

図2 採血のタイミングと中性脂肪(TG)の平均値・分布との関係

図2-A：小学5年生男子、図2-B：小学5年生女子、図2-C：中学1年生男子および
図2-D：中学1年生女子

採血のタイミングが空腹時（朝食前）と食後1時間以内、食後1～2時間以内、食後2～3時間以内、食後3時間以降に採血した学童の場合にわけて、それぞれにおけるTG値の平均値、標準偏差、さらに85パーセンタイル、90パーセンタイル、95パーセンタイルに相当するTG値を示す。

については A 診断基準案に於いては小学5年生男子では9.0%，小学5年生女子では8.0%，中学1年生男子では11.1%，中学1年生女子では5.4%で、B 診断基準案に於いては小学5年生男子では11.2%，小学5年生女子では9.6%，中学1年生男子では14.9%，中学1年生女子では6.5%であった。以上より、小児期MetSの頻度は成人でのMetSの頻度に比べ低いものの、肥満があった場合に於いてはMetSの頻度は7～14倍と極端に高くなる。また、性差では女子より男子の方が全体でも肥満があった場合でもMetSの頻度は高かった。さらに、肥満群による検査項目の異常値出現頻度はTGが最も多く、次に血圧であった。

考 察

1) 食後採血における生活習慣病検診の診断基準案の追加について

現在、全国各地で医師会、教育委員会等の協力のもとに、小児の生活習慣病予防検診が行われている。こ

れまでのところ、これらの検診において小児期MetSの診断は空腹時採血の結果をもとに判断されている。

いっぽう、実際の検診では主に検診業者の検査技師が学校に於いて多数の学童を採血することとなり、検診業者の都合により必ずしも検診の採血が朝早い時間帯に行われるとは限らず、昼近い時間帯あるいは午後になることもあり得る。また、学校や教育委員会などの教育関係者、PTA、父兄の空腹時採血に対する心配・抵抗感など様々な理由により空腹時採血が行えない場合もある。実際、市川市に於いても、検診業者の都合や教育委員会の空腹時採血に対する心配・危惧などにより、朝食後に採血を行うことを原則とした検診を行った。もちろん、私どもの基本的姿勢は空腹時採血による検診を推奨し、食後採血を推進するというものではない。しかしながら、上記背景を踏まえると、小児生活習慣病検診において小児期MetSの診断を判定する際、空腹時採血を基本とするものの、食後採血でも小児期MetSの判定が行えるようにすることも必

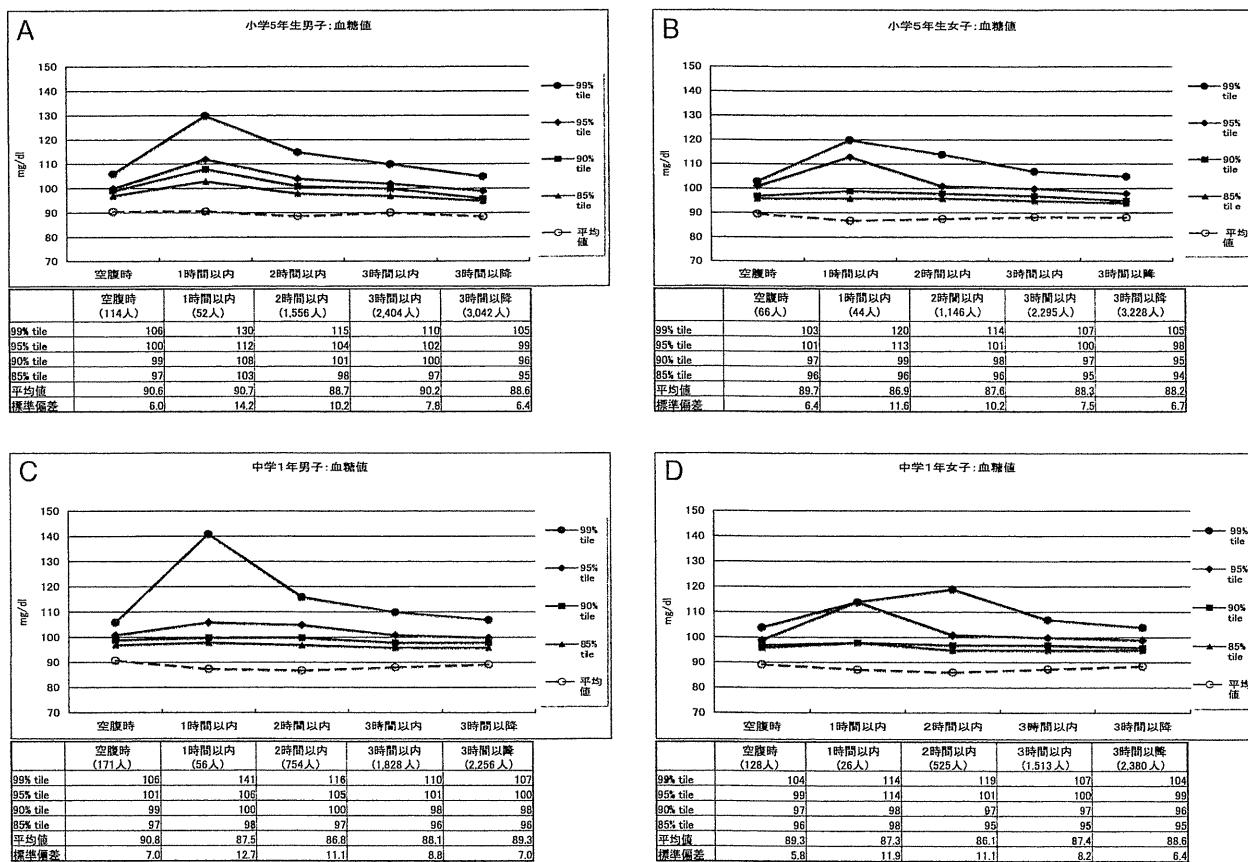


図3 採血のタイミングと血糖値の平均値・分布との関係

図3-A：小学5年生男子、図3-B：小学5年生女子、図3-C：中学1年生男子および
図3-D：中学1年生女子

採血のタイミングが空腹時（朝食前）と食後1時間以内、食後1～2時間以内、食後2～3時間以内、食後3時間以降に採血した学童の場合にわけて、それぞれにおける血糖値の平均値、標準偏差、さらに85パーセンタイル、90パーセンタイル、95パーセンタイル、99パーセンタイルに相当する血糖値を示す。

要と考えた。以上の理由により、食後採血における小児期MetSの診断基準値の検討を行った。この診断基準案が策定されれば、採血時間を空腹時のみに設定することにとらわれないため、より小児生活習慣病検診が行いやすいものと判断され、今後全国で食後における生活習慣病検診が広く行われるものと想定できる。

2) 食後検診における小児期MetSの診断基準の考え方

日本人小児期MetSの診断基準案は2007年に厚生労働省科学研究所（大関班）から出されている⁵⁾。これは本邦の成人診断基準との整合性を考慮し、用いられている基準値は小児肥満症判定基準⁶⁾のものを参考にしている。これらはNCEP ATP IIIの基準⁷⁾を参考にしたWeissら⁸⁾の診断基準やBonneyら⁹⁾の提唱した小児期MetSの診断基準と同様にTG値、血压においては95パーセンタイル値を基準としており、HDL-C値は5パーセンタイルを基準としている。そこで、食後における小児期MetSの診断基準を考慮した場合、基

準値がほぼ95パーセンタイルに相当する値であること、診断基準が簡便でわかりやすいこと、基準値に妥当性があることを基準値設定の基本とした。また、腹囲、腹囲/身長比、血压、HDL-Cについては空腹時とほとんど変化しないので、食後も空腹時と同様の基準値でよいと考えられた。一方、小児期MetSの基準のなかで、TG値と血糖値は、食事摂取による影響を受けるため、現行のMetSの基準を用いることはできない。5年間の食後採血を基本とする検診での結果を分析し、食後でのTG値および血糖値の基準値設定を検討した。

TG値に関しては、空腹採血より食後上昇するものの、食後1時間以内から食後3時間においてはTG値の90～95パーセンタイル値は比較的一定値をとり、95パーセンタイル値は約180mg/dlに相当し、食後3時間以降ではやや低下、その95パーセンタイル値はほぼ150～180mg/dl相当でその勾配は緩やかであった結果を踏まえて診断基準を考案した。TGの

表3 メタボリックシンドロームの頻度

現行の診断基準に食後検診（食後に採血した場合）での診断基準を加えた基準（表1）における各項目の異常値を示した頻度と小児メタボリックシンドロームおよび予備群の頻度を示す。

	小学5年生男子 (n=7,168)						小学5年生女子 (n=6,779)						
	全体 (n=7,168)		腹囲群* (n=1,139)		肥満群** (n=782)		全体 (n=6,779)		腹囲群* (n=547)		肥満群** (n=465)		
	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	
腹囲*	1,139	15.9	1,139	100.0	735	94.0	547	8.1	547	100.0	367	78.9	
血圧	489	6.8	172	15.7	145	18.5	456	6.7	77	14.1	81	17.4	
HDL-C	112	1.6	57	5.2	44	5.6	92	1.4	34	6.2	28	6.0	
A 診断基準案	n=7,164		n=1,139		n=782		n=6,776		n=547		n=465		
TG	523	7.3	222	19.5	174	22.3	472	7.0	128	23.4	101	21.7	
血糖値	454	6.3	110	9.7	81	10.4	236	3.5	38	6.9	41	8.8	
Mets 予備群***	346	4.8	346	30.4	252	32.2	150	2.2	150	27.4	108	23.2	
Mets 群	83	1.2	83	7.3	70	9.0	40	0.6	40	7.3	37	8.0	
B 診断基準案	n=5,446		n=864		n=592		n=5,523		n=428		n=377		
TG	503	9.2	207	24.0	154	26.0	507	9.2	117	27.3	96	25.5	
血糖値	446	8.2	106	12.3	78	13.2	233	4.2	38	8.9	41	10.9	
Mets 予備群***	279	5.1	279	33.3	196	33.1	128	2.3	128	29.9	96	25.5	
Mets 群	82	1.5	82	9.5	66	11.2	39	0.7	39	9.1	36	9.6	
中学1年生男子 (n=5,065)													
	全体 (n=5,065)		腹囲群* (n=433)		肥満群** (n=387)		全体 (n=4,572)		腹囲群* (n=272)		肥満群** (n=242)		
	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	人数 (人)	割合 (%)	
	腹囲*	433	8.5	433	100.0	329	85.0	272	5.9	272	100.0	181	74.8
血圧	465	9.2	96	22.2	90	23.3	328	7.2	52	19.1	51	21.1	
HDL-C	67	1.3	27	6.2	24	6.2	36	0.8	10	3.7	9	3.7	
A 診断基準案	n=5,057		n=433		n=387		n=4,568		n=272		n=242		
TG	322	6.4	96	22.2	89	23.0	312	6.8	42	15.4	36	14.9	
血糖値	292	5.8	55	12.7	52	13.4	191	4.2	19	7.0	17	7.0	
Mets 予備群***	160	3.2	160	37.0	132	34.1	78	1.7	78	28.7	57	23.6	
Mets 群	49	1.0	49	11.3	43	11.1	19	0.4	19	7.0	13	5.4	
B 診断基準案	n=4,084		n=338		n=303		n=3,893		n=206		n=185		
TG	310	7.6	88	26.0	80	26.4	334	8.6	44	21.4	38	20.5	
血糖値	278	6.8	52	15.4	50	16.5	186	4.8	16	7.8	15	8.1	
Mets 予備群***	120	2.9	120	35.5	96	31.7	62	1.6	62	30.1	47	25.4	
Mets 群	50	1.2	50	14.8	45	14.9	17	0.4	17	8.3	12	6.5	

* : 腹囲 $\geq 80\text{cm}$ または腹囲/身長 ≥ 0.5 ただし小学生では $\geq 75\text{cm}$

** : 肥満度 $\geq 20\%$

*** : 腹囲の基準に加え、TG, HDL-C または血糖値の基準のうち1項目以上を有する場合

カットオフ値を食後3時間以内では180mg/dlとし、3時間以降では150mg/dlとするとそれぞれ95パーセンタイル値に相当する。従って、TGの基準値を「TG値：食後3時間以内 $\geq 180\text{mg/dl}$ 、食後3時間以降 $\geq 150\text{mg/dl}$ 」と設定するのが適当と考え、これを小児期MetSのA診断基準案とした。

さらに、血糖値に関しては、今回の検診結果の分析から、小学5年生、中学1年生共に食後2時間以内の血糖値の分布および変動が大きかったため、食後2時

間以内における基準値は75gOGTT2時間における耐糖能異常 (Impaired Glucose Tolerance : IGT) の基準を用いた。これについては、Sabinら⁶が小児肥満児に於いてOGTTの値が心血管疾患の危険因子と十分関連すると報告していること、Weissら⁷が提唱する小児期MetSにおいて耐糖能異常の基準としてIGT (OGTTの2時間血糖値が140~200mg/dl) をあげていることと整合性をもっている。いっぽう、厚生労働科学研究大関班の小児期MetS診断基準における空腹

時血糖の基準値 100mg/dl は今回の検診に於いて小学5年生、中学1年生共に約 95 パーセンタイルに相当すること、食後2時間以降の 95 パーセンタイル値は血糖値 100mg/dl 程度になったこと、他の検診項目である TG あるいは血圧に於いては 95 パーセンタイル値を HDL コレステロールは 5 パーセンタイルを診断基準値としていることを考慮すると、食後2時間以降の血糖値については 95 パーセンタイル相当である 100 mg/dl を基準とした。以上より、食後血糖値の結果は MetS の食後の基準値として設定しうるものと判断される。

以上より、食後採血における小児期 MetS の診断基準案として血糖値の基準値を以下の如く設定した。すなわち、「血糖値：食後2時間以内 $\geq 140 \text{ mg/dl}$ 、食後2時間以降 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ 」を A 診断基準案として提案する。

さらに、今回の検診での採血時間をみると、学校や検診業者の都合によると思われるが、80.3% の学童が食後2時間以降に採血を受けていること、TG も血糖値も食後2時間以降の分布は比較的安定していること、検診での診断基準としてより簡便な基準であることが望ましいこと、以上より食後採血における小児期 MetS のより簡便な診断基準として「食後2時間以降 TG 値 $\geq 150 \text{ mg/dl}$ 、食後2時間以降血糖値 $\geq 100 \text{ mg/dl}$ 」を別案として B 診断基準案を提案する。

上記に示した食後採血における小児期 MetS の A 診断基準案および B 診断基準案は空腹時採血を基準とした厚生労働科学研究大関班の診断基準⁵と対比させて示すと、表1の如くになる。

さらに、食後採血における診断基準としては B 診断基準案が推奨される。その理由として、1) 判定基準がシンプルで判定時に簡便であること、2) 採血が食後2時間以上の場合に於いては TG および血糖値の分布が比較的ばらつきが少ないとより小児期 MetS を判定するのに迷わないこと、上記利点をあげられる。

従って、小児生活習慣病検診において空腹時採血にて大関班の診断基準で小児期 MetS の判定することを基本とするものの、検診が諸般の理由により食後採血による検診となる場合は、採血を食後2時間はあけていただき、食後2時間以降であれば B 診断基準案にて小児期 MetS を判定することを推奨・提案する。なお、どうしても食後2時間をあけずに採血した場合には暫定的に A 診断基準案を参考に判断すれば良いと考えている。

3) 小児生活習慣病検診での小児期 MetS の頻度について

今回検討した食後採血における診断基準案を用いた MetS 頻度については小学5年生と中学1年生の男女

においては A 診断基準案で 0.4~1.2%、B 診断基準案では 0.4~1.5% で、肥満群においては A 診断基準案で 5.4~11.1%、B 診断基準案では 6.5~14.9% であった。この頻度は厚生労働省研究班の構成員による MetS 頻度についての報告：全小児の 0.5~2% 程度（原光彦ら報告）、6~15 歳肥満小児では 10~15%（高谷竜三ら報告）、5~18 歳肥満小児（肥満度 22.0~130.7%）では男子で 26%、女子で 10%（杉原茂孝ら報告）と大きな相違はなく、受け入れられる頻度と考えられる。食後採血における小児期 MetS の診断基準が厚生労働科学研究班により定まれば、今後学校現場での小児生活習慣病検診がより容易になり、全国的に広まるものと考えられる。いっぽう、小児期 MetS の頻度は成人の MetS の頻度に比し非常に低い頻度であるが、学童においても腹囲が基準値を超えた場合や肥満があった場合では MetS の頻度は 7~14 倍に高くなる。特に中学1年男子にこの傾向が強かった。こうしたことから、腹囲：80cm 以上（小学生では 75cm 以上）、腹囲/身長比：0.5 以上、肥満度：20% 以上の学童については血圧、血糖および脂質系の検査と生活習慣病についての指導や早期の介入を必要とするものと考えられる。さらに、食後採血の小児期 MetS 診断基準が定まれば、全国で生活習慣病検診が行われるようになり、さらに詳細な検診結果の検討や小児期 MetS であった学童の成人期での経過が判明することが望まれる。

謝辞 本生活習慣病検診の実施に当たり、ご協力いただいた市川市教育委員会の職員、養護教諭、教職員、栄養士の方々、東京歯科大学市川総合病院ならびに東京女子医科大学東医療センター小児科の先生方には心より感謝申し上げます。

利益に関する開示について

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Chen W, Srinivasan SR, Xu J, et al. Effect of parental coronary artery disease on adverse effects of the metabolic syndrome and aging on carotid artery intima-media thickness (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 180~183.
- 2) Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003; 290: 2271~2276. Erratum in: *JAMA* 2003; 290: 2943.
- 3) Groner JA, Joshi M, Bauer JA. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; 118:

- 1683—1691.
- 4) 大関武彦. 小児におけるメタボリックシンドロームの現状と対応—食育と食事療法の意義. 日本医事新報 2009; 4446: 49—54.
 - 5) 大関武彦, 他. 小児のメタボリックシンドローム診断基準の各項目についての検討. 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患等総合研究事業, 小児期メタボリック症候群の概念・病態. 診断基準の確立及び効果的介入に関するコホート研究 平成18年度総合研究報告書. 2007; 5—7.
 - 6) 朝山光太郎. 小児肥満症の定義について. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 2002; 16: 27.
 - 7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486—2497.
- 8) Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350: 2362—2374.
 - 9) Boney CM, Verma A, Tucker R, et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 2005; 115: e290—296.

A Consideration on Criteria for Blood Collection after a Meal in Medical Examinations of Life-style Related Diseases in Children

Yasuyuki Kobayashi¹, Shigetaka Sugihara², Youko Tanaka³, Hiromichi Ishihara¹,
Kyouko Oono¹, Hiroo Fujita¹, Naoki Takizawa¹ and Masahiko Tuchihasi¹

¹Ichikawa Medical Association

²Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

³Department of Pediatrics, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital

For 5 years from 2005 to 2009, medical examinations regarding life-style related diseases were conducted in volunteer subjects consisting of about 18,000 fifth-graders and about 16,000 seventh-graders. Blood samples were taken at schools, and were collected after breakfast taking safety considerations into account. Among the diagnosis items of metabolic syndrome (MetS), the triglyceride (TG) level and the blood sugar level are influenced by food intake, so the current diagnostic criteria for MetS during childhood cannot be used. Therefore, based on the results of the medical examinations for the past 5 years, these criteria were taken into consideration when blood was collected postprandially.

The distribution of the subjects who had blood collected was as follows: 2% were in a fasting state; 0.8% were sampled within 1 hour after the meal; 16.9% at 1—2 hours; 34.1% at 2—3 hours; and 46.2% at more than 3 hours postprandial. In both the fifth-graders and the seventh-graders, the 95th percentile value of the TG levels rose within 1 hour after the meal. After that, within 3 hours after the meal, the value became almost constant, approximately 180mg/dL. After 3 hours, it decreased slightly to 150mg/dL or so.

As for the blood sugar levels, both in the fifth-graders and the seventh-graders, there was a large distribution and variation within two hours after the meal. The levels gradually decreased after 2 hours after the meal, when the 95th percentile value was about 100mg/dL.

Based on these results, 2 draft plans of the diagnostic criteria for MetS during childhood in postprandial medical examinations are presented as follows:

《A : Draft Diagnostic Criteria》

TG levels :

Greater than or equal to 180mg/dL within 3 hours postprandial,

Greater than or equal to 150mg/dL more than 3 hours postprandial.

Blood sugar levels :

Greater than or equal to 140mg/dL within 2 hours postprandial,

Greater than or equal to 100mg/dL more than 2 hours postprandial.

《B : Draft Diagnostic Criteria》

TG levels more than 2 hours postprandial :

Greater than or equal to 150mg/dL,

Blood sugar levels more than 2 hour postprandial :

Greater than or equal to 100mg/dL.

It is considered appropriate to add the above criteria to the current diagnostic criteria for MetS during childhood.

脳静脈洞血栓症

分類

脳静脈洞血栓症は、脳内の海綿静脈洞と上矢状静脈洞、横静脈洞、S状静脈洞、直静脈洞に血栓を形成したもので、症状・画像所見は海綿静脈洞血栓症 (cavernous sinus thrombosis) と、その他の部位の静脈洞血栓症で異なる¹⁾。

海綿静脈洞血栓症 (図1) : 眼部の腫れと発赤、結膜血管拡張蛇行、眼球突出、眼圧上昇、眼筋麻痺、眼窩深部痛、網膜静脈うつ血、乳頭浮腫がみられる。画像検査で CT (computed tomography) と MRI (magnetic resonance imaging) では上眼静脈の拡張があるが、MRA (magnetic resonance angiography) では描出されない^{*1}。

〔*1〕類似した前眼部所見を示す頸動脈海綿静脈洞瘻 (carotid-cavernous fistula : CCF) では、拍動性耳鳴や眼球突出があり、拡張した上眼静脈は flow void により MRA で描出されるが、海綿静脈洞血栓症ではこれらがみられない。

文献は p.256 参照。

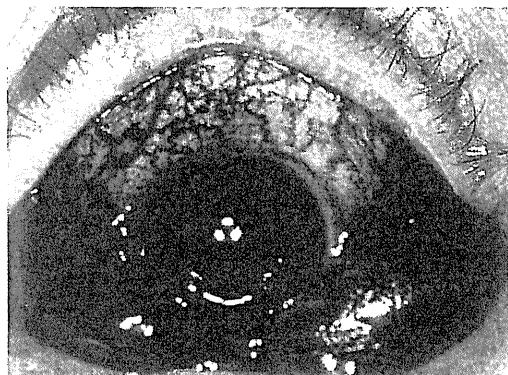
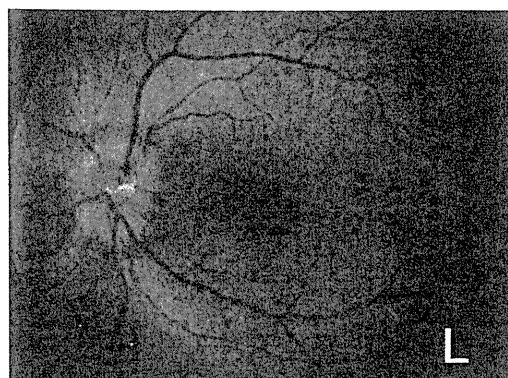
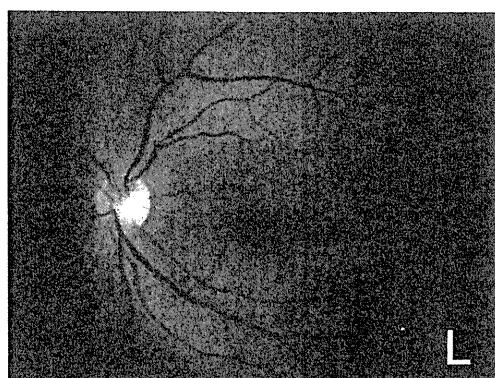


図1 海綿静脈洞血栓症の前眼部写真

眼部の腫れと発赤、結膜血管拡張蛇行がある。



a. 治療前



b. 治療後

図2 上矢状洞血栓症のうつ血乳頭

aは治療前、bは治療後で、改善している。

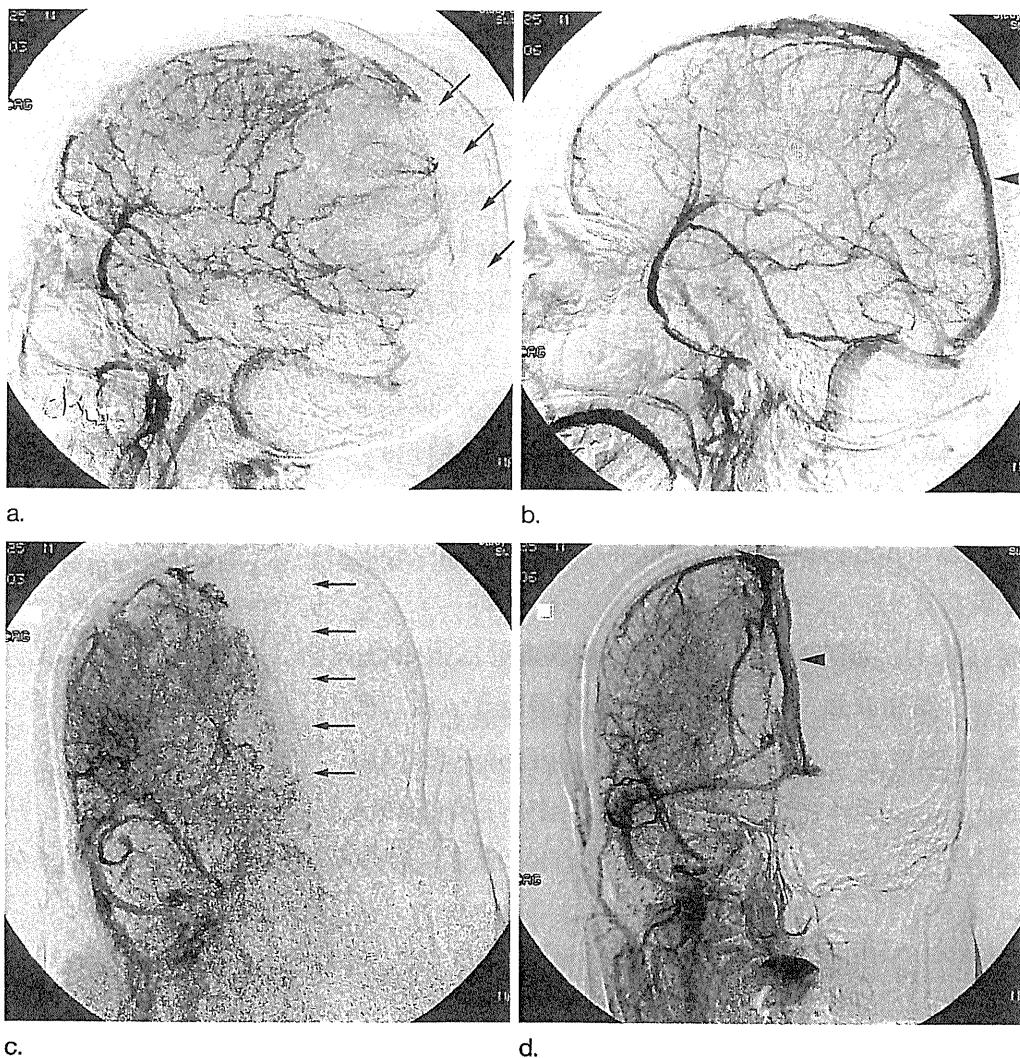


図3 図2症例の血管撮影像

治療前には上矢状洞が描出されない (aとcの矢印) が、治療後には描出された (bとdの矢頭).

海綿静脈洞以外の静脈洞血栓症：頭蓋内圧が亢進して頭痛、恶心、うっ血乳頭 (choked disc, 図2)^{*2, *3} があり、続発性の脳梗塞や脳出血により運動障害 (片麻痺)，感覚障害，けいれん，意識障害など多彩な症状を示す。CTでは静脈洞内の血栓が高吸収域となり、MRIではT2強調画像で静脈洞のflow voidの消失、静脈洞内血栓は第5病日まではデオキシヘモグロビンとなりT1強調画像で等信号、T2強調画像で低信号、その後の血栓はメトヘモグロビンでT1強調画像、T2強調画像ともに高信号を呈する。造影MRIでは、血栓を生じた静脈洞が低信号で血栓の周囲が高信号 (empty delta sign) となり、MR venography (MRV) や血管撮影では大きな静脈洞の途絶 (図3) などの特徴的な所見がみられる²⁾。

■ うっ血乳頭を示しながら、画像検査で明らかな脳内占拠性病変 (腫瘍・血腫) がみられないもので、良性頭蓋内圧亢進症や偽脳腫瘍など診断されることがある。

■ 脳静脈洞血栓症にみられるうっ血乳頭の多くは、慢性で中等度の頭蓋内圧亢進により、派手さ (出血や白斑) のない穏やかな乳頭突出を示す。しかし、このうっ血乳頭は長期間を経過すると視神經萎縮へ移行しやすいので要注意。

病因と治療

病因としては、中耳炎・副鼻腔炎・扁桃炎・細菌性心内膜炎・歯科疾患などの感染症、妊娠・経口避妊薬・抗リン脂質抗体症候群・多血症・脱水・心臓疾患・悪性腫瘍などによる血液凝固能亢進状態、全身性の血管炎（膠原病など）、脳腫瘍による静脈壁の圧迫が挙げられる。

治療は原因となる基礎疾患を詳細に検索し、明らかになれば個々の症例に応じた治療法を決定する。けいれん、頭蓋内圧亢進に対しては迅速適切に対応する。血栓症に対する一般的な治療はヘパリンを用いた抗凝固療法で、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time ; APTT）値が約2倍程度になるようヘパリン量を調節し、約2週間のヘパリン持続静注後、経口投与が脳出血に留意しながら行われる³⁾。その他に血栓溶解薬のウロキナーゼや tissue-plasminogen activator (t-PA) の局所注入治療の報告もみられる。

（中尾雄三）

2型糖尿病

ライフサイクルからみたその発症予防

すぎはら しげたか
 杉原 茂孝*

要旨

近年, Barker らをはじめとするいくつかの疫学研究から, 胎児期の発育不良が後のインスリン抵抗性, 2型糖尿病や冠動脈疾患などの生活習慣病発症に関与すると考えられるようになり, 胎児期の子宮内環境の重要性が示されている。また, ピマインディアンの研究などから, 胎児期の母体高血糖が長期的に児の2型糖尿病のリスクを増大させることが示されている。平成15年の日本小児内分泌学会による全国調査においても, 小児2型糖尿病患者では低出生体重児(2,500g未満)および高出生体重児(4,000g以上)の比率がコントロール群に比べ高いU字型を呈することが示された。これらの結果は, 妊婦の肥満, 高血糖, 糖尿病が, 次世代の小児期からの肥満, インスリン抵抗性, 2型糖尿病へとつながり, この子どもたちが成人して妊娠出産すれば, さらに次の世代へとこれらの病態が引き継がれていくことを意味する。小児科医としては, 低出生体重児のみでなく高出生体重児も, また妊娠糖尿病母体よりの児もハイリスク群という認識をもって, 乳幼児期, 学童期, 思春期の子どもたち, およびその家族をターゲットとしてこの悪循環を断ち切るよう, さらなる方策をたてる必要がある。

はじめに

わが国において近年30~40年間にわたり, 子どもの肥満の頻度が増加している。肥満の増加は, 欧米諸国をはじめとして一部の地域を除き, 世界的な現象である。子どもの肥満の増加に伴い, これら生活習慣病のリスクおよび発症頻度の増加がみられる。小児においても肥満を伴う2型糖尿病が世界的に増加しており, さらに今後の増加が懸念されている¹⁾。

小児期, とくに幼児期からの生活習慣の乱れが幼児肥満を引き起こし, さらに学童期, 思春期の肥満につながることから, 幼児期からの生活習慣の重要性が注目されている。

近年, 出生前の胎児成長の悪いこと(低出生体重)が成人の生活習慣病, とくに2型糖尿病や心血管疾患の発症リスクに大きな影響を及ぼすことが数多く報告された^{2)~10)}。小児期の生活習慣病, とくに2型糖尿病やメタボリックシンドロームにおいても胎内環境が重要な影響を及ぼすと報告されている¹¹⁾¹²⁾。また, 母体の糖尿病や高血糖, 肥満の関与についても研究が進み, 低出生体重のみでなく高出生体重もリスクがあると報告されている^{13)~17)}。本稿ではライフサイクルからみた小児2型糖尿病の発症について, 最近の報告の要旨を紹介し, 小児2型糖尿病の発症予防対策を考える上で, 参考にしていただければ幸いである。

* 東京女子医科大学東医療センター小児科
 〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10

表1 小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された糖尿病症例数の経年変化

入力疾患名	ICD	平成13年度		平成14年度		平成15年度		平成16年度		平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20年度	
		件数	率(%)														
1型糖尿病	E10.9	3,700	69.2	3,708	70.7	3,617	70.9	3,519	70.4	4,631	79.1	4,681	79.8	4,854	79.9	4,200	80.4
2型糖尿病	E11.9	1,066	19.9	1,042	19.9	1,042	20.4	991	19.8	1,079	18.4	1,072	18.3	1,114	18.3	934	17.9
糖尿病	E14.9	505	9.4	471	9.0	397	7.8	464	9.3	28	0.5	5	0.1	2	0.0	2	0.0
その他		75	1.5	25	0.4	43	0.8	27	0.6	117	2.0	106	1.8	106	1.7	91	1.7
合計		5,346	100	5,246	100	5,099	100	5,001	100	5,855	100	5,864	100	6,076	100	5,227	100

平成17年に法制化され登録条件が一部変更された。

(文献18)より引用)

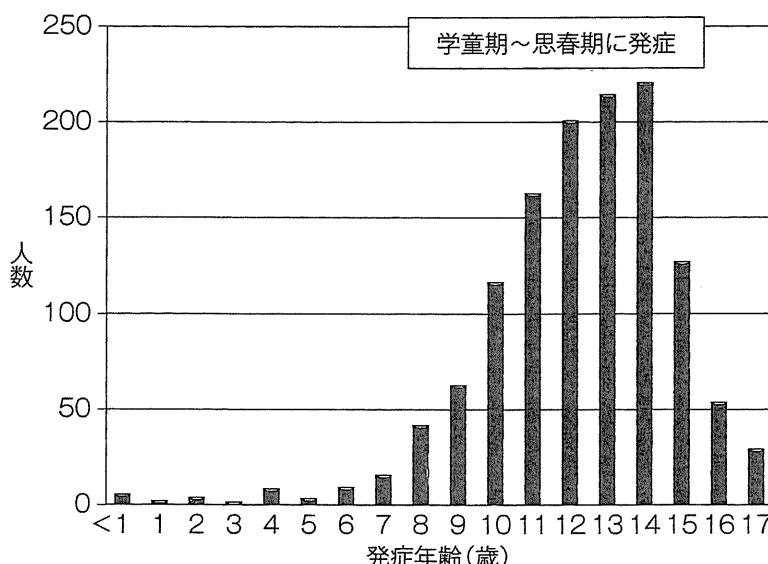


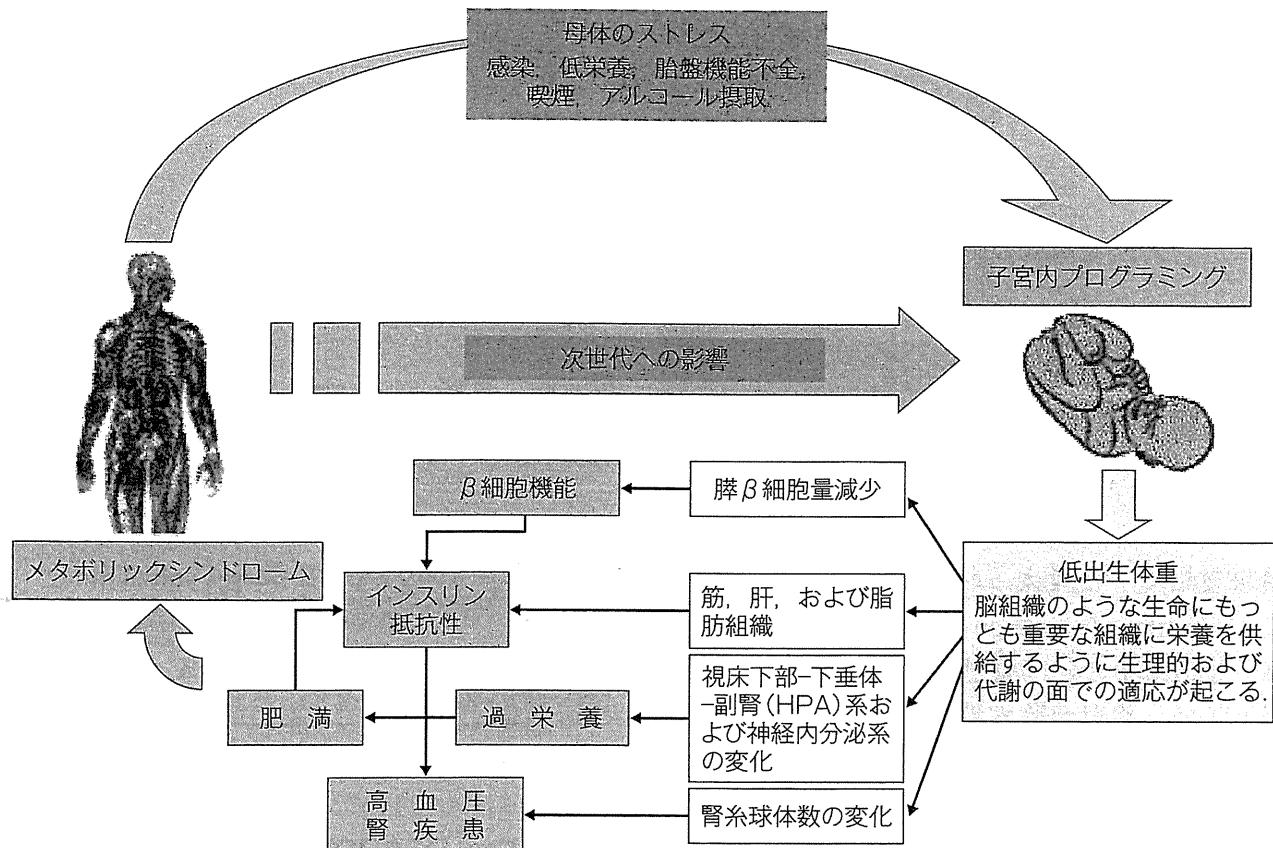
図1 小児慢性特定疾患治療研究事業(平成13~18年)に新規登録された2型糖尿病患者の発症年齢の分布

I 小児2型糖尿病の頻度と発症年齢

わが国的小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された小児糖尿病患者は約6,000人である。そのうち、1型糖尿病が約80%（4,800人）で2型糖尿病が20%弱（1,100人）である。登録症例数を経年的にみると、2型糖尿病は平成13～16年に991～1,066例で、平成17～19年には934～1,114例とほぼ横ばいであった（表1）¹⁸⁾。ただし、平成17年からは薬物治療のない児は登録されなくなった。また、小児慢性特定疾患

治療研究事業への登録漏れも多いと考えられ、実際の患者数はこの数倍あるのではないかと推測される。

小児慢性特定疾患治療研究事業(平成13~18年)に新規登録された2型糖尿病患者の発症年齢の分布をみると、学童期から思春期に発症が増加していることがわかる（図1）。思春期にホルモン環境の変化によりインスリン抵抗性が増大して、発症リスクが高まることを反映していると考えられる。

図2 the thrifty phenotype hypothesis (Hales CN et al, 2001⁵⁾より改変)

II 胎内環境との関連

1. 低出生体重との関連

Barker らをはじめとするいくつかの疫学研究から、胎児期の発育不良が後のインスリン抵抗性、2型糖尿病や冠動脈疾患などの生活習慣病発症に関与すると考えられるようになり、胎児期の子宮内環境の重要性が示されている。小児・思春期のインスリン抵抗性や耐糖能の検討でも出生体重との逆相関が報告されている¹¹⁾¹²⁾。わが国でも穴澤らは、成人発症の2型糖尿病で出生体重の分布を検討し、低出生体重が糖尿病発症に関連していると報告している⁶⁾。

低出生体重に加え、2歳から11, 12歳までの小児期の肥満の出現 (BMI 増加) が成人の生活習慣病発症リスクを上げることも示されている⁸⁾⁹⁾。幼児期から学童期の肥満が2型糖尿病

をはじめ生活習慣病の病態形成に重要であることは明らかである。

2. thrifty phenotype hypothesis (儕約表現型仮説) と developmental origin of health and disease (DOHaD)

thrifty phenotype theory を図2に示す⁵⁾¹⁰⁾。すなわち、母体のストレス (感染、低栄養、胎盤機能不全、喫煙、アルコール摂取など) によって胎児が低栄養状態になり発育が阻害されると、臍などの器官を犠牲にしても脳組織のような生命にもっとも重要な組織に栄養を供給するように生理的および代謝の面での適応が起こる。その適応の結果、臍β細胞量の減少、筋、肝、および脂肪組織の代謝系の変化、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系および神経内分泌系の変化、腎糸球体数の変化が起こる。そして出生後に過栄養状態にさらされると、インスリン抵抗性、インスリン分泌不全、高血圧などの有害

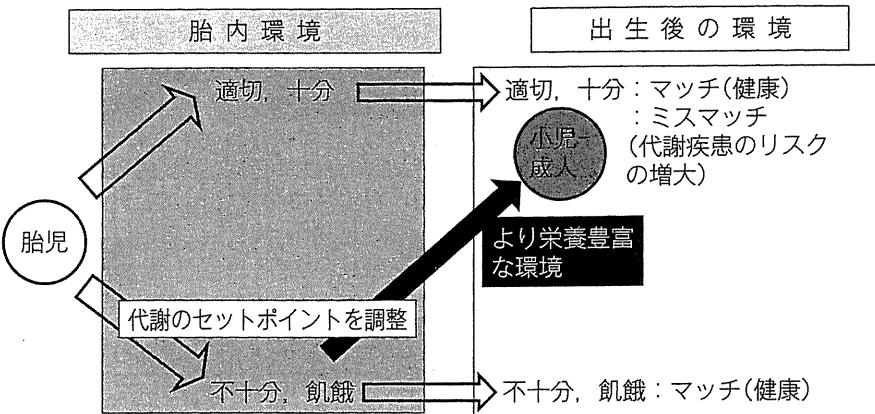


図3 developmental origin of health and disease (DOHaD) の考え方

な結果を招く、と考えられている。

この thrifty phenotype hypothesis から最近では、DOHaD という概念が発達してきた¹⁹⁾²⁰⁾。DOHaD は、胎児が胎内環境に応じて出生後の環境を見越したように適応する PAR (predictive adaptive response) を有していて、出生後の環境とのミスマッチが生じた場合に健康状態が悪化すると考える（図3）。

3. 低出生体重児だけでなく高出生体重児もハイリスク

ピマインディアンの 20~30 代男女や台湾の学童の調査では、2 型糖尿病が出生時低体重と高体重の両極に多い U 字型を呈することが示された¹³⁾¹⁴⁾。台湾の学童では高出生体重の 2 型糖尿病患者のほうが低出生体重群より糖尿病家族歴が高頻度であったと報告されている¹⁴⁾。

4. 妊娠中の母体の糖尿病や高血糖の影響

a. ピマインディアンで母親が糖尿病になる前と後で生まれた同胞の比較

母親が糖尿病発症後に生まれた児のほうが、発症前に生まれた児よりも出生体重が大きくなり、後の糖尿病発症リスクも有意に高かった（オッズ比 3.7, p=0.02)¹⁵⁾。この結果は、胎児期の母体糖尿病が、遺伝素因とは独立して児の小児期の肥満や糖尿病発症に影響を与えることを示している。

表2 The SEARCH Case-Control Study

	母体糖尿病	母体肥満（子宮内での曝露）
2 型糖尿病患者	30.4%	57.0%
コントロール	6.3%	27.4% (p<0.0001)

(Dabelea D et al, 2008¹⁶⁾ より改変)

b. The SEARCH Case-Control Study (表2)

非ヒスパニック系白人、ヒスパニック系、アフリカ系アメリカ人で 20 歳未満に 2 型糖尿病を発症した 79 人の患者を対象として、190 人のコントロールと比較した¹⁶⁾。その結果、2 型糖尿病患者の 30.4% が母体糖尿病に、57% が母体肥満に子宮内で曝されていたのに対し、コントロールでは母体糖尿病が 6.3%，母体肥満が 27.4% であり有意 (p<0.0001) な差があった。全体で小児 2 型糖尿病の 47.2% に母体の糖尿病と肥満の関与があった。

5. 日本人小児 2 型糖尿病患者における出生体重の検討

日本小児内分泌学会が、平成 15 年に全国調査 (42 施設 259 例) を行った。食事・運動療法のみの例が 87 例 (34%) であり、何らかの薬物療法が 172 例 (66%) で行われていた²¹⁾。195 例について出生体重を検討できた。2,500 g 未満の低出生体重児の頻度は、195 例中 22 例 (11.3%) であり、4,000 g 以上の高出生体重児

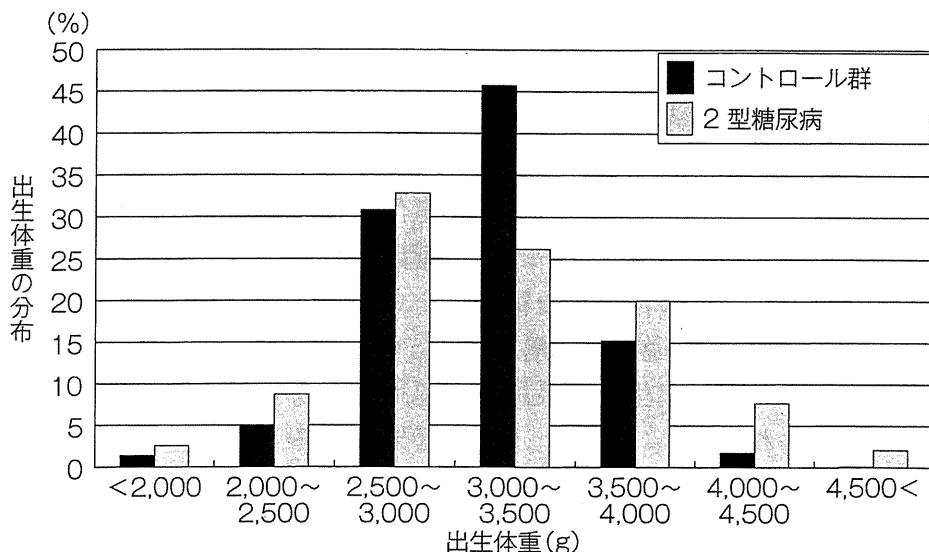


図4 日本人小児2型糖尿病患者(195例)の出生体重の分布(Sugihara S et al, 2008¹⁷⁾)

2型糖尿病患者では、出生体重2,500 g未満と4,000 g以上の相対的頻度が高かった。すなわち、2型糖尿病患者では、コントロール群に比べ低出生体重と高出生体重の比率が高いU字型分布であることが示された。

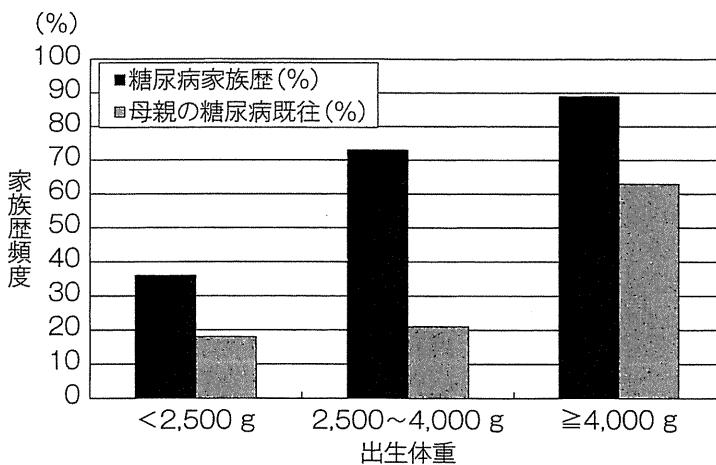


図5 小児2型糖尿病患者における出生体重別の糖尿病家族歴の比較(Sugihara S et al, 2008¹⁷⁾より改変)

は19例(9.7%)であった(図4)。つまり、2型糖尿病患者ではコントロールに比べ、出生体重2,500 g未満と4,000 g以上の相対的頻度が高く、U字型分布であることが示された¹⁷⁾。

さらに、小児2型糖尿病患者における出生体重別の3群の臨床的特徴を比較すると、低出生体重群では糖尿病家族歴が他の群に比して有意

に少なく、高出生体重群では母親が糖尿病である頻度が有意に高かった(図5)¹⁷⁾。これは低出生体重群で遺伝素因よりも子宮内環境因子が、糖尿病発症に大きな影響を及ぼしている可能性を示唆し、高出生体重群では糖尿病の遺伝素因と胎児期の高血糖など環境因子の両者の関与を示唆するといえる。

6. 胎児期の母体糖尿病や高血糖の影響のメカニズム²²⁾

母体血中のブドウ糖は胎盤を通過して胎児へ移行する。したがって、妊娠糖尿病などで母体の高血糖があると、胎児も高血糖となる。器官形成期では高血糖の直接的な毒性や酸化ストレスなどの影響も想定される。後期には、高血糖の影響で脳細胞、臍β細胞、脂肪細胞、筋細胞、腎糸球体発生などに変化が起き、出生後の長期的な影響が生ずると考えられる。

高血糖によって胎児期に高インスリン血症となると、インスリン作用によってグリコーゲンやタンパク質、脂質の過剰な蓄積が胎児で起こり、過大児(macrosomia)となる(Pederson仮説)。高インスリン血症自体が、長期的な耐糖能異常のプログラミングに関与するとも考えられている。

また、胎児期の血中ブドウ糖やインスリン値により視床下部のニューロペプチドの発現に変化が起こり、出生後の摂食行動やエネルギーバランスに影響ができる可能性がある。インスリンとレプチンは長期的な食欲コントロールに関与すると考えられている。また、胃腸から分泌されるグレリン、ペプチドYY、コレチストキニンなども食欲、摂食調節に関与する。エネルギー代謝の変化によってどのように食欲制御機構が影響を受け、食欲亢進、そして肥満につながるのか、現在のところ詳細は不明である。

胎児期の母体糖尿病や高血糖の影響のメカニズムとして、遺伝子のメチル化などによるエピジェネティックな作用が想定されている。今後の研究成果が待たれる。

III ライフサイクルからみた小児の2型糖尿病—どう予防したらよいのか

これまで述べたように、妊婦の低栄養、過栄養(肥満)、高血糖、糖尿病などが、次世代の小児期からの肥満、メタボリックシンドローム、

2型糖尿病へつながり、この子どもたちが成人して妊娠出産すれば、さらに次の世代へとこれらの病態が引き継がれていく、ということが明らかになっている。小児科医としては、低出生体重児のみでなく高出生体重児も、また妊娠糖尿病母体よりの児もハイリスク群という認識をもって、乳幼児期、学童期、思春期の子どもたち、およびその家族をターゲットとしてこの悪循環を断ち切るよう、さらなる方策をたてる必要がある。

そこで、ライフサイクルを通しての予防対策のポイントを以下にまとめる。

1. 胎児期からの予防

妊婦への健康教育と生活習慣改善の支援が重要と思われる。妊娠期間は、児の健康のために母親のモチベーションが非常に高い時期であるので、この時期の教育と支援は非常に有効と考えられる。ただ、誰が妊婦の教育と支援を担うのか、産婦人科医か、助産師か、内科医か、小児科医が妊婦の診療に関与することは難しいが、小児科外来での母親への啓発活動は重要であろう。

2. 乳幼児期・学童期からの予防

現在、1歳6ヶ月健診、3歳健診、学校健診、地域医師会の生活習慣病検診が行われており、小児科医もそれぞれの地域で貢献している。これらの健診に際し、低出生体重児と高出生体重児は、小児期あるいは成人後の生活習慣病のハイリスク群として要注意であるという認識をもつことが重要であろう。

3. 「家族ぐるみ」での生活習慣(食習慣、運動習慣)の見直しと改善

小児よりも両親のほうが、2型糖尿病をはじめ生活習慣病の発症に直面していたり、すでに発症していることも多い。小児科での肥満外来や糖尿病外来、あるいは学校での健康教育において、「家族ぐるみ」での改善を図るように努める必要がある²³⁾。

文献

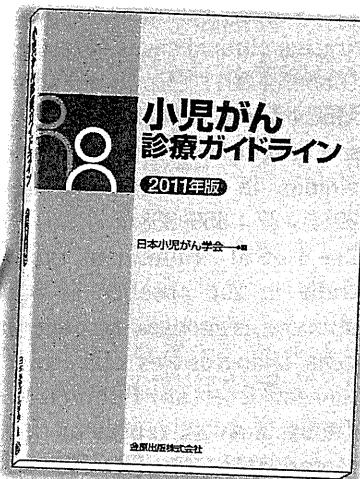
- 1) Rosenbloom AL et al : Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care*. 1999 ; 22 : 345-354
- 2) Hales CN et al : Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 ; 303 : 1019-1022
- 3) Barker DJ et al : Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X) : relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 62-67
- 4) Forsen T et al : The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 176-182
- 5) Hales CN, Barker DJ : The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001 ; 60 : 5-20
- 6) Anazawa S, Atsumi Y, Matsuoka K : Low birth weight and development of type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 2210-2211
- 7) Barker DJ et al : The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. *BMJ* 1993 ; 306 (6875) : 422-426
- 8) Bhargava SK et al : Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 865-875
- 9) Barker DJ et al : Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1802-1809
- 10) Fernandez-Twinn DS, Ozanne SE : Mechanisms by which poor early growth programs type-2 diabetes, obesity and the metabolic syndrome. *Physiol Behav* 2006 ; 88 : 234-243
- 11) Law CM et al : Thinness at birth and glucose tolerance in seven-year-old children. *Diabet Med* 1995 ; 12 : 24-29
- 12) Yajnik CS et al : Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children. *Diabet Med* 1995 ; 12 : 330-336
- 13) MaCane DR et al : Birth weight and non-insulin dependent diabetes : thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ* 1994 ; 308 : 942-945
- 14) Wei JN et al : Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 2003 ; 26 : 343-348
- 15) Dabelea D et al : Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity : a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000 ; 49 : 2208-2211
- 16) Dabelea D et al : Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth. The SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 1422-1426
- 17) Sugihara 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* 2008 ; 9 : 285-290
- 18) 杉原茂孝, 松岡尚史 : 糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 小児慢性特定疾患治療の登録・管理・解析・情報提供に関する研究 (研究代表者 松井陽) 平成 22 年度総括・分担研究報告書, 2011 : 137-142
- 19) Gluckman PD, Hanson MA, Pinal C : The developmental origin of adult disease. *Matern Child Nutr* 2005 ; 1 : 130-141
- 20) Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS : Early life events and their consequences for later disease : A life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007 ; 19 : 1-19
- 21) Sugihara S et al : Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 2005 ; 14 : 65-75
- 22) Simeoni U, Barker DJ : Offspring of diabetic pregnancy : Long-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009 ; 14 : 119-124
- 23) 日本糖尿病学会, 日本小児内分泌学会(編) : 小児・思春期糖尿病管理の手引き 改定第3版コンセンサスガイドライン. 南江堂, 東京, 2011

代表的な小児がんについての初の診療ガイドライン！ 診療医必読!!

小児がん 診療ガイドライン

2011年版

編集 日本小児がん学会



本書は代表的な小児がん（神経芽腫、腎腫瘍、肝腫瘍、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫、胚細胞腫、ユーディング肉腫、骨肉腫）についての初の診療ガイドラインである。小児期のがんは、年間発症数が白血病などの造血器腫瘍を除くと約1,300人と少なく希少がんである。そのため診療レベルの向上・維持に困難をきたしている医師、医療従事者は必読である。またセカンドオピニオンなど種々の情報入手を望む患者やその家族にも参考となる。

主な内容

1章 小児肝がん はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 低出生体重児は肝芽腫発症の危険因子になるか？ CQ2. 小児の肝細胞癌発生の危険因子は？
CQ3. 組織型と予後の関連は？ CQ4. 小児肝がんの臨床病期分類は？ ほか

2章 小児腎腫瘍 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 小児腎腫瘍の疫学または成因の特徴は何か？ CQ2. 小児腎腫瘍の病理組織学的分類とその特徴は何か？
CQ3. 小児腎腫瘍のどの病期分類を使用すべきか？ CQ4. 小児腎腫瘍はどのような臨床所見を呈するか？ ほか

3章 骨肉腫 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 骨肉腫/骨原発悪性線維性組織球腫（骨MFH）を疑ったときの初期対応は？
CQ7. 低悪性度骨肉腫/骨MFHの治療方法は？ CQ8. 通常型骨肉腫/骨MFHの標準的外科治療法は？ ほか

4章 中枢神経外胚細胞腫瘍 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 成因、発生頻度、予後は？ CQ2. どのような組織型に分類されるか？ CQ3. 診断方法は？
CQ10. 化学療法抵抗性または化学療法後の再発腫瘍に対する化学療法は？ ほか

5章 網膜芽細胞腫 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 最適な病期分類は何か？ CQ4. 三側性網膜芽細胞腫のスクリーニング検査は必要か？
CQ13. 放射線外照射は二次がんをどの程度増加させるか、年齢による影響はあるか？ ほか

6章 神経芽腫 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 神経芽腫の診断には、疾患に精通した臨床医、病理医、放射線診断医の協力、情報交換は必須か？
CQ23. 高リスク群に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法の有用性は？ ほか

7章 横紋筋肉腫 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 横紋筋肉腫の診断には、疾患に精通した小児腫瘍医、病理医、放射線診断医の協力による集学的診断が必要か？
CQ15. 頭頸部、眼窩、傍髄膜原発腫瘍に対する緊急照射の適応は？ ほか

8章 Ewing肉腫ファミリー腫瘍 はじめに/診療アルゴリズム/クリニカルエスチョン一覧/推奨

- CQ1. 診断方法は？ CQ4. 限局例に対する標準的化学治療は？ CQ5. 推奨される手術法は？ 切除範囲は？
CQ10. 限局例における骨髄への微小転移が全身再発に影響するか？ ほか

読者対象 医師を中心とする医療従事者、また患者とその家族

B5判 350頁 13図 定価4,830円(本体4,600円+税5%) ISBN978-4-307-17062-8

2011.10



金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288
振替 00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

特集
小児における
糖尿病看護

糖尿病をもつ子どもの
成長発達に沿った
看護をめざして

小児糖尿病の診断・治療の進歩と看護

2型糖尿病の子どもの 治療の進歩

立川恵美子^{*1} 杉原茂孝^{*2}

Tachikawa Emiko Sugihara Shigetaka

^{*1} 東京女子医科大学東医療センター小児科 ^{*2} 同教授

Key word

- 肥満
- インスリン抵抗性
- 生活習慣
- 経口血糖降下薬
- インスリン治療

要旨

日本人小児2型糖尿病患者の約70～80%は、診断時に肥満をともなっている。小児においても遺伝因子と環境因子の関与のもとで肥満が起り、内臓脂肪の蓄積とともにインスリン抵抗性が高まって、さらにインスリン分泌の低下が起こることが、主要な病因と考えられている。2型糖尿病での通院中断者の予後は悪いため、通院を継続し、血糖コントロールの把握、合併症の予防を行うことが重要である。家族ぐるみの取り組みが必要である。2型糖尿病の治療の根幹は、食事療法と運動療法の併用、および薬物療法である。経口血糖降下薬にはさまざまな作用・特徴をもつものがある。インクレチニン関連薬なども今後使用されるであろう。インスリン欠乏が進行すれば、インスリン治療も必要となる。

はじめに

世界的に成人の肥満が増加し、2型糖尿病患者数も増加傾向にある。小児でも2型糖尿病患者は増加しており、中学生以上の年齢では1型糖尿病を上回るようになった。学校検尿などで自覚症状なく発見される2型糖尿病患児が多い。治療中断も多く、また治療中断者の予後は悪いため、通院を継続するための配慮が必要である。小児例においては半数以上に家族歴をもつため、患児のみならず「家族ぐるみ」での治療が有効である。

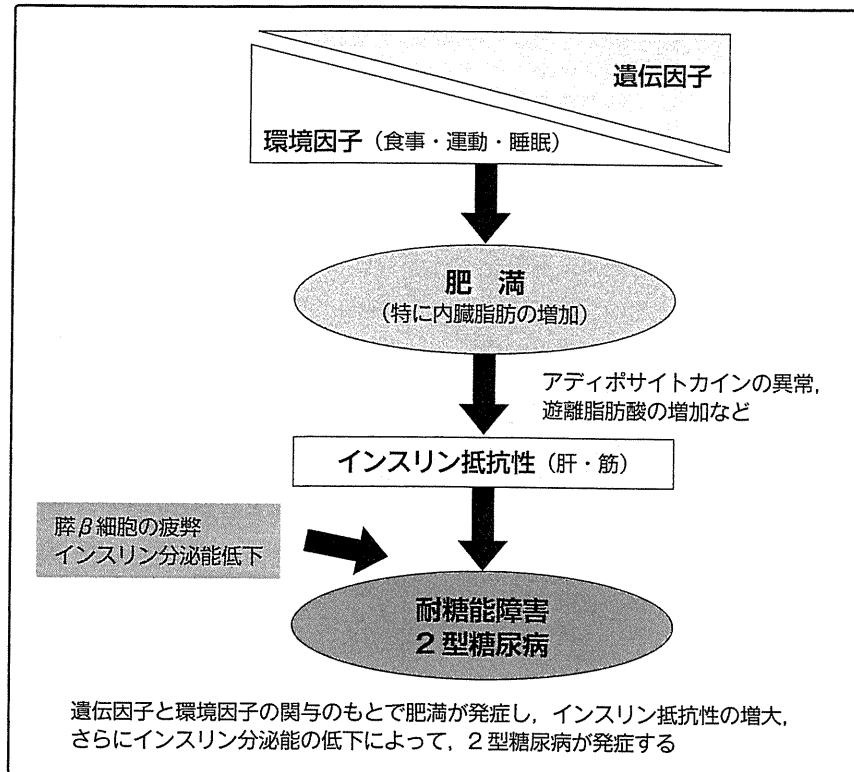
2型糖尿病の治療の根幹は、食事療法と運動療法の併用、および薬物療法である。経口血糖降下薬にはさまざまな作用・特徴をもつものがあるが、近年小児でも広

く用いられている。成人2型糖尿病に対して使用開始されているインクレチニン関連薬などの新たな血糖降下薬についても述べる。近年、2型糖尿病に対するキャンプも開催されるようになったが、小児2型糖尿病の治療には、多角的な方面からのケアが必要であろう。

小児2型糖尿病の疫学

日本に限らず、白人以外の人種において小児2型糖尿病患者は急増しているとの報告がなされるようになってきており、日本において中学生以上では1型糖尿病より2型糖尿病の発症率が高いことも明らかになってきた¹⁾²⁾。小児慢性特定疾患治療研究事業における糖尿病

図1 2型糖尿病の主要な病因



登録状況をみると、2005(平成17)～2008(平成20)年の糖尿病登録症例は、新規約800例、継続約4,800例、合計約5,800例であった。このうち、1型糖尿病が約80%、2型糖尿病は約18%であった。2型登録症例数は約1,000例であり、ここ数年増加していないが、減少もしていない³⁾。ただし、登録漏れの2型糖尿病患者がかなりいると推測される。登録症例で診断時(発症)年齢の分布をみると、1型では幼児期と10～13歳にピークがあり、2型では7～8歳から増加し、12～14歳にピークがみられる。

小児2型糖尿病の病態

日本人小児2型糖尿病患者の約70～80%は、診断時に肥満をともなっている¹⁾⁻⁴⁾。多くの2型糖尿病は、小児においても遺伝因子と環境因子の関与のもとで肥満が

起こり、内臓脂肪の蓄積とともにインスリン抵抗性が高まって、さらにインスリン分泌の低下が起こることが主要な病因と考えられている(図1)。インスリン抵抗性の上流に食習慣・運動習慣の変化による肥満、特に内臓脂肪の蓄積が存在し、脂肪細胞から分泌されるさまざまなアディポサイトカインが、インスリン抵抗性、高血圧、動脈硬化などを引き起す。なかでも内臓脂肪の増加にともなうTNF- α の増加やアディポネクチンの低下は、インスリン抵抗を誘導する主要な因子である。

治療における重要なポイント

治療中断の予防

日本の小児発症2型糖尿病患者は、学校検尿などで早期発見・早期診断をされている。しかし、重篤な合併症

を生じている者が多く、同年代の1型糖尿病患者よりも予後が悪いことが調査でわかっている。治療中断の有無により、合併症の頻度・重症度ともに明らかに差がみられ、早期発見されても治療を中断してしまい、その後に合併症を発症して再発見されることが調査で判明している⁵⁾。薬物療法を要さず、食事・運動療法が有効な肥満をともなう症例で治療中断が特に多い。

2型糖尿病での通院中断者の予後は悪いため、通院を継続し、血糖コントロールの把握、合併症の予防・早期発見を行うことが重要である。早期発見された患児の治療中断の背景としては、自覚症状が少ないと治療に対する動機づけが少ないと、疾患に対する理解不足などがあげられる。治療中断を防ぐために、定期受診・定期検査の重要性の認識、継続可能な適切な食事・運動療法の指導、患児・家族全員の理解・協力を得ること、患児・家族への心理的サポート、信頼関係の形成が大切である。

家族ぐるみの取り組み

成人において肥満・2型糖尿病は個人の問題とされることが多いが、小児の場合には肥満・2型糖尿病は子ども自身のみの問題ではなく、家族ぐるみの取り組みが必要である。治療の第一歩として、両親・祖父母など子どもにかかわる家族全員への教育が必要である。両親の肥満・2型糖尿病、不登校、家庭環境の不安定さが存在している場合があり、またこのような家庭環境で育った子どもは、自己評価が低く、そのことが運動嫌いなどを引き起こして、悪循環から治療をさらに難しくしていることも多い。このような例では、家族からの協力が得られるように家庭環境を整えることも考慮する。

小児2型糖尿病では、半数以上に家族歴を認めており、子どもだけでなく家族全体での取り組みが効果的である。家族にもよく理解してもらい、よい協力者になってもらうための親訓練が大切である。

糖尿病の治療¹⁾²⁾

食事療法

総カロリーは性別・年齢・身長別の標準エネルギー量相当とし、肥満がある場合は蛋白質量は変えずに標準エネルギー量の80~90%とする。食事を三食きちんと食べる、30回ゆっくり噛んで食べる、ながら食いしない、間食の時間・量を適切にして夜食は与えないことが大切である。

特に早食いは過食の原因となり、習慣化した早食いの矯正は難しいことから、練習によって習慣化する必要がある。砂糖を使用した飲料は避ける。高血糖時に口渴を感じた際にスポーツドリンクなどの清涼飲料を大量摂取して、さらなる高血糖から意識障害に至る清涼飲料水ケトーシスが報告されており、注意を喚起する必要がある。含まれている砂糖の量を角砂糖何個分など目で見てわかる形に置き換えると理解しやすい。

運動療法⁶⁾

運動療法を行わず、極端な食事療法のみで減量しても、体脂肪は減少せず、筋などの除脂肪体重が減少し、インスリン抵抗性は改善しない。運動療法を行うことによって、インスリン感受性の改善、基礎代謝の上昇、内臓脂肪の減少が期待できる。運動によるインスリン感受性の改善は3日以内に低下し、1週間で元に戻るため、連日または少なくとも2日に1回の運動を継続するのが効果的である。家族で散歩する(速歩きで、合計1日10,000歩以上)など、特別な道具を使わずに日常生活のなかで運動量を増やす工夫が大切である。ただし、肥満が高度な例では、膝などの関節に負担がかかりにくい運動から始めるようにする配慮が必要である。

また、運動後に間食などをとる場合、実際に消費した熱量以上を口にしてしまうことが起こりうる。運動で消費したカロリーをお菓子やご飯など実際に食べるものの量に換算して説明すると、理解しやすい。また逆に、摂取した食品がどれくらいの運動で消費できるかという説

表1 2型糖尿病に対する経口血糖降下薬の主な作用と特徴

経口血糖降下薬	商品名	主な作用	優れた点	劣る点
α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI)	ペイン グルコバイ など	小腸での炭水化物の 吸収を抑制する	食後高血糖の改善 低血糖がない 全身性効果ではない	日に3回内服が必要 副作用として胃腸症状がある 長期効果のデータがない
ビグアナイド薬 (メトホルミン)	メルビン グリコラン など	肝での糖新生を抑制 し、インスリン抵抗 性を改善する	臨床効果が確立されている 体重減少 低血糖がない 細小血管障害の予防効果 大血管障害の予防効果 血糖以外への効果： 高脂血症の改善 線溶系の増加 高インスリン血症の改善	副作用として胃腸症状がある 禁忌の条件が多い： 腎機能障害・肝障害・心不全 など 乳酸アシドーシス(ただしまれ)
スルホニル尿素薬 (SU)	アマリール グリミクロン オイグルコン など	膵 β 細胞からのイン スリン分泌を促進す る	臨床効果が確立されている 細小血管障害の予防効果	低血糖 体重増加 高インスリン血症
チアゾリジン薬 (ピオグリタツン)	アクトス	脂肪組織や骨格筋の インスリン抵抗性を 改善する	低血糖がない インスリン抵抗性の改善 血糖以外への効果： 高脂血症の改善 線溶系の増加 高インスリン血症の改善 内皮機能の改善 膵 β 細胞の保護作用	肝機能の経過観察が必要 体重増加 浮腫 作用発現に時間がかかる (数週～数カ月) 長期効果のデータがない
非 SU インスリン分泌促進薬 グリニド系薬	スターシス ファスティック	より速やかなインス リン分泌の促進	食後高血糖の改善 スルホニル尿素薬に比して、 低血糖が少なく 体重増加が少ない	日に3回内服が必要 低血糖 体重増加 長期効果のデータがない 高インスリン血症

[Inzucchi SE : Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. JAMA 287(3) : 360-372, 2002. より引用・改変]

明も有用である。

薬物療法

2003(平成15)年に日本小児内分泌学会が行った調査によると、わが国では小児2型糖尿病患者の約70%で薬物療法が行われていた⁷⁾。メトホルミンは肥満をともなうインスリン抵抗性の強い症例で第一選択と考えられており、実際に使用されていた。また、一部の症例では、18歳未満の時期にすでに多剤併用への移行がみられた。現在、日本で厚生労働省の小児適用が認められている経口血糖降下薬はグリメピリドのみであり、小児糖尿病を

対象とした経口血糖降下薬の臨床試験はほとんど行われていないため、多くの薬剤が「小児等への安全性は確立されていない」とされており、使用に際してはその薬剤の必要性や副作用を十分に説明し、同意を得る必要がある。ビグアナイド薬や α -グルコシダーゼ阻害薬については、小児に対する治験が開始されており、今後治療の選択肢が広がることが期待される。また、成人において2009年よりインクレチン関連薬の使用が開始され、注目を集めている。

表1⁸⁾に経口血糖降下薬の主な作用と特徴を示す。また図2⁹⁾に、国際小児思春期糖尿病学会(International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes : IS-