

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

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

研究分担者 杉原茂孝 東京女子医科大学東医療センター小児科 教授
研究分担者 横谷 進 国立成育医療研究センター病院副院長 生体防御系小児科部長
研究分担者 緒方 勤 浜松医科大学小児科 教授
研究協力者 恩田美湖 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学講座

研究要旨

日本を含めアジアにおける1型糖尿病の発症頻度は欧米白人に比し非常に少ないと報告されてきたが、2001年度以降、我が国からの報告はなく、詳細な疫学データは整っていない。小児に関しては児童福祉法に基づいて国が行う小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)があり、これは現時点において全国的な小児期発症1型糖尿病の疫学調査を可能にする唯一のデータと考えられる。小児期発症1型糖尿病患者の発症率、および有病者数・有病率を求めるために、2005~2012年の小慢事業に基づいて、コンピューターに登録された糖尿病のデータを詳細に解析した。

15歳未満の1型糖尿病の2005~2010年度の発症率(/10万人年)は、2.25(2.14 2.36)、年齢3区分別には、0-4歳:1.48(1.29 1.66)、5-9歳:2.27(2.08 2.47)、10-14歳:3.00(2.74 3.25)、2005~2012年度の有病者数(名)および有病率(/10万人)は、2,326(2,202 2,450)、13.53(12.63 14.43)であった。本邦における発症率は欧米諸国と比較して著しく低く1998年以降横ばいであり、発症年齢の低年齢化も認めなかった。

近年の地方自治体による独自の子どもの医療費助成等の影響により、小慢事業への登録が低下している可能性もあり、今後は小慢事業による対象年齢の1型糖尿病患者の疾患網羅度を検討し、本研究結果が本邦の1型糖尿病の全体像をどれくらい正確に反映しているか評価する必要がある。

A. 研究目的

日本を含めアジアにおける1型糖尿病の発症頻度は欧米白人に比し非常に少ないと報告されてきたが、2001年度以降、我が国からの報告はなく、詳細な疫学データは整っていない。

しかし、小児に関しては小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)がある。これは現時点において全国的な小児期発症1型糖尿病の疫学調査を可能にする唯一のデータと考えられる。小慢事業は、児童福祉法に基づいて国が行う治療研究

事業である。対象疾患の治療にかかった費用(保険適用分)の一部を公費によって助成するものである。2005年に法制化され、11疾患群(514疾患)が対象となっており、糖尿病も認められている。対象疾患名として糖尿病は、1型糖尿病、2型糖尿病、その他の糖尿病に分類されている。対象の条件は、満18歳未満の患者である。ただし、18歳未満で認定を受け、引き続き有効な医療券を交付されている場合、満20歳未満まで延長可能である。

小慢事業は、全国レベルの情報を得る

ために非常に貴重であると考えられるが、地域自治体による乳幼児・学童への医療費補助制度の拡充により、近年、地域によっては登録の遅れや登録率の低下などの問題が指摘されており、疫学データとしての精度の検証が必要とも考えられている。

平成 26 年度は、この小慢データからの 1 型糖尿病症例の抽出条件の検討、および 2010～2012 年のデータを用いて日本人小児期発症 1 型糖尿病患者の発症率、および有病者数・有病率を算出した。今年度は 2005～2012 年度と解析範囲を拡大し、さらに、真のデータにより近づけるために発症時期から小慢事業への登録までの時間差を考慮し、小慢事業に登録された 1 型糖尿病症例について詳細な検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象症例

2005～2012 年度に小慢事業に登録された 15 歳未満発症の 1 型糖尿病患者を対象とした。本研究における 1 型糖尿病の定義は、1) 主治医による 1 型糖尿病の診断に加えて、2) インスリン加療中 and/or 3) GAD 抗体陽性 ($>1.5\text{U/ml}$) とした。

2. 発症率の算出方法

2005～2012 年に 1 型糖尿病発症後 3 年以内に新規登録された症例を対象とした。1 型糖尿病の発症から小慢事業への登録までの期限は定められていないため、発症時年齢と登録時年齢にはしばしば乖離が見られる。このため、発症から登録までの時間差を考慮し、発症後 3 年以内に登録された症例を補正し、2005～2010 年度の発症率を算出した。

2010 年度を例に、具体的な発症率の計算方法を述べる。2010 年度の発症率は、

発症後 1 年以内の 2010 年度新規登録症例 + 発症後 1 年以上 2 年未満経過した 2011 年度新規登録症例 + 発症後 2 年以上 3 年未満経過した 2012 年度新規登録症例として算出した。性別、発症月別、年齢別 (発症年齢別、発症年齢 3 階層別 : 0～4 歳、5～9 歳、10～14 歳)、地域別 (8 地方区分別、都道府県別) にも検討した。発症率の算出の際には、総務省統計局が毎年発表している人口統計表を用いた。

3. 有病者数・有病率の算出方法

2005～2012 年度の到達年齢 15 歳未満を対象として、有病者数および有病率を性別に算出した。有病率を算出する際には、総務省統計局が毎年発表している人口統計表を用いた。

統計学的処理には SAS version 9.4 (SAS institute, Inc., Cary, North Carolina, USA) を用いた。

C. 研究結果

1. 発症率

15 歳未満の発症率 (/10 万人年) は 2.25 (2.14～2.36) [男児 / 女児 : 1.91 (1.83～1.98) / 2.52 (2.34～2.69)] であった。発症率の頂値は、13 歳時に 3.18 (2.92～3.45) [男児 (13 歳時) : 3.28 (3.02～3.55)、女児 (10 歳時) : 3.76 (3.34～4.19)] と思春期に認められた。年齢 3 区分別発症率は、0～4 歳 : 1.48 (1.29～1.66) [男児 / 女児 : 1.31 (1.16～1.47) / 1.60 (1.35～1.84)]、5～9 歳 : 2.27 (2.08～2.47) [男児 / 女児 : 1.70 (1.50～1.90) / 2.78 (2.42～3.15)]、10～14 歳 : 3.00 (2.74～3.25) [男児 / 女児 : 2.70 (2.51～2.90) / 3.17 (2.77～3.56)] であった。どの年齢層でも女児に高率であった。幼児期および思春期以降の発症では性差は小さかった。月別には 4 月 [13.7% (12.3～15.1)]、次いで 12 月

[10.8%(9.9 - 11.7)]、5月[10.1%(9.4 - 10.8)]の発症が多かった。季節別にみると春の発症が30.9(28.4 - 33.5)%、夏の発症が18.8(16.5 - 21.1)%、秋の発症が23.5(21.1 - 25.9)%、冬の発症が26.8(24.6 - 29.0)%を占めた。冬から春にかけて多く、夏に少なかった。

8 地方区分別発症率(/10万人年)は、北海道地方3.37(2.61 - 4.12)、東北地方3.07(2.54 - 3.60)、関東地方2.20(2.06 - 2.34)、中部地方2.23(2.04 - 2.43)、近畿地方2.27(2.12 - 2.42)、中国地方1.74(1.49 - 1.99)、四国地方2.21(1.68 - 2.74)、九州地方2.22(1.83 - 2.62)であった。

2. 有病者数・有病率

2005～2012年度の15歳未満の1型糖尿病の推定有病者数(人)は2326(95%CI:2202 - 2450)[男児/女児:991(938 - 1044)/1303(1222 - 1383)]、有病率(/10万人)は13.53(12.63 - 14.43)[男児/女児:11.35(10.58 - 12.12)/15.67(14.50 - 16.84)]であった。

3. 疾患網羅度

2005～2012年度に小慢登録事業に登録された15歳未満の糖尿病症例は平均2701.0人/年(95%CI:2593.3-2808.7)、新規発症例は528.4/年(503.6-553.1)であった。このうち主治医により1型糖尿病として登録された症例は2400.7人/年(2285.4-2516.1)[新規登録は413.9人/年(388.1 - 439.6)]であった。主治医により1型糖尿病として登録された症例のうちの96.9%にあたる2326.3人/年(2202.1 - 2450.4)[新規登録症例:396.3人/年(371.5 - 421.0)]が本研究における1型糖尿病の定義を満たす症例であった。また、本研究における1型糖尿病の定義を満たす症例の中で、発症後1年以内、3年以内に登録した症例はそれぞれ84.3%

(81.7 - 86.9)、90.5%(88.0-92.1)であった。

D. 考察・結論

小慢事業のpopulation-based dataを用いて本邦における15歳未満の1型糖尿病の発症率および有病者数・有病率を検討した。

2005～2010年度の発症率(/10万人年)は、2.25(2.14 - 2.36)、年齢3区分別にみると、0-4歳:1.48(1.29 - 1.66)、5-9歳:2.27(2.08-2.47)、10-14歳:3.00(2.74-3.25)であった。過去の小慢事業を用いた報告によると、0-14歳の1型糖尿病の発症率(/10万人年)は1986～1990年:1.5(男児/女児:1.2/1.8)、1998～2001年:2.37(男児/女児:2.06/2.61)であった^{1,2)}。また、1998～2001年における年齢3区分別発症率(/10万人年)は、0-4歳:1.71、5-9歳:2.24、10-14歳:3.09であった。よって、本邦における発症率は欧米諸国と比較して著しく低く1998年以降横ばいであり、発症年齢の低年齢化も認めなかった。

発症率の性差は、本邦における既報のデータと同様に女児に高かった¹⁾。発症率の性差には発症率の高さや人種が関係している^{3,4)}とされ、欧州諸国においては男児が高く、アジアやアフリカでは女児に高いことが報告されている⁵⁾。既報のデータと比較して、全体に占める男女の割合についても本邦においては同等であった¹⁾。発症率のピークは、男女ともに思春期に認めた。男児(13歳時):3.28(3.02 - 3.55)、女児(10歳時):3.76(3.34 - 4.19)で女児に早く、第二次性徴の直前時期に合致していた。これも既報通りであり、諸外国とも同様の結果であった⁶⁾。

1型糖尿病の発症には季節性があり、

一般的に、冬に多く、夏に少ないことが報告されてきた⁷⁾。しかし、これまで我が国を含めた発症率の低い国からは、発症時期に季節性はないと報告されてきた^{1,8-10)}。本研究の結果では4~5月、12月と二峰性を認めた。4~5月に多かった理由として、わが国における糖尿病のスクリーニング検査の存在と1型糖尿病の発症形態の特徴が挙げられる。わが国には、小児糖尿病の早期発見を目的とした学校検尿という独自の制度がある。法制化された1992年以降、6~15歳(小・中学生)の全児童へ毎年行うことが義務づけられており、一般に年度初めに行われる。わが国独自のシステムである学校検尿が、1型糖尿病の早期発見に一役買っている可能性がある。

小慢事業は国による公的事業であり、現時点でわが国における小児期発症1型糖尿病の全数調査を可能にする唯一の方法である。しかしながら、以下のlimitationがある。わが国には、小児期発症1型糖尿病患者が受けられる医療費の助成制度として、小慢事業の他、地方自治体ごとに独自の子どもの医療費助成制度がある。この制度は地方自治体によって、その助成金額や対象年齢が異なり、場合によってはこの制度により医療費が全額カバーされる。その場合、小慢事業への登録は急を要さない。これが1型糖尿病発症から小慢事業登録までの時間差を生じる一因と考えられる。本研究では、発症から3年以内に登録された症例まで補正して発症率を算出した。2005~2012年度における発症後3年以内の登録は、その年度に登録された新規発症症例の平均90.5%(95%CI:88.0-92.14)であった。すなわち、発症率を過小評価している可能性がある。また、地方自治体による医療制度の手厚い地域や、地方自治体によ

る医療制度の助成対象となりやすい幼年期では小慢事業への登録率が下がる可能性があり、年齢や地域によって、その発症率の正確性に差がある可能性がある。

これまでわが国における1型糖尿病の発症には地域差はないと報告されてきた。本研究の結果をみると、高緯度地域に発症率が高く、地域差があるようにもみえるが、前述のとおり各自治体の対応が異なるため、現時点で結論を導くことはできない。

また本研究の結果、発症率の増加は認めなかったが、有病者数、有病率の増加を認めた。これは、小慢事業へ新規登録は行ったものの、地方自治体からの医療費助成で全額医療費がカバーされるために、毎年の更新手続きを行っていないかった症例が、2005年に小慢事業が法制化された影響で継続症例の登録が増えたことが影響した見かけ上の増加と考えられる。

今後は、小慢事業による対象年齢の1型糖尿病患者の疾患網羅度を検討し、本研究結果が本邦の1型糖尿病の全体像をどの程度正確に反映しているかを評価する必要がある。

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*. 2016 (in preparation)

2. 学会発表

Sugihara S., Onda Y. et al. Incidence and Prevalence of Childhood-onset Type 1 Diabetes in Japan: The T1D Study. 14th Symposium of the International diabetes epidemiology Group (Vancouver)

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

E. 参考文献

- 1) Kida K, Mimura G, Ito T, Murakami K, Ashkenazi I, Laron Z. Incidence of Type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of onset and month of birth: JDS study. The Data Committee for Childhood Diabetes of the Japan Diabetes Society (JDS). *Diabetic medicine* 2000;17:59-63.
- 2) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 2006;49:828-36.
- 3) Karvonen M, Pitkaniemi M, Pitkaniemi J, Kohtamaki K, Tajima N, Tuomilehto J. Sex difference in the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus: an analysis of the recent epidemiological data. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes/metabolism reviews* 1997;13:275-91.
- 4) Gale EA, Gillespie KM. Diabetes and gender. *Diabetologia* 2001;44:3-15.
- 5) Soltesz G, Patterson CC, Dahlquist G. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence--what can we learn from epidemiology? *Pediatric diabetes* 2007;8 Suppl 6:6-14.
- 6) Fedearion ID. *Diabetes Atlas*. 3rd edition. International Diabetes Fedearion 2006;Brussels.
- 7) Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. *Lancet* 1992;339:905-9.
- 8) Shamis I, Gordon O, Albag Y, Goldsand G, Laron Z. Ethnic differences in the incidence of childhood IDDM in Israel (1965-1993). Marked increase since 1985, especially in Yemenite Jews. *Diabetes care* 1997;20:504-8.
- 9) Ye J, Chen RG, Ashkenazi I, Laron Z. Lack of seasonality in the month of onset of childhood IDDM (0.7-15 years) in Shanghai, China. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM* 1998;11:461-4.
- 10) Tseng CH. Incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 years during 1992-1996 in Taiwan. *Acta Paediatr* 2008;97:392-3.

Incidence and Prevalence of Childhood-onset Type 1 Diabetes in Japan: The T1D Study

Yoshiko Onda,^{*1} Shigetaka Sugihara,² Tsutomu Ogata,³
Susumu Yokoya,⁴ Naoko Tajima⁵

¹ Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

² Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East, Tokyo, Japan

³ Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan

⁴ Department of Medical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

⁵ Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

INTRODUCTION

In Japan, where nearly all medical costs are covered by public funds for all patients with type 1 diabetes (T1D) whose age of disease onset is less than 18 years old (childhood-onset T1D) and who are registered with the Specified Pediatric Chronic Diseases Treatment Research Projects (SPCDTRP) in place in Japan until they come of age (20 years old), a majority of children with T1D become part of the SPCDTRP.

AIMS

To estimate the incidence and prevalence of childhood-onset T1D in Japan, using data derived from the SPCDTRP.

METHODS

This study drew on the clinical data available for all patients registered with the SPCDTRP in the fiscal years 2010 through 2012. As pediatric care primarily covers children less than 16 years of age in Japan, those diagnosed at more than 15 years old were excluded from this study. The study surveyed the number of patients registered with the SCDTRP at less than 15 years of age, the number of patients newly diagnosed during the fiscal year 2010 (those registered within 1 year of disease onset in the fiscal year 2010 as well as those registered within 1 to 2 years of disease onset in the fiscal year 2011 and those registered within 2 to 3 years of disease onset in the fiscal year 2012) for estimates of incidence, and the incidence and prevalence of childhood-onset T1D were calculated using annual age- and gender-stratified total population figures issued by Statistic Bureau, Ministry of Internal Affairs and Communications, Japan. T1D in this study is defined as diagnosis of T1D by attending physicians and patients receiving insulin therapy and/or testing positive for GAD antibodies. The incidence was estimated as stratified by age and month/season of disease onset. The 95% confidence intervals (CI) for the incidence and prevalence were estimated by using the normal approximation method.

RESULTS

Of those newly registered with the SCDTRP during the fiscal years 2010 to 2012, those registered within 1 and 3 years of disease onset accounted for an average of 84.3% and 90.3%, respectively. Among those aged 15 years old or younger, the incidence of type 1 diabetes during the fiscal year 2010 was estimated as 2.3/100,000 person-years (males/females, 1.9/2.6) and the average prevalence of type 1 diabetes during the 2010-2012 period was estimated as 16.9/100,000 persons (95% CI, 16.0-17.7) (males/females, 14.1 [13.5-14.7]/19.5 [18.3-20.8]). The age-stratified incidence during the fiscal year 2010 (/100,000 person-years) among the three 5-year age brackets was: 1.6 (males/females, 1.4/2.1) among those aged 0-4 years old; 2.6 (males/females, 1.3/2.6) among those aged 5-9 years old; and 3.1 (males/females, 2.6/3.6) among those aged 10-14 years old. The incidence (/100,000 person-years) was shown to peak at 12 years of age at 4.2 (3.9 at 12 years of age among males; and 5.2 at 11 years of age among females) (Figure 1). Again, the incidence as stratified by season was shown to be 29.1%, 19.1%, 23.2%, and 27.1%, respectively, in spring, summer, fall and winter, respectively, with the incidence shown to be highest in April (12.9%) followed by that in December (10.1%) (Figure 2).

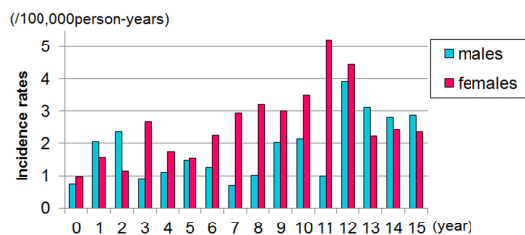


Figure 1. The incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan, estimated by age at disease onset (2010)

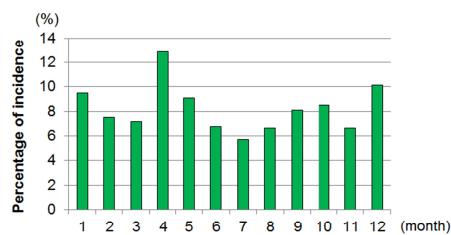


Figure 2. The percentage of seasonal incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Japan (2010)

CONCLUSION

Available data demonstrated a very low incidence, with the onset of disease shown to peak in early adolescence. These findings were consistent with epidemiological data reported earlier in Japan and showed no increase in incidence, unlike those recently reported in Western countries. Further research is required to determine the case ascertainment rate for the SPCDTRP cohort and to see how accurately these findings may reflect the current status of type 1 diabetes in Japan.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to acknowledge that this study has been supported by a research grant from the Ministry of Health, Labor and Welfare (H26-Junkanki-Ippan-003). The authors would also like to thank the investigators of the T1D study group for their contribution to the study.