持続血糖モニターがより広く普及すれば、低い血糖目標値が安全に達成可能となり、目標HbA1c値の低下と小児糖尿病の予後の改善が期待される⁸³⁾⁸⁴⁾。

文 献

1. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL 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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group [see comment]. *J Pediatr* 1994 : 125 : 177—188.
2. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group [see comment]. *N Engl J Med* 1993 : 329 : 977—986.
3. DE BEAUFORT CE, SWIFT PG, SKINNER CT et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care : do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 2007 : 30 : 2245—2250.
4. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995 : 44 : 968—983.
5. SKYLER JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin of North Am* 1996 : 25 : 243—254 (Review).
6. DCCT/EDIC RESEARCH GROUP. Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Experience. American Diabetes Association, 2007. Report No. : Abstract 0996-P *Diabetes* 207 : 56 (Suppl. 1) : A260, 996-P.
7. WHITE NH, CLEARY PA, DAHMS W et al. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence : outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) [see comment]. *J Pediatr* 2001 : 139 : 804—812.
8. MOHSIN F, CRAIG ME, CUSUMANO J et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1974—1980.
9. NATHAN DM, CLEARY PA, BACKLUND JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes [see comment]. *N Engl J Med* 2005 : 353 : 2643—2653.
10. ORCHARD TJ, FORREST KY, KULLER LH, BECKER DJ ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes : 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 1053—1059.
11. DANNE T, WEBER B, HARTMANN R, ENDERS I, BURGER W, HOVENER G. Long-term glycemic control has a nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. Follow-up of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* 1994 : 17 : 1390—1396.
12. BRYDEN KS, DUNGER DB, MAYOU RA, PEVELEER RC, NEIL HA. Poor prognosis of young adults with type 1 diabetes : a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1052—1057.
13. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. *N Engl J Med* 2000 : 10 : 381—389 (Erratum appears in : *N Engl J Med* 2000 : 342 : 1376).
14. WRITING TEAM FOR THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 : 290 : 2159—2167.
15. DONAGHUE KC, FUNG AT, HING S et al. The effect of prepubertal diabetes duration on diabetes. Microvascular complications in early and late adolescence. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 77—80.
16. ANDERSON B, HO J, BRACKETT J, FINKELSTEIN D, LAFFEL L. Parental involvement in diabetes management tasks : relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997 : 130 : 257—265.
17. SVOREN BM, VOLKENING LK, BUTLER DA, MORELAND EC, ANDERSON BJ, LAFFEL LM. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr* 2007 : 150 : 279—285.
18. NATHAN DM, LACHIN J, CLEARY P et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus [see comment]. *N Engl J Med* 2003 : 348 : 2294—

- 2303.
19. DILIBERTI JH, LORENZ RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality : 1968—1998. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 1348—1352.
 20. NISHIMURA R, LAPORTE RE, DORMAN JS, TAJIMA N, BECKER D, ORCHARDTJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999 [see comment]. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 823—827.
 21. SOVIK O, THORDARSON H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 1999 : 22 (Suppl. 2) : B40—B42 (Erratum appears in : *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1389).
 22. WESTON PJ, GILL GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited [see comment]. *Diabet Med* 1999 : 16 : 626—631 (Review).
 23. EEG-OLOFSSON O, PETERSEN I. Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatr* 2001 : 55 : 163—176.
 24. GILHAUS KH, DAWEKE H, LULSDORF HG, SACHSSE R, SACHSSE B. [EEG changes in diabetic children] [German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1973 : 98 : 1449—1454.
 25. RYAN CM, WILLIAMS TM, FINEGOLD DN, ORCHARD TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulindependent) diabetes mellitus of long duration : effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993 : 36 : 329—334.
 26. SCHLACK H, PALM D, JOCHMUS I. [Influence of recurrent hypoglycemia on the EEG of the diabetic child] [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969 : 117 : 251—253.
 27. SOLTESZ G, ACSADI G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989 : 64 : 992—996.
 28. STRUDWICK SK, CARNE C, GARDINER J, FOSTER JK, DAVIS EA, JONES TW. Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* 2005 : 147 : 680—685.
 29. DAVIS EA, JONES TW. Hypoglycemia in children with diabetes : incidence, counterregulation and cognitive dysfunction. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998 : 11 (Suppl. 1) : 177—182 (Review).
 30. WYSOCKI T, HARRIS MA, MAURAS N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1100—1105.
 31. AUSTIN EJ, DEARY IJ. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function : a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1273—1277.
 32. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL/EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS STUDY RESEARCH GROUP, JACOBSON AM, MUSEN G et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007 : 356 : 1842—1852.
 33. TUPOLA S, RAJANTIE J, AKERBLOM HK. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulindependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998 : 157 : 625—627.
 34. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, MOLINARI L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes : association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002 : 45 : 108—114.
 35. COX DJ, KOVATCHEV BP, GONDER-FREDERICK LA et al. Relationships between hyperglycemia and cognitive performance among adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 71—77.
 36. DAVIS EA, SOONG SA, BYRNE GC, JONES TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996 : 9 : 455—461.
 37. MARTIN DD, DAVIS EA, JONES TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus : the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006 : 19 : 927—936.
 38. PERANTIE DC, WU J, KOLLER JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 : 30 : 2331—2337.
 39. MUSEN G, LYOO IK, SPARKS CR et al. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxelbased morphometry. *Diabetes* 2006 : 55 : 326—333.
 40. SCHIFFRIN A, BELMONTE M. Multiple daily self-glucose monitoring : its essential role in long-term glucose control in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982 : 5 : 479—484.
 41. HALLER MJ, STALVEY MS, SILVERSTEIN JH. Predictors of control of diabetes : monitoring may be the key. *J Pediatr* 2004 : 144 : 660—661.
 42. LEVINE BS, ANDERSON BJ, BUTLER DA, ANTISDEL JE, BRACKETT J, LAFFEL LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes [see comment]. *J Pediatr* 2001 : 139 : 197—203.
 43. PLOTNICK LP, CLARK LM, BRANCATI FL, ERLINGER T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1142—1146.
 44. SCHNEIDER S, IANNOTTI RJ, NANSEL TR et al. Identification of distinct self-management styles of adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 : 30 : 1107—1112.
 45. WEINZIMER SA, AHERN JH, DOYLE EA et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous

- ous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes : a follow-up report. *Pediatrics* 2004 ; 114 : 1601—1605 (Erratum appears in : *Pediatrics* 2005 ; 115 : 518).
46. DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK (DIRECNET) STUDY GROUP, TSALIKIAN E, KOLLMAN C et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2200—2204.
 47. JUNGHEIM K, KOSCHINSKY T. Glucose monitoring at the arm : risky delays of hypoglycemia and hyperglycemia detection. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 956—960.
 48. LUCIDARME N, ALBERTI C, ZACCARIA I, CLAUDE E, TUBIANA-RUFI N. Alternate-site testing is reliable in children and adolescents with type 1 diabetes, except at the forearm for hypoglycemia detection. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 710—711.
 49. BERGENSTAL R, PEARSON J, CEMBROWSKI GS, BINA D, DAVIDSON J, LIST S. Identifying variables associated with inaccurate self-monitoring of blood glucose : proposed guidelines to improve accuracy. *Diabetes Educ* 2000 ; 26 : 981—989.
 50. TSALIKIAN E, MAURAS N, BECK RW et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 528—534.
 51. TANSEY MJ, TSALIKIAN E, BECK RW et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 20—25.
 52. HERMANSSON G, LUDVIGSSON J, LARSSON Y. Home blood glucose monitoring in diabetic children and adolescents. A 3-year feasibility study. *Acta Paediatr Scand* 1986 ; 75 : 98—105.
 53. MENZEL R, KAISAKI PJ, RJASANOWSKI I, HEINKE P, KERNER W, MENZEL S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998 ; 15 : 816—820.
 54. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young Rewers et al. 416 *Pediatric Diabetes* 2007 ; 8 : 408—418.
 55. REWERS A, MCFANN K, CHASE HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006 ; 8 : 671—676.
 56. REWERS A, CHASE HP, MACKENZIE T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002 ; 287 : 2511—2518 (Summary for patients in : *J Pediatr* 2002 ; 141 : 739—740 ; PMID : 12448434).
 57. GUERCI B, BENICHO M, FLORIOT M et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1137—1141.
 58. TAHARA Y, SHIMA K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level [see comment]. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 440—447.
 59. DIABETES RESEARCH IN CHILDREN NETWORK STUDY GROUP. Comparison of fingerstick hemoglobin A1c levels assayed by DCA 2000 with the DCCT/EDIC central laboratory assay : results of a Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study. *Pediatr Diabetes* 2005 ; 6 : 13—16.
 60. CHASE HP, LOCKSPEISER T, PEERY B et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 430—434.
 61. DAVIS EA, KEATING B, BYRNE GC, RUSSELL M, JONES TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998 ; 78 : 111—115.
 62. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 1184—1193.
 63. MITRAKOU A, RYAN C, VENEMAN T et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991 ; 260 : E67—E74.
 64. FANELLI C, PAMPANELLI S, EPIFANO L et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994 ; 37 : 797—807.
 65. DAVIS SN, SHAVERS C, MOSQUEDA-GARCIA R, COSTA F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997 ; 46 : 1328—1335.
 66. CRYER PE. Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 937—948 (Review).
 67. HELLER SR, CRYER PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991 ; 40 : 223—226.
 68. JONES TW, BORG WP, BORG MA et al. Resistance to neuroglycopenia : an adaptive response during intensive insulin treatment of diabetes. *J*

- Clin Endocrinol Metab 1997 : 82 : 1713—1718.
69. SIMONSON DC, TAMBORLANE WV, DEFRONZO RA, SHERWIN RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 1985 : 103 : 184—190.
70. CRANSTON I, LOMAS J, MARAN A, MACDONALD I, AMIEL SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994 : 344 : 283—287.
71. CRYER PE, FISHER JN, SHAMOON H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994 : 17 : 734—755 (Review).
72. BOBER E, BUYUKGEBIZ A. Hypoglycemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005 : 2 : 378—382 (Review).
73. DESROCHER M, ROVET J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004 : 10 : 36—52 (Review).
74. CHASE HP, KIM LM, OWEN SL et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes [see comment]. *Pediatrics* 2001 : 107 : 222—226.
75. GARG S, ZISSER H, SCHWARTZ S et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor : a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 44—50.
76. HEPTULLA RA, ALLEN HF, GROSS TM, REITER EO. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes : before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004 : 5 : 10—15.
77. WENTHOLT IM, MARAN A, MASUREL N, HEINE RJ, HOEKSTRA JB, DEVRIES JH. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetic patients, assessed with continuous glucose monitoring : frequency, duration and associations. *Diabet Med* 2007 : 24 : 527—532.
78. DEISS D, BOLINDER J, RIVELINE JP et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 2730—2732.
79. ISCOE KE, CAMPBELL JE, JAMNIK V, PERKINS BA, RIDDELL MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose monitoring during and after prolonged high intensity cycling exercise : spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2006 : 8 : 627—635.
80. MAIA FF, ARAUJO LR. [Accuracy, utility and complications of continuous glucose monitoring system (CGMS) in pediatric patients with type 1 diabetes] [see comment] [Portuguese]. *J Pediatr* 2005 : 81 : 293—297.
81. MOZDZAN M, RUXER J, LOBA J, SIEJKA A, MARKUSZEWSKI L. Safety of various methods of intensive insulin therapy in hospital condition assessed by hypoglycaemic episodes detected with the use of continuous glucose monitoring system. *Adv Med Sci* 2006 : 51 : 133—136.
82. SPARACINO G, ZANDERIGO F, CORAZZA S, MARAN A, FACCHINETTI A, COBELLI C. Glucose concentration can be predicted ahead in time from continuous glucose monitoring sensor time-series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007 : 54 : 931—937.
83. HALVORSON M, CARPENTER S, KAISERMAN K, KAUFMAN FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump : combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007 : 150 : 103—105.
84. MASTROTOTARO JJ, COOPER KW, SOUNDARARAJAN G, SANDERS JB, SHAH RV. Clinical experience with an integrated continuous glucose sensor / insulin pump platform : a feasibility study. *Adv Ther* 2006 : 23 : 725—732.
85. SAUDEK CD, DERR RL, KALYANI RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c [see comment]. *JAMA* 2006 : 295 : 1688—1697 (Review).
86. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) IFCC Scientific Division, Mosca AGoodall I HTJJJWLRMKMGRH SDWC. Global standardization of glycated hemoglobin measurement : the position of the IFCC Working Group. *Clin Chem Lab Med* 2007 : 45 : 1077—1080.
87. Report of the ADA/EASD/IDF Working Group of the HbA1c Assay, London, UK : January. *Diabetologia* 2004 : 47 : R53—R54.
88. HOELZEL W, MIEDEMA K. Development of a reference system for the international standardization of HbA1c / glycohemoglobin determinations. *J Int Fed Clin Chem* 1966 : 9 : 62—64 (Review).
89. KOBOLD U, JEPSSON JO, DULFFER T, FINKE A, HOELZEL W, MIEDEMA K. Candidate reference methods for hemoglobin A1c based on peptide mapping. *Clin Chem* 1997 : 43 : 1944—1951.
90. HOELZEL W, WEYKAMP C, JEPSSON JO et al. IFCC reference system for measurement of hemoglobin A1c in human blood and the national standardization schemes in the United States, Japan, and Sweden : a method-comparison study. *Clin Chem* 2004 : 50 : 166—174.
91. SACKS DB, FOR THE ADA / EASD / IDF WORKING GROUP OF THE HbA. Global harmonization of hemoglobin A1c. *Clin Chem* 2005 : 51 : 681—683.

付記

ADA (the American Diabetes Association) の出版物および ADA/EASD/IDF (The American Diabetes Association/Euroepan Association for the Study of Diabetes/International Diabetes Federation) ワーキンググループの議事録を基にした HbA1c 測定国際標準化

HbA1c 測定の実用により糖尿病管理は大きく改革され、長期の血糖状態を客観的に知ることができるようになった。しかしながら、種々の異なる糖尿病治療における HbA1c と平均血糖値の関係および各種 HbA1c 測定法間での値の乖離がみられている⁸⁵⁾。HbA1c の標準化と平均血糖値への HbA1c 測定値の関連についてのよりよい理解が糖尿病ケアの改善において必須な次のステップになる。現在、HbA1c 測定の標準化とこれらの結果を血糖値によりよく関連付ける試みが進行している⁸⁶⁾⁸⁷⁾。

臨床的な化学基準と工程を国際的に確立する機関である国際臨床化学連合 (IFCC) は、糖化 A1c のみを正確に測る新しい測定法を進展させた⁸⁸⁾⁸⁹⁾。またこの新しい測定法は、現行の測定法で得られた結果と比較された⁹⁰⁾。IFCC 基準測定工程は bN1-デオキシフルクトシルヘモグロビンとして定義され、推奨される単位は mmol/mol である。HbA1c に関する IFCC ワーキンググループは、臨床医と患者の混乱を避けるために、HbA1c の呼称を臨床の場で継続して使うよう推奨している。

IFCC ワーキンググループに加えて、IFCC/ADA/EASD/IDF ワーキンググループは国際若年糖尿病研究基金 (Juvenile Diabetes Research Foundation International) の代表と共に構成されている。臨床の場で HbA1c は数か月の平均血糖値を反映していると考えられているが、このグループはそれが事実であるかを明らかにする国際研究の実施に注目している。もし直接的な関係が証明されれば、A1c は“概算的な平均血糖値”あるいは“HbA1c 概算由来血糖値 (ADAG)”を表し、単位は mmol/L (mg/dL) となるであろう³⁾⁹¹⁾。

IFCC/ADA/EASD/IDF はコンセンサス声明を発表している⁹¹⁾。本ガイドラインの著者たちも賛同しているが、以下のとおりである。

1) 基準システムと報告結果を含め、HbA1c 測定結果は国際的に標準化されるべきである。

2) HbA1c に関する新しい IFCC 基準システムは、測定の標準化を実行する唯一の拠点となる。

3) HbA1c 結果は、NGSP-IFCC 方程式と IFCC 単位 (mmol/mol) を用いた NGSP 単位 (%) により全世界に報告される (注: この変換にはおそらく数年を要するであろう)。

4) 進行中の“平均血糖値の研究”がこの基準を充たすならば、A1c の結果から算出された A1c 概算由来平均血糖 (ADAG) 値は、A1c の結果の解釈としてまた報告されるであろう。

5) 臨床ガイドラインの血糖値目標は、IFCC 単位、導出 NGSP 単位、ADAG で表示される。EASD2007 での予備的データでは HbA1c と PG では明確な関連があり、それゆえ ADAG は HbA1c の報告に含まれるだろうことを示している。

将来新しい用語が標準化され、使用されるようになれば、ISPAD のモニタリングのガイドラインは新しい用語が組み込まれて刷新される。

* 訳者注: 付記の中で著者は A1c と表記しているが、現在 ADA では HbA1c または A1C と表すようになっている。日本臨床化学会も同様な表示を日本糖尿病学会に提言している。付記および本文の全ては HbA1c で統一した。

翻訳: 駿河台日本大学病院小児科 浦上達彦

国際小児思春期糖尿病学会
臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008
日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1-2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2-3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第 10 章 糖尿病性ケトアシドーシス

Pediatric Diabetes 2007, 8 : 28-43.

著者：Joseph Wolfsdorf, Division of Endocrinology,
Children's Hospital Boston, MA, USA

Maria E Craig, School of Women's and Children's
Health, University of New South Wales, Sydney, Australia

Denis Daneman, University of Toronto, The Hospital
for Sick Children, Toronto, Canada

David Dunger, Department of Paediatrics, University
of Cambridge, Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Julie Edge, Department of Paediatrics, John Radcliffe
Hospital, Oxford, UK

WR Warren Lee, Endocrinology Service Department
of Paediatric Medicine, KK Children's Hospital,
Singapore

Arlan Rosenbloom, Division of Endocrinology, De-

partment of Pediatrics, University of Florida College
of Medicine, Gainesville, FL, USA

Mark A Sperling, Department of Pediatric Endocrinology,
Children's Hospital, University of Pittsburgh,
PA, USA

Ragnar Hanas, Department of Pediatrics, Uddevalla
Hospital, Uddevalla, Sweden

連絡先：Ragnar Hanas, MD, PhD, Department of
Pediatrics, Uddevalla Hospital, S-451 80 Uddevalla,
Sweden.

Tel : 146-522-92000 ; e-mail : ragnar.hanas@vgregation.se

編集：Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georganna
Klingensmith, Peter Swift

翻訳担当：宮本茂樹 聖徳大学短期大学部保育科
日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹 聖徳大学短期大学部保育科

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) の病態生理

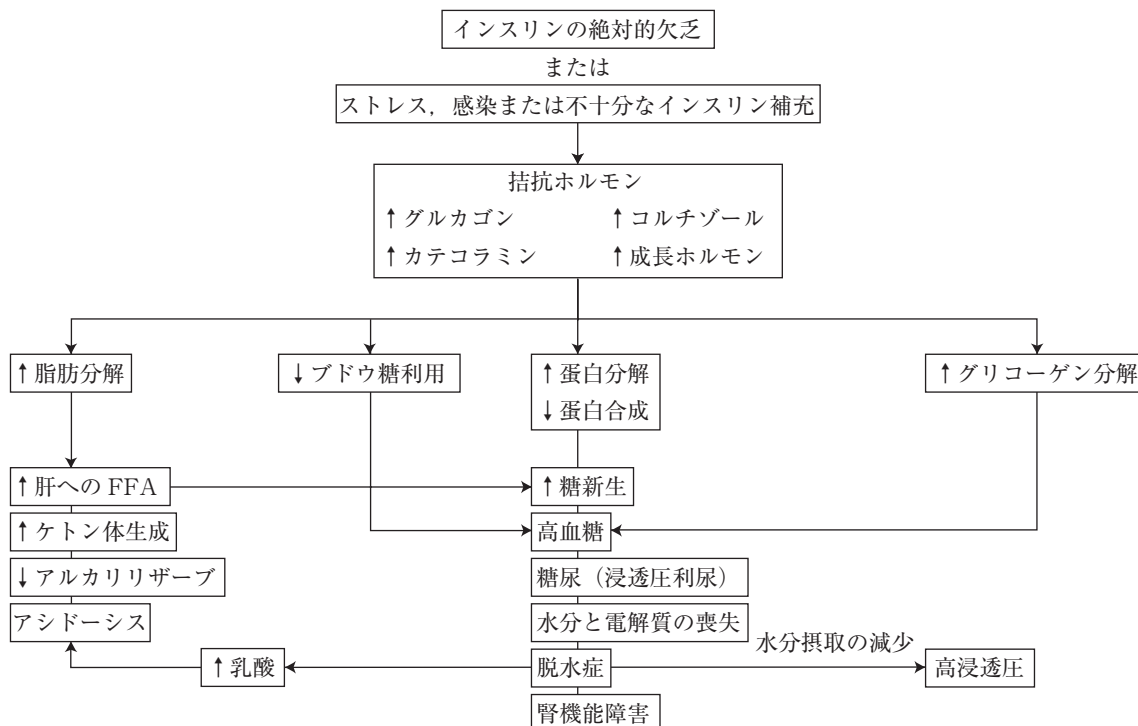


図1 糖尿病性ケトアシドーシスの病態生理. Diabetes Care 29, 2006;1150-1159 より転載. アメリカ糖尿病協会の許可済み.

表1 糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) における水分と電解質の喪失量と通常の小児維持量

平均量 /kg		24 時間維持量
水	70mL (30—100)	* ≤ 10kg 100mL/kg/24 時 11 ~ 20kg 1000mL + 50mL/ (体重-10) kg/24 時 ≥ 20kg 1500mL + 20mL/ (体重-20) kg/24 時
Na	6mmol (5—13)	2—4mmol
K	5mmol (5—13)	2—3mmol
Cl	4mmol (5—13)	2—3mmol
P	(0.5—2.5) mmol	1—2mmol

データは少数の子どもからのものである^{41)42)80)~82)}. 実際の喪失量は, 表に示したものより少ない場合や多い場合もある (E). 通常用いられる水分維持量の求め方は3種類ある: *表に示した Holliday-Segar 法¹⁴³⁾, 簡略化した Holliday-Segar 法, 10kg より体重のある小児に体表面積に基いて求める (1,500mL/m²/24 時)¹⁴⁴⁾ものがある.

† Hollyday-Segar 法に基づく簡易法: < 10kg 4mL/kg/時; 11~20kg 40 + 2mL/kg/時 (11kg から 20kg); > 20kg 60 + 1mL/ (体重 - 20) kg/時.

浦上達彦 駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸 埼玉医科大学小児科

糖尿病性ケトアシドーシス (DKA) は, 血中インスリンの絶対的または相対的な欠乏と, 上昇した拮抗ホルモンすなわちカテコラミン, グルカゴン, コルチゾー

ル, 成長ホルモンの作用によって生じる¹⁾²⁾. インスリンの絶対的欠乏は, 未治療の1型糖尿病 (T1DM) や治療中であっても, 故意または不注意によるインスリンの中断, 特にベーサル—ボーラス (基礎—追加) インスリン療法中の患者における持続型インスリンの中断である. どのような原因であれポンプ療法中のインス

リン供給の不全は急速にDKAに至る。相対的なインスリンの欠乏は、敗血症、外傷、下痢や嘔吐を伴う胃腸疾患などのストレス状態における拮抗ホルモンの上昇時に生じる。小児におけるDKAの病態生理は、図1に示す。

血清インスリン濃度低値と拮抗ホルモン濃度高値の両者により、肝臓や腎臓(グリコーゲン分解と糖新生)におけるブドウ糖の合成を伴う異化状態の促進を招き、末梢組織でのブドウ糖利用の障害の結果、高血糖、高浸透圧、また脂肪分解、ケトン体生成が進み、ケトン血症、代謝性アシドーシスとなる。血糖が上昇し腎臓の排泄閾値〔健常者、糖尿病患者ともにその幅は大きいけれどもおよそ10mmol/L(180mg/dL)]を越え、高ケトン血症によって浸透圧利尿、脱水、電解質の喪失が起こり、さらにそれらは高頻度に嘔吐により増悪する。この変化によってさらにストレスホルモンは上昇し、それにより重度のインスリン抵抗性が導き出され、高血糖や高ケトン血症を悪化させる。この悪循環がインスリン投与と輸液・電解質療法によって遮断されない限り、致命的な脱水症と代謝性アシドーシスが起こってくる。ケトアシドーシスは末梢組織の循環不全や敗血症による乳酸アシドーシスの併発によっても増悪する。

DKAは、細胞内液—細胞外液(ECF)双方の水分と電解質の欠乏によって特徴付けられる：欠乏量の程度は表1に示した。脱水状態であるにもかかわらず、正常血圧の維持と尿量の確保は、腎血流量および糸球体ろ過量が臨界にいたるまで維持される。診察時での欠乏量は、患者個々の罹病期間と重症度に依存する。特に医療機関に受診するまで、どの程度水分と電解質の摂取が保たれていたかが重要となる。炭水化物を多く含んでいる水分(ジュースや砂糖を多く含んだソフトドリンク)の摂取は高血糖を増悪させる³⁾。

DKAの臨床症状

- ・脱水症
- ・速く、深い呼吸(Kussmal呼吸)
- ・悪心、嘔吐、急性腹症類似の腹痛
- ・進行する意識障害
- ・白血球増加と左方移動
- ・血清アミラーゼの上昇
- ・感染を伴う場合は発熱

DKAの定義

DKA診断の生化学的基準は以下のとおり⁴⁾：

- ・高血糖(血糖>11mmol/L〔≒200mg/dL])
- ・静脈血pH<7.3または重炭酸<15mmol/L
- ・ケトン血症 かつ ケトン尿

部分的な治療をされた小児とほとんどまたはまったく炭水化物を摂取しなかった場合まれではあるが、わずかしこ血中ケトン体が上昇しない場合がある(‘正常血糖ケトアシドーシス’)⁵⁾⁶⁾。

現在幾つかのセンター病院では、新たに診断される10~21歳の小児糖尿病のおよそ1/2が高度の肥満を伴う2型糖尿病(T2DM)であり、社会経済状況や民族的因子が影響する⁷⁾。小児T2DMのうちで、DKAを伴う急性非代償状態で診断されるものは約25%である⁷⁾。アフリカ系アメリカ人に多く、ついでラテン系アメリカ人、10代のカナダ系先住民^{8)~15)}がこれに次ぐ。日本の小児思春期糖尿病は、学校検尿によって無症状で発見されることが多いけれども、T2DMのおよそ5%は診断時DKAを伴っている¹⁶⁾。

DKAの重症度は、アシドーシスの程度に従って分類される¹⁷⁾。

・軽症：静脈血pH<7.30 または 重炭酸<15mmol/L

・中等症：静脈血pH<7.20, 重炭酸<10mmol/L

・重症：静脈血pH<7.10, 重炭酸<5mmol/L

高血糖高浸透圧状態(HHS)もまた若年のT2DM患者に起こる¹⁸⁾¹⁹⁾。HHSの診断基準は以下のごとくである²⁾：

・血漿ブドウ糖濃度>33.3mmol/L(600mg/dL)

・動脈血pH>7.30

・血清重炭酸>15mmol/L

・少量のケトン尿、ケトン血症は認めないか軽度(血清β-ヒドロキシ酪酸1±0.2(SEM)mmol/L²⁾)

・有効血清浸透圧>320mOsm/kg

・昏迷または昏睡

HHSとDKAの病態が重なり合うことは認識しておかなければいけない。高度の脱水症を合併したHHSでは、軽度から中等度のアシドーシスを呈する。逆に、診断前の水分の補給に糖質を多く含んだ水分で行ったT1DM児は、HHS様の病態(著しい高血糖)となる³⁾。治療は、患児それぞれの病態、生化学的な異常に従って適切に行う。

DKAの頻度

発症時

糖尿病の発症時にDKAである頻度は地理的に大きな差を認める；頻度は地域のT1DMの発病率と反比例する。ヨーロッパと北アメリカでの頻度は15%から70%(A)^{20)~24)}。診断時DKAである頻度は、年少者(5歳未満)、社会経済的な理由から医療施設への受診が困難な家庭の児において高い(A)⁶⁾²⁴⁾²⁵⁾。

管理中の糖尿病児(再発性DKA)

管理中の小児T1DMの1%から10%が1年間で

DKA となるリスクがある (A, C)^{26)~29)}.

リスクは以下の条件で上昇する²⁸⁾：

- ・コントロール不良の児またはDKAの既往を持つ児
- ・思春期ないし思春期前後の少女
- ・食行動異常を含む精神疾患を合併する児
- ・困難な家庭状況 (両親による虐待)
- ・インスリンの中断³⁰⁾ (C)
- ・医療機関受診に制限のある児
- ・インスリンポンプ療法 (ポンプ療法に超速効型または速効型インスリンのみを用いている場合、どのような理由であってもインスリンの遮断によって短時間の内にインスリン欠乏となる)²⁹⁾ (C)

DKA の管理

緊急の評価

・診断決定と原因検索のための臨床評価を行う。感染の有無の精査。再発性 DKA では、インスリンの中断、シックデイの対応の失敗があり、ポンプ療法中はガイドラインに従って評価する。重症な急性熱性疾患または胃腸疾患以外、多くは説明可能である。

・患者の体重を測定。(もし体表面積を輸液療法の計算に用いる場合は身長も測定する。)前回受診時の体重や診療録での体重は計算には用いない。

・脱水症の重症度の臨床の評価

・脱水症の臨床的な評価は不正確であるが、臨床家の間でおおむねの同意を得ている。幾つかの身体所見の組み合わせに基づいている。幼小児の脱水症の評価、特に5%以上の脱水とアシドーシスの存在と予見させる上で有用な3つの他覚症状は、

○毛細血管の再充満時間の延長 (正常の再充満時間 ≤1.5~2 秒)

○皮膚ツルゴール (緊張度) の低下 (たるみや弾力性のない皮膚)

○呼吸パターンの異常 (過呼吸)

・他の有用な徴候は、粘膜の乾燥、眼球陥没、流涙の欠如、脈拍微弱、四肢冷感であり、認める徴候が多いほど脱水症の程度は重い³¹⁾。

・脈拍の微弱ないし触知不能、低血圧、乏尿は、≥10%の脱水症を示唆している。

・意識レベルの評価 [Glasgow coma scale (GCS) — 表2参照]³²⁾

・検査のための血液検体の採取：血糖、電解質 (重炭酸、総CO₂を含む)、BUN、クレアチニン、浸透圧、静脈 (重症では動脈) pH、pCO₂、ヘモグロビン、ヘマトクリットまたは血算 (白血球数増加はDKAの典型的反応で、ストレスによるものであり、感染を示してはいない。感染合併の証拠がなければ、白血球数の測定は必要ない)、カルシウム、リン、マグネシウム(可

表2 グラスゴー・コーマ・スケール

(GCS: Glasgow coma scale または score). 開眼、発語、運動機能の3項目をそれぞれに評価して点数を合計すると3~15点³²⁾となる:3が最も悪く15が最も良い。言語の評価は、発語の無い児では不可能であり、幼小児では困難である。話すことが困難な児のための修正 GCS がある。

E: 開眼 (Eye Opening)

- 4点 自発的に
- 3点 音声により
- 2点 疼痛により
- 1点 開眼せず

V: 発語 (Best Verbal Response)

- 5点 指南力良好
- 4点 会話混乱
- 3点 言語混乱
- 2点 理解不明の声
- 1点 発語せず

M: 運動機能 (Best Motor Response)

- 6点 命令に従う
- 5点 疼痛部認識可能
- 4点 四肢屈曲反応, 逃避
- 3点 四肢屈曲反応, 異常
- 2点 四肢伸展反応
- 1点 まったく動かず

能ならば), HbA_{1c} の測定を行う。

・ケトン検査のための検尿

・可能であれば、血中βヒドロキシ酪酸の測定を行う。DKAの診断確定に有用であり、治療経過のモニターとしても役立つ³³⁾³⁴⁾。

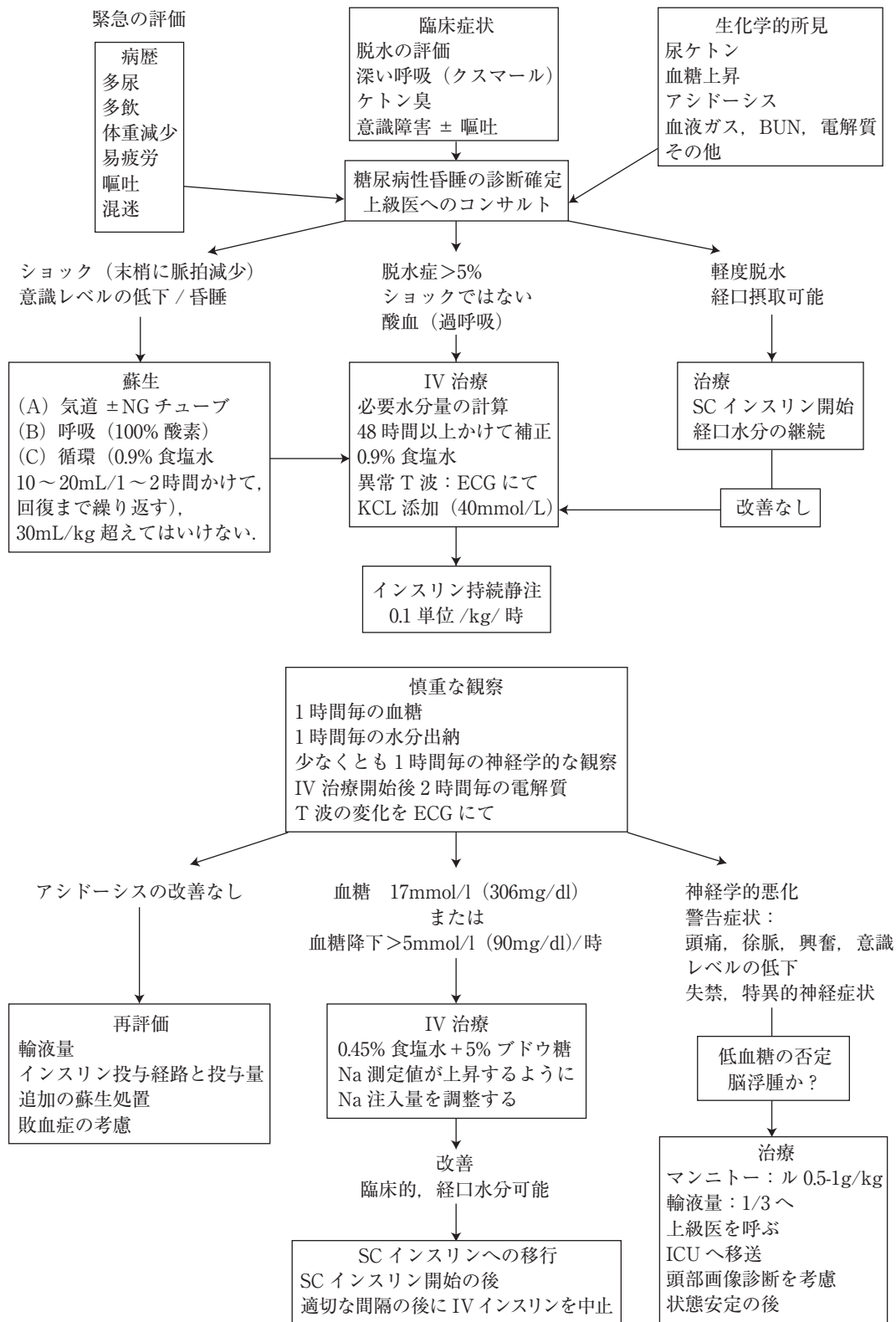
・感染合併の証拠があれば、適切な培養検体(血液、尿、咽頭)を採取する。

・血清カリウムの測定が遅れるならば、血中カリウムの基礎値評価のために心電図 (ECG) を行う³³⁾³⁶⁾。

・診断のついでに糖尿病 (再発性 DKA) 児において、インスリン中断が疑われる場合は、血中遊離インスリンのための検体の採取が役立つ (生物学によるインスリンのみの使用者、抗インスリン抗体が存在し、インスリンの免疫学的な測定を阻害する場合であっても)。インスリン注射が適切または正確でなかった可能性もあり、インスリン治療開始前の遊離インスリン測定の必要がある³⁷⁾。

支持的療法

・気道確保 意識のない患者では持続的経鼻胃吸引を行い胃を空にし、誤嚥を防ぐようにする。



Dunger ら. Karger Pub.1999 より転載

図2. 糖尿病ケトアシドーシス (DKA) の緊急評価と治療

・末梢静脈 (IV) ラインの確保: 痛みが無く, 繰り返しの採血を行う. ICUにおいて重症の患者管理のた

めには動脈ライン確保が必要な場合もある.

・心電図モニター: 高または低 K 血症の発見のた

めにT波の持続的なモニターを行う³⁵⁾³⁶⁾。

・重度の循環不全～ショックの場合は、酸素投与を行う。

・発熱患者に対しては、血液培養の適切な検体採取の後、抗生物質を投与する。

・膀胱カテーテルの挿入は通常必要ではない、しかしながら、意識が無く自力排尿が困難な場合（乳児や重症の小児）では行う。

患児はどこで管理されるべきか？ 以下の病棟が望ましい：

- ・モニタリングや管理に経験のある看護スタッフ
- ・小児DKAの管理ガイドラインがある
- ・頻回かつ適時の検査が可能である

DKA治療の専門小児科医が病棟で直接に管理するべきである。

重症のDKAの小児（症状の持続期間が長い、循環障害、意識レベルの低下）または脳浮腫のリスクが高い小児（<5歳、重症のアシドーシス、 pCO_2 の低値、BUN高値）は、集中治療室：ICU（小児専用があれば望ましい）、または糖尿病治療に習熟した小児科病棟での緊急治療が望まれる（C, E）⁴⁾³⁸⁾。

管理中の糖尿病児では、保護者がシックデイの管理法の訓練を受けていれば、嘔吐を伴わない高血糖かつケトosisや脱水症は家庭または外来（救急棟）での管理も可能である（C, E）¹⁷⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。

小児・思春期のDKAは、治療に経験があり、バイタルサイン、神経学的徴候、検査のモニタリングが頻回に可能なセンター病院でなされるべきである。

臨床的および生化学的モニタリング

DKAおよびHHSの治療の成功には、患者と検査値の変化に対応した注意深いモニタリングと時を得た治療の変更が必要となる（E）。

1時間毎の、臨床観察、フローチャート（経過記録用紙）に、IVまたは経口の薬剤、水分、検査結果を残す。モニタリング項目は以下のごとくである：

・1時間毎（必要があればより頻回）のバイタルサイン（心拍数、呼吸数、血圧）

・1時間毎（必要があればより頻回）の神経学的観察（グラスゴーコーマスコア）、以下が脳浮腫の注意すべき症状である

- 頭痛
- 徐脈
- 頻回の嘔吐
- 神経学的状態の変化（易刺激性、傾眠傾向、失禁）または特異的神経学的な他覚的症狀（脳神経麻痺、瞳孔反応の異常）

○血圧の上昇

○酸素飽和度の低下

・インスリン投与量

・1時間毎（必要があればより頻回）の水分量の出納

・1時間毎の（毛細管血）血糖測定（末梢循環不全やアシドーシスでは不正確となるので静脈血を用いた検査室での測定値と交叉しておく）

・検査室での検査：血清電解質、血糖、BUN、Ca、Mg、P、ヘマトクリット、血液ガスを2～4時間毎（重症な場合はより頻回に）

・陰性化するまで尿ケトン体または可能ならばβヒドロキシ酪酸（BOHB）を2時間毎

・検査室が適時に結果を出せない場合は、ベッドサイドでポータブル型の測定器を用いて指尖採血で行う（血漿血糖、血清電解質、血中ケトン体）。

・計算

○アニオンギャップ = $Na - (Cl + HCO_3)$ ：正常は 12 ± 2 mmol/L

典型的なDKAでのアニオンギャップは、20～30 mmol/Lである；アニオンギャップ > 35 mmol/Lは、乳酸アシドーシスの合併を示唆している（E）。

○修正Na = 測定されたNa + $2 \times ((\text{血糖} - 5.6) / 5.6)$ mmol/L

○有効浸透圧 = $2 \times (Na + K) + \text{血糖}$ mOsm/kg

治療のゴール

- ・脱水の補正
- ・アシドーシスの補正
- ・血糖値を正常値付近へ戻す
- ・治療の合併症避ける
- ・いかなる急変も同定し対処する

水分と電解質。DKAの患者は、通常5～10%のECFの欠乏がある（C）⁴¹⁾⁴²⁾。循環障害を伴うショックは、小児DKAでは稀である。欠乏量の臨床的な評価は主観的であり正確ではない⁴³⁾⁴⁴⁾；従って、中等度DKAでは、5～7%、重度DKAでは7～10%脱水と仮定する。

有効浸透圧（計算式は上記）は、通常300～350 mmol/kgである。BUNとヘマトクリットの上昇は、ECF減少の程度を知る有用な指標となることがある⁴⁰⁾⁴⁵⁾。

血清Na濃度からECFの欠乏程度を知ることは、以下の二つの理由から信頼できない：(1)ブドウ糖は、(細胞外腔に限られてはいるが)水分のECFへの移動の原因となる、その結果希釈性低ナトリウム血症⁴⁶⁾⁴⁷⁾となる。(2)低ナトリウムは、血清中の脂質分画の上昇をきたす。現在のナトリウムの測定は、後者について考慮されていない。従って修正ナトリウムを上記計算式を用いて計算することと治療経過を通してモニターすることが重要である。輸液とインスリン療法開始後、

血糖値が低下するにつれてナトリウムの測定値は上昇していくが、これは高ナトリウムの悪化を示してはいない。治療による血清ナトリウムの更なる低下は脳浮腫発生の危険な徴候である^{48)~50)}。

輸液療法（水分と電解質補充）の目的は以下のごとくである：

- ・循環血液量の回復
- ・ナトリウムと ECF, 細胞内水分の補充
- ・血液からのブドウ糖とケトン体のクリアランスの増加を伴う糸球体ろ過の改善
- ・脳浮腫の危険性を減らす

水分と電解質補充の原則

脳浮腫の原因検索の多くの努力にもかかわらず、原因は不明のままである。DKA 治療における水分とナトリウムの注入量と脳浮腫の進展との関連に信じられるエビデンスはない⁵¹⁾。すなわちエビデンスに基づいて推奨できる他の治療戦略もない。以下記載されている原則は、包括的な文献の検討を、Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES), European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) からの専門家によって、パネル討論された結果である⁴⁾⁵²⁾。

輸液は、インスリン治療の前に開始する。循環血液量の増大確保（蘇生）は、末梢循環の修復が必要なときにのみ行う。継続する輸液量（経口分を含む）が、通常の維持量の1.5~2倍を超えることは稀である。

・水分と電解質の欠乏は補充しなければならない (A)。

・IV または経口水分

・もし末梢循環の修復が必要な場合は、至急に0.9% 食塩水を用いて循環量の増大確保（蘇生）を開始する (E)。

○輸液量、時間は循環状態に従って決める。もし臨床的適応があれば、通常10~20mL/kgを1~2時間かけて行い、さらにもし必要ならば繰り返す (E)。

○コロイドではなく電解質液を用いる (E)。DKA の治療においてコロイドを用いる有効性を示すデータはない。

・継続する輸液療法（欠乏補充）は、0.9% 食塩水または酢酸リンゲル液を少なくとも4~6時間行う (C, E)^{45)49)53)~55)}。

○その後は、張性が0.45% 食塩水以上で、塩化カリウム、燐酸カリウムまたは酢酸カリウムを加える（後述するカリウムの補充を参照）(C, E)⁴⁵⁾⁴⁹⁾⁵³⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾。

○水分量 (IV, 経口) の計算は48時間均等になるよ

表3 蘇生後の継続輸液量の計算例

体重 kg	維持量 mL/24 時	DKA : 維持量 + 5% 体重/24 時	
		mL/24h	mL/h
4	325	530	22
5	405	650	27
6	485	790	33
7	570	940	39
8	640	1060	44
9	710	1180	49
10	780	1300	54
11	840	1390	58
12	890	1490	62
13	940	1580	66
14	990	1680	70
15	1030	1780	74
16	1070	1870	78
17	1120	1970	82
18	1150	2060	86
19	1190	2160	90
20	1230	2230	93
22	1300	2400	100
24	1360	2570	107
26	1430	2740	114
28	1490	2880	120
30	1560	3070	128
32	1620	3240	135
34	1680	3360	140
36	1730	3460	144
38	1790	3600	150
40	1850	3700	154
45	1980	3980	166
50	2100	4220	176
55	2210	4420	184
60	2320	4660	194
65	2410	4800	200
70	2500	4990	208
75	2590	5180	216
80	2690	5380	224

蘇生後、10% 脱水との評価の場合、総輸液量は48時間以上かけて行う。表は24時間と1時間の輸液量を示した。蘇生での輸液分は、上記表から引かない。経口水分（患者が改善して）は表から差し引くべきである。この表はDarrow¹⁴⁶⁾に基いている。体重が32kgよりも多い場合、維持輸液量の2倍を超えないようにする。

うに行う (C, E)⁴⁾⁴⁵⁾

○脱水の重症度の決定は困難な場合があり、しばしば過小または過大に評価してしまう (C)⁴⁴⁾。1日輸液量が、年齢、体重または体表面積に基づく1日維持量の1.5~2倍を超えることは稀である。計算例は、表3を参照。

・脱水症の臨床評価に加えて、有効浸透圧の計算が水分と電解質療法の指標となることがある (E)。

・稀な環境でなければ、尿からの喪失量は通常計算

には加えない (E).

・測定された血清ナトリウムが低値であったり、血糖値の降下に伴う適切なナトリウム値の上昇が見られない場合は、輸液中のナトリウム濃度を上昇させる必要がある場合がある (C)⁽⁴⁸⁾⁽⁵⁸⁾.

・0.9% 食塩水の大量使用は、高クロール性代謝性アシドーシスを来すことがある⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾.

インスリン療法

DKA は、拮抗ホルモン(グルカゴン、カテコラミン、成長ホルモン、コルチゾール)の増加を伴う有効な循環インスリン量の減少によって生じる。輸液のみで、血糖は幾らかは低下する⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾けれども、血糖正常化と脂肪分解、ケトン体生成抑制のためにはインスリン療法が必須である (A)⁽⁶³⁾.

インスリンの相対的または絶対的な欠乏により DKA は生じる。

0.1U/kg/時で開始する。輸液療法開始1~2時間後の開始とする。

有力なエビデンスが‘少量’IVによるインスリンの投与が標準的な治療であることを示している (A)⁽⁶⁴⁾.

・インスリンの注入開始は、水分補充開始1~2時間後、すなわち初期の循環血液量増大確保後の患者に行う (E, C)⁽⁶⁵⁾.

・インスリンの欠乏を補正する

○量：0.1 単位/kg/時 (たとえば、50 単位のレギュラーインスリンを 50mL の生理的食塩水に混じると、1 単位 = 1mL)⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁶⁾.

○注入経路は IV (A)

○IV ボーラスは不要⁽⁶⁷⁾、むしろ脳浮腫の危険性を上昇させることがある⁽⁶⁵⁾、治療開始時には決して用いるべきでない (C)。

・インスリン注入量は、DKA が改善するまで (pH > 7.30, 重炭酸 > 15mmol/L かつ/またはアニオンギャップの消失) 0.1 単位/kg/時を維持する、それは通常血糖の正常化より時間がかかる (B)⁽⁶⁸⁾。

・もしインスリン感受性が非常に良いと考えられる場合 (たとえば乳幼児期の DKA, HHS や一部管理中の年長の患者) では、0.05 単位/kg/時、またはより少量で代謝性アシドーシスは改善していく。

・初期の循環血液量増大確保中に血糖値は急激に下降する⁽⁶¹⁾ (C)。その後、インスリン療法開始後の血糖低下は、典型的な場合 2~5mmol/L (36~90mg/dL) /時であるが、注入ブドウ糖量にもよる (C)^{(69)~(75)}。

・急激に血糖が低下したり、血糖値が 14~17mmol/L (250~300mg/dL) になったら、低血糖を予防するために輸液中に 5% ブドウ糖を加える (例えば、0.45% 食

塩水に 5% となるようにブドウ糖を加える)。

○代謝性アシドーシス補正のためにインスリン注入量は変えずに、低血糖予防のために 10% さらに 12.5% 糖液 (デキストロース) すら、用いることもある。

・もし初期輸液後、非常に急激に血糖が低下した場合 (>5mmol/L/時, 90mg/dL/時) は、17mmol/L (306 mg/dL) になる前でも、ブドウ糖を輸液に加えることを考慮する。

・DKA の生化学的パラメーター (pH, アニオンギャップ) が改善しない場合は、再評価する (E)。インスリン治療やインスリンの効果を阻害する原因、たとえば感染症の存在やインスリンの調整の過誤などのある場合がある。

・もし持続 IV が不可能な場合、1時間または2時間毎に皮下 (SC) または筋肉内 (IM) に、超速効型インスリン (インスリンリスプロまたはインスリンアスパルト) を投与する。安全であり降下もレギュラーインスリンの IV と同様との報告もある (C)^{(70)(76)~(79)}。しかし末梢循環不全の場合は用いてはいけない (E)。

○最初の SC 量：0.3 単位/kg、さらに、その1時間後から1時間毎にインスリンリスプロまたはインスリンアスパルトを 0.1 単位/kg、または 0.15~0.20 単位/kg を2時間毎に行う。

○DKA が回復する以前 (pH < 7.30) に、血糖値が < 14mmol/L (250mg/dL) になってしまった場合は、インスリン量は変更せずに 5% ブドウ糖を加える。

○DKA が回復し、血糖値が < 14mmol/L (250mg/dL) になった場合は、皮下インスリン量を 0.05 単位/kg/時に減らして、血糖を 11mmol/L (200mg/dL) 付近に維持する。

もし DKA が回復する以前に血糖の降下が急激すぎる場合 (>5mmol/L (>90mg/dL) /時) は、ブドウ糖注入量を増加する。インスリン注入量を減らしてはいけない。

カリウムの補充

子どもの DKA 患者では、総カリウム欠乏量は 3~6 mmol/kg である^{(41)(42)(80)~(82)}。主なカリウムの喪失は細胞内液からである。細胞内カリウムは、高浸透圧による移動によって欠乏している (血漿浸透圧の上昇は、細胞外へ水分とカリウムを引き出す原因になる)。また、インスリン欠乏によるグリコーゲン分解とタンパク分解の結果、2次的にカリウムは細胞外へ流出する。カリウムは嘔吐及び浸透圧利尿によっても失われる。循環血液量の減少により2次性高アルドステロン症を来し、その結果尿へのカリウム喪失をもたらす。このように、全身からカリウムの喪失が生じる。しかしこの

時点では、血清カリウム値は正常、高値、低値のいずれもある⁸³⁾。腎機能の低下は高カリウム血症に寄与する⁸³⁾。インスリンの注入とアシドーシスの補正は、カリウムを細胞内へと戻し、血清カリウム値は低下する⁸⁴⁾。血清カリウム値の低下は急激に起こることがあり、不整脈を誘発する。

血清カリウムが正常または高値であっても、通常全体内では欠乏している。カリウム補充の開始は40mmol/Lで始める。急速輸液量の>10ml/kg/時で低カリウム血症がある場合には20mmol/Lで始める。

・カリウムの補充は血清カリウム濃度にかかわらず必要である (A)⁸⁵⁾⁸⁶⁾。

・もし低カリウム血症であったならば、カリウム補充は、循環血液量回復治療と同時にインスリン療法開始前とする。そうでなければ、カリウム補充の開始は、循環血液量回復後インスリン療法開始と同時に始める。もし高カリウム血症であったならば、カリウムの補充は排尿確認後まで延期する (E)。

・カリウムの測定がすぐに可能でない場合、ECGは高—または低カリウム血症の知る手助けになる (C)³⁵⁾³⁶⁾。T波の平低、QT間隔の延長、U波の出現は低カリウム血症を示唆している。一方高く尖った、対称性T波、QT間隔の短縮は高カリウム血症を示している。

・開始時のカリウム濃度は、40mmol/Lであるべきである。その後の濃度は、血清カリウム値に基づいて行う (E)。

○初めの急速輸液と同時にカリウム補充を始める場合は、20mmol/Lであるべきである。

・磷酸カリウムを塩化カリウムまたは酢酸カリウムと一緒に用いることがある；たとえば、塩化カリウム20mmol/Lと磷酸カリウム20mmol/Lまたは酢酸カリウム20mmol/Lと磷酸カリウム20mmol/Lとする (C, E)。

・カリウムの補充は、輸液療法中を通して行う (E)。

・推奨される最大量のカリウム濃度は、0.5mmol/kg/時である (E)。

・最大量のカリウムで低カリウム血症が持続する場合は、インスリン注入量を減少させる。

リン

DKAでは、浸透圧利尿の結果、細胞内のリン欠乏が起こる⁴¹⁾⁴²⁾⁸⁰⁾。血漿リン値は治療開始後にインスリンが細胞内へリンを流入させることで低下する^{87)~89)}。全身からのリンの欠乏は、代謝障害の程度によって様々である^{90)~92)}。臨床症状を伴う低リン血症は、24時間以上IVのみで食事摂取が不能であった場合に起こることがある⁴¹⁾⁴²⁾⁸⁰⁾。

・リン補充の臨床的有用性を示す前方視的な研究は見当たらなかった^{93)~98)}。

・他に説明できない筋力低下を伴う重度の低リン血症は治療すべきである (E)⁹⁹⁾。

・リンの注入は低カルシウム血症を誘発する可能性がある (C)¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。

・磷酸カリウムは、塩化カリウム、酢酸カリウムの代替としてまたは併用製剤として、注意深いモニターで低カルシウム血症を避け使用することができる (C)¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。

アシドーシス

重症のアシドーシスも、輸液とインスリンの補充で可逆的である；インスリンは、ケト酸の生成を遮断し、更にケト酸は重炭酸になる (A) 循環血液量の減少の治療による末梢循環の改善は腎機能も回復させ、有機酸の排泄を促す。

対照試験では、重炭酸の使用の有用性を示すものは無かった (B, C)^{102)~105)}。重炭酸の使用は、中枢神経系の奇異のアシドーシスを起こすことがある¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾；アシドーシスの急激な補正は低カリウム血症を誘発する¹⁰⁶⁾¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾、またナトリウムの過剰な負荷によって浸透圧を上昇させる¹⁰⁶⁾。しかしながら、一部の患者において、慎重なアルカリ療法の有用性の可能性がある。上記の中には：高度のアシドーシス (<6.9) で心収縮力が低下し末梢血管が拡張して更に循環不全の進行が考えられる場合や生命の危険性がある高カリウム血症の患者が含まれる (E)¹¹⁰⁾。

DKAに治療において重炭酸が必要であるまた安全であるとのエビデンスはない。

・重炭酸の使用は、蘇生中高度のアシドーシス存在のためアドレナリン (エピネフリン) の効果が阻害される場合の除き推奨されない (A)。

・もし、重炭酸の使用が必要であると考えたならば、注意深く1~2mmol/kgを60分以上かけて用いる (E)。

治療の合併症

- ・不適切な輸液
- ・低血糖
- ・低カリウム血症
- ・高クロール性アシドーシス
- ・脳浮腫

経口水分の開始と皮下注 (SC) インスリンへの移行

- ・経口水分の開始は十分な臨床的改善が認められて

からにする(軽度のアシドーシス/ケトーシスは残っている場合もある)(E).

・経口水分が可能となつてから、輸液量を減らしていく(E).

・ケトアシドーシスが改善し、経口摂取が可能となった時点で、SCインスリンを計画するが、その時間は食前が良い(E).

・血糖の再上昇を避けるために、SCインスリンは皮下からの吸収に十分時間をとって、持続静注インスリン中止の15~30分前(超速効型インスリン)、1~2時間前(速効型インスリン)に行う(E)。中間型~また持効型インスリンでは、重なる時間をより長くして、IVインスリン量を漸減していく。たとえば、ベーサル~ボーラスインスリン療法中であれば、第1回のベーサルは夕方に行い静注インスリン中止は翌朝とする(E).

・SCインスリンの量と種類は、好みや環境に従う。

・SCインスリンへの移行後は、頻回に血糖測定を行って、著しい高血糖とならないようにする(E).

併発症と死亡率

各国からの全国調査報告による小児DKAの死亡率は、0.15~0.3%(C, B)¹¹¹⁾¹¹²⁾である脳浮腫は、全DKA死の60~90%に及ぶ(C, B)⁵⁰⁾¹¹³⁾。また生存者の10~25%に重度の後遺症を残す(C, B)⁵⁰⁾¹¹³⁾¹¹⁴⁾。

その他の稀な併発症と死亡原因:

- ・低カリウム血症
- ・高カリウム血症
- ・重症低リン血症
- ・低血糖
- ・脳浮腫以外の中樞神経系合併症(DIC, 硬膜洞血栓症, 脳底動脈血栓症)
- ・末梢静脈血栓症
- ・敗血症
- ・鼻脳または肺ムコール症
- ・誤嚥肺炎
- ・肺浮腫
- ・成人型呼吸窮迫症候群(ARDS)
- ・気胸, 気縦隔と皮下気腫
- ・横紋筋融解症
- ・急性腎不全
- ・急性膵炎¹¹⁵⁾

脳浮腫

脳浮腫の頻度は、各国からの全国調査報告によれば0.5~0.9%で死亡率は21~24%⁵⁰⁾¹¹³⁾¹¹⁴⁾。人口統計学的検討によれば、脳浮腫の危険因子は以下のごとくである:

- ・若年者(C)¹¹⁶⁾

・初発の糖尿病(B)¹¹²⁾(C)¹¹⁶⁾

・有症状期間が長い(C)¹¹⁷⁾

これらの危険因子は、DKAの重症度を反映している。加えて、疫学的検討から以下の診断時もしくは治療中の幾つかの危険因子を明らかにしている:

・アシドーシスの程度にそぐわない低CO₂血症(C)⁵⁰⁾¹¹⁸⁾

・BUNの上昇(C)⁵⁰⁾

・高度のアシドーシス(C)⁶⁵⁾¹¹⁹⁾

・アシドーシス補正のための重炭酸の使用(C)⁵⁰⁾¹²⁰⁾

・治療中の測定Naの不十分な上昇(C)^{48)~50)}

・最初の4時間の輸液量過剰⁶⁵⁾

・輸液開始1時間以内のインスリン投与⁶⁵⁾

脳浮腫の注意すべき自覚症状と他覚症状:

頭痛と心拍数の減少

神経学的状態の変化(不穏, 易刺激性, 傾眠の進行, 失禁)

特異的な神経学的な徴候(たとえば, 脳神経麻痺)

血圧上昇

O₂飽和度の低下

臨床的な症状を伴う脳浮腫は、通常治療開始4~12時間後に発生することが多い。しかしながら治療開始前に起こることもある^{50)114)121)~124)}、また稀ではあるけれども治療開始24~48時間後に発生することもある(C, B)⁵⁰⁾¹¹⁶⁾¹²⁵⁾。自覚的また他覚的症状は様々である。臨床診断の方法は、ベッドサイドでの以下のような神経学的な評価に基づく(C)¹²⁶⁾:

診断基準

- ・疼痛に対する運動または言語的反応の異常
- ・除皮質または除脳硬直姿勢
- ・脳神経麻痺(特にIII, IV, VI)
- ・中枢性呼吸パターンの異常(呻吟, 多呼吸, Cheyne-Stokes呼吸, 持続的吸息)

大基準

- ・意識レベル, 精神活動の変動
- ・循環状態の改善や睡眠状態で説明不能な心拍減少(20拍/分以上)

- ・年齢に不適當な失禁

小基準

- ・嘔吐
- ・頭痛
- ・嗜眠または難覚醒
- ・拡張期血圧>90mmHg
- ・年齢<5歳

診断基準の内のひとつ, 2つの大基準, またはひとつの大基準と2つの小基準の存在の感度は, 92%であり, 偽陽性率はわずか4%である。

血圧、心拍数の身長、体重、性別の正常値の表を診療録またはベッドサイドに置いておく。

マンニトールまたは高張食塩水をベッドサイドに準備しておく。あらかじめ投与量を計算しておく。重大な神経学的徴候を認めたならば、即座にマンニトールを投与する。

脳浮腫の治療

・治療は疑われたならばなるべく早く開始すべきである。

・0.5~1g/kg マンニトールを20分以上かけてIVする。30分から2時間以内に初期効果が認められない場合は繰り返す (C, E)^{127)~129)}。

・輸液量を1/3に減じる。

・高張食塩水(3%), 5~10mL/kgを30分以上かけて投与する方法が、マンニトール投与の代替として、特に1回目のマンニトールに反応が無かった場合用いることがある (C)¹³⁰⁾¹³¹⁾。

○マンニトールまたは高張食塩水をベッドサイドに準備しておく必要がある。

・ベッドの頭側を挙上する。

・呼吸不全が切迫している場合、気管内挿管が必要となる場合がある。しかしながら、強力な過換気(pCO₂<2.9kPa [22mmHg])は良い結果が得られてはならず、推奨されない (C)¹³²⁾。

・脳浮腫の治療開始の後、他の神経学的な異常(およそ10%)を来す原因である塞栓症^{133)~136)}や出血を鑑別するために頭部CTスキャンを行う必要がある。

DKAの再発の予防

DKAの管理は、その原因が明らかになり、それに基いた治療法が開発されるまで完全なものではない。

すべてのDKAの再発は予防可能である

・インスリンの中断は、不注意にしる故意にしる、最も多い原因である (C, A)²⁸⁾³⁰⁾。

・インスリンポンプ使用者での最も多い原因は、高血糖やケトーシス時、ペン型注射器やシリンジで臨時の注射ができなかった場合である。

・家庭での血中ヒドロキシ酪酸(BOHB)の測定は、尿ケトン体測定と比べて早期のケトーシスの発見と治療によって、糖尿病関連の病院受診回数(救急外来受診、入院共に)が減少した¹³⁷⁾。血中BOHBの測定は、インスリン中断によって短時間にケトーシスに至るポンプ使用者に有用である (E)。

○尿ケトン体と血清BOHB濃度では、DKAで血清BOHBが上昇していても尿ケトン体が陰性か痕跡と

いう乖離を認める場合がある¹³⁸⁾。

・インスリンの中断には、通常重大な心理社会的な問題がある。

○思春期の女子では、食行動異常を伴う体重減少の試みがみられる。

○耐え難い、虐待的家庭状況からの逃避手段として、

○臨床的な鬱やその他の理由によっても、糖尿病の管理が困難になる。

・嘔吐や下痢を伴わない感染症は、家族が正しい糖尿病管理を教育されており、管理チームによって24時間電話相談を含むフォローアップケアが受けられていれば、めったに原因とはならない (B)¹⁴²⁾。

・DKAの原因が社会心理的なものと判明したならば、精神科ソーシャルワーカーまたは臨床心理士にコンサルトする必要がある (E)。

・インスリンの中断は、教育、心理的な評価、インスリン注射の成人の監視、予防可能である (B)¹⁴²⁾。

○両親と患児は、DKAの起こりそうな場合の認識と治療法すなわち、超速効型—もしくは速効型インスリンの追加注射や経口水分の摂取法を学習する必要がある (E)。

○患者は24時間救急のアドバイスや治療法の相談ライン持つ必要がある (B)¹³⁹⁾。

○信頼できる成人がインスリンを管理すれば、再発性DKAは1/10に減少できる¹⁴²⁾。

本文は、ISPAD Clinical Consensus Guidelinesの1章である。いずれ完全版が発行される。

エビデンスの評価は、アメリカ糖尿病学会(ADA)のものと同様である。Pediatric Diabetes 2006;7:341—342を参照。

参考

アメリカ糖尿病協会(ADA)による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル 説明

- | | |
|---|--|
| A | よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス |
| B | よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス |
| C | 比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス |
| E | 専門家のコンセンサスまたは臨床経験 |

Diabetes Care 2003;26 (suppl 1):S1

文 献

1. FOSTER DW, MCGARRY JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1983 : 309 : 159—169.
2. KITABCHI A, UMPIERREZ G, MURPHY M et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 131—153.
3. MCDONNELL CM, PEDREIRA CC, VADAMALAYAN B, CAMERON FJ, WERTHER GA. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolarity and hyponatremia : are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diabetes* 2005 : 6 : 90—94.
4. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004 : 89 : 188—194.
5. BURGE MR, HARDY KJ, SCHADE DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993 : 76 : 1192—1198.
6. PINKEY JH, BINGLEY PJ, SAWTELL PA, DUNGER DB, GALE EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus : a prospective population-based study. The Bart's-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994 : 37 : 70—74.
7. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care* 2000 : 23 : 381—389.
8. PINHAS-HAMIEL O, DOLAN LM, ZEITLER PS. Diabetic ketoacidosis among obese African-American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 484—486.
9. SCOTT CR, SMITH JM, CRADOCK MM, PIHOKER C. Characteristics of youth-onset noninsulin-dependent diabetes mellitus and insulin-dependent diabetes mellitus at diagnosis. *Pediatrics* 1997 : 100 : 84—91.
10. NEUFELD ND, RAFFEL LJ, LANDON C, CHEN YD, VADHEIM CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 80—86.
11. SELLERS EA, DEAN HJ. Diabetic ketoacidosis : a complication of type 2 diabetes in Canadian aboriginal youth. *Diabetes Care* 2000 : 23 : 1202—1204.
12. LIPTON R, KEENAN H, ONYEMERE KU, FREELS S. Incidence and onset features of diabetes in African-American and Latino children in Chicago, 1985-1994. *Diabetes Metab Res Rev* 2002 : 18 : 135—142.
13. ZDRAVKOVIC V, DANEMAN D, HAMILTON J. Presentation and course of Type 2 diabetes in youth in a large multiethnic city. *Diabet Med* 2004 : 21 : 1144—1148.
14. YOKOTA Y, KIKUCHI N, MATSUURA N. Screening for diabetes by urine glucose testing at school in Japan. *Pediatr Diabetes* 2004 : 5 : 212—218.
15. URAKAMI T, KUBOTA S, NITADORI Y, HARADA K, OWADA M, KITAGAWA T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1876—1881.
16. SUGIHARA S, SASAKI N, KOHNO H et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus. *Jpn Clin Pediatr Endocrinol* 2005 : 14 : 65—75.
17. CHASE HP, GARG SK, JELLEY DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev* 1990 : 11 : 297—304.
18. MORALES AE, ROSENBLOOM AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004 : 144 : 270—273.
19. KERSHAW MJ, NEWTON T, BARRETT TG, BERRY K, KIRK J. Childhood diabetes presenting with hyperosmolar dehydration but without ketoacidosis : a report of three cases. *Diabet Med* 2005 : 22 : 645—647.
20. LEVY-MARCHAL C, PAPOZ L, DE BEAUFORT C et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992 : 9 : 279—284.
21. KOMULAINEN J, LOUNAMAA R, KNIP M, KAPRIO EA, AKERBLUM HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child* 1996 : 75 : 410—415.
22. LEVY-MARCHAL C, PATTERSON CC, GREEN A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children : the EURODIAB study. *European and Diabetes. Diabetologia* 2001 : 44 (Suppl. 3) : B75—B80.
23. HANAS R, LINDBLAD B, LINDGREN F. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema in Sweden—a 2-year population study. *Diabetes* 2004 : 53 (Suppl. 2) : A421.
24. REWERS A, KLINGENSMITH G, DAVIS C et al. Diabetic ketoacidosis at onset of diabetes : the SEARCH for diabetes in youth study. *Diabetes* 2005 : 54 (Suppl. 1) : A63.
25. KOMULAINEN J, KULMALA P, SAVOLA K et al. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1950—1955. *Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 28—43 39 Consensus Guidelines
26. ROSILIO M, COTTON JB, WIELICZKO MC et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 1146—1153 (See comments)
27. SMITH CP, FIRTH D, BENNETT S, HOWARD C, CHISHOLM P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic chil-

- dren. *Acta Paediatr* 1998 : 87 : 537—541.
28. REWERS A, CHASE HP, MACKENZIE T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 15 2002 : 287 : 2511—2518.
 29. HANAS R, LINDBLAD B, LINDGREN F. Predisposing conditions and insulin pump use in a 2-year population study of pediatric ketoacidosis in Sweden. *Diabetes* 2005 : 54 (Suppl. 1) : A455.
 30. MORRIS AD, BOYLE DI, MCMAHON AD, GREENE SA, MACDONALD TM, NEWTON RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997 : 350 : 1505—1510.
 31. STEINER MJ, DEWALT DA, BYERLEY JS. Is this child dehydrated? *JAMA* 2004 : 291 : 2746—2754.
 32. TEASDALE G, JENNETT B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974 : 2 : 81—84.
 33. WIGGAM MI, O'KANE MJ, HARPER R et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 1347—1352.
 34. HAM MR, OKADA P, WHITE PC. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diabetes* 2004 : 5 : 39—43.
 35. MALONE JI, BRODSKY SJ. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1980 : 3 : 543—547.
 36. SOLER NG, BENNETT MA, FITZGERALD MG, MALINS JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974 : 23 : 610—615.
 37. MALONE JI, ROOT AW. Plasma free insulin concentrations : keystone to effective management of diabetes mellitus in children. *J Pediatr* 1981 : 99 : 862—867.
 38. MONROE KW, KING W, ATCHISON JA. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Manag Care* 1997 : 3 : 253—258.
 39. BONADIO WA, GUTZEIT MF, LOSEK JD, SMITH DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988 : 142 : 448—450.
 40. LINARES MY, SCHUNK JE, LINDSAY R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996 : 12 : 347—351.
 41. ATCHLEY D, LOEB R, RICHARDS D Jr, BENEDICT E, DRISCOLL M. On diabetic ketoacidosis : a detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1933 : 12 : 297—326.
 42. NABARRO J, SPENCER A, STOWERS J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q J Med* 1952 : 82 : 225—248.
 43. MACKENZIE A, BARNES G, SHANN F. Clinical signs of dehydration in children. *Lancet* 1989 : 2 : 605—607.
 44. KOVES IH, NEUTZE J, DONATH S et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 2485—2487.
 45. HARRIS GD, FIORDALISI I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994 : 148 : 1046—1052.
 46. KATZ MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia—calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med* 1973 : 289 : 843—844.
 47. HILLIER TA, ABBOTT RD, BARRETT EJ. Hyponatremia : evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999 : 106 : 399—403.
 48. HARRIS GD, FIORDALISI I, HARRIS WL, MOSOVICH LL, FINBERG L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia : a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990 : 117 : 22—31.
 49. HALE PM, REZVANI I, BRAUNSTEIN AW, LIPMAN TH, MARTINEZ N, GARIBALDI L. Factors predicting cerebral edema in young children with diabetic ketoacidosis and new onset type I diabetes. *Acta Paediatr* 1997 : 86 : 626—631.
 50. GLASER N, BARNETT P, MCCASLIN I et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001 : 344 : 264—269.
 51. BROWN TB. Cerebral oedema in childhood diabetic ketoacidosis : is treatment a factor? *Emerg Med J* 2004 : 21 : 141—144.
 52. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 : 113 : e133—e140.
 53. ADROGUE HJ, BARRERO J, EKNOYAN G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989 : 262 : 2108—2113.
 54. MEL JM, WERTHER GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood : are there predictors? *J Paediatr Child Health* 1995 : 31 : 17—20.
 55. WAGNER A, RISSE A, BRILL HL et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-lowdose insulin application. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 674—677.
 56. ROTHER KI, SCHWENK WFN. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in

- young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc* 1994 : 69 : 1149—1153.
57. FELNER EI, WHITE PC. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics* 2001 : 108 : 735—740.
 58. DUCK SC, WYATT DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988 : 113 : 10—14.
 59. ADROGUE HJ, EKNOYAN G, SUKI WK. Diabetic ketoacidosis : role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984 : 25 : 591—598.
 60. OH MS, CARROLL HJ, URIBARRI J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron* 1990 : 54 : 1—6.
 61. WALDHAUSL W, KLEINBERGER G, KORN A, DUDCZAK R, BRATUSCH-MARRAIN P, NOWOTNY P. Severe hyperglycemia : effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979 : 28 : 577—584.
 62. OWEN OE, LICHT JH, SAPIR DG. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981 : 30 : 510—518. *Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 28—43 Wolfsdorf et al.
 63. LUZI L, BARRETT EJ, GROOP LC, FERRANNINI E, DEFONZO RA. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988 : 37 : 1470—1477.
 64. KITABCHI AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis : fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* 1989 : 5 : 337—363.
 65. EDGE J, JAKES R, ROY Y et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006 : 49 : 2002—2009.
 66. SCHADE DS, EATON RP. Dose response to insulin in man : differential effects on glucose and ketone body regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1977 : 44 : 1038—1053.
 67. LINDSAY R, BOLTE RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989 : 5 : 77—79.
 68. SOLER NG, FITZGERALD MG, WRIGHT AD, MALINS JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1975 : 2 : 1221—1224.
 69. MARTIN MM, MARTIN AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr* 1976 : 89 : 560—564.
 70. FISHER JN, SHAHSHAHANI MN, KITABCHI AE. Diabetic ketoacidosis : low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med* 1977 : 297 : 238—241.
 71. LIGHTNER ES, KAPPY MS, REVSIN B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis : biochemical effects in children. *Pediatrics* 1977 : 60 : 681—688.
 72. KAPPY MS, LIGHTNER ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1979 : 133 : 523—525.
 73. DROP SL, DUVAL-ARNOULD JM, GOBER AE, HERSH JH, MCENERY PT, KNOWLES HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection : a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics* 1977 : 59 : 733—738.
 74. EDWARDS GA, KOHAUT EC, WEHRING B, HILL LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr* 1977 : 91 : 701—705.
 75. BURGHEEN GA, ETTELDORF JN, FISHER JN, KITABCHI AQ. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 1980 : 3 : 15—20.
 76. SACKS HS, SHAHSHAHANI M, KITABCHI AE, FISHER JN, YOUNG RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med* 1979 : 90 : 36—42.
 77. UMPIERREZ GE, LATIF K, STOEVEER J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004 : 117 : 291—296.
 78. UMPIERREZ GE, CUERVO R, KARABELL A, LATIF K, FREIRE AX, KITABCHI AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1873—1878.
 79. DELLA MANNA T, STEINMETZ L, CAMPOS PR et al. Subcutaneous Use of a Fast-Acting Insulin Analog : An alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1856—1861.
 80. BUTLER A, TALBOT N, BURNETT C, STANBURY J, MACLACHLAN E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Phys* 1947 : 60 : 102—109.
 81. DANOWSKI T, PETERS J, RATHBUN J, QUASHNOCK J, GREENMAN L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest* 1949 : 28 : 1—9.
 82. DARROW D, PRATT E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr* 1952 : 41 : 688—696.
 83. ADROGUE HJ, LEDERER ED, SUKI WN, EKNOYAN G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)* 1986 : 65 : 163—172.
 84. DEFONZO RA, FELIG P, FERRANNINI E, WAHREN J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol* 1980 : 238 : E421—427.
 85. TATTERSALL RB. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet*

- Med 1999 : 16 : 978—984.
86. NABARRO JD, SPENCER AG, STOWERS JM. Treatment of diabetic ketosis. *Lancet* 17 1952 : 1 : 983—989.
 87. GUEST G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942 : 64 : 401—412.
 88. GUEST G, RAPOPORT S. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc* 1947 : 7 : 95—115.
 89. RILEY MS, SCHADE DS, EATON RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979 : 28 : 191—194.
 90. ALBERTI KG, EMERSON PM, DARLEY JH, HOCKADAY TD. 2,3-Diphosphoglycerate and tissue oxygenation in uncontrolled diabetes mellitus. *Lancet* 26 1972 : 2 : 391—395.
 91. KNOCHERL JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977 : 137 : 203—220.
 92. O'CONNOR LR, WHEELER WS, BETHUNE JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *N Engl J Med* 1977 : 297 : 901—903.
 93. GIBBY OM, VEALE KE, HAYES TM, JONES JG, WARDROP CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2, 3-diphosphoglycerate and haemoglobin-oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978 : 15 : 381—385.
 94. KELLER U, BERGER W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980 : 29 : 87—95.
 95. WILSON HK, KEUER SP, LEA AS, BOYD AE 3rd, EKNOYAN G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982 : 142 : 517—520.
 96. BECKER DJ, BROWN DR, STERANKA BH, DRASH AL. Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis. Effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child* 1983 : 137 : 241—246.
 97. FISHER JN, KITABCHI AE. A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 : 57 : 177—180.
 98. CLERBAUX T, REYNAERT M, WILLEMS E, FRANS A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989 : 15 : 495—498.
 99. BOHANNON NJ. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med* 1989 : 149 : 1423—1425.
 100. ZIPF WB, BACON GE, SPENCER ML, KELCH RP, HOPWOOD NJ, HAWKER CD. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 28—43 41 Consensus Guidelines therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979 : 2 : 265—268.
 101. WINTER RJ, HARRIS CJ, PHILLIPS LS, GREEN OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979 : 67 : 897—900.
 102. HALE PJ, CRASE J, NATTRASS M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *BMJ (Clin Res Ed)* 1984 : 289 : 1035—1038.
 103. MORRIS LR, MURPHY MB, KITABCHI AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986 : 105 : 836—840.
 104. OKUDA Y, ADROGUE HJ, FIELD JB, NOHARA H, YAMASHITA K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 : 81 : 314—320.
 105. GREEN SM, ROTHROCK SG, HO JD et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* 1998 : 31 : 41—48.
 106. ASSAL JP, AOKI TT, MANZANO FM, KOZAK GP. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974 : 23 : 405—411.
 107. OHMAN JL Jr, MARLISS EB, AOKI TT, MUNICHOODAPPA CS, KHANNA VV, KOZAK GP. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1971 : 284 : 283—290.
 108. SOLER NG, BENNETT MA, DIXON K, FITZGERALD MG, MALINS JM. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972 : 2 : 665—667.
 109. LEVER E, JASPAN JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983 : 75 : 263—268.
 110. NARINS RG, COHEN JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis : the case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987 : 106 : 615—618.
 111. CURTIS JR, TO T, MUIRHEAD S, CUMMINGS E, DANEMAN D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 1591—1596.
 112. EDGE JA, FORD-ADAMS ME, DUNGER DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999 : 81 : 318—323.
 113. EDGE JA, HAWKINS MM, WINTER DL, DUNGER DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001 : 85 : 16—22.
 114. LAWRENCE SE, CUMMINGS EA, GABOURY I, DANEMAN D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005 : 146 : 688—692.
 115. HADDAD NG, CROFFIE JM, EUGSTER EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004 : 145 : 122—124.
 116. ROSENBLOOM AL. Intracerebral crises during

- treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990 ; 13 : 22—33.
117. BELLO FA, SOTOS JF. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet* 1990 : 336 : 64 (Letter)
 118. MAHONEY CP, VLCEK BW, DELAGUILA M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol* 1999 : 21 : 721—727.
 119. DURR JA, HOFFMAN WH, SKLAR AH, EL GAMMAL T, STEINHART CM. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes* 1992 : 41 : 627—632.
 120. BUREAU MA, BEGIN R, BERTHIAUME Y, SHAPCOTT D, KHOURY K, GAGNON N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr* 1980 : 96 : 968—973.
 121. DEEB L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab* 1989 : 6 : 212—213.
 122. GLASGOW AM. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care* 1991 : 14 : 77—78 (Letter)
 123. COUCH RM, ACOTT PD, WONG GW. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1991 : 14 : 78—79.
 124. FIORDALISI I, HARRIS GD, GILLILAND MG. Prehospital cardiac arrest in diabetic ketoacidemia : why brain swelling may lead to death before treatment. *J Diabetes Complications* 2002 : 16 : 214—219.
 125. EDGE JA. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis : are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev* 2000 : 16 : 316—324.
 126. MUIR AB, QUISLING RG, YANG MC, ROSEN-BLOOM AL. Cerebral Edema in Childhood Diabetic Ketoacidosis : Natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1541—1546.
 127. FRANKLIN B, LIU J, GINSBERG-FELLNER F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982 : 69 : 87—90.
 128. SHABBIR N, OBERFIELD SE, CORRALES R, KAIRAM R, LEVINE LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1992 : 31 : 570—573.
 129. ROBERTS MD, SLOVER RH, CHASE HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001 : 2 : 109—114.
 130. CURTIS JR, BOHN D, DANEMAN D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001 : 2 : 191—194.
 131. KAMAT P, VATS A, GROSS M, CHECCHIA PA. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003 : 4 : 239—242.
 132. MARCIN JP, GLASER N, BARNETT P et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002 : 141 : 793—797.
 133. KANTER RK, OLIPHANT M, ZIMMERMAN JJ, STUART MJ. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med* 1987 : 15 : 175—176.
 134. ROE TF, CRAWFORD TO, HUFF KR, COSTIN G, KAUFMAN FR, NELSON MD, Jr. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 1996 : 10 : 100—108.
 135. KEANE S, GALLAGHER A, ACKROYD S, MCSHANE MA, EDGE JA. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2002 : 86 : 204—205.
 136. ROSENBLOOM AL. Fatal cerebral infarctions in diabetic ketoacidosis in a child with previously unknown heterozygosity for factor V Leiden deficiency. *J Pediatr* 2004 : 145 : 561—562.
 137. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM : a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006 : 23 : 278—284.
 140. LAFFEL L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 : 29 : 707—723.
 139. HOFFMAN WH, O'NEILL P, KHOURY C, BERNSTEIN SS. Service and education for the insulin-dependent child. *Diabetes Care* 1978 : 1 : 285—288. *42 Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 28—43 Wolfsdorf et al.
 140. DROZDA DJ, DAWSON VA, LONG DJ, FRESON LS, SPERLING MA. Assessment of the effect of a comprehensive diabetes management program on hospital admission rates of children with diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1990 : 16 : 389—393.
 141. GREY M, BOLAND EA, DAVIDSON M, LI J, TAMBORLANE WV. Coping skills training for youth with diabetes mellitus has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000 : 137 : 107—113.
 142. GOLDEN MP, HERROLD AJ, ORR DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* 1985 : 107 : 195—200.
 143. HOLLIDAY MA, SEGAR WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957 : 19 : 823—832.
 144. FRIEDMAN AL. Pediatric hydration therapy : historical review and a new approach. *Kidney Int* 2005 : 67 : 380—388.
 145. HENDRICKS K, DUGGAN C., eds. *Manual of Pediatric Nutrition*, 4th edn. Hamilton, Ontario : BC Decker, 2005
 146. DARROW DC. The physiologic basis for estimating requirements for parenteral fluids. *Pediatr Clin North Am* 1959 : 6 : 29—41.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第14章 手術が必要な糖尿病の子供の管理

Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 242-247.

著者 : Peter Betts, Southampton University Hospitals Trust, Southampton, UK ;

Stuart J Brink, Department of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA ;

Peter GF Swift, Childrens Hospital, Leicester, Royal Infirmary, Leicester LE1 5WW, UK ;

Martin Silink, Institute of Endocrinology, The Children's Hospital at Westmead, Sydney, Australia ;

Joseph Wolfsdorf, Division of Endocrinology, Children's Hospital, Boston, MA, USA ;

Ragnar Hanas, Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

連絡先 : Ragnar Hanas, MD, PhD Department of Pediatrics Uddevalla Hospital S-451 80 Uddevalla, Sweden

e-mail : ragnar.hanas@vgregion.se

編集 : Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter GF Swift.

翻訳担当 : 横田一郎 国立病院機構香川小児病院

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 埼玉医科大学小児科

糖尿病の子供が外科手術や鎮静、麻酔を必要とする処置を受ける時には、適切な水分出納と正常に近い血糖レベルを保ちつつ、低血糖のリスクを最少にする必要がある。手術のストレスにより急性の高血糖をきたすと、術後の感染のリスクが増大する¹⁾²⁾ (B)。

小児において、周術期のケアに関するエビデンスに基づいたコントロールスタディは未だ行われていないが、管理方法に関するレビューが最近麻酔科学領域の文献に掲載された³⁾。我々の現在のガイドラインはこの文献における推奨事項と矛盾しない。成人1型糖尿病患者の周術期の管理は別の文献においてレビューされている⁴⁾。

改訂されたガイドラインはISPAD Consensus Guideline 2000にAustralian Clinical Practice Guidelineの小児思春期糖尿病の章と、Canadian Diabetes Associationのカナダにおける糖尿病の予防と管理に関する臨床ガイドラインの内容を加筆修正したものが基本となっている⁶⁾。手術中の管理に関する科学論文

が非常に少ないために、その部分の推奨事項の多くはエキスパートの意見に依っている。

手術のための血糖コントロール目標

過去においては、成人糖尿病患者では術後の創傷感染のリスク増加(1973年に23,000人の患者を対象にした報告で約10倍)を認めていた⁷⁾ (C)。しかしながら、血糖値を6.8~9.3mmol/L (122~168mg/dL)に維持すると、大血管手術の後でも創傷感染のリスク増加はない⁸⁾ (B)。術後2日間の血糖レベルを11mmol/L (200mg/dL)以下に維持することにより、心臓術後の胸骨創傷感染を2.4%から1.5%に低下させる⁹⁾ (C)。持続静脈内インスリン注入により術後の血糖コントロールを改善[血漿グルコース濃度を4.5~6.0mmol/L (~80~110mg/dL)]することで、大きな外科手術後の集中管理や人工呼吸器管理が必要な患者の死亡率や有病率を低下させることができる¹⁰⁾ (A)。このような厳格な血糖コントロールにより、5.2%の患者が低血糖を経験する(対照グループは0.8%)が、重症なものはなかった¹¹⁾ (A)。

このような厳格な血糖コントロールを持続静脈内インスリン注入で安全に実施するには、有効性を確実にし、低血糖のリスクを最少にするために文書化されたプロトコールとスタッフの訓練が必要である。

最適の血糖コントロールを得るには、大きな手術の当日とその後約2日間はインスリン投与量を増加させる必要があるかもしれない。このためには経口摂取の再開後であっても、持続静脈内インスリン注入が最適である¹²⁾ (C)。

短時間の小手術における適切な周術期の目標血糖レベルについてはあまり明白ではない。

現在までに、このような条件において異なる血糖レベルが有病率や死亡率に与える影響について評価した介入研究はない。しかしながら、成人に対して行われたいくつかの研究では小、中手術においては血糖コントロールの方法が異なっても、周術期の血糖レベルを5~11mmol/L (90~200mg/dL)に保つことによる不都合な事象はなかった¹³⁾¹⁴⁾ (A)¹⁵⁾ (B)。

成人において高血糖による不利益が認められ、大手術における厳格な周術期の血糖コントロールが支持されていることから、小児においても術中の血糖レベルを5~10mmol/L (90~180mg/dL)にすることをめざすのが妥当であろう (E)。

厳格な血糖コントロールによりもたらされる利益は、麻酔下では認識されないかもしれない周術期の低血糖リスクと比較検討されなければならない。しかしながら、このリスクは頻回の血糖モニターで軽減できる。

大きな外科手術を必要とする1型及びインスリン治療を行っている2型糖尿病の子どもは

- ・全身麻酔のために入院しなければいけない。
- ・空腹状態でもケトアシドーシスの防止のためインスリン療法が必要である。
- ・麻酔の2時間以上前から空腹状態の低血糖防止のためにブドウ糖注入が必要である。
- ・手術によるストレスが高血糖をきたし、インスリン必要量を増大させ得るので、血糖値を注意深くモニターすべきである。麻酔は血管拡張をきたして血圧を低下させるかもしれない。予期せぬ急性の症状（出血、血圧低下）があった場合、生理食塩水やリンゲル液を速やかに輸液するべきである。この場合、カリウムを含む輸液を急速に入れるべきではない。

推奨事項

- 小児思春期の患者に対する外科手術は可能な限り小児糖尿病患者のケアのための適切な人員や設備をもつセンターで行われるべきである (E)。
- 最大限の安全性を確保するために、予定手術では入院前から、緊急手術ではできるだけ早く、外科部門、麻酔部門、小児糖尿病ケアチーム間の綿密な連絡が必要である (E)。
- 予定手術はその日の手術予定の最初に行われるべきで、午前中が望ましい (E)。
- 小児糖尿病患者に外科手術を行うセンターは、入院する病棟で術後の糖尿病管理に関する文書化されたプロトコルを利用できるようにするべきである (E)。
- 全身麻酔が施行される場合には、静脈路の確保、グルコースの注入及び頻回の血糖モニタリングはあらゆる状況において基本である。5% グルコース液で通常は十分であるが、低血糖のリスクがある場合には10% グルコース液が必要な場合もある (E)。
- 血中ケトン体 (β -ヒドロキシ酪酸, BOHB) や血糖値が上昇している場合には追加のインスリンと、時には補正のための輸液が必要である。そのような補正が必要な場合には又、予定手術の遅延や再計画を考慮する必要がある。BOHBの簡易ベッドサイド測定器は病院の備品として使いやすく、モニタリングに十分かもしれない¹⁶⁾ (B, E)。

外科手術を行っている小児糖尿病患者の管理には、その手順を2つのカテゴリーに分けることが役立つ。

(i) 通常1時間以内の短時間の全身麻酔(あるいは深い鎮静)で、血糖コントロールに大きな影響を与えな

い小手術や処置。これには内視鏡や小腸生検、扁桃摘出、耳管挿入、腫瘍や火傷部門の病棟で繰り返し行われる短時間の処置などが該当する。患者は通常当日に退院する。

(ii) より長い全身麻酔を必要とする大きな手術では、代謝的な代償作用が働かないリスクがより大きく、患者は当日に退院することはない。

多くの外科手術は予定手術であるが、緊急手術でも両方の過程があり得る。

予定手術

予定手術は糖尿病が可能な限り最良のコントロール状態にある時に行うべきである。

もし血糖コントロールが不十分あるいは不良な場合；

・血糖コントロールの評価と安定のために手術前の入院を考慮する。

もしコントロールに問題が残る場合；

・手術はキャンセルし、再度計画されるべきである。

手術の計画

・手術は当日予定されている分の最初に行われるのが望ましく、朝が理想的である。

・大きな手術の場合、前日の午後には入院するべきであるが、適切な状態であれば、小手術でも大きな手術でも、当日早く入院することは可能である (E)。

手術前夜

・頻回の血糖測定を特に食前と就寝前に行うことが重要である (血糖値が15~20mmol/L : 270~360mg/dl以上ある場合、血中 β ヒドロキシ酪酸及び/あるいは尿中ケトン体を測定する) (E)。

・通常通り夕食前あるいは就寝時のインスリンと就寝前の捕食を取る。

・ケトーシスや著明な高血糖はできれば一晩静脈内インスリン注入で補正する必要があり、手術の延期も考慮する。

大きな予定手術 (最低限術後一晩の入院を必要とするような)

・手術は当日予定されている分の最初に行われるのが望ましく、朝が理想的である。

・少なくとも術前6時間前には固形物摂取を禁じる。

・水分(母乳を含む)摂取は術前4時間前まで許可する(麻酔科医と相談)。

・通常の朝のインスリン投与は省略する。

・少なくとも術前2時間前には5% グルコース (低血糖が懸念される場合は10% グルコース) とインスリンの静脈内注入を開始する (Table 1 参照)⁴⁾ (E)。血糖

値が高い(14mmol/L, 250mg/dl以上)場合, グルコースを含まない1/2生理食塩水あるいは生理食塩水を用い, インスリン量を増やすが, 血糖値が14mmol/L(250mg/dl)以下になれば5%デキストロースを加える.

・術前には1時間毎, 術中及び麻酔から覚醒するまでは30~60分毎に血糖を測定する(E).

・術後4時間あるいはインスリン静脈内注入を行っている間は, 1時間毎に血糖を測定する.

・術中は血糖値を5~10mmol/L(90~180mg/dL)に維持するように務め, 補正に必要な量のインスリンを静脈内注入する(E). 静脈内注入では, インスリン1単位に対する適正な静脈内グルコース注入量は, 思春期前の患者で5g, 思春期の患者で3g程度である(E). 投与量は血糖の反応に基づいて調節する.

・患者が覚醒した後は, 低血糖のリスクを増大させることなく血糖値を適正レベルである4.5~8mmol/L(80~160mg/dL)で維持できるよう静脈内インスリン注入量の調節ができるべきである(Table 1)(E).

・経口摂取ができない場合, 必要な間インスリン静脈内注入を継続すべきである.

小手術(通常手術当日に退院するような)

・手術は当日予定されている分の最初に行われるのが望ましく, 朝が理想的である.

・術中術後血糖値を5~10mmol/L(90~180mg/dL)に保つよう務める.

異なる種類のインスリン投与方法におけるアルゴリズムを下に示す. 詳細はRhodesらの文献³⁾を参照のこと.

・少なくとも全身麻酔の6時間前には固形物摂取を禁止する.

・水分(母乳を含む)摂取は術前4時間前まで許可する(麻酔科医と相談).

1日2回のインスリン投与を行っている患者の場合
午前8時から9時に予定された手術の場合

・午前7時に通常量の50%の中間型インスリン(NPH, lente)を投与する. 高血糖の是正が必要でない場合, 速効型あるいは超速効型インスリン投与は省略する. 輸液を開始する(必要なら低血糖防止のために5~10%グルコースを用いる).

・術後は, 患者の状態により経口摂取を開始するか,

表1 手術時における輸液ガイド

維持輸液ガイド	
グルコース	
5%グルコース:10%は低血糖の懸念がある場合に用いる. 血糖値が高い(>14mmol/L, 250mg/dL)場合, グルコースを含まない1/2生理食塩水か生理食塩水を用い, インスリン量を増やすが, 血糖値が14mmol/L(250mg/dL)以下に低下後は5%デキストロースを加える.	
ナトリウム	
グルコースを含むナトリウム濃度0.18~0.25%(20~40mmol/L)の輸液が幅広く使われている. 入院している小児患者に対して低張性維持輸液(<0.9%NaCl)を使用した場合, 急性の低ナトリウム血症のリスクが高まる可能性がある ¹⁸⁾ (C). したがって, 多くの施設ではナトリウム濃度0.45~0.9%(77~154mmol/L)の輸液が使われている. 折衷案としては, 5%グルコースを含む0.45%ナトリウム濃度の輸液を用い, 電解質を注意深くモニターし, ナトリウム濃度が低下する場合0.9%濃度に切り替える.	
カリウム	
電解質濃度をモニターする. 術後, 20mmol/LになるようKClを輸液に加える. 12時間以上の輸液が必要な場合のみカリウムを定型的に加える施設もある.	
維持輸液量の計算例 ¹⁹⁾ (C, E)(施設により幅があるので, 個々の施設で同意, 確立されたものを用いること)	
24時間の維持輸液量	
体重	3~9kgの間 100mL/kg
体重	10~20kgの間 これに50mL/kgずつ加える
体重	20kg以上 これに20mL/kgずつ加える
最大量	女性2,000mL, 男性2,500mL
インスリン注入	
可溶性インスリン50単位を生理食塩水50mLに加え, 1単位/mLの溶液を作成する. シリンジポンプに装着し, 明瞭にラベルを貼る.	
血糖値が<6~7mmol/Lの場合は0.025mL/kg/h(0.025U/kg/h), 8~12mmol/Lの場合は0.05mL/kg/h, 12~15mmol/Lの場合は0.075mL/kg/h, >15mmol/Lの場合は0.1mL/kg/hのインスリンを注入する.	
手術の種類により1時間毎にインスリン注入量を補正し, 血糖値を5~10mmol/Lに保つよう努める.	
インスリンを静脈内注入している間は, 少なくとも1時間毎に血糖値を測定する.	
血糖値が5~6mmol/L(90mg/dL)以下に低下しても, これにより反応性高血糖が生じるのでインスリン注入を中断しない.	
インスリン注入率を低下させる.	
血糖値が4mmol/L(55mg/dL)以下に低下した場合, インスリン注入を一時的に中断してもよいが, 10~15分程度にとどめる.	

静脈内グルコース注入を続ける。高血糖の是正あるいは食事摂取と釣り合わせるために、必要なら、少量の速効型あるいは超速効型インスリン（患者の通常の補正量に基づいた）を投与する。夕食時あるいは夜のインスリンは通常通り投与する。

・あるいは、静脈内インスリン注入を午前7時に開始する（下を参照）。

・静脈内インスリン注入を行う場合は、昼食時まで投与を続けた後、少量の速効型あるいは超速効型インスリンを投与して夕食あるいは夜のインスリンまで持続する。

・患者が完全に回復すれば、当日遅くに退院することも可能である。

午後1時から2時に予定された手術の場合

・午前7時に通常量の50%の中間型インスリン（NPH, lente）と、通常量の速効型あるいは超速効型インスリンを投与する。

・あるいは、通常の朝の30~40%の速効型あるいは超速効型インスリン（中間型や遅効型は投与しない）を投与し、術前少なくとも2時間より静脈内インスリン注入を開始する（表1）。

・軽い朝食は許可する。水分摂取は麻酔の4時間前までは許可できるかもしれない。術前2時間前か、少なくとも正午前には輸液（及び必要に応じて静脈内インスリン注入）を開始する（表1）。

・その後は、朝の手術での手順を踏襲する（上参照）。基礎—追加インスリン投与方法を行っている患者¹⁷⁾

午前8時から9時に予定された手術の場合

・基礎—追加インスリン投与方法を行っている患者の場合、皮下注射を再開した時に静脈内インスリン注入は通常の基礎インスリン補充を混乱させるので、基礎インスリン補充を中断しないことには有益性がある。これは特に繰り返し処置を必要とする患者に適切である。

・朝の血糖が通常低めの場合は、前夜の持続型インスリンの減量（20~30%まで）を考慮する。

・全身麻酔が短時間（<1時間）の場合、7時に通常の朝の50%の中間型インスリン（NPH, lente）か、あるいは持続型インスリン（glargine, detemir, ultratard）なら75~100%を投与し、5%グルコース（低血糖のリスクがある場合は10%）を含む輸液を開始する。高血糖の是正に必要な場合以外は、速効型あるいは超速効型インスリンは投与しない。

・あるいは、速効型インスリンの静脈内注入を朝食時より開始する（朝の皮下投与インスリンは全て中止する）。

・全身麻酔前、途中及び終了直後に血糖測定（少なくとも1時間毎）を行い、必要なら、低血糖防止のために輸液のグルコース濃度を10%にする。周術期の血

糖値を5~10mmol/L, 90~180mg/dlに維持するように、超速効型インスリンの皮下注やインスリン静脈内注入により、グルコース注入とインスリン投与を調節する（E）。

・術後は、必要なら追加の午前中用の速効型/超速効型インスリン（1日総使用量の10~25%）を投与し、可能なら軽い食事を摂らせる。

・当日遅くには、経口摂取可能になり次第通常の食事と食前インスリン投与を再開することをめざす。

午後1時から2時に予定された手術の場合

・朝食摂取は通常問題なく、術前4時間までは水分摂取できる。

・朝食時、通常量の超速効型あるいは50~60%の速効型インスリンと、通常量の基礎の中間型あるいは持続型インスリン（通常この時間に投与している場合）を投与する。

・朝食後2時間余り経ってから、5%グルコース（低血糖のリスクがある場合10%）を含む維持量の輸液を開始する。

・1時間毎に血糖測定し、必要なら、低血糖防止のために輸液のグルコース濃度を調整する。周術期の血糖値を目標レベルに保つため、必要なら、追加の静脈内インスリン注入を行う。

・術後、通常食が開始するまでは、静脈内インスリン注入あるいは追加の速効型/超速効型インスリン投与が必要な場合がある。

・その後、可能になれば適切な時間より食事と通常のインスリン投与を再開する。

ポンプ型インスリン注入器を使用している患者

糖尿病チームは個々の患者と投与方法にあったやり方を決める必要がある。

・持続皮下インスリン注入（CSII）を行っている患者が手術を行う場合、その間インスリン供給が途絶えたり中断したりすることがないように、皮下の針刺入部分をしっかりと固定しておくことが重要である。

・全身麻酔が短時間（<1時間）の場合、維持量の5%グルコースを注入しながら、インスリンの基礎投与量を持続することが可能である（下参照）。高血糖の是正が必要な場合以外、朝食用の追加インスリン注入は行わない。術前は血糖値を1時間毎に測定し、全身麻酔中は少なくとも30分毎に測定する。

・必要ならば、術前術後に補正量のインスリンをポンプで注入可能である。あるいは、周術期の血糖値を目標レベルに保つために、静脈内インスリン注入を加えても良い。

・食事用の追加インスリン注入は患者が摂食可能になってから行う。

・あるいは、食事摂取が十分できるようになるまで、

CSII を中断し、上述したような持続的な静脈内インスリン及びグルコース注入を開始することもできる。

絶食が必要な小さな処置—簡便な方法

短時間の処置（沈静や麻酔の有無に関わらず）で速やかな回復が予想される場合、糖尿病の子供に麻酔を行うスタッフで以下のような変更を含む簡便なプロトコルをまとめても良いかもしれない。

・早朝の処置（午前8時から9時など）：インスリン投与と食事を処置が終わったすぐ後まで延期する。

・1日2回のインスリン投与：通常量の50%のインスリン量（NPH/lennte と速効型/超速効型）で投与を行うか、あるいは少量（朝の速効型/超速効型の量の20~50%）の速効型/超速効型インスリン投与を繰り返す。

・基礎—追加インスリン投与方法あるいはCSII：朝通常量の基礎インスリン注射/基礎インスリン注入率での投与を行い、必要に応じて少量の超速効型インスリンを加える。摂食が可能になったら追加インスリンと食事を与える。

緊急手術

糖尿病性ケトアシドーシスは‘急性腹症’として現れることがある。

急病により（激しい腹痛を伴って）糖尿病性ケトアシドーシスを来すことがある。

・経口での水分、食事摂取や投薬は行わない；場合によっては経鼻チューブ挿入により胃を空にする。

・静脈ラインを確保する。

・麻酔前に体重を測定し、血清電解質、血糖値、血液ガス、血中β-ヒドロキシ酪酸あるいは尿中ケトン体を測定する。

・ケトアシドーシスがある場合、糖尿病性ケトアシドーシスに対するプロトコルを実施し、循環血流量や電解質欠乏が是正されるまで手術を延期する。

・ケトアシドーシスがない場合、予定手術の時と同様に輸液とインスリン注入を開始する。

2型糖尿病

2型糖尿病でインスリン治療を行っている患者の場合、インスリン投与方法により、予定手術の項のガイドラインに従ってインスリン治療を行う。

経口糖尿病薬を用いている患者の場合

メトフォルミン：予定手術の場合、術前24時間前には休薬する。緊急手術で最終投与後24時間以内の場合、術前、術中、術後に輸液を維持することが基本となる。

SU剤あるいはチアゾリジン誘導体：手術当日は中止する。

1時間毎に血糖値を測定し、10mmol/L(180mg/dL)を超えるようなら予定手術と同様に静脈内インスリン投与で正常化する。小手術の場合、皮下インスリン投与で行う。

参考

アメリカ糖尿病協会（ADA）による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル 説明

- | | |
|---|--|
| A | よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス |
| B | よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス |
| C | 比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス |
| E | 専門家のコンセンサスまたは臨床経験 |

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

1. GOLDEN SH, PEART-VIGILANCE C, KAO WH, BRANCATI FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1408—1414.
2. POMPOSELLI JJ, BAXTER JK 3rd, BABINEAU TJ et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998 ; 22 : 77—81.
3. RHODES ET, FERRARI LR, WOLFSDORF JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 986—999.
4. GLISTER BC, VIGERSKY RA. Perioperative management of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003 ; 32 : 411—436.
5. APEG. (AUSTRALASIAN PAEDIATRIC ENDOCRINE GROUP). Australian Clinical Practice Guidelines : Type 1 Diabetes in Children and Adolescents, Australian Government : National Health and Medical Research Council, 2005. <http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg>
6. CANADIAN DIABETES ASSOCIATION. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diab* 2003 ; 27 (Suppl. 2) : S84—S93.
7. CRUSE PJ, FOORD R. A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* 1973 ; 107 : 206—210.

8. HJORTTRUP A, RASMUSSEN BF, KEHLET H. Morbidity in diabetic and non-diabetic patients after major vascular surgery. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983 ; 287 : 1107—1108.
 9. ZERR KJ, FURNARY AP, GRUNKEMEIER GL, BOOKIN S, KANHERE V, STARR A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 356—361.
 10. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1359—1367.
 11. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS PJ, BOUILLON R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill : insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003 ; 31 : 359—366.
 12. KAUFMAN FR, DEVGAN S, ROE TF, COSTIN G. Perioperative management with prolonged intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin in children with type I diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1996 ; 10 : 6—11.
 13. HEMMERLING TM, SCHMID MC, SCHMIDT J, KERN S, JACOBI KE. Comparison of a continuous glucoseinsulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth* 2001 ; 13 : 293—300.
 14. CHRISTIANSEN CL, SCHURIZEK BA, MALLING B, KNUDSEN L, ALBERTI KG, HERMANSEN K. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia* 1988 ; 43 : 533—537.
 15. RAUCOULES-AIME M, LUGRIN D, BOUSSO-FARA M, GASTAUD P, DOLISI C, GRIMAUD D. Intraoperative glycaemic control in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes. *Br J Anaesth* 1994 ; 73 : 443—449.
 16. REWERS A, MCFANN K, CHASE HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther* 2006 ; 8 : 671—676.
 17. KILHAM H, ISAACS D. (eds). Endocrinology and diabetes. In : *The Children's Hospital at Westmead Handbook : Clinical Practice Guidelines in Paediatrics*, 4th edn. Australia : McGraw-Hill Australia Pty Ltd, 2004 : 186—216.
 18. CHOONG K, KHO ME, MENON K, BOHN D. Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children : a systematic review. *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 828—835.
-

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1-2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2-3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第 15 章 小児・思春期糖尿病患者の心理ケア

Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 340-348.

著者：Alan M Delamater, Department of Pediatrics,
University of Miami, Miami, FL, USA

e-mail : adelamater@med.miami.edu

謝辞：Barbara Anderson and Chas Skinner.

翻訳担当：

川村智行：大阪市立大学大学院発達小児医学

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

過去 40 年にわたって発展してきた相当数の基礎的研究が、心理・社会的要因は、小児・思春期の 1 型糖尿病の管理に重要な役割を持っているという証拠を示してきた^{1)~6)}。

この章は、心理的適応、精神障害、神経認知、教育

的機能、家族内力学、社会的援助、ストレスと対処法、QOL (quality of life) と行動療法などの研究から主な結果を概説する。

これらのデータに基づいて、最適な精神的ケアのための提言がここで提供される。

2 型糖尿病の子供達の精神的ケアについての研究は乏しい。従ってこの章では、2 型糖尿病には言及しない。

ISPAD コンセンサス・ガイドライン 2000 では、「社会心理的要因は、糖尿病の治療と管理にもっとも重要な影響を及ぼしている。」としており、以下の 3 つの全般的提言をした⁷⁾：

1) ソーシャル・ワーカーと心理学者は、各種の専門家からなる医療チームの一員でなければならない。

2) 患者本人や家族の中に明白な精神的な問題がある場合は、糖尿病治療チームからの援助と精神心理専門家からの特別な注意を受けなければならない。

3) 糖尿病治療チームは、糖尿病に関連した社会心理

的問題を認知し、鑑別すること、情報とカウンセリングを提供できるようにトレーニングを受けなければならない。これらの全般的提言は、今回も妥当なものであり、さらに以下に示すように精神的なケアにより専門的な提言が強調された。

精神的適応と精神障害

研究結果から、1型糖尿病の子供たちは、初期の診断時点で、適応問題を起こす危険な状態にあるということを示している⁸⁾⁹⁾ (B)。

いったん適応障害が生じると、その適応障害は持続してしまう可能性が極めて高い^{9)~11)}。

糖尿病の若者たちが精神障害を発生する率が高いことを示す証拠は、特に北米で増え続けている^{12)~14)} (B)。1型糖尿病の診断からの10年の前向き研究において、思春期の若者はいろいろな精神病的診断をうける危険性が高かった。その傾向は男性より女性でより強く、血糖コントロール不良の経験を持つ者の約半分は精神医学的な診断を受けていた¹⁴⁾ (B)。

DKAを繰り返す子供たちは、血糖管理の良好な子供たちよりも精神的な問題を持っていることが多い¹⁵⁾ (B)。鬱状態は、悪い血糖コントロールと関係している、入院も^{16)~19)} (B)を増加した、しかしこの問題に関しては、まだより多くの研究が必要である。今までの研究では行動上の問題は、血糖コントロールと関連していた²⁰⁾²¹⁾ (B)。しかしながら、最近の思春期早期の若者の縦断的研究で、精神社会的適応、社会的問題、食行動異常が出現してくることにに関して1型糖尿病の若者で違いを認めなかった²²⁾ (B)。

糖尿病の若者（特に少女）が摂食障害のより高い発生率を持つという証拠があり、そして、摂食障害は悪い血糖コントロール^{23)~25)} (B)と関係している。

1型糖尿病の思春期の女の子の10%が摂食障害の診断基準を満たし、そして糖尿病でない女の子に比べると2倍の率であると計算される²⁴⁾ (B)。治療介入をしないと、摂食障害とインスリン注射のごまかしは、時間とともに悪化し、深刻な合併症の発生リスクを増加させるかもしれない²⁶⁾ (B)。無症状な時点でも、摂食障害の兆候が強くなると血糖コントロールが悪くなるということが見られる^{27)~28)} (B)。しかし、1つの最近の研究において1型糖尿病の女の子に摂食障害はよくあることであるが、摂食異常と血糖コントロールには関連はなかった²⁹⁾ (B)。

悪い血糖コントロールは、不安や劣った自尊心など様々な社会心理的問題と関係していた³⁰⁾ (C)。精神的な適応障害が後期青春まで持続すると、成人期初期の糖尿病管理がうまくいかない可能性が極めて高いというエビデンスがある³¹⁾³²⁾ (B)。

神経認知機能と学校機能

神経認知機能の研究は、糖尿病の子供たちは、情報処理が苦手な学習障害の危険が高いこと一特に幼少の糖尿病発症³³⁾³⁴⁾ (B)と重症低血糖症の病歴がある^{35)~37)} (B)場合には特にそうであるということを示している。

研究は、また年少の糖尿病患者は学習障害を持っていることが多いこと、そのような問題は女子よりも男子によく見られるということを示している³⁸⁾³⁹⁾ (B)。

血糖管理の悪い子供たちでは、学業や学校での成績が悪い⁴⁰⁾ (C)。

新しく診断された子供たちの追跡調査では、診断後2年は、軽い神経精神的な欠陥はあることを示した—それは、情報処理速度の低下、概念理解力と新しい知識の獲得力の減退であった⁴¹⁾ (B)。視覚空間認知の機能の低下といった問題は、年少での糖尿病発症(4歳以下での発症)であることが予測因子であった。繰り返す重症低血糖症と高血糖症は、どちらも記憶力と学習能力の低下に関連があった⁴²⁾ (B)。

糖尿病の診断から6年後に行われた、神経精神的機能に関する研究では、糖尿病の子供たちが知能、注意、処理速度と長期記憶でコントロールの子供たちより劣っていることがわかった。幼児期の糖尿病発症(4歳前)の子供たちは、注意機能、処理速度と、処理実行能力が低い。さらに繰り返す重症低血糖があった場合には、全体に知的能力の低下がある⁴³⁾ (B)。

ある最近の糖尿病の生徒における学校生活に関する研究では、学校関係者や友人が糖尿病とその管理方法について少しでも訓練を受けていると血糖コントロールやQOLが良くなるということを示した⁴⁴⁾ (C)。

家族機能

様々な研究文献は、家族の要因が子供達の糖尿病管理に大切であるということを一貫して示している。多くの横断的なあるいは前方視的な研究結果は、以下のことを示した。家族の団結力、糖尿病の受け入れ、糖尿病管理責任、そして支持行動が高水準であれば、治療へのより良い適応や良い血糖コントロールと関係していること。家族内の対立や、責任の転嫁、治療法への葛藤は適応障害と悪い血糖コントロールと関係する^{30)45)~52)} (B, C)。DKAを繰り返す思春期患者の臨床研究において大多数の家族で、有意な家族機能障害が認められることが観察されている¹⁵⁾ (B)⁵³⁾⁵⁴⁾ (C)。研究はまた、ひとり親^{55)~57)} (B)、低所得、米国少数民族^{58)~61)} (B)といったような、社会地理的な要因もまた、悪い血糖コントロールの大きな危険因子であることを示している。

子供が1型糖尿病を発症したときには、多くの両親

が精神的な問題を抱えているということを知っておくことが重要である。母は、彼らの子供の診断時、精神的な適応障害をもつ危険がある。母のおよそ3分の1は、臨床的に明らかな鬱状態になる。しかし、大部分のこれらの適応の問題は、発症後の最初1年で解決される⁶²⁾ (C)。

父親の精神的な役割についての研究は少ない。ある調査では、子供が診断された6週間後の母の24%との父の22%が、心的外傷後ストレス障害の診断基準を満たすことを示している⁶³⁾ (C)。別の調査では、父の精神的な適応障害が、子供たちの診断5年後の悪い血糖コントロールの予測因子であることを示している⁶⁴⁾ (B)。

社会的な援助

両親と他の家族からの社会的な援助は、1型糖尿病で子供たちと若者にとってとても重要である。研究結果は、糖尿病治療に関する高水準の援助を提供できる家庭には、糖尿病治療を遵守できる若者がいることを示している⁵⁰⁾⁶⁵⁾ (C)。また、次のことも示されている。糖尿病特有の家族の援助のレベルは、子供達の年齢と逆相関する(年長児や思春期の若者は、糖尿病に関する家族からの援助が少ない)。思春期の患者は、家族から有効な援助を受け、友人達からもかなりの精神的な支えを受けるべきである⁵⁰⁾ (C)。若者達が、仲間の否定的な反応は自分達の自己管理が悪いからだと考えたと、適応困難、糖尿病からのストレスを感じやすく、血糖コントロール不良へとつながる⁶⁶⁾ (B)。

ストレスと対処

様々な調査は、生活上の強いストレスをもつ子供たちの血糖コントロールは悪い傾向があるということを示している⁴⁹⁾⁶⁷⁾⁶⁸⁾ (C)。糖尿病に関連したストレスは悪い血糖コントロールと関連している⁶⁶⁾ (B)。ストレスに対する処理方法に関する研究では、悪い血糖コントロールの若者は、無力である態度が身につけており⁶⁹⁾ (C)、ストレス⁷⁰⁾⁷¹⁾ (C)に対して回避行動や願望の考えを持ってしまう傾向がある。一方良い血糖コントロールの若者は高い自己有効性を持っており⁷²⁾ (C)、能動的に対処行動をとるということが示されている⁷¹⁾ (C)。不適当な対処行動は、治療を遵守できないということとも関連していた⁷³⁾ (C)。

健康信念モデル(The health belief model)が研究された。調査結果は以下のことを示した。糖尿病の重大さに関する信念、合併症に関する個人の脆弱性、治療遵守するための代償、そして治療効果に関する信念が、治療法遵守と血糖コントロールと関係していた^{74)~76)} (B, C)。病気信念モデルは個人的な糖尿病に関して、

精神的な適応と療法遵守に関係していることを示した。糖尿病のより大きな影響は不安の増題に関連があり、一方治療効果に関する信念はより良い食事の自己管理の予測因子であった⁷⁷⁾ (B, C)。糖尿病についての個人の典型的な信念は、個体変数(情緒的安定や誠実さ)と自己管理行動の関係を介していることも示された⁷⁸⁾ (B)。糖尿病と関連する健康リスクの研究は、他の若者が糖尿病から健康被害を受けているということは認めているながら、自分達の危険を過小評価することを示している⁷⁹⁾ (C)。

生活の質(QOL)

調査研究結果は、糖尿病の若者のQOLは健康な子供達に比べて低いということを示している⁸⁰⁾⁸¹⁾ (B)。特に両親が子供のQOLを点数づけると特にそうである^{81)~83)} (B)。

女の子、罹病期間の短い若者⁸⁴⁾ (C)、そして糖尿病に関連した家族間での対立⁸⁵⁾ (B)をもっているとQOLが低いという証拠がある。糖尿病は、不安定で、管理が難しく、ストレスの多いものであるという若者達の認識と、望ましくないQOLは関連しており、また強い鬱状態とも関連している⁸⁶⁾ (C)。もう一つの調査で明らかになったことは、低いQOLは、鬱状態と低い社会経済状態とで関連していた⁸⁷⁾ (C)。より良いQOLは、より良い血糖コントロールと関係しているという証拠があるが、血糖コントロールとQOLの関係は強くはなかった^{87)~91)} (B, C)。QOLは、インスリン・ポンプの使用で悪影響を受けない⁹¹⁾ (B)。一般的に若者が自分たちでQOLを点数づけると、健康な仲間達と大きな差がないと評価する傾向がある^{81)~83)85)91)93)} (B, C)。

心理・社会的、行動療法的介入

総説では、数多くの研究が小児思春期糖尿病の子供達に対して、心理・社会的あるいは行動療法的な介入が有効であることを示している^{1)~4)94)} (A)。しかし、もちろんこのような報告には方法論的な限界がある⁹⁵⁾⁹⁶⁾ (A)。このような介入方法のほとんどは、家族が治療になくはならない要因である。

これらの研究の結果は、目標設定、自己モニタリング、陽性強化、行動規定、支持的な両親とのコミュニケーション、そして糖尿病管理についての責任の共有といったような家族をベースとする行動手順が療法への適応や血糖コントロールを改善したということを示した⁹⁷⁾⁹⁸⁾ (A)。さらに、これらの介入は両親と思春期の患者との関係を改善し^{97)99)~101)} (A)、療法への適応をも改善した¹⁰¹⁾ (A)。糖尿病特有に変容した家族システムに対する行動療法に関しての最近の研究では、18か月¹⁰³⁾ (A)にわたって血糖コントロールを改善しただ

けでなく、家族の対立と療法に対する適応も改善したことを示した¹⁰²⁾ (A)。

発症時は、子供達にも家族にも危険な時期であり、介入すべき大事な期間である。いろいろな分野からの介入が報告されており、良い結果が示されている¹⁰⁴⁾¹⁰⁵⁾ (C)。

問題解決能力を促進し、病気の経過における両親の早期の援助を増加させるような子供たち家族への心理教育的介入は、長期の血糖コントロールを改善させる¹⁰⁶⁾ (A)。発症時の心理・社会的介入を行った他の研究では、血糖コントロールの改善なしに家族機能を改善した¹⁰⁷⁾¹⁰⁸⁾ (A)。両親が年長の子供たちや若者に十分な認知力や社会的な成熟の伴わない状態で、自己の世話、自己管理をさせることは、糖尿病管理のうえで問題をかかえることが多い¹⁰⁹⁾ (B)。従って行動療法的な糖尿病に関する家族の扱いで重要な点は、両親や家族が子供達の日々の管理に関わり、援助的であるが、でしゃばらないという方法を見つけることである。

家族に焦点を定めたチームワークに基づく介入は、家族内の対立を引き起こしたり、若者達の QOL に悪影響を与えることなく家族の関係を増やして、血糖コントロールの悪化を妨げるのを助けた¹¹⁰⁾ (A)。定期的な外来受診時のいわゆる「お世話大使」によって行われる精神教育的な介入は外来患者の受診回数を改善し、低血糖症の様な急性の副反応や救急外来の受診などを減少させた¹¹¹⁾ (A)。

もう一つのアプローチは、介入研究ではあまり対象とならなかった慢性的に血糖コントロールの悪い都市部の若者を対象とした。集中的な在宅での複合包括的治療を利用したアプローチの最初の研究は、十分な成果を上げる可能性を示唆した¹¹²⁾ (C)。最近のより大きな集団をもちいた研究では、このアプローチが血糖測定の回数を改善し、入院回数を減らし、血糖コントロールを改善して、医療費を削減することを示した¹¹³⁾¹¹⁴⁾ (A)。

ピアグループによる介入もまた評価された。そしてピアグループによる支援と問題解決は短期の血糖コントロールを改善した⁹⁶⁾⁹⁷⁾。グループ・コーピングスキルトレーニングは、インスリン強化療法を行っている若者達の血糖コントロールと QOL を改善した^{117)~119)} (A)。若者の小さなグループで加えられる、ストレスマネジメント、問題解決法、コーピングスキルトレーニングは糖尿病関連のストレスを減らし^{120)~121)} (A)、社会との関係を向上させ¹²²⁾ (A)、血糖測定回数を増やして、血糖コントロールを改善した¹²³⁾ (A)。

家族と一定の接触を維持することが非常に重要である。研究調査結果が示すように医療チームに受診するのが稀で不規則な子供達は、血糖コントロールの上で

重要な問題を抱えている¹²⁴⁾¹²⁵⁾ (B)。思春期早期は、糖尿病管理においてリスクの高い時期を代表しているということに気をつけておくことが重要であり、この時期は両親との関係が不適切に減少することが一因となって治療への適応が悪化しやすい¹²⁶⁾¹²⁷⁾ (B)。

動機面接法 (motivation interviewing) は、若者へのアプローチとして有用であり、初期の研究では血糖を改善した¹²⁸⁾¹²⁹⁾ (C)。最近の多施設無作為研究も、思春期の患者に対する動機面接法は長期の血糖コントロールと QOL を改善した¹³⁰⁾ (A)。

まとめとして、コントロールされた介入研究において、陽性強化 (positive reinforcement)、行動規定 (behavioral contracts)、コミュニケーションスキルトレーニング、糖尿病管理との折衝、問題解決スキルトレーニングなどを用いた家族を基盤とした介入方法は、治療に関する行動と血糖コントロールを改善しただけでなく、家族関係も改善した (A)。

コーピングスキルに焦点を置いた、糖尿病の若者のグループへの介入はまた、療法への適応と血糖コントロールに対しても良好な影響を与えた (A)。動機面接法を用いた思春期の患者に対する個別の介入は、長期の血糖コントロールを改善し、心理・社会的結果も良くした (A)。

勧 告

以下の提言は ISPAD の 2000 年ガイドライン⁷⁾ を基本としており、米国糖尿病協会¹³¹⁾ や、オーストラリア (APEG 臨床診療ガイドライン, www.nhmrc.gov.au/publication/pdf/cp102.pdf)、カナダ (www.diabetes.ca/cpg2003) と 英 国 (www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes) などが提示している最近のガイドラインや、提言と合致している。

多様な専門家で構成された糖尿病チームに、小児・思春期の心理・行動保健学に経験豊富なプロを含むことができるように様々な資源を利用できるようにしなければならない。

これらの精神衛生スペシャリストには、心理学者とソーシャル・ワーカーを含めなければならない。

1. 精神・心理の専門家が、日常診療において患者や家族にかかわり、精神状態をスクリーニングしたり、精査したりするだけでなく、精神状態の異常や行動問題を認定したり治療したりすることに関して糖尿病治療チームを援助できなければならない (A, E)。

2. 重い精神疾患のある患者や、向精神薬投与と必要な可能性のある患者についてはいつでも精神科医に相談できるような環境でなければならない (E)。

3. 精神、行動療法の専門家は、糖尿病とその診療についての訓練を受けるべきである (E)。

4. 多彩な専門家で構成された糖尿病診療チームは、患者とその家族と定期的、持続的に関わるように努めなければならない。外来受診が抜けたり不定期になった場合は、電話やメールなどで連絡を取るべきである (B, E)。

5. QOLに関わるあらゆる領域(身体的、知的、学問的、感情、社会的発達など)について、成長・発達に応じた評価をすることを日常の中で行わなければならない (B, E)。QOLは、より良い診療設備の中で調査されることで信憑性の高いものになる¹³²⁾ (A)。

5歳未満の重症低血糖の既往のある患者については学業成績について調べておくことは特に重要である (B)。このような子ども達は、すでに学習に問題のある子どもと同じように、精神教育上評価、神経精神的評価を行い、学習障害がないかを検討しておくべきである (B)。学校での特別の治療計画を立てたり、治療を手伝ってくれる学校関係者には訓練をしたり連絡を取るべきである (B, E)。

6. 糖尿病に関する知識、インスリン調整、問題解決能力、治療への適応、自己管理への自立性など、糖尿病治療に関して成長・発達相当の適応ができていないのか常に評価しなければならない。このことは、特に小児期後期、思春期前の子どもにとって重要である。この時期に多くの家族では、まだ自己管理をできるほど十分成熟していないのに、糖尿病治療の責任を子どもに移行させることがあるからである (B)。

7. 精神社会的適応障害、うつ状態、食行動異常や他の精神障害を認定することは精神心理専門家によって計画的に定期的に行われるべきである (B, E)。血糖コントロールがなかなか改善しない患者(HbA1cの高い場合や、DKAを繰り返す場合など)には特に重要である (B, E)。

8. 多彩な専門家で構成されたチームは、患者や家族に予防的な介入を行うことを考えるべきである。たとえば効果的な行動療法を用いて両親をトレーニングするなど、特に発症早期や思春期前が大切な時期である (A, E)。このような介入では、糖尿病療養、効果的問題解決法、自己管理、そして血糖コントロールに関する現実的な予想についての適確な家族の関与(チームとしての)援助が重要であるということを強調するべきである (A, E)。

9. 多彩な専門家で構成されたチームは、家族機能(葛藤、結束、適応能力、両親の精神病理)、糖尿病関連の機能(会話、両親の関わり、援助、役割、自己管理に関する責任)などを評価することを目指すべきである。特に、文化的、言語的、家庭内の問題、糖尿病への適応困難を認めるときは特に重要である (B, E)。

10. 血糖コントロールに影響を与えるような、葛藤、

コミュニケーション障害、行動、精神的問題を抱えている患者、家族に関して、実証に基づいた行動療法的、精神医学的介入ができるようにするべきである (A, B, E)。

11. 若い患者やその両親に先進の糖尿病治療について話したり、積極的なインスリン療法を勧めたりする場合に、動機づけを目的とした面接方法が有用である (A)。この方法は、患者と両親に目標を明確にし、治療を強化する上での葛藤を解消することの助けになるかもしれない¹³³⁾ (A)。

12. 糖尿病管理への両親の関わりや援助は成熟し、納得した形で持続するが、思春期の子供達には、自己管理の責任は増大していくことを受け入れるように励まさなければならない (A, E)。成人の糖尿病ケアへの移行は、実際の移行に先立ち、思春期の彼ら、両親、成人糖尿病治療チームと相談し慎重に計画しなければならない (E)(思春期のガイドライン参照)。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

1. DELAMATER AM. Psychological issues in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. In : Menon R, Sperling M, eds. Pediatric Diabetes. Kluwer Academic Publishers, Norwell, MA, 2003.
2. DELAMATER AM, JACOBSON AM, ANDERSON B et al. Psychosocial therapies in diabetes : report of the psychosocial therapies working group. Diabetes Care 2001 ; 24 : 1286—1292.
3. HAMPSON SE, SKINNER RC, HART J et al. Behavioral interventions for adolescents with type 1 diabetes : how effective are they? Diabetes Care 2000 ; 23 : 1416—1422.
4. WINKLEY K, LANDAU S, EISLER I, ISMAIL K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2006 ; 333 : 65—68.

5. Laron Z, ed. Psychological Aspects of Balance of Diabetes in Juveniles, Pediatric Adolescent Endocrinology. S. Karger, Basel, 1977 : 3 : 1—120.
6. Laron Z, Galatzer A., eds. Psychological Aspects of Diabetes in Children and Adolescents, Pediatric and Adolescent Endocrinology, S. Karger, Basel, 1982 : 10 : 1—247.
7. ISPAD. Consensus Guidelines for the Management of Type 1 Diabetes Mellitus in Children and Adolescents 2000 (available from <http://www.diabetesguidelines.com/health/dkw/pro/guidelines/ispad/ispad/asp>).
8. KOVACS M, FEINBERG TL, PAULAUSKAS S, FINKELSTEIN R, POLLOCK M, CROUSE-NOVAK M. Initial coping responses and psychosocial characteristics of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1985 : 106 : 827—834.
9. GREY M, CAMERON M, LIPMAN T, THURBER F. Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995 : 18 : 1330—1336.
10. JACOBSON AM, HAUSER ST, LAVORI P et al. Family environment and glycemic control : a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1994 : 56 : 401—409.
11. KOVACS M, HO V, POLLOCK MH. Criterion and predictive validity of the diagnosis of adjustment disorder : a prospective study of youths with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 1995 : 152 : 523—528.
12. BLANZ B, RENSCH-RIEMANN B, FRITZ-SIGMUND D, SCHMIDT M. IDDM is a risk factor for adolescent psychiatric disorders. *Diabetes Care* 1993 : 16 : 1579—1587.
13. KOVACS M, GOLDSTON D, OBROSKY D, BONAR L. Psychiatric disorders in youths with IDDM : rates and risk factors. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 36—44.
14. NORTHAM EA, MATTHEWS LK, ANDERSON PJ, CAMERON FJ, WERTHER GA. Psychiatric morbidity and health outcome in type 1 diabetes—perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2004 : 22 : 152—157.
15. LISS D, WALLER D, KENNARD B, MCINTIRE D, CAPRA P, STEPHENS J. Psychiatric illness and family support in children and adolescents with diabetic ketoacidosis : a controlled study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998 : 37 : 536—544.
16. LA GRECA AM, SWALES T, KLEMP S, MADIGAN S, SKYLER J. Adolescents with diabetes : gender differences in psychosocial functioning and glycemic control. *Child Health Care* 1995 : 24 : 61—78.
17. HOOD K, HUESTIS S, MAHER A, BUTLER D, VOLKENING L, LAFFEL L. Depressive symptoms in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 1389—1391.
18. STEWART S, RAO U, EMSLIE G, KLEIN D, WHITE P. Depressive symptoms predict hospitalization for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 : 115 : 1315—1319.
19. LAWRENCE J, STANDIFORD D, LOOTS B et al. for the SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes : the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2006 : 117 : 1348—1358.
20. NAAR-KING S, IDALKSKI A, ELLIS D et al. Gender differences in adherence and metabolic control in urban youth with poorly controlled type 1 diabetes : the mediating role of mental health symptoms. *J Pediatr Psychol* 2006 : 31 : 793—802.
21. HOLMES C, CHEN R, STREISAND R et al. Predictors of youth diabetes care behaviors and metabolic control : a structural equation modeling approach. *J Pediatr Psychol* 2006 : 31 : 770—784.
22. HELGESON VS, SNYDER PR, ESCOBAR O, SIMINERIO L, BECKER D. Comparison of adolescents with and without diabetes on indices of psychosocial functioning for three year. *J Pediatr Psychol* 2007 : 32 : 794—806.
23. DANEMAN D, OLMSTED M, RYDALL A, MAHARAJ S, RODIN G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes : prevalence, problems and prevention. *Horm Res* 1998 : 50 (Suppl. 1) : 79—86.
24. JONES JM, LAWSON ML, DANEMAN D, OLMSTED MP, RODIN G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes : cross sectional study. *Br Med J* 2000 : 320 : 1563—1566.
25. NEUMARK-SZTAINER D, PATTERSON J, MELLIN A et al. Weight control practices and disordered eating behaviors among adolescent females and males with type 1 diabetes : associations with sociodemographics, weight concerns, familial factors, and metabolic outcomes. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 1289—1296.
26. RYDALL AC, RODIN GM, OLMSTED MP, DEVENYI RG, DANEMAN D. Disordered eating behavior and microvascular complications in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1997 : 336 : 1849—1854.
27. BRYDEN KS, NEIL A, MAYOU RA, PEVELER RC, FAIRBURN CG, DUNGER DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse : a longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1956—1960.
28. MELTZER LJ, JOHNSON SB, PRINE JM, BANKS RA, DESROSIERS PM, SILVERSTEIN JH. Disordered eating, body mass, and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 678—682.
29. COLTON P, OLMSTED M, DANEMAN D, RYDALL A, RODIN G. Disturbed eating behavior and eating disorders in preteen and early teenage girls with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1654—1659.
30. ANDERSON BJ, MILLER JP, AUSLANDER WF, SANTIAGO JV. Family characteristics of diabetic adolescents : relationship to metabolic control. *Diabetes Care* 1981 : 4 : 586—594.
31. BRYDEN KS, PEVELER RC, STEIN A, NEIL A, MAYOU RA, DUNGER DB. Clinical and psycho-

- logical course of diabetes from adolescence to young adulthood : a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 1536—1540.
32. WYSOCKI T, HOUGH BS, WARD KM, GREEN LB. Diabetes mellitus in the transition to adulthood : adjustment, self-care, and health status. *J Dev Behav Pediatr* 1992 : 13 : 194—201.
 33. HOLMES C, RICHMAN L. Cognitive profiles of children with insulin-dependent diabetes. *J Dev Behav Pediatr* 1985 : 6 : 323—326.
 34. RYAN C, VEGA A, LONGSTREET C, DRASH A. Neuropsychological changes in adolescents with insulindependent diabetes. *J Consult Clin Psychol* 1984 : 52 : 335—342.
 35. RYAN C, VEGA A, DRASH A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985 : 75 : 921—927.
 36. ROVET J, ALVAREZ M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 803—810.
 37. ROVET J, EHRLICH R, HOPPE M. Specific intellectual deficits associated with the early onset of insulindependent diabetes mellitus in children. *Child Dev* 1988 : 59 : 226—234.
 38. HOLMES C, DUNLAP W, CHEN R, CORNWELL J. Gender differences in the learning status of diabetic children. *J Consult Clin Psychol* 1992 : 60 : 698—704.
 39. SCHOENLE EJ, SCHOENLE D, MOLINARI L, LARGO RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes : association with HbA1c, age of diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002 : 45 : 108—114.
 40. MCCARTHYAM, KINDGREN S, MENGELING M, TSALIKIAN E, ENGVALL J. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *DiabetesCare* 2003 : 26 : 112—117.
 41. NORTHAM E, ANDERSON P, WERTHER G, WARNE G, ADLER R, ANDREWES D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 379—384.
 42. NORTHAM E, ANDERSON P, WERTHER G, WARNE G, ADLER R, ANDREWES D. Predictors of change in the neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1438—1444.
 43. NORTHAM EA, ANDERSON PJ, JACOBS R, HUGHES M, WARNE GL, WERTHER GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 1541—1546.
 44. WAGNER J, HEAPY A, JAMES A, ABBOTT G. Glycemic control, quality of life, and school experiences among students with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006 : 31 : 764—769.
 45. ANDERSON BJ, AUSLANDER WF, JUNG KC, MILLER JP, SANTIAGO JV. Assessing family sharing of diabetes responsibility. *J Pediatr Psychol* 1990 : 15 : 477—492. Guidelines for psychological care *Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 340—348 345
 46. ANDERSON BJ, HO J, BRACKETT J, FINKELSTEIN D, LAFFEL L. Parental involvement in diabetes management tasks : relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997 : 130 : 257—265.
 47. BOBROW ES, AVRUSKIN TW, SILLER J. Mother-daughter interaction and adherence to diabetes regimens. *Diabetes Care* 1985 : 8 : 146—151.
 48. DAVIS CL, DELAMATER AM, SHAW KH et al. Parenting styles, regimen adherence, and glycemic control in 4- to 10-year-old children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001 : 26 : 123—129.
 49. HANSON CL, HENGGELER SW, BURGHEN GA. Model of associations between psychosocial variables and health-outcome measures of adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1987 : 10 : 752—758.
 50. LA GRECA AM, AUSLANDER WF, GRECO P, SPETTER D, FISHER EB, SANTIAGO JV. I get by with a little help from my family and friends : adolescents' support for diabetes care. *J Pediatr Psychol* 1995 : 20 : 449—476.
 51. MILLER-JOHNSON S, EMERY R, MARVIN R, CLARKE W, LOVINGER R, MARTIN M. Parent-child relationships and the management of insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1994 : 62 : 603—610.
 52. WYSOCKI T. Associations among teen-parent relationships, metabolic control, and adjustment to diabetes in adolescents. *J Pediatr Psychol* 1993 : 18 : 441—452.
 53. ORR D, GOLDEN MP, MYERS G, MARRERO DG. Characteristics of adolescents with poorly controlled diabetes referred to a tertiary care center. *Diabetes Care* 1983 : 6 : 170—175.
 54. WHITE K, KOLMAN M, WEXLER P, POLIN G, WINTER RJ. Unstable diabetes and unstable families : a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 1984 : 73 : 749—755.
 55. FORSANDER GA, SUNDELIN J, PERSSON B. Influence of the initial management regimen and family social situation on glycemic control and medical care in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2000 : 89 : 1462—1468.
 56. OVERSTREET S, GOINS J, CHEN RS et al. Family environment and the interrelation of family structure, child behavior, and metabolic control for children with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1995 : 20 : 435—447.
 57. THOMPSON SJ, AUSLANDER WF, WHITE NH. Comparison of single-mother and two-parent families on metabolic control of children with diabetes. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 234—238.
 58. AUSLANDER WF, THOMPSON S, DREITZER D, WHITE NH, SANTIAGO JV. Disparity in glycemic control and adherence between African-American and Caucasian youths with diabetes : family and community contexts. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 1569—1575.
 59. DELAMATER AM, ALBRECHT DR, POSTEL-LON DC, GUTAI JP. Racial differences in metabolic control of children and adolescents with

- type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991 : 14 : 20—25.
60. DELAMATER AM, SHAW K, APPLGATE B et al. Risk for metabolic control problems in minority youth with diabetes. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 700—705.
 61. GALLEGOS-MACIAS A, MACIAS S, KAUFMAN E, SKIPPER B, KALISHMAN N. Relationship between glycemic control, ethnicity and socioeconomic status in Hispanic and white non-Hispanic youths with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2003 : 4 : 19—23.
 62. KOVACS M, FINKELSTEIN R, FEINBERG TL, CROUSENOVAK M, PAULAUSKAS S, POLLOCK M. Initial psychologic responses of parents to the diagnosis of insulin dependent diabetes mellitus in their children. *Diabetes Care* 1985 : 8 : 568—575.
 63. LANDOLT MA, RIBI K, LAIMBACHER J, VOLLRATH M, GNEHM HE, SENNHAUSER FH. Posttraumatic stress disorder in parents of children with newly diagnosed type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2002 : 27 : 647—652.
 64. FORSANDER GA, PERSSON B, SUNDELIN J, BERGLUND E, SNELLMAN K, HELLSTROM R. Metabolic control in children with insulin-dependent diabetes mellitus 5 y after diagnosis : early detection of patients at risk for poor metabolic control. *Acta Paediatr* 1998 : 87 : 857—864.
 65. LA GRECA AM, BEARMAN KJ. The diabetes social support questionnaire-family version : evaluating adolescents' diabetes-specific support from family members. *J Pediatr Psychol* 2002 : 27 : 665—676.
 66. HAINS A, BERLIN KS, DAVIES WH, SMOTHERS MK, SATO AF, ALEMZADEH R. Attributions of adolescents with type 1 diabetes related to performing diabetes care around friends and peers : the moderating role of friend support. *J Pediatr Psychol* 2007 : 32 : 561—570.
 67. HANSON SL, PICHERT JW. Perceived stress and diabetes control in adolescents. *Health Psychol* 1986 : 5 : 439—452.
 68. WORRALL-DAVIES A, HOLLAND P, BERG I, GOODYER I. The effect of adverse life events on glycemic control in children with insulin dependent diabetes mellitus. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1999 : 8 : 1—6.
 69. KUTTNER MJ, DELAMATER AM, SANTIAGO JV. Learned helplessness in diabetic youths. *J Pediatr Psychol* 1990 : 15 : 581—594.
 70. DELAMATER AM, KURTZ SM, BUBB J, WHITE NH, SANTIAGO JV. Stress and coping in relation to metabolic control of adolescents with type I diabetes. *J Dev Behav Pediatr* 1987 : 8 : 136—140.
 71. GRAUE M, WENTZEL-LARSEN T, BRU E, HANESTAD B, SOVIR O. The coping styles of adolescents with type 1 diabetes are associated with degree of metabolic control. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1313—1317.
 72. GROSSMAN HY, BRINK S, HAUSER ST. Self-efficacy in adolescent girls and boys with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987 : 10 : 324—329.
 73. HANSON CL, CIGRANT JA, HARRIS M, CARLE DL, RELYEA G, BURGHEEN GA. Coping styles in youths with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1989 : 57 : 644—651.
 74. BOND GG, AIKEN LS, SOMERVILLE SC. The health belief model and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Health Psychol* 1992 : 11 : 190—198.
 75. BROWNLEE-DUFFECK M, PETERSON L, SIMONDS JF, GOLDSTEIN D, KILO C, HOETTE S. The role of health beliefs in the regimen adherence and metabolic control of adolescents and adults with diabetes mellitus. *J Consult Clin Psychol* 1987 : 55 : 139—144.
 76. PALARDY N, GREENING L, OTT J, HOLDERBY A, ATCHISON J. Adolescents' health attitudes and adherence to treatment for insulin-dependent diabetes mellitus. *Dev Behav Pediatr* 1998 : 19 : 31—37.
 77. SKINNER TC, HAMPSON SE. Personal models of diabetes in relation to self-care, well-being, and glycemic control : a prospective study in adolescence. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 828—833.
 78. SKINNER TC, HAMPSON SE, FIFE-SCHAW C. Personality, personal model beliefs, and self-care in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Health Psychol* 2002 : 21 : 61—70.
 79. PATINO AM, SANCHEZ J, EIDSON M, DELAMATER AM. Health beliefs and regimen adherence in minority adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2005 : 30 : 503—512.
 80. VARNI J, BURWINKLE T, JACOBS J, GOTSCHALK M, KAUFMAN F, JONES K. The PedsQL in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 631—637.
 81. UPTON P, EISER C, CHEUNG I et al. Measurement properties of the UK-English version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes* 2005 : 3 : 22.
 82. HESKETH KD, WAKE MA, CAMERON FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes : a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 415—420.
 83. WAKE M, HESKETH K, CAMERON F. The child health questionnaire in children with diabetes : cross-sectional survey of parent and adolescent-reported functional health status. *Diabet Med* 2000 : 17 : 700—707.
 84. INGERSOLL GM, MARRERO DG. A modified quality-of-life measure for youths : psychometric properties. *Diabetes Educ* 1991 : 17 : 114—120.
 85. LAFFEL L, CONNELL A, VANGSNES L, GOEBEL-FABBRI A, MANSFIELD A, ANDERSON BJ. General quality of life in youth with type 1 diabetes : relationship to patient management and diabetes-specific family conflict. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 3067—3073.
 86. GREY M, BOLAND EA, YU C, SULLIVAN-BOLYAI S, TAMBORLANE WV. Personal and family factors associated with quality of life in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1998 :

- 21 : 909—914.
87. HASSAN K, LOAR R, ANDERSON BJ, HEP-TULLA R. The role of socioeconomic status, depression, quality of life, and glycemic control in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2006 : 149 : 526—531.
88. GUTTMANN-BAUMAN I, FLAHERTY BP, STRUGGER M, MCEVOY RC. Metabolic control and quality-of-life self-assessment in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 915—918.
89. HOEY H, AANSTOOT H, CHIARELLI F et al., for the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 1923—1928.
90. HESKETH K, WAKE M, CAMERON FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 415—420.
91. WAGNER VM, MULLER-GODEFFROY E, VON SENGBUSCH S, HAGER S, THYEN U. Age, metabolic control and type of insulin regime influences health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 2005 : 164 : 491—496.
92. VALENZUELA J, PATINO AM, MCCULLOUGH J et al. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2006 : 31 : 650—660.
93. DE WIT M, DELEMARRE-VAN DER WAAL HA, GEMKE RJB, SNOEK FJ. Monitoring Health Related Quality of Life (HRQoL) in adolescents. Baseline data from a randomised controlled cross-over multi-centre study (RCT : ISRCTN65138334). *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 18—57.
94. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus : a systematic review. *Health Technol Assess* 2001 : 5 : 1—79.
95. NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes—are they effective? *Diabet Med* 2005 : 23 : 113—121.
96. MURPHY H, RAYMAN G, SKINNER TC. Psycho-educational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006 : 23 : 935—943.
97. ANDERSON BJ, BRACKETT J, HO J, LAFFEL L. An officebased intervention to maintain parent-adolescent teamwork in diabetes management : impact on parent involvement, family conflict, and subsequent glycemic control. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 713—721.
98. SATIN W, LA GRECA A, ZIGO M, SKYLER J. Diabetes in adolescence : effects of multifamily group intervention and parent simulation of diabetes. *J Pediatr Psychol* 1989 : 14 : 259—276.
99. WYSOCKI T, MILLER K, GRECO P et al. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes : effects on directly observed family interactions. *Behav Ther* 1999 : 30 : 507—525.
100. WYSOCKI T, HARRIS MA, GRECO P et al. Randomized, controlled trial of behavior therapy for families of adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Psychol* 2000 : 25 : 23—33.
101. WYSOCKI T, GRECO P, HARRIS MA, BUBB J, WHITE NH. Behavior therapy for families of adolescents with diabetes : maintenance of treatment effects. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 441—446.
102. WYSOCKI T, HARRIS M, BUCKLOH L et al. Effects of behavioral family systems therapy for diabetes on adolescents' family relationships, treatment adherence, and metabolic control. *J Pediatr Psychol* 2006 : 31 : 928—938.
103. WYSOCKI T, HARRIS M, BUCKLOH L et al. Randomized trial of behavioral family systems therapy for diabetes : maintenance of effects on diabetes outcomes in adolescents. *Diabetes Care* 2007 : 30 : 555—560.
104. LARON Z, GALATZER A, AMIR S, GIL R, KARP M, MIMOUNI M. A multidisciplinary comprehensive ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979 : 2 : 342—348.
105. GALATZER A, AMIR S, GIL R, KARP M, LARON Z. Crisis intervention program in newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1982 : 5 : 414—419.
106. DELAMATER AM, BUBB J, DAVIS S et al. Randomized, prospective study of self-management training with newly diagnosed diabetic children. *Diabetes Care* 1990 : 13 : 492—498.
107. SUNDELIN J, FORSANDER GA, MATTSON SE. Family-oriented support at the onset of diabetes mellitus : a comparison of two group conditions during 2 years following diagnosis. *Acta Paediatr* 1996 : 85 : 49—55.
108. SULLIVAN-BOLYAI S, GREY M, DEATRICK J et al. Helping other mothers effectively work at raising young children with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2004 : 30 : 476—484.
109. WYSOCKI T, TAYLOR A, HOUGH B, LINSCHIED T, YEATES K, NAGLIERI J. Deviation from developmentally appropriate self-care autonomy : association with diabetes outcomes. *Diabetes Care* 1996 : 19 : 119—125.
110. LAFFEL L, VANGSNESS L, CONNELL A, GOEBEL-FABBRI A, BUTLER D, ANDERSON BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003 : 142 : 409—416.
111. SVOREN B, BUTLER D, LEVINE B, ANDERSON BJ, LAFFEL L. Reducing acute adverse outcomes in youths with type 1 diabetes : a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2003 : 112 : 914—922.
112. HARRIS MA, MERTLICH D. Piloting home-based behavioral family systems therapy for adolescents with poorly controlled diabetes. *Child Health Care* 2003 : 32 : 65—79.
113. ELLIS D, FREYM, NAAR-KINGS, TEMPLIN T, CUNNINGHAM P, CAKAN N. Use of multisystemic therapy to improve regimen adherence

- among adolescents with type 1 diabetes in chronic poor metabolic control. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1604—1610.
114. ELLIS D, NAAR-KING S, FREY M, TEMPLIN T, ROWLAND M, CAKAN N. Multisystemic treatment of poorly controlled type 1 diabetes : effects on medical resource utilization. *J Pediatr Psychol* 2005 ; 30 : 656—666.
115. ANDERSON BJ, WOLF RM, BURKHART MT, CORNELL RG, BACON GE. Effects of peer-group intervention on metabolic control of adolescents with IDDM : randomized outpatient study. *Diabetes Care* 1989 ; 12 : 179—183.
116. KAPLAN RM, CHADWICK MW, SCHIMMEL LE. Social learning intervention to promote metabolic control in type I diabetes mellitus : pilot experimental results. *Diabetes Care* 1985 ; 8 : 152—155.
117. BOLAND EA, GREY M, OESTERLE AI, FREDRICKSON L, TAMBORLANE WV. Continuous subcutaneous insulin infusion : a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1779—1784.
118. GREY M, BOLAND EA, DAVIDSON M, YU C, SULLIVANBOLYAI S, TAMBORLANE WV. Short-term effects of coping skills training as adjunct to intensive therapy in adolescents. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 902—908.
119. GREY M, BOLAND E, DAVIDSON M, YU C, TAMBORLANE WV. Coping skills training for youth on intensive therapy has long-lasting effects on metabolic control and quality of life. *J Pediatr* 2000 ; 137 : 107—113.
120. BOARDWAY RH, DELAMATER AM, TOMAKOWSKY J, GUTAI JP. Stress management training for adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1993 ; 18 : 29—45.
121. HAINS AA, DAVIES WH, PARTON E, TOTKA J, AMOROSOCAMARATA J. A stress management intervention for adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 2000 ; 26 : 417—424.
122. MENDEZ F, BELENDEZ M. Effects of a behavioral intervention on treatment adherence and stress management in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1370—1375.
123. COOK S, HEROLD K, EDIDIN DV, BRIARS R. Increasing problem solving in adolescents with type 1 diabetes : the choices diabetes program. *Diabetes Educ* 2002 ; 28 : 115—124.
124. JACOBSON AM, HAUSER ST, WILLET J, WOLFSDOR J, HERMAN L. Consequences of irregular versus continuous medical follow-up in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997 ; 131 : 727—733.
125. KAUFMAN FR, HALVORSON M, CARPENTER S. Association between diabetes control and visits to a multidisciplinary pediatric diabetes clinic. *Pediatrics* 1999 ; 103 : 948—951.
126. JACOBSON AM, HAUSER ST, LAVORI P et al. Adherence among children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus over a four-year longitudinal follow-up : I. The influence of patient coping and adjustment. *J Pediatr Psychol* 1990 ; 15 : 511—526.
127. JOHNSON SB, KELLY M, HENRETTA JC, CUNNINGHAM WR, TOMER A, SILVERSTEIN JH. A longitudinal analysis of adherence and health status in childhood diabetes. *J Pediatr Psychol* 1992 ; 17 : 537—553.
128. VINER R, CHRISTIE D, TAYLOR V, HEY S. Motivational/solution-focused intervention improves HbA1c in adolescents with type 1 diabetes : a pilot study. *Diabet Med* 2003 ; 20 : 739—742.
129. CHANNON S, SMITH VJ, GREGORY JW. A pilot study of motivational interviewing in adolescents with diabetes. *Arch Dis Child* 2003 ; 88 : 680—683.
130. CHANNON SJ, HUWS-THOMAS MV, ROLLNICK S et al. A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1390—1395.
131. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes : a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 186—212.
132. DE WIT M, DELEMARRE-VAN DER WAAL HA, POUWER F, GEMKE RBJ, SNOEK FJ. Monitoring health-related quality-of-life in adolescents with diabetes : a review of measures. *Arch Dis Child* 2007 ; 92 : 434—439.
133. WYSOCKI T, HARRIS M, WILKINSON K, SADLER M, MAURAS N, WHITE NH. Self-management competence as a predictor of outcomes of intensive therapy or usual care in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2043—2047.
-

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療ガイドライン 2006~2008

第17章 細小血管症と大血管症

Pediatric Diabetes 2007, 8 : 163—170.

著者 : Kim Donaghue, The Children's Hospital at Westmead, University of Sydney, Australia

Francesco Chiarelli and D Trotta, Department of Pediatrics, University of Chieti, Chieti, Italy,

Jemyer Allgrove, Department of Pediatric endocrinology and Diabetes, Royal London Hospital, London, UK,

Knut Dahl-Jørgensen, Department of Pediatrics, Ullevål University Hospital and Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

編集 : Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift

翻訳担当 : 大澤真里, 内潟安子 東京女子医科大学糖尿病センター

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 : 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 : 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 : 埼玉医科大学小児科

糖尿病の長期血管合併症として、網膜症、腎症、神経障害、そして大血管症がある。以下のことが結果として起こってくる。

- ・糖尿病網膜症による視力障害および失明
- ・糖尿病腎症による腎不全および高血圧
- ・糖尿病神経障害による痛み、感覚異常、筋力低下、自律神経障害
- ・大血管症による心疾患、末梢血管障害、脳卒中

小児期や青年期は、臨床的に明らかな糖尿病に関連した血管合併症が発症することは稀である。しかしながら、血管の早期の機能的・構造的異常は糖尿病発症後2~3年で現れる。

専門外来のある多くの地域からの報告によると、合併症の発生率が低下してきている^{1)~3)}。これは、糖尿病の管理が大きく変わり、推定されていた危険因子が同定され、定期的な合併症のチェックを行うようになった地域に起こったことである。これが世界中で起こっているというエビデンスは得られていない。最善の健康管理が行われない地域では、合併症のより高いリスクがいまなお残っている。

強化療法という介入試験

The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) は北アメリカで1983年から1993年に行われた多施設・無作為臨床研究で、1,441名の1型糖尿病患者が対象となった⁴⁾。開始時、思春期青年期糖尿病(13~17歳)が195人参加しているが、小児は含まれていない⁵⁾。DCCT終了後(青年期群で平均7.4年)、つまり2群(強化療法群と従来療法群)の無作為化臨床研究の終了後は、the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) という臨床研究のもとにDCCT対象患者が経過観察された⁶⁾。DCCT時代の両群間は4年経過後にはHbA1cの有意味な差はみられなかった。

DCCTは、強化療法とよりよい血糖コントロールが従来療法群に比べ、細小血管症のリスクを大きく減らすという明確なエビデンスを示した⁵⁾ (A)。

EDICでは、このよい効果が、DCCTという無作為化臨床試験終了後も続くことを証明した。すなわち、DCCT時代の改善された血糖コントロールは記憶され、効果を現すということである。加えて、強化療法は大血管症も減らすという効能も示した⁷⁾ (A)。

青年期群だけのコホートでは、強化療法群は従来療法群に比べて、合併症のリスクと進行を、網膜症を53%、臨床的神経障害を60%、微量アルブミン尿を54%、減少させた。強化療法群のHbA1cは8.1%、従来療法群は9.8%であった。強化療法のリスクと進行の抑制という利点は、EDICの青年期群だけのコホート調査でも持続した。強化療法を行っていた群は、従来療法を行っていた群とくらべて、網膜症を74%、微量アルブミン尿を48%、アルブミン尿を85%、リスクと進行を減少させた⁶⁾。

従来療法群に比べ強化療法群では、すべての年齢において臨床的な神経障害のリスクを60%減少させた。

平均17年のフォローアップにおいて、心血管イベントは、コントロール群に比べ強化療法群において50%の減少がみられた⁷⁾。

また、DCCTでは、血糖を改善すると糖尿病網膜症が当初悪化することが確認された。しかしながら、1.5~3年後には、強化療法群がより良い結果をもたらすことが明らかとなった^{8)~10)}。DCCTでは強化療法群の長期における利点の方が、早期網膜症悪化のリスクを大きく上回った。長期間血糖コントロール不良の患

者や、特に強化療法開始時に中等症非増殖網膜症以上の網膜症を有する患者においては、強化療法開始前、および開始後6~12か月間は3か月ごとの眼科検査が推奨される (E)。

その他の合併症進展危険因子

糖尿病罹病期間が長くなること、高齢になること、そして思春期が、血糖値以外の合併症の危険因子である¹¹⁾。特に第二次的徴発育前に発症の場合、思春期前の糖尿病罹病期間は影響が少ないといわれる¹²⁾ (B)。しかし、同じ糖尿病罹病期間であれば、暦年齢と思春期が、網膜症と尿中微量アルブミン排泄率 (AER) 増加の危険因子となりうる¹³⁾ (B)。

喫煙は、持続性微量アルブミン尿やマクロアルブミン尿への進展と相関する⁴⁾¹⁴⁾。しかし、網膜症に関しては、喫煙の影響はあまり明らかでない。1型糖尿病では、喫煙は心血管病変の罹患率と死亡率に影響するといわれる¹⁵⁾ (B)。

高血圧は非糖尿病患者に比べ、糖尿病患者に対して心血管病変により大きな影響を及ぼす¹⁶⁾。血圧をコントロールする (成人で<140/80mmHg) と、糖尿病患者の心血管病変の罹患率・死亡率を減らす効果をもたらす¹⁷⁾ (A)。

高脂血症は、DCCT/EDICにおいて、微量アルブミン尿と網膜症の進展に相関していた¹⁸⁾¹⁹⁾。ここでいう高脂血症には、高総コレステロール血症、高LDL血症、高TG血症とともに、男性におけるLDL粒子の増大症や高アポ蛋白B血症も含む (B)。

合併症の家族歴も、腎症²⁰⁾と網膜症²¹⁾のリスクを高める (B)。

BMI高値は、網膜症²²⁾、腎症²³⁾、微量アルブミン尿²⁴⁾、CVD²⁵⁾の危険因子となる²⁵⁾ (B)。

ライフスタイルでは、糖尿病を有するデスクワークの人が、活動的な人に比べ高い死亡率を有していた²⁶⁾ (B)。

糖尿病網膜症

成人の糖尿病患者に比べて青年期糖尿病患者は、視力を脅かすような網膜症へ進展するリスクが高い²⁷⁾²⁸⁾。特に血糖コントロール不良例では、その進行は早い²⁹⁾。したがって、青年期においては、糖尿病網膜症の早期の徴候をスクリーニングすること、危険因子を緩和することに最大限の努力をはらわなければならない。網膜症が改善することも有り得る²⁷⁾²⁸⁾³⁰⁾。

網膜症の進展・進行

単純網膜症とは、糖尿病網膜症に特徴的な、毛細血管瘤；前網膜 中網膜出血；微少梗塞，蛋白漏出，脂

質漏出を含む軟性白斑，硬性白斑；網膜内 微少血管異常および拡張；血管の狭窄とねじれというものである。これらは、視力低下にはつながらず、つまり必ずしも増殖網膜症に移行しない。

前増殖網膜症は、血管の閉塞，進行した網膜内細小血管異常，軟性白斑の原因となる視神経繊維の梗塞に特徴づけられる。

増殖網膜症は、網膜内かつ/または硝子体後面の新生血管に特徴付けられる。血管は、硝子体網膜間に破綻もしくは出血し、視力を脅かす。血管が結合織に包まれると、癒着をおこし、それが出血や網膜はく離の原因となりうる。視力低下へのハイリスクの特徴は、新生血管をおこす場所とその広がり具合、硝子体または前網膜出血の徴候があるかどうかである³¹⁾。

黄斑症は、血管抵抗の低下，毛細血管瘤形成が特徴であり、それらは浸出液や網膜中心部の浮腫につながる。

網膜症の評価

最も感度のよい網膜症の検査法は、立体眼底撮影と蛍光血管造影検査である。立体眼底撮影 (眼底7方向合成) は、直像鏡に比べ、単純網膜症と増殖網膜症に関して、さらにより感度で検出できる²⁸⁾³²⁾³³⁾ (A)。蛍光眼底撮影は、血管の構造的異常と同様に、機能的異常 (血管透過性) を明らかにしてくれる。一方、眼底写真で読みとることのできるのは、構造的異常のみである。

その他の糖尿病網膜症の診断の技術として、間接法、単色の一方向眼底写真がある。成人の糖尿病患者において、散瞳して眼底検査するほうが非散瞳眼底写真に比べ、技術的に失敗しにくい。しかし、その一方、非散瞳眼底写真と比べて、網膜症を調べる感度や特異度はかならずしも良いわけではなく、再検査になることも多い³⁴⁾。

HbA1c 8.7% で罹病期間6年経過した11歳未満の小児8% および前思春期小児の12% に、立体眼底撮影 (眼底7方向合成) により早期の網膜症を検出できた。(一か所の毛細血管瘤もしくは出血)。11歳以上の青年期群では25%、思春期群では29% に、網膜症が検出された¹³⁾ (B)。小児・思春期において、罹病期間が2年経過していたら暦年齢の11歳から、罹病期間が5年経過していたら暦年齢9歳から、眼底検査スクリーニングが最も効率的に網膜症の進展を検出する (E)。

網膜症に対するレーザー治療

一度視力障害を来すような網膜症が発見されたら、治療の選択肢は限られる。一般的に“レーザー治療”として知られる汎網膜光凝固療法は、黄斑以外の場所にたいしては網膜の中心および末梢に、いくつもの不連続な外網膜焼却を行うものである。“レーザー治

療”は、増殖網膜症の患者の視力低下への進行を50%以上減少させることが証明されている³¹⁾³⁵⁾(A)。しかし、軽症もしくは中等症の非増殖性網膜症は、かならずしも光凝固療法の適応範疇ではない³⁶⁾。なぜなら、夜間と周辺の視力低下、色覚認知の微小な変化が治療の副作用としておこってくることがあるからである。レーザー治療の合併症としては、硝子体、脈絡膜の出血もしくは場所を間違えて焼いたことによる視力の後遺症である。

糖尿病腎症

糖尿病腎症は、500mg/24h以上の持続する蛋白尿もしくは、300mg/24h以上のアルブミン尿で定義され、通常高血圧とGFRの低下を伴う³⁷⁾。末期腎不全は何年も経過したあとに起こり、透析や移植を必要とする。1型糖尿病の若年成人において、糖尿病腎症は病的状態あるいは死亡の主な原因となりうる³⁸⁾³⁹⁾。

早期腎症の評価

微量アルブミン尿が最初の臨床的徴候である。これは以下の様に定義されている³⁷⁾。

- ・AER 20~200 μ g/minもしくは24時間蓄尿でAER 30~300mg/24h。
- ・(早朝尿で)アルブミン濃度(AC)30~300mg/L。
- ・アルブミン/クレアチニン比(ACR)が、男性で2.5~25mg/mmolもしくは30~300mg/g(随時尿)、女性で3.5~25mg/mmol(クレアチニン排泄が低いため)。

そのほかの定義は長期的研究で使用されている。

微量アルブミン尿の診断は、3~6か月で、2回もしくは3回異常が出たときにおこなう。

持続性微量アルブミン尿は、末期腎不全への進行を予測させる^{30)31)40)~42)}。そして大血管障害のリスクと相関する⁴³⁾⁴⁴⁾(B)。

微量アルブミン尿のレベル内のAERの増加は、患者が腎障害進行の危険にあることを示唆する²⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾(B)。24時間血圧モニターで夜間ノンディッパーは、微量アルブミン尿に移行する糖尿病腎症の早期のマーカーである⁴⁷⁾。微量アルブミン尿の範疇なら改善することもある⁴⁸⁾。特に思春期の時期にそのような事象がおこることがいわれている²⁴⁾⁴⁹⁾。微量アルブミン尿への進展のちに、腎臓の肥大がおこってくる⁵⁰⁾(B)。

微量アルブミンが偽高値になることもあるので、注意が必要である。たとえば、運動は非糖尿病患者においてAERを増加させ、特に糖尿病患者では顕著に上昇させる。穏やかな運動でさえもデータ解釈の妨げとなる³⁷⁾。また、持続するAERの上昇がある場合、時に罹病期間が短期間の小児においては、IgA腎症やその

他のタイプの糸球体腎炎といった、そのほかのアルブミン尿を来たす小児特有の原因を除外することが必須となる。

合併症を発症した群をみると、罹病期間6年後、早期のAER上昇(7.5 μ g/min以上)は、11歳以下の小児5%、前思春期の5%に認められたが、微量アルブミン尿は認めなかった。11歳以上の青年期では25%、思春期では26%に早期のAER上昇を認めた¹³⁾。小児・思春期において、罹病期間が2年経過していたら暦年齢11歳から、罹病期間が5年経過していたら9歳から、尿スクリーニング検査が効率的に微量アルブミン尿を検出できる(E)。

腎症予防のための高血圧治療

腎症を有する患者において、高血圧の治療がうまくいくと末期腎不全までの時間を延長することができる⁵¹⁾(B)。最近のprospective studyによれば、腎症開始から予後が、5~7年から平均21.7年に改善されることがわかる⁵²⁾、とくに積極的な降圧治療をおこなうと、それは顕著となった。血糖コントロールの改善および禁煙は、やや小さい貢献度であった(B)。

90~95パーセントイルの血圧は、前高血圧と定義される⁵³⁾⁵⁴⁾。小児における24時間血圧計モニターのプロトコールおよび参考値が発表されている²¹⁾⁴⁷⁾。アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)が、高血圧の小児および思春期においても推奨されている⁵⁵⁾。ACEIは短期間の使用でも、小児で安全で効果的であることが証明されている²⁸⁾⁵⁶⁾。アンジオテンシンII受容体アンタゴニスト(AIIRA)も、臨床的高血圧に対してACEIと同様の利点が認められているが、小児では大規模には使用されていない。

ACEIとAIIRAは、微量アルブミン尿からマクロアルブミン尿への進行を抑制し、正常アルブミン尿へ改善する度合いを増やす⁵⁷⁾(A)。微量アルブミン尿を認める群では、ACEIとAIIRAは血清クレアチニンが倍になるのを抑制することが知られている。ACEIは全ての原因による死亡を減らすのが、一方、AIIRA投与はプラセボに比較し全ての原因による死亡率が高かった(A)。

主に成人におけるACEIとAIIRAの科学的根拠が存在するのであるが、高血圧のない若年者において、長期の腎機能保護のためにACEIを投与することはいまなお懸念されている。個々の患者のデータのメタ解析の報告をみると、微量アルブミン尿の程度がもっとも低い群において、その利点はもっともささやかであった⁵⁸⁾(A)。微量アルブミン尿を有する若い患者は、これを抑制したならば、何十年にわたりACEIを飲み続けることになるであろう。副作用には、咳、

高K血症，頭痛，勃起不全がある⁵⁷⁾。さらに，妊娠第1期の非糖尿病妊婦にACEIを投与すると，先天性の大奇形が増加することが最近報告された⁵⁹⁾。

糖尿病神経障害

糖尿病は体性神経および自律神経をともに障害しうる。糖尿病に伴う体性神経障害は次の二つの大きなカテゴリーに分類される。

1. 手根幹症候群，腓骨単神経麻痺，第3脳神経麻痺，近位神経障害（例えば糖尿病筋萎縮症）を含む局所的な神経障害。

2. 一般的な全身的な神経障害としての糖尿病の知覚運動多発神経障害。簡単に「糖尿病神経障害」というときはこの神経障害を意味する。これは，全ての末梢神経，運動・知覚・自律神経，にびまん性に障害がおこるので，多発性神経障害である。この障害は，潜在的に潜行性・進行性におこり，ストッキング—手袋型にまず知覚障害から始まり，その後運動神経機能の障害発症となるのが特徴である。

自律神経障害は，起立性低血圧，嘔吐，下痢，膀胱障害，勃起不全，発汗異常，対光反射異常，逆行性射精などを引き起こす。異常な心拍の反応や，QT延長は，突然死のリスク増加と関連する⁶⁰⁾。

神経障害の評価

神経障害の臨床的評価は，問診が基本である。特にしびれ，持続する痛み，または感覚異常について十分に聴取する。その後，アキレス腱反射と振動覚，軽い触覚（従来の神経検査または段階化されたモノフィラメントによる）身体的検査をおこなう。

自律神経検査は，深呼吸負荷および臥位から立位になった際の心拍変動，バルサルバ手技による心拍変動，安静時の心拍変動，QT感覚，血圧の体位性変化，光に対する瞳孔反射，暗順応を含む。末梢神経検査は振動覚，温度覚の閾値，および神経伝道速度を含む。これらは臨床で使用されるというよりも殆ど研究で使用される。結果を解釈する際，年齢—及び性別での正常値が必要となる。

青年期において，網膜症と微量アルブミン尿は減少するのに対し，神経機能検査の異常は減少しない。末梢神経障害は実際には増加する³⁾。これは，おそらく同時期にBMIの上昇がおこるからであろう（B）。

大血管障害

心血管疾患（CVD）の死亡率と罹患率は，非糖尿病患者に比べ，糖尿病患者で著明に上昇している⁶¹⁾（B）。

高血圧は，非糖尿病患者より糖尿病のCVD発症により大きな影響を与えるといえる¹⁶⁾。糖尿病患者の血

圧のコントロールは（成人で<140/80mmHg），心血管疾患の罹患率・死亡率を減少させる¹⁷⁾（A）。

糖尿病患者において，若年者のCVD（55歳未満）の家族歴があること，高脂血症，2型糖尿病，高血圧¹⁰⁾，そして喫煙歴があることが，よりCVDの危険を高める（B）。

動脈硬化症が小児期・青年期から始まることは，頸動脈や大動脈の内膜肥厚度⁶²⁾や，小児期発症の若い糖尿病患者で血管内エコーにて無症候性の冠動脈硬化を認める⁹⁾ことから，証明されている（B）。無症候性冠動脈硬化⁹⁾や，心血管イベント⁷⁾は，血糖コントロール不良と強く関連することも知られている（A）。

血中コレステロール値は，動脈硬化の始まりと進行に重要な役割を担う⁵³⁾。また，よく血糖コントロールされた1型糖尿病は明らかな高脂血症を伴わないが，更に詳しいリポ蛋白のsubclass検査においてアテローム発生の徴候を示すことも言われている¹⁸⁾。不良な血糖コントロールであれば，更に潜在的にアテロームを発生しやすいリポ蛋白像を示すことになる⁶³⁾。

心血管障害リスクと関連する脂質の変化が，（2型糖尿病と同様に）中心性肥満をきたした1型糖尿病においても関連するといわれる⁶⁴⁾。1型糖尿病患者は，非糖尿病群と同様に，高コレステロール血症をおこす高いリスクを持つといえる。ある研究では，若年成人の高コレステロール血症有病率は50%近くであった⁶⁵⁾。21歳未満の1型糖尿病でも，高非HDLコレステロール血症の有病率は25%だったという報告もある⁶⁶⁾。

成人糖尿病患者において，心血管イベント，脳卒中の一次および二次予防，四肢の血管新生には，スタチンが有効である⁶⁷⁾（A）。糖尿病患者5,963名，うち1型糖尿病が10%の，5年間にわたる介入試験：The Heart Protection Studyにおいて，スタチンは血糖コントロールやコレステロール値とは独立した効果を示した。

短期間の試験であるが，シンバスタチン，ロバスタチン，プラバスタチンが，小児および青年期に効果的かつ安全であることが示された^{68)~70)}。成長，性徴，ターナー分類，精巣の大きさ，初経，内分泌機能の指標，もしくは肝酵素や筋酵素には，大きな副作用はみられていない。しかしながら，開始時の年齢がランダム化された1型糖尿病の小児において，効能と安全性を決定する試験が必要である。一般的に，横紋筋融解症のリスクが上昇することが言われているので，小児においても筋肉や結合織の症状に十分に注意を払う必要がある⁷¹⁾。

合併症予防のスクリーニング

糖尿病合併症のスクリーニングは，臨床的に合併症

表1 スクリーニング、危険因子、血管症の介入：成人における研究のエビデンスレベルと介入、血糖コントロール改善を除く。これらのエビデンスレベルの参考文献は本文中参照。

	いつスクリーニングを開始するか？	スクリーニング方法	危険因子	有力な介入
網膜症	罹病期間が2年あれば11歳から、罹病期間が5年あれば9歳から毎年 (E)	眼底写真もしくは散瞳での検眼鏡検査（感度は落ちる）(E)	高血糖 (A) 高血圧 (B) 高脂血症 (B) 高い BMI (C)	血糖コントロール改善 (A) レーザー治療 (A)
腎症	罹病期間が2年あれば11歳から、罹病期間が5年あれば9歳から毎年 (E)	尿中アルブミン/クレアチニン比もしくは早朝尿中アルブミン濃度 (E)	高血圧 (B) 高脂血症 (B) 喫煙 (B)	血糖コントロール (A) ACEI および AIIRA (A) 降圧治療 (B)
神経障害	明確でない	問診と理学所見	高血糖 (A) 高い BMI (C)	血糖コントロール (A)
大血管症	12歳以降	5年毎の脂質検査と毎年の血圧検査 (E)	高血糖 (A) 高血圧 (A) 高脂血症 (B) 高い BMI (B) 喫煙 (B)	血糖コントロール (A) 血圧コントロール (B) スタチン (A)

表2 1型糖尿病の小児および青年期の細小血管症および心血管病変のリスク低下のための治療目標：成人における研究のエビデンスレベル

	治療目標	エビデンスレベル
HbA1c (Diabetes Control and Complications Trial standard)	7.5% 以下で、重症低血糖なし	A
LDL コレステロール	< 2.6mmol/L	A
HDL コレステロール	> 1.1mmol/L	C
中性脂肪	< 1.7mmol/L	C
血圧	年齢 性別 身長で調整し、 < 90 th パーセンタイル	C/B
BMI	< 95 th パーセンタイル (非肥満)	E
喫煙	なし	A
活動度	> 1時間の中等度の肉体運動 毎日	B
デスクワーク	毎日2時間以内	B
健康的なダイエット	年齢相当で、正常な成長のために適切なカロリー摂取 総カロリーに対し、脂肪 30% 未満、飽和脂肪酸 10% 未満 食物繊維 25～35g 毎日 新鮮な果物と野菜の摂取量増加	E

が重症化する前に発見し、治療することで臨床的合併症への進行を遅らせることを目的とする。

- ・血糖コントロールの改善は、糖尿病血管合併症の発症とその進行のリスクを減らす (A)。
- ・眼科検査は、最初は糖尿病と診断されたすぐあとに行われるべきであり、両眼の治療を必要とするような白内障や大きな屈折異常がないかを検査す

る必要がある (E)。

- ・青年期では、罹病期間が2年経過していたら暦年齢11歳から、罹病期間が5年経過していたら暦年齢9歳から、網膜症および微量アルブミン尿のスクリーニングが行われるべきである¹³⁾ (E)。
- ・網膜症検査は、経験のある観察者による散瞳した状態での検眼鏡検査が最低限行われるべきである

表3 介入および一次予防のための推奨された最低基準
成人における研究のエビデンスレベル

最低基準	介入の種類	エビデンスレベル
血圧>年齢 性別 身長で 90th パーセンタイル	生活習慣の改善	B
生活習慣の改善をしても血圧> 90th パーセンタイル	ACEI	E
血圧> 95th パーセンタイル	生活習慣の改善および ACEI	A
LDL コレステロール> 2.6mmol/L	食事療法	A/C
LDL コレステロール> 3.4mmol/L かつ心血管病変のリスクファクターが1つ以上あり	スタチン	A/C

(E).

- 一般的に、網膜症の検査は、年一回行われるべきである。しかし視力低下の高リスクがある場合はもっと高頻度に行われるべきである。罹病期間が10年未満で、眼底写真で単純網膜症があっても妥当な血糖コントロールの場合は、2年毎でもよい²⁷⁾ (E)。
- レーザー治療は、視力低下や視力を来たしうる網膜症への進行を減少させる (A)。
- 以下のいずれかの方法で、年一回の微量アルブミン尿のスクリーニングが望まれる¹³⁾。
- 早朝尿 (AC)
- 随時尿：ACR
- 蓄尿検査(AER)。青年期では、一晩での蓄尿がより簡便であり、運動や体位での影響を受けにくい。
- 生物学的変動のため、微量アルブミン尿は上記の3つのうち2つの検査で証明されるべきである。運動や月経で偽高値が見られる。
- 微量アルブミン尿が消失または持続しないことがわかるまで、異常値の検査は繰り返されるべきである。
- 持続する微量アルブミン尿が認められたら、網膜症・神経障害・高脂血症のスクリーニングが推奨される (E)。
- ACEIは小児での高血圧治療に推奨される⁵⁵⁾ (E)。小児における短期間の研究において、効能および安全性が証明されている²⁸⁾⁵⁶⁾、しかし妊娠中は安全ではない。
- 青年期ではACEIもしくはAIIRAは、微量アルブミン尿から蛋白尿 (E) への進展予防に、投与されるべきである。
- 血圧は最低でも毎年測定されるべきである (E)。高血圧の診断は、24時間血圧計でも行われる (E)。
- 血圧の変動は年齢調整されたパーセンタイル値で評価されるべきである⁵⁵⁾。高血圧の小児において、血圧は少なくとも95パーセンタイル未満に維持されるべきである⁵⁵⁾ (E)。

12歳を超える1型糖尿病小児において、糖尿病診断後（診断が確定されたら）すぐに空腹時の脂質検査を行うべきである (E)。結果が正常であれば、5年毎の検査でよい。高脂血症の家族歴、若年CVD、家族歴不明の場合、スクリーニングは2歳から行われるべきである⁸⁾。

- LDLコレステロールの治療目標は、2.6mmol/L未満である。コレステロールを改善するために食事療法という介入が入ったのちにも治療目標に至らない場合、スタチンが検討されるべきである。しかし、長期的な安全性は確立されていない⁵⁵⁾ (E)。
- 禁煙および喫煙歴がないことは、微量アルブミン尿とCVDの進行を減らす⁵²⁾ (B)。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での勧告のためのエビデンス格付けシステム (8)

エビデンスのレベル	説明
A	<p>良く管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> 多施設試験によるエビデンス 質の良いメタアナリシスによるエビデンス 納得できる非実験的研究（すなわち全か無の法則、すべての患者が治療前に死亡、治療により少数生存か、無治療で一部生存、治療によっての死亡者無し：DKAにおけるインスリンの使用） <p>良く管理された、ランダム化された、十分な検出力を有する比較研究からの支持のエビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> 1施設または複数の施設で行われた良く管理された試験からのエビデンス 分析が質の良いメタアナリシスからのエビデンス
B	<p>良く管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究からの支持のエビデンス</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・良く管理された前方視的コホート研究からのエビデンス ・良く管理された前方視的コホート研究を用いたメタアナリシスからのエビデンス <p>良く管理された, 普遍的, 十分な検出力を有するケース・コントロール研究からの支持的エビデンス</p>
C	<p>比較群が不十分または比較群の無い研究からの支持的エビデンス</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結果を無効にしてしまう一個の大きな不備または小さな3個の不備を有するランダム化された臨床研究からのエビデンス ・バイアスのある観察研究からのエビデンス ・症例報告からのエビデンス
E	<p>専門家のコンセンサスまたは臨床経験</p>

文 献

1. BOJESTIG M, ARNQVIST HJ, HERMANSSON G, KARLBERG BE, LUDVIGSSON J. Declining incidence of nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994;330:15—18.
2. MOHSIN F, CRAIG ME, CUSUMANO J et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1974—1980.
3. ROSSING P, HOUGAARD P, PARVING HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients : a 10-year prospective observational study. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 859—864.
4. DCCT RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 : 329 : 977—986.
5. DCCT RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-independent diabetes mellitus : Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994 : 125 : 177—188.
6. DCCT/EDIC WRITING GROUP. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy : the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003 : 290 : 2159—2167
7. NATHAN DM, CLEARY PA, BACKLUND JY et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 : 353 : 2643—2653.
8. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 2194—2197.
9. LARSEN J, BREKKEM, SANDVIK L, ARNESEN H, HANSSON KF, DAHL-JORGENSEN K. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes* 2002 : 51 : 2637—2641.
10. MAKIMATTILA S, YLITALO K, SCHLENZKA A et al. Family histories of Type II diabetes and hypertension predict intima-media thickness in patients with Type I diabetes. *Diabetologia* 2002 : 45 : 711—718.
11. KROLEWSKI AS, WARRAM JH, CHRISTLIEB AR, BUSICK EJ, KAHN CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985 : 78 : 785—794.
12. DONAGHUE KC, FAIRCHILD JM, CRAIG ME et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1224—1229.
13. DONAGHUE KC, CRAIG ME, CHAN AK et al. Prevalence of diabetes complications 6 years after diagnosis in an incident cohort of childhood diabetes. *Diabet Med* 2005 : 22 : 711—718.
14. COUPER JJ, STAPLES AJ, COCCIOLONE R, NAIRN J, BADCOCK N, HENNING P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1994 : 11 : 666—669.
15. GAY EC, CAI Y, GALE SM et al. Smokers with IDDM experience excess morbidity. The Colorado IDDM Registry. *Diabetes Care* 1992 : 15 : 947—952.
16. STAMLER J, VACCARO O, NEATON JD, WENTWORTH D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993 : 16 : 434—444.
17. HANSSON L, ZANCHETTI A, CARRUTHERS SG et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755—1762.
18. JENKINS AJ, LYONS TJ, ZHENG D et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort : associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003 : 64 : 817—828.
19. LYONS TJ, JENKINS AJ, ZHENG D et al. Diabetic retinopathy and serum lipoprotein subclasses in the DCCT/EDIC cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004 : 45 : 910—918.
20. SEAQUIST ER, GOETZ FC, RICH S, BARBOSA J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1989 : 320 : 1161—1165.
21. SOERGEL M, KIRSCHSTEIN M, BUSCH C et al. Oscillometric twenty-four-hour ambulatory blood pressure values in healthy children and adolescents : a multicenter trial including 1141 subjects *J Pediatr* 1997 : 130 : 178—184.
22. DORCHY H, CLAES C, VEROUGSTRAETE C. Risk factors of developing proliferative retinopathy in type 1 diabetic patients : role of BMI. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 798—799.
23. DE BLOCK CE, DE LEEUW IH, VAN GAAL LF. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1649—1655.
24. STONE ML, CRAIG ME, CHAN AK, LEE JW,

- VERGE CF, DONAGHUE KC. Natural history and risk factors for microalbuminuria in adolescents with type 1 diabetes : a longitudinal study. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 2072—2077.
25. KOIVISTO VA, STEVENS LK, MATTOCK M et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996 : 19 : 689—697.
 26. MOY CS, SONGER TJ, LAPORTE RE et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol* 1993 : 137 : 74—81.
 27. MAGUIRE A, CHAN A, CUSUMANO J et al. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 509—513.
 28. SOFFER B, ZHANG Z, MILLER K, VOGT BA, SHAHINFAR S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens* 2003 : 16 : 795—800.
 29. MAGUIRE A, CUSUMANO JM, CRAIG ME, DONAGHUE KC. The case for biennial retinopathy screening in children and adolescents : response to Stefánsson. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 178—179.
 30. KLEIN R, KLEIN BE, MOSS SE, DAVIS MD, DEMETS DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984 : 102 : 520—526.
 31. DIABETIC RETINOPATHY STUDY RESEARCH GROUP. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy : the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978 : 85 : 82—106.
 32. HUTCHINSON A, MCINTOSH A, PETERS J et al. Effectiveness of screening and monitoring tests for diabetic retinopathy—a systematic review. *Diabet Med* 2000 : 17 : 495—506.
 33. MOSS SE, KLEIN R, KESSLER SD, RICHIE KA. Comparison between ophthalmoscopy and fundus photography in determining severity of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985 : 92 : 62—67.
 34. MURGATROYD H, ELLINGFORD A, COX A et al. Effect of mydriasis and different field strategies on digital image screening of diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 2004 : 88 : 920—924.
 35. BAILEY CC, SPARROW JM, GREY RH, CHENG H. The National Diabetic Retinopathy Laser Treatment Audit. III. Clinical outcomes. *Eye* 1999 : 13 (Pt 2) : 151—159. Consensus Guidelines *Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 163—170
 36. FERRIS F. Early photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996 : 94 : 505—537.
 37. MOGENSEN CE, KEANE WF, BENNETT PH et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995 : 346 : 1080—1084.
 38. ROSSING P : The changing epidemiology of diabetic microangiopathy in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005 : 48 : 1439—1444.
 39. RUGGENENTI P, REMUZZI G. Kidney failure stabilizes after a two-decade increase : impact on global (renal and cardiovascular) health. *Clin J AmSocNephrol* 2007 : 2 : 146—150.
 40. MATHIESEN ER, OXENBOLL B, JOHANSEN K, SVENDSEN PA, DECKERT T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-independent) diabetes. *Diabetologia* 1984 : 26 : 406—410.
 41. MOGENSEN CE, CHRISTENSEN CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984 : 311 : 89—93.
 42. VIBERTI GC, HILL RD, JARRETT RJ, ARGYROPOULOS A, MAHMUD U, KEEN H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982 : 1 : 1430—1432.
 43. BORCH-JOHNSEN K, ANDERSEN PK, DECKERT T. The effect of proteinuria on relative mortality in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1985 : 28 : 590—596.
 44. VALDORF-HANSEN F, JENSEN T, BORCH-JOHNSEN K, DECKERT T. Cardiovascular risk factors in type I (insulin-dependent) diabetic patients with and without proteinuria. *Acta Med Scand* 1987 : 222 : 439—444.
 45. AMIN R, TURNER C, VAN AKEN S et al. The relationship between microalbuminuria and glomerular filtration rate in young type 1 diabetic subjects : The Oxford Regional Prospective Study. *Kidney Int* 2005 : 68 : 1740—1749.
 46. COUPER JJ, CLARKE CF, BYRNE GC et al. Progression of borderline increases in albuminuria in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1997 : 14 : 766—771.
 47. LURBE E, SOROF JM, DANIELS SR. Clinical and research aspects of ambulatory blood pressure monitoring in children. *J Pediatr* 2004 : 144 : 7—16.
 48. PERKINS BA, FICOCIELLO LH, SILVA KH, FINKELSTEIN DM, WARRAM JH, KROLEWSKI AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2003 : 348 : 2285—2293.
 49. RUDBERG S, DAHLQUIST G. Determinants of progression of microalbuminuria in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1996 : 19 : 369—371.
 50. ZERBINI G, BONFANTI R, MESCHI F et al. Persistent renal hypertrophy and faster decline of glomerular filtration rate precede the development of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006 : 55 : 2620—2625.
 51. PARVING HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991 : 14 : 260—269.
 52. ASTRUP AS, TARNOW L, ROSSING P, PIETRASZEK L, RIIS HP, PARVING HH. Improved prognosis in type 1 diabetic patients with nephropathy : a prospective follow-up study. *Kidney Int* 2005 : 68 : 1250—1257.
 53. STEINBERG D. Atherogenesis in perspective : hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002 : 8 : 1211—1217.
 54. YOSHINO G, KAZUMI T, IWAI M et al. Recom-

- mendation for strict control of plasma triglyceride in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1988 : 11 : 794—795.
55. NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE EDUCATION PROGRAM WORKING GROUP ON HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004 : 114 (Suppl. 2) : 555—576.
 56. WELLS T, FRAME V, SOFFER B et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol* 2002 : 42 : 870—880.
 57. STRIPPOLI GF, CRAIG M, DEEKS JJ, SCHENA FP, CRAIG JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *BMJ* 2004 : 329 : 828.
 58. ACE INHIBITORS IN DIABETIC NEPHROPATHY TRIALIST GROUP. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001 : 134 : 370—379.
 59. COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 : 354 : 2443—2451.
 60. MASER RE, MITCHELL BD, VINIK AI, FREEMAN R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes : a metaanalysis. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1895—1901.
 61. LAING SP, SWERDLOW AJ, SLATERS D et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia* 2003 : 46 : 760—765.
 62. JARVISALO MJ, RAITAKARI M, TOIKKA JO et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Circulation* 2004 : 109 : 1750—1755.
 63. JENKINS AJ, LYONS TJ, ZHENG D et al. Serum lipoproteins in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes intervention and complications cohort : associations with gender and glycemia. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 810—818.
 64. IDZIOR-WALUS B, MATTOCK MB, SOLNICA B, STEVENS L, FULLER JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in type 1 diabetes mellitus : the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 2001 : 18 : 786—796.
 65. WADWA RP, KINNEY GL, MAAHS DM et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1051—1056.
 66. MAAHS DM, MANIATIS AK, NADEAU K, WADWA RP, MCFANN K, KLINGENSMITH GJ. Total cholesterol and high-density lipoprotein levels in pediatric subjects with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005 : 147 : 544—546.
 67. COLLINS R, ARMITAGE J, PARISH S, SLEIGH P, PETO R, HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes : a randomised placebo-controlled trial [see comment]. *Lancet* 2003 : 361 : 2005—2016.
 68. DE JONGH S, OSE L, SZAMOSI T et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with simvastatin. *Circulation* 2002 : 106 : 2231—2237.
 69. STEIN EA, ILLINGWORTH DR, KWITEROVICH PO Jr et al. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia : a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 : 281 : 137—144.
 70. WIEGMAN A, HUTTEN BA, DE GROOT E et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia : a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 : 292 : 331—337.
 71. GRAHAM DJ, STAFFA JA, SHATIN D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004 : 292 : 2585—2590. Donaghue et al.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006～2008

第18章 他の合併症と、関連する状態

Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 171—176.

Olga Kordonouri, Ann M Maguire, Mikael Knip, Edith Schober, Renata Lorini, Reinhard W Holl, and Kim C Donaghue

連絡先 : Kim C Donaghue

e-mail : kimd@chw.edu.au

謝辞 : Thomas Kapellen, Arlan Rosenbloom, and Houssam El-Sabban.

編集 : Kim Donaghue, Ragnar Hanas, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

翻訳担当 : 横田一郎 国立病院機構香川小児病院

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 埼玉医科大学小児科

成長発達の阻害

小児思春期糖尿病患者のケアにおいて、成長発達の観察と成長曲線の使用は重要な事柄である。

1型糖尿病の診断時において身長が高いことはしば

しば報告されてきた^{1)~4)}。詳細なメカニズムや、この高い身長がその後維持されるかは明かではない。いくつかの報告によると、血糖コントロールの悪い患者ではその後数年間身長 SDS が低下するが、良いコントロールの患者では身長のレベルを維持している³⁾⁴⁾。他の報告では糖尿病コントロールと身長の変化との相関は認めていない¹⁾。

最近のオーストラリアの報告では、最新の治療計画(1990年以降に診断)で治療された患者は、1991年以前に診断された患者よりもより高い身長レベルを維持していた²⁾。HbA1cの中央値は有意な差がないが、1990年以降に診断された患者では、1日のインスリン注射回数が有意に多かった。

糖尿病コントロールが持続して悪い状態にある小児患者において、身長、体重増加不良、肝腫大(非アルコール性肝炎)と性成熟の遅れを来すことが報告されてきた(モーリアック症候群)。このような状態では、インスリン不足やセリアック病他の胃腸障害を考慮する必要がある。コントロール不良の状態ではGHレベルは高いが、IGF-1レベルは低下している。従って、コントロール不良の1型糖尿病児にGH治療は禁忌である。1型糖尿病児に対するIGF-1の使用は考慮される研究対象である。

小児思春期の患者が診断後標準的な体重に達した後、過剰な体重増加は高エネルギー摂取を示唆するかもしれない。過剰な体重増加は思春期中及び思春期後により多い⁵⁾。Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) や他の研究では、強化インスリン療法に伴う代謝コントロールの改善の副作用として論じている^{6)~8)}。肥満は心血管病変のリスクファクターの修飾因子なので、糖尿病のケアでは体重増加の注意深い観察と管理が強調されるべきである。女子は過体重と、さらに摂食障害への進展のリスクがより高いようである。体重増加は高アンドロゲン血症と多嚢胞性卵胞症候群のリスクと関連する⁹⁾。

思春期の成長促進時にはインスリンの増量が必要なので、性成熟が完了した後にはインスリン量を減らすことを記憶しておくことは重要である。

関連する自己免疫状態

膵ラ氏島抗体(ICA)やインスリン、グルタミン脱炭酸酵素の65-kDaアイソフォーム(GAD65)及び/あるいはIA-2(ICA512)やIA-2 β (phogrin)に対する自己抗体は、臨床的に1型糖尿病と診断される過程で大多数の児において検出される¹⁰⁾¹¹⁾。

1型糖尿病の児では、他の臓器特異的自己抗体(甲状腺、組織トランスグルタミナーゼ(tTG)、副腎)が一

般小児に比べて高率に検出される。

1型糖尿病児の同胞家族では、一般人口に比べて自己抗体や他の自己免疫疾患の徴候が現れやすい¹²⁾¹³⁾。

甲状腺機能低下症

自己免疫性甲状腺炎による原発性甲状腺機能低下症は、小児思春期糖尿病患者の約3~8%¹⁴⁾あるいは患者100人あたり年間0.9人¹⁵⁾が罹患する。抗甲状腺自己抗体は糖尿病診断から1年間で25%までの患者において認められ^{16)~20)}、臨床的あるいは潜在的甲状腺機能低下症への進展を予測させる²⁰⁾。甲状腺抗体は男子より女子により多く認められ、しばしば思春期の性成熟に伴い出現する²⁰⁾。

臨床症状としては無痛性の甲状腺腫、体重増加、成長遅滞、疲労感、無気力、寒がり、徐脈などが起こり得る。糖尿病のコントロールには有意な影響を与えないかもしれない。

甲状腺機能低下症は、遊離サイロキシン濃度の低下とTSHの上昇により診断される。潜在性甲状腺機能低下症は、サイロキシン濃度正常で軽度のTSH上昇を伴う無症状の状態と診断される場合がある。

治療はTSHレベルを正常化するのに十分な経口のL-サイロキシン(T4)補充で行われ、甲状腺腫がある場合には、通常これにより縮小する。

甲状腺機能亢進症

1型糖尿病に関連して生じる甲状腺機能亢進症は低下症ほど多くはない¹⁸⁾²¹⁾が、一般人口よりは尚多い。バセドウ病あるいは橋本病の甲状腺機能亢進状態において起こり得る。

血糖コントロールを維持するのが不可解に難しかったり、食欲不振が無いのに体重が減少したり、興奮、頻脈、振戦、暑がり、甲状腺腫大、特徴的な眼症状などがある場合、甲状腺機能亢進症を考慮すべきである。

治療はcarbimazoleやpropylthiouracilのような抗甲状腺薬により行う。 β -ブロッカーは甲状腺中毒症の急性期に頻脈や興奮をコントロールするのに役立つ。永続性や再発した甲状腺機能亢進症の治療としては、手術や放射性ヨード治療の選択もある。

セリアック病

セリアック病は小児思春期糖尿病患者の1~10%あるいは患者100人あたり年間0.7人が罹患する^{15)22)~30)}。セリアック病はしばしば無症状で²⁶⁾²⁸⁾³¹⁾、必ずしも成長不良や糖尿病のコントロール不良と関連しない(そのような状態では除外診断するべきであるが)。下痢、腹痛、鼓腸、ペプシン欠乏症状、繰り返すアフタ性潰瘍、原因不明の成長不良や貧血などの胃腸症状を呈する児は

検査する必要がある。診断されていないセリアック病では、低血糖の増加やインスリン必要量の持続的な減少が診断の12か月以上前から認められている³²⁾。

セリアック病のスクリーニングは抗EMA IgA抗体や抗tTG IgA抗体の検出による。最近開発された抗tTG抗体測定法での検討では、抗tTG抗体の方が抗EMA抗体より感度が高い(91% vs. 86%)が、抗EMA抗体の方がややセリアック病に対する特異度が高い(100% vs 96%)³³⁾。幼少児(<2歳)では特異度は中等度だが、抗gliadin抗体の方が抗EMA抗体や抗tTG抗体よりも感度が良いかもしれない。

総IgA量測定でセリアック病のスクリーニングを行う場合には、IgA欠損症(500人に1人)を除外すべきである。IgA欠損症では抗IgA抗体は検出されないかもしれないが、偽陰性となる。IgA欠損症の児では、抗gliadin IgG抗体や抗tTG IgG抗体をスクリーニングに用いるべきである³⁴⁾。セリアック病はIgA欠損症において一般人口より多いことを記憶しておくことは重要である(1.7% vs 0.25%)³⁵⁾。

抗体の上昇を認めた場合、腸生検がセリアック病診断のために必要である(Marshの分類)³⁶⁾。

グルテン除去食により腸粘膜が正常化し、しばしば抗体が消失するが、必ずしも代謝コントロールの改善にはつながらない³⁷⁾。

セリアック病と診断されたが無症状の児の場合、それに伴う胃腸系の悪性疾患や潜在的吸収不良に伴う状態(骨粗鬆症や鉄欠乏など)のリスクを低下させる目的で、グルテン除去食も考慮される。スクリーニングで診断された無症状の児に対するグルテン除去食の長期的な利益について記述した書籍は未だないので、これは慎重に推奨されるべきである。グルテン除去食により身長体重比の増加を認めたとする小児科での症例検討はある³¹⁾。BMI増加やHbA1cの低下に有意な影響はなかったとする報告もある³⁸⁾。別の患者集団において、健康状態の改善や骨密度の増加に短期的な効果があったといういくつかの報告もある^{39)~41)}。

セリアック病のリスクは糖尿病発症年齢と独立して逆相関し、4歳未満発症では9歳以上発症の3倍高いリスクを認め、女子は両方の疾病をもつリスクがより高い⁴²⁾。

セリアック病と診断された児は小児消化器科医の診察を受け、グルテン除去食について小児専門栄養士のサポートを受けるべきである。

白斑 (Vitiligo)

Vitiligoはメラニン産生細胞の消失による後天的な色素沈着の異常であり、白斑や白色皮膚を生じる⁴³⁾。これは1型糖尿病に関連してよく見られる自己免疫状

態であり、1型糖尿病児の約6%に認められる⁴⁴⁾。治療は難しく、いくつもの治療法が試みられているがあまりうまくいっていない。

原発性副腎不全 (アジソン病)

1型糖尿病患者の2%までで抗副腎抗体が検出される¹⁶⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾。アジソン病は多腺性自己免疫症候群(APS IとII)において時折1型糖尿病と合併する。APS Iは皮膚カンジダ症と副甲状腺機能低下症を合併し、21番染色体q22.3に存在する自己免疫調節(AIRE)遺伝子の変異により生ずる⁴⁷⁾⁴⁸⁾。APS IIは自己免疫性甲状腺疾患を合併し、成人に多いが小児にも認められる⁴⁹⁾。

頻回の低血糖、不可解なインスリン必要量の減少、皮膚の色素沈着、脱力感、体重減少、低ナトリウム血症や高カリウム血症といった臨床症状により疑われる。

診断はACTH刺激試験におけるコーチゾルの反応低下により行う。糖質コルチコイドの補充は至急かつ一生必要である。鉱質コルチコイドの補充を必要とする例もある。

スクリーニングにより抗副腎抗体が検出された無症状の児の場合、ACTHの上昇は副腎皮質機能の低下と原発性副腎不全への進展を示唆する。

X連鎖性多腺性免疫調節不全症候群は、FOX-P3の遺伝的欠損により乳児期早期からの糖尿病、重篤な腸炎と自己免疫徴候をきたす稀な疾患である。

リポジストロフィー (脂肪萎縮と脂肪肥大)

ヒトインスリンを使用するようになって脂肪萎縮はあまり見られなくなった。最近では、超速効型インスリンを用いてインスリンポンプ療法を行っている患者や、ランタスを用いている患者での報告もあり^{51)~53)}、依然稀ではあるが見られる副作用である。

脂肪肥大はインスリン療法中にしばしば認められる訴えである。1型糖尿病患者の約48%に認められ、HbA1cが高値、注射回数が多い、罹病期間が長いことに関係するが、注射針の長さには関係しない^{54)~56)}。

注射部位をローテーションしないことはそれだけで脂肪肥大のリスクファクターであることは何度も報告されてきた⁵⁴⁾⁵⁶⁾。不体裁なだけでなく、その部位からは不規則な、予測しがたいインスリンの吸収が起こるかもしれない⁵⁷⁾⁵⁸⁾。

Necrobiosis lipidica diabetorum

通常前脛骨部に認められる境界が明瞭で隆起した赤っぽい領域で、時折中心部に潰瘍を形成する。小児において報告されている頻度は0.06%から10%まで幅広い⁴⁴⁾⁵⁹⁾。成因は明確には解明されていない。潜在的な細小血管障害に関連づけられてきた⁶⁰⁾⁶¹⁾。局所的、全

身的あるいは局所内ステロイド投与、アスピリン、シクロスポリン、mycophenolate、becaplermin、切除と植皮、レーザー手術、高圧酸素、局所的 G-CSF 投与、局所的 psoralen と紫外線 A 照射による光化学療法等の様々な治療法が成人には長年試みられてきた^{(62)~(69)}。

対照臨床試験で有効と証明されたものはなく、多くの治療法は明かな副作用を伴う。

手指伸展障害

手指伸展障害 (Limited joint mobility: LJM) は小児期において最も早期に臨床的に明らかとなる 1 型糖尿病の長期合併症である。両側性の痛みはないが明かな、硬い蠟状の皮膚に伴う指関節や大関節の拘縮である。低身長や早期の細小血管障害に関連した最初の報告以来、~30% の子どもが罹患し、身長低下に関係している様々な程度の制限を伴う、1 型及び 2 型糖尿病によく見られる症候と考えられている⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾。変化は第 5 指の基節骨と中節骨近位の関節から始まり、中節骨遠位を巻き込みながら橈側に進展する。より大きな関節の障害は手首や肘だけでなく踵や頸椎、胸腰椎も含まれる。制限は重度の場合でも軽度の機能障害をきたすだけである。

簡単なテストは手指関節の手掌側が接するように試みさせることである⁽⁷²⁾。それができないのが LJM によるものであることを確認するためには、受動性の検査が必須である。稀な例を除いて、LJM は 10 歳を過ぎて現れる。軽度の LJM と診断されてから中、高度な状態に移行するまでの期間は数か月から 4 年で、その後安定する⁽⁷¹⁾。

皮膚生検では線維芽細胞の増生と粗面小胞体での広範なコラーゲンの重層化が認められる⁽⁷³⁾。LJM の生化学的基盤は終末糖化産物 advanced glycation end-products (AGEs) 生成での蛋白の糖化のようなものである。これにより関節周囲及び皮膚コラーゲンの硬化による可動域の減少がおこる。架橋構造の増加、脱水化やコラーゲンの凝縮を伴う糖化反応の安定化した週末産物の集積を反映している皮膚コラーゲンの蛍光発光は加齢と共に直線的に増加するが、1 型糖尿病では網膜症、腎症や LJM の存在に関連して異常に早く進行する⁽⁷⁴⁾。

LJM があると網膜症、腎症や神経症のリスクは 3~4 倍増加する⁽⁷¹⁾⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾。横断的解析では HbA1c レベルで判定した糖尿病のコントロール状態との関連を認めなかったが、糖尿病発症からの平均 HbA1c レベルによる縦断的解析では、平均 HbA1c が 1 単位増加する毎に LJM 進展のリスクが約 46% 増加したと報告されている⁽⁷⁷⁾。

1970 年代半ばから 1990 年代半ばまでの間、LJM

の頻度はこの間の血糖コントロールの改善の結果、小児で 1/4 以下⁽⁷⁸⁾、成人ではそれよりは少ない割合⁽⁷⁹⁾で低下し、罹患した小児でも重症度は明らかに低下した。

浮腫

水分貯留による全身の浮腫は、インスリン療法の稀な合併症である。長期間代謝コントロールが不良であった場合、特に著明なインスリンの省略が続いていた場合に、血糖コントロールの改善を行っている間に認められることがある⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾。浮腫は良好な血糖コントロールを続けることにより、数日から数週間の間で自然に改善する。

推奨事項

成長発達の観察と成長曲線の使用は、小児思春期糖尿病患者の継続的ケアにおいて基本的な事柄である (E)。

糖尿病診断時には TSH と抗甲状腺抗体のスクリーニングをし、甲状腺腫のない無症状の児あるいは抗甲状腺抗体のなかった児ではその後 2 年毎に検査することが推奨される。あるいはより頻回に検討することも考えられる (E)。

セリアック病のスクリーニングは糖尿病診断時とその後 2 年毎に行うべきである。臨床症状よりセリアック病が考えられる場合や第 1 度近親者にセリアック病患者がいる場合には、より頻回の検討が望ましい (E)。

定期検査でセリアック病と診断された 1 型糖尿病児は小児消化器病医に紹介されるべきであり、診断確定後はグルテン除去食のために小児専門栄養士のサポートを受けるべきである (E)。

皮膚や関節の変化に関して定期的に検討するべきである。生化学的検査やレントゲンによる定期的なスクリーニングは推奨しない。リポジストロフィー、necrobiosis lipoidica や LJM に対する確立された治療法はない (E)。

文 献

1. BOGNETTI E, RIVA MC, BONFANTI R, MESCHI F, VISCARDI M, CHIUMELLO G. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1226-1229.
2. DONAGHUE KC, KORDONOURI O, CHAN A, SILINK M. Secular trends in growth in diabetes: are we winning? *Arch Dis Child* 2003; 88: 151-154.
3. GUNCZLER P, LANES R. Poor metabolic control decreases the growth velocity of diabetic children. *Diabetes Care* 1999; 22: 1012.
4. HOLL RW, GRABERT M, HEINZE E, SORGO W, DEBATIN KM. Age at onset and long-term

- metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998 : 157 : 972—977.
5. HOLL RW, HEINZE E, SEIFERT M, GRABERT M, TELLER WM. Longitudinal analysis of somatic development in paediatric patients with IDDM : genetic influences on height and weight. *Diabetologia* 1994 : 37 : 925—929.
 6. DCCT RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993 : 329 : 977—986.
 7. HOLL RW, GRABERT M, SORGO W, HEINZE E, DEBATIN KM. Contributions of age, gender and insulin administration to weight gain in subjects with IDDM. *Diabetologia* 1998 : 41 : 542—547.
 8. THON A, HEINZE E, FEILEN KD et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus : report on two prospective multi-centre studies, one cross-sectional, one longitudinal. *Eur J Pediatr* 1992 : 151 : 258—262.
 9. CODNER E, SOTO N, LOPEZ P et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 : 91 : 2250—2256.
 10. ATKINSON MA, EISENBARTH GS. Type 1 diabetes : new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001 : 358 : 221—229. Recommendations
Monitoring of growth and physical development and the use of growth charts is an essential element in the continuous care of children and adolescents with T1DM (E).
Screening of thyroid function by analysing circulating TSH and antibodies is recommended at the diagnosis of diabetes and, thereafter, every second year in asymptomatic individuals without goitre or in the absence of thyroid autoantibodies. More frequent assessment is indicated otherwise (E). Screening for coeliac disease should be carried out at the time of diagnosis and every second year thereafter. More frequent assessment is indicated if the clinical situation suggests the possibility of coeliac disease or the child has a first-degree relative with coeliac disease (E).
Children with T1DM detected to have coeliac disease on routine screening should be referred to a paediatric gastroenterologist and on confirmation of the diagnosis should receive support from a paediatric dietician with experience of gluten-free diets (E).
Routine clinical examination should be undertaken for skin and joint changes. Regular screening by laboratory or radiological methods is not recommended. There is no established therapeutic intervention for lipodystrophy, necrobiosis lipoidica or LJM (E).
Kordonouri et al. *174 Pediatric Diabetes* 2007 : 8 : 171—176
 11. EISENBARTH GS, GOTTLIEB PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004 : 350 : 2068—2079.
 12. SOUGIOULTZOGLOU F, FALORNI A, KASSI G, BROZZETTI A, KARAMITSOS D, KOLIAKOS GG. Coincidence of high anti-tet and anti-thyroid autoantibody titres in first-degree relatives of patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005 : 113 : 85—89.
 13. SUMNIK Z, KOLOUSKOVA S, MALCOVA H et al. High prevalence of coeliac disease in siblings of children with type 1 diabetes. *Eur J Pediatr* 2005 : 164 : 9—12.
 14. HANSEN D, BENNEDBAEK FN, HOIERMADSEN M, HEGEDUS L, JACOBSEN BB. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2003 : 148 : 245—251.
 15. GLASTRAS SJ, CRAIG ME, VERGE CF, CHAN AK, CUSUMANO JM, DONAGHUE KC. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and coeliac disease and microvascular complications. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 2170—2175.
 16. DE BLOCK CE, DE LEEUW IH, VERTOMMEN JJ et al. Betacell, thyroid, gastric, adrenal and coeliac autoimmunity and HLA-DQ types in type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2001 : 126 : 236—241.
 17. HOLL RW, BOHM B, LOOS U, GRABERT M, HEINZE E, HOMOKI J. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* 1999 : 52 : 113—118.
 18. KONTIAINEN S, SCHLENZKA A, KOSKIMIES S, RILVA A, MAENPAA J. Autoantibodies and autoimmune diseases in young diabetics. *Diabetes Res* 1990 : 13 : 151—156.
 19. KORDONOURI O, KLINGHAMMER A, LANG EB, GRUTERSKIESLICH A, GRABERT M, HOLL RW. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes : a multicenter survey. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 1346—1350.
 20. KORDONOURI O, HARTMANN R, DEISS D, WILMS M, GRUTERSKIESLICH A. Natural course of autoimmune thyroiditis in type 1 diabetes : association with gender, age, diabetes duration, and puberty. *Arch Dis Child* 2005 : 90 : 411—414.
 21. UMPIERREZ GE, LATIF KA, MURPHY MB et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes : a longitudinal study. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 1181—1185.
 22. AKTAY AN, LEE PC, KUMAR V, PARTON E, WYATT DT, WERLIN SL. The prevalence and clinical characteristics of coeliac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 : 33 : 462—465.
 23. CALERO P, RIBES-KONINCKX C, ALBIACH V, CARLES C, FERRER J. IgA anti-gliadin antibodies as a screening method for nonovert coeliac disease in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996 : 23 : 29—33.
 24. CARLSSON AK, AXELSSON IE, BORULF SK et al. Prevalence of IgA-antiendomysium and IgA-anti-gliadin autoantibodies at diagnosis of insulin-

- dependent diabetes mellitus in Swedish children and adolescents. *Pediatrics* 1999 : 103 : 1248—1252.
25. CRONE J, RAMI B, HUBER WD, GRANDITSCH G, SCHOBERT E. Prevalence of celiac disease and follow-up of EMA in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003 : 37 : 67—71.
 26. DE VITIS I, GHIRLANDA G, GASBARRINI G. Prevalence of coeliac disease in type I diabetes : a multicentre study. *Acta Paediatr Suppl* 1996 : 412 : 56—57.
 27. HANSEN D, BENNEDBAEK FN, HANSEN LK et al. High prevalence of coeliac disease in Danish children with type I diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 2001 : 90 : 1238—1243 (Comment).
 28. NOT T, TOMMASINI A, TONINI G et al. Undiagnosed coeliac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001 : 44 : 151—155.
 29. SMITH CM, CLARKE CF, PORTEOUS LE, ELSORI H, CAMERON DJ. Prevalence of coeliac disease and longitudinal follow-up of antigliadin antibody status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2000 : 1 : 199—203.
 30. WESTMAN E, AMBLER GR, ROYLE M, PEAT J, CHAN A. Children with coeliac disease and insulin dependent diabetes mellitus-growth, diabetes control and dietary intake. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1999 : 12 : 433—442.
 31. SAUKKONEN T, VAISANEN S, AKERBLOM HK, SAVILAHTI E. Childhood diabetes in Finland Study Group : coeliac disease in children and adolescents with type 1 diabetes : a study of growth, glycaemic control, and experiences of families. *Acta Paediatr* 2002 : 91 : 297—302.
 32. MOHN A, CERRUTO M, LAFUSCO D et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes : importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 : 32 : 37—40.
 33. TESEI N, SUGAI E, VAZQUEZ H et al. Antibodies to human recombinant tissue transglutaminase may detect coeliac disease patients undiagnosed by endomysial antibodies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 : 17 : 1415—1423.
 34. LENHARDT A, PLEBANI A, MARCHETTI F et al. Role of human-tissue transglutaminase IgG and anti-gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis* 2004 : 36 : 730—734.
 35. CATALDO F, MARINO V, BOTTARO G, GRECO P, VENTURA A. Celiac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 1997 : 131 : 306—308.
 36. MARSH MN, CROWE PT. Morphology of the mucosal lesion in gluten sensitivity. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995 : 9 : 273—293.
 37. AMIN R, MURPHY N, EDGE J, AHMED ML, ACERINI CL, DUNGER DB. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycaemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 1117—1122.
 38. ACERINI CL, AHMED ML, ROSS KM, SULLIVAN PB, BIRD G, DUNGER DB. Coeliac disease in children and adolescents with IDDM : clinical characteristics and response to gluten-free diet. *Diabet Med* 1998 : 15 : 38—44.
 39. CORAZZA GR, DI SARIO A, CECCHETTI L et al. Influence of pattern of clinical presentation and of gluten-free diet on bone mass and metabolism in adult coeliac disease. *Bone* 1996 : 18 : 525—530.
 40. FABIANI E, CATASSI C, VILLARI A et al. Dietary compliance in screening-detected coeliac disease adolescents. *Acta Paediatr Suppl* 1996 : 412 : 65—67.
 41. MUSTALAHTI K, COLLIN P, SIEVANEN H, SALMI J, MAKI M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet* 1999 : 354 : 744—745.
 42. CERUTTI F, BRUNO G, CHIARELLI F, LORINI R, MESCHI F, SACCHETTI C. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes : an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 1294—1298.
 43. HANDA S, DOGRA S. Epidemiology of childhood vitiligo : a study of 625 patients from north India. *Pediatr Dermatol* 2003 : 20 : 207—210.
 44. VERROTTI A, CHIARELLI F, AMERIO PL, MORGESE G. Skin diseases in children with type 1 diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1995 : 4 : 41—43. Consensus Guidelines Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 171—176 175
 45. FALORNI A, LAURETI S, NIKOSHKOV A et al. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Belgian Diabetes Registry. Clin Exp Immunol* 1997 : 107 : 341—346.
 46. PETERSON P, SALMI H, HYOTY H et al. Steroid 21-hydroxylase autoantibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Clin Immunol Immunopathol* 1997 : 82 : 37—42.
 47. AALTONEN J, BJORSES P, SANDKUIJL L, PERHEENTUPA J, PELTONEN L. An autosomal locus causing autoimmune disease : autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994 : 8 : 83—87.
 48. AHONEN P, MYLLARNIEMI S, SIPILA I, PERHEENTUPA J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathycandidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med* 1990 : 322 : 1829—1836.
 49. DITTMAR M, KAHALY GJ. Polyglandular autoimmune syndromes : immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 : 88 : 2983—2992.
 50. CHATILA TA, BLAESER F, HO N et al. JM2, encoding a fork head-related protein, is mutated in X-linked autoimmunity-allergic dysregulation syndrome. *J Clin Invest* 2000 : 106 : R75—R81.
 51. AMPUDIA-BLASCO FJ, GIRBES J, CARMENA R. A case of lipoatrophy with insulin glargine : long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 2983.

52. AMPUDIA-BLASCO FJ, HASBUM B, CARMENA R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy : is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care* 2003 : 26 : 953.
53. GRIFFIN ME, FEDER A, TAMBORLANE WV. Lipoatrophy associated with lispro insulin in insulin pump therapy : an old complication, a new cause? *Diabetes Care* 2001 : 24 : 174.
54. HAUNER H, STOCKAMP B, HAASTERT B. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996 : 104 : 106—110.
55. KORDONOURI O, LAUTERBORN R, DEISS D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 634.
56. SAEZ-DE-IBARRA L, GALLEGO F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients : role of educational intervention. *Pract Diabetes Int* 1998 : 15 : 9—11.
57. JOHANSSON UB, AMSBERG S, HANNERZ L et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 2025—2027.
58. THOW JC, JOHNSON AB, MARSDEN S, TAYLOR R, HOME PD. Morphology of palpably abnormal injection sites and effects on absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabet Med* 1990 : 7 : 795—799.
59. DE SILVA BD, SCHOFIELD OMV, WALKER JD. The prevalence of necrobiosis lipoidica diabetorum in children with type 1 diabetes. *Br J Dermatol* 1999 : 141 : 593—594.
60. KELLY WF, NICHOLAS J, ADAMS J, MAHMOOD R. Necrobiosis lipoidica diabetorum : association with background retinopathy, smoking, and proteinuria. A case controlled study. *Diabet Med* 1993 : 10 : 725—728.
61. VERROTTI A, CHIARELLI F, AMERIO P, MORGESE G. Necrobiosis lipoidica diabetorum in children and adolescents : a clue for underlying renal and retinal disease. *Pediatr Dermatol* 1995 : 12 : 220—223.
62. BOYD AS. Tretinoin treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1753—1754.
63. D'ARGENTO V, CURATOLLI G, FILOTICO R, FOTI C, VENA GA. Cyclosporin A in the treatment of necrobiosis lipoidica diabetorum. *J Dermatolog Treat* 1997 : 8 : 123—125.
64. EVANS AV, ATHERTON DJ. Recalcitrant ulcers in necrobiosis lipoidica diabetorum healed by topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 2002 : 147 : 1023—1025.
65. LING TC, THOMSON KF, GOULDEN V, GOODFIELD MJ. PUVA therapy in necrobiosis lipoidica diabetorum. *J Am Acad Dermatol* 2002 : 46 : 319—320.
66. MORENO-ARIAS GA, CAMPS-FRESNEDA A. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with the pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther* 2001 : 3 : 143—146.
67. NGUYEN K, WASHENIK K, SHUPACK J. Necrobiosis lipoidica diabetorum treated with chloroquine. *J Am Acad Dermatol* 2002 : 46 : S34—S36.
68. STEPHENS E, ROBINSON JA, GOTTLIEB P. Becaplermin and necrobiosis lipoidica diabetorum : results of a case control pilot study. *J Diabetes Complications* 2001 : 15 : 55—56.
69. TIDMAN M. Management of necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol* 2002 : 27 : 328—337.
70. GRGIC A, ROSENBLOOM AL, WEBER FT, GIORDANO B, MALONE JI, SHUSTER JJ. Joint contracture-common manifestation of childhood diabetes mellitus. *J Pediatr* 1976 : 88 : 584—588.
71. ROSENBLOOM AL, SILVERSTEIN JH, LEZOTTE DC, RILEY WJ, MACLAREN NK. Limited joint mobility in diabetes mellitus of childhood : natural history and relationship to growth impairment. *J Pediatr* 1982 : 101 : 874—878.
72. ROSENBLOOM AL, SILVERSTEIN JH, LEZOTTE DC, RICHARDSON K, MCCALLUM M. Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med* 1981 : 305 : 191—194.
73. HANNA W, FRIESEN D, BOMBARDIER C, GLADMAN D, HANNA A. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 1987 : 16 : 546—553.
74. MONNIER VM, VISHWANATH V, FRANK KE, ELMETS CA, DAUCHOT P, KOHN RR. Relation between complications of type I diabetes mellitus and collagen-linked fluorescence. *N Engl J Med* 1986 : 314 : 403—408.
75. GARG SK, CHASE HP, MARSHALL G et al. Limited joint mobility in subjects with insulin dependent diabetes mellitus : relationship with eye and kidney complications. *Arch Dis Child* 1992 : 67 : 96—99.
76. STARKMAN HS, GLEASON RE, RAND LI, MILLER DE, SOELDNER JS. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus : relation to chronic complications. *Ann Rheum Dis* 1986 : 45 : 130—135.
77. SILVERSTEIN JH, GORDONG, POLLOCK BH, ROSENBLOOM AL. Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998 : 132 : 944—947.
78. INFANTE JR, ROSENBLOOM AL, SILVERSTEIN JH, GARZARELLA L, POLLOCK BH. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *J Pediatr* 2001 : 138 : 33—37.
79. LINDSAY JR, KENNEDY L, ATKINSON AB et al. Reduced prevalence of limited joint mobility in type 1 diabetes in a U.K. clinic population over a 20-year period. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 658—661.
80. HIRSHBERG B, MUSZKAT M, MAROM T, SHALIT M. Natural course of insulin edema. *J Endocrinol Invest* 2000 : 23 : 187—188.
81. WHEATLEY T, EDWARDS OM. Insulin oedema and its clinical significance : metabolic studies in three cases. *Diabet Med* 1985 : 2 : 400—404.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1-2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2-3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第 9 章 小児・青春期の糖尿病栄養管理

Pediatric Diabetes 2007 : 8 : 323-339.

著者：Ellen Aslander-van Vliet, Voeding & zo/, Diabeter, Center for paediatric and adolescent diabetes care and research, Rotterdam, The Netherlands

Carmel Smart, Department of Endocrinology and Diabetes, John Hunter Children's Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia

Sheridan Waldron, Dorset County Hospital, Dorchester, UK.

連絡先：Dr Sheridan Waldron, RD, PhD, Diabetes Specialist Dietician, Dietetic Dept., Dorchester, UK. Tel : 144 1305 255788 ; fax : 144 1305 255380 e-mail : sheridan.waldron@btinternet.com

謝辞：Francesca Annan, Deborah Christie, Pamela Dyson, Tracey Parkin, and Gail Spiegel.

編集：Kim Donaghue, Ragnar Hanas, GeorgianaKlingensmith, Peter Swift

翻訳担当：川村智行：大阪市立大学大学院発達小児医学

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科

雨宮伸：埼玉医科大学小児科

栄養管理は、糖尿病の治療と教育の重要な基礎の 1 つです。国や地方によって、広く様々な文化と社会経済状態が、食事習慣に影響しています。小児の栄養学的に必要なものについては十分なエビデンスがありますが、糖尿病における食事管理に関する多くのことから、まだ科学的な根拠は弱くしばしば逸話的です。したがって独断的に行うのではなく、むしろ個々のニーズや実用的なことがらに合わせることで、効果的な食事のカウンセリングのために有用です。

これらのコンセンサス・ガイドラインは、様々な国

家的および国際的な小児科の提言^{1)~5)}を反映しています。そして、主なエビデンスは大人の糖尿病に対する提言に由来しました^{6)~8)}。小児糖尿病の管理と教育の多くの領域で、特に効果的な食事療法の介入やその長期の効果については更なる研究が必要です。

糖尿病の子供たちのための食事摂取推奨量は、全ての子供たちや大人(E)⁴⁾⁷⁾⁹⁾に対して、すなわち家族全員に適した健康的食事に対する提言に基づきます。栄養的なアドバイスは、文化、民族、家族の伝統、そして個々の子供の社会心理的要求に適していなければなりません。同様に、インスリン療法の選択は、子供の食習慣とライフスタイルを考慮しなければなりません。

小児期糖尿病に経験のある専門小児科栄養士が、各種専門家からなる小児糖尿病治療チームの一員として参画し、教育と経過観察を行い、そして子供、両親、介護者、親戚や保育園、学校教師とベビーシッターなど(E)に対してのサポートをしなければなりません。規則的な食事と、子供と家族が座って一緒に食べるという食事習慣は、よりよい食事生活を実践し食物内容を観察することにつながります。そしてより良い血糖コントロールに関連するということが示されています(AとC)^{9)~13)}。食事療法は、他の糖尿病治療とうまく統合して使われるとき、臨床と代謝面での結果を改善します(E)⁵⁾⁶⁾。栄養士は、各々の子供の個々の状況、ライフスタイルとインスリン動態のプロフィールを考慮して、食事の計画、内容、軽食/食事のタイミングについてアドバイスしなければなりません。

家族全員が、健康的な食事の原則に基づき、適切な(食事スタイルの)変更に関わっていくことが重要です。

糖尿病に基づく食行動への影響は、過小評価されてはならず、それは心因性障害を引き起こすかもしれません。したがって、食事とライフスタイルの変化は、経験豊かなプロによって援助されなければなりません。教育には、行動変容アプローチ、動機づけ面接(motivation interviewing)、および/またはカウンセリングを含まなければなりません。そして面接の度に指導内容の変更や成長段階の子供にとっての必要量を定期的にチェックしなければいけません。指導が効果的であるために、栄養士は^{14)~16)}家族からの信頼を得て、支えとなる関係を進展させなければなりません。そしてチームとして¹⁷⁾明確に確認されたゴールを目指す必要があります。

栄養教育と生活のカウンセリングは、個々のニーズに適していなければならず、患者中心の方法で提供されなければなりません。教育は、個々の子供と家族に、そして、小さなグループ単位¹⁵⁾で提供することができます。

ここに示す提言は、健全な食事原則、最適の血糖コ

ントロール、心血管危険因子の減少、社会心理的に良好な状態、そして家族の援助を目標とします。

栄養指導の目標

- ・社会的、文化的に、心理的な健康を維持するために、適切な食行動と、生涯を通じて好ましい食習慣を促進すること。
- ・1日に3回のバランスのよい食事と(必要に応じて)適切な軽食によって、基本的なすべての栄養素を供給し、健全な体重を維持し、過食を避ける。そして血糖値の定期的なモニタリングに対する枠組みを提供すること。
- ・適切な成長、発達と健康のために十分に適切なエネルギー摂取と栄養を提供すること。
- ・適当な体格指数(BMI)と腹囲を達成して、維持すること。そのためには、子供たちと若者たちが定期的な身体的運動を行うことを強く推奨する。
- ・理想的な血糖コントロールを達成するために、食物摂取、代謝的需要、エネルギー支出とインスリン血中動態の良いバランスを達成すること。
- ・糖尿病の急性合併症、例えば低血糖症、重症高血糖、病気と運動に関連する問題を予防したり、治療したりすること。
- ・微小血管および大血管の合併症の危険性を減らすこと。
- ・生活の質を維持すること。
- ・行動変化とそれに伴う積極的な食事の調整が容易にできるように、効果的で、信頼されるように、そして感情面で支えとなるような関係を進展させること。

エネルギーバランス、エネルギー摂取量と食物栄養素に関するガイドライン

エネルギーバランス

発症時は、先行する異化作用によって生じた体重減少を元に戻すために、食欲とエネルギー摂取量は高めです。適正体重に回復したら、エネルギー摂取量は減らされなければなりません³⁾(E)。医療チームによる定期的なモニタリングで適正な体重増加を評価しなければなりません。

◇毎日のエネルギー摂取は、年齢、成長率、エネルギー消費と他の重要な環境要因、例えば食物のタイプや吸収率などによって、毎日同じ個人でも大きく変動します。

◇エネルギー摂取量は、最適な成長を促し、理想的な体重を維持するのに十分でなければなりません。

◇日々また年々様々なエネルギー必要量に応ずるため、食物の量についてのアドバイスには柔軟性が必要

です。

◇食事のアドバイスや食事計画は、食欲とインスリン療法の変化に対処して、最適な成長を確実にするために、定期的に修正されなければなりません¹⁷⁾。

◇インスリンの量とタイプは、子供の食欲と食パターンにできるだけ適合させるべきです。血糖値を制御するために、食欲のない子供に食べさせることや、食物を差し控えさせることは、成長や発達に悪影響があるので避けなければなりません⁶⁾。

◇思春期のエネルギー摂取量と栄養の需要はかなり増加し、インスリン量の明らかな増加も伴います。

体重維持

◇エネルギー摂取量は食欲によって制御されてしまうので、食料が十分あると過剰なエネルギー摂取によって肥満を引き起こします。

◇小児期肥満の罹患率が世界中で急速に増加しています¹⁸⁾。これは、栄養過多と不十分な身体的活動の両方に起因します。糖尿病の子供たちにとっては、インスリンの過剰投与と、低血糖症の予防や治療のための間食が過剰なエネルギー摂取の原因になるかもしれません。

◇超過体重/肥満の予防が、食事療法の鍵となります。自己管理能力、食物のエネルギー内容、適当な身体サイズ、規則正しい食事、脂質と糖質の摂取と身体的な活動などについての指導は欠かせないです³⁾ (E)。

◇一般的に糖尿病の子供たちは、どの年齢でも糖尿病でない人より男女ともに体重は重いです。そして、思春期の少女は少年よりさらに過体重の傾向があります (C)¹⁹⁾。

◇過体重の防止ための重要な管理法は、以下の通りです。

—3か月ごと成長曲線、BMI¹⁸⁾とできれば腹囲²⁰⁾を計測すること。現在、16歳以下の若者のため腹囲の国際的な基準値がありません。16歳以上の基準値は女性<80cm、男性<94cmです²¹⁾。

—栄養士による定期的なチェック。

—チーム・メンバー全員によって、低血糖の予防方法と低血糖発生時の過剰治療を防ぐため適切な処置方法について一貫したアドバイス。

—低血糖症を予防し、沢山の補食の必要性を最小限にするためのインスリン療法の検討。

◇重症の肥満や食行動異常/摂食障害 (eating disorder: ED) の若者には、精神科カウンセリングを考慮されなければなりません。

糖尿病の若者たちの体重管理は、しばしば難しく、繊細に扱われなければなりません。

エネルギー摂取量の推奨基準

合計一日エネルギー摂取量は、以下の通りに振り分けるべきである (C)。：炭水化物が50~55%⁴⁾⁷⁾。

適度なショ糖の摂取 (最高全体のエネルギーの10%)^{1)~3)}。

脂質 30~35%

<10% 飽和脂肪酸とトランス脂肪酸⁸⁾

<10% 多価不飽和脂肪酸。

>10% 1価不飽和脂肪酸 (最高20%の全体のエネルギー)⁸⁾。

n-3脂肪酸 (シス配列) : 0.15g/日

タンパク質 10~15%⁴⁾。

食事栄養素

炭水化物の目標：炭水化物は一日摂取総エネルギーの50~55%

1型糖尿病において炭水化物は制限するべきではないと言う国際合意があります。それは、成長 (E) に影響を及ぼすかもしれないからです。

◇上記のエネルギー配分は、健康な子供たち³⁾⁹⁾の必要条件に基づきました。

◇しばしば食物入手不能²²⁾のため、糖尿病にかかっていない子供たちの総エネルギー摂取量のパーセンテージとしての炭水化物の割合が世界中で異なります。

◇推奨される健康的な炭水化物食品は、全粒粉のパンやシリアル、豆類(エンドウ、大豆、レンズ豆)、果物、野菜と低脂肪酪農製品です。

ショ糖の目標：

ショ糖は、一日の総エネルギー摂取量10%までと規定されます⁵⁾。

ショ糖は、同カロリーの澱粉より、血糖値を上昇させることはありません (B)²³⁾。

ショ糖とショ糖を含む食物は健康的な食事療法の中で食べられなければなりません。そして、ショ糖と一緒に摂取される他の栄養分の摂取量(たとえば脂肪)は考慮されなければなりません⁶⁾ (E)。

目標は、一般人³⁾⁵⁾に提示されて、それと同じです。

全ての国で、砂糖または単糖類/2糖類のパーセンテージに関して特定の提言があるわけではありません。炭水化物の総量についてだけ規定があります。

◇ショ糖は、高血糖を引き起こすことなく、ほどよく他の炭水化物源の代わりにすることができます。付け加えるならば、ショ糖はインスリン投与量と適切に釣り合わなければなりません¹⁾。

◇ショ糖は、低血糖症の予防や治療のためにブドウ糖の代わりに使うこともできます。

◇低血糖症の治療以外では、加糖味された飲物は、高血糖を引き起こすかもしれないので、できるだけ避

けなければなりません。

◇シヨ糖で甘味された飲料の消費は、過度の体重増加との関連がありました¹⁴⁾。

◇全てのシヨ糖を含む食品を完全に否定することは、精神疾患に悪影響があるかもしれませんが、それは確かなものではありません。

食物繊維. 目標：グラムで1歳以上の子供たちは、2.8~3.4g/メガジュール (MJ) の量²⁵⁾。

(1 カロリー=4J, 1MJ=239kcal: 米なら150g, 食パンなら200gに相当)

[あるいは: 2歳より上の子供たちは、1歳ごとに+5g/日の繊維²⁵⁾]

例: エネルギー必要条件が5MJ/日で(1,190kcal) あるならば、提示量は1日につき15gの繊維になります。

◇国によっては、子供たちの食物繊維の摂取の推定量は、提示量より少ない²⁶⁾。

◇新しい提示量では(1メガジュールにつき2.8~3.4の繊維)は、毎日の繊維の摂取の増加を目標としています。

◇豆類、果物、野菜と全粒穀物のような繊維を含むいろいろな食品の摂取が推奨されなければなりません。野菜、豆類と果物の中の可溶性繊維は、特に脂質濃度を減らすことに役立つかもしれません (C)²⁷⁾。

◇果物ペクチンは、また、心血管疾患の予防を強化することに役立つかもしれません (B)²⁸⁾。

◇穀物とシリアルに含まれる不溶性繊維は、健康的な腸機能を促進します。

◇腹部の不快を防ぐために、食事療法において、繊維はゆっくり増加されなければなりません。

◇どんな食物繊維も摂取を増やすには、水分摂取量も増やさなければなりません。

◇より繊維の多い食品が満腹感を得させて、よりエネルギーの多い食品の代わりになります。

◇加工食品は、繊維がより少ない傾向があります。したがって、未処理の、新鮮な食品が推奨されます。

脂肪 目標量: 1日の総エネルギー摂取量の30~35%

ここ数十年間での調査によって、糖尿病の子供たちと若者たちが食事推奨量²⁹⁾より多くの脂肪と飽和脂肪を消費していることを示されました。そして、この状況は変わっていません (C)³⁰⁾³²⁾。

脂肪摂取に関する第1のゴールは、全脂肪、飽和脂肪とトランス脂肪酸の摂取量を減少させることです (A)⁶⁾。一価不飽和脂肪酸 (MUFA) と多価不飽和脂肪酸 (PUFA) が、推奨された範囲の中で脂質の摂取を保ち、血中脂質プロファイルを改善するために使用することができます⁶⁾。

脂肪の摂取が主に MUFA と PUFA から成って、トランス脂肪酸と飽和脂肪酸が少ないならば、高脂肪摂取 (30% 以上) は良いことかもしれません⁵⁾。

・炭水化物をカウントする方法を栄養教育の中で、脂肪全体や飽和脂肪の摂取を増やさないことも教育するべきである。

飽和脂肪とトランス脂肪酸

◇飽和脂肪とトランス脂肪酸の摂取は総エネルギーの10%未満であることが推奨されます⁸⁾。飽和脂肪は、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL) の血清濃度を決定する主要な食事要素です⁶⁾。飽和脂肪は、酪農製品、脂肪過多の肉と高脂肪のスナックに含まれます。トランス脂肪酸は、植物油が処理されて、固めた (水素化処理) ときに作られます⁶⁾。マーガリンや、揚げ油や、例えばクッキーとケーキのような加工製品に含まれます。赤み肉、魚、低脂肪酪農製品と低脂肪製品を用いることによって、飽和脂肪酸を MUFA と PUFA に置き換え、MUFA と PUFA 使用している料理油やマーガリンに代えることが勧められます。

MUFA と PUFA

◇不飽和脂肪酸は、細胞膜の重要な構成要素です。

◇MUFA で10~20%のエネルギーを摂取することが推奨されている³⁾。

MUFA (特にシス配列) は、オリーブ、ゴマと菜種油、ナッツとピーナッツバターに含まれます。そして脂質レベルを制御することに有益であり、心血管系の病気を予防することになります。それらは、飽和脂肪に代わって摂取することが勧められます。

◇PUFA の摂取は、エネルギーの10%以下にすることが推奨されます⁸⁾。

PUFA はコーン、ヒマワリ、ペニバナと大豆のような植物性の油、油分の多い海魚の油に含まれます。そして飽和脂肪の代わりに摂取すると血中脂質濃度を減少させます。

◇子供たちのためのアドバイスは、80~120gの油分の多い魚を毎週1~2回食べることです^{33)~35)}。

◇中性脂肪濃度が高いときは、油分の多い魚の摂取を増やしたり、n-3系脂肪酸の補助食品をとることを考慮しなければなりません。

◇植物ステロールとステロールエステル類 (マーガリンと乳製品に含まれる) の使用は、5歳以上の年齢の子供たちで総コレステロールか LDL コレステロールが高値の場合には考慮しなければなりません³⁶⁾³⁷⁾。

高脂血症:

高脂血症の対処は、総合的なアプローチを必要とします³⁸⁾。

◇初期の治療は、血糖コントロールを最適化することです。

◇飽和脂肪の摂取を7%未満に下げて、可溶性繊維と抗酸化食品を増やす栄養治療が必要です。

◇体重をコントロールして、身体的な活動を増やすといったライフスタイルを変えること、そしてその習慣があればタバコをやめることです³⁹⁾。

◇血糖コントロールやライフスタイルの改善ができない場合や、できても高脂血症が続くようであれば、薬物療法も考慮されなければなりません(慢性合併症に関するガイドライン参照)。

タンパク質 目標：タンパク質は1日の総エネルギー摂取量の10~15%。

◇摂取量は、乳児期早期ではおよそ2g/kg/日、10歳以上では1g/kg/日、思春期後半には0.8~0.9g/kg/日に減少します。

◇タンパク質の世界的な摂取量は、経済と入手可能かの事情により大いに異なります。

◇タンパク質は、窒素の不可欠な供給源です。

◇十分な全体のエネルギーが利用できる時には、タンパク質は成長を促進します。

◇豆類のような植物タンパク源が、推奨されます。推奨される動物性タンパク質は、魚、脂肪をカットした肉と低脂肪乳製品です。

◇持続性のマイクロアルブミン尿または、腎症が進展した時は、過度のタンパク質の摂取は有害かもしれません。推奨される範囲の最低値のタンパク質摂取量に摂取するように助言することが良いと考えられます⁸⁾。タンパク質の摂取を制限することは、エビデンスが不十分です。青春期におけるタンパク質摂取を制限することで、通常の成長の妨げになってはいけなし、栄養士による専門家の管理を必要とします(E)。

ビタミン、ミネラルと抗酸化物

◇糖尿病の子供たちのビタミンとミネラルの必要量は、他の健康な子供たちと同じです¹⁹⁾。

◇最適のビタミン、ミネラルと酸化防止剤の適切な摂取は、一般的な健康と心血管保護のために必要です⁸⁾。

◇多くの新鮮なフルーツ、そして野菜は抗酸化物(トコフェロール、カロチノイド、ビタミンCとフラボノイド)が自然に豊富で、糖尿病の若者たちに強く推奨されます。

◇栄養的な評価によって特別な欠乏症を確かめない限り、ビタミン、ミネラルまたは微量元素の補助食品は通常推奨されません。

◇幼児のためのビタミンDのような補助食品は、健康な子供たちのために国家ガイドラインによって、数カ国で推奨されています。

塩分。目標：塩(塩化ナトリウム)は6g/日未満

◇塩は、多くの加工食品に多く添加されています。

(摂取量の20%だけが、通常、食卓や料理において加えられます)

◇加工食品の摂取量が多いため、食塩の摂取量は多くの国でかなり高い。

◇加工食品は、家族全員に対して減らすべきであり、新鮮な食品を使った料理ができるように実際的なアドバイスをしなければなりません。

◇一般に加工食品使用の削減が推奨されます。大部分のヨーロッパ諸国では、50%以上減少の確立を目指しています⁸⁾。

◇料理に塩を加えないようにし、減塩製品/食品を使うように食事指導することが実用的です。

アルコール 過剰なアルコールは危険で、糖尿病の若者の遷延性の低血糖(飲んだ後最高16時間)を誘発するかもしれません⁴⁾。子供には以下の点について教育し、若い人がアルコールを飲み始めるころに再教育が必要です。

◇アルコールは多くの社会と年齢によって制限されていますが、乱用の潜在的問題があります。

◇子供たちにとってアルコールは、さらなる危険な振る舞いを助長させます。

◇様々な種類のアルコール飲料があり、そして、その幾つかは特に若者たちをターゲットにしています。様々なドリンク類のアルコール含量についての教育も必要です。

◇アルコールの摂取前、途中、後に炭水化物を摂取しなければなりません。特に飲酒中やその後に運動する場合は、インスリン投与量を調節することが必要かもしれません。

◇アルコール含量を減らしたビールの消費を促すといったように、アルコールの摂取を減らすためには、適度で実用的な方法をアドバイスしなければなりません。

◇明け方の低血糖を予防するためには、就寝時に炭水化物の-snackを食べたり、夜と翌日の血糖測定をするといった特別の処置が必要です⁴⁾。

◇若者たちは、自分たちが糖尿病であるということを知ることができるものを身につけるように勧められるべきです。

糖尿病特別食

◇糖尿病用と表示された特別食は、勧められません。なぜなら、不必要であり、高価で、高脂肪であり、下剤効果のある過度の甘味料を含むかもしれないからです。これらは、ソルビトールのような糖アルコール類を含みます。

◇国際的な栄養的ガイドラインは適度な量ならばショ糖は摂取してもよいと明言しているにもかかわらず、ショ糖を抜きたいいわゆる「糖尿病用食品」が幾つ

かの国でまだ売られています。

人工甘味料

◇水を、甘い飲物や甘いお酒の代わりに飲むように推奨されなければなりません。

◇砂糖の多いものもダイエット炭酸飲料も、一般のためにも勧められません。ダイエット用で低糖、無糖の非炭酸飲料やお酒はより良い選択肢です。

◇特に太りすぎである人々のために、人口甘味料のはいった低脂肪ヨーグルトのような製品が役に立つこともあります。

◇サッカリン、アスパルテーム、アセスルファム K、チクロ(数か国で使われている)、アリテームとスクラロースは、低糖、「ライト」、「ダイエット」と表示されているものに使われており、甘さとおいしさを改善するのに用いられます。

◇許容できる一日の摂取量(ADI)は、数か国で確立されました⁴¹⁾。

◇ADIを上回っていない量の人工甘味料の摂取によって生じた害を報告している科学的なレポートはありません。

栄養学的管理, 教育に関する提言

(i) 確実に信頼でき支えになる関係を作るために、発症後できるだけ早期から小児科糖尿病専門栄養士によって最初の食事アドバイスを提供すべきです(C)¹⁶⁾。

食事履歴を調べるためには、以下のことを含めなければなりません:

—元々の家族の食習慣, 伝統や信条。

—子供の通常の食物摂取について, エネルギー, 炭水化物の配分, 脂肪摂取, 食物の趣向, ファーストフードの食べ方, そして食事時間, 食物摂取のパターンなど。

—保育園/学校/大学/仕事における身体的な活動と運動スケジュールなど毎日の活動。

(ii) 最初の面談では単純なアドバイスにするべきですが, 診断後少なくとも1か月以内に専門小児科栄養士によって再チェックされなければなりません(E)⁷⁾。

(iii) 栄養士は, その後の数週間でより詳細な情報, アドバイスと教育を与えなければなりません(E)。

(iv) 面談回数は, その後地区の設定によります。初年度は最低限2~4回, その後毎年の再評価が必要です(E)。これらは, 幼児の成長, 糖尿病管理, 社会心理的適合, ライフスタイルの変化, 特定の食事の問題(例えば異常な食習慣, 食事に関する家族の問題, 肥満と食行動異常)を考慮する必要があります。

(v) 栄養士によるケア, サポートとチェックの継続が理想的な管理にとって不可欠です(E)。

(vi) インスリン療法の変更, 高脂血症, 食事の知識不足, 過度の体重増加のような状況や, セリアック病のような合併症は, 特別の教育や頻繁なチェックを行いながらの食事の介入を必要とします。

(vii) 食事の教育は個別で行うべきであり, 子供の年齢と成熟度に合わせることによって, 子供を意欲的に学習するようにさせることができます^{42)~44)}。

教育ツールと方法

◇教育ツールと方法は, 血糖コントロール改善し心血管合併症を予防するための知識と方法を提供するために用いられます。それらは複雑でさまざまあり, 適切に利用するために幅広く適性に合わせる必要があります。

◇教育のための適切なツールや方法についての国際的なコンセンサスはありません。

◇ある特別な方法の有効性を調べるために行われた, 長期間の無作為比較研究は行われていません。

◇指導方法は, 多彩で子供や家族の必要に適しており, 家族が快適であるペースで行われなければなりません。

◇(食事前と食後の)血糖測定は, 選択した治療法がうまくいっていることを確かめるために基本的な重要な情報を示します。

◇糖尿病を管理することに家族が自信を持つように, 教育は発達上の変化とライフスタイルに対応できなければなりません。

◇子供たちは成長にともない, 自己管理が必要になっていくので規則的な再教育は重要です(糖尿病教育に関するガイドライン参照)。

以下に, 単純なものから複雑なものまで様々なツールの例を示しています。他にもいろいろの教育ツールがIDF(international diabetes federation)のWeb siteで見つけることができます。できるだけ理解をたかめ, 治療を遵守してもらうためには食事の教育ツールは各々の子供と家族のために慎重に選択することが重要です。

・ケアはあまり独断的にならないように, あまり難しい方法を押しつけないようにしなければなりません。独断すぎる指導は, 子供とその家族に害を及ぼしたり, 罪の意識や苦悩を引き起こすかもしれないので, 混乱させ失敗に終わります(C)^{14)~16)}。

健全な食事教育ツール

食物ピラミッド(図1)とプレート・モデル(図2)は, 基本的栄養的情報と好ましい食事概念を提供することに役立ちます。これらは食物構成要素に関して視覚的に炭水化物を含む食品を例示しており, 子供たちにとって魅力的な視覚教材です。規則正しい食事と軽



Fig. 1. 食物ピラミッド Copyright © 2007 American Diabetes Association. From <http://www.diabetes.org>. Reproduced with permission from The American Diabetes Association.

食(1日に少なくとも3回のバランスのよい食事)を食べることが、各栄養素の毎日の推奨された摂取量を満たすことを確実にします⁹⁾。

炭水化物の評価とその方法

・血糖コントロールは炭水化物の量と種類だけに影響を受けるとするのは、単純化しすぎです。

・内因性、外因性のインスリン濃度、運動、食事/軽食の構成(タンパク質、脂肪と繊維)、澱粉のタイプ、炭水化物の料理の方法、胃通過速度、ホルモンの機能などといった変数は、測定や定量化するのが難しいものです。

・炭水化物の摂取の量(グラム、ポーション、エクステンジ)を用いる方法と炭水化物の種類[グリセミック指数(glycemic index: GI)とグリセミック負荷(glycemic load: GL)]をもちいる方法の、どちらが血糖の調整の上でより良い方法だということを示したような研究はありません²⁾。

しかし、ほとんどの教育ツールは炭水化物量とそのタイプが食後血糖を決定しているという前提に基づいています⁴⁶⁾。そして、どのように炭水化物を振り分けて食べるかということが教育の基礎になっています⁴⁷⁾。

若者達や家族が食事の中の炭水化物量をグラム、ポーション(割り当て)、エクステンジ(交換)といった形で含有量を推定できるようになるために、各国で多種の患者教育材料があります。健康的な食品選択を行うため、フードラベルを読んで、理解して、軽食/食事の炭水化物含有量を評価すること、そして食品の含有栄養素を理解できるように患者を教育することによってしっかり時間を掛けます。多くの国の糖尿病協会も、食物ラベルを読む方法についての役に立つ本を作って

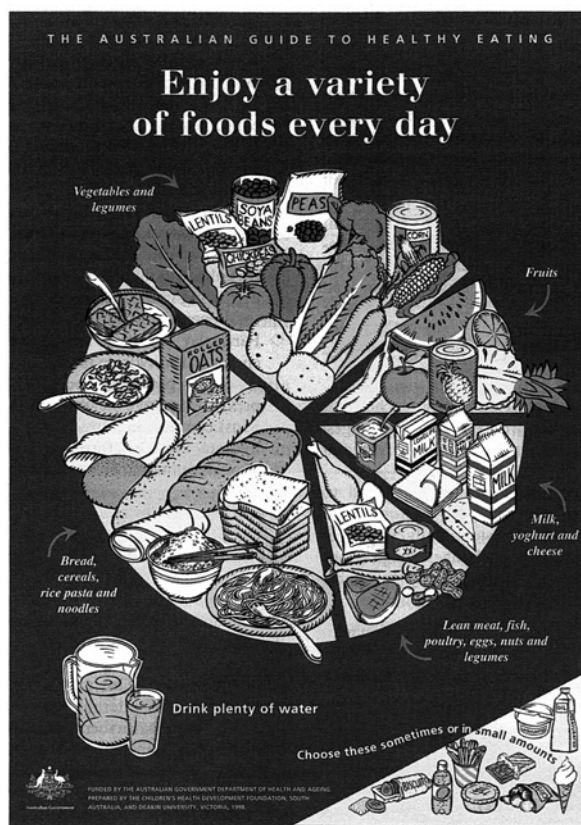


Fig. 2. Australian Guide to Healthy Eating 食物プレート(オーストラリア健康な食事ガイド) The Australian Guide to Healthy Eating, Commonwealth Copyright 1998 is reproduced with the permission of the Australian Government Department of Health and Ageing, 2007.

います。血糖コントロールを良くするだけではなく、心血管病変も減らすような健康的なバランスのとれた食事という原則が、全ての教育の基礎であるということはいまもありません。

炭水化物の摂取に関する教育は、彼らの環境、能力、動機づけ、個人の選択とインスリン療法などによって、その子供と家族ごとに個別化して行うことが必要です。

炭水化物の摂取をどのように配分するかといった実際の指導は、固定したインスリン療法を行っている場合でも、ある程度柔軟なインスリン療法を行っている場合でも必要です^{1)~3)5)}。

一般的な炭水化物の定量方法

カーボカウンティング

最新のカーボカウンティングは、血糖コントロールを改善して、食物選択の最大限の柔軟性を持たせることに注目した食事計画の方法です。

アメリカの食事療法協会によってカーボカウンティングの三つのレベルが規定されました⁴⁸⁾⁴⁹⁾。

レベル1：一定の炭水化物の摂取

このレベルは、食品のなかで炭水化物が血糖上昇させる第一の栄養素であるという基本的な概念を紹介します。食品を測ったりしてポーションやエクステンジといった目安を用いて食事の中の炭水化物を一定にするように指導します。

レベル2：管理原則をパターン化

このレベルは、患者が規則正しい炭水化物を食べ、一定のインスリン投与量を用い、血糖測定を頻回に測定するという中間のステップです。患者は炭水化物(そして、他の食品)の摂取による血糖の上昇パターンを認識し、インスリンと運動によって修正されることを学びます。このような理解とチームのサポートによって、患者らは彼らのインスリン投与量の調整や炭水化物の摂取または運動のタイミングを調整することで目標血糖を達成することを学びます。

レベル3：インスリン：炭水化物比

カーボカウンティングのこのレベルは、インスリン頻回注射法(MDI)またはインスリン・ポンプ療法中の人々に適切です。年齢、性別、思春期の段階、罹病期間、時刻や活動によって各々の子供で個々に異なるインスリン：炭水化物比の計算も含まれます。インスリン：炭水化物比が決まると、食事または軽食の炭水化物推定含有量にしたがって食前インスリンの調整ができます。これは、T1DMの大人にとって食事の自由さとQOLを改善することが示されています⁵⁰⁾。若者たちを対象とした研究が評価されており、その結果では血糖コントロールは改善なかったり、少しの改善があったと報告されています⁴³⁾⁴⁴⁾。

交換法、割り当て法(エクステンジ、ポーション法)

この方法では、正確なグラムを数える必要がありません。エクステンジやポーション法は、一人前10gか、15gの炭水化物を1つの単位として教えられます。エクステンジ、ポーション法では、各食事とスナックに決まった炭水化物量を食べるようにします。そうすることで1日の炭水化物の摂取量が一定になります。あるいは、炭水化物の摂取に合わせてインスリン投与量を調整することでインスリン強化治療においても使うことができます。

GI (glycemic index) と GL (glycemic load/グリセミック・ロード)

炭水化物だけを考慮するとき、GIを利用することは血糖コントロールにおいてさらなる効果があることは示されています(B)⁵¹⁾。

食品のGIを利用した小児対象のコントロールスタディでは、食物ピラミッドや低GI食に基づく柔軟な食事指導は伝統的な食事のアドバイスより、有意に良

好な12か月後の血糖コントロールを示しました(B)⁵²⁾。

◇GI値の高い食品(GI>70)から、より低GI炭水化物食品(GI<55)を選択することにより、食後の高血糖を防げるかもしれません(B)⁵¹⁾。

◇低GIの食品の例は、全粒粉のパン、パスタ、温帯果物と乳製品です⁵³⁾。

GLは食後のBG反応を予測するもう一つの方法です。それは食物のGIと食物の量を考慮します⁵⁴⁾。GL値 = (炭水化物の量 × 糖化指数) ÷ 100

子供たちに対する有効性を評価した報告はありません。

従来の特定制インスリン療法のための食事管理

従来法

◇速効性と持続性インスリンの毎日二回のインスリン療法では、インスリンの働きに合わせ、インスリン効果のピークの時間に低血糖症を防ぐために炭水化物の摂取量(3つの規則正しい食事と間食)を日々一定にすることが必要です(C)²⁾⁴⁷⁾。

◇一日二回のインスリン投与でも、患者や家族が速効性、および超速効性のインスリン量を対応する炭水化物に合わせて調整することを教育できれば、インスリンを打つ時間の食事の炭水化物量は自由になります。臨床経験では、適正なインスリン量の調整を助けるために食前および食後の血糖測定が有用であることが示されています。炭水化物の摂取量を固定した食事は、全体のエネルギーと炭水化物の摂取の毎日の変動のため、成長途上の子供には不適当です。

◇良い血糖コントロールと、過度の体重増加を防ぐために、総エネルギー/炭水化物の摂取と食事または軽食のタイミングに特に注意を払われなければなりません⁵⁵⁾。

◇従来インスリン療法は、夜の低血糖症を防ぐために就寝前の炭水化物の摂取が必要でした。

MDI(インスリン頻回投与法)治療とポンプ

個々のインスリン：炭水化物比をもちいて、インスリン量を摂取炭水化物量に合わせインスリンの大幅な調整法が小児・思春期の強化療法として多くの施設で行われています。(ISPADメンバー達の私信)この方法は、いくつかの国際的なコンセンサス・ガイドライン^{1)~3)5)}によって支持されています。しかし代謝やQOLの更なる評価は必要です。

この方法の長所は、異なる時間に食事をとったり、多彩な食物を摂取することに柔軟性を増やすことです。また食事と食事の間での間食の必要を減少させ、より大幅なインスリン量の調整を可能にします。インスリン・ポンプ治療は、非常に食事時間が遅れた

り、食事を省略したり、炭水化物の摂取の大きな変化への対応が可能で、最も柔軟性を提供します。糖尿病の若者達は、糖尿病を自己管理する感覚を持たなければなりません。

・MDIやポンプ療法の場合にインスリン：炭水化物比を用いるとき、食事の質が低下しないか、また他の重要な栄養素の食べ方にもおろそかになっていないか（例えば脂質の取りすぎ）にも気をつけなければなりません。

・食事の自由度が増えたということは、健康的な食生活を考えないで何でも自由であるという意味ではありません。

成人において行われた、普通の食事に基づいてインスリン量を調整する研究(DAFNE)(C)⁵⁰は、MDIとインスリン：炭水化物比を用いる方法を総括的に教育する方法が含まれています。そして血糖コントロールの改善と食事の自由とQOLの改善が得られました。最近のインスリン炭水化物比を含む体系化された教育プログラムがT1DMの子供たちにも試みられました^{42)~44)}。その中のいくつかの報告では、血糖コントロールが改善しました。他の報告では改善がなかったのですが、すべての報告でQOLは改善しました。

これらの療法においては通常、超速効型インスリンが用いられており、食事直前に投与することによって食後高血糖を抑え⁵⁷⁾、注射を忘れることも減らします⁵⁸⁾。時によっては、摂取する炭水化物の量が不確かなとき、インスリンは食事⁵⁹⁾の直後に与えられるかもしれません。これは、年少の子供には有効です。しかし、ポンプ療法においてこの方法は、食前の投与より血糖コントロール上は良くないことが示されました⁶⁰⁾。

◇MDIとポンプ療法の場合は、特別の食事教育、血糖測定と定期的な援助を必要とします。(E)グループや個別を対象とした糖尿病の高度な教育の一環として計画されたプログラムとして提供されるかもしれません^{42)~44)50)}。

◇全ての子どもたちや家族がこの方法が向いているというわけではないかもしれません。どの方法を選ぶかの基準が必要かもしれません。

◇管理を強めることで子供と家族に心理社会的ストレスを引き起こさないように気をつけなければなりません。

◇インスリン：炭水化物比率は、個々の子供それぞれ個別に計算しなければなりません⁶¹⁾。

◇MDIで用いる場合には、臨床経験上、速効型(レギュラー)インスリンを食前に用いる場合、インスリン効果が延長するので、特定の食事(たとえば高脂肪で炭水化物に富む食品)で調整する必要があります。

食前と食後の血糖測定は、この方法⁵⁶⁾を評価するために必要です。

◇ポンプ療法では、大部分の最新のポンプでは、食事時の追加投与において、一部を直ちに注入し、残りを時間かけて注入されることができます。これは、食事の追加投与を食事(低いGIや高い脂肪分)の血糖への影響にマッチさせることを可能にします。魚のフライ、チップス、ピザのような高脂肪で炭水化物も多い食事のために、デュアルループの追加投与が、最も効果的に食後の血糖プロフィール⁶²⁾⁶³⁾にマッチすることが示されました。

◇両親が食事の前に彼らの食欲についてわからないとき、ポンプを用いたインスリンの追加投与は柔軟に追加できるので両親が小さな子供がどれくらい食べるかわからないときに特に有用です。

・インスリン：炭水化物比をうまく教育し、適切に決定するための方法には、さらに研究が必要です。インスリンを炭水化物含有量とうまく調整することについての専門的な教育が行なわれなかったら、従来のインスリン療法^{1)~5)64)}と同じかもしれません。

年齢に特有のアドバイス

栄養士は全ての介護者、保育園と学校関係者、そして糖尿病のことを知っている親戚や友人が食事療法の原則と低血糖を熟知して、補食による対処方法を理解できるようにしなければなりません。

乳児と幼児

◇12か月までは母乳栄養を推奨しなければなりません。伝統や習慣は、国によって様々です、また健康的な離乳食を与えることができるかも知れません。

◇頻回に少しずつ食事することは(道草を食べるような食べ方)は、インスリン療法によっては、より血糖コントロールには良いかもしれないし、また食事拒否の問題も避けることができるかもしれません。このような食事パターンにインスリン・プロフィールと合わせるようしなければなりません。

◇インスリン・ポンプ治療は、乳幼児に効果的であることが示されています。そしてポンプは、食べたがらないのに食べさせなければならないというようなことがありません⁶⁵⁾(C)。

◇積極的な両親の関わりと、早期に家族での食事をさせることは、食事に関する家族の協力を改善し、健康的な食生活を促す上で大切です。

◇さまざまな味、色、素材の食品を用いるようにすべきです。

◇食事を食べないとか、病気で食べられないといったことはしばしば悩みの原因になります。両親と話し合ったり、安心させてあげることが必要です。そして

代わりの食品（例えばミルク）は役に立つかもしれませんが。

◇食事摂取に関する親の不安はこの年齢集団では一般的なことです。そして、インスリン療法を決めるとき、このことを考慮する必要があります。

学童期

◇学校のタイムテーブル、たとえば体育といった学校特有の内容に、糖尿病の治療を適応させることが必要です。

◇低血糖を予防するため、特に体育祭の日、遠足やキャンプのような学校行事のときに、炭水化物の摂取に関して個別に助言することが必要です。

◇過度の体重増加と心血管の病気の危険性を減らすように、健康的な食事の選択、食事量、運動についてアドバイスしなければなりません。

◇外泊したり、パーティへ参加する際も話し合う必要があります。

◇目的や問題を明確にした、継続的な糖尿病栄養教育が役に立つかもしれません。

思春期

◇成長が悪いのは思春期の遅れを示しているかもしれません。または医学的な状況と関連があるかもしれません。不十分なエネルギー摂取量、不適当なインスリン治療、食生活の乱れ、セリアック病または血糖コントロール不良と関係しているかもしれません。

◇体重を定期的に測定することは、体重減少や不適切な体重増加を早期に認知するためにも推奨されます。

◇不適切な体重増加は、インスリン量、食物摂取量と身体的な運動量の慎重なチェックを必要とします。

◇体重増加不良や体重減少は、体重を調整するためにインスリン注射を抜いていることが原因かもしれません⁶⁵。また食行動異常やその始まりを示唆しているかもしれません。(後述)

◇反抗、不摂生、食事行動の乱れは、思春期では稀ではありません。彼らは、そのようなものであると認識されることと、こまめなフォローアップが必要です。また場合によっては、この時期は、専門家の(精神的な)支持とカウンセリングを必要とするかもしれません。

◇パーティ、長期休暇、不適切に食べる仲間からのプレッシャー、そして好ましい生活のアドバイスについては、どれも話し合いや問題解決法、目標セッティング法などを必要とします。

◇アルコールの安全な摂取方法、遷延性の低血糖症の危険性についてのアドバイスは、特定の社会では重要です。

◇軽食やテイクアウト食品の栄養的な内容に関する情報は重要です。

パーティ、お祭り、特別なイベント

ラマダンのような断食の間については普通、糖尿病の子供たちには特別に免除されます。家族がどうしても断食に参加させることを望むならば、炭水化物摂取とインスリンの調整法について教育する必要があります。

運動やスポーツに関する栄養学的管理

心血管の健康を促進して、体重の管理のためにも糖尿病の若者は定期的な身体運動に参加するが推奨されます (E)⁶⁷。

しかし、予定していても予定していなくても身体運動は T1DM をもつ若者たちの低血糖症で最も一般的な原因のうちの 1 つです。あるいは著しく激しい運動は時々高血糖 (E)⁶⁸ を引き起こします。

身体運動に関する栄養管理は、潜在的な低血糖や高血糖を予防することです。そして個々のスポーツが訓練のために行われるのか競争を目的とするのかを考慮して栄養学的なアドバイスをすることが必要です。

運動、訓練、スポーツする上でのアドバイスでは、慎重な計画や個々の注意(血糖測定、食物摂取とインスリンの管理)の重要性を強調し、そして医療者との個々の経験をうまく取り入れて管理していくことが重要です。

血糖コントロールが悪く、血糖値が 270mg/dl やケトンが認められる場合などは、インスリン投与によって改善するまで、運動は控えなければなりません^{68)~70)}。

計画していなかった、突然の運動量の増加

計画されていなかった運動は、低血糖に関連した最も一般の問題です。運動の持続時間と強さに従い、筋肉回復までの時間に低血糖は発生します。時には 12~24h 続くかもしれません。

◇計画していなかった運動のためには、糖尿病の子供達はすぐに吸収される炭水化物を用意しておく必要があります。

◇運動前や運動中に摂取する炭水化物は、通常 GI の食品が良い。突然の短い期間運動であれば(たとえばブドウ糖または蔗糖お菓子)吸収の早い糖質だけで十分かもしれません。

◇運動のために必要な炭水化物の量は、運動開始時の血糖値、運動の強さ、運動の頻度、インスリン量とインスリン療法に依存しています。

◇中程度の運動の間は、追加の炭水化物の補充で低血糖を予防できます。運動中の毎時 30 グラムまたは、最高で毎時体重当たり 1 グラムの炭水化物を摂取します(C)⁶⁸。これはまだ明確にされていませんが、多分ヘモグロビン A1c (HbA1c) や血糖コントロールの状態によっても依存していると考えられます^{71)~73)}。

◇追加の炭水化物の摂取は、普通よりも多い活動レベルのためにだけ必要です。普段の運動レベルでは必要ありません。

◇計画していなかった運動のための炭水化物や軽食は、できれば低脂肪のものがよいです。(例えば果物ジュース、スポーツ飲料、ドライフルーツ、果物バーとシリアル・バー)

計画していなかった運動の後には、血糖測定することで、血糖の変化を適切に管理することを可能にします。運動のあとで食事や軽食で炭水化物を追加しておくことや、夕方のインスリン量を減らしておくことで遷延性の低血糖を予防することが必要かもしれません⁷²⁾。就眠前の血糖測定は、夜間の低血糖症を防ぐための補食の必要性を知るためにも大事です⁷⁴⁾。

計画されていなかった運動では難しいのですが、特にMDIまたはポンプの子供たちで超速効型インスリンを使っている場合は、過度の体重増加を防ぐためにも、余分の炭水化物摂取よりもその前のインスリン量の減量が勧められます。

計画された、または競技スポーツ

身体運動、トレーニングと競技スポーツへの定期的な参加は、慎重な計画と栄養とインスリン管理に対する個々の調整が必要です。適切なインスリン調整、十分な栄養と水分摂取は、良い状態を保つために必須です (C)⁶⁸⁾ (E)⁷⁴⁾。

十分な炭水化物摂取は良いスポーツ・パフォーマンスには必須です。総エネルギー量の50~60%を炭水化物で摂取することが推奨されています (C)⁷⁵⁾。

◇低いGIや低脂肪の食事は、運動のためのグリコーゲンを貯蔵するためにはスポーツの1~3時間前に摂取しなければなりません (C)⁷⁶⁾。

◇激しい運動の前には、パフォーマンスを維持するために運動の直前と途中で吸収の早い糖質を追加摂取することが必要です。運動の少なくとも一時間毎に少なくとも30gの炭水化物、または毎時体重当たり最高で1gの炭水化物の摂取は、通常必須です (C)⁷⁵⁾。60g/時を上回る炭水化物摂取は、その後のパフォーマンスのために良くないかもしれませんし、消化器の不調を起こすかもしれません⁷⁷⁾。

◇運動前の炭水化物の摂取は、運動前のBGレベルに合わせるべきです。運動をしている間を通して炭水化物の摂取を振り分けることが理想です。しかし、血糖が100mg/dl以下であれば、運動前に炭水化物摂取をするべきです¹⁾。またはMDIまたはポンプ療法を用いているならば、低血糖症を防ぐためにインスリン量を調整すべきです。激しい運動や無酸素運動であれば、運動前の炭水化物には追加のインスリン投与が必要かもしれません⁶⁸⁾⁷³⁾⁷⁴⁾⁷⁸⁾。

◇インスリンが切れている状態での運動は高血糖を引き起こし、パフォーマンスの低下を引き起こすかもしれません⁶⁸⁾⁷³⁾⁷⁴⁾⁷⁸⁾。

◇水分摂取は、脱水を防ぐために運動量に応じて継続しなければなりません⁷³⁾⁷⁷⁾⁷⁸⁾。

炭水化物と水分の両方を補充するために長時間の運動の場合は6~8%の糖質を含んだイオン飲料が有用です⁷⁷⁾。

運動後の炭水化物の摂取は、筋肉が回復するまでの間、筋肉と肝臓のグリコーゲンの貯蔵を補い、インスリン感受性の増加が引き起こす低血糖を予防するために必要です⁷⁴⁾。運動直後か1時間以内に、すぐに消化される種類の炭水化物を摂取すべきです。運動後の低血糖の時に必要な炭水化物量は、肝臓や筋肉のグリコーゲン貯蔵が減少しているため、非運動時に起こった低血糖の時より多く必要かもしれません⁷⁴⁾。

小児・思春期の2型糖尿病の栄養学的な管理

2型糖尿病 (T2DM)、そしてインスリン抵抗をもった若者において、複数の心血管危険因子の存在は、早期の重症合併症と関連しています⁷⁹⁾⁸⁰⁾。

栄養学的な管理の目的

- ・正常な血糖とHbA1cを達成すること (E)⁶⁾⁸¹⁾。
- ・85~95パーセント以内のBMIを維持するように体重増加を予防する。95パーセント以上の場合は、通常の成長を維持しながら体重減量することを目標とする¹⁾⁸¹⁾⁸²⁾。
- ・高血圧や高脂血症といった併発症に対応する⁸¹⁾。

治療指針

小児の2型糖尿病における栄養学的治療法の十分なエビデンスはありません。したがってこの指針は過体重や肥満の子供、成人の2型糖尿病、小児の1型糖尿病に対する治療法から転用しています。

・T2DMの大部分の子供たちは、過体重か肥満です。したがって、治療は、更なる体重増加を防ぎ、通常の成長曲線にしたがった体重減少を達成するための教育とライフスタイルの介入に集中しなければなりません (E)。

・両親や家族は子供の食物摂取と身体的な活動に影響しています。そして彼らもしばしば過体重、肥満、糖尿病であるので、家族全体をライフスタイル介入に含まなければなりません (E)。過体重についての家族へのアプローチが最も効果的であることを研究は報告しています (C)⁸³⁾。介入は、健康的な食事の選択、運動量の増加といった行動の変化においてポジティブな役割モデルとして両親を利用することが良い結果をもたらしたことを示しています。

・家族は、健康的な食事を選ぶこと、食品のサイズ

を減少させる、高エネルギーで脂肪や砂糖を含む食品の摂取量を減らすことによってエネルギー摂取量を減少させるように助言されなければなりません。単に清涼飲料水とジュースのような高糖で高エネルギーの飲料を除くことで、血糖と体重の改善を達成することができます²⁴⁾。

・毎日の身体的な活動を増やすことによってエネルギー支出を増やすことは治療の重要な要素です³⁾⁸¹⁾。テレビ視聴やコンピュータ使用のような座りっぱなしの状態を減らすことは、毎日の身体的な活動を増やす効果があって、子供達の健康な体重を達成したり、維持したりすることの助けになります (A)⁸⁴⁾⁸⁵⁾。身体的な運動は、また、糖尿病の若者たちの高脂血症を改善することに役立ちます (B)⁸⁶⁾。

・医師、看護師または糖尿病看護師、教育者、栄養士、精神心理士と運動療法士（できれば）が関わった総合的なアプローチが勧められます (E)⁸⁷⁾。

・安定した血糖値を目指すためには、食事毎にそして毎日の炭水化物摂取量にある程度一定にすることは賢明です (E)。

・薬物またはインスリン治療に関して、炭水化物量を管理することを教えるにはより深い教育が必要です (E)。

・MDI またはポンプ治療を行っている子供たちは、インスリン：炭水化物比を使って、炭水化物の摂取に合わせてインスリン量を調整することを教えられなければなりません⁶⁾⁸⁰⁾⁸³⁾⁸⁵⁾。

・思春期の T2DM にとっては、高い GI 食品を低い GI 食物へ交換することは、食欲、体重、脂質代謝を制御することを助けてくれるかもしれません⁸⁸⁾⁸⁹⁾。

・定期的な経過観察は、体重、血糖コントロール、薬物療法の原則です (E)。

セリアック病

セリアック病は、糖尿病の子供達の 1~10% に生じます⁹⁰⁾。症状の無いこともしばしばあります⁹¹⁾が、成長障害、思春期の遅れ、栄養障害、低血糖と関連があるかもしれません⁹²⁾。グルテンを含まない食事 (GFD) が、セリアック病の唯一の認められた治療です。糖尿病の子供達が、セリアック病にかかったときに GFD をいやがることはよくあることです⁹²⁾。GFD は小麦、ライ麦、大麦、ライ小麦と多分オート麦、そしてこれらの穀物から作られた製品の除去を必要とします。ジャガイモ、米、大豆、タピオカ、ソバとこれらを原料とする食品、そして他のグルテンを含まない穀物に代えられなければなりません。GFD にオート麦を含めるべきか、議論が分かれます。子供と大人を含んだ短期間一と長期の研究では、オート麦が含まれていても

安全であったことが示されています (A)^{93)~96)}。オート麦にグルテンを含有する物質が混入する心配が残っており、オート麦を使うことは米国、カナダとオーストラリアでは推奨されていません⁹⁷⁾。他の穀物が混入していないオート麦は、ほとんどのセリアック病の子供に問題ありませんでしたが、すべての子に与えても良いという訳ではないということが示されました (C)⁹⁸⁾。GFD の定義に関して議論があります。現在、ヨーロッパとカナダのような若干の国で、現在、20ppm 未満のグルテン (=20mg の gluten/kg) を含んでいる食品は GFD (たとえグルテンが検出できても) として適当であると一般に受け入れられています⁹⁸⁾⁹⁹⁾。小麦澱粉が、GFD の一部として若干のヨーロッパ諸国で使われます。小麦澱粉もまた議論の分かれるところで、北アメリカやオーストラリアでは含めることを推薦されていません。大人における幾つかの研究では、小麦澱粉をそれ以外はきびしく制限した GFD に加えた食事は特に副作用を起こしませんでした¹⁰⁰⁾¹⁰¹⁾。しかし、この時使われたヨーロッパの小麦澱粉は、グルテンが含まれないという国際食品基準を満たすために、強力に精製されています。除去したり、許可したりするようなアドバイスに加えて、GFD の栄養学的な品質、特に鉄、カルシウム、繊維と B ビタミンの摂取についても注意しなければなりません⁹⁷⁾¹⁰²⁾。

糖尿病とセリアック病の子供たちは、GFD について経験のある小児科栄養士によってより頻繁なチェックを必要とします (E)。

食行動異常 (ED) と 1 型糖尿病

スクリーニングとしてのアンケートや臨床的に構造化された面接が、子供や若者の中の ED を見つけ診断することに利用できます¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾。

糖尿病は、食事を明らかに避けることなしで、体重と体型を調整できる特異な病気です。体重を調整するためにインスリンを抜くことは若者の 12~15% で認められると報告されました。そして若者は体重や体型を気にするために、インスリン量や食事量を操作する傾向が思春期に増強します。このような傾向は、ED の兆候であると言えるかもしれません⁶⁶⁾。

血糖コントロールの不良は、食事の乱れと関連してインスリン抜けを反映するかもしれません。これは、体重へのこだわりと、更なる情緒障害も原因となっているかもしれません¹⁰⁴⁾。T1DM の若者とヤングアダルトにおける ED は、血糖コントロール不良と、合併症に関連しています⁶⁶⁾¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾。この関連性は、早期の糖尿病性合併症の早期発生の危険性と、ED に対する治療に効果がないことを示します¹⁰⁷⁾。

ED の診断と管理への古典的なアプローチは、糖尿

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での
推奨のための証拠格付けシステム

証拠の レベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

病療法に特別必要なものを取り入れるために修正される必要があります。臨床医は、インスリン療法とインスリン抜けの可能性、血糖コントロール、必要摂取量と食事量の調整、体型への不満、家族の機能、そして頻回に入院すること、外来予約を守らないことなどに注意を払っておかなければなりません。

介入方法

エビデンスに基づくガイドラインが、ED 治療について利用できます¹⁰⁸⁾。これらの提言は、拒食症や過食症に対する治療として精神療法のアプローチを含んでいます。

糖尿病に併発する ED の予防や治療に有効な方法はまだよくわかっていません。ED の症状を持っている糖尿病の若者達に対する無作為対象試験では、介入治療が ED 症状には少し効果を認めましたが、血糖コントロールやインスリンの抜けは改善しませんでした^(C)¹⁰⁹⁾。若者達に、ED や糖尿病をコントロールするためにポジティブな行動ができるようにし、毎日の糖尿病管理に家族が参加するように力づけるためには技術が必要かもしれません。医療チームの全てのメンバーは、これらの治療的なアプローチに対してある程度詳しくなければなりません。

ED と糖尿病に関連したひどい栄養失調の治療には、経鼻チューブ栄養が必要かもしれませんし、専門糖尿病栄養士のアドバイスを必要とするかもしれません。

糖尿病栄養教育における行動療法的アプローチ

糖尿病の子供達の管理は、チームで関わる必要があります。両親はすべての専門医療者、特に特定の栄養士からの理解があって非批判的な支持を受けることが必要です^(C)¹⁶⁾¹¹⁰⁾。

青春期は食物摂取と糖尿病についての自己管理能力を発達させる重要な時期です。そして、健康とライフスタイルの選択について独立して決定しなければなりません。

ません。行動障害や鬱状態のような精神的な問題が糖尿病の子供たちで多いことが知られています、そして、これは血糖コントロールの悪化と関連しています。^(C)¹¹¹⁾¹¹²⁾問題行動、ED と糖尿病治療への不適応は、一般的な問題です¹¹³⁾。

従来の医療モデル、医療者は患者の健康に対する責任を負っているという考えは、栄養士と糖尿病の若者の双方にとって欲求不満となります。糖尿病の子供たちを対象とした、効果が認められて標準化された介入方法は僅かしかありません¹¹⁴⁾。しかし、幾つかの体系的な総説は、精神教育的な介入方法が患者ケアの新しいあり方を示し、それが血糖や行動に軽度から中等度の良い結果をもたらしたことを示しました¹¹⁵⁾~¹¹⁷⁾。更なる研究は、行動療法の技術（例えばエンパワーメント、認知行動療法、動機付け面談法など）が有用であることを示しました¹¹⁵⁾¹¹⁸⁾~¹²¹⁾。家族のコミュニケーションもまた重要です。そして、思春期を通じて家族の糖尿病管理についての役割を話し合い、責任を分担することなど援助ができるようにする体系的な教育プログラムは、技術だけ教育するよりも効果的です^(A)¹¹⁹⁾。経験学習を通しての問題解決技術を身につけることは、より大きな自己効力感を導きだし、食事を改善しました¹²²⁾。その過程における仲間や重要な人からの援助は、この過程の有用性を実証してくれます^(C)¹²³⁾。

◇小児栄養士は様々な研究結果を知っていなければなりません。そして家族のコミュニケーション技術、カウンセリング、心理学、行動療法的アプローチ、動機付け面談法などの訓練を受けなければなりません^(E)。

◇行動療法、精神的な技術のトレーニングが、糖尿病に対してまたは体重管理で苦しんでいる子供達や家族を早期に見つけることに役立ち、心理学者、ED 治療チーム、家族療法専門家に紹介できるようになります。

調査と研究

- ・食事の管理に関する研究や評価は不十分です。
- ・特別の教育ツール、インスリン療法に食事を合わせる方法、目標とする食事内容などといった栄養学的管理法についての良い研究が必要です。
- ・成長、代謝、精神、QOL の結果、そして糖尿病治療に関する教育的な方法の効果について、厳しく調べられる必要があります。

まとめ

糖尿病の子供たちの栄養学的な管理は、複雑です。糖尿病管理は、家族、周囲の社会制度、様々な介護者、そしてしばしば荒廃しつつある各国の食事の特徴、指

示通りに守れないこと、仲間からのプレッシャー、自立、そして究極の目的としてQOLなどといった脈絡の中での調整が必要です。それは糖尿病治療法と絶えず変化する身体的な必要量の関係を深く理解することが必要となります。身体的な必要性は、成長、成長に伴う食欲の変動、栄養学的必要性の変化、散発的な運動量の変化などに影響を受けます。

これまでの証拠は、栄養的な管理に対する細心の注意と教育への個別のアプローチを通して糖尿病の予後を改善することが可能であることを示しています。そのためには、食事療法のゴールは、血糖コントロールと心血管合併症の減少であるということに明確な焦点をもつことです。

食事療法が成功するための基本的な前提は医療者と、子供たち、介護者と信頼関係を発展させ、小児と青春期の発達に伴う問題や乱れに伴う行動の変化に手助けをすることです。

文 献

- 1) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, SILVERSTEIN, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes. (statement of the ADA). *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 186—212. (available from <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/28/1/186>) (accessed on 4 September 2007).
- 2) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (statement of the ADA). Nutrition recommendations and interventions for diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2140—2157.
- 3) AUSTRALIAN PAEDIATRIC ENDOCRINE GROUP. Australian Clinical Practice Guidelines on the management of type 1 diabetes in children and adolescents, APEG. 2005 (available from www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg) (accessed on 4 September 2007).
- 4) NICE. Type 1 diabetes diagnosis and treatment of type 1 diabetes in children and young people. 2004 (available from www.nice.org.uk/pdf/type1diabetes) (accessed on 4 September 2007).
- 5) CANADIAN DIABETES ASSOCIATION CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003 ; 27 (Suppl. 2). chapter : Nutrition Therapy and Type 1 diabetes in children and adolescents (available from www.diabetes.ca/cpg2003) (accessed on 4 September 2007).
- 6) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 202—212.
- 7) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Nutrition principles and recommendations in diabetes (position statement). *Diabetes Care* 2003 ; 26 (Suppl. 1) : S51—S61.
- 8) DIABETES AND NUTRITION STUDY GROUP (DNSG) OF THE EASD. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004 ; 15 : 373—394.
- 9) DEPARTMENT OF HEALTH. Dietary reference values for food energy and nutrients for the United Kingdom. Report of the Panel on Dietary Reference Values of the Committee on Medical Aspects of Food Policy. *Rep Health Soc Subj (Lond)* 1991 ; 41 : 1—210.
- 10) DIETARY GUIDELINES FOR CHILDREN AND ADOLESCENTS IN AUSTRALIA. A Guide to Healthy Eating Commonwealth Department of Health and Aging. National Health and Medical Research Council. Commonwealth of Australia 2003 (available from <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/dietsyn.htm>) (accessed on 4 September 2007).
- 11) DELAHANTY LM, HALFORD BN. The role of diet behaviours in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993 ; 16 : 1453—1458.
- 12) DANEMAN D, SWIFT PGF, DE BEAUFORT CE, SKINNER TC, for the Hvidoere Study Group. Do differences in nutritional intake, eating habits and lifestyle influence glycemic outcome and explain the differences between international centers? *Pediatr Diabetes* 2006 ; 7 (Suppl.5) : 41, P65.
- 13) OVERBY NC, MARGEIRSDOTTIR 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* 2007 (in press).
- 14) WYSOCKI T. Behavioral assessment and intervention in pediatric diabetes. *Behav Modif* 2006 ; 30 : 72—92.
- 15) FUNNELL MM, ANDERSON RM. Empowerment and self-management of diabetes. *Clin Diabetes* 2004 ; 22 : 123—127.
- 16) DOHERTY Y, DOVEY-PEARCE G. Understanding the developmental and psychological needs of young people with diabetes. *Pract Diabetes Int* 2005 ; 22 : 59—64.
- 17) SWIFT PGF, DE BEAUFORT CE, SKINNER TC, for the Hvidoere Study Group. Services provided by the diabetes team : do they affect glycemic outcome? *Pediatr Diabetes* 2006 ; 7 (Suppl. 5) : 19—20, OP6.
- 18) COLE TJ, BELLIZZI MC, FLEGAL KM, DIETZ WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide : international survey. *BMJ* 2000 ; 320 : 1—6.
- 19) MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ, AANSTOOT HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*

- 1998 : 15 : 752—759.
- 20) FERNANDEZ JR, REDDEN DT, PIETROBELLI A, ALLISON DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004 : 145 : 439—444.
 - 21) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity : preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 2000 : 894. Genève : WHO : 1—253.
 - 22) KAPUR K. Eating preferences—dietary myths and eating habits from around the world. *Diab Med* 2006 : 23 (Suppl. 4) : 670.
 - 23) RICKARD KA, LOGHMANI ES, CLEVELAND JL, FINEBERG NS, FREIDENBERG GR. Lower glycemic response to sucrose in the diets of children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998 : 133 : 429—434.
 - 24) EBBELING CB, FELDMAN HA, OSGANIAN SK. Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents : a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006 : 117 : 673—680.
 - 25) INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington : National Academy Press, 2002.
 - 26) WILLIAMS CL. Dietary fiber in childhood. *J Pediatr* 2006 : 149 (Suppl. 5) : S121—S130.
 - 27) TOELLER M, BUYKEN AE, HEITKAMP G et al. Fiber intake, serum cholesterol levels and cardiovascular disease in European individuals with type 1 diabetes. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1999 : 22 (Suppl. 2) : B21—B28.
 - 28) PEREIRA MA, O'REILLY E, AUGUSTSSON K et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease : a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004 : 164 : 370—376.
 - 29) VIRTANEN SM, VIRTANEN P, RANTANEN L, A°KERBLUM HK. Changes in food habits in families with a newly diagnosed child with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001 : 14 : 627—636.
 - 30) HELGESON VS, VICCARO L, BECKER D, ESCOBAR O, SIMINERIO L. Diet of adolescents with and without diabetes. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 982—987.
 - 31) MAYER-DAVIES EJ, NICHOLS M, LIESE AD et al. Dietary intake among youth with diabetes : the SEARCH for diabetes in youth study. *J Am Diet Assoc* 2006 : 106 : 689—97.
 - 32) ØVERBY 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* 2007 : 50 : 307—316.
 - 33) FRIEDBERG CE, JANSSEN MJFM, HEINE RJ et al. Fish oil and glycemic control in diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 494—500.
 - 34) HOOPER L, THOMPSON RL, HARRISON RA et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer : systematic review. *BMJ* 2006 : 332 : 752—760.
 - 35) DE DECKERE EA, KORVER O, VERSCHUREN PM et al. Health aspects of fish and n-3 polyunsaturated fatty acids from plant and marine origin. *Eur J Clin Nutr* 1998 : 52 : 749—754. Aslander-van Vliet et al.
 - 36) KETOMAKI AM, GYLLING H, ANTIKAINEN M. Red cell and plasma plant sterols are related during consumption of plant stanol and sterol ester spreads in children with hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2003 : 142 : 524—531.
 - 37) AMUNDSEN AL, NTANIOS F, PUT VAN DER N. Longterm compliance and changes in plasma lipids, plant sterols and carotenoids in children and parents with FH consuming plant sterol ester-enriched spread. *Eur J Clin Nutr* 2004 : 58 : 1612—1620.
 - 38) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes (consensus statement). *Diabetes Care* 2003 : 26 : 2194—2197.
 - 39) KAUFMANN FR. Surveillance and Treatment for CVD in Children with Diabetes. American Diabetes Association, Docnews 2005.
 - 40) DEWEY KT et al. Protein requirements of infants and children. *Eur J Clin Nutr* 1996 : 50 (Suppl. 1) : S119—S150.
 - 41) JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Introduction. (available from http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa_index_en.asp) (accessed 3 September 2007).
 - 42) WALLER H, EISER C, HELLER S, KNOWLES J, PRICE K. Implementing a new paediatric structured education programme. *J Diabetes Nurs* 2005 : 9 : 332—339.
 - 43) KNOWLES J, WALLER H, EISER C et al. The development of an innovative education curriculum for 11-16 yr old children with T1DM. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 322—328.
 - 44) VON SENGBUSCH S, MULLER-GODEFFROY E, HAGER S et al. Mobile diabetes education and care : intervention for children and young people with type 1 diabetes in rural areas of northern Germany. *Diabet Med* 2006 : 23 : 122—127.
 - 45) INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Education Modules—To View or Order Free Book and CD-ROM with Teaching Slides (available from www.idf.org).
 - 46) SHEARD NF, CLARK NG, BRAND-MILLER JC et al. Dietary carbohydrate (amount and type) in the prevention and management of diabetes. A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 2266—2271.
 - 47) WOLEVER TS, HAMAD S, CHIASSON JL et al. Day-to day consistency in amount and source of carbohydrate intake associated with improved

- blood glucose control in type 1 diabetes. *J Am Coll Nutr* 1999 ; 18 : 242—247.
- 48) GILLESPIE SJ, KULKARNI KD, DALY AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998 ; 98 : 897—905.
 - 49) RABASA-LHORET R, GARON J, LANGELIER H et al. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 667—673.
 - 50) DAFNE STUDY GROUP. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes : dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002 ; 325 : 746—752.
 - 51) BRAND-MILLER J, HAYNE S, PETOCZ P, COLAGIURI S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2261—2267.
 - 52) GILBERTSON H, BRAND-MILLER J, THORBURN A 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* 2001 ; 24 : 1.
 - 53) FOSTER-POWELL K, HOLT SH, BRAND-MILLER JC. International table of glycemic index and glycemic load values. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 5—56.
 - 54) COLOMBANI PC. Glycemic index and load-dynamic dietary guidelines in the context of diseases. *Physiol Behav* 2004 ; 83 : 603—10.
 - 55) DORCHY H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabetes Metab* 2000 ; 26 : 500—507.
 - 56) NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. A prospective population study, 1992-1994. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 497—503.
 - 57) DEEB LC, HOLCOMBE JH, BRUNELLE R, ZALANI S. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 2001 ; 10 : 1175—1179.
 - 58) BURDICK J, CHASE P, SLOVER RH et al. Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004 ; 113 : 221—224.
 - 59) DANNE T, AMAN J, SCHÖBER E et al. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2359—2364.
 - 60) CHASE HP, HORNER B, MCFANN K et al. The use of insulin pumps with meal bolus alarms in children with type 1 diabetes to improve glycemic control. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 1012—1015.
 - 61) DAVIDSON P, HEBBLEWHITE H, BODE B et al. Statistically based CSII parameters : correction factor, CF (1700 rule), carbohydrate-to-insulin ratio, CIR (2.8 rule), and basal-to-total ratio. *Diabetes Technol Ther* 2003 ; 5 : 237 (Abstract).
 - 62) LEE SW, CAO M, SAJJID S et al. The dual-wave bolus feature in continuous subcutaneous insulin infusion pumps controls prolonged postprandial hyperglycemia better than standard bolus type in type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004 ; 17 : 211—216.
 - 63) JONES SM, QUARRY JL, CALDWELL-MCMILLAN et al. Optimal insulin pump dosing and postprandial glycemia following a pizza meal using the continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2005 ; 7 : 233—240.
 - 64) DANNE T, MORTENSEN HB, HOUGAARD P et al. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidovre Study Group. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1342—1347.
 - 65) WILSON DM, BUCKINGHAM BA, KUNSELMAN EL et al. A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 15—19.
 - 66) FAIRBURN C, PEVELER R, DAVIES B, MANN J, MAYOU R. Eating disorders in young adults with insulin dependent diabetes mellitus : a controlled study. *BMJ* 1991 ; 303 : 17—20.
 - 67) WOLFSDORF JL. Children with diabetes benefit from exercise. *Arch Dis Child* 2005 ; 90 : 1215—1217.
 - 68) RIDDELL MC, ISCOE KE. Physical activity, sport and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006 ; 7 : 60—70.
 - 69) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004 ; 27 (Suppl. 1) : S88—S62
 - 70) CONNER H et al. Implementation of nutritional advice for people with diabetes. *Diabet Med* 2003 ; 20 : 786—807.
 - 71) TSALIKIAN E, KOLLMAN C, TAMBORLANE WB et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children Nutritional management in diabetes with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2200—2204.
 - 72) DIRECNET STUDY GROUP. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 528—534.
 - 73) MCMAHON SK, FERREIRA LD, RATNAM N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 2200—2204.
 - 74) PEIRCE NS. Diabetes and exercise. *Br J Sports Med* 1999 ; 33 : 161—173.
 - 75) RIDDELL MC et al. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hy-

- poglycaemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999 : 9 : 24—34.
- 76) PERONE C, LAITANO O, MEYER F. Effect of carbohydrate ingestion on the glycemic response of type diabetic adolescents during exercise. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 2537—2538.
- 77) COYLE EF. Fluid and fuel intake during exercise. *J Sports Sci* 2004 : 22 : 39—55.
- 78) GALLEN IW. Helping the athlete with type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004 : 4 : 87—92.
- 79) HU FB, STAMPFER MJ, HAFFNER SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 1129—1134.
- 80) YOKOYAMA H, OKUDAIRA M, OTANI T et al. High incidence of diabetic nephropathy in early-onset Japanese NIDDM patients : risk analysis. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 1080—1085.
- 81) AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents (consensus statement). *Diabetes Care* 2000 : 23 : 381—389.
- 82) BLOOMGARDEN ZT. Type 2 diabetes in the young : the evolving epidemic. *Diabetes Care* 2004 : 27 : 998—1010.
- 83) WROTONIAK BH, EPSTEIN LH, PALUCH RA, ROEMMICH JN. Parent weight change as a predictor of child weight change in family-based behavioral obesity treatment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 : 158 : 342—347.
- 84) ROBINSON TN. Reducing children's television viewing to prevent obesity : a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 : 283 : 1561—1567.
- 85) HERNANDEZ B, GORTMAKER SL, COLDITZ GA et al. Association of obesity with physical activity, television programs and other forms of video viewing among children in Mexico City. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999 : 23 : 845—854.
- 86) AUSTIN A, WARTY V, JANSY J, ARSLANIAN S. The relationship of physical fitness to lipid and lipoprotein (a) levels in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1993 : 16 : 421—425.
- 87) CORRALES KM, HIGGINS LA. Nutritional management of the overweight child with type 2 diabetes. *Pediatr Ann* 2005 : 34 : 701—709.
- 88) LUDWIG DS, MAJZOUB JA, AL-ZAHRANI A et al. High glycemic index foods, overeating and obesity. *Pediatrics* 1999 : 103 : e26.
- 89) WARREN JM, HENRY CJ, SIMONITE V. Low glycemic index breakfasts and reduced food intake in preadolescent children. *Pediatrics* 2003 : 112 : e414—e419.
- 90) AKTAY AN, LEE PC, KUMAR V et al. The prevalence and clinical characteristics of celiac disease in juvenile diabetes in Wisconsin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 : 33 : 462—465.
- 91) NOT T, TOMMASINI A, TONINI G et al. Undiagnosed celiac disease and risk of autoimmune disorders in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2001 : 44 : 151—155.
- 92) AMIN R, MURPHY N, EDGE J et al. A longitudinal study of the effects of a gluten-free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2002 : 25 : 1117—1122.
- 93) JANATUINEN EK, KEMPPAINEN TA, JULKUNEN RJ et al. No harm from 5-year ingestion of oats in celiac disease. *Gut* 2002 : 50 : 332—335.
- 94) STORSRUD S, HULTHEN LR, LENNER RA. Beneficial effects of oats in the gluten-free diet of adults with special reference to nutrient status, symptoms and subjective experiences. *Br J Nutr* 2003 : 90 : 101—107.
- 95) HOFFENBERG EJ, HAAS J, DRESCHER A et al. A trial of oats in children with newly diagnosed celiac disease. *J Pediatr* 2000 : 137 : 361—366.
- 96) HOGBERG L, LAURIN P, FAITH-MAGNUSSON K et al. Oats to children with newly diagnosed celiac disease : a randomised double-blind study. *Gut* 2004 : 53 : 649—654.
- 97) THOMPSON T. Oats and the gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2003 : 103 : 376—379.
- 98) LUNDIN KE, NILSEN EM, SCOTT HG et al. Oats induced villous atrophy in celiac disease. *Gut* 2003 : 52 : 1649—1652.
- 99) LOHINIEMI S, MAKI M, KAUKINEN K, LAIPALA P, COLLIN P. Gastro-intestinal symptoms rating scale in coeliac disease patients on wheat starch-based gluten-free diet. *Scand J Gastroenterol* 2000 : 35 : 947—949.
- 100) PERAAHO M, KAUKINEN K, PAASIKIVI K et al. Wheat starch based gluten-free products in the treatment of newly detected celiac disease : prospective and randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003 : 17 : 587—594.
- 101) KAUKINEN K, COLLIN P, HOLM K et al. Wheat starch containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A longterm follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999 : 34 : 164—169.
- 102) THOMPSON T, DENNIS M, HIGGINS LA et al. Gluten-free diet survey : are Americans with celiac disease consuming recommended amounts of fibre, iron, calcium and grain foods? *J Hum Nutr Diet* 2005 : 18 : 163—169.
- 103) LASK B, BRYANT-WAUGH R, eds. *Anorexia Nervosa and Related Eating Disorders in Childhood and Adolescence*. Hove, East Sussex : Psychology Press Ltd, 2000.
- 104) CHRISTIE D, VINER R. 'Diaborexia' not Anorexia : eating disorders in adolescents with type 1 diabetes are related to emotional problems and not primarily to weight and shape concerns. *Pediatr Diabetes* 2004 : 5 : 28, PP048.
- 105) PEVELER C, FAIRBURN CG, BOLLER I, DUNGER DB. Eating disorders in adolescents with IDDM : a controlled study. *Diabetes Care* 1992 : 15 : 1356—1360.
- 106) 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*

- 1997 : 336 : 1849—1854.
- 107) PEVELER RC, BRYDEN KS, NEIL HA et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 84—88.
- 108) AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Eating Disorders (2006), 3rd edn. (available from http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/EatingDisorders3ePG_04-28-06.pdf) (accessed 3 September 2007).
- 109) OLMSTED MP, DANEMAN D, RYDALL AC et al. The effects of psychoeducation on disturbed eating attitudes and behavior in young women with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2002 : 32 : 230—239. Aslander-van Vliet et al.
- 110) ANDERSON B, BRACKET J. Diabetes during childhood. In : Snoek FJ and Skinner TC, eds. Chapter 1 in *Psychology in Diabetes Care*. London : Wiley, 2000.
- 111) NORTHAM EA, MATTHEWS LK, ANDERSON PJ et al. Psychiatric morbidity and health outcome in type 1 diabetes—perspectives from a prospective longitudinal study. *Diabet Med* 2005 : 22 : 152—157.
- 112) COHEN DM, LUMLEY MA, NAAR-KING S, PARTRIDGE T, CAKAN N. Child behaviour problems and family functioning as predictors of adherence and glycemic control in economically disadvantaged children with type 1 diabetes : a prospective study. *J Pediatr Psychol* 2004 : 29 : 171—184.
- 113) SHERMAN AM, BOWEN DJ, VITOLINS M et al. Dietary adherence : characteristics and interventions. *Control Clin Trials* 2000 : 21 : 206S—211S.
- 114) NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes—are they effective. *DiabetMed* 2006 : 23 : 113—121.
- 115) ANDERSON R, FUNNELL M. Choosing and using theories in diabetes education research. *Diabetes Educ* 2005 : 31 : 518—520.
- 116) HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Behavioural interventions for adolescents with type 1 diabetes : how effective are they? *Diabetes Care* 2000 : 23 : 1416—1422.
- 117) MURPHY HR, RAYMAN G, SKINNER TC. Psychoeducational interventions for children and young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006 : 23 : 935—943.
- 118) MEETOO D. Clinical skills : empowering people with diabetes to minimise complications. *Br J Nurs* 2004 : 13 : 644—651.
- 119) MURPHY HR, WADHAM C, RAYMAN G, SKINNER TC. Improving paediatric diabetes care by integrating structured education with clinical care : results from the Families, Adolescents and Children's Teamwork Study (FACTS). *Diabet Med* 2007 (in press).
- 120) CHANNON SJ, HUWS-THOMAS MV, ROLLNICK S et al. A multi-center randomised controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* 2007 : 30 : 1390—1395.
- 121) MILLER WR, ROLLNICK S. *Motivational Interviewing : Preparing People to Change*, 2nd edn. Guilford : Guilford Press, 2002.
- 122) TURAN B, OSAR Z, MOLZAN TJ et al. The role of coping with disease in adherence to treatment regimen and disease control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002 : 28 : 186—193.
- 123) SKINNER TC, JOHN M, HAMPSON SE. Social support and personal models of diabetes as predictors of self-care and well being : a longitudinal study of adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 2001 : 25 : 257—267.
-

国際小児思春期糖尿病学会臨床診療ガイドライン 2006~2008

第12章 小児・思春期糖尿病におけるシックデイの管理

Pediatric Diabetes 2007, 8: 401-407

著者: Stu Brink^a, Lori Laffel^b, Supawadee Likitmaskul^c, Li Liu^d, Ann M Maguire^e, Birthe Olsen^f, Martin Silink^g and Ragnar Hanas^h

^aDepartment of Pediatrics, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA ;

^bJoslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, USA ;

^cEndocrinology and Metabolism, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand ;

^dDepartment of Endocrinology and Metabolism, Guangzhou Children Hospital, Guangzhou, China ;

^eChildren's Hospital at Westmead, Sydney and the University of Sydney, Australia ;

^fDepartment of Pediatrics, Glostrup University Hospital, Copenhagen, Denmark ;

^gChildren's Hospital at Westmead, Sydney and the University of Sydney, Australia ;

^hDepartment of Pediatrics, Uddevalla Hospital, Uddevalla, Sweden

編集: 2006-2007: Ragnar Hanas, Kim Donaghue, Georgeanna Klingensmith, and Peter Swift.

翻訳担当: 日本医科大学小児科 大木由加志

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者:

聖徳大学短期大学部保育科 宮本茂樹

駿河台日本大学病院小児科 浦上達彦

埼玉医科大学小児科 雨宮 伸

糖尿病に対する(糖尿病以外の)病気の影響

コントロールが良好な糖尿病患児が他の病気や感染症にかかる頻度は、健常小児の場合と同程度である(E)。成人の1型糖尿病患者を対象とした研究で、健常者に比べ尿路感染症、細菌性皮膚感染症、粘膜感染症のリスクは増加するが、上気道感染のリスクは増加しないとの報告がある¹⁾(B)。

コントロールが不良な糖尿病患者で、白血球機能の異常が起こるといふ報告がいくつかある²⁾(C)。コントロールが不良な糖尿病患児では免疫機能が変化している可能性が考えられ、易感染性が増加し、回復も遅い。小児を対象とした研究では、IgGおよびC4B (complement protein 4, variant B)の減少が、糖尿病患児のコン

トロールの悪化と関係するとの報告がある³⁾(C)。

多くの病気、特に発熱を伴う病気では、血糖値が上昇する。これは高レベルのストレス性ホルモンが病気を重症化させ、糖新生およびインスリン抵抗性を増加させるためである⁴⁾(C)。重症な病気では、インスリン作用が不十分であるためケトン体の産生が増加する。嘔吐や下痢を伴う病気(例えば胃腸炎)では、高血糖よりもむしろ低血糖を認めることがある。胃腸炎に伴う食事摂取量の低下、腸管吸収の低下、胃内容排泄時間の遅延が低血糖を引き起こすと考えられる。

感染症の発症前数日間の潜伏期間に、インスリン必要量が増加することが時々ある(E)。また症状が治まってもインスリン抵抗性は持続するため、インスリン必要量の増加も数日間続くことがある(E)。

推奨事項

糖尿病患児が病気にかかったときには、糖尿病診療チームは患児およびその家族に以下の合併症の発症を防止するための対処方法を解りやすく指導しなければならない:

- i) ケトアシドーシス
- ii) 脱水
- iii) コントロールできない高血糖、または症状を伴った高血糖
- iv) 低血糖

一般治療原則

- 1) インスリン治療は決して中断しない(A)。
- 2) インスリン投与量を増やす場合と減らす場合がある(A)。

i) 糖尿病が専門でない医療従事者および介護者による最も良くある誤りは、糖尿病患児が病気により食事摂取が不十分なためインスリン投与を中断するようにアドバイスをすることである。このことにより糖尿病ケトアシドーシスのリスクが増加する。

糖尿病患児に嘔吐を認めるときは、その他の原因が確認できなければ、インスリン欠乏状態の兆候である事を常に考慮しなければならない(E)。

- ii) 感染症の有無にかかわらず、高血糖、ケトアシドーシス、嘔吐を繰り返す場合には、まずインスリン投与の中断または不適切な量のインスリン投与がその原因で

あると考えるべきである。インスリン投与の中断は、特に思春期小児で問題になることが多い。

3) 頻回にモニタリングすること。

i) 血糖値 (本論文では大部分の血糖自己測定器と同様に、全て血漿グルコース濃度で記載している) とケトン体を頻回にモニタリングする必要がある。

血糖値

1) 頻回の血糖モニタリングにより、病気にかかったときの最適な管理ができる (思春期糖尿病患児であっても成人による監視が必要となる)。

2) 血糖モニタリングは、夜間も含めて少なくとも3~4時間ごとに実施する。また1~2時間ごとのモニタリングが必要となる事もある。

ケトン体

ケトン体は肝臓にて遊離脂肪酸より産生され、細胞内グルコース濃度が低下した際にエネルギー源として用いられる。飢餓時のケトン体は血糖値が低い場合に産生される。また、ケトン体はグルコースを血中から細胞内に流入させるインスリンの作用が不十分な時にも産生される。ケトン体の利用には細胞内のグルコース代謝が必要となるため、ケトン体は細胞内に蓄積する。尿の試験紙では、アセト酢酸 (acetoacetate, AcAc) を測定し、血液の試験紙では、βヒドロキシ酪酸 (betahydroxybutylate, BOHB) を測定している。急性のケトアシドーシスでは、BOHBとAcAcとのケトン体の比(BOHB:AcAc)は、通常の1:1から10:1まで上昇する⁵⁾。インスリン治療により、BOHBはAcAcよりもかなり早く減少する。よく用いられているニトロプルシドの試験は血中および尿中のAcAcのみを検出する⁵⁾。

1) 尿ケトン体、または可能であれば血中ケトン体測定は、シックデイ管理に役立つ。

2) 血中ケトン体検査(BOHB測定)は、尿ケトン体濃度検査に加えて新たな情報を提供することができる⁶⁾ (E) :

i) 糖尿病児の血中BOHB値が0.4mmol/L以上になると異常である²⁷⁾ (C, B)。

ii) ケトアシドーシスと診断されるまでインスリンポンプを停止すると、ケトン尿が認められるまでの時間はケトン血症に比べて有意に長くかかり⁸⁾ (C)、ケトン尿はケトアシドーシスの症状から回復した半数以上の患者において、回復後24時間以上認められる⁹⁾ (C)という成人を対象とした報告がある。また別の成人の研究で、他の病気にかからなければ、インスリン治療中の患者において血糖値に関係なくBOHBは1mmol/Lを超えないと報告されている¹⁰⁾ (C)。

iii) 尿ケトン体(AcAc)と血中BOHBが乖離する場合がある。これは尿ケトン体が陰性または痕跡、少量

であっても、血中BOHBはケトアシドーシスの程度に一致して上昇するからである¹¹⁾ (C)。

iv) 家庭における血中BOHBの測定は、尿ケトン体と比較し糖尿病児のケトアシドーシスの早期診断、早期治療を可能とし、糖尿病に関連した通院の回数(救急外来および入院を含む)を減少させる¹²⁾ (B)。

v) 特にインスリンポンプ療法をしている患児では、超速効型または速効型インスリンのみを用いているので、血中BOHBの測定はケトアシドーシスの予防に有用である。インスリンポンプが停止すると急速にケトアシドーシスをきたすため、血中BOHBの増加は尿ケトン体の増加に先行する (E)。

vi) ケトアシドーシスからの回復時には、血中BOHBは、尿ケトン体よりも早く正常化する⁵⁾。血中BOHBの測定は、尿ケトン体の持続に対する過剰なインスリン治療からくる低血糖を回避するのに役立つ (E)。

vii) 血中BOHB濃度の測定は、特に乳幼児または尿が採取できない時に有用である。

食欲不振

1) 食事を容易に消化し易い食品や糖質を含む飲み物に変更することにより、エネルギー摂取が可能となりケトアシドーシスの進行を妨げる。

2) 各家庭では、次のようなシックデイ管理に関する食品や情報を備えておくべきである。

i) 書面にした管理の方法および重要な連絡先の電話番号と住所

ii) 低血糖対策用のグルコースの錠剤、ゼリービーンやドライフルーツなどの菓子やキャンディー

iii) 水分補給のための清潔(煮沸、精製済み)で冷たい飲み物

iv) 水分、糖質、塩分の補給を目的とした、スポーツドリンク、電解質飲料、Lucozade、KoolAideなど糖質および電解質を含む飲み物

v) パラセタモール、アセトアミノフェン、イブプロフェンなどの解熱薬

水分補給の維持

1) 高血糖、発熱、過度の尿糖およびケトン尿は、体液の喪失を増加させる。

2) シックデイ対策用のキャビネットに、前述のような脱水防止のためのものを準備すべきである。

3) 嘔吐、下痢など水分の喪失が継続する場合には、水分補給用の飲み物は純水ではなく塩分を含むべきである。食欲が低下または血糖値が10mmol/L(180mg/dL)以下に低下した場合、飢餓時のケトアシドーシスを防止するため、糖質を含む飲み物(例えばスポーツドリンク、電解質飲料、小児用の電解質飲料、希釈したフルーツ飲料、コーラ、ジンジャーエールなど)を飲ませる。胃への刺激を軽減させるために、糖質を含んだ飲み物

は良く振り泡を取り除くほうが良い (E)。炭酸飲料は胃内容物の排泄時間には影響しないが、食物を胃の入り口付近に留まらせてしまう¹³⁾ (B)。

4) 低血糖 (飢餓時) であれば高血糖 (インスリン欠乏時) であれば、ケトン体の増加は嘔気、嘔吐を誘発し、食物および水分の補充の低下を引き起こし、さらなるケトン体の増加、脱水およびケトosisにつながる。

5) 特に幼少の糖尿病児では、嘔気、嘔吐や下痢が続く場合は点滴を必要とする場合がある。

特別なメディカルアドバイス

1) 糖尿病でない一般小児と同様に、基礎疾患の治療に努めること。

2) 発熱、倦怠感および頭痛などの治療にパラセタモール、アセトアミノフェン、イブプロフェンなどの解熱薬を投与することはできるが、必須ではない。

i) シックデイ対策用のキャビネットには解熱用の座薬も準備しておくこと。

3) 嘔吐が認められる場合、以下の原因が考えられる：

i) 病気そのものによるもの (例えば、胃腸炎、不潔な食べ物または食中毒、外科手術後の状態経過、その他)

ii) 低血糖時

iii) インスリン欠乏による高血糖またはケトosis時

4) 食中毒が疑われる時以外は、患児の精神状態を気にすることなく炭水化物の摂取を助けるために、フェネルガンなどの制吐座薬を投与することによる嘔吐の治療を考える。しかしながら、高血糖状態でケトン体が認められる場合は、第一にインスリンの追加投与をすべきである。このような場合に、インスリン治療によりケトosisが治り、しばしば嘔吐が止まることがある (E)。

5) 嘔吐や下痢の症状を軽快させる経口治療薬は、有効性が証明されていないため一般的には推奨されない (E)。

6) いくつかの地域では、その地方特有の感染症を考慮すべきである (例えば、デング出血熱、マラリア、等)。糖尿病患者において、これらの病気の管理、治療は複雑で困難である。

感染症に高血糖やケトosisを伴った場合

インスリンの追加投与

1) 血糖値を下げ、ケトアシドーシスを予防し、入院をさけるために、注意深いモニタリングのもと、速効型または超速効型インスリンの追加投与が必要である。

2) インスリン投与量および投与回数は、高血糖の程

度および持続時間、ケトosisの重症度による。

3) 高血糖が認められ、ケトン体が陰性もしくは少量の場合は、1日インスリン投与量 (total daily dose, TDD) の5~10% (または0.05~0.1U/kg) の速効型または超速効型インスリンの投与が推奨される。このインスリン投与を2~4時間毎に血糖モニタリングの結果に基づき継続する (Table 1)。

4) 高血糖が認められ、さらに顕著なケトン尿 (中等度から高度) が認められる場合は、TDDの10~20% (通常0.1U/kg以上にはならない) の速効型または超速効型インスリンの追加投与が推奨される。このインスリン投与も2~4時間毎に血糖およびケトン体モニタリングの結果に基づいて継続する (Table 1)。

5) インスリン追加投与の推奨投与量である0.05~0.1U/kgは、糖尿病児で一般的なTDDである1U/kg/日の患児に推奨される投与量である。しかし、TDDの少ない小児やインスリン抵抗性が強くTDDが多い思春期小児では、インスリン投与量は経験的な0.1U/kgを用いるのではなく、TDDに対する%の量で計算すべきである (E)。

6) 糖尿病の緩解期 (ハネムーン期) にある患児が病気になる時に、TDDを速やかに1U/kg/日まで上げる必要がある場合がある (E)。

7) 病気の期間には、注射療法であってもポンプ療法であっても、ベーサル (基礎) インスリンの投与量も増加させる必要があるかもしれない。ポンプ療法の場合は、血糖値が正常化しケトン体が認められなくなるまで、一時的にベーサルインスリン量を20%から50%、時には100%まで増加させることがある (E)。

例：シックデイの糖尿病患児が、血糖値は14~20 mmol/L (250~360mg/dL)、中等度のケトン尿を伴い、血中ケトン体は1.5mmol/L以下であるとする。この場合、TDDの10~20% (または0.1U/kg) の速効型または超速効型インスリンを血糖値が14mmol/L (250mg/dL) 以下に低下するまで2~4時間毎に投与することを推奨する。その後追加投与が必要となる場合は、TDDの5~10%とする。排尿ごとに、尿ケトン体の検査をする。可能であれば、血中ケトン体を測定し、0.6 mmol/L以上に増加しているときは1時間ごとに再検査をする。

i) 追加インスリン投与開始1~2時間後に、ケトン体が一時的に10~20%増加することがあるが、その後は減少する (E)。

ii) 血中BOHBがAcAcに転換され、その後尿ケトン体が測れるようになるため、尿ケトン体はしばしば数時間にわたり高値のまま留まる⁵⁾。アセトンはケトosisの時に脂肪組織に蓄積され、放出される時に尿ケトン体の増加となる⁵⁾。

Table 1 シックデイの追加インスリン投与量の計算方法

ケトン体		血糖値				
血中ケトン体 (mmol/L)	尿ケトン体	< 5.5mmol/L (< 100mg/dL)	5.5 ~ 10mmol/L (100 ~ 180mg/dL)	10 ~ 14mmol/L (180 ~ 250mg/dL)	14 ~ 22mmol/L (250 ~ 400mg/dL)	> 22mmol/L (>400mg/dL)
< 0.6	陰性または微量陽性	追加インスリンの投与の必要なし 血糖値が4mmol未満(70mg/dL未満)であれば少量のグルカゴン投与の必要の可能性あり	追加インスリン投与の必要性なし	血糖値の上昇が継続する場合は次回の食事時のインスリン投与量を増加する	TDDの5%または0.05U/kgの追加投与	TDDの1日インスリン投与量の10%または0.1U/kgの追加投与 必要であれば繰り返す
	2時間毎に血糖値及びケトン体を検査					
0.6 ~ 0.9	微量または少量陽性	飢餓時のケトン体産生 炭水化物や液体の補給が必要	飢餓時のケトン体産生 炭水化物や水分の補給が必要	TDDの5%または0.05U/kgの追加投与	TDDの5~10%または0.05~0.1U/kgの追加投与	TDDの1日インスリン投与量の10%または0.1U/kgの追加投与 必要であれば繰り返す
1.0 ~ 1.4	少量または中等度陽性	飢餓時のケトン体産生 炭水化物や水分の補給が必要	飢餓時のケトン体産生 炭水化物や水分の補給が必要 通常量のボーラスインスリン投与	炭水化物や水分の補給が必要 TDDの5~10%または0.05~0.1U/kgの追加投与	TDDの10%または0.1U/kgの追加投与	TDDの1日インスリン投与量の10%または0.1U/kgの追加投与 必要であれば繰り返す
1.5 ~ 2.9	中等度または高度陽性	高度の飢餓時ケトン体産生 血糖計をチェックする 炭水化物や水分の補給が必要 血糖値とケトン体の再検査が必要	高度の飢餓時ケトン体産生 炭水化物や水分の補給が必要 TDDの5%または0.05U/kgの追加投与 血糖値が上昇する場合には再度投与する	炭水化物や水分の補給が必要 TDDの10%または0.1U/kgの追加投与	TDDの10~20%または0.1U/kgの追加投与 ケトン体の減少が認められない場合は、2時間後にインスリンの追加投与	
食事や水分を摂ることが困難な場合はグルコースの静脈内投与が必要となる。ケトアシドーシスのリスクを考慮する！血糖値およびケトン体を1時間毎に検査する。						
≥ 3.0	高度陽性	非常に高度の飢餓時ケトン体産生 血糖計をチェックする 炭水化物や水分の補給が必要 血糖値とケトン体の再検査が必要	非常に高度の飢餓時ケトン体産生 炭水化物や水分の補給が必要 TDDの5%または0.05U/kgの追加投与 血糖値が上昇する場合には再度投与する	炭水化物や水分の補給が必要 TDDの10%または0.1U/kgの追加投与	TDDの10~20%または0.1U/kgの追加投与 ケトン体の減少が認められない場合は、2時間後にインスリンの追加投与	
血中ケトン体が3.0mmol/Lになると直ちにケトアシドーシスを発症するリスクがある。緊急にインスリン治療が必要！このような状態が継続する場合は、救急外来を受診する。						

TDD, total daily dose ; 1日インスリン投与量

本表は参考文献を修正した^{7)8)14)~16)}(E)。臨床試験からのデータはない。

- TDDを計算する場合には、通常のTDD(例えば超速効型または速効型インスリン+中間型または持続型インスリン)の合計または、インスリンポンプではベーサルとボーラスの合計を基とする。予期しない高血糖時のインスリン追加投与の投与量は含まれない。
- 高血糖およびケトン体上昇はインスリンの欠乏を示している。'飢餓時に産生される血中ケトン体'は通常3.0mmol/L以下である。
- 患児の体調が悪かったり嘔吐を伴い、血糖値が10~14mmol/L(180~250mg/dL)以下の場合には、まず少量の糖質を含んだ水分を摂らせて血糖値を保つ。またケトン体が増加したならば追加インスリンを試みる。ただし、この対処方法は、血糖値が低い場合には難しい。
- 追加インスリン投与には、超速効型インスリンアナログか速効型インスリンを用いるが、超速効型インスリンの方が好ましい。
- インスリンの吸収を速くするために、速効型インスリンを筋肉注射することもある。
- 追加インスリン投与後1時間以内にケトン体が少し(10~20%)増加しても、その後減少する(E)。

Table 2 グルカゴン投与（少量投与）の推奨用量²¹⁾ (E)¹⁵⁾¹⁶⁾ (C)*

年齢 (歳)	量			
	mcg (μ g)	mg	mL (1mg/mL)	インスリンシリンジの単位 (100U/mL)
≤ 2	20	0.02	0.02	2
2～15	10×年齢	0.01×年齢	0.01×年齢	1×年齢
> 15	150	0.15	0.15	15

*上記に記載されている推奨用量は、重症低血糖時の緊急処置として用いるグルカゴンの用量とは大きく異なることに注意すること

Table 3 インスリンポンプ療法におけるシックデイの高血糖に対する管理

尿ケトン体が陰性から少量陽性の場合、または血中ケトン体が0.6mmol/L以下の場合	尿ケトン体が中等度から高度陽性の場合、血中ケトン体が0.6mmol/L以上の場合、またはポンプが正常に作動しない場合
ポンプのボーラス（追加）インスリン投与量を補正する*	ポンプの不具合または重篤な病気にかかっていることが考えられる。ペンまたはシリンジにより、高血糖、ケトン尿症、ケトン血症の程度に応じてインスリンの追加投与を行う（Table 1を参照するか、ボーラスインスリン量の補正方法*を用いる）。その後、ポンプの故障やカテーテルの問題を解決する。
血糖値を1時間毎に検査する	状況が落ち着くまで、ペンまたはシリンジによるインスリンの追加投与を継続する
炭水化物をあまり含まない飲み物を追加摂取する	ポンプ、注入セット、カニューレ内のインスリンを交換する。ベーサル（基礎）注入率は一時的に血糖値が減少するまで通常の20%増とする。
1時間後の血糖値が低下した場合、1-2時間以内に再度血糖値の検査を行い、再度ボーラスインスリンの投与が必要かどうかを判断する（unused bolus rule：使われていないボーラスインスリン・ルール**を用いる）	血糖値を1時間毎に検査する
ポンプで最初のボーラスインスリンの投与後、血糖値が低下しない場合は、ペンまたはシリンジによる投与を実施する(右の項を参照)	ケトン体が増加し、血糖値が低い場合は、炭水化物を多く含む飲み物を摂取する。ケトン体の増加の有無に拘わらず、血糖値が高い場合には炭水化物を余り含まない飲み物を摂取する。
	2時間後に改善が認められない場合は、糖尿病ポンプ療法チームに連絡する
	2時間後に血糖値が改善された場合、unused bolus rule **を使用し、インスリンの追加投与の必要性を決定する。ポンプ療法を再開する。
	血糖値が継続して高く、ケトン体も陽性で、嘔気、嘔吐、腹部痛が認められる場合には、糖尿病ポンプ療法チームに連絡するか、救急病院を受診すること

TDD, total daily dose：1日インスリン投与量

表は参考文献を修正した^{21)~23)} (E)。

*ボーラスインスリンは、高血糖を是正するため、どの時間帯でも追加投与ができ、食事時のボーラス量を増やしても良い。追加投与量を決定するための有用なガイドは、‘100ルール’である（100をTDDで割った値が、1Uのインスリン投与で低下する血糖値（mmol/L）に相当する）²⁴⁾²⁵⁾ (C, C and E)。血糖値の表示がmg/dLの場合は‘1,800ルール’を使用する（1,800をTDDで割る）。例えば、50Uのインスリンを投与している患児では、血糖値は追加インスリン投与1Uで、2mmol/L（36mg/dL）低下することが予測される。この計算は、低血糖を防止するためのインスリン投与量の減量にも用いることができる（例えば、1日インスリン投与量が50Uであれば、食事時のインスリンを1U減らすことで、血糖値は2mmol/L（36mg/dL）上昇する）。

**高血糖是正のためのインスリン追加投与を行う時は、前の食事時のインスリンおよび追加投与したインスリンの残存効果を考慮する必要がある。簡便なガイドとしては、‘unused bolus rule’が有用である（超速効型インスリンの約30%が1時間毎に吸収される）。それによってインスリン追加投与量は減量すべきである。例えば、食事時のボーラスとして5Uを2時間前に投与した場合は、60%が吸収され、40%が残存していると考え、2U分はまだ効果を発揮する。これは、インスリン追加投与から減量されるべきである。

ケトン体検査ができない場合

何らかのケトン体を測定できる様にする事が、強く推奨される。尿試験紙は安価で購入できる。しかし、

ケトン体検査が可能でない国もある。

このような場合には、ケトアシドーシスおよび入院を避けるために、感染時に血糖を測定することが非常

に重要であることを強調しておく (E)。

Table 1 に示した様な、血糖値に応じどの位の量の追加インスリンを使用するか、また患児の体重が不明な場合は、患児の年齢および普段の TDD から追加インスリン量をアドバイスできるように、記載したまとめを用意しておく事が有用である¹⁴⁾ (E)。

感染症に低血糖を伴った場合

1) これらの感染症は嘔気、嘔吐や下痢を伴っていることが多い。食事を糖質を含む飲み物の少量、頻回摂取に変更し、注意深い血糖値のモニタリングを実施する。

2) この状況においては、糖質を含まない飲み物は与えないこと。

3) 水分補給を維持するために、十分な量の飲み物を与える。患児がどの位の量を飲んだかを記録すること。

4) 尿量に注意し、体重を 4~6 時間ごとに計測することが、水分の必要量の推定に役立つ。体重の維持ができれば、適切な水分補給が行えていると考えられる。

5) TDD を 20%~50% 減量すること。しかし、投与量を下げすぎると、インスリン不足となり、ケトーシスおよびケトアシドーシスを起こす危険がある (E)。

6) ケトン体を定期的に検査し、患児が適切に炭水化物 (糖質) を摂取しているかを判断する。胃腸疾患および低血糖に伴うケトン体産生は、インスリン欠乏よりも栄養摂取が不十分であることを反映する (飢餓時のケトン体産生)。

7) 3.5~4mmol/L (65~70mg/dL) の低血糖、嘔気、拒食が継続する場合には、グルカゴンの注射により低血糖が改善され、水分の摂取口取が可能となる事がある (少量グルカゴン療法)¹⁵⁾¹⁶⁾ (Table 2)。必要な場合は 1 時間後あるいはそれ以降も注射を繰り返す。低血糖が継続し、グルカゴンの備えがない場合は、救急外来を受診すること。

インスリンポンプ療法でのシックデイ管理に関する特別なアドバイス

前述したシックデイ管理のキーポイントは、インスリンポンプを使用している患児でもインスリン注射をしている患児と同様である。

インスリンポンプ療法の患児は超速効型または速効型インスリンのみを使用しており、持続型インスリンを使用していない。従って、ケトアシドーシスが急に起こり易い。高血糖で、特に尿または血中ケトン体陽性の場合には非常に深刻な状況と考えること。

血糖値が 14mmol/L (250mg/dL) 以上の場合は以下の対応をすること：

1) ただちにポンプおよび注入装置に問題がないか

どうかを確認する。

2) 血中または尿ケトン体をチェックする。

3) ケトン体の結果により、Table 3 に従って対応する。ケトーシスの場合には、追加インスリンの投与は必ずポンプからではなく、ペンまたはシリンジを使用すること (ポンプの故障がケトーシスの原因である可能性があるため)。

4) 病気にかかっている間は、インスリン抵抗性に打ち勝つために、インスリンのベール注入率やボース投与量を増やさなければならないことがある。

病気にかかっている期間中は、患児の食事摂取量が減少し、胃腸での吸収も低下するため、食事時の追加インスリン投与量を減量させる必要性がある。低血糖には通常の方法で対処すること。基礎注入率も血糖値が低下傾向にありケトン体がずっと陰性であれば、減少させる必要がある。

推奨事項

糖尿病患者が病気にかかったときに、下記の状態にある場合には、早急に専門医の意見を求めるか、救急病院受診を考慮すること¹⁷⁾：

- i) 病気の状況が不明な場合
- ii) 体重減少が持続し、脱水症状が悪化していると思われる場合
- iii) 嘔吐が 2 時間以上にわたり継続している場合 (特に幼少児)
- iv) 追加インスリン投与にもかかわらず血糖値が上昇している場合
- v) 両親が血糖値を 3.5mmol/L (70mg/dL) 以上に保つことができない場合
- vi) ケトン尿が強陽性で、増加あるいは持続傾向が認められる場合、または血中ケトン体が 1~1.5 mmol/L 以上である場合
- vii) 患児が疲れ果て、錯乱、過呼吸、脱水または強い腹痛を認めた場合
- viii) 患児が幼少 (2~3 歳以下) で、糖尿病以外の疾患も有する場合
- ix) 患児や親族が疲れきった場合 (例えば、夜間に何度も目が覚める)
- x) 言葉の問題があり、家族とのコミュニケーションが困難な場合

患児や家族へのこれ以上のアドバイスは、引用文献を参考とすること^{14)18)~20)}。

文 献

1. MULLER LM, GORTER KJ, HAK E et al. [In-

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された, 普遍的, 十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持的エビデンス
B	よく管理された, 普遍的, 十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持的エビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持的エビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

- creased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006 ; 150 : 549—553.
- BAGDADE JD, ROOT RK, BULGER RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974 ; 23 : 9—15.
 - LIBERATORE RR JR, BARBOSA SF, ALKIMIN MG et al. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005 ; 6 : 206—212.
 - WALKER M, MARSHALL SM, ALBERTI KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev* 1989 ; 5 : 651—663.
 - LAFFEL L. Ketone bodies : a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999 ; 15 : 412—426.
 - GUERCI B, TUBIANA-RUFI N, BAUDUCEAU B et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005 ; 31 : 401—406.
 - SAMUELSSON U, LUDVIGSSON J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther* 2002 ; 4 : 645—650.
 - GUERCI B, BENICHO M, FLORIOT M et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1137—1141.
 - UMPIERREZ GE, WATTS NB, PHILLIPS LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 137—138.
 - WALLACE TM, MESTON NM, GARDNER SG, MATTHEWS DR. The hospital and home use of a 30-second handheld blood ketone meter : guidelines for clinical practice. *Diabet Med* 2001 ; 18 : 640—645.
 - LAFFEL L, LOUGHLIN C, TOVAR A, ZUEHLKE J, BRINK S. Sick day management (SDM) using blood β -hydroxybutyrate (β OHB) vs. urine ketones significantly reduces hospital visits in youth with T1DM : a randomized clinical trial. *Diabetes* 2002 ; 51 (Suppl. 2) : A105 (Abstract).
 - LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM : a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006 ; 23 : 278—284.
 - POUDEROUX P, FRIEDMAN N, SHIRAZI P, RINGELSTEIN JG, KESHAVARZIAN A. Effect of carbonated water on gastric emptying and intragastric meal distribution. *Dig Dis Sci* 1997 ; 42 : 34—39.
 - HANAS R. Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults. In : *How to become an expert on your own diabetes*. London : Class Publishing, 2007.
 - HAYMOND MW, SCHREINER B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 643—645.
 - HARTLEY M, THOMSETT MJ, COTTERILL AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes : the Brisbane experience. *J Paediatr Child Health* 2006 ; 42 : 108—111.
 - BRINK SJ. Diabetic ketoacidosis : prevention, treatment and complications in children and adolescents. *Diabetes Nutr Metab* 1999 ; 12 : 122—135.
 - AMBLER G, AMBLER E, BARRON V, CAMERON F, MAY C. *Caring for diabetes in children and adolescents—A parent's manual*. Westmead, Australia : Open training and education network—Distance education, 2001.
 - LAFFEL L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000 ; 29 : 707—723.
 - CHASE HP. *Understanding Diabetes*. Denver, CO : Children's Diabetes Foundation, 2006.
 - AUSTRALIAN GOVERNMENT, NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL. *Clinical practice guidelines : Type 1 diabetes in children and adolescents 2005* (available from <http://www.nhmrc.gov.au/publications/synopses/cp102syn.htm>).
 - AMBLER G, BARRON V, MAY C, AMBLER E,

- CAMERON F. Caring for diabetes in children and adolescents. A parents manual. Sydney : Combined children's diabetes services of NSW, 2001.
23. WALSH J, ROBERTS R. Pumping Insulin. Everything you need for success on a smart insulin pump, 4th edn. San Diego, CA : Torrey Pines, 2006.
24. DAVIDSON P, HEBBLEWHITE H, BODE B et al. Parameters : correction factor, CF (1700 rule), carbohydrate-to-insulin ratio, CIR (2.8 rule), and basal-to-total ratio. *Diabetes Technol Ther* 2003 : 5 : 237 (Abstract).
25. ENANDER R, CARLZON E, CHAPLIN J et al. Can the introduction of carbohydrate counting algorithms integrated into pump therapy decrease HbA1c in the children and adolescents with type 1 diabetes? *Pediatr Diabetes* 2007 : 8 (Suppl. 7) : 80 (Abstract).
-

国際小児思春期糖尿病学会
臨床診療コンセンサスガイドライン 2006～2008
日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006～2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006～2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1—2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2—3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006～2008

第 13 章 小児・思春期糖尿病患者の運動療法

Pediatric Diabetes 2008 ; 9 : 65—77.

著者：Kenneth Robertson^a, Peter Adolfsson^b, Michael C Riddell^c, Gary Scheiner^d and Ragnar Hanas^e

^aDasman Centre for Research and Treatment of Diabetes, Kuwait,

^bThe Queen Silvia Children's Hospital, Gothenburg, Sweden,

^cSchool of Kinesiology and Health Science Faculty of Health, York University, Toronto, Canada,

^dIntegrated Diabetes Services, Wynnewood, PA, USA,

^eDepartment of Pediatrics, Uddevalla, Sweden.

著者連絡先：Ragnar Hanas^e, Department of Pediatrics, Uddevalla Hospital, S-451 80 Uddevalla, Sweden. Tel : 46 522 99000 ; fax : 46 522 93149 ; e-mail : ragnar.hanas@vgregion.se

翻訳担当：伊藤善哉：日本赤十字北海道看護大学基礎科学講座

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

1950 年代に入ってジョスリンは、運動療法はインスリンと食事療法に次いで、血糖コントロールにおける第三の重要な柱であると述べた。運動そのものは HbA1c レベルに大きな影響を与えない^{1)~3)} (B) が、その利益の及ぶ範囲ははるかに広い。たとえば体重管理、心血管疾患のリスク低減や主観的健康状態の向上である⁴⁾ (B)。また食後の運動は食後高血糖を抑制するためにも良い方法である (E)。患者にとって身体活動はときどき携わるものであり、余暇、学校、あるいは仕事のなかで行っている。一方では毎日の運動をトレー

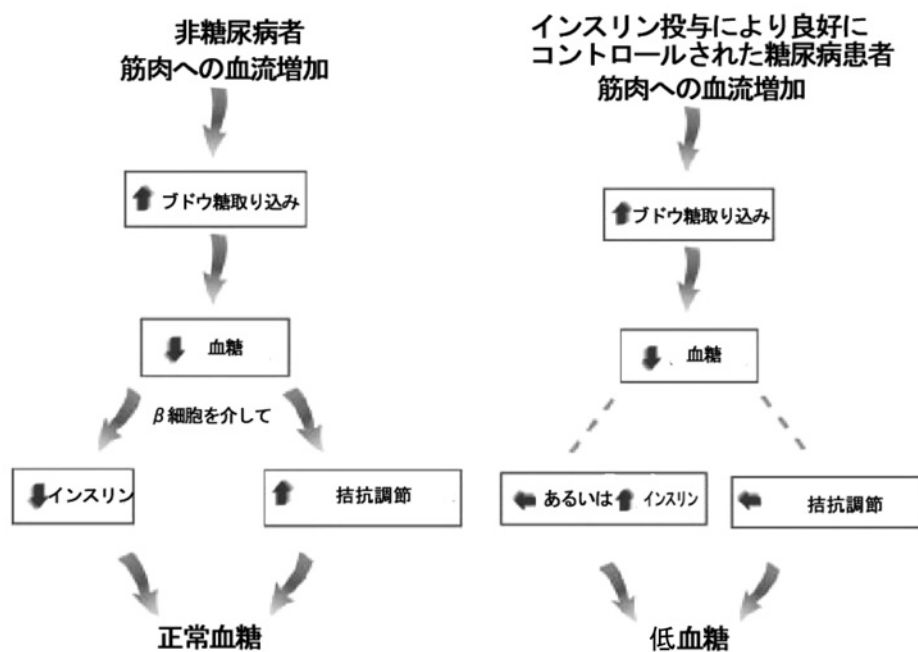


図1 糖尿病患者および非糖尿病患者における運動に対する生理学的反応。

ニングや訓練プログラムの一環として行っている患者もいる。

糖尿病の学童やティーンエイジャーは成人と同様に運動によって健康を増進し、運動をレジャーとして愉しむべきである。また運動する機会が同じように与えられるとともに安全に運動できるように配慮されねばならない。

糖尿病だからといってあるひとつのスポーツに秀でることが制約されてはならない。多くの有名な運動選手がそれを証明している。たとえば Steve Redgrave 卿はオリンピックのボート競技で5個も金メダルを獲得した。Gary Hall はアテネオリンピックで金メダルを取ったアメリカの水泳選手、Wasim Akram は国際的に活躍しているクリケット選手、Jason Johnson はメジャーリーガー、Bill Carlson はトライアスロン選手で、Mimmi Hjorth はプロの女性ゴルファーである。運動について家族内で最も多く話題になることは低血糖をいかに避けるかである。また急激に生じる高血糖やケトアシドーシスも関心事であろう⁵⁾ (C)。

本章ではさまざまなスポーツや運動における血糖調節の問題に取り組むが、糖尿病診療に携わる専門職や糖尿病患児を持つ親にとって重要なのは、若者が通常以上に活発で長時間の身体活動に携わるようなときには日常の身体活動のエネルギー需要にも配慮しなければならないということである。

運動生理学 Exercise physiology

1型糖尿病のことを考察する前に非糖尿病患者が中強

度の有酸素運動を行うときの生理学的な反応を振り返っておく。

図1に示すように非糖尿病患者ではインスリン分泌が低下し、血糖の拮抗調節ホルモンの分泌が高まって肝における糖新生が増加する。これがひいては、運動時の筋肉における糖の取り込み増加に見合うようになる。このような自律神経系と内分泌系の細やかな調節により運動時でも血糖値は安定している⁴⁾ (B)。

1型糖尿病患者では膵臓は運動に反応してインスリン分泌を調節することができない。また拮抗調節も障害されているので、体内における燃焼を調節することはほとんど不可能である。したがってインスリンが身体活動を行う前に投与されれば運動中に低血糖が起こってしまう。

運動への反応 Reponse to exercise

実際の生活において糖尿病患児は運動に対してさまざまな血糖反応を示す。運動のタイミング、インスリン投与量と運動前の食事量を一定に保てば60分間断続的に運動を行うときの血糖反応は再現性が高い⁶⁾ (B)。健常対照者では運動強度に応じて糖産生が増加するが、それは肝臓におけるグリコーゲン分解が増加することによる。それとは対照的に良好に血糖コントロールされている1型糖尿病患者は安静時も運動時も糖産生が増加しているが、これは糖新生が亢進しているためである⁷⁾ (B)。1型糖尿病患児は非糖尿病対照者と比較すると最大酸素摂取量($VO_2 \max$)で測定した有酸素能が低下していることが明らかになった⁸⁾ (B)。

表1 運動中に血糖の変化に影響を与える要因

低血糖	血糖変化なし	高血糖
<p>高インスリン血症：(ボーナスおよび基礎インスリンの)投与量が通常のインスリン投与量に近いが、あるいは過剰である</p> <p>長時間の運動：30～60分以上の運動、あるいは/または糖分補給なしの運動</p> <p>高強度の有酸素運動：最大有酸素能の50～75%</p> <p>不慣れた運動：トレーニングしている運動よりも多くのエネルギーを消費する</p>	<p>適切な運動前のインスリン投与量調節</p> <p>適切な炭水化物摂取</p>	<p>運動前あるいは運動中の低インスリン状態</p> <p>闘争心：副腎反応を引き起こす</p> <p>短時間で間欠的な高強度無酸素運動：副腎反応が増すように誘導される</p> <p>過剰な炭水化物の摂取</p> <p>運動後の糖産生が糖消費を上回るような状態</p>

また思春期の糖尿病患者では体内においてインスリンが関与する総糖代謝量は糖化ヘモグロビン値で評価する血糖コントロール状態と相関する⁹⁾ (B)。しかしながら、表1に示すような状況に応じて同じ患児であっても血糖は上昇することも、下降することも、あるいは変動を認めないこともある。

運動に対する反応に影響する要因 Factors affecting response to exercise

運動時間と強度

・長時間、あるいは高強度の有酸素運動では低血糖が不可避であることは特に重要である。30分以上持続する運動では食事かインスリン、あるいはその両者を調節しなければならないことが多い。

・チームスポーツ、フィールドスポーツや子どもの遊びでは高強度運動が間欠的に繰り返されるが、その間には低～中強度運動や休息をはさんでいる。このような運動では中強度運動を持続して行う場合よりも運動中や運動後において血糖値の低下が少ないことが若年成人で知られている¹⁰⁾ (B)。これは高強度運動を繰り返すとノルアドレナリンの分泌が刺激されて血糖値が上昇するからである。

・中強度運動（最大酸素摂取量の40%）に引き続いて激しい自転車スプリント運動を最大強度で行うと運動後少なくとも2時間は、血糖値は低下しない¹¹⁾ (B)。しかしながら、典型的なチーム競技は90分以内の競技時間なので、この結果を適用することはできないだろう。また、激しい運動後のカテコラミン上昇を認める時間は短いのに短時間のスプリント競技ではどうして長時間にわたる血糖レベルの低下に拮抗するのかわからない（運動のタイプの項を参照されたい）。

運動のタイプ Type of activity

・無酸素運動は短時間（ときには数秒）しか持続できないが、アドレナリンやグルカゴンが放出されるの

で血糖値は劇的に上昇する。この血糖上昇は通常一過性であり、典型例では30～60分しか続かない。さらには運動終了後数時間で低血糖が起こる。これに対して有酸素運動は運動中（通常は開始後20～60分以内）や運動後に血糖を低下させる傾向がある⁴⁾ (B)。

代謝コントロール Metabolic control

・コントロールが悪く運動前の血糖値が高いときは循環しているインスリン濃度が低く拮抗調節ホルモンの分泌量が増加しているためケトシスを生じる危険性が高い (E)。

血糖レベル Blood glucose level

・高血糖は運動中のβエンドルフィン分泌を低下させるので、下肢運動の際には自覚的運動強度(PRE；rating of perceived exertion)が高まることが報告された¹²⁾ (B)。実際に糖尿病患者では血糖値とは関係なくβエンドルフィンの基礎値が低下している。その結果として不快感に対する耐性が低下し、糖尿病患者の運動パフォーマンスは障害されるであろう。同じように思春期糖尿病患者では全身運動を行っているときの自覚的運動強度が増加している¹³⁾ (B)。しかし、このような自覚的運動強度の増加はもともと機械的出力パワーの最大値が糖尿病患者では低いことによる可能性がこの研究者は示唆している¹⁴⁾。

インスリン注射の種類とタイミング Type and timing of insulin injection

・運動前にレギュラーインスリン (soluble) を打ったときに低血糖を起こしやすい時間帯は注射後2～3時間である。超速効型インスリンアナログでは40～90分後に低血糖が起きるリスクが高い¹⁵⁾ (B)。

・基礎インスリン(NPH, グラルギンやデテムル)を注射するタイミングと運動の関係に関する研究は調べた範囲では見つからなかった。

表2 血糖を降下させないために15gの炭水化物の追加を必要とする身体活動量(分)

運動の種類	体重 kg		
	20	40	60
バスケットボール(試合)	30	15	10
クロスカントリースキー	40	20	15
自転車			
10km/時	65	40	25
15km/時	45	25	15
フィギュアスケート	25	15	10
アイスホッケー	20	10	5
ランニング			
8km/時	25	15	10
12km/時	20	15	10
かんじき歩行	30	15	10
サッカー	30	15	10
水泳			
30m/分 平泳ぎ	55	25	15
テニス	45	25	15
ウォーキング			
4km/時	60	40	30
6km/時	40	30	25

各種スポーツにおける炭水化物摂取に関するガイドラインの表が最近出版されたレビューに掲載されている。たとえば40kgの小児はバスケットボールの試合で15分毎に15gの炭水化物を摂取しなければならないが、60kgの小児では10分ごとに15gの炭水化物を同じ試合で摂取しなければならない。もし食前あるいは基礎インスリンの投与量を減らせば、表で示されるよりも少ない炭水化物で済むだろう。スポーツ毎のアドバイスをより完全な形で受けなければPerkinsとRiddell³⁰⁾とColberg⁷⁷⁾の論文を参照されたい。

・早朝の試合あるいは一日中行うトーナメント形式の試合では、運動中の基礎インスリン効果を弱めるために短い作用時間のNPHではなく、長時間作用型の基礎インスリンを1日1回夜に打つ方法が可能である(E)。

食品の種類とタイミング Type and timing of food

・食事に含まれる炭水化物(CHO)、脂質や蛋白質は、消化や内的エネルギーの蓄積を最大化するためにおおよそ試合の3~4時間前には摂取すべきである。特に長時間の運動のときには重要なことである。グリコーゲンの貯蔵は炭水化物(1~2g CHO/kg)を含んだ飲料をおおよそ1時間前に飲むことで促進される。またこれはエネルギー貯蔵を補充することにもなるし、脱水を予防するための十分な水分を摂取することにもなる¹⁶⁾。

・短時間の身体活動に炭水化物を追加する必要があ

る場合にはブドウ糖飲料のような即効性のある炭水化物が有効であろう。6%の単純糖質(たとえばショ糖、果糖やブドウ糖)を含むアイソトニック(等浸透圧)飲料は、胃からの吸収を遅延させ腹痛の原因となりうるジュースや炭酸飲料のような8%以上のブドウ糖を含む濃縮飲料よりも吸収がよい¹⁶⁾。スポーツドリンクのなかには8%より濃度の高いグルコースを含むものがあるので、糖濃度を確認することは必要である。インスリンを減量しないならば摂取する炭水化物の量は運動中に消費する量に極力一致していなければならない。若年成人の糖尿病患者でインスリン作用がピークにあるときには一般的には1.0~1.5g/kg体重/時のCHOを消費している¹⁶⁾(表2)。

・運動終了後数時間はインスリン感受性が亢進したままなので、低血糖の危険性を低減するために炭水化物を補充しておかねばならない(炭水化物再負荷; carbohydrate reloading)。

・短時間の高強度無酸素運動(重量挙げ、短距離走、飛び込みや野球)では運動の直前に炭水化物を必要としないであろう。しかし血糖は後から低下することもある。このような運動を行ったときは運動後に炭水化物を補充することが低血糖を予防する最適な方法である(E)。

・長時間の低強度有酸素運動、たとえばサッカー(しばしば有酸素運動と無酸素運動の入り交じったものと記述される)、サイクリング、ジョギングや水泳は運動前、運動中、そして時には運動後に炭水化物の補充を必要とするだろう(E)。

・現在までのところ運動後の低血糖を予防するために炭水化物をどの程度増やし、いつ摂取するかについて根拠に基づいたガイドラインは存在しない。しかしながら、基礎インスリンを減量すること、(ポーラス注射なしに)血糖上昇係数の低いスナックを摂取すること、運動後の食事時のポーラス注射を減量するといったことで通常は問題が生じない(E)。また、複合糖質を含むスナック、脂肪や蛋白を就寝時に摂取することで日中の運動により生じる夜間低血糖を予防できるであろう¹⁷⁾(E)。

インスリンの吸収 Absorption of insulin

・インスリンの注射部位:四肢(腕あるいは下肢)にインスリンを注射して激しく運動すると四肢への血流量が増えてインスリンの吸収が増加し代謝効果がより早期に現れる¹⁸⁾(B)。この現象は注射部位の筋肉が肥大しているときに顕著である。したがって、下肢を使う自転車競技者では運動前に足よりも腕あるいは腹部を注射部位として選択することにより、より安定した血糖反応となるであろう。

・気温：高温環境はインスリンの吸収を高め、低温環境は逆に低下させる¹⁹⁾ (B)。長距離の水泳は低温環境と同等と考えておかなければならない。

・多くの吸収実験はレギュラーインスリンで行われている。この効果は超速効型インスリンアナログ製剤では強く現れない²⁰⁾ (C)。30分間の高強度運動は1型糖尿病の成人患者でグルルギンの吸収を増加することはなかった²¹⁾。

・熱もまた心血管系には新たなストレスとなる。そしてエネルギー消費を高め、血糖レベルをより早くに低下させる可能性がある。

運動で使う筋肉量/筋肉の数

Muscle mass/number of muscles used in the activity

・より多くの筋肉を使えば血糖値はより低下する。荷重運動は非荷重運動に比較してより多くのエネルギーを消費する。

コンディショニング Conditioning

・患者はいつも行っているコンディショニングやプレーし慣れているスポーツでは血糖の低下が少ないと言ったことが多く、この仮説を検証した実験的な証拠はない。

運動にまつわるストレスや競技性の程度

Degree of stress/competition involved in the activity

・副腎反応は血糖を上げる。

運動のタイミング Timing of the activity

・早朝の運動、インスリン注射を行う前のものは低血糖を起こしにくいだろう。循環しているインスリン濃度は通常低く拮抗調節ホルモン濃度が高いからである。しかし、むしろ重度の高血糖はこのような状況で激しい運動を行ったときに生じ、これはケトアシドーシスを急激に引き起こしうる。

日常の運動 normal day-to-day exercise

・日々の身体活動は健康利益と堅実な血糖管理のために日常生活の一部でなければならない。糖尿病の学童やティーンエージャーの一部は健康な友人よりもむしろ身体的な活動性が高いように見える。

・日々の慣れた運動は日常の一部なので管理しやすい。しかしときどき行われる予定外の身体活動では調整が必要である。

・糖尿病患者が実際にどのようなレベルの運動やスポーツに携わっているか、何をしているか(身体活動の実施時刻や強度)、どのような炭水化物を摂取しているか、運動前、運動中と運動後の血糖反応を注意深

く記録しておくことを習慣化することが望ましい。糖尿病チームからのアドバイスは初めのうちは一般論でしかないが、正確な記録をつけることによって、より個別化した、実りの多い指導を受けられるようになる(E)。

・運動を規則的に行っている場合はインスリン感受性が一般的には亢進している。1型糖尿病患者では血糖コントロール(すなわちHbA1c)と有酸素運動あるいは申告された身体活動量の間には有意な関連が見られるが、これは有酸素運動能の増加により血糖コントロールが改善する、あるいは代謝コントロールが良好になることによって運動量を最大化できるようになることを示唆している⁸⁾ (B)。糖尿病のティーンエージャーを対象にした研究からHbA1c値と最大荷重の間には負の相関関係が認められた²³⁾ (B)。運動によりHbA1cを改善するというエビデンスが欠落しているのはインスリン投与量を減らし過ぎる傾向があることに加え、低血糖を避けるために炭水化物を摂り過ぎることと関係しているのであろう²⁴⁾ (B)。

トレーニング Training

糖尿病の管理はどのようなトレーニング段階にあるかで変わってくる。適度な強度の運動を長時間にわたって行っていると持久力がついてくる。したがってインスリン投与方法や炭水化物の追加摂取はパワーに頼った高強度のトレーニング時に必要とするものとはかなり異なってくる。短時間の高強度の運動が血糖にどのような影響を与えうるかについては「運動時間と強度」の項を参照されたい。

運動は筋肉のインスリン感受性を亢進し、非インスリン感受性グルコーストランスポーター(GLUT-4)の活性化を増加させる²⁶⁾ (C)。インスリン感受性は運動直後と15時間後までは同等である。しかし非糖尿病成人において5日後にはトレーニング前のレベルまで低下する²⁷⁾。運動中および運動直後と回復期の7~11時間において1型糖尿病のティーンエージャーではインスリン感受性が亢進している²⁸⁾ (B)。日常生活においては1時間を超える運動は48時間にわたってインスリン感受性を増加させる。このことはときどきしか運動しないティーンエージャーでは基礎インスリンを管理することが実際にはかなり難しいことを意味する(E)。したがって可能であれば少なくとも1日おきに運動することが勧められる。それができなければ大きく変化するインスリン感受性に合わせて基礎インスリン量を変化させる。学童ではある程度の運動をほぼ毎日行っているため運動後の血糖変動は少ない。

炭水化物を多く含む食事はインスリン感受性が高まっている時間帯に体内のグリコーゲンを補充し運動

後の低血糖を減らすというメリットがあるので運動直後に摂るべきである。しかし低血糖を避けるために(個々人のインスリン/炭水化物比に合わせて)インスリン量を減らすことになるだろう。このときに蛋白摂取を加えるとグリコーゲンの再合成が促進される²⁹⁾(C)。

各種の運動に特徴的なトレーニングに関してアドバイスを行うことはこの章の役目を超えているが、以下のような情報が入手可能である。参照されたい。

- ・ Diabetes Exercise and Sports Association (www.diabetes-exercise.org), 解説書などを発行し、初心者、ヘルスプロフェッショナルや経験のある糖尿病の運動選手のネットワークを運営している国際団体

- ・ www.runsweet.com : スポーツ選手からの専門的なアドバイスが見られる。

インスリン投与方法の選択

Choice of insulin regimen

多くの学童やティーンエージャーにおいてインスリン投与方法の選択は運動習慣に強く影響されるわけではない。しかし運動習慣を持つ患児にとって頻回注射法やインスリンポンプ療法は運動前、あるいは運動後のインスリン量の細かな調節を可能にする治療法として考慮すべきものである。

- ・ 2回注射法 : この方法で厳密な血糖コントロールを得ようとしても容易ではないだろう。特に運動強度レベルが日々異なる場合は難しい。投与量調整が可能なインスリン投与方法に比べて運動前、運動中と運動後に炭水化物を摂ることが重要である。

- ・ 3回注射法 : 朝食の前に混合インスリンを打っている場合は夕食前の超速効型インスリンアナログ製剤に加えて就寝時に長時間作用型インスリンを打つことになる。この場合、中強度の運動を行うときには適切に炭水化物を摂取するようにアドバイスする。たとえば週に2, 3回、または週末にダンスや水泳を行うような場合がこれにあたる。

- ・ 頻回注射法あるいはインスリンポンプ : 厳しいトレーニングや競技の際に柔軟に対応できる方法である。練習前のボラス投与量や基礎注入量は運動前、運動中、さらに運動後に減量できる。そうすれば肝臓での糖新生が増加し、低血糖の危険性を減らすことが可能となる(以下を参照)。

インスリン投与方法の選択はどのようなインスリン(あるいはポンプ)が使用可能か、専門職や個人からのアドバイスをもらえるかなどを含めて多くの要因の影響を受ける。また理想を言えば参加するスポーツの特徴をも考慮すべきである。さらにトレーニング時間を4~6時間の管理しやすい時間帯にまとめることが出

来ればボラス投与量(そしておそらく基礎インスリン投与量)を適切に設定することができるようになって血糖をより簡単にコントロールできるようになることは間違いない³⁰⁾(C)。

低血糖 Hypoglycemia

成人では低あるいは中強度運動を繰り返すと翌日に見られる低血糖に対する自律神経および拮抗調節反応が鈍くなることが分かっている³¹⁾(B)。同じような現象が小児にも起きていると思われる。糖尿病のティーンエージャーにおいて安定した血糖レベルを維持するためのグルコース必要量は運動中および運動直後は運動後7~11時間後と同様に増加している²⁸⁾(B)。成人では身体活動の少ない状態で低血糖発作を繰り返すと引き続いて行った運動時の拮抗調節反応が減弱化し、低血糖の危険性が増す。したがって低血糖発作の後に運動を行う際は正常血糖を維持するために外因性グルコースを通常の2~3倍も必要とする³²⁾(B)。ティーンエージャーに通常通りのインスリンを投与した後にトレッドミル上を75分間歩行させると開始時の血糖が6.6mmol/L(120mg/dL)未満であると86%が低血糖を起こした。さらに15gのCHOを摂取しても血糖値を正常域に保つには十分ではなかった³³⁾(A)。別の研究³⁴⁾(B)では食後に行った60分間の中強度のサイクリングにおいて、1型糖尿病の学童の45%が4.0mmol/L(72mg/dL)より低い血糖値を記録した。また、運動中の炭水化物利用量にほぼ等しいとされる投与速度(おおよそ1.0g CHO/kg体重/時)で炭水化物をさらに摂取させる(6~8%ブドウ糖溶液を飲む)ことにより、運動中の血糖低下を防ぐことができた。

- ・ 糖尿病の学童が運動中に低血糖の徴候と症状を訴えて調子が悪くなれば、たとえ低血糖を血糖測定により確定できなくてもグルコース錠、あるいは即効性のある炭水化物を低血糖の治療として与えるべきである(E)。

- ・ アウトワード・バウンド(outward-bound)やスポーツ休日(activity holidays)では付き添っている成人(あるいは仲間達)は低血糖が起きる可能性に注意を払うべきである。いかなる患者も一人で運動、外出することは許されないし、スナック類を出されたときに食べなくていいという選択肢は与えられない。

- ・ 休日に糖尿病の小児が一緒に過ごすときは、少なくとも4人のグループで行動するようなルールを作るべきである。そうすることによって事故や低血糖が起きて成人の助けを必要とするときに二人が患児に付き添っていることができる。

- ・ 運動する小児は常にグルコース錠、グルコースゲル、あるいは急速に吸収される糖分を持っていなければ

ばならない。あるいは最低限必要な量の糖分を活動する場所の近くに置いておくべきである。

遅発性低血糖

低血糖は運動後数時間経過してから起きることもある。特に中強度以上の運動を行ったときに低血糖は遷延する³⁵⁾ (C)。これはインスリン感受性が徐々に増加するためであり、肝臓と筋肉へのグリコーゲン貯蔵の補充が遅れるからである。非糖尿病患者においても糖尿病患者においても運動により骨格筋へのグルコース転送は少なくとも運動後16時間にわたって増加する²⁵⁾ (B)。対照研究において、夜間の基礎インスリン投与量を変更しない場合、11~17歳の患児が運動した日の夜間に起こした低血糖発作の回数は、静かに過ごした日の夜間に比べて2倍になった。³⁶⁾ (A)。持続血糖監視(Continuous glucose monitoring; CGM)は血糖の反応と運動中の低血糖リスクを評価するための有用なツールであろう。

インスリンの調節

競技する者は低血糖を避けるためにインスリン量を減らし過ぎる傾向がある。その結果として彼らの血糖コントロールは悪化する²⁴⁾ (B)。注意深くモニタリングしてインスリンを試験的に調節することが欠かせない。10~18歳の小児のグループで週当たり少なくとも6時間の競技的スポーツに参加しているものではHbA1c値が低かった²²⁾ (C)。

ある研究では1型糖尿病のクロスカン트리スキー選手が食前のインスリンを80%減らすことにより低血糖を数時間も起こさずに競技を続けることができた。これに対して50%減らしたときは90分しか継続できなかった³⁸⁾ (C)。食前のインスリンを減らすと初期に血糖値の上昇が起これ、その後のパフォーマンスを低下させるとする報告もある。(E)。そのような場合にはパフォーマンスを最高の状態にするためにインスリン量を減らすよりも炭水化物をより多く摂取した方が良いだろう。

・表3に示した運動前のボラス注射をどのように調節するかに関する勧告(表3)を参照されたい。速効型インスリンを、運動を開始する前1時間以内に打つならばかなり投与量を減らす必要がある。レギュラーインスリンを使用する場合、食後3時間など遅めの運動をするときは、インスリンを減量する必要性はより高いものとなる¹⁵⁾ (B)。

・夜間の運動では、夕食前に打つ速効型アナログ製剤の投与量を25~75%減らす方法がよいだろう。これは10~15gの即効性のある炭水化物を運動前に摂取するのと同程度に効果がある。

・インスリン減量(たとえば、夜間の長時間作用/基礎インスリン、あるいはCSIIにおける基礎注入量を減らすこと、または次の食前インスリン投与量を減らすこと)あるいはまた運動後に血糖上昇係数が低いスナックの追加摂取をアドバイスすることが望ましい。

・キャンプ、長距離のウォーキング、スキー、ウォータースポーツなど、通常は行わないような、長時間の運動の時には前日夜と当日の長時間作用型インスリンを30~50%減らすこと、また、ポンプ療法の場合には当日とその日の夜間は基礎インスリン注入量を30~50%減らすことを考慮すべきだろう。また興奮するようなアミューズメントパークや遊園地では血糖値はアドレナリン分泌により高くなることが多いだろう。

インスリンポンプ

・(接触プレーの多いスポーツのような)ある種の運動では運動を開始する前にポンプとの接続を切り、運動中は1~2時間までなら切ったままにしておいた方がよい。このような場合には運動後に高血糖とならないために、必要ならば終了後に50%(接続を切っている間のインスリン量の50%)のボラス注射を追加するとよいだろう。運動中の基礎インスリン効果を有意に減少させるために少なくとも運動を開始する90分前にはポンプとの接続を切る必要がある³⁹⁾ (C)。しかし多くのセンターでは2時間以上接続を切ったままにしないように指導している。より安全な選択肢は運動開始の90分前から運動が終了するまで一時的に基礎注入量を50%に減じることである。

・運動中にポンプを外したとしても運動終了後数時間は低血糖が起これる⁴⁰⁾ (C)。

・短時間の高強度運動(80%VO₂ max)の後には著明なカテコラミン反応が高血糖を招く。1型糖尿病の成人では約2時間もこの効果が持続する⁴¹⁾ (B)。運動前の血糖値が正常であっても運動後高血糖を生じる。これはポンプ療法の患者ではその後2時間も持続する⁴²⁾ (C)。この反応は運動中にポンプを切っているときにより強く現れる。血糖の上昇はハーフタイム、あるいは運動終了の直後に少量の速効型インスリンを追加投与することによって防ぐことができる (E)。

Key points

- ・運動にインスリン投与方法を合わせる。
- ・運動前にどの程度インスリンを減らすかを相談する。
- ・運動ごとに必要な炭水化物の種類と量を相談して決めておく。
- ・遅発性低血糖のリスクと長時間作用型/基礎インスリンの減量を説明する。

ケトン体

・コントロールが悪い場合であろうと併発した疾患による場合であろうと、インスリンが不足した状態においては拮抗調節ホルモンの作用が抑制されないので激しい運動は危険であろう。成人を対象にした研究において血糖が20mmol/L (260mg/dL) 以上の血糖値を示しケトン尿を排泄する患者は運動している40分間に血糖値がさらに上昇した⁴³⁾ (B)。

・ケトン体が産生されることは筋肉におけるブドウ糖の取り込みが低下することと合わせてパフォーマンスを低下させていくだけではなく、ケトアシドーシスによる腹痛や嘔吐を誘発する。したがって、家族には血糖値が高く尿ケトン体が少しでも検出されるとき^{4), 17), 43)} (B), あるいは血中にβ-ヒドロキシ酪酸(beta-hydroxybutyrate; blood ketone, BOHB) が0.5 mmol/L より多く検出されるときは高強度運動に参加させないように注意することが重要である。

・長時間にわたる運動を行うときにインスリン投与は必要ないというのは比較的良好に目にする誤解である。長時間作用型インスリン (あるいはインスリンアナログ) でインスリン作用を補充し、注意深く血糖などをモニターするような状況でなければ、これはとても危険な誤りとなる。

・血中ケトン体検査 (BOHB 測定) は尿ケトン体検査よりも多くの情報を与えてくれる⁴⁴⁾ (E)。この方法はケトン体レベルの早期検出と正確な測定という点で優れており、使用可能な状況ならば第一に使うべきであろう (E)。ケトアシドーシスが改善する過程で、血中BOHBは尿ケトン体よりも先に正常化する⁴⁵⁾。糖尿病の小児で血中BOHBが0.5mmol/L より多いときは異常である^{46), 47)} (CとB)。

Key point

・運動を行う前の血糖値が高く (14mmol/Lあるいは250mg/dLより高く)、ケトン尿あるいはケトン血症を伴うときは、高強度運動は危険であり、避けるべきである。0.05U/kgあるいは1日インスリン総投与量 (total daily dose; TDD, 食前のボーラス投与と基礎インスリン投与/ポンプ療法における基礎注入量を含む) の5%程度を投与し、ケトン体が消失するまで運動を延期させる。

何を食べ、何を飲ませるか What to eat and drink

運動量に見合うようにインスリンを減量しないならば通常は低血糖を避けるために炭水化物を追加で補充しなければならない。炭水化物の追加補充は運動の種類と持続時間で決まる。

・必要とする炭水化物の量は主として患児の体重、行っている運動と循環しているインスリン量に依存している。¹⁵⁾ (B)。激しい運動では1.5g/体重(kg)/時間

(h) のCHOを必要とする。

・炭水化物の補充が個々の運動で持続時間と体格に基づいてどのくらい必要を示すチャートが数多く出版されている。たとえば、Think Like a Pancreas (Gary Scheiner), Pumping Insulin (第三版) (John Walsh, Ruth Roberts) である。また若者にとっては最近出版された Riddell and Iscoe らのレビューが参考になる¹⁶⁾。

・ティーンエージャーや若年成人らには運動や血糖降下に反応する能力にアルコールがどのような効果を及ぼすかを記憶に留めさせることは重要である。アルコールは糖尿病患者においては (グリコーゲン分解ではなく) 糖新生の抑制により糖の拮抗調節を低下させている^{48)~51)} (B, B, CとB)。従って運動に参加した後の飲酒はアルコールが動作を鈍くさせることに加えて、低血糖 (特に夜間帯で) が起きやすいので、低血糖に対する注意が必要である。

・糖尿病患者に限ったことではないが、血糖コントロールに多くの焦点を当てるばかりではなく脱水に陥る危険も意識しておかねばならない。脱水で体重の1%が減少すればパフォーマンスは低下する⁵²⁾ (C)。実際には特別に成分調整された飲料を使うことによって二つの要求 (脱水と血糖コントロール) は満たされる。脱水の危険があるときは糖を含まない飲料を取る。水分摂取は発汗と過換気による水分喪失に見合った量とするべきで、結果として運動前後の体重が変わらないようにする。ティーンエージャーが高温多湿環境で運動するときの水分摂取は1.3L/時にも及ぶことがある⁵³⁾ (B)。

Key points

・血中インスリン量が多い場合で高強度の、あるいは長時間の運動を行うときには1.5g/kg/時までのCHOを摂取すべきである。

・アルコールは糖新生を抑制するので、低血糖が起きやすい。

・糖を含まない水分を摂取しない場合は脱水となる危険性がある。

モニタリング Monitoring

・血糖のモニタリングは糖尿病をもつ活動的な糖尿病患児にとっては鍵になることである。モニタリングによって血糖の反応がどのような傾向を持つかをつかむことができる。記録には血糖値、運動のタイミング、持続時間や強度、また血糖を正常域に保つための方針などを記す。血糖測定は運動前、運動中、および運動後に行うべきであり、血糖がどのような方向に動こうとしているかに最大の注意を払わねばならない。

・激しい運動を行った日は夜間の低血糖がよく起きるので運動後数時間と就寝前の血糖測定は特に重要で

ある。就寝時の血糖レベルが夜間の低血糖を予測できるかどうかについてはまだ見解が分かっているし、実際に運動後の血糖を予測することは特に難しい。ある病院で行われた臨床研究によると就寝時の血糖が7 mmol/L (125mg/dL) より低いと夜間の低血糖が起きるリスクが高いという⁵⁴⁾ (C)。しかし他の研究では午後に行った運動後に夜間の低血糖を起こすリスクが高まる閾値は定められなかった³⁶⁾ (A)。

・持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring ; CGM) が臨床にどのような影響があるかはまだ不明である。

・極端な温度下で血糖測定器を使うときは注意が必要である⁵⁵⁾ (B)。ブドウ糖脱水素酵素を用いた血糖測定器は高地でより正確な測定が可能である。血糖測定器のチェックにコントロール溶液を使うような状況、たとえば、長時間のハイキングではコントロール溶液の温度が15~30度のみで正確な測定が可能である。スキーなどの低温環境下では血糖測定器と測定試験紙をからだに近い部分で布に包んで携帯すれば不正確な測定は避けられる。

・高地では低血糖の症状が低酸素/高山病と混同されうるので特別な配慮が必要である。

Key points

・運動中に良いコントロール状態を保つためには運動、インスリン、食事内容と血糖を詳細に記録することが重要である。

・運動後には夜間の低血糖を起こす危険性が高いので就寝時の血糖が7.0mM (125mg/dl) より低い場合には特別な配慮が必要である。

・使用している血糖測定器と測定試験紙は使用する環境に適合したものかどうかを確認する。

学校での活動と糖尿病キャンプ

School activity and diabetes camps

この章は主として高強度、あるいは長時間持続する身体活動の管理の実際を解説することを目的としているが、より軽い運動に対してもアドバイスをを行わなければならないことは明らかである。通常の学校生活のなかで子どもたちは少なくとも1コマの体育の授業を受けており、低血糖をどのように避けているかは今まで述べてきたようなすべての要因に依存している。

・多くの患者にとって必要なものは10~15gの炭水化物を含んだスナックである。たとえば、果物、果物ジュース、ドライフルーツ、シリアル、フルーツあるいはグラノーラバー、あるいはスポーツバーである。これはチョコレートやスイーツのようなお楽しみを許すちょうど良い機会にもなりうる。チョコレートには脂肪を含むので糖分の吸収がより遅くなる⁵⁶⁾。この

表3 低-, 中- および高強度の運動を30分あるいは60分間行うときに食前インスリン量をどの程度減らすかに関する勧告

運動強度	運動持続時間とインスリン減量の目安 (%)	
	30分	60分
低強度 (~ 25%VO ₂ max)	25	50
中強度 (~ 55%VO ₂ max)	50	75
高強度 (~ 75%VO ₂ max)	75	100

この研究は成人を対象に行われたこと、運動中に追加した炭水化物の量については考慮していないことには注意されたい⁷⁸⁾ (A)。%VO₂ max は最大酸素摂取量 (maximal aerobic capacity) を示す。

ような性質は低強度で、長時間続くような活動、たとえばハイキング、水泳や遠足などに適している。しかしながら、エネルギーを余分に取ることは体重に問題のある小児にはよいことではない。

・インスリン頻回注射あるいはポンプ療法を採用している場合、運動前のボラス注射あるいは基礎注入量を減らすことは適切である (表3)。

・ポンプ療法中の患者にとって短時間ポンプをはずすことが自由に活動するのに最良の方法である。

・身体活動を長時間 (60分よりも長く) 行うときは基礎インスリンの30~50% 減量を考慮するとともに炭水化物のスナックを摂取すべきである。

・活動週間 (Activity weeks) は現在、学校のカリキュラムの共通部分となっており、多くの糖尿病患児が糖尿病専門のキャンプに参加する機会を得ている。

・通常のキャンプと専門のキャンプは専門家が参加しているかという点で大きく異なる。専門のキャンプは糖尿病の専門家により糖尿病が管理・監視されインスリンや食べ物の調整についてアドバイスを受けることができる。

・臨床で働く専門職種は糖尿病キャンプに参加することによって日々の糖尿病管理に役立つ多くの洞察を得ることができるし、いくつかの国では研修として必須の修得事項となっている。

・戸外で活動的に1週間を過ごすことの有益性は明らかであり、自尊心は高まり、他の糖尿病患児と共に活動することで、よりよい糖尿病との付き合い方を学ぶ機会となる。栄養に関する相談や運動時のインスリン調節の学習を含む、糖尿病の患児のためのキャンプは血糖コントロールを改善させることができる^{57)~59)} (C)。

表4 糖尿病小児の身体活動に対する勧告の要約

代謝コントロールを良い状態にする：高血糖もケトン尿もないこと、血糖を運動前に測定する。
 糖を常に携帯する
 段階的に活動の強度と時間を増やす
 運動の数時間前に肝臓と筋肉にグリコーゲンを補充するためにゆっくりと吸収される炭水化物を摂取する
 予測できないような身体活動では、運動直前、運動中、運動後に糖を摂取する
 予測できないような活動では、高強度の筋肉運動中、また運動後にインスリン投与量を減らす。
 運動で激しく使う筋肉に近い部位にはインスリンを打たない
 インスリンの作用がピークとなる時間には身体運動を避ける
 活動が長時間の持久型ならば運動前、運動中、運動後にグルコースを含んだ飲料を摂取するように確認する
 身体活動を行った日の就床時には就寝中の低血糖を避けるために血糖を測定する
 インスリン量の変更や栄養状態の変更を指示したときはその効果を評価する
 患者に付きそう人々には重症低血糖への対応や治療（グルカゴン注射）を教える

・インスリン投与量は低血糖を防ぐためにかなり減量しなければならないだろう。特に身体活動に慣れていない小児ではそうである。1日総投与量（TDD）の20～25%減で開始するのが賢明である⁶⁰⁾（C）。

・長時間にわたってからだを動かすようなとき、たとえばスキー遠足やアウトワード・バウンド（outward-bound）キャンプではインスリン感受性は1～2日後に高くなるであろう。したがってインスリン投与量をかなり減らさなければならない（20%の減量、ときには（特に激しい身体活動に慣れていないようなときは）50%も減らす）。インスリン感受性の亢進は自宅に戻ってから、少なくとも2～3日は持続するだろう²⁵⁾。

・医療職種ではないスタッフ（たとえば教師など）が世話をするような場合には、成人であっても、学童あるいはティーンエージャーであっても口頭あるいは文書で適切な情報を担当スタッフに提供するとともに緊急時の連絡先を教えることが重要である。

・何が起きるかを考えておく必要性についても特に言及しておくべきである—運動はしばしば予想したよりも長く続くことになるので、予備のスナックや低血糖の治療薬を常に携帯しておかねばならない。

・稀なことではあるが、ときには糖尿病チームには小児が学校の活動週間に参加しないように勧めなければならないことがある。たとえば、患児がしばしばインスリン注射をさぼる、あるいは自分で対処できない低血糖を起こしているような危険な行動をとっているときは安全とは言えないからである。ケアの難しい患児を経験したというネガティブな経験やグループ内の他のひとにその影響を与えることは糖尿病患児の将来的な展望に偏見を抱かせることになってしまう。

Key points

- ・学校ではスナックと低血糖への対応を常に準備しておかねばならない。
- ・旅行、運動や糖尿病管理について注意深いアドバイスと計画が欠かせない。
- ・保護者や教師には書面でアドバイスを与える。
- ・医療職 Professionals は糖尿病患児のキャンプに参加する機会を持つべきである。

その他のアドバイス

真剣にスポーツでの活躍を熱望している糖尿病患児を、また単に運動中の血糖管理方法を理解したい糖尿病患児をサポートするために最善を尽くさねばならない。しかしながら糖尿病チームは管理・監督する義務を持つので、スポーツ活動への参加が許可される前に医学的証明書（診断書）が必要とされるようなことがある。たとえばダイビングやボクシングである。糖尿病合併症などのような健康阻害要因がそのスポーツにどのような影響を与えるのかということに加え、参加する患児の血糖コントロール状態、糖尿病に関する知識をどのくらい持っているかを注意深く考慮し調べることなく、安全に参加できるという証明書（診断書）を出すことは怠慢なことである。このようなプロセスを通じて自己管理を向上させるために糖尿病チームの一員になることが患者自身の利益になると説得することもできる。

・ほとんどのスポーツや運動の場合、集団で行うものは安全である。糖尿病患児にとってこれはとても重要なことである。少なくともひとりの仲間は糖尿病について多少の知識を持っていなければならないし、低血糖に気がつき、さらにそれに対応する方法も知って

おいてもらいたい。スポーツチームに参加するものは皆、糖尿病患児を認識し、どこでその子の低血糖に対応するのかを知っておいて欲しい。

・糖尿病 ID を持つことは良い習慣である。丈夫なブレスレットやネックレスにそれを付けると良い。

・極端な環境における糖尿病管理のことを考えておくことは人命救助につながるかもしれない。たとえば疲労と低体温の徴候と症状は低血糖と混同されやすい。低体温には低血糖が関与していることを前提にして血糖を測定し、それを想定して治療するのが常に安全である。

・糖尿病患者で高山病を予防あるいは治療するためにアセタゾルアミドを内服することはケトアシドーシスの危険を高めることがある⁶¹⁾ (C)。

・UK ダイビングクラブは、糖尿病患者は注意深く管理された状況ならば潜水することを許可している⁶²⁾。一方でオーストラリアとニュージーランドは食事で管理されている糖尿病患者のみに潜水を許可している⁶³⁾。UK ダイビングクラブでは18歳(特別なトレーニングプログラムを修めれば16歳)よりも高い年齢を下限年齢としている⁶⁴⁾。

・糖尿病患者が潜水したという報告が多数寄せられており、死亡例、潜水病(減圧症)、低血糖が起きたという報告はない⁶⁵⁾。また16~17歳の患児でも同様である⁶⁶⁾。少数であるが低血糖が起きたとする報告もあるが、それによる有害事象はなかった⁶⁷⁾。

・潜水する日までは数日間、低血糖を繰り返さないようにしなければならない。低血糖により運動や低血糖に対するホルモン反応が鈍くなるからである³²⁾ (B)。

2型糖尿病 Type 2 diabetes

1型糖尿病とは状況が反対ではあるが、運動が2型糖尿病の治療においては直接的かつ重要な部分であることには疑いがない。運動は体組成を変化させ、脂肪量を減らし、除脂肪体重:筋肉、線維や骨量を増加させる。これにより代謝率は増加し、血圧とLDLコレステロールは低下し、HDLは増加する。それらがひいては心血管系疾患による疾病率や死亡率のリスクを低下させる⁶⁸⁾。2型糖尿病と運動に関する、数多くの研究が成人で行われてきたが、その結果がそのままティーンエージャーに当てはまると信じるにたる根拠が存在する (E)。

・患児や2型糖尿病と診断された兄弟姉妹は身体活動量の少ない生活習慣を持っている⁶⁹⁾。

・週2回、16週間にわたるレジスタンストレーニングプログラムは体組成の変化にかかわらず、過体重のティーンエージャーのインスリン感受性を向上させ

る。

・耐糖能異常を示す成人を対象にした大規模臨床試験で、運動を含めた生活習慣への介入が2型糖尿病の発症を低下させる⁷¹⁾。

・メタアナリシスにおいて運動トレーニングは糖尿病合併症のリスクを減少させるまでにHbA1cを低下させることが明らかにされた。この効果は体重減少によるものではなかった⁷²⁾。

・2型糖尿病患者に低血糖が起きる可能性は1型糖尿病患者よりも低い。これは血糖の拮抗調節の機構が障害される程度が低いからである。しかしインスリンあるいはスルフォニルウレア (SU 剤) を内服している(特に長時間作用型製剤を内服している)患者は投与量を減らした方がよいだろう^{73,74)}。

糖尿病合併症 Diabetic complication

競技スポーツはコントロールが良く長期合併症のない1型糖尿病患者にとっては一般的に安全である⁷⁵⁾ (E)。しかし、増殖性腎症あるいは網膜症を有する患者は高血圧(収縮期で180mmHgより高い血圧)を起こしうる運動、重量挙げ(あるいはValsalva法を行うようなもの)や高強度のスプリント競技は避けるべきである⁷⁶⁾ (E)。運動中の自由行動下血圧測定は合併症のある患者には有用である。末梢神経障害を有する患者は水疱形成や切傷を避けるように注意すべきだし、ランニングや下肢や下腿に過剰な負担をかけるようなスポーツは避けるべきである⁷⁶⁾。アメリカ糖尿病協会(American Diabetes Association)による糖尿病合併症と運動に関する、詳細なアドバイスを参照されたい(表4)。

文 献

1. ROBERTS L, JONES TW, FOURNIER PA. Exercise training and glycemic control in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 621-627.
2. SARNBLAD S, EKELUND U, AMAN J. Physical activity and energy intake in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2005; 22: 893-899.
3. LIGTENBERG PC, BLANS M, HOEKSTRA JB, VAN DER TWEEL I, ERKELENS DW. No effect of long-term physical activity on the glycemic control in type 1 diabetes patients: a cross-sectional study. *Neth J Med* 1999; 55: 59-63.
4. RIDDELL M, PERKINS B. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Can J Diab* 2006; 30: 63-71.
5. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18:

- 83—91.
6. TEMPLE MY, BAR-OR O, RIDDELL MC. The reliability and repeatability of the blood glucose response to prolonged exercise in adolescent boys with IDDM. *Diabetes Care* 1995 : 18 : 326—332.
 7. PETERSEN KF, PRICE TB, BERGERON R. Regulation of net hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis during exercise : impact of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 : 89 : 4656—4664.
 8. KOMATSU WR, GABBAY MA, CASTRO ML et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005 : 6 : 145—149.
 9. ARSLANIAN S, NIXON PA, BECKER D, DRASH AL. Impact of physical fitness and glycemic control on in vivo insulin action in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1990 : 13 : 9—15.
 10. GUELFY KJ, JONES TW, FOURNIER PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent highintensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1289—1294.
 11. BUSSAU VA, FERREIRA LD, JONES TW, FOURNIER PA. The 10-s maximal sprint : a novel approach to counter an exercise-mediated fall in glycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 601—606.
 12. WANKE T, AUINGER M, FORMANEK D et al. Defective endogenous opioid response to exercise in type I diabetic patients. *Metabolism* 1996 : 45 : 137—142.
 13. RIDDELL MC, BAR-OR O, GERSTEIN HC, HEIGENHAUSER GJ. Perceived exertion with glucose ingestion in adolescent males with IDDM. *Med Sci Sports Exerc* 2000 : 32 : 167—173.
 14. BAR-OR O, WARD S. Rating of perceived exertion in children. In : Bar-Or O, ed. *Advances in Pediatric Sports Sciences*. Champaign, IL : HumanKinetics, 1989 : 151—168.
 15. TUOMINEN JA, KARONEN SL, MELAMIES L, BOLLI G, KOIVISTO VA. Exercise-induced hypoglycaemia in IDDM patients treated with a short-acting insulin analogue. *Diabetologia* 1995 : 38 : 106—111.
 16. RIDDELL M, ISCOE K. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 60—70.
 17. HERNANDEZ JM, MOCCIA T, FLUCKEY JD, ULBRECHT JS, FARRELL PA. Fluid snacks to help persons with type 1 diabetes avoid late onset postexercise hypoglycemia. *Med Sci Sports Exerc* 2000 : 32 : 904—910.
 18. FRID A, OSTMAN J, LINDE B. Hypoglycemia risk during exercise after intramuscular injection of insulin in thigh in IDDM. *Diabetes Care* 1990 : 13 : 473—477.
 19. BERGER M, CUPPERS HJ, HEGNER H, JORGENS V, BERCHTOLD P. Absorption kinetics and biologic effects of subcutaneously injected insulin preparations. *Diabetes Care* 1982 : 5 : 77—91.
 20. RAVE K, HEISE T, WEYER C et al. Intramuscular versus subcutaneous injection of soluble and lispro insulin : comparison of metabolic effects in healthy subjects. *Diabet Med* 1998 : 15 : 747—751.
 21. PETER R, LUZIO SD, DUNSEATH G et al. Effects of exercise on the absorption of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 560—565.
 22. BERNARDINI AL, VANELLI M, CHIARI G et al. Adherence to physical activity in young people with type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2004 : 75 : 153—157.
 23. POORTMANS JR, SAERENS P, EDELMAN R, VERTONGEN F, DORCHY H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int J Sports Med* 1986 : 7 : 232—235.
 24. EBELING P, TUOMINEN JA, BOUREY R, KORANYI L, KOIVISTO VA. Athletes with IDDM exhibit impaired metabolic control and increased lipid utilization with no increase in insulin sensitivity. *Diabetes* 1995 : 44 : 471—477.
 25. BORGHOUTS LB, KEIZER HA. Exercise and insulin sensitivity : a review. *Int J Sports Med* 2000 : 21 : 1—12.
 26. GULVE EA, SPINA RJ. Effect of 7-10 days of cycle ergometer exercise on skeletal muscle GLUT-4 protein content. *J Appl Physiol* 1995 : 79 : 1562—1566.
 27. MIKINES KJ, SONNE B, TRONIER B, GALBO H. Effects of acute exercise and detraining on insulin action in trained men. *J Appl Physiol* 1989 : 66 : 704—711.
 28. MCMAHON SK, FERREIRA LD, RATNAM N et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderateintensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 : 92 : 963—968.
 29. BERARDI JM, PRICE TB, NOREEN EE, LEMON PW. Postexercise muscle glycogen recovery enhanced with a carbohydrate-protein supplement. *Med Sci Sports Exerc* 2006 : 38 : 1106—1113.
 30. PERKINS B, RIDDELL M. Type 1 diabetes and exercise : using the insulin pump to maximum advantage. *Can J Diab* 2006 : 30 : 72—80.
 31. SANDOVAL DA, GUY DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 : 53 : 1798—1806.
 32. GALASSETTI P, TATE D, NEILL RA, MORREY S, WASSERMAN DH, DAVIS SN. Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes* 2003 : 52 : 1761—1769.
 33. TANSEY MJ, TSALIKIAN E, BECK RW et al.

- The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 20—25.
34. RIDDELL MC, BAR-OR O, AYUB BV, CALVERT RE, HEIGENHAUSER GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999 ; 9 : 24—34.
 35. MACDONALD MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 584—588.
 36. TSALIKIAN E, MAURAS N, BECK RW et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 528—534.
 37. ADOLFSSON P, LINDBLAD B. Glucose monitoring during various types of physical exercise in adolescents with diabetes. *J PEM* 2002 ; 15 (Suppl. 4) : PP 1 (Poster).
 38. SANE T, HELVE E, PELKONEN R, KOIVISTO VA. The adjustment of diet and insulin dose during long-term endurance exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia* 1988 ; 31 : 35—40.
 39. FROHNAUER M, LIU K, DEVLIN J. Adjustment of basal lispro insulin in CSII to minimize glycemic fluctuations caused by exercise. *Diab Res Clin Pract* 2000 ; 50 (Suppl. 1) : S80 (Abstract).
 40. ADMON G, WEINSTEIN Y, FALK B et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005 ; 116 : e348—e355.
 41. MARLISS EB, VRANIC M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in gluco-regulation : implications for diabetes. *Diabetes* 2002 ; 51 (Suppl. 1) : S271—S283.
 42. MITCHELL TH, ABRAHAM G, SCHIFFRIN A, LEITER LA, MARLISS EB. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1988 ; 11 : 311—317. *Pediatric Diabetes* 2008 ; 9 : 65—77 75
 43. WAHREN J, FELIG P, HAGENFELDT L. Physical exercise and fuel homeostasis in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978 ; 14 : 213—222.
 44. GUERCI B, TUBIANA-RUFIN, BAUDUCEAU B et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab* 2005 ; 31 : 401—406.
 45. LAFFEL L. Ketone bodies : a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999 ; 15 : 412—426.
 46. SAMUELSSON U, LUDVIGSSON J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther* 2002 ; 4 : 645—650.
 47. LAFFEL LM, WENTZELL K, LOUGHLIN C, TOVAR A, MOLTZ K, BRINK S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM : a randomized clinical trial. *Diabet Med* 2006 ; 23 : 278—284.
 48. SILER SQ, NEESE RA, CHRISTIANSEN MP, HELLERSTEIN MK. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans. *Am J Physiol* 1998 ; 275 : E897—E907.
 49. PLOUGMANN S, HEJLESEN O, TURNER B, KERR D, CAVAN D. The effect of alcohol on blood glucose in type 1 diabetes - metabolic modelling and integration in a decision support system. *Int J Med Inform* 2003 ; 70 : 337—344.
 50. TURNER BC, JENKINS E, KERR D, SHERWIN RS, CAVAN DA. The effect of evening alcohol consumption on nextmorning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1888—1893.
 51. AVOGARO A, BELTRAMELLO P, GNUDI L et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993 ; 42 : 1626—1634.
 52. WILK B, YUXIA H, BAR-OR O. Effect of body hypohydration on aerobic performance of boys who exercise in the heat. *Med Sci Sports Exerc* 2002 ; 34 (Suppl. 1).
 53. PETRIE HJ, STOVER EA, HORSWILL CA. Nutritional concerns for the child and adolescent competitor. *Nutrition* 2004 ; 20 : 620—631.
 54. WHINCUP G, MILNER RD. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes. *Arch Dis Child* 1987 ; 62 : 333—337.
 55. OBERG D, OSTENSON CG. Performance of glucose dehydrogenase- and glucose oxidase-based blood glucose meters at high altitude and low temperature. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 1261.
 56. WELCH IM, BRUCE C, HILL SE, READ NW. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man : possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1987 ; 72 : 209—216.
 57. SANTIPRABHOB J, LIKITMASKUL S, SRIWITKAMOL A et al. Improved glycemic control among Thai children and young adults with type 1 diabetes participating in the diabetes camp. *J Med Assoc Thai* 2005 ; 88 (Suppl. 8) : S38—S43.
 58. POST EM, MOORE JD, IHRKE J, AISENBERG J. Fructosamine levels demonstrate improved glycemic control for some children attending a diabetes summer camp. *Pediatr Diabetes* 2000 ; 1 : 204—208.
 59. STRICKLAND AL, MCFARLAND KF, MURTIASHAW MH, THORPE SR, BAYNES JW. Changes in blood protein glycosylation during a diabetes summer camp. *Diabetes Care* 1984 ; 7 : 183—185.
 60. BRAATVEDT GD, MILDENHALL L, PATTEN C, HARRIS G. Insulin requirements and meta-

- bolic control in children with diabetes mellitus attending a summer camp. *Diabet Med* 1997 : 14 : 258—261.
61. MOORE K, VIZZARD N, COLEMAN C, MCMAHON J, HAYES R, THOMPSON CJ. Extreme altitudemountaineering and type 1 diabetes : the Diabetes Federation of Ireland Kilimanjaro Expedition. *Diabet Med* 2001 : 18 : 749—755.
 62. BRYSON P, EDGE C, LINDSAY D, WILLSHURST P. The case for diving diabetics. *SPUMS* 1994 : 24 : 11—13.
 63. DAVIES D. SPUMS statement on diabetes. *SPUMS* 1992 : 22 : 31—32.
 64. POLLOCK N, UGUCCIONI D, DEAR G, eds. Diabetes and Recreational Diving : Guidelines for the Future. In *Proceedings of the Undersea and Hyperbaric Medical Society/Divers Alert Network June 19, 2005 workshop*. Durham : Divers Alert Network, 2005.
 65. DEAR G, POLLOCK NW, UGUCCIONI DM, DOVENBARGER J, FEINGLOS MN, MOON RE. Plasma glucose responses in recreational divers with insulin-requiring diabetes. *Undersea Hyperb Med* 2004 : 31 : 291—301.
 66. POLLOCK NW, UGUCCIONI DM, DEAR G, BATES S, ALBUSHIES TM, PROSTERMAN SA. Plasma glucose response to recreational diving in novice teenage divers with insulin-requiring diabetes mellitus. *Undersea Hyperb Med* 2006 : 33 : 125—133.
 67. EDGE CJ, ST LEGER DOWSE M, BRYSON P. Scuba diving with diabetes mellitus - the UK experience 1991-2001. *Undersea Hyperb Med* 2005 : 32 : 27—37.
 68. HU FB, STAMPFER MJ, SOLOMON C et al. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001 : 134 : 96—105.
 69. PINHAS-HAMIEL O, STANDIFORD D, HAMIEL D, DOLAN LM, COHEN R, ZEITLER PS. The type 2 family : a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999 : 153 : 1063—1067.
 70. SHAIPI GQ, CRUZ ML, BALL GD et al. Effects of resistance training on insulin sensitivity in overweight Latino adolescent males. *Med Sci Sports Exerc* 2006 : 38 : 1208—1215.
 71. LINDSTROM J, LOUHERANTA A, MANNELIN M et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) : Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 3230—3236.
 72. BOULE NG, HADDAD E, KENNY GP, WELLS GA, SIGAL RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus : a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001 : 286 : 1218—1227.
 73. SIGAL RJ, KENNY GP, WASSERMAN DH, CASTANEDASCEPPA C, WHITE RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes : a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 1433—1438.
 74. ZAMMITT NN, FRIER BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes : pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 2948—2961.
 75. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS). Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care* 2004 : 27 (Suppl. 1) : S58—S62.
 76. WASSERMAN DH, ZINMAN B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 1994 : 17 : 924—937.
 77. COLBERG S. The Diabetic Athlete. Prescriptions for Exercise and Sports. Champaign : Human Kinetics, 2001.
 78. RABASA-LHORET R, BOURQUE J, DUCROS F, CHIASSEON JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001 : 24 : 625—630.
 79. DORCHY H, POORTMANS JR. Juvenile diabetes and sports. In : Bar-Or O, ed. *The Child and Adolescent Athlete*. Oxford : Blackwell Science, 1996.
- Appendix
- Resources
- Hanas R. *Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults*, 3rd edn. London : Class Publishing, 2007.
 - Williams PJ, ed. *Textbook of Diabetes*. London : Blackwell, 2003.
 - Walsh J, Roberts R. *Pumping Insulin*, 4th edn. San Diego : Torrey Pines Press, 2006.
 - Scheiner G. *Think Like A Pancreas*. New York : Marlowe & Company, 2004.
 - Colberg S. *The Diabetic Athlete*. Champaign : Human Kinetics, 2001.
 - Burr WA, Nagi D, eds. *Exercise and Sport in Diabetes*. Chichester : Wiley and Sons, 1999.
 - Porte D, Sherwin R, eds. *Diabetes Mellitus*, 5th edn. Stamford : Appleton and Lange, 1997.
 - Ruderman N, Devlin J, eds. *The Health Professional's Guide to Diabetes and Exercise*. Alexandria : American Diabetes Association, 1995.
- Websites
- www.runsweet.com
 - www.childrenwithdiabetes.com/sports/
 - www.diabetes-exercise.org
 - www.diabetescamps.org/

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第16章 思春期糖尿病

Pediatric Diabetes 2008 : 9 : 3 (Part 1) : 255—262.

John M Court^a, Fergus J Cameron^a, Kristina Berg-Kelly^b, Peter GF Swift^c

^aDepartment of Endocrinology and Diabetes, Royal children's Hospital, Parkville, Australia,

^bDepartment of Pediatrics, Queen Silvia Children's Hospital, Gottenburg, Sweden,

^cLeicester Royal Infirmary Children's Hospital, Leicester, UK.

連絡先 : John M Court, e-mail : johncourt@iprimus.com.au

謝辞 : Barbara Anderson.

翻訳担当 :

小林基章 : 山梨大学医学部小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 : 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 : 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 : 埼玉医科大学小児科

思春期は生物学的および社会精神的な小児期から成人期への移行期である。その際にはその糖尿病患者とその家族、糖尿病治療チームのそれぞれに独自の対応が課せられる¹⁾²⁾。

大半は思春期の変化によく適応できるが、彼らの健康管理と感情的要求は小児や成人と異なることを認識しておかなければならない。思春期は独立した成人への訓練期であるため、成功することもあれば失敗することもある。

1型糖尿病の経過の中で、多くの思春期の患者が糖代謝管理状態の悪化を経験する^{3)~5)} (C)。これは不規則な食事や運動量の変化⁶⁾⁷⁾ (C)、治療方針への不適応^{8)~11)} (C)、危険やリスクを冒す可能性のある行動¹⁾²⁾¹²⁾¹³⁾ (C, E)や食行動異常^{14)~18)} (C)、思春期における内分泌変化などがインスリン抵抗性をもたらすためである¹⁹⁾ (B)。

体型の変化、特に女性の体重増加^{3)5)20)~23)} (C, E)は望まない糖尿病関連副作用であり、思春期成熟速度に関連して認められ²³⁾²⁴⁾ (C)、体重減少効果のためにインスリン中断などを引き起こす¹²⁾¹⁶⁾¹⁸⁾ (C)。

それゆえ、思春期糖尿病を治療するにあたり、以下のようなことが推奨される^{1)2)25)~30)} (E)。

・思春期の社会精神的、生理学的発達を理解する

こと¹⁾²⁾。これは(10歳程度またはそれ以降に起きる)時間経過の理解や、彼らの行動によっておきる結果に対する抽象化能力が限定されている‘具象的思考’から、より現実的な未来への予測が可能な成人の認知能への移行期であることを認識する必要があることを含む。これはさまざまな割合で思春期後期に向かって獲得される³¹⁾。

・慢性疾患は若年患者にとって探究心の妨げになる場合がある一方、故意に、糖尿病管理についても含め、リスクのある振る舞いをするところがあることを認識すること。

・コミュニケーションの技術を上げること(例えば信頼し、信頼され(命令的でなく)、十分な時間をとって、質問を受け、患者中心に考えて、言葉に表現されないメッセージを観察し、秘密を守る)。

・これら若い人達の要求への配慮は、糖尿病治療同様生活の質において重要であることを理解すること³²⁾³³⁾。

・その行動から社会環境の変化の程度を認識すること。思春期には家族以外(特に友人、同僚が重要)へ適応することと受け入れられることを強く求められる。

・生活様式に変化が生じることと思春期の要求の変化を認識すること。さまざまな生活様式の探求は自我の発達の一部であり、最も一般的には同僚の交際の多くの領域で体験することを含む。

・思春期特有の管理要素を確認すること。

・最適な時期に成人管理への計画された移行を提供すること³³⁾。

これらの推奨を支持するエビデンスの評価は、近年 Australian Paediatric Endocrine Group のガイドライン²⁸⁾と UK National Institute of Clinical Excellence (NICE) のガイドライン³⁰⁾で再確認されている。

生活様式での独立性の発達と相違に起因する
思春期に生じる要求

これらの要求は以下のことに関連している。

・仲間グループに入り、そのグループの社会規範に適応させ行動することが何よりも重要である。糖尿病管理は彼らの中の優先順位では高くないかもしれない。

・家族からの期待や常識からは受け入れがたい異

表1 Steinberg⁴⁰⁾ と K. Berg-Kelly の解釈による親の種類

	要求/挑戦	非要求/非挑戦
子どもとの共感	信頼できる権威	寛大で放任
非共感で、冷淡	権威主義で不融通	無関心、放置的で無頓着

なった生活様式を試し探求する。

- ・両親による管理からの独立性の増加。
- ・プライバシーと守秘を期待する。
- ・医療に対する同意または拒否をする権利を期待する。
- ・学業成績と競争からの精神的重圧がある。
- ・従業員の一人として参加する。
- ・喫煙、アルコール、違法薬物への暴露
- ・睡眠パターンの不規則性と日常活動の規則性の欠如
- ・さまざまなレベルの身体活動。一流選手はスポーツによる活動性が増加するが、他の多くは活動量は減少し多くの時間をコンピューターゲームやインターネット、テレビに費やす。
- ・忠告や慣習的健康教育に応じることへの承諾の困難。

思春期特有の管理要素の同定

思春期糖尿病患者の適切な管理に関する研究結果についての議論はまだ結論に至らず、厳密な科学研究成果はまだでていない。しかし、心理教育的介入はさらに検討がなされ、利益をもたらす可能性はあるが、その効果はわずかであると結論付けている³⁴⁾³⁵⁾ (A)。その有益性は血糖管理においてよりも心理的側面におけるものである³⁵⁾ (A)。

提案されている管理戦略は以下のことを含む。

- ・思春期患者と糖尿病管理チームとの信頼関係を発展させる¹⁾³⁰⁾ (E)。思春期には健康管理の専門家が動機付けを行うことで、よりよい自己管理が得られると報告されている¹⁾³⁶⁾ (C)。
- ・思春期には優先すべきことを明確にする手助けを行い、小さな達成可能な目標を決めてあげる。特に糖尿病管理の必要性和、思春期の社会的発達や友人との行動の中で葛藤がある場合に必要である。
- ・良い教育を提供することは、思春期の生理的変化やインスリン量の変化、困難な体重管理、食事管理を理解するのに役立つ。
- ・合併症の初期症状の定期スクリーニングを系統立てることで、選択への実用的理解を助け、糖代謝管理不良の結果であることを理解させる³³⁾³⁷⁾ (C)。
- ・思春期の成熟過程を認識させ、独立独行と自己達

成感を助け、このことが思春期を直接的に診療する点においてだけでなく、信頼と両親の補助の維持にも有用である³⁸⁾。

・糖尿病管理において、新しいレベルでの両親の介入を交渉について思春期の患者が学ぶ手助けをする³³⁾。

独立は徐々に追求していく方がよい。

・両親の役割が全責任から思春期の患者との協同管理へ徐々に移行するのを補助する。このことは思春期を通した両親のサポートと介入がよりよい成果をもたらすというエビデンスに基づくものである¹⁾³⁸⁾³⁹⁾ (C, E)。

・親としての態度として、共感し助言するタイプが成功する傾向にある⁴⁰⁾。(表1)

・うつや食行動異常、糖尿病燃え尽き症候群、違法薬物使用、思考緩慢、注意欠陥多動性障害、ネグレクトや虐待の状況のような精神健康問題の兆候に対し疑う指標を持つことである。ある状況では専門的心理カウンセリングの必要性和効果を認識することである⁴¹⁾ (B)。HEADS法 (Home, Education, Activities during spare time, Drugs, Sexual activitiesの頭文字) は、自己管理を妨害する心理的問題のスクリーニングの際に有用である⁴²⁾ (E)。

・健康教育と適切な健康管理行為 (このガイドラインの Psychological Issues and Education の章を参照) を促す策略の利用を提供すること。知識それ自体がよりよい自己管理の予知であるという一致したエビデンスはあるが、この関連性は思春期には弱い¹⁾。このように、思春期には糖尿病とその管理についての情報を与えられることが必須である一方、慣習的な教育による情報のみの提供では彼らが適切な健康管理を選択するように導くには不十分である (E)。

・思春期患者を、両親と健康管理チームのメンバーによる糖尿病管理の決定の場への参加を促す。

・思春期患者が道徳的判断なしに失敗から学ぶことができるようにする。

・さまざまな教育の機会を与える。例えば、結論付けない思春期問題中心の討論や交渉⁴³⁾ (B)、問題解決法、目標設定⁴¹⁾⁴⁴⁾ (B)、年齢相当な書類教材、CD/ビデオ、通信教材⁴⁵⁾ (B)、インターネット利用、仲間の掛かり合い、グループ学習などである。

・ *authoritative* (信頼できる権威的) な親は成熟レベルと発達に応じた必要性を年齢相当の需要として設定し、行為を禁止する理由と同意する理由を若い人との対話を重視して注意深く説明する。しかし、このような親は真剣な事に対して駆け引きをせず、長期的にみて何が大切かという明らかな目標をもっている。このような親に対する補助はあまり必要としないが、医学的情報を提供する必要はある。

・ *Authoritarian* (権威主義) で、融通の利かない親は、命令を与え、親自身の希望をまず考えて子供の要求や感情を考慮しない。このような不融通で要求の多い家庭は、「個々にあるいはグループで適切な子育て力をつけられるような」サポートを必要とする。

・ *Permissive* (放任的) で、寛大な親は、感情移入しやすく、子供の世話や子供の要求への共感が過剰になる傾向にあり、言い争って子供を傷つけることを必要以上に嫌うようである。

・ *Neglectful* (放置的) で、「無関心、無頓着な親は、子供を理解したり助けたりする上で重い精神的問題をかかえているかもしれない。このような親はその無関心の原因探求について注意深い社会的調査を要する。

病院外のサポート

糖尿病サポートグループへの参加や休日活動の組織への参加による血糖管理への効果は研究されていないが、病院外での活動をレクリエーションとして学ぶ機会を与えることは思春期の患者に教育的価値のある場合がある (E)。単に同じ状況の人と会って意見を交換する機会をもつだけで重要な治療的価値がある (E)。

以下のことが推奨される。

・ 10代の糖尿病キャンプ、休日活動、サポートグループ、討論会、他のレクリエーション活動に関する情報を与える。

・ これらの活動を奨励し、それらが安全でよく組織され十分な医学的内容、供給、緊急時対応であることを確認しておく。

・ 糖尿病患者との旅行(特に海外からの)、体操、スポーツ、活動的な仕事についての情報が手に入る。

不十分な代謝管理

糖尿病のような慢性疾患をもちながらの成長はたくさんの方が効果があるが、一般的に思春期には糖代謝管理は悪化する。理由はさまざまである。生理的影響に加え健康管理チームは以下のことに注意が必要である。

・ たいていの思春期の患者においては、同僚との社会性が最重要であり、このことが適切な糖尿病管理との間での葛藤となることがある。

・ 思春期糖尿病患者は他の若い人同様に探求への要

求があるが、多くの場合傷つきやすく、仲間との規則に合わせるのにストレスを受けやすいとの研究報告がある³²⁾³³⁾ (C)。

・ 思春期慢性疾患患者では不健康な行動が若干多くみられるとされている³³⁾⁴⁶⁾ (C)。

・ 日常生活を糖尿病の煩わしさから逃れるため、低血糖あるいは高血糖のリスクの少ないように調整してリスクを減らすような選択をするかもしれない。(R. Viner, University College Hospital, London)

・ 費用対便益の観点から交渉することが若い人にとってある行為に対する短期および長期のコストとそれによる利益を理解する上で役立つかもしれない。

重症低血糖

重症低血糖は、思春期の不良な糖代謝管理と生活様式の不規則性やリスクのある行動の結果経験される。細かい教育と注意を払うことで避けることは可能とされているものは^{48)~50)} (B)、低血糖は強化した治療プログラムの結果でも起こりうる⁴⁷⁾ (B)。(低血糖の章参照)

思春期における特別な関与は以下のことを含む。

・ 無自覚性低血糖への進展や前駆症状の変化。重症低血糖がおきることにより自覚するまでの時間に影響する。

・ 低血糖への恐怖は糖代謝管理へ悪影響を及ぼす⁵¹⁾ (C)。

・ 飲酒により混乱する。

・ 違法薬物の効果によって混乱する。

・ 睡眠パターンの変化により夜間または早朝に発生する。

・ 低血糖が運転へ影響する。

・ 低血糖が学業、スポーツ、仕事ぶりへ影響する。

若年患者はよりよいコントロールの利点についての理解を進めるべきである。低血糖に関するアドバイスは、低血糖への認識、管理、予防についてポジティブな尺度で捕らえられるようにすべきである⁵⁰⁾⁵²⁾ (C)。

思春期患者には低血糖の危険性、症状、対処法について友人に情報を与えることを勧めるべきである¹⁾。

飲酒、喫煙、薬剤

飲酒、喫煙、違法薬物の使用は高校生の世代の特定の仲間にもみられる⁵³⁾ (C)。飲酒、喫煙、薬物に関する忠告は以下のことを含むべきである (E)。

・ 喫煙、過量飲酒を慎むことと、薬物による脳機能への影響、依存、中毒についての危険性を忠告する。

・ アルコールに関しては医学的見地からの完全な禁止よりも、現実的、アドバイスのアプローチがよい。

・ 思春期の飲酒の影響、特に肝臓での糖新生を抑制

し低血糖を遷延させるという情報を与える。

- ・飲酒後の夜間低血糖を防ぐ方法として、飲酒したときの炭水化物の摂取と十分な水分補給を行い、眠前血糖を測定して低血糖を予防する目的で炭水化物を摂取するようにする。

- ・アルコールのあるパーティーやイベントでは食事せずに飲酒すると低血糖になることを伝えておく。嘔吐、特にインスリン注射を休業した場合にはケトアシドーシスのリスクもある。低血糖はアルコール作用によりわからないかもしれないので眠前に血糖値を確認しておく必要がある。

同僚や友人への情報提供は若い患者が家族から独立するとその重要性は増す。特に仕事や大学進学で家族と離れて暮らすようになったときには大切である。

- ・喫煙に関しては糖尿病の血管合併症の追加的リスクについて権威的かつ感情移入的忠告を行う⁵⁴⁾⁵⁵⁾(C)。

- ・喫煙している思春期患者に対しては、禁煙の手助けとなるパッチ、認知行動療法、投薬により介入する。

- ・大麻は食習慣に変化を起し(スナックの過剰や大麻吸引後の食欲低下)、良好な血糖管理維持への意欲を低下させる。

- ・違法薬物は脳機能に変調をきたし、糖尿病管理における失敗や危険のリスクを増大させる。

- ・違法薬物を完全に禁止するよりも、リスクを減らす方針の方がより現実的であることを認識する。

- ・思春期のストレスの対処について、薬物以外の、例えば気晴らしの練習、ヨガ、不安や抑うつに対する精神的検査、催眠など、を紹介する。

健康管理専門家は意欲、問題解決、目標設定の教育的メッセージを理解し、問題を回避する戦略の発展を促すことが、脅威や恐怖を引き起こすことよりも成功しやすいことを理解すべきである¹⁾³³⁾(E)。

運転

糖尿病患者の運転に関しては、糖尿病がよく管理され、視覚上の問題がなく、無自覚性低血糖に困っているような患者でなければ {大型の商用車や乗客を乗せる車以外なら⁵⁶⁾(E)}、運転免許を取得することに支障はない。この点に関する規則は国によってさまざまである。

国際的調査によれば、1型糖尿病の患者は糖尿病以外の人に比べ事故の頻度が高いことが示されているが⁵⁷⁾(C)、このことはすべての組織で情報提供されているわけではない⁵⁶⁾⁵⁸⁾。調査の結果、特別な無自覚性低血糖訓練プログラムの後には自動車事故が減少したとされている⁵⁰⁾⁵²⁾(C)。

運転免許を取得しようとしている若い患者に対して

は適切な規則についてのアドバイスと以下の注意が必要である。

- ・運転前に血糖値を確認し、適切に食事を摂取して運転中(特に無自覚性低血糖が問題)低血糖にならないようにすべきである⁵⁶⁾。

- ・安定した血糖管理(特に低血糖を防ぐこと)を維持することで運転免許取得の可能性が増加する。過去数か月の重症低血糖は免許の認定が遅れる原因となる。

- ・定期的視機能のチェックを受ける。

雇用

糖尿病患者の職業選択に関して、あらゆる差別や烙印をおすべきではない⁵⁸⁾⁵⁹⁾(E)。多くの若い糖尿病患者は、その生活や健康の管理能力から、良い雇用を取得する。

採用に関する注意点は以下のことを含む。

- ・健康状態に関して質問された際には、糖尿病について隠すべきではないことと、糖尿病およびその管理についての情報を雇用主に提供することは可能であることを伝えておく。

- ・糖尿病管理チームからの医学レポートから、雇用に関して糖尿病が不利にならないよう保証されている。

- ・糖尿病患者には適性のない職、例えば警察官、消防士、軍隊、特定の公共サービス、大型車運転、パイロットなど、があることを伝える。これらの規則は国によって異なる。

- ・若年糖尿病患者は、成熟した自己管理、自己統率と責任感があれば、雇用主に良い雇用者であることを保証する。

若年糖尿病患者には以下の点について職場としての準備があるべきだとまとめられている。

- ・血糖値のモニタリングを含め責任をもって自己管理に注意する。

- ・低血糖を防ぐ。

- ・糖尿病に関して雇用主に正直になる。

- ・医師はその糖尿病患者に対し責任をもってサポートすることのレポートを提供する準備をすべきである。

性的健康問題

性的健康問題については、異なる国や文化でさまざまであることを伝えるが、通常は以下のことを含む。

- ・性行動への正しいアプローチ

- ・男性だけでなく女性にも避妊方法や性行為感染症についての注意

- ・性交中または後の低血糖予防

・外陰部の衛生，モニリア感染，月経，性行為感染症への注意

妊娠前のカウンセリング

糖尿病の思春期女性は計画妊娠の重要性を認識しておかなくてはならない。受精前後の悪い血糖管理は先天奇形や自然流産，胎児死亡のリスクを増加させる⁶⁰⁾(C)。

妊娠前カウンセリング，および妊娠する可能性の前に良く教育すること，特に以下の点について忠告しておくが良い。

・妊娠前の良好な血糖管理の重要性，特に胎芽，胎児の発達におけるリスク。

・巨大児を防ぐことと新生児低血糖を防ぐ点，さらに母体の低血糖やケトアシドーシスを防ぐために全妊娠経過を通して良好な血糖管理を維持することが重要であることを理解してもらう。

・若年患者とそのパートナーに対し，糖尿病の遺伝的意味合いについての話し合い。

妊娠管理の熟練者への紹介は以下の点を含むべきである。

・産科医と，糖尿病および妊娠について特別に経験を積んだ医師との共同管理。

・周産期および新生児への熟練した管理が可能な病院での出産。

インポテンス

長期に罹患している男性患者では自律神経障害のためにインポテンスになる可能性がある⁶²⁾(C)。若い男性患者はこの合併症を恐れることがあり，熟練したカウンセリングを要する。

思春期のインポテンスは稀で，糖尿病自体よりも精神的理由が考えられる。

避妊

糖尿病管理チームは，個々の避妊方法の選択について宗教的，文化的影響があることに敏感でなければならない。

・糖尿病女性が性的に成熟したときに，非計画妊娠を避けるための手段について情報提供すべきである⁶³⁾(E)。

・良好な血糖管理で良い健康状態での計画妊娠におけるリスクは一般的なリスクと事実上変わらない。

防御法

・世界的な，安全な性行為，性行為感染症，HIVのキャンペーンは思春期に防御法への認識，特にコンドーム，を高めさせている。

・コンドームは性行為感染症が生殖器全体へ感染す

ることを最大限に防御(ヘルペスに対しては弱い)し，妊娠に対しても十分に防御できる。

・時に女性に継続的に装着されているペッサリーはコンドームに追加的に防御するが，それ自体の避妊の効果はコンドームには劣り，膣感染に対しては防御しない。

・殺精子ゲルはおそらくその防御法としての機能は良くなってきている。

経口避妊薬

・過去には経口避妊薬は血糖管理と脂質代謝に悪影響を及ぼすと考えられ，特に深部静脈血栓症や他の血管症の家族歴のある場合には高血圧，心血管疾患，血栓塞栓症のリスクを増加させると考えられていた。

・低用量エストロゲン(50 μ g以下のエチニルエストラジオール)とプロゲステロゲンを組み合わせた最近の経口避妊薬はこれらの作用のリスクを減少させるが，より高価になった²⁾(E)。

・経口避妊薬内服中の若年糖尿病患者は定期的な血圧のチェックや頭痛，気分変調，乳房の変化，外陰部の感染症について定期的に確認するべきである。

・経口避妊薬を開始することでインスリン需要はやや増加する。

・さざれや多毛が問題であれば，シプロテロンアセテート含有経口避妊薬が役立つかもしれない。

・プロゲステロンのみの経口避妊薬では不規則な生活習慣の10歳代には効果が不十分である可能性がある。

・ある特定の事情によりもし希望しない妊娠の可能性がある場合は緊急避妊の方法もあることを伝えることで利点があるかもしれない。

長期作動ホルモン注射

・長期作動ホルモン注射は高用量のホルモンを含むため，血糖管理に影響する可能性があり，副作用の頻度も高い。

・対象者の生活が不規則で妊娠のリスクが高く，経口避妊薬を忘れる傾向にある人に適応がある。

子宮内デバイス

・子宮内デバイス(IUD)は未経産の女性には適応ではない。

・IUDは性行為感染症に対する防御作用はない。

小児科から成人施設への移行

移行の概念は，慢性疾患をもった思春期または若年成人が計画的に目的をもって子供(またはその家族)中心から，成人志向の健康管理システムへの移行を意味する²⁾。

小児科から内科への移行はあらかじめ伝えずに突然行うのではなく，準備過程と適応について系統的に進

めるべきである。その過程は高い質の糖尿病サービス（リンクさせたデータベースの活用を含め）の要素と、管理チーム、2つの管理システムの相違点の理解、それぞれが提供するまたは受ける管理の異なった見込みについて理解しなければならない。

小児科から内科へ移行するのに適切な年齢というのはその思春期患者の成熟度や、成人のクリニックで適切なサービスを受けるところがあるかどうか、あるいは病院やクリニックの設備や規則によって決定される。若年患者は移行の適切な年齢についてそれぞれ異なった観点をもつ³⁰⁾³²⁾³³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾ (C, E)。

この移行過程で若年患者のフォローが途絶える危険性や特別な管理への定期参加を中断してしまう可能性がある⁶⁶⁾ (C)。このことが治療から離れていくことと関連する傾向にあり、死亡率の増加を含め、急性期¹¹⁾および慢性期合併症のリスクの増加につながる⁶⁷⁾ (C)。

コントロールスタディはなされていないが、以下に示す推奨はほぼすべてコンセンサスに基づく (E)。移行を成功させるには以下のステップを考慮すべきである。

・内科が若年成人糖尿病の要求を提供することが可能か確認する。

・思春期または若年成人クリニックと小児科の両方の専門チームのメンバーがいっしょにその患者および家族のために移行過程を促進するよう努める。

・小児科と内科で連絡をとる。理想を言えば、特定のスタッフが内科への移行の補助をするために両施設を行き来できると良い。思春期患者の専門看護師がこの役割をすることで成功しているというエビデンスがある⁶⁸⁾ (C)。もしこのような人がいない場合、小児科のスタッフの一人が責任をもって内科へ連絡をとり、両施設が関与していることを理解しておかなければならない。

・思春期患者および親とその移行の最も良い時期について、好みや準備状態だけでなく、移行施設の状態やいくつかの国では健康保険の必要性も含めよく話し合うことである。家庭環境や思春期患者の成熟度は幅広く異なるので移行の年齢には柔軟性があることが望ましい。

・明確な文書化された計画と、患者の管理状態、合併症スクリーニングの結果、さらに共存症とそれがいかに医学的に管理されたか、を含めた病歴の臨床的要約を準備する。

・患者に対して提供された管理について、特に2つの糖尿病チームのすべてのメンバーと初期治療にあたる医師や地域看護師を含めて、共通理解できるよう文書化されたプロトコール^{28)~30)33)}を含めた良い連携が必要である。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持的エビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持的エビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持的エビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

・小児科と内科の管理の間に明らかな違いがなく、患者のフォローアップが中断されないことを確認する³³⁾。このようなことは患者が予約をしなかったり、新しい施設を不快に感じたり、特定のチームメンバーとの連絡が密でなくなってきたときに起こる。

・糖尿病管理では、フォローアップできなかった若年患者を確認したり場所をつきとめるデータベースや専門家を含めた機構をもつべきである。

・多くの研究で示している血糖管理の悪化と長期合併症の報告を踏まえ、内科では確実な長期管理を行いその成果を確認すべきである⁶⁹⁾⁷⁰⁾ (C)。

文 献

- SKINNER TC, CHANNON S, HOWELLS L, MCEVILLY A. Diabetes during adolescence. In : Snoek FJ, Skinner TC, eds. Psychology in Diabetes Care, Chapter 2. Chichester : John Wiley & Sons, 2000 : 25—59.
- THOMAS AM, HAUSER ST. Psychological challenges and issues (35-56). In Diabetes and the Adolescent. Werther GA, Court JM, eds. Melbourne : Miranova Publishers, 1998.
- MORTENSEN HB, ROBERTSON KJ, AANSTOOT HJ et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Diabet Med 1998 : 15 : 752—759.
- VANELLI M, CHIARELLI F, CHIARI G et al. Metabolic control in children and adolescents with diabetes : experience of two Italian Regional Centers. J Pediatr Endocrinol Metab 1999 : 12 : 403—409.
- DABADGHAO P, VIDMAR S, CAMERON FJ. Deteriorating diabetic control through adolescence-do the origins lie in childhood? Diabet Med 2001 : 18 : 889—894.
- WEBB KL, DOBSON AJ, O'CONNELL DL et al. Dietary compliance among insulin-dependent dia-

- betics. *J Chronic Dis* 1984 ; 37 : 633—643.
7. LOMAN DG, GALGANI CA. Physical activity in adolescents with diabetes. *Diabetes Educ* 1996 ; 22 : 121—125.
 8. CERKONEY KA, HART LK. The relationship between the health belief model and compliance of persons with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980 ; 3 : 594—598.
 9. LAGRECA A, AUSLANDER W, GRECO P, SPETTER D, FISHER E, SANTIAGO J. I get by with a little help from my family and friends : adolescents' support for diabetes care. *J Pediatr Psychol* 1995 ; 20 : 449—476.
 10. DU PASQUIER-FEDIAEVSKY L, TUBIANARUFI N. Discordance between physician and adolescent assessments of adherence to treatment : influence of HbA1c level. The PEDIAB Collaborative Group. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1445—1449.
 11. MORRIS AD, BOYLE DI, MCMAHON AD, GREENE SA, MACDONALD TM, NEWTON RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside, Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997 ; 350 : 1505—1510.
 12. BRYDEN KS, NEIL A, MAYOU RA, PEVELER RC, FAIRBURN CG, DUNGER DB. Eating habits, body weight, and insulin misuse. A longitudinal study of teenagers and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1956—1960.
 13. SAWYER SM, DREW S, YEO MS, BRITTO MT. Adolescents with a chronic condition : challenges living, challenges treating. *Lancet* 2007 ; 369 : 1481—1489.
 14. RODIN G, JOHNSON L, GARFINKEL P, DANEMAN D, KENSHOLE A. Eating disorders in female adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *Int J Psychiatry Med* 1986 ; 16 : 49—57.
 15. DANEMAN D, OLMSTED M, RYDALL A, MAHARAJ S, RODIN G. Eating disorders in young women with type 1 diabetes. Prevalence, problems and prevention. *Horm Res* 1998 ; 50 (Suppl. 1) : 79—86.
 16. JONES JM, LAWSON ML, DANEMAN D, OLMSTED MP, RODIN G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes : cross sectional study. *BMJ* 2000 ; 320 : 1563—1566.
 17. PEVELER RC, FAIRBURN C, BOLLER I, DUNGER DB. Eating disorders in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1992 ; 15 : 1356—1360.
 18. PEVELER RC, BRYDEN KS, NEIL HAW et al. The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 84—88.
 19. AMIEL SA, SHERWIN RS, SIMONSON DC, LURITANO AA, TAMBORLANE W. Impaired insulin action in puberty : a contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 1273—1280.
 20. BOGNETTI E, MACELLARO P, NOVELLI D, MESCHI F, CIRALLI F, CHIUMELLO G. Prevalence and correlates of obesity in insulin dependent diabetic patients. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : 239—242.
 21. DOMARGARD A, SARNBLAD S, KROON M, KARLSSON I, SKEPPNER G, AMAN J. Increased prevalence of overweight in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 1999 ; 88 : 1223—1228.
 22. INGBERG CM, SARNBLAD S, KROON M, KARLSSON I, SKEPPNER G, AMAN J. Body composition in adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003 ; 20 : 1005—1011.
 23. CODNER E, BARRERA A, MOOK-KANAMORI D et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2004 ; 5 : 182—189.
 24. DANIELSON KK, PALTA M, ALLEN C, D'ALESSIO. The association of increased glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 : 6466—6471.
 25. WERTHER GA, CAMERON FJ, COURT JM. In : Sperling MA, ed. *Adolescent Diabetes in Type 1 Diabetes : Etiology and Treatment*. Ottawa : Humana Press, 2003.
 26. Type 1 Diabetes in Children and Adolescents, Canadian Diabetes Association e-guidelines. (available from <http://www.diabetes.ca/cpg2003/chapters.aspx>).
 27. SILVERSTEIN J, KLINGENSMITH G, COPELAND K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes : a statement of the American Diabetes Association (ADA Statement). *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 186—212.
 28. AUSTRALIAN PAEDIATRIC ENDOCRINE GROUP. Clinical Practice Guidelines : Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. (available from http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf).
 29. DIABETES UK. Resources to support the delivery of care for children and young people with diabetes. (available from http://www.diabetes.org.uk/good_practice/children/downloads/resource.pdf).
 30. NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE. Type 1 diabetes : diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. (available from <http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICEguideline.pdf>).
 31. CROMER BA, TARNOWSKI KJ. Noncompliance in adolescents : a review. *J Dev Behav Pediatr* 1989 ; 10 : 207—215.
 32. J-C. SURIS, MICHAUD P-A, VINER R. The adolescent with a chronic condition. Part I : developmental issues. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 938—942.
 33. MICHAUD P-A, SURIS J-C, VINER R. The ado-

- lescent with a chronic condition. Part II : health care provision. *Arch Dis Child* 2004 : 89 : 943—949.
34. HAMPSON SE, SKINNER TC, HART J et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus : a systematic review. *Health Technol Assess* 2001 : 5 : 1—79.
 35. WINKLEY K, LANDAU S, EISLER I, ISMAIL K. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006 : 333 : 65—68.
 36. KYNGAS H, HENTINEN M, BARLOW JH. Adolescents' perceptions of physicians, nurses, parents and friends : help or hindrance in compliance with diabetes self-care. *J Adv Nurs* 1998 : 27 : 760—769.
 37. PATINO AM, SANCHEZ J, EIDSON M, DELAMATER AM. Health beliefs and regimen adherence in minority adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2005 : 30 : 503—512.
 38. ANDERSON B, HO J, BRACKETT J, FINKELSTEIN D, LAFFEL L. Parental involvement in diabetes management tasks : relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997 : 130 : 257—265.
 39. WHITE K, KOLMAN ML, WEXLER P et al. Unstable diabetes and unstable families : a psychosocial evaluation of diabetic children with recurrent ketoacidosis. *Pediatrics* 1984 : 73 : 749—755.
 40. STEINBERG L. The family at adolescence : transition and transformation. *J Adolesc Health* 2000 : 27 : 170—178.
 41. NORTHAM EA, TODD S, CAMERON FJ. Interventions to promote optimal health outcomes in children with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2006 : 23 : 113—121.
 42. GOLDENRING JM, ROSEN DS. Getting into adolescents heads : an essential update. *Contemp Pediatr* 2006 : 21 : 64.
 43. HOWELLS L, WILSON A, SKINNER TC et al. A randomised control trial of the effect of negotiated telephone support on glycaemic control in young people with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002 : 19 : 643—648.
 44. SWIFT PGF, DEBEAUFORT CE, SKINNER TC et al. Services provided by the diabetes team : do they affect glycaemic outcome? *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 (Suppl. 5) : 19, (OP6).
 45. FRANKLIN VL, WALLER A, PAGLIARI C, GREENE SA. A randomised controlled trial of Sweet Talk, a text messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med* 2006 : 23 : 1332—1338.
 46. SURIS J-C. Chronic conditions and adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 : 16 : 247—251.
 47. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS RESEARCH GROUP. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1994 : 125 : 177—188.
 48. NORDFELDT S, LUDVIGSSON J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 497—503.
 49. DORCHY H. Insulin regimens and insulin adjustments in young diabetic children, adolescents and young adults : personal experience. *Diabet Metab* 2000 : 26 : 500—507.
 50. COX DJ, GONDER-FREDERICK L, JULIAN DM, CLARKE W. Long-term follow-up evaluation of blood glucose awareness training. *Diabetes Care* 1994 : 17 : 1—5.
 51. GREEN LB, WYSOCKI T, REINECK BM. Fear of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *J Pediatr Psychol* 1990 : 15 : 633—641.
 52. GONDER-FREDERICK L, COX D, KOVATCHEV B et al. A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 661—668.
 53. MARTINEZ-AGUAYO A, ARANEDA JC, FERNANDEZ D, GLEISNER A, PEREZ V, CODNER E. Tobacco, alcohol and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007 : 8 : 265—271.
 54. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). Diabetes and tobacco use : a harmful combination. Position statement, 2003 (available from <http://www.idf.org/>).
 55. SINHA RN, PATRICK AW, RICHARDSON L, WALLYMAHMED M, MACFARLANE IA. A six-year follow-up study of smoking habits and microvascular complications in young adults with type 1 diabetes. *Postgrad Med J* 1997 : 73 : 293—294.
 56. Diabetes and driving : information sheet, 2005 (available from <http://www.diabetes.org.uk/>).
 57. COX DJ, PENBERTHY JF, ZREBIEC J et al. Diabetes and driving mishaps : frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 2329—2334.
 58. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Hypoglycemia and employment/licensure. Position statement. *Diabetes Care* 2006 : 29 (Suppl.) : S67.
 59. Diabetes and employment : information sheet. (available from <http://www.diabetes-healthnet.ac.uk/leaflets/employment.htm>).
 60. RAY JG, BRIEN TE, CHAN WS. Preconception care and the risk of congenital anomalies in the offspring of women with diabetes : a meta-analysis. *QJM* 2001 : 94 : 435—444.
 61. SMALL M, CASSIDY L, LEIPER JM, PATERSON KR, LUNAN CB, MACCUISH AC. Outcome of pregnancy in insulin dependent (type 1) diabetic women between 1971 and 1984. *QJM* 1986 : 61 : 1159—1169.
 62. FEDELE D, COSCELLI C, CUCINOTTA D et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *J Urol* 2001 : 166 : 1368—1371.

63. PETERSEN KR, SKOUBY KO, JESPERSEN J. Contraception guidance in women with pre-existing disturbances in carbohydrate metabolism. *Eur J Contracep Reprod Health Care* 1996 : 1 : 53—59.
 64. COURT JM. Issues of transition to adult care. *J Pediatr* 1993 : 29 (Suppl. 1) : S53—S55.
 65. PACAUD D, MCCONNELL B, HUOT C, AEBI C, YALE J. Transition from pediatric care to adult care for insulindependent diabetes patients. *Can J Diabetes Care* 1996 : 20 : 14—20.
 66. KIPPS S, BAHU T, ONG K et al. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002 : 19 : 649—654.
 67. ROBERTS SE, GOLDACRE MJ, NEIL HAW. Mortality of young people admitted to hospital for diabetes : database study. *BMJ* 2004 : 328 : 741—742.
 68. CARSON C. Adolescence to adulthood : how to keep adolescents in the system. *J Diabetes Nurs* 2003 : 7 : 24—27.
 69. WILLS CJ, SCOTT A, SWIFT PGF, DAVIES MJ, MACKIE ADR, MANSELL P. Retrospective review of care and outcomes in young adults with type 1 diabetes. *BMJ* 2003 : 327 : 260—261.
 70. LAING SP, SWERDLOW AJ, SLATER SD et al. The British Diabetic Association Cohort Study. I : all-cause mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999 : 16 : 459—465.
 71. WEISSBERG-BENCHELL J, WOLPERT H, ANDERSON BJ. Transitioning from pediatric to adult care. A new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 : 30 : 2441—2446.
-

国際小児思春期糖尿病学会
臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008
日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1-2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2-3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第 3 章 小児・思春期 2 型糖尿病

Pediatric Diabetes 2008 : 9 : 512-526

著者 : Arlan L Rosenbloom^a, Janet H Silverstein^a, Shin Amemiya^b, Phil Zeitler^c, Georgeanna J Klingensmith^d

^aDivision of Endocrinology, Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA ; ^bDivision of Endocrinology, Department of Pediatrics, Saitama Medical University, Saitama, Japan ; ^cDivision of Endocrinology, Department of Pediatrics, The Children's Hospital, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA ; and ^dDepartment of Pediatrics, The Children's Hospital and Barbara Davis Center, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA

著者連絡先 : Arlan L Rosenbloom, MD

Division of Endocrinology Department of Pediatrics
University of Florida College of Medicine 1701 SW

16th Avenue Gainesville, FL 32608 USA.

Tel : 352-334-1393 ;

fax : 352-334-1325 ;

e-mail : rosenal@peds.ufl.edu

翻訳担当 : 雨宮伸 : 埼玉医科大学小児科

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者 :

宮本茂樹 : 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 : 駿河台日本大学病院小児科

雨宮伸 : 埼玉医科大学小児科

小児・思春期 2 型糖尿病 (T2DM) は世界中で公衆衛生上重要度性が増している^{1)~17)}。この年齢層での問題としての認識は比較的最近のことなので、初発 T2DM の多くの小児は 1 型糖尿病 (T1DM) 誤って分類されている可能性がある。反対に一般人口が過体重になっているので、過体重の自己免疫糖尿病青年が T2DM と誤診される可能性もある。T2DM はすでに診断時に存在

している可能性のある心血管障害の危険因子としばしば関連があり、血糖 (BG) の正常化と高血圧や脂質異常の診断と治療が重要である¹⁸⁾。

非 1 型 (免疫非関与) 糖尿病の定義と分類

T2DM

T2DM はインスリン抵抗性の増大に対応するインスリン分泌が不十分なときに発症する¹⁹⁾。このように、T2DM はインスリン抵抗性症候群の他の特徴 (高脂血症、高血圧、黒色表皮症、卵巣性高アンドロゲン血症、非アルコール性脂肪肝) を伴うことが多い²⁰⁾。インスリン分泌は病状や期間に依存し、ブドウ糖負荷への遅延過分泌から絶対的減少まで様々でありうる¹⁹⁾。有症状成人では診断時 50% の分泌低下があり、2~3 年でインスリン依存となる可能性がある²¹⁾。

T2DM 発症は：

- ・若年者ではしばしば 10 代で出現し、平均診断年齢は~13.5 歳である。これは生理的思春期抵抗性のピークに一致し、それ以前は代償されていた青年における顕性糖尿病への誘因となる可能性がある
- ・すべての人種において存在するが、ヨーロッパ系白人以外に有病率が高い；例えばアフリカ系黒人、北アメリカ原住民、ヒスパニック系 (特にメキシコ) アメリカ人、アジア人、南アジア人 (インド人)、太平洋諸島原住民。合衆国での若年者糖尿病に関する人口基盤 SEARCH 研究では医師が診断した 10~19 歳人口での T2DM は人種によって大きく異なった：非ヒスパニック白人では 6%，ヒスパニックで 22%，黒人で 33%，アジア/太平洋諸島原住民で 40%，北アメリカ原住民で 76% であった⁸⁾。香港では若年糖尿病の 90% 以上が T2DM であり¹⁰⁾、台湾では 50%¹¹⁾、日本では約 60% (Ogawa et al. 私信)。
- ・合衆国では 75% 以上の症例で第一親等または第二親等に T2DM がいる。
- ・合衆国およびヨーロッパの若年者では年齢・性別体格指数 (BMI) は 85 パーセント以上である。日本では T2DM の~30% 肥満ではない¹⁷⁾、都会のアジアインド人 Idn、半数が正常体重 (<120% 身長に対する標準体重) である¹²⁾、また台湾の T2DM 小児の半数は肥満でない¹¹⁾。
- ・医学的、学校、またはスポーツ審査の無作為またはスクリーニング検査で発見される無症候性患者は 0.1~0.4% である²²⁾²³⁾
- ・ケトシス/ケトアシドーシスの存在については新規診断患者の 1/3 以上にある²⁴⁾。このため T2DM 患者を T1DM と分類されていることがある。
- ・時に診察時高度の脱水 (高張性高血糖こん睡、低カ

リウム血症 hyperosmolar hyperglycemic coma, hypokalemia) を伴うことがあり、致命的となる可能性がある²⁴⁾²⁵⁾

- ・男女比は北アメリカ原住民で 1:4~6 からアジア人およびリビア系アラブ人の 1:1 までである。
- ・HLA 特異性はない。
- ・髒島自己免疫とは関連ない (下記の自己抗体陽性 'T2DM' 参照)

自己免疫 T2DM

- ・自己免疫 'T2DM' の病態生理は明らかではない。基盤にインスリン抵抗性をもつ過体重または肥満者が自己免疫 T1DM となったとするのが理解しやすい。肥満およびインスリン抵抗性はベータ細胞のアポトーシスに起因する抗原暴露への炎症反応を促進する可能性があると思定されている²⁶⁾。
- ・合衆国およびヨーロッパで臨床的に T2DM と診断される若年者および成人の 15~40% が T1DM 関連自己抗体を持っており、その人達では診断後 1 年でインスリン注射となる人も多い^{27)~30)}。
- ・T2DM 表現形をもつ抗体陽性の若年成人は陰性患者にくらべ有意に過体重ではなく若い²¹⁾²⁷⁾。
- ・HbA1c は若年成人抗体陰性 T2DM にくらべ陽性者は有意に高い²⁷⁾。
- ・β細胞機能は抗体陽性者で有意に低く、最も劇的な違いは若年成人 (25~34 歳) で報告されており、より早く普通 3 年間ほどでインスリン依存となる²⁷⁾³⁰⁾。
- ・臨床的に典型的 T2DM の成人で髒島抗体 (ICA) やグルタミン酸脱水素酵素抗体 (GADA) をもつ場合潜在性成人自己免疫糖尿病 latent autoimmune diabetes of adults (LADA) といわれる²⁷⁾³¹⁾。しかしながら自己免疫も糖尿病も潜在性ではない²⁶⁾。

非典型糖尿病 Atypical diabetes mellitus (ADM)

または "Flatbush" 糖尿病³²⁾³³⁾

- ・ADM は小児期いつでも発症するが、40 歳過ぎの発症はまれである。アフリカ系若者での記載のみある。
- ・多世代の優性遺伝の強い家族歴があるが、男女違いがある (M:F=1:3)。
- ・ADM は HLA 特異性はなく髒島抗体も出現しない。
- ・発症時のケトシスまたはケトアシドーシスが典型である。
- ・インスリン分泌はあるが減弱していて長期での機能廃絶はない。興味あることに、急性の代謝的増悪の治療後に生存のためのインスリン治療はしばしば不要になるが、糖尿病コントロールは悪くインスリン治療なしではケトアシドーシスを再発する可能性が

ある；例えば病気または妊娠。

- ・ADMは一般人口の範囲を超えての肥満とは関連せず、インスリン抵抗性とは関連しない。

単一遺伝子糖尿病；従来の Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)

詳細は the ISPAD Clinical Consensus Guidelines for Monogenic Diabetes を参照³⁴⁾。

- ・多世代糖尿病の家系に同定される；家族検査で同定される無症候患者もいる。
- ・単一遺伝子糖尿病は一般人口の範囲を超えての肥満と関連なく、インスリン抵抗性とは関連しない。

分類の不確かさ

T2DM の T1DM または単一遺伝子糖尿病との鑑別臨床家は T1DM と T2DM とを鑑別すべき患者各人において根拠の重みづけせざるを得ない。この難問の理由は：

- ・小児の肥満増加に伴って、新規診断 T1DM (または単一遺伝子糖尿病) の 15~25% もが肥満の可能性がある。
- ・診断時ケトン尿またはケトアシドーシスを呈する T2DM の小児患者の数は無視できないほどである²⁾。
- ・T2DM は一般成人人口ではよく見る疾患で、(合衆国でいう) 少数民族では無作為にみたら~15% またはそれ以上の家族歴があり、家族歴の特異性は減じてしまう。
- ・T2DM の家族歴は T1DM 患者で非糖尿病人口の 3 倍にもなり、T2DM 患者の親族では T1DM はもっと頻度が高くなる³⁵⁾³⁶⁾。
- ・T1DM, T2DM, MODY の間で発症時および最初の 1 年ほどではインスリンまたは C-ペプチドの測定結果にはかなりの重なりがある。この重なりは自己免疫関与 T1DM の回復期 (ハネムーン；蜜月) やブドウ糖毒性/脂肪毒性が T1DM と T2DM 共に検査時のインスリン分泌を阻害していることによる。加えて肥満のインスリン抵抗性は T1DM 肥満青年における残余 C-ペプチドレベルを上昇させる。このようにこれら測定は急性期には相対的には価値がすくない。

[C-ペプチドの役割は確立した糖尿病でもっと役立つ可能性があり、C-ペプチドの正常以上の持続の上昇は 12~24 か月経った T1DM において普通ではない]。

T2DM の診断

糖尿病の基準と分類の詳細は the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines : Definition, Epidemiol-

ogy, Diagnosis and Classification of Diabetes を参照³⁷⁾

小児・思春期 T2DM の診断基準。糖尿病の診断基準は血糖値測定および症状の有りまたは無しに基づく (E)³⁸⁾³⁹⁾。

糖尿病の診断には 3 つの方法があり、明白な高血糖がない場合には、それぞれ別の日に改めて下記の 3 つの方法のひとつによって確認しなければいけない。

- ・糖尿病は以下の時に診断される：
- ・空腹時血漿ブドウ糖濃度 $\geq 7.0 \text{ mmol/l}$ (126mg/dl) または
- ・負荷後血漿ブドウ糖濃度 $> 11.1 \text{ mmol/l}$ (200mg/dl)
- ・WHO の記述に従って検査される³⁹⁾、無水ブドウ糖 75g 相当の水溶ブドウ糖負荷が使われる。または
- ・糖尿病症状あり、随時血漿ブドウ糖濃度 $\geq 11.1 \text{ mmol/l}$ (200mg/dl)。
- ・随時とは最後の食事からの時間には関係なくいつでもと定義される。糖尿病の古典的症状は多尿、多飲、と不明な体重減少を含む。
- ・小児の糖尿病は、T2DM を含めて、一般に多尿、多飲、視覚不良、や体重減少などの特徴的症状を、尿糖やある場合にはケトン尿と共に、呈する。
- ・最重症の場合、ケトアシドーシス、または稀に非ケトン性高浸透圧症では混迷、昏睡に進み、有効な治療なしでは死に至ることもある。
- ・診断は普通有症状では血糖の明らかな高値によってすぐに確定する。この場合、血中または尿中ケトンが陽性なら、治療は緊急となる。高血糖を別の日に確定するように待つことはケトアシドーシスの進展の可能性があり危険なことがある。
- ・糖尿病症状がないかまたはマイルドな症状では、偶然見つけたまたは急性感染、外傷、または他のストレス下での高血糖は一過性の可能性もありそれのみで糖尿病の診断とすべきではない。無症状の糖尿病の診断は一回の血漿ブドウ糖濃度だけですべきではない。診断は空腹時と/または食後 2 時間血糖値と/または経口ブドウ糖負荷 (OGTT) 2 時間後血糖値の継続する観察を必要とする。
- ・OGTT は空腹時、無作為、または食後基準で糖尿病が診断されるなら実施すべきではない。このような状態での OGTT は過度の高血糖の結果となる。(E)。
- ・疑問が残るなら、診断が確立するか間違いとなるかまで繰り返しテストすべきである。

耐糖能異常と空腹時血糖異常の診断。糖尿病の診断基準には合わないが、正常とするには高すぎる血糖レベルの場合がある。

- ・耐糖能異常 (impaired glucose tolerance ; IGT) と空

腹時血糖異常 (impaired fasting glucose : IFG) は炭水化物代謝異常の自然歴において正常ブドウ糖恒常性と糖尿病の中間の段階である (E).

- ・ IFG と IGT とは互換性はなく、ブドウ糖制御の異なった異常である。IFG は基礎状態での炭水化物代謝異常の尺度であり、一方 IGT は標準的ブドウ糖負荷後の炭水化物代謝異常の動的尺度である。
- ・ IFG と/または IGT の患者は現在 'pre-diabetes 前糖尿病' とされ、糖尿病の進展へ相対的に高リスクである³⁸⁾。
- ・ IFG と IGT はメタボリックシンドローム (metabolic syndrome ; MS) と関連する可能性があり、これは肥満 (特に腹部または内臓肥満)、高トリグリセライド血症と/または低高密度コレステロール (low-high density lipoprotein ; HDL) の脂質異常と高血圧を含む。
- ・ IGT または IFG の基準に合致する人は日常生活では正常血糖である可能性もあり、グリコヘモグロビンで正常または正常に近いことや IGT の人は OGTT の時のみ高血糖を示しているかもしれない。空腹時血漿ブドウ糖 (fasting plasma glucose ; FPG) の範疇は以下のように定義される：

- ・ FPG < 5.6 mmol/L (100 mg/dL) = 正常空腹時ブドウ糖。
 - ・ FPG 5.6 ~ 6.9 mmol/L (100 ~ 125 mg/dL) = IFG。
 - ・ FPG ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) = 糖尿病暫定診断 (診断確定は上記に従わなければならない)。
- OGTT での IGT の相当範疇は以下のとおりである：
- ・ 負荷後 2 時間ブドウ糖 < 7.8 mmol/l (140 mg/dl) = 正常耐糖能
 - ・ 負荷後 2 時間ブドウ糖 7.8 ~ 11.1 mmol/l (140 ~ 199 mg/dl) = IGT。
 - ・ 負荷後 2 時間ブドウ糖 > 11.1 mmol/l (200 mg/dl) = 糖尿病暫定診断 (診断確定は上記に従わなければならない)

T2DM の診断と治療時の自己抗体検査のための推奨

(i) 糖尿病自己抗体検査は“典型的” T2DM と思われる場合にも高頻度で膵島自己免疫があるので臨床診断が T2DM のすべての小児糖尿病患者で考慮すべきある：

- ・ 自己抗体はインスリン注射の早期必要を示す。(E)
- ・ 自己抗体は甲状腺自己免疫の検査の必要を予測し、他の関連自己免疫疾患を考慮する。(E)

(ii) 糖尿病自己抗体検査は臨床像 T1DM (体重減少、ケトシス/ケトアシドーシス) である 13 歳以上の過体重/肥満小児で考慮すべきであり、その中には T2DM の可能性もある。(E)

(iii) C-ペプチド測定は 13 歳以上の過体重/肥満小児で考慮すべきであり、経口剤でコントロールが悪化した患者でインスリン注射を必要とすることを確かめたり糖尿病の分類を再考する。(E)

T2DM とインスリン抵抗性症候群

インスリン抵抗性はインスリンの生理的効果への反応不良である。ブドウ糖、脂質、蛋白代謝への効果と血管内皮機能での効果を含める。インスリン抵抗性は肝、筋肉、や脂肪組織を含む多くの組織で起き、性、年齢、人種/民族、性成熟段階、や総脂肪に影響される。内臓脂肪は成人のインスリン抵抗性に重要である一方、小児人口でのインスリン抵抗への内臓脂肪の特異的関与は不明である。

発達の幾つかの事象がインスリン抵抗性症候群へのリスク増加と関連している可能性がある。これらには女子での副腎皮質性思春期徴候 premature adrenarche (8 歳前の恥毛出現) や不当軽量児 small for gestational age を含む。副腎皮質性思春期徴候の既往のある女子は卵巣性高アンドロゲン血症や多胎性卵巣症候群 (PCOS)、従ってインスリン抵抗性のリスクが高い⁴⁰⁾。不当軽量児だった子どもは子宮内発育不全に関連してインスリン抵抗性のリスクが高く⁴¹⁾ また副腎皮質性思春期徴候のリスクも高い。

糖尿病はインスリン抵抗性症候群またはメタボリックシンドロームの一つの表現である^{37)~46)}。

他の関連は

(i) 肥満：肥満はインスリン抵抗性や糖尿病に関係する作用とは独立して病的状態や心血管リスクと関連がある^{51)~54)}。

(ii) 腎症：アルブミン尿 (微量または顕性いずれも) は T2DM の青年のかなりの数で診断時陽性であり、罹病期間が増すとともに陽性者は増える²⁴⁾。蛋白尿と巢状節状糸球体硬化症が高度肥満で糖尿病のないアフリカ系アメリカ青年でも報告されている⁵⁵⁾。

(iii) 高血圧：高血圧は、細小血管と大血管の両方で、糖尿病合併症の 35~75% にあるとされている⁵⁶⁾。糖尿病または耐糖能異常は高血圧進展のリスクを倍増する⁵⁷⁾。加えて、関連するアンジオテンシン変換酵素遺伝子型に関係する T2DM での高血圧の遺伝性感受性がありそうである⁵⁸⁾。T2DM での高血圧は容量拡大と血管抵抗増大により⁵⁹⁾、NO 関与血管拡張の減少とレニン-アンジオテンシン系の活性増加に関係する。

(iv) 脂質異常：高トリグリセライド血症と低HDL-C血症はT2DMの脂質異常の特徴である。加えて超低比重リポ蛋白質（very low-density lipoprotein (VLDL) 増加, LDL-C 増加, lipoprotein (a) 増加, やスモールデンス LDL 粒子増加がみられる。リポ蛋白質インリパーゼ活性の低下, リポ蛋白グリケーションの増加やリポ蛋白質酸化の増加は, リポ蛋白質をさらにアテローム原性に変える⁶⁰⁽⁶¹⁾。

(v) 卵巣性高アンドロゲン血症と早発副腎皮質性思春期徴候⁶²⁾：多胞性卵巣症候群 (PCOS) はインスリン抵抗性症候群の一部として青年に認められることが増えている。PCOSのある青年は体格をマッチさせた非高アンドロゲン対照者と比較してインスリン関与ブドウ糖処理が～40% 減少している⁶³⁾。インスリン抵抗性の現象は卵巣機能の改善と妊容性を高める可能性がある。

(vi) 非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic Fatty Liver Disease ; NAFLD)：脂肪肝はT2DM青年の25～45%に存在し, NAFLDの進行形, たとえば脂肪肝炎 (steatohepatitis ; NASH), はよく見られるようになっており肝硬変への進行と関連する²⁴⁽⁶⁴⁾。NAFLDは現在小児の肝硬変の最も一般的な原因であり合衆国成人の肝移植の最も一般的な理由である。

(vii) 全身性炎症：肥満青年におけるC-反応蛋白, 炎症性サイトカインや白血球の増加は成人の心血管病のリスク増加に関連してきている⁵⁴⁾。

肥満に関係するその他の健康問題として肺高血圧と関連した閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea ; OSA)⁶⁵⁾, 整形外科の問題に起因する身体活動低下⁶⁶⁽⁶⁷⁾, 膝炎, 胆のう炎や偽性脳腫瘍がある。

成人において, 高血糖のレベルと大血管病変のリスク増加には強い関連がある。高血糖, 脂質異常, と高血圧はT2DMでの動脈硬化促進の要因であり, 酸化ストレス, 血管蛋白のグリケーション, と血小板機能と凝集の異常が並行する。内皮依存血管拡張の障害はT2DMでの動脈硬化促進の付加要因となる。心血管病変のリスク増大の早期徴候であり, 心血管病発症の予測となる⁶⁸⁾ (B), そして肥満の程度とインスリン抵抗性の程度に関係して肥満小児に起こる⁶⁹⁾ (B)。

インスリン抵抗性における心血管病変へのリスク要因の集積は, 特に糖尿病が存在すると, 若年成人において冠動脈疾患発症の高リスクとなる可能性がある。(A)

併発疾患と合併症の検査

インスリン抵抗性症候群の併発疾患の特徴はT2DMの診断時または早期によく見られT1DMにお

けるより早期に検査されるべきである, ここでの疾患は併発疾患というよりむしろ合併症である⁷⁰⁽⁷¹⁾。(B) 合併症/併発疾患の検査についての詳細の議論は the ISPAD Clinical Practice Guidelines for Microvascular and Macrovascular Complications を参照⁷²⁾。

思春期 T2DM に特定な推奨：

- ・ 微少または顕性アルブミン尿の検査は診断時と以降毎年行うべきである⁵¹⁽⁶⁸⁾ (E)。
 - アルブミン尿の増加は2/3のサンプルで確認すべきである。
- ・ 血圧 (BP) は子どもに特異的な標準的方法で診察毎に行うべきである⁷²⁾ (E)。オンラインでの情報は：
www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf
 - BP 上昇はさらに2日測定してから確認すべきである。高血圧は年齢・性・身長別の平均収縮期または拡張期 BP ≥ 95 パーセントイルで, 正常高値血圧は 90～<95 パーセントイルと定義される。
 - 正常 BP は上記オンラインで調べられる。
- ・ 脂質異常は血糖コントロールができた診断後早期と以降毎年に検査すべきである⁶⁰⁽⁶¹⁾ (E)。
- ・ NAFLD の評価は診断時と以降毎年に検査すべきである²⁴⁾ (E)。
- ・ 思春期についての調査, 月経不順, 閉塞性睡眠時無呼吸は診断時と以降定期的に行うべきである⁶⁵⁾ (E)。
- ・ 網膜症検査は診断時と以降毎年に検査すべきである (E)。

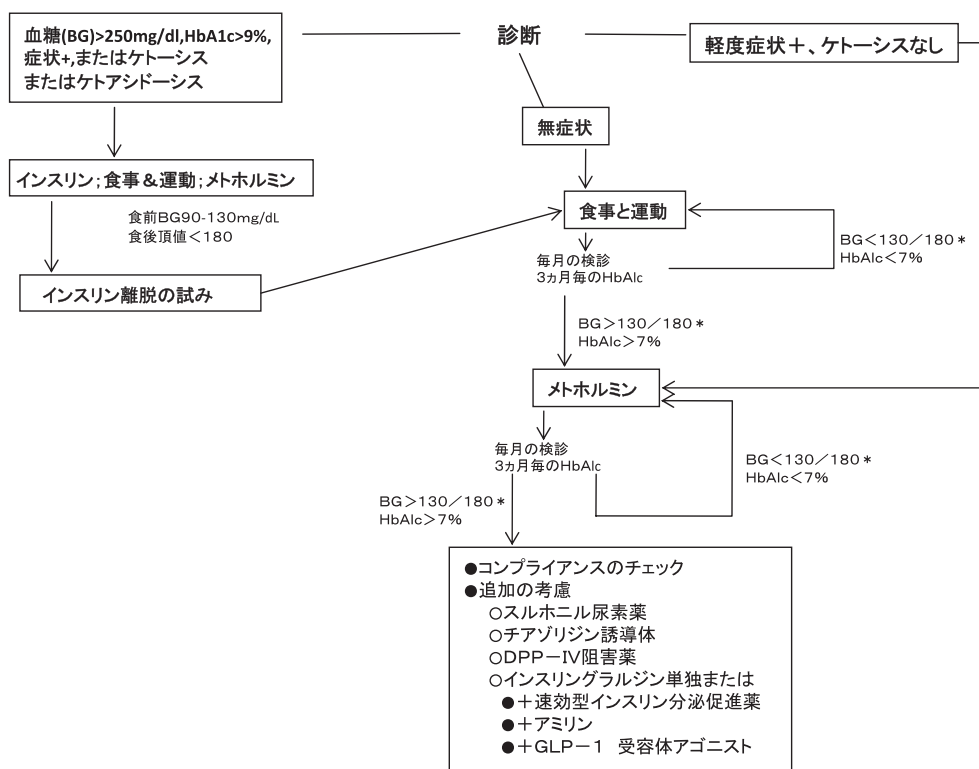
併発症/合併症の治療

付随情報は the ISPAD Clinical Practice Guidelines on Complications 参照⁷²⁾。

脂質異常, 高血圧とアルブミン尿は1型糖尿病に比べ2型糖尿病によく見られ, 診断時に存在する可能性があり血糖コントロールが果たらずに評価すべきである。

高血圧とアルブミン尿

- ・ 高血圧 (BP > 95% 年齢・性・身長) またはアルブミン尿が確定したら ACE 阻害剤で治療すべきである。または副作用で使えない場合, アンギオテンシン受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB) (E)。
- ・ 高血圧またはアルブミン尿が単一薬剤で正常化しないなら複数薬剤治療が必要かもしれない (E)。
- ・ 副作用は咳, 高カリウム血症, 頭痛とインポテンツである⁷³⁾。加えて, 大奇形が胎生第1トライメスターでの ACE 阻害剤暴露で報告されている, しかし非糖尿病婦人での他の血圧降下剤での報告はない⁷⁴⁾。



* 血糖BG130/180(7.2/10 mmol/L)はSMBGで食前90-130mg/dL(5-7.2mmol/L)または食後頂値<180mg/dl(10 mmol/L)を表わす。

図1 小児・思春期2型糖尿病の治療手順

脂質異常

- ・目標は LDL-C<2.6mmol (100mg/dl)⁶⁸⁾。
- ・LDL-C 境界値 (2.6~3.4mmol; 100~129mg/dl), または増加 (≥3.4mmol; 130mg/dl) では6か月で再検, 総脂肪量および飽和脂肪減量の食事療法をはじめ。
- ・LDL-Cが血糖管理を適正化と食事で3~6か月後も高値のままなら, 薬物療法も必要である⁷²⁾。
- ・スタチン治療は成人同様小児でも安全で効果があることが示されていて, 第一選択薬とすべきである⁷²⁾が長期安全性のデータはない。筋肉および結合組織に関連する症状に特別注意が必要であり, 横紋筋融解のリスクが増加する⁷²⁾⁷⁵⁾。

T2DM の治療

T2DM と T1DM の管理の違い

小児・思春期の T2DM の増加は小児・思春期 T1DM に精通している専門家にこの2つの疾病の治療法の大きな違いを認識させる必要がでている。

- ・低社会経済的状態. T1DM は社会経済的な分布は隔たりなく分布している, 一方北米およびヨーロッパの T2DM は資産の少ない人々に偏って起こっている, 例えば収入が低い, 教育が低い親, 保険が整っ

ていない。

- ・年長. T1DM は親の影響が強い場合, 小児全般に発症する, 一方 T2DM は同胞が主体の場合, 典型的に思春期に発症する。
- ・強い家族歴. T1DM の小児の家族歴は~5% に過ぎないが, T2DM の小児では75% 以上に家族歴がある。これら家族が体重や血糖のコントロールに失敗しているのはよく見られることで, 結果家族に合併症があり子どもにも運命やあきらめの感情を伴う。
- ・治療の優先順位の違い. T1DM の多くでは, 生活習慣の是正が, インスリン注射や血糖モニタリングよりさらに行う場合は, 過体重や活動の乏しい人の場合にのみ必要とされる。T2DM の青年では, 生活習慣の是正が強調されて血糖モニタリングや薬物療法は2次的である。
- ・技術進歩の逆作用. 技術の進歩は T1DM 管理では革命的である (インスリンの精製や投与方法, 血糖モニタリング, インスリンアナログ製剤)。反対に, 娯楽, 労働保全装置, 交通における技術進歩は高カロリー食品が増え, 欲しがり, 安価になった経済環境と相まって, 小児の T2DM の増加となりその治療を複雑にしている。

管理目標

一般的目標

- 体重減少
- 運動許容量の増加
- 血糖の正常化
- 高血圧, 脂質異常, 腎症や脂肪肝などの併発病態のコントロール

合併症の割合の減少には T1DM よりインスリン抵抗性の T2DM の方がより厳格なコントロールを必要とする可能性があり, 英国での the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) で提案されたように特に併発病態への入念な注意が要る²¹⁾.

◇インスリン抵抗性に関連する心血管リスク要因の程度のために, 小児において T2DM は T1DM より, より早期に重症な合併症を伴いやすい(E).
 ◇T2DM, 脂質代謝異常, 先行診断である IGT の不明が継続期間での多くでその潜在性発症は, 成人と同様に, 細小または大血管病変を診断時既に伴っている可能性がある (E).

教育:

the ISPAD Clinical Practice Guidelines for Diabetes Education も参照⁷⁶⁾.

T2DM 青年のための患者と家族教育は T1DM の場合と同様に重要である. T2DM の初期および継続教育では行動変容(食事と活動)に焦点がおかれる. インスリン治療や低血糖の教育はすぐには必要でないかもしれない.

- ・ T2DM の教育は一般に T1DM で必要とされるより行動, 食事, 身体活動の変化により多く焦点があてられる.
- ・ 教育は T2DM 青年の食事, 運動, 心理学的要求についての専門性や知識をもつチームによってなされるべきである.
- ・ 教育は文化的, 年齢的に適切なものを用意すべきである.
- ・ T2DM 成年の大部分は思春期にあるので, the ISPAD Guidelines for Adolescent Care が適切である.
- ・ 家族全体は T2DM 治療原理を理解し T2DM を管理するに必要とされる生活習慣の変化の決定的な重要性を理解する教育が必要である.
- ・ 療養提供者は患者の少数での 1 型と 2 型の診断が最初段階での不確実性がその青年や家族にもたらす混乱や不安となることを知っておかねばならない. 糖尿病の '型' に関わらず個人の代謝状態を適切に治療するどの方法でも血糖代謝を正常化することが重要であることを強調することで不安は減らせる.

行動変容:

行動変容は T2DM 治療の基盤である.

- ・ 家族と子どもは肥満と T2DM の医学的意味付けを理解すべきである.
- ・ 臨床家は家族/社会の健康の信念と行動について効果的行動計画の設計に理解を示さなければならない.
- ・ 変容は少しの達成増加でなされるべきで, これらの変容が持続する必要があることに理解をもつべきである.
- ・ 患者と家族は食物の量と質, 食行動, 身体活動をモニターする訓練をすべきである.
- ・ 行動変容におけるように, 変化と持続への報酬は成功が基本である.
- ・ T2DM のための教育と治療のチームは理想的には医師と糖尿病療養士に加えて, 栄養士, 心理療法士, 社会福祉士を含めるべきである⁷⁷⁾.

食事管理. 糖尿病の子供の栄養管理に知識経験のある栄養士への紹介が必要である. 食事への推奨事項は文化的に適切で, 家族の資質に応じるべきで, すべての療養提供者に知らせるべきである⁷⁸⁾⁷⁹⁾. 家族は健康食事推奨事項に一致した食変化ができるよう励まされるべきであり, 体重減少, 総および飽和脂質の摂取減少, 繊維摂取の増加と身体活動の増加に関する個別カウンセリングが含まれる⁸⁰⁾. もっと特異的食事の推奨事項は T the ISPAD Guidelines for Dietary Management にある⁸¹⁾.

食事推奨事項:

- ・ 初めに焦点は砂糖含有ソフトドリンクと大量のジュースの除去.
- ・ これら飲み物の完全除去と, 水, ダイエットソフトドリンク, 人工甘味料への変更は実質的に結果体重減少が得られる可能性があり体重減少成功のための最も重要な食事・行動変容の一つである.
- ・ 行動(食事と活動)変容は家族全体と患者の年齢相応の方法で行い, 健康食及び活動習慣についての指導を含める.
- ・ 食事と活動に関係する健康養育パターンを健康習慣の親のモデルを教えることによって強調し, 過度の食事制限や報酬を食物で行うことを避ける.
- ・ 食事はスケジュールを決めて, 一か所で, 他の活動(テレビ, 勉強, 独唱, 遊び)をせずに, できれば家族と一緒に摂ることが推奨される.
- ・ 取り分け. 食事やスナックは一つの皿や器にとりわけのべきで, 箱または缶から直接食べるべきでない.
- ・ 高脂肪, 高カロリー食品や飲料は家庭に余分に置かないように制限し, 購入のラベルや管理を記録する.
- ・ 少しの達成(例えば, 体重増加がなかったり, 少し

であった、高カロリー飲料をへらした) について積極的に評価し、失敗の非難は避ける。

- ・食品や活動を記録続けることは食品や活動の問題を意識させ進歩をモニターするのに有益である。

運動管理：特異的な、相談して決められた、楽しい運動処方が個々の患者や家族のために家族の資質や環境に応じて工夫させるべきであり、すべての療養提供者に知らせるべきである。患者との身体活動に参加できる家族の一人または友達を探すべきである。歩数計は患者や家族の動機付けに役立つかもしれない。

食事や運動の変容の成功の決め手となる頻回のフォローアップでは計画成功にとって重要である。

運動の推奨事項：

- ・実行可能な日々の運動計画を行い激励することは体重増加—不活発増加—活動現象の悪循環を打破る基本である。まずは静的時間の減少、テレビを消すことやコンピュータ関連の活動の減少など、がさいしょに最も有効かもしれない⁸²⁾(A)。
- ・身体活動は家族として促進する必要がある。これは身体的により活動的な日々の努力、エレベーターの代わりに階段を使う、学校や買い物に歩くか自転車に乗る、家事や庭仕事をするなど、が行われるべきである (E)。
- ・健康な行動を増強するために両親を教育し、彼らに日々の活動を増やす身体活動を奨励することを教える (E)。

血糖モニタリング

(i) 血糖自己測定 (Self monitoring of BG ; SMBG) は定期的に行うべきである。SMBG の頻度は個別にすべきで、空腹時と食後血糖を組み合わせる。血糖目標が達成されたら、週に数回の空腹時値と最も大きい食事後の毎日の値が目標範囲に維持されている間は十分である (E)。数値が耐糖能異常の範囲に上昇したら、もっと頻回の検査が治療調整のために勧められるべきである。急性疾患または低または高血糖の症状が起こったら、患者はもっと頻回に測定すべきで糖尿病療養チームにアドバイスを受けるべきである (E)。インスリン注射や SU 剤の患者は無症候性の低血糖のモニターも必要である (E)。

(ii) HbA1c 濃度は少なくとも年 2 回測定すべきで、インスリンが使われていたり代謝コントロールが不十分な場合は年 4 回測定すべきである。

薬物療法

薬物療法に加えて生活習慣の変容は継続すべきである (図 1)。薬物療法の目的はインスリン抵抗の減少、インスリン分泌の増加、または食後ブドウ糖吸収の遅

延である。第一選択薬はメトホルミンとすべきである。HbA1c の減少にはスルホニル尿素薬と同等な効果があり低血糖の危険なく優れている。さらに、体重の減少または維持があり、LDL-C や中性脂肪レベルの治療中の減少がある。

3 か月メトホルミンの単独治療で改善なければチアゾリジン誘導体 (thiazolidenedione ; TZD)、スルホニル尿素薬、またはインスリン単独、またはグリニド、アミリン、GLP-1 様製剤、DPP-IV 阻害剤の組み合わせの追加の必要性がある (図 1)。

- ・妊娠の危険のある患者は糖尿病と経口剤の受精と胎児発達への影響を相談すべきである。妊娠中はどの薬剤も使用すべきでない。

- ・メトホルミンとインスリンのみが多くの子で小児/思春期での使用が認められている。スルホニル尿素薬はいくつかの国で症にも使用が認められており；他の経口剤は下記のようにその使用が青年に利益がある可能性かの理解がある。
- ・TZD は年長青年で使われるかもしれないが 18 歳未満では承認されていない。これら患者では組み合わせ処方コンプライアンスを改善する可能性がある。

市販されている血糖降下剤

ビッグアナイド。メトホルミンは肝、筋、脂肪組織のインスリン受容体に作用する、おもに肝への作用が優位である。

- ・肝ブドウ糖産生が糖新生減少によって減る。
- ・インスリン刺激性ブドウ糖取り込みが筋と脂肪組織で増加する。
- ・初期の食欲抑制効果が体重減少を促す可能性がある。
- ・長期使用は HbA1c の 1~2% と関連する。
- ・消化管副作用 (一過性腹痛、下痢、嘔気) が起こるかもしれない。これらは大多数の患者では 3~4 週かけてゆっくり量調整と食事と一緒にいつも服用する指導で除去できる。副作用は徐放性剤の使用で弱まる可能性がある。
- ・メトホルミンの乳酸アシドーシスのリスクは極めて低い。メトホルミンは腎障害、肝疾患、心または呼吸不全、または放射性造影剤を受けている患者には投与すべきでない。メトホルミンは胃腸疾患がある間は一時的に中止すべきである (A)。
- ・Metformin メトホルミンは PCOS のある女子では卵巣異常を正常化する可能性があり妊娠のリスクを高める (A)。

インスリン。高インスリン血症やインスリン抵抗性にも拘らず、比較的少量のインスリン補充がしばしば

効果ある。経口剤で血糖コントロールが不十分な場合、ピーク作用のない遅効型インスリンアナログが食事との関係なしに満足いく治療となる可能性がある。メトホルミンはインスリン感受性を改善するので継続すべきである。チアゾリジン系製剤との組み合わせは体液貯留のリスク増大があるので推奨されない。

- ・食後高血糖が起こるなら、食前速効型インスリン分泌促進薬が良い初期選択である。もし食後高血糖が続けば、超速効または速効型インスリンに変えることができる。
- ・インスリンの副作用は低血糖である。インスリン治療のT2DMではそれほど多くはない、体重増加は食事計量をしていない患者では実際上問題となる。
- ・ユーロパやオーストラリアの多施設での不十分なコントロールのT2DM成人において、24時間ほとんどピーク作用のない遅効型アナログのインスリン グラルジン毎日1回注射は超速効型インスリンアナログ1日3回とほぼ同様な効果であった⁸³⁾。

スルホニル尿素薬と速効型インスリン分泌促進薬 (Meglitinide/rapaglinide) (18歳未満の使用は認められない可能性がある)

- ・インスリン分泌の増加；そこで残余ベータ細胞機能がある時にもっとも有用である。
- ・スルホニル尿素薬はK⁺/ATPチャネル複合体の受容体に結合しK⁺チャネルを閉じ、結果インスリン分泌がおこる。
- ・速効型インスリン分泌促進薬とは別の部位で結合する。
- ・スルホニル尿素薬結合部位はゆっくり平衡し長時間結合が続く；このように伝統的スルホニル尿素薬は長時間効果がある。
- ・速効型インスリン分泌促進薬は中間の平衡と結合時間があり、そこでインスリン分泌は急速に促進する、つまり食前投与となる。
- ・スルホニル尿素薬の主な副作用は作用が遅延する低血糖と体重増加である。

チアゾリジン誘導体 (glitazones) (成人のみ承認)。臨床試験がこのクラスの薬剤の小児で行われている。

- ・チアゾリジン誘導体は筋、脂肪、肝組織でインスリン感受性をあげる、ピグアナイド薬より筋のブドウ糖取り込み効果は大きい。
- ・チアゾリジン誘導体は核蛋白に結合し、脂肪細胞に特に豊富にあるユビキタスオーフアンステロイド受容体であるペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR γ) を活性化する。
- ・この活性化は細胞の成長、脂肪細胞の分化、インスリン受容体活性の生業、細胞へのブドウ糖輸送を含む核でのインスリン作用に関与する蛋白の形成を増

加する。チアゾリジン誘導体のPPAR γ 受容体への結合はどこにでも見られ、成長因子へ反応する動脈壁平滑筋も含む筋肉細胞の成長や移動に影響する。

- ・長期治療でHbA1cの0.5~1.3%減少に関連する。
- ・チアゾリジン誘導体はリピッドプロフィールに異なった影響をもつ。
- ・副作用は成人では浮腫、体重増加、貧血、と心疾患にリスクを増加させる可能性もある⁸⁴⁾⁸⁵⁾。
- ・肝酵素上昇がこの群の第1世代トログリタゾンでは~1%に見られて、致命的であったので発売中止となった。新世代チアゾリジン誘導体 (rosiglitazone と pioglitazone) は成人で肝毒性はないように思える。

α グルコシダーゼ阻害薬 (成人のみに承認)。 α グルコシダーゼ阻害薬 (acarbose, miglitol) は上部小腸での炭水化物吸収をオリゴ糖分解抑制によって減らし、それによって遅れて下部小腸で吸収させる。

- ・長期投与はHbA1c 0.5~1%減少に関連する⁸⁶⁾。
- ・腹部膨満感が多い副作用で多くの思春期患者に受け入れられない。

アミリン (アミリンは18歳未満で承認されていない、そしてインスリン注射をしているT1DMとT2DM患者のみが合衆国では承認されている)。

- ・アミリンペプチドは食物への反応で膵 β 細胞からのインスリンと共に分泌する。主な副作用は低血糖と嘔気であり、治療開始時は50%インスリン投与量を減らすことが企業から推奨されている⁸⁷⁾。
- ・アミリンは食事の前に皮下注射する。
- ・HbA1cは経度減少する。
- ・若干の体重減少または維持が一般にみられる。
- ・T1DM小児での報告が1つある⁸⁸⁾。

インクレチン (glucagon-like peptide-1 [GLP-1] 受容体アゴニスト (exenatide)⁸⁹⁾ (成人のみに承認されている))

- ・インクレチン類似薬は1日2回皮下注射され、普通朝食と夕食時である。正常生理的にGLP-1は食物に反応して循環中に小腸のL細胞から急速に分泌され、血糖値に応じてのインスリン分泌を増加させ、グルカゴンを抑制し、胃排泄を遅らせ、満腹感を促す。自然のインクレチンもインクレチン類似薬も半減期は2分でジペプチルペプチダーゼ (DPP)-IVによって急速に分解される。
- ・成人の臨床試験では空腹時と食後血糖減少、体重減少、HbA1c低下がみられた。副作用は嘔気、嘔吐、下痢が患者の44%までにも嘔気が起こった；時に眩暈、頭痛、消化不良がある。嘔気は経過とともに減る。

ジペプチルペプチダーゼ (DPP)-IV 阻害剤⁸⁹⁾ (成人の

みに承認されている)

- ・ DPP-IV 阻害剤は GLP-1 を分解する酵素を阻害し、GLP-1 の濃度を高めて GLP-1 類似薬と同様な効果がある。
- ・ GLP-1 類似薬と異なり、胃排出、満腹感または体重減少の効果はない。
- ・ メトホルミンまたはチアゾリジン誘導体と一緒に 1 日 1 回経口投与する。

薬物治療推奨事項：

治療形式は症状、高血糖の程度、ケトosis s/ケトアシドーシスの存否で決められる。T1DM のように症状のある患者では、特に嘔吐で、急速に悪化する可能性があり、緊急の評価と治療を要する (E)。

胃手術

- ・ 肥満手術は肥満に関係ある T2DM を含む併存病態がある思春期患者で考慮する可能性がある⁸⁶⁾。
- ・ 胃バイパス、体重減量の伝統的手術法、は栄養吸収不良や時には死亡を含む重大な合併症の可能性があり、より新しい技術では、より安全と見える、胃縫縮術や迷走神経刺激法が含まれる。各種肥満手術を受けた 2,000 例のスウェーデンの検討では 10 年以上体重減少が維持され、従来の肥満治療に比べて死亡率は減っていた⁸⁷⁾。
- ・ オーストラリアの肥満での小さな対象人口での T2DM 発症早期の胃縫縮と従来法との無作為対照試験では体重減少と HbA1c 低下に相関する緩解を 73% で達成し、重篤な合併症はなかった⁸⁸⁾。
- ・ 疾病や死亡率は過去 5 年で成人では減少をしているが、小児でのこの治療はまだ一般的でなく、転帰を回収する確立したプログラムもつ限られたセンターのみで行われるべきである (E)。

T2DM の (症例発見) 検査

リスクのある対象人口で症例発見は正当化できる⁸⁹⁾：

- ・ 検討を正当化するに十分な一般的条件。高リスクな小児の T2DM が <1% 同定される大規模スクリーニング⁴⁴⁾ (B)。高リスクの人種または家族の青年での検査を正当化するに十分かどうかはまだ明確でない (E)。
- ・ 疾病と死亡に関して検査が重大となる条件。Unquestionably 心血管危険因子や腎機能不全との関連か T2DM 青年は疑いなく該当する。
- ・ 症状がない長期の潜在期があり、その間に異常を発見できる検査としての条件。The condition tested for

has a prolonged latency period without symptoms, during which abnormality can be detected. 若年者の耐糖能異常は無症候の青年で発見されている、がアルブミン尿や脂質異常はすでに存在している可能性があり、成人と同様に代謝異常の時期や顕性 T2DM への長期の潜在期である可能性を示唆している。

- ・ 感受性が高く (偽陰性が少なく) そして受容できる特異性 (少数の偽陽性) を持って正確な検査が提供できる。空腹時および 2 時間血漿ブドウ糖は高リスク対象へ用いられ極めて感受性と特異性がある。随時血糖測定は適切である可能性があり、かなり感受性がある。成果が低い場合の費用はどのスクリーニングプログラムでも考えねばならない。
- ・ 予防または発症を遅らすまたは潜在期に発見される状態のより効率的治療となる介入法がある。

合衆国若年者における T2DM の明らかな増加に直面して、アメリカ糖尿病協会 (The American Diabetes Association) は 2000 年に合意声明を出し、判っているリスク要因に基づいた T2DM の若年者スクリーニングを推奨している²⁾ (E)。発行以来さらに情報が集積しているのでこの推奨への関心は高まっている。

これらの基準について懸念：

- ・ これらはデータベースなしに作られ、それゆえに根拠に基づいていない；
- ・ 空腹時血漿ブドウ糖は低コストと利便性からは好ましいが、T2DM の進展経過では 2 時間血漿ブドウ糖がより早期に上昇するために感受性は落ちる。
- ・ ある人種では罹患患者対象の中で高く見積もられている可能性がある一方、そのような群の一員でないことが防御とは言えない。それ故に検査される対象の選択にいい加減な基盤となっている可能性がある。

これらの基準の発行後 7 年間の研究、ヨーロッパ、日本、台湾、インドとイスラエルからのもので、症例発見の推奨事項の整備に関するデータベースが準備されてきている^{11)38)~45)90)91)} (C)。

- ・ これら研究では肥満若年者における検査目的のために空腹時血糖値による判定の限界を強調されている。
- ・ 日本や台湾での学童の大規模研究は最初に尿検査を用い糖尿病の発見効率 (~0.02%) は非常に低く、コスト便益性は多くの集団で正当化できないと示唆された¹¹⁾⁸⁹⁾。
- ・ いくつかの研究では高リスクの集団でさえ OGTT を用いた症例同定の低効率が明らかになり、一義的に非白人で多くは肥満アメリカ人集団において 2 時間後血糖 >200mg/dl (11mmol/l) は 0.1% であり⁴⁴⁾、アメリカ原住民集団⁹¹⁾では 0.4% が糖尿病であった。

これら研究ではIGTまたはIFGは2~3%であった。

- ・いくつかの研究ではすべての人種を含めて、85パーセント以上のBMIの小児と青年におけるインスリン抵抗性症候群の非血糖徴候の高検出頻度も知られてきている⁹²⁾。

これらより新しいデータでは無症候性青年での糖尿病同定検査は低効率でさらなる研究が症例発見の至適戦略法を、検査頻度を含めて、決めることが必要である(C/E)。T2DMの高罹患率集団では資金があれば、至適戦略法の情報を待っている間、現在臨床家の幾人かはすべてのリスク青年の検査に賛成する可能性はある。しかし、多くの集団では研究以外のスクリーニングは費用便益がない。

推奨

研究目的の症例発見は異常ブドウ糖耐性、IFGとIGT、体重当たり1.75g/kgの経口ブドウ糖負荷前と2時間後の血糖値によって標準的に判定すべきである。(E)

縦断的研究目的のために、リスク者は毎年検査されるかもしれない。(E)

無症候者のT2DMの臨床診断は異なる2日での少なくとも2回のブドウ糖値の異常を必要とする。(E)

異常ブドウ糖耐性は高リスクグループの2~3%に存在し、インスリン抵抗性の付加所見が顕性糖尿病より先行している可能性があるため、高度の疑いは続け、リスクのある子どもにはT2DM予防の方法を指導すべきである(下記参照)。

T2DMおよびメタボリックシンドロームのリスクのある小児(C/E)：

1. BMIが85~95thパーセントイルの小児：
 - ・T2DM、早期の心血管病の直近の家族歴があれば、または
 - ・インスリン抵抗性の徴候(黒色表皮症、脂質異常、高血圧、PCOS)があれば
2. アジアの子どもではBMIに関係なく、低出生体重または出生時過体重⁸⁹⁾、または糖尿病の家族歴⁹⁰⁾があれば。
3. BMI>95パーセントイルの子ども、家族歴または関連徴候に関係なく。

T2DMの予防

- ・世界中で、あらゆる人口集団で肥満が増加している。肥満とその合併症の流行は直接また間接的健康維持コストの実質的な増加を意味する。T2DMの予防は

過体重でない人々の肥満予防としたBMI>85パーセントイルの人々(非ヨーロッパ人ではもっと少なくとも)の肥満の治療を必要とする⁹²⁾⁹³⁾(A)。

- ・T2DMの一次予防は肥満大流行に向けられて、子どもと成人による家庭、学校、社会でのカロリー過剰摂取とエネルギー消費の減少につながる食事や娯楽の改善；妊娠における胎児環境の至適化；と朝食摂取の促進を含む。
- ・研究では相対的な最小限の体重減少がリスク集団での糖尿病発症率の減少させることを示している⁹⁴⁾⁹⁵⁾(A, C)
- ・成人集団の介入では生活習慣や食習慣の変更の困難さを示している⁹⁶⁾。
- ・挑戦は巨大で、人気のある社会的販路や非常に魅力的で、どこにでもあり、重ねて宣伝されている食事や娯楽傾向への対抗である(E)。
- ・要求される社会的変化は地域や政府の莫大な関与が必要とされるほどになっている(E)。

推奨

T2DMの進展やインスリン抵抗性症候群の他の重篤な症状の予防、または遅延に必要とされる社会、家族、地域、や個人の方策はきつい要求で取り組む必要がある(E)。

文 献

1. ROSENBLOOM AL, JOE JR, YOUNG RS, WINTER WE. The emerging epidemic of type 2 diabetes mellitus in youth. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 345-354.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Type 2 diabetes in children and adolescents : consensus conference report. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 381-389.
3. DUNCAN GE. Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose levels among US adolescents : National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006 ; 160 : 523-528.
4. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 693-700.
5. DRAKE AJ, SMITH A, BETTS PR, CROWNE EC, SHIELD JP. Type 2 diabetes in obese white children. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 207-208.
6. KITAGAWA T, OWADA M, URAKAMI T, YAMAUCHI K. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 1998 ; 37 : 111-115.
7. EHTISHAM S, HATTERSLEY AT, DUNGER DB, BARRETT TG. First UK survey of paediat-

- ric type 2 diabetes and MODY. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 526—529.
8. THE WRITING GROUP FOR THE SEARCH FOR DIABETES IN YOUTH STUDY GROUP. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007 ; 297 : 2716—2724.
 9. KADIKI OA, REDDY MR, MARZOUK AA. Incidence of insulin-dependent diabetes (IDDM) and non-insulin-dependent diabetes (NLDDM) (0-34 years at onset) in Benghazi, Libya. *Diabetes Res Clin Pract* 1996 ; 32 : 165—173.
 10. CHAN JC, CHEUNG CK, SWAMINATHAN R, NICHOLLS MG, COCKRAM CS. Obesity albuminuria, and hypertension among Hong Kong Chinese with non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Postgrad Med J* 1993 ; 69 : 204—210.
 11. WEI JN, SUNG FC, LI CY et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 343—348.
 12. RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, SATYAVANI K, SIVASANKARI S, VIJAY V. Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1022—1023.
 13. SAYEED MA, HUNSAIN MZ, BANU A, RURNI MAK, AZAD KHAN AK. Prevalence of diabetes in a suburban population of Bangladesh. *Diabetes Res Clin Pract* 1997 ; 34 : 149—155.
 14. BRAUN B, ZIMMERMAN MB, KRETCHNER N, SPATGO RM, SRNILH RM, GRDCEY M. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines : a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 472—479.
 15. MCGRATH NM, PARKER GN, DAWSON P. Early presentation of type 2 diabetes mellitus in young New Zealand Maori. *Diabetes Res Clin Pract* 1999 ; 43 : 205—209.
 16. EPPENS MC, CRAIG ME, JONES TW, SILINK M, ONG S, PING YJ, on behalf of the International Diabetes Federation Western Pacific Region Steering Committee. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region : glycemic control, diabetes care and complications. *Curr Med Res Opin* 2006 ; 22 : 1013—1020.
 17. SUGIHARA S, SASAKI N, KOHNO H et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005 ; 14 : 65—75.
 18. WEISS R, DUFOUR S, TAKSALI SE et al. Pre-diabetes in obese youth : a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003 ; 362 : 951—957.
 19. DRUET C, TUBIANA-RUFI N, CHEVENNE D, RIGAL O, POLAK M, LEVY-MARCHAL C. Characterization of insulin secretion and resistance in type 2 diabetes of adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 401—404.
 20. MILLER J, SILVERSTEIN JH, ROSENBLOOM AL. Type 2 diabetes in the child and adolescent. In : Lifshitz F, ed. *Pediatric Endocrinology*, 5th edn, volume 1. New York : Marcel Dekker, 2007 : 169—188.
 21. UKPDS GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 ; 352 : 837—853.
 22. The STOPP-T2D PREVENTION STUDY GROUP. Presence of diabetes risk factors in a large US eighth-grade cohort. *Diabetes Care* 2006 ; 29 : 212—217.
 23. KIM C, MCHUGH C, KWOK Y, SMITH A. Type 2 diabetes mellitus in Navajo adolescents. *West J Med* 1999 ; 170 : 210—213.
 24. PINHAS-HAMIEL O, ZEITLER P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 2007 ; 369 : 1823—1831.
 25. MORALES A, ROSENBLOOM AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr* 2004 ; 144 : 270—273.
 26. ROSENBLOOM AL. Obesity, insulin resistance, beta cell autoimmunity, and the changing clinical epidemiology of childhood diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2954—2956.
 27. TURNER R, STRATTON I, HORTON V et al. for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS 25 : autoantibodies to islet cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997 ; 350 : 1288—1293.
 28. HATHOUT EH, THOMAS W, EL-SHAHAWY et al. Diabetic autoimmune markers in children and adolescents with type 2 diabetes. *Pediatrics* 2001 ; 107 : e102.
 29. UMPAICHITRA V, BANERJI MA, CASTELLS S. Autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002 ; 15 : 525—530.
 30. REINHARD T, SCHOBER E, WIEGAND S, THON A, HOLL R, on behalf of the DPV-Weiss Study Group. β -cell autoantibodies in children with type 2 diabetes mellitus : subgroup or misclassification? *Arch Dis Child* 2006 ; 91 : 473—474, 77.
 31. LANDIN-OLSSON M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann N Y Acad Sci* 2002 ; 958 : 112—116.
 32. WINTER WE, MACLAREN NK, RILEY WJ, CLARKE DW, KAPPY MS, SPILLAR RP. Maturity onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 285—291.
 33. BANERJI MA. Diabetes in African Americans : unique pathophysiologic features. *Curr Diab Rep* 2004 ; 4 : 219—223.
 34. HATTERSLEY A, BRUINING J, SHIELD J, NJOLSTAD P, DONAGHUE K. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*. The di-

- agnosis and management of monogenic diabetes in children. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 352—360.
35. GOTTLIEB MS. Diabetes in offspring and siblings of juvenile- and maturity-onset-type diabetics. *J Chronic Dis* 1980 : 33 : 331—339.
 36. DAHLQUIST G, BLOM L, TUVEMO T, NYSTROM L, SANDSTROM A, WALL S. The Swedish childhood diabetes study - results from a nine year case register and a one year case-referent study indicating that type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus is associated with both type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and autoimmune disorders. *Diabetologia* 1989 : 32 : 2—6.
 37. CRAIG M, HATTERSLEY A, DONAGHUE K. Definition, epidemiology, diagnosis and classification. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007*. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 343—351.
 38. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 : 31 : S55—S60.
 39. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva : WHO/NCD/NCS/99.2 1999.
 40. BANERJEE S, RAGHAVAN S, WASSERMAN EJ, LINDER BL, SAENGER P, DIMARTINONARDI J. Hormonal findings in African American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche : implications for polycystic ovarian syndrome. *Pediatrics* 1998 : 102 : E35.
 41. IBANEZ L, POTAU N, MARCOS MV, DEZEGHER F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 : 84 : 4739—4741.
 42. PLOURDE G. Impact of obesity on glucose and lipid profiles in adolescents at different age groups in relation to adulthood. *BMC Fam Pract* 2002 : 3 : 18 [<http://www.biomedcentral.com/1471-2296/3/18>].
 43. INVITTI C, GUZZALONI G, GILARDINI L, MORBITO F, VIBERTI G. Prevalence and concomitants of glucose intolerance in European obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2003 : 26 : 118—121, 24.
 44. TRESACO B, BUENO G, MORENO A, GARAGORRI JM, BUENO M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *J Physiol Biochem* 2003 : 59 : 217—224.
 45. MISRA A, VIKRAM NK, ARYA S et al. High prevalence of insulin resistance in postpubertal Asian Indian children is associated with adverse truncal body fat patterning, abdominal adiposity and excess body fat. *Int J Obesity* 2004 : 28 : 1217—1226.
 46. WABITSCH M, HAUNER H, HERTRAMPF M et al. Type II diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Caucasian children and adolescents with obesity living in Germany. *Int J Obesity* 2004 : 28 : 307—313.
 47. WIEGAND S, MAIKOWSKI U, BLANKENSTEIN O, BIEBERMANN H, TARNOW P, GRÜTERS A. Type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in European children and adolescents with obesity—a problem that is no longer restricted to minority groups. *Eur J Endocrinol* 2004 : 151 : 199—206.
 48. SHALITIN S, ABRAHAMI M, LILOS P, PHILIP M. Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents referred to a tertiary care center in Israel. *Int J Obes* 2005 : 29 : 571-578.
 49. GORAN MI, BERGMAN RN, AVILA Q et al. Impaired glucose tolerance and reduced β -cell function in overweight Latino children with a positive family history for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 : 89 : 207—212.
 50. LEE S, BACHA F, GUNGOR N, ARSLANIAN SA. Waist circumference is an independent predictor of insulin resistance in black and white youths. *J Pediatr* 2006 : 148 : 188—194.
 51. FREEDMAN DS, KHAN LK, DIETZ WH, SRINIVASAN SR, BERENSON GS. Relationship of childhood obesity to coronary heart disease risk factors in adulthood : the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2001 : 108 : 712—718.
 52. BERENSON GS, SRINIVASAN SR. Cardiovascular risk factors in youth with implications for aging : the Bogalusa Heart Study. *Neurobiol Aging* 2005 : 26 : 303—307.
 53. JUONALA M, JARVISALO MJ, MAKITORKKO N, KAHONEN M, VIKARI JS, RAITAKARI OT. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood : the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation* 2005 : 112 : 1486—1493.
 54. VISSER M, BOUTER LM, MCQUILLAN GM, WENER MH, HARRIS TB. Low-grade systemic inflammation in overweight children. *Pediatrics* 2001 : 107 : e13.
 55. ADELMAN RD, RESTAINO IG, ALON US, BLOWEY DL. Proteinuria and focal segmental glomerulosclerosis in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2001 : 138 : 481—485.
 56. GRESS TW, NIETO FJ, SHAHAR E, WOFFORD MR, BRANCATI FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Community Study. *N Engl J Med* 2000 : 342 : 905-912.
 57. SALOMAA VV, STRANDBERG TE, VANHANEN H, NAUKKARINEN V, SARNA S, MIETTINEN TA. Glucose tolerance and blood pressure : long-term follow-up in middle-age men. *BMJ* 1991 : 302 : 493—496.
 58. WIERZBICKI AS, NIMMO L, FEHER MD, COX A, FOXTON J, LANT AF. Association of angiotensin-converting enzyme DD genotype with hypertension in diabetes. *J Hum Hypertens*

- 1995 : 9 : 671—673.
59. KIRPICHNIKOV D, SOWERS JR. Diabetes mellitus and diabetes-associated vascular disease. *Trends Endocrinol Metab* 2001 : 12 : 225—230.
 60. LAAKSO M. Lipids in type 2 diabetes. *Semin Vasc Med* 2002 : 2 : 59—66.
 61. GOLDBERG IJ. Diabetic dyslipidemia : causes and consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 : 86 : 965—971.
 62. LEWY VD, DANADIAN K, WITCHEL SF, ARSLANIAN S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001 : 138 : 38—44.
 63. NORMAN RJ, DEWAILLY D, LEGRO RS, HICKEY TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007 : 370 : 685—697.
 64. STRAUSS RS, BARLOW SE, DIETZ WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000 : 136 : 727—733.
 65. SMITH JC, FIELD C, BRADEN DS, GAYMES CH, KASTNER J. Coexisting health problems in obese children and adolescents that might require special treatment considerations. *Clin Pediatr* 1999 : 38 : 305—307.
 66. DIETZ WH, GROSS WL, KIRKPATRICK JA. Blount disease (tibia vara) : another skeletal disorder associated with childhood obesity. *J Pediatr* 1982 : 101 : 735—737.
 67. LODER RT, ARONSON DD, GREENFIELD ML. The epidemiology of bilateral slipped capital femoral epiphysis. A study of children in Michigan. *J Bone Joint Surg* 1993 : 75 : 1141—1147.
 68. POREDOS P. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002 : 32 : 274—277.
 69. TOUNIAN P, AGGOUN Y, DUBERN B et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children : a prospective study. *Lancet* 2001 : 358 : 1400—1404.
 70. EPPENS MC, CRAIG ME, CUSUMANO J et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 1300—1306.
 71. KERSHNER AK, DANIELS SR, IMPERATORE G et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes : the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2006 : 149 : 314—319.
 72. DONAGHUE KC, CHIARELLI F, TROTTA D, ALLGROVE J, DOHL-JORGENSEN K. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007 : 8 : 163—170.
 73. STRIPPOLI GF, CRAIG M, DEEKS JJ, SCHENA FP, CRAIG JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *BMJ* 2004 : 329 : 828.
 74. COOPER WO, HERNANDEZ-DIAZ S, ARBOGAST PG et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 : 354 : 2443—2451.
 75. GRAHAM DJ, STAFFA JA, SHATIN D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004 : 292 : 2585—2590.
 76. SWIFT PG. Diabetes education. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007 : 8 : 103—109.
 77. DELAMATER AM. Psychological care of children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007 : 8 : 340—348.
 78. WALDRON S, HANAS R, PALMVIC B. How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 2002 : 57 (Suppl. 1) : 62—65.
 79. JOE JR. Perceptions of diabetes by Indian adolescents. In : Joe JR, Young RS, eds. *Diabetes as a Disease of Civilization : the Impact of Culture Change on Indigenous Peoples*. Berlin : Mouton de Gruyter, 1994 : 329—356.
 80. LEVINE MD, RINGHAM RM, KALARCHIAN MA, WISNIEWSKI L, MARCUS MD. Is family based behavioral weight control appropriate for severe pediatric obesity? *Int J Eat Disord* 2001 : 30 : 318—328.
 81. ASLANDER-VAN VLIET E, SMART C, WALDRON S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007 : 8 : 323—339.
 82. ROBINSON TM. Reducing children's television viewing to prevent obesity. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999 : 82 : 1561—1567.
 83. BRETZEL RG, NUBER U, LANDGRAF W, OWENS DR, BRADLEY C, LINN T. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO) : an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008 : 371 : 1073—1084.
 84. LINCOFF AM, WOLSKI K, NICHOLLS SJ, NISSEN SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007 : 298 : 1180—1188.
 85. SINGH S, LOKE YK, FURBERG CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone : a Meta-analysis. *JAMA* 2007 : 298 : 1189—1195.
 86. CHIASSON J, JOSSE R, HUNT J et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Int Med* 1994 : 121 : 928—935.
 87. RYAN GJ, JOBE LJ, MARTIN R. Pramlintide in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2005 : 27 : 1500—1512.
 88. RODRIGUEZ LM, MASON KJ, HAYMOND MW,

- HEPTULLA RA. The role of prandial pramlintide in the treatment of adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Res* 2007 : 62 : 746—749.
89. RIDDLE MC, DRUCKER DJ. Emerging therapies mimicking the effects of amylin and glucagon-like peptide 1. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 435—449.
90. INGE TH, ZELLER M, GARCIA VF, DANIELS SR. Surgical approach to adolescent obesity. *Adolesc Med Clin* 2004 : 15 : 429—453.
91. SJOSTROM L, NARBRO K, SJOSTROM D et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007 : 357 : 741—752.
92. DIXON JB, O'BRIEN PE, PLAYFAIR J et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2008 : 299 : 316—323.
93. SACKETT DL, HOLLAND WW. Controversy in detection of disease. *Lancet* 1965 : 2 : 357—359.
94. 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* 2007 : 61 : 141—145.
95. COOK S, WEITZMAN M, AUINGER P, NGUYEN M, DIETZ WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents : findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003 : 157 : 821—827.
96. KNOWLER WC, BARRETT-CONNOR E, FOWLER SE et al. ; DIABETES PREVENTION PROGRAM RESEARCH GROUP. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 : 346 : 393—403.
97. URAKAMI T, OWADA M, KITAGAWA T. Recent trend toward decrease in the incidence of childhood type 2 diabetes in Tokyo. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 2176—2177.
98. JEFFREY RW. Community programs for obesity prevention : the Minnesota Heart Health Program. *Obes Res* 1995 : 3 (Suppl 2) : 283S—288S.
-

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第11章 小児思春期糖尿病の低血糖の評価と対応

Pediatric Diabetes 2008; 9: 165-174

著者: William Clarke, Department of Pediatrics
University of Virginia, Charlottesville VA 22908, USA.

Timothy Jones, Department of Pediatrics, Diabetes
Unit, Princess Margaret Hospital for Children, Perth,
Australia 6001

Arleta Rewers, Department of Pediatrics, Univer-
sity of Colorado, Denver, HSC, Denver, CO 80218,
USA

David Dunger, Pediatrics, University of Cambridge,
Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK

Georgeanna J Klingensmithe, Department of Bar-
bara Davis Center for Diabetes, University of Colo-
rado Denver, Denver, CO 80218, USA

連絡先: William Clarke, e-mail: wlc@virginia.edu

翻訳担当:

菊池信行: 横浜市立大学附属市民総合医療センター
小児総合医療センター

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者:

宮本茂樹 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 埼玉医科大学小児科

**低血糖は1型糖尿病治療中の最も一般的な
急性合併症のひとつである**

低血糖はインスリン投与量と食事摂取量および運動量とのミスマッチの結果、発症する。非常に稀ではあるが、特発性に発症することもある。血糖値の記録を注意深く見直すと、少なくとも低血糖の50%は予測可能であったと報告されている¹⁾²⁾。低血糖は、不愉快でやっかいなものがあるだけでなく、危険を伴うこともあるために両親や養育者に不安や恐怖を与える。このため、低血糖の出現は正常血糖値を保つための大きな障壁になる³⁾⁴⁾。さらに、低血糖の極端な症候には、永続的な後遺症の出現や死亡もある^{5)~8)}。

疫学

強化インスリン療法の導入初期には、思春期1型糖尿病では重症低血糖の頻度が極端に増加した⁹⁾¹⁰⁾。その後、強化インスリン療法の経験の蓄積とインスリンアナログの出現により、重症低血糖の頻度は8~30回/100人年までに低下した^{11)~15)}。例外的であるが、極め

て低頻度(4回/100人年未満)のフィンランドからの報告もある¹⁶⁾。

対応不可能な重症低血糖の予知因子は:

年齢(乳児と思春期)¹¹⁾¹⁴⁾;

罹病期間の長さ¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾。

対応可能な重症低血糖の予知因子は:

HbA1c低下と高用量のインスリン。

重症低血糖に関わる直接的な医療コストは1990年代におよそ100人年で17,400ユーロと推定された¹⁷⁾。

最近の動向については、さらなる検討が必要である。間接的な損失(生産性の低下、QOLの低下)も検討される必要がある。

徴候と症状

低血糖は、自律神経と中枢神経の徴候と症状のどちらかあるいは両者を伴う。小児では、行動や気分の変動を正常血糖や高血糖の値であっても血糖が低下する際に認めることがある¹⁸⁾¹⁹⁾。

自律神経の徴候と症状

震え;

動悸;

冷汗;

顔色不良;

中枢神経系の徴候と症状

集中力の低下;

視力障害、複視;

色覚異常;

難聴;

舌足らず;

誤った判断や混乱;

短期記憶の障害;

めまいとふらついた歩行;

意識障害;

痙攣;

死亡;

行動の徴候と症状

短気;

異常な行動;

悪夢;

夜泣き;

非特異的な症状(低血糖, 高血糖, 正常血糖に伴う)

空腹;

頭痛;

吐き気；

疲労感；

定義

小児糖尿病で、低血糖を定義する一貫性のある数値あるいは合意が得られた数値は存在しない。しかしながら、一般的には60～70mg/dl以下の血糖値では、低血糖に対抗し血糖値を正常化させる拮抗ホルモンの分泌反応が出現する値であることから、重症低血糖のリスクが高まると考えられている¹⁴⁾²⁰⁾²¹⁾。小児科領域では、臨床的に65mg/dL未満を低血糖として扱うことが多い。ところが、最近になり全米糖尿病学会(ADA)のワーキンググループはすべての年齢層で治療を評価する際の低血糖の基準には70mg/dL未満を用いることを提案している²¹⁾。これらのことより、低血糖の回避と低血糖の記録と矛盾のないようにインスリン治療中の小児と成人で正常下限の血糖値として70mg/dlが推奨されている¹⁴⁾²¹⁾。

低血糖とは、こどもの健康を害する可能性がある低い血糖値のことである

自律神経あるいは中枢神経の低血糖症状は65mg/dl以上の血糖値でも認められることがある²²⁾。そして、低血糖症状が出現する血糖値は個人で異なり、同一人でも時間や状況で変化する²³⁾。

年少児やその両親は低血糖の初期のサインを正確につかむことが成人に比べ難しい²⁴⁾。そのため、特に血糖低下が予想される時間帯(夜中、インスリンの作用のピークの時間帯、運動中および運動後、インスリン投与量の変更時、ストレスの多い状況、他の疾患に罹患中など)での頻回のSMBG(自己血糖測定)が奨励される。

自律神経症状が出現する血糖の閾値は、拮抗ホルモン分泌が関連しており成人より小児で高い値を示し、血糖コントロールの影響(HbA1cが高いほど、閾値も高くなる)を受けて変化する¹⁴⁾²⁵⁾。さらに、先行する低血糖・高血糖の影響も受ける²⁶⁾。低血糖が出現すると、前述した閾値の変化の他に24時間以上にわたり警告となる自律神経症状が軽くなることもあり、低血糖を自覚しにくくなる²⁷⁾。軽度から中等度の運動は、翌日まで低血糖症状の軽減と拮抗ホルモン反応の低下を生じる可能性がある。また、睡眠中の自律神経の低血糖閾値は低下している²⁸⁾²⁹⁾。

中枢神経症状が出現する血糖の閾値は、血糖コントロール状況や先行する低血糖によっても変化しない^{14)30)~33)}。このため、中枢神経症状が自律神経症状に先行して出現することや、低血糖の自覚が乏しいまま出現することがある³⁾。この現象は「無自覚性低血糖」と呼ばれ重症低血糖の重要な原因で、DCCTでは重症

低血糖の36%が覚醒中に発症していた¹²⁾。たった1回の低血糖でも、拮抗ホルモンの反応は抑制され無自覚性低血糖の原因になりうる²⁶⁾。無自覚性低血糖は、グルカゴンやエピネフリンの片方あるいは両者の分泌低下と関連している²⁴⁾³⁴⁾。低血糖の自覚症状が乏しくなる現象は、2～3週間、低血糖を避けることによって回復する³³⁾³⁵⁾³⁶⁾。但し、低血糖の特定が困難な年少児では実行することが困難である。

●無自覚性低血糖の回避とその状態からの回復は、受け入れがたい低血糖のリスクがない状態での適切な血糖コントロールを達成するために、極めて重要である³⁶⁾(C)。

低血糖の重症度

軽度/中等度低血糖

低血糖は通常、患者自身で低血糖への対応能力に応じて軽症/中等症/重症として記載されていることが多い。しかしながら、臨床的には軽症と中等症を分類する意味はほとんどなく、幼い小児では低血糖の対処には常に両親あるいは養育者の手が必要である。よって、軽症と中等症の低血糖は同一に扱われている。

●患児と保護者は70mg/dl以下の血糖値が測定されたならば、低血糖と認識し、経口摂取による治療を行う。ADA(米国糖尿病学会)²¹⁾はこの範疇の低血糖を‘Documented Symptomatic Hypoglycemia’という用語を使うことを提案している。

●無症候性低血糖とは、血糖値70mg/dl以下でも低血糖症状が認められない場合を指す²¹⁾。

●無症候性低血糖で、特に血糖値が65mg/dl未満の場合には、無自覚性低血糖が頻回に出現している可能性と無自覚性低血糖のリスクにさらされている可能性を示唆している。

重症低血糖

●昏睡、痙攣、患児自身での低血糖への対応が不可能な意識障害が出現している場合には、非経口的な治療(グルカゴンやブドウ糖の静注)が望まれる。

治療

ゴール

治療のゴールは正常血糖値(100mg/dL)まで回復させることである。

低血糖時の毛細血管血の血糖値は高い場合とは異なり、正確性に欠けることがあるので、慎重に判断しなければならない。

軽症/中等症

血糖値が65～70mg/dlの場合には、不快な症状は認めなくとも、すばやく血糖値を回復させるのに十分な炭水化物の摂取を行う。

成人では、20gのブドウ糖錠で血糖値は約45mg/dl上昇する³⁷⁾。この量は、小児では体重1kgあたり0.3gに相当する³⁸⁾。しかし、炭水化物の必要量は、体格、インスリン療法、インスリン投与量と時間経過、先行する運動量などの影響を受けることを忘れてはならない³⁷⁾⁴⁰⁾。炭水化物の質も考慮すべきである。ジュースでの40gの炭水化物は20gのブドウ糖錠と同じ血糖上昇作用を示す³⁷⁾。20gの炭水化物を含んだミルクでは約20mg/dl程度の血糖上昇しか得られない。これはミルクに含まれる脂質の影響で、胃からの排泄時間が延長するためである³⁹⁾。

推奨される治療

●速やかに経口摂取させる；血糖値が100mg/dlまで上昇すると想定される量を素早く吸収される単純糖質で摂取させる。平均的な成人では1gのブドウ糖で血糖値は3mg/dl上昇する。必要な炭水化物の量はこどもの体格やインスリン療法、直前に打ったインスリンの量と時間経過、先行する運動の程度などの影響も受ける⁴⁰⁾。

●5～15gのブドウ糖かショ糖（ブドウ糖錠あるいは角砂糖またはブドウ糖あるいはショ糖を含んだ甘い飲み物（糖水、コーラなど）を100ml投与する（E）。

●反応が認められない、あるいは不十分な場合には、10～15分待って血糖値を再測定する。

●上記に従い経口摂取を繰り返す。

●症状が軽快し正常血糖値に回復していても、血糖値は低めなので低血糖を繰り返さないために、次の食事の摂取あるいは軽食（例えば、果物、パン、シリアル、牛乳）を摂取する。

●20～30分後に目標血糖値が維持されているか高血糖になっていないかを再検査をする（E）。

●他の推奨については運動の項と、ISPADガイドラインの運動の章を参照。

血糖値が改善しても症状の回復は遅れることがある。

推奨

血糖値の正常化を確認するために再検査をすることは、過度ではない適切な治療を確実にするために、必要である（E）。

重症

●迅速な治療が要求される。

●痙攣の有無にかかわらず意識消失を伴う重症低血糖（特に嘔吐が認められた場合）では、最も安全で速やかな治療はグルカゴン注射である。

●グルカゴン投与量は12歳未満では0.5mg、12歳以上では1.0mg

あるいは10～30μg/kg⁴¹⁾。

グルカゴンは筋注あるいは皮下注射で投与する。病

院では、静注することもある。

●グルカゴンが使用できない状況や回復が不十分な場合には、

●ブドウ糖の静注をゆっくりと4、5分以上かけて行う。例えば、10～30%のブドウ糖で200～500mg/kg（10%のブドウ糖とは100mg/ml）を低血糖から回復させるために投与する。急速な投与や高濃度のブドウ糖（50%ブドウ糖液）は、過度の浸透圧の変化を引き起こす可能性がある。

重症低血糖の治療後の回復期では、嘔吐が出現することが多く、重症低血糖を繰り返すこともあるために、注意深い観察と血糖モニタリングが不可欠である。

繰り返し低血糖が起こったなら、炭水化物の摂取あるいはブドウ糖の点滴を単独あるいは併用して実施する。例えば、10%ブドウ糖を2～5mg/kg/min（1.2～3.0mL/kg/h）の速度で点滴を開始する。

臨床研究目的の補足的な分類

低血糖の頻度を完全に分類するには、低血糖の記録がなくとも症状の解消のために治療を行っているかも知れないことを認識する必要がある。これらの対応は、低血糖として認識されるべきであり、‘probable symptomatic hypoglycemia’として分類されるべきものである²¹⁾。さらに付け加えると、典型的な低血糖症状で治療によって軽快した場合でも血糖値は70mg/dl以上のこともある。このような現象は、血糖値が急激に低下した場合や長期に渡り血糖コントロールが不良な場合に認められる⁴²⁾。このような現象は、‘relative hypoglycemia’²¹⁾と呼ばれる。この‘relative hypoglycemia’が神経学的な悪影響を及ぼす証拠はないが、適切な教育をしないとより良好な血糖コントロール達成の障害になる。

低血糖の予防—特に注意すべき点—

低血糖の危険因子

低血糖がより頻回になるのは、

- (i) 治療レジメの変更（インスリン増量、食事量の低下、運動の増加）；
- (ii) より年少者；
- (iii) HbA1c値の低下[重症低血糖とHbA1c低下の関係は多くの研究があり³³⁾、小児では特に研究されている¹¹⁾¹⁷⁾³⁵⁾⁴³⁾⁴⁴⁾。]
- (iv) 低い血糖値が頻回に認められる場合²⁵⁾；
- (v) 自律神経症状が軽くなった時⁴⁵⁾；
- (vi) 睡眠中¹⁴⁾²⁸⁾；
- (vii) 飲酒後⁴⁶⁾。

アルコールは糖新生と解糖系を抑制する⁴⁷⁾。また、無自覚性低血糖を引き起こす可能性がある⁴⁸⁾。加え

て、飲酒はインスリン感受性を急激に改善する。飲酒と運動が重なると、運動あるいは、飲酒後10～12時間後でも重症低血糖を引き起こす可能性がある⁴⁹⁾。

推奨

●低血糖の危険因子についての教育は、血糖測定を増やす必要がある時間帯や状況、治療レジメ変更の必要性に注意が向けられるように患児・家族に行われるべきである (E)。

併発症

1型糖尿病とアジソン病に罹患している小児の4～10%はセリアック病を合併している⁵⁰⁾。この合併は非常に稀ではあるが低血糖症のリスクを増加させる可能性がある⁵¹⁾⁵²⁾。セリアック病でのグルテンフリーの食事療法の開始は、低血糖症の頻度を低下させる場合がある⁵³⁾⁵⁴⁾。

推奨

●原因不明の低血糖を繰り返す時には、セリアック病あるいはアジソン病の合併を検索する (E)。

運動

低血糖症のリスクは、運動中と運動直後に加え、運動2～12時間後にも増加する。運動によるこの効果は一定ではなく、運動の持続時間や強度、インスリンの種類、注射部位など様々な因子の影響を受ける⁴⁰⁾⁵⁵⁾⁵⁶⁾。

午後に継続した有酸素運動(75分)前の血糖値が120～150mg/dl以下では、60～75分以内に低血糖が高い確率で出現する⁵⁷⁾。ポンプ療法中では、運動中にはインスリン注入を2時間を上限に中止することで、運動による低血糖の予防に役立つ⁵⁷⁾。長時間の運動中には、50kgの小児では、15gの炭水化物の摂取で血糖値はおおよそ18mg/dl上昇する(前述したBrodowの推定による)³⁷⁾。低血糖を予防するには、30～45gの炭水化物の摂取が必要とされる。運動時間が、インスリン作用のピークに重なる場合には、さらなる炭水化物の摂取が通常は必要とされる^{55)～57)}。多くの場合、激しい運動の後には夜間低血糖を予防するためにインスリンの減量を検討すべきである。

推奨 運動前には、血糖値を常に確認する。そして、血糖値と予想される運動強度、運動時間に応じて炭水化物の摂取を行う²²⁾⁵⁶⁾⁵⁷⁾ (A)。

夜間低血糖

夜間低血糖はしばしば無症状である。そして、必ずしも睡眠を妨げないし、長く続くこともある⁵⁸⁾⁵⁹⁾。夕食前の速効型と中間型の組み合わせたインスリン治療では、30～45%の小児に夜間低血糖が認められると断面調査で報告されている⁵²⁾⁶⁰⁾。CGMS(連続的血糖モニタリングシステム)を2週間毎に6か月間継続して実施した研究では、全員が少なくとも1回は皮下組織のブドウ糖濃度が夜間に低くなっていた⁶¹⁾。朝食前の血糖

値が低い時には、錯乱状態や悪夢、夜間の痙攣の有無に関らず夜間低血糖が疑われる。思考障害、無気力、気分の変化、頭痛の出現も夜間低血糖が疑われる。低血糖時の拮抗ホルモンの反応は睡眠時には障害されることが報告されている²⁸⁾。

夜間低血糖は眠前の血糖値では必ずしも予測出来るものではない。夜間に一定の間隔で血糖を測定することが唯一の確認手段である⁵⁸⁾。眠前の脂肪と蛋白質に炭水化物も含まれるスナックの摂取は、夜間低血糖の予防に有効かもしれないが、一晩中続く高血糖の代償を払うべきではない。眠前に摂取するスナックは、蛋白質含有の方が、単純糖質よりも夜間の低血糖の予防効果がある⁶²⁾。しかし、ある成人での研究では、蛋白質を加えた補食(パンと肉)では3時間後の低血糖予防には有効ではなかった⁶³⁾。特にゆっくり吸収される複合糖質の眠前の摂取は、午後や夕方の特別に激しい運動の対策として役立つであろう^{59)64)～67)}。超速効型と持続型のインスリンアナログおよびCSII(インスリン持続皮下注療法)は夜間低血糖を減少させる⁶⁸⁾⁶⁹⁾。持続血糖モニタリングは、夜間低血糖の頻度と持続時間の同定に有用である⁷⁰⁾⁷¹⁾。

中枢神経症状と低血糖の神経学的後遺症

多くの研究が小児一特に5～6歳以下⁷⁴⁾⁷⁵⁾での1型糖尿病患者での低血糖と認知機能の低下の関係を明らかにしている^{72)～74)}。最近では、乳幼児でより低年齢での糖尿病発症と慢性的な高血糖状態の認知機能障害が注目を集めている^{76)～78)}。たとえ無症状であっても軽症から中等症の低血糖のエピソードは、快適な学校や社会生活に影響を及ぼす。これらには、認知障害⁷²⁾⁷⁹⁾、低い血糖値への自覚症状の低下、怪我や事故の可能性と著しい低血糖恐怖が含まれ、血糖を上げるために故意にインスリン投与量を減量する結果、HbA1cは上昇する⁴⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾。

年少児では低血糖による痙攣を繰り返すと永続的な影響が生じる可能性があり^{70)82)～85)}、画像検査では低血糖と高血糖の両者で成長期の脳の白質と灰白質に変化が認められる⁸⁶⁾。低血糖性の痙攣は言語能力⁸⁾、記憶力⁷¹⁾、構成一回想能力⁸⁷⁾を明らかに低下させる。後者は軽症の低血糖でも障害される⁸⁴⁾。但し、6～15歳の糖尿病患者で重症低血糖の有無で18か月間の観察期間で比較した研究では、重症低血糖は認知機能に悪影響は認められなかった⁸⁸⁾。小児の重症低血糖では、その後継続しての脳波異常を認めることがある。脳波異常は重症低血糖の既往のある糖尿病患者の80%に認められるが、重症低血糖を認めない糖尿病患者では30%、健常児では24%である⁷⁰⁾。しかし、DCCTコホート(登録時13～39歳)の強化インスリン療法群で

は、重症低血糖の頻度が増加したにもかかわらず、心理的な問題や認知機能の悪化は研究期間中⁸⁹⁾⁹⁰⁾にも研究開始から18年経過後にも認められなかった⁹¹⁾。この知見は、重症低血糖の長期の神経心理的な影響は、年齢依存性であることを示しているかも知れない。しかし、6歳未満の男児の知的発達は診断時の代謝障害の程度とHbA1cと相関するが、低血糖とは相関しない⁷⁶⁾。

重症低血糖は、心配、睡眠不足、受診、入院を増加させ、インスリン投与の極端な減量により血糖コントロールの悪化を生じさせる可能性がある⁹²⁾。重症低血糖を認める患者では、QOLの低下が報告されている⁹³⁾。

死

低血糖は、糖尿病患者の高い死亡率の大きな要因である⁹⁴⁾。最近の治療の進歩にもかかわらず、小児における糖尿病に関連した死亡率はこの14年間低下していない⁹⁵⁾。また、最新の米国の研究では、1993~1994年からわずかではあるが糖尿病に関連した死亡の上昇を示唆している⁹⁶⁾。若年の1型糖尿病患者の夜間の突然死は昔から認められており、'dead in bed' syndromeとして知られている⁹⁷⁾。40歳以下の糖尿病患者の死亡の6%が'dead in bed'によると推定されている⁹⁸⁾。夜間低血糖は、以下の理由で'dead in bed'の容疑者と考えられている。すなわち、夜間低血糖は睡眠中の拮抗ホルモンの分泌障害と一致し²⁸⁾、その発症頻度が高いことがDCCTで報告され¹²⁾、CGMSを用いた研究でもその高い頻度が確認されている⁹⁹⁾。夜間の重症低血糖は低カリウム血症、不整脈から死に至る可能性がある¹⁸⁾。

推奨 低血糖はその出現の多くが予測可能なので、予防しなければならない。

低血糖は、しばしば重大な心理社会的な問題を引き起こす。さらに重要なのは永続的な後遺症の出現や命に関わることもあるということである。

●患児と両親および養育者は、良好な血糖コントロールと低血糖のリスクの減少を共存させるためのインスリンと食事と運動のバランスの取り方について教育を受ける必要がある (E)。

●低血糖の初期の警告症状の認知方法と低血糖に対する迅速かつ適切な対応方法の患児・養育者への教育には、特別な配慮が必要である (E)。

●患児と両親は、症状を伴わない低血糖を認めたり、自律神経症状がなく中枢神経症状が出現(無自覚性低血糖)した場合には、糖尿病治療チームとの連絡の取り方を教育されていなければならない (A~C)。

●血糖値は頻回にモニターされるべきであるが、低

血糖症状が認められるならば、血糖測定のために治療が遅れてはならない (E)。

●いつもの日常生活と変わることが予想される時には、特別な対応が必要である。

●糖尿病を持った小児は、簡単に利用でき血糖を速やかに上昇させる物を常に携帯しておく (E)。

低血糖のエピソードの評価

すべての低血糖のエピソードはその原因を特定するために詳細に検討されるべきである。

●インスリン作用のプロフィール (インスリン注射時間、インスリン作用のピーク、インスリン作用の増強の関与)；

●直近の食事 (炭水化物摂取の時間と量、食事による血糖上昇のピーク)；

●直近の運動 (時間帯、持続時間、強度)。

治療レジメの変更が示唆されたならば、以下の追加の評価を決定する

●低血糖の初期の徴候と症状を見逃した可能性；

●食事に対応するインスリン量の決定方法；

●低血糖治療後に繰り返し血糖測定を実施されていないか

この評価のステップは、インスリン量や投与に大雑把で低血糖に無頓着な思春期の患児に対して特に有効である。

糖尿病治療レジメのレビューと治療のゴール

インスリン

インスリン作用のプロフィールの再検討後に、ポンプ療法やインスリンアナログ使用を含めて低血糖減少の可能性のある治療レジメを検討すべきである⁶⁴⁾⁶⁶⁾¹⁰⁰⁾。超速効および持効型インスリンアナログのメリットは、明らかに低血糖を減少させることである。多くの研究は重症低血糖発症率の違いを証明できていないが、軽症および中等症と夜間低血糖の減少を明らかにしている^{93)~95)}。

食事

食事摂取量 (タイミングと内容) は、血糖上昇作用のピークが、インスリンの最大作用時間に近づける様に調整すべきである。特に年少児や中間型インスリンを使用中の場合では、日中および入眠時のスナック摂取を食事療法に組み込むことが必要な場合がある。血糖値と食事の炭水化物量に応じたインスリン投与量の調節は、食後の低血糖リスクの減少に役立つ⁹⁷⁾¹⁰¹⁾。

運動

日常的な運動の時間帯、持続時間、強度は、血糖の極端な低下をさけるために食事摂取量とインスリン投与量の調節のために再検討すべきである。運動前後で

の snacks 摂取が必要なこともある。良好に血糖コントロールされているティーンエイジャーでは、ポンプ療法で運動中にインスリン注入を停止するのと同様に、運動前の15~30gの炭水化物を含有したsnacksの摂取が運動に起因した低血糖を減少させる。しかし、運動がインスリン作用のピーク時間と重なったり、長引いた時には炭水化物の追加摂取が必要かも知れない⁵⁵⁾⁵⁷⁾⁵⁸⁾ (E)。運動中の炭水化物摂取については、Riddellの総説⁴⁾とISPADガイドラインの運動の章も参照。

血糖目標値

血糖目標値は、低血糖を繰り返していたり、無自覚性低血糖を認める場合には、目標値の上昇への修正を検討する³³⁾。血糖目標値は、ISPADのMetabolic Monitoringの他にもいくつか公表されている²⁸⁾¹⁰²⁾。

血糖モニタリング

頻回の血糖測定は、軽度の低血糖を把握し重篤な低血糖を回避するために最も重要である。特に夜間(午前1時~5時)の血糖値に注意が必要である。

持続血糖測定は、夜間に長時間の低血糖が出現している可能性を証明した。今後、持続血糖測定は低血糖の検出と低血糖の回避に重要な進歩をもたらすであろう^{68)103)~105)}。持続血糖測定の臨床試験は、厳格な血糖コントロールが必ずしも低血糖リスクの増加に結びつくものではないことを示した¹⁰¹⁾。究極の目標は、自動制御可能なインスリン投与システムを可能とする非浸襲的あるいは長い耐用年数を持つ埋め込み型の機器の開発である¹⁰⁶⁾ (E)。

推 奨

糖尿病治療の目的は、重症低血糖を出現させずに可能な限り良好な血糖コントロールに努めながら、70 mg/dl以上の血糖値を維持することである (E)。

小児・思春期患者、両親、教員、他の養育者は低血糖の認知と対処方法についての教育を受けなくてはならない (E)。

血糖モニタリングは、血糖レベルの情報提供のために実行されるべきである。低血糖の迅速な確認と安全な対応のためにすべての小児糖尿病患児は、血糖測定機器が利用できなくてはならない (B, E)。

小児思春期糖尿病患児は、糖尿病証明書あるいは糖尿病であることを示すものを携帯しておく必要がある (E)。

若年糖尿病患者にいつでも利用できる血糖を即座に上昇させるブドウ糖あるいはショ糖は常に用意されていること (A)。

グルカゴンは、一特に重症低血糖のリスクがある場合には一すべての両親と養育者は簡単にグルカゴンが

利用できなければならない。グルカゴン投与の教育は不可欠である (E)。

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持的エビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持的エビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持的エビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

文 献

- Kovatchev BP, Cox DJ, Farhy LS, Straume M, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Episodes of severe hypoglycemia in type 1 diabetes are preceded and followed within 48 hours by measurable disturbances in blood glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4287—4292. CrossRef, Medline, ISI, CSA
- Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, Gonder-Frederick L, Clarke WL. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 2003 ; 5 : 817—828. CrossRef, Medline
- Cryer PE. Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 937—948 (Review) (59 refs). CrossRef, Medline, ISI
- Clarke WL, Gonder-Frederick A, Snyder AL, Cox DJ. Maternal fear of hypoglycemia in their children with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998 ; 11 (Suppl. 1) : 189—194. Medline
- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 318—323. Medline, ISI
- Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type-1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003 ; 45 : 262—268. Synergy, Medline, ISI
- Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes* 1994 ; 43 : 313—317. CrossRef, Medline, ISI, CSA
- Rovet JF, Ehrlich RM. The effect of hypoglyce-

- mic seizures on cognitive function in children with diabetes : a 7-year prospective study [see comment]. *J Pediatr* 1999 : 134 : 503—506. CrossRef, Medline, ISI
9. 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. Diabetes Control and Complications Trial Research Group [see comment]. *J Pediatr* 1994 : 125 : 177—188. CrossRef, Medline
 10. Chase HP, Lockspeiser T, Peery B et al. The impact of the diabetes control and complications trial and humalog insulin on glycohemoglobin levels and severe hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001 : 24 : 430—434. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 11. Mortensen HB, Hougaard P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes [erratum appears in *Diabetes Care* 1997 : 20 (7) : 1216]. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 714—720. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 12. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group [see comment]. *Am J Med* 1991 : 90 : 450—459. Medline, ISI
 13. Rosilio M, Cotton JB, Wieliczko MC et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group [see comment]. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 1146—1153. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 14. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991 : 40 : 358-363. CrossRef, Medline, ISI
 15. Rewers A, Chase HP, MacKenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes [summary for patients in *J Pediatr*. 2002 Nov ; 141 (5) : 739—40 ; PMID : 12448434]. *JAMA* 2002 : 287 : 2511—2518. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 16. Tupola S, Rajantie J, Maenpaa J. Severe hypoglycaemia in children and adolescents during multiple-dose insulin therapy. *Diabet Med* 1998 : 15 : 695—699. CrossRef, Medline, ISI
 17. Nordfeldt S, Ludvigsson J. Adverse events in intensively treated children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1999 : 88 : 1184—1193. Synergy, Medline, ISI, CSA
 18. Heller SR. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia : the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl* 2002 : 129 : 27—32. Medline
 19. McCrimmon RJ, Gold AE, Deary IJ, Kelnar CJ, Frier BM. Symptoms of hypoglycemia in children with IDDM. *Diabetes Care* 1995 : 18 : 858—861. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 20. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004 : 350 : 2272—2279 (Review) (49 refs). CrossRef, Medline, ISI
 21. Workgroup on Hypoglycemia ADA. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes : a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005 : 28 : 1245—1249 (Review) (30 refs). CrossRef, Medline
 22. Ryan CM, Atchison J, Puczynski S, Puczynski M, Arslanian S, Becker D. Mild hypoglycemia associated with deterioration of mental efficiency in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990 : 117 : 32—38. CrossRef, Medline, ISI
 23. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Antoun B, Cryer PE, Clarke WL. Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia [see comment]. *Diabetes Care* 1993 : 16 : 519—527 (Review) (26 refs). CrossRef, Medline, ISI, CSA
 24. Gonder-Frederick LA, Snyder AL, Clarke WL. Accuracy of blood glucose estimation by children with IDDM and their parents [see comment]. *Diabetes Care* 1991 : 14 : 565—570. CrossRef, Medline
 25. Amiel SA, Simonson DC, Sherwin RS, Lauritano AA, Tamborlane WV. Exaggerated epinephrine responses to hypoglycemia in normal and insulin-dependent diabetic children. *J Pediatr* 1987 : 110 : 832—837. CrossRef, Medline, ISI
 26. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes* 1991 : 40 : 223—226. CrossRef, Medline, ISI
 27. Sandoval DA, Guy DL, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004 : 53 : 1798—1806. CrossRef, Medline, ISI
 28. Jones TW, Porter P, Sherwin RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med* 1998 : 338 : 1657—1662. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 29. Matyka KA, Crowne EC, Havel PJ, Macdonald IA, Matthews D, Dunger DB. Counterregulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in prepubertal children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999 : 22 : 1144—1150. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 30. Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR et al. Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes Care* 1991 : 14 : 109—118. CrossRef, Medline, ISI
 31. Amiel SA, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes Care* 1993 : 16 (Suppl. 3) : 48—55 (Review) (94 refs). Medline, ISI
 32. Amiel SA. Hypoglycaemia in diabetes mellitus-protecting the brain. *Diabetologia* 1997 : 40

- (Suppl. 2) : S62—S68 (Review) (46 refs). CrossRef, Medline, ISI
33. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994 : 17 : 734—755 (Review) (233 refs). Medline, ISI, CSA
 34. Simonson DC, Tamborlane WV, DeFronzo RA, Sherwin RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann Intern Med* 1985 : 103 : 184—190. Medline, ISI
 35. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 1998 : 78 : 111—115. Medline, ISI
 36. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993 : 42 : 1683—1689. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 37. Brodows RG, Williams C, Amatruda JM. Treatment of insulin reactions in diabetics. *JAMA* 1984 : 252 : 3378—3381. CrossRef, Medline, ISI
 38. Popp DA, Tse TF, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Oral propranolol and metoprolol both impair glucose recovery from insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984 : 7 : 243—247. CrossRef, Medline, ISI
 39. Welch IM, Bruce C, Hill SE, Read NW. Duodenal and ileal lipid suppresses postprandial blood glucose and insulin responses in man : possible implications for the dietary management of diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 1987 : 72 : 209—216. Medline, ISI
 40. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type I diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 2200—2204. CrossRef, Medline
 41. Aman J, Wranne L. Hypoglycaemia in childhood diabetes. II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Paediatr Scand* 1988 : 77 : 548—553. Synergy, Medline
 42. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988 : 37 : 901—907. CrossRef, Medline, ISI
 43. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes [see comment]. *J Pediatr* 2001 : 139 : 197—203. CrossRef, Medline, ISI
 44. Davis EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW. Hypoglycemia : incidence and clinical predictors in a large population-based sample of children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997 : 20 : 22—25. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 45. Cryer PE. Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM. A vicious cycle. *Diabetes* 1992 : 41 : 255—260 (Review) (44 refs). CrossRef, Medline, ISI, CSA
 46. Bhatia V, Wolfsdorf JI. Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus : frequency and causative factors. *Pediatrics* 1991 : 88 : 1187—1193. Medline, ISI
 47. van de WA. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev* 2004 : 20 : 263—267 (Review) (50 refs). CrossRef, Medline, ISI
 48. Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, Tattersall RB. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990 : 33 : 216—221. CrossRef, Medline, ISI
 49. Ismail D, Gebert R, Vuillermin PJ et al. Social consumption of alcohol in adolescents with type 1 diabetes is associated with increased glucose lability, but not hypoglycaemia. *Diabet Med* 2006 : 23 : 830—833 (Review) (11 refs). Synergy, Medline, ISI
 50. Yu L, Brewer KW, Gates S et al. DRB1*04 and DQ alleles : expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 : 84 : 328—335. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 51. McAulay V, Frier BM. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia [see comment]. *Postgrad Med J* 2000 : 76 : 230—232. CrossRef, Medline, ISI
 52. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease : hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1998 : 132 : 882—884. CrossRef, Medline, ISI
 53. Iafusco D, Rea F, Prisco F. Hypoglycemia and reduction of the insulin requirement as a sign of celiac disease in children with IDDM [see comment]. *Diabetes Care* 1998 : 21 : 1379—1381. CrossRef, Medline, ISI, CSA
 54. Mohn A, Cerruto M, Lafusco D et al. Celiac disease in children and adolescents with type I diabetes : importance of hypoglycemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001 : 32 : 37—40. CrossRef, Medline, ISI
 55. Grimm JJ, Ybarra J, Berne C, Muchnick S, Golay A. A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab* 2004 : 30 : 465—470. CrossRef, Medline, ISI
 56. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006 : 7 : 60—70 (Review) (92 refs). Synergy, Medline
 57. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW et al. The Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group : the effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006 : 29 : 20—25. CrossRef, Medline, ISI

58. Porter PA, Keating B, Byrne G, Jones TW. Incidence and predictive criteria of nocturnal hypoglycemia in young children with insulin-dependent diabetes mellitus [see comment]. *J Pediatr* 1997 ; 130 : 366—372. CrossRef, Medline, ISI
59. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW et al. Diabetes Research in Children Network Direcnet Study Group : impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2005 ; 147 : 528—534. CrossRef, Medline, ISI
60. Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 138—142. Medline, ISI
61. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes : a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003 ; 111 : 933—938. CrossRef, Medline, ISI
62. Kalergis M, Schiffrin A, Gougeon R, Jones PJ, Yale JF. Impact of bedtime snack composition on prevention of nocturnal hypoglycemia in adults with type 1 diabetes undergoing intensive insulin management using lispro insulin before meals : a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 9—15. CrossRef, Medline, ISI, CSA
63. Gray RO, Butler PC, Beers TR, Kryshak EJ, Rizza RA. Comparison of the ability of bread versus bread plus meat to treat and prevent subsequent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1508—1511. CrossRef, Medline, ISI, CSA
64. Kaufman FR, Devgan S. Use of uncooked cornstarch to avert nocturnal hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 1996 ; 10 : 84—87. CrossRef, Medline, ISI
65. Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes : an assessment of preventive bedtime treatments [see comment]. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 2087—2092. CrossRef, Medline, ISI
66. Shalwitz RA, Farkas-Hirsch R, White NH, Santiago JV. Prevalence and consequences of nocturnal hypoglycemia among conventionally treated children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 685—689. CrossRef, Medline, ISI
67. Ververs MT, Rouwe C, Smit GP. Complex carbohydrates in the prevention of nocturnal hypoglycaemia in diabetic children. *Eur J Clin Nutr* 1993 ; 47 : 268—273. Medline, ISI
68. Chase HP, Dixon B, Pearson J et al. Reduced hypoglycemic episodes and improved glycemic control in children with type 1 diabetes using insulin glargine and neutral protamine Hagedorn insulin [see comment]. *J Pediatr* 2003 ; 143 : 737—740. CrossRef, Medline, ISI
69. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1142—1146. CrossRef, Medline, ISI, CSA
70. Soltesz G, Acsadi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989 ; 64 : 992—996. Medline, ISI
71. Kaufman FR, Epport K, Engilman R, Halvorson M. Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabetes Complications* 1999 ; 13 : 31—38. CrossRef, Medline, ISI
72. Golden MP, Ingersoll GM, Brack CJ, Russell BA, Wright JC, Huberty TJ. Longitudinal relationship of asymptomatic hypoglycemia to cognitive function in IDDM. *Diabetes Care* 1989 ; 12 : 89—93. CrossRef, Medline, ISI
73. Rovet JF, Ehrlich RM, Hoppe M. Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* 1988 ; 59 : 226—234. CrossRef, Medline, ISI, CSA
74. Rovet JF, Ehrlich RM, Czuchta D. Intellectual characteristics of diabetic children at diagnosis and one year later. *J Pediatr Psychol* 1990 ; 15 : 775—788. CrossRef, Medline, ISI
75. Ryan C, Vega A, Drash A. Cognitive deficits in adolescents who developed diabetes early in life. *Pediatrics* 1985 ; 75 : 921—927. Medline, ISI
76. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes : association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 108—114. CrossRef, Medline, ISI
77. Davis EA, Soong SA, Byrne GC, Jones TW. Acute hyperglycaemia impairs cognitive function in children with IDDM. *J Pediatr Endocrinol* 1996 ; 9 : 455—461. ISI
78. Martin DD, Davis EA, Jones TW. Acute effects of hyperglycaemia in children with type 1 diabetes mellitus : the patient's perspective. *J Pediatr Endocrinol* 2006 ; 19 : 927—936. ISI
79. Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2040—2045. CrossRef, Medline, ISI
80. Draelos MT, Jacobson AM, Weinger K et al. Cognitive function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus during hyperglycemia and hypoglycemia. *Am J Med* 1995 ; 98 : 135—144. CrossRef, Medline, ISI, CSA
81. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998 ; 21 : 379—384. CrossRef, Medline, ISI, CSA
82. Eeg-Olofsson O, Petersen I. Childhood diabetic neuropathy. A clinical and neurophysiological study. *Acta Paediatr* 2001 ; 55 : 163—176. Synergy

83. Gilhaus KH, Daweke H, Lulsdorf HG, Sachsse R, Sachsse B. [EEG changes in diabetic children] [German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1973 ; 98 : 1449—1454. Medline, ISI
84. Ryan CM, Williams TM, Finegold DN, Orchard TJ. Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration : effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 329—334. CrossRef, Medline, ISI
85. Schlack H, Palm D, Jochmus I. [Influence of recurrent hypoglycemia on the EEG of the diabetic child] [German]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1969 : 117 : 251—253. Medline
86. Perantie DC, Wu J, Koller JM et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2331—2337. CrossRef, Medline, ISI
87. Hagen JW, Barclay CR, Anderson BJ et al. Intellectual functioning and strategy use in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Child Dev* 1990 ; 61 : 1714—1727. CrossRef, Medline, ISI, CSA
88. Wysocki T, Harris MA, Mauras N et al. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school-aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 1100—1105. CrossRef, Medline, ISI, CSA
89. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial [see comment]. *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 379—388. CrossRef, Medline, ISI, CSA
90. Austin EJ, Deary IJ. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function : a psychometrically validated reanalysis of the Diabetes Control and Complications Trial data. *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 1273—1277. CrossRef, Medline, ISI, CSA
91. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes, Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G et al. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1842—1852. CrossRef, Medline
92. Tupola S, Rajantie J, Akerblom HK. Experience of severe hypoglycaemia may influence both patient's and physician's subsequent treatment policy of insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* 1998 ; 157 : 625—627. CrossRef, Medline, ISI, CSA
93. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia : quantification, validation, and utilization [see comment]. *Diabetes Care* 1987 ; 10 : 617—621. CrossRef, Medline, ISI
94. Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965-1999 [see comment]. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 823—827. CrossRef, Medline, ISI, CSA
95. DiLiberti JH, Lorenz RA. Long-term trends in childhood diabetes mortality : 1968-1998. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1348—1352. CrossRef, Medline, ISI, CSA
96. Racial disparities in diabetes mortality among persons aged 1-19 years—United States, 1979-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007 ; 56 : 1184—1187. Medline
97. Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in type 1 diabetes mellitus? The 'dead in bed' syndrome revisited [see comment]. *Diabet Med* 1999 ; 16 : 626—631 (Review) (44 refs). Synergy, Medline, ISI
98. Sovik O, Thordarson H. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients [erratum appears in *Diabetes Care* 1999 Aug ; 22 (8) : 1389]. *Diabetes Care* 1999 ; 22 (Suppl. 2) : B40—B42. Medline, ISI
99. Chase HP, Kim LM, Owen SL et al. Continuous subcutaneous glucose monitoring in children with type 1 diabetes [see comment]. *Pediatrics* 2001 ; 107 : 222—226. CrossRef, Medline, ISI
100. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII : results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997 ; 46 : 440—443. CrossRef, Medline, ISI, CSA
101. Buckingham B, Beck RW, Tamborlane WV et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 388—393. CrossRef, Medline
102. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ. Lispro in Adolescents Study Group : comparison of insulin lispro with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clin Ther* 2002 ; 24 : 629—638. CrossRef, Medline, ISI
103. Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose : lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes [see comment]. *Diabetes Care* 2001 ; 24 : 1858—1862. CrossRef, Medline, ISI, CSA
104. Raskin P, Guthrie RA, Leiter L, Riis A, Jovanovic L. Use of insulin aspart, a fast-acting insulin analog, as the mealtime insulin in the management of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000 ; 23 : 583—588. CrossRef, Medline, ISI, CSA
105. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes : a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005 ; 28 : 186—212 (Review) (237 refs). CrossRef, Medline, ISI
106. Eyal D, Bequette BW, Buckingham BA, Doyle FJ III. Detection of a meal using continuous glucose monitoring (CGM) : implications for an artificial {beta}-cell. *Diabetes Care* 2007.

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008 日本語訳の掲載について

日本小児内分泌学会糖尿病委員会では小児・思春期糖尿病についての唯一の国際学会である国際小児思春期糖尿病学会 (The International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) が発刊する臨床診療コンセンサスガイドラインの日本語訳を日本小児科学会雑誌に掲載をお願いいたしました。本ガイドライン 2006~2008 の発刊の経緯は緒言に詳しいので省略する。以下に日本語版掲載予定につき紹介する。

本ガイドライン 2006~2008 は ISPAD の機関紙 Pediatric Diabetes に現在学会員の最新の同意が形成された章が順次掲載されている。当初の予定では全 18 章となっており、最終的には 2008 年中に完成するが、1—2 章の追加の章も検討されている。2007 年 12 月の時点で既に 13 章が発刊されているので、日本小児科学会雑誌には 2007 年 1 月号から各号に 2—3 章づつの日本語訳を掲載予定である。発表する章は必ずしも順番でないので、本ガイドライン完成時点で全体の構成を再度案内させて頂くこととする。

日本での小児・思春期糖尿病は欧米とは異なる側面を抱えているので、今後独自のコンセンサスガイドラインの検討が急務である。そのためにも、本ガイドラインに対する多数の意見を日本小児内分泌学会 (糖尿病委員会委員長 雨宮 伸) までお願いしたい。

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：
宮本茂樹：聖徳大学短期大学部保育科
浦上達彦：駿河台日本大学病院小児科
雨宮 伸：埼玉医科大学小児科

国際小児思春期糖尿病学会 臨床診療コンセンサスガイドライン 2006~2008

第 6 章 外来糖尿病管理について：その構成、過程、効果について

Pediatric Diabetes 2008 : 9 : 609—620.

著者：Catherine Pihoker, Department of Pediatrics, Children's Hospital, Regional Medical Center, University of Washington, Seattle, WA, USA

Gun Forsander, Division of Diabetes, The Queen Silvia Children's Hospital, Gothenborg, Sweden

Joseph Wolfsdorf, Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Harvard University, Boston, MA, USA,

Georgeanna J Klingensmith, Division of Endocrinology, Children's Hospital Boston, Harvard University, Boston, MA, USA, Department of Pediatrics, The Children's Hospital, Aurora, CO, USA ; and Barbara Davis Center, University of Colorado Denver, Aurora, CO, USA

連絡先：Georgeanna J Klingensmith, e-mail : georgeanna.klingensmith@ucdenver.edu

翻訳担当：五十嵐小児科：五十嵐裕 五十嵐康宏

日本小児内分泌学会糖尿病委員会監訳担当者：

宮本茂樹 聖徳大学短期大学部保育科

浦上達彦 駿河台日本大学病院小児科

雨宮 伸 埼玉医科大学小児科

本章では外来糖尿病ケアの構成について推奨し、その治療効果を高める構成と過程の決定の目標を示すとともに治療効果の定期的な決定に最適な治療環境と治療過程の重要性を強調する。糖尿病治療において費用は重要な問題である。小児糖尿病治療における費用対効果については十分なデータがなくさらなる研究が望まれている分野ではあるが、本ガイドラインにおいても取り上げられている。糖尿病治療におけるその他の重要な項目、特に学校とキャンプについては本ガイドラインの中で取り上げている。糖尿病治療における医学的な事項における個別の推奨はガイドラインの他の

章に譲るが、特にインスリン治療¹⁾、血糖コントロールの測定と評価²⁾、栄養学的管理³⁾、糖尿病教育⁴⁾、大血管合併症と最小血管合併症についてはこの外来糖尿病管理ガイドラインでも取り上げる。

糖尿病は本来、外来において管理されるものである。若年患者に対し定期的かつ継続的な糖尿病の評価を行うことは、良好な血糖コントロールを保ち、そして急性及び慢性合併症のリスクファクターを見つける上で必要不可欠である。診療の要素は、環境整備、経過、そして結果である⁶⁾。これらの要素を調査、あるいは再調査することで、有用な道具や情報資料を用いて小児糖尿病患者の医療の質は継続的に改善されていく。慢性疾患は長期に渡って管理されるため、診療におけるあらゆる側面へのアプローチは時と共に変化してゆく事が予想される。他の団体によるガイドラインも参照する事で概況をつかむのに役立つ^{7)~11)}。

推奨

- (i) 診断された日から、小児もしくは思春期糖尿病患者とその家族は、専門的知識を持つ、糖尿病と小児科学(小児思春期の成長発達分野を含む)の専門チームによるケアを受けるべきである (E)。
- (ii) 糖尿病診療チームは、患者とその家族も診療チームの一員であることを認識することが重要である。その重要性は、患者が糖尿病と診断されたその日から、家族や患者自身に伝えるべきである (E)。

医療体制

・小児思春期患者のための専門家による集学的糖尿病診療チームは、以下により構成される。

◇糖尿病もしくは内分泌を専門とする小児科医（もしくは小児思春期糖尿病診療に対して特別な関心を持つ内科医）

◇糖尿病専門看護師あるいは糖尿病療養指導士

◇栄養士または、管理栄養士

◇小児糖尿病及び慢性疾患に関して訓練を受けた小児専門ソーシャルワーカーおよび/または小児科学についてトレーニングされた小児糖尿病及び慢性疾患に関して知識のある臨床心理士¹²⁾。

小児糖尿病患者が少なかったり人口密度の低い地域では、なかなか集学的チームの診療を受けることは出来ない。このような環境においては、地元の小児科医あるいは内科医が治療を行うこととなる。これらの医師らは、その地域の優れた糖尿病診療センターの施設を訪れたり糖尿病治療チームからのアドバイスを仰ぐ用意が出来ていなくてはならない^{13)~15)} (C, E)。

・糖尿病診療チームの全体的な目的は、以下を提供することである。

◇エキスパートとしての実践的なガイダンス及びスキルトレーニング

◇一貫性があり、繰り返される教育的アドバイス

◇最新のインスリンの取り扱いや日々の血糖測定、その他疾患、合併症のリスクファクター、及び合併症そのものの観察

◇患者の家族の精神的なニーズを理解し、それをサポートすること、患者自身と家族が糖尿病を受け入れ、その治療をするためのアドバイス

◇患者や地域の医療従事者に対する糖尿病研究についての最新情報の提供

◇新しい技術の開発と評価と現存するまたは再診の技術の実地診療における最適利用のアドバイス

糖尿病は、家庭や地域環境の中で自己管理する能力が必要とされる疾患である (E)。

・糖尿病診療チームは、強い絆、明確なコミュニケーション、共有の実用的トレーニングを以下と共有しなければならない。

◇同居家族と患者

◇大学や学校においては若年者

◇初期診療の提供者

◇小児糖尿病患者が少なく、専門医の少ない地域では他の小児科及び医療関係者

・糖尿病診療チームの組織の規模や立場は、地域及び人口によって変わる。

◇患者とその家族が遠方のため地域あるいは行政区の中心医療機関を受診することが困難な時には適切な診療報酬が支払われるなら出張クリニックの設置を考慮する¹⁴⁾¹⁵⁾ (C)。

◇地域によっては、ビデオコンピュータ技術と地元医療スタッフを活用した双方向のテレコミュニケーションにより遠隔医療を促進することは効率的かつ効果的な糖尿病診療を可能にする¹³⁾ (A) (C)。

全ての地域において、患者やその家族との直接のテレコミュニケーションには利点がある。血糖測定器や持続的血糖センサー、インスリンポンプやインスリンペン型注入器のコンピュータインターフェースの進歩により、受診と受診の間に患者は直接糖尿病チームと連絡ができ、またそれによって糖尿病管理も改善されることとなる^{16)~18)}。

・糖尿病診療チームが、新しい技術を適切な方法で利用しこのような非対面サービスを可能にするには相応の診療報酬が必要となる⁸⁾ (B) (E)。

推奨

糖尿病診療チーム特有の目的とは、以下を提供することである。

- ◇病院における専門特化した治療
- ◇糖尿病及び関連する小児疾患に対する、包括的な外来診療
- ◇糖尿病治療の進歩に合わせた、新たな治療法や技術の導入
- ◇運動療法や旅行など、糖尿病に関連する問題に対するアドバイス
- ◇合併症及びそのリスクのスクリーニング、その他の疾患のスクリーニング
- ◇緊急電話対応など、患者及び家族への24時間対応サポート
- ◇内科医やその他医療従事者へのアドバイス及び支援

治療プロセス

糖尿病の小児及び思春期患者の管理を成功させるための標準的実地診療

発症時

DKAや他の小児糖尿病の臨床所見の管理について一般的に受け入れられているマニュアルに基づいた、迅速な診断と治療開始が24時間体制で受診可能であること、すなわち¹⁹⁾²⁰⁾

・診断時に糖尿病の病態生理及び治療法についての基本的な知識と共に家族が自信を持って自宅で糖尿病治療を行うための教育内容を含む診療ガイダンスを配布する。

- ・患児及び家族への心理社会的サポート
- ・家族が最も理解できる言語及び形式で書かれた資料

・診断時の在宅及び外来での患児の管理は、いくつかのセンターで可能だが、充実した外来糖尿病管理及び教育の為には糖尿病診療チームのメンバーが外来インスリン導入を熟知しており、糖尿病のチーム医療に対して適切な収入がある場合に限って勧められる。代謝異常が起こった場合には入院できるバックアップシステムを維持しなければならない。

信頼性があり明確でポジティブなメッセージやサポート、アドバイスにより「よいスタート」をきって貰う事が非常に重要である (E)。

最初の6か月

・糖尿病診療チームと頻繁に連絡を取ることが、糖尿病の発症初期に必要な治療の変化において重要である。

- ・連絡は頻繁な外来受診、往診、電話もしくは他の

方法で、通常これらを組み合わせて行う。

継続的な糖尿病治療相談

(i) 通常、小児及び思春期の糖尿病治療は、年間少なくとも3、4回来受診が必要である。さらに治療に特別な問題がある場合や患児の年齢が非常に若い場合はもっと頻繁に、外来受診させる。

◇糖尿病診療チームの診療を受けるときは、以下を評価するべきである：

- 一般的健康状態及び健康な生活
- 身長、体重及びBMI (成長曲線に記録する)
- 年齢に適したレベルを参照した血圧
- 甲状腺、心臓、腹部 (肝腫大を診るため)、皮膚 (特に注射やSMBGを行う箇所) などの検査
- インスリンの種類、単位数、及び注入器
- 血糖値、食事、運動に合わせたインスリン調節
- HbA1c及び自宅での血糖測定記録の分析を含めた血糖コントロール

○低血糖の既往歴、及び低血糖症状をどれくらい認識できたか

○その他疾患(感染症、身体障害、夜尿症/夜間頻尿、糖尿病に関連した緊急事態、その他小児科的若しくは成長の問題)

○成長発達、教育(特に不登校)、レジャー、スポーツ、及び精神社会的発育における変化

○その他疾患の症状 (例、甲状腺機能低下症やセリアック病)

○拒食症など、最近の健康障害

○現在受けている治療

○シックデイの対応法や低血糖についてそれらを回避、識別、治療を含む患者の年齢に応じた糖尿病についての患者とその家族の知識

毎受診時の目標は、以下を含む

◇患者の糖尿病目標に合わせ最適に考え出された、本人と家族のニーズを満たす糖尿病治療プラン

◇過去に成功してきたことだけでなく、その回の外来の結論として得られた、治療における変化の要点をまとめたプランのコピー

(ii) 治療の年間レビューを作ることは良い実地臨床である。内容は以下を含む。

- ◇以下の事に重点をおいた身体発育と健康な生活
 - 成長
 - 思春期発育
 - 関連疾患(甲状腺腫/甲状腺疾患；セリアック病；他の自己免疫性疾患；皮膚や足の病変)

◇新たに追加された関連する家族歴 (新たな糖尿病や他の内分泌疾患の診断、心疾患イベント発生/診断)

◇糖尿病治療の目的の再認識

◇家族と本人の糖尿病や年齢特有の小児/思春期へ

の移行に対する適応の評価

◇針の恐怖など、糖尿病治療に対する障壁の評価

◇上記を考慮し、もしも糖尿病治療プランが適切かつ最大限に行われた場合どうなるかの評価

◇栄養士による栄養計画と食事療法の見直し

◇身体活動や行動療法への適応の見直し

◇糖尿病看護教育者による家族の知識教育及び本人の年齢に合わせた糖尿病知識の評価

◇10歳以上のうつ病や拒食症の評価

◇運転、就職、喫煙、性交、妊娠、薬物、アルコールなど、その時の年齢に応じた情報提供の支援

◇最近の薬剤やサプリメントの見直し（補完的あるいは代替的な治療を含む）

◇合併症のリスクやそのリスクを最小限に抑え、年齢特有の情報を提供するための治療計画の評価

◇血圧や微量アルブミンの測定、眼科的評価など、11歳以上かつ罹病期間2年以上に対する合併症スクリーニング。脂質のスクリーニングは思春期(12歳)からで、リスク幅の許容範囲にあれば5年ごとに、基準値範囲でなければ毎年行う

◇合併症リスクが発見されたら、更なる評価及び治療が示される⁵⁾

◇習慣的な歯科治療の必要性の教育（治療されていない虫歯、歯周炎や歯肉炎）

(iii) 患者の自宅における糖尿病に関する記録の評価—糖尿病診療外来受診時及びその間の在宅時

患者とその家族が自宅で血糖測定ができることは賞賛されるべきものであり、その記録を目標血糖が達成できないという非難の根拠にしてはならない。記録は糖尿病治療の改善手法を教えるツールとして用いるのが最も望ましい。

家庭での血糖測定記録やインスリン投与量について本人及び家族と糖尿病チームの間でコミュニケーションを取る為の多くの治療モデルがある。

有用な管理ツールの例を以下に示す。

・個人の手書き記録やモニタリング日記

・電子的な個人データ記録

・メモリの付いている血糖測定器(±コンピュータ/電話へのリンク)

・ペン型インスリン注入器や、インスリン投与量やポンプ機能、血糖値のメモリが付いているポンプ(±コンピュータへのリンク)

・メモリの付いた持続血糖センサー(±コンピュータへのリンク)

血糖測定器やインスリンペン型注入器、ポンプ、持続血糖センサーは、患者の自宅での治療状況を受診時に実際のデータを見ることが出来、これらのデータをダウンロードできることから、非常に有益な在宅治療

を提供することができる。これらのデータは糖尿病チームが糖尿病治療計画のどの部分を改善すればよいか特定する助けとなり、さらに重要なことには、患者が家族や周りの大人からどのような助けを必要としているのかを特定できる点である。これらのデータは日常の行動や、血糖値に基づく糖尿病ケア行動の効果を実演する有益な教育ツールになりうるし、行動変化のきっかけにもなりうる。血糖測定のメモリやモニタのデータのクリニックでのダウンロードは、自宅で患者や家族が測定結果を日常的に評価することの代わりにはなりえないということが強調されるべきである。

これらの機器が増え、家族のコンピュータやメーカーのウェブサイトからダウンロードできるようになり、家族が参照し、家族がアドバイスを必要とするときに糖尿病チームに電子的に送信される。おかげで家族と糖尿病治療チームが頻繁に電子的あるいは電話コンサルテーションで連絡を取れるようになる。これが糖尿病治療を改善する、糖尿病チームはこの新しい技術に対して人員を配置する必要があるかどうかを決定しなければならない。さらにこれらのサービスを利用可能なものにしておくためには、これらのサービスを供給する適切な人員の配置や適切な診療報酬を行うシステムが必要である(E)。

内科への移行

成人治療への移行は避けて通ることは出来ない。この移行は治療環境が変わるときに、患者それぞれ異なる年齢で行われ、スムーズに行える年齢はいつか明確な基準は無い。残念なことに、この移行は多くの若者にとって難しく、30~40%の患者においてトランジションがうまくいっていない。継続的な治療を受けている患者でさえ、移行後2年間の代謝コントロールの結果は様々であった²¹⁾。移行の数回前の外来で、他の治療チームや内科医師への移行に関する明確なディスカッションを行うことは、患者にとって移行の準備をする助けとなる。さらに内科では診療内容がどのように異なるかカウンセリングを行うことは、10代の患者にとって大変な助けになると言われている²²⁾(B, E)。

◇成人糖尿病治療への計画された移行は、患者にとって非常に重要な時期の治療効果を改善し、治療の継続を確実なものにした²³⁾²⁴⁾(B)。

◇成人向けクリニックに移る年齢は、患者個々、地域の環境、及び習慣に伴い、様々である^{25)~27)}(E)。

◇小児及び成人の糖尿病の専門家がいる思春期も若年成人も診られる診療所では、もっとも望ましい成人治療への移行が提供される²⁸⁾²⁹⁾(E)。

少数民族や最近移民してきた小児の治療

グローバリゼーション及び人口の移動は世界中で、先進国、あるいは時々途上国においても健康管理シス

テムの大きな課題となる。少数民族や移民してきた小児に影響を及ぼす治療に対する問題は、糖尿病治療チームの士気を下げ、本人の糖尿病治療にとってネガティブな印象を与えてしまうかもしれない。この問題を解決するには、よく知られていない文化的障壁を乗り越え最適な治療を行うために協力し、コミュニケーションを図り、家族とチームが信頼しあうことが重要である。さらに、移民や少数民族の家族間や多数の原住民とで治療に関する認識が異なっている。この違いに気づくには、文化的感受性、親切な問診、家族の社会的環境に関する知識が必要である。

糖尿病治療においてこのような違いに対処するとき、医学的治療を最適に利用するためには通常の医学的なニーズだけでなく移民や少数民族であるが故の様々なサポートの必要性について知っておくべきである。

- ・必要なきときは、プロの通訳者の力を借りる。
- ・文化的な差異を考慮したコミュニケーション、カウンセリング、エンパワーメントを行ったり思いこみや糖尿病に関する否定的で非健康的な信条を替えさせるための資料集の作成。
- ・糖尿病治療の自己評価を助ける事は適切でわかりやすい糖尿病治療の一部である。
- ・家族の文化的、宗教的信念について知っておくことは治療に当たって重要な妨げになりかねない。例えば結婚の可能性がなくなるとか、慢性疾患であるという汚名のせいで緊急であったり必要であったりする糖尿病治療から家族を遅らせたり遠ざけたりすることがある³⁰⁾。

治療の結果と質の向上、生物学的結果だけでなく環境整備とプロセスの評価も含めて

記録、質の改善、データ管理と情報サービス

糖尿病センターは提供された治療の質と結果を評価する方法を必要とすることが多い。継続して治療の結果を改善することは、患者の健康のために非常に重要である。

評価されるアウトカムは

- ・治療プロセス
- ・生物学的な効果

に分かれる。

治療プロセスの改善は生物学的効果改善に先行する。生物学的効果における治療の構造変化のインパクトは、小児糖尿病では殆んど調査されていない。

関連性のある結果の追跡は、改善のプロセスにおいて重要である。質の向上プログラムの情報は、眼科及び微量アルブミンのスクリーニング等のようなガイドラインを改善させるのみならずHbA1c測定やインスリン注射の頻度のような推奨される治療プロセスを増

やす³¹⁾。アルブミンのスクリーニングのガイドラインに従えば、アルブミン排泄の増加を早期に発見できる；アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬若しくはアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療によりこの病態を改善でき糖尿病性腎症のリスクを減らす事が出来る³²⁾³³⁾ (A)。同様に、網膜症の背景に早くから気づいていれば、治療を強化し血糖値を改善し、増殖網膜症に進展する確率を下げる事が出来る³⁴⁾³⁵⁾ (A)。定期的な目のスクリーニングにより失明を防ぐための眼科的治療が必要か認識させてくれる。HbA1cにおける質の向上プログラムが効果的かどうかはまだはっきりしていない³⁶⁾ (B)。

一般的に言われている慢性合併症のリスクを適切に下げる血糖のコントロール基準はHbA1c 7~8%であるが、残念なことに、殆どのセンターにおいて大方の子供たち、特に思春期患者に対しHbA1c 7.5未満を達成できていない事がHvidore スタディで示された³⁷⁾。

改善の評価に必要なアウトカムデータを集めるためには、紙、若しくはもっと便利なコンピュータによる記録が、質の「基準となる」情報として定期的に用いられねばならない。改善したか悪化したかを経時的に観察し、必要な時に介入し、3~12か月間隔の分析が必要になる。

アウトカムデータは以下によってまとめられる：

- ・以下を含む一覧表若しくはデータベース
- ・偶然のケース
- ・一般的なケース
- ・受診率
- ・救急外来受診や緊急入院

及び

- ・外来データシート（ハードコピー及びコンピュータのデータベース）

・小児及び思春期（St Vincent 宣言の履行）の基礎情報シートは、最も重要な標準アウトカムデータを集めた書式の例である（図1、基礎情報表）。

もしくは

- ・そこから標準のアウトカムが抽出される、必須標準アウトカムデータを含むコンピュータ化された診療録。

・表1に小児糖尿病治療において重要な治療プロセスとアウトカム尺度の指標を示す³⁸⁾。

能率的に改善評価アウトカムデータを分析するには、適正なデータ管理と統計学的分析能力が求められる。

過程のアウトカム：治療のためのシステムの適正さの決定、スケジュールに基づいた教育、そして推奨されるアウトカム指標に対する糖尿病治療チームのパフォーマンス

図1 基本情報表

治療の指標は以下を含む：

- ・糖尿病治療チームの提供者
 - ・糖尿病チームと患者治療及び患者教育のための資料や場所をもつ設備
 - ・最新のガイドラインに基づいた糖尿病の初期教育と継続的教育の実施と文書化
 - ・合併症リスク、合併症の存在、併存疾患などのスクリーニングを含む「標準的な」治療の実施と文書化
- 治療の指標は患者のパフォーマンスアウトカムも含む：

- ・平均外来受診頻度
- ・平均自己血糖測定頻度

生物学的アウトカムは、検査室の数値もしくは以下を含む身体所見の結果である：

- ・成長パラメータ
- 身長及び身長パーセントイル
- 体重及び体重パーセントイル
- BMI 及び BMI パーセントイル
- BMI85 パーセントイル以上の1型糖尿病の割合
- BMI95 パーセントイル以上の1型糖尿病の割合
- ・慢性合併症のリスクファクター
- 平均HbA1c 及び年齢での平均値
- 微量アルブミン尿の割合
- 脂質異常の割合
- 眼科的所見の異常の割合

・急性合併症の割合

○重大な低血糖の発現頻度

○DKA の発現頻度

○救急部門を訪れ入院した割合

・他の自己免疫疾患のエビデンス（甲状腺、副腎、セリアック）

・患者と家族の QOL 評価

・患者と家族の治療に対する満足度評価

それぞれのセンター成績の比較結果は、質の改善の中で重要である

個々のセンターはアウトカムを以下と比較することが可能である：

- ・公表されているガイドライン
- ・他の小児糖尿病センター

○Hvidovre スタディグループ、German Diabetes Quality Control Initiative や糖尿病スタディグループ US RESEARCH など、長期にわたるデータの共有及び収集、発表を行う糖尿病センターの協議若しくはスタディグループは、多くの小児糖尿病センターから集まった非常に有益なアウトカムデータを有している。

○個々のセンターから結果も公表されているが、一貫性のある長期データはスタディグループのほうが手に入れやすい。

複数のセンターの調査で、アウトカムに影響するような治療プロセスが分析されているが、最も望ましい治療を決定するには更なる調査が必要である。しかし、これらのデータは小児糖尿病診療チームにいくつかの治療プロセスがアウトカムを改善し、世界中で小児治療の質を改善させていると言える。

推奨

構成：総合医療チームは全ての小児と両親にとって身近なものでなくてはならない (E)。

過程：チームは全ての糖尿病小児に対し、最新の技術と情報資源に患者や家族のニーズを合致させて、診療情報のような電子的あるいは紙のツールを用いて一貫した最新の治療を提供せねばならない (E)。

アウトカム：糖尿病チーム医療は以下を特定せねばならない：代謝アウトカムのような地域で望まれる改善、治療の満足度、QOL など、特定の医療の格差を修正する (E)。

究極の目標は、標準的な成長及び発育、高い QOL、可能な限り急性及び慢性合併症のリスクを減らす治療を提供することである。患者とその家族が自己管理の達人となり、小児から思春期時代をすごし、ゆくゆくは自立した健康な成人になる手助けをするのがもっとも望ましい (E)。

表1 糖尿病治療，中でも小児と関連の深い過程とアウトカムを反映する質の尺度の例

治療	質の尺度
正常な成長 正常な身体発育	患者の身長割合 3パーセント未満 非糖尿病患者と比較した糖尿病小児の平均 BMI 患者の割合 97パーセント以上
正常な思春期発育 急性合併症の低い確率	糖尿病女児の平均初経年齢 (明確に！) 全ての患者の重大な低血糖の頻度 (明確に！) 5歳未満の患者の重大な低血糖の頻度 糖尿病発症後にDKAで入院する頻度
細小血管合併症の予防	昨年度に目の検査を行った患者の割合 昨年度に尿アルブミン排泄率の測定を行った患者の割合 全患者の平均 HbA1c 思春期患者の平均 HbA1c 発症後5年以内で、糖尿網膜症のある患者の割合 発症後5年以内で、糖尿病腎症のある患者の割合 持続的な微量アルブミン尿があり、ACE阻害薬(若しくは何らかの微量アルブミン尿への介入)を服用していない患者の割合
心血管合併症の予防	昨年度に脂質を測定した患者の割合 昨年度に血圧を測定した患者の割合 高血圧患者の割合 高脂血症患者の割合 降圧療法を行っていない高血圧患者の割合 脂質治療を行っていない高脂血症患者の割合 全患者の平均 HbA1c 思春期患者の平均 HbA1c 発症後5年以内の糖尿病患者の割合 平均在院日数
最適な社会適応	糖尿病が原因で学校を休んだ平均日数 インスリン投与量を自身で自由に変えられる人(寛解はしない) 全糖尿病患者の QOL 患者の両親の QOL 予約を忘れてしまった患者の割合
年間4回の訪問	3%未満の患者が外来診療 外来受診回数および平均外来受診回数

様々な環境での小児の治療

学校における糖尿病児

小児は生活時間の40~50%を学校で過ごす。ここに、糖尿病管理計画の重要な部分が含まれる。学校は、糖尿病チームがその小児にとって最適とする治療方針を妨げたり変更してはならない。小児は、学校生活及び野外活動において、学校が行う学外行事において、また学校にいる間に起きた自然災害時は、学校職員による糖尿病治療のサポートを受ける権利を有する(E)。

・学校職員は、糖尿病チームの考えた全ての治療を提供及び監督できるよう、訓練されていなければならない(E)。

・学校職員は学校にいる間の糖尿病治療に協力的であるとともに糖尿病管理を励まさない(E)。

要求される治療には、以下が含まれる：

・注射もしくはインスリンポンプによるインスリン投与

・幼い小児や新たに診断された比較的高学年の小児及び思春期患者が、自身でできるようになるまで血糖値を測定すること

・軽微、中等度、あるいは重症の低血糖を認識し、治療すること

大抵の場合、ほとんどのティーエイジャーは学校での糖尿病管理を自分で行えるが、個々の患者は低血糖の管理に手助けを必要とする可能性がある。だから、全ての学校職員は低血糖症状の認識、治療の導入、重症低血糖時にいつ手助けや治療が必要になるか、訓練を受けていなくてはならない(E)。最近のレポートでは、75%の小児が学校職員の助けが必要な低血糖を経験しており、平均すると年間で5回の低血糖が発現している³⁹⁾。

ほとんどの国における糖尿病学会および機関では、学校職員と患者の家族が協力するに当たり、学校での治療と推奨されること、プログラムについてのガイドラインが公表されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。アメリカ糖尿病学会(ADA)は、Safe at School プログラムの一環として、ウェブサイト(www.diabetes.org/schooltraining)の中にダウンロード可能な学校職員向けの教育スライドセットを有している。2009年までに、同様の情報が入ったDVDが入手できるようになる見込みである。国際糖尿病協会もまた学校職員にむけた教育用資料を作成しており、教師向けの資料は(www.diabeteskid-sandteens.com.au)の‘teachers and schools’にある。報告によれば、学校職員は糖尿病小児の複雑な治療に満足に対応できるようになるとしている⁴²⁾。

よく組織されたキャンプにおける糖尿病小児

多くの地域及び国の糖尿病機構は、糖尿病児のために泊りがけや日帰りサマーキャンプを開催しており、世界中で年間に15,000~20,000の小児がキャンプに参加していると推定される⁴³⁾。糖尿病キャンプは通常、専門家と小児糖尿病の管理について訓練を受けたボランティアによって運営される。糖尿病キャンプは、小児や思春期の子供たちに安全な環境でキャンプを楽しむ、全て若しくは殆どの参加者が糖尿病で、糖尿病治療を彼らと共有するという状況を経験する機会を提供する。多くの小児にとって、これは他の糖尿病小児と出会い、健全な糖尿病の管理の方法を学ぶ機会となる^{44)~48)}。糖尿病小児のために特別に組織されたキャンプの経験の後、多くの小児はキャンプにおける自身の糖尿病の治療方法を学び、自分で選ぶどのキャンプにも、また家族とのキャンプにも安全に参加できるようになる。小児糖尿病治療に特別に認定されたキャンプは、インターネットで情報公開されている。

多くの国の学会や患者会では、キャンプにおける小児糖尿病の治療における声明やガイドラインを有している。良い参考資料があり、キャンプの医学的指導者はその国の基準を遵守し、これを参照するべきである⁴³⁾。

糖尿病小児のためのキャンプでは、

- ・小児糖尿病の管理について訓練された適正なスタッフが必要である (E)。
- ・参加した小児にとって必要なインスリンがわかる。
- ・キャンプでよくある活動量の増加に対するインスリンの投与量調整に関する知識。
- ・キャンプでインスリンポンプを使用している者がいればその投与量調整とメンテナンス法の理解。
- ・血糖値、尿中あるいは血中ケトン体の測定が出来ること、緊急事態に対処する適切なバックアップ設備

を有していること (E)。

・全てのスタッフは低血糖の認識とその初期治療の訓練を受けねばならない。

・医療スタッフは、初期ケトosisの識別と治療、いつ医療施設に紹介するべきか、訓練を受けねばならない (E)。

・少なくともスタッフの一人は、栄養療法、食事の炭水化物(カーボ)含有量、様々な食事におけるインスリン調整理論の知識がなくてはならない (E)。

・血糖値やインスリン投与量の記録は、キャンプ参加者全員のために保管しなくてはならない。これらは通常、キャンプ終了時にその記録のコピーが両親や保護者に提供されるのが普通である。

殆どのキャンプにおいて、参加者が「やりながら学ぶ」、糖尿病治療および成果について、1対1若しくはグループでディスカッションするための「教えるべき瞬間」、を活用して計画的できちんとした話し合い、もしくはざっくりばらんに様々な教育を得ることが出来る。

キャンプのスタッフは、キャンプの主要な目的は安全な環境で各の小児が楽しいレクリエーション経験を提供することである、と理解していなければならない。

糖尿病チームにおけるその他の院外活動

糖尿病診療チームは、以下を組織するとき力を貸すことが望ましい。

- ・地域の(あるいは国の)サポートグループ
- ・上級教育セッション(例:インスリンポンプの上級クラス)
- ・資料(案内書及び書籍、設備、情報ウェブサイト)
- ・栄養に関するゲーム、実験、改良
- ・ディスカッショングループ、活動日、訪問、レクチャー、休日、キャンプなど

治療費と費用対効果の分析

治療費の分析は、治療についての適切な勧告の決定を助けるうえでも、また健康に関する政策を決定する上でも重要である。

・この目標を達成するために以下を含む多数の小児のデータが必要である。

- 上記の生物学的効果のデータ
- さまざまなインスリン処方およびその成果の相対的なコスト
- 血糖測定の頻度や正確さ、それが成果にもたらすインパクトを含む、さまざまな血糖測定技術の相対的なコスト
- 糖尿病治療に特化した治療を提供する事における相対的なコスト

参考 アメリカ糖尿病協会 (ADA) による臨床での推奨のための証拠格付けシステム

証拠のレベル	説明
A	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するランダム化比較試験からの明らかなエビデンスまたは支持のエビデンス
B	よく管理された、普遍的、十分な検出力を有するコホート研究またはケースコントロール研究からの支持のエビデンス
C	比較群が不十分または比較群のない研究からの支持のエビデンス
E	専門家のコンセンサスまたは臨床経験

Diabetes Care 2003 ; 26 (suppl 1) : S1

○糖尿病患者の健康管理のための全般的な主要な要因に期待される効果

◇救急外来受診と、そして緊急入院をもたらす急性合併症と

◇長期的な細小血管及び大血管における合併症と、結果として患者本人と家族の生産性の喪失

インスリン処方と血糖測定のコスト

インスリンアナログが登場し、インスリンポンプの使用の増加や頻回の血糖測定が勧められてきたこの10年で、糖尿病の治療費は飛躍的に上昇した。また、いずれ必ず実現するが、もしも持続血糖センサー技術の使用が増えていたら、それも日常診療のコストに加わる。糖尿病治療の個人負担は世界中で大きく異なっており、ある国ではひどく高額であり、ある国では政府が全て負担してくれる。治療費をどうやって調達するかに関らず、費用対効果の情報は健康管理の決定において必要である。

国家や保健医療制度では、糖尿病の医療費増加に対し、様々な対応を行っている。ある国や保険制度では、医療費がこれ以上増加しないように、新しいインスリンアナログや新しい技術の使用の制限を考慮したり、実際に制限したりしている。

・昨今、インスリンアナログ(超速効型及び持効型)は、遺伝子組み換え速効型及びNPHヒトインスリンの1.3~4倍高価である。しかし、超速効型及び持効型アナログ製剤は軽度もしくは中等度の低血糖頻度を低下させることが示されている。もしも長期的な利点が生涯費用の低下につながるのであれば、短期的なコストの評価を決定するに際し、生活の質や長期合併症、寿命などが考慮されるべきである。

・入手可能な限られた情報ではあるが、裕福な社会における青年の生涯にわたる推定費用対効果を試算したデータがあり、間欠的な毛細管血糖測定によるインスリンアナログ治療を行った場合の評価の一助となる⁴⁹⁾⁵⁰⁾。

○このレポートでは、ベーサルボラス療法、更に最近の話ではインスリンポンプ療法が生涯にわたる費用面での長期的成果をあげている(NPHを基礎インス

リンとする強化療法とCSIIの生涯にわたる注射療法の比較検討)、と提言されている⁵¹⁾⁵²⁾(B)。

○持続的血糖モニタリングが若年糖尿病患者の健康面での改善効果における研究が進行中であり、クローズドループシステムにおける研究につながる⁵³⁾(C)。

糖尿病診療におけるコストと利用の総合的分析

2型糖尿病に関して、成人では糖尿病が多大な経済的負担を患者に負わせているという文言は良く見受けられるが⁵⁴⁾、小児思春期糖尿病のコストについては、ほとんどと言っていいほど情報が無い。しかし、母集団における疾患の経済的負担、及び糖尿病を予防する、あるいはコントロールするプログラムの経済的効果を評価するにあたりこの情報は非常に重要である。最近スウェーデンで行われた、母集団を対象とした研究では、0~14歳の小児糖尿病患者の直接的医療費は、非糖尿病患者と比較し7.7倍高かったという結果が出ている。このコストには、かかりつけ医療、外来及び入院医療、処方された薬剤、の費用が含まれている。小児糖尿病患者一人当たり3,930ユーロが追加コストとなる⁵⁵⁾。1型および2型糖尿病の療法治療に必要な費用と費用対効果の高いアプローチについての新たなデータが必要である。さらに異なった治療モデルの効果と長期成績についてのデータも不足している。これらのデータは健康管理政策の決定において本質的なものである。

文 献

1. BANGSTAD HJ, DANNE T, DEEB LC, JAROSZ-CHOBOT P, URAKAMI T, HANAS R. Insulin treatment. ISPAD Pihoker et al. clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 88-102.
2. REWERS M, PIHOKER C, DONAGHUE K, HANAS R, SWIFT P, KLINGENSMITH GJ. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 408-418.
3. ASLANDER-VAN VE, SMART C, WALDRON S. Nutritional management in childhood and adolescent diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 323-

- 339.
4. SWIFT PG. Diabetes education. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 103—109.
 5. DONAGHUE KC, CHIARELLI F, TROTTA D, ALLGROVE J, DAHL-JORGENSEN K. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Microvascular and macrovascular complications. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8 : 163—170.
 6. DONABEDIAN A. Criteria and standards for quality assessment and monitoring. *QRB Qual Rev Bull* 2008 ; 12 : 99—108.
 7. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008 ; 31 (Suppl. 1) : S12—S54.
 8. AUSTRALIAN PAEDIATRIC ENDOCRINE GROUP. Clinical practice guidelines : type 1 diabetes in children and adolescents [article online] 2004 (available from http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf).
 9. GREEN S. Type 1 diabetes : diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults [article online] 2004 (available from http://www.nice.org.uk/pdf/CG015NICE_guideline.pdf).
 10. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Type 1 diabetes in children and adolescents. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003 ; 27 : S84—S90.
 11. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES EXPERT COMMITTEE. Clinical : type 2 diabetes in children and adolescents. Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2003 ; 27 : S91—S93.
 12. LARON Z, GALATZER A, AMIR S, GIL R, KARP M, MIMOUNI M. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979 ; 2 : 342—348.
 13. SMITH AC, BATCH J, LANG E, WOOTTON R. The use of online health techniques to assist with the delivery of specialist paediatric diabetes services in Queensland. *J Telemed Telecare* 2003 ; 9 (Suppl. 2) : S54—S57.
 14. JIN AJ, MARTIN D, MABERLEY D, DAWSON KG, SECCOMBE DW, BEATTIE J. Evaluation of a mobile diabetes care telemedicine clinic serving Aboriginal communities in Northern British Columbia, Canada. *Int J Circumpolar Health* 2004 ; 63 (Suppl. 2) : 124—128.
 15. MAISLOS M, WEISMAN D, SHERF M. Western Negev Mobile Diabetes Care Program : a model for interdisciplinary diabetes care in a semi-rural setting. *Acta Diabetol* 2002 ; 39 : 49—53.
 16. VANELLI M, CORCHIA M, IOVANE B et al. Outsidehospital assistance for children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed* 2006 ; 77 : 163—167.
 17. JANSÁ M, VIDAL M, VIAPLANA J et al. Telecare in a structured therapeutic education programme addressed to patients with type 1 diabetes and poor metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2006 ; 74 : 26—32.
 18. ADKINS JW, STORCH EA, LEWIN AB et al. Home-based behavioral health intervention : use of a telehealth model to address poor adherence to type-1 diabetes medical regimens. *Telemed J E Health* 2006 ; 12 : 370—372.
 19. WOLFSDFORD J, CRAIG M, DANEMAN D, DUNGER D, EDGE J, LEE W. Diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007 ; 8 : 28—42.
 20. DUNGER DB, SPERLING MA, ACERINI CL et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2004 ; 89 : 188—194.
 21. MORRIS AD, BOYLE DI, MCMAHON AD, GREENE SA, MacDonald TM, NEWTON RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997 ; 350 : 1505—1510.
 22. WEISSBERG-BENCHELL J, WOLPERT H, ANDERSON BJ. Transitioning from pediatric to adult care : a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2441—2446.
 23. Australasian Paediatric Endocrine Group for the Department of Health and Ageing. Clinical Practice Guidelines : type 1 diabetes in children and adolescents [article online] 2005 (available from http://www.chw.edu.au/prof/services/endocrinology/apeg/apeg_handbook_final.pdf).
 24. LUNDIN CS, OHRN I, DANIELSON E. From multidimensional support to decreasing visibility : a field study on care culture in paediatric and adult diabetes outpatient clinics. *Int J Nurs Stud* 2008 ; 45 : 180—190.
 25. COURT JM. Issues of transition to adult care. *J Pediatr Child Health* 1993 ; 29 : S53—S55.
 26. PACAUD DYJF, STEPHURE D, TRUSSELL R, DAVIES D. Problems in transition from pediatric care to adult care for individuals with diabetes [article online] 2005 (available from <http://www.diabetes.ca/Files/Pacaud.pdf>).
 27. KIPPS S, BAHU T, ONG K. Current methods of transfer of young people with type 1 diabetes to adult services. *Diabet Med* 2002 ; 19 : 649—654.
 28. CARSON W. Adolescence to adulthood : how to keep adolescents in the system. *J Diabetes Nursing* 2007 ; 7 : 24—27.
 29. EISER C, FLYNN M, GREEN E et al. Coming of age with diabetes : patients' views of a clinic for under-25 year olds. *Diabet Med* 1993 ; 10 : 285—289.
 30. COLAGIURI R, GREENFIELD S, WILLIAMS R, BJÖRK S. Dealing with differences changes the course of diabetes [article online] 2008 (available from www.pro-brooks.com).
 31. MCCLAIN MR, WENNERBERG DE, SHERWIN

- RW, STEINMANN WC, RICE JC. Trends in the diabetes quality improvement project measures in Maine from 1994 to 1999. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 597—601.
32. STRIPPOLI GF, CRAIG M, DEEKS JJ, SCHENA FP, CRAIG JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy : systematic review. *BMJ* 2004 ; 329 : 828.
 33. ACE INHIBITORS IN DIABETIC NEPHROPATHY TRIALIST GROUP. Should all patients with type I diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 370—379.
 34. DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL 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* 1994 ; 125 : 177—188.
 35. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of The delivery of ambulatory diabetes care long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977—986.
 36. MORTENSEN HB, HOUGAARD P. Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2, 873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes [erratum appears in *Diabetes Care* 1997 Jul ; 20 : 1216]. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 714—720.
 37. DE BEAUFORT CE, SWIFT PG, SKINNER CT et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care : do advances in diabetes treatment improve outcome? The Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2245—2250.
 38. CHIARELLI F, DAHL-JØRGENSEN K, KIESS W, eds. *Diabetes in Childhood and Adolescence. Pediatric Adolescent Medicine*, Basel : Karger 2005 ; 10 : I—VIII.
 39. HELLEMS MA, CLARKE WL. Safe at school : a Virginia experience. *J Sch Nurs* 2007 ; 22 : 336—344.
 40. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION POSITION STATEMENT. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : S79—S85.
 41. Swedish National Agency for Education. Self care of children and pupils [article online] 2007(available from http://www.skolverket.se/content/1/c4/64/90/self_care.pdf).
 42. DARBY W. The experiences of school nurses caring for students receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *J Sch Nurs* 2006 ; 22 : 336—344.
 43. Diabetes care at diabetes camps. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : S74—S76.
 44. TUMINI S. Camps for children with T1DM. *Acta Biomed* 2003 ; 74 : 32—34.
 45. KOPLATADZEK, KOPLATADZEM, KACHARAVAL, JAMES R. Diabetes camps : an international experience. *Mo Med* 2003 ; 100 : 145—147.
 46. MANCUSO M, CARUSO-NICOLETTI M. Summer camps and quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Acta Biomed* 2003 ; 74 : 35—37.
 47. SEMIZ S, BILGIN UO, BUNDAK R, BIRCAN I. Summer camps for diabetic children : an experience in Antalya, Turkey. *Acta Diabetol* 2000 ; 37 : 197—200.
 48. KARAGÜZEL G, BIRCAN I, ERISIR S, BUNDAK R. Metabolic control and educational status in children with type 1 diabetes : effects of a summer camp and intensive insulin treatment. *Acta Diabetol* 2005 ; 72 : 156—161.
 49. SCUFFHAM P, CARR L. The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 2003 ; 20 : 586—593.
 50. ROZE S, VALENTINE WJ, ZAKRZEWSKA KE, PALMER AJ. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 2005 ; 22 : 1239—1245.
 51. COHEN N, MINSHALL ME, SHARON-NASH L, ZAKRZEWSKA K, VALENTINE WJ, PALMER AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin : economic comparison in adult and adolescent type 1 diabetes mellitus in Australia. *Pharmacoeconomics* 2007 ; 25 : 891—897.
 52. PICKUP J, MATTOCK M, KERRY S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes : meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002 ; 324 : 705.
 53. BUCKINGHAM B, BECK RW, TAMBORLANE WV et al. Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2007 ; 151 : 388—393.
 54. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 596—615.
 55. WIREHN AB, ANDERSSON A, OSTGREN CJ, CARSTENSEN J. Age-specific direct healthcare costs attributable to diabetes in a Swedish population : a register-based analysis. *Diabet Med* 2008 ; 25 : 732—737.