平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 1 回　全体班会議　議事録

開催日時：平成 26 **年** 9 **月** 23 **日（火）**15 **時** 30 **分**-17 **時** 45 **分**
開催場所：東京慈恵会医科大学 A **会議室　東京都港区西新橋** 3-25-8
出席者：雨宮　伸、浦上達彦、岡田美保子、緒方　勤、門脇孝、菊池透、菊池信行、川村智行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）、中島直樹、西村理明、横谷進、横山徹爾（敬称略、五十音順）、川浪大治、恩田美湖（事務局）

【研究代表者挨拶】
研究代表者の田嶼から本研究の目的と立案までの経緯について説明があった。本研究では我が国における 1 **型糖尿病の、①疫学的診断基準の作成、②有病者数と発症率に関する研究、③治療・管理、生活の実態に関する調査、を** 3 **つの柱として調査研究を行い、施策に関する提言および** 1 **型糖尿病治療ガイドの策定を目指すこと、さらに小児のみならず成人の** 1 **型糖尿病も対象とすることが本研究の特色であるとの説明がなされた。続いて、本研究が厚生労働省科学研究費補助金に正式に採択され、厚生労働省からの通達により交付基準額が** 1,000 **万円に決定したことが報告された。**
研究代表者・分担者が一同に会し、研究を遂行するための具体的方策について議論する目的で本会議が開催されたことが研究代表者から説明された。

【研究分担者挨拶】
続いて、研究分担者の自己紹介があり、各々の抱負が述べられた。研究代表者からは各研究分担者に対し、忌憚ない意見交換を行っていただきたいとの要請があった。

【検討事項】
各研究分担分野の研究計画と具体的方策
①　疫学的診断基準の作成
・　従来、国際的な研究では発症年齢が 15 **歳未満でインスリン治療を受けていることが小児** 1 **型糖尿病の疫学的診断基準であった。しかし、**SEARCH Study **では** C-peptide **や膵島自己抗体など成因に関わる因子を診断項目に盛り込まれていることが解説され、これを参考にした疫学的診断基準案が提示された。**
・　本邦での、小児 1 **型糖尿病診断時の膵島自己抗体陽性率がおよそ** 80%**であり、膵島自己抗体を疫学的診断基準に盛り込むことの妥当性について論点が提示された。一方で、小児** 1

型糖尿病の診断基準を適用することの妥当性および1Aのみならず1Bも抽出するのであれば自己抗体を必須項目にすることは慎重にすべきとの意見が示された。

- データベースを使って１型糖尿病を抽出する際には、感度、特異度、陽性的中率の高い項目あるいは項目の組み合わせを選び出すことが重要である。本研究での診断基準の根拠となるパイロット研究を実施し精度の高い疫学的診断項目の検討を行うことも考慮する必要がある。
- 小児慢性特定疾患事業（小慢）のデータへのアクセスは可能であるが、小慢への非登録例が相当数存在する可能性がある。これは、他により高い医療費助成を受けられる場合（例えば東京では15歳未満は医療費が無料）小慢への登録が行われないことによる。
- 小慢は地域によって登録率に差があるため、登録率が高い地域を選んで解析を行うことにより、20歳未満で発症した1型糖尿病に関する精度が高いデータを算出できる可能性がある。
- 小児では自己抗体は参考項目として盛り込むことを検討する。
- 1型糖尿病にはサブタイプがあり、小児と成人ではサブタイプの頻度が異なるなどの違いがあるとの認識の上、まずβ細胞機能が低下している患者を広く拾い上げ、主治医、特に専門医が 1 型糖尿病であると診断していることを重視すべきではなかろうか。また、いくつかの疫学的診断基準のパターンを作成し、それを使用した時の感度・特異度・陽性的中率について、各種データベース、小慢ファイルを使用して解析することを検討してはどうか。等の発言があった。
- 以上の討論を踏まえ，１型糖尿病の疫学的診断基準について分科会で早急に検討することで合意した。

② 発症率と有病率に関する研究

- １型糖尿病の頻度に関する調査研究において、C-R法は有用な手法である。世界的にも、１型糖尿病の発症率の推定に応用されている。わが国では大阪地域での調査に使われた。
- C-R 法を使う場合、独立した２つ以上のコホートの存在が必要であるが、わが国では、１型糖尿病のコホート作成におけるリソースの提供はほとんどの場合、患者の主治医である。
- 全く違ったリソースでの研究、例えば路上調査などの新たな手法で研究を展開できないか、今後の検討課題とする。
- 疫学的診断基準作成の流れを見極めながら発症率・有病率に関する研究を進めることで、各研究者の意見が一致した。

③ 治療・管理、生活の実態に関する調査

- 小児インスリン治療研究会が10数年前に作成した同様の調査票をもとに、今回の調査研究のためのアンケート調査票（案）が新たに作成され、班会議に諮られた。
- 各研究分担者からは、各質問項目やレイアウト、どこまで電子化するか、等に関する意見が寄せられた。今後、分科会においてこれらを反映した改訂版の作成を早急に検討す

ることで各研究者の意見が一致した。

- **アンケート調査の対象となるのは、小児インスリン治療研究会第１～**3 **コホートに登録されている** 1,000 **人弱を対象とする。すでに終了している第１コホート、第** 2 **コホートも追跡対象とすることとした。また、アンケート調査の実施にあたっては、紙ベースあるいはウェブを利用して行うのか、今後の検討課題とすることで各研究者の意見が一致した。**

【事務連絡】

- **本研究の交付基準額** 1,000 **万円は研究代表者一括計上として東京慈恵会医科大学の規定に沿って研究費の使用が行われること、また配分とその理由について説明があり、各研究分担者から承認を得た。**
- **各研究分担者に消耗品購入分として、**10 **万円を配分させていただいた。購入希望商品を慈恵医大研究支援課に連絡していただくこととなった。平成** 27 **年** 1 **月** 20 **日までに、規定に従って購入し、関連書類を慈恵医大研究支援課まで送付していただきたい。**
- **第** 2 **回全体班会議を「**49 **回糖尿病学の進歩」開催期間中の平成** 27 **年** 2 **月** 21 **日（土）午前７時～**8 **時** 30 **分に開催することを決定した。詳細は事務局から連絡する。**

以上

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第２回全体班会議　議事録

日時：平成 27 **年** 2 **月** 21 **日（土）**7**：**00~9**：**00
場所：岡山コンベンションセンター　4F　404 **会議室**
出席者：雨宮伸、浦上達彦、岡田美保子、門脇孝、川村智行、菊池透、菊池信行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）、中島直樹、西村理明、横山徹爾（敬称略五十音順）、川浪大治、恩田美湖、勝又千晶（事務局）、石原吉浩、鈴木 翼（株式会社フレキシブル）

【報告事項】

1. 研究代表者挨拶-研究の進捗について

研究代表者より、本会議では本研究の現在までの進捗状況について共有し、来年度に向けて意見を頂戴したいと要請があった。

2. 疫学分科会報告

1)　1 **型糖尿病の疫学** update**（資料** 1 **参照）**

事務局恩田より、日本の 1 **型糖尿病の疫学的特徴と、発症率に関する大規模研究で用いられた疫学的診断基準、**1 **型糖尿病の成因に関する項目について説明があった。**

2) 1 **型糖尿病の臨床的診断基準と暫定的疫学的診断基準（資料** 2 **参照）**

- **浦上先生より、臨床的診断基準の主項目・副項目、および本研究における暫定的疫学的診断基準の陽性項目・除外項目について説明があった。**
- **ステロイド糖尿病について、「薬剤と化学物質による糖尿病」の表記へ改めてはどうかとの意見があったが、データベースから症例を抽出するためには、日常臨床において使用される具体的な疾患名である必要性が説明され、試験的抽出の結果から表記方法を検討することとなった。**
- ICD **コード** E13**「その他の糖尿病」に分類される具体的な疾患名の中から使用頻度や陽性的中率を考慮しながら、除外項目に加える疾患名を抽出することとなった。**
- ICD **コードに** MODY **が含まれているか否かが議論となった。本研究において、**MODY **との区別は必須であるため、改めて確認をすることとなった。**

3) **小児慢性特定疾患治療研究会事情に登録された糖尿病症例の疫学的解析（資料** 3 **参照）**

- **杉原先生より、小児慢性特定疾患治療研究事業での** 2010ー2012 **年度糖尿病登録状況（**1 **型・**2 **型およびその他の糖尿病）について説明がなされた。小児慢性特定疾患治療研究事業では** 1 **型糖尿病は、**2 **型糖尿病およびその他の糖尿病とは明確に区別して登録されていることが明らかになった。**
- 2012 **年度新規登録患者での糖尿病登録時年齢と発症年齢の分布をみると、発症年齢と登録年齢に差異があるが、**2010 **年ー**2012 **年度に新規登録された** 15 **歳以下発症** 1 **型糖尿**

病患者数の発症年齢分布をみると、90.7%が発症後 3 年以内に登録されており、大きな遅滞はない場合が多いことが説明された。

- 15 歳以下の 1 型糖尿病の年間発症率は 2.64 人/10 万人年であり、日本においては欧米からの報告のような年間発症率の大幅な増加は認めないことが明らかになった。1 型糖尿病の年間発症率に関する我が国の報告は 2003 年以来であり、今後報告書に盛り込むこととなった。
- 小慢事業のデータから 1 型糖尿病を抽出する条件として、1) 1 型（E10.9）として登録されている、かつ 2）インスリン治療あり、または 3）GAD 抗体陽性, が妥当と考えられた。

4) 疫学的診断基準の組み合わせとカルテレビュー

- 中島先生より、抽出条件また抽出過程について説明があり、九州大学が保有する約 5 年分のデータベースからは、除外病名を除き、自己抗体の条件を追加し、重複（97 名）を除いた結果、471 名が抽出され、最終的には 364 名(1 型糖尿病と確定診断された患者:199 名、自己抗体陽性患者:248 名、重複:83 名)が抽出されたと報告された。
- 1 型・2 型糖尿病の両診断名がある場合や、SU 薬内服歴と 1 型糖尿病の診断名がある場合など、診断や処方された時期の順番によって、真の 1 型糖尿病か否か信憑性が変わってくるケースがあることが説明され､抽出条件には時系列も含めるべきと説明があった。
- 1 型糖尿病関連保険病名はあるが、付随する項目を満たさない又はデータにない患者 184 名および自己抗体が陽性患者のうち 1 型糖尿病の診断名がない患者については、カルテレビューを行い、詳細な病状を把握し、診断基準・除外基準の精度を検討することとなっている旨が説明された。
- 全国的な疫学的診断基準を策定するには､医療機関ごとに 1 型糖尿病のレセプト病名が異なるか否か、また各医療機関の検査方法の違いによって、抽出率および精度に差がないかどうか、まずは九州大学と慈恵医大で比較・検討していくこととなった。

5) C-R 法による１型糖尿病患者数・発症率の推定

- 川村先生より、Capture-marked Recapture(C-R)法概要・課題、又大阪での C-R 法を用いた研究の概要・結果について説明がされた。
- 3 つの独立するデータが用いられた。
    - 公立の幼稚園、小学校、中学校への学校調査のデータ
    - 小児慢性特定疾患事業の 15 歳以下の子どものデータ
    - 大阪市立大学病院の外来に通院している患者
- 学校調査と小慢から CR 法によって算出された有病者数は、10 万人当たり 14.7 人となった。当時の 15 歳未満の人口は 35 万人である。
- 3 データを用いて算出された有病者数は、10 万人当たり 16.7 人となった。
- データの取り方によって得られる有病者数が異なり、 信憑性の低い結果になる可能性

がある。今後、独立性を保たれたコホートの獲得することについて、 討論することとなった。

3. 治療・管理、生活の実態分科会報告

1) 対象とするコホートの特徴と回収率の予測（資料 4 参照）

- 横山先生より、対象者の抽出法の記述と協力率について説明があった。また、本研究での対象の抽出法、観察研究の報告の質を高めるために記載するべき項目として、STROBE 声明についても説明がなされた。

2) アンケート調査票と調査方法について（資料 5 参照）

- 本研究の今回のアンケート調査は横断研究であるが､同時に小児インスリン治療研究会の第１-3 コホートの追跡研究という側面も持つ。横断研究では協力率の、追跡研究では追跡率の精度が求められる。追跡率は対象者の偏りを、協力率は回答の偏りを考える場合に重要であるため、両者を把握し、その精度を保つためには、コホート全体の登録患者数、アンケート調査協力依頼した患者数、回収されたアンケート調査票数、非参加者の理由を把握できるような調査設計及び回収率を上げる工夫が必要であると説明があった。これに対し、まずは通常の横断研究と同様に協力率を優先し記述することとし、追跡率への対応については引き続き議論されることとなった｡アンケート調査票と調査方法について
- 菊池先生より、アンケート調査票の送付先、主治医及び対象患者・転院患者の同定について説明がなされた。
- 小児インスリン治療研究会の会員ではない対象の主治医においては､本研究のより詳細な依頼文が必要ではないかと意見があった。
- 今後の展開については株式会社フレキシブルを交えて相談することとなった。

3) 成人 1 型糖尿病の治療・管理、生活の実態に関する調査（資料 6 参照）

- 西村先生より、JDCP 研究概要・調査方法・症例数・追跡率・結果について説明があった。
- 対象は、394 名、男性 44.2%、年齢 56.2 歳、罹病期間 11.5 年、平均 BMI 22.4（男）/21.8（女）、血圧 125/73mmHg、HbA1c 7.8% であった。
- 登録時に HbA1c 7.0%未満を達成していたのは 25.3%であった。
- 結果は今後、糖尿病治療ガイドラインへ反映させ、倫理的な問題をクリア出来次第、対象症例から同意を取り QOL に関しても評価したいとの説明があった。

4. その他

- 国は重篤度の高い疾患･稀少疾患対策へ注力しているが、糖尿病はどちらにも明確に分類されていない。今後 1 型糖尿病をこれらの対象疾患とするには、1 型糖尿病を 2 型糖尿病から明確に分類し、有病者数の特定、および実態調査が必須である。
- 専門医が診るべき糖尿病と専門医の定義を書き換える試みがされており､本研究で疫学的診断基準を策定し患者数を割出すことは、今後行政的施策の施行、糖尿病専門医の必

要性を提言し存続させるために重要な役割を担う。

【連絡事項】

- 研究代表者より、必要に応じて、研究協力者をご推薦頂きたいと要請があった。
- 研究委託業者について、株式会社フレキシブルの石原様・鈴木様よりご挨拶を頂いた。
- 研究代表者より、来年度全体班会議開催日と場所について学会に合わせて、夏から秋にかけて1回、年度末に1回と計2回程度開催したい旨が伝えられた。7月12日17時以降、10月10日夕方以降など候補日があげられた。詳しい日程に関しては、今後協議していく。

以上

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 1 回　疫学的診断分科会　議事録

開催日時：平成 26 **年** 11 **月** 7 **日（金）**19 **時**-21 **時**
開催場所：幕張メッセ　国際会議場 204 **号室**
出席者：雨宮 伸、浦上 達彦、田嶼 尚子（研究代表者）、中島 直樹（敬称略、五十音順）、前田 彰久（厚生労働省健康局疾病対策課　課長補佐）、川浪 大治、恩田 美湖（事務局）

【研究代表者挨拶】
本研究では小児期のみならず成人発症の 1 **型糖尿病を対象として、その発症率および有病者数を把握することを目的としている。年齢を考慮せずに疫学的な集計をするシステムの構築に資するデータを得ることは本分科会の重要な課題のうちの一つである。この目的を達成するため高い感度・特異度、陽性的中率を持った疫学的診断基準の策定を進めることが本分科会の開催の目的である。本日は、厚生労働省健康局疾病対策課　課長補佐の前田先生が出席してくださることとなった。**
【検討事項】
①　臨床的診断基準について
1 **型糖尿病の臨床的診断基準については以下の案が提示され、了承された。これが現在、世界的に用いられている臨床的診断基準であり、この基準を満たす患者を高い陽性的中率を持って抽出できる疫学的診断基準案について議論された。**

1 型糖尿病の臨床的診断基準　(浦上案)
<u>主項目</u>
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 **か月以内にケトーシス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。**
<u>副項目</u>
1) **緩徐進行型では診断時にケトーシス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、急速発症例では空腹時** C **ペプチド**<0.6ng/ml、24 **時間尿中** C **ペプチド**<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 **ペプチド**<1-2ng/ml、24 **時間尿中** C-**ペプチド**<40μg **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。**

② 疫学的診断基準について

まず、臨床的診断基準に含まれている重要な単語を抽出して陽性項目と除外項目に分類する。次に、これらを組み合わせることによって数種類の疫学的診断基準を作成することにした。意見交換の結果、以下の暫定案がまとまった。

1 型糖尿病の疫学的診断にもちいる基準項目（暫定案）

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（抗** GAD **抗体,抗** IA-2 **抗体,** IAA**）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 以下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（__はインスリン依存状態を呈する糖尿病を伴うことが多いもの。）

ア）2 **型糖尿病**

イ）遺伝子異常による糖尿病

① インスリン遺伝子異常

①-1 **異常インスリン症**

①-2 **異常プロインスリン症**

①-3 **新生児糖尿病**

② <u>HNF4 **α遺伝子異常**（MODY1）</u>

③ グルコキナーゼ遺伝子異常（MODY2）

④ <u>HNF1 **α遺伝子異常**（MODY3）</u>

⑤ IPF-1 **遺伝子異常**（MODY4）

⑥ HNF1 **β遺伝子異常**（MODY5）

⑦ NeuroDI **遺伝子**（MODY6）

⑧ <u>Kir6.2 **遺伝子異常（新生児糖尿病）**</u>

⑨ <u>SUR1 **遺伝子異常（新生児糖尿病）**</u>

⑩ アミリン遺伝子異常

⑪ <u>**ミトコンドリア** DNA **異常**（MIDD）</u>

⑫ インスリン受容体遺伝子異常

⑫-1 **インスリン受容体異常症** A **型**

⑫-2 **妖精症**（Leprechaunisum）

⑫-3 Rabson-Mendenhall **症候群**

ウ）その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴う事が多いもの

Prader-Willi 症候群
Werner 症候群
Wolfram 症候群
セルロプラスミン低下症
脂肪萎縮性糖尿病
筋強直性ジストロフィー
フリードライヒ失調症
Bardet-Biedl 症候群
エ）染色体異常を伴う糖尿病
Down 症候群
Turner 症候群
Klinefelter 症候群
オ）妊娠糖尿病
カ）SU 剤内服例
キ）ステロイド糖尿病
ク）膵臓摘出後

③ 医療施設における解析ならびに検証について
この疫学的診断基準を用いて九州大学病院のデータベースを対象に患者抽出を行い、カルテとの整合性を吟味したうえで陽性的中率を検討することとなった。小児期発症例については、小慢のデータを使わせていただき、その陽性的中率を検証するという案も出た。
また、感度・特異度を高めるための診断基準項目の組み合わせについても同時に検証する。さらに、血中 C-peptide の値については SEARCH Study の結果に基づき空腹時 3.7 ng/mL 以上を除外基準に盛り込むことが、膵島関連自己抗体については ICA 陽性を診断基準に盛り込むことが陽性的中率の向上に寄与するか否かについても検討することとなった。

【その他】
①アンケート調査について
生活実態調査のためのアンケート用紙と研究計画書が東京慈恵会医科大学倫理委員会に提出され、審査中であることが報告された。結果については後日報告することとなった。
②「病院情報システムからの１型糖尿病患者の抽出方法」(案)が中島直樹委員から提出された。(2014 年 11 月 8 日) なお、提出頂いた抽出案の除外所見の保険病名を一部加筆した。その際、『糖尿病専門医研修ガイドブック第 3 版』および『小児思春期糖尿病管理の手引き コンセンサスガイドライン第 3 版』を参考に、日本糖尿病学会の成因分類に基づき加筆した。

病院情報システムからの１型糖尿病者抽出の方針（中島案）

病院情報システムから A)**と** B)**を別に抽出した後、和集合とする。**

A)　**陽性所見**

１型糖尿病関連保険病名（1 **型糖尿病、**IDDM**、インスリン依存型糖尿病、他）（保険病名）**
かつ、下記の１、２、３、４のいずれか一つ以上が合致する場合
（または、上記病名がなくても１、２のどちらかと３と４の両方がある場合）

１．CPR＜0.6 ng/ml**（検体検査情報）**
２．尿 CPR＜20　**μ**g/**日（検体検査情報）**
３．ケトアシドーシスの既往（保険病名）
４．インスリン治療（処方情報）

除外所見（上記の条件に合致しても下記の１、２があれば除外する）

１．陽性所見で「１型糖尿病関連の保険病名」があり、その後の日付に下記病名がある場合。
（__はインスリン依存状態を呈する糖尿病を伴うことが多いもの。）

ア）2 **型糖尿病**
イ）遺伝子異常による糖尿病
① **インスリン遺伝子異常**
①-1　**異常インスリン症**
①-2　**異常プロインスリン症**
①-3　**新生児糖尿病**
② <u>HNF4**α遺伝子異常（**MODY1**）**</u>
③ **グルコキナーゼ遺伝子異常（**MODY2**）**
④ <u>HNF1**α遺伝子異常（**MODY3**）**</u>
⑤ IPF-1 **遺伝子異常（**MODY4**）**
⑥ HNF1**β遺伝子異常（**MODY5**）**
⑦ NeuroDI **遺伝子（**MODY6**）**
⑧ <u>Kir6.2 **遺伝子異常（新生児糖尿病）**</u>
⑨ <u>SUR1 **遺伝子異常（新生児糖尿病）**</u>
⑩ **アミリン遺伝子異常**
⑪ <u>**ミトコンドリア** DNA **異常（**MIDD**）**</u>
⑫ **インスリン受容体遺伝子異常**
⑫-1　**インスリン受容体異常症** A **型**
⑫-2　**妖精症（**Leprechaunisum**）**
⑫-3　Rabson-Mendenhall **症候群**
ウ）その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴う事が多いもの

Prader-Willi 症候群
Werner 症候群
Wolfram 症候群
セルロプラスミン低下症
脂肪萎縮性糖尿病
筋強直性ジストロフィー
フリードライヒ失調症
Bardet-Biedl 症候群
エ）染色体異常を伴う糖尿病
Down 症候群
Turner 症候群
Klinefelter 症候群
オ）妊娠糖尿病
カ）SU 剤内服例
キ）ステロイド糖尿病

２．陽性所見に合致していても下記病名を持つものは除く
(ア) 膵臓摘出術（保険病名）

B) １型糖尿病関連自己抗体
(ア) GAD 抗体陽性（検体検査情報）
(イ) IA-2 陽性（検体検査情報）
(ウ) IAA 陽性（検体検査情報）
(エ) ICA 陽性（検体検査情報）

まずは、九大病院 DB で各自己抗体の検査数と陽性率を調査する

【事務連絡】
次回の本分科会の開催については決定次第、事務局より連絡を行う。

以上

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 2 回　疫学的診断基準分科会　議事録

開催日時：平成 26 年 12 月 18 日（木）19 時-21 時
開催場所：東京慈恵会医科大学　田嶼名誉教授室（愛宕マークビル 5 階）
東京都港区西新橋 3-25-8
出席者：雨宮伸、川村智行、菊池信行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）、中島直樹、西村理明、横山徹爾（敬称略、五十音順）、前田彰久（厚生労働省健康局疾病対策課　課長補佐）、川浪大治、恩田美湖、勝又千晶　(事務局)

【研究代表者挨拶】
研究代表者から、本研究の進捗が予想以上に良好であることについて、研究分担者へ感謝の言葉があった。厚生労働省から 12 月中にプログレスレポートと継続申請用の研究計画書を提出するよう要請があった旨が報告された。本日は、より具体的な疫学的診断基準を策定し、データ化されているコホートに適応できるように討論を進めていきたいと説明があった。

【検討事項】
1.　**疫学的診断基準を用いたデータベースからの患者の抽出について**
- **中島先生からこれまでに討論された、臨床的な診断から検討された疫学的診断基準の組み合わせと除外基準の暫定案をご説明頂いた。**
- **九州大学病院が保有する診療データベースから、暫定案を基に 1 型糖尿病を抽出した結果が報告された。**
- **暫定案からの変更事項として以下の点について説明があった。**

❶暫定案には A)**陽性所見の基準項目に尿中** C-peptide<20 μg/**日 以下が入っていたが、九州大学では、**PC **上では尿中** C-peptide **が** μg/ml **で記載されているため、尿中** C-peptide **の１日量が不明であり、基準項目より除外して計算した(表** 1 **を参照)。**
❷暫定案では、除外基準としていくつか項目が挙げられたが、そのうち MODY **は保険病名として検索できなかった(資料** 1．**表** 1 **を参照)。**
❸暫定案には B) **１型糖尿病関連自己抗体の中に、**IAA **抗体および** ICA **抗体が含まれていたが、**IAA **抗体については２型糖尿病のインスリン使用例が多数含まれていること、**ICA **抗体は保険が通っておらず、データベースに入力していないことから、両者を条件から除外した。（**IAA **抗体については念のため人数把握できるよう別途抽出しており、結果は後述する。）**
(資料 1．**表** 2 **を参照)**

暫定案と変更事項を踏まえ、1 **型糖尿病と確定診断された患者は 199 名抽出された。**

- **内訳**:
  ① 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、且つ、**2)**インスリン治療を受けていること、もしくは** 4)**空腹時血中** C-peptide 0.6 ng/mL **未満もしくは** 5)**ケトアシドーシスの既往があることのいずれか一つを満たす患者**【1）and ［2）or 4）or 5)］】：296 **名。**

1）**１型糖尿病関連保険病名はあるが、付随する項目を満たさない又はデータにない患者は** 184 **名であった。これらは、他院で診断されたあとに転院してきた症例など、真の** 1 **型糖尿病である可能性が高く、このまま除外してしまってよいのか議論となった。**

  ② 1）**１型糖尿病関連保険病名名はないが、**2)**インスリン治療を受けていること、かつ** 4)**空腹時血中** C-peptide 0.6 ng/mL **未満、かつ** 5)**ケトアシドーシスの既往がある患者：**8 **名**
  ③ **①と②の合計から除外対象病名を除くと、**199 **名。そのうち、自己抗体が陽性である患者：**83 **名**
  ④ **①の条件下で** GAD **抗体、**IA-2 **抗体、**IAA **抗体陽性の患者**:369 **名(重複は** 97 **名)**
- **年齢分布では若年層が少なく、**60 **代が最も多い。**
- **診断名として** 1 **型糖尿病と** 2 **型糖尿病の両方が記載されている場合、**1 **型糖尿病の診断名が記載されたあとに** 2 **型糖尿病と記載された症例は除外するが、**2 **型糖尿病の診断名のあとに** 1 **型糖尿病の診断名が新たに記載された症例については抽出対象とするべきではないかという意見があった。**
- SU **薬を服用後、**1 **型糖尿病と診断された場合も診断基準に含むべきではないかという意見があった。**

又、IAA **抗体を条件から除外した場合に、自己抗体陽性患者は 248 名抽出された。**
- **内訳**:
  ① IA-2 **抗体、**GAD **抗体のどちらかが陽性の患者**:248 **名(**IA-2 **抗体**:90 **名、**GAD **抗体**:209 **名、重複** 83 **名)**
  ② **条件からは除外したが、**IAA **抗体陽性患者は** 177 **名であった。このうちインスリンの処方を受け、且つ** IAA **抗体陽性患者は** 156 **名** (1 **型糖尿病** 64 **名、**2 **型糖尿病** 104 **名、両疾患名** 14 **名、膵腫瘍** 2 **名)** **であった。**

1 **型糖尿病患者として除外されている可能性がある有病者数は後日精査することとなった。**

以上を取りまとめた結果、364 名(1 型糖尿病と確定診断された患者:199 名、自己抗体陽性患者:248 名、重複:83 名)が最終的に抽出された。

- 年齢分布では、大きな患者数の変化はなく、成人が多かった。
- 保険病名を基に抽出した結果と、自己抗体を基に抽出した結果が提示されたが、この中には不必要な要素も含まれる可能性もある。また、内科だけでなく他科への通院している場合も考えられるため、カルテレビューを行い、詳細な病状を把握し、診断基準・除外基準の精度を検討することとなった。

以上の結果を踏まえ、以下の討論があった。

- カルテレビューした際、別の諸症状のため受診した患者の中にも、糖尿病だった可能性のある患者が含まれることも考えられるため、専門医でなければ糖尿病と判断できない場合もある。通院年数や受診回数なども考慮し、抽出するべきという意見があった。
- 今回作成する 1 型糖尿病の診断基準・除外基準の網羅する範囲について意見交換がなされた。（対象をインスリン依存状態の 1 型糖尿病に限定するのか、抗 GAD 抗体陽性だが、インスリン依存状態ではない SPIDDM 等も含めるのか。）

- GAD 抗体陽性だがインスリン依存状態ではない 2 型糖尿病や SPIDDM 患者も存在する。これらの位置づけは非常に難しい。また、社会的には 2 型糖尿病患者と類似の生活を出来ている人もいる。
- そのような有病者数は世界的にも把握できていない。今回作成すべき疫学的診断基準・除外基準は、このようなひとも網羅すべきなのか、それとも社会生活に困難を抱える可能性の高いいわゆるインスリン依存状態の 1 型糖尿病人を抽出することに的を絞った診断基準・除外基準を作成するのか、まずは対象とする患者像を明確にする必要があるという意見が出た。
- インスリン依存状態かの判断材料としてインスリン処方の状況や単位数、C-peptide 値を確認すべきではないか。
- 対象に SPIDDM を含める場合は、臨床的診断基準と同様に GAD 抗体を独立した項目として扱うべきであるという意見もあった。
- 1 型糖尿病が難病指定疾患（特定疾患治療研究事業対象疾患）に認定されるためには 2 型糖尿病が含まれていないことが条件となるため、インスリン依存状態であることを明確にする必要があり、このためにはインスリンの使用単位数や C-peptide 値などで基準を定めてはどうか。
- 幅広く GAD 抗体陽性者も含め抽出し、どのような人が依存型か、あるいは成人・小児それぞれの割合、インスリン使用単位数、C-peptide 値などを分類すれば、あらゆる調査に貢献できるのではないか。

- **小児と成人の診断基準を分けるべきではないかという意見も出された。（理由：小児と成人とでは、1 型糖尿病の占める割合が異なることから、診断の際にかかるバイアスの強さが異なる。小児の場合、２型糖尿病で自己抗体が陽性になる症例は少ないなど、特徴も異なる。）**
- **1 型糖尿病患者の陽性的中率の高いと見込める小児慢性特定疾患事業のコホートを用いて、診断基準・除外基準の組み合わせの妥当性を検討してはどうか。**
- **九州大学病院の例を基に、慈恵医大でも抽出、カルテレビューを行うこととなった。**

2. Capture Mark Recapture **を用いた有病者数の推定**

川村先生から CR **法について、大阪での大阪市内の子どもを対象に有病率を算出した、調査研究事例をご説明頂いた。**

- 3 **つの独立するデータが用いられた。これらは情報源が、それぞれ学校の先生と病院関係者と異なるため、**CR **を用いるのに適している。**
- **公立の幼稚園、小学校、中学校への学校調査のデータ**
- **小児慢性特定疾患事業の** 15 **歳以下の子どものデータ**
- **大阪市立大学病院の外来に通院している患者**
- **学校調査と小慢を組み合わせると** 30 **名が重複する。学校調査での** 5 **人が小慢では該当せず、小慢の** 13 **人が学校調査では該当しなかった。学校調査の場合、校区があるため居住地が推測され、加えて年齢から有病者数を確認した。**
- **学校調査と小慢から** CR **法によって算出された有病者数は、**10 **万人当たり** 14.7 **人となった。小児では発症率のおよそ** 10 **倍が有病者数となると予想されており、この結果は妥当な数値と推測された。**
- **大阪市内には** 0 **から** 15 **歳までの子どもは** 35 **万人いるが、この調査では幼稚園からの子どもが対象だったため、**4 **歳未満の子どもが含まれていない。また** 4 **歳未満は乳児医療になり、小慢でデータを包括できていない。**
- **データの取り方によって得られる有病者数が異なり、信憑性の低い結果になる可能性がある。そのため、各データの独立性を保ちながら、且つ信憑性の高い診断結果を得られるサンプリング方法を検討する必要がある。**

【報告、連絡事項】

- **慈恵医大倫理委員会にてアンケート調査実施が認められた旨が、事務局恩田より報告された。今後、インスリン治療研究会と小児慢性特定疾患事業から情報を頂くという契約書・承諾書を作成し、倫理委員会へ書類を提出後、稟議が完了となる。書類を提出後、アンケート調査実施が可能になる。**
- **外注先の選定を含め、具体的なアンケート調査票印刷、発送、回収、分析方法を今後検討していく。**

- **平成** 27 **年** 1 **月** 10 **日の小児インスリン治療研究会の総会の際にお時間を頂き、諸先生方に事務局恩田より研究へのご協力のお願い、および研究内容の説明をすることとなった。**

以上

資料 1.

表 1

A)　陽性所見

基準項目

6)　**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。**

且つ、以下の項目のいずれかが当てはまること

7)　**インスリン治療を受けていること**

8)　**空腹時血中** C-peptide 0.6 ng/mL **未満または尿中** ~~C-peptide<20 μg/日 以下のいずれか一方~~ *を満たすこと。

9)　**ケトアシドーシスの既往があること**

除外基準（__はインスリン依存状態を呈する糖尿病を伴うことが多いもの。）

ア）遺伝子異常による糖尿病

①　インスリン遺伝子異常

①-1　異常インスリン症

①-2　異常プロインスリン症

①-3　新生児糖尿病

②　Kir6.2 **遺伝子異常（新生児糖尿病）**

③　SUR1 **遺伝子異常（新生児糖尿病）**

④　**ミトコンドリア** DNA **異常**（MIDD）

イ）妊娠糖尿病

ウ）SU **薬内服例**

エ）ステロイド糖尿病

オ）膵臓摘出後

- HNF4α**遺伝子異常**（MODY1）
- **グルコキナーゼ遺伝子異常**（MODY2）
- HNF1α**遺伝子異常**（MODY3）
- IPF-1 **遺伝子異常**（MODY4）
- HNF1β**遺伝子異常**（MODY5）
- NeuroDI **遺伝子**（MODY6）
- **アミリン遺伝子異常**

以上の項目がついている症例はなかった。

表 2

B)　１型糖尿病関連自己抗体

(**オ**) GAD **抗体陽性（検体検査情報）**

(**カ**) IA-2 **陽性（検体検査情報）**

~~(**キ**) IAA **陽性（検体検査情報）**~~ ＊

~~(**ク**) ICA **陽性（検体検査情報）**~~ ＊

＊　**斜線部分は前回案より削除した項目**

資料 2.

本分科会にて議論された課題に対する今後の取り組みが、中島先生より提案された。この取り組みを踏まえ、患者抽出を行い、陽性的中率の高い診断基準の組み合わせを検討する。また、CR 法の実施において、川村先生より本年度の取り組みが提案された。取り組みを踏まえ、より信頼度の高い有病者数の算出を来年度に試みる。具体的な取り組みは以下の通りである。

1．疫学的診断基準を用いたデータベースからの患者の抽出について		
課題	**本年度**(H26)	**来年度**（H27)
1) **1 型糖尿病関連保険病名はあるが、付随する項目を満たさない又はデータがない患者を除外してよいのか**		**カルテレビューで、 なぜ、1 型糖尿病以外のデータが存在しないかを確認**
• **診断名として 1 型糖尿病と 2 型糖尿病の両方が記載されている場合、2 型糖尿病の診断名のあとに 1 型糖尿病の診断名が新たに記載された症例については抽出対象とするべきではないか** • **SU 薬を服用後、1 型糖尿病と診断された場合も診断基準に含むべきではないか**	**時系列データとしての抽出が可能であることを確認する**	**時系列データで数を把握し、 そうでない場合との差を確認する**
IAA 抗体を条件から除外した場合に、1 型糖尿病患者として除外されている可能性がある有病者を精査するべきではないか	**IAA 抗体陽性の他のデータプロファイルを再確認する**	
カルテレビューした際、別の諸症状のため受診した患者の中にも、糖尿病だった可能性のある患者が含まれることも考えられる		• **5 年間で一度は受診した「active ID」の数を再確認する。** • **1 型糖尿病保険病名を持つが条件を満**

<table>
<tr><td></td><td></td><td>たさない 184 名の患者のカルテレビューを行った際に、通院期間や受診回数を把握</td></tr>
<tr><td>疫学的診断基準を作成するのか、社会的判断基準を作成するのか
インスリンの使用単位数や C-peptide 値などで基準を定めてはどうか
1 型糖尿病患者の陽性的中率の高いと見込める小児慢性特定疾患事業のコホートを用いて、診断基準・除外基準の組み合わせの妥当性を検討してはどうか。
幅広く GAD 抗体陽性者も含め抽出し、どのような人が依存型か、あるいは成人・小児それぞれの割合、インスリン使用単位数、C-peptide 値などを分類すれば、あらゆる調査に貢献できるのではないか</td><td></td><td>GAD 抗体陽性を含めた厳密な 1 型糖尿病の有病率を把握し、続いてその中で、インスリン使用単位数、C-peptide 値などでインスリン依存の率を把握する。
但し、通院期間が単回など短い場合には、インスリン処方や CPR 測定は出来ていない可能性が高いため、インスリン処方や CPR 測定がなされている症例の中での率を把握する（バイアスはあるが）</td></tr>
<tr><td colspan="3">２．Capture Mark Recapture を用いた有病者数の推定</td></tr>
<tr><td colspan="3">この研究班の一環として、来年度に大阪市内の CR 法をもちいた検討を再開し、方法論的に改良点がないかを検討する</td></tr>
</table>

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 1 回　治療・管理と生活実態分科会　議事録

開催日時：平成 26 年 8 月 31 日（日）16 時-18 時 30 分
開催場所：和順ビル 3 階会議室　東京都文京区小石川 2-22-2
出席者：雨宮　伸、浦上達彦、川村智行、菊池信行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）（敬称略、五十音順）、川浪大治、恩田美湖（事務局）

【研究代表者挨拶】
研究代表者の田嶼より、本研究が厚生労働省科学研究費に正式に採択されたことが報告された。交付基準額については厚生労働省からの通知が届いていないが、大きく減額されることがなければ約 1,000 万円の予定である。
　本分科会は、特に小児領域での治療・管理と生活実態調査研究を始動させるための具体的な方策を議論し、初年度の目標を明確にすることを目的に開催されたことが研究代表者から説明された。
【報告事項】
　平成 26 年 7 月 13 日に大阪で開催された打ち合わせ会の議事録について、各研究分担者によって確認され、承認された。
【検討事項】
生活実態調査に関するアンケートの調査について
①　小児インスリン治療研究会コホート実施状況
・ 小児インスリン治療研究コホートは現在までに第 3 コホートまでが終了しており、新たに開始された第 4 コホートにこのうち約 3 分の 2、およそ 300 名が引き継がれている。
②　解析対象
・ 第3コホートに登録されている患者からは追跡調査についても同意書を取得しているため、アンケート調査の実施については問題なく行うことができる。
・ 第 1、第 2 コホート登録患者までを解析対象にする場合、小児インスリン治療研究会の倫理委員会で審議し、同意書の再取得が必要になる。解析対象の範囲については、今後検討する必要がある。
・ 一方、本研究では断面調査を行うこととし、第 1-3 コホートの登録患者にコンタクトして追跡調査を行わなければ問題はない。そこで本研究では、小児インスリン治療研究会コホートのデータ使用許可について、研究代表者からコホートの責任者である杉原先生宛てに文書で依頼をすることとなった。
③　アンケート用紙の作成
・ アンケートの内容については、治療・管理に関する内容と生活実態に関する内容の 2 種類を作成する。質問項目は可能な限り簡潔なものとするが、たたき台は青野繁雄先生か

ら入手した松浦班（平成 15 年度厚生省科学研究）で用いたものとし、継続性も必要である。全体班会議の際には菊池信行先生からアンケート用紙の原案について説明をしていただくこととなった。

④ アンケートの集計委託先について

- 小児インスリン治療研究会コホートの原簿は小児インスリン治療研究会の事務局が保管し、データの解析はアカデミックスクエア社に委託してきた。JDCP Study を委託しているフレックス社の双方から見積もりをとり、いずれかに研究の一部を委託する予定である。

⑤ 資金源に関する問題

- 本研究は厚生労働省以外からの資金援助を受けることが出来ない。小児インスリン治療研究会コホートはコホート毎に日本糖尿病財団から資金援助を受けている。このため、資金源の重複が懸念されるところであるが、すでに終了している第 3 コホートまでを解析対象とし、現在進行中の第 4 コホートは解析対象から外すことによって資金源の重複問題は発生しないことが各研究者によって確認された。
- JDCP Study に登録されている 1 型糖尿病約 400 名の臨床データの解析については、本研究からの資金を提供しないことでこの点をクリアできることを確認した。

⑥ その他

- 以上、議論された小児インスリン治療研究会コホートの取り扱いについて、杉原先生に全体班会議で説明をしていただくこととなった。

疫学的診断基準の作成について

- 研究代表者および事務局の恩田より疫学的診断基準案についての発言があった。DIAMOND Study, EURODIAB Study 等、これまで小児糖尿病の発症率に関する著名な疫学研究で使われてきた１型糖尿病の診断基準は、15 歳未満発症でインスリン治療を行っていることであった。近年、SEARCH Study では成因に関する項目を取り入れた診断基準を作成し、使用している。そこで、1 型糖尿病の診断基準、日本糖尿病学会における 1 型糖尿病の診断基準の概要について説明がなされた後、本研究で用いる疫学的診断基準において、発症年齢、自己抗体、C-peptide、膵外分泌機能を診断基準の項目に盛り込むことの妥当性について論点が提起された。
- 緩徐進行 1 型糖尿病の場合、C-peptide 値を明記すると疫学的診断基準を満たさない症例が発生することが懸念される。しかし、膵β細胞の機能低下を示す何らかの証左として C-peptide 値は重要であり、どのように取り扱っていくか慎重に検討する必要がある。
- 例えば肥満などインスリン抵抗性を示唆する所見を有している場合は除外する、などの除外基準の策定が重要性について各研究者の認識が一致した。
- 一方、Mega Data-base なども利用し、Capture-Recapture 法を用いて有病者数を推定する際に用いる診断基準は単純である必要がある。Capture-Recapture 法については、大阪での経験を踏まえ、川村智行先生から発言していただくことになった。
- 対象は全年齢とするが、層別する際の区分は 0~15 歳以下（日本では中学生が一つの区

切りになるため）、16~30 歳以下（小児科から内科への移行時期を検討した DERI study の結果､30 歳の時点で小児科に通院している症例はその後も小児科に通院し続けていることから）、31 歳以上とすることで各研究者の意見が一致した。

- 国際小児思春期糖尿病学会の臨床・診療のコンセンサスガイドラインの改訂作業が現在進行している。この内容も踏まえ、国際的に通用する疫学的診断基準の作成が重要であることで各研究者の意見が一致した。
- 以上の議論を踏まえ、次回の全体班会議において浦上先生より疫学的診断基準案について発言をしていただくこととなった。

【事務連絡】

- 平成 26 年 7 月 13 日（日）の打ち合わせ会は厚生労働省からの採択通知が発行された 7 月 24 日（火）以前の開催であった。厚生労働省の担当官に確認したところ、採択前の開催であるところから、厚生労働省科学研究費の助成対象とならないとの説明があった。従って旅費の補助を行わないことが承諾された。
- 厚生労働省からの交付基準額は決定していないが、各研究者におかれてはおよその予算についてご検討をお願いしたい。
- 消耗品に関する経費については慈恵医大宛てに請求していただきたい。
- 事務局に慈恵医大の恩田美湖が加わることが承諾された。
- 第 1 回全体班会議を平成 26 年 9 月 23 日（火）15:30-17:30 の予定で東京慈恵会医科大学 A 会議室にて開催する。終了後に 17:30-18:30 の予定で第 2 回本分科会を開催する。詳細は事務局から各研究者に連絡する。

以上

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 2 回　治療・管理と生活実態分科会　議事録

開催日時：平成 26 年 9 月 23 日（火）17 時 30 分-19 時 30 分
開催場所：東京慈恵会医科大学　田嶼名誉教授室　（愛宕マークビル 5F）
東京都港区西新橋 3-25-8
出席者：雨宮　伸、浦上達彦、川村智行、菊池透、菊池信行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）、西村理明、横山徹爾（敬称略、五十音順）、川浪大治、恩田美湖（事務局）

【研究代表者挨拶】
研究代表者から、第 1 回全体班会議で議論された事案につき、具体的かつ実務的な方策を検討するよう各研究分担者に要請があった。
【報告事項】
第 1 回治療・管理と生活実態分科会議事録については、稟議が終了しており、了承された。
【検討事項】
① 生活実態に関するアンケート調査について
- **アンケート調査の質問項目については、各研究分担者の意見を取りまとめ、次回の分科会までに改訂作業を進めることとなった。**
- **糖尿病がない人を対象として施行した、厚生労働省による生活の質に関するアンケート調査に含まれる項目も参考にする。**
- **回収率の向上につなげるため、アンケート調査用紙の枚数は可能な限り少なくし、データとしてのちに使用できない項目は削除も考慮する。**
- **平易で回答に時間を要さない調査票の作成を目指し、引き続き菊池信行先生、菊池透先生を中心に作業を進めていただくこととした。**
- **小児インスリン治療研究会の第１および第２コホートについては追跡調査の同意を得ていないため、慈恵医大倫理委員会の承認を得たのち、アンケートを実施する。**
- **第１および第２コホートの対象者への同意取得は主治医から行っていただく。**

（追記　慈恵医大倫理委員会開催は 12 月第 1 週、書類提出期限 10 月 22 日）
② 疫学的診断基準の作成について
全体班会議での議論を踏まえ、浦上先生を中心に再度、疫学的診断基準案の作成をお願いすることとなった。
【事務連絡】
第 3 回本分科会を平成 26 年 11 月 21 日（金）19 時から東京慈恵会医科大学田嶼教授室で開催する。詳細は事務局より各研究者に連絡する。

以上

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 3 回　治療・管理と生活実態分科会　議事録

開催日時：平成 26 年 11 月 21 日（金）19 時-21 時
開催場所：東京慈恵会医科大学　田嶼名誉教授室（愛宕マークビル 5 階）
東京都港区西新橋 3-25-8
出席者：雨宮 伸、菊池 透、菊池 信行、杉原 茂孝、田嶼 尚子（研究代表者）、横山 徹爾、（敬称略、五十音順）、川浪 大治、恩田 美湖、勝又 千晶（事務局）

【研究代表者挨拶】
研究代表者から、次年度の研究の実施に向けて平成 26 年 12 月末までに今年度の報告書をまとめる必要がある。本分科会ではアンケート調査表の配布から回収までの流れが具体的にみえるように討論を進めていきたいと説明があった。
【報告事項】
1.　慈恵医大倫理委員会審査状況報告
平成 26 年 12 月 1 日に開催される慈恵医大倫理委員会に向けて作成された資料の事前審査があり、指摘事項を参考に資料を再作成し、提出した。さらなる疑問点等がある場合、12 月 1 日の倫理委員会でヒアリングが開催されるため、その場で回答する予定である。
2.　第 1 回疫学的診断基準分科会報告
1 型糖尿病の臨床的診断基準（浦上案）を確認するとともに、疫学的診断基準の暫定案が決定したことが報告された。また、中島先生から提案された病院情報システムからの 1 型糖尿病患者抽出方法についても報告を行った。
【検討事項】
1.　**生活実態に関するアンケート調査票は固定された。**
2.　**同意説明書・同意書については以下の討論があった。**
- **同意書は回答者が自宅で記入し、事務局宛に郵送する為、主治医に同意するか否か知られることはなく、匿名性が保たれる。**
- **同意書上にある説明担当医師名欄が無記名のまま返送される可能性がある。この場合、同意書として認められるか疑問が示された。この同意書は既に倫理委員会へ提出済みであるため、該当欄を削除するなどの変更ができない。該当欄が未記入の場合でも、アンケート調査の対象が成人であり、責任は調査参加者に帰属する為、問題ない。**
- **同意書の各項目の初めにチェック項目欄を設けるという意見が出た。しかし、記入漏れがあった場合に同意書の有効性が疑問視される可能性が高いため、チェック項目欄は設けないこととなった。**
- **同意説明書が医師向けの説明書と思える程、内容が難しい。口頭で詳しい説明をするには限界がある為、言葉を変え、趣旨を分かりやすく伝わるような文章に変える必要があ**

るだろう。

- 補足説明をカッコ書きにする、見出しを太文字にする、補足説明を入れる、趣旨を□で囲む、丸ゴシックへフォントを変更するなどレイアウトも工夫が必要である。又、現場の医師に意見をもらい、改善する必要がある。
- 本調査は1型糖尿病を難病指定疾患として認定されうるかどうかの判定資料になると想定される。従って説明書は患者向けにだけでなく、アンケート調査表配布に協力頂ける医師向けにも用意することとする。ただし、患者向け説明書には難病指定についての言及は不要である。

3. QUO カードについては以下の議論があった。

- QUO カードをアンケート回答後郵送するのではなく、説明しアンケート調査表を渡した時点で、謝礼として渡すこととする。この調査について説明している時間を、主治医と患者は共有している為、同意するか否か、返送するか否かに関係なく、本調査に協力していると見なされる。これにより QUO カード郵送の手間と時間を削除することができる。

  →研究支援課の担当者へ確認すること。機関経理の考え方によっては、不同意者に QUO カードを贈呈することに対し、合理性がないと捉えられる。又、患者各個人の受領書が必要になる可能性もある。

- QUO カードは紹介してくれた医師にも配布してはどうか。コホートから対象患者を抽出する場合、人数の把握は可能であり、その人数に対して20%の QUO カードを医師へ配布することとする。

4. インスリン治療研究会への協力要請について以下の討論があった。

- 慈恵医大の 4 つの附属病院、九州大学病院、福岡市立こども病院、産業医科大学(岡田先生)なども研究協力施設に含める。基本的にはインスリン治療研究会に属する40施設で予定したサンプルサイズを満たせるものと想定している。
- インスリン治療研究会向け説明書を作成し、本調査のアンケート調査表を受け取る医師の過半数が集まる予定である平成27年1月10日のインスリン治療研究会の定例会議にて、雨宮先生から本調査の趣旨について説明をする。この際に、慈恵医大の恩田からアンケート調査に関する概要を説明させていただく。

5. 連結可能匿名化について以下の議論があった。

- アンケート調査表は施設別に ID を振り分け、各施設の回収率を管理する。また、連結可能匿名化のため、回収後別の ID を振り分ける。
- 2次利用する場合、連結可能匿名化に同意した調査参加者は病院を通してではなく、個人へ直接連絡をする。従って、連結されているデータと匿名化されたデータを分けて保管する必要があるだろう。
- コホートが小規模であり、生年月日や発症年齢、通院先などで事実上個人の特定が可能であるが、データには個人情報が含まれない為、第3機関に情報が開示されない限り問題ない。

6. **その他**

- **回収後のアンケートは、インスリン治療研究会が所有する既存データとは連結せず、個別に電子化し、データベース化する。**
- **倫理委員会の稟議が通った時、フローチャートを作成し、研究分担者間で調査の進度を共有する。**
- **調査対象者は** 16 **歳未満発症、平成** 26 **年** 4 **月** 1 **日現在** 20 **歳〜**40 **歳未満の** 1 **型糖尿病患者とする。**

【事務連絡】

次回分科会は平成 27 **年** 1 **月** 10 **日**(**土**)**以降に開催。**

以上

平成26年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第4回　治療・管理と生活実態分科会　議事録

開催日時：平成27年2月2日（月）19時-21時
開催場所：東京慈恵会医科大学　田嶼名誉教授室　（愛宕マークビル5F）
東京都港区西新橋3-25-8
出席者：雨宮伸、浦上達彦、川村智行、菊池信行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）、中島直樹(電話)、西村理明、横山徹爾（敬称略、五十音順）、恩田美湖、勝又千晶(事務局)

【研究代表者挨拶】
本日は、生活実態に関する調査と疫学調査をどのようにすすめていくか、具体的な方針策を討論していきたいと、研究代表者より説明があった。

【報告事項】
平成27年1月10日に開催されたインスリン治療研究会で、事務局恩田から本研究の概要とアンケート調査協力について発表した。研究会では、対象の抽出方法及び調査の流れが中心に説明した。出席された諸先生方の中からは参加協力の声が頂くことが出来た。また、慈恵医大の倫理委員会の承認のみならず、対象施設の倫理委員会の承認が必要である医療機関もあることが分かった。今後、倫理委員会の承認が必要な医療機関への対応を検討する。

【検討事項】
1. **アンケート調査依頼を行う医療機関の選抜方法**

＜小児インスリン治療研究会の第1〜第3コホート登録症例＞
- **第１コホート：682例、第2コホート：735例、第3コホート：292例**
- **登録患者は約1,400名、医療施設は約100施設であった。追跡可能な医療施設数は40~50施設と推察される。**
- **また、すでに5〜7割の患者が、①登録先の医療機関から転院している、もしくは/かつ、②主治医が離職している、と予想される。このため転院症例についてコンタクトをとることが出来る主治医は、最大でも半数と推測される。**
- **結果、第1〜第3コホート症例では最大500名に回収可能ではないか。**
- **これらの症例については、今後どの程度追跡できるのか不明である。**

＜（第1〜第3コホート登録症例以外）＞
- **インスリン治療研究会には登録されていないが、本研究の対象として条件を満たす患者についても、第１〜第3コホートとの比較等、活用法がある為、協力して頂く。**
- **インスリン治療研究会に登録がある医療機関の中でも、地域ごとに代表医療機関を定義する必要がある。**

- 次回、委託業者を交えて議論し、調査をどのようにすすめていくかを確立する。まずは、小児インスリン治療研究会に所属されている本研究分担者の所属施設、九州地方の医療機関（九州大学病院、南昌江内科クリニック、岡田内科クリニック）、慈恵医大、から調査を開始する。
- 回収率と追跡率について
  - 本研究では、コホートの追跡率を高めること、及びアンケート調査票の回収率を高めること、いずれも大切であるが、どちらを重要視して研究を行っていくのかを明確にする必要がある。
  - 通院年齢の上限のあるこども病院などは、現在ほとんどが転院していることが予想され、また、清瀬こども病院のように廃院になり追跡不可能の集団も存在するため、これら集団を含めるとアンケート調査票の回収率は低くなるという意見があった。
  - 今後第１～第 3 コホートを中心に継続的に追跡していく場合には、追跡率が重要となる。今後の追跡調査・研究の発展を考えると、こども病院を調査対象に入れることが望ましいという意見があった。
  - アンケート調査票の回収率が高くなければ、科学的に妥当な結果が得られないため、本研究では回収率を高める方が重要ではないかという意見があった。

2. アンケート調査対象年齢

16 歳未満発症かつ平成 26 年 4 月 1 日現在 20 歳以上 40 歳未満という条件のうち、到達年齢の上限設定を撤廃するか否か検討した。

- 40 歳未満と限定しない方が、より多様で包括的なコホートになるのではないか。
- 到達年齢の上限を設定しないことで、より幅広い世代の患者を網羅できるが、母数が不明確になり、回収率の算出が困難になるのではないか。また、転院している患者の場合、転院先へアンケート調査資料を送付することは可能であるが、特定の患者個人へ送付することは出来ない為、追跡率向上のための対応策が必要となる。

《回収率算出のための対応策》

- **アンケート調査票には、施設番号を割り当てる。また、インスリン治療研究会に登録がある患者と登録がない患者を分けられるようにする。**
- **アンケート調査票資料として、調査参加者の年齢・性別を記載できるようにしたはがきを、アンケート調査票に同封する。（年代・性別による回収率の違いを算出するため。）年齢・性別、施設番号の記載については、再度倫理委員会へ確認をとる。**
- **はがきにはアンケート調査票と同じ番号を割り当てる。このはがきが患者にアンケート調査票一式を手渡した時点で、主治医により投函されることで、個人は特定せずに、回収率を把握することができる。**
- **アンケート配布後、調査説明を行った医師は、はがきにご署名の上、返送頂く。**
- **追跡不能のサンプルの定義は、書類一式を渡す段階で転院された場合とし、調査資料の送付はしない(居住地域や生活状況によっても、追跡不能の定義をすることができる可能性があるとの意見があった)。(資料** 1 **を参照)**
- **回収率は、本調査中に移転された場合を除外し、算出する。**

3. **委託業者選定について**

DOT **インターナショナル株式会社、フレキシブル株式会社から見積書を頂いた。**

- DOT **インターナショナル株式会社**　4,917,000 **円、フレキシブル株式会社**　4,158,000 **円と見積額に差があった。**
- **研究治験を主としている** DOT **インターナショナル株式会社よりも、**JDCP study、JDOIT-2 **なので委託事業を行った経験が豊富なフレキシブル株式会社が適切なのではないか。**
- **討論の結果、株式会社フレキシブルへ委託することとなり、次回の全体班会議に参加頂くこととなった。**

4. **研究協力者について**

研究代表者から、必要に応じて、研究協力者をご推薦頂きたいと要請があった。

5. **その他**

中島先生より、第 2 **回疫学的診断基準分科会での討論を踏まえ、以下の** 2 **点について検討中であることをご報告頂いた。**

- **１型糖尿病と２型糖尿病の両病名登録のある場合について**
    - ➢ 2 **型糖尿病の診断名がある場合、現時点では総じて除外している。しかし、両病名登録のある場合、病名登録された順番によっては、真の** 1 **型糖尿病が含まれている**

可能性がある。

- 1 型・2 型両糖尿病と両方の病名登録のある患者総数は 82 名。

2 型糖尿病→のちに 1 型糖尿病の病名登録：38 名

1 型糖尿病→のちに 2 型糖尿病の病名登録：40 名

同日に 1 型・2 型糖尿病の病名登録：4 名

倫理委員会の稟議が終わり承認されたので、来年以降カルテレビューを行う。

- 1 型糖尿病の病名登録のみでその他の陽性条件の記載のない場合について。
  - 患者総数は 184 名。
  - 1 型糖尿病の病名登録のみの場合は除外項目としたが、7 年間の受診回数を確認したところ、患者よって大きなばらつき（１回〜100 回以上）があった。一定の傾向や規則が存在する可能性があるため、カルテレビューの対象とする。

以上

平成 26 年度　厚生労働科学研究　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」（田嶼班）
第 5 回　治療・管理と生活実態分科会　議事録

開催日時：平成 27 年 3 月 5 日（木）19 時-21 時
開催場所：東京慈恵会医科大学　田嶼名誉教授室　（愛宕マークビル 5F）
東京都港区西新橋 3-25-8
出席者：雨宮伸、菊池透、菊池信行、杉原茂孝、田嶼尚子（研究代表者）、
西村理明(敬称略、五十音順)、川浪大治、恩田美湖、勝又千晶　(事務局)

【研究代表者挨拶】
研究代表者より年度内に具体的なアンケート調査実施手順を討論したいと要請があった。

【報告事項】
事務局恩田より、回答率を把握のために行ったアンケート調査の内容の一部改訂について、倫理委員会の承諾が得られたとの報告があった。

【検討事項】
1. **アンケート調査手順について**

- **転院先へアンケート調査票を直接渡せる場合は、お知らせ頂きたい旨をはがきに加えてはどうかという意見があった。**
- **アンケート調査を依頼する担当者が未確認の施設は、研究分担者で分担し確認をとることとなった。**
- **アンケート調査は平成 27 年度 3 月中に開始することとなった。**
- **アンケート調査は、研究分担者、研究協力者が所属する医療機関と慈恵医大をはじめ、菊池信行先生に作成頂いた対象一覧（資料 1 を参照）から 10 施設程を選択し、小規模な予備調査から開始することとなった。**
- **予備調査により、大幅な修正案の必要性の有無を確認したのち、全国調査を行うこととなった。**
- **研究分担者の先生方にも、手順に沿ってアンケート調査に参加頂き、手順の改善点を検討することとなった。**
- **アンケート調査票と回答率計算用はがきには、識別番号を振り、回収状況を確認する。識別番号はアルファベットと数字を組み合わせ、アルファベットで施設を識別することとなった。**
- **同じ患者さんが複数回アンケート調査票に回答された場合には、 その都度クオカードをお送りすることとなった。 重複したアンケート調査票は回答内容に差がないか確認**

後一つに統一することとなった。

- 内科で 1 型糖尿病を診察している施設の抽出方法として、JDCP へ参加登録の多い医療機関へ調査協力を仰いではどうかという案が出た。
- 来年度は上半期でアンケート調査配布完了させ、下半期は分析に充てることとなった。

2. 研究協力者の推薦について

インスリン治療研究会に所属しない医師を推薦するにあたり、南昌江先生（南昌江内科クリニック）、岡田朗先生（岡田内科クリニック）、宮田市郎先生（慈恵医大小児科）を推薦することとなった。

3. アンケート調査票英訳の委託業者選定

- 有限会社マズコミュニケーション 84,600 円、オスカー・ジャパン株式会社 91,260 円と見積額に差があった。
- JDCP study などで委託事業を行った経験が豊富であり、価格が安い有限会社マズコミュニケーションが適切と判断され、研究の一部を委託することが、全会一致で承認された。

【連絡事項】

- 次回の治療・管理と生活実態分科会は、予備調査を開始後、問題が生じた場合開催することとなった。

以上