

### 第 3 回全体班会議 議事録

- 【開催日時】 平成 29 年 12 月 17 日(日) 14:00~16:10
- 【開催場所】 東京慈恵会医科大学 2 号館 6 階 会議室 601  
〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8
- 【出席】 池上博司、今川彰久、植木浩二郎、浦上達彦、梶尾裕、川村智行、菊池透、菊池信行、  
島田朗、杉原茂孝、田嶋尚子(研究代表者)、中島直樹、横山徹爾  
大杉康司、徳永章二(研究協力者)  
福井亮(厚生労働省 難病対策課)  
大久保圭子(厚生労働省 社会・援護局障害保健福祉部)  
石原吉浩(株式会社フレキシブル)、地主麻希(事務局)(敬称略)

#### 1. 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 (資料 1)

池上博司、今川彰久、島田朗、杉原茂孝、菊池透、浦上達彦

- 対象は、関連医療施設に通院する 1 型糖尿病 139 名(内科 93 名、小児科 46 名)、男性/女性(55 名/84 名)、平均発症年齢(内科 40 歳、小児科 7 歳)、平均罹病年数(内科 7 年、小児科 9 年)
- 空腹時 CPR とケトーシス入院歴の関連を見ると、0.6ng/mL 未満の患者さんではかなり高い率でケトーシスの入院歴がみられることから、当初設定した空腹時 CPR 0.6ng/mL をカットオフ値として設定していたのは妥当であると思われる。ただ小児科の患者さんの 0.5-0.59ng/mL では入院歴が 40%となっているので、小児の場合はこれをカットオフ値としてもよいかもしれない。
- ROC 曲線の解析から導かれた「グルカゴン負荷後 CPR 0.1ng/mL」、「グルカゴン負荷後 CPR 0.2ng/mL」は重症度指標をよく反映した。空腹時 CPR よりも、グルカゴン負荷後 CPR において AUC は高値であった。グルカゴン負荷後の CPR のカットオフ値は 0.1ng/mL が最も良好と考えられた。
- 病歴 5 年以上症例の過去 5 年の低血糖入院は、血中 CPR に関する 3 つの項目が有意な相関を示した。重回帰解析の結果、過去 1 年の重症低血糖は、罹病期間と有意な相関を示した。
- 以上から、1 型糖尿病 = ketosis prone と考えれば、空腹時 CPR 0.6ng/ml は診断基準として妥当であるが、特に小児のデータからは、CPR 0.5ng/ml も選択肢の一つである。「グルカゴン負荷後 CPR 0.1ng/ml」「グルカゴン負荷後 CPR 0.2ng/ml」「空腹時 CPR 0.1ng/ml」「空腹時 CPR 0.2ng/ml」は重症度を反映する指標である。

##### 小児期発症 1 型糖尿病患者における血中 CPR 値による内因性インスリンの欠乏状態の解析(資料 2)

杉原茂孝、浦上達彦、菊池徹、インスリン治療研究会

- 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 型患者について、診断時とコホート第 1~3 期(2013 年 3 月~2014 年 2 月)の随時血中 CPR 値を解析した。
- 診断時には、随時 CPR 値 0.6ng/mL 以上の症例が 579 人中 221 人(38%)であったが、第 1~3 期(診断後 1 年未満から 15 年)では 73 人(13%)に減少していた。

- 診断後5年以上経過した277人中、随時CPR値0.1ng/mL未満は189人(68%)、0.3ng/mL未満は262人(95%)、0.6ng/mL未満は274人(99%)であった。
- 診断時のCPR値が低い群ほど、診断時年齢が有意に低く、逆に診断時年齢が低い群程、診断時CPR値が低かった。随時血中CPR値は、HbA1cと有意な負の相関を示し、随時血中CPR値0.1および0.3ng/mL未満の群は、0.6ng/mL以上の群より有意にHbA1c値が高かった。
- 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案として以下の3段階が提示される：
  - 案1)空腹時CPR<0.1 ng/mL、かつ グルカゴン負荷後CPR頂値<0.1 ng/mL
  - 案2)空腹時CPR<0.1 ng/mL、かつ グルカゴン負荷後CPR頂値<0.3 ng/mL
  - 案3)空腹時CPR<0.2 ng/mL、かつ グルカゴン負荷後CPR頂値<0.6 ng/mL
- まとめ
  - 1.インスリン治療開始後5年以上経過した小児期発症1型糖尿病患者において、基準案1)では70-85%、2)では90-95%、3)では96-99%が該当すると推測される。罹病期間が長ければ長いほど、内因性インスリンは枯渇する。
  - 2.18~20歳に達した小児期発症1型糖尿病患者において、基準案1)では約75%、2)では約90%、3)では約95%が該当すると推測される。
  - 3.1型糖尿病のコントロールの評価として従来用いられてきたHbA1cではなく、高血糖・低血糖・ケトアシドーシスを示す時間の長さを、新しく一部の糖尿病のコントロールの指標とする動きが欧米にある。

#### グルカゴン負荷試験とCPR値の経過

(資料3)

浦上達彦

- 診断時に空腹時血中CPR 0.6ng/mLであった症例の、診断時から10年後まで観察した。当時、血中CPR0.2ng/mLが(測定)感度の下限であったため、CPR<0.2ng/mLをカットオフ値とした。
- 発症時に空腹時CPR<3.0ng/mLの症例では、その後3年間で全員、内因性インスリンが枯渇した。
- 学校検尿で発見され、膵細胞が残存していた緩徐進行型症例でも、カットオフ値を0.2ng/mL未満とすると、殆ど3年後になると枯渇した。

#### 小児期発症1型糖尿病患者のインスリン分泌能経時経過

(資料4)

川村智行、広瀬正和、他

- 小児1型糖尿病の血中インスリン分泌能がどのように枯渇していくかを明らかにするため、大阪市立大学附属病院小児科に通院する1型糖尿病患者104名のうち、電子カルテ上に、精度のデータが記録されているものを対象として検討した。
- カプランマイヤー曲線で解析したところ、50%の患者さんにおいて、インスリン依存状況を示す基準である血中CPR 0.6ng/mL(0.2nmol/L)以下になるのに2年かかっている。それに関連する要因として、発症年齢が若いことが明らかになった。
- 小児期発症1型糖尿病患者の残存分泌能を随時採血による血中CPR値で評価した。途中で検査方法が変わり検出感度が変わっているが、いずれの方法においても患者の50%が完全枯渇になるには、8年であった。またCPRの分泌能は若年発症である方が早期に枯渇することが分かった。

## 2. 社会的重症度分類分科会

(資料5)

### アンケート調査・治療の実態把握

西村理明、菊池信行、植木浩二郎、川村智行、梶尾 裕

- アンケート調査：対象は、国立国際医療研究センター、大阪市立大学附属病院、横浜市立みなと赤十字病院、東京慈恵会医科大学附属病院等に通院する1型糖尿病患者約500例とした。それぞれの施設において改訂したアンケート調査票の倫理申請を行い、承認を得た施設から調査票の配布を開始した。平成29年2月23日の時点で約250通の回収を確認している。今年度中に、アンケート調査の集計を終了し、解析する予定である。
- 治療の実態把握：横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科、東京慈恵会医科大学附属病院（本院）に通院中の小児・成人の1型糖尿病患者25人を対象とした。フリースタイルリブレもしくは、リブレProを8週間装着して頂き、HbA1cと血糖変動に相関が見られるか、低血糖・高血糖の時間、目標とする血糖日内変動範囲を推移している時間の長、HbA1c7%未満の達成度、夜間低血糖の頻度、内因性インスリン分泌能の残存の程度と血糖変動の重症度との相関、などを評価できる臨床研究を立案した。現在進行中である。

### 1型糖尿病小児における血糖変動可視化が血糖コントロールへ及ぼす影響に関する研究（資料6）

菊池信行、大杉康司

- 目的は、Free Style リブレを用いて血糖日内変動を把握することで血糖コントロールに与える影響を確認し、患者の自己血糖測定に関する負担を減らし、治療の満足度を向上させることができるかどうかを検討することである。
- 対象の選択基準は、登録時年齢が6歳以上、思春期未発来の症例、1A型糖尿病で発症後3年以上経過し、インスリン分泌が廃絶していると考えられる患者8名（大体11歳、小学校高学年）除外基準は持続血糖測定モニター（CGM）を装着しているインスリンポンプの児童。
- 実施状況  
罹病期間は3～5年で、コントロール状態は様々である。装着中のグルコース値（平均±SD）は200±100mg/dlと成人より約2倍高値で、変動幅も大きかった。センサーを14日間完遂できる児童はいなかった。3個使って4日しか測定できなかったという児童もいた。夏に研究を行ったので、汗の為にすぐに外してしまうというケースも多くみられた。
- 結論  
インスリンが廃絶した小児1型糖尿病では血糖変動幅が大きく、高血糖も低血糖も高頻度に認められた。DTR-QOLを用いた患者・保護者に対するアンケートにおいて、QOLの悪化は認められなかった。低血糖に関する因子では、保護者の低血糖への不安が軽減される傾向があった。子供自身が、リブレを装着することによって見張られているという気持ちを抱いてしまわないか不安だったが、それは認められなかった。
- 今後の展望  
大人の血糖日内変動パターンとかなり異なるため、成人のデータと比較し、両者の相違について分析したい。また、これらのデータは夏にとったものなので、再実施することを考えている。

### ③ インスリンが枯渇した小児 1 型糖尿病の血糖日内変動に関する研究

(資料 7)

菊池 透

- 対象：当科に通院中の小児 1 型糖尿病 18 名、6～24 歳、男子 6 名、女子 12 名(含む；成人 1 名)。
- 方法：血中 CPR は随時のみなので、感度以下群と感度以上群の 2 群に分けて検討した。その他、随時採血で、HbA1c、GA、CPR を測定した。フリースタイルリブレプロを装着し、センサグルコース値の平均 (SGM)、標準偏差 (SGSD) を算出。CPR と HbA1c、GA、SGM、SGSD、SGCV の関連を検討した。
- 結果：散布図の横軸は CPR。HbA1c・グルコアルブミン・センサグルコースの平均値・センサグルコースの標準偏差も順位相関の関連は見られなかった。ただ、センサグルコース値の CV とではスピアマンの順位相関係数で有意差が出た。C ペプチドの残存と日内変動が相関することを示唆する結果となった。これは、残存 CPR が少ない程、血糖コントロールが困難であるという臨床的な特徴と矛盾しない。

## 3 . 登録制度分科会

### 1 型糖尿病の有病者数の推計について

(資料 8)

中島直樹、田嶋尚子、梶尾 裕

- 全国の 1 型糖尿病の有病者数を割り出す作業は、ナショナルデータベース (以下、NDB) が使えるようになってきたので、それを使って算出する方向で進んでいる。九州大学病院の電子カルテとレセプトデータベースを使ってインスリン依存の 1 型糖尿病の Phenotyping を行う。
- 満武班の NDB データ研究基盤構築プロジェクト、東京大学の平松先生がレセプトデータから様々な疾患の Phenotyping を行うという他施設共同研究を行っているのでその中で行う。
- 共同調査研究としては 8 月中旬によく満武班が 6 年間のレセプト (約 20 億レセプト/年) を入手し、ロジックを投入するために、そのままの形では行えないので再編集した上で、それを一次調査として、10 月に結果を出力した。
- 初期調査の最初の年度 (平成 21 年度) は、調査が始まったばかりで、レセプト数が少な目だが、その後、レセプト数は、少しずつ年ごとに増加している。ケトosisプロローンの 1 型糖尿病の有病者数は 15 万人前後と推定された。ただ、この 1 次の結果には、緩徐進行型の患者さんなども含まれているので、血中 CPR 0.2ng/mL という値をどう反映させるか。ロジックを変えてもう一度解析し直せば、もう少し有病者数は減るのではないか。

### 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調査 (資料 9)

川村智行、今川彰久、池上博司、横山徹爾

- 平成 29 年 11 月、病院調査によりアンケート調査票を郵送し、12 月末までに一次調査の返事の送付をお願いしている。現在、返信数は 334 件で、回収率は全体の約 3 分の 1 であった。これから急に増えることはないと思われる。
- 「該当患者あり」の回答はそのうち 160 件。症例数をそれぞれ返信時に記載するよう依頼しており、それを合計すると、推定症例数は約 1000 例である。2 月末迄には一定の数字は得られるが、結果の統計学解析は慎重に行う。

### ③ 1型糖尿病疾病登録データベースの構築

(資料10)

中島直樹、徳永章二、若田好史、川村智行、田嶋尚子

- 1型糖尿病疾病登録データベースの構築
  - ・ CRIN-Qの特徴：普通のインターネット回線を使う一方で、そこに特別なプロトコルを使って通信するので、非常に安全性が高い。普通のPCを使って、WEB入力すると、九州大学病院のサーバーに蓄積されるという仕組みである。
- 入力項目
  - ・ 患者の基本情報
  - ・ 臨床データ（臨床5学会が作成したコア項目）
  - ・ アンケート調査項目（本研究班作成による、改訂版アンケート調査票）
- WEB画面の説明補足
  - ・ 回答した経緯が分かるようにするために、自由回答欄を設けた。
  - ・ 単位を間違えるとデータとして成立しなくなるため、数値入力する項目は単位を大きく表示した。
  - ・ 社会的重症度分類分科会のアンケート調査票の部分は、調査票では「はい」、「いいえ」という選択肢が使われていたが、それは紙媒体のものを見て選ぶことならできるが、WEB画面で選択する場合にはわかりにくい部分もあるので、選択肢の表現を変えている。
  - ・ 収入に関する質問は、紙では、自分で記載するようになっているが、WEBでは選択肢の方が回答しやすいと判断し、国民生活基礎調査の区分と同じである。この区切りにすると、データを集めたのち、国民生活基礎調査の結果と比較することができる。
  - ・ 第3回全体班会議では、実際に入力する画面を立ち上げてプロジェクタで投影し、操作する様子を観察した。
- 現在、患者さんのデータ入力の準備を進めている。

#### 【検討事項】

- ・ 研究成果はできれば1月末～2月頭に出して頂きたい。
- ・ 難病指定にあてはまるかということをふまえながら、浦上先生を中心にして、結果をガイドラインにも反映させたいと思うのでどうぞよろしくお願ひします。

#### 【事務連絡】

- ・ 平成30年2月に諮問委員会を開催予定。

#### 【閉会の挨拶】

- ・ 先生方と一堂に会して意見交換をさせて頂く機会がこれが最後になる。2年間わたる本研究は、今後取り纏めの段階に入る。残りの3か月、引き続きどうぞよろしくお願ひいたします。

以 上