

## 糖尿病疾患群についての検討

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)

### 研究要旨

わが国では、小児期発症 1 型糖尿病の発症頻度は、欧米白人の 20～30 分の 1 ときわめて低い。2 型糖尿病も小児期発症例は成人に比べると発症頻度はきわめて低く、希少疾患と考えられる。また、その他の糖尿病もある。小児期発症の糖尿病については、近年治療法の進展がみられるものの、その患者数、病態、治療の実態、合併症予後、など明らかとなっていない問題が多い。全国レベルでの情報を得ることを目的として、小児慢性特定疾患に登録されたデータを用いて主に疫学的な解析を行った。

糖尿病登録症例は、2005～2013 年は新規 800～1,000 例、継続 5,000～6,000 例、転入・再開など含め合計 5,000～7,000 例であった。2005 年の法制化後登録数は増加した。さらに 2012 年、2013 年と登録数が増加している。性別では男子(約 43%)よりやや女子(約 55%)の方が多。2012～2013 年を見ると小児糖尿病患者は約 6,800 人で 1 型糖尿病が 82%(5,600 人)、2 型糖尿病が 16%(1,100 人)、その他の糖尿病が約 2%弱(120 人)であった。登録時年齢は、1 型では 17 歳が最も多く、2 型では 18 歳が最も多い。19 歳では登録者数が増加するはずのところ、逆に著しく減少している。進学や就職で転居などにより、登録が中断された症例があると推測される。1 型糖尿病の新規登録症例数は、2001 年から 2011 年に増加はみられない。ただし、2012～2013 年にはやや増加傾向がみられる。2 型糖尿病の新規登録症例数は、2001 年から 2013 年に増加はみられない。発病年齢の分布をみると、1 型では幼児期から学童期・思春期と発病がみられ、思春期に大きなピークがみられる。2 型では幼児期には発症がほとんどなく、学童期から増加し、13 - 14 歳にピークとなる。

登録時年齢の分布の解析から、1 型では 18 歳、19 歳での登録漏れが多く、2 型では 19 歳の登録漏れが多いことが示された。1 型については、今後の発症頻度の推移を注視する必要がある。今後も引き続き、多角的な解析を進める必要がある。

### A. 研究目的

わが国では、小児期発症 1 型糖尿病の発症頻度は、欧米白人の 20～30 分の 1 ときわめて低い。2 型糖尿病も、小児期発症例は成人に比べると発症頻度はきわめて低く、希少疾患と考えられる。また、その他の糖尿病もある。小児期発症の糖尿病

については、近年治療法の進展がみられるものの、その患者数、病態、治療の実態、合併症予後、など明らかとなっていない問題が多い。小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)に登録されたデータは、

全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。

今年度の解析項目としては、1)2012～2013年の新規最終データを用いて登録症例数と男女比、2)2012～2013年登録糖尿病の登録時年齢の分布、3)1型、2型糖尿病の新規登録症例数の年次推移、4)2007～2008年と2012～2013年新規登録1型、および2型の糖尿病の発病年齢の分布の解析、を取り上げた。

## B. 研究方法

2001～2011年に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全症例を対象とした。データ(個人情報削除済)をMicrosoft Excelを用いて解析した。

今回すべての図表について、2017年3月6日時点の最新の登録データを使用した。

### (倫理面の配慮)

本研究で用いた小児慢性特定疾患治療研究事業における医療意見書登録データは、申請時に研究への利用について患児保護者より同意を得た上で、更に個人情報を削除し匿名化してデータベース化されている。したがって、匿名化された事業データの集計・解析に基づく理論的研究であり、被験者保護ならびに個人情報保護等に関する特別な倫理的配慮は必要ないものと判断した。

## C. 研究結果

### 1. 登録症例数と男女比

糖尿病登録症例は、2005～2013年は新規800-1,000例、継続5,000～6,000例、転入、再開など含め合計5,000～7,000例であった(表1)。

2005年の法制化後に登録数の増加がみられた。さらに2012年、2013年と登録症例が増加している(表1)。

性別では、男子(約43%)よりやや女子(約55%)の方が多く、1998～2013年にかけて、糖尿病登録症例の男女比は変わっていない(表2)。

### 2. 入力疾患名および件数

表3に入力疾患名および各件数を示す。2005年の法制化後、糖尿病の1型、2型などの病型記載がしっかり行われるようになった。

2012～2013年を見ると、わが国の小慢事業に登録された小児糖尿病患者は約6,800人で1型糖尿病が82%(5,600人)、2型糖尿病が16%(1,100人)、その他の糖尿病が約2%弱(120人)であった。

ただし、薬物治療のない児は登録されない。そのため、食事運動療法のみで2型糖尿病患者は登録されておらず、2型では登録漏れが多いのではないかと考えられる。

2005年から登録病名が細分化され、インスリン受容体異常症、MODY、など遺伝子異常による糖尿病が登録されている(表4)。インスリン受容体異常症の登録は数例あるが、分類不能のインスリン抵抗性糖尿病の登録が多い。2007年以降、インスリン遺伝子異常による糖尿病の増加があり、2012～2013年には5～6例の登録があった。その他、MODY3が増加し、MODY2の登録の減少がみられる。

### 3. 2012～2013年登録糖尿病の登録時年齢の分布

登録時年齢は、1型では17歳が最も多く、2型では18歳が最も多い(表5)。19歳では登録者数が増加するはずのところ、逆に減少しており、その減少が著しい。進学や就職で転居などにより、登録が中断された症例があると推測される。

### 4. 1型、2型糖尿病の新規登録症例数の年次推移

小慢事業に2001年～2013年に新規登録された1型、2型糖尿病症例数の年次推移を表6と図1に示す。

1型糖尿病の新規登録症例数は、2001年から2011年に増加はみられない。ただし、2012～2013年には、やや増加傾向がみられる。2型糖尿病の

新規登録症例数は、2001年から2013年に増加はみられない。

2001～2013年の新規登録1型糖尿病について、さらに発症年齢別に分けて、年次推移をみると、2012年、2013年に新規登録数の増加があり、1～5歳発症および6～14歳発症のどちらもわずかな増加傾向を示している(表7、図2)。

#### 5. 2007～2008年と2012～2013年新規登録1型糖尿病の発病年齢の分布

1型では、2012～2013年の方が、2007～2008年に比し、3～4歳発症、9歳、12～13歳、16歳発症の人数が増加している傾向がある(表8、図3)。2007～2008年の方が無記入の症例が多いのでその影響も考えられる。いずれにせよ、幼児期から学童期・思春期と発病がみられること、思春期に大きなピークがみられることは、従来の報告と変わりがない。

#### 6. 2007～2008年と2012～2013年の新規登録2型糖尿病の発病年齢の分布

2型の発病年齢の分布をみると、幼児期には発症がほとんどなく、学童期から増加し、13～14歳にピークとなる(表9、図4)。発病年齢の分布は、2007～2008年と2012～2013年でほぼ同じである。

### D. 考察

小児慢性疾患の登録データには、GAD抗体の記載はほとんどない。また、血中CPR値の記載もない。1型糖尿病の自己免疫性(1A型)の判定には、GAD抗体、IA-2抗体などの情報は必須である。血中CPR値は内因性残存インスリン分泌能の指標として重要である。小慢事業のデータでは、1型、2型糖尿病の病因や内因性インスリン分泌能などの解析は困難である。2016年に改訂された小児慢性特定疾病の登録票では、これらの記載が具体的に示されているので、今後のデータが期待される。

2012～2013年の登録症例数を見ると、20歳未満の糖尿病患者は全体で約6,800人であった。1型糖尿病が82%(5,600人)、2型糖尿病が16%(1,100人)、その他の糖尿病が約2%弱(120人)であった(表3)。登録時年齢の分布の解析から、1型では18歳、19歳での登録漏れが多く、2型では19歳いことが示された(表5)。進学や就職で転居などにより、登録が中断された症例があると推測される。小慢事業は20歳まで継続されるものであり、登録中断は患者にとっても大きな不利益となる。18歳、19歳での登録が継続されるような方策を立てる必要があるであろう。

小児の2型糖尿病患者の登録数は、1,100人であり、成人とは異なってまさに希少疾患いえる。これらの患者の病因、病態、治療状況などについて、今後情報を集める必要があると考えられる。

近年、欧米、中国、韓国から小児(15歳未満)の1型糖尿病の発症率が増加しているという報告があった<sup>1)</sup>。また、急激な増加は落ち着いてきているという報告もある。わが国では、小慢事業のデータから、15歳未満発症の1型糖尿病の年間発症数(人/10万人・年)は2.25であり、過去10～20年間で特に発症数は増加していないと報告されている<sup>2)</sup>。今回の解析では、2001～2011年は1型糖尿病の発症数は増加してないが、2012～2013年にかけてやや増加傾向がみられており、2013年以降のデータの注意深い解析が必要である。

### E. 結論

小慢事業のデータから、2012～2013年の新規最終データを用いて登録症例数と男女比、2012～2013年登録糖尿病の登録時年齢の分布、1型、2型糖尿病の新規登録症例数の年次推移、2007～2008年と2012～2013年新規登録1型、および2型の糖尿病の発病年齢の分布、等の解析を行い、有用な情報を得た。

## F. 引用文献・出典

- 1) Patterson CC, et al EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 373: 2027-33, 2009
- 2) Onda Y, Sugihara S, Ogata T, Yokoya S, Yokoyama T, Tajima N, for the Type 1 Diabetes (T1D) Study Group. Incidence and Prevalence of Childhood-onset Type 1 Diabetes in Japan: The T1D Study. Diabet Med. 2016 Dec 7. doi: 10.1111/dme.13295.

## G. 研究発表

なし。

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許情報/実用新案登録/その他

なし/なし/なし

年度	新規診断	転入	継続	無記入、再開	合計
2001年	1,091	62	4,117	76	5,346
2002年	937	37	4,099	313	5,386
2003年	1,014	52	3,981	52	5,099
2004年	993	62	3,892	54	5,001
2005年	918	73	4,715	264	5,970
2006年	788	74	5,046	108	6,016
2007年	883	42	5,249	192	6,366
2008年	787	26	5,708	135	6,056
2009年	819	38	5,362	78	6,297
2010年	767	41	5,555	68	6,431
2011年	817	45	5,330	66	6,258
2012年	858	30	5,782	86	6,756
2013年	949	38	5,763	69	6,819
合計	11,621	620	64,599	1,561	77,801

年度	男		女		無記入 件数	合計 件数
	件数	率(%)	件数	率(%)		
1998年	1,725	43.3	2,196	55.1	62	3,983
1999年	2,140	43.4	2,743	55.7	46	4,929
2000年	2,267	43.1	2,945	56.0	48	5,260
2001年	2,308	43.2	2,963	55.4	75	5,346
2002年	2,360	43.8	2,980	55.3	46	5,386
2003年	2,218	43.5	2,814	55.2	67	5,099
2004年	2,146	42.9	2,806	56.1	49	5,001
2005年	2,534	42.4	3,250	54.4	186	5,970
2006年	2,564	42.6	3,306	55.0	146	6,016
2007年	2,688	42.2	3,471	54.5	207	6,366
2008年	2,594	42.8	3,307	54.6	155	6,056
2009年	2,708	43.0	3,438	54.6	151	6,297
2010年	2,791	44.0	3,505	55.3	135	6,341
2011年	2,668	42.6	3,454	55.2	136	6,258
2012年	2,925	43.3	3,831	56.7	0	6,756
2013年	2,979	43.7	3,840	56.3	0	6,819
合計	39,615	43.1	50,849	55.3	1,509	91,883

表3. 2001-2013年の小慢事業登録症例の入力疾患名および各件数

入力疾患名	ICD		2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
1型糖尿病	E10.9	件数	3700	3708	3617	3519	4707	4790	5096	4871	5051	5169	5088	5556	5621
		%	69.2	70.7	70.9	70.4	78.8	79.6	80.1	80.4	80.2	80.4	81.3	82.2	82.4
2型糖尿病	E11.9	件数	1066	1042	1042	991	1114	1110	1159	1083	1121	1119	1049	1077	1074
		%	19.9	19.9	20.4	19.8	18.7	18.5	18.2	17.9	17.8	17.4	16.8	15.9	15.8
糖尿病	E14.9	件数	505	471	397	464	28	6	2	2	4	5	5	1	7
		%	9.4	9.0	7.8	9.3	0.5	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1	0.0	0.1
その他		件数	75	25	43	27	121	110	109	100	121	138	116	122	117
		%	1.5	0.4	0.8	0.6	2.0	1.8	1.7	1.7	1.9	2.1	1.9	1.8	1.7
合計			5346	5246	5099	5001	5970	6016	6366	6056	6297	6431	6258	6756	6819

表4. 登録症例のその他の入力疾患名および各件数

*2005～2013年 その他の内訳		2005年		2006年		2007年		2008年		2009年		2010年		2011年		2012年		2013年	
ICDコード	疾患名	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%	人	%
E11.9A	インスリン抵抗性糖尿病	20	0.34	19	0.32	16	0.25	13	0.21	12	0.19	11	0.17	6	0.10	3	0.04	3	0.04
E11.9B	インスリン受容体異常症	7	0.12	10	0.17	7	0.11	4	0.07	5	0.08	6	0.09	3	0.05	4	0.06	8	0.12
E11.9C	Leprechaunism	0	0.00	1	0.02	1	0.02	1	0.02	0	0.00	2	0.03	2	0.03	1	0.01	1	0.01
E11.9E	脂肪萎縮性糖尿病	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	0	0.00	0	0.00	0	0.00
E11.9F	分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	41	0.69	42	0.70	42	0.66	40	0.66	45	0.71	52	0.81	39	0.62	53	0.78	46	0.68
E11.9G	膵 細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.00	2	0.03	1	0.02	1	0.02	0	0.00	1	0.02	1	0.02	1	0.01	1	0.01
E11.9H	MODY1による糖尿病	16	0.27	11	0.18	2	0.03	1	0.02	1	0.02	2	0.03	6	0.10	5	0.07	3	0.04
E11.9I	MODY2による糖尿病	6	0.10	4	0.07	4	0.06	0	0.00	1	0.02	5	0.08	5	0.08	3	0.04	1	0.01
E11.9J	MODY3による糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	6	0.10	6	0.10	7	0.11	6	0.10	7	0.10	10	0.15
E11.9L	MODY5による糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	1	0.02	4	0.06	4	0.06	3	0.05	3	0.04	4	0.06
E11.9M	ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.03	2	0.03	2	0.03	4	0.07	1	0.02	2	0.03	4	0.06	2	0.03	2	0.03
E11.9N	インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02	1	0.02	5	0.08	6	0.10	5	0.08	5	0.08	5	0.08	5	0.07	6	0.09
E11.9P	他の疾患伴う糖尿病	13	0.22	9	0.15	15	0.24	14	0.23	24	0.38	29	0.45	21	0.34	18	0.27	22	0.33
E11.9Q	膵摘後糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	0	0.00	3	0.05	2	0.03	4	0.06	7	0.10	5	0.07
E11.9R	二次性糖尿病	4	0.07	2	0.03	2	0.03	7	0.12	8	0.13	7	0.11	10	0.16	10	0.15	4	0.06

表5. 2012 - 2013年登録糖尿病の登録時年齢の分布

年齢	1型			年齢	2型		
	2012年	2013年	平均		2012年	2013年	平均
1歳未満	12	6	9	1歳未満	0	0	0
1歳	34	27	31	1歳	1	0	1
2歳	52	55	54	2歳	2	0	1
3歳	77	77	77	3歳	1	1	1
4歳	112	111	112	4歳	0	0	0
5歳	122	128	125	5歳	2	0	1
6歳	165	161	163	6歳	1	3	2
7歳	165	183	174	7歳	2	1	2
8歳	214	203	209	8歳	2	7	5
9歳	247	252	250	9歳	4	7	6
10歳	289	299	294	10歳	22	15	19
11歳	347	343	345	11歳	35	39	37
12歳	392	408	400	12歳	49	59	54
13歳	439	449	444	13歳	89	70	80
14歳	467	477	472	14歳	123	115	119
15歳	481	521	501	15歳	157	158	158
16歳	508	496	502	16歳	148	162	155
17歳	532	550	541	17歳	185	166	176
18歳	519	520	520	18歳	137	168	153
19歳	380	355	368	19歳	116	103	110
合計	5554	5621	5588	合計	1076	1074	1075

表6. 2001～2013年の新規登録された1型, 2型糖尿病症例数の年次推移

	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
新規1型	582	537	598	575	648	539	625	531	589	541	570	651	694
新規2型	319	245	269	261	242	228	233	235	207	198	223	192	239

表7. 2001～2013年の新規登録1型糖尿病の発症年齢別年次推移

新規1型	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年	2012年	2013年
0歳発症	9	9	13	16	13	12	19	9	11	7	11	15	11
1～5歳発症	121	100	121	131	103	102	118	109	108	125	133	160	144
6～14歳発症	328	331	356	315	383	302	358	295	338	309	316	373	421

表8. 2007-2008年と2012 - 2013年新規登録1型糖尿病の発病年齢の分布							
1型	2007年	2008年	2012年	2013年		2007-2008年人数/年	2012-2013年人数/年
1歳未満	19	9	15	11	1歳未満	14	13
1歳	26	19	26	20	1歳	23	23
2歳	27	19	29	22	2歳	23	26
3歳	22	19	35	35	3歳	21	35
4歳	23	22	38	38	4歳	23	38
5歳	25	30	32	29	5歳	28	31
6歳	27	32	33	35	6歳	30	34
7歳	43	28	28	30	7歳	36	29
8歳	42	22	35	43	8歳	32	39
9歳	32	34	48	46	9歳	33	47
10歳	48	43	47	50	10歳	46	49
11歳	39	36	49	38	11歳	38	44
12歳	40	23	53	63	12歳	32	58
13歳	49	36	46	60	13歳	43	53
14歳	59	41	34	56	14歳	50	45
15歳	38	37	40	31	15歳	38	36
16歳	26	18	28	40	16歳	22	34
17歳	12	19	16	23	17歳	16	20
無記入	28	44	19	24		36	22
合計	625	531	651	694		578	673

表9. 2007-2008年の新規登録2型糖尿病の発病年齢の分布							
2型	2007年	2008年	2012年	2013年		2007-2008年人数/年	2012-2013年人数/年
1歳未満	0	0	0	0	1歳未満	0	0
1歳	0	0	0	0	1歳	0	0
2歳	0	0	1	1	2歳	0	1
3歳	0	0	0	0	3歳	0	0
4歳	0	0	0	0	4歳	0	0
5歳	0	1	2	1	5歳	1	2
6歳	1	2	1	3	6歳	2	2
7歳	0	4	1	3	7歳	2	2
8歳	2	7	4	6	8歳	5	5
9歳	11	8	9	11	9歳	10	10
10歳	12	13	18	15	10歳	13	17
11歳	26	31	18	20	11歳	29	19
12歳	29	29	32	32	12歳	29	32
13歳	38	32	24	35	13歳	35	30
14歳	33	38	33	35	14歳	36	34
15歳	27	23	17	30	15歳	25	24
16歳	11	19	12	16	16歳	15	14
17歳	13	12	7	10	17歳	13	9
無記入	30	10	13	21		20	17
合計	233	229	192	238		231	215

図1. 小児慢性特定疾患治療研究事業に2001年～2013年に新規登録された1型, 2型糖尿病症例数の年次推移

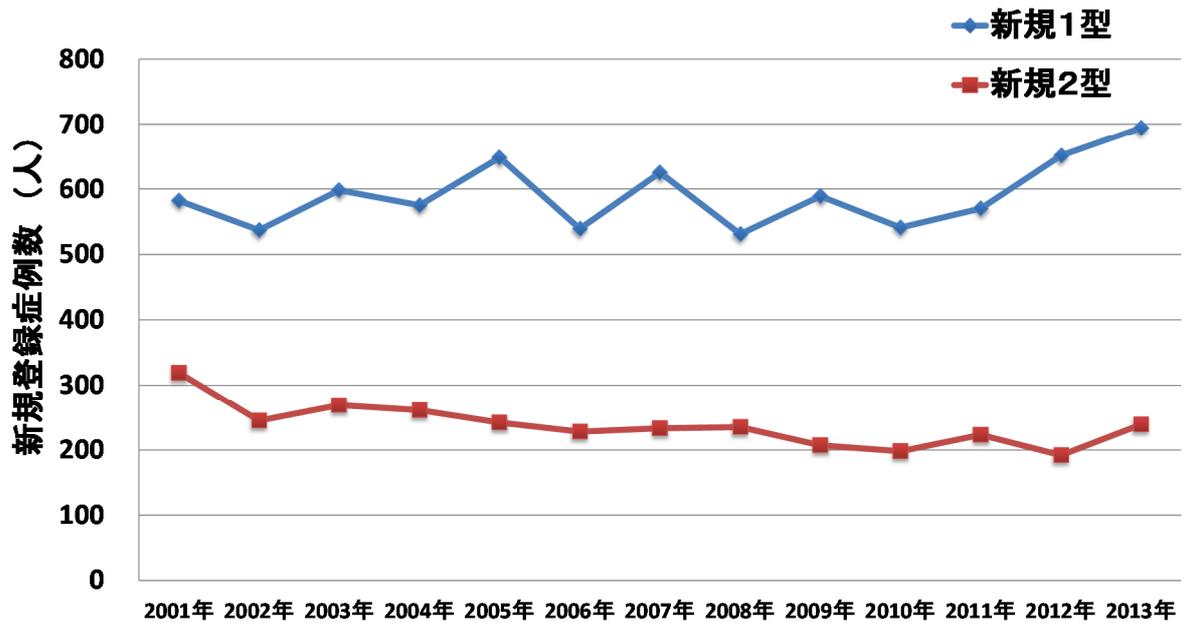


図2. 新規登録1型糖尿病の発症年齢別年次推移 (小児慢性特定疾患治療研究事業2001～2013年)

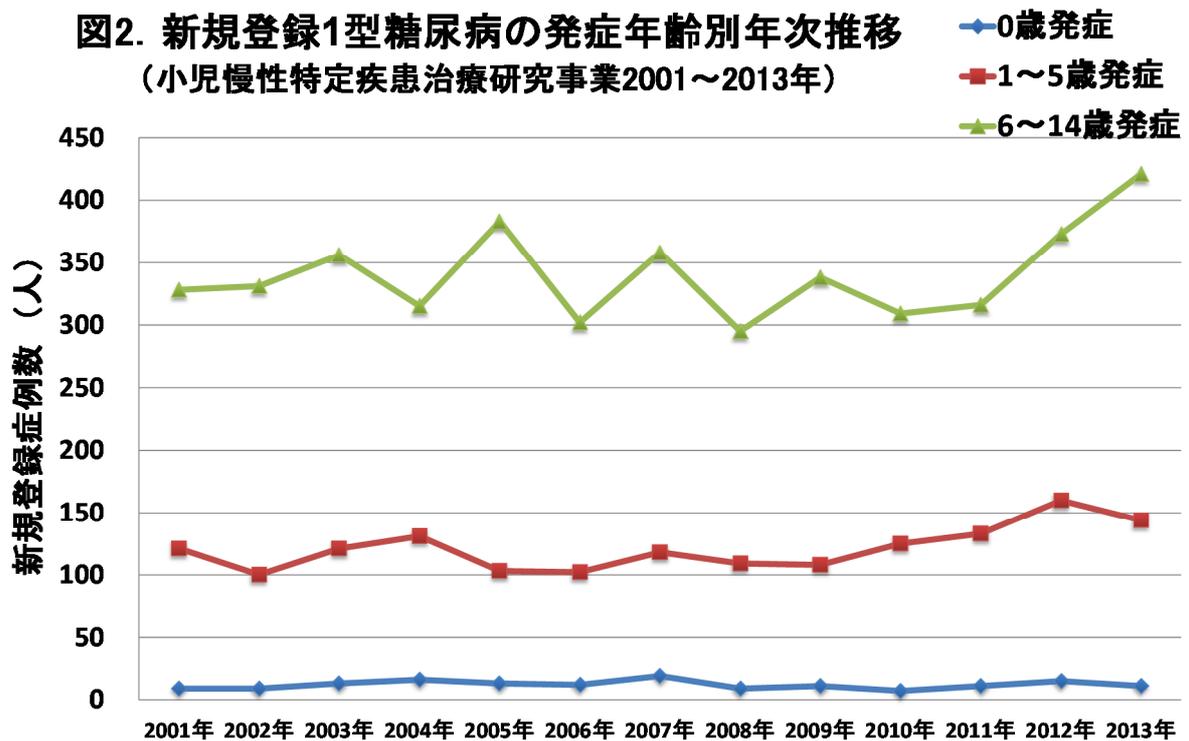


図3. 2007-2008年と2012-2013年の新規登録1型糖尿病患者の発症年齢の分布

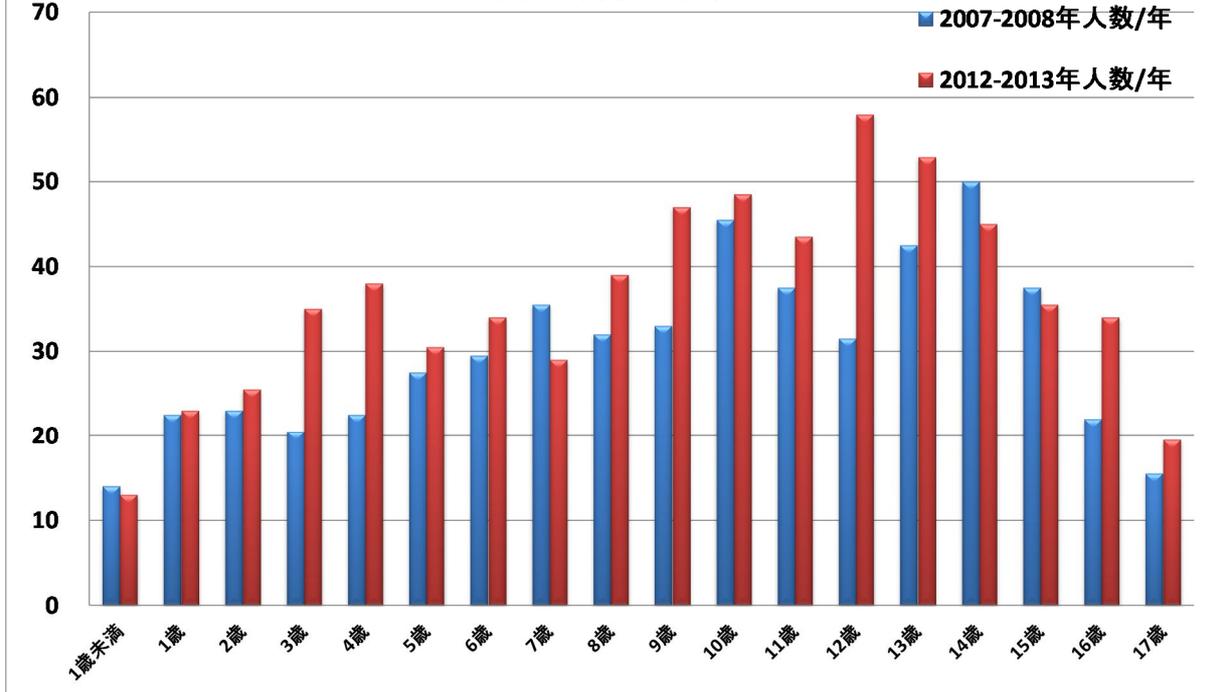


図4. 2007-2008年と2012-2013年の新規登録2型糖尿病の発症年齢の分布

