

平成 22 年 4 月 15 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2010
課題番号：19591068
研究課題名（和文） 日本人小児期発症 1 型糖尿病におけるメタボリック・メモリーに関する研究
研究課題名（英文） Research of child-onset type 1 diabetes and metabolic memory in Japanese
研究代表者
内潟 安子（YASUKO UCHIGATA）
東京女子医科大学・医学部・教授
研究者番号：50193884

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・代謝学

キーワード：小児期発症 1 型糖尿病、思春期、小児期から内科への移行、糖尿病性合併症、
多施設共同研究、小児インスリン治療研究会、メタボリック・メモリー、コホート調査

1. 研究計画の概要

小児インスリン治療研究会は 1994 年に、全国の小児期発症 1 型糖尿病の治療の向上を目指して、組織化された（Matsuura N et al. Ped Diab 2001;2;160）。その研究の一端として、1995 年から 1999 年の 5 年間、同じ年齢の患者の血糖コントロール状況を調査するコホート調査を実施した（第 1 コホート）。1999 年以降は内科へ移行したりして、その後の状況は問われていなかった。

そこで、約 10 年後の 2007 年から、この第 1 コホートに参加した患者群の、約 10 年の合併症状況を調査開始し、この 10 年間に遭遇した転院、思春期が、どのように HbA1c に影響したかを検討する研究を開始した。これは、現在の糖尿病性合併症状況を調査し、この合併症の有無と思春期前である今から 15 - 10 年前の血糖コントロール状況、小児科から内科への移行の有無などとの関連を解明するものである。

過去の不良な血糖コントロールの時期があると、その後たとえそれより良好な血糖コントロールを継続していても糖尿病性合併症を発症しやすい、ことがはじめて報告されたのが、アメリカの 1 型糖尿病患者を中心とした DCCT 調査後の EDIC 調査においてである（NEJM 22;2643, 2005）。強化血糖コントロール群と従来血糖コント

ロール群の 2 群が約 10 年間それぞれの目標 HbA1c 値で進行し、その後は両群ともその中間値の HbA1c で経過観察されたところ、中間の HbA1c 値でありながら、過去の強化群のほうが有意に合併症発症が抑制されていることがわかった。その後 10 年経過しても、大血管障害までも発症抑制されているという（NEJM 22;2643, 2005）。これを、メタボリック・メモリーと呼ぶ。

本調査は、日本人小児期発症 1 型糖尿病患者においても、同様のことが明らかにされるか、血糖コントロール以外の他の要因が成長後の糖尿病性合併症発症に影響していないか、を明らかにするものであり、日本人 1 型糖尿病におけるメタボリック・メモリーの存在を明らかにすることを目指す。

2. 研究の進捗状況

対象患者は、1975 - 1988 年に生まれ、1995 年末までに発症した 6 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者 546 名である。最初の主治医から現在通院しているかどうか、通院していなければどこに転医したかを調査し、転医先の医療機関をつきとめ、その医療機関の主治医に手紙を書き、調査協力を依頼し、患者の書面同意を得るという方法をとった。2006 年 12 月 6 日現在、340 名から書面同意を得ることができた。

つぎに、2006年、2008年の合併症状況、1年間のHbA1c状況を調査用紙を主治医に送付して返答してもらった。

参加施設ごとの登録人数は 13.8 ± 12.4 (1-50)名、2006年時点の年齢は 24.0 ± 3.3 (13-29)歳で、罹病期間は 16.3 ± 3.9 (13-25)年であった。施設ごとの平均HbA1cは、1995年 $8.3 \pm 1.6\%$ 、1999年 $8.1 \pm 1.5\%$ 、2006年 $7.7 \pm 1.5\%$ 、2008年 $7.6 \pm 1.3\%$ であった(1995年 VS.1999年、1995年 VS.2006年には、 $p < 0.05$)。

内科への移行(転科、転院)率は全体で32%であった(87/340)。2006年の光凝固術済み患者数は17名だったが、2006年には20名に増加していた。尿中微量アルブミン陽性(ACR $> 30\text{mg/gCr}$)率は、2006年11名から2008年には24名になっていた。

上記の網膜症光凝固術要者あるいは尿中微量アルブミン陽性者を合併症あり群とする。合併症あり群と合併症なし群について、過去1995-1999年のHbA1c、内科移行のありなし、を従属変数として関連をしらべたところ(Cox hazard model)過去1995-1999年のHbA1cとの強い関連が明らかになった。日本人思春期前発症1型糖尿病患者において、メタボリックメモリーが存在する、これを明らかにすることに成功した。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

(理由)

2010年に入っておこなった2009年時の調査の返答が、ほぼ集まってきているので、2009年の集計がそろそろ出揃う。

2006年、2008年、2009年の合併症状況をしっかりと把握できると、過去のHbA1cとの強い相関を示すことができ、メタボリックメモリーについて強く明らかにできるものと考ええる。

4. 今後の研究の推進方策

ほぼ調査用紙の返答が帰ってきているので、2009年時の現状を明らかにしたい。

過去HbA1cのうち、過去15年前と過去10年前のどちらがより強い相関を示すのか、も明らかにしたい。

これが明らかになれば、思春期前からすこし血糖コントロールは甘くてもよい、というこれまで意見はまったく支持されないことになる。発症時から良好な血糖コントロールを保持していくことを、強く治療の目標

として掲げることができる。これは患者への大きな福音である。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計1件)

内潟安子ら、10年間の経過をみた小児期発症1型糖尿病の多施設共同研究による合併症調査(中間報告)第50回日本糖尿病学会年次学術集会(2007.5.26、仙台)