

が14例みられた。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。この14例で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。

今回、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。乳酸アシドーシスが以前、フェンフォルミンで誘発され問題となったが、メトフォルミンは腎不全のようなリスクのある症例を除けば安全であるといわれている。今回の調査でも、51例にメトフォルミンが投与されていたが、乳酸アシドーシスの報告は1例もみられなかった。浦上らもメトフォルミンを投与した15例の小児2型糖尿病症例で特に副作用を認めなかったと報告している。

大木らは、日本医科大学小児科を受診した18歳未満発症の小児2型糖尿病患者のうち、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、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、服薬を中止したと報告している。大木らの経験した高乳酸血症をきたした症例については、腎障害や感染症の合併などなかったようであるが、さらに検討が必要と思われる。

今回の調査により2型糖尿病の病態と治療効果の多様性が明らかとなった。メトフォルミンは肥満を伴うインスリン抵抗性の強い症例で第一選択と考えられているが、現在わが国で小児期発症の多くの症例で実際に用いられていることが明らかとなった。

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臨床試験が現在進行中

であり、その結果が期待される。

E. 結論

現在のわが国の小児期発症2型糖尿病患者児では、肥満が重要な因子であることが、今回の小児内分泌学会調査を含め、多くの報告で確認されている。出生体重と2型糖尿病発症との関連については、今回低出生体重児および高出生体重児の比率が糖尿病児で多いことが明らかとなった。出生体重別に2型糖尿病の病態や臨床像に異なる特徴がみられることが示唆された。

66%の症例で薬物治療が行われていた。

α -GI、インスリン、メトフォルミンなどが主に用いられている。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。2型糖尿病の中には、薬物治療なし、あるいは α -GIなど単剤でもコントロールの良いものがあるが、一方多剤併用やインスリン治療を必要とするコントロール不良例も少なからず存在する。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。

今後、小児2型糖尿病の薬物療法の確立とともに、2型糖尿病の発症予防のために、小児期からの生活習慣の改善、肥満予防対策を強力に推し進める必要がある。

F. 謝辞

今回の調査に協力してくださった下記の諸施設の先生方に深謝いたします（敬称略）。産業医科大学小児科（朝山光太郎）、旭川医科大学小児科（伊藤善也）、帝京大学市原病院小児科（猪股弘明）、駿河台日本大学病院小児科（浦上達彦）、函館五稜郭病院小児科（遠藤満智子）、日本医科大学小児科（大木由加志）、大山小児科（大山宜秀）、高知医科大学小児科（岡田泰助）、群馬大学医学部小児科（鬼形和道）、藤枝市立総合病院小児科

(香川二郎), 静岡県立こども病院内分泌代謝科 (加治正行), 大阪市立大学医学部小児科 (川村智行), 新潟大学医学部小児科 (菊池透), 横浜市立大学市民総合医療センター (菊池信行), 京都府立医科大学小児科 (木崎善郎, 衣笠昭彦), 愛媛大学医学部小児科 (貴田嘉一), 阿武山こどもクリニック (小西和孝), こんだこども医院 (今田進), 東京女子医科大学病院小児科 (佐々木香織), 東海大学医学部小児科 (篠原治), 広島鉄道病院小児科 (神野和彦), 北海道大学医学部小児科 (田島敏広), 国立成育医療センター内分泌代謝科 (堀川玲子), 岡山大学大学院歯学総合研究科小児医科学 (田中弘之), 徳田こどもクリニック (徳田正邦), 広島赤十字原爆病院小児科 (西美和), 熊本大学医学部小児科 (西山宗六), 鳥取県立厚生病院 (花木啓一), 国立療養所東佐賀病院小児科 (林真夫), 関西医科大学小児科 (東野博彦, 高屋淳二), 信州大学医学部小児科 (荒井史), 広島大学医学部小児科 (宮河真一郎), 九州大学医学部小児科 (都研一, 黒丸龍一), 千葉県こども病院内分泌科 (宮本茂樹), 防衛医科大学小児科 (茂木陽), 新潟県立新発田病院小児科 (田口哲夫), 徳島大学医学部小児科 (横田一郎).

G. 引用文献

- 1) Kitagawa T, Owada M, Urakami T, et al. Increased incidence of non-insulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Pediatr* 37:111-115, 1998.
- 2) Urakami T, Kubota D, Nitadori Y, et al. 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.

- 3) 菊地信行, 志賀健太郎, 徳弘悦郎. 小児内分泌学の進歩'97, 小児期発症 NIDDM の疫学. *ホルモンと臨床* 45: 823-827, 1997.
- 4) 杉原茂孝. わが国における小児期発症糖尿病の動向—小児慢性特定疾患治療研究事業の電子データ解析— 小児保健研究, 64: 373-378, 2005
- 5) 大木由加志, 岸恵, 大川拓也, 他: 高頻度に存在する小児・思春期 2 型糖尿病の実態について—肥満健診からの検討—平成 11 年度厚生科学研究報告書, 厚生省, 59-65, 2000.
- 6) Yamazaki H, Ito S, Yoshida H. Acanthosis nigricans is a reliable cutaneous marker of insulin resistance in obese Japanese children. *Pediatr Int* 45: 701-705, 2003.
- 7) Forsen T, Eriksson J, Tuomilehto J, et al. The fetal and childhood growth of persons who develop type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2000; 133:176-182.
- 8) Dabelea D, Pettitt DJ, Hanson RL, et al. Birth weight, type 2 diabetes, and insulin resistance in Pima Indian children and young adults. *Diabetes Care* 22:944-950, 1999.
- 9) Wei JN, Sung FC, Chang CH, et al. Low birth weight and high birth weight infants are both at an increased risk to have type 2 diabetes among schoolchildren in Taiwan. *Diabetes Care* 26:343-348, 2003.

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, Amemiya S, Tanaka T, Matsuura N. Survey of Current Medical Treatments for Childhood-Onset Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* 14:65-75, 2005.
- 2) 杉原茂孝. 10. 高尿酸血症, 小児疾患診

- 療のための病態生理 2, 小児内科, 35 巻増刊号 : 562-566, 2003.
- 3) 杉原茂孝. 8. 小児発育とレプチン, レプチン: 肥満, 食欲調節解明の鍵, BIO Clinica, 18 : 54-58, 2003.
- 4) 杉原茂孝. 糖尿病の病因・病態の理解 ; 自己免疫疾患としての 1 型糖尿病, 特集糖尿病 ; セルフコントロールに向けての援助とケア. 小児看護, 26 : 852-859, 2003.
- 5) 杉原茂孝. 思春期の子どもの適正体重, 特集ダイエットに走る子どもたち, 健康教室, 54 : 18-21, 2003.
- 6) 杉原茂孝. インスリン療法の現状は? 特集小児の肥満と糖尿病, Q&A でわかる肥満と糖尿病, 2 巻 3 号 : 92-95, 2003.
- 7) 杉原茂孝. 小児肥満度との関連は? Q&A でわかる肥満と糖尿病, 2 巻 5 号 : 24-25, 2003.
- 8) 杉原茂孝. 小児糖尿病治療のポイント. 糖尿病トータルケアの実際 診断と治療, 91 : 1641-1645, 2003.
- 9) 杉原茂孝. IV. インスリン抵抗性と肥満, 特集 小児の肥満の最前線, 小児科臨床, 56 : 2297-2303, 2003.
- 10) 杉原茂孝. 思春期肥満と生活習慣病, 特集・思春期から予防する生活習慣病. 思春期学 ADOLESCENTOLOGY, 21 : 357-359, 2003.
- 11) 杉原茂孝. 肥満と学校保健, 特集子どもと肥満, 保健の科学, 46 : 168-171, 2004.
- 12) 杉原茂孝. 病態と疾患からみたグレリン, 肥満症・糖尿病, 臨床分子内分泌学 1-心血管内分泌系 (上), 日本臨床増刊号, 62 : 417-420, 2004.
- 13) 杉原茂孝. 母乳と 1 型糖尿病の予防 (Milk avoidance トライアルを含む), 特集 : 1 型糖尿病—予防と治療に関する総合的アプローチ, Diabetes Frontier, 15:645-648, 2004.
- 14) 杉原茂孝. 肥満の最近の話題. 小児科, 46 : 97-104, 2005.
- 15) 杉原茂孝. わが国における小児期発症糖尿病の動向—小児慢性特定疾患治療研究事業の電子データ解析— 小児保健研究, 64 : 373-378, 2005.
- 16) 杉原茂孝. 総説 小児の 2 型糖尿病 日児誌, 110 : 1-8, 2006.
- 17) 岩間彩香, 伊藤けい子, 池崎綾子, 三浦直子, 松岡尚史, 近藤千里, 杉原茂孝. 単純性肥満児における黒色表皮腫とインスリン抵抗性, アデイポサイトカインとの関連, 日本小児科学会雑誌, 107 : 893-897, 2003.
- 18) 池崎綾子, 杉原茂孝. V-8 小児の肥満と黒色表皮腫. 特集 小児の肥満の最前線, 小児科臨床, 56 : 2389-2392, 2003.
- 19) 池崎綾子, 岩間彩香, 三浦直子, 松岡尚史, 伊藤けい子, 杉原茂孝. 肥満児における DXA 法による体脂肪分布の検討. 小児内分泌学の進歩 2003, ホルモンと臨床, 51 : 1027-1032, 2003.
- 20) 三浦直子, 岩間彩香, 池崎綾子, 松岡尚史, 伊藤けい子, 杉原茂孝. 単純性肥満児における黒色表皮症と B アドレナリン受容体遺伝子多型との関連. 小児内分泌学の進歩 2003, ホルモンと臨床, 51 : 1021-1025, 2003.
- 21) 三浦直子, 杉原茂孝, 村田光範, 他. 新しい幼児の性, 年齢, 身長別, 標準体重に基づく栄養所要量の検討. 小児保健研究, 63 : 371-380, 2004.
- 22) 菅原久江, 杉原茂孝. 肥満児における体脂肪分布の意義. 小児科, 46 : 1145-1150, 2005.
- 23) Asayama K, Ozeki T, Sugihara S, Ito K, Okada T, Tamai H, Takaya R, Hanaki K, Murata M. Criteria for medical intervention in obese children: A new definition of 'Obesity disease' in Japanese

children. *Pediatr Int*, 45: 642-646, 2003.

24) Matsuoka H, Iwama S, Miura N, Ikezaki N, Sugihara S. Impact of polymorphism of $\beta 2$ - and $\beta 3$ -adrenorenergic receptor genes on longitudinal changes in obesity in early childhood. *Acta Paediatr* 93:430, 2004.

25) Asayama K, Hyashibe H, Endo A, Okada T, Hara M, Masuda H, Sugihara S. Threshold values of visceral fat and waist girth in Japanese obese children. *Pediatr Int*, 47: 498-504, 2005.

26) Miura N, Ikezaki A, Iwama S, Matsuoka H, Ito K, Sugihara S. Genetic factors and clinical significance of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. *Acta Paediatr* 95 : 170~175, 2006.

27) 杉原茂孝. 小児の糖尿病管理, 新しい診断と治療の ABC18, 代謝 2 糖尿病 (花房俊昭編集) 最新医学社, 東京, p 138-144, 2004.

28) 杉原茂孝. ケトアシドーシス, 小児救急外来診療マニュアル (河野陽一編集) 医学芸術社, 東京, p 71-73, 2004.

29) 杉原茂孝. その他の身体的異常, 小児の肥満症マニュアル, 日本肥満学会編, 医歯薬出版株式会社, 東京, p 106-109, 2004.

30) 杉原茂孝. 第 1 章 小児糖尿病の特徴 p 1-2, 第 2 章 治療 p 59-65, 第 9 章 合併症とその予防 p 78-86, 新小児糖尿病 治療と生活 佐々木望編著, 診断と治療社, 2005.

2.学会発表

1) 杉原茂孝, 佐々木望, 河野斉, 雨宮伸, 田中敏章, 松浦信夫. 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 日-24 日.

2) 杉原茂孝, 佐々木望, 河野斉, 雨宮伸, 田中敏章, 松浦信夫. 小児 2 型糖尿病の薬物

治療についての 2 型糖尿病治療委員会報告 第 2 報—肥満度、出生体重などについての検討. 第 3 回小児 2 型糖尿病研究会, 2005 年 11 月 13 日.

3) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, Amemiya S, Tanaka T, Matsuura N. The Committee for the Medical Treatment of Childhood-onset Type 2 Diabetes Mellitus, The Japanese Society for Pediatric Endocrinology, Japan. Survey of current medical treatments for childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. the 30th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD), 2004.

4) Sugihara S, Sasaki N, Kohno H, Amemiya S, Tanaka T, Matsuura N. Analysis of weight at diagnosis and birth weight in patients with childhood-onset type 2 diabetes mellitus in Japan. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology in collaboration with APEG, APPES, JSPE and SLEP, Lyon, September 21-24, 2005.

5) 杉原茂孝, シンポジウム 8 小児生活習慣病, (3) 2 型糖尿病. 第 76 回日本内分泌学会学術総会, 2003 年 5 月 10 日.

6) 杉原茂孝, ワークショップ 2-4 若年発症 2 型糖尿病の治療の現状, 第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2004 年.

7) 杉原茂孝, シンポジウム 1 小児の肥満症—今, 何が問題か, S-1-2 耐糖能とインスリン抵抗性, 日本肥満学会 2004 年.

8) Sugihara S. Section Meeting 5 (Pediatrics), Clinical significance and genetic factors of acanthosis nigricans in obese Japanese children and adolescents. The Eleventh International Symposium of the Japan-Russia Medical Exchange, August 10-11, 2004, Niigata, Japan

9) 杉原茂孝. 小児期発症 2 型糖尿病の増加

をどう食い止めるか 3. 子どもの2型糖尿病とは～全国調査からみたその実態～ 厚生労働科学研究費補助金（小児疾患臨床研究

事業）一般向け研究成果発表会，2006年1月29日，松戸市。

表1. 2型糖尿病の診断時に肥満のあった群と非肥満群の臨床的特徴の比較

	肥満群 n=179 (69%)	非肥満群 n=79 (31%)	P
診断時年齢 (歳)	12.1 ± 2.0 (6-16)	11.6 ± 1.9 (7-15)	P<0.05
性別 (男子/女子)	93 / 86	28 / 51	P<0.05
診断時肥満度 (%)	54.0 ± 26.5 (22.6 - 166.2)	3.9 ± 10.1 (-21.0 - 19.3)	P<0.0001
診断時 HbA1c (%)	8.9 ± 2.4 (4.9 - 14.6)	8.5 ± 3.5 (4.4 - 15.7)	P<0.05
調査時 HbA1c (%)	6.9 ± 2.3 (4.3 - 14.2)	7.0 ± 2.1 (4.3 - 12.5)	N.S.
糖尿病の家族歴	119 / 175 (68%)	54 / 77 (70%)	N.S.

表2. 薬物投与例と非投与例の2型糖尿病診断時および調査時の臨床的特徴

	薬物なし例 n=87 (34%)	薬物あり例 n=172 (66%)	P
診断時年齢 (歳)	12.2 ± 1.8 (6-15)	11.8 ± 2.1 (7-16)	N.S.
性別 (男子/女子)	44 / 43	77 / 95	N.S.
診断時肥満度 (%)	46.0 ± 32.4 (-21.0 - 135.6)	34.9 ± 31.8 (-18.0 - 166.2)	P<0.005
診断時 HbA1c (%)	7.3 ± 2.1 (4.4 - 14.9)	9.5 ± 2.8 (4.6 - 18.4)	P<0.0001
調査時 HbA1c (%)	5.8 ± 1.2 (4.1 - 10.6)	7.4 ± 2.4 (4.3 - 14.2)	P<0.0001
罹病期間 (月)	22 ± 17 (0-69)	33 ± 26 (0-124)	P<0.005
糖尿病の家族歴	48 / 87 (55%)	126 / 166 (76%)	P<0.005
ドロップアウト例	5 (6%)	5 (3%)	
他科への紹介例	6 (7%)	0 (0%)	

表3. 2型糖尿病の診断時に選択された薬剤別の年齢、HbA1c、肥満度

薬物	n	診断時年齢 (歳)	HbA1c (%)	肥満度 (%)
薬物なし	87	12.2 ± 1.8	7.3 ± 2.1	46.0 ± 32.4
α-GI	61	11.1 ± 2.2	8.1 ± 2.5	31.1 ± 28.5
インスリン	51	12.3 ± 1.7	11.3 ± 2.6	31.8 ± 29.7
メトホルミン	24	12.8 ± 1.9	9.3 ± 1.9	49.9 ± 29.9
SU剤	17	11.6 ± 2.3	9.2 ± 2.3	21.4 ± 28.1
ナテグリニド	5	11.0 ± 1.7	9.2 ± 2.5	23.5 ± 5.6
α-GI + メトホルミン	4	10.8 ± 2.2	8.2 ± 1.9	105.4 ± 43.1

他に α-GI+インスリン(n=2)、α-GI+SU剤 (n=2)、メトホルミン+SU剤 (n=2) などがみられた。

表4. 2型糖尿病の調査時に選択されていた薬剤別の年齢、HbA1c、肥満度

薬物	n	診断時年齢 (歳)	HbA1c (%)	肥満度 (%)
インスリン	38	15.2 ± 1.7	7.9 ± 2.6	23.4 ± 24.3
α-GI	28	13.6 ± 2.2	6.2 ± 1.3	32.2 ± 29.0
メトホルミン	23	14.6 ± 1.5	6.7 ± 1.7	39.4 ± 22.7
インスリン + メトホルミン	8	15.3 ± 2.2	10.1 ± 2.3	28.1 ± 14.1
α-GI + ナテグリニド	8	13.3 ± 2.5	6.4 ± 0.6	5.4 ± 18.7
インスリン + α-GI	7	15.6 ± 2.0	8.5 ± 2.6	28.9 ± 15.5
SU剤	6	14.3 ± 2.1	7.4 ± 1.6	- 8.3 ± 2.2
α-GI + メトホルミン	6	15.8 ± 0.7	8.5 ± 2.7	28.8 ± 27.9
メトホルミン + SU剤	5	14.4 ± 2.9	8.7 ± 1.3	37.1 ± 30.9
ナテグリニド	4	13.5 ± 1.5	6.6 ± 0.7	14.1 ± 9.4
メトホルミン + ナテグリニド	4	15.0 ± 1.2	5.3 ± 0.3	50.4 ± 11.7
投薬なし	9	15.3 ± 0.8	6.2 ± 1.9	42.3 ± 20.9

他に α-GI +メトホルミン + SU剤 (n=3)、α-GI + SU剤 (n=2)などがみられた。

調査は、2003年6月から9月に行われた。

表5. メトホルミン単独で治療された2型糖尿病14症例におけるHbA1c, 肥満度などの変化

	n	診断時	調査時	P value
年齢 (歳)	14	12.9 ± 1.6 (9-15)	14.4 ± 1.4 (12-17)	
性別		男子 4, 女子 10		
施設		8 施設		
メトホルミンの投与量		500mg/d (n=7), 750mg/d (n=5), 1000mg/d (n=2)		
HbA1c (%)	14	9.1 ± 1.9 (6.3-12.5)	6.7 ± 1.3 (4.8-9.3)	P=0.001
肥満度 (%)	11	59.2 ± 37.0 (28.6-161.8)	56.8 ± 44.6 (18.8-187.9)	NS
合併症		脂肪肝 (n=6), 高脂血症 (n=4)		

表6. 日本小児内分泌学会の2003年調査で172人の小児2型糖尿病患者に使用されていた薬物

薬物	商品名	主な作用
□-グルコシダーゼ阻害薬 (α-GI)	ベイスン, グルコバイ	小腸での炭水化物の吸収を抑制する
ビグアナイド薬 (メトホルミン)	メルピン, グリコラン, メディット	肝での糖新生を抑制し, インスリン抵抗性を改善する
スルホニール尿素薬	グリミクロン, オイグルコン, ダオニール, レステノン	インスリン分泌を促進する
	アマリール	インスリン分泌を促進し, インスリン抵抗性を改善する
グリニド系薬 (ナテグリニド)	スターシス, ファステイック	より速やかなインスリン分泌の促進・食後高血糖の改善
チアゾリジン薬 (ピオグリタゾン)	アクトス	脂肪組織や筋のインスリン抵抗性を改善する
インスリン (注射)	ペンフィルR, ペンフィルN, ペンフィル30R	インスリン分泌を補償する
	ヒューマカートR, ヒューマカートN, ヒューマカート3/7	
	ノボラピッド, ヒューマログ	

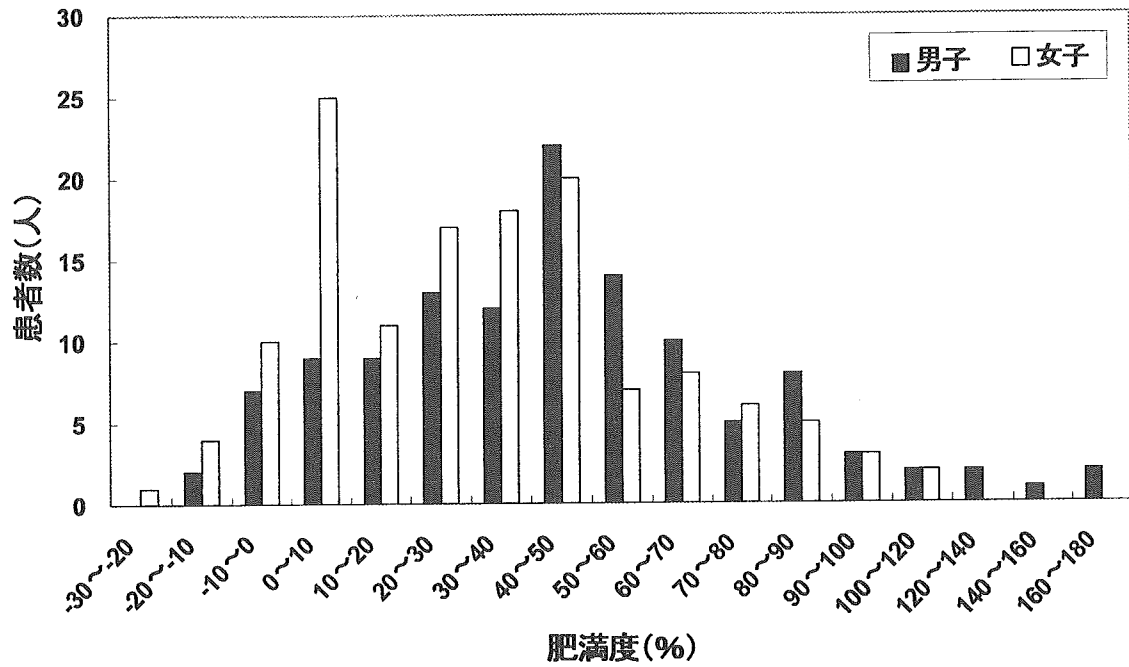


図1. 小児2型糖尿病患者の診断時における肥満度の分布

図2. 小児期発症2型糖尿病患者の出生体重の分布

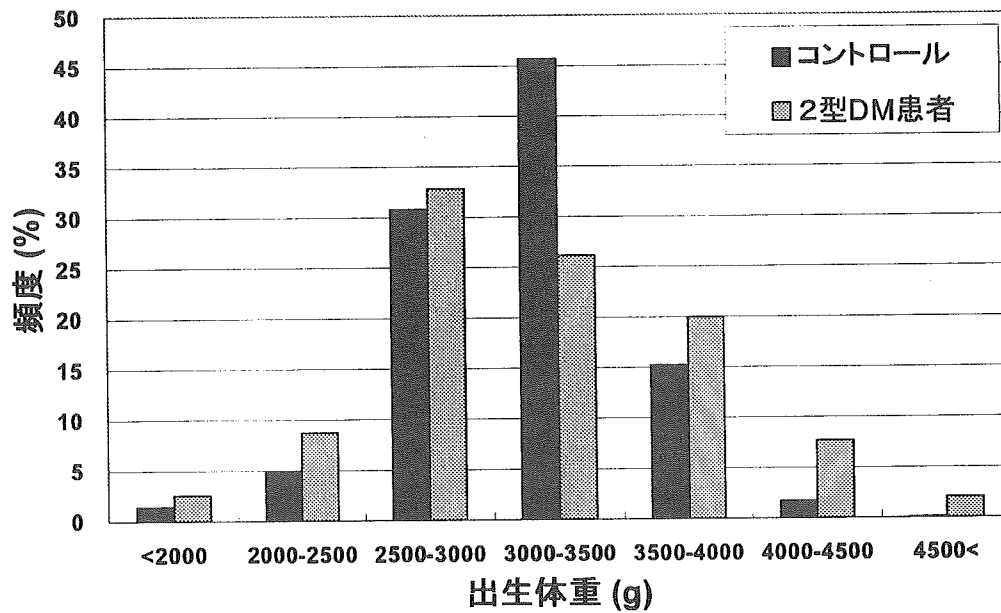


図3. 診断時から調査時への薬物治療の変化

診断時	薬物	人数	調査時	薬物	人数
	α -GI	61		α -GI	23
				インスリン	5
				α -GI + インスリン	4
				メトホルミン + インスリン	1
				α -GI + メトホルミン	6
				メトホルミン	3
				α -GI + SU剤	3
				α -GI + メトホルミン + SU剤	3
				α -GI + SU剤	2
				メトホルミン + SU剤	1
				α -GI + ナテグリニド	7
				メトホルミン + ナテグリニド	1
				なし	1
				通院中断	2

α -GI単独で開始し、インスリン使用に至った例は、10例(16%)、メトホルミン14例、SU剤9例、ナテグリニド8例であった。
即ち、36例(59%)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。

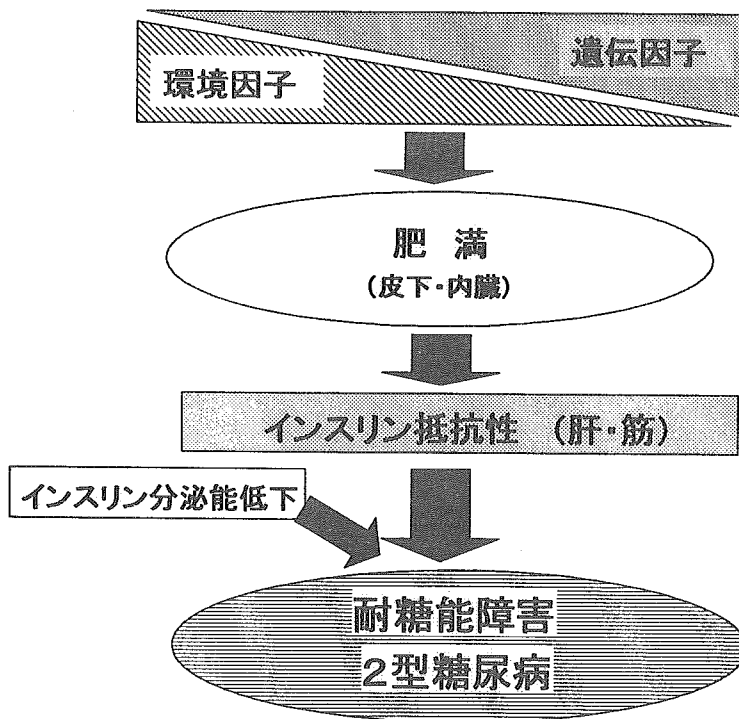


図4. 遺伝因子と環境因子の関与のもとで肥満が発症し、インスリン抵抗性の増大、さらにインスリン分泌能の低下によって、2型糖尿病が発症する。

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）

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

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。1)肥満度 20%以上の症例が 84.5%と高率に存在した。2)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。4)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。1)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。2)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。3)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。4)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。

A. 研究目的

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、安全性について検討した。

分泌能、抵抗性の指標について各群で比較した。

また管理中の小児 2 型糖尿病 15 例（男/女=5/10、診断時年齢 10-15 歳）に対し、血糖値の悪化に伴い薬物治療としてメトフォルミンを使用し、その有効性と安全性を検討した。メトフォルミン投薬開始までの罹病期間は 1 ヶ月から 12 年、投与量は 1 日 500-1000mg であった。

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、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 \geq 60% に分類し、診断時の血糖およびインスリン分

C. 研究結果

1.成因について

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 $191 \pm 62 \text{mg/dl}$ 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 、 $184 \pm 47 \text{mg/dl}$)。

3) 空腹時 IRI の平均は $29 \pm 20 \mu\text{U/ml}$ 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 、 $42 \pm 24 \mu\text{U/ml}$)。

4) HOMA-IR の平均は 12.8 ± 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 ± 10.9 vs. 8.8 ± 5.5 、 10.3 ± 6.4)、全体として $\text{HOMA-IR} < 3.0$ の症例はわずかだった。

2. メトフォルミンの有効性について

1) メトフォルミン導入時に BMI が 25 以上である症例が 11/15 例存在したが、対象のいずれにおいても、メトフォルミン開始時には診断時に比べて肥満度および BMI が増加していた。

2) メトフォルミンの投与法は、単独投与が 5 例、SU 尿素薬との併用が 10 例、インスリンとの併用が 4 例であった。

3) 最終評価時の対象の HbA1c の平均は $6.85 \pm 1.85\%$ であり、7%以下の症例が 9/19 例、7~8%が 8/19 例、8%以上が 2 例存在した。

4) 研究期間中、臨床的に問題となる重大な副作用はみられず、乳酸値の異常上昇も認められなかった。

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増大することが確認された。

一方、小児の 2 型糖尿病は肥満が多く、その主な成因としてインスリン抵抗性が考えられるため、薬物治療としてメトフォルミンが経口血糖降下薬の第 1 選択と考えられる。今回の検討でも、トホルミンの単独投与または SU 薬あるいはインスリンとの併用でも血糖値の改善が認められた。そして使用中に問題となる副作用もなく、本薬の臨床的有効性と安全性が確認された。

E. 結論

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確認された。

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

8)Owada M, Nitadori Y, Kitagawa T.
Treatment of NIDDM in youth. *Clinical Pediatrics* 37:117-122, 1998

9)Bailey CJ. Biguanides and NIDDM.
Diabetes Care 15:755-772, 1992

10)DeFronzo RA, Goodman AM, The
Multicenter Metformin Study Group.
Efficacy of metformin in patients with
non-insulin dependent diabetes. *N Engl
J Med* 333:541-549, 1995

11)Jones KL, Park JS, Arslanian S, et al.
Effects of metformin in pediatric patients
with type 2 diabetes. A randomized
controlled trial. *Diabetes Care* 25:89-94,
2002.

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

14) Urakami T, Kawamura T, Sugihara S,
Miyamoto S, Amemiya S, Sasaki N,
Matsuura N. A questionnaire survey on
the use of quick-acting insulin analog in
Japanese children and adolescents with
type 1 diabetes. *Pediatr Int* 46: 285-290,
2004

15) Urakami T, Morimoto S, Nitadori Y,
Oowada M, Kitagawa T. Annual incidence
and clinical characteristics of type 2
diabetes in school children detected by
urine glucose screening in Tokyo (abstract).
Pediatric Diabetes 5 (Suppl 1):1-2, 2004

16) 浦上達彦、森本繁夫、大和田 操 : 小児
1 型糖尿病における超速効型インスリンを
用いた注射法とその効果について. 糖尿病
47:799-805, 2004

- 17) 浦上達彦. 小児 2 型糖尿病の治療-経口
血糖降下薬を中心として. *Diabetes Team* 4:
9-12, 2004
- 18) 浦上達彦. 小児 1 型糖尿病における超
速効型インスリンの使い方. *小児内科*
36:792-795, 2004
- 20) Urakami. T Molecular mechanisms of
end organ resistance. *Growth Hormone &
IGF Research* 14:S44, 2004

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）

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

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】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、1) メトフォルミン服用により、6 ヶ月後の 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。

【平成 15 年度】

A. 研究目的

18 歳未満発症小児・思春期 2 型糖尿病児のコントロールと薬物療法との関係を分析し、より良い治療法を模索する。

B. 研究対象および方法

対象は 2002 年 1 月から 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 型糖尿病患者で男 12 人、女 10 人、計 22 人である。年齢は 12 歳－25 歳(17.8±3.4 歳)、発症年齢は 8 歳－17 歳(13.4±2.6 歳)、罹病期間は 3 ヶ月－12 年(4.6±2.9 年)であった。

糖尿病コントロール状況の指標としては、最近 6 ヶ月の平均 HbA1c 値を用いた。

C. 研究結果

- 1) 治療の内容－ 未治療 50%，経口薬 1 剤 9%，2 剤 9%，3 剤 14%，インスリン 18%。経口薬の内容は α -グルコシダーゼ阻害薬（ベイスン）3 人。ビグアナイド薬（メトフォルミン）6 人，チアゾリジン誘導体（アクトス）1 人，SU 薬（ダオニール）5 人であった。
- 2) 薬物による副作用は全くみとめなかった。
- 3) 最近 6 ヶ月の平均 HbA1c 値は 7.7±2.7%

であった。

4) コントロール状況 (HbA1c 値)

薬物治療の有無に関しては、なし：
6.0±1.8%，あり：9.4±2.4% で、有意に薬物治療群が高値であった (P<0.001)。さらに治療の内容をみると、経口薬 1 剤では 5.9±1.1%，2 剤では 10.1±0.3%，3 剤では 8.8±1.6%，インスリン使用例では 11.3±1.9% と、2 剤以上の経口薬使用例とインスリン使用例のコントロールが悪かった。

D. 結論

2 型糖尿病の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。

【平成 16 年度】

A. 研究目的

肥満者におけるインスリン抵抗性に対する膵 β 細胞の代償性過分泌は耐糖能維持において重要な代償機構であり、この代償機構の破綻が相対的インスリン分泌障害となり、2 型糖尿病の発症を導くと言われている。成人と異なり 2 型糖尿病の発症から初期段階である思春期症例でのインスリン抵抗性に関しては報告が少ない。そこで今回思春期非肥満および肥満 2 型糖尿病児に経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施し、そのインスリン分泌能を健常思春期小児と比較した。

B. 研究対象および方法

対象は 2002 年 1 月から 12 月の間に当科を受診した 18 歳未満発症の思春期 2 型糖尿病患者計 22 人(男 12 人, 女 10 人)である。発症時肥満であったのは 17 人、非肥満は 5 人であった。年齢は 12 歳 - 25 歳 (17.8±3.4 歳)、発症年齢は 8 歳 - 17 歳 (13.4±2.6 歳)、罹病期間は 3 ヶ月 - 12 年 (4.6±2.9 年) であ

った。約 2/3 の患児に 2 型糖尿病家族歴 (2 親等以内) をみとめた。半数は薬物治療中であり、最近 6 ヶ月の平均 HbA1c 値は 7.7±2.7% であった。糖尿病の判定は WHO の基準に従った。

O-GTT は標準体重当たり 1.75 g/kg の glucose を経口投与し 0,30,60,90,120,150,180 分に採血した。Σ 値は 0,30,60,120,180 分値の総和とした。血糖値(BG)は glucose oxidase 法、insulin 値 (IRI) は RIA 固相法にて測定した。健常児、非肥満および肥満思春期 2 型糖尿病患児の 3 群間の比較には Duncan's multiple range test (P<0.050 で有意差あり) を用いた。

C. 研究結果

Fasting IRI 値は、非肥満群で 15.0±5.3μU/ml, 肥満群で 37.3±28.8μU/ml であり、非肥満群でも健常児の 10.3±6.4μU/ml より有意に高値であった (P<0.05)。ΣIRI 値も、肥満群で 446.8±380.3μU/ml、非肥満群で 227.8±239.4μU/ml であり、非肥満群でも健常児の 171.2±66.1μU/ml より有意に高値であった (P<0.05)。

D. 考案

成人と異なり発症初期と考えられる思春期肥満 2 型糖尿病においてインスリン分泌が insulin resistance に基づく過分泌の状態にあるか分泌障害をきたしているのかに関する報告は少ない。まして思春期非肥満 2 型糖尿病に関する同様の報告は全くない。

Hyperinsulinemia は insulinoma による insulin の過分泌または肝障害による insulin の排泄障害以外は insulin resistance に起因した代償作用と考えられる。従って肥満および insulin 分泌がまだ低下していない段階での 2 型糖尿病では、高

ンスリン血症がインスリン抵抗性の存在を反映している。そこで今回思春期 2 型糖尿病児に OGTT を実施し、そのインスリン分泌能を健常思春期小児と比較し、非肥満および肥満思春期 2 型糖尿病児における insulin resistance の有無を検討した。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。

従来当科では、2 型糖尿病児の治療に関し肥満と非肥満を分けて protocol を作成していたが、肥満と非肥満にかかわらず 2 型糖尿病児の本態が insulin resistance にあるという今回の結果をふまえ、両者を一本化した protocol を作成した

E. 結論

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。

この結果をふまえ、肥満と非肥満を一本化した 2 型糖尿病児の治療 protocol を作成した。

【平成 17 年度】

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。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 750 mg/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

10 人全症例のメトフォルミン服用後の HbA1c の変化では、服用開始時、3 ヶ月後および 6 ヶ月後の 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 ヶ月後には差がなかった ($P=0.071$) が 6 ヶ月後には有意に減少した ($P=0.045$)。

メトフォルミン単独服用の 5 人の HbA1c の変化では、服用開始時、3 ヶ月後および 6 ヶ月後の 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 ヶ月後には差がなかった ($P=0.230$) が 6 ヶ月後には有意に減少した ($P=0.041$)。

2. 肥満度の変化

服用開始時、3 ヶ月後および 6 ヶ月後の全症例の肥満度は各々 $21.2 \pm 21.8\%$ 、 $20.7 \pm 23.1\%$ 、 $20.4 \pm 20.3\%$ 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 α -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。

平成16年度に、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。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。

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
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 15 年度は小児期より当大学病院を受診した 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なることができた。

A. 目的

15, 16 年度は小児期発症 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検討した。17 年度は CRC 参加による質の高い臨床試験の実施をはかった。

B. 方法

15 年度は学校検尿あるいは一般検尿にて尿糖を指摘された埼玉医科大学病院小児科を受診した 18 歳以下の抗 GAD 抗体陰性の 2 型糖尿病患者 9 例、16 年度はそのうちメトフォルミンによる臨床試験対象の 4 例（男子 2 例、女子 2 例）を対象とした。17 年度にはそのうち 3 例が臨床試験が開始された。CRC の業務は当大学病院の CRC 業務手順に従った。

C. 成績

15, 16 年度成績

初めからメトフォルミンを使用した症例（症例 1）はメトフォルミン 3 錠を朝 1、夕 2 錠で開始した。初め HbA1c は 10.7% で、半年後には 8.8% まで低下した。11 か月後には 8.8% であった。初期には規則的に服用していたが、その後不規則となることが多くなった。合併症などについての再教育を行い、規則的な服用の大切さを教えた。肥満度は 32.6%、11 か月後も 33.7% と不変だった。経過中乳酸、ピルビン酸には変化なく正常だった。症例 2 は来院時の肥満度は -4.3%、HbA1c 6.6% だった。2000Kcal の食事療法を 1 年 6 ヶ月継続後、HbA1c は 6.7% で、メトフォルミン 250mg を朝、夕 1 錠づつから開始した。開始後 2 ヶ月でコントロール状況に変化はない。症例 3 は開始時の肥満度は 37.4% である。症例 4 は肥満度 65.6% で食餌療法を継続した。

HbA1c ha7.1%で3ヵ月後からメトフォルミンメトフォルミン 250mg を朝、夕 1錠づつから開始した。

1 7年度成績

表の1, 2, 3例が臨床試験の対象となった。3人に対して同一のCRCが常に対処した。

1. 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は医師の診察前に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果たした。

表 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