

2014/2008A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業)

1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究

H26 循環器等(政策) 一般-003

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田嶋 尚子

(東京慈恵会医科大学 名誉教授)

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

I.	総括研究報告	
	1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究 田嶋 尚子	1
II.	分担研究報告	
1)	1 型糖尿病の疫学 雨宮 伸	7
2)	1 型糖尿病の疫学的診断基準 浦上 達彦	13
3)	業務データベースを活用した 1 型糖尿病症例の抽出研究 中島 直樹	20
4)	病院データベースを活用した 1 型糖尿病症例の抽出研究 西村 理明	43
5)	C-R 法による有病率の推定・大阪市における小児 1 型糖尿病有病率に関する調査研究 川村 智行	45
6)	小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された糖尿病症例の疫学的解析 杉原 茂孝、横谷 進、緒方 勤	48
7)	アンケート調査票と調査方法について 菊池 信行、菊池 透	57
8)	対象集団の特徴と協力率等の把握 横山 徹爾	67
III.	研究成果の発表に関する一覧表	70
IV.	研究成果の発表に関するスライド	71
V.	資料	
	・研究の流れ	77
	・Capture-mark-recapture 法 -インスリン依存型糖尿病発症率への応用-	78
	・Counting Diabetes in the Next Millennium	83
	・アンケート調査用紙一式	90
VI.	会議議事録	
	・全体班会議	
	第 1 回：平成 26 年 9 月 23 日（火）	110
	第 2 回：平成 27 年 2 月 21 日（土）	113
	・疫学的診断基準分科会	
	第 1 回：平成 26 年 11 月 7 日（金）	117
	第 2 回：平成 26 年 12 月 18 日（木）	122

・治療・管理と生活実態分科会

第1回：平成26年8月31日（日）.....	131
第2回：平成26年9月23日（火）.....	134
第3回：平成26年11月21日（金）.....	135
第4回：平成27年2月2日（月）.....	138
第5回：平成27年3月5日（木）.....	142

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
総括研究報告書

1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究

研究代表者 田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学 名誉教授

研究要旨

本研究の目的は、1型糖尿病の疫学的診断基準を作成し、患者数等の疫学調査を行うとともに、患者の生活実態調査を行い、必要な医療や福祉サービスの改善点を明らかにすることである。研究班はこの二つの分科会に分かれて研究活動を遂行した。

① 疫学的診断基準分科会

小児・成人1型糖尿病の有病者数や発症率に関する国内外の知見を収集し、文献的考察を行った。1型糖尿病の疫学的診断基準暫定案（データベースから1型糖尿病推定症例を検出する抽出ロジック）を作成した。それに基づき、九大病院データベースに格納された約30万症例から1型糖尿病推定症例364人を抽出した。次年度は、診療録を参照し、暫定的な診断基準が臨床的診断基準を満足する1型糖尿病症例を拾い上げ得るかどうかについて検証する。さらに、九大病院のみならず、他の大規模病院データベースも対象に含め、感度・特異度・陽性的中率について検討する。小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された糖尿病症例（16歳未満）のデータ（平成22年～24年）を解析した結果、小児1型糖尿病の発症率（対10万人年）は2.64、発症のピークは思春期など従来と変わらず、欧米諸国においてみられる年間発症率の増加は認めなかった。Capture-recapture (C-R) 法を用いた真の有病者数の推定は、文献的考察を行うとともに、大阪市における実績をふまえて、本研究でC-R法をどのように適用するかを検討した。

② 治療・管理と生活実態分科会

患者の生活実態調査については、患者の基礎データ、診断時の症状、血糖等の管理状態、合併症の有無とその病期に加えて診療や通院の費用等の経済的負担及び就学・就労への影響等を明らかにしうるアンケート調査票を作成した。予備調査として小児インスリン治療研究会第3次コホートを含め、1型糖尿病を多数例診療している14施設宛てにアンケート調査票を送付した。アンケート調査票の項目は目的に合わせて詳細に検討し、回収率を高くすることの重要性を確認した。

本研究の結果は、わが国における小児・成人1型糖尿病の疫学に関する新知見を提供するとともに、1型糖尿病とともに生きる患者の就学・就労支援を含めた社会参加の促進のための施策に反映することができる。今後とも研究者間で緊密な連携をとり、関連学会である日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会、日本医療情報学会の強力な支援のもとに一丸となって遂行する。

研究分担者

雨宮 伸	埼玉医科大学小児科 教授
浦上 達彦	日本大学病院小児科 教授
川村 智行	大阪市立大学大学院医学研究科 講師
横谷 進	国立成育医療研究センター病院 副院長、生体防御系内科部 部長
杉原 茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科 教授
菊池 信行	横浜市立みなと赤十字病院・小児科 部長
菊池 透	埼玉医科大学小児科 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 准教授
中島 直樹	九州大学病院メディカルインフォメーションセンター 教授
横山 徹爾	国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科 教授
緒方 勤	浜松医科大学小児科 教授
岡田 美保子	川崎医療福祉大学・医療福祉マネジメント学部医療情報学科 教授

A. 研究目的

1 型糖尿病はインスリン必須の稀な疾患で生活上の困難さもあるが、国内の有病者数や発症率、血糖管理・合併症の状況、生活実態に関する統一した見解はない。特に、成人発症 1 型糖尿病に関する疫学調査は乏しい。その実態を調査し医療や福祉サービスの向上に資することが研究目的である。

過去 30 年間は、一般的に検査が可能な項目も限られ、小児 1 型糖尿病の疫学的診断基準は、①小児期発症、②発症後からインスリン治療が不可欠、という単純なものを使用されてきた。しかし、成人は勿論、小児においても、近年、肥満児の増加に伴って 2 型糖尿病症例が増加し、1 型と 2 型の鑑別が難しくなった。さらに、C-peptide や、GAD 抗体をはじめとした成因に関与する検査項目も普及している。従って、全国レベルで確かな 1 型糖尿病を拾い上げるためには、臨床的な視点をふまえた新たな

定義が必要になった。本研究の第一の目的は、疫学的調査研究に資する暫定的な診断基準を作成し、1 型糖尿病の有病者数を推定することとした。

一方、わが国では、難病対策事業として、調査研究の推進、医療施設等の整備、医療費の自己負担の軽減、地域における保健医療福祉の充実・連携等、患者の QOL の向上を目指した福祉対策が行われている。しかし、1 型糖尿病は、発病機構が不明、治療法が確立されておらず、長期の療養を必要とする疾患であるが、指定難病の要件の一項目である「患者数が人口の 0.1%程度に達しない」を満たすデータがない。そのため、20 歳未満までは小児慢性特定疾患治療研究事業などにより治療費が軽減されるが、それ以後は支援制度がなく、生活の質が低下している可能性が否定できない。そこで第二の目的として、わが国における成人に達した 1 型糖尿病の糖尿病管理や

合併症、そして生活の実態を明らかにすべくアンケートによる調査研究を行った。

B. 研究方法

1. 疫学的診断基準の作成

1型糖尿病の国際的な疫学的診断基準は、0～40歳未満発症、インスリン治療、発症時に調査地域に居住、が一般的である。しかし、本研究の対象は全年齢層であり、この基準では2型糖尿病との鑑別が困難で、特に成人における症例を正確に把握できない。

本研究では、①医師診断による病名（1型糖尿病、IDDM、インスリン依存型糖尿病）、②自己抗体測定（GAD抗体、IA-2抗体）、③インスリン治療、④C-peptide測定、⑤除外基準（二次性糖尿病、糖尿病合併妊娠、膵癌術後、SU薬の使用）を暫定的な診断基準に盛り込み、その精度を検討する。

2. 有病者数と有病率・発症率の把握

小児期発症1型糖尿病については、小児慢性特定疾患研究事業による既存のデータベースを解析し、16歳未満発症例の有病率と年間発症率を算出し、有病者数を推定する。成人発症例については、複数の大規模データベースを対象に、暫定的診断基準を用いて基準を満たす症例を抽出する。

抽出された症例の1型糖尿病らしさをデータベースに記載されている他の臨床情報等から判断し、各データベースにより把握された患者数及び作成した診断基準の妥当性を検討する。

3. C-R法を用いたフィールド研究

小児期発症例については全数調査に代

わるサンプリング調査である Capture-recapture (C-R) 法を用いる。独立した複数の情報源間で重なって把握された数値等を数式に当てはめ、性、生年月、郵便番号により、個人を標識し、これにより、真の有病者数を推定することができる。全国から数か所（東京：西村、大阪：川村、九州：中島）を選択し、C-R法を用いたフィールド研究を開始する。

データベースから得られた情報に、学校や医療機関等への書面や電話によるアンケート調査を情報リソースとして追加し、有病者数、有病率、年間発症率（年齢・性・診断年・地域別）を算出する。本年度は、C-R法に関する文献的考察ならびに過去における大阪府での調査研究から、本研究にC-R法をどのように適応するかを検討する。

4. 治療・管理と生活の実態に関する調査

患者の生活実態調査については、患者の基礎データ、診断時の症状、血糖等の管理状態、合併症の有無とその病期に加えて診療や通院の費用等の経済的負担及び就学・就労への影響等を調査しうるアンケート調査票を作成する。実施については倫理委員会の承認を得る。予備調査として小児インスリン治療研究会第3次コホートを含め、1型糖尿病を多数診療している14施設宛てにアンケート調査票を送付する。対象は、発症年齢16歳未満、かつ平成26年4月1日現在20歳以上の1型糖尿病患者である。

<倫理面への配慮>

- ヘルシンキ宣言の趣旨に則り研究を遂行し、申請者が所属する東京慈恵会医科大学の倫理委員会の審査を受ける。疫学

研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月施行）に則って行う。

- アンケート調査などで個人情報を扱う場合はその管理を厳重に行い、個人の同定が可能な氏名、生年月日、住所などの情報は解析ファイルでは削除する。臨床データはそれぞれの研究者が所属する医療機関において鍵のかかる部屋で厳重に管理する。

C. 研究結果

1. 暫定的疫学的診断基準の適応と妥当性の検討

臨床的診断基準に含まれる基本項目と除外項目を組み合わせた暫定的疫学的診断基準をいくつか作成した。これらを用いて、九州大学病院データベースに格納された約 30 万症例から 1 型糖尿病推定症例 364 人を抽出した。

次年度は、診療録から、暫定的診断基準が真の 1 型糖尿病症例を拾い上げているかどうか、感度・特異度・陽性的中率についても検討する。また、別施設においても同基準により抽出を行い、外的妥当性を検証する。そして、臨床データも含めた最も妥当性のある疫学的診断基準を検討・策定する。

2. 有病者数と発症率の把握

小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された糖尿病症例（16 歳未満）のデータ（平成 22 年～24 年）を解析した結果、1 型糖尿病の年間発症率（対 10 万人年）は 2.64 であった。日本においては欧米から報告されているような年間発症率の大幅な増加は認めないこと、発症率のピークは思春期にあることがわかった。

3. C-R 法を用いたフィールド研究

C-R 法を用いたフィールド研究として、過去に行った大阪市内の小児期発症 1 型糖尿病の C-R 法による有病率の推定研究を検証した。平成 22 年 12 月、大阪市立幼稚園、小学校、中学校を対象に園生・生徒の糖尿病についての電話調査（リソース 1）、大阪市の小児慢性特定疾患申請書より、16 歳未満の 1 型糖尿病のデータ（リソース 2）、大阪市立大学医学部附属病院小児科通院中の患者のデータ（リソース 3）、の 3 つのリソースを用いて、C-R 法により大阪市内の 16 歳未満 1 型糖尿病の有病率を算出した。

大阪市内の小児期発症 1 型糖尿病患者数は、リソース 1 より 35 名、リソース 2 より 43 名、リソース 3 より 32 名が同定された。C-R 法を用いた患者推定数は、1 と 2 のリソースを用いた場合と 1, 2, 3 の 3 つのリソースを用いた場合において、それぞれ 50 名と 57 名となった。大阪市内における 16 歳未満の人口は 34 万人であり、1 型糖尿病患者の有病率は、それぞれのリソースを用いた場合において、14.7/10 万人と 16.7/10 万人であった。

4. 治療・管理と生活の実態に関する調査

1 型糖尿病患者の基礎データ、診断時の症状、血糖等の管理状態、合併症の有無とその病期に加え、診療や通院の費用等の経済的負担及び就学・就労への影響等を含めた生活実態を明らかにするため、アンケート調査票を作成した。実施については倫理委員会の承認を得た。予備調査として小児インスリン治療研究会第 3 次コホートを含め、1 型糖尿病を多数診療している 14 施設宛てにアンケート調査票を送付した。

5. 班会議の開催

全体班会議に加えて、疫学的診断基準分科会、治療・管理と生活実態分科会と2分科会を設け、暫定的疫学的診断基準の策定と妥当性の検討、並びにアンケート調査票の作成と調査開始に注力した。

<全体班会議>

本研究に関する各研究分担者が持つ情報の共有、研究の進捗状況の報告、そして課題整理の場として、全体班会議を開催した。以下に日程を示す。

第1回：平成26年9月23日（火）
開催場所：東京慈恵会医科大学 A 会議室
第2回：平成27年2月21日（土）
開催場所：岡山コンベンションセンター

<疫学的診断基準分科会>

高い感度・特異度、陽性的中率を持った疫学的診断基準の策定のため、疫学的診断基準分科会を開催した。本分科会では、臨床的診断基準に含まれる基本項目と除外項目を組み合わせた暫定的疫学的診断基準をいくつか作成し、診療データベースを用いて陽性的中率、並びに診断基準項目の組み合わせについて検討した。以下に日程を示す。

第1回：平成26年11月7日（金）
開催場所：幕張メッセ
第2回：平成26年12月18日（木）
開催場所：東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

<治療・管理と生活実態分科会>

1型糖尿病患者の治療状況、合併症、生活の実態等に関する正確な情報を得るためのアンケート調査票を作成、調査実施手

順をとりまとめる場として、治療・管理と生活実態分科会を開催した。本分科会ではアンケート調査票に盛り込む質問項目、アンケート調査票配布先医療機関の選択方法、アンケート調査実施手順、回収率の算出方法について議論した。以下に日程を示す。

第1回：平成26年8月31日（日）
開催場所：和順ビル3階会議室
第2回：平成26年9月23日（火）
開催場所：東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室
第3回：平成26年11月21日（金）
開催場所：東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室
第4回：平成27年2月2日（月）
開催場所：東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室
第5回：平成27年3月5日（木）
開催場所：東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

D. 考察

1型糖尿病は稀な疾患であり、わが国における発症率（対10万人年）は小児では2～3で、新規発症症例数は500～600人と推定されている。これらの数値は、北海道における全数調査や小児慢性特定疾患研究事業におけるデータから明らかにされてきた。本研究の結果、この数値は過去約15年間、大きく変わっていないことが示唆された。

一方、わが国では16歳以上の集団における状況はこれまでに調査研究されることがない。諸外国では小児のおよそ3分の

1 程度と推定されるが、確かな症例を疫学調査で把握するのは極めて困難である。全国の病院に対するアンケート調査は一つの手段であるが捕捉率が低いこと、2 型糖尿病との鑑別が難しいことなどが障害となっている。本研究では、疫学的診断基準を作成し、さらに C-R 法を用いて、わが国の 1 型糖尿病の有病者数を明らかにする試みに挑戦した。医療におけるマイナンバー制の確立を視野に入れ、1 型糖尿病の疫学的診断基準を策定したい。

稀有でしかも慢性の経過を取り、完治しない疾患を持つ人々の生活実態を把握し、その福祉対策を講ずることは、行政にとって極めて重要である。本研究では、16 歳未満で 1 型糖尿病を発症し、20 歳以上に達した症例に対する、アンケート調査を開始した。調査票の項目や回収率についても十分検討しており、次年度はサンプルサイズを大きくするために努力する。

E. 結論

本研究の結果は、わが国における小児・成人 1 型糖尿病の疫学に関する新知見を

提供するとともに、1 型糖尿病とともに生きる患者の就学・就労支援を含めた社会参加の促進のための施策に反映することができる。今後とも研究者間で緊密な連携をとり、関連学会である日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会、日本医療情報学会の強力な支援のもとに一丸となって遂行する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

恩田 美湖. 1 型糖尿病患者の生活実態に関する調査研究 ～調査協力のお願い～. 第 42 回小児インスリン治療研究会. 2015 年 1 月 10 日 (東京).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
分担研究報告書

1 型糖尿病の疫学

研究分担者 雨宮 伸 埼玉医科大学小児科 教授
研究協力者 森本 彩 森本病院 内科

研究要旨

本研究を開始するにあたり、これまでの国内外における小児・成人期発症 1 型糖尿病の有病者数や発症率に関する文献的考察を行った。

小児における 1 型糖尿病発症率は国や地域により著しく異なり、特に北欧において発症率が高い。2013 年における発症率(対 10 万人年)の上位国は、1 位フィンランド(57.6)、2 位スウェーデン(43.2)、3 位ノルウェー(32.8)であった。一方、これまでの報告によると、日本における発症率は、おおよそ 1.5~2.5 と低い。しかし、わが国からの報告は約 10~20 年前のものであり、近年における報告は、我々が調べた限り認められなかった。

1 型糖尿病発症率のピークは思春期にあり、思春期を超えると男児、女児ともに発症率は大きく減少する。発症率には性差があり、発症率が高い北欧諸国では男児の発症率が高く、発症率が低い国では同等か、女児の方が高い。

成人期発症の 1 型糖尿病に関する調査研究は極めて限られている。北欧を中心に 15~34 歳を対象にした調査研究の報告をみると、年齢調整発症率(対 10 万人年)は、スウェーデンでは 12.7、リトアニアでは 8.30 などと、いずれも小児期発症 1 型糖尿病と比較して低い。

以上の文献的考察から、北欧のように発症率が高い地域においては、1 型糖尿病に関する疫学データが多く、常に update がされている。しかし、日本においては正確な有病者数は明らかでなく、update も乏しい。特に成人については発症率も有病者数も明らかでない。従って、今後、大規模調査を行い、わが国における 1 型糖尿病の推定有病者数に関する新知見を明らかにすることは必須である。その結果は、今後の 1 型糖尿病患者の就学・就労支援を含めた社会参加の促進のための施策に反映することができるといえよう。

A. 研究目的

これまでの国内外における小児・成人期発症 1 型糖尿病の有病者数や発症率に関する文献的考察を行う。

B. 研究方法

過去の文献からエビデンスを収集し、国内外の現状を把握する。

C. 研究結果

1. 小児期発症 1 型糖尿病

<有病者数と発症率>

IDF (International Diabetes Federation ; 国際糖尿病連合) の報告によると、2013年の世界における小児期発症 1 型糖尿病の推定有病者数 (15 歳未満) は 497,100 人で、そのうち 26%は欧州、22%は北米やカリブ地域に居住している¹⁾。また、世界で 1 年間に 79,100 人が新たに 1 型糖尿病を発症していると推測されている。

世界 50 カ国における 15 歳未満の 1 型糖尿病推定発症率 (2013 年) を図 1 に示す (図 1)。国や地域によって小児期発症 1 型糖尿病発症率は著しく異なり、特に北欧において発症率が高く、日本を含めてアジア諸国では低い。この理由としては、疾患感受性遺伝子を持つ頻度が人種によって異なることが挙げられる。

発症率 (対 10 万人年) の上位国は、1 位フィンランド (57.6)、2 位スウェーデン (43.2)、3 位ノルウェー (32.8) であった¹⁾。また、米国からの報告により、人種や民族間において 1 型糖尿病の発症率が大きく異なり、非ヒスパニック系白人で最も高く、アメリカインディアン/アラスカ先住民において最も低いことが示された²⁾。

1 型糖尿病発症率のピークは思春期にあり、思春期を超えると男児、女児ともに発症率は大きく減少する (図 2)³⁾。発症率には性差があり、発症率が高い北欧諸国では男児の発症率が高く、発症率が低い国では同等か、女児の方が高い。

日本における発症率は、北海道 IDDM 登録では 1.63 (1973~1992 年、男児 : 1.45, 女児 : 1.81)⁴⁾、Japan IDDM Epidemiology

Study Group では北海道 : 2.07、東京 : 1.65、横浜 : 1.66、大阪 : 1.78、鹿児島 : 1.93 (1985~1989 年)⁵⁾、全国調査では 1.5 (1986~1990 年、男児 : 1.2, 女児 : 1.8)⁶⁾、別の全国調査では 2.1~2.6 (1998~2001 年)⁷⁾などと報告されてきた。また、国内における地域差はないとされる⁵⁾。従って、これまでの報告に基づくと、日本における小児期発症 1 型糖尿病の発症率はおおよそ 1.5~2.5 であり、女児の発症率は男児の約 1.5 倍といえよう。

<発症率の推移>

近年、小児期発症 1 型糖尿病の発症率の増加および発症の若年化がみられると報告されている。IDF によると、毎年発症率は前年度の 3%増である¹⁾。しかし、発症率の増加の程度は地域によってばらつきが大きい。

発症率第 1 位のフィンランドにおける 1980~2005 年の年齢調整発症率 (対 10 万人年) は 42.9 で、この間に 31.4 (1980 年) から 64.2 (2005 年) へとほぼ倍増した⁸⁾。The EURODIAB Study Group の 1989~2003 年における観察によると、0~4 歳、5~9 歳および 10~14 歳の年間増加率は、それぞれ 5.4%、4.3%および 2.9%であり、低年齢ほど増加率が高いこと、相対的に発症率が低い国や地域ほど増加率が高い傾向にあることが示された⁹⁾。

但し、その後、フィンランド¹⁰⁾、スウェーデン¹¹⁾やノルウェー¹²⁾などからは、2005 年頃を境に発症率の増加が横ばいになったとの報告が相次いでいる。これらをふまえ、今後の傾向を注意深く観察する必要がある。日本からの報告は限られている。捕捉率がほぼ 100%と報告されている北海道におけ

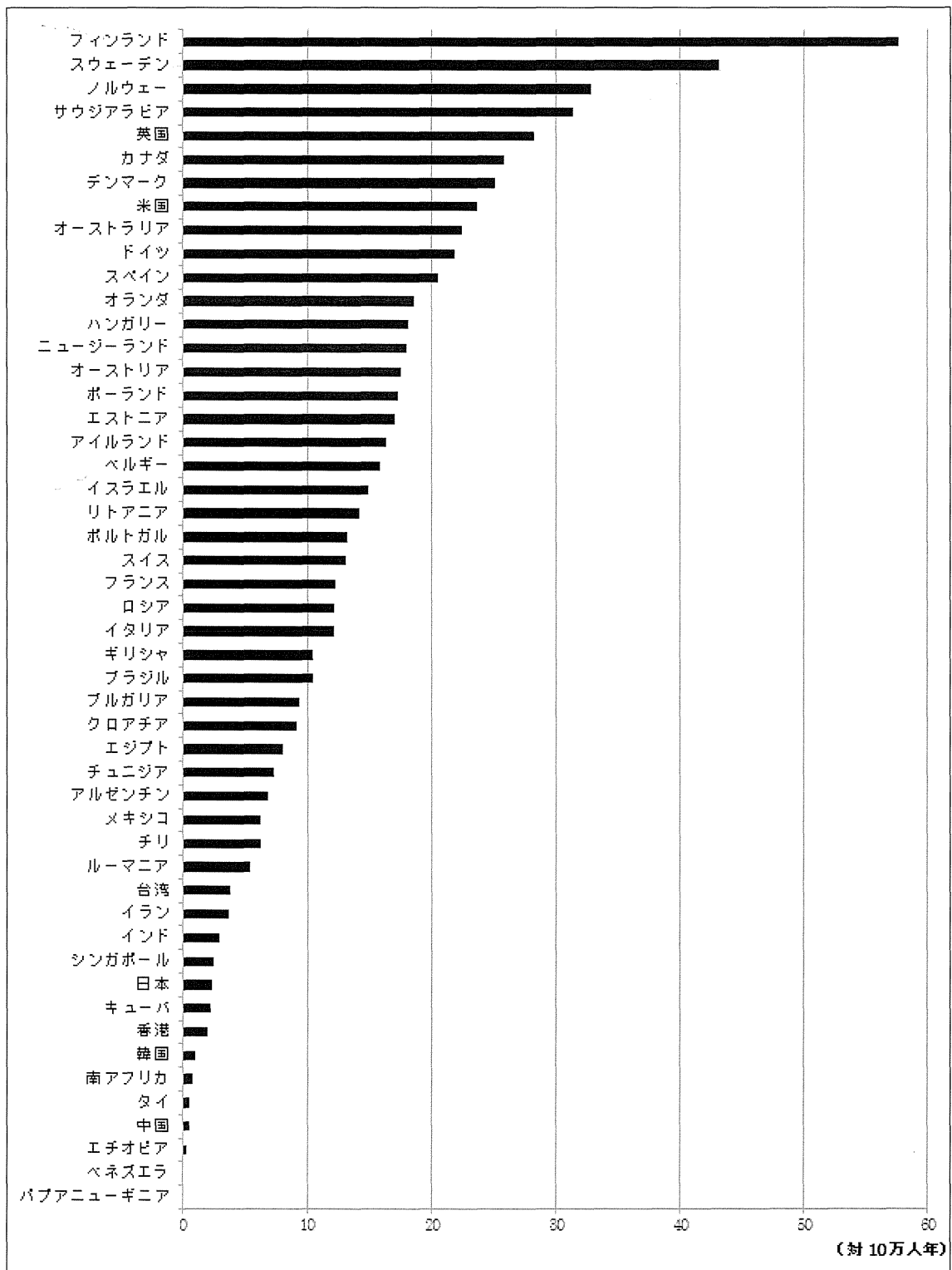


図1 世界 50 カ国における 15 歳未満の 1 型糖尿病推定発症率 (2013 年)
 (文献 1 のデータをもとに作成)

る発症率（対 10 万人年）は、1973～1977 年：0.90、1978～1982 年：1.57、1983～1987 年：1.92、1988～1992 年：2.28 であり、この間に有意な上昇を認めた⁴⁾。北欧における調査では、症例の捕捉率を高めるために、C-R 法が利用されている^{9,13)}。発症率の年次推移を観察することは、この疾患の発症に関与するリスク因子の解明に大きく寄与するため、日本をはじめとした発症率低頻度の国からの新たな報告が待たれる。

2. 成人期発症 1 型糖尿病

成人期発症 1 型糖尿病の発症率については、主に欧州から報告がみられる。しかし、1 型糖尿病は小児期に多く発症することや、成人においては 2 型糖尿病との鑑別が難しいことから、小児に比べると調査研究が限られている。さらに、成人期発症 1 型糖尿

病に関する systematic review¹⁴⁾の対象となった調査研究をみてもわかるように、多くの研究において調査対象が 40 歳未満である。

15～34 歳を対象にした調査研究の報告をみると、年齢調整発症率（対 10 万人年）は、スウェーデンにおいて 12.7（1983～2002 年、男性 16.4、女性 8.9）¹⁵⁾、リトアニアにおいて 8.30（1991～2008 年、男性：10.44、女性：6.10）¹⁶⁾などであった。

40 歳以上が調査対象に含まれる調査研究は、近年ではスウェーデンのクロノベリ¹⁷⁾、イタリアのトリノ¹⁸⁾、台湾¹⁹⁾などから報告がみられた。発症率（対 10 万人年）は、クロノベリにおいて 27.1（20～100 歳、1998～2001 年、男性 29.1、女性 26.7）、トリノにおいて 7.3（30～49 歳、1999～2001 年、男性 9.2、女性 5.4）であった。台湾では 30～44 歳、45～60 歳、60 歳以上において、

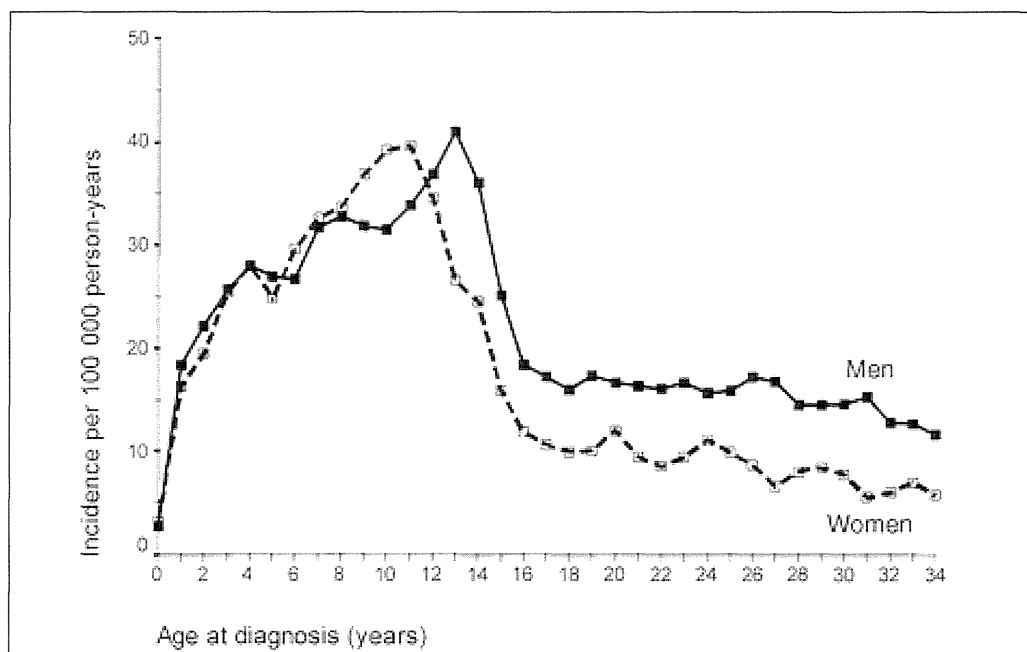


図 2 スウェーデンにおける 34 歳以下の性・年齢別 1 型糖尿病発症率（1983～1998 年）
（文献 3）

それぞれ男性 2.35、1.02、0.39、女性 2.32、1.01、0.67 (2009～2010 年) であった。これらの調査研究の多くは、1 地域における検討であることや、サンプルサイズが小さいことから、母集団を代表する数値かどうかについて限界はあるものの、成人における発症率が小児の約 3 分の 1 であることを示唆している。

成人においても、小児と同様、1 型糖尿病発症率には国・地域差がある。また、図 2 にも示されているように、一般的に思春期以降を含む成人における発症率は、男性の方が高いとされる¹⁴⁾。これは、他の主だった自己免疫疾患の発症率が女性で高い事実と対照的である。現時点では、わが国における成人期発症 1 型糖尿病の頻度に関する調査は、我々が検索した限りでは行われていない²⁰⁾。

D. 考察

北欧のように発症率が高い地域においては、1 型糖尿病に関する疫学データが多く、かつ常に update されている。しかし、日本においては、正確な有病者数は明らかでなく、update も乏しい。特に成人については発症率も有病者数も明らかでない。従って、今後、大規模調査を行い、わが国における 1 型糖尿病の疫学に関する新知見を提供することが必要であると考えられた。その結果は、今後の 1 型糖尿病患者の就学・就労支援を含めた社会参加の促進のための施策に反映することができるといえよう。

E. 結論

近年の 1 型糖尿病の疫学に関する研究報告は、主に欧米からであった。わが国から

は、我々が調べた限りでは、約 10～20 年前の報告でとどまっており、今後、新たな精度の高い調査が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

H. 文献

- 1) IDF: DIABETES ATLAS Sixth edition, 2013.
- 2) Imperatore G, et al.: Diabetes Care 35: 2515-20, 2012.
- 3) Pundziute-Lycka A, et al.: Diabetologia 45: 783-91, 2002.
- 4) Matsuura N, et al.: Diabetes Care 21: 1632-6, 1998.
- 5) Tajima N, et al.: Diabetes Care 16: 796-800, 1993.
- 6) Kida K, et al.: Diabet Med 17:59-63, 2000.
- 7) 松浦信夫, ほか: 厚労科研補助金 小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究 平成 15 年度総括研究報告書(主任研究者 加藤忠明) 100-2, 2004.
- 8) Harjutsalo V, et al.: Lancet 371: 1777-82, 2008.
- 9) Patterson C, et al.: Lancet 373: 2027-33, 2009.
- 10) Harjutsalo V, et al.: JAMA 310: 427-8,

- 2013.
- 11) Berhan Y, et al.: *Diabetes* 60: 577-81, 2011.
- 12) Skriverhaug T, et al.: *Diabetologia* 57:57-62, 2014.
- 13) LaPorte RE, McCarty D, Bruno G, Tajima N, Baba S.: *Diabetes Care* 16: 528-34, 1993.
- 14) Diaz-Valencia PA, et al.: *BMC Public Health* 15: 255, 2015.
- 15) Ostman J, et al.: *J. Intern. Med.* 263: 386-94, 2008.
- 16) Ostrauskas R, et al.: *BMC Public Health* 11: 813, 2011.
- 17) Thunander M, et al.: *DRCP* 82: 247-55, 2008.
- 18) Bruno G, et al.: *Diabetes Care* 28: 2613-9, 2005.
- 19) Lin WH, et al.: *PloS One* 9: e86172, 2014.
- 20) 森本 彩, 田嶋 尚子 : 糖尿病の疫学. *医学のあゆみ* 252: 349-54, 2015.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業）
分担研究報告書

1 型糖尿病の疫学的診断基準

研究分担者 浦上 達彦 日本大学病院小児科 教授

研究協力者 恩田 美湖 東京慈恵会医科大学内科学講座 糖尿病・代謝・内分泌内科

研究要旨

本研究の目的は、我が国の1型糖尿病の有病者数を同定するため、1型糖尿病の疫学的診断基準を作成することである。

本年度は、過去の1型糖尿病の発症率に関する大規模研究で用いられてきた疫学的診断基準を調査し、我が国の1型糖尿病の特徴を考慮した上で疫学的診断基準暫定案（データベースから1型糖尿病推定症例を検出する抽出ロジック）を作成した。

次年度は、全国の病院データベースを用いて、今回策定した暫定案に基づき有病者数などについて解析を行う予定である。また、診療録に戻り、暫定案が真の1型糖尿病症例を拾い上げているかどうか、感度・特異度・陽性的中率についても検討を行うことで、暫定案の精度を吟味し、改良を重ねていく。

A. 研究目的

我が国の1型糖尿病の有病者数は未だ把握できていない。把握のためには、全国的な大規模調査が必要であるが、この際に用いる診断基準として、臨床的な診断基準とは別に、簡便性および汎用性の高い疫学的な診断基準が不可欠である。

これまでの疫学的な1型糖尿病の定義は、検査可能な項目も限られていたことから、①小児期発症、②発症後すみやかなインスリン治療開始が生存に不可欠、という単純なものであった。しかし、近年になり、肥満児の増加に伴って、小児2型糖尿病症例が増加し、小児期発症の1型糖尿病と2型糖尿病の鑑別が難しくなってきた。さらに、C-peptideやGAD抗体をはじめとした多くの検査項目も普及している。従って、確かな

な1型糖尿病を拾い上げるためには、臨床的な視点や検査項目も盛り込んだ新たな定義が必要である。

実際に2000年代に入って行われた、全米6地域におけるThe SEARCH for Diabetes in Youth study¹⁾では、独自に1型糖尿病の診断基準を設けて発症率の変遷などを検討している。しかしながら、その基準をそのまま我が国のfield surveyに使用できるかは不明である。

従って、我が国において疫学的に使える暫定的な1型糖尿病の診断基準を作成する必要がある。

B. 研究方法

これまで世界各国で行われてきた1型糖尿病の発症率に関する大規模研究で用いら

れてきた疫学的診断基準を調査し、本邦における1型糖尿病の特徴および臨床的診断基準を考慮したうえで、本邦でも使用可能な1型糖尿病の暫定的な疫学的診断基準（データベースから1型糖尿病推定症例を検出する抽出ロジック）を作成する。

C. 研究結果

1. 過去の大規模研究における1型糖尿病の疫学的診断基準

従来の発症率に関する大規模研究では、以下の表1に示すように診断基準として主に①発症時年齢と②診断早期からのインスリン治療が用いられてきた。

表1 過去の1型糖尿病の発症率に関する大規模研究で用いられてきた疫学的診断基準

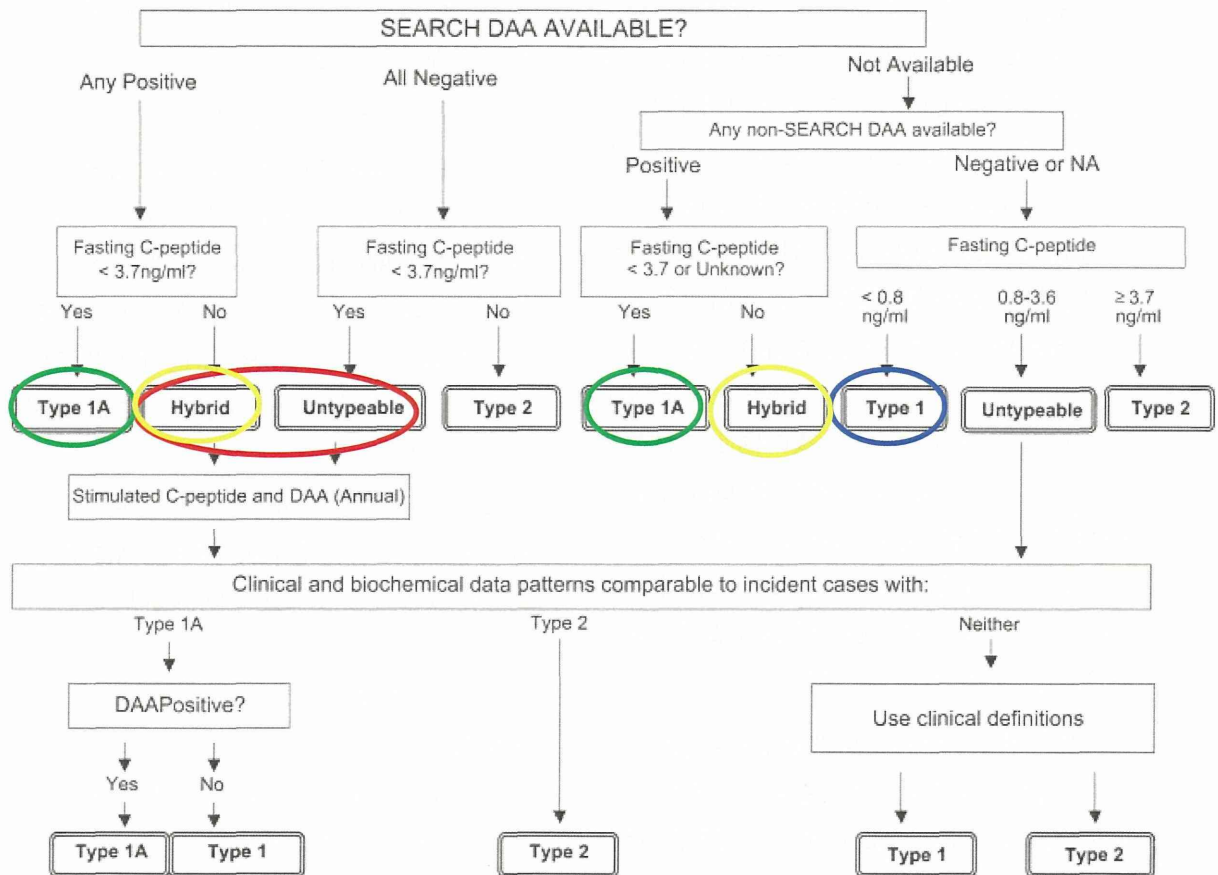
Study	n	発症年齢	発症年代	診断基準	文献
DERI Mortality Study	1,384* ¹	<18 歳	1965-1979	発症後 1 か月以内にインスリン加療開始。 二次的に糖尿病を発症しうる疾患の合併例は除外。	2)
スウェーデン	14,721	<15 歳	1978-2007	糖尿病診断日よりインスリン加療を開始。 (糖尿病を疑った 0-14 歳の全患児は入院精査。)	3)
EURODIAB Study 欧州 17 カ国 20 施設	29,311	<15 歳	1989-2003	医師により臨床的にインスリン依存性と診断。 糖尿病診断日よりインスリン加療を開始。 二次的に糖尿病を発症しうる疾患の合併例は除外。	4)
イタリア (サルディーニャ島)	2,371	<15 歳	1989-2009	EURODIAB criteria を使用	5)
ノルウェー	2,686* ²	<15 歳	1989-2012	EURODIAB criteria を使用	6)
フィンランド		<15 歳		Hospital discharge register の ICD code で判定。 (時に type 2 とすべき症例まで登録される。)	7)
DIAMOND Study 世界 57 カ国 112 施設		<15 歳	1990-1999	インスリン依存性である。 二次的に糖尿病を発症しうる疾患の合併例は除外。	8)
SEARCH Study 全米 6 地域	* ³	<20 歳	2001-2009	1 つ以上の膵島関連自己抗体* ⁴ が陽性である。 抗体陰性例は C-peptide を測定。 主治医は Type1, Type1a, Type1b の分類を行う。	9) 1)

*¹ 日本のコホートの登録人数 *² 2004-2012 年の登録人数 *³ 2001 年: 4,958 人 2009 年: 6,666 人 *⁴ GAD 抗体、IA-2 抗体、インスリン自己抗体 (IAA)

検査項目の普及に伴い、2000年代に入
て行われた SEARCH Study では、膵島関
連自己抗体や C-peptide の測定など成因に

関する項目も含まれている診断基準が用い
られた (図 1 参照)。

図 1 SEARCH Study における 1 型糖尿病の診断基準 (文献 1) より引用・一部改変)



DAA : diabetes autoantibodies SEARCH DAA : GAD 抗体、IA-2 抗体、インスリン自己抗体 (IAA)

○急性発症 1 型糖尿病 ○緩徐進行 1 型糖尿病 ○非典型例 ○劇症 1 型糖尿病

SEARCH study においては、GAD 抗体、
IA-2 抗体、インスリン自己抗体の 3 つの膵
島関連自己抗体を DAA と総称し、20 歳以
下の糖尿病患者全症例への施行を試みた。
その結果で、いずれかが陽性、全て陰性、
施行できないという 3 つのグループに分け、
さらなる検査を行った。また、糖尿病の病
型分類をより確実なものとするため、全例
の空腹時血清 C-peptide を測定した。日本

糖尿病学会の基準と照らし合わせると、空
腹時血清 C-peptide 3.7ng/ml 未満というの
はインスリンの過剰分泌がないことを示し、
0.8ng/ml 未満というのは内因性インスリン
分泌能の枯渇を意味する。すなわち、緑で
囲った図 1 内の Type1A は、急性発症の 1
型糖尿病、青で囲った図 1 内の Type1 は、
抗体陰性かつ内因性のインスリン分泌は枯
渇している劇症 1 型糖尿病、図 1 内の黄色

で囲った Hybrid は緩徐進行 1 型糖尿病に該当する部分と考えられる。

SEARCH Study では、実際にこの方法で分類を行った際に、緩徐進行 1 型糖尿病を含む膵島関連自己抗体と空腹時血清 C-peptide だけでは分類できない中間型のような非典型例（図 1 内の赤色で囲った部分）が多く存在した。これらの中間型についてはグルカゴン負荷後の血清 C-peptide の測定その他、体重や BMI など臨床的な症状から病型分類が行われた。SEARCH Study では、糖尿病の専門医による診断が行われているため、これらの追加精査・臨床判断が可能であった。しかしながら、本研究では、1 型糖尿病の有病者数の同定を目的の一つとしているため、疫学的診断基準には簡便性や汎用性の高さが求められる。

また、空腹時血清 C-peptide の設定値についても、本研究の疫学的診断基準に用いる際には再考する必要がある。

2. 我が国における 1 型糖尿病の特徴

日本においては、欧米諸国と比較して、1 型糖尿病の発症率が低く¹⁰⁾、小児糖尿病においても 2 型糖尿病の割合が高い。また、1 型糖尿病の中でも緩徐進行 1 型糖尿病が占める割合が高い。「インスリン加療を必要としない糖尿病関連自己抗体陽性患者」を緩徐進行 1 型糖尿病とした場合、諸説あるが糖尿病に占める割合は 10-20%未満¹¹⁾とされている。しかし、我が国においては 1 型糖尿病の 20%を占める¹²⁾という報告や、小児 1 型糖尿病患者のうち、3 人に 1 人は緩徐進行 1 型糖尿病である (0.57/10 万人年)¹³⁾という報告もあり、日本においては緩徐進行 1 型糖尿病は決して少数派ではない。

また、過去の本邦からの報告では、小児

における緩徐進行 1 型糖尿病では、将来的にインスリン治療が必要となる点において成人と異なるとされている。このため、特に小児においては、現時点においてインスリン依存性であるかどうかを診断基準の軸とした場合に真の 1 型糖尿病の有病者数を過小評価する可能性がある。

3. 暫定的疫学的診断基準

SEARCH Study の結果から、糖尿病の病型分類の際には緩徐進行型 1 型糖尿病を含めた非典型例の取り扱いに難渋することが明らかとなった。また、我が国の 1 型糖尿病の特徴として、その緩徐進行 1 型糖尿病の占める割合が他国よりも高いことが明らかとなった。

このため、疫学的診断基準を作成する土台として、まずは緩徐進行 1 型糖尿病も考慮した以下のような臨床的診断基準を策定した。

「臨床的診断基準」

主項目

1. 高血糖是正のために継続してインスリン治療を必要とする。
2. インスリン治療が行われなければ、概ね 3 か月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。
3. 内因性インスリン分泌の低下を認める。

副項目

1. 緩徐進行型では診断時にケトosisあるいはケトアシドーシスを認めず、直ちに高血糖是正のためにインスリン治療が必要とならない。
2. インスリン分泌に関しては、急性発症例では空腹時 C-peptide < 0.6 ng/ml、24 時間尿中 C-peptide < 20 μg をインスリン分泌低下の基準とするが、緩徐

進行型では概ね空腹時 C-peptide < 1-2 ng/ml、24 時間尿中 C-peptide < 40 µg をインスリン分泌低下と考える。

3. 70-80%以上の症例で血中膵島関連自己抗体が陽性である。

続いて、膵島関連自己抗体や C-peptide のような成因に関する診断項目が疫学的診断基準においても項目として設定可能であるか、その意義や妥当性について検討した。

膵島関連自己抗体の扱い

・膵島関連自己抗体の診断時の検出率は、急性発症および緩徐進行型のいずれにおいても、GAD 抗体と IA-2 抗体を合わせて 80-85%と差がなく、高い検出率を誇る。

C-peptide の扱い

・小児インスリン治療研究会コホートでは欠損データが多い。
・測定条件の一致が困難であるため、正確な値であるか疑問が残る。(多くは発症時の糖毒性のある時期に測定しており、実際の値よりも低く測定されている可能性がある。従って 2 型糖尿病症例でも低く出る可能性がある。)

・診断基準に C-peptide を規定した場合、本邦に多いとされる緩徐進行 1 型糖尿病の症例が疫学的診断基準を満たさない可能性がある。

よって、成因に関する診断項目については、C-peptide よりも膵島関連自己抗体に重きを置くこととした。

また、T1D Study における疫学的診断基準は、特異度ではなく感度に重きを置く必要があるため、最終判定には主治医の臨床的判断も加味することとした。

以上を踏まえて以下のような暫定的疫学

的診断基準を策定した。

「暫定的疫学的診断基準」

陽性項目

1. 主治医による 1 型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病の診断名があること。
2. インスリン治療を受けていること。
3. 膵島関連自己抗体 (GAD 抗体, IA-2 抗体, IAA, ICA, ZnT8 抗体) が陽性であること。ただし、その値は問わない。
4. 空腹時血中 C-peptide 0.6 ng/mL 未満、または尿中 C-peptide 20 µg/日 未満のいずれか一方を満たすこと。
5. ケトアシドーシスの既往があること。

除外基準

1. 2 型糖尿病
2. 遺伝子異常による糖尿病
3. その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴う事が多いもの
4. 染色体異常を伴う糖尿病
5. 妊娠糖尿病
6. SU 剤内服例
7. ステロイド糖尿病
8. 膵臓摘出後

D. 考察・結論

従来の 1 型糖尿病の疫学的診断基準について調査し、我が国における 1 型糖尿病の特徴および臨床的診断基準を考慮したうえで、使用可能な 1 型糖尿病の暫定的な疫学的診断基準 (データベースから 1 型糖尿病推定症例を検出する抽出ロジック) を作成した。

本研究の特徴として、小児に限らず成人を含めた有病者数・発症率の同定を目的と