

推測された。

関連自己抗体の陽性率は、GAD抗体は従来 of 報告と同様であったが、膵島細胞抗体インスリン自己抗体 25.0%は低値であった。発症時の体格では、全体として低身長は認めず成長には大きな影響がなかったと考えられた。

本研究により、新潟県の小児期発症 IDDM の発症率、有病率、発症時の状況がある程度明らかになった。今後は血糖コントロール状況、合併症の実態を把握し、それに影響を与えている因子を解析する予定である。ただし、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ーホート研究が必要と考えられた。

文献

- 1) Matsuura N, et al.: Diabetes Care 21: 1632-1636, 1998
- 2) 櫻見武彦：平成9年度厚生省長期慢性疾患総合研究事業、糖尿病調査研究報告書、厚生省、46-53、1997
- 3) 田嶋尚子：医学のあゆみ 188 : 365-370、1999
- 4) Diabetes Epidemiology Research International Group: Am J Epidemiol 142: 612-618, 1995
- 5) 新平鎮博：小児内科 28 : 849-852、1996
- 6) 河野泰子他：糖尿病学の進歩 97、日本糖尿病学会編、診断と治療社、東京、148-154、1996

表、全対象、インスリン静注群およびインスリン皮下注群の発症時の状況

	全対象			インスリン静注群			インスリン皮下注群			p
	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差	n	平均	標準偏差	
血糖 mg/dl	53	563.4	221.3	28	648.3	227.7	23	478.0	171.1	<0.005
pH	33	7.291	0.145	20	7.232	0.158	23	7.383	0.036	<0.005
HCO ₃ ⁻ mmol/l	33	17.7	8.3	20	13.4	7.8	13	24.4	2.2	<0.0001
体重減少率 %	38	8.8	7.5	18	12.1	7.9	18	6.5	5.4	<0.05
HbA1c %	50	12.1	2.7	24	12.4	2.1	25	12.0	3.1	NS
フルクトサミン μ mol/l	39	649.2	195.7	19	683.9	178.5	19	633.7	200.2	NS

p: インスリン静注群とインスリン皮下注群と平均の差の検定 (student t-test)

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

分担研究報告書

小児インスリン非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

A. 研究組織

分担研究者	佐々木 望	(埼玉医科大学小児科教授)
研究協力者	大木由加志	(日本医科大学小児科助教授)
	菊池 信行	(横浜市立大学小児科助手)
	大和田 操	(日本大学小児科助教授)
	河野 斉	(福岡市立こども病院・感染症センター 内分泌代謝科医療主幹)
	増田 英成	(国立三重病院小児科科長)
	岡田 泰介	(高知医科大学小児科助手)

B. 研究概要

本研究は以下の点を明らかにしようとするものである。

小児期発症 NIDDM の発症率の変化、治療法および代謝状況、合併症について実態を明らかにする。IDDM とは異なり症状が乏しいので、発見のきっかけとなる学校における尿糖集団検尿後の精検・治療体制の整備を行い、併せて治療指針の作成をおこなう。研究を進めていくためにこの学校での検尿体制を有効に活用する。

C. 研究目的、必要性、及び期待される成果

インスリン依存型糖尿病は従来成人になってから発見されることが多く、小児期の疾患としての認識が少なかった。しかし、本症は食生活の急速な変化に伴い肥満児の増加と学校検尿体制の進展によって小児期に発見されることが多くなった。また、若年で発見された本症の予後も極めて不良であることから、小児期での治療・管理が重要な課題となっている。

そこで、研究の目的は、1)NIDDM の長期予後を明らかにし、予後悪化の危険因子を明らかにする。この因子への介入試験を行い、改善に向けての方法を策定する、2)学校検尿陽性小児の精検、治療、教育システムを完成し、全国的に展開する。それにより予後改善をはかる、等である。

D. 研究計画・方法

平成10年度は□学校スクリーニングでの検尿システムを利用しての、NIDDM の診断法および精検について、□精検を目的として病院を受診した小中学生の診断結果からの疫学調査、□小児慢性特定疾患研究給付申請登録台帳と学校検尿結果報告書から NIDDM の発症率を調査、□NIDDM 患者の家族歴を調査し、小児期の NIDDM 発症要因を明らかにする、□18 歳初診時における NIDDM の合併症について、等を検討した。

E. 研究結果

□平成1年から8年度まで1,113,538名の中から35名の糖尿病患者と27名の耐糖能障害例を発見した。尿糖100mg/dlを(±)、250mg/dlを(+)表示の検尿テープを用い、

精査対象の選択を(A群):一次・二次とも(±)以上、(B群):一次・二次いずれかで(+)以上、(C群):一次・二次いずれかで(±)以上とした場合でのNIDDM検出率を比較した。A群とB群ではC群に比較して5年間で3名の糖尿病、11名の耐糖能異常者を見逃したことになる。

□横浜市での昭和57年から平成8年までの15年間、約500万人の小中学生から193名の糖尿病患者を発見し、このうちNIDDMは162名であった。発症率を5年毎にみると10万人あたり、1.89、3.19、4.97人であり、細菌になるほど発症率は有意に増加した。

□平成5、6年で各8名の新規発症NIDDMが確認された。しかし、台帳に登録されたのが各5名、台帳には登録されておらず、学校検尿報告からのみ特定されたのが各3名であった。

□15歳以下発症のNIDDM53家系57例で、診断時すでに37家系(63.8%)にNIDDMの家族歴があり、その後の追跡調査で43家系(81.1%)まで増加した。3世代にわたるのが16家系(18.9%)あった。

□糖尿病腎症、網膜症の合併症は高率で、小児期発症NIDDMの予後は不良であることが推測された。

F. 考察

学校検尿での尿糖スクリーニングは、朝食前の早朝空腹時尿を検体として行われている。腎の糖排泄閾値は血糖160-170mg/dlであり、WHOの診断基準で糖尿病と診断される場合でも空腹時血糖はその閾値以下の事が多い。これは先行する蛋白尿や血尿の検査と一致させたものであり、尿糖測定のみ食後尿を検査対象とすることは困難である。一次あるいは二次尿糖検査での精検対象の選択基準を少しでも尿糖が検出されるものとする、糖尿病と診断される症例が増加した。今後、この精検基準を決定することが重要である。

診断基準は糖負荷試験をおこなったもの、WHOの基準にしたがったもの等があり、一定でない。今後スクリーニングでの診断基準を定める必要がある。

疫学調査には学校検尿によるスクリーニング有用であるが、患者を通しての報告からの把握と、病院受診による小児慢性特定疾患給付申請からの把握で大いに相違があることが明らかとなった。今後精検への受診率、結果の把握等の体制を確実にして、疫学的検討により小児期NIDDMの重要性を明らかにしたい。

小児期からのNIDDMには家族歴が高く、もた長期予後も悪いことが明らかとなった。発症要因を明かにし、発症の予防および合併症進展への予防をはかっていく必要がある。

G. 結論

学校検尿による糖尿病のスクリーニングにより多くのNIDDM症例が発見されている。地域によるスクリーニング体制は異なっている。学校検尿をより有効なものとしていくには、今後適切な精検、診断、治療管理基準などを明らかにしていく必要がある。また、家族歴が多いこと合併症も多い事などが明らかにされたが、今後発症と合併症の予防に有効な介入を行っていく必要がある。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究）研究報告書

小児糖尿病・生活習慣病の発生要因，治療，予防に関する研究（主任研究者：松浦信夫），分担研究「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に関する研究（分担研究者：佐々木望）」

小児期発症インスリン非依存型糖尿病の疫学

—小児期発症インスリン非依存型糖尿病は増加している—

研究協力者 菊池 信行 横浜市立大学医学部小児科

1.はじめに

横浜市において1982年より小中学生を対象に糖尿病検診を実施してきた小児糖尿病検診の結果をもとに population based study を行い，小児期発症 NIDDM の発症率を検討したので報告した。

2. 対象

横浜市立学校の生徒で1982年から1996年の15年間に糖尿病検診を受けた約500万人の小中学生を対象とした。

3.方法

1次検査として対象者の早朝尿を試験紙法にて尿糖を検査した。この検査で尿糖陽性（100mg/dl以上）を指摘されたものを2次検診対象者とした。2次検診では，空腹時血糖値が140mg/dl以上のものを除き，経口糖負荷試験を実施した。糖尿病の診断は1980年のWHOの診断基準に基づいて行った。すなわち，負荷前の血糖値が140mg/dl以上か負荷後120分の血糖値が200mg/dl以上のものを糖尿病と診断した。また，診断より2年以内に継続的なインスリン治療が必要としたものをIDDMとし，それ以外をNIDDMと病型分類した。

4.結果

この2次検診の結果，計193名の糖尿病患者を新たに発見した。このうちNIDDMと診断されたものは162名であった。5年間毎に分けてその発見率を検討してみると，5年ごとの発症率の検討では，10万人あたりの発症率は，それぞれ1.89，3.19，4.97であった（表1）。この5年毎の発見率の推移をchi-squared test for trend法にて解析した結果，有意（ $p < 0.025$ ）に増加していた。

表1. 小児期発症NIDDMの発症率
(1/10⁵人/年)

	男児	女児	全体
1982-1986	1.89	1.90	1.89
1987-1991	2.75	3.66	3.19
1992-1996	4.99	3.66	4.97

5.考察

今回の解析結果は NIDDM が成人だけでなく、小児でも増加していることを明らかにした。文部省学校保健統計調査報告書によると、この15年間で+20%以上の肥満傾向を認める学童の増加率は1.5倍程度にすぎず、NIDDM 患児の2倍以上の増加は単に肥満頻度の増加だけでは説明困難であった。この増加の背景にあるリスクファクターを明らかにし、有効な対策の確立が急務と考えられた。さらに、これら若年発症NIDDM の治療法を確立することは、単に個人の合併症を防ぐだけでなく、社会的損失を防ぐためにも必要であると思われる。

6.結論

小児期発症 NIDDM も増加しており、小児期からの年代毎の縦断的な方策と有効な治療法の確立が必要と思われた。

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

研究協力者：大和田 操 (日本大学医学部助教授)

【要約】我が国では学童の尿検査による糖尿病検診が行われており、小児のインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) が多く発見されているので、それらにおける発症要因を検討するために、NIDDM 家族歴について検討した。検診で発見され 2~23 年間追跡している 15 歳以下発症の NIDDM 53 家系 57 例 (男子 18 家系 18 例、女子 35 家系 39 例) を対象としたが、発見時、すでに 37 家系 (63.8%) に NIDDM 家族歴が存在し、2~23 年の追跡中に 43 家系 (81.1%) に増加した。また、3 世代に亘る家族歴をもつ家系が 16 家系 (18.9%) に達していた。これら、小児期に発見された NIDDM では、日本人の成人発症 NIDDM とは異なりインスリン過分泌が認められることから、成人 NIDDM とは異なる発症要因の存在が推測される。

【見出し語】

【研究目的】

小児期に発症するインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) には高頻度に NIDDM の家族歴 (以下家族歴) が存在することについて、我々は過去 20 年に亘る学童の糖尿病検診を通して明らかにしてきたが、今回、NIDDM 発症要因としての糖尿病家族歴の役割を検討する目的で、以下の研究を行った。

【研究方法】

学童の尿糖スクリーニングで発見された 15 歳以下発症の NIDDM のうち、我々の施設において 2~23 年間追跡している 57 例 (男子 18 例、女子 39 例) を対象として以下の検討を行った。(1)家族歴の追跡：診断時における NIDDM 家族歴とともに、発端者を長期追跡している経過中に家族内に発症した

NIDDM 患者の状況について問診によって調査した。(2)自然経過に及ぼす家族歴の影響についての検討：診断時の耐糖能、インスリン分泌能および肥満の程度と家族歴との関連を検討するとともに、各症例における長期のコントロール状況、治療法の変化と家族歴との関連について検討した。

【研究結果】

1. NIDDM 家族歴についての検討結果

(1) 第一度近親者における家族歴の推移

男子 18 名、女子 39 名の NIDDM 小児の発見時には、男子で 39%、女子で 46%において第一度近親者 (両親および同胞) に NIDDM の家族歴が存在したが、2~23 年の追跡の結果、それらは 56%、72%に増加した (表 1)。

表 1 第一度近親者における NIDDM

	男子 18 例			女子 39 例		
	父	母	同胞	父	母	同胞
発見時	2	5	0	7	9	2
現在	3	7	0	11	13	4

(2) 3世代に亘る NIDDM 家族歴

我々が追跡している 57 例の NIDDM は、男子 18 家系、女子 35 家系から成立しており、これら 53 家系のうち、発見時にすでに 3 世

代に亘る NIDDM が存在した家系は 9 家系 (16.4%) あったが、2~23 年の追跡の結果、3 世代に亘る NIDDM が認められる家系は 16 家系 (29.1%) に増加した (表 2)。

表 2 3 世代に亘る NIDDM の家族歴が存在する家系

	男子 18 家系	女子 35 家系	計 53 家系
発見時	4 (22.2%)	5 (13.5%)	9 (16.4%)
現在	7 (38.9%)	9 (25.7%)	16 (29.1%)

(3) 家系内に NIDDM が存在しない症例

糖尿病検診で発見された NIDDM に対しては、祖父母、叔(伯)父、叔(伯)母、従兄弟、従姉妹までを含めた家族歴について問診を行

っているが、発見時に家族歴が認められなかった家系が 53 家系中 16 家系 (30.2%) であったのに対し、2~23 年の追跡時にはそれが 10 家系 (18.9%) に低下した (表 3)。

表 3 家系内に NIDDM が存在しない症例
— 発見時と 2~23 年追跡後の比較 —

	男子 18 家系	女子 35 家系	計 53 家系
発見時	5 (27.8%)	11 (29.7%)	16 (30.2%)
現在	4 (22.2%)	6 (16.2%)	10 (18.9%)

2. 家族歴の有無と自然経過について

(1) 耐糖能・インスリン分泌・肥満との関連

57 例中 55 例においては、診断時における耐糖能異常の程度、内因性インスリン分泌、肥満の程度は家族歴の有無と無関係であったが、著しい高インスリン血症と家族歴を認める 2 例では、異常インスリン症およびインスリン受容体異常が確認された。

(2) 治療法と家族歴

57 例における 1998 年現在の治療法は表 4 のようであり、男子では 18 例中 13 例 (72.2%) が食事・運動療法でほぼ良好な血糖コントロールを保っているのに対し、女子では 39 例中 25 例 (64.1%) に経口薬あるいはインスリン治療が行われていた。しかし、家族歴の有無と治療法とは無関係であった。

表 4 小児期発症 NIDDM57 例における治療
— 2~23 年間に亘る追跡結果 —

	男 子		女 子	
	有	無	有	無
NIDDM 家族歴				
例 数	14	4	33	6
食事・運動	11	2	11	3
経口薬	3	2	8	3
インスリン	0	0	14	0

【考察および結論】

以上のように、小児期に糖尿病検診で無症状のうちに発見される NIDDM では、NIDDM 家族歴が高頻度に認められ、しかも、経過を追跡するに従って家系内で NIDDM を発症する例が増加した。また、これらの症例においては、日本人の成人発症 NIDDM とは異なり、明らかなインスリン過分泌が存在することをすでに我々は明らかにしている。如何なる要因が NIDDM の早期発症にかかわっているのかについて、今後、更に検討する予定である。

【研究発表】

- (1)大和田操、他：我が国における小児期発症 NIDDM の実態。小児内科 28、823～828、1996
- (2)似鳥嘉一、大和田操：小児期発症インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の管理方法に関する研究、日大医学雑誌 56：537～545、1997
- (3)T.Kitagawa et al : Increased incidence of noninsulin dependent diabetes mellitus among Japanese schoolchildren correlates with an increased intake of animal protein and fat. Clin. Pediatr. 37 : 111～115、1998

厚生科学研究・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

研究協力者：国立療養所三重病院小児科 増田英成

1.研究の目的

小児期発症 NIDDM の発症率を明らかにするため、基礎検討として現在我々が利用可能と考えられる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の二つのソースから NIDDM 児を抽出し、各調査から得られる情報、結果について検討する。

2.対症及び方法

三重県各保健所に依頼し、小児慢性特定疾患治療研究給付申請登録台帳に登録された糖尿病患者数を把握した。また、平成 5 年、平成 6 年度実施の三重県学校検尿結果報告書を閲覧し、2 つの情報源からのデータを比較した。学校検尿結果はイニシャル、または名前はプライバシー保護のため消去してあるものがあり、個人特定は困難であった。

3.結果及び考察

1) 図 1 は 1989 年～1995 年までの三重県に於ける小児慢性特定疾患治療研究費申請から得られた IDDM、NIDDM の新規発症数の推移を示したものである。年間 2～7 例の症例の登録がある。平成 5 年度、及び平成 6 年度は三重県では各 5 名の新規発症 NIDDM が登録されていた。平成 5 年度、平成 6 年度の学校検尿報告書との比較を行ったところ、学校検尿から特定された NIDDM 患者は各 3 名で、ともに小児慢性特定疾患医療給付申請を行ってはいなかった。三重県では平成 5、6 年度とも計 8 名の NIDDM の発症が確認されたが、このうち 37.5%は小児慢性特定疾患医療給付申請登録がなされておらず、NIDDM では漏れがかなり存在することが判明した。

2) 三重県学校検尿の平成 6 年度受診者数は 248221 名で、このうち 1352 名が一次精密検査要と判定されたが実際の一次精密検査受診者数は 1041 名であり受診率 77.0%であった。例年受診率は 70～80%と報告されている。つまり 20～30%はこの段階で脱落することになる。この後の高次精密検査ではやはり 20～30%の脱落例があると云われている。

平成 5 年度、平成 6 年度学校検尿精密検査結果に関しては第一次～第三次精密検査結果調査表を閲覧することが可能であったため、尿糖陽性者について抽出を試みた。各年度ともに 3 名の NIDDM 患者を確認することができた。しかし、この計 6 名は、ともに小児慢性特定疾患給付申請が行われておらず、内科開業医で経過観察されたものであった。

以上のことから、小児 NIDDM 発症率を推定するには小児慢性特定疾患治療研究給付申請書をベースとして学校検尿データを組み合わせ検討することが実際的と考えられるが、両ソースからの脱落例があり、これを考慮した解析が必要であると考えられた。

4.今後の研究計画

- 1.三重県に於ける学校検尿尿糖スクリーニングシステムの確立
 - 2.小児慢性特定疾患医療給付申請書の継続的閲覧許可及び主治医へのアプローチに対する同意の取得
- が必要であり、現在、関係各所に対応を依頼しているところである。

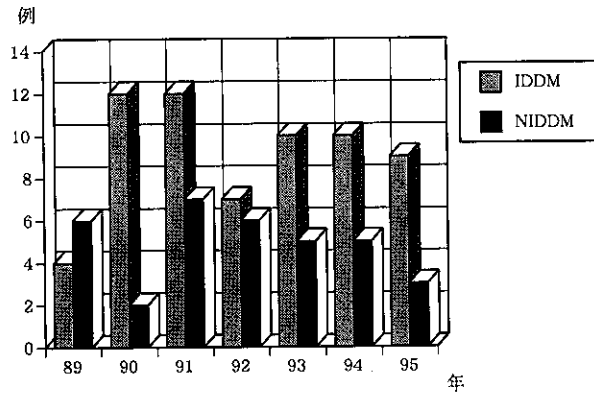


図1 三重県に於ける小児慢性特定疾患治療研究費糖尿病申請数推移

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

研究協力者 河野 斉 福岡市立こども病院・感染症センター医療主幹

1. はじめに

学校検尿における糖尿病スクリーニングを福岡市では昭和 62 年度に開始し、平成 1 年度より精密検査に簡易経口ブドウ糖負荷試験（公費検査）を加えた。平成 1-8 年度に延べ 1,113,538 名の中から 35 名の糖尿病患者、27 名の耐糖能障害症例を発見している。この間尿糖陽性基準を平成 1-3 年度と 4 年度以降とで変更し、基準の変更が糖尿病スクリーニングにおよぼす結果につき比較検討を行った。

2. 対象

平成 1-8 年度に学校検尿を受けた小学生、中学生、高校生の合計 1,113,538 名と、尿糖陽性者として精密検査対象となった 536 名。

3. 方法

尿糖陽性基準を、平成 1-3 年度においては一次、二次いずれかで（+）以上、または一次二次ともに（±）以上、平成 4 年度以降においては一次または二次のいずれかで（±）以上とし精密検査を行った。また、平成 6 年度からは、既に診断・治療を受けている患者は尿提出を行わず、主治医からの報告書提出のみとした。なお、使用した検尿テープの基準は尿糖 100 mg/dl が（±）、250 mg/dl が（+）である。精密検査には簡易経口ブドウ糖負荷試験（トレラン G 1.75 g/kg、最高 75g、前、60 分、120 分に血糖測定）を用い、公費検査とした。ここで正常または腎性糖尿と判定されたもの以外を耐糖能異常者として精密耐糖能検査を施行し確定診断を行った。糖尿病診療専門医のいる複数の病院を精密検査指定病院として掲げ、受診先を検査対象者の選択に任せた。尿糖（±）を（0.5+）とし、一次、二次の合計が（2+）以上を A 群、（1+）以上（2+）未満を B 群、（1+）未満を C 群とした。C 群が平成 4 年度以降の精密検査対象者である。耐糖能を WHO 基準を用いて判定した。

4. 結果

検討した 8 年間、検尿提出者数は少子化を反映し 15 万人台から 13 万人台へほぼ直線的に減少した。精密検査対象者は陽性基準の変更に伴い平成 3 年度 61 名から平成 4 年度 151 名（約 2.5 倍）、平成 5 年度 178 名（2.9 倍）に増加した。尿糖陽性基準変更後に認められた精密検査対象者の急激な増加は、基準の変更に加えて既に診断がつき治療を受けている患者を検尿対象者に含んだための結果であった。平成 6 年度より治療中の患者は主治医よりの報告書の提出のみとした後、精密検査対象者は徐々に減少し平成 8 年度には平成 1-3 年度と差を認めなかった。表に A、

B、C 群における耐糖能異常者数を基準変更前後で示した。精密検査対象者 536 名から 35 名の糖尿病患者と 27 名の耐糖能異常症例を発見した。尿糖陽性基準を厳しくした平成 4-8 年度において、尿糖陽性の程度が軽い C 群に糖尿病 3 名と耐糖能障害（IGT）11 名を認めた。

表 尿糖陽性基準変更および尿糖陽性程度と耐糖能異常者数（精密検査対象者 536 名）

年度	A群	B群	C群	合計
H1-3	4+7/33	5+5/83		9+12/116
H4-8	3+17/49	4+3/91	11+3/280	18+23/420
合計	7+24/82	9+8/174	11+3/280	27+35/536

耐糖能障害（IGT）+ 糖尿病（DM）/ 精密検査受診者、尿糖、A 群：2+以上、B 群：1+以上 2+未満、C 群：1+未満

5. 考察

学校検尿における糖尿病スクリーニングにおいて尿糖陽性基準を変更する事による発見効率を検討した。福岡市では尿糖 100 mg/dl を（±）、250 mg/dl を（+）表示の検尿テープを用いているが、尿糖陽性基準を、
 (1) 一次・二次検尿ともに（±）以上または一次・二次いずれかで（+）以上とした場合（A、B 群）、
 (2) 一次・二次いずれかで（±）以上とした場合（C 群追加）に比べて、5 年間で糖尿病 3 名、耐糖能障害 11 名をみのがすことになり、糖尿病および耐糖能障害の発見率が極めて悪くなることが明らかとなった。一次または二次検尿のいずれかで尿糖 100 mg/dl 以上を示した場合に、精密検査を行う必要があると考えられた。(2) の基準を採用する事により精密検査受診者が 2 年間急増したが、治療および管理下にある患者には尿提出を求めず主治医の報告書を用いる方法を採用する事により、患者の管理を継続できるとともに精密検査受診者数増加の問題を解消できた。50 mg/dl を（±）と表示する検尿テープを用いた場合の検討は行っていないのでこのテープを使用した地域との比較も必要と思われる。なお、簡易経口ブドウ糖負荷試験による精密検査を公費で行っているが、平成 7・8 年度の費用はそれぞれ 248,000 円、241,000 円であった（教育委員会、市医師会負担）。

平成 10 年度厚生省科学研究（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『小児インスリン非依存型糖尿病の早期発見法と
治療法、長期予後改善に関する研究』

分担研究者 佐々木望

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

研究協力者 岡田泰助 高知医科大学小児科

内瀧安子 東京女子医医科大学糖尿病センター

要約：18 歳未満発見 2 型糖尿病の予後に学校検尿と治療中断がどのような影響を及ぼしているかを検討した。対象は 1980 年から 1998 年までに東京女子医科大学糖尿病センターを受診した 18 歳未満発見 2 型糖尿病 283 名（男 142 名、女 141 名）である。283 名の 78% は 1974-1991 年に糖尿病が発見されていた。当センター初診時の HbA1c は平均 $9.4 \pm 2.9\%$ で、5.5-17.6% に均等に分布していた。糖尿病と診断されてから当センター初診までに少なくとも 1 年以上全く医療機関を受診していない時治療中断ありと定義すると、91 人がこれに該当した。学校検尿で発見された者は 183 名で、1974 年以降発見群の 66.8% が、1992 年以降発見群の 76.5% が学校検尿にて発見されていた。学校検尿発見群はそれ以外で発見された群と比べて、治療中断ありの頻度および合併症の頻度、重症度のいずれにおいても検尿発見の有効性がみられず、学校検尿発見率が高くなった 1974 年以降においても有効性はみられなかった。一方、治療中断あり群は、中断なし群と比べて合併症の頻度が高く、重症化していた。

見出し語：小児 2 型糖尿病、学校検尿、治療中断

緒言

小児期に発症する糖尿病の大部分は 1 型糖尿病と考えられていたが、我が国では肥満児の増加に伴い、また、1992 年から義務付けられた学校

検尿システムの導入により 2 型糖尿病が増加してきている¹⁾。2 型糖尿病の多くは自覚症状に乏しい。それゆえ、唯一の早期発見方法として学校検尿システムは大変意義あるもの

であることは間違いない。従って、1974年から東京の1部の地域で行われていたこのシステムが全国的に導入されるにいたったと考えられる。我々は、糖尿病センターを受診した30歳未満発見2型糖尿病患者1092名の合併症を調査し、日本における若年発症2型糖尿病の予後が非常に悲惨なものであることを報告した²⁾。35歳までに増殖網膜症をきたした135名の約40%の患者は自分が糖尿病であることを18歳までに知っていたことも明らかになった。なぜ早期発見されたにもかかわらず悲惨な合併症に陥るものが多いのであろうか。

我々は、その原因を明らかにする目的で、糖尿病が学校検尿で発見された群とそれ以外の理由で発見された群の間で、合併症の頻度および程度に違いがあるか、そして、成人発症糖尿病で問題にされている治療中断の問題³⁾が小児期発見2型糖尿病患者においても存在するのか、治療中断が合併症にどのように影響を与えているのかを検討した。

対象

1980年から1998年までに東京女子医科大学糖尿病センターを初診し、18歳未満発見2型糖尿病と診断されかつ罹病期間が2年以上の283名(男142名、女141名)である。2型糖

尿病の診断は、インスリン分泌能(食事負荷試験、グルカゴン負荷試験、尿中Cペプチド)、抗GAD(glutamic acid decarboxylase)抗体、ICA(Islet cell antibody)などの自己抗体、病歴、家族歴、臨床経過などを参考に総合的に判断した。対象283名の臨床像を表1に示す。

方法

糖尿病発見様式

対象283名の病診録より発見様式を判定した。学校検尿により病院を受診し糖尿病と診断された時、“学校検尿で発見”とし、それ以外の理由で病院を受診し糖尿病と診断された時、“それ以外で発見”とした。

合併症

合併症の程度は当センター初診時の身体所見およびその後に行われた眼底検査や尿検査より判定した。網膜症、神経症、腎症はそれぞれ以下のように3段階に評価し、スコアの合計点数で表した(0-6点)。網膜症に関して、網膜症なしは0点、単純網膜症は1点、増殖網膜症は2点とした。神経合併症はなしを0点、症状は軽いが振動覚や神経伝導速度の低下がみられるものを1点、有痛性神経障害、自立神経障害など症状のひどいものを2点とした。腎症は早朝尿アルブミン/クレアチニン比が

14 mg/gCr 以上を早期腎症として 1 点、300mg/gCr 以上を顕性タンパク尿として 2 点とした。

治療中断

治療中断は、糖尿病と診断されてから東京女子医科大学糖尿病センター初診までの間に、少なくとも 1 年以上いずれの医療機関へも受診していないことと定義した。

マッチドペア分析

一方は治療中断ありの者、他方は治療中断なしの者のペアの中で、性、糖尿病発見年齢、罹病期間が一致した者を対象とし、比較検討した。

統計処理

カテゴリー変数に対して χ^2 乗検定、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 検定と Spearman の順位相関係数を、また、マッチドペア分析に対して McNemar 法を用いた。いずれも $p < 0.05$ を有意とした。

結果

1) 学校検尿発見群とそれ以外発見群

発見様式の割合の年次的推移

図 1 に学校検尿発見とそれ以外発見の割合の年次的変化を示す。1974 年から東京の 1 部の地域で学童の糖尿病検診が開始され⁴⁾、学校検尿発

見群の割合は 50% を超すようになり、1992 年に全国的に学校検尿における尿糖測定が義務付けられてからは、学校検尿で発見された患者が 76.5% に達していた。

2 群間の臨床的特徴

表 2 に学校検尿発見群とそれ以外発見群の臨床的特徴を示した。発見年齢および当センター初診時の HbA1c には統計的有意差はなかった。治療中断の有無においても 2 群間に差異はなく、それは 1974 年以降も、また 1992 年以降の患者に限ってみても差はみられなかった (図 2)。中断期間にも 2 群間において有意な差異はみられなかった。学校検尿で発見された者もそれ以外で発見された者も当センター初診時までの背景には大きな差異はみられなかった。

次に、初診時の合併症について調べた。合併症の有無および合併症スコア に関して 2 群間に有意な差異はみられなかった ($p=0.15$) (表 2)。

学校検尿以外発見群の発見理由

283 例中 100 例が学校検尿以外の理由で発見されていた。発見理由としては、多飲、多尿、口渴、体重減少などの糖尿病症状が 69.6% と最も多く、次いで他の疾患罹患時に発見された者が続く (17.7%)。その他、家族や知人に糖尿病の人がいてたまたま検尿をした (6.3%)、意識障害

(2.5%)、トイレ臭、くみとり(2.5%)などであった。

2) 治療中断あり群と治療中断なし群

2群間の合併症に関する特徴

表3は中断歴の有無により比較検討した結果である。283名のうち治療中断ありは91名で、192名は治療中断をしていなかった。発見年齢、性差および当センター初診時のHbA1cには2群間に有意差はみられなかった。しかし、合併症の有無および合併症スコアに関して、2群の間には著しい有意差が認められた($p < 0.0001$)。学校検尿発見群が増加した1974年以降においても治療中断群に合併症がみられた者が多く、かつ合併症スコアが高得点であった($p < 0.0001$)。

マッチドペアによる検討

表4に、対象となった42組の分析結果を示した。中断ありかつ合併症ありと中断なしかつ合併症なしのペアは23組みられたが、中断ありかつ合併症なしと中断なしかつ合併症ありのペアは1組もみられなかった。マッチドペアによる解析を行ったところ、明らかに治療中断ありが合併症ありと有意に相関した($p < 0.01$)。

3) 発見時の入院歴の有無と治療中断歴の有無の検討

糖尿病発見時に入院している患者

が133名(47%)いた。しかしそのうち49名(36.8%)が治療を中断していた。一方、入院せず外来通院のみの患者は150名(53%)おり、治療中断者は52名(34.7%)であった。入院歴の有無と中断歴の有無には偏りはみられなかった($p = 0.71$)。この傾向は経年的にみても変動はなかった。この結果は、成人発症2型糖尿病患者における報告³⁾と大きく異なっていた。

4) 中断および再診の理由

表5に治療中断の理由および再受診した理由を診療録から得た結果を示した。成人の場合と同様、病識に乏しいためと思われる中断理由が多かった。その一方で、医療側に問題があるのではないと思われるものも多かった。成人発症2型糖尿病の報告³⁾と異なる点は、入院治療がいやだったという理由が注目される。中断後の再診理由には、眼合併症による視力障害や、妊娠に関連したものが比較的多かった。

考案

検尿システムが学校や企業にて全国規模でおこなわれている今日、2型糖尿病人口の増加にもかかわらず、医療施設への低い受診率、高頻度の合併症の存在は、検尿システムを再度検討する必要性を我々に促してい

ると考えられる。本研究においても対象患者の学校検尿発見率が経年的に増加していることから、学校検尿が2型糖尿病の早期発見に大きく貢献していることは明白であろう。しかし、治療中断率の経年的変化が学校検尿で発見されてもされなくてもほぼ同様であることより、学校検尿とともに社会全体として糖尿病に対する意識が高まってきたことが大きく影響していると考えられる。1992年以降の患者の治療中断率が特に低いが、まだ罹病期間が短いためだけであろうと考えられる。

学校検尿システムが治療中断阻止や合併症の発症阻止に影響を与えるのではないかと考え、学校検尿発見群とそれ以外で発見群の2群を比較した。しかし、治療中断および合併症発症にいずれにも全く学校検尿の有効性がみられなかった。

1992年全国で学校検尿での尿糖測定が義務付けられ、早期発見の方法としては他国にはみられないすばらしいシステムが確立した。特に小児医療では新生児マススクリーニングをはじめとして、予防医学が進歩してきた。その結果、重篤な症状に陥る症例が減少し、かつ医療経済上も効果的であることが証明されている。同様に学校検尿というスクリーニングによる早期発見、早期治療の意義

が期待された。しかし学校検尿により早期発見されたであろうと思われる糖尿病に関しては予想を大きく裏切るものであった。せっかく学校検尿で早期発見しても、学校検尿以外で発見群と同様、治療を中断し合併症に陥る事実、学校検尿の有効性がみられなかった。

その理由は何であろうか。残念ながら発見後の治療、教育が適切に行われていないことがあげられる。2型糖尿病は、特に18歳未満発見例に関しては薬物療法が必要となることは極めて少ない。食事および運動など生活様式の是正のみで血糖コントロールはすみやかに改善する。1型糖尿病のように毎日インスリンを注射しなければいけないわけではない。しかし、そのことが病気に対する認識を甘くし、真面目に治療に取り組まなくなり、中断してしまうのではないだろうか。

中断者に関する問題は、すでに成人において検討されており^{3) 5) 6)}、その治療方針に難渋している。しかし、正しい認識を持った医師および医療従事者が時間をかけて丁寧に教育を行えば、治療中断率が減少したとのことである³⁾。学校検尿で発見された者に対しても正しい知識をきちんと教育できれば、治療中断率が減少することが期待される。学校検尿で

発見された患者に対し、いかに治療を中断させないかが合併症防止の有効な手段であることに注目し、その方法をみつけることが今後の課題であると考えられた。

参考文献

1. Kitagawa T, Owada M, Urakami T, Tajima N: Epidemiology of type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus in Japanese children. *Diabetes Res Clin Pract* 24 (Supple): S7-S13, 1994
2. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Takaike H, Miura J, Saeki A, Uchigata Y, Omori Y: Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 20; 844-847, 1997
3. 八幡和明、江部直子：糖尿病患者側からの問題点—治療中断の実態—。眼紀 48 ; 22-27, 1997
4. 大和田操、似鳥嘉一、北川照男。わが国における小児期発症NIDDMの実態。小児内科 28; 823-828, 1996
5. 斎藤登。糖尿病患者おちこぼれ防止法。人間の医学 33; 275-280, 1994
6. 笠原督。患者の心理と動機付け。プラクティス, 1984

表 1
18 歳未満発見 2 型糖尿病 283 名の臨床像

男/女 : 142/141

発見年齢		6.0-17.9 歳 (平均 14.7±2.0)		
年齢 (歳)	6-9	10-14	15-18	
人数 (人)	5	110	168	
(%)	1.8	38.9	59.4	

当センター初診時までの罹病期間		1.0-29.0 年 (平均 5.6±7.4)			
罹病期間 (年)	-5	6-10	11-15	16-	
人数(人)	104	70	45	64	
(%)	36.7	24.7	15.9	22.7	

当センター初診時における HbA1c		4.0-17.6% (平均 9.4±2.9)				
HbA1c (%)	-6.4	6.5-8.4	8.5-10.4	10.5-12.4	12.5-	
人数 (人)	44	67	70	54	48	
(%)	15.5	23.7	24.7	19.1	17.0	

中断歴					
年数 (年)	0	1-4	5-9	10-	
人数 (人)	192	38	40	13	
(%)	67.5	13.5	14.1	4.6	

合併症スコア					
スコア	0	1	2-3	4-6	
人数 (人)	191	26	24	42	
(%)	67.5	9.2	8.4	14.8	