

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研究事業  
(総括・分担)研究報告書

1型糖尿病の実態調査、客観的診断基準、日常生活・社会生活に着目した  
重症度評価の作成に関する研究

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、a) 確実な (= インスリン依存の) 1 型糖尿病 (小児および成人) を客観的に判断する基準を策定すること、b) 日常生活や社会生活に着目した重症度分類を行うこと、c) インスリン依存の 1 型糖尿病を抽出するためのアルゴリズムを開発し、これら症例の有病者数を推定する、これら疾病を登録するデータベースの構築と試験的实施である。

**【診断基準分科会】**

「確実な (= インスリン依存の) 1 型糖尿病」症例を抽出するための客観的かつ簡便な暫定抽出基準を策定するため、内因性インスリン分泌能の判定に最も鋭敏なグルカゴン負荷試験の既存のデータを多数例集計し解析した結果、急性発症 1 型糖尿病における確実な (= インスリン依存の) 診断基準である血中 CPR 0.6ng/ml に相当するグルカゴン負荷後の CPR 値は成人と小児科施設のデータでは異なる関連性を示した。

**【社会的重症度分類分科会】**

1 型糖尿病患者 403 名のインスリン分泌残存能を後方視的に検討した。血中 CPR 陽性率は発症 5 年で約 50%、10 年で約 20%。残存膵細胞機能ありの症例では、完全枯渇例と比較して HbA1c 値が低い傾向を認めた。血中 CPR 値だけで重症度を判定できるのか検証が必要と思われた。強化インスリン療法で治療中の 1 型糖尿病患者 101 名を対象に持続血糖測定 (CGM) を施行した。CGM データから得られた SD を四分位に分け、各群の 24 時間血糖値の SD とこれに対応する HbA1c との間には有意な相関を認めなかった。HbA1c 値は、患者の日常生活を損なう著しい血糖変動幅の有無はでは予測できず、社会的重症度の評価指標として十分ではないことが示唆された。20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態を把握するため、重症低血糖、自動車免許の取得、生命保険への加入等、日常生活・QOL への影響を評価できる項目を追加したアンケート調査票を作成した。

**【登録制度分科会】**

機械学習を用いて、1 型糖尿病推定症例を検出する抽出ロジックを精緻化した。さらに、カルテレビューで同時に評価した「インスリン依存性の有無」を用いて、インスリン依存の 1 型糖尿病の抽出ロジックを作成し精度を評価した。平成 29 年度から試行する疾患登録 DB の構築を目的として、本研究が作成した分アンケート調査票の項目、インスリン治療研究会第 4 コホートの項目、および 6 つの臨床学会で策定された生活習慣病自己管理項目セットを基に、疾患登録 DB 項目の検討を行った。

本研究は 1 型糖尿病の病態解明や医療水準の向上に資するとともに、本疾患に対する社会の理解の普及と啓発、重症度別に対応する医療の提供等、医療体制や福祉等の改善点を明らかにすることができるなど、研究成果の波及効果は大きい。

#### 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

池上 博司・近畿大学医学部・教授  
今川 彰久・大阪医科大学・教授  
島田 朗・埼玉医科大学・教授  
杉原 茂孝・東京女子医科大学・教授  
菊池 透・埼玉医科大学・教授  
浦上 達彦・日本大学医学部・教授  
西村 理明・東京慈恵会医科大学・准教授  
植木 浩二郎・国立研究開発法人  
国立国際医療研究センター・  
糖尿病研究センター長  
川村 智行・大阪市立大学大学・講師  
菊池 信行・横浜市立みなと赤十字病院・  
部長  
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  
梶尾 裕・国立研究開発法人  
国立国際医療研究センター病院・  
診療科長  
横山 徹爾・国立保健医療科学院・部長

#### 諮問委員会委員

門脇 孝(日本糖尿病学会)  
東京大学・医学部・教授  
雨宮 伸(日本小児内分泌学会)  
埼玉医科大学・客員教授  
緒方 勤(日本小児内分泌学会)  
浜松医科大学・教授  
横谷 進(日本小児内分泌学会)  
福島県立医科大学・特命教授  
大江 和彦(日本医療情報学会)  
東京大学・医学部・教授

#### A．研究目的

日本では1型糖尿病はその成因と発症経過から急性発症、劇症、緩徐進行の3亜型に分類されているが(池上・島田2015)、血糖の不安定性や低血糖リスク等に直結する内因性インスリン欠乏状態(西村・川村2015)を的確に判定する基準はない。また、1型糖尿病は長期療養を余儀なくされる疾患で(杉原2015)、社会の受け入れは改善しているが、経済的負担が大きい(菊池信行 2015)等、日常生活や社会生活に関する課題が多い。しかし、日本では成人を含めた1型糖尿病の有病者数等の疫学データが乏しいこともあり、その実態の詳細はまだ不明である。

そこで、本研究の目的は、a)確実な(=インスリン依存の)1型糖尿病(小児および成人)を客観的に判断する基準を策定する、b)日常・社会生活に着目した重症度分類を行う、及び、c)インスリン依存の1型糖尿病を抽出するための精緻化したアルゴリズムを開発し、ビッグデータを利用して本疾患の全人口における有病者を推定すること、患者登録データベースの構築と試験的実践、とした。

#### B．研究方法

研究班は【診断基準】、【社会的重症度分類】、【登録制度】からなり、それぞれの目標に向けて研究ロードマップに従って、3分科会別に研究を推進した。研究年度内に、全体班会議2回、分科会10回を開催し議論を深めるとともに、それぞれ専門家による疫学的、医療統計学的妥当性の検討を行った。また、関連学会の理事長や有識者からなる諮問委員会を設け、広くご意見や指導を受けた。

本研究は、ヘルシンキ宣言の趣旨および東京慈恵会医科大学の倫理委員会の審査を受け、疫学研究に関する倫理指針(平成26年12月施行)に則って行った。

#### C．結果

##### 【診断基準分科会】

##### 1. 「確実な(=インスリン依存の)1型糖尿病」 判定のための基準

先行研究における1型糖尿病の暫定的疫学的診断基準から開発した疾病抽出アルゴリズムは、1型糖尿病の診断・インスリン処方・C-ペプチド・DKA・自己抗体陽性(単独項目)、除外基準からなる。この研究結果を解析し、「確実な(=インスリン依存の)1型糖尿病」症例を抽出するための客観的かつ簡便な暫定的抽出基準の作成を行った。

診断基準作成ために、空腹時血清 CPR<0.6ng/ml (あるいは尿中 CPR<20ug/day の患者のデータを各施設から収集し、血中 C ペプチド値を用いた階層化によりデータを整理した。グルカゴン負荷試験データのある症例は内科、小児科それぞれで約 100 例抽出された。内科系 2 施設のデータをパイロット的に解析した結果、負荷前値(空腹時 CPR)が急性発症 1 型糖尿病における確実な (=インスリン依存の) 診断基準である 0.6ng/ml に相当するグルカゴン負荷後の CPR は 1.0ng/ml であった。

一方、小児科施設のデータではこれとは異なる関連性を示すことが示唆された。以上から、今後症例数を増加して解析、検証するとともに、その背景因子を分析し、年齢別あるいは背景因子別のカットオフ値を設定する必要性の有無を検証する。

年、BMI22)を対象に持続血糖測定(CGM)を施行した。CGM データから得られた SD を四分位に分け、各群の 24 時間血糖値の SD とこれに対応する HbA1c 値の関連を検討したが、両者間には有意な相関を認めなかった。患者の日常生活を損なう著しい血糖変動幅の有無は HbA1c 値では予測できず、社会的重症度の評価指標として十分ではないことが示唆された。

### 3. アンケート調査

20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態を把握するため、患者属性や一般的な臨床項目の他、重症低血糖、自動車免許の取得、生命保険への加入、医療費、公的補助など、QOL への影響を評価できる項目を追加したアンケート調査票を作成した(資料 1)。現在、調査を依頼する医療施設の選択中であり、次年度には 1 型糖尿病患者約 500 例を対象に配布し、症例抽出率と回収率の算出、データ入力と解析を行う予定である。

### 【登録制度分科会】

#### 1. インスリン依存の 1 型糖尿病抽出アルゴリズムの開発

全国規模で Web 登録しうる疾病登録ソフトをデザインするために、1 型糖尿病をモデルとして、電子カルテや医事会計システムなどからなる HIS 情報から動的に病

### 【社会的重症度分類分科会】

#### 1. インスリン分泌残存能と罹病期間

1 型糖尿病患者 403 名(発症年齢 8.2 歳、罹病期間 10.8 年)のインスリン分泌残存能を後方視的に検討した。血中 CPR 陽性率は発症 5 年で約 50%、10 年で約 20%。残存膵細胞機能ありの症例では、完全枯渇例と比較して HbA1c 値が低い傾向を認めた( $p = 0.59$ )。血中 CPR 値が測定感度以下に至った症例の 17.3%が再度陽性を示したことから、継続的な追跡やグルカゴン負荷試験などでの評価が重要と思われる。血中 CPR 値だけで重症度を判定できるのか検証が必要である。

#### 2. 24 時間血糖値の SD と HbA1c 値の関連

強化インスリン療法で治療中の 1 型糖尿病患者 101 名(年齢 43 歳、罹病期間 16

歳)や病名を推定する Phenotyping 技術を開発した。保険病名のみによる初期 Phenotyping では PPV は 54.7% (感度 95.8%) で、HIS 情報全体を用いた最終的な PPV は 82.8% に至り、感度は 83.3% であった。また、レセプト情報のみでも PPV は 82.6%、感度は 81.3% であった。

#### 2. 1 型糖尿病の有病者数の推定

平成 29 年度は、本 phenotyping を他病院へ展開して外的妥当性を評価すると同時に、National Data Base など、全年齢層の 1 型糖尿病の有病率や、性差、地域差などを推定する。

#### 3. 疾病登録データベースの構築

一部の地域で診断基準分科会策定による 1 型糖尿病の疾病登録事業のパイロット試験を開始するための準備を始めた。データベースに実装する項目は、a) 6 つの臨床学会による疾患自己管理項目セット、b) 本研究班によるアンケート調査票の項目、c) インスリン治療研究会による項目から、重複する項目を削除し、本データベースの目的に合致するものを暫定的に選択した。また、1 型糖尿病の包括的データベースである TIDE-J やわが国の糖尿病の施設横断的ビッグデータ構築事業である J DREAMS との目的の違いや棲み分けを確認し、互いに補完し合えるよう研究班内で検討することとした。

#### D．考察

わが国では、1型糖尿病は、その成因から、急性発症、緩徐進行、劇症の3亜型に分類され、DKAの有無、インスリン治療、自己抗体、血中Cペプチド値の4項目の組み合わせによる詳細な診断基準が策定されている。しかし、必ずしも、臨床的に重症度の指標となるインスリン依存状態にあることは必須事項ではない。これに対して、病態、病期による分類では、1型糖尿病はインスリンへの依存状態によって分かれているが、これらを客観的に判断する基準はない。

そこで、診断基準分科会は、内因性インスリンが枯渇し、インスリン注射なしでは生命が維持できない、確実なインスリン依存の1型糖尿病を客観的に判断するための基準の作成、および、その妥当性と信頼性を評価するためのパイロット研究を担当した。その結果、成人と小児では、内因性インスリン分泌能の低下の速度が異なることも示唆され、さらなる整合性も必要であることが示唆された。

さらに、本疾患の重症度を日常生活・社会生活から評価する標準化された試みもなされていない。本研究で作成したアンケート調査票には、日常生活、社会生活を映し出す質問項目が含まれている。患者の抽出率とアンケート調査票の回収率が高い調査研究を行い、社会的な重症度を客観的に判定するためのリスク因子とそのスコア化も検討する予定である。平成29年度には1型糖尿病患者約500例を対象に配布し、症例抽出率と回収率の算出、データ入力と解析を行う。

全年齢層を対象にした確実な(=インスリン依存の)1型糖尿病を客観的に判定する基準を満たした症例について、通常の患

者背景因子や臨床項目のみでなく、その日常生活、社会生活を映す項目も含めて登録するデータベースは、これまでに例をみない。この研究では、これらを搭載する新たな登録制度を構築する。世界的にも他に類似した研究事業は行われていない。本研究により、確実な(=インスリン依存の)1型糖尿病患者数の同定、生活面での課題等が浮彫になり、就学・就労支援の充実を含めた医療や福祉政策(障害年金、内部障害等)に反映させることができる。また、本研究の成果を糖尿病治療ガイド等に反映させることで、全国の1型糖尿病患者の治療・管理状況の改善が期待される。

これにより、患者のQOLの向上や、医療経済の改善に貢献することができる。加えて、本データベースの資料は、厚労行政に貢献しうる有用な研究の推進をうながすことであろう。

#### E．結論

本研究は1型糖尿病の病態解明や医療水準の向上に資するとともに、本疾患に対する社会の理解の普及と啓発、重症度別に対応する医療の提供等、医療体制や福祉等の改善点を明らかにすることができるなど、研究成果の波及効果は大きい。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。

#### F．健康危険情報 なし

#### G．研究発表 各分担研究報告書に記載

#### H．知的財産権の出願・登録状況 なし

