

Z00500441 B

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15年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 松浦 信夫

平成18(2006)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

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..... 15
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..... 18
日本小児内分泌学会・小児2型糖尿病治療委員会
杉原茂孝, 佐々木 望, 河野 斉, 雨宮 伸, 田中敏章, 松浦信夫
 - 2) 小児2型糖尿病の成因および経口血糖降下薬メトフォルミンの有効性に関する検討..... 31
浦上達彦, 森本繁夫, 似鳥嘉一
 - 3) 日本医科大学付属病院小児科における小児・思春期2型糖尿病児の、
薬物療法によるコントロール状況、O-GTTによるインスリン抵抗性および
メトフォルミンの有効性と安全性の検討..... 35
大木由加志, 岸 恵, 折茂裕美
 - 4) 当院での2型糖尿病治療の3年間の現状とメトフォルミン臨床試験への取り組み 39
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..... 43
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値の肥満因子の影響
..... 46
雨宮 伸, 小林浩司, 菊池信行, 横田行史, 菊池 透, 宮本茂樹
 - 2) 小児期発症2型糖尿病の非代償状態として清涼飲料水ケトーシス,
その他の特定の疾患に伴う糖尿病としてPrader-Willi症候群と
ミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病の臨床的特徴と管理法の研究..... 56
宮本茂樹, 染谷知宏
 - 3) 小児期発症2型糖尿病の継続的治療における行動療法の併用に関する研究..... 64
菊池信行
 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..... 69
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 71
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 75
堀川玲子, 田中敏章
 - 3) 小児期発症2型糖尿病に対する学校糖尿病検診の有用性および診療の現状に関する研究
..... 80
内山 聖, 菊池 透, 長崎啓祐, 樋浦 誠
- 《 試験実施計画書 》 87

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 133

I. 総合研究報告

主任研究者
松浦信夫

総括総合研究報告書

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）の審査で承認された。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2回にわたり延長し、最終的には平成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、その後データクリーニングを行い、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。登録症例の採血データの解析はまだ終了していないが、その間共同研究者が行った研究の概要について報告する。

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。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。更に、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。また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750mg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、安全性を評価した。有害事象に対しては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。

C. 研究結果

I. 臨床試験関係

1. 施設IRB承認について

参加10施設については、順次、以下の通り施設IRBの承認を得て、本臨床試験を開始した。

2004.9.9 山梨大学

2004.9.13 北里大学

2004.9.21 駿河台日本大学

2004.9.21 埼玉医大学

2004.10.25 横浜市立大学

2004.11.1 千葉こども病院

2004.11.1 東京女子医大第二病院(東医療センター)

2004.11.25 成育医療センター

2004.12.1 日本医科大学

2005.6.10 新潟大学

2. 実施計画書の変更

研究期間中に定期的に班会議を開催し、計画書の検討、登録症例等の検討を行った。その結果に基づき、以下のような計画書の変更が行われた。平成18年1月29日 全体班会議にて第1回モニタリング委員会を実施している。

1) 2004/07/14 作成の Ver.2 にて、各施設 IRB 審議開始

2) 2004/08/05 Ver.3 に変更 (誤記の訂正など)

3) 2005/02/06 Ver.4 に変更 (試験期間の延長:最終エントリー 平成17年3月→9月、試験期間の終了を平成17年9月→平成18年3月)

4) 2005/07/01 Ver.5 に変更 (分担研究者の追加、分担研究者の所属の変更)

5) 2005/09/29 Ver.6 に変更 (試験期間の延長:最終エントリー 平成17年9月→12月、試験期間の終了を平成18年3月→平成18年6月)

3. 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。

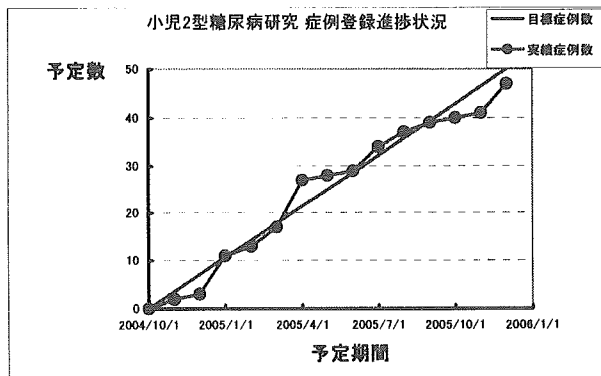


図1 登録開始から最終登録までの登録数の推移

4. 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。

5. 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違いがないか検討した。その結果、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。

更に男女症例間でも検討したが、有意な違いは認めなかった。

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

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

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。

次に肥満度のヒストグラムを図3に示した。肥満度45%のところにピークがあり比較的軽度から中等度肥満のところに症例が多く分布していた。

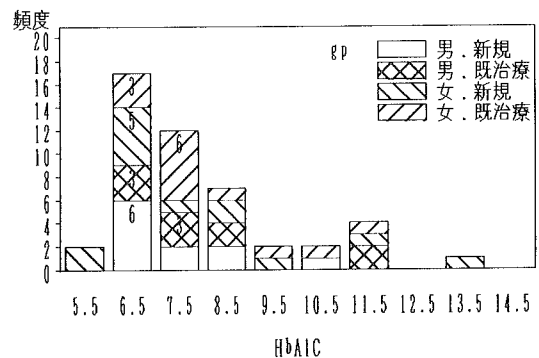


図2 参加症例のHbA1c値のヒストグラム

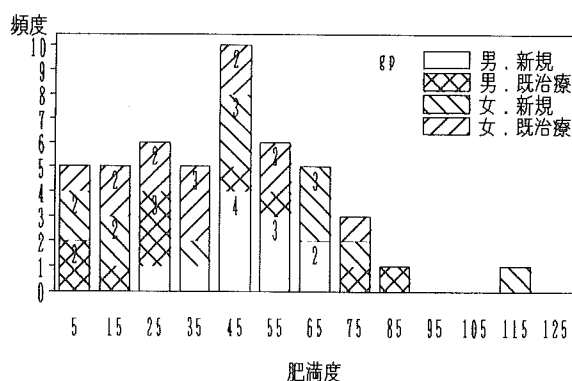


図3 参加症例の肥満度のヒストグラム

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16週の時点で24mg/dlと高値を示した。

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	重症区分	重症度	投薬状況	処置	経過	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	ウィルス感染
気管支炎	非重篤	軽度	継続	有	消失	なし	ウィルス感染
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

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

2006/01/23の時点で「症例調査票」が回収されている17症例中、プロトコール逸脱は、12週時、24週時の検査日のずれ、検査値の欠測などがあったが、いずれも重大な違反や逸脱はみられなかった。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ため、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って、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。

II. 分担研究者・研究協力者による 2 型糖尿病の病態解析

1. 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)

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 (分担研究者 杉原茂孝)

委員会で集計された 259 例の 2 型糖尿病患者について、その背景、病態、治療法について検討した。すでに多くの薬物が使用されており、診断時の HbA1c 値は平均 9.1%から 6.7%に改善していた。特に重篤な副作用は認めていない。

2) 学校検診で発見される 2 型糖尿病児の解析 (研究協力者 浦上達彦)

学校検診で発見された 110 例の 2 型糖尿病を多方面から解析した。診断時 OGTT の結果から肥満の強度のものほどインスリン抵抗性が高度である、メトフォルミンを投与した 15 例において投薬前平均 HbA1c8.6%から投与後平均 7.9%へと HbA1c が改善した、単独療法より多剤併用が多かった、副作用は特に無かつたことなどが報告された。

3) メトフォルミン単剤投与の経験 (研

究協力者 大木由加志)

2 型糖尿病患児にメトフォルミン 750mg を 6 ヶ月投与した経験が報告された。HbA1c 値は有意に改善が見られたが、1 例で乳酸値の上昇が見られた。

4) 臨床試験における CRC の協力体制 (研究協力者 佐々木望)

臨床試験の実施にあたり CRC を配置して試験の科学性および倫理性の向上をはかつたこと、CRC と被験者とのコミュニケーションがよく形成され、CRC の存在が小児を対象とした臨床試験において非常に有用であることを報告した。

2. 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)

以下の点に注目し研究が進められた。

1) 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 大要因について、インスリン分泌障害に対しインタクトプロインスリン(HPI)、肝インスリン抵抗性に関し IGFBP-1 を空腹時指標として検討した。(研究協力者 小林浩司) HPI/IRI は糖尿病の増悪につれ有意に高値となり、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ることを明らかにした。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。

2) 2 型糖尿病の非代償状態として清涼飲料水ケトosis, その他の糖尿病として Prader-Willi 症候群とミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病について検討がなされた。(研究協力者 宮本茂樹) 清涼飲料水ケトアシドーシスの発症時、ミトコンドリア遺伝子異常は何れもインスリン治療が適応になり、知的障害を

伴う Prader-Willi 症候群においても、外来でのインスリン導入が可能であることを明らかにした。

3) 思春期前発症の 2 型糖尿病の病態、治療について検討した。(研究協力者 菊池信行)

薬物療法のみでは思春期発来とともに糖尿病状態は悪化し、メトフォルミンのみでのコントロールは困難で、インスリンを含めた早期の多剤による治療の必要性が示唆された。そこで、行動療法を併用した治療では、より HbA1c の低下が大きく、食事・運動療法、薬物療法がより有効に継続的に治療されると提起された。

3. 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)

1) 小児糖尿病患者におけるアディポネクチンの動態 (分担研究者 横田行史)
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) 出生体重と 2 型糖尿病のリスク (研究協力者 堀川玲子)

低出生体重児を経時的に観察し、ブドウ糖負荷試験における耐糖能、インスリン分泌能を検討した。一方、糖尿病発症した児の中にしめる低出生体重児をの割合を検討し、インスリン抵抗性の関与を検討した。病態は一様でなく多様性に富むことを明らかにした。

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)

昭和 57 年から平成 15 年度まで、新潟市学校検尿糖尿病検診の実態、疫学を検討しあわせて診断された 2 型糖尿病の治療に対する反応性を検討した。 α グルコシダーゼ阻害薬使用の頻度が高く、次いでメトフォルミン治療であった。治療には反応するが、長期予後改善のためには、ライフスタイルの改善が重要である。

D. 考案

研究開始後不慣れなこともあり、プロトコルの作成に時間を要した。実際に臨床試験が始まったのは平成 16 年 9 月からであった。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。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 HbA1c 7% 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。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 3 Kg 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 $1,500 \text{ mg}$ 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 月末に最終投薬し、引き続きデータクリーニング、解析を行う予定である。各分担研究者の研究について、その概要を報告した。

F. 研究発表

1. 論文発表は巻末にまとめて掲載した。
2. 学会発表

1. Matsuura N, et al: Insulin regimen and metabolic control in Japanese children with type 1 diabetes mellitus. Lesson from a multicenter collaborative study in Japan. 29th Annual Meeting of the ISPAD. Sept. 3-6 2003. Saint-Malo, France. (J Pediatr Endocrinol metab 16(suppl 4)924, 2003)

2. Uchigata Y, et al: Persistent differences in glycemic control among JSGIT centers in two cohorts over 4 years for the first and 2 years for the second. 29th Annual Meeting of the ISPAD. Sept. 3-6 2003. Saint-Malo, France. (J Pediatr Endocrinol metab 16(suppl 4)939, 2003)

3. Mortensen HB, et al: Residual beta-cell function at 12 months is predicted more by autoimmune activity than HLA haplotypes. The 30th Annual Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. (Pediatr

Diabetes 5(Suppl 1):1, 2004),

4. Porken S, et al: The Glu23Lys variant of the ATP sensitive $K^+(K_{ATP})$ channel subunit is related to glycemic control during the resission phase of young people with newly diagnosed type 1 diabetes. The 30 th Auuan Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. *Pediatrc Diabetes* 5(Suppl 1):1, 2004),

5. Matsuura N, et al: Health-related and diabetes-related quality of life(QOL) in children and adolescents with Type 1 and Type 2 diabetes.. The 30 th Auuan Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. (*Pediatrc Diabetes* 5(Suppl 1):27, 2004),

6. Amemiya S, et al: Improvement of HbA_{1c} standarization in collaboration study Japan: The provision for international unified number of HbA_{1c}. The 30 th Auuan Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. (*Pediatrc Diabetes* 5(Suppl 1):31, 2004),

7. Yokota I, et al.:Recent status of insulin therapy for preschool-age Japanese children with Type 1 diabetes. The 30 th Auuan Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. (*Pediatrc Diabetes* 5(Suppl 1):36, 2004),

8. Sugihara S, et al: Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes in Japan. The 30 th Auuan Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. (*Pediatrc Diabetes* 5(Suppl 1):49, 2004),

9. Sasaki N, et al: Diagnosis of diabetes mellitus in Japanese children and adolescents using new diagnostic criteria of OGTT for diabetes mellitus. The 30 th Auuan Meeting of the ISPAD. Nov. 3-6, 2004. Singapore. (*Pediatrc Diabetes* 5(Suppl 1):49, 2004),

10. Yokota Y, et al: Adiponectin in childhood onset type 1 diabetics in puberty. 65th Scientific Session, American Diabetes association. June 10-14, 2005. The San Diego, USA (Poster, *Diabets* 54(Suppl 1): A665, 2005.)

11. Takubo N, et al: 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

12. Urakami 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

13. Amemiya S, 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

14. Matsuura N, et al: Idiopathic hypoglycemia in infancy: Insulin secretion after long-term treatment with diazoxide. 31st annual meeting of the ISPAD. 31 August-3 September 2005. Krakow, Poland (Pediatric Diabetes 6(Suppl 3):71, 2005)

15. 都 研一、他：ヒトMTH1(MutT homologue 1)遺伝子の1型糖尿病における関連解析。第106回日本小児科学会総会。平成15年4月25日-27日。福岡市。日本小児科学会雑誌 107(2):283,2003

16. 浦上達彦 他：小児1型糖尿病に対する超速効型インスリンの有用性についての検討。第46回日本糖尿病学会総会。平成15年5月22日-24日、富山市。(糖尿病 46(Suppl):s140,2003)

17. 横田行史、他：小児思春期発症1型糖尿病患者初期入院の歴史的変遷と長期初期入院患者の問題点。第46回日本糖尿病学会総会。平成15年5月22日-24日、富山市。(糖尿病 46(Suppl):s140,2003)

18. 横田一郎、他：乳幼児1型糖尿病治療の実態調査。第37回日本小児内分泌学会。平成15年10月1日-3日、札幌市 (Clinical Pediatric Endocrinol 12(2):132,2003)

19. 杉原茂孝、他：小児2型糖尿病の薬物治療の現状-日本小児内分泌学会小児2型糖尿病治療委員会報告。第38回日本小児内分泌学会。2004年9月22-24日、神戸市。(Clinical Pediatric Endocrinology 13(2)::22, 2004)

20. 小谷裕美子、他：1型糖尿病早期発症の環境因子としての出生後体格変動の検討。第38回日本小児内分泌学会。2004年9月22-24日、神戸市。(Clinical Pediatric Endocrinology 13(2)::60,

2004

21. 中村伸枝、他：1型糖尿病をもつ小中学生と保護者のQOLの関連。第47回日本糖尿病学会総会。2004年5月13日-15日、東京都。(糖尿病 Suppl: S-99, 2004)

22. 宮本茂樹、他：ひとり親家庭1型糖尿病児の血糖コントロールとQOLについて。第47回日本糖尿病学会総会。2004年5月13日-15日、東京都。(糖尿病 Suppl: S-100, 2004)

23. 田久保由美子、他：相模原つぼみの会サマーキャンプ(SC)を振り返って-10年間の変遷と問題点-。第47回日本糖尿病学会総会。2004年5月13日-15日、東京都。(糖尿病 Suppl: S-293, 2004)

24. 小谷裕美子、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

25. 下浜真理子、他：乳児期膵垂全摘後、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)

3. 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 15-17 年度の報告としては、杉原は、「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」について報告した。研究協力者の浦上、大木、佐々木は、それぞれの施設における小児 2 型糖尿病患者の治療の現状、特に経口糖尿病薬、メトフォルミンの使用状況をまとめ、メトフォルミンの有効性、安全性について検討を行った。

杉原は、179 例（69%）は診断時肥満度が 20%以上であり、78 例（30%）は高度肥満であったこと、 α -GI、インスリン、メトフォルミンなどが主に用いられており、メトフォルミンは、肥満度が高く、HbA1c のやや高い症例で第一選択薬となっていたこと、メトフォルミン単独投与例 14 例で肥満度の有意な改善はなかったが、HbA1c は平均 9.1%から 6.7%へと有意な改善がみられたこと、メトフォルミン投与 51 例で特に副作用がみられなかったこと、などを報告した。

浦上は、東京都学校検尿・糖尿病検診で発見された 2 型糖尿病患者 110 名を対象とし、診断時 OGTT の結果から肥満の強度のものほどインスリン抵抗性が高度であること、メトフォルミンを投与した 15 例において投薬開始前平均 HbA1c 8.6%に比べて投与後平均 7.9%へと HbA1c が改善したこと、単独療法より他の薬物療法との併用が多かったこと、副作用は特に無かったことを報告した。

大木は、10 例を対象としてメトフォルミン 750 mg/日を 6 ヶ月間連続して投与し、肥満度に変化無く、6 カ月後の HbA1c 値は有意に改善したことを報告した。ただし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。

佐々木は、メトフォルミン使用の 2 型糖尿病患者 3 例について検討し、臨床試験の実施にあたり CRC を配置して試験の科学性および倫理性の向上をはかったこと、CRC と被験者とのコミュニケーションがよく形成され、CRC の存在が小児を対象とした臨床試験において非常に有用であることを報告した。

以上の結果から、小児の 2 型糖尿病の主な成因は肥満に基づくインスリン抵抗性が主であり、その治療として経口血糖降下薬メトフォルミンの有用性が確認された。また、これらの報告は、現在進行中の臨床試験「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

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。

B. 研究方法, 研究結果および考案

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(杉原)。

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。

わが国の18歳未満の小児2型糖尿病患者数は, 2000~4000人と推測されるが, 全国レベルの正確な患者数は不明である。今後の疫学調査が必要である。小児2型糖尿病の病態としては, 約70%に肥満がみられる。肥満に伴う内臓脂肪の蓄積, インスリン抵抗性の増大が重要と考えられる。低出生体重で糖尿病家族歴が少なく, 高出生体重で母親の糖尿病頻度が高いという特徴もみられたが, 出生体重や遺伝因子との関連は, 今後の課題である。

小児2型糖尿病の治療に関して, 34%の症例は, 食事・運動療法のみであり, 66%の症例で, 薬物治療が行われていた。薬物あり群の方が, 薬物なし群に比べ, 診断時肥満度が低く, HbA1cが高く, 糖尿病家族歴をもつ頻度が高かった。 α -GI, インスリン, メトフォルミンなどが主に用いられており, メトフォルミンは, 肥満度が高く, HbA1cのやや高い症例で第一選択薬となっていた。 α -GIなど単剤での治療開始後, 多くの患者で他剤への変更や多剤併用への変更が行われてい

た。即ち, 多くの患者で治療経過に伴い, 糖尿病コントロールが改善しないか, 悪化していることが示唆された。メトフォルミンの有効性と安全性については, 今回の調査で一部明らかとなった。

2) 小児2型糖尿病の成因および経口血糖降下薬としてのメトフォルミンの有効性, 安全性についての検討(浦上)

小児2型糖尿病の成因を調べる目的で, 診断時の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。肥満度20%以上の症例が84.5%と高率に存在した。空腹時IRIの平均は $29 \pm 20 \mu\text{U/ml}$ 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。HOMA-IRの平均は 12.8 ± 8.2 で, 肥満度に拘らずインスリン抵抗性が存在した。以上の結果から本症の成因として肥満に基づくインスリン抵抗性が考えられた。

小児2型糖尿病の薬物療法として, メトフォルミンを1日500~1000mg使用し, その有効性について検討して以下の結果を得た。対象の中で投薬開始時に肥満度が20%を超えていたのは男児3例, 女児7例であり, 肥満例にその適応が多かった。投薬開始時の平均HbA1cの平均は8.6%で, 投薬開始以降のHbA1cの平均は7.9%で, 投薬開始前に比べて改善した症例が多かった。メトフォルミンの投与方法は, 単独投与が3例, SU尿素薬との併用が8例, インスリンとの併用が4例であり, 単独療法より他の薬物療法との併用が多かった。投薬中の副作用は軽微であり, 臨床的に問題はなかった。

以上の結果から, 小児の2型糖尿病の主な成因は肥満に基づくインスリン抵抗性が主であり, その治療として経口血糖降下薬メトフォルミンの有用性が確認された。

3) 日本医科大学付属病院小児科における小

児・思春期 2 型糖尿病児の、薬物療法によるコントロール状況、O-GTT によるインスリン抵抗性およびメトフォルミンの有効性と安全性の検討（大木）

日本医科大学付属病院小児科における 18 歳未満発症小児・思春期 2 型糖尿病患児に関し、平成 15 年度は患児 22 人につき HbA1c を指標とした糖尿病コントロール状況と薬物療法との関係を分析した。その結果、治療の基本である食事・運動療法を含む生活習慣の改善なしには、経口糖尿病薬を増やしてもインスリンを使用しても良いコントロールは得られないことが判明した。平成 16 年度は患児 22 人の経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) の結果から、インスリン分泌能を健常思春期小児と比較した。その結果、肥満思春期 2 型糖尿病児群では fasting IRI 値、 Σ IRI 値ともに健常児より有意に高値であり、非肥満思春期 2 型糖尿病群でも肥満群ほどではないが fasting IRI 値、 Σ IRI 値ともに健常児より有意に高値であった。つまり肥満思春期 2 型糖尿病児のみならず、非肥満 2 型糖尿病児にもインスリン抵抗性が存在することが判明した。

平成 17 年度はメトフォルミン 750 mg/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 カ月後の 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。

4) 埼玉医大病院における小児期発症 2 型糖尿病患者の治療の現状、特に経口糖尿病薬・メトフォルミンの使用状況についての検討（佐々木）

平成 15 年度は小児期より埼玉医大病院を受診した 2 型糖尿病患者の治療の現状について報告した。16 年度は特に経口糖尿病薬

の使用状況について検討した。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 例治療の現状と開始予定の 1 例について検討した。17 年度はメトフォルミンにより臨床試験を開始したが、その実施にあたり CRC を配置して試験の科学性および倫理性の向上をはかった。検査、服薬状況なども良く把握され、逸脱することなく試験が進んでいる。更に、CRC と被験者とのコミュニケーションがよく形成され、被験者の良い相談相手となり、試験継続へのよい動機付けとすることができた。

C. 結論

現在のわが国の小児期発症 2 型糖尿病患児の主な成因は、肥満に基づくインスリン抵抗性であり、その薬物治療としてメトフォルミンの臨床的有用性が強く示唆された。

メトフォルミンの有効性と安全性については、本研究班の 3 年間の検討で一部明らかとなった。

現在進行中の厚生労働科学研究（主任研究者：松浦信夫）によって、小児期発症 2 型糖尿病に対するメトフォルミンの有効性と安全性が確立されることが期待される。

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

（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

わが国の 18 歳未満の小児 2 型糖尿病患者数は，2000～4000 人と推測されるが，全国レベルの正確な患者数は不明である．今後の疫学調査が必要である．小児 2 型糖尿病の病態としては，約 70% に肥満がみられる．肥満に伴う内臓脂肪の蓄積，インスリン抵抗性の増大が重要と考えられる．低出生体重で糖尿病家族歴が少なく，高出生体重で母親の糖尿病頻度が高いという特徴もみられたが，出生体重や遺伝因子との関連は，今後の課題である．

小児 2 型糖尿病の治療に関して，

- 1) 34% の症例は，食事・運動療法のみであり，66% の症例で，薬物治療が行われていた．
- 2) 薬物あり群の方が，薬物なし群に比べ，診断時肥満度が低く，HbA1c が高く，糖尿病家族歴をもつ頻度が高かった．
- 3) α -GI，インスリン，メトフォルミンなどが主に用いられており，メトフォルミンは，肥満度が高く，HbA1c のやや高い症例で第一選択薬となっていた．
- 4) α -GI など単剤での治療開始後，多くの患者で他剤への変更や多剤併用への変更が行われていた．即ち，多くの患者で治療経過に伴い，糖尿病コントロールが改善しないか，悪化していることが示唆された．
- 5) メトフォルミンの有効性と安全性については，今回の調査で一部明らかとなったが，厚生労働科学研究（主任研究者：松浦信夫）によって前方視的な研究が現在進行中である．

日本小児内分泌学会・小児 2 型糖尿病治療委員会

杉原茂孝，佐々木望，河野斉，雨宮伸，田中敏章，松浦信夫

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．本調査は，

わが国の小児 2 型糖尿病の治療，特に薬物療法の使用状況，有効性・安全性についての現状と問題点を明らかにすることを目的として，平成 15 年に行われた．その後，病態の解析および治療経過の変化についても解析を追加した．

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

42 施設より 259 例(男子 121 例, 女子 138 例)の治療状況が報告された。対象の診断時年齢は 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。対象の 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%) であった。

図 1 に診断時の肥満度の分布を示す。179 例 (69%) は, 診断時肥満度が 20% 以上であった。78 例 (30%) は, 診断時肥満度が 50% 以上の高度肥満であった。

170 例 (66%) の患児は, 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。

出生体重 2500 g 未満の低出生体重児は, 195 例中 22 例 (11%)。4000 g 以上の高出生体重児は, 195 例中 19 例 (10%) 認められた。

診断時肥満の群 179 例 (69%) と非肥満の 79 例 (31%) の比較を行うと, 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, 女子の比率が高値であった ($P < 0.05$)。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。家族歴の頻度は, 両群間で差がなかった (表 1)。

図 2 に 2 型糖尿病患児の出生体重の分布を示す。コントロールとしては, 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

体を用いた。それらの出生体重分布について比較を行った。

2 型糖尿病児全体でみると, 2500 g 未満の低出生体重児の比率は 11.3% であり, コントロール (6.3%) に比し, 有意に高値であった。4000 g 以上の高出生体重児の頻度も 2 型糖尿病児 (9.7%) の方が, コントロール (1.9%) よりも有意に高値であった。即ち, U 字型の分布がみられた。こ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。

172 例 (66%) で何らかの薬物治療が行われていた。表 2 に薬物あり群と薬物なし群の臨床的特徴を示す。薬物あり群と薬物なし群で診断時年齢に差はなかった。診断時肥満度は, 薬物なし群の方が有意に高値であった ($P < 0.05$)。HbA1c は診断時および調査時のいずれにおいても薬物あり群の方が高値であり, 薬物なし群 (食事・運動療法のみ) の方が低値であった ($P < 0.05$)。糖尿病家族歴の頻度は薬物あり群の方が 76% であり, 薬物なし群 (55%) よりも高率であった ($P < 0.005$)。

薬物の使用頻度としては, α -グルコシダーゼ阻害薬 (α -GI), インスリン, メトフォルミン, SU 薬, ナテグリニド, α -GI とメトフォルミン併用, その他の順であった (表 3)。

α -GI を選択された群の HbA1c は $8.1 \pm 2.5\%$ と比較的 low 値であった。一方, インスリンを選択された群の HbA1c は $11.3 \pm 2.6\%$ と高値であった。また, メトフォルミンや SU 薬投与群の平均 HbA1c は 9% 代であった。メトフォルミンは肥満度が高値の例 ($49.9 \pm 29.9\%$) で選択され, 一方, SU 薬が肥満度の低い例 ($21.4 \pm 28.1\%$) で選択されるという特徴が認められた (表 3)。

表 4 に調査時における使用薬剤別の人数, 年齢, HbA1c 値, 肥満度を示す。ここで特徴的なことは, 単剤による治療が減少し, 2

剤併用が増加していることである。インスリンとメトフォルミンの併用群のHbA1cは $10.1\pm 2.3\%$ と最も不良であった。また、メトフォルミン内服例は肥満度が高い傾向がみられた。

診断時に α -GI単独で開始した61例についてその後の治療経過をみると、 α -GI単独で継続していたものは24例(38%)であり、他の内服薬の併用および他の内服薬への変更が24例(41%)、インスリン使用に至ったものが10例(17%)であった(図3)。この経過をみると α -GI単独で開始した61例中半数以上で血糖コントロールの悪化とそれに伴う治療の強化が示唆される。

メトフォルミン単独投与例が14例みられた(表5)。診断時年齢は 12.9 ± 1.6 歳、男子4例、女子10例。8施設からの報告である。メトフォルミン投与量は、 5000mg/d が7例、 750mg/d が5例、 1000mg/d が2例であった。肥満度の有意な改善はなかったが、HbA1cは $9.1\pm 1.9\%$ から $6.7\pm 1.3\%$ へと平均2.4%の有意な改善がみられた。

副作用については3例の報告があったが、メトフォルミンとの因果関係は明らかでなかった。

D. 考案

日本人成人では、1400万人もの糖尿病患者がおり、6人に1人が糖尿病といわれる程である。ただし、治療を受けている人は約212万人(平成11年)という報告もある。日本人は、糖尿病になりやすい民族である。

小児期の糖尿病の頻度については、学校検尿からの報告がいくつかみられている。しかし、わが国全体での小児2型糖尿病の患者数は不明である。東京都の学校検尿で発見された2型糖尿病の頻度は、1975年から1995年の20年間に3倍以上に増加している。これはこの時期の肥満児の増加と呼応してい

る¹⁾。1974年から2002年までの東京都の学校検尿の結果、2型糖尿病の年間発症率が、1981年以前(10万人当たり1.73人)に比し、1981年以後(10万人当たり2.76人)に明らかに増加している²⁾。1982-1996年の15年間に横浜市学校検尿で発見された2型糖尿病が3倍以上にも増加していた。この間、肥満を伴う2型糖尿病のみが増加している³⁾。

1999年の大木らの全国調査では、18歳未満の2型糖尿病が812人登録された。この調査からわが国の小児2型糖尿病の罹患率が10万人当たり3.25人と計算される。小児慢性特定疾患事業では、2000年に1,019人の2型糖尿病患者と3,740人の1型糖尿病の患者が登録されている⁴⁾。今回の2003年の小児内分泌学会調査では、530人の患者が小児内分泌専門医の治療を受けていると推測された。これらの結果を総合すると、わが国で現在18歳未満の2型糖尿病患者は、数千(2000~4000)人であろうと推測される。

小児における肥満から2型糖尿病への進行の経過と頻度に関しては、わが国での詳細な報告は今までのところ見当たらない。

大木らは、世田谷区肥満健診において、1984年から1996年の13年間に、小学校5、6年生、中学1年生のうち、肥満度30%以上の希望者230人にOGTTを施行した。その結果、正常判定が162人(70.5%)、耐糖能障害(IFG, IGT)が58人(25.2%)、2型糖尿病が10人(4.3%)であったと報告している⁵⁾。

Tsuruoka City Shonai Hospitalの肥満外来受診者について、1990年から2000年の10年間に439人(男子260人、女子179人、平均10.1歳、平均肥満度51.9%)のうち、82人にOGTTを施行したところ、正常が69人(84.1%)に対し、耐糖能障害(IGT)が7人(8.5%)、2型糖尿病が6人(7.3%)発

見されたという報告もある⁶⁾。このように肥満小児の4~8%に2型糖尿病が発見されたという報告があることは、重大な意味を持っていると考えられる。

今回の小児内分泌学会調査で、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確認された。

脂肪組織は、TNF- α 、レプチン、アディポネクチン、レジスチン、PAI-1等様々な液性因子を分泌する。中でも内臓脂肪の増加に伴うTNF- α の増加やアディポネクチンの低下はインスリン抵抗を誘導する主要な因子である。

出生体重と小児2型糖尿病に関しては、「胎児期のプログラミング」の重要性が近年報告されている。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⁷⁾。最近の報告では、出生体重が低いのに加え、小児期に急激な体重増加をきたすものが、最も将来の生活習慣病発症のリスクが高いと考えられている。即ち、「小さく生んで大きく育てる」のは、よくないということであろうか。一方、Pima Indianの20-30代男女⁸⁾ や台湾の学童の調査⁹⁾ 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。「大きく生んで大きく育てる」のも、よくないということであろうか。

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。この点についてはさらに検討が必要であろう。

糖尿病の病態、発症過程を簡単にまとめると図4のようになる。即ち、遺伝因子と環境因子の関与のもとで肥満が発症し、インスリン抵抗性の増大、さらにインスリン分泌能の低下によって、2型糖尿病が発症する。

今回の小児内分泌学会調査で食事・運動療法のみ例が、87例(34%)であり、薬物療法の例が、172例(66%)であった。わが国では、経口血糖降下薬の小児適応が認められていない。従って、インスリン治療以外のこれら薬物療法は、患者やその保護者の同意を得て、主治医の責任のもとに、行われているということになる。

使用されている薬物の種類は多岐にわたっていた(表3, 4)。表6に商品名とその作用機序をまとめておく。メトフォルミンは、HbA1cが中等度に悪く、肥満度の高い例で主に処方されていた。 α -GIはHbA1cの低い例で、インスリンはHbA1cの高い例で主に用いられていた。即ち、薬剤の選択は、それぞれの薬剤の作用特性に応じてなされていることがうかがえた。

単剤での治療開始後、多くの患者で他剤への変更や多剤併用への変更が行われていた。これは治療経過のうちに、一部の患者では糖尿病コントロールが悪化し、それに対する対応策として治療法が変化しているためと推測された。

小児慢性特定疾患事業の2003年度登録の2型糖尿病例の検討で、2型継続例(736例)では、HbA1c6.9%以下が323例(43.9%)と多く、5.0-5.9%が160例(21.7%)と最も高頻度であった。2型ではこのように治療によるコントロールの改善が約半数の症例で見られるものの、HbA1c9.0%以上のコントロール不良例が140例(19.0%)みられていた。2型継続例5人に1人でコントロール不良であることも明らかとなっている。

今回の調査で、メトフォルミン単独投与例