

IV 小児糖尿病の治療法の社会適応に関する研究 初年度の総括

分担研究者

日比逸郎（国立小児病院内分泌代謝科）

研究協力者リスト（順不同）

松浦信夫（北海道大学小児科学教室）

北川照男（日本大学小児科学教室）

丸山博（東京女子医大小児科学教室）

池田義雄（慈恵医大第三内科教室）

諏訪城三（神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科）

一色玄（大阪市立大学小児科学教室）

貴田嘉一（愛媛大学小児科学教室）

田苗綾子（国立小児病院内分泌代謝科）

〔研究目的〕

昭和58年度分担研究の目的は、昭和59年度に策定する予定の「医師を対象にした小児糖尿病治療指針」を作成するに当たっての基礎資料を整備することにあった。

〔研究経過〕

昭和58年10月6日に第1回研究会を開催し、研究目的を確認するとともに、そのためには表一に示した細目についての研究を実施する必要があることを互いに確認し、各研究項目の分担責任を定めた。昭和59年2月8日に第2回研究会を開催し、各研究成果を発表し、討論し、総括した。

〔研究成果〕

〔A〕 type 1 糖尿病の長期予後とコントロール

昭和56年度に当研究班が実施した全国調査の分析によって、日比ら(1)は糖尿病コントロールの良否が、網膜症発現を左右するとの確固たる証拠を提示することができた。長期予後を左右する糖尿病性細小血管病変の出現を遅らせるためには、糖尿病のコントロールをできるだけ厳密に行う必要があること、逆に糖尿病のコントロールの如何によって現在の不良な長期予後を改善しうることが明らかになった。田苗ら(2)は厳密なコントロールを意図して治療した自験例の糖尿病合併症の出現率を全国調査のそれと比較することによって、同様に厳密なコントロールの必要性を明らかにした。北川ら(3)もコントロールの良否と網膜症の発現率の関係をしらべ同様の結論をえている。

また日比ら(1)は、糖尿病コントロールの可否が、従来強調されてきた思春期出現の時期に影響を与えるのみならず、究極身長にも影響を与えることを示唆する成績を提示した。

〔B〕 インスリン療法

1. 1回法と2回法の選択基準

貴田ら(4)は年齢と罹病年数のマッチした1回法群と2回法群を比較し、両群間において平均HbA_{1c}値には有意差はなかったが、血糖の日内変動幅を示すM値は2回法群で有意に低く、すなわち2回法群のほうが血糖値の変動が少なく安定していることを明らかにした。また1回法から2回法に転換した症例ではM値の低下のみならずHbA_{1c}値の低下もみとめられたとしている。そして1回法から2回法に転換する基準として、(a) 1回法では空腹時血糖値を150 mg/dl以下、食後2時間血糖値を250 mg/dl以下にコントロールできないもの、(b) インスリン使用量が60単位/日(1単位/kg)をこえるものとしている。松浦ら(5)は、1回法と2回法の選択基準として、(a) 新患はすべて最初から2回法でスタートする、(b) すでに1回法で治療しているものについてはHbA_{1c}値が10%以上になったばあい、あるいはインスリン使用量が40単位/日をこえたら2回法に転換することに提唱した。この基準に従って2回法に移行した場合、すでに3~5カ月後にはHbA_{1c}は有意に低下し、この低下は1年後の時点でも保持されていたことを認めている。北川ら(8)も自己血糖測定を前提として2回法をルチーンとして選択している。田苗ら(6)は、毎月1回通院を順守している30例中22例は1回法で、8例が2回法で管理される結果となっており、この8例が何故2回法にせざるをえなかったかを検討すると、(1)日中は低血糖傾向で夜間は高血糖傾向のため、(2)Somogyi現象やDawn phenomenonほどではないが、高血糖と低血糖を1日のうち何回も繰返すため、(3)ケトーシスをおこしやすくコントロール困難なため、(4)慢性下痢を

伴う症例，(5)インスリン抵抗性をもち用量が大となるため，(6)中間型インスリンの増量を要するが，増量すると夜間低血糖を来すため，などの理由によったとしている。

すなわち当初から2回法でスタートすべきか，1回法でスタートして必要あれば2回法に移行することでよいのかが今後の検討課題としてのこされることになった。

2. 1回法，2回法のそれぞれにおける短期インスリン用量決定の基準

貴田ら(4)は空腹時血糖値 150 mg/dl 以下，食後2時間血糖値 250 mg/dl 以下，松浦ら(5)は食後2時間値を 180 mg/dl 未満を ideal，220 mg/dl 未満を acceptable，北川ら(8)は食後2時間値 150 mg/dl 以下，空腹時血糖値 130 mg/dl 以下，食前血糖値 60 mg/dl 以上を目標として自己血糖測定によるインスリン用量の自己変動させているが，しかし“good control”の評価基準としては食後2時間値が 200 mg/dl 未満，尿糖排泄が摂取エネルギーの 5% 以下，HbA_{1c} が 10% 未満のものとしている。HbA_{1c} 値については，松浦ら(5)は 8.0% 以下を ideal，10.0% 以下を acceptable としている。北川ら(8)は 10% 以下を good control としている。

3. 自己血糖測定の適応

松浦ら(5)は HbA_{1c} 値が 8% を上回るもの全例を適応とし，測定時点と測定回数については，少なくとも月1回，各食前，各食後2時間，就寝前の7時点における測定を必要とするとした。また松浦ら(7)は幼小小児ではインスリン量を自己変動することが良いコントロールをうるために不可欠で，また自己変動を実施するためには血糖自己測定を毎日少なくとも朝食前，夕食後の2時点で行うことが不可欠であり，さらに測定結果から用量を自己変動させる基準は症例毎に決定すべきだとした。北川ら(8)はコントロール不良な症例に自己血糖測定を導入しても，もちろんコントロールの改善効果はえられるが，しかし当初から自己血糖測定を実施した場合のコントロールにはおよばないとして，全例に当初から自己血糖測定を導入すべきことを示唆した。その治療シエーマに従うと，起床時，朝食後2時間，昼食前，昼食後2時間，夕食前，夕食後2時間，就寝時の7時点の測定を毎日行うことになる。自己測定の導入により厳密なコントロールを企図した場合には当然低血糖症の回数が増加する可能性が考えられるが，この点について北川ら(8)は，これをむしろ不可避のことと受け入れて，その予防や初期症状発現時の補食などの教育を十分ほどこせば実際上うれうる事態は生じないとしている。

4. ケトアシドーシス・昏睡における治療

貴田ら(9)は3例で 0.05～0.1 単位/kg/時間のインスリンの持続静脈内投与が安全かつ良好な治療効果をもたらしている。初期輸液は生食または生食+メイロン 150 ml/時間で開

始している。田苗ら(1)は4例で少量インスリン持続静脈内点滴療法を0.1単位/kg/時間の速度で実施し、安全かつ良好な治療効果を与えた。うち3例は点滴開始前に初期静注として0.1単位/kgを与えてから上述の点滴を行った。

初期輸液はハルトマン液または生食9~17ml/kg/時間を1時間与え、ついで移行期輸液としてハルトマン液50~100ml/時間とソリタT₃20~30ml/時間を独立のルートから約10時間与えた。点滴開始時または1時間後にpH7.1以下の症例では(3例)、上述の点滴液500ml中にメイロン20mlを加えた。K補充は点滴開始後2~7時間後に血中Kの低下を示した例(4例全例)に1MolKC1の10mlを維持輸液のソリタT₂500mlに混じり50~70ml/時間で投与した。これにより全例24時間以内に明瞭な意識の正常化を与えたとしている。また田苗ら(10)は全国調査の中から昏睡例の初診治療開始前の検査所見を解析し、男児では(a)血糖値に応じた血清浸透圧値を示す症例は比較的少なく、(b)血糖値に比して浸透圧が高いものが多く、その原因として高Na血症、高窒素血症を伴うためと考えられた。さらに(c)血糖値が異常に高く低Na血症を伴い、結果としては高浸透圧のグループがあり、おおよそ3つのパターンにわけることができたとしている。女児では、(a)群が多く、しかもやや血糖値に比し浸透圧値が低いものが多かった。その原因は低Na血症を伴うことと考えられた。(b)群も存在したが、男児の(c)群に相当するものは1例しか存在しなかった。この男女差の成因は不明である。昏睡例の血清浸透圧分布は年齢、性別による差異はなく、昏睡例の血糖値は女児では男児に比し1,000mg/dl以上のものが少なかった。成人昏睡例では昏睡の成因として血液pHの低下と血清浸透圧上昇の2つが重視されてきたが、この調査結果ではpHが低下していない症例もかなりあり、浸透圧がいちじるしく上昇していない症例もかなりあることが判明した。

5. 生活変化に対応するインスリン投与方法変更の基準

丸山ら(12)は経験にもとづいて完成された基準案を提示したのでその詳細は別記する。貴田ら(9)は手術を受けた3例の手術当日のインスリン適用量は術前のその50~120%であったとして、手術当日には通常量のインスリンの持続静脈内点滴投与を原則とし、血糖を継続測定して修正を施すのがよいとしている。

(C) 食事療法

池田ら(13)は、8例のtype-2糖尿病成人に人工臓臓を用いて1,600カロリー食の2種類、つまり一般食(糖質:脂肪:蛋白=60:20:20)と低糖質食(糖質:脂肪:蛋白=20:40:40)を摂取した場合のインスリン需要量と食後の血糖変動を比較した。その結果、低糖質食では有意にインスリン需要量が低下し、食後の最高血糖値が有意に低下し、最高血糖値に達

するまでの時間が有意に延長すると成績をえた。このことから良好なコントロールのえがたい症例に対しては糖質の占める比率を下げるのが試みられてもよいとした。松浦ら(14)は2例のtype-1糖尿病小児に通常糖尿病食(糖質:脂肪:蛋白=55:28:17)を投与しておき、それを3日間高脂肪食(糖質:脂肪:蛋白=40:40:20)に変更して朝食後の血糖変動を比較した。2例とも朝食摂取による血糖上昇は高脂肪食摂取時において低くかつ緩徐であったとしている。田苗ら(15)は、すべてのtype-1糖尿病小児の治療食として、松浦ら(14)のいう、いわゆる高脂肪食を常用しているが、通常糖尿病食で他院でコントロール不良であった1例を、いわゆる高脂肪食にきりかえてコントロールの改善をみたことを報告した。

本症患者のカロリー摂取状況について、一色ら(16)は65例の肥満度をしらべ、12歳をすぎるとやせと肥満の両方が急増し、やせは10例(15%)にみとめられることを明らかにし、諏訪ら(17)は167例の肥満度をしらべ、やせ(-10% \geq)23例(13.8%)、正常(-10~+20%)132例(79.0%)、肥満(+20% \leq)12例(7.2%)とし、日比ら(1)は17~29歳に達した症例316例中、やせ115例(36.4%)、正常194例(61.4%)、肥満7例(2.2%)とした。すなわち思春期から後になるとやせているものの頻度がいちじるしく高くなることが明らかになった。一色ら(16)は13~14歳未満の本症小児の年間身長増率と血中ソマトメジン活性とは有意の正の相関を示し、かつ血中ソマトメジン値はHbA₁値の改善と肥満度の増加に伴って上昇することを明らかにした。このことから本症のカロリー摂取量については再検討が必要であることが明らかになった。

〔D〕 運動療法

諏訪ら(17)は当研究班構成メンバーの所属する6施設に通院している179症例の運動実態をアンケート調査によって明らかにした。その結果、男女児いずれにおいても年齢の増加とともに運動時間は短縮していくが、運動による消費カロリーの摂取カロリーに対する比率は逆に増加していくこと、運動時間とHbA₁値、および運動時間とインスリン用量の間には相関のないこと、運動時間の長いものに肥満が少なくやせが多い傾向のあることが判明した。諏訪ら(17)は本症患者に対する運動処方基準を作成し、スポーツクラブなどに加入しておらず運動量が低すぎると考えられる患者に対して、摂取カロリーの5%を消費する運動を処方し、これを毎日自分で選択できるマップを作成した。そしてこの基準にのっとった運動を3例に対し毎日夕方4時頃に3週間にわたって負荷した前後の血糖プロフィールとHbA₁値を比較し、3例ともに朝食前血糖値の好ましい低下を、1例に夕食前血糖値の好ましくない低下をみとめ、2例でHbA₁値の低下をみとめたとしている。

〔来年度における研究計画〕

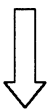
表一に示した研究目標の過半を本年度において達成したが、なおいくつかの問題点がつみのこされた。来年度においてはこのつみのこしを解決し、それにもとづいて「医師を対象にした小児糖尿病治療指針を完成し、さらに患児・家族・学校関係者を対象にしたガイドブック作成の基礎資料を整備する。

表一. 昭和58年度における研究目標

-
- 〔A〕 小児における type-1 糖尿病の長期予後
 - 1. 糖尿病合併症とコントロール
 - 2. 身長発育・肥満度
 - 〔B〕 インスリン療法
 - 1. 1回法と2回法の選択基準
 - 2. 1回法、2回法のそれぞれにおける短期インスリン用量決定の基準
 - (a) 目的とする血糖プロフィール
 - (b) 目的とする24時間尿糖量
 - (c) 目的とするHbA_{1c}またはHbA_{1c}値
 - (d) 目的とする尿糖定性成績
 - (e) 自己血糖測定への適応（測定回数、測定時点の選択も含む）
 - (f) その他の短期コントロール基準
 - 3. ケトアシドーシス・昏睡におけるインスリン療法（輸液療法も含めて）
 - 4. 生活変化（感染・麻酔・手術・旅行・運動会・スポーツ参加など）に対応するインスリン投与方法変更の基準
 - 〔C〕 食事療法（年齢または体位別適正栄養所要量勧告案の作成）
 - 1. 糖質：脂肪：蛋白質比の変更による血糖プロフィールとインスリン必要量の変動
 - 2. 糖質：脂肪：蛋白質比の変更による運動負荷に対する代謝反応の変動
 - 3. 総カロリー・インスリン用量と身長発育・肥満度との関係
 - 4. インスリン1回法、2回法のそれぞれにおけるカロリーの時間的配分
 - 〔D〕 運動療法
 - 1. インスリン注射や食事との時間的關係における適正運動量の検討
 - 2. 運動療法の導入とコントロール
 - 〔E〕 心理指導・サマーキャンプ・学校との連携い・家族教育など
 - 〔F〕 長期管理基準（身長、二次性徴、脂質、尿蛋白チェック、眼底チェック、血圧測定、脳波測定、抗けいれん剤併用基準、心理評価、手指関節拘縮、神経伝導速度測定）
 - 〔G〕 コントロール上問題となる特殊な症例に対する対策（Lipodystrophy, JRA, Smogyi 現象, Down 症候群, アレルギー合併など）



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔研究目的〕

昭和 58 年度分担研究の目的は、昭和 59 年度に策定する予定の「医師を対象にした小児糖尿病治療指針」を作成するに当たっての基礎資料を整備することにあつた。