

の診断を得た。食事指導するも、家が飲食店であったりもして実施困難であった。肝機能障害を認めたため、1999年7月21日から入院治療を試みたが、他児と問題を起こすなどがあり、1週間で入院継続困難となった。体重、肝機能等の経過は、表1に示す。

インスリン療法の外来での導入について

1. 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。
2. 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測され困難と考えた。

C. 研究結果：インスリン療法導入の実際

第1日目(2002.10.8) 体重48kg, 空腹時血糖値(FBG) 305mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 8単位

$(0.15 \times 1h + 0.02 \times 3h) \times 48kg = 10$ 単位

同時に血糖自己測定(SMBG)も指導。

PBG520mg/dl

第2日目, FBG284mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 10単位

第3日目, FBG266mg/dl, PBG416mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 12単位

1週間後, FBG244mg/dl, PBG324mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 13単位

3週間後, FBG210mg/dl, PBG363mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 13単位

2ヵ月後, FBG110mg/dl, PBG154mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 13単位

インスリン療法導入前後のHbA1c値の経過を図1に示した。重症の低血糖等の

有害事象も認めず、良好に経過している。

D. 考察

PWSは、知的発達障害と共に行動異常を起こすことが多い。インスリン療法の導入は困難と考えられたが、外来にて導入できた。表2に示すように、種々の疾患を持ちつつ、インスリン療法を行っている児は多数いる。その多くは知的発達障害を有しており、インスリン療法の導入は、困難であったと想像される。今回導入は、比較的順調に行えたが、食事療法を如何に行っていくかは解決されていない。先の調査でも1例のみしか報告されていないが、異常な食欲をいかにコントロールしていくかが更なる課題である。

E. 結論

1. PWSの男児例において、外来でスムーズに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、症例により外来でのインスリン導入が可能な症例も存在するものと考えられた。

F. 引用文献

1. Laurence BM, Brito A et al.: Prader-Willi syndrome after age 15 years. Arch Dis Child 56: 181-186, 1981
2. American Diabetes Association: Hospital admission guidelines for diabetes. Diabetes Care 27 suppl 1: s103, 2004
3. Whitman BY, Accardo P: Emotional problem in Prader-Willi adolescents. Am J Med Genet 28: 897-905, 1987

4. Siminerio LM, Charron-Prochownik D et al. Comparing outpatient and inpatient diabetes education for newly diagnosed pediatric patients. *Diabetes Educ* 25: 895-906, 1999

5. 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: 養護学校通学中でインスリン療法を行っている小児糖尿病の現状と問題点. *小児科臨床* 56: 1767-1769, 2003

G. 健康危険情報

無し

H. 研究発表

1) 論文発表

1. 宮本茂樹, 染谷知宏: 思春期 1 型糖尿病における超速効型インスリンの使用経験. *小児科臨床* 57: 937-940, 2004

2. 染谷知宏, 宮本茂樹, 他: 成長ホルモン治療中扁桃肥大が増悪し重度の睡眠時無呼吸症を起こした Prader-Willi 症候群の 1 例. *小児耳鼻咽喉科*. 25: 37-39, 2004

3. 染谷知宏, 宮本茂樹, 他: 新生児期に腎性尿崩症と診断し, 後に心因性多飲と診断したが 7 歳より DDAVP 治療を行っている男児の 1 例. *ホルモンと臨床*. 52 (増刊): 178-181, 2004

2) 学会発表

1. 宮本茂樹, 染谷知宏, 他: ひとり親家庭 1 型糖尿病児の血糖コントロールと QOL について. 第 47 回日本糖尿病学会, 2004.5,

東京

2. 宮本茂樹, 染谷知宏: 外来にてインスリン療法の導入を行った Prader-Willi 症候群の 1 例. 第 168 回日本小児科学会千葉地方会, 2004.6, 千葉

3. 宮本茂樹, 染谷知宏: 小児思春期 1 型糖尿病における持効型溶解インスリンの使用経験. 第 169 回日本小児科学会千葉地方会, 2004.9, 千葉

4. 染谷知宏, 宮本茂樹, 木下英一: 「仮面尿崩症」で発見されたキアリ奇形を伴う下垂体機能低下症の 1 例. 第 38 回日本小児内分泌学会, 2004.9, 神戸

5. 南谷幹史, 染谷知宏, 宮本茂樹, 他: ダウン症候群に合併した、甲状腺機能亢進症の治療経過. 第 38 回日本小児内分泌学会, 2004.9, 神戸

6. 宮本茂樹, 染谷知宏: 思春期・若年成人 1 型糖尿病における持効型溶解インスリンの NPH インスリンからの移行. 第 38 回日本小児内分泌学会, 2004.9, 神戸

7. 高谷具純, 染谷知宏, 宮本茂樹, 他: 乳児糖尿病の 1 例と本邦報告例の初発症状のまとめ. 第 38 回日本小児内分泌学会, 2004.9, 神戸

表 1. 受診後の経過

	1999.7	2000.8	2001.10	2002.7	2003.7	2004.7
体重(kg)	42.6	53.2	57.0	49.9	57.5	55.7
肥満度 (%)	60.8	84.1	77.6	49.0	73.2	57.3
身長(cm)	127.9	133.3	137.9	139.4	140.5	143.1
身長 SD	-1.25	-1.27	-1.48	-2.01	-2.92	-3.58
GPT(IU/ml)	51	102	113	46	11	14
HbA1c(%)	5.5	6.9	7.5	12.2	6.8	8.2

抗 GAD 抗体 < 0.3U/ml, S-CPR1.8ng/ml

図 1. HbA1c 値の経過

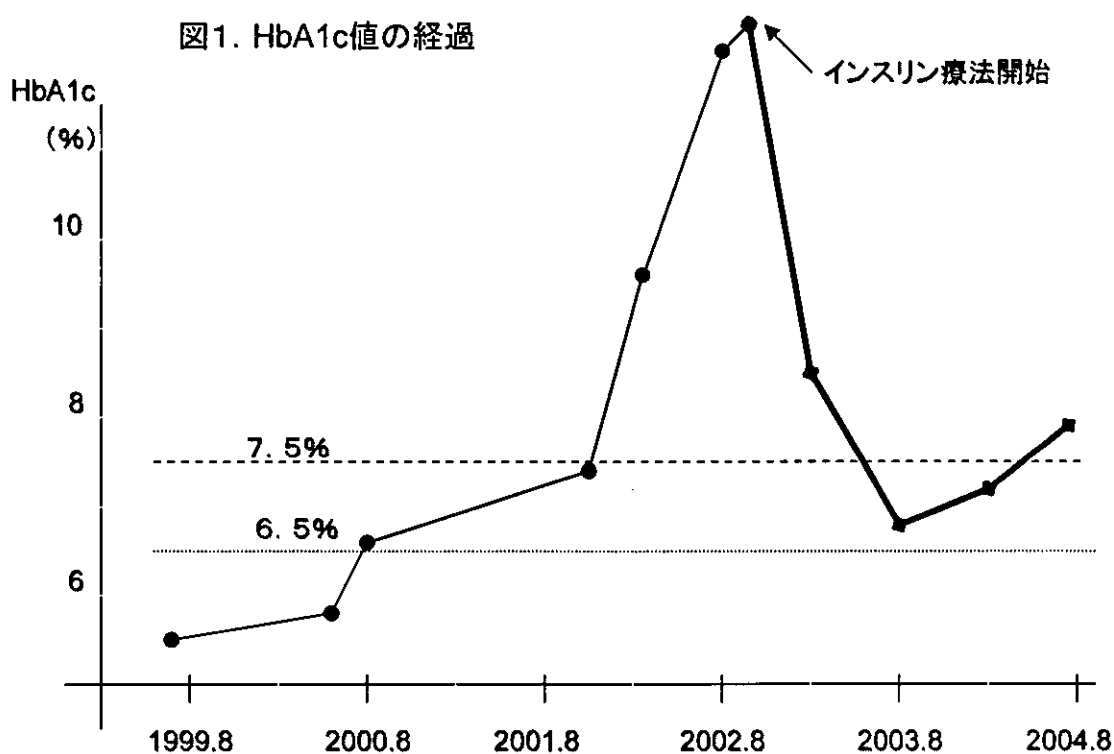


表 2. 養護学校通学中でインスリン療法中の小児糖尿病児の原疾患

原因不明の知的発達障害:	8名
ダウン症候群:	4名
自閉症:	3名
脳炎・髄膜炎後遺症:	2名
高インスリン血症による膵摘後:	1名
蛋白漏出胃腸症:	1名
Wolfram 症候群:	1名
Prader-Willi 症候群:	1名
ミトコンドリア遺伝子異常:	1名

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
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 型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究」

研究協力者：菊池 信行、共同研究者：志賀健太郎（横浜市立大学小児科）

分担研究者：雨宮 伸（山梨大学小児科）

主任研究者：松浦 信夫（聖徳大学人文部児童学科）

思春期前発症小児 2 型糖尿病の特徴

【研究要旨】思春期前発症 2 型糖尿病の臨床的特長を検討した。濃厚な家族歴を認め、特に母親の 2 型糖尿病罹病率が高率であり、巨大児で出生したものが多かった。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ることが判明した。また、思春期発症例に比べインスリン値は低値であった。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と思われた。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

世界の人口 60 億のうち、太り気味も含めて肥満は 10 億人にまで爆発的に増えていると報告されている。WHO・世界保健機関では「肥満は人類の疫病」と定義づけ、警告を発している。この肥満の増加を背景に世界的に 2 型糖尿病の増加と発症の若年化が報告されている。また、発症の若年化はその後の生命の損失が大きいことも報告されている。日本でも、糖尿病罹病率の増加が報告されており、現在では糖尿病が強く疑われる人は 690 万人、

可能性を否定できない人を含めると 1370 万人と推計されている。この糖尿病の急激な増加は成人のみでなく、小児期発症 2 型糖尿病の増加も明らかにされつつある。しかしながら、より若年である思春期前発症の 2 型糖尿病についての報告はほとんどない。今回、我々は思春期前発症の 2 型糖尿病の臨床的特徴を検討したので報告する。

B. 研究方法

思春期前発症 2 型糖尿病の臨床的特徴を明らかにするため、肥満を伴う 10 歳未満診断 2 型

糖尿病の10例の臨床像を検討した。

尚、遺伝的症候群を認めたものと抗GAD抗体、抗IA-2抗体のいずれかが陽性のものは対象から除外した。また、ミトコンドリア3243変異を認めたものはいなかった。

10例の内訳は男児3名、女児7名で対象の最小年齢は6歳女児であった。

C. 研究結果

① 診断時の特徴

10歳未満で発症した思春期前発症2型糖尿病では、男女差を認め女児が男児の約2倍の頻度であった。家族歴では濃厚な家族歴を認め、70%に両親のいずれかに2型糖尿病を認め、両親ともに2型糖尿病を認める症例も30%存在した。そして、2型糖尿病を認めた両親の半数は網膜症や腎症などの重傷合併症を40歳までに併発していた。患者のいずれも両親の診断年齢よりも10年以上若年で2型糖尿病が診断されている。60%に認めた母親の2型糖尿病のためか、半数が4000g以上の巨大児で出生していた。低出生体重児は認めなかった。両親の家族歴を認めない症例では知的障害などに伴う制御困難な過食歴を有していた(表1)。

② 診断時検査所見

ケトーシスの存在した症例は認めなかった。診断時のHOMA-Rは1例を除き高値であり、インスリン抵抗性が発症に関与していると考えられた。過半数の症例に、脂肪肝や脂質代謝異常も認められた。メタボリック症候群の診断基準をみたま症例も認められた(表2)。診断時の空腹時血糖値とインスリン値の検討

では、思春期診断例に比べ、インスリン値は明らかに低値であった(図1)。詳細にインスリン分泌能・感受性を検討し得た症例2では、3年間の減量により肥満度が60%から25%まで改善し、糖毒性が解消したと考えられる時点でも、第1相インスリン分泌反応性(first phase insulin response ; FPIR)の著しい低値とインスリン感受性の低値が認められた(表3)。

③ 経過

濃厚な糖尿病の遺伝背景を持ち、インスリンの分泌不全とインスリン抵抗性が認められた思春期前発症2型糖尿病では、生理的なインスリン抵抗性が加わる思春期発来とともに肥満度の改善の有無にかかわらず、全例で糖尿病コントロールが悪化していた。そのため、インスリン抵抗性改善薬やインスリン療法が併用されていたが、血糖コントロールはきわめて不良な状況に陥っていた。特に女児ではこの傾向が顕著であった(図2)。

D. 考察および結論

生活習慣の西洋化により世界的に2型糖尿病が増加している¹⁾。また、診断時年齢が若年化していることも報告されている²⁾。これらの背景に生活の現代化による肥満増加と若年化の関与が指摘されている。今回、我々が検討した思春期前発症の2型糖尿病では、全例に肥満とインスリン抵抗性を認めたが、思春期前発症の理由として上よりFPIRが思春期発症例に比べより障害されている可能性が示唆された。ところで、2型糖尿病が高率に発症するPima Indiansでは、母胎がすでに糖尿

病を発症している場合に、糖尿病を発症していない妊婦に比べ、より高率にその子孫が2型糖尿病になることが報告されている³⁾。その理由として子宮内環境の違いによる環境因子の影響が推察されている³⁾。今回、検討した思春期前発症2型糖尿病では、母親の2型糖尿病の頻度が高く、患児妊娠時には糖尿病を発症していた症例が多いことより、遺伝因子の他に子宮内環境がインスリン分泌能に影響していた可能性が考えられた。

また、思春期前発症2型糖尿病では、思春期発来とともに治療抵抗性の極めて糖尿病コントロールが不良な状態になっており、思春期前発症2型糖尿病の有効な介入・治療法の確立が今後の課題と思われた。さらに、2型糖尿病発症の若年化による悪循環を断ち切るには社会全体での2型糖尿病発症予防対策が不可欠と思われた。栄養教諭制度を導入し、あらたに開始された「食育」の進展に期待したい。

E. 引用文献

- 1) Diabetes Atlas, second edition, IDF 発行、2003
- 2) Koopman RJ, Mainous AG 3rd, Diaz VA, Geesey ME.: Changes in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000. Ann Fam Med, 3:60-3, 2005

3) Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. : Effect of diabetes in pregnancy on offspring: follow-up research in the Pima Indians. J Matern Fetal Med, 9:83-88, 2000

表1 思春期前発症2型糖尿病の背景

表2 診断時検査所見

症例	診断時年齢	性別	出生時体重	診断時肥満度	両親の家族歴	特記事項
1	6	M	3064	33.1	なし	生活保護家庭
2	7	F	3550	58.3	父、母	母：網膜症、腎不全(III)
3	7	F	5005	34.3	父、母	母：網膜症、腎不全(III)
4	7	F	3000	47.3	なし	
5	8	F	4500	71.2	なし	知的障害
6	8	F	2850	45.8	父、母	父：心臓病、母：糖尿病、網膜症(III)、腎不全、動脈硬化
7	9	M	2660	82.2	なし	知的障害
8	9	M	4453	53.6	母	母：詳細不明
9	9	F	5600	44.4	母	母：合併症(-)
10	9	F	4190	95.8	母	母：詳細不明

表3 症例のFSIGTの結果

症例	診断時年齢	性別	肥満度	空腹時血糖	空腹時IRI	空腹時CPE	HbA1c	HOMA-R	GPT	T.Chol	TG
1	6	M	33.1	123	5	2.8	6.3	1.52	16	209	69
2	7	F	58.3	120	17	4.9	7.5	5.04	54	188	140
3	7	F	34.3	235	6	2.1	10.5	3.48	26	139	66
4	7	F	47.3	117	12	2.9	11.5	3.47	13	196	108
5	8	F	71.2	131	n.d	3.0	5.6	n.d	107	181	97
6	8	F	45.8	175	26	3.7	10.3	11.23	132	229	152
7	9	M	82.2	99	80	n.d	6.7	19.56	228	177	96
8	9	M	53.6	138	19	3.9	5.9	6.47	124	206	121
9	9	F	44.4	172	n.d	1.3	10.4	n.d	11	164	59
10	9	F	95.8	232	22	2.8	10.0	12.60	56	187	109

(10.5歳、女兒 肥満度 25%)

空腹時血糖：112mg/dl

空腹時IRI値)：9.5μU/ml

ΣIRI(0-10分)：557pM・min(3327±494)

KG：1.26[%/min] (1.92±0.30)

SG：0.019/min (0.017±0.002)

SI：5.5[×10⁻⁵ MIN⁻¹・PM⁻¹] (10.3±1.2)

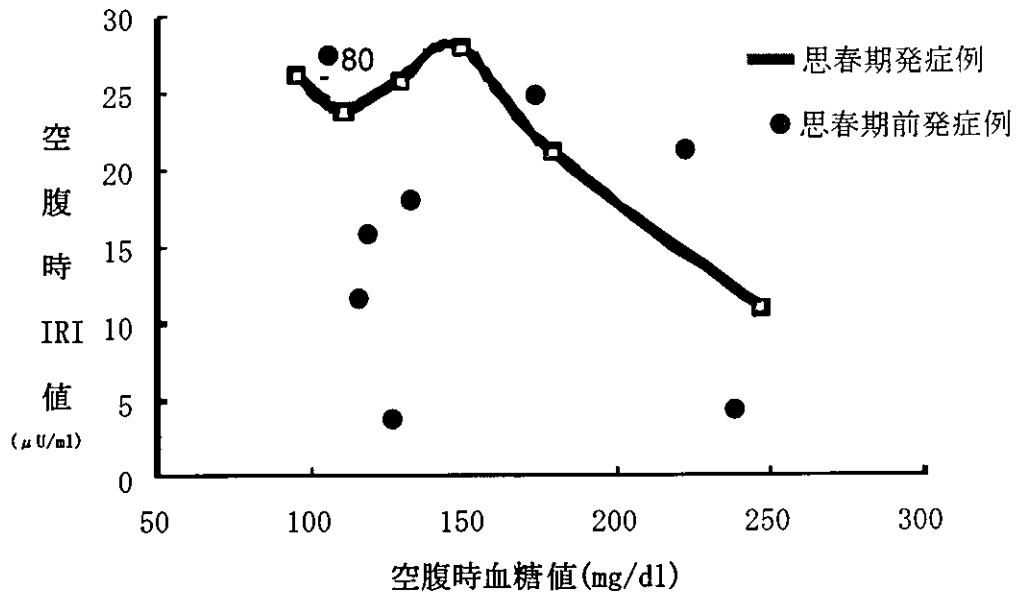


図1 空腹時血糖値とインスリン値

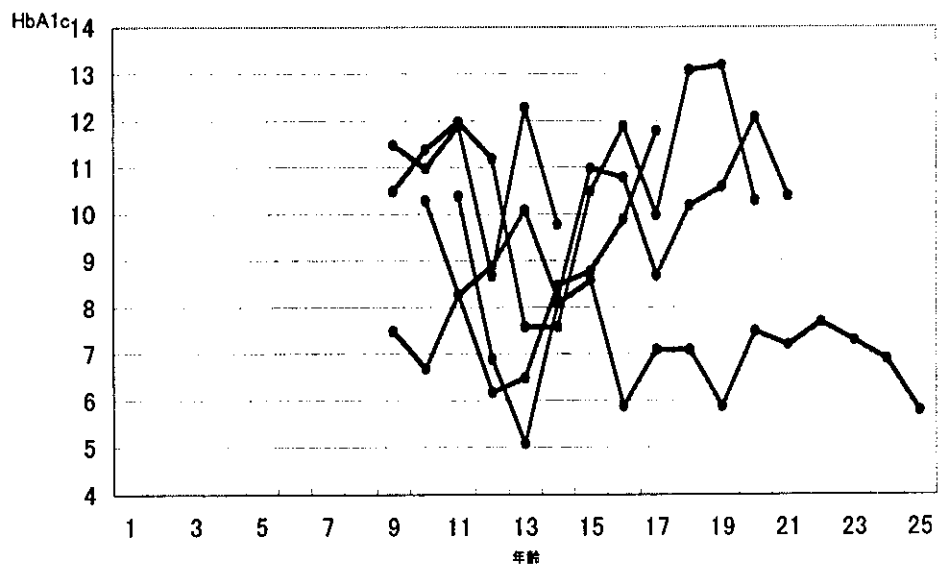


図2 思春期前発症2型糖尿病女児のHbA1cの経過

Ⅱ. 分担研究報告

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

分担研究者
横田行史

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）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」

分担研究報告書

2 型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究

分担研究者 横田行史

研究協力者 堀川玲子、内山 聖

研究要旨：2 型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究についての平成 16 年度研究報告者の研究報告が行われた。研究は、1) 小児思春期糖尿病患者における血中アディポネクチン値の経年的変動と、体格指数、血糖コントロールとの関係について検討され、小児思春期における血中アディポネクチンが、体格指数や血糖コントロールと関連を認め、血中アディポネクチンの小児糖尿病患者における有用性が認められた。2) 治療困難な思春期 2 型糖尿病患者についての社会的、精神的問題について検討され、治療、経過観察上の精神的社会的アプローチの重要性が認識された。3) 学校糖尿病検診の小児期発症 2 型糖尿病の発見に対する有用性に関する研究について検討され、小児 2 型糖尿病発見のため学校検尿の重要性が確認された。

A. 研究目的

2 型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究を通じて、小児 2 型糖尿病の病因と治療に影響する要因を明らかにすることである。

小児 2 型糖尿病の病因は、様々で、遺伝的要因と環境因子の関わりで発症し、その治療には社会的精神的自立が大きな影響を及ぼすことが知られている。今回の我々の研究は、脂肪細胞特異的分泌タンパクであるアディポネクチンと糖尿病との関連を検討すること、精神的社会的な自立ができない小児思春期糖尿病患者の治療について検討すること、学校検尿による疫学調査から小児糖尿病の発見について検討することで

ある。

B. 研究方法と結果

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

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（横田行史）

小児肥満や肥満 2 型 DM においてアディポネクチン低値が報告されている。インスリン必要量が急増する思春期 1 型 DM におけるアディポネクチン (A) 異常は、インスリン (I) 投与量、コントロールに影響を与えると考えられる。そこで今回我々は、北里大学病院小児科で治療中の思春期 1 型糖尿病患児において血中アディポネクチンと

DM コントロール、インスリン投与量、体格指数との関係について検討した。

[対象]思春期1型DM患者で、3年以上にわたり経年的に採血を行った27例(男/女7/20、平均16.5±2.5歳、継続採血年数5.6±1.7年)である。

[方法]毎年1回採血し、血中Aとコントロール状態(HbA1c;良(5例)<7%、7≤可(10例)<9%、9%≤不可(5例))、I投与量、体格指数(身長/体重/BMI)との関係を、全体及び男女別に検討した

[結果](1)全症例:A値(平均9.1±3.1ng/ml)は、年齢(平均16.5±2.5歳)、体重(平均52.4±7.9kg)、BMI(平均21.6±2.7)、収縮期血圧(平均110.5±8.5mmHg)と有為(p<0.05)な負相関を示した。HbA1c良群は、Aが高値(良/可/不可11.2±3.5/8.5±3.1/8.8±2.1ng/ml)で、かつBMI(良/可/不可20.4/21.2/24.0)が低値を示した。(2)男女間:血中A値(男/女9.8±0.6/8.8±0.3)に差を認めないが、年齢(男/女15.2±0.5/16.7±0.3歳)、BMI(男/女20.1±0.5/22.1±0.3)、HbA1c(男/女7.1±0.2/8.4±0.1%)、I投与量(男/女1.1±0.4/1.0±0.03U/kg/d)に有意差を認めた。(3)男児:血中A値と体重あたりのI投与量に正相関を認めた。コントロール良好群で、血中A高値を認めた。(4)女児:血中A値と年齢、BMI、収縮期血圧に正相関を認めた。HbA1c良群で、可・不可群と血中A値に差を認めないが、体重あたりのI投与量が有意に少なかった。

[考案と結語]思春期1型DMでの血中A値は、経年的に低下し、肥満度増加により低下を認め、その低下は収縮期血圧の増加と関連を認めた。また、I補充が適切なコントロール良好群では、血中A値低下を認めず、BMI低値であった。このことは、思春期1

型DMでも肥満成人と同様のA値の変動を示し、小児思春期からの血中A値の有用性が示唆された。一方、男女間にA値の差を認めないものの、女児は年齢、肥満度が高く、I投与量が少なくHbA1cが悪い集団であった。男女別の検討で、HbA1c良の男児群でI投与量が多いほど血中A値が高値であった。しかし、女児群では、HbA1c良でも血中A値の高値を認めず、脂肪蓄積の男女差が思春期においても影響している可能性が示唆された。

2. 2型糖尿病患者治療困難例の病因についての研究(研究協力者 堀川玲子)

学童思春期発症の2型糖尿病患者は、発病の原因に環境要因が大きく関与しているため、治療が困難となることがある。我々は国立成育医療センターに通院中の小児期発症2型糖尿病患者のうち、プラーダーウィリー症候群を除き、特に治療が困難である4例についてその背景を検討した。症例は男子1名、女子3名。女子は両親の不和、本人の男女交際の問題など、心理的に治療に悪影響を及ぼす背景が存在した。また、インスリンの初期分泌不良や、インスリン分泌量の早期低下など、糖尿病発病の遺伝的背景をしさずる所見が認められた。男子は初期治療にはよく反応したものの、本人の精神的成熟の未熟さがみられ、生活習慣病としての糖尿病の対処がうまくいっていない。4例ともに生活習慣の改善を図る環境に家庭がなかった。小児2型糖尿病では、学童思春期の不安定な精神状態をサポートし、家族全体の問題として対処する必要性と、それを援助する医療体制が必要と思われた。

3. 学校糖尿病検診の小児期発症2型糖尿病の発見に対する有用性に関する研究(研究協力者 内山聖、共同研究

者 菊地透、長崎啓祐、樋浦誠)

新潟市では、昭和 57 年度から学校腎臓病検診時に尿糖検査を加え、学校検尿糖尿病検診を開始した。平成 6 年度以降は、学校糖尿病検診検討委員会を設置し、新潟市医師会メディカルセンターでの 1 次精検を開始した。平成 15 年度までに、1 次検尿をのべ 1,231,662 人を受診し、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 型糖尿病の発見率は平成 6 年以降急増し、小学生で 10 万人あたり約 2 名、中学生は約 14 名であった。発症率の増加に加えて、メディカルセンターでの 1 次精検が有効に機能したと推測された。中学校の 2 型糖尿病の発見率は 1 型糖尿病の 7 倍以上であった。発見された 2 型糖尿病は、1 型比べて明らかに肥満傾向が強かった。小児期発症 2 型糖尿病は明らかに増加しており、今後さらに小児肥満への対策が重要になるであろう。また、学校糖尿病検診結果に関する全国的な調査および陽性者の診断治療システムの確立が必要と考えられる。

D. 結論

小児 2 型糖尿病患者発症における遺伝的背景として、肥満が重要な因子であることが疫学的調査から明らかとなった。また、特に思春期 2 型糖尿病患者の発症の引き金ないしはコントロール上の阻害要因として社会的精神的問題が重要であることが明らかとなった。そして、糖尿病コントロールの指標として、血中アディポネクチン値が有用であることが示唆された。

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）
分担研究報告書：2 型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究
分担研究者 北里大学医学部小児科 横田行史

小児思春期糖尿病患者における血中アディポネクチン値について

研究要旨：北里大学病院小児科で治療中の思春期 1 型糖尿病患者 27 例（男/女 7/20、平均 16.5 ± 2.5 歳、継続採血年数 5.6 ± 1.7 年）において血中アディポネクチン（A）と DM コントロール、インスリン投与量、体格指数との関係について検討した。その結果、思春期 1 型糖尿病患者における血中 A 値は、経年的に低下し、体重・肥満度の増加により低下を認め、その低下は収縮期血圧の増加と関連を認めた。また、インスリン補充が適切と考えられるコントロール良好群では、血中 A 値の低下を認めず、BMI が低値であった。このことは、思春期 1 型糖尿病患者においても肥満成人と同様の A 値の変動を示し、小児思春期からの血中 A 値の有用性が示唆された。一方、今回検討した集団は、男女間に A 値の差を認めないものの、女兒の方が年齢が高く、肥満度が高く、インスリン投与量が少なくコントロールが悪い集団であった。男女別の検討では、肥満度が低くコントロールが良い男児群でインスリン投与量が多いほど血中 A 値が高値で、コントロールが良いことが確認された。しかし、女兒群では、コントロールが良くても血中 A 値の高値を認めず、脂肪蓄積の男女差が思春期においても影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

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。小児における検討でも、小児単純性肥満や肥満を伴う 2 型糖尿病においてアディポネクチン低値が報告され、小児期からの動脈硬化やインスリン抵抗性の出現が示唆されている。小児 1 型糖尿病は、内因性インスリン分泌が枯渇し、外因性インスリン補充が必須である。

本症におけるアディポネクチン分泌動態は、インスリン必要量（投与量）、体重増加、DM コントロールに影響を与えると考えられる。また、小児 1 型糖尿病患者では思春期において性ホルモン増加等の要因でインスリン必要量が急増することが知られている。そこで今回我々は、北里大学病院小児科で治療中の思春期 1 型糖尿病患者において血中アディポネクチンと DM コントロール、インスリン投与量、体格指数との関係について検討した。

B. 研究方法

[対象]北里大学病院小児科で治療中の 1 型糖尿病患者のうち、年 1 回 3 年以上にわた

り経年的に採血を行った27例(男/女 7/20、平均16.5±2.5歳、継続採血年数5.6±1.7年)である。

[方法]年1回採血(HbA1c、アディポネクチン)、身長/体重/BMI、血圧、総および体重あたりインスリン投与量の測定を行い、血中アディポネクチンと糖尿病コントロール状態(HbA1c;良(5例)<7%、7≤可(10例)<9%、9%≤不可(5例))、インスリン投与量、体格指数との関係を、全体及び男女別に検討した。また、男女差についても検討を加えた。アディポネクチン測定は、大塚製薬のヒトアディポネクチンELISAキットを用いた。

C. 研究結果

(1)全症例での検討:血中アディポネクチン値(平均9.1±3.1ng/ml)は、年齢(平均16.5±2.5歳、図1)、体重(平均52.4±7.9kg、図2)、BMI(平均21.6±2.7、図3)、収縮期血圧(平均110.5±8.5mmHg、図4)と有為(p<0.05)な負相関を示した。コントロール良好群(HbA1c<7%)は、血中アディポネクチンが高値(良/可/不可11.2±3.5/8.5±3.1/8.8±2.1ng/ml)で、かつBMI(良/可/不可20.4/21.2/24.0)が低値を示した。

(2)男女間での検討:血中アディポネクチン値(男/女9.8±0.6/8.8±0.3)に差を認めないが、年齢(男/女15.2±0.5/16.7±0.3歳)、BMI(男/女20.1±0.5/22.1±0.3)、HbA1c(男/女7.1±0.2/8.4±0.1%)、体重あたりのインスリン投与量(男/女1.1±0.4/1.0±0.03U/kg/d)に有意差を認めた。

(3)男児での検討:血中アディポネクチン値と体重あたりのインスリン投与量に正相関を認めた。コントロール良好群で、血中アディポネクチン高値を認めた。

(4)女児での検討:血中アディポネクチン値

と年齢、BMI、収縮期血圧に正相関を認めた。コントロール良好群で、可・不可群と血中アディポネクチン値に差を認めないが、体重あたりのインスリン投与量が有意に少なかった。

D. 考察と結論

思春期1型糖尿病患者における血中アディポネクチン値は、経年的に低下し、体重・肥満度の増加により低下を認め、その低下は収縮期血圧の増加と関連を認めた。また、インスリン補充が適切と考えられるコントロール良好群では、血中アディポネクチン値の低下を認めず、BMIが低値であった。このことは、思春期1型糖尿病患者においても肥満成人と同様のアディポネクチン値の変動を示し、小児思春期からの血中アディポネクチン値の有用性が示唆された。

一方、今回検討した集団は、男女間にアディポネクチン値の差を認めないものの、女児の方が年齢が高く、肥満度が高く、インスリン投与量が少なくコントロールが悪い集団であった。

男女別の検討では、肥満度が低くコントロールが良い男児群でインスリン投与量が多いほど血中アディポネクチン値が高値で、コントロールが良いことが確認された。

しかし、女児群では、コントロールが良くても血中アディポネクチン値の高値を認めず、脂肪蓄積の男女差が思春期においても影響している可能性が示唆された。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Yukifumi Yokota, Nobuyuki Kikuchi, Nobuo Matsuura:

Hot Topic: Screening for diabetes by urine glucose testing at school in Japan. *Pediatric Diabetes* 5: 212-218, 2004.

- ② Takubo N. Ootsu S. Nomoto K. Kazahari M. Yokota Y. Matsuura N. The Association of the specific HLA-DRB, -DQA, and -DQB alleles and haplotypes with juvenile onset type 1 diabetes in Japanese. 北里医学 in press.

- ③ 柴山啓子, 横田行史, 松浦信夫: 先天性甲状腺機能低下症ラット rdw における血中甲状腺ホルモン濃度の検討. 成長科学協会研究年報 27: 155-161, 2003.

2. 学会発表

- ① 柴山啓子, 横田行史, 松浦信夫: 先天性甲状腺機能低下症ラット rdw における血中甲状腺ホルモン濃度の検討. 成長科学協会研究年報 27: 155-161, 2003.

- ② 大津成之, 横田行史, 下浜真里子, 田久保憲行, 風張眞由美, 松浦信夫: 副腎皮質機能低下症の小児に対する

hydrocortisone坐剤の有用性に関する臨床薬理的検討. 第38回日本小児内分泌学会 (ポスター発表). 神戸 (2004/9/22-24). 第38回日本小児内分泌学会抄録集 p110, 2004.

- ③ 伊藤尚志, 狐崎雅子, 釧持学, 野渡正彦, 田久保憲行, 横田行史, 石井正浩: 急性期離脱後に突然循環不全を起こした超低出生体重児3例の検討. 第49回日本未熟児新生児学会 (ポスター発表). 横浜 (2004/12/5-7). 日本未熟児新生児学会雑誌 16(3): 484, 2004.

- ④ 伊藤尚志, 横田行史, 田久保憲行, 下浜真里子, 釧持学, 野渡正彦, 松浦信夫, 山上祐次: 濾紙血TSH, fT4同時測定によるクレチン症マスキングーニングー当院における5年間の結果ー. 第32回日本マス・スクリーニング学会(一般講演). 仙台(2004/10/8-9). 日本マス・スクリーニング学会誌 14(2): 71, 2004.

G. 知的財産権の出願・登録 特になし

図1. 思春期1型DMにおける年齢とアディポネクチンの関係

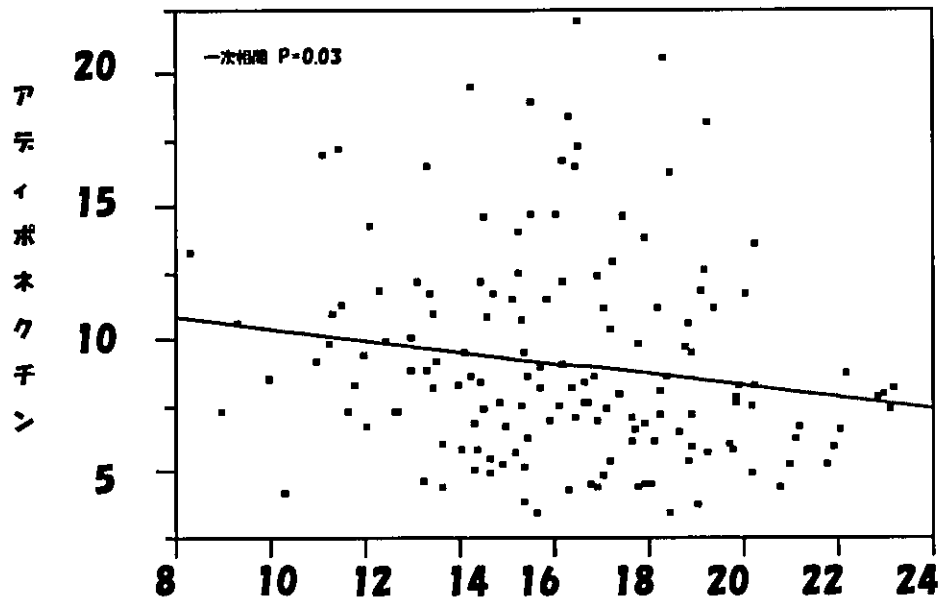
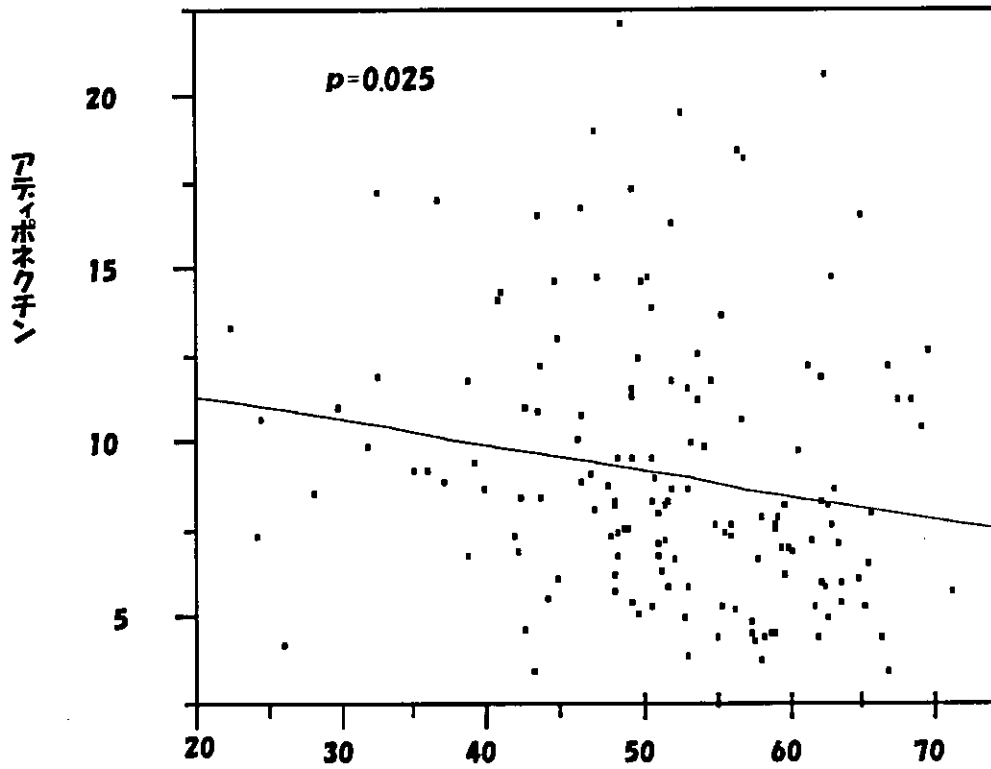
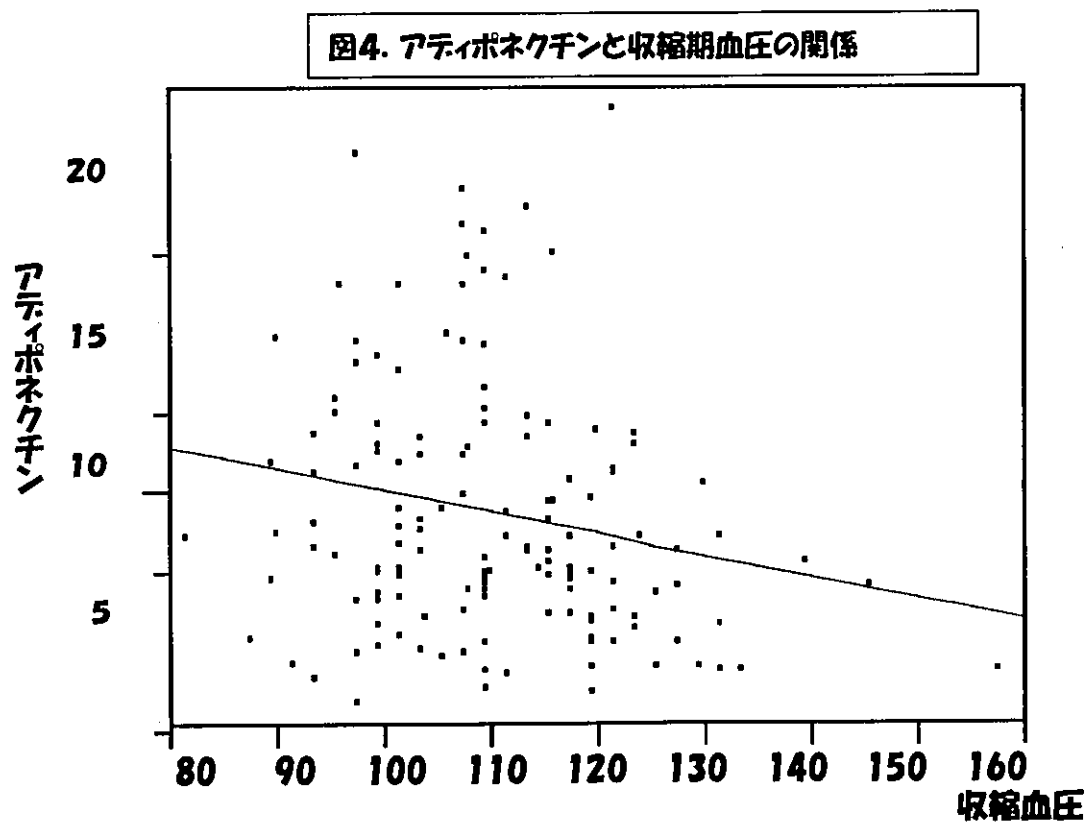
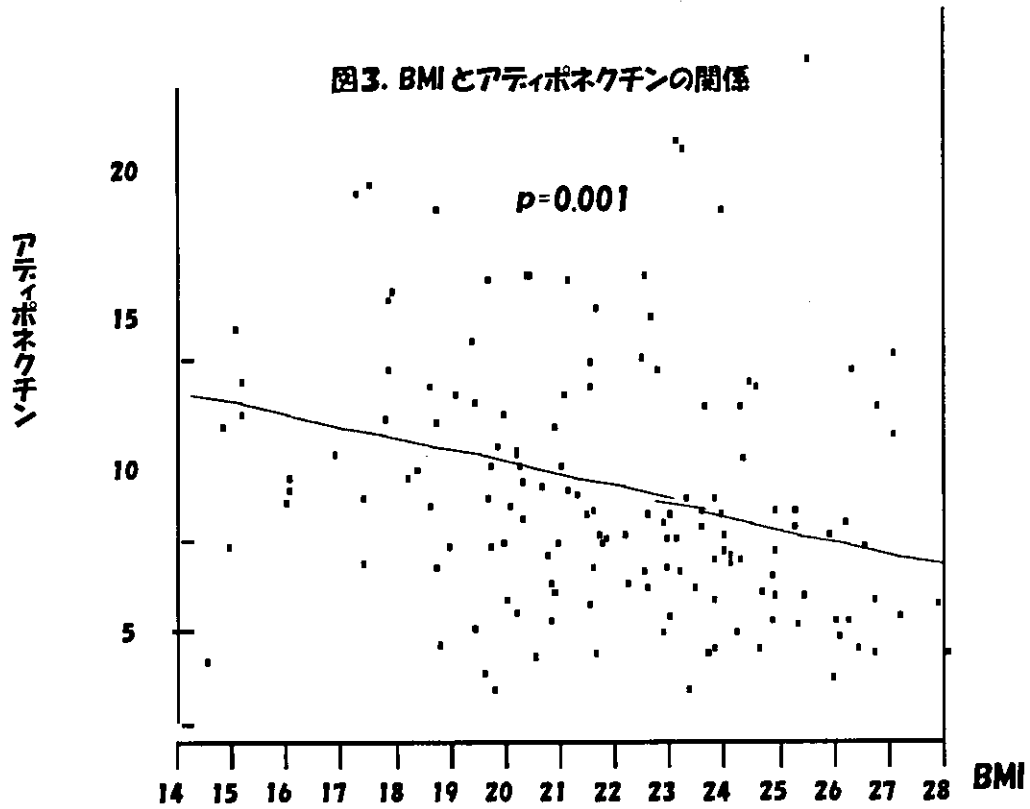


図2. 体重とアディポネクチンの関係





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）研究報告書
分担研究：2 型糖尿病病因遺伝子の有効性への関与に関する研究
（分担研究者 北里大学医学部小児科 横田行史）

学校糖尿病検診の小児期発症 2 型糖尿病の発見に対する有用性に関する研究

研究協力者 内山聖

共同研究者 菊池透、長崎啓祐、樋浦誠

新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野

研究要旨

新潟市では、昭和57年度から学校腎臓病検診時に尿糖検査を加え、学校検尿糖尿病検診を開始した。平成6年度以降は、学校糖尿病検診検討委員会を設置し、新潟市医師会メディカルセンターでの1次精検を開始した。平成15年度までに、1次検尿をのべ1,231,662人を受診し、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型糖尿病の発見率は平成6年以降急増し、小学生で10万人あたり約2名、中学生は約14名であった。発症率の増加に加えて、メディカルセンターでの1次精検が有効に機能したと推測された。中学校の2型糖尿病の発見率は1型糖尿病の7倍以上であった。発見された2型糖尿病は、1型比べて明らかに肥満傾向が強かった。小児期発症2型糖尿病は明らかに増加しており、今後さらに小児肥満への対策が重要になるであろう。また、学校糖尿病検診結果に関する全国的な調査および陽性者の診断治療システムの確立が必要と考えられる。

A. 研究目的

東京都、横浜市では、小児肥満の増加に伴い小児期発症 2 型糖尿病が増加しているという報告がされている。新潟市でも学校保健法で制定される以前の昭和 57 年から、尿糖検査を開始している。学校糖尿病健診の有用性を明らかにするために、これまでの尿糖検査による糖尿病（特に 2 型）の発見率について検討した。

医療機関からの報告があった場合のみ記録されている。

平成元年度～平成 5 年度（図 1）

一次検尿（早朝尿）で尿糖陽性者（定性＋以上）を対象に二次検尿（早朝尿）を行い、そこで尿糖陽性者（定性＋以上）を、新潟大学医学部附属病院小児科で精密検査を行った。また、学校腎臓病判定委員会は追跡調査を行った

B. 研究方法

昭和 57 年～昭和 63 年（図 1）

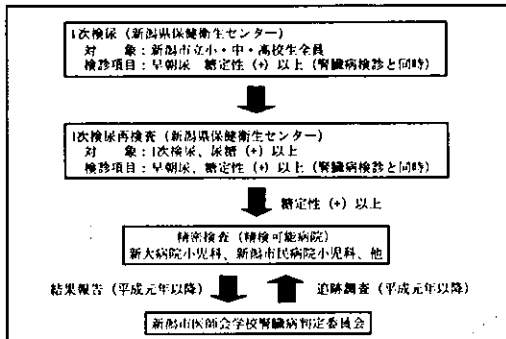
一次検尿（早朝尿）で尿糖陽性者（定性＋以上）を対象に二次検尿（早朝尿）を行い、そこで尿糖陽性者（定性＋以上）を、新潟大学医学部附属病院小児科で精密検査を依頼した。追跡調査のシステムはなく、精検

平成 6 年度～平成 13 年度（図 2）

新潟市教育委員会の新規事業として糖尿病検診すなわち公費による一次精検が実施され、これに伴い医師会に学校糖尿病判定委員会が設置された。一次検尿（早朝尿）で尿糖陽性者（定性±以上）を全員一次精検

対象者とした。一次精検は、午前中にメディカルセンターで行なった。精査項目は、既往歴、家族歴、身長、体重、理学所見、血圧、血液（空腹時血糖、HbA1c、フルクトサミン）、早朝尿および新鮮尿の検尿（糖、ケトン体、潜血、蛋白、尿沈渣）である。また、一次検尿陽性者の他、学校希望者も一次精検の対象者に加えた。一次精検の基準値は、早朝尿、外来尿：尿糖、尿ケトン体陽性、空腹時血糖110mg/dl以上、HbA1c（平成11年以前、5.1%以上；平成12年以降5.6%以上）、フルクトサミン286 μ mol/l以上。一次精検の結果は、学校糖尿病判定委員会で総合的に、インスリン依存型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、糖尿病疑い、腎性糖尿病、異常なし、その他に判定した。さらに精査加療が必要と判断された場合、新潟大学医学部附属病院小児科、新潟市民病院小児科での二次精検受診を勧告した。二次精検からは一般の保険医療で行った。判定委員会は、二次医療機関へ追跡調査を行った。

図1、新潟市学校糖尿病検診システム（1）
（昭和57年～平成5年）



平成14年度～平成15年度（図3）

糖尿病の初期では、食後血糖上昇がみられるので、一次精検を午後に行った。糖尿病学会の診断基準に変更に伴い、一次精検での基準値は、早朝尿、外来尿：尿糖、尿ケトン体陽性、食後血糖140mg/dl以上、HbA1c 5.5%以上、フルクトサミン286 μ mol/l以上

とした。判定は、1型糖尿病、2型糖尿病、境界型糖尿病、腎性糖尿、異常なし、その他とした。

図2、新潟市学校糖尿病検診システム（2）
（平成6年～平成13年）

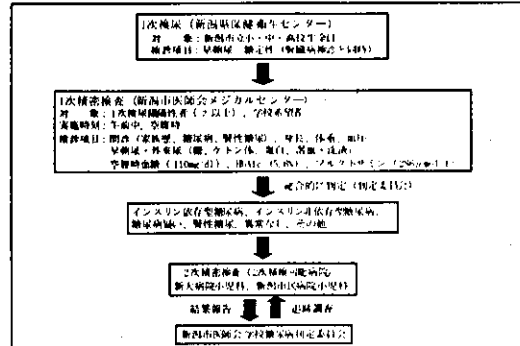
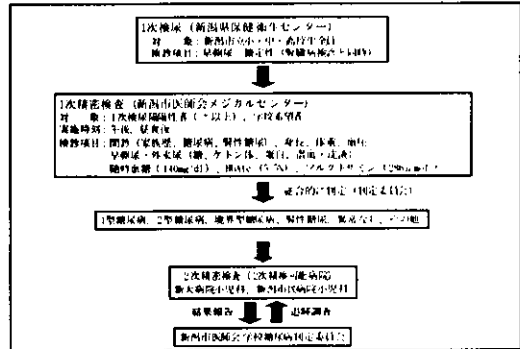


図3、新潟市学校糖尿病検診システム（3）
（平成14年～平成15年）



C. 研究結果

1 次検尿陽性者数と最終診断（表1）

1型糖尿病11人、2型糖尿病44人、境界型糖尿病16人、腎性糖尿54人が発見された。

1型糖尿病は、小中学校で発見者数に差がないが、2型糖尿病および境界型糖尿病では、明らかに中学生の発見者数が多かった。22年間での10万人あたりの発見率は、1型糖尿病、小学生0.7人、中学生1.5人、高校生0.0人、2型糖尿病、小学生1.2人、中学生6.8人、高校生13.0人、境界型糖尿病、小学生0.5人、中学生2.4人、高校生3.7人であった。

1 次精検および 2 次精検受診者と最終診断（表2）

公費による1次精検がはじまった平成6年から10年間の1次精検受診者数、2次精検受診者数、最終診断の内訳を表3に示す。508人の1次尿糖陽性者の内、361人が1次精検を受診し、その91人(25.2%)が2次精検を受診した。その内、45人(49.5%)が糖尿病であった。内訳は1型糖尿病4人、2型糖尿病30人、境界型糖尿病11人である。

表1、新潟市学校糖尿病検診での1次尿糖陽性者数と最終診断の内訳(昭和57年～平成15年)

		のべ受診数(人)	1次尿糖陽性者(人)	1次尿糖陽性率	1型糖尿病(人)	2型糖尿病(人)	境界型糖尿病(人)	腎性糖尿(人)	異常なし
小学校	男	392,683	200	0.05%	0	5	3	11	
	女	374,257	212	0.06%	5	4	1	9	
	計	734,836	412	0.06%	5	9	4	20	
中学校	男	210,670	227	0.11%	4	13	5	17	
	女	200,001	299	0.15%	2	15	5	14	
	計	410,671	526	0.13%	6	28	10	31	
高校	男	20,871	78	0.37%	0	4	0	2	
	女	33,180	83	0.25%	0	3	2	1	
	計	54,051	161	0.30%	0	7	2	3	
全体	男	624,224	505	0.08%	4	22	8	30	
	女	607,438	594	0.10%	7	22	8	24	
	総計	1,231,662	1,099	0.09%	11	44	16	54	

表2、新潟市学校糖尿病検診の1次尿糖および精検受診者数と最終診断内訳(平成6年～平成15年)

		受診数	1次尿糖陽性者数	1次尿糖陽性率	1次精検受診者	2次精検受診者	2次精検受診率	1型糖尿病	2型糖尿病	境界型糖尿病	腎性糖尿	異常なし
小学校	男	149,751	100	0.07%	67	14	20.9%	0	3	2	8	1
	女	142,918	104	0.07%	75	10	13.3%	1	3	1	4	1
	計	292,669	204	0.07%	142	24	16.9%	1	6	3	12	2
中学校	男	80,556	102	0.13%	76	29	38.2%	2	10	3	11	3
	女	76,119	136	0.18%	98	30	30.6%	1	12	4	9	4
	計	156,675	238	0.15%	174	59	33.9%	3	22	7	20	7
高校	男	8,959	37	0.41%	27	4	14.8%	0	2	0	1	1
	女	12,210	29	0.24%	18	4	22.2%	0	0	1	1	2
	計	21,169	66	0.31%	45	8	17.8%	0	2	1	2	3
計	男	239,266	239	0.10%	170	47	27.6%	2	15	5	20	5
	女	231,247	269	0.12%	191	44	23.0%	2	15	6	14	7
	総計	470,513	508	0.11%	361	91	25.2%	4	30	11	34	12

1型糖尿病、2型糖尿病、境界型糖尿病、腎性糖尿の新規発見患者数の推移(図4-7)

1型糖尿病は、小中学生とも5年間で1、2人の発見であり、10万人あたり1人前後を推移していた。2型糖尿病では、小中学生とも昭和63年までは発見された者がいなかったが、平成後、小学生では5年間ごとで、3、2、4人が発見され、明らかな増加

傾向はなかった。中学生では、5年間で6、12、10人と増加傾向がみられた。境界型糖尿病では、小中学生とも昭和63年までは発見された者がほとんどいなかったが、その後小学生では5年間ごとで、1、0、3が発見され、中学生では、5年間で2、3、4人とやや増加傾向がみられた。腎性糖尿では、小学生では5年間ごとで、8、6、6人が発見され、中学生では5年間ごとで、11、10、10人が発見されており、明らかな変動はみられなかった。

10万人あたりの発見率では、1型糖尿病は、ほぼ1人程度で明らかな変動はなかった。2型糖尿病では、平成以後、小学生は1.7人から2.8人に微増していた。中学生では、6.0人から13.4人と明らかに増加していた。境界型糖尿病も、小学生は0.6人から2.1人に微増していた。中学生では、2.0人から5.4人と明らかに増加していた。

1型糖尿病、2型糖尿病、境界型糖尿病患者の比較(表3)

2型糖尿病の方が、1型糖尿病よりも年齢、体重、肥満度、血圧が高く、血糖、HbA1cが低かった。境界型糖尿病では、2型糖尿病よりも年齢、体重、肥満度、血圧が低かった。

図4、新潟市学校糖尿病検診での1型糖尿病の10万人あたりの発見数の推移(昭和57年～平成15年)

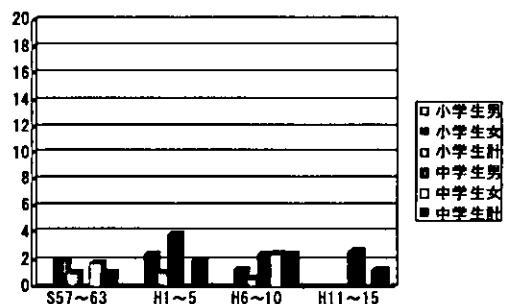


図5、新潟市学校糖尿病検診での2型糖尿病の10万人あたりの発見数の推移(昭和57年～平成15年)

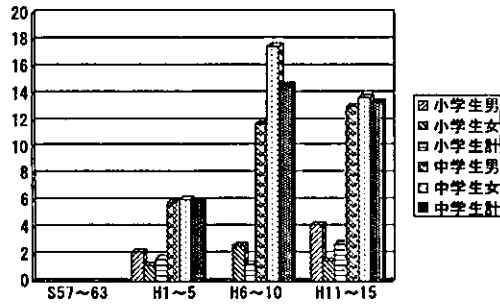


図6、新潟市学校糖尿病検診での境界型糖尿病の10万人あたりの発見数の推移(昭和57年～平成15年)

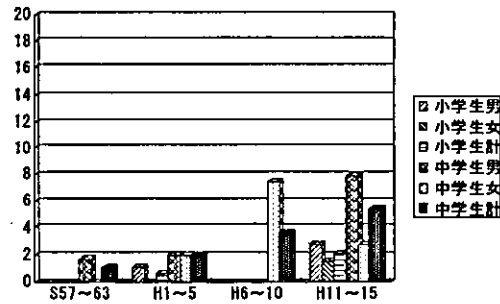


図7、新潟市学校糖尿病検診での腎性糖尿病の10万人あたりの発見数の推移(昭和57年～平成15年)

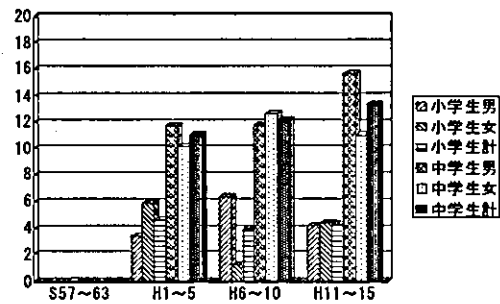


表3、新潟市学校糖尿病検診での発見された1型糖尿病、2型糖尿病、境界型糖尿病の1次検診での所見の比較(平成5年～15年)

	1型糖尿病 (n:11)	2型糖尿病 (n:30)	境界型糖尿病 (n:11)
	■ ± SD	■ ± SD	■ ± SD
年齢(歳)	11.2 ± 2.8	14.0 ± 4.8	12.2 ± 2.6
身長(cm)	155.7 ± 3.8	156.4 ± 9.9	153.2 ± 17.5
体重(kg)	44.6 ± 2.3	71.5 ± 19.2	57.6 ± 22.0
身長SDS	+2.17 ± 2.91	+0.48 ± 1.10	+0.77 ± 0.95
肥満度(%)	+1.9 ± 9.7	+49.0 ± 28.8	+24.3 ± 30.4
収縮期血圧(mmHg)	109.8 ± 15.6	121.1 ± 27.9	115.9 ± 21.6
拡張期血圧(mmHg)	63.3 ± 12.9	71.3 ± 12.8	64.0 ± 17.5
空腹時血糖(mg/dl)	200.5 ± 29.5	144.7 ± 47.7 (n:25)	106.5 ± 12.8 (n:7)
随時血糖(mg/dl)	ND	167.6 ± 101.2 (n:5)	131.8 ± 33.6 (n:4)
HbA1c(%)	12.7 ± 1.0	7.3 ± 1.9	5.4 ± 0.5
フルクトサミン	708.3 ± 76.7	312.4 ± 79.5	219.6 ± 61.1

注) フルクトサミン(μmol/l)

D. 考案

22年間の結果から、近年の中学生の2型糖尿病の増加が明らかになった。これは、東京都や横浜市の報告と同様の推移であった。新潟県内の1型糖尿病の発症率は10万人あたり1.7人程度であり、中学生の2型糖尿病の発見率は、その6-8倍である。

2型糖尿病の増加は、小児肥満の増加と関連していることは言うまでもない。小児期発症の2型糖尿病は放置されれば、働き盛りの30歳代に糖尿病合併症が出現する。患者個人のQOLの低下も当然であるが、社会的な損失も大きい。このような観点からも小児肥満、小児期発症2型糖尿病は多くの社会的な問題を起こすと同時に、多くの問題を社会に投げかけている。我々医療者は、この問題を広く一般市民に訴える必要がある。

E. 結論

学校糖尿病検診により、新潟市でも小児期発症2型糖尿病の増加が明らかになった。今後さらに小児肥満への対策が重要になるであろう。また、本検診の受診率がほぼ100%であり、2型糖尿病発症率に関して信頼性の高い疫学情報が得られるとともに、発症早期からの治療開始を可能にしている。しかし、未だに検診後の精密検査、治療のシステムが確立していない地域が多い。今後、全国的な調査および診断治療システムの確立が必要と考えられる。

研究業績

- 1) 菊池透他、新潟市医師会報、2005(印刷中)
- 2) 菊池透他、小児科臨床 52:1897-1901、1999
- 3) 菊池透他、肥満研究 10:12-17、2004