

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 雨宮 伸 埼玉医科大学小児科教授

研究要旨

2 型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究に関する平成 15-17 年度研究報告者の総括である。研究は、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。HPI/IRI と IGFBP-1 共に肥満から糖尿病への耐糖能増悪指標として有用であり、特に HPI/IRI は糖尿病の増悪につれ有意に高値となった。一方、肥満度の進展で HPI/IRI、HPI は高値とならず、中等度肥満糖尿病でそれらが有意に高値であることが判明した。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) その他の糖尿病は、臨床的には 2 型ないし緩徐進行型 1 型様が主であり、その頻度は多くはないものの重要な疾患群である。そこで、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。2 型糖尿病ケトーシス例の検討から、インスリンの使用は一過性ではあったが、絶対的適応（ケトアシドーシス）となった例もあり、ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が重度で、不登校歴を多く認めた。より早期の学校検尿を含めた医学的な介入が心理社会的対応と共に重要と考えられた。知的発達障害を有する Prader-Willi 症候群小児例において外来でのインスリン導入が可能な症例も報告された。小児期発症のミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病は、全例インスリン治療を要し、多くはアシドーシスに至った。乳酸を含まないもの輸液内容を選択すべきことが強調された。3) 思春期前発症の 2 型糖尿病では、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。

研究協力者

宮本茂樹（千葉県こども病院内分泌科）

菊池信行（横浜市立大学小児科）

小林浩司（山梨大学小児科）

治療の有効性に影響する要因を明らかにしていくことにある。

B. 研究方法

A. 研究目的

本研究は小児 2 型糖尿病の病態分析から

2 型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の 2 大要因によって発症するが、小児・思春期 2 型糖尿病のインスリン分

泌異常および抵抗性の特性を非肥満非糖尿病者または単純肥満児と判別する空腹時検査指標の確立を目指すこととした。血糖値、インスリン値、インタクトプロインスリン値と IGFBP-1 値を空腹時検査項目に加え、今後のメトフォルミン治療の至適投与量、有効性と安全性に関する影響を病態解析していく。さらに、個別症例での病態が治療へ影響する要因も並行して検討する。特に、各施設での症例について、2型糖尿病に類似または境界的な病態への対応。思春期、家族歴、出生時体重など臨床的特徴が病態に与える影響も並行して検討する。さらに、併用すべき療養指導として行動療法についてその有用性を検討する。

C. 研究結果

各研究協力者による平成 15-17 年度年度の研究結果をテーマ毎に以下に報告する。

1. 小児期肥満 2 型糖尿病患者のインタクトプロインスリン、IGFBP-1 値の肥満因子の影響 (雨宮 伸)

2 型糖尿病の発症因子をインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の 2 大要因のそれぞれの空腹時指標として、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 を検討した。対象は非肥満非糖尿病 26 名、肥満 43 名、肥満糖尿病 54 名の思春期小児である。HPI/IRI と IGFBP-1 共に肥満から糖尿病への耐糖能増悪指標として有用であり、特に HPI/IRI は糖尿病の増悪につれ有意に高値となった。一方、肥満度の進展で HPI/IRI、HPI は高値とならず、中等度肥満糖尿病患者でそれらが有意に高値であることが判明した。数名の糖尿病患者で評価し得た経時的推移は、HbA1c の増悪に伴い、HPI、HPI/IRI は高値となったが、IGFBP-1 は低下する傾

向が認められた。

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 (宮本茂樹)

2 型糖尿病ケトーシス例の検討から、インスリンの使用は一過性ではあったが、絶対的適応(ケトアシドーシス)となった例もあった。そのケトアシドーシス群は、ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が重度で、不登校歴を多く認めた。不登校児に対し、より早期の学校検尿を含めた医学的な介入が心理社会的対応と共に重要と考えられた。知的発達障害を有する Prader-Willi 症候群小児例において、外来でスムーズにインスリン導入から管理が可能であった。外来でのインスリン導入が可能な症例も存在するものと考えられた。小児期発症のミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病は、全例インスリン治療を要し、多くはアシドーシスに至った。また、そのアシドーシスは、ケトアシドーシスに乳酸アシドーシスの加わったものであり、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と考えられた。

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(菊池信行)

肥満を伴う 2 型糖尿病では、血糖値の改善にメトフォルミンは有効で、重篤な副作用も認めなかった。日本においても、諸外国と同様に肥満を伴う小児 2 型糖尿病の薬物療法として第一選択薬になり得る薬剤と思われた。しかし、思春期前発症の 2 型糖尿病では、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。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ためには、行動療法の併用が有効であった。

D. 結論

小児 2 型糖尿病の病態にはインスリン抵抗性およびインスリン分泌の関与は臨床的に多様でありその特徴を臨床的にも検査指標の上でも明らかとなった。HPI、HPI/IRI および IGFBP-1 は本臨床試験ではメトフォルミンの効果判定に対しての基本データとして十分活用しうる結果となったと考えられる。今後臨床試験における有効性の解析には行動療法の併用も念頭に置くべきと考えられる。また、小児・思春期には 2 型糖尿病に類似した様々な糖尿病群が存在する。これらへの対応にはそれぞれの特異的問題と家庭・学校・社会の理解を必要とする包括的アプローチが必要である。さらに、小児・思春期 2 型糖尿病では治療の継続が課題であり、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 型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究

（分担研究者 埼玉医科大学医学部小児科 雨宮 伸）

小児期肥満 2 型糖尿病患者のインタクトプロインスリン、IGFBP-1 値の肥満因子の影響

研究要旨

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。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。対象は非肥満非糖尿病 26 名、肥満 43 名、肥満糖尿病 54 名の思春期小児である。HPI/IRI と IGFBP-1 共に肥満から糖尿病への耐糖能増悪指標として有用であり、特に HPI/IRI は糖尿病の増悪につれ有意に高値となった。一方、肥満度の進展で HPI/IRI、HPI は高値とならず、中等度肥満でそれらが有意に高値であることが判明した。数名の糖尿病患者で評価し得た経時的推移は、HbA1c の増悪に伴い、HPI、HPI/IRI は高値となったが、IGFBP-1 は低下する傾向が認められた。今回の検討は、メトフォルミン使用中の患者での検討ではないが、メトフォルミン使用の効果判定を行う基礎資料として重要である。

（略語一覧参照 SI: insulin sensitivity, AIR: acute insulin response, FBG: fasting blood glucose, Ib: basal insulin, FGIR: fasting glucose-to-insulin ratio, HOMA: homeostasis model assessment, HOMA-R: HOMA of insulin resistance, HOMA-B: HOMA of B-cell function, QUICKI: quantitative insulin sensitivity check index, IGFBP-1: insulin-like growth factor binding protein-1)

分担研究者

埼玉医科大学小児科 雨宮伸

研究協力者

小林浩司（山梨大学小児科）

菊池信行（横浜市立大学小児科）

横田行史（北里大学小児科）

菊池透（新潟大学小児科）

宮本茂樹（千葉こども病院内分泌代謝科）

A. 研究目的

2 型糖尿病はインスリン抵抗性とインスリン分泌障害の 2 大要因によって発症する。我々は特に、小児期発症 2 型糖尿病においては空腹時血中インスリン濃度(IRI)が高値であっても初期インスリン分泌能は低下していることを明らかにしてきた。また、昨年度

の当研究事業報告において、小児・思春期2型糖尿病のインスリン分泌異常および抵抗性の特性を非肥満非糖尿病者または単純肥満児と判別する空腹時検査指標として、インタクトプロインスリン値(HPI)とIGFBP-1値が有効であると報告した。今回、小児・思春期2型糖尿病のインスリン分泌異常および抵抗性の特性をインタクトプロインスリンとIGFBP-1の値で評価し、経時的推移で有益となりうるか、肥満度の程度で指標換算ができないかなどについて検討した。

B. 研究方法

非肥満非糖尿病対照 26 名(13.3±1.9 歳)、単純肥満 43 名(13.3±1.8 歳)、2型糖尿病(既往 HbA1c<8%) 29 名(15.2±3.0 歳)、2型糖尿病(既往 HbA1c≥8%) 25 名(15.2±1.8 歳)の空腹時採血検体を用いて、血糖値、インスリン値、インタクトプロインスリン値、IGFBP-1 値、レプチン値、アディポネクチン値と空腹時脂質などの指標も参考値として比較検討する。

また、数名の検討であるが時間的推移に対して、インタクトプロインスリン値、IGFBP-1 値、HPI/IRI がどのように変動するかを検討する。

(倫理面への配慮) 患者の名前などはすべて匿名化される。

C. 研究結果

肥満度、BMI は、肥満群に比較し、糖尿病群は有意に低かった(図1)。空腹時血糖値は、糖尿病2群が、非糖尿病2群より有意に高値で、インスリン値は肥満群がほかの3群より有意に高値であったが、糖尿病群は非肥

満対照と有意差はなかった(図1)。

空腹時の脂質指標は、T-Chol と LDL-C は4群間で有意差がなかったが、TG は非肥満対照と比較しほかの3群は有意に高値で、HDL-C は有意に低値であった(図2)。

HPI 値自体は肥満と糖尿病との間に有意差がなかったが、HPI/IRI を用いると有意差が明らかとなった(図3)。

IGFBP-1 は、肥満群<良好糖尿病群<悪化既往糖尿病群の順で高値であった(図3)。

肥満度と HPI の関係を見ると、糖尿病患者に必ずしも高度肥満者が少ないこともあるが、肥満度の低い糖尿病糖尿病患者で高値を示したが、肥満度の増加と HPI の間には相関はなかった(図4)。同様に肥満度と HPI/IRI の関係を見ると、糖尿病者では肥満度の増加と HPI/IRI の間には相関はなかった(図5)。IGFBP-1 は非糖尿病で肥満の進行で有意に低下し相関したが、糖尿病の悪化既往群でも有意に低下し相関した(図6)。

少数例の検討では、HPI は HbA1c の悪化につれて高値となる傾向が認められた。また、HPI/IRI も同様に高値となる変化を HPI 以上に認めた。一方、IGFBP-1 は HbA1c の悪化につれて低下する傾向が認められた(図7-9)。

これまでの報告のようにレプチンは、非肥満正常耐糖能者と比較して、肥満、糖尿病2群ともに有意に高値であった(図10)。また、肥満群は悪化既往糖尿病群に対して有意に高値であった。また、アディポネクチンは非肥満正常耐糖能者と比較して、肥満、糖尿病2群ともに有意に低値であった(図10)。

D. 考察

HPI/IRI および IGFBP-1 の測定は、肥満からの耐糖能増悪の進行を把握する指標として、集団としては増加する傾向や有意差が認められた。しかし、個別の傾向をみると、肥満度の増加につれて、HPI や HPI/IRI は増加するのではなく、中等度肥満の糖尿病患者が多くそのレベルでの高値を認めたため、肥満度との相関はなかった。IGFBP-1 は肥満度の進行で有意に低下した。糖尿病の進行で高値になる傾向があったが、肥満度も考慮すると一因的に評価できなかった。

HbA1c の推移から見た場合、HPI、HPI/IRI は増加し今までの考え方に追随していたが、IGFBP-1 は低下傾向を示した。本臨床試験ではメトフォルミンの効果判定に対しての基本データとして十分活用しうる結果となったと考えられる。

E. 結論

空腹時 HPI および IGFBP-1 の測定は、肥満からの耐糖能増悪の進行を把握する重要な指標と考えるが、症例の蓄積で、メトフォルミンの効果判定にも有用となりうることが示唆された。

F. 引用文献

1. Elder DA et al. Beta-cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 185-191, 2006
2. Pfozner A et al. Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes.

Diabetes Care 27: 682-687, 2004

3. Alberti G et al. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. *Diabetes Care* 27: 1798-1811, 2004

4. Gungor N et al. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 144: 47-55, 2004

5. Conwell LS et al. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 27: 314-319, 2004

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1) 論文発表

1. 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
2. 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
3. 小林基章、雨宮伸。グルカゴン。 *小児内科* 37 増刊号：465-466、2005
4. Ikegami H, Awata T, Kawasaki E, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Amemiya S, Kawabata Y, Kurihara S, Tanaka S, Kanazawa Y, Mochizuki M, Ogihara T. The association of CTLA4

polymorphism with type 1 diabetes is concentrated in patients complicated with autoimmune thyroid disease: a multi-center collaborative study in Japan. J Clin Endocrinol Metab in press, 2006

2) 学会発表

1. 2型糖尿病の病態に関する各種指標の治療管理上への応用。小林浩司、菊池信行、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、三井弓子、望月美恵、志賀健太郎、石原俊秀、雨宮伸。第1回小児2型糖尿病研究会、2003/11/2、京都

2. Kobayashi K, Yagasaki H, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Amemiya S. COMPARISON OF INDICIES OF INSULIN SENSITIVITY AND SECRETION BASED ON FASTING DATA IN COMPARISON WITH THE MINIMAL MODEL ANALYSIS: THE IMPACT OF VARIOUS METABOLIC INVOLVEMENTS ON INDICIES. 30th International society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD), 2004/11/3-6, Singapore

3. Amemiya S, Kobayashi K, Kikuchi N, Yokota Y, Miyamoto S, Kikuchi T, Matsuura N. Fasting intact proinsulin (HPI) and IGFBP-1 as indices for development to type 2 diabetes mellitus in Children and Adolescents. 31st Annual Scientific Meeting of International Society for Pediatric & Adolescent Diabetes, 2005/8/31-9/3, Poland

4. 小林浩司、菊池信行、横田行史、菊池透、宮本茂樹、雨宮伸。小児思春期肥満2型糖尿病患者における病態進展での空腹時インタ

クトプロインスリンとIGFBP1の意義 第3回小児2型糖尿病研究会、2005/11/13,神戸

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

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

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

8. 三井弓子、小林浩司、矢ヶ崎英晃、長嶺健次郎、望月美恵、小林基章、雨宮伸。自己血中ケトン体測定による早朝空腹時 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 (C S I I) 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

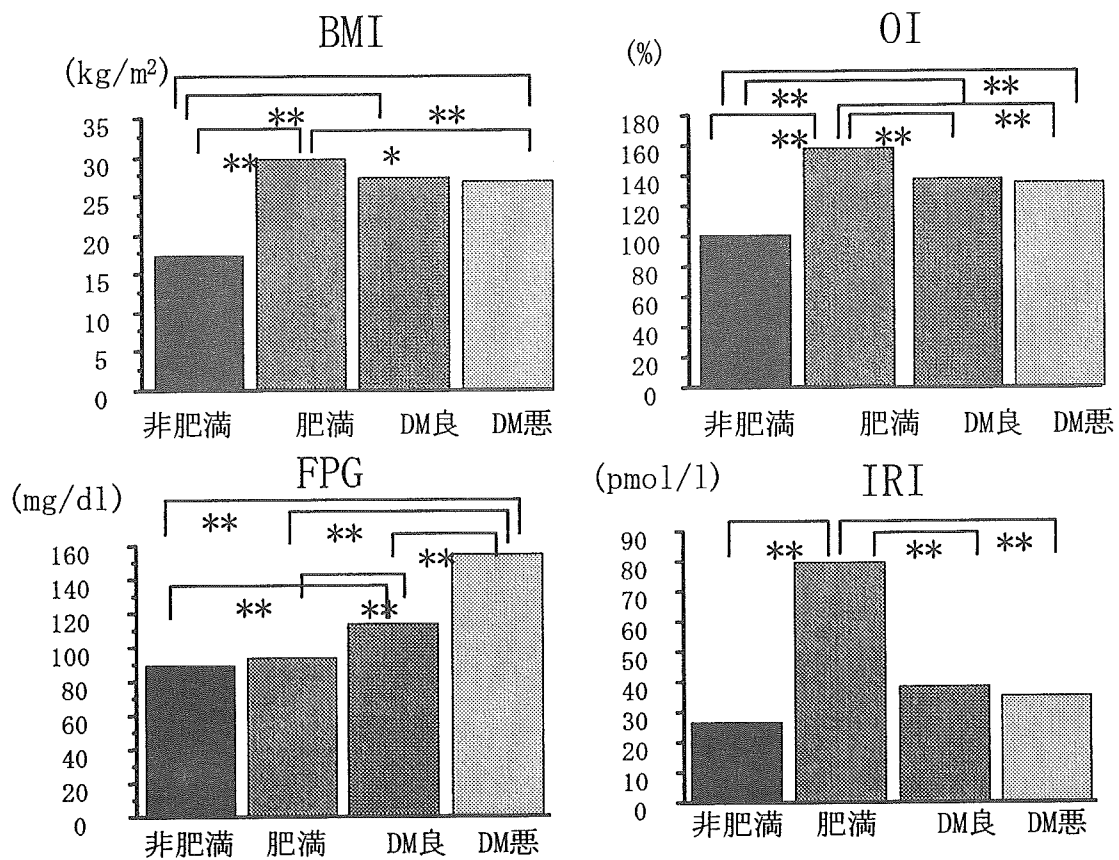


図1. 空腹時インスリン値・血糖値と肥満指標

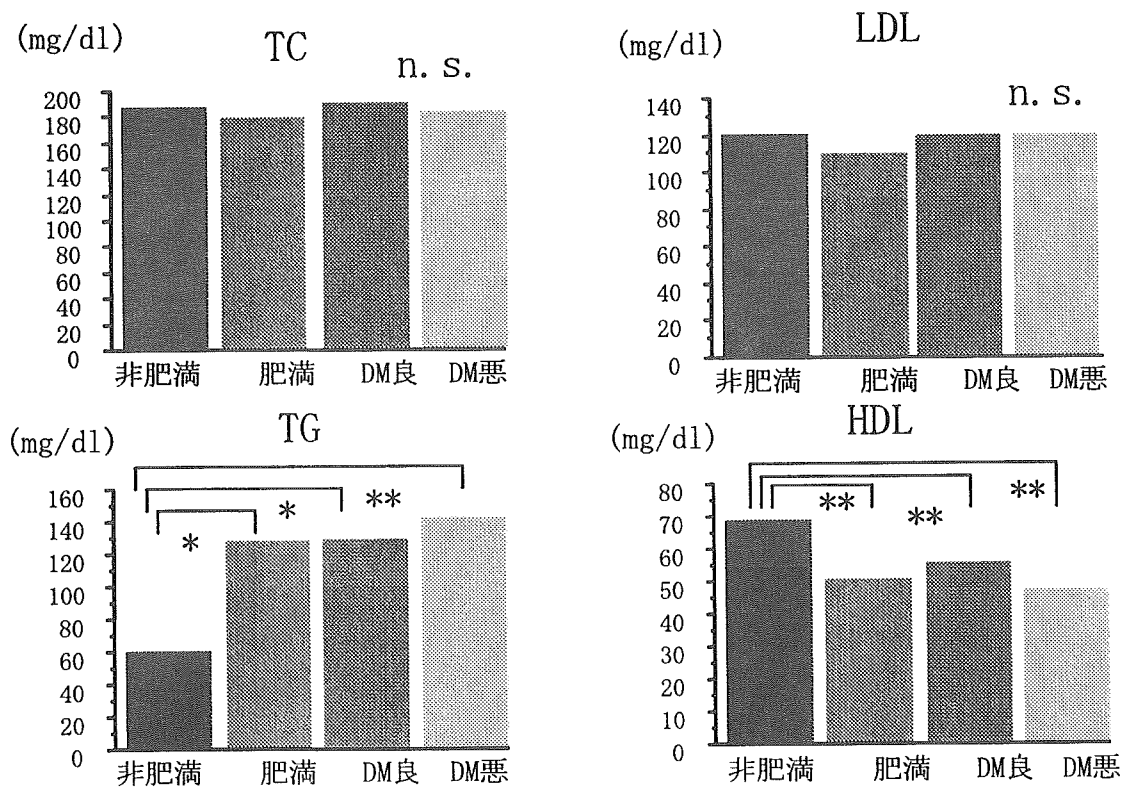


図2. 空腹時脂質指標の評価

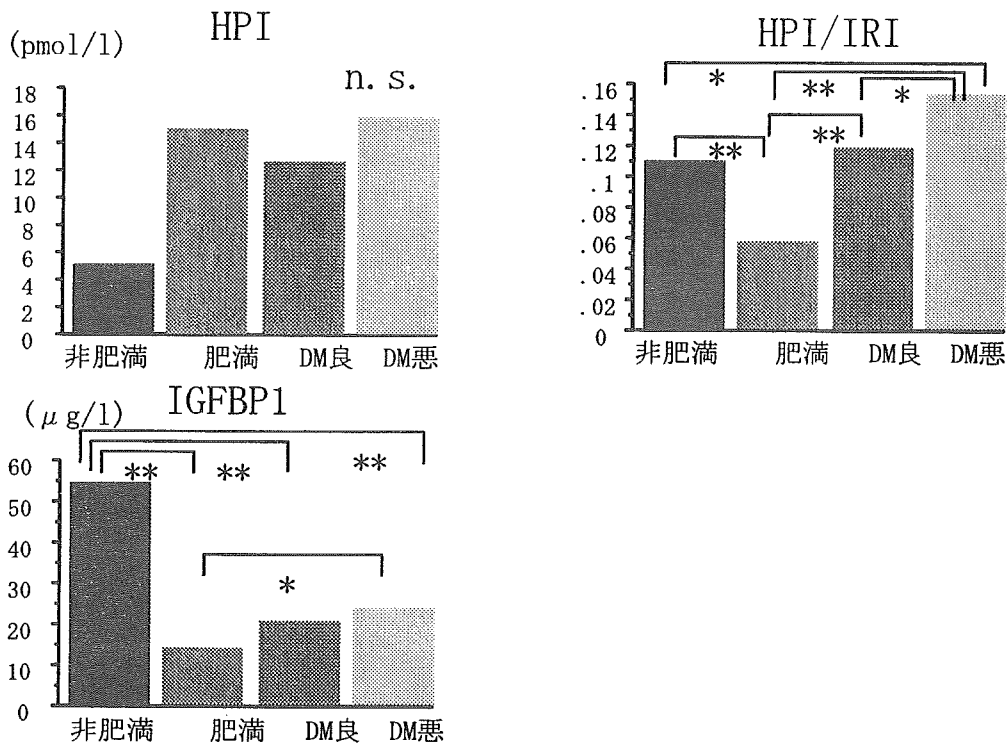


図3. 空腹時インタクトプロインスリン、IGFBP-1値の評価

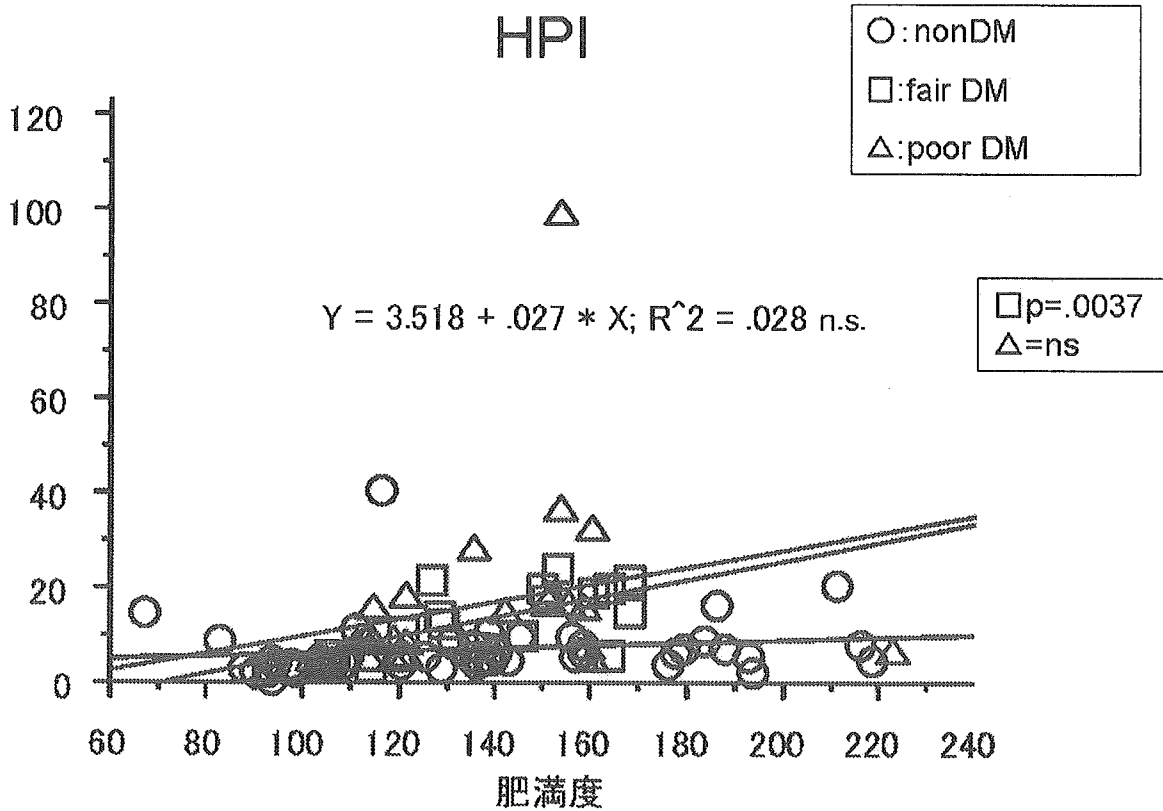


図4. 空腹時インタクトプロインスリンと肥満度の関係

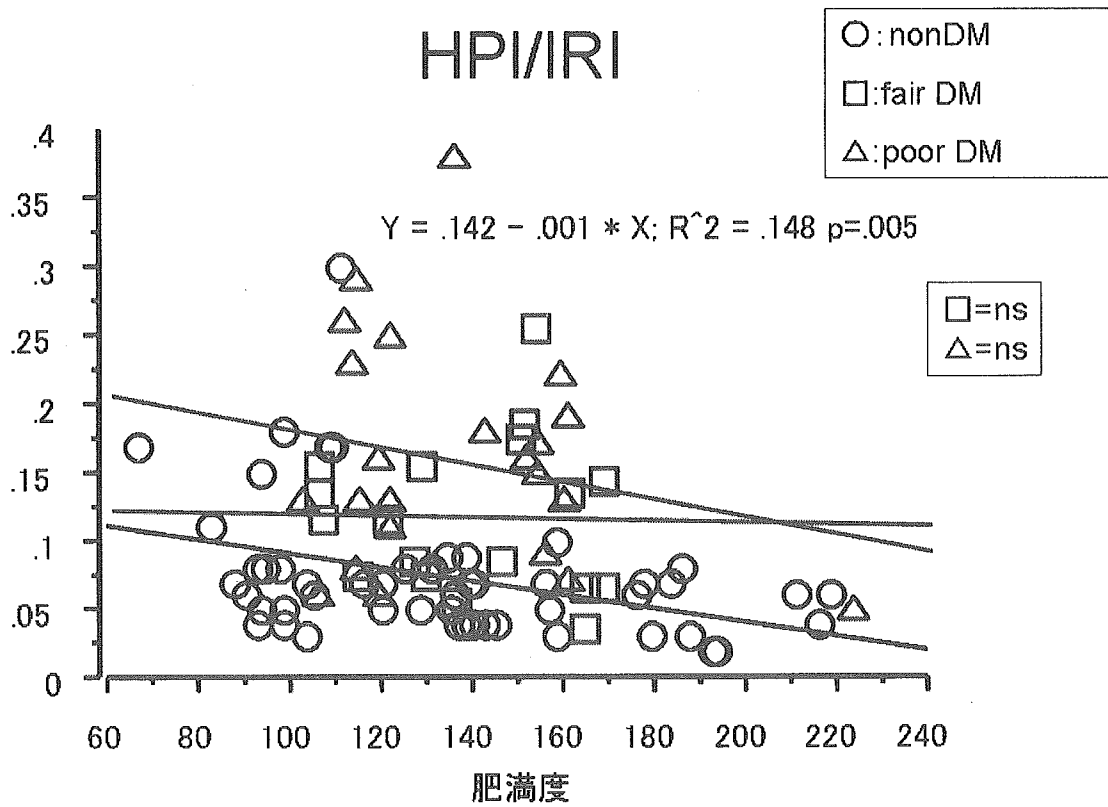


図5. 空腹時HPI/IRIと肥満度の関係

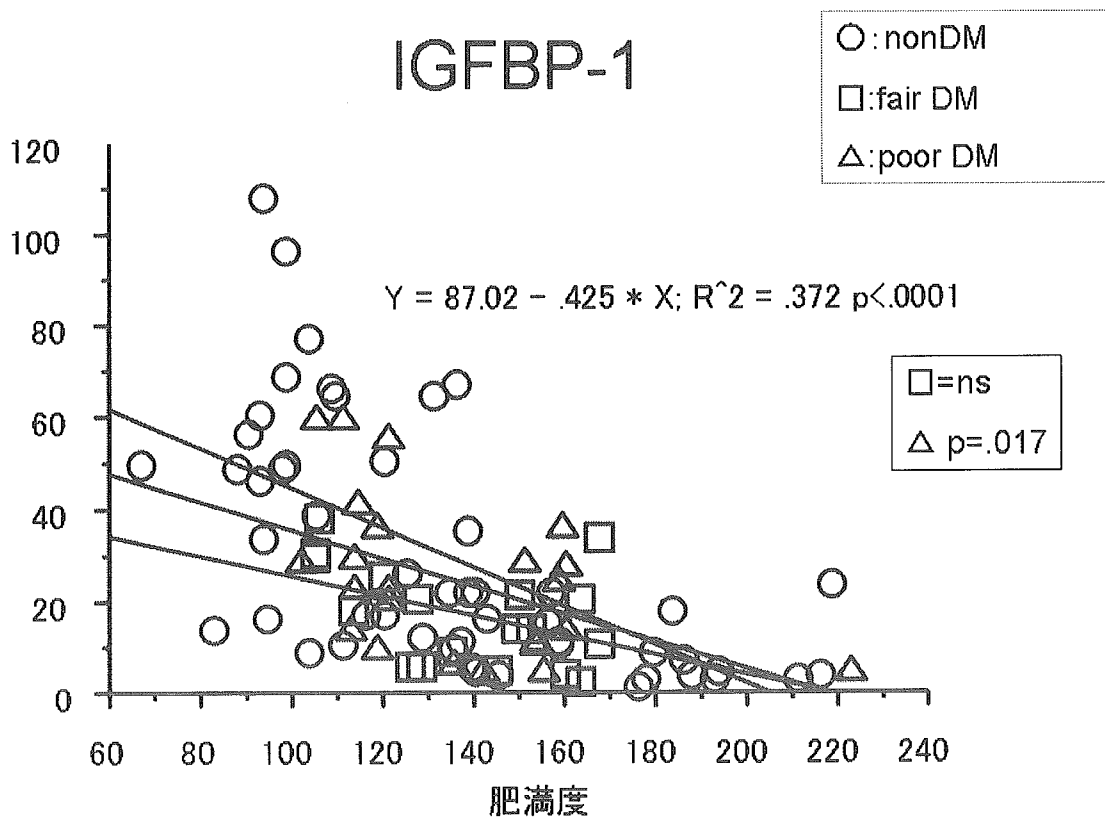


図6. 空腹時IGFBP-1と肥満度の関係

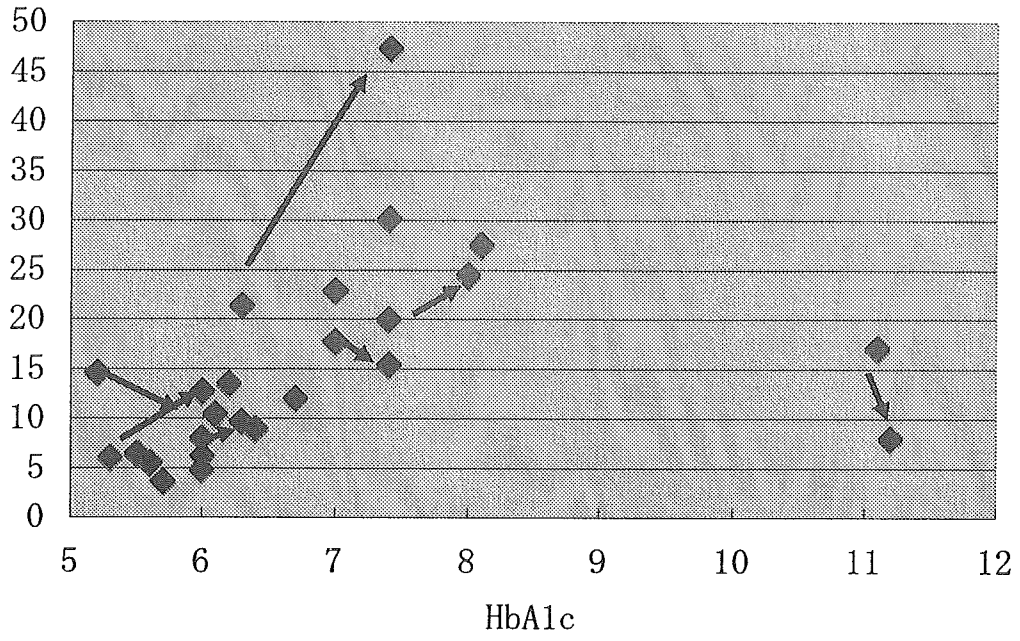


図 7. HPI の推移

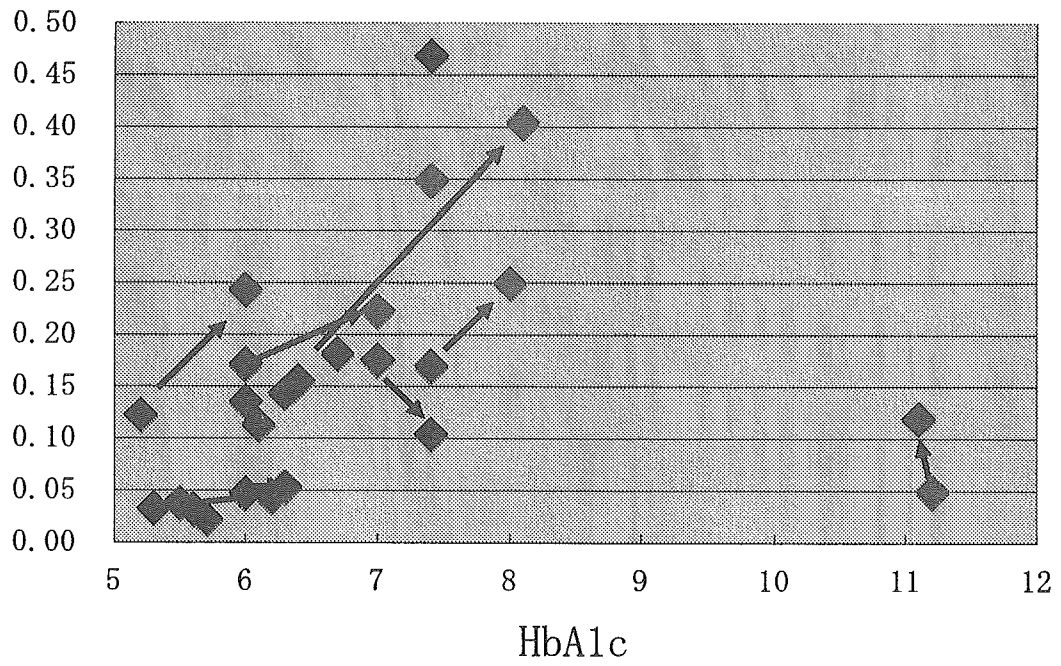


図 8. HPI/IRI の推移

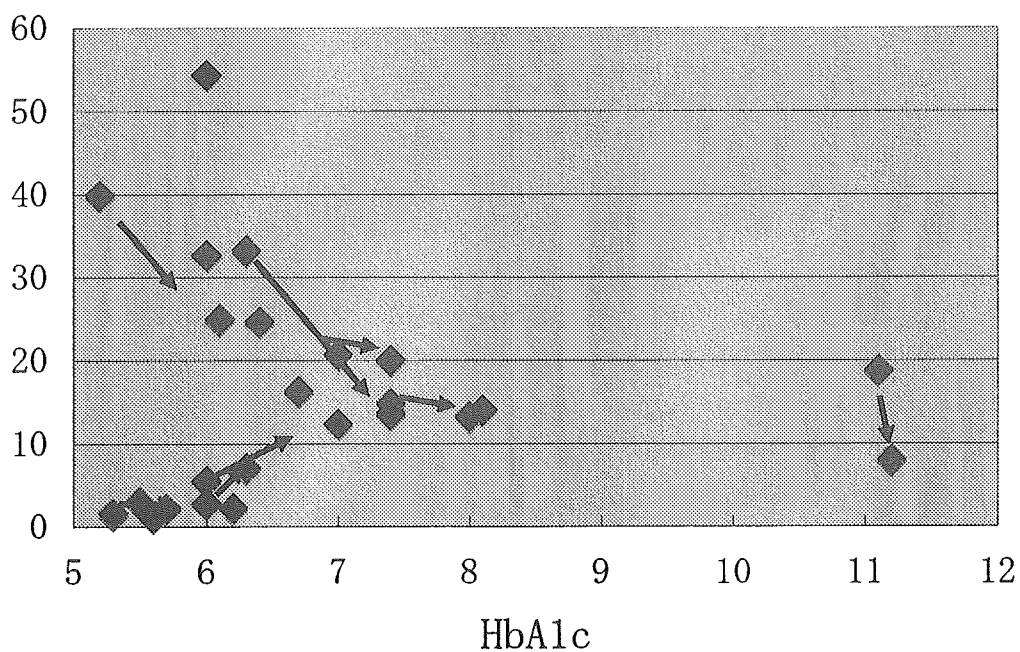


図 9. IGFBP-1 の推移

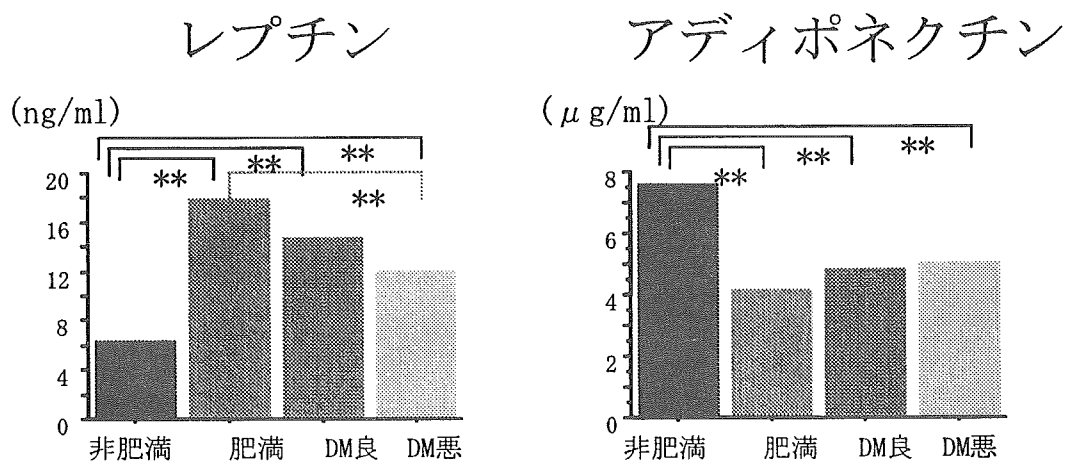


図10. 空腹時レプチンとアディポネクチン値の評価

小児 2 型糖尿病に対する経口血糖降下薬治療のエビデンスの確立：特にメトホルミンの至適投与量，有効性と安全性の研究

分担研究：2 型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究

（分担研究者 埼玉医科大学医学部小児科 雨宮 伸）

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

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】糖尿病は大きく分類すると，1 型，2 型，その他の特定の機序，疾患によるものになる．小児年齢にあつては，1 型が多いが，近年 2 型の増加が問題となっており，本研究班のメインテーマである．一方，その他の糖尿病は，臨床的には 2 型ないし緩徐進行型 1 型様が主であり，その頻度は多くはないものの重要な疾患群である．今回，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し，以下の結果を得た．1．2 型糖尿病ケトーシス例の検討から，インスリンの使用は一過性ではあつたが，絶対的適応（ケトアシドーシス）となつた例もあつた．そのケトアシドーシス群は，ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が重度で，不登校歴を多く認めた．不登校児に対し，より早期の学校検尿を含めた医学的な介入が心理社会的対応と共に重要と考えられた．2．知的発達障害を有する Prader-Willi 症候群小児例において，外来でスムーズにインスリン導入から管理が可能であつた．外来でのインスリン導入が可能な症例も存在するものと考えられた．3．小児期発症のミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病は，全例インスリン治療を要し，多くはアシドーシスに至つた．また，そのアシドーシスは，ケトアシドーシスに乳酸アシドーシスの加わつたものであり，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と考えられた．

I. ケトーシスに至つた 2 型糖尿病（いわゆる清涼飲料水ケトーシス）の臨床的検討

【研究目的】

2 型糖尿病(T2DM)では，重症感染症などの合併がなければ自然にケトーシス－アシドーシスに至ることはないと成書に記載されている．今回，ケトーシスに至つた思春期 2 型糖尿病の臨床的特徴の検討を行った，さらにケトアシドーシスに至つた 3 例と他の 4 例との比較検討をも併せ行った．

【症例】

1. 臨床所見（表 1）

全例抗 GAD 抗体陰性である．複数回の入院治療を要した児（3 回が 3 例）もあつたが，第 1 回入院時の所見で検討した．年齢は，12 歳から 14 歳の中で平均 13 歳であつた．性別は，6 例が男児で，1 例のみ女児であつた．肥満度は，1 例のみ 22.7%と軽度肥満であつたが，他は 43.3%から 76.3%と中等度から高度肥満であつた．疾患によると考えられた体

重減少は、3kg から 37kg と大きな幅を認めた。社会的な背景として検討した不登校歴は、7 例中の 5 例（71%）と高頻度に認めた。

2. 入院時検査所見（表 2）

血糖値は、254mg/dl から 1000 mg/dl まであった。血中 β -ヒドロキシ酪酸(OHBA)も 226 μ mol/L から 3000 μ mol/L 以上まであった。血液 pH は 7.3 未満、すなわちアシドーシスとなっていた児が 3 例あった。この 3 例は、重症例として別に検討する。血漿浸透圧の上昇を認めた児もあった。残存インスリン分泌能は、血中 C-ペプチド値でみたが、1.0 ng/ml 未満は 1 例のみであった。ヘモグロビン A1c (HbA1c) 値は、12.0% から 17.5% と全例高値（正常範囲 4.2–5.7%）であった。

3. アシドーシス (pH<7.3)の有無による入院時所見の差異（表 3, 表 4）

年齢、肥満度に差はなく（有り群、無し群それぞれ平均値で 13.7 歳と 12.8 歳、48%と 52%）、体重減少が多く、不登校歴の頻度が高かった。代謝異常は血糖、血漿浸透圧が高く、血中 C-ペプチドは低値だった。なお HbA1c 値は同等だった。

【考案】

ケトosisに至った7例の思春期2型糖尿病について報告した。年齢は、小学生（高学年）～中学生で、一般に T2DM が発見されてくる年齢と一致していた。社会的背景としては、不登校歴を持つ児が多かった。文部科学省によれば、平成 13 年度の小中学生の不登校児童生徒数は、約 13 万 9 千人とされる。諸外国に誇るべきスクリーニングシステムである学校検尿も不登校児には役に立たない。T2DM の発病からケトosisに至るまでには数カ月～数年かかると考えられ、本システムがうまく活用されていれば、このように重症となる以前に発見されていたと予測され残念に思われる。インスリンの使用は全

例短期間ではあったが、絶対的適応（ケトアシドーシス）となった例もあった。ケトアシドーシス群は、ケトosisのみ群と比べ代謝異常が重度で、体重減少が多く、血清 C-ペプチドが低値で、不登校歴を多く認めた。なお、この T2DM における代謝異常の程度は、1 型糖尿病のそれより高度と報告されている。

以上、今回の報告例の多くは清涼飲料水ケトosisすなわち本来インスリン非依存性の疾患である T2DM であるが、生命の危機とも言える重症のアシドーシスに至った児が存在した事実を考えると、不登校児に対し、より早期の学校検尿を含めた医学的な介入が心理社会的対応と共に重要と考えられた。

II. Prader-Willi 症候群のインスリン導入法に関する研究

【研究目的】

Prader-Willi 症候群 (PWS) は、1956 年 Prader, Labhart, Willi により、肥満、低身長、筋緊張低下、知的発達障害を特徴とする疾患として報告された。さて、本症候群の死亡原因は肥満に起因する糖尿病の合併症と呼吸不全あるいは心不全とされる。一方、初発の小児思春期糖尿病は入院治療が原則とされる。一方 PWS では行動異常、特に破壊的行動を合併することがある。小児病棟では乳幼児が多く他児の安全確保のため入院治療が困難となる場合もある。小児 1 型糖尿病ではインスリン療法導入を外来で行ったとの報告もあり、今回 PWS の 1 例において外来にてインスリン療法の導入を試みたので経過を報告する。

【症例】

1989年8月9日生まれ、男児

現病歴:在胎 39 週、出生体重 2510 g、仮死あり、乳児期は、哺乳力障害があり鼻導榮

養を施行。4歳6ヵ月、停留嚥丸固定術施行した。6歳頃より、体重増加が著明となる。1999年7月2日(9歳19ヵ月)当科を初診、染色体分析：46XY, Del 15 (q11.1 q11.2), IQ 70であり、欠失型PWSの診断を得た。食事指導するも、家が飲食店であったりもして実施困難であった。肝機能障害を認めたため、1999年7月21日から入院治療を試みたが、他児と問題を起こすなどがあり、1週間で入院継続困難となった。体重、肝機能等の経過は、表1に示す。

インスリン療法の外来での導入について：

1. 肝機能障害があり、かつHbA1cも高値となっており、インスリン療法の導入が適当と考えられた。
2. 入院での導入は、前回の入院状況から、他児との問題発生が予測され困難と考えられた。

インスリン療法導入の実際：

第1日目(2002.10.8) 体重 48kg, FBG305mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 8単位, 皮下注射, $(0.15 \times 1h + 0.02 \times 3h) \times 48kg = 10$ 単位

同時に血糖自己測定(SMBG)も指導した。PBG520mg/dl

第2日目, FBG284mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 10単位

第3日目, FBG266mg/dl, PBG416mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 12単位

1週間後, FBG244mg/dl, PBG324mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 13単位

3週間後, FBG210mg/dl, PBG363mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 13単位

2ヵ月後, FBG110mg/dl, PBG154mg/dl

ペンフィル 30R 朝食前 13単位

インスリン療法導入後HbA1c値は、良好に経過している。

【考案】

PWSは、知的発達障害と共に行動異常を起こすことが多い。インスリン療法の導入は困難と考えられたが、外来にて導入できた。表2に示すように、種々の疾患を持ちつつ、インスリン療法を行っている児は多数いる。その多くは知的発達障害を有しており、インスリン療法の導入は、困難であったと想像される。今回導入は、比較的順調に行えたが、食事療法を如何に行っていくかは解決されていない。先の調査でも1例のみしか報告されていないが、異常な食欲をいかにコントロールしていくかが更なる課題である。

Ⅲ. ミトコンドリア遺伝子異常に伴う小児期発症糖尿病の臨床的特徴について

【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。

【症例】

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<5pg/mlであった。副甲状腺機能低下症の合併と診断し、

1 αD3 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ヵ月後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（-2SD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 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, OHBA850μM/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, OHBA850μM/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, OHBA262μM/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。

【考案】

1. 成人発症 MIDD での報告と今回の報告症例との比較（表5）

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 6)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 7) 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 にあっては、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 8)。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。

【結論】

I. 2 型糖尿病でケトーシスにまで至った症例の検討から、インスリンの使用は一過性であったが、絶対的適応 (ケトアシドーシス) となった例もあった。そのケトアシドーシス群は、ケトーシスのみ群と比べ代謝異常が重度で、不登校歴を多く認めた。不登校児に対し、より早期の学校検尿を含めた医学的な介入が心理社会的対応と共に重要と考えられた。

II. 知的発達障害を有する Prader-Willi 症候群小児例において、外来でスムーズにインスリン導入から管理が可能であった。外来でのインスリン導入が可能な症例も存在するものと考えられた。

III. 小児期発症のミトコンドリア遺伝子異常に伴う糖尿病は、全例インスリン治療を要し、多くはアシドーシスに至った。また、そのアシドーシスは、ケトアシドーシスに乳酸アシドーシスの加わったものであり、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と考えられた。

表 1. ケートシスに至った 2 型糖尿病の入院時臨床所見

症例	年齢 (歳)	性	体重;kg (肥満度;%)	体重減少 (kg)	不登校歴
1-1	14	男	96.0 (47.0)	5	有
2-1	13	男	87.5 (61.4)	15	無
-2	14	—	107.5 (85.0)	5	—
-3	15	—	95.3 (51.0)	5	—
3-1	12	男	70.5 (76.3)	14	有
-2	14	—	81.0 (75.3)	10	—
-3	15	—	65.0 (49.0)	5	—
4-1	14	男	100.0 (55.0)	30	有
5-1	12	女	67.0 (22.7)	3	無
6-1	13	男	90.6 (45.9)	37	有
-2	17	—	113.0 (68.7)	30	—
-3	18	—	109.7 (61.8)	20	—
7-1	14	男	74.5 (43.3)	11	有
平均	13	6:1	(50.2)	24	5/7

— ; 同一症例のため略す

表 2. ケートシスに至った 2 型糖尿病の入院時検査所見

症例	血糖 (mg/dl)	血中 β -OHBA (μ mol/L)	pH	血清浸透圧 (mOsm/l)	血中 CPR (ng/mL)	HbA1c (%)
1-1	254	1830	7.46	283	2.6	12.0
2-1	448	226	7.42	312	4.0	14.7
-2	373	1860	7.36	309	2.7	12.3
-3	373	1043	7.35	304	2.1	14.6
3-1	539	1050	7.41	316	1.0	14.0
-2	414	910	7.36	321	1.4	11.2
-3	725	266	7.39	325	1.8	13.3
4-1	1016	>3000	6.96	341	1.4	12.2
5-1	321	517	7.39	307	1.9	11.9
6-1	1068	>3000	7.26	363	0.6	17.5
-2	595	700	7.39	318	3.2	12.7
-3	543	2960	7.36	317	2.8	15.8
7-1	1460	>3000	7.19	407	1.7	11.5

OHBA ; ヒドロキシ酪酸, CPR ; C-ペプチド

表 3. アシドーシス (pH<7.3)の有無による入院時所見の差異

	年齢 (歳)	肥満度 (%)	体重減少 (kg)	不登校歴 (%)
ケトーシスのみ (5例)	12.8	52	9	50
アシドーシス有り (2例)	13.7	48	26	100

表 4. アシドーシス (pH<7.3)の有無による入院時検査所見の差異

	血糖 (mg/dl)	血中 3OHBA (μ M/L)	pH	血清浸透圧 (mOsm/l)	血中 CPR (ng/mL)	HbA1c (%)
ケトーシスのみ	391	906	7.42	305	2.4	13.2
アシドーシス有り	1181	>3000	7.14	370	1.2	13.7

表 5. 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 \pm 14	3243		インスリン : 55%	

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

表 6. 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