

15歳以上30歳未満発症1型糖尿病患者の発症年代で分けたBMIの比較と体重変化に与える因子の検討

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 保科, 早里, 三浦, 順之助, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031906

15歳以上30歳未満発症1型糖尿病患者の発症年代で分けたBMIの比較と 体重変化に与える因子の検討

東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

ホシナ サリ ミウラジュンノスケ ウチガタ ケスコ
保科 早里・三浦順之助・内潟 安子

（受理 平成29年6月13日）

Comparison of Body Mass Index with Type 1 Diabetes in 15-30 Years Onset Age among the Chronological Periods of Onset and Investigation of the Clinical Factors Affecting Body Weight Change

Sari HOSHINA, Junnosuke MIURA and Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Objective: This study compared the maximum body mass index (maxBMI) of patients (onset age: 15-30 years) before and at the onset of type 1 diabetes (T1D) based on the decade of their disease onset (1970-2009). In addition, risk factors for BMI changes after T1D onset were investigated.

Subjects and Methods: A total of 431 patients (157 men) who underwent medical examinations from 1970 to 2009 and developed T1D at 15-30 years of age were included. The patients were classified into 4 groups based on the decade of their T1D onset (group I: 1970-1979; group II: 1980-1989; group III: 1990-1999; and group IV: 2000-2009). BMI and HbA1c levels were measured after the administration of the patient's daily required insulin dose over a period of 5 years after T1D onset. Family history of diabetes and the patient's maxBMI were also compared. Study A compared patients with maxBMI of ≥ 22 kg/m² and < 22 kg/m². Study B compared sHLA (-) patients with sHLA (+) patients who had T1D susceptibility based on a human leukocyte antigen (HLA) haplotype of DRB1*04:05-DQB1*04:01.

Results: In all, 0 % of men in group I, 21.6 % of men in group II, 22.0 % of men in group III, and 13.5 % of men in group IV were obese (i.e., maxBMI ≥ 25 kg/m²); the proportion of lean men (BMI < 18.5 kg/m²) was similar in all groups. Furthermore, 0 % of women in group I, 13.2 % of women in group II, 13.4 % of women in group III, and 14.7 % of women in group IV were obese (i.e., maxBMI ≥ 25 kg/m²); the proportion of lean women (BMI < 18.5 kg/m²) was similar in all groups. In study A, BMI was significantly higher for patients who had an maxBMI of ≥ 22 kg/m² for 5 years after T1D onset. In study B, the sHLA (+) group had a smaller increase in BMI after T1D onset compared with the sHLA (-) group.

Conclusion: Patients with T1D remained comparatively lean at disease onset over the 40-year period of our study. Moreover, sHLA (+) patients were not likely to have an increased BMI after T1D onset when compared with sHLA (-) patients.

Key Words: type 1 diabetes, BMI change, HLA

✉: 三浦順之助 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター（糖尿病・代謝内科）

E-mail: miura.junnosuke@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E217

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

緒 言

世界的に肥満を伴う生活習慣病患者は増加傾向であり、我が国においてもその傾向が危惧されている。世界保健機関 (WHO) によると成人糖尿病有病数が1980年から2014年までに約4倍近くの4億2,200万人に達したと報告され、2型糖尿病の原因となる肥満についても、現在その割合が男性で11%、女性で15%と急速に増えている¹⁾。本邦においては、2015年国民健康・栄養調査によると肥満者の割合は男性29.5%、女性19.2%であり、とくに10年前までは男性肥満者の増加が著しく、ここ10年間ではその割合は変わっていないとされる²⁾。

一方、1型糖尿病の臨床的特徴として、発症時は痩せ型が多いと言われているが³⁾、世界的には以前より発症時に肥満傾向、もしくは過去に肥満歴のある1型糖尿病患者が散見されている⁴⁾。そこで、本邦での1型糖尿病の肥満を調査するため、我々は当院に通院歴のある1970年以降30歳未満で発症した若年1型糖尿病患者の発症時および発症前の過去最大BMIの調査を行い、時代の変遷について調査することを第一の目的とした。

また、肥満を有する1型糖尿病はメタボリックシンドロームの有病率が高く⁴⁾、糖尿病細小血管合併症や大血管合併症の罹患が多いと報告されている⁵⁾。さらにDCCT/EDIC studyではインスリンによる血糖コントロール強化により体重増加をきたしたことが報告されており⁶⁾、1型糖尿病においても肥満を考慮した治療を行うことが必要である。一般的に肥満糖尿病患者ではインスリン抵抗性が高まることから、インスリン必要量の増加をきたし、それがさらに肥満の原因となることが懸念される。本研究では、発症後のBMIやインスリン必要量の変化について過去の肥満歴の有無により差があるかどうか、またどのような患者が発症後に体重増加しやすいかを検討することを第二の目的とした。

対象と方法

1. 対象

1970年1月から2009年12月に15歳以上30歳未満で1型糖尿病を発症した患者のうち、発症から5年以内に当院へ通院歴があり、発症前からの体重や経時的経過が明確な患者431名(男性157名)を対象とした。1型糖尿病の診断は日本糖尿病学会基準検討委員会2012年診断基準を用い、発症様式(急性、尿ケトン陽性、高血糖)および、病初期よりインスリンが開始され永続的に必要とし、原則として

膵島関連自己抗体が陽性の患者とした⁷⁾。抗GAD抗体は1990年以降、抗IA-2抗体は1994年以降に日本で測定可能となったため、それ以前においては膵島自己抗体(ICA)陽性や体重減少や高血糖症状を呈してから早期に糖尿病と診断後インスリン療法を開始されたことなどの発症様式を中心に診断した。また、膵島関連自己抗体陰性であっても発症様式とインスリン開始時期、インスリン依存性、インスリン必要量、内因性インスリン分泌能などの経過により1型糖尿病と診断した。本研究は、東京女子医科大学の倫理委員会で承認を受けた(承認番号4185)。除外基準は緩徐進行1型糖尿病、精神疾患の患者、また発症から5年以内に急性炎症疾患を発症した患者・妊娠した患者である。

2. 方法

本研究は後ろ向き観察研究である。診療録より生年月日、性別、糖尿病発症年月日、糖尿病罹病期間、糖尿病発症時体重と身長、糖尿病発症前の最大体重と身長、糖尿病家族歴(第1度近親)、膵島関連自己抗体価(抗GAD抗体、ICA、抗IA-2抗体)を抽出した。その他、身長(cm)、体重(kg)、1日インスリン必要量(U/kg/day)、HbA1c(%)は発症時より半年ごとに5年間抽出した。また、5年間データを抽出できた患者については、すでに同意を得られて測定していたヒト白球型抗原(HLA)結果を使用した。HbA1cは日本糖尿病学会より示された国際標準化の指針により、 $HbA1c(NGSP)(\%) = HbA1c(JDS) + 0.4\%$ として計算した⁸⁾。膵島関連自己抗体の測定方法は、抗GAD抗体、抗IA-2抗体はRIA法、膵島自己抗体は蛍光抗体法を用い、それぞれカットオフ値を1.5 U/ml、0.4 U/ml、1.25 JDF UNITSとした。肥満度は全例BMIを算出し、日本肥満学会による肥満症診断基準2011年より25 kg/m²以上を肥満、18.5 kg/m²未満をやせと定義した⁹⁾。一般的に、対象者が18歳未満の小児の場合の体格評価は、性別・年齢別・身長別標準体重を用いた肥満度、あるいはBMIパーセントイル値やSD値を用いるが、本研究では対象者を発症年齢15歳以上としており、さらに糖尿病発症前の最大体重時年齢も全例15歳以上であったため、全例においてBMIを算出して定義した。

1型糖尿病を発症した年代を、①1970~1979年、②1980~1989年、③1990~1999年、④2000~2009年の4群に分け、またBMIは糖尿病発症前過去最大BMI(maxBMI)をやせ、標準、肥満の3群に分け、

Table 1 Baseline characteristics according to onset years

	① 1970-1979	② 1980-1989	③ 1990-1999	④ 2000-2009
Male				
N	18	51	50	37
Onset age (years)	22 ± 4	22 ± 4	23 ± 4	22 ± 4
BMI at onset (kg/m ²)	17.9 ± 2.1	18.6 ± 2.2	18.9 ± 2.2	18.5 ± 2.1
HbA1c at onset (%)	–	9.9 ± 2.2	13.4 ± 4.0	11.9 ± 3.1
maxBMI (kg/m ²)	20.7 ± 1.8	22.1 ± 3.1	23.2 ± 3.5*	21.9 ± 3.3
Age at max BMI (years)	21 ± 4	21 ± 4	21 ± 4	19 ± 3
Family history of diabetes (%)	38.9	21.6	16.0	18.9
Female				
N	33	76	97	68
Onset age (years)	22 ± 4	21 ± 4	22 ± 4	23 ± 4
BMI at onset (kg/m ²)	17.8 ± 1.7	18.4 ± 3.2	18.1 ± 2.9	18.1 ± 1.9
HbA1c at onset (%)	–	13.7 ± 3.7	12.7 ± 2.9	12.5 ± 2.6
maxBMI (kg/m ²)	21.5 ± 1.8	22.0 ± 3.9	22.0 ± 3.4	21.8 ± 3.4
Age at max BMI (years)	20 ± 4	20 ± 5	20 ± 4	20 ± 4
Family history of diabetes (%)	30.3	19.7	23.7	19.1

Data are presented as mean ± SD. BMI, body mass index. *p < 0.05 vs ①

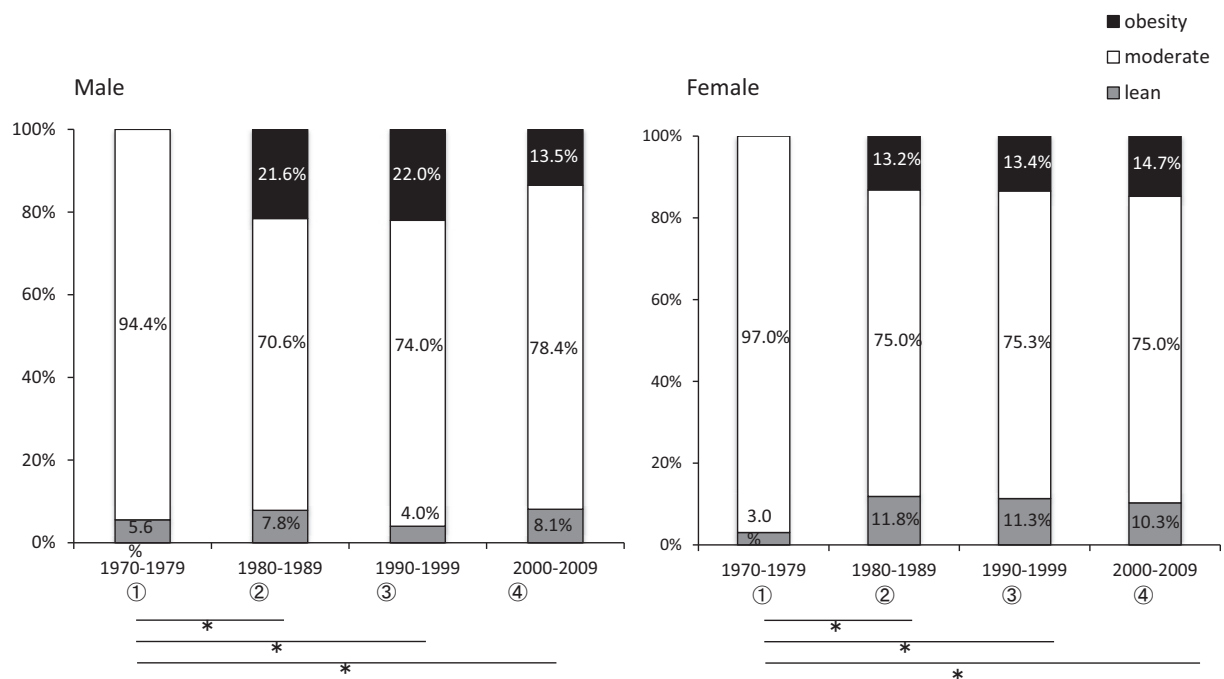


Fig. 1 Maximum body mass index (maxBMI) before the onset of type 1 diabetes for 4 time periods (1970-1979, 1980-1989, 1990-1999, and 2000-2009)

Disease onset per 10 years is presented on the X-axis. Patients were classified into 3 groups based on maxBMI according to the diagnostic criteria for obesity by the Japan Society for the Study of Obesity: lean, <18.5 kg/m²; moderate, ≥18.5 and <25.0 kg/m²; and obese, ≥25 kg/m². The gray area indicates the lean group, the white area indicates the moderate group, and the black area indicates the obese group. Analyses 1 vs 2, 3, and 4 were performed using Fisher's exact probability test.

各群で性別ごとに臨床データを比較検討した。

次に、発症から5年間のBMI、1日インスリン必要量、HbA1cの推移については、発症時から発症5

年後、さらに糖尿病急性代謝障害が改善された後の状態として発症6か月後のデータを用い、発症6か月後から発症5年後までのBMI変化率(%), 1日イ

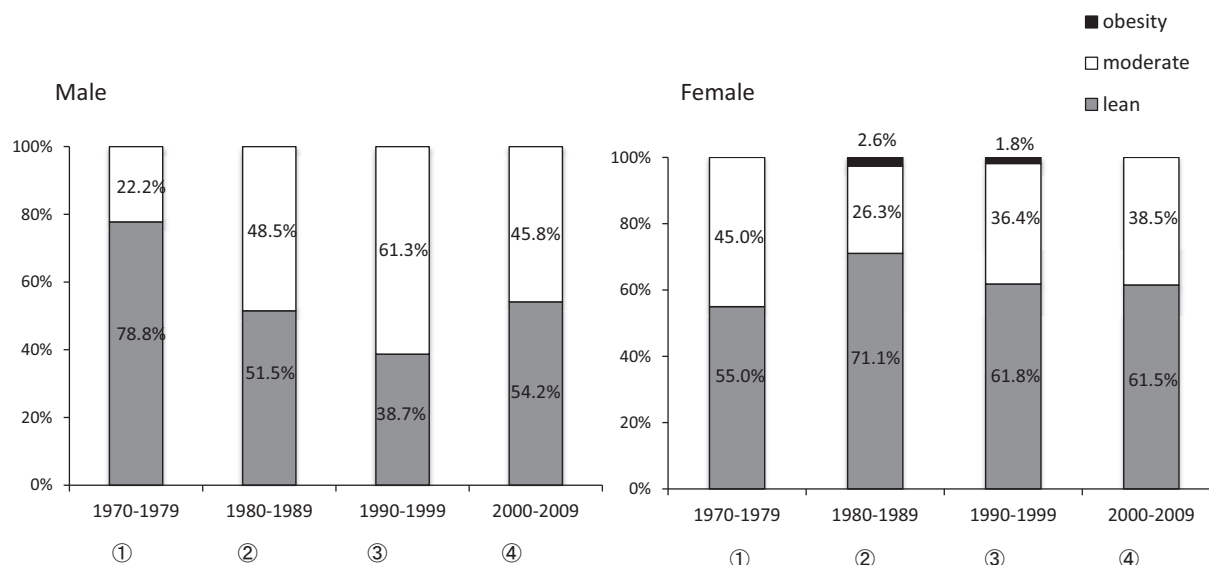


Fig. 2 BMI at the onset of type 1 diabetes for 4 time periods (1970-1979, 1980-1989, 1990-1999, and 2000-2009)

Disease onset per 10 years is presented on the X-axis. Patients were classified into 3 groups based on maxBMI according to the diagnostic criteria for obesity by the Japan Society for the Study of Obesity: lean, $<18.5 \text{ kg/m}^2$; moderate, ≥ 18.5 and $<25.0 \text{ kg/m}^2$; and obese, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. The gray area indicates the lean group, the white area indicates the moderate group, and the black area indicates the obese group. Analyses 1 vs 2, 3, and 4 were performed using Fisher's exact probability test.

Table 2 Baseline characteristics according to maxBMI before onset of diabetes

	lean	moderate	obesity	p (lean vs obesity)
Male				
N	10	119	27	
Onset age (years)	18 ± 3	22 ± 4	23 ± 3	0.0013
BMI at onset (kg/m^2)	15.5 ± 1.0	18.3 ± 1.8	21.1 ± 1.9	<0.0001
HbA1c at onset (%)	10.5 ± 2.4	11.4 ± 3.5	12.7 ± 3.0	0.3388
maxBMI (kg/m^2)	17.7 ± 0.8	22.4 ± 1.8	27.7 ± 2.2	<0.0001
Age at max BMI (years)	18 ± 3	21 ± 4	21 ± 4	0.0262
Diabetes family history (%)	30.0	17.1	37.0	0.6881
Initial Insulin dose (U/kg/day)	0.46 (0.34-0.93)	0.38 (0.19-0.68)	0.45 (0.27-0.74)	0.7520
Female				
N	28	213	33	
Onset age (years)	21 ± 4	22 ± 4	23 ± 5	0.1840
BMI at onset (kg/m^2)	15.7 ± 1.1	18.0 ± 1.8	21.6 ± 4.0	<0.0001
HbA1c at onset (%)	13.5 ± 2.0	12.0 ± 3.1	12.9 ± 2.1	0.5843
maxBMI (kg/m^2)	17.6 ± 1.1	21.4 ± 1.5	28.8 ± 3.8	<0.0001
Age at max BMI (years)	21 ± 4	20 ± 5	20 ± 4	0.3890
Diabetes family history (%)	7.1	24.8	21.2	0.1116
Initial Insulin dose (U/kg/day)	0.47 (0.20-0.67)	0.40 (0.11-0.61)	0.45 (0.22-0.61)	0.8907

Data are presented as mean \pm SD or median (interquartile range). BMI, body mass index.

ンスリン必要量の変化量 (u/kg/day), HbA1c の変化量 (%) を算出した。それらを男女別, さらに maxBMI ≥ 22 , $<22 \text{ kg/m}^2$ の 2 群に分け, HLA については, 1 型糖尿病疾患感受性 HLA ハプロタイプの 1 つ DRB1*04:05-DQB1*04:01 をもつ群ともたない群

の 2 群に分類し, 上記の項目を比較検討した。

3. 統計解析

統計解析は SAS 9.2, JMP pro 12.0 software (SAS institute Inc. USA) を用いた。2 群間の比較検定は, 正規分布では Student's t-test を, 非正規分布では

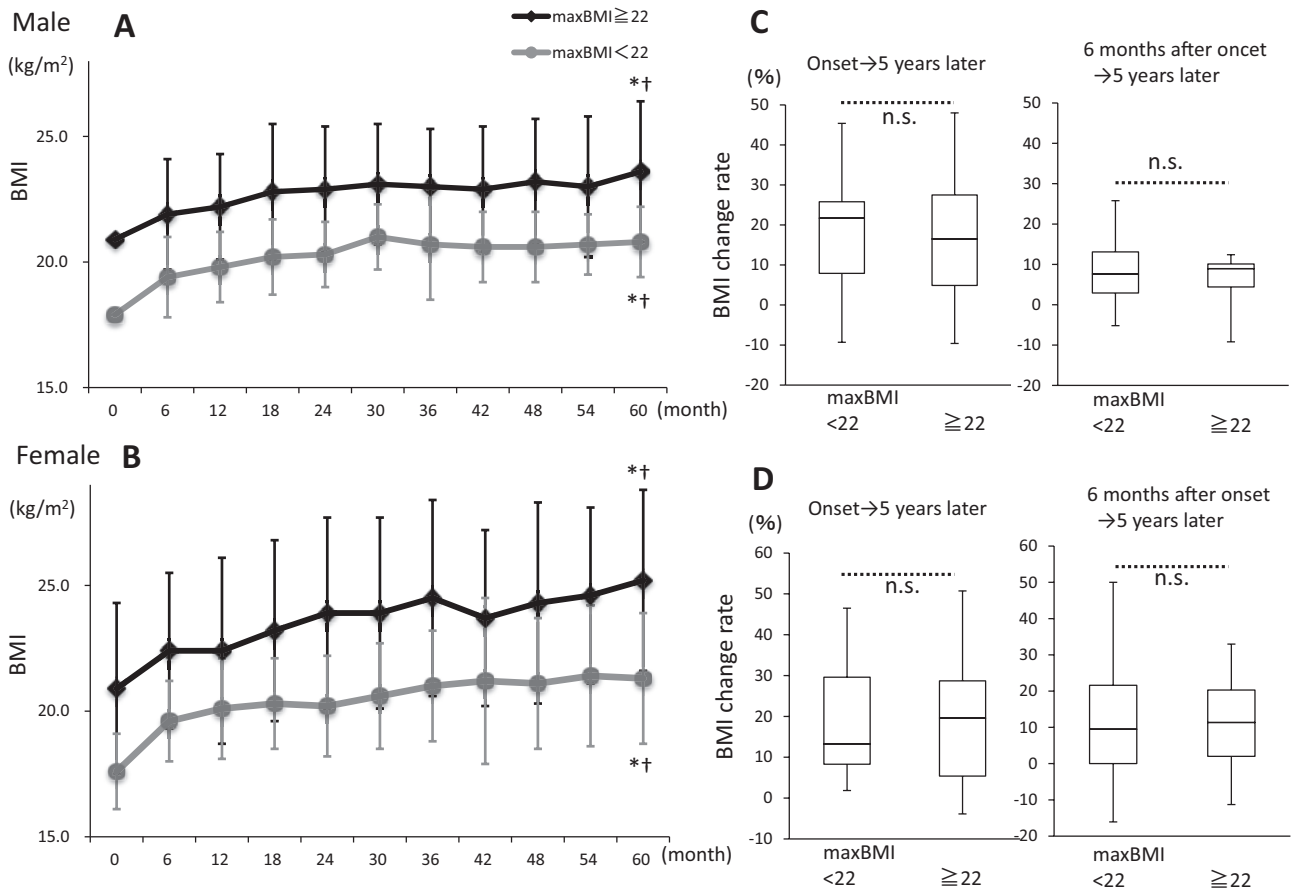


Fig. 3 Changes in BMI (kg/m^2) over the 5 years after type 1 diabetes onset for men (A) and women (B)

Black squares indicate a maximum BMI (maxBMI) of $\geq 22 \text{ kg}/\text{m}^2$. Gray circles indicate an maxBMI of $< 22 \text{ kg}/\text{m}^2$. Dots indicate the average BMI. Upper and lower horizontal bars indicate standard deviation. *Onset: 60 months. †6 months vs 60 months; $p < 0.05$. BMI change rate (%) is shown from disease onset to 5 years later and from 6 months after the onset to 5 years later for men (C) and women (D). In these box plots, a line within a box indicates the median. The upper and lower squares within the box include the quartiles of the points. The upper and lower horizontal bars indicate the maximum and minimum values. Data were compared using Student's t-test.

Mann-Whitney U test を用いた。分割表の検定は Fisher's exact test を用いた。各変数の相関関係は Pearson's rank correlation test を使用し、インスリン投与量、BMI の変化については正規分布では paired t test を、非正規分布では Wilcoxon signed-rank test を使用し、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結 果

1. 各年代における患者背景

対象者の臨床背景を Table 1 に示す。糖尿病発症年齢はどの年代も男女ともに平均 22~23 歳であり、明らかな年代間の差はなかった (男性 $p=0.328$, 女性 $p=0.224$)。糖尿病発症前の過去最大 BMI は男性では肥満者の割合が①0%であったのに比べて②21.6%, ③22.0%と徐々に多くなり (Fig. 1), ③は①

と比較して BMI が有意に高値であった (Table 1, $p=0.0026$)。④になると肥満者の割合は 13.5%と減少した。やせの割合は明らかな傾向はみられず 4~8%程度で経過した。同様に、女性では肥満者の割合は①0%であったが②で 13.2%と増加し、その後は不変であった。一方、やせの割合は①3.0%から②11.8%と有意に増加し、その後は不変であった (Fig. 1)。発症時 BMI は男女とも各年代で平均 BMI に有意差はなかったが、Fig. 2 で示すように、男性では発症時やせの割合は①77.8%に比べて②51.5%, ③31.8%と減少傾向となり④54.2%とふたたび上昇、女性ではどの年代もやせの割合が 60%前後であった (Fig. 2)。過去最大 BMI 時の年齢は男女とも各群間に有意な差はなかった。糖尿病家族歴の割合

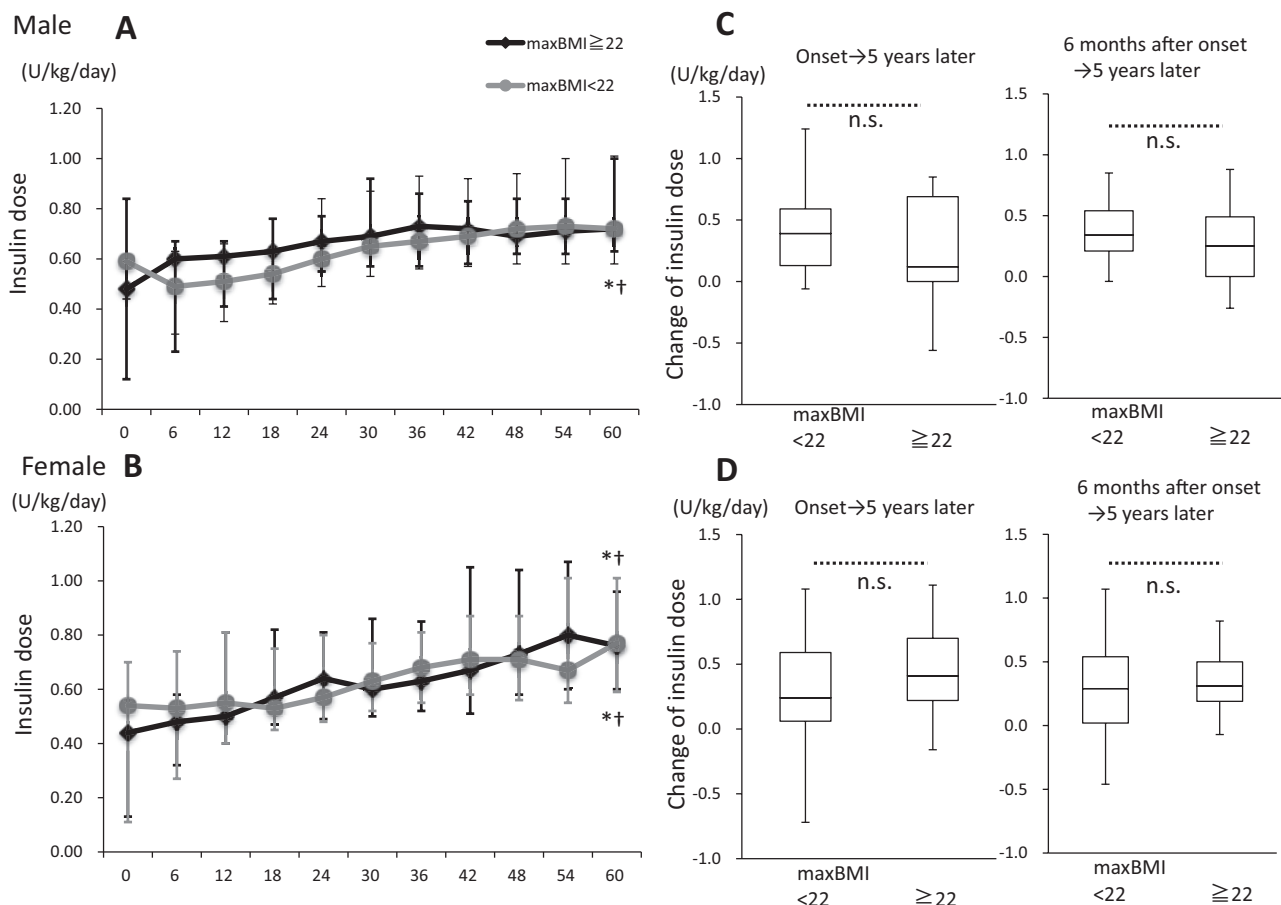


Fig. 4 Changes in insulin dose (U/kg/day) from the onset of type 1 diabetes to 5 years later for men (A) and women (B)

Black squares indicate a maximum BMI (maxBMI) of ≥ 22 kg/m². Gray circles indicate an maxBMI of < 22 kg/m². Dots indicate the median insulin dose. Upper and lower horizontal bars indicate the quartiles of the points. *Onset vs 60 months. †6 months vs 60 months; $p < 0.05$. Change of insulin dose (U/kg/day) from the onset of type 1 diabetes to 5 years later and from 6 months after disease onset to 5 years later for men (C) and women (D). A line within the box indicates the median. Upper and lower squares within the box include the quartiles of the points. Upper and lower horizontal bars indicate the maximum and minimum values. Data were compared using the Student's t-test.

も男女とも各群間に有意な差はなかった。

2. 発症前最大 BMI 別にみた臨床像

発症前最大 BMI を肥満、標準、やせの 3 群に分類し、各臨床像を比較検討した (Table 2)。各年代の男女の割合は各群間で有意差がなかった。男性では発症年齢がやせ群と比較し肥満群で高値 ($p = 0.0013$) であり、発症時 BMI、過去最大 BMI もやせ群と比較して肥満群で高値であった (それぞれ $p = 0.0027$, < 0.0001)。女性では発症年齢に差は認めず、発症時 BMI、過去最大 BMI とともにやせ群と比較して肥満群で高値であった (それぞれ $p < 0.0001$, < 0.0001)。糖尿病家族歴、HbA1c に群間差は男女ともなかった。

3. 発症 5 年後までの BMI の経過

対象患者のうち、発症時から 5 年後までの臨床経過を追えた患者 116 名 (男性 52 名) について検討した。男女とも、maxBMI < 22 , ≥ 22 kg/m² の両群ともに、発症時に比較し、5 年後の BMI は有意に増加し、発症 6 か月後の BMI に比較し、5 年後の BMI も有意に増加した (Fig. 3A, B)。さらに、発症時から発症 5 年後、発症 6 か月後から 5 年後の BMI の変化率は maxBMI < 22 , ≥ 22 kg/m² の 2 群間に男女とも有意な差は見られなかった (Fig. 3C, D)。

4. 発症 5 年後までのインスリン必要量の経過

同じように、発症時から 5 年後までのインスリン必要量の経過を検討した。男性のうち maxBMI < 22

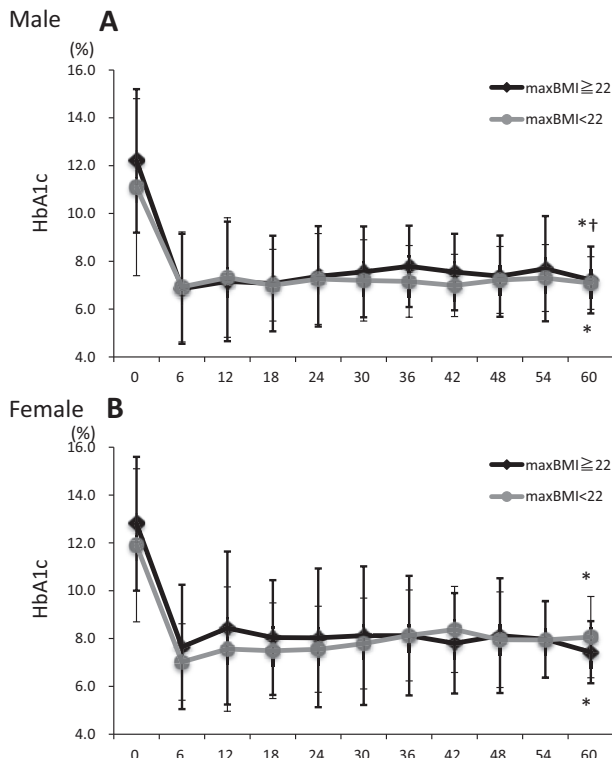


Fig. 5 Change in HbA1c levels (%) from the onset of type 1 diabetes to 5 years later for men (A) and women (B)

Black squares indicate a maximum BMI (maxBMI) of ≥ 22 kg/m². Gray circles indicate an maxBMI of < 22 kg/m². Dots indicate the average value. Upper and lower horizontal bars indicate the standard deviation. *Onset vs 60 months, †6 months vs 60 months, $p < 0.05$.

kg/m²群, および女性の maxBMI < 22 , ≥ 22 kg/m² 両群で発症時, 発症 6 か月後に比較し, 発症 5 年後にインスリン必要量は有意に増加した (Fig. 4A, B). さらに, 発症時から発症 5 年後, 発症 6 か月後から発症 5 年後のインスリン必要量の変化を算出し, maxBMI < 22 , ≥ 22 kg/m² の 2 群に分けて比較すると, 男女とも有意な差は見られなかった (Fig. 4C, D).

5. 発症 5 年後までの HbA1c の経過

次に, 発症時から 5 年後までの HbA1c の経過を検討した. 男女とも発症時に比較し, 5 年後の HbA1c は有意に改善した. また, 男性の maxBMI ≥ 22 kg/m² 群においては発症 6 か月後から 5 年後の HbA1c は有意に改善したが, そのほかの群においては統計学的に明らかな変化はなかった (Fig. 5 A, B).

6. HLA で分けた発症 5 年後までの BMI の経過

5 年間経過を追えた患者のうち, さらに HLA ハブ

ロタイプの情報が明確な患者 38 名を対象にした. そのうち, 1 型糖尿病疾患感受性 HLA ハプロタイプの 1 つである DRB1*04:05 かつ DQB1*04:01 を有する (DR4+DQ4+) 群とそれ以外の群の 2 群に分類した. DR4+DQ4+ 群 21 名 (DR4, DQ4 とともに homozygote 3 名), DR4-DQ4- 群 17 名であった. 発症時から発症 5 年後までの BMI 変化率については, 両群で明らかな差は認めなかった (Fig. 6A). 発症 6 か月後から発症 5 年後までの BMI 変化率 (%) については, 全体では明らかな差は認めなかったが (DR4+DQ4+: 中央値 5.54 (95%CI -0.77-9.19), DR4-DQ4-: 14.0 (9.62-22.25), $p=0.056$), 過去に肥満歴のある患者を除いた maxBMI < 25 kg/m² の群では DR4+DQ4+ 群で明らかに BMI は増加しにくく (DR4+DQ4+: 2.6 (-1.69-8.86), DR4-DQ4-: 14.0 (9.62-22.25), $p=0.024$), さらに maxBMI < 22 kg/m² 群においてはその差がさらに大きくなった (DR4+DQ4+: 3.3 (-2.00-7.68), DR4-DQ4-: 15.1 (11.07-22.92), $p=0.003$) (Fig. 6B).

考 察

今回, 糖尿病発症年代別に分けて過去最大 BMI の傾向を検討した. 糖尿病発症年齢に年代間の差はない集団であり, 男性においては 1970 年から 1990 年にかけて過去最大 BMI および肥満者の割合が増え, その次の 2000 年からの 10 年間では過去最大 BMI および肥満の割合が減少傾向となり, やせの割合には明らかな傾向はなかった. 女性においては明らかな傾向は認めず, 過去最大 BMI も肥満, やせの割合も年代間に差は認めなかった.

日本における学校保健統計調査¹⁰⁾, 国民健康・栄養調査²⁾によると, 肥満の割合は男性では 20 歳未満, 以上ともに 2005 年まで 5~10% とやや増加し, 20 歳未満ではその後減少, 20 歳以上では 2007 年まで 15~30% と増加しその後不変, 女性では, 20 歳未満では 2005 年まで 5~8% と増加傾向で, その後不変, 20 歳以上ではすべての年代で 20~23% 程度と不変であった. やせの割合は男性では 20 歳未満で 1% から 4% とやや増加, 20 歳以上で 7% から 4% とやや減少, 女性では 20 歳未満で 2% から 4% とやや増加, 20 歳以上で 6% から 10% とやや増加した. ほとんどの群はわずかな変化であるが, 20 歳以上の男性では 2007 年までの 30 年間で肥満者の割合が急増しているのが特徴的である. 一般人口の全国調査は本研究のように過去最大 BMI を用いた傾向ではないこと, 20 歳以上と未満と分けて検討していること,

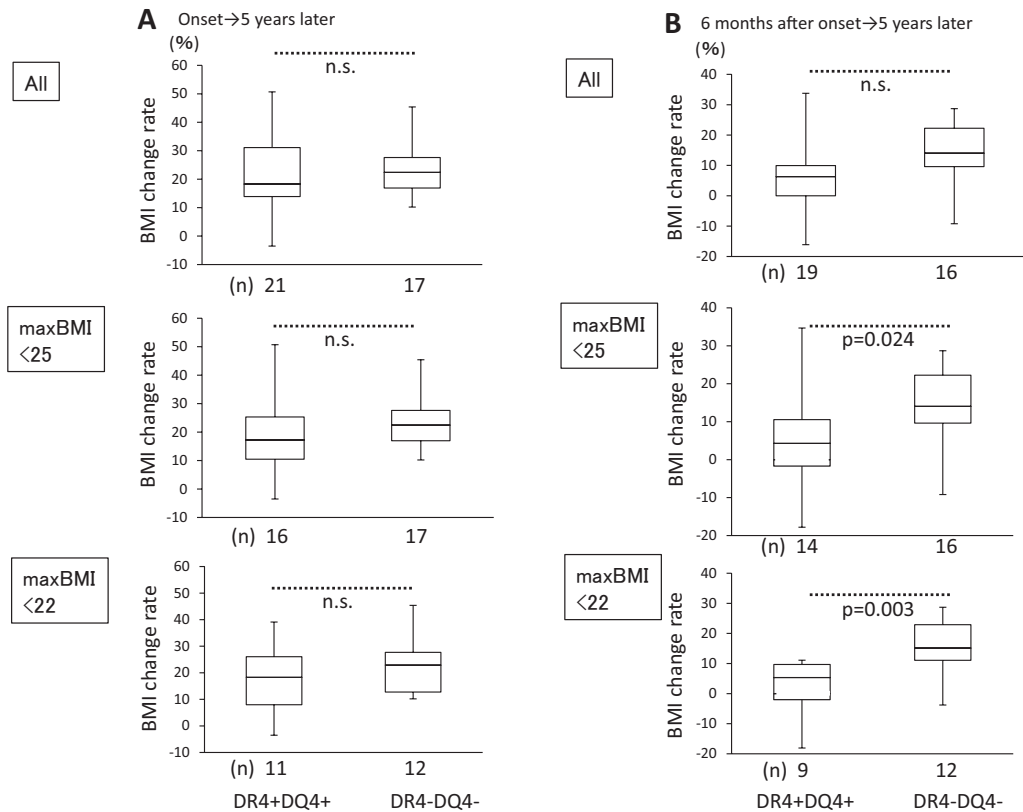


Fig. 6 BMI change rate (%) by HLA from the onset of type 1 diabetes to 5 years later (A) and from 6 months after disease onset to 5 years later (B)

In the middle part of the figure, a maximum BMI (maxBMI) of $<25 \text{ kg/m}^2$ is shown. The lower part of the figure shows an maxBMI of $<22 \text{ kg/m}^2$. A line within the box indicates the median. Upper and lower squares within the box include the quartiles of the points. Data were compared using the Student's t-test. Three patients were homozygous for HLA DR4+DQ4+ haplotype. HLA DR4-DQ4- group was divided into 3 types, HLA DR4+DQ4- : 1 patient, HLA DR4-DQ4+ : no patient, HLA DR4-DQ4- : 16 patients. Eight patients were homozygous for HLA DR9+DQ3+haplotype and 4 patients were heterozygous for HLA DR9+DQ3+ of DR4-DQ4- group.

肥満，全国調査の20歳未満の対象者は2005年までは11歳，14歳を対象としているため，思春期のデータである点も比較する上では注意を要するが，本研究での結果は全国調査と比較し，年代間の肥満，やせの割合の推移は類似していることが判明した。とくに，本研究では2000年からの10年間で男性の肥満の割合が減少していたが，全国調査では20歳未満で同じような傾向がみられたこと，本研究での対象患者の平均年齢が18~23歳と若年であるため，本研究は主に学校保健統計調査の結果を主に反映していると考えられる。さらに詳細な肥満，やせの割合を検討すると，1型糖尿病患者では全国調査と比較し，男女ともに肥満の割合が少なく，やせの割合は女性でわずかに多いと考えられた。1型糖尿病患者にやせ型が多いとされているが，既存の認識と同様の結果と

なったと考えられる。

次に，糖尿病発症時から5年後までのBMI，インスリン必要量，HbA1cの推移を過去最大BMI 22 kg/m^2 以上，未満の2群に分けて比較検討した。BMIは発症時から半年毎のどの時点においてもmaxBMI $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ の群で有意に高値であったが，インスリン必要量，HbA1cは両群に差はみられなかった。インスリン必要量はインスリン抵抗性が高いとより多くなるため，我々はBMIが高いほどインスリン必要量が多くなると予想した。しかし，そのような傾向はみられず，インスリン必要量の変化率にもBMIによる違いはなかった。つまり，インスリン必要量はBMI以外の内因性インスリン分泌量，インスリン感受性，思春期，成長期の成長ホルモンなどのインスリン拮抗ホルモンといった因子も複合的に関

与していると考えられた。過去の報告では、糖尿病家族歴¹¹⁾、HbA1c¹²⁾もインスリン必要量に關与するとされるが、本研究においては年齢別、各時期のHbA1c別に分類してもインスリン必要量にある一定の傾向はみられず、糖尿病家族歴による差は認めなかった。また、内因性インスリン分泌は測定しておらずその關与は不明であった。そのほか、今回調査した1970年から2009年の間に使用できるインスリン製剤の種類が増え、DCCT/EDIC studyで強化インスリン療法が従来療法に比較して低血糖の低下や糖尿病細小血管合併症の発症抑制にはたらく結果が報告されるなど¹³⁾、1型糖尿病に対するインスリン注射方法・回数が時代とともに変化し、インスリン必要量の設定に影響を与えた可能性は否定できない。

近年1型糖尿病の疾患感受性HLAとBMIの關連については、緩徐進行1型糖尿病を対象に報告があり、緩徐進行1型糖尿病診断時のBMIは疾患感受性1型糖尿病を有する群では有さない群に比べて低いこと¹⁴⁾、我々も過去に肥満歴のない群において日本人の1型糖尿病疾患感受性HLAであるDRB1*04:05-DQB1*04:01を有する群では有さない群に比べて糖尿病発症後に有意にBMIが増えにくいと報告した¹⁵⁾。本研究においても、DRB1*04:05-DQB1*04:01を有する群は有さない群に比べ、1型糖尿病発症後のBMI増加が少なく、とくに過去に肥満歴のない集団でその傾向が顕著となった。本研究の対象が急性発症1型糖尿病である点が過去の報告とは異なるが、1型糖尿病疾患感受性HLAが体重減少もしくは増加抑制に何らかの機序で關与している可能性が示唆される。また、過去の肥満歴は、HLAといった遺伝素因に加え、生活習慣や肥満によるインスリン抵抗性などの環境因子も關与し、1型糖尿病発症後のBMIに影響を与える可能性が示唆された。1型糖尿病発症後のBMI変化に影響を与える因子については、今後もさらなる検討、また長期的な経過観察が必要だと考えた。

本研究におけるlimitationは下記の4つが考えられる。一つ目は後ろ向き研究である点である。二つ目は単一施設の研究であるため、対象患者の偏りが考えられる。とくに1970年代に発症した患者数の調査が不足していたと考えるが、BMIの時代変遷は全国データと比較し、比較的類似した結果となっていた。三つ目は、発症5年間の経過を追うことができた患者のうち、さらにHLAが判明している患者が

38名と比較的少なかったことである。四つ目は、同一医師による診療を受けていないため、インスリン必要量の設定に違いが生じた可能性がある。時代変遷に伴うインスリン製剤の種類や注射回数の違いは考慮できなかったが、当院での1型糖尿病患者に対する治療方針はほぼ一致しているため、インスリン必要量の設定に差は生じないと考えた。今回は、発症後5年間までの調査であるため、BMIと慢性合併症の発症・進展との検討はできていない。今後の検討課題としたい。

結 語

1型糖尿病患者の発症前過去最大BMIの時代変遷は、一般人口の全国データの変遷と同様であったが、どの時代においても1型糖尿病患者はやせ型がやや多いと考えられた。

1型糖尿病疾患感受性HLAを有し、肥満歴のない1型糖尿病患者は、発症後のBMIが増加しにくいことが示唆された。

開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) **World Health Organization:** Global report on diabetes. Available from www.who.int/diabetes/global-report (Accessed April 2017)
- 2) **厚生労働省:** 国民健康・栄養調査. Available from www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyouchousa.html (参照 2017年4月)
- 3) **玉澤直樹, 須田俊宏:** 糖尿病診断法の現状 病型鑑別と鑑別上の留意事項. 日臨 66 (増刊4): 143-149, 2008
- 4) **Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K et al:** Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 31: 76-84, 2015
- 5) **Price SA, Gorelik A, Fournalanos S et al:** Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes. Obes Res Clin Pract 8: e178-e182, 2014
- 6) **The Diabetes Control And Complications Trial Research Group:** Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 24: 1711-1721, 2001
- 7) **Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A et al:** Proposal of Diagnostic Criteria for Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus (2012)—Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus—. J Jpn Diab Soc 56: 584-589, 2013
- 8) **清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子ほか:** 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告 (国際標準化対応

- 版). 糖尿病 **55**: 485-504, 2012
- 9) 齋藤 康, 白井厚治, 中村 正ほか: 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会: 肥満症診断基準 2011. 肥満研究 **17** (臨増): 1-78, 2011
 - 10) 文部科学省: 学校保健統計調査. Available from www.mext.go.jp/b_menu/toukei/chousa05/hoken/1268826.htm (参照 2017 年 4 月)
 - 11) **Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW et al**: Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **52**: 2623-2629, 2003
 - 12) **Nansel TR, Lipsky LM, Iannotti RJ**: Cross-sectional and longitude relationships of body mass index with glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* **100**: 126-132, 2013
 - 13) **Diabetes Control and Complications Trial Research Group**: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin—dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* **125**: 177-188, 1994
 - 14) **Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ et al**: Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia* **48**: 2206-2212, 2005
 - 15) **Hoshina S, Miura J, Uchigata Y**: Relationship between HLA haplotype and BMI change in Japanese slowly progressive type 1 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* **124**: 81-83, 2017
-