

図1. 空腹時インタクトプロインスリン、IGFBP-1値の評価

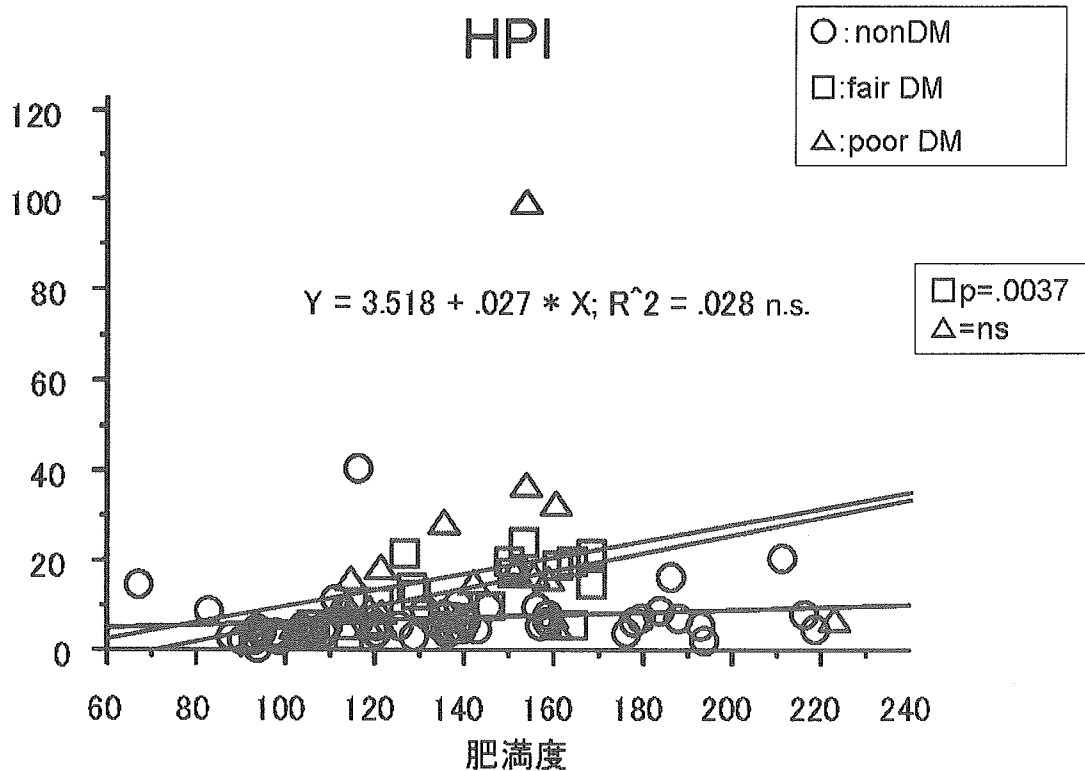


図2. 空腹時インタクトプロインスリンと肥満度の関係

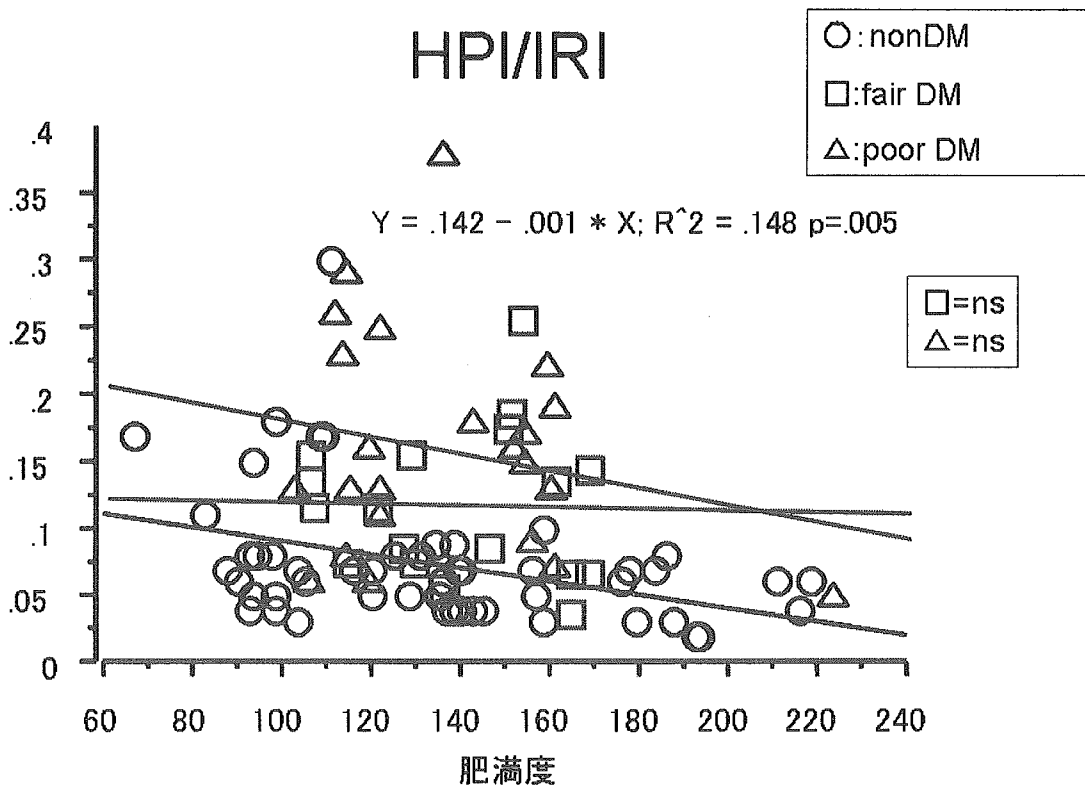


図 3. 空腹時HPI/IRIと肥満度の関係

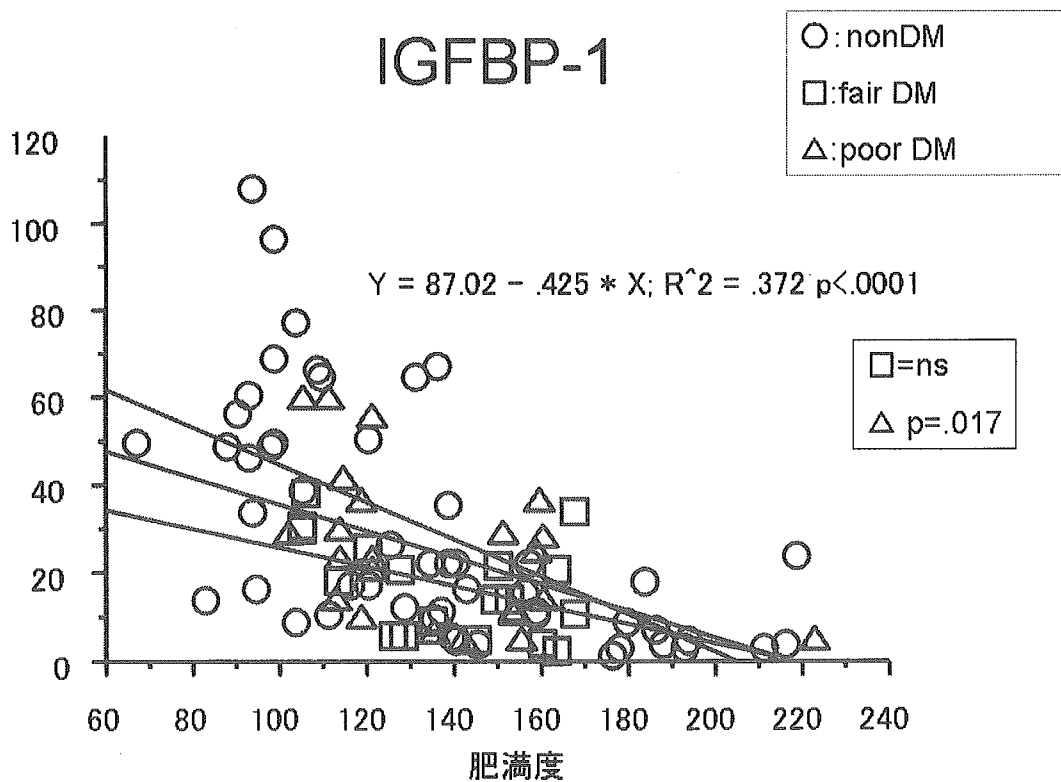


図 4. 空腹時IGFBP-1と肥満度の関係

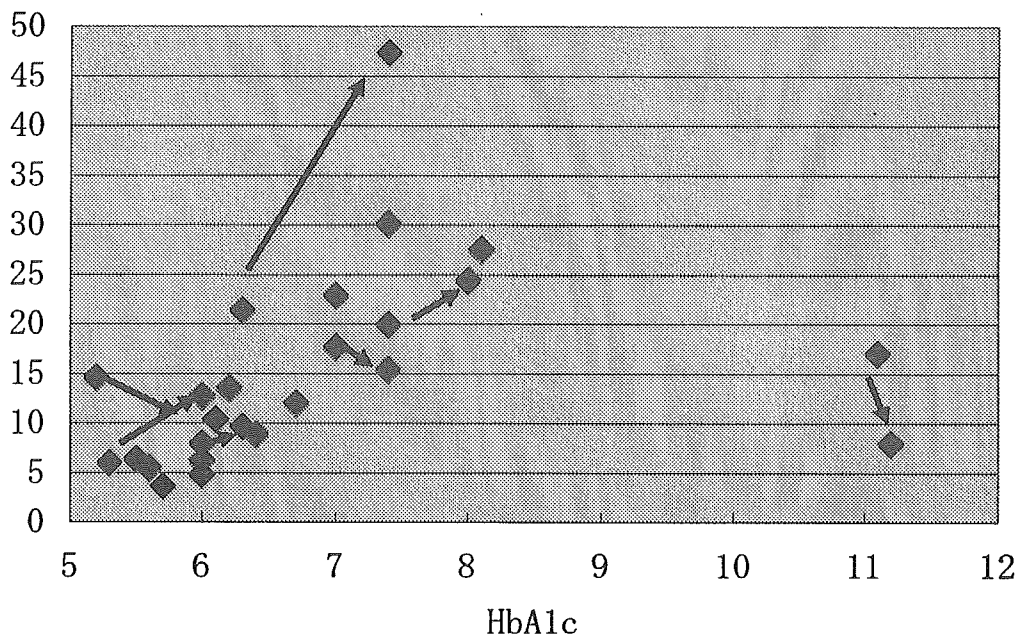


図 5. HPI の推移

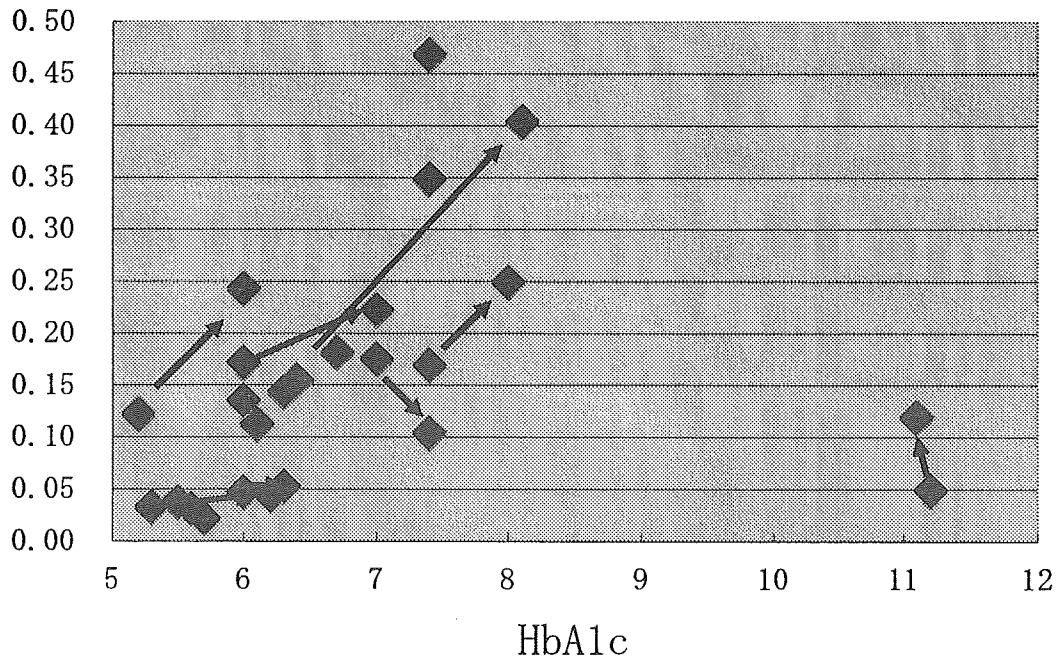


図 6. HPI/IRI の推移

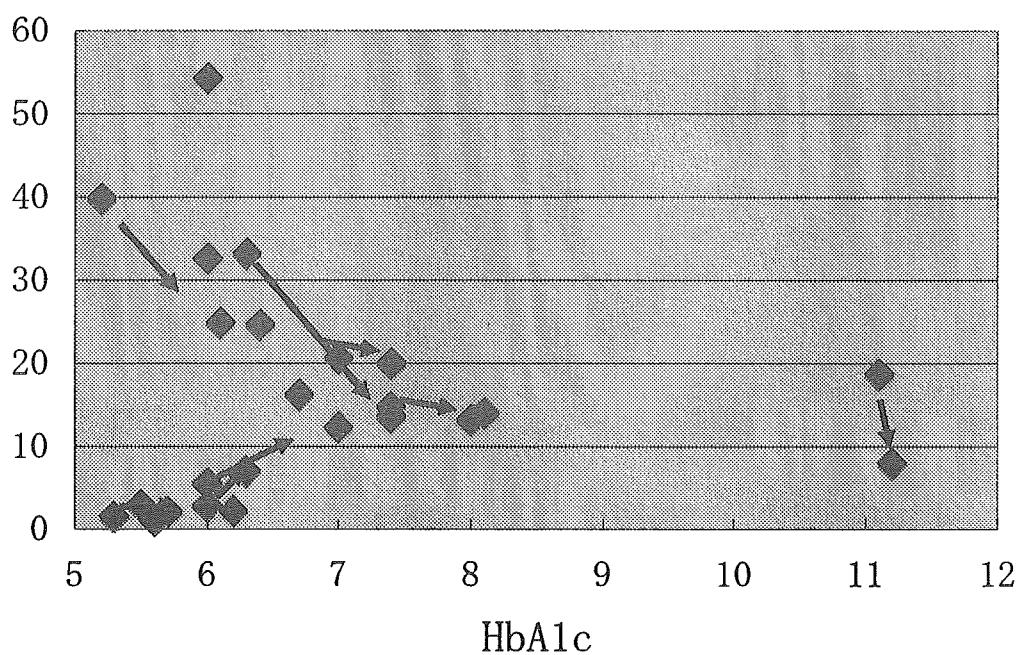


図7. IGFBP-1の推移

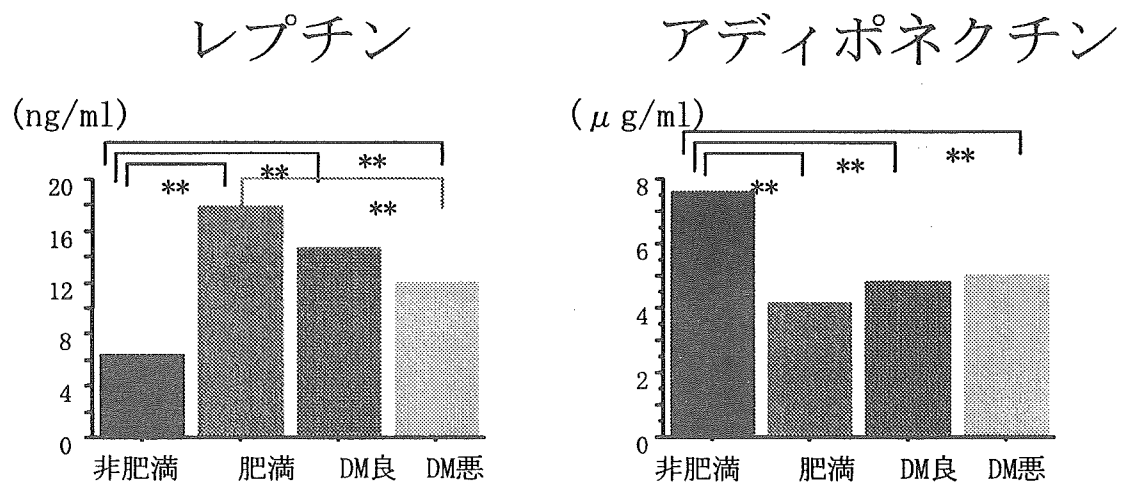


図8. 空腹時レプチンとアディポネクチン値の評価

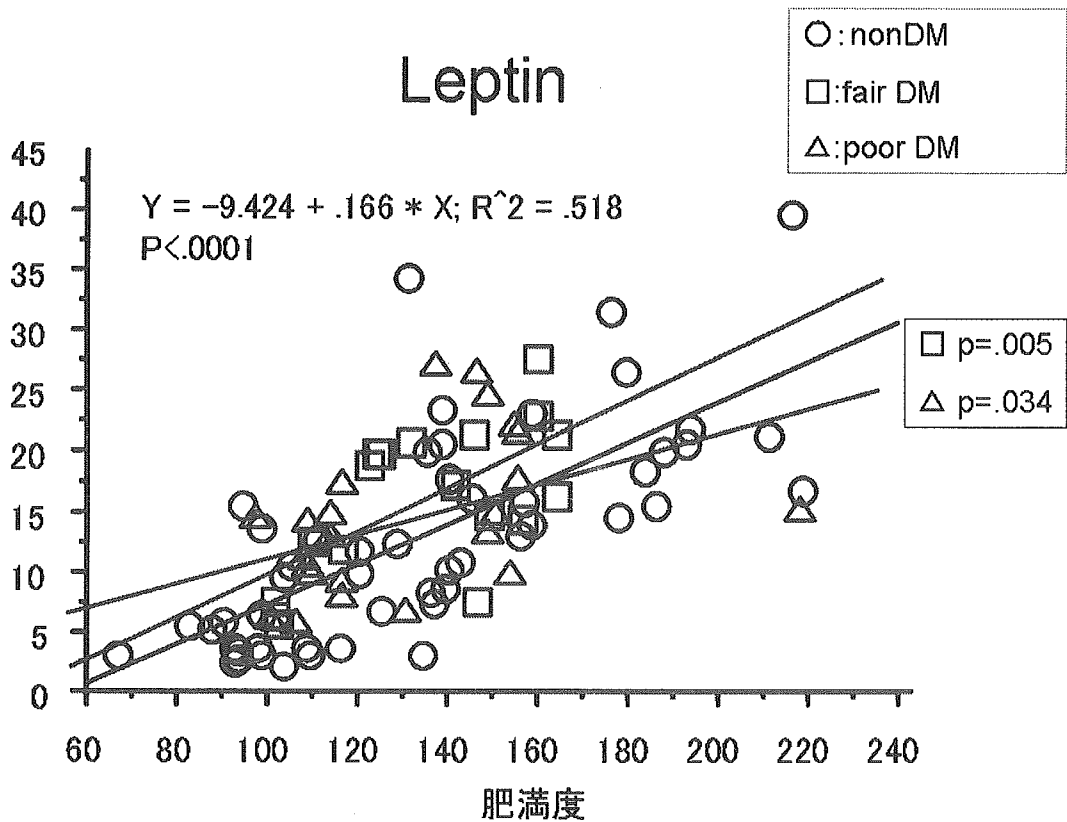


図 9. 空腹時レプチンと肥満度の関係

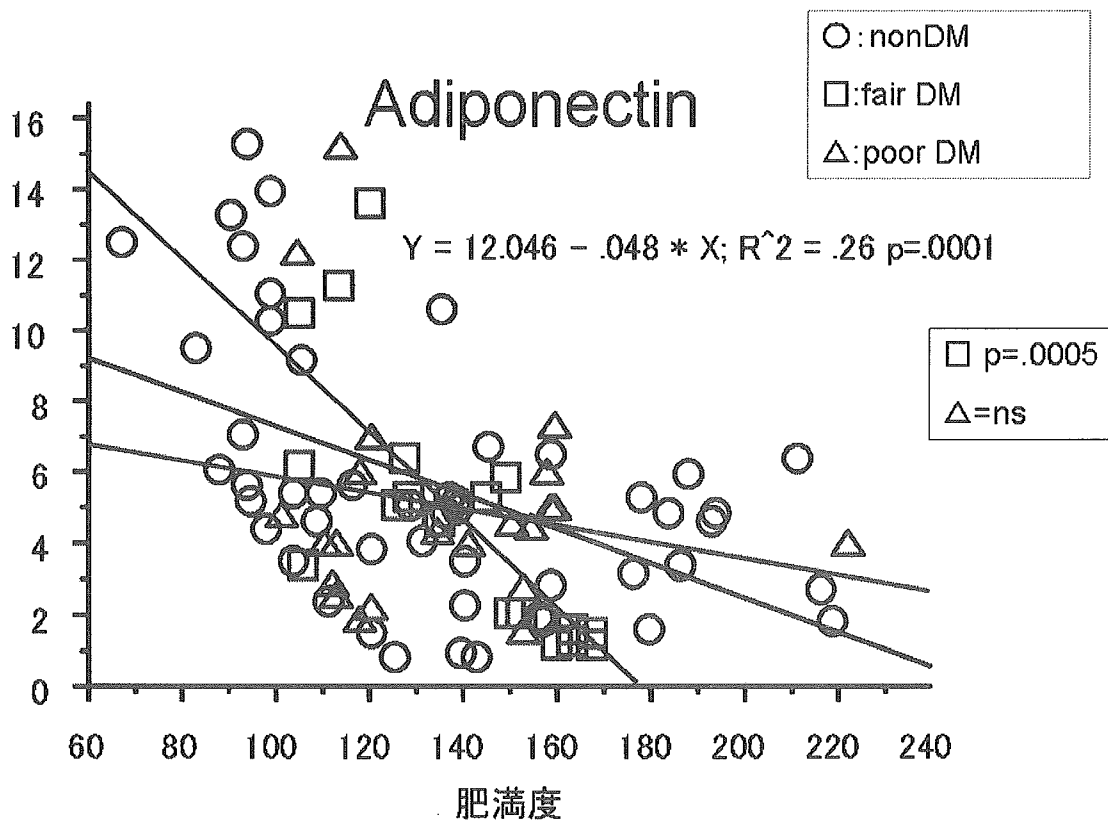


図 10. 空腹時アディポネクチン値と肥満度の関係

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）

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

研究協力者：宮本茂樹，染谷知宏（千葉県こども病院内分泌科）

【研究要旨】目的：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 を呈していた。

A. 研究目的

〔1〕ミトコンドリア遺伝子異常（点変異および欠失）に伴う小児期発症糖尿病の臨床的特徴について報告する。

〔2〕ミトコンドリア遺伝子異常（3243 点変異（A-to-G）に伴う糖尿病（MIDD）3 例と 1 型糖尿病（T1DM）5 例におけるアシドーシスの差異について併せ検討し報告する。

B. 研究対象および方法

症例：すべて千葉県こども病院（内分泌科および神経科）にて管理中である。

症例 1. 女性：7 歳時糖尿病性ケトアシドーシス：DKA（血糖 359mg/dL，血中 3 ヒドロキシ酪酸：OHBA>3000 μ M/L, pH7.23）で

発症し輸液療法およびインスリン持続静中療法を施行，以後継続的にインスリン治療中（0.8U/kg/日）である。12 歳時に，学校にて昼食前に意識障害となる。糖質摂取後の血糖値は 103mg/dl であったが，経口摂取が安定せず入院となる。入院時の血糖値は 106mg/dL であったが血清カルシウム値が 5.5mg/dl（アルブミン 3.6g/dL, pH7.352），後に判明した INTACT-PTH は<5 pg/ml であった。副甲状腺機能低下症の合併と診断し，1 α D3 とカルシウム製剤の投与を開始した。開始 5 日後血清カルシウム値は 7.8mg/dl，1 カ月後 9.1mg/dl であった。他に，難聴（両側感音性難聴~補聴器装着），弱視（右 0.2，左 0.3），低身長（-2 SD 未満）を認める。ミトコンドリア遺伝子異常は，単一大欠失である。なお

Kerrns-Sayer 症候群ではなかった（外眼筋麻痺，網膜色素変性，視神経萎縮，心電図異常，四肢筋の筋力低下を経過中認めていない）．抗 GAD 抗体は陰性で，肥満も認めない．

症例 2. 男性：10 歳時に学校検尿で糖尿病を発見された．ミトコンドリア遺伝子異常は 3243 点変異で神経学的な病型は，mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS, 食事療法中の，23 歳時に感染をきっかけに，DKA~乳酸アシドーシス：LA（血糖 654mg/dL, OHBA850 μ M/L, 乳酸 179mg/dL, pH7.19）となり輸液療法およびインスリン持続静中療法を施行，以後継続的にインスリン治療中(0.6U/kg/日)である．抗 GAD 抗体は陰性であった．

症例 3. 男性：11 歳時に，外来での検尿で糖尿病を発見された．ミトコンドリア遺伝子異常は 3243 点変異で病型は MELAS, 13 歳時に感染をきっかけに，DKA~乳酸アシドーシス：LA（血糖 654mg/dL, OHBA850 μ M/L, 乳酸 179mg/dL, pH7.19）となり輸液療法およびインスリン持続静中療法を施行，以後継続的にインスリン治療中(0.6U/kg/日)である．抗 GAD 抗体は陰性であった．

症例 4. 男性：15 歳時に，外来での検尿で糖尿病を発見された．ミトコンドリア遺伝子異常は 3243 点変異で病型は MELAS, 21 歳時に感染をきっかけに，DKA~LA（血糖 393mg/dL, OHBA262 μ M/L, 乳酸 145mg/dL, pH7.05）となり輸液療法およびインスリン持続静中療法を施行，皮下注療法に移行後一時的にインスリン治療を中止できたが，再開となった（0.2U/kg/日）．幼児期に，一過性副甲状腺機能低下症でビタミン D 内服療法を行った．抗 GAD 抗体は陰性であった．

症例 5. 女性：学校検尿で 11 歳時に糖尿病

を発見された．経口ブドウ糖負荷試験の結果は，負荷前血糖値 94mg/dL から 232mg/dL であり，食後血中 C ペプチド値は < 0.2ng/mL であった．ミトコンドリア遺伝子異常は 3243 点変異であり，経過中，ケトosis, 重症低血糖を認めず，糖尿病の他に，心電図異常，聴力障害や神経筋症状などの異常は認めてない．食事療法，経口血糖降下剤療法（グリベンクラミド 1.25mg から最大 7.5mg）の後，18 歳以降は，継続的インスリン治療となる（0.6U/kg/日）．アシドーシスおよび高乳酸血症の既往も認めない．抗 GAD 抗体は陰性であった．なお，母も糖尿病で経口血糖降下剤療法中であり，難聴を認めている．

方法：

1. 臨床所見は診療録より検討した．

2. MIDD と T1DM のアシドーシスの差異については，MIDD 群は，症例 2 から症例 4 のアシドーシス時の検査所見を用い，対照として，千葉県こども病院で管理中の T1DM で初発時にアシドーシス（血液 < pH7.3）であった 5 例とした．統計学的検討は，対応のない t-test で行った．

C. 研究結果

1. 成人発症 MIDD での報告と今回の報告症例との比較（表 1）

門脇らの，ミトコンドリア遺伝子 3243 点変異に伴う糖尿病の報告によれば，その診断時年齢は，平均 32 歳で，インスリン治療は 55%とされている．今回の症例は，糖尿病発見時年齢は 7 歳から 15 歳，全例インスリン治療を要した．また，本邦 2 型糖尿病（T2DM）の約 1%とも報告されて折，門脇らの対象の多くの病型は T2DM と考えられるが，今回の報告例 5 例の臨床経過は，1 例が古典的 T1DM 様，1 例が緩徐進行型 T1DM 様で、

他の3例はMELASという神経筋疾患を有していた。また、アシドーシスに至った頻度も高かった。

2. 3243変異でアシドーシスになった3例(表2)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(表3)を検討した。T1DM群は、血中3ヒドロキシ酪酸が上昇するいわゆるケトアシドーシスであったが、MIDDにあつては、乳酸値が異常に高く、乳酸アシドーシスの側面も認めた(表4)。疾患特有の結果であるとも考えられるが、治療に当たって、輸液内容は緩衝液として乳酸を含んでいないものを選択する必要があると考えられた。

D. 結論

1. 小児期発症のミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病を報告した。全例インスリン治療を要した。さらに、多くはアシドーシスに至った。成人年齢での報告例と比べケトーシスの傾向が高度と考えられたが、病因論的な差異は不明であった。

稀な疾患と思われるが、症例のさらなる集積が望まれる。

2. MIDDにおけるアシドーシス治療時の輸液内容としては、乳酸を含まないものを選択すべきである。

E. 文献

- 1) 宮本茂樹, 佐藤浩一: ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病の2例—点変異と欠失による糖尿病臨床経過の差異—. ホルモンと臨床 2002 (増刊) 144-145
- 2) Tanabe Y, Miyamoto S, Kinoshita Y et al. Diabetes Mellitus in Kearns-Sayre syndrome. *European Neurology* 1988; 28: 34-38
- 3) 宮本茂樹, 田辺雄三, 佐藤浩一 他: イ

ンスリン分泌能の変動を認めた Kearns-Sayre 症候群の1例. ホルモンと臨床 2002 (増刊) 144-145

- 4) Kadowaki T, Kadowaki H, Mori Y et al: A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA. *N Engl J Med* 1994; 330: 962-968
- 5) Oka Y, Katagiri H, Yazaki Y et al. Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1993; 342: 527-528

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 宮本茂樹: 糖尿病外来診療: 1型小児糖尿病例. ホルモンと臨床 2005; 53 (増刊): 50-54
- 2) 宮本茂樹, 染谷知宏: 小児病院におけるリスクマネージメント: 内分泌科. 小児看護 2005; 28: 1002-1006
- 3) 宮本茂樹: 糖尿病に伴う低血糖. 小児科診療 2005; 68: 1834-1838
- 4) Miyamoto S, Someya T, Kikuchi N, Sasaki N: Frequency of cerebral edema complicated with diabetic ketoacidosis in Japan. *Pediatric Diabetes* 2005 (supplement 3); 6: 41
- 5) Urakami T, Miyamoto S, Kawamura T et al: Change of insulin regimens and glycemic control during the past 5 years in Japanese children with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2005 (supplement 3); 6: 58
- 6) 宮本茂樹, 染谷知宏: 1型糖尿病における持効型インスリンの使用経験: NPHインスリン1日2回法からの変更. 日本小児科学会雑誌 2005; 109: 201

- 7) 宮本茂樹, 染谷知宏, 佐々木望 他: 小児における糖尿病性ケトアシドーシスに合併する脳浮腫. 糖尿病 2005 ; (supplement 2); 48 : S151
- 8) 浦上達彦, 宮本茂樹, 川村智行 他: 小児1型糖尿病におけるインスリン注射法の変遷と血糖コントロールとの関連. 糖尿病 2005 ; (supplement 2); 48 : S151
- 9) 杉原茂孝, 宮本茂樹: 治療. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 7-25
- 10) 中村伸枝, 宮本茂樹, 長谷川克己: 食事療法. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 26-45
- 11) 杉原茂孝, 宮本茂樹: 治療. 新省に糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 7-25
- 12) 杉原茂孝, 宮本茂樹: インスリン量調節の仕方. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 59-65
- 13) 宮本茂樹: 低血糖について. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 73-77
- 14) 宮本茂樹, 中村伸枝: 酒・タバコ・その他の嗜好品. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 102-104
- 15) 宮本茂樹, 中村伸枝: 精神・心理的対応. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 117-126
- 16) 宮本茂樹: 乳幼児糖尿病の管理. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 140-144
- 17) 杉原茂孝, 宮本茂樹: 糖尿病性昏睡. 新小児糖尿病: 治療と生活, 佐々木望・編, 診断と治療社, 東京, 2005, pp. 158-
- 165
2. 学会発表
- 1) Miyamoto S, Someya T, Kikuchi N, Sasaki N: Frequency of cerebral edema complicated with diabetic ketoacidosis in Japan. 31st Annual meeting of the International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes, Krakow, Poland, 2005.9
- 2) Urakami T, Miyamoto S, Kawamura T et al: Change of insulin regimens and glycemic control during the past 5 years in Japanese children with type 1 diabetes. 31st Annual meeting of the International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes, Krakow, Poland, 2005.9
- 3) 宮本茂樹, 染谷知宏: 1型糖尿病における持続型インスリンの使用経験: NPH インスリン1日2回法からの変更. 第108日本小児科学会学術集会, 2005.5, 東京
- 4) 宮本茂樹, 染谷知宏, 佐々木望 他: 小児における糖尿病性ケトアシドーシスに合併する脳浮腫. 第48回日本糖尿病学会学術集会, 神戸, 2005.5
- 5) 浦上達彦, 宮本茂樹, 川村智行 他: 小児1型糖尿病におけるインスリン注射法の変遷と血糖コントロールとの関連. 第48回日本糖尿病学会学術集会, 神戸, 2005.5
- 6) 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, 染谷知宏小俣卓, 田辺雄三. 第172回日本小児科学会千葉地方会. 千葉, 2005.9
- 7) ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病と1型糖尿病におけるアシドーシスの差異. 宮本茂樹, 染谷知宏, 第43回日本糖尿病学会関東甲信越地方会, 東京, 2006.1

表 1. 若年発症 MIDD のまとめ

症例	発症時年齢 歳	ミトコンドリア遺伝子異常 (疾患名)	GAD 抗体	DKA の既往	基本治療
1	7	欠失	—	有	インスリン
2	10	3243 : MELAS	—	有 : LA	インスリン
3	11	3243 : MELAS	—	有 : LA	インスリン
4	15	3243 : MELAS	—	有 : LA	インスリン
5	11	3243	—	無	インスリン

32±14

3243

インスリン : 55%

(N Engl J Med 1994, Kadowaki T. et al)

表 2. MIDD のアシドーシス症例

症例	アシドーシス時年齢 歳	性	GAD 抗体	血糖 mg/dL	OHBA μ M/L	乳酸 mg/dL	pH
1	23	男	—	654	850	179	7.19
2	13	男	—	414	850	76	7.28
3	21	男	—	393	263	145	7.05

表 3. T1DM のアシドーシス症例

症例	アシドーシス時年齢 歳	性	GAD 抗体 U/mL	血糖 mg/dL	OHBA μ M/L	乳酸 mg/dL	pH
1	11	女	141	487	>3000	13	7.13
2	12	女	1640	330	1069	12	7.27
3	6	女	9.6	314	2668	18	7.24
4	12	女	5.1	248	1660	12	7.24
5	1	男	4.3	637	>3000	21	6.94

表 4. T1DM と MIDD のアシドーシスの比較

	T1DM	MIDD	
年齢 (歳)	8	19	p<0.01
性別 (男性の割合 : %)	20	100	
GAD 抗体陽性率 (%)	100	0	
血糖値 (mg/dL)	403	526	ns
血中 3OHBA (μ M/L)	2279	509	p<0.01
血中乳酸値 (mg/dL)	15	133	p<0.01
血液 pH	7.16	7.17	ns

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）

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

研究協力者：菊池 信行（横浜市立大学小児科）

共同研究者：志賀健太郎（横浜市立大学小児科）

【研究要旨】 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た。

A. はじめに

小児期発症 2 型糖尿病のおよそ 3/4 に肥満が認められており、肥満の発症には環境因子（ライフスタイル）が大きく関与している。肥満を伴う糖尿病では、食事療法と運動療法による減量の有効性が明らかにされている。しかし、医療の進歩にもかかわらず若年発症 2 型糖尿病の予後は全く改善していないことが報告されている。食事療法や運動療法は、患者のそれまでの行動の変容が必要であるが、疾患の説明や医学のエビデンスを示すだけでスムーズに食事療法・運動療法が実行・継続される患者は決して多くない。それ故、生活習慣病の対する行動療法が注目されてきている。今回、我々は長期に渡り、2 型糖尿病のコントロールが不十分な 2 例に行

動療法によるアプローチを行い、減量および HbA1c の改善を認めたので報告する。

B. 対象

対象はコントロール不良の小児期発症 2 型糖尿病の以下に示した 2 例。

症例 1：20 歳女性、大学生

家族歴：母親が 2 型糖尿病。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：14 歳（中学 2 年生）時に学校検尿にて尿糖陽性を指摘され、当院を紹介受診される。身長 157cm、体重 62kg、肥満度+21%と肥満を認め、空腹時血糖値 159mg/dl、HbA1c10.1%等にて 2 型糖尿病と診断される。インスリン治療を開始され、HbA1c は 5%台まで改善するも、体重増加が出現し、

HbA1cが上昇した。強化インスリン療法の導入や、メトフォルミンの併用等を実施するもコントロール不良の状態が持続した。20歳時に身長157.5cm、体重71.9kg、BMI29.0となり、行動療法を導入した。

症例2：20歳女性、大学生

家族歴：母親が2型糖尿病。

既往歴：特記事項なし

現病歴：10歳（小学校5年生）時に学校検尿にて尿糖陽性を指摘され、当院を紹介受診する。身長135cm、体重50.0kg、肥満度+66.7%と肥満を認め、空腹時血糖値127mg/dl、空腹時インスリン209 μ U/ml等よりType A糖尿病と診断し、食事療法・運動療法を開始した。当初は耐糖能の改善を認めたが、その後に肥満が悪化し、思春期発来とともにHbA1cは上昇し10%以上が続いていた。インスリン抵抗性改善薬を試みるも無効であった。大学入学後には運動療法に熱心に取り組みはじめるもHbA1cは8%台で経過していた。本人にさらなる治療改善の希望が強いために、20歳時に行動療法を導入した。行動療法導入時の身長146.9cm、体重53.7kg、BMI24.9でHbA1c6.9%であった。

C. 方法

糖尿病状態の改善の希望を確認したうえで、月1-2kgの減量とそれによるHbA1cの改善を目標にした。

両者ともに日々の食事内容の記録と体重測定（最低1日1回測定）のセルフモニタリングを実施した。食事は家族が準備しているために、本人が食べたものを食品交換表による指示カロリー数ではなく、副読本²⁾を利用

し、カロリー計算が十分にできなくとも視覚的に記録できるように配慮した。体重記録のグラフ化し、視覚化した。また、これに基づき具体的な食事についても実行可能なレベルを検討した。また、行動分析を行いどんな状況が食事療法や運動療法の実行を困難にしているのかも検討し、セルフモニタリングの記録から、受診日に再検討を繰り返した。これは、どんな行動が食事療法継続を困難にしているのかを見極めるまた、行動変容をより生じ、継続するために減量が達成できたときのイメージを確認した。両者とも20歳の女性であり、「きれいになる」、「他人から認められる」、「彼氏ができる」、「おしゃれがしやすい」、「より健康的になる」、「受診時のストレスが減る」などの糖尿病治療以外の望ましい結果が得られることを確認した。モニタリングの記録は、家族も確認できるところに掲示することとし、家族には、うまくやっている時の賞賛を依頼し、正の強化子となることを期待した。

また、環境に対しては、症例1では、運動が容易に可能になるようにエアロバイクを家庭に準備し、症例2ではSMBGの導入も行った。外来受診日には、望ましい行動変化を探し出し、それをほめることによって、患者の自己達成感が得られることにチームとして配慮した。

D. 結果

症例1、2の開始時、1ヶ月後、3ヶ月後のBMIとHbA1cをそれぞれ表1、2に示した。

表1 症例1の経過

	開始時	1ヶ月後	3ヶ月後
HbA1c	8.2	7.7	7.3
BMI	29.0	29.6	28.3

表2 症例2の経過

	開始時	1ヶ月後	3ヶ月後
HbA1c	6.9	5.9	6.1
BMI	24.9	23.8	23.8

E. 考察および結論

行動療法とは、現代の学習理論の法則によって、人間の行動と情緒を有益に変化させる試み(Eysenck, 1964)、あるいは一般心理学の原理を応用して、個人の行動を直接変化させることをねらいとした、社会-心理学的モデルに由来する治療 (Ullmann & Krasner, 1973) などと定義される。つまり、「望ましい行動が起きやすいように、環境を整え、セルフコントロールの技術を練習で習得させること」とも言える³⁾。

現代社会に生きる子どもは、いつでも、どこでも、好きなものを、好きなだけ食べられる社会に生きている。また、テレビやゲームなど、屋外で遊ばなくとも、楽しく1日を送る事が出来る運動不足の社会でもある。現代の環境の変化が肥満を増加させているため、2型糖尿病の食事療法や運動療法のレシピを提供するだけでは、行動の変化が生じないのは当然のことと思われる。

2型糖尿病の治療の基本は、体重を減量した上で、それを維持させるライフスタイルを作り上げることである。その実行性を高めるために、生活の中のどんな行動が肥

満と結びついているのかを明らかにし、改善させるのも行動療法である。

また、行動療法の技法はいくつもあるが、その基本理論のひとつがスキナーのオペラント条件付けで、動物の行動には、快適な結果をもたらす事態はより生起しやすく、不快な結果に終わる事態はより起こりにくいという事実があり、この事実を行動変容に利用する。

糖尿病の治療を良好に継続できれば、合併症の発症の不快な結果から、逃れることが可能なことから、この理論に従えば、治療が順調に継続できるはずであるが、実際にはライフスタイルの変更は困難を伴うことが多い。この説明として、エイズリン-ラックリン仮説がある。この仮説では、報酬価値は、時間距離と反比例する。すなわち、「即座に入る小さな報酬」は、距離が短いので魅力が大きく、「遅れてくる大きな報酬」は距離が短いので魅力が小さいとするものである。即座に入る小さな報酬の誘惑を蹴って、魅力が小さい遠い報酬の実現のために、すぐ報われない努力を続けることは困難である。つまり、将来の合併症予防のために、目の前の菓子やゲームを我慢することは困難を伴うと考えるのである。合併症の理解が成人より困難な小児期発症2型糖尿病では、治療がより困難である理由のひとつと思われる。

そこで、今回は治療に伴う、合併症予防以外のメリットを十分に患者と話し合い、確認することに時間を割いた。ともに20歳の女性のために、容姿に関係するものが中心であったが、合併症予防という何年も先の報酬を求めるよりも減量には効果的であ

った。年齢や性、家庭環境、趣味などにより、「快適な結果」は様々であるために、ライフスタイル変容のメリットを十分に事前に患者と検討することが、行動療法の正否に最も大切なことと思われた。外部にいろいろとある喜びの源泉を患者毎に探し出し、「快適な結果」を導き、セルフコントロールを継続させる視点が必要であろう。

安達が指摘しているように、セルフコントロール力は、生物学的要因と社会的要因の所産である。親や主治医がほめてくれるからコントロールする段階から、自分がうれいから実行出来る段階へとステップア

ップすることが望ましく³⁾、この段階へのステップアップが今後の課題と思われた。

F. 文献

- 1) Yokoyama H, et al. : Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int*, 58 : 302-11, 2000
- 2) 奥田弘美著. コーチング・ダイエット. ベストセラーズ社. 2002
- 3) 安達淑子:行動変容を促す理論と技術. 糖尿病診療マスター3:39-43,2005

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：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

研究協力者 小林浩司（山梨大学医学部小児科）

共同研究者 雨宮 伸（埼玉医科大学小児科）、三井弓子（山梨大学小児科）

研究要旨

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を検討した。

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ことが示唆された。

（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,

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者または単純肥満児との比較に、HOMA-R などの空腹時指標とミニマルモデル解析による指標との相違を検討した。

B. 研究方法

非肥満非糖尿病対照 97 名(10.9 \pm 2.8 歳)、単純肥満 43 名(13.3 \pm 3.1 歳)、2 型糖尿病正常血糖 (HbA1c<5.8%) NG 群 41 名(14.3 \pm 2.1

歳)、2型糖尿病高血糖 (HbA1c \geq 5.8%) HG 群 65 名(14.5 \pm 2.5 歳)の対象に対して頻回採血静中注ブドウ糖負荷試験を施行した。そのデータより、SI・AIR・DIを算出する。また空腹時血糖値、インスリン値のデータを用いてそれらの指標から算出される HOMA-R などの指標を算出する。以上を比較検討する。

(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)倫理委員会の承認を受け、患者および保護者の同意を得て本研究は行われた。

C. 研究結果

AIR においては、non-DM 群では、HOMA-B, Ib と正相関を、FGIR と逆相関を示した。一方、DM 群では、AIR は HOMA-B と正相関を示した。NG 群では、AIR は Ib と正相関を、FGIR と逆相関を示したが、HG 群では、AIR は HOMA-B と弱い相関関係を示したのみであった(表 1、2)。

SI に関しては、non-DM 群のうち、Obese 群で、SI は空腹時指標 QUICKI や FGIR と正の相関を、HOMA-R, HOMA-B, Ib と負の相関を示した。一方、Obese 群以外の群では、SI はどの空腹時指標とも相関がなかった。全ての群で、log transformation of SI は HOMA-R や HOMA-B とは良好な正相関を、QUICKI や Ib とは良好な負の相関を示した(表 3-6)。

また、代償能としての DI の検討では、全ての群において、DI は、空腹時指標との関連は認められなかった。DM 群、HG 群、NG 群、non-DM 群は、log transformation of DI は HbA1c と負の相関を示した(表 7、8)。

D. 考察

Conwell らの報告と同様に、思春期肥満では AIR は HOMA-B、FGIR、 Ib と相関を示した。一方、HOMA-R や QUICKI とは相関せず一致した報告であった。SI は HOMA-R、QUICKI、FGIR、 Ib と相関しやはり同様な結果であり、人種差のないことも示唆された。

E. 結論

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。一方 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ことが示唆された。

F. 引用文献

1. Pfoetzner 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
5. Cutfield WS, Jefferies CA, Jackson WE, Robinson EM, Hofman PL. Evaluation of HOMA and QUICKI as measures of insulin

sensitivity in prepubertal children. *Pediatr Diabetes*. 4:119-25, 2003.

6. Brady LM, Gower BA, Lovegrove SS, Williams CM, Lovegrove JA. Revised QUICKI provides a strong surrogate estimate of insulin sensitivity when compared with the minimal model. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 28:222-7.2004

G. 健康危険情報
なし

H. 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, 2004
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. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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IGFBP1の意義 第3回小児2型糖尿病研究会、2005/11/13, 神戸

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 β -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

I. 知的財産権の出願・登録状況
なし

AIR

V. S.

	non-DM		Obese		non-Obese	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	*	*	*	*	*	*
HOMA-IR	0.546	<0.0001	0.317	<0.05	0.543	<0.0001
HOMA-B	0.623	<0.0001	0.535	<0.001	0.48	<0.0001
QUICKI	-0.488	<0.0001	*	*	-0.449	<0.0001
FGIR	-0.422	<0.0001	-0.328	<0.05	-0.399	<0.0001
BG	*	*	-0.358	<0.05	*	*
Ib	0.583	<0.0001	0.401	<0.01	0.54	<0.0001

表 1. AIRと指標の関係 (1)

AIR

V. S.

	DM		NG		HG	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	-0.399	<0.0001	*	*	-0.306	<0.05
HOMA-IR	0.218	<0.05	0.385	<0.05	*	*
HOMA-B	0.637	<0.0001	0.715	<0.0001	0.327	<0.01
QUICKI	-0.274	<0.01	-0.412	<0.01	*	*
FGIR	-0.311	<0.01	-0.527	<0.001	*	*
BG	-0.407	<0.0001	-0.521	<0.001	-0.303	<0.05
Ib	0.403	<0.0001	0.506	<0.001	*	*

表 2. AIRと指標の関係 (2)

SI v. s.

	non-DM		Obese		non-Obese	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	*	*	*		*	*
HOMA-IR	-0.239	<0.01	-0.417	<0.01	*	*
HOMA-B	-0.294	<0.01	-0.498	<0.001	*	*
QUICKI	0.238	<0.01	0.415	<0.01	*	*
FGIR	0.234	<0.01	0.478	<0.01	*	*
BG	*	*	*	*	*	*
Ib	-0.238	<0.01	-0.466	<0.01	*	*

表 3. SIと指標の関係 (1)

SI v. s.

	DM		NG		HG	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	*	*	*	*	*	*
HOMA-IR	*	*	*	*	*	*
HOMAB	*	*	*	*	*	*
QUICKI	0.194	<0.05	*	*	*	*
FGIR	*	*	*	*	*	*
BG	*	*	*	*	*	*
Ib	*	*	*	*	*	*

表 4. SIと指標の関係 (2)