

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20年度 総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

平成21(2009)年 4月

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20年度 総括研究報告書

主任研究者 内潟 安子

平成21(2009)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. 別紙 アンケート調査用紙など-----13

III. 研究に使用した刊行物-----29

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20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年末の時点で30歳未満である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800名弱の登録者を得た。登録時と2年目の臨床像のまとめを報告する。

2回の調査が完了したのは688名であり、小児科医34名から登録された187名と内科医274名からの501名である。対象者の約60%は、学校検尿で発見されているが、学校検尿システムのない高校生以上が糖尿病と診断されて登録されたのは内科医登録群に多かった。体重および腹囲は、登録時、2年目には有意差はないが全体に増加していた。腹囲はインスリン治療の有無によって違いはなかった。HbA1c、血圧、脂質値には、1登録時と2年目には変化がなかった。しかしながら、インスリン未治療者において、登録時とくらべて2年目のIRI値には違いがみられた。すなわち、男女とも登録時20歳以上群のIRI値は登録時20歳未満群より低値であり、1年後はさらに低下していた。また、登録時20歳以上群は登録20歳未満群に比べ網膜症有病率が高く、女性群に特に網膜症が進行していた。治療においては2剤以上使用しているもの、ないしインスリン治療中患者が増加していた。

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が、20歳を超えると、インスリン分泌能の低下が起り始めており、合併症有病率は細小血管障害が先行で、大血管障害を有するものは非常に稀であった。

若年発症2型糖尿病は、「肥満を主体とした2型糖尿病」といえるが、20歳以上になるとインスリン分泌能の低下がおこりはじめていること、細小血管障害が先行していることが大人のインスリン抵抗性による2型糖尿病と特徴を異にしている。

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 横浜市立大学付属市民総合医療

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所・
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、いまだど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歳未満発症・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・発症糖尿病患者の、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。

さらに本年、浦上は都内の学校検尿で陽性になった児童から発見された患児において、男女比は1:1.2で有意差はないと述べている(文献2)が、主任研究者の施設における調査でも同じであった(文献3)。

SEARCH研究のなかの、アジア人の10歳代で発症・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・発症糖尿病患者の病

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3)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)。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、また女兒では非肥満でも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。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なった。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起こす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、
- ことを目的とする。

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の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。
3年目には喫煙項目もいれている。
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ため、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。

* 2年目の調査用紙は「別紙」の項を参照されたい。

* 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、10月に再度、督促の依頼状を送った（「別紙」の項参照）。

* 転院のお知らせをいただいた場合には、再度問い合わせをした（「別紙」の項参照）。

10.3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。記入してもらうデータは、2008年末にもっとも近い時期のデータである（「別紙」の項参照）。

* 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、昨年同様エクスパ

ツグ500を利用した。これによって、配達記録がなされ、かつ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)。

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。

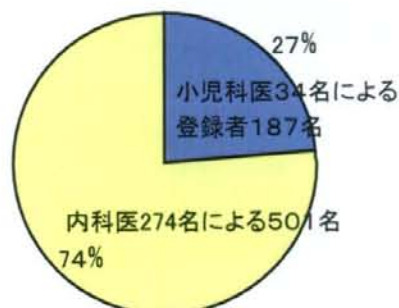
本報告書での対象者について

登録と2年目の調査が完了した若年発症2型糖尿病患者688名について、以下の4群に分類して報告する。

4群に分ける根拠は、成長の著しい時期、内科への移行期(中断しやすい時期)、腎症累積罹患率の上昇する時期を考慮して、登録時20歳未満、20歳

以上の2群、さらに男女にわけて、4群とした。

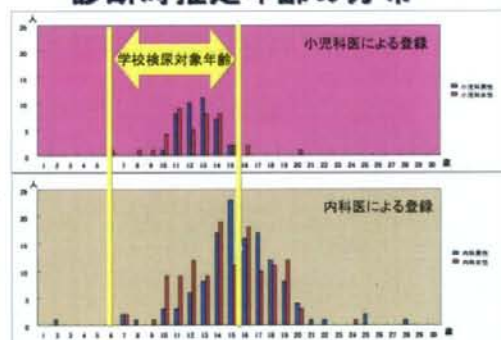
この報告書は、特に、インスリン抵抗性ならびにインスリン分泌能そのその代償破たんの推移、合併症発症・進展の推移を検討したものである。



C. 結果

登録時年齢の分布と診断時年齢の分布

診断時推定年齢の分布



推定診断時年齢は、日本糖尿病学会会員小児科医によって登録された患者は、ほぼ学校検尿対象年齢にはいっている。つまり、学校検尿でほぼ発見されて、診断されたものと考えられる。

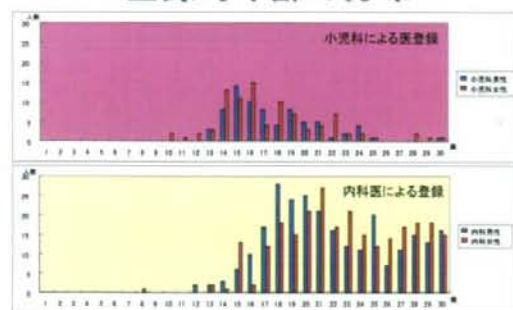
しかし、日本糖尿病学会会員内科医によって登録された患者は、約半分が学校検尿対象年齢であるが残りの半分は、それ以後の年齢であった。

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。

登録時年齢は、小児科医からは主に10から20代の年齢層の10代を中心に、内科医からはやはり10

代から20代の年齢層の20代を中心に登録いただいた。

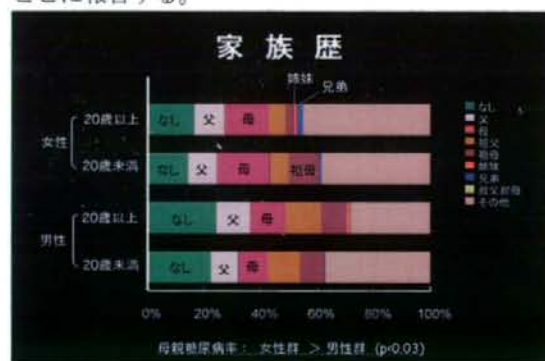
登録時年齢の分布



本報告書の4群にわけると、推定診断時年齢は、男性20歳未満群は13.8歳、男性20歳以上群は16.1歳、女性20歳未満群は12.8歳、女性20歳以上群は15.0歳だった。登録時年齢は、登録時20歳未満群は男女とも平均15歳、登録時20歳以上群は男女とも平均25歳であった。

家族歴

家族歴について、688名の調査は完了したので、ここに報告する。

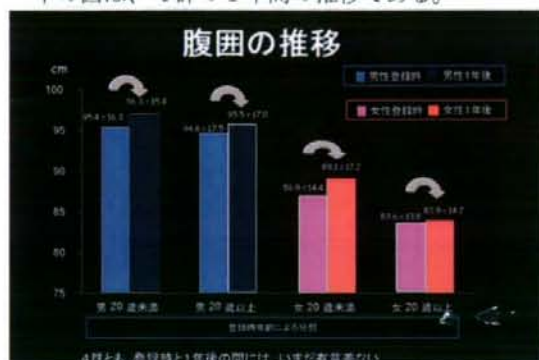


父親に2型糖尿病あり率には、男女あるいは20歳未満および20歳以上群間には、有意な差はみられなかったが、母親に2型糖尿病あり率には有意な所見があった。それは、登録時年齢を度外視して男女間で比較したとき、女性群のほうが男性群に比べ、有意に母親2型糖尿病あり率が高かった ($p < 0.03$)。今回の対象者は主治医の判断ではあるが、明らかなミトコンドリア糖尿病と診断され

るものは対象外としてある。それでも母系遺伝の様相を呈したということになる。

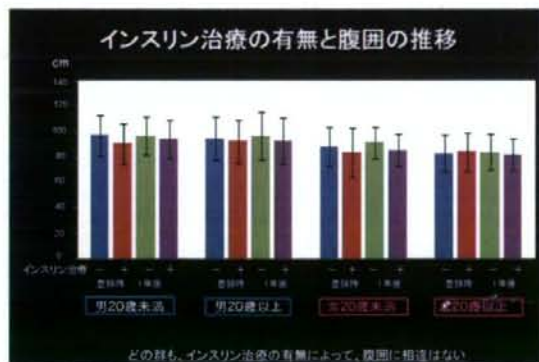
腹囲の推移

下の図は、4群の1年間の推移である。



4群とも、登録時と2年目との間に、いまだ有意差はみられないが、1年後に腹囲は増大している様子が見受けられる。

昨年度も報告したように、肥満者が多いので、治療法の違い、つまりインスリン治療の有無によって、腹囲の推移に差異があるのではないかと考え、インスリン治療の有無によって、さらに分けて検討した。



上図に示したように、4群は登録時も2年目もどれも、インスリン治療の有無によって変化はみられなかった。

黒色表皮腫所有率

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、昨年は小児科登録群と内科登録

群に分けて検討したところ、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かった。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かった。

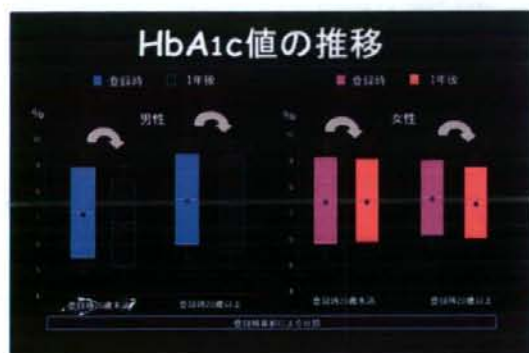
そこで、今回の4群で比較してみた。



登録時には黒色表皮腫についてうまく所見がとれなかったというバイアスもあると思われるが、男性群に比べ、女性群に本所見率は高率であり、登録時20歳以上群のほうがより高率であり、さらに2年目には増大していた (p<0.0001)。

男性群に比べ、女性群の体重およびBMI、腹囲は小さいので、黒色表皮腫の出現は体重、BMI、腹囲だけに依存していないことがわかる。女性であることが黒色表皮腫が出現しやすいのではない。

HbA1c値、血圧の比較

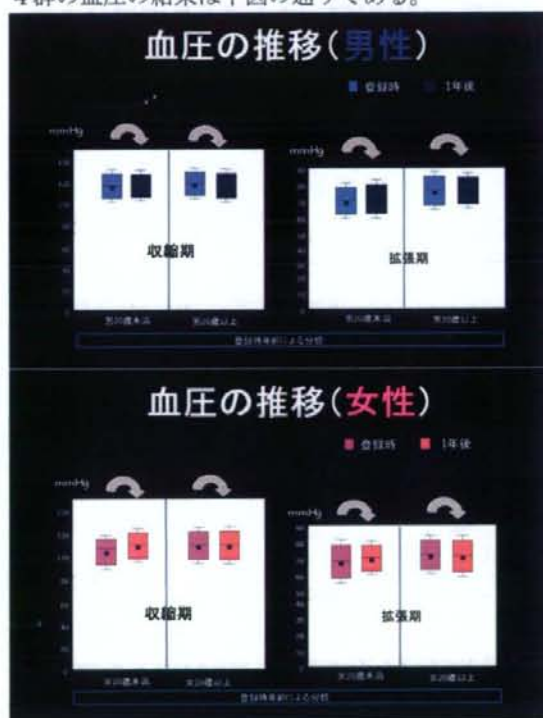


HbA1c値は、内科登録群、小児科登録群も、ともに男性が女性より高値であった。

登録時年齢による4群と2年目の比較は、上図である。有意差はいまだ出ないが、HbA1cは1年後はすこし低下傾向であった。治療の効果かもしれない。

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。

4群の血圧の結果は下図の通りである。



内因性基礎インスリン分泌能の比較

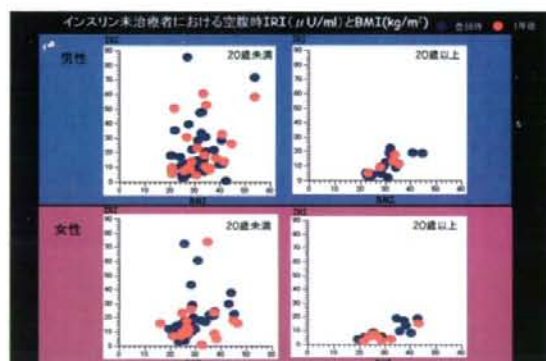
インスリン治療者に限って、血中空腹時IRI値(内因性基礎インスリン分泌能)を検討した。20歳以上群に比べ20歳未満群は、男女とも、高値であった。しかしながら、1年経過すると、内因性基礎インスリン分泌能は低下する傾向にあった。特に男性においては有意差が見られた。

インスリン未治療者のIRI値の推移

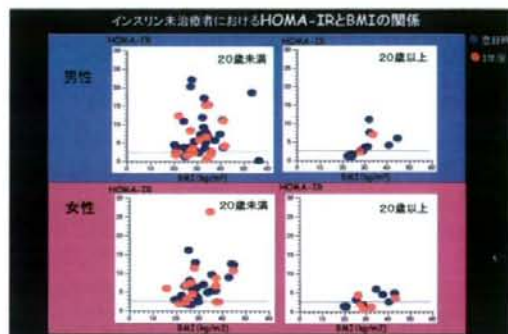


インスリン抵抗性指数であるHOMA-IRは、2以上のもが多く、4以上という重度の抵抗性を示すものもいた。

インスリン未治療者における空腹時IRI、BMI、HOMA-IRの関係

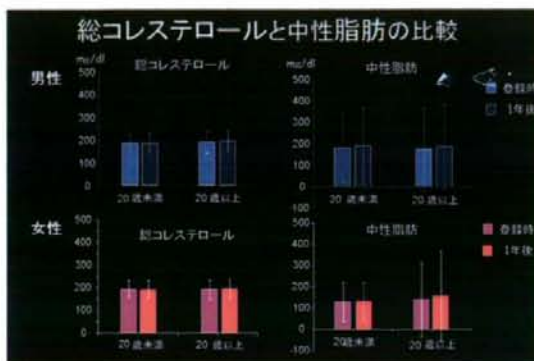


当然のように、BMIの増大に伴いIRIの増大がみられる。特に男性において著明にみられる。女性は男性に比べ、同じBMIであっても、IRI値は小さい。



BMIとHOMA-IRの間にも、正の相関が見られた。しかし、BMIが大きくてもHOMA-IRが2以下の患者もいる。

脂質代謝に関する比較



脂質代謝においては4群間に有意な所見はみられなかった。

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。

網膜症の状況

時期	20歳未満(男性)		20歳以上(男性)		20歳未満(女性)		20歳以上(女性)		
	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後	
なし	179	178	128	126	163	162	153	147	
単純	0	1	12	12	5	6	18	21 ↑	
前増悪	0	0	3	5 ↑	0	0	6	4	
増悪 (未凝固術)	0	0	9	10	2	2	9	13 ↑	
光凝固施行	1	1	10	12	5	5	14	18 ↑	
光覚弁	0	0	2	2	2	2	1	1	
下部								1	1

発症・進展群と不変群の臨床データの比較において、いまが有意な違いはない。

1年後に、特に女性群において、発症・伸展するものが多かった。発症・伸展しない群とした群

間の臨床背景を検討したがいまだ有意なものはいま一つつけられなかった。

腎症について、次にのべる。微量アルブミン尿の存在がすでに内科登録群に圧倒的に多かった。20歳未満、20歳以上群で分けると、この2群間にはあまり違いはない。しかし、顕性腎症は、女性の1年後に多くなった。

登録時年齢	20歳未満(男性)		20歳以上(男性)		20歳未満(女性)		20歳以上(女性)	
	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後
なし	68	54	51	51	51	46	61	35
微量	99	116 ↑	93	99 ↑	113	119 ↑	117	133 ↑
顕性	6	6	6	7	3	2	7	14 ↑
人工透析	1	1	1	2	0	0	0	0
腎移植	0	0	1	1	0	0	0	0
非糖尿病性							1	1
未測定	6	3	1	3	3	3		

※症・治療群と不安群の臨床データの比較において、いまだ有意な違いはない

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。

最後に、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。

登録時年齢	20歳未満(男性)		20歳以上(男性)		20歳未満(女性)		20歳以上(女性)	
	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後
心筋梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0
脳梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0
指趾切断	0	0	1	1	0	0	0	0
指趾切断	0	0	1	1	0	0	0	0

1年経過中に新規に発症した者はなかった

登録時の治療

昨年、小児科、内科登録群で分けたとき、食事・運動療法のみは内科群17%、小児科群27%であったが、2群ともビッ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。

治療	20歳未満		20歳以上		20歳未満		20歳以上	
	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後	登録時	1年後
食事療法のみ	55	51	24	21	38	34	20	19
SI剤のみ	13	12	4	6	11	12	9	9
ビッグアナイドのみ	27	21	8	7	19	17	8	9
ユーロのみ	8	7	1	1	10	10	6	7
チアゾリジンのみ	2	4	4	5	2	1	1	0
グリニドのみ	2	0	3	3	2	2	1	0
インスリンのみ	26	24	38	34	30	31	63	61
2薬剤以上	31	44 ↑	51	50	32	36 ↑	42	43
薬剤+インスリン	15	15	20	26 ↑	26	25	36	38
自己申告	0	1	0	0	0	0	0	0

男女とも、登録20歳未満群にくらべ登録20歳以上群のほうに、2薬剤以上ないインスリン治療中患者が増大していた。1年後は、さらに増大している。これは、HbA1cの良好化のために、1薬剤だけでは困難であり、インスリン治療にもなったものと考えられる。

D. 考察

昨年報告書に記載したように、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。

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った。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。

国際糖尿病連合(IDF)は2昨年の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昨年の報告書に添付した(文献6)。

このYouth Diabetesに対するガイドラインに沿って、そのアクティブプロジェクトとして活動しはじめたのが、Dawn (Diabetes Attitude, Wish and Needs) Youthである。これは、子どもあるいは思春期の糖尿病患者をとりまく環境について調査しよりよい環境を整備しようというプロジェクトが世界的規模で、活動しはじめた。

このプロジェクトの日本での活動のひとつとして、本年から、2型糖尿病児に対するミニキャンプを開始しようとしているが、このような目的の講演会やセミナーが昨今増加しているため、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。

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避けられず、東京および東京近辺で見られた小学生や中学生の2型糖尿病発見率の低下を、素直に喜べない状況である。

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。

本コホートの臨牀背景は、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。

主任研究内潟の施設は、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3)。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2008年に報告した(文献3)。

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。

2年目までの経過からでの結論であるが、本コホートでは、糖尿病声合併症のうち、細小血管合併症が大血管合併症より、発症頻度が高い。

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ュミレーションモデルから、10代の肥満者は2035年後には冠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。

日本人の若年発症2型糖尿病も、海外の2型糖尿病も肥満から発症してきたものがそのほとんどである(文献6、7)。ということは、大血管障害による合併症が細小血管合併症より表面化しやすいことが考えられ、実際、大人では日本においてもそのような結果が報告されている。しかし、日本人若年発症2型糖尿病の本コホートでは、異なっているのではないか。細小血管障害が大血管障害より、先行して発症している。この点は、今後明らかにされていくべきところである。Metabolic Syndrome in Youths(文献7)として欧米人も日本人も同じ病態を呈するものとはいえない可能性がある。

本コホートでは登録時20歳未満群より登録時20歳以上群のほうが、空腹時IRIが低下していることから、日本人若年発症2型糖尿病は、欧米のそれよりも、1型糖尿病の合併症の動向に近いのかもしれない。その背景は本コホートでも肥満であるが、やはり内因性インスリン分泌能は欧米の同じ年齢の患者より予備能が低下しているのではないだろうか。

もうひとつ念頭においておかなければならないことは、治療における施設間格差である。国家間格差

ともいえるものである。Hvidore studyという1型糖尿病の血糖コントロールの、国際的な施設間格差を検討する研究が以前より実施されている。分担研究者浦上の施設はこの研究の日本の施設の代表として参加している。最近の報告(文献8)においても、年余に渡るHbA1cの施設間格差が解消されにくいことをあきらかにしている。

このように、人種的背景が異なると、多方面での差異が生じる。合併症のうち、細小血管障害と大血管障害の発症についても、人種的背景を含めて、今後とも注意して合併症の動向をみていくことにする。

本コホート調査は、今後とも継続していくつもりである。たとえば、5年後には、

1. インスリン分泌能がどの年齢から低下していくのか。
2. IRIの低下時期と、合併症の発症・進展の時期との関連について。
3. どのような治療が、インスリン分泌能をより持続させるのか。
4. 学校検尿時代(15歳まで)に発見されることの利点は何?
5. 高校生に学校検尿を施行することは有用か、

などを検討したい。

E. 結論

登録時の臨床背景と2年目の臨床背景を得られた症例に限って検討してみた結果、

1. 登録時20歳未満群と20歳以上群に分類して比較したところ、両群は、男女とも肥満体型であり、糖尿病発症の上流に、メタボリックシンドロームが存在するだろう。
2. しかし、登録時20歳以上群の空腹時IRIがすでに登録時20歳未満群より低下しており、1年経過するとさらに低下していくことがわかった。
3. 登録時20歳未満群と登録時20歳以上群間には、

HbA1c、血圧、コレステロール値において、有意な差異はみられなかった。1年後も、同じ傾向がそのまま続いていた。

4. 治療において、登録時20歳未満群より登録時20歳以上群のほうが、2剤併用やインスリン治療者が増加しており、1年後には後者がさらに増加していた。
5. 2剤併用ないしインスリン治療が開始されているにもかかわらず、糖尿病性合併症の発症・進展は登録時20歳以上群に多く、1年後はさらに増加していた。しかし、発症・進展しない群とした群間には、いまだ臨床背景に有意な差異はみられなかった。

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、登録時20歳以上群の体重および腹囲には20歳未満群と有意差はないにもかかわらず、空腹時IRIの低下がみられ、1年後にはさらに低下傾向であった。おそらくHbA1c値を良好に保つために2剤併用ないしインスリン治療が開始されているにもかかわらず、糖尿病性合併症は増大している。

F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報は無い。

G. 研究発表

2008年5月の日本糖尿病学会学術集会に口演による発表、2008年8月のアフリカ・ダーバンでの国際小児思春期糖尿病学会にポスター発表。本年(2009年)5月の日本糖尿病学会学術集会で口演予定。

II. 別紙 アンケート調査用紙など

関係各位殿

平成 19 年 12 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。ご不明な点がありましたら、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。

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)

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. 記入時血糖：空腹時/随時 _____ mg/dl（記入時IRIがあれば空腹時/随時 _____ μ U/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/ヒグナイト / α -GI / ナゾリジン / グリト / 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 _____ 記入時の _____
6. コレステロール _____ mg/dl 中性脂肪 _____ mg/dl 後頭部黒色表皮症：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

病院・医院・クリニック
先生侍史

平成 20 年 8 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
催促のお願い

拝啓

うっとりしい梅雨の候、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。まことにありがとうございます。

本年1月、EXPACK500にて、2回目の調査としまして昨年ないし本年最初の状況をお知らせいただきたく、調査用紙（ピンク色）（御礼図書券も）を同封いたしました。

その後の返却がまだのようで、恐れ入りますが、本日は催促のお手紙に存じます。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。

この手紙と行き違いになっておりましたら、お許しくださいませ。また、すでにお送りしている、ということでありましたらば、ご一報いただければ幸甚です（こちらのほうの事務的の不備もございます）。調査用紙がいますぐお手元がない、ということでしたら、すぐにお送り申し上げます。

末筆になりましたが、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）

病院・医院・クリニック
先生侍史

平成 20 年 10 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
催促のお願い

拝啓

うっとりしい梅雨の候、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。まことにありがとうございます。

本年1月、EXPACK500にて、**昨年ないし本年最初**の状況をお知らせいただきたく、調査用紙（ピンク色）（御礼図書券も）を同封いたしました。

その後の返却がまだのようで、恐れ入りますが、本日は催促のお手紙に存じます。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。

この手紙と行き違いになっておりましたら、お許しくださいませ。また、すでにお送りしている、ということでありましたらば、ご一報いただければ幸いです（こちらのほうの事務的の不備もございます）。調査用紙がいますぐお手元がない、ということでしたら、すぐにお送り申し上げます。

末筆になりましたが、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）

大学/病院/クリニック
先生侍史

平成 20 年 12 月 吉日

若年 2 型糖尿病合併症調査へのご協力

先生におかれましては、ますますご清栄のほどお慶び申し上げます。
日ごろはなにかとお世話になっております。お忙しいところ恐れ入ります。
日本糖尿病学会の協力(日本糖尿病学会倫理委員会、東京女子医科大学倫理委員会承認済)と厚生労働省科学研究の助成、これをスプリングボードにして、2006 年から若年発症 2 型糖尿病患者さんの合併症に関するコホート調査をおこなっております。

失礼ながら、突然に調査用紙を同封いたしております。この患者さんは、以前の主治医 先生(医療機関名)にもう通院されておらず、貴院に転院されたと連絡いただきました。

そこで、同封いたします 3 回目の調査を、先生にお願いできないか、とお手紙を差し上げる次第に存じます。

この患者さんからは、以前に、すでに文書同意も得られておりますので、問題ございません。調査内容は、カルテからの転記のみにございます。

年末、年始のお忙しいときに、お手数なことをお願いして、申し訳ございません。
なにとぞ、よろしくお願い申し上げます。

草々

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)