

平成 10 年度厚生科学研究 (子ども家庭総合研究事業)

報告書 (第4／6)

主任研究者 松浦 信夫

(小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究)

主任研究者 加藤 裕久

(川崎病の治療と長期管理に関する研究)

主任研究者 城 良二

(小児難病又は小児慢性疾患の効果的療育支援及び治療方法に関する研究)

主任研究者 伊藤 拓

(小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究)

主任研究者 神谷 齋

(小児慢性特定疾患の効果的療育支援のあり方と治療の評価に関する研究)

主任研究者 田中 哲郎

(小児の事故とその防止に関する研究)

主任研究者 澤口 彰子

(乳幼児死亡率改善のための研究)

平成 10 年度厚生科学研究 (子ども家庭総合研究事業)

報告書 (第 4 / 6)

主任研究者 松浦 信夫	3
(小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究)	
主任研究者 加藤 裕久	117
(川崎病の治療と長期管理に関する研究)	
主任研究者 城 良二	137
(小児難病又は小児慢性疾患の効果的療育支援及び治療方法に関する研究)	
主任研究者 伊藤 拓	173
(小児難治性腎尿路疾患の病因・病態の解明、早期発見、管理・治療に関する研究)	
主任研究者 神谷 齋	191
(小児慢性特定疾患の効果的療育支援のあり方と治療の評価に関する研究)	
主任研究者 田中 哲郎	253
(小児の事故とその防止に関する研究)	
主任研究者 澤口 彰子	303
(乳幼児死亡率改善の為の研究)	

厚生科学研究
子ども家庭総合研究事業

小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、
治療、予防に関する研究

平成 10 年度研究報告

平成 11 年 3 月

主任研究者 松浦信夫

目 次

「小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究」主任研究者総括報告書	松浦信夫 9
I 小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究		
1. 分担研究報告	松浦信夫 15
伊藤善也、五十嵐 裕、内渕安子		
雨宮 伸、宮本茂樹、三木祐子		
鬼形和道、横田一郎、菊池 透		
2. 小児インスリン依存型糖尿病の成長特性：最終身長	伊藤善也、河野 齊、神崎 晋、大木由加志 19
3. 診療所におけるインスリン依存性糖尿病の管理	五十嵐 裕 21
4. 小児IDDM治療専門医のいない地域の治療のあり方 -専門施設との連携について-	内渕安子 23
5. 前方視的研究におけるHbA1c 標準化の検討 -3年間の集計-	
雨宮伸、望月美恵、小林浩司、横田一郎、内渕安子		
佐々木 望、松浦信夫、小児インスリン治療研究会	30
6. インスリン療法中の重症低血糖症 -その頻度と対策について-	宮本茂樹 32
7. 群馬県における小児インスリン依存型糖尿病の現状分析	鬼形和道 34
8. 小児IDDM患者の診断におけるGAD抗体、ICA512抗体同時測定の有用性	横田一郎 37
9. HbA1c10%以上のコントロール不良インスリン依存型糖尿病患者の解析	三木裕子 39
10. 新潟県における小児期発症インスリン依存型糖尿病の実態に関する研究 ～発症時の状況および初期治療に関する検討～	菊池 透 41
II 小児インスリン非依存型糖尿病の早期発見と治療法、長期予後改善に関する研究		
1. 分担研究報告	佐々木 望 49
大木由加志、菊池信行、河野 齊		
大和田 操、増田英成、岡田泰助		
2. 小児期発症インスリン非依存型糖尿病の疫学-インスリン非依存性糖尿病は増加 している-	菊池信行 51
3. 小児期発症インスリン非依存型糖尿病の糖尿病家族歴に関する研究	大和田 操 53
4. 小児慢性特定疾患治療研究給付申請書及び学校検尿報告からみた小児NIDDM	増田英成 56
5. 学校検尿における糖尿病スクリーニングおよび尿糖陽性基準の検討	河野 齊 58
6. 学校検尿と治療中断が18歳未満発見2型糖尿病の合併症に与える影響	岡田泰助、内渕安子 59
7. 高頻度に存在する小児・思春期NIDDMの実態について -肥満検診からの検討-	大木由加志 70

III 小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究	
1. 分担研究報告	貴田嘉一… 73
朝山光太郎、有阪 治、内山 聖	
大関武彦、衣笠昭彦、岡田知雄	
玉井 浩、杉原茂孝	
2. 小児生活習慣病検診の事後指導の効果に関する研究	貴田嘉一、伊藤卓夫、平井洋生、戒能幸一… 76
3. 学童期肥満児におけるライフスタイル改善を主体とした外来治療の試み	朝山光太郎… 80
4. 小児肥満における体脂肪分布と血液生化学的合併症の関連性…朝山光太郎… 81	
5. 小児における生活習慣の低比重リポ蛋白(LDL)粒子サブクラスに及ぼす影響	有阪 治… 82
6. 身長を考慮した小児の高血圧基準の必要性に関する研究	内山 聖、菊池 透、奥川敬祥… 85
7. 生活習慣病としての肥満の発症要因・病態とレプチンの関連	大関武彦、中西俊樹、中川祐一、本郷輝明、松本友子、荒木田美香子… 89
8. 思春期骨粗鬆症予防教育事業…衣笠昭彦… 93	
9. 小児生活習慣病予防健診の効果に関する研究	
—同一個人の危険因子の経年変化から—…岡田知雄… 94	
10. 肥満小児の骨密度について…玉井 浩… 96	
11. 肥満児の成長特性の解析：特に骨成熟促進現象とそれに伴う成長加速について	杉原茂孝… 102
IV 小児糖尿病（インスリン依存型糖尿病）の予後に関する疫学研究	
1. 分担研究報告	
田嶋尚子… 105	
福島直樹、豊田隆謙、今田 進	
浦上達彦、一色 玄、堀田 饒	
武山 哲、戒能幸一、仲村吉弘	
陣内富男、松島雅人	
V 成果の刊行論文リスト	111
VI 研究班構成員名簿	115

主任研究者報告

松浦信夫

平成 10 年度厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究

主任研究者 松浦信夫 北里大学医学部小児科教授

研究要旨

本研究は小児の糖尿病並びに生活習慣病の実態を明らかにし、その病因を明らかにし、治療法を確立し、長期予後の改善を計るために組織された。1型糖尿病、2型糖尿病、生活習慣病毎に分担研究班が組織された。また、1型糖尿病（小児インスリン依存型糖尿病）の長期予後、死因、死亡率の研究は DERI 国際研究、DIAMOND 国際共同研究をして継続されてきたが、今後この研究班の研究として継続することになった。平成 10 年度は初年度であり、研究開始が大幅に遅れた。分担研究者を決め、各々の分担研究に研究協力者が決定された。各分担研究毎に研究班会議を開催し、協力者の研究テーマが策定された。平成 11 年 2 月 14 日に全体班会議が開かれ、各分担研究班から研究の方向性、概要が報告された。今後、この計画に沿って研究が継続され、研究成果が期待される。

1. 「小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究」
分担研究者：松浦信夫 北里大学医学部小児科教授

2. 「小児インスリン非依存型糖尿病の早期発見と治療法、長期予後改善に関する研究」
分担研究者：佐々木望 埼玉医科大学小児教授)

3. 「小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究」
分担研究者：貴田嘉一 愛媛大学医学部小児科教授

4. 「小児糖尿病（インスリン依存型糖尿病）の予後に関する疫学研究」
分担研究者：田嶋尚子 慈恵会医科大学第 3 内科

A. 研究目的

小児の糖尿病は 1 型糖尿病と 2 型糖尿病に大きく分類される。白人を中心とした欧米社会においては小児の 2 型糖尿病は非常にまれな疾患であり、小児糖尿病は 1 型糖尿病を指すのが一般である。近年食生活習慣の西欧化に伴い、小児期発症 2 型糖尿病が急激に増加しつつ若年化していると報告されている。これは、日本だけの問題ではなく、韓国、中国、南太平洋諸島の諸国においても見られ、東洋系人種一般に大きな問題を投げかけている。幸い我が国においては学校における集団検尿の制度があり、糖尿病を早期に発見が可能である。しかし、検尿、診断、治療、追跡体制が不十分なためせっかく発見された糖尿病児が適切な治療を受けずに、働き盛りの 20 から 30 歳代に重篤な糖尿病性合併症に陥ることが希ではない。また、肥満、高脂血症、高血圧に伴う生活習慣病も確実に増加の傾向があり、心筋梗塞の若年化が大きな問題になっている。アメリカが国を挙げて取り組んできた、若年発症の動脈硬化症の問題が今我が国で急速に進行している。1 型糖尿病の発症率が少ない反面、それを専門とする小児科医が少なく、その長期予後は欧米に比べて悪いこ

とが明らかにされてきている。このような背景をくい止めるために、またより健全な小児の健康生活を確保するためこの研究班は組織され、実行に移されようとしている。

B. 研究方法

研究班は4つの分担研究から成っている。

「小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究」班（分担研究者 松浦信夫）は主に1型糖尿病の実態、疫学を明らかにし、治療の中心であるインスリン療法、特に強化インスリン療法の確立、その評価のためのHbA1c標準化、診断法としての新しい自己抗体測定法の検討を中心に研究が進められる。治療の課程で問題になる重症低血糖、成長障害、心理的な問題に伴いコントロールの悪化、その背景を研究者の症例、並びに小児インスリン治療研究会に登録された患者を中心に研究を進める予定である。

「小児インスリン非依存型糖尿病の早期発見と治療法、長期予後改善に関する研究」班（分担研修者 佐々木望）は主に2型糖尿病の疫学、病態、治療法、長期予後の改善を目指して研究が進められる。対照となる症例は学校における集団検尿で発見される尿糖陽性児であり、このスクリーニング方法、診断方法、治療法の確立を行う。協力者は何れも、一定の地域でこの問題に深く関わってきた先生方であり、従来の研究に加え班員で共同研究を組むことで、更に大きな対象が把握され、貴重な所見が得られることが期待される。

「小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究」班（分担研究者：貴田嘉一）は主に小児の肥満、高血圧、脂肪肝、糖尿病の疫学、病態、治療法を確立し、その改善に努める。研究方法としては①一定地域に於ける生活習慣病の疫学的研究、②小児血圧の基準値の設定、③骨粗鬆症の実態、予防法、④肥満に伴う脂肪代謝異常の病態、食事療法に関する研究を研究目的として研究計画が立てられた。

「小児糖尿病（インスリン依存型糖尿病）の予後に関する疫学研究」（分担研究者：田嶋尚子）はDERI、DIAMOND国際研究を更に発展させ、コホートの追跡調査を継続した。発症年次毎の糖尿病合併症、生命予後の改善を比較検討した。

C. 研究結果

1) 1型糖尿病の疫学、治療の分担研究班では①群馬県、新潟県における疫学研究が行われ、発症率においてやや従来の報告より低い結果であったが、症例の把握率、調査期間が短い点など、今後の継続で更に明らかになることが期待できる。② HbA1cの標準化は施設間の変動が3%以内にできるようになった。これにより、施設間の比較、至適治療法の確立が可能になる。③施設間にHbA1cの平均値に大きな違いのあることが明らかになった。その背景を明らかにすることで、治療法の向上が可能になると考えられた。④強化インスリン療法に伴う重症低血糖症の発症は高くないこと、小児期発症1型糖尿病の最終身長が低下している可能性、などが明らかにされた。⑤専門医による診療所に於ける糖尿病診療が病診連携することにより、多くの利点のあることが明らかにされた。

2) 2型糖尿病の診断、治療に関する分担研究では①横浜市、東京都、三重県、福岡市に於ける2型糖尿病の診断、病因、疫学的研究が行われた。横浜市においては明らかに増加している事実が明らかにされた。また、東京都で発見された症例の家族歴を長期間にわたって追跡すると、著しく高く、3世代にまたがって発症している症例も多く見られた。これは、成人2型糖尿病の家族歴に比し非常に高く、病因的に異なる可能性を示唆している。三重県に於ける疫学研究の方法論の問題点について検討され、改善の可能性が述べられた。③東京女子医大糖尿病センターにおける若年発症2型糖尿病の合併症の実態が明らかにされ、その背景に学校検尿により発見、診断された後の治療法に問題があり、途中で脱落していることが重要な要因であることが明らかにされた。

3) 生活習慣病に関する分担研究では①松山市、千葉県、静岡県に於ける肥満児に関する疫学調査を行い、併せて脂肪代謝異常の背景について検討した。肥満児の割合は少しずつ増

加し、高コレステロール血漿の頻度も高かった。動脈硬化症の進展に関わりのある小粒子リポ蛋白の保有率、治療などに対する反応、高血圧、高コレステロール血症との関係など研究が進められる。同様に肥満症外来に於ける食事や生活、即ちライフスタイルを変える治療の実際について報告された。また、脂肪細胞より分泌されるレプチンの動態、測定の意義が明らかにされた。②血圧測定は生活習慣病の病態、予後を予測する上で重要な検査である。小児は慎重、体重、腕の太さなど個々人で大きく異なり、一定した測定方法の確立が重要である。身長は従来、血圧に影響を与える因子として重要視されていなかった。この度、血圧に身長が非常に関係していることを明らかにし、身長を考慮して測定し、基準値を作るべきと報告された。③骨粗鬆症は生活習慣病の1つとして注目されている。肥満症とは対照的に「やせ願望」によるやせ、骨塩量の低下による将来の骨粗鬆症の発症が大きな問題である。一方、肥満と骨塩量の問題は論議されているが、小児肥満お骨塩量は余り検討されていない。今後更に研究を進め、将来の骨粗鬆症防止予防教育が必要である。

4) 1型糖尿病の長期予後に関する研究は1965年～1979年に18歳未満で診断された小児糖尿病患者1410名を対象に、1995年現在の生存状況及び慢性合併症の発生状況を明らかにすることである。死亡症例は計137例で、追跡開始後25年の時点の累積生存率は81%(95%信頼区間77-85)であった。また、診断年代別にみると、1960年代診断群の追跡15年後の累積生存率は88%(84-91)であったのに対して、1970年代診断群では96%(95-97)と著明な改善を認めた。合併症に関しては、追跡25年後における累積発生率は光凝固療法45%(40-50)、失明13%(10-17)、人工透析26%(21-31)であった。また、診断年代別の生命表解析を行ったところ、光凝固療法は1960年代診断群と1970年代診断群で施行率がほぼ同等であったのに対して、失明発生率には有意な差がみられた。人工透析導入率も1970年代診断群では減少していた。発症年代が新しいほど、その予後が改善してきたことを明らかにした。

D. 考案

新しい研究班が発足し、初年度が終了した。比較的基礎研究が継続されていた、分担研究で研究の成果にやや差が見られた。1型糖尿病班は以前から展開されているインスリン治療研究会の患者登録、研究成果の上にのって、更に研究が展開されてきた。HbA1cの標準化は今後の研究遂行の上で非常に価値有る研究であり、国際共同研究への手がかりを与えるものである。重症低血糖、成長障害、心理的な問題によるコントロール不良例等が検討された。特に最後のコントロール不良例の問題は我が国だけでなく、思春期糖尿病患者を診療する上で避けて通れない問題である。女性に多いのもその特徴の1つである。

我が国の1型糖尿病の疫学は北海道を中心に報告されている。今回の報告はその発症率に比べるとやや低い傾向が見られた。これは症例の把握率が低いための可能性が考えられる。小児慢性特定疾患登録制の柳澤班と共同研究で、更に正確な調査が可能と考えられる。

2型糖尿病班は従来から行われてきた、学校検尿尿糖陽性児の検診診断体制、これに基づく2型糖尿病疫学、遺伝的背景が報告された。また、これらの小児が最終的に成人して受診する東京女子医大糖尿病センターでの解析結果が報告された。2型糖尿病または耐糖能異常と診断された子供達が、適切な治療、長期予後についての説明を受けないで、医療機関から脱落している症例が非常に多く、センターを受診したときにはすでに重篤な合併症が発症している事が明らかにされた。今後何としても、このようなことが繰り返されないようにするために、適切な指導書の作成、診療する医師の教育を徹底しなければならない。

学校における健康診査は学校保健の貴重な事業の1つである。健診によって肥満児の多くが発見され、医療機関に紹介される。また、この健診制度を更に拡大して、一定地域の子供達の健康管理を行っている地域も明らかになった。何れにしても栄養、生活などライフスタイルを変える教育が行われている。高脂血症と主に骨粗鬆症も大きな問題である。不適切な食生活は肥満症ばかりではなく、骨粗鬆症の発症なし骨塩量の低下をもたらし、将来の骨粗鬆症の基を作っている可能性があり、更なる継続的研究が必要である。

田嶋班は従来から継続されてきた研究で、調査用紙の回収率を高めることにより、長期

予後の実態が更に明らかになった。1960 年代と 70 年代発症を比較すると、網膜症のため光凝固を受ける比率には変化がなかったが、失明の頻度を著しく減少した。網膜症発生は防ぎ得ないが、光凝固により失明を防ぐ治療法の進歩の可能性と光凝固をより早期に行う可能性の 2 つが考えられる。多分、後者すなわち前増殖性の早い時点で開始されるためにと考える。透析導入率、死亡率の低下していることが明らかになった。小児 1 型糖尿病の治療法の改善、患者教育の進歩、専門小児科医の増加などがこの背景にあると考えた。

E. 結論

初年度の研究班報告として、次のような研究成果が得られた。

- 1) 1 型糖尿病研究班においては HbA1c の標準化、疫学、インスリン治療に伴う問題点などが明らかにされた。
- 2) 2 型糖尿病研究班では学校検尿健診システムが確立され、その疫学が報告された。
- 3) 生活習慣病研究班では肥満、高脂血症、高血圧、骨粗鬆症の分野で研究が推進された。
- 4) 1 型糖尿病の予後にに関する研究班では 1960 年代発症群と 70 年代発症群において、失明、人工透析に移行する率が減少し、死亡率が改善したことが明らかになった。

F. 研究発表（原著論文のみ）

1. 雨宮 伸、松浦信夫、佐々木 望、星野忠夫、小児インスリン治療研究会：多施設間のグリコヘモグロビン測定標準化の検討。糖尿病 4:21-229,1997
2. Mortensen HB, Hougaard P, for the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes: Comparision of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with insulin-dependent diabetes from 18 countries. Diabetes Care20:714-720,1997
3. Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T: Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido Japan. Diabetes Care 21:1632-1936,1998
4. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Dann C T, Holl RW, Hougaard P, Atchison JA, Chiaelli F, Darneman D, Dihsen B, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey H, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PGF, Tsou RM, Vanelli M, Aman J, for Hvidore Study Group on Childhood Diabetes : Insulin management and metabolic control of Type-1 diabetes mellitus in childhood and dolescence in 18 countries. Diabetic Medicine 15 (9):752-759,1998
5. Matsuura N, Suzuki S, Yokota, Kazahari K, Kazahari M, Toyota T, Hirai M, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, ITo Y, Hotsubo T: The prevalence of mitochondrial gene mutations in childhood diabetes in Japan. J Pediatr Endocrinol Metab 12:27-30,1999
6. Yamada H, Uchigata Y, Kawasaki E, Matsuura N, Otani T, Sato A, Mutoh K, Kasahara T, Fukushima N, Koike A, Mizota M, Miura J, Kubo H, Yamaguchi K, Nagataki S, Omori Y, Iwamoto Y: Onset age-dependent variations of islet specific autoantibodies in Japanese IDDM patients. Diab Res Clin Prac 39(4):211-217,1998
7. Komaki S, Kohno M, Matsuura N, Shimazu M, Adachi N, Hoshida R, Nishiyama S, Matsuda I: The polymorphic 43The bcl-2 protein confers relative resistance to autoimmunity : an analytical evaluation. Hum Genet 103: 435-440,1998
8. Nishimura B, Tajima N, Matsushima M, LaPorte RE, for the Diabetes Epidemiology Research International Study Group: Puberty, IDDM, and Death in Japan. Diabetes care 21 (10):1674-1679,1998
9. 風張真由美、松浦信夫、風張幸司、柴山啓子、横田行史、大山宣秀：小児インスリン依存性糖尿病における抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体および抗ヒトインスリン抗体、抗甲状腺抗体の検討。日児誌 102(4):416-420,1998
10. Kohno H, Ueyama N, Kuromaru R, Honda S: Rapid increase in body fat after discontinuation of growth hormone therapy. Clin Pediatr Endocrinol 7(suppl):93-95,1998
11. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS, Honda S, Hara T: Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: Gender specific metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 83:3890-3896,1998

1. 小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、 長期予後改善に関する研究

分担研究者
松浦信夫

平成 10 年度厚生科学研究・子ども家庭総合研究事業
「小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究」

分担研究報告書

小児インスリン依存型糖尿病の実体と治療法、長期予後改善に関する研究

分担研究者 松浦信夫
研究協力者 伊藤善也、五十嵐 裕、内湯安子、
雨宮 伸、宮本茂樹、三木祐子、
鬼形和道、横田一郎、菊池 透

研究要旨

インスリン依存型糖尿病（以下 1 型糖尿病）の治療は強化インスリン療法に代表されるインスリン療法、食事療法、運動療法が中心となる。治療効果の中期的評価には HbA1c がよい指標として用いられている。しかし、純化標準品がないこと、測定方法によりその正常値が異なることなどで他施設間で比較することが難しかった。HbA1c 標準化により、至適治療・指導法を評価、検討する上で貴重な研究である。多施設共同研究を行うと、施設間に大きな差があることが明らかになった。今後この差をいかにして詰めるかが重要な問題である。全国各地に 1 型糖尿病の専門医がいるとは限らないので、専門医のいるセンターとの連携が重要になってくる。治療に伴う重症低血糖、コントロールの非常に悪い症例、成長障害は重要な問題である。その実体の一部が報告された。多くの 1 型糖尿病は大学病院、総合病院で診療されている。しかし、全体の患者の中にしめる 1 型糖尿病の数は少なく、チーム医療を組んで診療ができるにくい施設が多い。1 型糖尿病の専門医が診療所を開設し小児・思春期の糖尿病患者を診療するメリット、デメリットについて検討された。1 型、2 型糖尿病の診断が難しい症例のいることが我が国の特徴である。新しい自己抗体 ICA512 についての検討が行われた。1 型糖尿病の一定地域に於ける Population-based の疫学研究が報告された。

A. 研究目的

本研究は小児糖尿病の内、特に 1 型糖尿病（小児インスリン依存型糖尿病）の疫学などの実態を調査し、インスリン療法、特に最も生理的な治療と考えられる強化インスリン療法の実施、普及、これに伴う問題点を明らかにして、最終的に血糖コントロールを改善し、最終的に予後の改善、患者の QOL の向上を計るために計画された。

B. 研究方法

全国から 9 名の研究協力者の協力を得て、この研究を遂行することになった。各研究協力者に各施設、地域にあった研究テーマを決めてもらい、この 3 年間に研究の完成を目指す。合わせて、平成 11 年度から研究班員全員による研究テーマを決め之を遂行する。

C. 研究結果

各研究協力者による平成 10 年度の研究結果をテーマ毎に以下に報告する。

1. HbA1c の標準化と至適治療の確立（雨宮 伸）

1 型糖尿病の治療は強化インスリン療法に代表されるインスリン療法、食事療法、運動療法が中心となる。治療効果の中期的評価には HbA1c がよい指標として用いられている。DCCT 研究により HbA1c の低下は糖尿病性合併症の発症、進展を抑制することが明らかに

された。しかし、糖化ヘモグロビンの純化標準品がないこと、測定方法によりその正常値が異なることなどから、多施設間でコントロール状況を比較することが難しかった。

日本糖尿病学会の標準化に準拠すると共に、標準化の精度を更に高めるために多施設共同研究が進められている。参加各施設から患者検体 4-6 検体を集中測定機関において測定し、各施設との補正用 1 次相関式を求めた。また、日本糖尿病学会方式に準拠した凍結乾燥標準品を特定 5 施設で各期毎に測定し、測定間誤差を検討した。この方式により施設間測定誤差を 3 % 以内にすることが可能になった 1)。これにより、施設間のコントロール状況の比較、至適治療・指導法の確立を可能にすることができるものである。

2.1 型糖尿病の治療に伴う諸問題

1)施設間格差の問題と専門施設との連携（内湯安子）

先に述べたように、HbA1c の標準化が可能になり小児糖尿病外来に通院中の患者の施設間平均 HbA1c 値が明らかになった。全国 38 施設に於ける平均 HbA1c 値の分布は 6.2% から 10.3% と広く分布していることが明らかになった。これは、最近行われた 18 カ国の国際共同研究に於ける差に匹敵するものであった。今後この施設間格差の背景がどこにあるのか明らかにし、その改善に努めなければならない。その背景となる要因について、発症時の入院期間、日本糖尿病学会認定小児糖尿病専門医の数から検討した。その結果、専門医の少ない県に於ける入院期間が長いことが明らかにされた。HbA1c 値と合併症は深く関係すること、それは結果として死亡率にも繋がることを考えると、専門施設との連携が重要なと考えられた。

2) 1 型糖尿病の小児と成長の問題（伊藤善也）

コントロール不良の 1 型糖尿病児においては血中成長ホルモン (GH) 値が高値にも関わらず成長因子 (IGF-1) は低下し、身長の伸びが低下すると報告されている。故に、成長は長期的なコントロールの一つの指標になると考えられているが、必ずしも信頼置ける検討はされていない。小児インスリン治療研究会に登録されている 700 例の小児期発症 1 型糖尿病の内最終身長に達した 242 例の症例について、最終身長、診断時の身長、インスリン治療法を検討した。診断時身長 SD スコアは +0.15 ± 1.03 であったのに最終身長は -0.26 ± 1.04 と低下していた。発症年齢の若い群、男児にその傾向が強かった。諸外国からの報告では、最終身長に影響がないとの報告を考えると、今後更に詳細な検討を行う必要がある。もし、不適切な治療によるのであれば、早急な改善が必要である。

3) インスリン治療と重症低血糖（宮本茂樹）

強化インスリン療法員が導入され、血糖コントロールがより厳格になれば、症候性の重症低血糖の頻度が増加することは避けがたい問題である。小児インスリン治療研究会に登録患者 51 例の中から重症低血糖（他者の援助が必要な低血糖）の頻度、治療法との関係について検討した。重症低血糖の頻度は 0.26 回/患者/年で、強化インスリン療法の有無、HbA1c 値、インスリン使用量との関係は認めなかつた。千葉県こども病院施設内の症例の検討においても強化インスリン療法の増加に伴う発症頻度の増加は見られなかった。

4) 血糖コントロール不良例の解析（三木裕子）

小児・思春期 1 型糖尿病の治療はインスリン療法だけでなくいろいろな精神・心理的問題のため良いコントロールが得られない症例も見られる。小児インスリン治療研究会に登録された 521 例の内、HbA1c 7 % 以下の良いコントロール群 61 例と 10% 以上の不要群 65 例についてその背景を検討した。平均年齢、発症年齢、罹病期間、インスリン治療法、量には有意な差は見られなかつた。しかし、コントロール不良例は圧倒的に思春期女性に多いことが明らかになった。多施設、国際共同研究においても思春期年齢の女性は有意に男性よりコントロールが悪いことが明らかにされている。今後、その背景を明らかにするために、その詳細な背景分析、case-control 研究が必要である。

5) 診療所に於ける 1 型糖尿病患者の診療（五十嵐 裕）

我が国における小児 1 型糖尿病の発症率は低いため、1 診療施設に於ける患者数は 10 人前後と非常に少ない。欧米の小児糖尿病の診療は小児病院などにセンター化されており、数百人の患者が登録され、平均通院回数は 3 カ月に 1 度である。医師、専門看護婦、栄養士、心理士などからなるチーム医療が行われている。多くの非糖尿病患者の中に混ざって診療を受けるために、十分な時間が割けず、またチーム医療が行われにくいのが現状である。内科医が糖尿病専門診療所を開設しているのは決して珍しくはないが小児科医では希である。糖尿病、内分泌専門医である五十嵐医師が専門診療所を開設して 3 年になる。この間看護婦、栄養士の教育、臨床心理士を加えたチーム医療を実践している。診療時間なども患者の都合にあわせて診療できる反面、夜間の低血糖に対する対応が難しい面がある。今後、病診連携を強めて行くことにより、一つの有効な診療形態になるものと考える。

3. 新しい自己抗体の測定の有用性（横田一郎）

日本人小児 1 型糖尿病の中にはケトアシドーシスを伴って発症する典型的な症例のほか、主に学校検尿発見されゆっくりインスリン依存性に進行する糖尿病があり、時に 2 型糖尿病と鑑別が難しい症例もある。後者は北川、浦上らにより slowly progressing IDDM (SPIDDM) として概念化されている。1 型糖尿病の診断の根拠の一つに発症時の胰島抗体の有無が重要である。ICA、GAD 抗体のほか最近新しい ICA512/IA-2 抗体が開発され、臨床診断に応用されてきている。横田らは若年発症糖尿病 40 例について、発症時から 5 年間にわたって GAD、ICA512 抗体の推移を検討した。この結果、ICA512 抗体は年少児に、GAD 抗体は思春期以降の年長児に陽性率が高いことが明らかになった。また、ICA512 抗体は発症時に陽性になるも急速に陰性化することも明らかになった。今後、1 型糖尿病の診断、病態を検討する上で有用性が高いと結論している。

4.1 型糖尿病の疫学（鬼形和道、菊池 透）

小児期発症 1 型糖尿病の疫学は Matsuura らが最近発表した論文が我が国で最も対象人口も多く、長期間に及ぶものである³⁾。北海道という特定な地域の疫学であり、今後更に Population-based の研究が待たれている。新潟県、群馬県は共に日本の中央部に位置し、新潟大学、群馬大学が県内の多くの医療施設に医師を派遣している関係で調査の協力も取れやすいと考えられる。この研究班において両県の疫学成績が報告された。

群馬県において 1998 年 12 月 31 日現在、15 歳未満 1 型糖尿病小児は 44 名でその有病率は 1.31/10,000 であった。1998 年に発症が確認された症例は 6 名で発症率は 1.79/100,000/ 年であり、ほぼ考えられている 1.5-2.0/100,000/ 年の範囲内にあった。症例の把握率の検討を含め、今後の継続研究が必要と考えられる。症例の約 1/3 が学校検尿で発見されていることから、今後糖尿病検診体制の確立、患者のデータベース化に伴う治療、管理、予後の研究へと進展することが期待される。

新潟県は主にアンケート調査をもとに検討された。18 歳未満小児 1 型糖尿病の有病率は 1.21/10,000 であり、15 歳未満、1996-1998 年の発症率は 1.64/100,000/ 年であった。この数値は、従来の報告に比しやや低いが、初年度であること、把握率が十分でないことから今後更に継続した研究が期待される。

D. 考案

この研究班が結成されて実質半年くらいであり、研究テーマ、体制も十分でなかったにもかかわらず、今回研究報告書を作成することができた。いずれも 1 型糖尿病の診療上重要な問題を含んでいるもので、来年以降の研究の進展が期待されるものである。HbA1c の標準化は多施設共同研究、治療方法の評価などで、血糖コントロールを比較する上で必須の研究であり、今後純化標準品が開発されると国際的な共同研究も可能である。現在はこのような研究を行うためには、検体を特定な検査施設に集めなければ成らず、膨大な費用がかかる。その意味で、今後の研究の発展が期待される。

1型糖尿病の治療に伴い多くの問題が存在している。重症低血糖の問題、成長の問題、精神心理的な問題などで、これが患者の血糖コントロールを悪化させ、QOLを損ねている。チーム医療をするには既存の大学病院、小児病院で難しい面があり、病診連携の上に立った、専門医による診療所の医療も今後視野に入れていく必要がある。

新しい疫学研究が群馬県、新潟県で始められた。両県を合わせると、15歳未満の人口は100万人くらいの規模となり、我が国並びに世界各国と十分比較することの出来る研究になると見える。新しい自己抗体測定法の開発により、2型糖尿病、SPIDDMなどとの鑑別が可能になり、疫学の質が向上することが期待される。

E. 結論

1型糖尿病の実態解明、医療の向上、予後の改善を目指す研究班が発足した。研究初年度であり結論に達する十分な成果が得られていないが、研究協力者毎にテーマが決まり、これから続く研究期間中に一定の結論が引き出せることが期待される。

F. 研究発表

1. 雨宮伸、松浦信夫、佐々木望、星野忠夫、小児インスリン治療研究会：多施設間のグリコヘモグロビン測定標準化の検討。糖尿病 4:21-229,1997
2. Mortensen HB, Hougaard P, for the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes: Comparision of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with insulin-dependent diabetes from 18 countries. Diabetes Care 20:714-720,1997
3. Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T: Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido Japan. Diabetes Care 21:1632-1936,1998
4. Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, Atchison JA, Chiaelli F, Darneman D, Dihsen B, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey H, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PGF, Tsou RM, Vanelli M, Aman J, for Hvidore Study Group on Childhood Diabetes : Insulin management and metabolic control of Type-1 diabetes mellitus in childhood and dolescence in 18 countries. Diabetic Medicine 15(9):752-759,1998
5. Matsuura N, Suzuki S, Yokota, Kazahari K, Kazahari M, Toyota T, Hirai M, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, ITo Y, Hotsubo T: The prevalence of mitochondrial gene mutations in childhood diabetes in Japan. J Pediatr Endocrinol Metab 12:27-30,1999
6. Yamada H, Uchigata Y, Kawasaki E, Matsuura N, Otani T, Sato A, Mutoh K, Kasahara T, Fukushima N, Koike A, Mizota M, Miura J, Kubo H, Yamaguchi K, Nagataki S, Omori Y, Iwamoto Y: Onset age-dependent variations of islet specific autoantibodies in Japanese IDDM patients. Diab Res Clin Prac 39(4):211-217,1998
7. Komaki S, Kohno M, Matsuura N, Shimazu M, Adachi N, Hoshide R, Nishiyama S, Matsuda I: The polymorphic 43The bcl-2 protein confers relative resistance to autoimmunity : an analytical evaluation. Hum Genet 103: 435-440,1998
8. Nishimura B, Tajima N, Matsushima M, LaPorte RE, for the Diabetes Epidemiology Research International Study Group: Puberty, IDDM, and Death in Japan. Diabetes care 21(10):1674-1679,1998
9. 風張真由美、松浦信夫、風張幸司、柴山啓子、横田行史、大山宣秀：小児インスリン依存性糖尿病における抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体および抗ヒトインスリン抗体、抗甲状腺抗体の検討。日児誌 102(4):416-420,1998

小児インスリン依存型糖尿病の成長特性：最終身長

研究協力者：伊藤善也 旭川医科大学小児科
共同研究者：河野 齊 福岡市立こども病院内分泌代謝科
神崎 晋 岡山大学小児科
大木由加志 日本医科大学小児科

研究要旨

インスリン依存型糖尿病患児 242 名を対象に最終身長を解析した。診断時身長 SD スコアは $+0.15 \pm 1.03$ であるのに対して、最終身長 SD スコアは -0.26 ± 1.04 であった。特にこの低減化傾向は男児に強かった。また男児において 5 歳未満で発症した場合、他の年齢群に比して最終身長が低かった。

日本における小児インスリン依存型糖尿病患児の身長発育は低減化している可能性がある。引き続き分析を続け、実態を明らかにしていかねばならない。

見出し語：小児期発症 IDDM、成長、最終身長、診断時身長、目標身長

A. 研究目的

小児期に発症する慢性疾患ではその長期予後の判定指標に身体発育を加えなければならない。特にインスリン依存型糖尿病ではインスリン投与に加え、平行して実施している食事療法の適否が成長に反映するので、その評価は重要である。しかし現在までのところ日本においては、その成長に関する実態は不明の点が多い。

本年度の研究においては長期間にわたる療養生活が成長、特に身長増加にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的として、インスリン依存型糖尿病に罹患した患児の最終身長を調査した。

B. 研究方法

対象：小児インスリン治療研究会（代表世話人：松浦信夫教授、北里大学小児科）に登録された男女 700 名（男児 302 名、女児 398 名）のうち、半年以上にわたって身長増加速度が 1.0 cm/年未満であることを確認できた症例である。

方法：最終身長とその標準偏差スコア(FH-SDS)、

罹病期間、診断時身長、目標身長(target height)を求めた。なお FH-SDS は 17 歳 6 か月として諏訪らの方法に従って算出した。目標身長は緒方らの方法に従って両親の身長から計算し、目標身長の標準偏差スコア (TH-SDS) は FH-SDS と同様に 17 歳 6 か月として計算した。なお解析結果は平均土標準偏差で表した。

C. 研究結果

最終身長を解析することができた症例は 242 名（男児 100 名、女児 142 名）である（表 1）。解析時の年齢は 18.03 ± 1.59 歳であり、罹病期間は 8.80 ± 4.08 年であった。これらの症例において insulin 投与量は 1.06 ± 0.34 U / kg/day であり、HbA1c は $8.67 \pm 1.88\%$ で、女児において HbA1c は高かった ($p=0.0067$)。

これらの症例における FH-SDS は -0.26 ± 1.04 であり、男児の 69% および女児の 57% において SDS が標準を下回った。

次に診断時の身長が報告されている症例 122 名（男児 51 名、女児 71 名）について最終身長と比較検討した（表 2）。

表 1。最終身長が解析可能であった症例のプロフィール

	n	FH-SDS	発症時年齢	解析時年齢	insulin U / kg	HbA1c(%)
男	100	-0.51 ± 1.04	9.01 ± 4.25	17.94 ± 1.73	1.06 ± 0.36	8.27 ± 1.70
女	142	-0.09 ± 1.00	9.34 ± 3.82	18.09 ± 1.49	1.06 ± 0.32	8.95 ± 1.96
計	242	-0.26 ± 1.04	9.21 ± 4.00	18.03 ± 1.59	1.06 ± 0.34	8.67 ± 1.88

表2。FH-SDSと診断時身長SDスコア(H-SDS)

	n	FH-SDS	診断時H-SDS
男	51	-0.60±0.98	+0.10±0.98
女	71	-0.13±0.99	+0.20±1.07
計	122	-0.33±1.01	+0.15±1.03

診断時 H-SDS をみると男女共に標準以上であるが、最終身長に到達する間に H-SDS は -0.48 ± 1.03 低減化した。特に男児では -0.70 ± 1.10 も低くなかった。

さらに TH-SDS と診断時 H-SDS を算出できた症例 45 名（男児 11 名、女児 34 名）についてみると（表 3）、女児では両者に差はなかったが、男児において FH-SDS は TH-SDS を -0.51 ± 1.06 も下回った。

次に発症年齢別に FH-SDS を検討した。5 歳未満発症群において FH-SDS が最も低い傾向がみられた。特に男児においては年齢階級が下がるに従って、FH-SDS が低くなる傾向が見られた（5 歳未満発症群 vs 10 歳以上発症群 $p=0.0388$; Fisher's PLSD）。

D. 考察

インスリン治療が十分に普及していない時代には摂取カロリー制限とインスリン不足から、低身長や思春期発現遅延を来す症例が多くいた。しかし、現在はそのような極端な成長障害を経験することはほとんどない。では、現代のように糖尿病の治療レベルが向上した時代にあって、インスリン依存型糖尿病に罹患した小児が具体的にどのように発育しているのだろう

表3。FH-SDSとTH-SDS

	n	FH-SDS	診断時H-SDS	TH-SDS
男	11	-0.74±0.97	-0.06±0.89	-0.23±0.72
女	34	-0.30±0.91	+0.23±1.00	-0.32±0.83
計	45	-0.41±0.93	+0.16±0.97	-0.30±0.80

表4。発症年齢別 FH-SDS

	5歳未満発症	5~10歳発症	10歳以上発症	
男	7	-0.99±0.82	14	-0.75±1.12
女	8	-0.21±0.88	28	+0.00±1.01
計	15	0.57±0.92	42	-0.25±1.09

うか。

今回われわれが調査した対象は小児インスリン治療研究会に参加している小児科医に通院している患者であり、比較的先進的な糖尿病診療を受けていると考えられる患者群である。このような患者において、その最終身長が正常集団および両親の身長に比して、低いことが明らかになった。

この最終身長の低減化は、HbA1c とは明確な関連が見られないことから、直接コントロール状態と関連づけることはできなかった。また男児に低身長傾向が見られたことについても、その理由は本調査からはわからない。しかし発症年齢が若くなるに従い、低身長傾向が目立つことから、長期にわたる療養生活が身長発育に対して負に作用していることは容易に想像できる。

日本における小児インスリン依存型糖尿病の予後を改善するために、今後も最終身長、成長速度、思春期発達、発症時身長などについて、その実態を明らかにしていく必要がある。

F. 研究報告

伊藤善也：小児 IDDM と成長の問題、第 10 回小児インスリン治療研究会、99-1-16、東京

データ収集にご協力いただいた小児インスリン治療研究会会員に深謝申し上げます。

平成10年度厚生科学研究・子ども家庭総合研究事業
「小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究」

診療所におけるインスリン依存性糖尿病の管理

(分担研究：小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、
長期予後改善に関する研究)

研究協力者：五十嵐 裕

要旨：糖尿病などの小児内分泌疾患と風邪などの急性疾患の診療の両立をめざした診療所での、小児インスリン依存性糖尿病の管理は診療日や診療時間に余裕があるため、患者さんは学校や勤めの都合に比較的合わせやすく、より定期的受診が可能であると思われる。また診療時間も十分にとれるため、じっくり患者さんや家族との話し合いが出来、より現実的な対応が可能である。診療に必要な器具、人員も比較的容易に購入、増員が可能である。無床診療所であることや遠隔地の患者さんの管理も行っている事より、夜間の低血糖などには病・診連携は不可欠である。高い専門性を維持することにより、患者さんのライフ・スタイルに柔軟に対応できる診療所でのインスリン依存性糖尿病の管理は有効な方法の一つと思われる。

見出し語：インスリン依存性糖尿病、診療所、治療・管理

[研究目的] インスリン依存性糖尿病の管理・治療は長期にわたり、定期的な受診も必要である。しかし、大学病院などの専門外来では受診日が決まっていたり、診療時間も限られていたりするために、患児や家族と主治医との十分な話し合いも出来にくい場合もあり、その結果として糖尿病に対する説明が不十分だったり、生活の変化などに対応仕切れない事も予測される。そこで、学校生活にも支障の少ない曜日や時間に受診出来るように設立した、小児内分泌、糖尿病を対象とした専門性を生かした診療所での糖尿病の管理状況を検討する。

[研究方法] 診療所の占有面積は60坪である。敷地内の駐車スペースが共同使用ではあるが70台分有り、車で来院する患者さんの車はいつでも駐車することができる。診察室が2つ、栄養相談室兼身体計測室、隔離室兼脳波室、処置室（負荷試験・点滴用ベット5台、処置用ベット2台）、レントゲン室、心理検査室などからなる（図1）。職員は医師2名、看護婦3名、受け付け・事務3名の他、非常勤で栄養士

1名、臨床心理士1名、脳波技師1名である。診療時間は午前9時から12時半、午後2時から6時である。ただし、土曜日は午後4時までの診療である。休診日は日曜、祭日と水曜日である。時間外の患者さんからの緊急連絡には携帯電話で対応している。医療・検査器具類を表1に示す。出来るだけその日の検査結果を見てから診療出来るように、可能な限りのモニター類は揃えてある。生化学、ホルモン検査などはBMLに外注している。on-lineでHost Computerと接続しており、翌朝にはホルモンなどの特殊検査データーを除き、送信されている（マイケルくんII）。検査データーの時系列print outも可能であり、紹介状を書くときなどは大変便利である。CT、MRIは幸い至近距離にある病院に設置されており、そこに依頼している。処置室にはプロジェクター式のモニターを設置し、負荷試験や点滴中はビデオやレーザーディスクでディズニーのアニメやミュージカルを映写しており、患児の処置中の退屈さを紛らわすのに役立っている。栄養相談室にもビデオがあり、インスリンの注射法、自己

血糖測定器の使用法説明ビデオや教育ビデオの供覧に使用している。インスリンは院内で処方し、その他の経口、外用薬などは院外処方である。待ち時間出来るだけ短くするために急性疾患以外は予約制している。

糖尿病の患者さんは来院後まず身体計測を行い次に採尿し、それから血糖、HbA1cの測定をし、結果がそろったところで診察となる。診察室には無散瞳眼底カメラ、超音波診断装置、ニュロメーターが置いてあり、定期的に眼底や頸動脈肥厚、神経伝導度の検査を行っている。外来のみの診療であることより、休診日や夜間の低血糖発作が問題となるが、グルカゴンの自己注射を始め対処法を十分に指導することにより対応している。ほとんどの糖尿病児は発症時の初期治療は最寄りの病院でなされており、まれにはその病院にお世話になっていることもあるようである。栄養相談室には糖尿病教育ソフトの「えらんでクリック」や自己血糖測定器PrecisionやデキスターZ解析用のコンピューターも置いてあり、

患者さんとコンピュータ画面を見ながらの指導や血糖のコントロール状況について会話ができ、患者教育に役立っている。また、多くのボランティアの方々の協力のもとに、春のハイキング、夏のキャンプ（2泊3日、自炊）、秋の芋煮会、講演会などの友の会活動活動も行っている。合併症を起こさない糖尿病管理を目指し、そのための動機づけに主眼をおいている。

[研究結果]

当院のIDDMの管理状況の一端を示すものとして当院開設後の3年間のHbA1cの月ごとの経過を図に示す。ここに示す症例のほとんどは東北大学小児科外来あるいは出張先の病院で、筆者が診ていた患儿である。また表は2月1ヶ月間のIDDM患儿の受診曜日を示したものである。土曜日が13名と一番多い。

表. 平成11年2月のIDDM患者の来院曜日

曜日	月	火	木	金	土
人数	4	8	4	4	13

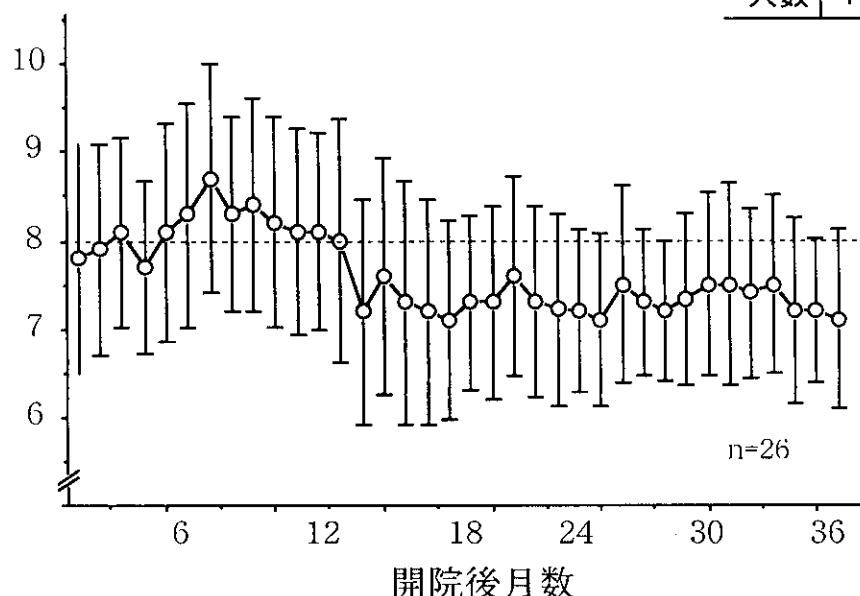


図. 医院開設後の月数とHbA1cの関係

[考案] インスリン依存性糖尿病の患者さんが出来るだけ来院しやすく、待ち時間もなく、必要な検査がその場で出来ることを目指し、ほぼ満足できる施設にはなっていると思われる。図に示したように、HbA1cの経時的变化にも表われていると思われる。また受診日の面でも表に示すように、土曜日の受診者数が一番多くなっている事も、学校や仕事の休みの日に受診したいと言う患者さんの希望の表われと思われる。栄養士の待機している月曜日の受診者は必ずしも多くなく、罹病期間の長い患児では避ける傾向すら

あり、夏休みなどを利用した食事指導が必要と思われる。罹病期間の短い患者さんの母親は積極的に利用しているようである。

個々の症例においては、コントロールの十分でない患児もあり、このような患児にどのように動機付けすることが出来るかが今後の課題である。幸い糖尿病児の管理・予後の研究に関心のある宮城大学の看護学部講師が研究に参加してくれており、心理療法士、栄養士と共に診療所でのより良い糖尿病の管理を目指して研究を継続する。