

200500441 A

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17年度 総括研究報告書

主任研究者 松浦 信夫

平成18(2006)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 3 報 肥満度, 出生体重などについての検討..... 16
杉原茂孝
- 2) 学校検尿・糖尿病検診で発見された小児 2 型糖尿病のインスリン分泌能に関する検討..24
浦上達彦, 森本繁夫, 似鳥嘉一
- 3) 当科における小児・思春期 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの有効性と安全性の検討
.....27
大木由加志, 岸 恵, 折茂裕美
- 4) 臨床試験に於ける CRC の関わりとその意義..... 31
佐々木 望, 大竹 明, 佐藤浩一
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..... 35
雨宮 伸, 宮本茂樹, 菊池信行, 小林浩司
- 1) 小児期肥満 2 型糖尿病患者のインタクトプロインスリン、
IGFBP-1 値、アディポネクチン、レプチン値に対する肥満因子の影響.....38
雨宮 伸, 小林浩司, 菊池信行, 横田行史, 菊池 透, 宮本茂樹
- 2) ミトコンドリア遺伝子異常に伴う若年発症糖尿病の臨床的特徴..... 47
宮本茂樹, 染谷知宏
- 3) 行動療法により糖尿病コントロールが改善した小児期発症 2 型糖尿病の 2 例..... 52
菊池信行, 志賀健太郎
- 4) 小児思春期 2 型糖尿病患者における HOMA-R はミニマルモデル解析からの評価と比較し
て同等に評価しうるか：耐糖能正常者と異常者での HOMA-R 評価の問題点 56
小林浩司, 雨宮 伸, 三井弓子
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..... 67
横田行史, 内山 聖, 堀川玲子
- 1) 小児糖尿病患者におけるアディポサイトカインの検討..... 69
横田行史
- 2) 胎児発育不全性低出生体重児における耐糖能異常..... 73
堀川玲子, 田中敏章
- 3) 小児期発症 2 型糖尿病の発症状況および治療経過に関する研究..... 78
内山 聖, 菊池 透, 長崎啓祐, 樋浦 誠

4. 薬理学的病態解析とプロトコール作成	
田中敏章	
1) プラダーウィリー症候群における耐糖能異常	85
田中敏章, 堀川玲子, 中村秀文	
5. 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 ..	91
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 》	97
田中敏章, 中村秀文	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	143

I. 総括研究報告

主任研究者
松浦信夫

平成17年度厚生労働科学研究（小児疾患臨床研究事業）

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
分担研究者	杉原茂孝	東京女子医科大学 東医療センター小児科
	雨宮 伸	埼玉医科大学小児科
	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

症例登録データセンター北里研究所・臨床薬理研究所
臨床試験コーディネーティング部門
野中美和 高見千恵 青谷恵利子

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、特に肥満2型糖尿病の第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（IRB）の審査で承認され、次いで、参加施設のIRBの承認を得て、平成16年9月から臨床試験が開始された。IRBの承認が最も遅れた新潟大学の患者登録開始が遅れたこと、目標症例数に達しなかったことから、登録期間を平成17年12月31日まで9カ月間延長した。平成17年12月28日登録症例を持って、登録が終了した。登録症例47例（目標症例の94%）であった。平成18年3月6日現在31症例の「症例調査票」が回収されている。最終投与が平成18年6月末になるため、9月までに全症例の「症例調査票」を回収し、その後データクレンジングを行い、データ解析を行う予定である。

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。その概要について、平成17年度報告書、平成15-17年度総合報告書で明らかにした。

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)が作成された。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、その投与量、有効性、安全性を明らかにすることを目的とした。

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、予後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3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. 研究方法

巻末に示した試験実地計画書に従って登録した症例に対し、メトフォルミン750mg12週間、次いでHbA1c値6.5%以下はそのままの量で、6.6%以上では1,500mgに増量して更に12週間投与し、有効性を評価した。

C. 研究結果

1. 臨床試験患者登録状況

平成16年10月28日、山梨大学からの第1例目から、最終登録平成16年12月28日までの間に47例の登録があった。目標症例数50例の94%であった。登録開始から最終登録までの推移を図1に示した。

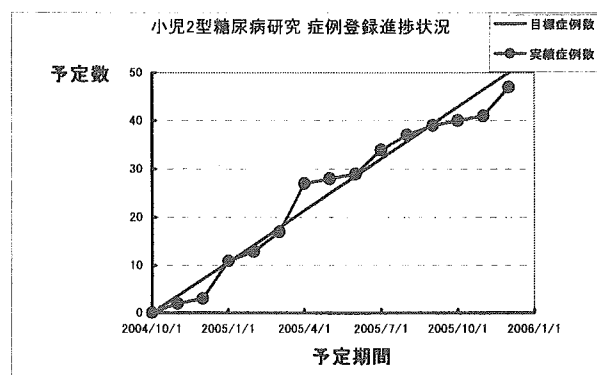


図1 登録開始から最終登録までの登録数の推移

2. 施設別登録症例数

各研究施設における患者登録数は表1の通りである。限られた期間であり、また管理している2型糖尿病患者の中で基準を満たしている症例は必ずしも多くなかった。平成16年から新たに新潟大学小児科を研究協力者に加え、最終的に登録症例数47例に達することができた。

表1 施設別登録状況

施設名	登録症例数
横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター	8
駿河台日本大学病院	7
東京女子医科大学東医療センター	6
山梨大学医学部附属病院	6
国立成育医療センター	5
北里大学病院	4
新潟大学医学部総合病院	4
埼玉医科大学附属病院	4
日本医科大学付属病院	2
千葉県こども病院	1

3. 登録症例の内訳

1) 新規、既治療例、性差、年齢

登録症例は新規患者24例、既治療患者

23例であった。患者背景を表2に示した。この新規・既治療患者の間、および男女症例の間に有意な違いがないか検討した。表3に示すように既治療例の方がやや年齢が高く、肥満の程度が軽い傾向が見られたが有意差はみられなかった。

表2 登録症例47例の背景

年齢(歳)	14.8 ± 2.2 (10-19)
性別(男子/女子)	21 / 26
HbA1c(%)	7.9 ± 1.9 (5.9-13.8)
身長(cm)	160.7 ± 10.0 (127.4-178.3)
体重(kg)	75.1 ± 18.7 (30.9-126.6)
肥満度(%)	41.9 ± 23.6 (3.6-111.9)
新規/既治療例	24 / 23

表3 登録症例47例の背景(新規/既治療例の比較)

	新規(n=24)	既治療(n=23)	p
年齢(歳)	13.8 ± 1.8 (11-18)	15.8 ± 2.1 (12-19)	NS
肥満度(%)	47.2 ± 23.4 (3.6-111.9)	36.3 ± 22.9 (4.0-88.1)	NS
HbA1c(%)	7.6 ± 2.0 (5.9-13.8)	8.1 ± 1.7 (6.0-11.8)	NS

更に男女症例間に何らかの違いがないか検討したが、有意な違いは認めなかった(表4)。

2) 登録症例の HbA1c 値、肥満度

次に、登録 47 症例の HbA1c 値および肥満度のヒストグラムを図 2,3 に示した。HbA1c 値は新規・既治療群とも 6.5% にピークを認め、その後漸減しているようにみられた。

表4 登録症例47例の背景(男女差)

	男子(n=21)	女子(n=26)	p
年齢(歳)	14.8 ± 2.5 (10-19)	14.8 ± 1.9 (11-18)	NS
肥満度(%)	42.5 ± 22.2 (4.0-88.1)	41.1 ± 25.1 (3.6-111.9)	NS
HbA1c(%)	7.7 ± 1.6 (6.2-11.7)	8.0 ± 2.1 (5.9-13.8)	NS

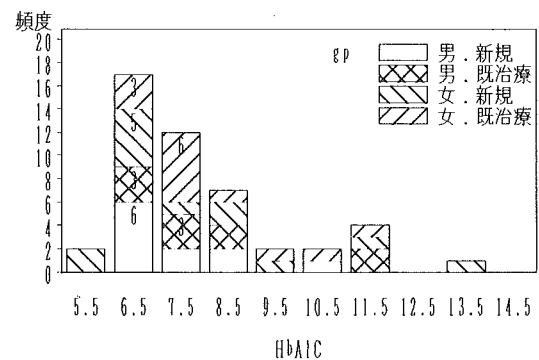


図2 参加症例の HbA1c 値のヒストグラム

次に肥満度のヒストグラムを図3に示した。比較的軽度の肥満のところに症例は分布していた。

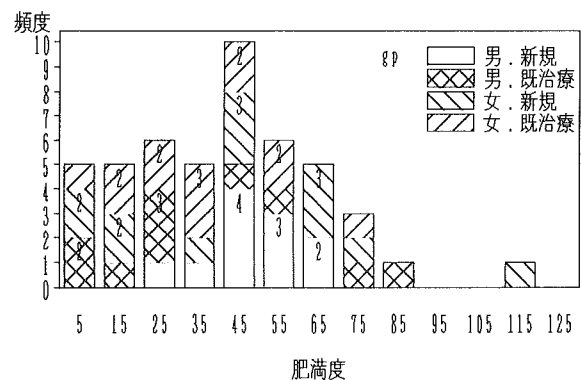


図3 参加症例の肥満度のヒストグラム

4. 症例調査票の回収

平成 18 年 3 月 6 日時点での症例調査票の回収は 31 例である。この 31 例を

中心に現在までの臨床試験の進行上の問題点について報告する。

1) 有害事象

有害事象は5症例に9件認められた。白血球増多、気管支炎はたまたま合併した感染症によるもの、肝機能の上昇は肥満の悪化に伴う脂肪肝の増悪によるものであった。1症例は試験期間中に急に糖尿病症状が悪化し、尿糖量が増加し中断を余儀なくされた症例である。この症例は重症度は中等度であったが、それ以外は重症度軽度で試験は継続された。最も危惧されていた乳酸値については、1例が

表5. 有害事象発現状況
(対象症例: CRF回収済み31症例)
有害事象(臨床検査値異常を含む)は、5症例において9件

事象名	置属区分	重症度	投薬状況	処置	転帰	因果関係	コメント
白血球増多	非重篤	軽度	継続	無	不明	なし	感冒
GPT上昇	非重篤	軽度	継続	無	軽快	なし	脂肪肝
GPT上昇	非重篤	軽度	継続	無	軽快	なし	脂肪肝
肝機能障害	非重篤	軽度	継続	無	不変	なし	肥満の悪化
気管支炎	非重篤	軽度	継続	有	消失	なし	ウイルス感染
気管支炎	非重篤	軽度	継続	有	消失	なし	ウイルス感染
左膝痛	非重篤	軽度	継続	有	消失	なし	運動による
高血圧	非重篤	軽度	継続	有	不変	なし	糖尿病の合併症
尿糖陽性	非重篤	中等度	継続	無	軽快	なし	原病悪化

16週の時点で24mg/dlと高値を示した。データセンターから担当医師に連絡を取り、有害事象の可能性を問い合わせ、モニタリング委員会において検討することになった。中止の基準30mg/dl以上に上昇した症例は認めなかった。

2) 試験中止症例

症例調査票回収31例中8例が試験中止になった。このうち、5症例は12週の時点でHbA1c値が10%以上になり、中止基準5)に適応して中止となった。この5症例はいずれも既治療症例であり、プロトコール作成時に議論になったところである。考案のところで再度ふれることにする。他の1例は家族の意志により、

他の2例は症状が悪化しメトフォルミン単独での治療は不可能と主治医が判断したため中止となった。いずれの症例もデータセンターからモニタリング委員会に報告され、対応がとられた。

3) プロトコール逸脱/逸脱を疑われる症例について

臨床治験でないので、多くの施設では病院の治験管理室の協力が得られていない。埼玉医科大学では公的試験であるので、CRCがプロトコールに沿って、採血日、採血の協力が得られている。そのほかの施設は独自で担当医師が行っている。採血日に関する逸脱例が出ている。途中から「患者の来院スケジュールを管理するツール」を作成し各施設に提供した。特殊外来の日が毎週1回に決まっているので、許容期間は±7日以内となっていることから、これをはずれる症例がでる可能性がある。いずれにしても、モニタリング委員会で検討し、更に効果安全評価委員会に報告し最終的な結果を出すことにする。

このほか、検査が血清不足ですべての項目が検査できなかつた例なども報告されている。いずれにしても臨床試験の終了、症例調査票の回収に全力をかたむけ、この臨床試験を終了したいと考えている。そのデータの解析を待つて、製薬会社に小児における最大投与量1,500mgによる適応拡大を申請する予定である。

D. 考案

現在、47例の患者をもって登録を締め切り、残りの症例の臨床試験を継続している。症例調査票が回収された31例についてみると、内8例が中止になったが、特に中止するような有害事象はなく、安全に試験が進められている。

8例の内5例は12週の時点でHbA1c値が10%以上になり、中止をせざるを得なくなった。いずれも既治療例の症例であった。インスリン、SU剤による治療、すなわちメトフォルミン単独より強い治療を受けている症例は倫理上この試験からは除外することになっていた。メトフォルミン750mg/日ないしこれにαグルコシダーゼ阻害薬で治療を受けている症例には、最初から1,500mg/日から開始した方がよいのではないかと意見もあった。また、もう少し中止のHbA1c値の基準を高くした方がよいとの考えもあったが、討議の結果プロトコールの通りになった。この5例に1,500mg/日による治療効果を見たいところではあったがやむを得ない。

諸外国に於いても、メトフォルミンの適応はとれてなく、各国で治験が行われた。

1) アメリカにおける2重盲検試験

最初に行われたのはNIHを中心とした共同研究で、10-16歳の小児62名に対し、メトフォルミンの2重盲検試験である。メトフォルミンの投与量は平均1,800mg/日(最大2,000mg/日)で16週間の治療を行った。主要評価項目はHbA1c値、副次的評価項目は空腹時血糖などである。

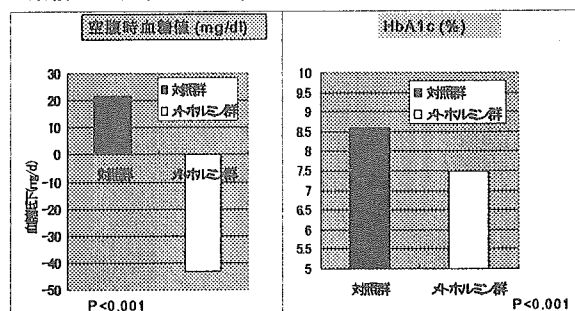
HbA1c、空腹時血糖ともにメトフォルミン群で有意な低下を認め、特別な副作用は認めていない。

2) ヨーロッパを中心とした

Glimepiride (GLP)とメトフォルミンの比較試験

263例の小児2型糖尿病に対しGLPとメトフォルミンの24週間の比較試験を行った。治療12週、24週の平均空腹時血糖、HbA1c値ともに投与前に比し有意

図4. メトフォルミン群とプラセボ対照群の臨床試験開始前と16週後のFBG, HbA1c値の比較



に低下した ($p < 0.001$)。ただし、両群の間には差を認めなかった。24週の時点でHbA1c7%以下の割合はGLP群で42.4%、メトフォルミン群で48.1%であった。ただし、BMIはGLP群で 0.19 Kg/m^2 、メトフォルミン群で -0.41 Kg/m^2 でメトフォルミン群で有意に体重増加が抑制されていた。低血糖を含め重篤な有害事象は認められず、共に安全で有効な治療法であると結論した。

3) カナダにおけるメトフォルミンとインスリン抵抗改善薬との比較試験

カナダにおいてメトフォルミンとインスリン抵抗性改善薬(Losiglitazone、我が国未発売)との比較臨床試験が行われた。詳細はまだ発表されていないが、企画した一人Denis Daneman教授との私信で以下の通りである。約500例の小児・思春期2型糖尿病児を対象に、適格基準にあった症例47例を対象に24週間の臨床試験を行った。ヨーロッパの研究と同じく、HbA1c値、空腹時血糖は共に試験前に比し有意に低下させた。ただし、両群間には差を認めなかった。ただ、体重の抑制はLosiglitazone群で平均3Kgメトフォルミン群より重かった。重篤な有害事象は見られなかった。

以上のように我々の研究は世界で4番目のメトフォルミンの有効性を検索し

た臨床試験になる。6月末に最終投与が行われ、症例調査票を回収し、データクリーニングを行った後、解析に入る予定である。その結果により、製薬会社に対し、小児に対する最大投与量1,500mgの適応拡大の申請を働きかける予定である。

E. 結論

公的研究費によるメトフォルミンの臨床試験を実施し47例の症例が登録された。平成18年6月末に最終投薬が終了予定であるため、引き続きデータクリーニング、解析を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokota I, Amemiya S, Kida K, et al: Past 10-year status of insulin therapy for preschool-age Japanese children with type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 67: 227-233, 2005
2. 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* 14(2):65-75, 2005
3. Uehara R, Peng G, Nakamura Y, et al: Human milk survey for dioxins in the general population in Japan. *Chemosphere*
4. Miyake I, Hakomori Y, Misu Y, et al: Domain-specific function of ShcC docking protein in neuroblastoma cells. *Oncogene* 24: 3206-3215, 2005
5. Shigeyuki Ohtsu, Noriyuki Takubo, Mayumi Kazahari, Slowly progressing form of type 1 diabetes mellitus in children. Genetic analysis compared with other forms of diabetes mellitus in Japanese children. *Pediatric Diabetes* 6(4):2005
6. Shibayama K, Ohyama Y, Yokota Y, et al: Assays for Thyroid-stimulating Antibodies and Thyrotropin-binding Inhibitory Immunoglobulins in Children with Graves' Disease. *Endocrine Journal* 52: 505-510, 2005
7. Keiko Shibayama, Yoshihide Ohyama, Akira Hishinuma, et al: Subclinical hypothyroidism caused by a mutation of the thyrotropin receptor gene. *Pediatr Intern* 47: 105-108, 2005.
8. Yumiko Kotani, Ichiro Yokota, Shoji Kagami, et al: Relatively small birth size and accelerated early growth of Japanese Type 1 diabetic children with younger onset. *Clin Pediatr Endocrinol* (in press)
9. Hideo Kaneko, Eiko Matsui, Shinnji Shinoda, et al: Effects of dioxin on the quantitative levels of immune components in infants. *Toxicology and Industrial Health* 22:1-5, 2006
10. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K: Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49, 2006(in press)
11. 結城暎子、菊池信行、松浦信夫: 母子の食行動と肥満との関係についての検討。 *小児保健研究* 64(2):279-286, 2005
12. 松井永子、近藤直実、金子英雄、他: 母乳栄養とダイオキシン—母乳中のダイオキシンが母乳栄養児の免疫アレルギー反応に与える影響の有無について—。 *小児科診療* 153(3):533-536, 2005
13. 宮本茂樹、染谷知宏、中村伸枝、他: 保護者の離婚、死亡が血糖コントロールに与える影響およびひとり親家庭糖尿病

児の血糖コントロール状態について。小児科臨床 58(3):339-341, 2005

14. 中村伸枝、松浦信夫、佐々木望、他：1型糖尿病の学童から青年の「糖尿病に関連した満足度 (QOL)」質問紙の検討。日本糖尿病教育・看護学会誌 9(1): 4-13, 2005

15. 横田行史、大津成之、田久保憲行、他：小児副腎皮質機能低下症でのハイドロコチゾン座薬の有用性。日内分泌誌 (Suppl 81):98-100, 2005

16. 中村伸枝、松浦信夫、佐々木望、他：1型糖尿病を持つ子どもと健康児のQOLの比較。糖尿病 49:11-18, 2006

2. 学会発表

1. Yokota Y, Takubo N, Shimohama M, Shibayama K, Matsuura N: Adiponectin in childhood onset type 1 diabetics in puberty. 65th Scientific Session, American Diabetes association. June 10-14, 2005. The San Diego, USA (Poster, Diabetis 54(Suppl 1): A665, 2005.)

2. Takubo N, Yokota Y, Shimohama M, Matsuura N: Transmission disequilibrium of paternal susceptibility genes to children with or without childhood-onset type 1 diabetes (T1DM). 31th annual meeting of the ISPAD. 31 August-3 September 2005. Krakow, Poland (Pediatric Diabetes 6(Suppl 3):36, 2005

3. Urakami T, Miyamoto S, Kawamura T, et al: Changes of insulin regimens and glycemic control during the past 5 years in Japanese children with type 1 diabetes. 31th annual meeting of the ISPAD. 31 August-3 September 2005.

Krakow, Poland (Pediatric Diabetes 6(Suppl 3):58,2005

4. Amemiya S, Kobayashi K, Kikuchi N, et al: Fasting intact proinsulin(HPI) and IGFBP-1 as indices for development to type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. 31th annual meeting of the ISPAD. 31 August-3 September 2005. Krakow, Poland (Pediatric Diabetes 6(Suppl 3):68, 2005

5. Matsuura N, Koike A, Yokota Y, Takubo N: Idiopathic hypoglycemia in infancy: Insulin secretion after long-term treatment with diazoxide. 31th annual meeting of the ISPAD. 31 August-3 September 2005. Krakow, Poland (Pediatric Diabetes 6(Suppl 3):71, 2005

6. 小谷裕美子、横田一郎、香美祥二、他：1型糖尿病児の発育に伴うインスリン投与量の変動—発症年齢との関係—。第39回日本小児内分泌学会学術集会。平成17年10月20日～22日。東京

6. 下浜真理子、横田行史、田久保憲行、他：乳児期臍血全摘後、肥満度増加と思春期発来につれて耐糖能が悪化した乳児持続性高インスリン血症性低血糖症。第39回日本小児内分泌学会学術集会。平成17年10月20日～22日。東京(Clinical Pediatric Endocrinology 14(2):48, 2005、ポスター)

G. 知的財産の出願・登録状況
特になし。

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 東京女子医科大学東医療センター小児科 教授

研究要旨

本研究は，メトフォルミンの臨床試験が進行中の段階であるため，平成 17 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 3 報 肥満度，出生体重などについての検討（杉原），2) 学校検尿・糖尿病検診で発見された小児 2 型糖尿病のインスリン分泌能に関する検討（浦上），3) 当科における小児・思春期 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの有効性と安全性の検討（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

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 3 報 肥満度，出生体重などについての検討（杉原）。

日本小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会による 2003 年の全国調査の結果，42 施設，259 例の症例について，食事・運動療法のみが 87 例（34%）に対し， α -GI，インスリン，メトフォルミンなど何らかの薬物療法が 172 例（66%）で行われていることが明らかとなった。今回，この調査データから肥満度，出生体重などに焦点を当てて解析を追加した。

179 例（69%）は診断時肥満度が 20%以上であった。78 例（30%）は高度肥満であった。診断時年齢は，非肥満群の方が低年齢であり，非肥満群においては女子の比率が高かった。診断時 HbA1c は，非肥満群の方が低値であった。

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 型糖尿病の病態，治療，特にメトフォルミンによる薬物療法の有効性・安全性についての検討を目的としている。

低出生体重児（2500 g 未満）は，195 例中

B. 研究方法，研究結果および考案

22例(11.3%)に認められた。高出生体重児(4000g以上)は、19例(9.7%)認められた。低出生体重児および高出生体重児の比率はコントロールに比し、2型糖尿病児で有意に高値であった。

今回さらに、U字型分布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いことが示された。また、出生体重別に3群の臨床的特徴を比較すると、低出生体重の2型糖尿病患者では、糖尿病家族歴が他群に比し有意に少なかった。これも低出生体重群で遺伝素因よりも子宮内環境因子が糖尿病発症に大きな影響を及ぼしている可能性を示唆する。一方、高出生体重群では糖尿病家族歴が高く、特に母親が糖尿病である頻度が有意に高かった。妊娠中の母親の糖尿病頻度は明らかではないが、妊娠糖尿に伴う胎児の体重増加の関与が示唆される。また、高出生体重の2型糖尿病患者では、HbA1cが高い傾向にあり、全例で薬物治療が行われており、他の群よりインスリン治療の頻度も高い傾向にあった。即ち、高出生体重の2型糖尿病患者では、遺伝素因の関与が大きく、糖尿病コントロールが難しいことが示唆された。

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結果は、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。

低出生体重で糖尿病発症時非肥満のもの、肥満のもの、高出生体重で糖尿病発症時非肥満のもの、肥満のもの、さらに正出生体重のものなど、2型糖尿病の病態は様々であることが推測される。それぞれの症例におけるインスリン抵抗性やインスリン分泌能の病態を明らかにすることは、個々の患者の治療計

画をたてる上で非常に重要であると考えられる。

2) 学校検尿・糖尿病検診で発見された小児2型糖尿病のインスリン分泌能に関する検討(浦上)

浦上は、小児2型糖尿病110名(男/女=56/54,年齢 12.8 ± 1.7 歳)の診断時における耐糖能とインスリン分泌能を肥満度別に比較して以下の結果を得た。

1. 肥満度20%以上の症例が84.5%と高率であり、肥満度40%以上の症例が50.9%存在した。

2. 非肥満および軽度肥満群の方が、中〜高度肥満群に比べて耐糖能障害が高度であった。

3. 空腹時IRIの平均は $29\pm 20\mu\text{U/ml}$ 、HOMA- β の平均は 116.8 ± 129.1 であり、インスリン分泌能が保持されている症例が多かった。

4. HOMA-IRの平均は 12.8 ± 8.2 で、全体としてHOMA-IR3.0以下の症例はわずかであり、肥満度に拘らずインスリン抵抗性が存在した。

5. 軽度肥満群で耐糖能障害が高度であることは、軽度肥満群における空腹時IRIの低値が関与している可能性が示唆された。

学校検尿・糖尿病検診で発見された小児2型糖尿病の多くは、肥満を伴い、インスリン抵抗性が高いという結果を浦上は報告している。メトフォルミンによる本研究班の臨床試験の妥当性を支持する結果といえる。

3) 当科における小児・思春期2型糖尿病に対するメトフォルミンの有効性と安全性の検討(大木)

大木は、日本医科大学小児科を受診した18歳未満発症の小児・思春期2型糖尿病患者のうち、メトフォルミン750mg/日を6ヶ月間連続して服用した計10人につき、その

有効性と安全性を検討した。

その結果、メトフォルミン服用により、6ヵ月後のHbA1c値は有意に改善した。肥満度に変化はなかった。メトフォルミン長期使用例1例で、乳酸値の増加を認めた。

大木らは、以前、肥満思春期2型糖尿病患者のみならず、非肥満2型糖尿病患者にもインスリン抵抗性が存在することを報告しており、そのことからインスリン抵抗性改善薬であるメトフォルミンを思春期2型糖尿病の第1選択薬とすることは妥当であると述べている。

今回、6ヶ月間に全症例に副作用は認めなかったが、1名がメトフォルミン服用開始4年後に乳酸値が34mg/dlと上昇し、服薬を中止した。

乳酸アシドーシスが以前、フェンフォルミンで誘発され問題となったが、メトフォルミンは腎不全のようなリスクのある症例を除けば安全であるといわれている。日本小児内分泌学会の調査でも、51例にメトフォルミ

ンが投与されていたが、乳酸アシドーシスの報告は1例もみられなかった。大木らの経験した高乳酸血症をきたした症例については、腎障害や感染症の合併などなかったようであるが、さらに検討が必要と思われる。

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た。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」に登録できた症例については、病院内の治療担当者の協力が得られ、通院時に患者に対して服薬を始めきめ細やかな指導が行われた。他の施設では、今回の臨床試験に際して、埼玉医大病院のような治療担当者の協力は無いようである。

佐々木は、小児期発症2型糖尿病患者の治療に当たり、担当医師のみでなく、今回の治療担当者的ようなコメディカルの協力によるチーム医療の必要性を訴えた。

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 3 報 肥満度，出生体重などについての検討

（分担研究者 杉原茂孝 東京女子医科大学東医療センター小児科 教授）

研究要旨

日本小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会による 2003 年の全国調査の結果，42 施設，259 例の症例について，食事・運動療法のみが 87 例（34%）に対し， α -GI，インスリン，メトフォルミンなど何らかの薬物療法が 172 例（66%）で行われていることが明らかとなった¹⁾。今回，この調査データから肥満度，出生体重などに焦点を当てて解析を追加した。

179 例（69%）は診断時肥満度が 20% 以上であった。78 例（30%）は高度肥満であった。診断時年齢は，非肥満群の方が低年齢であり，非肥満群においては女子の比率が高かった。診断時 HbA1c は，非肥満群の方が低値であった。低出生体重児（2500 g 未満）は，195 例中 22 例（11.3%）に認められた。高出生体重児（4000 g 以上）は，19 例（9.7%）認められた。低出生体重児および高出生体重児の比率はコントロールに比し，2 型糖尿病児で有意に高値であった。今回さらに，U 字型分布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いことが示された。また，出生体重別の 3 群で臨床的特徴を比較したところ，低出生体重群では糖尿病家族歴が他の群に比して有意に少なく，高出生体重群では母親が糖尿病である頻度が有意に高かった。低出生体重で糖尿病発症時非肥満のもの，肥満のもの，高出生体重で糖尿病発症時非肥満のもの，非肥満のもの，さらに正出生体重のものなど，2 型糖尿病の病態は様々であることが推測された。

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病は，近年急速に増加しているといわれるが，一部の地域を除き，わが国の実態について十分な情報はなかった。そこで，日本小児内分泌学会 2 型糖尿病治療委員会が，2003 年に全国調査を行った。その結果，42 施設より 259 例（男子 121 例，女子 138 例）の報告があり，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。また， α -グルコシダーゼ阻害薬，イ

ンスリン，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¹⁾。

今回は，小児期発症 2 型糖尿病の病態を明らかにすることを目的として，この調査データから患児の肥満度，出生体重，家族歴などに焦点を当てて解析を追加した。

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

表 1 に、42 施設より登録された小児期発症 2 型糖尿病患者 259 例の臨床的特徴を示す。

報告された 259 例（男子 121 例，女子 138 例）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。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%）であり、平均 1.8% の改善がみられている。170 例（66%）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。

179 例（69%）は、診断時肥満度が 20% 以上であった。78 例（30%）は、高度肥満（肥満度 50% 以上）であった。調査時に肥満度はわずかながら改善されている。

2500 g 未満の低出生体重児の頻度は、195 例中 22 例（11.3%）であり、4000 g 以上の高出生体重児は、195 例中 19 例（9.7%）であった（表 1）。

図 1 に BMI（Body mass index）の SD スコアの分布を示す。SD スコア ≥ 2 以上の肥満の頻度は 58% であり、明らかに多いことが示されている。

表 2 に診断時肥満の群 179 例（69%）と非肥満の 79 例（31%）の臨床的な特徴を示す。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、女子の比率が肥満群よりも高率であった（ $P < 0.05$ ）。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。糖尿病の家族歴の頻度は、両群間で差がなかった。

図 2 に小児期発症 2 型糖尿病患者 195 例の出生体重の分布を示す。コントロールとして、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の出生体重の分布を用いた。コントロール群では、出生体重 3000–3500 g の頻度が最も高く正規分布を示している。2 型糖尿病患者では、出生体重 2500–3000 g の頻度が最も高くなっており、ピークの左方移動がみられる。また、出生体重 2500 g 未満と 4000 g 以上の相対的頻度が高いことが示されている。即ち、2 型糖尿病患者では、コントロール（1990 年新生児全体）に比し、低出生体重と高出生体重の比率が高い U 字型分布であることが示唆された。

次に、2 型糖尿病患者を肥満群（ $n = 130$ ）と非肥満群（ $n = 65$ ）に分けてコントロールと比較した（表 3）。2500 g 未満の低出生体重児の比率は、非肥満群では 15.3% であり、肥満群では 9.3% であった。コントロール（6.3%）に比し、非肥満群でのみ有意な差がみられた。4000 g 以上の高出生体重児の比率は、非肥満群では 12.3% であり、肥満群では 8.5% であった。高出生体重児の頻度については、非肥満群、肥満群ともにコントロール（1.9%）に比して有意に高率であった（表 3）。即ち、U 字型分布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った。

表 4 に小児 2 型糖尿病患者における出生体重別の 3 群の臨床的特徴の比較を示す。図 3 にも示すように、低出生体重群では糖尿病家族歴が他の群に比して有意に少ない。一方、高出生体重群では母親が糖尿病である頻度

が、他の群に比し有意に高かった。また、高出生体重群では、診断時および調査時のHbA1cがやや高い傾向があり、19例全例で薬物治療が行われていた。高出生体重群では、インスリン治療の頻度が19例中6例(32%)であったが、他の2群に比し高い傾向がみられた(表4)。

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。

診断時肥満群(平均肥満度54.0%)と非肥満群(平均肥満度3.9%)の比較をすると、肥満群は非肥満群より診断時年齢が高く、女子の比率が低く、診断時のHbA1cが高値であった(表2)。非肥満群に女子の比率が多い原因は不明である。肥満群では男女差が無いことも特記すべきであろう。思春期に肥満を伴い2型糖尿病が多く発症している。

出生体重2500g未満の低出生体重児は、195例中22例(11.3%)であり、4000g以上の高出生体重児は、19例(9.7%)認められた(表3)。低出生体重児および高出生体重児の比率はコントロール(1990年のわが国の新生児全体)に比し、2型糖尿病患者で有意に高値であり、U字型の分布がみられた(図2)。

出生体重と後の生活習慣病の発症リスクに関しては、Barker仮説が知られている。これは、「胎児期のプログラミング」によってインスリン抵抗性や動脈硬化が進行するというものである。即ち、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。多くの疫学調査により、子宮内の胎児の発育と出生後早期の生活環境が、

成人後の糖尿病発症に重要な役割を担うことが示されている。

穴澤らは、日本人成人発症の2型糖尿病で検討し、低出生体重のみ糖尿病発症に関連し、高出生体重は関連を示さなかったと報告している。

一方、Pima Indian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。

今回の日本人小児期発症2型糖尿病での検討結果は、Pima Indianや台湾の学童と同様の結果であり、日本人成人発症の2型糖尿病とは異なる結果といえる。この点についてはさらに検討が必要であろう。

今回さらに、U字型分布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いことが示された。この結果は、胎児期の発育不良が、肥満、即ち脂肪蓄積とは別の機序で2型糖尿病発症に関与する可能性を示唆するといえる。

また、出生体重別に3群の臨床的特徴を比較すると、低出生体重の2型糖尿病患者では、糖尿病家族歴が他群に比し有意に少なかった、これも低出生体重群で遺伝素因よりも子宮内環境因子が糖尿病発症に大きな影響を及ぼしている可能性を示唆する。一方、高出生体重群では糖尿病家族歴が高く、特に母親が糖尿病である頻度が有意に高かった。妊娠中の母親の糖尿病頻度は明らかではないが、妊娠糖尿に伴う胎児の体重増加の関与が示唆される。また、高出生体重の2型糖尿病患者では、HbA1cが高い傾向にあり、全例で薬物治療が行われており、他の群よりインスリン治療の頻度も高い傾向にあった。即ち、高出生体重の2型糖尿病患者では、遺伝素因の関与が大きく、コントロールが難しい症例が多いことが示唆された。

低出生体重で糖尿病発症時非肥満のもの、肥満のもの、高出生体重で糖尿病発症時非肥

満のもの、肥満のもの、さらに正出生体重のものなど、2型糖尿病の病態は様々であることが推測される。それぞれの症例におけるインスリン抵抗性やインスリン分泌能の病態を明らかにすることは、個々の患者の治療計画をたてる上で非常に重要であると考えられる。

E. 結論

現在のわが国の小児期発症2型糖尿病患者児では、肥満が重要な因子であることが確認された。低出生体重児および高出生体重児の比率が糖尿病児で多く、出生体重別で異なる臨床的特徴がみられた。

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

1) Shigetaka Sugihara, Nozomu Sasaki, Hitoshi Kohno, Shin Amemiya, Toshiaki Tanaka, Nobuo Matsuura. Survey of Current Medical Treatments for Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Japan Clin Pediatr Endocrinol 14:65-75, 2005.

2) 杉原茂孝. 総説 小児の2型糖尿病 日児誌, 110:1-8, 2006.

2. 学会発表

1) Shigetaka Sugihara, Nozomu Sasaki, Hitoshi Kohno, Shin Amemiya, Toshiaki Tanaka, Nobuo Matsuura. Analysis of weight at diagnosis and birth weight in patients with childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting, Paediatric Endocrinology in collaboration with APEG, APPE, JSPE and SLEP, Lyon, September 21-24, 2005, Abstract, Hormone Research 64: 254.

表1. 登録された小児期発症2型糖尿病患者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 (< 2500 g)	22 / 195 (11 %)	
高出生体重 (≥ 4000 g)	19 / 195 (10 %)	

表2. 小児2型糖尿病患者における診断時肥満群と非肥満群の比較

	肥満群	非肥満群	P
肥満度 (人数)	≥ 20 % (n=179)	< 20 % (n=79)	
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
診断時の肥満度 (%)	54.0 ± 26.5 (22.6 - 166.2)	3.9 ± 10.1 (-21.0 - 19.3)	P<0.0001
診断時のHbA1c (%)	8.9 ± 2.4 (4.9 - 14.6)	8.5 ± 3.5 (4.4 - 15.7)	P<0.05
調査時のHbA1c (%)	6.9 ± 2.3 (4.3 - 14.2)	7.0 ± 2.1 (4.3 - 12.5)	N.S.
糖尿病家族歴	119 / 175 (68 %)	54 / 77 (70 %)	N.S.