ランチョン教育セミナー

思春期2型糖尿病の問題点

杉　原　茂　孝（東京女子医科大学東医療センター小児科）

論文要旨

糖尿病には主に1型と2型がある。1型糖尿病は自己免疫反応によって引き起こされる。2型糖尿病の約70％は肥満を伴っており，過食・運動不足などの環境因子が加わって発症する生活習慣病と考えられる。現在わが国では，成人で740万人の糖尿病患者がおり，疑い例を含めると1,600万人に及ぶといわれている。小児期では1型が約3,500人，2型が約2,000～4,000人と推測されるが，特に小児2型糖尿病については正確な患者数は不明である。

今回は，小児2型糖尿病に焦点を当て，疫学，病態，治療の現状について述べる。学校検尿の報告によると，近年20～30年に肥満を伴う2型糖尿病が3倍以上に増加している。わが国の現状を考えると，今後さらに2型糖尿病の若年化と増加が懸念される。2型糖尿病の病態としては，肥満，特に内臓脂肪の蓄積に伴うインスリン抵抗性の増加が重要である。思春期には二次性徴の発来とともに，性ホルモンの影響でインスリン抵抗性が増大する。頸部の黒色表皮腫はインスリン抵抗性の指標であり，糖尿病のリスクの指標である。わが国でも出生体重と2型糖尿病の関連や遺伝素因との関連について研究が始まっている。

治療の現状について日本小児内分泌学会が2003年に全国調査を行った。6～17歳の2型糖尿病患者259例（男121人，女138人）の臨床データが集計された。食事・運動療法のみの例が87例（34％），薬物療法の例が172例（66％）であった。さまざまな経口血糖降下薬やインスリンが用いられている。

小児慢性特定疾患事業の全国集計でも，2型糖尿病の約25％がHbA1c 9％以上でありコントロール不良例が多いのが現状である。「2型糖尿病は進行性の病気である」といわれる。治療経過とともにインスリン分泌能が低下すると，インスリン治療へ移行しなければならない。一方で，「糖尿病は大した病気ではない」と考えて通院治療を中断する症例で，糖尿病合併症が早期に出現することも報告されている。網膜症，腎症，神経症はもちろん，心筋梗塞や脳梗塞などの動脈硬化の予防のために，小児期・思春期の治療が重要である。

2型糖尿病の予防のために，幼児期・学童期からの肥満予防，学校での健康教育，肥満症や耐糖能障害の段階での薬物治療も今後重要となると思われる。

Ⅰ．糖尿病とはどんな病気？

糖尿病は，膵β細胞から分泌されるインスリンの不足やうまく働かないためによって起こる慢性的に高血糖を来す病気である。診断基準として，空腹時血糖値≧126mg/dl，75g経口糖負荷試験（OGTT）2時間血糖値≧200mg/dl，随時血糖値≧200mg/dlが重要である[1]。

糖尿病には主に，**表1**に示すように1型と2型があり両者の成因はまったく異なっている[2]。

糖尿病は，「最初は自覚症状がない。別に痛くもかゆくもない。普段の生活に困ることはない。大した病気とは思わない。」など，自覚症状が乏しく治療に対するモチベーションを持ちにくい点が問題である。しかし，長期的に

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
Tel：03-3810-1111　Fax：03-3810-0944

Presented by Medical*Online

表1　糖尿病の成因による分類と特徴

糖尿病の分類	1型	2型
発症機構	おもに自己免疫を基礎にした膵β細胞破壊，HLAなどの遺伝因子に何らかの誘因・環境因子が加わって起こる おもに自己免疫疾患	インスリン分泌の低下やインスリン抵抗性を来す複数の遺伝因子に過食，運動不足などの環境因子が加わって発症する 生活習慣病
家族歴	2型の場合より少ない	家系内にしばしば糖尿病がある
発症年齢	小児～思春期に多い 中高年でも認められる	40歳以上に多い。 若年発症も増加している
肥満度	肥満とは関係がない	肥満または肥満の既往が多い
自己抗体	GAD抗体，IA-2抗体などの陽性率が高い	陰性

（日本糖尿病学会編　糖尿病治療ガイド2006～2007，文光堂より一部改変）

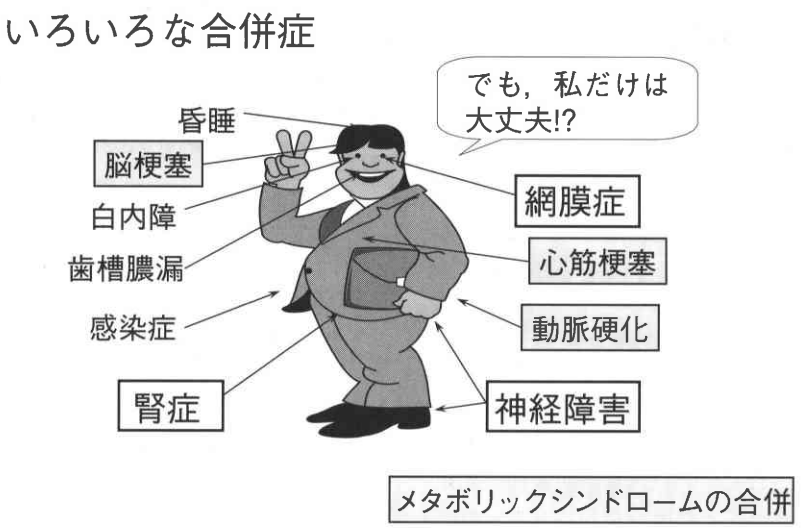

図1　糖尿病は怖い病気？

は図1に示すようにさまざまな合併症が出現する。近年では，細小血管症に加え，心筋梗塞や脳梗塞などの大血管障害も問題となっている。動脈硬化のハイリスク群であるメタボリックシンドロームの合併が糖尿病患者で高率であることも指摘されている。

Ⅱ．日本人は，糖尿病になりやすい民族である

現在わが国では，成人で740万人の糖尿病患者がおり，疑い例を入れると1,600万人に及ぶといわれている。6人に1人が糖尿病といわれる程である。ただし，治療を受けている人は，約212万人（平成11年）と少なく，糖尿病治療の困難さを物語っている。

近年，小児期発症2型糖尿病が世界的にさまざまな民族で増加している[3]。わが国の小児糖尿病の頻度については，小児慢性特定疾患事業[4]や学校検尿からの報告[5)~7)]がいくつかみられている。しかし，わが国全体での小児2型糖尿病の正確な患者数は不明といわざるを得ない状況である。

小児慢性特定疾患事業における糖尿病の登録症例数をみると，平成13～15年のわが国の小児糖尿病患者は約5,000人で，約70％（3,500人）が1型糖尿病，約20％（1,000人）が2型糖尿病となっている（表2）。2003年の日本小児内分泌学会2型糖尿病委員会の調査では，530人の患者が小児内分泌専門医の治療を受けてい

Presented by Medical*Online

る。東京都の学校検尿で発見された2型糖尿病の頻度は，1975年から1995年の20年間に3倍以上に増加している。これはこの時期の肥満児の増加と呼応していた[5]。1974年から2002年までの東京都の学校検尿の結果，2型糖尿病の年間発症率が，1981年以前（10万人当たり1.73人）に比し，1981年以後（10万人当たり2.76人）に明らかに増加している[6]。1982～1996年の15年間に横浜市学校検尿で発見された2型糖尿病が3倍以上にも増加していた。この間，肥満を伴う2型糖尿病のみが増加している[7]。これらの結果を総合すると，わが国で現在18歳未満の2型糖尿病患者は，数千（2,000～4,000）人であろうと推測される。

小児慢性特定疾患事業に平成13～15年に登録された小児2型糖尿病患者について，発症年齢の分布をみると7～8歳から増加し，12～14歳にピークがみられた（図2）。明らかに思春期

表2　小児慢性特定疾患事業における登録症例の入力疾患名および各件数

入力疾患名	ICD	平成13年登録例		平成14年登録例		平成15年登録例	
		件数	率（%）	件数	率（%）	件数	率（%）
若年型糖尿病（1型糖尿病）	E10.9	3,700	69.2	3,708	70.7	3,523	70.8
成人型糖尿病（2型糖尿病）	E11.9	1,066	19.9	1,042	19.9	1,022	20.5
糖尿病	E14.9	505	9.4	471	9.0	391	7.9
糖尿病性網膜症	E14.3B	14	0.3	16	0.3	27	0.5
糖尿病性ケトアシドーシス	E14.1	4	0.1	7	0.1	6	0.1
糖尿病性腎症	E14.2	0	0.0	1	0.0	2	0.0
Alström 症候群	Q87.8C	1	0.0	0	0.0	1	0.0
プラーダー・ヴィリー症候群	Q87.1A	1	0.0	1	0.0	0	0.0
糖尿病性昏睡	E14.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
糖尿病性神経症	E14.4	0	0.0	0	0.0	1	0.0
その他，不明		55	1.0	0	0.0	6	0.1
合計		5,346	100	5,246	100	4,979	100

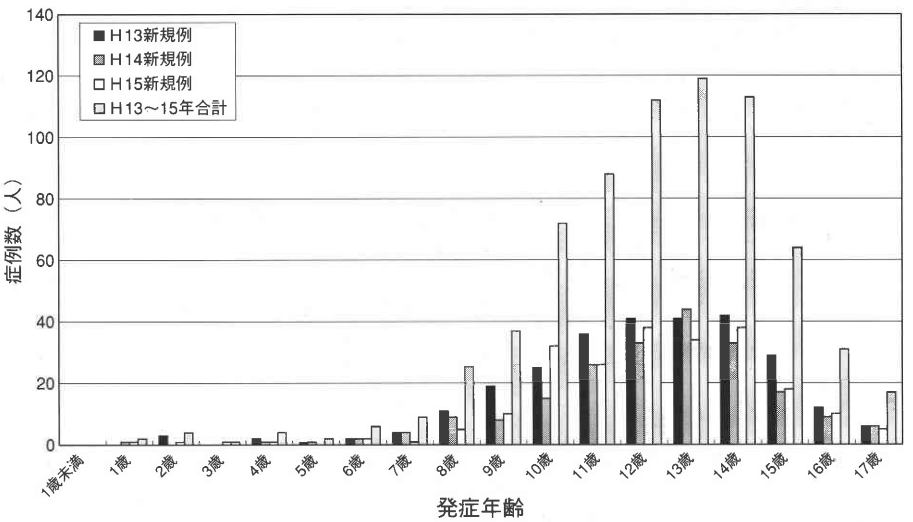

図2　平成13～15年度新規登録2型糖尿病例の発症年齢の分布

Presented by Medical*Online

に発症頻度が増加している。

Ⅲ．小児２型糖尿病の病態

肥満（特に内臓脂肪の蓄積），黒色表皮腫（Acanthosis Nigricans），糖尿病家族歴，民族差，人種差（遺伝素因），および思春期（性ホルモンなどによりインスリン抵抗性が高まる）が，小児２型糖尿病のリスクファクターと考えられている。

1．肥　満

日本小児内分泌学会２型糖尿病治療委員会による2003年全国調査の結果では，診断時肥満度20％以上は，男子で78％（94人），女子で63％（86人）にみられた。肥満度50％以上の高度肥満は，男子で39％（47人），女子で23％（31人）であった。また，小児慢性特定疾患事業2003年（平成15年）登録例でみても，２型新規例（n＝240）では肥満度20％以上が77.1％を占めている。以上の結果から，近年増加している小児の２型糖尿病においては，肥満が重要な因子であることが実証されている。

肥満から２型糖尿病への進行（経過と頻度）については，未だ十分な研究はなされていない。世田谷区肥満健診で1984年から1996年の13年間に小学校５，６年生，中学１年生のうち，肥満度30％以上の希望者230人にOGTTを施行したところ，正常が162人（70.5％）であったのに対し，耐糖能障害（IFG，IGT）が58人（25.2％），２型糖尿病が10人（4.3％）発見された[8]。Tsuruoka City Shonai Hospitalの肥満外来受診者（1990年から2000年の10年間，439人：男子260人，女子179人，平均10.1歳，平均肥満度51.9％）のうち，82人にOGTTを施行したところ，正常が69人（84.1％）に対し，耐糖能障害（IGT）が７人（8.5％），２型糖尿病が６人（7.3％）発見された[9]。すなわち，肥満小児の４～８％に２型糖尿病が発見されたということであり，重大な事実と考えられる。

脂肪の蓄積部位によって，皮下脂肪型肥満（下半身肥満，洋梨型，女性型）と内蔵脂肪型肥満（上半身肥満，りんご型，男性型）に分類される。特に内臓脂肪の蓄積が，インスリン抵抗性をはじめ，肥満の合併症に関連することが小児でも明らかになっている。

2．アディポサイトカイン

脂肪組織は，TNF-α（tumor necrosis factor-α），レプチン，アデイポネクチン，レジスチン，PAI-1（plasminogen activator inhibitor-1）等さまざまな液性因子を分泌する。中でも内臓脂肪の増加に伴うTNF-αの増加やアデイ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（図３）[10]。

3．黒色表皮腫（Acanthosis Nigricans）

私どもが行った肥満小児における黒色表皮腫の臨床的検討の結果をまとめると，1）当科肥満外来通院児の39％（男児の47％，女児の30％）に黒色表皮腫が認められた。2）高度肥満（肥満度50％以上），８歳以上で黒色表皮腫の出現率が増加した。3）黒色表皮腫をもつ児では，ALTが高く，脂肪肝を有する可能性が高い[11]。さらに，肥満小児において黒色表皮腫

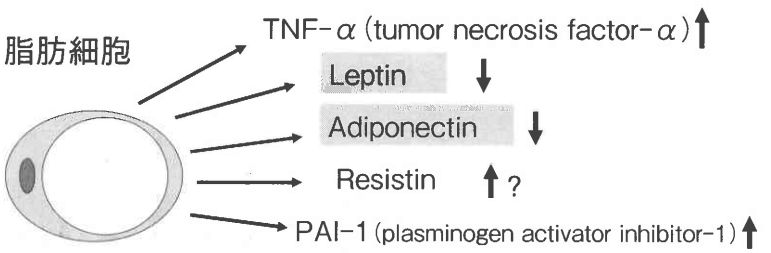

図３　アディポサイトカインとインスリン抵抗性の関係
脂肪組織は，TNF-α，レプチン，アデイポネクチン，レジスチン，PAI-1等さまざまな液性因子を分泌する。中でも内臓脂肪の増加に伴うTNF-αの増加やアデイポネクチンの低下は，インスリン抵抗を誘導する主要な因子である。

Presented by Medical*Online

の存在が，インスリン抵抗性と強い関連をもつことが確認され，陽性の児では肥満度，BMI，腹囲が有意に大きく，レプチン，PAI-1も高値であった[12]。

山崎らの報告では，肥満小児82人にOGTTを行い，黒色表皮腫陽性の肥満児では33例中5例（15%）に糖尿病が認められた。一方，黒色表皮腫陰性例では，糖尿病は49例中1例（2%）であった[9]。すなわち，黒色表皮腫は，日本人肥満小児においてインスリン抵抗性や耐糖能障害の存在を示唆する有用な臨床所見であることが明らかとなった。

4．小児2型糖尿病の遺伝素因

「太りやすい体質の人は，燃費の良いハイブリッドカー？　それとも燃費の悪い外車？」この質問にすばやく正解を答えられる方は意外と少ないようである。現代人の多くは，食糧難の時代（飢餓の時代）を生き延びた（サバイバルした），倹約遺伝子型（thrifty genotype）をもった人々の子孫である。従って，「太りやすい体質の人は，燃費の良いハイブリッドカー」と考えるのが妥当であろう。言い換えると，肥満体質は，再び食糧難になった時に最も生き延びられる可能性がある優れた体質といえる。200個もの遺伝子が肥満や糖尿病発症に関連するといわれているが，小児期発症2型糖尿病患者については，まだ十分な解析結果は得られていない。

5．出生体重と2型糖尿病

Barkerらを始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った（The Thrifty Phenotype Hypothesis）。最近の報告では，出生体重が低いのに加え，小児期に急激な体重増加を来すものが，最も将来の生活習慣病発症のリスクが高いと考えられている[13]。「小さく生んで大きく育てるのはよくない」ということになるのであろうか？

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ている[14)15]。「大きく生んで大きく育てるのもよくない」ということであろうか？　わが国ではまだ十分な検証は行われていない。

ただ，2003年の小児内分泌学会による調査（42施設195人）では，18歳未満の2型糖尿病患者の出生体重をみると，コントロールに比し，2,500 g未満と4,000 g以上の比率が高かった。すなわち，U字型の分布が認められた。これは，ピマインディアンや台湾の学童と同様の結果といえるが，この点についてはさらに検討が必要であろう。

Ⅳ．小児2型糖尿病の治療の現状

2003年6月～9月に日本小児内分泌学会2型糖尿病治療委員会による全国調査が行われた[16]。対象は，本調査への協力を表明した小児内分泌学会評議員および小児インスリン治療研究会会員の所属する各医療機関に，現在通院中あるいは過去に通院治療歴のあった2型糖尿病患者。調査時18歳未満で口頭同意の得られた患者である。調査票を各医療機関に送付し，糖尿病治療（食事，運動療法，薬物治療）について，主治医に記入を依頼した。調査票を小児2型糖尿病治療委員会事務局で回収し集計した。

登録された259人の診断時年齢は平均11.9歳。平均HbA1cは8.8%。170例（66%）が学校検尿で発見されていた。69%に糖尿病の家族歴が認められた（**表3**）。

表3　登録された小児期発症2型糖尿病患児259例の臨床的特徴

	診断時	調査時
年齢（歳）	11.9±2.1(6−16)	14.4±2.0(9−17)
性別(男子／女子)	121/138	
HbA1c(%)	8.8±2.8(4.4−18.4)	7.0±2.2(4.1−14.2)
学校検尿で発見された例	170(66%)	
糖尿病家族歴(祖父母，両親，兄弟)	174/253(69%)	
肥　満（肥満度≧20%）	179(69%)	133/210(63%)
高度肥満（肥満度≧50%）	78(30%)	49/210(23%)
肥　満（SDS−BMI≧2.0）	149(58%)	
低出生体重（<2,500g）	22/195(11.3%)	
高出生体重（≧4,000g）	19/195(9.7%)	

Presented by Medical*Online

この調査で明らかになったわが国の治療の現状をまとめると，

1) 34%の症例は，食事・運動療法のみであり，66%の症例で，薬物治療が行われていた。
2) 薬物あり群の方が，薬物なし群に比べ，診断時肥満度が低く，HbA1c が高く，糖尿病家族歴をもつ頻度が高かった。
3) α-GI（α-グルコシダーゼ阻害薬），インスリン，メトホルミンなどが主に用いられており，メトホルミンは，肥満度が高く，HbA1c のやや高い症例で第一選択薬となっていた（**表4**）。
4) α-GI など単剤での治療開始後，多くの患者で他剤への変更や多剤併用への変更が行われていた。すなわち，多くの患者で治療経過に伴い，糖尿病コントロールが改善しないか，悪化していることが示唆された。
5) メトホルミンの有効性と安全性については，今回の調査で一部明らかとなったが，厚生労働科学研究（主任研究者：松浦信夫）によって前方視的な研究が現在進行中である。

V. 2型糖尿病の思春期の問題点

思春期になると心理・精神面での問題を抱えるケースが多くなる。不登校，不眠，ひきこもりなどで生活習慣の乱れるものもいる。親からの自立の過程であるので，患児本人に病気のこと，治療についても十分に理解してもらう必要がある。

実際に小児慢性特定疾患事業の平成15年度登録例について HbA1c をみると，1型継続例（2,245人）では，7.0～7.9%の頻度が最も多い。しかし，HbA1c9.0%以上の不良例が35%みられた。一方，2型継続例（562人）では，HbA1c5.0～5.9%の頻度が最も多い。しかし，HbA1c9.0%以上のコントロール不良例が25%みられた。すなわち，思春期は1型，2型共に血糖コントロールの難しい時期であり，1型では全体の3分の1，2型では4分の1の症例が HbA1c9%以上という非常にコントロールの悪い現状である。

2型糖尿病は，学校検尿や肥満健診の普及によって早期に発見されるようになっている。しかし，発見された患児をフォローするシステムが不完全であったり，治療開始後早期に脱落してしまう症例が多い。これらの症例ではその後血糖コントロールが悪化し，糖尿病性合併症が早期に進行する可能性が高い。特に思春期の2型糖尿病では，いかにして治療中断することなく，長期的にフォローするかが重要な問題点である。

VI. 2型糖尿病の予防

1. 肥満の予防，治療

2型糖尿病の病態に基づいてその発症を予防するには，肥満の予防，治療が最も重要である（**図4**）。悪い肥満（肥満症）をしっかり認識する必要がある。指標として，腹囲≧80cm，腹囲/身長比≧0.5，頸部の黒色表皮腫などが役に立つ。

表4 2型糖尿病の診断時（治療開始時）に選択された薬剤別の年齢，HbA1c，肥満度

薬　物	n	診断時年齢（歳）	HbA1c（%）	肥満度（%）
薬物なし	87	12.2±1.8	7.3±2.1	46.0±32.4
α-GI	61	11.1±2.2	8.1±2.5	31.1±28.5
インスリン	51	12.3±1.7	11.3±2.6	31.8±29.7
メトホルミン	24	12.8±1.9	9.3±1.9	49.9±29.9
SU 剤	17	11.6±2.3	9.2±2.3	21.4±28.1
ナテグリニド	5	11.0±1.7	9.2±2.5	23.5± 5.6
α-GI＋メトホルミン	4	10.8±2.2	8.2±1.9	105.4±43.1

他にα-GI＋インスリン（n＝2），α-GI＋SU 剤（n＝2），メトホルミン＋SU 剤（n＝2）などがみられた。

（文献14より引用改変）

α-GI は，非肥満から中等度肥満で，HbA1c が比較的低い例に選択され，インスリンは，HbA1c の高い例で多く用いられている。メトホルミンと SU 剤は，HbA1c 8～10%の例で多く用いられているが，メトホルミンは肥満度の高い例に，SU 剤は低い例に選択されている。

Presented by Medical*Online

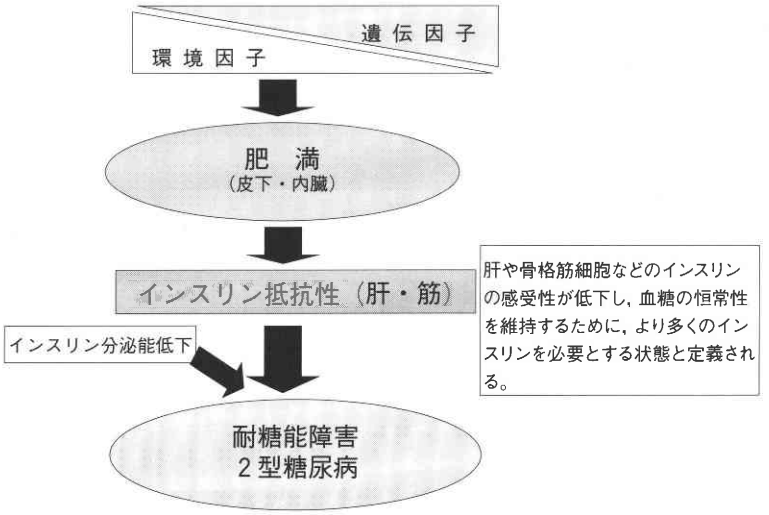

図4　2型糖尿病の発症における肥満およびインスリン抵抗性の関与

肥満予防は思春期からでは遅く，幼児期，学童期から行う必要がある。特に学校での健康教育が重要である。そのためには校長，担任教師，養護教諭，学校栄養職員，学校医，地域医師会，教育委員会など多方面の方々の理解と協力が必要であろう。

小児科医の役割としては，肥満症や耐糖能障害（糖尿病の一歩手前）の段階で，有効な治療（行動療法，薬物療法を含む）を進めることであろう。肥満外来として対応することが望ましいが，一般外来でも対応が可能である。私どもの肥満外来では，まず鑑別診断および評価として，二次性（症候性）肥満の有無，肥満症かどうかの判定を行う。次に，肥満による小児の健康障害，将来の糖尿病や動脈硬化のリスクについて説明する。家庭で体重測定と記録を行うようにお話をし，家庭での生活習慣の見直しを週に1回行ってもらうようにしている（表5）。

表5　週に一度，生活習慣をみなおしましょう（life style の改善）

1．朝食をぬかない（欠食）
2．給食はおかわりをしない
3．夜9時以後は食べない（夜食）
4．甘いおやつはさける（間食）
5．よくかんでゆっくり食べる（はや食い）
6．テレビやゲームは1日　時間*以内にする
7．おうちのお手伝いをする（日常生活の中で歩く）

*時間は相談のうえ決める。

2．行動療法（Behavior Therapy）

行動療法とは，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[17]。セルフモニタリング（自己監視法）が最も重要な要素である。家庭で体重を測定しノートなどに記録することがこれに相当する。自分の体重を意識することがまず第一歩である。成長期にある小児では，減量は必ずしも必要なく，体重が増えなければ，身長増加によって体型は良くなる。

生活習慣の改善の目標設定は，本人によく考えてもらい，できそうなことを設定することが重要である。お菓子やジュースが目の前にあれば，誰でも食べてしまうであろう。家の中でこのような外的刺激をなくすことも重要であり，刺激統制法と呼ばれる。

望ましい行動への修正や形成をオペラント強化（強化子）と呼ぶ。肥満外来に通院する子どもにとっては，病院で医師や看護師にほめられたり，保護者や養護教諭の先生にほめられて，自信を持てるようになることが，強化子となる。あまり無理な減量計画を立てて本人のストレスとならないようストレス管理を行うことも重要である。また，親を共同治療者として教育することができれば，肥満の治療や予防は成功する。

Presented by Medical*Online

親訓練（Parent training）も行動療法において重要な要素と考えられている。

Ⅶ. おわりに

小児のみならず成人の2型糖尿病の発症予防のために，小児期からの生活習慣の改善，肥満予防対策を強力に推し進める必要がある。

文　献

1) 糖尿病診断基準委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告．糖尿病，1999；42：385-401.
2) 日本糖尿病学会編　糖尿病治療ガイド2006-2007，文光堂，2006.
3) Rosenbloom AL, Joe JR, Young RS, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. Diabetes Care, 1999；22：345-354.
4) 杉原茂孝．わが国における小児期発症糖尿病の動向―小児慢性特定疾患治療研究事業の電子データ解析．小児保健研究，2005；64：373-378.
5) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. Clin Pediatr, 1998；37：111-115.
6) Urakami T, Kubota D, Nitadori Y, et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. Diabetes Care, 2005；28：1876-1881.
7) 菊地信行，志賀健太郎，徳弘悦郎．小児内分泌学の進歩'97，小児期発症NIDDMの疫学．ホルモンと臨床，1997；45：823-827.
8) 大木由加志，岸　恵，大川拓也，他：高頻度に存在する小児・思春期2型糖尿病の実態について―肥満健診からの検討―平成11年度厚生科学研究報告書，厚生省，2000；59-65.
9) Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. Pediatr Int 45：701-705, 2003
10) 松澤佑次．内臓脂肪，アディポサイトカインそしてアディポミクスへ　肥満研究，2006；12：95-101.
11) Ikezaki A, Miura N, Kikuoka N, et al. Clinical characteristics of obese Japanese children with acanthosis nigricans. Clin Pediatr Endocrinol, 2001；10：47-52.
12) Miura N, Ikezaki A, Iwama S, et al. Genetic factors and clinical significance of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. Acta Paediatr, 2006；95：170-175.
13) Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J,et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. Ann Intern Med, 2000；133：176-182.
14) MaCane DR, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight and non-insulin dependent diabetes：thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? BMJ, 1994；308：942-945.
15) Wei JN, Sung FC, Chang CH, 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.
16) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, et al. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. Clin Pediatr Endocrinol, 2005；14：65-75.
17) 足達淑子：ライフスタイル療法第2版，医歯薬出版，東京，2003.

Presented by Medical*Online