

# 7 糖尿病

---

## 概 要

糖尿病は、慢性的に高血糖をきたす病気である。小児期の糖尿病には、1型、2型の他、若年発症成人型糖尿病（MODY）等、遺伝子異常が明らかになったもの、新生児糖尿病、インスリン受容体異常症、脂肪萎縮性糖尿病、その他、ステロイド治療等による二次的なもの等、様々な病因・病態の糖尿病がある。

1型糖尿病は自己免疫によるもの（1A型）が多いが、有病率は白人に比べ非常に低い。2型糖尿病は肥満を伴うものが約70%と多い。その他のタイプでは、MODYや新生児糖尿病等の単一遺伝子異常によるものがある。

## 新規追加疾病

なし

## 申請で注意を要する点

- ◆ 診断の病期により症状は様々である。
- ◆ 1型糖尿病においても、無症状の症例から口渇、多飲、多尿を示す症例、さらに糖尿病ケトアシドーシス（diabetic ketoacidosis: DKA）で発症する症例がある。2型糖尿病の多くは学校検診尿糖スクリーニングで発見されるが、診断確定時は無症状であることが多い。高度の肥満児では、特に症状がなくともOGTTで4～7%に2型糖尿病が発見されるという報告がある。
- ◆ 糖尿病の診断には慢性高血糖の確認が不可欠である。空腹時血糖値、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT: 小児では1.75g/kg体重、上限75gの負荷を行う、随時血糖値、およびHbA1c値から慢性の高血糖が確認できれば、糖尿病と診断する。
- ◆ 糖代謝の判定区分は血糖値を用いた場合、糖尿病型（①空腹時血糖値 $\geq 126$  mg/dl、または②経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）2時間値 $\geq 200$  mg/dl、あるいは③随時血糖値 $\geq 200$  mg/dl）、正常型（空腹時血糖値 $< 110$  mg/dl、かつOGTT2時間値 $< 140$ mg/dl）、境界型（糖尿病型でも正常型でもないもの）に分ける。また、④HbA1c（NGSP） $\geq 6.5\%$ の場合も糖尿病型と判定する。

1. 初回検査で、上記の①～④のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。但し、HbA1c のみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c が同一採血で糖尿病型を示すこと（①～③のいずれかと④）が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断する。HbA1c を利用する場合には、血糖値が糖尿病型を示すこと（①～③のいずれか）が糖尿病の診断に必須である。糖尿病が疑われる場合には、血糖値による検査と同時に HbA1c を測定することを原則とする。
  2. 血糖値が糖尿病型（①～③のいずれか）を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は、初回検査だけでも糖尿病と診断する。
    - 糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）の存在
    - 確実な糖尿病網膜症の存在
  3. 過去において上記 1. ないし 2. の条件が満たされていたことが確認できる場合は、現在の検査結果にかかわらず、糖尿病と診断するか、糖尿病の疑いをもって対応する。
  4. 診断が確定しない場合には、患者を追跡し、時期をおいて再検査する。
  5. 糖尿病の臨床診断に際しては、糖尿病の有無のみならず、成因分類、代謝異常の程度、合併症等についても把握するよう努める。
- ◆ 糖尿病診断時に GAD 抗体や IA-2 抗体等の膵島関連自己抗体の検査は必須である。小児期では 1 型のほとんどが自己免疫性（1 A 型）である。GAD 抗体や IA-2 抗体等の膵島関連自己抗体が陽性であれば 1 A 型と診断される。膵島関連自己抗体が陰性であれば 1 B 型、2 型、あるいはその他、と考えられる。1 B 型の中にはウイルス感染によるものやインスリン遺伝子（*INS*）、*KCNJ11*、*MODY* 遺伝子等の単一遺伝子異常によるものが紛れ込んでいる。単一遺伝子異常によるものの中には、スルホニルウレア（SU）薬が有効な例もあり遺伝子検査は有用である。
- ◆ 若年発症成人型糖尿病（以下 MODY）は、常染色体優性で発症する若年糖尿病であり、糖代謝に関わる単一遺伝子の機能障害（遺伝子変異、遺伝子全体あるいは一部の欠失等による）が原因となって糖尿病を発症する。原因遺伝子としては今日までに 13 種類が報告されているが、原因不明の MODYX も存在する。

- ◆ 「新生児」は生後1か月以内を指すが、「新生児糖尿病」は一般に生後6か月未満に発症した糖尿病とされる。自己免疫性のものは少なく、多くは遺伝子異常による。生後18か月までに治癒する一過性新生児糖尿病と、以後も持続する永続性新生児糖尿病に分類される。
- ◆ 新生児糖尿病の診断は、発症時期、持続的高血糖、新生児（乳児）特有の糖尿病の症状の有無に基づく。(1) 生後6か月未満に発症（ただし、インスリン遺伝子異常の場合は6ヶ月以上の場合もある）(2) 随時血糖値 200 mg/dL 以上の持続を確認（ただし低体重出生に伴う高血糖および輸液時等の特殊な状態は除く）(3) 新生児（乳児）特有の糖尿病の症状を認める。(1) に加えて (2) 又は (3) を確認できれば新生児糖尿病と診断する。
- ◆ インスリン受容体異常症は、インスリン受容体機能に異常があり、インスリンのシグナル伝達が正常に行われない病態をさす。Donohue 症候群、Rabson-Mendenhall 症候群の診断はインスリン受容体遺伝子の両アレル異常を証明することによる。A型インスリン抵抗症では10–20%にインスリン受容体の片アレル異常が認められる。遺伝子異常を認めない症例では、他の原因による高度のインスリン抵抗性症例との鑑別が困難であるが、脂肪肝、脂質異常が起りにくい特徴がある。血液細胞、脂肪細胞、培養線維芽細胞において、インスリン結合能の低下が認められる場合がある。B型インスリン抵抗症の診断は、インスリン受容体抗体の証明によるほか、基礎疾患の存在が診断の助けになる。
- ◆ 脂肪萎縮症は、全身あるいは部分的に脂肪組織が減少、あるいは消失する疾患である。高頻度にインスリン抵抗性糖尿病、高トリグリセリド血症、脂肪肝等の糖脂質代謝異常を認める。脂肪組織の消失の病因としては、遺伝子異常、自己免疫、ウイルス感染、薬剤等が挙げられる。脂肪萎縮症に起因する糖脂質代謝異常の主たる原因が、脂肪組織から分泌されるレプチンの欠乏によることが示された。レプチン補充療法の治療効果が示された。
- ◆ 糖尿病の慢性合併症には、細小血管症（網膜症、神経障害、腎症）と大血管症（心疾患、脳卒中等）がある。2型では、高血圧、脂質代謝異常（中性脂肪高値、HDL コレステロール低値、LDL コレステロール高値）にも注意が必要である。2型は自覚症状が乏しいことが多く、治療が自己中断される率が高い。コンプライアンスの向上を図り長期的にフォローアップすることが最も重要である。
- ◆ 小児・思春期において、罹病期間が2年経過していたら暦年齢の11歳から、罹病期間が5年経過していたら暦年齢9歳から、眼底検査スクリーニングが最も効率的に網膜症の進

展を検出する。また、早期腎症の評価のために、微量アルブミン尿の検査を定期的に行う。

- ◆ 小児で発症頻度の高い疾病名を中心に列挙している。基本的にはこれらから選択する形で病名を選ぶこと。ただし、これらに該当しない場合は、「1から6までに掲げるもののほか、糖尿病」を選択し、具体的な疾患名を記載すること。
- ◆ 治療で、インスリン、その他の糖尿病治療薬、またはIGF-1の少なくとも1つを使用している場合に対象となる。食事療法、生活指導のみの症例は対象外である。

## 旧制度との比較で注意を要する点

制度改正前後で病名が変更となっている疾病がある。小児慢性特定疾病の病名は、原則一般臨床現場で用いられている名称に準拠するように改められた。制度改正前後の疾病名の関係が不明な場合には、小児慢性特定疾病情報センターウェブサイト (<http://www.shouman.jp>) にて対応を確認することができる。

## 制度改正に伴い対象外となった疾病

なし

## そのほか（個別疾病の詳細など）

### 1. 1型糖尿病

糖尿病は、インスリンの分泌不全、インスリン抵抗性、あるいはその両者による慢性的な高血糖によって特徴づけられる代謝異常と定義される。1型糖尿病は、膵β細胞の破壊による内因性インスリン不足により発症し、通常は絶対的なインスリン欠乏に陥るものである。したがって、1型糖尿病の治療の基本は、インスリン補充療法である。糖尿病の診断基準は、成人と共通である。ただし、新生児・乳児期にはHbFの影響を受けるため、HbA1cは用いることができない。また、感染症や痙攣に伴って高血糖（ストレス高血糖）がみられるので、血糖値の評価は慎重に行うべきである。

自己免疫関与の診断のために、血中GAD抗体、IA-2抗体等、膵島関連自己抗体を測定する。自己抗体陽性であれば、自己免疫性（1A型）であり、自己抗体陰性（自己免疫の関与が明らかでない）の場合は、特発性（1B型）に分類される。

残存膵β細胞機能を、血中Cペプチド値、尿中Cペプチド値等によって評価する。空腹時血中Cペプチド値の基準値は、1～3ng/mLであり、0.6 ng/mL未満は明らかな低値である。24時間尿中Cペプチド値の基準値は、40～100μg/日であり、20μg/日未満は明らかな低値である。

DKAは1型糖尿病の発症時、あるいは管理中のインスリン中断、感染症等の種々の要因（シックデイ）に伴って発症する。DKAは、1. 高血糖(BG>300mg/dL)、2. ケトン血症（ケトーシス：血中総ケトン体>1000μmol/L）、あるいはケトン尿症、3. アシドーシス(血液pH<7.30、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup><15 mEq/L)を伴っている病態として診断される。

インスリン療法の選択に当たっては、乳児期、幼児期から学童期、思春期と各年代の特徴を理解して、本人の実生活を把握して指導する必要がある。従来、速効型インスリンと中間型インスリンによる2回注射法が主流であったが、現在では超速効型インスリンと持効型インスリンを用いた基礎—追加（ベースルーボーラス）インスリン療法による頻回注射法が最も多い。ただし、自分で注射のできない幼稚園・保育園児や小学校低学年の児童では、昼食前注射ができないため、朝食前に超速効型と中間型のプレミックスタイプを使うことが多い。最近では、持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion; CSII）も、小児で安全かつ有用な治療法であると考えられている。

## 2. 2型糖尿病

2型糖尿病は、インスリン抵抗性が主体で相対的インスリン欠乏を伴うものから、インスリン分泌不足が主体でインスリン抵抗性を伴うもの、あるいは伴わないものまで分布する。日本人小児2型糖尿病患者の約70～80%は、診断時に肥満を伴っていることはすでに報告されている。2型糖尿病患者（6～17歳）では、肥満度20%以上が70.2%であった。特に肥満度50%以上の高度肥満が30.9%と高頻度であった。

2型糖尿病の多くは学校検診尿糖スクリーニングで発見されるが、診断確定時は無症状であることが多い。軽度の糖尿病症状を示すこともある。肥満を伴う2型において、糖尿病ケトアシドーシス（Diabetic Ketoacidosis; DKA）で発症することもある（清涼飲料水ケトアシドーシス）。糖尿病の自覚症状があり、随時血糖が200mg/dl以上のときには、診断のために経口糖負荷試験（OGTT）を行う意義はない。むしろ高血糖時にさらに糖負荷をするのは危険でありOGTTを行うべきでない。

2型糖尿病の治療の基本は、食事・運動療法である。肥満を伴う場合は、肥満の改善である。良好な血糖コントロールが得られない場合、インスリン抵抗性やインスリン分泌不全の病態に基づいて経口血糖降下薬の投与やインスリン治療を行う。

### 3. 若年発症成人型糖尿病 (以下 MODY)

MODY は常染色体優性で発症する若年糖尿病であり、糖代謝に関わる単一遺伝子の機能障害（遺伝子変異、遺伝子全体あるいは一部の欠失等による）が原因となって糖尿病を発症する。原因遺伝子としては今日までに 13 種類が報告されているが、原因不明の MODYX も存在する。

一概に肥満を有さず、通常 25 歳以下の発症であり、若年発症の糖尿病家族例を有する。病因に自己免疫は関与していないために。膵島関連自己抗体は検出されない。

MODY2 では血糖値に比してインスリン分泌の閾値が高いことが特徴であり、空腹時血糖値の上昇はみられるが、食後血糖値や経口血糖負荷試験 2 時間血糖値は糖尿病域でないことも少なくない。インスリン分泌能は保持される。本症は無症状で学校検尿糖尿病検診や偶然の検査で発見される頻度が高い。

MODY3 は糖尿病発症に先立って尿糖が陽性になることがあるが、経過に伴いインスリン分泌能は進行性に低下し、腎症や網膜症等の細小血管合併症を併発する頻度が高いことが特徴である。約 2/3 の症例が薬物療法の適応になる。

MODY1 (HNF-1A 変異) は MODY2, MODY3 に次いで頻度が高いが、細小血管合併症の頻度が高く、予後は不良である。

MODY5 (HNF-1B 変異) では、糖尿病を約半数の症例に認めるが、本質はむしろ腎疾患であり、腎嚢胞、家族性高尿酸血症腎症、その他の腎奇形を約 80% の症例が有する。MODY では全部で 13 種類の単一遺伝子異常が報告されているが、上記の症例以外はいずれの頻度も極めて低い。