

表 7. T1DM のアシドーシス症例

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

表 8. T1DM と MIDD のアシドーシスの比較

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

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

分担研究：2 型糖尿病の病態分析と有効性への影響に関する研究  
（分担研究者 埼玉医科大学医学部小児科 雨宮 伸）

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

研究協力者：菊池 信行（横浜市立大学小児科）

研究要旨：小児期発症 2 型糖尿病の治療についての検討を行った。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。

A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病の治療についての研究を行った。初年度においては、小児期発症 2 型糖尿病に対してのメトフォルミンの有効性・安全性の検討を行った。次年度においては思春期前発症 2 型糖尿病における臨床的特徴を検討した。最終年度においては、行動療法の併用が治療効果に及ぼす影響を検討した。この 3 年で、小児期発症 2 型糖尿病の有効な治療方法、介入法に関する検討を行った。

B. 研究方法

いずれの検討も当院通院中の小児期発症 2 型糖尿病を対症として実施した。

初年度メトフォルミン研究では、食事・運動療法実施中で HbA1c が 7%以上に経過中に悪化した肥満を伴う若年 2 型糖尿病男性 4 名、女性 2 名の計 6 名を対象にした。

次年度の、思春期前発症 2 型糖尿病研究では、肥満を伴う 10 歳未満診断 2 型糖尿病の 10 例（男児 3 名、女児 7 名）の臨床像を検討した。

最終年度の行動療法が糖尿病治療に及ぼす影響の研究では、2 名のコントロール不十分の小児期発症 2 型糖尿病を対症にした。

すべての研究は対象者あるいは代諾者（未成年者の場合）から文書あるいは口頭による同意を全例で得、実施した。また、メトフォルミン研究においては、倫理委員会の許可を得て、実施した。

C. 研究結果

メトフォルミン投与開始 3 ヶ月後には、全例で耐糖能の改善が認められ、HbA1c は  $8.7 \pm 1.2\%$  から  $7.1 \pm 0.5\%$  まで低下した。重篤な副作用も認めなかった（図 1）。

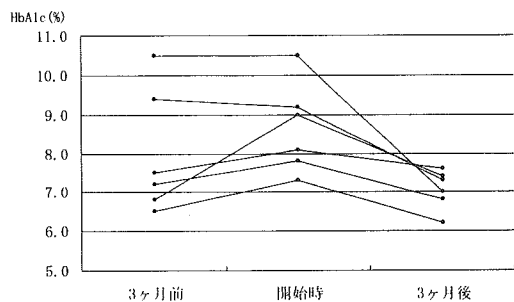


図1. 内服開始前後でのHbA1cの経過

次年度の、思春期前発症2型糖尿病の臨床的検討では、次のことを明らかにした。思春期前発症2型糖尿病は、濃厚な糖尿病の遺伝背景を持ち、インスリンの分泌不全とインスリン抵抗性が認められ、生理的なインスリン抵抗性が加わる思春期発来とともに肥満度の改善の有無にかかわらず、全例で糖尿病コントロールが悪化した。これらの事実より、思春期前発症2型糖尿病では、必要に応じてインスリン治療を含めた多剤による薬物治療を比較的早期に開始すべきと結論した。

最終年では、行動療法が、小児期発症2型糖尿病の治療経過に与える影響を検討した。行動療法として、セルフモニタリングやオペラント強化を意識したチーム医療の実践を試みた結果、肥満の改善と血糖コントロールの改善を認めた。日々の食事記録や体重のセルフモニタリング等の認知に働きかけることと、オペラント条件付けの技法による自己効力感に訴える行動療法は若年発症2型糖尿病の治療に有効な治療方法のひとつと考えられた。

3年間の研究の結果、小児発症2型糖尿病の予後を改善するためには、EBMが確立している食事療法、運動療法と薬物療法をそれぞれ単独ではなく、行動療法と連動させ、良好な治療が継続させることが必要と結論した。

#### D. 健康危険情報

これらの研究において研究により健康障害は認められなかった。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 横田行史, 菊池信行, 松浦信夫: 学校検尿による糖尿病スクリーニングの現状と問題点. 日本マス・スクリーニング学会誌13, 7-13, 2003

2) 結城瑛子, 菊池信行, 松浦信夫: 母子の食行動と肥満との関連についての検討. 小児保健研究 64, 279-286, 2005

3) 菊池信行: 小児期に発見される2型糖尿病をどうするか. 糖尿病診療マスター3, 383-387, 2005

4) 菊池信行: 糖尿病をもった女性の計画妊娠小児科の立場から. 糖尿病と妊娠4: 24-27, 2004

5) 志賀健太郎, 菊池信行, 徳弘悦郎: 非自己免疫性劇症1型糖尿病の1例ホルモンと臨床 51:155-158, 2003

6) 宮本茂樹, 染谷知宏, 菊池信行, 三木裕子, 森哲夫, 加治正行, 川村智行, 河野齊, 増田英成, 岩谷典学, 杉原茂孝, 松浦信夫: 養護学校通学中でインスリン療法を行っている小児糖尿病の現状と問題点. 小児科臨床56: 1767-1769, 2003

7) Yokota Y, Kikuchi N, Matsuura N.: Screening for diabetes by urine glucose testing at school in Japan. *Pediatr Diabetes* 5:214-8, 2004

##### 2. 学会発表

省略

#### F. 知的財産権の出願

なし

## 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) 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を行った結果、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。

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）

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

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。

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、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で、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）

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では、1 次検尿をのべ 1,231,662 人を受診し、1 型糖尿病 4 名、2 型糖尿病 44 名、境界型糖尿病 16 名が発見された。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 名であった。中学校の 2 型糖尿病の発見率は 1 型糖尿病の 7 倍以上であった。小児期発症 2 型糖尿病は明らかに増加しており、今後さらに小児肥満への対策が重要になるであろう。また、学校糖尿病検診結果に関する全国的な調査および陽性者の診断治

療システムの確立が必要と考えられる。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多かった（47%）。治療開始 1 年以降を肥満、非肥満例で比較すると、HbA1c は明らかな差はない。しかし肥満例では、メタ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。

### D. 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：思春期女児 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 型糖尿病女児においても、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ると考えられる。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 型糖尿病女児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。

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 例の女児（平均  $15.9 \pm 4.5$  歳、継続採血年数  $5.6 \pm 1.6$  年）である。

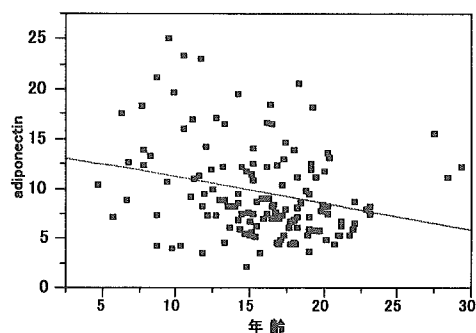
[方法]年 1 回採血（HbA1c、アディポネクチン、レプチン）、身長/体重/BMI、血圧、総および体重あたりインスリン投与量の測定を行い、血中アディポサイトカインと糖尿病コントロール状態、インスリン投与量、体格指数との関係を検討した。アディポネクチン、レプチン測定は、大塚製薬のヒトアディポネクチン ELISA キット及びヒトレプチン EKLISA キットを用いた。結果の表示は、平均 $\pm$ 標準偏差とした。

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

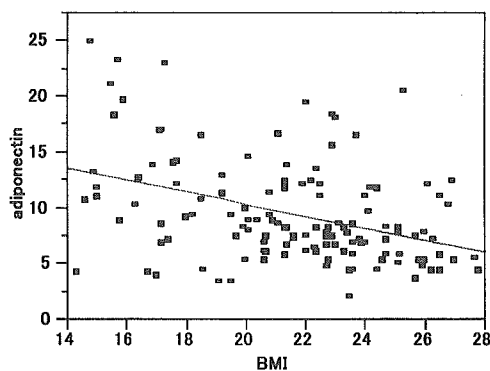
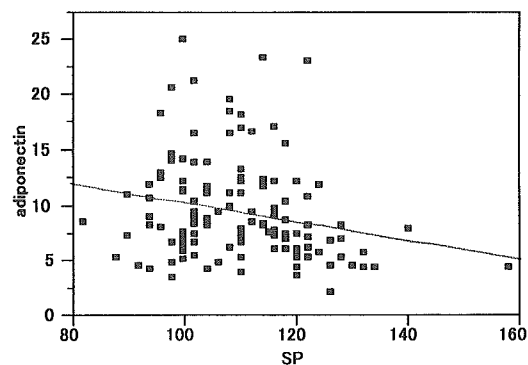


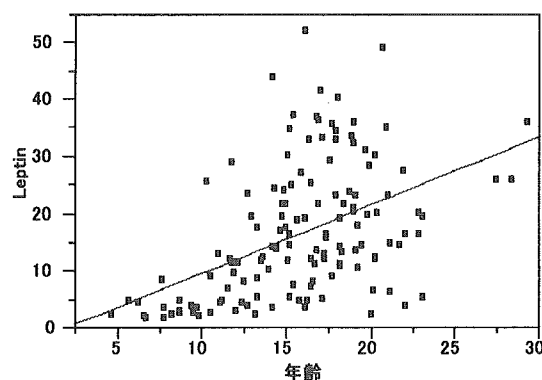
図 3. 血中アディポネクチンと収縮期血圧の関係



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

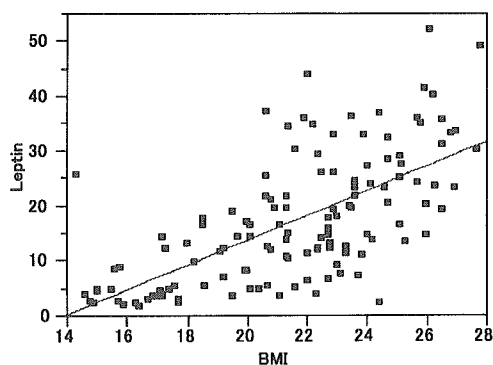




図 6. 血中レプチンと収縮期血圧との関係

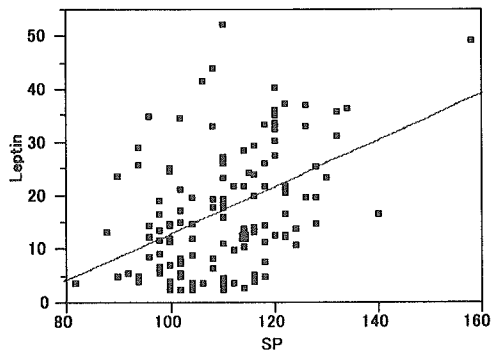
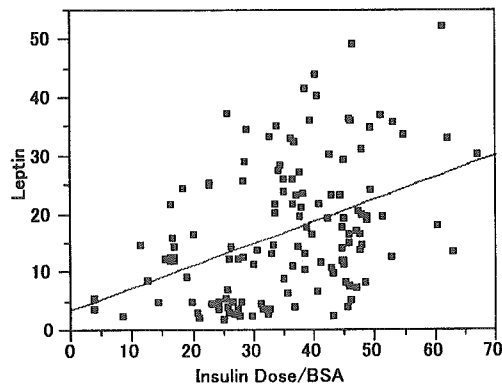


図 7. 血中レプチンとインスリン投与量との関係



(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実用性が示された。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測できる可

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. 北里医学 in press.

##### 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 Diadetes (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 Diadetes (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: 下浜真理子, 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：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）

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われ、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<br>(4) | 10<br>(1) | 14  | 26     | 80  |
| 女 | 29<br>(6) | 14<br>(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<br>M 8y<br>P 8y | G 10y<br>P 11y | T 7y<br>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<br>*262 | 95    | 101   |
| OGTT(BS120), mg/dl                | *498        | 129   | 155   |
| HOMA-R                            | 8.4<br>*5.2 | 2.3   | 0.71  |
| Insulinogenic index               | *0.05       | 0.31  | 0.278 |
| OGTT(peak IRI), $\mu$ 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<sup>1,3</sup>をはじめフィンランド<sup>4</sup>、アメリカ<sup>5</sup>だけでなく南イ

ンドの疫学調査<sup>6</sup>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<sup>7</sup>、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<sup>8</sup>。

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<sup>9</sup>。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<sup>10</sup>。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<sup>3</sup>は、出生時体重指数(Ponderal Index: kg/m<sup>3</sup>)、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<sup>11</sup>。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に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<sup>12</sup>。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、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. 2<sup>nd</sup> 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. 堀川玲子. 「成長障害のマネージメント(改訂版)」(藤枝憲二 編著) 医薬ジャーナル社 (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 斉藤就美, 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 回関東甲信越夕

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：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

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

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では、1 次検尿をのべ 1,231,662 人を受診し、1 型糖尿病 4 名、2 型糖尿病 44 名、境界型糖尿病 16 名が発見された。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 名であった。中学校の 2 型糖尿病の発見率は 1 型糖尿病の 7 倍以上であった。小児期発症 2 型糖尿病は明らかに増加しており、今後さらに小児肥満への対策が重要になるであろう。また、学校糖尿病検診結果に関する全国的な調査および陽性者の診断治療システムの確立が必要と考えられる。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%）。治療開始 1 年以降を肥満、非肥満例で比較すると、HbA1c は明らかな差はない。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。

### A. 研究目的

小児期発症 2 型糖尿病に対する学校糖尿病健診の有用性を明らかにするために、昭和 57 年度から平成 15 年度までの新潟市学校検尿糖尿病検診による 2 型糖尿病の発見率について検討した。また、診療の現状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 型糖尿病患者児を対象に診療録をもとに後方視的に検討した。

### B. 研究方法

新潟市学校検尿糖尿病検診のシステム

昭和 57 年～平成 5 年度

一次検尿（早朝尿）で尿糖陽性者（定性＋以上）を対象に二次検尿（早朝尿）を行い、そこで尿糖陽性者（定性＋以上）を、新潟大学医学部附属病院小児科で精密検査を依頼し

た。

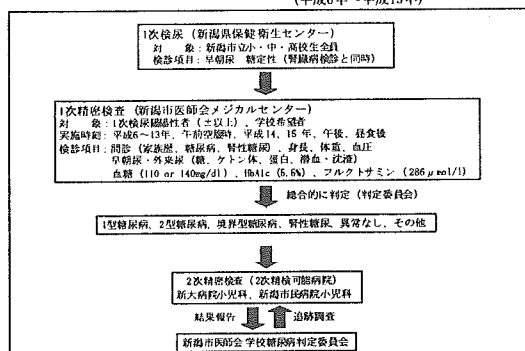
平成 6 年度～平成 15 年度

一次検尿（早朝尿）で尿糖陽性者（定性±以上）を全員一次精検対象者とし、メディカルセンターで精査を行なった。項目は、既往歴、家族歴、身長、体重、理学所見、血圧、血糖（平成 13 年までは午前中の空腹時、平成 14 年以降は午後の随時）、HbA1c、フルクトサミン、早朝尿、新鮮尿の検尿（糖、ケトン体、潜血、蛋白、尿沈渣）である。一次精検での基準値は、早朝尿、外来尿：尿糖、尿ケトン体陽性、空腹時血糖 110mg/dl 以上、食後血糖 140mg/dl 以上、HbA1c 5.5% 以上、フルクトサミン 286 $\mu$ mol/l 以上とした。一次精検の結果は、学校糖尿病判定委員会で総合的に、インスリン依存型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、糖尿病疑い、腎性糖尿病、異常なし、その他に判定した。精査加療は、新潟大



学医学部附属病院小児科での二次精検受診を勧告した。

図1、新潟市学校糖尿病検診システム (平成6年～平成15年)



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。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、血圧、薬物療法。初診時の肥満の有無の2群に分けて検討した。

### C. 研究結果

#### 1 次検尿陽性者数と最終診断 (表1)

1型糖尿病11人、2型糖尿病44人、境界型糖尿病16人、腎性糖尿54人が発見された。2型糖尿病および境界型糖尿病では、明らかに中学生の発見者数が多かった。22年間での10万人あたりの発見率は、1型糖尿病、小学生0.7人、中学生1.5人、2型糖尿病、小学生1.2人、中学生6.8人であった。

#### 1 次精検および2 次精検受診者と最終診断 (表2)

平成6年から10年間の1次精検受診者数、2次精検受診者数、最終診断の内訳を表3に示す。508人の1次尿糖陽性者の内、361人が1次精検を受診し、その91人(25.2%)が2次精検を受診し、45人(49.5%)が糖尿病であった。内訳は1型糖尿病4人、2型糖尿病30人、境界型糖尿病11人である。

表1、新潟市学校糖尿病検診での1次検尿陽性者数と最終診断の内訳 (昭和57年～平成15年)

|     |    | のべ受診数     |       | 1次検尿陽性者 |    | 1型糖尿病 |    | 2型糖尿病 |   | 境界型糖尿病 |   | 腎性糖尿 |  |
|-----|----|-----------|-------|---------|----|-------|----|-------|---|--------|---|------|--|
|     |    | 人         | 人     | 人       | 率  | 人     | 人  | 人     | 人 | 人      | 人 |      |  |
| 小学校 | 男  | 392,683   | 200   | 0.05%   | 0  | 5     | 3  | 11    |   |        |   |      |  |
|     | 女  | 374,257   | 212   | 0.06%   | 5  | 4     | 1  | 9     |   |        |   |      |  |
|     | 計  | 734,836   | 412   | 0.06%   | 5  | 9     | 4  | 20    |   |        |   |      |  |
| 中学校 | 男  | 210,670   | 227   | 0.11%   | 4  | 13    | 5  | 17    |   |        |   |      |  |
|     | 女  | 200,001   | 299   | 0.15%   | 2  | 15    | 5  | 14    |   |        |   |      |  |
|     | 計  | 410,671   | 526   | 0.13%   | 6  | 28    | 10 | 31    |   |        |   |      |  |
| 高校  | 男  | 20,871    | 78    | 0.37%   | 0  | 4     | 0  | 2     |   |        |   |      |  |
|     | 女  | 33,180    | 83    | 0.25%   | 0  | 3     | 2  | 1     |   |        |   |      |  |
|     | 計  | 54,051    | 161   | 0.30%   | 0  | 7     | 2  | 3     |   |        |   |      |  |
| 全体  | 男  | 624,224   | 505   | 0.08%   | 4  | 22    | 8  | 30    |   |        |   |      |  |
|     | 女  | 607,438   | 594   | 0.10%   | 7  | 22    | 8  | 24    |   |        |   |      |  |
|     | 総計 | 1,231,662 | 1,099 | 0.09%   | 11 | 44    | 16 | 54    |   |        |   |      |  |

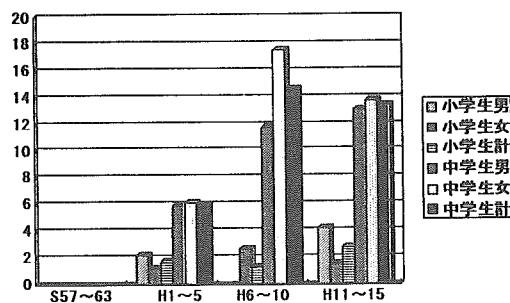
表2、新潟市学校糖尿病検診の1次検尿および精検受診者数と最終診断内訳 (平成6年～平成15年)

|     |    | 受診数     | 1次尿糖陽性者 |       | 1次精検受診者 |    | 2次精検受診者 |   | 1型糖尿病 |    | 2型糖尿病 |    | 境界型糖尿病 |   | 腎性糖尿 |   | 異常なし |   |
|-----|----|---------|---------|-------|---------|----|---------|---|-------|----|-------|----|--------|---|------|---|------|---|
|     |    |         | 数       | 率     | 数       | 率  | 数       | 率 | 数     | 率  | 数     | 率  | 数      | 率 | 数    | 率 | 数    | 率 |
| 小学校 | 男  | 149,751 | 100     | 0.07% | 67      | 14 | 20.9%   | 0 | 3     | 2  | 8     | 1  |        |   |      |   |      |   |
|     | 女  | 142,918 | 104     | 0.07% | 75      | 10 | 13.3%   | 1 | 3     | 1  | 4     | 1  |        |   |      |   |      |   |
|     | 計  | 292,669 | 204     | 0.07% | 142     | 24 | 16.9%   | 1 | 6     | 3  | 12    | 2  |        |   |      |   |      |   |
| 中学校 | 男  | 80,556  | 102     | 0.13% | 76      | 29 | 38.2%   | 2 | 10    | 3  | 11    | 3  |        |   |      |   |      |   |
|     | 女  | 76,119  | 136     | 0.18% | 98      | 30 | 30.6%   | 1 | 12    | 4  | 9     | 4  |        |   |      |   |      |   |
|     | 計  | 156,675 | 238     | 0.15% | 174     | 59 | 33.9%   | 3 | 22    | 7  | 20    | 7  |        |   |      |   |      |   |
| 高校  | 男  | 8,959   | 37      | 0.41% | 27      | 4  | 14.8%   | 0 | 2     | 0  | 1     | 1  |        |   |      |   |      |   |
|     | 女  | 12,210  | 29      | 0.24% | 18      | 4  | 22.2%   | 0 | 0     | 1  | 1     | 2  |        |   |      |   |      |   |
|     | 計  | 21,169  | 66      | 0.31% | 45      | 8  | 17.8%   | 0 | 2     | 1  | 2     | 3  |        |   |      |   |      |   |
| 計   | 男  | 239,266 | 239     | 0.10% | 170     | 47 | 27.6%   | 2 | 15    | 5  | 20    | 5  |        |   |      |   |      |   |
|     | 女  | 231,247 | 269     | 0.12% | 191     | 44 | 23.0%   | 2 | 15    | 6  | 14    | 7  |        |   |      |   |      |   |
|     | 総計 | 470,513 | 508     | 0.11% | 361     | 91 | 25.2%   | 4 | 30    | 11 | 34    | 12 |        |   |      |   |      |   |

#### 2 型糖尿病、発見患者数の推移 (図2)

小中学生とも昭和63年までは発見された者がいなかったが、平成後、小学生では5年間ごとで、3、2、4人が発見され、明らかな増加傾向はなかった。中学生では、5年間で6、12、10人と増加傾向がみられた。10万人あたりの発見率では、平成以後、小学生は1.7人から2.8人に微増していた。中学生では、6.0人から13.4人と明らかに増加していた。

図2、新潟市学校糖尿病検診での2型糖尿病の10万人あたりの発見数の推移 (昭和57年～平成15年)



新潟大学医歯学総合病院小児科を受診した  
2型糖尿病患児の自覚症状 (表3)

自覚症状あり4名、自覚症状なし22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3、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 |
|---|------|--------|------|----|--------|------|------|----|----|
|   |      | ケトース   | 多飲多尿 | 小計 | 学校検尿   | 尿糖陽性 | 肥満検診 | 小計 |    |
| 男 | 小低学年 | 0      | 0    | 0  | 0      | 2    | 0    | 2  | 2  |
|   | 小高学年 | 0      | 0    | 0  | 4      | 0    | 0    | 4  | 4  |
|   | 中学生  | 2      | 1    | 3  | 2      | 0    | 1    | 3  | 6  |
|   | 小計   | 2      | 1    | 3  | 6      | 2    | 1    | 9  | 12 |
| 女 | 小低学年 | 0      | 0    | 0  | 1      | 1    | 0    | 2  | 2  |
|   | 小高学年 | 1      | 0    | 1  | 3      | 0    | 0    | 3  | 4  |
|   | 中学生  | 0      | 0    | 0  | 7      | 1    | 0    | 8  | 8  |
|   | 小計   | 1      | 0    | 1  | 11     | 2    | 0    | 13 | 14 |
|   | 合計   | 3      | 1    | 4  | 17     | 4    | 1    | 22 | 26 |

初診時の肥満、家族歴の有無 (表4)

初診時、肥満は65%であった。男子が83%と多かった。糖尿病の家族歴ありは85%であった。特に女子は93%と高率であった。があった。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。

初診時肥満の有無による検査所見の比較 (表5)

肥満群の方が、非肥満群よりも収縮期血圧、GPT, UA, TG, IRI, OGTT時のΣIRIが高値でありHDL-Cは低値であった。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、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  |
|   | 非肥満 | 2     | 0     | 2  |
|   | 小計  | 9     | 3     | 12 |
| 女 | 肥満  | 6     | 1     | 7  |
|   | 非肥満 | 7     | 0     | 7  |
|   | 小計  | 13    | 1     | 14 |
|   | 合計  | 22    | 4     | 26 |

表5、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 ± 20.5      | 50.7 ~ 123.0   | 35.7 ± 8.2       | 22.4 ~ 46.6   |
| 身長SDS          | +0.82 ± 1.18     | -0.80 ~ +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      | 6.1 ~ 66       | 63.8 ± 8.9       | 48 ~ 73       |
| LDL-C (mg/dl)* | 119.9 ± 38.4     | 6.7 ~ 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     |
| ΣIRI (mg/dl)   | 1111.4 ± 559.6   | 798 ~ 2056     | 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

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。肥満群の方が、非肥満群よりも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。

初診時の肥満の有無による最近の薬物療法の比較 (表7)

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87%、88%であった。肥満例ではメトフォルミンの使用例も比較的多かった(47%)。

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  | 68 ~ 153      |
| IRI (μU/ml)    | 57.0 ± 60.6  | 8.0 ~ 242.0    | 15.4 ± 60.6   | 11.0 ~ 22.0   |

\*: p<0.05

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  |

D. 考案

22年間の結果から、近年の中学生の2型糖尿病の増加が明らかになった。新潟県内の1型糖尿病の発症率は10万人あたり1.7人程度であり、中学生の2型糖尿病の発見率は、その6~8倍である。

2型糖尿病の増加は、小児肥満の増加と関

連していることは言うまでもない。小児期発症の2型糖尿病は放置されれば、働き盛りの30歳代に糖尿病合併症が出現する。患者個人のQOLの低下も当然であるが、社会的な損失も大きい。このような観点からも小児肥満、小児期発症2型糖尿病は多くの社会的な問題を起こすと同時に、多くの問題を社会に投げかけている。我々医療者は、この問題を広く一般市民に訴える必要がある。

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、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。

初診時に肥満の例では、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。初診時の肥満の有無による治療経過は、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。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

学校糖尿病検診により、新潟市でも小児期発症2型糖尿病の増加が明らかになった。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。

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。

#### 研究業績

- 1) 菊池透他、新潟市医師会報、408:10-21、2005.
- 2) 菊池透他、小児科臨床 52:1897-1901、1999
- 3) 菊池透他、肥満研究10:12-17、2004

# <試験実施計画書>

田中敏章  
中村秀文