

平成 28 年度 厚生労働科学研究 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」

諮問委員会 議事録

開催日時：平成 29 年 3 月 5 日（日）10:00~11:20

開催場所：東京慈恵会医科大学 高木会館 5 階 A 会議室 東京都港区西新橋 3-25-8

出席者：雨宮 伸、大江 和彦、門脇 孝、（以上、諮問委員）

植木 浩二郎、梶尾 裕、菊池 透、杉原 茂孝、（以上、研究分担者）、田嶋 尚子（研究代表者）

（敬称略、五十音順）

地主 麻希（事務局）

【開会挨拶】

- ・ 研究代表者から諮問委員の先生方に出席のお礼の言葉があった。緒方先生、横谷先生はご欠席。研究分担者の先生方のうち、ご都合がつく方にご出席いただいた。
- ・ 議事録をまとめるため、音声を録音することの承諾を得た。
- ・ 資料の確認を行った。

【報告事項】

平成 28 年度研究成果発表会用抄録(資料 3)および発表会用スライド(資料 4)を用いて、研究代表者から研究成果について報告があった。

1. 研究の概要と目的

- ・ 研究体制は 3 分科会からなる。A 診断基準分科会は、1 型糖尿病、特にインスリン依存状態にある確実な 1 型糖尿病の客観的な診断基準の作成、B 社会的重症度分科会は、治療別血糖管理状況の検討ならびに日常生活・社会生活に着目した重症度評価のためのアンケート調査票作成、C 登録制度分科会は、確実な（＝インスリン依存の）1 型糖尿病患者の登録制度の構築と試験的実践を目的とし、研究のロードマップに沿って研究をすすめた。

2. 結果と質疑

- ・ 診断基準分科会は、全国の 8 医療機関から収集されている 1 型糖尿病（内科約 130 名、小児科 105 名）のグルカゴン負荷試験データが、そのうち内科系 2 施設、小児科 1 施設のデータをパイロット的に解析した。内科では、空腹時血中 CPR0.6ng/ml に相当するグルカゴン負荷後の CPR 値は 1.0ng/ml であった。小児ではこれより高い値であった。
- ・ インスリン治療研究会のデータをみると、小児 1 型糖尿病の血中 CPR 値 0.6ng/ml 未満の症例の割合は診断時 62% であるが、インスリン治療開始後 5 年以上では 99% に増加し、幼若で発症した症例ほど内因性インスリンの枯渇が急速であった。
- ・ 小児期発症 1 型糖尿病 403 名(発症年齢 8.2 歳)において、血中 CPR 陽性(0.01ng/ml 以上)は発症

5年で約**50%**、**10**年で約**20%**であった。血中**CPR**陽性群では陰性群と比較して**HbA1c**が低い傾向があった。診断時に**CPR**陰性であった症例の**17%**が経過中に陽性を示した。

- ・ 以上から、空腹時血中**CPR**値だけで重症度が判定できるか検証が必要と思われた。

質疑

雨宮：グルカゴン負荷試験の結果は小児（浦上先生提供）と成人（池上先生提供）で同じ基準をあてはめてよいか。内科と小児科で客観的な診断基準をどこに持っていくかということを検討して頂きたい。

田嶋：小児糖尿病の患者さんの血中**CPR**の分布（杉原・菊池透両先生提供）は、ばらつきが大きい。罹病期間が5年以上になると、99%までが出なくなってしまっている。

雨宮：小児発症の**1**型糖尿病は、学校検尿で見つかる場合もあり、グルカゴン負荷では分泌がなくてもアルギニン負荷で分泌されることもあるなど、多様である。

門脇：**0.01ng**という数値は測れるものか。

杉原：多分、測定計のカットオフを使っているのではないと思われる。カットオフ値が**0.02**とか**0.03**というキットはあると思う。

門脇：**1**型糖尿病について糖尿病学会の診断基準があり（緩徐進行・急性・劇症）これは今でもガイドラインで生きていて、臨床診断に使う。この研究の目的は、**1**型糖尿病でインスリン依存状態になっている人、一例一例の臨床診断と言うよりはこのような疫学的な登録事業の基準として、どういうものをつくるかということか。

田嶋：成因によって分類された**1**型糖尿病**3**亜型の診断基準ではなく、あくまでも、病期病態から見てインスリン依存状態にある**1**型糖尿病の客観的な診断基準という意味である。

門脇：日本糖尿病学会による診断基準が臨床診断の基準として妥当ではない、客観的ではないということの意味するのではないということか。

田嶋：そういうことではない。

門脇：今の学会の診断基準は臨床診断で、一人一人の患者さんをどう診断して、成因とインスリン依存状態を判断する。けれども、今、行おうとしていることは、**1**型糖尿病、且つインスリン依存状態の人を日常生活や社会生活の状況を登録していくという、違う目的だということか。そしてインスリン依存状態の患者さんを選んでアンケートをとるのか。

田嶋：その通りである。ただ、アンケート調査票を配布する時点では、インスリン依存状態を（例えば血中**CPR**値が）**0.3ng/ml**とすることが適切かわからないので、対象は主治医の判定による**1**型糖尿病とする。

- ・ **社会的重症度分科会**では、**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、医療費、公的補助など、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。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。
- ・ **1**型糖尿病の治療の実態を把握するために、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を施行した。得られ持続血糖測定の血糖変動の指標として**SD**を用い、**SD**の大小により四分位に分け、各群の**24**時間血糖値の**SD**と、これに対応する**HbA1c**との相

関を解析したところ、有意な相関を認めなかった。患者の日常生活の質を損なう著しい血糖変動幅の大小は **HbA1c** 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。

- ・ 今後、合併症の進行状況や治療内容による心理的・経済的負担等の視点から、社会的重症度のスコア化が可能かどうかを検討する予定である。
- ・ 社会的重症度分類分科会：社会的な年金などの枠組みの中で、社会的重症度が高いと判定された人が救われるのかどうかということを検討する。

質疑

門脇：アンケート調査用紙は非常によくできている。回答した患者さんがどのような社会的なハンディキャップを抱えているかが明確になる。どのような患者さんを対象に配布するのか。

田嶋：成人の発症も含めて、現在年齢 **20** 歳以上の **1** 型糖尿病約 **500** 名を対象にする。研究分担者の先生方が所属施設で診察しておられる患者さんに参加をお願いしようと考えている。前研究（で用いた）アンケート調査に新たな項目を加えた。医療費・控除補助・収入・日常生活の状況など込み入った調査項目が盛り込まれている。

また、（インスリン依存状態にある **1** 型糖尿病が）現在の年金制度、たとえば障害年金などの適応になるのか、といった点についても今後検討してゆく。知る限りでは、診断されたのが何十年も前の患者さんたちは、診断時のデータがないという理由で障害年金の申請は門前払いにあうケースが多いようだ。**65** 歳以上の場合は老齢基礎年金が出るので減額になるなど、色々な制限があるようだ。果たして現行の各種の年金や公的補助によって、インスリン依存状態の **1** 型糖尿病の患者さんの生活が守られるような仕組みになっているのかどうか明らかにしたい。

今回は横断研究なので、追跡やデータの二次利用は考えていない。回収率・抽出率が判るような仕組みになるよう心がけている。アンケート調査票の抽出率と回収率に関する解析を横山徹次先生にお願いしているところである。

- ・ **登録制度分科会**では、**1** 型糖尿病をモデルとして、電子カルテ等から動的に病態や病名を推定する技術を開発した。機械的学習法によりアルゴリズムを適正化したところ、最終的な陽性的中率は **83%**、感度は **82%** に達した。この結果を他病院へ展開して外的妥当性の評価を行うと同時に、**national database** のデータなどに当てはめて、**1** 型糖尿病の有病率や、性差、地域差などを推定する予定である。
- ・ 前の班研究で、浦上先生を中心に、**1** 型糖尿病の有病者数を同定するため、陽性項目を、主治医による **1** 型糖尿病の診断、インスリン治療あり、膵島関連自己抗体陽性、空腹時血中 **C** ペプチド **0.6ng/ml** 未満、ケトアシドーシスの既往、とする「暫定的疫学的診断基準（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）」作成した。このロジックを九大病院のデータベースを対象にして症例を抽出し、院外の専門医から九大病院へ受診歴がある患者のリストを取得してカルテレビューを行い、陽性的中率と感度を検討した。その結果、いずれも **80%** 以上という高い数値であった。その後、機械学習などによる精緻化とインスリン依存性である項目も入れて最新のアルゴリズムを作成した。これを、厚労省班研究である満武班と連携して、ナショナルデータベース(以下、**NDB**)に適応し、インスリン依存状態にある **1** 型糖尿病の有病者数を推定することが、平成 **29** 年度の目標の一つである。この際、有病者数の精度は、保険病名の精度や公費レセプ

トが含まれていないこと等と深くかかわってくる。

- ・ インスリン依存状態にある 1 型糖尿病が、臨床的に 1 型糖尿病と診断される患者のうちどのくらいの割合で存在するかについては、本疾患を多数診察している医療施設を対象にしたアンケート調査が有効かもしれない。
- ・ 平成 28 年度末から、一部の地域で、疾病登録事業のパイロット試験を開始する。このデータベースには、疾患自己管理項目セット、ならびに社会的重症度の評価が可能な項目を実装する。データは拠点となる最大 10 カ所の医療施設において Web 登録システムで電子的に入力し、事務局で集計する。
- ・ パイロット期間および登録期間 3 年、最終登録後の追跡期間 5 年間とする。厚労省班会議による調査期間終了後は、研究の主体となる組織を設置し、関連学会などによるオーソライズを得て、研究を継続する。将来的には、小慢（小児慢性特定疾病）を卒業した 1 型糖尿病の患者さん達や 16 歳以上で発症した患者さん達が一定の診断基準に当てはまった場合に登録するというシステムができれば、日本におけるインスリン依存状態にある 1 型糖尿病の臨床研究や発症予防の研究や、疫学的研究のデータベースとして日本の財産になるのではないかという希望を持っている。
- ・ 先行する TIDE-J や J DREAMS などのデータベース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してゆく。

質疑

門脇：（この研究は）小児に重点を置いているのではなく、日本の 1 型糖尿病全体を見ようとしているのか。

田嶋：その通りである。

門脇：前回（前年度までの厚労科研田嶋班）は、日本人の 1 型糖尿病の実数を把握するという方向であったが、その目的は維持しているか？

田嶋：もちろんである。精緻化されたアルゴリズムでは 1 型糖尿病、また 1 型糖尿かつインスリン依存状態、のいずれもピックアップできるので、NDB などのビッグデータに適応して、是非、実数を把握したい。ただ、レセプト病名の精度をどう判定するか、という課題が残されている。

大江：感度については、十分な情報とは言えない。どれくらい脱落する可能性があるか。どの程度公費でどういった治療を受けているのか。

田嶋：生保を受けている方に含まれる 1 型糖尿病の患者の割合が母集団における頻度と同じだと仮定すれば、概数はわかる。

門脇：生保の人はいるが、それほど多くない。

田嶋：NDB から落ちている症例をどのように拾っていくかについては、今後検討する。

大江：透析の時などはどうなるのか？

田嶋：透析は医療保険でカバーされるので、欠損データにならないと思う。

門脇：どれくらいの情報を使っているのか。GS を用いてとは具体的にはどういうことをするのか？

大江：電子カルテから抽出したものをカルテレビューして、真の 1 型糖尿病かどうかを出せるのは陽性的中率だけ。感度は正確なものは出せないと思う。真の 1 型糖尿病の患者の実数を集めてくることも不可能だから今やっているわけで、感度のほうは測れないから、止むを得ず推定するしかない。GS で抽出できていたのか、母集団が少ないのかもしれない。

田嶋：九大のカルテを見たのではなくて、九大病院を受診したことのある人で地元の専門医のクリニ

ックにもかかったことがある患者さんのクリニックでのカルテをレビューした。

門脇：この感度というのは、母集団における1型糖尿病が明確でないと分からない。陽性的中率はわかるが。

大江：ここには十分な資料がないが、九大の5年間の電子カルテから、推定感度82%で同じアルゴリズムでNDBのレセプト対象に当てはめて抽出された患者数は恐らく、いくらかの幅があるにしても、大体同じになるであろう。それを0.8で割ることで実際の患者数を推定する。ただ、電子カルテから抽出する時のロジックがそのままレセプトの方にも使えるのか。中島先生は、その辺りはとても詳しいので分かっているとおもう。

門脇：このコンセプトは分かる。電子カルテから抽出してレビューして電子カルテの正診率が分かって、それと同じようなロジックで今度はNDBからの抽出をすると。ただ、電子カルテから抽出したようなロジックが全てそろっている項目とそろっていない項目がある。

田嶋：大元の電子カルテの1型糖尿病という病名がどれくらい確かであるかという点も気になる。

大江：それは電子カルテもレセプトも同じ。そこは問題がない。問題なのは、検査結果そのものを使ってカルテから抽出していると、レセプトではそれがないので、同じロジックでやってしまうと、抽出できない。

門脇：データがあったとしても、データなしとみなしてしまう。オーバーもアンダーも両方あるだろう。

大江：例えば同じアルゴリズムを複数の施設でやってみると感度で陽性的中率が施設ごとに出るので、それをもって幅を推計するという方法は海外でもよく行われている。

門脇：似たような性格の病院で行うとよい。

田嶋：そういった計画はもともとあるが、まだできていない状況である。

大江：NDBの場合はどうしても一般診療所のレセプトが大量に入っているの、そこにおける感度・陽性的中率というのは大学や国立病院とはかなり違ってくると思われる。

門脇：結局、大きな病院と中小の病院とがあって、大きな病院だけのデータで日本全体の1型糖尿病の推定ができるかもしれない。中小病院やかかりつけの病院でも対応する項目があるデータの感じがつかめれば、そしてNDBを使って...とすれば数が分かってくる。

田嶋：JDCPデータのサンプルサイズは約6400。その中で1型糖尿病は5%程度である。このDBは使えるかもしれない。大病院も中小病院も参加した、糖尿病専門医が診断した患者さんたちである。

大江：感度を出すための母集団としてそれを使うのか。

田嶋：はい。例えば東大や埼玉医大、慈恵といった専門病院におけるチェックに対して、日本全国の一般病院という意味である。感度の範囲がわかるのではないかと。

門脇：そうですね。この研究は1型糖尿病であるから、あまりかかりつけ医はいないかもしれない。

植木：JDCPは(アンケート調査への報告なので)病院データに戻らないとならない。フェノタイプングは処方と検査は何をやっているのかということでプレディクションしているはずなので、JDCPそのものからは検証できないはず。やはり南先生のところのように、糖尿病をたくさん見ている診療所などで、同じロジックでどれくらいの的中率かを調べるべきである。

門脇：1型糖尿病の患者さんは大病院以外にどういう病院に多く通っているか。

植木：多分、専門のクリニックに割と多く通院している。

門脇：大病院や大学病院はこのモデルでやって、クリニックでも同じように試みではどうか。

植木：1型糖尿病という病名のほかに「ケトアシドーシス」とついているとか、CPRだとか、インス

リンポンプを使っているとか、インスリン分泌の状態、等の項目が入ったロジックだと思うが、それをやるということ。

田嶋：北海道だったら帯広の横山先生。茨城の遅野井先生、あとは小児科の専門の先生もおいでになる。専門家の先生方にも納得して頂けるような1型糖尿病しかもインスリン依存状態にある患者さんたちの数を、この研究班で推定しなくてはならない。前研究にからの引き継ぎ事項でもある。今できる範囲で、もっとも確かな数値を出すように平成29年度は頑張りたいと思う。

門脇：非常に進んでいると思う。

門脇：11医療施設で**Type 1 Study**の研究を行い、日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会にその研究体制を引き継いでいくという理解で良いか。

田嶋：それに向けたフィージビリティースタディができればいいと思っている。

雨宮：**Tide-J**とは何か。

梶尾：**5-6**年前に国立国際医療研究センターと日本糖尿病学会とで**1**型糖尿病委員会のメンバーとこちらの施設で共同研究を始めた。具体的な内容は**1**型糖尿病委員会のメンバー施設から発症して間もない患者さんに登録して頂き、包括的な研究をする。遺伝子採取と採血をして保管する。

門脇：どういう点で包括的なのか？

植木：多分、臨床データとゲノムデータがあること。

梶尾：包括的というのは人数が多いということではなく、臨床データとゲノムデータと全てを集めているという意味での「包括的」である。

門脇：棲み分けと書いてあると、またややこしいことになってしまうのではないか。

梶尾：今後、定期的にフォローが必要で、内容的に全く同じことをしてはだめだ。そもそも目的が違うのでその辺をクリアにしてお互いにやっていきましょうということ。

門脇：**TIDE-J**は(研究の目的等が)全然違うので、わざわざ「棲み分け」を強調せずとも大丈夫かと思う。

梶尾：目的も方法論も違うのでお互いに必要なことを補っていけるのではないかと考えている。

田嶋：関係してくださっている先生方、対象となる患者さんが重なる可能性もある。

門脇：しかしこの研究は、社会的重症度に重点を置いているということと理解した。

田嶋：平成29年度もこのロードマップに沿ってすすめていきたい。その他、忌憚ないご意見をいただければと思う。

雨宮：**1**型糖尿病の診断基準自体は、日本糖尿病学会による成人の**1**型糖尿病の分類である。たとえばケトアシドーシス一つをとっても、学校検尿で見つかる場合もある。問題は進行の具合で、大人と子どもでは大きく違う。浦上先生によるグルカゴン負荷テストも診断時に行っているのそのような結果になる。しかし、3年、5年と経過すると変わってしまう。

門脇：インスリン依存状態になってしまう。

雨宮：グルカゴン負荷試験についてですが、1型糖尿病においてグルカゴンの血中濃度自体の問題もあり、グルカゴン負荷試験は簡便ではあるが、内因性インスリン分泌(**C-PR**反応)にはアルギニン負荷の方が特異性は高かった。成人における急性発症糖尿病の**CPR**による判断基準と異なり、小児1型糖尿病では診断後必ずしも**CPR**枯渇していないが、発症数年の経過で枯渇していくことが特徴である。門脇教授の「日本糖尿病学会の1型糖尿病の分類は確立したもものである」との見解は揺るがないとして、杉原教授のデータを基とした小児期発症1型糖尿病の内因性分泌の継時的特徴を加えることは重要と考えます。

田嶋：小児期発症と、成人発症を別に取り扱うことになると、この研究班の存在の意味がなくなってしまふので、その点、よろしくご検討をお願いしたい。

門脇：まとめのスライドに、「わが国では**1**型糖尿病は、その成因から**3**亜型に分類され、詳細な診断基準が策定されているが、重症度評価も含めた確実な（＝インスリン依存の）**1**型糖尿病の客観的診断基準はない。」とあるが、これは事実と異なる。

田嶋：**1**型糖尿病の**3**亜型について、成因からみた詳細な診断基準があるが、病期・病態からみたインスリン依存状態かどうかの区分けをする際の診断基準はないと考えた。

梶尾：「確実な**1**型糖尿病の客観的な診断基準」というのは言いすぎだと思うので、少し表現を変えるといいかもしれない。

田嶋：実は最初は「重症の」ということだった。しかし、そのような言い方が適切ではないという意見を頂いた。

植木：そこで苦慮した結果、このような表現に行きついたということだと思う。では、「確実なインスリン依存の**1**型糖尿病の客観的判断法と重症度分類の策定」ではどうか。（全員、賛成）

門脇：最初に構想したことが次々と実現しており素晴らしいと思う。

田嶋：私の力は足りないが、素晴らしい先生たちに研究班にご参加いただき、研究が進んだ。厚労省は、関連学会の同意というか、考えがきちんと反映されているかどうかを大切にしておられる。

来年も、諮問委員会を開催させていただき、ご指導いただきたい。どうぞ宜しくお願いいたします。

門脇：きちんとこういう諮問委員会を開いて頂いて感謝する。

田嶋：先生方、どうもありがとうございました。これで諮問委員会を終了いたします。

資料

1. 平成**28**年度補助金交付申請書
2. 平成**29**年度研究計画（継続申請書）
3. 平成**28**年度研究成果発表会用抄録
4. 平成**28**年度研究成果発表会用スライド
5. 追加資料 アンケート調査票
6. 追加資料 臨床観察研究プロジェクト立案・計画時の確認シート