

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

当科における 1 型糖尿病患者の内因性インスリン分泌能の
長期経過に関する研究

研究分担者 川村 智行 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 講師
研究協力者 堀田 優子 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 大学院生
西川 直子 大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 大学院生

研究要旨

1 型糖尿病における、インスリン分泌能の長期経過に関する研究は少ない。本研究では、大阪市立大学小児科糖尿病外来に通院中の 1 型糖尿病患者のインスリン分泌能の指標である CPR 値と関連する要因を検討した。

対象は、電子カルテ上の記録のある 2006-2016 年に発症し、血中 CPR 値を 2 回以上測定した 1 型糖尿病患者 104 名である。中央値電子カルテ上の血中 CPR 値を後方視的に解析した。

(男 48 人、女 56 人、発症年齢中央値 9 歳(6 ヶ月-55 歳)、罹病期間中央値 6 年(2-11 年))。血中 CPR 測定は、随時採血によるものである。CPR 値を発症から経時的に枯渇と残存と判定した。残存の判定基準は、以下の 3 つの基準をもちいた。(i) 0.2nmol/L (日本糖尿病学会の 1 型糖尿病の診断基準)、(ii) 0.007nmol/L (2011 年までの測定系 (CL EIA method) の感度限界、(iii) 0.003nmol/L (2011 年以上の測定系の感度限界 (ECLIA method))

その結果、Kaplan-Meier analyses では、 $<0.2\text{nmol/L}$ に 50% の患者がなるのは 3 年、 $<0.007\text{nmol/L}$ と $<0.003\text{nmol/L}$ に 50% の患者がなるのは 8 年と解析された。

インスリン分泌能が、経時的に枯渇していくことに関連している要因についての Multivariate proportional hazards Cox regression analysis では、3 つの基準とも発症年齢だけが有意 ($P < .01$) に関連しており、低年齢ほど枯渇することが早いことが示された。性別や GAD 抗体との関連は認めなかった。

本研究では、主に小児期発症 1 型糖尿病患者における、内因性インスリン分泌の経時的枯渇を検討した。すべての患者が、発症時よりインスリン療法を必要としていたが、日本糖尿病学会の 1 型糖尿病の診断基準である $<0.2\text{nmol/L}$ に至るには 3 年、測定感度以下になるのに 5 年であることが分かった。そして、低年齢ほど枯渇していく速度が速いことが分かった。

本研究は、随時採血による CPR 値でありグルカゴン負荷を行っていないこと、定期的な検査でないという点で精度の問題がある。しかしインスリンが完全枯渇している症例では、グルカゴン負荷でも結果に大きな変化ないと考える。発症年齢の中央値の 9 歳の患者では、完全枯渇する 8 年後でも 17 歳である。このように小児期発症 1 型糖尿病は、成人になった時点では、ほとんどの症例で完全枯渇しているであろうことが判明した。

A . 研究目的

1型糖尿病は、インスリン分泌の低下により発症し、インスリン注射のみが治療法である。インスリン分泌の低下速度は、劇症1型糖尿病のように急激なるものや、緩徐進行型1型糖尿病のように数年をかけて進行するものもあり、完全枯渇となるまでの期間は様々である。診断時年齢、性別や発症様式などインスリン枯渇と関連した因子の報告はあるが、横断的報告または縦断的であっても短期の報告がほとんどであり、1型糖尿病と診断後のインスリン分泌の推移を長期に評価した報告は少ない。

本研究では、1型糖尿病患者のインスリン依存性の程度を経時的な経過を検討することを目的に、血中CPR値の経時的な変化を検討した。

B . 研究方法

対象：大阪市立大学医学部附属病院小児科外来通院中の1型糖尿病患者の内、2006年から2016年の発症で、2回以上の血中CPR値を測定している血中CPRを2回以上測定した1型糖尿病患者104名である。

方法：電子カルテ上の血中CPR値を後方視的に解析した。血中CPR値測定は、随時採血によるものである。血中CPR値を発症から経時的に枯渇と残存と判定した。

残存の判定基準は、以下の3つの基準をもちいた。

- (i) 0.2nmol/L (日本糖尿病学会の1型糖尿病の診断基準0.6ng/ml)
- (ii) 0.007nmol/L (2011年までの測定系 (CL EIA method) の感度限界 0.3 ng/ml)

- (iii) 0.003nmol/L (2011年以降の測定系 (ECLIA method) の感度限界 0.1 ng/ml)

血中CPR値の経時的な枯渇についてはKaplan-Meier analysesで検討し、これに関連している要因をMultivariate proportional hazards Cox regression analysisにより検討した。

C . 研究結果

本研究の対象患者のプロフィールは、男性48名、女性56名、調査時年齢中央値14歳(3-58歳)、発症年齢中央値9歳(6か月-55歳)、罹病期間中央値6年(2-11年)、調査時HbA1c (NGSP) 中央値7.8%、GAD陽性率62.5%、CPR測定回数中央値は3回であった。(Table 1)。

日本糖尿病学会の1型糖尿病診断基準である $< 0.2\text{nmol/L}$ には、3年後に50%の患者が該当した。2011年までの測定感度未満 $< 0.007\text{nmol/L}$ (CL EIA method)と2011年以降の測定感度未満 $< 0.003\text{nmol/L}$ のどちらの基準でも、8年後には50%の患者が完全枯渇していた。(Figure 1-3)

関連要因の解析では、3つのどの基準でも、発症年齢が有意にインスリン分泌の枯渇と関連していた。(Table 2-4)

D . 考察

1型糖尿病患者は、生涯にわたるインスリン療法が生命の維持に必要であり、糖尿病合併症の発症頻度が高く、医療経済的に大きな問題である。そして、残存インスリン分泌能が、インスリン必要量と長期予後に大きく関連していることが知られている。今回の研究の対象患者は、いずれも発症

時からインスリン療法が必要であった患者である。彼らの3年後には、日本糖尿病学会の1型糖尿病患者診断基準までインスリン分泌能は低下しており、8年後には完全枯渇することが明確となった。

そして、発症年齢が低いほど早期にインスリン分泌が枯渇することが分かった。今回の対象患者の発症年齢の中央値は9歳であるが、8年後にはまだ17歳である。つまり小児期発症1型糖尿病の場合には、成人期前にほとんどの症例が、内因性インスリン分泌が枯渇していることが分かった。つまり小児期発症1型糖尿病患者は、早期にインスリン分泌が完全枯渇になることから、その予後を改善するためにも医療費控除などの社会的サポートの必要性が高いと考えられる。

E . 結論

小児期発症1型糖尿病患者の内因性インスリン分泌は、成人期にはほとんど完全枯渇している。

F . 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) Nishikawa N, Kawamura T, Hotta Y, et.al. The residual insulin secretion and disease duration in type 1 diabetes patients. ISPAD 2017, Oct. Innsbruck,
 - 2) 西川直子、川村智行、堀田優子、他
1型糖尿病患者における血中Cペプチドの推移、第54回日本小児内分泌学会学術総会、10月大阪

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

Table 1 Profile of subjects

n=104	
Sex Male: Female	48 (46.2%): 56 (53.8%)
Age ^{※2} (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	14 years (3, 11, 17, 58)
Age at diagnosis (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	9 years (6months, 5, 12, 55)
Disease duration (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	6 years (2, 4, 7, 11)
HbA1c ^{※2} (NGSP) (25%ile, 75%ile)	7.8% (7.3, 8.5)
GAD antibody positive ^{※3}	65 (62.5%)
Times of measurement CPR ^{※4} (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	3times (1, 2, 4, 8)

※2) 2017/9/1
 ※3) GAD antibody positive was defined as GAD antibody (RIA) \geq 1.5U/ml, GAD antibody (ELISA) \geq 5U/ml.
 ※4) Multiple measurements in one year was 1times/year.

Figure 1 Survival curve of C-peptide secretion 1

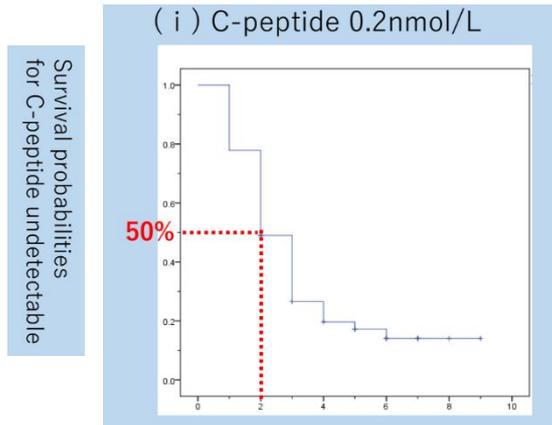


Figure 3 Survival curve of C-peptide secretion 3

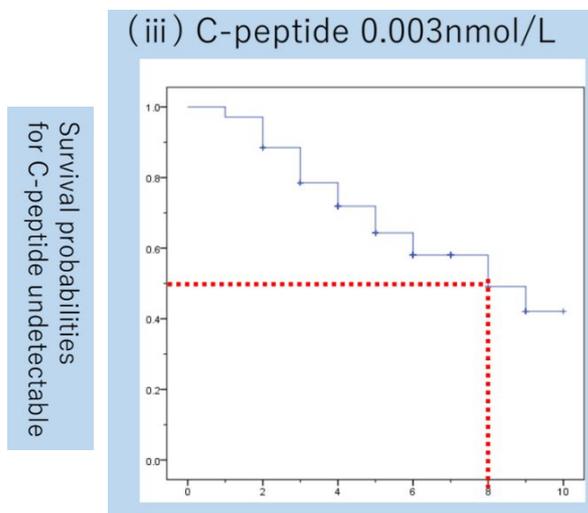


Table 3 The relationships between the factors and survival of C-peptide secretion (CPR < 0.007nmol/L)

(2) C-peptide 0.007nmol/L	Hazard ratio	95%CI	P value
(a) gender	0.717	0.386-1.335	0.294
(b) age at diagnosis	0.851	0.784-0.925	0.000
(c) GAD antibody(+)	0.774	0.415-1.444	0.421

Gender : Female = 0, Male= 1

GAD abs: positive = 1, negative = 0

Figure 2 Survival curve of C-peptide secretion 2

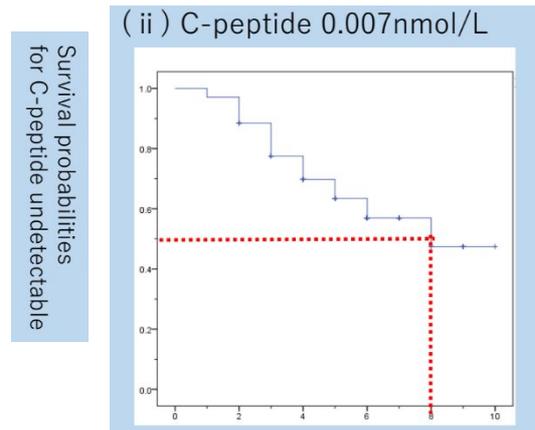


Table 2 The relationships between the factors and survival of C-peptide secretion (CPR < 0.2 nmol/L)

(1) C-peptide 0.2nmol/L	Hazard ratio	95%CI	P value
(a) gender	1.135	0.735-1.754	0.568
(b) age at diagnosis	0.927	0.878-0.979	0.006
(c) GAD antibody(+)	1.026	0.659-1.596	0.909

Gender : Female = 0, Male= 1

GAD abs: positive = 1, negative = 0

Table 4 The relationships between the factors and survival of C-peptide secretion (CPR < 0.003nmol/L)

(3) C-peptide 0.003nmol/L	Hazard ratio	95%CI	P value
(a) gender	0.732	0.393-1.363	0.325
(b) Age at diagnosis	0.846	0.778-0.920	0.000
(c) GAD antibody(+)	0.787	0.423-1.466	0.451

Gender : Female = 0, Male= 1

GAD abs: positive = 1, negative = 0