

小児1型糖尿病について知っておきたいこと

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉原, 茂孝 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031759

小児1型糖尿病について知っておきたいこと

東京女子医科大学東医療センター小児科

スギハラ シゲタカ
杉原 茂孝

(受理 平成29年2月20日)

Current Issues on Type 1 Diabetes Mellitus in Japanese Children

Shigetaka SUGIHARA

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

Childhood-onset type 1 diabetes (T1D) is a relatively rare disease in Japan. In our department, we have around 50 patients with T1D. The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT) was established in 1994. Here, I will introduce the current issues surrounding T1D in the form of answers to eight questions.

T1D is classified into T1A (autoimmune) and T1B (idiopathic). T1A is an autoimmune disease in which pancreatic β cells are destroyed by both genetic and environmental factors. Associations with HLA and other gene polymorphisms (SNP) have been reported. The incidence of childhood-onset T1D is reportedly increasing in Europe and the US, but not in Japan. Autoimmune thyroid disease has been shown to accompany T1D frequently. Insulin pump therapy (CSII) is useful and has recently become popular for the treatment of younger children. A carbohydrate counting (Carbocount) is recommended by international medical practice guide lines for T1D. A smooth transition of medical care is required from pediatric clinics to adult clinics. The goals of treatment for T1D are normal growth and development and self-reliance as an adult. For these goals to be reached, social and psychological support is needed.

Key Words: childhood-onset type 1 diabetes, HLA, insulin therapy, CSII, psychological support

はじめに

小児期発症の1型糖尿病は、わが国では比較的まれな疾患である。15歳未満の年間発症率は、約1.5～2.5(10万人)である。東京女子医科大学東医療センター小児科では、約50人の1型糖尿病患者の治療に当たっている。2型糖尿病患者数は、約40人である。日本糖尿病学会の糖尿病専門医認定教育施設にもなっている。1型糖尿病については、研究、治療ともに欧米が先行しているが、わが国でも1994年に小児インスリン治療研究会という多施設共同研究が立ち上げられ、20年以上継続され、多くの知見が得られ、世界に向けた情報発信もできるようになっている。

本稿では、8つの質問を設定し、その質問に答える形で、「小児1型糖尿病について知っておきたいこと」として解説を行いたい。

質問項目を以下に示す。Q1. 1型糖尿病は遺伝するんですか？ Q2. どうして糖尿病になったのですか？ Q3. 子どもの1型糖尿病が増えているって本当ですか？ Q4. 1型糖尿病の人は、他の病気も起こりやすいのですか？ Q5. インスリン治療は、ポンプが一番良いのですか？ Q6. 食事は、カーボカウントをすれば、他は気にしなくてよいのですか？ Q7. トランジション(移行)って何ですか？ Q8. 治療の目標は何ですか？

Table 1 Clinical characteristics of type 1, type 2 and monogenic diabetes in children and adolescents

Characteristic	Type 1	Type 2	Monogenic
Genetics	Polygenic	Polygenic	Monogenic
Age of onset	6 months to young adulthood	Usually pubertal (or later)	Often postpubertal except GCK and NDM
Clinical presentation	Most often acute, rapid	Variable; from slow, mild (often insidious) to severe	Variable (may be incidental in GCK)
Associations			
Autoimmunity	Yes	No	No
Ketosis	Common	Uncommon	Common in NDM, rare in other forms
Obesity	Population frequency	Increased frequency	Population frequency
Acanthosis nigricans	No	Yes	No
Frequency (% of all diabetes in young people)	Usually >90 %	Most countries <10 % (Japan 60-80%)	1-4 %
Parent with diabetes	2-4 %	80 %	90 %

Adapted from reference 1.

Table 2 Haplotype frequencies of HLA-DRB1-DQB1 among Japanese children with type 1A diabetes

HLA haplotype DRB1-DQB1	Type 1A		Control		p	Type 1A vs Control		
	n = 860	%	n = 1032	%		Pc	OR	(95% CI)
*09:01- *03:03	275	31.98	138	13.37	2.19E-22	<10 ⁻²⁰	3.05	(2.42-3.83)
*04:05- *04:01	222	25.81	134	12.98	1.43E-12	<10 ⁻¹⁰	2.33	(1.84-2.96)
*08:02- *03:02	83	9.65	20	1.94	1.01E-13	<10 ⁻¹¹	5.41	(3.29-8.89)
*04:05- *03:02	35	4.07	0	0.00	7.05E-13	<10 ⁻¹¹		
*08:03- *06:01	10	1.16	62	6.01	9.35E-09	<10 ⁻⁶	0.18	(0.09-0.36)
*15:02- *06:01	9	1.05	92	8.91	4.24E-16	<10 ⁻¹⁴	0.11	(0.15-0.22)
*15:01- *06:02	0	0.00	118	11.43	3.75E-33	<10 ⁻³¹	0.00	
*04:07- *03:02	14	1.63	4	0.39	7.45E-03	NS		
*01:01- *05:01	25	2.91	40	3.88	NS			
*13:02- *06:04	37	4.30	56	5.43	NS			
*15:01- *03:01	4	0.47	2	0.19	NS			
Others	146	16.98	366	35.47				

CI, confidence interval; n, total number of alleles; OR, odds ratio.

Adapted from reference 3.

Q1. 糖尿病は遺伝するんですか？

1型糖尿病患児の家族に家族歴を聞くと、「家族や親せきに1型糖尿病の人はいない。どうしてこの子だけ？」という場合が多い。糖尿病にはいろいろな種類があるが、1型糖尿病は、肥満や生活習慣とは関係ない。日本では非肥満2型糖尿病もあるが、近年肥満が原因と思われる2型糖尿病が増加している。

その一方でMODY(若年発症成人型糖尿病)は、単一遺伝子疾患で親子代々遺伝することがある。1型糖尿病は、単一遺伝子の異常で発症するものではない。Table 1にこれら3者の臨床的特徴を示す¹⁾。

一般に太りやすい体質とか、癌になりやすい体質とか、アレルギーの体質とかよくいわれる。体質は、多くの遺伝子の影響でできている。1型糖尿病も多くの遺伝子の影響があることが報告されている。す

なわち、1型糖尿病になりやすい体質はある²⁾。

1型糖尿病は大きく2つに分けられる。1A型(膵島特異的な自己免疫現象による自己免疫性)と1B型(自己免疫の関与が明らかでない、証明されない)である²⁾。1A型ではGAD抗体やIA-2抗体などの膵島関連自己抗体が陽性である。1B型は自己抗体が陰性であり、特発性とも呼ばれる。

HLA遺伝子は、6番染色体短腕21(6p21)に位置し、クラスI(A, C, B), クラスIII, そしてクラスII(DR, DQ, DP)の順にテロメア側からセントロメア側へと配列している。HLAが遺伝因子として約50%を担っているといわれる。

小児インスリン治療研究会に登録された431人の1A型糖尿病患者について検討された疾患感受性、疾患抵抗性クラスII HLAハプロタイプをTable 2

Table 3 Summary of HLA genotypes conferring susceptibility or protection against type 1A diabetes in Japanese patients

	HLA Class II			HLA Class I			RD
	DRB1	DQB1	DPB1	A	C	B	
Susceptible allele	*04:05-	*04:01-			*01:02-	*54:01	0.697
	*09:01-	*03:03-			*08:01-	(*40:06)	0.597
	*08:02-	*03:02					0.857
			(*02:01)	(*24:02)		(*07:02)	-
		(*03:01)					
Protective allele	*15:02-	*06:01-	*09:01-		*12:02-	*52:01	0.861
	*15:01-	*06:02					
	*08:03-	*06:01					0.907
				*33:03-	*14:03-	(*44:03)	0.842
	(*04:06)	*03:01	(*04:02)	(*11:01)	(*15:02)	*15:01	-
			(*26:01)				

Genotypes shown in parentheses were statistically significant in the case-control study but not in the transmission disequilibrium test.

Alleles connected with - in each row are thought to show a higher haplotype frequency.

RD: relative linkage disequilibrium. The susceptibility alleles DPB1*03:01, A*24:02, and B*07:02, protective alleles DPB1*04:02, A*11:01, and B*44:03, and the protective haplotype DRB1*15:01-DQB1*06:02 have been reported in multiple ethnic groups.

Adapted from reference 4.

に示す³⁾。さらに、HLA DRB1, DQB1, DPB1 の他、HLA クラス I の A, C, B についても詳細に検討された結果を Table 3 に示す^{3,4)}。

HLA の各遺伝子はそれぞれ独立して(メンデルの独立の法則) 遺伝するわけではなく、一緒に連鎖して遺伝しやすいことが分かっている。特に DRB1 遺伝子と DQB1 遺伝子は、連鎖が強く、DRB1*09:01-DQB1*03:03 といった特定の組合せ(ハプロタイプ)の頻度が有意に高くなる。連鎖不平衡(linkage disequilibrium)とは生物の集団において、複数の遺伝子座の対立遺伝子または遺伝的マーカー(多型)の間にランダムでない相関がみられる、すなわちそれらの特定の組合せ(ハプロタイプ)の頻度が有意に高くなる集団遺伝学的な現象をいう⁵⁾。

今回の検討で連鎖不平衡の関係になっているものが横並びに示されている(Table 3)。疾患感受性として従来いわれている DRB1*04:05-DQB1*04:01, DRB1*09:01-DQB1*03:03, DRB1*08:02-DQB1*03:02 の他にも DPB1*02:01 や*03:01 の関与が示された。疾患抵抗性としては、DRB1*15:02-DQB1*06:01 が、DPB1*09:01-C*12:02-B*52:01 と連鎖していることが示された。白人と日本人では、疾患感受性、疾患抵抗性 HLA が基本的には異なっているが、一部共通なものもあり、DRB1*15:01-DQB1*06:02 が白人と

日本人に共通する疾患抵抗性ハプロタイプであることは興味深い。

小児 1 型糖尿病の同胞発症率は、白人で 20 歳までに約 4% であるのに対し^{6,7)}、日本人でも 3.8% と報告されている⁸⁾。小児インスリン治療研究会の登録では、1A 型糖尿病の同胞の発症率は、第 3 コホート(2008 年)703 家系に対し 15 人で 2.1%、第 4 コホート(2013 年)911 家系に対し 16 人で 1.8% であった⁹⁾。一般集団では、白人に比し日本人では発症頻度が 20~30 分の 1 と低いのにに対し、同胞では約 2% と白人の約半数程度であった。GAD 抗体、IA-2 抗体といった膵島関連自己抗体の陽性率は 1 型糖尿病を発症していない同胞でも 14% と高率であった。兄弟でも体質が似た人と似ていない人がいる。HLA を含め体質が似ていると 1 型糖尿病の発症リスクが高まるので注意が必要といえる。一方、遺伝因子が同一と考えられる一卵性双胎での 1 型糖尿病発症が白人で 40% 未満という報告もあり、発症には遺伝因子のみでなく環境因子の関与もあるといえる¹⁰⁾。

1 型糖尿病についての最近の GWA Study(全ゲノム関連解析)では、免疫調節分子の翻訳領域を含む 40 か所以上の遺伝子部位が、1 型糖尿病の発症リスクに関与すると報告されている¹¹⁾。

小児インスリン治療研究会で行われた日本人小児

Table 4 Result of genotyping of 63 single nucleotide polymorphisms

SNP	Genes encompassing or flanking the SNP*	Risk allele		OR	95 %CI	Corrected p-value
		people with diabetes	people without diabetes			
rs231775	<i>CTLA4</i>	596/852	534/910	1.64	1.34-2.01	5.3E-05
rs3757247	<i>BACH2</i>	416/852	355/910	1.49	1.23-1.80	0.001
rs689	<i>INS-IGF2, INS, TH</i>	847/852	881/910	5.58	2.15-14.47	0.001
rs11171739	<i>ERBB3</i>	242/840	182/910	1.62	1.30-2.02	0.001
rs6356	<i>TH</i>	642/852	625/910	1.39	1.13-1.72	0.026
rs2290400	<i>GSDMB</i>	273/852	236/910	1.35	1.10-1.66	0.037
rs876498	<i>UBASH3A</i>	326/850	291/910	1.32	1.09-1.61	0.041
rs763361	<i>CD226</i>	416/850	383/908	1.31	1.09-1.59	0.042
rs3087243	<i>CTLA4</i>	648/850	641/910	1.35	1.09-1.67	0.044
rs2816316	<i>RGS1, RGS21</i>	660/852	651/910	1.37	1.10-1.70	0.047

Adapted from reference 12.

1A型患者426例における63個のSNPのアレル頻度解析では、*CTLA4* (rs231775), *BACH2* (rs3757247), *INS* (rs689), *ERBB3* (rs11171739) の4 SNPが疾患感受性遺伝子多型であること、さらに *TH* (rs6356), *GSDMB* (rs2290400), *UBASH3* (rs876498), *CD226* (rs763361), *CTLA4* (rs3087243), *RGS1* (rs2816316) の6個のSNPもやや弱いが疾患感受性遺伝子多型であることが明らかとなった (Table 4)¹²⁾。また、rs2290400を含む染色体17q12-q21が、5歳未満の幼児期発症例においてのみ強い疾患感受性を示すことから、このSNPの発症年齢への関連が示唆された¹²⁾。

小児インスリン治療研究会で行われた日本人小児1A型患者の遺伝子研究では、さらに *FUT2* 遺伝子のSNP¹³⁾や *CD101* 遺伝子のまれな変異¹⁴⁾の関与も報告されている。*FUT2* 遺伝子はLewis型血液型抗原の合成に関与するフコース転位酵素の *FUT2* (Se) をコードする遺伝子である。

一方、自己抗体陰性の5歳未満発症1B型患者の検討では、1B型34人のうち6人から4個のインスリン遺伝子(*INS*)変異(C31Y, C96R, C109F, R89C)と1つの *KCNJ11* 遺伝子変異(H46R)が発見された。この結果は、日本人で5歳未満の1B型糖尿病と判断した場合には、単一遺伝子異常を疑って、遺伝子検査をすべきであることを示している¹⁵⁾。

Q2. どうして糖尿病になったのですか？

1型糖尿病のほとんどを占める1A型は、遺伝因子と環境因子の関与によって、膵β細胞が破壊される自己免疫疾患である (Fig. 1)²⁾¹⁶⁾。遺伝因子としては前述したように、HLA遺伝子、その他多くの遺伝子多型が関与する。環境因子としては、ウイルス感

染(コクサッキーBウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、内因性レトロウイルスなど)、食物(牛乳蛋白等)、腸内細菌叢などの関与がある (Fig. 2)¹⁷⁾。ウイルス感染などの環境因子のみで発症するわけではなく、遺伝因子のある人に環境因子が加わることにより、免疫学的異常が起こる。その結果として膵島内にリンパ球浸潤 (insulinitis) が起こり、インスリン自己抗体 (IAA), GAD抗体, IA-2抗体, ZnT8抗体, などが産生され、膵β細胞の破壊が進行していく。

フィンランドの研究で生後腸内細菌叢を継時的に調べると、1型糖尿病の自己抗体出現に先立って、*Bacteroides dorei*の増加が児の便中にみられたと報告されている¹⁸⁾。ただし、人種や地域により関連していると考えられる腸内細菌叢が異なっている。

HLAのタイプによって膵β細胞の破壊の速度が異なることも示されており¹⁹⁾、またその過程の速度によって、急性発症、緩徐進行型という亜分類がある²⁰⁾。

遺伝因子と環境因子の関与は明らかであるが、自然炎症や制御性T細胞²¹⁾の関与を含め、その詳細はいまだ不明の部分が多い。

Q3. 子どもの1型糖尿病が増えているって本当ですか？

日本人の小児期発症1型糖尿病の年間発症率は、1.5~2.5 (/10万人)と非常に低い¹⁾²⁾。小児慢性特定疾患治療研究事業の登録者を用いた最近の研究では、15歳未満発症1型糖尿病の年間発症率は、2.25 (/10万人)と報告されている²²⁾。一方、白人特にヨーロッパとカナダでは日本の20~30倍高い (20~40/10万人)¹⁾²⁾。この1型糖尿病の発症率の民族間の差

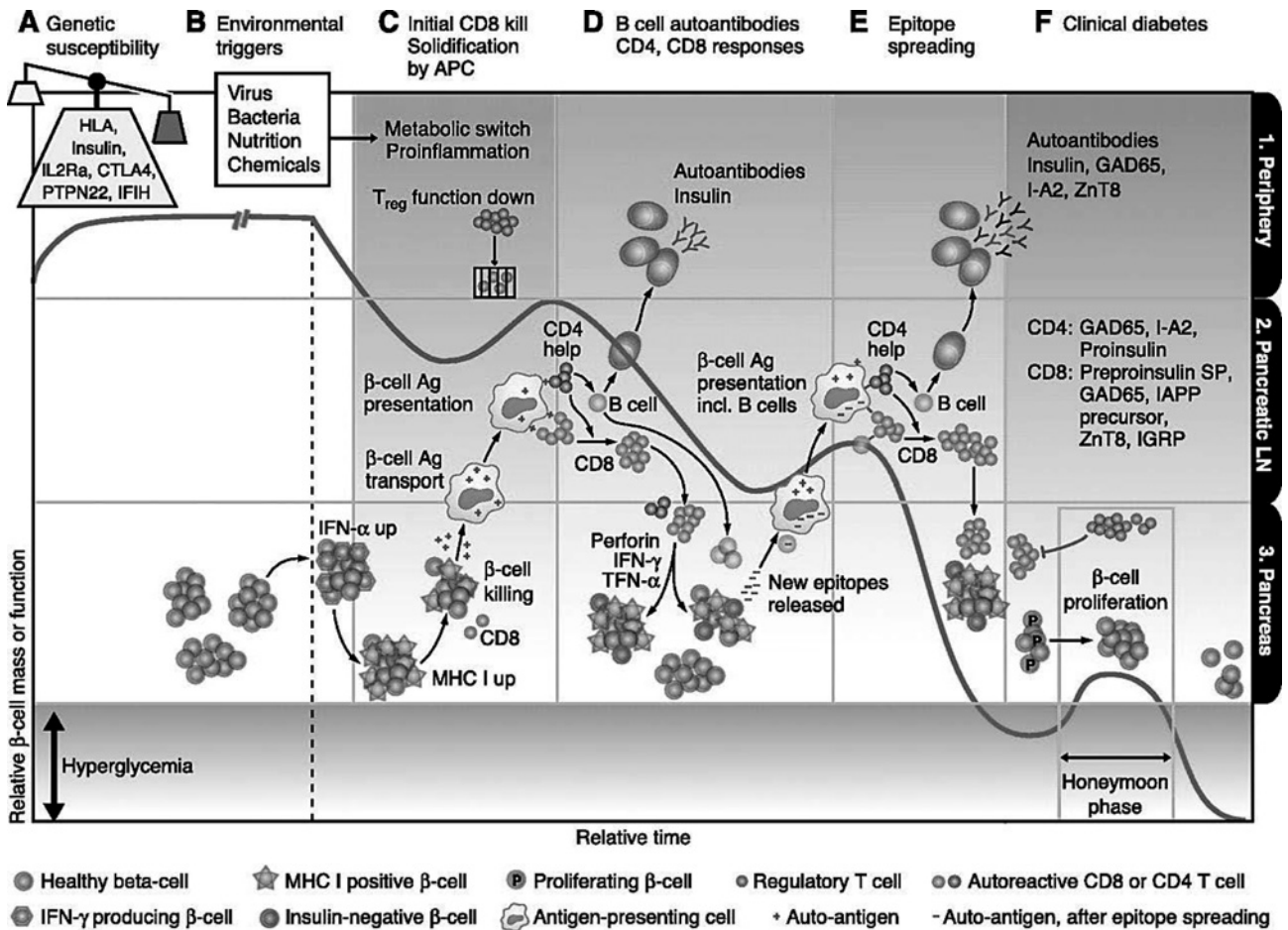


Fig. 1 How type 1 diabetes arises (Adapted from reference 16)

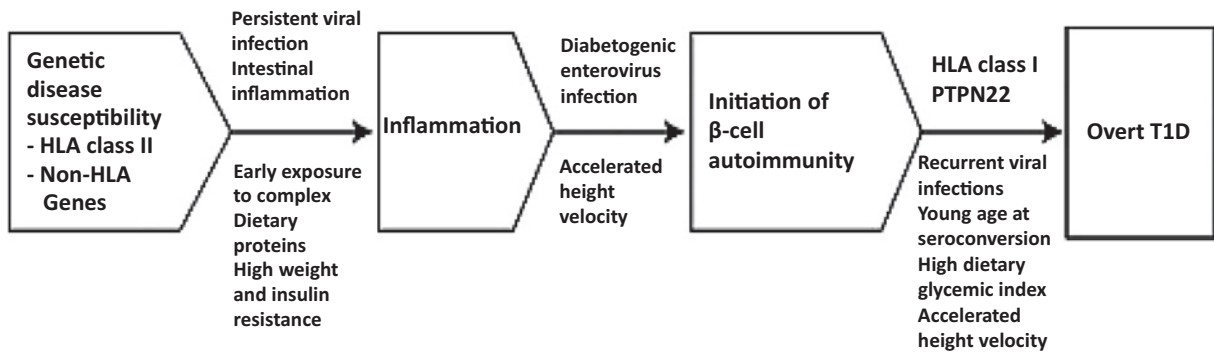


Fig. 2 Progression from genetic disease susceptibility to overt T1D

The appearance of signs of β -cell autoimmunity is preceded by a proinflammatory state, the etiology of which is so far unknown (Adapted from reference 17).

は、遺伝因子と環境因子の違いによるものと考えられている。

近年欧米で、1型糖尿病の発症率が増加していることが、話題となっている²³⁾²⁴⁾。ヨーロッパ17か国20施設の共同研究であるEURODIABスタディグループは、15歳未満発症1型糖尿病患者数が、2005年の15,000人に対し、2020年には新規発症数が

24,400人になり、70%増加すると推測した。特に、5歳未満発症の増加が著しく、倍増するとした。

このような急激な発症率の増加は、遺伝因子のみでは説明できない。何らかの環境因子の関与が想定される。環境因子として最近の生活習慣の変化が指摘されている。乳幼児期からの急激な体重や身長が増加、肥満に関連したインスリン抵抗性の増大、帝

王切開による出生，乳幼児期の感染症のリスクの減少，などの影響が考えられている。様々な環境因子によって膵β細胞に負荷がかかり過ぎ（オーバーロード），β細胞の破壊が促進されるというβ細胞破壊加速仮説が唱えられている。

最近，東アジアの中国や韓国からも同様に増加しているという報告がみられる²⁵⁾。

わが国における1型糖尿病の発症率の変遷については，全国規模での長期間にわたる検討はない。北海道での15歳未満の1型糖尿病の年間発症率は，1973～1977年の0.98から1988～1992年の2.53まで増加したものの，その後1993～1996年は2.00であったと報告されている²⁶⁾。全国規模の小児慢性特定疾患治療研究事業での1998～2001年の15歳未満の1型糖尿病の年間発症率は，2.37であった²⁶⁾。小児慢性特定疾患治療研究事業での2005～2010年の15歳未満1型糖尿病の年間発症率は，2.25（/10万人）であった²²⁾。これらの結果から，日本では以前の報告と比較してここ20年間，1型糖尿病の発症率が増加しているとはいえない。

Q4. 1型糖尿病の人は，他の病気も起こりやすいのですか？

1型糖尿病（1A型）は自己免疫疾患であり，自己免疫性甲状腺疾患の合併が高率であることは，既に1960年代から知られている。Endocrine-Autoimmunity（内分泌-自己免疫）という言葉があるが，内分泌臓器は自己免疫反応の対象となりやすい。

南ドイツの495人の小児1型糖尿病患者（男子234人，女子261人）での検討では，甲状腺自己抗体の陽性率が5歳未満では3.7%であるのに対し，15～20歳では25.3%に上った。すなわち，甲状腺自己抗体の陽性率は年齢とともに増加した。また，5～20歳では女子の方が男子よりも有意に高率であった。さらに10歳以上の甲状腺自己抗体の陽性患者では有意にTSHの基礎値の上昇がみられた²⁷⁾。日本人の小児と成人を含めた遺伝因子の検討の中で，769人の1型糖尿病患者のうち172人（22.4%）が橋本病，バセドウ病などの自己免疫性甲状腺疾患を持つことが示されている²⁸⁾。

小児インスリン治療研究会の調査では，10～15歳で男子患者の21%，女子患者の31%に甲状腺自己抗体（TG抗体，TPO抗体）が陽性であった。女性では幼児期から年齢依存性に甲状腺自己抗体の陽性率が上昇していた。すなわち，1型糖尿病の人は，自己免疫性甲状腺疾患（バセドウ病や橋本病）が起

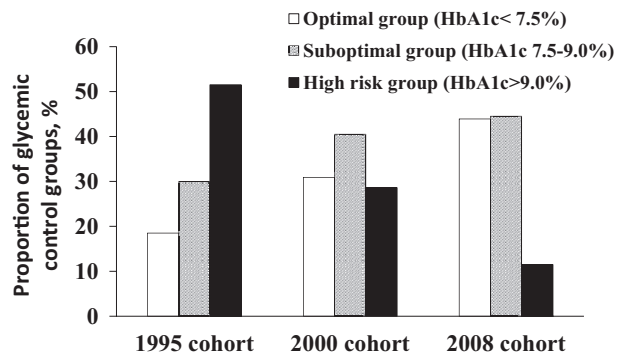


Fig. 3 Proportions of glycemic control for glycated hemoglobin A1c (HbA1c) values according to the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) criteria. The Cochran-Armitage test was used to evaluate the p for the trend ($p < 0.0001$) (Adapted from reference 30).

こりやすいので注意が必要である。

自己免疫反応は，甲状腺以外にも様々な臓器に起こりうる。消化器症状を伴うセルアック病は白人では1～10%にみられるが，日本人では極めてまれである。皮膚のメラノサイトの障害による白斑や原発性副腎不全（アジソン病）が，頻度は低い（数%以下）ものの発症することがある²⁹⁾。

Q5. 治療は，インスリンポンプが一番良いのですか？

1型糖尿病の中心となる治療は，インスリンの補充療法である。もし完全にこの補充が可能となれば，健常児とまったく変わらないと考えられる。ただし，毎日頻回の血糖測定とインスリン注射は，多くの場合，患児とその家族にとって大きなストレスとなる。

基礎インスリンは，持効型溶解インスリンや中間型インスリン製剤が用いられ，追加インスリンとしては，超速効型インスリンや，速効型インスリンが用いられる。

1995年（第1コホート）から2008年開始の第3コホートまでの小児インスリン治療研究会に登録された1型糖尿病患者のHbA1cは明らかに改善している。HbA1c < 7.5%のコントロール良好例が18.5%から43.9%へ増加し，HbA1c > 9%のコントロール不良例が51.5%から11.5%に減少している（Fig. 3）³⁰⁾。この改善には，インスリンアナログ製剤の開発，特に超速効型インスリン（2001年）と持効型溶解インスリン（2003年）の出現が大いに寄与していると考えられている。また，コントロール不良例の多かった第1コホートでは，インスリン注射回数を2回打ちから4回打ちに変更することによ

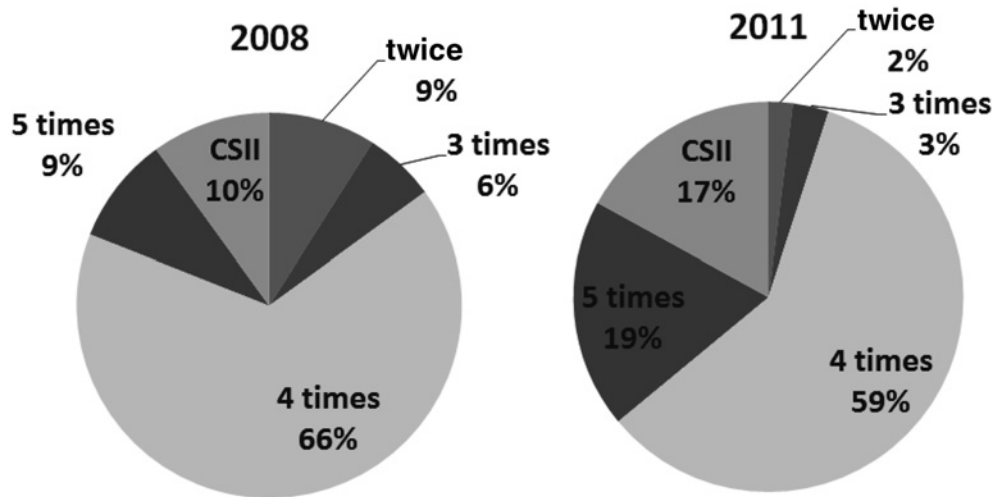


Fig. 4 Comparison of insulin therapy in Japanese children with type 1 diabetes in 2008 and 2011

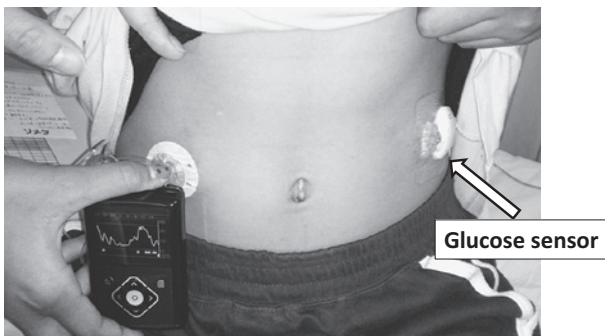


Fig. 5 Type 1 diabetes patient with an SAP (sensor-augmented pump) consisting of a CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) pump and a real-time CGM (continuous glucose monitoring) sensor

て、HbA1cの改善が得られたことが示されている³¹⁾。

小児インスリン治療研究会に登録された約800人で調べると、2008年には2回打ちが9%、3回打ちが6%あったが、2011年には追加インスリン（ボーナス）3回と基礎インスリン（ベース）の2回注射（5回打ち）、あるいは持続皮下インスリン注入療法（subcutaneous insulin infusion：CSII）が増加し、2回打ちと3回打ちは5%に減少している（Fig. 4）。

CSIIの適応としては、頻回注射法（multiple daily injection：MDI）を用いてもHbA1cが改善しない場合や、重症低血糖を起こす場合となる²⁾。最近では、乳幼児における使用が増加している。

2015年2月からリアルタイムCGM（continuous glucose monitoring）とインスリンポンプが合体した機器であるSAP（sensor-augmented pump）が日本

でも使用が開始された（Fig. 5, Fig. 6）。CGMとは連続的に皮下の間質液中のブドウ糖濃度を測定するものである。血糖値と乖離することもあるが、血糖値の変動を反映し、インスリン治療に役立てることができるものである²⁾。SAPは小児1型糖尿病患者でも血糖コントロールの改善に有用であると報告されている。ただし、小児ではグルコースセンサーを持続的に装着し続けることは難しい。成人と同様に小児においても、HbA1cの改善度はセンサーの装着率が高い群の方がよく、HbA1cの改善度とセンサーの装着率に関連があるという報告が多い。SAPを小児で行うことは必ずしも容易ではないが、リアルタイムCGMの利用により患者、保護者の低血糖の不安が改善される。特に重症低血糖の多い幼児では有用である。小児では患者本人より保護者のQOLの改善効果が高いとも言われているが、学童・思春期ではSAPを使いこなしHbA1cの改善した例もある²⁾。最近海外では、低血糖時に自動的にインスリン注入が中止されるものや、センサーグルコース値から自動計算で基礎インスリンを設定してくれるもの（closed-loop）も開発され使用され始めている。また、皮下センサーの機能向上で精度が高まり、血糖自己測定による補正操作の不要なタイプも開発されている³²⁾。

インスリンポンプは、これからさらに改良され使いやすくなると思われるが、激しい運動、スイミングなどを行う場合には外す必要があるであろうし、センサー接着部位の皮膚トラブルやインスリン注入ルートのトラブルも起こりうる。個人の好き嫌いの

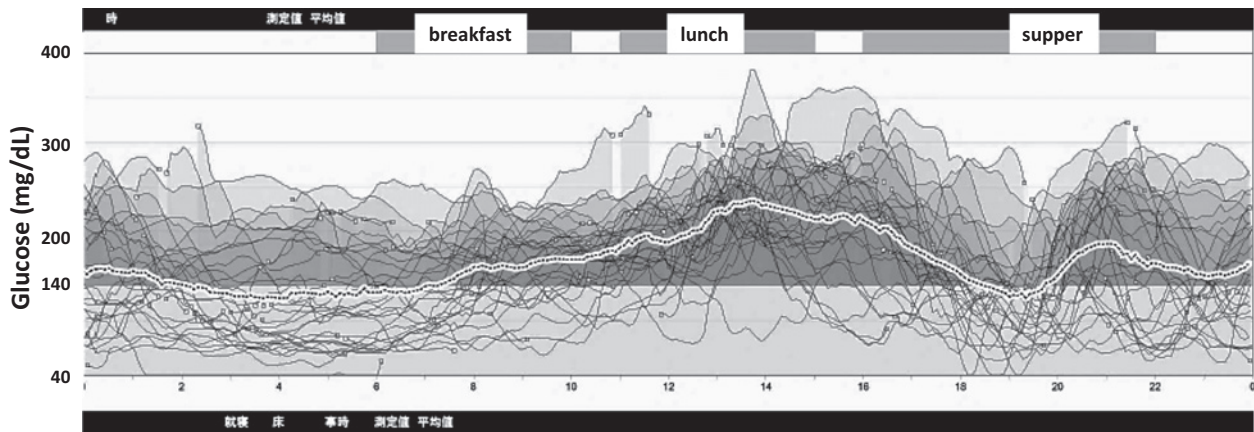


Fig. 6 The daily glucose profile of an 11-year-old girl with type 1 diabetes using an SAP. The mean glucose value is shown by the dotted line.

問題もあるので、多くの選択肢の中から患者さんに自分に合ったインスリン治療法を選んでいただければよいと思われる。

Q6. 食事は、カーボカウントをすれば、他は気になくてよいのですか？

食後の血糖上昇は、大部分が炭水化物に影響されるので、食事の炭水化物量に注目し、その量に応じて食前のインスリン量を調節するというのが、カーボカウントの考え方である。MDIやCSIIを行っている場合は、カーボカウントによってインスリン量を調節できるので食事の自由度は広がる²⁾。

糖質/インスリン比は、超速効型インスリン1単位当たり何グラムの炭水化物を処理できるかを示す。各々の子どもや個々の条件で異なる糖質/インスリン比の計算が必要である。500を1日の合計インスリン使用量で割ると、1単位のインスリン当たりの炭水化物量が推定できる(500ルール)。また、インスリン効果値は、1単位の超速効型インスリンにより血糖の下がる値を示す。1,800を1日の合計インスリン使用量で割ると、食事の影響のない時に1単位のインスリン注射で3~4時間後に下がる血糖値が推定できる(1,800ルール)。糖質/インスリン比とインスリン効果値を用いて、食事または軽食の糖質に従って食前のインスリンの調節ができる。この方法は、いくつかの国際的な診療ガイドラインによって支持されている²⁾。

間食、おやつを禁止する必要はない。ただし、カーボカウントに基づいて食前にインスリン注射を行う必要がある。また、ジュースやスナック菓子など砂糖や塩分の多いものは、糖尿病の有無に関わらず避けたほうが良いものであることを指導する。

炭水化物による血糖上昇は、超速効型で対応できるが、たんぱく質による血糖上昇および脂質による血糖上昇も考慮すべきである。たんぱく質では数時間後、脂質では半日後くらいに血糖が上昇することも知られており、その対応も必要と考えられている。しかし、実際に毎回の食事でもたんぱく質量や脂質量を計算し、インスリン注射を変更することは難しい。食後の血糖変動を調べ、その経験に基づく調整が必要となる。

小児・思春期の糖尿病患者の食事は、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。過食から肥満やメタボリックシンドロームになれば、インスリン抵抗性が高まり血糖コントロールは難しくなる。食事療法の原則に変わりはない。

Q7. トランジション(移行)って何ですか？

小児医療から成人医療への移行は、両者の協働によりシームレスな医療を提供する必要がある。「人格の成熟に基づいた対応」と「年齢相当の医療の提供」のために、小児科医と内科医が参画する計画的な移行プログラムが必要である。最もよい時期に、より適切な診療科で対応できるよう、移行時期を患児ごとに個別に決めていくべきと考えられている²⁾³³⁾。

当科で20歳以上に達した小児科発症1型糖尿病患者33例の移行状況を見ると、既に内科に移行したのは12例(36%)である³⁴⁾。内科への紹介時の年齢は、20~39歳であった。内科へ紹介した理由を以下に示す。

1) 本人の希望(2例):小児科外来で子どもに交じって受診することに対する違和感を持たれたよう

である。本人からの申し出を受けて速やかに当院内科へ紹介した。

2) 転居 (2 例) : 1 例は学生であり, 1 例は会社員で転勤であった。1 例は学会活動を通じて知り合いの 1 型糖尿病治療に精通した内科医に紹介した。

3) 妊娠 (4 例) : 妊娠に際し, 糖尿病合併妊娠の診療に精通した内科医に紹介した。出産後 2 例は, 再び当科で継続治療を行っている。

4) 腎症および腎機能障害 (5 例) : 腎症 2 期で血尿を伴った 1 例, 腎症 3 期となった 3 例, 腎結石による腎機能障害 1 例である。腎内科に紹介し, うち 3 例は腎内科と小児科とで併診を行っている。

小児科から内科へのトランジション (移行) については, 患児の心身の発達度合い, 家族環境などから小児科にまだ通院した方が望ましいと考えられる場合や, 早めに内科へ移行した方がよいと考えられる場合など様々である。移行の時期は地域の医療事情や患児の性格などを考え, 個別に決めていくことになる。一般的には 15~25 歳のどこかで移行することとなる。

小児科から内科への移行前後に考慮することとして, ①心身ともに順調に発達しているか, ②糖尿病を受け入れているか, という 2 点が重要と考えられる。さらに, この 2 点が小児科から内科への移行までの時期に達成されていることが, その後の療養にとって大切である。合併症予防の観点からも重要である。できれば思春期までにキャンプなどを通じて育成されていることが望ましい。また, 移行困難が予想される場合は内科医と密な連絡を取り, 段階的移行も考慮する必要があるであろう。

小児科側としては, 1 型糖尿病患者の診療に当たり, 「移行の準備をするという認識」が, 最も重要なことととえられる。

トランジション (移行) のもう 1 つの問題点は, 地域や病院によっても状況が異なるが, 内科の受け入れ態勢, キャパシティである。糖尿病の専門内科では大勢の 2 型糖尿病患者の診療に追われており, MDI や CSII を行っている 1 型糖尿病患者を受け入れることが難しい場合もある。小児科と内科の連携を進め, 信頼関係を構築し, トランジションのルートを整備を行うことも重要である。

Q8. 治療の目標は何ですか? そのために大切なことは何ですか?

患児が病気と付き合いながら, 心身ともに健康に成長発達し, 社会人として自立できるように指導す

ることが, 治療目標である²⁾。それが, 取りも直さず慢性合併症の発症を予防することにつながる。発症時期は乳幼児期から思春期と幅広いのでそれぞれ異なる問題があり, 異なる対応が必要となる。幼稚園・保育施設においても, 学校においても他の児と変わりなく生活できるようにサポートしていくことが重要である。心理的支援の方法として, 患者との信頼関係の上に心理社会的側面を理解し, 患者の主体性や参加を引き出し, 選択や決断を支援する。

1 型糖尿病発症後の長期的・継続的な教育の重要なカリキュラムの項目として, ①血糖やケトン体, HbA1c の測定とコントロールの目標値, ②低血糖とその予防, 認識, そしてグルカゴン注射を含めた治療, ③シックデイ, 高血糖, ケトosis とケトアシドーシスの予防, ④喫煙, アルコール, ドラッグ, ⑤性行為, 避妊, 妊娠, 出産, などとともに, ⑥細小血管合併症, 大血管合併症, それらの予防, 定期検査の重要性, が挙げられており, 慢性合併症の発症を予防するという認識を持たせることも重要である³⁵⁾。

近年, 幼稚園・保育施設での 1 型糖尿病患者の入園拒否が問題となっている。2016 年 2~5 月に日本小児内分泌学会で評議員を対象に「1 型糖尿病患者に対する幼稚園・保育所の入園拒否の実態」についてのアンケート調査が行われた。その結果, 約 4 分の 1 の患児が入園拒否の通告を受けた経験があることが分かった。また, 継続通園や入園が許可されても, インスリン注射, 血糖測定, 幼稚園・保育施設の行事に際して, 保護者への負担が非常に大きい実態が明らかとなった。幼稚園・保育施設への入園に際し, 職員の方の持つ漠然とした不安を解消し, 患児の入園手続きがスムーズに行われるために, そして保護者の大きな負担を少しでも減らすことを目指して「1 型糖尿病 (インスリン治療を必要とする) 幼児の幼稚園・保育施設への入園取り組みガイド」が作成されている³⁶⁾。これまでも多くの主治医が患児の入園などに際し, 幼稚園・保育施設の職員と連携を取るように努めていたと思われるが, まだ不十分であったことは否めない。主治医がもっと介入して保護者の負担を減らすべきではなかったか, とも考えられる。この入園取り組みガイドを今後, 主治医を始め医療関係者に大いに利用していただきたい。

個々の診療においては, 患者と家族が療養行動をよりスムーズに行えるようにするために, 行動療法や動機づけ面接 (motivational interviewing : MI) の

手法が利用されている²⁾³⁷⁾³⁸⁾。

行動療法は、人の「行動」を学習によって後天的に獲得されたものとみなし、望ましい行動への修正や形成を図る、自己制御（セルフコントロール）の向上を目的とした理論と方法である。良い結果が得られた時、児を褒めるなどして自尊感情を高め、その行動を促すこと（オペラント強化）が重要と考えられている。

動機づけ面接では、面接の中で患者のアンビバレンスを探り、その解消を援助することを目的として行う、指示的なカウンセリング法である。動機づけ面接の戦略として以下の4項目が挙げられている。

- ①閉じられた質問ではなく開かれた質問をするのがよい。
- ②批判や無視、無分別な賞賛・頌きではなく、是認することが重要である。
- ③患者の発言に対し、聞き返しを行うこと。単純な聞き返し、複雑な聞き返し、さらに言い換える（リフレーム）のもよい。
- ④患者の葛藤する考えや意思を整理し、要約して、先に進むように援助する。すなわちサマライズすることが重要である。

動機づけ面接が、14～17歳の1型糖尿病患児において1～2年の血糖コントロールとQOLを改善したという多施設のRCT研究がある³⁹⁾。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Craig ME, Jefferies C, Dabelea D et al:** ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20): 4-17, 2014
- 2) **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)
- 3) **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
- 4) **Sugihara S:** Genetic susceptibility of childhood type 1 diabetes mellitus in Japan. *Pediatr Endocrinol Rev* **10** (Suppl 1): 62-71, 2012
- 5) **Slatkin M:** Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet* **9**: 477-485, 2008
- 6) **Harjutsalo V, Podar T, Tuomilehto J:** Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes* **54**: 563-569, 2005
- 7) **Steck AK, Barriga KJ, Emery LM et al:** Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care* **28**: 296-300, 2005
- 8) **Ikegami H, Ogihara T:** Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* **43**: 605-613, 1996
- 9) **竹本幸司, 杉原茂孝, 川村智行ほか:** 小児内分泌学の進歩 2012 糖尿病小児インスリン治療研究会: 小児1型糖尿病(1A型)の同胞発症率と同胞における遺伝素因の解析. *ホルモンと臨* **59**: 1043-1047, 2011
- 10) **Knip M:** Pathogenesis of type 1 diabetes: implications for incidence trends. *Horm Res Paediatr* **76** (Suppl 1): 57-64, 2011
- 11) **Concannon P, Rich SS, Nepom GT:** Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* **360**: 1646-1654, 2009
- 12) **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
- 13) **Ihara K, Fukano C, Ayabe T et al:** FUT2 non-secretor status is associated with Type 1 diabetes susceptibility in Japanese children. *Diabet Med*, 2016. doi: 10.1111/dme.13288
- 14) **Okuno M, Kasahara Y, Onodera M et al:** Nucleotide substitutions in CD101, the human homolog of a diabetes susceptibility gene in non-obese diabetic mouse, in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016. doi: 10.1111/jdi.12586
- 15) **Moritani M, Yokota I, Tsubouchi K et al:** Identification of INS and KCNJ11 gene mutations in type 1 B diabetes in Japanese children with onset of diabetes before 5 yr of age. *Pediatr Diabetes* **14**: 112-120, 2013
- 16) **van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG:** Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev* **91**: 79-118, 2011
- 17) **Knip M, Simell O:** Environmental triggers of type 1 diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2**: 2012, a007690. doi: 10.1101/cshperspect
- 18) **Davis-Richardson AG, Ardisson AN, Dias R et al:** *Bacteroides dorei* dominates gut microbiome prior to autoimmunity in Finnish children at high risk for type 1 diabetes. *Front Microbiol* **5**: 678, 2014
- 19) **Sugihara S, Sakamaki T, Konda S et al:** Association of HLA-DR, DQ genotype with different beta-cell functions at IDDM diagnosis in Japanese children. *Diabetes* **46**: 1893-1897, 1997
- 20) **Urakami T, Suzuki J, Yoshida A et al:** Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract* **80**: 473-476, 2008
- 21) **Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T et al:** Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* **133**: 775-787, 2008
- 22) **Onda Y, Sugihara S, Ogata T et al:** Incidence and prevalence of childhood-onset Type 1 diabetes in Japan: the T1D study. *Diabet Med*, 2016. doi: 10.1111/dme.13295
- 23) **Dahlquist G:** Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The over-

- load hypothesis. *Diabetologia* **49**: 20–24, 2006
- 24) **Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E et al**: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* **373**: 2027–2033, 2009
 - 25) **Wu HB, Zhong JM, Hu RY et al**: Rapidly rising incidence of Type 1 diabetes in children and adolescents aged 0-19 years in Zhejiang, China, 2007 to 2013. *Diabet Med* **33**: 1339–1346, 2016
 - 26) **Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K**: Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* **49**: 828–836, 2006
 - 27) **Holl RW, Böhm B, Loos U et al**: Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res* **52**: 113–118, 1999
 - 28) **Ikegami H, Awata T, Kawasaki E et al**: The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multicenter collaborative study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* **91**: 1087–1092, 2006
 - 29) **Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M et al**: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20): 270–278, 2014
 - 30) **Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T et al**: Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2016. doi: 10.1111/pedi.12409
 - 31) **Matsuura N, Yokota Y, Kazahari K et al**: The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): initial aims and impact of the family history of type 1 diabetes mellitus in Japanese children. *Pediatr Diabetes* **2**: 160–169, 2001
 - 32) **Distiller LA, Cranston I, Mazze R**: First clinical experience with retrospective Flash Glucose Monitoring (FGM) analysis in South Africa: Characterizing glycemic control with ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol* **10**: 1294–1302, 2016
 - 33) **Peters A, Laffel L, The American Diabetes Association Transitions Working Group**: Diabetes care for emerging adults: Recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: A position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* **34**: 2477–2485, 2011
 - 34) **杉原茂孝**: 小児科診療から成人期診療への橋渡し 移行期医療の現状と課題 1 型糖尿病の移行期医療. *思春期学* **32**: 240–245, 2014
 - 35) **Lange K, Swift P, Pankowska E et al**: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* **15** (Suppl 20): 77–85, 2014
 - 36) **日本小児内分泌学会編・著**: 1 型糖尿病 (インスリン治療を必要とする) 幼児の幼稚園・保育施設への入園取り組みガイド—園児受け入れ担当者と保護者のために (2016 年 11 月公表) available from: <http://jspe.umin.jp/public/kenkai2.html> (accessed on April 18, 2017)
 - 37) **Miller WR, Rollnick S**: Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior, Guilford Press, New York (1991)
 - 38) **原井宏明**: 「方法としての動機づけ面接」, 岩崎学術出版社, 東京 (2012)
 - 39) **Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnick S et al**: A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes. *Diabetes Care* **30**: 1390–1395, 2007