

厚生労働科学研究研究費補助金

小児疾患臨床研究事業

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

平成16年度総括・分担研究報告書

主任研究者 松浦 信夫

平成17(2005)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 3
松浦信夫

II. 分担研究報告

1. 2 型糖尿病治療の有効性・安全性の評価に関する研究 13
杉原茂孝, 浦上達彦, 大木由加志, 佐々木 望
- 1) 我が国における 2 型糖尿病治療の実態：
小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会報告—第 2 報 16
日本小児内分泌学会・小児 2 型糖尿病治療委員会
杉原茂孝, 佐々木 望, 河野 斉, 雨宮 伸, 田中敏章, 松浦信夫
- 2) 埼玉医科大学小児科における 2 型糖尿病治療の現状についての研究 24
佐々木 望, 大竹 明, 佐藤浩一
- 3) 小児 2 型糖尿病におけるメトフォルミンの使用経験 26
浦上達彦
- 4) O-GTT による肥満および非肥満思春期 2 型児のインスリン抵抗性について 30
大木由加志, 岸 恵, 折茂裕美
2. 2 型糖尿病治療の病態分析と有効性への影響に関する研究 37
雨宮 伸, 宮本茂樹, 菊池信行
- 1) 空腹時検査による小児肥満/
2 型糖尿病のインスリン抵抗性および分泌異常の評価法の検討 39
雨宮 伸, 小林浩司, 菊池信行, 横田行史, 菊池 透, 宮本茂樹
- 2) Prader-Willi 症候群合併糖尿病における外来でのインスリン療法の導入に関する研究 43
宮本茂樹, 染谷知宏
- 3) 思春期前発症小児 2 型糖尿病の特徴 47
菊池信行, 志賀健太郎
3. 2 型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究 53
横田行史, 内山 聖, 堀川玲子
- 1) 小児糖尿病患者における血中アディポネクチン値の検討 56
横田行史,
- 2) 学校糖尿病健診の小児期発症 2 型糖尿病の発見に対する有用性に関する研究 61
内山 聖, 菊池 透, 長崎啓祐, 樋浦 誠
- 3) 2 型糖尿病治療困難例の病因についての研究 65
堀川玲子
4. 薬理的病態解析とプロトコール作成
田中敏章
5. プロトコール作成支援と発達薬理的評価、データマネージメント・モニタリング支援 .. 71
中村秀文, 竹内正弘, 青谷恵利子, 野中美和, 高見千恵
《 試験実施計画書 》 75
- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 121
- IV. 研究組織 129

I . 総括研究報告

主任研究者
松浦信夫

総括研究報告書

「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」

主任研究者 松浦信夫 聖徳大学人文学部児童学科

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フォルミンの有効性、安全性を検討することにある。平成15年7月に試験実施計画書が完成し、主任研究者の施設である北里大学医学部・病院のB倫理委員会の審査で承認され、臨床試験が開始された。その後実施施設での倫理委員会の承認を経て順次患者登録が開始されている。平成16年3月1日現在13例の登録が行われ臨床試験が開始された。臨床試験と平行して各研究者が小児期発症2型糖尿病の病態、病因に対する基礎的な研究が行われている。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の症例の解析が進められた。更に研究協力者施設における、症例、治療の実態が報告された。

分担研究者

杉原茂孝 東京女子医科大学第二病院
小児科
雨宮 伸 山梨大学医学部小児科
横田行史 北里大学医学部小児科
田中敏章 国立成育医療センター
臨床検査部
中村秀文 国立成育医療センター
治験管理室

にし、治療に使用される経口血糖降下薬、特にメトフォルミンの有効性、安全性を評価することを目的に結成された。分担研究者の田中敏章、中村秀文ならびに研究委託機関である北里研究所・北里臨床薬理研究所が中心になり研究実施計画書(プロトコール)の作成が進められた。その詳細は研究報告書の最終章に掲載したところである。これに基づいて公的資金による質の高い臨床試験を行い、その有効性、安全性を明らかにする。

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

さらに、これまでの小児期発症2型糖

尿病の我が国における実態、治療の内容を明らかにするために、日本小児内分泌学会糖尿病委員会が結成された。その実態調査を解析し、現在までの我が国における治療の有効性、安全性およびその病態を解析する。

更に、各分担研究者が一定のテーマのもとに小児期発症2型糖尿病の病態、社会的な背景、病因等を明らかにしようとするものである。研究班会議に於いて研究2年目の成果が報告された。臨床試験の進捗状況並びに各研究者の成果を中心に報告する。

B. 研究結果

各分担研究者による平成16年度の研究結果を分担研究班毎に報告する。

1. 研究実施計画書の作成(分担研究者 田中敏章、中村秀文) 及び臨床試験の開始

報告書の最終章にその全文を載せた。上記2名の分担研究者並びに試験委託機関である北里研究所・北里臨床薬理研究所が中心になりその作成を行った。平成15年度報告書の案に引き続き、分担研究者・研究協力者が繰り返し集まって班会議を開き最終案を検討した。最も議論のあった部分を中心にその検討内容を報告する。

1) 対象症例

当初は新規症例を対象に検討を進めた。しかし、臨床試験実施10施設での予想症例数は統計的に有意性が評価できると考えられる50例には到達できないと考えられた。そのため、既に何らかの治療を行っている症例(以下既治療症例)をも含めることにした。

(1) 臨床試験の選択基準

a. 新規症例の登録基準

a) 少なくとも4週間以上の食事療法、運動療法を「日本糖尿病学会マニュアル」に準じて実施した症例。

b) 年齢：10歳以上20歳未満（登録時の

年齢）

c) 投与開始予定日7日以内の測定データより以下の基準が満たされている症例。

(a) 肥満度：0%以上

(b) HbA1c：5.8%以上

(c) 重篤な既往症や合併症がなく、投与開始予定日7日以内の臨床検査値より心、肝、腎などの機能が保持されている症例（但し、脂肪肝によるAST、ALTの異常は登録可能）

d) メトフォルミン単独治療が可能な症例

e) 本試験の被験者となることを同意説明文書を用いて説明し、代諾者若しくは保護者より文書での同意が得られている症例。

登録基準の内、最も議論になった点は対象児のHbA1c値をどこに置くかであった。最終的には日本糖尿病学会編「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」による正常の上限である5.7%以下をとって、登録症例は5.8%以上に決めた。

b. 既治療症例の登録基準

a) 投与開始前28日以内に経口血糖降下剤による治療が行われている症例で、以下の全ての条件を満たすものとする。

b) メトフォルミン服用中の場合は1日投与量が750mg以下であること。

c) 登録時にSU剤服用中でないこと。

d) 経口血糖降下剤の併用は2剤以内であること。

基本的な考えはメトフォルミン一日750mgより強い治療を受けている症例に対し、臨床試験で弱い治療にすることは人道上問題であるとのことで、少なくとも同等又は弱い治療を行っている症例に限定した。強い治療としては、過去28日以内にインスリン注射、SU剤および1,000mg以上のメトフォルミン治療を受けている症例である。経口血

糖降下薬の内 α グルコシダーゼ阻害薬、インスリン抵抗改善薬及びその2剤併用は登録可能とした。2型糖尿病でも発症時に軽いケトアシドーシスを伴い一時的にインスリンやSU剤を使用する症例はある。そのような症例でも登録28日以前には使用していない症例は登録可能とした。登録症例の詳細な基準、除外基準、中止基準等は最終章の研究実施計画書を参照する。

2) 試験方法

試験デザインは中央登録方式による多施設共同オープン試験（非遮蔽、非比較、非対照）とした。

(1) 投与量および投与方法

a) 新規症例

メトフォルミン750mg（1日量3錠を朝食後、夕食後に分割投与する）を12週間投与し

(a)12週経過時点のHbA_{1c}が6.4%以下の場合、メトフォルミン750mg（1日量3錠を朝食後、夕食後に分割投与する）をさらに12週間投与する。

(b)12週経過時点のHbA_{1c}が6.5%以上の場合、メトフォルミン1500mg（1日量6錠を朝食後、夕食後に分割投与する）に増量し、さらに12週間投与する。

b) 既治療症例

既治療症例は、本試験開始前日にて他の糖尿病薬を中止し、メトフォルミン750mg（1日量3錠）を朝食後、夕食後に分割投与する）を12週間投与する。

(a)12週経過時のHbA_{1c}が6.4%以下の場合、メトフォルミン750mg（1日量3錠を朝食後、夕食後に分割投与する）をさらに12週間投与する。

(b)12週経過時のHbA_{1c}が6.5%以上の場合、メトフォルミン1500mg（1日量6錠を朝食後、夕食後に分割投与する）に増量し、さらに12週間投与する。

ここで議論された問題はメトフォルミン750mg投与で改善ないし悪化した

症例に対する増量の基準である。又、我が国に於いてはいろいろの経過でメトフォルミンの最大投与量は最大750mgに制限されている。これは欧米における一日最大投与量、成人3,000mg、小児2,000mgに比し非常に少ない量である。現実的には750mg以上の投与が一般に行われ、又保健審査の現場に於いても暗黙の了解が取られている。各施設での倫理委員会ではこの点が議論の対象になったようである。対応は施設毎に行われることになったが、どうしても基準以上の投与が認められない場合は750mg以上の薬剤については研究費で購入して投与することとした。

増量の基準についても議論が交わされた。最終的には「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」におけるコントロールの良の基準、6.5%以上を増量の基準とした。1型糖尿病を対象にしたDCCT研究では7.1%が合併症の発症、進展の分岐点と考えられている。この時の測定法と我が国の測定法の間には約0.3%の差があると考えられる。このデータ及び2型糖尿病を対象とした熊本スタディの結果から6.5%の基準が設定された。

3) 評価項目

(1) 主要評価項目

a) HbA_{1c}

12週経過時に対する24週経過時点のHbA_{1c}値の変化を「改善」「維持」「悪化」のカテゴリーに分類し検討する。

(2) 副次評価項目

a) 肥満度

b) ウエストサイズ（臍囲）

c) 血中グリコアルブミン

d) 空腹時血糖

e) 血清脂質

f) HbA_{1c}

g) 安全性

試験終了後、統計解析者北里大学大

学院 薬学研究科臨床統計部門 教授 竹内 正弘のもとで統計的解析が行われ最終的な評価を行う。

4) 試験期間

平成16年7月～平成17年9月(最終エントリー:平成17年3月)とした。しかし、研究実施計画書作成に時間がかかり、試験開始が遅れたため、試験期間を6ヵ月延長することが決められた。最終的には当初の予定通り50症例の登録を完成させたいと考えている。

2. 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。すなわち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。昨年に引き続きその症例の解析が報告された。登録症例の肥満度は男子の78%、女子の63%が肥満を有し、肥満を有さない2型糖尿病は女子に多いことが明らかになった。これらの症例の出生時体重を見ると、2,500g以下の低出生体重児および4,000g以上の高出生体重児の割合が、我が国の平均出生体重児の分布と隔たっていた。このU字型の出生体重児の分布はピマインディア及び台湾における耐糖能障害児でも認められるところで、我が国で観察された最初の解析結果であった。前者の隔たりは子宮内発育不全、後者はGDMを含めた妊婦の耐糖能障害を現しているものと思われる(杉原茂孝 東京女子医大第二病院小児科)。

研究協力者の佐々木 望(埼玉医科大学小児科)は小児期より当院を受診した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)は自施設で治療中の2型糖尿病の治療の変遷及びメトフォルミン治療の実態について報告した。4年以上継続治療している症例は50例(男/女:6/34)で、この内メトフォルミン治療は19例(内メトフォルミン単独治療は4例)であった。投与量は500-1,500mgであった。メトフォルミン治療でBMIには有意な変化は見られなかったがHbA1c値は有意に低下していた。乳酸値が異常に上昇した症例はなく、メトフォルミン投与量と乳酸値の間には相関が見られなかった。以上の結果から、上記投与量の中では安全で有効な治療補であったと結論している。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型糖尿病患者22人につき、インスリン分泌能と治療法の選択について検討した。血清基礎インスリン値及び経口ブドウ糖負荷試験におけるインスリン分泌総量(Σ IRI)は共に健常小児、非肥満、肥満2型糖尿病の順であり、このインスリン分泌能を基本とした治療薬の選択の基準を提示した。

3. 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)

小児2型糖尿病のインスリン分泌異常並びにインスリン抵抗性の病態を明らかにするために、健常小児並びに耐糖能正常な肥満児と2型糖尿病を判別する指標の確立を試みた。用いた指標はインタクトプロインスリン(HPI)及びIGFBP-1である。HPI値自体では肥満と糖尿病との間に有意差がなかったが、HPI/IRIを用いると有意差が明らかとなった。ただし、非肥満対照との判

別においては十分な差を認めなかった。IGFBP-1は、肥満群<良好糖尿病群<悪化既往糖尿病群の順で高値であった。HPIと同様に非肥満対照との判別においては課題が残った。以上の結果から、プロインスリンおよびIGFBP-1の測定は、肥満からの耐糖能増悪の進行を把握する指標となりうると考えられた。ただし、非肥満対照基準値の設定にはその対照の選定に課題が残し、肥満度などによる補正を加えた評価法を検討する必要があると結論した。今後、本臨床試験ではメトフォルミンの効果判定におけるこれら評価指標の有用性を検討する(雨宮 伸 山梨大学医学部小児科)。

宮本茂樹(千葉県こども病院内分泌代謝科)はインスリン治療が必要となったプラダーウイリー症候群(P-W症候群)の症例を報告した。知的障害などを伴い養護学校に通学中の糖尿病児の中にP-W症候群が存在することは知られている。乳児期から肥満を有するP-W症候群は10歳頃から耐糖能障害を認め入院する穂、病院内でいろいろな問題を起こし、長期治療が不可能であった。13歳時に耐糖能障害は更に増悪したため、外来に於いてインスリン治療が開始された。一時、HbA1c値は改善するも再度悪化の傾向が見られている。今後外来でのインスリン導入のモデルとして症例を積み重ねる予定である。菊池信行(横浜市立大学小児科)は思春期前発症2型糖尿病10例(男/女:3/7)についての解析を報告した。全例に肥満を認め、インスリン抵抗性を伴ったメタボリックシンドロームの病態を示した。6例に保護者の糖尿病(内3例は両親とも糖尿病)を認めた。又、保護者の内、少なくとも3例は網膜症、腎症(腎不全)の高度糖尿病性合併症を有していた。このような環境での治療は特に女子の症例で難渋し、保護者

の高度の合併症は反面教師としての患児の動機付けに繋がらない問題が指摘された。このような2型糖尿病の若年化は幼少時からの発症予防の対処、その為の戦略の確立が必要であると考えられた。

4. 2型糖尿病の病因遺伝子の有効性の関与に関する研究(分担研究者 横田行史)

脂肪細胞特異的分泌蛋白であるアディポネクチンは、抗動脈硬化作用やインスリン感受性増加作用を有し、成人肥満や2型糖尿病患者では、過剰な内臓脂肪蓄積に伴い血中アディポネクチンが低下し動脈硬化やインスリン抵抗性の進展に関与していることが明らかになっている。北里大学病院小児科に通院中の思春期1型糖尿病児27例について経時的に採血し、血糖コントロール、インスリン投与量、性差、BMIとの関係についてアディポネクチンの意義を検討した。その結果、血清アディポネクチン値は年齢と共に低下し、BMI、収縮期血圧と負の相関を示した。HbA1c値の関係では7.0%以下の良いコントロールでは高値を示した。性差を見ると男子ではHbA1c値がよいと高値を取り、体重あたりのインスリン投与量と正の相関を示した。一方、女子では年齢、BMIと負の相関を示し、HbA1cが低下しても特に高値を示さなかった。血中アディポネクチン値はBMI、血圧と負の相関をし臨床的有用性が見られたが、一部男女でその動態が異なり、脂肪蓄積量などとの指標を加味して評価しなければならないことが明らかになった。(横田行史 北里大学医学部小児科)

新潟市は横浜市と同様に学校検尿で発見された尿糖陽性児の診断治療を担当している。今回昭和57年から尿糖検査を開始したが、特に平成6年以降学校

糖尿病検診検討委員会を設置し、その成績が報告された。平成15年までに、一時検尿を受けた児童は1,123,662人で、この中から1型糖尿病4名、2型糖尿病44名、境界型糖尿病16名が発見された。2型糖尿病は平成6年以降急増し、10万人あたりの発見率は小学生約2名、中学生約14名であった。中学生の発見率は1型糖尿病の約7倍であった。2型糖尿病児は全体に肥満傾向を有していた。一時精検体制は十分に機能していると考えられるが、二次精検未受験者がいることから、更なる体制の精度向上が必要であると結論した。ちなみにこの頻度は横浜市からの報告と類似するものである。(内山 聖、菊池 透 新潟大学医学部小児科)

国立成育医療センターに通院中の2型糖尿病の内、治療困難症例4例(男/女:1/4)についてその背景を検討した。治療困難な背景は濃厚な糖尿病家族歴を有する家庭環境、摂食障害、インスリン分泌低下を伴う遺伝的背景などがあり、より積極的な介入が必要であると強調した。(堀川玲子 国立成育医療センター内分泌・代謝科)

C. 考案

子どもの糖尿病と言えは1型糖尿病の代名詞のように使用されてきた。しかし、近年のライフスタイルの西洋化に伴い小児期発症2型糖尿病が増加し、かつ若年化している。これは我が国のみの問題でなく、アメリカ、ヨーロッパ、東南アジア諸国等世界的な問題になっている。我が国では、学童の尿糖検診によって、小児期発症の2型糖尿病が稀ではないことが明らかにされた。従って小児においても経口血糖降下剤による治療が必要で、実際にかんりの施設で種々の経口薬が投与されている。しかしながら、我が国において経口血糖降下剤は、小児においての適応

はまだ認められておらず、また小児における臨床試験も行われていない。小児2型糖尿病の経口血糖降下剤による治療の歴史も浅いため、その投与量、投与方法、有効性、安全性も確立されていない。このような現状を改善するため、今回公的研究費を用いた臨床試験を実施することになった。

小児期発症2型糖尿病の治療の基本はライフスタイルを変え、食事、運動療法を行うことである。これでも十分改善しない症例に薬物療法が行われる。本症の80%に肥満を有し、成人同様メトフォルミンが第一選択薬と考えられている。

小児におけるメトフォルミンの治験はNIHが中心となってアメリカで実施された。10~16歳の2型糖尿病82例において、メトフォルミン投与群(1000mg/日から開始して最大2000mg/日、平均1800mg/日)とプラセボ群と16週間の二重盲検法で実施された。主要評価項目は血糖コントロール(HbA1c、空腹時血糖)、副次的評価項目は血清脂質、BMI、安全性であった。試験終了時の空腹時血糖はメトフォルミン投与群で開始時より有意に低下したが、プラセボ群では増加(-42.9mg/dL vs +21.4mg/dL; $P < 0.001$)し、HbA1cもメトフォルミン群で有意に改善(7.5 vs 8.6%, $p < 0.001$)した。メトフォルミン投与により体重の増加、脂質代謝の増悪はなかった。また報告された有害事象は成人と同様のものであり、低血糖、乳酸アシドーシスの発現はなかった。この結果を基に2000年に小児における適応が認められた。(Jones KL, et al: Diabetes Care 25:89-94, 2002)

ヨーロッパを中心とした国際共同研究(HOE490/4038)試験が現在進められている。二重盲検法は既に行われているので、人道的見地から追試を行わないことになった(Thomas Danne 私

信)。Glimeperide (本邦商品名アマリール) とメトフォルミンの単純比較試験で120例を対象に実施が進められている。アメリカに於いては公募治験としてTODAY (Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescents and Youth) 試験が始められようとしている。Metformin, Metoformin+Rosiglitazone, intensive lifestyle intervention (Today lifestyle program) の3方法の比較試験である。メトフォルミンの投与量は共に日1,000mgまたは2,000mg (分2) で、評価項目はほぼ同じである。

今回我々が計画した臨床試験は上記の試験を参考にして実施計画書を作成した。二重盲検法は人道的見地から行わず、中央登録方式による多施設共同オープン試験とした。投与量は欧米人との体格の違いから一日最大1500mgとした。主要評価項目、副次的評価項目も参考にして作成し、中止基準、副作用発生時の対応、臨床試験の客観的

H. 試験実施施設

全10施設 (詳細は試験実施計画書の参加施設一覧参照)

[試験組織]

研究班代表者	聖徳大学 人文学部児童学科 教授 松浦信夫
研究事務局責任者	聖徳大学 人文学部児童学科 教授 松浦信夫
分担研究者	東京女子医科大学附属第二病院 小児科 杉原茂孝 山梨大学医学部附属病院 小児科 雨宮 伸 北里大学医学部 小児科 横田行史 国立成育医療センター 臨床検査部 田中敏章 国立成育医療センター 治験管理室 中村秀文
登録センター代表者	社団法人北里研究所 臨床薬理研究所 所長 竹内正弘
統計解析者	北里大学大学院 学研究科臨床統計部門 教授 竹内正弘
モニタリング委員会	東京女子医科大学附属第二病院 小児科 杉原茂孝 山梨大学医学部附属病院 小児科 雨宮 伸
監査委員会	国立成育医療センター 治験管理室 中村秀文 北里大学東病院 薬剤部 黒山政一
効果安全性評価委員会	和洋女子大学大学院総合生活研究科、 家政学部健康栄養科 村田光範 国立成育医療センター 臨床検査部 田中敏章

評価のための委員会も設置し、質の高い臨床研究を実施している。

D. 結論

欧米の小児におけるメトフォルミン臨床試験を参考にして、質の高い臨床研究の実施計画書を作成し、これに乗っ取って臨床試験を開始した。50症例の登録を目標に試験を進めている。

E. 健康被害情報

特に今回の研究では認められなかった。

F. 研究成果

この研究報告書の末尾にまとめて掲載した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

本研究の性格上、特に申請したものはない。

II. 分担研究報告

1. 2型糖尿病治療の有効性・安全性の 評価に関する研究

分担研究者
杉原茂孝

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

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

研究要旨

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，2003 年にアンケートによる全国調査を行った。42 施設より調査時 18 歳未満 259 例（男子 121 例，女子 138 例）の報告があり，解析の結果，わが国の小児期発症 2 型糖尿病の病態の多様性が示唆された。一部の症例では，メトフォルミンの有効性・安全性が示唆された。

現在，この調査結果を受けて，経口血糖降下薬，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が進行中である。本研究は，症例の登録が進行中の段階であるため，平成 16 年度の報告としては，1) 我が国における 2 型糖尿病治療の実態：小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会報告—第 2 報（杉原），2) 小児 2 型糖尿病におけるメトフォルミンの使用経験（浦上），3) O-GTT による肥満および非肥満思春期 2 型児のインスリン抵抗性について（大木），4) 埼玉医大病院における 2 型糖尿病患者について（佐々木），と各研究者が個別に報告を行った。

これらの報告は，現在進行中の「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」の重要性と妥当性を支持するものである。

研究協力者

浦上達彦 日本大学医学部小児科 講師
大木由加志 日本医科大学小児科 教授
佐々木望 埼玉医科大学小児科 教授

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病は，近年急速に増加し，若年化がみられる。しかもその長期予後は，1 型糖尿病と比較して，不良と報告されている。わが国では経口血糖降下薬の小児適応が厚生労働省によって認められておらず，十分な情報が得られない状況にある。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・安全性に関してのコンセンサスは得られていない。本研究は，わが国の小児 2 型糖尿病の治療，特に薬物療法の有効性・安全性についての検討を行う。

B. 研究方法，研究結果および考案

1) 我が国における 2 型糖尿病治療の実態：小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会報告—第 2 報（杉原）。

日本小児内分泌学会 2 型糖尿病治療研究会が 2003 年に調査を行った。42 施設より調査時 18 歳未満 259 例（男子 121 例，女子 138 例）の報告があった。食事・運動療法のみが 87 例（34%）であり，何らかの薬物療法が 172 例（66%）で行われていた。全体の 69%，男子の 78%，女子の 63%に肥満がみられた。この結果より，近年わが国で増加している小児期の 2 型糖尿病に肥満が関連していることが明らかになった。

近年，「胎児期のプログラミング」の仮説が提唱されている。これは胎児期の発育不良が、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いう仮説である。わが

国の2型糖尿病児の今回の調査では出生体重2500g未満と4000g以上が有意に多かった。これは、胎児期のプログラミングの仮説に合致する結果ともいえるが、症例を増して詳細に検討する必要があるであろう。

診断時の薬物の使用頻度としては、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)、インスリン、メトフォルミン、SU薬、ナテグリニド、 α -GIとメトフォルミン併用、その他の順であった。診断時のHbA1c、肥満度と選択された薬物との関係を見ると、メトフォルミンはHbA1cが高く肥満度の高い例に投与されていた。即ち、薬剤の選択は、それぞれの薬剤の作用特性に応じてなされていることがうかがえた。図1にこの関係を示す。 α -GI単独で開始した61例のうち、41%は他の経口薬へ、17%はインスリン治療へ、調査時には変更されており、一部の症例では経過とともにインスリン依存状態への悪化が示唆された。メトフォルミン単独投与の14例で肥満度の改善はなく、HbA1c平均2.4%の改善があった。今回の調査は、わが国の小児期発症2型糖尿病の病態の多様性とメトフォルミンの有効性・安全性を示唆するものであり、現在進行中の「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」の妥当性を支持するものである。

2) 小児2型糖尿病におけるメトフォルミンの使用経験(浦上)

浦上は、15歳以下発症の2型糖尿病19例(男/女=6/13、診断時年齢10-14歳)に対して、メトフォルミンを投与した結果を報告している。投与例のBMIは24以上が19例中16例を占めていた。メトフォルミン単独投与は5例で、他はSU薬やインスリンとの併用例であるが、500-1500mg/日の投与における貴重な結果を示しているといえる。

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と報告している。

3) O-GTTによる肥満および非肥満思春期2型児のインスリン抵抗性について(大木)

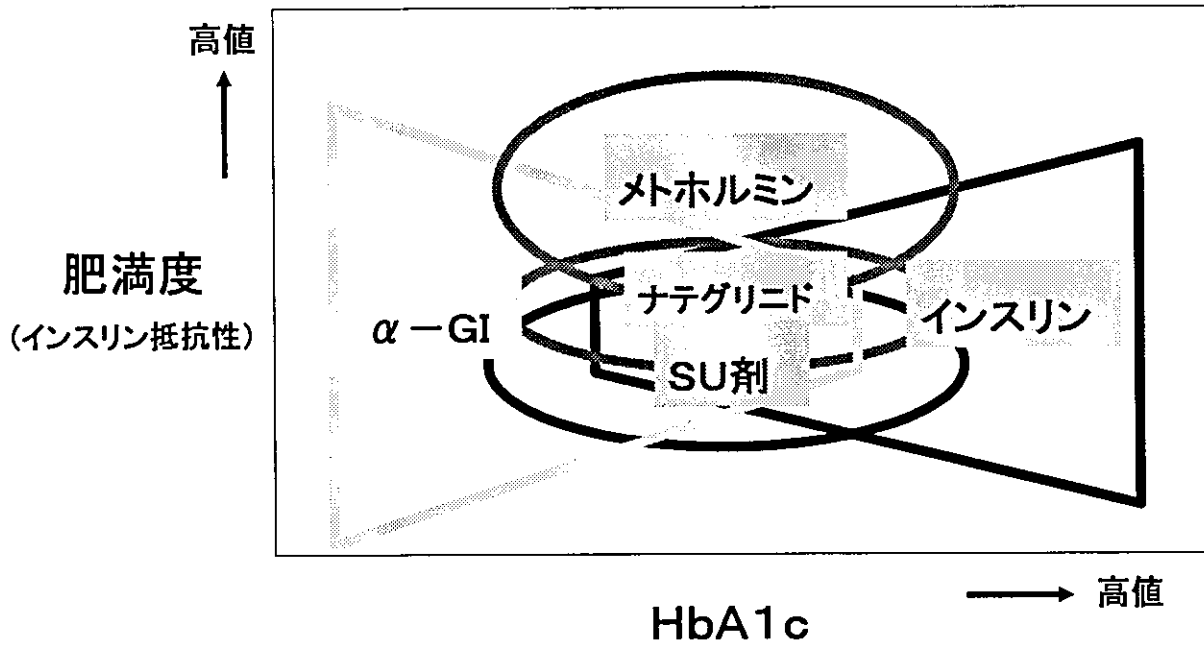
大木は、18歳未満発症の思春期2型糖尿病患者計22人に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施し、そのインスリン分泌能を健常思春期小児と比較した。その結果、肥満思春期2型糖尿病児群では空腹時IRI値、 Σ IRI値ともに健常児より有意に高値であり、インスリン抵抗性の存在がしめされた。さらに、非肥満思春期2型糖尿病群でも肥満群ほどではないが空腹時IRI値、 Σ IRI値ともに健常児より有意に高値であったと報告している。即ち、肥満群のみならず、非肥満群においてもインスリン抵抗性の病態が存在することを示した。この結果は、肥満思春期2型糖尿病児に対するメトフォルミン投与の妥当性を示したものであり、さらに、わが国の非肥満2型糖尿病児にもメトフォルミンが有効性を示す可能性を示唆したものといえる。

4) 埼玉医大病院における2型糖尿病患者について(佐々木)

佐々木は、自施設における2型糖尿病患者の治療状況についてまとめ、今回の「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」に登録できる症例が各施設において必ずしも多くない現状を報告している。

杉原の報告にもあるように、単剤の投与で開始しても治療経過とともに、多剤併用となる例が多く、また一部には経過とともにインスリン依存状態へ悪化する症例もみられる。メトフォルミン単剤の有効性と安全性の評価のために症例を集積する必要があるが、そのために十分な登録期間と各施設の協力が必要である。

【小児2型糖尿病における薬物の選択状況】



平成 16 年度厚生労働科学研究（小児疾患臨床研究事業）

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

分担研究：2 型糖尿病治療の有効性・安全性の評価に関する研究

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

（分担研究者 杉原茂孝 東京女子医科大学付属第二病院小児科教授）

研究要旨

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 2003 年に調査を行った。42 施設より調査時 18 歳未満 259 例（男子 121 例，女子 138 例）の報告があった。食事・運動療法のみが 87 例（34%）であり，何らかの薬物療法が 172 例（66%）で行われていた。昨年第 1 報を報告したが，今回，病態および治療経過を中心に解析を追加した。

全体の 69%，男子の 78%，女子の 63%に肥満がみられた。2 型糖尿病児では出生体重 2500g 未満と 4000g 以上が有意に多かった。診断時の HbA1c，肥満度と選択された薬物との関係を見ると，メトフォルミンは HbA1c が高く肥満度の高い例に投与されていた。α-GI 単独で開始した 61 例のうち，41%は他の経口薬へ，17%はインスリン治療へ，調査時には変更されており，一部の症例では経過とともにインスリン依存状態への悪化が示唆された。メトフォルミン単独投与の 14 例で肥満度の改善はなく，HbA1c 平均 2.4%の改善があった。今回の調査で，わが国の小児期発症 2 型糖尿病の病態の多様性とメトフォルミンの有効性・安全性が示唆された。

日本小児内分泌学会・小児 2 型糖尿病治療委員会
杉原茂孝，佐々木望，河野斉，雨宮伸，田中敏章，松浦信夫

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，平成 15 年に行われた。昨年，第 1 報として報告したが，今回は病態の解析および治療経過の変化について解析を追加したので，第 2 報として報告する。

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病は，近年急速に増加し，若年化がみられる。しかもその長期予後は，1 型糖尿病と比較して，不良と報告されている。わが国では経口血糖降下薬の小児適応が厚生労働省によって認められておらず，十分な情報が得られない状況にある。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・安全性に関してのコンセンサスは得られていない。本調査は，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・

B. 研究方法

平成 15 年 6 月から 9 月に本調査を行った。日本小児内分泌学会の理事と評議員，および小児インスリン治療研究会会員のうち，調査への協力を表明された方に調査票を送付した。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。

肥満度は，村田らによる 2000 年度版の性別・年齢別・身長別標準体重を用いて計算した。

調査の方法, データの管理および解析方法などについては, 東京女子医科大学倫理審査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。

179例(69%)は, 診断時肥満度が20%以上であった。78例(30%)は, 診断時肥満度が50%以上の高度肥満であった(図1)。

170例(66%)の患児は, 学校検尿によって発見されていた。

糖尿病の家族歴(祖父母, 両親, 兄弟)は, 253例中174例(69%)に認められた。

出生体重2500g未満の低出生体重児は, 195例中22例(11%)。4000g以上の高出生体重児は, 195例中19例(10%)認められた。

診断時肥満の群179例(69%)と非肥満の79例(31%)の比較を表1に示す。診断時年齢は, 非肥満群の方が低年齢であった($P < 0.05$)。非肥満群においては, 女子の比率が高値であった($P < 0.05$)。診断時のHbA1cは, 非肥満群の方が肥満群より低値であったが, 調査時には両者に差はみられなかった。家族歴の頻度は, 両群間で差がなかった。

図2に2型糖尿病患児の出生体重の分布を示す。コントロールとしては, 今回の対象の出生年に近い平成2年のわが国の新生児全体を用いた。それらの出生体重分布について比較を行った。

2型糖尿病児全体でみると, 2500g未満の低出生体重児の比率は11.3%であり, コントロール(6.3%)に比し, 有意に高値であった。4000g以上の高出生体重児の頻度も2型糖尿病児(9.7%)の方が, コントロール(1.9%)よりも有意に高値であった。即ち, U字型の分布がみられた。この傾向は非肥満群で著明であり, 肥満群では高出生体重のみが有意に多かつ

た。肥満群と非肥満群の比較では, 有意な差はみられなかった。

172例(66%)で何らかの薬物治療が行われていた。表2に薬物あり群と薬物なし群の臨床的特徴を示す。薬物あり群と薬物なし群で診断時年齢に差はなかった。診断時肥満度は, 薬物なし群の方が有意に高値であった($P < 0.05$)。HbA1cは診断時および調査時のいずれにおいても薬物あり群の方が高値であり, 薬物なし群(食事・運動療法のみ)の方が低値であった($P < 0.05$)。糖尿病家族歴の頻度は薬物あり群の方が76%であり, 薬物なし群(55%)よりも高率であった($P < 0.005$)。

薬物の使用頻度としては, α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI), インスリン, メトフォルミン, SU薬, ナテグリニド, α -GIとメトフォルミン併用, その他の順であった(表3)。

α -GIを選択された群のHbA1cは $8.1 \pm 2.5\%$ と比較的低値であった。一方, インスリンを選択された群のHbA1cは $11.3 \pm 2.6\%$ と高値であった。また, メトフォルミンやSU薬投与群の平均HbA1cは9%代であった(表3, 図3)。メトフォルミンは肥満度が高値の例($49.9 \pm 29.9\%$)で選択され, 一方, SU薬が肥満度の低い例($21.4 \pm 28.1\%$)で選択されるという特徴が認められた(表3)。

表4に調査時における使用薬剤別の人数, 年齢, HbA1c値, 肥満度を示す。ここで特徴的なことは, 単剤による治療が減少し, 2剤併用が増加していることである。インスリンとメトフォルミンの併用群のHbA1cは $10.1 \pm 2.3\%$ と最も不良であった。また, メトフォルミン内服例は肥満度が高い傾向がみられた。

診断時に α -GI単独で開始した61例についてその後の治療経過をみると, α -GI単独で継続していたものは24例(38%)であり, 他の内服薬の併用および他の内服薬への変更が24例(41%), インスリン使用に至ったものが10例(17%)であった(図4)。この経過をみると α -GI単独で開始した61例中半数以上で血糖コントロールの悪化とそれに伴う治療の強化が示唆される。治療開始後に糖尿病コント

ロールが悪化する群に何らかの特徴があるのか、興味深い点である。そこで、 α -GI 単独で継続あるいは投薬が中止できた 25 例とインスリン使用に至った 10 例の臨床所見を比較した (表 5)。

診断時年齢は両群で差がなく、調査時年齢はインスリン治療群の方が有意に高かった。インスリン群の罹病期間は 59 ± 23 ヶ月であり、 α -GI 単独継続あるいは投薬中止群の 24 ± 20 ヶ月に比べ、2 倍以上長かった。診断時の HbA1c は両群で差がないが、調査時の HbA1c はインスリン群の方 ($8.9 \pm 2.4\%$) が有意に高値であった。その他の肥満度、学校検尿での発見かどうか、糖尿病家族歴の有無、出生体重、などには両群間で差がみられなかった (表 5)。即ち、小児期発症 2 型糖尿病では、罹病期間が長くなると糖尿病コントロールが悪くなる一群が存在することが示唆された。

インスリンで治療を開始した 51 例についてその後の経過をみると、30 例 (59%) でインスリン単独治療が継続されており、13 例

(26%) でインスリンを中止できていた。治療初期のみインスリンを必要とし、その後内因性インスリン分泌が回復した症例の存在が示唆される。一方、8 例 (14%) では、インスリンに経口血糖降下薬が追加されており、コントロールの悪化が示唆された (図 4)。

メトフォルミン単独投与例が 14 例みられた (表 6)。診断時年齢は 12.9 ± 1.6 歳、男子 4 例、女子 10 例。8 施設からの報告である。メトフォルミン投与量は、 $5000\text{mg}/\text{d}$ が 7 例、 $750\text{mg}/\text{d}$ が 5 例、 $1000\text{mg}/\text{d}$ が 2 例であった。肥満度の有意な改善はなかったが、HbA1c は $9.1 \pm 1.9\%$ から $6.7 \pm 1.3\%$ へと平均 2.4% の有意な改善がみられた (表 6)。

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。

D. 考案

今回、2 型糖尿病診断時の肥満度を計算したところ、全体の 69% (男子では 76%、女子で

は 63%) に肥満が認められた。この結果から、最近のわが国で増加している 2 型糖尿病に、肥満が重要な因子となっていることが明らかとなった。ただし、女子の一部に非肥満のピークがあり、この群の糖尿病家族歴は 76% (25 人中 19 人) にみられていた。2 型糖尿病全体での家族歴 69% に比しやや高いことから、この群は遺伝因子の関与の強い MODY のような疾患群を含むことが示唆される。肥満度の分布を見ても、小児期発症 2 型糖尿病の多様性が考えられる。

2 型糖尿病患児の出生体重をみると、コントロールに比し、 2500g 未満と 4000g 以上の比率が高かった。即ち、U 字型の分布が認められた。これまでも 5-29 歳のピマインディアンの糖尿病患者や台湾の学童の糖尿病患者で低出生体重児と高出生体重児がハイリスクであるという報告がある。わが国の小児期発症糖尿病患児についても同様の傾向がみられたが、この点についてはさらに検討が必要である。

172 例 (66%) で薬物療法が行われていたが、薬物あり群の方が、薬物なし群に比べ、肥満度が低く、糖尿病家族歴をもつ頻度が高いという興味深い結果であった。メトフォルミンは、HbA1c が中等度に悪く、肥満度の高い例で主に処方されていた。 α -GI は HbA1c の低い例で、インスリンは HbA1c の高い例で主に用いられていた。即ち、薬剤の選択は、それぞれの薬剤の作用特性に応じてなされていることがうかがえた。

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。これは治療経過のうちに、一部の患者では糖尿病コントロールが悪化し、それに対する対応策として治療法が変化しているためと推測された。

今回の調査より、2 型糖尿病の病態と治療効果の多様性が明らかとなった。メトフォルミンは肥満を伴うインスリン抵抗性の強い症例で第一選択と考えられているが、現在わが国で小児期発症の多くの症例で実際に用いられていることが明らかとなった。メトフォ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、さらに前方視的な研究により検討する必要があると考えられる。

E. 結論

今回の調査で、小児期発症 2 型糖尿病に対し、わが国では、 α -GI、インスリン、およびメトフォルミンが、主に用いられていることが明らかとなった。

メトフォルミンは、HbA1c が比較的高く肥満度の高い例に広く用いられている。今後、高容量のメトフォルミン (1500mg/d) 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. 謝辞

今回の調査に協力して下さった下記の諸施設の先生方に深謝いたします (敬称略)。
産業医科大学小児科 (朝山光太郎)、旭川医科大学小児科 (伊藤善也)、帝京大学市原病院小児科 (猪股弘明)、駿河台日本大学病院小児科 (浦上達彦)、函館五稜郭病院小児科 (遠藤満智子)、日本医科大学小児科 (大木由加志)、大山小児科 (大山宜秀)、高知医科大学小児科 (岡田泰助)、群馬大学医学部小児科 (鬼形和道)、藤枝市立総合病院小児科 (香川二郎)、静岡県立こども病院内分泌代謝科 (加治正行)、大阪市立大学医学部小児科 (川村智行)、新潟大学医学部小児科 (菊池透)、横浜市立大学市民総合医療センター (菊池信行)、京都府立医科大学小児科 (木崎善郎、衣笠昭彦)、愛媛大学医学部小児科 (貴田嘉一)、阿武山こどもクリニック (小西和孝)、こんだこども医院 (今田進)、東京女子医科大学病院小児科 (佐々木香織)、東海大学医学部小児科 (篠原治)、広島鉄道病院小児科 (神野和彦)、北海道大学医学部小児科 (田島敏広)、国立成育医療センター内分泌代謝科 (堀川玲子)、岡山大学大学院医歯学総合研究科小児医科学 (田中弘之)、徳田こどもクリニック (徳田正邦)、広島赤十字原爆病院小児科 (西美和)、熊本大学医学部小児科 (西山宗六)、鳥取県立厚生病院 (花木啓一)、国立療養所東佐賀病院小児科 (林真夫)、関西医科

大学小児科 (東野博彦、高屋淳二)、信州大学医学部小児科 (荒井史)、広島大学医学部小児科 (宮河真一郎)、九州大学医学部小児科 (都研一、黒丸龍一)、千葉県こども病院内分泌科 (宮本茂樹)、防衛医科大学校小児科 (茂木陽)、新潟県立新発田病院小児科 (田口哲夫)、徳島大学医学部小児科 (横田一郎)。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 杉原茂孝, ワークショップ 2-4 若年発症 2 型糖尿病の治療の現状, 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京, 糖尿病 47, Supplement 1 : S-58, 2004

2) 杉原茂孝, 佐々木望, 河野斉, 雨宮伸, 田中敏章, 松浦信夫. 0-21, 小児 2 型糖尿病の薬物治療の現状—日本小児内分泌学会小児 2 型糖尿病治療委員会報告, 第 38 回日本小児内分泌学会 抄録集, 78, 2004

3) Sugihara S. Section Meeting 5 (Pediatrics), Clinical significance and genetic factors of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. The Eleventh International Symposium of the Japan-Russia Medical Exchange, Niigata, Japan, p62, August 10-11, 2004.

4) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, Amemiya S, Tanaka T, Matsuura N. The Committee for the Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes Mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology, Japan. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. the 30th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), Pediatric Diabetes, 5:49, 2004.

図1. 小児2型糖尿病患者の診断時における肥満度の分布

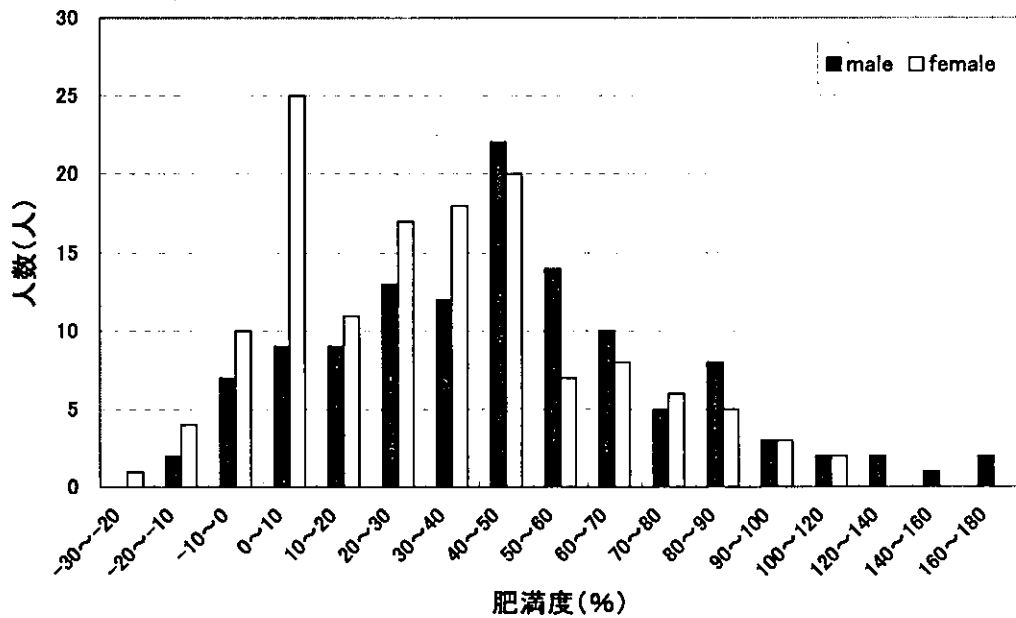


表1. 2型糖尿病の診断時に肥満のあった群と非肥満群の臨床的特徴の比較

	肥満群 n=179 (69%)	非肥満群 n=79 (31%)	P
診断時年齢 (歳)	12.1 ± 2.0 (6-16)	11.6 ± 1.9 (7-15)	P<0.05
性別 (男子/女子)	93 / 86	28 / 51	P<0.05
診断時肥満度 (%)	54.0 ± 26.5 (22.6 - 166.2)	3.9 ± 10.1 (-21.0 - 19.3)	P<0.0001
診断時 HbA1c (%)	8.9 ± 2.4 (4.9 - 14.6)	8.5 ± 3.5 (4.4 - 15.7)	P<0.05
調査時 HbA1c (%)	6.9 ± 2.3 (4.3 - 14.2)	7.0 ± 2.1 (4.3 - 12.5)	N.S.
糖尿病の家族歴	119 / 175 (68 %)	54 / 77 (70%)	N.S.

図2. 2型糖尿病患児の出生体重の分布

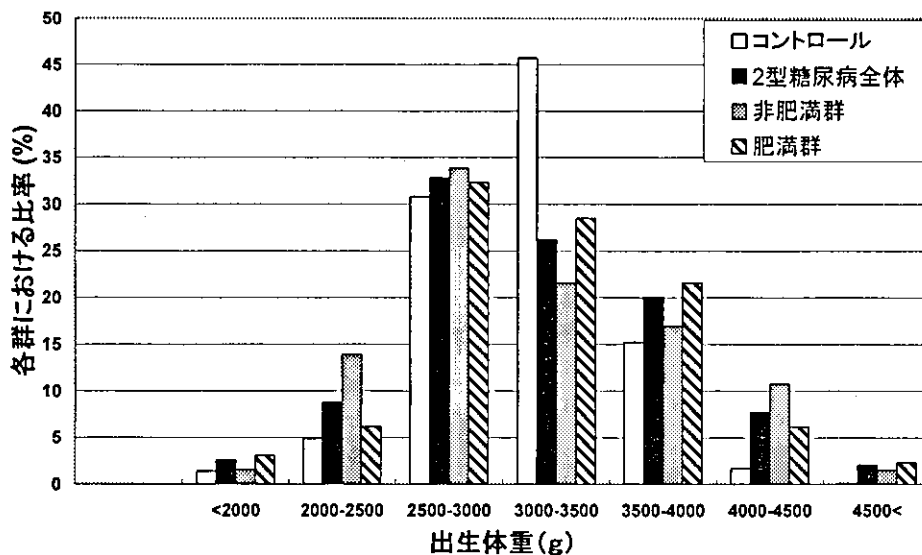


表2. 薬物投与例と非投与例の2型糖尿病診断時および調査時の臨床的特徴

	薬物なし例 n=87 (34%)	薬物あり例 n=172 (66%)	P
診断時年齢 (歳)	12.2 ± 1.8 (6-15)	11.8 ± 2.1 (7-16)	N.S.
性別 (男子/女子)	44 / 43	77 / 95	N.S.
診断時肥満度 (%)	46.0 ± 32.4 (-21.0 - 135.6)	34.9 ± 31.8 (-18.0 - 166.2)	P<0.005
診断時 HbA1c (%)	7.3 ± 2.1 (4.4 - 14.9)	9.5 ± 2.8 (4.6 - 18.4)	P<0.0001
調査時 HbA1c (%)	5.8 ± 1.2 (4.1 - 10.6)	7.4 ± 2.4 (4.3 - 14.2)	P<0.0001
罹病期間 (月)	22 ± 17 (0-69)	33 ± 26 (0-124)	P<0.005
糖尿病の家族歴	48 / 87 (55%)	126 / 166 (76%)	P<0.005
ドロップアウト例	5 (6%)	5 (3%)	
他科への紹介例	6 (7%)	0 (0%)	

表3. 2型糖尿病の診断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。

図3. 診断時に選択された薬剤別のHbA1cの分布

