

小児 内分泌学

Pediatric
Endocrinology



日本小児内分泌学会 [編]
The Japanese Society for Pediatric Endocrinology



診断と治療社

II 各 論

Jones らの前方視的臨床試験³⁾に基づいたメトホルミン投与(最大量 2,000 mg/日)が 10 歳以上の小児に認められている以外は、世界中で認められていない。わが国の添付文書にはいずれの薬剤にも「小児に対する安全性は確立されていない」とあり、第一世代のスルホニル尿素薬に至っては、発売当時に小児の 2 型糖尿病が存在する認識がなく、小児に関する記載すらない。わが国では松浦らによる厚生労働科学研究「小児 2 型糖尿病に対するメトホルミン単独療法(最大量 1,500 mg/日)」⁴⁾がまとめられ、その有効性・安全性が確認され、小児の適応追加が期待される。現段階では患児および保護者に対して十分な説明と同意が必要である。

1) 食事・運動療法

生活習慣の欧米化が進むなか、健康的な生活習慣を実践させることはかなりの困難を伴う。2 型糖尿病の治療の基本は、食事・運動療法を含む生活習慣の改善である。この指導は保護者だけでなく患児本人にも行い、自覚をもたせることが重要である。2 型糖尿病の家族歴のある児が 2/3 に及ぶ^{1,2)}ため、家族全員で取り組めるように指導する。

a. 食事療法

小児の標準的な必要エネルギーは第六次改定「日本人の栄養所要量」(表 10)⁵⁾に基づくが、簡易式である $\text{年齢} \times 100 + 1,000 (\text{kcal})$ が実用的で、上限を男 2,700 kcal、女 2,250 kcal とするが、思春期後期の女子では所要量に合わせ計算式より少なめとする。糖質：蛋白質：脂質のカロリー割合は 50～55：15～20：30%とする。

軽度～中等度肥満の 2 型糖尿病児では、標準的なカロリーの食事療法でよいが、それでも従来の食事量より少ないため減量可能なことが多い。一方、高度肥満の 2 型糖尿病児では標準的なカロリーの 90% (可能なら 80%) とし、上限を 1,800 kcal とし、糖質：蛋白質：脂質のカロリーの割合は 55～60：15～20：25%と脂質を制限する。栄養指導は 1 回だけでなく、食事記録をもとに繰り返し行うことが望まれる。

食事療法の一般的な注意事項として、以下のことを指導する。

- ① ゆっくり食べる。肥満児には「早食い」が多く、満腹中枢が刺激される前に食べ過ぎてしまう。
- ② 三食、特に朝食をきちんと食べる。朝食を抜き、昼食と夕食が過剰になることを避ける。
- ③ 給食のお代わりをしない。給食は小学校でも 800～

2. 治療

小児・思春期 2 型糖尿病の本態はインスリン抵抗性であり、治療の基本は食事・運動療法を含む生活習慣の改善である。しかし現実には、2/3 の患児が何らかの薬物療法を受けている^{1,2)}。

小児に対する経口糖尿病薬の適応は、アメリカで

表 10 エネルギーの食事摂取基準：推定エネルギー必要量(kcal/日)

年齢	男性			女性		
	身体活動レベル			身体活動レベル		
	I	II	III	I	II	III
0～5(月)	-	550	-	-	500	-
6～8(月)	-	650	-	-	600	-
9～11(月)	-	700	-	-	650	-
1～2(歳)	-	1,000	-	-	900	-
3～5(歳)	-	1,300	-	-	1,250	-
6～7(歳)	1,350	1,550	1,700	1,250	1,450	1,650
8～9(歳)	1,600	1,800	2,050	1,500	1,700	1,900
10～11(歳)	1,950	2,250	2,500	1,750	2,000	2,250
12～14(歳)	2,200	2,500	2,750	2,000	2,250	2,550
15～17(歳)	2,450	2,750	3,100	2,000	2,250	2,500
18～29(歳)	2,250	2,650	3,000	1,700	1,950	2,250

推定エネルギー必要量=基礎代謝量(kcal)×身体活動レベル

[厚生労働省策定：日本人の食事摂取基準(2010年度版)、第一出版編集部編集、第一出版、43-61、2009]

900 kcal あり、自宅での食事制限の代わりに親の目を離れていることから食べ過ぎになっていることが多い。

- ④間食、特に夜食を避ける。
- ⑤甘味を多く含む清涼飲料水を控える。カロリーの少ない水分はいくらとってもかまわない。牛乳の飲み過ぎにも注意する。
- ⑥好き嫌いをなくし、野菜をしっかり食べる。肥満児には野菜嫌いが多く、肉類、油、穀類の食べ過ぎにつながる。
- ⑦できるだけ家族と一緒に食事を摂る。

b. 運動療法

食事摂取カロリーの80～90%が一般的日常生活で消費されるといわれ、意図的な運動は摂取カロリーの10～20%でよい。実際は20%もの運動を毎日行うことは運動クラブに所属していないと困難であり、運動の効果は2日程度しか持続しないので、週に2～4回、10%程度の運動を勧めている。過激な運動は必要なく、なわとびや早歩き散歩など、軽く汗ばむ程度で無理なく続けられる運動または興味がある運動を最低2日に1回、30分は続けることが重要である。

一般的な注意事項として、以下のことを指導する。

- ①テレビゲーム、携帯電話のメールの時間を制限する。
- ②登校や外出は自家用車・バスの利用を避け、徒歩か自転車にする。エレベーター、エスカレーターに乗らず階段を使う。
- ③外遊びをする。
- ④家事手伝いをして、身軽に体を動かす習慣をつける。

⑤万歩計を利用し、歩く習慣をつける。

⑥運動クラブに所属する。

食事・運動療法を含む生活習慣の改善は生涯にわたるため、少しの達成目標をたて、それが持続できるよう教育する。少しの改善を積極的に褒め、失敗したことを非難することは避ける。

2) 薬物療法

a. 経口糖尿病薬

表 11 に現在使われているおもな経口糖尿病薬の種類と成人の投与量を示す。使用にあたっては、前述のごとく患児および保護者に対して十分な説明と同意が必要である。

■ビッグアナイド薬(BC薬)

ビッグアナイド薬はフェンホルミンによる副作用で致命的な乳酸アシドーシスの問題があつてあまり使用されていなかったが、構造の異なるメトホルミンのインスリン抵抗性改善作用が注目され、2型糖尿病では第一選択薬とされる。肝における糖新生を抑制し、骨格筋のブドウ糖取り込みを促進しインスリン抵抗性を改善する。肝への作用が有意である。低血糖を起こさず体重増加をきたしにくい利点がある。副作用としては乳酸アシドーシスに一応注意する。

■チアゾリジン誘導体

脂肪細胞の分化を誘導促進し、骨格筋による糖取り込みを亢進することによりインスリン抵抗性を改善する。トログリタゾンが重篤な肝障害で発売中止になったため、ピオグリタゾンでも肝障害が心配されていたが今のところ問題となっていない。

II 各 論

表 11 経口糖尿病薬

一般名	商品名	1錠中の含有量 (mg)	成人1日投与量 (mg)	1日投与回数	
ビグアナイド薬	メトホルミン	メルビン® グリコラン®	250	500~750 (1,500 mg)	2
α グルコシダーゼ阻害薬	アカルボース	グルコバイ®	50, 100	150~300	3
	ボグリボース	ベイスン®	0.2, 0.3	0.6~0.9	3
チアゾリジン誘導体	ビオグリタゾン	アクトス®	15, 30	15~45	1
スルホニル尿素薬(第二世代)	グリベンクラミド	ダオニール® オイグルコン®	1.25, 2.5	1.25~10	1~2
	グリクラジド	グリミクロン®	40	40~120	1~2
スルホニル尿素薬(第三世代)	グリメピリド	アマリール®	1, 3	1~6	1~2
速効型インスリン分泌促進薬	ナテグリニド	スターシス® ファスティック®	30, 90	270~360	3

■α グルコシダーゼ阻害薬(αGI 薬)

二糖類を単糖類に分解するαグルコシダーゼを阻害し、吸収を遅らせ食後血糖の上昇を抑制する。軽症~中等症の2型糖尿病が適応となる。大腸に達した糖質が発酵し、腹部膨満、下痢などをきたすことがあるが、2~4週で改善することが多い。ほかの薬剤との併用などで低血糖を起こしたときには二糖類の砂糖ではなくブドウ糖の投与を要する。

■スルホニル尿素薬(SU薬)

成人では古くから使われており、膵β細胞からのインスリン分泌作用がある。ATP依存性カリウムチャンネル(K_{ATP}チャンネル)複合体の受容体に結合しチャンネルを閉じ、インスリン分泌を促す。適応は十分なインスリン分泌残存能があり原則としては非肥満で空腹時血糖の高い症例であるが、高インスリン血症を伴う肥満例でも使わざるを得ないことも多い。第一から第三世代の薬があるが、インスリン抵抗性改善作用もある第三世代を選択すればよい。低血糖に注意し、体重増加、肥満の助長にも気をつける。投与開始時には血糖値が改善していた症例でも、食事・運動療法の不徹底やストレスなどの原因でコントロール不良となる二次無効が問題となる。その場合、インスリンを含めたほかの薬剤への変更が必要となる。

■速効型インスリン分泌促進薬

SU薬とは構造が異なるが、SU受容体を介してインスリン分泌作用を発揮する。軽症例が適応であり、分泌のピークを前にずらすことにより食後高血糖に対応できる。頻度は少ないが低血糖に注意する。

b. インスリンの適応と投与方法

■発病時

- ①清涼飲料水ケトアシドーシス/ケトアシドーシスのとき：膵インスリン分泌能・インスリン抵抗性の改

善を期待して一時的に使用する。投与方法は1型糖尿病の治療(B-12-1)急性期の治療を参照)に準じるが、持続点滴か皮下注かは、重症度による。

- ②多飲・多尿、体重減少などの古典的症状があるときおよびHbA_{1c}>9.0%のとき：糖毒性をまず解除するために使用する。

■経口糖尿病薬使用後

- ①食事療法と運動療法および経口糖尿病薬で血糖コントロールが十分でないとき(SU薬の二次無効を含む)：1型糖尿病では速効型(Ra)または速攻型(R)インスリンアナログと持続型インスリンアナログ(La)を組み合わせた強化インスリン療法(basal-bolus療法)が一般的である。2型でもこれに準じてよいが、RaまたはRと中間型インスリン(NPH)の混合製薬の1日2回法も簡便である。また、Laと経口糖尿病薬を併用するという方法もあるが、基本的にはインスリン療法のみでコントロールする。
- ②重度の感染または外傷などによるケトアシドーシス
- ③重篤な肝障害の合併
- ④ステロイド治療時に高血糖を認めるとき
- ⑤身長・体重の正常な発育がみられないとき

基本的には、いずれの場合にもインスリン療法は一時的な治療と考え、食事・運動療法が十分実践でき、HbA_{1c}値が7.0%以下に保てれば、ビグアナイド薬に切り替える。

c. 2型糖尿病の基本薬物治療方針例

小児・思春期2型糖尿病の長期にわたる前方視的治療成績の報告は一切ない。今後のエビデンスの蓄積が望まれる。ここでは当科の基本治療方針例を図10に示す。当科では従来肥満と非肥満を分けたプロトコルを行っていたが、非肥満思春期2型糖尿病

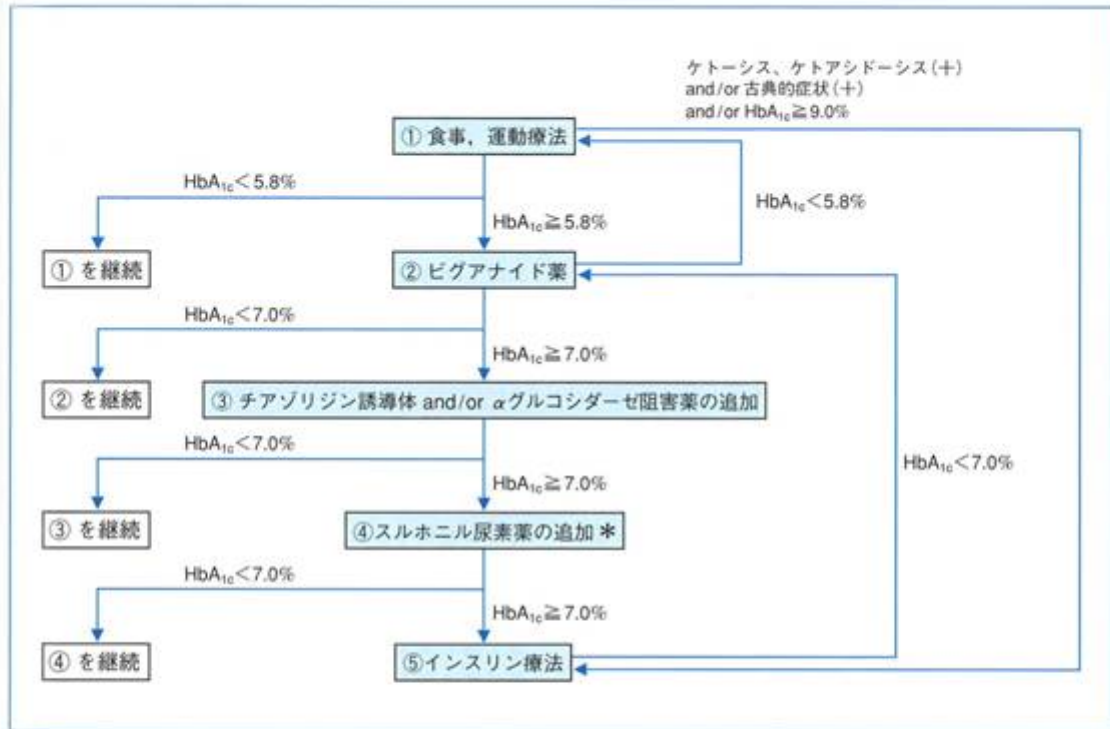


図10 小児・思春期2型糖尿病の治療指針例

* 非肥満で明らかにインスリン分泌が低下している症例では、③に先行させてもよい。また、肥満例で高インスリン血症があっても、④を使わざるを得ないことも多い。

の本体もインスリン抵抗性であることが確認された⁶⁾ため、現在は両者共通の図10のプロトコルを用いている。このプロトコルは国際小児・思春期糖尿病学会(ISPAD)の指針⁷⁾(経口薬に関する詳細なプロトコルはない)と矛盾しない。

3) 小児・思春期2型糖尿病治療の問題点

コントロール不良の症例にはすぐに薬を変更、追加をせずに食事・運動の徹底をもう一度指示することが重要である。特に多剤併用になればなるほど、さらにインスリンが加わればコントロール不良例が増えている⁸⁾のが現実であり、2型糖尿病の治療の基本である食事・運動療法を含む生活習慣の改善なしには経口糖尿病薬を増やしてもインスリンを使用してもよいコントロールは望めない。

また、高脂血症、高血圧、脂肪肝、高尿酸血症、それらに伴う合併症にも十分注意を払う必要があるとともに、軽症例のドロップアウトにも十分注意する。

■ 文 献

- 1) 大木由加志, 他: 18歳未満発症の小児・思春期2型糖尿病に関する全国アンケート調査, 平成12年度厚生労働科

学研究報告書, 厚生労働省, 52-56, 2001

- 2) Sugihara S, et al.: Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 14: 65-73, 2005
- 3) Jones KL, et al.: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 25: 89-94, 2002
- 4) 松浦信夫, 他: 小児2型糖尿病に対するメトホルミン単独療法. *糖尿病* 51: 427-433, 2008
- 5) 厚生労働省策定: 日本人の食事摂取基準(2010年度版), 第一出版編集部編集, 第一出版, 43-61, 2009
- 6) Ohki Y, et al.: Insulin resistance in Japanese adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Nippon Medical School* 71: 88-91, 2004
- 7) Rosenbloom AL, et al.: Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. (ISPAD clinical practice consensus guidelines 2006-2007. Chapter 3). *Pediatric Diabetes* 9: 512-526, 2008
- 8) Ohki Y, et al.: The factors affecting glycemic control in Japanese adolescents with type 2 diabetes mellitus. *J Nippon Medical School* 71: 156-159, 2004

(大木由加志)