

日本小児内分泌学会推薦総説

小児糖尿病治療 UPDATE

駿河台日本大学病院小児科

浦上 達彦

キーワード：1型糖尿病，2型糖尿病，強化インスリン療法，経口血糖降下薬，
血糖コントロール

はじめに

小児においても糖尿病はその成因により1型糖尿病，2型糖尿病および原因遺伝子が同定された maturity-onset diabetes of the young (MODY) などの単一遺伝子異常による糖尿病が含まれるその他の特定機序・疾患によるものに分類される(表1)。

1型糖尿病は，膵ランゲルハンス島β細胞の破壊に伴うインスリン分泌の低下～欠乏により発症するが，β細胞の破壊には膵島特異的な自己免疫が主に関与する¹⁾。更に臨床的に1型糖尿病は，急速進行型(rapidly progressive form)と緩徐進行型(slowly progressive form)に分類され，後者は日本人小児1型糖尿病の20～25%を占めると推測される²⁾³⁾。また非自己免疫的な機序で急速にβ細胞機能が廃絶する劇症型(fulminant form)と呼ばれる病型も存在するが，小児における報告例は少ない⁴⁾。

一方2型糖尿病は，インスリン抵抗性と血糖上昇に対するインスリン分泌の不足により発症する。インスリン抵抗性は肥大した脂肪細胞から分泌される adipocytokine により惹起されることが多いが，日本人では血糖上昇に対する初期インスリン分泌反応が欧米人と比して低下しているのが特徴であり，更に高血糖に伴うβ細胞の酸化ストレス・小胞体ストレスなどが原因となり，β細胞がアポトーシスにより減少する⁵⁾⁶⁾。

近年全世界的に小児の2型糖尿病が増加しているが，その要因として最も考えられているのは小児肥満の増加と環境要因としての生活習慣の劣悪化である。本邦では学校検尿による糖尿病検診の普及により，小児2型糖尿病の発症率がほぼ把握されており，その頻

度は1型糖尿病より高い⁷⁾。

小児糖尿病の治療は，その病態が明らかになるにつれ近年1型，2型共に目まぐるしい進歩を遂げている。今回このような機会をいただき小児糖尿病治療の UPDATE について，1型，2型に分けて解説したい。

小児1型糖尿病の治療 UPDATE

1型糖尿病治療の主体は，不足した内因性インスリンを生理的に近い形で補充するインスリン治療である。そして治療のゴールは，糖尿病を持たない子ども達と同等の生活を送り，心身共に正常な発達・発育を遂げることである。

i) インスリン製剤の進歩

図1にインスリン製剤の歴史を示す。1921年カナダのトロント大学で外科医のBantingと当時医学生であったBest(写真)がイヌの膵臓からインスリンを抽出することに成功した。1922年にはBantingらが作ったインスリン抽出物が13歳の糖尿病少年に注射され，その劇的な効果が証明された。その後インスリン製剤が商品化され，現在に至るまで目まぐるしい進歩を遂げている。1950年にはプロタミンを加えたNPH(neutral protamin hagedorn)インスリンが開発され，1951年には亜鉛を加えた亜鉛製剤も開発され，従来の速効型インスリン(Regular:R)よりも皮下吸収が遅く，効果時間が長い，中間型あるいは遅効型インスリンが登場した。また当初はウシあるいはブタなどの動物インスリン製剤を使用していたが，1980年代には半合成ヒトインスリン製剤が登場し，1980年代後半になって遺伝子組換えヒトインスリン製剤が実用化された。そして2001年にはインスリン分子のアミノ酸組成の組み換えにより効果時間を短縮した超速効型インスリンアナログ製剤(rapid-acting analogue:Ra)が登場し，

表1 糖尿病の病型と特徴

	1型糖尿病	2型糖尿病	単一遺伝子異常による糖尿病
遺伝素因	多因子 HLA が関与*	多因子	単一遺伝子
糖尿病家族歴の頻度	2～4%	50～80%	90%以上
発症年齢	乳幼児期～	通常思春期～	一定していない
発症様式	急性70% 緩徐進行25% 劇症<5%	比較的緩徐だが 一定していない	一定していない
肥満	非糖尿病患者と同等 黒色表皮腫はない	80%～ 黒色表皮腫を伴う	非糖尿病患者と同等
ウイルス感染	エンテロウイルスの関与	関与なし	関与なし
自己免疫	70～90%に膵島関連 自己抗体**陽性	関与なし	関与なし
膵β細胞機能	低下している	肥満では過分泌 初期分泌反応は低下	タイプにより異なる
頻度	30～40% 発症頻度： 1.5～2.5/10万人/年	60～70% 発症頻度： 2.5～3.5/10万人・学童/年	1～3%

*疾患感受性 HLA 遺伝子

遺伝子タイピング：DRB1*0405, *0901, DQB1*0303, *0401

ハプロタイプとして DRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*0901-DQB1*0303

**インスリン自己抗体, GAD 抗体, IA-2 抗体, 亜鉛トランスポーター (ZnT8) 抗体など

動物インスリン
ヒトインスリン
インスリンアナログ

1921年 インスリンの抽出に成功 (Banting FG, Best DH)
1922年 インスリン抽出物が13歳少年に投与
1946年 NPHインスリン製剤の開発
1952年 亜鉛懸濁製剤 (レンテ系製剤) の開発
1970年代 高度精製インスリン製剤の登場
1980年代 半合成ヒトインスリン製剤の登場
1980年代後半 遺伝子組換え製剤の登場
2001年 超速効型インスリンアナログ製剤の登場
2003年 二相性インスリンアナログ製剤の登場
2007年 持効型インスリンアナログ製剤の登場



図1 インスリン製剤の歴史

2007年には従来の中間型製剤よりも薬物血中濃度が安定し、効果時間の長い持効型溶解インスリンアナログ製剤 (long-acting insulin analogue: La) が登場した。近年ではヒトインスリン製剤の R や NPH に替わり、これらのアナログ製剤が小児においても広く使用されている (表2)。

Ra は R と比較して作用発現が速く (15～20分)、効果時間が短い (3～5時間)。R や NPH の作用時間は投与量に依存して長くなるが、Ra は投与量に拘わらず作用時間はほぼ一定である。Ra は食直前に投与するのが好ましいが、食事量が一定でない幼少児やシックデイ

では食事摂取量をみてから適量を食中～食直後に投与することができる。また Ra は食事と無関係に高血糖是正のために追加投与が可能である⁸⁾。

La は NPH と比較して基礎インスリンとしての効果が安定しており、個人差および同一個人内でも日差変動が少ないのが特徴である。グラルギン、デテミル共に作用の蓄積がなく、効果は約24時間持続し、1日1回の注射が原則だが、注射後約20時間から効果の減弱がみられ1日2回の注射を必要とする例も存在する⁸⁾⁹⁾。一方新しい La であるデグルデクは更に効果時間が長く、低血糖の発生も少ないといわれるが、日本人小児においては使用経験が少なく、有効性と安全性を確認するには今後多数例での検討が必要と思われる。

ii) インスリン注射法

近年の小児1型糖尿病におけるインスリン治療では、如何なる年齢の小児においてもインスリン強化療法、即ち頻回注射療法 (MDI) あるいは持続皮下注治療法 (continuous subcutaneous insulin infusion: CSII) による基礎—追加インスリン療法 (basal-bolus 療法) が基本となる⁸⁾。図2に本邦で小児糖尿病を多く診療している施設が多数参加する日本小児インスリン治療研究会の2008～2012年におけるインスリン治療法の割合を示す。2008年の段階でも9割近い登録症例

表2 インスリン製剤の種類と作用時間

インスリン種類	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 (リスプロ, アスパルト, グルリジン)	0.15 ~ 0.35	1 ~ 3	3 ~ 5
速効型 (R)	0.5 ~ 1	2 ~ 4	5 ~ 8
中間型 (NPH)	2 ~ 4	4 ~ 12	12 ~ 24
持効型溶解アナログ			
グラルギン	2 ~ 4	なし	24*
デテミル	1 ~ 2	なし (6 ~ 12)	12 ~ 24*
デグルデク	—	なし	42**

*小児では作用持続時間は24時間以内と考えられる。

**成人におけるデータ・小児におけるデータはない。

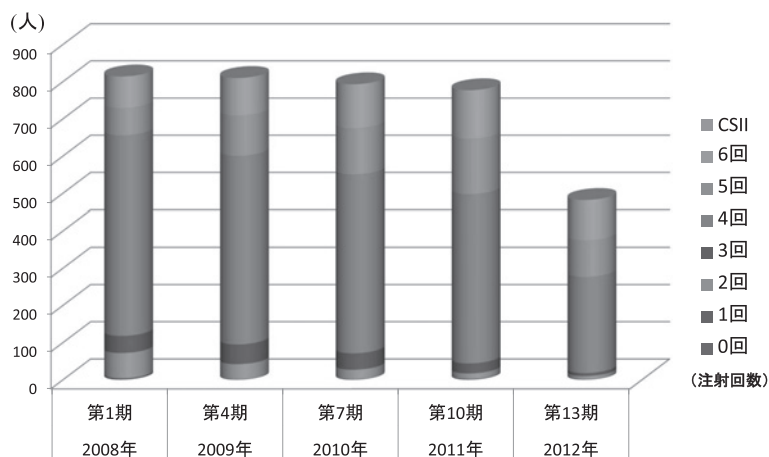


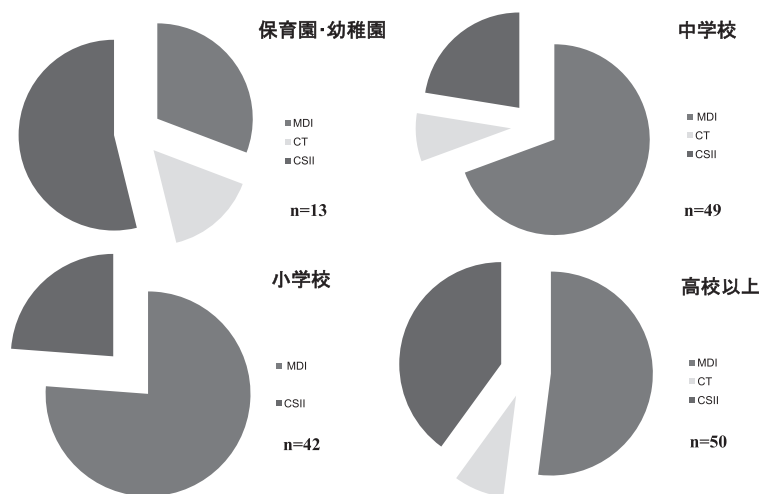
図2 日本小児インスリン治療研究会におけるインスリン治療法の割合 (2008 ~ 12年)

が1日4回以上の注射のMDIあるいはCSIIにより治療されていたが、2012年では大半の登録症例が強化療法の対象となり、CSIIの割合も約25%に増加した。

図3には当科における2012年の年齢毎のインスリン治療法の内容を示すが、当科でも大半の症例がMDIによる基礎-追加インスリン療法あるいはCSIIにより治療されているが、保育園や幼稚園に通う年少児と高校生以上の症例でCSIIの頻度が高いのが特徴である。これは年少児では生活時間や食事摂取量が一定しないために毎日の生活様式によりインスリン投与量を変更する必要があること、および頻回の注射による苦痛を軽減するにはMDIよりCSIIが優れているという考え^{10)~13)}による。また高校生以上の症例においてもCSIIの使用頻度が高いのは、CSIIを使いこなすことにより毎日のスケジュールに従ってテーラーメイドにインスリン供給をプログラミングすることができ、またより厳格な血糖コントロールを達成するにはMDIよりCSIIが有用であるという考え^{10)~13)}による。

iii) CSIIと持続血糖モニタリング (continuous glucose monitoring : CGM)

CSIIはMDIに比べてより生活様式に合致したインスリン供給を行うことができ、MDIによってもHbA1cが改善せず血糖の動揺が大きい症例や生活が不規則な症例、幼少児が適応になる(表3)^{10)~13)}。使用インスリンとしては原則としてRaを使用するが、追加インスリン (bolus) の調節はカーボカウント法により行い、基礎インスリンの注入量 (basal rate) は時間毎に0.05U刻みで調節できる。CSIIでは食事の摂取時のみならず高血糖時にも対応して1日4回以上のbolusを行うことがより良い血糖コントロールを達成するポイントであり¹¹⁾、またbasal rateに関しては、晝現象 (夜明け前に一致して成長ホルモンの分泌などによりインスリン抵抗性が増加し高血糖を示す現象) に合わせて早朝の注入量を増加したり、逆に運動中や低血糖時には注入を減少~中止することで細やかに注入量を調節できる^{10)~14)}。最近では持続血糖モニタリング (CGM) により72時間 (3日間) の連続した血糖記録



BBT: MDIによる基礎-追加インスリン療法、CT: 2回従来注射療法、CSII: 持続皮下インスリン注入法

図3 当科における年齢毎のインスリン治療法の内容 (2012年)

表3 小児におけるCSIIの適応

- ・絶対的な適応
 - ①反復する重症低血糖
 - ②HbA1cに拘わらず血糖値の動揺が大きい
 - ③血糖コントロール不良; HbA1cの高値
 - ④細小血管障害がある, 大血管障害のリスクがある
 - ⑤血糖コントロールは良好だが, 生活様式に合ったレジメを選択したい
- ・有効と思われる適応
 - ①幼少児, 特に乳児・新生児
 - ②摂食障害のある思春期
 - ③顕著な暈現象のある小児・思春期
 - ④針恐怖症のある小児
 - ⑤思春期の妊娠, 妊娠前管理
 - ⑥ケトーシス状態
 - ⑦運動選手

を後方視的に観察することが可能となり (図4), 得られた血糖記録に応じてCSIIのbolus量およびbasal rateを設定, 調節することが可能になった¹⁵⁾¹⁶⁾ (図5)¹⁷⁾. 今後CGMで得られた血糖記録をリアルタイムに反映し, CSIIと直結してインスリン供給を行うclosed loop systemが本邦でも実用化されるものと期待される¹⁸⁾¹⁹⁾.

註) カーボカウント法²⁰⁾

カーボカウント法とは, 食後の血糖値の上昇は大部分が炭水化物に影響されるため (図6), 食事時の炭水化物に注目して追加インスリン投与量を決定するという考え方である. 一定の炭水化物と必要インスリン量の比率をインスリン/カーボ比といい, 500ルール ($500 \div 1$ 日の総インスリン量 = Ra 1単位に対応する炭

水化物のグラム重量数)により算出する. Ra 1単位で血糖値がどの程度低下するのの目安をインスリン効果値といい, $1,800$ ルール ($1,800 \div 1$ 日の総インスリン量 = Ra 1単位で1~2時間後に低下する血糖値)により算出する. 食前の血糖値が高い場合, インスリン効果値を用いて目標血糖値まで下げのためのインスリン量を計算し, これにインスリン/カーボ比から算出したインスリン量を合計したRa量を食前に注射することで, 食後の血糖上昇を抑制する.

iv) 血糖コントロールの指標と日常管理

Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)の検討²⁰⁾²¹⁾では, 思春期前からの血糖コントロールの良否および血糖値の動揺の少ないことが細小血管障害および大血管症の発生に関係することが指摘されている. したがって, できる限り正常に近い動揺の少ない血糖値を維持することが慢性血管合併症予防の血糖コントロール目標になる.

2007年の国際小児思春期糖尿病学会 (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD)のClinical Practice Consensus Guidelinesに示された血糖コントロール目標値²³⁾を表4に示す. このConsensus Guidelinesでは, 全年齢の目標HbA1c値を画一化し, 推奨される目標値はNGSP値で7.5%である. そしていずれの血糖目標値も, 重症低血糖の発生を最小限にして, 無自覚性低血糖が起らないように設定されるべきであるとしている. 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を高く設定する必要があるが, 6歳未満の年少児では, 低血糖を自覚しにくいことに警戒すべきであるとしている. 一方, 思春期年齢では, 内分泌的な変化や糖尿病管理に対する反発により糖尿病管理が十

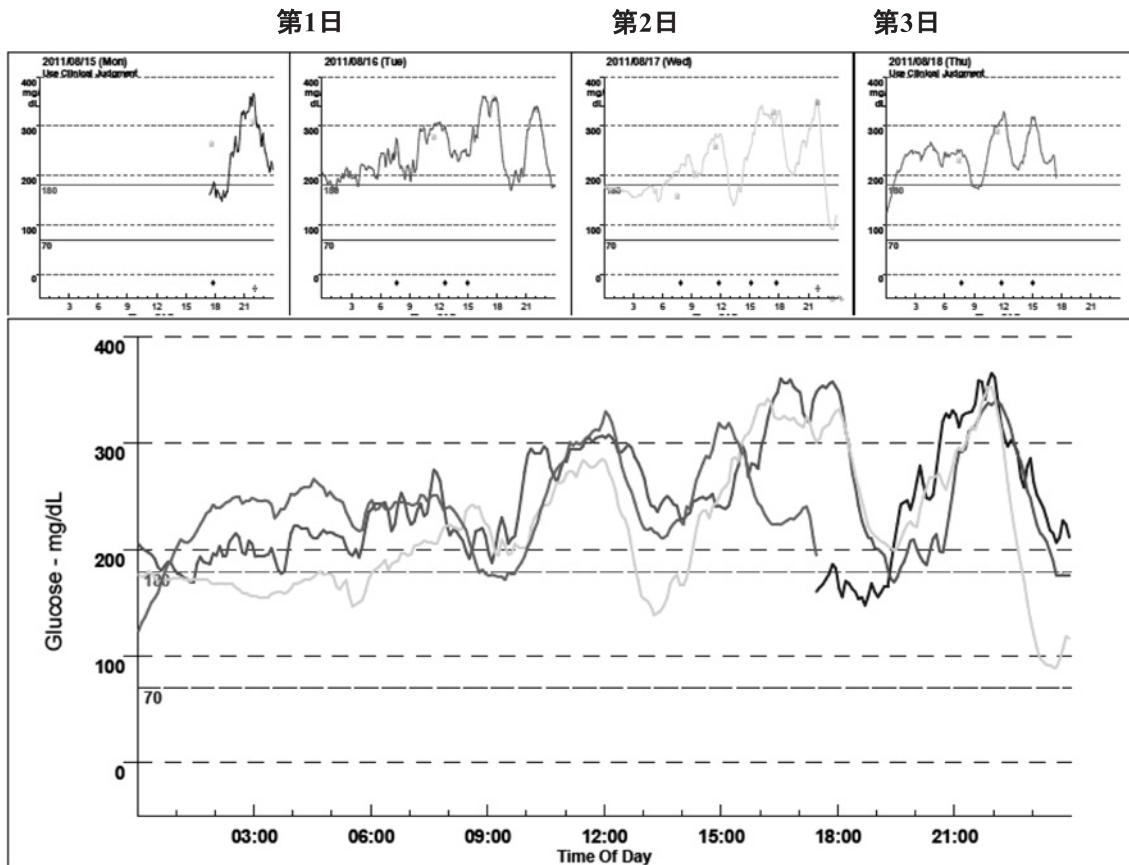


図4 CGMの記録

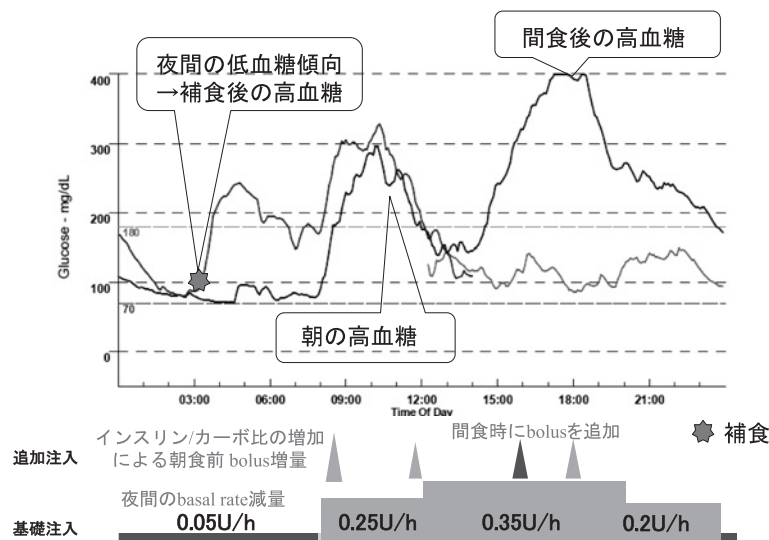


図5 4歳女児。夜間の低血糖、朝食と間食後の高血糖に対して basal rate の変更とインスリン/カーボ比の増加による bolus 量増加で対応した。

分に行えず、全年齢の中で最も目標値を達成するのに困難な年齢であると示している。更に米国糖尿病学会 (the American Diabetes Association : ADA) が2013年に示した小児・思春期1型糖尿病の推奨される目標 HbA1c 値は、NGSP 値で就学前の年小児で<8.5%, 6~

12歳の学童で<8.0%, それ以上の思春期年齢で<7.5%であり、重症低血糖の発生が回避できれば各々-0.5% (6~12歳の学童では<7.5%)を理想値としている²⁴⁾。

図7に日本小児インスリン治療研究会の2008~

2012年におけるHbA1c値(日本糖尿病学会：JDS値)の推移を示す。ここに示すように、最近の本邦主要施設でのHbA1c値はJDS値で7.5%、即ちNGSP値で約7.8%まで低下している。この値は全世界の主要な小児糖尿病治療施設が参加しているHvidoere studyの平均値8.0%²⁵⁾²⁶⁾よりむしろ低値であり、本邦での小児1型糖尿病の治療の進歩が伺える成績である。

小児2型糖尿病の治療 UPDATE

全国の主要都市における学校検尿による糖尿病検診の結果により推測される本邦の小児2型糖尿病の発症

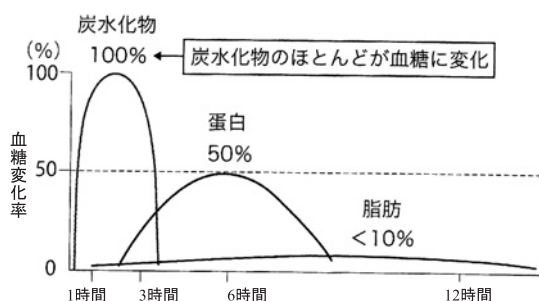


図6 食物の吸収による血糖値変化率の相違

頻度は2.5~3.5/10万人・学童/年であるが²⁷⁾、近年小児肥満の頻度が横ばい~低下傾向にある²⁷⁾にもかかわらず、小児2型糖尿病の発症頻度は低下傾向にない²⁸⁾。小児2型糖尿病の大半は肥満度20%以上の肥満症例であり、その中でも肥満度が50%を超える高度肥満症例が約半数を占める⁷⁾²⁹⁾。これら肥満症例の治療の主体は、成人の2型糖尿病と同様にあくまでも食事・運動療法による体重減少である³⁰⁾。食事・運動療法により体重が減少すると、1~3か月の比較的短期間で耐糖能が改善することが多い。しかしこの時点で病気が治ったと思いついて治療を中断する例が少なくないので、耐糖能が改善した後も長期に渡り管理することを患者教育する必要がある³¹⁾。

食事療法では、身体の発育途上にある小児に過度のエネルギー制限を行うのは好ましくない³²⁾、厚生労働省策定日本人の食事摂取基準における各年齢における健常児のエネルギー摂取基準を参考にして、原則として中程度以上の肥満を認める場合には、エネルギー摂取量を同年齢の健常児の所要量の90%程度に制限し、軽度肥満~非肥満では95%を目安として治療を開始する³¹⁾。そして3栄養素の配分比を、糖質53~57%、たんぱく質15~17%、脂質30%と適正化して食物繊維の摂取量を1日20~25gとするのが良い³¹⁾³²⁾。

表4 血糖コントロールの目標値 (ISPAD Consensus Practice Clinical Guidelines, 2007)

	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
血糖値 (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。

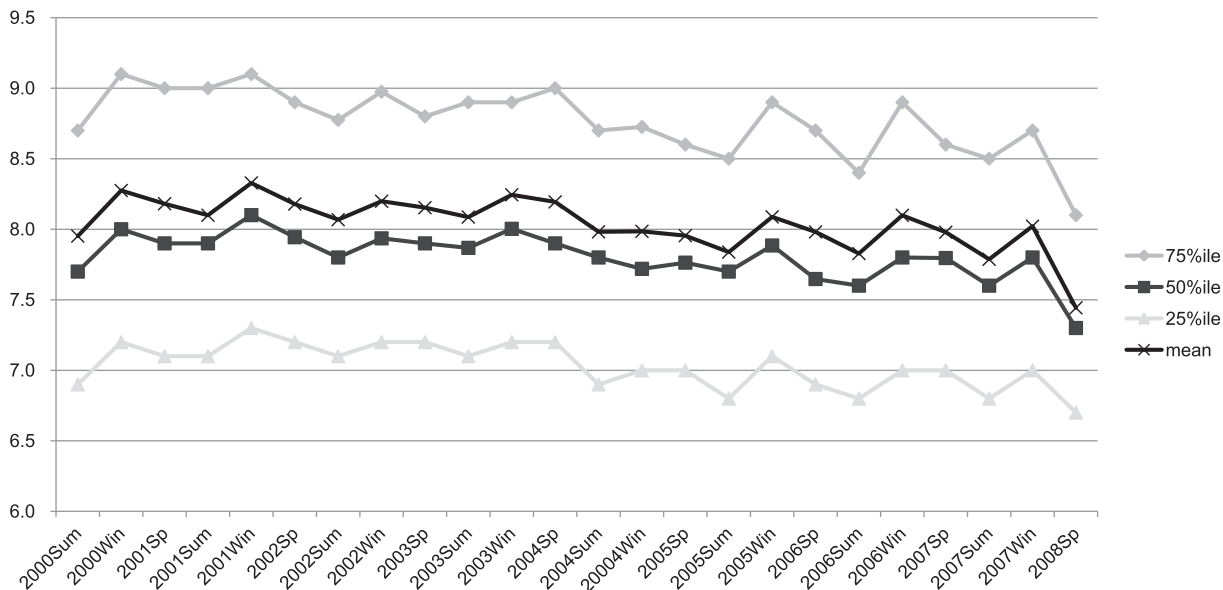


図7 日本小児インスリン治療研究会における経時的なHbA1c (JDS値)の推移

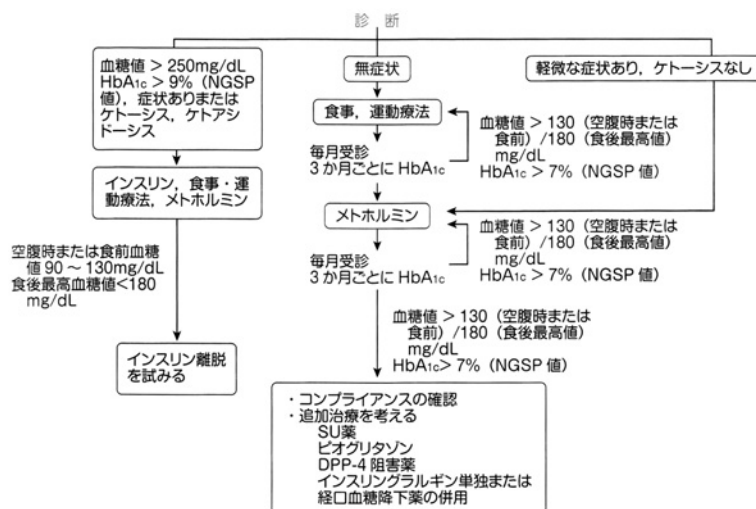


図8 ISPADのClinical Practice Consensus Guidelines (2007)による小児2型糖尿病に対する治療指針

そしてこの治療方針に加えて重要なことは、今までの誤った食習慣を家族全員の協力で修正することである。

運動療法に関しては、摂取エネルギー量の5~10%程度を消費する運動を行うのが望ましい。肥満児は運動するのが苦手なことが多いため、有酸素運動を中心に長期間実行可能な運動メニューを作成する。そして日常の活動量を増やし、ビデオ、ゲームなどの室内娯楽の時間を1日2時間以内にするよう指導する³¹⁾。

i) 小児2型糖尿病における薬物治療

食事・運動療法を十分に行っても良好な血糖コントロールが得られない場合には、経口血糖降下薬あるいは

はインスリンによる薬物治療を考慮する。薬物治療を開始する血糖コントロールの基準は、2007年のISPADのClinical Practice Consensus Guidelines²⁹⁾によると、少なくとも3か月以上の期間、血糖値が130(食前)/180(食後)mg/dL以上、NGSP値でHbA1c値が7.0%以上持続する場合である(図8)。そしてこのConsensus Guidelinesでは、経口血糖降下薬の第1選択としてビグアナイド薬のメトホルミンを挙げ、メトホルミンの使用にも拘わらず3か月以上の期間血糖値が130(食前)/180(食後)mg/dL以上、NGSP値でHbA1c値が7.0%以上を示す場合には、ステップアップして他の薬物療法に移行することを推奨している。

表5 主な経口血糖降下薬

	一般名	商品名 (主なもの)	1錠中の含有量 (mg)	1日の使用量 (mg)
α-グルコシダーゼ 阻害薬	アカルボース	グルコバイ	50, 100	150 ~ 300
	ボグリボース	ベイスン	0.2, 0.3	0.6 ~ 0.9
	ミグリトール	セイブル	25, 50, 75	75 ~ 225
SU薬	グリベンクラミド	オイグルコン ダオニール	1.25, 2.5	1.25 ~ 7.5
	グリクラシド	グリミクロン	20, 40	40 ~ 120
	グリメピリド	アマリール	0.5, 1, 3	0.5 ~ 3 (4)
グリニド薬	ナテグリニド	グルファスト	5, 10	15 ~ 30
		ファステイク	30, 90	90 ~ 270
	ミチグリニド	スターシス	30, 90	90 ~ 270
ビッグアナイド薬	メトホルミン	メトグルコ	250, 500	500 ~ 2,000
チアゾリジン薬	ピオグリタゾン	アクトス	15, 30	15 ~ 30 (45)
DPP-4 阻害薬	シタグリブチン	ジャヌビア グラクティブ	25, 50, 100	25 ~ 100
	ビルダグリブチン	エクア	50	50 ~ 100
	アロダグリブチン	ネシーナ	6.25, 12.5, 25	6.25 ~ 25

そしてメトホルミンに代わる経口血糖降下薬の選択肢としては、スルホニル尿素(SU)薬、チアゾリジン薬、glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 関連薬である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬を挙げ、インスリン治療ではLaのグルルギンの単独使用あるいは経口血糖降下薬との併用を推奨している。

現在本邦で使用している主な経口血糖降下薬を表5に示す。小児2型糖尿病の大半を占める肥満2型糖尿病では、ISPADのClinical Practice Consensus Guidelinesに示されたように薬物療法としてメトホルミンが第一選択薬になるが、本邦の小児2型糖尿病症例の約15~20%を占める非肥満2型糖尿病は、睨島特異的な自己免疫は示さないが、インスリン抵抗性が軽度で早期よりインスリン分泌能の低下を認め、薬物療法の中でもSU薬やインスリン治療へ移行する頻度が高い³³⁾。したがって症例毎にその病態に適合した薬物を選択する必要がある³⁴⁾。

ii) 主たる薬物治療の特徴

1) メトホルミン

メトホルミンの主たる血糖降下作用の機序は肝および骨格筋のAMPキナーゼの活性化であり、肝からのブドウ糖放出を抑制し、筋肉・脂肪組織におけるブドウ糖の取り込みを増加させることで血糖値を低下させる。一方SU薬でみられるインスリン分泌増強作用はない。本薬は肥満を有し、インスリン抵抗性を認める症例が主に適応となるが、非肥満例の血糖コントロール改善にも有効と報告されている³⁶⁾。また血糖降下作用に加えて血清脂質の改善(総コレステロール、LDL

コレステロール、中性脂肪の低下とHDLコレステロールの増加)、更には体重減少効果があると報告されている³⁵⁾³⁶⁾。

メトホルミンの血糖降下作用はHbA1c低下率で~1.0%~1.5%で他の血糖降下薬と比しても良好で、低血糖発生のリスクも低く³⁷⁾、初期の糖尿病では単独治療として有用である。TODAY(Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) Studyは、米国の平均13.7歳、927人の小児2型糖尿病患者に対して行われた多施設無作為臨床研究であるが、Laffelら³⁸⁾はこのような対象に初期治療としてメトホルミンを1日500~1,000mg単独治療として投与したところ、71日間の観察期間で90.9%の症例がHbA1c<8%、77.9%がHbA1c<7%、更には46.4%がHbA1c<6%を達成したと報告した。これらの結果から大半の小児2型糖尿病の症例は短期間のメトホルミン単独療法でHbA1c<8%を達成できることが確認された。しかしながらこの追試として、Arslanian³⁹⁾は長期に渡り良好な血糖コントロールを維持するにはチアゾリジン薬のロジグリタゾンなどの追加の薬物療法を追加する症例が増加することを指摘している。

2) SU薬

SU薬は、睨β細胞のK_{ATP}チャンネルに存在するSU受容体(SUR1)に結合してインスリン分泌を増強する。本薬の適応は、非肥満あるいは軽度肥満でインスリン分泌能が保持されている症例である。本薬の血糖降下作用はメトホルミンと同様にHbA1c低下率で~1.0%~1.5%で良好であるが、血糖値にかかわらずイ

ンスリン分泌が促進するので、低血糖そして体重増加の有害事象を認める³⁷⁾。第二世代のSU薬であるグリベンクラミド、グリクラジドはSUR1への結合、インスリン分泌の刺激作用が強いために疲弊に伴うβ細胞機能低下が起こりやすく、近年使用頻度が減少した。現在は第二世代に替わり第三世代のグリメピリドが頻用されるが、グリメピリドはインスリン分泌の刺激作用は弱いが、膵外作用を有しているため第二世代と同等の血糖降下作用を示し、一方低血糖の出現頻度は低い。小児2型糖尿病においても、Gottscharikらによってグリメピリドはメトホルミンと同等の血糖降下作用を示すことが報告されているが、体重増加はメトホルミンより有意に多い⁴⁰⁾。

3) α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)

α-GIの作用機序は、二糖類から単糖類への分解を抑制し糖質の吸収を遅らせることにあり、食後の血糖上昇を緩慢にする。本薬の適応は食前血糖が正常であっても食後高血糖を認める初期あるいは軽症の2型糖尿病症例であり、血糖降下作用はメトホルミン、SU薬と比較して低い³⁷⁾。またα-GIにはGLP-1の分泌促進作用やGIP分泌抑制作用があるとされ、今後の使用拡大が期待される。

4) チアゾリジン薬

チアゾリジン薬の作用機序は、脂肪細胞に特異的に発現している核受容体型転写因子：PPARγを活性化することによりインスリン抵抗性を改善すると考えられている。血糖降下作用はメトホルミン、SU薬と同等である³⁷⁾。一方血糖改善作用の他に抗動脈硬化作用や血管内皮の炎症の改善など多彩な作用を有する³⁷⁾。有

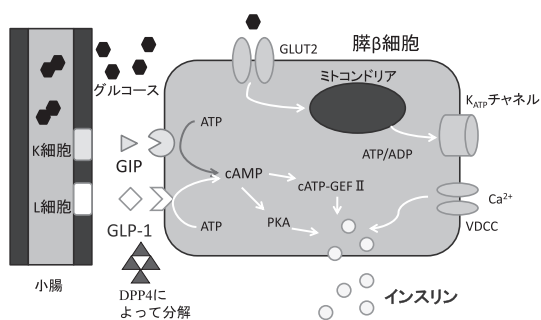


図9 インクレチンによるインスリン分泌機構

害事象として肝機能障害、体重増加、循環血漿量増加に基づく浮腫および心不全の発生があり、小児においてもその使用には注意する必要がある³⁰⁾。

現在本邦で唯一使用されているピオグリタゾンの小児での使用経験が少ないが、肥満を有してインスリン抵抗性が強い症例が適応になる。

5) DPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬

インクレチンであるGLP-1は糖質の摂取により小腸のL細胞から分泌されるが、ミトコンドリアのTCA回路におけるATP産生の増加(主経路)を介さずに、β細胞のGたんぱく質共役受容体に結合して細胞内c-AMPを上昇させる(副経路)ことで、高血糖状態下においてインスリン分泌を増強する⁴¹⁾(図9)。

GLP-1は分解酵素であるDPP4により速やかに分解されるが、DPP4阻害薬はその作用を阻害することでGLP-1作用を増強する。DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬(リラグルチド、エキセナチドなど)共に食物摂取による高血糖状態においてのみインスリン分泌を促進し、SU薬との併用を除いては低血糖を認めることは稀である⁴²⁾。そしてDPP4阻害薬にはGLP-1受容体作動薬にみられる嘔気、嘔吐、便秘などの副作用はないが⁴³⁾、GLP-1受容体作動薬に特異的にみられるα細胞からのグルカゴン分泌の抑制、食欲低下作用および体重減少効果⁴²⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾は認められない。またGLP-1受容体作動薬では膵β細胞の保護作用、増殖作用⁴⁶⁾が期待される(表6)。

DPP4阻害薬、GLP-1受容体作動薬は共に小児における使用経験が少ないため、有効性と安全性を確認するには今後多数例での検討が必要と思われる。

6) インスリン

経口血糖降下薬が無効あるいはインスリン分泌能が低下した症例はインスリン治療の適応になる。2型糖尿病のインスリン治療では、最初のステップとして、基礎インスリンの単独投与あるいは基礎インスリンと経口血糖降下薬の併用療法(basal insulin supported oral therapy: BOT)が奨励されている³⁰⁾³⁷⁾⁴⁶⁾。2型糖尿病でも罹病期間が長くなるとβ細胞のアポトーシスによりβ細胞数が減少し、インスリン分泌は低下する⁵⁾⁶⁾。そして非肥満症例は肥満症例に比して早期からβ細胞機能低下を認めるため³³⁾、このような症例では2

表6 DPP-4阻害薬とGLP-1受容体作動薬の相違点

	インスリン分泌促進	グルカゴン分泌抑制	食欲抑制	体重効果	低血糖*	消化器系副作用	膵β細胞保護作用
DPP-4阻害薬	+	なし	なし	なし	なし~少ない	なし	あり?
GLP-1受容体作動薬	++	あり	あり	減量	なし~少ない	あり	あり

*SU薬などとの併用では低血糖増強する。

表7 2型糖尿病肥満例における薬物療法

レジメ	N	N 女性	HbA1c (%)
Insulin 単独	5	4	7.6±0.6
Insulin + Metformin	4	2	7.1±0.2
Metformin alone	6	4	6.4±0.4
Metformin + α -GI	2	1	6.6±0.3
Metformin + SU	3	2	7.1±0.1
Metformin + TZD	1	1	5.2
SU alone	2	2	5.7±0.1
DPP-4 I + SU	1	0	8.1
DPP-4 I + Metformin	1	1	6.7
GLP-1 R agonist + Metformin	1	1	6.8

α -GI : α -グルコシダーゼ阻害薬, SU : SU 薬, TZD 薬 : チアゾリジン薬
DPP-4 I : DPP-4 阻害薬, GLP-1 R agonist : GLP-1 受容体作動薬

表8 2型糖尿病非肥満例における薬物療法

レジメ	N	N 女性	HbA1c (%)
Insulin 単独	8	8	7.6±0.7
Insulin + Metformin	1	0	8.2
Insulin + SU	1	1	7.8
SU	3	2	6.9±0.6
SU + Metformin	2	1	7.0±0.1
SU + α -GI	2	1	6.3±0.6
DPP-4 I + SU	2	1	6.3±0.7
GLP-1 R agonist alone	3	3	7.1±0.7
GLP-1 R agonist + Metformin	1	1	7.0

α -GI : α -グルコシダーゼ阻害薬, SU : SU 薬, DPP-4 I : DPP-4 阻害薬, GLP-1 R agonist : GLP-1 受容体作動薬

型糖尿病であってもしばしば強化インスリン療法の適応になる³¹⁾³⁴⁾。

iii) 薬物治療の選択基準

当科における小児2型糖尿病の肥満症例および非肥満症例の2012年に調査した薬物治療の種類と調査時のHbA1c (NGSP値)の平均値を表7,表8に示す³⁴⁾。症例全体における薬物治療の割合は、肥満症例で26人/80人(32.5%)、非肥満症例で23人/28人(82.1%)であり、非肥満症例で有意に高頻度であった($P < 0.001$)。26人の肥満症例の薬物治療の特徴は、罹病期間が長い症例ではインスリンを使用している症例が多かったが、最近5年以内に薬物療法を開始した症例ではメトホルミンの単独あるいはメトホルミンと他薬との併用が多かった。一方23人の非肥満症例の薬物治療の特徴は、平均3.1年と診断後早期から薬物療法を必要とする症例が多く、2010年以前はグリベンクラミドを中心としたSU薬あるいはインスリンにより薬物療法を開始した症例が多かったが、最近2年以内に薬物療法を開始した症例ではSU薬のグリメピリドあるいは

はGLP-1関連薬の単独あるいはGLP-1関連薬と他薬との併用が多かった。薬物療法を受けている非肥満例の調査時のHbA1c (NGSP値)の平均値は $7.2 \pm 0.7\%$ であり、これは肥満症例の平均値の $6.8 \pm 0.7\%$ より有意に高かった($P < 0.0001$)。しかしながら今回対象となった肥満症例、非肥満症例共に多くの症例がHbA1c $< 7.5\%$ を達成しており、この治療成績は全体として良好と思われる。そしてこの調査により、近年は小児2型糖尿病であっても症例の特性を考慮して多彩な薬物療法が実施されていることが明らかとなった。このことは、2005年にSugiharaら²⁹⁾が報告した小児2型糖尿病治療に関する全国調査の結果と比較して小児2型糖尿病の薬物治療がテーラーメイドで行われ、多様化していることを意味する。今後小児科領域においても症例の特性を考慮した薬物療法が広く実施されるものと期待される。またこの研究では、DPP-4阻害薬およびGLP-1受容体作動薬で治療される症例が最近増加し、その治療成績も良好であったと判断されるが、どのような症例がGLP-1関連薬の適応になるのか、ま

た長期使用における有害事象の頻度について多数例での検討が必要と思われる。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項に則り開示します。サノフィ（株）から100万円。

文 献

- 1) The Committee of Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *Diabetol Int* 2010 ; 1 : 2—20.
- 2) Urakami T, Miyamoto Y, Fujita H, et al. Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese children is not a uniform disease. *Diabetologia* 1989 ; 32 : 312—315.
- 3) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, et al. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan area. *Diabetes Res Clin Paract* 2008 ; 80 : 473—476.
- 4) Urakami T, Nakagawa M, Morimoto S, et al. A subtype of markedly abrupt onset with absolute insulin deficiency in idiopathic type 1 diabetes in Japanese children. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 2353—2354.
- 5) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. β -cell deficit and increased β -cell apoptosis in human with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003 ; 52 : 102—110.
- 6) Ogihara T, Mirmira RG. An islet in distress : β cell failure in type 2 diabetes. *J Diabet Invest* 2010 ; 1 : 123—133.
- 7) Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, et al. 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.
- 8) Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8(Suppl. 12) : 88—102.
- 9) Urakami T, Kuwabara R, Habu M, et al. Comparison of the injection frequencies employed and basal-to total insulin dose ratio obtained when glargine and detemir are used in children with type 1 diabetes mellitus treated by basal-bolus therapy. *Diabetol Int* 2012 ; 3 : 75—79.
- 10) Doyle EA, Weintzimer SA, Steffen T, et al. 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.
- 11) Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatrics Diabetes* 2005 ; 6 : 193—198.
- 12) Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, et al. Indications for insulin pump therapy in different age groups : an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007 ; 24 : 836—842.
- 13) 広瀬正和, 川村智行, 橋本友美, 他. 日本人1型糖尿病患者121名におけるインスリン持続皮下注入療法(CSII)の有用性の検討. *糖尿病* 2009 ; 52 : 767—776.
- 14) 浦上達彦, 鈴木潤一. 特集 日常診療に必ず役立つ小児内分泌学. 理解しておきたい“新しい小児内分泌学”1型糖尿病に対するCSII. *小児科診療* 2012 ; 3 : 467—476.
- 15) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1464—1476.
- 16) The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Effectiveness of continuous glucose monitoring in a clinical care environment. evidence from the Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring (JDRF-CGM) trial. *Diabetes Care* 2010 ; 33 : 17—22.
- 17) 浦上達彦. CGM. Visual—糖尿病臨床のすべて. 池上博司編. 小児・思春期糖尿病の対応マニュアル. 東京 : 中山書店, 2012 : 201—207.
- 18) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 311—320.
- 19) Hovorka R, Allen JM, Elleri D, et al. Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus : a phase 2 randomised crossover trial. *Lancet* 2010 ; 375 : 743—751.
- 20) 大阪市立大学医学研究科発達小児医学教室. かんたんカーボカウント～豊かな食生活のために～. 東京 : 医薬社ジャーナル, 2006.
- 21) The Diabetes Control and Complications Trial 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.
- 22) 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.
- 23) Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009 ; 10(Suppl. 12) : 71—81.
- 24) Standards of medical care in diabetes-2013. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013 ; 36(Suppl 1) : S11—S66.
- 25) de Beaufort CE, Swift PG, Skinner CT, et al. Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes 2005.

- 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.
- 26) Swift PG, Skinner TC, de Beaufort CE, et al. for the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control : the Hvidoere Childhood Diabetes Study Group Center Difference Study 2005. *Pediatr Diabet* 2010 ; 11 : 271—278.
 - 27) 文部科学省. 平成 24 年度学校保健統計調査速報. 小児保険統計 2013 ; 72 : 110—146.
 - 28) 浦上達彦. 2011 年度の糖尿病検診の実施成績. 東京都予防医学協会年報 2012 ; 42 : 32—36.
 - 29) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, et al. The Committee for the Medical Treatment of Childhood-Onset Type 2 Diabetes, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology. Survey of current medical treatment for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005 ; 14 : 65—75.
 - 30) Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabet* 2009 ; 10(Suppl. 12) : 17—32.
 - 31) Urakami T. How should we treat type 2 diabetes? *Pediatr Endocrinol Rev* 2005 ; 3 : 17—23.
 - 32) Smart C, Aslander-van Vilet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. *Pediatr Diabetes* 2007 ; 8(Suppl. 12) : 88—102.
 - 33) Urakami T, Kuwabara R, Habu M, et al. Clinical characteristics of non-obese children with type 2 diabetes mellitus without involvement of β -cell autoimmunity. *Diabetes Res Clin Pract* 2013 ; 99 : 105—111.
 - 34) Urakami T, Kuwabara R, Habu M, et al. Pharmacologic treatment strategies in children with type 2 diabetes mellitus. *Clin Pediatr Endocrinol* 2013 ; 22 : 1—8.
 - 35) Jones KL, Park JS, Arslanian S, et al. Effects of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2002 ; 25 : 89—94.
 - 36) 松浦信夫, 竹内正弘, 雨宮 伸, 他. 小児 2 型糖尿病に対するメトホルミン単独療法. *糖尿病* 2008 ; 51 : 427—434.
 - 37) Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes : A patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012 ; 35 : 1364—1378.
 - 38) Laffel L, Chang N, Grey M, et al. for the TODAY Study Group. Metformin monotherapy in youth with recent onset type 2 diabetes : experience from the prerandomization run-in phase of the TODAY study. *Pediatr Diabet* 2012 ; 13 : 369—375.
 - 39) Arslanian S, for the TODAY Study Group. Treatment effects on insulin sensitivity and β -cell function in TODAY. *Pediatr Diabetes* 2012 ; 13(suppl. 17) : 1—14.
 - 40) Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, et al. Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 790—794.
 - 41) Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system : glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006 ; 368 : 1696—1705.
 - 42) Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes : systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2007 ; 298 : 194—206.
 - 43) 原田範雄, 稲垣暢也. 糖尿病診療 2010. DPP-4 阻害薬の特徴と適応. *日医会誌* 2010 ; 139 (特別号 2) : S213—217.
 - 44) Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, et al. for the DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes : a randomized open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008 ; 372 : 1240—1250.
 - 45) Seino Y, Rasmussen MF, Zdravkovic M, et al. Dose-dependent improvement in glycemia with once-daily liraglutide without hypoglycemia or weight gain : A double-blind, randomized, controlled trial in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 ; 81 : 161—168.
 - 46) Zhang J, Tokui Y, Yamagata K, et al. Continuous stimulation of human-glucagon-like peptide 1 (7-36) amide in a mouse model (NOD) delays onset of autoimmune type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1900—1909.
 - 47) Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus : randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 389—396.