

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18年度～平成20年度 総合研究報告書

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18年度～平成20年度 総合研究報告書

主任研究者 内潟 安子

平成21(2009)年 4月

# 目 次

## I. 総合研究報告

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. 別添 アンケート調査用紙など-----17

III. 別添 いろいろな発表スライド -----41

IV 研究成果の刊行に関する一覧表 -----79

総合研究報告書

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

主任研究者 内湯 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内科医登録群に多く登録されていた。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、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、ならびに2年目と比較においてIRI値に特記すべきことがみられた。すなわち、登録時においては、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った。そして、1年後はさらに低下していた。合併症においては、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患者、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ることがうかがわれ、また合併症は登録時の時点で約半数に腎症2期以上、約20%に網膜症が存在していた、大血管障害を有する患者は1名だけであった。

若年発症2型糖尿病は、「肥満を主体とした2型糖尿病」、つまり「インスリン抵抗性を主体とした2型糖尿病」と想定されるが、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、すでに細小血管障害が先行していた。

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部・  
教授

A. 研究目的

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(文献1)。

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(文献2、文献3)。

また、東京女子医科大学糖尿病センター30歳未満発見発症糖尿病患者の1960年から2004年コホートから、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2007年に報告した(文献4)。これは年代ごとの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、アメリカを中心とした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研究と合わせて考慮することができる。SEARCH研究の対象者のうち、アジア人種の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受診した10歳代発症・発見糖尿病患者の比率は、ほぼ日本全体の同年代の糖尿病患者の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5)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、今後2型糖尿病の比率の増加という変化をともなつて動いていくものと考えられる。文献5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。

Uragami 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(文献6)。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、Uragamiらは今年度に追加報告している。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(文献7)。

学校検尿による2型糖尿病の発見率を、文献2から抜粋して、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8)。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Uragami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(文献9、文献10、文献11)。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るといえる。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(文献12)。

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(文献13)。

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。

厚生労働省による2回の糖尿病実態調査は、20歳以降に発症した糖尿病を対象にしている。そのため、全国の若年発症2型糖尿病患者の合併症の有無や合併症発症までの罹病期間などの実態は不明である。

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。このことから、治療の継続がことのほか、困難なこととなっている。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。

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(文献11、文献14)。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行く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。

3年間のまとめとして、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と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。

## 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年度内に現在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. 本研究に対して、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(別紙ア)。
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(別紙イ)、医師向けの実施計画書(別紙ウ)、患者むけの説明文書(別紙エ)と承諾書(別紙オ)、調査用紙(別紙カ)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。

以上が本研究の大筋である。

平成18年度の目標は、東京女子医科大学および日本糖尿病学会の両倫理委員会の承認、ついで学

会員への協力依頼状を送付、「協力できる」と答えを返送された医療機関に、医師向けの実施計画書、患者向けの説明文書、承諾書を送付し、ついで調査用紙を送付する。

平成18年10月時点で、協力依頼の手紙を発送できる準備が完了した。この時点の医師の学会員は13,333名であった。

なお、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。

#### (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に入力し、鍵のかかるキャビネットに保管する。

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は以下のとおりである。

- ① 被検者が未成年の場合:親権者(複数の場合そのどちらか)又は未成年者後見人(被検者に親権者がいない場合)、
- ② 被検者が成年であって、精神障害者、認知症者、昏睡状態にある者等で有効な説明と同意を与えることができないと客観的に判断できる場合、以下の順序で代諾者になっていただく:任意後見人(ただし任意後見監督人選任後であること)、後見人、保佐人等が定まっている場合はその順序。定まっていなければ被検者本人の配偶者、成人の子又は父母及びそれらに準ずると考えられる人の中から協議して選定していただく。

\* 送付した実際の依頼状などの用紙の見本は、別紙欄を参照されたい

\* 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)。

\* 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、かつ個人情報の漏洩が防止される。

## C. 結果

### 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。

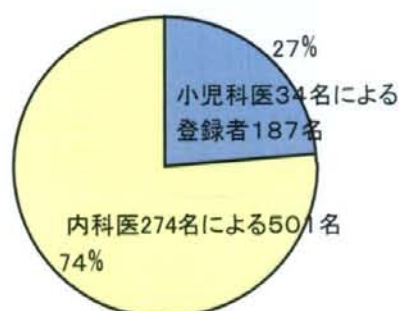
4群に分ける根拠は、成長の著しい時期、内科へ

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。

登録時20歳未満群 男179名 女153名  
(1:0.85)

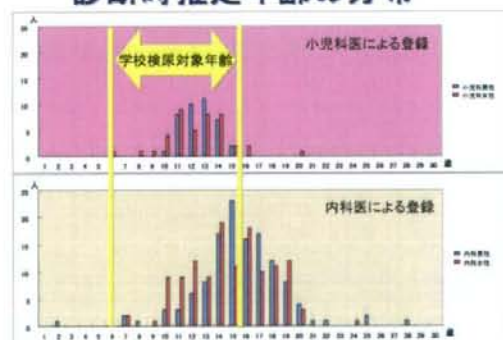
登録時20歳以上群 男170名 女186名  
(1:1.09)

合計 男349名 女339名  
(1:0.97)



### 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

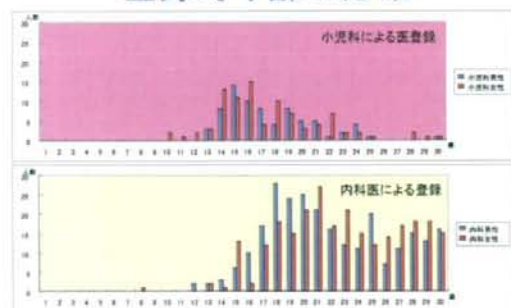


が残りの半分は、それ以後の年齢であった。

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。

## 学校検尿による発見率

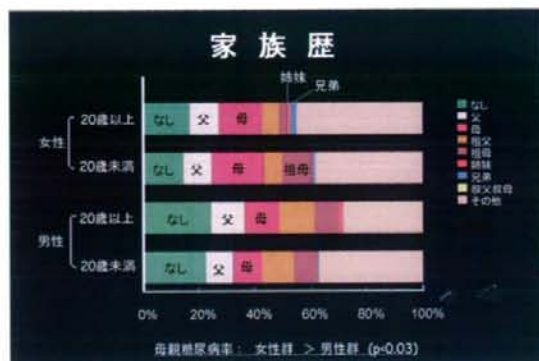
小学校、中学校には学校検尿システムが義務化されている。すでに学校検尿にて発見されたのかどうかを調査した。

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といえる。

## 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。

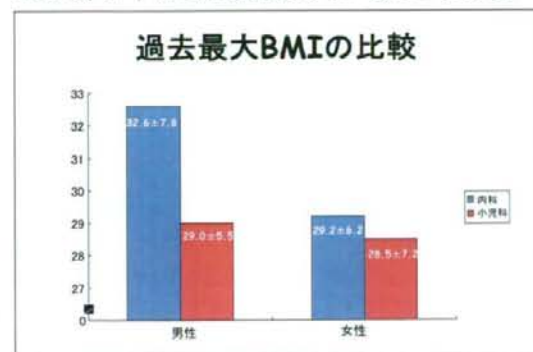


父親に2型糖尿病あり率には、男女あるいは20歳未満および20歳以上群間には、有意な差はみられなかったが、母親に2型糖尿病あり率には有意な所見があった。それは、登録時年齢を度外視して男女間で比較したとき、女性群のほうが男性群に比べ、有意に母親2型糖尿病あり率が高かった ( $p < 0.03$ )。今回の対象者は主治医の判断ではあるが、明らかなミトコンドリア糖尿病と診断されるものは対象外としてある。それでも母系遺伝の様相を呈したということになる。

## 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BMI29で、いずれの群も肥満していることである。



## 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のにもかかわらず、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。

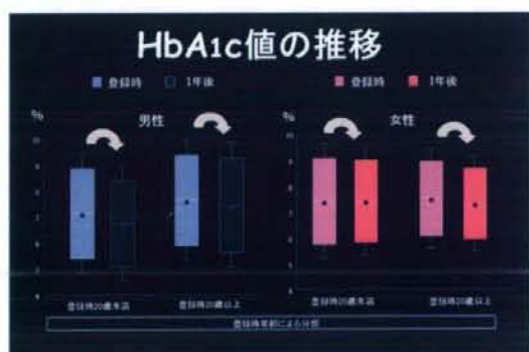
そこで、今回の4群で比較してみた。



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、男性群にくらべ、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 ( $p < 0.0001$ )。

男性群にくらべ、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かと。

## HbA1c値、血圧の比較



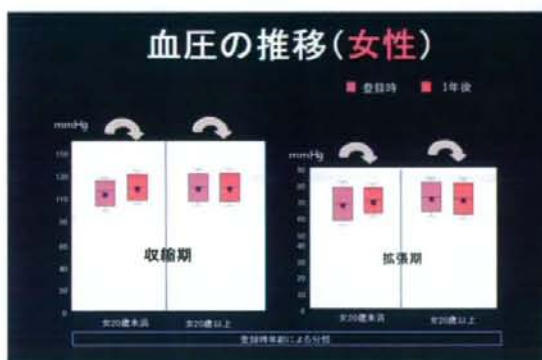
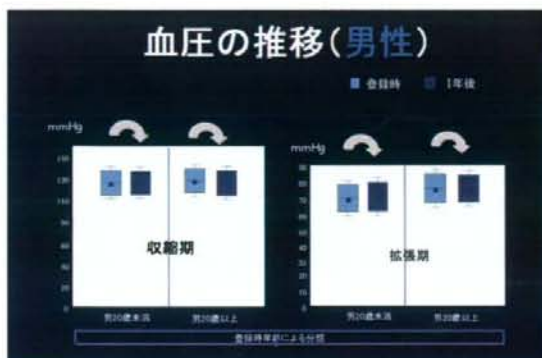
HbA1c値は、内科登録群、小児科登録群も、と

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。



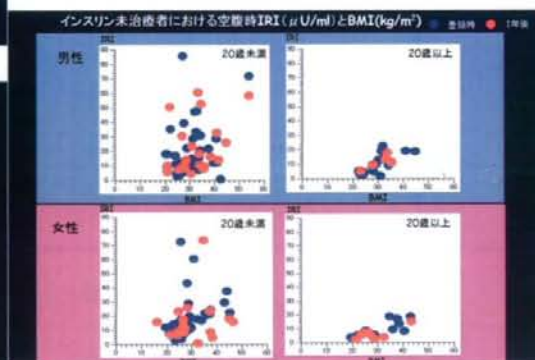
#### 内因性基礎インスリン分泌能の比較

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歳以上群にくらべ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。

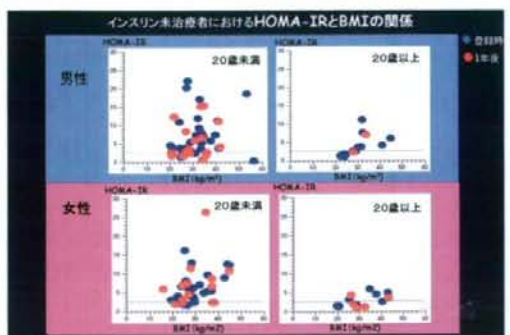


インスリン抵抗性指数であるHOMA-IRは、2以上のものが多く、4以上という重度の抵抗性を示すものもいた。

#### インスリン未治療者における空腹時IRI、BMI、HOMA-IRの関係

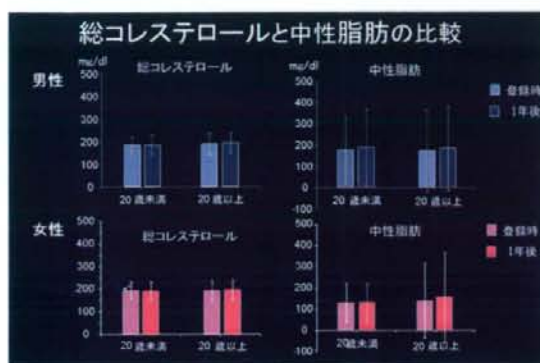


当然のように、BMIの増大に伴いIRIの増大がみられる。特に男性において著明にみられる。女性は男性に比べ、同じBMIであっても、IRI値は小さい。



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。

| 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) |     |
|---------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| 時期      | 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      | 6         | 1   | 12        | 12  | 5         | 6   | 18        | 21  |
| 増殖      | 0         | 0   | 3         | 5   | 0         | 0   | 6         | 4   |
| 増殖(光覚弁) | 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   |
| 不明      |           |     | 1         |     |           |     | 1         |     |

発症・進展群と不変群の臨床データの比較において、いまだ有意な違いはない

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みつけられなかった。

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) |     |
|-------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| 時期    | 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   |           |     |

発症・進展群と不変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) |     |
|-------|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|-----------|-----|
| 時期    | 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   |
| 狭心    | 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いなかった

## 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。

|          | 性別    |     |       |     | 性別    |     |       |     |
|----------|-------|-----|-------|-----|-------|-----|-------|-----|
|          | 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  |
| SU剤のみ    | 13    | 12  | 4     | 6   | 11    | 12  | 9     | 9   |
| ビッグナイフのみ | 27    | 21  | 8     | 7   | 19    | 17  | 8     | 9   |
| α-GIのみ   | 8     | 7   | 1     | 1   | 10    | 10  | 6     | 7   |
| チアノリジンのみ | 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    | 33  | 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  |
| 自己中断     | 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薬剤以上ないし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

「研究目的」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。

本コホートは、800名弱の20歳未満で発症した2型糖尿病であるが、2006-2007年の調査開始から経年的に調査することによって、中高年を中心としたJDCS (Japan Diabetes Complication Study) 調査と同じ結果がでるのかどうか、興味あるところである。

まず、コホートのバイアスを考察する。浦上らの東京近辺の小中学生の学校検尿で陽性になった児童から発見された2型糖尿病群(232名)では、男女比は1:1.12であった(文献6)。主任研究者内潟の施設の1990から2003年に初診した推定診断30歳未満の2型糖尿病患者(2259名)の男女比は、1:0.78~0.8であった(文献5)。また、分担研究者を全国に偏りなくお願いしたので、登録患者の都会に集中するなどの偏りは避けることができた。このことより、本コホートには、大きなバイアスはみられないと考えている。

まず、家族歴について述べたい。父親に2型糖尿

病をもつ率は、男性群と女性群には有意な差異はなかった。しかし、母親に2型糖尿病をもつ率は、男性群より有意に女性群に多かった( $p < 0.03$ )ミトコンドリア糖尿病など遺伝子異常が明らかな糖尿病患者は、本コホートの対象としなかったのであるが、それでも母系遺伝の様相が明らかになった。もとより、2型糖尿病には以前より母系遺伝が強いのではないかと予想されて、発見されたひとつはミトコンドリア糖尿病であった。他に同様の母系の遺伝因子が存在する可能性をうかがわせる。

登録は日本糖尿病学会会員の医師である小児科医と内科医から行われた。小児科医による登録群はほとんど学校検尿対象年齢内で診断された患者が登録された。一方、内科医による登録群は約半分が学校検尿対象年齢内で診断されているが、残りは、対象外、つまり18歳以上の年齢で診断された患者であった。

現在、高校生時代には学校検尿システムはないのであるが、今後とも肥満が増加する可能性を考えると、18歳以上の年齢にも毎年の健康診断が学校、地域、職場で抜かりなく行われることが望まれる。

肥満は、登録時年齢が20歳未満であっても20歳以上であっても、男女とも、主な臨床的特徴であった。2年目調査でも、腹囲の減少は見られず、肥満が解消されていないことがわかる。

過去のBMIを内科登録群と小児科登録群で比較すると、内科登録群の男性の過去のBMIがぬきんでて大きい。

肥満でかつ血糖コントロールが治療に難渋する場合、最終的にインスリン治療が開始されることが多い。肥満がおこる食事の上にインスリン治療になると肥満の増強が考えられるので、インスリン治療の有無によって、腹囲を比較してみたが、どの群も、インスリン治療の有無によって、差異はみられなかった。

肥満が高度になるとみられる皮膚の特徴が黒色表皮腫の出現である。登録時は主治医が所見をみのがしている傾向もなきにしもあらずではあるが、2年目の調査でも同じ傾向がみられ、それは、登録時20歳以上の女性群に本所見有率が高いことである。女性群より男性群のBMIや腹囲は高値であるにもかか

ならず、黒色表皮腫は女性に出現しやすい、ということになる(今回は後頸部の黒色表皮腫を調査した)。

血糖、血圧、脂質のデータは、いずれも肥満合併2型糖尿病の特徴を有していた。登録時20歳未満群、登録時20歳以上群間においても、男女間においても、有意な差異はみられず、どの群においても、高値であった。

2回の調査で特徴的であったことは、インスリン未治療者の血中IRI値である。登録時、登録時20歳以上群のほうが登録時20歳未満群より低値であったことである。そして、1年後には、女性の20歳以上群のIRI値はさらに低下した( $p < 0.0157$ )。

BMIとHOMA-R、BMIとIRI値の関係をみても、同じ傾向であった。特に登録時20歳未満群ではHOMA-Rも非常に大きい患者が多い。女性群はいずれの群においても男性群に比して少ない。

治療内容をみると、登録時20歳以上群のほうが20歳未満群と比べて2剤以上投与およびインスリン治療者が多い。これは、上記の20歳以上群の血中IRI値の低下傾向と平仄が合うと考えられる。血糖コントロールに難渋し、2剤以上の薬剤の投薬が行われたり、インスリン治療が開始されているものと考えられる。

この現状と合併症の状況を考察したい。糖尿病性合併症を、糖尿病に特異的な細小血管障害と糖尿病に非特異的な大血管障害に分けることができ、前者はより血糖コントロールがリスクファクターとなること、後者は血糖コントロールよりも脂質代謝や血圧コントロールがリスクファクターとなっていることは周知の事実である。UKPDSでも、日本人中高年2型糖尿病患者を対象としたJDCSの報告でも、HbA1c値がいまだ軽度高値の患者ですでに大血管障害の発症リスクが高いことがあきらかにされている。

本コホート対象患者も、JDCS(一般の肥満傾向とほぼ同じといわれている)の対象患者と同じく、肥満をベースに発症してきた2型糖尿病であると特徴づけられるが、合併症は細小血管が先行していて、大血管障害を有した患者は1名しかなかった。

網膜症について述べる。20歳登録群には増殖網膜症あるいは光凝固術が施行された患者が20歳未

満群より目立ち、特に女性群において1年後の単純網膜症発症および増殖網膜症への進展が目立った。

腎症においては、約半数が腎症2期(微量アルブミン尿期)に入っている患者が多いが、1年後は女性群に顕性腎症も増加していた。網膜症より腎症の存在が目立つ。

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まで来ているか、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、「研究目的」で述べたように、現状ではNO! という答えがふさわしい。

なぜなら、合併症に関しては、せっかく学校検尿で早期に2型糖尿病が発見されても、その後のフォローができていないために、治療中断が合併症の大きなリスクとなる、ということだけがわかっていたようなものである。

また、東京では最近小中学生の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可能性は残る。都会と地方の格差が合併症頻度にも影響するかもしれない。

また、学校検尿で発見される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大血管合併症の併発リスクは日本人大人を対象としたJDCS第7年次報告にも報告されているように避けられず、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。

本コホートの臨床背景は、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。

主任研究内湯の施設は、1990年から推定診断30歳未満の日本人2型糖尿病の臨床背景を報告して

いるが、年代が上るほど肥満歴のないやせ型の2型糖尿病患者が目立った(文献5)。しかしながら、時代が下るごとに、過去に肥満歴をもつ若年2型糖尿病患者が増加していた。これらの臨牀背景の経年のトレンドを2008年に報告した(文献5)。過去のやせ型中心とした30歳未満発症2型糖尿病の予後調査の結果はすでに学会報告を(文献15)しているが、大血管障害を主にしたものだ。

若い肥満2型糖尿病の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ミュ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、肥満という土壌から発症してきたものがそのほとんどである(文献5、文献6、文献16)。ということは、大血管障害による合併症にも十分な視野を広げていかなければならない。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17)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、インスリン抵抗性のない1型糖尿病の合併症の動向に近いのかもしれない。本コホート患者は肥満を主体にしているが、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可能性も十分考えられる。

3年目に喫煙の有無についてアンケート開始した。

本コホートがJDCSコホートと異なる点は喫煙率が低いことも考えられる。もちろん、若者の喫煙率は低くはないが、大人のそれよりも低い可能性はある。

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。国家間格差調査であるHvidovre 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18)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、細小血管および大血管障害による合併症の発症・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？
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。

国際糖尿病連合(IDF)は2昨年の5月から、United 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平成19年度の報告書に添付した

(文献19)。

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ので、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。

## 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。
6. 合併症の内容は、細小血管障害、特に腎症の存在が大きいの。大血管障害は1名のみだった。

## 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、糖尿病性細小血管合併症が増大している。

## F. 健康危険情報

特記すべき健康危険情報はない。

## 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。



## 文献

1. Otani T, et al. Age of onset and type of Japanese younger diabetics in Tokyo. *Diab Res Clin Prac* 10:241-244, 1990
2. Kitagawa T, et al. Increased incidence of non-incident-dependent diabetes mellitus among Japanese school children correlated with an increased intake of animal protein and fat. *Clin Ped* 37:111-116, 1998
3. 大谷敏嘉ら 30歳未満発症日本人糖尿病患者の発症年齢別患者数の経年的変化 *糖尿病*42;179-185, 1999
4. Ogawa Y, Uchigata Y, Iwamoto Y. Proportion of diabetes type in early-onset diabetes in Japan *Diabetes Care* 30(5), e30, 2007
5. Uchigata Y, Otani T, et al. Time-course changes in clinical features of early-onset Japanese type 1 and type 2 diabetes: TWMU hospital-based study. *Diab Res Clin Prac* 82(1);80-86, 2008
6. Urakami T, et al. Annual incidence and clinical characteristics of type 2 diabetes in children as detected by urine glucose screening in the Tokyo metropolitan area. *Diabetes Care* 28:1876-1881, 2005
7. Urakami T, Owada M, Kitagawa T. Recent trend toward decrease in the incidence of childhood type 2 diabetes in Tokyo *Diabetes Care* 29(9),2176-2177, 2006
8. Urakami T, et al. Urine glucose screening program at schools in Japan to detect children with diabetes and its outcome-incidence and clinical characteristics of childhood type2 diabetes in Japan. *Pediatric Research* 61(2);141-145, 2007
9. Yokoyama H, et al. Existence of early-onset NIDDM Japanese demonstrating severe diabetic complications. *Diabetes Care* 20:844-847, 1997
10. Okudaira M, et al. Slightly elevated blood pressure as well as poor metabolic control are risk factors for the retinopathy in early-onset Japanese type 2 diabetes. *J diab Comp* 14:281-287, 2000
11. 岡田泰助ら。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 *糖尿病* 43: 131-137, 2000
12. 内潟安子 日本人若年発症2型糖尿病の臨床的特徴 *糖尿病学*2005(岡 芳知、谷澤幸生編) 診断と治療社 pp147-154
13. Yokoyama H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kid international* 58:302-311. 2000
14. 奥平真紀ら。検診と治療中断が糖尿病合併症に及ぼす影響 *糖尿病* 46:781-785, 2003
15. Uchigata Y et al. Mortality of patients with early-onset type 2 diabetes in Japan. *Pediatric Diabetes* 7(Supple 5):67, 2006
16. Amemiya S, Dobashi K, et al. Metabolic syndrome in Youths. *Pediatric Diabetes* 8(Supple 9);48-54, 2007
17. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group The burden of diabetes mellitus among

US Youth: Prevalence estimates from the SERACH for diabetes in Youth Study  
Pediatrics 118:1510-1518, 2006

18. Beaufort CE. et al. Continuing stability of center differences in pediatric diabetes care: Do advances in diabetes treatment improve outcome? Diabetes Care 30:2245-2250. 2007

19. Aanstoot H-J, Anderson BJ, Daneman D, Danne T, Donaghue K, Kaufman F, Rea RR, Uchigata Y. Diabetes in children: epidemiology. The global burden of youth diabetes: Perspective and potential. A charter paper Ped Diabetes 8(Supple 8); 10-18, 2007

全容は、平成19年度報告書参照

別紙 アンケート調査用紙など

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。

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](mailto:uchigata@dmc.twmu.ac.jp)（内潟宛）