

**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）
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口ジック）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。把握のためには、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、

小児期発症、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 study¹⁾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発症時年齢と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年代に入ってから行われた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の測定に加え、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¹⁰⁾、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¹¹⁾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¹²⁾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)¹³⁾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) Skrivarhaug 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.

