

**厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
分担研究報告書**

1 型糖尿病の実態調査、客観的診断基準、
日常生活・社会生活に着目した重症度評価の作成に関する研究
分担研究：小児期発症 1 型糖尿病患者の重症度の実態調査
（大阪市立大学帷幕部附属病院小児科通院患者の場合）

研究分担者 川村智行 大阪市立大学大学院発達小児医学教室 講師
研究協力者 広瀬正和、橋村夏野子、堀田優子

研究要旨

1 型糖尿病患者は、内因性のインスリン分泌が枯渇するため、生命維持のためにインスリン補充療法が必須である。1 型糖尿病患者の重症度実態を知るためにインスリン分泌残存能を示す血中 C-ペプチド（以下 CPR）値の経時的変化を検討した。

（方法）大阪市立大学医学部附属病院小児科外来に通院歴のある 1 型糖尿病患者のうち、2006 年から 2016 年の 10 年間で、1 回以上血中 CPR の測定歴のある患者 403 名のデータを用いた。

- 1．血中 CPR 値<0.01ng/ml を感度以下、それ以上を CPR 残存者として、罹病期間別の CPR 残存者比率を算出した。
- 2．いったん感度以下となった患者の内、再検査にて陽性であった者の頻度を調べた。
- 3．CPR 陰性患者と残存患者の患者背景、HbA1c との関連を調べた。

（結果）

- 1．罹病期間が長くなると CPR が感度以下になる患者は増えていき、5 年で 50%、10 年で 80% の患者が感度以下であった。
- 2．一旦感度以下になった患者の内、17.3%（42/243）が再度 CPR 陽性であった。
- 3．CPR 感度以下の患者と残存患者では、年齢、発症年齢、罹病期間、現在の HbA1c に有意差無かった。しかし CPR 残存患者の HbA1c の方が低い傾向を認めた。

（考察）

- 1．小児期発症 1 型糖尿病患者の CRP 分泌能は、継時的に減少し 10 年で 80%。25 年以上では 100% の患者が分泌能根絶していた。
- 2．随時採血による CPR 測定では、再現性は 100%ではなく偽陰性が存在することが分かった。
- 3．CRP 分泌能は、HbA1c と有意差を認めなかったが、血糖管理の困難差との関連が示唆された。

A．研究目的

本研究では、1 型糖尿病患者の重症度の実態を解明することである。この分担研究では、小児期発症 1 型糖尿病患者において、重要度の指標として内因性インスリンの分泌能について検討した。

B．研究方法

平成 28 年 10 月 1 日の時点で大阪市立大学医学部附属病院小児科外来に通院中の小児期発

症 1 型糖尿病患者の内、血中 CPR を測定していた 403 名を対象として、罹病年数と CPR 値の関連を検討した。血中 CPR の測定は、随時採血で行われた。その値が 0.01ng/ml 未満を感度以下とし、0.01ng/ml 以上を CPR 残存とした。

- 1．罹病期間と CPR 感度以下の患者の比率を検証した。
- 2．随時採血による血中 CPR 値の再現性を検討するために、一旦 CPR 感度以下となった患者

の内、再検査で残存と判定された患者の頻度を検証した。

3. CPR 値感度以下の症例と、残存症例の背景と HbA1c の関連を検討した。

4. 本研究の倫理面への配慮

すべてのデータは、一般診療におけるデータを用いた観察研究であり、危険性、プライバシーの保護など対象者の不利益を及ぼす可能性はなく、倫理面の問題は無い。

C. 結果

1. CPR の感度以下の患者は罹病期間が長くなるにしたがって増加し、5 年で 50%、10 年で 80% となり、25 年以上では 100% であった。(図 1)

2. 一旦、CPR 感度以下となった患者 243 名の内、42 名(17.3%)が再検査において、CPR 残存と判定された。

3. CPR 感度以下患者と残存患者は、それぞれ男/女比 85/135 名と 14/28 名、年齢 21.4 ± 9.5 歳と 19.5 ± 5.6 歳、発症年齢 7.5 ± 5.6 歳と 6.4 ± 3.5 歳、罹病期間 13.2 ± 7.7 歳と 23.8 ± 4.9 歳、最新 HbA1c $7.8 \pm 1.3\%$ と $7.7 \pm 1.3\%$ でありいずれも有意差を認めなかった。しかし両群の過去 10 年間の HbA1c の推移を比較すると、有意差はないが残存例で HbA1c の低い傾向を示した。(図 2)

D. 考察

1 型糖尿病は自己免疫学的な機序や原因不明の機序により、膵細胞が破壊されることによってインスリン分泌不全を起こすことによって発症する。この膵細胞の破壊は、多くの場合に進行的で非可逆性であるため 1 型糖尿病患者は、生命を維持するためにインスリン注射を生涯継続することが必要である。そして膵細胞の残存能が、1 型糖尿病の長期生存に影響を与えていることを示す報告がある^{1,2,3)}。したがってインスリンの自己分泌の残存能が、1 型糖尿病患者の重症度の指標の一つであることには、疑問の余地はない。そこで今回、当科通院中の小児期発症 1 型糖尿病患者のインスリン分泌能を示す血中 CPR 値を検証した。

その結果、小児期発症 1 型糖尿病患者は、発症時には多くの患者がインスリン分泌は残存しているが、その後経年的に減少していき 5 年後には 50%、10 年後 80%、そして成人に

達する時期には大多数がインスリン分泌は根絶していることが分かった。

そして有意差はないものの、インスリン分泌能の枯渇は、血糖コントロールの指標である HbA1c に悪影響を及ぼしている可能性を示唆していた。

E. 結論

小児期発症 1 型糖尿病患者のインスリン分泌能は、経年的に低下し成人期にはほとんどの患者が枯渇している。成人期の小児期発症 1 型糖尿病患者は血糖管理困難な重症例であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 広瀬正和、川村智行、他

1 型糖尿病患者における血中 C ペプチド陽性率の推移。(口演)第 14 回 1 型糖尿病研究会 2016 年 11 月(徳島)

2. 広瀬正和、川村智行、他

小児期発症 1 型糖尿病患者における血中 C ペプチドの推移。(口演)第 60 回日本糖尿病学会年次学術集 2017 年 5 月予定(名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

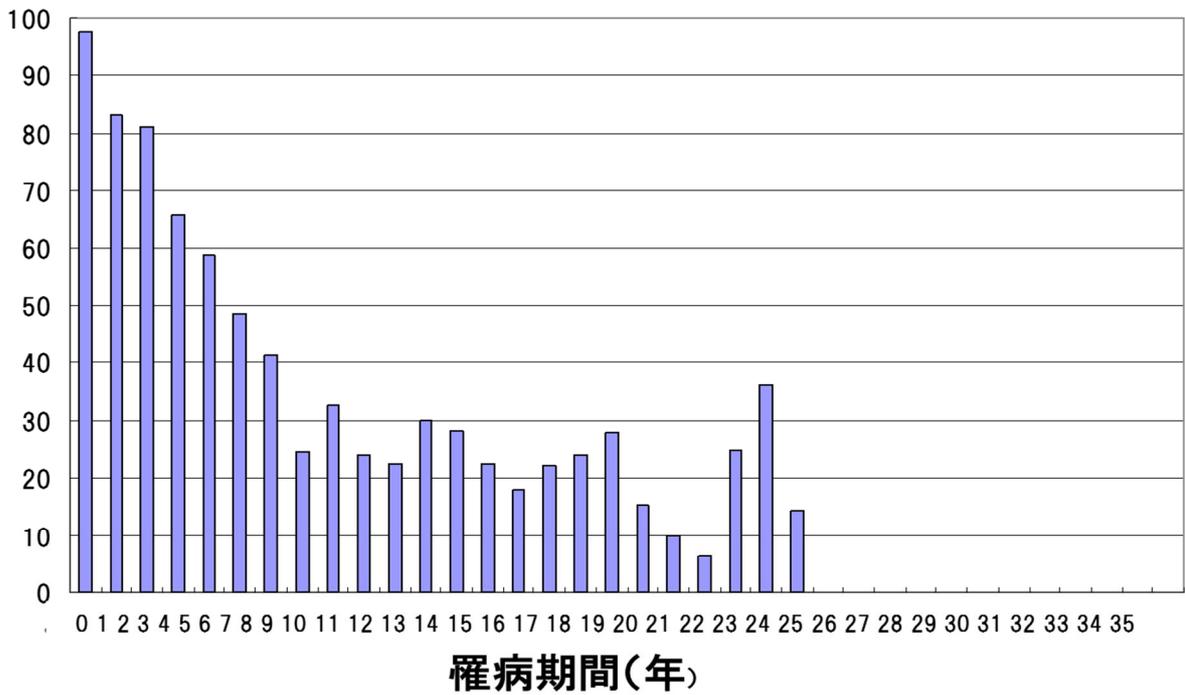
1) Keenan HA et.al.Diabetes (2010) 59:2846-2853.

2) Davis AK et.al. ADA annual meeting 2013

3) Dana EV et. al. A. Pediatric Diabetes.(2014)15:84-90.

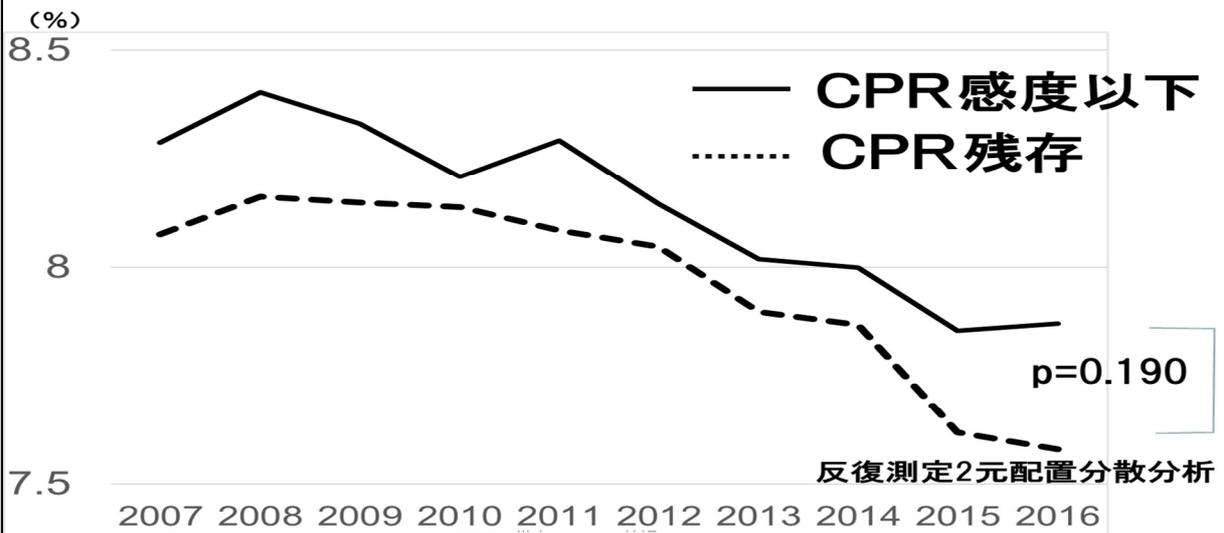
4) 広瀬正和、川村智行. S A P の導入と運用についての問題点と上手な方法. 糖尿病診療マスター. 14. 937-941. 2016

CPR陽性率(%) 図1 罹病期間別血中CPR陽性率の変化



発症後よりCPR陽性率は漸減していき、5年で約50%、10年で約20%に減少した。以降は対象者数が減少し、正確な評価は難しいが、発症後25年以降のCPR陽性患者はいなかった。

図2. CPR残存別グループにおける10年間のHbA1c変化



CPR微存群は陰性群と比較して10年間のHbA1cは低い傾向が認められた