

2. 3年間の研究業績

1. 論文発表

- 1) Ikezaki, A., S. Sugihara, et al. Fasting plasma ghrelin levels are negatively correlated with insulin resistance and PAI-1, but not with leptin, in obese children and adolescents. *Diabetes*, 51:3408-3411, 2002.
- 2) Matsuoka, H., S. Sugihara, et al. Impact of polymorphisms of human β -adrenergic receptor gene on changes in height during growth hormone treatment. *Endocrine J*, 49:21-28, 2002.
- 3) Ikezaki, A., S. Sugihara, et al. Clinical characteristics of obese Japanese children with acanthosis nigricans. *Clin Pediatr Endocrinol*, 10: 47-52, 2001.
- 4) 三浦直子, 岩間彩香, 池崎綾子, 松岡尚史, 伊藤けい子, 杉原茂孝. 単純性肥満児における黒色表皮症と β アドレナリン受容体遺伝子多型との関連. *小児内分泌学の進歩* 2003, *ホルモンと臨床*, 51:1021-1025, 2003
- 5) 池崎綾子, 杉原茂孝, 他. 肥満児におけるDXA法による体脂肪分布の検討—アディポサイトカインとの関連について, *ホルモンと臨床*, *小児内分泌学の進歩* 2003, 51:1027-1032, 2003
- 6) 杉原茂孝. 小児糖尿病治療のポイント, *診断と治療*, 91:1641-1645, 2003
- 7) 岩間彩香, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児における黒色表皮腫とインスリン抵抗性, アディポサイトカインとの関連, *日本小児科学会雑誌*, 107:893-897, 2003
- 8) 池崎綾子, 杉原茂孝. 栄養 アディポサイトカイン, *小児科*, 44:641-642, 2003
- 9) 杉原茂孝, 細田洋司, 他. 単純性肥満児における血中グレリン及びレプチン濃度の検討, *小児内分泌学の進歩* 2002, *ホルモンと臨床*, 50:1201-1205, 2002
- 10) 杉原茂孝. 糖尿病の診断基準, *小児糖尿病 UPDATE*, *小児内科*, 34:1601-1605, 2002
- 11) 杉原茂孝. 単純性肥満, *小児内分泌疾患診療のクリニカルパス*, *ホルモンと臨床* 50:1019-1024, 2002
- 12) 岩間彩香, 杉原茂孝, 他. 小児期発症1型糖尿病及びGraves病におけるAIRE-1遺伝子の解析. *東京女子医科大学総合研究所紀要*, 22:163-164, 2002
- 13) 朝山光太郎, 杉原茂孝, 他. 小児肥満症の判定基準 小児適正体格検討委員会よりの提言, *肥満研究* 8:204-211, 2002

14) 杉原茂孝. 小児肥満と黒色表皮腫, *肥満研究*, 7:314-315, 2001

15) 杉原茂孝. 小児の2型糖尿病 清涼飲料水ケトースを含む, *臨床栄養*, 98:402-406, 2001

2. 学会発表

- 1) Kondo, C., S Sugihara, et al. Impaired flow-mediated vasodilatation, raised PAI-1, and leptinemia are associated with myocardial wall thickness in normotensive obese children and adolescents. The 66th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, April 24-26, 2002, Sapporo, (*Circulation Journal*, Vol. 66 Supplement I, p227)
- 2) 香川麻子, 杉原茂孝, 他. 高度肥満を伴う家族性高コレステロール血症の入院治療経過(会議録). *The Lipid*, 14:416-417(2003.07)
- 3) 三浦直子, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児におけるAcanthosis Nigricansと β アドレナリン受容体遺伝子多型との関連についての検討(会議録) *糖尿病* 46巻臨増, S258(2003.04)
- 4) 杉原茂孝. 小児生活習慣病 2型糖尿病(会議録) *日本内分泌学会雑誌*, 79:38(2003.04)
- 5) 松岡尚史, 杉原茂孝, 他. 体脂肪の身長増加に及ぼす影響(会議録) *日本小児科学会雑誌*, 107:567(2003.03)
- 7) 池崎綾子, 杉原茂孝, 他. 肥満児におけるDXA法による体脂肪分布の検討(会議録), *日本小児科学会雑誌*, 107:284(2003.02)
- 8) 岩間彩香, 杉原茂孝, 他. 単純性肥満児におけるAcanthosis Nigricansとインスリン抵抗性, 体格指数との関係, 及びその性差について(会議録), *糖尿病*, 45巻 Suppl.2 S186(2002.04)
- 9) 近藤千里, 杉原茂孝, 他. 若年肥満において血流依存性血管拡張障害, レプチン上昇, PAI-1上昇は左室後負荷として働いている可能性がある(会議録), *日本小児循環器学会雑誌*, 18:216(2002.04)
- 10) 近藤千里, 杉原茂孝, 他. 小児肥満の血管拡張性低下, PAI-1上昇, レプチン上昇は左室壁厚増大に関連する(会議録), *日本小児科学会雑誌*, 106:299(2002.02)

分担研究:小児の生活習慣と生活習慣病の予防に関する研究

(分担研究者 貴田嘉一 愛媛大学医学部小児科教授)

肥満児の動脈硬化リスクに関する研究

研究要旨

糖尿病や動脈硬化性疾患の予備軍と思われる肥満小児について動脈硬化の実態と関連する因子について検討した。

(平成 13 年度) 肥満小児の低比重リポ蛋白(LDL)中の不飽和脂肪酸組成を検討すると、酸化されやすい高度不飽和脂肪酸が多く、その酸化を抑制するビタミン E 値が少ないという結果を得た。

(平成 14 年度) 肥満小児において、動脈硬化の初期変化である flow-mediated dilation(FMD)について検討した。肥満小児の FMD は非肥満健常小児に対し有意に低下していた。この FMD 低下と関連する因子として、肥満度、空腹時インスリン値、尿酸値、拡張期血圧との相関関係がみられた。

(平成 15 年度) 肥満小児の血管内皮機能と身体的特徴、生化学的合併症さらにアディポサイトカインとの関連について検討した。%FMD は内臓脂肪に影響を受けており、アディポサイトカインのうち PAI-1 と最も関連が強いと考えられた。小児においても内臓脂肪蓄積型肥満はより厳格な管理が必要であると思われた。食事・運動療法で十分な減量効果が得られない場合、ビタミン E 投与が有効である可能性がある。

研究協力者

玉井 浩(大阪医科大学小児科)

A.研究目的

成人の糖尿病や動脈硬化性疾患は増加しており、その予備軍と思われる肥満小児も増加し続けている。

小児期からの適切な医学的介入こそが予防医学的に最も効果的と考えられる。特に肥満小児におけるハイリスク・グループを効率良く検出する方法や効果的な介入方法の確立が望まれる。しかし、現在まで肥満小児における動脈硬化に関する研究は少なく、特にその形態的变化・血管機能に関する検討は少ない。

本研究では肥満小児における動脈硬化の実態を調査し、そのリスクファクターを明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

① Elermajaer¹の方法により%flow mediated dilatation (%FMD)を評価した。②頸部超音波により壁不整、プラークの形成を評価した。③身体測定および生体インピーダンス法による身体組成評価を行った。④ TC、TG、HDL-C、MDA-C、GPT、IRI、FBS、UA を測

定した。④アディポサイトカインとしてレプチン、アディポネクチン、PAI-1 および高感度 CRP の測定を行った。

C.研究結果

頸動脈超音波:全例で壁の不整、プラークの形成を認めなかった。

<%FMD と身体計測値、身体組成値の関係>%FMD は男児では年齢と負の相関を認めたが女児では相関しなかった。%FMD は体脂肪量と負の相関がみられ、身体計測値の中で特に腹囲との強い相関関係がみられた(男児; $r=-0.387$ 、女児; $r=-0.471$)。また、拡張期血圧との相関関係がみられた。

<%FMD と血液生化学検査との関係>脂質との関連は HDL-C でみられたが TC、TG、LDL-C、MDA-C の間に相関関係はみられなかった。男児では IRI および尿酸値との間に%FM と負の相関関係がみられた。

<%FMD とアディポサイトカインの関係>PAI-1 (男児 $r=-0.374$ 、女児 $r=-0.314$)、レプチン(男児;

r=-0.288、女児;r=-0.255)は %FMD と負の相関関係がみられた。アディポネクチンと高感度 CRP は%FMD との相関関係がみられなかった。

%FMDと身体計測値、身体組成値の関係

	female		male	
	r	p	r	p
age	-0.259	N.S.	-0.343	0.0099
height	-0.306	N.S.	-0.373	0.0047
weight	-0.392	0.0131	-0.366	0.0056
%IBW	-0.373	N.S.	-0.255	N.S.
waist	-0.472	0.0022	-0.387	0.0035
hip	-0.444	0.0042	-0.35	0.0084
%fat	-0.201	N.S.	-0.202	N.S.
fat	-0.37	0.0196	-0.315	0.0187

%FMDと生化学検査成績との関係

	female		male	
	r	p	r	p
Glu	0.058	N.S.	-0.2	N.S.
IRI	-0.198	N.S.	-0.274	0.0429
HbA1c	0.042	N.S.	-0.318	N.S.
TC	0.219	N.S.	-0.019	N.S.
TG	0	N.S.	-0.169	N.S.
HDL-C	0.324	0.0434	0.265	0.05
LDL-C	0.058	N.S.	-0.126	N.S.
MDA-C	-0.091	N.S.	-0.092	N.S.
GPT	-0.17	N.S.	-0.199	N.S.
UA	-0.314	N.S.	-0.421	0.0012

%FMDとアディポサイボカインとの関係

	female		male	
	r	p	r	p
PAI-1	-0.394	0.0124	-0.374	0.0046
leptin	-0.255	N.S.	-0.288	0.0358
adiponectin	0.291	N.S.	0.163	N.S.
ホモシスチン	-0.251	N.S.	-0.164	N.S.
HS-CRP	-0.171	N.S.	-0.205	N.S.

D. 考案

血管内皮機能としての FMD の概念は以下の通りである。疎血後再還流時にずり応力が働くと、血管内皮から産生される NO により血管拡張がみられる。血圧計マンシエツで前腕を 250mmHg の圧で5分間駆血し、圧解除の前後での上腕動脈の径を超音波で計測する。

健常小児では15%の拡張率が観察される。成人において、冠動脈疾患、糖尿病などで FMD が低下していることが報告²されている。動脈硬化の形成は酸化 LDL をマクロファージが取り込み、泡沫細胞を形成することによるが、FMD はそれ以前の血管内皮機能を表す指標である。肥満小児では超音波上動脈の形態的变化はみられないが、機能的にはすでに低下しており、これに高脂血症が加われば、形態的变化が急速に進展することが予想される。

FMD は身体計測値や体格指数との関連がみられたが、このなかでとくに腹囲との相関関係が強く、内臓脂肪による影響を受けているものと考えられ、PAI-1、レプチンとの相関関係がみられた。

小児の生活習慣病予防あるいは動脈硬化性疾患の進展防止の観点から、肥満小児のうち内臓脂肪蓄積型肥満はより厳格な管理が必要であると思われる。食事・運動療法で十分な減量効果が得られない場合、ビタミンE投与が有効である可能性があり、今後の臨床的検討課題であると考えている。

F. 文献

1. Celermajer DS, et al: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 340:1111-5,1992.
2. Clarkson P et al: Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels. JACC 28: 573-9, 1996.

3年間の研究業績

1. 玉井 浩.「第六次改定日本人の栄養所要量食事摂取基準」からみた小児の栄養評価、臨床栄養
98, 395-401. 2001
2. 高谷竜三、井代 学、玉井 浩. 栄養評価としての身体組成解析法 (BI, DXA)と安静時エネルギー消費量. 小児科診療 64(5)、627-631. 2001.
3. 高谷竜三、井代 学、島川修一、金 泰子、鈴木周平、玉井 浩. 身障害児・者の身体組成評価とエネルギー消費量. 小児科 42(6),1011-1016. 2001
4. Okasora K, Tokuda M, Konishi K, Oguni T, Takaya R, Uemura T, Namba N, Nariyama N, Kawasaki Y, Fukunaga Y, Tamai H. Investigation of insulin sensitivity in children of different ages by glucose, insulin, and somatostatin infusion. Clin Pediatr Endocrinol 2001; 10(2), 107-111.
5. 高谷竜三、井代 学、岡空圭輔、間 敦子、難波直樹、成山紀子、川崎康寛、植村 隆、玉井浩. dual energy X-ray absorptiometry による小児の体脂肪率. 肥満研究 vol. 8 No.1 51-54 2002
6. 高谷竜三、井代 学、岡空圭輔、成山紀子、川崎康寛、徳田正邦、小国龍也、小西和孝、玉井浩. 肥満小児のインスリン抵抗性について. 肥満研究 vol. 8 No.2 173-177 2002
7. 朝山光太郎、村田光範、大関武彦、伊藤けい子、岡田知雄、杉原茂孝、玉井 浩、高谷竜三、国際学会発表
H. Tmai. Nutritional assessment of vitamin E in relation to polyunsaturated fatty acid (Symposium) The 23rd annual meeting of ESPEN, 2001.9.8-12 (Munich, Germany)
- 花木啓一. 小児肥満症の判定基準. 肥満研究 vol. 8 No.2 204-211 2002
8. Takao Morinobu, Takuji Murata, Ryuzo Takaya, Hiroshi Tamai. Nutritional status of β -carotene, α -tocopherol and retinol in obese children. Int. J. Vitam. Res., 72(3), 119-123, 2002
9. 高谷竜三、徳田正邦. インスリン抵抗性の評価. 小児内科. 34(11), 1611-1614, 2002
10. 高谷竜三、川崎康寛、井代 学、岡空圭輔、間 敦子、成山紀子、難波直樹、玉井 浩. 小児における簡易型皮脂厚測定器の有用性について. 栄養—診断と治療. 19(4), 2002
11. 金井 寛、中塘二三生、高谷竜三、田中喜代次. 平成 13 年度 体脂肪計技術評価基準等の策定に関する調査研究事業報告書
12. 高谷竜三、井代 学、岡空圭輔、間 敦子、成山紀子、難波直樹、川崎康寛、植村 隆、玉井浩.小児における簡易型皮脂厚計の有用性と意義. 小児科. 44(10), 1560-5, 2003
13. 高谷竜三. 体脂肪の測定について. 小児科臨床. 56(12), 2341-6, 2003
14. Yasuhiko Mori. Flow-mediated Dilatation in Obese Children. Clin Pediatr Endocrinol 12(1): 43-48, 2003.

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「糖尿病および生活習慣病をもつ子どもの QOL 改善のための研究」

分担研究報告書(平成 13-15 年度)

1 型糖尿病長期予後の改善を図る疫学研究

小児糖尿病の長期予後調査(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) 菊池信行(横浜市大) 堀田饒(名古屋大)

川村智行(大阪市立大) 一色玄(大阪市立大) 武田倬(鳥取県立中央病院) 戒能幸一(町立吉田総合病院)

仲村吉弘(敬天会東和病院) 陣内富男(陣内病院) 西村理明(慈恵医大) 松平透(慈恵医大)

佐野浩斎(慈恵医大)

研究要旨

日本の地域人口を対象にした小児 1 型糖尿病計 3505 名の長期予後調査を行った。平成 15 年 12 月 17 日現在、主治医により記載され回収し得た調査票は 1830 例で、回収率は、52.2% (1830 例/3505 例) であった。生存状況が判明した症例は、1290 例(36.8%)で、診断年代別には、生存状況が判明した症例は 1965-79 年診断群で 803 例(57.0%)、1986-90 年診断群で 487 例(32.0%)であった。1) 標準化死亡比 (SMR) からみた長期予後は、1965 - 79 年診断群の標準化死亡比(SMR) 11.5 に比べると、1986 - 90 年診断群の SMR は 7.7 まで低下しており、改善が示唆されたが、今後さらに追跡率を向上させる必要がある。2) 1975-79 年診断群の長期予後は 1965-69 年診断群に比べると改善した。3) 網膜光凝固療法に関しては、1965-69 年診断群における光凝固療法施行率に比べて、1975-79 年診断群の施行率は有意差を認めなかった。4) 腎代償療法 (人工透析/腎移植) に関しては、1975-79 年診断群の腎代償療法導入率は、1965-69 年診断群の導入率に比べて、有意に低下していた。5) 家族歴調査での有効回答者の 25.4% に家族歴を認めた。1 型糖尿病の家族歴ありは 4.6%に、2 型糖尿病の家族歴ありは 15.4%であった。

【目的】

日本の地域人口を対象にした小児 1 型糖尿病患者コホートの 1) 死亡率を明らかにすること(死亡率調査)、2) 合併症の発生率を調査すること(合併症発症率調査)、3) 死因を明らかにすること(死因調査)、4) 糖尿病の家族歴を調査すること(家族歴調査)を目的に、小児糖尿病患者の長期予後調査(2000 年現在の調査)を行った。

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 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子を同定する可能性にもつながる。

【対象】わが国において、18歳未満で小児1型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した。これまでの全国調査で集積された、1965~1979年および1986~1990年に診断された計3505名を対象とした。これらは、母集団を代表する集団であると考えられる。対象患者の内訳は、1965-1979年診断群は男性566名、女性842名の計1408例、1986-1990年診断群は男性886名、女性1208名、性別不明3名の計2097例であった。

【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った。質問票調査の記載に際して、患者本人の同意を得た。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した。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。

【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、書面にて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、これに附属する「日本糖尿病学会調査研究委員会」による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。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。

【口頭同意への変更について】平成14年6月17日付けの文部科学省および厚生労働省からの「疫学研究に関する倫理指針」における、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続を参考にした。本調査は研究対象者の情報を得るものが主体であるため、観察研究のうちで人体から採取された試料を用いない場合の既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合に相当すると考えられる。そこで、「研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。」という項を参考にした。ただし、研究対象者となる者が研究対象者と

なることを拒否できる旨を口頭で告げ、その確認を記録に残すこととした。このことは、慈恵医大倫理委員会より承認された。(平成15年 1月6日付)以上のことより「口頭のみにての同意」も有効と変更した。

【調査票発送業務(再発送)】 前回の発送先はデータベース上の担当医宛であった。これでは担当医が移動になったりした場合に、机の上に調査票が置き去りにになっていることも多くあると予想された。今回の再発送より、大学病院宛では、担当教授宛、病院、医院においては、院長宛に発送先を変更した。この宛先変更を伴う再発送により、調査票に対する反応が上昇し、回収率が上昇傾向を示した。宛先の責任者に調査用紙が確実にわたることにより、対象患者の現在の主治医に調査用紙がわたる確率が高まったためと考えられる。

【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た。また、各年代診断群(1965-69 年診断群、1975-79 年診断群、1986-90 年診断群)における予後や合併症発症率を比較検討した。

【研究結果】

(1)進捗状況

平成13-15年における2000年調査の業務は、基本的に、病院管理業務、調査票発送業務、調査票回収業務の3つである。

病院管理業務では、新しい病院に通院中であることが調査を通じて判明した場合、新規病院として追加登録した。登録医療機関総数は平成13年4月10日現在で、全国医療機関1691箇所、地域別では、北海道地区87箇所、東北地区106箇所、関東地区529箇所、信越・北陸地区115箇所、東海地区141箇所、近畿地区195箇所、中国地区134箇所、四国地区72箇所、九州・沖縄地区198箇所であった。調査期間中に、新規病院として追加登録された病院は、88箇所、地域別では、北海道地区13箇所、東北地区5箇所、関東地区31箇所、信越・北陸地区5箇所、東海地区6箇所、近畿地区8箇所、中国地区6箇所、四国地区5箇所、九州・沖縄地区9箇所であった。平成16年2月10日現在、登録されている病院は、1779箇所、地域別では、北海道地区100箇所、東北地区112箇所、関東地区560箇所、信越・北陸地区120箇所、東海地区147箇所、近畿地区203箇所、中国地区140箇所、四国地区77箇所、九州・沖縄地区208箇所、住所不明112箇所であった。

調査票発送業務は、平成13年の4月から9月の間に第1回目の調査票発送を行った。平成13年の4月より平成16年2月まで第2回目の調査書の発送を行いながら、発送後1ヶ月間、返却のなかった主治医に関して、電話による催促を行った。期間中、電話による催促を行った医療機関は、1115 箇所

であった。また、調査用紙が未着もしくは紛失した症例に関しては、第3回目の調査用紙の発送を行った。調査期間中、転医先に発送した調査票は237通で、地域別では、北海道地区25通、東北地区17通、関東地区83通、信越・北陸地区7通、東海地区14通、近畿地区38通、中国地区21通、四国6通、九州・沖縄地区26通であった。

2000年調査(平成16年2月10日現在)の進捗状況を表1に示す。1965-79年診断群では、調査用紙送付総数1408例に対して、回収総数は1076例で、回収率は76.4%であった。その内訳は、通院中(同意あり)573例、通院中(同意なし)42例、転院91例、死亡188例(今回の調査で判明した死亡総数は40例)、不明182例で、生存状況判明(%)803例(57%)であった。1986-90年診断群では、調査用紙送付総数2097例に対して、回収総数は929例で、回収率は44.3%であった。その内訳は、通院中(同意あり)441例、通院中(同意なし)33例、転院123例、死亡13例、不明319例で、生存状況判明(%)487例(23%)であった。1965-79年診断群、1986-90年診断群を合わせた調査用紙回収状況は2005例で、3505例全体の57.2%を占めた。

また、家族歴は、同意ありが、1965-79 年診断群では、490 例(80%)、1986-90 年診断群では、388 例(82%)で、1965-79 年診断群、1986-90 年診断群を合わせた全体では、878 例(81%)であった。

(2)追跡状況の年次推移

生存状況を確認できている患者の全体における割合を、年度別に検討したところ、1965-79 年診断群は、平成 14 年 37.7%、平成 15 年 39.5%、平成 16 年 57%、1986-90 年診断群は、平成 14 年 12.8%、平成 15 年 18.1%、平成 16 年 23.2%、全体では、平成 14 年 22.8%、平成 15 年 26.7%、平成 16 年 36.8%であった。平成 15 年の 4 月より電話による直接依頼を開始した後、調査用紙の回収率の上昇を認めた。(図 1)

(3)死亡率調査(死亡率と標準化死亡比)

平成 16 年 2 月 10 日現在の 1965 - 79 年診断群と 1986 - 90 年診断群の死亡率(対 10 万人年)と標準化死亡比(SMR)を表 2 に示す。平成 16 年 2 月 10 日現在で、生存状況判明率が 1965-79 年診断群では 1408 名の対象者中 803 名(57%)、1986-90 年診断群では 2097 名の対象者中 487 名(23%)であった。1986 - 90 年診断群の死亡率(対 10 万人年)と標準化死亡比(SMR)はそれぞれ 269、7.7 で、1965 - 79 年診断群の 562、11.5 と比較するといずれも著明に改善していた。

(4)死因調査

死因調査に関しては、今回の調査期間中に死亡が判明したのは、53 症例(1.5%)(1965 - 79 年診断 40 例、1986 - 90 年診断 13 例)で、その全例に死亡診断書などの送付を依頼し、死因の特定を行っている。現時点では、3 症例の死因を判定したが、脳

幹部梗塞、下肢壊疽に伴う呼吸不全、胃癌(1965 - 79年診断群 3例、1986 - 90年診断群 0例)であった。

(5)予後の年次推移

1965 - 69年診断群 280例、1975 - 79年診断群 748例、1986 - 90年診断群 358例について、その予後を追跡した。1965 - 69年診断群では、追跡 10年、20年および 30年の時点の生存率は、それぞれ 93.4%、79.3%および 72.4%であった。1975 - 79年診断群では、追跡 10年および 20年の時点の生存率は、それぞれ 97.8%、94.7%であった。1986 - 90年診断群では、追跡 10年の時点の生存率 97.3%であった。1975 - 79年診断群、1986 - 90年診断群は、1965 - 79年診断群に比べて、有意に(P<0.0001)生存率が改善していた。(図 2)

(6)合併症発症率調査

糖尿病合併症のうち、(A)網膜症、(B)失明、(C)腎代償療法(人工透析/腎移植)施行、(D)心筋梗塞罹患、(E)脳梗塞罹患、(F)壊疽罹患に関して調査した。1965 - 69年診断群 280例、1975 - 79年診断群 748例、1986 - 90年診断群 358例について、合併症の状況が判明した。

(A)網膜症：網膜症に関しては、1965 - 69年診断群 129例、1975 - 79年診断群 161例、1986 - 90年診断群 15例が光凝固療法施行症例であった。1965 - 69年診断群では、追跡 10年、20年および 30年の時点の累積施行率は、それぞれ 4.0%、31.0%および 73.5%であった。1975 - 79年診断群では、追跡 10年および 20年の時点の累積施行率は、それぞれ 5.7%、34.8%であった。1986 - 90年診断群では、追跡 10年の時点の累積施行率は 2.0%であった。1975 - 79年診断群および 1986 - 90年診断群は、1965 - 69年診断群に比べて、累積施行率に有意差を認めなかった。(N.S.)(図 3)

(B)失明：失明に関しては、1965 - 69年診断群 63例、1975 - 79年診断群 15例、1986 - 90年診断群 1例が失明症例であった。

(C)腎代償療法導入：腎代償療法(人工透析/腎移植)導入に関しては、1965 - 69年診断群 84/5例、1975 - 79年診断群 34/3例、1986 - 90年診断群 0/0例が腎代償療法(人工透析/腎移植)導入症例であった。1965 - 69年診断群では、追跡 10年、20年および 30年の時点の累積導入率は、それぞれ 2.1%、19.6%および 38.7%であった。1975 - 79年診断群では、追跡 10年および 20年の時点の累積導入率は、それぞれ 0.7%、4.8%であった。1986 - 90年診断群では、追跡 10年の時点の累積導入率は 0%であった。腎代償療法導入率に関しては、1975-79年診断群は、1965-69年診断群に比べて、有意に(P<0.0001)低下していた。(図 4)

(D)心筋梗塞罹患：心筋梗塞に関しては、1965 -

69年診断群 4例、1975 - 79年診断群 1例、1986 - 90年診断群 0例が心筋梗塞罹患症例であった。

(E)脳梗塞罹患：脳梗塞に関しては、1965 - 69年診断群 5例、1975 - 79年診断群 5例、1986 - 90年診断群 0例が脳梗塞罹患症例であった。

(F)壊疽罹患：壊疽に関しては、1965 - 69年診断群 9例、1975 - 79年診断群 2例、1986 - 90年診断群 1例が壊疽罹患症例であった。

(7)家族歴調査

(A)1型糖尿病に関する家族歴調査

有効回答数 811例中、両親に 1型糖尿病の家族歴をもつのは 12例(1.5%)(父親 1名/母親 11名)、子供に 1型糖尿病の家族歴をもつのは 4例(0.5%)(男児 3名/女児 1名)、同胞に 1型糖尿病の家族歴をもつのは 21例(2.6%)(男 5例/女 15例/男女 1例)で、全体では、37例(4.6%)に 1型糖尿病の家族歴を認めた。(表 3、表 4)

(B)2型糖尿病に関する家族歴調査

有効回答数 811例中、両親に 2型糖尿病の家族歴をもつのは 104例(12.8%)(父親 54名/母親 47名/父親母親 3名)、子供に 2型糖尿病の家族歴をもつのは 2例(0.2%)(男児 1名/女児 1名)、同胞に 2型糖尿病の家族歴をもつのは 14例(1.7%)(男 9例/女 5例)で、全体では、120例(14.7%)に 2型糖尿病の家族歴を認めた。(表 3、表 4)

【結論】

(1)調査の対象症例の 36.8%の生存状況が判明した。(2)1975-79年診断群の長期予後は、1965-69年診断群に比べると改善していた。1986-90年診断群における死亡率も改善傾向にあったが、追跡率の向上が急務である。(3)網膜光凝固療法に関しては、1965-69年診断群の網膜光凝固療法施行率 1975-79年診断群の施行率の間では有意差を認めなかった。(4)腎代償療法に関して、1975-79年診断群における腎代償療法導入率は、1965-69年診断群における導入率に比べて、有意に低下していた。(5)家族歴調査での有効回答者の 25.4%に家族歴を認めた。1型糖尿病の家族歴ありは 4.6%に、2型糖尿病の家族歴ありは 15.4%であった。

表1 進捗状況

	1965-79 年診断	1986-90 年診断	合計
N	1408	2097	3505
通院中同意あり	573	441	1014
同意なし	42	33	75
死亡	188	13	201
生存状況判明(%)	803(57%)	487(32%)	1290
家族歴同意あり	490(80%)	388(82%)	878

図 1
生存状況を確認できている患者の割合の年次推移 (%)

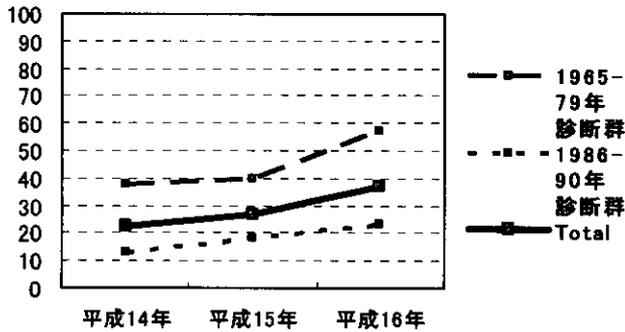


表 2 粗死亡率と標準化死亡比

	1965-79年 診断	1986-90年 診断
対象数	1408	2097
生存状況判明(%)	803(57%)	487(23%)
死亡数	188	13
粗死亡率(/10万人年)	562	269
標準化死亡比(SMR)	11.5	7.7

表 3 家族歴調査の結果 有効回答数 : 811

	両親	子供	同胞	合計
1型	12 (1.5%)	4 (0.5%)	21 (2.6%)	37 (4.6%)
2型	104 (12.8%)	2 (0.2%)	14 (1.7%)	120 (14.7%)
不明	26	0	23	49
合計	14 (17.5%)	6 (0.7%)	58 (7.2%)	206 (25.4%)

平成 16 年 2 月 10 日現在

表 4 家族歴調査の結果(男性/女性)

	両親	子供	同胞	合計
1型	12 (1/11)	4 (3/1)	21 (6/16)	37
2型	104 (57/50)	2 (1/1)	14 (9/5)	120
不明	26	0	23	49
合計	142	6	58	206

平成 16 年 2 月 10 日現在

図 2 生存率の診断年代別推移

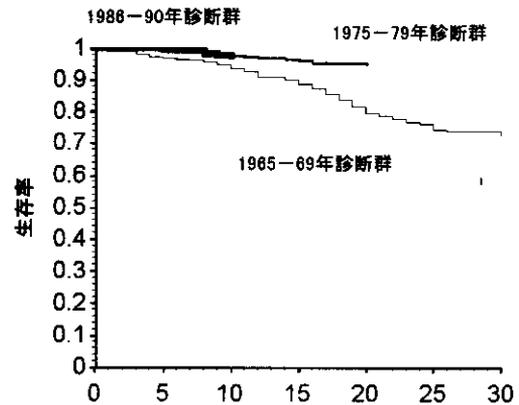


図 3 網膜光凝固療法累積施行率の診断年代別推移

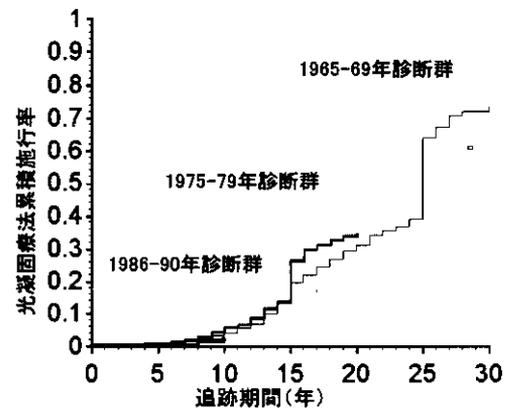
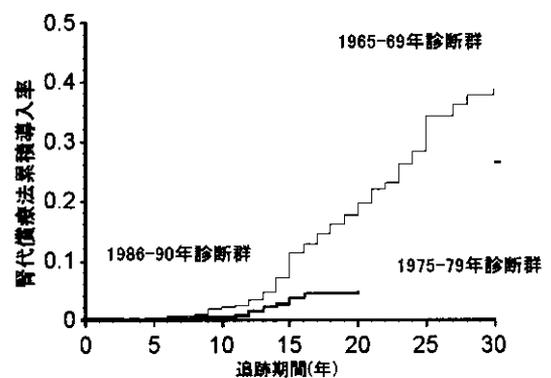


図 4 腎代償療法累積導入率の診断年代別推移



研究協力者総括報告書

(2)大阪地区における小児糖尿病患者の合併症調査の進捗状況

(分担研究：小児 1 型糖尿病の長期予後改善のための疫学研究)

研究要旨

Osaka Registry に登録されている糖尿病患者 1422 名の内、生年月日、発症年齢の明らかであり 18 歳未満発症の 1 型糖尿病患者 762 名に対し、平成 13 年 1 月-5 月と平成 15 年 9 月 - 12 月の 2 度にわたり大阪地区の 1 型糖尿病における合併症疫学調査は、を行った。13 年調査では回答は 309 名より得られた。14 年度にはその結果を協力患者に報告した。15 年調査では 285 名からの回答を得た。それぞれ調査内容は身長・体重、インスリン療法、網膜症、腎症、神経障害、高血圧、高脂血症、白内障、心筋梗塞、脳梗塞、胃潰瘍、結婚・出産である。結果、以下のことが明らかになった。

結果、以下のことが明らかになった。

- 1 18 歳未満の 1 型糖尿病患者の合併症出現は罹病期間ではなく年齢依存である。
2. 発症年代別の初回光凝固年齢に改善がみられた。
3. 発症年代別の末期腎不全発生年齢に改善は見られなかった。これは sampling bias が原因と推定された。
4. 発症年齢別の初回光凝固年齢に差を認めなかった。つまり年少期の罹病期間は合併症に与える影響はほとんど無いと推定できた。長期合併症調査は、1 型糖尿病の予後・QOL の改善に有益かつ必要である。今後さらなる Sampling 方法の改善と調査の長期継続が必要である。

研究協力者：

川村智行（大阪市立大学発達小児医学）

木村佳代（大阪市立大学生活科学部）

一色 玄（大阪市立更生療育センター）

A. 研究目的：

大阪府下在住、1 型糖尿病患者の長期合併症の現状を把握し、予後改善の手がかりを検討する。

B. 研究方法：

対象；我々の教室では平成 2 年度以来厚生省の研究班員として、大阪地区の小児期発症 1 型糖尿病患者の合併症・生活調査を続けている。Osaka Registry として患者登録を行っている。今回の調査対象

は Osaka registry に登録されている糖尿病患者を毎年患者直接・主治医宛に連絡をとり患者の動向調査を行っている。現在約 1400 名の登録になっている。

その内、生年月日、発症年齢の明らかな 18 歳未満発症の 762 名を対象とした。方法：平成 13 年 1 月-5 月と平成 15 年 9 月 - 12 月にかけて合併症・生活調査を患者直接・主治医宛にアンケートを郵送することで行った。調査内容は、合併症(網膜症、腎症、神経障害)の状況身長・体重。インスリン療法。高血圧、高脂血症、白内障の有無、心筋梗塞、脳梗塞、胃潰瘍の既往、結婚・出産状況など。

C. 研究結果：

1. 回答のあり評価可能な合併症情報のあったのは、13年は258名、15年は285名であった。(図1-3)

2. 調査時年齢別の網膜症、腎症の合併率を検討した。どちらも20歳頃より合併症が出現し、25歳頃より急速に進展していることがわかった(表1,2)

白内障、高血圧は年齢ともに増加しそれぞれ40歳以上では63%、25%の合併率であった。末梢神経障害や高脂血症の増加は年齢に相関していなかった。(表3)

3. 発症年代別の初回光凝固年齢を観察期間として生存曲線を作成した。

その結果、2001年2003年ともの年代順に光凝固患者比率が改善している様子があった。1960年代発症の患者よりそれ以降発症の患者の方が有意に光凝固年齢が遅れている事がわかった。(図4)

4. 腎不全の発症年齢を観察期間として生存曲線を作成した。

2001年のデータでは1960年代に比して1970年代発症の患者の方が改善していたが、(図5)2003年データではグループ間で生存直線に改善は認めなかった。

5. 白内障の発症年齢を観察期間として生存曲線を作成した。30歳頃には20-30%の患者に白内障が見られることがわかった。発症年代別では特に差は無かった。(図6)

6. 発症年齢別のグループに分け(1960年代発症の症例は除いて)、それぞれの光凝固年齢を観察期間として生存曲線を作成した。その結果、発症年齢別に光凝固年齢に差はなかった。(図7)

D. 考察

18歳未満発症の1型糖尿病患者の合併症としての網膜症、腎症の発生する年齢は、20歳ごろからであり、罹病期間よりも年齢が合併症出現の重要要因である事がわかった。発症年齢別の合併症発生状況について生存曲線を用いて検討した結果、網膜症は最近の症例の方が進展が遅くなっている。欧米での報告でも同様の結果が報告されている。

一方、腎不全の出現年齢については、2003年のデータでは発症年代別の違いが認められなかった。これはsampling biasである可能性が強く示唆された。今後の検討が必要である。また白内障の合併はこれまであまり注目されていなかったが、今回の検討で高頻度に発生し、最近の症例においても改善傾向がないことがわかった。

最後に発症年齢別に光凝固年齢について生存曲線を作成した結果、発症年齢に関連なく年齢とともに光凝固が発生することからも、18歳未満の1型糖尿病患者の合併症出現に幼少期の罹病期間には強い影響力をもっていないことが実証された。今後サンプリング方法の改善や、縦断的な患者データ解析により調査精度を高め、1型糖尿病患者の長期予後の実態を把握し、予後改善の手がかりを解明したい。

E. 結論

大阪地区の1型糖尿病患者の予後は楽観できるものではない。しかし年々予後の改善傾向は認められる。今後も予後調査の精度を高め継続することがさらさら予後の改善につながるものと考えられる。

図1 平成13年度調査回答患者(258名)

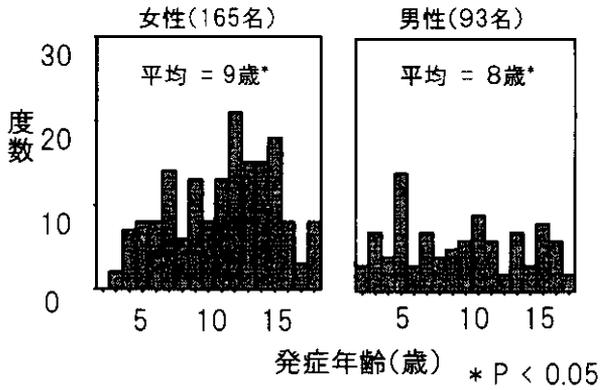


表1 年齢別網膜症合併状況

年齢区分	n	単純性	光凝固	硝子体出血	失明	合計
15歳未満	32	0%	0%	0%	0	0%
15-19	72	7%	1%	0%	0	9%
20-24	61	11%	2%	0%	0	13%
25-29	50	8%	6%	4%	0	18%
30-34	50	10%	12%	6%	0	28%
35-39	53	13%	13%	6%	6	38%
40歳以上	8	0%	25%	25%	13%	63%

図2. 平成13年度調査回答患者(258名)

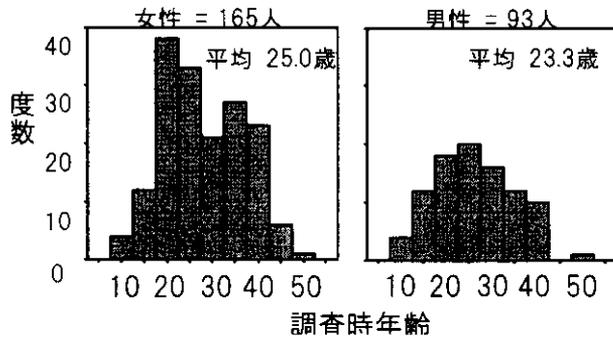


表2. 年齢別腎症合併状況

年齢区分	n	U-alb	持続性蛋白尿	CRE上昇	腎不全	合計
15歳未満	32	0%	0%	0%	0%	0%
15-19	72	1%	0%	0%	0%	1%
20-24	61	0%	5%	0%	0%	5%
25-29	50	8%	2%	2%	2%	14%
30-34	50	0%	4%	0%	6%	10%
35-39	53	2%	2%	6%	11%	21%
40歳以上	8	0%	13%	13%	25%	50%

図3. 平成13年度調査回答患者(258名)

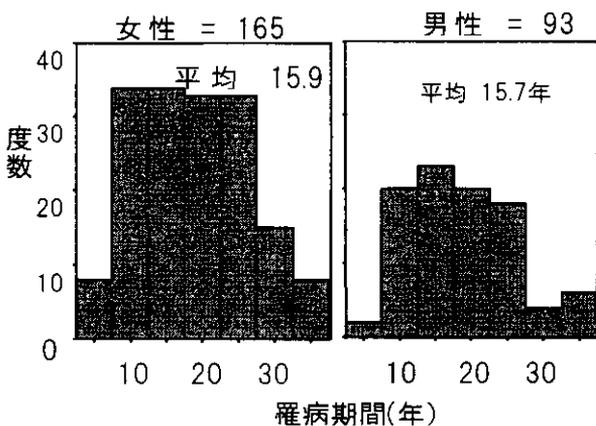


表3. 年齢別その他の合併症状況

年齢区分	n	末梢神経障害	白内障	高血圧	高脂血症
15歳未満	32	0%	0%	0%	0%
15-19	72	3%	3%	0%	0%
20-24	61	5%	5%	2%	0%
25-29	50	2%	12%	2%	2%
30-34	50	2%	12%	10%	8%
35-39	53	9%	25%	28%	13%
40歳以上	8	13%	63%	25%	0%

図4 発症年齢別 初回光凝固年齢

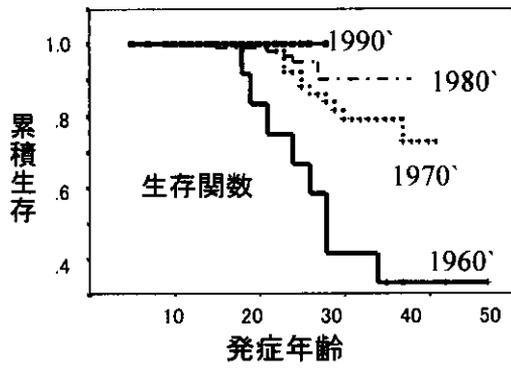


図7 発症年齢別一光凝固生存曲線

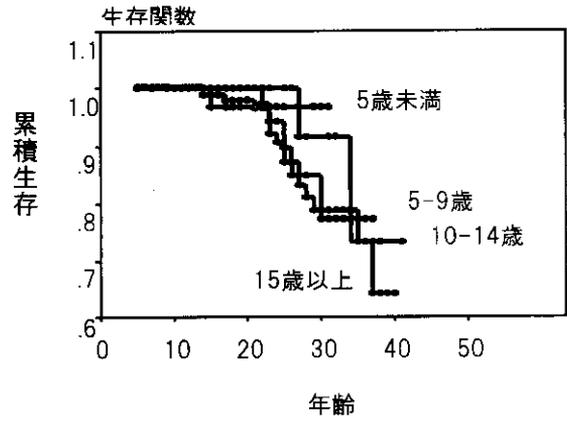


図5 発症年代別 腎不全発生年齢 2001

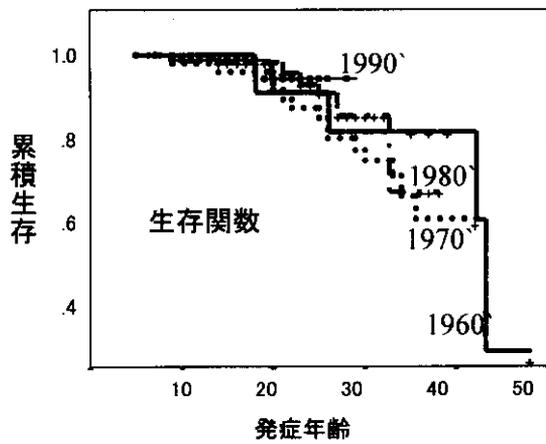
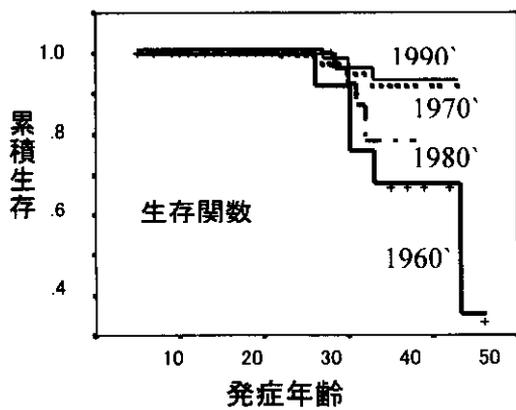


図6 発症年代別 白内障発生年齢



「糖尿病および生活習慣病をもつ子どもの QOL 改善のための研究」
研究班全体の共同研究：糖尿病をもつ子どもと保護者の QOL 全国調査
研究協力者 中村伸枝（千葉大学看護学部）

研究要旨

糖尿病をもつ小学校 3 年生以上の子ども 645 名とその保護者に QOL に関する質問紙調査をおこなった。平成 13～14 年度に子どもの「生活の満足度」と「糖尿病に関連した満足度」の調査表を作成し信頼性・妥当性の検証を行うと共に、保護者の調査表を検討した。平成 14～15 年度に全国の協力施設に依頼して調査を実施し分析を行った。その結果、以下の結果を得た。

①1 型糖尿病の子どもは、男子より女子の方が有意に高く、コントロール不良であった。②健常児との比較では、糖尿病の小学生では「生活の満足度 (QOL)」が健常児より高かったが、中学、高校生と進むにつれて健常児との差は少なくなった。③糖尿病の子どもは「生活の満足度 (QOL)」と「糖尿病に関する満足度」「保護者の満足度」は正の相関、「保護者の負担」は負の相関がみられた。④1 型糖尿病の子どもは 2 型糖尿病の子どもより「生活の満足度 (QOL)」が高く、1 型糖尿病の子どもは 2 型糖尿病より疾患管理へのかかりが多く、負担も大きかった。⑤HbA1c は、小中学生では保護者の満足と、高校生以上では子どもの QOL との関連がより強かった。HbA1c が低く血糖コントロールが良いほど保護者の満足は高く、負担感は小さく、子ども自身の QOL は高かった。しかし、この傾向は Hvidore Study on childhood diabetes で示された HbA1c と QOL の関連のように明瞭なものではなかった。

1. 研究目的

糖尿病をもつ子どもと保護者の主観的な QOL を把握し、QOL 改善のための支援方法について検討する。

2. 研究方法

小学校 3 年生以上の小児糖尿病の子どもと、その保護者に対する質問紙調査。

子どもに対して年齢、学年、性別、家族構成、学校でのインスリン注射の有無に加え、自作の生活の満足度 (QOL) と糖尿病に関連した QOL 調査表、Hvidore Study on childhood diabetes で作成された Satisfaction with life を行なった。自作の調査表は、対象の子どもの年齢による相違を加味し、小中学生用と高校生以上用の各 2 種類を作成し、信頼性・妥当性を検討した。また、保護者に対し、患児との関係、年齢、就労の有無、梅田らが作成した疾患管理の負担、Parents diabetes quality of life、自作の保護者の疾患管理への関わりを調査した。

全国 48 の協力施設に依頼し、1189 通を発送した。小中学生 308 名、高校生以上 337 名、合計 645 名の返送があった（回収率 54.2%）。病型は、1 型 484 名（75.0%）、2 型 132 名（20.5%）、その他 21 名（3.3%）、不明 8 名

（1.2%）であった。
（倫理面への配慮）

北里大学医学部・北里大学病院倫理委員会の承認を得た。外来受診時に主治医が研究の趣旨を子どもと保護者に文書で説明し、同意が得られたものに対して無記名で調査を行なった。

3. 研究結果及び考察

1) 糖尿病の子どもは血糖コントロール状態

1 型糖尿病の子どもは HbA1c 値は、男子（ $7.8 \pm 1.2\%$ ）より、女子（ $8.2 \pm 1.6\%$ ）の方が有意に HbA1c 値は高く、コントロール不良であった（ $t=2.43, p=0.015$ ）（図 1, 2 参照）。

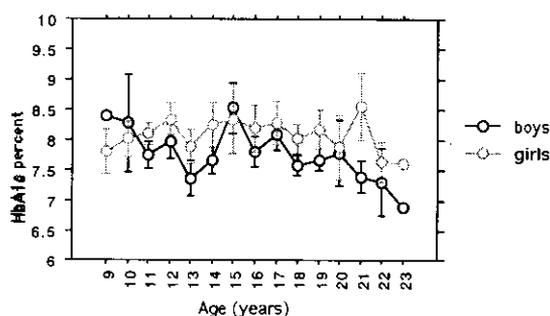
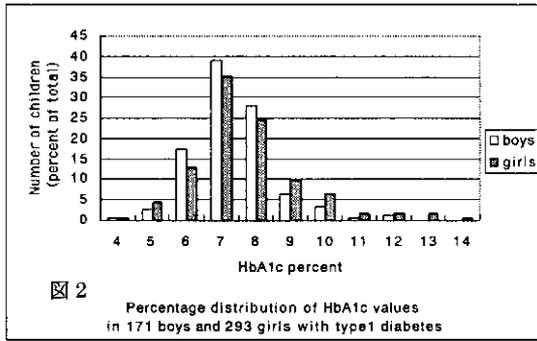


Figure 1. Age-specific mean values for HbA1c in 171 boys and 293 girls with type 1 diabetes



2) 糖尿病の子どもと健常児の「生活の満足度 (QOL)」の比較

対象者を小学生、中学生、高校生に分け比較した。小学生では友達や学校、自尊感情に関する下位尺度と総得点で糖尿病の子どもの方が健常児より満足度が高かった。中学生・高校生では不安が少ないこと、および学校の満足において糖尿病の子どもの方が健常児より高かった。しかし、高校 2 年生では糖尿病の子どもの方が健常児より総得点が有意に低かった (図 3, 4)。

従って、糖尿病の子どもの QOL は健常児と比較して小学生では良好であり、学校や友達を含め満足いく支援が得られていると考えられた。しかし、中学生、高校生と進むにつれて満足度の差は少なくなり、先行のヤングを対象とした調査等からも、年齢が高くなってからの QOL 低下が予測された。

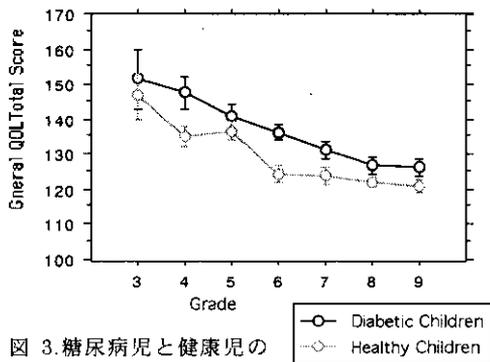


図 3. 糖尿病児と健康児の生活の満足度・小中学生

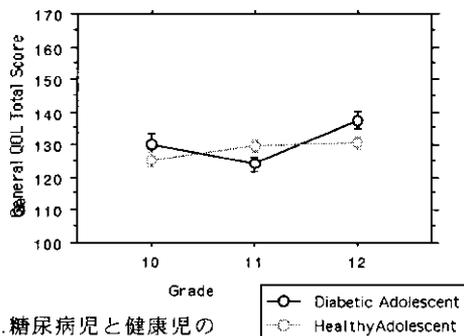


図 4. 糖尿病児と健康児の生活の満足度・高校生

3) 糖尿病の子どもの「生活の満足度 (QOL)」と「糖尿病に関連した QOL」の関連

小中学生、高校生以上ともに、「生活の満足度 (QOL)」と「糖尿病に関連した QOL」は総得点と下位尺度において高い相関が認められた。

4) 保護者の疾患管理へのかかわりと負担、および QOL と、糖尿病の子どもの QOL

保護者の疾患管理は、子どもの年齢が小さいほど、また、1 型糖尿病で多く、疾患管理が多いほど保護者の負担も大きかった。

子どもの QOL と保護者の QOL は正の相関、子どもの QOL と保護者の負担には負の相関がみられた。

5) 病型による糖尿病の子どもと保護者の QOL の比較

1 型と 2 型を比較すると、子どもの「生活の満足度 (QOL)」は、1 型の方が高く、「糖尿病に関連した QOL」と保護者の QOL は有意差が無く、保護者の負担は 2 型の方が小さい傾向がみられた。

従って、1 型糖尿病においては保護者の負担を少なくする支援、2 型糖尿病の子どもにおいては子どもの生活について支援を強化する必要があると考えられた。

6) HbA1c と 1 型糖尿病の子ども及び保護者の QOL

小中学生では、HbA1c が低いほど子どもの「生活の満足度 (QOL)」の下位尺度である“全体的な健康の満足”と「糖尿病に関連した QOL」の下位尺度“将来の不安”が小さく、保護者の満足は高く、保護者の負担は小さかった。また、高校生以上では、HbA1c が低いほど子どもの「生活の満足度 (QOL)」と「糖尿病に関連した QOL」は総得点と多くの下位尺度が高く、保護者の負担は小さかったが、保護者の QOL とは相関がみられなかった。

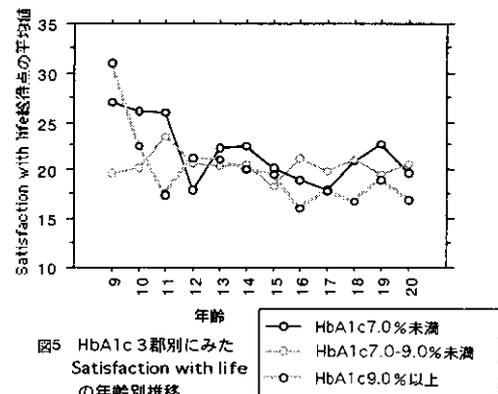


図 5 HbA1c 3 郡別にみた Satisfaction with life の年齢別推移

従って、HbA1c は、小中学生では保護者の満足と、高校生以上では子どもの QOL との関連がより強いと考えられた。

から中学生の結果一、第9回小児・思春期糖尿病研究会，17，2003

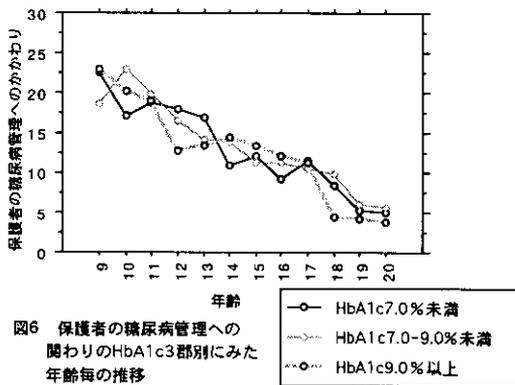


図6 保護者の糖尿病管理への関わり
のHbA1c3群別にみた
年齢毎の推移

*本研究の詳細については、別に冊子を発行した。

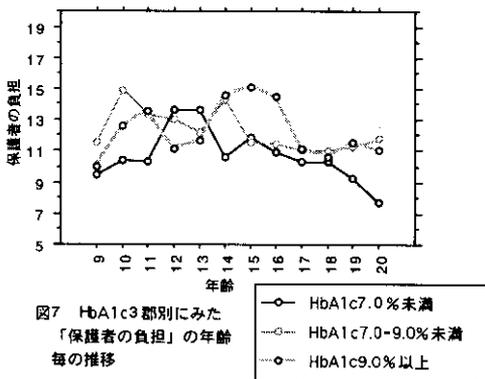


図7 HbA1c3群別にみた
「保護者の負担」の年齢
毎の推移

4. 研究発表

論文発表

- ・ 中村伸枝，兼松百合子，他：小学校高学年から中学生の生活の満足度（QOL）質問紙の検討．小児保健研究，61（6），806-813，2002
- ・ 中村伸枝，兼松百合子，小川純子，佐藤浩一，佐々木望，松浦信夫：高校生の生活の満足度（QOL）質問紙の検討 小中学生の生活の満足度との比較．小児保健研究，印刷中

学会発表

- ・ 中村伸枝，兼松百合子，松浦信夫，佐々木望，佐藤浩一，宮本茂樹：小学校高学年から中学生の1型糖尿病患者の疾患に関連した QOL．日本糖尿病教育・看護学会誌，7 特別号，80，2003
- ・ 中村伸枝，松浦信夫，佐々木望，貴田嘉一，田嶋尚子：糖尿病をもつ子どもと健康児の生活の満足度(QOL)の比較－小学校高学年