

201508012B

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

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 26～27 年度

総合研究報告書

研究代表者 田嶋 尚子

(東京慈恵会医科大学 名誉教授)

平成 28 (2016) 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 …………… 8
2)	1 型糖尿病の疫学的診断基準	浦上 達彦 ……………12
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 ……………18
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 ……………27
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 ……………29
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 ……………32
7)	治療・管理、生活の実態に関する調査	菊池 信行、菊池 透、横山徹爾 ……………37
8)	調査協力率等の実施状況に関する考察	横山 徹爾 ……………43
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	……………47
IV.	研究成果の発表に関する一覧表	……………47
V.	研究成果の発表に関するスライド	……………48
VI.	資料	
	アンケート調査関連資料一式	……………58

#### 研究代表者

田嶋 尚子 東京慈恵会医科大学 名誉教授

#### 研究分担者

雨宮 伸 埼玉医科大学小児科 特任教授  
浦上 達彦 日本大学病院小児科 診療教授  
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  
緒方 勤 浜松医科大学小児科 教授  
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  
川村 智行 大阪市立大学大学院医学研究科 講師  
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  
杉原 茂孝 東京女子医科大学東医療センター小児科 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  
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  
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  
横山 徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長

#### 研究協力者

伊豆倉 理恵子 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター  
伊藤 善也 富岡中央病院小児科  
宇都宮 一典 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科  
海老名 奏子 横浜市立大学小児科  
岡田 朗 岡田内科クリニック  
小川 洋平 新潟大学医歯学総合病院小児科  
桶田 俊光 赤坂おけだ糖尿病内科  
恩田 美湖 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科  
川浪 大治 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科  
小池 明美 宮の沢小池こどもクリニック  
広瀬 正和 大阪市立大学大学院医学研究科  
志賀 健太郎 横浜市大市民総合医療センター小児総合医療センター  
野尻 千夏 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター  
橋村 夏野子 大阪市立大学大学院医学研究科  
堀田 優子 大阪市立大学大学院医学研究科  
母坪 智行 さっぽろ小児科内分泌クリニック  
南昌江 南昌江内科クリニック  
宮田 市郎 東京慈恵会医科大学小児科  
武者 育麻 埼玉医科大学小児科  
森本 彩 森本病院内科  
山下 貴範 九州大学病院メディカルインフォメーションセンター

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。研究班は二つの分科会に分かれて研究活動を遂行し、かつ全体および分科会別班会議を開催し、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年度は、1型糖尿病の特徴及び臨床的診断基準を考慮した上で、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抽出するロジック）を作成した。平成27年度は、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ロジックが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。1型糖尿病で、かつ九大病院に受診歴がある46症例のリスト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抽出ロジックによる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。

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。真の有病者数を推定するために、平成26年度は大阪府下で小慢事業による症例把握率をC-R法を用いて検討したところ、75%と推定された。成人1型糖尿病の疫学の実態は不明であり、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他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。

**【治療・管理と生活実態分科会】**

平成26年度には、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得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。平成 27 年度は、アンケート調査票を全国 33 医療施設へ 517 冊を配布し、332 名から自記式質問調査票を回収し、選択基準を満たす 254 名について解析した。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。症例の抽出率は 79.9%、アンケート調査票の回収率は 58.7%であり、調査協力率などの実施状況の監視が重要であることを示唆された。

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。

#### 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（小慢事業）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

### 【疫学的診断基準分科会】

1. 暫定的疫学的診断基準の作成と業務データベースを活用した症例の抽出  
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、平成26年度に、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、その精度を検討した。

平成27年には、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30万人に抽出ロジックを適応した後、専門医によりカルテレビューを実施し、ロジックの陽性的中率を算出した。また、専門医2名から別に九大病院を確実に受診した1型糖尿病症例（ゴールドスタンダード症例）のリストを用いて、ロジックの感度を検討した。

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、小慢事業による既存のデータベースを解析し、15歳未満発症症例の、有病者数、有病率、発症率を推定した。

3. 大阪市におけるC-R法を用いたフィールド研究

全数調査に代わるサンプリング調査であるC-R法は、独立した複数の情報源を用い、重なって把握された数値を数式に当てはめて、真の有病者数を推定することができる。大阪市では、学校調査、小慢事業データ、大阪市大小児科外来データを用い、性、生年月、郵便番号により、個人を標識し、2010年における真の有病者数を推定した。

### 【治療・管理と生活実態分科会】

1. 治療・管理と生活の実態に関する調査

平成26年度に患者の基礎データ、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し、倫理委員会の承認を得た。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。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。

平成27年度に本調査を開始し、小児インスリン治療研究会資料をもとに、10例以上の20歳以上に達した小児期発症1型糖尿病患者を診療している医療機関、21病院および15診療所へ調査票を送付し、332例から調査票を回収、選択基準を満たす254名について解析した。

#### <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る。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

### 【疫学的診断基準分科会】

#### 1. 暫定的疫学的診断基準の適応・妥当性の検討と症例の抽出研究

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30万人から866名を選択し、そのうち抽出ロジックで442名が1型糖尿病と推定された。専門医によりカルテレビューを実施し、ロジックを修正し、平成27年度に最終抽出ロジックを作成し、これを用いて症例を抽出したところ、陽性的中率は80.9%だった。1型糖尿病で、かつ九大病院に受診歴がある46症例のリストを用いて検証したところ感度は87.0%であった。

このロ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ロジックを用いた時のPPVは79.9%、感度は84.8%であった。

#### 2. 有病者数と発症率の把握

小慢事業に登録された15歳未満発症症例のデータ(2005~2012年度)を解析した結果、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

大阪市内の小児期発症1型糖尿病有病者数は、学校調査より35名、小慢事業データより43名、大阪市立医大より32名が同定された。この三つのリソースをC-R法を用いて検討したところ、大阪市内における1型糖尿病患者の有病率は16.7/10万人であった。小慢事業データを用いた症例の捕捉率はそれぞれ、61%、75%だった。

### 【治療・管理と生活実態分科会】

#### 1. 治療・管理と生活の実態に関する調査

事務局からアンケート調査票647冊が協力医療施設に送付され、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。

選択基準を満たした254名を解析したところ、平均年齢、罹病期間は、男性でそれぞれ29.7歳、20.3年、女性で31.7歳、22.8年であった。最終学歴が大学、大学院である者は、26.3%であった。就業者は63.4%であるが、正規雇用者が37.0%と少なかった。糖尿病を理由に採用を拒否されたことがある者は、男性15.9%、女性11.6%であった。年収の中央値は男性310万円、女性153万円であり、47.7%が経済的にやや苦しい、かなり苦しいと回答していた。毎月の医療費は、1~2万円が多く、世帯収入に対する医療費が10%以上の者が

37.4%で、医療費を「大いに負担を感じる」との回答が 46.9%であった。28.0%の者が、医療費のために治療が不十分になっていると回答した。結婚経験がある者は男性 32.9%、女性 48.8%であった。光凝固既往者は 10.6%、持続タンパク尿は 3.3%であった。糖尿病があることによって、有意義な人生を送れないと大いに感じている者は 22.4%であった。

## 2. 調査協力率等の実施状況に関する考察

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 $\div$ 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 $\div$ (332-69) / (517-69 以上)=58.7%以上、有効回答率 $\div$ (332-69-9) / (517-69 以上)=56.7%以上であった。

## 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 (/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慢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 1 型糖尿病の発症率については、これ

まで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方法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、確かな 1 型糖尿病の抽出を困難にしている。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 型糖尿病の客観的な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。結果は、19 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。

## 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

- Onda Y, Sugihara S, Yokoya S. et al., Incidence and prevalence of childhood-onset: type 1 diabetes in Japan. Diabetes Care. 2016 (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. 2016 (in preparation)
- Tajima N for T1D study group. Incidence of type 1 diabetes in East Asia. 2016 (in preparation)

### 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).
- 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). Vancouver.

December 5, 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). Vancouver. December 5, 2015 (Vancouver).
- Tajima N for T1D study group. Japan (Symposium: Diabetes in Youth). IDF Congress 2015 Vancouver. 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)

## 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

# < 研究の流れ >

【1型糖尿病の有病者数と発症率に関する研究】

【1型糖尿病患者の生活実態調査に関する研究】

## 【疫学的診断基準の作成】

- ・ 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-ペプチド測定
- ・ 除外基準(二次性糖尿病・膵癌術後・SU薬の使用)

(浦上・田嶋)

## 【治療・管理、生活の実態に関する調査】

- ・ 小児領域:  
小児インスリン治療研究会コホート登録症例の主治医への研究参への要請、説明と同意取得  
患者基本情報、治療管理に関するデータ解析  
医療費、就学、就職に関するアンケート調査
- ・ 成人領域:  
JDCP study コホート1型糖尿病のデータ解析

(雨宮・西村・菊池信行・菊池透)

## 【有病者数と発症率に関する研究】

### Mega Data-base

- ・ 小児慢性特定疾患研究事業による16歳未満1型糖尿病の申請書
- ・ Mid-Netに格納された300万人の医療データ
- ・ 支払基金データ/レセプトデータ
- ・ 東京都ホームページ「ひまわり」の糖尿病関連項目「外来でのインスリン導入」に○をつけた1,897医療施設

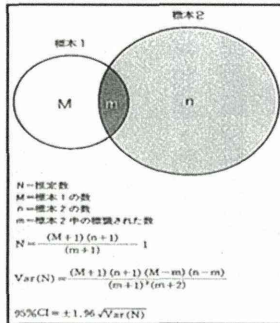
(杉原・横谷・西村・中島)

1型糖尿病患者の社会参加の促進・医療や福祉サービスに関する提言の取り纏め

(全員)

## 1型糖尿病対策への提言 1型糖尿病治療ガイドの策定

## C-R法による1型糖尿病患者数・発症率の推定



## C-R法を用いたフィールド研究

東京、大阪、九州などの地域における実装トライアル  
疫学的・生物統計学的検証

(川村・中島)

## 1型糖尿病のデータベースの構築

日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会・日本医療情報学会による共同管理

(門脇・緒方・岡田・横谷)



疫学・生物統計アドバイザー  
(横山・西村)

学会との連携・アドバイザー  
(門脇・緒方・岡田)

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<sup>1)</sup>。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 ヶ国における 15 歳未満の 1 型糖尿病推定発症率 (2013 年) は、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人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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。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)<sup>4)</sup>、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)<sup>5)</sup>、全国調査では 1.5 (1986~1990 年、男児 : 1.2, 女児 : 1.8)<sup>6)</sup>、別の全国調査では 2.1~2.6 (1998~2001 年)<sup>7)</sup>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<sup>5)</sup>。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、毎年の発症率は前年度の 3% 増である<sup>1)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。

但し、その後、フィンランド<sup>10)</sup>、スウェーデン<sup>11)</sup>やノルウェー<sup>12)</sup>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

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<sup>4)</sup>。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<sup>9,13)</sup>。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 review<sup>14)</sup>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）<sup>15)</sup>、リトアニアにおいて 8.30（1991～2008 年、男性：10.44、女性：6.10）<sup>16)</sup>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<sup>17)</sup>、イタリアのトリノ<sup>18)</sup>、台湾<sup>19)</sup>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<sup>14)</sup>。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<sup>20)</sup>。

## 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. 参考文献

- 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。把握するためには、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 study<sup>1)</sup>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、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。検査項目の普及に伴い、2000年代に入って行われた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。

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。

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<sup>10)</sup>、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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>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)<sup>13)</sup>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していること、糖尿病専門医間の調査に留まらない日本全国を網羅する調査であることが挙げられる。疫学的診断基準策定にあたり、診断項目を詳細にすることで、我が国における1型糖尿病像がより明確になる

一方で、欠損データが多くなるリスクもあり、両者のバランスが重要である。

今後は、実際に全国の病院データベースを用いて、今回作成した暫定的な疫学的診断基準案に基づき、有病者数等について解析を行う予定である。また、カルテに戻り、暫定案により真の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、暫定案の抽出精度を吟味し、改良を重ねていく。

## E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

F. 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

G. 参考文献

- 1) SEARCH for Diabetes in Youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Controlled clinical trials* 2004; 25:458-71.
- 2) Major cross-country differences in risk of dying for people with IDDM. *Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. Diabetes Care* 1991;14:49-54.
- 3) Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Mollsten A, Dahlquist G. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes* 2011;60: 577-81.
- 4) Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992; 339: 905-9.
- 5) Bruno G, Maule M, Biggeri A, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes* 2013;62:3542-6.
- 6) Skriverhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strom H, Joner G. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia* 2014;57:57-62.
- 7) Harjutsalo V, Sjoberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008; 371:1777-82.
- 8) WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. WHO Diamond Project Group. *Diabetes Care* 1990;13: 1062-8.
- 9) Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778-86.
- 10) Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2006; 23:857-66.
- 11) Pozzilli P, Di Mario U. Autoimmune diabetes not requiring insulin at diagnosis (latent autoimmune diabetes of the adult): definition, characterization, and potential prevention. *Diabetes Care* 2001;24: 1460-7.
- 12) Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, et al. Immunogenetic

and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:780-8.

- 13) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive

form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2008; 80:473-6.