

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

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

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 —
研究協力者 内瀧安子
東京女子医科大学糖尿病センター

要約：我が国は小児期発症インスリン依存型糖尿病（IDDM）の発症率が低いため、1 医療施設で治療管理する症例が少ない。1998 年 3 月時の小児 IDDM を治療している全国の小児科 38 施設の平均 HbA1c 値を比較したところ、6.2～10.3% に広く分布していた。また、当センターの 18 歳未満発症 IDDM 患者 99 名の初回入院日数を調査したところ、糖尿病学会認定小児糖尿病専門医の存在する県の施設の方が、また小児科入院の方が内科入院より日数が長い傾向もあった。しかし、いずれも平均 1.5 ヶ月であり、当センターの平均日数 14 日と比べて長かった。、小児 IDDM に熟知することが、小児科医、内科医ともむずかしいことがわかる。この結果が DERI 斑の発表した小児 IDDM 死亡率の高値に繋がったと考えられる。ここに専門施設との連携が重要視される。

見出し語：小児 IDDM、HbA1c 値の施設格差、初回入院日数、

はじめに

小児期発症インスリン依存型糖尿病 (IDDM) は小児科でも内科でも、他の疾患と比べて「手がかかる」疾患である。しかしながら、糖尿病は「手がかかる」疾患ゆえに血糖コントロールが長期にわたって不良であると、様々な合併症を併発してくる。合併症を発症してくると、さらに「手がかかる」疾患となる。患者 QOL は悪化し、そして、合併症のないときには血糖コントロールにだけ必要だった医療費が、合併症の診療や介護等のために、漸増して必要になってくる (1)。

「手がかかる」疾患でも合併症を発症しなければ、患者 QOL はもとより、国民総医療費にも多大な好影響をおよぼす。つまり、良好な血糖コントロールの維持により合併症治療の費用が削減されれば、医療費の効率的な使用につながるだけでなく、将来の糖尿病医療費の伸びを抑制することも可能となる。

現実には「手がかかる」疾患であることと、IDDM の発症率が低いため 1 医療施設で治療管理する症例が少ないために、小児 IDDM の治療に熟知した小児科医、内科医が非常にすくない。その結果は DERI 斑が発表した日本人小児期

発症 IDDM の死亡率の高値につながっている
(2)。合併症の頻度が世界各国と比べて高い
ことも容易に想像できる。

本年は小児 IDDM 治療に施設間格差がある
ことをあきらかにしたい。

1. 初回入院日数の調査 (3)

対象

1993 年 4 月から 6 月に当センターを受診し
た 18 歳未満発症 IDDM 患児 99 名を対象とし
た。

方法

外来受診時に、糖尿病発症時期、当時の年齢、
入院先の地域と病院名、内科か小児科か、入院
期間 (10 日以内、2 週間内、2 週間から 1 か月
内、1 か月から 3 か月内、4 か月以上)、点滴
していた期間 (1 週間内、2 週間内、3 週間内
、4 週間以上) についてアンケート調査を行っ
た。初回入院先は、大学病院、国公立・町立病
院、私立病院、当センターの 4 群に分類した。
点滴していた期間は本人が答えられない場合
は家族に調査した。糖尿病学会認定小児科医の
現状は武田(4)の報告を参照した。

統計処理

カテゴリー変数に対して χ^2 検定、パラメ
トリック連続変数に対して t 検定、ノンパラメ
トリック連続変数には Mann-Whitney U 検定を
用いた。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結果

発症年齢と入院日数

対象 IDDM 患児の発症年齢は 1 歳から 18 歳
におよび、平均年齢は 11.2 歳であった。実際
に入院したのは、半数近くは 1986-1990 年に発

症して初期入院していた。

発症年齢と初回入院日数との間には相関は
なく、年齢が低い程入院期間が長期化するとい
う傾向も認められなかった。

地域と初回入院日数

初回入院した病院は関東甲信越地域が 66 名
、関東甲信越以外の対象患児は 33 名で、その
地域は北海道から沖縄に分布していた。

入院先が糖尿病学会認定小児科医の存在す
る都道府県に所在していた症例は 84 名、存在
しない都道府県に所在していた症例は 15 名で
あった。この 2 群に分類した初回入院日数を表
1 に示した。専門医の存在する都道府県より存
在しない都道府県のほうが、若干入院日数が多
い傾向にあったが有意ではなかった ($\chi^2 = 6.131$,
 $p = 0.1896$) (図 1)。

小児科と内科の入院日数

初回入院先が当センター以外の患児につい
て、初回入院先が小児科であるか、内科である
かによって入院日数が違うかを調べた(図 2)。
小児科は 2 週間から 1 か月以内、1 から 3 か月
がともに 42.9% で多数を占めていた。内科は
57% が 2 週間から 1 か月以内、1 から 3 か月が
26% を占めた。1 か月以上の入院症例は小児科
が 45%、内科が 30% を占めた。

初回入院施設と初回入院日数

次に、病院別の入院日数を検討した(図 3)。
初回入院先は、大学病院 29%、国公立・町立病
院 31%、私立病院 22%、当センター 17% であ
った。大学病院は、2 週間から 1 か月以内が 45%
で最も多く、次に 1 から 3 か月が 41.4% であ
った。国公立・町立病院は、2 週間から 1 か月以
内は 48.4%、1 から 3 か月が 35.5%、私立病院
では 2 週間から 1 か月以内が 50% を占め、1 か
ら 3 か月が 31.8% であった。このように 2 週間

から1か月以内が最も多く、次に1から3か月が続き、4か月以上に入院する患者も3.4%から4.5%存在した。一方、当センターでは、29.4%が10日以内、29.4%が2週間以内、41.2%が2週間から1か月以内で、平均日数は13.4日とほぼ2週間であった。

点滴していた期間

点滴していた期間は99名中、1週間内は80名、残り19名は2週間内だった。3週間以上点滴していた患者はいなかった。

2. HbA1cの施設間格差

方法

小児インスリン治療研究会（世話人代表松浦信夫北里大教授）に参加している全国38施設は、1987年1月1日～1988年12月31日の間に生まれた症例で、1995年12月31日までに発症したIDDM症例を登録した。年3回HbA1cを集計しているが、登録時HbA1cと最新のHbA1c（1998年3月）について、施設間差を調査した。

結果

図4は38施設の登録時と1998年3月のHbA1c値である。この間にインスリン注射3回から4回法への変更とか α グルコシダーゼ阻害剤併用などで、全施設とも登録時HbA1cより1998年3月時のHbA1cが良好化した。

表1は1998年3月時のHbA1cだけを表したものである。アルファベットの後の数字はその施設の参加した人数をしめす。実に6.2%を先頭に10.3%まで、平均HbA1cのバラツキがみられた。T66は東京女子医科大学糖尿病センターである。参加人数が多いからHbA1c値が悪いともいえず、参加人数が少ないからHbA1c

値が良いともいえなかった。このようなバラツキの原因を来年度に調査したい。

考察

当センターは年間2700名の新患患者が受診する。1センターで合併症の治療がすべてできるセンターのため、重症合併症を併発してから、紹介されてくる患者も多い。このような新患患者のなかで、年間約20人の30歳未満発症IDDM患者、30歳未満発見NIDDM患者が初診する。

全国から紹介されるIDDM患児の多い4から6月に初回入院日数をしらべた。入院日数は10日前後の施設がある一方、4ヶ月以上の長期入院のもとに、初回教育、治療をしている施設があることがわかった。糖尿病学会認定小児糖尿病専門医がわずかゆえ、施設にこの専門医が存在する県か否かで、分類してみた。存在する県の方がいくぶん短い傾向はあったが、有意な差異はみられなかった。

小児科か内科かで分類しても、小児科入院のほうがわずかに長い傾向があったが、有意な差異ではなかった。今回示しはしなかったが、発症年齢による相違もなかった。

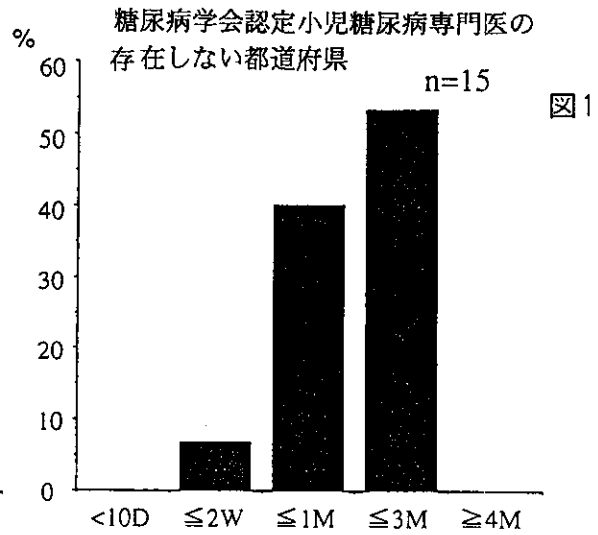
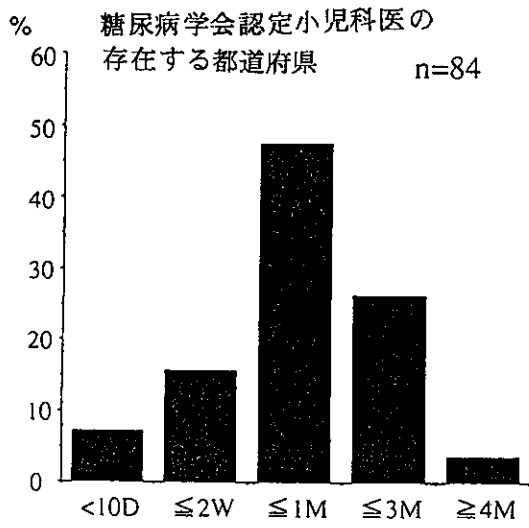
当センターは約14日で初期教育、治療を終了して、はやく学校に復帰することを目指した入院を行っている。マンパワーの問題かもしれないが、はやく学校にもどす努力を各施設にのぞむ。

施設間HbA1cの差異をみても、内科に以降したら、合併症が発症する可能性が高いHbA1cの施設が大多数である。1%のHbA1c上昇は40%の合併症の危険率の上昇につながる(5)。

来年度は施設間格差の起こる原因究明と専門施設との連携を模索したい。

文献

1. 内潟安子、折笠秀樹、坂巻弘之、岩本安彦
糖尿病の医療経済学的分析と合併症別医療
費の検討と 糖尿病 印刷中 1999.
2. Diabetes Epidemiology Research
International Mortality Group. Major
cross-country differences in risk of dying for
people with IDDM. Diabetes Care. 14(1)
49-54,1991.
3. 武藤和子、内潟安子、山田ひとみ、他。18
歳未満発症IDDM患児も発症時の入院日
数に関する調査。プラクティス 印刷中。
1998
4. 武田 倬。小児科から内科まで一貫して診
療している立場から。糖尿病学の療養指導
'93 診断と治療社 pp236-239. 1993.
5. Strwig SM, Raskin P. Glycemic control
and the complications of diabetes. Diabetes
Reviews 3 (2) 237-257, 1995.



小児科

内科

図1

図2

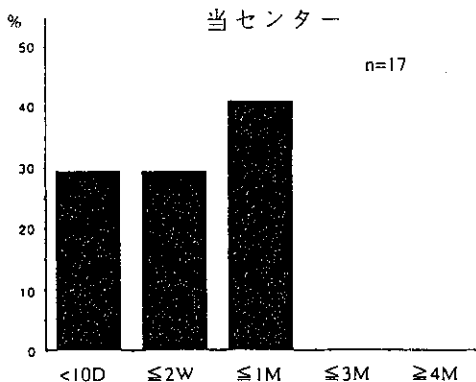
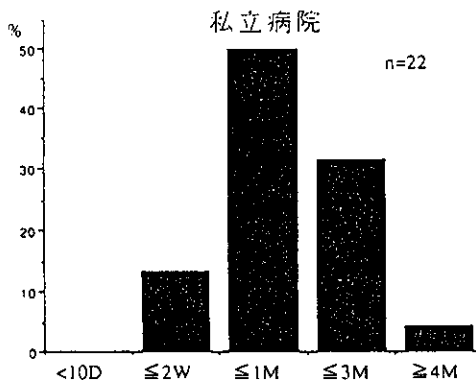
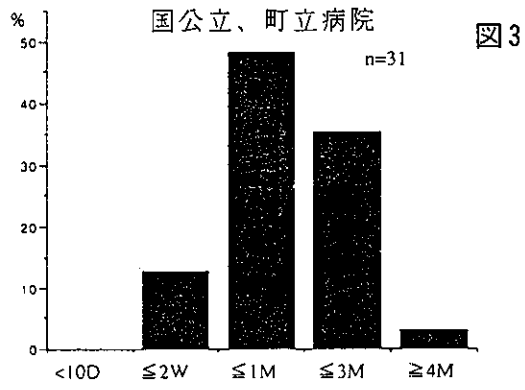
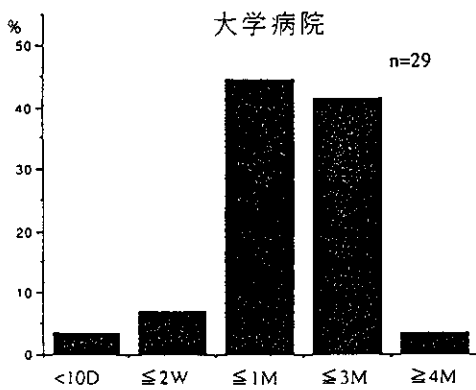
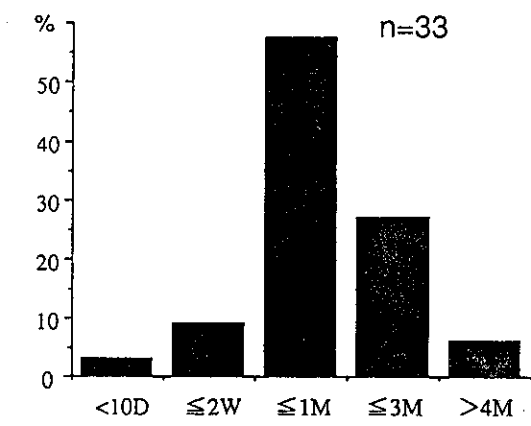
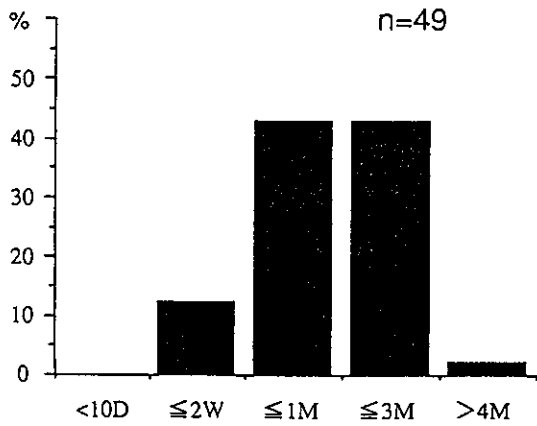


図3

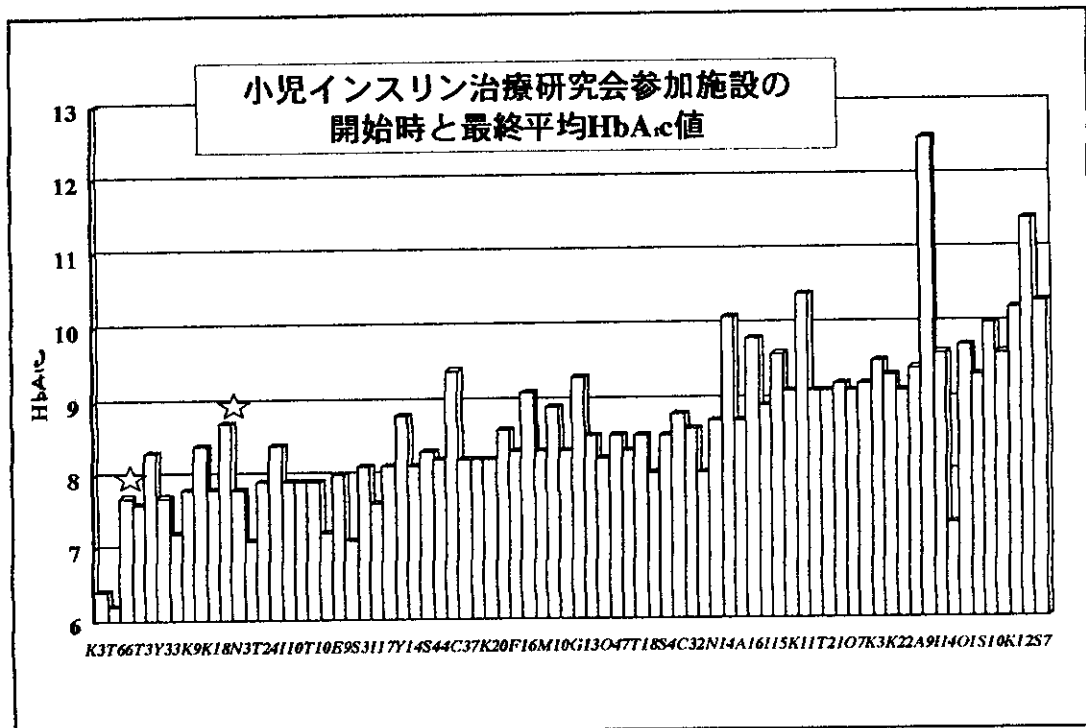


図4

小児インスリン治療研究会参加施設の
最終平均HbA1c値

HbA1c	施設	HbA1c	施設	HbA1c	施設
6.2	K3	7.6	T66	9.0	
6.3		7.7	T3	9.1	K11. T21
6.4		7.8	Y33. K9. K18	9.2	O7. K3
6.5		7.9	N3. T24. I10	9.3	K22
6.6		8.0	T10	9.4	A9
6.7		8.1	E9. S3. I17	9.5	
6.8		8.2	Y14. S44. C37	9.6	H4
6.9		8.3	K20. F16. M10	9.7	O1
7.0		8.4		9.8	
7.1		8.5	G13. O47. T18. S4	9.9	
7.2		8.6	C32	10.0	S10
7.3		8.7	N14. A16	10.1	
7.4		8.8		10.2	K12
7.5		8.9	I15	10.3	S7

表1

前方視的研究における HbA_{1c} 標準化の検討 -3 年間の集計-
(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：雨宮伸

共同研究者：望月美恵*1、小林浩司*1、
横田一郎*2、内潟安子*3、佐々木望*4、
松浦信夫*5、小児インスリン治療研究会

要旨：多施設共同研究において血糖管理の有力な指標である HbA_{1c} を標準化して評価することは必須である。現在日本では糖尿病学会(JDS)報告に準拠した標準化が定着しつつある。これに準拠すると共に標準化の精度をさらに増すため、参加各施設のからの患者検体 4-6 検体を集中測定機関(RL)でも測定し各施設との補正用 1 次相関式をデータ収集の年 3 回各期毎に求めた。JDS 方式に準拠するための凍結乾燥準標品の測定の測定間誤差も特定 5 施設で各期毎で行った。凍結乾燥準標品の測定誤差が僅かながら標準化とデータの追跡性に影響すると考えられ、RL の測定値にのみ対し JDS 1 次標品による準標品の値付けを適用することとした。RL との患者検体による補正方式は米国 DCCT における標準化方式である指名比較法にも類似するが、JDS 方式への準拠を活かし施設間差を 3%以内に縮小すると期待される。これにより現在 3 年目までの標準化されたデータ解析が可能となり、至適治療・指導法のあり方を検討する本研究組織の前方視的研究において今後も精度の高い追跡性が維持できると考えられる。

見出し語：小児期発症 IDDM、前方視的研究、グリコヘモグロビン、標準化

*

〔研究目的〕多施設共同研究参加施設の HbA_{1c} 測定の施設間差とその是正法を検討し、標準化された HbA_{1c} 値によって前方視的研究の解析を行う。

〔研究方法〕各施設は基本的に日本糖尿病学会 (JDS) の HbA_{1c} 標準化に準じて検体測定を行った。特定 5 施設は JDS の 1 次凍結乾燥標品(MC)と同一

会社製 4 準標品(SC-1a,SC-1b,SC-3a,SC-3b)を 3 ヶ月毎に測定した。内 1 施設は集中測定施設(RL)とし、MC で値付けした SC-1 値でこの期間の検体測定を補正した。各施設は 4-6 患者検体を RL と同時測定し、相互の測定値を絶対相対誤差(ARD%)で評価し、また同時期の他検体の補正用の 1 次

* 1 山梨医科大学小児科、*2 徳島大学医学部小児科、*3 東京女子医科大学糖尿病センター、*4 埼玉医科大学小児科、*5 北里大学医学部小児科 (小児インスリン治療研究会代表世話人)

相関式を求めた。参加患者の HbA_{1c} 測定値は各施設・各期毎の 1 次相関式で補正し、研究組織全体での標準化された HbA_{1c} 値で治療法等の妥当性の解析を行った。尚、各施設と RL とで同時測定した患者検体での 1 次相関式補正前後での値から標準化の期待 ARD を求めた。

[研究結果] 過去 3 年間の検討をまとめた。特定 5 各施設の SC の全期間 CV は最大 3%：全期間全体での SC-1a 測定値 CV は 2.4%、SC-1b 測定値 CV は 2.0%、であった。全期間全体での SC-3a と -3b の測定値 CV は 2.1%、MC で値付けした SC-1 値で補正すると 1.4%未満となった。患者検体の各施設と RL での研究組織での標準化測定値との全体の直接 ARD 平均は 1-3 年目で 6.5%、3.1%、3.2% と有意(p<0.001)に改善を示し、さらに 1 次相関式補正後の期待 ARD では 2.2%、1.7%、1.9%であった。測定法別では HPLC による不安定分画の除去は徹底され、免疫学的測定法も JDS での値付けへの対応が取られてきている。施設別に見ると期間毎に直接 ARD の大きいこともあるが、殆どで 1 次相関式は有意な直線性が保たれていた。共同研究参加 IDDM505 症例の HbA_{1c} 標準化による 3 年間の解析の一部を示すと、HbA_{1c} 平均値は 1-3 年目で 8.5%、8.4%、8.2% と有意な改善を示した。3 年後現在の注射回数別 HbA_{1c} は、1 年目 2 回法 (111 例) 8.15%、3 回法 (101 例) 8.33%、4 回法 (291 例) 8.17%である。

[考察]JDS の HbA_{1c} 標準化は着実に効果を上げている。一方、メーカーからの準標品または補正法はその値付けに期間毎の変動を示す可能性がある。特に、メーカーからの準標品での 2 点補正のみでは変動を起こしやすく、データの追跡性には多少とも問題が残る。長期に亘る精度管理には各施設または研究組織での独自の準標品の確保が重要と考えられる。研究組織独自に確保した 4 準標品はその測定値は直線関係にあり、RL のみの測定値に対し JDS 1 次標品による準標品の値付けを適用することとした。このようにして求めた RL 測定値との患者検体補正は米国 DCCT における標準化の指名比較法 (designated comparison method)にも類似するが、施設間差を 3%以内に縮小すると期待される。将来の国際的 HbA_{1c} 標準化にも十分対応して前方視的研究の解析が可能であると考えられる。現在国際臨床科学会 (IFCC)では HbA_{1c} を純化し HbA₁₀ との重量比で 1 次検量を作成し、これを peptide mapping の技法で測定する基準測定法による国際的標準化との整合性と集積データの追跡性も併せ検討をすすめる。

[結論] 今回の多施設共同研究における RL 測定値との患者検体補正方式により今後も精度の高いデータの追跡性が維持できると考えられる。

[文献] 雨宮 伸、松浦信夫、佐々木望、星野忠夫：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 40：4：219-229, 1997

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—

【分担研究：小児インスリン依存型糖尿病の治療法、長期予後改善に関する研究】

研究協力者：宮本茂樹
共同研究者：佐藤浩一

【要旨】目的：アメリカでの Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)研究で重症低血糖症(SH)頻度の増加が問題となった。そこで、1) 国内多施設からのインスリン依存型糖尿病(IDDM)小児の SH(他者の援助が必要な低血糖)の頻度および強化インスリン療法(IIT)との関係、2) 同一施設約 10 年間隔での SH 頻度、出現時間、推定される原因の変化を検討した。方法：1) 多施設からの症例 521 名(男 225 名;女 296 名、年齢 7~21 歳、罹病期間 1~17.3 年)の 1996~1997 年の SH と HbA1c・インスリン療法との関連を調査。2) 一施設で SH の変化につき病歴より検討。1980 年代はすべて通常インスリン療法(CIT)で、1990 年代は約 50%が IIT。結果：1) 多施設での検討；SH 頻度 115 名(11%/年)、0.26 回/患者/年。SH あり群となし群で HbA1c とインスリン使用量に差なし。IIT 群(187 名、36%)と CIT 群で SH 頻度に差なし。2) 一施設での検討；SH 増加なし。1980 年代 1990 年代ともに出現時間は夜間から早朝に多く、原因は不明が多かった。考案：本邦での SH 頻度は諸外国と比べ高くなかった。また、IIT は SH の増加因子ではなかった。SH の予防には更なる患者教育が必要と考えられた。

見出し語：インスリン依存型糖尿病、重症低血糖、強化インスリン療法、HbA1c

【目的】アメリカでの Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)研究以降、インスリン依存型糖尿病(IDDM)治療での厳格な血糖コントロールがいつそう求められるようになった。一方、DCCT 研究での大きな問題のひとつは、重症低血糖症(SH)頻度の増加であり¹⁾、患者自身にとっても SH は大きな恐怖となっている²⁾。今回、1) 国内多施設より登録した IDDM 小児例での SH の頻度、SH と強化インスリン療法(IIT)、血糖コントロール状態、インスリン使用量との関係、および 2) 同一施設での約 10 年間における SH の頻度と治療法の関係、SH 出現時間や原因の変化について調査し、本邦での小児 IDDM の SH の現状の把握と予防法について検討する。

【対象と方法】SH の定義：「意識障害があり、患者自身で対応できず他者の援助を必要とした低血糖症」とした。

1) 対象は多施設よりの登録症例 521 名。男 225 名、女 296 名。年齢 16.2 歳(7~21 歳)、罹病期間 6.8 年(1~17.3 年)。1996~1997 年の 2 年間の SH を各主治医より報告してもらい、HbA1c(糖尿病学会の勧告による標

準化済み) およびインスリン療法との関連について検討した。2) 千葉県こども病院内分泌科管理中の IDDM 患者の 1980 年代と 1990 年代の SH について、病歴よりインスリン療法、頻度、出現時間、推定される原因を調査した。インスリン療法は 1980 年代はすべて通常インスリン療法(CIT)、1990 年代は約 50%が IIT であった。統計学的な検討は、対応のない Student's *t* 検定とカイ 2 乗検定で行った。

【結果】1) 多施設症例での検討；SH あり 115 名(11%/年)、内 1 回のみは 59 名(51%)。頻度は 0.26 回/患者/年。SH あり群となし群で、HbA1c(8.8±1.4, 8.7±1.7%)とインスリン使用量(1.1±0.3, 1.1±0.3 単位/kg/日)に有意差を認めなかった。IIT 群(インスリン注射回数 4 回/日、187 名、36%)と CIT 群で SH 頻度に差を認めなかった($p=0.11$)。2) 一施設での検討：SH 出現頻度は 1984~1985 年は 16%/年、1994~1995 は 11%/年、1996~1997 は 8%/年であった(表 1)。1984 年、1994 年ともに SH 出現時間は深夜から早朝に多く、原因では不明が多かった(表 2)。

表1 重症低血糖の年度別の頻度

1984.4~1985.3	9名/60名	(15%)
1985.4~1986.3	12名/72名	(17%)
1994.4~1995.3	9名/80名	(11%)
1995.4~1996.3	9名/80名	(11%)
1996.4~1997.3	6名/79名	(8%)
1997.4~1998.3	6名/82名	(7%)

表2 重症低血糖の出現時間と原因

	1984年度	1994年度
出現時間		
夜間~早朝	9	7
昼食前	2	2
夕食前	3	0
原因		
患者のエラー	3	2
無自覚	2	0
インスリン過量	1	0
原因不明	8	7

【考案および結論】 1. 本邦多施設での検討より、SHの頻度は諸外国の報告と比べ同等ないし低かった(表3)。2. 本研究において、IITはSHの増加因子ではなかった。3. 今回の検討ではSHの真の原因は明らかにできなかったが、夜間から早朝に起こることが多いことが確認された。従って、血糖自己測定の利用や就寝前の補食の取り方等の更なる患者教育が必要と考えられた。

【文献】

1. The DCCT Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr 125: 177-188, 1994
2. McCrimmon RJ, Frier BM: Hypoglycemia, the most feared complication of insulin therapy. Diabete Metab 20: 503-512, 1994
3. 宮本茂樹, 佐々木望, 中島博徳: 小児インスリン依存型糖尿病における重症低血糖の頻度, 原因について. 日児誌 91: 98-101, 1987
4. 浦上達彦, 宮本幸伸, 北澤恵美子, 久保田茂樹, 大和田操, 原田研介: 小児インスリン依存型糖尿病における重症低血糖の頻度と危険因子に関する検討. 日児誌 99: 2104-2108, 1995
5. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Severe hypoglycemia in children with IDDM. Diabetes Care 20: 497-503, 1997
6. Daves EA, Keating B, Byrne GC, Russell M, Jones TW: Impact of improved glycaemic control on rates of hypoglycaemia in insulin dependent diabetes mellitus. Arch Dis Child 78: 111-115, 1998
7. Tupora S, Rajantie J: Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. Diabetic Med 15: 492-496, 1998

表3 小児・思春期糖尿病における重症定血糖の頻度

報告者(年)	重症低血糖の頻度 %/患者/年	回数/患者/年	インスリン療法*	HbA1c (%)	症例数 (人)
宮本(1987) ³⁾	15	0.23	通常	10.0(HbA1)	60
Bergoda(1989)	7	0.07	通常	11.2(HbA1)	350
Bhatia(1991)	7	0.12	通常	11.2(HbA1)	196
DCCT(1994) ¹⁾	6	0.28	通常	9.8	103
	11	0.86	強化	8.1	92
浦上(1994) ⁴⁾	14	0.18	強:通=24:52	8.8	69
宮本(1995)	11	0.13	強:通=34:46	8.2	80
Nordfeldt(1997) ⁵⁾	42	1.43	強化	6.9	147
Davis(1998) ⁶⁾	4	0.23	強化	9.0	709
Tupora(1998) ⁷⁾	52	1.64	強化	9.0	161
宮本(1999)	11	0.26	強:通=187:334	8.7	521

*: 強: 強化インスリン療法, 通: 通常インスリン療法

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

(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：鬼形和道 群馬大学医学部小児科

研究要旨：群馬県内の15歳未満で発症した小児インスリン依存型糖尿病（IDDM）の現状を分析した。1999年12月31日における有病者数は44名（男児29名、女児15名）であり、有病率は13.13名（10万名あたり）であった。1999年1月1日より同年12月31日までの1年間の発症者数は6名で、年間発症率は、1.79名（10万名あたり）であった。新たに発症した6名のうち、4名はケトアイドーシスを伴っていたが、2名は学校検尿あるいは他の検尿により発見された。治療に関して、インスリン注射回数は3回以上がほとんどで、2回法は若干名であった。糖尿病合併症を有する者は認められなかった。一方、6歳未満の5名と新たに発症した6名を除いた33名の中で、学童検尿によって尿糖陽性を指摘されたものは11名であった（33.3%）。これは学童検尿の一次スクリーニングにおける尿糖陽性者18名の61.1%を占めた。このことから、IDDMの管理指導について検討をするとともに、糖尿病検診システムとしての学童検尿についても再検討が必要と考えられた。

研究目的：わが国における小児期発症IDDMの頻度は欧米に比較して非常に少なく、その長期予後は不良であることが知られている。しかし、特定の地域のIDDM発症率およびその予後についての検討は少ない。群馬県の15歳未満の人口は約33～34万名であるが、これを対象にしたIDDMの有病率、発症率の現状について検討し、IDDMの予後決定因子を予測する研究の基礎を構築する。また、県内同一方法をとる学童検尿システムの見地からIDDMの指導管理態勢を検討する。さらに、合理的かつ有用な学童糖尿病検診システムの設立を目指す。

研究方法：IDDMの児を診療している群馬県内の医療機関を対象にアンケート調査をおこなった。また、群馬小児糖尿病協会会員、小児糖尿病サマーキャンプ参加者などを対象としたデータベースを作成した。学童検尿システムについては、公立学校（小学校・中学校・高等学校・盲聾養護学校）児童を対象とした群馬県学校保健会（児童生徒腎臓疾患対策委員会）による事業の結果を検討した。その対象者は約25～26万名であり、群馬県内の学童の99%以上が受検していることとなる。この資料をもとに一次、二次検査における尿糖陽性者に占めるIDDM児の割合を検討した。プライバシーの保護には十分な注意をはらった。

研究結果：群馬県内の医療機関を対象にした調査および群馬小児糖尿病協会会員、小児糖尿病サマーキャンプ参加者などを対象としたデータベース等を合わせて検討した結果、群馬県内の15歳未満のIDDM患児は44名（男児29名、女児15名）であった。このうち、6歳未満が5名（男児3名、女児2名）、小学生15名（男児9名、女児6名）、中学生24名（男児17名、女児7名）であった。また、群馬県における15歳未満のIDDMの有病率は10万名あたり13.13名（男児8.65名、女児4.47名）であった。1999年1月1日より同年12月31日までの1年間に15歳未満の発症したIDDMの患者数は6名（男児3名、女児3名）で、年間発症率は10万名あたり1.79名であった。特に下半期（9月以降）に発症が集中していた。新たに発症した6名のうち、4名はケトアシドーシスを伴っていたが、2名は学校検尿あるいは他の検尿により発見された。6名の発症年齢は、男児（3歳、6歳、14歳）、女児（12歳、12歳、14歳）であった。インスリン注射回数についての検討では、6歳未満の5名はすべて3～4回法をとっており、ほとんどの児が3回以上のインスリン注射をおこなっており、2回法は若干名であった。

一方、平成9年度学童検尿の対象者は255,614名（小学校128,719名、中学校72,306名、高等学校53,527名、盲聾養護学校1,062名）で一次検査の受検者数は261,464名（受検率99.3%；小学校128,543名、中学校71,551名、高等学校52,765名、盲聾養護学校1,031名）であった。一次検査の1回目検尿の尿糖陽性者数は231名（小学校72名、中学校64名、高等学校89名、盲聾養護学校6名）、一次検査の2回目検尿の尿糖陽性者数は79名（小学校20名、中学校25名、高等学校校31名盲、聾養護学校3名）、二次検査による尿糖陽性者は45名（小学校10名、中学校18名、高等学校14名、盲聾養護学校3名）、二次検査の尿糖陽性者のうち新規発見者は25名（小学校5名、中学校11名、高等学校7名、盲聾養護学校2名）であった。これを尿糖陽性者率）で見ると、一次検査の1回目検尿（小学校0.056%、中学校0.089%、高等学校0.169%、盲聾養護学校0.582%）、一次検査の2回目検尿（小学校0.016%、中学校0.035%）、二次検査（小学校0.008%、中学校0.025%）、二次検査による尿糖陽性者のうち新規発見率（小学校0.004%、中学校0.015%）であった。二次検査による尿糖陽性者28名（小学校10名、中学校18名）の内訳は、腎性糖尿（小学校3名、中学校2名）、IDDM（小学校6名、中学校9名）、インスリン非依存性糖尿病（小学校0名、中学校4名）、確定診断されていないの者などを含むその他（小学校1名、中学校3名）であった。すなはち、医療機関を対象にした調査および群馬小児糖尿病協会会員、小児糖尿病サマーキャンプ参加者などを対象としたデータベースにおいてIDDMと診断されている小学生15名、中学生24名のうち、学童検尿の二次検査により尿糖陽性と判断された者は小学生6名（40%）、中学生9名（37.5%）であった。このことは小学校・中学校におけるIDDM児のおよそ60%は学童検尿により再確認されていないことを示している。この原因として、受検していないこと、良好な血糖コントロールによる夜間の高血糖が存在しないことなどが考えられる。

なお、平成7年におこなわれた群馬県における若年糖尿病患者（15歳から45歳までの比較的若い糖尿病）の現状分析では、10代の患者数は48名と報告されている。群馬小児糖尿病協会会員、小児糖尿病サマーキャンプ参加者などを対象としたデータベースでは高校生のIDDM患者数は17名であり、中学生24名とあわせると41名となり報告とほぼ一致している。

考案：今回の調査により、群馬県における15歳未満の小児IDDMの現状がある程度明らかになった。IDDMの有病率、年間発症率は他の報告とほぼ同率であった。今回の検討では、有病率、年間発症率の年次的推移については検討できておらず、細かな治療状況なども含めて今後の課題である。群馬県（15歳未満の人口は約33～34万名）におけるIDDM児を治療する医療機関相互の連携は充実しており、小児IDDM児のデータベース化は血糖コントロールの改善、糖尿病合併症防止を図る上で重要であると考えられた。また、現在の群馬県の学童検尿システムは、すでにIDDMと診断され治療を受けていても全員が検査を受ける形となっており、IDDMの管理指導について検討をするとともに、糖尿病検診システムとしての学童検尿についても再検討が必要と考えられた。今後、小児IDDMの長期予後を検討するモデル地区として細かなデータの集積が必要であると考えられた。

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
(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：横田一郎

研究要旨：若年発症 IDDM 患者 40 例において発症時から最長 5 年後まで GAD 抗体、ICA512 抗体の経年的変動を検討した。発症時 GAD 抗体は 28 例、ICA512 抗体は 23 例で陽性であり、ICA512 抗体は年少児、GAD 抗体は思春期以後発症者で高率に陽性を示した。ICA512 抗体は GAD 抗体に比べ発症後速やかに抗体価が低下するが、高感度な測定法では発症 5 年後でも半数近くが陽性を保った。両抗体の同時測定は ICA 測定以上の感度で膵 β 細胞に対する自己免疫を検出でき、特に ICA512 抗体測定は小児年齢において有用性が高いと考えられた。

見出し語：小児期発症 IDDM、GAD 抗体、ICA512 抗体

A. 研究目的

IDDM 患者の血清中に存在する抗膵ラ氏島抗体として ICA が測定されてきたが、その代表的対応抗原として GAD と ICA512 (IA-2) が同定された。両者は定量性及び大量検体処理が可能で、ICA 測定に取って替わると考えられる。小児 IDDM 患者において、GAD 抗体、ICA512 抗体測定の有用性を向上させることは、自己免疫機序による糖尿病の診断を確実にすると共に、同胞などハイリスクグループに対する発症の予知に結びついていくことが期待される。そこで両抗体をどのような患者でどのような場合に測定することが有用かを検討するために、発症時からの抗体陽性率及び抗体価の推移を検討した。

B. 研究方法

20 歳未満で発症した IDDM 患者 40 名 (男 17 名、女 23 名、発症年齢 9.4 ± 4.1 歳) を対象とした。発症時の Tanner stage により、患者を思春期前発症群 (Tanner I 度、男 14 例、女 7 例) と思春期発症例 (Tanner II 度以

上、男 3 例女 16 例) に分類した。内発症後 2 年以上継続して追跡し得た 29 例については、抗体価の経年的変動を検討した。ICA512 抗体は ICA512cDNA (Dr.Eisenbarth より供与) と ^3H -leucine を用いた radioligand binding assay 法で、GAD 抗体は Hoechst 社性キットを用いた Radioimmunoassay 法で測定し、両者とも健常対象者 65 例の値の $+3\text{SD}$ (ICA512 抗体 index 0.056, GAD 抗体 8U/ml) 以上を陽性と判定した。また、発症時血清の甲状腺自己抗体 (サイログロブリン抗体、TPO 抗体) を radioimmunoassay 法で測定した。群間の有意差は χ^2 検定、Mann-Whitney U 検定で行った。

C. 研究結果

発症時 ICA512 抗体は 23 例 (58%)、GAD 抗体は 28 例 (70%) で陽性であった。10 例 (25%) においてサイログロブリン抗体、TPO 抗体のいずれかが陽性であった。思春期前発症群 (21 例) においては、16 例 (76%) 及び 12 例 (57%) が各々 ICA512 抗体、GAD 抗体陽性であった。一方、思春期発症

群 (19例) においては、7例 (37%) 及び 16例 (84%) が各々陽性であった。ICA512抗体は思春期前発症群において思春期発症群に比べ明らかに陽性率が高く ($p=0.012$)、また抗体価も高値を示した (2.43 ± 2.36 対 0.66 ± 1.23 , $p=0.011$)。一方、GAD抗体は思春期発症群において思春期前発症群に比べて陽性率が高い傾向があり ($p=0.09$)、抗体価も高値を示した (33.7 ± 51.3 対 $1,042 \pm 2,830$ u/ml, $p=0.023$)。甲状腺自己抗体が陽性であった10例の内、4例がICA512抗体、8例がGAD抗体陽性であった。甲状腺自己抗体陰性であった30例では、19例がICA512抗体、20例がGAD抗体陽性であった。

抗体価の経年的変動を検討した29例では、発症時16例 (55%) 及び22例 (76%) がICA512抗体、GAD抗体陽性であった。両抗体の陽性率は経年的に低下していくが、発症5年後においても各々45%、50%が陽性を保った。発症時にICA512抗体陽性であった16例の内、12例で5年後まで経過観察が可能であり、その間抗体価は発症時の $17 \pm 22\%$ まで低下した。これに対し、発症時にGAD抗体陽性であった22例の内、14例において5年後まで経過観察でき、抗体価は $53 \pm 59\%$ に低下した。ICA512抗体はGAD抗体に比べて有意に抗体価の低下率が大きかった ($p=0.008$)。思春期前発症群及び思春期発症群において、抗体価の低下率は両抗体共に差がなかった ($p=0.40$ 及び $p=0.61$)。

D. 考察

我々の検討においては、ICA512抗体とGAD抗体を組み合わせることにより、臨床的にIDDMと診断された患者の内93%において膵β細胞に対する抗体を検出でき、両抗体の同時測定は小児IDDM患者の診断に非常に有用であった。特に思春期前発症群

においては、ICA512抗体がGAD抗体陰性者でも高率に陽性となり、ICA512抗体測定は必須の検査と思われた。また、従来の報告ではICA512抗体は発症後速やかに陰性化するとされていたが、我々の結果では抗体価はGAD抗体に比べて急激に低下するものの、発症後5年経過しても50%近くで陽性と判定され、高感度の測定法を用いれば発症後時間が経過していても検出されることを示した。若年者に限っても年齢依存的に膵β細胞における標的抗原が異なることは、小児IDDMにおいてβ細胞破壊の機序が均一ではないことを示唆した。

E. 結論

GAD抗体及びICA512抗体を測定することにより、小児年齢においては従来のICA測定と同等以上の感度で膵β細胞に対する自己免疫を検出できる。ICA512抗体測定は小児においてこそ重要な検査と考えられる。

F. 研究発表

1, 論文発表

1) Yokota I, Matsuda J, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Comparison of GAD and ICA512/IA-2 antibodies at and after the onset of IDDM. *Diabetes Care* 21 : 49-52, 1998

2, 学会発表

5th joint meeting of ESPE/LWPES (June 22-26, 1997, Stockholm)

Yokota I, Matsuda J, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Comparison of longitudinal changes in GADAb and ICA512/IA-2Ab in IDDM patients

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

研究協力者：三木裕子

要旨：小児期の血糖管理が成人後の糖尿病性合併症に大きな影響を与えることは周知の事実である。DCCTの結果報告以後、HbA1cを7%以下にするために小児科領域においてもインスリン強化療法が積極的に取り入れられるようになったが、HbA1c10%以上の患者はなかなか減少しない。15歳未満発症インスリン依存型糖尿病（IDDM）患者594名に占めるHbA1c10%以上の症例をHbA1c7%未満の症例と比較検討し、さらに血糖管理が改善しない理由について検討する。治療内容、患者の年齢、発症年齢、罹病期間には血糖コントロールの良否で明らかな差はなかった。しかし、HbA1c10%以上の患者は圧倒的に女性に多かった。その背景を明らかにするために心理面での患者の問題点に関するアンケート用紙を作成中であり、今後さらに原因解明のため調査を続ける予定である。

【研究目的】

思春期のIDDM患者では何年間も血糖管理が不良のまま経過する場合がある。しかし、将来の合併症を考えると少しでも早期に血糖管理を改善することが重要である。そのためにHbA1c10%以上の高値が持続する患者の原因を明らかにし、その対策について検討した。

【対象及び方法】

対象：小児インスリン治療研究会に登録されている15歳未満発症のIDDM患者である。1996年3月より1998年3月まで3カ月ごと年4回、HbA1c値を報告してもらい3回以上HbA1c値が登録されている594名を対象とした。

方法：平均HbA1c値10%以上と7%未満の2グループに分け、年齢、発症年齢、罹病期間、インスリン治療についての検討を行った。次にHbA1c値10%以上の患者の原因を探るために患者自身、患者の親、主治医の3者に対するアンケート用紙を作成した。

【結果】

	A群			B群		
平均HbA1c値	10%以上			7%未満		
総数（名）	65（女49、男16）			61（女31、男30）		
平均年齢（歳）	15.1（8.5-21.9）			16.6（9.7-21.8）		
平均発症年齢（歳）	8.2（0.5-14.7）			8.4（0.1-14.6）		
平均罹病期間（年）	7.5（3.0-16.1）			8.4（3.2-17.7）		
インスリン治療						
回数（96年3月）	4回-32名	3回-6名	2回-26名	4-36	3-8	2-17
（97年11月）	39	10	12	41	7	11
量（U/kg）	1.06			1.11		

2群間に平均年齢、平均発症年齢、平均罹病期間、インスリン注射回数、インスリン量に差は認めなかった。コントロール不良群では女性が多かった。

【考察】

他の報告でも血糖コントロール不良患者は女性に多い。今回の我々の結果でも治療内容に関係なく、HbA1c 値 10%以上の者に女性が多く、摂食障害など食に関する問題が女性に多いことを考慮すると、心理面での解析も重要と思われた。今後、アンケート調査を実施し、さらにコントロール不良患者の解析を進める予定である。

厚生科学研究（厚生省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：「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」

平成 10 年度 研究報告書

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～

（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：菊池透

共同研究者：内山聖

新潟大学医学部小児科

要旨 新潟県の小児期発症インスリン依存型糖尿病の疫学調査を行った。対象は 1998 年 12 月 31 日時点で満 18 歳以下の患児で、小児慢性特定疾患事業の申請書から診療している医療機関（診療科、主治医）を調査した。その主治医に対して、郵送によるアンケート調査を行った。新潟県内に 18 歳以下の小児期発症 IDDM 患児は 58 名（男 33 名、女 25 名）であり、有病率は 112.07 人/10 万人、15 歳未満の過去 3 年（1996～1998 年）の年間発症数は 6～7 名で、発症率は 1.64 人/10 万人であり、従来の報告よりやや低かった。罹病期間は 0.3～14.0 年で平均 4.9 ± 3.4 年であった。ほとんどの例が糖尿病に特徴的な症状で発見されたが、何らかの症状があった例も含めて 8 例（13.8%）が、学校糖尿病検診など尿糖陽性が契機で発見されており、尿糖検診の有用性が認識された。初期治療ではインスリン静注群およびインスリン皮下注群は同数であり、インスリン静注群の方が、発症時の血糖、血液ガス、体重減少とも有意に悪化していた。本研究は後方視的研究であるため、正確かつ詳細な情報の収集が困難であった。さらなる実態の把握のためにはコホート研究が必要と考えられた。

見出し語：小児期発症インスリン依存型糖尿病、発症率、有病率、発症状況、初期治療

研究目的

わが国の小児期発症インスリン依存型糖尿病（IDDM）の頻度は白人に比し非常に少ないことが報告されている。これまで、IDDM の発症率に関する調査は北海道、横浜市、三重県、四国、鹿児島県、沖縄県などでおこなわれた。北海道での調査は 1973～1992 年までの対 10 万人当りの平均年間発症率は 1.63 人で、過

去 20 年間に発症率は徐々に増加していた。他の地域でも同様に報告され、日本国内での発症率の差はないといわれている¹⁾。また、有病率に関する調査は小児慢性特定疾患研究事業による公費負担申請書の資料や学校や医療機関に対するアンケート調査により検討され^{2) 3)}、いずれも 10~20 人/10 万人と報告している。

また、日本の小児期発症インスリン依存型糖尿病の長期予後は、欧米に比較して不良であることが知られている。これは、小児期とくに思春期のコントロール不良が大きな影響しており⁴⁾、その要因は、わが国の小児期発症 IDDM の対する医療体制の不備、社会全体の対応の不備と考えられている⁵⁾。わが国の小児期発症 IDDM の長期予後の改善のためには、その実態の正確な把握が不可欠である。

これまで、新潟県では小児期発症 IDDM に関する疫学調査はなされておらず、発症率、有病率、治療状況、予後等の実態は不明である。我々は、新潟県内の小児期発症 IDDM の疫学調査を行い、その現況の把握を試みた。今回は、発症状況および初期治療に関して報告する。

研究方法

新潟県および新潟市の小児慢性特定疾患事業の申請書から、1998 年 12 月 31 日時点で満 18 歳以下のインスリン依存型糖尿病患者児を診療している医療機関（診療科、主治医）を調査した。その主治医に対して、郵送によるアンケート調査を行った。主な調査内容は発症時の状況、初期治療の内容である。

研究結果

患者数、有病率、発症率、発症年齢、罹病期間

小児慢性特定疾患事業の申請書から、新潟県内に 18 歳以下の小児期発症 IDDM 患児は 66 名であった。主治医に対するアンケート調査の結果 64 名 (96.9%) の回答があった。そのうち 3 名はインスリン非依存型糖尿病であり、3 名は転出あるいは不明であり、残りの 58 名 (男 33 名、女 25 名) が小児期発症 IDDM であった。新潟県の有病率は 18 歳以下 12.07 人/10 万人 (男 13.46 人、女 10.61 人) であった。15 歳未満の過去 3 年 (1996~1998 年) の年間発症数は 6~7 名で、発症率は 1.64 人/10 万人であった。それより以前でも年間 4~7 名の発症数で推移していた。発症年齢は男は 2 歳、5 歳と 10~13 歳をピークとする三峰性を示したが、女では 5 歳と 9~12 歳をピークとする二峰性であった。罹病期間は 0.3~14.0 年で平均 4.9 ± 3.4 年 (男 5.3 ± 3.7 年、女 4.5 ± 2.8 年) であった。

発症時の状況

発症時、何らかの症状を認めたものは 54 例 (93.1%)、尿糖陽性で発見され、かつ無症状のものは 4 例 (6.9%) であった。4 例の内訳は、1 例は保育園での検

尿で、1例は包茎の術前検査、残りの2例は学校糖尿病検診で発見された。症状を認めたものの内訳は、昏睡2例(3.4%)、多飲多尿および体重減少30例(51.7%)、多飲多尿のみ16例(27.6%)、学校糖尿病検診で発見され、多飲多尿を認めたもの4例(6.9%)、体重増加不良、哺乳力不良がそれぞれ1例(1.7%)であった。初期治療はインスリン静注および皮下注から開始した例(それぞれインスリン静注群、インスリン皮下注群)は、ともに28例(48.2%)、食事・運動療法から開始したものは1例(1.7%)、残り1例は不明であった。発症時の血糖、pH、HCO₃⁻、HbA_{1c}、フルクトサミン、体重減少率を全対象および初期治療のインスリン静注群、インスリン皮下注群ごとに表に示す。血糖、HCO₃⁻、体重減少率では静注群が有意に高値を、pHでは静注群が有意に低値を示した。また、関連自己抗体の陽性率は、GAD抗体77.8%(14/18)、膵島細胞抗体30.0%(9/30)インスリン自己抗体25.0%(4/16)であった。発症時の身長SDスコアは男0.54±1.19、女0.01±1.3、肥満度、男-5.3±3.0%、女-8.0±2.7%であった。初期治療終了時の肥満度は男-2.7±14.7%、女-0.9±9.5%であった。

D. 考案

本研究は新潟県ではじめての小児期発症 IDDM に関する疫学調査である。新潟小児糖尿病キャンプおよび小児糖尿病患者の会に参加している患者は、すべて本研究で捉えられており、ほとんどの症例は把握できたと考えられる。

近年のわが国の15歳未満の発症率は、北海道で2.5人/10万人(1988~1992年)、鹿児島県で1.96人/10万人(1990年~1994年)である^{1) 6)}。本研究の新潟県の発症率は1.64人/10万人(1996~1998年)とやや低値であった。これは、本検討が後方視的研究であるため、すべての過去の症例が把握できていないとも考えられる。今後、前方視的研究を行い、なるべく正確な発症率を把握する必要がある。有病率、発症年齢の分布は、過去の報告とほぼ一致するものであった。

ほとんどの例が糖尿病に特徴的な症状で発見されたが、何らかの症状があった例も含めて8例(13.8%)が、学校糖尿病検診など尿糖陽性が契機で発見されており、尿糖検診の有用性が認識された。しかし、多飲多尿のみで発見された16例のうち1例が、学校糖尿病検診の1次検査で、尿糖を指摘されたが糖尿病とは診断されず、6カ月後に多飲多尿で発症した。今後、尿糖陽性患者の精密検査方法を検討するとともに、定期的な経過観察が必要と考えられた。

初期治療ではインスリン静注群およびインスリン皮下注群は同数であったが、尿糖陽性で発見された8例のうち7例はインスリン皮下注から、1例は食事運動療法から治療が開始されており(1年6カ月後にインスリン皮下注が開始され、slowly progressive IDDMと診断された)、尿糖検査が、皮下注群に寄与していた。静注群は皮下注群よりも、血糖、血液ガス、体重減少とも有意に悪化していた。一方、HbA_{1c}、フルクトサミンは両群で差はなかった。静注群は皮下注群に比べ、高血糖の持続期間はあまり変わらないが、β細胞機能の低下が急激であったと