

I. 総論

1. 定義と分類

Q 1 小児・思春期糖尿病の定義は何か？

【ポイント】

- 糖尿病は、インスリン作用の不足により生じる慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患群である^{a-c)}。
- 小児・思春期は、身体的、心理的に成熟しておらず社会経済的にも独立していない時期であり、WHOの定義では20歳未満を指す^{d)}。
- 小児・思春期糖尿病は、小児・思春期に発症した糖尿病であり、患者が成長発達過程にあることから、成人とは異なる療養指導、支援を必要とする。

糖尿病は、インスリン作用の不足により生じる慢性の高血糖を主徴とする代謝疾患群である。著しい高血糖や急激な代謝異常により、血中や尿中にケトン体が検出されれば、糖尿病性ケトアシドーシスへと急速に進展し、意識障害や昏睡をきたす可能性があるため、速やかな治療が必要である^{a-c)}。

インスリン作用の不足は、膵β細胞からのインスリン分泌低下、あるいは末梢組織（筋肉、肝、脂肪）におけるインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）の両者が種々の程度に加わって生じる。

インスリン作用が不十分なために、糖尿病では血糖値に代表される糖代謝のみならず、脂質代謝、およびタンパク質代謝などにも異常が認められる^{a-c)}。

小児・思春期糖尿病は、小児・思春期に発症した糖尿病であり、患者は身体的、心理的に成熟しておらず社会経済的にも独立していないことから、幼稚園・保育施設、学校での生活や家族関係などを含め、成人とは異なる療養指導、支援を必要とする。

慢性的に続く高血糖や代謝異常によって引き起こされる慢性合併症には、網膜症（視力障害、失明）、腎症（腎不全）、神経障害（しびれや疼痛、壊疽）などの細小血管症と、脳血管障害、冠動脈疾患などの大血管症がある。小児・思春期の血糖コントロールが不良であると成人後早期にこれらの合併症を発症するリスクが高まる。



2 小児・思春期糖尿病はどのように分類されるか？

【ポイント】

- 成人と同様に、①1型糖尿病、②2型糖尿病、③その他の特定の機序、疾患によるもの（A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの、B. 他の疾患、条件に伴うもの）、④妊娠糖尿病、の4つに大別される^{a-c)}。
- 病因と病態（病期）を縦軸と横軸であらわすと、糖尿病の成因（発症機序）によらず病態として、インスリン非依存状態からインスリン依存状態（生存に必要）まで分類される^{a)}。

インスリン作用の低下、もしくは欠如を生じる原因は多様で、様々な遺伝因子や環境因子が関与する。糖尿病は、病因・病態の多様性に富んだ疾患である^{a-c)}。1997年、米国糖尿病学会（American Diabetes Association：ADA）から病因・病期に基づいた新しい糖尿病分類が発表され、続いてWHO、日本糖尿病学会、国際小児思春期糖尿病学会（International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes：ISPAD）からほぼ同様の糖尿病分類が提唱されている^{a-c)}。小児・思春期発症の糖尿病も成人と同様に、①1型糖尿病、②2型糖尿病、③その他の特定の機序、疾患によるもの（A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの、B. 他の疾患、条件に伴うもの）、④妊娠糖尿病、に大別される。表1、表2に日本糖尿病学会の分類を示す。これらを区別することは、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である。

1. 1型糖尿病：膵β細胞の破壊（インスリン欠乏）によるもの

1型糖尿病は、膵β細胞の破壊によるインスリンの絶対的不足が原因で、ケトアシドーシスになりやすい。これらはさらに自己免疫機序を介する自己免疫性（1A型）と自己免疫機序の関与が明らかでない特発性（1B型）に細分される^{a-c,e)}。

1A型では、診断時にグルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase：GAD）抗体、インスリンノーマ関連タンパク抗体-2（insulinoma-associated antigen-2：IA-2抗体）、亜鉛輸送担体8（zinc transporter 8：ZnT8）抗体、インスリン自己抗体（insulin autoantibody：IAA）など膵島β細胞構成成分に対する自己抗体が検出される^{e,1)}。これら自己抗体は糖尿病発症前にも検出され、海外では発症予測に役立つとされている^{e)}。

1A型の遺伝因子としては、HLA（human leukocyte antigen）遺伝子型が約半分を占める^{e)}。HLA以外ではCTLA-4、BACH2、INS、ERBB3などのSNP（single nucleotide polymorphism）が関与する²⁾。日本人におけるHLA感受性遺伝子型は、白色人種とは異なり独特である³⁾。

1B型と診断された症例のなかには、インスリン遺伝子、Kir6.2遺伝子などの単一遺伝子異常によるものが紛れ込んでいる可能性がある^{4,5)}。

1型糖尿病は、発症様式によっても分類され、急性発症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病、劇症1型糖尿病の3亜型がある。小児・思春期糖尿病でも緩徐進行1型糖尿病や劇症1型糖尿病は認められるが、その頻度は成人発症例に比し低い^{6,7)}。

診断後経時的な膵β細胞障害の進行を踏まえて、空腹時あるいはグルカゴン負荷後Cペプチド<0.1（ng/mL）は、「インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病」と考えられる。インスリン分

表 1 糖尿病と糖代謝異常*の成因分類

- I. 1 型 (膵β細胞の破壊, 通常は絶対的インスリン欠乏にいたる)
 - A. 自己免疫性
 - B. 特発性
- II. 2 型 (インスリン分泌低下を主体とするものと, インスリン抵抗性が主体で, それにインスリンの相対的不足を伴うものなどがある)
- III. その他の特定の機序, 疾患によるもの (詳細は表 2 参照)
 - A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
 - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
 - B. 他の疾患, 条件に伴うもの
 - (1) 膵外分泌疾患
 - (2) 内分泌疾患
 - (3) 肝疾患
 - (4) 薬剤や化学物質によるもの
 - (5) 感染症
 - (6) 免疫機序によるまれな病態
 - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
- IV. 妊娠糖尿病

注: 現時点では上記のいずれにも分類できないものは分類不能とする。

*: 一部には, 糖尿病特有の合併症をきたすかどうかを確認されていないものも含まれる。

[清野 裕ほか: 糖尿病 55: 485-504, 2012^{a)} より引用]

表 2 その他の特定の機序, 疾患による糖尿病と糖代謝異常*

- A. 遺伝因子として遺伝子異常が同定されたもの
 - (1) 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常
インスリン遺伝子 (異常インスリン症, 異常プロインスリン症, 新生児糖尿病), *HNF-4α* 遺伝子 (*MODY1*), グルコキナーゼ遺伝子 (*MODY2*), *HNF-1α* 遺伝子 (*MODY3*), *IPF-1* 遺伝子 (*MODY4*), *HNF-1β* 遺伝子 (*MODY5*), ミトコンドリア DNA (*MIDD*), *NeuroD1* 遺伝子 (*MODY6*), *Kir6.2* 遺伝子 (新生児糖尿病), *SUR1* 遺伝子 (新生児糖尿病), アミリン, その他
 - (2) インスリン作用の伝達機構にかかわる遺伝子異常
インスリン受容体遺伝子 (インスリン受容体異常症 A 型, 妖精症, *Rabson-Mendenhall* 症候群ほか), その他
- B. 他の疾患, 条件に伴うもの
 - (1) 膵外分泌疾患
膵炎, 外傷 / 膵摘手術, 腫瘍, ヘモクロマトーシス, その他
 - (2) 内分泌疾患
Cushing 症候群, 先端巨大症, 褐色細胞腫, グルカゴノーマ, アルドステロン症, 甲状腺機能亢進症, ソマトスタチノーマ, その他
 - (3) 肝疾患型
慢性肝炎, 肝硬変, その他
 - (4) 薬剤や化学物質によるもの
グルココルチコイド, インターフェロン, その他
 - (5) 感染症
先天性風疹, サイトメガロウイルス, その他
 - (6) 免疫機序によるまれな病態
インスリン受容体抗体, *stiff-person* 症候群, インスリン自己免疫症候群, その他
 - (7) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴うことの多いもの
Down 症候群, Prader-Willi 症候群, Turner 症候群, Klinefelter 症候群, Werner 症候群, Wolfram 症候群, セルロプラスミン低下症, 脂肪萎縮性糖尿病, 筋強直性ジストロフィー, Friedreich 失調症, Laurence-Moon-Biedl 症候群, その他

*: 一部には, 糖尿病特有の合併症をきたすかどうかを確認されていないものも含まれる。

[清野 裕ほか: 糖尿病 55: 485-504, 2012^{a)} より引用・一部改変]

泌が枯渇すると1型糖尿病のなかでも特にコントロールが難しく、身体的にも社会的にも対応に格別の配慮が必要となる⁸⁾。日本人小児・思春期1型糖尿病患者の調査で、随時血中CPR<0.1ng/mLの頻度は、診断後経時的に増加し、1年以内では15%、1~3年で51%、そして診断後5年以上では88%であった⁹⁾。

2. 2型糖尿病：インスリン抵抗性とインスリン分泌不全によるもの

2型糖尿病は、インスリン抵抗性が主体で相対的インスリン不足を伴うものから、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^{a-c)f)}。

発症は年少児ではまれであり、10歳以降、あるいは思春期発来後に増加する。2型糖尿病発症の危険因子としては、肥満、子宮内発育不全と乳児期の急激な体重増加、2型糖尿病家族歴、母体の妊娠糖尿病、民族性(アジア系など)、多嚢胞性卵巣、などである^{f)}。

日本人小児・思春期糖尿病では、70~80%に肥満がみられるが、20~30%は非肥満である⁸⁾。非肥満の2型糖尿病はアジア系の特徴と考えられる。また、日本人小児・思春期糖尿病での出生体重2,500g未満と4,000g以上の相対的頻度が高く、U字型分布であることが示された¹⁰⁾。

白色人種では、2型糖尿病は小児・思春期糖尿病全体の10%以下と少ない。一方、わが国では2型糖尿病の思春期での発症頻度は1型より高く、糖尿病全体の半数以上と考えられる⁹⁾。

初期治療としては、生活習慣の改善による肥満およびインスリン抵抗性の改善が重要である。次いでメトホルミン、グリメピリド、あるいはインスリン治療などが選択される(詳細はⅢ-5. 薬物療法を参照)。

3. その他の特定の機序、疾患による糖尿病として遺伝子異常が同定されたもの

糖尿病には、その他の特定の機序、疾患による糖尿病として遺伝子異常が同定されたものがある(表2)^{a-c,4,5)}。

膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常として、ATP感受性カリウムチャネルのサブユニットであるKir6.2をコードする遺伝子KCNJ11の機能亢進型突然変異、ABCC8[スルホニル尿素受容体1(sulfonylurea receptor 1: SUR1)]の異常、膵形成不全を伴うインスリンプロモーター因子-1(insulin promoter factor-1: IPF-1)の異常、完全型グルコキナーゼ欠損、ミトコンドリア遺伝子異常、などがある。

MODY(maturity-onset diabetes of the young, 若年発症成人型糖尿病)は、膵β細胞機能の遺伝的障害による単一遺伝子異常による糖尿病である。臨床像の非常に異なる遺伝的サブグループがある。頻度としては、HNF1A(hepatocyte nuclear factor-1α)異常(MODY3)が最も多く、次いでGCK(glucokinase)異常(MODY2)が多い。

生後6ヵ月以内に発症する糖尿病を新生児糖尿病と呼ぶ。一過性と永続性があるが、永続性のなかに、インスリン遺伝子、Kir6.2遺伝子、SUR1遺伝子などの異常が見出されている。

インスリン受容体またはその情報伝達にかかわる分子の機能障害により高度のインスリン作用低下を呈する疾患はインスリン抵抗症と呼ばれ、遺伝子異常による遺伝的インスリン抵抗症とインスリン受容体に対する自己抗体によるB型インスリン抵抗症に分類される^{g)}。遺伝的インスリン抵抗症にはインスリン受容体遺伝子異常によるA型インスリン抵抗症やDonohue/Rabson-Mendenhall症候群、PI3キナーゼ調節サブユニット遺伝子異常によるSHORT症候群などが含まれる^{g)}。

4. その他の特定の疾患，条件に伴う糖尿病（表2）^{a-c)}

腺外分泌疾患，内分泌疾患，肝疾患，薬剤や化学物質によるもの，感染症，免疫機序によるまれな病態，また Down 症候群，Prader-Willi 症候群，Turner 症候群，Wolfram 症候群，脂肪萎縮性糖尿病，などの遺伝的症候群に伴うものがある。

Prader-Willi 症候群は，思春期年齢に達すると食行動異常を伴った肥満が出現し，インスリン抵抗性を主体とする糖尿病を発症する。Down 症候群や Turner 症候群では，肥満を伴った 2 型糖尿病類似の発症をすることもありますが，種々の自己免疫性疾患（特に甲状腺疾患）を発症し，1 型糖尿病類似の機序が加わった糖尿病を発症することがある。

5. 妊娠糖尿病

妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus：GDM）は，妊娠中にはじめて発見，または発症をした，糖尿病にいたっていない糖代謝異常をいう^{a-c)}。明らかな糖尿病（overt diabetes）は含めない。軽症の妊娠糖尿病では，周産期合併症のなかでも巨大児や新生児低血糖症，母親の将来の糖尿病発症が主要な問題となる。

6. 成因と病態

成因（発症機序）と病態（病期）を縦軸と横軸であらわす（図1）。

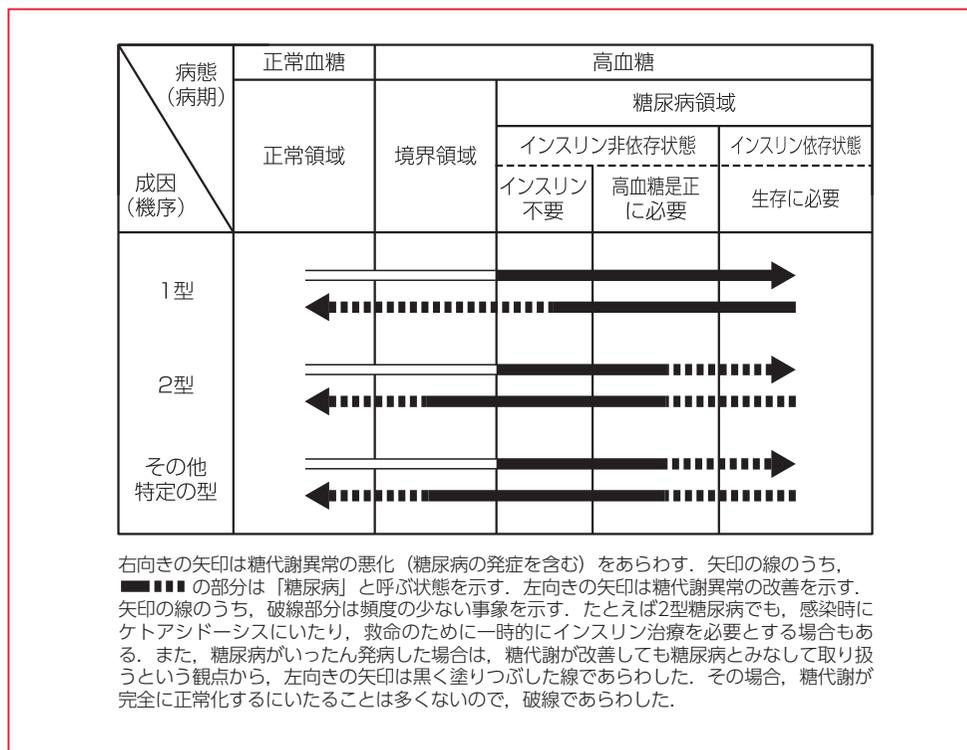


図1 糖尿病における成因（発症機序）と病態（病期）の概念

[清野 裕ほか：糖尿病 55：485-504, 2012^{a)} より引用]

日本糖尿病学会の分類では、成因分類と病態（病期）は異なる次元に属するもので、各患者について併記されるものとなっている^{a)}。糖尿病の病因が何であっても、糖尿病の発病過程では種々の病態を経て進展（図1で右方向の矢印）し、また治療によっても病態は改善の方向に変化（図1で左方向の矢印）する可能性がある。たとえば1型糖尿病でも血糖が上昇しない前から、膵島関連自己抗体が陽性になり、インスリン分泌が低下してくる。一方、肥満を伴う2型糖尿病においては、減量、食事療法で耐糖能が大きく改善される。このような観点から成因分類と糖代謝異常をあらわす病態あるいは病期とを縦軸と横軸で考えることは有用である。

糖尿病のなかにもインスリン作用不足の程度によって、インスリン治療が不要なもの、高血糖是正にインスリン治療が必要なもの（インスリン非依存状態）、ケトosis予防や生命維持のためにインスリン投与が必要なもの（インスリン依存状態）の3段階を区別している。

文献

- 1) Sugihara S, Yokota I, Mukai T, et al: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Increased diagnosis of autoimmune childhood-onset Japanese type 1 diabetes using a new GADAb ELISA kit, compared with a previously used GADAb RIA kit. *J Diabetes Investig* **11**: 594-602, 2020
- 2) Ayabe T, Fukami M, Ogata T, et al: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Variants associated with autoimmune Type 1 diabetes in Japanese children: Implications for age-specific effects of cis-regulatory haplotypes at 17q12-q21. *Diabet Med* **33**: 1717-1722, 2016
- 3) Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, et al: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): HLA-Class II and Class I Genotypes among Japanese Children with Type 1A Diabetes and Their Families. *Pediatr Diabetes* **13**: 33-44, 2012
- 4) Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, et al: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age. *Pediatr Diabetes* **14**: 112-120, 2013
- 5) Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, et al: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Comprehensive screening for monogenic diabetes in 89 Japanese children with insulin-requiring antibody-negative type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **19**: 243-250, 2018
- 6) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, et al: Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract* **80**: 473-476, 2008
- 7) Shiga K, Urakami T, Suzuki J, et al: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Fulminant type 1 diabetes mellitus in Japanese children and adolescents: multi-institutional joint research of the Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes. *Endocr J* **65**: 795-803, 2018
- 8) 平成29年度厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）「1型糖尿病の実態調査。客観的診断基準、日常生活・社会性に注目した重症度評価の作成に関する研究」（研究代表者 田嶋尚子）総括研究報告書
- 9) Sugihara S, Kikuchi T, Urakami T, et al: on behalf of the Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Residual endogenous insulin secretion in Japanese children with type 1A diabetes. *Clin Pediatr Endocrinol* **30**: 27-33, 2021
- 10) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al: Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* **9**: 285-290, 2008

参考とした資料

- a) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告（国際標準化対応版）. *糖尿病* **55**: 485-504, 2012
- b) American Diabetes Association: Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2021 *Diabetes Care* **44** (Suppl 1): S15-S33, 2021

- c) Craig ME, Jefferies C, Dabelea D, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20): 4-17, 2014
- d) World Health Organization, Adolescent health
https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1 [2024年3月26日閲覧]
- e) Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 20-27, 2018
- f) Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 28-46, 2018
- g) 小川 渉, 荒木栄一, 石垣 泰ほか: インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告. *糖尿病* **64**: 561-568, 2021

2. 診断基準

3 高血糖をどのように判定するか？

【ポイント】

- 血糖値を正常域、境界域、糖尿病域、さらに正常高値に区分し、空腹時血糖値および経口ブドウ糖負荷試験 2 時間値をもとに、正常型、糖尿病型、および境界型に分類する^{a)}。

糖尿病は、インスリンの作用不足による高血糖を主徴とする代謝異常であり、慢性に経過すると特有の合併症を生じ、動脈硬化症を促進する疾患である。したがって、糖尿病の診断には、高血糖が慢性的に存在する、あるいは存在したことを確認する必要がある。高血糖の判定は、静脈血漿値を用いて行う。

糖代謝異常の判定は、空腹時血糖 (fasting plasma glucose : FPG) 値、経口ブドウ糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) 2 時間値、随時血糖値、および HbA1c により行い、血糖値を正常域、境界域、糖尿病域、さらに正常高値に区分する。空腹時血糖値および OGTT 2 時間値の判定基準を **図 1** に示す^{a)}。

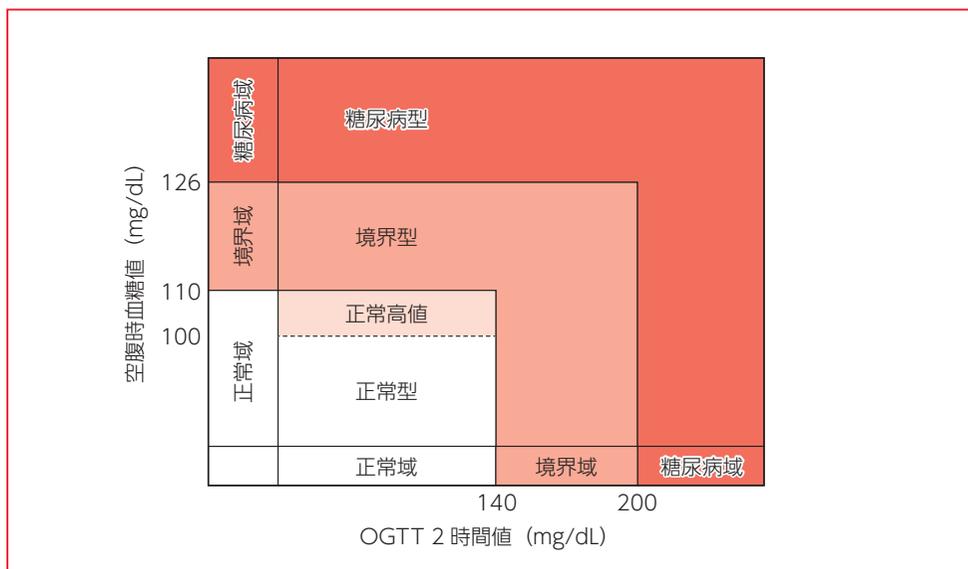


図 1 空腹時血糖値および OGTT 2 時間値の判定基準^{a)}および血糖値の区分^{b)} (静脈血漿値, mg/dL)

正常型：空腹時血糖値 < 110 mg/dL および 2 時間値 < 140 mg/dL の両者を満たすもの

糖尿病型：空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL ないし 2 時間値 ≥ 200 mg/dL のいずれかを満たすもの

境界型：正常型にも糖尿病型にも属さないもの

正常型であっても、1 時間値が 180 mg/dL 以上の場合には、180 mg/dL 未満のものに比べて糖尿病に悪化する危険が高いので、境界型に準じた取り扱いが必要である。

随時血糖値 ≥ 200 mg/dL および HbA1c ≥ 6.5% の場合も糖尿病型とみなす。

空腹時血糖値および OGTT 2 時間値をもとに、正常型（空腹時血糖値 < 110 mg/dL かつ OGTT 2 時間値 < 140 mg/dL）、糖尿病型（空腹時血糖値 \geq 126 mg/dL、または OGTT 2 時間値 \geq 200 mg/dL）、および境界型（糖尿病型でも正常型でもないもの）に分類する。随時血糖値 \geq 200 mg/dL および HbA1c \geq 6.5% の場合も、糖尿病型とみなされる。ただし、OGTT における糖負荷後の血糖値は随時血糖値には含めない。随時血糖値 \geq 200 mg/dL の基準値は、OGTT 2 時間値 \geq 200 mg/dL より著しい糖代謝異常を反映している。糖尿病のスクリーニングや早期診断のためには、HbA1c 測定を併用するか、随時血糖値以外の方法が勧められる^{a)}。

2008 年に日本糖尿病学会（診断基準検討委員会）は、「空腹時血糖値の正常域に関する新区分」に関する報告を行った^{b)}。空腹時血糖値 110 mg/dL 未満であっても、100 mg/dL 以上の場合は、100 mg/dL 未満のものに比べて糖尿病への移行率が高いことや、OGTT を行うと 25～40% が境界型や糖尿病型に属することなどが知られている。したがって、空腹時血糖値 100～109 mg/dL の領域は、多様な集団が属しており、正常高値とした。

Q 4 糖尿病の診断をどのように行うか？

【ポイント】

- 糖尿病は、慢性の高血糖状態を確認し、症状や臨床所見などから総合的に診断する^{a)}。
- 糖尿病型が 2 回確認できれば、糖尿病と診断するが、HbA1c のみの反復検査による診断は不可である。

血糖値と HbA1c が同一採血で糖尿病型を示せば、初回検査のみで糖尿病と診断する。

血糖値が糖尿病型を示し、糖尿病の典型的症状の存在、あるいは確実な糖尿病網膜症の存在を認めた場合には、初回検査のみで糖尿病と診断する。

過去において糖尿病と診断されたことが確認できれば、糖尿病と診断するか、その疑いをもって対応する必要がある。

1. 歴史

1990 年代後半に、米国糖尿病学会 (ADA, 1997 年)^{c)}、世界保健機関 (WHO, 1998 年)^{d)}、および日本糖尿病学会 (1999 年)^{e)} は、ほぼ同様の糖尿病の分類と診断基準を提唱し、それが使用されてきた。2010 年に ADA は、HbA1c を血糖値と並列に置く新たな診断基準を提唱した^{f)}。日本糖尿病学会では従来より HbA1c を診断基準に取り入れていたが、同年、HbA1c をより積極的に取り入れる診断基準を発表し^{g)}、その後 2012 年には、HbA1c の国際標準化対応版が発表された^{a)}。

2. 糖尿病診断の目的

糖尿病診断の目的は、血糖コントロールを早期に行い、糖尿病特有の急性・慢性合併症を防ぐことにある。加えて、心身の発育成長期にある小児・思春期発症糖尿病患者においては、継続的な糖尿病治療を行いながら、健全な家庭・学校・社会生活を送ること、さらには適切

に思春期・青年期を乗り越えて成人へと自立することも重要である。

3. 糖尿病の臨床診断 (図 2)^{a)}

糖尿病は、慢性の高血糖状態を確認し、症状や臨床所見などから総合的に診断する。(ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。)

- ①初回検査で、空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL、OGTT 2時間値 ≥ 200 mg/dL、随時血糖値 ≥ 200 mg/dL、HbA1c $\geq 6.5\%$ のいずれかを認めた場合には、「糖尿病型」と判定する。
- ②別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認できれば、糖尿病と診断する。ただしHbA1cのみの反復検査による診断は不可である。
- ③また、血糖値とHbA1cが同一採血で糖尿病型を示せば、初回検査のみで糖尿病と診断する。
- ④糖尿病が疑われるときには、血糖値とHbA1cの同時測定を原則とする。
- ⑤さらに、血糖値が糖尿病型を示し、かつ次のいずれかを認めた場合には、初回検査のみで糖尿病と診断する。
 - ・糖尿病の典型的症状(口渇, 多飲, 多尿, 体重減少)の存在
 - ・確実な糖尿病網膜症の存在
- ⑥過去において糖尿病と診断されたことが確認できる場合には、現在の検査値が条件に合致しなくても糖尿病と診断するか、糖尿病の疑いをもって対応する必要がある。

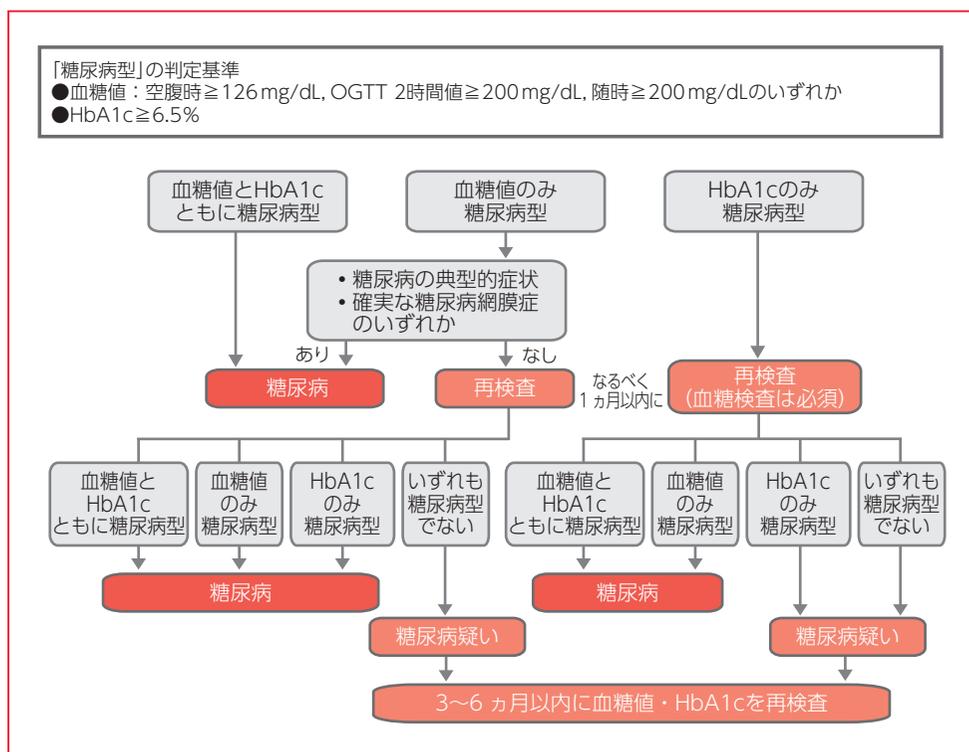


図 2 糖尿病の臨床診断のフローチャート

[清野 裕ほか：糖尿病 55: 485-504, 2012^{a)} より引用・一部改変]

表 1 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) が推奨される場合

1. 強く推奨される場合 (現在糖尿病の疑いが否定できないグループ)
 - 空腹時血糖値が 110~125 mg/dL のもの
 - 随時血糖値が 140~199 mg/dL のもの
 - HbA1c が 6.0~6.4% のもの
 (明らかな糖尿病の症状が存在するものを除く)
2. 行うことが望ましい場合 (糖尿病でなくとも将来糖尿病の発症リスクが高いグループ: 高血圧・脂質異常症・肥満など動脈硬化のリスクを持つものは特に施行が望ましい)
 - 空腹時血糖値が 100~109 mg/dL のもの
 - HbA1c が 5.6~5.9% のもの
 - 上記を満たさなくても、濃厚な糖尿病の家族歴や肥満が存在するもの

注) 小児の場合、糖負荷量は 1.75 g/kg 体重 (標準体重を用いても可: 上限 75 g) を基準とする¹⁾。なお、標準体重については付録 B を参照。

[清野 裕ほか: 糖尿病 55: 485-504, 2012²⁾ より引用・一部改変]

OGTT は、軽い代謝異常の有無を調べる最も鋭敏な検査法である。明らかな臨床症状や高血糖、ケトosisが存在する場合を除き、表 1 に示した場合には OGTT を行い、耐糖能を確認することが推奨されている。学校検尿での尿糖陽性や学校検診での肥満指摘時のスクリーニングとしても有用である。小児の場合、糖負荷量は 1.75 g/kg 体重 (標準体重を用いても可: 上限 75 g) を基準とする¹⁾。なお、標準体重については「付録 B. 成長曲線と肥満度」を参照されたい。

4. 糖尿病診断のための基準値の根拠

糖尿病型と判定される空腹時血糖値、OGTT 2 時間値、HbA1c 値は、慢性高血糖が続くことによる糖尿病網膜症の発症リスクを基準としている²⁾。



5 小児に特有の糖尿病診断基準や 1 型糖尿病の病型別診断基準があるか?

【ポイント】

- 小児に特有の糖尿病診断基準は存在しないが、新生児糖尿病の診断基準案¹⁾は作成されている。
- 日本糖尿病学会から、劇症 1 型糖尿病²⁾、急性発症 1 型糖尿病³⁾、緩徐進行 1 型糖尿病⁴⁾の診断基準が発表されている。

小児の糖尿病は、口渇、多飲、多尿、体重減少などの糖尿病特有の症状を伴って発症することが多い¹⁾。しかし、現在の糖尿病の診断基準は、成人でのエビデンスをもとに作成されたものであり、小児に特有の糖尿病診断基準は存在しない。

生後 6 ヶ月未満の新生児・乳児期に発症する糖尿病は、単一遺伝子異常によることが多く、

表 2 新生児糖尿病の診断基準案

新生児糖尿病の診断は、発症時期、持続的高血糖、新生児（乳児）特有の糖尿病の症状の有無に基づく。

- (1) 生後 6 か月未満に発症*（ただし、インスリン遺伝子異常の場合は 6 か月以上の場合もある）
 - (2) 随時血糖値 200 mg/dl 以上の持続を確認**（ただし低体重出生に伴う高血糖および輸液時などの特殊な状態は除く）
 - (3) 新生児（乳児）特有の糖尿病の症状を認める***
- (1) に加えて (2) 又は (3) を確認できれば新生児糖尿病と診断

* インスリン注射の初日を発症日とする。

** 日を変えて 2 回以上の高血糖の確認が原則だが、急速に病状が悪化する（ケトアシドーシス等）ことがあり注意を要する。

*** 新生児（乳児）特有の糖尿病の症状：通常の輸液、通常の栄養法で血糖値が高く、臨床的にインスリンを使用しないと哺乳力障害を呈する、脱水を引き起こす、適切な体重増加などが認められない状態

[稲垣暢也：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 平成 22 年度・平成 23 年度総合研究報告書, p.1-17, 2012¹⁾ より引用]

表 3 劇症 1 型糖尿病診断基準 (2012)

下記 1～3 のすべての項目を満たすものを劇症 1 型糖尿病と診断する。

1. 糖尿病症状発現後 1 週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時尿ケトン体陽性、血中ケトン体上昇のいずれかを認める。）
2. 初診時の（随時）血糖値が 288 mg/dl (16.0 mmol/l) 以上であり、かつ HbA1c 値 < 8.7%* である。
3. 発症時の尿中 C ペプチド < 10 µg/day, または、空腹時血清 C ペプチド < 0.3 ng/ml かつ グルカゴン負荷後（または食後 2 時間）血清 C ペプチド < 0.5 ng/ml である。

* 劇症 1 型糖尿病発症前に耐糖能異常が存在した場合は、必ずしもこの数字は該当しない。

<参考所見>

- A) 原則として GAD 抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
 - B) ケトーシスと診断されるまで原則として 1 週間以内であるが、1～2 週間の症例も存在する。
 - C) 約 98% の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ 1 など）が上昇している。
 - D) 約 70% の症例で前駆症状として上気道炎症状（発熱、咽頭痛など）、消化器症状（上腹部痛、悪心・嘔吐など）を認める。
 - E) 妊娠に関連して発症することがある。
 - F) HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 との関連が明らかにされている。
- [今川彰久ほか：糖尿病 55: 815-820, 2012²⁾ より引用]

新生児糖尿病として区別される¹⁾。年長児や成人の糖尿病とちがいで、血糖値、HbA1c などによる明確な基準は存在しないが、多くは臨床的に明らかである。診断基準案を表 2 に示す¹⁾。遺伝子診断が有用であるが、適切な対象を選び、十分なカウンセリングのもとに行う必要がある。

日本糖尿病学会からは、病型別に、劇症 1 型糖尿病 (表 3)²⁾、急性発症 1 型糖尿病 (表 4)³⁾、緩徐進行 1 型糖尿病 (表 5)⁴⁾ の診断基準が発表されている。

表 4 急性発症 1 型糖尿病診断基準 (2012)

1. 口渇, 多飲, 多尿, 体重減少などの糖尿病 (高血糖) 症状の出現後, おおむね 3 か月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る¹⁾.
2. 糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療を必要とする²⁾.
3. 膵島関連自己抗体が陽性である³⁾.
4. 膵島関連自己抗体が証明できないが, 内因性インスリン分泌が欠乏している⁴⁾.

判定: 上記 1~3 を満たす場合, 「急性発症 1 型糖尿病 (自己免疫性)」と診断する. 1, 2, 4 を満たす場合, 「急性発症 1 型糖尿病」と診断してよい.

内因性インスリン分泌の欠乏が証明されない場合, あるいは膵島関連自己抗体が不明の場合には, 診断保留とし, 期間をおいて再評価する.

【参考事項】

- 1) 尿ケトン体陽性, 血中ケトン体上昇のいずれかを認める場合, ケトosisと診断する. また, 臨床的診断により直ちにインスリン治療を開始した結果, ケトosisやケトアシドーシスに陥らない例がある.
- 2) 1 型糖尿病の診断当初にインスリン治療を必要とした後, 数ヶ月間インスリン治療なしで血糖コントロールが可能な時期 (honeymoon period) が一過性に存在しても, 再度インスリン治療が必要な状態となりそれが持続する場合も含める.
- 3) グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体, IA-2 抗体, インスリン自己抗体 (IAA), 亜鉛輸送担体 8 (ZnT8) 抗体, 膵島細胞抗体 (ICA) のうちいずれかの自己抗体の陽性が経過中に確認された場合, 膵島関連自己抗体陽性と判定する. ただし, IAA はインスリン治療開始前に測定した場合に限る.
- 4) 空腹時血清 C ペプチド < 0.6ng/ml を, 内因性インスリン分泌欠乏の基準とする. ただし, 劇症 1 型糖尿病の診断基準を満たす場合は, それに従う. また, HNF-1 α 遺伝子異常, ミトコンドリア遺伝子異常, KCNJ11 遺伝子異常などの単一遺伝子異常を鑑別する.
[川崎英二ほか: 糖尿病 56: 584-589, 2013³⁾ より引用]

表 5 緩徐進行 1 型糖尿病診断基準 (2023)

【必須項目】

1. 経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性である.^{a)}
2. 原則として, 糖尿病の診断時, ケトosisもしくはケトアシドーシスはなく, ただちには高血糖は正のためインスリン療法が必要とならない.
3. 経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し, 糖尿病の診断後 3 ヶ月^{b)} を過ぎてからインスリン療法が必要になり, 最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態 (空腹時血清 C ペプチド < 0.6 ng/ml) である.

判定:

- 上記 1, 2, 3 を満たす場合, 「緩徐進行 1 型糖尿病 (definite)」と診断する.
- 上記 1, 2 のみを満たす場合は, インスリン非依存状態の糖尿病であり, 「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」とする.

a) 膵島関連自己抗体とは, グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体, 膵島細胞抗体 (ICA), Insulinoma-associated antigen-2 (IA-2) 抗体, 亜鉛輸送担体 8 (ZnT8) 抗体, インスリン自己抗体 (IAA) を指す. ただし, IAA はインスリン治療開始前に測定した場合に限る.

b) 典型例は 6 ヶ月以上である.

【参考項目】

- 1) 「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」は, 海外では, LADA (latent autoimmune diabetes in adults, 緩徐発症成人自己免疫性糖尿病) に含まれる概念で, 典型例では 35 才以降に発症する. しかし, 小児を含む若年者にも発症する場合があり, これらの例は海外では LADY (latent autoimmune diabetes in youth) と呼称されている.

[島田 朗ほか: 糖尿病 66: 587-591, 2023⁴⁾ より引用]

文献

- 1) 稲垣暢也. 日本人における新生児糖尿病発症原因遺伝子異常の実態把握および遺伝子変異部位による薬効変化に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 平成 22 年度-平成 23 年度総合研究報告書, p.1-17, 2012
- 2) 今川彰久, 花房俊昭, 粟田卓也ほか: 1 型糖尿病調査研究委員会報告—劇症 1 型糖尿病の新しい診断基準 (2012). 糖尿病 55: 815-820, 2012
- 3) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久ほか: 急性発症 1 型糖尿病の診断基準 (2012) の策定—1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) 報告—. 糖尿病 56: 584-589, 2013
- 4) 島田 朗, 川崎英二, 阿比留教生ほか: 緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2023)—1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会報告—. 糖尿病 66: 587-591, 2023

参考とした資料

- a) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). 糖尿病 55: 485-504, 2012
- b) 門脇 孝, 羽田勝計, 富永真琴ほか: 糖尿病・糖代謝異常に関する診断基準検討委員会報告—空腹時血糖値の正常域に関する新区分. 糖尿病 51: 281-283, 2008
- c) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 20: 1183-1197, 1997
- d) World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, WHO/NCD/NCS/99.2
- e) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 42: 385-404, 1999
- f) American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 33 (Suppl 1): S62-S69, 2010
- g) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53: 450-467, 2010
- h) 望月美恵: 糖尿病関連指標. 小児内分泌学, 第 3 版, 日本小児内分泌学会 (編), 診断と治療社, 東京, p.555-559, 2022
- i) Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al: ISPAD Clinical Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes 19 (Suppl 27): 7-19, 2018

3. 疫学

Q 6 小児・思春期 1 型糖尿病のわが国の発症率は？

【ポイント】

- 国や地域により 1 型糖尿病の発症率は著しく異なり、欧州において高く、アジア諸国では低い。
- 日本の小児・思春期 1 型糖尿病の発症率 (/10 万人・年) は約 2~3 と推定される。
- 発症率 (/10 万人・年) のピークは、海外と同様に日本でも思春期に認める。

The DIAMOND Project Group は、1990~1999 年の世界 57 ヶ国 112 センターにおける 14 歳以下における小児・思春期 1 型糖尿病の発症率を調査し、国や地域により 1 型糖尿病の発症率が著しく異なることを明らかにした¹⁾。発症率は、欧州 (特に北欧) や MENA (Middle East and North Africa) において高く、日本を含めたアジア諸国では低い。14 歳以下の年齢調整発症率 (/10 万人・年) の上位の国/地域は、1 位フィンランド 52.2、2 位スウェーデン 44.1、3 位クウェート 41.7 である²⁾。

日本での 14 歳以下の発症率 (/10 万人・年) については、小児慢性特定疾患治療研究事業 (小慢事業) 登録データを用いた報告がある。これによると、2005~2010 年に 2.25 (男児: 1.91, 女児: 2.52)³⁾ であった。このほか、ナショナルデータベースを用いた報告では、2014~2017 年における 20 歳未満の発症率は男児 3.94, 女児 5.22⁴⁾ であった。小慢事業の疫学データは主治医の意見書をもとに登録され、GAD 抗体の有無も確認しており、診断の精度は担保されている。また、小慢事業への登録は 2005 年に法制化され、それ以前と比較して登録数は増加している。しかしながら、地域自治体による乳幼児・学童への医療費補助制度が拡充したことにより、地域によっては登録率の低下が懸念され、発症率を過小評価している可能性がある。他方、ナショナルデータベースを用いた報告は、保険病名と血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose: SMBG) の有無で症例を抽出しているため、自己抗体など血液検査データなどによる診断精度を担保できないため、発症率を過大評価している可能性がある。

日本における発症率 (/10 万人・年) のピークは海外同様に思春期に認める。男児は 13 歳時で 3.3, 女児は 10 歳時で 3.8 と、女児のほうが早い³⁾。

発症率の性差は地域により異なり、欧州においては男児で高く、アジアやアフリカでは女児で高い。ただし、同じ地域でも発症率は人種・民族間において異なる⁵⁾。日本からの報告でも小児期発症例においては、女児で多いことが報告されている^{3,4,6)}。

1 型糖尿病の発症率には季節変動を認め、一般に冬季に高く、夏季に低い⁷⁾ と報告されている。日本からは、未就学児 (0~6 歳) においては季節変動を認めず、7~14 歳においては 4~5 月と 12 月の 2 峰性に発症率のピークを認めたという報告³⁾ や、20 歳未満は 3~5 月の春季の発症率が高いという報告がある⁴⁾。日本で春に多い理由のひとつとして、主に 4~5 月に行われる学校検尿が診断につながったことが一因として考えられている^{3,4)}。



7 小児・思春期 1 型糖尿病のわが国の発症率は上昇しているか？

【ポイント】

- 世界的な動向として、発症率は年間 3~4% 上昇している。
- 発症率の上昇には地域差があり、発症率の高い北欧諸国では 2000 年代以降、上昇は緩やか。
- 日本では 1990 年代以降、発症率の上昇を認めていない。

世界的動向として、小児・思春期 1 型糖尿病の発症率の上昇および発症年齢の若年化が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。1989~2013 年の間に欧州 22 ヶ国 26 センターで行われた調査 (EURODIAB study) では、0~14 歳の 1 型糖尿病の発症率は年間 3.4% の上昇が報告された。年齢群別の発症率の年間上昇率 (男児/女児) は、0~4 歳で 3.7/3.7%、5~9 歳で 3.4/3.7%、10~14 歳で 3.3/2.6% であり、年齢が低いほど上昇率が高い¹¹⁾。

発症率の上昇の原因として、遺伝的要因よりも環境因子の影響が大きいといわれている^{8, 12, 13)}。環境因子として、エンテロウイルス感染が指摘されている。このほかに幼少期の衛生環境、腸内細菌叢の多様性の低下、ワクチン、帝王切開、高齢出産、生後の急激な成長や小児肥満、ビタミン D、牛乳、シリアルへの出生後早期の曝露などがあげられているが、いずれも議論の余地が残る^{14, 15)}。

発症率の上昇には地域差があり、中東や北アフリカの上昇が目立つ²⁾。欧州からの報告では、発症率の比較的低い国の上昇が顕著であり、もともと発症率の高い北欧においては発症率の上昇は緩やかだった¹¹⁾。

発症率 (/10 万人・年) の推移をみると、フィンランドにおける 14 歳以下での 26 年間 (1980~2005 年) で 1980 年 : 31.4 から 2005 年 : 64.2 へ約 2 倍に上昇していた¹²⁾。しかし、2003~2006 年の平均発症率は 57.9、2007~2010 年 : 56.0、2011~2014 年 : 53.4、2015~2018 年 : 52.2¹⁶⁾ と、2006 年の 64.9¹⁷⁾ をピークに発症率は横ばい~低下傾向を認めている。この他、サルデーニャ島 (イタリア)¹⁸⁾、ノルウェー¹⁹⁾、スウェーデン²⁰⁾ から同様の傾向を認めたという報告がある。その後、フィンランドからは 2003~2018 年においては 5~7 歳未満の発症率が低下したと報告されている。観察期間中に曝露レベルが大きく変化した因子として、ロタウイルス感染への曝露の減少、経口プロバイオティクスやビタミン D 摂取量の増加、BCG ワクチン接種率の低下などがあげられている¹⁶⁾。

人種別の発症率の推移も米国から報告されている。2002~2015 年にかけて米国における 1 型糖尿病の発症率は年間 1.9% 上昇していた。いずれの人種も発症率の上昇を認めたが、特に白色人種以外の発症率の上昇が顕著であった²¹⁾。

日本における 1 型糖尿病の発症率の推移については、山梨県内の病院で 0~14 歳で 1 型糖尿病と診断された全症例を対象とした調査が報告されている。これによると、1986~2018 年における 1 型糖尿病の発症率は 5~9 歳児のみ年間 5.35% の上昇を認めたが、その他の年代では有意な変動を認めなかった⁶⁾。事業データを用いた 0~14 歳における 1 型糖尿病の発症率 (/10 万人・年) は過去に 3 回報告されている。これによると、1986~1990 年 : 1.5、1998~2001 年 : 2.37²²⁾、2005~2010 年 : 2.25³⁾ であり、性別、年齢別 (0~4 歳、5~9 歳、10~14 歳) の発症率も変化を認めなかった。このほか、2014~2017 年における 0~19 歳の 1 型糖尿病

の発症率の変動に一定の傾向を認めなかったという報告がある⁴⁾。以上より、日本の小児・思春期1型糖尿病の発症率は1990年頃まで上昇し、その後は大きな変動を認めていないと推定される。

近隣の東アジア諸国からも1型糖尿病の発症率の推移が報告されている。韓国の発症率(/10万人・年)は、1995~2000年:1.36, 2012~2014年:3.19²³⁾, 2007~2017年:4.45であり、2007~2017年には3~4%上昇していたと報告されている²⁴⁾。中国における0~14歳の発症率(/10万人・年)は、1985~1994年:0.51, 1988~1996年:0.59, 2010~2013年:1.93と、上昇傾向が報告されているが²⁵⁾、2007~2017年においては発症率の上昇を認めなかったと報告されている(3.41~6.11/10万人・年, 2007年:3.80, 2017年:4.21)²⁶⁾。台湾における20歳未満の発症率(/10万人・年)は2001年:6.30, 2015年:5.02であり、全体でみると一定の傾向を認めなかったが、年齢別にみると、0~6歳では発症率は有意に上昇し、13~19歳の発症率は有意に低下していた。0~6歳の発症率の上昇についてはエンテロウイルス感染が1型糖尿病の発症リスク増加に寄与していると報告している²⁷⁾。日本においては長らく発症率に変化を認めていない。他のアジア諸国においても今後同様の傾向を認めるのか否について発症率の推移を見守る必要がある。



8

小児・思春期1型糖尿病の罹病期間と死因の関係は？

【ポイント】

- 1型糖尿病の予後は改善しているが、一般集団と比較して死亡リスクは高い。
- 発症後10年未満は糖尿病急性合併症による死亡が最多、20年を超えると心血管疾患が最多。
- 1型糖尿病の予後規定因子として報告されているのはアルブミン尿である。

近年、1型糖尿病の死亡率が改善しているとの報告が続いているが、一般集団と比較するといまだ死亡リスクは高い。スウェーデンからの報告では、1998~2014年にかけて、1型糖尿病患者の死亡率、心血管合併症の発症率は著明な改善を認めた。しかしながら、改善のレベルは健常人も同程度であり、超過死亡の程度は改善していなかった²⁸⁾。オーストリア、デンマーク、ラトビア、スコットランド、スペイン、米国の6カ国における2000~2016年の0~79歳の1型糖尿病患者の死因に関する人口に基づいた研究でも、死亡率は経年的に改善したが、一般集団と比較した死亡リスクは2~5倍高いと報告している²⁹⁾。デンマークからの報告では、2002~2010年における1型糖尿病患者の死因の1位は心血管疾患で、発症年齢が最も若い群で死亡リスクが高く、男性で顕著であった。また、超過死亡の主なりスク因子は腎症であることが報告されている³⁰⁾。

一方、強力に介入が行われた集団では一般集団と同等まで死亡リスクが低下したという報告もある。1983~1993年に行われたDCCT studyの登録症例と一般集団の死亡率を2014年まで比較した報告では、強化療法群(発症早期にHbA1c<7%を目指して1日3回以上のインスリン頻回注射法(multiple daily injection: MDI)もしくは持続皮下インスリン注入療法(con-

tinuous subcutaneous insulin infusion : CSII) を平均 6.5 年施行) の死亡率は一般集団と同等まで改善していた。しかしながら、従来療法群では一般集団よりも有意に死亡率が高かった³¹⁾。

1 型糖尿病の死亡リスクが改善した理由として、糖尿病治療の進歩のほか、高血圧症や脂質異常症に対する降圧薬やスタチン製剤の導入などの慢性疾患の包括的ケアによる心血管疾患の予防対策があげられている^{28, 29)}。しかしながら、心血管イベントに関連する主要 5 因子 (HbA1c, 血圧, LDL コレステロール, 喫煙, アルブミン尿) を目標値内にコントロールしても、1 型糖尿病患者の急性心筋梗塞による死亡リスクは一般集団よりも高いという報告もあり³²⁾、発症早期からの血糖コントロールの重要性が示唆されている³³⁾。また、フィンランド、米国からは、微量アルブミン尿を認めない症例では一般集団と同等の死亡率であるという報告があり、1 型糖尿病の超過死亡の予後規定因子として微量アルブミン尿の有無が重要視されている^{30, 33)}。

罹病期間別の死因については日本と米国から報告されている。罹病期間 10 年未満の症例においては糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA) や低血糖など急性糖尿病合併症が最多、罹病期間が 20 年以上になると心血管疾患が最多であり、7 割以上が慢性糖尿病合併症 (心血管疾患, 腎症, 感染症など) と関連した死因であった^{34, 35)}。

死亡時の年齢別死因についてはノルウェーからの報告がある。これによると、死亡時年齢が 30 歳未満においては糖尿病に起因する急性合併症が最も多く、30 歳以上においては心血管疾患が多く認められた³⁶⁾。英国からは、急性合併症による死亡は、罹病期間を問わず若年層に多く、経年的に 1 型糖尿病患者の総死亡リスクが改善しているにもかかわらず、その死亡数は減少していないという報告もある³⁷⁾。また、発症率が高いノルウェーやフィンランドからは、40 歳未満の死因は偶発的な事故や暴力による死亡、自殺が 20% 以上を占めていること、罹病期間や死亡時年齢を問わず “dead in bed” syndrome など原因不明の突然死が少なからずあることが報告されており、このことは合併症対策のみではなく、社会的・精神的なサポートを含めた包括的な対策を要することを示している³³⁾。



9 小児・思春期 2 型糖尿病のわが国の発症率は上昇しているか？

【ポイント】

- 肥満の増加に伴い世界的に増加傾向。
- 発症率は人種・民族差が大きく、非白色人種で高い。
- 日本では 1980 年代以降発症率に大きな変化はみられないが、近年の肥満傾向児の再増加に伴い、今後の動向が注目されている。

世界的な動向として、小児肥満の増加に伴い、小児・思春期 2 型糖尿病は増加している。発症率には人種・民族差がみられ⁵⁾、1 型糖尿病の発症率が白色人種で高いのに対し、2 型糖尿病は非白色人種 (アメリカンインディアン, ヒスパニック系, アフリカ系, アジア/太平洋諸島系) における発症率が高い。発症率の上昇も非白色人種で多々報告されており³⁸⁾、白色人種の多い国からは発症率は上昇していないという報告もある³⁹⁾。

小児肥満は社会経済的背景により、成因が異なると指摘されている。開発途上国の富裕層では、食事の摂取過剰や体を動かさない生活習慣が原因とされる一方で、先進国の貧困層においては、移民系が多く、遺伝的素因に加えて、安価な高脂肪高炭水化物食の摂取機会が多いこと、ヘルスケアへのアクセスの未整備、胎内環境（母体の肥満や妊娠糖尿病）などが児の2型糖尿病発症リスクを高めているとされる^{40,41)}。

日本を含めたアジア諸国は小児・思春期2型糖尿病の有病率の高い国として知られている。日本の小児・思春期2型糖尿病については、日本独自のシステムとして実施されてきた学校検尿がその早期発見に有用である。学校検尿は1992年より全国の小中学校で義務化されたが、東京都ではこれに先駆けて1974年より行われてきた。学校検尿の開始以来、東京都の小中学生を対象に2型糖尿病の発症率が公表されている。これによると、1975～2015年における学童期の2型糖尿病の発症率は2.58（小学生0.80/中学生6.41）/10万人・年であった。発症率は1975～1982年にかけて年間17.49%の急激な上昇を認めた。しかし、その後の発症率には大きな変化を認めず、1982～2015年にかけて有意差は認めないものの年間1.01%の緩やかな低下が報告されている。小学生の発症率は1975～2010年にかけて上昇、その後2010～2015年にかけて低下していた。一方、中学生は1975～2015年で発症率に一定の傾向を認めなかった⁴¹⁾。

日本における小児・思春期2型糖尿病の増減は、主に肥満の有病率の頻度の増減に伴うものであることが指摘されている。東京都予防医協会の報告によると、小児・思春期2型糖尿病の87%が肥満を有していた。学校保健統計調査⁴²⁾では、肥満傾向児のデータ開示を開始した1977年以降、肥満の有病率は男女ともに小学5年生のほうが中学3年生よりも高い。日本の肥満傾向児の割合は、年齢層によるばらつきがみられるものの2003年頃よりおおむね低下傾向を認め、その後2013年頃より変化を認めず、食生活や生活スタイルに欧米の影響を受けたものの、経済成長とともに生活習慣の是正に成功したようにみえた。しかしながら2019年以降、肥満傾向児は再び増加に転じていると報告されている。数年に及ぶコロナ禍の影響も加わり、今後これらのトレンドが変わる可能性もある。小児・思春期2型糖尿病の発症率の再上昇も想定し、動向を見守る必要がある。

Q 10 小児・思春期2型糖尿病のわが国における発症のリスク因子は？

【ポイント】

- 欧米諸国と比較すると日本の小児・思春期2型糖尿病では家族歴を認める者が少なく、環境因子の影響が大きい。
- 日本の小児・思春期2型糖尿病には10～20%の非肥満症例が含まれる。
- 日本の小児・思春期の肥満児は軽度の肥満でも内臓脂肪型肥満が多く、糖尿病進展リスクが高い。

1. 遺伝的素因

遺伝的背景の大きさは人種間で異なる。小児・思春期2型糖尿病患者が家族歴を有する割合は、日本を含めたアジア人においては50～70%と報告されている。これは白色人種やアフ

リカ系黒人 (74~100%) と比較して低い⁴¹⁾。アジア人においては環境因子がより強く関与していると報告されている。

2. 肥満

日本を含めたアジア諸国においては、白色人種と比較して (小児における平均の) 肥満度が低いにもかかわらず 2 型糖尿病の有病率が高い。その理由として、皮下脂肪<内臓脂肪優位型の肥満が多いことがあげられる⁴³⁾。内臓脂肪蓄積型の肥満は 2 型糖尿病を含む肥満症の基本病態となっている⁴⁴⁾。肥満児のうち 2 型糖尿病患児は、非糖尿病患児と比較して脂肪全体に占める内臓脂肪や異所性脂肪の比率、2 型糖尿病の家族歴を有する割合、ALT 値、ALT/AST 比がいずれも高く、アディポネクチン値が低かった。これらは肥満児の 2 型糖尿病への進展予測因子となり得ると報告されている⁴⁵⁾。

3. 非肥満症例

世界的には小児の 2 型糖尿病の大多数が肥満症例であるといわれているが、わが国の小児・思春期 2 型糖尿病の特徴として非肥満症例 (肥満度 20% 未満と定義) が一定数含まれている。わが国においては前述の学校検尿で 1975~2015 年に 2 型糖尿病と診断された患児の 13% が非肥満であった⁴¹⁾。また、日本小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会による 2003 年全国調査では、小児・思春期 2 型糖尿病症例の 31% (男児 22%, 女児 37%) が非肥満であった。

非肥満症例は女児に多い。2 親等以内に家族歴を有する非肥満症例の割合は 61.5% と肥満症例の 65.6% と同等だが、家族歴を有する非肥満症例のうち 75% が非肥満の 2 型糖尿病の家族歴を有していた。非肥満症例は肥満症例と比較して、有意に空腹時 IRI/HOMA-IR/HOMA-β が低い、すなわち、肥満症例と比較してインスリン抵抗性よりもインスリン分泌能低下が顕著であると報告されている⁴⁶⁾。

4. 出生体重と胎内環境

日本の小児・思春期 2 型糖尿病患者では、低出生体重児 (出生体重 < 2,500 g)、および巨大児 (出生体重 ≥ 4,000 g) の頻度が高く^{46,47)}、なかでも低出生体重児は有意に非肥満症例に多いことが報告されている⁴⁶⁾。胎児期の発育不良が、小児期のインスリン抵抗性や 2 型糖尿病発症に関与することが報告されている⁴⁸⁾。一方、2 型糖尿病の家族歴は低出生体重児に有意に少ないことが報告されている⁴⁷⁾。低出生体重児においては遺伝的素因よりも子宮内環境因子 (妊娠中の母体の痩せ志向や栄養摂取量の不足など) が 2 型糖尿病の発症により大きく影響する可能性が示唆されている。

文献

- 1) DIAMOND Project Group: Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabet Med* **23**: 857-866, 2006
- 2) International Diabetes Federation: IDF Diabetes Atlas 2021 10th edition, International Diabetes Federation, 2021
- 3) Onda Y, Sugihara S, Ogata T, et al: Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study. *Diabet Med* **34**: 909-915, 2017
- 4) Nishioka Y, Noda T, Okada S, et al: Incidence and seasonality of type 1 diabetes: a population-based 3-year cohort study using the National Database in Japan. *BMJ Open Diabetes Res Care* **8**: e001262, 2020
- 5) Dabelea D, Bell RA, D'Agostino Jr RB, et al: Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* **297**:

- 2716-2724, 2007
- 6) Saito T, Kobayashi K, Kobayashi K, et al: Incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in Yamanashi Prefecture, Japan, 1986-2018. *Endocrinol Diabetes Metab* 4: e00214, 2021
 - 7) Green A, Patterson CC, EURODIAB TIGER Study Group: Europe and Diabetes: Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia* 44 (Suppl 3): B3-B8, 2001
 - 8) Carle F, Gesuita R, Bruno G, et al: Diabetes incidence in 0- to 14-year age-group in Italy: a 10-year prospective study. *Diabetes Care* 27: 2790-2796, 2004
 - 9) Toumba M, Savva SC, Bacopoulou I, et al: Rising incidence of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents in Cyprus in 2000-2004. *Pediatr Diabetes* 8: 374-376, 2007
 - 10) Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, et al: Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 157: 107842, 2019
 - 11) Patterson CC, Harjutsalo V, Rosenbauer J, et al: Trends and cyclical variation in the incidence of childhood type 1 diabetes in 26 European centres in the 25 year period 1989-2013: a multicentre prospective registration study. *Diabetologia* 62: 408-417, 2019
 - 12) Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J: Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 371: 1777-1782, 2008
 - 13) Hussen HI, Yang D, Cnattingius S, et al: Type 1 diabetes among children and young adults: the role of country of birth, socioeconomic position and sex. *Pediatr Diabetes* 14: 138-148, 2013
 - 14) Norris JM, Johnson RK, Stene LC: Type 1 diabetes-early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 226-238, 2020
 - 15) Rewers M, Ludvigsson J: Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 387: 2340-2348, 2016
 - 16) Parviainen A, But A, Siljander H, et al: Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. *Diabetes Care* 43: 2953-2958, 2020
 - 17) Harjutsalo V, Sund R, Knip M, et al: Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA* 310: 427-428, 2013
 - 18) Bruno G, Maule M, Biggeri A, et al: More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 62: 3542-3546, 2013
 - 19) Skrivarhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, et al: Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 57: 57-62, 2014
 - 20) Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, et al: Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes* 60: 577-581, 2011
 - 21) Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al: Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69: 161-165, 2020
 - 22) 松浦信夫, 大津成之, 横田行史: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究 平成 15 年度分担研究報告書 糖尿病疫学に関する研究, p.100-102
 - 23) Kim JH, Lee CG, Lee YA, et al: Increasing incidence of type 1 diabetes among Korean children and adolescents: analysis of data from a nationwide registry in Korea. *Pediatr Diabetes* 17: 519-524, 2016
 - 24) Chae HW, Seo GH, Song K, et al: Incidence and Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus among Korean Children and Adolescents between 2007 and 2017: An Epidemiologic Study Based on a National Database. *Diabetes Metab J* 44: 866-874, 2020
 - 25) Weng J, Zhou Z, Guo L, et al: Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study. *BMJ* 360: j5295, 2018
 - 26) Liu C, Yuan YC, Guo MN, et al: Incidence of Type 1 Diabetes May Be Underestimated in the Chinese Population: Evidence From 21.7 Million People Between 2007 and 2017. *Diabetes Care* 44: 2503-2509, 2021
 - 27) Shih WL, Tung YC, Chang LY, et al: Increased Incidence of Pediatric Type 1 Diabetes With Novel Association With Coxsackievirus A Species in Young Children but Declined Incidence in Adolescents in Taiwan. *Diabetes Care* 44: 1579-1585, 2021
 - 28) Rawshani A, Rawshani A, Gudbjörnsdóttir S: Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 376: 1407-1418, 2017
 - 29) Ruiz PLD, Chen L, Morton JL, et al: Mortality trends in type 1 diabetes: a multicountry analysis of six population-based cohorts. *Diabetologia* 65: 964-972, 2022
 - 30) Jorgensen ME, Almdal TP, Carstensen B: Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 56: 2401-2404, 2013

- 31) Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group: Mortality in Type 1 Diabetes in the DCCT/EDIC Versus the General Population. *Diabetes Care* **39**: 1378-1383, 2016
- 32) Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, et al: Range of Risk Factor Levels: Control, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation* **135**: 1522-1531, 2017
- 33) Secrest AM, Washington RE, Orchard TJ, et al: Mortality in Type 1 Diabetes. *Diabetes in America 3rd edition*. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), 2018
- 34) Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, et al: Cause-specific mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes* **59**: 3216-3222, 2010
- 35) Morimoto A, Onda Y, Nishimura R, et al: Cause-specific mortality trends in a nationwide population-based cohort of childhood-onset type 1 diabetes in Japan during 35 years of follow-up: the DERI Mortality Study. *Diabetologia* **56**: 2171-2175, 2013
- 36) Gagnum V, Stene LC, Jenssen TG, et al: Causes of death in childhood-onset Type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet Med* **34**: 56-63, 2017
- 37) Evans-Cheung TC, Bodansky HJ, Parslow RC, et al: Mortality and acute complications in children and young adults diagnosed with Type 1 diabetes in Yorkshire, UK: a cohort study. *Diabet Med* **35**: 112-120, 2018
- 38) Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, et al: Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med* **35**: 737-744, 2018
- 39) Neu A, Feldhahn L, Ehehalt S, et al: No change in type 2 diabetes prevalence in children and adolescents over 10 years: Update of a population-based survey in South Germany. *Pediatr Diabetes* **19**: 637-639, 2018
- 40) Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al: Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med* **376**: 1419-1429, 2017
- 41) Urakami T: Pediatric Type 2 Diabetes in Japan: Similarities and Differences from Type 2 Diabetes in Other Pediatric Populations. *Curr Diab Re* **18**: 29, 2018
- 42) 文部科学省：学校保健統計調査：年齢別 肥満傾向児の出現率の推移（昭和52年度～令和4年度）
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00400002&tstat=000001011648&cycle=0&tclass1=000001020135&tclass2val=0> [2024年3月26日閲覧]
- 43) Chan JCN, Malik V, Jia W, et al: Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* **301**: 2129-2140, 2009
- 44) 日本肥満学会：小児肥満症診療ガイドライン 2017, ライフサイエンス出版, 2017
- 45) Yasuda Y, Miyake N, Matsuoka H, et al: Adiponectin, ALT and family history as critical markers for the development of type 2 diabetes in obese Japanese children. *Endocrinol Diabetes Metab* **4**: e00178, 2021
- 46) Urakami T: Clinical characteristics in Japanese children with nonobese type 2 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* **23**: 113-118, 2018
- 47) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al: Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* **9**: 285-290, 2008
- 48) Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al: Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* **303**: 1019-1022, 1991

4. 検査法

Q 11 小児・思春期糖尿病の検査法にはどのようなものがあるか？

【ポイント】

- 血糖値とHbA1cは、糖尿病の診断とコントロール指標として最も重要で、小児においても重症低血糖を起こさない範囲で、より低いHbA1c値を目指すことが推奨される。
- GAD抗体、IA-2抗体、ICA、ZnT8抗体、インスリン治療未開始時のIAAのいずれかが陽性であることは1A型糖尿病の診断基準に含まれている。
- 空腹時、随時血糖値、HbA1c値の基準によって糖尿病が診断できる場合には、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を行うべきでない。
- 残存膵β細胞機能は、24時間蓄尿検体中の尿中Cペプチド値、空腹時血清Cペプチド値、グルカゴン負荷試験での血清CPR頂値により、インスリン抵抗性は、早朝空腹時の血中IRI高値、HOMA-IRにより評価する。
- 糖尿病治療前あるいはシックデイには、ケトosisの評価のために、血中あるいは尿中ケトン体を測定する。
- 1A型糖尿病では、特にHLA-DQA1、DQB1およびDRB1遺伝子との関連が強い。

1. 血糖値とHbA1c

血糖値とHbA1cは、糖尿病の診断とコントロールの指標として最も重要である^{1,2)}。HbA1cは、過去1~2ヵ月間の平均血糖値を反映し、慢性糖尿病合併症の発症と相関しており、長期糖尿病コントロールを評価するために広く使用されている。測定に際して絶食を必要としないが、溶血性貧血や脾腫など赤血球寿命によりHbA1c値は影響を受ける。HbA1c値と平均血糖値の間に乖離があるときは、グリコアルブミン(GA)など他の指標を加味して、総合的に判定する²⁾。

小児においても意識障害や痙攣など重症低血糖を伴わない範囲で、より低いHbA1c値(日本糖尿病学会7.5%未満、ISPAD7.0%未満)を目指すことが推奨される^{3,4)}。

疫学研究では、HbA1c6.5%以上をもって糖尿病としてよい²⁾。

家庭で行われる血糖自己測定(SMBG)では様々な測定器を用いて簡便に血糖値が測定されている。一方、厳密な測定値が求められる検査室では、静脈血を解糖阻止剤であるフッ化ナトリウム(NaF)と抗凝固薬入りの採血管に採血し、主に酵素法により血漿中のブドウ糖濃度を血糖値として測定している。したがって、血糖測定用の採血管以外で測定した血糖値の判定には注意を要する。

2. 膵島関連自己抗体

日本糖尿病学会の診断基準では、GAD抗体(グルタミン酸脱炭酸酵素抗体)、IA-2抗体(インスリンノーマ関連タンパク抗体-2)、ICA(膵島細胞抗体)、ZnT8抗体(亜鉛輸送担体8抗体)、

インスリン治療未開始時の IAA (インスリン自己抗体) のいずれかが陽性を経過中に確認することは急性発症 1 型糖尿病の診断に⁵⁾、GAD 抗体、ICA のいずれかが陽性を経過中に確認することは緩徐進行 1 型糖尿病の診断に必須である⁶⁾。また、劇症 1 型糖尿病では原則いずれの膵島関連自己抗体も陰性である⁷⁾。日本人 1 型糖尿病での検出率は GAD 抗体 (~80%)、次いで IA-2 抗体 (~60%)、IAA (~55%)、ZnT8 抗体 (~50%) の順であり、いずれかが陽性とする と 94% が 1A 型糖尿病と定義され、ZnT8 および IA-2 抗体は、小児期発症および急性期発症例で陽性率が高い⁸⁾。これらの抗体の存在を認めれば 1 型糖尿病の初期の指標として発症前から捉えることができ、GAD 抗体価が RIA 法で 10 U/mL 以上、ELISA 法で約 100 U/mL 以上の場合には高率にインスリン依存へ進行すると報告されている^{9,10)}。

3. 経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT)

早朝空腹時、小児では 1.75 g/kg (標準体重を用いても可、上限 75 g) のブドウ糖液を 5 分以内に服用し、静脈血漿血糖値 (PG) とインスリン (IRI) を負荷前、30、60、(90)、120 分に測定する。日本糖尿病学会の判定基準により、早朝空腹時血糖値 126 mg/dL 以上、OGTT2 時間値 200 mg/dL 以上、随時血糖値 200 mg/dL 以上のいずれかを満たし、HbA1c 6.5% 以上を同日に示したとき、血糖値のみのときは糖尿病の典型的症状あるいは確実な糖尿病網膜症のいずれかがあるとき糖尿病と診断される²⁾。

OGTT は糖尿病の診断に必須ではなく、随時血糖値が 200 mg/dL のときは、糖負荷により過度な高血糖が出現するおそれがあるため、OGTT を実施すべきでない¹¹⁾。

負荷前と 30 分の IRI と PG の上昇比 [Δ IRI (μ U/mL)/ Δ PG (mg/dL)] より求められるインスリン分泌指数 (insulinogenic index) が 0.5 未満では、糖尿病に移行しやすいと報告されている¹²⁾。疑い例の場合、3~6 ヶ月以内に HbA1c・OGTT 再検が望ましい²⁾。

4. ケトン体測定

糖尿病治療前あるいはシックデイには、ケトosisの評価のために、血中 β -ヒドロキシ酪酸 (β -OHB) あるいは尿中ケトン体を測定する⁸⁾。血中 β -OHB 3.0 mmol/L、尿中ケトン 2+ 以上のときはケトアシドーシスへの進展リスクが高く、早急な治療介入が必要である¹³⁾。

血糖自己測定システムのなかには、同時に血中ケトン体の簡易測定が行えるものがある。シックデイなどに自宅などで測定することにより、ケトアシドーシスの早期発見と治療が可能になり、医療機関への受診相談の判断材料となる¹⁴⁾。

5. 遺伝子検査

日本人 1 型糖尿病では、HLA DRB1*04:05、DRB1*09:01、DRB1*08:02-DQB1*03:02 ハプロタイプは疾患感受性があり、DRB1*15 ハプロタイプは抵抗性がある⁹⁾、特に小児期発症 1A 型糖尿病では DRB1*09:01-DQB1*03:03 のホモ接合体および DRB1*04:05-DQB1*04:01 と DRB1*08:02-DQB1*03:02 のヘテロ接合体の疾患感受性が高い¹⁵⁾。

膵島関連自己抗体が陰性例や新生児糖尿病では、MODY の遺伝子異常やミトコンドリア遺伝子異常についての検査により、治療法の決定や合併症の予測が可能になるため、検索を考慮すべきである^{11,16)}。

6. 残存 β 細胞機能とインスリン抵抗性

空腹時血清 CPR 0.6 ng/mL 未満¹⁷⁾, 尿中 CPR 20 μ g/日未満はインスリン依存状態とされ, 劇症 1 型糖尿病でのインスリン欠乏状態の基準は, 尿中 CPR 10 μ g/日未満, または空腹時血清 CPR 0.3 ng/mL 未満 かつ グルカゴン負荷 (早朝空腹時にグルカゴン 0.03 mg/kg, 最大 1 mg を静注し, 前, 3, 6, 10, 15 分後に血清 CPR を測定), または食後 2 時間での血清 CPR 0.5 ng/mL 未満である⁷⁾.

早朝空腹時の血中 IRI 高値と, HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance [空腹時血中 IRI (μ U/mL) \times 空腹時血糖値 (mg/dL)/405] は, インスリン抵抗性の指標である. HOMA-IR は, 血糖値 140 mg/dL 以下のときインスリン抵抗性とよく相関し, 正常値は 1.6 以下で 2.5 以上のときインスリン抵抗性の存在が示唆される^{18,19)}.

文献

- 1) 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* **329**: 977-986, 1993
- 2) 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応版). *糖尿病* **55**: 485-504, 2012
- 3) DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 104-114, 2018
- 4) 日本糖尿病学会 (編・著). 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, 東京, p.102-103, 2002
- 5) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久ほか: 急性発症 1 型糖尿病の診断基準 (2012) の策定—1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) 報告. *糖尿病* **56**: 584-589, 2013
- 6) 島田 朗, 川崎英二, 阿比留教生ほか: 緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2023) —1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会報告. *糖尿病* **66**: 587-591, 2023
- 7) 今川彰久, 花房俊昭, 栗田卓也ほか: 1 型糖尿病調査研究委員会報告 劇症 1 型糖尿病の新しい診断基準 (2012). *糖尿病* **55**: 815-820, 2012
- 8) Kawasaki E: Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol* **23**: 99-105, 2014
- 9) Yamashita H, Awata T, Kawasaki E, et al: Analysis of the HLA and non-HLA susceptibility loci in Japanese type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* **27**: 844-848, 2011
- 10) 及川洋一, 田中 愛, 堀江一郎ほか: ELISA 法ならびに RIA 法による GAD 抗体価の相関性に関する検討—GADAb ELISA「コスミック」と GADAb「コスミック」(RIA 法) との比較. *医学と薬学* **72**: 1551-1560, 2015
- 11) Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 7, 2018
- 12) Kosaka K, Kuzuya T, Yoshinaga H, et al: A prospective study of health check examinees for the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus: relationship of the incidence of diabetes with the initial insulinogenic index and degree of obesity. *Diabetic Medicine* **13** (9 Suppl 6): S120-S126, 1996
- 13) Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 155-177, 2018
- 14) Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al: Can Serum β -Hydroxybutyrate Be Used to Diagnose Diabetic Ketoacidosis? *Diabetes Care* **31**: 643-647, 2008
- 15) Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, et al: HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes* **13**: 33-44, 2012
- 16) Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 47-63, 2018
- 17) Leighton E, Sainsbury CAR, Jones GC: A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes therapy* **8**: 475-487, 2017
- 18) Okasora K, Tokuda M, Konishi K, et al: Investigation of insulin sensitivity in children of different ages by glucose, insulin, and somatostatin infusion. *Clinical Pediatric Endocrinology* **10**: 107-111, 2001
- 19) 日本糖尿病学会 (編・著). 糖尿病治療ガイド 2022-2023, 文光堂, 東京, p.17, 2022

5. コントロール目標

12 小児・思春期の血糖コントロールの目標はどのように設定すべきか？

【ポイント】

- 小児・思春期糖尿病の血糖コントロール目標設定の意義は、糖尿病に併発しやすい合併症の発症・進展を抑制し、健全な小児と同様な生活の質（quality of life：QOL）を保つことにある^{a~d)}。
- 血糖コントロール目標は、上記の治療目標に基づいて個別化されるべきである。

1. 血糖コントロールの目標

小児・思春期糖尿病の血糖治療目標は、糖尿病に併発しやすい合併症の発症・進展の防止にあり、そのためには良好な血糖コントロールを長期間維持する必要がある^{a~d)}。思春期を含む1型糖尿病における Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) では、良好な血糖コントロールを維持するために、強化インスリン療法が従来法より優れていることを明らかにした^{1~4)}。一方、治療の最終目標は、糖尿病のない小児と同様な QOL を保ち、糖尿病のない成人と変わらない寿命をまっとうすることにあるので^{a~d)}、いかなる治療法が患児の生活様式に適しているかを患児自身が選択する機会を与えるべきである^{a~d)}。

2. 血糖コントロールの指標

日本の成人では、主に合併症予防の観点から表1に示すような血糖コントロール目標が示されているが、この目標値も年齢、糖尿病罹病期間、臓器障害、低血糖のリスク、サポート体制などを考慮して個別化されるべきである^{a,e)}。小児・思春期の患者においては、重症低血糖や長期の高血糖の中樞神経系への影響は多大であると考えられている^{5~7,f)}。そして、小児では成人に比べて血糖値が一定せず変動しやすいことが特徴であり、重症低血糖に進行するリスクが高い。そのため、小児の血糖コントロールでは低血糖の発生子防を最優先する必要がある。目標 HbA1c 値以下になることをいわずに推奨してはならない。一方、小児・思春期の患者においても、過去の血糖コントロールの良否が血管合併症の頻度に影響し、その影響は継続する (metabolic memory 仮説) ことが示されており^{8,9)}、このような背景のもとに、国際小児思春期糖尿病学会 (ISPAD)、米国糖尿病学会 (ADA) とともに年齢を問わず小児・思春期1型糖尿病、2型糖尿病の目標 HbA1c 値は7.0%未満 (2型糖尿病では症例により6.5%未満) を推奨している^{c,d,g)}。しかし、この目標値は包括的かつ先進的な治療・管理にアクセスできる患者の目標値であり、治療内容、サポート体制、患者の必要度、要求度などにより個別化されるべきである。特に重症低血糖や無自覚低血糖の既往がある患者では、低血糖の発生を最小限に抑えることが重要である^{c,d)}。

血糖コントロールの指標では HbA1c がゴールドスタンダードであるが、HbA1c 値に影響

表 1 血糖コントロール目標

| 目標 | コントロール目標値 ^{注4)} | | |
|-------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| | 血糖正常化を目指す際の目標 ^{注1)} | 合併症予防のための目標 ^{注2)} | 治療強化が困難な際の目標 ^{注3)} |
| HbA1c | 6.0%未満 | 7.0%未満 | 8.0%未満 |

治療目標は、年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。
注 1)：適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注 2)：合併症予防の観点から HbA1c の目標値を 7% 未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値 130 mg/dL 未満、食後 2 時間血糖値 180 mg/dL 未満をおおよその目安とする。

注 3)：低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注 4)：いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

〔日本糖尿病学会（編・著）：糖尿病治療ガイド 2022-2023、文光堂、p.34、2022^{e)}より引用〕

を及ぼす血糖以外の因子が存在する場合や新生児・乳児^{10,11)}では、血糖コントロールの指標として HbA1c の代わりにグリコアルブミン (GA) を用いる。GA の基準値は一般に 11~16% が用いられるが^{e)}、小児・思春期女性/男性では痩せ傾向を反映し高値を示し、一方、肥満では低値傾向を示す。

Q 13 小児・思春期の血糖モニタリングはどのように行うか？

【ポイント】

- 種々の血糖モニタリングの手段が提唱されているが、その手段はそれぞれの患者の治療内容、サポート体制、患者の必要度、要求度などにより選択されるべきである。

血糖モニタリングの主な手段として、血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) と持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) がある。

1. 血糖自己測定 (SMBG)

1 型糖尿病においては、インスリン投与量の適正化および低血糖・高血糖の判定に重要である。また、強化インスリン療法では頻回測定が勧められ、頻回測定者ほど血糖管理が良好となるとの報告がある¹²⁾。2 型糖尿病では、インスリン治療を行っている患者では SMBG が勧められるが、実施回数に制限があり、またインスリン治療が行われていない場合は保険診療の対象にならない。

インスリン効果の判定、食事や運動による血糖値の変動をみるために、1 日の様々な時間帯 (早朝空腹時、食前、食後 1~2 時間、夜間、運動中、運動後など) で SMBG を行い、血糖コントロール改善の対策を考える。SMBG の測定回数は血糖コントロールの改善に寄与するが、SMBG の基本はその症例に合った適切な測定回数で最大限の効果をあげることであり、単に多く測定することだけが最善策ではない。そして低血糖からの回復の確認やシックデイ

における高血糖管理では、いつもの測定に加えて随時測定する^{a-d)}。

2. 持続血糖モニター (CGM)

CGMでは、高血糖、低血糖の血糖変動を観察することができ、食後高血糖や夜間低血糖、無自覚性低血糖を把握するのに有用である^{13,h)}。患者自身が管理手段として用いるCGMには、間歇スキャン式持続血糖測定 (intermittently scanned CGM : isCGM) とリアルタイムCGM (real-time CGM : rtCGM) がある。isCGMは、患者がスキャンするたびに、その時点での血糖値と過去8時間の血糖値の変動を観察することができる。一方rtCGMは、スキャンする必要なしにリアルタイムに血糖値と過去8時間、あるいは^{3,6,12)}、24時間の血糖値の変動を観察することができる。rtCGMとインスリンポンプが合体したsensor-augmented pump (SAP) は特に血糖変動が激しい患者の管理に有用であるⁱ⁾。

CGMにおける新しい血糖コントロールの指標としてtime in range (TIR) が提唱された。TIRは血糖値70~180mg/dLの時間割合をあらわし、血糖値70mg/dL未満の時間割合をtime below range (TBR)、血糖値181mg/dL以上の時間割合をtime above range (TAR) としてあらわしている。それぞれの適正とされる1日の時間割合 (%) を図1に示す^{j)}。このCGMに基づく血糖コントロールの目標は、2019年のAdvanced Technologies & Treatments for Diabetes (ATTD) コンセンサスにおいて提唱された。1型糖尿病、2型糖尿病の一般診療では、血糖値70~180mg/dLのTIRを70%以上にすることが目標とされるが、高齢者や低血糖リスクが高い患者ではTIRを50%以上として、血糖値70mg/dL未満を避けることが強調されている。しかし、このCGM指標も治療内容、サポート体制、患者の必要度、要求度などにより個別化されるべきである^{j)}。

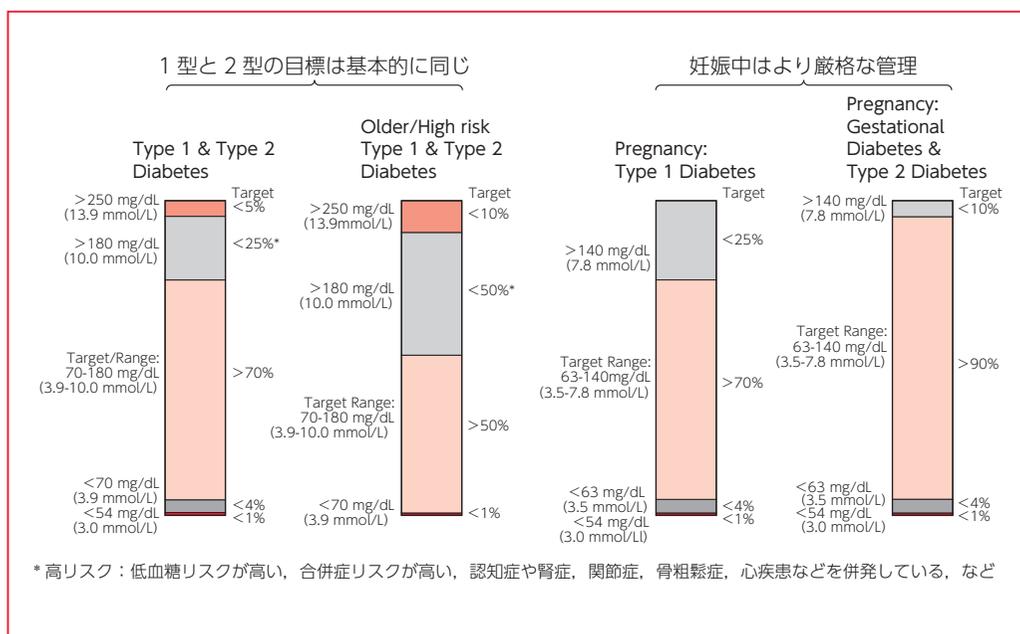


図1 国際コンセンサスに基づく time in range の基準

[Battellino T, et al: Diabetes Care 42: 1593-1603, 2019^{j)} より作成]

Q 14 小児・思春期の脂質・血圧のコントロールの目標はどのように設定すべきか？

【ポイント】

- 脂質異常，高血圧がある場合には介入し，予防では生活習慣の改善と適切な体重の維持が必要である^{g,k,l)}。

1. 脂質・血圧のコントロール目標

小児の1型糖尿病，2型糖尿病における脂質異常と高血圧の基準を表2，表3に示す^{k,l)}。特に肥満を有しインスリン抵抗性の強い2型糖尿病では，脂質異常や高血圧の合併頻度が高く，大血管症の発症・進展に関与するが^{g,m)}，1型糖尿病でも脂質異常や高血圧の合併には十分な注意が必要であり，予防においては生活習慣の改善と適切な体重の維持が必要である^{g,k,l)}。

表2 日本人小児における脂質異常の基準

| | | |
|-------------------------|----|--------------|
| 総コレステロール (mg/dL) | 高値 | 220 mg/dL 以上 |
| 中性脂肪 (mg/dL) | 高値 | 140 mg/dL 以上 |
| non-HDL コレステロール (mg/dL) | 高値 | 150 mg/dL 以上 |
| HDL コレステロール (mg/dL) | 高値 | 40 mg/dL 以上 |

[日本肥満学会(編)：小児肥満症ガイドライン 2017，ライフサイエンス出版，p.36-37，2017^{k)}より作成]

表3 日本人小児における高血圧の基準

| | 収縮期血圧 (mmHg) | 拡張期血圧 (mmHg) |
|--------|-----------------|-----------------|
| 幼児 | ≥ 120 | ≥ 70 |
| 小学校低学年 | ≥ 130 | ≥ 80 |
| 小学校高学年 | ≥ 135 | ≥ 80 |
| 中学校男子 | ≥ 140 | ≥ 85 |
| 中学校女子 | ≥ 135 | ≥ 80 |
| 高校生 | ≥ 140 | ≥ 85 |

[日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会(編)：高血圧治療ガイドライン 2019，ライフサイエンス出版，p.165 [表 11-1]，2019^{l)}より許諾を得て転載]

文献

- 1) 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* **329**: 977-986, 1993
- 2) 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* **125**: 177-185, 1994
- 3) Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The relationship of glyceic exposure

- (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* **44**: 968-983, 1995
- 4) 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. *N Engl J Med* **342**: 381-389, 2000
 - 5) Neguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, et al: Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* **34**: 271-282, 2009
 - 6) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* **356**: 1842-1852, 2007
 - 7) Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, et al: Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA(1c), age at diagnosis and sex. *Diabetologia* **45**: 108-114, 2002
 - 8) Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al: Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [EDIC] Study. *Diabetes Care* **33**: 1090-1096, 2010
 - 9) Chahal H, Backlund JY, Cleary PA, et al: Relationship between carotid intima-media thickness and left ventricular mass in type 1 diabetes (from the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications [EDIC] Study). *Am J Cardiol* **110**: 1534-1540, 2012
 - 10) Suzuki S, Koga M, Amemiya S, et al: Glycated albumin but not HbA1c reflects glycemic control in patients with neonatal diabetes. *Diabetologia* **54**: 2247-2253, 2011
 - 11) Suzuki S, Koga M, Nizeki N, et al: Glycated albumin is lower in infants than in adults and correlated with both age and serum albumin. *Pediatr Diabetes* **14**: 25-30, 2013
 - 12) Schiffrin A, Belmonte M: Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose in insulin-dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* **5**: 479-484, 1982
 - 13) Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, et al: A pilot study of the continuous glucose monitoring system: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* **24**: 2030-2034, 2001

参考とした資料

- a) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病診療ガイドライン 2019, 南江堂, 東京, p.47-57, 2019
- b) 日本糖尿病学会, 日本小児内分泌学会 (編・著) : 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, p.21-27, 2015
- c) DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 105-114, 2018
- d) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* **44** (Suppl 44): S73-S84, 2021
- e) 日本糖尿病学会 (編・著) : 糖尿病治療ガイド 2021-2022, 文光堂, 東京, p.31-35, 2022
- f) Urakami T: Severe hypoglycemia: Is it still a threat for children and adolescents with type 1 diabetes? *Front Endocrinol* **11**: 609, 2020
- g) Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 28-46, 2018
- h) 小林哲郎, 難波光義, 黒田暁生ほか : 日本先進糖尿病治療研究会 : 日本先進糖尿病治療研究会による CSII および CGM に関するステートメント. *糖尿病* **57**: 403-415, 2014
- i) Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 302-325, 2018
- j) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al: Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* **42**: 1593-1603, 2019
- k) 日本肥満学会 (編) : 小児肥満症ガイドライン 2017, ライフサイエンス出版, 東京, p.36-37, 2017
- l) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編) : 血圧の評価と臨床評価. 高血圧治療ガイドライン 2019, ライフサイエンス出版, 東京, p.164-167, 2019
- m) Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 262-274, 2018

6. 合併症

Q 15 小児・思春期の合併症はどのように評価するか？（眼底検査，尿中アルブミンなど）

【ポイント】

- 眼底検査は網膜症がない場合は年一度程度，網膜症がある場合は所見に合わせて頻度を上げる^{a)}。
- 尿中アルブミン検査（早朝尿が望ましいがスポットでも可），eGFRは年一度以上行う^{a)}。
- 神経障害，大血管症は検査に耐えられる年齢で1～2年に一度程度施行する^{a)}。

細小血管合併症については，多くの場合，小児期～思春期に発症することが少ないため，小児期における合併症チェックの頻度に関する研究は行われていない。しかし，成人期以降の合併症の発症・進展にかかわるため，この時期の状態の把握は大切である。

1. 網膜症

網膜症は病初期のみならず，眼底出血など進行した段階でも自覚症状を欠くことが多く，硝子体出血などが起こったときにはじめて視力障害や視野障害を自覚する場合がある。そのため，糖尿病が診断された時点で眼科を受診し，糖尿病網膜症の有無と病期を評価することが重要である¹⁾。

小児・思春期での眼科受診の頻度に関する介入研究は行われていないが，多くの研究において1年に1回の眼科受診が行われている²⁾。1型糖尿病，2型糖尿病のどちらの病型においても眼底検査は1年ごとの受診が最もリスクが低いと考えられる。血糖コントロールが良好で網膜症のない場合，網膜症が発症する確率は2年で0.4～1.3%，単純網膜症がある場合はさらに進行する確率が1年で8～15%である³⁾。日本では1年ごとの受診がコンセンサスであるが，血糖コントロール不良の場合や罹病期間が10年以上と長期の場合はより短い間隔での受診が推奨される^{4,5)}。

2. 腎症

糖尿病性腎症は，慢性的な高血糖状態に起因した腎組織障害と腎血行動態の異常による腎機能障害である。透析導入数は，1998年から原腎疾患の第1位となっており，2020年には16,000人/年以上で新規全透析導入者数の39.5%を占めている。

糖尿病性腎症の早期診断には尿中アルブミン測定が使用されており，これは微量アルブミン尿期（30～299mg/gCr）の出現が，顕性腎症への進行や腎機能低下のリスクになるとの報告に基づく⁶⁻⁸⁾。腎機能の指標としては，eGFRが用いられる。日本人小児（2～11歳）のeGFRは， $eGFR = k \times Ht(\text{cm}) / \text{血清Cr(酵素法)}$ ($k = 0.35$) の簡易式で概算される⁹⁾。小児期・思春期における尿中アルブミン測定や腎機能測定の頻度は，正常であれば年1回以上測定し¹⁰⁾，異

常値が出るようであれば状況に応じて回数を増加していくことが求められる。

3. 神経障害

糖尿病性神経障害は、末梢神経障害、自律神経障害、動眼筋麻痺や顔面神経麻痺などに代表される単神経障害、下肢近位筋の萎縮を特徴とする糖尿病性筋萎縮症に分類される。一般に発症から5~10年以上を経た長期罹病期間の患者に多く、日本臨床内科医会の調査では糖尿病患者の36.7%に認めたという報告がある¹¹⁾。小児期・思春期におけるスクリーニングはアキレス腱反射、モノフィラメントでの触覚確認、振動覚や神経伝導検査、深呼吸負荷による心拍変動検査を行う。メタ解析の結果では罹病期間3年以上で、HbA1c>7.5%の思春期、若年成人で神経障害や心臓自律神経障害が認められたとの報告がある¹²⁾。小児・思春期の神経障害のスクリーニング頻度に関する報告はなく、検査に耐えられる年齢から罹病期間を考慮したうえで1~2年に一度程度の検査を行うことが推奨される。

4. 大血管症

長期間の高血糖状態に曝露されることで発症する中大動脈の障害である。代表的なものは、脳血管障害、心筋梗塞、狭心症、末梢動脈疾患などである。大血管症は、高血圧症、脂質異常症、高尿酸血症などの影響も受けるため、血糖コントロールのみでは説明が困難なケースもある。小児期の1型糖尿病と非糖尿病対照者との比較で、頸動脈IMTと頸部-大腿PWVのレベルが有意に高値であることが示された¹³⁾ように、無症状の動脈硬化性変化がすでに惹起されている可能性があり、血糖コントロールおよびその他の代謝異常についての介入は早期になされるべきである。

Q 16 小児・思春期の良好な血糖コントロールは将来の合併症の発症・進行を抑制するか？

【ポイント】

- 小児・思春期の良好な血糖コントロールは、将来の合併症の発症・進展を抑制する可能性がある^{a)}。
- 将来の合併症の発症・進展を抑制し得る目標HbA1c値や治療期間は、現時点では明確な指標はない。
- 発症早期から良好な血糖コントロールであることが望ましい。

ISPADガイドライン2022においては、小児・思春期・若年者の糖尿病の目標HbA1c<7%とされている^{b)}。持続血糖モニター(continuous glucose monitoring: CGM)を使用する人も増えているため、CGMによるセンサグルコース値70~180mg/dL、TIR(time in range)>70%という指標も同時に発表された。しかし、CGMを用いた研究で将来の合併症を指摘した研究は現時点ではない。

1. 網膜症

小児・思春期発症1型糖尿病において、発症後3~15ヵ月のHbA1c値6.8%以下の群をreferenceとした場合、6.9~8.5%、8.6%以上の群では調整後の網膜症発症のオッズ比がそれぞれ1.4、2.0と報告されている¹⁴⁾。また、大規模臨床研究Diabetes Control and Complication Trial (DCCT)における思春期コホート($n=195$)のうち175人がEpidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)に参加した。DCCT期間中は強化療法群と従来療法群でHbA1c 8.06% vs. 9.76% ($p<0.0001$)と有意に前者で低値であったが、EDIC最初の4年間の平均HbA1cは、8.38% vs. 8.45%と有意差がなくなった。しかし、網膜症の3段階以上の悪化の有病率、および増殖性網膜症または重度の非増殖性網膜症への進行の有病率は、前者の集中治療ではそれぞれ74% ($p<0.001$) および78% ($p<0.007$) 減少したと報告されている¹⁵⁾。

2. 腎症

小児・思春期発症1型糖尿病において、発症後3~15ヵ月のHbA1c値6.8%以下の群をreferenceとした場合、6.9~8.5%、8.6%以上の群では調整後のオッズ比が微量アルブミン尿で0.9、1.7、顕性腎症が0.6、14.3と報告されている¹⁴⁾。前述のDCCT/EDICの思春期コホートでは、DCCT終了時微量アルブミン尿もしくはアルブミン尿のなかった群では、EDIC3~4年において前者で調整後オッズが48%、後者で85%減少したと報告されている¹⁵⁾。病型別では、全罹病期間および思春期以降の罹病期間でも、若年発症2型糖尿病のほうが1型糖尿病よりも糖尿病性腎症の発症頻度は高いと報告されている¹⁶⁾。メタ解析では慢性腎臓病の頻度は小児・思春期発症2型糖尿病が1型糖尿病の1.41~14.79と報告されており、2型糖尿病でのリスクが高い¹⁷⁾。

3. 神経障害・大血管症

神経障害は、米国の18歳未満の1型糖尿病($n=400$)における糖尿病性神経障害の有病率は3%¹⁸⁾、EURODIAB研究($n=3,250$)¹⁹⁾では有病率が19%、オーストラリアの研究²⁰⁾では、11~17歳の1型糖尿病($n=819$)の14%が、2~5年の罹患期間後に糖尿病性神経障害を発症したとの報告がある。頻度のばらつきは診断方法の差と考えられる。

小児・思春期の血糖コントロールが将来の神経障害、大血管症を抑制するか否かについてのデータは報告されていない。特に、大血管症の発症率は海外データと日本人では異なる。



17 小児・思春期の血糖コントロール不良は成長障害を起こすか？

【ポイント】

- 小児・思春期の1型糖尿病の血糖コントロール不良は成長障害を起こし得る[○]。
- 成長障害を確認したときは、血糖コントロール以外の要因も考慮すべきである[○]。

身長伸びの鈍化や思春期発達の遅れは、血糖コントロール不良状態が長期続いている糖尿病の子どもたちに認められる[○]。低身長や低体重を認めた場合は、不適切な栄養摂取がない

か、インスリン使用量が適切か、甲状腺機能低下症や慢性消化管疾患、成長ホルモンの分泌障害などがないかを評価する必要がある。

1型糖尿病の発症から成人身長までの身長の標準偏差スコア（standard deviation score：SDS）の低下は、1型糖尿病のコホート研究で観察されている^{21~26}。また、1型糖尿病では、思春期前の成長速度と思春期の成長スパートの両方が低いことが報告されている^{21, 27, 28}。1980~2000年の間に1型糖尿病と診断され、ほぼ成人の身長に達した1,685人の1型糖尿病を調査した研究²⁹では、平均9.1年以上にわたり身長のSDSは診断時 0.25 ± 0.95 から成人期近くで -0.16 ± 0.97 （女性）、 -0.17 ± 1.00 （男性）であり、SDSの減少を平均0.41認めた。性差はなかったが罹病期間が長い患者では低値であった。血糖コントロールとの関連についてはHbA1c 7.0%未満、7.0~8.0%、および8.1%以上の患者の平均成人身長SDSは、それぞれ0.030、 -0.122 、および -0.308 とHbA1c値が高くなるに従い低値となった。

1型糖尿病における血糖コントロール不良は成長ホルモン（GH）抵抗性と関連している。インスリンは、GH受容体の利用と下流のシグナル伝達を調節することで、肝臓のGH応答性を直接調節する^{30, 31}。1型糖尿病の治療は、インスリン皮下注射であるため、GHのシグナルを引き継ぐIGF-1および結合タンパク濃度の変化は、門脈インスリン濃度の低下に依存すると考えられる。そのため、インスリン投与や強化インスリン療法はこれらの異常を改善するが正常化はしない^{32~34}。

血糖コントロール不良の1型糖尿病に発症するモーリアック症候群が報告されている³⁵。この症候群は、成長障害に加え、グリコーゲン蓄積、思春期の遅発、肝腫大を特徴とし、血糖コントロール不良のごく一部の1型糖尿病で発症する。病因はホスホリラーゼキナーゼ γ サブユニット2（PHKG2）遺伝子のアミノ酸のヘテロ接合変異が報告³⁶されているが、症例数も多くはなく詳細はわかっていない。

小児・思春期2型糖尿病での成長障害の研究報告はない。

Q 18 小児・思春期の低血糖は認知機能や学習障害など精神疾患に関連するか？

【ポイント】

- 小児・思春期1型糖尿病患者での重症低血糖は、非糖尿病患者と比較して認知機能や学習に障害を起こす可能性がある^{c)}。
- 特に幼少期発症症例でその後の学習と記憶力に障害が大きいとの報告がある。

痙攣を伴う重症低血糖は、1型糖尿病の年少児の永続的な中枢神経系の障害あるいは認知障害の原因となることがいくつかの研究により示されている^{37~40, d, e)}。一方、DCCTの追跡調査では、思春期以降の低血糖は永続的な中枢神経障害を惹起しないとされ、重症低血糖による中枢神経障害は年齢に依存する可能性が示唆されている^{41, 42)}。

重症低血糖と中枢神経系の障害の関連は、いくつかのメタ解析が報告されている。1型糖尿病で重症低血糖を繰り返した子ども441人と重症低血糖のない子ども560人の比較では、

重症低血糖を繰り返す子どものほうが知能、記憶、学習、言語流暢性/言語の認知領域においてわずかに低いパフォーマンスを示し、記憶と学習で大きな障害が認められたと報告されている⁴³⁾。また、重症低血糖は、短期言語記憶の障害と関連していたという報告⁴⁴⁾や、小児期発症初期の1型糖尿病における重症低血糖は、言語性知能だけでなく、記憶力(言語性および視空間性)の低下と関連していた⁴⁵⁾という報告もある。

1型糖尿病と非糖尿病対照者を比較したメタ解析⁴⁶⁾では、1型糖尿病では全体的に認知能力がわずかに低下し(effect size -0.13)、学習と記憶を除く幅広い領域で対照群より低値であった。言語と視覚の両方の学習と記憶力、注意/実行機能力ともに8歳以降発症の子どもよりも、4~7歳発症の子どものほうが重症低血糖の影響を受けた。非糖尿病の対照被験者と比較し、特に学習と記憶において4~7歳発症の子どもで差が大きかったと報告されている。

2型糖尿病患児における低血糖と認知機能障害や学習障害を検討した研究報告はない。

文献

- 1) Klein R, Klein BE, Moss SE, et al: The Wisconsin Epidemiology Study of Diabetic Retinopathy: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* **107**: 237-243, 1989
- 2) Younis N, Broadbent DM, Vora JP, et al: Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet* **361**: 195-200, 2003
- 3) Leese GP, Stratton IM, Land M, et al: Progression of diabetes retinal status within community screening programs and potential implications for screening intervals. *Diabetes Care* **38**: 488-494, 2015
- 4) Misra A, Bachmann MO, Greenwood RH, et al: Trends in yield and effects of screening intervals during 17 years of a large UK community-based diabetic retinopathy screening programme. *Diabet Med* **26**: 1040-1047, 2009
- 5) DCCT/EDIC Research Group. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **376**: 1507-1516, 2017
- 6) Katayama S, Moriya T, Tanaka S, et al: Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* **54**: 1025-1031, 2011
- 7) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, et al: Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* **36**: 2803-2809, 2013
- 8) Wada T, Haneda M, Furuichi K, et al: Clinical impact of albuminuria and glomerular filtration rate on renal and cardiovascular events, and all-cause mortality in Japanese patients with type 2 diabetes. *Clin Exp Nephrol* **18**: 613-620, 2014
- 9) Nagai T, Uemura O, Ishikura K, et al: Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* **17**: 877-881, 2013
- 10) Springer SC, Silverstein J, Copeland K, et al: Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Pediatrics* **131**: e648-64, 2013
- 11) 日本内科学会調査研究グループ: 糖尿病性神経障害に関する調査研究 第2報 糖尿病性神経障害. *日臨内科医会誌* **16**: 353-381, 2001
- 12) Franceschi R, Mozzillo E, Candia FD, et al: A systematic review of the prevalence, risk factors and screening tools for autonomic and diabetic peripheral neuropathy in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* **59**: 293-238, 2022
- 13) Giannopoulou EZ, Doundoulakis I, Antza C, et al: Subclinical arterial damage in children and adolescents with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabet* **20**: 668-677, 2019
- 14) Samuelsson U, Steineck I, Gubbjornsdottir S, et al: A high mean-HbA1c value 3-15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes* **15**: 229-235, 2014
- 15) White NH, Cleary PA, Dahms W, et al: Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adoles-

- cence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* **139**: 804-812, 2001
- 16) Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, et al: Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int* **58**: 302-311, 2000
 - 17) Fan Y, Lau ESH, Wu H, et al: Incidence of long-term diabetes complications and mortality in youth-onset type 2 diabetes: A systematic review. *Diabet Res and Clin Pract* **191**: 110030, 2022
 - 18) Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al: Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Diabetes* **38**: 1456-1461, 1989
 - 19) Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al: Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* **39**: 1377-1384, 1996
 - 20) Cho YH, Craig ME, Hing S, et al: Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes* **12**: 682-689, 2011
 - 21) Brown M, Ahmed ML, Clayton KL, Dunger DB. Growth during childhood and final height in type 1 diabetes. *Diabet Med* **11**: 182-187, 1994
 - 22) Boggetti E, Riva MC, Bonfanti R, et al: Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes. *Diabetes Care* **21**: 1226-1229, 1998
 - 23) Tattersall RB, Pyke DA. Growth in diabetic children. Studies in identical twins. *Lancet* **2** (7838): 1105-1109, 1973
 - 24) Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. Results of the Berlin Retinopathy Study. *Diabetes Care* **20**: 281-285, 1997
 - 25) Ahmed ML, Connors MH, Drayer NM, et al: Pubertal growth in IDDM is determined by HbA1c levels, sex, and bone age. *Diabetes Care* **21**: 831-835, 1998
 - 26) Holl RW, Grabert M, Heinze E, et al: Age at onset and long-term metabolic control affect height in type-1 diabetes mellitus. *Eur J Pediatr* **157**: 972-977, 1998
 - 27) Bizzarri C, Benevento D, Patera IP, et al: Residual beta-cell mass influences growth of prepubertal children with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* **80**: 287-292, 2013
 - 28) Marcovecchio ML, Heywood JJ, Dalton RN, Dunger DB. The contribution of glycemic control to impaired growth during puberty in young people with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Pediatr Diabetes* **15**: 303-308, 2014
 - 29) Bonfig W, Kapellen T, Dost A, et al: Growth in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* **160**: 900-903 e2, 2012
 - 30) Baxter RC, Turtle JR. Regulation of hepatic growth hormone receptors by insulin. *Biochem Biophys Res Commun* **84**: 350-357, 1978
 - 31) Maes M, Underwood LE, Ketelslegers JM. Low serum somatomedin-C in insulin-dependent diabetes: evidence for a postreceptor mechanism. *Endocrinology* **118**: 377-382, 1986
 - 32) Amiel SA, Sherwin RS, Hintz RL, et al: Effect of diabetes and its control on insulin-like growth factors in the young subject with type I diabetes. *Diabetes* **33**: 1175-1179, 1984
 - 33) Brismar K, Fernqvist-Forbes E, Wahren J, Hall K. Effect of insulin on the hepatic production of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and IGF-I in insulin-dependent diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **79**: 872-878, 1994
 - 34) Bereket A, Lang CH, Blethen SL, et al: Insulin treatment normalizes reduced free insulin-like growth factor-I concentrations in diabetic children. *Clin Endocrinol (Oxf)* **45**: 321-326, 1996
 - 35) Kim MS, Quintos JB. Mauriac syndrome: growth failure and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* **5** (Suppl 4): 989-993, 2008
 - 36) MacDonald MJ, Hasan NM, Ansari IU, et al: Discovery of a genetic metabolic cause for mauriac syndrome in type 1 diabetes. *Diabetes* **65**: 2051-2059, 2016
 - 37) 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* **36**: 329-334, 1993
 - 38) Soltesz G, Acadi G: Association between diabetes, severe hypoglycaemia and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* **64**: 992-996, 1989
 - 39) Strudwick SK, Carne C, Gardiner J, et al: Cognitive functioning in children with early onset type 1 diabetes and severe hypoglycemia. *J Pediatr* **147**: 680-685, 2005
 - 40) 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* **26**: 1100-1105, 2003
 - 41) 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* **22**: 1273-1277, 1999
- 42) Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group, Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al: Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* **356**: 1842-1852, 2007
 - 43) Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, et al: The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* **26**: 1383-1391, 2011
 - 44) Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, Garralda ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes--a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* **34**: 271-282, 2009
 - 45) Chandran SR, Jacob P, Choudhary P: A systematic review of the effect of prior hypoglycaemia on cognitive function in type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* **11**: 2042018820906017, 2020
 - 46) Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* **31**: 1892-1897, 2008

参考とした資料

- a) Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1432-1450, 2022
- b) Bock Md, Codner E, Craig M, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Glycemic targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young people with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1270-1276, 2022
- c) Reiterer EF, Elbarbary NS, Simmons K, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1451-1467, 2022
- d) Abraham MB, Karges B, DovcK, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1322-1340, 2022
- e) Wit M, Gajewska KA, DovcK, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1373-1389, 2022

7. 学校検尿による尿糖スクリーニング

Q 19 学校検尿による尿糖スクリーニングはどのように行うか？

【ポイント】

- スクリーニング方式には、尿糖陽性者すべてを精密検査する方式と尿糖陽性者に再度尿検査を施行し陽性が続いた場合に精密検査する方式があるが、いずれの方法でも治療が必要になる糖尿病患児の大半が発見可能である^{a)}。

1. 学校検尿・糖尿病検診の方法

わが国では東京都において1974年から、他の地方自治体に先駆けて主に小児の2型糖尿病を発見する目的で、学校検尿による糖尿病検診が腎臓病検診と並行して行われるようになった。1992年からは全国規模で学校検尿の必須項目として尿糖検査が実施され、学校検尿による糖尿病検診が全国的に普及している^{a)}。その結果として、多数の小児期発症2型糖尿病と、少数ではあるが緩徐進行1型糖尿病^{b)}を主とした1型糖尿病が病初期の段階で発見されている¹⁻⁴⁾。

a) 尿糖スクリーニング

☒ 1 に学校検尿・糖尿病検診の手順を示す。1次検診では多くの場合、腎臓病検診の際に採取された早朝尿を用いて尿糖検査を行い、使用する尿糖試験紙の感度により(±)あるいは(+)以上(尿糖として50~100mg/dL以上)を陽性と判定している。スクリーニング方式には、尿糖陽性者すべてに精密検査を実施するA方式と、尿糖陽性者に再度尿検査を実施し陽性が続いた場合に精密検査を実施するB方式があるが、どちらの方式であっても治療が必要になる糖尿病患者の大半は発見可能と考えられている^{a)} (☒ 2)。

b) 糖尿病診断のための精密検査

尿糖が陽性を示した対象に対して、糖尿病と診断するために精密検査が実施される。東京都では精密検査として、尿糖と並行して尿ケトン調べているが、尿糖(+)以上で尿ケトン(+)以上の場合にはケトアシドーシスが疑われるため、医療機関への緊急受診が必要である^{a)}。

精密検査では、血液検査として空腹時血糖(FPG)とHbA1cの測定あるいは経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施し、耐糖能障害を判定している(☒ 1)。精密検査時にFPGが126mg/dL以上かつHbA1c値が6.5%以上の場合には、この数値だけで糖尿病と診断されるため、OGTTは実施せず直ちに専門機関に紹介する^{a)}。

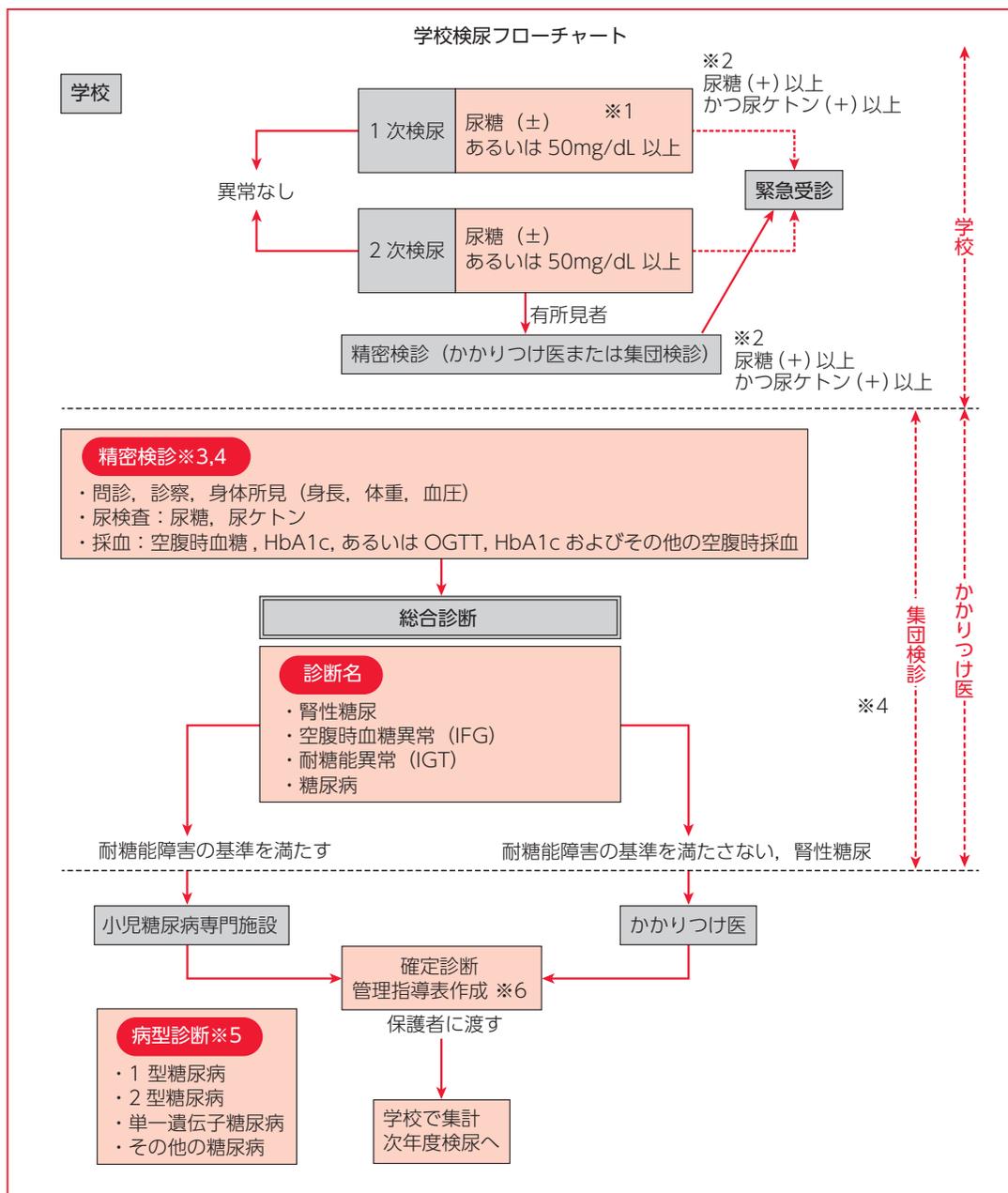


図1 学校検尿 (尿糖) フローチャート

※1: 1次・2次検尿とも、尿糖は(±)あるいは定量で50mg/dL以上を判定基準とします。
 ※2: 尿糖(+)以上かつ尿ケトン(+)以上の場合は糖尿病性ケトアシドーシスが疑われますので、医療機関への緊急受診が必要です。尿ケトン検査は1, 2次検査で行わなくても、精密検診では必ず行うようにしてください。

※3: 精密検診の内容は、診察と問診、身体所見(身長、体重、血圧)、尿検査(尿糖、尿ケトン)、採血(空腹時血糖とHbA1cあるいはOGTTとHbA1c、必要に応じてその他の空腹時採血(AST、ALT、総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪など)を実施します。これらのうち施行できない項目がある施設は、施行可能な施設に紹介するようお願いいたします。なお、OGTTのブドウ糖負荷量は1.75g/kg(標準体重)、最大75gとします。

※4: 精密検診では、まずHbA1c測定と空腹時血糖測定を同時に行い、これで糖尿病と診断できない場合にOGTTを行うものとします。糖尿病の診断基準は、同時に行った検査で、1) 空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ かつHbA1c $\geq 6.5\%$ 、あるいは2) OGTT 2時間血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ かつHbA1c $\geq 6.5\%$ とします。空腹時血糖異常(IFG)の診断基準は、空腹時血糖 $110\sim 125\text{mg/dL}$ かつOGTT 2時間血糖値 $< 140\text{mg/dL}$ であり、耐糖能異常(IGT)の診断基準は、空腹時血糖値 $< 126\text{mg/dL}$ かつOGTT 2時間血糖値 $140\sim 199\text{mg/dL}$ とします。腎性糖尿は、いずれの耐糖能障害もなく、尿糖の排泄のみを認める病態で、多くの場合腎性糖尿の家族歴を有します。血圧測定では、年齢や体格により、使用するマンシートの幅を変える必要があります。

※5: 小児糖尿病専門施設では、糖尿病の病型診断を行い、病型に基づいて適切な治療を開始します。

※6: 小児糖尿病専門施設での病型診断に基づいて、管理指導表を作成します。

[日本学校保健会: 学校検尿のすべて 令和2年度改訂, 日本学校保健会, p.93-94, 2021⁹⁾ より許諾を得て転載]

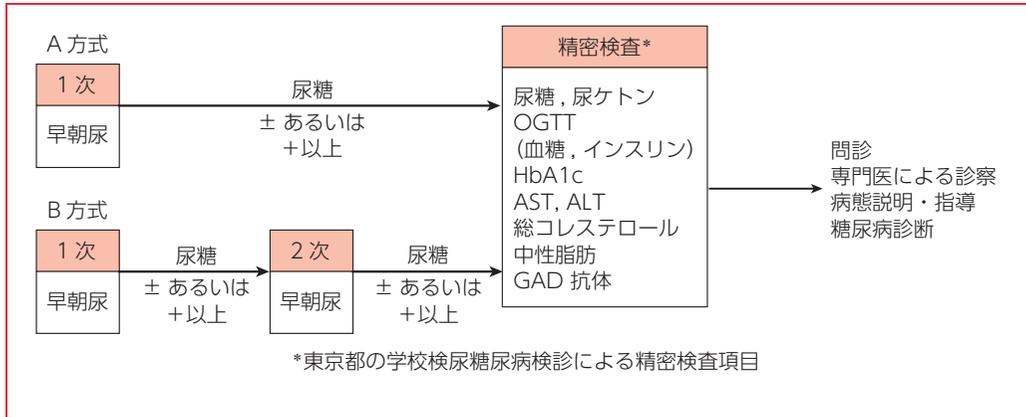


図 2 学校検尿による糖尿病検診方式

2. 学校検尿・糖尿病検診の成績

a) 受診者数および 1 次, 2 次検査の陽性率

学校検尿・糖尿病検診における 1 次検査の尿糖陽性率は, おおむね小学校低学年で 0.1% 前後, 小学校高学年で 0.15% 前後, 中学生で 0.2% 前後であり, 学年が上がるにつれて陽性率が増加する傾向を示す。また, 2 次検査の尿糖陽性率は, 各学年ほぼ同等で 0.02~0.04% である^{1,2,a)}。

b) 精密検査の結果

表 1 に各地方自治体の本検診における小児・思春期 2 型糖尿病の発見率を示す。わが国における小児・思春期 2 型糖尿病の発症率発見率は年間対象学童 10 万人あたり 2.58~3.57 人で, 小学生 (10 万人あたり 0.80~2.00 人) に比べて中学生 (10 万人あたり 5.05~6.65 人) で有意に発見頻度が高い^{1,2)}。一方, 本検診で発見される緩徐進行 1 型糖尿病の頻度は 1974~2004 年の東京都における報告では対象学童 10 万人あたり 0.57 人 (小学生 10 万人あたり 0.32 人, 中学生 10 万人あたり 1.13 人) と報告される⁴⁾。一方, 本検診で発見される 1 型糖尿病のなかには検診時に偶然発症した急性発症例も含まれるが, 明らかな糖尿病の症状やケトアシドーシスを伴っていることが多い。

表 1 全国主要都市の学校検尿・糖尿病検診で発見された 2 型糖尿病の発見率の比較

| 地域 (調査年) | 小中学校を合わせた発見率 (/10 万人・学童 / 年) | 小学校 / 中学校発見率 (/10 万人・学童 / 年) |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 東京都 (1975~2015 年) | 2.58 | 0.80/6.41 |
| 横浜市 (1982~2001 年) | 3.19 | 1.50/6.65 |
| 新潟市 (1982~2003 年) | 3.57 | 1.7~2.8/6.0~13.4 |
| 福岡市 (1989~1998 年) | 2.77 | 1.62/5.05 |

註) 新潟市を除き調査年の発見率の平均

3. 糖尿病検診で発見される疾患の特徴

a) 腎性糖尿

糖尿病検診の尿糖検査で陽性を示すおおよそ70%は腎性糖尿である⁵⁾。腎性糖尿は糖尿病とは無関係であると考えられ、初回の精密検査以降は反復して行う必要はない^{5,a)}。しかし maturity-onset diabetes of the young 3 (MODY 3) は、血糖に対する尿糖閾値の低下が特徴とされ、腎性糖尿と診断され放置されることがあるため^{c)}、血糖値が正常でも MODY 3 が存在することを念頭に置き、慎重に経過観察する必要がある。

b) 耐糖能異常 (IGT)

顕性2型糖尿病を発症する前段階と考えられる IGT も、糖尿病検診により少なからず発見される。志賀ら⁶⁾の報告によると、肥満を示し IGT と診断された症例の約1/3が診断後5年以内に顕性の糖尿病に進展しているため、食事療法を主とした生活習慣の改善を2型糖尿病と同様にし、2型糖尿病発症を予防する介入が必要である。

c) 糖尿病

糖尿病検診で発見された2型糖尿病には以下の特徴がある^{1,2)}。①男女比は1:1.2で女児の比率が高いが、有意差は認めない。②おおよそ80%の症例は中学生である。③80%以上の症例が肥満度20%以上の肥満であり、肥満度40%以上の高度肥満が約半数を占める。そして肥満傾向は男児に強く、女児では非肥満の比率が男児に比べ高い。④半数以上の症例に2型糖尿病の家族歴があり、2型糖尿病の発症には遺伝的素因が関与しているものと考えられる。

非肥満の2型糖尿病は、診断時の臨床所見のみでは緩徐進行1型糖尿病と鑑別困難であるが、原則として膵島関連抗体が検出されず、この点が病型診断の補助になる⁷⁾。



20 学校検尿による尿糖スクリーニングの問題点、展望はどのようなものか？

【ポイント】

- スクリーニングにおける陽性者の精密検査をきちんと実施し、最終的な病型診断、治療、合併症の予防を行うことが最重要課題と思われる。

1. 尿糖スクリーニングの問題点と展望

前述したように全国規模で学校検尿の必須項目として尿糖検査が実施されているが、すべての地方自治体が、尿糖陽性者に対し正確に精密検査を行い、糖尿病と診断しているとは限らない。日本学校保健会が1998年に全国の地方自治体を対象に実施した実態調査⁸⁾によると、大半の自治体が2回の尿糖検査を行っているが、尿糖陽性者の精密検査をしっかりと実施している自治体は15%に過ぎなかった。尿糖検査はあくまでも入り口に過ぎず、尿糖陽性者から糖尿病を正確に診断し、適切な治療を行うことで、その予後を改善することが学校検尿・糖尿病検診の最大の目的といえる^{a)}。

2. 治療・管理の問題点と展望

2型糖尿病患者は病識に乏しいことがあり、その主たる治療である生活習慣の改善、食事・運動療法を長期にわたり継続することが困難である。また、一時的に血糖値が改善されると病気が治ったと勘ちがいして治療中断する症例が少ない^{d)}。小児・思春期2型糖尿病の予後を改善するには、早期に対象を発見し、その後、適切な治療と管理を長期にわたり行う必要がある。治療中断した症例では血管合併症の発生頻度が高い。一方、診断以降きちんと管理された2型糖尿病では、糖尿病を持たない人と変わらない生活を送ることができる。本検診の最終目標は、発見された症例を適切な治療のレールに乗せ、血管合併症の発生を防ぎ、糖尿病を持たない人と変わらない生活を送ることにある^{e)}。

文献

- 1) Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, et al: Urine glucose screening at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type 2 diabetes in Japan. *Pediatr Res* **61**: 141-145, 2007
- 2) Urakami T, Miyata M, Yoshida K, et al: Changes in annual incidence of school children with type 2 diabetes in the Tokyo Metropolitan Area during 1975-2015. *Pediatr Diabetes* **19**: 1385-1392, 2018
- 3) Urakami T, Miyamoto Y, Fujita H, et al: Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese children is not a uniform disease. *Diabetologia* **32**: 312-315, 1989
- 4) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, et al: Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract* **80**: 473-476, 2008
- 5) Urakami T, Yoda M, Yoshida K, et al: Renal glucosuria in schoolchildren: Clinical characteristics. *Pediatr Int* **60**: 35-40, 1998
- 6) 志賀健太郎, 菊池信行: 学校検尿で発見された耐糖能異常 (IGT) の糖尿病発症に関する研究. 平成 11 年度厚生科学研究子ども家庭総合研究報告書 (第 4/6), p.54-55, 2000
- 7) 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* **99**: 105-111, 2013
- 8) 松浦信夫: 学童糖尿病検診全国調査報告. 第 3 回学童糖尿病検診研究会抄録集, p.4, 2000

参考とした資料

- a) 日本学校保健会: 学校検尿のすべて 令和 2 年度改訂, 日本学校保健会, 東京, p.91-113, 2021
- b) 田中昌一郎, 大森正幸, 栗田卓也ほか: 日本糖尿病学会 1 型糖尿病調査研究委員会: 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2012)—1 型糖尿病調査研究委員会 (緩徐進行 1 型糖尿病分科会) 報告. *糖尿病* **56**: 590-597, 2013
- c) Urakami T: Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Target and Therapy* **12**: 1047-1056, 2019
- d) 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会 (編・著): 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, p.21-27, 2015
- e) 日本糖尿病学会 (編・著): 糖尿病治療ガイド 2021-2022, 文光堂, 東京, p.31-35, 2022

8. 小児の肥満症

21 小児の肥満症をどのように診断するか？

【ポイント】

- 小児肥満症とは、疾病の概念であり、肥満に起因ないし関連する健康障害（医学的異常）を合併し、肥満を軽減する治療を必要とする病態である。
- 肥満小児の診療の際には、心身の合併症の有無を検討し、小児肥満症に相当する肥満であるか検討する。
- 小児・思春期 2 型糖尿病を発症している肥満小児は、小児肥満症と考え、血糖管理だけでなく、肥満および関連する合併症に対する治療も行う。

1. 小児肥満症と小児のメタボリックシンドローム

小児肥満症は、疾病の概念であり、肥満に起因ないし関連する健康障害（医学的異常）を合併する場合で、医学的に肥満を軽減する治療を必要とする病態をいう^{a-c)}。一方、小児のメタボリックシンドロームとは、予防医学的概念である。不健全な生活習慣により内臓脂肪が蓄積する。その状態によって、インスリン抵抗性、高血糖、脂質異常（高トリグリセリド血症、低 HDL コレステロール血症）、血圧上昇が惹起される。これらの動脈硬化性疾患と 2 型糖尿病の危険因子が、個人に集積した状態をメタボリックシンドロームという^{b-d)}。

2. 小児肥満症、小児のメタボリックシンドロームの診断

肥満小児の診療の際には、心身の合併症の有無を検討し、小児肥満症、小児のメタボリックシンドロームに相当する肥満であるか検討する^{a-c)}。小児でも腹囲測定は重要であり、腹囲 80 cm 以上および腹囲/身長比 0.5 以上は、肥満合併症のスクリーニングとして有用である¹⁻⁴⁾。小児肥満症の診断は、小児肥満症の診断基準（表 1、表 2）を参考に、肥満に起因ないし関連する健康障害の有無により診断する^{a)}。小児のメタボリックシンドロームの診断は、腹囲が小学生で 75 cm、中学生で 80 cm 以上を必須とし、高血糖、脂質異常、血圧上昇のうち、2 項目が陽性の場合に診断する（表 3）^{d)}。

3. 小児肥満症と小児・思春期 2 型糖尿病

小児・思春期 2 型糖尿病を発症している肥満小児では、小児肥満症の一病態として 2 型糖尿病を発症していると考えられる⁵⁾。したがって、血糖管理だけでなく、肥満自体への治療が必要である。さらに、高血圧、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患、睡眠時無呼吸などの肥満合併症への治療も並行して行う^{6,7)}。

表 1 小児肥満症の診断に必要な健康障害の補足

| | |
|--------------------|---|
| 肥満の定義 | 肥満度が+ 20%以上, かつ体脂肪率が有意に増加した状態 (有意な体脂肪率の増加とは, 男児: 年齢を問わず 25%以上, 女児: 11 歳未満は 30%以上, 11 歳以上は 35%以上) |
| 肥満症の定義 | 肥満に起因ないし関連する健康障害 (医学的異常) を合併するか, その合併が予測される場合で, 医学的に肥満を軽減する必要がある状態をいい, 疾患単位として取り扱う |
| 適用年齢 | 6 歳から 18 歳未満 |
| 肥満症診断 | A 項目: 肥満治療を必要とする医学的異常 B 項目: 肥満と関連が深い代謝異常 参考項目: 身体的因子や生活面の問題 肥満の程度を勘案して判定する方法のみ (1) A 項目を 1 つ有するもの, (2) 肥満度が+ 50%以上で B 項目の 1 つ以上を満たすもの, (3) 肥満度が 50%未満で B 項目の 2 つ以上を満たすものを小児肥満症と診断する (参考項目は 2 つ以上あれば, B 項目 1 つと同等とする) |
| 診断基準に含まれる肥満に伴う健康障害 | A 項目 1) 高血圧 2) 睡眠時無呼吸症候群などの換気障害 3) 2 型糖尿病・耐糖能障害 4) 内臓脂肪型肥満 5) 早期動脈硬化症 B 項目 1) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 2) 高インスリン血症かつ / または黒色表皮症 3) 高 TC 血症かつ / または高 non HDL-C 血症 4) 高 TG 血症かつ / または低 HDL-C 血症 5) 高尿酸血症 参考項目 1) 皮膚線条などの皮膚所見 2) 肥満に起因する運動器機能障害 3) 月経異常 4) 肥満に起因する不登校・いじめなど 5) 低出生体重児または高出生体重児 |

【日本肥満学会 (編): 小児肥満症診療ガイドライン 2017, ライフサイエンス出版, p.ix [表 B], 2017 ^{a)} より許諾を得て転載】

表2 小児肥満症の診断に必要な健康障害の補足

A 項目

- (1) 高血圧の判定基準：日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2014 に準拠
 幼児：収縮期血圧 120 mmHg 以上，拡張期血圧 70 mmHg 以上
 小学校低学年：収縮期血圧 130 mmHg 以上，拡張期血圧 80 mmHg 以上
 小学校高学年：収縮期血圧 135 mmHg 以上，拡張期血圧 80 mmHg 以上
 中学生 男児：収縮期血圧 140 mmHg 以上，拡張期血圧 85 mmHg 以上
 中学生 女児：収縮期血圧 135 mmHg 以上，拡張期血圧 80 mmHg 以上
 高校生：収縮期血圧 140 mmHg 以上，拡張期血圧 85 mmHg 以上
- (2) 睡眠時無呼吸：International Classification of Sleep Disorder 2nd に準拠
 小児の閉塞性無呼吸症候群の判定基準：睡眠中に、いびきや閉塞性呼吸障害などの臨床症状を伴う 2 呼吸（5 秒が目安）以上の呼吸停止が 1 時間に 1 回以上ある。
- (3) 2 型糖尿病：日本糖尿病学会 糖尿病治療ガイド 2012-2013 に準拠
 ①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL，②経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）1.75 g/kg 体重（最大 75 g）2 時間値 ≥ 200 mg/dL，③随時血糖値 ≥ 200 mg/dL，④ HbA1c $\geq 6.5\%$
 ・初診で①～④のいずれかを認めた場合は「糖尿病型」と診断する。
 ・別の日に再検査を行い，再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。
 ・①～③のいずれかと④が確認されれば，初回検査だけでも糖尿病と診断する。
 ・耐糖能異常（impaired glucose tolerance：IGT）とは，OGTT 2 時間値 ≥ 140 mg/dL および < 200 mg/dL の場合である。
 ・空腹時血糖値が， ≥ 110 mg/dL および < 110 mg/dL のものは「正常高値」とされる。
- (4) 内臓脂肪型肥満：以下のいずれかを満たす場合
 ・臍高で撮影した腹部 CT 検査で内臓脂肪面積 ≥ 60 cm²
 ・ウエスト周囲長：小学生 ≥ 75 cm，中学生・高校生 ≥ 80 cm
 ・ウエスト身長比（ウエスト周囲長（cm）/身長（cm）） ≥ 0.5
- (5) 早期動脈硬化：評価法を問わず基準値を超える場合
 ・血流依存性血管拡張反応（% FMD） ≤ 8.0
 ・上腕足首脈波伝播速度（baPWV） $\geq 1,200$ cm/sec
 ・総頸動脈内中膜複合体厚（IMT） ≥ 0.55 mm
 ・総頸動脈 stiffness $\beta \geq 5.0$

B 項目

- (1) 非アルコール性脂肪性肝疾患
 ・ALT 優位（ALT $>$ AST），ALT ≥ 25 IU/L で画像診断を推奨
 ・腹部 CT 検査・腹部超音波検査で明らかな脂肪肝所見
 ・肝生検で NAFLD や NASH と診断
- (2) 高インスリン血症かつ / または黒色表皮症
 ・空腹時 IRI ≥ 15 μ U/mL，頸部に黒色表皮症が存在
- (3) 高 TC 血症かつ / または高 non HDL-C 血症
 ・TC ≥ 220 mg/dL
 ・non HDL-C ≥ 150 mg/dL
- (4) 高 TG 血症かつ / または低 HDL-C 血症
 ・空腹時採血：TG ≥ 120 mg/dL
 ・HDL-C < 40 mg/dL
- (5) 高尿酸血症
 ・小学生男女・中学生女子：尿酸値 > 6.0 mg/dL
 ・中学生男子・高校生男女：尿酸値 > 7.0 mg/dL

参考項目

- (1) 皮膚線条
 ・腹部に明らかな皮膚線条
- (2) 肥満に伴う運動器機能障害：下記のいずれかを認める場合
 ・運動器検診で運動器機能障害と診断
 ・肥満に伴う骨折や関節障害の既往
 ・運動器の問題で体育の授業に参加できない
- (3) 月経異常
 ・続発性無月経が 1 年 6 ヶ月以上持続
- (4) 肥満に起因する不登校，いじめなど
- (5) 低出生体重児または高出生体重児
 ・出生時体重が 2,500 g 未満または 4,000 g 以上

〔日本肥満学会（編）：小児肥満症診療ガイドライン 2017，ライフサイエンス出版，p.xi [表 C]，2017^{a)} より許諾を得て転載〕

表3 日本人小児のメタボリックシンドロームの診断基準(6～15歳)(厚生省研究班)

- (1) があり, (2)～(4)のうち2項目を有する場合に, メタボリックシンドロームと診断する
- (1) 腹囲 80 cm以上
 - (2) 血清脂質 中性脂肪 120 mg/dL以上 かつ/または HDL コレステロール 40 mg/dL未滿
 - (3) 血圧 収縮期血圧 125 mmHg以上 かつ/または 拡張期血圧 70 mmHg以上
 - (4) 空腹時血糖 100 mg/dL以上

(注) 腹囲/身長比が0.5以上であれば項目(1)に該当するとする。小学生では腹囲75 cm以上で項目(1)に該当するとする。

(注) 上記の基準は, 空腹時採血における基準である。食後採血の場合, 食後2時間以降で中性脂肪150 mg/dL以上, 血糖100 mg/dL以上を有所見とする。

文献

- 1) Asayama K, Dobashi K, Hayashibe H, et al: Threshold values of visceral fat measures and their anthropometric alternatives for metabolic derangement in Japanese obese boys. *Int J Obes Relat Metab Disord* **26**: 208-213, 2002
- 2) 原 光彦, 齊藤恵美子, 吉野弥生ほか: 学童における動脈硬化危険因子の簡便な推定指標としてのウエスト身長比の有用性. *肥満研究* **7**: 253-260, 2001
- 3) 菊池 透, 長崎啓祐, 樋浦誠ほか: 小児肥満の疫学的アプローチ. *肥満研究* **10**: 12-17, 2004
- 4) Dobashi K: Evaluation of Obesity in School-Age Children. *J Atheroscler Thromb*: **23**: 32-38, 2016
- 5) Abe Y, Urakami T, Hara M, et al: The Characteristics of Abdominal Fat Distribution In Japanese Adolescents With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes* **12**: 2281-2288, 2019
- 6) Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 28-46, 2018
- 7) American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, et al: 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S208-S231, 2022

参考とした資料

- a) 日本肥満学会(編): 小児肥満症診療ガイドライン 2017, ライフサイエンス出版, 東京, 2017
- b) 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会(編・著): 小児のメタボリックシンドローム. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015
- c) 日本小児内分泌学会(編): 小児内分泌学, 第3版, 小児肥満症, 診断と治療社, 東京, 2021
- d) 大関武彦ほか: 小児のメタボリックシンドロームの診断基準の各項目についての検討. 厚生労働科学研究費補助金(疾病・障害対策研究分野 循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業), 小児期メタボリック症候群の概念・病態・診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究, 平成18年度総合研究報告, 大関武彦(主任研究者), p.5-7, 2007
- e) Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al: Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **102**: 709-757, 2017