

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

**小児期発症 1 型糖尿病患者における血中 CPR 値による
内因性インスリンの欠乏状態に関する研究**

研究分担者	杉原茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科	教授
	菊池 透	埼玉医科大学小児科	教授
	浦上達彦	日本大学医学部小児科	診療教授

研究要旨

1 型糖尿病患者では診断後、膵 β 細胞の傷害が進行し、内因性インスリンが枯渇すると報告されている。しかし、多数の小児期発症 1 A 型糖尿病患者での詳細な検討は少なく、どのような時間経過でインスリンが枯渇し、重症の糖尿病へと進行していくのか、不明な点が多い。今回小児インスリン治療研究会第 4 コホート に登録された 1 A 型糖尿病患者について、随時血中 CPR 値を解析し、臨床データとの関連を調べた。

対象は、小児インスリン治療研究会第 4 コホート に登録された 1 A 型糖尿病患者。GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT8 抗体の少なくとも 1 つ以上が、診断時あるいは登録時（2013 年 3～10 月）に陽性であったものを 1 A 型とした。診断時の CPR 値データは 579 人（男子 225 人、女子 354 人、診断時 0～18 歳）より得られた。第 1～3 期（2013 年 3 月～2014 年 2 月）の CPR 値データは、576 人（男子 233 人、女子 343 人）。第 12～13 期（2016 年 11 月～2017 年 6 月）の CPR 値データは、485 人（男子 200 人、女子 285 人）から得られた。

診断時に CPR 値 0.6ng/mL 以上の症例が 579 人中 221 人（38%）であったが、第 1～3 期（診断後 1 年未満から 15 年）では、内因性インスリンの減少が進行し、73 人（13%）に減少していた。第 1～3 期で診断後 5 年以上経過した 277 人中、CPR 値 0.1ng/mL 未満は 189 人（68%）、0.3ng/mL 未満は 262 人（95%）、0.6ng/mL 未満は 274 人（99%）であった。診断時の CPR 値が低い群ほど、診断時年齢が有意に低く、逆に診断時年齢が低い群程、CPR 値が低かった。第 1～3 期で血中 CPR 値は、HbA1c と有意な負の相関を示し、随時血中 CPR 値 0.1 および 0.3ng/mL 未満の群は、0.6ng/mL 以上の群より有意に HbA1c 値が高かった。第 12～13 期では診断後 5 年以上経過した 445 人中、CPR 値 0.1ng/mL 未満は 84%、0.3ng/mL 未満は 92%であった。また、18-20 歳に達した患者の 77%が CPR 値 0.1ng/mL 未満、90%が 0.3ng/mL 未満となった。

随時血中 CPR 値 0.1ng/mL 未満は、DCCT での食事負荷後 CPR 値による重症度分類で、最も予後の悪い Nonresponder, undetectable : 0.03 nmol/L 以下にほぼ相当すると考えられる。小児期発症 1 A 型糖尿病では、診断後 5 年以上の 70-85%の症例で随時血中 CPR 値 0.1ng/mL 未満となる。また、成人に達する（18～20 歳）ころには約 75%の症例が重症のインスリン枯渇状態になることが示された。

A. 研究目的

1 型糖尿病患者では診断後、膵 β 細胞の傷害が進行し、内因性インスリンが枯渇すると報告されている。しかし、多数の小児期発症 1 型糖尿病患者での詳細な検討は少なく、何年後にどの程度の症例がどの程度のインスリン枯渇に陥るのか、不明である。

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 研究では、食事負荷後 90 分の血中 C ペプチド (CPR) を用いて、インスリン欠乏の重症度分類を行い、糖尿病コントロール、合併症や予後との関連を検討している^{1, 2)}。

今回、小児インスリン治療研究会第 4 コホートに登録された 1 型糖尿病患者について、随時血中 CPR 値を解析し、インスリン欠乏の重症度と臨床データとの関連を調べた。

B. 研究方法

対象は、小児インスリン治療研究会第 4 コホートに登録された 1A 型患者である。GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT8 抗体の少なくとも 1 つ以上が、診断時あるいは登録時(2013 年 3~10 月)に陽性であったものを 1A 型とした。

診断時 CPR 値データは、579 人(男子 225 人、女子 354 人、診断時 0~18 歳)より得られた。

第 1~3 期(2013 年 3 月~2014 年 2 月)調査票に記入された随時 CPR 値データは、576 人(男子 233 人、女子 343 人、診断後 1 年未満から 15 年まで、検査時 2~21 歳)より得られた。

第 12~13 期(2016 年 11 月~2017 年 6 月)調査票に記入された随時 CPR 値データ

は、485 人(男子 200 人、女子 285 人、診断後 4 年から 20 年まで、検査時 6~26 歳)より得られた。

統計解析は、SPSS® Statistics ver. 24 を用いて行った。

小児インスリン治療研究会第 4 コホート研究は、東京女子医科大学、および参加施設の倫理委員会で承認が得られている。

C. 研究結果

1. 小児期発症 1A 型糖尿病患者の血中 CPR 値の分布

1 型糖尿病の診断時には血中 CPR 値 0.6ng/ml 以上と内因性インスリンがわずかに保たれている症例が 579 例中 221 例(38%)存在した。第 1~3 期(診断後 1 年未満から 15 年)では、内因性インスリンの減少が進行し、血中 CPR 値 0.6ng/ml 以上は、73 人(13%)に減少していた(図 1)。

2. 小児 1A 型糖尿病患者の診断後年数と随時血中 CPR 値の関係

診断後年数と随時血中 CPR 値は有意な負の相関を示した($r_s = -0.497$, $P < 0.001$)。

診断後年数と各 CPR 値を示す患者数の比率をみると、診断後 5 年以上 16 年未満経過した 277 人中、CPR 値 0.1ng/ml 未満は 189 人(68%)、CPR 値 0.3ng/ml 未満は 262 人(95%)、CPR 値 0.6ng/ml 未満は 274 人(99%)であった(図 2)。

3. 小児 1A 型糖尿病患者における診断時 CPR と診断時年齢の関係

小児 1A 型糖尿病患者における診断時年齢と診断時 CPR の関係をみると、図 3 に示すように、診断時年齢が低い群程、診断時

CPR 値が低い。また逆に、診断時 CPR 値が低い群ほど、診断時年齢が有意に低かった (Kruskal-Wallis 検定で、すべての群間で有意差あり)。

4. 第 1-3 期の血中 CPR 値と HbA1c 値の関係

血中 CPR 値は、HbA1c 値 (各症例の 1 年間の平均値) と有意な負の相関を示す ($r_s = -0.155$, $P < 0.01$)。診断後年数の影響を除いても、CPR 値は HbA1c と有意な負の相関 (偏相関係数 = -0.188 , $P < 0.001$) を示した。一方、診断後年数と HbA1c 値には有意な相関なかった。

小児 1A 型糖尿病患者における第 1~3 期 CPR と HbA1c 値の関係をみると、第 1~3 期の Gr.1 (CPR 0.1>) と Gr.4 (CPR 0.6 ≤)、および Gr.2 (CPR 0.1-0.3) と Gr.4 の間で、HbA1c 値に有意 ($P < 0.001$) な差があった (図 4)。

5. 診断後 5 年以上の 1A 型、および 18~20 歳に達した 1A 型患者における血中 CPR の欠乏状態の頻度

第 12 期~13 期 (2016 年 11 月~2017 年 6 月) には、診断後 5 年以上、および 18~20 歳に達した患者数が多いので、この第 12 期~13 期の患者 485 人を対象として検討した。診断後 5 年以上の患者は 445 人、検査時 18~20 歳であった患者は 125 人であった。それらの診断時年齢は、1~15 歳、診断後年数は 4~17 年であった。

表 1 に示すように、随時 CPR 0.1ng/mL 未満が診断後 5 年以上で 84%、18~20 歳で 77% を占めた。随時 CPR 0.3ng/mL 未満が診断後 5 年以上で 92%、18~20 歳で 90%

を占めた。一方、随時 CPR 0.6ng/mL 以上が診断後 5 年以上で 3%、18~20 歳で 5% であった。

D. 考察

DCCT で Steffes MW らは、「インスリン強化療法群において、登録時の食事負荷後 CPR が undetectable: 0.03 nmol/L

(0.1ng/mL) 以下の患者群は、網膜症とアルブミン尿の出現が、他の群に比し有意に多かった。また、minimal: 0.04~0.20 nmol/L (0.1-0.6ng/mL) は、sustained: 0.20nmol/L (0.6ng/mL) 以上と有意な差があった。重症低血糖の出現は、sustained 群のみ有意に低頻度だった。」と報告している¹⁾。即ち、内因性インスリンの残存の程度は、インスリン強化療法を行った場合でも糖尿病合併症の進行に影響を及ぼすことが明らかにされた。

さらに、Lachin JM らは、食事負荷後 CPR 0.2nmol/L (0.6ng/mL) 以上を Responders と呼び、0.2nmol/L (0.6ng/mL) 未満の Nonresponders に比し、合併症が少なく予後の良い群としている²⁾。また、食事負荷後 CPR 0.3ng/mL 未満では、それ以上の群より HbA1c が高く、しかもフラットになる。インスリン投与量、重症低血糖の頻度についても同様であり、CPR 0.3 ng/mL 未満もインスリン欠乏の程度の基準値として有用と示している²⁾。

今回は、随時血中 CPR 値の検討であり、食事負荷やグルカゴン負荷を行っていないので厳密な解釈はできないが、随時血中 CPR 0.1ng/mL 未満は、DCCT での食事負荷後 CPR 値による重症度分類で、最も予後の悪い Nonresponder and undetectable:

CPR 0.03 nmol/L(0.1ng/mL)以下にほぼ相当すると考えられる。小児期発症1A型糖尿病では、診断後5年以上の84%の症例で随時血中CPR値0.1ng/mL未満となる。また、成人に達する(18~20歳)ころには77%の症例がCPR値0.1ng/mL未満の重症のインスリン枯渇状態になることが示された(表1)。

また、CPR 0.3ng/mL未満は、DCCTではNonresponder and minimalの一部でHbA1cやインスリン投与量に影響の出る基準値であるが、今回の小児期発症1A型糖尿病の検討では、診断後5年以上の92%、18~20歳の90%が随時CPR 0.3ng/mL未満を示した。

1型糖尿病の重症度判定を行う場合には、随時CPR値ではなく、空腹時、あるいはグルカゴン負荷後のCPR値を用いるべきと考えられる。

今回の随時CPRの解析結果から、空腹時およびグルカゴン負荷後CPR値0.1ng/mL未満は重症例であり、診断後5年以上の患者の70~85%、18~20歳に達した患者の約75%が相当すると考えられた。

E. 結論

小児期発症1A型糖尿病では、診断後 β 細胞の傷害が年を追って進行し、内因性インスリンが枯渇していくことが確認された。

診断時に随時血中CPR値0.6ng/mL以上の症例が38%であったが、第1~3期では13%に減少した。

診断時年齢が低い群程、診断時CPR値が低い。CPR値はHbA1cと有意な負の相関を示し、CPR 0.1および0.3ng/mL未満の群は、0.6ng/mL以上の群より有意に

HbA1c値が高かった。

随時血中CPR 0.1ng/mL未満のインスリン枯渇に陥った頻度は、診断後5年以上経過した患者の84%、18-20歳に達した患者の77%であった。また、随時CPR 0.3ng/mL未満が、診断後5年以上で92%、18~20歳で90%を占めた。即ち、小児期発症1A型糖尿病患者では、成人する頃にはほとんどの症例で、内因性インスリンが枯渇すると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

杉原 茂孝、菊池 透、浦上 達彦、他。
小児期発症1型糖尿病患者における血中CPR値による内因性インスリンの欠乏状態の解析。第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018年5月予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

H. 参考文献

- 1) Steffes MW et al. B-Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 26:832-836, 2003
- 2) John M. Lachin, et al. for the DCCT /EDIC Research Group. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial.

I. 資料

小児インスリン治療研究会第4コホート参加施設および代表医師名

秋田大学医学部附属病院小児科、高橋郁子；旭川医科大学小児科棚橋祐典；旭川厚生病院小児科、向井徳男；磐田市立総合病院小児科、遠藤彰；愛媛大学大学院医学系研究科小児医学、竹本幸司；住友別子病院小児科、竹本幸司；大阪医科大学小児科、高谷竜三；大阪けいさつ病院小児科、望月貴博；大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学、川村智行；阿倍野メディカルクリニック、川村智行、岡山医療センター小児科、古城真秀子；岡山赤十字病院小児科、井上勝；岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学、長谷川高誠；四国こどもとおとなの医療センター、横田一郎；神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科、安達昌功；金沢大学附属病院小児科、岡島道子；川崎市立川崎病院小児科、安蔵慎；北里大学医学部小児科、橘田一輝；北見赤十字病院小児科、伊藤善也；岐阜大学医学部附属病院小児科、堀友博；九州大学病院小児科、石井加奈子；九州労災病院小児科、河田泰定；京都府立医科大学小児科、中島久和；熊本大学医学部附属病院小児科、中村公俊；くまもと発育クリニック、岡田稔久；国立病院機構呉医療センター小児科、宮河真一郎；県立広島病院小児科、神野和彦；国立成育医療センター内分泌・代謝科、堀川玲子；こんだこども医院、今田進；埼玉医科大学小児科；菊池透；埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科、会津克哉；相

模原協同病院小児科、橘田一輝；サッポロファクトリーこどもクリニック、佐藤孝平；産業医科大学小児科、山本幸代；山王病院小児科、門脇弘子；J R 仙台病院小児科、西井亜紀；信州大学医学部附属病院小児科、松浦宏樹；日本大学病院小児科、浦上達彦；聖マリアンナ医科大学小児科、曾根田瞬；たかはしクリニック、高橋利和；中濃厚生病院小児科、坪内肯二；中部労災病院小児科、立松寿；帝京大学ちば総合医療センター小児科、南谷幹史；帝京大学附属病院小児科、小川英伸；東京歯科大学市川総合病院、佐々木悟郎；東京女子医科大学小児科、立川恵美子；東京女子医科大学糖尿病センター、内潟安子；東京女子医科大学東医療センター小児科、杉原茂孝；東京女子医科大学八千代医療センター小児科、佐々木香織；東京大学医学部附属病院小児科、北中幸子；東京日立病院小児科、佐藤詩子；東北大学病院小児科、藤原幾磨；徳島大学病院小児科、小谷裕美子；獨協医科大学越谷病院小児科、綾部匡之；獨協医科大学小児科、小山ひとみ；鳥取県立厚生病院小児科、花木啓一；鳥取市立病院小児科、長石純一；鳥取大学医学部小児科、神崎晋；虎の門病院小児科、伊藤純子；名古屋市立大学病院小児科、水野晴夫；新潟市民病院小児科、阿部裕樹；新潟大学医歯学総合病院小児科、小川洋平；西宮市立病院小児科、門谷真二；日本医科大学小児科、田嶋華子；浜松医科大学病院附属病院小児科、緒方勤；福岡市立こども病院内分泌・代謝科、都研一；三重病院小児科、藤澤隆夫；宮の沢小池こどもクリニック、小池明美；治久会もみのき病院小児科、中山将司；細木病院小児科、新井淳一；山梨大学医学部小児

科、小林基章；横須賀共済病院小児科、木津りか；横浜市立大学市民総合医療センター小児科、志賀健太郎；横浜市立みなと赤十字病院小児科、菊池信行；飯塚病院、岩

元二郎；三愛会総合病院、綾部匡之；さっぽろ小児内分泌クリニック、母坪智行

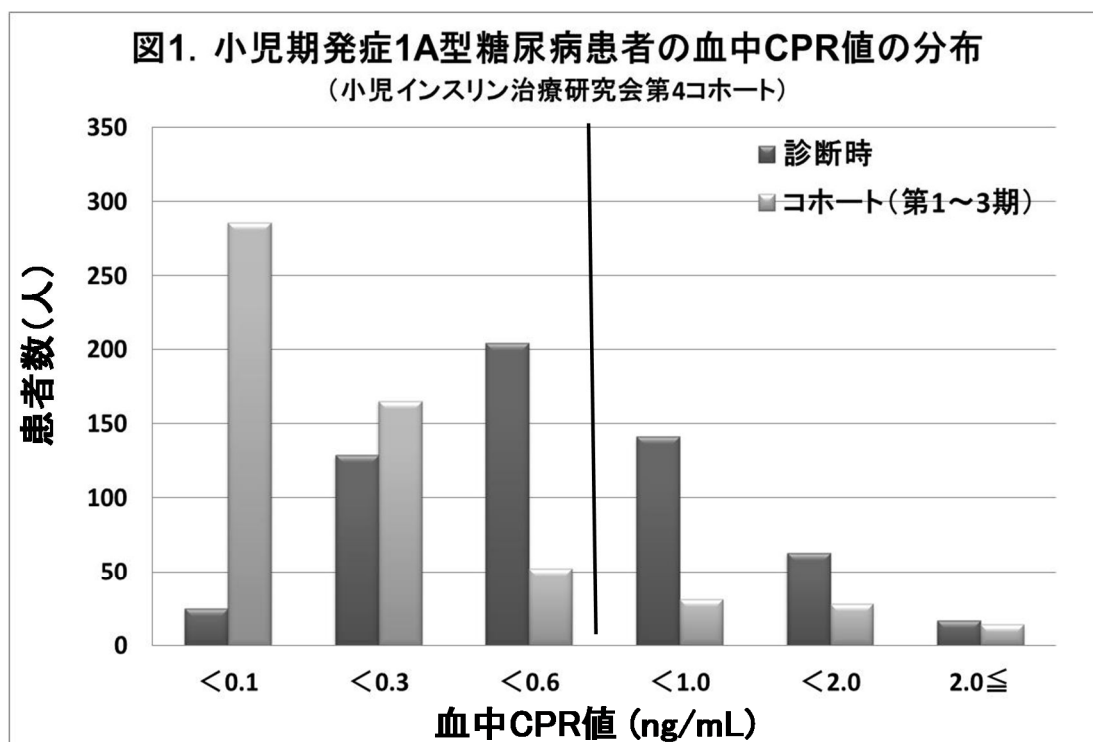
表1. DCCTにおけるインスリン欠乏の重症度区分と小児期発症1A型糖尿病患者における頻度

DCCT			小児期発症1A型糖尿病患者 ²⁾		
重症度区分		食事負荷後 CPR ¹⁾ (ng/mL)	随時CPR (ng/mL)	診断後 5年以上 ³⁾	18～20歳 ⁴⁾
Nonresponder	undetectable	≤0.1	<0.1	84%	77%
	minimal	<0.3	<0.3	92%	90%
		<0.6	<0.6	96%	95%
Responder		≥0.6	≥0.6	3%	5%

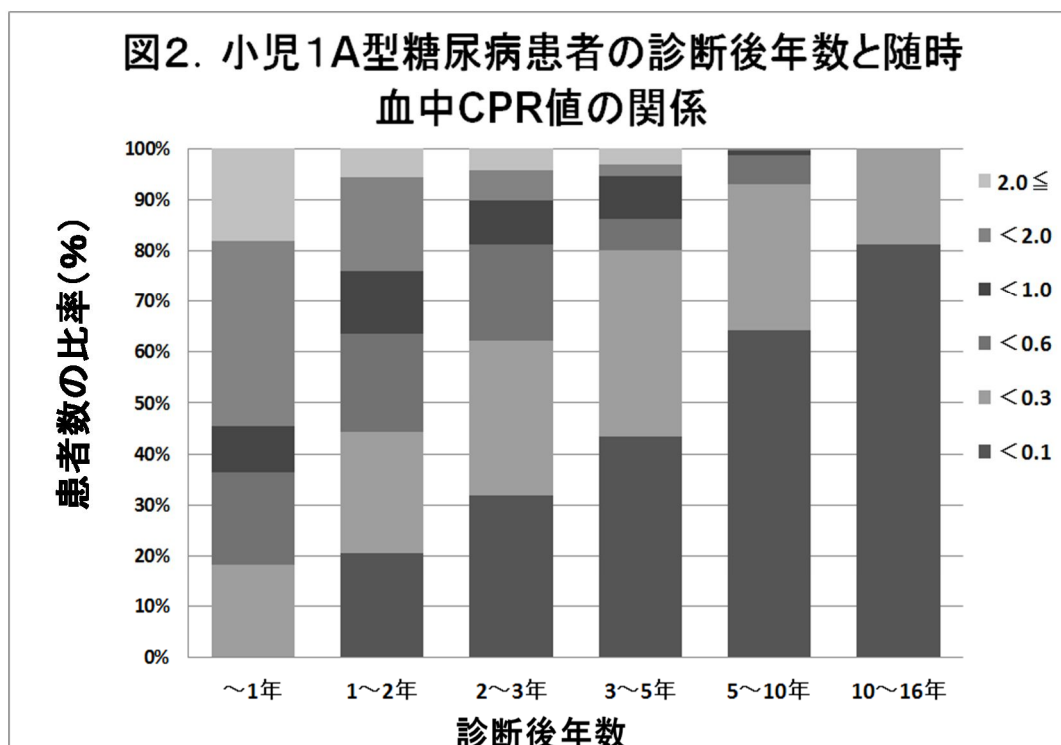
1) stimulated (90 min following ingestion of a mixed meal) C-peptide

2) 対象は、小児インスリン治療研究会第4コホート第12期～13期(2016年11月～2017年6月)に随時血中CPR値を測定した患者485人中、

3) 診断後5年以上の445人、4) 同様に第12期～13期患者485人中、検査時18～20歳であった125人。

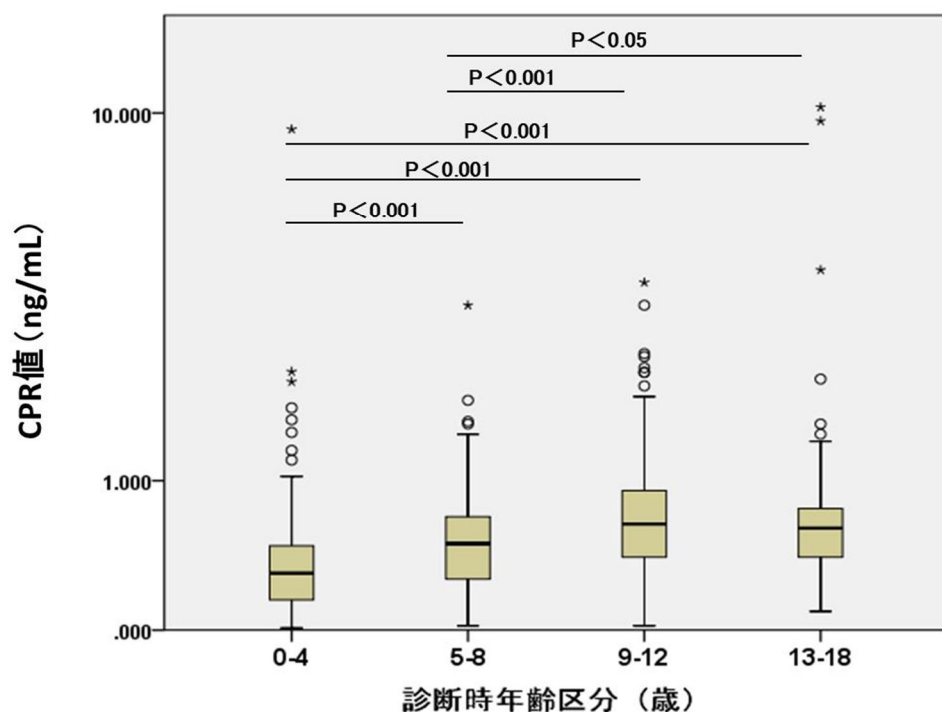


1型糖尿病の診断時には内因性インスリンがわずかに保たれている(CPR値0.6ng/ml以上)症例が579例中221例(38%)であったが、第1-3期(診断後1年未満から15年)では、内因性インスリンの減少が進行し、血中CPR値0.6ng/ml以上は、73人(13%)に減少していた。



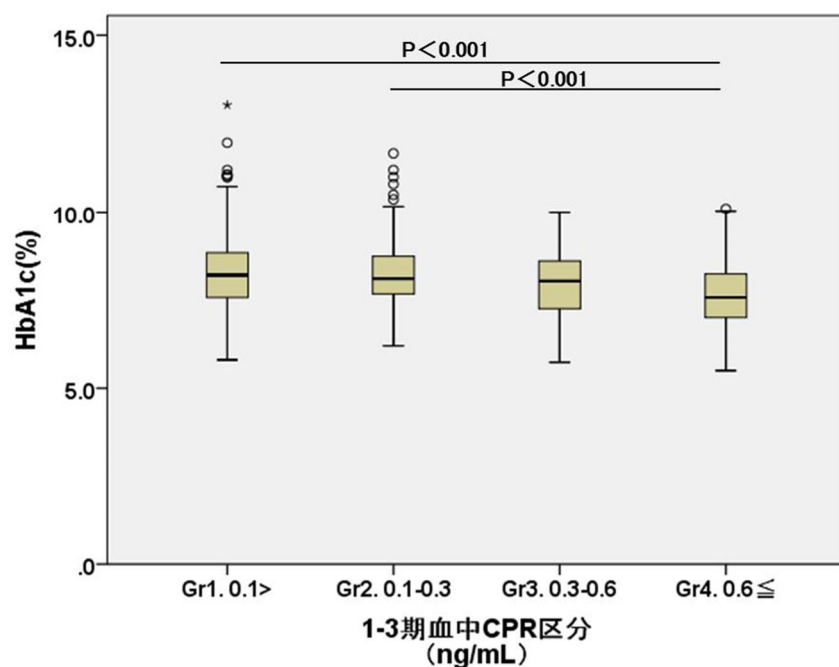
診断後5年以上経過した277人中、CPR値0.1ng/ml未満は189人(68%)、CPR値0.3ng/ml未満は262人(95%)、CPR値0.6ng/ml未満は274人(99%)であった。

図3. 小児1A型糖尿病患者における診断時年齢と診断時CPRの関係



診断時年齢が低い群程、診断時CPR値が低い。

図4. 小児1A型糖尿病患者における第1～3期CPRとHbA1c値の関係



第1～3期のGr.1 (CPR 0.1>)とGr.4 (CPR 0.6≤)、およびGr.2 (CPR 0.1-0.3)とGr.4 の間で、HbA1値に有意($P<0.001$)な差があった。