

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 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

全国の1型糖尿病の有病者数や治療と生活の実態に関する十分な知見が得られていない。本研究は、インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病の客観的診断と重症度指標の策定、当該診断基準等をみたす患者数の推計、社会的重症度を明らかにすることを目的とした。

【診断基準分科会】

小児・成人1型糖尿病139名のデータを解析した結果、インスリン依存度を判定する客観的指標としては、グルカゴン負荷試験の結果等により、血中CPR値が適切であることが示された。小児・成人ともに、「1型糖尿病」のスクリーニングには0.6 ng/ml未満、インスリン分泌の枯渇を示す値は0.1 ng/mlあるいは0.2 ng/mlが示された。

【社会的重症度分類分科会】

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、年収、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加えた調査票を作成し、完全匿名化によるアンケート調査を行った。回答を得た成人1型糖尿病308名について解析したところ、約4割が経済的な暮らし向きは「やや・かなり苦しい」と答えた。8割以上の患者は治療費が負担と答え、公的補助を求めた。「糖尿病があることで有意義な人生を送れない」と感じていたものは8割に達し、これに関与する因子は転職、結婚の制限、医療費が負担などであった。24時間血糖モニターを用いた臨床研究により、小児、成人ともに、インスリン分泌が枯渇した症例では血糖変動幅が大きく低血糖のリスクが増加していた。

【登録制度分科会】

平成26～27年度「1型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究（H26-循環等（政策）-一般-003）」の後継研究として、平成29年度は満武巨裕氏（医療経済研究機構）との共同研究として、開発した抽出アルゴリズムを用いて「1型糖尿病」および「1型糖尿病かつインスリン分泌枯渇症例」の有病者数をNDBを用いて初期集計した。数回にわたり機械学習をして抽出ロジックを精緻化したのち、スコア化による判定ロジックを加えて最終ロジックを作成し、陽性的中率および感度を算出した。診断基準分科会の研究成果として示されたそれぞれの判定基準である血中CPR値0.6 ng/mlおよび0.2 ng/ml（随時採血）に該当する有病者数（平成26年度）は117,363名および92,280名で、それぞれの陽性的中率／感度は67.5％／78.4％および67.6％／87.6％であった。今後、有病率や、性差、地域差などの算出を行うことにより、我が国の全年齢層における有病率や発症率を明らかにすることができる。

疾病登録データベースを構築し、患者の基本情報に加え社会的重症度判定の項目を搭載した。これに成人1型糖尿病101名（年齢中央値27歳）の調査結果を入力し集計分析した結果、就職率や進学率に大きな問題はなかったが、離職の経験者は「血糖コントロールが困難な職場であった」と答え、中卒ではHbA1cが高かった。インスリンポンプ使用者は63%で、多くの症例が「生涯にわたる公的補助が必要」と回答した。本研究終了後も継続して追跡し、どのような症例が社会的な重症度が大きいかを今後、明らかにしたい。

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。

研究代表者

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・東医療
センター・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・大阪市立大学大学院
・医学研究科・講師

菊池 信行・横浜市立みなと赤十字病院・
小児科部長

中島 直樹・九州大学病院・
デジタルイノベーションセンター・教授

梶尾 裕・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・
生涯健康研究部・部長

諮問委員会委員

門脇 孝 東京大学・医学部・教授
(日本糖尿病学会)

雨宮 伸 埼玉医科大学・客員教授
(日本小児内分泌学会)

緒方 勤 浜松医科大学・教授
(日本小児内分泌学会)

横谷 進 福島県立医科大学・特命教授
(日本小児内分泌学会)

大江和彦 東京大学・医学部・教授
(日本医療情報学会)

A. 研究目的

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重型に分類されているが、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あり、社会の受け入れは改善しているものの経済的負担が大きい等、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く、その実態は十分把握できていない。

そこで、本研究の目的を、①インスリン分泌が枯渇し、インスリン依存状態にある「確実な」1型糖尿病（小児および成人）を客観的に判断する指標の検討と重症度診断、②日常・社会生活に着目した重症度の検討、及び、③1型糖尿病抽出のために開発したアルゴリズムを用いてビッグデータから患者数を推算、地域における病院調査・患者会調査による1型糖尿病患者数の推定、並びに、患者登録データベースの構築・試験的実践、とした。

B. 研究方法

本研究班は【診断基準】、【社会的重症度分類】、【登録制度】の3分科会からなる。研究者は分科会別研究、横断的な共同研究、個別研究を、研究ロードマップに従って施行した。平成29年度研究期間内に、全体班会議3回、リーフレット作成関連会議2回開催した。その他、電子メールや電話で頻回に連絡をとりあい議論を深めた。疫学的、医療統計学的妥当性の検討は逐次行った。

さらに、関連学会の理事長や有識者からなる諮問委員会を設け、広くご意見を求め、指導を受けた。

本研究は、ヘルシンキ宣言の趣旨に則って行い、東京慈恵会医科大学倫理委員会、並びに個別の研究については、それぞれ関連医療施設の倫理委員会の承諾を得て行った。

C. 結果

【診断基準分科会】

- 重症度分類を考慮した「確実な」1型糖尿病診断基準作成のための疫学調査（池上博司、今川彰久、島田朗、杉原茂孝、菊池透、浦上達彦）

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（CPR）・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。

内因性インスリン分泌の刺激に最も強力なのはグルカゴン負荷である。しかし、グルカゴン負荷による嘔気などの副作用から日常的に行われる検査ではなく症例数が限られることが懸念されたが、研究分担者の総力を挙げた努力により、内科93名、小児科46名、合計139名の1型糖尿病患者のデータを集計することができた。

これらを対象に疫学調査を行い、重症度分類を考慮した「確実な」1型糖尿病診断基準を作成した。まず、単回帰分析により重症度指標と相関する指標を抽出したところ、内因性インスリン分泌能（血中CPR値）があげられた。ROC解析により、カットオフ値として空腹時あるいはグルカゴン負荷後の血中CPR 0.1あるいは0.2 ng/mlが抽出された。これらの値はいずれも重症度指標とよく相関し、重症度分類を考慮した「確実な」1型糖尿病診断基準となりうる事が明らかになった。

1型糖尿病の重症度分類の指標としては血中CPR値が妥当で、1型糖尿病のスクリーニング基準は0.6ng/ml、インスリンが枯渇した1型糖尿病のカットオフ値は、障害年金の基準値である0.3ng/mlよりも低い0.1、あるいは0.2ng/mlであった。

- 小児期発症1型糖尿病患者の内因性インスリンの欠乏状態とその経過に関する研究（杉原成孝、菊池透、浦上達彦他）

小児インスリン治療研究会第4コホートに登録された1A型糖尿病579人の随時血中CPR値を解析し、臨床データとの関連を調べた。その結果、診断後5年以上の症例の70-85%において随時血中CPR値が0.1ng/mL未満であった。成人（18～20歳）に達する頃には、症例の約75%の症例がインスリン分泌枯渇状態になることが推測された。

川村智行他は、大阪市立大学小児科に通院中の小児期発症1型糖尿病患者104名の残存分泌能を、随時採血による血中CPR値で評価した。その結果、50%の患者の血中CPR値は発症から3年で0.2nmol/L（0.6ng/ml）未満となった。また、1型糖尿病発症後8年経過すると、患児の50%がインスリン枯渇状態になった。またCPRの分泌能は若年の発症である場合には、早期に枯渇した。

小児1型糖尿病の発症のピークは思春期である。これらの成績は、患児の大多数は20歳までにインスリン分泌が枯渇すること示唆している。

【社会的重症度分類分科会】

- 1型糖尿病患者（現在20歳以上）における日常・社会生活についての調査に関する研究（西村 理明、川村 智行、菊池 信行、植木浩二郎、池上 博司、梶尾裕、浦上達彦）

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、回答を得た成人1型糖尿病308名について解析した。世帯年収の中央値は500万円以上600万円未満、約4割が、経済的

な暮らし向きは、「やや・かなり苦しい」と答えた。8割以上が治療費が負担と感じており、公的補助を求めている。「糖尿病があることで有意義な人生を送れない」と感じていたものは8割に達した。

- 1 型糖尿病における内因性インスリン分泌能と血糖日内変動の検討

日本人 1 型糖尿病患者における血糖日内変動、特に低血糖に焦点を当てた報告は限られている本研究では Free Style Libre (患者が通常の生活下でスキャンにより血糖を測定しインスリンを調整)、あるいは Free Style Libre Pro (医療者用のブラインドタイプ)をもちいて Flash Glucose Monitoring (以下: FGM)を行い、血糖変動の全容を評価した。本システムはセンサーと測定値の読み取り機器の 2 つの部分から構成され、使い捨てのセンサーによる皮下間質液のグルコース濃度 14 日間使用が可能で、較正のための SMBG が不要というメリットがある。

西村他は慈恵医大附属病院通院中の 18 歳以上発症、年齢の中央値 51 歳、平均 HbA1c 7.6%の 1 型糖尿病 15 名を対象に、FGM (Free style Libre) を施行した。試行期間 2 カ月間の平均血糖 $\pm$ SD は、168 $\pm$ 67mg/dl で、低血糖及び重症低血糖発現時間/日はそれぞれ 76 分および 18 分であり、装着前の時間との間に有意な差はなかった。2 か月後の HbA1c は 7.2%と有意に低下した。

菊池信行、大杉は、横浜市立みなと赤十字病院小児科あるいは横浜市立大附属市民総合医療センター小児総合医療センターに通院中の内因性インスリンが廃絶した小児 1 型糖尿病患者 8 例 (男児 4 例、女児 4 例、平均年齢 11.4 歳、平均罹病期間 5.6 歳)、HbA1c 8.5 $\pm$ 1.1% を対象に、血糖変動とその可視化が血糖コントロールへ及ぼす影響を観察した。Libre あるいは Libre Pro 装着中の平均血糖値は 202 $\pm$ 101mg/dl あるいは 188 $\pm$ 103mg/dl で成人 1 型糖尿病よりも高く、装着しない期間と比較して有意な差は認めなかった。70 mg/dl 以下の低グルコースは全体の時間の 4~19% を占めた、本研究班診断基準分科会より研究

めた。DTR-QOL を用いたアンケート調査では、QOL の改善までは至っていないが、保護者の低血糖への不安が軽減されている可能性が示唆された。

菊池透他は、埼玉医科大学病院小児科に通院中の 1 型糖尿病患者男子 6 名、女子 12 名 (6~24 歳) に Free Style Libre Pro を装着した。随時血中 CPR 値 0.1ng/ml 未満の測定感度未満群 (n=12) と以上群との間には、HbA1c (8.4% vs. 8.3%)、センサーグルコース中央値 (219 mg/dl vs. 229mg/dl) や SD (98mg/dl vs 86mg/dl) に有意差はなかったが、血糖変動係数は、未満群で有意に高かった。インスリンが枯渇した小児 1 型糖尿病では血糖日内変動が大きく、インスリン治療が困難であることが明らかになった。

【登録制度分科会】

- NDB を活用した日本における 1 型糖尿病およびインスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病の有病者数の推定 (中島直樹他)

本研究は、平成 26~27 年度までの厚生労働科学研究補助金による「1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究 (H26-循環等(政策)-一般 -003)」の後継研究である。平成 27 年度までには九州大学病院の診療業務用データベースを疫学的目的に 2 次利用し 1 型糖尿病推定症例を検出する抽出アルゴリズムを開発した後、専門医のカルテレビューによる 1 型糖尿病症例および 1 型糖尿病かつインスリン依存症例 (血中 CPR 0.6ng/ml 未満相当) の判定による陽性的中率、感度などの評価を行った。平成 28 年度には機械学習を用いて、それらの抽出アルゴリズムを精緻化した。平成 29 年度は、厚生労働省戦略研究を実施している満武巨裕氏 (医療経済研究機構) との共同研究とし、開発した抽出アルゴリズムを用いて 1 型糖尿病および 1 型糖尿病かつインスリン依存症例の有病者数を National Data Base (NDB) を用いて第 1 回集計を行った。

成果として「1型糖尿病のインスリン分泌枯渇例基準として適正な血中CPR値は、空腹時0.1ng/ml未満、随時0.2ng/ml未満」との報告がなされたことから、有病者数の算定目標を「1型糖尿病」および「1型糖尿病かつインスリン依存例」から、「1型糖尿病」および「1型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」へと変更した。NDBの第一回集計の結果からNDBの特性を理解したことも含めて抽出ロジックを大きく修正し、各年(度)次の抽出ロジックとし、スコア化による判定ロジックを加えて最終ロジックを作り、陽性的中度、感度などを算出した。この最終ロジックを用いて満武班がNDBへ再度適用して第2回集計として抽出し、陽性的中度、感度から全体の有病者数を算出した。その結果、平成26年度のNDBによる日本における有病者数は、「1型糖尿病」が117,363名、「1型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例(随時血中CPR 0.2ng/ml以下相当)」が92,280名であった。

- 大阪府下における生命維持にインスリン療法が必要な1型糖尿病患者数に関する疫学研究(川村智行、今川彰久、池上博司、横山徹爾)

一方、大阪府下では、医療機関に対する疫学調査によってこの地域の1型糖尿病の患者数を推定し、ひいては全国の患者数を推定することを目的とした医療機関への調査用紙の郵送による疫学調査を行った。郵送の対象は、大阪糖尿病協会顧問医会会員、日本糖尿病学会専門医、または日本小児内分泌学会会員の内、大阪府下の医療機関に勤務する医師の合計250名、これらの医師の所属しない大阪府下の医療機関より病床別に無作為抽出し、759施設を対象に通院中の「インスリン療法が生命維持に必要な1型糖尿病患者」数を調査した。

その結果、520名の医師または施設から回答が得られ、5,546名の患者数が報告された。医療機関の抽出率、回答率をもとに大阪府下の「インスリン療法が生命維持に必要な1型糖尿病患者」の推定数は8,860人となった。大阪府の人口と日本の総人口

の比率から、日本全体での推定数は、114,600人となった。

- 成人1型糖尿病の疾患登録データベース構築研究(中島直樹、川村智行、菊池透、梶尾裕、西村理明、登録制度分科会)

1型糖尿病の日常生活や社会的重症度を視野に入れた疾患登録データベースの構築を行った。前年度に作成したアンケート調査票の項目、糖尿病自己管理項目セット、およびインスリン研究会データベース項目の3つの異なるデータ項目セットから、糖尿病専門医が搭載するデータ項目を決定し、これら項目をWeb上で症例収集が可能なシステムに実装した。

また、同疾患登録DBを用いて、大阪市立大学附属病院で断面調査を行った。3名の専門医により101名の成人1型糖尿病症例の調査結果を入力した。その結果の集計分析によって、中学卒で他の学歴よりもHbA1cが高いことなどが明らかになり、また職場でも社会的な課題が存在することが示唆された。さらに、個人収入が低いこと、医療費負担の大きさから暮らし向きも厳しいこと、などから多くの患者が医療費の公的補助システムの必要性を感じていた。

D. 考察

糖尿病はインスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群と定義されている。成因(発症機序)と病態(病期)により分類されるが、成因別に、1型、2型、その他の特定の機序によるもの、妊娠糖尿病の4つに、発症様式別には、急性発症、緩徐進行、そして劇症の3つに分類される。

通常、急性発症では何らかの膵島関連自己抗体が陽性であることが多く、大半が自己免疫性に分類される。緩徐進行も自己免疫性に分類されるが、劇症の多くは自己免疫の関与が不明であり、特発性に分類される。生存にインスリンが必須となるまでの経過は、1型糖尿病といえども病気によって多様であり、インスリン枯渇を客観的に判

定する指標は明示されていない。従って、1型糖尿病の重症度分類が明確にされたことはなかった。

診断基準分科会は、平成28年度作成した「確実にインスリン依存状態にある1型糖尿病を客観的に判断するための基準」を用いて、小児・成人計139名を対象に医データ解析を行った。その結果、重症度をHbA1c、低血糖、高血糖、ケトアシドーシス、の観点から総合的に評価するための指標として適切なものは、小児、成人ともに、血中CPR値、つづいて罹病期間であった。

特に、ケトアシドーシス傾向がある1型糖尿病のスクリーニングには、空腹時血中C-ペプチド0.6ng/ml未満が妥当であることが明らかになった。小児・成人に共通した重症度指標、ならびにその値が明示されたのは、国内外初めてである。

登録制度分科会は、1型糖尿病、中でも、インスリンが枯渇した症例の有病者数の推算に取り組んだ。幸い、満武班のご理解とご支援によりNational Data Baseへのアクセスが可能になったこと、大阪府下における病院調査によって、わが国初の、小児成人を網羅した「インスリンが枯渇した1型糖尿病」の有病率者の推算を行うことができた。NDBによる推計では141,000名、病院調査では114,600名であり、両者は近似していた。感度並びに陽性的中率もほぼ満足してよいレベルであった。

前研究から取り組んできた、1型糖尿病疾病登録データベースの構築が完成した。本データベースには、日本の6臨床医学会がさだめた臨床コア項目、インスリン治療研究会による小児に特化した項目、並びに本研究班が作成した患者の日常・社会生活に関するアンケート調査項目が網羅されている。現在は、横断的研究であるが、今後、継続することにより、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

日本における小児期発症1型糖尿病の年間発症率は、10万人当たり2-3（最も高いフィンランドの30分の一）、新規発症例は年間およそ500名であり、国際的にみてきわめて頻度が低い。東アジアからの報告は日本、中国、韓国に限られ、世界的にも注目されている。しかも、高齢者を含めた成人1型に関するデータは、国際的にも皆無に等しい。本研究で得られた精度の高い疫学的データが、国際連合（IDF）によるWorld Atlasやその他、国際関連学会など多方面で注目されると思われる。

一方、全年齢層を対象にした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、例を見ない。この研究では、これらを搭載する新たな登録制度を構築したが、世界的にも他に類似した研究事業は行われていない。

このような、客観的な診断基準を満たす症例の登録制度を構築することにより、確かな1型糖尿病の発症時からの疫学的、臨床的データを標準化された形で集積することができる。データベースは、国の重要な資料として保管されるにとどまらず、1型糖尿病に係わる多くの基礎・臨床研究者へ、所定の手続きを踏んだ上でアクセス可能とし、本疾患の成因解明、予防、合併症の発症・進展の阻止等に関する研究に役立てていただくことができる。

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。

本研究事業は、難治性疾患克服総合研究事業としてスタートした。研究成果の多くが、1型糖尿病が指定難病としての要件を満たすかどうかに関する科学的エビデンスを提供しうることを期待したい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Kawamura T, Nakashima N, Yokoyama T, Mitsutake N Ikegami H, Imagawa A, and Tajima N, on behalf of T1D study group. Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan – The first report from an epidemiological study of type 1 diabetes in Japan. 2018 Journal of Diabetes Investigation (submitted)

2) 学会発表

1. Kikuchi T, Urakami T, Mochizuki M, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Matsuura N, Sasaki N, Amemiya S, Sugihara S, Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Current state of insulin therapy for Japanese

pediatric and adolescent type 1 diabetes: the cohorts of the childhood onset type 1 diabetic patients in Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT), 43rd Annual Conference of the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Oct, 2017, Innsbruck, Austria

2. Kawamura T, on behalf of I1D study group. Type 1 diabetes in young adults: global review IDF Congress 2017, December 5th, 2017, Abu Dhabi

H. 知的財産権の出願

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

< 研究のロードマップ >

