

表4. 2型糖尿病の調査時に選択されていた薬剤別の年齢、HbA1c、肥満度

薬物	n	診断時年齢 (歳)	HbA1c (%)	肥満度 (%)
インスリン	38	15.2 ± 1.7	7.9 ± 2.6	23.4 ± 24.3
α-GI	28	13.6 ± 2.2	6.2 ± 1.3	32.2 ± 29.0
メトホルミン	23	14.6 ± 1.5	6.7 ± 1.7	39.4 ± 22.7
インスリン + メトホルミン	8	15.3 ± 2.2	10.1 ± 2.3	28.1 ± 14.1
α-GI + ナテグリニド	8	13.3 ± 2.5	6.4 ± 0.6	5.4 ± 18.7
インスリン + α-GI	7	15.6 ± 2.0	8.5 ± 2.6	28.9 ± 15.5
SU剤	6	14.3 ± 2.1	7.4 ± 1.6	- 8.3 ± 2.2
α-GI + メトホルミン	6	15.8 ± 0.7	8.5 ± 2.7	28.8 ± 27.9
メトホルミン + SU剤	5	14.4 ± 2.9	8.7 ± 1.3	37.1 ± 30.9
ナテグリニド	4	13.5 ± 1.5	6.6 ± 0.7	14.1 ± 9.4
メトホルミン + ナテグリニド	4	15.0 ± 1.2	5.3 ± 0.3	50.4 ± 11.7
投薬なし	9	15.3 ± 0.8	6.2 ± 1.9	42.3 ± 20.9

他に α-GI + メトホルミン + SU剤 (n=3)、α-GI + SU剤 (n=2)などがみられた。

調査は、2003年6月から9月に行われた。

図4. 治療経過における薬物の変化

診断時薬剤	n	診断時薬剤	n	診断時薬剤	n
α-GI	61	インスリン	51	メトホルミン	24
↓		↓		↓	
調査時薬剤		調査時薬剤		調査時薬剤	
薬物なし	1	薬物なし	5	薬物なし	2
α-GI	24	α-GI	3	メトホルミン	13
α-GI + メトホルミン	6	メトホルミン	3	α-GI + メトホルミン	4
α-GI + SU剤	3	メトホルミン + ナテグリニド	2	メトホルミン + ピオグリタゾン	1
α-GI + メトホルミン + SU剤	3	インスリン	30	インスリン + メトホルミン	2
α-GI + ナテグリニド	7	インスリン + メトホルミン	4	アドバースイベントに伴い中止	2
メトホルミン	3	インスリン + α-GI	2		
メトホルミン + SU剤	1	インスリン + α-GI + メトホルミン	1		
メトホルミン + ナテグリニド	1	インスリン + α-GI + SU剤	1		
インスリン	5				
α-GI + インスリン	4				
メトホルミン + インスリン	1				
ドロップアウト	2				

表5. α -GI単独で治療を開始し、調査時に α -GI単独あるいは投薬なしとなった良好群とインスリン治療に至った経過不良群の臨床所見の比較

	調査時の治療		P*
	α -GI あるいは薬なし (n=25)	インスリン (n=10)	
診断時年齢 (歳)	11.7 \pm 1.8 (9-15)	10.2 \pm 2.3 (7-13)	NS
調査時年齢 (歳)	13.7 \pm 2.1 (10-17)	15.2 \pm 2.4 (10-17)	<0.05
罹病期間 (月)	24 \pm 20 (1-74)	59 \pm 23 (35-110)	<0.001
性別 (男子/女子)	11 / 14	3 / 7	NS
診断時 HbA1c (%)	7.7 \pm 1.8 (5.2 - 11.6)	10.0 \pm 3.7 (4.6 - 18.4)	NS
調査時 HbA1c (%)	6.3 \pm 1.3 (4.6 - 10.9)	8.9 \pm 2.4 (5.3 - 13.5)	<0.005
診断時肥満度 (%)	33.7 \pm 32.0 (-18.0-101.5)	30.2 \pm 18.1 (4.5-52.4)	NS
調査時肥満度 (%)	25.7 \pm 22.9 (-18.2-65.2)	25.3 \pm 17.9 (1.7-50.9)	NS
学校検尿で発見	15 / 25 (60 %)	7 / 10 (70 %)	NS
糖尿病の家族歴	19 / 25 (76 %)	8 / 10 (80 %)	NS
出生体重 (g)	3322 \pm 538 (2476-4338)	3296 \pm 470 (2776-4250)	NS
T-Chol	178 \pm 34 (115-270)	195 \pm 61 (120-341)	NS
TG	117 \pm 80 (35-400)	141 \pm 108 (43-412)	NS

*Mann-Whitney U test あるいは Fisher exact probability test を用いた。

表6. メトホルミン単独で治療された2型糖尿病14症例におけるHbA1c, 肥満度などの変化

	n	診断時	調査時	P value
年齢 (歳)	14	12.9 \pm 1.6 (9-15)	14.4 \pm 1.4 (12-17)	
性別		Male 4, Female 10		
施設		8 施設		
メトホルミンの投与量		500mg/d (n=7), 750mg/d (n=5), 1000mg/d (n=2)		
HbA1c (%)	14	9.1 \pm 1.9 (6.3-12.5)	6.7 \pm 1.3 (4.8-9.3)	P=0.001
肥満度 (%)	11	59.2 \pm 37.0 (28.6-161.8)	56.8 \pm 44.6 (18.8-187.9)	NS
合併症		脂肪肝 (n=6), 高脂血症 (n=4)		

平成 16 年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患研究事業）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
分担研究：「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

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

研究要旨 小児期より当院を受診し、メトフォルミン使用の 2 型糖尿病患者 3 例の治療の現状と開始予定の 1 例について検討した。メトフォルミン使用例のうち、2 例は投与開始した段階である。4 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 例でメトフォルミンとピオグリタゾンを用いた。メトフォ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 埼玉医科大学小児科教授
大竹 明、佐藤 浩一（同講師）

受診動機は、学校検尿 2 例、肥満 1 例、糖尿病を心配して検尿で尿糖陽性例が 2 例である。家族歴のあるものは 2 例だった。

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・メトフォルミンの使用状況について検討した。

HbA1c は 6.6～10.7% 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。

B. 研究方法

学校検尿あるいは一般検尿にて尿糖を指摘された埼玉医科大学病院小児科を受診した 18 歳以下の抗 GAD 抗体陰性の 2 型糖尿病患者 9 例のうち 4 例を対象とした。初診時の肥満度、受診動機、家族歴、HbA1c、治療状況について検討した。症例の検討結果を表に示す。性別は男子 2 例、女子 2 例で、初診時の年齢は 10 歳 2 ヶ月～14 歳 7 ヶ月である。肥満度は -4.3～65.6% に分布し、内訳は非肥満 1 例、中等度肥満 2 例、高度肥満 1 例である。

C. 研究成果

治療は初めからメトフォルミン例が 1 例、食餌療法を継続後にメトフォルミンを開始したのが 1 例、インスリンからメトフォルミンに変更例が 1 例、1 例が食事療法のみでは HbA1c が 7.1% であるのでメトフォルミンを開始したのが 1 例である。

経口糖尿病薬

初めからメトフォルミンを使用した症例（症例 1）はメトフォルミン 3 錠を朝 1、夕 2 錠で開始した。初め HbA1c は 10.7% で、半年後には 8.8% まで低下した。

11 か月後には 8.8%であった。初期には規則的に服用していたが、その後不規則となることが多くなった。合併症などについての再教育を行い、規則的な服用の大切さを教えた。肥満度は 32.6%、11 か月後も 33.7%と不変だった。経過中乳酸、ピルビン酸には変化なく正常だった。症例 2 は来院時の肥満度は -4.3%、HbA1c6.6%だった。2000Kcal の食事療法を 1 年 6 ヶ月継続後、HbA1c は 6.7%で、メトフォルミン 250mg を朝、夕 1 錠ずつから開始した。開始後 2 ヶ月でコントロール状況に変化はない。症例 3 は開始時の肥満度は 37.4%である。症例 4

は肥満度 65.6%で食餌療法を継続した。HbA1c は 7.1%で 3 カ月後からメトフォルミン 250mg を朝、夕 1 錠ずつから開始した。

D. 考察

1 例についてはメトフォルミンが有効であり、乳酸やピルビン酸の上昇も見られなかった。初期にインスリンを使用した症例もメトフォルミンへ変更が可能であった。薬剤の服用指導を良く行い、継続して経過をみて、他の症例でも有効性を検討したい。

表 各症例の性別、初診時の状況、家族歴、治療法および経過

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	12, 2	34.6	学校検尿	有	10.7	陰性	メトフォルミン	良好
2	女	12, 2	-4.3	学校検尿	有	6.6	陰性	食事療法 (メトフォルミン)	良好
3	男	10, 4	37.4	一般検尿	無	8.5	陰性	インスリン	良好
4	男	14, 7	65.6	一般検尿	無	7.1	陰性	食事療法	不良

平成 16 年厚生労働省科学研究（小児疾患臨床研究事業）

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）

小児 2 型糖尿病におけるメトフォルミンの使用経験

研究要旨

目的：小児 2 型糖尿病におけるメトフォルミンの使用成績について報告する。
方法：対象は小児期発症 2 型糖尿病 15 例（男/女=5/10、診断時年齢 10～15 歳）であり、血糖値の悪化に伴い薬物治療としてメトフォルミンを使用した。投薬開始までの罹病期間は 1 ヶ月から 12 年、投与量は 1 日 500～1000mg である。
結果：①対象の中で投薬開始時に肥満度が 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投薬開始時の平均 HbA1c の平均は 8.6%で、大半の症例が 8.0%以上あった。③投薬開始以降 2003 年 8 月時点での HbA1c の平均は 7.9%で、投薬開始前に比べて改善した症例が多かった。④2003 年 8 月時点での投与方法は、単独投与が 3 例、スルフォニル尿素薬との併用が 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投薬中の副作用は軽微であり、臨床的に問題はなかった。
結論：小児 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの使用は、主に肥満例において血糖コントロールの改善に有用であり、かつ小児科領域においても安全であることが確認された。

研究協力者 浦上達彦（日本大学医学部小児科）

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病の治療の基本は食事・運動療法であるが、一部の症例は食事・運動療法に抵抗し経口血糖降下薬を中心とした薬物療法を必要とする¹⁾。本院では当初は薬物療法として全例でインスリンを使用していたが、1987 年以降に経口血糖降下

薬としてスルフォニル尿素薬の使用を開始し、2000 年以降は第 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た²⁾。メトフォルミンは、成人例では肥満を有しインスリン抵抗性を示す症例で有用とされるが、小児では使用経験に乏しい。今回小児期発症 2 型糖尿病に対してメトフォル

ミンを使用し、その有効性と安全性について検討した。

B. 研究方法

対象は、15歳以下発症の2型糖尿病19例（男/女=6/13、診断年齢10歳10ヶ月～14歳9ヶ月、診断時肥満度5～80%、BMI19.4～35.1）である。これらの対象に対して、診断から1～10年でメトフォルミンを1日500～1500mg、1～6年使用して、同薬の有効性と安全性について検討した。尚同薬使用時にケトosisを示した症例はなく、また慢性血管合併症を有した症例はいなかった。

C. 研究結果

- 1) メトフォルミン導入時の年齢は12～25歳に分布し、導入時にBMIが25以上である症例が11例、24～25である症例が5例存在した。そして対象のいずれにおいても、メトフォルミン導入時には糖尿病診断時に比べて肥満度、BMIが増加していた。
- 2) メトフォルミンの投与方法は、単独投与が5例、スルフォニル尿素薬との併用が10例、インスリンとの併用が4例であった。尚この内1例が後にスルフォニル尿素薬単独投与に変更し、1例が経口血糖降下薬を全て中止した。
- 3) 最終評価時（2004年12月）の対象のHbA1cの平均は6.85±

1.85%であり、7%以下の症例が9/19例、7～8%が8/19例、8%以上が2例存在した。

- 4) 研究期間中、ケトアシドーシスや重症低血糖を併発した症例はいなかった。
- 5) 研究期間中、一過性あるいは軽度の消化器症状を認めた以外、臨床的に問題となる重大な副作用はみられず、乳酸値の異常上昇も認められなかった。またメトフォルミンの投与量と乳酸値は関連しなかった。
- 6) 研究期間中、副作用の発現他でメトフォルミンの投与を中止した症例はいなかった。

D. 考察

メトフォルミンは欧米諸国でその安全性と有効性が報告され^{3,4)}、その後欧米諸国だけでなく本邦でも成人領域で広く使用されるようになった。小児科領域でもJonesら⁵⁾が米国が多施設二重盲検法による検討で小児2型糖尿病に対する本薬の有効性と安全性を報告し、欧米諸国では小児科領域でも本薬が広く使用されている。メトフォルミンの主な作用機序は、スルフォニル尿素薬とは異なり膵外作用であり、肥満傾向を示し高インスリン血症を示す2型糖尿病が適応になる。本薬の膵外作用としては、腸管からのブドウ糖の吸収低下、肝での糖新

生の抑制、抹消でのブドウ糖の取り込みと利用の亢進が挙げられる。今回の我々の検討においても、肥満を有する小児の2型糖尿病に対し、メトフォルミンの長期的な血糖コントロール改善効果と安全性が確認された。

小児の2型糖尿病にスルフォニル尿素薬かメトフォルミンのいずれを使用するかは、食事・運動療法に抵抗する症例の中で、1) 非肥満あるいは軽度の肥満で、高インスリン血症を示さないがある程度β細胞機能が残存する症例にはスルフォニル尿素薬を使用し、2) 中等度以上の肥満で、高インスリン血症を示しインスリン抵抗性が存在する症例にはメトフォルミンを使用するのが原則と思われる。またメトフォルミンとスルフォニル尿素薬、あるいはインスリンとの併用にでも多くの症例で血糖値の改善が認められ、併用療法も血糖の改善に有効であることが確認された。

E. 結論

メトフォルミンの使用は小児の2型糖尿病の血糖コントロールに有効で、小児にも安全に使用できるものと考えられた。一方、2型糖尿病の治療の基本はあくまで食事・運動療法を遵守することであり、その上で薬物療法を行うことが重要であると思われる。

F. 引用論文

1) Urakami.T. Treatment for childhood type 2 diabetes. Clin Pediatr Endocrinol

14:1-9, 2005

2) Owada M, Nitadori Y, Kitagawa T. Treatment of NIDDM in youth. Clinical Pediatrics 37:117-122, 1998

3) Bailey CJ. Biguanides and NIDDM. Diabetes Care 15:755-772, 1992

4) DeFronzo RA, Goodman AM, The Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes. N Engl J Med 333:541-549, 1995

5) Jones KL, Park JS, Arslanian S, et al. Effects of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. Diabetes Care 25:89-94, 2002

G. 健康危険情報

特記事項なし

H. 研究発表

1) 論文発表

1. 浦上達彦. 小児によく使う薬、重要な薬. インスリン製剤、経口血糖降下薬. 小児科臨床 57: 877-885, 2004

2. 浦上達彦. 小児1型糖尿病における超速効型インスリンの使い方. 小児内科 36:792-795, 2004

3. 浦上達彦. 小児2型糖尿病の治療-経口血糖降下薬を中心として. Diabetes Team 4: 9-12, 2004

4. Urakami. T Molecular mechanisms of end organ resistance. Growth Hormone & IGF Research 14:S44, 2004

5. 浦上達彦. 小児2型糖尿病の素因と早期介入. 小児科 45:1789-1797, 2004
6. 浦上達彦. 21世紀の子どもの食. II 病態栄養—疾患と食事—10. 糖尿病と食事. 小児内科 57:2597-2602, 2004
7. Urakami T, Kawamura T, Sugihara S, Miyamoto S, Amemiya S, Sasaki N, Matsuura N. A questionnaire survey on the use of quick-acting insulin analog in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int* 46: 285-290, 2004
8. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, Oowada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in school children detected by urine glucose screening in Tokyo (abstract). *Pediatric Diabetes* 5 (Suppl 1):1-2, 2004
9. 浦上達彦、森本繁夫、大和田 操：小児1型糖尿病における超速効型インスリンを用いた注射法とその効果について。糖尿病 47:799-805, 2004
- 2) 学会発表
 1. 浦上達彦、鈴木潤一、森本繁夫、久保田茂樹、大和田操、原田研介. 小児1型糖尿病における超速効型インスリンを用いた注射法およびその効果について。第107回日本小児科学会学術集会. 4,9-11,2004,岡山
 2. 浦上達彦、似鳥嘉一、大和田操。東京都学校検尿・糖尿病検診で発見された2型糖尿病の特徴。第47回日本糖尿病学会年次学術集会. 5,13-15,2004 東京
 3. 浦上達彦. 東京都学校検尿・糖尿病検診で発見された2型糖尿病の頻度と臨床的特徴. 第38回日本小児内分泌学会. 9,22-24,2004 神戸
 4. Urakami T, Owada M, Harada K. Pharmacological treatment for children with type 2 diabetes. The 3rd meeting of Asia Pacific Pediatric Endocrine Society, 9, 24-26, 2004, Kobe
 5. 浦上達彦、森本繁夫、北澤恵美子、似鳥嘉一、大和田操. 小児2型糖尿病におけるインスリン治療の問題点-インスリン治療に抵抗する3症例を通しての検討. 第2回小児2型糖尿病研究会, 10,31,2004, 東京
 6. Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y, Oowada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in school children detected by urine glucose screening in Tokyo. 30th Annual meeting of International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. 11, 3-6, 2004, Singapore
- I. 知的財産権の出願・登録状況
特記なし

平成16年度厚生労働科学研究（小児疾患臨床研究事業）研究報告書

分担研究：小児2型糖尿病治療の有効性・安全性の評価に関する研究

研究協力者：大木由加志、共同研究者：岸 恵、折茂 裕美（日本医科大学小児科）

分担研究者：杉原 茂孝（東京女子医大第二病院）

主任研究者：松浦 信夫（聖徳大学人文学部児童学科）

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

【研究要旨】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fasting IRI値、 Σ IRI値ともに健常児より有意に高値であり、非肥満思春期2型糖尿病児群でも肥満群ほどではないがfasting IRI値、 Σ IRI値ともに健常児より有意に高値であった。つまり肥満思春期2型糖尿病児のみならず、非肥満2型糖尿病児にもインスリン抵抗性が存在することが判明した。

A. 研究目的

肥満者におけるインスリン抵抗性に対する β 細胞の代償性過分泌は耐糖能維持において重要な代償機構であり、この代償機構の破綻が相対的インスリン分泌障害となり、2型糖尿病の発症を導くと言われている。成人と異なり2型糖尿病の発症から初期段階である思春期症例でのインスリン抵抗性に関しては報告が少ない。そこで今回思春期非肥満および肥満2型糖尿病児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¹と比較した。

B. 研究対象および方法

対象は2002年1月から12月の間に当科

を受診した18歳未満発症の思春期2型糖尿病患者計22人（男12人，女10人）である。発症時肥満であったのは17人、非肥満は5人であった。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。約2/3の患児に2型糖尿病家族歴（2親等以内）をみとめた。半数は薬物治療中であり、最近6ヶ月の平均HbA1c値は $7.7 \pm 2.7\%$ であった。糖尿病の判定はWHOの基準に従った。

O-GTTは標準体重当たり1.75g/kgのglucoseを経口投与し0,30,60,90,120,150,180分に採血した。 Σ 値は0,30,60,120,180分値の総和とした。血糖値(BG)はglucose oxidase法、insulin値(IRI)はRIA固相法に

て測定した。健常児、非肥満および肥満思春期 2 型糖尿病患児の 3 群間の比較には Duncan's multiple range test ($P < 0.050$ で有意差あり) を用いた。

C. 研究結果

図 1 に各群の fasting IRI 値を示す。Fasting IRI 値は、非肥満群で $15.0 \pm 5.3 \mu\text{U/ml}$ 、肥満群で $37.3 \pm 28.8 \mu\text{U/ml}$ であり、非肥満群でも健常児の $10.3 \pm 6.4 \mu\text{U/ml}$ より有意に高値であった ($P < 0.05$)。ΣIRI 値 (図 2) も、肥満群で $446.8 \pm 380.3 \mu\text{U/ml}$ 、非肥満群で $227.8 \pm 239.4 \mu\text{U/ml}$ であり、非肥満群でも健常児の $171.2 \pm 66.1 \mu\text{U/ml}$ より有意に高値であった ($P < 0.05$)。

D. 考案

成人と異なり発症初期と考えられる思春期肥満 2 型糖尿病においてインスリン分泌が insulin resistance に基づく過分泌の状態にあるか分泌障害をきたしているのかに関する報告は少ない。まして思春期非肥満 2 型糖尿病に関する同様の報告は全くない。

Hyperinsulinemia は insulinoma による insulin の過分泌または肝障害による insulin の排泄障害以外は insulin resistance に起因した代償作用と考えられる。従って肥満および insulin 分泌がまだ低下していない段階での 2 型糖尿病では、高インスリ

ン血症がインスリン抵抗性の存在を反映している。そこで今回思春期 2 型糖尿病児に 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、非肥満および肥満思春期 2 型糖尿病児における insulin resistance の有無を検討した。その結果、肥満思春期 2 型糖尿病児群では fasting IRI 値、ΣIRI 値ともに健常児より有意に高値であり、非肥満思春期 2 型糖尿病群でも肥満群ほどではないが fasting IRI 値、ΣIRI 値ともに健常児より有意に高値であった。つまり肥満思春期 2 型糖尿病児のみならず、非肥満 2 型糖尿病児にもインスリン抵抗性が存在することが判明した。

従来当科では、2 型糖尿病児の治療に関し肥満と非肥満を分けて protocol を作成していたが、肥満と非肥満にかかわらず 2 型糖尿病児の本態が insulin resistance にあるという今回の結果をふまえ、両者を一本化した protocol を作成した (表)。今後作成した小児・思春期 2 型糖尿病治療チャートにより症例を蓄積し、関し他施設からも意見を求め、より良い治療法を確立する予定である。

E. 結論

肥満思春期2型糖尿病児のみならず、非肥満2型糖尿病児にもインスリン抵抗性が存在する。

この結果をふまえ、肥満と非肥満を一本化した2型糖尿病児の治療 protocol を作成した。

F. 研究発表

1) Ohki Y, Orimo H, Kishi M: Indexes of insulin resistance using oral glucose tolerance

test (O-GTT) in Japanese children and adolescents. J Nippon Med Sch 71: 83-86, 2004.

2) Ohki Y, Kishi M, Orimo H: Insulin resistance in Japanese adolescents with type 2 diabetes mellitus. J Nippon Med Sch 71: 87-90, 2004.

3) Ohki Y, Kishi M, Orimo H: The factors affecting glycemic control in Japanese adolescents with type 2 diabetes mellitus. J Nippon Med Sch 71: 156-159, 2004

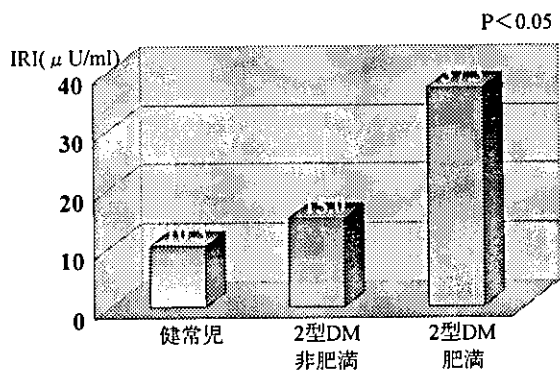


図1 OGTTにおける空腹時 IRI

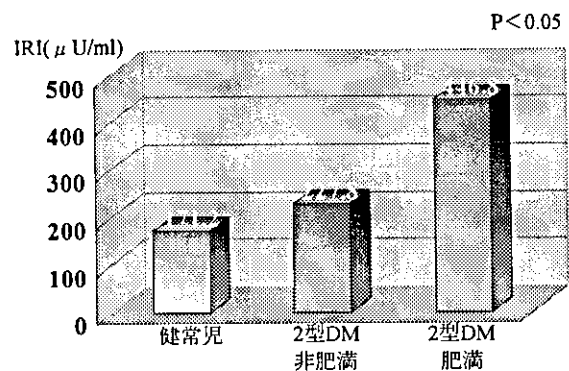
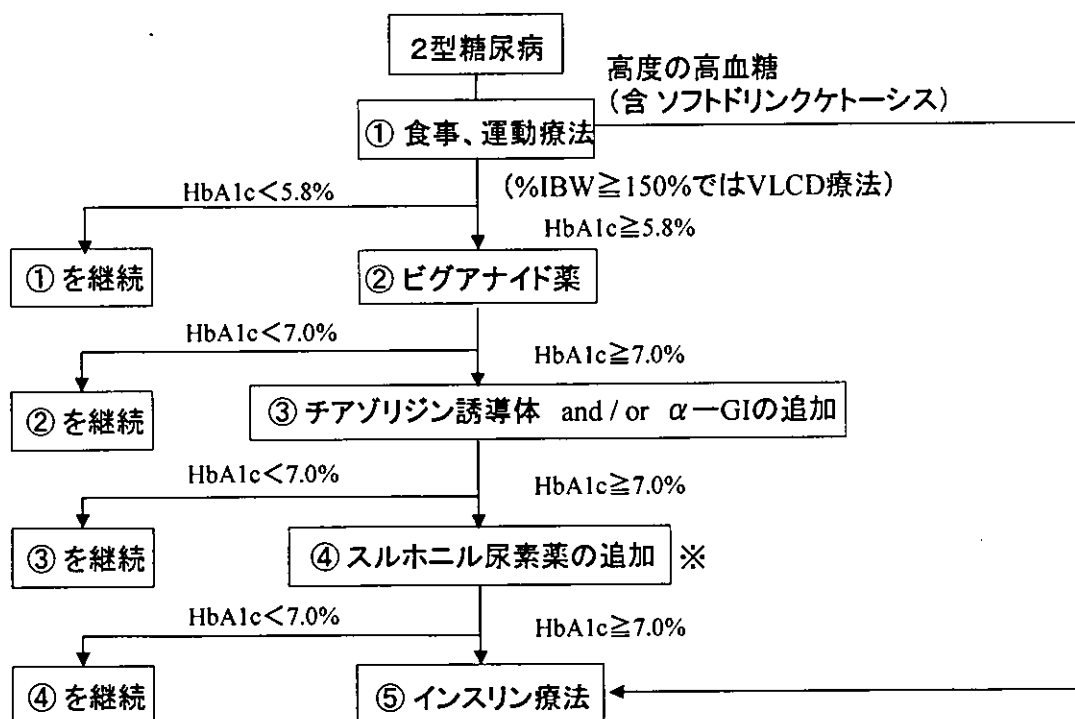


図2 OGTTにおける Σ IRI

小児・思春期2型糖尿病基本治療方針



※非肥満で明らかにインスリン分泌が低下している症例では、③に先行させても良い。
また、肥満例で高インスリン血症があっても、④を使わざるをえないことも多い。

II. 分担研究報告

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

分担研究者

雨宮 伸

平成16年度厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究事業）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」

分担研究報告書

分担研究：2型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究

分担研究者 雨宮伸

研究協力者 宮本茂樹、菊池信行

研究要旨

2型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究に関する平成16年度研究報告者の研究報告が行われた。研究は1) 2型糖尿病のインスリン抵抗性とインスリン分泌障害との2大要因に対する評価法である Minimal Model で得られるインスリン感受性 SI とインスリン分泌障害 AIR について、空腹時血糖およびインスリン値のみで求める各種指標との相関性が検討された。検討した。さらに、インスリン分泌障害に対しプロインスリン、肝インスリン抵抗性に関し IGFBP-1 が空腹時指標として検討された。2) Prader-Willi 症候群 (PWS) の1例において、外来でのインスリン療法導入について報告された。この経験から外来でのインスリン導入が可能な症例も存在すると考えられた。3) 思春期前に発症した2型糖尿病の臨床的特長が検討された。思春期前発症2型糖尿病の有効な介入・治療方法の確立が今後の課題である指摘された。また、母胎糖尿病の子宮内環境が早期発症に関与している可能性も示唆され、2型糖尿病発症を抑制する社会的な対策が急務と考えられた。

A. 研究目的

本研究は小児2型糖尿病の病態分析から治療の有効性に影響する要因を明らかにしていくことにある。

B. 研究方法

2型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の2大要因によって発症するが、小児・思春期2型糖尿病のインスリン分泌異常および抵抗性の特性を非肥満非糖尿病患者ま

たは単純肥満児と判別する空腹時検査指標の確立を目指すこととした。血糖値、インスリン値、インタクトプロインスリン値と IGFBP-1 値を空腹時検査項目に加え、今後のメトホルミン治療の至適投与量、有効性と安全性に関する影響を病態解析していく。さらに、個別症例での病態が治療へ影響する要因も並行して検討する。特に、各施設での症例について、思春期、家族歴、出生時体重など臨床的

特長が病態に与える影響も並行して検討する。

C.研究結果

各研究協力者による平成 16 年度年度の研究成果を各テーマ毎に以下に報告する。

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(雨宮 伸)

2 型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の 2 大要因によって発症する。この 2 大要因評価法である Minimal Model で得られるインスリン感受性 SI とインスリン分泌障害 AIR について、空腹時血糖およびインスリン値のみで求める各種指標との相関性を検討した。SI は、単純肥満ではインスリン基礎値 Ib、HOMA-R、QUICKI、FGIR のいずれとも相関は良かった。糖尿病ではいずれも十分な相関は得られず、空腹時指標を単純肥満と同様には適応できなかった。一方 AIR は、Ib、HOMA-B、FGIR とともに糖尿病を含めた病態でもある程度相関を認め、特に HOMA-B が最も有用であった。今年度は治療効果をより病態に応じて判定するためにインスリン分泌障害に対しプロインスリン、肝インスリン抵抗性に関し IGFBP-1 の空腹時指標を検討した。これらは肥満からの耐糖能増悪指標となりうるが、非肥満対照基準値の設定に課題があることが判った。次年度では本メトフォルミン臨床試験で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予定である。

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(宮本茂樹)

Prader-Willi症候群 (PWS) の 1 例におい

て、外来にてインスリン療法を導入した。症例は男児であり、6歳頃より、体重増加が著明となった。食事療法を行うも困難であり、肝機能障害を認めたため入院したが、他児と問題を起こした既往があった。肝機能障害があり、かつ HbA1c も高値となっており、インスリン療法の導入が適当と考えたが、前回の入院状況から、他児との問題発生が予想され困難と考えた。外来にて少量よりインスリン療法を開始された。導入はスムーズに行われコントロールも改善したことが報告された。

3. 思春期前発症小児 2 型糖尿病の特徴(菊池信行)

思春期前発症 2 型糖尿病の臨床的特徴を濃厚な家族歴、特に母親の 2 型糖尿病罹病率が高率、巨大児で出生の関与を指摘した。また、思春期前であっても発症にインスリン抵抗性が関与していること、一部の症例ではすでにメタボリック症候群を呈していた。生理的なインスリン抵抗性が出現する思春期には、治療抵抗性の高血糖状態に陥っていた。思春期前発症 2 型糖尿病の有効な介入・治療方法の確立が今後の課題であり、母胎糖尿病の子宮内環境が早期発へに関与が示唆され、2 型糖尿病発症を抑制する社会的な対策が急務と考えられた。

D.結論

小児 2 型糖尿病の病態にはインスリン抵抗性およびインスリン分泌の関与は臨床的に多様でありその特徴を臨床的にも検査指標の上でも明らかにしていく必要が明らかとなった。今後、メトフォルミン臨床試験における有効性の要因に関与する病態の解析が期待される。

分担研究：2型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究

（分担研究者 山梨大学医学部小児科 雨宮伸）

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

研究要旨

2型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の2大要因によって発症する。

まず2大要因評価法の gold standard の一つとしての Minimal Model で得られるインスリン感受性 SI とインスリン分泌障害 AIR について、空腹時血糖およびインスリン値のみで求める各種指標との相関性を検討した。SI は、単純肥満ではインスリン基礎値 Ib、HOMA-R、QUICKI、FGIR のいずれとも相関は良かった。糖尿病ではいずれも十分な相関は得られず、空腹時指標を単純肥満と同様には適応できなかった。一方 AIR は、Ib、HOMA-B、FGIR とともに糖尿病を含めた病態でもある程度相関を認め、特に HOMA-B が最も有用であった。

次に、インスリン分泌障害に対しプロインスリン、肝インスリン抵抗性に関し IGFBP-1 の空腹時指標を検討した。これらは肥満からの耐糖能増悪指標となりうるが、非肥満対照基準値の設定に課題が残った。

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。

（略語一覧参照 SI: insulin sensitivity, AIR: acute insulin response, FBG: fasting blood glucose, Ib: basal insulin, FGIR: fasting glucose-to-insulin ratio, HOMA: homeostasis model assessment, HOMA-R: HOMA of insulin resistance, HOMA-B: HOMA of B-cell function, QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index, IGFBP-1: insulin-like growth factor binding protein-1)

分担研究者

山梨大学医学部小児科 雨宮伸

研究協力者

小林浩司（山梨大学小児科）
菊池信行（横浜市立大学小児科）
横田行史（北里大学小児科）
菊池透（新潟大学小児科）
宮本茂樹（千葉こども病院内分泌代謝科）

A. 研究目的

2型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の2大要因によって発症する。我々は2大要因評価法の gold standard の一つとしての Minimal Model で得られるインスリン感受性 SI とインスリン分泌障害 AIR について検討してきた。特に、小児期発症2型糖尿病に

においては空腹時血中インスリン濃度が高値であっても初期インスリン分泌能は低下していることを明らかにしてきた。さらに昨年 ISPAD (International society for pediatric and adolescent diabetes:国際小児思春期糖尿病学会) において、空腹時検査のみによるインスリン抵抗性および分泌能の指標は単純肥満群または2型糖尿病群(血糖値正常化および未正常化群)の病態の違いによって Minimal Model の指標との相関に相違が生ずることを報告した。

今回、小児・思春期2型糖尿病のインスリン分泌異常および抵抗性の特性を非肥満非糖尿病患者または単純肥満児と判別する空腹時検査指標の確立を目的として、血糖値、インスリン値、インタクトプロインスリン値とIGFBP-1値を測定する。

B. 研究方法

非肥満非糖尿病対照 26名(13.3±1.9歳)、単純肥満 43名(13.3±1.8歳)、2型糖尿病(既往HbA1c<8%) 29名(15.2±3.0歳)、2型糖尿病(既往HbA1c≥8%) 25名(15.2±1.8歳)の空腹時採血検体を用いて、血糖値、インスリン値、インタクトプロインスリン値(従来からの報告から、肥満の高度化および耐糖能異常の進行に伴いその絶対値またはインスリンとの比が高値となると予測される。)、IGFBP-1値(肝でのインスリン作用の低下により、高値となる。また、2型糖尿病においてもしばしばIGFBP-1が高値となることが報告されていることより、肝インスリン抵抗性の増大に伴っても高値となることが想定される。)とそれらの指標から算出されるHOMARなどの指標を比較検討す

る。

(各種指標算定法は

HOMA-R: $Ib \times FBG / 405$

HOMA-B: $20 \times Ib / (FBG / 18 - 3.5)$

QUICKI: $1 / (\log Ib + \log FBG)$

FGIR: FBG / Ib (単位は Ib: $\mu U/ml$, FBG: mg/dl)

(倫理面への配慮) 患者の名前などはすべて匿名化される。

C. 研究結果

肥満度、BMIは、肥満群に比較し、糖尿病群は有意に低かった(図1)。空腹時の脂質指標は、T-CholとLDL-Cは4群間で有意差がなかったが、TGは非肥満対照と比較しほかの3群は有意に高値で、HDL-Cは有意に低値であった(図2)。空腹時血糖値は、糖尿病2群が、非糖尿病2群より有意に高値で、インスリン値は肥満群がほかの3群より有意に高値であったが、糖尿病群は非肥満対照と有意差はなかった(図3)。HOMA-Rは肥満群が非肥満群より有意に高値であったが、糖尿病2群は非肥満群と有意差がなかった。HOMA-Bは肥満群がほかの3群より有意に高値であった。糖尿病2群間では差がなかった。FGIRは肥満群<良好糖尿病群<悪化既往糖尿病群の順に有意に高値であった。QUICKIは非肥満群がほかの3群より有意に高値であった(図4)。HPI値自体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課題が残った(図5)。

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

(図6)。

D. 考察

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る。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った。そのためには、さらに Tanner 性成熟度や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。

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。

E. 結論

空腹時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るが、さらなる検討が必要である。

F. 引用文献

1. Pfozner A et al. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 682-687, 2004
2. Alberti G et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 27: 1798-1811, 2004
3. Gungor N et al. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 144: 47-55, 2004
4. Conwell LS et al. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 27: 314-319, 2004

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1) 論文発表

1. 望月美恵、雨宮伸.ニコチナマイドと1型糖尿病予防 (ENDIT トライアルにおける成績を含む) . *Diabetes Frontier* 15, 638-640, 2004
2. 雨宮伸、小林浩司. 小児・思春期の肥満・2型糖尿病の日本および世界における動向. *日本臨床* 63 (増刊2) , 609-613, 2005
3. 望月美恵、雨宮伸. 1型糖尿病でのプロレニン測定の意義. *検査と技術* 33, in press, 2005

2) 学会発表

1. 2型糖尿病の病態に関する各種指標の治療管理上への応用. 小林浩司、菊池信行、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、志賀健太郎、石原俊秀、雨宮伸. 第11回小児2型糖尿病研究会、2003/11/2、京都
2. Kobayashi K, Yagasaki H, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Amemiya S. COMPARISON OF INDICES OF INSULIN SENSITIVITY AND SECRETION BASED ON FASTING DATA IN COMPARISON WITH THE MINIMAL MODEL ANALYSIS; THE IMPACT OF VARIOUS METABOLIC INVOLVEMENTS ON INDICES. 30th International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD), 2004/11/3-6, Singapore
3. 矢ヶ崎英晃、三井弓子、長嶺健次郎、望月美恵、小林基章、小林浩司、雨宮伸、中澤眞平. 1型糖尿病患者における治療法選択による dawn phenomenon の予防効果とその病態の指標に関する検討. 第47回日本糖尿病学会、2004/5/13-15、東京

4.望月美恵、雨宮伸、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、小林浩司、澤登恵美、石原俊秀、中澤眞平、石田 雄一。1型糖尿病での細小血管または大血管障害の進展における血清プロレニン測定の意義。第47回日本糖尿病学会年次学術集会、2004/5/13-15、東京

5.小林浩司、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、佐野友昭、中込美子、大山建司、雨宮伸。低出生体重児への成長ホルモン治療によるインスリン抵抗性増大と耐糖能評価。第77回日本内分泌学会、2004/6/24-26、京都

6.小林基章, Russo VC, Metaxas S, Werther GA, 雨宮伸, 中澤眞平。低グルコースに対する神経細胞の細胞・分子レベルの反応。第38回日本小児内分泌学会、2004/9/22-24、神戸

7.長嶺健次郎、望月美恵、矢ヶ崎英晃、三井弓子、小林基章、小林浩司、佐野友昭、太田正法、雨宮伸、中澤眞平。小児発症1型糖尿病患者におけるアディポネクチンと動脈硬化進展指標との関連。第38回日本小児内分泌学会、2004/9/22-24、神戸

8.Kobayashi K, Yagasaki H, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Sano T, Nakagomi Y, Ohyama K*, Amemiya S. Regular Dose of GH Injection may affect Insulin Resistance but not Glucose Tolerance in Children with History of the Low Birth Weight. 3rd APPE (Asia Pacific Pediatric Endocrine Society), 2004/9/24-26, Kobe

9.矢ヶ崎英晃、小林浩司、三井弓子、長嶺健次郎、望月美恵、小林基章、雨宮伸。治療開始の遅れと、治療難渋の背景に家族の影響を

認めた2型糖尿病の女兒例。第2回小児2型糖尿病研究会、2004/10/31、東京

10.Amemiya S, Mochizuki M, Kobayashi K, Okahashi M, Hoshino T, Kida K, Sasaki N, Matsuura N. IMPROVEMENT OF HBA1C STANDARDIZATION IN COLLABORATION STUDY JAPAN: THE PROVISION FOR INTERNATIONALLY UNIFIED FIGURE OF HBA1C. 30th ISPAD, 2004/11/3-6, Singapore

11.Mochizuki M, Amemiya S, Kobayashi K, Mitsui Y, Nagamine K, Yagasaki H, Kobayashi K, Sawanobori E, Ishihara T, Nakazawa S, Ishida Y, Tanaka H. THE ASSOCIATION OF PRORENIN WITH THE PROGRESS TO MICRO-ANGIOPATHY AND/OR MACRO-ANGIOPATHY IN CHILD-ONSET TYPE 1 DIABETES. 30th ISPAD, 2004/11/3-6, Singapore

12.矢ヶ崎英晃、小林浩司、三井弓子、長嶺健次郎、望月美恵、小林基章、雨宮伸、中澤眞平。診断時すでに顕性蛋白尿を合併していた2型糖尿病の女兒例。第106回日本小児科学会甲信地方会。2004/11/7、松本

I. 知的財産権の出願・登録状況
なし

分担研究:2型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究

(分担研究者 山梨大学医学部小児科 雨宮伸)

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

研究要旨

目的:Prader-Willi 症候群 (PWS) の 1 例において, 外来にてインスリン療法を導入したので報告する. 症例:男児. 6歳頃より, 体重増加が著明となり, 9歳当科初診, 染色体分析:46XY. Del 15 (q11.1 q11.2), IQ 70であり, PWSの診断を得た. 食事療法を行うも困難であり, 肝機能障害を認めたため入院するも, 他児と問題を起こす. インスリン療法の外来での導入について:肝機能障害があり, かつ HbA1c も高値となっており, インスリン療法の導入が適当と考えた.さらに, 入院での導入は, 前回の入院状況から, 他児との問題発生が予想され困難と考えた.外来にて少量よりインスリン療法を開始した. 導入はスムーズに行われコントロールも改善した. 結論:1. PWSの男児例において, 外来でインスリン導入から管理が可能であった. 2. 今回の経験から, 外来でのインスリン導入が可能な症例も存在すると考えられた.

研究協力者

宮本茂樹 (千葉県こども病院内分泌科)

染谷知宏 (千葉県こども病院内分泌科)

A. 研究目的

Prader-Willi 症候群 (PWS) は, 1956年 Prader, Labhart, Willi により, 肥満, 低身長, 筋緊張低下, 知的障害を特徴とする疾患として報告された. さて, 本症候群の死亡原因は肥満に起因する糖尿病の合併症と呼吸不全あるいは心不全とされる. 一方, 初発の小児思春期糖尿病は入院治療が原則とされる. 一方 PWS では行動異常, 特に破壊的行動を合併することがあると言われる. 小児病棟では乳幼児が多く他児の安全確保のため入院治療

が困難となる場合もある. 小児 1 型糖尿病ではインスリン療法導入を外来で行ったとの報告もあり, 今回 PWS の 1 例において外来にてインスリン療法の導入を試みたので経過を報告する.

B. 研究方法

症例: 1989年8月9日生まれ, 男児
現病歴:在胎 39 週, 出生体重2510g, 仮死あり.

乳児期は, 哺乳力障害があり鼻導栄養を施行. 4歳6ヵ月, 停留睾丸固定術施行.

6歳頃より, 体重増加が著明となる.

1999年7月2日(9歳19ヵ月)当科初診.
染色体分析:46XY. Del 15 (q11.1 q11.2), IQ 70であり, 欠失型 Prader-Willi 症候群