日本人若年発症２型糖尿病患者の臨床および遺伝的背景の歴史的変遷と将来

（１６５９０５６３）

平成 16 年度～平成 18 年度科学研究費補助金
（基盤研究（C））研究報告書

東京女子医科大学図書館
124
2008. 3. 27
蔵書印

平成 19 年 3 月

研究代表者　　内潟　安子
東京女子医科大学医学部・教授

H18
KO
Uch

はしがき

一般に、２型糖尿病の病態はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全による。この２種類の病態が個体によって異なる比率で存在し、この２種類の病態によって２型糖尿病が発症すると考えられている。たとえば、肥満型２型糖尿病はインスリン抵抗性が主であり、肥満歴のないやせ型２型糖尿病はインスリン分泌不全を主にして発症してきたものと考えられる。

最近の日本人２型糖尿病は肥満型２型糖尿病が目立ってきたが、長年臨床に携わってきた印象では、過去の日本人２型糖尿病患者は欧米人にくらべ過去に肥満していても肥満度は小さい。肥満歴も少なくやせ型の患者も少なくないため、インスリン作用不全よりインスリン分泌不全のほうが、欧米人２型糖尿病と比べ、発症機序に大きく関わっているといわれる。しかしながら、周知のように、最近の日本人２型糖尿病は肥満型が多い。肥満している時に、早期の２型糖尿病が健診などで発見される機会が増加してきたからかもしれないが。

ところで、発症年齢や時代の変化による日本人２型糖尿病の臨床的特徴に変化があったのかどうかは、実際にはエビデンスとしてこれまで明らかにされていない。30 歳未満発症2型糖尿病患者のデータベースがある東京女子医科大学糖尿病センターにおいて、この仮説にすこしでもせまりたいと、本研究を開始した。

目的の第1は、1960年から2003年までに東京女子医科大学糖尿病センターを初診した30歳未満発見２型糖尿病患者における臨床的特徴の経年的変化を30歳未満発症１型糖尿病患者のそれと比較し、過去 40 年間の若年発見２型糖尿病の臨床的特徴の時代的変遷を明らかにすることである。第２に、上記の 30 歳未満発症２型糖尿病患者の糖尿病性合併症を30歳未満発症１型糖尿病患者のそれと比較する。これによって、臨床的特徴を明らかにしたい。第３に、上記の 30 歳未満発症２型糖尿病患者の生命予後を、30 歳未満発症１型糖尿病患者のそれと比較する。それによって、アウトカムとしての予後を比較したい。

対象は1960年から2003年に東京女子医科大学糖尿病センターを初診した30歳未満発症1型糖尿病患者1,675名および2型糖尿病患者2,259名である。

過去の肥満歴は、過去最大体重とそのときの身長からBMIを計算した。18歳未満でBMIを使用することの是否はあるが、ここでは一律にBMIで比較した。発症の年代ごとの比較をするために、発症年代を以下の、1960-1978年、1979-1988年、1989-2003年に分けた。過去最大BMI 20以下の2型糖尿病患者は、発見年齢が高齢になるほど、また時代が経るほど、その比率は減少した。つまり、やせ型2型糖尿病は、年齢が若いほど、また過去に多く発症していた。過去最大BMI 30以上の2型糖尿病患者は、発見年齢が高齢になるほど、また時代を経るほどその比率は増加した。つまり、発症年齢が上がるほど、また最近の年代になるほど、多く発症していた。また、過去の肥満歴と家族歴との関係を調べてみた。過去最大BMI 20以下の2型糖尿病患者の家族歴には時代を経るほど母親が2型糖尿病である率が有意に増加していた。過去に肥満歴がない幼少で発症する2型糖尿病患者ほど、家族歴があり、それも母親に2型糖尿病があることが多くみられた。しかし、肥満歴をもつ2型糖尿病患者には家族歴の特徴はみられなかった。

糖尿病性合併症について、当センター受診した30歳未満発症1型糖尿病と30歳未満発症2型糖尿病を比較した。糖尿病合併症には大きく分類して、細小血管障害による合併症（主に、神経障害、網膜症、腎障害）と、大血管障害による合併症（脳梗塞、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症、足病変など）がある。

細小血管障害による合併症のひとつである糖尿病性腎症については、1型糖尿病患者より2型糖尿病患者のほうが、罹病期間が長くなるとともに、有意に腎症を発症しやすいことがわかった（Yokoyama H, et al. Kidney International, 2000)。

本研究では大血管障害のひとつである足病変を取り上げる。1998年から2005年に東京女子医科大学糖尿病センターに入院した8310名のうち、足病変合併の30歳未満発症および発見（ないし診断）糖尿病患者40名が対象である。

対象40名のうち、18歳未満発症群は８名（１型５名、２型３名）、19-30歳未満群は32名（１型６名、２型26名）であった。糖尿病発症から足病変発症までに、両群とも約20年を要したが、後者群の24%は10年以内に発症していた。糖尿病神経障害、網膜症、腎症は全例にあった。２型糖尿病患者に治療中断（医療機関未診が１年以上）例が目立ち、後者群２型の60%に治療中断があった。高血圧はどの群も60%以上が合併していた。高脂血症は前者群の 12.5%、後者群の 50%に認めた。幼少年齢で発症した患者が足病変まで合併する場合は、他のメジャーな糖尿病合併症がすでに合併していることが多い。しかし、20歳代で足病変を発症するのは、２型糖尿病に多く、罹病期間がより短く、高血圧、高脂血症の合併率が高く、治療中断率も高い。つまり、糖尿病以外の危険因子が足病変発症に大きく関与していることがわかった。

次に、若年発症２型糖尿病患者の生命予後を調査した。 1980年１月１日から1990年12月31日までに当センターを初診し、１年以上通院したことのある30歳未満発見２型糖尿病患者の2001年１月１日時点の生命予後調査を行なった。対象患者は920名で、この中で糖尿病センターへの受診が１度のみの患者を除き、１年以上通院した642名（男性358名、女性284名）を本研究対象とした。

追跡率は84.4%であった。本追跡率は、当センターの若年発症１型糖尿病患者の生命予後調査と比べて低い数字であった。その理由として治療中断患者が１型糖尿病患者より多いこと、大人２型糖尿病患者より転居の機会が多いことが考えられた。生存状況を確認することができた542名のうち、51名(9.4%)が死亡していた。男性35名、女性16名、糖尿病発見年齢は24.4±3.8歳（15.0〜29.8歳）、当センター初診時年齢は37.1±10.5歳(18.3〜63.4歳)、死亡年齢は48.2±1.0歳（29.3〜71.1歳）、推定罹病期間は23.6±8.9年（6.5〜45.0年）、当センター通院期間は8.3±4.4年（1.6〜18.0年）であった。対象患者のSMRは3.7であった。年齢別でみると40歳代から50歳代前半でSMRは高かったが、年齢とともにSMRが高くなることはなかった。このSMRは当センターの若年発症１型糖尿病患者のSMR2.8より大きかった。さらに死因とし

て、若年発症１型糖尿病調査ではわずかであった大血管障害による死因が約 33%存在した。

また、当センター初診後の観察期間から算出した累積生存率は 10 年で 95.7%、20 年で 79.5%であった。これらはいずれも対象患者の発症年齢および観察期間の平均年齢が当センターの若年発症１型糖尿病患者のそれより高いことによると考えられた。

30 歳未満発症２型糖尿病は、１型糖尿病と異なり、糖尿病が発見されても症状がほとんどないために危機意識をほとんどもてない。よって、糖尿病に対する心構えができずに、年齢がすぎ、そのうちに合併症が発症してきてしまう、と考えられる。特に若くして発見発症した場合、若いゆえに食欲も旺盛で食事療法も大人２型糖尿病患者ほどうまくいかない。通院継続もうまくいかない。これらによって、合併症はさらに発症しやすくなる。

しかし、医療従事者である我々も、この現状をよく知って、若い２型糖尿病患者に注目し、合併症を発症しない若者に、一致団結して見守っていかなければならない。

研究組織

研究代表者　内潟　安子（東京女子医科大学医学部糖尿病センター教授）

研究分担者　三浦順之助（東京女子医科大学医学部糖尿病センター助手）

研究分担者　小林　浩子（東京女子医科大学医学部糖尿病センター助手）

研究分担者　大澤　真里（東京女子医科大学医学部糖尿病センター助手）

研究分担者　岩本　安彦（東京女子医科大学医学部糖尿病センター教授）

交付決定額

円

	直接経費	間接経費	合　計
平成 16 年度	1,700,000	0	1,700,000
平成 17 年度	900,000	0	900,000
平成 18 年度	800,000	0	800,000

研究発表

1. 内潟　安子　若年発症2型糖尿病患者の臨床的特徴の経年的変化−1型糖尿病患者との比較−　第 47 回日本糖尿病学会年次学術集会 2004 で発表
糖尿病 47(Supple 1):S-57, 2004
2. 内潟　安子　小児期かキャリーオーバーする2型糖尿病の初期教育における提言
第 10 回小児・思春期糖尿病研究会 2004
3. 内潟　安子、岩本安彦　わが国の肥満2型糖尿病患者に食生活に関する調査
第 48 回日本糖尿病学会年次学術集会 2005 で発表　糖尿病 47(Supple 2):　S-

286, 2005
4 内潟 安子. 思春期糖尿病へのアプローチ 第40回糖尿病学の進歩 2006
5. Uchigata Y, Okudaira M, Matsushima M, Iwamoto Y. Mortality of patients with early-onset type 2 diabetes in Japan. 32th Annual Meeting of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2006
6. 内潟 安子. 子どもの2型糖尿病—今昔— 第109回日本小児科学会学術集会 2006