

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。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。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口ジックによる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、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、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法を用いたワールド研究

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 $D(571名) / A(647名) = 79.9\%$ 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。

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 ~ 調査協力のお祝い~ . 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)

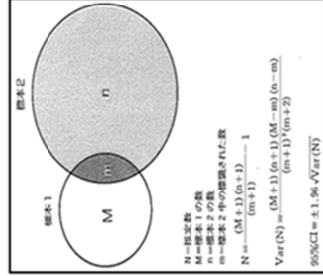
(浦上・田嶋)

【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

C-R法による1型糖尿病患者数・発症率の推定



(杉原・横谷・西村・中島)

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)

【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)

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



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)