

Ⅲ. 2 型糖尿病

1. 病因と病態

Q 40 小児・思春期 2 型糖尿病の病態にはどのようなものがあるか？

【ポイント】

- 膵β細胞機能障害を基盤として、肥満、特に内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性が加わってインスリン作用不足となり 2 型糖尿病を発症する。
- 肥満の病態では、脂肪細胞が肥大し、脂肪組織の機能不全が生じるとともに、慢性炎症が生じている。
- 慢性炎症の病態では、脂肪組織リモデリングによる脂肪組織の拡張制限によって、異所性脂肪蓄積が進展する。
- 慢性炎症による直接的なインスリン抵抗性の誘導に加えて、アディポカイン、ヘパトカインなどの分泌異常も慢性炎症の病態に関与する。
- 思春期でのインスリン抵抗性は、成長および性ホルモンの分泌上昇などによって誘発され、2 型糖尿病発症の重要なリスク因子である。
- 肥満とインスリン抵抗性は耐糖能異常を引き起こす重要なリスク因子であるが、糖尿病の発症には膵β細胞の機能障害が加わる。
- 小児・思春期発症例は、成人期発症例よりもインスリン抵抗性が高く、より急速に膵β細胞機能の低下をきたすことが特徴である。

小児・思春期 2 型糖尿病の病態は、成人と同様に、膵β細胞機能障害を基盤として、肥満、特に内臓脂肪の蓄積によるインスリン抵抗性が加わってインスリン作用不足となり 2 型糖尿病を発症する^{1,2)}。肥満、特に内臓脂肪蓄積による慢性炎症、アディポカイン、およびヘパトカインの分泌異常がインスリン抵抗性および膵β細胞障害を誘導することが報告されている^{3,4)}。

1. 内臓脂肪蓄積を基盤とした病態 (図 1)

a) 脂肪組織の慢性炎症の病態

肥満の病態では、過度の脂肪蓄積、特に内臓脂肪蓄積が重要で、インスリン抵抗性、脂質異常、高血圧、高血糖が生じ、動脈硬化性疾患の発症へと進行していく。肥満によって、脂肪組織へ中性脂肪が過剰蓄積することで脂肪細胞が肥大し、脂肪組織の機能不全が生じるとともに、脂肪組織で慢性炎症が生じている。慢性炎症の病態では、脂肪組織マクロファージ

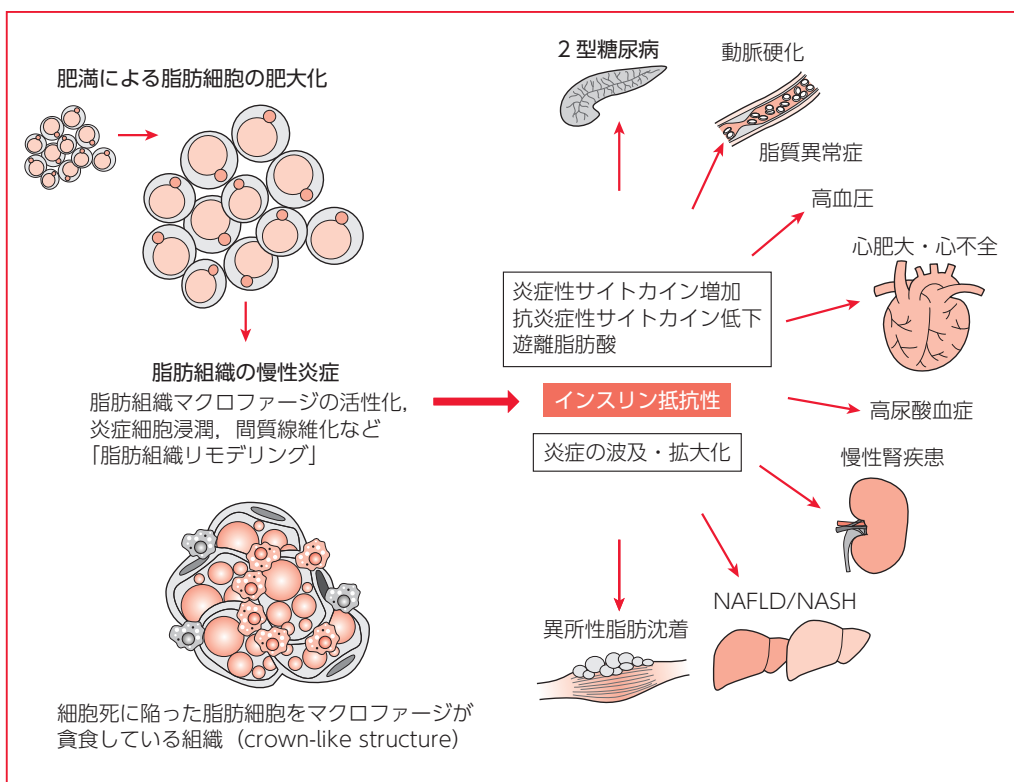


図 1 肥満における慢性炎症の病態

〔山本幸代：小児内科 52 (増刊): 753-759, 2020 より作成〕

は、炎症抑制的な状態から活性化した状態となり、組織内での炎症が惹起される⁵⁾。

b) 脂肪組織リモデリングから異所性脂肪蓄積，多臓器障害への進展

慢性炎症の過程では、脂肪細胞肥大，免疫細胞浸潤そして細胞外基質の過剰産生など間質における組織学的変化「脂肪組織リモデリング」が生じている⁵⁾。脂肪組織リモデリングによって、線維化が進展し、脂肪組織の拡張制限によって脂質貯蓄能の減少する。そのため、肝臓・筋肉・膵臓などの異所性脂肪蓄積に進展し、他の臓器へ影響が波及していくことによって多臓器障害が進展する⁵⁾。

c) アディポカイン，ヘパトカインによるインスリン抵抗性の誘導

小児においても、慢性炎症による直接的なインスリン抵抗性の誘導に加えて、アディポカイン，ヘパトカインなどが2型糖尿病の病因に関与していることが報告されている⁶⁾。腫瘍壊死因子 α (TNF- α)，インターロイキン-6，インターロイキン-1 β などの炎症性サイトカインはインスリン抵抗性の誘導に関与する。これに対して、アディポネクチンなどの抗炎症性サイトカインはインスリン抵抗性の改善作用を有する。肥満や内臓脂肪が蓄積した状態では、これらの抗炎症性サイトカインは減少し、炎症性サイトカインが増加している⁶⁾。

日本人小児・思春期2型糖尿病で肥満のある患者では、メタボリックシンドロームや単純性肥満の児と比較して血中アディポネクチン値が有意に低値であることが示されている⁷⁾。

さらに、脂肪組織から遊離脂肪酸 (FFA) が放出されると炎症性サイトカインの分泌が促進

されるため、筋肉および肝臓組織のインスリン抵抗性が増加する⁸⁾。

2. 思春期のインスリン抵抗性

思春期でのインスリン抵抗性は2型糖尿病発症の重要なリスク因子であり、肥満、身体活動の低下、成長および性ホルモン、および遺伝的要因の複合的な要素によって誘発される^{9,10)}。成人期以降での発症と異なり、思春期では女性が男性よりも発症リスクが高い。その理由として、女性のほうが、思春期発来が早期であること、思春期に身体活動が低下する、肥満傾向が強くなることによって、男性よりもインスリン抵抗性が増加すると考えられる¹⁰⁾。肝臓と骨格筋の脂肪蓄積の増加も、小児・思春期でのインスリン抵抗性と相関しており、リスク因子とし重要である⁵⁾。

肥満とインスリン抵抗性は重要な耐糖能異常を引き起こすリスク因子であるが、糖尿病への進行はインスリン抵抗性や肥満の程度よりも、膵β細胞機能障害の存在が重要とされている^{11,12)}。

3. 成人発症の2型糖尿病とのちがい

RISE 研究では、思春期発症例のほうが、BMI と HbA1c が類似している成人発症例と比較して、インスリン抵抗性が高いことを報告している¹³⁾。さらに、思春期発症の場合、インスリンの初期分泌障害が発症リスクと関連することが報告されている¹²⁾。TODAY 研究では、成人発症の2型糖尿病では、膵β細胞機能が年間7%低下するのに対し、10～19歳の場合、20～35%低下する¹⁴⁾。思春期は、生理的にインスリン抵抗性が生じるため、成人よりも耐糖能異常の段階での高インスリン血症を誘導し、より急速な膵β細胞機能の低下をもたらすインスリン放出メカニズムの障害を引き起こすことが考えられる¹⁵⁾。

【ポイント】

- 2 型糖尿病は、遺伝的要因と、環境的要因、生活習慣の相互作用により発症する。
- 2 型糖尿病の発症リスクと関連する遺伝子、または遺伝子を含む領域として、膵 β 細胞で機能する遺伝子、インスリン分泌・インスリン感受性に関与する遺伝子が数多く報告されている。
- 出生前後の環境要因が成人後の生活習慣病の発症に関連するとする DOHaD (developmental origins of health and disease) 仮説が着目され、その機序としてエピジェネティクスの関与が明らかとなってきた。
- 幼児期からの肥満発症が増加しており、アディポシティリバウンド (AR) が 3~4 歳の早期に起こると、成人期での肥満や 2 型糖尿病などのリスクが高くなる。
- 運動量の減少、高脂肪、高シヨ糖食などの食事、朝食欠食などの食習慣、睡眠不足などが肥満、インスリン抵抗性の原因となる。

2 型糖尿病は、膵 β 細胞の発生・維持、インスリン分泌、インスリン感受性を調節する機構など複数の遺伝的要因と、環境的要因、生活習慣の相互作用により発症する (図 2)。

1. 遺伝的要因

a) 2 型糖尿病の発症リスクと関連する遺伝子

ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) のメタ解析によって、2 型糖尿病の発症リスクと関連する遺伝子多型が数多く報告されている^{16, 17)}。最近、日本人集団におけるメタ解析が報告され、28 の新規領域を含む、88 の遺伝子領域が報告された¹⁸⁾。欧米人集団の GWAS¹⁹⁾ で発見された 135 の新規領域と比較すると、共通領域は 8 ヶ所のみで、大半は日本人に特徴的であった。膵 β 細胞で機能する領域は日本人と欧米人に共通である一方、インスリン分泌を制御する経路など日本人集団の特異的な領域も多く同定された。2 型糖尿病発症の病因として、民族差の機序の解明につながる結果である。その後、東アジア人集団の GWAS の大規模メタ解析が行われ、筋肉や脂肪の分化や膵 β 細胞のアポトーシスを調節するマイクロ RNA などの遺伝子領域が報告され、2 型糖尿病発症の遺伝的要因に筋肉や脂肪といったインスリン感受性臓器やマイクロ RNA が関与することが示された²⁰⁾。

小児期発症の 2 型糖尿病でも、複数のコホートで成人での報告と共通した遺伝子領域が同定されている^{21, 22)}。

b) エピゲノム

様々な GWAS によって明らかになった遺伝リスク因子は、2 型糖尿病の遺伝因子による発症を約 10% しか説明できず、環境因子が大きな役割を果たしていると考えられている^{23, 24)}。このような現象の分子機序として、環境要因による DNA 塩基配列の変化を伴わないエピジェネティックな遺伝子修飾と、それによる遺伝子発現調節が関与することが明らかとなってきた²⁴⁾。2 型糖尿病患者では非糖尿病患者に比べ、インスリン分泌に関与する膵 β 細胞の分化・機能維持に重要な遺伝子や、骨格筋でのミトコンドリアの生合成に主要な役割を担う遺

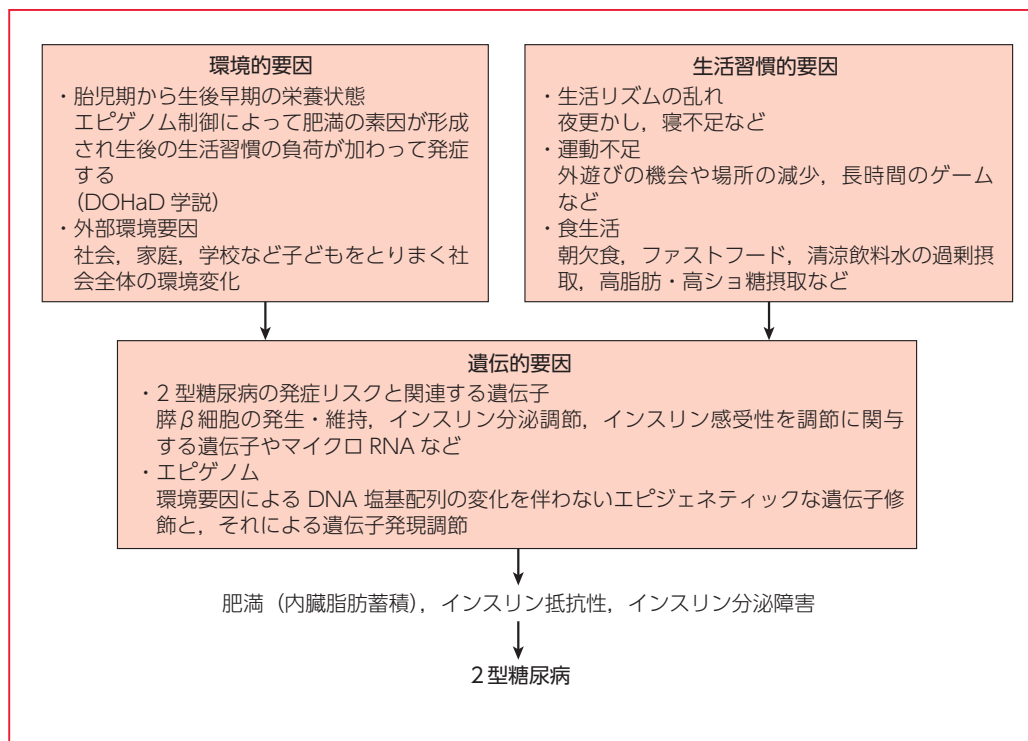


図 2 小児・思春期 2 型糖尿病の病因

[山本幸代：小児内科 52（増刊）：753-759, 2020 より作成]

伝子など、インスリン感受性に関与する遺伝子の DNA メチル化の亢進と発現の低下が報告されている^{25~27)}。

2. 環境的要因

a) 胎児期から出生後早期の環境—エピジェネティクスの関与

出生前後の様々な環境要因が成人後の生活習慣病や心血管疾患の発症に関連するとする DOHaD (developmental origins of health and disease) 仮説が着目されている²⁸⁾。その分子機序として、前述のエピジェネティクスの関与が明らかとなってきた。母体の低栄養のほか、高血糖、過栄養や肥満も子のエピゲノム変化を与える（胎児プログラミング）。また、出生早期の環境も、胎児期と同様にエピゲノム変化をきたす。エピゲノムの可塑性が高い出生前後の時期における環境要因がエピジェネティックな遺伝子修飾としてゲノム上に“記憶”され、成人期まで維持され、代謝関連疾患の病態に関与することが報告されている²⁹⁾。

日本人小児・思春期 2 型糖尿病患者では、2,500 g 未満の低出生体重児と 4,000 g 以上の高出生体重児の頻度が正常コントロールに比して高い U 字型を示す³⁰⁾。低出生体重児では糖尿病の家族歴が少なく、高出生体重児では母親が糖尿病である頻度が有意に高いことが示されている³⁰⁾。

b) 幼児期以降の環境要因

小児を取り巻く社会環境の変化によって、幼児期からの肥満発症が指摘されている³¹⁾。幼児期にBMIが低下から上昇に転ずる現象はアディポシテイリバウンド(AR)と呼ばれ、ARが3~4歳の早期に起こると将来、成人期での肥満、メタボリックシンドロームや2型糖尿病などのリスクが高くなる³¹⁾。

日本人小児・思春期2型糖尿病患者の約80%は、肥満度20%以上の肥満を伴っている^{30,32)}。一方、わが国をはじめアジアでは、非肥満症例が15~20%存在し、女子に多い^{30,33)}。

3. 生活習慣的要因

運動量の減少(外遊びの減少、スクリーンタイムの増加)、食事内容(外食やファストフード摂取の増加、高脂肪、高ショ糖食の摂取)、食習慣(朝食欠食、夜食や間食の増加)、睡眠不足などが肥満、インスリン抵抗性の原因となる¹⁰⁾。

文献

- 1) Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* **365**: 1333-1346, 2005
- 2) Kahn SE: The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* **46**: 3-19, 2003
- 3) Donath MY, Shoelson SE: Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* **1**: 98-107, 2011
- 4) Rempel JD, Packiasamy J, Dean HJ, et al: Preliminary analysis of immune activation in early onset type 2 diabetes. *Int J Circumpolar Health* **72**: doi: 10.3402/ijch.v72i0.21190. eCollection 2013
- 5) 園田紀之, 小川佳宏: 肥満症・メタボリックシンドロームの病態発症メカニズムにおける脂肪組織炎症現象の意義. *Pharma Medica* **35**: 21-24, 2017
- 6) Reinehr T, Roth CL: Inflammation Markers in Type 2 Diabetes and the Metabolic Syndrome in the Pediatric Population. *Curr Diab Rep* **18**: 131, 2018
- 7) 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 Diab Metab* **4**: e00178, 2020
- 8) Perseghin G, Bonfanti R, Magni S, et al: Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **291**: E697-E703, 2006
- 9) Cree-Green M, Triolo TM, Nadeau KJ: Etiology of insulin resistance in youth with type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* **13**: 81-88, 2013
- 10) Shah AS, Nadeau KJ, Dabelea D, et al: Spectrum of Phenotypes and Causes of Type 2 Diabetes in Children. *Annu Rev Med* **73**: 501-515, 2022
- 11) Bacha F, Pyle L, Nadeau K, et al: Determinants of glycemic control in youth with type 2 diabetes at randomization in the TODAY Study. *Pediatr Diabetes* **13**: 376-383, 2012
- 12) Sam S, Edelstein SL, Arslanian SA, et al: Baseline predictors of glycemic worsening in youth and adults with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes in the Restoring Insulin Secretion (RISE) study. *Diabetes Care* **44**: 1938-1947, 2021
- 13) Arslanian SA, El Ghormli L, Kim JY, et al: OGTT glucose response curves, insulin sensitivity, and β -cell function in RISE: comparison between youth and adults at randomization and in response to interventions to preserve β -cell function. *Diabetes Care* **44**: 817-825, 2021
- 14) Wilmot E, Idris I: Early onset type 2 diabetes: risk factors, clinical impact and management. *Ther Adv Chronic Dis* **5**: 234-244, 2014
- 15) Todd JN, Srinivasan S, Pollin T: Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* **18**: 57, 2018
- 16) Imamura M, Takahashi A, Yamauchi T, et al: Genome-wide association studies in the Japanese population identify seven novel loci for type 2 diabetes. *Nat Commun* **7**: 10531, 2016
- 17) Scott RA, Scott LJ, Mägi R, et al: An Expanded Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Europeans. *Diabetes* **66**: 2888-2902, 2017
- 18) Suzuki K, Akiyama M, Ishigaki K, et al: Identification of 28 new susceptibility loci for type 2 diabetes in the Japanese population. *Nat Genet* **51**: 379-386, 2019

- 19) Mahajan A, Taliun D, Thurner M, et al: Fine-mapping type 2 diabetes loci to single-variant resolution using high-density imputation and islet-specific epigenome maps. *Nat Genet* **50**: 1505-1513, 2018
- 20) Spracklen CN, Horikoshi M, Kim YJ, et al: Identification of type 2 diabetes loci in 433,540 East Asian individuals. *Nature* **582**: 240-245, 2020
- 21) Srinivasan S, Chen L, Todd J, et al: The first genome-wide association study for type 2 diabetes in youth: the Progress in Diabetes Genetics in Youth (ProDiGY) Consortium. *Diabetes* **70**: 996-1005, 2021
- 22) Jennifer N Todd JN, Srinivasan S, Pollin TI: Advances in the Genetics of Youth-Onset Type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* **18**: 57, 2018
- 23) Derenji V, de Mello F, Leena Pulkkinen L, et al: DNA methylation in obesity and type 2 diabetes. *Ann Med* **46**: 103-113, 2014
- 24) Ahmed SAH, Ansari SA, Mensah-Brown EPK, et al: The role of DNA methylation in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Clin Epigenetics* **12**: 104, 2020
- 25) Yang BT, Dayeh TA, Volkov PA, et al: Increased DNA methylation and decreased expression of PDX-1 in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. *Mol Endocrinol* **26**: 1203-1212, 2012
- 26) Ling C, Guerra SD, Lupi R, et al: Epigenetic regulation of PPARGC1A in human type 2 diabetic islets and effect on insulin secretion. *Diabetologia* **51**: 615-622, 2008
- 27) Mootha VK, Lindgren CM, Eriksson KF, et al: PGC-1alpha-responsive genes involved in oxidative phosphorylation are coordinately downregulated in human diabetes. *Nat Genet* **34**: 267-273, 2013
- 28) Gluckman PD, Hanson MA: Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* **305**: 1733-1736, 2004
- 29) 佐藤直市, 森永秀孝, 小川佳宏: 糖尿病・肥満をはじめとする代謝関連疾患とエピゲノム. *医学の歩み* **272**: 67-73, 2020
- 30) Sugihara S, Sasaki N, Amemiya S, et al; on behalf of the Committee for the Medical treatment of Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology: Analysis of weight at birth and at diagnosis of childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Diabetes* **9**: 285-290, 2008
- 31) Koyama S, Sairenchi T, Shimura N, et al: Association between timing of adiposity rebound and body weight gain during infancy. *Pediatr* **166**: 309-312, 2015
- 32) Urakami T, Kubota S, Nitadori Y, et al: Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* **28**: 1876-1881, 2005
- 33) Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al: Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**: 159-167, 2011

2. 治療のプランニング

Q 42 小児・思春期 2 型糖尿病をどのように治療するか？

【ポイント】

- 小児・思春期 2 型糖尿病治療の基本は、生活習慣の修正であり、診断時からすべての患者に実施すべきである。
- 生活習慣修正、薬物療法（インスリンおよびメトホルミン）を適切に行い、HbA1c 7.0%未満を目指す。
- 高血圧、脂質異常症、非アルコール性脂肪性肝疾患などの併発症の治療も行う。
- 患者が治療を中断をしないような配慮が望まれる。早期から多職種のチームによる支援を検討する。

1. 治療目標

小児・思春期 2 型糖尿病の治療目標は、①糖尿病を自己管理できるように教育すること、②低血糖を極力減らした血糖の正常化（HbA1c 7.0%未満）、③肥満の改善、④摂取カロリーと栄養バランスの適正化、⑤身体活動の増加と運動能力の向上、⑥高血圧、脂質異常症、腎症、睡眠障害、非アルコール性脂肪性肝疾患などの併発症と合併症のコントロール、である¹⁾。

2. 治療方法

a) 生活習慣の修正

小児・思春期 2 型糖尿病治療の基本であり、診断時からすべての患者に実施すべきである。本人だけでなく、家族全体に、食事、運動、生活リズムなどの健全な生活習慣を指導する^{1,2,a)}。その際、多職種チームによる支援が望ましい（V 章を参照）。

b) 薬物療法

日本で 15 歳未満の小児・思春期 2 型糖尿病に対して保険適用となっている薬剤は、インスリン、メトホルミン³⁾、グリメピリドである。欧米では、10 歳以上の 2 型糖尿病で GLP-1 受容体作動薬のリラグルチド^{4,b,c)}、エキセナチド^{5,d)}が、SGLT2 阻害薬のダパグリフロジン^{6,e)}が承認されている。わが国においても 15 歳以上の 2 型糖尿病患者に対しては、成人と同様に病状に応じて GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬、DPP-4 阻害薬などの投与を考慮する。15 歳未満の小児に対しては保険適用がないため慎重な対応が必要となる（Q46, CQ47 参照）。

3. 治療の方針（図 1）

a) 診断時治療

ケトosis やケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis : DKA）あるいは血糖 250 mg/dL 以上、HbA1c 8.5% 以上では、入院でのインスリン治療を行う。ケトアシドーシスでは、1 型糖尿病の DKA の治療に準じた治療を行う。その他の場合でも、入院でのインスリン頻回注射

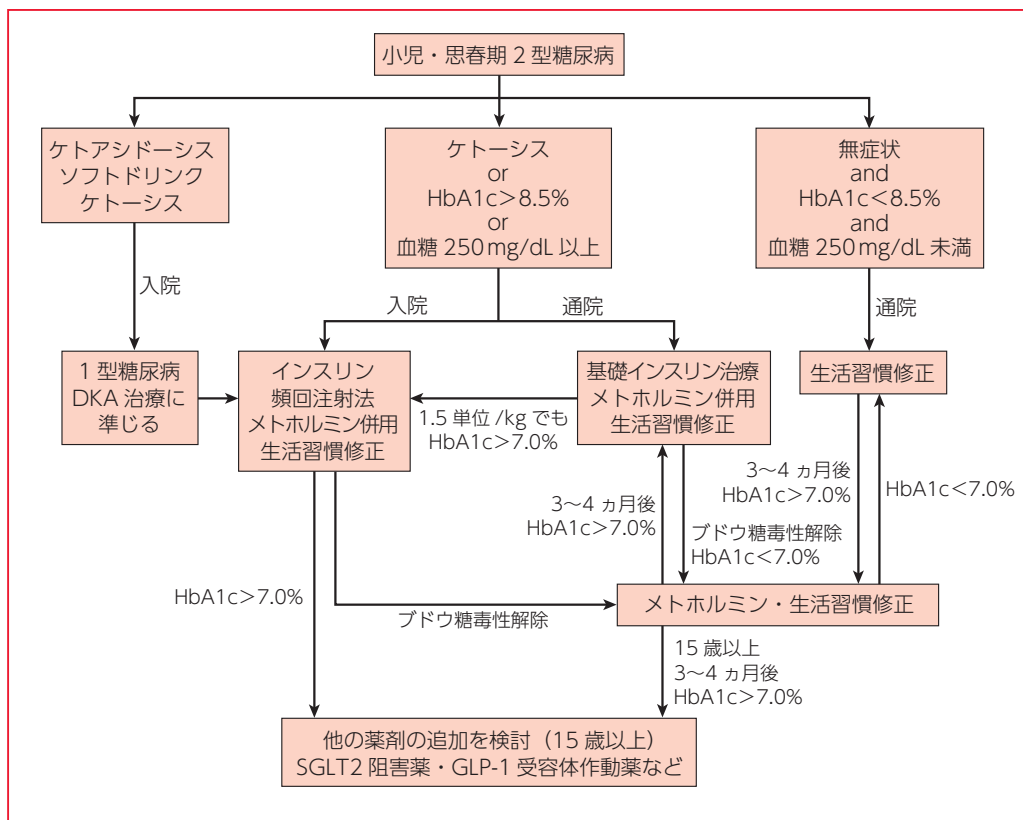


図 1 小児・思春期 2 型糖尿病の治療の流れ

[Zeitler P, et al: Pediatr Diabetes 19 (Suppl 27): 28-46, 2018 より作成]

法 (multiple daily injection : MDI) とメトホルミン併用が望ましい。通院の場合は、基礎インスリンを 0.25~0.5 単位/kg から開始し、メトホルミンを併用する。無症状かつ血糖 250 mg/dL 未満かつ HbA1c 8.5% 未満の場合は、通院で生活習慣修正を行う^{1,2)}。

b) 継続治療

MDI とメトホルミン併用しても HbA1c 7.0% 以上の場合、15 歳以上では、SGLT2 阻害薬・GLP-1 受容体作動薬など併用を考慮する。インスリン治療が離脱でき⁷⁾、HbA1c 7.0% 未満になった場合は、メトホルミンと生活習慣修正を継続する。生活習慣修正を 3~4 ヶ月間実施しても HbA1c 7.0% 以上の場合は、生活習慣修正にメトホルミンを併用する^{1,2)}。

c) 併発症の治療

併発している高血圧、脂質異常症、腎症、睡眠障害、非アルコール性脂肪性肝疾患に対して適切に治療を行う^{1,2,a)}。特に肥満がある場合は重要である。

d) 治療中断の予防

中断例では、成人後の網膜症、腎症などの慢性合併症の発症が多い⁸⁾。病初期に糖尿病治療の動機づけを行い、継続して通院するような配慮が望まれる^{a)}。

文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Matsuura N, Amemiya S, Sugihara S, et al; Study Group of the Pediatric Clinical Trial of Metformin in Japan. Metformin monotherapy in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Diabetol Int* **10**: 51-57, 2018
- 4) Tamborlane WV, Fainberg U, Barrett T: Liraglutide in Children and Teens with Type 2 Diabetes. Reply. *N Engl J Med* **381**: 1787, 2019
- 5) Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, et al: Once-Weekly Exenatide in Youth With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **45**: 1833-1840, 2022
- 6) Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **10**: 341-350, 2022
- 7) Kelsey MM, Geffner ME, Guandalini C, et al; Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth Study Group. Presentation and effectiveness of early treatment of type 2 diabetes in youth: lessons from the TODAY study. *Pediatr Diabetes* **17**: 212-221, 2016
- 8) 岡田泰助, 奥平真紀, 内潟安子ほか: 学校検尿と治療中断が 18 歳未満発見 2 型糖尿病の合併症に与える影響. *糖尿病* **43**: 131-137, 2000

参考とした資料

- a) 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会(編・著): 2 型糖尿病. 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015
- b) FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-type-2-diabetes> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- c) New treatment for children with type 2 diabetes
<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-children-type-2-diabetes> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- d) FDA Approves Treatment for Pediatric Patients with Type 2 Diabetes - Drug Information Update
<https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/2e98d66> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- e) Forxiga
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga> [2024 年 3 月 26 日閲覧]

3. 食事療法

Q 43 小児・思春期 2 型糖尿病の管理に食事療法は有効か？

【ポイント】

- 食事療法は 2 型糖尿病治療の中心であり、正常な成長・発達を促し、かつ高血糖のみならず糖尿病の種々の病態の是正に有効である^{a~c)}。

1. 食事療法の有用性

診断時、食事療法や生活習慣の見直しを行うことで、HbA1c 値の低下、肝機能障害、脂質異常などが改善する。肥満を伴う場合、過剰に摂取している糖質量および全体のエネルギー量の食習慣を改善することが肥満度の改善（体重の減少）につながる。肥満を伴う成人の 2 型糖尿病患者を対象に食事、運動を中心に積極的な生活習慣の是正を促した介入群と対照群を 9.6 年間観察し、介入群において体重の減少とともに、HbA1c の有意な改善を認めている¹⁾。小児、思春期の 2 型糖尿病の TODAY 研究はメトホルミン群、メトホルミンと生活習慣の是正介入群、ピオグリタゾン群の 3 群で血糖悪化の予防、BMI などについて検討され、メトホルミンと生活習慣の是正介入は他の群に比べて半年後の BMI 減少と有意に関連していた²⁾。その後の TODAY 研究で生活習慣の改善を継続できた例は少ないが、HbA1c は改善されるため、持続可能な介入方法の検討が今後必要である³⁾。運動療法や認知行動療法なども取り入れ、治療目標に沿った無理のない治療計画を立てることが重要である。できることから少しずつ始めさせ、患児や家族に自己効力感を持たせることが必要である。

2. エネルギーの調整、栄養素の配分

エネルギーの制限ではなく、性別・年齢の標準体重に対するエネルギー必要量、活動量などを勘案し、正常な成長発達に十分なエネルギーを摂取する。肥満を伴う場合は、標準体重に対するエネルギー必要量の 90~95% 程度に制限することもあるが、長期的に維持可能な指示エネルギーにより指導を行うことが肝要である。栄養素の配分は「日本人の食事摂取基準 2020 年版」^{d)} に従い、エネルギー量の 50~65% を炭水化物から、タンパク質は 13~20%、脂質は 20~30% を摂取することが推奨される。



44 小児・思春期 2 型糖尿病の管理において管理栄養士の指導は有効か？

【ポイント】

- 小児の 2 型糖尿病の知識と指導経験がある栄養士が診断時よりかかわることが望ましい^{3, a~c)}。

成人の 2 型糖尿病では食事指導は発症早期より実施し、またその回数を増やすことでより効果的に高血糖の改善をもたらすことが示されている⁴⁾。管理栄養士による指導は医師や他の医療スタッフによる指導に比べて、体重減少、HbA1c の改善、血中 LDL コレステロールの低下において、いずれも有意な改善を認めている⁵⁾。小児・思春期 2 型糖尿病における管理栄養士の関与に関する論文は少ないが、合併症の進展が早い小児・思春期 2 型糖尿病患者にとって、成人での経験を踏まえ、診断時からの管理栄養士の関与は重要である⁶⁾。小児・思春期 2 型糖尿病患者の食事指導は患児、およびその家族に対して行うが、個々の食環境や食行動、食事内容を把握したうえで行わなければ効果は望めない。これらを繰り返して行えるのは管理栄養士であり、糖尿病ケアチームの一員として重要である。さらに管理栄養士は、改善目標を一方的に伝えるだけではなく、患児・家族の理解力や実行力に合わせてわかりやすく具体的に指導すること、励まし、見守る姿勢を持つことが大切である。

文献

- 1) The Look AHEAD Research Group: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **369**: 145-154, 2013
- 2) Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al; TODAY Study Group: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **366**: 2247-2256, 2012
- 3) Andrea K, Laure EG, Kenneth CC, et al: Impact of lifestyle behavior change on glycemic control in youth with type 2 diabetes. *Pediatr Diabetes* **19**: 36-44, 2018
- 4) 中川幸恵, 石川祐一, 渡辺啓子ほか: 2 型糖尿病患者で観察される栄養指導効果に対する罹病期間並びに指導頻度の影響. *糖尿病* **57**: 813-819, 2014
- 5) Moller G, Andersen HK, Snorgaard O: A systematic review and meta-analysis of nutrition therapy compared with dietary advice in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* **106**: 1394-1400, 2017
- 6) Tracie JS, Elena LO, Jennifer LY: Role of a registered dietitian in pediatric type 1 and type 2 diabetes. *Transl Pediatr* **6**: 365-372, 2017

参考とした資料

- a) 日本糖尿病学会 (編・著): 食事療法. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン 2019, 南江堂, 東京, p.31-34, 2019
- b) 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会 (編・著): 2 型糖尿病. 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.183-188, 2015
- c) Zeitler P, Arslanian S, Fu Junfen, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 28-46, 2018
- d) 日本人の食事摂取基準 (2020 年版), 厚生労働省「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 第一出版, 東京, 2020

4. 運動療法

Q 45 小児・思春期 2 型糖尿病の運動療法にはどのようなものがあるか？

【ポイント】

- 有酸素運動、レジスタンス運動、およびその組み合わせが、体重減少、異所性脂肪の減少、脂質代謝の改善、インスリン感受性の増大に有効である。

運動はエネルギーの消費の増大をもたらし、2 型糖尿病患者の多くにみられる肥満を解消する¹⁾。運動による効果は体重の減少にとどまらず、体組成が変化し、筋肉、骨などの除脂肪体重が増加、心肺機能の向上、血圧の低下、LDL コレステロールの減少、HDL コレステロールの増加、インスリン感受性の増大などをもたらし、心血管イベントと死亡リスクが減少する^{2,3)}。また、心理面では無力感や劣等感を克服する契機を与え、自尊心が育まれるなど発達へのよい影響をみられることも重要である。

運動が 2 型糖尿病の発症を抑制することが疫学研究によって明らかとなっており⁴⁾、少なくとも週 1 回以上の運動をするものでは 2 型糖尿病の罹患率は約 30% 低下する⁵⁾。治療中であっても運動療法は良好な血糖コントロールを維持するために必要である。

小児・思春期 2 型糖尿病の患者は、すべての子どもと同様な身体活動として、少なくとも週 3 日の筋肉と骨の強化を伴う中等度から強度の運動を 60 分/日以上行うことが ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 や Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association において推奨されている^{6,7)}。過体重 (BMI 85 パーセンタイル以上) ではそれ以上の体重増加を防ぎ、高度肥満を伴う場合には体重の 7~10% の減量が推奨される⁶⁾。運動の種類としては、運動強度が比較的小さく、筋肉を動かすエネルギーとして血糖や脂肪が酸素とともに利用される有酸素運動 (ウォーキングやサイクリング、スイミングなど) と、標的とする筋肉に抵抗 (レジスタンス) をかける動作を繰り返し行うレジスタンス運動 (スクワットや腕立て伏せ、ダンベル運動など) がある。有酸素運動のみならずレジスタンス運動、およびその組み合わせが、体重減少および内臓脂肪や脂肪肝といった異所性脂肪の減少に有効であることが示されている^{8~12)}。また、有酸素運動とレジスタンス運動は、総コレステロール、中性脂肪、LDL コレステロールの低下といった脂質代謝の改善に有効であり¹³⁾、インスリン感受性の増大をもたらすとする研究が増えてきている。しかし、どのような運動の種類が膵β細胞機能の改善に効果的であるかについては、エビデンスが不足している¹⁴⁾。

日常生活での身体活動としては、テレビやコンピューター、ゲームなどの座ったままの時間を 1 日 2 時間未満にすること、年齢に応じた家事への参加を促すこと、勉強での座ったままの時間に軽いストレッチなどの身体活動を取り入れることなどを決めておき、エレベーターを使用せず階段を使う、通学や買い物では徒歩または自転車を使うなど日常的に身体活動を増やすように患者教育を行う。これらの行為においてはすべて肯定的に評価をして、恥ずか

しいなどネガティブな思いをさせずに継続できるように配慮する⁶⁾。

小児・思春期2型糖尿病の基本病態はインスリン抵抗性にあるため、カウンターホルモンへの影響が少ないこともあり運動療法によって低血糖を起こすリスクは低い。しかし、インスリン治療やスルホニル尿素薬の内服を行っている患者では、減量を必要とする場合がある。また、高血糖状態で運動を行うと、インスリン欠乏の結果として血糖がさらに上昇する。特に尿ケトン体が検出されるときには運動療法は行わない。発熱があるとき、全身倦怠感が強いときなどは無理に運動療法を実施しないように患者教育を行う。小児・思春期にはまれであるが、重度の高血圧、虚血性心疾患、糖尿病自律神経障害、腎症、増殖網膜症などの合併症がある場合は、過度の運動療法は行わない。

文献

- 1) Strong WB, Malina RM, Blimkie CJ, et al: Evidence based physical activity for school-age youth. *J Pediatr* **146**: 732-737, 2005
- 2) Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, et al: Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* **134**: 96-105, 2001
- 3) Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 205-226, 2018
- 4) Tuomilehto J: Nonpharmacologic therapy and exercise in the prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* **32** (Suppl 2): S189-S193, 2009
- 5) Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al: Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* **338**: 774-778, 1991
- 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) Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al: Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **39**: 2065-2079, 2016
- 8) Davis CL, Pollock NK, Waller JL, et al: Exercise dose and diabetes risk in overweight and obese children: a randomized controlled trial. *JAMA* **308**: 1103-1112, 2012
- 9) Lee S, Libman I, Hughan K, et al: Effects of Exercise Modality on Insulin Resistance and Ectopic Fat in Adolescents with Overweight and Obesity: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr* **206**: 91-98, 2019
- 10) Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, et al: Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* **168**: 1006-1014, 2014
- 11) Lee S, Libman I, Hughan KS, et al: Effects of exercise modality on body composition and cardiovascular disease risk factors in adolescents with obesity: a randomized clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab* **45**: 1377-1386, 2020
- 12) Kelley GA, Kelley KS, Pate RR. Exercise and BMI z-score in Overweight and Obese Children and Adolescents: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Evid Based Med* **10**: 108-128, 2017
- 13) Alberga AS, Prud'homme D, Kenny GP, et al: Effects of aerobic and resistance training on abdominal fat, apolipoproteins and high-sensitivity C-reactive protein in adolescents with obesity: the HEARTY randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond)* **39**: 1494-1500, 2015
- 14) Kim JY, Jeon JY. Role of exercise on insulin sensitivity and beta-cell function: is exercise sufficient for the prevention of youth-onset type 2 diabetes? **25**: 208-216, 2020

5. 薬物療法

Q 46 小児・思春期 2 型糖尿病患者に使用できる血糖降下薬にはどのようなものがあるか？

【ポイント】

- 現在、わが国で小児への適用が承認されている血糖降下薬はメトホルミンとグリメピリドの 2 種類のみである^{a, b)}。

近年の糖尿病領域の薬剤開発はめざましいものがあり、次々と新規の治療薬が出てきている。しかし、小児領域に関してはほとんどの血糖降下薬が小児への使用が承認されておらず、わずかにメトホルミンとグリメピリドのみが承認されているに過ぎない。

血糖降下薬は、①インスリン作用を改善する薬剤、②インスリン分泌を促進する薬剤、③ブドウ糖吸収を抑制、または排泄を促進する薬剤の 3 種類に大別される。

1. インスリン作用を改善する薬剤

a) ビグアナイド薬

ビグアナイド薬のなかで現在薬価収載されている薬剤はメトホルミンのみである。わが国では、10 歳以上の小児・思春期 2 型糖尿病に対して保険適用がある。通常、500 mg/日の少量から開始し、効果をみながら漸増する。小児では最大量 2,000 mg/日（ただしメトグルコ®のみ）までの使用が承認されている¹⁾。肝臓における糖新生の抑制および骨格筋・脂肪細胞におけるブドウ糖の取り込みの促進が主な作用とされているが他にも様々な作用を有している²⁾。

有害事象としての体重増加がみられず、特にインスリン抵抗性が強いと思われる肥満を伴う症例に適する。一方で有害事象として腹痛や悪心、下痢などの消化器症状が認められることが多く、内服の継続が困難になることもある³⁾。概ね一過性であり、症状が強い場合はいったん休薬や減量することによって改善する。また感染症、特に急性胃腸炎罹患時など脱水が疑われる場合には乳酸アシドーシス発症のリスクが高まるため内服を一時中止する必要がある。

2. インスリン分泌を促進する薬剤

a) スルホニル尿素薬

スルホニル尿素 (sulphonyl urea : SU) 薬は膵β細胞の SU 受容体に結合し、 K_{ATP} チャネルを閉鎖することでインスリン分泌を促進する。第 1 世代、第 2 世代、第 3 世代に区分される。第 3 世代に分類される薬剤であるグリメピリドはわが国で 9 歳以上の小児・思春期 2 型糖尿病に使用が承認されている。特に日本人女子に多い肥満を伴わず、インスリン分泌不全が認められるような症例に対しては本剤が適すると考えられる⁴⁾。メトホルミンと同等の効果が得られるとされている一方で、有害事象としてインスリンの過剰分泌により、低血糖や体重増加を認めやすい⁵⁾。

b) GLP-1 受容体作動薬

GLP (glucagon-like peptide)-1 は消化管ホルモンであるインクレチンのひとつであり、食事摂取後の血糖上昇に応じて膵β細胞からのインスリン分泌を促進する。基本的には注射薬であり、1日に1~2回注射、1週間に1回注射の製剤があるが、最近になって内服の製剤も発売された。

トピックス：GLP-1 受容体作動薬

現在、10歳以上の2型糖尿病患者に対して、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration：FDA) ではGLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド^{c)}、エキセナチド^{d)}が、また欧州医薬品庁 (European Medicine Agency：EMA) ではリラグルチド^{e)}の適応が承認されている。

c) DPP-4 阻害薬

GLP-1 は血中ではDPP (dipeptidyl peptidase)-4によって、数分程度で失活される。DPP-4阻害薬はこのDPP-4の働きを阻害することで効果を発揮する。内服薬であり、本剤単独では低血糖などの有害事象も少ない。

3. ブドウ糖吸収を抑制、排泄を促進する薬

a) α-GI 薬

α-グルコシダーゼは小腸刷子縁に存在する酵素で二糖類を単糖類に分解する。α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-glucosidase inhibitor：α-GI) はこの酵素を阻害することで糖吸収を抑制する。発症早期の糖尿病に適するとされ、耐糖能異常での有効性が示されており、以前より小児でも使用されることが比較的多い⁶⁾。ただし現時点では本薬剤も小児への使用は保険適用外である。

b) SGLT2 阻害薬

腎臓の近位尿細管に存在する sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) を阻害することでブドウ糖の再吸収を阻害、排泄を促進することで血糖を低下させる。単独では低血糖を起こしにくい。有害事象として正常血糖ケトアシドーシス、尿路感染症、性器感染症などの危険がある。

トピックス：SGLT2 阻害薬

現在、10歳以上の2型糖尿病患者に対して、FDAではSGLT2阻害薬であるエンパグリフロジン^{f)}が、EMAではダパグリフロジン^{g)}の適応が承認されている。また、国内でルセオグリフロジンの小児保険適用取得を目的とした第Ⅲ相試験が進行中である。

CQ 47 小児・思春期 2 型糖尿病に血糖降下薬は有効か？**【ステートメント】**

- 小児・思春期 2 型糖尿病に対して血糖降下薬の使用は有効であり、推奨される^{5,7,8)}
【推奨グレード A】 (合意率 100%)

小児の 2 型糖尿病は肥満を伴うものが多く、発症の基盤にはインスリン抵抗性があることが多い⁹⁾。治療の基本は生活習慣の改善だが、十分な食事・運動療法を行っているにもかかわらず血糖コントロールの改善が認められない場合や、特に若年女性に多い非肥満で生活習慣に問題を認めないような症例では早期に血糖降下薬の開始を考える⁴⁾。

現在、わが国において小児に保険適用が承認されている薬剤は、メトホルミンとグリメピリドのみである。国際小児思春期糖尿病学会 (ISPAD) の 2018 年のガイドライン、また米国糖尿病学会 (ADA) の 2022 年の提言においても、小児ではメトホルミンが血糖降下薬の第 1 選択となっている^{h,i)}。小児・思春期 2 型糖尿病を対象とした TODAY (Type 2 Diabetes in Adolescent and Youth) 研究においてメトホルミンは短期的には血糖コントロールを改善させるが、単剤では長期の良好な血糖コントロールが困難なことが示された。しかし一方で、メトホルミンにロシグリタゾンを併用することで血糖が良好な期間を長期に維持することが可能であることも示唆されている⁸⁾。ただし、ロシグリタゾンはわが国においては発売されていない。

グリメピリドに関しては、8～17 歳の小児・思春期 2 型糖尿病を対象とした RCT でメトホルミンと同等の HbA1c 改善効果を認めた。ただ、その一方でメトホルミンと比較して BMI の有意な上昇を認めており、その使用に関しては特に体重増加に十分な注意を払う必要がある⁵⁾。

欧米においては、GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド^{c,e)}、エキセナチド^{d)}、SGLT2 阻害薬であるエンパグリフロジン^{f)}、ダパグリフロジン^{g)} が 10 歳以上の 2 型糖尿病に承認されている。18 歳未満の小児・思春期 2 型糖尿病、および肥満に対してリラグルチド、またはエキセナチドを用いた 9 編の RCT^{10~18)} のメタ解析では、糖尿病群では HbA1c、空腹時血糖、肥満群では体重、BMI の改善を認めている¹⁹⁾。また、10～24 歳の 2 型糖尿病に対してダパグリフロジンを用いた RCT においてプラセボ群に対して有意な HbA1c の改善を認めている²⁰⁾。ただ、わが国においてはこれらのいずれの薬剤に関しても小児の保険適用は承認されていない。

小児・思春期の 2 型糖尿病は、良好な血糖コントロールの維持が困難で、その結果として長期予後が不良なことが報告されている^{21~23)}。生活習慣の介入のみで改善が得られない場合は早期かつ積極的な薬剤の使用により血糖コントロールの改善を得ることが必要と考えられる。

【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：type 2 diabetes, child, adolescent, drug, medication

研究デザインの限定：メタ解析/系統的レビューまたは RCT または観察研究、例数基準：なし

【抽出した PICO の概略】

- P：小児・思春期 2 型糖尿病患者
I：血糖降下薬の使用
C：血糖降下薬非使用
O：HbA1c, 合併症の発症予防

【推奨グレード判定の説明】

推奨グレード決定の 4 項目（エビデンス総体の確実性、益害バランス、患者の価値観、費用）すべてに関して小児・思春期 2 型糖尿病に対する血糖降下薬の有効性を支持するものと考え、強い推奨（推奨グレード A）と判断した。

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	小児・思春期 2 型糖尿病に対する血糖降下薬の有効性について数は少ないながらも質の高い RCT が存在する。
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	血糖降下薬の有害事象を考慮しても、使用による血糖コントロールの改善は有益であり、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に対する患者の価値観は一樣と思われる。
④費用：費用は正味の利益（益－害）に見合うものか？	はい	血糖降下薬はその使用は長期に及ぶことが多いが、基本的には安価な薬剤である。一方、小児・思春期 2 型糖尿病で血糖コントロール不良な状況が続いた場合、若年成人で糖尿病合併症が生じる可能性があり、その場合の医療費は高額となるため、費用は正味の利益に見合うと考えられる。

Q 48 小児・思春期 2 型糖尿病にインスリン治療は有効か？

【ポイント】

- ケトosisやケトアシドーシスを認める症例ではインスリン治療が絶対適応である。
- 血糖降下薬の治療によっても十分な血糖コントロールが得られない場合はインスリン治療を考慮すべきである²⁴⁾。

インスリン治療に関しては各食前の超速効型インスリンまたは速効型インスリンと1日1ないし2回の持効型溶解インスリンを用いた basal-bolus 療法、または持効型溶解インスリンと経口血糖降下薬を併用した BOT (basal supported oral therapy) がよく用いられる^{25, 26)}。

1. 発症時の場合

発症時にすでにケトosisやケトアシドーシスにいたっている症例ではインスリン治療が絶対適応なのはいうまでもないが、著しい高血糖を認める症例でも糖毒性を解除する目的でインスリン治療が必要である²⁷⁾。ケトアシドーシスにいたっている場合は速効型インスリンの静脈内持続投与が必要となる。一方で、代謝異常の状態にいたっていない場合、ADA のガイドラインでは、血糖値 250mg/dL 以上、HbA1c 8.5% 以上で、ISPAD のガイドラインでも HbA1c 8.5% 以上で最初からメトホルミン内服に基礎インスリンを加えることが推奨されている^{h, i)}。しかしわが国においては、実際にはこの両者を同時に開始することは一般的ではないと思われる。

2. 通院治療管理中の場合

血糖降下薬の治療によっても十分な血糖コントロールが得られない場合も、インスリン治療を考慮する²⁵⁾。ADA のガイドラインでは、メトホルミンと基礎インスリンの併用によっても HbA1c 7.0% 以下を達成できないときは強化インスリン療法を、また ISPAD のガイドラインでは、メトホルミンの単剤使用で4ヵ月以内にコントロール目標 HbA1c 7.0% 以下を達成できないときには基礎インスリンの追加を、それでもコントロール目標を達成できない場合には強化インスリン療法への変更を推奨している^{h, i)}。

文献

- 1) Matsuura N, Amemiya S, Sugihara S, et al: Metformin monotherapy in children and adolescents with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Diabetol Int* 10: 51-57, 2019
- 2) Cravalho CKL, Meyers AG, Mabundo LS, et al: Metformin improves blood glucose by increasing incretins independent of changes in gluconeogenesis in youth with type 2 diabetes. *Diabetologia* 63: 2194-2204, 2020
- 3) Meyers AG, Hudson J, Cravalho CKL, et al: Metformin treatment and gastrointestinal symptoms in youth: Findings from a large tertiary care referral center. *Pediatr Diabetes* 22: 182-191, 2021
- 4) Urakami T: Clinical characteristics in Japanese children with nonobese type 2 diabetes. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 23: 113-118, 2018
- 5) Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, et al: Glimepiride versus metformin as monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized, single-blind comparative study. *Diabetes Care* 30: 790-794,

2007 [レベル 1]

- 6) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, et al: Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* **14**: 65-75, 2005
- 7) Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, et al: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* **25**: 89-94, 2002 [レベル 1]
- 8) Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al; TODAY Study Group: A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **366**: 2247-2256, 2012 [レベル 1]
- 9) Mizokami-Stout K, Cree-Green M, Nadeau KJ: Insulin resistance in type 2 diabetic youth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **19**: 255-262, 2012
- 10) Klein DJ, Battelino T, Chatterjee DJ, et al: Liraglutide's safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics in pediatric type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Technol Ther* **16**: 679-687, 2014
- 11) Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, et al: Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **381**: 637-646, 2019
- 12) Zhou QX, Wang ZY, Zhao HF, Wang S: The effects of GLP-1 analogues on pre-diabetes of the children. *Exp Ther Med* **13**: 1426-1430, 2017
- 13) Danne T, Biester T, Kapitzke K, et al: Liraglutide in an adolescent population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled 5-week trial to assess safety, tolerability, and pharmacokinetics of liraglutide in adolescents aged 12-17 years. *J Pediatr* **181**: 146-153. e1-3, 2017
- 14) Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al: A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med* **382**: 2117-2128, 2020
- 15) Mastrandrea LD, Witten L, Carlsson Petri KC, et al: Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Pediatr Obes* **14**: e12495, 2019
- 16) Kelly AS, Rudser KD, Nathan BM, et al: The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy on body mass index in adolescents with severe obesity: a randomized, placebo-controlled, clinical trial. *JAMA Pediatr* **167**: 355-360, 2013
- 17) Kelly AS, Metzger AM, Rudser KD, et al: Exenatide as a weight-loss therapy in extreme pediatric obesity: a randomized, controlled pilot study. *Obesity (Silver Spring)* **20**: 364-370, 2012
- 18) Weghuber D, Forslund A, Ahlstrom H, et al: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial of weekly exenatide in adolescents with obesity. *Pediatr Obes* **15**: e12624, 2020
- 19) Chadda KR, Cheng TS, Ong KK: GLP-1 agonists for obesity and type 2 diabetes in children: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* **22**: e13177, 2021
- 20) Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, et al: Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **10**: 341-350, 2022
- 21) Bjornstad P, Drews KL, Caprio S, et al; TODAY Study Group: Long-Term Complications in Youth-Onset Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **385**: 416-426, 2021
- 22) Zeitler P, El Ghormli L, Arslanian S, et al: Deterioration of Glycemic Control in Youth-Onset Type 2 Diabetes: What Are the Early and Late Predictors? *J Clin Endocrinol Metab* **107**: e3384-e3394, 2022
- 23) Sun JW, Hernandez-Diaz S, Bourgeois FT, et al: Antidiabetic medication use in commercially insured children and adolescents in the United States from 2004 to 2019. *Diabetes Obes Metab* **23**: 444-454, 2021
- 24) Bacha F, El Ghormli L, Arslanian S, et al: Predictors of response to insulin therapy in youth with poorly-controlled type 2 diabetes in the TODAY trial. *Pediatr Diabetes* **20**: 871-879, 2019
- 25) Danne T, Becker D: Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Paediatr* **96**: 1560-1570, 2007
- 26) Wheeler MD, Barrientos-Perez M, Lo FS, et al: A 26-week, randomized trial of insulin detemir versus NPH insulin in children and adolescents with type 2 diabetes (iDEAt2). *Eur J Pediatr* **177**: 1497-1503, 2018
- 27) 江口勇太, 神野和彦, 藤井 寛ほか: 2型糖尿病発症時のインスリン強化療法に関する検討. *小児科診療* **83**: 1097-1100, 2020

参考とした資料

- a) 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会 (編・著): 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015
- b) 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, 2015
- c) FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients->

- type-2-diabetes [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- d) FDA Approves Treatment for Pediatric Patients with Type 2 Diabetes - Drug Information Update
<https://content.govdelivery.com/accounts/USFDA/bulletins/2e98d66> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- e) New treatment for children with type 2 diabetes
<https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-children-type-2-diabetes> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- f) FDA Approves New Class of Medicines to Treat Pediatric Type 2 Diabetes
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-class-medicines-treat-pediatric-type-2-diabetes> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- g) Forxiga
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/forxiga> [2024 年 3 月 26 日閲覧]
- h) 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
- i) American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, et al: 14. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* **45** (Suppl 1): S208-S231, 2022

アブストラクトテーブル [CQ47]

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 果が (MA/SR, RCT 共通)	出版バイア スは疑われ ない (MA/SR のみ)
5) Gottschalk M, 2007 RCT [レベル 1]	HbA1c > 7.1 %, < 12.0%を満たす 8 ~ 17 歳の 2 型糖尿病患者 285 人. 米国, ドイツの多施設共同研究	①グリメピリド (1 ~ 8mg/日) 群と②メトホルミン (1,000 ~ 2,000mg) 群に割付. 開始時 ~ 24 週の時点での HbA1c の改善, および低血糖, その他の有害事象について比較	両群ともに 24 週の時点で HbA1c は有意に低下を認めた. グリメピリドでは明らかな体重増加がみられた. 低血糖の頻度に関しては差がみられなかった	はい	はい	—	はい	—
7) Jones KL, 2002 RCT [レベル 1]	FPG 126 ~ 240mg/dL, HbA1c ≥ 7.0%, stimulated CPR ≥ 1.5ng/mL, BMI > 50 % tile を満たす 10 ~ 16 歳の 2 型糖尿病 82 人. 米国, ロシア, ウクライナ, ベラルーシ, ポーランドの多施設共同研究	メトホルミン群 (1,000 ~ 2,000mg まで増量) とプラセボ群に割付. 8 週後の時点で FPG, HbA1c, 体重, 脂質値を比較	メトホルミン群はプラセボ群に比較して FPG, HbA1c を有意に改善. 体重増加や脂質値の悪化は認められなかった. 副作用も成人の既報と同等だった	はい	はい	—	はい	—
8) TODAY, 2012 RCT [レベル 1]	罹病期間 2 年以内の 10 ~ 17 歳, BMI > 85 % tile の 2 型糖尿病. メトホルミン 2,000mg の単剤で 2 ヶ月以上 HbA1c 8%未満を維持できたもの 699 人	メトホルミン 2,000mg 単剤, メトホルミン 1,000mg + ロシグリタゾン 4mg, メトホルミン 2,000mg + 生活習慣介入群に割付. 治療失敗までの時間を評価 (HbA1c ≥ 8% が 6 ヶ月以上もしくはインスリンが必要な状況)	メトホルミンの単剤治療は約半数の患者で有効だった. メトホルミン + ロシグリタゾンはメトホルミン単剤に比較して有意に治療失敗を回避できた. メトホルミン + 生活習慣介入のみでは, メトホルミン単剤と明らかな差はみられなかった	はい	はい	—	はい	—

6. シックデイ・外科手術への注意

Q 49 小児・思春期 2 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、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備し、状況により速やかに受診させる。
- シックデイの際には、血糖自己測定やケトン体測定を頻回に行う。
- シックデイの際には、脱水予防のため十分に水分を摂取し、摂取しやすい形の糖質でエネルギーを補給する。
- 使用中の血糖降下薬の種類により、シックデイ中の減量・中止・インスリンによる代替を考慮する。

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。

感染症に伴う発熱時には、グリコーゲン分解、糖新生およびインスリン抵抗性を促進するストレスホルモンのレベルが高値であるため血糖値が上昇する。同時に、相対的なインスリン欠乏とカテコラミンなどのカウンター調節ホルモンの作用により脂肪が分解されケトン体の産生が増加する^{a)}。ケトアシドーシスは、小児・思春期 1 型糖尿病のシックデイに伴いやすいが、2 型糖尿病患者でも、大量の糖質摂取によりケトアシドーシスを招来することがある（ソフトドリンクケトosis）¹⁾。

そのため、シックデイには特別な対応が必要となる。血糖が変動するので、血糖自己測定、ケトン体測定の頻度を増す必要がある。小児は感染症に罹患する頻度が成人より高いため、感染症を中心としたシックデイの対処を本人、保護者に十分に指導する必要がある。感染症の種類によっては胃腸炎症状が主となることがあり、嘔吐・下痢により低血糖を認めることがある^{a)}。

2. シックデイの対応

小児・思春期 2 型糖尿病におけるシックデイの対応についてはコンセンサスは得られていないが、ここでは、成人についての日本糖尿病学会 編・著「糖尿病診療ガイドライン 2019」^{b)}と日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会 編「小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン」^{c)}の内容をもとに以下を記す。

a) 事前の準備

シックデイにおける高血糖・ケトアシドーシスなどを回避するためには、日頃からシックデイの際に相談できる医療機関と連携を確立しておく^{a, b, 1, 2)}。平素から体重を測定し記録しておくように指導することで、脱水の程度の推定が可能となる^{b)}。

b) シックデいの食事指導

脱水予防のため、十分に水分を摂取し、できるだけ摂取しやすい形（お粥、麺類、果汁など）で糖質を摂取し、エネルギーを補給する。一方、食事摂取不良に伴い、インスリンや経口血糖降下薬を中断すると著明な高血糖となる危険性がある。そのため、食事摂取困難であれば、早期に医療機関に連絡して指示を受けるよう指導しておくことが重要である^{b)}。

c) 受診のタイミング^{b)}

次の場合は速やかに医療機関を受診すべきである。来院時には、必ず血中、尿中ケトン体の測定を行う。

- ①発熱、消化器症状が強いとき
- ②24 時間にわたって経口摂取ができない/著しく少ないとき
- ③血糖 350 mg/dL 以上の持続、血中ケトン体高値、尿中ケトン体強陽性のとき
- ④意識状態の悪化がみられるとき

d) 薬物治療について

(i) インスリンを使用している場合

内因性インスリン分泌能が著しく低下している患者では、1 型糖尿病のシックデいの対応に準じる^{c)}。

内因性インスリン分泌能がある程度保たれている患者では、その程度に応じて、シックデい時の食事摂取量に対応したインスリン投与量を投与する^{c)}。つまり、中間型または持効型溶解インスリンによる基礎分泌相当分のインスリン投与はそのまま継続を原則とし、追加インスリンは食事量（主に糖質）、血糖値、ケトン体に応じて調整する^{b)}。血糖値・ケトン体の測定は、通常時より頻回に行う^{b)}。

(ii) 経口血糖降下薬を使用している場合

経口血糖降下薬の服薬中に生じやすい併発症は、シックデいの間にも発生しやすいことに留意が必要である。SGLT2 阻害薬服薬中には正常血糖ケトアシドーシスを呈することがある^{3,4)}。メトホルミン内服に伴う乳酸アシドーシスの発生はまれである⁵⁾が、乳酸アシドーシス発生時には、肝腎機能障害、心血管・呼吸機能障害、感染症、外傷、悪性腫瘍の併発症を伴う場合が多い^{6,7)}ことから、シックデい時には注意が必要である。インスリン分泌促進薬、特にスルホニル尿素 (SU) 薬使用中は、インスリン使用中に次いで重症低血糖による救急搬送事例が多いことが報告されている⁸⁾。

以下に各薬剤ごとのシックデい時の対応方法を記す。

- ①インスリン分泌促進薬 (SU 薬、速効型インスリン分泌促進薬 (グリニド薬))：食事摂取不良の場合は、投与量の調整が必要であるため、医療機関に連絡することが望ましい。診察時の状況により中止、減量を判断する^{b)}。
- ② α -グルコシダーゼ阻害薬：消化器症状の強いときには中止する^{b)}。
- ③ビグアナイド薬：シックデいの間は中止するように普段から指導しておく。受診時には血糖に応じて投与量の変更を考慮する^{b)}。
- ④チアゾリジン薬：シックデいの間は中止することが可能である^{b)}。
- ⑤インクレチン関連薬：シックデいの間の使用については、現在、コンセンサスが得られていない。GLP-1 受容体作動薬については、血糖自己測定値を参考に、インスリン薬への切り替えも含めて対応する^{b)}。
- ⑥SGLT2 阻害薬：シックデいの間は中止するように指導しておく^{b)}。

e) COVID-19 を含めた感染症流行時の対応

若年発症の2型糖尿病の新規発症が新型コロナウイルス感染症の世界的流行期にはそれまでの2年間より77.2%増えていることが報告⁹⁾されていることから、肥満などの糖尿病発症リスク因子を持つ小児に向けて、肥満の増悪に注意するよう指導する。

新型コロナウイルス感染症は、小児・思春期の糖尿病患者の入院死亡の危険因子であることが報告されている¹⁰⁾。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¹¹⁾。

Q 50 小児・思春期2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】

- インスリンを使用している場合には、1型糖尿病小児への対応に準じる。
- 経口血糖降下薬のみの患者でも大手術を受ける際には、1型糖尿病に準じて経静脈インスリン投与を行う。
- 経口血糖降下薬の中止・再開のタイミングと各薬剤特有の注意事項に留意する。

1. 糖尿病患者への外科手術・麻酔による影響

周術期では、糖尿病患者・非糖尿病患者にかかわらず、手術や麻酔に由来する複雑な神経内分泌ストレスによって高血糖と異化亢進状態を呈し、グルコースの恒常性に变化を生じる^{d)}。成人では、コントロール不良の糖尿病患者の手術後には術後感染のリスクが増大することが知られており^{12,13)}、同じく成人の大規模研究によれば、2型糖尿病患者では術後感染が非糖尿病患者の約10倍の頻度でみられることも報告されている¹⁴⁾。さらに、手術前¹⁵⁾だけでなく手術後¹⁶⁾の高血糖でも術後感染の合併症が多いことが知られている。小児の糖尿病患者の手術・麻酔による影響についての報告は乏しいが、術後感染の増加が報告されている¹⁷⁾。

糖尿病患者では、手術・麻酔のストレス反応として高血糖を呈することが多いが、すでに投与されているインスリン・経口血糖降下薬の影響や術中の絶食に見合う糖補給がなされないと低血糖も起こし得る。

2. 外科手術・麻酔への対応

a) 周術期の血糖・代謝指標の目標^{d)}

- ・ 術中では血糖 90~180 mg/dL を保ち、術後の ICU では 140~180 mg/dL を保つ。
- ・ 低血糖を起こさない
- ・ ケトアシドーシスを起こさない

周術期に推奨される血糖値については、成人期・小児期ともに定説はないが、いくつかの成人での比較試験^{17~21)}と小児でのレビューとメタ解析^{22,23)}による推奨値に基づいて、小児・思春期糖尿病患者の推奨血糖値を定めている^{d)}。

b) 手術前の対応

小児・思春期糖尿病の外科手術は、小児・思春期糖尿病患者の周術期管理のための適切な人員と設備を持つ施設で実施すべきである。予定手術では入院前から、緊急手術ではできるだけ早期に、外科部門、麻酔部門、小児・思春期糖尿病ケアチーム間での綿密な連携が必要である^{c, d)}。

すべての小児・思春期糖尿病患者は手術前に糖尿病の評価を受ける必要がある。待機手術では、理想的には数日前に血糖、電解質、ケトン体の評価を行い、術中の糖尿病管理の計画を立てる^{d)}。血糖コントロール状況が不良でありながら手術延期できない場合は、血糖コントロールを急速に安定化させる目的で手術前に入院させることを考慮する^{d)}。

c) 手術中の対応

(i) インスリンを使用している場合

小児・思春期 1 型糖尿病患者の周術期の対応を参考とする^{c, d)} (Q39 参照)。

(ii) 経口血糖降下薬のみを使用している場合

大手術(手術時間が2時間以上)では、前述の a) に準じてインスリン経静脈投与を行い、1 時間ごとに血糖を測定し、90~180 mg/dL になるようにブドウ糖またはインスリンを調節する。小手術では、1 時間ごとに血糖を測定し、180 mg/dL を超えるようなら速効型インスリン (0.1 U/kg, 最大 10 U) を 3 時間以上あけて皮下注射する^{d)}。

経口血糖降下薬の再開は、全量の経口摂取が可能になってからとする。ただし、メトホルミンについては手術後 48 時間以後で、腎機能が正常であることを確認して再開する^{d)}。

① α -グルコシダーゼ阻害薬：消化管手術の場合は、イレウスを避けるため内服を中止する^{d)}。

② ビグアナイド薬：大手術では手術の 24 時間前までに、小手術では手術当日までに中止する^{d)}。

③ インスリン分泌促進薬：SU 薬、速効型インスリン分泌促進薬 [グリニド薬]、DPP-4 阻害薬は、手術当日には内服を中止する^{c, d)}。GLP-1 受容体作動薬は消化管運動抑制作用があるため、消化管手術の前には中止を検討する^{d)}。

④ SGLT2 阻害薬：術前 3 日前から中止し、食事が十分摂取できるようになってから再開する^{d)}。

d) 手術後の対応

手術後には、ブドウ糖を含む輸液を継続し、小児の状態によりインスリン経静脈投与または速効型または超速効型インスリンの追加を経口摂取が回復するまで実施する^{d)}。経口摂取が回復したらもとの治療処方へ戻す。術後にはインスリン必要量が増加することもある^{d)}。

文献

- 1) Brink S, Joel D, Laffel L, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20): 193-202, 2014
- 2) Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* **32**: 1335-1343, 2009
- 3) 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
- 4) 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
- 5) Chang CH, Sakaguchi M, Dolin P: Epidemiology of lactic acidosis in type 2 diabetes patients with metformin in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **25**: 1196-1203, 2016

- 6) Kraut JA, Madias NE: Lactic acidosis. *N Engl J Med* **372**: 1078-1079, 2015
- 7) Lazarus B, Wu A, Shin JI, et al: Association of Metformin Use With Risk of Lactic Acidosis Across the Range of Kidney Function: A Community-Based Cohort Study. *JAMA Intern Med* **178**: 903-910, 2018
- 8) 難波光義, 岩倉敏夫, 西村理明ほか: 糖尿病治療に関連した重症低血糖の調査委員会報告. *糖尿病* **60**: 826-842, 2017
- 9) Magge SN, Wolf RM, Pyle L, et al: The Coronavirus Disease 2019 Pandemic is Associated with a Substantial Rise in Frequency and Severity of Presentation of Youth-Onset Type 2 Diabetes. *J Pediatr* **251**: 51-59. e2, 2022
- 10) 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
- 11) 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]
- 12) Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, et al: Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* **22**: 1408-1414, 1999
- 13) Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, et al: Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* **141**: 375-380, 2006; discussion 380
- 14) Cruse PJ, Foord R: A five-year prospective study of 23,649 surgical wounds. *Arch Surg* **107**: 206-210, 1973
- 15) Guvenner 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
- 16) Järvelä KM, Khan NK, Loisa EL, et al: Hyperglycemic Episodes Are Associated With Postoperative Infections After Cardiac Surgery. *Scand J Surg* **107**: 138-144, 2018
- 17) Bamba R, Gupta V, Shack RB, et al: Evaluation of Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Major Complications in Patients Undergoing Aesthetic Surgery. *Aesthet Surg J* **36**: 598-608, 2016
- 18) Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al: Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *American J Med Qual* **29**: 95-98, 2014
- 19) Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* **15**: 353-369, 2009
- 20) Hemmerling TM, Schmid MC, Schmidt J, et al: Comparison of a continuous glucose-insulin-potassium infusion versus intermittent bolus application of insulin on perioperative glucose control and hormone status in insulin-treated type 2 diabetics. *J Clin Anesth* **13**: 293-300, 2001
- 21) Christiansen CL, Schurizek BA, Mallang B, et al: Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion compared with subcutaneous administration. *Anaesthesia* **43**: 533-537, 1988
- 22) Srinivasan V, Agus MS: Tight glucose control in critically ill children—a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes* **15**: 75-83, 2014
- 23) Ling Y, Li X, Gao X: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* **23**: 564-574, 2012

参考とした資料

- a) Laffel LM, Limbert C, Phelan H, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 193-204, 2018
- b) 日本糖尿病学会 (編・著): 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ (感染症を含む). *糖尿病診療ガイドライン* 2019, 南江堂, 東京, 2019
- c) 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会 (編・著): 小児・思春期糖尿病コンセンサス・ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015
- d) Jefferies C, Rhodes E, Rachmiel M, et al: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of children and adolescents with diabetes requiring surgery. *Pediatr Diabetes* **19** (Suppl 27): 227-236, 2018
- e) 日本糖尿病学会: 糖尿病治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation
http://www.fakyorin.co.jp/jds/uploads/recommendation_SGLT2.pdf [2024 年 3 月 26 日閲覧]