

## Ⅱ. 1 型糖尿病

### 1. 病因と病態

**Q 22** 小児・思春期 1 型糖尿病の病型にはどのようなものがあるか？

#### 【ポイント】

- 小児・思春期 1 型糖尿病の多くは膵β細胞への自己免疫による自己免疫性（1A型）であり、膵島関連自己抗体の検出により分類される。自己免疫が検出されないものは特発性（1B型）に分類される。
- 急性発症以外に緩徐進行 1 型糖尿病と呼ばれる病型も存在し、多くは自己免疫性であると考えられる。
- ケトアシドーシスを伴って超急性に発症する劇症 1 型糖尿病は小児・思春期には少ないが、成人発症と同様の病像を示す。

1 型糖尿病は、内因性インスリンの進行性分泌低下をきたし、最終的には絶対的欠乏により糖代謝をはじめ、脂質、タンパク質、電解質など様々な代謝失調をきたす。インスリン欠乏にいたる原因や過程は均一ではなく、成因により自己免疫性と特発性に分類される。成因とは別に、発症、進行の様式からは、最も一般的な急性発症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病に分類される<sup>a)</sup>。

#### 1. 自己免疫性 1 型糖尿病（1A 型：自己免疫の関与する 1 型糖尿病）

小児・思春期の 1 型糖尿病の大多数（80～90%）は、膵島に対する自己免疫反応により膵島炎を生じ、膵β細胞が破壊されることにより発症する。その結果、GAD 抗体、IA-2 抗体、インスリン自己抗体（IAA）、ZnT8 抗体などが血中に検出された場合、1A 型と診断される<sup>b)</sup>。自己免疫反応による膵β細胞障害は主に細胞性免疫によるものである。自己抗体は自己免疫のマーカーであって膵β細胞破壊作用は持っていないと考えられている。一般に、小児では IA-2 抗体、IAA、ZnT8 抗体は年少例で陽性率が高く、GAD 抗体は年長例でより陽性率が高い傾向にあるとされている<sup>c)1,2)</sup>。

#### 2. 特発性 1 型糖尿病（1B 型：自己免疫が証明されない 1 型糖尿病）

膵β細胞に対する自己免疫が証明されない 1 型糖尿病は特発性（1B 型）とされる。種々の成因により膵β細胞機能が低下（枯渇）した 1 型糖尿病が含まれると考えられる。日本人におい

て小児期発症例では乳幼児に比較的頻度が高いとする報告もある<sup>3)</sup>。近年 1B 型と診断されている小児例から単一遺伝子異常による糖尿病が多く発見されることが判明し、その影響も考慮される<sup>4,5)</sup>。遺伝子異常が発見された場合、1B 型には分類しない<sup>6)</sup>。

### 3. 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM)

日本糖尿病学会より緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2023 年) が示されている<sup>4)</sup>。小児における緩徐進行 1 型糖尿病は、「診断時にケトosis や著しい高血糖を示さず、無症状あるいは軽微な症状により学校検尿や偶然行った検査で糖尿病と診断され、血糖コントロールの維持に診断から通常数年以内に継続したインスリン治療を必要とする症例」とする報告もある<sup>6)</sup>。小児における緩徐進行 1 型糖尿病の糖尿病診断時の膵島関連自己抗体の陽性率は 70~80% であり、多くの例で発症に自己免疫が関与していると考えられる<sup>6)</sup>。

### 4. 劇症 1 型糖尿病

①ケトアシドーシスを伴って超急性に発症、②著明な高血糖にもかかわらず HbA1c は正常または軽度上昇程度、③発症時すでにインスリン分泌はほぼ枯渇、④発症時膵外分泌酵素の上昇、⑤多くの例では膵島関連自己抗体が陰性、といった特徴を持つ 1 型糖尿病は劇症 1 型糖尿病と分類される<sup>9)</sup>。わが国の成人では、急性に発症した 1 型糖尿病の約 20% が劇症 1 型糖尿病であると報告されている<sup>7)</sup>。小児年齢で発症した症例に占める割合は成人のように高くないとされるが、同様の病像を呈する<sup>8)</sup>。

## Q 23 小児・思春期 1 型糖尿病の病因は何か？

### 【ポイント】

- 1 型糖尿病の大多数を占める自己免疫性 1 型糖尿病は、膵島に対する自己免疫反応に関係する遺伝的要因に環境要因が加わって発症する。
- 遺伝的要因としては HLA 遺伝子の関与が最も大きく、インスリン遺伝子、CTLA-4 遺伝子、LYP 遺伝子などの関与も示されている。
- 環境要因にはウイルス感染、食事性因子、腸内環境、体格の変化などの関与が検討されており、近年の発症率増加や低年齢化との関連が注目されている。

小児・思春期 1 型糖尿病の多く (80~90%) は、膵島に対する自己免疫反応により膵島炎を生じ、膵  $\beta$  細胞が破壊される。この経路に関与する分子に対する遺伝・環境要因が組み合わさって、発症にいたると考えられている。

### 1. 遺伝的要因

#### a) HLA 遺伝子

HLA の Class II 抗原は抗原提示細胞の抗原提示に関与し、1 型糖尿病などの自己免疫疾患においては、特定の HLA ハプロタイプとの関係が報告されている。日本人小児における 1 型糖

表1 日本人小児1A型糖尿病患者の疾患感受性・抵抗性 class II HLA ハプロタイプ

	HLA Haplotype	Type 1A		Control		Type 1A vs. Control	
	DRB1-DQB1	n = 862	%	n = 1,032	%	Pc	OR
疾患感受性	*09:01-*03:03	275	31.9	138	13.37	< 0.001	3.03
	*04:05-*04:01	222	25.75	134	12.98	< 0.001	2.32
	*08:02-*03:02	83	9.63	20	1.94	< 0.001	5.39
	*04:05-*03:02	35	4.06	0	0	< 0.001	
疾患抵抗性	*08:03-*06:01	10	1.16	62	6.01	< 0.001	0.18
	*15:01-*06:02	0	0	118	11.43	< 0.001	0
	*15:02-*06:01	9	1.04	92	8.91	< 0.001	0.11

[Sugihara S, et al: *Pediatr Diabetes* 13: 33-44, 2012<sup>9)</sup> より作成]

尿病では、Class II の DQ,DR loci に関して表1のような疾患感受性および抵抗性ハプロタイプが認められている<sup>9)</sup>。

#### b) インスリン遺伝子

インスリン遺伝子の上流に存在する VNTR (variable number of tandem repeat) のリピート数の個人差が疾患感受性に関連すると報告されている<sup>10)</sup>。日本人小児において別の多型が関連するとする報告<sup>11)</sup>、インスリンの転写因子の多型が発症にかかわることを示唆した報告もある<sup>12)</sup>。

#### c) CTLA-4 遺伝子

CTLA-4 は T 細胞を抑制する免疫チェックポイント分子である。CTLA-4 遺伝子多型と 1 型糖尿病を含む自己免疫疾患との関連が示され、日本人小児でも関連が示されている<sup>13,14)</sup>。

#### d) LYP 遺伝子

lymphoid-specific phosphatase (LYP) は、T 細胞抗原受容体を介して媒介されるシグナル伝達の陰性調節因子である。欧米人<sup>15)</sup>と日本人<sup>16)</sup>において、LYP をコードする遺伝子 (PTPN22) の異なる多型と 1 型糖尿病疾患感受性との関係が報告されている。

## 2. 環境要因

20 世紀後半よりの 1 型糖尿病発症率の上昇、発症の低年齢化が欧米諸国で報告されており、環境要因の変化の影響が注目されている<sup>8)</sup>。

#### a) ウイルス感染

エンテロウイルス属感染との関連が古くから指摘されている。膵β細胞への感染が証明された例があること<sup>17)</sup>、1 型糖尿病児の膵β細胞におけるエンテロウイルス VP1 タンパク質免疫反応が対照より多いこと<sup>18)</sup>、妊娠中の感染が母児の持続感染と膵島自己免疫をもたらす可能性があること<sup>19)</sup>などが報告されている。

#### b) 食事性因子

自己抗原認識の引き金を引く因子として、早期からの異種タンパク (特に牛乳) 摂取が注目されてきたが<sup>h)</sup>、前向き出生コホート研究<sup>20)</sup>やカゼイン分解乳の臨床試験<sup>21)</sup>では、関連性、有効性は示されていない。

小麦などに多く含まれるグルテン摂取は後述の腸内細菌叢とも関連して注目されており、妊娠中の母親が摂取を控えると、出生児の1型糖尿病発症リスクが有意に低下することが報告されている<sup>22)</sup>。

#### c) 腸内環境

ヒト臍島には cathelicidin-related antimicrobial peptide (CRAMP) が発現しており、炎症促進性マクロファージを抑制性に変化させ、制御性 T 細胞を分化、増殖させて発症抑制的に働くことが推察されている。腸内細菌が食物繊維を代謝して産生する短鎖脂肪酸 (SCFA) は CRAMP の重要な調節因子であり、腸内細菌叢の多様性が低下した状態 (dysbiosis) になると、SCFA 低下、CRAMP 発現低下を介して1型糖尿病発症促進に作用することが推測される。1型糖尿病発症児腸内細菌叢の検討により、SCFA が発症に抑制的に働くことが示唆されている<sup>23,24)</sup>。

#### d) 生後からの体格の変化

欧米において、小児の1型糖尿病の発症が早期化している傾向に対して、早期の体重増加がインスリン抵抗性を増大させ、臍島由来抗原の提示が加速され、1型糖尿病が早期に発症するとする説 (accelerator hypothesis) が提唱された<sup>1)</sup>。その後、身長を含めた体格面での生後の成長に関して様々な検討がなされ、急激な成長が発症リスクを高める可能性が示唆されている<sup>25,26)</sup>。

## 文献

- 1) Yamada H, Uchigata Y, Kawasaki E, et al: Onset age-dependent variations of three islet specific autoantibodies in Japanese IDDM patients. *Diabetes Res Clin Pract* **39**: 211-217, 1998
- 2) Yokota I, Matsuda J, Naito E, et al: Comparison of GAD and ICA512/IA-2 antibodies at and after the onset of IDDM. *Diabetes Care* **21**: 49-52, 1998
- 3) Urakami T, Inami I, Morimoto S, et al: Clinical characteristics of non-immune-mediated, idiopathic type 1 (type 1B) diabetes mellitus in Japanese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* **15**: 283-288, 2002
- 4) Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K, et al: Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 years of age. *Pediatr Diabetes* **14**: 112-120, 2013
- 5) Ushijima K, Fukami M, Ayabe T, et al: 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, Yoshida A, Suzuki J, et al: Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. *Diabet Res Clin Pract* **83**: 89-93, 2009
- 7) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al: Fluminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* **26**: 2345-2352, 2003
- 8) Shiga K, Urakami T, Suzuki J, et al: 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
- 9) 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
- 10) Awata T, Kawasaki E, Ikegami H, et al: Insulin gene/IDDM2 locus in Japanese type 1 diabetes: contribution of class I alleles and influence of class I subdivision in susceptibility to type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 1791-1795, 2007
- 11) Ayabe T, Fukami M, Ogata T, et al: 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
- 12) Noso S, Kataoka K, Kawabata Y, et al: Insulin transactivator MafA regulates intrathymic expression of insulin and affects susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* **59**: 2579-2587, 2010
- 13) Mochizuki M, Amemiya S, Kobayashi K, et al: Association of the CTLA-4 gene 49 A/G polymorphism with type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease in Japanese children. *Diabetes Care* **26**: 843-847,

- 2003
- 14) Kikuoka N, Sugihara S, Yanagawa T, et al: Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene polymorphism confers susceptibility to Type 1 diabetes in Japanese children: analysis of association with HLA genotypes and autoantibodies. *Clin Endocrinol* **55**: 597-603, 2001
  - 15) Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al: A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* **36**: 337-338, 2004
  - 16) Taniyama M, Maruyama T, Tozaki T, et al: Association of PTPN22 haplotypes with type 1 diabetes in the Japanese population. *Hum Immunol* **71**: 795-798, 2010
  - 17) Yoon JW, Austin M, Onodera T, et al: Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* **300**: 1173-1179, 1979
  - 18) Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al: Detection of a low-grade enteroviral infection in the islets of langerhans of living patients newly diagnosed with type 1 diabetes. *Diabetes* **64**: 1682-1687, 2015
  - 19) Viskari H, Knip M, Tauriainen S, et al: Maternal enterovirus infection as a risk factor for type 1 diabetes in the exposed off spring. *Diabetes Care* **35**: 1328-1332, 2012
  - 20) Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al: Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) *JAMA Pediatr* **167**: 808-815, 2013
  - 21) Knip M, Åkerblom HK, Becker D, et al: the TRIGR Study Group. Hydrolyzed infant formula and early  $\beta$ -cell autoimmunity: a randomized clinical trial. *JAMA* **311**: 2279-2287, 2014
  - 22) Antvorskov JC, et al: Association between maternal gluten intake and type 1 diabetes in offspring: national prospective cohort study in Denmark. *BMJ* **362**: k3547, 2018
  - 23) Vatanen T, Franzosa EA, Schwager R, et al: The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study. *Nature* **562**: 589-594, 2018
  - 24) Harbison JE, Thomson RL, Wentworth JM et al: Associations between diet, the gut microbiome and short chain fatty acids in youth with islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **22**: 425-433, 2021
  - 25) Liu X, Vehik K, Huang Y, et al; the TEDDY Study Group: Distinct growth phases in early life associated with the risk of type 1 diabetes: the TEDDY study. *Diabetes Care* **43**: 556-562, 2020
  - 26) Li Z, Riitta Veijola R, Koski E, et al: Childhood Height Growth Rate Association With the Risk of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **107**: 1520-1528, 2022

### 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) Kawasaki E: Type 1 diabetes and autoimmunity. *Clin Pediatr Endocrinol* **23**: 99-105, 2014
- c) Kawasaki E: ZnT8 and type 1 diabetes. *Endocr J* **59**: 531-537, 2012
- d) 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
- e) Urakami T, Miyamoto Y, Matsunaga H, et al: Serial changes in the prevalence of islet cell antibodies and islet cell antibody titer in children with IDDM of abrupt or slow onset. *Diabetes Care* **18**: 1095-1099, 1995
- f) 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
- g) Rewers M, Ludvigsson J: Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* **387**: 2340-2348, 2016
- h) Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK: Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* **91**: 1506S-1513S, 2010
- i) Wilkin TJ: The accelerator hypothesis: weight gain as the missing link between Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* **44**: 914-922, 2001

## 2. 治療のプランニング

### Q 24 小児・思春期 1 型糖尿病をどのように治療するか？

#### 【ポイント】

- インスリン療法を直ちに開始すべきである。インスリン療法の選択は、年齢、本人の能力、家族のサポート状況を配慮して行う<sup>a,b)</sup>。年少患者でも、インスリンポンプ療法や持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) の運用が勧められる。
- 経験のある糖尿病専門内科医または糖尿病専門小児科医の診療を受けるべきである<sup>a,b,e)</sup>。患者への自己管理の指導が根本である。心理状態や成長発達にも留意した指導が必要である<sup>a,b,e)</sup>。
- 18 歳未満の患者は、小児慢性特定疾病などへの医療費助成の対象である (ただし、18 歳到達時点において本制度の対象となっており、かつ、18 歳到達後も引き続き治療が必要であると認められる場合には、20 歳未満の者を含む) ため、早期に申請することを保護者に勧める。

#### 1. インスリン療法

インスリン治療は、診断後直ちに開始しなければならない<sup>a,c)</sup>。インスリン療法は、本来の生理的インスリン分泌を代償するものであり、近年はペン型注射器や様々なインスリン製剤、持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) の開発などによって、生理的インスリン分泌に近似したインスリン動態を再現できるようになった<sup>c)</sup>。インスリン頻回注射法 (multiple daily injection : MDI) や CSII は、2 回注射法よりも長期合併症を予防するためには有用である<sup>1,2)</sup>。年齢に応じた自己注射能力、家族のサポート、幼稚園・保育施設や学校への通園通学状況、本人家族の精神心理状況などを考慮して無理のない注射方法を選択することが必要である<sup>a-c)</sup>。乳幼児においては、CSII が有効であるという報告もある。血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) や自己注射も可能な限り早期から指導して行くことが必要である<sup>3)</sup>。発症早期からリアルタイム CGM (rtCGM) や間歇スキャン式持続血糖測定 (isCGM) を使うことが、有効であるという報告がある<sup>4-6,d)</sup>。rtCGM とインスリンポンプが合体した sensor-augmented pump (SAP) には、低血糖を予測し自動でインスリン注入を停止する機能 (スマートガード) や基礎インスリン注入の自動調整機能 (オートモード) を持った機器が選択可能であり幼児でも使用可能である<sup>7-10,d)</sup>。

#### 2. 患者教育

自己管理方法の指導が、よい成果をもたらすための鍵であり、知識の提供だけではなく自己管理能力や治療意欲を高める包括的な指導が望まれる<sup>b,e)</sup>。その指導には、小児・思春期 1 型糖尿病への十分な知識と経験が必要である。教育は、本人だけでなくその家族も対象であり、患者中心のアプローチを心がけることが望まれる<sup>b,e)</sup>。また、最終的な治療の主体は本人であり、発症時より家族主体の治療から本人主体へと移行することを念頭に置いた指導が必要で

ある<sup>11)</sup>。

患者とその家族に対してその健康と生活の質を良好に保つために血糖管理だけにとらわれず、健全な心理状態や成長発達にも留意した継続指導が必要である<sup>b,e)</sup>。

小児・思春期1型糖尿病では、発症後初期数年の糖尿病管理姿勢や血糖コントロール方法が、その後長期間継続されることが多い<sup>12)</sup>。そのため、本人と家族の社会的・心理的状況を把握し、療育行動が固定してしまう前に、適正な介入を行うことが必要である<sup>b,e)</sup>。また、他の疾患、学習・発達障害、不登校、非行、うつ、食行動異常などの併存の有無を把握することは重要であり、心理・社会的問題がある場合や疑われる場合は、早期にケースワーカー、臨床心理士、児童精神科医へコンサルトすることが勧められる<sup>b,e)</sup>。

栄養指導は、患者教育の重要事項であり、低血糖を回避することを目指した良好な血糖管理、脂質異常症、高血圧の予防、そして正常な発育と発達を目指さなければならない<sup>g)</sup>。糖尿病の子どもにとっての有用な栄養量に関して研究はなく、推奨栄養量は、健常小児と同じである<sup>g)</sup>。また、小児には成長を促すための十分なエネルギーが必要であり、適切な摂取カロリーの評価には成長曲線が参考になる。栄養バランスについての指導と評価も必要である<sup>h)</sup>。1型糖尿病の栄養指導はインスリン療法に応じて柔軟に対応する必要があり、頻回注射法やCSIIの場合では、応用カーボカウント<sup>g,h)</sup>に従ったインスリン量の指導は、良好な血糖コントロールと患者満足度を高めることが報告されている<sup>13-16)</sup>。また、2回注射法を用いる、もしくはインスリン量を変更しない場合には、食事の糖質量を一定にすることが勧められる<sup>a,g,h)</sup>。

### 3. 医療費助成

小児慢性特定疾患治療研究事業は、児童の健全育成を目的として、疾患の治療方法の確立と普及、患者家庭の医療費の負担軽減につながるよう、医療費の自己負担分を補助するものである<sup>1)</sup>。1型糖尿病は、この事業の対象疾患であり、18歳未満で申請することで20歳まで医療費補助を受けることができる。それ以外にも各自治体の定めることも医療費助成制度やひとり親家庭の医療費助成がある。これらは年齢制限や所得制限などが自治体ごとに異なる。こうした医療費助成制度を受けることができる場合も、小児慢性特定疾患治療研究事業への申請もしておくことが勧められる。

## 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**: 177-188, 1994
- 3) Dos Santos TJ, Donado Campos JM, Argente J, et al: Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* **172**: 108643, 2021
- 4) Mulinacci G, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, et al: Glycemic Outcomes with Early Initiation of Continuous Glucose Monitoring System in Recently Diagnosed Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* **21**: 6-10, 2019
- 5) Champakanath A, Akturk HK, Alonso GT, et al: Continuous Glucose Monitoring Initiation Within First Year of Type 1 Diabetes Diagnosis Is Associated With Improved Glycemic Outcomes: 7-Year Follow-Up Study *Diabetes Care* **45**: 750-753, 2022
- 6) Patton SR, Voser AE, Youngkin EM: Early Initiation of Diabetes Devices Relates to Improved Glycemic

- Control in Children with Recent-Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther* **21**: 379-384, 2019
- 7) Ware J, Allen J, Boughton C, et al: Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **386**: 209-219, 2022
  - 8) Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, et al: Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **44**: 969-975, 2021
  - 9) Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al: Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* **392**: 1321-1329, 2018
  - 10) Breton M, Kanapka L, Beck R, et al: A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **383**: 836-845, 2020
  - 11) Strand M, Broström A, Haugstvedt A: Adolescents' perceptions of the transition process from parental management to self-management of type 1 diabetes. *Scand J Caring Sci* **33**: 128-135, 2019
  - 12) Krishnarajah Nirantharakumar K, Mohammed N, Toulis KA, et al: Clinically meaningful and lasting HbA1c improvement rarely occurs after 5 years of type 1 diabetes: an argument for early, targeted and aggressive intervention following diagnosis. *Diabetologia* **61**: 1064-1070, 2018
  - 13) 広瀬正和 : 日本人小児 1 型糖尿病患者におけるカーボカウント法の有用性の検討. *糖尿病* **50**: 731-738, 2007
  - 14) DAFNE Study Group: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* **325**: 746, 2002
  - 15) Isaksson SS, Bacos MB, Eliasson B, et al: Effects of nutrition education using a food-based approach, carbohydrate counting or routine care in type 1 diabetes: 12 months prospective randomized trial: Randomized Controlled Trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* **9**: e001971, 2021
  - 16) Builes-Montaña CE, Natalia A, Ortiz-Cano NA, et al: Efficacy and safety of carbohydrate counting versus other forms of dietary advice in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *J Hum Nutr Diet* **35**: 1030-1042, 2022

## 参考とした資料

- a) American Diabetes Association Professional Practice Committee: Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2022 *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S208-S231, 2022
- b) Olinder AL, DeAbreu M, Greene S, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **23**: 1229-1242, 2022
- c) Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1277-1296, 2022
- d) Tauschman M, Forlenza G, Hood K, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022. Diabetes Technologies: Glucose Monitoring. *Pediatr Diabetes* **23**: 1390-1405, 2022
- e) Wit M, Gajewska KA, Goethals ER, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Psychological care of children, adolescents and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1373-1389, 2022
- f) 鬼形和道, 浦上達彦, 島田 朗ほか : 移行期医療支援ガイド 1 型糖尿病, 島根大学医学部. 日本小児内分泌学会  
<http://jspe.umin.jp/medical/files/transition/DM1.pdf> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- g) Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, et al: ISPAD Clinical Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1297-1321, 2022
- h) 日本糖尿病学会 (編) : カーボカウントの手びき, 文光堂, 東京, 2017
- i) 小児慢性特定疾病情報センター 医療費助成  
<https://www.shouman.jp/assist/> [2024 年 3 月 26 日閲覧]

### 3. 糖尿病性ケトアシドーシス

#### Q 25 小児・思春期 1 型糖尿病の糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA) の診断と治療はどのように行うか？

##### 【ポイント】

- DKA の生化学的診断基準は、高血糖 [血糖値  $> 11 \text{ mmol/L}$  ( $\approx 200 \text{ mg/dL}$ )], 静脈血 pH  $< 7.3$  または重炭酸イオン  $< 15 \text{ mmol/L}$ , 高ケトン血症 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸  $\geq 3 \text{ mmol/L}$ ) またはケトン尿の存在である<sup>a~c)</sup>.
- DKA の治療は、輸液による脱水と電解質の補正, およびインスリンによる高血糖, ケトン血症, 代謝性アシドーシスの改善を目標とする<sup>a~c)</sup>.

※本項目の解説の内容は ISPAD ガイドライン 2018 の内容を原則としているが、一部 ISPAD ガイドライン 2022 の内容を参照している。

#### 1. 診断<sup>a~c)</sup>

DKA は、インスリンの作用不全によるグルコースを主とした代謝障害とケトン血症による代謝性アシドーシス、そして浸透圧利尿による脱水、これらの結果による電解質異常を特徴とする病態である。

多尿と口渇、多飲が認められ、水分摂取が十分でなければ脱水となる。ケトン血症のため、腹痛、悪心、嘔吐を認める。代謝性アシドーシスを代償するために深く大きな呼吸 (クスマウル [Kussmaul] 呼吸) を呈し、呼気中にはアセトン臭を認める。進行すればショック、また意識障害から昏睡、場合によっては死にいたる。

最低限必要な血液検査項目は、血液ガス分析、血算、血糖値、電解質、血液尿素窒素、クレアチニン、浸透圧、HbA1c である。さらに尿ケトン体と、可能であれば血中  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の測定を行う。

DKA の生化学的診断基準は、高血糖 [血糖値  $> 11 \text{ mmol/L}$  ( $\approx 200 \text{ mg/dL}$ )], 静脈血 pH  $< 7.3$  または重炭酸イオン  $< 18 \text{ mmol/L}$ , 高ケトン血症 ( $\beta$ -ヒドロキシ酪酸  $\geq 3 \text{ mmol/L}$ ) またはケトン尿の存在である<sup>d)</sup>。

#### 2. 救急処置<sup>a~c)</sup>

患者の状態に応じて気道確保、呼吸管理、経鼻胃管の挿入、末梢静脈ラインの確保、心電図モニター、酸素投与などの処置を行う。

ショック状態であれば、0.9%生理食塩水  $20 \text{ mL/kg}$  をボラス投与し、必要ならば繰り返す。

### 3. 輸液療法<sup>a-c)</sup>

DKAの治療は、輸液による脱水と電解質の補正、およびインスリンによる高血糖、ケトン血症、代謝性アシドーシスの改善を目標とする。臨床症状の注意深い観察と、治療初期には1時間ごとの血糖測定と最低2~4時間ごとの検査〔血清電解質、血糖値、BUN、ヘマトクリット、血液ガス〕が必要である。水分の維持量と欠乏量を24~48時間、脱水が高度である場合には、それ以上の時間をかけて投与する<sup>1)</sup>。一方、24時間以内にDKAが改善し、経口摂取が開始されてインスリン投与が皮下注へ移行すれば、脱水補正も経口投与で行っていく。

初期輸液では、0.9%生理食塩水10mL/kgを30~60分かけて投与し、必要に応じて繰り返す(低張液による過剰な輸液は脳浮腫のリスクとなる)。その後、状況に応じて0.45%または0.9%食塩水に20~40mEq/L (mmol/L)のカリウムを適宜加えた輸液(詳細は下記)に変更する(輸液速度を状況に応じて調整する)。血糖値が300mg/dL以下になれば、濃度が5%となるようにブドウ糖を加える。血糖値が低下してもケトン血症、アシドーシスの改善が乏しい場合は、ブドウ糖濃度を7.5~10%としてインスリンの投与も十分に行い、ケトン血症の改善を図る。その後、それまでの経過に応じた内容で維持輸液を行う。

カリウムの補充は、血清カリウム濃度にかかわらず必要である。低カリウム血症があれば、カリウム補充の開始は初期輸液の開始と同時にインスリン療法開始前とする。低カリウム血症がなければ、カリウムの補充は、循環血液量回復後、インスリン療法と同時に開始する。高カリウム血症があれば、カリウムの補充は排尿確認後まで延期する。投与開始時のカリウム濃度は40mEq/L (mmol/L)とし、初期輸液と同時にカリウム補充を始める場合には濃度は20mEq/L (mmol/L)とする。その後の濃度は血清カリウム値に基づいて調整する。最大のカリウム補充速度は0.5mEq (mmol)/kg/時とする。

高血糖時の低ナトリウム血症は、血糖値の低下によって改善することが多い。

リンの補充に関しては、明らかな有用性は示されていないが、症状を伴う重度の低リン血症の場合には補充したほうがよい。その際、低カルシウム血症の誘発に注意が必要である<sup>a,c,2)</sup>。

DKAの治療においては、原則として、重炭酸の投与は行わない<sup>a-c,3)</sup>。

### 4. インスリン療法<sup>a-c)</sup>

血糖値の正常化および脂肪分解とケトン体生成抑制のためにはインスリン投与が必要である。インスリンの開始は、少なくとも初期輸液開始1時間後、すなわち循環血液量が増大した後に行う<sup>4)</sup>(速効型インスリンを用いる。保険適用上はインスリンアスパルトも可)。0.1単位/kg/時の速度で、静脈内に持続投与する<sup>5)</sup>。ワンショットの静脈内投与は不要であり、むしろ脳浮腫のリスクを上昇させるので行わない。血糖値が300mg/dLまで低下したら、0.05単位/kg/時に減量する。開始時の血糖値が300mg/dL以下のときや、インスリン感受性のよい年少児では、0.05単位/kg/時で開始してもよい。血糖値の急激な低下は脳浮腫の危険性を増すため、血糖値の低下速度は100mg/dL/時を超えないように、インスリンの投与速度や輸液の糖濃度を調整する。その後、低血糖を予防し、血糖値が150~200mg/dL前後になるようインスリンの投与速度と糖濃度を調整して、ケトン血症が改善するのを待つ。

血糖値が200~250mg/dL以下となり、ケトン血症が改善して意識レベルと腹部症状が改善すれば、経口摂取を開始してインスリンの投与を皮下注へ移行する。

## Q 26 小児・思春期 1 型糖尿病の DKA を治療・管理するうえで、留意すべき点は何か？

### 【ポイント】

- DKA は、1 型糖尿病の発症時のみならず管理中であっても起こり得<sup>a-c)</sup>、再発を防止する教育や啓発も重要である。
- DKA は、死亡することもあり得る病態であり、特に脳損傷の合併には注意が必要である<sup>a-d)</sup>。

※本項目の解説の内容は ISPAD ガイドライン 2018 の内容を原則としているが、一部 ISPAD ガイドライン 2022 の内容を参照している。

1 型糖尿病の、特に発症時における最も重要な合併症である DKA の発症頻度は長年改善せず<sup>6)</sup>、その予防のための社会的啓発の重要性も検討されている<sup>7,8)</sup>。特に、COVID-19 パンデミック下においては、医療機関への受診遅れによる DKA の増加が報告されている<sup>9,10)</sup>。

DKA は、1 型糖尿病の発症時のみならず、管理中であっても、シックデイ、故意によるインスリンの自己中断、あるいはポンプトラブルによる不測のインスリン中断などによっても起こり得るため<sup>a)</sup>、再発を防止する教育や啓発も重要である。

DKA の治療目標は、脱水症や電解質異常と、高血糖やアシドーシスなどの代謝異常を合併症（一番注意すべきものは脳損傷）なく補正することである<sup>a-d)</sup>。DKA は、一定の死亡率を呈する重篤な状態であり<sup>11,12)</sup>、各国からの報告による死亡率は、0.2~0.3%である<sup>11~13)</sup>。脳損傷は DKA の死亡原因の 60~80%を占め、その生存者のほぼ 20%が後遺症を残すとされている<sup>b)</sup>。したがって、DKA の治療は、経験があり、バイタルサイン、神経学的徴候、検査のモニタリングが頻回に可能な施設でなされるべきである<sup>a)</sup>。1 型糖尿病の発症率が低いわが国においては、専門医でなければ DKA の治療を行う機会はまだである。不適切な治療により、死亡することもあり得る疾患であることを十分に理解し、経験のある施設に紹介するなどの対応も考慮する<sup>c)</sup>。

DKA の治療に伴う合併症には、脳損傷、低カリウム血症、高クロール性アシドーシス、低血糖などがあげられる。最も重篤なものは脳損傷であり、死亡原因の大半を占める。血清浸透圧の急激な変化に伴う脳細胞の液貯留と膨満が原因と考えられ、予防には、低張液による過剰な輸液を行わず、血糖・血清浸透圧の急激な低下を起こさないことが重要である。近年では、DKA による脱水、脳血流の低下と過剰な免疫反応や、血液脳関門の破綻の関与も示唆されている。注意すべき症状は、頭痛、神経学的状態の変化（不穏、易刺激性、傾眠、失禁）、特異的な神経学的徴候（脳神経麻痺など）、血圧上昇、徐脈、酸素飽和度の低下である。症状が出現し脳損傷が疑われたならば、早期に治療を開始すべきである<sup>14)</sup>。マンニトール 0.5~1.0 g/kg を 10~15 分かけて静脈内投与し、効果が認められない場合には 30 分後に再投与する<sup>a-c)</sup>。3% 高張食塩水 2.5~5 mL/kg も同様に使用されてきている<sup>a)</sup>。輸液量は、血圧を保ちつつ過剰投与にならないように調整する<sup>a)</sup>。

## 文献

- 1) Harris GD, Fiordalisi I: Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med* **148**: 1046-1052, 1994
- 2) Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* **57**: 177-180, 1983
- 3) Green SM, Rothrock SG, Ho JD, et al: Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med* **31**: 41-48, 1998
- 4) Edge J, Jakes R, Roy Y, et al: The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* **49**: 2002-2009, 2006
- 5) Kitabchi AE: Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* **5**: 337-363, 1989
- 6) Neu A, Hofer SE, Karges B, et al: DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus: Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care* **32**: 1647-1648, 2009
- 7) King BR, Howard NJ, Verge CF, et al: A diabetes awareness campaign prevents diabetic ketoacidosis in children at their initial presentation with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **13**: 647-651, 2012
- 8) Lansdown AJ, Barton J, Warner J, et al: Brecon Group: Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset Type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign. *Diabet Med* **29**: 1506-1509, 2012
- 9) Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al: Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes* **22**: 552-557, 2021
- 10) Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et al: New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* **107**: 180-185, 2022
- 11) Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, et al: The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* **85**: 16-22, 2001
- 12) Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, et al: Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* **146**: 688-692, 2005
- 13) 宮本茂樹, 坪内肯二, 安達昌功ほか: 小児1型糖尿病におけるケトアシドーシスに合併する脳浮腫. *小児臨* **60**: 1557-1560, 2007
- 14) Roberts MD, Slover RH, Chase HP: Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* **2**: 109-114, 2001

### 参考とした資料

- a) Wolfsdorf JL, 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
- b) 浦上達彦, 桑原怜未: 糖尿病性ケトアシドーシス. *ビギナーのための小児内分泌診療ガイド*, 有阪治(編), 中山書店, 東京, p.207-213, 2014
- c) 都 研一: 糖尿病性ケトアシドーシス. *小児内科* **51**: 975-979, 2019
- d) Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al: ISPAD Clinical Consensus Guidelines 2022: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Pediatr Diabetes* **23**: 835-856, 2022

## 4. インスリン療法

**Q 27** 小児・思春期 1 型糖尿病のインスリン療法にはどのようなものがあるか？

### 【ポイント】

- 至適血糖管理のためには、インスリン頻回注射法 (multiple daily injection : MDI) またはポンプを用いた持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) が必要である<sup>1)</sup>。

生理的なインスリン分泌パターンに最も近くなるのは、MDI またはポンプを用いた CSII である<sup>2)</sup>。しかしながら、年齢や生活様式、糖尿病の罹病期間、患者および家族の希望などにより他の注射方法を選択することもあり得る。頻回注射法に比べ注射回数の少ない 3 回打ち法 [朝 (超速効型または速効型 + 中間型)・昼または夕 (超速効型または速効型)・寝る前 (中間型)], 2 回打ち法 [朝 (超速効型または速効型 + 中間型)・夕 (超速効型または速効型 + 中間型)] がある。このような方法は頻回注射法が実施困難である場合やハネムーン期に選択されることもある<sup>2)</sup>。

### トピックス

成人の 1 型糖尿病に対して SGLT2 阻害薬投与により HbA1c の改善、体重の減少、総インスリン量の低下をもたらすことが明らかになっている<sup>3,4)</sup>。しかしながら、これらは欧米人のデータであり、日本人にも同様に有効かについては注意を要する。さらに、SGLT2 の長期における有効性を小児の 1 型糖尿病で検証したデータはないため、今後の検討が必要である。

**CQ 28** 小児・思春期 1 型糖尿病に強化療法 (基礎追加インスリン療法) は必要か？

### 【ステートメント】

- 強化インスリン療法は小児・思春期 1 型糖尿病の血糖管理に有効であり、推奨される<sup>1,5)</sup>。  
【推奨グレード A】 (合意率 97%)

強化インスリン療法とは、MDI または CSII に血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) と自己管理教育を組み合わせた治療法のことである。思春期糖尿病患者の厳格な血糖管理を達成でき、細小血管合併症の発症ならびに進行の予防に有効である<sup>1,5)</sup>。1 型糖尿

病患者で強化インスリン療法による厳格な血糖コントロールが、細小血管合併症の発症および進展を予防することを示した DCCT の参加者の年齢分布は 13~39 歳であり、思春期年齢患者での効果を検討するため 13~17 歳の参加者に限って検討が行われた。網膜症のない 125 例（一次予防群）と非増殖網膜症を有する 70 例（二次介入群）を、強化療法群（1 日 3 回以上の MDI あるいはポンプによる CSII）と従来療法群（1 日 1~2 回のインスリン注射）に割付けした。その結果、強化療法は従来療法と比較して、一次予防群で網膜症発症のリスクを 53% 減少させ ( $p=0.048$ )、二次介入群で、網膜症進展のリスクを 70% 減少 ( $p=0.010$ )、微量アルブミン尿出現のリスクを 55% 減少 ( $p=0.042$ ) させた<sup>5)</sup>。また、一次予防群と二次介入群を合わせた全体で、5 年後の末梢神経伝導速度は、強化療法群のほうが従来療法群より有意に速かった<sup>5)</sup>。また、副作用としての重症低血糖の発症頻度は、強化療法群において従来療法群の約 3 倍であり、有意に増加していた ( $p<0.001$ )<sup>5)</sup>。これは DCCT の成人の強化療法群と比較しても有意に多かった。

また、DCCT 参加時 13~17 歳であった群において、DCCT 試験終了後 4 年目に網膜症の進展リスクを検討した結果では、終了後 4 年間の平均 HbA1c は強化療法群と従来療法群で差はなかったが (8.38% vs. 8.45%)、増殖網膜症への進展リスクは 74% ( $p<0.001$ )、重症非増殖網膜症への進展リスクは 78% ( $p<0.007$ ) 減少しており、網膜症進展抑制効果が成人と同様に認められた<sup>6)</sup>。しかしながら、DCCT 後 10 年間での検討で、DCCT 参加時成人であった群では強化療法群で従来療法群に比し網膜症の進展リスクが 25% 減少していたが、DCCT 参加時 13~17 歳の群では強化療法群と従来療法群で差は認められなかった<sup>7)</sup>。

上記より、強化療法は思春期糖尿病患者の厳格な血糖管理を達成でき、細小血管合併症の発症ならびに進行の予防に有効であると考えられる。また、重症低血糖の発症について十分な注意が必要である。

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：children, adolescent, IDDM, type 1 diabetes mellitus, intensive, conventional  
研究デザインの限定：メタ解析/系統的レビュー, RCT, 例数基準：なし

### 【抽出した PICO の概略】

- P：小児・思春期 1 型糖尿病
- I：強化インスリン療法
- C：従来インスリン療法
- O：血管合併症

## 【推奨グレード判定の説明】

RCT によるエビデンスがある。

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが 1 + または 1 のものが含まれているか？	はい	RCT (エビデンスレベル 1) において、強化療法群が従来療法群よりも細小血管合併症の発症および進展を予防することが示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	血糖コントロール、合併症発症・進展の防止は、1 型糖尿病の治療の主要な目的であり、強化療法群が優れている。一方強化療法群で重症低血糖の増加は害であるが、思春期患者の長い生涯を勘案すれば、血糖コントロール、合併症進展の防止は、より重要であり、益は害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	血糖コントロールの改善、合併症進展の防止に対する患者の価値観は一樣と考えられる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	強化療法群で特に CSII 使用時の費用は従来療法群に比べて高額となるが、血糖コントロール不良により、慢性合併症を発症した場合、さらに高額な医療費が必要になる。小児・思春期から良好な血糖コントロールを維持することは、正味の利益に見合うと考えられる。

## 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 [\[レベル 1\]](#)
- 2) Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 115-135, 2018
- 3) Garg SK, Henry RR, Banks P, et al: Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **377**: 2337-2348, 2017
- 4) Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5**: 864-876, 2017
- 5) Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* **125**: 177-188, 1994 [\[レベル 1\]](#)
- 6) White NH, Cleary PA, Dahms W, et al: Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* **139**: 804-812, 2001
- 7) Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G, et al: Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* **64**: 631-642, 2015

## アブストラクトテーブル [CQ28]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
1) DCCT, 1993 RCT [レベル 1]	米国 . 1 型糖尿病 1,441 人 (13 ~ 18 歳 : 195 人)	強化インスリン療法 (711 人) vs. 従来イ ンスリン療法 (730 人) [6.5 年間]	強化インスリン療法 は 1 型糖尿病におい て糖尿病網膜症, 糖 尿病性腎症, 神経障 害の発症および進展 抑制に有効である	はい	はい	—	はい	—
5) DCCT, 1994 RCT [レベル 1]	米国 . 1 型糖尿病 195 人 (13 ~ 17 歳)	強化インスリン療 法 vs. 従来インスリ ン療法 [7.4 年間]. DCCT の思春期参加 者におけるサブ解析	強化インスリン療法 は思春期 1 型糖尿病 において糖尿病網膜 症, 糖尿病性腎症, 神経障害の発症およ び進展抑制に有効で ある	はい	はい	—	はい	—

## 5. 持続皮下インスリン注入療法

**CQ 29** 小児・思春期 1 型糖尿病での持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) はインスリン頻回注射法 (multiple daily injection : MDI) に比べて有効か？

### 【ステートメント】

- 小児・思春期 1 型糖尿病での持続皮下インスリン注入療法は、インスリン頻回注射法に比べ、HbA1c の改善にわずかに有効である<sup>1,2)</sup> **【推奨グレード B】** (合意率 97%)

CSII は、インスリンポンプを用いて持続的に超速効型インスリンを皮下注入することで、基礎インスリンを供給し、また食事や血糖補正に応じた追加インスリンを随時注入することができる。現在普及しているインスリンポンプはプログラム機能が付随しており、基礎インスリンの注入速度を時間帯に応じて設定できる。また、血糖値および摂取する糖質量からカーボカウントに応じて追加インスリンの必要量を自動的に計算する機能もついている。CSII は追加インスリン注入をボタン操作だけで簡単に行うことができ、基礎インスリン注入量も生活に合わせて変更することが容易であるため、小児・思春期 1 型糖尿病の管理に役立つデバイスである。16 の CSII 単独と MDI を比較した RCT によるメタ解析では、CSII 単独で MDI と比較し HbA1c は平均で  $-0.22\%$  (95%CI  $-0.33\sim-0.11\%$ ) と若干の改善を認めており<sup>1)</sup>、以前のメタ解析<sup>2)</sup>と同様の結果であった。また、重症低血糖の回数やケトアシドーシスの回数では CSII 単独と MDI では差がなかった<sup>1)</sup>。QOL 調査については、CSII でのスコアが MDI と比して若干良好であった<sup>1)</sup>。

CSII 単独での治療は、MDI と比較して小児・思春期糖尿病患者に推奨され得るが、医療機器の装着を好まない思春期患者が少なからず存在するので、患者・保護者の意向も十分に踏まえて選択する必要がある。

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：children, IDDM, type 1 DM, MDI, CSII

研究デザインの限定：メタ解析/系統的レビュー，RCT，例数基準：なし

### 【抽出した PICO の概略】

P：小児・思春期 1 型糖尿病

I：持続皮下インスリン注入療法

C：頻回注射法

O：HbA1c, 低血糖, DKA, QOL

## 【推奨グレード判定の説明】

RCT を含むメタ解析の報告がある

推奨グレード決定のための 4 項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが 1 + または 1 のものが含まれているか？	はい	SR/MA (エビデンスレベル 1 +) において、CSII 単独群が、MDI 群よりもわずかに HbA1c を低下することが示されている。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	血糖コントロールの改善は、1 型糖尿病の治療の主要な目的のひとつである。CSII を使用し、HbA1c の改善を図ることは、益である。一方、MDI に比し、治療方法が煩雑になることは、小児・思春期 1 型糖尿病にとって害である。しかし、小児・思春期患者の長い生涯を勘案すれば、血糖コントロールの改善は、より重要であり、益は害を上回る。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	血糖コントロールの改善、QOL の改善、急性合併症の減少に対する患者の価値観は一樣と考えられる。
④費用：費用は正味の利益 (益 - 害) に見合うものか？	はい	日本および海外でも CSII の使用は、高額な医療費を必要とする。20 歳以上では CSII の使用のみで MDI よりも 3 割負担で毎月約 5,000 円高額となる。ただし、日本では小児・思春期 1 型糖尿病が、小児慢性特定疾病医療費助成制度の対象であり、患者の自己負担は軽減されている。血糖コントロール不良により、慢性合併症を発症した場合、さらに高額の医療費が必要になる。一方、血糖コントロールが良好で、健常者と同様に生産活動し、納税することができれば、使用した医療費を回収することも可能と考えられる。小児・思春期から良好な血糖コントロールを維持することは、正味の利益に見合うと考えられる。

### Q 30 小児・思春期 1 型糖尿病で、SAP (sensor-augmented pump) 療法や HCL (hybrid closed loop) 療法は有効か？

#### 【ポイント】

- 持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) と持続皮下インスリン注入療法を組み合わせた SAP 療法や、低グルコース前一時停止機能は、頻回注射法による強化インスリン療法に比べて小児・思春期 1 型糖尿病の血糖管理に有効である。

MDI または CSII に血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) と自己管理教育を組み合わせた強化インスリン療法は、思春期糖尿病患者の厳格な血糖管理を達成でき、細小血管合併症の発症予防および進行予防に有効であることが示されている<sup>3,4)</sup>。CSII に CGM

を組み合わせた SAP 療法は管理が不十分な小児・思春期 1 型糖尿病患者において、従来の頻回注射法による強化インスリン療法と比較し、HbA1c を改善し、高グルコース値の時間を減少し、血糖変動幅を減少させる<sup>5,6)</sup>。また、SAP 療法に低グルコース前一時停止機能を加えると、高血糖や、糖尿病性ケトアシドーシスのリスクを増加させることなく、低血糖の時間を減少させる<sup>7)</sup>。食事のインスリン注入は手動で入力する必要があるが、グルコース値に合わせてインスリン注入量を自動で変化させる HCL も SAP 療法と比較して低血糖を増やすことなく、小児・思春期 1 型糖尿病の血糖管理を改善させることが報告されている<sup>8-10)</sup>。

## 文献

- 1) Dos Santos TJ, Donado Campos JM, Argente J, et al: Effectiveness and equity of continuous subcutaneous insulin infusions in pediatric type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Diabetes Res Clin Pract* **172**: 108643, 2021 **[レベル 1]**
- 2) Pańkowska E, Blazik M, Dziechciarz P, et al: Continuous subcutaneous insulin infusion vs. multiple daily injections in children with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Pediatr Diabetes* **10**: 52-58, 2009 **[レベル 1]**
- 3) 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
- 4) Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *J Pediatr* **125**: 177-188, 1994
- 5) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **363**: 311-320, 2010
- 6) Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al: Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* **13**: 6-11, 2012
- 7) Alotaibi A, Al Khalifah R, McAssey K. The efficacy and safety of insulin pump therapy with predictive low glucose suspend feature in decreasing hypoglycemia in children with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* **21**: 1256-1267, 2020
- 8) Weisman A, Bai JW, Cardinez M, et al: Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5**: 501-512, 2017
- 9) Karageorgiou V, Papaioannou TG, Bellos I, et al: Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: A systematic review and network meta-analysis. *Metabolism* **90**: 20-30, 2019
- 10) Ware J, Allen JM, Boughton CK, et al: Randomized Trial of Closed-Loop Control in Very Young Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* **386**: 209-219, 2022

## アブストラクトテーブル [CQ29]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精度な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
1) Dos Santos TJ, 2021 <b>MA/SR [レベル 1]</b>	16 件の RCT を含むメタアナリシス (小児・思春期 1 型糖尿病患者 545 人、欧米人)	CSII の効果を検討した研究 (2000 ~ 2019 年) のメタアナリシス	CSII は小児・思春期 1 型糖尿病において MDI に比し血糖コントロール改善に有効である	はい	はい	—	はい	—
2) Pańkowska E, 2009 <b>MA/SR [レベル 1]</b>	6 件の RCT を含むメタアナリシス (小児・思春期 1 型糖尿病患者 165 人、欧米人対象)	CSII の効果を検討した研究 (1966 ~ 2007 年) のメタアナリシス	CSII は小児・思春期 1 型糖尿病において MDI に比し血糖コントロール改善に有効である	はい	はい	—	はい	—

## 6. 血糖モニタリング

**Q 31** 小児・思春期 1 型糖尿病において血糖自己測定 (self-monitoring of blood glucose : SMBG) は血糖コントロールに有効か？

### 【ポイント】

- 小児・思春期 1 型糖尿病において SMBG は血糖コントロールに有効である。

SMBG は小児・思春期 1 型糖尿病患者における血糖モニタリングの基礎となる。DCCT Study において成人、小児ともにカーボカウントを用いた毎食事時の SMBG と頻回注射療法 (multiple daily injection : MDI) が血糖コントロール、合併症の抑制に効果をもたらしたことが報告された。それゆえ、長く 1 型糖尿病の治療として頻回の SMBG と頻回注射療法、インスリンポンプ療法が推奨されてきた<sup>1)</sup>。小児・思春期 1 型糖尿病において SMBG を行うことが血糖コントロールの改善に影響を及ぼし、1 日の SMBG 回数と HbA1c 値には負の相関を認める。このため、一般的には頻回に SMBG を行うほど血糖コントロールは改善する<sup>2,3)</sup>。

近年間歇スキャン式持続血糖測定 (isCGM) や、リアルタイム CGM (rtCGM) を用いた血糖管理が可能となっているが、SMBG の重要性は変わらず、食事、運動時、体調不良時などには、SMBG を行いインスリン量の調整を行うことが必要である。

**Q 32** 小児・思春期 1 型糖尿病において持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) は血糖コントロールに有効か？

### 【ポイント】

- 小児・思春期 1 型糖尿病において CGM は血糖コントロールに有効である。しかし、特に思春期 1 型糖尿病患者においては、センサの装着率の低下、センサ使用による QOL の低下を認め、有意な血糖コントロールの改善を認めなかったとする報告もあり配慮が必要である。

CGM は、皮下組織間質液の糖濃度を血糖値に換算し、持続的にグルコース値を確認できる糖尿病先進デバイスである。グルコース値を連続的に確認することができる CGM のなかで、レトロスペクティブ (後方視的に) 血糖トレンドを確認するデバイスを professional CGM と呼ぶ。また、患者自身が血糖トレンドをリアルタイムで確認することができるデバイスをリアルタイム CGM (rtCGM) と呼ぶ。

わが国では、2023 年現在、間歇スキャン式の isCGM、rtCGM デバイス 2 機種 (ガーディアן™コネクト、Dexcom G6® : インスリンポンプとは“非”連動)、インスリンポンプと連動し

てインスリン注入量の調整を行う sensor-augmented pump (SAP) 療法が利用できる。SAP 療法では、グルコース値により自動的に基礎インスリン注入量を一時停止するサスペンド機能を有する機種（ミニメド™ 640G システム）と、グルコース値により Basal インスリン注入量を増減する Auto モードを有する hybrid closed loop (HCL) 機能を持つ機種（ミニメド™ 770G システム）の2機種が利用可能であったが、2022 年末以降は 770G、2023 年末から 780G ポンプが利用可能となっている。

CGM のセンサの精度は一般的に SMBG 機種に劣る。センサの精度をあらわす指標は MARD (mean absolute relative difference) がよく利用される。MARD が小さいほうがセンサの精度がよいとされる。日本で利用できるセンサも改良、アップデートが進み、現在日本で使用できるセンサ3機種はともに MARD が 10%未満となっており、その精度は向上している<sup>4-6)</sup>。

センサの穿刺場所は、皮下脂肪が十分な場所が好ましく、臍周辺を除く腹部、上腕外側などが穿刺部位として適切である。isCGM のセンサ装着推奨部位は上腕外側である。センサの皮膚かぶれは CGM の継続使用の障壁となる。ステロイド軟膏の塗布で対応することが一般的であり、その処方には保険適用内である。皮膚保護作用のより強いドレッシングテープを下地として貼付しておき、その上からセンサを穿刺する方法もある。この場合、粘着力が弱くなるため、規定の日数まで使用できないリスクがある。ストーマ用の皮膚保護剤（スプレータイプ、スワイプタイプ）を使用することも可能であるが、日本では保険適用外である<sup>7)</sup>。

## 1. isCGM

isCGM は NFC (近距離無線通信) 機能を利用しセンサの表面をスキャンすることによりグルコース値を確認することができるデバイスである。センサは8時間のデータを蓄積することができ、スキャン時のグルコース値だけでなく、上昇、下降を示す矢印、経時的なグルコーストレンドも確認することができる。8時間以内の間隔でスキャンを頻回に行うことで24時間の連続した血糖トレンドを表示することが可能である。isCGM のセンサはファクトリーキャリブレーションが行われており、SMBG による血糖値の較正は不要である。1つのセンサは14日間使用可能である。2021年よりリーダーを用いたスキャンに加え、NFC 機能を有するスマートフォンでのスキャンも可能となった。2024年からは Bluetooth 接続でスキャン不要のセンサの併売が開始されている。

Real World データにて isCGM のスキャン回数と、HbA1c 値には負の相関があり、スキャン回数が増えるほど HbA1c の有意な低下、TIR (time in range) の有意な増加が認められた<sup>8-10)</sup>。わが国でもスキャン回数の増加と TIR の増加、TAR (time above range：高血糖域) の減少が報告されており、isCGM を用いて頻回にスキャンしながらインスリン治療を行うことは血糖コントロールの改善、低血糖の軽減につながる<sup>11)</sup>。

## 2. rtCGM

小児・思春期1型糖尿病患者において1つの RCT が施行され、CGM の利用により対照群と比較して HbA1c の有意な改善を認め、TBR (time below range：低血糖域) が有意に軽減したとする報告がある。低血糖イベントの数の差は認めなかったが、CGM の利用により血糖コントロール、低血糖の予防が期待できる<sup>12)</sup>。4~9歳までの小児・思春期1型糖尿病患者における RCT では血糖コントロール、低血糖について有意な改善は認めなかったが、保護者の満

足度は高かったという報告がある<sup>13)</sup>。しかし、観察期間終了前にはセンサ装着率が低下していたことが指摘されており、小児・思春期1型糖尿病患者においては先進デバイスを継続して活用できるかがポイントとなっている。また、患者家族への指導により2~7歳の患者においてTBRの有意な低下を認めたRCTも報告されている。センサの活用法についての患者、家族への適切な指導も重要なポイントである<sup>14)</sup>。

2022年5月にわが国でもDexcom G6 センサ<sup>®</sup>の製造販売承認事項が変更された。インスリン量の調整などに必須とされていたSMBGが“必要に応じて”と変更されたため、SMBGによる血糖値の確認なしにG6センサのグルコース値によりインスリン量の調整を行うことが可能になった。しかし、日常診療においてはSMBGが不要になったわけではなく、グルコーストレンドと実際のSMBGによる血糖値を活用しながらインスリン治療を行うことが必要である。

### 3. SAP

持続皮下インスリン注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion : CSII) と連動し、インスリンポンプの画面上でCGMトレンドを確認できるデバイス (SAP) を用いた治療をSAP療法 (sensor-augmented pump therapy) と呼ぶ。

SAP療法についてのRCTが数件実施されている。全体としてSAP療法は血糖コントロールの改善に有意に寄与していたが、小児においては、改善傾向を認めるものの有意差は認めなかったという報告もある<sup>15,16)</sup>。原因として、成人と比較して、小児・思春期1型糖尿病患者はセンサの継続使用率が低かったため、有意な改善が認められなかったとする報告がある<sup>17)</sup>。特に思春期患者で装着率の低下が目立っており、継続使用できるかが課題である<sup>18)</sup>。装着率の低下の原因として2ヵ所の穿刺、頻回のアラートや穿刺時の痛みなどで患者のQOLが低下することなどがあげられている<sup>19,20)</sup>。

### 4. hybrid closed loop (HCL)

メドトロニック社から2022年に発売されたミニメド™ 770G システムは、CGMと連動し、グルコース値に応じて、自動的にBasalインスリン注入量を増減する機能 (オートモード) を有しており、hybrid closed loop (HCL) と呼ばれる。オートモードの利用は2歳以上の小児・思春期1型糖尿病患者に限られる。オートモードを利用しなければ、通常は低血糖を予測し、進行する前に基礎インスリン注入をストップして低血糖の進行を避けるpredictive low glucose suspend (PLGS) 機能を有したインスリンポンプとしても利用可能である。

PLGS機能により、小児・思春期1型糖尿病患者 (4~10歳群, 11~14歳群) において、30分以上の夜間60mg/dL未満の低血糖時間が40%、36%の減少、180分以上の夜間60mg/dL未満の低血糖時間になるとそれぞれ74%、68%の有意な減少を認めたとする報告があり、各群において注入停止による早朝のケトーシスには差を認めなかったことから、小児・思春期1型糖尿病患者においても低血糖を減らすことが可能である<sup>21)</sup>。

HCLは基礎インスリンの増減により高血糖、低血糖の補正を行う機能を有している。小児・思春期1型糖尿病患者におけるRCT、観察研究にはTIRの増加、TBRの減少をもたらすとする報告がある<sup>22~24)</sup>。

CGMとインスリンポンプの併用による治療は、SAP療法からPLGS治療、さらにHCL治療と先進デバイスとしての進化を続けており、日本でも積極的に取り入れられる傾向にあるが、わが国での小児・思春期1型糖尿病患者における治療成績の報告は少なく、今後データ

の蓄積が期待される。

## 5. 先進デバイスと quality of life (QOL)

SAP 療法, PLGS 機能, HCL と先進的な 1 型糖尿病治療の進化は続いている。2 件の RCT において 4~10 歳, 8~14 歳, 15~24 歳の各群においてセンサ装着率の低下により血糖コントロールの改善が成人ほどは認められなかったという報告がある。小児, 思春期 1 型糖尿病患者において, CGM の治療満足度を高め, センサの継続使用を行うことが, 血糖コントロールへ改善への鍵となる<sup>13,17)</sup>。

SAP 療法と QOL に関する質的研究においても痛み, 穿刺場所, アラートの煩わしさなど, 機器的な問題のみならず, 常に血糖値が表示されることや血糖値に関して家族や医療者からの干渉が増えるなど心理的なストレスの増加も指摘されており<sup>20)</sup>, 小児・思春期 1 型糖尿病患者に先進デバイスによる治療を行う際に配慮すべき点として重要である。

HCL の QOL への影響では, RCT において, 糖尿病特異的 QOL の改善, 治療満足度の有意な改善を認めたと報告があり<sup>22)</sup>, また, 1~7 歳の小児に関する QOL の研究においても, HCL 群において親が糖尿病の管理にかかわる時間が減少し, 睡眠の改善, 低血糖への不安の減少が認められている<sup>14,25)</sup>。質的研究においても HCL の利用により親の負担の軽減, 子どもの生活がより「普通に」なったと答えている。自動調整の機能をうまく活用することで小児・思春期 1 型糖尿病患者においても, 患者, 保護者の QOL の改善が期待される<sup>13,26)</sup>。

## 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) Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al: Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* **36**: 2009-2014, 2013
- 3) Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al: Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **12**: 11-17, 2011
- 4) Christiansen MP, Garg SK, Brazg R, et al: Accuracy of a Fourth-Generation Subcutaneous Continuous Glucose Sensor. *Diabetes Technol Ther* **19**: 446-456, 2017
- 5) Shah VN, Laffel LM, Wadwa RP, et al: Performance of a Factory-Calibrated Real-Time Continuous Glucose Monitoring System Utilizing an Automated Sensor Applicator. *Diabetes Technol Ther* **20**: 428-433, 2018
- 6) Zaharieva DP, Turksoy K, McGaugh SM, et al: Lag Time Remains with Newer Real-Time Continuous Glucose Monitoring Technology During Aerobic Exercise in Adults Living with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* **21**: 313-321, 2019
- 7) Evans K, Richardson C, Landry A, et al: Experience with the Enlite sensor in a multicenter pediatric study. *Diabetes Educ* **41**: 31-37, 2015
- 8) Dunn TC, Xu Y, Hayter G, et al: Real-world flash glucose monitoring patterns and associations between self-monitoring frequency and glycaemic measures: A European analysis of over 60 million glucose tests. *Diabetes Res Clin Pract* **137**: 37-46, 2018
- 9) Gomez-Peralta F, Dunn T, Landuyt K, et al: Flash glucose monitoring reduces glycaemic variability and hypoglycemia: real-world data from Spain. *BMJ Open Diabetes Res Care* **8**: e001052, 2020
- 10) Al-Harbi MY, Albunyan A, Alnahari A, et al: Frequency of flash glucose monitoring and glucose metrics: real-world observational data from Saudi Arabia. *Diabetol Metab Syndr* **14**: 66, 2022
- 11) Suzuki J, Urakami T, Yoshida K, et al: Association between scanning frequency of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring-derived glycaemic makers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int* **63**: 154-159, 2021

- 
- 12) Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al: Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **323**: 2388-2396, 2020
  - 13) Mauras N, Beck R, Xing D, et al: A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* **35**: 204-210, 2012
  - 14) A Randomized Clinical Trial Assessing Continuous Glucose Monitoring (CGM) Use With Standardized Education With or Without a Family Behavioral Intervention Compared With Fingerstick Blood Glucose Monitoring in Very Young Children With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **44**: 464-472, 2021
  - 15) Slover RH, Welsh JB, Criego A, et al: Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes* **13**: 6-11, 2012
  - 16) Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al: Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* **363**: 311-320, 2010
  - 17) Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al: Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* **359**: 1464-1476, 2008
  - 18) de Bock M, Cooper M, Retterath A, et al: Continuous Glucose Monitoring Adherence: Lessons From a Clinical Trial to Predict Outpatient Behavior. *J Diabetes Sci Technol* **10**: 627-632, 2016
  - 19) Tansey M, Laffel L, Cheng J, et al: Satisfaction with continuous glucose monitoring in adults and youths with Type 1 diabetes. *Diabet Med* **28**: 1118-1122, 2011
  - 20) Rashotte J, Tousignant K, Richardson C, et al: Living with sensor-augmented pump therapy in type 1 diabetes: adolescents' and parents' search for harmony. *Can J Diabetes* **38**: 256-262, 2014
  - 21) Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al: Predictive Low-Glucose Insulin Suspension Reduces Duration of Nocturnal Hypoglycemia in Children Without Increasing Ketosis. *Diabetes Care* **38**: 1197-1204, 2015
  - 22) Abraham MB, de Bock M, Smith GJ, et al: Effect of a Hybrid Closed-Loop System on Glycemic and Psychosocial Outcomes in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr* **175**: 1227-1235, 2021
  - 23) Kariyawasam D, Morin C, Casteels K, et al: Hybrid closed-loop insulin delivery versus sensor-augmented pump therapy in children aged 6-12 years: a randomised, controlled, cross-over, non-inferiority trial. *Lancet Digit Health* **4**: e158-e168, 2022
  - 24) Bombaci B, Passanisi S, Alibrandi A, et al: One-Year Real-World Study on Comparison among Different Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Devices for the Management of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes: The Supremacy of Hybrid Closed-Loop Systems. *Int J Environ Res Public Health* **19**: 10293, 2022
  - 25) Musolino G, Dovc K, Boughton CK, et al: Reduced burden of diabetes and improved quality of life: Experiences from unrestricted day-and-night hybrid closed-loop use in very young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **20**: 794-799, 2019
  - 26) Kimbell B, Rankin D, Hart RI, et al: Parents' experiences of using a hybrid closed-loop system (CamAPS FX) to care for a very young child with type 1 diabetes: Qualitative study. *Diabetes Res Clin Pract* **187**: 109877, 2022

## 7. 食事療法

### Q 33 小児・思春期 1 型糖尿病の食事療法はどのようなものか？

#### 【ポイント】

- 食事療法は、糖尿病の管理のなかで重要な基礎であり、その目的は健康的な食事をするこゝで血糖コントロールを改善させ、糖尿病合併症や心血管系合併症を予防することである<sup>a,b)</sup>。
- 小児・思春期糖尿病に経験のある栄養士が治療チームに含まれるべきである。食事指導は患者と家族に対して、できるだけ発症早期、そしてその後も定期的に行うことが勧められる<sup>a,b)</sup>。
- 日本では、食品交換表<sup>c)</sup>に基づいた栄養指導が行われることが多いが、カーボカウント<sup>d~f)</sup>を用いることが推奨される。
- 摂取エネルギーの50~65%は、炭水化物で摂取する。タンパク質は、年齢別の摂取基準または体重1kgあたり1gとし、残りを脂質として摂取する<sup>c)</sup>。

#### 1. 食事指導の原則

食事療法の目的は健康的な食事をするこゝで血糖コントロールを改善させ、さらに血圧、脂質マーカーを適正化し、適正な体重を維持することで、糖尿病合併症や心血管系合併症を予防することである<sup>a,b)</sup>。小児・思春期の食事は、健全な活動と成長に十分必要なエネルギーを過不足なく摂取できること、栄養バランスが配慮されていることが必要である<sup>a,b)</sup>。糖尿病の子どもたちに特化した栄養摂取推奨に関する研究は認めず、健全な子どもたちの推奨摂取量と同じである。近年1型糖尿病患者の肥満も問題となっており、成長と痩せや肥満に留意しながら食事指導することが大切である<sup>a,b)</sup>。

#### 2. 栄養指導

栄養指導は、小児期糖尿病に経験のある栄養士が、発症時当初から小児・思春期糖尿病治療チームの一員として教育と経過観察を行い、子ども、家族や保育園、学校教師などに対するサポートをすることが必要である<sup>a,b)</sup>。家族の風習や習慣や個々の子どもの社会心理的要求にも配慮した個別の指示内容を作成するべきである<sup>b,1)</sup>。小児・思春期においては身長と体重を定期的に測定することは、体重減少や不適切な体重増加を早期に認知するためにも推奨される。不適切な体重増加や減少がみられた場合は、食物摂取量や運動量、インスリン量のチェックが必要となる<sup>a,b)</sup>。

日本では糖尿病患者の栄養指導が日本糖尿病学会の食品交換表<sup>c)</sup>に基づいて行われることが多いが、血糖値に最も大きな影響を与えるのは食事の糖質量であり、どのような治療法であっても糖質摂取量をモニタリングすることが有用である<sup>a,b,d~f)</sup>。頻回注射法やインスリンポンプ療法を行っている場合は、応用カーボカウントによってインスリン量を調整することが推奨され、食事の自由度が広がり、血糖コントロールとQOLが改善する<sup>a,b,d,2)</sup>。応用カーボカウントの有用性を検討した報告は多いが小児・思春期1型糖尿病へのカーボカウントの効

果についての検証はまだ不十分である<sup>1,g)</sup>。インスリン2回注射法や、インスリン量固定打ちの場合は摂取糖質量も固定することが推奨されている<sup>a,b,d)</sup>。

近年の持続血糖モニター (continuous glucose monitoring : CGM) の普及で、食事の血糖値への影響を学ぶことができ、栄養指導に有用である<sup>a,b)</sup>。

### 3. 摂取エネルギーと栄養バランス

推奨摂取エネルギーは、日本人の食事摂取基準 (2020年版) を参考に推定エネルギー必要量を算出する<sup>b)</sup>。エネルギー必要量は大きな個体差があるので定期的な、身体計測を行い経時的に成長曲線を観察していくことが重要である<sup>a,b)</sup>。

日本人の食事摂取基準<sup>b)</sup>では摂取カロリーのうち50~65%は炭水化物で摂取、タンパク質は13~20%、タンパク質は年齢ごとの推奨摂取量が示されている。1歳で20g/日で年齢とともに増加し、15~17歳で最大となり男子で65g、女子で55gとなり、成人では、男子60g女子50gである<sup>c)</sup>。脂質の摂取エネルギー%目標量は0~5ヵ月では、50%、6~11ヵ月では40%、1歳以上で20~30%とされている<sup>c)</sup>。一方、食品交換表第7版<sup>c)</sup>では、炭水化物50~60%、タンパク質を標準体重1kgあたり1.0~1.2g、残りを脂質で摂ることを推奨している。

最近では子どもたちや若者たちが推奨量より多くの脂肪と飽和脂肪を消費しているので注意が必要である<sup>3)</sup>。将来の心血管疾患リスクを軽減するために全脂肪量、特に飽和脂肪とトランス脂肪酸の摂取量を減少させることである<sup>i)</sup>。単価不飽和脂肪酸と多価不飽和脂肪酸は、推奨された範囲のなかで摂取する場合、血中脂質プロファイルを改善する<sup>4)</sup>。脂質異常症の第一の治療は、血糖コントロールを改善することである<sup>b)</sup>。

WHOでは、単糖類と2糖類を合わせて総エネルギー摂取量の10%未満にすることが推奨している<sup>g)</sup>。

## CQ 34 小児・思春期1型糖尿病にカーボカウントは有効か？

### 【ステートメント】

- 応用カーボカウントは、強化インスリン療法を行っている小児・思春期糖尿病の血糖管理に有効である<sup>2,5~17)</sup>。 **【推奨グレード B】** (合意率 94%)

強化インスリン療法を行っている1型糖尿病患者に対する応用カーボカウント<sup>e)</sup>(コラム参照)の有効性を検討したメタ解析は、過去10年では2013年<sup>5)</sup>、2016年<sup>6)</sup>、2022年<sup>7)</sup>に3本報告されている。いずれの解析も、成人と小児の1型糖尿病を対象とし、頻回注射法やインスリンポンプ使用患者において、応用カーボカウントの使用と従来の栄養指導の比較試験を解析している。そのうちの1件<sup>5)</sup>ではHbA1cについて全体としては応用カーボカウントが有意な改善を示さないと結論づけているが、他の2件<sup>6,7)</sup>では応用カーボカウントによってHbA1cに有意な改善を示したと結論づけている。

メタ解析に使われた個々のRCTは、本CQのアブストラクトテーブルに示した、11のRCTのうち、成人を対象としたものは6件<sup>2,8~12)</sup>であり、うち5件<sup>2,8~11)</sup>は応用カーボカウントと

通常の栄養指導を比較し、4件で応用カーボカウントの有用性が示されている<sup>2,9-11)</sup>。1件は応用カーボカウントと Food Insulin Index 法との比較で、有意差を認めなかった<sup>12)</sup>。小児を対象とした5件のうち、4件で応用カーボカウントは通常の栄養指導に比して有意な HbA1c 値の改善を報告している<sup>13-16)</sup>。残りの1件は、応用カーボカウントと低グリセミックインデックス (GI) 食との比較であり、低 GI での HbA1c 値低値が報告されている<sup>17)</sup>。

また、近年の研究では、カーボカウントの自動計算機 (ボラスウィザード) の有用性を示した研究<sup>15)</sup>、CGM を用いたことによる食後血糖への影響を検討したものが増えている<sup>14)</sup>。

結論として、小児・思春期1型糖尿病患者における応用カーボカウントは、食事の自由度を広げ、追加インスリン量の計算の利便性を高めることが期待できる。欧米の主要学会におけるガイドライン<sup>6),11)</sup>では、いずれも応用カーボカウントの運用が推奨されている。

なお、糖質量の計算方法には、そのままグラム数で計算するものと、10g (海外では主に15g) を1カーボとして計算する方法が用いられているが、どちらの有用性が高いという報告はない<sup>1)</sup>。

### 【ステートメント文中に引用した文献の採用基準】

検索用語：(Carbohydrate counting または carb count) かつ「type 1 diabetes」

研究デザイン：メタ解析

検索日：2022年8月8日、2022年12月10日

前述のように、応用カーボカウントの有用性に関するメタ解析は、過去10年で3本報告されており、そのうち最新の Builes-Montano の報告<sup>7)</sup>を採用した。同報告より直近に発表された文献を検索したが該当するものは見つからず、追加文献はない。

また、既存の系統的レビュー/メタ解析に利用に際して、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに記載されている検討が必要な項目についても、特に問題点を見い出せなかった。

### 【抽出した PICO の概略】

P：1型糖尿病 (成人と小児を含む)

I：advanced carbohydrate counting を指導した

C：それ以外の通常の栄養指導

O：HbA1c 値, QOL, BMI, 低血糖, DKA, その他

## 【推奨グレード判定の説明】

以下、表に示すようにすべての項目で合致する

推奨グレード決定のための 4項目	判定 (はい・いいえ)	判定根拠
①エビデンス総体の確実性：推奨決定に影響を与える文献のエビデンスレベルが1+または1のものが含まれているか？	はい	MAにおいて、強化療法中の1型糖尿病に対する応用カーボカウントの有用性は一貫性を認めた。
②益害バランス：推奨の対象となる行為による益は害を上回るか？	はい	応用カーボカウントの使用による害は、低血糖、DKA、QOL、BMI、脂質の観点からも害を認めなかった。
③患者の価値観：患者の価値観は一樣か？	はい	QOLの向上を認める報告があり、低下を示すものはなかった。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	応用カーボカウントの運用でインスリン量が増加した報告はなく、費用負担は増加しない。

## 文献

- 1) Frohock AM: The role of a specialist paediatric diabetes dietitian in the children's diabetes multidisciplinary team. *Paediatrics and Child Health* **31**: 141-145, 2021
- 2) DAFNE Study Group: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* **325**: 746-752, 2002 [【レベル2】](#)
- 3) Overby NC, Flaaten V, Veierød MB, et al: Children and adolescents with type 1 diabetes eat a more atherosclerosis-prone diet than healthy control subjects. *Diabetologia* **50**: 307-316, 2007
- 4) Garonzic C, Forsander G, Maffei C: Impact of Fat Intake on Blood Glucose Control and Cardiovascular Risk Factors in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *Nutrients* **13**: 2625, 2021
- 5) Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al: Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**: 133-140, 2014 [【レベル1】](#)
- 6) Fu S, Li L, Deng S, et al: Effectiveness of advanced carbohydrate counting in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **6**: 37067, 2016 [【レベル1】](#)
- 7) Builes-Montaña CE, Ortiz-Cano NA, Ramirez-Rincón A, et al: Efficacy and safety of carbohydrate counting versus other forms of dietary advice in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Hum Nutr Diet* **35**: 1030-1042, 2022 [【レベル1】](#)
- 8) Scavone G, Manto A, Pitocco D, et al: Effect of carbohydrate counting and medical nutritional therapy on glycaemic control in Type 1 diabetic subjects: a pilot study. *Diabet Med* **27**: 477-479, 2010 [【レベル2】](#)
- 9) Trento M, Trinetta A, Kucich C, et al: Carbohydrate counting improves coping ability and metabolic control in patients with type 1 diabetes managed by group care. *J Endocrinol Invest* **34**: 101-105, 2011 [【レベル2】](#)
- 10) Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al: Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care* **34**: 823-827, 2011 [【レベル2】](#)
- 11) Schmidt S, Meldgaard M, Serifovski N, et al: Use of an automated bolus calculator in MDI-treated type 1 diabetes: the BolusCal Study, a randomized controlled pilot study. *Diabetes Care* **35**: 984-990, 2012 [【レベル2】](#)
- 12) Bell KJ, Gray R, Munns D, et al: Clinical application of the food insulin index for mealtime insulin dosing in adults with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* **18**: 218-225, 2016 [【レベル2】](#)
- 13) Donzeau A, Bonnemaïson E, Vautier V, et al: Effects of advanced carbohydrate counting on glucose control and quality of life in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **21**: 1240-1248, 2020 [【レベル2】](#)

- 14) Enander R, Gundeval C, Strömberg A, et al: Carbohydrate counting with a bolus calculator improves post-prandial blood glucose levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pumps. *Pediatr Diabetes* **13**: 545-551, 2012 [レベル 2]
- 15) de Albuquerque IZ, Stringhini MLF, Marques RdMB, et al: Carbohydrate counting, nutritional status and metabolic profile of adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Sci Med* **24**: 5, 2014 [レベル 2]
- 16) Gökşen D, Atik Altınok Y, Özen S, et al: Effects of carbohydrate counting method on metabolic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* **6**: 74-78, 2014 [レベル 2]
- 17) Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, et al: The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **24**: 1137-1143, 2001 [レベル 2]

#### 参考とした資料

- a) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Clinical Guidelines: Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence, London, 2015
- b) Annan SF, Higgins LA, Jellery E, et al: ISPAD Clinical Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1297-1321, 2022
- c) 日本糖尿病学会：糖尿病食事療法のための食品交換表，第7版，文光堂，東京，2013
- d) Warshaw HS, Bolderman KM: Practical carbohydrate counting, A How-to-Teach Guide for Health Professionals 2nd edition. American Diabetes Association, 2008
- e) 日本糖尿病学会：カーボカウントの手びき，文光堂，東京，2017
- f) 大阪市立大学大学院発達小児：さらにかたんカーボカウント，クリニコ出版，2019
- g) Guideline: sugars intake for adults and children  
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028> [2024年3月26日閲覧]
- h) 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書：日本人の食事摂取基準（2020年版），第一出版，2014
- i) Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al: Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*, 2017
- j) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Clinical Guidelines: Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management. London: National Institute for Health and Care Excellence, London, 2015
- k) American Diabetes Association Professional Practice Committee: Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes 2022 *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S208-S231, 2022
- l) Cengiz E, Danne T, Ahmad T, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 1277-1296, 2022

#### コラム：カーボカウントとは？<sup>e)</sup>

カーボカウントは、血糖値に最も影響を与える食事の炭水化物量（糖質）に注目した食事指導法である。カーボカウントは基礎カーボカウントと応用カーボカウントに分類される。基礎カーボカウントでは、インスリン療法を行っていない場合やインスリン量を固定している場合に用いられ、摂取糖質量を一定にする方法である。一方、応用カーボカウントは、強化インスリン療法を行っている場合に用いられ、摂取糖質量に応じて追加インスリン量を調整する。超速効型インスリン1単位に対応する炭水化物量（糖質量）を糖質/インスリン比と呼ぶ。たとえば、糖質/インスリン比が8gの患者が糖質80gを含む食事摂取を行う場合に必要インスリン量の計算は $80 \div 8 = 10$ となるため、10単位のインスリンを注射して食事摂取を行う。患者自身の糖質/インスリン比がわかり、食事の糖質量を見積もることができれば、患者が根拠をもってインスリン量を自己調整することができる。また高血糖を補正するためには、超速効型インスリン1単位の投与で低下する血糖値を示すインスリン効果値を用いて、補正に必要なインスリン量を計算する。インスリン効果値50の場合、300 mg/dLの血糖値を100 mg/dLまで下げるには $(300 - 100) \div 50 = 4$ 単位と計算できる。糖質/インスリン比とインスリン効果値は、患者によって、また同じ患者でも1日のうちで朝、昼、夕で異なることがあるため、その調整は主治医と綿密に行う必要がある。

## アブストラクトテーブル [CQ34]

論文コード	対象	方法	結果	バイアスリスクは低い か (MA/SR, RCT 共通)	臨床疑問に 直接答えて いる (MA/SR, RCT 共通)	研究結果は ほぼ一致し ている (MA/SR のみ)	誤差は小さ く精確な結 果か (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
2) DAFNE Study, 2002 <b>RCT</b> [レベル 2]	成人1型糖尿病患者 (169:84/85) を対 象 MDI とした RCT (英国)	CC を含む教育を 行った群と通常の栄 養指導をした群の比 較。6カ月の観察期 間	CC 教育の HbA1c, QOL, HDL 値の改善 あり	はい	はい	—	はい	—
5) Bell KJ, 2014 <b>SR/MA</b> [レベル 1]	成人と小児1型糖尿 病を対象とした7件 の RCT	CC を含む教育を 行った群とそれ以外 の教育をした群の比 較。2~12カ月の観 察期間	いくつかの研究で HbA1c 値の改善を 認めるが全体として は有意な改善がない という結論	いいえ	はい	いいえ	いいえ	はい
6) Fu S, 2016 <b>SR/MA, RCT</b> [レベル 1]	成人と小児1型糖尿 病を対象とした10 件の RCT	CC を含む教育を 行った群とそれ以外 の教育をした群の比 較。2~12カ月の観 察期間	通常の栄養指導と CC の比較では CC で HbA1c 値の改善 あり	いいえ	はい	はい	いいえ	はい
7) Builes-Montaño, CE 2022 <b>SR/MA, RCT</b> [レベル 1]	成人と小児1型糖尿 病を対象とした11件 の RCT	CC を含む教育を 行った群とそれ以外 の教育をした群の比 較。2~12カ月の観 察期間	通常の栄養指導と CC の比較では CC で HbA1c 値の改善 あり	いいえ	はい	はい	いいえ	はい
8) Scavone G, 2010 <b>RCT</b> [レベル 2]	成人1型糖尿病患者 (256:11/156) を対 象 MDI とした RCT (イタリア)	CC を含む教育を 行った群と通常の栄 養指導をした群の比 較。38週の観察期 間	HbA1c 変化なし	いいえ (CC の 25% 脱 落)	はい	—	いいえ	—
9) Trento M, 2011 <b>RCT</b> [レベル 2]	成人1型糖尿病患者 (56:27/29) を対象 MDI とした RCT (イ タリア)	CC を含む教育を 行った群と通常の栄 養指導をした群の比 較。30カ月の観察期 間	通常の栄養指導と CC の比較では CC で HbA1c 値の改善 あり	はい	はい	—	はい	—
10) Laurenzi A, 2011 <b>RCT</b> [レベル 2]	成人1型糖尿病患者 (61:30/31) を対象 CSII とした RCT (イ タリア)	CC を含む教育を 行った群と通常の栄 養指導をした群の比 較。6カ月の観察期 間	通常の栄養指導と CC の比較では CC で HbA1c 値, BMI, QOL の改善あり	はい	はい	—	はい	—
11) Schmidt S, 2012 <b>RCT</b> [レベル 2]	成人1型糖尿病患者 (51:22/21/8) を対 象 MDI とした RCT (イタリア)	CC, CC とボーラス 計算機介入と通常の 栄養指導をした3群 の比較。51週の観 察期間	通常の栄養指導と CC の比較では CC で HbA1c 値の改善 あり	はい	はい	—	はい	—
12) Bell KJ, 2016 <b>RCT</b> [レベル 2]	成人1型糖尿病患者 (26:13/13) を対 象 MDI とした RCT (オーストラリア)	CC の群と Food insulin Index 群と 比較。12週の観 察期間	両群に HbA1c は 差がない。FI 値 MAGE が低下	はい	いいえ	—	はい	—
13) Donzeau A, 2020 <b>RCT</b> [レベル 2]	小児1型糖尿病患者 (84:27/30) を対象 CSII とした RCT (フ ランス)	ADCC と BASALCC の比較。52週の観 察期間	ADCC で HbA1c, QOL 改善	はい	はい	—	はい	—
14) Enander R, 2012 <b>RCT</b> [レベル 2]	小児1型糖尿病患者 (40:14/12/14) を対 象 CSII とした RCT (スウェーデン)	CC, CC +ボーラス計 算機, 通常の栄養指 導をした3群の比較。 12カ月の観察期 間	CC +ボーラス計算機 で HbA1c 低下	はい	はい	—	はい	—
15) de Albuquerque IZ, 2014 <b>RCT</b> [レベル 2]	小児1型糖尿病患者 (28:14/14) を対象 MDI とした RCT (ブラ ジル)	CC と通常の栄養指 導をした2群の比較。 52週の観察期 間	CC 群で HbA1c 改 善	はい	はい	—	はい	—
16) Göksen D, 2020 <b>RCT</b> [レベル 2]	小児1型糖尿病患者 (84:52/32) を対象 MDI とした RCT (トル コ)	CC と通常の栄養指 導をした2群の比較。 110週の観察期 間	CC 群で HbA1c 改 善 HDL 上昇	はい	はい	—	はい	—
17) Gilbertson HR, 2001 <b>RCT</b> [レベル 2]	小児1型糖尿病患者 (105:49/55) を対 象 MDI とした RCT (オーストラリア)	CC 群と低 GI 食の比 較。52週の観 察期間	低 GI 食で HbA1c 低 下	はい	いいえ	—	はい	—

CC : カーボカウント

## 8. 低血糖

**Q 35** 小児・思春期 1 型糖尿病における低血糖の症状にはどのようなものがあるか？

### 【ポイント】

- 低血糖は 1 型糖尿病の最も頻度の高い緊急事態である<sup>1-3)</sup>。
- 低血糖は自律神経症状と交感神経症状のどちらか、あるいは両者を伴う<sup>a)</sup>。
- 重症低血糖は、回復に他者の援助を必要とする低血糖と定義される<sup>a,b)</sup>。
- International Hypoglycemia Study Group (IHSG) による低血糖の重症度分類が、国際的に受け入れられている<sup>b)</sup>。
- 低血糖は血糖コントロールの障害となる<sup>4)</sup>。

低血糖とは、血糖値が下がり過ぎて何らかの対応が必要な状態のことである。低血糖症状が出現する血糖値は個々人で異なり、同一人物でも時間や状況によって変化する<sup>5)</sup>ため、一定の合意の得られた明確な数値による低血糖の定義は存在しない<sup>a)</sup>。

低血糖は自律神経症状と中枢神経症状のどちらか、あるいは両者を伴う。自律神経症状はインスリン拮抗ホルモン（主としてアドレナリン）の分泌による症状であり、中枢神経症状は脳のグルコース不足による症状である<sup>6)</sup>（[図 1](#)）。

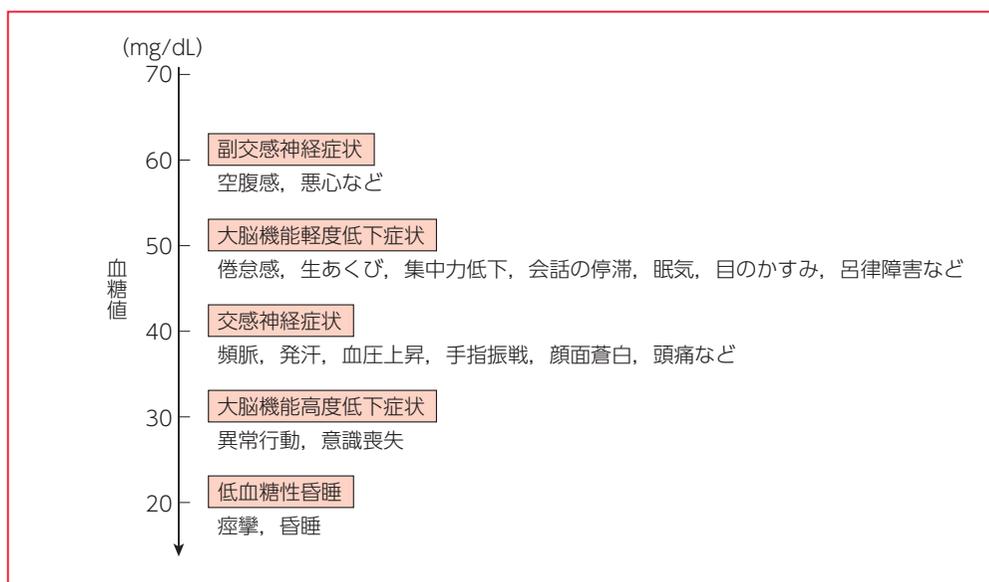


図 1 低血糖時の血糖値と症状

自律神経症状には、副交感神経症状として空腹感や悪心などがあり、交感神経症状として頻脈、発汗、血圧上昇、手指振戦、顔面蒼白などがある。中枢神経症状には、倦怠感、生あくび、集中力の低下、会話の停滞などがあり、さらに進行すると異常行動、意識喪失、痙攣、昏睡が出現する。乳幼児では、イライラ、興奮、無口、かんしゃくなどの行動の変化が低血糖症状のこともある。

中枢神経症状が出現する血糖値の閾値は変化しないが<sup>7,8)</sup>、自律神経症状が出現する血糖の閾値は拮抗ホルモン分泌が関与しているために血糖コントロールの影響などを受けて変化する<sup>9~12)</sup>。したがって、必ずしも図1に示したように症状が進行するわけではない。

(重症低血糖の合併症は Q36 を参照)

### 【低血糖の重症度分類】

International Hypoglycemia Study Group (IHSG) は、低血糖の重症度分類を提唱している<sup>b)</sup> (表1)。血糖値 70mg/dL 以下をレベル1低血糖、血糖値 54mg/dL 未満を臨床的に重要性の高いレベル2低血糖とし、低血糖からの回復に他者の援助を必要とする場合は血糖値のカットオフ値を設けずにレベル3と定義した。レベル3低血糖は、重症低血糖の定義として小児を含め国際的に広く受け入れられているが<sup>b,c)</sup>、この分類に用いられた血糖値を支持する小児のエビデンスは存在しない。

表1 低血糖の重症度分類

レベル1	血糖値 70 mg/dL 以下	低血糖を防ぐために注意が必要なアラート値
レベル2	血糖値 54 mg/dL 未満	臨床的に重要な低血糖
レベル3	重症低血糖	回復には第三者の介助を必要とする低血糖

[Diabetes Care 40: 155-157, 2017<sup>b)</sup> より引用]

## Q 36 小児・思春期1型糖尿病における低血糖の合併症にはどのようなものがあるか？

### 【ポイント】

- 乳幼児の重症低血糖は永続的な認知障害をもたらす可能性がある<sup>14, 15, 17, 22~24)</sup>。
- 繰り返す低血糖は低血糖の無自覚化を生じ、重症低血糖のリスクとなる<sup>4, 15, 17~31)</sup>。
- 若年1型糖尿病患者の夜間の突然死は“dead in bed” syndrome として知られており、夜間低血糖との関連が推測されている<sup>33)</sup>。

低血糖は、急性期には自律神経症状や中枢神経症状に加え、認知機能の低下や作業効率の低下が生じるため、事故や怪我の原因になる<sup>a, 13)</sup>。

乳幼児の重症低血糖は永続的な認知機能障害をもたらす可能性が報告されている<sup>14~17)</sup>。このため、乳児期の重症低血糖は可能な限り回避する。学童期以降の研究では、重症低血糖と認知機能の低下に関連を認めないとする報告がある<sup>18, 19)</sup>。また、乳幼児でも重症低血糖と認知

機能の低下に関連を認めないとする報告<sup>20)</sup>や、フルスケール IQ には影響がなく複雑な課題の処理能力にわずかな低下を認めただけとする報告がある<sup>21)</sup>。しかし複数のメタ解析が、小児期の重症低血糖が認知機能に何らかの悪影響を与えるという仮説を支持している<sup>15, 22~24)</sup>。

重症低血糖と QOL の関係についての研究は少ないが、重症低血糖は保護者の QOL を低下させる<sup>25)</sup>。

無自覚性低血糖は、警告となる自律神経症状がなく、突然に中枢神経症状(意識障害)が出現するものである。繰り返す低血糖により自律神経反応の閾値が変化するためと考えられる<sup>4, 26~31)</sup>。低血糖の自覚が乏しくなる現象は、低血糖を 2~3 週間避けることで改善する<sup>32)</sup>。

1 型糖尿病の睡眠中の突然死は“dead in bed” syndrome として知られており、夜間低血糖との関連が示唆されている<sup>33, 34)</sup>。

## Q 37 小児・思春期 1 型糖尿病の低血糖の治療にはどのようなものがあるか？

### 【ポイント】

- 患児，家族，学校関係者などに十分な低血糖の教育や情報提供を行う (表 2)。
- 院外で発生した重症低血糖に対しては，グルカゴン (4 歳以上では点鼻製剤も使用可) を投与する。
- 再発防止のための対策を講じることが最も重要である。
- ブドウ糖，糖尿病患者用 ID カードを常に携帯する。

## 1. 治療

### a) 軽症・中等症低血糖

単純糖質 (グルコース錠，グルコース顆粒，グルコースを含む飲料など) を血糖値が

表 2 低血糖の治療・予防のために患者・家族に教育しておくべき事項

1. 低血糖症状の認知方法と、その適切な対処方法 (特に初期症状の認知方法)
2. ブドウ糖 (グルコース錠など) の携帯とその利用方法
3. 重症低血糖の対処法 (グルカゴンを家族全員が使用できるように指導)
4. 無自覚性低血糖への対処方法
5. 運動時の予防法 (補食とインスリン減量)
6. 非日常的な生活 (宿泊など) での低血糖予防法
7. 糖尿病患者用 ID カードの携帯



公益社団法人日本糖尿病協会発行の糖尿病患者用 ID カード (緊急連絡用カード)  
 ※スマートフォンアプリ版の ID カードもあり

100mg/dL まで上昇すると想定される量 (5~15g) 摂取し、10~15 分後に血糖値を再測定する。血糖値の上昇が不十分な場合には、上記の対応を繰り返す。次の食事まで 30 分以上時間がある場合には、低血糖を繰り返さないために、血糖上昇効果が持続する食品 (たとえば、ビスケット、スナック菓子など) も摂取する。

#### b) 重症低血糖

意識障害を伴う重症低血糖 (特に嘔吐が認められた場合) では、痙攣の有無にかかわらずグルカゴンを迅速に投与する。グルカゴン注射は、年少児で 0.5mg (1/2 バイアル)、学童以上で 1.0mg (1 バイアル) を筋肉注射する。4 歳以上では、グルカゴン点鼻粉末剤のバクスミー® (3mg) が有効<sup>35)</sup> で、注射に比べ投与成功率が高い<sup>36)</sup>。バクスミー®の投与は、医療従事者、患者およびその看護者 (家族など)、および 2024 年 2 月から保育園、幼稚園、学校の教職員などでも可能となった。意識障害がある時の経口投与や頬の内面への砂糖の塗布は誤嚥のリスクがあるため、他に手段がない緊急時以外は行わない。

医師が対応する場合、10~20% グルコース注射液 (0.2~0.5g/kg) をゆっくり静脈注射する。意識回復後には、炭水化物の摂取を勧めるか、グルコース注射液の点滴 (2~5mg/kg/分) を続ける。

## 2. 予防

低血糖はその多くが予測可能であり<sup>37)</sup>、その予防には教育が重要である<sup>38,39)</sup>。特に予定外の運動、非日常的な行事 (宿泊など) への対応が必要である。

運動による低血糖のリスクは、運動中と運動直後だけでなく、運動 2~12 時間後にも増加する。この効果は一定ではなく、運動の持続時間や強度、インスリンの種類、注射部位など様々な因子の影響を受ける<sup>40~42, d)</sup>。

運動前には血糖値を確認し、その値と予想される運動強度・時間に応じて炭水化物を摂取する<sup>d)</sup>。運動による低血糖を予防するには、30~45g の炭水化物の摂取が必要とされるが、運動時間がインスリン作用のピークと重なる場合にはさらなる炭水化物の摂取が必要である。激しい運動のあとには、夜間低血糖を予防するためにインスリンの減量を検討する<sup>d)</sup>。

CSII で治療中に運動する際は、60 分を上限として運動中にポンプを中止することが、低血糖の予防に役立つ<sup>d)</sup>。

低血糖の原因は様々であり、低血糖の発生ごとに原因、リスク、対策などを患者・保護者と検討することは、その後の予防に役立つ<sup>e)</sup>。

## 3. その他

新しいテクノロジーによる低血糖予防は CQ29, Q32 を参照

## 文献

- 1) Bjorgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T: Cognitive function in Type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycemia. *Acta Paediatr* 86: 148-153, 1997
- 2) Goldstein DE, England DJ, Hess R, et al: A prospective study of symptomatic hypoglycemia in young diabetic patients. *Diabetes Care* 4: 601-605, 1981
- 3) Bergada I, Suissa S, Dufresne J, Schiffrin A: Severe hypoglycaemia in IDDM children. *Diabetes Care* 12: 239-244, 1989
- 4) Cryer PE: Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes.

- Diabetologia* **45**: 937-948, 2002
- 5) Cox DJ, Gonder-Frederick L, Antoun B, et al: Perceived symptoms in the recognition of hypoglycemia. *Diabetes Care* **16**: 519-527, 1993
  - 6) Cryer PE: Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin N Am* **28**: 495-500. v-vi, 1999
  - 7) Amiel SA, Pottinger RC, Archibald HR, et al: Effect of antecedent glucose control on cerebral function during hypoglycemia. *Diabetes Care* **14**: 109-118, 1991
  - 8) Amiel SA: Hypoglycaemia in diabetes mellitus--protecting the brain. *Diabetologia* **40** (Suppl 2): S62-S68, 1997
  - 9) Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, et al: Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* **40**: 358-363, 1991
  - 10) Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, et al: Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* **37**: 901-907, 1988
  - 11) Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, et al: Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* **318**: 1487-1492, 1988
  - 12) Davis MR, Mellman M, Shamoon H: Further defects in counterregulatory responses induced by recurrent hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* **41**: 1335-1340, 1992
  - 13) Gonder-Frederick LA, Zrebiec JF, Bauchowitz AU, et al: Cognitive function is disrupted by both hypo- and hyperglycemia in school-aged children with type 1 diabetes: a field study. *Diabetes Care* **32**: 1001-1006, 2009
  - 14) Rovet J, Ehrlich R, Hoppe M: Specific intellectual deficits in children with early onset diabetes mellitus. *Child Dev* **59**: 226-234, 1988
  - 15) 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
  - 16) Hershey T, Perantie DC, Warren SL, et al: Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **28**: 2372-2377, 2005
  - 17) Kaufman FR, Epport K, Engilman R, et al: Neurocognitive functioning in children diagnosed with diabetes before age 10 years. *J Diabet Complicat* **13**: 31-38, 1999
  - 18) 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
  - 19) Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al; 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
  - 20) 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
  - 21) Ly TT, Anderson M, McNamara KA, et al: Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* **34**: 2192-2197, 2011
  - 22) Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, et al: Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* **31**: 1892-1897, 2008
  - 23) Naguib 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
  - 24) He J, Ryder AG, Li S, et al: Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* **9**: 1342-1353, 2018
  - 25) Jensen MV, Broadley M, Speight J, et al: The impact of hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes on parental quality of life and related outcomes: A systematic review. *Pediatr Diabetes* **23**: 390-405, 2022
  - 26) Sandoval DA, Aftab Guy DL, Richardson MA, et al: Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes* **53**: 1798-1806, 2004
  - 27) Widom B, Simonson DC: Intermittent hypoglycemia impairs glucose counterregulation. *Diabetes* **41**: 1597-1602, 1992
  - 28) Lingenfelser T, Renn W, Sommerwerck U, et al: Compromised hormonal counterregulation, symptom awareness, and neurophysiological function after recurrent short-term episodes of insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. *Diabetes* **42**: 610-618, 1993
  - 29) Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, et al: Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* **42**: 1233-1237, 1993
  - 30) Kinsley BT, Widom B, Simonson DC: Differential regulation of counterregulatory hormone secretion and symptoms during hypoglycemia in IDDM. Effect of glycemic control. *Diabetes Care* **18**: 17-26, 1995

- 31) Bengtson MB, Støy J, Rittig NF, et al: A human randomized controlled trial comparing metabolic responses to single and repeated hypoglycemia in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* **105**: dgaa645, 2020
- 32) Davis EA, Keating B, Byrne GC, et al: Impact of improved glycaemic control on rate of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. *Arch Dis Child* **78**: 111-115, 1998
- 33) Thordarson H, Søvik O: Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. *Diabet Med* **12**: 782-787, 1995
- 34) Tattersall RB, Gill GV: Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* **8**: 49-58, 1991
- 35) Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al: Glucagon nasal powder: a promising alternative to intramuscular glucagon in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **39**: 555-362, 2016
- 36) Yale JF, Dulude H, Egeth M, et al: Faster use and fewer failures with needle-free nasal glucagon versus injectable glucagon in severe hypoglycemia rescue: a simulation study. *Diabetes Technol Ther* **19**: 423-432, 2017
- 37) Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, et al: Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using self-monitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* **5**: 817-828, 2003
- 38) Hopkins D, Lawrence J, Mansell P, et al: Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* **35**: 1638-1642, 2012
- 39) Iqbal A, Heller SR: The role of structured education in the management of hypoglycaemia. *Diabetologia* **61**: 751-760, 2018
- 40) Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al: Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* **29**: 2200-2204, 2006
- 41) Grimm J, Ybarra J, Berné C, et al: A new table for prevention of hypoglycaemia during physical activity in type 1 diabetic patients. *Diabetes Metab J* **30**: 465-470, 2004
- 42) Riddell MC, Iscoe KE: Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes* **7**: 60-70, 2006

#### 参考とした資料

- a) Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al: ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 178-192, 2018
- b) International Hypoglycemia Study Group: Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* **40**: 155-157, 2017
- c) Jones TW, Abraham MB, Naranjo D, et al: Defining relevant hypoglycemia measures in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* **19**: 354-355, 2018
- d) Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al: Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* **5**: 377-390, 2017
- e) American Diabetes Association Professional Practice Committee 6: Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45** (Suppl S1): S83-S96, 2022

## 9. シックデイ・外科手術への注意

### Q 38 小児・思春期 1 型糖尿病におけるシックデイにはどう対応するか？

#### 【ポイント】

- シックデイの際には、頻回に血糖測定、できればケトン体の測定を行う。
- シックデイの際には、インスリン投与を決して中止しない。
- シックデイの際には、原因疾患の治療とともに積極的に糖質、電解質、水分摂取を心がける。
- シックデイの際には、医療機関に速やかに相談できるよう、あらかじめ連絡体制を整えておき、シックデイへの対応について患者・保護者に十分に指導する。

#### 1. シックデイとは

糖尿病患者が、感染症などによる発熱、下痢、嘔吐・食欲不振のために食事が摂れない状態をシックデイと呼ぶ。

インスリン依存状態にある1型糖尿病患者は糖尿病性ケトアシドーシスを発症することもあるため、注意が必要である。

多くの場合は高血糖となるが、食事摂取量の変化や胃腸炎などで嘔吐・下痢を伴う場合は、ときに低血糖を認めることがある。このような状態では、飢餓時のケトン体産生によりさらにアシドーシスを増悪させることがある。

シックデイは特別な対応が必要となり、また小児は感染症に罹患する頻度が成人より高いため、シックデイの対処を本人、保護者に十分に指導する。特に不規則な食習慣や、SGLT2阻害薬使用中の患者は、ケトアシドーシスを生じやすいため注意が必要である<sup>1,2)</sup>。

#### 2. シックデイの対応

##### a) モニタリング

シックデイの際は、頻回の血糖測定、できれば血中ケトン体、尿ケトン体の測定を行う。血糖測定は夜間を含めて少なくとも3~4時間ごとに、必要であれば1~2時間ごとに実施する。持続血糖モニター（continuous glucose monitoring：CGM）により、より詳細な観察が可能となり、グルコース値のトレンドはインスリン投与量の参考となる<sup>3)</sup>。ただし、機種によりアセトアミノフェンなどの薬物がセンサグルコース値に影響を及ぼす可能性があり、注意する<sup>4~6)</sup>。

なおわが国では家庭での簡易測定器による血中ケトン体測定に関して、SGLT2阻害薬を服用している1型糖尿病患者のみ保険適用で認められている。

##### b) 食事・水分摂取に関して

シックデイでは、発熱、倦怠感、消化器症状などでしばしば食欲が低下するが、ケトシスの進行は、悪心を引き起こし、さらに食欲の低下、脱水の進行につながる。これを予防するために、糖質を含み消化吸収されやすい食品を意識的に摂取し、インスリン投与を継続す

る。また電解質を含んだ水分を積極的に摂取する。固形物の摂取が困難な場合は、ジュースやゼリー、スープなど糖質を含んだ水分をこまめに摂取する。その際は、より頻回に血糖測定を実施し、その都度追加インスリンを必要に応じて投与する。

嘔吐や腹痛などで水分摂取も困難な場合や、頻回の下痢により脱水の進行が懸念される状況では、医療機関への受診を検討するよう、患者・保護者に十分に指導する。

### 3. シックデイの原因となっている疾患の診断・治療

シックデイの原因となっている疾患の診断、治療を積極的に行うことはシックデイの状態を改善させる。なお悪心や嘔吐を伴うとき、その原因がインスリン欠乏によるケトosisである場合があることに留意する。持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII）を行っている場合は、インスリン供給の途絶により高血糖、ケトosisを招くので、インスリンポンプの不具合がないか確認する必要がある。

#### a) インスリン療法

たとえ食事摂取が不十分であっても、インスリン投与を完全に中止してはならない<sup>7,8)</sup>。インスリン投与の中断は、ケトacidosisを進行させる危険がある。悪心や嘔吐を伴う場合は、インスリン欠乏の徴候である可能性を常に念頭に置く<sup>9)</sup>。

シックデイでは、血糖値が正常化しケトン体が消失するまで、基礎インスリン量を通常量の20～50%程度、またはそれ以上の増量を必要とする場合がある。なお、インスリン必要量の増加は、原因の疾患が治ったあとも数日間続くことがある。これはインスリン抵抗性の増大によるものと考えられるが、疾患や個人によりその程度は大きく異なる。

シックデイの追加インスリンは、速効型または超速効型インスリンを用いるが、超速効型インスリンのほうがより望ましい<sup>7,8,10)</sup>。投与量は多くの場合は増加するが、減少する場合もある。具体的なインスリンの調整法の参考として、International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) Clinical Practice Consensus Guidelines 2022 を図1、図2に示す<sup>a)</sup>。

#### (i) ケトン体が陰性～少量陽性で高血糖の場合

追加インスリンの投与量に関して、血糖値の推移が平時より軽度高値の場合は通常量より10%程度、中等度以上高値の場合は通常量より20%程度増量する。2～4時間ごとに症状と血糖値を評価し、必要により同量のインスリン投与を繰り返す。

CSIIでは、数時間程度基礎レートを20～30%増量することが有効な場合がある。

#### (ii) ケトン体が中等度以上の陽性で高血糖の場合

追加インスリンは通常量に1日インスリン総投与量（total daily dose：TDD）の10～20%、（または0.1～0.15 U/kgほど）を加えた量、もしくは通常量の120%程度を投与する。2～4時間ごとに症状と血糖値を評価し、必要により同量のインスリン投与を繰り返す。

CSIIでは、数時間程度基礎レートを20～50%増量することが有効な場合がある。

なお発症後早期の「ハネムーン期」といわれるインスリン投与量が比較的少ない時期では、TDDから算出した上述の追加インスリン量では足りない場合がある。その際は、体重を目安として0.05～0.1 U/kg程度の追加インスリン量を投与し、血糖値の変動により投与量の評価・調整を行う。

#### (iii) 低血糖の場合

発熱を伴わない胃腸炎など病状により高血糖だけでなく、低血糖傾向が続くことがある。頻回に血糖測定を実施する。血糖値によりインスリンを減量する場合があるが、決して中止

血糖値 < 70mg/dL	血糖値 70~180mg/dL	血糖値 180~250mg/dL	血糖値 250~400mg/dL	血糖値 > 400mg/dL
血糖値が正常域を維持するよう糖質を含む補液摂取	糖質インスリン比とインスリン効果値により算出したボーラス量を投与	糖質インスリン比とインスリン効果値により算出したボーラス量を投与し、高血糖が持続したままであれば、2時間おきに補正投与を繰り返す。	糖質インスリン比とインスリン効果値により算出したボーラス量を投与し、高血糖が持続したままであれば、2時間おきに補正投与を繰り返す。	糖質インスリン比とインスリン効果値により算出したボーラス量に10%加えた量を投与し、2時間おきに補正投与を繰り返す。
低血糖が続く場合は、グルカゴンのミニドーズ投与を検討。	糖質を含む補液 (100mL/時)	食後高血糖が持続する場合は、算出したボーラス量に10%追加することを検討。	食後高血糖が持続する場合は、計算したボーラス量に10~20%追加することを検討。	食後高血糖が持続する場合は、計算したボーラス量に10~20%追加することを検討。
		糖質を含む補液 (4~6mL/kg/時)	糖質を含まない補液 (4~6mL/kg/時)	糖質を含まない補液 (4~6mL/kg/時)

インスリンポンプは、インスリン投与と中断によりDKAが急速に進行する危険性がある。このため補正ボーラスによっても血糖値が低下しない場合は、ポンプトラブル（故障、閉塞、ラインに空気混入、漏れ、装着位置など）を評価し、修正する。修正できない、または高血糖が持続する場合は、ペン型注射器によりインスリンを投与する。

高血糖状態やシックデイが3日間以上続くと予想される際は、インスリン抵抗性の上昇を考慮し、持効型か中間型インスリンを20~30%増量のうえその都度インスリン効果値を再調整する。インスリンポンプの場合は基礎レートを20~50%増量することを検討する。病状が落ち着き、血糖値が落ち着いてきたら、あわせてインスリンも徐々に減量する。

図1 血糖値を目安としたシックデイ時のインスリンと補液

[Phelan H, et al: Pediatr Diabetes 23: 918, 2022<sup>a)</sup> より作成]

血中ケトン体： 0.6~1.5mmol/L 尿ケトン体： 軽度~中等度陽性	血中ケトン体： 1.5~2.9mmol/L 尿ケトン体： 中等度~強陽性	血中ケトン体： > 3.0mmol/L 尿ケトン体： 強陽性
追加インスリン投与	追加インスリン投与	医療機関受診を勧奨
通常量 + 10% または 0.10U/kg または 10% TDD	通常量 + 20% または 0.15U/kg または 20% TDD	

インスリンポンプユーザーはペン型注射器による追加

水分出納（インアウトバランス）をモニターする。  
血糖値が上昇傾向の場合、糖質を含まない補液を4~6mL/kg/時で摂取する。  
血糖値が250mg/dL以下の場合、糖質を含む補液4~6mL/kg/時で摂取する。

はい

2時間で血糖値とケトン体を再検査  
ケトン体は陰性か？

いいえ

上記のインスリン投与を繰り返す。  
血中ケトン体 > 1.5mmol/L が持続する場合は  
DKAの危険高い。  
もし嘔吐があれば、医療機関への受診を勧める。

図2 ケトン体を目安としたシックデイ時のインスリンと補液

[Phelan H, et al: Pediatr Diabetes 23: 921, 2022<sup>a)</sup> より作成]

してはならない。具体的な投与量に関して、基礎インスリンは通常量の15～20%程度、追加インスリンは食事摂取量を目安に減量する。しかし、減らしすぎると飢餓時のケトン体産生により、ケトーシスが進行する。その予防のため糖質を含む飲料を少量ずつ与え、併せて追加インスリンを少量ずつ頻回投与する。ケトーシスが進行した場合は、さらに糖質の投与と追加インスリンが必要となる。経口摂取が困難な場合や悪心・嘔吐症状などケトーシスの進行が疑われる場合は、速やかに医療機関を受診させて、ブドウ糖を含む輸液を実施する。

#### 4. 患者・保護者への指導と医療機関との連携

患者・保護者へは、上述したシックデイの状態と対処法を糖尿病と診断されたあとできるだけ早い時期に指導し、定期的に指導を繰り返す<sup>11)</sup>。

シックデイの際は、医療機関受診のタイミングを逃さないようにする。速やかに医療機関への受診が必要な場合を表1に示す。

シックデイの際に患者・保護者が医療機関に速やかに相談できるよう、あらかじめ電話などによる連絡体制を整えておく<sup>12,13)</sup>。

表1 速やかに医療機関への受診が必要な場合

- 病気の状況がはっきりしない、不明確である。
- 発熱が続いている。
- 体重減少を認め、脱水症状が疑われる。
- 嘔吐が続いている、水分摂取ができない。
- インスリンを追加投与しても、高血糖が進行する。
- 低血糖が続いているが、悪心や嘔吐で補食ができない。
- 甘酸っぱい臭い（ケトン臭）や早く深い呼吸（クスマウル呼吸）が出現、持続する。
- ケトン尿、またはケトーシスが継続、増悪傾向である。
- 全身状態が明らかに悪い（強い全身倦怠感、意識不清明、過呼吸、激しい腹痛など）。
- 錯乱状態、意識混濁、強い頭痛、昏睡状態など神経学的異常が疑われる。
- 患児が幼小、症状の訴えが乏しい。
- 1型糖尿病以外にも併存疾患がありシックデイの管理が複雑である。
- 保護者の不安が強い、疲弊している、家庭の事情など、家族が自宅で十分に看病できない。

#### 5. 新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関して

小児・思春期1型糖尿病患者が新型コロナウイルス感染症に罹患した場合、その多くが軽症で済むとの報告がある<sup>14)</sup>。一方、糖尿病を有しない小児と比較し重症化や入院加療を要するリスクが高いとも報告されている<sup>15,16)</sup>。また、新型コロナウイルス感染症に罹患した小児・思春期1型糖尿病患者が、糖尿病性ケトアシドーシスを含めて重症化するリスク因子としてHbA1c高値、人種・民族などがあげられている<sup>16,17)</sup>。

2021年に発表された米国糖尿病学会の声明では、教育現場での新型コロナウイルス感染症予防としてワクチン接種、マスクの着用、生徒間の距離を保つこと、スクリーニング検査、換気、手洗い、咳エチケット、清掃と消毒、感染徴候がある場合の自宅待機を推奨している<sup>18)</sup>。

## Q 39 小児・思春期 1 型糖尿病における外科手術にはどう対応するか？

### 【ポイント】

- 1 型糖尿病患児が外科手術を受ける際は、適正な血糖レベル、水分バランス、電解質を保ち、低血糖やケトアシドーシスのリスクを最小にするよう努める。
- 周術期の小児・思春期 1 型糖尿病患者を安全に管理するために適切な人員や設備を有する施設で実施するべきである。
- 術前には血糖コントロール、電解質、ケトosis・ケトアシドーシスの有無を含めて全身状態を評価し、手術までに安定するよう努める。
- 術中～術後にかけて頻回に血糖測定を行い、ブドウ糖の注入量やインスリン静注量を調整して、適正な血糖レベルを保つ。

1 型糖尿病の治療は、インスリン製剤・投与デバイス（ペン型注入器やインスリンポンプ）・投与量の調整・血糖モニタリング方法などそれぞれにおいて多様化している。周術期の小児・思春期 1 型糖尿病患者を安全に管理するためには、手術を要する状態の病態生理の理解だけでなく、患児の糖尿病の治療法、血糖コントロールの状態、手術の侵襲度、予想される術後経過、退院後の環境など広く配慮する必要がある。したがって外科手術は可能な限り適切な人員や設備を有する施設で実施されるべきであり、特に全身麻酔を必要とする長時間の手術では、術後に小児も受け入れ可能な集中治療室を有する医療機関で実施されるべきである。患児の安全を確保するために、予定手術は入院前から、緊急手術では可能な限り早期に、外科部門、麻酔科部門、小児・思春期糖尿病ケアチームなど、関連する医療者間で綿密に連携する必要がある<sup>19)</sup>。

小児・思春期 1 型糖尿病における周術期に関するエビデンスは乏しい。特に小児においては十分な科学的根拠に基づいた周術期の具体的な至適血糖レベルに関して述べることは困難といえるが、ここでは、ISPAD の指針に準じて具体的な周術期管理について述べることとする<sup>b)</sup>。

### 1. 術前評価と管理

手術の数日前には、血糖コントロール、電解質、ケトosis・ケトアシドーシスの有無を含めて全身状態を評価し、手術までに安定するよう努める。緊急性のない大手術（ここでは、概ね 2 時間以上の全身麻酔下での手術・処置であり、術後に悪心や嘔吐を伴う可能性があり普段どおりの食事摂取ができないものとする）の予定であれば血糖値などが安定したのちに手術に臨む<sup>20~22)</sup>。必要により、血糖値などの安定化を図ることを目的として、術前に早めの入院も考慮する。

なお、HbA1c は過去 1~2 ヶ月間の平均血糖値を反映することから、手術直前の血糖変動を正確に反映していない点に留意する。

## 2. 大手術の場合

### a) 手術前日の管理

手術前日の夕方～夜に投与する基礎インスリン注射は、翌日の朝からインスリン持続静注に切り替えることを見越して20～30%程度減量する場合がある。CSIIの場合は、基礎インスリンは通常量を継続するが、低血糖が懸念される場合は、深夜帯から投与量を20%程度減量する。

手術当日の朝は、通常のインスリン皮下注射やCSIIを中止し、少なくとも手術2時間前からブドウ糖を含む維持輸液を開始し、インスリン持続静注に切り替える。維持輸液のブドウ糖濃度は5%程度(低血糖が懸念される場合は10%程度)を目安とし、血糖値の推移により適宜増減する。これは、絶食状態による低血糖の予防と、飢餓によるケトーシスの進行を予防するためである。

インスリンは速効型インスリンを生理食塩水により1U/mLに希釈して使用する(ただし、各医療機関でインスリン希釈に関する取り決めがあれば、それに従う)。インスリン注入量は0.025～0.05U/kg/時程度を目安とする。手術開始までは、少なくとも1時間ごとに血糖値を測定し、血糖値が90～180mgとなるようインスリン静注量やブドウ糖の注入速度を調整する。

血糖値が250mg/dL以上の高血糖を認める場合には、血中ケトン体やケトン体を測定し、ケトーシスに陥ってないか確認する。

血糖値が低下傾向で至適範囲を下回る場合はインスリン静注量を減量するが、ケトーシスの進行を防ぐためインスリン投与は中止しない。血糖値が70mg/dL未満となった場合、20%ブドウ糖液を0.5～1mL/kg静注する。15分後に血糖値を確認し、必要によりブドウ糖液の静注を繰り返す。やむを得ずインスリン静注を中止する場合は短時間(10～15分)にとどめる。

### b) 術中の管理

手術開始時間は、その日の最初に、朝から実施することが望ましい。

術中においては、外科的ストレスは高血糖を引き起こし、インスリン必要量を増加させる可能性が高いため、30分から1時間ごとに血糖値を測定し、血糖値が90～180mg/dLとなるようブドウ糖の注入量やインスリン静注量を調整する。維持輸液のブドウ糖濃度は5%程度とし、低血糖が懸念される場合には糖濃度を10%程度まで上げる。なお、術中もケトーシスの進行を防ぐためインスリン投与は中止しない。血糖値が上昇傾向で至適範囲を上回る場合は、インスリン静注量を増量する。

血糖値が250mg/dL以上の高血糖を認める場合は、血中ケトン体や尿ケトン体を測定し、ケトーシスに陥ってないか確認する。

### c) 術後の管理

術後は、飲食が可能となるまでブドウ糖を含む維持輸液を継続し、併せてインスリン持続静注も継続する。血糖レベルは140～180mg/dLを目標として管理を行うのがよいと考えられる<sup>23,24)</sup>。

飲食が可能となり、ブドウ糖を含む輸液が不要となったら通常のインスリン投与法に切り替える。インスリン持続注入中止の2時間前に基礎インスリン皮下注射を実施する<sup>24)</sup>。術後は外科的ストレス、疼痛、運動不足、薬物などにより、インスリン必要量が増加した状態が続く可能性があることに留意する。このため、術後24～48時間は頻繁に血糖測定を実施する。

手術後最初の食事は悪心などにより摂取量が予想しづらいため、食直後に摂取量を勘案した量の超速効型インスリンを投与することが望ましい。

### 3. 小手術や鎮静・絶食を必要とする処置の場合

小手術とは、ここでは概ね2時間以内の全身麻酔や鎮静を伴う手術で、術後2~4時間以内に食事が可能であり、大きな血糖値変動をきたさないと予想されるもの、とする。本項の例としては日帰りが可能な簡単な整形外科的手術・処置や、消化管内視鏡検査、鎮静を必要とする画像検査などがあげられる。

このような施術の場合には、インスリン投与は持続静注に切り替えずに、通常の方法を継続することも可能である。

基礎インスリンとして持効型を使用した頻回注射法を行っている場合は、施術前の基礎インスリンは通常量とするが、血糖値が低めで推移しているようであれば、20~30%程度の減量を考慮する。

CSIIは施術者や麻酔科などの了解が得られれば使用可能であるが、ポンプ管理に不安がある場合にはインスリン投与を持続静注に切り替える。CSIIを継続する際は、ポンプトラブルによるインスリン注入の中断に最も注意する。軽度の低血糖であれば基礎注入を30分以内で一時中断することも可能である。

低血糖の際にブドウ糖液を投与できるよう、静脈ルートを確保する。

周術期の輸液に関しては、基礎インスリンが持効型の場合やCSIIの場合はブドウ糖を含まない輸液で開始してもよいが、NPH製剤の場合は低血糖に備えて5~10%程度のブドウ糖輸液を実施する。

### 4. 緊急手術

術前に必ず、血糖値、電解質、血中ケトン体・尿ケトン体、血液ガス分析を確認する。これらに異常がある場合、ケトアシドーシスが改善し、循環動態が保たれ、電解質は補正されるまでは可能な限り手術を延期する。これらに異常を認めない場合は上述の予定手術のプロトコールに従う。

## 文献

- 1) Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al: Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* **38**: 1687-1693, 2015
- 2) Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al: American Association Of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract* **22**: 753-762, 2016
- 3) Laffel LM, Aleppo G, Buckingham BA, et al: A practical approach to using trend arrows on the Dexcom G5 CGM system to manage children and adolescents with diabetes. *J Endocr Soc* **1**: 1461-1476, 2017
- 4) Basu A, Veettil S, Dyer R, et al: Direct evidence of acetaminophen interference with subcutaneous glucose sensing in humans: a pilot study. *Diabetes Technol Ther* **18** (Suppl 2): S2-43-S2-47, 2016
- 5) Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al: Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care* **38**: e158-e159, 2015
- 6) Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, et al: Resistance to acetaminophen interference in a novel continuous glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* **12**: 393-396, 2018
- 7) Laffel L: Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* **29**: 707-723, 2000
- 8) Choudhary A: Sick day management in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Ark Med Soc* **112**: 284-286, 2016
- 9) Morris AD, Greene SA, Boyle DIR: Direct evidence of missing insulin as a cause of poor glycemic control and diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* **10**: 345-351, 1997
- 10) Guerci B, Meyer L, Sallé A, et al: Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic

- 
- patients. *J Clin Endocrinol Metab* **84**: 2673-2678, 1999
- 11) Soni A, Agwu JC, Wright NP, et al: Management of children with type 1 diabetes during illness: a national survey. *Postgrad Med J* **92**: 447-449, 2016
  - 12) Golden MP, Herrold AJ, Orr DP: An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr* **107**: 195-200, 1985
  - 13) Farrell K, Holmes-Walker DJ: Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabetes Med* **28**: 1001-1004, 2011
  - 14) Nimri R, Rachmiel M, Yackobovitch-Gavan M, et al: Symptoms and Glycemic Control in Young People with Type 1 Diabetes Following SARS-CoV-2 Infection: An Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab* **107**: e3264-e3272, 2022
  - 15) Kompaniyets L, Agathis NT, Nelson JM, et al: Underlying Medical Conditions Associated With Severe COVID-19 Illness Among Children. *JAMA Network Open* **4**: e2111182, 2021
  - 16) Oliveira EA, Mak RH, Colosimo EA, et al: Risk factors for COVID-19-related mortality in hospitalized children and adolescents with diabetes mellitus: An observational retrospective cohort study. *Pediatr Diabetes* **23**: 763-772, 2022
  - 17) Alonso GT, Ebekozien O, Gallagher MP, et al: Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabet* **13**: 681-687, 2021
  - 18) American Diabetes Association: Statement of the Diabetes Association on COVID-19 prevention strategies in the school setting.  
<https://diabetes.org/sites/default/files/2021-12/ADA-Statement-on-COVID19-Prevention-Strategies-in-School-Setting.pdf> [2024年3月26日閲覧]
  - 19) Garg R, Schuman B, Bader A, et al: Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. *Ann Surg* **267**: 858-862, 2018
  - 20) Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et al: Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* **141**: 375-380, 2006; discussion 380
  - 21) Cruse PJ, Foord R: A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* **107**: 206-210, 1973
  - 22) Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, et al: Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* **49**: 531-537, 2002
  - 23) Buchleitner AM, Martinez-Alonso M, Hernandez M, et al: Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* **9**: CD007315, 2012
  - 24) American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S244-S253, 2022

#### 参考とした資料

- a) Phelan H, Hanas R, Hofer SE, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **23**: 912-925, 2022
- b) Kapellen T, Agwu JC, Martin L, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* **23**: 1468-1477, 2022