

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

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に関する研究

(H 2 8 -循環器等-一般-0 0 6)

平成 2 8 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田嶋 尚子

(東京慈恵会医科大学 名誉教授)

平成 2 9 (2 0 1 7) 年 5 月

目 次

【 1 】 総括研究報告

- 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に関する研究-----1
田嶋 尚子

【 2 】 分担研究報告

- 1 . 1 型糖尿病の重症度評価に資する客観的診断基準の策定
池上 博司、今川 彰久、島田 朗、杉原 茂孝、菊池 透、浦上 達彦-----5
- 2 . 1 型糖尿病の社会的重症度評価に関する現状把握と評価基準の策
西村 理明、植木 浩二郎、川村 智行、菊池 信行-----8
- 3 . 小児期発症 1 型糖尿病患者の重症度の実態調査-----10
(大阪市立大学帷幕部附属病院小児科通院患者の場合)
川村 智行
(研究協力者)広瀬 正和、橋村 夏野子、堀田 優子
- 4 . 業務データベースを活用した 1 型糖尿病症例の抽出、および 1 型糖尿病-----13
登録データベース構築研究
中島 直樹、
(研究協力者)山下 貴範、伊豆倉 理江子、野尻 千夏、
徳永 章二、錦谷 まりこ

【 3 】 班会議議事録-----39

- ・ 諮問委員会 平成29年 3月 5日 (日)

【 4 】 研究成果の刊行に関する一覧表 -----45

【 5 】 資料 1

- ・ 1型糖尿病患者(現在、20歳以上)における日常生活・社会生活に-----47
についての調査(2017年)

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

別添 4

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） 分担研究報告書

1 型糖尿病の重症度評価に資する客観的診断基準の策定

研究分担者	池上博司	近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科
	今川彰久	大阪医科大学内科学
	島田 朗	埼玉医科大学内分泌糖尿病内科
	杉原茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科
	菊池 透	埼玉医科大学小児科
	浦上達彦	日本大学小児科

研究要旨

確実な（＝インスリン依存の）1型糖尿病の客観的診断基準を策定し、その妥当性を検証することを目的として、グルカゴン負荷試験が既に施行されている1型糖尿病 195例のデータを収集、解析した結果、グルカゴン負荷試験の前値と負荷後 CPR の相関が成人と小児で異なる可能性が示唆された。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設定の必要性の有無を検証する必要がある。

A. 研究目的

1型糖尿病は成因面から自己免疫性と特発性、また発症経過から急性発症、劇症、緩徐進行に分類されており、後者の3病型に関してはそれぞれの診断基準が策定されている¹⁻³⁾。しかしながら、実臨床においては発症時のみならず、発症後の経過も含めた現時点での病態、とりわけコントロールの困難さや血糖の動揺性、低血糖リスクなどに直結する内因性インスリン欠乏（インスリン依存）状態を的確に評価できる客観的診断基準が求められている。このような背景から本研究では確実な（＝インスリン依存の）1型糖尿病の客観的診断基準を策定し、その妥当性を検証することを目的としている。

B. 研究方法

パイロット研究：診断基準作成ために、空腹時血清 CPR<0.6 ng/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。内因性インスリン欠乏の程度を正確に診断するため、グルカゴン負荷試験が既に施行されている1型糖尿病（目標症例数：成人 100、小児 100）のデータを収集した。

臨床指標との対応：内因性インスリン欠乏の程度と臨床的重症度の関連を検討するための研究を進めるため、プロトコールならびに調査票を作成し、各施設の倫理委員会にて申請・承認を進めている。

C. 研究結果

グルカゴン負荷試験データのある症例を内科で90例、小児科で105例抽出した。内科系のデータを解析した結果、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。

D. 考察

グルカゴン負荷試験の前値と負荷後CPRの相関が成人と小児で異なる可能性が示唆されたことから、症例数を増加して解析、するとともに、その背景因子を分析し、年齢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必要がある。

小児期発症1型糖尿病では、診断時に内因性インスリンが10-20%程度残存したとしても、診断後数年の経過で枯渇すると考えられている⁴⁾。従って、グルカゴン負荷試験を行う時期についても検討が必要と思われる。平成29年度の計画として、小児期発症1型糖尿病患者約600例について、診断時およびその後の時間経過における血中CPR値の検討を行う予定である。

E. 結論

確実な(=インスリン依存の)診断基準である空腹時CPR値0.6ng/mlに相当するグルカゴン負荷後のCPR値を検討した。今後は、倫理委員会の承認を得られた施設において、調査票に従って臨床指標・臨床的重症度との対応を検討し、診断基準とすべきCペプチド値を決定する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ina Y, Kawabata Y, Sakamoto R, Sekiguchi N, Ikegami H. A rare HLA genotype in two siblings with type 1 diabetes in a Japanese family clustered with type 1 diabetes. *J Diabetes Invest* 2017 (in press)
- 2) Taketomo Y, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Kanto K, Niwano F, Oiso N, Kawada A, Kawabata Y, Ikegami H. Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata. *Hum Immunol* 78:185-189, 2017
- 3) Ikegami H, Kawabata Y, Noso S. Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetol Int* 7:221-227, 2016
- 4) Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, Yamada Y, Mori H, Noso S, Ikegami H, Kojima H, Fujiwara S, Hatano Y. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab in malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms. *Brit J Dermatol* 2016 Dec 8. [Epub ahead of print]
- 5) Haseda F, Imagawa A, Nishikawa H, Mitsui S, Tsutsumi C, Fujisawa R, Sano H, Murase-Mishiba Y, Terasaki J, Sakaguchi S, Hanafusa T. Antibody to CMRF35-Like Molecule 2, CD300e A novel biomarker detected in patients with fulminant type 1 diabetes. *PLoS One*. 2016 Aug 11;11(8):e0160576.
- 6) Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Osawa H, Kajio H, Kawabata Y, Shimada A, Takahashi K, Yasuda K, Yasuda H, Hanafusa T, Kobayashi T; Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Clinical and Genetic Characteristics of non-insulin-requiring

- glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: A nationwide survey in Japan. PLoS One. 2016 May 13;11(5):e0155643.
- 7) Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T, Kikuchi N, Kawamura T, Yokomichi H, Hoshino T, Matsuura N, Sasaki N, Sugihara S, Amemiya S, on behalf of The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2016 Jul 27 [Epub ahead of print]
 - 8) Urakami T, Kuwabara R, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. Efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in young people with type 1 diabetes. *Endocr J* 63: 159-167. 2016
 - 9) Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J* 64: 133-140, 2017
 - 10) Oikawa Y, Tanaka H, Uchida J, Atsumi Y, Osawa M, Katsuki T, Kawai T, Shimada A. Slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes positive for anti-GAD antibody ELISA test may be strongly associated with a future insulin-dependent state. *Endocr J*. 2016 Oct 18. [Epub ahead of print]
 - 11) Yajima K, Oikawa Y, Ogata K, Hashiguchi A, Shimada A. CD4+ T cell-dominant insulinitis in acute-onset Type 1 diabetes mellitus associated with intraductal papillary mucinous adenoma. *Endocr J*. 63:841-847, 2016
 - 12) Teramoto Y, Nakamura Y, Asami Y, Imamura T, Takahira S, Nemoto M, Sakai G, Shimada A, Noda M, Yamamoto A. Case of type 1 diabetes associated with less-dose nivolumab therapy in a melanoma patient. *J Dermatol*. 2016 Jun 23. [Epub ahead of print]
 - 13) Kobayashi T, Aida K, Fukui T, Jimbo E, Shimada A, Mori Y, Fujii T, Yagihashi S. Pancreatic ductal hyperplasia/dysplasia with obstructive chronic pancreatitis: an association with reduced pancreatic weight in type 1 diabetes. *Diabetologia* 59:865-7, 2016
- 学会発表
- 武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、貫戸幸星、吉田左和、庭野史丸、川畑由美子、池上博司 . 自己免疫性 1 型糖尿病の細胞機能廃絶に関わる臨床指標と遺伝因子の解明 . 第 113 回日本内科学会総会・講演会 2016.4.17, 東京
- 1) 庭野史丸、廣峰義久、能宗伸輔、馬場谷成、伊藤裕進、武友保憲、貫戸幸星、安武紗良、川畑由美子、池上博司 . 1 型糖尿病のインスリン必要量・投与パターンに及ぼす内因性インスリンの影響 . 第 16 回日本先進糖尿病治療研究会 . 2016.11.26, 横浜
 - 2) 宇野 彩, 今川 彰久, 小澤 純二, 岩橋博見, 下村 伊一郎 急性発症 1 型糖尿病患者におけるインスリン分泌能長期経過(第 3 報) 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、2016.5.20、京都
 - 3) 吉田 圭、與田 緑、高橋智子、峯 佑介、青木政子、奥野美佐子、鈴木潤一、浦上達彦、高橋昌里 . 急性発症 1 型糖尿病におけるグルカゴン負荷試験に関する検討 . 第 54 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 . 2017.1.21, 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況: 該当なし
- I. 文献
- 1) Imagawa A et al.: Report on the committee of the Japan Diabetes Society on the Research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria

- of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Invest* 3:536-539, 2012
- 2) Kawasaki E et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Invest* 5:115–118, 2014
 - 3) Tanaka S et al. Committee on Type 1 Diabetes: Diagnostic criteria for slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (SPIDDM) (2012): report by the Committee on Slowly Progressive Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes Mellitus of the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int* 6:1-7, 2015
 - 4) Sugihara S, et al. Association of HLA-DR, DQ genotype with different b-cell function at IDDM diagnosis in Japanese children. *Diabetes* 46: 1893-1897, 1997

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）
分担研究報告書

1 型糖尿病の社会的重症度評価に関する現状把握と評価基準の策定

研究分担者 西村理明 東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科
植木浩二郎 国立国際医療研究センター
川村智行 大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学
菊池信行 横浜市立みなと赤十字病院・小児科

研究要旨

- 1) 20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態把握のためのアンケートを作成した。調査項目は一般的な内容とインスリン枯渇による日常生活・QOL への影響（重症低血糖、自動車免許の取得、生命保険への加入等）、慢性合併症、糖尿病による身体障害の程度、精神的ストレス、高齢者で問題となるフレイル等の尺度を評価できる項目を選択した。
- 2) 1 型糖尿病患者において施行した CGM から得られたデータに関して、各血糖変動指標で群分けし、HbA1c との関連、さらに、他に関連する因子があるか検討した。
1 型糖尿病患者約 100 名において、CGM で得られた血糖変動指標で分類して HbA1c を比較したところ、検討した項目において、有意差を認めなかった。一方、年齢が高いほど血糖変動が大きく、SD や MAGE が増大することが示唆された。

A. 研究目的

a) 日常生活・社会生活の実態把握のためのアンケート調査

20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態把握のためのアンケート調査票を作成する。

b) 1 型糖尿病における血糖日内変動と HbA1c の関係についての CGM data を用いた評価

1 型糖尿病患者において入院中に施行した CGM から得られたデータに関して、各血糖変動指標で群分けし、HbA1c との関連さらに、他に関連する因子があるか検討した。

B. 研究方法

a) 20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態把握のためのアンケートの内容について検討した。調査項目は一般的な内容とインスリン枯渇による日常生活・QOL への影響（重症低血糖、自動車免許の取得、生命保険への加入等）、慢性合併症、糖尿病による身体障害の程度、精神的ス

レス、高齢者で問題となるフレイル等の尺度を評価できる項目を選択した。

b) 慈恵医大に入院し、持効型溶解インスリンと超速効型インスリンを使用していた 1 型糖尿病患者 101 名を対象とした。対象者は入院直後から CGM を装着し、3 食とも炭水化物比率をほぼ一定とした病院食を摂取とした。CGM 装着後最初の 0-24 時までの 24 時間のデータを解析に使用し、血糖変動の指標となる 1) SD (standard deviations)、2) MAGE (mean amplitude of glycemic excursions)、3) MODD (mean of daily difference)（本項目に関して関しては更に翌 24 時間のデータを用いた）に関してそれぞれ四分位に群別した。

以上の項目で対象症例を 4 群に分け、) HbA1c、) 年齢、) BMI、) 罹病期間、) 尿中 C ペプチド、) basal インスリン投与量、) bolus インスリン投与量、) 総インスリン量、) 低血糖時間、) 高血糖時間、XI) CGM から算出した 24 時間平均血糖値、との関係について一元配置分散分析を用いて検討した。
また、1)-4) を従属変数として、I)-V)、) 、) で、多変量線形回帰分析を行った。統計解析には SPSSver. 22S を使用した。

C. 研究結果

a)20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態把握のためのアンケート調査票を作成した(本報告書 46 ページに添付)。

b)対象は年齢 43.0 ± 14.0 歳(平均値 \pm SD)、罹病期間 16.0 ± 11.7 年、BMI 22.0 ± 3.1 、尿中 C ペプチド 3.8 ± 6.0 ug/日であった。

群分けする血糖変動指標として 1)SD を用いて 4 群 a) ~ d)に分けた場合、

各群の平均値 \pm SD はそれぞれ、

a) 38.0 ± 5.5 mg/dl (平均値 \pm SD)

b) 50.9 ± 3.5

c) 64.4 ± 3.8

d) 85.9 ± 9.9 であり、

HbA1c は

a) $7.7 \pm 1.9\%$ (平均値 \pm SD)

b) 7.9 ± 1.4

c) 7.6 ± 1.2

d) 8.5 ± 1.5 ($P=0.256$)であり、有意差認めなかった。一方、SD で 4 群に分けた場合には、年齢($P=0.02$)、24 時間平均血糖値($P < 0.001$)、高血糖時間($P < 0.001$)に有意差を認めた。2)MAGE で分類した場合は、は年齢($P=0.017$)のみで、3)MODD で分類した場合は、罹病期間($P=0.025$)、24 時間平均血糖値($P=0.002$)、高血糖時間($P=0.001$)とで有意差を認めた。

多変量線形回帰分析では、SD は年齢、罹病期間、尿中 C ペプチド、年齢と関連が強く、MAGE は関連因子なし、MODD は HbA1c、尿中 C ペプチド、BMI、総インスリン量と関連が強かった。

D. 考察

a)平成 29 年度は、1 型糖尿病を多数例診療している 10 医療施設を中心に、通院中の 1 型糖尿病患者全員を対象として本アンケ

ートを実施する。回答数の多いアンケートの調査結果(目標症例数 500 症例)を解析することで、外的妥当性を担保する。その解析において、日常生活や社会生活の重症度のスコア化が可能か、障害年金や内部障害等の制度の対象になるか等についても併せて検討する。

b) 1 型糖尿病患者約 100 名において、CGM で得られた血糖変動指標で分類して HbA1c を比較したところ、いずれの項目においても有意差を認めなかった。一方、年齢が高いほど血糖変動が大きく、SD や MAGE が増大することが示唆された。

また罹病期間が長く、平均血糖値が高く、高血糖時間が長いほど、MODD は大きい傾向を認めた。

E. 結論

a) 20 歳以上の 1 型糖尿病の日常生活・社会生活の実態把握のためのアンケート調査票を作成した。平成 29 年度は、本アンケートを用いた調査を行う予定である。

b)HbA1c は 1 型糖尿病患者における血糖変動の予測因子として有用でないことが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 論文発表

西村理明・血糖モニタリングシステムの進歩と今後の展望、CGM の有効活用・糖尿病診療マスター、14:912-915、20

**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政策研究事業）
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
分担研究：小児期発症 1 型糖尿病患者の重症度の実態調査
（大阪市立大学帷幕部附属病院小児科通院患者の場合）

研究分担者 川村智行 大阪市立大学大学院発達小児医学教室 講師
研究協力者 広瀬正和、橋村夏野子、堀田優子

研究要旨

1 型糖尿病患者は、内因性のインスリン分泌が枯渇するため、生命維持のためにインスリン補充療法が必須である。1 型糖尿病患者の重症度実態を知るためにインスリン分泌残存能を示す血中 C-ペプチド（以下 CPR）値の経時的変化を検討した。

（方法）大阪市立大学医学部附属病院小児科外来に通院歴のある 1 型糖尿病患者のうち、2006 年から 2016 年の 10 年間で、1 回以上血中 CPR の測定歴のある患者 403 名のデータを用いた。

- 1．血中 CPR 値<0.01ng/ml を感度以下、それ以上を CPR 残存者として、罹病期間別の CPR 残存者比率を算出した。
- 2．いったん感度以下となった患者の内、再検査にて陽性であった者の頻度を調べた。
- 3．CPR 陰性患者と残存患者の患者背景、HbA1c との関連を調べた。

（結果）

- 1．罹病期間が長くなると CPR が感度以下になる患者は増えていき、5 年で 50%、10 年で 80% の患者が感度以下であった。
- 2．一旦感度以下になった患者の内、17.3%（42/243）が再度 CPR 陽性であった。
- 3．CPR 感度以下の患者と残存患者では、年齢、発症年齢、罹病期間、現在の HbA1c に有意差無かった。しかし CPR 残存患者の HbA1c の方が低い傾向を認めた。

（考察）

- 1．小児期発症 1 型糖尿病患者の CRP 分泌能は、継時的に減少し 10 年で 80%。25 年以上では 100% の患者が分泌能根絶していた。
- 2．随時採血による CPR 測定では、再現性は 100%ではなく偽陰性が存在することが分かった。
- 3．CRP 分泌能は、HbA1c と有意差を認めなかったが、血糖管理の困難差との関連が示唆された。

A．研究目的

本研究では、1 型糖尿病患者の重症度の実態を解明することである。この分担研究では、小児期発症 1 型糖尿病患者において、重要度の指標として内因性インスリンの分泌能について検討した。

B．研究方法

平成 28 年 10 月 1 日の時点で大阪市立大学医学部附属病院小児科外来に通院中の小児期発

症 1 型糖尿病患者の内、血中 CPR を測定していた 403 名を対象として、罹病年数と CPR 値の関連を検討した。血中 CPR の測定は、随時採血で行われた。その値が 0.01ng/ml 未満を感度以下とし、0.01ng/ml 以上を CPR 残存とした。

- 1．罹病期間と CPR 感度以下の患者の比率を検証した。
- 2．随時採血による血中 CPR 値の再現性を検討するために、一旦 CPR 感度以下となった患者

の内、再検査で残存と判定された患者の頻度を検証した。

3. CPR 値感度以下の症例と、残存症例の背景と HbA1c の関連を検討した。

4. 本研究の倫理面への配慮

すべてのデータは、一般診療におけるデータを用いた観察研究であり、危険性、プライバシーの保護など対象者の不利益を及ぼす可能性はなく、倫理面の問題は無い。

C. 結果

1. CPR の感度以下の患者は罹病期間が長くなるにしたがって増加し、5年で50%、10年で80%となり、25年以上では100%であった。(図1)

2. 一旦、CPR 感度以下となった患者 243 名の内、42名(17.3%)が再検査において、CPR 残存と判定された。

3. CPR 感度以下患者と残存患者は、それぞれ男/女比 85/135 名と 14/28 名、年齢 21.4 ± 9.5 歳と 19.5 ± 5.6 歳、発症年齢 7.5 ± 5.6 歳と 6.4 ± 3.5 歳、罹病期間 13.2 ± 7.7 歳と 23.8 ± 4.9 歳、最新 HbA1c $7.8 \pm 1.3\%$ と $7.7 \pm 1.3\%$ でありいずれも有意差を認めなかった。しかし両群の過去 10 年間の HbA1c の推移を比較すると、有意差はないが残存例で HbA1c の低い傾向を示した。(図2)

D. 考察

1型糖尿病は自己免疫学的な機序や原因不明の機序により、膵細胞が破壊されることによってインスリン分泌不全を起こすことによって発症する。この膵細胞の破壊は、多くの場合に進行的で非可逆性であるため1型糖尿病患者は、生命を維持するためにインスリン注射を生涯継続することが必要である。そして膵細胞の残存能が、1型糖尿病の長期生存に影響を与えていることを示す報告がある^{1,2,3)}。したがってインスリンの自己分泌の残存能が、1型糖尿病患者の重症度の指標の一つであることには、疑問の余地はない。そこで今回、当科通院中の小児期発症1型糖尿病患者のインスリン分泌能を示す血中CPR値を検証した。

その結果、小児期発症1型糖尿病患者は、発症時には多くの患者がインスリン分泌は残存しているが、その後経年的に減少していき5年後には50%、10年後80%、そして成人に

達する時期には大多数がインスリン分泌は根絶していることが分かった。

そして有意差はないものの、インスリン分泌能の枯渇は、血糖コントロールの指標であるHbA1cに悪影響を及ぼしている可能性を示唆していた。

E. 結論

小児期発症1型糖尿病患者のインスリン分泌能は、経年的に低下し成人期にはほとんどの患者が枯渇している。成人期の小児期発症1型糖尿病患者は血糖管理困難な重症例であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 広瀬正和、川村智行、他

1型糖尿病患者における血中Cペプチド陽性率の推移。(口演)第14回1型糖尿病研究会2016年11月(徳島)

2. 広瀬正和、川村智行、他

小児期発症1型糖尿病患者における血中Cペプチドの推移。(口演)第60回日本糖尿病学会年次学術集 2017年5月予定(名古屋)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

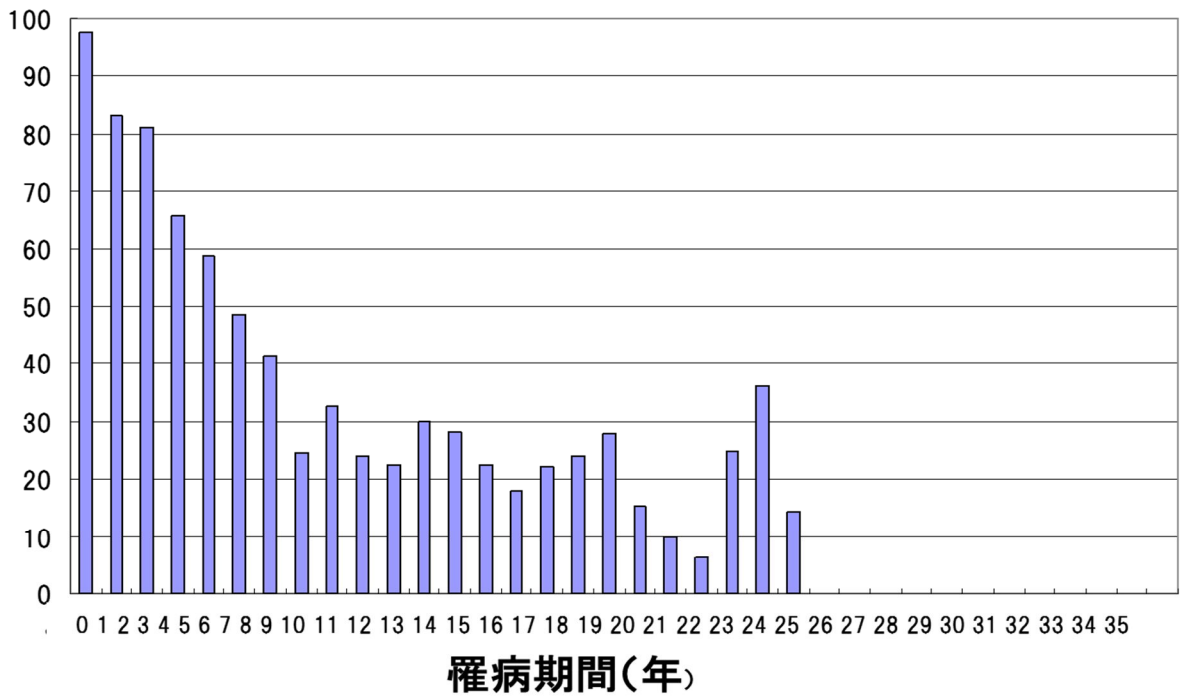
1) Keenan HA et.al. Diabetes (2010) 59:2846-2853.

2) Davis AK et.al. ADA annual meeting 2013

3) Dana EV et. al. A. Pediatric Diabetes. (2014)15:84-90.

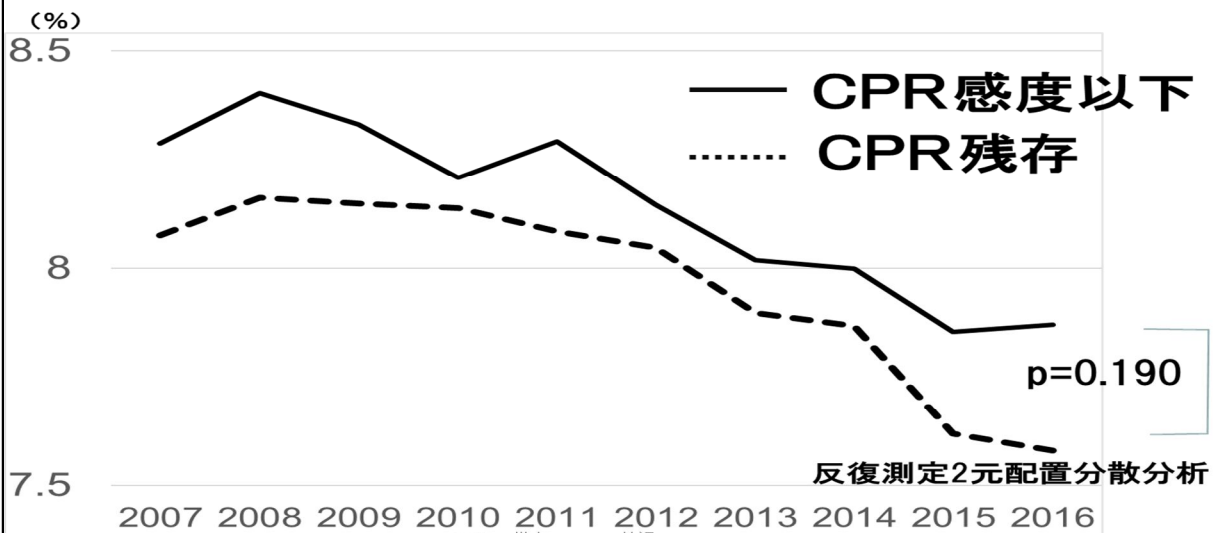
4) 広瀬正和、川村智行. S A Pの導入と運用についての問題点と上手な方法. 糖尿病診療マスター. 14. 937-941. 2016

CPR陽性率(%) 図1 罹病期間別血中CPR陽性率の変化



発症後よりCPR陽性率は漸減していき、5年で約50%、10年で約20%に減少した。以降は対象者数が減少し、正確な評価は難しいが、発症後25年以降のCPR陽性患者はいなかった。

図2. CPR残存別グループにおける10年間のHbA1c変化



CPR微存群は陰性群と比較して10年間のHbA1cは低い傾向が認められた

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）

平成 28 年度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政策研究事業）:

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

（H28 - 循環器等 - 一般-006、代表研究者・田嶋尚子）

登録制度分科会「業務データベースを活用した 1 型糖尿病症例の抽出、および 1 型糖尿病登録データベース構築研究」

研究分担者	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
研究協力者	山下 貴範	九州大学病院	メディカル・インフォメーションセンター
研究協力者	伊豆倉 理江子	九州大学病院	メディカル・インフォメーションセンター
研究協力者	野尻 千夏	九州大学病院	メディカル・インフォメーションセンター
研究協力者	徳永 章二	九州大学病院	メディカル・インフォメーションセンター
研究協力者	錦谷 まりこ	九州大学	持続可能な社会のための決断科学センター

研究要旨

平成 27 年度までの「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)」では、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アルゴリズムを開発してカルテレレビューの結果による陽性的中率、感度などの評価を行った。本研究では、機械学習を用いて、そのアルゴリズムを精緻化した。また、カルテレ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 型糖尿病のアルゴリズムを作成し、同様の評価を行った。さらに、平成 29 年度から試行する 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疾患登録 DB の構築を目的として、本研究の社会的重症度分類分科会が実施する、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（平成 28 年度）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 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。

平成 29 年度は、

1) 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）と共同研究として、開発したアルゴリズムを用いて 1 型糖尿病の有病率およびインスリン依存の 1 型糖尿病の有病率を NDB や国保 DB など大型の保険者レセプト DB を用いることにより算定し、その病態を明らかにする、

2) 1 型糖尿病症例の社会的重症度を把握する目的で、平成 28 年度から構築した疾患登録 DB を専門医が存在する数か所の医療施設で試行を開始する。

Key words: 1 型糖尿病、インスリン依存、有病率、データベース、疫学、機械学習、疾患登録 DB

A. 研究の背景と目的

1型糖尿病は成人後に比して小児期に発症する頻度が高い疾患であるが、現在では適正なインスリン治療を継続することにより天寿を全うし得る疾患となった。また、近年は成人後発症の1型糖尿病症例の存在も広く認められるに至っている。一方で、一生の間インスリン注射を持続することや、罹病が長期にわたるために糖尿病合併症の発症頻度が多いことを含めると、健康人に比べて大きな経済的・心理的・社会的な負担がかかり続けることは容易に推測できる。例えば、インスリン治療糖尿病症例の医療費の自己負担分は月額平均で1.0～1.5万円といわれている。

1型糖尿病は小児慢性特定疾患であり、20歳未満では自己負担分が小児慢性特定疾患治療研究事業により補助されるが、20歳に達したと同時に補助はなくなる。成人した後に発生する医療費の自己負担や合併症の発症などにより、経済的・社会的に困難な状況に陥る症例も多いと思われる一方で、これまでに成人以降の1型糖尿病の有病率や地域分布、合併症の状況などは方法論が無いために算出できておらず、その実態は不明である。平成27年に、「難病の患者に対する医療等に関する法律」が改正され、指定難病は従来の56疾病から306疾病へ増加したにも関わらず、1型糖尿病が指定難病となることは、実態が不明な故に難しい状況である。

近年、電子化率が100%に近づいたレセプトデータに加えて、急激に実装されつつある病院情報システムに蓄積した診療データや保険者による特定健診データなどを利用した、データベース(以下DB)疫学とでもいべき新たな領域が開かれつつある¹⁾。つまり、診療業務で蓄積したデータを2次利用して疫学的な目的に利用するものである。例えば厚生労働省とPMDAが推進する「医療情報データベース基盤整備事業(MID-NET事業)」などがその代表例である。同事業は10の協力病院グループの標準的なデータベースから、ある薬剤を投与された症例群にどのような

副作用が発生したか、などを一定の計算式(以下、アルゴリズム)を用いて算出する事により、薬剤の副作用を検知する。アルゴリズムでDBから導かれた症例数(この場合は副作用発症者数)が必ずしも100%正しいわけではないが、副作用病態の分野専門医によるカルテレビューなどにより陽性的中率(Positive Predictive Value: PPV)や感度を可能な限り明らかにし、そのPPV・感度の前提の下で副作用の検知を試みるものである。このようなDBから病態を推測する手法は、薬剤疫学のみならず、データベースを活用した様々な疫学に展開が可能であり¹⁻²⁾、Phenotypingと呼ばれている。

本研究では、診断基準分科会、社会的重症度分類分科会、登録制度分科会が有機的に情報を共有し、正確な客観的診断基準による1型糖尿病症例の日常生活における社会的実態を調査にて明らかにし、その視点による重症度評価の作成を行うものである。

登録制度分科会では、先行した平成27年度までの「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)」(以下、先行調査研究)で開発した1型糖尿病アルゴリズムの機械学習を用いた精緻化とその再評価を行った。

厚生労働省が主導する医療Big Data解析の一つにNational DataBase(NDB)事業がある³⁾。日本で発生する全てのレセプトと特定健診結果を匿名化して収集し、公益目的に解析するものである。そこで、平成28年度には先行調査研究のアルゴリズムを精緻化した上で、そのアルゴリズムに用いたデータ項目をレセプト上の項目に限定した場合のPPV・感度も試算した。このアルゴリズム、PPV・感度は、来年度にNDBで1型糖尿病有病率の全国における地域、年齢分布調査などを実施する際の算出根拠の基礎となる。

さらに登録制度分科会では、どのような症例が、社会的な重症度がより高くなるか、などを詳細に明らかにする目的で、平成29年度にかけて1型糖尿病疾患コホート研究DBを構築する。すなわち、本研究の

成果として社会的に重症化しやすい症例を予測し得るとすれば、早期の介入により、重症化を予防する可能性が出てくる。

本稿では、これらについての平成 28 年度研究成果を報告する。

B. 研究方法

(1) 1 型糖尿病のアルゴリズムの再評価

先行調査研究で開発したアルゴリズムは、以下であった。

D 集団 (抽出対象) = A 集団 + B 集団 - C 集団 :

A 集団 : 以下の a から d において、a AND (b OR c OR d) または、以下の a に関わらず、b AND c AND d

a) 1 型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病の病名情報があること

b) インスリン治療を受けていること

c) 一度でも空腹時血中 C-peptide 0.6 ng/mL 未満であること

d) ケトアシドーシスの既往が病名情報から判明すること

B 集団 : 膵島関連自己抗体陽性は単独で、1 型糖尿病の診断根拠とする。従って、1 型糖尿病関連自己抗体である抗 GAD 抗体、抗 IA-2 抗体が陽性であること。ただし、その値は問わない。

C 集団 : A 集団と B 集団 (重複症例あり) から C 集団 (平成 28 年度除外項目、次頁参照) を除いたものを D 集団とする。

但し、1 型糖尿病病名 除外病名 (あるいは除外薬剤処方) の時系列である場合には、除外するが、逆の場合には、除外しない。また、病名・薬剤の除外対象であっても CPR 陽性 (CPR < 0.6ng/ml) であれば除外しない。さらに、除外対象症例に「膵移植病名」があれば除外せずにロジック推定に含める

また、検査結果情報などを保有しないレセプト項目情報のみで抽出した場合に、感度の低下を防ぐために除外疾患による除外は行わないこととし、アルゴリズムは以下となった。

D 集団 (抽出対象) = A 集団 - C 集団 :

A 集団 : 以下の a から d において、a AND (b OR c OR d) または、以下の a

に関わらず、b AND c AND d

a) 1 型糖尿病またはインスリン依存型糖尿病の病名情報があること

b) インスリン治療を受けていること

c) ケトアシドーシスの既往が病名情報から判明すること

C 集団 : A 集団から C 集団 (除外項目のうち除外疾患を使わずに除外薬剤のみで除外、表 1 参照) を除いたものを D 集団とする。

但し、1 型糖尿病病名 除外薬剤処方の時系列である場合には、除外するが、逆の場合には、除外しない。また、除外対象症例に「膵移植病名」があれば除外せずにロジック推定に含める

専門医 3 名によるカルテレビューを行い、真の 1 型糖尿病 (ゴールドスタンダード、以下 GS1) を仮定した。また、外部専門医複数名からの確かな 1 型糖尿病紹介患者リストの提供から GS2 を仮定し、アルゴリズムによる抽出結果を分析した。先行調査では、感度は GS2 のみで評価をしたが、本研究からは、GS1 でも併せて評価する。

(2) 機械学習を用いた 1 型糖尿病アルゴリズムの精緻化

機械学習の一手法である Gradient Boosting Decision Tree (以下 GBDT) を用いて、864 症例の all possible cases を用いて、電子カルテ上の傷病名情報、検査結果情報、処方情報、DPC 情報などの構造化データを説明変数として、GS1 (448 症例) およびカルテレビューで明らかにしたインスリン依存を有する真の 1 型糖尿病 (GS3、390 症例) を目的変数とした予測解析を行った。

(3) 機械学習結果を基とした 1 型糖尿病アルゴリズムの精緻化

1 で示した先行調査研究で開発した 1 型糖尿病アルゴリズムを精緻化する目的で、2 の機械学習の結果の予測への寄与度上位項目のうちからアルゴリズムに含まれていない項目を考慮し、1 型糖尿病アルゴリズムが精緻化されたか否かを検討し

た。精緻化の評価は、PPV、感度（GS1、GS2による）で行った。

（４）インスリン依存性を有する１型糖尿病症例のアルゴリズムの開発

１型糖尿病として抽出された症例からインスリン依存性を有する症例の追加アルゴリズムを開発した。また、そのアルゴリズムをレセプト項目情報のみで検討した。これらについてもPPVと、感度をGS3および、外部専門医からの紹介インスリン依存性１型糖尿病GS4（GS2のうち全例がインスリン依存性１型糖尿病であったため、GS2=GS4=46症例）を用いて評価した。

（５）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疾患登録DBの構築

<平成28年度除外項目>

ア) 2型糖尿病		
2型糖尿病	20050020 など	E11
イ) 遺伝子異常による糖尿病		
a) インスリン遺伝子異常（プロインスリン症含む）		
インスリン異常症	20051142	E168
b)HNF4 遺伝子異常（MODY1）	なし	
c)グルコキナーゼ遺伝子異常（MODY2）	なし	
d)HNF1 遺伝子異常（MODY3）	なし	
e)IPF-1 遺伝子異常（MODY4）	なし	
f)HNF1 遺伝子異常（MODY5）	なし	
g)NeuroDI 遺伝子（MODY6）	なし	
h)Kir6.2 遺伝子異常（新生児糖尿病）、SUR1 遺伝子異常（新生児糖尿病）		
新生児一過性糖尿病	20065704	P702
新生児糖尿病	20065789	P702
i)アミリン遺伝子異常	なし	
j)ミトコンドリア DNA 異常（MIDD）		
MELAS 症候群	20095359	E888
MERRF 症候群	20095361	E888
MNGIE	20095365	E888
ミトコンドリア病	20094357	E888

本研究の社会的重症度分類分科会が実施する、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（平成28年度）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、平成29年度から試行する疾患登録DB事業のDB項目を検討した。

（６）倫理的配慮

本研究は、九州大学医学研究院・観察研究倫理審査委員会で承認された。また、HISデータベースからの抽出に関しては、九州大学病院の情報公開・個人情報保護委員会でも承認された。なお、観察研究として <http://kenkyu.mic.hosp.kyushu-u.ac.jp/mic-kenkyu2/> に公開している

ミトコンドリア脳筋症	20084786	G713
k)インスリン受容体遺伝子異常		
k-1 インスリン受容体異常症 A 型 インスリンレセプター異常症	20051138	E13
k-2 妖精症 (Leprechaunism) ドナヒュー症候群	20052440	E348
k-3 Rabson-Mendenhall 症候群 インスリンレセプター異常症	20051138	E13
ウ) その他の遺伝的症候群で糖尿病を伴う事が多いもの		
ブラダー・ウィリー症候群	20052978	Q871
ウェルナー症候群	20051268	E348
ウォルフラム症候群	20090166	Q878
セルロプラスミン低下症 無セルロプラスミン血症	20076755	E830
脂肪萎縮性糖尿病 先天性脂肪異栄養症	20079720	E881
筋強直性ジストロフィー 筋強直性ジストロフィー	20059238	G711
フリードライヒ失調症 フリードライヒ運動失調症	20052895	G111
Bardet-Biedl 症候群 ローレンス・ムーン症候群	20053756	Q878
エ) 染色体異常を伴う糖尿病		
Down 症候群 ダウン症候群	20052260	Q909
Turner 症候群 ターナー症候群モザイク ターナー症候群核型 4 5 X ターナー症候群 4 6 X Y ターナー症候群モザイク 4 5 X ターナー症候群モザイク 4 6 X X X O 症候群 ターナー症候群	20052238 20052241 20052237 20052239 20052240 20050408 20052236	Q96 Q960 Q963 Q963 Q963 Q969 Q969
Klinefelter 症候群 クラインフェルター症候群	20051631	Q984
オ) 妊娠糖尿病		

2 型糖尿病合併妊娠	20083656	O241
妊娠糖尿病	20072937	O244
カ) 除外薬剤内服		
SU 剤内服者、DPP4 阻害剤、グリニド剤		
キ) ステロイド糖尿病	20052128 など	E13
ク) 膵臓摘出後		
膵全摘後二次性糖尿病	20078972	E891
膵性糖尿病	20078965 など	E891

C. 研究結果

(1) 1 型糖尿病のアルゴリズムの再評価

先行調査研究では、平成 21 年から平成 26 年までの 6 年間の九州大学病院受診者 219,486 万人のうち、1 型糖尿病確定病名症例、1 型糖尿病関連自己抗体陽性者、外部からの明確な 1 型糖尿病紹介受診者など 864 名の all possible cases に対してカルテレビューを行い、448 名の 1 型糖尿病患者を真(ゴールドスタンダード、以下 GS1)とした。これらによる電子カルテからの症例アルゴリズムの陽性的中率 (PPV)

の算定では 80.9%、感度は、外部専門医からの 46 名の確かな 1 型糖尿病患者紹介患者 (以下 GS2) も用いたが、GS1 を使った場合は 69.9%、GS2 を用いた場合は、87.0%であった。なお、単純に 1 型糖尿病確定病名のみで抽出した場合の PPV は 54.7%と著しく低く、感度は、92.9% (GS1)、95.8% (GS2) と高かった。

また、レセプト項目のみでアルゴリズムの陽性的中率 (以下 PPV) の算定では 79.9%、感度は GS1 を使った場合は 62.1%と低く、GS2 を用いた場合は、84.8%であった。

表 1 . 平成 27 年度アルゴリズムをカルテレレビュー結果 = 黄色。GS1 を用いた評価も行った。

ロジック分類	母数	1型DM			GS1	GS2	ロジック推定数	感度
		ロジック推定数	1型DM判定	PPV				
<1>平成27年抽出ロジック(カルテレレビュー前)	864	442	327	74.0%	73.0%	46	38	82.6%
<2>自己抗体陽性でも病名・薬剤の除外対象があれば除外	864	313	262	83.7%	58.5%	46	34	73.9%
<3>病名・薬剤の除外対象であってもCPR陽性(CPR<0.6ng/ml)であれば除外しない	864	471	342	72.6%	76.3%	46	40	87.0%
<4>膵移植病名があればロジック推定に含める	864	457	341	74.6%	76.1%	46	38	82.6%
<5> (1)に(2)~(4)を加えた場合	864	387	313	80.9%	69.9%	46	40	87.0%

ロジック分類	母数	1型DM			GS1	GS2	ロジック推定数	感度
		ロジック推定数	1型DM判定	PPV				
<7>レセプト項目のみで集計、膵移植はロジック推定に含める かつ、薬剤・疾患で除外実施	760	294	256	87.1%	57.1%	46	34	73.9%
<8>レセプト項目のみで集計、膵移植はロジック推定に含める かつ、薬剤・疾患での除外を実施しない(ロジック推定数が増える)	760	395	293	74.2%	65.4%	46	40	87.0%
<9>レセプト項目のみで集計、膵移植はロジック推定に含める かつ、薬剤のみで除外を実施する	760	348	278	79.9%	62.1%	46	39	84.8%

(2) 機械学習を用いた 1 型糖尿病アルゴリズムの精緻化

GBDT 解析結果を図 1、図 2 に示す。

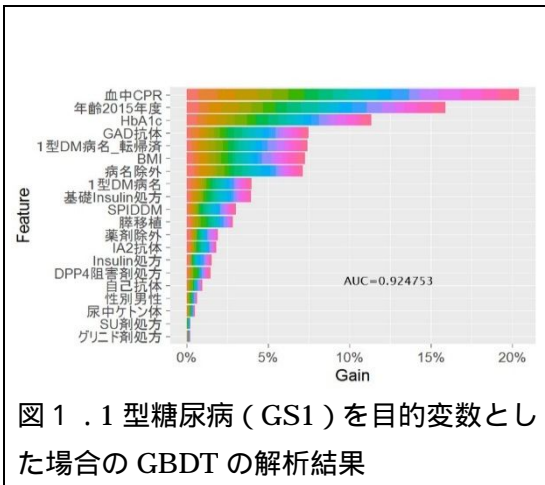


図 1 . 1 型糖尿病 (GS1) を目的変数とした場合の GBDT の解析結果

予測への寄与度の上位 10 項目は、血中 CPR、年齢、HbA1c、抗 GAD 抗体、転帰済み 1 型糖尿病の確定病名、BMI、病名除外の有無、1 型糖尿病の確定病名、基礎インスリン処方、緩徐進行型 1 型糖尿病病名、膵移植、であり、予測精度を示す。AUC は 0.925 と高値であった。

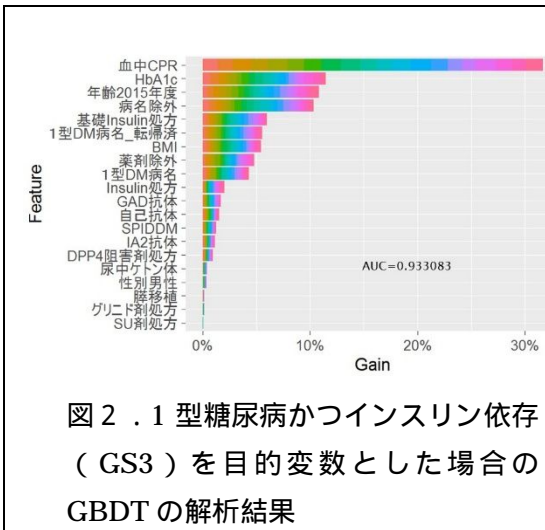


図 2 . 1 型糖尿病かつインスリン依存 (GS3) を目的変数とした場合の GBDT の解析結果

予測への寄与度の上位 10 項目は、血中 CPR、HbA1c、年齢、病名除外の有無、基礎インスリン処方、転帰済み 1 型糖尿病の確定病名、BMI、薬剤除外の有無、1 型糖尿病の確定病名、インスリン処方であり、予測精度を表す AUC は 0.933 とやはり高値であった。

(3) 機械学習結果を基とした 1 型糖尿病アルゴリズムの精緻化

GBDT を用いた機械学習の結果を精査し、先行調査研究のアルゴリズムに用いられていなかった、以下の 3 項目の除外ルールの修正をした。

- ・「1 型糖尿病」病名が死亡以外で転帰すればアルゴリズムからの除外を行う
- ・血中 CPR が 0.6ng/mL 未満があれば除外ルールに該当しても、除外しない。
- ・「膵移植」あるいは「緩徐進行 1 型糖尿病」病名があれば除外ルールに該当しても、除外しない。

その結果、平成 28 年度研究の最終アルゴリズムを、表 2 に詳細に記載した。また、レセプト項目情報のみでの 1 型糖尿病アルゴリズムを表 3 に記載した。

さらに、表 2、表 3 に示したアルゴリズムを用いて、1 型糖尿病症例を抽出し、PPV、GS1 と GS2 による感度を測定したところ、表 4 のような結果となった。

表2. 電子カルテシステムからの平成28年度1型糖尿病アルゴリズム

1型糖尿病推測値 = A - (B NOT C)

1. 以下、a、b、c、d、eを抽出する。

a) 病名

対象期間に外来または入院がある患者で、「1型糖尿病」を含む病名を持つ患者。

病名は以下のように抽出する。

- ・確定のみ(疑いを除く)
- ・対象期間中にアクティブである
- ・未転帰、または 転帰日 2009/1/1 かつ開始日 < 2015/1/1

b) インスリン処方が対象期間中にある。

c) 血中CPR検査で陽性(0.6ng/mL未満)が期間中に1度でもある。

d) 「ケトアシドーシス」を含む病名が対象期間中に登録されている。

e) a患者の全病名を抽出し、「臍移植」を含む病名を持つ患者を抽出する。

病名は以下のように抽出する。その他の病名は後のステップで使用するため取っておく。

- ・病名に「臍」を含み、かつ「移植」を含む
- ・確定のみ(疑いを除く)
- ・対象期間中にアクティブである
未転帰、または 転帰日 2009/1/1 かつ 開始日 < 2015/1/1

A 集団の抽出

2. 以下を A 集団とする。

a AND (b OR c OR d OR e) または

b AND c AND d

B 集団の抽出 (A のうち除外対象)

3. 1-e) で抽出した全病名から、除外対象疾患(別紙の平成28年度除外項目を参照)を抽出する。

「1型糖尿病」が先行し、2型糖尿病やその他の「除外対象疾患」が、同日を含めて後に開始された場合を除外対象とする。「1型糖尿病」「除外対象疾患」が複数登録されている場合は、各々の最終日付を採用する。

4. 除外対象薬剤を「SU剤」「グリニド剤」「DPP4阻害剤」とし、対象期間中の処方データを抽出する。患者ごとの最終処方日を求め、最終処方日より前に「1型糖尿病」病名が登録されている場合を除外対象とする。

「1型糖尿病」が複数登録されている場合は、初回の日付を採用する。

除外： 最終処方日 > 1型糖尿病・開始日の最小

除外しない： 最終処方日 1型糖尿病・開始日の最小

5. 「1型糖尿病」病名が死亡以外で転帰している場合、除外対象とする。

複数の病名登録がある場合は、その中で最大の転帰日を求める。

C 集団の抽出 (B のうち除外取消対象) :

6. 血中 CPR 陽性が期間中に1度でもあれば、除外の取消対象とする。

7. 1-e) で抽出した全病名に「膵移植」または「緩徐進行1型糖尿病」があれば、除外の取消対象とする。

表3. レセプト項目情報からの平成28年度1型糖尿病アルゴリズム

1型糖尿病推測値 = A - (B NOT C)

1. 以下、a、b、c、d を抽出する。

a) 病名

対象期間に外来または入院がある患者で、「1型糖尿病」を含む病名を持つ患者。

病名は以下のように抽出する。

- ・確定のみ(疑いを除く)
- ・対象期間中にアクティブである

未転帰、または 転帰日 2009/1/1 かつ 開始日 < 2015/1/1

b) インスリン処方が対象期間中にある。

c) 「ケトアシドーシス」を含む病名が対象期間中に登録されている。

d) a 患者の全病名を抽出し、「膵移植」を含む病名を持つ患者を抽出する。

病名は以下のように抽出する。

- ・病名に「膵」を含み、かつ「移植」を含む
- ・確定のみ(疑いを除く)
- ・対象期間中にアクティブである

未転帰、または 転帰日 2009/1/1 かつ 開始日 < 2015/1/1

A 集団の抽出

2. 以下を A 集団とする。

a AND (b OR c OR d)

B 集団の抽出 (A のうち除外対象):

3. 除外対象薬剤を「SU 剤」「グリニド剤」「DPP4 阻害剤」とし、対象期間中の処方データを抽出する。

4. 3 より患者ごとの最終処方日を求め、最終処方日より前に「1 型糖尿病」病名が登録されている場合を除外対象とする。「1 型糖尿病」が複数登録されている場合は、初回の日付を採用する。

除外： 最終処方日 > 1 型糖尿病・開始日の最小

除外しない： 最終処方日 < 1 型糖尿病・開始日の最小

複数の病名登録がある場合は、その中で最大の転帰日を求める。

転帰日 < 2015/1/1 を除外とする。

C 集団の抽出 (B のうち除外取消対象):

6. 1-d) で抽出した病名に「膵移植」または「緩徐進行 1 型糖尿病」があれば、除外の取消対象とする。

表 4 . 表 2 (電子カルテから) 及び表 3 (レセプト項目情報から) のアルゴリズムの評価

	母数 (6年間)	ロジック 推定数	専門医 比*1-判定	陽性 的中率	GS1(448症 例)による感度	ロジック 推定数	GS2(46症例) による感度
1型糖尿病保険傷病 名(確定)のみ	219,486	760	416	54.7%	92.9%	46	100%
H27年度ロジック(電 子カルテ情報)	219,486	387	313	80.9%	69.9%	40	87.0%
平成28年度ロジック (電子カルテ情報) (表2)	219,486	391	320	81.8%	71.4%	40	87.0%
H27年度ロジック(レ セプト項目情報)	219,486	348	278	79.9%	62.1%	39	84.8%
H28年度ロジック(レ セプト項目情報) (表3)	219,486	347	286	82.4%	63.8%	39	84.8%

機械学習の結果を用いたアルゴリズムの精緻化の結果、電子カルテからの抽出では PPV が 80.9% から 81.8% へ向上し、また感度も GS1 が 69.9% から 71.4% と向上し、GS2 は 87% のままであった。また、レセプト項目情報を用いたアルゴリズムの精緻化の結果、PPV が 79.9% から 82.4% へ向上し、また感度も GS1 が 62.1% から 63.8% へと向上したが、GS2 は 84.8% のままであった。

(4) インスリン依存性を有する 1 型糖尿病症例のアルゴリズムの開発

(3) で開発・評価した 1 型糖尿病アルゴリズムと同様に、「インスリン依存性を有する 1 型糖尿病症例アルゴリズム」を開発した。また、そのアルゴリズムをレセプト項目情報のみでも検討した。さらに、(3) と同様これらについても PPV、感度 (GS1、GS2 による) を評価した。

表 5 . 電子カルテシステムからのインスリン依存性を有する 1 型糖尿病症例アルゴリズム

<p>1 型糖尿病推測値 = A - (B NOT C)</p> <p>1. 以下、a、b、c、d、e を抽出する。</p> <p>a) 病名 対象期間に外来または入院がある患者で、「1 型糖尿病」を含む病名を持つ患者。病名は以下のように抽出する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 確定のみ (疑いを除く) ・ 対象期間中にアクティブである <p>未転帰、または 転帰日 2009/1/1 かつ 開始日 < 2015/1/1</p> <p>b) インスリン処方が対象期間中にある。</p> <p>c) 血中 CPR 検査で陽性 (0.6ng/mL 未満) が期間中に 1 度でもある。</p> <p>d) 「ケトアシドーシス」を含む病名が対象期間中に登録されている。</p> <p>e) a 患者の全病名を抽出し、「膵移植」を含む病名を持つ患者を抽出する。 病名は以下のように抽出する。 その他の病名は後のステップで使用するため取っておく。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 病名に「膵」を含み、 かつ 「移植」を含む ・ 確定のみ (疑いを除く) ・ 対象期間中にアクティブである <p>未転帰、または 転帰日 2009/1/1 開始日 < 2015/1/1</p>
--

A 集団の抽出

2. 以下を A 集団とする。

a AND (b OR c OR d OR e) または (b AND c AND d)

B 集団の抽出 (A のうち除外対象):

3. 1-e) で抽出した全病名から、除外対象疾患 (別紙のリストを参照) を抽出する。

「1型糖尿病」が先行し、2型糖尿病やその他の「除外対象疾患」が、同日を含めて後に開始された場合を除外対象とする。「1型糖尿病」「除外対象疾患」が複数登録されている場合は、各々の最終日付を採用する。

除外： 除外対象疾患・開始日の最大 1型糖尿病・開始日の最大

除外しない： 除外対象疾患・開始日の最大 < 1型糖尿病・開始日の最大

4. 除外対象薬剤を「SU 剤」「グリニド剤」「DPP4 阻害剤」とし、対象期間中の処方データを抽出する。患者ごとの最終処方日を求め、最終処方日より前に「1型糖尿病」病名が登録されている場合を除外対象とする。「1型糖尿病」が複数登録されている場合は、初回の日付を採用する。

除外： 最終処方日 > 1型糖尿病・開始日の最小

除外しない： 最終処方日 1型糖尿病・開始日の最小

5. 「1型糖尿病」病名が死亡以外で転帰している場合、除外対象とする。

複数の病名登録がある場合は、その中で最大の転帰日を求める。

転帰日 < 2015/1/1 を除外とする。

6. 1-b) のインスリン処方が対象期間中に無い場合は、除外対象とする。

C 集団の抽出 (B のうち除外取消対象):

7. 血中 CPR 陽性が期間中に 1 度でもあれば、除外の取消対象とする。

表 6 . レセプト項目情報からのインスリン依存性を有する 1 型糖尿病症例アルゴリズム

1 型糖尿病推測値 = A - B

1. 以下、a、b、c、d を抽出する。

a) 病名

対象期間に外来または入院がある患者で、「1 型糖尿病」を含む病名を持つ患者。

病名は以下のように抽出する。

- ・ 確定のみ（疑いを除く）
- ・ 対象期間中にアクティブである

未転帰、または 転帰日 2009/1/1 かつ 開始日 < 2015/1/1

b) インスリン処方が対象期間中にある。

c) 「ケトアシドーシス」を含む病名が対象期間中に登録されている。

A 集団の抽出：

2. 以下を A 集団とする。

a AND (b OR c)

B 集団の抽出 (A のうち除外対象)：

3. 除外対象薬剤を「SU 剤」「グリニド剤」「DPP4 阻害剤」とし、対象期間中の処方データを抽出する。

4. 3 より患者ごとの最終処方日を求め、最終処方日より前に「1 型糖尿病」病名が登録されている場合を除外対象とする。「1 型糖尿病」が複数登録されている場合は、初回の日付を採用する。

除外： 最終処方日 > 1 型糖尿病 . 開始日の最小

除外しない： 最終処方日 1 型糖尿病 . 開始日の最小

5. 「1 型糖尿病」病名が死亡以外で転帰している場合、除外対象とする。

複数の病名登録がある場合は、その中で最大の転帰日を求める。

転帰日 < 2015/1/1 を除外とする。

6. 対象期間中にインスリン処方が無ければ、除外対象とする。

表7. 表5(電子カルテから)および表6(レセプト項目情報から)のインスリン依存性を有する1型糖尿病症例アルゴリズムの評価

	母数 (6年間)	ロジック 推定数	専門医 比 ¹ -判定	陽性的中率	GS3(390症 例)による感度	ロジック 推定数	GS4(46症例) による感度
1型糖尿病保険傷病 名(確定)のみ	219,486	760	416	54.7%	100.0%	46	100%
平成28年度ロジック (電子カルテ情報) (表5)	219,486	344	284	82.6%	72.8%	39	84.8%
H28年度ロジック(レセ プト項目情報) (表6)	219,486	298	240	80.5%	61.5%	38	82.6%

表5に示すインスリン依存の1型糖尿病のアルゴリズムを用いて電子カルテから症例を抽出したところ、344症例が抽出された。その中で真のケースが284症例であり、PPVが82.6%であった。また、感度はGS3を用いると72.8%、GS4を用いると、84.8%であった。また、レセプト項目情報のみによるアルゴリズムでは298症例が抽出されたが、そのうち真のケースが240症例抽出され、PPVが80.5%、感度はGS3を用いると61.5%と低く、GS4を用いると、82.6%であった。

(5) 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疾患登録DBの構築

5-1. 資料となったデータセット
以下の3点である。

- ・糖尿病自己管理項目(「疾患自己管理項目セット集(内閣官房・医療情報化タスクフォースで策定・改称)」より抽出)
- ・本研究の社会的重症度分類分科会が実

施する、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(平成28年度)の項目、インスリン治療研究会第4コホートの項目を基に、平成29年度から試行する疾患登録DB事業のDB項目を検討した。

5-2. 各データセット左側の通し番号
通し番号を以下に説明する。

- ・「自己管1~23」: 糖尿病自己管理項目
- ・「社会生1~69」: 日常生活・社会生活についての調査
- ・「イ研基1~89」: 基本情報(インスリン治療研究会による)
- ・「イ研追1~90」: 追跡調査項目(インスリン治療研究会による)

5-3. 各データセットを左右に並べ、重複もしくは関連の項目を比較した結果
表8に表示する。なお、各シート上の「色のついていない部分」は他と重複のない項目である。

表8. 3つのデータセットの内容と相互の関連(概要)

色	分類	備考
	生年月、性別、居住地など	経時変化無
	医療施設情報	
	身体計測結果	変化可能性あり
	生活習慣に関するもの	
	検査結果	変化あり
	糖尿病診断・治療開始	ほぼ固定、追加可能性有
	合併症(神経系)	ほぼ固定、追加可能性有
	合併症(腎・循環器、その他)	ほぼ固定、追加可能性有
	インスリン情報	変化あり
	低血糖の経験	ほぼ固定、追加可能性有
	記録等の時期	繰り返し

表9. 糖尿病自己管理項目(「疾患自己管理項目セット集(内閣官房・医療情報化タスクフォースで策定・改称)」より抽出)

通し番号	項目番号	項目	単位	備考
自己管1	1	身長	cm	医療機関・健診から
自己管2	2	体重	kg	医療機関・健診から
自己管3	26	腹囲	cm	健診から
自己管4	3	収縮期血圧	mmHg	医療機関・健診から
自己管5	4	拡張期血圧	mmHg	医療機関・健診から
自己管6	12	HbA1c(NGSP値)	%	医療機関・健診から
自己管7	10	血糖	mg/dL	医療機関・健診から
自己管8	5	総コレステロール	mg/dL	医療機関から
自己管9	6	HDLコレステロール	mg/dL	医療機関・健診から
自己管10	18	中性脂肪	mg/dL	医療機関・健診から
自己管11	25	AST	IU/L	医療機関・健診から
自己管12	13	ALT	IU/L	医療機関・健診から
自己管13	28	GTP	IU/L	医療機関・健診から
自己管14	8	血清クレアチニン	mg/dL	医療機関から
自己管15	24	尿アルブミン/クレアチニン	mg/gCr	医療機関から
自己管16	9	尿蛋白	{ -, ±, +, 2+, 3+以上 }	医療機関・健診から
自己管17	27	尿糖	{ -, ±, +, 2+以上 }	医療機関・健診から
自己管18	11	糖尿病診断年齢	{ 10歳未満, 10歳代, 以降10歳毎80歳代以上まで, 不明 }	医療機関から
自己管19	29	神経障害	{ あり, なし, 不明 }	医療機関から
自己管20	14	網膜症	{ あり, なし, 不明 }	医療機関から
自己管21	7	喫煙	{ あり, なし, 過去にあり }	医療機関・健診から
自己管22	30	歯科定期健診(年1回以上)	{ あり, なし, 不明 }	医療機関から
自己管23		(測定日)		(医療機関受診日, もしくは健診実施日の情報があるはず)

表 10. 日常生活・社会生活についての調査（社会的重症度分類分科会が実施する、日常生活

活	通し番号	項目番号	項目	単位	備考
	社会生1	1	出生年月日	(西暦 年 月)	4桁数字、2桁数字
	社会生2	2	性別	(男、女)	
	社会生3	3	居住都道府県	都・道・府・県	
	社会生4	4	糖尿病の発症年齢	歳	2桁数字
	社会生5	5	現在の身長	cm	3桁数字
	社会生6		体重	kg	3桁数字
	社会生7	6	現在の担当医	(小児科医、内科医、その他)	
	社会生8	7	教育	[在学中、卒業]{中学校、高校、専門が学校、短大、大学、大学院}	
	社会生9	8	現在の仕事の状況	(仕事あり、仕事なし)	
	社会生10			(仕事あり)(主に仕事をしている、主に家事で仕事あり、主に通学で仕事あり、その他)	
	社会生11			(仕事なし)(通学、家事、その他)	
	社会生12	9	勤めか自営かの別	(01 一般常雇者(契約期間の定めない雇用者)、02 一般常雇者(契約期間が1年以上の雇用者)、03 1月以上1年未満の契約の雇用者、04 日々または1か月未満の契約の雇用者、05 会社・団体等の役員、06 自営業主(雇人あり)、07 自営業主(雇人なし)、08 家族従業者(自家営業の手伝い)、09 内職、10 その他)	8で「仕事あり」の人のみ対象
	社会生13	補9-1	勤め先での呼称	[正規の職員・従業員、パート、アルバイト、労働者派遣事業所の派遣社員、契約社員、嘱託、その他]	9で「01-04」の人のみ
	社会生14	10	職種	(経営管理職、専門技術職、事務職、販売職・サービス職、運転・通信機、保安職、工場・建設業の現場労働、農林漁業作業、その他、分からない)	
	社会生15		発症時に就職していたか	(はい、いいえ)	
	社会生16	11	就職したことがあるか	(はい、いいえ)	
	社会生17	12	就職の際、糖尿病のことを告げたか	(隠した、告げた、聞かれなかった、その他)	
	社会生18	13	糖尿病を理由に採用を拒否されたことがあるか	(ある、多分糖尿病が理由だったと思う、ない、分からない)	
	社会生19	14	職場の人で病気のことを知っている人はいるか	(いない、一部、周囲の全員、その他)	
	社会生20	15	転職の経験があるか	(ない、ある)	
	社会生21			(ある)回数	
	社会生22	16	(転職の)理由は	(糖尿病を理由に退職をすすめられたため、血糖コントロールが困難な職場であったため、糖尿病合併症の悪化のため、周囲の無理解のため、その他(複数回答可))	15で「ある」人のみ
	社会生23	17	医療保険の加入状況	(国民健康保険、被用者保険、その他)	
	社会生24			(国民健康保険)(市町村、組合)	
	社会生25			(被用者保険)(加入者本人、家族(被扶養者))	
	社会生26	18	昨年1年間の自身の収入の合計	(万円、分からない、答えたくない)	4桁までの数字
	社会生27	19	昨年1年間の同居の世帯収入の合計	(万円、分からない、答えたくない)	4桁までの数字
	社会生28	20	現在の暮らし向き	(十分にゆとりがある、ややゆとりがある、ふつう、やや苦しい、かなり苦しい)	
	社会生29	21	毎月の医療費(受診料+薬代)の自己負担	(5,000円未満、5,000円 - 10,000円未満、10,000 - 15,000円未満、15,000 - 20,000円未満、20,000円 - 30,000円未満、30,000円 - 40,000円未満、40,000円以上)	
	社会生30	22	1年間の糖尿病関連の医療費の総額は世帯収入のおおよそ何%位	(5%未満、5-10%未満、10-15%未満、15-20%未満、20%以上)	
	社会生31	23	医療費の負担感	(全く問題ない、耐えられる範囲である、少し負担に感じる、大変重い負担に感じる)	
	社会生32	24	医療費のために自分の血糖管理が不十分と思うか	(思う、思わない、分からない)	
	社会生33	25	不十分の理由	(インスリン量を減らしている、血糖測定回数を減らしている、受診回数を減らしている、ポンプ療法が出来ない、その他)	24で「思う」の人のみ
	社会生34			(その他)自由記載	
	社会生35	26	生涯に渡る公的補助の必要性	(はい、いいえ、分からない)	

社会生36	27	どのような公的補助が必要か	(就職するまで(保険本人になるまで)小児慢性特定疾患の延長、一生にわたる補助(難病指定など)、その他)	26で「はい」の人のみ
社会生37			(その他)自由記載	
社会生38(追加)		障害年金の取得	(はい、申請したが受理されなかった、申請したことがない)	
社会生39		生命保険の契約	(はい、申し込んだが断られた、申し込んだことがない)	
社会生40		住宅ローンの契約	(はい、申し込んだが断られた、申し込んだことがない)	
社会生41		自動車免許の取得	(はい、いいえ)	
社会生42			(はい)(自動車の免許を更新できた、できない)	
社会生43		出来ない理由は	(視力障害のため、低血糖のため、まだ更新の時期が来ていない、その他)	前問で「できない」人のみ
社会生44	26	1型糖尿病のために結婚が制限されたか	(はい、いいえ、分からない)	
社会生45	27	結婚しているか	(結婚している(事実婚を含む)、結婚したことはない、結婚したが離婚した、結婚したが死別した)	
社会生46	28	子供は居るか	(はい、いいえ)	
社会生47			(はい)人数	1桁数字
社会生48	29	一番最近のHbA1c値(NGSP値)	(6.0%、6.0-6.4%、6.5-6.9%、7.0-7.4%、7.5-7.9%、8.0-8.4%、8.5-8.9%、9.0%以上、分からない)	
社会生49	30	現在の1日注射回数	(1回、2階、3回、4回、5回以上、ポンプ療法(CSII))	
社会生50	31	前日の総インスリン量	単位	数値記入
社会生51	32	意識低下、転倒、助けをもらうというような低血糖の経験の有無	(はい、いいえ、分からない)	
社会生52		(一番最近のエピソード時期)	(はい)(1週間以内、1か月以内、1年以内、3年以内、3年よりも前)	
社会生53	33	低血糖による怪我や事故の経験	(はい、いいえ、分からない)	
社会生54	34	光凝固療法(レーザー治療)の受診経験	(はい、いいえ、分からない)	
社会生55		(最初の治療時期)	(はい)(西暦 年 月)	西暦は4桁、月は2桁の数字
社会生56	35	失明しているか	(はい、いいえ)	
社会生57	36	白内障手術の受診経験	(はい、いいえ、分からない)	
社会生58	37	尿に蛋白が出ているか	(いつも出ている、ときどき、微量アルブミン尿のみ陽性、ない、分からない)	
社会生59	38	人工血液透析(あるいは腹膜透析)を受けているか	(はい、いいえ)	
社会生60		(最初の治療)	(はい)(西暦 年 月)	西暦は4桁、月は2桁の数字
社会生61	39	糖尿病神経障害と言われたことがあるか	(はい、いいえ、分からない)	
社会生62		(あてはまるもの)	(はい)(足の感覚鈍麻、血圧の変動、胃腸障害、壊疽(えそ))	
社会生63	40	大血管障害(動脈硬化による病気)があるか	(はい、いいえ、分からない)	
社会生64		(あてはまるもの)	(はい)(狭心症、心筋梗塞、脳卒中(脳梗塞あるいは脳出血)、下肢切断、その他)	
社会生65			(その他)()	自由記入
社会生66	41	高血圧はあるか	(はい、いいえ、分からない)	
社会生67	42	歯周病はあるか	(はい、いいえ、分からない)	
社会生68	43	糖尿病があることによって、有意義な人生を送れないと感じるか	(全くそのようなことはない、少しはそうだ、全くそうだ、分からない)	
社会生69		(記入日)		調査を実施した年月(があるはず)

表 11a . インスリン治療研究会項目、基本情報 (インスリン治療研究会によるコホート調査用紙より)

通し番号	項目分類	項目	単位	コード	備考
イ研基1		コホート分類	[1, 2, 3]	1=正式コホート、2=準コホート、3=欠番	
イ研基2		施設名(転出先)			
イ研基3		医師名			
イ研基4		新規 or 更新			
イ研基5		第3コホートでの登録番号			4桁数字
イ研基6		性別 F/M	[F, M]		
イ研基7		生年月日			西暦4桁/月/日
イ研基8		診断日			西暦4桁/月/日
イ研基9		インスリン開始日			西暦4桁/月/日
		発見時(診断時)の症状・動機			
イ研基10	動機 1-0	無症状		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基11	動機 1-1	学校検尿		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基12	動機 1-2	病院検尿		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基13	動機 1-3	家庭検尿		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基14	動機 2	口渴・多飲・多尿		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基15	動機 3	体重減少		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基16	動機 4	易疲労または不活発		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基17	動機 5	DM性ケトアシドーシス(pH7.3以下)		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基18	動機 6	尿ケトン体陽性のみ		該当する場合:1 該当しない場合:0	
イ研基19	動機 7	その他(具体的に)		該当する場合:1 該当しない場合:0	
		周産期情報			
イ研基20	①	在胎週数	[w d]		
イ研基21	②	出生時体重	g		
イ研基22	②	出生時身長	cm		
イ研基23	③	周産期の状況		正常=1 異常=2	
イ研基24	③	周産期の状況 異常の内容を具体的に			
イ研基25	④	父親の年齢			
イ研基26	④	父親の身長	cm	赤字は実測値	
イ研基27	④	父親の体重	kg	赤字は実測値	
イ研基28	④	父親について		不明=1、未調査=2	
イ研基29	④	母親の年齢			
イ研基30	④	母親の身長	cm	赤字は実測値	
イ研基31	④	母親の体重	kg	赤字は実測値	
イ研基32	④	母親について		不明=1、未調査=2	
イ研基33	⑤	妊娠中の母喫煙		有=1 無=0	
イ研基34	⑤	妊娠中の母受動喫煙		有=1 無=0	
イ研基35	⑤	新生児期の栄養		完全母乳=1 それ以外=2	
イ研基36	⑤	生後4-6ヶ月時の栄養		完全母乳=1 それ以外=2	
イ研基37	⑤	離乳食開始月齢	[生後 ヶ月時]		数値
		主な既往歴			
イ研基38	①	気管支喘息		有=1 無=0	
イ研基39	②	橋本病		有=1 無=0	
イ研基40	①	パセドウ病		有=1 無=0	
イ研基41	②	発達遅滞		有=1 無=0	
イ研基42	①	その他		有=1 無=0	
		家族歴(糖尿病歴のある血縁者)		いない=0 父・母=A1 祖父母・弟姉妹=A2 伯父母・叔父母=A3 従兄弟姉妹=A4	
イ研基43		家族歴内容-A(父・母・父方祖父・母方祖父・兄・姉・父方叔父など)			
イ研基44		AのDMは		1型=1 2型=2	
イ研基45		Aのインスリン治療は		有=1 無=0	
イ研基46		家族歴内容-B(父・母・父方祖父・母方祖父・兄・姉・父方叔父など)			
イ研基47		BのDMは		1型=1 2型=2	
イ研基48		Bのインスリン治療は		有=1 無=0	
イ研基49		家族歴内容-C(父・母・父方祖父・母方祖父・兄・姉・父方叔父など)			
イ研基50		CのDMは		1型=1 2型=2	

イ研基51		Cのインスリン治療は		有=1 無=0	
イ研基52	年長同胞数	年長同胞数(兄・姉の人数)			
	診断時情報 ①本人の情報				
イ研基53		診断時の身長	cm		
イ研基54		診断時の体重	kg		
イ研基55		診断時の腹囲(臍囲)	cm		
イ研基56		診断時の上記情報		不明=1 未調査=2	
	診断時情報 ②診断時検査値				
イ研基57		診断時血糖値	mg/dl		
イ研基58		診断時IRI値	uU/ml		
イ研基59		診断時CPR値	ng/ml		
イ研基60		診断時尿中CPR値	ug/day		
イ研基61		診断時尿中CPR値	ug/g cr		
イ研基62		診断時HbA1c(JDS)値	%		
イ研基63		診断時HbA1c(NGSP)値	%		
イ研基64		診断時グリコアルブミン値	%		
イ研基65		診断時ガス分析			
イ研基66		診断時ガス分析:pH			
イ研基67		診断時ガス分析:HC03-	mEq/l		
イ研基68		診断時ガス分析:BE	mEq/l		
イ研基69		血中トリグリセリド	mg/dl		
イ研基70		血中HDL-C	mg/dl		
イ研基71		血中LDL-C	mg/dl		
イ研基72		血中Total-C	mg/dl		
イ研基73		診断時GAD抗体	U/ml		
イ研基74		診断時GAD抗体		陽性=1 陰性=0	
イ研基75		診断時IA-2抗体	U/ml		
イ研基76		診断時IA-2抗体		陽性=1 陰性=0	
イ研基77		診断時インスリン自己抗体	U/ml		
イ研基78		診断時インスリン自己抗体		陽性=1 陰性=0	
イ研基79		診断時Tg抗体	U/ml		
イ研基80		診断時Tg抗体		陽性=1 陰性=0	
イ研基81		診断時TPO抗体	U/ml		
イ研基82		診断時TPO抗体		陽性=1 陰性=0	
	③診断時二次性徴 (Tanner分類)				
イ研基83		診断時の乳房			
イ研基84		診断時の恥毛			
イ研基85		男子睾丸容量	ml		田中敬章先生の分類 4-8ml:Tanner2度、 8-12 ml:Tanner3度、 12-18 ml:Tanner4度、18 ml以上:Tanner5度
	④診断前数ヶ月の情報				
イ研基86		上気道炎歴		有=1 無=0	
イ研基87		胃腸炎歴		有=1 無=0	
イ研基88		受動喫煙歴		有=1 無=0	
イ研基89		居住地域(都道府県名)			

表 11b .インスリン治療研究会項目、追跡調査項目(インスリン治療研究会によるコホート調査用紙より)

通し番号	項目分類	項目	単位	コード	備考
イ研追1	追跡調査の時期			第1期:2013年3月-2013年6月 第2期:2013年7-2013年10月 第3期:2013年11月-2014年2月 第4期:2014年3月-2014年6月 第5期:2014年7-2014年10月 第6期:2014年11月-2015年2月 第7期:2015年3月-2015年6月 第8期:2015年7-2015年10月 第9期:2015年11月-2016年2月 第10期:2016年3月-2016年6月	注:以下(時期毎)について繰り返し調査している
イ研追2	(注射療法)	インスリン/製剤/朝-1			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追3		インスリン/投与量/朝-1			数値
イ研追4		インスリン/製剤/朝-2			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追5		インスリン/投与量/朝-2			数値
イ研追6		インスリン/製剤/昼-1			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追7		インスリン/投与量/昼-1			数値
イ研追8		インスリン/製剤/昼-2			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追9		インスリン/投与量/昼-2			数値
イ研追10		インスリン/製剤/夕-1			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追11		インスリン/投与量/夕-1			数値
イ研追12		インスリン/製剤/夕-2			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追13		インスリン/投与量/夕-2			数値
イ研追14		インスリン/製剤/寝-1			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追15		インスリン/投与量/寝-1			数値
イ研追16		インスリン/製剤/寝-2			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追17		インスリン/投与量/寝-2			数値
イ研追18		インスリン/製剤/その他(間食)			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注射なければ* 数値
イ研追19		インスリン/投与量/その他(間食)			数値
イ研追20	(ポンプ療法)	CSII基礎注入(製剤)			インスリン製剤記号(右一 覧より)、注入なければ* 数値
イ研追21		(注入量)0時			
イ研追22		(注入量)1時			
イ研追23		(注入量)2時			
イ研追24		(注入量)3時			
イ研追25		(注入量)4時			
イ研追26		(注入量)5時			
イ研追27		(注入量)6時			
イ研追28		(注入量)7時			
イ研追29		(注入量)8時			
イ研追30		(注入量)9時			
イ研追31		(注入量)10時			
イ研追32		(注入量)11時			
イ研追33		(注入量)12時			
イ研追34		(注入量)13時			
イ研追35		(注入量)14時			
イ研追36		(注入量)15時			
イ研追37		(注入量)16時			
イ研追38		(注入量)17時			
イ研追39		(注入量)18時			
イ研追40		(注入量)19時			
イ研追41		(注入量)20時			
イ研追42		(注入量)21時			
イ研追43		(注入量)22時			
イ研追44		(注入量)23時			
イ研追45		CSII基礎 注入合計			計算値
イ研追46		インスリン回数	[(注射した回 数)/day, CSII]		
イ研追47		総インスリン量			計算値

イ研追48	(健診項目測定結果)	身長	cm		
イ研追49		体重	kg		
イ研追50		ウエスト	cm		
イ研追51		血圧(収縮期)			
イ研追52		血圧(拡張期)			
イ研追53		HbA1c (NGSP値)	%		
イ研追54		グリコアルブミン	%		
イ研追55		血糖値	mg/dl		
イ研追56		血中CPR	ng/dl		
イ研追57		血中アルブミン	g/dl		
イ研追58		トリグリセリド	mg/dl		
イ研追59		HDL-C	mg/dl		
イ研追60		LDL-C	mg/dl		
イ研追61		Total-C	mg/dl		
イ研追62	(自己血糖測定)	朝食前		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追63		朝食後		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追64		昼食前		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追65		昼食後		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追66		夕食前		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追67		夕食後		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追68		間食前		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追69		間食後		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追70		就寝前		なし=0 毎日=1 指示ある時のみ=2	
イ研追71		併用薬		なし=0 あり=薬剤名	
イ研追72		その他の指示		なし=0 あり=具体的に	
イ研追73	(初経)	初経の有無		無=0 有=1	Fのみ
イ研追74		初経年月日			前問で1の人のみ
イ研追75	(低血糖経験回数)	過去4か月中等症(moderate)	回数		低血糖の症状(冷や汗や空腹感など)があり、自分では処置できず、人に経口で糖分補給をしてもらい改善した場合
イ研追76		うち、夜間(22-翌7時)の経験	回数		
イ研追77		過去4か月の重症(severe)	回数		意識混濁、昏睡、または痙攣があり、患児自身では処置できなかった場合(ブドウ糖静注などを必要とした場合)
イ研追78		うち、夜間(22-翌7時)の経験	回数		
イ研追79	(糖尿病性合併症検査)	(1)網膜症の検査日			西暦4桁/月/日
イ研追80		(1)網膜症		無=1 単純性=2 前増殖性=3 増殖性=4	
イ研追81		(1)失明		有=1 無=0	
イ研追82		(2)腎症の検査日			西暦4桁/月/日
イ研追83		(2)腎症		無=1 微量アルブミン尿=2 持続性蛋白尿=3	
イ研追84		(2)尿中アルブミン量	mg/gCr		前問で2の人のみ
イ研追85		(2)透析		有=1 無=0	
イ研追86		(3)神経障害その他の特記事項.a 膝蓋腱反射の低下		有=1 無=0	
イ研追87		(3)神経障害その他の特記事項.b 手足のしびれ		有=1 無=0	
イ研追88		(3)神経障害その他の特記事項.c 壊疽		有=1 無=0	
イ研追89		(4)その他、合併症			
イ研追90	備考				

インスリン製剤は以下の中から選択して、記号で入れる。以下にない場合は、商品名を記入する。

超速効型

A ノボラピッド (アスパルト)

L ヒューマログ (リスプロ)

AP アピドラ (グルリジン)

速効型

R1 ノボリン R フレックスペン

R2 ノボリン R

R3 ヒューマリン R

R4 ペンフィル R

R5 ヒューマカート R

中間型

N1 ノボリン N フレックスペン

N2 ノボリン N

N3 ヒューマリン N

N4 ペンフィル N

N5 ヒューマカート N

持効型

G ランタス (グラルギン)

D レベミル (デテミル)

T トレシーバ (デグルデク)

混合型

A30 ノボラピッド 30 ミックス

L25 ヒューマログミックス 25

A50 ノボラピッド 50 ミックス

L50 ヒューマログミックス 50

A70 ノボラピッド 70 ミックス

R1(10-50) ノボリン 10R ~ 50R フレックスペン

R4(10-50) ペンフィル 10R ~ 50R

インスリン量に幅がある場合は、平均値を記入 (合計量を算出する)。

CSII の場合、基礎注入は「CSII の基礎」欄に、追加注入は「朝」「昼」等の欄に記入。

食前の同時間に 2 種類の製剤(A と N など)を用いる場合は、A, L, R など、作用時間の短い製剤を先に記入。

インスリン回数は、「注射した回数」とする。同時間帯に 2 種類の製剤を別々に注射した場合は 2 回。間食前も 1 回と数える。

表 12. 3つのデータセットの内容と相互の関連 (詳細な比較)

参加者自己記入項目(健康自己管理項目)の項目内訳(年齢・性別・BMI・BMI判定・BMI判定基準)			日常生活・社会生活についての調査(厚生労働省標準アンケート)の項目			基本情報 および 調査実施項目(インストラクション遵守率)				案	
項目番号	項目名	単位	項目番号	項目名	単位	項目番号	項目名	単位	コード	備考	基本入力標準の項目ID(項目)
社会生1	1 出生年月日	西暦年 西暦月 西暦日	社会生2	2 性別 (男、女)		イ研基7	1 出生年月日		西暦年/月/日		イ研基7 出生年月日
社会生3	3 居住地域 (都道府県)		社会生7	7 現在の居住地 (小児科施設、その他)		イ研基5	性別 (F, M)				イ研基5 性別 F/M
						イ研基8	居住地域 (都道府県名)				イ研基8 居住地域 (都道府県名)
			社会生2	2 現在の居住地 (小児科施設、その他)		イ研基2	施設名 (施設名)				イ研基2 施設名 (施設名)
						イ研基3	医師名				イ研基3 医師名
自己値1	1 身長	cm	社会生5	5 現在の身長 (身長、身長)	cm	イ研基4	(検査項目) 身長	cm			イ研基4 身長
自己値2	2 体重	kg	社会生5	5 体重	kg	イ研基4	体重	kg			イ研基4 体重
自己値3	3 BMI	cm				イ研基5	ウエスト	cm			イ研基5 ウエスト
自己値4	4 BMI判定 (あり、なし、不明)					イ研基6	受動喫煙	有=1 無=0			イ研基6 受動喫煙
自己値5	5 BMI判定基準 (10歳未満、10歳以上、20歳未満、20歳以上、30歳未満、30歳以上、35歳未満、35歳以上、40歳未満、40歳以上、45歳未満、45歳以上、50歳未満、50歳以上)		社会生4	4 喫煙者の喫煙年齢	歳						社会生4 喫煙者の喫煙年齢
						イ研基8	診断日		西暦年/月/日		イ研基8 診断日
						イ研基9	インスリン開始日		西暦年/月/日		イ研基9 インスリン開始日
自己値6	6 HbA1c (HbA1c値)	%	社会生9	9 (記入欄)		イ研基1	検査実施日時		西暦年/月/日		イ研基1 検査実施日時
自己値7	7 血糖値	mg/dL				イ研基51	空腹時血糖値				イ研基51 空腹時血糖値
自己値8	8 空腹時血糖値	mg/dL				イ研基52	空腹時血糖値				イ研基52 空腹時血糖値
自己値9	9 HbA1c (HbA1c値)	%	社会生10	10 一部最近のHbA1c値 (HbA1c値)	%	イ研基53	HbA1c (HbA1c値)	%			イ研基53 HbA1c (HbA1c値)
自己値10	10 血糖値	mg/dL				イ研基54	グリコアルブミン				イ研基54 グリコアルブミン
自己値11	11 中性脂肪	mg/dL				イ研基55	血糖値	mg/d			イ研基55 血糖値
自己値12	12 AST	U/L				イ研基56	血中CPK	U/L			イ研基56 血中CPK
自己値13	13 ALT	U/L				イ研基57	血中アルブミン	g/d			イ研基57 血中アルブミン
自己値14	14 Cr	mg/dL				イ研基58	Total-C	mg/d			イ研基58 Total-C
自己値15	15 HDL-C	mg/dL				イ研基59	HDL-C	mg/d			イ研基59 HDL-C
自己値16	16 LDL-C	mg/dL				イ研基60	LDL-C	mg/d			イ研基60 LDL-C
自己値17	17 トリグリセリド	mg/dL				イ研基61	トリグリセリド	mg/d			イ研基61 トリグリセリド
自己値18	18 尿酸値	mg/dL									
自己値19	19 尿酸値 (あり、なし、不明)		社会生11	11 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基62	尿酸値	mg/d			イ研基62 尿酸値
			社会生12	12 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基63	尿酸値	mg/d			イ研基63 尿酸値
			社会生13	13 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基64	尿酸値	mg/d			イ研基64 尿酸値
			社会生14	14 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基65	尿酸値	mg/d			イ研基65 尿酸値
			社会生15	15 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基66	尿酸値	mg/d			イ研基66 尿酸値
			社会生16	16 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基67	尿酸値	mg/d			イ研基67 尿酸値
			社会生17	17 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基68	尿酸値	mg/d			イ研基68 尿酸値
			社会生18	18 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基69	尿酸値	mg/d			イ研基69 尿酸値
			社会生19	19 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基70	尿酸値	mg/d			イ研基70 尿酸値
			社会生20	20 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基71	尿酸値	mg/d			イ研基71 尿酸値
			社会生21	21 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基72	尿酸値	mg/d			イ研基72 尿酸値
			社会生22	22 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基73	尿酸値	mg/d			イ研基73 尿酸値
			社会生23	23 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基74	尿酸値	mg/d			イ研基74 尿酸値
			社会生24	24 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基75	尿酸値	mg/d			イ研基75 尿酸値
			社会生25	25 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基76	尿酸値	mg/d			イ研基76 尿酸値
			社会生26	26 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基77	尿酸値	mg/d			イ研基77 尿酸値
			社会生27	27 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基78	尿酸値	mg/d			イ研基78 尿酸値
			社会生28	28 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基79	尿酸値	mg/d			イ研基79 尿酸値
			社会生29	29 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基80	尿酸値	mg/d			イ研基80 尿酸値
			社会生30	30 尿酸値 (あり、なし、不明)		イ研基81	尿酸値	mg/d			イ研基81 尿酸値

糖尿病の有病率、地域分布、年代分布、あるいはどのような糖尿病合併症などを併発しているかなど様々に把握できる可能性がある。

本研究の登録制度分科会では、では、先行調査研究の「1型糖尿病」アルゴリズムを機械学習で精緻化した上で、九州大学病院の電子カルテデータ、レセプト項目データでアルゴリズムの評価を行った。さらに、同様の手法にて、「インスリン依存の1型糖尿病」のアルゴリズムを電子カルテデータ版、レセプト項目データ版の2種類を開発し、同様に評価した。1型糖尿病傷病名(つまり、E10病名)のみで抽出した場合とそれらと比較したところ、PPVは向上するものの、感度が低下することとなった。これらから、例えばNDBで1型糖尿病の有病率、地域分布などを調査する場合には、1型糖尿病傷病名のみで抽出した数と、本アルゴリズムを用いた場合の両者を比較しながら考察することが適当と思われる。なお、本アルゴリズムの感度は、単保険医療機関の情報を用いたものであり、例えば「インスリン処方」は、かかりつけ医が行っている場合もあり、感度が低下するリスクが高い。一方で、複数の保険医療機関の情報が集約される保険者側のレセプトDBであれば、例えばインスリンを処方されている情報は全て収集されるため、このアルゴリズムよりも高くなることも解析の上では、十分に留意することが出来ると思われる。

平成28年度には、このロジックを用いてNDBあるいは保険者データで厚生労働省戦略研究の共同研究を実施している満武巨裕氏(医療経済研究機構)とともに1型糖尿病症例の抽出の試みを開始した。平成29

年度には、トライアンドエラーを繰り返しながら、1型糖尿病の有病率などを算定したい。

さらに本分科会では、平成29年度に試行を開始する前向きな1型糖尿病疾患コホート研究DBの構築を手掛けた。どのような症例が、社会的な重症度がより高くなるか、などを詳細に明らかにする目的で、平成29年度にかけて1型糖尿病疾患コホート研究DBである。すなわち、本研究の成果として社会的に重症化しやすい症例を予測し得るとすれば、早期の介入により、重症化を予防する可能性が出てくる。平成29年度は、数施設で試行を行い、課題を抽出する。平成30年度以降は、インスリン治療研究会と連携して、本格稼働を目指す。

E. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

中島直樹：糖尿病におけるデータベース駆動型医療研究への応用を目的としたPhenotyping技術開発. 0-10. 第1回糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ研究会口演、2016年11月16日、東京

A. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

B. 参考文献

1) 中島直樹：糖尿病におけるデータベース駆動型医療研究への応用を目的としたPhenotyping技術開発. 第1回糖尿病・生活習慣病ヒューマンデータ研究会抄録集

0-10、2016年

2) 中島 直樹, 特集糖尿病診療における ICT 革命 -2.ICT がもたらす医療革命 糖尿病診療の課題と ICT 活用による打破, 月刊糖尿病, vol9, No1, 24-35, 2017.01.

3) 中島 直樹, 「糖尿病情報を活用する将来の糖尿病診療」慢性疾病データ項目セット策定の流れと展望, 日本糖尿病情報学会誌, vol15, 42-51, 2016.12.

4) Reinhold Haux, Sabine Koch, Nigel Lovell, Michael Marschollek, Naoki

Nakashima, Klaus-Hendrik Wolf, Health-Enabling and Ambient Assistive Technologies: Past, Present, Future, IMIA Yearbook of Medical Informatics, 30;25(Suppl. 1), 2016.07.

5) 中島 直樹, PHR 事業「電子版生活習慣病管理手帳」の実用化が示す医療への貢献, 新医療, 43(5):22-25, 2016.05.

6) 中島 直樹, 情報通信技術(ICT)を活用した遠隔栄養指導の現状と今後の展開, 臨床栄養, 128(5):551-555, 2016.05.

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、少し表現を変えろ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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 該当なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版
Ikegami H	Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes	Diabetol Int	7	221-227	2016
Ikegami H, Imagawa A, Shimada A,	Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research. Clinical and Genetic Characteristics of non-insulin-requiring glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: A nationwide survey in Japan.	PLoS One	May 13;11(5):e0155643		2016
Ikegami H	A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab in malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms.	Brit J Dermatol	Dec 8. [Epub ahead of print]		2016
Imagawa A	Antibody to CMRF35-Like Molecule 2, CD300e A novel biomarker detected in patients with fulminant type 1 diabetes.	PLoS One.	Aug 11;11(8):e0160576		2016
Urakami T	Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes.	Pediatr Diabet	Jul 27 [Epub ahead of print]		2016
Urakami T,	A randomized crossover study of the efficacy and safety from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes.	Endocr J	64	133-140,	2017

Shimada A	Slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes positive for anti-GAD antibody ELISA test may be strongly associated with a future insulin-dependent state.	Endocr J	Oct18. [Epub ahead of print]		2016
Shimada A	CD4+ T cell-dominant insulinitis in acute-onset Type 1 diabetes mellitus associated with intraductal papillary mucinous adenoma.	Endocr J.	63	841-847	2016
Shimada A	Pancreatic ductal hyperplasia/dysplasia with obstructive chronic pancreatitis: an association with reduced pancreatic weight in type 1 diabetes.	Diabetologia	59	865-7	2016
中島 直樹	「糖尿病情報を活用する将来の糖尿病診療」慢性疾病データ項目セット策定の流れと展望	日本糖尿病情報学会誌	15	42-51	2016
広瀬 正和、 川村 智行	SAPの導入と運用についての問題点と上手な方法	糖尿病診療マスター	14	937-941	2016
西村 理明	血糖モニタリングシステムの進歩と今後の展望、CGMの有効活用	糖尿病診療マスター	14	912-915	2016
梶尾 裕、 今川 彰久、 池上 博司、 島田 朗	日本人1型糖尿病の成因、診断、病態、治療に関する調査研究委員会.日本人1型糖尿病の包括的データベースの構築と臨床研究への展開 (TIDE-J) (第4報)	糖尿病 Supplement 1		59	2016
Nishimura R, Ueki K, Tajima N	A large-scale observational study to investigate the current status of diabetes complications and their prevention in Japan: research outline and baseline data for type 1 diabetes - JDCP study 2	Diabetol Int	7	4-11	2016

1型糖尿病患者(現在、20歳以上)における 日常生活・社会生活についての調査(2017年)

調査へのご協力をお願いいたします

この調査は、1型糖尿病患者の生活実態を正確に把握し、今後の施策・政策を考えていくための基礎資料を得ることを目的として、厚生労働科学研究 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策政策研究事業「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」(研究代表者:田嶋尚子 東京慈恵会医科大学 名誉教授)の一環として実施されます。**本調査は、完全に匿名で行います。**何卒、本調査の意義、重要性を御理解いただき、御協力くださいますようお願いいたします。

あなた御自身について教えてください。

に数字あるいは文字を記入するか、該当するところに を付けて下さい。

<p>① 出生年月日</p>	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月
<p>② 性別</p>	<input type="checkbox"/> 男 <input type="checkbox"/> 女
<p>③ お住まいの都道府県</p>	_____ 都・道・府・県
<p>④ 糖尿病の発症年齢</p>	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳 ・右づめで記入して下さい
<p>⑤ 現在の身長体重</p>	身長 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm 体重 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> kg ・右づめで記入して下さい
<p>⑥ 現在の担当医</p>	<input type="checkbox"/> 小児科医 <input type="checkbox"/> 内科医 <input type="checkbox"/> その他
<p>⑦ 教育</p> <p style="font-size: small; color: blue;">現在、学校に在学しているかどうかお答え下さい。「在学中」の方はその学校について、「卒業」の方は最終卒業学校(中途退学した方はその前の学校)についてお答え下さい。</p>	<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="margin-right: 10px;"> <input type="checkbox"/> 在学中 <input type="checkbox"/> 卒業 </div> <div style="font-size: 2em; color: red; margin-right: 10px;">}</div> <div style="border: 2px solid red; padding: 5px; display: flex; flex-wrap: wrap;"> <div style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> 中学校</div> <div style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> 高校</div> <div style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> 専門学校</div> <div style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> 短大</div> <div style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> 大学</div> <div style="width: 50%;"><input type="checkbox"/> 大学院</div> </div> </div>
<p>⑧ 現在の仕事の状況</p> <p style="font-size: small; color: blue;">収入を伴う仕事を少しでもした方は「仕事あり」。まったく仕事をしなかった方は「仕事なし」の中からお答え下さい。無給で自営業の手伝いをした場合や、育児休業や介護休業のため、一時的に仕事を休んでいる場合も「仕事あり」とします。PTA役員やボランティアなど無報酬の活動は「仕事なし」とします。なお、家事には、育児、介護などを含めます。</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <div style="border: 2px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px; text-align: center;">仕事あり</div> <input type="checkbox"/> 主に仕事をしている <input type="checkbox"/> 主に家事で仕事あり <input type="checkbox"/> 主に通学で仕事あり <input type="checkbox"/> その他 </div> <div style="width: 45%;"> <div style="border: 2px solid red; padding: 2px; margin-bottom: 5px; text-align: center;">仕事なし</div> <input type="checkbox"/> 通学 <input type="checkbox"/> 家事 <input type="checkbox"/> その他 </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 10px; color: red;"> <div style="text-align: center;">→ 質問9へ</div> <div style="text-align: center;">→ 質問11へ</div> </div>

質問8で「仕事あり」と回答した方は現在の主な仕事について教えてください。

<p>⑨ 勤めか自営かの別 主な仕事についてお答え下さい。</p>	<p> <input type="checkbox"/> 01 一般常雇者(契約期間の定めない雇者) <input type="checkbox"/> 02 一般常雇者(契約期間が1年以上の雇者) <input type="checkbox"/> 03 1月以上1年未満の契約の雇者 <input type="checkbox"/> 04 日々または1か月未満の契約の雇者 </p> <p>→ 01, 02, 03, 04と回答した方は、補問9-1をお答え下さい。</p> <hr/> <p> <input type="checkbox"/> 05 会社・団体等の役員 <input type="checkbox"/> 06 自営業主（雇あり） <input type="checkbox"/> 07 自営業主（雇なし） <input type="checkbox"/> 08 家族従業者（自家営業の手伝い） <input type="checkbox"/> 09 内職 <input type="checkbox"/> 10 その他 </p> <p>→ 質問10へ</p>
<p>補問9-1 勤め先での呼称 「労働者派遣事業所の派遣社員」とは労働者派遣法に基づく事業所に雇用され、そこから派遣されている人をいいます。</p>	<p> <input type="checkbox"/> 正規の職員・従業員 <input type="checkbox"/> 嘱託 <input type="checkbox"/> パート <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> アルバイト <input type="checkbox"/> 労働者派遣事業所の派遣社員 <input type="checkbox"/> 契約社員 </p>
<p>⑩ 職種を教えてください</p>	<p> <input type="checkbox"/> 経営管理職（会社・官公庁の課長級以上、経営者、団体役員） <input type="checkbox"/> 専門技術職（医師、教師、税理士、看護師など専門的知識を要する仕事） <input type="checkbox"/> 事務職（会社等の事務担当で上記にあてはまらないもの） <input type="checkbox"/> 販売職・サービス職（営業担当者・販売員など） <input type="checkbox"/> 運転・通信職・保安職（運転手、郵便会社職員、警備員、消防士など） <input type="checkbox"/> 工場、建設等の現場労働（工場労働者、建設作業員など） <input type="checkbox"/> 農林漁業作業 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 分からない </p>

就職について教えてください。

<p>⑪ 糖尿病を発症したときに就職していましたか？</p>	<p> <input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ </p>
<p>⑫ 就職したことがありますか？</p>	<p> <input type="checkbox"/> はい → 質問13へ <input type="checkbox"/> いいえ → 質問18へ </p>
<p>⑬ 就職の際、糖尿病のことを告げましたか？</p>	<p> <input type="checkbox"/> 隠した <input type="checkbox"/> 聞かれなかった <input type="checkbox"/> 告げた <input type="checkbox"/> その他 _____ </p>
<p>⑭ 糖尿病を理由に採用を拒否されたことがありますか？</p>	<p> <input type="checkbox"/> ある <input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 多分糖尿病が理由だったと思う <input type="checkbox"/> 分からない </p>

公的補助について教えてください。

<p>②4 生涯に渡る公的補助が必要ですか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → 補問 24-1へ</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない } → 質問25へ</p>
<p>補問 24-1 必要な公的補助はどのようなものですか？</p>	<p><input type="checkbox"/> 就職するまで(保険本人になるまで)小児慢性特定疾患の延長</p> <p><input type="checkbox"/> 一生にわたる補助(難病指定など)</p> <p><input type="checkbox"/> その他 _____</p>

公的補助等について教えてください。

<p>②5 障害年金をもらっていますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> 申請したが受理されなかった <input type="checkbox"/> 申請したことがない</p>
<p>②6 生命保険を契約していますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> 申し込んだが断られた <input type="checkbox"/> 申し込んだことがない</p>
<p>②7 住宅ローンを契約していますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> 申し込んだが断られた <input type="checkbox"/> 申し込んだことがない</p>
<p>②8 自動車の免許を取得していますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → 補問 28-1へ</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ</p>
<p>補問 28-1 自動車の免許を更新できましたか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ → 補問 28-2へ</p>
<p>補問 28-2 その理由は？</p>	<p><input type="checkbox"/> 視力障害のため <input type="checkbox"/> まだ更新の時期が来ていない</p> <p><input type="checkbox"/> 低血糖のため <input type="checkbox"/> その他 _____</p>

結婚について教えてください。

<p>②9 1型糖尿病のために結婚が制限されたことがありますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>③0 あなたは結婚されていますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> 結婚している(事実婚を含む) <input type="checkbox"/> 結婚したが離婚した</p> <p><input type="checkbox"/> 結婚したことはない <input type="checkbox"/> 結婚したが死別した</p>
<p>③1 お子さんはいますか？</p> <p>はいの方はお子さんの人数をお教え下さい。</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → <input type="text"/> 人</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ</p>

現在の糖尿病の状態について教えてください。

<p>32 一番最近のHbA1c 値 (NGSP値)をお教え下さい。</p>	<p><input type="checkbox"/> 6.0%未満 <input type="checkbox"/> 7.0-7.4% <input type="checkbox"/> 8.5-8.9% <input type="checkbox"/> 6.0-6.4% <input type="checkbox"/> 7.5-7.9% <input type="checkbox"/> 9.0%以上 <input type="checkbox"/> 6.5-6.9% <input type="checkbox"/> 8.0-8.4% <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>33 現在の一日注射回数をお教え下さい。</p>	<p><input type="checkbox"/> 1回 <input type="checkbox"/> 4回 <input type="checkbox"/> 2回 <input type="checkbox"/> 5回以上 <input type="checkbox"/> 3回 <input type="checkbox"/> ポンプ療法 (CSII)</p>
<p>34 前日に注射したインスリンの単位数を合計して記入して下さい。</p>	<p>_____ 単位</p>

低血糖とケトアシドーシスについて教えてください。

<p>35 意識が低下したり倒れたり、誰かに助けてもらったような低血糖の経験がありますか？ はいの方は一番最近のエピソードはいつかお教え下さい</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 1週間以内 <input type="checkbox"/> 3年以内 <input type="checkbox"/> 1か月以内 <input type="checkbox"/> 3年よりも前 <input type="checkbox"/> 1年以内 <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>36 低血糖で怪我や事故をおこしたことがありますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> 分からない <input type="checkbox"/> いいえ</p>
<p>37 糖尿病ケトアシドーシスで入院したことがありますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>

合併症について教えてください。

<p>38 光凝固療法（レーザー治療）を受けたことがありますか？ はいの方は最初の治療を受けた時期をお教え下さい。</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → 最初の治療は西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>39 失明していますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ</p>
<p>40 白内障手術を受けたことがありますか？</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> 分からない <input type="checkbox"/> いいえ</p>
<p>41 尿に蛋白が出ていますか？ 微量アルブミン尿陽性は通常の尿検査では蛋白陰性ですが、詳しい検査で分かる腎症の初期の異常です。</p>	<p><input type="checkbox"/> いつも出ている <input type="checkbox"/> ときどき <input type="checkbox"/> 微量アルブミン尿のみ陽性 <input type="checkbox"/> ない <input type="checkbox"/> 分からない</p>

<p>④2 人工血液透析(あるいは腹膜透析)を受けていますか?</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → 最初の治療は西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ</p>
<p>④3 糖尿病神経障害と言われたことがありますか?</p> <p>はいの方は当てはまる症状に✓をつけて下さい。(複数可)</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 足の感覚鈍麻 <input type="checkbox"/> 壊疽(えそ)</p> <p><input type="checkbox"/> 血圧の変動 <input type="checkbox"/> 分からない</p> <p><input type="checkbox"/> 胃腸障害</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>④4 大血管障害(動脈硬化による病気)がありますか?</p> <p>はいの方は当てはまる症状に✓をつけて下さい。(複数可)</p> <p>その他は自由記載して下さい。</p>	<p><input type="checkbox"/> はい → <input type="checkbox"/> 狭心症 <input type="checkbox"/> 脳卒中(脳梗塞あるいは脳出血)</p> <p><input type="checkbox"/> 心筋梗塞 <input type="checkbox"/> 下肢切断</p> <p><input type="checkbox"/> その他 _____</p> <p><input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>④5 高血圧はありますか?</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>④6 歯周病はありますか?</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>
<p>④7 骨折したことはありますか?</p>	<p><input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ <input type="checkbox"/> 分からない</p>

<p>④8 糖尿病があることによって、有意義な人生を送れないと感じていますか?</p>	<p><input type="checkbox"/> 全くそのようなことはない <input type="checkbox"/> 分からない</p> <p><input type="checkbox"/> 少しはそうだ</p> <p><input type="checkbox"/> 全くそうだ</p>
---	--

最後の質問です。

<p>④9 昨年1年間のあなた自身の収入の合計は、どれくらいでしたか?</p>	<p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 万円 ・ 右づめで記入して下さい</p> <p>(税金や社会保険料などを引く前の金額で、お答えください。万円未満は四捨五入して、万円単位で右づめに記入してください。)</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない <input type="checkbox"/> 答えたくない</p>
<p>⑤0 昨年1年間のあなた自身と同居している家族(配偶者含む)の収入(世帯収入)の合計は、およそどれくらいでしたか?</p>	<p><input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 万円 ・ 右づめで記入して下さい</p> <p>(税金や社会保険料などを引く前の金額で、お答えください。万円未満は四捨五入して、万円単位で右づめに記入してください。)</p> <p><input type="checkbox"/> 分からない <input type="checkbox"/> 答えたくない</p>

質問は以上です。

ご協力ありがとうございました。

貴方の回答を1型糖尿病患者の今後の治療・施策に役立てたいと考えています。