

おり、糖尿病性網膜症については予後が改善していることが分かった。反して透析導入年齢を糖尿病発症年代で別けた検討では、改善傾向を認めなかった。また小児期発症糖尿病の合併症発生時期を検討する場合、罹病年数で検討するより単純に年齢との関連性の方が強い事がわかった。これは、糖尿病合併症の発生が思春期以降の罹病期間に関連しているためと考えられる。

E. まとめ

発症年代別に光凝固年齢を検討した結果、新しい症例ほど光凝固年齢は有意におくれており、網膜症の予後は改善していることがわかった。透析導入時期については特に差を認めなかった。インスリン注射回数に関しては網膜症・腎症ともに関連を認めなかった。大学卒業学歴を持つ者は透析導入時期が遅い傾向を認めた(Log Rank法P=0.1)。網膜症とは関連無かった。

現在、さらに来年度の合併症調査を開始し、患者数 1100 名、医療機関 206 施設にアンケートを送付準備中である。

図 1

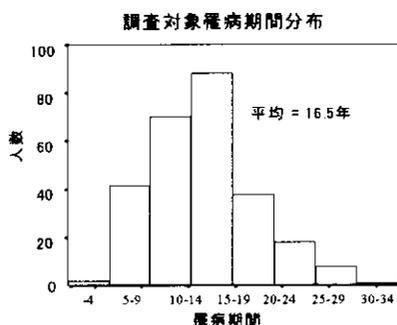


図 2

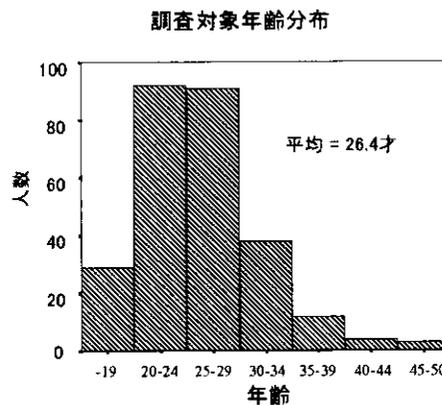


図 3

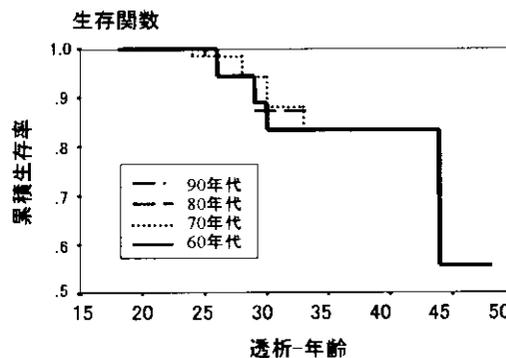


図 4

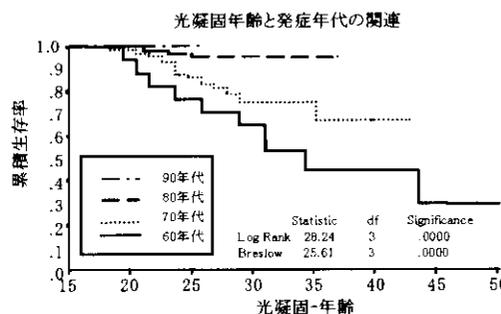
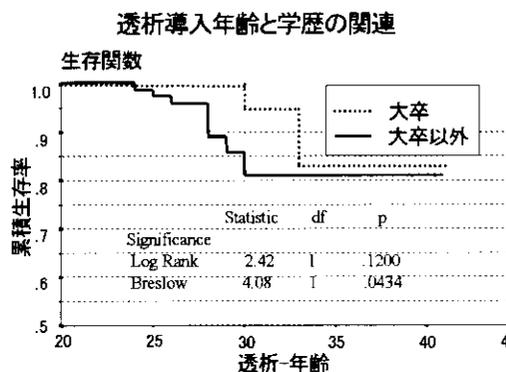


図 5



小児糖尿病(インスリン依存型糖尿病)の長期予後に関する疫学研究

③小児糖尿病患者の長期予後調査（2000年現在）

分担研究者 田嶋 尚子(慈恵医大)

研究協力者 原田正平(池田町立病院) 豊田隆謙(東北労災病院) 今田進(こんだこども医院)

浦上達彦(駿河台日大病院) 内潟安子(女子医大) 堀田饒(名古屋大)

川村智行(一色玄)(大阪市立大) 武田倬(松江日赤病院) 戒能幸一(愛媛大)

仲村吉弘(福岡日赤病院) 陣内富男(陣内病院) 松島雅人(慈恵医大) 西村理明(慈恵医大)

浅尾啓子(リサーチ・レジデント)

研究要旨

2000年現在の調査を以下の目的で行うこととした。1)日本全国の小児糖尿病の死亡率と死因を調査し、地域差や診断年代による変化を観察すること、2)糖尿病による慢性合併症の発症率とそれに関連する医療環境・社会環境因子について調査を行うこと、3)日本人の小児糖尿病の家族内集積について検討すること、である。本年度は、この調査の研究計画を完成させ、調査を開始したので報告する。

A. 背景と目的

わが国の小児糖尿病の生命予後は著しく改善している。これは、治療水準の向上と共に、過去20年間における、小児特定慢性疾患事業・学校検尿・インスリン自己注射の保険給付・糖尿病認定医制度の整備、などの医療環境の改善によるところが大きい。しかし、私たちの報告した1995年現在の小児糖尿病患者の長期予後は、一般人口と比較すると1970年代診断群でも死亡するリスクは約6倍と不良である。わが国における小児糖尿病患者の健全な育成をはかり、その予後を糖尿病のない人々と同程度にまで改善するためには、死亡率と死因の長期的追跡並びに合併症の発症・進展におよぼす様々な因子の解明が必須である。

そこで、2000年現在の調査を以下の目的で行うこととした。1)日本全国の小児糖尿病の死亡率と死因を調査し、地域差や診断年代による変化を観察すること、2)糖尿病による慢性合併症の発症率とそれに関連する医療環境・社会環境因子について調査を行うことである。

また、わが国の小児糖尿病(1型糖尿病)は、世界的に極めて低い頻度であり、その理由は疾患感受性の低さとされている。そこで、目的として、3)日本人の小児糖尿病の家族内集積について検討すること、を加えた。本研究では、小児糖尿病の家族内再発率についての基礎データが得られる。さらに、「日本糖尿病学会 IDDM 複数発症家系・IDDM、NIDDM 共存家系調査研究委員会」と協力することにより、小児糖尿病(1型糖尿病)の疾患感受性遺伝子の特定の可能性にもつながる。

本年度は、この調査の研究計画を完成させ、調査を開始したので報告する。

B. 方法

【対象】わが国において、18歳未満で小児糖尿病と診断された患者のうち、診断後1ヶ月以内にインスリンを開始した症例を対象とする。全国調査では、1965～1979年、および1986～1990年に

診断された計約3500名を対象とする。1986～1990年は今回初めて長期予後が追跡されるが、昨年度本研究事業によりこのコホートの確立しすでに報告した。1965～1979年診断群は全国の患者の60～70%の把握率と推定しているが、1986～1990年診断群は把握率がより高いことが見込まれ、より代表性の高い結果が出ると考えている。

【方法】2000年1月1日以降の通院状況、合併症の有無(有りの場合は初発年月)、および家族歴に関して主治医に対する質問票調査を行う。質問票調査の記載に際して、患者本人の同意を得る。死亡例については遺族の同意のもと、臨床情報などを収集し、標準化した方法で死因を分類する。

【解析】生命表解析を用いて追跡30年までの累積生存率、累積合併症発生率を求める。また、多変量コックス比例ハザードモデルにより死亡や合併症発生に関連する患者背景因子を検討する。

【倫理的側面】本研究に関する倫理的側面について、研究協力者間などで討議を重ねて研究計画を作成した。また、各方面のガイドラインや関連学会での議論などを参考にした。その結果、患者調査に際しては主治医の了解のもと、患者への説明を十分行い、同意を得ることとした。家族歴に関してのみの協力拒否ができること、「日本糖尿病学会調査研究委員会」の調査では別に同意を得ることとした。また、対象症例の個人情報の秘匿に努めるため、データ管理の安全性および防犯対策を強化した。今後は、関連医療機関への理解と協力を働きかける予定である。研究計画については、分担研究者の所属する東京慈恵会医科大学倫理委員会で承認された。

C. 進捗状況

調査プロトコルの点検と問題点の洗い出しのため、研究協力者を中心にパイロット研究を行った。同意書・説明書に関していくつかの修正を行い、再度倫理委員会の審査により承諾を得た。年度内に調査用紙を配布し、回収を始めた。

5. 小児の経口ブドウ糖負荷試験：
班全体の研究事業成績

研究協力者研究報告書

糖尿病の新しい診断基準の小児での検討

研究要旨：米国糖尿病学会、WHO、日本糖尿病学会から相次いで、新しい診断基準が提唱された。これら、新しい診断基準の小児への適応、また、空腹時血糖（FPG）による診断の簡略化の可能性を検討した。厚生省子ども家庭総合研究事業の研究協力者より得た422名の1.75g/kg（max75g）糖負荷試験（OGTT）で解析を行った。FPGとOGTT 2時間値（2hPG）は、高い相関を示しており（ $r=0.880$, $P<0.0001$ ）、FPG 126mg/dlに相当する2hPGは200mg/dlであった。FPG 126mg/dl以上の42例で2hPGが200mg/dlを越えたのは39例で、140mg/dl未満の例はなかった。糖尿病群62例の内、空腹時血糖のみで診断できるのは42例で、20例はOGTTが必要であった。新しい診断基準は小児へ適応できるものと考えられたが、FBSのみでの糖尿病の診断には、限界があると思われた。

研究協力者 小林啓二（埼玉医科大小児科）
共同研究者 佐々木望、喜田嘉一、田嶋尚子、松浦信夫

IFGに相当するものが5例であり、糖尿病型（DM群）のものが62例であった。DM群で、空腹時血糖のみで診断できるのは42例で、20例は、OGTTが必要であった。N群、B群、DM群のHbA1cはそれぞれ $4.8\pm 0.5\%$ （ $M\pm SD$ ）、 5.4 ± 1.0 、 8.5 ± 2.4 で、N群とB群（ $p<0.01$ ）、DM群（ $p<0.001$ ）に有意差を認めた。

D. 考察

新基準でFBSが126mg/dlに変更になったのは、妥当であると考えられた。小児の糖尿病の診断に関して、FPGは、特異性の高い指標であるが、これのみでの診断は困難である。各施設での標準化HbA1c値が実施されており、これを併用してスクリーニングの効果を高めることは可能と考えられる。しかし、小児糖尿病では、インスリン抵抗性が基盤にあることも多く、インスリン分泌を評価するために、OGTTの実施が病態の把握と治療に有意義と考える。

表 FBS（横軸）と2hPG（縦軸）の関係に基づく病型分類とHbA1c

	<110	110≤、 <126	126≤、 <140	140≤
<140	309(292) 4.8±0.5	5(5) 5.0±0.4		
140≤、 <200	39(37) 5.1±0.4	7(6) 7.2±1.8	3(3) 6.0±0.5	
200≤	5(5) 6.0±0.4	15(15) 6.8±0.9	6(6) 7.2±0.9	33(33) 10.1±2.2

上段 例数（HbA1cを測定した例数）

下段 HbA1c(%)（ $M\pm SD$ ）

A. 研究目的

従来、小児糖尿病の診断には、1985年のWHOの診断基準及び厚生省小児糖尿病判定基準が使われてきたが、米国糖尿病学会、WHOから新しい診断基準が提唱され、1999年には日本糖尿病学会からこれらを受けて、新しい診断基準が提唱された。この新しい診断基準の小児への適応、また、空腹時血糖（FPG）による診断の簡略化の可能性を、検討した。

B. 研究方法

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」の研究協力者より、今までに実施された1.75g/kg（max75g）糖負荷試験（OGTT）を集積し解析を行った。OGTT前に糖尿病と診断がされていない422名を対象とした。

C. 研究結果

422名の内訳は男児230名、女児192名で年齢は1.9～18.6歳（ 12.2 ± 2.9 ）であった。FPGとOGTT 2時間値（2hPG）は、高い相関を示しており（ $r=0.880$, $P<0.0001$ ）、FPG 126mg/dlに相当する2hPGは200mg/dlであった。FPG 126mg/dl以上の42例で2hPGが200mg/dlを越えたのは39例で、140mg/dl未満の例はなかった。以前のFBSの診断基準の140mg/dlを越えるものは全例、2時間値は200mg/dlを越えていた。OGTTにて正常型（N群）のものが309例で、日本糖尿病学会の境界型（B群）のものが51例であった。WHO分類でIGTに相当するものは46例、

研究成果の刊行論文リスト

4. 研究成果の刊行に関する一覧表

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Endocrine Journal 47(suppl): 591-593, A role of free insulin-like growth factor-1 in dawn phenomenon in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus.	2000年		Kobayashi K, Kobayashi K, Mochizuki M, Matsushita K, Sawanobori E, Ishihara T, Higashida K, <u>Amemiya S</u>
Metabolism 49(2): 186-191, Pathogenic factors of glucose intolerance in obese Japanese adolescents.	2000年		Kobayashi K, <u>Amemiya S</u> , Higashida K, Ishihara T, Sawanobori E, Kobayashi K, Mochizuki M, Kikuchi N, Tokuyama K, Nakazawa S
Diabetes Research And Clinical Practice, The association of Ala45Thr polymorphism in NeuroD with child-onset Type 1a diabetes in Japanese.	(in press)		Mochizuki M, <u>Amemiya S</u> , Kobayashi K, Kobayashi K, Ishihara T, Aya M, Kato K, Kasuga A, Nakazawa S
Diabetes Research and Clinical Practice 48: 177-183, Psychiatric disorders in juvenile patients with insulin-dependent diabetes mellitus.	2000年		Nakazato M, Kodama K, <u>Miyamoto S</u> , Sato M, Sato T
J Clin Endocrinol Metab 85(11): 4270-4273, High prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibody positivity in childhood onset Graves' Disease treated with propylthiouracil.	2000年		Sato H, Hattori M, Fujieda M, Sugihara S, Inomata H, Hoshi M, <u>Miyamoto S</u>
Acta Paediatr 89(1): 42-45, Association of low-density lipoprotein metabolism with estrogen receptor gene polymorphisms in healthy children.	2000年		<u>Kikuchi T</u> , Hashimoto N, Kawasaki T, Uchiyama M:
Acta Medica Biologica 48(4), Association between a polymorphism in the β 3-adrenergic receptor gene and childhood obesity.	2000年 (in press)		<u>Kikuchi T</u> , Hashimoto N, Kawasaki T, Okugata T, Uchiyama M
Pediatr Diabetes 2, Aim of the Study Group and Family History of Type 1 Diabetes Mellitus in Japanese Children.	2001年 (in press)		<u>Matsuura N</u> , Yokota Y, Kazahari K, The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT):
Identificatio. Genomic, Transcriptionally active HERV-K Genes.	(in press)		Jun Sugimoto, <u>Nobuo Matsuura</u> , Yoshino Kinjo, et al
Res Comm Mol Path Pharm, Serum extracellular superoxide dismutase in pediatric patients with various diseases as judged by ELISA.	(in press)		Ookawara T, <u>Matsuura N</u> , Ohishi T, et al
Diab Res Clini Prac 49(2): 135-141, Marriage rate and number of children among young adults with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan.	2000年		Aono S, <u>Matsuura N</u> , Amemiya S, et al

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
Am J Clin Nutr 72(suppl):1266S-74S, Rapid westernization of children's blood cholesterol in 3 countries: evidence for nutrient-gene interactions?	2000年		Couch AC, Cross AT, <u>Kida K</u> , Ros E, Plaza I, Shea S, D eckelbaum R
Int J Obes Relat Metab Disord 24: 1026-1031, Critical value for the index of body fat distribution based on waist and hip circumferences and stature in obese girls.	2000年		<u>Asayama K</u> , Oguni T, Hayashi K, et al
Clin Pediatr Endocrinol 9(suppl 14),67-68, The effect of growth hormone therapy on low-density lipoprotein particle size.	2000年		Oyama M, Kanazawa S, Nitta A, Kuribayashi T, Miyake N, <u>Arisaka O</u>
Int J Obesity: 1542-1543, Assessment of obesity in children.	2000年		Iwata F, <u>Okada T</u> , Harada K
Diabetologia 43:1470-147, Comparison of the fasting and the 2-h glucose criteria for diabetes in different Asian cohorts.	2000年		Qing Q, Nakagami T, Tuomi lehto J, et al. (<u>Tajima N</u>)
Br J Surg 87: 328-337, Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia.	2000年		The Global Lower Extremity Amputation Study Group (<u>Tajima N</u>).
Endocr J 47(2), 157-162, Prevalence of GH-1 gene deletion in patients with isolated growth hormone deficiency in Japan.	2000年		Ogawa M, Kamijo T, Igarashi Y, Nishi Y, Iwatani N, <u>Koh no H</u> , Koga J, Byun TJ, et al
小児科診療 54(3): 319-321, 1型糖尿病におけるインスリン療法中の重症低血糖について.	2001年		<u>宮本茂樹</u> , 佐藤浩一, <u>浦上達彦</u> , <u>菊池信行</u> , 武居正郎, <u>雨宮 伸</u> , <u>佐々木望</u> , <u>松浦信夫</u> (小児インスリン治療研究会)
小児内科 32(suppl): 241-244, 系統別集中治療-内分泌・代謝疾患 2糖尿病性昏睡.	2000年		<u>宮本茂樹</u>
小児科 41(12): 2105-2110, 糖尿病治療の最近の進歩 糖尿病合併症治療薬の臨床応用.	2000年		<u>宮本茂樹</u>
臨床医薬 16(11):1665-1676, 小児1型糖尿病患者におけるインスリンリスポンド回注射療法の臨床評価.	2000年		<u>松浦信夫</u> , 新美仁男, 一色玄, <u>内湯安子</u>
日本高血圧学会 67-70, 小児の高血圧. 高血圧治療ガイドライン.	2000年		<u>内山 聖</u>
小児科 41(3): 333-40, 高血圧.	2000年		<u>内山 聖</u>

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
小児科診療 63(6): 857-861, 生活習慣病としての小児高血圧の判定基準.	2000年		<u>内山 聖</u>
小児保健研究 59(3): 405-408, 日本人小児における身長と血圧との関連.	2000年		菊池 透, 橋本尚士, 奥川敬祥, <u>内山 聖</u>
臨床と研究 78(1): 87-90, 小児期高血圧の治療.	2001年		樋浦 誠, 亀田一博, 菊池透, <u>内山 聖</u>
小児保健研究 60(1): 57-61, 全校児童生徒を対象にした血圧健診の健康教育に対する有用性.	2001年		菊池 透, 山崎 恒, 亀田一博, 樋浦 誠, <u>内山 聖</u>
小児科診療 64(3): 406-410, 日本人小児における身長を考慮した血圧基準値の必要性.	2001年		菊池 透, 山崎 恒, <u>内山 聖</u>
小児保健研究, 学童, 生徒の血圧測定における測定回数の影響.	2001年 (投稿中)		菊池 透, 山崎 恒, 亀田一博, 樋浦 誠, <u>内山 聖</u>
体力科学 49: 80-83, 成長期からの生活習慣病予防.	2000年		<u>岡田知雄</u>
小児科診療 63: 887-894, 小児高脂血症の病態と対応.	2000年		<u>岡田知雄</u>
まちがしやすい疾患の鑑別ノート 小児科編 (吉岡加寿夫編) 50-53, 肥満がある (分担執筆).	2000年	医薬ジャーナル社 (東京)	<u>衣笠昭彦</u>
家庭の医学 (保健同人編) 630-534, 子どもの肥満 (分担執筆).	2000年	保健同人社 (東京)	<u>衣笠昭彦</u>
小児科 41(3): 329-333, 肥満 - 成人生活習慣病のリスクファクターを有する子どもの管理.	2000年		<u>衣笠昭彦</u>
小児科診療 63(6): 824~826, 子どもの肥満と生活習慣病 - 生活習慣病の危険因子.	2000年		<u>衣笠昭彦</u>
小児科 41(11): 2072~2080, 食事療法と運動療法 - 糖尿病治療の最近の進歩.	2000年		井上文夫, <u>衣笠昭彦</u>
医薬ジャーナル 36(12): 100~105, 肥満 - 小児における現代病の対策と治療.	2000年		<u>衣笠昭彦</u>
糖尿病 43: 107-112, アンギオテンシン変換酵素阻害剤による糖尿病性硬化性腎病変の阻止 - インスリン非依存型糖尿病モデルラットOLETFの腎病変の観察.	2000年		森野正明, 吉田孝子, <u>佐々木 望</u>

刊行書籍又は雑誌名（雑誌のときは雑誌名、巻号数、論文名）	刊行年月日	刊行書店名	執筆者氏名
糖尿病療養指導士のための糖尿病の生活指導ガイドライン p189-195, 小児糖尿病の生活指導はどうするか.	2000年	金原出版社	佐々木 望
医薬ジャーナル 36: 3323-3326, 小児における現代病の対策と治療-糖尿病-.	2000年		佐々木 望
Diabetes Frontier 11: 71-76, 若年糖尿病の特殊性と問題点（1型、2型糖尿病を含む）-精神的支援をどうするか-.	2000年		佐々木 望
小児科診療 63: 869-872, 生活習慣病としての小児糖尿病.	2000年		佐々木 望