

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）
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。以下の二つの分科会に分かれて調査研究を行い、全体および分科会別班会議を9回開催し、連携をとりつつ研究を進めた。

【疫学的診断基準分科会】

平成26年度に作成した1型糖尿病症例の抽出口ジックに基づき、2009～2014年までの6年間の九大病院データベースから抽出された計866名を対象に、専門医によるカルテレビューを行った。精緻化した最終抽出口ジックが1型糖尿病症例を抽出し得るか検証したところ、陽性的中率(PPV)は80.9%であった。確実な1型糖尿病と専門医が判断し、かつ、九大病院に受診歴がある46症例を用いて検証したところ、感度は87.0%であった。レセプト項目のみに限定したロジックを用いると、PPVは79.9%、感度が84.8%であった。成人1型糖尿病の疫学の実態は不明で、2型糖尿病との鑑別や重症度診断は今後の重要な課題である。糖尿病専門医療機関の外来通院者6,000人以上のレセプト病名等から検討したところ、1型糖尿病は全糖尿病患者のうち6.8%を占めた。

小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)に登録された1型糖尿病(15歳未満)のデータ(2005～2012年)を解析した。発症率(/10万人年)は2.25[男児:1.91、女児:2.52]、発症のピークは従来と同様に思春期、有病者数は2,326名で女児が56.0%を占めた。有病率は13.53(/10万人)であった。年間発症率の増加、国内の地域差、季節変動など詳細な検討は今後の課題である。

【治療・管理と生活実態分科会】

平成26年度に作成したアンケート調査票を、全国33医療施設へ517冊を配布し、332名の自記式質問調査票を回収した。選択基準を満たした254名について解析した。症例の抽出率は79.9%、アンケート調査票の回収率は58.7%であった。平均年齢及び罹病期間は、男性で29.7歳及び20.3年、女性で31.7歳及び22.8年であった。全体の33.8%がHbA1c7%未満であった。1型糖尿病をもつことは、就学・就業、結婚において一般人口の同世代の人と大きな違いはなかった。しかし医療費を大いに負担に感じる患者が46.9%を占めた。

本研究は、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治療と生活実態を明らかにした。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、本研究を遂行する。

A. 研究目的

1型糖尿病はインスリンによる治療が必須の稀な疾患で、生活上の困難さを伴う。しかし、国内の有病者数や有病率・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。本研究の目的は、平成26年度の研究成果にもとづき、暫定的診断基準を用いて、より確かな1型糖尿病に関する疫学的知見を集積すると共に、患者の生活実態に関するアンケート調査の結果を取りまとめ、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。

B. 研究方法と結果

I. 疫学的診断基準分科会

1. 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

平成27年度は、平成26年度に作成した1型糖尿病の疫学的診断基準（暫定案）を作成・修正し、当該症例の抽出アルゴリズムを作成した。1型糖尿病の疫学的診断に用いる基準項目は、（1）保険病名としての1型糖尿病・インスリン依存型糖尿病、（2）空腹時血中C-peptide 0.6 ng/mL未満、（3）ケトアシドーシスの既往、（4）インスリン治療あり、（5）自己抗体陽性、とした。

九州大学病院の診療業務用データベース（2009～2014年）に登録された約30万人のデータベースから抽出口ジックにより抽出された866名を対象に、専門医によりカルテレビューを実施した。そのうち抽出口ジックで442名が1型糖尿病と推定された。真の1型糖尿病症例、非1型糖尿病

症例などを確認し、抽出口ジックの精緻化を試みて、平成27年度最終抽出口ジックを構築した。さらに、臨床的診断基準を満たす1型糖尿病と専門医が判断し、かつ、九大病院に受診歴がある46症例（ゴールドスタンダード症例）のリストを用いて感度を検討した。その結果、平成27年度最終抽出口ジックを用いた時の陽性的中率（PPV）は80.9%、感度は87.0%であった。この口ジックをレセプト項目のみに限定して再抽出し精緻化の修正を試みたところ、平成27年度最終レセプト抽出口ジックとして、PPVは79.9%、感度は84.8%であった。

2. 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

成人1型糖尿病の頻度やその実態は、日本のみならず、世界的に見てもほとんど調査されていない。この研究では、6,000人以上の糖尿病患者が定期的に外来通院している都心の大学病院の電子カルテを利用して、レセプトや関連データから確かな1型糖尿病の占める割合を検討した。

抽出された1型糖尿病は6,451名中438名（6.8%）で、その内訳は男性48.2%、平均HbA1c値7.94%、HbA1c7%未満の割合は22.4%であった。これらの数値は、日本における大規模臨床観察研究であるJDSCP studyから得られた数値と近似していた。

3. 小児慢性特定疾患治療事業に登録された1型糖尿病症例の疫学的解析

小児慢性特定疾患治療研究事業（小慢事業）に2005～2012年度に登録された糖尿病患児のデータを用い、わが国における小児期発症1型糖尿病（15歳未満）の有病者数、有病率、発症率を算出した。1型糖尿病の

定義は、1)主治医による1型糖尿病の診断、2)インスリン加療中and/or GAD抗体陽性、とした。1型糖尿病発症後3年以内に登録した人数(補正)を調査し、2010年の発症率を算出した。性別、発症時年齢別、居住地域別、月・季節別に検討し、95%信頼区間は正規分布に近似して算出した。

1型糖尿病(15歳未満)の推定有病者数(名)は2,326 [男児/女児: 991/1,303]、有病率(/10万人)は13.53 [男児/女児:11.35/15.67]であった。発症率は2.25 [男児/女児: 1.91/2.52]で、年齢3区分別発症率は、0-4歳:1.48 [男児/女児:1.31/1.60]、5-9歳:2.27 [男児/女児:1.70/2.78]、10-14歳:3.00 [男児/女児:2.70/3.17]で、どの年齢層も女児で高率であった。13歳時に3.18 [男児(13歳時): 3.28、女児(10歳時): 3.76]と思春期に高値を認めた。

季節変動をみると、冬から春にかけて多く夏に少なかった。地域別発症率は、北海道:3.37、東北地方:3.07、関東地方:2.20、近畿地方:2.27、九州地方:2.22で、高緯度地域において発症率が高く、地域差がある可能性が示された。

4. 大阪府下の小児期発症1型糖尿病患者の実態

大阪市立大学付属病院小児科外来で行った小慢事業対象患者の実態調査では、小児医療制度使用患者は32%、生保とひとり親の医療支援は5%であった。小慢事業では、治療費の一部自己負担や申請書発行に要する費用の負担など、患者の把握率低下に強く影響する因子が内在しており、今後もその傾向は増強すると予想される。このデータを補完するためにはC-R法の適応

が必要であることが確認され、ビッグデータの使用が望まれる。

大阪府下における成人した小児期発症1型糖尿病患者の実態調査を行った。糖尿病専門医所属施設(n=250)透析施設(n=50)を経由した患者郵送アンケート調査によった。147名に調査票を送付し、34名から回答を得た(回収率は23%)。

臨床背景は、平均年齢36歳、糖尿病の罹病期間26年で網膜症41%、腎症29%を合併しており、合併症保有率が高率であることが明らかになった。医療施設からの回収率は23%であった。得られた結果は、成人発症1型糖尿病の生活実態調査の際にも有用である。

II. 治療・管理と生活実態分科会

1. 治療・管理、生活の実態に関する調査

平成26年度に作成したアンケート調査票を用いて、治療と管理・教育・就労状況、医療費と年収、婚姻・出産、治療状況などについて調査した。小児インスリン治療研究会が保有する資料から、当該症例を診察している全国の医療機関名を抽出し、そこに所属する医師に対して研究への参加を要請した。患者の経済的負担及び就学・就労への影響等を調査し、医療や福祉サービスの向上に資する解析を行った。

事務局からアンケート調査票647冊が21病院と15診療所に送付され、そのうち517冊が患者に手渡された。患者は自由意思に基づき自宅で調査票に記入し、事務局へ返送した。2016年2月末には、332冊のアンケート調査票が回収された。

解析結果を性別・年齢別に検討したのち、平成22年国勢調査の結果と比較した。さらに1997年に行われた「18歳以上に達し

た小児期発症インスリン依存性糖尿病患者の社会的適応および生活実態についての調査報告」と比較検討した。

国勢調査との検討では、40歳未満の患者では男女ともに学歴、就業率、結婚率は一般人口と同等であった。1997年調査との比較では、合併症は著しく減少していた。しかし、医療費に対する設問では「大いに負担を感じる」との回答が47%と1997年調査の2倍に増加していた。医療費のために治療が不十分であると28%が回答し、HbA1c7%未満は34%に止まった。

2. 調査協力率等の実施状況に関する考察

アンケート調査票を用いた小児期発症抽出率は、拒否率が低く、「協力依頼した人数C」と「実際の調査票配布枚数D」の間に大きな解離はないと仮定し算出した。抽出率 $D(571名) / A(647名) = 79.9\%$ だった。回答者(332名)に非対象者69名と、記載不備9名が含まれているため、有効回答数は254名だった。同様に、「実際の調査票配布枚数D」にも非対象者が含まれていたと考えられ、その人数は不明であるが、少なくとも69名以上であると推定された。従って、本来の研究対象者(適格例)の回収率 $= (332-69) / (517-69)$ 以上 $= 58.7\%$ 以上、有効回答率 $= (332-69-9) / (517-69)$ 以上 $= 56.7\%$ 以上であった。

<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た。疫学研究に関する倫理指針(平成25年7月

施行)に則って行った。

- アンケート調査などで個人情報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した。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した。

C. 考察

15歳未満1型糖尿病の疫学に関する新知見が得られた。発症率が欧米と比較して著しく低い、女児の発症が多い、思春期に発症の頂値があるなどの知見が得られた。これらは、本邦におけるこれまでのデータと同様である。欧米諸国から相次いで報告されている急激な発症率の上昇(特に乳幼児期発症)、国内の地域差、季節変動については、一定の示唆はあったものの、新規発症例の捕捉率が不明なため、結論を出すには至らなかった。

小慢事業のデータを用いた1型糖尿病の捕捉は、地方自治体による各種の医療補助が開始された2010年までは90%以上と推定される。しかし、その後は、各自治体による個別の医療費助成が行われるようになり、小慢事業への登録状況も地域によって異なるようになった。現時点では、動物の生態を把握するために使用されているC-R法を、1型糖尿病の真の有病者数の推定に用いることも、一つの方法であろう。

わが国には成人1型糖尿病を発症時に登録する制度がない。そこで、有病数の同定のために、データベースから該当症例を抽出するロジックを作成した。さらに、カルテレビュー等により抽出するロジック

を数回にわたり精緻化し、陽性的中率、感度の検証を行った。このロジックは1型糖尿病の検出に有用であることは間違いない。今後、全国の医療施設での調査を実施するなどにより、成人発症の1型糖尿病患者数を推定できるようになる。

北欧では40歳以上発症の1型糖尿病の発症率は小児期発症の3分の1と推定されており、わが国も同様と予想される。しかし、世界的に標準化された客観的診断基準が策定され、それを用いた患者の抽出がなされない限り、世界中から集められる数値を単純に比較することはできない。また、インスリン依存度の判定や、自己抗体陽性2型糖尿病の除外等、今後の課題も残されている。

生活実態に関するアンケート調査は、調査票項目を詳細に検討して作成し、高い回収率に配慮して施行した。得られた成績は、18年前に行われた同様の調査と比較して、就学・就職・結婚・育児について改善が認められたが、大半の患者が医療費の負担が大きいと答えた。回収率が十分高くない場合は、回答者が全体の集団を代表しているかどうかの検定が必要である。

D. 結論

本研究の成果の多くが、行政に対する具体的な疾病対策の構築、医療体制の改善、費用対効果等へ活用できることを期待したい。また、1型糖尿病治療ガイド策定に反映させたい。今後とも研究分担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り本研究を遂行する。

E. 健康危険情報 なし

F. 研究発表

1. 論文発表

- Onda Y, Sugihara S, Yokoya S, et al. Incidence and prevalence of childhood-onset: type 1 diabetes in Japan. Diabetes Care (in preparation)
- Kikuchi N, Kikuchi T, Yokoyama T, et al. A questionnaire survey on social adaptation and lifestyle of patients with childhood-onset type 1 diabetes over 20 years old. Pediatric Diabetes (in preparation)
- Tajima N for T1D study group. Incidence of type 1 diabetes in East Asia. 2016 (in preparation)

2. 学会発表

- Onda Y, Sugihara S, Yokoya S, et al. Incidence and prevalence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan: the T1D study. 14th Symposium of the International Diabetes Epidemiology Group (IDEG). December 5, 2015 (Vancouver).
- Tajima N for T1D study group. Japan (Symposium: Diabetes in youth). IDF Congress 2015 Vancouver. December 2, 2015 (Vancouver)
- Kikuchi N, Kikuchi T, Yokoyama T, et al. A questionnaire survey

on social adaptation and lifestyle of patients with childhood-onset type 1 diabetes over 20 years old. 14th Symposium of the International Diabetes Epidemiology Group (IDEG). December 5, 2015 (Vancouver) .

- 田嶋尚子 他. 1型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究. 平成27年度 研究成果発表会. 平成28年1月29日. (東京)

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 |

班会議の開催

本研究班は【疫学的診断基準分科会】及び【治療・管理と生活実態分科会】の2つのグループからなり、平成28年2月までに全体班会議、分科会及び打ち合わせ会議を計9回開催した。

< 全体班会議 >

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

第1回：平成27年7月12日(日)

開催場所:

東京コンファレンスセンター・品川 4階
402会議室

第2回：平成28年2月20日(土)

開催場所：

東京国際フォーラム G棟 604会議室

< 疫学的診断基準分科会 >

高い感度、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、平成26年度に策定した暫定的疫学的診断基準を用いて、診療データベースから患者を抽出した。また陽性的中率、並びに感度を検討するためにカルテレレビューを行い、診断基準の改訂を検討した。以下に日程を示す。

第1回：平成27年11月8日(日)

開催場所：

東京慈恵会医科大学 田嶋名誉教授室

第2回：平成27年11月21日(土)

開催場所：

Hong Kong Convention and Exhibition
Centre N101 Level 1 ロビー

第3回：平成27年11月23日(月・祝)

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 >

平成26年度からアンケート調査の予備調査を開始した。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調査実施手順と分析結果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、予備調査をふまえ、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の改善点の検討、分析結果について議論した。以下に日程を示す。

