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

インスリンが枯渇した小児１型糖尿病の血糖日内変動に関する研究

研究分担者　菊池　透　　埼玉医科大学　小児科　　教授
研究協力者　武者　育麻　　埼玉医科大学　小児科　　助教

研究要旨

インスリンが枯渇した小児１型糖尿病の血糖日内変動が大きいことを明らかにするために、小児・思春期 1 型糖尿病患者、18 名を対象に随時 CPR、HbA1c、グリコアルブミン（GA）を測定し、フラシュ・グルコース・モニタリングを装着し、センサグルコース値を測定した。随時 CPR は、HbA1c と GA とは関連がなかったが、センサグルコース値の変動係数（SGCV）と負の相関関係がみられた。また、随時 CPR が測定感度未満群では、感度以上群よりも、SGCV が有意に高値であった。随時 CPR はインスリン治療が困難な 1 型糖尿病を抽出する方法として有用である。また、インスリンが枯渇した小児１型糖尿病では血糖日内変動が大きく、インスリン治療が困難であることが明らかになった。

A.　研究目的

日常診療において、1 型糖尿病と診断された症例の中にも、血糖コントロールが比較的容易な症例と困難な症例が存在する。これらの違いは、残存している内因性インスリン分泌に関連していると推測される。血糖コントロールが困難な症例では、高血糖だけでなく、低血糖も混在する症例も多い。HbA1c は、血糖値の平均値の指標であり、血糖コントロールが乱高下の評価には不適切である。2017 年より日常臨床での使用が可能になったフラシュ・グルコース・モニタリングシステム（FGM）は、6 歳以降の小児でも容易に持続血糖モニタリングが可能であり、血糖値の変動を推測することに適している。

本研究は、残存する内因性インスリンと血糖コントロールとの関連を明らかにするために、小児 1 型糖尿病を対象に、C ペプチド(CPR)と FGM による推測される血糖日内変動、および HbA1c、グリコアルブミン（GA）との関連を検討した。

B．研究方法

対象は、埼玉医科大学病院小児科に通院中の 6～24 歳の 1 型糖尿病患者男子 6 名、女子 12 名である。

随時採血で、HbA1c、GA、CPR を測定した。フリースタイルリブレプロ（アボット社）を装着し、15 分ごとのセンサグルコース値（SG）から平均（SGM)、標準偏差（SGSD）および、変動係数（SGCV=SGSD/SGM）を算出した。

CPR を従属変数とし、HbA1c、GA、SGM、SGSD、SGCV を独立変数として Spearman の順位相関を用いて相関関係を検討した。対象のプロフィールを表 1 に示す。

また、CPR<0.01 ng/mL を測定感度未満群、

CPR≧0.1 ng/mL を測定感度以上群とし、Wilcoxonの順位和検定を用いて2群間で各項目の中央値の比較もした。

C．研究結果

1. 対象のプロフィール

対象のプロフィールを表1に示す。年齢の中央値は12.5歳、CPRは、0.0ng/mL未満から1.51ng/mL(中央値0.01ng/mL未満) HbA1cは7.1%〜10.4%（中央値8.1%)、GAは、17.9%〜33.9%（中央値24.7%) SGMは、174mg/dL〜276mg/dL（中央値224 mg/dL）であった。CPR測定感度未満群は12名、測定感度以上群は6名であった(表２)

2. CPRと血糖コントロールおよび日内変動との関連

HbA1cおよびGAは、随時CPRと有意な相関関係はなかった。また、 SGMおよびSGSDも随時CPRと有意な相関関係がなかった。一方、SGCVは、随時CPRと、有意な負の相関関係がみられた（ρ=-0.515, p<0.05)。

3. CPR測定感度未満群と測定感度以上群との血糖コントロールおよび日内変動の比較検討

二群間の比較を表2に示す。HbA1cおよびGAの中央値は、二群間で有意な差はなかった。また、SGMおよびSGSDの中央値も二群間で有意な差はなかった。一方、SGCVは、二群間で有意な差を認めた（p<0.05)。

D．考察

随時CPRは、FMGのSGの変動係数(SGCV)のみと関連し、HbA1c、GA、SGの平均値(SGM)とは関連がなかった。これは、残存インスリンが少ない程、血糖変動が大きいことを示唆している。すなわち、インスリンを増量しても、低血糖のリスクが高いので、インスリン調整が困難であることを示している。

したがって、随時CPRは、治療が困難な1型糖尿病を抽出する方法として有用である。

E．結論

小児１型糖尿病において随時CPRは、FGMにおけるSGの変動係数と負の相関関係がみられた。随時CPRはインスリン治療が困難な１型糖尿病を抽出する方法として有用である。また、インスリンが枯渇した小児１型糖尿病では血糖日内変動が大きく、インスリン治療が困難であることが明らかになった。

F．研究発表

1. 論文発表

Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T, Kikuchi N, Kawamura T, Yokomichi H, Hoshino T, Matsuura N, Sasaki N, Sugihara S, Amemiya S. on behalf of The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent: Diabetes. lmprovement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type l diabetes. Pediatr Diabetes, 18, 435-442, 2016

2. Musha I, Mochizuki M, Kikuchi T, Akatsuka J, Ohtake A, Kobayashi K, Kikuchi N, Kawamura T, Yokota I,

Urakami T, Sugihara S, Amemiya S: Estimation of glycaemic control in the past month using the ratio of glycated albumin to haemoglobin A1c. Diabetic Medicine (in Press)

２．　学会発表

Kikuchi T, Urakami T, Mochizuki M, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Matsuura N, Sasaki1 N, Amemiya S, Sugihara S, Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Current state of insulin therapy for Japanese pediatric and adolescent type 1 diabetes: the cohorts of the childhood onset type 1 diabetic patients in Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT), 43rd Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Oct, 2017, Innsbruck, Austria

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

表1、対象の年齢、CPR、血糖コントロール指標、センサグルコース関連指標（n=18）

	平均	±	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢（歳）	13.1	±	4.8	6.0	12.5	24.0
CPR（ng/mL）	0.19	±	0.44	0.01	0.01	1.51
HbA1c（%）	8.4	±	1.1	7.1	8.1	10.4
GA（%）	24.7	±	4.6	17.9	24.7	33.9
SGM(mg/dL)	223.4	±	36.8	174	224	276
SGSD(mg/dL)	100.2	±	20.3	78	96	154
SGCV	0.45	±	0.07	0.29	0.45	0.57

SGM：センサグルコース値平均、SGSD：センサグルコース値標準偏差、SGCV：センサグルコース値変動係数

表2、CPR測定感度未満群、感度以上群での血糖コントロール指標、センサグルコース関連指標の比較

	CPR測定感度未満 (n=12)						CPR測定感度以上 (n=6)						*p*
	平均	±	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均	±	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
年齢 (歳)	14.1	±	5.2	6.0	13.0	24.0	11.0	±	3.3	6.0	11.0	15.0	*NS*
CPR (ng/mL)	0.01	±	0.00	0.01	0.01	0.01	0.55	±	0.65	0.02	0.26	1.51	*NS*
HbA1c (%)	8.4	±	1.0	7.1	8.2	9.8	8.3	±	1.3	7.2	7.7	10.4	*NS*
GA (%)	24.6	±	3.8	19.1	24.7	33.9	24.8	±	6.2	17.9	24.2	33.9	*NS*
SGM(mg/dL)	221.6	±	35.4	178	219	276	227.1	±	42.6	174	229	274	*NS*
SGSD(mg/dL)	105.7	±	21.6	87	98	154	89.2	±	12.6	78	86	111	*NS*
SGCV	0.48	±	0.05	0.39	0.49	0.57	0.40	±	0.06	0.29	0.42	0.46	<0.05

SGM：センサグルコース値平均、SGSD：センサグルコース値標準偏差、SGCV：センサグルコース値変動係数

p: Wilcoxonの順位和検定による有意差検定
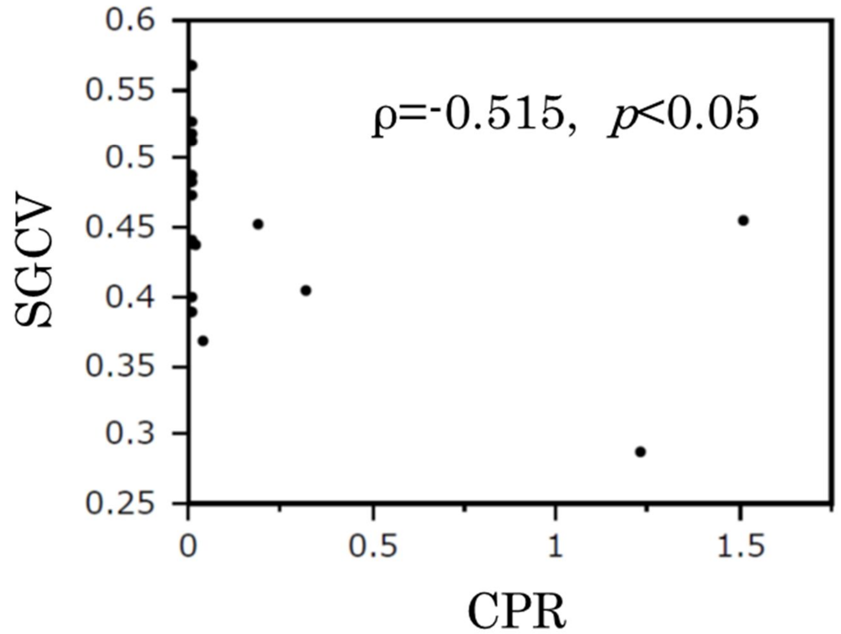
図1. 随時CPRとセンサグルコース値の変動係数との関連