

Log transformation of SI V. S.

	DM		NG		HG	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	*	*	*	*	*	*
HOMA-IR	-0.418	<0.0001	-0.525	<0.001	-0.346	<0.05
HOMA-B	-0.434	<0.0001	-0.546	<0.001	-0.368	<0.01
QUICKI	-0.383	<0.0001	0.511	<0.001	0.280	<0.05
FGIR	*	*	0.49	<0.001	*	*
BG	*	*	*	*	*	*
Ib	-0.424	<0.0001	-0.559	<0.001	-0.338	<0.05

表 5. Log SIと指標の関係 (1)

Log transformation of SI V. S.

	non-DM		Obese		non-Obese	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	-0.201	<005	*	*	*	*
HOMA-IR	-0.545	<0.0001	-0.425	<0.01	-0.378	<0.001
HOMA-B	-0.628	<0.0001	-0.636	<0.0001	-0.437	<0.0001
QUICKI	0.508	<0.0001	0.41	<0.01	0.339	<0.001
FGIR	0.447	<0.0001	0.424	<0.01	0.329	<0.01
BG	*	<0.0001	0.324	<0.05	*	*
Ib	-0.579	<0.0001	-0.504	<0.001	-0.401	<0.001

表 6. Log SIと指標の関係 (2)

Log transformation of DI V. S.

	DM		NG		HG	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	-0.467	<0.0001	-0.311	<0.05	-0.435	<0.01
HOMA-IR	*	*	*	*	*	*
HOMA-B	*	*	*	*	*	*
QUICKI	*	*	*	*	*	*
FGIR	*	*	*	*	*	*
BG	-0.265	<0.05	-0.426	<0.01	*	*
Ib	*	*	*	*	*	*

表 7. Log DIと指標の関係 (1)

Log transformation of DI V. S.

	non-DM		Obese		non-Obese	
	R	p	R	p	R	p
HbA1c	-0.225	<0.01	*	*	*	*
HOMA-IR	*	*	*	*	*	*
HOMA-B	*	*	*	*	*	*
QUICKI	*	*	*	*	*	*
FGIR	*	*	*	*	*	*
BG	*	*	*	*	*	*
Ib	*	*	*	*	*	*

表 8. Log DIと指標の関係 (2)

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

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

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 北里大学医学部小児科 講師

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 17 年度研究報告者の研究報告が行われた。研究は、1) 思春期糖尿病患者における血中アディポサイトカイン（アディポネクチン、レプチン）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サイトカインが、体格指数や血圧と関連を認め、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) 低出生体重は思春期 2 型糖尿病の発症リスクになり、成長ホルモンが関与する可能性が示唆された。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。

研究協力者

堀川玲子（国立成育医療センター）

内山 聖（新潟大学大学院

医歯学総合研究科小児科学分野）

各研究協力者による平成 17 年度の研究
方法と結果を各テーマ毎に以下に報告する。

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

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）

思春期女兒 1 型糖尿病患者 24 例において、血中アディポサイトカイン（アディポネクチンとレプチン）を経年的に測定し、年齢変化、および体格指数、血圧、糖尿病コントロールとの関係を検討した。その結果、血中アディポサイトカインは、年齢変化はあるものの、BMI、収縮期血圧と相関を示し、内因性インスリン分泌の枯渇した思春期 1 型糖尿病女兒においても、血中アディポサイトカイン測定の有用性が示された。しかしながら、両アディポサイトカインともに血糖コントロールの指標である HbA1C とは相関を認めず、アディポサイトカインの変動は、血糖コントロールではなく、肥満度の変化に対応するものと考えられた。

2. 胎児発育不全性低出生体重児における耐糖能異常についての研究（研究協力者

堀川玲子)

近年、子宮内発育不全による低出生体重児は、成人してから生活習慣病になりやすいことが明らかとなってきた。また、低出生体重児の約 15%が成長捕捉を示さず、これらの症例を対象に成長ホルモン治療が行われている。本研究では、当院における低出生体重児の耐糖能と糖尿病発症率の検索、及び糖尿病発症例の背景と成長ホルモン治療の影響の検討をおこなった。糖尿病は 131 名中 3 名に見られ、発病はいずれも思春期であった。3 例とも成長ホルモン治療を行っており、思春期早発傾向、特に陰毛早生がみられた。インスリン抵抗性増大を示したのは一例のみで、三例ともインスリン初期分泌の低下を認めた。成長ホルモン非治療例では糖尿病の発病を認めなかった。以上より、子宮内発育遅延による低出生体重は、成人の生活習慣病のみならず、思春期年齢の 2 型糖尿病のリスクとなりうること、成長ホルモン治療が発病に関連する可能性は否定できないことが示唆された。最近、妊娠時の体重増加を過度に抑制したり、妊婦の痩せ願望が強かったり、出産の高齢化と不妊治療による妊娠が増加していることも低出生体重児増加のリスクになりうると思われ、悪循環につながる危険を有すると思われた。

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 (研究協力者 内山聖、共同研究者 菊地透、長崎啓祐、樋浦誠)

現状の小児期発症 2 型糖尿病の発症状況および治療経過を明らかにするために、平成

16 年に新潟大学医歯学総合病院小児科を受診した小児期発症 2 型糖尿病患者児、男子 12 名、女子 14 名を対象に診療録をもとに後方視的に検討した。内訳は、初診時自覚症状あり 4 名、肥満例 17 名、糖尿病家族歴あり 22 名であった。非肥満例では全例家族歴があった。自覚症状あり群では、血糖、HbA1c が高い傾向があった。薬物治療では、肥満、非肥満症例ともボグリボースの使用頻度が高く (87%)、肥満例ではメトフォルミンも比較的にかかった (47%)。インスリンは非肥満例のみ。SU 剤、ナテグリニドは肥満、非肥満例とも使用されていた。治療開始 1 年以降の検査所見を肥満、非肥満例で比較すると、HbA1c はそれぞれ平均 6.9%、7.7%と明らかな差はない。しかし肥満例では、肥満度、脂質代謝等のメタボリックシンドロームの病態の改善は少ない。経口糖尿病薬により血糖コントロールは可能であるが、若年の大血管障害を予防のためには、他の代謝異常も改善するような生活習慣指導の充実が必要と考えられた。

C. 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り、生活習慣改善の指導の充実が求められた。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、糖尿病を有する患者の肥満の指標として、血中アディポサイトカイン値が有用であることが示唆された。

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 北里大学医学部小児科 講師

小児糖尿病患者におけるアディポサイトカインの検討

研究要旨：思春期女兒 1 型糖尿病患者 24 例において、血中アディポサイトカイン（アディポネクチンとレプチン）を経年的に測定し、年齢変化、および体格指数、血圧、糖尿病コントロールとの関係を検討した。その結果、血中アディポサイトカインは、年齢変化はあるものの、BMI、収縮期血圧と相関を示し、内因性インスリン分泌の枯渇した思春期 1 型糖尿病女兒においても、血中アディポサイトカイン測定の有用性が示された。しかしながら、両アディポサイトカインともに血糖コントロールの指標である HbA1c とは相関を認めず、アディポサイトカインの変動は、血糖コントロールではなく、肥満度の変化に対応するものと考えられた。

A. 研究目的

脂肪細胞特異的分泌蛋白であるアディポサイトカインは、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サイトカインが変動し、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サイトカイン異常が報告され、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サイトカイン分泌動態は、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 型糖尿病女兒において血中アディポサイトカイン（アディポネクチンとレプチン）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 24 例の女兒（平均 15.9 ± 4.5 歳、継続採血年数 5.6 ± 1.6 年）である。

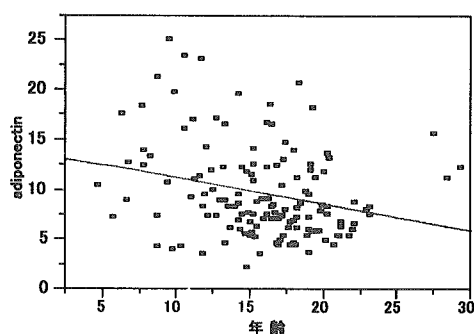
【方法】年 1 回採血（HbA1c、アディポネクチン、レプチン）、身長/体重/BMI、血圧、総および体重あたりインスリン投与量の測定を行い、血中アディポサイトカインと糖尿病コントロール状態、インスリン投与量、体格指数との関係を検討した。アディポネクチン、レプチン測定は、大塚製薬のヒトアディポネクチン ELISA キット及びヒトレプチン

EKLISA キットを用いた。結果の表示は、平均±標準偏差とした。

C. 研究結果

(1)血中アディポネクチン値と年齢、体格指数、インスリン投与量との関係：思春期1型糖尿病患者24例における、血中アディポネクチン値は、平均 $9.59 \pm 2.70 \mu\text{g/ml}$ であった。血中アディポネクチン値と年齢との関係は、統計学的に有意な負の相関を示した ($p < 0.0025$ 、図1)。

図1. 血中アディポネクチンと年齢との関係



血中アディポネクチン値と BMI 及び収縮期血圧との関係は、ともに統計学的に有意な負相関を示した (両者とも $p < 0.0001$ 、図2、図3)。

図2. 血中アディポネクチンと BMI との関係

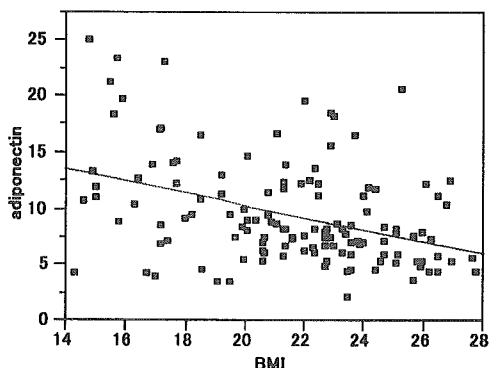
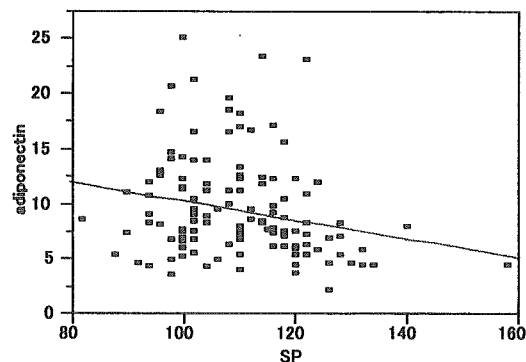


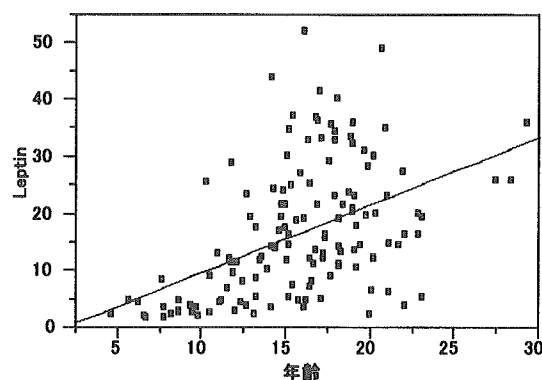
図3. 血中アディポネクチンと収縮期血圧の関係



血中アディポネクチンとインスリン投与量間には、統計学的に有意な相関を認めなかった。

(2)血中レプチン値と年齢、体格指数、インスリン投与量との関係：思春期1型糖尿病患者24例における、血中レプチン値は、平均 $16.59 \pm 8.73 \text{ng/ml}$ であった。血中レプチン値と年齢との関係は、統計学的に有意な正相関を示した ($p < 0.0001$ 、図4)。

図4. 血中レプチンと年齢との関係



血中レプチン値と BMI 及び収縮期血圧との関係は、ともに統計学的に有意な正相関を示した (両者とも $p < 0.0001$ 、図5、図6)。血中レプチンは、インスリン投与量 (体表面積当たり一日インスリン投与量) と統計学的に有意な正相関を認めた ($p < 0.0001$ 、図7)。

図 5. 血中レプチンと BMI の関係

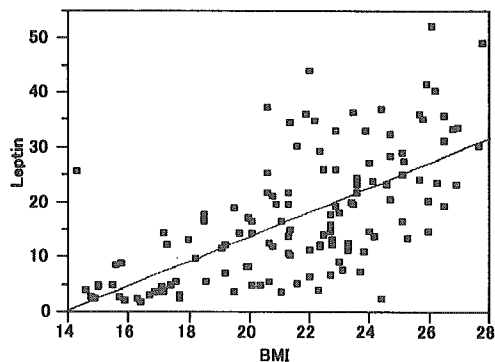


図 6. 血中レプチンと収縮期血圧との関係

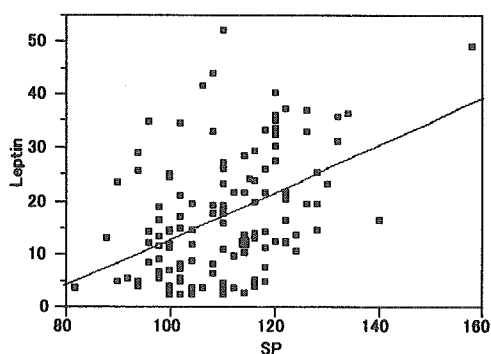
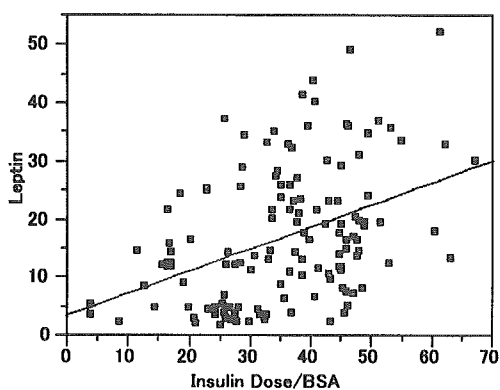


図 7. 血中レプチンとインスリン投与量との関係



(3)血中アディポネクチンおよびレプチンの血糖コントロールとの関係：血中レプチン、アディポネクチンと血糖コントロールの指標としての HbA1c は、相関を認めなかった（それぞれ $p=0.451$ 、 $p=0.683$ ）。

D. 考察と結論

思春期 1 型糖尿病女児において、血中アディポネクチンは経年的に低下し、一方血中レプチン値は経年的に増加した。この年齢変化は、報告されている健常小児における結果と一致する。血中アディポネクチンと血中レプチ

ン値は、BMI と負ないし正相関し、内因性インスリン分泌を欠如する思春期 1 型糖尿病女児においても、肥満にともなうアディポサイトカインが、成人肥満患者と同様の変動を示し、肥満を有する思春期女児におけるアディポサイトカイン測定の有用性が示された。また、両アディポサイトカインともに収縮期血圧と相関を示し、糖尿病ないしは肥満による将来の心血管合併症を予知できる可能性を示唆した。しかしながら、両アディポサイトカインともに血糖コントロールの指標である HbA1c とは相関を認めず、アディポサイトカインの変動は、血糖コントロールではなく、肥満度の変化に対応するものと考えられた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Ohtsu S, Takubo N, Kazahari M, Nomoto K, Yokota Y, Kikuchi N, Koike A, Matsuura N. 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): 221-229, 2005.
- ② Takubo N, Ohtsu 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. *The Kitasato Medical Journal* 34(2): 76-82, 2004.

2. 学会発表

- ① Takubo N, Yokota Y, Shimohama M, Matsuura N. Transmission disequilibrium of parental susceptibility genes to children with or without childhood-onset type 1 diabetes mellitus (T1DM). The 31st Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2005/8/31-9/3), Krakow, Poland. *Pediatric Diabetes* 6(suppl. 3): 36, 2005.
- ② Amemiya S, Kobayashi K, Kikuchi N, Yokota Y, Miyamoto S, Kikuchi T, Matsuura N: Fasting intact proinsulin (HP1) and IGFBP-1 as indices for development to type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. The 31st Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2005/8/31-9/3), Krakow, Poland. *Pediatric Diabetes* 6(suppl. 3): 68, 2005.
- ③ Idiopathic hypoglycemia in infancy: Insulin secretion after long-term treatment with diazoxide. Nobuo Matsuura, Akemi Koike, Yukifumi Yokota, Noriyuki Takubo: The 31st Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) (2005/8/31-9/3), Krakow, Poland. *Pediatric Diabetes* 6(suppl. 3): 71, 2005.
- ④ Takubo N, Yokota Y, Shimohama M, Otsu S, Kazahari M, Nomoto K, Matsuura N: The specific HLA-DRB, HLA-DQA, and HLA-DQB alleles and haplotypes in Japanese children with type 1 diabetes mellitus ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology (2005/9/21-24), Lyon, France. *Hormone Research* 64(suppl. 1): 144-145, 2005.
- ⑤ 思春期 1 型糖尿病患者における血中アディポネクチン(A)値に関する臨床的検討. 横田行史, 柴山啓子, 大津成之, 田久保憲行, 風張眞由美, 下浜真理子, 松浦信夫: 第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会(2005/5/12-14), 神戸. *糖尿病* 48(Suppl.2): S207, 2005.
- ⑥ 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: 下浜真里子, 横田行史, 田久保憲行, 柴山啓子, 風張眞由美, 安達昌功, 松浦信夫: 第 39 回日本小児内分泌学会学術集会(2005/10/20-22), 東京. 抄録集 P145, 2005.
- G. 知的財産権の出願・登録
特になし

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 北里大学医学部小児科 横田行史）

胎児発育不全性低出生体重児における耐糖能異常

研究協力者：堀川玲子（国立成育医療センター 内分泌代謝科）
共同研究者：田中敏章（国立成育医療センター臨床検査部部长）

研究要旨

近年、子宮内発育不全による低出生体重児は、成人してから生活習慣病になりやすいことが明らかとなってきた。また、低出生体重児の約 15%が成長捕捉を示さず、これらの症例を対象に成長ホルモン治療が行われている。本研究では、当院における低出生体重児の耐糖能と糖尿病発症率の検索、及び糖尿病発症例の背景と成長ホルモン治療の影響の検討をおこなった。糖尿病は 131 名中 3 名に見られ、発病はいずれも思春期であった。3 例とも成長ホルモン治療を行っており、思春期早発傾向、特に陰毛早生がみられた。インスリン抵抗性増大を示したのは一例のみで、三例ともインスリン初期分泌の低下を認めた。成長ホルモン非治療例では糖尿病の発病を認めなかった。以上より、子宮内発育遅延による低出生体重は、成人の生活習慣病のみならず、思春期年齢の 2 型糖尿病のリスクとなりうること、成長ホルモン治療が発病に関連する可能性は否定できないことが示唆された。最近、妊娠時の体重増加を過度に抑制したり、妊婦の痩せ願望が強かったり、出産の高齢化と不妊治療による妊娠が増加していることも低出生体重児増加のリスクになりうると思えられ、悪循環につながる危険を有すると思われた。

A. 研究目的

近年、成人における生活習慣病の出発点が、胎生期の栄養不良による胎児発育不全と出生後の成長捕捉にあることを示す報告がなされてきた。一方、胎児発育不全性低身長児に対し、諸外国では成長ホルモン（GH）治療が適応となりその成長促進に対する有効性が報告されている。しかし、GH はそれ自体にインスリン抵抗性を増大させ血糖上昇作用があるため、糖尿病発症の促進因子になることも考えられる。本研究では、当センターで経験した胎児発育不全性低出生体重児（SGA 児）における糖尿病発症例について、

その背景を検討した。

B. 研究方法

当センターに通院歴のある SGA 児 141 名（男性 80 名、女性 61 名）を対象とし、耐糖能異常、糖尿病発症例の背景について後方視的に検討した。当センター受診目的は成長障害で、いわゆる成長捕捉を示し対象の年齢は 5 歳以下が 12 名、最高齢は 22 歳であった。治療の有無、内容を表 1 に示す。GH 治療は 56 名が受けており、低身長での思春期発来による相対的思春期早発症に対してリュープロレリンによる性腺抑制療法

(gonadal suppression treatment; GST) を 58 名に施行した。

糖尿病については、外来受診時 3-6 ヶ月ごとに定期的に身体計測と採血・採尿を行い、随時血糖、尿糖をチェックし、肥満度の亢進・糖尿病の疑いのあるものには HbA1c の測定や経口糖負荷試験を行い診断を確定した。顕性糖尿病と診断されたものについては、本人及び家族から診療録二次利用の同意を得て臨床データを使用しその病型および背景について検討した。

表 1

	無治療	GH 治療	GST	GH+ GST	計
男	30 (4)	10 (1)	14	26	80
女	29 (6)	14 (1)	12	6	61
	59	24	26	32	141

(): 5 歳未満の症例数、GST:性腺抑制療法

C. 研究結果

141 名の SGA のうち、顕性糖尿病を 3 例 (女児 2 例、男児 1 例)、2.1% の症例に認めた。3 例の背景を表 2,3 に示す。3 例ともに在胎週数に比し身長体重共に標準の -2SD 未満であった。糖尿病発病年齢は 2 名が 14 歳、1 名が 12 歳と思春期年齢であった。家族歴に糖尿病のあったものは 1 例であった。二次性徴の発来は、1 名の女児において思春期早発症と診断された。残りの 2 名は思春期早発症診断基準の境界例であった。3 例とも成長ホルモン治療を受けており、投与期間は最長例で 9 年間であった。成長ホルモン開始時と糖尿病発病時の肥満度を 2 例で比較すると、1 例では +20.5%、他の 1 例では +4.4% であった。

糖尿病発病時に肥満度の高かった一例では、HbA1c 11.1% と高値を示した。

3 例の糖尿病の病態を表 4 に示す。肥満度の高い一例にインスリン抵抗性亢進を認め、全例で経口糖負荷試験におけるインスリン初期分泌の低下を認めた。肥満度の高い症例 1 ではインスリン分泌能の低下が進行し、インスリン治療が必要となった。他の 2 例は SU 剤、塩酸メトフォルミンにて治療中であるが、いずれもコントロールは良好である。

GH 治療群では OGTT でインスリン分泌増加を示す例を認めたが、糖尿病発病例以外に耐糖能異常を示したものはいなかった。GH 無治療群での糖尿病発病は現在のところ認めていない。

表 2

患者番号	1	2	3
性別	女性	男性	女性
在胎週数	40w0d	38w	36w6d
出生体重 (g)	2250	1226	2028
出生身長 (cm)	46.0	38.0	45.5
糖尿病発病年齢	14	14	12
糖尿病家族歴	母方祖父	なし	なし
思春期発来年齢	T 7y7m M 8y P 8y	G 10y P 11y	T 7y P 8y

T: Thelarche, M: Menarche, P: Puberche, G: Gonadarche

表 3 糖尿病発病時耐糖能

患者番号	1	2	3
FPG, mg/dl	564 *262	95	101
OGTT(BS120), mg/dl	*498	129	155
HOMA-R	8.4 *5.2	2.3	0.71
Insulinogenic index	*0.05	0.31	0.278
OGTT(peak IRD), μ U/ml	*22	111.4	41.3
Anti GAD Ab	<0.3	<0.3	<0.3
Peak CPR in rapid glucagon, mg/dl	7.2		

D. 考案

近年、胎生期の環境と胎児発育が、その後の生活習慣病発病と密接に関係しているという報告が相次いでなされている。冠動脈疾患による標準死亡率は出生時体重が低いほど高いという疫学データは英国¹³をはじめフィンランド⁴、アメリカ⁵だけでなく南インドの疫学調査⁶でも証明されている。このような調査から派生して、2型糖尿病・耐糖能異常のリスクが出生時体重が2.5kg以下の群では4.3kg以上の群の6.6倍に上ること⁷、出生時体重が重い方が収縮期血圧が低いことが報告された⁸。

これらの観察に共通するのは、胎児期の成長とインスリン抵抗性の関連であり、さらに遺伝的要素を同等に取り上げて「胎児インスリン仮説」という成人メタボリックシンドロームの病因を説明する一つの仮説が導き出された⁹。ただし、胎児の成長はインスリンのみに規定されるわけではなく、インスリン様成長因子(IGFs)なども重要である。また、胎生期に多量のステロイドに暴露したラットは成長後高血圧になると報告されている

10。このように、胎児成長と成人のメタボリックシンドロームの関連は、インスリン抵抗性という一因子のみでは説明できない多因子の要因によるものと思われる。

今回の検討では、糖尿病発病例3例のうち明らかなインスリン抵抗性を示したものは、肥満度の高い一例のみであった。3例ともインスリン初期分泌能を示す insulinogenic index は0.4未満に低下しており、糖尿病の病態としてはむしろ成人型のインスリン分泌低下が考えられた。

Barker ら³は、出生時体重指数(Ponderal Index: kg/m³)、12歳時のBMI、冠動脈疾患ハザード比を検討し、出生時体重指数が低く、12歳時のBMIが高い群で最もリスクが高いと報告している。また、糖尿病を有する高齢者の0-12歳の成長を観察し Adiposity rebound との関連を検討した結果、reboundの時期の早いほうが12歳時のBMIが高いこと、7歳で rebound しているグループでは成人後の糖尿病発症率21%であるのに対し、4歳で rebound しているものでは成人後の糖尿病発症率86%と、リバウンドの早いほうが糖尿病の危険率が増すことを報告した。すなわち、低出生体重で急速にキャッチアップし、小児期に肥満になったものが最も糖尿病冠動脈疾患など成人病発病の危険性を有するということになる。

糖尿病発病例では、3例全例に成長ホルモン治療が行われていた。いずれも治療開始前は身長成長捕捉が認められず、成長ホルモン治療を行った。治療開始後、成長率の改善と共に肥満度の増加も認めた。特に肥満の悪化した症例1では、糖尿病のコントロールも不良であった。成長ホルモン治療と耐糖能異常については長期の臨床試験の結果、インスリン分泌が増加しインスリン抵抗性は増すものの、耐糖能異常の出現はないとされている¹¹。我々の症例では、検査時にインスリン抵抗性増大が認められなかったが、糖尿病発

病以前にインスリン抵抗性増大の時期があり、やがてインスリン分泌能が低下した可能性、成長ホルモンが糖尿病発症に直接関連してはいないが、成長ホルモン治療による急速な成長捕捉が関連している可能性は否定できない。

Ibanez らは、低出生体重児では副腎の思春期である adrenarche の発来が早く、女兒では高インスリン血症を起因とする卵巣性の高アンドロジェン血症を来すことで多嚢胞性卵巣を誘発するという仮説を提唱している¹²。今回の3症例では、女兒2例で思春期、特に adrenarche の早発傾向を認めた。高アンドロジェン血症の証明はされていないが、症例3では声が低くなる、男性型陰毛など男性化が見られている。また、男児例も思春期発来は平均よりも早く進行している。これらも糖尿病発病に影響している可能性が示唆された。

近年、我が国では結婚・出産の高年齢化が見られている。出産の高年齢化は不妊率の上昇につながり、不妊治療による出生が増加する。不妊治療による児は、DNA の“刷り込み現象”異常の頻度が高いことが明らかになってきており（緒方ら、私信）刷り込み現象異常は子宮内胎児発育不全の原因となる。さらに、女性の痩せ志向と一部産科の厳しい体重制限指導により、妊娠中の低栄養状態が惹起され、子宮内環境の悪化により低出生体重児が増加する可能性がある。これらはいずれも将来のメタボリックシンドロームを増加させる要因である。低出生体重児で成長捕捉が不良な群では成長ホルモン治療が行われることになること、その影響にも注意深い観察が必要である。低出生体重については、適正年齢での妊娠出産の推奨や、不妊治療を受ける年齢の上限を見直すこと、妊娠中の母体管理などで予防できる点があると考えられ、今後の国民保健の問題からも重要である。

E. 結論

低出生体重性低身長児 131 名中 56 名が成長ホルモン治療を受け、うち 3 症例が、思春期年齢に顕性糖尿病を発病した。成長ホルモン無治療群での糖尿病発症は今のところない。胎児期のプログラミングによるインスリン抵抗性増大の他、急速な身長体重増加、思春期（特に adrenarche）早発傾向の要素が病因として考えられた。また、全例にインスリン初期分泌の低下が認められ、糖尿病発病の重要な要因と思われた。

F. 文献

1. Barker DJP. Mothers, babies and health in later life. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.
2. Osmond C, et al. BMJ 305:422-5, 1993.
3. Barker DJP, et al. BMJ 306:422-6, 1993.
4. Forsen T, et al. BMJ 315:837-40, 1997.
5. Rich-Edwards JW, et al. BMJ 315:396-400, 1997.
6. Stein CE, et al. Lancet 348:1269-73, 1996.
7. Hales CN, et al. BMJ 303:1019-22, 1991.
8. Law CM, Shiell AW. J Hypertens 14:935-41, 1996.
9. Hattersley A, Tooke JE. Lancet 353:1789-92, 1999.
10. Masuzaki H, et al. Science 294:2166-70, 2001.
11. Sas T, et al. Clin Endocrinol 54:243-251, 2001.
12. Ibanez L, et al. Endocrine Reviews 21:671-696, 2000.

G. 研究発表

【原著】

- 1 Three patients with autism and central precocious puberty. Yoshimura K, Naiki Y, Horikawa R, Tanaka T. Clin Pediatr Endocrinol 14(Suppl 24): 55-57 (2005).

- 2 Stunted growth and hypothalamic-pituitary dysfunction before and after eating disorders in children and adolescents. Horikawa R, Ikema S, Ikuta N. Clin Pediatr Endocrinol 14(Suppl24): 59-62 (2005).

【著書】

- 1 子宮内発育不全性低身長症. 堀川玲子. 「成長障害のマネジメント(改訂版)」(藤枝憲二 編著) 医薬ジャーナル社 pp96-105 (2005)

【学会発表】

- 1 吉村和子, 堀川玲子. 急性腎不全を来した糖尿病性ケトアシドーシスの一例. 第48回日本糖尿病学会年次学術集会 (神戸, 2005年5月14日)
- 2 堀川玲子, 吉村和子, 内木康博, 田中敏章. ターナー症候群とその合併症の長期的検討. 第78回日本内分泌学会学術総会 (東京, 2005年7月2日)
- 3 齊藤就美, 天川美樹, 安達恭子, 堀川玲子, 内木康博, 藤本陽子, 磯島毅. 1型糖尿病

ファミリーキャンプにおける教育的介入の効果. 第11回小児・思春期糖尿病研究会 (東京, 2005年7月17日)

- 4 堀川玲子, 横谷進, 田中敏章, 西美和, 藤田敬之助, 藤枝憲二, 他. ターナー症候群の早期高用量成長ホルモン治療. 第39回日本小児内分泌学会学術集会 (東京, 2005年10月22日)

【講演・シンポジウム】

- 1 2005年4月16日 成長ホルモン高用量・早期治療について. 第6回関東甲信越ターナー講演会 (東京)
- 2 2005年5月21日 生活習慣病 -なぜ治療は難しいのか. 沖縄小児保健協会学術集会 (沖縄)
- 3 2005年5月28日 生活習慣病外来の試み. 第7回北海道小児糖尿病研究会 (北海道)
- 4 2005年6月11日 ターナー症候群の成人期合併症. ターナー女性勉強会 (熊本)
- 5 2005年6月18日 SGAの成長障害. Novo Nordisk Growth 研究会 (東京)
- 6 2005年11月15日 Optimal treatment for Turner syndrome. ファイザー製薬テレカンファランス (東京)
- 7 2006年1月28日 低出生体重児の成長と成長ホルモン治療 第41回成長ホルモン研究会 (名古屋)

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 北里大学医学部小児科 横田行史）

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

研究協力者 内山聖（新潟大学大学院医歯学総合研究科小児科学分野 教授）
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

現状の小児期発症 2 型糖尿病の発症状況および治療経過を明らかにするために、平成 16 年に新潟大学医歯学総合病院小児科を受診した小児期発症 2 型糖尿病患者、男子 12 名、女子 14 名を対象に診療録をもとに後方視的に検討した。内訳は、初診時自覚症状あり 4 名、肥満例 17 名、糖尿病家族歴あり 22 名であった。非肥満例では全例家族歴があった。自覚症状あり群では、血糖、HbA1c が高い傾向があった。薬物治療では、肥満、非肥満症例ともボグリボースの使用頻度が高く（87%）、肥満例ではメトフォルミンも比較的にかかった（47%）。インスリンは非肥満例のみ。SU 剤、ナテグリニドは肥満、非肥満例とも使用されていた。治療開始 1 年以降の検査所見を肥満、非肥満例で比較すると、HbA1c はそれぞれ平均 6.9%、7.7%と明らかな差はない。しかし肥満例では、肥満度、脂質代謝等のメタボリックシンドロームの病態の改善は少ない。経口糖尿病薬により血糖コントロールは可能であるが、若年の大血管障害を予防するためには、他の代謝異常も改善するような生活習慣指導の充実が必要と考えられた。

A. 研究目的

昭和 57 年度から平成 15 年度までの新潟市学校糖尿病検診の結果を検討し、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 名という結果を得た¹⁾。小児期発症の 2 型糖尿病対策には、有効なスクリーニングシステムの確立が必要であると共に、発見された患児への有効な治療法の確立も必要である。そのため、現状の小児期発症 2 型糖尿病の発症状況および治療経過を検討した。

B. 研究方法

平成 16 年に、新潟大学医歯学総合病院小児科を受診した小児期発症 2 型糖尿病患者、男子 12 名、女子 14 名を対象に診療録をもとに後方視的に検討した。2 型糖尿病の診断は、糖尿病学会の診断基準に基づき、全例 GAD 抗体は陰性である。検討項目は、糖尿病の家族歴、初診時の自覚症状、初診時および最近の受診時の身長、体重、肥満度、血糖、HbA1c、GPT、UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C、IRI、収縮期および拡張期血圧、薬物療法。初診時の自覚症状の有無、肥満の有無の 2 群に分けて

検討した。

C. 研究結果

1、初診時の自覚症状 (表 1)

自覚症状あり 4 名 (ケトーシス 3 名、多飲多尿 1 名)、自覚症状なし 22 名 (学校検尿 17 名、医療機関での尿糖陽性 4 名、肥満検診 1 名) であった。自覚症状のない患児は全体の 85%、その内、学校検尿 65% であった。小児期でも 2 型糖尿病の発見には、尿糖検査等のスクリーニングが有用と考えられた。

表1、小児期発症2型糖尿病の発症学年と受診契機

	自覚症状あり			自覚症状なし			合計
	ケトーシス	多飲多尿	小計	学校検尿	尿糖陽性	肥満検診	
男 小低学年	0	0	0	0	2	0	2
男 小高学年	0	0	0	4	0	0	4
子 中学生	2	1	3	2	0	1	6
子 小計	2	1	3	6	2	1	12
女 小低学年	0	0	0	1	1	0	2
女 小高学年	1	0	1	3	0	0	4
子 中学生	0	0	0	7	1	0	8
子 小計	1	0	1	11	2	0	14
合計	3	1	4	17	4	1	22

2、初診時の肥満、家族歴の有無 (表 2)

初診時、肥満は 17 名 (65%) であった。男子が 10 名 (83%) と多かった。女子は、非肥満 (7 名) と同数であった。糖尿病の家族歴ありは 22 名 (85%) であった。特に女子は 13 名 (93%) と高率であった。また、非肥満例では、全例 (男子 2 名、女子 7 例) に家族歴があった。肥満例でも男子 7 (70%)、女子 6 名 (86%) に家族歴があった。小児期発症 2 型糖尿病のスクリーニングの際、家族歴聴取は重要であると考えられる。

また、患児の糖尿病の発見を契機に母親 3 名 (いずれも専業主婦)、父親 2 名の糖尿病が簡易血糖測定で発見された。小児期発症 2 型糖尿病を診断した際は、両親の糖尿病の有無を血糖値等で確認することが重要である。

表2、小児期発症2型糖尿病の初診時の肥満の有無と糖尿病家族歴の有無

		家族歴あり	家族歴なし	合計
男	肥満	7	3	10
	非肥満	2	0	2
子	小計	9	3	12
女	肥満	6	1	7
	非肥満	7	0	7
子	小計	13	1	14
合計		22	4	26

3、初診時自覚症状の有無による体格、検査所見の比較 (表 3)

症状あり群 (4 名) の方が、症状なし群 (22 名) より肥満傾向が強かった。検査値では BG, GPT, TG, UA が有意に高値であった。HbA1c、血圧、LDL-C は高値傾向、HDL-C は低値傾向がみられた。一方、IRI は低値傾向がみられた。症状あり群は、メタボリックシンドロームの症状として 2 型糖尿病を発症しており、血糖値が高い状態と考えられた。そのため、糖毒性により IRI が低下し、ケトーシスを発症したと考えられる。

表3、初診時の自覚症状の有無による初診時の体格および検査所見の比較

	自覚症状あり (男3名、女1名)		自覚症状なし (男9名、女13名)	
	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値
年齢 (歳)	12.8 ± 2.3	9.6 ~ 15.1	12.0 ± 2.5	7.1 ~ 15.3
身長 (cm)	165.1 ± 16.5	145.4 ~ 181.0	150.0 ± 13.0	119.1 ~ 169.9
体重 (kg)	92.1 ± 29.7	52.1 ~ 123.0	56.2 ± 21.4	22.4 ~ 92.4
身長 SDS	+1.78 ± 0.82	+0.84 ~ +2.81	+0.43 ± 1.02	-0.90 ~ +3.23
肥満度 (%)	+73.8 ± 56.5	+38.3 ~ +157.6	+28.3 ± 27.8	-17.5 ~ +67.5
SBP (mmHg)	125.0 ± 19.3	107 ~ 150	115.0 ± 13.8	90 ~ 130
DBP (mmHg)	69.3 ± 16.8	49 ~ 90	58.1 ± 11.6	39 ~ 78
BG (mg/dl)*	620.0 ± 348.6	329 ~ 1119	155.7 ± 81.7	70 ~ 442
HbA1c (%)*	11.7 ± 1.3	9.9 ~ 13.0	7.4 ± 1.8	5.3 ~ 13.7
GPT (IU/l)*	113.5 ± 74.0	30 ~ 204	41.8 ± 45.5	2 ~ 172
UA (mg/dl)*	10.7 ± 3.8	8.0 ~ 13.4	5.5 ± 1.7	3.4 ~ 9.0
TG (mg/dl)*	685.8 ± 608.6	351 ~ 1598	106.5 ± 117.7	9 ~ 513
TC (mg/dl)	220.0 ± 38.5	189 ~ 276	180.4 ± 35.7	119 ~ 280
HDL-C (mg/dl)	41.8 ± 16.2	33 ~ 66	54.5 ± 12.0	31 ~ 73
LDL-C (mg/dl)	136.0 ± 44.3	91 ~ 182	110.5 ± 31.0	67 ~ 203
IRI (μU/ml)	12.0	11.0 ~ 13.0	23.0 ± 17.2	4.0 ~ 51.0

*: p<0.05

4、初診時肥満の有無による検査所見の比較 (表 4)

肥満群 (17 名) の方が、非肥満群 (9 名) よりも収縮期血圧、GPT, UA, TG, IRI, OGTT 時の ΣIRI (0,30,60,90,120 分の合計) が高値であり HDL-C は低値であった。BG, LDL-C は高値傾向であった。肥満群はメタボリックシンドロームの病態の特徴を持っていると考えられた。

表4、初診時の肥満の有無による初診時の体格および検査所見の比較

	初診時肥満 (男10名、女7名)		初診時非肥満 (男2名、女7名)	
	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値
年齢 (歳)	13.1 ± 2.1	9.0 ~ 15.3	10.4 ± 2.3	7.1 ~ 13.1
身長 (cm)	158.0 ± 12.5	139.6 ~ 181.0	141.6 ± 11.7	119.1 ~ 158.0
体重 (kg)	75.6 ± 28.5	50.7 ~ 123.0	35.7 ± 8.2	22.4 ~ 46.6
身長SDS	+0.82 ± 1.18	-0.90 ~ +3.23	+0.29 ± 0.87	-0.84 ~ +1.52
肥満度 (%)	+53.9 ± 29.7	+21.4 ~ +157.6	+0.2 ± 14.4	-17.5 ~ +19.6
SBP (mmHg)*	123.4 ± 10.2	107 ~ 150	95.5 ± 5.9	90 ~ 102
DBP (mmHg)	61.6 ± 13.3	39 ~ 90	57.8 ± 15.2	43 ~ 78
BG (mg/dl)	272.4 ± 265.0	70 ~ 1119	141.7 ± 76.9	71 ~ 283
HbA1c (%)	8.3 ± 2.3	5.6 ~ 13.0	7.6 ± 2.5	5.3 ~ 13.7
GPT (IU/l)*	74.9 ± 57.7	12 ~ 204	11.1 ± 5.4	2 ~ 22
UA (mg/dl)*	7.0 ± 2.4	4.4 ~ 13.4	4.0 ± 0.8	3.4 ~ 5.3
TG (mg/dl)*	274.5 ± 387.8	9 ~ 1598	65.2 ± 30.2	24 ~ 119
TC (mg/dl)	195.1 ± 41.6	124 ~ 280	170.3 ± 25.6	119 ~ 210
HDL-C (mg/dl)*	46.7 ± 11.4	31 ~ 66	63.8 ± 8.9	48 ~ 73
LDL-C (mg/dl)	119.9 ± 38.4	67 ~ 203	106.3 ± 23.5	74 ~ 141
IRI (μU/ml)*	24.5 ± 15.6	9.0 ~ 51.0	4.5 ± 0.7	4.0 ~ 5.0
ΣBG (mg/dl)	1111.4 ± 559.6	798 ~ 2058	1306.2 ± 550.7	1051 ~ 1853
ΣIRI (μU/ml)*	444.4 ± 526.1	83.0 ~ 2189.0	84.6 ± 58.2	58.6 ~ 159.0

*: p<0.05

5、初診時の自覚症状の有無による最近の検査所見の比較 (表5)

罹病期間 1 年以上 23 名を対象に検討した。いずれの検査所見も有意な違いはなかったが、症状あり群 (4 名) では、症状なし群 (19 名) よりも TG, UA, IRI が高い傾向があり、HDL-C が低い傾向があった。一方、BG、HbA1c とも違いはなかった。症状あり群では、メタボリックシンドロームの病態の特徴を持っていると考えられるが、血糖コントロール状況は不良ではなかった。

表5、初診時の自覚症状の有無による最近の体格および検査所見の比較 (罹病期間1年以上の症例)

	自覚症状あり (男3名、女1名)		自覚症状なし (男8名、女11名)	
	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値
年齢 (歳)	14.4 ± 2.3	11.4 ~ 16.7	16.2 ± 3.2	11.2 ~ 23.7
罹病期間 (年)	1.6 ± 0.2	1.4 ~ 1.8	4.3 ± 3.2	0.9 ~ 13.0
身長 (cm)	169.1 ± 12.2	155.1 ~ 181.7	159.1 ± 9.9	147.3 ~ 182.8
体重 (kg)	92.5 ± 22.3	65.1 ~ 119.5	66.5 ± 18.4	42.1 ~ 97.1
身長SDS	+1.33 ± 0.89	+0.23 ~ +2.39	+0.01 ± 1.09	-2.12 ~ +2.45
肥満度 (%)	+63.7 ± 46.1	+38.6 ~ +132.8	+26.3 ± 25.2	-11.5 ~ +70.2
SBP (mmHg)	124.0 ± 14.1	114 ~ 134	119.3 ± 9.5	106 ~ 134
DBP (mmHg)	66.0 ± 26.9	47 ~ 85	67.2 ± 14.8	48 ~ 88
BG (mg/dl)	170.8 ± 143.8	82 ~ 384	150.5 ± 60.3	86 ~ 291
HbA1c (%)	6.4 ± 2.1	4.8 ~ 9.3	7.4 ± 1.8	4.9 ~ 10.6
GPT (IU/l)	25.5 ± 8.3	14 ~ 32	33.3 ± 32.7	9 ~ 120
UA (mg/dl)	6.8 ± 2.0	3.9 ~ 8.4	5.2 ± 1.7	2.9 ~ 8.5
TG (mg/dl)	170.8 ± 82.2	84 ~ 242	107.8 ± 73.8	42 ~ 278
TC (mg/dl)	186.3 ± 12.1	169 ~ 197	192.7 ± 38.2	109 ~ 288
HDL-C (mg/dl)	33.4 ± 19.7	4 ~ 48	54.9 ± 12.6	32 ~ 75
LDL-C (mg/dl)	126.5 ± 20.1	108 ~ 154	124.4 ± 37.2	61 ~ 204
IRI (μU/ml)	82.8 ± 106.3	24.0 ~ 242.0	37.6 ± 34.1	8.0 ~ 117.0

*: p<0.05

6、初診時の肥満の有無による最近の検査所見の比較 (表6)

罹病期間 1 年以上 23 例を対象に検討した。肥満群 (15 例) の方が、非肥満群 (8 名) よりも UA, TG が高く、HDL-C が低かった。また、GPT, LDL-C, IRI は高い傾向がみられた。一方、BG, HbA1c も違いはなかった。肥満群では、メタボリックシンドロームの病態の特徴を持っていると考えられるが、血糖コントロール状況は不良ではなかった。

表6、初診時の肥満の有無による最新の体格および検査所見の比較 (罹病期間1年以上の症例)

	肥満 (男9名、女6名)		非肥満 (男2名、女6名)	
	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値	平均 ± SD	最小値 ~ 最大値
年齢 (歳)	15.6 ± 2.7	11.2 ~ 21.4	16.6 ± 2.7	12.5 ~ 23.7
罹病期間 (年)	2.8 ± 2.2	0.9 ~ 9.1	5.8 ± 2.2	1.9 ~ 13.0
身長 (cm)	163.2 ± 11.9	147.3 ~ 182.8	156.4 ± 11.9	150.0 ~ 168.1
体重 (kg)	80.8 ± 19.4	55.5 ~ 119.5	52.6 ± 19.4	42.1 ~ 67.5
身長SDS	+0.51 ± 1.21	-2.12 ~ +2.45	-0.26 ± 1.21	-1.58 ~ +0.86
肥満度 (%)	+47.4 ± 27.7	+15.9 ~ +132.8	+5.4 ± 27.7	-11.5 ~ +36.3
SBP (mmHg)	119.5 ± 9.4	106 ~ 134	123.0 ± 9.4	112 ~ 134
DBP (mmHg)	66.1 ± 15.3	47 ~ 85	71.5 ± 15.3	55 ~ 88
BG (mg/dl)	163.1 ± 85.5	82 ~ 384	137.1 ± 85.5	86 ~ 227
HbA1c (%)	6.9 ± 1.9	4.8 ~ 10.6	7.7 ± 1.9	5.3 ~ 10.2
GPT (IU/l)	39.6 ± 33.1	10 ~ 120	15.3 ± 33.1	9 ~ 32
UA (mg/dl)*	6.1 ± 1.6	3.9 ~ 8.5	4.0 ± 1.6	2.9 ~ 6.2
TG (mg/dl)*	150.7 ± 78.3	68 ~ 278	58.9 ± 78.3	42 ~ 86
TC (mg/dl)	196.2 ± 39.0	109 ~ 288	182.9 ± 39.0	145 ~ 226
HDL-C (mg/dl)*	45.6 ± 15.9	4 ~ 74	61.8 ± 15.9	45 ~ 75
LDL-C (mg/dl)	132.2 ± 35.4	61 ~ 204	110.9 ± 35.4	69 ~ 153
IRI (μU/ml)	57.0 ± 60.6	8.0 ~ 242.0	15.4 ± 60.6	11.0 ~ 22.0

*: p<0.05

7、初診時の肥満の有無による最近の薬物療法の比較 (表7)

罹病期間 1 年以上 23 名を対象に検討した。22 例 (96%) で薬物療法がされていた。肥満、非肥満症例ともボグリボースの使用頻度が高く、それぞれ 13 名 (87%)、7 名 (88%) であった。肥満例ではメトフォルミンの使用例 (7 例) も比較的が多かった (47%)。インスリンは、非肥満例のみで使用されていた。SU 剤、ナテグリニドは肥満例、非肥満例とも使用されていた。

表7、初診時の肥満の有無による最近の薬物療法の比較

	ボグリボース	ナテグリニド	トルブタミド	グリベンクラミド	メトホルミン	インスリン	なし
肥満 (男9名、女6名)	13	2	1	2	7	0	1
非肥満 (男2名、女6名)	7	2	0	2	0	3	0
合計	20	4	1	4	7	3	1

8、初診時からの肥満程度の変化

罹病期間 1 年以上 23 名を対象に検討した。肥満の程度が悪化した例は 3 例、変化なしが 11 例、改善が 9 例であった。悪化した例では全例にインスリンを使用していた。肥満の程度が改善した例では、生活指導による治療効果あるいは糖尿病状態の悪化に伴う体重減少を検討する必要がある。

表8、初診時から最近までの肥満程度の変化

初診時	最近	非肥満	軽度肥満	中等度肥満	高度肥満	合計
非肥満	5	2 (2)	1 (1)	0	8	
軽度肥満	1	0	0	0	1	
中等度肥満	1	1	2	0	4	
高度肥満	0	0	6	4	10	
合計	7	3	9	4	23	

() はインスリン使用例の人数

D. 考案

新潟大学医歯学総合病院小児科を受診した26名の内、22名(85%)は、尿糖陽性等のスクリーニング検査を契機に受診しており、成人に限らず小児期でも検診の重要性を再認識し、学校糖尿病検診システムの充実が必要であると考えられた。

また、全体の85%(22例)は、糖尿病の家族歴を有しており、初診時の家族歴聴取は、(特に非肥満)では、診断の際に重要な情報である。さらに、問診上、家族歴がない場合でも、両親が自分自身が糖尿病であることを認知していないこともあるので、検診等の結果を直接確認する必要がある。もし、両親の糖尿病の有無が明らかでない場合は、実際に血糖測定を行うべきである。特に、40歳未満の専業主婦は、検診の機会はほとんどないので、問診を鵜呑みにしないほうがよいと思われる。

初診時に自覚症状がある例では、ケトーシスが多くみられた(75%)。これは、スクリーニング陽性で受診した無症状の例も、もし、スクリーニングを受けなければ、ケトーシスになるまでは、医療機関を受診しない可能性が高いことを示唆している。

以上より、小児期発症2型糖尿病診療において、学校糖尿病検診は、極めて有用なシステムであり、学校糖尿病検診で尿糖陽性者の中で糖尿病の家族歴あるいは肥満がある場合は、2型糖尿病である可能性が高いので、十分な精査が必要と考えられる。

初診時に自覚症状がある例、肥満の例では、メタボリックシンドロームの病態が存在すると考えられる。したがって、薬物療法のみならず、食事、運動、生活リズム、休養等、基本的な生活習慣の指導が重要である。一方、初診時に非肥満の例では、糖代謝異常を除く代謝異常は見られず、高インスリン血症もない。したがって、適切な薬物治療が中心になると思われる。ただし、将来肥満

にならないような、生活指導は重要である。

初診時の自覚症状の有無、肥満の有無による治療経過の比較では、血糖コントロールの違いはあまりなかったが、その他のメタボリックシンドロームに関連する検査値では、肥満群に異常がみられた。血糖コントロールは、種々の経口糖尿病薬である程度可能であるためと考えられた。このことは、メタボリックシンドロームの病態そのものは改善していないことを示唆する。このような状態が続けば、細小血管障害は予防可能かもしれないが、大血管障害の予防は困難である。また、血糖コントロールが不良になり、インスリンを使用することになれば、肥満が増悪する可能性が高く、メタボリックシンドロームの病態がさらに悪化するという悪循環が形成されると推測される。肥満例では、血糖コントロールのみならず、他の代謝異常も是正するような生活習慣指導が重要であり、それが可能な時期は小児期のみある。

E. 結論

小児期発症2型糖尿病発見のためには、学校糖尿病検診は極めて重要なシステムであり、その充実が望まれる。尿糖陽性者の中で、糖尿病家族歴を有する例あるいは肥満例では十分な精査が必要である。

初診時の自覚症状および肥満の有無で、その後の血糖コントロールの明らかな違いはない。しかし、肥満例ではメタボリックシンドロームの病態が改善されない場合が多い。若年での大血管障害を予防するためには、血糖のみならず、他の代謝異常も改善するような生活習慣指導の充実が必要である。

F. 研究業績

1) 菊池透他、新潟市学校糖尿病検診22年間の経過. 新潟市医師会報、408:10-21、2005

Ⅱ. 分担研究報告

4. 薬理学的病態解析とプロトコール作成

分担研究者
田中敏章

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：薬理学的病態解析とプロトコール作成
（分担研究者 国立成育医療センター臨床研究部 田中敏章）

プラーダーウィリー症候群における耐糖能異常
共同研究者：堀川玲子（国立成育医療センター 内分泌代謝科）
中村秀文（国立成育医療センター 治験管理室長）

研究要旨

プラーダーウィリー症候群（PWS）は、摂食異常による高度肥満に伴った糖尿病が死因の一因である。本研究では、当センターで経験した PWS の糖尿病発病例についてその背景と病態、予後を検討した。当センターに通院歴のある PWS 68 名中 28.5% の 8 名に顕性糖尿病を認めた。発病年齢は 16 歳から 20 歳で、思春期年齢以降肥満度が上昇してくる時期であり、16 歳未満では顕性糖尿病は認めなかった。16 歳以上の対象において経口糖負荷試験で糖尿病型を示したものは 3 例あったが、若年者では肥満の進行に伴う高インスリン血症を認めたものの耐糖能異常を示す症例はなかった。顕性糖尿病発症例において、インスリン抵抗性が高値を示したのは 8 例中 3 例のみであった。これらより、PWS における糖尿病発病は、インスリン抵抗性増大のみならず遺伝的要因の関連が示唆された。治療は、2 例において塩酸メトフォルミンが短期的に奏功した。しかし、摂食抑制が困難であるため、長期的有効性は不明である。

A. 研究目的

プラーダーウィリー症候群（PWS）では、過食に起因する高度肥満により、糖尿病を発症することが多い。糖尿病は、肥満による呼吸障害と共に、PWS の死因の一つであるため、適切な予防と処置を講じる必要があるが、根本的な原因である「過食」がコントロールできないため、治療に難渋することが少なくない。本研究では PWS の顕性糖尿病発病例の実態と予後について検討する。

B. 研究方法

当センターに通院歴のある PWS 68 名のうち、過去 10 年間に入院検査歴のある 28 名（3 歳から 36 歳）について糖尿病の合併と耐糖能異常、糖尿病合併者の背景と予後に

ついて、後方視的に検討した。

C. 研究結果

PWS 68 例のうち、顕性糖尿病を 28.5% にあたる 8 例に認め、発病年齢は 16 歳から 20 歳、若年者での発病者はいなかった。糖尿病を発病した自験例を表 1 に示す。糖尿病はすべてインスリン非依存性糖尿病であった。糖尿病発病者以外でも、経口糖負荷試験では、現 WHO 基準での糖尿病型を示す者が 3 名（検査時年齢 16 - 18 歳）認められた。15 歳以下で経口糖負荷試験を施行した他の症例では、一部で肥満度の上昇によると思われるインスリン過分泌を認めた他は、血糖値が糖尿病型を示す者はおらず、HbA1c の上昇も認めなかった。しかし 16 歳以上でも、