

平成 23 年 3 月 31 日現在

機関番号：32653  
 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（UCHIGATA YASUKO）  
 東京女子医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：50193884

## 研究成果の概要（和文）：

1995 年までに発症した 6 歳から 18 歳未満の 1 型糖尿病患児 546 名の、1995-1999 年間の HbA1c 値を含めた臨床背景と、約 10 年後の合併症状況との関連を、多施設共同研究として前向き調査した。書面同意率は 69.5%で、その中での小児科から内科への転医率は 32%であった。

発症年齢 12 歳以下、登録時までの罹病期間、性別、転医または転院の有無よりも、1995-1999 年間の血糖コントロールがもっとも予後因子として強いことがわかった。

さらに、最近約 5 年間の HbA1c 状況も混ぜて検討したところ、登録時 HbA1c が低くても罹病期間が長ければ罹病期間が予後因子になりうるということがわかった。

## 研究成果の概要（英文）：

We investigated a relationship between HbA1c of children with type 1 diabetes aged 6-18 who were diagnosed before 1995 and the diabetic complications after 2006. The HbA1c 1995-1999 was found to be a prognostic factor among sex, onset age<12, duration before 1995, and change of doctor. Moreover, duration before 1995 was found to become another prognostic factor when HbA1c was lower at registration.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：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、小児科から内科への移行、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. 研究開始当初の背景

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、1975-1988 年に生まれて、1995 年末までに発症した 6 歳以上 18 歳未満の 1 型糖尿病患者コホートを構築し、登録された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会員間で開始した（第1コホート）。

1999年以降は小児科通院年齢も過ぎたり、進学、就職があり、小児科から内科へ移行したりして、その後の状況は血糖値に関しても、合併症状況に関しても調査されていなかった。

小児期発症1型糖尿病患者の合併症発症時期は、小児科を離れてからが好発時期となることは、これまでも多くの報告があり、著者らも報告してきた (Diab Res Clin Prac 1994;24:113)。

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の発症抑制ができにくいと、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 調査のその後の調査である、EDIC 調査である (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(HbA1c7%と9%)で進行し、DCCT調査終了後は、両群ともその中間であるHbA1c8%で経過観察された。HbA1c値は8%と良好な数字でもなかったのであるが、過去のDCCT時代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。EDIC調査は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。

今回の第1コホートに参加された患者群についても同じことが想定される。しかし、コホート調査が終わるころは18-20歳にかかったため、小児科の主治医から転医する患者が多くなり、合併症状況を把握することが困難で、放置されていた。

そこで、第1コホート終了後約10年経過した2007年から、この第1コホートに参加した患者群の、合併症状況を調査することを企画し、この10年間に遭遇した転院の有無、思春期の影響、10年前の5年間のHbA1c値が、10年後の合併症にどのように影響したかを検討する研究を企画し、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。

## 2. 研究の目的

本調査は、日本人小児期発症1型糖尿病患者においても、DCCT/EDIC調査で観察されたメタボリック・メモリー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。

## 3. 研究の方法

小児インスリン治療研究会世話人において、当該の研究の主任として、承認を得て、次に、東京女子医科大学倫理委員会の承認を得たのちに、おこなった。

対象患者は、小児インスリン治療研究会の第1コホートに参加した44施設のうち、1975-1988年に生まれて、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。

第1コホート開始時の1995年から終了時の1999年までのHbA1c値は、小児インスリン研究会事務局から取り寄せた。

まず、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た。

転院している場合、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、本研究に協力受諾がなかった1施設を除き、また2006年12月6日までに調査票未収施設を除いた全23施設から、2006年12月6日現在、367名の書面同意を得ることができた。

現在通院中の主治医への調査内容は、過去1年間のHbA1c、光凝固の有無、尿中ACR、血清クレアチニン値、透析、移植、大血管合併症の有無、他の薬物服用の有無である。

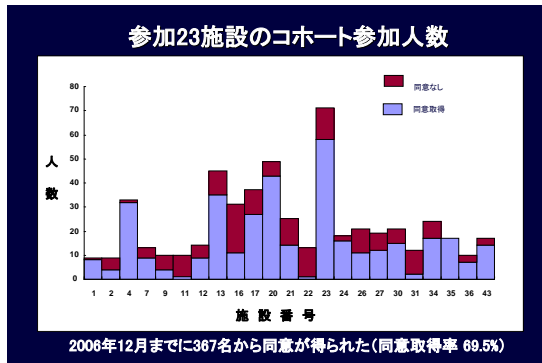
## 4. 研究成果

### 1. 第1コホート終了後2006年末の調査

2006年末の調査が終了したのは、2008年末であった。

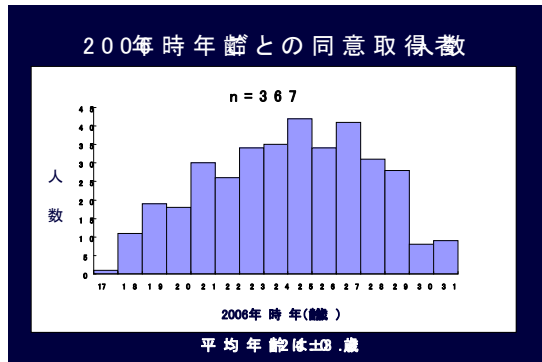
書面同意を得られた患者率

施設ごとの書面同意率を以下に示す。横軸は施設の番号である。



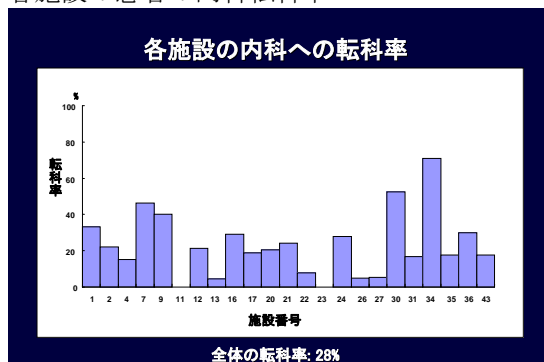
同意取得率は、69.5%である。

書面同意を得られた時点(2006年末)の年齢



書面同意を得られた時点の年齢は、17歳から31歳にまたがる(平均年齢24.0±3.3歳)。

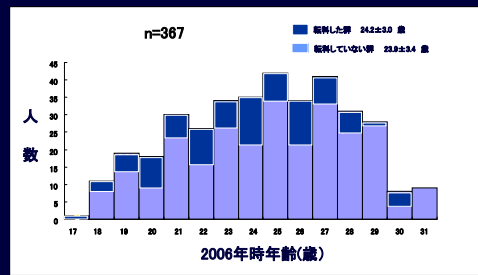
各施設の患者の内科転科率



施設によって、内科への転科率には幅があることがわかる。60%あまりの患者が内科に転科している施設もあれば、まったく転科していない施設もあることがわかる。

内科への転科(転院)群と転科していない群の年齢分布

転科した群としない群の2006年時の年齢と分布



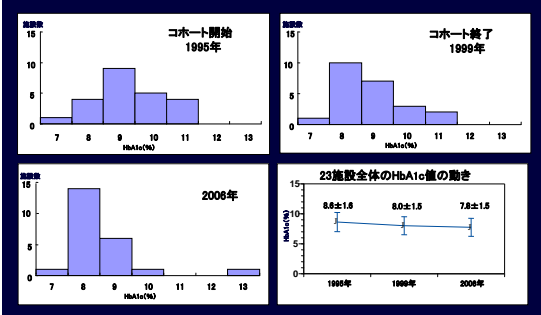
転科した群のほうが年齢が高いと想像したが、本対象者においては、転科した群の年齢; 24.2±3.0歳、転科していない群の年齢; 23.9±3.4歳であり、有意差はなかった。このことは、18歳以上になっても小児科の主治医に通院している患者もいれば、18歳の転地や進学、就職を機に、内科に転医する患者も多いことがわかる。

内科への転院・転科率は全体で87名(32%) (24.8±2.9歳)であった。

施設ごとの1995年時、1999年時と今回の調査開始時2006年のHbA1c値

施設ごとの1995年のHbA1cは8.3±1.6%、1999年は8.1±1.5%、2006年は7.7±1.5%となった。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。

各年代の施設ごとの1年間の平均HbA1c値の分布



2006年時点の光凝固術施行率と尿中アルブミン排泄率(ACR) >30mg/gCrの人数

### 2006年調査時の合併症状況

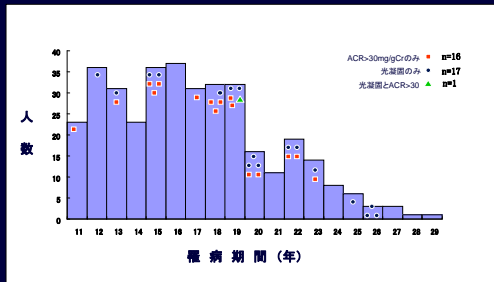
	光凝固術施行 18名	ACR>30mg/gCr 17名
男:女	2:16	9:8
現在年齢(歳)	26.3±3.0	24.5±3.3
罹病期間(年)	12.5±4.5*	17.4±3.4
転院率(%)	33.3	29.0

\*光凝固施行までの罹病期間

光凝固術施行は18名(男2、女16名)(26.3±3.0歳、光凝固施行までの罹病期間12.5±4.5年、転院・転科率33.3%)であった。ACR>30mg/gCrは17名(男9、女8名)いた(24.5±3.3歳、罹病期間17.4±3.4年、転院・転科率29.0%)。

下図は、光凝固術施行された18名とACR>30mg/gCrになった17名の、施行されたあるいはACR>30mg/gCrになった罹病期間を横軸にした場合の患者の分布図である。

### 367名の2006年までの罹病期間



光凝固施行された患者は2006年時点の罹病期間で表示した

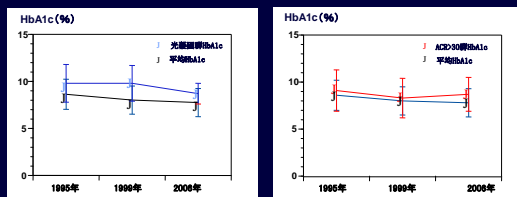
罹病期間が12年経過したころより光凝固術を必要とする患者が出現している。

ACR>30mg/gCrは短いのは罹病期間11年の患者であった。

合併症出現した患者34名のHbA1c値のうごき

1名は両方の合併症をもつので、合計34名となる。

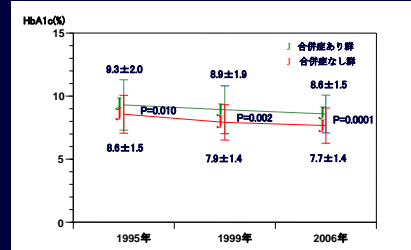
### 光凝固群とACR>30群の 1995年、1999年、2006年のHbA1c値の動き



平均±SD

全367名のHbA1c値の動きに対して、青字は光凝固術施行の18名の、赤字はACR>30mg/gCrの17名のHbA1c値の動きである。3つの時点の2群間には、有意差はなかった。

### 合併症あり群と合併症なし群のHbA1c値の推移



合併症あり群:光凝固施行ないしACR>30mg/gCrをあわせた34名

そこで、合併症を有した34名と合併症を発症していない333名について、HbA1c値を検討した。1995年、1999年、2006年のHbA1cは、いずれにおいても、発症していない群と比べて、有意に高いHbA1c値であることがわかった。

合併症発症した34名の存在を従属変数とした登録時の予後因子解析

### 【光凝固ないしACR>30mg/gCr】の存在を 従属変数としたCox回帰解析

	p	ハザード比(95%CI)
発症年齢12歳以下	.155	1.81(0.79-4.11)
95年までの罹病期間	.242	1.02(0.99-1.05)
性別	.688	1.17(0.57-2.44)
転院	-.458	0.74(0.34-1.63)
95-99年の平均HbA1c値	.004	1.47(1.13-1.92)

発症年齢が思春期前か思春期後かという意味で発症年齢12歳以下という因子を、コホート登録時の1型糖尿病の罹病期間、性別、転科なし転院という影響と、それに1995-1999年間のHbA1c値の平均を因子として、Cox回帰解析をおこなった。その結果、1995-1999年間のHbA1c値の平均値が合併症発症にもっとも影響を与えていたことがわかった。

登録時1995年の臨床背景の中から予後因子を見つける—2006年、2008年、2009年、2010年と経年して調査した結果

改めて、1995年の登録時の患者調査を見直し、さらに2006年から4回調査した結果をまとめて、登録時のどのような臨床背景が合併症発症に対して予後因子となるか、検討し

た。

登録時HbA1cを7%以下と以上で分けた場合、あるいは7.5%以下と以上で分けた場合も、性別、登録時年齢、登録時罹病期間、登録時HbA1cのうちで、登録時罹病期間が有意に予後因子として揚げられた ( $p < 0.0494$ , 95%CI 1.00-1.22)、女性であることも予後因子として挙げられた。しかし、登録時HbA1cを8%以下と以上で分けた場合、登録時HbA1cが有意に予後因子としての傾向がみられたが、罹病期間は有意とはならなくなった。女性であることは依然として予後因子として残った。

【結論と考察】コホート開始10年後の多施設の小児期発症1型糖尿病患者340名のHbA1cと合併症状況(5%に光凝固療法あり)を追えた。約5年間にわたって、合併症状況を追跡しえた。

観察コホートであるので、介入はしていない。合併症を発症しやすいのは女性であること、登録時点で罹病期間が長いこと、登録時時点のHbA1cが高いことが、上げられる。これらの因子は、どれも予想された因子であり、驚くべき結果ではない。

しかしながら、思春期以前のHbA1cは将来の合併症発症に影響を与えにくいのではないか、つまり予後因子とはなりにくいという報告があったのは、事実である。今回の参加者の大半は思春期前である。よって、本調査は、思春期前であろうとも、HbA1cは予後因子となりうることを明らかにした。

女性であることが予後因子として挙げられたが、女性は生理のこと、食欲のコントロールに関して男性よりも困難であり、この2点が血糖コントロールを悪化させていることも、これまで我々が報告した通りである。

今後は、この第1コホートと、その後に同様に経過を追うことができる第2コホートを比較して、時代による血糖コントロールの違い、時代による合併症の出現時期の相違などを明らかにしたい。

## 5. 主な発表論文等

(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)

- ① 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)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

内潟 安子 (UCHIGATA YASUKO)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号：50193884

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

雨宮 伸 (AMEMIYA SIN)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10118903

伊藤 善也 (ITO YOSIYA)  
日本赤十字北海道看護大学・看護学部・教授  
研究者番号：70241437

浦上 達彦 (URAKAMI TATUHIKO)  
日本大学・医学部・准教授  
研究者番号：60223616

神崎 普 (KANZAKI SUSUMU)  
鳥取大学・医学部・教授  
研究者番号：90223873

菊地 透 (KIKUTI TOURU)  
新潟大学・医学部・講師  
研究者番号：10240772

菊地 信行 (KIKUTI NOBUYUKI)  
横浜市立大学・医学部・准教授  
研究者番号：30244429

杉原 茂孝 (SUGIHARA SIGETAKA)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号：10241960

横田 行史 (YOKOTA YUKIFUMI)  
北里大学・医学部・非常勤講師  
研究者番号：40158366