

表3. 小児2型糖尿病患者における出生体重の分布

出生体重 (g)	2型糖尿病全体	肥満群	非肥満群	コントロール
< 2500	22 (11.3 %)*	12 (9.3 %)	10 (15.3 %)*	77,332 (6.3 %)
2500 - 4000	154 (79.0 %)**	107 (82.2 %)**	47 (72.4 %)**	1,121,090 (91.8 %)
≥4000	19 (9.7 %)**	11 (8.5 %)**	8 (12.3 %)**	22,867 (1.9 %)
合計	195	130	65	1,221,289

コントロール: 1990年出生の日本人新生児全体(厚生労働省の統計による)

\*P<0.01 vs.コントロール, \*\*P<0001 vs. コントロール

表4. 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

	出生体重		
	< 2500 g	2500 - 4000 g	≥ 4000 g
n	22	154	19
性別 (男子/女子)	11 / 11	75 / 79	5 / 14
出生体重 (g)	2119 ± 423	3123 ± 394	4322 ± 244
糖尿病家族歴 (%)	8 / 22 (36 %)	112 / 154 (73 %)	17 / 19 (89 %)
母親の糖尿病既往 (%)	4 / 22 (18 %)	33 / 154 (21 %)	12 / 19 (63 %)
診断時年齢 (歳)	11.6 ± 2.1	11.9 ± 2.0	10.8 ± 2.2
調査時年齢 (歳)	13.6 ± 2.1	14.5 ± 2.0	14.5 ± 2.1
診断時肥満度 (%)	35.8 ± 42.1	39.0 ± 32.2	33.2 ± 30.4
診断時肥満 (肥満度 ≥ 20 %) の頻度	12 / 22 (55 %)	107 / 153 (70 %)	11 / 19 (58 %)
診断時のSDS-BMI	2.1 ± 2.7	2.7 ± 2.3	2.3 ± 2.3
調査時肥満度 (%)	25.0 ± 47.2	33.0 ± 27.7	25.7 ± 27.9
診断時HbA1c (%)	8.5 ± 2.3	8.8 ± 2.9	9.2 ± 2.3
調査時HbA1c (%)	6.9 ± 1.9	6.6 ± 2.0	7.5 ± 2.2
薬物治療の頻度 (%)	13 / 22 (59 %)	95 / 154 (62 %)	19 / 19 (100 %)
調査時インスリン治療の頻度 (%)	2 / 22 (9 %)	32 / 154 (21 %)	6 / 19 (32 %)
調査時メトホルミン内服の頻度 (%)	5 / 22 (23 %)	27 / 154 (18 %)	6 / 19 (32 %)
代謝異常の合併*	6 / 22 (27 %)	50 / 154 (32 %)	3 / 19 (16 %)

\*代謝異常は、高脂血症、高血圧、および脂肪肝を含む。

図1. 小児2型糖尿病患者の診断時におけるBMI標準偏差スコア (SDS-BMI)の分布

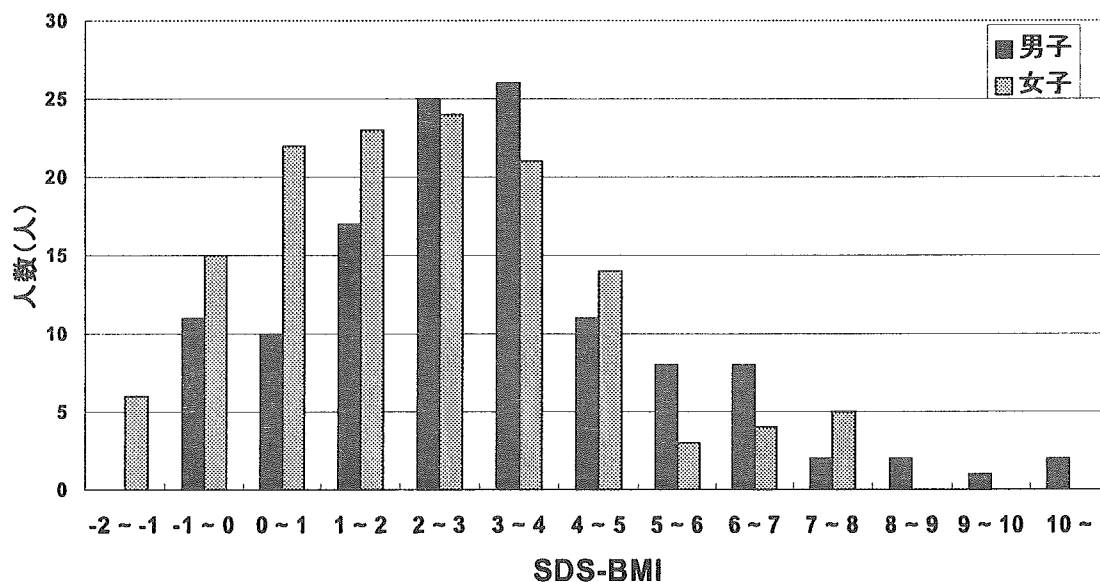


図2. 小児期発症2型糖尿病患者の出生体重の分布

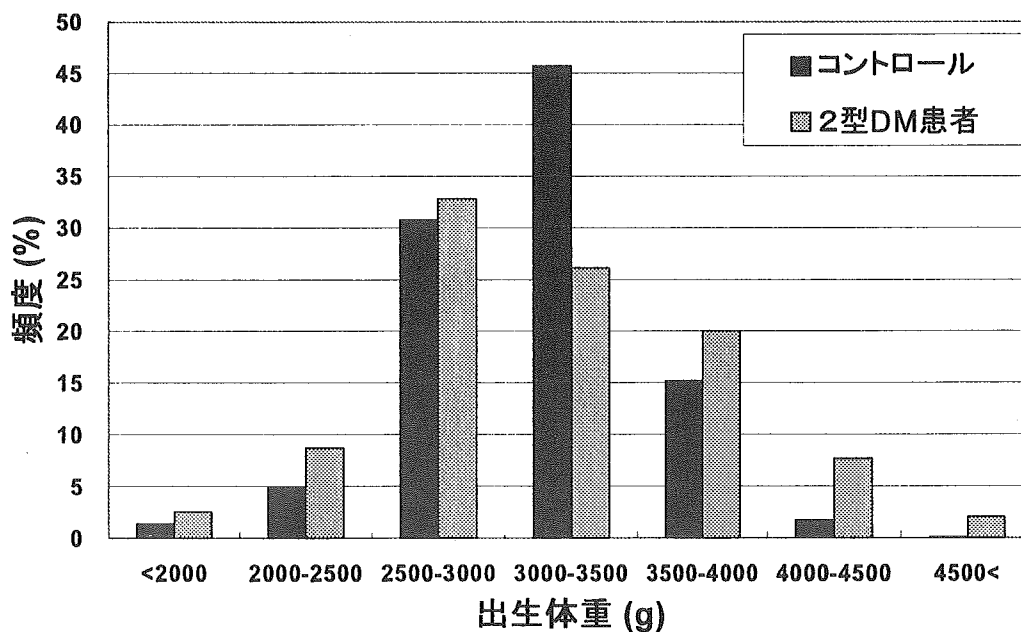
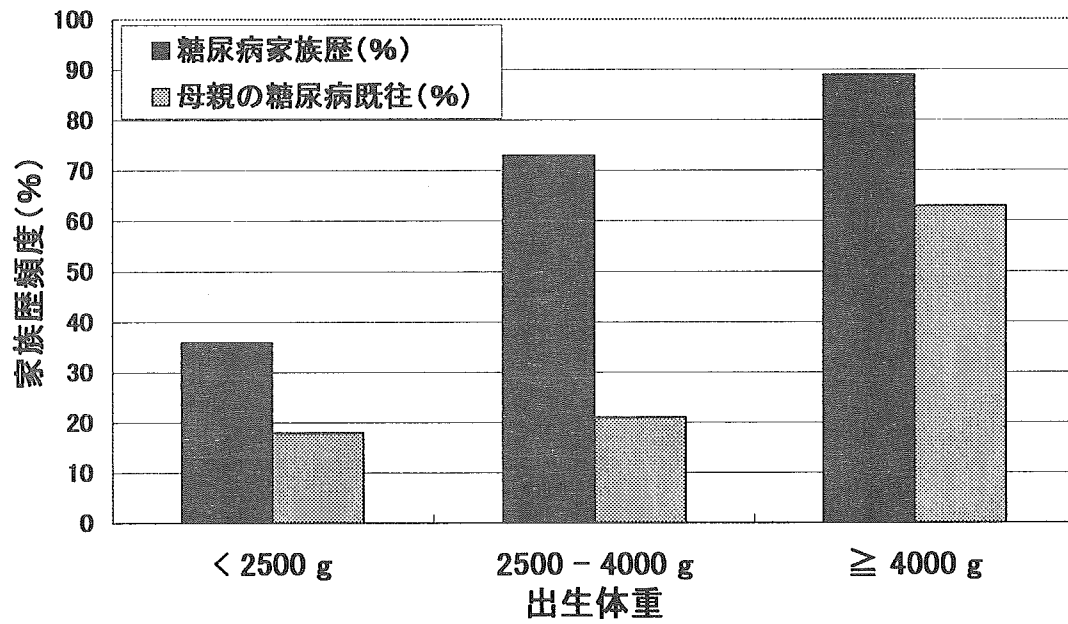


図3. 小児2型糖尿病患者における出生体重別の糖尿病家族歴の比較



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：小児 2 型糖尿病の有効性・安全性の評価に関する研究

（分担研究者 東京女子医科大学東医療センター小児科 杉原茂孝）

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

研究協力者：浦上達彦（駿河台日本大学病院小児科）

共同研究者：森本繁夫、似鳥嘉一（駿河台日本大学病院小児科）

### 研究要旨

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〜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±20μU/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-IR 3.0 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。4) 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。

#### A. 研究目的

小児 2 型糖尿病の診断時における耐糖能とインスリン分泌能およびインスリン抵抗性を肥満度別に比較し、本症の臨床的特徴について検討した。

#### B. 研究方法

東京都学校検尿・糖尿病検診で発見された 2 型糖尿病の中で、診断時に HbA1c と OGTT を検査した 110 名（男/女=56/54, 年齢 12.8±1.7 歳）を対象とした。そして対象を肥満度（OR）により 4 群：A 群（n=17）：OR<20%、B 群（n=37）：OR=20-39%、C 群（n=30）：OR=40-59%、D 群（n=26）：OR≥60%に分類し、診断時の血糖およびインスリン分泌能、抵抗性の指標につい

て各群で比較した。

#### C. 研究結果

1) 各群の人数は、A、B、C、D 群それぞれ 17、37、30、26 人であり、OR20%以上の肥満児が全体の 84.5%であり、OR40%以上の高度肥満が 50.9%であった。  
2) 空腹時血糖の平均は 191±62mg/dl であり、A 群は他のいずれの群より有意に高値であった（238±80 vs. 192±65、169±42、184±47mg/dl）。OGTT 120 分血糖の平均は 328±74mg/dl で、D 群より有意に高値であった（11.0±2.2 vs. 8.8±1.5, 8.9±2.1%）。  
3) 空腹時 IRI の平均は 29±20μU/ml であり、A 群は C、D 群より有意に低値を示した（15±10 vs. 32±13, 42±24μU/ml）。OGTT 120

分 IRI 値の平均は  $65 \pm 50 \mu\text{U/ml}$  であり、各群に有意差はなかった。

4) HOMA- $\beta$  の平均は  $116.8 \pm 129.1$  であり、A 群は D 群より有意に低値を示したが ( $43 \pm 33$  vs.  $156 \pm 117$ )、A 群以外では HOMA- $\beta$  は明らかに高値を示した。5) HOMA-IR の平均は  $12.8 \pm 8.2$  であり、D 群は A、B 群より有意に高値を示したが ( $18.1 \pm 10.9$  vs.  $8.8 \pm 5.5$ ,  $10.3 \pm 6.4$ )、全体として HOMA-IR  $< 3.0$  の症例はわずかだった。

#### D. 考案

本邦における成人の 2 型糖尿病では肥満が軽度の症例が多いと報告されるが、小児 2 型糖尿病では肥満を呈する症例が 80% 以上と高率であり、高度肥満例が約 50% 存在した。また小児 2 型糖尿病の診断時の特徴として、インスリン分泌能が保持されている症例が多く、肥満度に拘らずインスリン抵抗性が存在し、肥満度の増加に伴ないインスリン抵抗性が增大することが確認された。

一方、小児の 2 型糖尿病では非〜軽度肥満群の方が中等〜高度肥満群に比べて診断時の耐糖能障害が高度であったが、非〜軽度肥満群では空腹時インスリン分泌が低下している症例が多く、このことが耐糖能障害が高度である一因と考えられた。

#### E. 結論

小児 2 型糖尿病の主な成因は、肥満に伴うインスリン抵抗性と考えられ、成人の 2 型糖尿病とは成因が若干異なるものと考えられた。

#### F. 文献

- 1) Rosenbloom AL, et al. Emerging epidemic of type 2 diabetes in youth. *Diabetes Care* 22:345-354, 1999.
- 2) American Diabetic Association. Type 2 diabetes in children and adolescents

(Consensus Statement) *Diabetes Care* 25:381-389, 2000.

3) Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young. The evolving epidemic. *Diabetes Care* 27:998-1010, 2004.

4) 大和田 操ほか. 小児期発症 2 型糖尿病の特徴と予後に関する検討—東京地区における 26 年の学童糖尿病検診から. *糖尿病学* 2002 岡 芳知編, pp53-63, 診断と治療社, 東京, 2002.

5) 浦上達彦. 発症の予知と疾患の早期発見—糖尿病スクリーニング. *小児科* 45:1853-1859, 2004.

6) Urakami T. A Review: Treatment for childhood type 2 diabetes. *Clin Pediatr Endocrinol* 14:1-9, 2005.

7) Ritchie LD, et al. Prevention of type 2 diabetes in youth: Etiology, promising interventions and recommendations. *Pediatr Diabet* 4:174-209, 2003.

#### G. 研究発表

1) Urakami T. Treatment for childhood type 2 diabetes. *Clin Pediatr Endocrinol* 14:1-9, 2005

2) Urakami T, Inami I, Morimoto S, Owada M, Harada K. Optimal use of quick-acting insulin analogue in combination with basal insulin and its long-term effect in Japanese children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 68:96-103, 2005

3) 浦上達彦. 小児・思春期糖尿病患者の家族・学校関係者への援助. *糖尿病ケア* 2: 38-42, 2005

4) Urakami T, Morimoto S, Owada M, Harada K. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 47:430-433, 2005

5) Urakami T, Kubota S, Nitadorti Y,

Harada K, Owada M, Kitagawa T. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo Metropolitan area. *Diabetes Care* 28:1876-1881,2005

6) Urakami T, How should we treat type 2 diabetes in youth? *Pediatr Endocrinol Rev* 3:33-39,2005

7) 浦上達彦:学校健康診断—糖尿病検診.小児内科 37:457-462,2005

8) 浦上達彦: ライフステージ別の糖尿病治療. 1. 小児の糖尿病. 内分泌・糖尿病科・特別増刊号.臨床糖尿病学. 20:374-381,2005

9) 浦上達彦, 岡村尚子: 小児の食と栄養 Q &A—2 型糖尿病における食事の有用性は? 小児内科 37 : 698-700,2005

10) 浦上達彦, 中川万樹夫, 森本繁夫: 免疫機能低下を合併する疾患—糖尿病. 小児内科 37 : 822-824,2005

11) 浦上達彦:若年発症 2 型糖尿病の治療. 内分泌・糖尿病科 20:652-658,2005

12) 浦上達彦:小児・思春期糖尿病患者の家族・学校関係者への援助.糖尿病ケア 2 : 840-844,2005

13) 浦上達彦:1 型糖尿病のインスリン治療. 小児科診療 10:1853-1862,2005

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：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  
（分担研究者 東京女子医大東医療センター小児科 杉原茂孝）

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  
研究協力者：大木由加志（日本医科大学小児科教授）

岸 恵、折茂裕美（日本医科大学小児科）

【研究要旨】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、1)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。2)肥満度に変化はなかった。3)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。

#### A. 研究目的

小児・思春期2型糖尿病患者の薬剤療法に関する報告は少ない<sup>1)</sup>。今回、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10人につき、メトフォルミンの有効性と安全性をRetrospectiveに検討した。

#### B. 研究対象および方法

対象は1998年1月から2005年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（男4人，女6人）で、5人はメトフォルミン単独、3人はボグリボース（バイスン0.9mg/日）への追加投与、1人はピオグリタゾン（アクトス30mg/日）への追加投与である。6ヶ月の間に各薬剤の薬用量を変更した症例は対象から除外した。メトフォルミン開始時年齢は7歳－19歳（平均15.2歳）であった。統計はPaired T-testを用いた。

#### C. 研究結果

##### 1. HbA1c値の変化

図1に10人全症例のメトフォルミン服用

後のHbA1cの変化を示す。服用開始時、3ヵ月後および6ヵ月後のHbA1cは各々 $8.9\pm 2.4\%$ 、 $8.4\pm 2.3\%$ 、 $8.2\pm 2.4\%$ であり、3ヶ月の時点で10例中8例が減少、2例が増加し、6ヶ月の時点では10例中8例が減少、1例が不変で、1例が増加した。開始時と3ヵ月後には差がなかった( $P=0.071$ )が6ヵ月後には有意に減少した( $P=0.045$ )。

図2にメトフォルミン単独服用の5人のHbA1cの変化を示す。服用開始時、3ヵ月後および6ヵ月後のHbA1cは各々 $7.2\pm 1.6\%$ 、 $6.9\pm 1.4\%$ 、 $6.7\pm 1.2\%$ であり、3ヶ月の時点で5例中4例が減少、1例が増加し、6ヶ月の時点では5例中4例が減少、1例が不変であった。全症例と同じく開始時と3ヵ月後には差がなかった( $P=0.230$ )が6ヵ月後には有意に減少した( $P=0.041$ )。

##### 2. 肥満度の変化

図3に全症例の肥満度の変化を示す。服用開始時、3ヵ月後および6ヵ月後の肥満度は各々 $21.2\pm 21.8\%$ 、 $20.7\pm 23.1\%$ 、 $20.4\pm 20.3\%$ であり、有意差はなかった。同様にメトフォルミン単独服用例でも肥満度の有意差はなかった。

### 3. 副作用

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。

### D. 考案

当科の最初の2型糖尿病治療のプロトコールは $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害薬を第1選択薬としていたため、3人はメトフォルミンのボグリボース（ベイスン0.9mg/日）への追加投与であり、ピオグリタゾン（アクトス30mg/日）への追加投与の1人は、SU薬も含めた試行錯誤の1時期の結果である。その後メトフォルミンを第1選択薬へとプロトコールを変更したため、5人のメトフォルミン単独投与の結果を得た。

昨年、私たちは肥満思春期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た<sup>2)</sup>。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、合目的といえる。

今回、他剤併用を含む10人およびメトフォルミン単独服用の5人のいずれも、服用6ヶ月時でHbA1cの有意な減少をみとめた。服用6ヶ月間で肥満度には変化が見られず、6ヶ月間中の副作用は認めなかったが、1名はメトフォルミン服用開始4年後に乳酸値の増加をみとめた。

### E. 結論

1. メトフォルミン服用により、小児・思春期2型糖尿病患者の6ヵ月後のHbA1c値は有意に改善した。
2. 肥満度に変化はなかった。
3. 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。

### F. 引用文献

- 1) Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 25: 89-94, 2002,
- 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.

### G. 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
- 4) 大木由加志、折茂 裕美：小児・思春期2型糖尿病の疫学、診断、治療（肥満と2型糖尿病 I 疫学・診断・治療の概略）。*小児科診療* 2003; 66(6): 941-948.
- 5) 大木由加志、折茂 裕美：Question：インスリン抵抗性は？小児肥満におけるインスリン抵抗性について教えてください（小児の肥満と糖尿病）。*肥満と糖尿病* 2003, 2(3): 34-35.
- 6) 大木由加志、折茂 裕美：小児・思春期糖尿病（病気のときの食事と食事療法—正しい指示ができる小児科医—）。*小児科* 2003; 44(11): 1689-1694.
- 7) 大木由加志、折茂 裕美：小児の肥満と2型糖尿病（小児肥満の最前線 V 肥満判定と肥満症）。*小児科臨床* 2003; 56(12):



2375-2381.

8) 大木由加志 訳, クレア・ルウエリン  
著: 糖尿病 “こどもの病気を理解しよう.  
v o l . 3”. 小峰書店 2003; pp1-36.

9) 大木由加志: 小児・思春期2型糖尿病の  
インスリン抵抗性(糖尿病治療におけるEB  
Mとインフォームドコンセント). *Diabetes  
Team Now* 2004; 4(2): 17.

10) 大木由加志、折茂 裕美: 2型糖尿病に

対する経口糖尿病薬(血糖調節 from A to Z).  
*小児科診療* 2005; 68(10): 1863-1868.

11) 大木由加志、折茂 裕美: 小児・思春期  
糖尿病(糖尿病“診断と治療”最近の進歩).  
*C e f i r o* 2005; 2(2): 50-54.

12) 大木由加志: 1型糖尿病 “今日の小児  
治療指針・第14版、8代謝性疾患、栄養障  
害”. 医学書院 2006; 印刷中

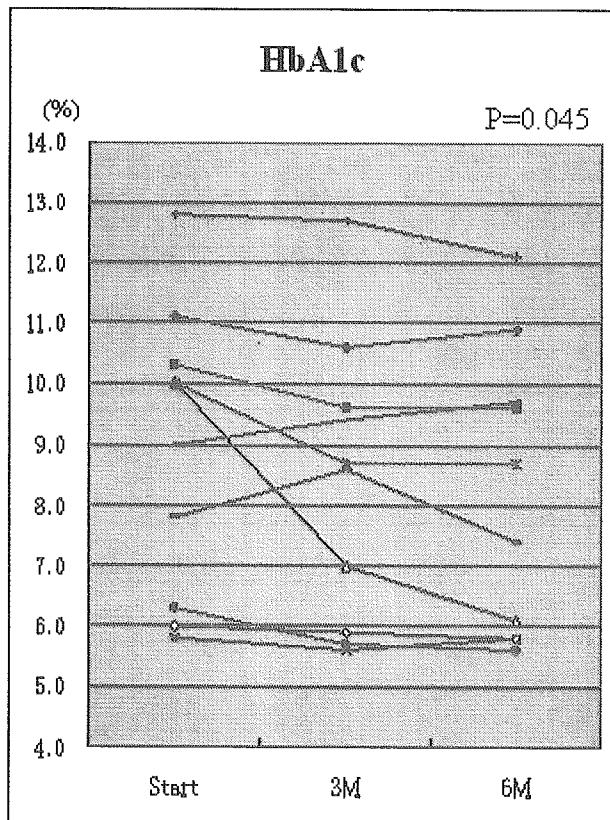


図1 メトホルミン服薬後6ヶ月間のHbA1c値(全症例)

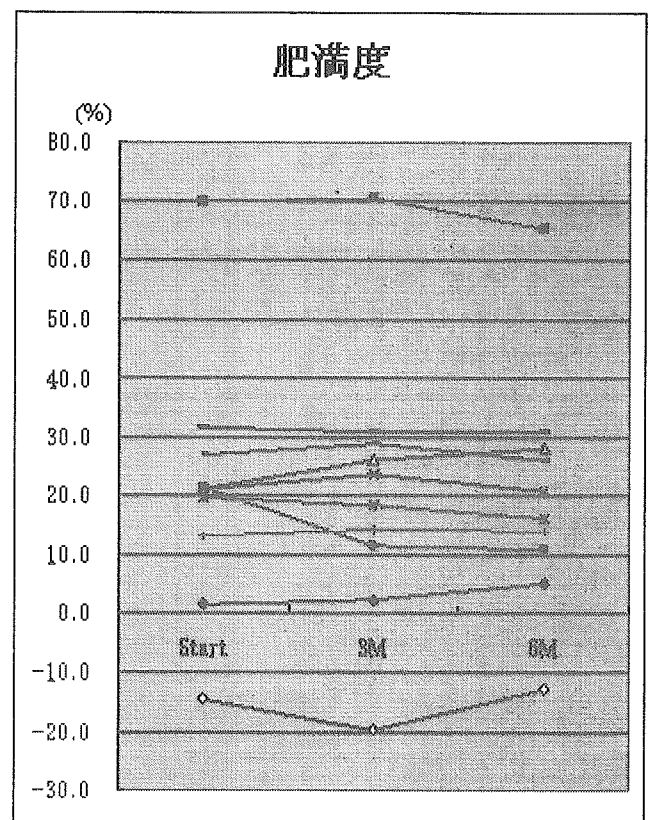


図3 メトホルミン服薬後6ヶ月間の肥満度(全症例)

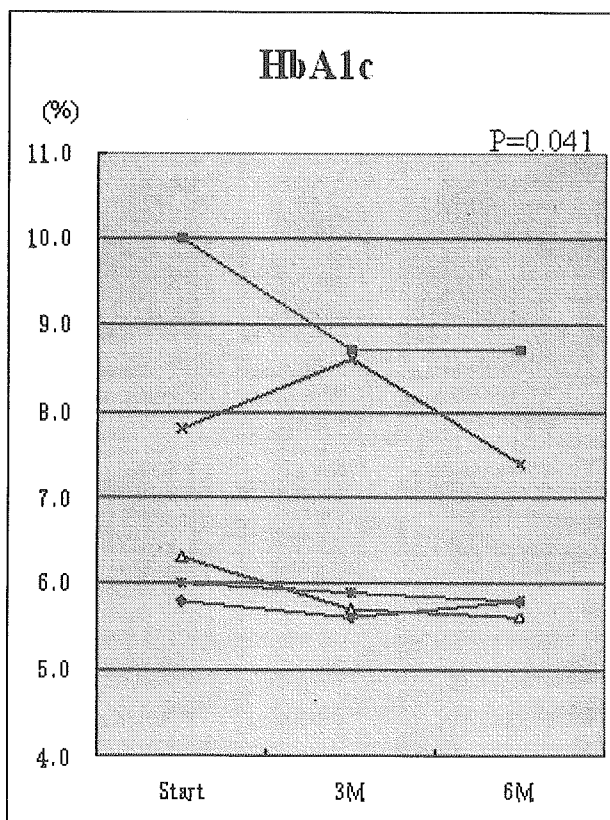


図2 メトホルミン服薬後6ヶ月間のHbA1c値(メトホルミン単独例)

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：小児2型糖尿病の有効性・安全性の評価に関する研究

（分担研究者 東京女子医科大学東医療センター小児科 杉原茂孝）

臨床試験に於けるCRCの関わりとその意義

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）

研究要旨 本研究の遂行にあたり、埼玉医科大学病院の治験コーディネーター（CRC）が治験実施に参加した。大学病院としては治験に対してのCRCの配属は行われるが、医師主導をはじめとする臨床試験に対してCRCが参加することは困難な現状である。しかし、今回、厚生労働科学研究費補助ということで、治験審査委員会において当臨床試験についてCRC配属が決定された。CRCの働きが臨床試験の科学的精度を高め、また倫理的な面での配慮がより向上した。

A. 目的

小児期発症2型糖尿病患者に対して経口糖尿病薬・メトフォルミンの臨床試験が開始した。CRC（Clinical Research Coordinator）を配置し、臨床試験の精度を高める事を検証した。

B. 方法と対象

CRC1名が本試験に参加し、当院のCRCマニュアル（表1）に準じて作業を行った。今回の実施計画書に関して調整した部分としては

1. 保護者へ費用が増える事についての説明

2005年4月より負担増となる患者さんがいたので、この試験に参加することでどの程度の費用負担が多くなるのか、負担増が大きすぎないか、この試験に参加することが経済的な圧迫を与えていないか、などについて具体的に行った。

2. 病院事務と費用の確認

メドットは保険請求を行うが、適応外として却下された場合には病院負担となることの確認と了解。（薬剤部へも同様に連絡）

来院日調整の関係上、A1Cの測定が2回/月になる場合の検査費の支払い方法

3. スケジュール管理

○担当医の急な不在時の対応

○被験者の急な来院日変更に伴う担当医との調整

4. 有害事象対応（観察終了後対応）

等であった。

対象は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例と開始予定の1例である（表2）。

C. 成績

1. CRCと被験者との関連

CRCは被験者の来院前に電話により来院予定日の確認、来院時には服薬状況、低血糖、咳鼻汁など身体的異常の有無、食事、運動などの状況を確認した。

被験者と接触することを繰り返し、試験の協力への動機を高めた。

2. CRCと医師との関連

被験者来院時に行うべき検査、指示などすべてを把握して漏れの内容に医師と協力。採血した検体が必ず検査センターに届くように確認した。

検査した結果を必ず評価するよう医師と協力。

次回の予約と予定の検査などを確認した。

D. 考察

CRCは専門的立場から治験責任医師などの業務に協力する治験協力者であり、治験が円滑に進むように支援する役割を持っている。今回の臨床試験にCRCが参加することにより科学性および倫理性が向上した。

G. 業績

1. 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)、  
 中村伸枝(千葉大学看護学部)、佐々木 望、  
 松浦信夫(北里大学医学部小児科) :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.
2. Ichiro Yokota, Shin Amemiya, Kaichi  
 Kida, Nozomu Sasaki, Nobuo Matsuura:  
 The Japanese Study Group of Insulin

Therapy for Childhood and Adolescent  
 Diabetes. Past 10-year status of insulin  
 therapy for preschool-age Japanese  
 children with type 1 diabetes.

3. 中村伸枝(千葉大学看護学部)、松浦信  
 夫(北里大学医学部、小児科) 佐々木 望、  
 佐藤浩一、宮本茂樹(千葉県こども病院)、  
 兼松百合子(岩手県立大学看護学部) :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.

表1 当院の業務マニュアル

1. 治験開始時
  - (ア) 治験実施に向けての準備
  - (イ) 治験開始時に伴う関連各部署との情報交換・連絡調整
2. 治験の実施
  - (ア) 同意取得に関する業務
  - (イ) 被験者のケア
  - (ウ) 来院日と検査スケジュールの管理
  - (エ) データの管理
  - (オ) モニターへの対応
  - (カ) 有害事象への対応
  - (キ) 症例報告書の作成支援
  - (ク) 治験実施計画書からの逸脱
3. 治験終了時
4. 緊急時の対応(有害事象他)

表2 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	メトフォルミン	良好
3	男	10, 4	37.4	一般検尿	無	8.5	陰性	メトフォルミン	良好
4	男	14, 7	65.6	一般検尿	無	7.1	陰性	食事療法	不良

## 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

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：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 埼玉医科大学小児科教授

### 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17年度研究報告者の研究報告が行われた。研究は1) インスリン分泌障害としてインタクトプロインスリン(HPI)、肝インスリン抵抗性に対しIGFBP-1を空腹時指標として検討し、肥満因子の影響を考える上でアディポネクチン、レプチン値を同時に検討された。HPI/IRIとIGFBP-1共に肥満から糖尿病への耐糖能増悪指標として有用であり、特にHPI/IRIは糖尿病の増悪につれ有意に高値となった。一方、肥満度の進展でHPI/IRI、HPIは高値とならず、中等度肥満でそれらが有意に高値であることが判明した。レプチンは肥満度の増加につれてすべての群で有意に増加したが、アディポネクチンは、肥満度の進行でHbA1c高値既往のある群を除き、肥満度の進行に応じて有意に低下した。2) ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病(MIDD)の臨床的特徴が検討された。インスリン治療開始年齢は7歳～23歳、全例インスリン治療を要し、5例中4例は、糖尿病性ケトアシドーシスおよび乳酸アシドーシスを呈したことがあると報告された。3) 2型糖尿病において、日々の食事記録や体重のセルフモニタリング等の認知に働きかけることと、オペラント条件付けの技法による自己効力感に訴える行動療法は若年発症2型糖尿病の治療に有効なアプローチと報告された。4) 糖尿病の2大成因評価法のgold standardの一つとしてのMinimal Modelと空腹時検査のみによる各種指標との相違が検討された。血糖値が正常化しても、空腹時指標によるインスリン作用評価のみでは不十分であることが報告された。非糖尿病小児でも、肥満治療や成長ホルモン投与によるインスリン作用への影響を評価するには、成人を対象として用いられている空腹時指標のみでは不十分であることが報告された。

### 研究協力者

宮本茂樹（千葉県こども病院内分泌科）

菊池信行（横浜市立大学小児科）

小林浩司（山梨大学小児科）

### 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、今後のメトフォ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17年度年度の研究結果をテーマ毎に以下に報告する。

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(雨宮 伸)

2型糖尿病の発症因子をインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の2大要因によって説明される。インスリン分泌障害としてインタクトプロインスリン(HPI)、肝インスリン抵抗性に対しIGFBP-1を空腹時指標として検討し、肥満因子の影響を考える上でアディポネクチン、レプチン値を同時測定した。HPI/IRIとIGFBP-1共に肥満から糖尿病への耐糖能増悪指標として有用であり、特にHPI/IRIは糖尿病の増悪につれ有意に高値となった。一方、肥満度の進展でHPI/IRI、HPIは高値とならず、中等度肥満でそれらが有意に高値であることが判明した。レプチンは肥満度の増加につれてすべての群で有意に増加したが、アディポネクチンは、肥満度の進行でHbA1c高値既往のある群を除き、肥満度の進行に応じて有意に低下した。数名の糖尿病患者で評価し得た経時的推移は、HbA1cの増悪に伴い、HPI、HPI/IRIは高値となったが、IGFBP-1はむしろ低下する傾向が認められた。今回の検討は、メトフォルミン使用中の患者での検討ではないが、メ

トフォルミン使用の効果判定を行う基礎資料となると報告された。

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(宮本茂樹)

ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病(MIDD)の臨床的特徴について、〔1〕症例1. 女性:7歳時糖尿病性ケトアシドーシス:DKAで発症、遺伝子異常は欠失、継続的にインスリン治療中. 症例2. 男性:3243変異,23歳時DKA~乳酸アシドーシス:LAとなり継続的にインスリン治療中. 症例3. 男性:3243変異,13歳時DKA~LAとなり継続的にインスリン治療中. 症例4. 男性:3243変異,21歳時DKA~LAとなりインスリン治療を行う、一度離脱するも再開. 症例5. 女性:学校検尿で11歳時発見,3243変異,18歳以降継続的インスリン治療.〔2〕3243変異でアシドーシスになった3例と同時期に発症した5例の1型糖尿病のアシドーシスと差異の検討を行い、MIDDでは乳酸値が有意に高値だった。考案:インスリン治療開始年齢は7歳~23歳,全例インスリン治療を要し,5例中4例は,DKA~LAを呈した既往が報告された。

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(菊池信行)

血糖コントロールが不十分な小児期発症2型糖尿病2例に対して行動療法を併用した治療を試みた。セルフモニタリングやオペラント強化を意識したチーム医療の実践により、肥満の改善と血糖コントロールの改善を認めた。日々の食事記録や体重のセルフモニタリング等の認知に働きかけることと、オペラント条件付けの技法による自己効力感に訴える行動療法は若年発症2型糖尿病の治療に有効なアプローチと考えられると報告された。

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 (小林浩司)

小児科領域においても、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。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が検討された。小児思春期において、耐糖能異常の有無にかかわらず、AIR は、空腹時指標のうち HOMA-B で代用可能であった。SI は、小児思春期肥満以外では、空腹時指標と相関関係を示さなかった。糖尿

病では、血糖値が正常化しても、空腹時指標によるインスリン作用評価のみでは不十分であることが示唆された。非糖尿病小児でも、肥満治療や成長ホルモン投与によるインスリン作用への影響を評価するには、成人を対象として用いられている空腹時指標のみでは不十分であると報告された。

#### 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。今後臨床試験における有効性の解析には行動療法の併用も念頭に置くべきと考えられる。



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

（分担研究者 埼玉医科大学医学部小児科 雨宮 伸）

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

## 研究要旨

2型糖尿病の発症因子をインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の2大要因によって説明される。インスリン分泌障害としてインタクトプロインスリン(HPI)、肝インスリン抵抗性に対しIGFBP-1を空腹時指標として検討し、肥満因子の影響を考える上でアディポネクチン、レプチン値を同時測定した。HPI/IRIとIGFBP-1共に肥満から糖尿病への耐糖能増悪指標として有用であり、特にHPI/IRIは糖尿病の増悪につれ有意に高値となった。一方、肥満度の進展でHPI/IRI、HPIは高値とならず、中等度肥満でそれらが有意に高値であることが判明した。レプチンは肥満度の増加につれてすべての群で有意に増加したが、アディポネクチンは、肥満度の進行でHbA1c高値既往のある群を除き、肥満度の進行に応じて有意に低下した。数名の糖尿病患者で評価し得た経時的推移は、HbA1cの増悪に伴い、HPI、HPI/IRIは高値となったが、IGFBP-1はむしろ低下する傾向が認められた。今回の検討は、メトフォルミン使用中の患者での検討ではないが、メトフォルミン使用の効果判定を行う基礎資料として重要である。

（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

埼玉医科大学小児科 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。我々は特に、小児期発症2型糖尿病においては空腹時血中インスリン濃度(IRI)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。また、昨年度の当研究事業報告において、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者または単純肥満児と判別する空腹時検査指標として、インタクトプロインスリン値(HPI)とIGFBP-1値が有用であると報告した。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 HPI と IGFBP-1 値を主に、アディポネクチン、レプチン値を含めて評価し、経時的変化を観察する上で有用か、また肥満度がどのように影響するかを検討した。

## 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、IGFBP-1 値、レプチン値、アディポネクチン値の指標も参考値として比較検討する。また、数名の検討であるが経時的観察において、インタクトプロインスリン値、IGFBP-1 値、HPI/IRI がどのように変動するかを検討する。

(倫理面への配慮)倫理委員会の承認を受け、同意を得て匿名化した検体で検討した。

## C. 研究結果

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 を用いると有意となった(図 1)。

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(図 1)。

肥満度と HPI の関係を見ると、糖尿病患者に必ずしも高度肥満者が少ないこともあるが、肥満度の低い糖尿病糖尿病患者で高値を示したが、肥満度の増加と HPI の間には相関はなかった(図 2)。同様に肥満度と HPI/IRI の関係を見ると、糖尿病患者では肥満度の増加と HPI/IRI の間には相関はなかった(図 3)。IGFBP-1 は非糖尿病で肥満の進行で有意に逆相関したが、糖尿病の悪化既往群でも有意な逆相関を示した(図 4)。

少数例の検討だが、HPI は HbA1c の悪化に

つれて高値となる傾向が認められた。また、HPI/IRI も同様に高値となる変化を認めた。一方、IGFBP-1 は HbA1c の悪化につれて低下する傾向が認められた(図 5-7)。

これまでの報告のようにレプチンは、非肥満正常耐糖能者と比較して肥満、糖尿病 2 群ともに有意に高値であった(図 8)。また、肥満群は悪化既往糖尿病群に対して有意に高値であった。また、アディポネクチンは非肥満正常耐糖能者と比較して、肥満、糖尿病 2 群ともに有意に低値であった(図 8)。

肥満度とレプチンの関係は、肥満度の増加につれて、非糖尿病群、糖尿病の 2 群ともすべての群で有意に増加した(図 9)。一方、アディポネクチンは、肥満度の進行で非糖尿病群と HbA1c が高度悪化既往のない群では有意に低下したが、HbA1c 増加既往のある群では有意な低下を認めなかった(図 10)。

## D. 考察

HPI/IRI 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して、増加する傾向や有意差が認められた。しかし、個別の傾向をみると肥満度との相関はなかった。中等度肥満の糖尿病患者での高値を認めたためと考えられた。IGFBP-1 は肥満度の進行で有意に低下した。糖尿病の進行で高値になる傾向があったが、肥満度の影響を排除することができなかった。

HbA1c の推移から見た場合、HPI、HPI/IRI は耐糖能増悪を反映したが、IGFBP-1 はむしろ低下傾向を示し肥満の影響の方が強かった。本臨床試験ではメトフォルミンの効果判定に対しての基本データとして十分活用しうる結果となったと考えられる。

## E. 結論

空腹時 HPI 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重要な

指標となると考えられた。今後メトフォルミンなどの効果判定への応用が期待できる。

#### F. 引用文献

1. Elder DA et al. Beta-cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 185-191, 2006
2. 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
3. Alberti G et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 27: 1798-1811, 2004
4. Gungor N et al. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 144: 47-55, 2004
5. Conwell LS et al. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 27: 314-319, 2004

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. 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
2. 望月美恵、雨宮伸、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、小林基章、小林浩司、大山建司、中澤眞平。小児1型糖尿病における超速効型インスリンによるCSII療法とCSII療法適応の拡大。 *Journal of Innovative Insulin Therapy* 2: 5-9, 2005
3. 雨宮伸、望月美恵、小林基章、小林浩司。小児思春期1型糖尿病のインスリン療法と問題点。 *内分泌・糖尿病科* 20, 564-572, 2005
4. 小林基章、雨宮伸。グルカゴン。 *小児内科* 37 増刊号: 465-466, 2005
5. Ikegami H, Awata T, Kawasaki E, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Amemiya S, Kawabata Y, Kurihara S, Tanaka S, Kanazawa Y, Mochizuki M, Ogihara T. The association of CTLA4 polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multi-center collaborative study in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* in press, 2006

##### 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1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. 30<sup>th</sup> International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD), 2004/11/3-6, Singapore
3. Amemiya S, Kobayashi K, Kikuchi N, Yokota Y, Miyamoto S, Kikuchi T, Matsuura N. Fasting intact proinsulin (HPI) and IGFBP-1 as indices for development to type 2 diabetes mellitus in Children and Adolescents. 31st Annual Scientific Meeting of International Society for Pediatric & Adolescent Diabetes,

2005/8/31-9/3, Poland

4. 小林浩司、菊池信行、横田行史、菊池透、宮本茂樹、雨宮伸。小児思春期肥満 2 型糖尿病患者における病態進展での空腹時インタクトプロインスリンと IGFBP 1 の意義 第 3 回小児 2 型糖尿病研究会、2005/11/13, 神戸

5. 三井弓子、小林浩司、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、望月美恵、小林基章、佐野友昭、大山建司、雨宮伸。小児思春期糖尿病患者において HOMA-IR により耐糖能正常者と異常者のインスリン作用を同等に評価できるか。ミニマルモデル解析による評価を通して。第 78 回日本内分泌学会、2005/7/1, 東京

6. 矢ヶ崎英晃、小林浩司、三井弓子、藤岡かおる、東田耕輔、雨宮伸。尿糖陽性から診断まで 2 年間放置され、顕性蛋白尿が出現した 14 歳女児例。第 17 回山梨腎疾患研究会、2005/2/19, 甲府

7. Kobayashi K, Mitsui Y, Yagasaki H, Nagamine K, Mochizuki M, Kobayashi K, Amemiya S. SELF-MONITORING OF CAPILLARY BLOOD KETONE 3BETA-HYDROXYBUTYRATE, SMBK, IS USEFUL IN DETECTING DAWN PHENOMENON. 31st Annual Scientific Meeting of International Society for Pediatric & Adolescent Diabetes, 2005/8/31-9/3, Poland

8. 三井弓子、小林浩司、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、望月美恵、小林基章、雨宮伸。自己血中ケトン体測定による早朝空腹時  $\beta$ -OHB と暁現象、第 11 回小児思春期糖尿病研究会、2005/7/17, 東京

9. 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、大山建司、雨宮伸、中澤眞平。小児期発症 1 型糖尿病患者における動脈硬化の進展に関する指標の検討、第 48 回日本糖尿病学会 2005/5/12, 神戸

10. 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、大山建司、雨宮伸、中澤眞平。小児期発症 1 型糖尿病患者における動脈硬化の進展に関する指標の検討、第 39 回日本小児内分泌学会学術集会、2005/10/20, 東京

11. 斎藤朋洋、三井弓子、佐藤弘樹、武井義親、平岡正人、雨宮伸、中澤眞平。妊娠判明後に持続皮下インスリン注入法 (CSII) を導入した 1 型糖尿病の 1 例。第 107 回日本小児科学会甲信地方会、2005/6/19, 長野

12. 矢ヶ崎英晃、小林基章、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、小林浩司、長秀男、大山建司、雨宮伸。1 型糖尿病患者における、インスリンポンプ療法と持効型インスリンによる dawn phenomenon の予防に関する検討。第 48 回日本糖尿病学会 2005/5/12, 神戸

13. Yagasaki H, Kobayashi K, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Choh H, Ohyama K, Amemiya S, Nakazawa S. The steady effect of free IGF-I prevents dawn phenomenon in type 1 diabetics using insulin pump or glargine therapy. 7th joint ESPE/LWPES Meeting, 2005/9/22, Lyon, France

14. 矢ヶ崎英晃、小林基章、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、小林浩司、大山建司、中澤眞平、長秀男、雨宮伸。1 型糖尿病患者での、暁現象 (dawn phenomenon) 発生への IGF-I 代謝の影響。第 39 回日本小児内分泌学会学術集会、2005/10/20, 東京

15. 小林基章, Russo VC, Metaxas S, Werther GA, 雨宮伸、大山建司。グルコース欠乏状態における神経細胞の細胞・分子レベルの反応。第 9 回小児分子内分泌研究会、2005/7/9, 北海道

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし