

厚生労働科学研究費補助金

効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：
小児疾患に関する臨床研究分野

小児2型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビ
デンスの確立の研究：特にメトフォルミンの至
適投与量, 有効性と安全性に関する研究

平成15年度総括・分担研究報告書

主任研究者 松浦信夫

平成16(2004)年3月

目 次

平成15年度研究報告

「小児2型糖尿病に対する経口血糖降下薬治療のエビデンスの確立： 特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究」主任研究報告書	松浦信夫... 3
I. 「2型糖尿病治療の有効性・安全性の評価」分担研究報告書	
我が国における2型糖尿病治療の実態：日本小児内分泌学会2型糖尿病治療委員会報告	杉原茂孝... 11
	浦上達彦、大木由加志、 佐々木 望、堀川玲子
1) 小児2型糖尿病におけるメトホルミンの使用	浦上達彦、似鳥嘉一、大和田 操... 14
2) 小児・思春期2型糖尿病児の薬物療法によるコントロール状況について	大木由加志、岸 恵、折茂裕美、大川拓也... 15
3) 小児期より当院を受診した2型糖尿病患者の治療の現状、 特に経口糖尿病薬の使用状況	佐々木 望、大竹 明、佐藤浩一... 16
4) 小児2型糖尿病の治療	堀川玲子... 18
II. 「2型糖尿病治療の病態分析と有効性への影響」分担研究報告書	雨宮 伸... 23
	菊池信行、横田行史、宮本茂樹
1) 研究報告書	菊池信行... 25
2) 研究報告書	横田行史... 26
2) ケトーシスに至った小児・思春期2型糖尿病に関する研究	宮本茂樹... 28
III. 「薬理的病態解析とプロトコール作成」分担研究報告書	田中敏章... 33
IV. 「プロトコール作成支援と発達薬理的評価、 データマネジメント・モニタリング支援」分担研究報告書	中村秀文... 37
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
VI. メトフォルミン臨床試験実施計画書（案）	45

主任研究報告書

主任研究者
松浦信夫

平成15年度主任研究報告書

「小児2型糖尿病に対する経口血糖降下薬治療のエビデンスの確立
：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究」

主任研究者	松浦信夫	北里大学医学部小児科
分担研究者	杉原茂孝	東京女子医科大学第2病院 小児科
	雨宮 伸	山梨大学医学部小児科
	田中敏章	国立成育医療センター 内分泌代謝
	中村秀文	国立成育医療センター 治験管理室

研究要旨

研究班は近年急速に増加・若年化し、かつその予後が不良と報告されている小児期発症2型糖尿病の病態を明らかにし、我が国でまだ小児に承認されていない経口血糖降下薬、特に第1選択薬と考えられているメトホルミンの有効性、安全性を検討することにある。その基礎資料として日本小児内分泌学会糖尿病委員会の2型糖尿病治療委員会で行った全国実態調査並びに研究協力者施設における、症例、治療の実態、有効性・安全性について報告した。さらに、国際糖尿病連合西太平洋地区（IDF/WPR）による、この地区の治療並びにコントロール状況について報告した。平成16年から開始を予定している質の高い臨床研究のプロトコールならびにデータコントロール、マネージメント及び有効性についての統計学的検討の方法について報告した。

A. 研究目的

本研究は近年急速に増加、若年化している小児2型糖尿病の病態を明らかにし、治療に使用される経口血糖降下薬、特にメトホルミンの有効性、安全性を評価することを目的に結成された。この基礎資料として日本小児内分泌学会糖尿病委員会を中心となって我が國小児2型糖尿病の実態並びに治療についての現状を調査した。またIDF/WPRにおける2型糖尿病の実態、治療内容、コントロール状況についても調査した。平成16年4月より質の高い臨床研究を開始する予定であるが、この登録症例の診断時の血糖、インスリン濃度の反応からHOMA-R等のインスリン抵抗性指標およびそれを調節する種々のアディポサイトカインであるアデポネクチン、レプチンなどのリスクファクター、本性の病態を解析する。

本年は研究開始の初年度であり、研究班の組織作り、質の高い臨床研究のプロトコール

ル案の作成、データ管理方法などの検討を行い、臨床試験の開始に備えた。

B. 研究結果

各分担研究者による平成15年度の研究結果を分担研究班毎に報告する。

1. 2型糖尿病治療の有効性・安全性の評価（分担研究者 杉原茂孝）

日本小児内分泌学会分泌学会糖尿病委員会に小児2型糖尿病治療委員会（委員長 杉原茂孝）を設置し、その実態の調査を行った。日本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勤務する全国の医療施設のうち42施設より259例（男子121例、女子138例）の治療状況が報告された。この症例数は我が国の小児2型糖尿病実態調査では今までにない多数例であった。対象の診断時年齢は 11.9 ± 2.1 歳、調査時年齢は 14.4 ± 2.0 歳であった。対象のHbA1cは、診断時 $8.8 \pm 2.8\%$ 、調査時 $7.0 \pm 2.2\%$ であった。172例（66%）で何らかの薬物治療が行われていた。 α -GI、インスリン、メトフォルミン、 α -GIとメトフォルミン併用、SU剤、 α -GIとインスリン併用、その他様々な併用の組み合わせもみられた。診断時のHbA1cと薬物および肥満度との関係を見ると、メトフォルミンは、HbA1cの高く肥満度の高い例に広く用いられている実態が明らかとなった。メトフォルミン投与量は、750mg以下がほとんどであったが、1,000mg、1,500mgの例もあった。肥満度の改善はあまりなかったが、HbA1cは、メトフォルミン単独投与例および α -GIとの併用例を含め改善が認められていた。副作用については3例の報告があったが、メトフォルミンとの因果関係は明らかでなかった。また、乳酸アシドーシスの報告は認められなかった。

研究協力者の佐々木望（埼玉医科大学小児科）は小児期より埼玉医科大学付属病院を受診した2型糖尿病患者9例の治療の現状、特に経口糖尿病薬の使用状況について検討した。治療期間、症例数から長期の薬剤有効性は結論が得られないが、2例はドロップアウトしており、治療の困難さが示唆された。浦上達彦（日本大学駿河台病院小児科）は2000年以降第2世代のビグアナイド薬であるメトフォルミンを導入し15例に使用した。対象はすべて、診断後早期は食事・運動療法により血糖コントロールされていたが、血糖値の悪化に伴い薬物治療の一環としてメトフォルミンを使用した。メトフォルミンは単独療法より他の薬物療法との併用が多かった。メトフォルミン使用中の副作用は、初期に消化器症状を認める症例が存在したが、経過と共に消失した。また一過性に乳酸が上昇する症例が散見されたが、その上昇は正常範囲内（ 20md/dl 以下）であり、臨床的に問題はなかった。大木由加志（日本医科大学小児科）は通院中の18歳未満発症小児・思春期2型糖尿病患児22人につき、HbA1cを指標とした糖尿病コントロール状況と薬物療法との関係を分析した。使用した薬物は α -グルコシダーゼ阻害薬3人、ビグアナイド薬（メトフォルミン）6人、チアゾリジン誘導体（アクトス）1人、SU薬5人であった。治療の有効性は、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良いコントロールは得られないことが判明した。堀川玲子（国立成育医療センター）は18歳未満発病の2型糖尿病患者18名の症例を検討した。年齢は11歳～32歳、基礎疾患はターナー症候群4名、プラダーウィリー症候群4名、基礎疾患のない肥満を有する2型糖尿病9名、肥満のないMODY1名である。最も有効で基本的な治療法は生活習慣の改善、すなわち食事療法であると考えられた。

食事療法から開始したが14名は一時的に改善しても再び悪化し、結果として薬物療法が必要となった。1997年以降は主に15歳以上の肥満を伴った症例に対し、2000年以降は15歳未満にもメトフォルミンが併用または第一選択として使用された。他に、 α GI剤、SU剤を用いたが、いずれも特に副反応は認めなかった。有効性についてはまだ十分に結論が出るまでに達していない。

2. 2型糖尿病の病態分析と有効性への影響 (分担研究者 雨宮 伸)

日本人小児期発症2型糖尿病の病態を解析するために、国際糖尿病連合西太平洋地区 (IDF/WPR) Childhood and Adolescence Diabcare 2001 および2003プロジェクトにおける日本独自調査結果を検討した。データシートとして提出された小児2型糖尿病は116名 (男49名、女67名) でその治療状況の解析行なった。平均HbA1cは6.67% (4.15-13.21%)、50名は薬物治療はなく、食事・運動療法で治療されていた。66名が薬物治療があり、うち56名は内服薬治療をうけ、Biguanide剤 (メトフォルミン) は最多の30名で投与されていた。メトフォルミン使用患者のHbA1c (6.8 ± 1.9) は無薬物治療者 (5.6 ± 0.9) より有意に高かったが、他の内服薬治療者 (6.6 ± 1.9) と有意差なく、インスリン治療者 (8.8 ± 2.2) よりは有意に低値であった。Diabcare 2001 と2003とで継続登録した患者においては、11名から16名へとメトフォルミン使用頻度が増加しており、又2001年に使用していた患者は全て継続使用していた。メトフォルミンは、現状で最も頻用され、今後投与量増加における安全性の確認と有効性の確立が期待される。

研究協力者の横田行史 (北里大学医学部小児科) は小児期思春期発症2型糖尿病患者の生活習慣を乱す原因となった、家庭内ないしは社会的問題の検討を行った。また、それらの患者が小児科年齢を過ぎてからの糖尿病コントロール状態と小児期の社会的・家庭的問題の関係を検討した。小児期の生活習慣の乱れの原因として、学校 (いじめ、不登校) や家庭の問題を抱えている症例が多く、その問題を解決出来ないため、社会的自立が出来ずにいると考えた。その結果、糖尿病のコントロールも改善せず、糖尿病合併症が早期に出現している症例があり、小児期からの生活習慣の乱れを是正することの重要性が示唆された。菊池信行 (横浜市立大学小児科) は肥満を伴う若年発症2型糖尿病6例にメトフォルミン治療 (750mg/日) を実施した。全例でHbA1cの低下が認められた。また、脂肪肝を併発した1例は、肝機能障害も改善した。重篤な副作用および乳酸値の異常高値は認めなかった。メトフォルミンは肥満を伴う小児2型糖尿病に有効である可能性が示唆された。宮本茂樹 (千葉県こども病院内分泌科) はケトーシスに至った思春期2型糖尿病の7例の臨床的特徴を検討した。6例は男児で1例のみ女児であった。年齢は12~14歳、全例高血糖でかつケトーシスであり、内3名はアシドーシスとなっていた。血漿浸透圧283~407mOsm/L、血中C-ペプチド0.9~4.0ng/mL、HbA1c11.5~17.5%であった。アシドーシスの有無による差異は年齢、肥満度には差はなく、不登校歴の頻度がケトーシスの症例で多かった。血糖、血漿浸透圧が高く、血中C-ペプチドは低値だったがHbA1cは同等だった。ケトアシドーシス群は、ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が高度で、不登校歴を多く認められた。不登校児等に対し、より早期の学校検尿を含めた医学的な対応が心理社会的対応と共に重要と考えられた。

3. 臨床試験のプロトコール作成（分担研究者 田中敏章）

経口糖尿病薬治療を必要とする小児2型糖尿病患者を対象に、メトフォルミン（750mgまたは1500mg）を投与した場合有効性と安全性を検討するための質の高い臨床研究を行うためにプロトコール（案）を作成した（報告書の最後に添付）。実際には小児2型糖尿病に対し、メトフォルミン1,500mg投与による有効性・安全性を検討するためのプロトコールおよび症例記録を作成し、それに従って平成16年度4月より9の研究協力施設において臨床試験をおこなう計画を進めている。

4. プロトコール作成支援と発達薬理学的評価、データマネージメント・モニタリング支援（分担研究者 中村秀文）

文献的調査に基づいて、メトフォルミンの薬物動態や用量、安全性等を検討した。国内外の用量に差があり、国内での承認用量は750mg/日であるが、海外では最大2,000mg/日まで承認されている。この高用量は内分泌専門家の間でも一般的に認められている投与量である。国内でも施設によっては1,500mg/日の投与を行っており、消化器症状以外の副作用はあまり問題とされていない。安全性上最も危惧される乳酸アシドーシスの発症には明確な用量依存性はないとされており、また海外で報告されている発症頻度もきわめて低い。従って、今回のプロトコールの用法・用量は科学的・倫理的に許容できるものであり、この臨床試験で、日本人小児における有効性とある程度の安全性を評価できるものと考えた。

本臨床試験の品質管理を治験と同レベルに行うことは研究費の額から見ても不可能であるが、データマネージメント、セントラルモニタリングと、一部施設への施設間監査、抽出された一部症例についてのモニタリングを治験開始早期に行うこと、などによりこれまで小児科領域で行われてきた臨床試験と比較してより質の高い品質管理を行うことが可能と考えており、準備中である。プロトコールと症例報告書の内容の修正、完成は統計家やデータマネージャーを交えて行っている。本臨床試験を実施する過程で、臨床家の先生方への臨床試験についての啓発と、臨床試験体制整備を行っていくことが可能であると考えている。

C. 考案

本研究は我が国小児2型糖尿病の治療に必要な経口血糖降下薬、特にメトフォルミンの有効性、安全性について質の高い臨床研究を行うものである。経口血糖降下薬のみでなく数多くの医薬品が小児における臨床試験が行われてなく、適応外で使用されているのが現状である。「効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野」はこのような状況を少しでも解消するためにもうけられた研究事業である。アメリカにおいては2重盲検試験として実施されその有効性が報告された¹⁾。ドイツにおいても小児への適応は認められていないが、その治験にあたっては2重盲検試験は人道的な問題から却下され、SU剤であるGlimepirideを対照とした多国にまたがる治験が進行中である²⁾。この他、思春期のインスリン抵抗性の強い、高度の肥満を伴ったPolycystic ovary syndrome（多嚢胞性卵巣症候群）に対するメトフォルミンの有効性の検討が行われてい

る。この場合、850mg一日2回の投与（1日1,700mg）の投与でなければ有効性は得られないと報告している3）。成人に対するメトホルミンの有効性はUK Prospective Diabetes Study(UKPDS) groupによる長期、大規模研究が行われ、その有効性が報告されている4）。アメリカ糖尿病協会も小児・思春期2型糖尿病に対する協会の姿勢について公表し、食事運動療法で効果の不十分な症例に対して、メトホルミンが第一選択薬と報告している5）。Freemarkも2型糖尿病の発症の背景を概説し、high risk群、特に耐糖能障害(IGT)群へのメトホルミンの有用性を概説している6）。

今回、我が国で実施計画中のメトホルミンの有効性、安全性の試験は症例数、実施期間、研究費から考えメトホルミンの一般臨床試験として実施する。データモニタリング、マネージメント業務ならびに有効性、安全性の解析等は北里研究所臨床薬理研究所に業務を委託して実施するものである。750mg/日で開始し、HbA1c値が7%以下に達しない症例に対し1,500mgに増量しHbA1c値を指標としてその有効性を検討する。

この研究が一般臨床家への臨床試験についての啓発と、今後我が国において進めなければならない臨床試験体制整備の上で、注目される研究と考えられる。研究班員はこのことを意識して成功に向けて研究を進めていく意欲を持って研究を進めている。

D. 結論

我が国において小児に適応が認められていない経口血糖降下薬、特にメトホルミンの一般臨床試験の実施にあたり、その必要性、背景、諸外国の成績、実施方法について報告した。質の高い臨床試験を成功させるために、プロトコール作成、データマネージメント、データコントロールなどを専門施設に委託し、その協力を得て研究を実施する予定である。

文献

1. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, et al: Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. Diabetes care 25:89-94, 2002.
2. Thomas Danne: Personal communication.
3. Arslanian S, Lewy V, Donadian K, et al: Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: Amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 87:1555-1559, 2002.
4. UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group : Effect of intensive blood-glucose control with metoformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS 34). Lancet 352:854-865, 1998.
5. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents- Consensus statement-.Diabetes Care 23: 381-389, 2000.
6. Freemark M: Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes in high risk pediatric patients. J Clin Endocrinol metab 88:3-13, 2003.

I. 2型糖尿病治療の有効性・安全性の評価

分担研究者
杉原茂孝

平成 15 年度厚生労働科学研究 (効果的医療技術の確立推進臨床研究事業: 小児疾患に関する臨床研究分野)

小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究: 特にメトホルミンの至適投与量, 有効性と安全性に関する研究

分担研究: 2 型糖尿病治療薬の有効性・安全性の評価
(分担研究者 東京女子医科大学付属第二病院小児科 杉原茂孝)

我が国における 2 型糖尿病治療の実態: 日本小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会報告

研究要旨

小児期発症 2 型糖尿病は, 近年急速に増加・若年化し, かつその予後が不良と報告されている。日本では経口血糖降下薬の小児適応が認められておらず, 十分な情報が得られない状況にある。わが国の小児 2 型糖尿病の治療, 特に薬物療法の使用状況, 有効性・安全性についての現状と問題点を明らかにすることを目的として今回調査を行った。日本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勤務する全国の医療施設のうち 42 施設より 259 例 (男子 121 例, 女子 138 例) の治療状況が報告された。対象の診断時年齢は 11.9 ± 2.1 歳, 調査時年齢は 14.4 ± 2.0 歳であった。対象の HbA1c は, 診断時 $8.8 \pm 2.8\%$, 調査時 $7.0 \pm 2.2\%$ であった。172 例 (66%) で何らかの薬物治療が行われていた。α-GI, インスリン, メトホルミン, α-GI とメトホルミン併用, SU 剤, α-GI とインスリン併用, その他様々な併用の組み合わせもみられた。診断時の HbA1c と薬物および肥満度との関係を見ると, メトホルミンは, HbA1c の高く肥満度の高い例に広く用いられている実態が明らかとなった。メトホルミン投与量は, 750mg 以下がほとんどであったが, 1000mg, 1500mg の例もあった。肥満度の改善はあまりなかったが, HbA1c は, メトホルミン単独投与例および α-GI との併用例を含め改善があった。副作用については 3 例の報告があったが, メトホルミンとの因果関係は明らかでなかった。また, 乳酸アシドーシスの報告はなかった。

また, 研究協力者の佐々木, 大木, 浦上, 堀川の各氏にはそれぞれの施設での経口血糖降下薬の使用状況について報告をしていただいた。メトホルミンが, 現在わが国の 2 型糖尿病小児例に広く用いられている実態が明らかとなった。

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病は, 近年急速に増加・若年化し, かつその予後が不良と報告されている。日本では経口血糖降下薬の小児適応が認められておらず, 十分な情報が得られない状況にあり, 国内での小児 2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬の適応, またその有効性・安全性に関するコンセンサスは得られていない。わが国の小児 2 型糖尿病の治療, 特に薬物療法の使用状況, 有効性・安全性についての現状と問題点を明らかにすることを目的として, 今回, 日本小児内分泌学会小児 2 型糖尿病治療委員会が主体となり調査を行った。

B. 研究方法

平成 15 年 2 月に一次アンケート調査を行った。日本小児内分泌学会の評議員および小児インスリン治療研究会会員の合計 124 人にアンケート用紙を送付し, 返信は 83 通 (回収率 66.9%) であった。過去 5 年間に, 小児 2 型糖尿病患者の治療経験を持つ方は 78 人で患者数は約 903 名。現在, 治療を行っている方は 72 人で患者数は約 529 名であった。薬物治療の内

容としては, なし 9.9%, 経口血糖降下薬 1) ビグアイド系薬剤 39.8%, 2) SU 剤 49.4%, 3) α-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI) 63.9%, 4) ナテグリニド 12.0%, 5) ピオグリタゾン 9.6%, インスリン 68.7% であった。平成 15 年 6 月から 9 月に本調査を行った。現在通院中あるいは過去に通院治療歴のある, 現在 18 歳未満の 2 型糖尿病患者のうち, 口頭同意の得られた患者を対象とした。

本調査の実施に当たって, 内容や方法などについて東京女子医科大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

42 施設より 259 例 (男子 121 例, 女子 138 例) の治療状況が報告された。対象の診断時年齢は 11.9 ± 2.1 歳 (6-16 歳), 調査時年齢は 14.4 ± 2.0 歳 (9-17 歳) であった。対象の HbA1c は, 診断時 $8.8 \pm 2.8\%$ (4.4-18.4%), 調査時 $7.0 \pm 2.2\%$ (4.1-14.2%) であった。172 例 (66%) で何らかの薬物治療が行われている。薬物あり群の HbA1c は, 診断時 $9.6 \pm 2.8\%$, 調査時 $7.4 \pm 2.4\%$ 。薬物なし群の HbA1c は,

診断時 $7.3 \pm 2.1\%$ 、調査時 $5.9 \pm 1.2\%$ であった。いずれも有意な改善が得られている。また、薬物あり群の肥満度は、診断時 $35.5 \pm 32.2\%$ 、調査時 $31.1 \pm 29.9\%$ 。薬物なし群の肥満度は、診断時 $46.0 \pm 32.4\%$ 、調査時 $34.3 \pm 26.9\%$ であった。薬物の使用頻度としては、 α -GI、インスリン、メトホルミン、 α -GI とメトホルミン併用、SU 剤、 α -GI とインスリン併用、その他の順であり、様々な併用の組み合わせもみられた。

診断時の HbA1c と薬物との関係を見ると、HbA1c の高い順に、インスリン、メトホルミン、ナテグリニド、SU 剤、 α -GI の順であった。即ち、メトホルミンは HbA1c の高い例 ($10.4 \pm 2.5\%$) に投与されている。

診断時の肥満度と薬物の関係を見ると、肥満度の高い順に、メトホルミン、ナテグリニド、 α -GI、インスリン、SU 剤の順であった。即ち、メトホルミンは肥満度の高い例 ($45.8 \pm 27.4\%$) に投与されている。

メトホルミン単独投与例が 14 例、 α -GI との併用例を含めると 27 例みられた。メトホルミン投与量は、750mg 以下が 21 例、1000mg 5 例、1500mg 1 例であった。肥満度の改善はあまりなかったが、HbA1c は、メトホルミン単独投与例で平均 2.4% 改善、 α -GI との併用例を含めると 1.7% の改善があった。

副作用については 3 例の報告があったが、メトホルミンとの因果関係は明らかでなかった。また、乳酸アシドーシスの報告はなかった。

D. 考案

米国においては、American Diabetes Association が、小児期の 2 型糖尿病の薬物治療について、1) 食事・運動療法で治療目標の効果が得られなかった場合、薬物療法を開始する。2) メトホルミンを第一選択薬とすべきである。3) メトホルミンは、SU 剤と同様に HbA1c を低下させ、低血糖のリスクを伴わず血糖コントロールを改善する点で、SU 剤よりも勝っている。4) 体重は減少するか、安定しており、血中 LDL コレステロールやトリグリセライドが減少する。という治療指針をだしている (Diabetes Care 23:381-389, 2000)。2002 年まで小児に対する効果と安全性のデータはなく、経口薬のいずれも FDA は小児への投与を認可していなかったが、その後、臨床研究の結果、米国では、10-16 歳の 2 型糖尿病患者で安全性と効果が確立された (Diabetes Care 25:89-94, 2002)。米国ではメトホルミンの最大 1 日投与量は 2000mg まで認められている。

わが国では、メトホルミンをはじめ経口血糖

降下薬の小児適応が認められていない。しかし、今回の調査で、メトホルミンが、HbA1c が比較的高く肥満度の高い 2 型糖尿病小児例に広く用いられている実態が明らかとなった。重大な副作用も現在のところ認められていない。

今後、750mg をこえる高容量のメトホルミンも含め、有効性と安全性を確立するために、さらに検討が必要であると考えられる。

E. 結論

現在、わが国において、メトホルミンが、18 歳未満の 2 型糖尿病小児例に広く用いられている実態が明らかとなった。メトホルミンは、HbA1c が比較的高く肥満度の高い症例に多く用いられていた。投与量は 750mg 以下が多かったが、一部の症例では 1500mg まで投与されていた。

今後、750mg をこえる高容量のメトホルミンも含め、有効性と安全性を確立するために、さらに検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 三浦直子, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児における黒色表皮症と β アドレナリン受容体遺伝子多型との関連. 小児内分泌学の進歩 2003, ホルモンと臨床, 51: 1021-1025, 2003
- 2) 池崎綾子, 杉原茂孝, 他. 肥満児における DXA 法による体脂肪分布の検討—アディポサイトカインとの関連について. 小児内分泌学の進歩 2003, ホルモンと臨床, 51: 1027-1032, 2003
- 3) 杉原茂孝. 小児糖尿病治療のポイント, 診断と治療, 91: 1641-1645, 2003
- 4) 岩間彩香, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児における黒色表皮腫とインスリン抵抗性, アディポサイトカインとの関連. 日本小児科学会雑誌, 107: 893-897, 2003
- 5) 池崎綾子, 杉原茂孝. 栄養 アディポサイトカイン, 小児科, 44: 641-642, 2003

2. 学会発表

- 1) 杉原茂孝. 小児 2 型糖尿病治療についての調査 (中間報告) —日本小児内分泌学会小児 2 型糖尿病治療委員会, 第 1 回小児 2 型糖尿病研究会, 平成 16 年 11 月 2 日, 京都
- 2) 杉原茂孝, 佐々木望, 河野斉, 雨宮伸, 田中敏章, 松浦信夫 (日本小児内分泌学会・小児 2 型糖尿病治療委員会), 若年発症 2 型糖尿病の治療の現状, ワークショップ 2 若年発症 2 型糖尿病: 疫学・治療・予後, 平成 16 年 5 月 14 日, 東京 (発表予定)

表1. 対象の診断時と調査時の年齢とHbA1c

	診断時	現在
年齢(歳)	6-16 11.9 ± 2.1	9-17 14.4 ± 2.0
HbA1c (%)	4.4 - 18.4 8.8 ± 2.8	4.1 - 14.2 7.0 ± 2.2

表2. 薬物治療なし群とあり群の診断時と調査時における年齢とHbA1c

	診断時HbA1c	現在HbA1c
薬物なし (n=87)	4.4 - 14.9 7.3 ± 2.1 (n=82)	4.1 - 10.6 5.9 ± 1.2 (n=72)
薬物あり (n=172)	4.6 - 18.4 9.6 ± 2.8 (n=172)	4.3 - 14.2 7.4 ± 2.4 (n=163)

表3. 小児2型糖尿病患者(42施設259人)の使用薬物別の診断時年齢, HbA1c, 肥満度

薬物	n	診断時年齢(歳)	n	診断時HbA1c(%)	n	診断時肥満度(%)
なし	87	12.2 ± 1.8	82	7.3 ± 2.1	87	46.0 ± 32.4
インスリン	50	11.9 ± 1.8	49	11.0 ± 3.1	50	25.0 ± 20.8
インスリン + α-GI	15	12.0 ± 2.5	14	11.8 ± 2.9	14	32.5 ± 26.5
インスリン + メトホルミン	12	12.0 ± 2.3	12	11.2 ± 2.0	11	31.5 ± 20.0
α-GI	71	11.3 ± 2.2	67	8.6 ± 2.6	69	34.2 ± 32.6
メトホルミン	42	12.2 ± 1.9	40	10.4 ± 2.5	38	45.8 ± 27.4
SU剤	19	11.2 ± 2.2	18	9.4 ± 2.4	18	24.3 ± 28.0
ナテグリニド	8	10.9 ± 1.5	8	9.7 ± 2.8	8	39.6 ± 31.0
α-GI + メトホルミン	23	11.2 ± 2.2	22	8.8 ± 2.3	20	59.8 ± 34.3
α-GI + SU剤	9	11.4 ± 2.5	8	8.7 ± 2.2	6	8.7 ± 15.6
α-GI + ナテグリニド	10	9.5 ± 2.2	10	6.9 ± 1.5	10	5.1 ± 17.8
メトホルミン + SU剤	9	11.1 ± 2.4	9	9.4 ± 2.1	9	46.2 ± 24.3
α-GI + メトホルミン + SU剤	5	11.2 ± 1.2	5	9.1 ± 2.3	5	50.8 ± 10.8

HbA1c, メトホルミン vs. なし: P<0.0001, メトホルミン vs. インスリン: NS, メトホルミン vs. α-GI: P=0.0011, メトホルミン vs. SU剤: NS
肥満度, メトホルミン vs. なし: NS, メトホルミン vs. インスリン: P=0.0001, メトホルミン vs. α-GI: NS, メトホルミン vs. SU剤: P=0.01

表4. 小児2型糖尿病患者(42施設259人)の薬物治療状況-HbA1cと肥満度の変化

薬物	HbA1c(%)			肥満度(%)				
	n	診断時	現在	P値	n	診断時	現在	P値
なし	70	7.2 ± 2.1	5.8 ± 1.2	<0.0001	84	44.1 ± 31.6	34.3 ± 26.9	<0.005
インスリン	46	11.1 ± 3.0	8.0 ± 2.7	<0.0001	44	24.7 ± 19.6	23.5 ± 21.3	NS
インスリン + α-GI	14	11.8 ± 2.9	8.7 ± 3.1	<0.01	14	32.5 ± 26.5	27.6 ± 19.0	NS
インスリン + メトホルミン	11	11.5 ± 1.8	9.4 ± 2.6	NS	9	27.8 ± 18.5	36.5 ± 21.5	NS
α-GI	62	8.7 ± 2.6	7.4 ± 2.4	<0.005	59	35.9 ± 31.6	27.3 ± 27.0	<0.0001
メトホルミン	39	10.4 ± 2.5	7.4 ± 2.5	<0.0001	36	45.8 ± 27.4	43.8 ± 32.1	NS
SU剤	16	9.6 ± 2.3	7.9 ± 2.1	NS	15	24.2 ± 26.6	22.5 ± 27.8	NS
ナテグリニド	8	9.7 ± 2.8	6.8 ± 0.6	<0.05	7	41.0 ± 32.8	24.4 ± 21.4	<0.05
α-GI + メトホルミン	22	8.8 ± 2.3	8.2 ± 2.8	NS	20	59.8 ± 34.8	43.6 ± 30.0	<0.001
α-GI + SU剤	7	8.5 ± 2.3	8.3 ± 2.0	NS	7	8.7 ± 16.7	4.7 ± 18.3	NS
α-GI + ナテグリニド	8	7.0 ± 1.5	6.9 ± 1.2	NS	8	8.0 ± 18.9	6.7 ± 17.9	NS
メトホルミン + SU剤	9	9.4 ± 2.1	8.4 ± 2.0	NS	9	46.2 ± 24.3	39.6 ± 29.4	NS
α-GI + メトホルミン + SU剤	5	9.1 ± 2.3	10.0 ± 1.2	NS	5	50.8 ± 10.8	32.3 ± 14.2	<0.05

表5. メトホルミン内服例のHbA1cと肥満度の変化

	メトホルミン単独例			メトホルミンおよびα-GI併用例		
	n	診断時	現在	n	診断時	現在
診断時年齢(歳)	14	12.9 ± 1.6 (9-15)	14.4 ± 1.4 (12-17)	27	12.2 ± 2.1 (7-15)	14.3 ± 2.0 (9-17)
性別 施設数		M 4, F 10 8施設		M 12, F 15 11施設		
メトホルミン投与量		-500mg: 7例, -750mg: 5例, -1000mg: 2例		-500mg: 8例, -750mg: 13例, -1000mg: 5例, -1500mg: 1例		
α-GI投与量		なし		ベイスン 0.6-0.9mg, グルコバイ 3錠		
HbA1c(%)	14	9.1 ± 1.8 (6.3-12.5)	8.7 ± 1.3 (4.8-9.3)	25	8.8 ± 2.2 (5.5-13.8)	7.1 ± 2.1 (4.8-14.2)
肥満度(%)	11	59.2 ± 37.0 (26.6-161.6)	56.8 ± 44.6 (18.8-187.9)	21	60.2 ± 38.2 (12.7-166.2)	52.6 ± 40.7 (2.6-187.9)

平成 15 年度厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野）

小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究

分担研究：2 型糖尿病治療薬の有効性・安全性の評価
（分担研究者 東京女子医科大学付属第二病院小児科 杉原茂孝）

小児 2 型糖尿病におけるメトホルミンの使用

研究要旨

小児 2 型糖尿病の一部の症例はその経過において薬物治療を必要とする。当科では 2000 年以降第 2 世代のビグアナイド薬であるメトホルミンを導入した。メトホルミンの使用例は、小児期発症 2 型糖尿病 15 例である。対象はすべて、診断後早期は食事・運動療法により血糖コントロールされていたが、血糖値の悪化に伴い薬物治療の一環としてメトホルミンを使用した。肥満例にその適応が多かった。メトホルミンは単独療法より他の薬物療法との併用が多かった。メトホルミン使用中の副作用は、初期に消化器症状を認める症例が少なからず存在したが、経過と共に消失し生活への影響はなかった。また一過性に乳酸が上昇する症例が散見されたが、その上昇は正常範囲内（20md/dl 以下）であり、臨床的に問題はなかった。

研究協力者

浦上達彦、
似鳥嘉一、大和田 操（駿河台日本大学病院小児科）

A. 研究目的

小児 2 型糖尿病の一部の症例はその経過において薬物治療を必要とする。本院では当初は全例でインスリンを使用したが、1987 年以降は SU 薬を使用し、2000 年以降第 2 世代のビグアナイド薬であるメトホルミンを導入した。2003 年までのメトホルミンの使用成績について報告する。

B. 研究方法

メトホルミンの使用例は、小児期発症 2 型糖尿病 15 例（男/女=5/10、診断時年齢 10-15 歳）である。対象はすべて、診断後早期は食事・運動療法により血糖コントロールされていたが、血糖値の悪化に伴い薬物治療の一環としてメトホルミンを使用した。メトホルミン開始までの罹病期間は 1 ヶ月から 12 年であり、投与量は 1 日 500-1000mg である。

C. 研究結果

1) 対象の中で、診断時の肥満度が 20%を超えていたのは男児 4 例、女児 6 例であり、メトホルミン投与開始時に肥満度が 20%を超えていたのは男児 3 例、女児 7 例であり、肥満例にその適応が多かった。

2) 対象のメトホルミン開始時の HbA1c の平均は 8.6%で、その分布は 8.0%以下が 3 例、8.1-9.0%が 6 例、9.1%以上が 6 例であり、大半の

症例が 8.0%以上でメトホルミンを開始した。

3) メトホルミン開始以降 2003 年 8 月時点での HbA1c の平均は 7.9%で、その分布は 7.0%以下が 6 例、7.1-8.0%が 1 例、8.1-9.0%が 6 例、9.1%以上が 2 例であり、メトホルミン開始前に比べて改善した症例が多かった。

4) 2003 年 8 月時点でのメトホルミンを含む治療内容は、メトホルミン単独が 3 例、SU 薬との併用が 8 例、インスリンとの併用が 4 例であり、単独療法より他の薬物療法との併用が多かった。

5) メトホルミン使用中の副作用は、初期に消化器症状を認める症例が少なからず存在したが、経過と共に消失し生活への影響はなかった。また一過性に乳酸が上昇する症例が散見されたが、その上昇は正常範囲内（20md/dl 以下）であり、臨床的に問題はなかった。

D. まとめ

小児 2 型糖尿病に対するメトホルミン治療は、成人例と同様に肥満例において有用と考えられたが、単独使用では血糖コントロールの改善は困難と判定された症例が多く、今後更に数を増やして検討したい。メトホルミン使用時の副作用は軽微であり、小児科領域においても安全に使用可能と考えられる。

平成 15 年度厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野）

小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究

分担研究：2 型糖尿病治療薬の有効性・安全性の評価
（分担研究者 東京女子医科大学付属第二病院小児科 杉原茂孝）

小児・思春期 2 型糖尿病児の薬物療法によるコントロール状況について

【研究要旨】当科に通院中の 18 歳未満発症小児・思春期 2 型糖尿病児 22 人につき、HbA1c を指標とした糖尿病コントロール状況と薬物療法との関係を分析した。その結果、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良いコントロールは得られないことが判明した。

研究協力者：大木由加志
岸恵、折茂裕美、大川拓也（日本医科大学小児科）

3 剤では $8.8 \pm 1.6\%$ 、インスリン使用例では $11.3 \pm 1.9\%$ と、2 剤以上の経口薬使用例とインスリン使用例のコントロールが悪かった（図 6）。

A. 研究目的

18 歳未満発症小児・思春期 2 型糖尿病児のコントロールと薬物療法との関係を分析し、より良い治療法を模索する。

D. 結論

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良いコントロールは得られない。

B. 研究対象および方法

対象は平成 14 年 1 月から 12 月の間に当科を受診した 18 歳未満発症の小児・思春期 2 型糖尿病患者で男 12 人、女 10 人、計 22 人である。年齢は 12 歳 - 25 歳 (17.8 ± 3.4 歳)、発症年齢は 8 歳 - 17 歳 (13.4 ± 2.6 歳)、罹病期間は 3 ヶ月 - 12 年 (4.6 ± 2.9 年) であった。糖尿病コントロール状況の指標としては、最近 6 ヶ月の平均 HbA1c 値を用いた。

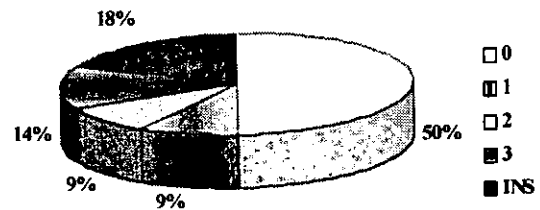


図2 薬剤の種類、数

C. 研究結果

1) 治療の内容 - 未治療 50%，経口薬 1 剤 9%，2 剤 9%，3 剤 14%，インスリン 18%（図 2）。経口薬の内容は α -グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン）3 人、ビグアナイド薬（メトホルミン）6 人、チアゾリジン誘導体（アクトス）1 人、SU 薬（ダオニール）5 人であった。

2) 薬物による副作用は全くみとめなかった。
3) 最近 6 ヶ月の平均 HbA1c 値は $7.7 \pm 2.7\%$ であった。

4) コントロール状況（HbA1c 値）

薬物治療の有無に関しては、なし： $6.0 \pm 1.8\%$ 、あり： $9.4 \pm 2.4\%$ で、有意に薬物治療群が高値であった（ $P < 0.001$ ）。さらに治療の内容をみると、経口薬 1 剤では $5.9 \pm 1.1\%$ 、2 剤では $10.1 \pm 0.3\%$ 、

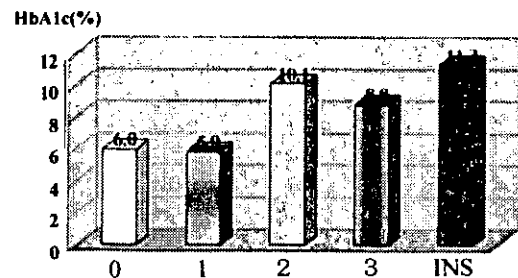


図6 HbA1c - 薬剤数

平成 15 年度厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野）

小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究

分担研究：2 型糖尿病治療薬の有効性・安全性の評価

（分担研究者 東京女子医科大学付属第二病院小児科 杉原茂孝）

小児期より当院を受診した 2 型糖尿病患者の治療の現状、特に経口糖尿病薬の使用状況

研究要旨 小児期より当院を受診した 2 型糖尿病患者の治療の現状、特に経口糖尿病薬の使用状況について検討した。9 例中 7 例がインスリン、1 例がボグリボース、1 例が食事療法で治療が開始され、インスリン治療中 2 例でメトホルミンとピオグリタゾンとを併用した。メトホルミンとボグリボースを使用した 2 例は治療中断となり、ピオグリタゾンを使用した例では肥満や HbA1c の改善を認めなかった。今回の検討では薬剤の有効性についての検討までは困難であり、食事・運動療法を中心とした治療継続の必要性が痛感された。

研究協力者

佐々木 望

大竹 明、佐藤 浩一（埼玉医科大学小児科）

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病患者の治療の現状、特に経口糖尿病薬の使用状況について検討した。

B. 研究方法

小児期より埼玉医科大学病院小児科を受診した 18 歳以下の 2 型糖尿病患者 9 例を対象として、性、初診時の年齢、肥満度、受診動機、家族歴、合併症、HbA1c、抗 GAD 抗体、治療状況について検討した。

C. 研究結果

各症例の検討結果を表に示す。性別は男子 5 例、女子 4 例で、初診時の年齢は 10 歳 8 ヶ月～14 歳 1 ヶ月であった。肥満度は -2.5～88.4% に分布し、内訳は非肥満 2 例、軽度肥満 2 例、中等度肥満 2 例、高度肥満 3 例であった。受診動機は、学校検尿 5 例、肥満 1 例、糖尿病の症状 3 例（口渇・多飲・多尿 2 例、昏睡 1 例）で、家族歴のあるものは 4 例だった。1 例は脳梁欠損・口唇口蓋裂・高 Na 血症があり、1 例は Prader-Willi 症候群で、1

例が初診時すでに糖尿病性網膜症が認められた。HbA1c は 6.1～12.2% に分布し、学校検尿で発見された症例でも HbA1c の高い症例もあった。抗 GAD 抗体は検査した 8 例全例陰性であった。

治療は 7 例がインスリン、1 例がボグリボース、1 例が食事療法で開始され、インスリン治療中 2 例でメトホルミンとピオグリタゾンとを併用した。治療経過が良好な症例は 4 例で、1 例は食事療法のみ、他の 3 例はインスリンのみでコントロールされていた。治療継続中だがコントロール不良なのは 3 例で、インスリンのみで一時的改善をみながら再び悪化した 2 例と、ピオグリタゾンとを途中併用したが改善が認められなかった 1 例であった。治療中断は 2 例で、ボグリボース使用後 6 ヶ月で脱落した例と、インスリンに途中メトホルミンを併用したが 2 年 2 ヶ月後に脱落した例であった。

メトホルミンを使用した症例（症例 1）の経過：インスリン治療により HbA1c は 5% 代に低下したが 7 ヶ月後に来院しなくなり、1 年 4 ヶ月後ケトアシドシスで入院となった（HbA1c 11.3%）。インスリンとメトホルミンの併用療法を開始して退院したが、外来経過中 HbA1c の悪化を認め、1 年 11 ヶ月後インスリン量調節のため再入院となった（HbA1c 14.7%）。再入院後の経過は良好であったが、2 年 2 ヶ月後（HbA1c 6.3%）より来

院しなくなった。

D. 考案

今回の検討では、各症例とも様々な問題があり、
薬剤の有効性について検討するまでには至らな

かった。また、食事・運動療法を中心とした治療
継続の必要性が痛感され、脱落症例を出さない治
療管理方法の工夫についても検討する必要がある
と考えられた。

症例	性	初診年齢 (y, m)	肥満度 (%)	受診動機	家族 歴	HbA1c (%)	抗 GAD 抗体	治療法	経過
1	女	14, 1	66.2	多飲多尿	無	12.1	陰性	インスリン+メホルミン	脱落
2*	女	13, 3	47.1	学校検尿	有	12.2	陰性	インスリン+ピオグリタゾン	不良
3**	男	10, 8	40.2	学校検尿	無	10.9	陰性	インスリン	不良
4	男	12, 1	29.4	多飲多尿	有	12.1	陰性	インスリン	不良
5***	男	11, 9	53.8	昏睡	有	9.3	未	インスリン	良好
6	男	11, 4	26.2	学校検尿	無	11.5	陰性	インスリン	良好
7	女	11, 0	5.0	学校検尿	有	6.1	陰性	インスリン	良好
8	女	12, 2	-2.5	学校検尿	無	6.9	陰性	食事療法	良好
9	男	10, 10	88.4	肥満	無	7.9	陰性	ピオグリタゾン	脱落

平成 15 年度厚生労働科学研究（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業：小児疾患に関する臨床研究分野）

小児 2 型糖尿病に関する経口血糖降下薬のエビデンスの確立の研究：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性に関する研究

分担研究：2 型糖尿病治療薬の有効性・安全性の評価

（分担研究者 東京女子医科大学付属第二病院小児科 杉原茂孝）

小児 2 型糖尿病の治療

研究要旨

当院における小児 2 型糖尿病治療の実態について述べる。当院通院中で 18 歳未満発病の 2 型糖尿病患者 18 名。年齢は 11 歳～32 歳、基礎疾患はターナー症候群（TS）4 名、プラダーウィリー症候群（PWS）4 名、基礎疾患のない肥満症 9 名、肥満のない MODY 1 名。治療は食事療法から開始した。しかし、14 名は一時的に改善しても再び悪化し、結果として薬物療法が必要となった。1997 年以降は主に 15 歳以上の肥満を伴った症例に対し、2000 年以降は 15 歳未満にもメトホルミンが併用または第一選択として使用された。他に、 α GI 剤、SU 剤を用いたが、いずれも特に副反応は認めなかった。

研究協力者

堀川玲子（国立成育医療センター 思春期診療科）

時の HbA1c は 6.5%～9.4%、糖尿病性合併症は認めなかったが、肥満度の高い者は脂肪肝による肝機能障害と黒色表皮症を認めた。インスリン分泌は MODY の一例を除き亢進していた。

A. 研究目的

小児 2 型糖尿病は生活習慣の変化に伴い年々増加している。生活習慣の問題は本人だけでなく家族全体の問題であるので、生活習慣病としての糖尿病の治療は困難なことが少なくない。ここでは当院における小児 2 型糖尿病治療の実態について述べる。

B. 研究方法

当院通院中で 18 歳未満発病の 2 型糖尿病患者 18 名。年齢は 11 歳～32 歳、発病年齢は 9 歳～18 歳。基礎疾患はターナー症候群（TS）4 名、プラダーウィリー症候群（PWS）4 名、基礎疾患のない肥満症 9 名、肥満のない MODY 1 名。TS と PWS 症例は、PWS の一例を除き通院中に発病、他の例は学校検尿にて発見されたもの 6 例、学校検診にて肥満を指摘され来院時に血糖値の上昇を認めたもの 4 例であった。糖尿病の診断は日本糖尿病学会の診断基準によった。治療開始

C. 研究結果

治療は食事療法から開始した。発病時の食事量評価で一日のカロリー摂取量は同年齢の標準を上回っていたため、適正な栄養摂取の指導を行った。栄養指導と運動の指導（生活習慣の改善）のみで肥満度の改善と糖尿病の緩解（血糖値と HbA1c の正常化）が認められ持続した者は肥満症の 4 名で、残りの 14 名は一時的に改善しても再び悪化し、結果として薬物療法が必要となった。薬物療法は、1996 年以前に発病の症例では SU 剤にて開始され、SU 剤のみが TS の 1 例、 α GI 剤・インスリン抵抗性改善薬の併用が、TS の 3 例と PWS の 3 例であったが、PWS 症例はコントロールが安定せず、2 例でインスリン治療が必要となった。PWS の一例は α GI 剤とメトホルミンを併用した。1997 年以降は主に 15 歳以上の肥満を伴った症例に対し、2000 年以降は 15 歳未満にもメトホルミンが併用または第一選択として

使用された。メトフォルミン単剤の使用はPWSの一例であるが、食欲が抑えられずコントロールは不良で、その他の薬物治療は拒否している。TS例では3例でHbA1c<7%であるが、肥満が改善しない一例ではコントロール不良である。PWSはHbA1c<7%を一時期達成できても維持することは困難である。肥満症の糖尿病合併例のうち食事療法のみでは血糖の改善が認められなかった5例では、3例で初期に高血糖是正のためインスリン治療が必要となり、3例とも一時インスリン治療を中断したがその後のコントロール悪化のため再びインスリンを併用している。この3例のうち2例ではインスリン中止時にメトフォルミンを使用し、投与初期には有効であったが、体重増加と共に無効となり、現在は3例ともインスリンに加え、 α GI 剤を併用している。他の2例ではメトフォルミンと α GI 剤を併用治療中でコントロールは比較的良好であるが、糖尿病治療の良

否は薬物療法の効果というよりは体重のコントロール如何に関わっているようにも思われる。インスリン併用中の3例はHbA1c8-10%である。MODYの一例はインスリン治療にてコントロール良好である。

D. まとめ

小児及び小児期発症2型糖尿病では、最も有効で基本的な治療法は生活習慣の改善、すなわち食事療法であると考えられる。しかし中には食事療法が出来ない、あるいはそれのみではコントロールの改善が図れない例があり、薬物療法が必要となる。内服治療例では主にメトフォルミン、 α GI 剤、SU 剤を用いたが、いずれも特に副反応は認めなかった。どの薬剤が有用であるかについては今回の少数例では検討は困難であるが、特に副反応も認めず小児への使用は問題ないように思われた。

Ⅱ．2型糖尿病治療の病態分析と 有効性への影響

分担研究者
雨宮 伸

「小児 2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬治療のエビデンスの確立の研究：特にメトフォルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究：分担研究 2 型糖尿病の病態分析と有効性の研究」
分担研究者：山梨大学医学部小児科 雨宮 伸

〈研究要旨〉日本人小児期発症 2 型糖尿病の病態を解析するために、国際糖尿病連合西太平洋地区（IDF/WPR）Childhood and Adolescence Diabcare 2001 および 2003 プロジェクトにおける日本独自調査結果を検討した。さらに、メトフォルミン治療が現状の日本人小児 2 型糖尿病患者にいかにか適用されているかの現状を把握する。

研究協力者：宮本茂樹、菊池信行、横田行史
共同研究者：（IDF/WPR Childhood and Adolescence Diabcare）貴田嘉一、杉原茂孝、小林浩司、（小児インスリン治療研究会）松浦信夫（代表）

A. 研究目的

近年急増している日本人小児 2 型糖尿病における病態の特徴は必ずしも明確でなく、この施設では症例数も少なく、多施設共同研究での集計と解析が重要である。さらに、薬物療法は施設ごとに基準が一定せず、経口剤全てにおいて投与量など個々の現場での医師と患者間でのインフォームドコンセントに基づいている。小児 2 型糖尿病で現在経口糖尿病薬の第 1 選択と期待され頻用されているメトフォルミン（Biguanide 剤）の現状について適応の実態を調査し、本研究の基礎資料とする。

B. 研究方法

IDF/WPR: Childhood and Adolescence Diabcare 2001 と 2003 に提出された小児 2 型糖尿病データシート 116 名（男 49 名、女 67 名）の治療状況の解析行なう。

C. 研究結果

対象は平均 HbA1c 6.67% (4.15-13.21%)、収縮期血圧 118mmHg (90-159)、拡張期血圧 66

(43-100)、総コレステロール 185 (92-341)、HDL コレステロール 52 (28-112)、LDL コレステロール 112 (31-246)、中性脂肪 124 (26-467) であった。一親等の家族歴は 55 名にあり、acanthosis nigricans は 35 名に存在した。50 名は薬物治療もなく、66 名が薬物治療あり、うち 56 名は内服薬治療をうけ、Biguanide 剤は最多の 30 名で投与されていた。Biguanide 剤使用患者の HbA1c (6.8±1.9) は無薬物治療者 (5.6±0.9) より有意に高かったが、他の内服薬治療者 (6.6±1.9) と有意差なく、インスリン治療者 (8.8±2.2) よりは有意に低値であった。Diabcare 2001 と 2003 とで継続登録した患者においては、11 名から 16 名へと Biguanide 剤使用頻度が増加しており、又 2001 年に使用していた患者は全て継続使用していた。

D. 考察

現状での小児 2 型糖尿病における経口剤の中心に Biguanide 剤があり、その使用頻度も増しており、副作用も報告されていなかった。

E. 結論

2 型糖尿病に対して Biguanide 剤は、現状では最も頻用され、今後投与量増加における安全性の確認と有効性の確立が期待される。