

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。

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。

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、小児期発症、発症後からインスリン治療が不可欠、という単純なものが使用されてきた。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連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、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）、自己抗体測定（GAD抗体、IA-2抗体）、インスリン治療、C-peptide測定、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収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