

厚生労働科学研究費補助金

循環器等生活習慣病対策総合研究事業

多施設共同研究：小児・思春期（若年）発症2型糖尿病の
合併症発症率の経年的全国調査
(H18-循環器等（生習）一般-50)

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

平成20（2008）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

多施設共同研究：小児・思春期（若年）発症2型糖尿病の
合併症発症率の経年的全国調査 内潟 安子

----- 1

II. アンケート調査用紙一覧----- 13

III. 研究に使用した刊行物-----25

厚生労働省科学研究費補助金（循環器等生活習慣病対策総合研究事業）

総括研究報告書

多施設共同研究：小児・思春期（若年）発症2型糖尿病の合併症発症率の経年的全国調査

平成19年度総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

東京女子医科大学医学部糖尿病センター 教授

研究要旨

わが国の20歳未満で発症し、2006年末で30歳未満の2型糖尿病患者を対象としたコホートを作成し、糖尿病性合併症の発症率の経年的全国調査を開始した。医師である日本糖尿病学会員13,333名に協力を求めたところ、約1年の登録期間内に700名を超える登録数を得た。本年度の報告は登録時の臨床像の概要を示す。

内科診療と小児科診療に従事する医師から2006年から2007年にわたる若年発症2型糖尿病患者の臨床像を示すことができた。対象者の60-70%は、学校検尿で発見されているが、学校検尿システムがない高校生以上で診断されるのは内科診療群に多く、内科で加療されていた。過去最大BMIや現在の腹囲は、内科診療男性群がぬきんで高値であったが、小児科診療女性群の肥満体型も注目された。内科診療群、小児科診療群とも、インスリン抵抗性指標であるHOMA-IR値が高く、高度のインスリン抵抗性を示し、BMIと相関する傾向があった。患者背景の上流にメタボリックシンドロームの存在が疑われた。

内科診療群の6%はすでに光凝固が施行されており、微量アルブミン尿期にある患者は全体の13%に存在し、大血管障害として壊疽1名（指趾切断あり）いた。

分担研究者氏名・所属機関および所属機関における職名

岩本 安彦 東京女子医科大学糖尿病センター
・センター長・主任教授

田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学・糖尿病代謝
内分泌内科学講座・主任教授

西村 理明 東京慈恵会医科大学・糖尿病代謝
内分泌内科学講座・講師

吉岡 成人 北海道大学医学部病態内科学講座
・第二内科・准教授

浦上 達彦 駿河台日本大学病院小児科・講師

菊池 信行 横浜市立大学附属市民総合医療
センター小児科・准教授

武田 倬 鳥取県立中央病院内科・院長

岡田 泰助 高知県もみの木病院小児科・科長

荒木 栄一 熊本大学大学院医学薬学研究部
教授

A. 研究目的

研究目的の内容は、初年度の総括報告書に記載した内容を踏襲しながら、訂正、追加を加えて、記載することにした。なぜなら、この研究の発案がどこにあるのか、いまだこまでわかっているのか、について詳細に記載したいからである。

これまで小児や10代の若者には、海外でも日本でも、2型糖尿病の頻度はきわめて低いと考えられてきた。小児糖尿病といえば、1型糖尿病の代名詞であった。

主任研究者のいる東京女子医科大学糖尿病セン

ターは1960年から、30歳未満発見発症糖尿病患者を登録し、hospital-basedのコホートを作成してきた。1990年には、世界に先駆けて、30歳未満発見・発症糖尿病患者、特に10歳代の2型糖尿病患者が日本に存在することを報告した(Otani T et al. Diab Res Clin Prac 1990)。

その後、中学生時代から大きくなるにつれて、1型糖尿病よりも2型糖尿病の頻度が意外と低くない、返って多いのではないかと、次第に小児期および思春期時代の糖尿病児童の状況が明らかにされてきた(Kitagawa T, et al. Clin Ped, 1998、大谷ら 糖尿病, 1999)。

また、東京女子医科大学糖尿病センターの30歳未満発見発症糖尿病患者の1960年から2004年登録者コホートから、10歳代発症・発見糖尿病患者の、1型糖尿病患者数と2型糖尿病患者数の比率を今年度に報告した(文献1)。これは年代による推移を問題にしないでコホート全体で見た結果である。その結果、1型糖尿病と2型糖尿病は、ほぼ1:1の比率であることが明らかになった。これは2006年に報告された、アメリカを中心にした10歳から30歳までの糖尿病患者を対象にしたpopulation-based 研究であるSEARCH研究のなかの、アジア人種の糖尿病患者のデータと似ている。

SEARCH研究のなかの、アジア人の10歳代で発見・発症した1型糖尿病と2型糖尿病の比率は58.5%:40.1%であった。我々の1医療機関でのコホートの結果とほぼ同じ傾向であった。よって、当大学糖尿病センターを受診した10歳代発症・発見糖尿病患者の病型別比率は、ほぼ日本全体の同年代の糖尿病患者の病型比率を代表していると推測できる。

同コホートの年代的推移や、肥満2型糖尿病の推移、家族歴の頻度の年代的推移は我々のデータ(文献2)から鑑みても、肥満2型糖尿病患者がいまなお増加していることから、上記の比率は、今後2型糖尿病の比率の増加という変化をともなって動いていくものと考えられる。文献2では、1型糖尿病と2型糖尿病の比率の経年的変化も報告した。1980年の前半

までは、2型糖尿病の比率の増加がみられるが、最近の10年間では、1医療機関での大きな増加はみられなかった。

Urakami Tらは、東京エリアの膨大な学校検尿システムの二次調査を受け持つ施設であったことから、1974年から2002年の過去24年間の学校検尿の結果を報告した(Urakami T, et al. Diabetes Care, 2005 文献3)。これによると、東京の小学生と中学生を対象にした学校検尿の調査より、1981年以前は1年間10万人につき1.74人の2型糖尿病が発見され、1981年以降は2.76人が発見されたという。中学生のほうが小学生より発症頻度は高く、また女児では非肥満でも2型糖尿病を発症していたが、2型糖尿病を発症した対象児童の83.4%に肥満が存在していた。さらに、2004年までの調査を加えて、再度、Urakamiらは追加報告した。それは、1981年以降は、それほど2型糖尿病の発症率は増加していない、返って低下傾向であることである(Urakami T, et al. Diabetes Care 2006 文献4)。

学校検尿による2型糖尿病の発見率を、以下にまとめる。県単位で調査結果が明らかにされているのが、東京、横浜、新潟、福岡であるという。東京は過去のデータをあわせると1年間に10万人あたり2.55人、横浜は過去のデータ全体として3.19人、新潟は3.57人、福岡は2.77人であった(文献5)。年代ごとの推移は各地区でまちまちである。よって、東京では最近2型糖尿病の発見率が低下しつつあるというUrakamiらの報告は、地方ではかならずしも同じ傾向ではないと、いまの段階ではいえる。

糖尿病合併症をもつ2型糖尿病成人患者が将来増加しないための糖尿病の早期発見の唯一の方法として、学校検尿システムの重要性を疑う者はいない。

しかし、この年代に発症した2型糖尿病患者は治療中断する例が多く、30歳代、40歳代に重大な合併症を発症して再受診してくる症例が少なくない(Yokoyama H, et al. Diabetes Care, 1997, Okudaira M, et al. J Diabetes Compl, 2000、岡田ら 糖尿病 2000)。以上の報告はすべて、東京女子医科大学糖

尿病センターからの報告である。我々は学校検尿システムのアウトカムを診る立場にあったからである。最近、このような症例は年を追うごとに増加する傾向があることも報告した(奥平ら 糖尿病 2004)。

このような現状をみると、若年発症1型糖尿病患者より、2型糖尿病患者のほうが、重症の糖尿病生合併症を併発しているといえる。この仮説は当センターの前述したコホート調査によってすでに実証された(Yokoyama et al. Kid International 2000)。

一方、若年発症2型糖尿病は学校検尿システムによってより発見しやすくなってきたが、この年代の受診先は、小児科と内科の両領域にまたがることになる。このことが、治療の継続性をことのほか、困難なことになっている。小児科から内科への移行がうまくいかず、治療中断がおこってくることになる。

しかし、これまで、治療中断の実態、それによる合併症への影響や実態などは全国規模で調査することが困難であった。唯一、申請者の東京女子医科大学糖尿病センターでのみ可能であり、これまで報告してきた(岡田ら 糖尿病 2000、奥平ら 糖尿病 2003)。学校検尿で早期に尿糖陽性という未症状の時に2型糖尿病が発見されても、その後の医療機関への受診がうまく整備されていないために、重症の糖尿病生合併症をきたしてくることが明らかになった。中断年数が長いほど重症化することも明らかにした。しかし、このようなことが全国的に同様に起こっているのか、これはまったくわからない。

また、この年代は学校生活から社会生活へ移行していく時期にあたる。健康管理が学校であるか、社会であるかによって、文部科学省管轄か厚生労働省管轄かに別れる。学校検尿で早期に2型糖尿病が発見されても、学校の保健の先生と医療機関の先生との接点が以前よりとぼしく、また両者を対象とした講演会、講習会、セミナーなど、いまなお皆無である。このことが、また患者の治療を継続的におこなうことを間接的にそこねることになってしまっているとも考えられる。しかし、これも全国的な傾向なのか、まったくわからない状況である。このことで、行政が県単位

で活動している県は2、3しかない。

そこで、本研究は、

- 1) 全国規模の専門病院(全国に10,000人あまりいる日本糖尿病学会員に在る施設)における調査から20歳未満発症2型糖尿病のデータベースを構築する、
 - 2) このコホートを前向きに追跡し、治療の実態、合併症の累積発生率、就職状況などの生活の質を明らかにする、
 - 3) 合併症の頻度・重症度およびその危険因子の解析をする、
- ことを目的にする。

これらについて全国調査を行ない、重症合併症の発症・進展に対する予防対策を構築する。子ども数の減少が叫ばれる少子化時代において、合併症によるQOLの著しい低下から少子化時代の若者を守るのは、今日の我々の急務であると考えられる。

合併症を有して、その後の長い人生を過ごしていくことは、高齢になって合併症を発症してしまった患者より、社会的に、経済的に、そして将来の大きな不安を抱えたつらい生活とならざるを得ない。

B. 研究方法

[対象]

調査への協力の得られたわが国の20歳未満で発症し、2006年度末までに現在30歳未満の2型糖尿病患者を対象とする。

対象者の選択基準は主治医の診断による2型糖尿病患者とし、明らかなMODYや、初診後1ヶ月以内にインスリン治療を開始しかつ永続的にインスリン治療をしている抗GAD抗体陽性患者は除外する。

全国調査のため、選択基準を単純にし、後日、判定委員会で対象者の選定を詳細に行なう。

[方法]

1. 上記の対象者の選択のために、糖尿病専門施設として、内科医と小児科医も属している日本糖尿病学会員のうち医師である学会員の協力を得ることとする。そのために、日本糖尿病学会の調査研究事業に申請する。申請する関係上、「日本糖尿

- 病学会若年発症2型糖尿病調査研究委員会」を設置し、当センターセンター長岩本を委員長とする。
2. 東京女子医科大学ならびに、日本糖尿病学会の倫理委員会の承認を得る。
 3. 専門施設調査とし、現在10000人を超す日本糖尿病学会会員に対して、本研究に協力できるかどうかの手紙を郵送する。
 4. 「協力できる」とファックスしていただいた医療機関の医師に、お願い手紙、医師向けの実施計画書、患者むけの説明文書と承諾書、調査用紙のセットを送付する。
 5. 調査用紙の返送をもって対象者をエントリーする。
 6. 本研究の事務局は、東京女子医科大学糖尿病センターに置く。
 7. 調査用紙の内容は、診断時年齢、学校検尿による発見の有無、過去最大体重とその時の身長、家族の糖尿病の有無とその病型、初診時治療内容の各項目と、登録時項目として治療内容、身長、体重、腹囲、血圧、眼底所見、アキレス腱反射、臨床データ（血糖、HbA1c、コレステロール、中性脂肪、BUN、Cr、尿中アルブミン排泄量）、光凝固治療、失明、透析、腎移植、心筋梗塞、脳梗塞、壊疽による四肢切断の各項目の有無、および就学・就労状況を取り上げる。その後は1年ごとに登録項目の有無をチェックする。最終エンドポイントは死亡とする。
 8. 抽出し判定されて対象者となった全員の属性を、これまでに明らかにされている横浜市、高知県、および都内の学校検尿スクリーニングで発見されたPopulation-based studyによる2型糖尿病患者のそれと比較検討して、Selection biasのないことを確認する。
 9. 分担研究者の医療機関は全国に分布しているので、分担研究者は、その地域の対象の医療機関ならびに対象の医師である日本糖尿病学会員に、本研究の主旨の追加説明をし、調査内容を説明し、「協力できる」医療機関が増えるように推進する目的を持った。患者説明書、承諾書、調査用紙の一式も、地域の該当医師に対しては

直接に配布することもできるようにした。また、主任研究者は、勤務する医療機関、医療連携をおこなっている専門医のいる医療機関、関連病院大学病院、大中病院の分担研究者も医療連携している各々の医療機関にも働きかけ、対象患者の発掘に全力をそそぐこともおこなった。

- * 送付した実際の依頼状などの用紙の見本は、昨年度の報告書に貼付してあるので、参照していただきたい。
 - * 本年度は、再度依頼喚起するために、学校検尿結果が児童に渡されて医療機関を受診する、ないし夏休みに受診する機会が増えることを予想して、「協力します」のファックスを以前にいただいた医師に、7月、再度依頼状を送った（別紙ア）。
 - * また、分担研究者の担当地域の、日本糖尿病学会員のうち、比較的若い2型糖尿病患者を診察していると推測される医師に、再度、依頼状を送った（別紙イ）。
10. 本年度は2回目の調査の年であるので、分担研究者の意見の交換をして、調査用紙を見直して作成し、2008年1月から、1回目登録された患者の主治医に、郵送開始した。記入してもらったデータは、昨年末にもっとも近い時期のデータである（別紙ウ、別紙エ）。
対象外の登録用紙内容を郵送された医師には、別紙オを送った。
2007年の後半に登録した患者に対しては、2008年はじめのデータを入力してもらおう、という具合に、時期をずらして、2回目の調査依頼をすることに決定した。
- * 郵送方法は、個人情報の漏洩防止ができて、かつ配達記録もできるものを考慮し、エクスパック500を利用した。これによって、配達記録がなされ、かる個人情報の漏洩が防止される。

（倫理面での配慮）

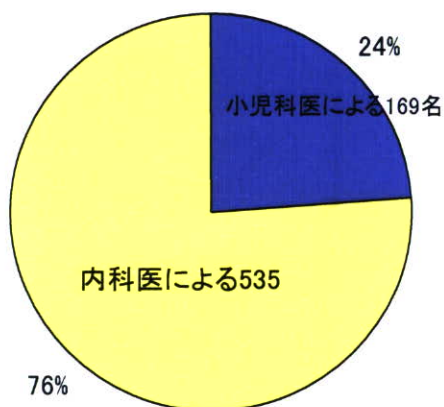
本研究の事務局である東京女子医科大学の倫理委員会の承認、さらに日本糖尿病学会の倫理委員会の承認を得るべく、倫理委員会に申請し、倫理面での配慮をおこなう。東京女子医科大学の倫理委員会の承認番号は875(平成18年4月24日)、日本糖尿病学会の倫理委員会の承認取得は平成18年10月13日であった。

まず、対象者本人あるいは代諾者(未成年者の場合)に十分説明した上で、対象者本人あるいは代諾者(未成年者の場合)から文書による同意を得る。

同意が得られた後、対象者の個人情報保護のために、データベースはパスワードを用いて連結可能匿名化する。

このデータベースは、本研究専用のコンピュータ入力し、鍵のかかるキャビネットに保管する(指紋認証付き)。

2008年1月25日登録された患者数(704名)



上記の調査は、ヘルシンキ宣言趣旨に則り、また疫学研究に関する倫理指針(平成14年文部科学省・厚生労働省告示第2号)を遵守し、申請者の属する東京女子医科大学倫理委員会の審査および許可を受けて初めて開始することとした。

代諾者になっていただく方々の条件は、昨年の報告書を参照されたい。

C. 結果

医師である日本糖尿病学会員は平成18年10月現在、13,333名であった。

このうち、平成19年3月20日現在、医師である糖尿病学会員635名から、「協力できる」の返事をもらうことができた(総数の4.76%に当たる)。この635名は、東京女子医科大学糖尿病センターに所属する医師を除いたものである。

この医師635名に、調査可能であると申し出た希望する調査用紙部数を送付し、依頼した。送付部数の総数は、1204件数となった。全部が返送されれば、1204人のコホートを作成できることになる。

登録開始したのが、倫理委員会の承認などすべて終了した2006年12月1日で、初年度である昨年の評価委員会時期には、105名の登録を得たばかりであった。

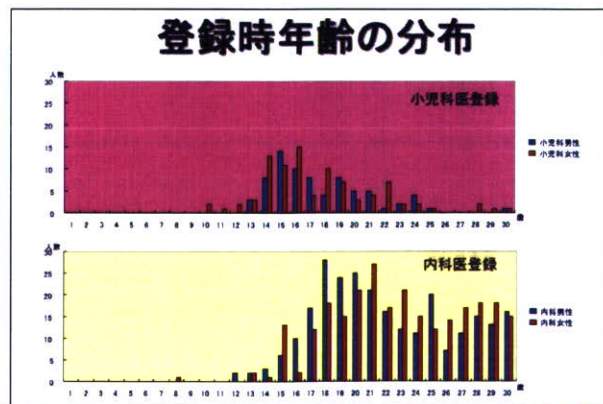
その後、本年度に入り登録者数が伸び、2008年1月25日までに704名の登録を得た。2008年2月23日現在では、729名の登録があった。今も新規登録をしていただいている。

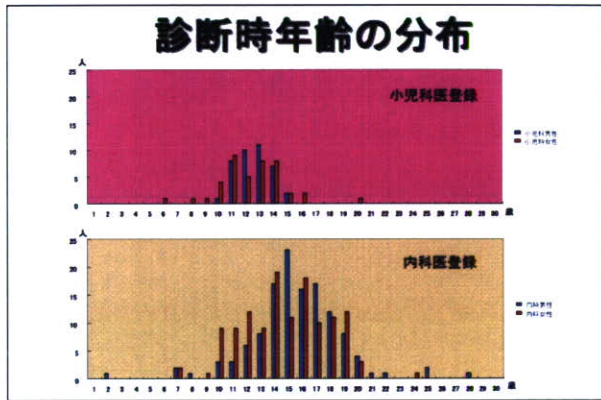
登録者内訳

日本糖尿病学会員の内科医から535名(内科群)(男性266名、女性269名)、同員小児科医から169名(小児科群)(男性75名、女性94名)の登録があった。小児科群のほうが女性患者が多かった。

本年は、コホートの初年度のベースラインの臨床的特徴を以下に示す。

登録時年齢の分布と診断時年齢の分布





小児科登録群と内科登録群の、登録時年齢を、上記に示した。小児科登録群のほうが内科登録群にくらべ、当然登録時年齢、診断時年齢が若いのであるが、小児科登録群にも、たとえば20歳以上の患者が通院しているし、逆に内科登録群にも18歳未満の患者が通院していることがわかる。

いずれの群にも、10歳未満で2型糖尿病と診断される患者が存在した。

今後、年齢別の臨床的特徴を分析することにするが、小児科、内科に通院している患者層を知るためにも、今回は、小児科登録群、内科登録群に分けて、臨床的特徴を分析することとする。

学校検尿による発見率

小学校、中学校には学校検尿システムが義務化されている。すでに学校検尿にて発見されたのかどうかを調査した。

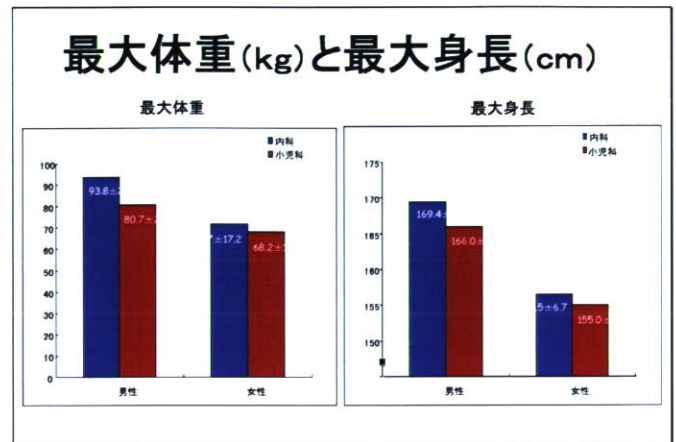
内科登録男性群49%、内科登録女性群67%、小児科登録男性群73%、小児科登録女性群75%が、すでに学校検尿にて、尿糖陽性を指摘されていることがわかった。男性も女性も、小児科登録群のほうが高い発見率であった。

学校検尿は中学校までなので、内科登録群には高校生以上で発症する患者が多く登録されたといえる。つまり、高校生以上でも多くの若者が、特に男性が2型糖尿病を発症していることがわかる。

過去最大体重と過去最大身長について

内科登録男性群の平均93kgと、内科登録女性群

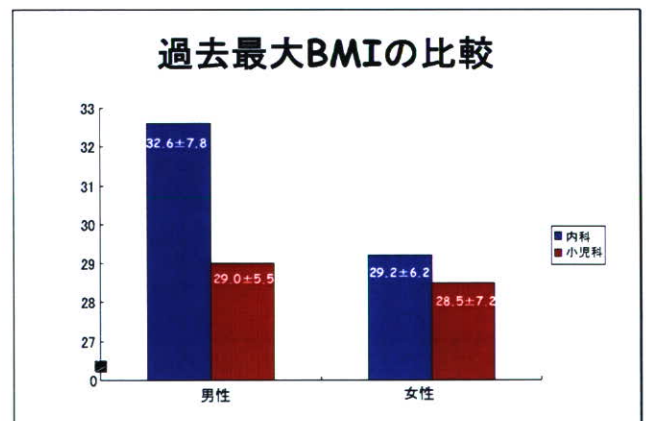
が平均80kg、小児科登録男性群が平均71kg、小児科女性群の平均が68kgであった。身長においても、同じ傾向を示した。



過去最大BMIの比較

次に、過去の肥満の状態を調べた。過去の肥満状態であるが、20歳未満の患者においては、現在の肥満状態であった。

内科登録男性群のBMIは平均33、内科女性群の平均BMIは29、小児科男性群平均BMIは29、小児科女性群平均BMIは29であった。内科登録男性群は他の3群とくらべ、有意に高値であった ($p < 0.001$)。また、特記すべきことは、女性群が平均BMI 29で、いずれの群も肥満していることである。

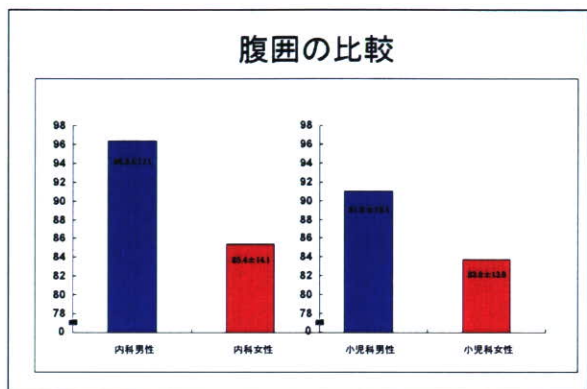


一方、肥満すると黒色表皮腫が出現しやすいといわれているが、黒色表皮腫あり率は小児科登録群のほうが有意に高値であった。内科登録群は小児科登録群より肥満しているにもかかわらず、黒色表皮腫有する率が低い。これは、黒色表皮腫

が幼少ほど発症しやすいのか、内科医師が黒色表皮腫を診察するのをみのがしやすいのか、これだけでは判断できない。

腹囲の比較

内科登録男性群は平均96cm、内科登録女性群は平均85cm、小児科登録男性群が平均91cm、小児科登録女性群が平均84cmであった。小児科登録群、内科登録群とも、男女間に有意差があって、男性が圧倒的に大きい腹囲を示した ($p < 0.001$)。



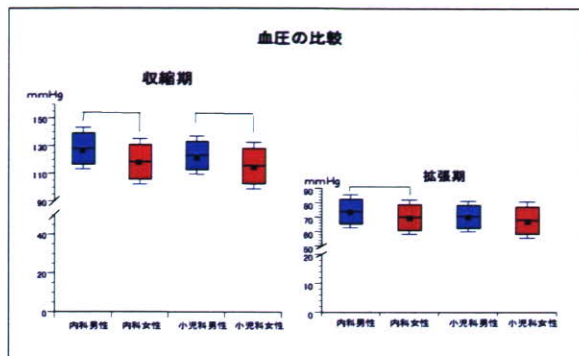
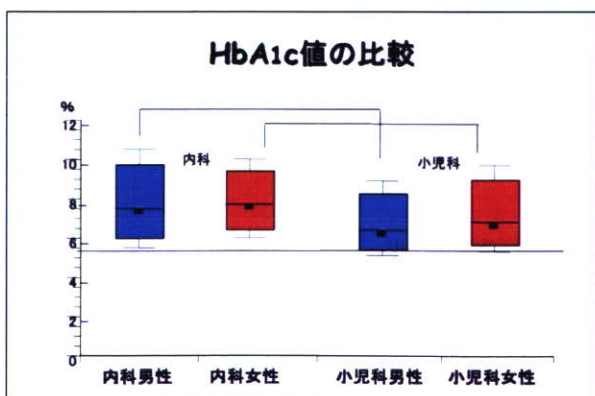
HbA1c値、血圧、HOMA-IRの比較

HbA1c値は、内科登録群、小児科登録群も、ともに男性が女性より高値であった。

血圧は、内科登録群が小児科登録群よりやはり高値で、さらに男性が女性より高値であった。

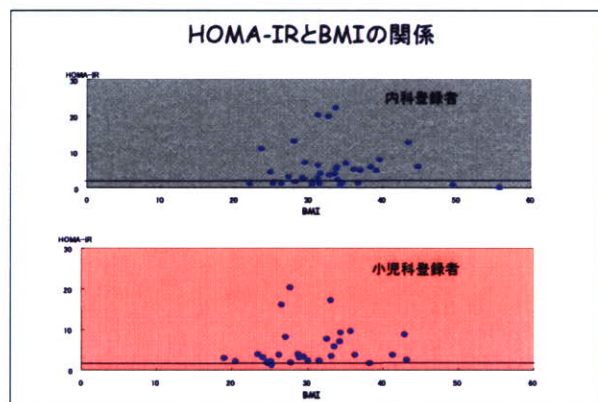
インスリン抵抗性指数であるHOMA-IRは、2以上のものが多く、4以上という重度の抵抗性を示すものもいた。

インスリン治療していない患者における血中インスリン値 (IRI) は、空腹時も随時も、非常な抗インスリン血症を示した。



HOMA-IRは、インスリン治療していない患者において示された。BMIの高値とともに正の相関の様式で数字が大きくなり、抵抗性が強くなる傾向があった。

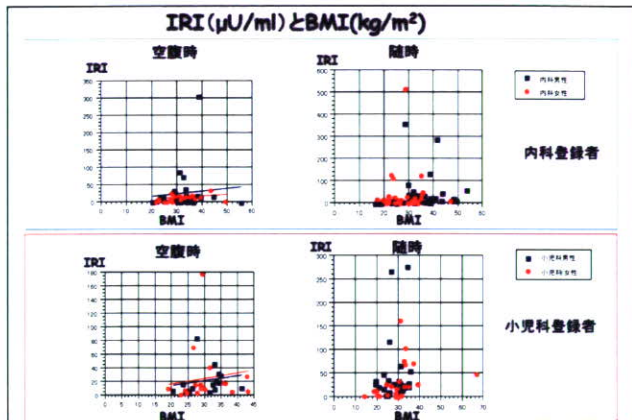
一方、BMI22未満のものはほとんどいなかった。



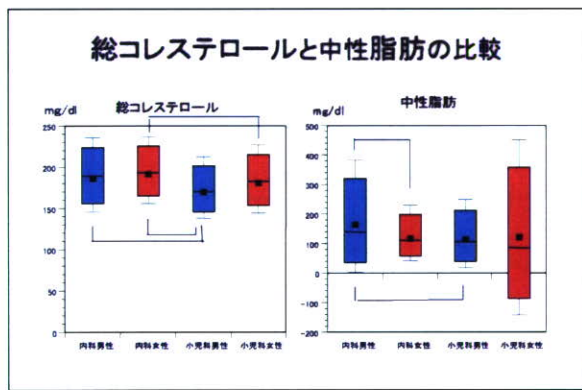
IRIとBMIの関係

当然のごとく、空腹時IRIとBMIの間には、正の相関が見られた。

随時IRIもBMIの増加とともに、非常に高い分泌力を示した。いずれも高インスリン血症を示す。



脂質代謝に関する比較



脂質代謝においても、小児科登録群より内科登録群が高値を示し、かつ男性より女性が、いずれの群においても、高値を示す傾向がみられた。

糖尿病性合併症状況

客観的診断性の高い網膜症と腎症の有無、大血管障害について示す。

内科登録群に、すでに単純網膜症が多く出現しており、光凝固術も32人に施行されていた。光覚弁のものが内科登録群に3人いた。これは、内科登録群のほうが罹病期間が小児科登録群より明らかに長いことを伺わせる。

微量アルブミン尿が存在するものも、内科登録群に圧倒的に多い。持続性たんぱく尿にまで伸展しているものもいた。

なお、腎移植例は糖尿病性腎症以外による腎不全の治療として施行されていた。

大血管障害について述べる。内科群の1人に指趾の切断例があった。心筋梗塞例、脳梗塞例はな

かった。

	内科男性	内科女性	小児科男性	小児科女性
なし	229	224	75	91
単純	12	22	0	2
前増殖	5	6	0	0
増殖	9	13	0	0
光凝固施行	12	20	0	1
光覚弁	2	1	0	1

	内科男性	内科女性	小児科男性	小児科女性
なし	123	138	50	57
微量	35	35	2	6
顕性	8	5	2	2
人工透析	0	0	0	0
腎移植	1*	0	0	0

*非糖尿病性腎症疑

	内科男性	内科女性	小児科男性	小児科女性
心筋梗塞	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0
壊疽	1	0	0	0
指趾切断	1	0	0	0

登録時の治療

食事・運動療法のみは内科群17%、小児科群27%であったが、2群ともビグアナイドが多く処方されており、チアゾリジン、グリニド、インスリン治療は有意に内科群で用いられていた。

登録時の治療について

	内科男性	内科女性	小児科男性	小児科女性
食事療法のみ	54	37	22	23
SU剤のみ	8	10	8	9
ビグアナイドのみ	22	13	17	15
α-GIのみ	4	11	3	6
チアゾリジンのみ	6	4	0	0
グリニドのみ	5	2	0	0
インスリンのみ	50	76	10	19
2薬剤以上	71	65	11	5
薬剤+インスリン	34	43	3	17

現在も毎日、数通の「協力できる」ファックスをもらうので、この%はさらに大きくなると考えられ、調査用紙送付件数も増加し、可能なコホート対象患者数の増加が望めることが容易に考えられる。

D. 考察

浦上、菊池による東京都および横浜の学校検尿検査からみた小学生と中学生の2型糖尿病発症率は、毎年10万人に3～4人と報告されている。わが国には1,200万人の小中学生がいるので、毎年360～480人が2型糖尿病と診断されていると推計することができる。各層で120人くらいの発症率になる。12～17歳の発症率が同じであると仮定すると、18歳未満では、のべ2,500人が発症していることになる。

大阪の2型糖尿病数の調査では、小中学生1万人あたり1.5～1.7人であったという。これを全国の小中学生数1,200万人にあてはめると、1,800～2,040人となる。高校生1学年を約130万人とすると、585～663人が追加されて、合計2,400～2,700人となる。

また、肥満検診からの大木らの報告によると、肥満中学生の500人に1人は2型糖尿病であったという。日本人中学生の約10%が肥満であると報告されているので、37万人の肥満児が存在し、そのうちの500人の1人が2型糖尿病を発症したら、約700人の肥満中学生が2型糖尿病を発症していることになる。12～17歳がこの率で発症すると仮定すると、各層で233人が発症し、のべ4,800人が発症することになる。

よって、全国的には、2,500人から4,000人くらいの18歳未満の2型糖尿病患者がいるのではないかと、分担研究者菊池は推定計算している。

2008年3月末現在、今後とも、登録数が進むよう、

あらゆる機会をつかまえて、登録数を増やす努力をするつもりである。2007年度には、「協力します」のファックスいただいたがまだ登録していない医師に再度の依頼、分担研究者の地域の医師のうちで若者2型糖尿病を診察しているような医師に直接、登録のプッシュをしてもらった。

それとともに、もっと大事なことは、本調査は、継続して前向きに合併症の発症頻度を調査していることが本来の目的であるので、継続困難にならないよう、あらゆる努力を払わねばならない。このためには、事務局は主治医と密に連絡できるよう、コミュニケーションを計ることが大切である。もちろん、主治医は患者とこの調査を開始するにあたって、調査の主旨や日本の現状を話す機会となり、さらにコミュニケーションを計る機会ととらえることができる。

また、この機会に、地域で学校検尿の尿糖陽性者の追跡調査を開始するうごきもおこってきた地域もある。副次効果として、よろこばしいものである。

学校検尿システムは尿タンパクの検出に加え、尿糖検査が平成4年度より全国の毎年小学校・中学校で義務づけられたことは、小児期の2型糖尿病の発見に意義あることであつた。日本における学校検尿システムは世界に誇るべきものである。

しかしながら、小児2型糖尿病が早期に発見された患児たちが糖尿病合併症を発症しないで成人できているか、また小児期発症2型糖尿病の人口の減少に役立ったか、という疑問に対しては、現状ではNO! という答えがふさわしい。

もちろん、Urakamiらは1981年以降の増加は頭打ちになっている、かえって低下気みであることを2006年に報告した(文献4)。この理由として、甘いものの摂取がすくなくなってきたこと、スポーツなどへの参加の機会が増加していることを挙げている(文献5)。ダイエットの流行、タレントなどの細みの体型が良いこととされ、直接子どもにも影響を与えていることも考えられ、厚生労働省による啓発活動、日本糖尿病学会や日本糖尿病協会の主催および後援による啓発目的の講演会やセミナーが昨今増加しているの、親の年代へのすばらしい啓発になっていることも考えられる。また、野球やサッカーのプロ選手の世界で

の活躍が、子どもたちをスポーツへかり出していることもあると考えられる。しかし、このような傾向は、都会においてのみ、見られる現象かもしれない。

学校検尿の効果をいまなお発見することができない理由の第1は、合併症の発症には2型糖尿病発症からすくなくとも10年以上必要とするために、現状ではその効果が見られないと考えられる。しかし、全国規模での若年発症2型糖尿病の病態の状況が明らかにされていないこと、肥満児の増加を抑制する良い方法が学校で十分になされていないこと、学校検尿で陽性を指摘される児童数のその後の加療システムがいまなお構築されていないこと、よって治療中断をなくするための方策がなされていないことより、今後大きな問題となる。

第2に、肥満児や2型糖尿病患児を含め、若年発症メタボリックシンドローム患児の将来の合併症などの実態が明らかにされていない。BMIから腹囲を推計する研究(文献6)や、アデポネクチンやレプチンと小児肥満との関連についても分担研究者の施設ですすでにpopulation-based研究の報告がなされた(文献7)。さらに、BMIと体脂肪の間には、密接な関連があること、男児と女児ではその関連の強さにちがいがあっても報告された(文献8)。我々は、当面BMIで体脂肪を推測することとする。

2型糖尿病の病態がいわゆる“軽症”であっても、メタボリックシンドロームによる血管合併症の併発はさけられず、東京および東京近辺で見られた小学生や中学生の2型糖尿病発症率の低下を、素直に喜べない状況である。

時を同じくして、2007年のNew Eng J Medに、10代の肥満に対する2つ論文と警鐘が掲載された。ひとつは、コペンハーゲンのJ. Bakarらによる、小児期の肥満が25歳以降の冠動脈疾患と有意に関係しているとの報告である。2つめはアメリカのK. Bibbins-Domingoらによる、コンピュータをつかったシミュレーションモデルから、2035年後には肝動脈疾患有病率が現在の5%から16%に増加するという報告である。

本コホートの初年度の臨牀背景は、小児科登録群も、内科登録群も、そのほとんどの患者は肥満してお

り、インスリン抵抗性が著しく、高血圧、脂質異常症を合併していた。小児科登録女性群にいたっても、肥満傾向である。

主任研究内瀉の施設は、1990年から日本人2型糖尿病の臨牀背景を報告しているが、過去にも現在にも肥満していないやせ気味の2型糖尿病患者が目立った(文献2)。しかしながら、時代が下るごとに、過去肥満歴をもつ若年2型糖尿病患者が増加している。これらの臨牀背景の経年的トレンドを論文投稿中である(2008)。

よって、本コホートを経年的に調査することにより、これまで明らかにされていない日本人肥満型若年発症2型糖尿病患者における、将来の合併症の様相が明らかになるものと思われる。

本研究は、小児科学会、内科学会という範疇を超えて、「糖尿病」という疾患の下に集簇した日本糖尿病学会会員を対象に、小児科と内科をまたがった対象を相手にできた調査である。このように、内科医と小児科医がともに参加さできる調査というものはかつてなかった。これが実現すれば、新しい、そしてもっともコホート作成が困難である年齢、つまり小児科と内科の協力のもとでできた調査といえる。

日本糖尿病学会員に、このような調査を開始したことを周知したことだけでも意義があると考えている。なぜなら、この調査を開始して、ファックスをいただく折り、「協力はできない」という返事であったが、この調査が現在の日本にとって大切であることがわかった、若者の糖尿病患者がいることを理解できた、重症糖尿病合併症が発症してくると大人や老年になってからそのような状態になるより金銭的にたいへんとか、家庭生活の継続も困難になりうるであろうなど、のご意見をいただいた。今回は対象患者がいなくて協力はできないけれども、実感として若者糖尿病の実態を認識する機会になった、というメッセージをいただいた。そして、経年的に調査する必要性を感じて、登録患者にこれから以上に注意が払われるものと予想される。

国際糖尿病連合(IDF)は1昨年(2007)の5月から、Unite for Diabetesキャンペーンを開始した。このキャンペ

ーンの一環として、特殊なグループ(小児・思春期群、妊婦群、高齢者群、移民群、原住民群)に対する各国の行政部署に向けてのガイドライン作成がおこなわれた。主任研究者の内潟は、小児・思春期糖尿病のガイドライン作成委員8名のひとりとして活躍した。このガイドラインを最後に添付した(文献9)。

E. 結論

登録時の臨床背景は、以下のようにまとめることができる。

1. 内科診療と小児科診療にまたがる 2006 年から 2007 年の、若年 2 型糖尿病患者の臨床像をとらえることができた。
2. 60 から 70%は学校検尿で発見されているが、学校検尿がない高校生以上の年齢で発症した場合は内科で多く加療されている。
3. 過去 BMI や現在の腹囲は内科登録男性群がぬきんでて高値であるが、小児科登録女性群の肥満体型も注目される。
4. HbA1c、血圧、コレステロール値は内科登録群で小児科登録群より高値であるが、2 群とも HOMA-IR 値が高く、上流のメタボリックシンドローム

の存在が疑われる。

5. 内科群の 6 %はすでに光凝固が施行されていて、微量アルブミン尿は全体の 13%にあり、大血管障害として壊疽 1 名、指趾切断 1 名いた。

結語

20歳未満で発症した現在30歳未満の2型糖尿病患者の登録時臨床背景は肥満体型であり、高校生以上になってからも各群30から40%は発症しており、また30歳未満ながら、網膜症、腎症を合併するものが6から13%程度にいた。大血管合併者は趾切断の1名であった。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。

G. 研究発表

本研究による本年の研究発表はない。2008年5月の日本糖尿病学会に口演による発表をひかえており、8月の南アフリカ・ダーバンでの国際小児思春期糖尿病学会に抄録を送付している。

II. アンケート調査用紙一覧

別紙ア

別紙イ

別紙ウ

別紙エ

別紙オ

「若年発症 2 型糖尿病調査研究に協力」

平成 19 年 7 月 吉日

Fax を送っていただいた先生侍史

「若年発症 2 型糖尿病調査研究委員会」

委員長

岩本 安彦（東京女子医科大学糖尿病センター）

委員

田嶋 尚子（東京慈恵会医科大学） 菊池 信行（横浜市立大）

西村 理明（東京慈恵会医科大学） 浦上 達彦（駿河台日本大）

吉岡 成人（北海道大学） 岡田 泰助（高知県もみのき病院）

荒木 栄一（熊本大学）

p内潟 安子（東京女子医科大学糖尿病センター）

若年発症 2 型糖尿病合併症発症率の全国専門施設における調査への 協力再依頼

拝啓

みなさまますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

昨年、上記の調査にご協力お願いしましたところ、「協力します」のファックスを早速にお送りいただきまして、まことにありがとうございました。調査用紙をすでにお送り申し上げましたが、届いておりますでしょうか。ここに、失礼ながら、再度、調査へのご協力をお願いする次第です。

不足の調査用紙、図書カードなど、お申し付けいただければ、再度すぐお送り申し上げます。

なお、本状が先生からのご返送と行き違いになっていましたら、失礼をお許しくださり、ご一報をお願い申し上げます。

お忙しいところ恐縮ですが、次に述べる手順で調査にご協力をお願い申し上げます。

1. 対象は、貴施設に現在通院中の、20歳未満発症で、昨年末で年齢30歳未満の 2 型糖尿病患者です。できるだけ全員の登録をお願いし、先生を通じて今後の経過も調査させていただきたいと思っております。
2. 2 型糖尿病の診断は、主治医である先生の臨床的判断におまかせします（GAD抗体陽性者やその他の機序や疾患による糖尿病は除きます）。
3. 患者さんに同封した説明書と同意書を使って、調査のお願いをしていただき、同意が得られましたら、調査用紙にご記入をお願いします。
4. 20歳未満の患者さんにつきましては、患者さんご自身（16歳以上なら）および代諾者（保護者）の方から同意をいただければと思います。
5. 患者さんの個人情報には十分に管理し（二重連結可能匿名化）、研究目的以外に利用することはありません。また、こちらから患者さんに直接ご連絡することはありません。本研究は日本糖尿病学会および東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ております。ご協力いただいた患者さんには、主治医の先生を通じて図書券をお贈りいたします。
6. 記載が済みましたら、調査用紙をお送りください。

先生のますますのご発展をお祈りいたします。

敬具

連絡先 〒166-8666

東京都新宿区河田町8-1

東京女子医科大学糖尿病センター

内潟 安子

TEL:03-3353-8111 内線27011

FAX:03-3358-1941

E-mail:uchigata@dmc.twmu.ac.jp

関係各位殿

平成 19 年 10 月吉日

若年発症 2 型糖尿病調査研究委員会
委員長 岩本安彦（東京女子医科大学糖尿病センター）

「若年発症 2 型糖尿病の合併症発症率の全国専門施設における調査」 調査のお願い

拝啓

初霜の候、先生におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

日本の糖尿病人口の増加とともに、若い年代で 2 型糖尿病を発症する人口が増加し、1 型より 2 型糖尿病の頻度が高いことが明らかにされつつあります。さらに、若年期に診断された 2 型糖尿病は、1 型糖尿病よりも若くして重症合併症を併発してくることも多く、患者 QOL ならびに医療経済的におきましても、看過できない状況になってまいりました。

そこで、日本人若年発症 2 型糖尿病の実態調査をいたしたく、皆様のご協力をお願いする次第です。なお、本研究は日本糖尿病学会の承認を得て行われるものであり、学会倫理委員会の認可を得ております。

1. 対象は、貴施設に現在通院中の、登録時の年齢が年齢 30 歳未満でかつ 20 歳未満発症の 2 型糖尿病患者です。できるだけ全員の登録をお願いし、先生を通じて、今後の経過も調査させていただきたいと思っております（目標症例数 1000 例）。
2. 2 型糖尿病の診断は、主治医である先生の臨床的判断におまかせします（GAD 抗体陽性者やその他の機序や疾患による糖尿病は除きます）。

先生方におかれましては、何とぞ本調査にご協力いただきたくよろしく願いいたします。

ご協力いただける場合には、ご多忙中恐縮ですが、別紙の FAX あるいはメールにてご回答くださいますようお願い申し上げます。後日改めて調査票などを送らせていただきます。

なお、ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。何とぞよろしくお願いいたします。

敬具

若年発症 2 型糖尿病調査研究委員会

委員（順不同）田嶋尚子（東京慈恵医科大学） 菊池信行（横浜市立大） 西村理明（東京慈恵医科大学）
浦上達彦（駿河台日本大） 吉岡成人（北海道大学） 岡田泰助（高知県もみのき病院）
荒木栄一（熊本大学） 内潟安子（東京女子医科大学糖尿病センター）
（厚生労働省循環器等生活習慣病対策総合研究事業から助成を受けております）

本調査の連絡先：東京女子医科大学糖尿病センター 内潟安子まで

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8 - 1

Tel: 03-3353-8111(内線 27117)

FAX: 03-3358-1941

uchigata@dmc.twmu.ac.jp（内潟宛）

Fax : 03-3358-1941

東京女子医科大学糖尿病センター

内潟安子（「若年発症 2 型糖尿病調査研究委員会」） 行

FAX 回答用紙

「若年発症 2 型糖尿病の合併症発症率の全国専門施設における調査」

- ・ 調査に協力できます

〒 _____

ご住所： _____

ご所属： _____

お名前： _____

電話番号： _____

FAX 番号： _____

Fax:03-3358-1941

関係各位殿

平成 20 年 1 月 吉日

**「若年発症2型糖尿病の合併症発症率の全国専門施設における調査」
2年目の調査のお願い**

拝啓

初春の候、先生におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

1 昨年末から、先生には「若年発症2型との合併症発症率の全国専門施設における調査」にご協力いただいております。ご協力、まことにありがとうございます。

早速ながら、2回目の調査としまして昨年の状況をお知らせいただきたく、調査用紙を同封いたしました。

ご多忙中のところ、たいへん恐縮でございますが、ご協力のほど、なにとぞよろしくお願い申し上げます。

ピンクの調査用紙にご記入の上、返信していただければ幸いです。

なお、前回の白い調査用紙は入っておりますときは、情報の追加をお願いしたい項目があったときです。その項目にマーカーがついておりますので、お手数ですが、追加情報があればお書き添え願います。ご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせください。何とぞよろしくお願い申し上げます。

先生のご健康と、益々のご発展をお祈り申し上げます。

敬具

若年発症2型糖尿病調査研究委員会

委員長 岩本安彦（東京女子医科大学糖尿病センター）

委員（順不同）田嶋尚子（東京慈恵医科大学） 菊池信行（横浜市立大） 西村理明（東京慈恵医科大学）

浦上達彦（駿河台日本大） 吉岡成人（北海道大学） 岡田泰助（高知県もみのき病院）

荒木栄一（熊本大学） 内潟安子（東京女子医科大学糖尿病センター）

（厚生労働省循環器等生活習慣病対策総合研究事業から助成を受けております）

本調査の連絡先：東京女子医科大学糖尿病センター 内潟安子まで

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Tel: 03-3353-8111(内線27117)

FAX: 03-3358-1941

uchigata@dmc.twmu.ac.jp (内潟宛)

工

現在30歳未満で、20歳未満発症の2型糖尿病患者調査登録用紙2年目

貴施設でのカルテ番号 _____ 該当者 姓 _____ 名 _____
記載年月日：2008/平成20年 ____ 月

記載した先生：医療機関名 _____ 病(医院) (_____ 科) _____ 先生

以下、2007年中で最も最近のことをお聞きします。数値の記入、もしくはあてはまるものに○をして下さい。

1. 年月：2007/平成19年 ____ 月

2. 家族歴に追加があればご記入をお願いします。

糖尿病が：なし/あり（2型は：父、母、祖母、祖父、姉妹、兄弟 ←○で印を）、
1型は _____ に)

3. 記入時体重 _____ kg 身長 _____ cm 腹囲 _____ cm 血圧 _____ / _____ mmHg

4. 記入時時血糖：空腹時/随時 _____ mg/dl (記入時IRIがあれば空腹時/随時 _____ μU/ml)
2007年の最終のHbA1c _____ % (記入時と同じです)

5. 2007年最終の治療：食事運動のみ / SU / ビグリアイド / α-GI / フォリジソ / グリトド / インスリン
<薬物治療は使用しているものに丸をしてください。重複可>

記入時の _____ mg/dl 中性脂肪 _____ mg/dl 後頸部黒色表皮症：あり/なし

7. アキレス腱反射：なし/あり/不明

8. 眼底所見：なし/単純性/前増殖性/増殖性

9. 光凝固療法（1眼でも）：なし/あり（初回実施日西暦 _____ 年/平成 _____ 年）
少なくとも1眼が光覚弁以下：なし/あり（決定日西暦 _____ 年/平成 _____ 年）

10. Cr _____ mg/dl アルブミン/クレアチニン比(ACR) (尿) _____ mg/gCr

人工透析：なし/あり（初回透析日西暦 _____ 年/平成 _____ 年）

腎移植：なし/あり（移植日西暦 _____ 年/平成 _____ 年）

11. 心筋梗塞：なし/あり（初回西暦 _____ 年/平成 _____ 年）
脳梗塞：なし/あり（初回西暦 _____ 年/平成 _____ 年）
壊疽：なし/あり（初回西暦 _____ 年/平成 _____ 年）
指趾切断：なし/あり（初回西暦 _____ 年/平成 _____ 年、部位 _____）

12. 最終学歴：中学卒 / 高校卒 / 専門学校卒 / 短大卒 / 大学卒 / 大学院卒

13. 就労状況：あり なし（学生/主婦/その他）

これもお願いします！
2型糖尿病と診断された根拠について ○をしてください：血糖値・尿糖・その他



先生侍史

平成 20 年 1 月 吉日

「若年発症2型糖尿病の合併症発症率の全国専門施設における調査」

拝啓

初春の候、先生におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

1 昨年末から、先生には「若年発症2型との合併症発症率の全国専門施設における調査」にご協力いただいております。ご協力、まことにありがとうございます。

いただいた下記の症例は、のため、登録を見合わせさせていただきました。
登録の労をとっていただき、まことにありがとうございました。また、症例がございましたら、いままオープンしておりますので、よろしくお願ひ申し上げます。

先生のご健康と、益々のご発展をお祈り申し上げます。

敬具

若年発症2型糖尿病調査研究委員会

委員長 岩本安彦（東京女子医科大学糖尿病センター）

委員（順不同）田嶋尚子（東京慈恵医科大学） 菊池信行（横浜市立大）西村理明（東京慈恵医科大学）

浦上達彦（駿河台日本大）吉岡成人（北海道大学）岡田泰助（高知県もみのき病院）

荒木栄一（熊本大学）内潟安子（東京女子医科大学糖尿病センター）

（厚生労働省循環器等生活習慣病対策総合研究事業から助成を受けております）

本調査の連絡先：東京女子医科大学糖尿病センター 内潟安子まで

〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1

Tel: 03-3353-8111(内線27117)

FAX: 03-3358-1941

uchigata@dmc.twmu.ac.jp (内潟宛)