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

（Ｈ２８-循環器等-一般-００６）

平成２９年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　田嶼　尚子

（東京慈恵会医科大学　名誉教授）

平成３０（２０１８）年　5月

目　　次

Ⅰ．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　田嶼 尚子------4

II. 分担研究報告

【診断基準分科会】

１．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、島田 朗、今川 彰久、杉原 茂孝、浦上 達彦、菊池 透、他------11

２．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に
関する研究　杉原 茂孝、菊池 透、浦上 達彦------17

３．小児期発症1型糖尿病患者のインスリン分泌能長期経過に関する研究
川村 智行 他------25

【社会的重症度分科会】

４．1 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、他------29

５．１型糖尿病患者(現在 20 歳以上）における血糖変動、特に低血糖の実態
西村 理明、他------41

６．１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
関する検討　菊池 信行、他------46

７．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
菊池 透、他------51

【登録制度分科会】

８．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が枯渇した
１型糖尿病の有病者数の推定　中島 直樹、他------55

９．社会的重症度を視野に入れた成年１型糖尿病の疾患登録データベース構築と
断面調査研究　中島 直樹、川村 智行、菊池 透、梶尾 裕、西村 理明、他------65

１０．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
に関する疫学調査研究　川村 智行、他-----103

Ⅲ.　会議議事録

１．第１回全体班会議 議事録：　平成29年　5月18日----------108
２．第２回全体班会議 議事録：　平成29年　7月16日----------113
３．第３回全体班会議 議事録：　平成29年 12月17日----------121
４．諮問委員会 議事録　：　平成30年　2月24日----------126

Ⅳ.　資料

１．アンケート調査票関連資料一式
２．分担研究報告書９（別添１）「委託事業説明書」----------137
３．分担研究報告書９（別添２）「データベース入力項目一覧」（ｴｸｾﾙﾃﾞｰﾀA3資料　頁なし）
４．Kawamura T et al. Type 1 diabetes in young adults. IDF Congress 2017,
December 5th, 2017, Abu Dhabi----------152
５．リーフレット『インスリンが枯渇した１型糖尿病とは』----------153

Ⅴ．研究成果の刊行に関する一覧表----------170

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 内分泌・代謝・糖尿病内科 教授
今川　彰久	大阪医科大学 内科学Ⅰ 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
浦上　達彦	日本大学医学部 小児科 准教授
梶尾　裕	国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科 診療科長
川村　智行	大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 講師
菊池　透	埼玉医科大学 小児科 教授
菊池　信行	横浜市立みなと赤十字病院 小児科 部長
島田　朗	埼玉医科大学 内分泌内科・糖尿病内科 教授
杉原　茂孝	東京女子医科大学 東医療センター 小児科 教授
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
西村　理明	東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 准教授
横山　徹爾	国立保健医療科学院 生涯健康研究部 部長

研究協力者

伊豆倉理江子	九州大学病院 ﾒﾃﾞｨｶﾙ･ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ 学術研究員
岩橋　博見	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 准教授
内潟　安子	東京女子医科大学 東医療センター 病院長
大杉　康司	横浜市立大市民総合医療ｾﾝﾀｰ 小児総合医療ｾﾝﾀｰ 指導診療医
合田　和生	東京大学生産技術研究所 特任准教授
小阪　和代	D Medical Clinic Osaka 非常勤栄養士
志賀健太郎	横浜市立大市民総合医療ｾﾝﾀｰ 小児総合医療ｾﾝﾀｰ 小児科 部長
德永　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 講師
西川　直子	大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学 大学院生
錦谷まりこ	九州大学病院 持続可能な社会のための決断科学ｾﾝﾀｰ 准教授
能宗　伸輔	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 講師
野尻　千夏	(株)ケア・フォー
朴　　珍相	九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター 特任助教
橋村夏野子	大阪市立大学大学院医学研究科 非常勤医師
広瀬　正和	D Medical Clinic Osaka 院長
藤原　幾磨	東北大学大学院 医学系研究科 小児環境医学分野 教授
堀田　優子	大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学 大学院生
馬殿　恵	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 研究生
三石　純江	東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科 大学院生
満武　巨裕	一般財団法人医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構
武者　育麻	埼玉医科大学 小児科 助教
山下　貴範	九州大学病院 ﾒﾃﾞｨｶﾙ･ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ 技術専門職員
行実　郁子	(株)ケア・フォー
若田　好史	九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター 助教

諮問委員

雨宮　伸	埼玉医科大学 小児科 特任教授
大江　和彦	東京大学大学院 医学系研究科 社会医学専攻 教授
緒方　勤	浜松医科大学 小児科 教授
門脇　孝	東京大学大学院 医学系研究科 糖尿病・代謝・内科 教授
横谷　進	福島県立医科大学 ふくしま国際医療科学センター 特命教授 甲状腺・内分泌センター長

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　田嶼　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 0.1ng/ml あるいは 0.2ng/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 0.6ng/ml および 0.2ng/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

田嶼　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・ﾒﾃﾞｨｶﾙｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ・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亜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出きていない。

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、電子メイ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ことが明らかになった。

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±SD は、168±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）、HbA1c8.5±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±101mg/dl あるいは 188±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

また、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

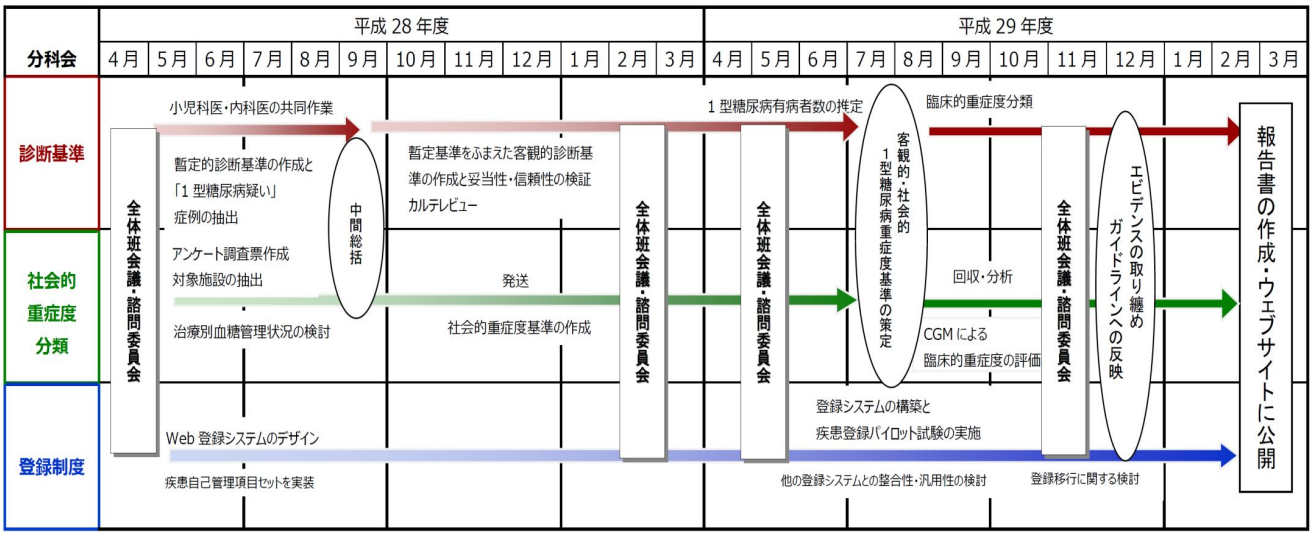
1. Kikuchi T, Urakami T, Mochizuki M, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Matsuura N, Sasaki1 N, Amemiya S, Sugihara S, Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT): Current state of insulin therapy for Japanese pediatric and adolescent type 1 diabetes: the cohorts 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 ＞



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

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

研究分担者	池上 博司	近畿大学内分泌 代謝・糖尿病内科	教授
	島田 朗	埼玉医科大学 内分泌内科・糖尿病内科	教授
	今川 彰久	大阪医科大学 内科学 I	教授
	杉原 茂孝	東京女子医科大学 東医療センター 小児科	教授
	浦上 達彦	日本大学病院 小児科	教授
	菊池 透	埼玉医科大学 小児科	教授
研究協力者	能宗 伸輔	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科	講師
	岩橋 博見	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学	准教授
	馬殿　恵	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学	研究生
	藤原 幾磨	東北大学大学院 医学系研究科 小児環境医学分野	教授
	志賀健太郎	横浜市立大学付属市民総合医療ｾﾝﾀｰ 小児総合医療ｾﾝﾀｰ	部長

研究要旨

１型糖尿病内科症例 93 例、小児科症例 46 例の合計 139 例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（C ペプチド）があげられた。そこで、ROC 解析を施行したところ、カットオフ値として空腹時あるいはグルカゴン負荷後 C ペプチド 0.1 あるいは 0.2 ng/ml があげられた。これらの値はいずれも重症度指標とよく相関した。以上より、空腹時あるいはグルカゴン負荷後 C ペプチド<0.1 あるいは <0.2 (ng/ml)は、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ことが明らかになった。

A.　研究目的

１型糖尿病は主として自己免疫により膵β細胞が破壊され、通常は絶対的インスリン欠乏に至る疾患である。日本人１型糖尿病は発症や進行様式により急性発症１型糖尿病、劇症１型糖尿病、緩徐進行１型糖尿病に分類されるが、いずれも内因性インスリン分泌が枯渇した病期では強化インスリン療法を施行しても、血糖管理が著しく困難になる。一方、病型・病期によっては、インスリン依存状態ではなく、２型糖尿病と鑑別が難しい軽症症例も存在する。これら

３亜型については各々に詳細な診断基準が策定されているが(川崎英二, 他. 糖尿病 56:584-9, 2013, 今川彰久, 他. 糖尿病 55:815-20, 2012, 田中昌一郎, 他. 糖尿病 56:590-7, 2013)、インスリン依存度などの重症度を考慮し、かつすべての病型を網羅する共通の「確実な」１型糖尿病の診断基準は存在しない。また、上記の３病型は小児と成人において著しく頻度が異なる。このためインスリン治療が必須となる「確実な」１型糖尿病患者数の推計等は行うことができないのが現状である。

そこで本研究では、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、特に日本人１型糖尿病の患者数推計等に必要なエビデンスを提供可能とするため、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することを目的とした。

B. 研究方法

対象　各研究者が所属する施設に通院する空腹時血中 C ペプチド 0.6mg/ml 以下の 1 型糖尿病症例でグルカゴン負荷試験のデータがある症例を対象とした。予定患者数は、診療録よりデータが得られる見込みのある約 200 例とした。

実際に集計できたデータは内科症例 93 例、小児科症例 46 例の合計 139 例であった。全症例の性別は男性 55 例、女性 84 例、発症時年齢の中央値は 27 歳（４分位範囲は 10-46 歳）、罹病期間の中央値は 8 年（４分位範囲は 2-15 年）、集計前半年間の平均 HbA1c 値の中央値は 8.5%（４分位範囲は 7.4-9.7%）、空腹時血中 C ペプチドの中央値は 0.13 ng/ml（４分位範囲は 0.00-0.60 ng/ml）、グルカゴン負荷後血中 C ペプチドの中央値は 0.25 ng/ml（４分位範囲は 0.00-0.71 ng/ml）であった。GAD 抗体は陰性 57 例、陽性 81 例であった。膵島関連自己抗体陽性数は、0=40 例、1=52 例、2=31 例、3=13 例、4=2 例であった。また、甲状腺疾患合併例は 30 例、非合併例は 104 例であった。

方法　上記症例を対象に各研究者が所属する施設において、診療録を用いた後ろ向き横断研究を実施した。調査項目は、１）患者属性：発症時年齢、性、病型、糖尿病診断年月日、インスリン治療開始年月日、身長／体重、糖尿病家族歴、HLA-DR-DQ、２）インスリン分泌能：尿/血中随時、グルカゴン（食事）負荷後Cペプチド、３）血糖変動指標：HbA1c（入院前を含む過去半年すべて）、血糖日内変動 (各食前−各食後２時間−眠前、異なる4日)、４）治療：一日インスリン単位数、インスリン注射回数、５）自己抗体：GAD抗体、IA-2抗体、インスリン自己抗体、ZnT8抗体、６）重症度指標：ケトーシス入院歴、過去５年のケトーシスによる入院、過去５年の低血糖による入院、過去１年の重症低血糖、無自覚低血糖、７）糖尿病合併症：網膜症、腎症(UAE)、神経障害、心・脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症、８）その他の合併症：甲状腺疾患とした。対象患者を血中Cペプチドにより層別化し、調査項目について比較検討した。

なお、本研究は診療録を用いた調査による後ろ向き研究であるため、インフォームド・コンセントを省略して研究を行った。省略方法については、各研究施設のインフォームド・コンセントについての規則に則り手続きを行った。また、本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省･厚生労働省告示第3号）及び分担研究者・研究協力者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行った上で、実施した。

C. 研究結果

1. 症例リクルート基準の妥当性検証

ケトーシス入院歴を有する患者は空腹時Cペプチド(ng/ml)<0.1では80.4%、同0.10-0.19では88.9%、同0.20-0.29では92.9%、同0.30-0.39では75.0%、同0.40-0.49では90.0%、同0.50-0.59では57.1%、0.6では42.9%であった。

この結果より、１型糖尿病をketosis proneと考えれば、当初設定した空腹時血中Cペプチド 0.6 ng/mlは、１型糖尿病症例調査のためのカットオフ値として、あるいは１型糖尿病のスクリーニング基準として妥当と考えられた。

2. 診断基準策定 (1)

単回帰分析により重症度指標と相関する項目を発症時年齢、性、罹病期間、過去半年のHbA1c平均値、空腹時血中Cペプチド、グルカゴン負荷後血中Cペプチド、GAD抗体の有無、自己抗体陽性数、甲状腺疾患の有無より抽出した。

その結果、ケトーシス入院歴と有意な相関を認めた項目はなかった。過去５年のケトーシスによる入院について、病歴５年以上の症例に限って解析すると空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.32, 0.0043)、(-0.29, 0.010)であった。

過去５年の低血糖による入院は、病歴５年以上の症例に限って解析すると罹病期間と有意な正の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(0.25, 0.026)であった。同じく、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.28, 0.015)、(-0.29, 0.0096)であった。

過去１年の重症低血糖は、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.22, 0.011)、(-0.25, 0.0033)であった。

無自覚低血糖は、罹病期間と有意な正の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(0.31, 0.00020)であった。また、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.26, 0.0020)、(-0.23, 0.0060)であった。

血糖日内変動M値は、罹病期間と有意な正の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞ

れ(0.26, 0.016)であった。また、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.45, 0.000021)、(-0.45, 0.000026)であった。

上記以外の項目とは有意な相関を認めなかった。

これらの結果より内因性インスリン分泌（Cペプチド）に関する指標が重症度指標の候補と考えられた。また、次の候補として罹病期間があげられた。

3. 診断基準策定 (2)

ROC解析により各項目におけるカットオフ値を決定した。

ROC解析により感度と特異度が最も高くなる空腹時Cペプチド値は、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.20、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.10、高血糖イベントとした場合には0.30、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.20となった。また、ROC曲線のAUC (Area under the curve) は、対象をすべての低血糖イベントをした場合には0.744、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.75、高血糖イベントとした場合には0.558、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.743となった。

次にROC解析により感度と特異度が最も高くなるグルカゴン負荷後Cペプチド値は、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.20、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.10、高血糖イベントとした場合には0.60、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.10となった。また、ROC曲線のAUCは、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.765、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.766、高血糖イベントとした場合には0.597、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.76となった。

最後にROC解析により感度と特異度が最も高くなる罹病期間（年）は、対象をすべての低血糖イベントとした場合には11、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には11、高血糖イベントとした場合には5、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には11となった。また、ROC曲線のAUCは、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.745、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.751、高血糖イベントとした場合には0.558、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.697となった。

以上より、ROC曲線では、空腹時Cペプチドよりも、グルカゴン負荷後CペプチドにおいてAUCは高値であった。また、グルカゴン負荷後Cペプチドのカットオフ値は 0.1 あるいは 0.2 ng/mlが良好と考えられた。

罹病期間では11年がカットオフ値の候補と考えられた。

4. 診断基準策定 (3)

ROC解析よりカットオフ値の候補と考えられた空腹時Cペプチド、グルカゴン負荷後Cペプチド、0.1と0.2 (ng/ml)により２群に分類しそのデータを比較した。

その結果、ROC曲線の解析から導かれた、「G負荷後CPR 0.1 ng/ml」「G負荷後CPR 0.2 ng/ml」「空腹時CPR 0.1 ng/ml」「空腹時CPR 0.2 ng/ml」は重症度指標をよく反映した。

(表１) 各カットオフ値におけるオッズ比

	Glucagon test /0.1	Glucagon test /0.2	Fasting /0.1	Fasting /0.2
ケトーシス入院歴（1回以上）	1.25	1.03	1.13	1.40
過去5年のケトーシス入院（1回以上）	1.40	1.28	1.79	1.60
過去5年のケトーシス入院（2回以上）	4.57 *	4.01 *	3.89 *	2.67 *
過去1年の重症低血糖(有)	*13.15* †	*11.52* †	*11.15* †	*7.60* †
過去5年の低血糖入院（1回以上）	*13.45 * *	*18.68* †	*11.34 **	*12.17* †
無自覚低血糖(有)	*5.14 * *	*4.33 **	4.19 *	*11.03 **
血糖日内変動M値(mg/dl)	*1.05*	*1.06*	1.04	*1.08*
過去半年のHbA1c平均値	0.89	0.86	0.85	*0.82*

Logistic regression analysis except * exact logistic regression and † median unbiased estimate from exact logistic regression analysis. P<0.05はイタリック体で表示、95%CIは省略

D. 考察

本研究では、重症度分類を考慮した「確実な」１型糖尿病診断基準として、内因性インスリン分泌能の指標である血中Cペプチドを用いることの妥当性が示された。さらに、具体的に基準値として、空腹時あるいはグルカゴン負荷後Cペプチド<0.1 あるいは <0.2 (ng/ml)という値を明らかにした。今後はさらに多数例で、この値の妥当性を検証する必要があると考えられた。また、preliminaryな検討では、血糖日内変動M値(mg/dl)及び過去半年のHbA1c平均値と血中Cペプチドの分類の間には、しばしば、統計学に有意な、あるいは有意水準近傍の関連を示した。血糖日内変動M値(mg/dl)を用いることにより、AUCが0.7以上となることも明らかにされており、有望な予測因子であることが示唆された。今後このような複合的な診断基準の検討が感度、特異度を高めるために重要であると思われた。

小児インスリン治療研究会の随時Cペプチドの解析結果を用いた検証では、空腹時血中Cペプチド<0.1 (ng/ml)かつグルカゴン負荷後血中Cペプチド<0.1 (ng/ml)である患者は、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

70-85%、18～20歳に達した小児期発症1型糖尿病患者において、約75%が該当すると推測されている（杉原ら）。

また、本研究では１型糖尿病をketosis prone diabetesと考えれば、従来から慣用的に用いられてきた１型糖尿病のスクリーニング基準としての空腹時血中Cペプチド ≤ 0.6 ng/mlは妥当であることが明らかになった。

E. 結論

なお、本研究での方法は、１型糖尿病の血糖コントロールにおける重症度を、HbA1cだけではなく、低血糖、高血糖、ケトアシドーシス合併などの観点から総合的に判定しようとするものである。これは、”Beyond HbA1c”として、低血糖、高血糖、持続血糖モニターにおける血糖許容範囲内の時間、糖尿病ケトアシドーシスの４つの項目を用いて総合的に評価しようとするという最近の世界的な趨勢にも合致したものであった(Diabetes Care 017;40:1622)。

結論　１型糖尿病をketosis prone diabetesと考えれば、空腹時血中Cペプチド ≤ 0.6 ng/mlはスクリーニング基準として妥当である。空腹時あるいはグルカゴン負荷後Cペプチド<0.1 あるいは <0.2 (ng/ml)は、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。

なお、本研究の統計解析においては、九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター徳永章二先生のご指導とご助力をいただいたことを記し、深謝いたします。

F. 研究発表

1. 論文発表　なし
2. 学会発表　なし

G. 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

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

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に関する研究

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
菊池　透　埼玉医科大学小児科　教授
浦上達彦　日本大学医学部小児科　診療教授

研究要旨

１型糖尿病患者では診断後、膵 β 細胞の傷害が進行し、内因性インスリンが枯渇すると報告されている。しかし、多数の小児期発症１A 型糖尿病患者での詳細な検討は少なく、どのような時間経過でインスリンが枯渇し、重症の糖尿病へと進行していくのか、不明な点が多い。今回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 型糖尿病患者について、随時血中 CPR 値を解析し、臨床データとの関連を調べた。

対象は、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 型糖尿病患者。GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT8 抗体の少なくも１つ以上が、診断時あるいは登録時（2013 年 3～10 月）に陽性であったものを１A 型とした。診断時の CPR 値データは 579 人（男子 225 人、女子 354 人、診断時 0～18 歳）より得られた。第 1～3 期（2013 年 3 月～2014 年 2 月）の CPR 値データは、576 人（男子 233 人、女子 343 人)。第 12～13 期（2016 年 11 月～2017 年 6 月）の CPR 値データは、485 人（男子 200 人、女子 285 人）から得られた。

診断時に 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、内因性インスリンの減少が進行し、73 人（13%）に減少していた。第 1～3 期で診断後 5 年以上経過した 277 人中、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、CPR 値が低かった。第 1～3 期で血中 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。第 12～13 期では診断後 5 年以上経過した 445 人中、CPR 値 0.1ng/mL 未満は 84%、0.3ng/mL 未満は 92%であった。また、18-20 歳に達した患者の 77%が CPR 値 0.1ng/mL 未満、90%が 0.3ng/mL 未満となった。

随時血中 CPR 値 0.1ng/mL 未満は、DCCT での食事負荷後 CPR 値による重症度分類で、最も予後の悪い Nonresponder, undetectable：0.03 nmol/L以下にほぼ相当すると考えられる。小児期発症１A 型糖尿病では、診断後 5 年以上の 70-85%の症例で随時血中 CPR 値 0.1ng/mL 未満となる。また、成人に達する（18~20 歳）ころには約 75%の症例が重症のインスリン枯渇状態になることが示された。

A. 研究目的

１型糖尿病患者では診断後、膵 β 細胞の傷害が進行し、内因性インスリンが枯渇すると報告されている。しかし、多数の小児期発症１型糖尿病患者での詳細な検討は少なく、何年後にどの程度の症例がどの程度のインスリン枯渇に陥るのか、不明である。Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) 研究では、食事負荷後 90 分の血中 C ペプチド（CPR）を用いて、インスリン欠乏の重症度分類を行い、糖尿病コントロール、合併症や予後との関連を検討している[1、2)]。

今回、小児インスリン治療研究会第 4 コホート に登録された１型糖尿病患者について、随時血中 CPR 値を解析し、インスリン欠乏の重症度と臨床データとの関連を調べた。

B. 研究方法

対象は、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 型患者である。GAD 抗体、IA-2 抗体、ZnT8 抗体の少なくも 1 つ以上が、診断時あるいは登録時(2013 年 3～10 月）に陽性であったものを 1A 型とした。

診断時 CPR 値データは、579 人（男子 225 人、女子 354 人、診断時 0～18 歳）より得られた。

第 1～3 期（2013 年 3 月～2014 年 2 月）調査票に記入された随時 CPR 値データは、576 人（男子 233 人、女子 343 人、診断後 1 年未満から 15 年まで、検査時 2～21 歳）より得られた。

第 12～13 期（2016 年 11 月～2017 年 6 月）調査票に記入された随時 CPR 値データは、485 人（男子 200 人、女子 285 人、診断後 4 年から 20 年まで、検査時 6～26 歳）より得られた。

統計解析は、SPSS® Statistics ver. 24 を用いて行った。

小児インスリン治療研究会第 4 コホート研究は、東京女子医科大学、および参加施設の倫理委員会で承認が得られている。

C. 研究結果

1. 小児期発症 1A 型糖尿病患者の血中 CPR 値の分布

1 型糖尿病の診断時には血中 CPR 値 0.6ng/ml 以上と内因性インスリンがわずかに保たれている症例が 579 例中 221 例（38%）存在した。第 1~3 期（診断後 1 年未満から 15 年）では、内因性インスリンの減少が進行し、血中 CPR 値 0.6ng/ml 以上は、73 人（13%）に減少していた（図 1)。

2. 小児１A 型糖尿病患者の診断後年数と随時血中 CPR 値の関係

診断後年数と随時血中 CPR 値は有意な負の相関を示した（r_s = -0.497, P < 0.001)。

診断後年数と各 CPR 値を示す患者数の比率をみると、診断後 5 年以上 16 年未満経過した 277 人中、CPR 値 0.1ng/ml 未満は 189 人(68%)、CPR 値 0.3ng/ml 未満は 262 人（95%)、CPR 値 0.6ng/ml 未満は 274 人（99%）であった（図 2)。

3. 小児１A 型糖尿病患者における診断時 CPR と診断時年齢の関係

小児１A 型糖尿病患者における診断時年齢と診断時 CPR の関係をみると、図 3 に示すように、診断時年齢が低い群程、診断時

CPR 値が低い。また逆に、診断時 CPR 値が低い群ほど、診断時年齢が有意に低かった（KruskAl-WAllis 検定で、すべての群間で有意差あり）。

4. 第 1-3 期の血中 CPR 値と HbA1c 値の関係

血中 CPR 値は、HbA1c 値（各症例の 1 年間の平均値）と有意な負の相関 を示す（r_s= -0.155, P < 0.01）。診断後年数の影響を除いても、CPR 値は HbA1c と有意な負の相関 (偏相関係数= -0.188, P < 0.001) を示した。一方、診断後年数と HbA1c 値には有意な相関なかった。

小児１A 型糖尿病患者における第 1～3 期 CPR と HbA1c 値の関係をみると、第 1～3 期の Gr.1（CPR 0.1＞）と Gr.4 (CPR 0.6 ≦)、および Gr.2 (CPR 0.1-0.3)と Gr.4 の間で、HbA1 値に有意（P＜0.001）な差があった（図 4）。

5. 診断後 5 年以上の 1A 型、および 18～20 歳に達した 1A 型患者における血中 CPR の欠乏状態の頻度

第 12 期～13 期（2016 年 11 月～2017 年 6 月）には、診断後 5 年以上、および 18～20 歳に達した患者数が多いので、この第 12 期～13 期の患者 485 人を対象として検討した。診断後 5 年以上の患者は 445 人、検査時 18～20 歳であった患者は 125 人であった。それらの診断時年齢は、1～15 歳、診断後年数は 4～17 年であった。

表 1 に示すように、随時 CPR 0.1ng/mL 未満が診断後 5 年以上で 84%、18～20 歳で 77%を占めた。随時 CPR 0.3ng/mL 未満が診断後 5 年以上で 92%、18～20 歳で 90%を占めた。一方、随時 CPR 0.6ng/mL 以上が診断後 5 年以上で 3%、18～20 歳で 5%であった。

D．考察

DCCT で Steffes MW らは、「インスリン強化療法群において、登録時の食事負荷後 CPR が undetectable: 0.03 nmol/L（0.1ng/mL）以下の患者群は、網膜症とアルブミン尿の出現が、他の群に比し有意に多かった。また、minimal: 0.04–0.20 nmol/L（0.1-0.6ng/mL）は、sustained : 0.20nmol/L(0.6ng/mL）以上と有意な差があった。重症低血糖の出現は、sustained 群のみ有意に低頻度だった。」と報告している [1]。即ち、内因性インスリンの残存の程度は、インスリン強化療法を行った場合でも糖尿病合併症の進行に影響を及ぼすことが明らかにされた。

さらに、Lachin JM らは、食事負荷後 CPR 0.2nmol/L(0.6ng/mL)以上を Responders と呼び、0.2nmol/L(0.6ng/mL) 未満の Nonresponders に比し、合併症が少なく予後の良い群としている [2]。また、食事負荷後 CPR 0.3ng/mL 未満では、それ以上の群より HbA1c が高く、しかもフラットになる。インスリン投与量、重症低血糖の頻度についても同様であり、CPR 0.3 ng/mL 未満もインスリン欠乏の程度の基準値として有用と示している [2]。

今回は、随時血中 CPR 値の検討であり、食事負荷やグルカゴン負荷を行っていないので厳密な解釈はできないが、随時血中 CPR 0.1ng/mL 未満は、DCCT での食事負荷後 CPR 値による重症度分類で、最も予後の悪い Nonresponder and undetectable：

CPR 0.03 nmol/L(0.1ng/mL)以下にほぼ相当すると考えられる。小児期発症1A型糖尿病では、診断後5年以上の84%の症例で随時血中CPR値 0.1ng/mL未満となる。また、成人に達する（18~20歳）ころには77%の症例がCPR値 0.1ng/mL未満の重症のインスリン枯渇状態になることが示された（表1)。

また、CPR 0.3ng/mL未満は、DCCTではNonresponder and minimalの一部でHbA1cやインスリン投与量に影響の出る基準値であるが、今回の小児期発症1A型糖尿病の検討では、診断後5年以上の92%、18〜20歳の90%が随時CPR 0.3ng/mL未満を示した。

1型糖尿病の重症度判定を行う場合には、随時CPR値ではなく、空腹時、あるいはグルカゴン負荷後のCPR値を用いるべきと考えられる。

今回の随時CPRの解析結果から、空腹時およびグルカゴン負荷後CPR値0.1 ng/mL未満は重症例であり、診断後5年以上の患者の70~85%、18~20歳に達した患者の約75%が相当すると考えられた。

E．結論

小児期発症1A型糖尿病では、診断後膵β細胞の傷害が年を追って進行し、内因性インスリンが枯渇していくことが確認された。

診断時に随時血中CPR値0.6ng/mL以上の症例が38%であったが、第1〜3期では13%に減少した。

診断時年齢が低い群程、診断時CPR値が低い。CPR値はHbA1cと有意な負の相関を示し、CPR 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。

随時血中CPR 0.1ng/mL未満のインスリン枯渇に陥った頻度は、診断後5年以上経過した患者の84%、18-20歳に達した患者の77%であった。また、随時CPR 0.3ng/mL未満が、診断後5年以上で92%、18〜20歳で90%を占めた。即ち、小児期発症1A型糖尿病患者では、成人する頃にはほとんどの症例で、内因性インスリンが枯渇すると考えられる。

F．研究発表

1． 論文発表　なし

2． 学会発表

杉原 茂孝、菊池 透、浦上 達彦、他. 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. 第61回日本糖尿病学会年次学術集会、東京、2018年5月予定

G．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

H．参考文献

1）Steffes MW et al. B-Cell Function and the Development of Diabetes-Related Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 26:832-836, 2003

2）John M. Lachin, et al. for the DCCT/EDIC Research Group. Impact of C-Peptide Preservation on Metabolic and Clinical Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial.

Diabetes 63:739–748, 2014

Ⅰ．資料

小児インスリン治療研究会第4コホート参加施設および代表医師名

秋田大学医学部附属病院小児科、高橋郁子；旭川医科大学小児科棚橋祐典；旭川厚生病院小児科、向井徳男；磐田市立総合病院小児科、遠藤彰；愛媛大学大学院医学系研究科小児医学、竹本幸司；住友別子病院小児科、竹本幸司；大阪医科大学小児科、高谷竜三；大阪けいさつ病院小児科、望月貴博；大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学、川村智行；阿倍野メディカルクリニック、川村智行、岡山医療センター小児科、古城真秀子；岡山赤十字病院小児科、井上勝；岡山大学大学院医歯薬学総合研究科小児医科学、長谷川高誠；四国こどもとおとなの医療センター、横田一郎；神奈川県立こども医療センター内分泌代謝科、安達昌功；金沢大学附属病院小児科、岡島道子；川崎市立川崎病院小児科、安蔵慎；北里大学医学部小児科、橘田一輝；北見赤十字病院小児科、伊藤善也；岐阜大学医学部附属病院小児科、堀友博；九州大学病院小児科、石井加奈子；九州労災病院小児科、河田泰定；京都府立医科大学小児科、中島久和；熊本大学医学部付属病院小児科、中村公俊；くまもと発育クリニック、岡田稔久；国立病院機構呉医療センター小児科、宮河真一郎；県立広島病院小児科、神野和彦；国立成育医療センター内分泌・代謝科、堀川玲子；こんだこども医院、今田進；埼玉医科大学小児科；菊池透；埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科、会津克哉；相模原協同病院小児科、橘田一輝；サッポロファクトリーこどもクリニック、佐藤孝平；産業医科大学小児科、山本幸代；山王病院小児科、門脇弘子；ＪＲ仙台病院小児科、西井亜紀；信州大学医学部附属病院小児科、松浦宏樹；日本大学病院小児科、浦上達彦；聖マリアンナ医科大学小児科、曽根田瞬；たかはしクリニック、高橋利和；中濃厚生病院小児科、坪内肯二；中部労災病院小児科、立松寿；帝京大学ちば総合医療センター小児科、南谷幹史；帝京大学附属病院小児科、小川英伸；東京歯科大学市川総合病院、佐々木悟郎；東京女子医科大学小児科、立川恵美子；東京女子医科大学糖尿病センター、内潟安子；東京女子医科大学東医療センター小児科、杉原茂孝；東京女子医科大学八千代医療センター小児科、佐々木香織；東京大学医学部附属病院小児科、北中幸子；東京日立病院小児科、佐藤詩子；東北大学病院小児科、藤原幾磨；徳島大学病院小児科、小谷裕美子；獨協医科大学越谷病院小児科、綾部匡之；獨協医科大学小児科、小山ひとみ；鳥取県立厚生病院小児科、花木啓一；鳥取市立病院小児科、長石純一；鳥取大学医学部小児科、神崎晋；虎の門病院小児科、伊藤純子；名古屋市立大学病院小児科、水野晴夫；新潟市民病院小児科、阿部裕樹；新潟大学医歯学総合病院小児科、小川洋平；西宮市立病院小児科、門谷真二；日本医科大学小児科、田嶋華子；浜松医科大学病院附属病院小児科、緒方勤；福岡市立こども病院内分泌・代謝科、都研一；三重病院小児科、藤澤隆夫；宮の沢小池こどもクリニック、小池明美；治久会もみのき病院小児科、中山将司；細木病院小児科、新井淳一；山梨大学医学部小児

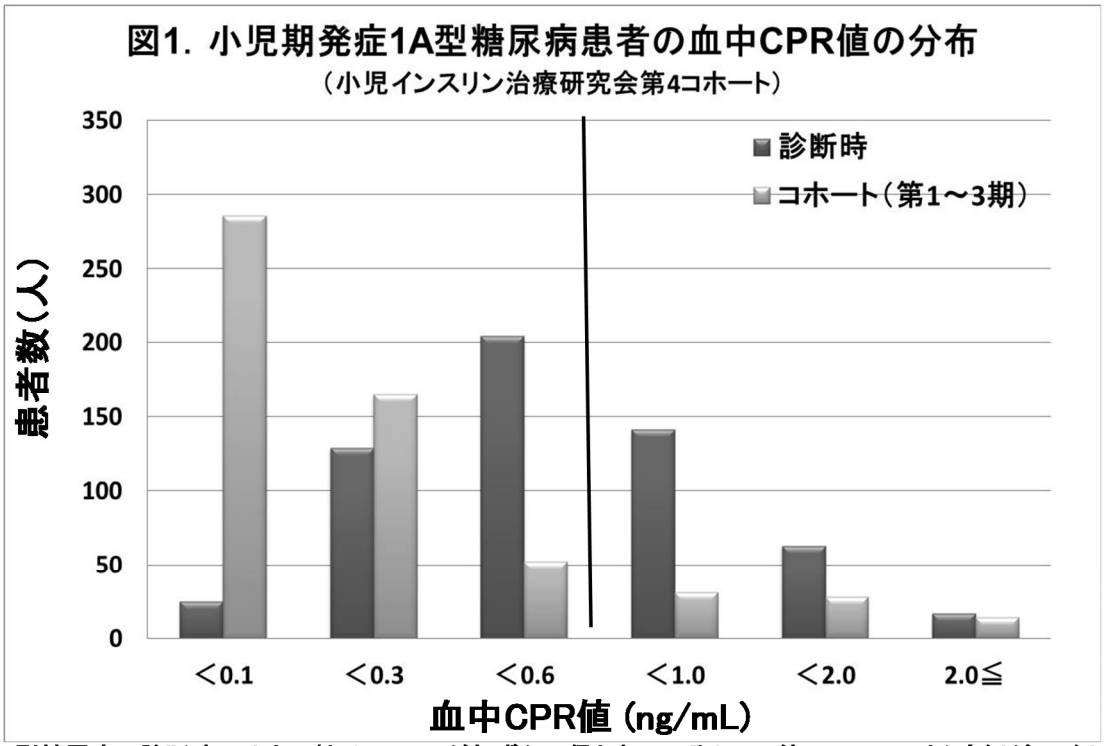
科、小林基章；横須賀共済病院小児科、木津りか；横浜市立大学市民総合医療センター小児科、志賀健太郎；横浜市立みなと赤十字病院小児科、菊池信行；飯塚病院、岩元二郎；三愛会総合病院、綾部匡之；さっぽろ小児内分泌クリニック、母坪智行

表1. DCCTにおけるインスリン欠乏の重症度区分と小児期発症1A型糖尿病患者における頻度

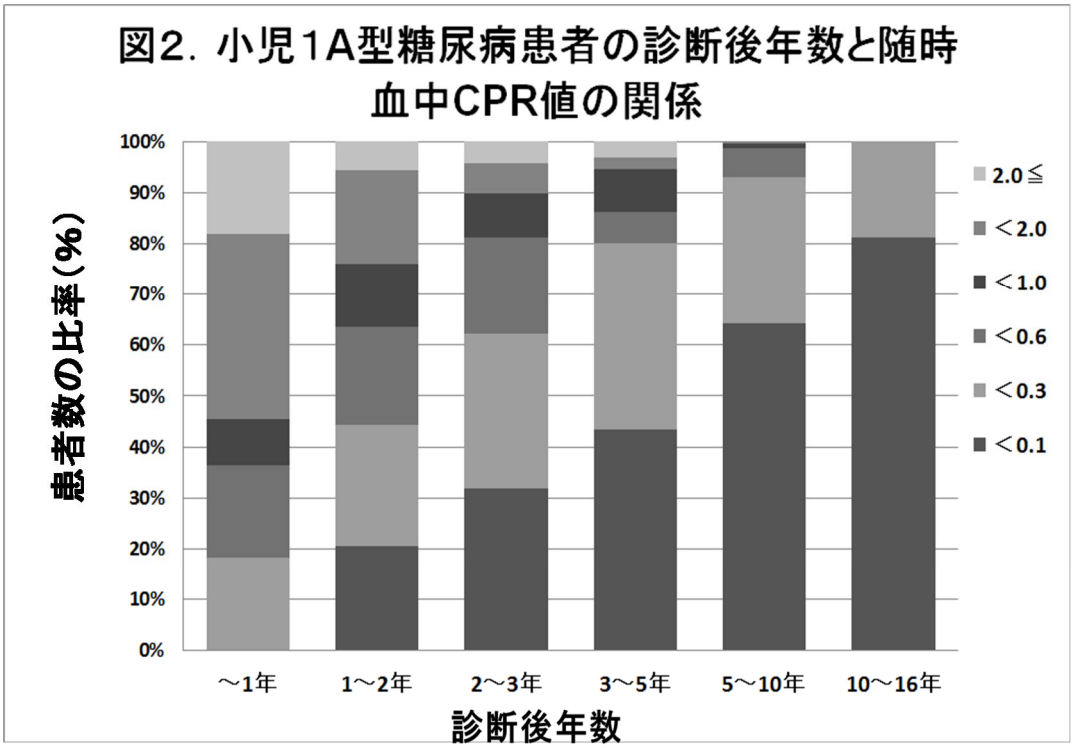
DCCT			小児期発症1A型糖尿病患者[2]		
重症度区分		食事負荷後CPR[1] (ng/mL)	随時CPR (ng/mL)	診断後5年以上[3]	18～20歳[4]
Nonresponder	undetectable	≦0.1	＜0.1	84%	77%
	minimal	＜0.3	＜0.3	92%	90%
		＜0.6	＜0.6	96%	95%
Responder		≧0.6	≧0.6	3%	5%

1) stimulated (90 min following ingestion of a mixed meal) C-peptide

2) 対象は、小児インスリン治療研究会第4コホート第12期～13期（2016年11月～2017年6月）に随時血中CPR値を測定した患者485人中、
3) 診断後5年以上の445人。4) 同様に第12期～13期患者485人中、検査時18～20歳であった125人。

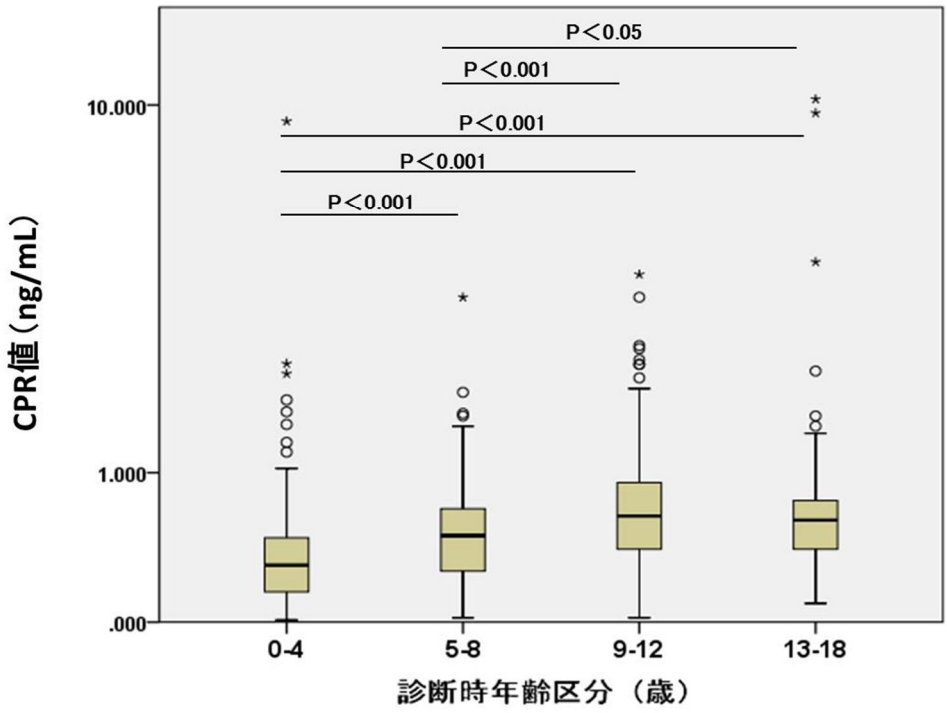


1型糖尿病の診断時には内因性インスリンがわずかに保たれている（ CPR値0.6ng/ml以上）症例が579例中221例（38%）であったが、第1-3期（診断後1年未満から15年）では、内因性インスリンの減少が進行し、血中CPR値0.6ng/ml以上は、73人（13%）に減少していた。



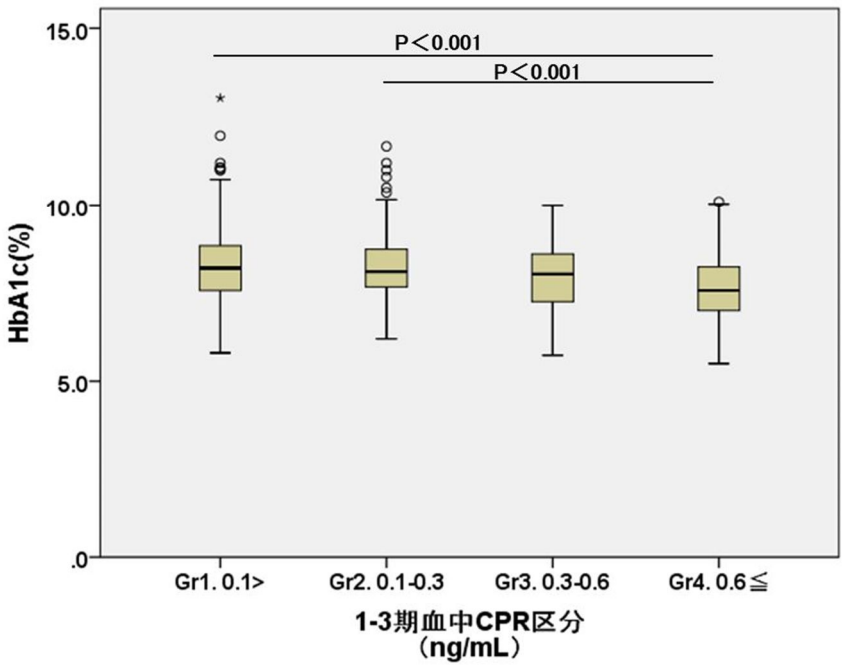
診断後5年以上経過した277人中、CPR値0.1ng/ml未満は189人（68%）、CPR値0.3ng/ml未満は262人（95%）、CPR値0.6ng/ml未満は274人（99%）であった。

図3. 小児１A型糖尿病患者における診断時年齢と診断時CPRの関係



診断時年齢が低い群程、診断時CPR値が低い。

図4. 小児１A型糖尿病患者における第1～3期CPRとHbA1c値の関係



第1～3期のGr.1（CPR 0.1＞）とGr.4（CPR 0.6≦）、およびGr.2（CPR0.1-0.3）とGr.4 の間で、HbA1値に有意（P＜0.001）な差があった。

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政策研究事業)
分担研究報告書

当科における１型糖尿病患者の内因性インスリン分泌能の長期経過に関する研究

研究分担者　川村　智行　大阪市立大学大学院医学研究科　発達小児医学　講師
研究協力者　堀田　優子　大阪市立大学大学院医学研究科　発達小児医学　大学院生
西川　直子　大阪市立大学大学院医学研究科　発達小児医学　大学院生

研究要旨

１型糖尿病における、インスリン分泌能の長期経過に関する研究は少ない。本研究では、大阪市立大学小児科糖尿病外来に通院中の 1 型糖尿病患者のインスリン分泌能の指標である CPR 値と関連する要因を検討した。

対象は、電子カルテ上の記録のある 2006-2016 年に発症し、血中 CPR 値を 2 回以上測定した 1 型糖尿病患者 104 名である。中央値電子カルテ上の血中 CPR 値を後方視的に解析した。（男 48 人、女 56 人、発症年齢中央値 9 歳（6 ヵ月-55 歳）、罹病期間中央値 6 年（2-11 年））。血中 CPR 測定は、随時採血によるものである。CPR 値を発症から経時的に枯渇と残存と判定した。残存の判定基準は、以下の 3 つの基準をもちいた。(i) ≧0.2nmol/L (日本糖尿病学会の 1 型糖尿病の診断基準), (ii) ≧0.007nmol/L (2011 年までの測定系（CL EIA method）の感度限界, (iii) ≧0.003nmol/L (2011 年以上の測定系の感度限界（ECLIA method）

その結果、Kaplan-Meier analyses では、＜0.2nmol/L に 50%の患者がなるのは 3 年、＜0.007nmol/L と＜0.003nmol/L に 50%の患者がなるのは 8 年と解析された。

インスリン分泌能が、経時的に枯渇していくことに関連している要因についての Multivariate proportional hazards Cox regression analysis では、3 つの基準とも発症年齢だけが有意（P ＜ .01）に関連しており、低年齢ほど枯渇することが早いことが示された。性別や GAD 抗体との関連は認めなかった。

本研究では、主に小児期発症 1 型糖尿病患者における、内因性インスリン分泌の経時的枯渇を検討した。すべての患者が、発症時よりインスリン療法を必要としていたが、日本糖尿病学会の 1 型糖尿病の診断基準である＜0.2nmol/L に至るには 3 年、測定感度以下になるのに 5 年であることが分かった。そして、低年齢ほど枯渇していく速度が速いことが分かった。

本研究は、随時採血による CPR 値でありグルカゴン負荷を行っていないこと、定期的な検査でないという点で精度の問題がある。しかしインスリンが完全枯渇している症例では、グルカゴン負荷でも結果に大きな変化ないと考える。発症年齢の中央値の 9 歳の患者では、完全枯渇する 8 年後でも 17 歳である。このように小児期発症 1 型糖尿病は、成人になった時点では、ほとんどの症例で完全枯渇しているであろうことが判明した。

A. 研究目的

１型糖尿病は、インスリン分泌の低下により発症し、インスリン注射のみが治療法である。インスリン分泌の低下速度は、劇症 1 型糖尿病のように急激なるものや，緩徐進行型 1 型糖尿病のように数年をかけて進行するものもあり，完全枯渇となるまでの期間は様々である．診断時年齢，性別や発症様式などインスリン枯渇と関連した因子の報告はあるが，横断的報告または縦断的であっても短期の報告がほとんどであり，1 型糖尿病と診断後のインスリン分泌の推移を長期に評価した報告は少ない。

本研究では、1 型糖尿病患者のインスリン依存性の程度を経時的な経過を検討することを目的に、血中 CPR 値の経時的な変化を検討した。

B. 研究方法

対象：大阪市立大学医学部付属病院小児科外来通院中の 1 型糖尿病患者の内、2006 年から 2016 年の発症で、2 回以上の血中 CPR 値を測定している血中 CPR を 2 回以上測定した 1 型糖尿病患者 104 名である。

方法：電子カルテ上の血中 CPR 値を後方視的に解析した。血中 CPR 値測定は、随時採血によるものである。血中 CPR 値を発症から経時的に枯渇と残存と判定した。

残存の判定基準は、以下の 3 つの基準をもちいた。

(i) ≧0.2nmol/L (日本糖尿病学会の 1 型糖尿病の診断基準 0.6ng/ml)

(ii) ≧0.007nmol/L (2011 年までの測定系（CL EIA method）の感度限界 0.3 ng/ml)

(iii) ≧0.003nmol/L (2011 年以降の測定系（ECLIA method）の感度限界 0.1 ng/ml)

血中 CPR 値の経時的な枯渇については Kaplan-Meier analyses で検討し、これに関連している要因を Multivariate proportional hazards Cox regression analysis により検討した。

C. 研究結果

本研究の対象患者のプロフィールは、男性 48 名、女性 56 名、調査時年齢中央値 14 歳（3-58 歳）、発症年齢中央値 9 歳（6 か月-55 歳)、罹病期間中央値 6 年(2-11 年)、調査時 HbA1c（NGSP）中央値 7.8%、GAD 陽性率 62.5%、CPR 測定回数中央値は 3 回であった。（Table 1）。

日本糖尿病学会の 1 型糖尿病診断基準である ＜ 0.2nmol/L には、3 年後に 50%の患者が該当した。2011 年までの測定感度未満＜0.007nmol/L(CL EIA method）と 2011 年以降の測定感度未満＜0.003nmol/L のどちらの基準でも、8 年後には 50%の患者が完全枯渇していた。（Figure 1-3）

関連要因の解析では、3 つのどの基準でも、発症年齢が有意にインスリン分泌の枯渇と関連していた。(Table 2-4)

D. 考察

１型糖尿病患者は、生涯にわたるインスリン療法が生命の維持に必要であり、糖尿病合併症の発症頻度が高く、医療経済的に大きな問題である。そして、残存インスリン分泌能が、インスリン必要量と長期予後に大きく関連していることが知られている。

今回の研究の対象患者は、いずれも発症

時からインスリン療法が必要であった患者である。彼らの 3 年後には、日本糖尿病学会の 1 型糖尿病患者診断基準までインスリン分泌能は低下しており、8 年後には完全枯渇することが明確となった。

そして、発症年齢が低いほど早期にインスリン分泌が枯渇することが分かった。今回の対象患者の発症年齢の中央値は 9 歳であるが、8 年後にはまだ 17 歳である。つまり小児期発症 1 型糖尿病の場合には、成人期前にほとんどの症例が、内因性インスリン分泌が枯渇していることが分かった。つまり小児期発症 1 型糖尿病患者は、早期にインスリン分泌が完全枯渇になることから、その予後を改善するためにも医療費控除などの社会的サポートの必要性が高いと考えられる。

E．結論

小児期発症 1 型糖尿病患者の内因性インスリン分泌は、成人期にはほとんど完全枯渇している。

F．研究発表

1．論文発表　　なし

2．学会発表

1) Nishikawa N, Kawamura T, Hotta Y, et.al. The residual insulin secretion and disease duration in type 1 diabetes patients. ISPAD 2017, Oct. Innsbruck,

2) 西川直子、川村智行、堀田優子、他 1 型糖尿病患者における血中 C ペプチドの推移、第 54 回日本小児内分泌学会学術総会、10 月大阪

G．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

Table 1 Profile of subjects

n=104	
Sex Male: Female	48 (46.2%): 56 (53.8%)
Age※2 (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	14 years (3, 11, 17, 58)
Age at diagnosis (0%lle, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	9 years (6months, 5, 12, 55)
Disease duration (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	6 years (2, 4, 7, 11)
HbA1c※2 (NGSP) (25%ile, 75%ile)	7.8% (7.3, 8.5)
GAD antibody positive※3)	65 (62.5%)
Times of measurement CPR ※4) (0%ile, 25%ile, 75%ile, 100%ile)	3times (1, 2, 4, 8)

※2) 2017/9/1

※3) GAD antibody positive was defined as GAD antibody (RIA)≧1.5U/ml, GAD antibody (ELISA)≧5U/ml.

※4) Multiple measurements in one year was 1times/year.

Figure 1　Survival curve of C-peptide secretion 1

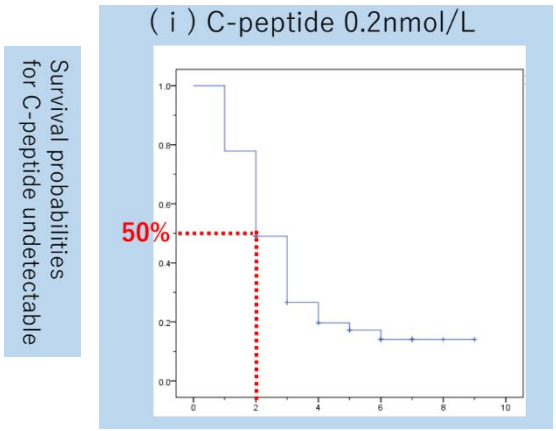


Figure 2　Survival curve of C-peptide secretion 2

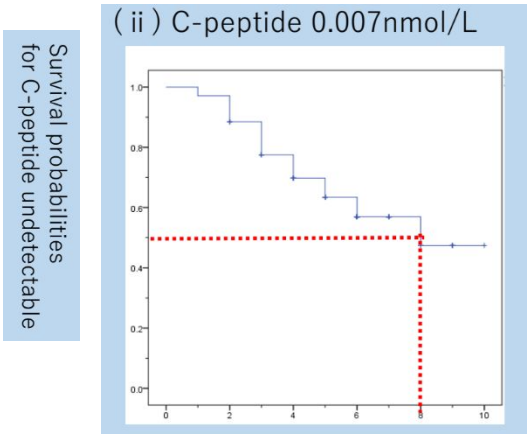


Figure 3　Survival curve of C-peptide secretion 3

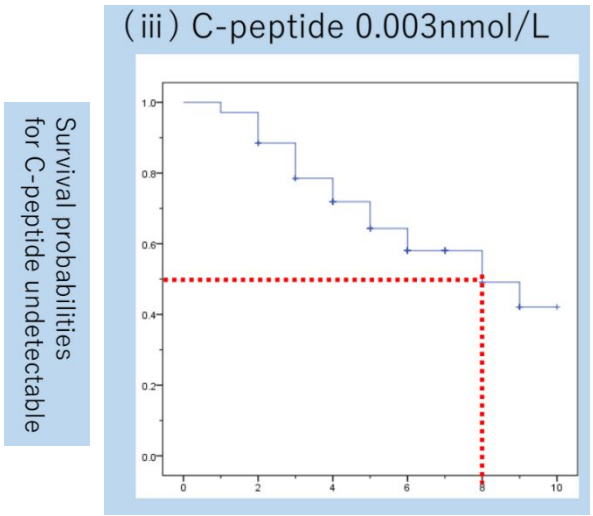


Table 2　The relationships between the factors and survival of C-peptide secretion (CPR < 0.2 nmol/L)

(1) C-peptide 0.2nmol/L	Hazard ratio	95%CI	P value
(a) gender	1.135	0.735-1.754	0.568
(b) age at diagnosis	0.927	0.878-0.979	0.006
(c) GAD antibody(+)	1.026	0.659-1.596	0.909

Gender : Female = 0, Male= 1

GAD abs: positive = 1, negative = 0

Table 3　The relationships between the factors and survival of C-peptide secretion (CPR < 0.007nmol/L)

(2) C-peptide 0.007nmol/L	Hazard ratio	95%CI	P value
(a) gender	0.717	0.386-1.335	0.294
(b) age at diagnosis	0.851	0.784-0.925	0.000
(c) GAD antibody(+)	0.774	0.415-1.444	0.421

Gender : Female = 0, Male= 1

GAD abs: positive = 1, negative = 0

Table 4　The relationships between the factors and survival of C-peptide secretion (CPR < 0.003nmol/L)

(3) C-peptide 0.003nmol/L	Hazard ratio	95%CI	P value
(a) gender	0.732	0.393-1.363	0.325
(b) Age at diagnosis	0.846	0.778-0.920	0.000
(c) GAD antibody(+)	0.787	0.423-1.466	0.451

Gender : Female = 0, Male= 1

GAD abs: positive = 1, negative = 0

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

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	准教授
	川村　智行	大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学	講師
	菊池　信行	横浜市立みなと赤十字病院 小児科	部長
	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	ｾﾝﾀｰ長
	池上　博司	近畿大学 医学部　内分泌・代謝・糖尿病内科	主任教授
	梶尾　　裕	国立国際医療研究ｾﾝﾀｰ病院 糖尿病内分泌代謝科	診療科長
	浦上　達彦	日本大学 医学部 小児科	准教授
研究協力者	内潟　安子	東京女子医科大学 東医療センター	病院長
	広瀬　正和	D Medical Clinic Osaka	院長

研究要旨

１型糖尿病は生存のためインスリン治療が必須な稀な疾患であるが、生活上の困難さに加え、血糖管理・合併症の状況、生活の実態に関する統一した見解はない。本研究では、アンケート調査によりその実態を把握し、医療や福祉サービスの向上に資することを目的とした。

2017 年度末現在で、参加医療８施設から 308 名の回答を得た。担当医は小児科医が 160 人（55%)、内科医が 121 人（41%)、その他が 11 人（4%）であった。

平均年齢は 38.9±15.7 歳であった。男女比は男性 102 名（33%)、女性 206 名（67%）であった。発症年齢は 21.69±18.0 歳であった。

学歴は大学以上卒が 84 人（32%)、専門学校・短大卒が 57 人（21%)、中学・高校卒が 95 人（36%)、在学中が 29 人（11%）であった。仕事の有無は「仕事あり主に仕事」が 176 人（59%)、「仕事なし主に家事」が 47 人（16%)、「仕事あり主に家事」が 28 人（10%）であった。「糖尿病を発症した時に就職していたか」は「はい」が 88 人（29%)、「いいえ」が 214 人（71%）であった。医療保険の加入状況は被用者本人が 105 人（35%)、被用者扶養者が 76 人（26%)、国保市町村が 64 人（21%）であった。現在の経済的な暮らし向きは「普通」が 128 人（43%)、「やや苦しい」が 81 人（27%)、「かなり苦しい」が 37 人（12%)、「ややゆとりがある」が 37 人（12%)、「十分」が 19 人（6%）であった。

毎月の医療費の自己負担額は「1 万円～1.5 万円」が 87 人（29%)、「1.5 万円～2 万円」が 66 人（22%)、「2 万円～3 万円」が 70 人（23%)、「5 千円～1 万円」が 31 人（10%）であった。

医療費の負担は、「少し負担に感じる」が 147 人（49%)、「大変重い負担に感じる」が

101 人（33%）、「耐えらえる範囲である」が 39 人（13%）、「全く問題ない」が 15 人（5%）であった。

「医療費のために自分の血糖管理が不十分になっていると思うか」は「思わない」が 173 人（56%）、「分からない」が 79 人（26%）、「思う」が 54 人（16%）であった。「不十分の理由」は、「受診回数を減らしている」が 28 人（52%）、「血糖測定回数減らしている」が 20 人（37%）、「インスリン量を減らしている」が 8 人（15%）、「ポンプ療法が出来ない」が 5 人（9%）であった。

本アンケート調査より、1 型糖尿病患者の少なくとも 2~3 割の方が、経済的な問題より、生活が圧迫され、十分な治療が行えていない可能性があることが示唆された

A. 研究目的

１型糖尿病は生存のためインスリン治療が必須な稀な疾患であるが、生活上の困難さに加え、血糖管理・合併症の状況、生活の実態に関する統一した見解はない。本研究の目的は、その実態を調査し医療や福祉サービスの向上に資することである。

B．研究方法

小児１型糖尿病を多数例診察している本研究班の研究分担者・研究協力者の所属施設へ、アンケート調査の協力を依頼した。

主治医が、該当する患者に対し、本調査の概要を口頭で説明したのち、調査票を患者に手渡した。アンケート調査は完全に匿名化して行い、患者には記入後、外来に設置した専用の回収ボックスへの投函を依頼した。主治医はこれらを回収し、事務局により収集された。アンケート調査票の結果は、すべて一括して事務局にて電子化した後、集計し解析された。

C．研究結果

1.　参加施設

平成 29 年度末現在、参加医療施設（東京慈恵会医科大学附属病院、大阪市立大学医学部附属病院、近畿大学医学部附属病院、国立国際医療研究センター病院、日本大学病院、横浜市立みなと赤十字病院、東京女子医科大学東医療センター、D メディカルクリニック）から 308 名の回答を得た。

2.アンケート調査票結果

①患者背景

平均年齢は、38.9±15.7 歳（20 代 35%、30 代 25%、40 代 17%、50 代 10%、60 代 5%、70 代以上 8%）であった。男女比は男性 102 名（33%）、女性 206 名（67%）であった。男女別の平均年齢は男性 40.9±16.8 歳、女性 37.9±15.0 歳であった。

発症年齢は、平均±SD が 21.69±18.0 歳で、10 歳未満が 99 人（32%）、10 代が 82 人（27%）、20 代が 38 人（13%）、40 代が 27 人（9%）であった。

罹病期間は、平均±SD が 17.3±11.5 年で、5 年未満が 43 人（14%）5 年以上 10 年未満が 32 人（11%）、10 年以上 15 年未満が 56 人（18%）、15 年以上 20 年未満が 58 人（19%）、20 年以上 30 年未満が 72 人（24%）、30 年以上 40 年未満が 31 人（10%）、40 年以上が 13 人（4%）であった。

BMI が 25 以上の人は、男性 29 人（28%）、

女性 40 人（20%）、平均は男性 24.0±4.1、女性は 23.1±3.5　であった。

現在の担当医は、小児科医 160 人（55%）、内科医 121 人（41%）、その他 11 人（4%）であった。

合併症に関しては、糖尿病ケトアシドーシスによる入院歴があるもの 23%、網膜光凝固療法を受けたもの 6.2%、失明 0.3%、白内障の手術を受けたもの 8.9%、透析を受けているもの 0.3%、糖尿病神経障害あり 8.2%、大血管障害あり 2.3%、高血圧 16%、歯周病 21%であった。

②教育

学歴は、大学・大学院卒 84 人（32%）、専門学校・短大卒 57 人（21%）、中学・高校卒 95 人（36%）、在学中 29 人（11%）であった。

③仕事・就職について

仕事の有無は、「仕事あり－主に仕事」が 176 人（59%）、「仕事なし－主に家事」が 47 人（16%）、「仕事あり－主に家事」が 28 人（10%）であった。「糖尿病を発症した時に就職していたか」は「はい」が 88 人（29%）、「いいえ」が 214 人（71%）であった。

就職したことがある 219 人のうち、就職の際、「糖尿病のことを告げた」118 人（56%）、「聞かれない」37 人（17%）、「隠した」35 人（17%）、「その他」21 人（10%）であった。

「糖尿病を理由に採用を拒否されたことがあるか」は「ない」109 人（52%）、「わからない」52 人（24%）、「ある」31 人（15%）、「たぶん」が 19 人（9%）であった。

「職場の人で病気のことを知っている人はいますか？」は、「一部」107 人（52%）、「全員」72 人（35%）、「いない」25 人（12%）であった。

「糖尿病を理由に転職・退職の経験がありますか？」は、「ない」154 人（75%）、「ある」51 人（25%）であった。

転職した回数は、1 回 21 人（49%）、2 回 14 人（33%）であった。転職の理由は、「血糖コントロールが困難な職場であったため」34 人、「周囲の無理解のため」12 人、その他 13 人であった。

④医療費について

医療保険の加入状況は、被用者本人 105 人（35%）、被用者扶養者 76 人（26%）、国保市町村 64 人（21%）であった。

現在の経済的な暮らし向きは、「ふつう」128 人（43%）、「やや苦しい」81 人（27%）、「かなり苦しい」37 人（12%）、「ややゆとりがある」37 人（12%）、「十分にゆとりがある」19 人（6%）であった。

毎月の医療費の自己負担額は、「1 万円～1.5 万円」87 人（29%）、「1.5 万円～2 万円」66 人（22%）、「2 万円～3 万円」が 70 人（23%）、「5 千円～1 万円」31 人（10%）であった。

糖尿病関連の医療費が世帯収入に占める割合は、「5%未満」92 人（34%）、「5%～10%」82 人（31%）、「10%～15%」60 人（22%）であった。

「医療費の負担をどう感じるか」については、「少し負担に感じる」147 人（49%）、「大変重い負担に感じる」101 人（33%）、「耐えらえる範囲である」39 人（13%）、「全く問題なし」15 人（5%）であった。

「医療費のために自分の血糖管理が不十分になっていると思うか」は、「思わない」173 人（56%）、「わからない」79 人（26%）、

「思う」54 人（16%）であった。「不十分の理由」は、「受診回数を減らしている」28 人（52%）、「血糖測定回数を減らしている」20 人（37%）、「インスリン量を減らしている」8 人（15%）、「ポンプ療法が出来ない」5 人（9%）であった。

⑤公的補助等について

「生涯にわたる公的補助が必要か」については、「はい」237 人（79%）、「わからない」56 人（18%）、「いいえ」8 人（3%）であった。また、必要な補助は「一生にわたる補助」219 人（94%）、「就職するまで」7 人（3%）、「その他」7 人（3%）であった。

障害年金については、「申請したことがない」228 人（78%）、「申請したが受理されなかった」37 人（13%）、「もらっている」25 人（9%）であった。

生命保険については、「契約している」150 人（52%）、「申し込んだことがない」97 人（34%）、「申し込んだが断られた」42 人（14%）であった。

住宅ローンについては、「申し込んだことがない」241 人（85%）、「契約している」38 人（13%）、「申し込んだが断られた」5 人（2%）であった。

自動車の免許は、「持っている」207 人（68%）、「持っていない」98 人（32%）であった。また、免許を持っている人のうち、「更新できた」188 人（91%）、「更新できない」18 人（9%）であった。更新できない理由は「更新の時期が来ていない」18 人（100%）であった。

⑥結婚について

「1 型糖尿病のために結婚が制限されたことがあるか」は、「いいえ」164 人（56%）、「わからない」114 人（39%）、「はい」13 人（5%）であった。

結婚は、「している」143 人（47%）、「したことはない」140 人（46%）、「離婚した」16 人（5%）、「死別した」が 7 人（2%）であった。

子供の有無は、「はい」120 人（40%）、「いいえ」182 人（60%）であった。「はい」のうち、1 人が 50 人（43%）、2 人が 46 人（40%）、3 人が 16 人（14%）、4 人が 3 人（3%）であった。

⑦現在の糖尿病の状態について

直近の HbA1c については、7.0～7.4%が 71 人（24%）、7.5～7.9%が 56 人（19%）、8.0～8.4%が 44 人（15%）、6.5～6.9%が 44 人（15%）、9.0%以上が 35 人（11%）、8.5～8.9%が 21 人（7%）であった。

1 日の注射の回数は、4 回が 113 人（37%）、ポンプが 110 人（36%）、5 回が 43 人（14%）3 回が 33 人（11%）、2 回が 5 人（2%）であった。

1 日のインスリン量は、30 以上 40 未満が 66 人（23%）、40 以上 50 未満が 54 人（18%）、20 以上 30 未満が 52 人（18%）、50 以上 60 未満が 35 人（12%）であった。

低血糖の経験は、「あり」169 人（56%）、「なし」126 人（41%）、「わからない」10 人（3%）であった。なお、低血糖の時期は「3 年以上前」67 人（41%）、「1 年以内」37 人（23%）、「1 年以上 3 年以内」27 人（16%）、「1 か月以内」22 人（13%）、「1 週間以内」12 人（7%）であった。

「低血糖が原因の怪我や事故の経験」は、「ある」33 人（11%）、「ない」263 人（86%）、「わからない」8 人（3%）であった。

「糖尿病ケトアシドーシスで入院した経験」は「ある」が 69 人（23%）、「ない」が

197 人(65%)、「わからない」が 36 人(12%)であった。

⑨有意義な人生・収入について

「糖尿病があることによって、有意義な人生を送れない」と感じているかについては、「少しはそうだ」186 人（62%)、「全くそのようなことはない」51 人（17%)、「全くそうだ」は 44 人（14%)、「わからない」20 人（7%）であった。

自身の収入について、「答えたくない」50 人（15%)、「わからない」23 人（8%)、有効回答は 220 人（75%）から得られた。そのうち、「1 万円以上 100 万円未満」40 人(18%)、「1 万円未満」33 人(15%)、「200 万円以上 300 万円未満」31 人(14%)、「100 万円以上 200 万円未満」27 人(12%)、「300 万円以上 400 万円未満」27 人(12%)、「400 万円以上～500 万円未満」23 人（11%)、500 万円以上が 39 人（18%）であった。中央値は「200 万円以上 300 万円未満」であった。

世帯の収入については「答えたくない」は 138 人（47%)、「わからない」が 28 人（10%)であった。解析に資する回答は 126 人（43%）に過ぎず、回答があった中では「1000 万以上 2000 万未満」が 17 人(13%)、「800 万以上 1000 万未満」が 16 人(13%)、「300 万以上 400 万未満」が 16 人(13%)、「700 万以上 800 万未満」が 15 人(12%)であった。

中央値は「500 万以上 600 万未満」であった。

３．－サブ解析－

「糖尿病があることで有意義な人生を送れない」ことと関連する因子について

「糖尿病があることで有意義な人生を送れない」という設問に特に着目し、この問いに対し、有意義な人生を全く送れていないと答えた 14%の回答者と、それ以外の回答者において有意な関連が見られる項目を検討した。

その結果、「糖尿病が原因で転職の経験がある」群（23.4%）では、そうでない群（11.7%）と比較して「有意義な人生を送れない」と感じている割合が有意に高かった。

「1 型糖尿病のために結婚が制限されたことがある群」では、「有意義な人生を送れない」と感じている割合が 23.1%で「制限されたことのない群」での割合が 8.9%であったのに対して、約 3 倍高かった。

「医療費の負担をどう感じますか」という質問に対して、「全く問題がない」、「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」と回答別に検討すると、「大変重い負担に感じる」と答えた群では「有意義な人生を送れない」と感じている人の割合が、26.0%であり、他の群「全く問題がない:13.3%」、「耐えられる範囲である:2.6%」、「少し負担に感じる:9.9%」に比べて著しく高かった。

「医療費のために自分の血糖管理が不十分になっていると思いますか」という質問に対して、「思う」、「思わない」、「わからない」と回答別に比べると、「思う」と答えた群では「有意義な人生を送れない」と感じている人の割合が、25.0%と他の群「思わない:9.9%」、「わからない:15.8%」に比べて高かった。

一方、回答者のうち 9%が障害年金を受給していたが、そのうち 32%が「有意義な

人生を送れない」と感じており、「障害年金を申請したが受理されなかった群」、「障害年金を申請したことがない群」における、16.2%、12.2%より、明らかに高いことも判明した。

なお、回答者のうち、大血管障害あり(2%)、光凝固治療の経験あり(6%)、失明(0.3%)、透析治療中(0.3%)、神経障害あり(8.2%)の割合は極めて低いため、合併症との関連は検討しなかった。

D. 考察

本調査は、成人1型糖尿病308名を対象に、生活状況、年収、治療満足度、保険の加入状況等、既報では検討できていない分野まで、完全匿名化とすることで質問することができたアンケート調査である。

対象者308名の平均年齢は38.9±15.7歳、男女比は男性102名（33%)、女性206名（67%）であった。男女別の平均年齢は男性40.9±16.8歳、女性37.9±15.0歳であり、結婚、就職、育児に該当する集団が対象となっている。

担当医は、小児科医が160人（55%)、内科医が121人(41%)、その他が11人(4%)であり、小児科から内科の移行がスムースでないことも明らかとなった。

就職したことがある219人のうち、・就職の際、「糖尿病のことを告げた」のは118人（56%)、「聞かれない」が37人（17%)、「隠した」が35人（17%)、「その他」が21人（10%）であり、「糖尿病を理由に採用を拒否されたことがあるか」は、「ある」が31人（15%)、「たぶん」が19人（9%）であった。「職場の人で病気のことを知っている人はいますか？」は「一部」が107人（52%)、「全員」が72人（35%)、「いない」が25人（12%）であった。

「糖尿病を理由に転職・退職の経験がありますか？」は、「ある」が51人（25%）であった。転職の理由は「血糖コントロールが困難な職場であったため」が34人、「周囲の無理解のため」が12人であった。以上より、企業側の対策が不十分であることも明らかとなった。

現在の経済的な暮らし向きは「やや苦しい」が81人（27%)、「かなり苦しい」が37人（12%）であり、医療費の負担は、「少し負担」が147人（49%)、「大変負担」が101人(33%)、「耐えらえる」が39人(13%)、であった。

「医療費のために自分の血糖管理が不十分になっていると思うか」は、「思う」が54人（16%）であった。「不十分の理由」は、「受診回数を減らす」が28人（52%)、「血糖測定回数減らす」が20人（37%)、「インスリン量減らす」が8人(15%)、「ポンプ出来ない」が5人（9%）であった。

「生涯にわたる公的補助が必要ですか？」は「はい」が237人（79%）であった。また、必要な補助は「一生にわたる補助」が219人(94%)、「就職するまで」が7人(3%)、「その他」が7人（3%）であった。

「糖尿病があることで有意義な人生を送れない」と感じているかについては「少しはそうだ」が186人（62%)、「全くそのようなことはない」が51人(17%)、「全くそうだ」は44人（14%)、「わからない」が20人（7%）であった。

この中で、糖尿病があることによって、全く有意義な人生を送れないと感じる

14%の回答者とそれ以外において関連が見られる項目を検討すると、「糖尿病が原因で転職の経験がある」、「1 型糖尿病のために結婚が制限されたことがある」、「医療費が大変負担になっている」、「医療費のために自分の血糖管理が不十分になっている」と答えた者の割合が有意に高かった。

また、「障害年金をもらっている群」群では「有意義な人生を送れない」と感じている割合が有意に高いことも判明した。

本調査の対象者において、実際に公的補助を受けている者は約 1 割に過ぎず、この方たちの生活の満足度は低いことも明らかになった。

以上より、今回調査対象者の 8 割が治療費の公的負担を求めていること、そして調査対象者の２-３割において、治療費が経済的な負担になっていること、そして、生活満足度にも影響し、中には、治療の内容をお金がかからないように変更している症例が存在していることが明らかとなった。

これらの症例に対して、十分な治療が受けられるような補助制度確率の必要性があることが本調査から明らかとなった。

E．結論

本アンケート調査より、1 型糖尿病患者の少なくとも 2-3 割の方が、経済的な問題より、生活が圧迫され、十分な治療が行えていない可能性があることが示唆された。

F．研究発表

1． 論文発表

1)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

2) Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K., Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secretory capacity in Japanese school children. J Diabetes Investig. 2017;8:672-676.

3) Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, Nishimura A, Utsunomiya K, Inagaki N, Atsumi Y. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. Adv Ther. 2018 ;35:72-80.

2． 学会発表　　なし

G．知的財産権の出願・登録状況

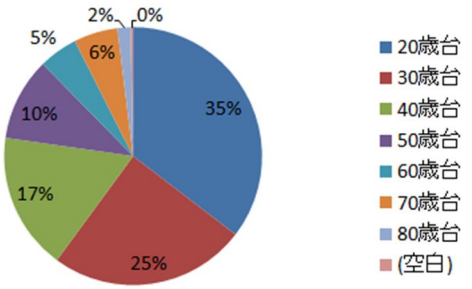
1．特許取得　　なし
2．実用新案登録　　なし
3．その他　　なし

【研究参加医療機関】

東京慈恵会医科大学附属病院、大阪市立大学附属病院、横浜市立みなと赤十字病院、近畿大学医学部付属病院、国立国際医療研究センター病院、日本大学病院、東京女子医科大学東医療センター、D Medical Clinic Osaka

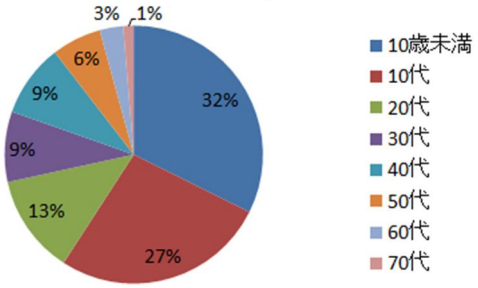
年代

平均 38.9歳 n=307



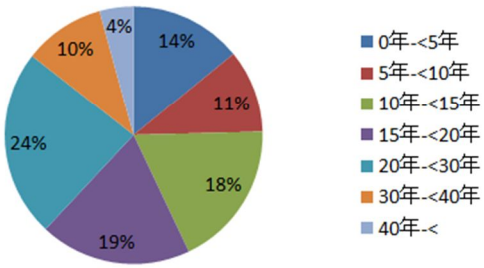
発症年齢(年代)

平均21.6歳 n=306



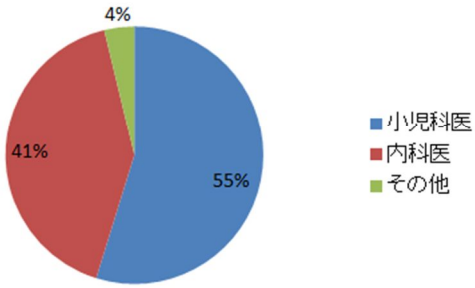
罹病期間

平均17.3年 n=305



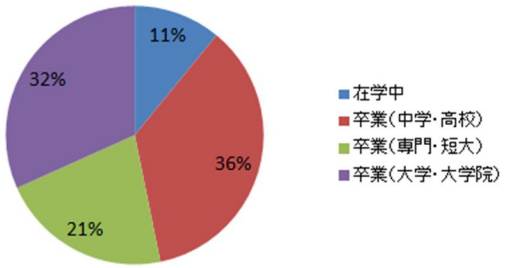
担当医

n=292



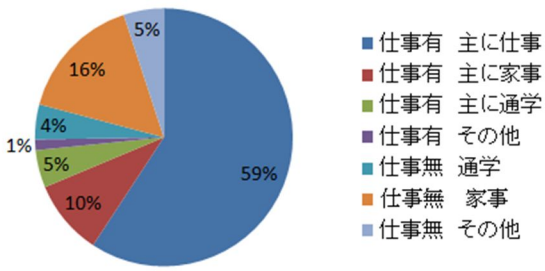
学歴

n=265

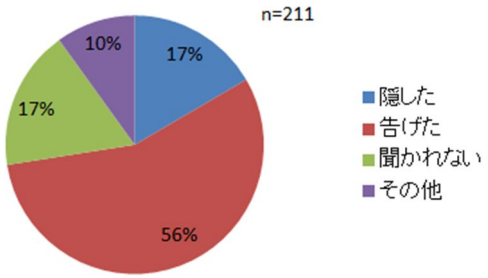


仕事の有無

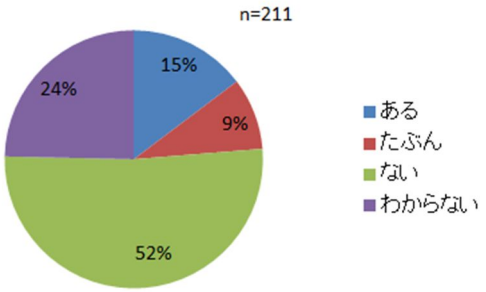
n=297



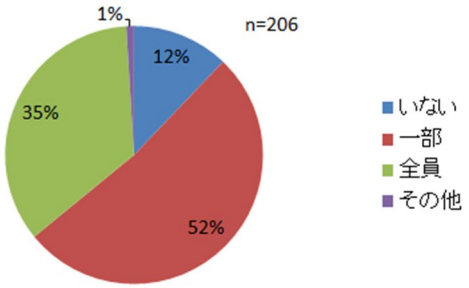
就職の際、糖尿病のことを告げましたか？



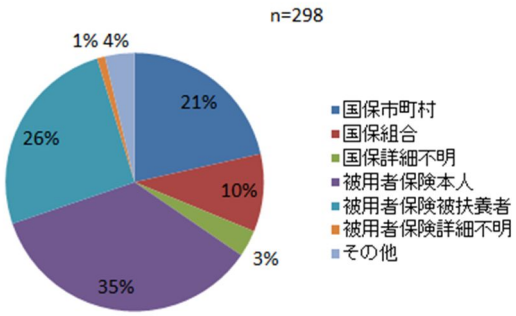
糖尿病を理由に採用を拒否されたことがありますか？



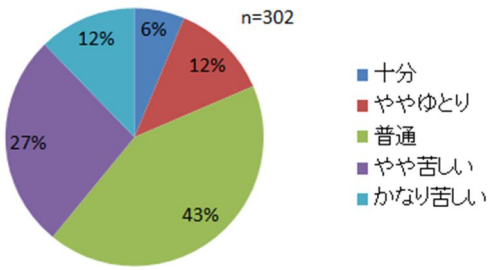
職場の人で病気のことを知っている人はいますか？



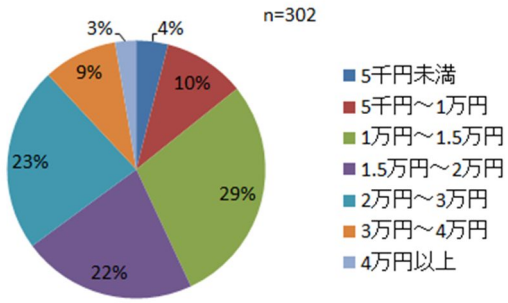
医療保険の加入状況



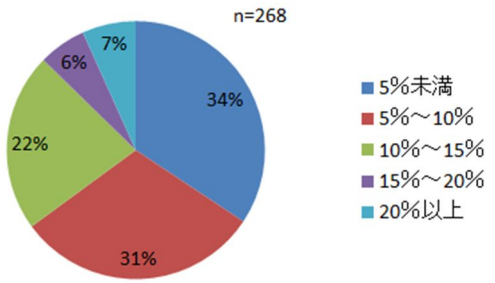
現在、あなたのご家庭の経済的な暮らし向きはいかがですか？



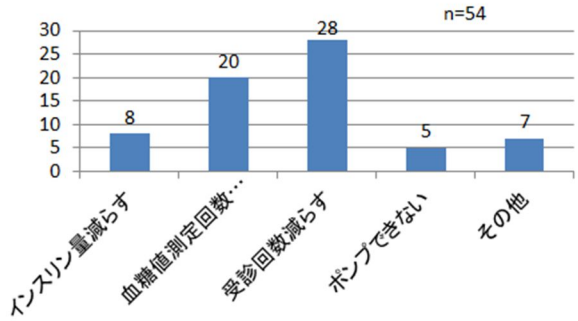
毎月の医療費の自己負担



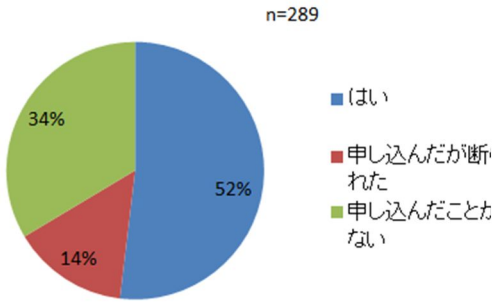
糖尿病関連の医療費が世帯収入にしめる割合



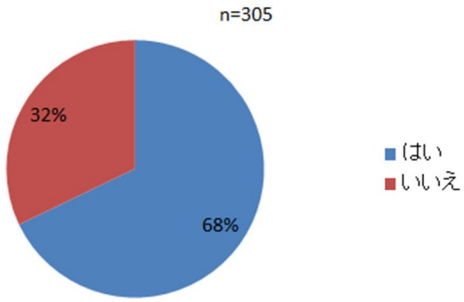
不十分の理由は？



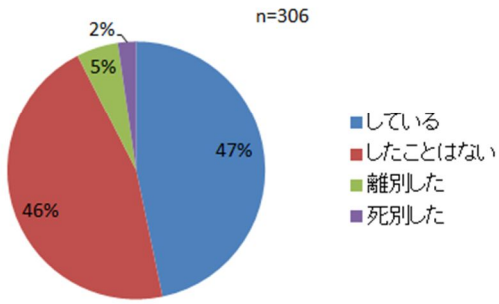
生命保険を契約していますか？



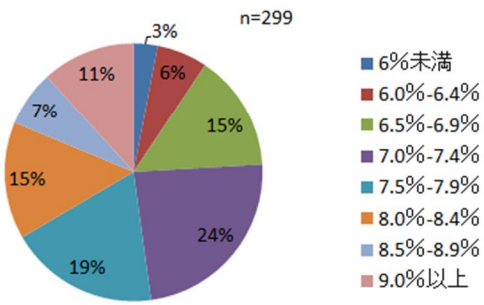
自動車の免許を取得していますか？



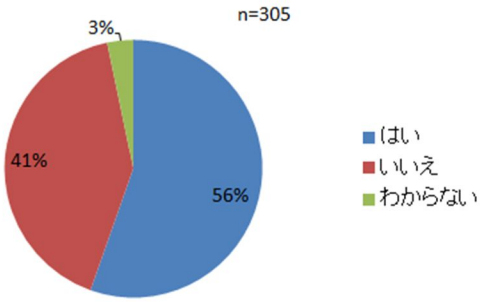
あなたは結婚されていますか？



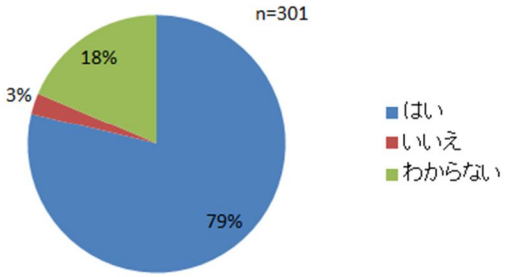
直近のHbA1c



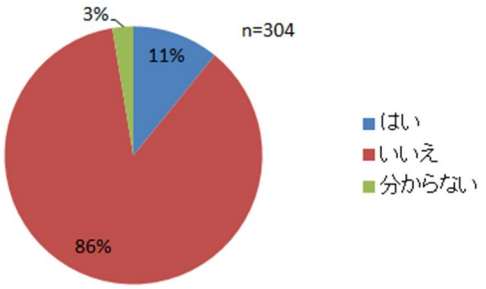
低血糖の経験



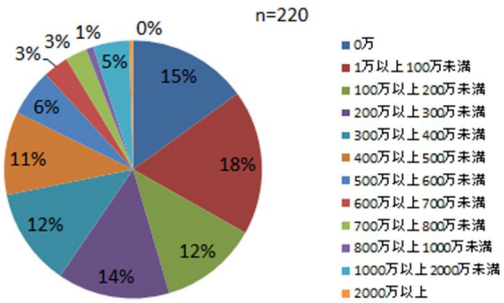
生涯にわたる公的補助が必要ですか？



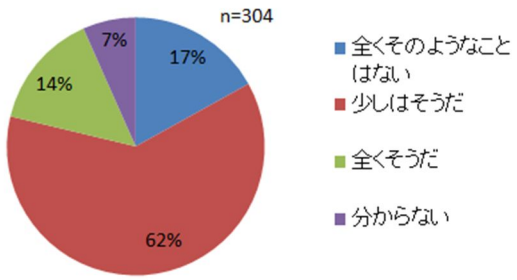
低血糖で怪我や事故をおこしたことがありますか？



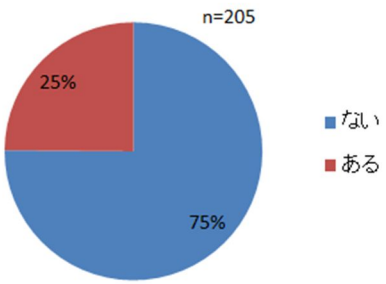
自身の収入



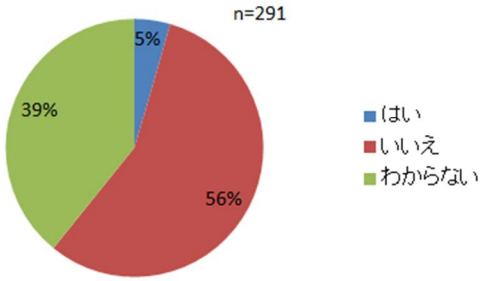
糖尿病があることによって、有意義な人生を送れないと感じていますか？



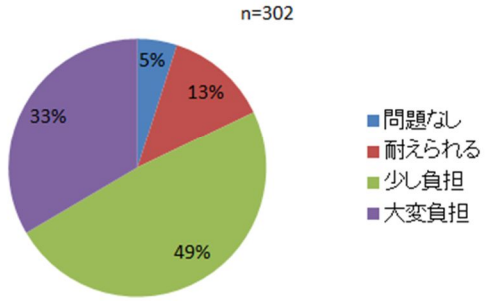
糖尿病を理由に、転職・退職の経験がありますか？



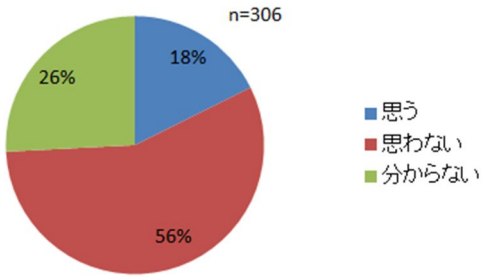
1型糖尿病のために結婚が
制限されたことがありますか？



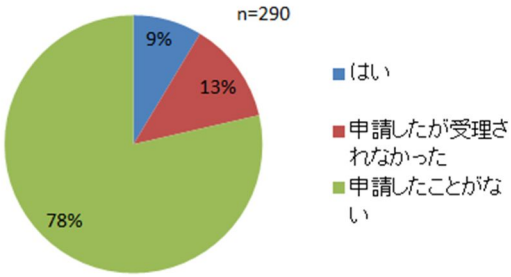
医療費の負担をどう感じますか？



医療費のために自分の血糖管理が
不十分になっていると思いますか？



障害年金をもらっていますか？



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 型糖尿病患者(現在 20 歳以上)における血糖変動、特に低血糖の実態

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 准教授
研究協力者　三石　純江　東京慈恵会医科大学　糖尿病・代謝・内分泌内科 大学院生

研究要旨

日本人 1 型糖尿病患者における血糖変動、特に低血糖に焦点を当てた報告は少ない。

本研究では日本人 1 型糖尿病患者を対象に Flash Glucose Monitoring (以下 FGM)を 2 ヶ月間行った時の血糖変動の全容を評価し、さらに、FGM の開始時並びにおよび 2 ヶ月後に血糖変動指標ならびに低血糖の時間の長さがどのように変化するか、その詳細について検討した。

本研究では成人 1 型糖尿病 15 人を登録した。対象は年齢（以後、中央値（25-75 値）50.5 (68.8-57.5)歳、HbA1c 7.6 (6.9-8.3) %であった。インスリン投与方法については、頻回インスリン注射療法 13 例 (86.7%)、CSII 2 例 (13.3%)であった。FGM 使用前後の HbA1c は 7.6 (6.9-8.3) %から 7.2 (6.7-7.8) %と有意に改善していた(p=0.047)。総インスリン使用量、基礎インスリン比率間には有意な変化を認めなかった。

FGM を施行した 2 ヶ月間全体の FGM データから得られた血糖変動は、平均血糖値 167.5 (141.0-183.0) mg/dl、SD 67.2 (59.5-82.2) mg/dl、低血糖発現時間 76.4 (36.0-134.9) 分/日、重症低血糖発現時間 18.1 (5.6-43.9) 分/日であった。時間帯別の値は、時間帯毎に観察する、夜間平均血糖値 143.5 (123.8-169.8)mg/dl、夜間 SD 63.3 (53.6-70.2)mg/dl、夜間低血糖発現時間 41.8 (14.7-57.9)分/日、夜間重症低血糖発現時間 9.9 (2.3-23.9)分/日、日中平均血糖値 169.5 (146.0-189.8)mg/dl、日中 SD 67.3 (58.5-84.9)mg/dl、日中低血糖発現時間 43.2 (20.8-86.2) 分/日、日中重症低血糖発現時間 10.4 (3.3-19.3)分/日であった。

ベースライン期間と最終期間の比較において、24 時間平均血糖値と SD、低血糖発現時間、重症低血糖発現時間に関して、すべて有意差を認めなかった。しかし、日中重症低血糖発現時間は 1.1(0.0-12.9)分/日から 7.5(0.0-38.1)分/日と有意に増加していた(p=0.046)。

HbA1c の中央値が 7.6%である日本人 1 型糖尿病の集団において、FGM を 2 ヶ月行った時の低血糖発現時間は 76 分/日、重症低血糖発現時間は 18 分/日であった。また、FGM の使用は、低血糖発現時間を増加させることなく HbA1c を有意に改善させる可能性が示された。

A.研究目的

Flash Glucose Monitoring (FGM) (FreeStyle Libre; Abbot Diabetes Care Ltd.)は、欧州で上市された新規血糖モニタリングシステムである。この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ている。センサーは皮下間質液のグルコース濃度を15分毎に記録し、過去8時間以内のデータを蓄積する。このセンサーは使い捨てで、14日間使用が可能であり、calibrationのためのSMBGが不要といったメリットをもつ。測定値の読み取り機器を皮膚に装着したセンサーにかざすと、直近の血糖値、過去8時間の血糖値の推移、さらにそのトレンドを示す矢印が表示される。さらには、90日間のデータが保存できる画期的なツールである。

SMBGでは測定時にしか得られない血糖値が、FGMを使用することで連続的な情報として得ることができ、またなにより簡便に測定できることから、血糖コントロールの全容が判明し、インスリン量などの治療方針が決定しやすくなる。しかし、日本人1型糖尿病患者における血糖変動、特に低血糖に焦点を当てた報告はない。本研究では日本人1型糖尿病患者を対象に、FGMを2ヶ月間使用し血糖変動の全容を評価し、さらに、FGMの開始時並びに2ヶ月後に血糖変動指標ならびに低血糖の時間の長さがどのように変化するか検討した。

B．研究方法

対象は、東京慈恵会医科大学附属病院（本院）糖尿病・代謝・内分泌内科に通院中の18歳以上のインスリン依存の1型糖尿病患者で、6ヶ月以上インスリン治療をうけ試験開始時までにインスリン処方を3ヶ月以上継続している者、1日1回以上の追加インスリン投与及び1日1回以上の基礎インスリン投与または持続皮下インスリン注射療法(CSII)をうけており、試験期間中に変更が見込まれない者、HbA1cが6.0%以上9.0%未満、試験開始前2ヶ月以上にわたり、定期的にself-monitoring of blood glucose (SMBG)を行っている者、試験機器の技術的な使用が可能であると研究者が判断した者とした。ただし、①妊娠または妊娠の可能性がある患者や研究期間中に妊娠を計画している患者、②進行した慢性合併症がある患者や人工透析をうけている患者、③過去6ヶ月間に急性心筋梗塞を発症した患者、④安全性を脅かす合併症または症状(不安定な冠動脈疾患、嚢胞性線維症、重度の精神疾患、摂食障害または摂食障害の疑い、その他長期的なコントロール不良疾患など)がある患者、⑤ペースメーカーまたはその他の神経刺激装置を装着している患者、⑥その他研究者が不適切と判断した患者は除外した。

スクリーニングと登録後、血液検査及び基礎データの測定を行った。その後FGMを2ヶ月間使用し、再度血液検査及びデータ測定を行った。また、2ヶ月間のFGMデータを回収した。主要評価項目は①2ヶ月間の血糖変動(平均血糖値、標準偏差(SD)、低血糖(血糖値70㎎/dl未満)発現時間、重症低血糖(血糖値54㎎/dl未満)発現時間)、②FGM使用前後のHbA1c、③ベースライン期間と最終期間の低血糖(血糖値70㎎/dl未満)発現時間とし、副次評価項目はベースライン期間と最終期間の24時間平均血糖値、SD、重症低血糖(血糖値54㎎/dl未満)発現時間

とした。また、夜間(0-6 時)と日中(6-24 時)の時間ごとの解析を行った。ベースライン期間と最終期間の各評価項目解析では、評価期間中のセンサー読み取りのリーダーへのデータ転送頻度が 50%以上で、72 時間以上の FGM データがある症例を解析対象とした。ベースライン期は FGM 使用開始から 14 日間で、データ転送頻度 50%以上をみたす最初の 7 日間の FGM データを対象とし、最終期間は FGM 使用終了前 14 日間で、データ転送頻度 50%以上をみたす最後の 7 日間の FGM データを対象とした。

統計解析は SPSS Ver. 22.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA, www.spss.com)で行った。評価項目については、全てのパラメータを中央値(25-75%値)で表記し、Wilcoxon の符号付き順位検定で比較した。

本研究は東京慈恵会医科大学の倫理委員会によりされた。(受付番号 29-090)。また、すべての患者から書面にてインフォームドコンセント得ている。

C．研究結果

2018 年 9 月 2 日から 12 月 12 日の間に 15 人を登録した。対象は年齢 50.5 (68.8-57.5)歳、HbA1c7.6 (6.9-8.3)%であった（表１）。インスリン投与方法については、頻回インスリン注射療法 13 例(86.7%)、CSII 2 例(13.3%)であった。FGM 使用前後の HbA1c は 7.6 (6.9-8.3)%から 7.2 (6.7-7.8)%と有意に改善しており (p=0.047)、body mass index(BMI)、総インスリン使用量、基礎インスリン比率は有意な変化を認めなかった。SMBG 回数は 3.5 (2.0-5.3)回/日から 1.5(0.0-3.0)回/日と有意に減少していた(p=0.012)（表１）。

2 ヶ月間全体の FGM データから得られた血糖変動値は、平均血糖値 167.5 (141.0-183.0)mg/dl、SD 67.2 (59.5-82.2)mg/dl、低血糖発現時間 76.4 (36.0-134.9)分/日、重症低血糖発現時間 18.1 (5.6-43.9)分/日であった(表２)。時間帯別に評価すると、夜間平均血糖値 143.52 (123.8-169.8)mg、夜間 SD 63.3 (53.6-70.2)mg/dl、夜間低血糖発現時間 41.8 (14.7-57.9)分/日、夜間重症低血糖発現時間 9.9 (2.3-23.9)分/日、日中平均血糖値 169.5 (146.0-189.8)mg/dl、日中 SD 67.3 (58.5-84.9)mg/dl、日中低血糖発現時間 43.2 (20.8-86.2)分/日、日中重症低血糖発現時間 10.4 (3.3-19.3)分/日であった(表２)。

ベースライン期間と最終期間の 24 時間平均血糖値、SD、低血糖発現時間、重症低血糖発現時間はすべて有意差を認めなかった(表２)。しかし、時間別に解析すると、日中重症低血糖発現時間は 1.1(0.0-12.9)分/日から 7.5(0.0-38.1)分/日と有意に増加していた(p=0.046) (表２)。さらに、2 ヶ月後の低血糖発現時間の予知因子を特定するため、血中 C ペプチド (ng/mL)、ベースライン期と 2 ヶ月後の HbA1c、SMBG 回数、追加インスリンの変化量(ΔHbA1c (%)、ΔSMBG 回数 (回/日)、Δ追加インスリン量 (U/kg)) を独立変数とし線形重回帰分析を行った。その結果、Δ追加インスリン量 (U/kg)) が有意に低血糖発現時間と関連していた (p＝0.02)。

D．考察

日本人１型糖尿病を対象に FGM を２ヶ月間にわたって装着し、その血糖変動を評価

した初めての報告である。低血糖発現時間76.4 (36.0-134.9)分/日、重症低血糖発現時間18.1 (5.6-43.9)分/日と低血糖を発現していることが判明した。

FGMを2ヶ月使用することにより全体の低血糖発現時間を増加させることなく、HbA1cが改善した。しかしながら、日中重症低血糖発現時間は1.1 (0.0-12.9)分/日から7.5 (0.0-38.1)分/日と数分間とはいえ増加したことに留意する必要がある。今回、対象とした患者は血糖コントロールの意識が高いので、FGMのデータを見ることで患者自身による追加インスリン注射という介入が行われるようになり、低血糖が増えた可能性を想定する必要がある。

本試験にはいくつかのlimitationがある。まず、対象が少数である。次に、ランダム割り付けされた比較対照がない前後試験であることが挙げられる。今後、より大規模でかつ対照群をおいたランダム化比較試験による検討が望まれる。

E．結論

日本人1型糖尿病患者においてFGMを2ヶ月間使用して血糖変動を観察した。その結果、低血糖発現時間は76分/日、重症低血糖発現時間は18分/日であった。また、FGMの使用は、低血糖発現時間/1日を増やすことなくHbA1cを改善させる可能性が示された。

F．研究発表

１） 論文発表

1.Nishimura R, Sano H, Onda Y, Tsujino D, Ando K, Ebara F, Matsudaira T, Ishikawa S, Sakamoto T, Tajima N, Utsunomiya K., Population-based cross-sectional study on insulin resistance and insulin-secretory capacity in Japanese school children. J Diabetes Investig. 2017;8:672-676.

2.Mitsuishi S, Nishimura R, Harashima SI, Kawamura T, Tsujino D, Koide K, Nishimura A, Utsunomiya K, Inagaki N, Atsumi Y. The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes. Adv Ther. 2018 ;35:72-80.

２）学会発表　なし

G．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

表 1. 患者背景 (n=15)

	ベースライン	2ヶ月後	P value†
年齢 (歳)*	50.5 (38.8-57.5)	-	-
男性 (%)#	7 人 (46.7%)	-	-
罹病期間 (年)*	16 (3.8-26.5)	-	-
HbA1c (%)*	7.6 (6.9-8.3)	7.2 (6.7-7.8)	0.047
BMI (kg/m^2)*	20.8 (18.8-22.1)	21.1 (19.5-22.5)	0.386
SMBG 回数(回/日)	3.5 (2.0-5.3)	1.5 (0.0-3.0)	0.012
総インスリン量 (U/kg)*	0.52 (0.36-0.61)	0.49 (0.38-0.62)	0.859
基礎インスリン比率 (%)	0.35 (0.26-0.52)	0.34 (0.26-0.51)	0.678

*中央値(25-75%値), # percent, †Wilcoxon の符号付き順位検定

BMI: body mass index, SMBG: self-monitoring of blood glucose

表 2. 血糖変動 (n=15)

		全期間	ベースライン	2ヶ月後	P value†
平均血糖値 (mg/dl)*	24時間	167.5(141.0-183.0)	172.1(144.9-199.3)	166.6(135.6-187.2)	0.315
	夜間	143.5(123.8-169.8)	155.1(122.9-179.5)	134.0(106.6-177.0)	0.064
	日中	169.5(146.0-189.8)	176.2(148.5-212.3)	167.6(146.9-194.3)	0.300
標準偏差 (mg/dl)*	24時間	67.2(59.5-82.2)	62.7(46.3-70.8)	56.3(46.0-75.1)	0.875
	夜間	63.3(53.6-70.2)	28.1(23.8-37.9)	25.2(18.1-35.2)	0.778
	日中	67.3(58.5-84.9)	60.6(47.4-69.8)	55.6(47.2-74.3)	0.778
低血糖発現時間 (分/日)*	24時間	76.4(36.0-134.9)	69.7(46.0-75.1)	69.7(16.1-129.1)	0.109
	夜間	41.8(14.7-57.9)	33.2(9.6-50.9)	29.0(1.6-82.0)	0.950
	日中	43.2(20.8-86.2)	24.7(6.4-54.6)	23.6(5.9-108.2)	0.060
重症低血糖発現時間 (分/日)*	24時間	18.1(23.0-63.5)	14.0(0.0-42.9)	24.7(0.0-57.3)	0.155
	夜間	9.9(2.3-23.9)	10.7(0.0-26.3)	0.0(0.0-26.3)	0.767
	日中	10.4(3.3-19.3)	1.1(0.0-12.9)	7.5(0.0-38.1)	0.046

*中央値(25-75%値)

†Wilcoxon の符号付き順位検定(ベースライン vs 2ヶ月後)

夜間:0-6時, 日中:6-24時

低血糖:血糖値＜70mg/dl, 重症低血糖:血糖値＜54mg/dl

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検討

研究分担者　菊池信行　横浜市立みなと赤十字病院 小児科　部長
研究協力者　大杉康司　横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター
指導診療医

研究要旨

本邦において 2016 年よりフラッシュグルコースモニタリング（FGM）が使用可能となった。この機器を用いて内因性インスリンが廃絶した小児の 1 型糖尿病患者における血糖変動を確認した。また、可視化されることでのコントロールへの影響や、これによる治療満足度の変化の有無を調査した。

当科通院中の 6 歳以上、思春期未発来の 1 型糖尿病患者のうち、発症後 3 年以上が経過し、内因性インスリン分泌が廃絶している 1A 型糖尿病患者で、持続血糖測定モニタリング（CGM)を用いたインスリンポンプ療法を行っていない児を対象とした。登録時に Free Style リブレ（以下、リブレ）を用い、通常の生活下で血糖モニタリングを施行しながらインスリン調整をし、2 か月後、リーダーを回収した。2 か月以上の期間をおいたのち、Free Style リブレ Pro（以下、リブレプロ）を用い再度通常の生活下で連続して血糖モニタリングを施行した。主要評価項目として、期間中の血糖変動を確認し、リブレおよびリブレプロ装着中の血糖変動の差異を検討した。その他の評価項目として使用期間中の HbA1c の変化、使用前後に本人および保護者に QOL を測るための質問紙（DTR-QOL：Diabetes Therapy Related QOL）を用いた患者アンケート、低グルコースの出現頻度、装着に関する事項（平均装着時間、モニターチェック回数）を評価した。初回のリブレおよびリブレプロの装着、質問紙の説明は十分慣れた担当医が行った。

対象者は 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）であった。調査時のインスリン投与方法は頻回注射法が 7 例、CSII が 1 例であった。全症例の全装着時間の平均グルコース値はリブレ装着期間で 202±101mg/dl、リブレプロ装着期間で 188±103 mg/dl であった。HbA1c は調査前、リブレ装着後、リブレプロ装着後で変化は見られなかった。DTR-QOL のアンケート結果では、保護者の低血糖に関する QOL の評価項目において使用前後で改善がみられたが、有意な差ではなかった。70mg/dl 以下の低グルコースは全装着時間の 8.6%（4-19%）であった。1 日のうちの全症例の平均としてスキャン回数は 1 日当たり 12.4 回（4.7 回から 38.6 回）であり、そのうち本人以外によるスキャンは 1 日当たり 1-2 回程度であり本人が睡眠中の夜間に保護者が行っていることが多かった。

FGM を装着することによりインスリンが廃絶した小児 1 型糖尿病の患者においては成人において報告されているよりも、血糖変動が大きく、低血糖も多くみられることが分かった。リブレおよびリブレプロ装着中の血糖変動は、有意差は認めなかった。使用 1-2 か月の時点では QOL の改善までは至っていないが特に保護者においては、低血糖への不安が軽減されている可能性が示唆された。

A.研究目的

血糖値は自己血糖測定器を用いた SMBG（Self Monitoring of Blood Glucose）が行われるのが一般的である。しかし、従来の自己血糖測定器では、日内の変動幅、食後血糖上昇度、血糖値の日差変動などの評価が困難である。特に小児の 1 型糖尿病患者においては、成人の 1 型糖尿病患者と比較し食事量や活動量の変化が大きいこと、感染症の罹患頻度が高いこと、精神的な影響や思春期のホルモン動態などにより、血糖変動の予測がさらに難しいとされる [1)]。そのため、血糖変動が大きくなり、コントロールが悪化し、合併症の進展につながる可能性が高いことから、新たな血糖測定方法の開発が期待されていた。

2016 年 12 月から保険適応となった Free Style リブレ Pro（以下、リブレプロ）、2017 年 9 月に保険適応となった Free Style リブレ（以下、リブレ）は、いずれも組織間質液中のグルコース値を持続的に記録するグルコースモニタリングシステムである。リブレプロは医療者用のブラインドタイプである。装着したセンサに保存された 14 日分のデータは、患者が医療機関に再来院した際、リブレプロのリーダーを用いてスキャンすることで、ダウンロードすることができる。これにより医師は、患者の 14 日間のグルコースプロファイルを把握できる。一方リブレは患者自身がリアルタイムにグルコースプロファイルを確認することができるパーソナルタイプであり、患者自身でセンサを装着でき、装着中の最長 14 日間、リブレのリーダーをかざすことで実際の血糖変動を可視化することができる。

リブレを使用することで従来の自己血糖測定に比べて、低血糖発現時間が短縮され、HbA1c の変化量も同程度であることや [2)]、小児においても精度は患者の年齢や性別などの身体的特徴には影響をうけず、様々な年代の小児に使用できることが報告されている [1)]。また、成人 1 型および 2 型糖尿病患者において 96%がリブレによる測定を「簡単」「苦痛や困難さを軽減する」と回答しており、治療に対する負担が軽減されることが予測されている [3)]。

そこでこれら機器を用いて小児 1 型糖尿病患者において HbA1c に影響を与えず、血糖変動を把握することで血糖コントロールが改善することや、患者の自己血糖測定に関する負担を減らし治療満足度を向上させるかどうかを調査した。

B. 研究方法

・対象

当科通院中の思春期未発来の 1A 型糖尿病患者で、発症後 3 年以上が経過し、インスリン分泌が廃絶しているものとした。1A 型糖尿病の定義は抗 GAD 抗体または抗 IA-2 抗体が陽性であることとした。なお、リブレおよびリブレプロに保険対象外の 6 歳未満の児は除いた。

・方法

調査前に対象症例の患者背景である年齢、性別、既往歴、血液検査所見（HbA1c、血中随時 CPR）をまとめた。登録時にリブレを用い、通常の生活下でタイムリーに血糖モニタリングを施行しながらインスリン調整をし、2 か月後、リーダーを回収し装着期間の血糖変動記録を作成した。2 か月以上の期間をおいたのち、リブレプロを用い再度通常の生活下で連続して血糖モニタリングを施行し、装着期間の血糖変動記録を作成した。主要評価項目として、リブレ装着時の血糖変動とリブレプロ装着時の血糖

変動を比較した。副次的評価項目としてリブレ使用前後の HbA1c の変化、リブレ使用前後に本人および保護者に QOL を測るための質問紙（DTR-QOL：Diabetes Therapy Related QOL）を用いた患者アンケート、リブレとリブレプロの解析結果から 70 ㎎/dl 以下の低グルコースの出現頻度、装着に関する事項（平均装着時間、モニターチェック回数）を抽出しその差異、有害事象を評価した。

DTR-QOL は、糖尿病患者の QOL を測定できる質問紙であり、特徴として、糖尿病治療の 4 つの領域（1. 社会活動/日常活動の負担、2. 治療への不安と不満、3. 低血糖、4. 治療満足度）で評価が可能であり、治療変更前後など質問票を活用することにより QOL に対する効果を見ることができる。低グルコースの出現頻度および平均装着時間やモニターチェック回数などの装着に関する事項に関しては、リーダーのデータをコンピュータにダウンロードすることで得た。

・倫理的配慮

今回の研究は、「公立大学法人横浜市立大学　人を対象とする医学系研究倫理委員会」において承認を得た（承認番号 B171000050）。

C. 結果

対象者は 8 例（男児 4 例、女児 4 例、平均年齢 11.4±0.7 歳、平均罹病期間 5.6 年±1.9 年）であった。調査時のインスリン投与方法は頻回注射法が 7 例、CSII が 1 例であった。1 型糖尿病以外の既往歴として、1 例に自閉症、1 例に注意欠陥多動性障害（ADHD）があった。また、1 例はリブレ装着後に Sensor Augumented Pump 治療に変更し、1 例は装着を拒否したためリブレプロは残りの 6 例で装着行った。調査時の HbA1c は 8.5±1.1%、血液中の随時 CPR は 6 例で 0.01ng/ml 未満、残りの 2 例はそれぞれ 0.05ng/ml、0.06ng/ml であった（表１）。

全症例の全装着時間の平均グルコース値は、リブレプロ装着期間で 188±103 ㎎/dl、リブレ装着期間で 202±101mg/dl であり（表 2）、有意な差は認めなかった。HbA1c は 8.5±1.1%から 8.6±0.8%と変化はなかった。DTR-QOL のアンケート結果では、保護者の低血糖に関する QOL の評価項目において使用前後で 33.1 点から 39.6 点へ点数が増加していたが有意な差ではなかった。その他の総スコア、日常生活における負担・治療に対する不安・治療満足度のいずれのサブスコアに関しても有意な変化はみられなかった（図 1）。2 か月間で 1 人あたりの使用センサ数は平均 2.8 個（2-4 個）、平均使用日数は最大 14 日間のうち 8.3 日であり、中断の理由としては掻痒感や物理的衝撃などであった。掻痒感は 6 例に見られた。70mg/dl 以下の低グルコースは全体の時間の 8.6%（4-19%）であった（表 2）。1 日のうちの全症例の平均としてスキャン回数は 1 日当たり 12.4 回（4.7 回から 38.6 回）であり、そのうち本人以外によるスキャンは 1 日当たり 1-2 回程度であり本人が睡眠中の夜間に保護者が行っていることが多かった。（表 3）

今回の研究を通して掻痒感以外の有害事象は認めなかった。

D. 考察・結論

FGM を装着することによりインスリンが廃絶した小児 1 型糖尿病の患者においては血糖変動が大きく、低血糖も多くみられることが分かった。リブレおよびリブレプ

ロ装着中の血糖変動は現段階では、有意差は認めず、コントロールの改善はみられなかった。また、DTR-QOL を用いた患者・保護者に対するアンケートにおいて、総スコア、社会活動/日常活動の負担、治療への不安と不満、低血糖、治療満足度いずれにおいても QOL の改善には至っていなかった。

しかし低血糖に関する因子では保護者において、改善している傾向があり、低血糖への不安が軽減されている可能性があると考えられた。これは多くの保護者が、患者が寝ている夜間に 1-2 回程度のスキャンをしていることからも、低血糖を回避することで血糖調整の一助になっている可能性があると考えらえた。

本研究では 5 例で皮膚の掻痒感を認めたが、有害事象の頻度に関しては皮膚トラブルが 36%で生じたとの成人の報告[3)]に比較して多かった。

本研究は症例数の少ない、短期間の検討である。これらの患者に対して装着を継続し、長期的に観察していくことで使用に慣れ、コントロールが改善されることを期待する。

E. 研究発表

1. 論文発表　なし
2. 学会発表　なし

F. 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

G. 参考文献

１） Edge J, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. Arch Dis Child 2017; 102: 534-549

２）Bolinder J et al. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. Lancet 2016 ;388 (10057):2254-2263

３）Bailey T, et al The Performance and Usability of a Factory-Calibrated Flash Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015: 787-94

表 1　患者背景

症例	性別	初診時年齢(歳)	調査時年齢(歳)	罹病期間(年)	調査時 HbA1c (%)	インスリン投与法	血中随時 CPR(ng/ml)	装着後 HbA1c (%)
1	F	6.3	11.8	5.4	7.8	MDI	<0.01	8.2
2	M	4.0	11.1	7.1	8.8	MDI	<0.01	8.6
3	F	6.4	11.4	5.0	9.1	MDI	<0.01	8.8
4	F	7.0	11.9	4.9	8.6	CSII	<0.01	8.6
5	M	8.4	11.9	3.5	7.0	MDI	0.05	7.9
6	F	8.7	11.8	3.1	8.7	MDI	0.06	9.1
7	M	3.6	11.9	8.3	10.5	MDI	<0.01	10.0
8	M	1.9	9.8	7.8	7.5	MDI	<0.01	7.2

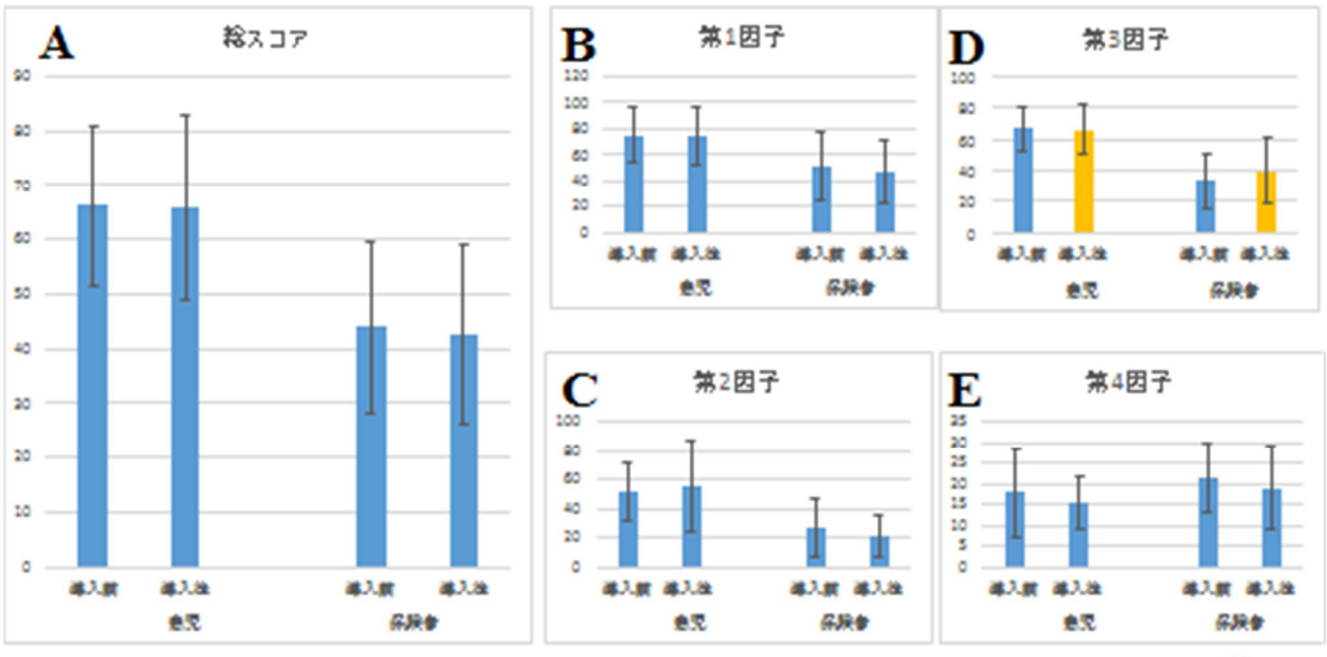
表 2　リブレ装着時の血糖変動

症例	平均グルコース値(mg/dl)	標準偏差	目標高値（%）	目標範囲内（%）	目標低値（%）	低グルコースイベント（回）
1	200	84	74	21	5	18
2	244	126	74	19	7	13
3	200	88	71	24	5	12
4	190	84	72	24	4	10
5	161	95	49	32	19	23
6	239	151	71	18	11	17
7	244	114	79	17	4	5
8	142	67	46	40	14	36

表 3　リブレ使用状況

症例	使用個数（個）	平均使用日数(日)	スキャン回数(回)	保護者スキャン回数(回)
1	3	11.33	8.6	1-2
2	2	11.5	4.7	1
3	3	7	15.8	1-2
4	3	11	4.9	2-3
5	2	11	6.7	0
6	2	5	7.3	1
7	3	4.3	12.3	1
8	4	5.5	38.6	全て

図 1　リブレ装着前後の DTR-QOL の変化



66

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

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

研究分担者　菊池　透　　埼玉医科大学　小児科　　教授
研究協力者　武者　育麻　　埼玉医科大学　小児科　　助教

研究要旨

インスリンが枯渇した小児１型糖尿病の血糖日内変動が大きいことを明らかにするために、小児・思春期 1 型糖尿病患者、18 名を対象に随時 CPR、HbA1c、グリコアルブミン（GA）を測定し、フラシュ・グルコース・モニタリングを装着し、センサグルコース値を測定した。随時 CPR は、HbA1c と GA とは関連がなかったが、センサグルコース値の変動係数（SGCV）と負の相関関係がみられた。また、随時 CPR が測定感度未満群では、感度以上群よりも、SGCV が有意に高値であった。随時 CPR はインスリン治療が困難な 1 型糖尿病を抽出する方法として有用である。また、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。

A. 研究目的

日常診療において、1 型糖尿病と診断された症例の中にも、血糖コントロールが比較的容易な症例と困難な症例が存在する。これらの違いは、残存している内因性インスリン分泌に関連していると推測される。血糖コントロールが困難な症例では、高血糖だけでなく、低血糖も混在する症例も多い。HbA1c は、血糖値の平均値の指標であり、血糖コントロールが乱高下の評価には不適切である。2017 年より日常臨床での使用が可能になったフラシュ・グルコース・モニタリングシステム（FGM）は、6 歳以降の小児でも容易に持続血糖モニタリングが可能であり、血糖値の変動を推測することに適している。

本研究は、残存する内因性インスリンと血糖コントロールとの関連を明らかにするために、小児 1 型糖尿病を対象に、C ペプチド(CPR)と FGM による推測される血糖日内変動、および HbA1c、グリコアルブミン（GA）との関連を検討した。

B．研究方法

対象は、埼玉医科大学病院小児科に通院中の 6～24 歳の 1 型糖尿病患者男子 6 名、女子 12 名である。

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（アボット社）を装着し、15 分ごとのセンサグルコース値（SG）から平均（SGM）、標準偏差（SGSD）および、変動係数（SGCV=SGSD/SGM）を算出した。

CPR を従属変数とし、HbA1c、GA、SGM、SGSD、SGCV を独立変数として Spearman の順位相関を用いて相関関係を検討した。対象のプロフィールを表 1 に示す。

また、CPR<0.01 ng/mL を測定感度未満群、

CPR≧0.1 ng/mL を測定感度以上群とし、Wilcoxon の順位和検定を用いて 2 群間で各項目の中央値の比較もした。

C．研究結果

1. 対象のプロフィール

対象のプロフィールを表 1 に示す。年齢の中央値は 12.5 歳、CPR は、0.0ng/mL 未満から 1.51ng/mL（中央値 0.01ng/mL 未満）HbA1c は 7.1%～10.4%（中央値 8.1%）、GA は、17.9%～33.9%（中央値 24.7%）SGM は、174mg/dL～276mg/dL（中央値 224 mg/dL）であった。CPR 測定感度未満群は 12 名、測定感度以上群は 6 名であった（表２）

2. CPR と血糖コントロールおよび日内変動との関連

HbA1c および GA は、随時 CPR と有意な相関関係はなかった。また、 SGM および SGSD も随時 CPR と有意な相関関係がなかった。一方、SGCV は、随時 CPR と、有意な負の相関関係がみられた（ρ=-0.515, p<0.05）。

3. CPR 測定感度未満群と測定感度以上群との血糖コントロールおよび日内変動の比較検討

二群間の比較を表 2 に示す。HbA1c および GA の中央値は、二群間で有意な差はなかった。また、SGM および SGSD の中央値も二群間で有意な差はなかった。一方、SGCV は、二群間で有意な差を認めた（p<0.05）。

D．考察

随時 CPR は、FMG の SG の変動係数（SGCV）のみと関連し、HbA1c、GA、SG の平均値（SGM）とは関連がなかった。これは、残存インスリンが少ない程、血糖変動が大きいことを示唆している。すなわち、インスリンを増量しても、低血糖のリスクが高いので、インスリン調整が困難であることを示している。

したがって、随時 CPR は、治療が困難な 1 型糖尿病を抽出する方法として有用である。

E．結論

小児１型糖尿病において随時 CPR は、FGM における SG の変動係数と負の相関関係がみられた。随時 CPR はインスリン治療が困難な 1 型糖尿病を抽出する方法として有用である。また、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。

F．研究発表

1． 論文発表

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. lmprovement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type l diabetes. Pediatr Diabetes, 18, 435-442, 2016

2. Musha I, Mochizuki M, Kikuchi T, Akatsuka J, Ohtake A, Kobayashi K, Kikuchi N, Kawamura T, Yokota I,

Urakami T, Sugihara S, Amemiya S: Estimation of glycaemic control in the past month using the ratio of glycated albumin to haemoglobin A1c. Diabetic Medicine (in Press)

2. 学会発表

Kikuchi T, Urakami T, Mochizuki M, Kawamura T, Kikuchi N, Yokota I, Matsuura N, Sasaki1 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

G. 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

表1、対象の年齢、CPR、血糖コントロール指標、センサグルコース関連指標 (n=18)

	平均	±	標準偏差	最小値	中央値	最大値
年齢 (歳)	13.1	±	4.8	6.0	12.5	24.0
CPR (ng/mL)	0.19	±	0.44	0.01	0.01	1.51
HbA1c (%)	8.4	±	1.1	7.1	8.1	10.4
GA (%)	24.7	±	4.6	17.9	24.7	33.9
SGM(mg/dL)	223.4	±	36.8	174	224	276
SGSD(mg/dL)	100.2	±	20.3	78	96	154
SGCV	0.45	±	0.07	0.29	0.45	0.57

SGM:センサグルコース値平均、SGSD:センサグルコース値標準偏差、
SGCV:センサグルコース値変動係数

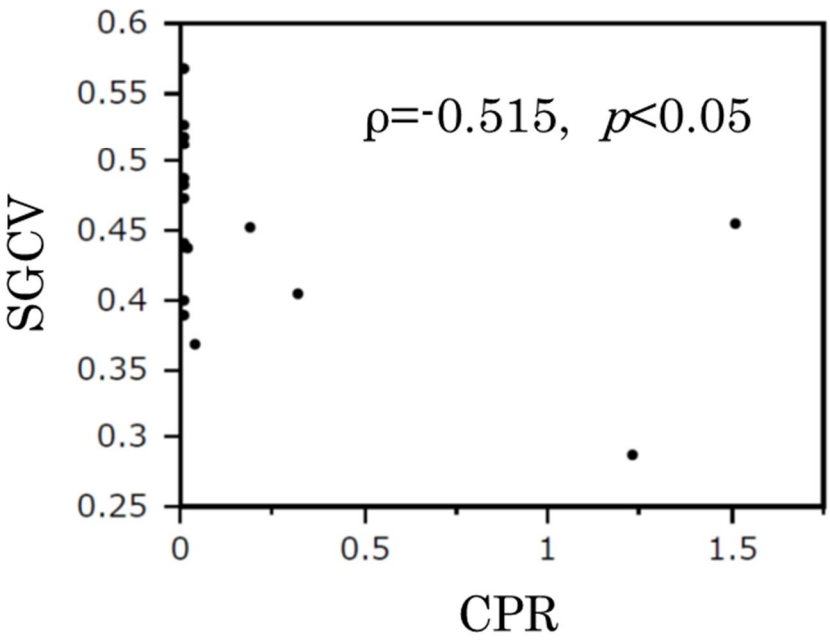
表2、CPR測定感度未満群、感度以上群での血糖コントロール指標、センサグルコース関連指標の比較

	CPR測定感度未満 (n=12)						CPR測定感度以上 (n=6)						*p*
	平均	±	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均	±	標準偏差	最小値	中央値	最大値	
年齢 (歳)	14.1	±	5.2	6.0	13.0	24.0	11.0	±	3.3	6.0	11.0	15.0	*NS*
CPR (ng/mL)	0.01	±	0.00	0.01	0.01	0.01	0.55	±	0.65	0.02	0.26	1.51	*NS*
HbA1c (%)	8.4	±	1.0	7.1	8.2	9.8	8.3	±	1.3	7.2	7.7	10.4	*NS*
GA (%)	24.6	±	3.8	19.1	24.7	33.9	24.8	±	6.2	17.9	24.2	33.9	*NS*
SGM(mg/dL)	221.6	±	35.4	178	219	276	227.1	±	42.6	174	229	274	*NS*
SGSD(mg/dL)	105.7	±	21.6	87	98	154	89.2	±	12.6	78	86	111	*NS*
SGCV	0.48	±	0.05	0.39	0.49	0.57	0.40	±	0.06	0.29	0.42	0.46	<0.05

SGM：センサグルコース値平均、SGSD：センサグルコース値標準偏差、SGCV：センサグルコース値変動係数

p: Wilcoxonの順位和検定による有意差検定

図1. 随時CPRとセンサグルコース値の変動係数との関連



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）
分担報告書

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

分担研究者　中島　直樹　　九州大学病院ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　教授
研究協力者　満武　巨裕　　医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構 上席研究員
　　合田　和生　　東京大学生産技術研究所　特任准教授
　　山下　貴範　　九州大学病院ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　技術専門職員
　　朴　　珍相　　九州大学病院ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　特任助教
　　伊豆倉　理江子　九州大学病院ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　特任助教
　　野尻　千夏　　（株）ケア・フォー

研究要旨

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 回集計した。また、本研究班診断基準分科会より研究成果として「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 CPR0.2ng/ml 以下相当）」が 92,280 名という結果を得た。

Key words: 1 型糖尿病、インスリン分泌枯渇例、有病率、データベース、疫学、機械学習

A. 研究の背景と目的

1 型糖尿病は小児期に発症する頻度が高い疾患として知られるが、糖尿病治療の発展と共に、現在では天寿を全うし得る疾患となった。加えて近年は、成年後発症の 1 型糖尿病症例の存在も広く認められるに至っている。

その結果、いまや成年後の罹病期間が長い疾患とも言える。インスリン自己注射を一生持続することや、長期にわたる罹病のために糖尿病合併症の発症頻度が高いことを考慮すると、健常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。

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。しかしながら成年に達したと同時に補助はなくなる。成年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推定される一方で、これまでに成年以降を含む 1 型糖尿病の有病率や地域分布、合併症の状況などについての充分な調査はできておらず、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)疫学とでもいうべき新たな領域が開かれつつある [1)]。これはつまり、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 の協力医療機関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、抽出アルゴリズム）を用いて算出する事により、薬剤の副作用を検知する。現在のレセプトにある保険病名は、様々な要因で確実性を欠いており正確な病態を示していないため、抽出アルゴリズムで 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%正しく病態（副作用）を表しているわけではないが、副作用の臓器や疾患分野の専門医によるカルテレビューなどによりその抽出アルゴリズムの陽性的中率（Positive Predictive Value：PPV）や感度（all possible case による感度＝Recall）を可能な限り明らかにすることは可能である。つまり、一定の制限はあるもののその 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、DB を活用した様々な疫学に展開が可能であり、Phenotyping と呼ばれている [12)]。

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、平成 28 年度までに、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 型糖尿病抽出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[2)]。平成 29 年度には、厚生労働省が主導する医療 Big Data 解析基盤の一つである NDB 事業[1)]と連携して、「1 型糖尿病」および「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」の日本における有病率を算定した。

なお NDB とは、日本で発生する年間約 20 億件に上る電子化された全てのレセプトと 2600 万件に上る特定健診結果を匿名化して突合収集し、公益目的に解析するための基盤である。

B. 研究方法

（1）平成 28 年度成果の 1 型糖尿病の抽出アルゴリズムを用いた NDB による 1 型糖尿病有病率の初回検討

平成 28 年度までに開発した抽出アルゴリズムは、表1、表2通りである。

表1． 平成 28 年度までに開発した「1 型糖尿病」のレセプトからの抽出ロジック

A NOT (B NOT C)

A. 以下の、①AND(②OR③OR④OR)

①1型糖尿病・確定診断

②基礎インスリン（持続型、中間型、混合型）の処方がある

③「ケトアシドーシス」wordを含む病名・確定診断

④「膵移植」wordを含む病名・確定診断（ドナーは除く）

B. 以下の、⑤OR⑥

⑤SU剤、グリニド剤、DPP4阻害剤の最終処方より前に１型糖尿病病名登録

⑥「１型糖尿病」病名が死亡以外で転帰

C.

膵移植または緩徐進行１型糖尿病の確定診断

このロジックの九州大学病院における PPV は 82.4%、all possible case による感度（Recall）は 63.8%であった。

表２．平成 28 年度までに開発した「1 型糖尿病かつインスリン依存例」のレセプトからの抽出ロジック

A NOT B
A. 以下の、①AND②
①１型糖尿病・確定診断
②基礎インスリンの処方がある
B. 以下の、⑤OR⑥
⑤SU剤、グリニド剤、DPP4阻害剤の最終処方より前に１型糖尿病病名登録
⑥「１型糖尿病」病名が死亡以外で転帰
このロジックの九州大学病院における PPV は 80.5%、Recall は 61.5%であった。

平成 29 年度は、本研究で開発した九州大学病院のレセプトデータおよび電子カルテデータによる抽出アルゴリズムを、AMED 事業「エビデンスの飛躍的創出を可能とする超高速・超学際次世代 NDB データ研究基盤構築に関する研究・研究報告会　研究期間 2016 年度(H.28) 代表者 満武 巨裕（医療経済研究・社会保険福祉協会 医療経済研究機構）」（以下満武巨裕班）と連携し、同研究班の東京大学・生産技術研究所・合田和生特任准教授、喜連川優教授により、NDB に適用して 1 型糖尿病関連の有病率の算定を行った。なお、本研究では、NDB による 1 型糖尿関連症例の抽出と有病率算定を受け、抽出アルゴリズムを改修し、再度 NDB を活用することにより有病率を精緻化する手法を採用した。

満武班で扱う NDB は、平成 21 年度～平成 26 年度の全国のレセプトデータのみであるため、本研究では表２の抽出アルゴリズムを満武班に提供した。なお、これは「1 型糖尿病かつインスリン依存例」抽出アルゴリズムであり、平成 28 年度までに実施した 1 型糖尿病の病名（E10）や 1 型糖尿病関連自己抗体を持つ症例を中心とした 864 名のカルテレビューにより、1 型糖尿病かつ血中 CPR 0.6ng/ml 未満相当のものを 3 名の専門医により真の症例と判断して構築した抽出ロジックである。

（2）　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。**

C. 研究結果

満武班は表２のアルゴリズムを基に、NDB 上で構築可能な抽出アルゴリズムとして新たに表３のロジックを組み、NDB を用いて「1 型糖尿病かつインスリン依存例」の抽出を行った。九州大学病院データで計算された本抽出ロジックの PPV は 72.7%、感度 65.2%であった（後にカルテレビューの追加により感度を修正）。

表３．NDB 用に修正した「1 型糖尿病かつインスリン依存例」の NDB からの抽出ロジック

(① AND ②) NOT ③ ①１型糖尿病（疑い病名含む） ②基礎インスリンの処方がある ③SU剤、グリニド剤、DPP4阻害剤の処方がある

表４．表３の抽出ロジックを用いて NDB から抽出した 1 次調査結果（PPV や感度による修正前値）

	E10確定病名 症例数（人）	基礎インスリン 処方有症例（人）	T1D禁忌の 糖尿病症例（人）
平成21年度	263,172	146,249	128,873
平成22年度	317,556	161,622	136,848
平成23年度	367,712	178,903	144,380
平成24年度	393,145	183,471	139,483
平成25年度	417,575	190,684	139,212
平成26年度	452,025	198,527	143,323

表４の結果により、1 次調査結果では「1 型糖尿病かつインスリン依存例（血中 CPR 0.6ng/ml 未満相当）」を平成 26 年度では、143,323 名×72.7%（PPV）/73.9%（感度）により日本における有病者数として 140,996 名と算定した。なお、この際の感度は外部専門医から紹介された真の 1 型糖尿病症例を Gold Standard として用いた。

この結果を平成 29 年 12 月に開催された本研究の全体会議で報告した。しかしながら同会議において、診断基準分科会から研究成果として、１型糖尿病のインスリン分泌が枯渇した例の判定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 未満と報告された。これにより、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例」へと変更することとなった。

平成 21 年度～23 年度当時の九州大学病院での（あるいはその他の多くの病院でも）血中 CPR 測定は、感度限界が血中 CPR 0.2ng/ml 以下であり、かつ測定は全例を厳密な空腹時採血としておらずまた記録もないため、血中 CPR は随時採血と考えられること、および血中 CPR 0.2ng/ml と CRP 0.2ng/ml 未満の差は不明なため、血中 CPR0.2 ng/ml 以下に相当する症例を抽出するロジックを「インスリン分泌枯渇例」抽出ロジックとすることとした。

レセプトデータには血中 CPR 検査結果値は含まれないため、以下のようにロジックを構築した。まず、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 人のうち、病名に関わらず血中 CPR 検査結果がある症例を、重複を除き 3470 名抽出した。そのうち、同期間中に一度でも血中 CPR 値が 0.2ng/ml 以下であったものは 260 名であった。平成 27 年度研究のカルテレビューの結果により 1 型糖尿病の真偽判定済みの 864 名にはこの 260 名の内の 200 名が含まれており、それにより 188 名が 1 型糖尿病であることが分かった。また、血中 CPR 0.2ng/ml 以下の 260 名の

うち、1 型糖尿病の真偽判定済の 864 名に含まれていなかった残りの 60 名について追加カルテレビューを行ったところ、1 名のみが 1 型糖尿病であった。従って、最終的に計 189 名の「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例（血中 CPR 0.2ng/ml 以下相当）」の真の症例を同定することができた。

次に、血中 CPR 検査結果値を含まないレセプトデータのみからの「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」の抽出ロジックを開発した。

まず、血中 CPR 結果がある 3470 名のうち、膵移植症例 33 名を除く 3437 名を母数とした。その中には、189 名の「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」のうち 23 名の膵移植症例が含まれていた。残りの 166 名を「膵移植を受けていない、1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」として、次のステップへ進んだ。

NDB では年（度）次での解析に威力を発揮するため、九州大学病院で策定するロジックも年（度）次ベースとした。上記の血中 CPR 検査結果を持ち膵移植をしていない 3437 名およびその中で「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」の真の症例 166 名（それ以外の「偽症例」3271 名）のうち、九州大学病院受診歴のある症例は、平成 25 年度には真が 44 名（偽が 921 名）、平成 26 年度には真が 55 名（偽が 944 名）であった。

それぞれの年（度）次で、真の症例を目的変数として、血中 CPR 検査結果値を含まないレセプトデータ項目のみを説明変数として、機械学習手法の一つである Gradient Boosting Decision Tree（以下 GBDT）を実施した。その結果、図 1 上下に示すように高い予測精度を示す結果となった。

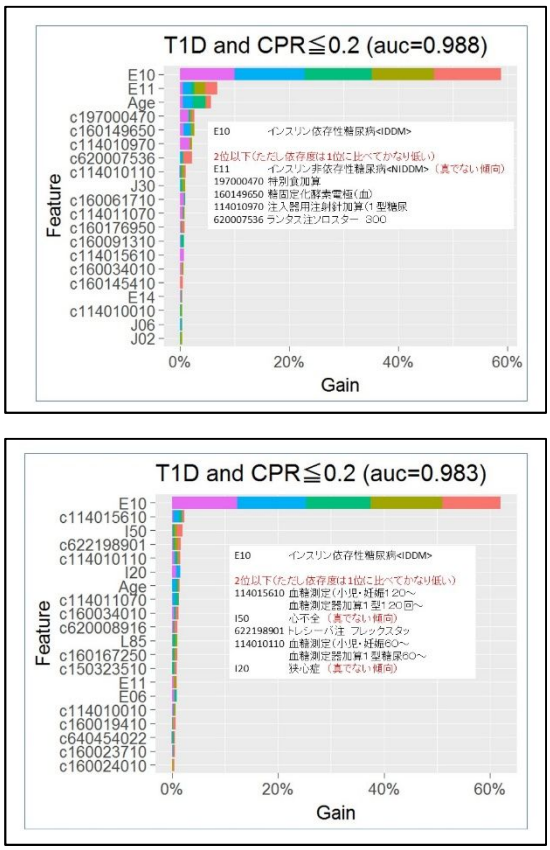


図 1　上（平成 25 年）、下（平成 26 年）における九州大学病院のレセプト項目による 1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例（血中 CPR 0.2ng/ml 以下相当）の GBDT による予測

図 1 に示すように、平成 26 年と平成 25 年の両年とも、予測に対しては 1 型糖尿病の病名（E10）の重要度が 1 位であり、Gain の率も高い。また、2 位以降は、トレシーバ、ヒューマログ、ランタス等のインスリン製剤も見られるものの、両年度に共通しておらず、また真でないケースでの処方も多く見られ、条件としては組み込みにくい。

一方で、E11（2 型糖尿病）（偽の傾向）は両年とも上位にあり、さらには「注入器

用注射針加算（１型糖尿病、血友病患者又はこれに準ずる患者）」（真の傾向）や「注入器用注射針加算（その他）」（偽の傾向）、および「血糖自己測定器加算（１型糖尿病・小児低血糖症等）」（真の傾向）や「血糖自己測定器加算（１型糖尿病の患者を除く）」（偽の傾向）などが共通の上位項目として挙がっていた。

本研究では、「インスリン依存例」から「インスリン分泌枯渇例」抽出へ方針変更をしたことに加えて、NDB による 1 次調査結果（表４）を受けて NDB の特性を理解することができた。更に、今回の GBDT の結果を受けて、NDB 利用に際し、より適したロジックを開発し、年（度）次の抽出ロジックとし、またスコア化による判定ロジックを加えるなど、抽出ロジックを大きく修正した（表５、表６）。

表５．平成 29 年度に NDB での抽出結果を基に修正した「1 型糖尿病」抽出ロジック

※病名は修飾語に「疑い」があれば除く。

①1型傾向（各1点）
- E10病名がある
- 注入器用注射針加算（１型糖尿病、血友病患者又はこれに準ずる患者）がある
- 血糖自己測定器加算（１型糖尿病・小児低血糖症等）がある

② 2型傾向（各1点）
- E11病名がある
- 注入器注射針加算（その他）　がある
- 血糖自己測定器加算（１型糖尿病の患者を除く）がある

③1型調整スコア ＝ 1型傾向（最大3点）－ 2型傾向（最大3点）

1点以上を「１型糖尿病」と推定する。

PPV や感度は年度毎に算出する。

表６．平成 29 年度に NDB での抽出結果を基に修正した「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」の抽出ロジック

※病名は修飾語に「疑い」があれば除く。
①1型傾向（各1点）
E10病名がある
注入器用注射針加算（１型糖尿病、血友病患者又はこれに準ずる患者）がある
血糖自己測定器加算（１型糖尿病・小児低血糖症等）がある
基礎インスリンの処方がある
②2型傾向（各1点）
E11病名がある
注入器注射針加算（その他）　がある
血糖自己測定器加算（１型糖尿病の患者を除く）がある
③1型調整スコア ＝ 1型傾向（最大4点）－ 2型傾向（最大3点）
2点以上を「１型糖尿病かつインスリン枯渇例」と推定する。

PPV や感度は年度毎に算出する。

本研究では、NDB における第 2 回目の調査として、満武班において NDB に対して表５、表６の抽出ロジックを用いて、「1 型糖尿病」（表５による）、「1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例」（表６による）の有病者数を算出した（表７参照）。なお第 2 回目の抽出では、満武班は、3 種類の名寄せ方法による抽出を試みている。「ID1」は、厚生労働省側が被保険者番号もとに匿名化したものであり、「ID2」は、厚生労働省側が氏名情報もとに匿名化したものである。また、「vPID」は、満武班が ID1 と ID2 の特性を生かして新たに作成した ID である。結果や総計をみると vPID が最も信頼できると思われる。

表７．表５および表６の抽出アルゴリズムを用いた NDB による「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」症例の抽出（PPV や感度による修正前の最終計算前値）。三種類の名寄せ方法（ID1、ID2、ｖPID）を用いた。

1型糖尿病例の推定

合計 / 患者 D = D1

	Positive	Negative	総計
平成21年度	148,321	13,088,068,0	131,029,001
平成22年度	144,006	1,241,905,335	1,255,049,341
平成23年度	15,254,0	1,261,002,768	1,261,155,308
平成24年度	148,763	119,981,298	1,201,130,061
平成25年度	147,990	119,024,622	119,172,612
平成26年度	151,605	119,259,407	119,411,012

合計 / 患者 D = D2

	Positive	Negative	総計
平成21年度	1,21,994	131,662,701	131,784,695
平成22年度	131,873	14,064,641,3	14,077,828,6
平成23年度	136,788	141,156,040	141,292,828
平成24年度	139,123	141,841,501	141,980,624
平成25年度	141,718	141,039,585	141,181,303
平成26年度	14,2,551	141,038,773	141,181,324

合計 / 患者 D = vPD

	Positive	Negative	総計
平成21年度	117,112	1,026,092,245	1,027,263,357
平成22年度	1,26,795	1,06,655,808	1,06,782,603
平成23年度	13,0,868	1,07,079,990	1,07,210,858
平成24年度	133,067	1,07,689,609	1,07,8,22,676
平成25年度	133,351	1,07,538,974	1,07,672,325
平成26年度	136,315	1,07,885,729	1,08,022,044

1型糖尿病かつインスリン枯渇例の推定

合計 / 患者 D = D1

	Positive	Negative	総計
平成21年度	13,2,543	13,0,8,96,4,58	131,029,001
平成22年度	1,27,021	1,241,922,320	1,255,049,341
平成23年度	134,355	1,261,020,953	1,261,155,308
平成24年度	13,0,4,4,2	119,999,619	1,201,130,061
平成25年度	13,0,222	119,04,239,0	119,172,612
平成26年度	133,076	119,277,936	119,411,012

合計 / 患者 D = D2

	Positive	Negative	総計
平成21年度	1,03,392	131,681,303	131,784,695
平成22年度	111,290	14,066,699,6	14,077,828,6
平成23年度	114,989	141,177,839	141,292,828
平成24年度	116,322	141,864,302	141,980,624
平成25年度	119,275	141,062,028	141,181,303
平成26年度	119,855	141,061,469	141,181,324

合計 / 患者 D = vPD

	Positive	Negative	総計
平成21年度	1,04,750	1,026,216,07	1,027,263,357
平成22年度	11,2,534	1,06,670,069	1,06,782,603
平成23年度	115,535	1,07,095,323	1,07,210,858
平成24年度	116,692	1,07,7,05,984	1,07,8,22,676
平成25年度	117,299	1,07,555,026	1,07,672,325
平成26年度	119,583	1,07,9,02,461	1,08,022,044

表７に NDB を用いて抽出した有病者数を示した。このロジックの九州大学病院におけるこのロジックを用いたときの PPV や感度は年次間における大きな差はなかった（1 型糖尿病例；平成 25 年 PPV68.7%、感度 76.8%、平成 26 年 PPV67.5%、感度 78.4%、1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例;平成 25 年 PPV64.7%、感度 85.6%、平成 26 年 PPV67.6%、感度 87.6%）。

平成 25 年と平成 26 年に抽出された有病者数の結果には大きな変化は見られなかった（表７）ため、そこで平成 26 年のデータを用いて、有病者数を算出した。その結果、

１）1 型糖尿病

136,315 名×67.5%（PPV）/78.4%（感度）=117,363 名

２）1 型糖尿病かつインスリン分泌枯渇例

119,583 名×67.6%（PPV）/87.6%（感度）=92,280 名

という結果が得られた。

D. 考察

本年度は、当初からの計画通り、AMED 事業「エビデンスの飛躍的創出を可能とする超高速・超学際次世代 NDB データ研究基盤構築に関する研究（代表者 満武巨裕）」と連携して、NDB を用いた 1 型糖尿病の有病者数を 2 回にわたって推計した。

数値的には、1 型糖尿病が 11 万７千人、インスリンが枯渇した 1 型糖尿病例が 9 万

2 千人強であった。

本研究班で並行して行った平成 29 年に１型糖尿病で医療機関を受療した全国の患者数調査では、約 11 万 5 千人（男性 5 万 1 千人、女性 6 万 4 千人）と推計されている。おり、１型糖尿病者有病者数は、極めて近い値となった。有病者数の算定により、成年１型糖尿病症例（あるいは１型糖尿病インスリン分泌枯渇症例）に対する厚生労働省の対応が具体化されることを期待する。

NDB のような悉皆データベースを用いて集団全体（この場合は日本国民）の病態を明らかにすることは、今後ますます盛んになることであろう。その理由として、

１） 一旦方法論が確立されると、費用が掛からず、定点観測などが可能となる。

２） 都道府県別、年齢層別、など様々な切り口で解析が可能となる。

３） 本研究のような手法で PPV を向上させることにより、一定の精度で症例の様々な特徴を抽出することが可能となる（併発症、投薬の内容、医療費など）。

４） 今後、特定健康診査データと突合することが可能となるが、その場合は、3)の特徴に加えて、検査値などの特徴なども明らかになる。

「データベース疫学」ともいうべきこのような流れは、1.2 億人に上る人口を有しながら国民皆保険、フリーアクセスを続けてきた日本にとって、大きな価値を持つ知識の源になる可能性がある。

E. 研究発表

１．論文発表

1) Kawamura T, Nakashima N, Yokoyama T, Mitsutake N, Ikegami H, Imagawa A, Tajima N, Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan—The first report from an epidemiological study of type 1 diabetes in Japan. Journal of Diabetes Investigation, 2018, in submission.

２．学会発表

1) 中島直樹；NDB を用いて、日本の生活習慣病の全体像をいかに正確に把握するかシンポジウム 7　日本医療情報学会合同シンポジウム：世界最大級の医療 Real World Data、NDB を用いた糖尿病研究　第 61 回日本糖尿病学会年次学術集会（2018 年 5 月 24 日、東京）

F. 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

G. 参考文献

１） 中島 直樹: 医療ビッグデータ活用の現状と展望, 日本腎臓学会誌, 59(7), 1054-1059, 2017.

２） 中島直樹、山下貴範、伊豆倉理江子、野尻千夏、徳永章二、錦谷まりこ：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」報告書（平成 28 年度）　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）

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

成年 1 型糖尿病の疾患登録データベース構築と断面調査研究

分担研究者　中島　直樹　　九州大学病院　ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　教授
川村　智行　　大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学　講師
菊池　透　　埼玉医科大学病院　小児科　教授
西村　理明　　東京慈恵会医科大学　糖尿病・代謝・内分泌内科
梶尾　裕　　国立国際医療研究ｾﾝﾀｰ病院 糖尿病内分泌代謝科 診療部長
研究協力者　德永　章二　　九州大学病院　ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　講師
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　准教授
若田　好史　　九州大学病院　ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ　助教
行実　郁子　　（株）ケア・フォー
西川　直子　　大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学　大学院生
堀田　優子　　大阪市立大学大学院 医学研究科 発達小児医学　大学院生

【診断基準分科会】
池上 博司、今川 彰久、島田 朗、杉原 茂孝、浦上 達彦

【社会的重症度分類分科会】
西村　理明、植木浩二郎、菊池 信行

【登録制度分科会】
梶尾　裕、田嶼 尚子

【疫学的検討】
横山 徹爾

研究要旨

本研究班は、診断基準分科会、社会的重症度分類分科会、登録制度分科会により構成され、相互に連携を取りながら研究を行った。登録制度分科会では、平成 29 年度までに 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 の構築を行った。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 名の成年 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、低い個人収入と医療費負担の大きさから暮らし向きも厳しい症例が多いこと、多くは医療費の公的補助システムの必要性を感じていることが示唆された。

Key words: 1 型糖尿病、データベース、疫学、疾患登録、実態調査、成年

A.研究の背景と目的

1 型糖尿病は成年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、近年は成年後発症の 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、現状では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て、健常人に比べて大きな経済的・社会的・心理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は自己負担 3 割として、年間約 120,000～360,000 円と言われている [1)]。

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。成年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あり得る一方で、これまでに成年以降の 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 型糖尿病は実態が不明なために指定難病となることは難しい状況である。

本研究は、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、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 28 年度から平成 29 年度にかけて 1 型糖尿病疾患コホート研究 DB を構築し、平成 29 年度には断面実態調査を行うこととした。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。本報告書では、これらについての研究成果を報告する。

B.研究方法

(1) 成年 1 型糖尿病の疾患登録データベース構築

本疾患登録データベース構築の目的は、成年の 1 型糖尿病患者を対象とした日常生活・社会生活に着目した断面調査をし、社会的実態を明らかにすることである。

平成 28 年度から、調査研究のデザイン、項目の選定などを行い、平成 29 年度には、本研究から九州大学病院へ、同病院の臨床観察研究支援事業（以下、COS3）が運用している九州大学臨床研究データ管理システム（以下、CRIN-Q）の利用を委託し、システムを構築した。構築システムは、厚生労働省による「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン 第 5 版」を準拠しており、かつ断面調査研究にも前向きコホート研究にも対応可能であるものとした。

(2) 成年 1 型糖尿病の疾患登録データベー

スを用いた断面調査

アンケート調査の概要は以下の通り。

アンケート実施者：川村智行医師、西川直子医師、堀田優子医師（いずれも大阪市立大学所属）

アンケート実施期間：2018 年 1 月から 4 月

アンケート実施場所：大阪市立大学医学部附属病院　小児科外来

アンケート対象者：1 型糖尿病の外来症例が 20 歳以上を対象とした。

アンケート実施方法：外来終了後に担当者が対象症例にアンケートを記入依頼と同意取得し、アンケート用紙を手渡し、患者は一人で記入しポストに投入した。

返送されたアンケートの記載内容及び医学的データは、B-1 で構築した疾患登録データベースシステムを利用した。すなわち、大阪市立大学附属病院内に設置した端末を用いて、九州大学病院 COS3 が運用する CRIN-Q システムにセキュアな Web 回線により入力し、九州大学病院内のサーバーにデータベースに保存した。

データベースは、6 パートにより構成し、それぞれ「基本情報」、「周産期・発見時情報」、「経年管理_検査値」、「経年管理_インスリン、経年管理_合併既往」、「経年管理_生活状況」という名称を付けた。

「経年管理_検査値」は個人について複数回の記録があった。欠測値が多数存在したが、その分布は個人と変数により異なっていた。そこで、各検査値で最も新しい値をその個人の値として採用した。

「周産期・発見時情報」には「在胎週数__週」から「既往歴_発達遅滞」までの設問を設定したが、大部分の項目が全て欠測であった。ただし、「無症状」から「既往症_発達遅滞」までの項目については、「易疲労または不活発」を除く、無症状、学校検尿、病院検尿、家庭検尿、口渇・多飲・多尿、体重減少、DM 性ケトアシドーシス（pH 7.3 以下）、尿ケトン体陽性のみ、既往歴_発達遅滞の設問について最大 3 名までの回答があった。しかし、3 名以下では意味のある集計はできないと考え、今回は集計から除外した。

(3)　統計学的方法

入力されたデータをデータベースとして統合し、統計解析ソフトに取り込んだ。収集した結果の要約変数を算出するとともに、項目間の関連について若干の統計解析を行った。

集計及び解析にあたって、欠測データは欠測値として取り扱い、統計学的な処理による補完は行わなかった。すなわち、欠測値は集計や解析の対象から除いた。

患者背景の要約統計量については、連続変数は中央値と範囲（最小値、最大値）を、カテゴリーが設定されている変数は、各カテゴリーに該当する回答数と、回答者数(101 名)に占める割合(%) を算出した。

変数間の関連については、分割表は$\chi 2$検定か Fisher's exact test により検定した。目的変数が連続変数の場合は t-test,、ANOVA （分散分析）、ANCOVA （共分散分析）を適用した。目的変数が二値変数の場合は、オッズ比とその 95% 信頼区間を logistic regression analysis により推定した。順序変数（間隔が一定とは限らないが順のある選択肢）の傾向の検定 (test of trend) は、順序変数を順に数字をあてはめ、連続変数として取り扱って logistic regression analysis を行い、P 値を求めた。

適宜 multinomial logistic regression による検定も行った。logistic model の選択はステップワイズ法により行い、P< 0.10 でモデルに取り込み、P>0.20 でモデルから除外した。検定は全て両側検定である。統計解析は Stata 14.2 (Stata Corp., College Station, Texas) により行った。

C. 研究結果

(1) 成年 1 型糖尿病の疾患登録データベース構築

COS3 の運営する CRIN-Q により、成年 1 型糖尿病の疾患登録データベースを構築した。詳細は、別添１、別添２を参照されたい。

(2) 成年 1 型糖尿病の疾患登録データベースを用いた断面調査

アンケート回答患者数は 101 人であった。各項目の要約変数を表１に示す（表１）。以下に患者背景などの概要を記す。

患者背景：

男性 32 名(31.7%)、女性 69 名(68.3%) と回答者の多くは女性であった。年齢は 20 歳から 79 歳まで分布し、中央値は 27 歳であった（図 1.1）。発症年齢、及び、インスリン開始年齢の中央値（範囲）は、それぞれ、9 (0〜45)、9 (1〜45) 歳であった（図 1.2, 1.3）。BMI (kg/m2) は 18.1 から 38.3 まで分布し、中央値は 23.1 であった（図 1.4）。HbA1c (NGSP) の中央値（範囲）は 7.5 (4.9〜14.0) であった（図 1.5）。

１型糖尿病の経年管理：

ペン型注射器は 41.6% が使用しており、その使用形態の 90.5%は Multiple Daily Injection(MDI)であった。インスリンポンプは 63%で行われ、そのうち、73% はインスリンポンプのみ、27% は Sensor Augmented Pump（SAP）であった。一日の総インスリン量と一日の基礎インスリン量の中央値（範囲）は、それぞれ、46 (単位) (15〜111)、18(単位) (44〜51.9) であった（図 1.6, 1.7）。

生活：

回答者の 72% は仕事が有ると回答し、22%は在学中であった。「糖尿病による採用の拒否」についての設問には 80 人(79.2%) が回答し、そのうち 51.2% は「(拒否が) ない」を選択したが、12.5% は「あり」、10%は「ある。確証はないが多分糖尿病が理由だったと思う」を選択した。

離職の経験は回答者(80 名）の 15 名（18.8%) が「あり」と回答し、理由（複数選択）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」に、それぞれ、26.7%、53.3%、26.7%、13.3% が「はい」を選択した。「1 型糖尿病による結婚の制限」については 6.2% が「あり」と回答している。

経済：

個人収入（昨年）については 98.0% が回答したが、そのうち「答えたくない」「分からない」が、それぞれ、10.1%、29.3%で、合計 39.4% に上った。残りの情報が得られた対象者については 50%以上が 100 万円未満という結果であった。世帯収入については、「答えたくない」15.3%、「分からない」57.1% と、過半数（72.4%)の情報が不明であった。世帯収入の中央のカテゴリーは「400 万円以上 500 万円未満」であった。

暮らし向きは、101 人中 100 人が回答し、

「やや苦しい」「かなり苦しい」を合わせると過半数（52.0%)となった。毎月の医療費の自己負担額も、毎月の糖尿病関連の自己負担額も共に、過半数が 1 万 5 千円以上のカテゴリーを選択し、最大「4 万円以上」と回答した。「医療費の負担について」を「全く問題ない」と回答したのは 5.2% のみで、43.3%が「大変重い負担に感じると」を選択した。「医療費と血糖管理の関連」については、26.0% の患者が「医療費が負担で血糖管理が不十分だと思う」を選択した。

「生涯に渡る公的補助」を回答者の 77.6% が必要と回答し、その種類について複数回答を求めたところ、94.9% が「一生にわたる補助（難病指定など）」を選択した。

変数間の関連：

いくつかの仮説を下記のように設定し、統計学的に検討した。学歴に関しては、大学院卒が 2 人のみであったため、大学卒と大学院卒を合わせて一つのカテゴリーとした。

１）発症年齢と、学歴、経済状態、HbA1c の関連

発症年齢に対して、学歴、経済状態、HbA1c をプロットし、統計学的な検定を行った（図 2.1, 2.2, 2.3 ）。学歴、及び、経済状態と発症年齢に関しては、multinomial logistic regression と傾向の検定のどちらも統計学的に有意ではなかった（いずれも P ≧ 0.4)。HbA1c と発症年齢の関連は、直線回帰分析により、発症年齢 1 歳上昇に伴う HbA1c の上昇（95%信頼区間）は 0.0283 (-0.0064〜0.0630) と推定され、統計学的に有意な関連は見られなかった (P = 0.11)。

２）学歴、経済状態と HbA1c の関連

学歴を HbA1c に対して散布図と Box plot により図示した（図 2.4-1, 2.4-2)。中学卒のみが他のカテゴリーより HbA1c が高い傾向にある事が分かる。HbA1c の分布は学歴カテゴリーと統計学的に有意に関連していた（P=0.04, ANOVA)。ANCOVA (共分散分析) によると在学中の学校または最終卒業校が大学＋大学院 (referent) に対する HbA1c の差（95%信頼区間）は、中学校、高校、専門学校、短大で、それぞれ、1.27 (0.27〜2.28)、－0.28 (－0.91〜0.35)、－0.30 (－1.07〜0.47)、－0.48 (－1.48〜0.53) と、中学校卒のみ有意に HbA1c レベルが上昇していると推定された。

経済状況を HbA1c に対してプロットしたが、経済状況による HbA1c の顕著な差は見られなかった

（図 2.5-1, 2.5-2)。検定によっても経済状況カテゴリー間で HbA1c の値に統計学的に有意な差は見られなかった (P = 0.48, ANOVA)。

３）治療法（インスリンポンプとペン型注射器の利用）と HbA1c の関連

インスリンポンプについては、なし、インスリンポンプのみ、SAP の 3 カテゴリーで、HbA1c の平均値（標準誤差）は、それぞれ、 7.76 (0.27), 7.97 (0.17), 7.14 (0.20) であった。平均値の差は統計学的に有意でなかった（P = 0.10, ANCOVA)。ペン型注射器の使用の有無でも HbA1c に有意な差は見られなかった (P=0.89, t-test)。

４）経済状態と治療法（インスリンポンプとペン型注射器の利用）の関連

インスリンポンプの使用については、なし、インスリンポンプのみ、SAP の 3 カテゴリー別の分布を図 2.6 に示す。3 カテゴリー間の経済状態（暮らし向き）の 5 カテ

ゴリーの分布に統計学的に有意な関連は見いだされなかった (P = 0.58, Fisher's exact test)。

ペン型注射器の利用の有無別で分けた経済状態（暮らし向き）の分布を図 2.7.に示す。ペン型注射器の利用の有無と経済状態の間には統計学的に有意な関連が見られた (P=0.02, Fisher's exact test)。経済状態の「ゆとりがある」のカテゴリーを選択した患者 4 人のみで、全てペン注射器を利用していたため、「十分にゆとりがある」のカテゴリーと合わせて logistic regression analysis を行った。「十分にゆとりがある」と「ゆとりがある」を合わせたカテゴリーに対して、「ふつう」「やや苦しい」「かなり苦しい」への回答者のペン注射器利用のオッズ比 (95%信頼区間）は、それぞれ、0.56 (0.14〜2.19), 0.22 (0.06〜0.88), 0.15 (0.03〜0.87) で、「やや苦しい」「かなり苦しい」では統計学的に有意な利用のペン注射器の低下が見られた（それぞれ、P = 0.03, 0.04）。傾向も統計学的に有意であった (P = 0.006)。

ペン型注射器の利用の有無については、本人の収入、世帯収入との関連も調べたが、いずれも統計学的に有意な関連は見いだされなかった。

５）ペン注射器利用に関わる要因の探索的解析

ペン注射器利用に関して経済状態（暮らし向き）が統計学的に有意な関連を示したが、性、年齢、発症年齢、医療費の負担についても関連を検討した。経済状態は「十分に余裕がある」「余裕がある」を 1 カテゴリーにまとめ、順序に従い連続変数として取り扱った。医療費の負担については、「全く問題無い」「耐えられる範囲である」を選択した患者が 3 人ずつであったため、「全く問題無い」と「少し負担に感じる」をまとめ、「耐えられる範囲である」「大変重い負担に感じる」をまとめ 2 値変数とした。それらの 5 変数について単変数での logistic regression analysis を行うとともに、ステップワイズ法により multiple logistic model を選択し、互いに統計学的に調整したオッズ比と 95%信頼区間を推定した。

結果を表 2 に示す。説明変数として経済的な暮らし向き、性、発症年齢が選択され、性、発症年齢で統計学的に調整しても、経済的な暮らし向きは統計学的に有意で、より「苦しい」選択肢を選ぶ患者ほどペン型注射器の利用が減る傾向が見られた。

６）HbA1c とインスリン量の関連

HbA1c を総インスリン量に対してプロットした散布図を図 2.8 に示す。直線回帰解析では統計学的な関連は見いだされなかった (P = 0.22)。HbA1c を基礎インスリン量の散布図を図 2.9 に示す。両者には統計学的に有意な関連が見られた (P = 0.04)。

D. 考察

本分科会では、平成 29 年度までに構築した 1 型糖尿病疾患登録 DB を用いて、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 年度には断面調査を実施した。

本調査では、単医療施設（大阪市立大学附属病院）の単診療科（小児科新生児科）を対象とし、未成年期から継続診療を行っている成年症例を登録の対象とはしたためか、中央値が 27 歳とかなり若い症例が中心となった。また、症例数は 101 名であり、

多くの結果は統計学的な有意差までは認められていない。

以上の条件であるため確定的なことは言えないが、いくつかの点で興味ある結果が得られた。

まず、就職率や進学率に大きな問題はなかったが、糖尿病が原因での就職時の採用の拒否は、回答者（79 名）のうちの「あり」「多分あり」が合わせて 22.5%みられた。また、離職の経験は回答者（80 名）の 18.8%が「あり」とし、その理由としては、特に「血糖コントロールが困難な職場であった」が突出していた。

暮らし向きは、101 人中 100 人が回答し、「やや苦しい」「かなり苦しい」を合わせると過半数（52.0%)となった。学生もいるため同世代との比較は難しいが、個人収入を答えた症例（58.6%）の過半数が 100 万円未満という結果であり、一般よりも少ないように思われた。そのような中、医療費の自己負担額は過半数が 1 万 5 千円以上のカテゴリーを選択しており、半数近くが「大変重い負担に感じる」を選択した。また、「医療費と血糖管理の関連」については、4 分の１が医療費の負担で血糖管理が不十分となっている、とした。

その為か、回答者（97 名）の 77.6% が「生涯に渡る公的補助」が必要と回答し、その多くが「一生にわたる補助（難病指定など)」を選択していた。

．学会発表 なし

以上により、未成年期に発症した 1 型糖尿病症例の調査に限定はされているが、成年後には経済的に負担を感じることが示唆された。

今後は、これらを明らかにするために、必要に応じて、本登録疾患データベースを前向きコホート研究として活用することも可能である。

また、今回選定した項目は、成年 1 型糖尿病症例あるいは他の疾患の成年例の日常生活・社会生活に着目した調査項目として、再活用されることも期待したい。

E．研究発表

1．論文発表　　なし
2．学会発表　　なし

F．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

G．参考文献

１）　川田亮，曽根博仁：重要数字 16 インスリン治療を受ける際の年間医療費，糖尿病ケア, 15(2): 114 -114, 2018.

２）　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.

表1．各項目の要約変数

	回答数	中央値 または 割合(%)	(最小-最大値)
記入日 (回答割合： 100.0%)	101	2018/02/28	(2018/02/07 ～ 2018/04/18)
診断年/月 (回答割合： 100.0%)	101	1999/12	(1967/10 ～ 2017/09)
発症（診断）年齢 (回答割合： 100.0%)	101	9	(0 ～ 45)
インスリン開始年/月 (回答割合： 100.0%)	101	1999/12	(1974/10 ～ 2017/09)
インスリン開始年齢 (回答割合： 100.0%)	101	9	(1 ～ 45)
現住所（都道府県） (回答割合： 100.0%)			
愛知県	1	(1.0 %)	
三重県	2	(2.0 %)	
滋賀県	1	(1.0 %)	
京都府	3	(3.0 %)	
大阪府	76	(75.2 %)	
兵庫県	10	(9.9 %)	
奈良県	5	(5.0 %)	
和歌山県	3	(3.0 %)	
年齢 (回答割合： 100.0%)	101	27	(20 ～ 79)
性別 (回答割合： 100.0%)			
男	32	(31.7 %)	
女	69	(68.3 %)	
身長(cm) **(回答割合：** 100.0%)	101	161.0	(146.0 ～ 186.0)
体重(kg) **(回答割合：** 100.0%)	101	60.0	(45.0 ～ 99.0)
BMI(kg/m~2) **(回答割合：** 100.0%)	101	23.1	(18.1 ～ 38.3)
腹囲（臍囲）(cm) **(回答割合：** 0.0%)			

	回答数	中央値 または 割合(%)	(最小-最大値)
喫煙 (**回答割合：** 14.9%)			
なし	14	(93.3 %)	
あり	1	(6.7 %)	
受動喫煙歴 (**回答割合：** 5.0%)			
なし	5	(100.0 %)	
収縮期血圧(mmHg) (**回答割合：** 40.6%)	41	120.0	(80.0 ～ 161.0)
拡張期血圧(mmHg) (**回答割合：** 40.6%)	41	74.0	(38.0 ～ 115.0)
血糖測定時 (**回答割合：** 96.0%)			
早朝空腹時	1	(1.0 %)	
随時	96	(99.0 %)	
血糖値(mg/dL) (**回答割合：** 93.1%)	94	183.5	(39.0 ～ 407.0)
IRI **値**(μU/mL) (**回答割合：** 7.9%)	8	13.5	(2.0 ～ 129.1)
血中 CPR(ng/mL) (**回答割合：** 78.2%)	79	0.01	(0.01 ～ 1.83)
血中アルブミン(g/dL) (**回答割合：** 97.0%)	98	4.3	(3.4 ～ 5.4)
血清クレアチニン(mg/dL) (**回答割合：** 96.0%)	97	0.64	(0.43 ～ 2.17)
HbA1c(NGSP)(%) (**回答割合：** 100.0%)	101	7.5	(4.9 ～ 14.0)
グリコアルブミン(%) (**回答割合：** 20.8%)	21	22.8	(16.8 ～ 52.0)
ヘモグロビン(g/dL) (**回答割合：** 96.0%)	97	13.7	(8.3 ～ 17.4)
ガス分析 (**回答割合：** 72.3%)			
なし	68	(93.2 %)	
あり	5	(6.8 %)	
ガス分析：pH(mEq/L) (**回答割合：** 6.9%)	7	7.25	(7.14 ～ 7.48)
ガス分析：HCO3-(mEq/L) (**回答割合：** 5.0%)	5	21.3	(10.3 ～ 26.4)
ガス分析：BE(mEq/L) (**回答割合：** 5.0%)	5	-0.7	(-15.4 ～ 0.9)

	回答数	中央値 または 割合(%)	(最小-最大値)
総コレステロール(mg/dL) (**回答割合：** 95.0%)	96	184.0	(125.0 ～ 297.0)
HDL **コレステロール**(mg/dL) (**回答割合：** 92.1%)	93	69.0	(34.0 ～ 107.0)
LDL **コレステロール**(mg/dL) (**回答割合：** 20.8%)	21	106.0	(64.0 ～ 152.0)
中性脂肪(mg/dL) (**回答割合：** 92.1%)	93	67.0	(27.0 ～ 250.0)
AST(IU/L) (**回答割合：** 96.0%)	97	16.0	(10.0 ～ 67.0)
ALT(IU/L) (**回答割合：** 95.0%)	96	12.0	(5.0 ～ 44.0)
γGTP(IU/L) (**回答割合：** 28.7%)	29	12.0	(9.0 ～ 28.0)
尿中 CPR(μg/day) (**回答割合：** 5.0%)	5	0.5	(0.1 ～ 14.5)
尿中 CPR（**ｸﾚｱﾁﾆﾝ補正値**）(μg/g Cr) (**回答割合：** 1.0%)	1	16.1	(16.1 ～ 16.1)
尿アルブミン／クレアチニン(mg/g Cr) (**回答割合：** 84.2%)	85	5.0	(0.0 ～ 3029.0)
尿蛋白 (**回答割合：** 94.1%)	76	(80.0 %)	
―			
±	7	(7.4 %)	
+	5	(5.3 %)	
2+	4	(4.2 %)	
3+**以上**	3	(3.2 %)	
尿糖 (**回答割合：** 94.1%)			
―	39	(41.1 %)	
±	1	(1.1 %)	
+	5	(5.3 %)	
2+**以上**	50	(52.6 %)	

	回答数	中央値または割合(%)	(最小-最大値)
GAD 抗体(U/mL) (回答割合： 14.9%)	15	3.8	(0.0 ～ 2000.0)
IA-2 抗体(U/mL) (回答割合： 2.0%)	2	5.5	(0.0 ～ 11.0)
インスリン自己抗体(U/mL) (回答割合： 16.8%)	17	7.7	(0.0 ～ 61.0)
Tg 抗体(U/mL) (回答割合： 2.0%)	2	0.58	(0.00 ～ 1.16)
TPO 抗体(U/mL) (回答割合： 1.0%)	1	0.63	(0.63 ～ 0.63)
ZnT8 抗体(U/mL) (回答割合： 0.0%)			
ペン型注射器の使用 (回答割合： 100.0%)			
なし	59	(58.4 %)	
あり	42	(41.6 %)	
ペン型注射器の詳細 (回答割合： 41.6%)			
MDI（基礎-追加、基礎・追加療法、食事時の追加と基礎インスリン）	38	(90.5 %)	
基礎インスリンのみ	3	(7.1 %)	
その他	1	(2.4 %)	
インスリン製剤_追加インスリン_ペン型:レギュラーインスリン(ヒトインスリン) (回答割合： 37.6%)			
いいえ	37	(97.4 %)	
はい	1	(2.6 %)	
インスリン製剤_追加インスリン_ペン型:超速効型ｲﾝｽﾘﾝｱﾅﾛｸﾞ製剤 (回答割合： 37.6%)			
いいえ	1	(2.6 %)	
はい	37	(97.4 %)	
インスリン製剤_追加インスリン_ペン型:速効型インスリンアナログ製剤 (回答割合： 37.6%)			
いいえ	38	(100.0 %)	
インスリン製剤_追加インスリン_ペン型:混合製剤 (回答割合： 37.6%)			
いいえ	37	(97.4 %)	
はい	1	(2.6 %)	
インスリン製剤_追加インスリン_ペン型:その他 (回答割合： 37.6%)			
いいえ	38	(100.0 %)	

	回答数	中央値または割合(%)	(最小-最大値)
ｲﾝｽﾘﾝ製剤_基礎ｲﾝｽﾘﾝ_ペン型 (回答割合： 40.6%)			
NPH 製剤	1	(2.4 %)	
持効型溶解インスリンアナログ製剤	40	(97.6 %)	
インスリンポンプの使用 (回答割合： 100.0%)			
なし	38	(37.6 %)	
インスリンポンプのみ	46	(45.5 %)	46 (73.0 %)
SAP	17	(16.8 %)	17 (27.0 %)
追加インスリン調整法 (回答割合： 100.0%)			
あり	101	(100.0 %)	
追加ｲﾝｽﾘﾝ調整法_食事ｲﾝｽﾘﾝ (回答割合： 99.0%)			
カーボカウント法	99	(99.0 %)	
その他	1	(1.0 %)	
一日の総インスリン量(単位) (回答割合： 99.0%)			
	100	46	(15 ～ 111)
一日の基礎インスリン量(単位) (回答割合： 100.0%)			
	101	18	(4.4 ～ 51.9)
血糖ﾓﾆﾀﾘﾝｸﾞ方法:SMBG (回答割合： 99.0%)			
いいえ	5	(5.0 %)	
はい	95	(95.0 %)	
血糖ﾓﾆﾀﾘﾝｸﾞ方法:CGM (回答割合： 99.0%)			
いいえ	84	(84.0 %)	
はい	16	(16.0 %)	
血糖ﾓﾆﾀﾘﾝｸﾞ方法:FGM (回答割合： 99.0%)			
いいえ	74	(74.0 %)	
はい	26	(26.0 %)	
食事前の自己血糖測定回数(回／日) (回答割合： 98.0%)			
2	1	(1.0 %)	
3	1	(1.0 %)	
4	97	(98.0 %)	
就寝前の自己血糖測定 (回答割合： 98.0%)			
あり	99	(100.0 %)	

	回答数	中央値 または 割合(%)	(最小-最大値)
神経障害：ｱｷﾚｽ腱反射低下 (回答割合： 100.0%)			
なし	91	(90.1 %)	
あり	1	(1.0 %)	
不明	9	(8.9 %)	
神経障害： 手足のしびれ (回答割合： 100.0%)			
なし	87	(86.1 %)	
あり	6	(5.9 %)	
不明	8	(7.9 %)	
神経障害： 壊疽 (回答割合： 100.0%)			
なし	94	(93.1 %)	
あり	1	(1.0 %)	
不明	6	(5.9 %)	
神経障害： その他 (回答割合： 100.0%)			
なし	91	(90.1 %)	
あり	2	(2.0 %)	
不明	8	(7.9 %)	
網膜症 (回答割合： 100.0%)			
なし	91	(90.1 %)	
あり	8	(7.9 %)	
不明	2	(2.0 %)	
光凝固療術（ﾚｰｻﾞｰ治療） (回答割合： 10.9%)			
あり	11	(100.0 %)	
光凝固療術初回治療年/月 (回答割合： 7.9%)			
1998/04	1	(12.5 %)	
2002/10	1	(12.5 %)	
2003/07	1	(12.5 %)	
2004/04	1	(12.5 %)	
2005/04	1	(12.5 %)	
2005/05	1	(12.5 %)	
2015/08	1	(12.5 %)	
2016/08	1	(12.5 %)	
光凝固療術初回年齢 (回答割合： 7.9%)			
19	1	(12.5 %)	

23	1	(12.5 %)
24	3	(37.5 %)
30	1	(12.5 %)
31	1	(12.5 %)
37	1	(12.5 %)
失明 (回答割合： 99.0%)		
なし	100	(100.0 %)
白内障手術 (回答割合： 97.0%)		
なし	91	(92.9 %)
あり	6	(6.1 %)
不明	1	(1.0 %)

	回答数	中央値または割合(%)	(最小-最大値)
人工透析（or 腹膜透析）中？ (回答割合： 100.0%)			
なし	100	(99.0 %)	
あり	1	(1.0 %)	
透析開始年/月	0.99	(0.0 %)	
2001/02	1	(100.0 %)	
透析開始年齢 (回答割合： 1.0%)			
28	1	(100.0 %)	
腎移植 (回答割合： 95.0%)			
なし	94	(97.9 %)	
あり	2	(2.1 %)	
狭心症、心筋梗塞 (回答割合： 100.0%)			
なし	97	(96.0 %)	
不明	4	(4.0 %)	
脳卒中（脳梗塞・脳出血） (回答割合： 100.0%)			
なし	97	(96.0 %)	
不明	4	(4.0 %)	
下肢切断、その他 (回答割合： 100.0%)			
なし	98	(97.0 %)	
不明	3	(3.0 %)	
高血圧 (回答割合： 100.0%)			
なし	77	(76.2 %)	
あり	15	(14.9 %)	
不明	9	(8.9 %)	
歯周病 (回答割合： 100.0%)			
なし	58	(57.4 %)	
あり	21	(20.8 %)	
不明	22	(21.8 %)	
過去 1 年の中等症以上の症状(回（年間回数）) (回答割合： 96.0%)			
0	77	(79.4 %)	
1	18	(18.6 %)	
2	1	(1.0 %)	
12	1	(1.0 %)	
夜間（22－翌 7 時）の経験(回（年間回数）) (回答			

割合： 3.0%)		
0	2	(66.7 %)
6	1	(33.3 %)
低血糖による怪我や事故 (回答割合： 19.8%)		
なし	18	(90.0 %)
あり	1	(5.0 %)
不明	1	(5.0 %)

	回答数	中央値または割合(%)	(最小-最大値)
光凝固療術初回治療年/月 (回答割合： 7.9%)			
1998/04	1	(12.5 %)	
2002/10	1	(12.5 %)	
2003/07	1	(12.5 %)	
2004/04	1	(12.5 %)	
2005/04	1	(12.5 %)	
2005/05	1	(12.5 %)	
2015/08	1	(12.5 %)	
2016/08	1	(12.5 %)	
透析開始年/月 (回答割合： 1.0%)			
2001/02	1	(100.0 %)	
在学中か既卒かの別 (回答割合： 99.0%)			
在学中	22	(22.0 %)	
卒業	78	(78.0 %)	
在学中の学校 or **最終卒業校 (回答割合：** 99.0%)			
中学校	8	(8.0 %)	
高校	30	(30.0 %)	
専門学校	16	(16.0 %)	
短大	8	(8.0 %)	
大学	36	(36.0 %)	
大学院	2	(2.0 %)	
現在の仕事について (回答割合： 99.0%)			
仕事なし	28	(28.0 %)	
仕事あり	72	(72.0 %)	
仕事をしてない理由について (回答割合：28.7%)			
通学している	13	(44.8 %)	
家事をしている	12	(41.4 %)	
その他	4	(13.8 %)	
仕事の状態について (回答割合： 70.3%)			
主に仕事をしている	54	(76.1 %)	
主に家事で仕事あり	7	(9.9 %)	
主に通学で仕事あり	8	(11.3 %)	
その他	2	(2.8 %)	

勤めか自営かの別 (回答割合： 69.3%)		
一般常雇者（契約期間の定めない雇用者)	39	(55.7 %)
一般常雇者（契約期間が 1 年以上の雇用者	12	(17.1 %)
1 月以上 1 年未満の契約の雇用者	9	(12.9 %)
会社・団体等の役員	2	(2.9 %)
自営業主（雇人あり）	3	(4.3 %)
自営業主（雇人なし）	1	(1.4 %)
その他	4	(5.7 %)
雇用形態 (回答割合： 99.0%)		
正規の職員・従業員	69	(69.0 %)
パート、アルバイト	23	(23.0 %)
労働者派遣事業所の派遣社員	3	(3.0 %)
契約社員	3	(3.0 %)
嘱託	1	(1.0 %)
その他	1	(1.0 %)

	回答数	中央値または割合 (%)	(最小-最大値)
職種 (回答割合： 99.0%)			
経営管理職（会社・ 官公庁の課長級以上、経営者、団体役員）	41	(41.0 %)	
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）	17	(17.0 %)	
事務職（会社等の事務担当者で上記にあてはまらないもの）	6	(6.0 %)	
販売職・サービス職（営業担当者 ・販売員など）	21	(21.0 %)	
工場・建設等の現場労働（工場労働者、建設作業員など）	3	(3.0 %)	
その他	12	(12.0 %)	
発症時の就職状況 (回答割合： 98.0%)			
就職していなかった	87	(87.9 %)	
就職していた	12	(12.1 %)	
就職の経験 (回答割合： 99.0%)			
いいえ	31	(31.0 %)	
はい	69	(69.0 %)	
就職時の糖尿病の告知 (回答割合： 66.3%)			
告げた	43	(64.2 %)	
聞かれなかったので告げなかった	22	(32.8 %)	
聞かれたが告げなかった	2	(3.0 %)	
上司・同僚への糖尿病の告知 (回答割合： 66.3%)			
誰にも告げていない	7	(10.4 %)	
一部の人に告げた	36	(53.7 %)	
周囲の全員に告げた	20	(29.9 %)	
不明	4	(6.0 %)	
糖尿病による採用の拒否 (回答割合： 79.2%)			
ない	41	(51.2 %)	
ある	10	(12.5 %)	

ある、確証ないが多分糖尿病が理由だったと思う	8	(10.0 %)
分からない	21	(26.3 %)
転職の経験 (回答割合： 79.2%)		
なし	65	(81.3 %)
あり	15	(18.8 %)
転職の回数 (回答割合： 10.9%)		
1	7	(63.6 %)
2	2	(18.2 %)
3	1	(9.1 %)
7	1	(9.1 %)

	回答数	中央値 または 割合(%)	(最小-最大値)
転職理由:糖尿病を理由に退職をすすめられたため (回答割合： 14.9%)			
いいえ	11	(73.3 %)	
はい	4	(26.7 %)	
転職理由:血糖コントロールが困難な職場であったため (回答割合： 14.9%)			
いいえ	7	(46.7 %)	
はい	8	(53.3 %)	
転職理由:糖尿病合併症の悪化のため (回答割合： 14.9%)			
いいえ	11	(73.3 %)	
はい	4	(26.7 %)	
転職理由:周囲の無理解のため (回答割合： 14.9%)			
いいえ	13	(86.7 %)	
はい	2	(13.3 %)	
転職理由:その他 (回答割合： 14.9%)			
いいえ	15	(100.0 %)	
転職の理由_その他 (回答割合： 0.0%)			
結婚について (回答割合： 99.0%)			
結婚したことはない	65	(65.0 %)	
結婚している（事実婚を含む）	32	(32.0 %)	
結婚したが離婚した	2	(2.0 %)	
結婚したが死別した	1	(1.0 %)	
1 型糖尿病による結婚の制限 (回答割合： 96.0%)			
なし	57	(58.8 %)	
あり	6	(6.2 %)	
不明	34	(35.1 %)	
子どもについて (回答割合： 99.0%)			
いない	78	(78.0 %)	
いる	22	(22.0 %)	
子どもの人数(人) (回答割合： 21.8%)			

1	12	(54.5 %)
2	7	(31.8 %)
3	3	(13.6 %)
医療保険の加入状況 (回答割合： 99.0%)		
国民健康保険	34	(34.0 %)
被用者保険	62	(62.0 %)
その他	4	(4.0 %)
国民健康保険の種類 (回答割合： 32.7%)		
市町村	16	(48.5 %)
組合	17	(51.5 %)
被用者保険の区分 (回答割合： 63.4%)		
加入者本人	24	(37.5 %)
家族（被扶養者）	40	(62.5 %)

	回答数	中央値 または 割合(%)	答えたくない, 分からない を除いた回答数(割合%)
昨年の本人年収について (回答割合： 98.0%)			
なかった	9	(9.1 %)	9 (17.6 %)
100 万円未満	17	(17.2 %)	17 (33.3 %)
100 万円以上 200 万円未満	9	(9.1 %)	9 (17.6 %)
200 万円以上 300 万円未満	7	(7.1 %)	7 (13.7 %)
300 万円以上 400 万円未満	8	(8.1 %)	8 (15.7 %)
400 万円以上 500 万円未満	4	(4.0 %)	4 (7.8 %)
500 万円以上 600 万円未満	3	(3.0 %)	3 (5.9 %)
600 万円以上 700 万円未満	1	(1.0 %)	1 (2.0 %)
800 万円以上 900 万円未満	1	(1.0 %)	1 (2.0 %)
1500 万円以上	1	(1.0 %)	1 (2.0 %)
答えたくない	10	(10.1 %)	
分からない	29	(29.3 %)	
昨年の世帯年収について (回答割合： 97.0%)			
なかった	2	(2.0 %)	2 (7.4 %)
200 万円以上 300 万円未満	7	(7.1 %)	7 (25.9 %)
300 万円以上 400 万円未満	2	(2.0 %)	2 (7.4 %)
400 万円以上 500 万円未満	5	(5.1 %)	5 (18.5 %)
500 万円以上 600 万円未満	4	(4.1 %)	4 (14.8 %)
600 万円以上 700 万円未満	2	(2.0 %)	2 (7.4 %)
700 万円以上 800 万円未満	2	(2.0 %)	2 (7.4 %)
800 万円以上 900 万円未満	2	(2.0 %)	2 (7.4 %)
1000 万円以上 1100 万円未満	1	(1.0 %)	1 (3.7 %)
答えたくない	15	(15.3 %)	
分からない	56	(57.1 %)	
経済的な暮らし向きについて (回答割合：99.0%)			
十分にゆとりがある	8	(8.0 %)	
ややゆとりがある	4	(4.0 %)	
ふつう	36	(36.0 %)	
やや苦しい	39	(39.0 %)	
かなり苦しい	13	(13.0 %)	
医療費の自己負担額 （毎月）(回答割合： 99.0%)			
5 千円未満	5	(5.0 %)	

5 千円以上 1 万円未満	11	(11.0 %)
1 万円以上 1 万 5 千円未満	27	(27.0 %)
1 万 5 千円以上 2 万円未満	27	(27.0 %)
2 万円以上 3 万円未満	22	(22.0 %)
3 万円以上 4 万円未満	6	(6.0 %)
4 万円以上	1	(1.0 %)
不明	1	(1.0 %)
糖尿病関連の自己負担額（毎月） (回答割合：99.0%)		
5 千円未満	5	(5.0 %)
5 千円以上 1 万円未満	11	(11.0 %)
1 万円以上 1 万 5 千円未満	25	(25.0 %)
1 万 5 千円以上 2 万円未満	29	(29.0 %)
2 万円以上 3 万円未満	22	(22.0 %)
3 万円以上 4 万円未満	6	(6.0 %)
4 万円以上	1	(1.0 %)
不明	1	(1.0 %)

	回答数	中央値 または 割合(%)	(最小-最大値)
医療費の負担について (回答割合： 96.0%)			
全く問題ない	5	(5.2 %)	
少し負担に感じる	44	(45.4 %)	
耐えられる範囲である	6	(6.2 %)	
大変重い負担に感じる	42	(43.3 %)	
医療費と血糖管理の関連 (回答割合： 99.0%)			
医療費が負担で血糖管理が不十分だとは思わない	48	(48.0 %)	
医療費が負担で血糖管理が不十分だと思う	26	(26.0 %)	
医療費が負担で血糖管理が不十分かどうか分からない	26	(26.0 %)	
管理不十分の内容:ｲﾝｽﾘﾝ量を減らしている (回答割合： 25.7%)			
いいえ	19	(73.1 %)	
はい	7	(26.9 %)	
管理不十分の内容:血糖測定回数を減らしている (回答割合： 25.7%)			
いいえ	15	(57.7 %)	
はい	11	(42.3 %)	
管理不十分の内容:受診回数を減らしている (回答割合： 25.7%)			
いいえ	17	(65.4 %)	
はい	9	(34.6 %)	
管理不十分の内容:ﾎﾟﾝﾌﾟ療法が出来ない (回答割合： 25.7%)			
いいえ	22	(84.6 %)	
はい	4	(15.4 %)	
管理不十分の内容:その他 (回答割合： 25.7%)			
いいえ	22	(84.6 %)	
はい	4	(15.4 %)	
管理不十分の内容_その他 (回答割合： 0.0%)			
生涯に渡る公的補助について (回答割合：97.0%)			
不必要	4	(4.1 %)	

必要	76	(77.6 %)
分からない	18	(18.4 %)
公的補助:就職するまで（保険本人になるまで）		
(回答割合： 77.2%)		
いいえ	75	(96.2 %)
はい	3	(3.8 %)
公的補助:小児慢性特定疾患の延長 (回答割合： 77.2%)		
いいえ	78	(100.0 %)
公的補助:一生にわたる補助（難病指定など） (回答割合： 77.2%)		
いいえ	4	(5.1 %)
はい	74	(94.9 %)
公的補助:その他 (回答割合： 77.2%)		
いいえ	76	(97.4 %)
はい	2	(2.6 %)
必要な公的補助_その他 (回答割合： 0.0%)		

	回答数	中央値または割合(%)	申請や申し込みを行った対象者に占める割合
障害年金の受給について (回答割合： 96.0%)			
申請したが受理されなかった	29	(29.9 %)	29 (70.7 %)
受給している	12	(12.4 %)	12 (29.3 %)
申請したことがない	56	(57.7 %)	
生命保険の契約について (回答割合： 96.0%)			
申し込んだが契約できなかった	13	(13.4 %)	13 (22.8 %)
契約している	44	(45.4 %)	44 (77.2 %)
申し込んだことがない	40	(41.2 %)	
住宅ローンの契約について (回答割合： 96.0%)			
申し込んだが契約できなかった	2	(2.1 %)	2 (33.3 %)
契約している	4	(4.1 %)	4 (66.7 %)
申し込んだことがない	91	(93.8 %)	
自動車免許の取得について (回答割合： 99.0%)			
いいえ	36	(36.0 %)	
はい	64	(64.0 %)	
自動車免許の更新について (回答割合： 65.3%)			
更新していない	12	(18.2 %)	
更新している	54	(81.8 %)	
更新していない理由 (回答割合： 10.9%)			
まだ更新の時期が来ていない	11	(100.0 %)	

表２．ペン型注射器の利用に関する logistic regression analysis **の結果**

項目	単変量解析		多重モデル解析	
	Odds Ratio (95% CI)	P	Odds Ratio (95% CI)	P
経済的な暮らし向き (より苦しい選択肢への 1 段階単位)	0.49 (0.29〜0.81)	0.006	0.48 (0.27〜0.84)	0.01
性（男性に対して女性）	0.34 (0.14〜0.81)	0.015	0.25 (0.09〜0.66)	0.006
年齢（10 歳単位）	0.58 (0.34〜1.02)	0.06	※	
発症年齢（10 歳単位）	0.55 (0.29〜1.06)	0.07	0.42 (0.20〜0.88)	0.02
医療費の負担 「全く問題無い」+「少し負担に感じる」 vs. 「耐えられる範囲である」+「大変重い負担に感じる」	0.40 (0.18〜0.92)	0.03	※	

※ 選択されなかった

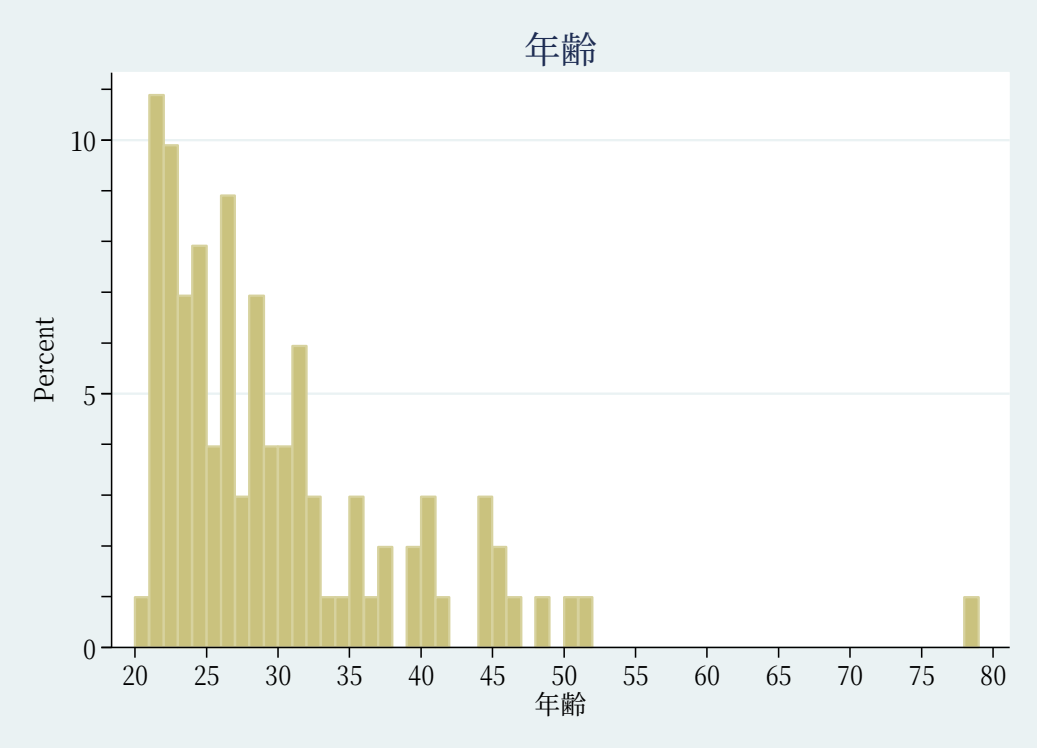


図 1.1. 年齢の分布

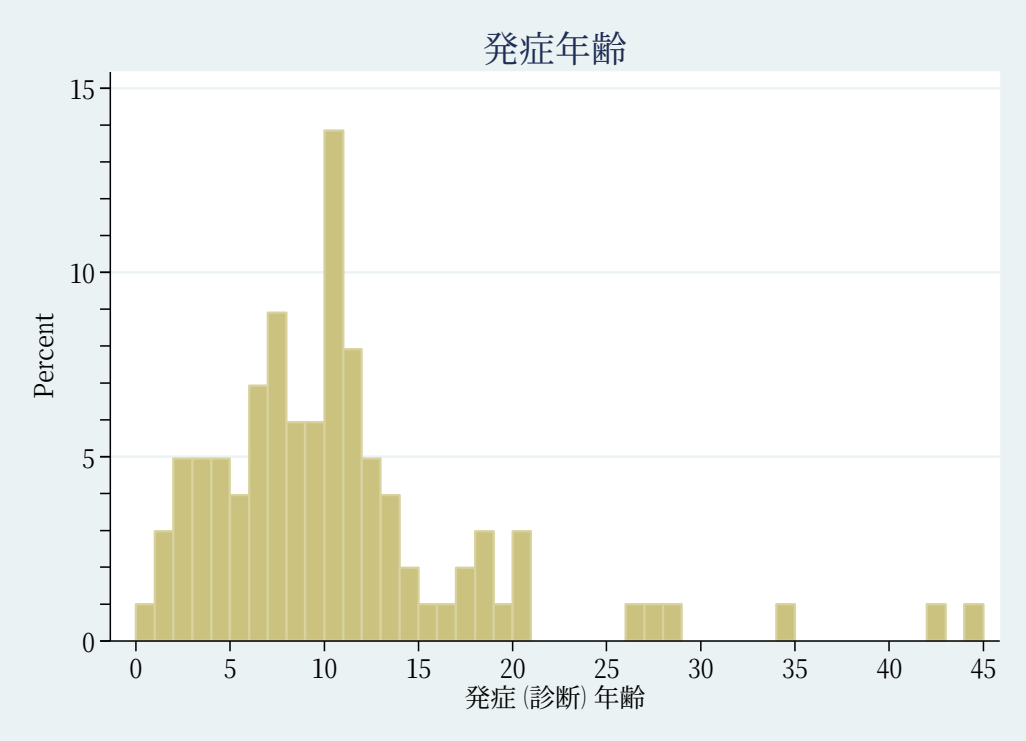


図 1.2. 発症年齢

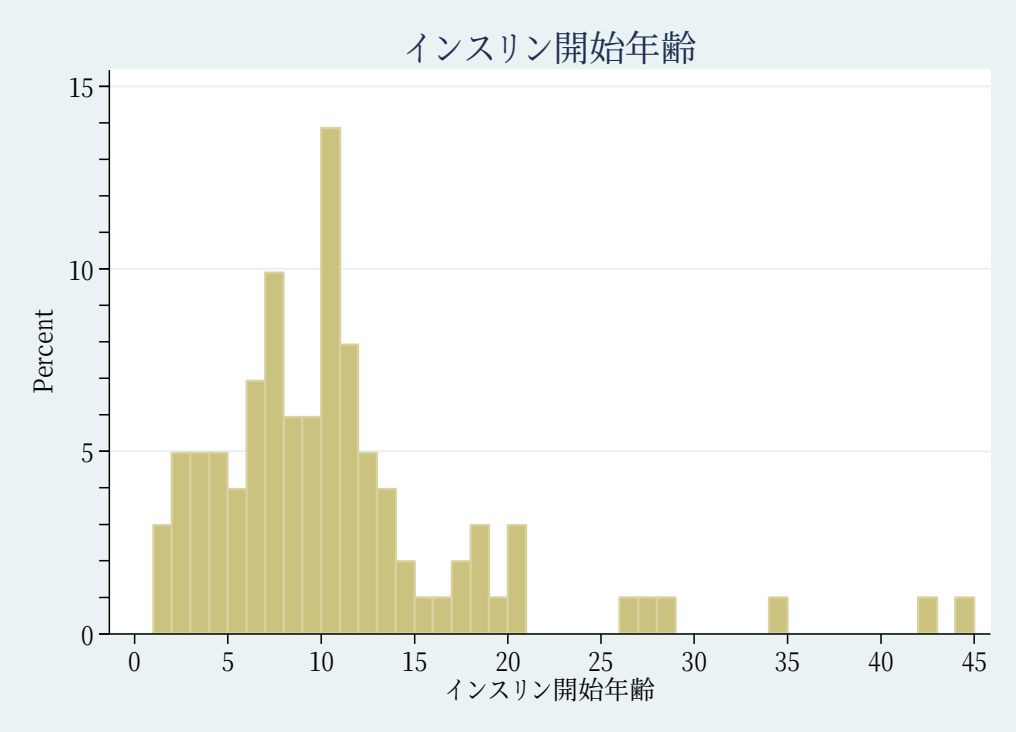


図 1.3. インスリン開始年齢

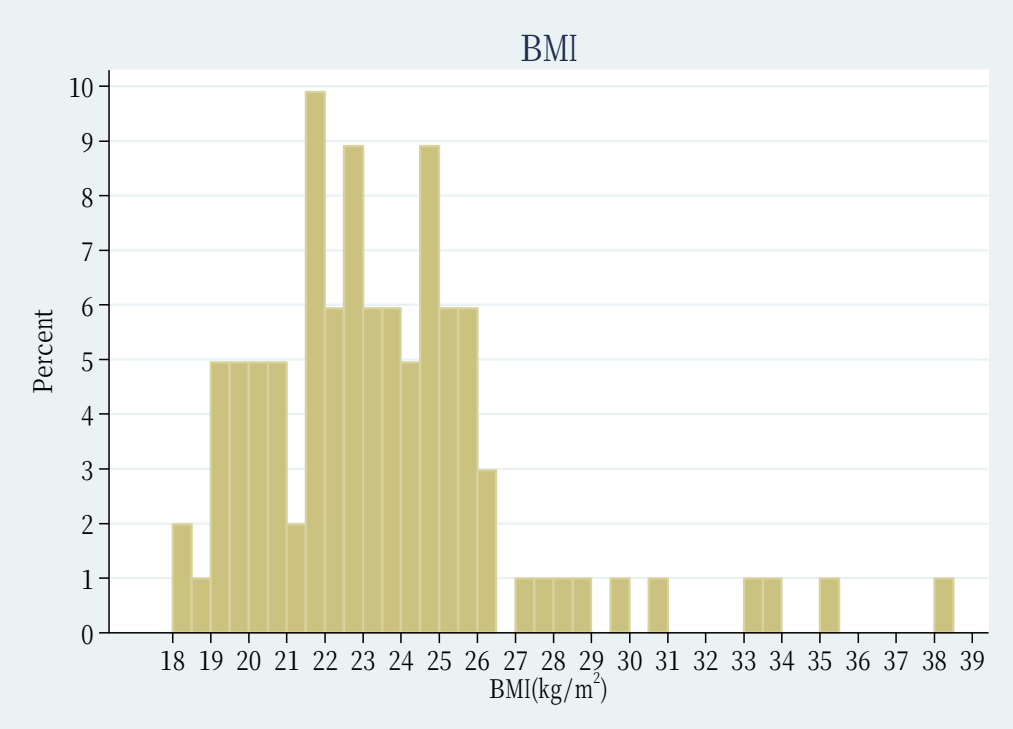


図 1.4. BMI

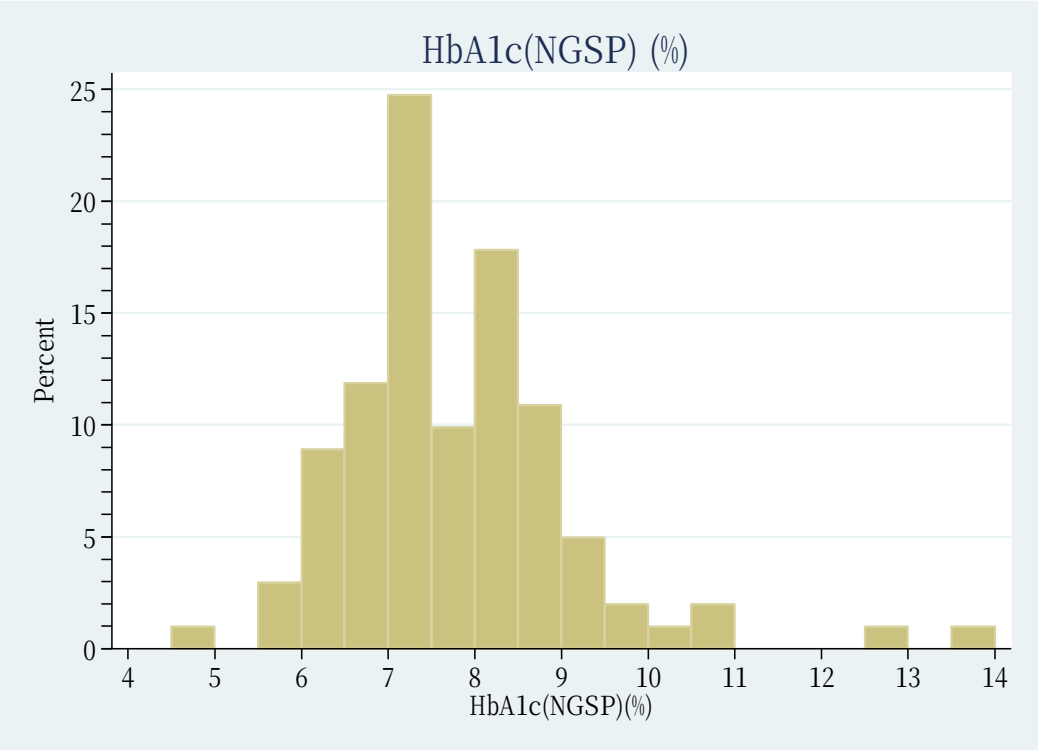


図 1.5. HbA1c

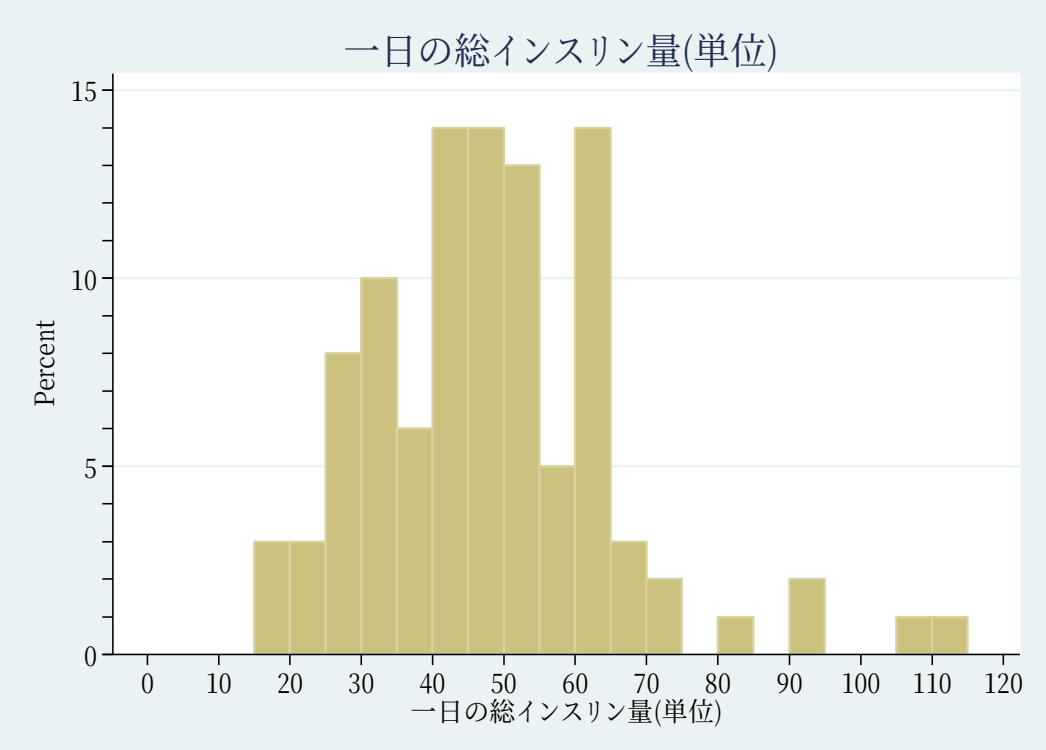


図 1.6. 一日の総インスリン量（単位）

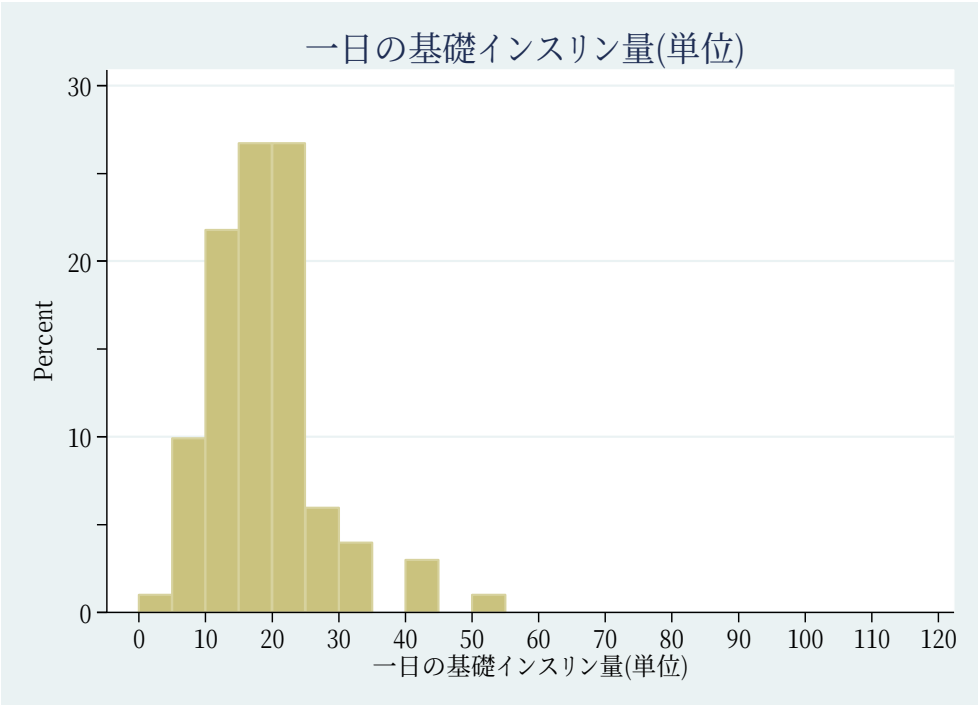


図 1.7. 一日の基礎インスリン量（単位）

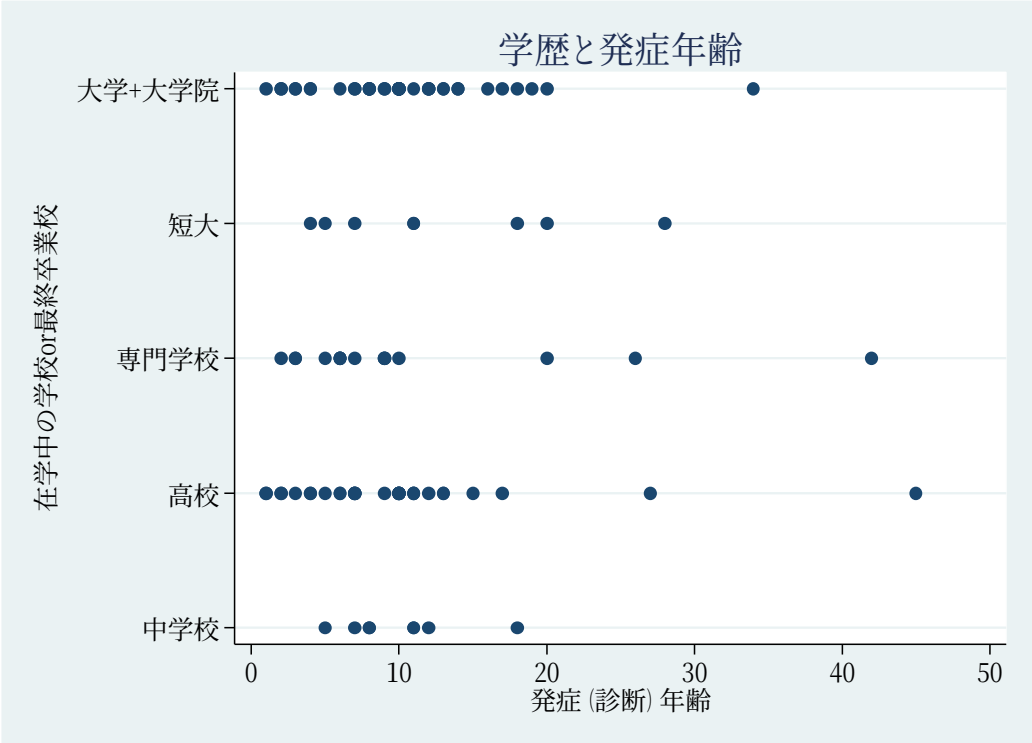


図 2.1. 学歴と発症年齢

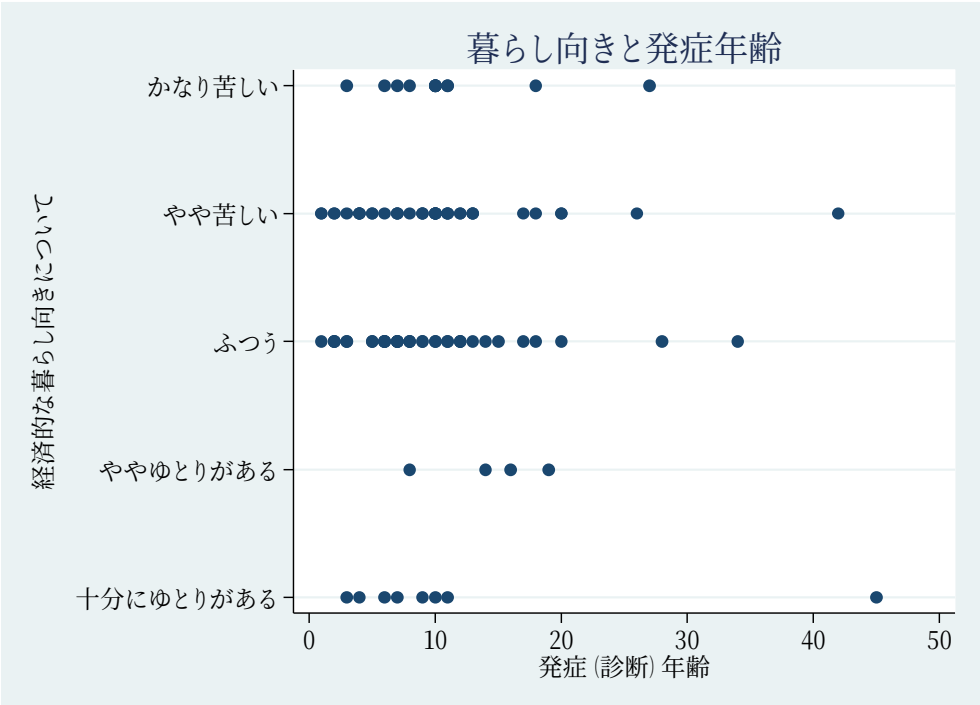


図 2.2. 経済状態（暮らし向き）と発症年齢

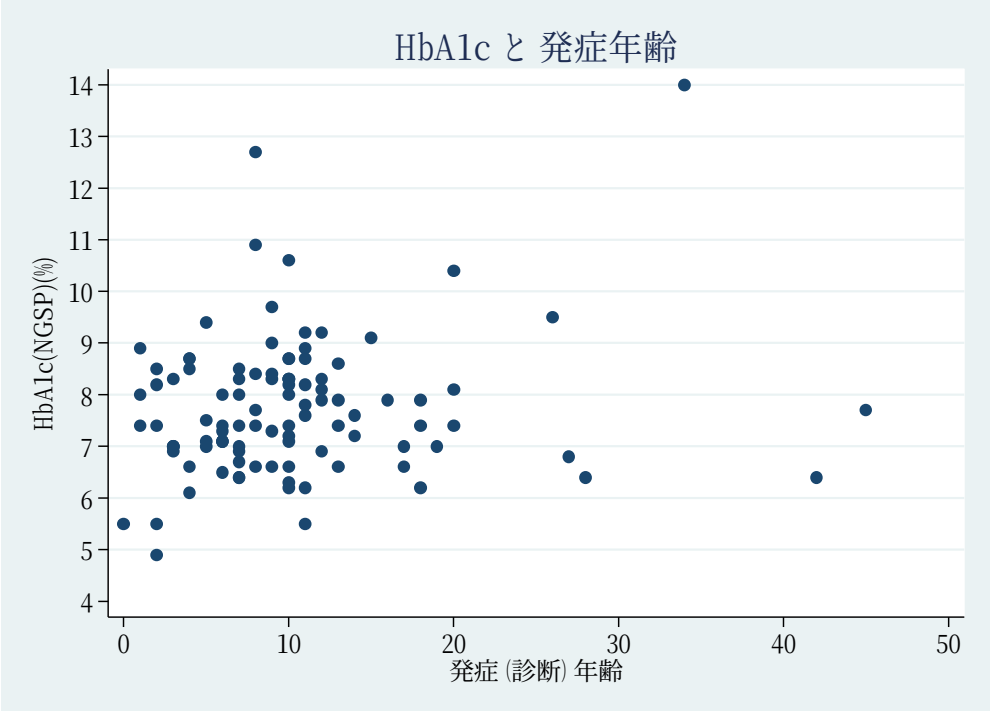


図 2.3. HbA1c と発症年齢

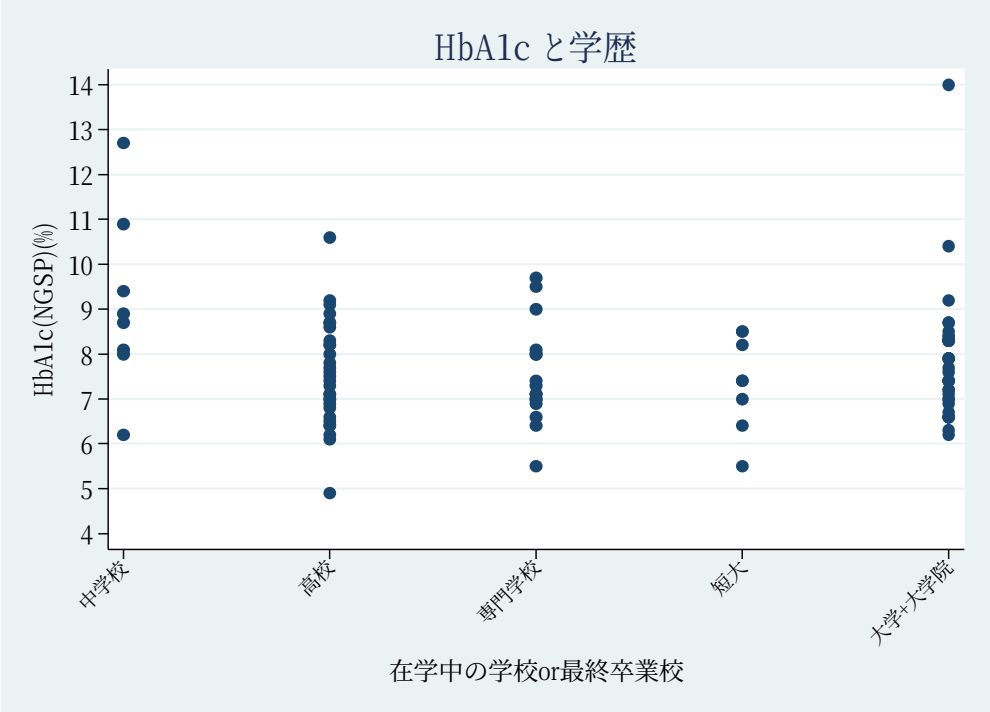


図 2.4-1 HbA1c **と学歴（その１）**

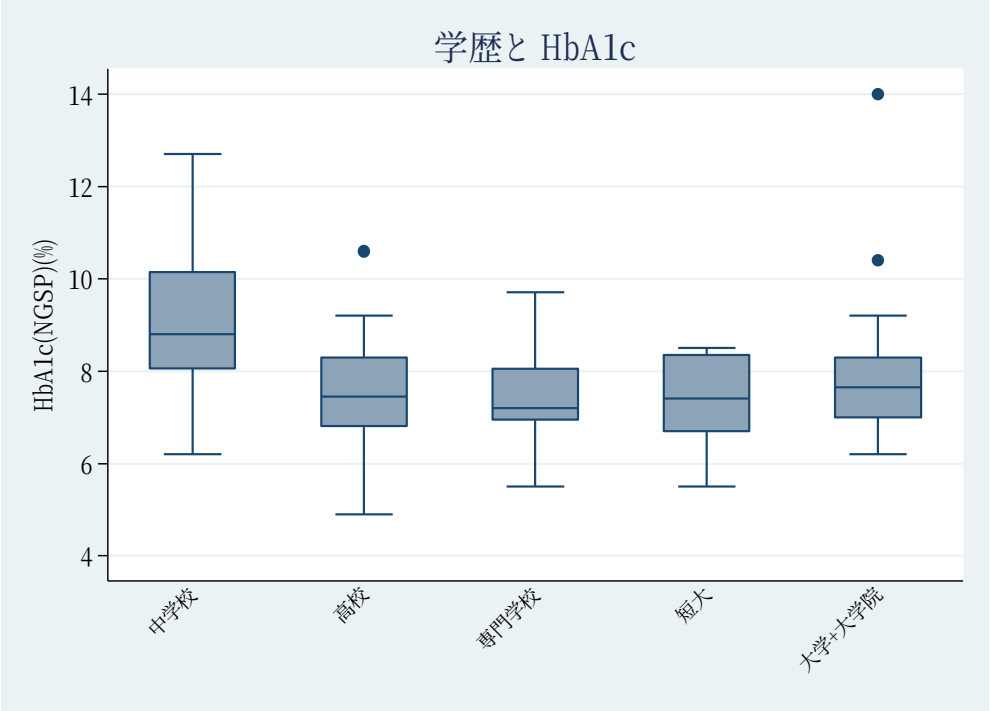


図 2.4-2 HbA1c **と学歴（その２）**

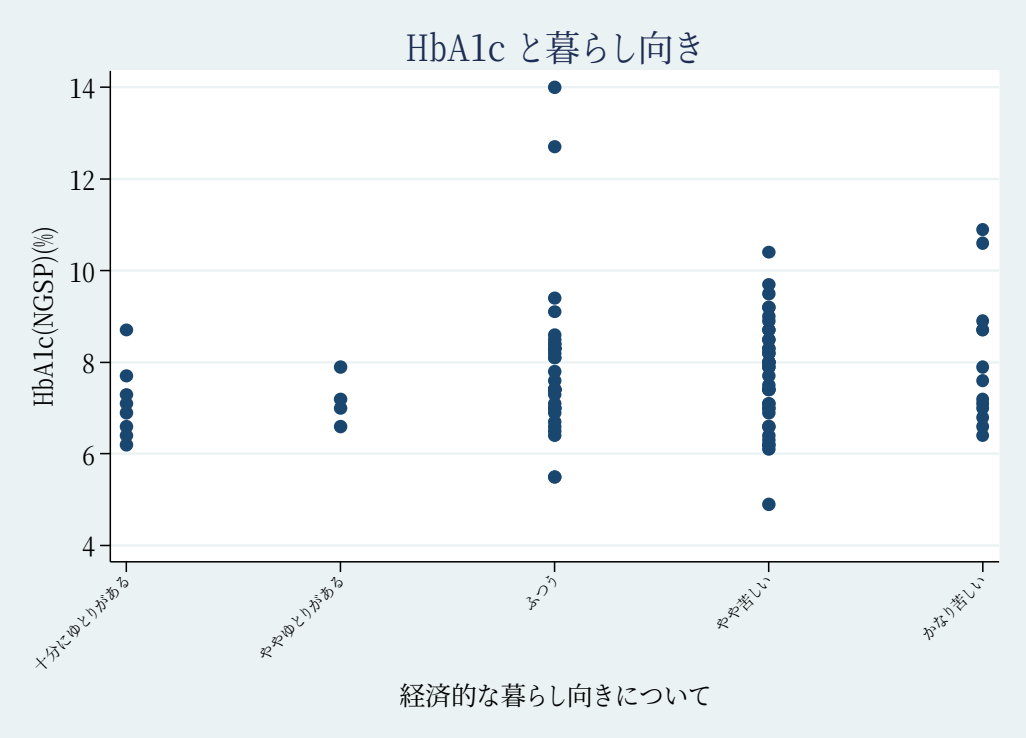


図 2.5-1. HbA1c **と経済状態（暮らし向き）（その１）**

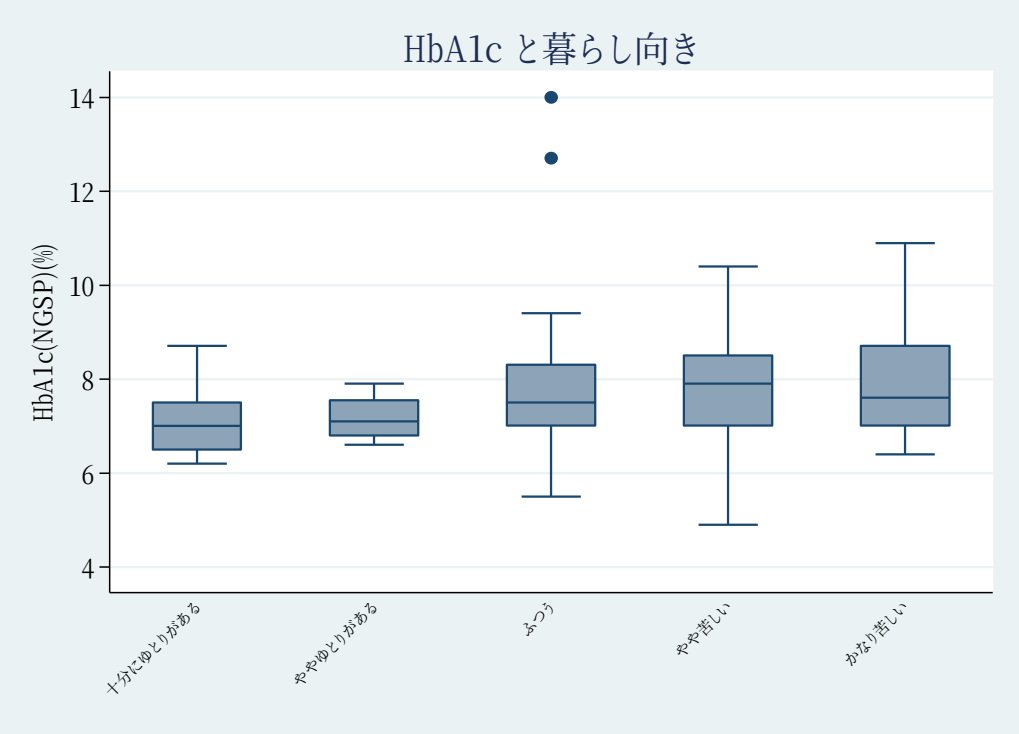


図 2.5-2. HbA1c **と経済状態（暮らし向き）（その２）**

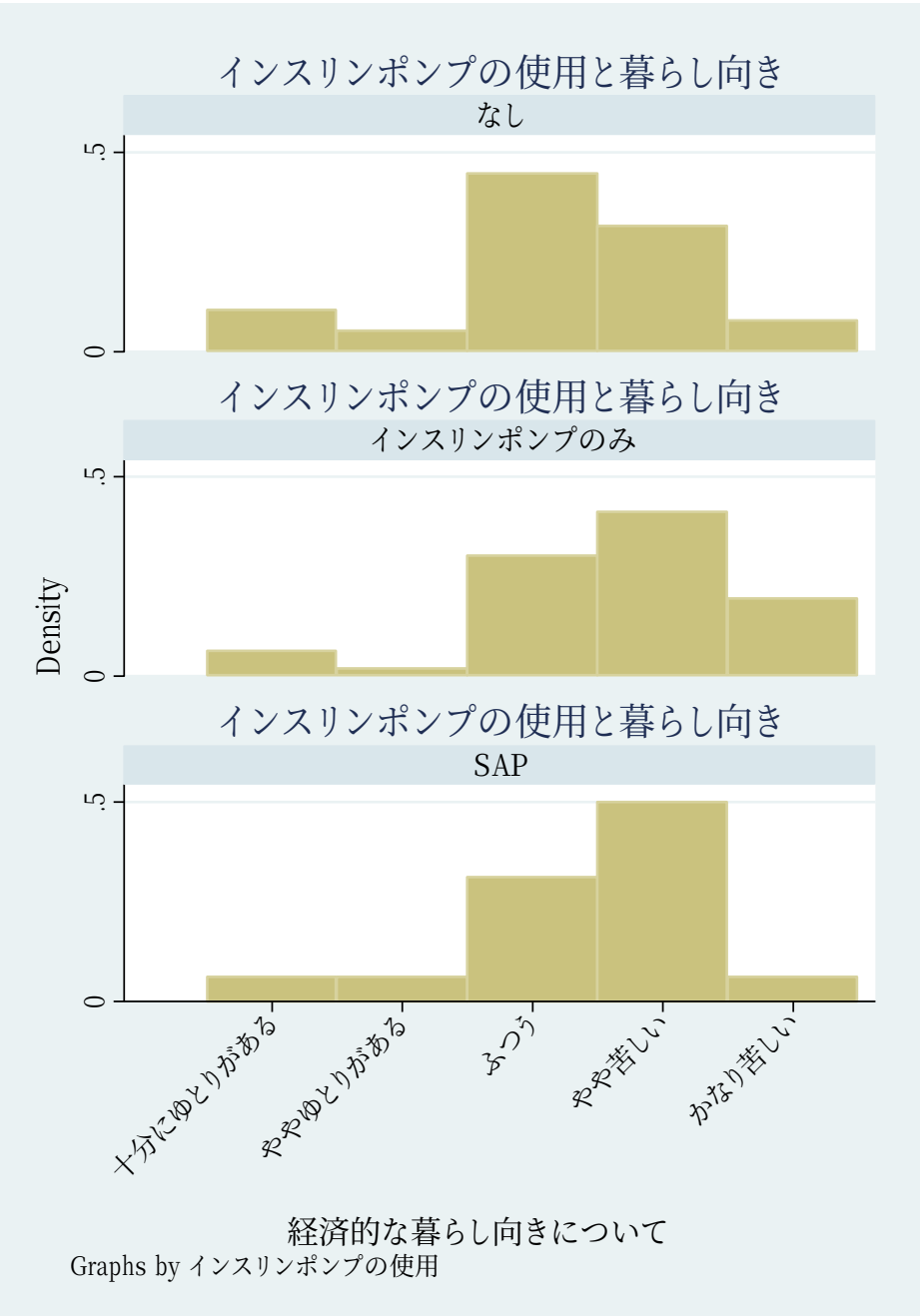


図 2.6 経済状態とインスリンポンプの利用状況

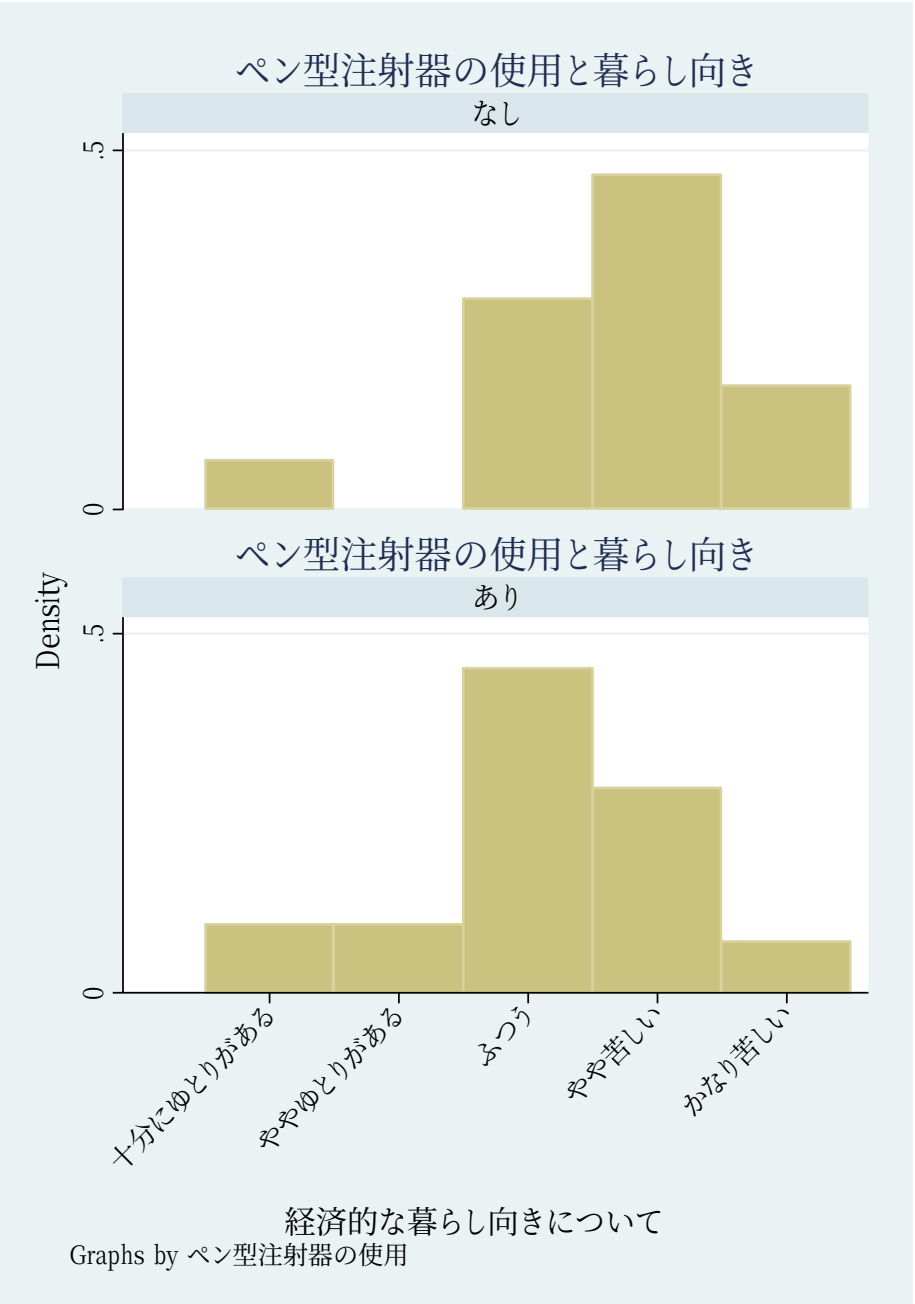


図 2.7. 経済状態とペン型注射器の利用

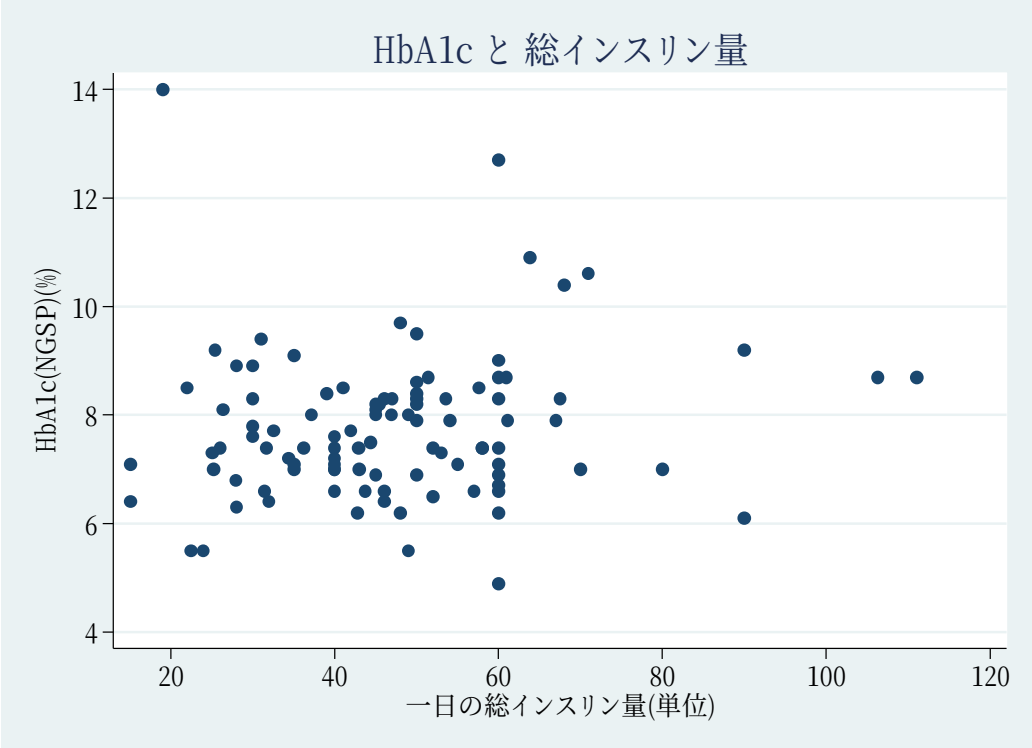


図 2.8. HbA1c と総インスリン量

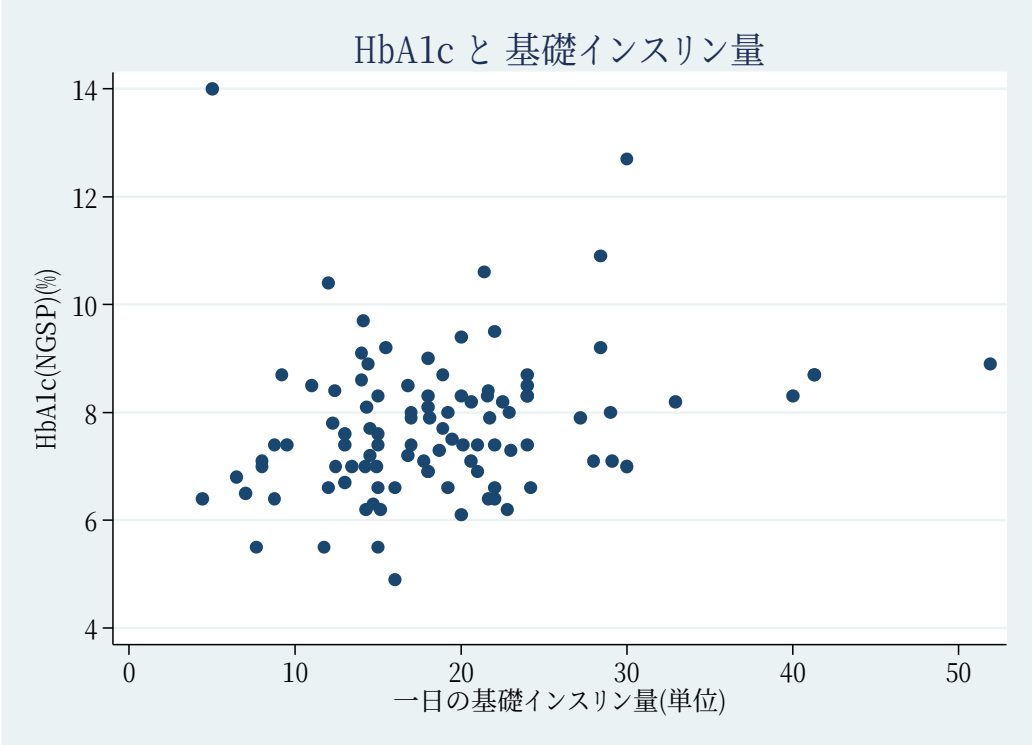


図 2.9. HbA1c と基礎インスリン量

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

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研究

研究分担者　川村　智行　大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 講師
横山　徹爾　国立保健医療科学院生涯健康研究部 部長
池上　博司　近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 主任教授
今川　彰久　大阪医科大学内科学Ｉ教室、糖尿病学 教授
研究協力者　堀田　優子　大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 大学院生
西川　直子　大阪市立大学大学院医学研究科 発達小児医学 大学院生

研究要旨

小児期発症１型糖尿病は、小児慢性特定疾患研究事業による登録システムが確立しており、本邦における有病者数の算出はこれまでも行われてきた。一方、成人発症の１型糖尿病患者は、これまで正式な疫学調査は行われておらずその実態は不明である。成人１型糖尿病には、インスリン依存状態になるまでに数年要する緩徐進行型１型糖尿病、当初からインスリン依存である急性発症型、自己抗体が陰性である劇症型など様々なタイプがある。したがって、インスリン依存状態の１型糖尿病患者を、患者数が非常に多い２型糖尿病患者の中から抽出することは容易でなく、全国レベルでの調査は困難である。本研究では、大阪府下での医療機関に対する疫学調査によって、大阪府下の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。

平成 29 年 11 月大阪府下の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。

本研究は継続中であり、2 次調査票を郵送し、性別、生年月日、発症日、居住地、発症形式、CPR、インスリン使用量を調査中である。1 次調査結果の、重複症例や他府県の患者の混入を削除するなどし、患者推定数のさらなる精度向上を目指す予定である。

A. 研究目的

1型糖尿病はインスリン治療が生存のため必須の稀な疾患である。日本では、これまで小児期発症の 1 型糖尿病の患者数の算出は行われてきたが、成人の 1 型糖尿病患者に関する疫学調査は行われたことがない。

本研究では、大阪府下の 1 型糖尿病の患者数について疫学調査を実施し推定患者数を算出することで、全国の 1 型糖尿病の患者数の推定に結びつけることが本研究の目的である。

B．研究方法

大阪府下の医療機関に勤務する大阪糖尿病協会顧問医会会員、日本糖尿病学会専門医、日本小児内分泌学会会員の 594 名を対象とした。またこれらの医師が在籍していない大阪府下の医療機関を病床数別に分類した。大学病院、病床数 751 床以上、501-750 床、401-500 床、301-400 床、201-300 床、101-200 床以上、100 床以下と分類し、それぞれ 100%、100%、80%、40%、20%、10%、5%、5%の比率で無作為に抽出し対象とした。対象の医師と医療機関には、「インスリン療法が生命維持に必要な1型糖尿病患者」の男女別の通院者数に関する 1 次調査票を郵送することで調査した。

C．研究結果

2018 年 2 月の時点で、1 次調査の回答のあったのは、大阪糖尿病協会顧問医 149 名中 108 名（回答率 73%）、日本糖尿病学会専門医 265 名中 166 名（回答率 63%）、日本小児内分泌学会会員 82 名中 57 名（回答率 70%）であった。大学病院と 501 床以上の医療機関は、すべて上記医師が在籍しており、それ以外の医療機関では、401-500 床の医療機関 5 つ中 2 つ（回答率 40%）、301-400 床 3 つ中 0（回答率 0%）、201-300 床 6 つの中 3 つ（回答率 50%）、101-200 床以上 7 つ中 4 つ（回答率 50%）、100 以下 253 中 184（回答率 73%）であった。

報告された患者数は、大阪糖尿病協会顧問医会会員から 3,746 名、日本糖尿病学会専門医 1,582 名、日本小児内分泌学会会員から 167 名であった。また病床別の医療機関からは、401-500 床では 7、301-400 床では 0、201-300 床から 3 名、101-200 床から 0、100 以下から 41 名であり。合計 5,546 人の患者が報告された。（Table1）

以上の医療機関の抽出率、回答率、報告患者数をもとに推定患者数を計算した。大阪糖尿病協会顧問医では、5,133 名（95% CI 4,563-5,704）、日本糖尿病学会専門医では、2,525 名（95%CI 2317-2734）、日本小児内分泌 240 人（95％CI 194-286）、401-500 床医療機関 18 名（95%CI 12-23）、301-400 床データなし、201-300 床 6 名（95%CI 3-9）、101-200 床 0 名、100 床以下と個人クリニックでは 56 名（95%CI 47-65）と推定された。そして大阪府下全体の推定患者数は、8,000 名（95％CI 7,400-8,600）となる。（Table 2）そして、大阪府人口と日本の総人口の比率から、日本全体での推定患者数は、114,600 名（95% CI 105,700-123,400）と推定された。

D．考察

1型糖尿病患者は、生涯にわたるインスリン療法が生命の維持に必要であり、糖尿病合併症の発症頻度が高く、医療経済的に大きな問題である。しかし、2 型糖尿病患

者に紛れて存在する 1 型糖尿病患者の実態には不明な点が多い。

小児期発症１型糖尿病は、小児慢性特定疾患研究事業による登録システムが確立しており、本邦における有病者数の算出はこれまでも行われてきた。一方、成人発症の１型糖尿病患者は、これまで正式な疫学調査は行われておらずその実態は不明である。

１型糖尿病には、インスリン依存状態になるのに数年要する緩徐進行型 1 型糖尿病、当初からインスリン依存である急性発症型、さらに自己抗体が陰性である劇症型など様々なタイプがある。したがって、インスリン依存状態の１型糖尿病患者を患者数が非常に多い 2 型糖尿病患者の中から抽出することは容易でなく、全国レベルでの調査は困難である。

したがって、今回、大阪府下の医療機関を対象とした１型糖尿病患者疫学調査を行うことで、全国の 1 型糖尿病患者数推定することを目的とした。そして前述の 1 型糖尿病の 3 つの病型、緩徐進行型、急性発症型、劇症型の中で、緩徐進行型 1 型糖尿病は、インスリン依存性となるまでに数年要したり、自己抗体は保有するものの 2 型糖尿病の病態を維持したりするものも少なくない。このようなインスリン依存性の低い緩徐進行型 1 型糖尿病の混入をできるだけ排除するために、この研究では「生命維持にインスリン療法が必要な重症 1 型糖尿病」を対象とした。

その結果、大阪府下の医療機関に対する 1 次調査では、全体で約 70%と比較的良好な回答率であり、合計 5,546 名が報告された。大阪糖尿病協会顧問医の医師は、糖尿病を専門とし大阪糖尿病協会の活動を支援する立場にある。大阪糖尿病協会の行事である小児糖尿病サマーキャンプや 1 型糖尿病の患者集会である DMVOX、ヤング公開スクールなどに参加している医師など 1 型糖尿病の診療をしている医師が多いと予想された。そして大阪糖尿病協会顧問医からは 75%という高率な回答をいただき、予想通り 3,646 名の大阪府下の 66%の報告を得た。

そして大阪府下の推定患者数は、8,000 名（95%CI 7,400-8,600）、日本全体の推定患者数は、114,600 名（95 % CI 105,700-123,400）と推定された。大阪府下の医療機関には、1 型糖尿病の専門医も多数おられるため他府県からの通院患者も少なくない。また数件の医療機関を受診することでオーバーラップしている患者も含まれると思われる。したがって実際の患者数はこの数よりも少ないことが予想される。

現在、１次調査で回答いただいた医療機関を対象に、2 次調査票を郵送し、生年月日、居住市町村、血中または尿中 CPR 値、一日インスリン量、体重などを調査中である。この 2 次調査により、大阪府外の患者やオーバーラップしている患者を除外できると思われる。また各主治医が「生命維持にインスリン療法が必要な重症 1 型糖尿病」と判断している患者の、内因性インスリン分泌量やインスリン必要量の実態が明確になると思われる。

本邦で、全年齢対象とした「生命維持にインスリン療法が必要な重症 1 型糖尿病」の患者数が推定できたのは本研究が初めてである。インスリン分泌能が保持されていたり、インスリン依存性が無い症例を除いた 1 型糖尿病の患者数は 12 万人未満であると予想できた。

E．結論

本邦におけるインスリン依存性の強い1型糖尿病患者数は12万人未満であると考えられた。

F．研究発表

1． 論文発表

Kawamura T, Nakashima N, Yokoyama T, Mitsutake N, Ikegami H, Imagawa A, Tajima N. Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan. J of Diab Invest. (Submitted)

2． 学会発表

T Kawamura, Nakashima N, Tajima N, On the behalf of the T1D study group, Japan. Symposium Epidemiology and Public Health: Type 1 diabetes in young adults: Global Review in Asia, IDF congress 2017, Abu Dhabi, December 5, 2017.

G．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

Table 1. Data of Hospital-based survey on T1D in Osaka Prefecture

Sampling strata	Number	Sampling rate	Response	Response rate (%)	T1D (+)	Number of T1D patients
Osaka Diabetes Association	148	100	108	73	88	3,746
Japan Diabetes Society	265	100	166	63	118	1,582
Japan Pediatric Endocrinology	82	100	57	70	23	167
Hospitals						
University hospitals	Included above	100				
> 750 beds	Included above	100				
> 500 beds	Included above	80				
> 400 beds	5	40	2	40	1	7
> 300 beds	3	20	0	0	0	0
> 200 beds	6	10	3	50	1	3
> 100 beds	7	5	4	50	0	0
Private clinics	253	5	184	73	26	41
Total	759		520	69	256	5,546

Table 2. The estimated number of T1D patients in Hospital-based survey on T1D in Osaka Prefecture

Sampling strata	Total		Male		Female	
	Point estimate	(95%CI)	Point estimate	(95%CI)	Point estimate	(95%CI)
Osaka Diabetes Association	5133	(4563-5704)	2208	(1964-2451)	2926	(2590-3261)
Japan Diabetes Society	2525	(2317-2734)	1140	(1046-1233)	1386	(1265-1508)
Japan Pediatric Endocrinology	240	(194-286)	101	(79-122)	140	(114-165)
Hospitals by number of beds						
100-	0	0	0	0	0	0
200-	6	(3-9)	4	(2-6)	2	(1-3)
300-	No data		No data		No data	
400-	18	(12-23)	8	(5-10)	10	(7-13)
Private clinics	56	(47-65)	28	(22-33)	29	(23-35)
Total in Osaka prefecture	8000*	(7400*-8600*)	3500*	(3200*-3800*)	4500	(4134*-4850*)
Estimated number in Japan	114,600*	(105700*-123400*)	50700*	(46900*-54500*)	63900*	(58800*-69000*)

CI: Confidence Interval *Rounded to the nearest hundred

平成 29 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」（田嶼班）

第１回全体班会議　議事録

開 催 日 時：平成 29 年 5 月 18 日（木）12:00~13:10
開 催 場 所：名古屋国際会議場　4 号館　3 階　436 控室
名古屋市熱田区熱田西町 1 番 1 号

出席者：池上 博司、今川 彰久、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、田嶼 尚子（研究代表者）、（五十音順・敬称略）
德永 章二（九州大学病院ﾒﾃﾞｨｶﾙ・ｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝｾﾝﾀｰ講師・研究分担者中島代理）、
地主 麻希（事務局）

【開会挨拶】

・挨拶　今年度が本研究の総まとめとなる。研究のロードマップにそって研究を遂行し、実りある研究成果をだせるよう、よろしくお願いしたい。

【検討事項】

１．疾病登録データベース（以下 DB）の登録項目について

- 本研究班が作成したアンケート調査票の項目セット、インスリン治療研究会による項目セット、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 の登録項目をまとめることが目的である。
- 登録項目数は 200 項目以下とする。
- 重複している項目は､本研究の登録 DB の目的に最も沿ったものを残すことを原則とした。
- 以上の原則に沿って、九州大学グループが作成した項目集（案）について説明があった。
  ① 左の４つの列（質問文・解答・単位もしくは説明・備考）が主な項目。右３つの列は参考の為につけた。
  ② 小児糖尿病のコホート研究で既に取得済みのデータは再入力すると入力ミスなどが懸念される。患者の個人番号が統一されているので、取得済み項目は統計解析時に二つのデータを統合すれば取得可能であるので、再入力はしなくてもよいのではないか。ということで、解析には使うがここには掲載していない。
  ③ 回答欄で選択肢が◯は単一選択。□は複数選択可。
  ④ 項目 1：出生年月日ではなく出生年月にする。
- 項目 12～24 インスリンの使用状況については、事前に小児の先生にご意見を伺った。インスリン治療研究会が使用した項目はインスリン治療に関して細かく調査するという目的があるのでより多くの項目があるが、本研究の DB は目的が違うので、かなり整理した。その結果、残った項目が 12～24 である。
- 治療の実態の断面調査だけではなく、治療の変遷をデータ化することにより、このような治療からはどのようなリスクが考えられるか、統計学的に解析していきたい。

項目 27：血糖測定時は随時か早朝空腹時かが選択できる。

項目 43：GAD 抗体は測定方法を付け加えた方がよいのではないか。

項目 48：Znt8 入れた方がよいか。

項目 49～：合併症・既往症などである。

項目 65～：社会生活に関する項目。これらは、この班が今年度行うアンケート調査の調査票の項目からのものである。

項目 96-98：備考欄で少し選択肢の分け方に若干手が加えてある。

＜討議＞

- 項目 14 でインスリンの回数は必要か。インスリン治療研究会ではこの聞き方になっているが、実際は間食の時に何回も打つ人もいて、ここまでカウントするかどうかは疑問がある。MDI は MDI とまとめてもいいのではないか。あとは SAP をやっているのかポンプだけなのかということ、現時点では大きく分けて３つの治療になるかと思う。
- 「その他」という選択肢があるとよい→入れることは可能。
- 小児は SAP やポンプが多い。
- 基礎インスリンの量は、平均の量でよいのか。項目 18・19 の Basal-Bolus 量と一日総量は平均値でよいか。項目 21 の CGM は血糖測定ではないと思うが、これは SAP の中の CGM を指すのか、フリースタイルリブレの Flash Glucose Monitoring による CGM を指すのか。
- そこまで詳しい情報が得られるか。また、患者さんは日によって違うということもある。ざっくり決める方が入力しやすいのではないか。
- 項目を先に入れるか入れないかを検討いただいた上で、選択肢について考えてはどうか。
- SAP がなくなるわけではないので、CGM を使っているか否かの Yes/No があるだけでいいのではないか。血糖測定方法のところで、SAP をしているかどうかの Yes/No と、FMG の Yes/No とがあればよい。
- 血糖測定の回数はどうか。→回数は難しい。
- 仮に、1 型糖尿病が指定難病となれば、難病指定の申請書類はもっと簡略化したバージョンを同時に考えておいた方がいいのではないか。
- インスリン製剤についてはどれくらい質問したらよいか。
- めったにないが、混合製剤を使っている場合は「その他」とするのか。
- TIDE－J ではインスリンの量と回数を聞いている。
- 資料裏面の裏の下の方に、「一日インスリン投与量、回数」とある。
- 回答に複数選択可能であれば、インスリン製剤で即効型と超速効型、NPH と持効型、混合製剤など、基本的なタイプのものを複数選べるようになっている。
- どれを選ぶというか、何を使っているかを選ぶ。
- これは経過を見るというわけではなく、患者さんの生活が複雑になって社会的な重荷が大きくなるかということに関係してくるかもしれない。いずれにしても、この件に関しては小児科の方が多様と思われるので、今話したことをまとめておいていただきたい。
- 同じ項目についても沢山データがある場合、入力する人が迷わないように、一番代表的なデータを選ぶべきである。
- どういう表示方法になるか。
- 「直近のもの」とか。

- ライフスタイルによって大分違う。
- 「その患者さんにとって、治療において代表的（な日・値）」という言葉をもって、皆が同じような理解をもって、皆が同じような記入ができるのか。
- 主治医が書くのであれば、「代表的な」数値が分かるのではないか。
- 休日と平日でもかなり違う。「平日で代表的な」という表現を用いればよいか。
- 「主治医による判断で代表的な数値を記入してください」でどうか。→いいと思う。
- 定義を細かくしすぎてもかえって何を書いていいのか分かりにくくなるケースもある。主治医の判断という記入方法が一番プラクティカルで標準化しやすいのではないか。
  論文にする際に「主治医の判断で選んだ数値」と書いて大丈夫か。
- 「主治医による平均的なインスリン量を記載した」で大丈夫かと思う。
  → 以上の件に関して、菊池透先生、まとめて頂けないだろうか。
- 項目 50 番：「神経障害　膝蓋腱反射の低下」はインスリン治療研究会から来ていると思うが、これはアキレス腱に直す必要があるのではないか。→ 訂正する。
- アンケートを見る限り、家族歴・既往歴に関する項目がないことから、本人がどうかということを中心にしたアンケートであることが分かる。社会的なことに関する質問にも、家族構成などを聞く項目がない。→家族歴・既往歴に関しての項目を盛り込む。合併症については、アンケート調査項目の全てを設ける必要はないのではないか。
- 小児のコホートから登録される場合、そちらのデータからその大部分を引っ張ってくることができるので、重複しそうな項目は載せていない。
- インスリン治療研究会のデータは存在するが、今回新たにデータを取り始める患者さんも多い。更に、既存のデータを結びつけるとなると厄介な手順を踏まなければならない。基本的なデータは、最初から項目として作ってある方がよい。
- 元のデータと結びつけるときに、同じ項目でも、元のデータと食い違うデータがあった場合どうすればよいかという心配がある。
- 家族構成は（20 年など）年月が経てば変化する。インスリン治療研究会のデータをそのままつなげることはあまりない。→前のデータとの照合は考えないということか。
- （データを）トランスファーできるものがあればそうするが、必要な臨床項目のスペースは全部作っておくべきである→これらの意見を踏まえ、解析に必要な項目を全て含めるように項目リストを作り直す。
- 家族歴・既往歴に関しての項目を盛り込む。合併症については、アンケート調査項目の全てを設ける必要はないのではないか。
- 重症度という観点で考えたとき、TIDE-J の項目で、こちらのデータ項目としても使いたい項目は、グリコアルブミンと HbA1c、それに影響する因子である血中アルブミン濃度や血中ヘモグロビン濃度である。抗体もあるが、この３項目くらいは、ご検討いただきたい
- グルカゴン負荷試験の前後の血中 C ペプチドの値と、グルカゴン負荷テストをした年月の項目が必要ではないか。
- ベースライン（登録時）でグルカゴン負荷試験を行うということか。経過中に行うのか。最初に負荷試験を行っていなくても、後から行うケースも考えられる。その場合、追跡の項目がないと書けない。→グルカゴン負荷試験は、そう度々何度も行うものではないと思う。ある時点でのデータがひとつあれば、基礎データでも追加データでもよいと思う。

・ 登録時（だけの為の項目として作ってしまうと）、登録時にはやっていなかったが後から試験した人の結果は書くところがない。追跡の部分にも記入する欄が必要なのではないか。
・ 施設によっても考え方が異なるのではないか。緩徐進行型の患者さんの場合、残存しているβ細胞を調べるために後からグルカゴン負荷試験を行う場合もある。診断時に行う場合もある。時期により医師の考え方で実施する場合がある。SAP でインスリンを使うという時にグルカゴンを仕掛けて使うというやり方は、成人でも小児でもあることかと思うので、やはり時期を明記できるとよい。

→ 合意事項、グルカゴン負荷試験の項目は、登録時と、追跡時と２項目設ける。

・ TIDE-J では空腹時の CPR のみを測るとある。新しい項目では、随時か早朝空腹時かを選択する形になっている。早朝空腹時という設定は、数値も非常にクリアである。しかし、随時となると、判断基準をそのために作らなければならない。
・ 難病申請する際は、そこの値は非常に厳しくみられる。それを超えてしまったら通らない。
・ 病態によって様々だと思うが、少なくとも 0.3 とか、0.3 以下だったら、食前でも食後でもこれでよく、後は必要に応じてグルカゴン負荷試験の結果を追加すればよい。

＜まとめ＞

・ 今日いただいた意見をまとめて、これらを徳永先生に、本究班が使用する登録項目の表に反映していただき、７月に完成したものを配布できるようにする。

２．平成２９年度　三分科会の研究課題

① 診断基準分科会

・ 昨年から進めてきたグルカゴンのデータ登録は、埼玉医大島田先生のところで症例数がかなり増えた。継続していく。
・ 今川先生が作ってくださった質問票を使った調査が始まった。
・ グルカゴン負荷試験の症例が小児も含めて 100 例程になった。現在調査票を配布して今月中に書いて頂けるよう依頼中。
・ グルカゴン負荷試験の調査は、浦上先生と、横浜市立大学附属総合医療センターの志賀健太郎先生、東北大学医学部小児科の藤原幾磨先生にお願いしている。ただ、倫理委員会の関係で少し遅れるかもしれないので確認が必要。
・ インスリン治療研究会の横断的な C ペプチドのデータに関する追加分の研究計画が倫理委員会を通った。また発表できると思う。

② 社会的重症度分類分科会

・ 倫理委員会の承認を得たので、アンケート調査票の配布が始まる。
・ 夜間の重症低血糖が患者さんの QOL を下げている可能性を検討する目的で、多施設共同研究を計画したが、平成 29 年 2 月 28 日に個人情報保護法等の改正に伴う研究倫理指針の規定が一部改正されたため、倫理委員会の承認を得る機会を逸した。各施設で個別に行うことになった。

③ 登録制度分科会

- 搭載する項目が決まった後で、スタートする。その先は、これを 10 施設くらいに引き受けて頂き、それで実際に動くかどうかを試すことになる。
- 本研究で開発した抽出アルゴリズムをナショナルデータベース（以下 NDB）に適応し、1 型糖尿病でインスリン依存状態にある症例を拾い上げることを満武研究班にお願いしているところである。
- 今の所、なかなかきれいなデータが出てきていないと、中島先生から伺っている。陽性的中率が 50%程度でも感度が高ければ、全人口におけるインスリン依存性の 1 型糖尿病の患者さんの数について、それなりの結果を出せるとのことである。

3．ガイドライン案の制作（診断基準）

- 浦上先生は、小児思春期 1 型糖尿病のガイドラインについて国内外の委員会に参加され、造詣が深いので、是非この研究班の成果を纏めて、治療ガイドに反映できるようなリーフレットを作っていただきたいとお願いしている所である。研究成果物は、難病指定の判定等に参考にしていただけるのではないか。これは「研究のロードマップ」の「エビデンスの取り纏め・ガイドラインへの反映」という項目にあたり、大切なところになる。血中 C ペプチドをどのタイミングで測定するかという点なども、ご検討いただければと思う。→今月ちょうど ISPAD のガイドラインが新しくなるので、それも参考にしてみたい。

4．大阪地区における疫学調査

- 資料をもとに、川村先生から説明があった。池上先生、今川先生にもご協力いただくプロジェクトである。

（1）医療機関を通しての調査

- 糖尿病専門医を中心に 210 名が所属している大阪糖尿病協会顧問医会があり、連携しやすい環境である。その環境を利用させていただき、難病患者数の疫学調査のマニュアルを用いて、大阪府下の患者数の調査を始めたい。
- 主治医が、「生命維持にインスリン治療が必要である」と判断した患者さんを対象にする。
- 病床数で医療機関を分類する。500 床以上の病院は全て行い、病床数少な目の病院には送る割合を低くする。その回収率と共に有病率を推定する。

（2）DMVOX におけるアンケート調査

- DMVOX はヤング 1 型糖尿病の患者さんを対象にボランティアの協力を得て三か月に 1 度開催される集まりである。大阪糖尿病協会顧問医会と日本イーライリリー(株)の共催。ここで毎回とるアンケート内容に少し質問項目を追加して、調査を行う。（200 人分）
- 以上（1）、（2）の調査で CR 法を試みる。
- 各所に同意書も配布。倫理委員会にも通す。

【事務連絡】

1）7 月 16 日に第二回班会議の予定。（於：第 23 回日本小児･思春期糖尿病研究会年次学術集会）

2）11 月末あたりに第三回班会議を開催したい。

以　上

平成 29 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」(田嶼班)

第 2 回全体班会議　議事録

開 催 日 時：　平成 29 年 7 月 16 日（日）16:00～18:15
開 催 場 所：　品川グランドセントラルタワー 3F 控室 2
〒108-0075　東京都港区港南 2-16-4

出　席　者：　池上 博司、今川 彰久、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、田嶼 尚子、德永 章二(研究協力者)、中島 直樹、西村 理明、横山 徹爾
（五十音順、敬称略）
厚生労働省社会・援護局　障害保健福祉部疾病対策課　峯 有佳　（敬称略）
地主 麻希（事務局）

【開会挨拶】
- 本日の班会議には厚労省社会援護局からもご参加いただいた。
- 研究の成果を纏める時期に入った。ロードマップに従い、12 月末までには研究報告を大体の所まで形にして頂きたい。倫理指針の一部変更等に伴い、ロードマップの予定より研究の進行に若干遅れが出ている。
- 研究成果は、指定難病を視野に入れての取り纏めたい。
- 研究成果発表の一環として、WEB サイトへの公開を考えている。

【厚生労働省】
- 身体障害の手帳の認定基準、障害者総合支援法の対象疾病を担当している。
- この研究班は 1 型糖尿病の指定難病を目指して取り組んでいると伺っている。指定難病の要件を満たすようなデータが揃い、指定難病に認定された暁には、障害者総合支援法の対象疾病にも追加される。
- 本日の資料５『難病の定義』、障害者総合支援法の対象疾病となると、患者数の要件を問わずに、客観的診断基準を作るということも障害部では必要であるが、客観的診断基準を作った結果、人数の要件を満たさなかった場合、障害者総合支援法の対象疾病に組み込まれる可能性があることをご理解頂きたい。
- 身体障害の手帳の認定基準、心臓・腎臓・肝臓の機能障害に対して既に定められているが、膵臓に関してはまだ認定基準がない。もし、膵臓というカテゴリーも必要であるという要望がある場合、こちらで検討させていただかなければならない。その際に必要になるデータは日常生活の困難さ、即ち、ADL に関するデータである。

【検討事項】

＜1＞診断基準分科会

『1 型糖尿病の重症度評価のための客観的診断基準の策定』　（池上博司･全員）

- 当分科会は研究分担者の他、研究協力者として大阪大学の岩橋先生、東北大学小児科の藤原先生、横浜市立大学小児科の志賀先生も含めて、全体調査に入っている。

『グルカゴン負荷試験による成人･小児 1 型糖尿病のインスリン依存度の判定に関する検討』
（池上博司、今川彰久、島田 朗）

- 倫理委員会に内科系は全施設で認証され、100 例のグルカゴン負荷試験に関しては、データ集積をしている。確実な 1 型糖尿病（空腹時 CPR＜0.6ng/dL）をクリアしている数はそれよりも少し減るだろう。
- 前回示したスライドでは、横軸が基礎 CPR 値、縦軸がグルカゴン負荷試験時の頂値で、傾きが成人が 1.5、小児が 2 ちょっとであった。今回は数が増え、成人の傾きが 1.9 くらいに上がった。小児の方は、数を増やすと成人と同じような判定基準でいけるのではないかと思われる。
- 臨床的重症度アンケート調査は、今川先生が取りまとめている。

『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　中間集計結果』　（今川彰久）

目的と方法

- **重症度を考慮した確実な１型糖尿病インスリン依存型糖尿病の診断基準の策定である。空腹時血中 CPR 0.6ng/mL 未満の１型糖尿病患者を対象とする。重症度に相関する因子を明らかにすると共に患者の血中 CPR を層別化し、調査項目を検討する。調査項目は１型糖尿病の一般的な診療項目に加え、重症度の指標として、ケトーシスでの入院歴、過去５年間のケトーシスによる入院歴、過去５年間の低血糖による入院歴、過去１年間の重症低血糖、無自覚低血糖である。**

結果

- **患者背景：n=60。男性 23 名、女性 37 名。発症年齢 42 歳（成人発症が多い）、罹病期間 12 年、過去半年の HbA1c 値 8.5%、血中 CPR 値は 0.04ng/mL　GAD 抗体は約半数の患者さんが陽性。約３分の１の患者さんが甲状腺疾患を有する。**
- **イベントの回数を示すケトーシスの入院歴は、半数以上の患者さんが該当。過去５年間のケトーシスによる入院は３分の１以上が経験。低血糖のイベント数は少なく、重症低血糖は 4、低血糖入院は 8、無自覚低血糖は 9 だった。**
- **血糖値の日内変動幅は 64.6mg/dL で全体に非常にブリットルな集団ということがいえる。M 値が N に対して少ないので、参考程度とさせていただく。**
- **重症度指標との相関は、ケトーシスの入院歴との相関は、性別・年齢・罹病期間・CPR 値どれも相関関係はなし。**
- **過去５年間の低血糖入院と指標である空腹時の血中 CPR 、二群に分けたときの低値の群に属するもの、グルカゴン負荷時のΔCPR、尿中 CPR 等いずれも負の相関を認めた。**
- 過去１年間の重症低血糖・無自覚低血糖に関しても負の相関を認めた。
- 罹病期間とは正の相関、発症時年齢とは負の相関を認め、罹病期間が長く、若年発症のの患者さんほど無自覚低血糖の（発生）率が高いという結果が得られた。
- 日内変動の M 値は、N が少ないということもあり、特に相関は認められなかった。
- CPR によるカットオフ値の設定を試みた。空腹時血中 CPR が 0.1ng/mL 未満（感度以下）と 0.1-0.6ng/mL の２グループに分けたところ、ちょうど半数ずつくらいに分かれた。過去５年間のケトーシスによる入院、重症度低血糖、過去５年の低血糖入院、無自覚低血糖に関しては、インスリン分泌の低いグループの方が高頻度であることが分かる。よりこちらの方が重症であるという結果になっている。
- 血糖値の日内変動の M 値に有意差はなかった。
- 過去半年の HbA1c 値の平均値は、CPR の低値群で少し低い。低血糖と HbA1c の低さとは少し関連している可能性はある。

まとめ

- 重症度指標のうち、特に低血糖に関する指標では残存インスリン分泌との相関を認めた。
- 血中 CPR を、0.1ng/mL 未満のグループと 0.1-0.6ng/mL のグループとに分けると、重症度指標、特に低血糖に関する指標は、前者で高頻度という傾向がある。

今後の予定

- 症例数の追加＝成人の比較的インスリン分泌残存した例が約 20 例、小児例 37＋@例
- 未検討項目の追加検討
- 個別調査票の見直し
- 以上より確実な CPR のカットオフ値、空腹時グルカゴン負荷値について検討をし、確実な 1 型糖尿病の小児・成人で区別のない診断基準を策定したい。
-

『グルカゴン負荷試験による小児 1 型糖尿病のインスリン依存度の判定に関する検討』　（浦上達彦）

・　前年度から引き続き、小児 1 型糖尿病の診断基準について検討している。対象は 2010 年度以降に診断された患者で、殆どが急性発症で GAD 抗体陽性である。グルカゴン負荷試験の結果は、
　前値（平均）0.3ng/mL（＜0.3ng/mL 57.1%、0.3ng/mL～＜0.6　17.9%）
　頂値（平均）0.7ng/mL （＜0.3ng/mL46.4%、≧0.6ng/mL　42.9%）
以上の結果から、0.3 をカットオフ値とし、グルカゴン負荷試験で前値が 0.3ng/mL 未満の群と 0.3 以上の群に分けて、1 年間経過をみる。
・　枯渇群（前値＜0.3ng/mL 群）は、ハネムーンのような期間もあったが、約 0.4 くらいを維持していた。残存群（前値 0.3ng/mL＜群）は、発症 12 か月後の時点でも 1 ng/mL くらい残っている.
・　枯渇群と残存群の全症例を見たが、全例が 11.5ng/mL 未満に低下していた。今後、それ以降の経過を見ていきたい。

『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』

（杉原茂孝･浦上達彦･菊池透･インスリン治療研究会）

・　日本人小児 1 型糖尿病患者 88 人を対象として、インスリン注射開始後の食後血中 CPR 値を検討した。
・　その結果、1-6 ヶ月（p<0.005）、及び 12-18 ヶ月（p<0.05）では、 DRB1*04:05-DQB1*04:01 群の方が DRB1*09:01-DQB1*03:03 群よりも高値であるものの、いずれも治療開始後 24-36 ヶ月にかけて著明に減少することが示された。
・　即ち、小児 1 型糖尿病患者では診断後、 HLA 型によって差があるものの、膵 β 細胞の傷害が進行し、内因性インスリンが枯渇することが明らかになった。
・　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 期の随時血中 CPR 値を解析した。（横断的解析）
・　診断後 5 年以上経過した 277 人中、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。継時的に膵臓からのインスリン分泌が低下していた。
・　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 値が低い。はやい年齢で 1 型糖尿病を発症する患者さんは免疫学的に早く膵臓が壊されていく。
・　血中 CPR 値は、HbA1c と有意な負の相関 を示し、随時血中 CPR 値 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。また、診断後年数と HbA1c 値の関係を調べてみたが、これは相関がなかった。

結語

・　小児期発症 1A 型糖尿病では、診断時年齢が低い程、診断時血中 CPR 値が低く、診断後 5 年以上の 95% の症例で、随時血中 CPR 値 0.3ng/mL 未満となる。随時血中 CPR 値は HbA1c 値と負の相関を示し、CPR 値 0.3ng/mL 未満の群は、0.6ng/mL 以上の群より有意に HbA1c 値が高い。

【質疑応答】

質問：今川先生が糖尿病学会で発表していた成人のデータとどう違うか。

答　：診断時に CPR 値 0.6ng/mL 以上の症例が 579 人中 221 人（38.2%）であったが、1～3 期（診断後 1 年未満から 15 年）では、内因性インスリンの減少が進行し、73 人（13%）に減少していた。0.1ng/mL の数が圧倒的に多かった。先日発表したのは、18 歳未満の発症と 18 歳以上の発症とでは、18 歳未満の発症のグループの方が発症時の CPR 値が高かった。ただ、低下のスピードはそち

らの方が早い。私どもの症例で５歳以下の発症という子はおらず、この調査も 18 歳未満とあるが、実際は 10 歳以降の発症が多い。

質問：一般の１型糖尿病でない（健常者の）小児の場合の平均 CPR 値というものは、年齢が若ければ若いほど低いのか。そのようなデータがもしどこかにあるのであれば、母集団も低いのか、或いは発症している故に低いのかが分かる。

答　：正常小児の CPR 値が成長と共にどのように変化するかというデータは見たことない。現在、正常小児のデータがとりにくい現状である。その他、私が分析しているのは、0.1ng/mL 未満とか、病的な数値を測っているので、比較するのはいずれにしても難しい。

『インスリンが枯渇した小児の血糖日内変動』　（菊池透）

- **目的：インスリンが涸渇した小児１型糖尿病の血糖日内変動が大きいことを明らかにする。**
- **対象：小児１型糖尿病** 12 名、6～19 歳、男子３名、女子９名
- 方法：随時採血で、HbA１c、GA、CPR を測フリースタイルリブレ PRO（アボット社）を装着し、セグルコース値の平均（SGM)、標準偏差（SGSD）を算出し、CPR と HbA１c、GA、SGM、SGSD の関連を検討する。

結論　・小児１型糖尿病において随時の血中 CPR 値は、血糖コントロールと関連している。
・CPR と SGSD との関連は明らかではなかった。
・今後は対象を増やし、インスリン投与量や罹病期間等の交絡因子も考慮した解析を実施。

<２>社会的重症度分類分科会

『１型糖尿病（２０歳以上）の日常生活･社会生活に実態把握のためのアンケート調査』
（西村理明、植木浩二郎･菊池信行、横山徹爾）

- 平成 29 年度のアンケート調査票は、前研究班で作成したアンケート調査票をベースにしている。本来は連結可能であったが、今回のアンケート調査は完全に匿名で行う。主治医の判断による明らかな１型糖尿病の患者さんへアンケート調査票を配布することをここでお願いしたい。外来に調査票回収ボックスを置き、そこに記入済みの調査票を入れて頂く。本当のことを書いて頂けるものと期待している。慈恵医大の倫理委員会の承認も既に得ている。
- 調査項目は、一般的な患者背景に関する質問から始まり、このあたりは問題はないと思われる。徐々に社会的重症度に関わる質問になる。
  11 番：就職時に発症していたか否か。
  14 番：採用を拒否されたことがあるか否か。
  16 番：転職の有無。
  17 番：糖尿病を理由に退職を勧められた経験の有無。
  20 番：医療費がどれくらいかかっているか。
  21 番：世帯年収のどれくらいを占めるか。
  23 番：医療費の為に血糖値の管理が不十分になっていると思うか否か。
  24 番：23 番で「思う」と答　た方にその理由を答　ていただく。ポンプ療法は一か月当たり３

万円程度かかるのでできないと　20 歳までは公的資金で賄われるが、20 歳過ぎるとそれが出ないので、20 歳になった途端にポンプ治療をやめる人が出てくる。

24 番-1：生涯に渡る公的補助が必要か否か。

25 番～：インスリン治療研究会のアンケートではなかなか聞けなかったことである。

29 番～：結婚のこと。

32 番からが、一般的なコントロール状況のこと。

38 番からが、慢性合併症について。骨折に関する質問もあります。

48 番は、QOL について。

49 番・50 番は、横山先生のアドバイスで一番最後に持ってきた年収の質問。

・　これで宜しければ皆様にご承認頂き、主治医が 1 型糖尿病と診断された 20 歳以上の患者さんに配布し、できれば 500 人以上の患者さんにご協力頂き、日本の 1 型糖尿病の患者さんの社会的重症度を確実に判断したい。

【質疑応答】

質問：昨年度末の諮問委員会では、何をもって 1 型糖尿病と判断して、このアンケート調査票を配るかということが議論に上がった。これは、主治医の診断による 1 型糖尿病ということでよいのか。

答　：欧米ではそれが認知されている方法だと思うで、それでよいかと思う。もし基準を決めてなどして実行するとしたら N が 10 分の 1 くらいになる可能性がある。

質問：アンケート調査票 16 番で「転職」とあり、17 番で「退職」とある。どう違うか。現在、自分の意志で転職する人は多くなってきているのではないか。

答　：では 16 番の質問文に「糖尿病を理由に」と加え、17 番最初の文の「退職」を「転職」に変更する。

質問・「糖尿病を理由に」という文言は入れた方がよい。前の職場としては、転職を勧めることと退職を勧めることはさほど大差はないのか。インスリンの注射を職場でするのが難しいのか。

・16 番に「糖尿病を理由に、転職・退職の経験がありますか？」という質問があるが、転職できたかどうかは質問しないのか。

答　：検討させて頂く項目をまとめると、15 番まではこのままで、16 番を「糖尿病を理由に転職・退職の経験はありますか。」とし、17 番の一番上の選択肢を「糖尿病を理由に転職・退職を勧められた為」とする。

【CGM を使った臨床研究に関して】

田嶼：何人かの先生には、小児 1 型糖尿病の重症度を臨床的に判定する研究をして頂く予定。

質問：成人と違って小児は、保護者と子供が一体になって診察しなければならない。CGM に関しては親の満足度は高いが、子の満足度が低いので、それが今度リブレでどうなるのかを見たい。強制的に数値を提示する機械と違うので、QOL が違うのではないかと思われる。MDI の人たちの CGM をみて、今回初めて夜間低血糖が多いことがわかったが、患者さんの家族はどう対応するかを観察してみたい。今のところ数が限られていて、小学生で 9 人始めたところ。次はまとまった形で発表できるのではないか。

答　：慈恵でもリブレを使用する臨床研究が倫理委員会により承認された。1 人 2 か月間　実際の低血糖の比率がどれくらいあるか検討したい。N=15、1 人 4 個（2 か月）センサーを使うが、2 つ目のセンサ

ー以降、患者さんの本当の姿が現れてくると思われる。

質問：リブレを使用した際の血糖値の目標値の下限は、54mg/dl と 70 mg/dl のいずれが適切か。
答　：54 mg/dl でよいのではないか。

＜３＞登録制度分科会

『機械学習により精緻化されたインスリン依存の 1 型糖尿病抽出アルゴリズムの開発』　（中島直樹）

- **データベースの項目を並べていく中で、社会的重症度分類分科会のアンケート項目を参考にさせて頂き、登録基準を決め（診断基準分科会、）フェノタイピングや有病率を計算する**
- **今年度は、倫理委員会の承認を得た上で、パイロット登録を始めること。**
  ①社会的重症度分類分科会のアンケート項目
  ②小児インスリン治療研究会コホート調査項目
  ③糖尿病自己管理項目セット
  以上３つをマッピングし、名古屋での全体班会議にかけ、皆さんに考えていただき、現在収束している。今回は、それを九州大学病院の臨床観察研究支援システムの中で構築していく。課題は、①今年度で田嶼班は終わる。今年度中はパイロット研究なのでよいが、来年度から本登録研究をどこが主体で継続するのか。②前向きのコホート研究であるので、匿名化はするが、個人情報保護法の観点から見ると少々脆弱なのではないか。
- 昨年度から続けてきて、九州大学病院の電子カルテ或いは、レセプトデータベースの中で、一定のアルゴリズムを作り、専門医によるカルテレビューを行い、抽出ロジックの感度や陽性的中率を計算している。今後、これをナショナルデータベース(以下、NDB)にレセプトデータベースのロジックを載せることができれば、様々な推定が一定の精度でできるようになる。
- 少しずつ修正も必要になってくるが、5 年おきに同じような観察をするというようなことも楽にできる。九州大学病院のロジックだけでは不安定であるので、他の大学病院や糖尿病専門のクリニックでもレセプト情報を使えるようになる。そうすることにより、様々な臨床研究へ活用することできる。

『インスリン依存の 1 型糖尿病の有病者数の推定』　（中島直樹･他）

- 九州大学病院の電子カルテ 22 万件のレセプトデータの中から病名などから 864 名を抽出し、カルテレビューを行い、448 名の 1 型糖尿病、390 名の 1 型糖尿病且つインスリン依存が抽出された。（このうち、血中 CPR 値を測っている人は 0.6ng/mL 未満を基準にしていている）。その後、機械学習（GBDT）を用いて精緻化し、1 型糖尿病の陽性的中率は約 50%。但し感度は 100%であった。1 型糖尿病且つインスリン依存の陽性的中率は 80%、感度は 60-80%　これは出し方による。1 型糖尿病というだけれあれば、50%の的中率であるので NDB に載せれば、20 万人仮に抽出されて、そのうちの 10 万人が 1 型糖尿病陽性であるという数字だけは出る。しかし、その患者さんのキャラクターが分からないので、その患者さんのより詳しいデータ（年齢層、どのような治療を受けてきたか等）を NBD 上でも解析できるようになればと考えている。
- NDB を実際に使えるようにするには、新たな申請をしなければならない。満武先生に６年分（2011-2016 年分）のデータを頂き、一昨日ようやく全データが届いた。抽出したデータではなく、ほぼ全てのデータを頂いたので 20 億人/年くらいの規模のデータとなる。まず、最初の抽出を８月中に病名だけでも行いたい。最終的に 10 月末くらいまでに結果を見たいと考えている。

・　また他病院や専門クリニック等でフェノタイピングのローバストネスについても検討する必要がある。課題は、NDB には医療保護や国保のデータがないので、これに関しては、三重の国保データベース使用の許可を頂いているので、ここで推測するというようなことが必要になる。

『疾病データベース構築に関する課題と展望』　（中島直樹、德永章二、他）

□　データベースに搭載する項目について検討した。
□　赤字で「修正」と記載されている項目は、前回（第 1 回全体班会議）の際の版に対して、様々なご意見を頂き、修正した部分である。項目名が赤字のものは、新しく付け加えた項目。
□　項目 48：「HbA1c（NGSP）」や項目 49 のグリコアルブミン、項目 50 のヘモグロビンなど変更。
□　項目 73：「ZnT8 抗体」を追加。
□　項目 74～：インスリン使用状況についても追加。7 ページ以降の紫色の一覧が古いもの。これと比較していただき、漏れ等がないかご覧いただきたい。
□　項目 88：「神経障害：アキレス腱反射の低下」訂正済み。
□　項目 107 番～：生活についてのかなり詳しいことを聞く項目。先ほどの社会的重症度分類のアンケートの説明にもあったように項目 130・131 は収入のこと。これはアンケートと同様に最後に回した方がよいか。
□　入力は WEB を介して行う。暫定版を作成した。後日ご覧いただきたい。

【質疑応答】
・　先程のアンケートの説明の際に出た「転職・退職」に関する質問を考慮して、項目 121 番-122 番に関しては、調査の項目の変更に伴い、変更させた方がよいか。項目数は、できるだけ減らすということで考えた結果がこれである。（200 項目以上になると経費も高くなる）

質問：社会的重症度のアンケートの項目が全てこのデータ項目にも入っているが、全部入れる必要はあるか。データベースというものは、使えるものだけを乗せることが原則で、簡素化するべきではないか。

・　横断的調査の場合、現状の把握であるので、追跡していく場合は、調査項目が異なってくる筈。

答　：いくつかの項目に関しては、登録時のみでよいというものもある。それはこれから吟味する。

・　随時か空腹時かが書いてないので、できれば空腹時 CPR か随時 CPR かが記入できるようにしてほしい。そうすれば、今回の診断基準分科会の調査で、グルカゴン負荷でいくつくらいになるかということを調べたいので、その時にそれと突き合わせができる。（つまり、項目 45 の為の「空腹時・随時」という項目を作る。）
・　主治医が全部書くのか。誰が書くのか。社会性の質問などについては全部書けない。
・　右端の調査入力方法という欄参照。調査票・本人回答と記載されている。107 番以降は調査票を配布して患者ご本人に書いて頂いた上で、主治医か入力担当者が入力作業を行う。

『インスリン依存の 1 型糖尿病抽出アルゴリズムの robustness 評価に関する研究 』　（川村智行）

□　大阪府下の医療機関に対する調査用紙の郵送による疫学調査(病院調査)と、患者集会（DMVOX）における患者アンケート調査を実施し、個々のデータと Capture Recapture 法をもちいて患者数の推定を行う。
　患者数を算出することに集中して進めたい。
□　難病の患者数を算出する疫学手法を大阪府下に限定という形になるが、大阪府下の数を出せたら、数値

を全国にあてはめ、人口分布から全国の有病者数の大体の概算は出せるのではないかと思う。

□ 大阪府下の医療機関に郵送によるアンケート調査を行って算出する方法で行う。横山先生が下垂体機能低下症の全国調査で使われた手法である。

□ 大阪府下の医療機関、大学病院や病床数や患者さんの数が多いと思われる機関に送る。抽出率を段階的に無作為抽出してアンケート調査票（一次を送付する。）それ以外に患者さんが集まっているところとしては、大阪糖尿病協会顧問委員会に所属している医師の施設に送る。医師同士の横のつながりが強く、承諾も既に得ている。

□ 一次調査のはがき（資料参照）を送る。表現が「インスリンが生命維持に必要な１型糖尿病患者」（これは主治医の判断によるもの）となっている。この表現でよいか先生方のご意見を伺いたい。該当患者が「ない」場合も必ず返事は頂く（より正確な抽出率を算出する為)。「ある」の場合は、患者数を出したうえで返送して頂く。「あり」の返答のあった医療機関に１型糖尿病患者の詳細についての二次調査表（個人調査票）を郵送。

□ 調査内容：氏名はなし。居住地（大阪市内 or 大阪府内の市の名前、府外←○をつけて選択)、生年月日、性別、発症年齢か、発症形式（急性、緩徐進行、劇症)、インスリン療法が生命維持に必要か否か（その根拠、CPR 値、DKA 歴など)、一日インスリン投与量、体重。

□ 個人情報の同定はこれではできないと思うので、倫理委員会は通ると思っている。（現在、提出中）

□ DMVOX（大阪の１型糖尿病患者 200 人の会、３か月に１度集まる。詳細は、第一回全体班会議　議事録資料参照）の患者さんたちは、病院調査とは違うリソースと考えられる。なぜなら、この集まりは患者さんが患者さんを紹介してどんどん集まってくる会であるから。患者さんにもアンケート調査票を配布してお答　いただく。

□ もし、この二つのリソースが得られると、居住地、生年月日、性別、発症年齢、があればで A と B の患者が同定可能になるかもしれない。同定するといっても、個人情報ではなく、データの上でつながるのではないかと考えている。それぞれの把握率が推定できるのではないかと思う。

【質疑応答】

質問：この調査法というのは、難病の疫学調査の方法として確立されている。あとは、回収率がどれ程になるかが重要なポイントとなる。患者数を把握する方法としては、最近は少し下火になったものの、難病にはよく使われている。複数の研究から情報をつかめれば、これを使うことは可能である。
また、この研究の場合、診断が、主治医の判断によるものとなっているが、難病の場合は診断基準があるのでそれで特定していたが、この場合は主治医の判断でよいか。

答　：危惧するのは、１型という診断基準をつけてしまったり、決まった方法（負荷試験など）などを義務付けてしまうと、そのデータを持たない患者さんに参加して頂く場合には、負荷試験をしてからの参加になる。それだけでも回収率が低くなるので、今回は、今現在、インスリンが生命維持に必要と診断した患者さんとし、その根拠については書き添えていただくつもりである。また、今川先生・池上先生のお名前をお借りして調査させていただいている。

質問：これは班研究の一環で行うということをどこかに書いておいた方がいいのではないか。

答　：計画書の中には、班研究の中で行うことは書いてある。

質問：色々なコホートをお持ちの梶尾先生から、疾病登録のデータベースを作る際の総論的なアドバイスを頂きたい。

答　：この研究におけるデータベースは目的が他のデータベースとは明らかに違っており、内容的にも、対

象者の点でもきちんと棲み分けされている。そのような形で行えばいいと思う。

質問：先ほど申し上げた通り、数はある程度は出せる。日本全体というレベル、市町村レベルで。来年度以降の登録データベースはどこが引き継いでくれるのか。9 月 10 月に AMED の募集が始まるので、それも考えるべきではないか。

答　・この先しかるべきサイエンティフィックな組織に研究母体を移して、疾患登録データベースを継続するということもひとつの可能性とする。これは登録制度分科会で検討していく。患者数を明らかにすることというものは、疫学の基本である。横山先生もおられるので、インスリン依存の確実な 1 型糖尿病のクライテリアをきちんと決めて、その有病率と有病者数を同定していくということは、必ず行わなければならない。患者数は基本中の基本。数をしっかり示す。

・AMED にしろ、厚労科研にしろ、これは政策を目的としてそれぞれの学会から意見を頂いて課題として出てくる。所轄の厚労省などとの話し合いの中で、やはりこれは政策として必要であるということを認識して頂くことが必要で、その為にこの研究が絶対に必要だということで、各学会から支援を頂くことは非常に重要。

・となるとこの班研究は日本糖尿病学会、日本小児内分泌学会、日本医療情報学会その 3 学会の協力を得ているので、諮問委員会にもそれぞれの学会の代表の先生方に入って頂いている。その 3 学会に戻し、お願いするということもある。

・諮問委員会の各先生方に、こちらの意向をしっかり伝えて、お願いすることが大切。

・難病指定に関しては、1 型糖尿病でインスリン依存状態になっている方たちが指定難病の要件にあてはまるかを考えていくことから、この班研究が始まっているので、今後これに向かって、まとめていきたい。1 型糖尿病のガイドラインに関しては、これまでいろいろなガイドラインに携わってこられた浦上先生が中心になって、まとめて頂きたい。

【閉会挨拶】

・時間となったので本日の班会議は終了したい。全体班会議は 11 月末～12 月を予定している。諮問委員会もできれば開きたい。また、研究報告書は年内にまとめて頂きたいのでよろしくお願いしたい。

・勉強させていただいた。もし指定難病の認定を目標としているのであれば、今の調査設計では出せない可能性があると思った点は、「長期の療養が必要である」ということを示していかなければならない点である。その部分は、障害者総合支援法でも同じことが言える。

以　上

平成 29 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」（田嶼班）

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、田嶼尚子（研究代表者）、中島直樹、横山徹爾
大杉康司、德永章二(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

①　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 CPR0.6ng/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 に関した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≦.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。

②　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。

③ 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β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。

④ 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）

①　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。

②　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える患者 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±100㎎/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 １型糖尿病の有病者数の推計について　（資料８）

中島直樹、田嶼尚子、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月中旬にようやく満武班が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。ケトーシスプローンの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。

② 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、<u>徳永章二</u>、若田好史、川村智行、田嶼尚子

- 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いします。

【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はこれが最後になる。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いいたします。

以　上

平成 29 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」（田嶼班）

諮問委員会　議事録

開 催 日 時：平成 30 年 2 月 24 日（土）10:00~12:15

開 催 場 所：東京慈恵会医科大学 F 棟 2 階 大学管理室
東京都港区西新橋 3-25-8
TEL　03-3433-1111（**内線**　3689）

出　席　者

諮 問 委 員：雨宮 伸、大江 和彦、門脇 孝、横谷　進（五十音順、敬称略）

研究代表者：田嶼 尚子

◉研究分担者：梶尾 裕、菊池 透、菊池 信行、西村 理明（五十音順、敬称略）

◉研究協力者：志賀 健太郎（敬称略）
◉オブザーバー

事務局担当：地主 麻希

【開会挨拶】

研究代表者から、平成 29 年度の研究成果は、倫理委員会の承認の遅れ等によりまだ研究の途中の議題もある。本日は、忌憚ないご意見を伺わせていただきたいとの挨拶があった。

【報告事項　－進捗状況－】

研究代表者から各分科会の研究経過について説明があった。

【質疑応答】

１）1 型糖尿病の有病者の推計について

問い　1 型糖尿病糖尿病の確定診断はどのようにしたか。

答　・WHO ICD-10 上の分類 E-10 確定病名をまず抽出した。1 型糖尿病と診断され診断開始日からずっと同じ診断名がついている症例。ここから基礎インスリン処方有の症例や SU 剤使用など 1 型糖尿病禁忌の糖尿病症例を除外した。残るのは、レセプト上の 1 型糖尿病患者数の約 3 分の 1 になる。

・ レセプト全体で見ているので、むしろ地域としての偏りがある。

・小児 1 型糖尿病で 15 歳未満発症がこのうちの何%なのかも推定できる。

問い　NDB のコホートに、公費負担の症例は入っているのか。

答　・厚労省の NDB として、生活保護を入れた解析対象をされると問題を引き起こすことがあるので、生活保護の請求分は、解析に用いる DB からは外されている。生活保護の方を対象とした研究をされて、いろいろな社会的問題を避けるための措置である。

問い　それぞれの段階で、CPR が測定されているのはどの程度か？それら症例を拾えるのか。

答　・測定されているかどうかはわかる。ただ値はわからない。

・この４月から MID-NET®（Medical Information Database Network） という PMDA（医薬品医療

機器総合機構）のデータベース事業のデータが使えるようになる。23 の病院の 300 万人の DB を解析できるようになる。それにはレセプトデータも検査値も含まれている。今回の 15 万人に絞り込んだ基準と全く同じ基準を用いて MID-NET で絞り込めば、その中で CPR≦0.6ng／mL の方が何パーセントいるかを抽出することはできる。そうすればそれを一つの指標として有病者数が推定できるはずである。

2）「インスリン依存」の 1 型糖尿病の割合について

問い　科学的にみて、1 型糖尿病と診断されたうちの何%くらいがインスリン依存だと思うか。

答　・小児の場合、日本では学校検尿が行われているので、そこで見つかり、発症時は緩徐かもしれないが
経過をたどっていくと数年で枯渇していき依存になっていく。欧米では最初から急性が多い。日本の
方が緩徐進行が多くみられる。

問い　小児の場合は学校検尿があるが、大人の緩徐進行は非常に少ないのではないか。

答　・全国調査の J-DREAMS では、約 32,000 名のうち 8.7%（約 2,500 名）が 1 型糖尿病だった。J-DREAMS での 1 型糖尿病の劇症、急性、緩徐進行の割合はよく覚えていないが（後日確認したところ、劇症 8.7%、急性　56.6%、緩徐進行 34.7%だった）、コホート研究の TIDE-J で既に集まっている症例数は、急性発症は 150 例、緩徐進行は 100 例、劇症は 30～40 例である。登録時のデータを見ると、急性発症では発症の段階において、多くが CPR≦0.6ng／mL だが、全例が CPR≦0.6ng／mL ということはない。CPR が高い症例でも、経過を追っていくと、多くは自己抗体が陽性で CPR の減少が進行する。

問い　1 型糖尿病の中で確実なインスリン依存の症例はごく一部という印象を与えてしまうと、そうでない 1 型糖尿病の患者さん全般にとってよいのか。

答　・本当のインスリン依存の患者数を的確な方法で診断でき、何人いるかわかるということが行政側からすると財政負担のことも重要であると思われる。

3）指定難病について

問い　厚労省から 1 型糖尿病は（難病認定に）しないとずいぶんはっきりと言われている。1 型糖尿病を指定するかしないか、その中間はないとも。

答　・指定難病制度の考え方からすると、病気の定義は科学的に定義され、その中で助成の対象になるものは重症によってすると決まっている。助成対象の範囲を決めようとしているのであれば、重症度分類でそれを行うことになるのではないか。
・おそらく血中 C ペプチドのレベルによって重症度分類はできると思う。

問い　今の指定難病の中では、ある病名の「重症」だけを指定するということはなく、全部一つの病名になっているから「重症な 1 型糖尿病」という言い方はだめだと厚労省からいわれた。

答　・指定難病として承認されるには、必ず重症度を書かなければならない。病名を記し、概要、診断基準、重症度分類、治療指針等の項目を記載し、このうち重症と判定された 1 型糖尿病の有病者数が 12 万

人以下であれば、指定難病制度が存在する限り、1 型糖尿病は指定難病と承認される可能性がある。

・病気の名前毎に重症度分類とその定義が書いてある。その中で、重症・軽症（の２段階設定）の場合には重症の場合だけが助成の対象となる、重症・中等症・軽症（の３段階設定）の場合は重症と中等症の二つを助成するという定義とするようになっている。

問い　では、病名は「1 型糖尿病」にする？

答　　・1 型糖尿病でも、助成の対象になるか否かは、重症度分類による。

問い　社会的重症度や治療の難しさについての記載もあったほうがよいか。

答　　・それは疾患の定義の中であって、助成対象になるかならないかは重症度分類による。

問い　その病名と診断されている人の中でも一部だけを指定難病にしているのか。

答　　・指定難病は、難病の中で助成対象のものを指す。難病に指定する時に、必ず重症度分類をつけることによって、特に患者数が人口の 0.1%を超えないようにしてある。0.1%以下の患者数の疾病でなければ登録されない。「難病」には、「分からない病気」という概念の難病があり、「助成の対象となる疾患としての難病」との二つの意味がある。

・ この指定難病検討委員会の資料には、「診断基準の検討に当たっては、以下の事項に留意する。診断基準の中に不全型、疑い例等が含まれる場合については、それぞれの定義を明確にし、医学的に治療を開始することが妥当と判断されるものが認定されるようにすること。」（以上 11 ﾍﾟｰｼﾞより）

・ 「重症度分類等の検討に当たっては､以下の事項に留意する｡日常生活又は社会生活に支障がある者」という考え方を、疾病の特性に応じて、医学的な観点から反映させて定めること。」（以上 12 ページより）1 型糖尿病の中での枯渇したものをインスリン分泌が枯渇したもの以外のものを不全型とするのか、認定を除外するのか、不全型や疑い例は細かく定義していくのか。

・ 指定されるのは狭い意味での 1 型糖尿病糖尿病ということになるので､1 型糖尿病でもインスリンが枯渇していないものは「不全型」として、ここでいう 1 型糖尿病とは違うという説明をすることがいいのではないかと思う。

・ 副甲状腺機能低下症の重症度分類を読み上げるが、軽症・中等症・重症に分かれていて、「軽症は生化学異常を認めるものの、感覚異常やテタニーなどの症候を認めず、日常生活に支障がない。」これは助成対象外。「中等症：低カルシウム血症を認め、しびれなどの感覚異常を認め、日常生活に支障がある。」「症は低カルシウム血症を認め､テタニーや痙攣などにより､日常生活に著しい支障がある。」と、支障があるか否かを疾患ごとに定めているのが重症度である。軽症・中等症・重症の分け方は、臓器障害の書き方と同じである。このあたりをきちんと踏まえていきたい。

・ あくまでもここで言う 1 型糖尿病は 12 万人以上存在しないものなのか。

・ 科学的に定義した結果として 12 万人以下になれば、対象になるか否かを検討してもらえる。実際はそうなるように定義しているともいえるが、「そうなるように定義しました」と言うのは逆転しているのでよくない。「1 型糖尿病」を難病の候補としてその概念・定義・診断基準を医学的に正確に記載して、重症度分類の中にインスリンが枯渇した状態を重症とすると定義し、その結果として 12 万人以下になるならば、指定難病になる可能性が出てくるのではないか。別の考え方として、「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病」という疾患名を難病に採用したほうがよいなら、それを対象疾患名として､重症度分類には､同疾患名と確定診断された者すべてが対象となる､としてもよいと思うが。

- 新しく難病対策課に来る担当者でこの問題に関心を抱いてくれる方がいたら、その方に味方になって頂ければ最も強力であると思う。治療費が高くてインスリン治療ができず、合併症を起こして…という最悪の事例があるので、やはりそこをカバーし、更に更に前向きにやって、一生 taxpayer として元気に過ごしてもらいたいので、その為の施策であるというような概念ですすめて欲しい。糖尿病という病は「透析になったら負担できますよ」というものではないので。糖尿病は自己管理の病気であり、自己管理はお金がないと続けられない。
- その辺、大変大切だと思う。指定難病の場合、優れた治療法があっても経済的理由で受けられないという理由では考慮の対象にはならないのではないかという話を聞いたことがある。
- カバーしてくださいというのはどちらかというと福祉的な考え方で、社会保障全体に関わること。「社会構造によって引き起こされた低収入にかかわることであって、通常の医療を受けられる、普通の収入を得られるということは社会全体においてできてあるべきことだから、政策とすれば別であって、厚労省が行う医療上の施策ではない。」というところ厚労省の言い分なのだと思う。それをもってきてはまずい。ピンポイントでインスリンを打てなくなるようなことを避けることが、このわずかな数のこれだけの人たちへの補助でできるようになるのだということはできると思うが。
- 最終的にはこの一番お金のかかるような透析などの状態までに至らなくなっているのは、このような治療ができているからである。それ故、それは誰でも受けられるように、単に福祉という意味だけではなく、このレベルの治療を受けられれば、少なくとも合併症は相当に防げることが可能なのだということを示さなくてはならない。
- 合併症の人への、社会の経済的負担はかなり大きいと思う。

4）インスリン依存状態を表現する言葉として適切なもの何か

問い　1 型糖尿病という疾患を指定難病にして、そのうち助成対象はそのうちの「確実なインスリン依存の」とある。しかし、「確実な」という言葉がどこにかかっているか分からない。何が確実なのか。インスリン依存状態が確実なということか。「依存状態」という言葉は薬物依存のようなイメージがある。

討論　・インスリン注射がないと生きていけないという状態である。即ち、インスリン分泌が枯渇している状態ということである。

- 「不全」は相対的に用いられるものだから向かない。「枯渇」だと殆ど出ていないということになる。このリーフレットの案には「欠損している」とあるが、「枯渇した」の方がよい。「欠損」だと初めからないというイメージだが、「枯渇」だと、最初は少しあり徐々になくなっていったというイメージである。
- 「分泌能」と「能」が必要なのではないか。
- 「分泌能」という言葉を使うなら、「インスリン分泌能が欠損した」という表現になる。
- 「枯渇」と表現するなら、「インスリン分泌が」でよい。

・色々な人たちが、1 型糖尿病の患者さんの為にいろいろアクションを起こす際に「欠損」という言葉を使っていた。患者団体は「インスリン分泌欠損症」という呼び方を好んでいると聞くが。「欠損」というと先天的なケースに用いやすい。特に内分泌疾患の場合で○○欠損症という等。

・ 医師たちは「欠損症」という言葉はふさわしくないと思っているが、患者さんの団体からは、「○○

欠損症」と呼んでほしいという希望がある。

- 「欠乏」という言葉もある。「インスリン分泌欠乏型」。「欠乏」の方がまだすこし残っている感じがする。
- 「欠乏」だと絶対的欠乏と相対的欠乏があるので、「枯渇」がよい。
- 患者さんの方からどのように呼んで欲しいという要望が日本医学会にもあり、それをできるだけ尊重しましょうという動きがある。例えば、患者さんの団体には、漢字の一文字に非常にこだわっている方がいて、例えば枯渇の「枯れる」という字が嫌だという人がいたり、特にそれが子どもの病名だったりすると、お母さんが意識してしまう。どこかの患者団体に聞いてもいいのではないか
- だが、障害を持っている子のお母さんでも、人によって、「障害」と認めたくない方と、「障害」とつけて欲しい方に分かれる。それらが混在しているから、あまり特定の団体に尋ねるというわけにはいかないのではないか。

以上の意見交換ののち、参加者全員一致で「インスリン分泌が枯渇した」という表現に賛成した。「確実なインスリン依存の 1 型糖尿病」という呼称はやめ、「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病」に変更することが提案された。

5）リーフレットの作成について

リーフレットの内容は、浦上編集委員長のリーダーシップの元で詰めていくこととなった。皆様からもご意見を頂戴し、「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病はこんなに大変な病気なのか」と十分わかって頂けるようなインパクトのあるリーフレットを作成する。

以下の意見をいただいた。

- 「インスリン分泌が枯渇している」だけであれば、概念は非常にいいと思う。目的もいいと思う。臓器障害のイメージもある。
- B5 版くらい、光沢のある表紙、多くて 20 頁、200 部くらいでよいか。内容は資料 11 のとおり。配布先は具体的にどの方に渡すとインパクトが大きいか。
- この（資料 11 にある）「対象」の項目で、何故「身体障害者手帳交付」の方が先になっているのか。「指定難病」の方を先にすべきである。
- このリーフレットは患者さん用ではないが、何かの機会に患者さんの目に留まることがあるかもしれない。

掲載

【研究代表者からのあいさつ】

- 指定難病の認定と臓器障害の両方を視野にいれて、報告書をまとめたい。
- リーフレットは今日頂いたご意見に沿って作成する。今後とも皆様のご意見をメールなどで伺うことがあると思うが、宜しくご指導をお願いしたい。
- オブザーバーでご参加くださった研究分担者・協力者の先生方、有難うございました。 以上で、平

成 29 年度諮問委員会を閉めさせて頂きます。

以　上

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：田嶼尚子　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。

① 出生年月日	西暦 □□□□ 年 □□ 月
② 性別	□ 男　□ 女
③ お住まいの都道府県	_____ 都・道・府・県
④ 糖尿病の発症年齢	□□ 歳　• 右づめで記入して下さい
⑤ 現在の身長体重	身長 □□□ cm　体重 □□□ kg　• 右づめで記入して下さい
⑥ 現在の担当医	□ 小児科医　□ 内科医　□ その他
⑦ 教育 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。	□ 在学中 □ 卒業 → □ 中学校　□ 高校 □ 専門学校　□ 短大 □ 大学　□ 大学院
⑧ 現在の仕事の状況 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。	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 → 質問9へ 仕事なし □ 通学 □ 家事 □ その他 → 質問11へ

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下さい。

9 勤めか自営かの別 主な仕事についてお答え下さい。	☐ 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 → 01, 02, 03, 04と回答した方は、補問**9-1**をお答え下さい。 ☐ 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 → 質問**10**へ
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。	☐ 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
10 職種を教えて下さい	☐ 経営管理職（会社・官公庁の課長級以上、経営者、団体役員） ☐ 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) ☐ 事務職（会社等の事務担当者で上記にあてはまらないもの） ☐ 販売職・サービス職（営業担当者・販売員など） ☐ 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) ☐ 工場、建設等の現場労働（工場労働者、建設作業員など） ☐ 農林漁業作業 ☐ その他 ☐ 分からない

就職について教えてください。

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

⑮ 職場の人で病気のことを知っている人はいますか？	□ いない　□ 周囲の全員 □ 一部　□ その他
⑯ 糖尿病を理由に、転職・退職の経験がありますか？	□ ない → 質問18へ　□ ある（　）回くらい変わった → 質問17へ
⑰ ある方は、理由をお聞かせ下さい（複数回答可）	□ 糖尿病を理由に転職・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 ＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

医療費について教えて下さい。

⑱ 医療保険の加入状況をお教え下さい。 保険証又は組合員証で確認してお答え下さい。	□ 国民健康保険 → □ 市町村 □ 組合 □ 被用者保険 → □ 加入者本人 □ 家族（被扶養者） □ その他
⑲ 現在、あなたのご家庭の経済的な暮らし向きはいかがですか？	□ 十分にゆとりがある　□ やや苦しい □ ややゆとりがある　□ かなり苦しい □ ふつう
⑳ 毎月の医療費（受診料＋薬代）のうちの自己負担額はどのくらいかかりますか？ （1年間の月あたり平均）	□ 5,000円未満　□ 20,000円－30,000円未満 □ 5,000円－10,000円未満　□ 30,000円－40,000円未満 □ 10,000－15,000円未満　□ 40,000円以上 □ 15,000－20,000円未満
㉑ 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%位を占めますか？	□ 5%未満　□ 15－20%未満 □ 5－10%未満　□ 20%以上 □ 10－15%未満
㉒ 医療費の負担をどう感じますか？	□ 全く問題ない　□ 少し負担に感じる □ 耐えられる範囲である　□ 大変重い負担に感じる
㉓ 医療費のために自分の血糖管理が不十分になっていると思いますか？	□ 思う → 補問23-1へ □ 思わない □ 分からない → 質問24へ

質問23で「思う」に回答された方は、以下のどれが当てはまりますか？

補問 **23-1**　不十分の理由は？	□ インスリン量を減らしている　□ ポンプ療法が出来ない □ 血糖測定回数を減らしている　□ その他＿＿＿＿＿＿ □ 受診回数を減らしている

公的補助について教えて下さい。

24 生涯に渡る公的補助が必要ですか？	☐ はい → 補問 **24-1** へ ☐ いいえ ☐ 分からない → 質問**25**へ
補問 **24-1** 必要な公的補助はどの様なものですか？	☐ 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 _____

公的補助等について教えて下さい。

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

結婚について教えて下さい。

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？	☐ はい ☐ いいえ ☐ 分からない
30 あなたは結婚されていますか？	☐ 結婚している (事実婚を含む) ☐ 結婚したが離婚した ☐ 結婚したことはない ☐ 結婚したが死別した
31 お子さんはいますか？ はいの方はお子さんの人数をお教え下さい。	☐ はい → ☐ 人 ☐ いいえ

現在の糖尿病の状態について教えて下さい。

32 一番最近のHbA1c値(NGSP値)をお教え下さい。	☐ 6.0%未満 ☐ 7.0-7.4% ☐ 8.5-8.9% ☐ 6.0-6.4% ☐ 7.5-7.9% ☐ 9.0%以上 ☐ 6.5-6.9% ☐ 8.0-8.4% ☐ 分からない
33 現在の一日注射回数をお教え下さい。	☐ 1回 ☐ 4回 ☐ 2回 ☐ 5回以上 ☐ 3回 ☐ ポンプ療法(CSII)
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。	_____ 単位

低血糖とケトアシドーシスについて教えて下さい。

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	☐ はい → ☐ 1週間以内 ☐ 3年以内 ☐ 1か月以内 ☐ 3年よりも前 ☐ 1年以内 ☐ いいえ ☐ 分からない
36 低血糖で怪我や事故をおこしたことがありますか？	☐ はい ☐ 分からない ☐ いいえ
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？	☐ はい ☐ いいえ ☐ 分からない

合併症について教えて下さい。

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。	☐ はい → 最初の治療は西暦 ☐☐☐☐ 年 ☐☐ 月 ☐ いいえ ☐ 分からない
39 失明していますか？	☐ はい ☐ いいえ
40 白内障手術を受けたことがありますか？	☐ はい ☐ 分からない ☐ いいえ
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。	☐ 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

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

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？	□ 全くそのようなことはない □ 分からない □ 少しはそうだ □ 全くそうだ

最後の質問です。

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？	□□□□ 万円 • 右づめで記入して下さい (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。) □ 分からない □ 答えたくない
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？	□□□□ 万円 • 右づめで記入して下さい (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。) □ 分からない □ 答えたくない

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。

別添１

平成 30 年 3 月 31 日

成年１型糖尿病の疾患登録データベース構築
委託事業　説明書
（平成 29 年度）

九州大学病院ﾒﾃﾞｨｶﾙｲﾝﾌｫﾒｰｼｮﾝ・ｾﾝﾀｰ
臨床観察研究支援事業

目次：

	ページ
はじめに	3
項目の最終選定	4
実装した画面の説明	5
ログイン画面	5
症例入力	6
患者集計	8
進捗一覧	9
各入力画面詳細	10
基本情報	10
周産期･発見時情報	10
経年管理__検査値	11
経年管理__インスリン	12
経年管理__合併既往	13
経年管理__生活状況	14

はじめに

平成 29 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）における「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）では、診断基準分科会、社会的重症度分類分科会、登録制度分科会の 3 つの分科会が有機的に情報を共有し、診断基準分科会が策定する正確な客観的診断基準によって社会的重症度分類分科会、登録制度分科会の２つが 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。

平成 28 年度から平成 29 年度前半にかけて、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、1 型糖尿病疾患コホート研究 DB 構築に必要な項目を選定した。田嶋班では、その選定項目に沿って、平成 28 年度～29 年度にかけて、九州大学病院･臨床観察研究支援事業へ Web 症例登録システムの構築を委託した。

本報告書は、この委託事業により構築したシステムを説明するものである。なお、本構築システムは、断面調査のみならず、前向きコホート調査などにも活用が可能である。

項目の最終選定

平成 28 年度には、以下の 3 つの資料を基に項目を選定した。
資料としたのは以下の３つのデータセットである（平成 28 年度田嶼尚子班報告書参照）。

･糖尿病自己管理項目（「疾患自己管理項目セット集※」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 事業の項目
（※　日本医療情報学会、日本高血圧学会、日本腎臓学会、日本糖尿病学会、日本動脈硬化学会、日本臨床検査医学会による「拡大会議」成果物）

なお、田嶼班員と九州大学病院 COS3 メンバーで以下の例示に示すような取り決めを行いながら平成 29 年度の前半に項目の最終決定を行った。

以下例示：
●インスリン製剤種毎のコード化
●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。

などである。

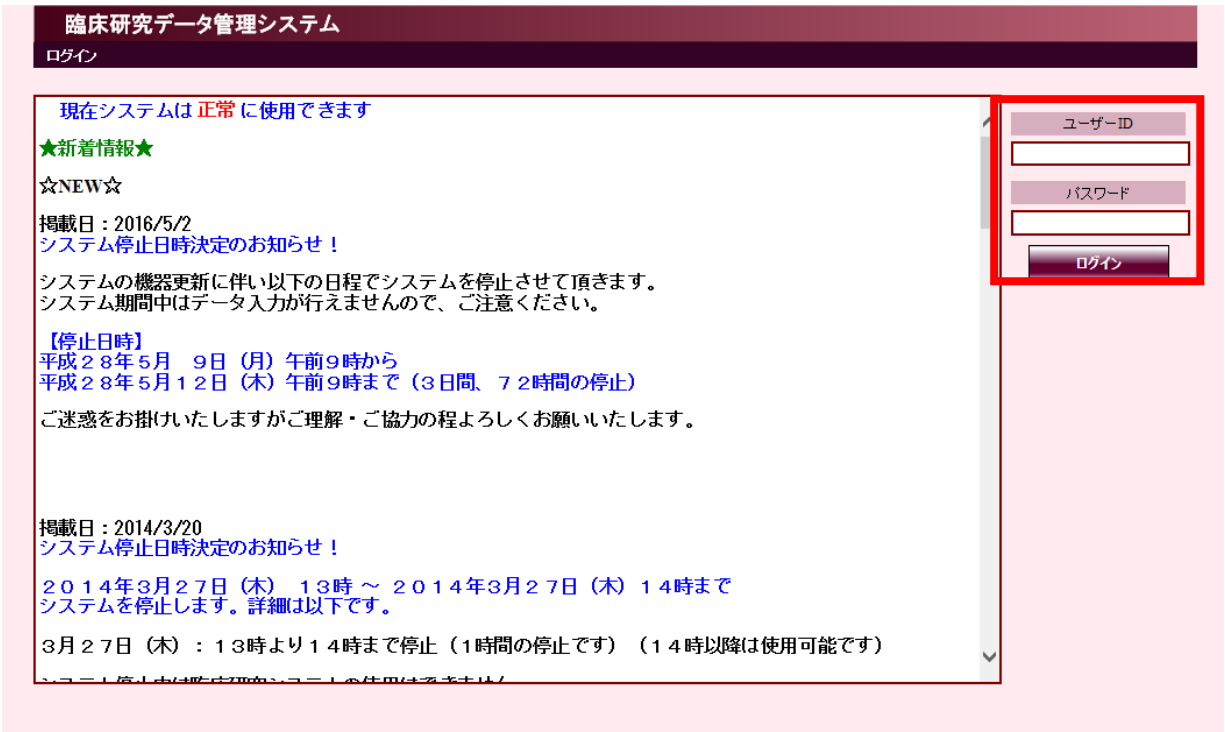
項目が定まった後に、COS3 が管理する CRIN-Q に実装し、疾患登録データベースを構築したが、実装した後にも項目の追加や修正など最終的な調整を行った。

実装した画面の説明

ログイン画面

ログイン画面でユーザーID、パスワードを以下の様に入力し、「ログイン」を押下

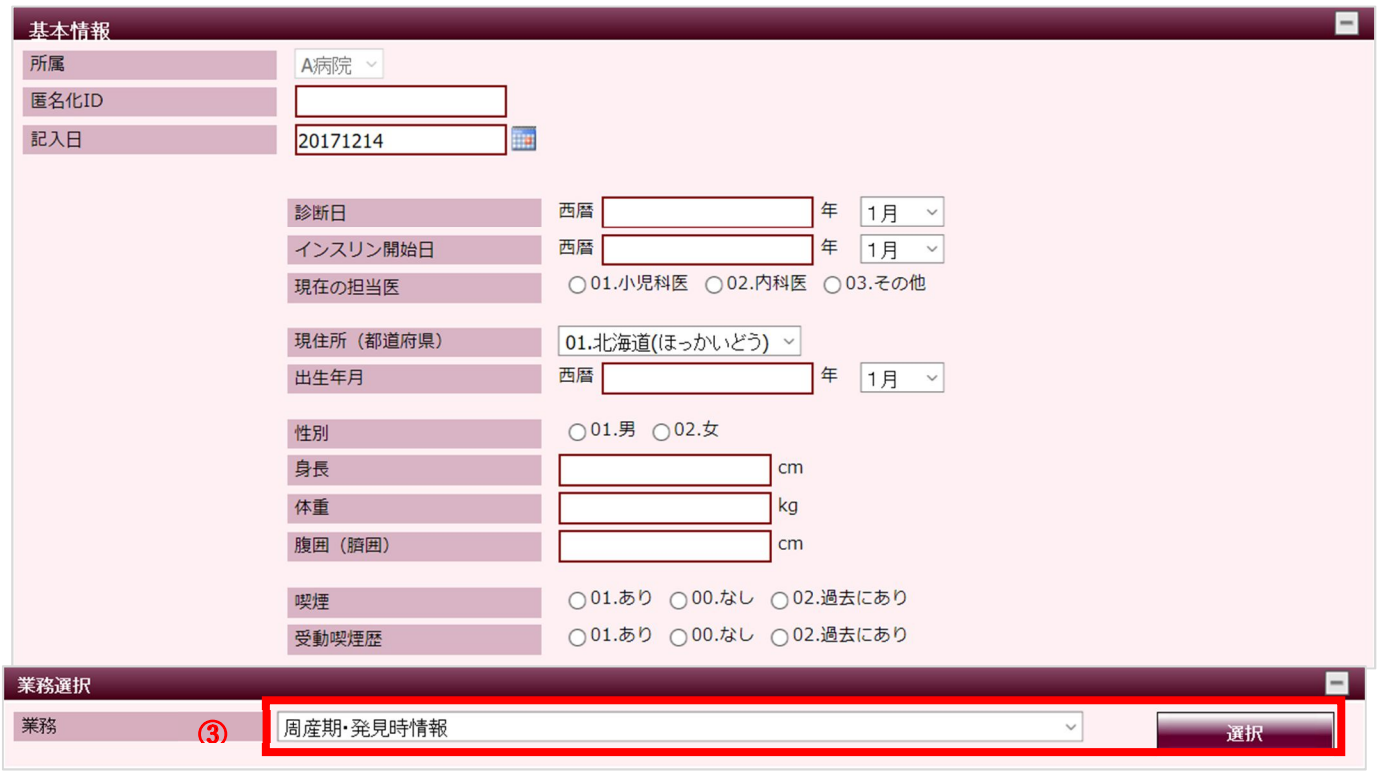
※ユーザーID、ユーザーパスワードは各個人に配布されたものを使用



ログイン後の画面から「①症例入力」を押下

既存の症例の修正、追加登録は②- 1「入力」
新規症例追加登録は②- 2「新規登録」を押下
→ 症例登録画面へ移行後、データを入力

症例入力

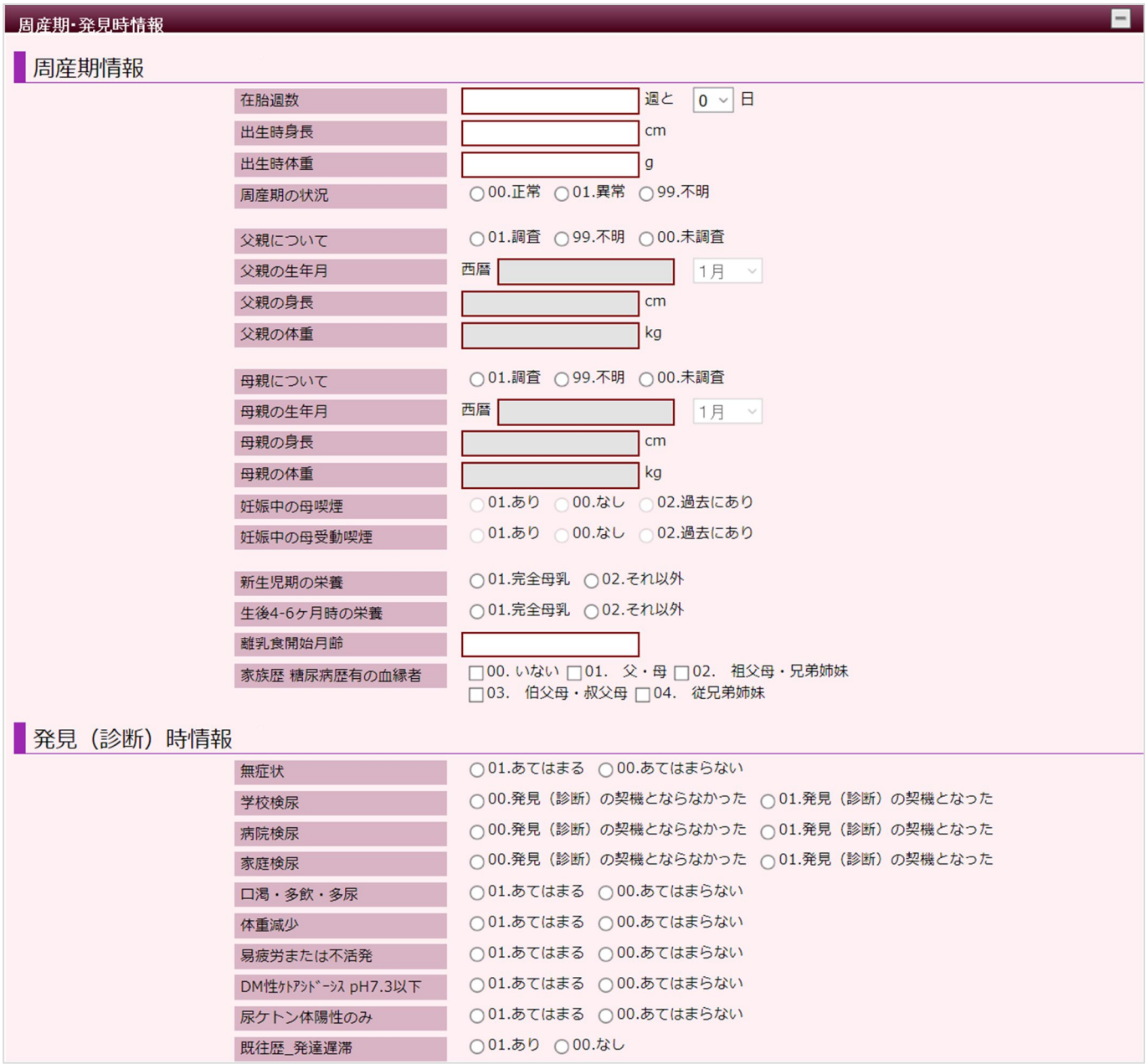


③の選択押下で

ドロップダウンリストから
業務（画面）を変更

・周産期・発見時情報
・経年管理_検査値
・経年管理_インスリン
・経年管理_合併既往
・経年管理_生活状況

「選択」押下で各画面へ移行



患者集計

ログイン後の画面で、「患者集計」を押下

患者集計画面へ移行、集計結果が表示される

進捗一覧

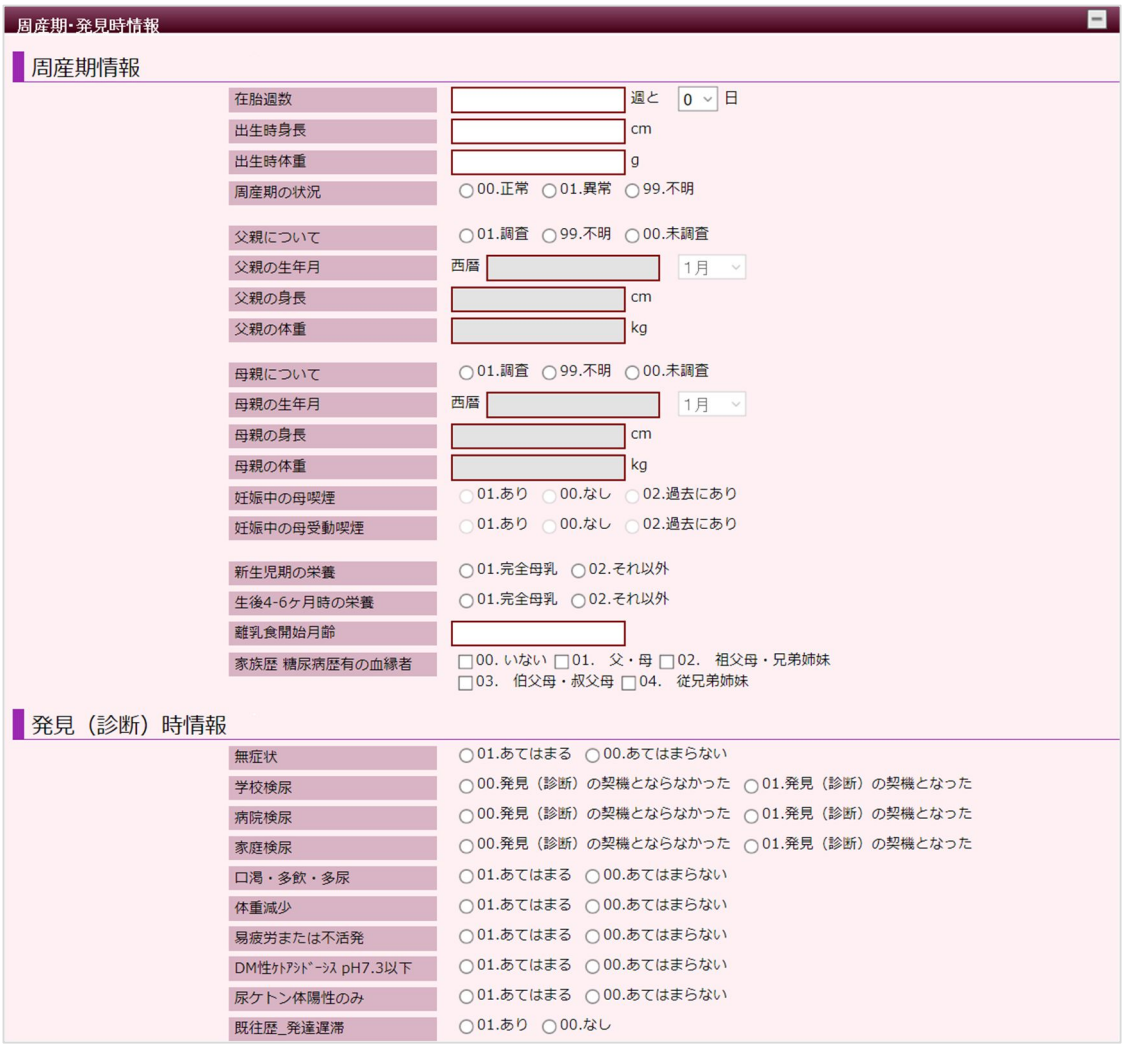
ログイン後の画面で、「進捗一覧」を押下

進捗一覧画面へ移行、各症例毎の業務（画面）の作成状況が表示される

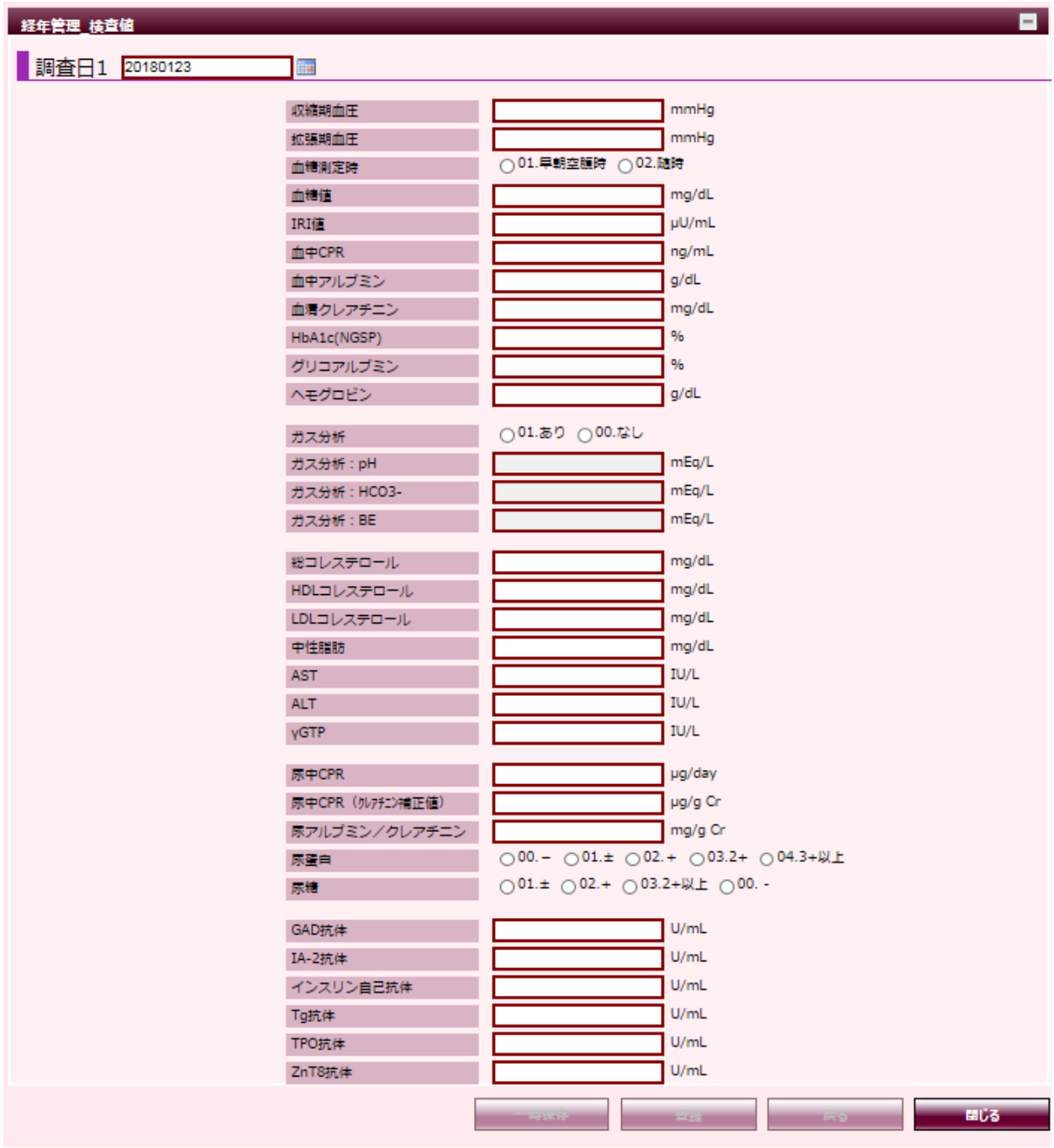
各入力画面詳細

基本情報

周産期･発見時情報



経年管理__検査値


経年管理_検査値
調査日1
20180123
収縮期血圧
mmHg
拡張期血圧
mmHg
血糖測定時
01.早朝空腹時
02.随時
血糖値
mg/dL
IRI値
μU/mL
血中CPR
ng/mL
血中アルブミン
g/dL
血清クレアチニン
mg/dL
HbA1c(NGSP)
%
グリコアルブミン
%
ヘモグロビン
g/dL
ガス分析
01.あり
00.なし
ガス分析：pH
mEq/L
ガス分析：HCO3-
mEq/L
ガス分析：BE
mEq/L
総コレステロール
mg/dL
HDLコレステロール
mg/dL
LDLコレステロール
mg/dL
中性脂肪
mg/dL
AST
IU/L
ALT
IU/L
γGTP
IU/L
尿中CPR
μg/day
尿中CPR（ｸﾚｱﾁﾝ補正値）
μg/g Cr
尿アルブミン／クレアチニン
mg/g Cr
尿蛋白
00.－
01.±
02.＋
03.2+
04.3+以上
尿糖
01.±
02.＋
03.2+以上
00. -
GAD抗体
U/mL
IA-2抗体
U/mL
インスリン自己抗体
U/mL
Tg抗体
U/mL
TPO抗体
U/mL
ZnT8抗体
U/mL
閉じる

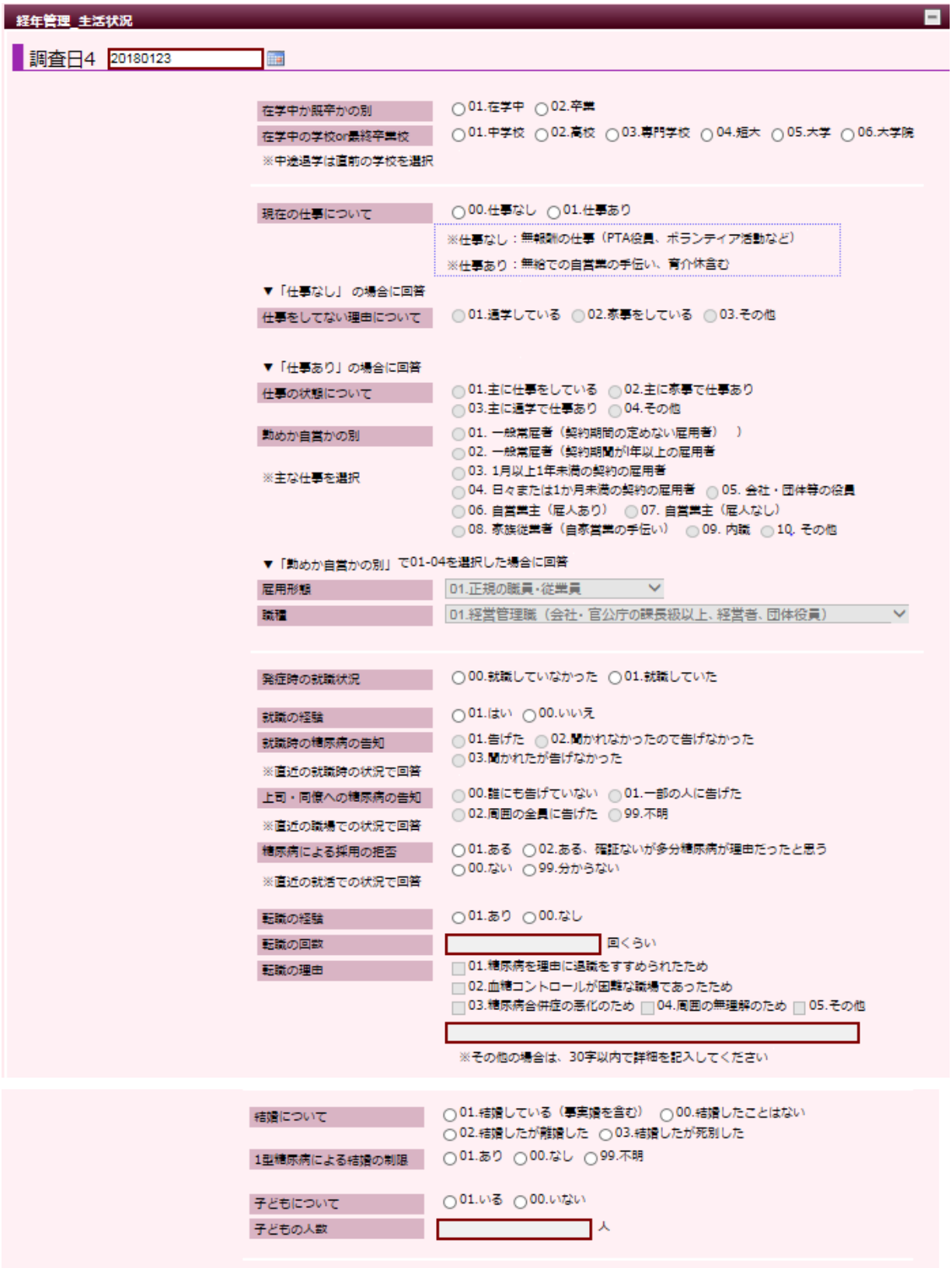
経年管理__インスリン

業務選択
業務
経年管理_ｲﾝｽﾘﾝ
選択
履歴選択
経年管理_ｲﾝｽﾘﾝ
調査日2
20180123
ペン型注射器の使用
01.あり 00.なし
ペン型注射器の詳細
01.MDI（基礎-追加、基礎・追加療法、食事時の追加と基礎インスリン）
02.基礎インスリンのみ 03.その他
ｲﾝｽﾘﾝ製剤_追加ｲﾝｽﾘﾝ_ペン型
※複数回答可
01.レギュラーインスリン（ヒトインスリン）
02.超速効型インスリンアナログ製剤
03.速効型インスリンアナログ製剤 04.混合製剤 05.その他
ｲﾝｽﾘﾝ製剤_基礎ｲﾝｽﾘﾝ_ペン型
01.NPH製剤 02.持効型溶解インスリンアナログ製剤
03.混合製剤 04.その他
インスリンポンプの使用
01.インスリンポンプのみ 02.SAP 03.その他のポンプ 00.なし
追加インスリン調整法
01.あり 00.なし
※血糖値に応じインスリン量補正
追加ｲﾝｽﾘﾝ調整法_食事ｲﾝｽﾘﾝ
01.アルゴリズム法 02.カーボカウント法 03.その他
一日の総インスリン量
一日当り
単位
一日の基礎インスリン量
一日当り
単位
※インスリンポンプ、MDIの場合
血糖モニタリングの有無
01.あり 00.なし
血糖モニタリング方法
01.SMBG 02.CGM 03.FGM
※複数回答可
食事前の自己血糖測定回数
回／日
就寝前の自己血糖測定
01.あり 00.なし
閉じる

経年管理__合併既往

経年管理_合併既往
調査日3
20180123
神経障害：ｱｷﾚｽ腱反射低下
神経障害：手足のしびれ
神経障害：壊疽
神経障害：その他
網膜症
光凝固療術（ﾚｰｻﾞｰ治療）
光凝固療術の初回治療年月
失明
白内障手術
人工透析（or腹膜透析）中？
透析開始時期（年）
腎移植
狭心症、心筋梗塞
脳卒中（脳梗塞・脳出血）
下肢切断、その他
高血圧
歯周病
過去1年の中等症以上の症状
夜間（22－翌7時）の経験
※過去1年の有症者のみ回答
※中等度：冷や汗や空腹感など低血糖の症状があり自分では処置できなかった場合。
人に経口で糖分補給をしてもらい改善した場合。
※重度　：意識混濁、昏睡、または痙攣があり自分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）
低血糖による怪我や事故
※過去1年の有症者のみ回答
閉じる

経年管理__生活状況


経年管理_生活状況
調査日4 20180123
在学中か既卒かの別
01.在学中 02.卒業
在学中の学校or最終卒業校
01.中学校 02.高校 03.専門学校 04.短大 05.大学 06.大学院
※中途退学は直前の学校を選択
現在の仕事について
00.仕事なし 01.仕事あり
※仕事なし：無報酬の仕事（PTA役員、ボランティア活動など）
※仕事あり：無給での自営業の手伝い、育介休含む
▼「仕事なし」の場合に回答
仕事をしてない理由について
01.通学している 02.家事をしている 03.その他
▼「仕事あり」の場合に回答
仕事の状態について
01.主に仕事をしている 02.主に家事で仕事あり
03.主に通学で仕事あり 04.その他
勤めか自営かの別
※主な仕事を選択
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
▼「勤めか自営かの別」で01-04を選択した場合に回答
雇用形態
01.正規の職員・従業員
職種
01.経営管理職（会社・官公庁の課長級以上、経営者、団体役員）
発症時の就職状況
00.就職していなかった 01.就職していた
就職の経験
01.はい 00.いいえ
就職時の糖尿病の告知
※直近の就職時の状況で回答
01.告げた 02.聞かれなかったので告げなかった
03.聞かれたが告げなかった
上司・同僚への糖尿病の告知
※直近の職場での状況で回答
00.誰にも告げていない 01.一部の人に告げた
02.周囲の全員に告げた 99.不明
糖尿病による採用の拒否
※直近の就活での状況で回答
01.ある 02.ある、確証ないが多分糖尿病が理由だったと思う
00.ない 99.分からない
転職の経験
01.あり 00.なし
転職の回数
回くらい
転職の理由
01.糖尿病を理由に退職をすすめられたため
02.血糖コントロールが困難な職場であったため
03.糖尿病合併症の悪化のため 04.周囲の無理解のため 05.その他
※その他の場合は、30字以内で詳細を記入してください
結婚について
01.結婚している（事実婚を含む） 00.結婚したことはない
02.結婚したが離婚した 03.結婚したが死別した
1型糖尿病による結婚の制限
01.あり 00.なし 99.不明
子どもについて
01.いる 00.いない
子どもの人数
人

医療保険の加入状況 ○01.国民健康保険 ○02.被用者保険 ○03.その他
※保険証/組合員証で確認

国民健康保険の種類 ○01.市町村 ○02.組合

被用者保険の区分 ○01.加入者本人 ○02.家族（被扶養者）

昨年の本人年収について
※税/社保等引く前の金額で
○00.なかった ○01. 100万円未満 ○02. 100万円以上200万円未満
○03. 200万円以上300万円未満 ○04. 300万円以上400万円未満
○05. 400万円以上500万円未満 ○06. 500万円以上600万円未満
○07. 600万円以上700万円未満 ○08. 700万円以上800万円未満
○09. 800万円以上900万円未満 ○10. 900万円以上1000万円未満
○11. 1000万円以上1100万円未満 ○12. 1100万円以上1200万円未満
○13. 1200万円以上1300万円未満 ○14. 1300万円以上1400万円未満
○15. 1400万円以上1500万円未満 ○16. 1500万円以上
○99.分からない ○98.答えたくない

昨年の世帯年収について
※税/社保等引く前の金額で
○00.なかった ○01. 100万円未満 ○02. 100万円以上200万円未満
○03. 200万円以上300万円未満 ○04. 300万円以上400万円未満
○05. 400万円以上500万円未満 ○06. 500万円以上600万円未満
○07. 600万円以上700万円未満 ○08. 700万円以上800万円未満
○09. 800万円以上900万円未満 ○10. 900万円以上1000万円未満
○11. 1000万円以上1100万円未満 ○12. 1100万円以上1200万円未満
○13. 1200万円以上1300万円未満 ○14. 1300万円以上1400万円未満
○15. 1400万円以上1500万円未満 ○16. 1500万円以上
○99.分からない ○98.答えたくない

経済的な暮らし向きについて ○01.十分にゆとりがある ○02.ややゆとりがある ○03.ふつう
○04.やや苦しい ○05.かなり苦しい

医療費の自己負担額 01. 5千円未満
※受診料+薬代 年ﾊﾞｰｽ月平均

糖尿病関連の自己負担額 01. 5千円未満
※受診料+薬代 年ﾊﾞｰｽ月平均

医療費の負担について ○00.全く問題ない ○01.少し負担に感じる
○02.耐えられる範囲である ○03.大変重い負担に感じる

医療費と血糖管理の関連 ○01.医療費が負担で血糖管理が不十分だと思う
○00.医療費が負担で血糖管理が不十分だとは思わない
○10.医療費が負担で血糖管理が不十分かどうか分からない

管理不十分の内容 □01.インスリン量を減らしている □02.血糖測定回数を減らしている
□03.受診回数を減らしている □04.ポンプ療法が出来ない □05.その他

※その他の場合は、30字以内で詳細を記入してください

生涯に渡る公的補助について ○00.不必要 ○01.必要 ○99.分からない

必要な公的補助について □01.就職するまで（保険本人になるまで）
□02.小児慢性特定疾患の延長 □03.一生にわたる補助（難病指定など）
□04.その他

※その他の場合は、30字以内で詳細を記入してください

生涯に渡る公的補助について ○00.不必要 ○01.必要 ○99.分からない

必要な公的補助について □01.就職するまで（保険本人になるまで）
□02.小児慢性特定疾患の延長 □03.一生にわたる補助（難病指定など）
□04.その他

※その他の場合は、30字以内で詳細を記入してください

障害年金の受給について ○00.申請したが受理されなかった ○01.受給している ○99.申請したことがない

生命保険の契約について ○00.申し込んだが契約できなかった ○01.契約している ○99.申し込んだとがない

住宅ローンの契約について ○00.申し込んだが契約できなかった ○01.契約している ○99.申し込んだとがない

自動車免許の取得について ○01.はい ○00.いいえ

自動車免許の更新について ○00.更新していない ○01.更新している

更新していない理由 ○01.視力障害のため ○02.低血糖のため
○03.まだ更新の時期が来ていない ○04.その他

有意義な人生と糖尿病の関連 ○00.全く関連はない ○01.少しは関連がある ○02.大いに関連がある
○99.分からない

一時保存 登録 戻る 閉じる

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max 80)	日本語項目名	byte数(max 80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢　または　記入方法	接頭文字
業務1		1		0	見出し1	7	業務1:基本情報 背景要因	title1	8	見出し		
基本情報		2	入力者の所属先	14	所属	4	所属	hospital	4	自動入力(計算	各施設情報のリストを作成	
背景要因	1	3	診断年	6	診断日	6	診断日	diagnosis_date_year	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	西暦
		4	診断月		診断日		診断日	diagnosis_date_mont	4	数値・文字	〔 〕月	
	2	5	記入年月日	10	記入日	6	記入日	input_date	6	自動入力(計算	西暦年月日	
	3	6	現在の担当医	12	現在の担当医	12	現在の担当医	dr	3	単一選択	○小児科医　○内科医　○その他	
	4	7	現住所(都道府県)	18	現住所(都道府県)	18	現住所(都道府県)	prefecture	4	メニュー選択	〔選択〕	
	5	8	出生年	6	出生年月	8	出生年月	birth_date_year	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	西暦
		9	出生月		出生年月		出生年月	birth_date_month	4	数値・文字	〔 〕月	
	6	10	性別	4	性別	4	性別	sex	3	単一選択	○男　○女	
	7	11	身長(cm)	10	身長	4	身長	body_height	11	数値・文字	〔数値〕	
	8	12	体重(kg)	10	体重	4	体重	body_weight	11	数値・文字	〔数値〕	
	9	13	腹囲(臍囲)(cm)	18	腹囲(臍囲)	12	腹囲(臍囲)	abdom_length	11	数値・文字	〔数値〕	
	10	14	喫煙習慣	8	喫煙	4	喫煙	smoking	3	単一選択	○あり　○なし　○過去にあり	
	11	15	受動喫煙歴	10	受動喫煙歴	10	受動喫煙歴	p_smoking	3	単一選択	○あり　○なし　○過去にあり	
業務2		16		0	見出し2	7	業務2:周産期情報	title2	8	見出し		
周産期の患者背景	12	17	在胎期間(週)	14	在胎週数	8	在胎週数	gestational_age_wee	11	数値・文字	〔　　〕week	
		18	在胎期間(日)		在胎週数		在胎週数	gestational_age_day	4	数値・文字	〔　　〕day	
	14	19	出生時身長(cm)	16	出生時身長	10	出生時身長	birth_height	11	数値・文字	〔数値〕	
	13	20	出生時体重(g)	15	出生時体重	10	出生時体重	birth_weight	11	数値・文字	〔数値〕	
	15	21	周産期の状況	12	周産期の状況	12	周産期の状況	peripartum	3	単一選択	○正常　○異常　○不明	
	16	22	父親の状況について	18	父親について	12	父親について	father	3	単一選択	○調査　○不明　○未調査	
	17	23	父親の生年	10	父親の生年月	12	父親の生年月	father_b_date_year	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	
		24	父親の生月		父親の生年月		父親の生年月	father_b_date_month	4	数値・文字	〔 〕月	
	18	25	父親の身長(cm)	16	父親の身長	10	父親の身長	father_height	11	数値・文字	〔数値〕	
	19	26	父親の体重(g)	15	父親の体重	10	父親の体重	father_weight	11	数値・文字	〔数値〕	
	20	27	母親の状況について	18	母親について	12	母親について	mother	3	単一選択	○調査　○不明　○未調査	
	21	28	母親の生年	10	母親の生年月	12	母親の生年月	mother_b_date_year	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	
		29	母親の生月		母親の生年月		母親の生年月	mother_b_date_mont	4	数値・文字	〔 〕月	
	22	30	母親の身長(cm)	16	母親の身長	10	母親の身長	mother_height	11	数値・文字	〔数値〕	
	23	31	母親の体重(g)	15	母親の体重	10	母親の体重	mother_weight	11	数値・文字	〔数値〕	
	24	32	妊娠中の母喫煙習慣	18	妊娠中の母喫煙	14	妊娠中の母喫煙	maternal_smoking	3	単一選択	○あり ○なし ○過去にあり	
	25	33	妊娠中の母受動喫煙歴	20	妊娠中の母受動喫煙	18	妊娠中の母受動喫煙	maternal_p_smoking	3	単一選択	○あり ○なし ○過去にあり	
	26	34	新生児期の母乳栄養	18	新生児期の栄養	14	新生児期の栄養	nutrition_neo	3	単一選択	○完全母乳　○それ以外	
	27	35	生後4-6ヶ月時の母乳栄養	23	生後4-6ヶ月時の栄養	19	生後4-6ヶ月時の栄養	nutrition_baby	3	単一選択	○完全母乳　○それ以外	
	28	36	離乳食開始月齢	14	離乳食開始月齢	14	離乳食開始月齢	month_babyfood	11	数値・文字	生後〔　　〕ヶ月時	
	29	37	家族歴(糖尿病歴のある血縁者)	30	家族歴 糖尿病歴のある血縁者	27	家族歴 糖尿病歴のある血縁者	family_dm_history	5	複数選択	□ いない　□ 父・母　□ 祖父母・弟姉妹　□ 伯父母・叔父母　□ 従兄弟姉妹	
業務3		38		0	見出し3	7	業務3:発見時(診断時)情報	title3	8	見出し		
診断時の症状・動機	31	39	診断時の無症状	14	無症状	6	無症状	diag_no_symptom	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	32	40	学校検尿を契機とした診断	24	学校検尿	8	学校検尿	diag_urinalysis_scol	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	33	41	病院検尿を契機とした診断	24	病院検尿	8	病院検尿	diag_urinalysis_hosp	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	34	42	家庭検尿を契機とした診断	24	家庭検尿	8	家庭検尿	diag_urinalysis_home	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	35	43	口渇・多飲・多尿を契機とした診断	30	口渇・多飲・多尿	14	口渇・多飲・多尿	diag_thirst	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max80)	日本語項目名	byte数(max80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢 または 記入方法	接頭文字
	36	44	体重減少を契機とした診断	24	体重減少	8	体重減少	diag_weight_loss	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	37	45	易疲労または不活発を契機とした診断	34	易疲労または不活発	18	易疲労または不活発	diag_tired	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	38	46	DM性ケトアシドーシス(pH7.3以下)を契機とした診断	47	DM性ｹﾄｱｼﾄﾞｰｼｽ pH7.3以下	24	DM性ｹﾄｱｼﾄﾞｰｼｽ pH7.3以下	diag_ketoacid	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
	39	47	尿ケトン体陽性のみを契機とした診断	34	尿ケトン体陽性のみ	18	尿ケトン体陽性のみ	diag_ketonuria	3	単一選択	○あてはまる　○あてはまらない	
主な既往歴	30	48	発達遅滞の有無	14	既往歴_発達遅滞	15	既往歴_発達遅滞	delay_develop	3	単一選択	○あり ○なし	
業務4		49		0	見出し4	7	業務4:経年管理情報(経過観察)	title4	8	見出し		
調査日		50	調査日	6	調査日	6	調査日	follow_date	6	メニュー選択	カレンダー表示	
検査値		51		0	見出し5	7	検査値	title5	8	見出し		
	40	52	収縮期血圧（mmHg）	18	収縮期血圧	10	収縮期血圧	sbp	11	数値・文字	〔数値〕	
	41	53	拡張期血圧（mmHg）	18	拡張期血圧	10	拡張期血圧	dbp	11	数値・文字	〔数値〕	
	42	54	血糖測定のタイミング	20	血糖測定時	10	血糖測定時	bs_time	3	単一選択	○早朝空腹時 ○随時	
	43	55	血糖値（mg/dL）	15	血糖値	6	血糖値	b_suger	11	数値・文字	〔数値〕	
	44	56	IRI値（uU/mL）	14	IRI値	5	IRI値	iri	11	数値・文字	〔数値〕	
	45	57	血中CPR(ng/mL)	16	血中CPR	7	血中CPR	b_cpr	11	数値・文字	〔数値〕	
	46	58	血中アルブミン(d/dL)	22	血中アルブミン	14	血中アルブミン	b_albmin	11	数値・文字	〔数値〕	
	47	59	血清クレアチニン（mg/dL）	25	血清クレアチニン	16	血清クレアチニン	b_creatinine	11	数値・文字	〔数値〕	
	48	60	HbA1c(NGSP)（%）	16	HbA1c(NGSP)	11	HbA1c(NGSP)	hba1c	11	数値・文字	〔数値〕	
	49	61	グリコアルブミン（%）	21	グリコアルブミン	16	グリコアルブミン	glu_albmin	11	数値・文字	〔数値〕	
	50	62	ヘモグロビン（g/dL）	20	ヘモグロビン	12	ヘモグロビン	hb	11	数値・文字	〔数値〕	
	51	63	ガス分析の有無	14	ガス分析	8	ガス分析	gas_analysis	3	単一選択	○あり　○なし	
	52	64	ガス分析：pH（mEq/L）	21	ガス分析：pH	12	ガス分析：pH	gas_ph	11	数値・文字	〔数値〕	
	53	65	ガス分析：HCO3-（mEq/L）	24	ガス分析：HCO3-	15	ガス分析：HCO3-	gas_hco3	11	数値・文字	〔数値〕	
	54	66	ガス分析：BE（mEq/L）	21	ガス分析：BE	12	ガス分析：BE	gas_be	11	数値・文字	〔数値〕	
	55	67	総コレステロール（mg/dL）	25	総コレステロール	16	総コレステロール	total_chol	11	数値・文字	〔数値〕	
	56	68	HDLコレステロール（mg/dL）	26	HDLコレステロール	17	HDLコレステロール	hdl_chol	11	数値・文字	〔数値〕	
	57	69	LDL-コレステロール（mg/dL）	27	LDLコレステロール	17	LDL-C	ldl_chol	11	数値・文字	〔数値〕	
	58	70	中性脂肪（mg/dL）	17	中性脂肪	8	中性脂肪	trig	11	数値・文字	〔数値〕	
	59	71	AST（IU/L）	11	AST	3	AST	ast	11	数値・文字	〔数値〕	
	60	72	ALT（IU/L）	11	ALT	3	ALT	alt	11	数値・文字	〔数値〕	
	61	73	γGTP（IU/L）	13	γGTP	5	γGTP	ggtp	11	数値・文字	〔数値〕	
	63	74	尿中CPR（クレアチニン補正値）（ug/day	39	尿中CPR	7	尿中CPR	u_cpr	11	数値・文字	〔数値〕	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max 80)	日本語項目名	byte数(max 80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢　または　記入方法	接頭文字
	64	75	尿中CPR（クレアチニン補正値）（ug/g Cr）	40	尿中CPR（ｸﾚｱﾁﾆﾝ補正値）	23	尿中CPR（ｸﾚｱﾁﾆﾝ補正値）	u_cpr_cre	11	数値・文字	〔数値〕	
	65	76	尿アルブミン／クレアチニン（mg/g Cr）	37	尿アルブミン／クレアチニン	26	尿アルブミン／クレアチニン	u_albmin	11	数値・文字	〔数値〕	
	66	77	尿蛋白	6	尿蛋白	6	尿蛋白	u_protein	3	単一選択	○－　○±　○＋　○2+　○3+以上	
	67	78	尿糖	4	尿糖	4	尿糖	u_sugar	3	単一選択	○－　○±　○＋　○2+以上	
	68	79	GAD抗体（U/mL）	15	GAD抗体	7	GAD抗体	anti_gad	11	数値・文字	〔数値〕	
	69	80	IA-2抗体（U/mL）	16	IA-2抗体	8	IA-2抗体	anti_ia2	11	数値・文字	〔数値〕	
	70	81	インスリン自己抗体（U/mL）	26	インスリン自己抗体	18	インスリン自己抗体	anti_autoins	11	数値・文字	〔数値〕	
	71	82	Tg抗体（U/mL）	14	Tg抗体	6	Tg抗体	anti_tg	11	数値・文字	〔数値〕	
	72	83	TPO抗体（U/mL）	15	TPO抗体	7	TPO抗体	anti_tpo	11	数値・文字	〔数値〕	
	73	84	ZnT8抗体（U/mL）	16	ZnT8抗体	8	ZnT8抗体	anti_znt8	11	数値・文字	〔数値〕	
インスリン使用状況(平日の「代表的な」方法や値を記入する)		85		0	見出し6	7	インスリン使用状況	title6	8	見出し		
	74	86	インスリン開始年	16	インスリン開始日	16	インスリン開始日	insulin_start_date_ye	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	西暦
		87	インスリン開始月		インスリン開始日		インスリン開始日	insulin_start_date_mo	4	数値・文字	〔 〕月	
	75	88	ペン型注射器の使用	18	ペン型注射器の使用	18	ペン型注射器の使用	pen_injection	3	単一選択	○あり　○なし	
	76	89	ペン型注射器の詳細（使用ありの場合）	36	ペン型注射器の詳細	18	ペン型注射器の詳細	pen_injection_det	3	単一選択	○MDI（基礎-追加、基礎・追加療法、食事時の追加と基礎インスリン）　○基礎インスリンのみ　○その他	
	77	90	インスリンポンプの使用	22	インスリンポンプの使用	22	インスリンポンプの使用	pomp_injection	3	単一選択	○インスリンポンプのみ　○SAP ○その他のポンプ　○なし	
	78	91	インスリン製剤・追加インスリン、ポンプ	38	ｲﾝｽﾘﾝ製剤・追加ｲﾝｽﾘﾝ、ポンプ	28	ｲﾝｽﾘﾝ製剤・追加ｲﾝｽﾘﾝ、ポンプ	pomp_injection_add	5	複数選択	□レギュラーインスリン（ヒトインスリン） □超速効型インスリンアナログ製剤 □超超速効型インスリンアナログ製剤 □混合製剤 □その他	
		92		0	注釈1	5	※複数回答可	note1	8	注釈		
	79	93	インスリン製剤・基礎インスリン	30	ｲﾝｽﾘﾝ製剤・基礎インスリン	25	ｲﾝｽﾘﾝ製剤・基礎インスリン	pomp_injection_base	3	単一選択	○NPH製剤 ○持効型溶解インスリンアナログ製剤 ○混合製剤 ○その他	
	80	94	追加インスリン調整方法__食事インスリン	38	追加ｲﾝｽﾘﾝ調整法_食事ｲﾝｽﾘﾝ	25	追加ｲﾝｽﾘﾝ調整法_食事ｲﾝｽﾘﾝ	add_insulin	3	単一選択	○アルゴリズム法 ○カーボカウント法 ○その他	
	81	95	追加インスリン調整方法__血糖値に応じたインスリン量の補正	56	追加インスリン調整法	20	追加インスリン調整法	add_bs_insulin	3	単一選択	○あり ○なし	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max 80)	日本語項目名	byte数(max 80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢 または 記入方法	接頭文字
		96		0	注釈2	5	※血糖値に応じてインスリン量を補正	note2	8	注釈		
	82	97	一日の総インスリン量	20	一日の総インスリン量	20	一日の総インスリン量	total_insulin	11	数値・文字	〔数値〕	一日当り
	83	98	一日の基礎インスリン量（インスリンポンプ、MDIの場合）	53	一日の基礎インスリン量	22	一日の基礎インスリン量	base_insulin	11	数値・文字	〔数値〕	一日当り
		99		0	注釈3	5	※インスリンポンプ、MDIの場合	note3	8	注釈		
	84	100	血糖モニタリング方法	20	血糖モニタリング方法	20	血糖モニタリング方法	monitor_bs	5	複数選択	□あり（SMBG） □あり（CGM） □あり（FGM） □なし	
		101		0	注釈4	5	※複数回答可	note4	8	注釈		
	85	102	食事前の自己血糖測定回数（血液モニタ有の場合）（／日）	54	食事前の自己血糖測定回数	24	食事前の自己血糖測定回数	premeal_bs	11	数値・文字	〔数値（回数）〕	
		103		0	注釈5	5	※血液モニタリングありの場合	note5	8	注釈		
	86	104	就寝前の自己血糖測定の有無	26	就寝前の自己血糖測定	20	就寝前の自己血糖測定	prebed_bs	3	単一選択	○あり　○なし	
合併症・既往歴と治療経験		105		0	見出し7	7	合併症・既往歴と治療経験	title7	8	見出し		
	87	106	神経障害の有無	14	神経障害	8	神経障害	neuro_damage	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	88	107	神経障害：アキレス腱反射の低下	30	神経障害：ｱｷﾚｽ腱反射の低下	27	神経障害：ｱｷﾚｽ腱反射の低下	neuro_achilles	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	89	108	神経障害：手足のしびれ	22	神経障害：　手足のしびれ	23	神経障害：　手足のしびれ	neuro_numb	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	90	109	神経障害：壊疽	14	神経障害：　壊疽	15	神経障害：　壊疽	neuro_gangre	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	91	110	網膜症の有無	12	網膜症	6	網膜症	retinopathy	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	92	111	光凝固療法（レーザー治療）の経験の有無	38	光凝固療術（ﾚｰｻﾞｰ治療）	23	光凝固療術（ﾚｰｻﾞｰ治療）	laser_treat	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	93	112	最初の光凝固両療法**の治療時期（年）**	34	光凝固療術の最初の治療年月	26	光凝固療術の最初の治療年月	laser_treat_date_yea	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	西暦
		113	最初の光凝固両療法の治療時期（月）	34	光凝固療術の最初の治療年月	26	光凝固療術の最初の治療年月	laser_treat_date_mor	4	数値・文字	〔　〕月	
	94	114	両・片失明の有無	16	失明	4	失明	blindness	3	単一選択	○あり（両側）　○あり（片側） ○なし	
	95	115	白内障手術経験	14	白内障手術	10	白内障手術	cataract_op	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	96	116	人工血液透析（や腹膜透析）適用の有無	36	人工血液透析（あるいは腹膜透析）を受けていますか？	50	人工血液透析・腹膜透析	dialysis	3	単一選択	○あり　○なし	
	97	117	人工血液透析**開始の時期（年）**	28	透析開始時期（年）	18	透析開始時期（年）**の時期**	dialysis_first_date_ye	11	数値・文字	西暦〔　　〕年	西暦
		118	人工血液透析開始の時期（月）	28	透析開始時期（月）		透析開始時期（月）	dialysis_first_date_m	4	数値・文字	〔　〕月	
	98	119	腎移植の経験	12	腎移植	6	腎移植	renal_transplant	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	99	120	狭心症・心筋梗塞の有無	22	狭心症、心筋梗塞	16	狭心症、心筋梗塞	heart_disease	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	100	121	脳卒中（脳梗塞あるいは脳出血）の有無	36	脳卒中（脳梗塞・脳出血）	24	脳卒中（脳梗塞・脳出血）	brain_infarction	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	101	122	下肢切断、その他の有無	22	下肢切断、その他	16	下肢切断、その他	amputation_other	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	102	123	高血圧の有無	12	高血圧	6	高血圧	hypertension	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max 80)	日本語項目名	byte数(max 80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢　または　記入方法	接頭文字
	103	124	歯周病の有無	12	歯周病	6	歯周病	periodontal_disease	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
	104	125	過去1年の中等症以上の経験回数（／年間）	39	過去1年の中等症以上の症状	25	過去1年の中等症以上の症状	mild_lowbs	11	数値・文字	〔数値（回数）〕	過去１年に
	105	126	中等症以上の夜間（22－翌7時）経験回数（／年間）	47	夜間（22－翌7時）の経験	23	夜間（22－翌7時）の経験	mild_lowbs_night	11	数値・文字	〔数値（回数）〕	過去１年に
		127		0	注釈6	5	※過去1年の中等症以上の症状のある方のみご回答ください	note6	8	注釈		
	106	128	過去1年の低血糖による怪我や事故の有無	37	低血糖による怪我や事故	22	低血糖による怪我や事故	accident_lowbs	3	単一選択	○あり　○なし　○不明	
教育・仕事・婚姻に関して		129		0	見出し8	7	教育・仕事・婚姻情報	title8	8	見出し		
	107	130	現在の学校在学状況	18	在学中か既卒かの別	18	在学中か既卒かの別	school	3	単一選択	○在学中　○卒業	
	108	131	在学学校もしくは最終卒業学校	28	在学中の学校または最終卒業校	28	在学中の学校または最終卒業校	edu_history	3	単一選択	○中学校　○高校　○専門学校 ○短大　○大学　○大学院	
		132		0	注釈7	5	※中途退学の方はその前の学校を選択してください	note7	8	注釈		
	109	133	現在の仕事の状況	16	現在の仕事について	18	現在の仕事について	job	3	単一選択	○仕事なし　○仕事あり	
		134		0	注釈8	5	「仕事なし」※まったく仕事をしなかった場合※PTA役員やボランティアなど無報酬の活動	note8	8	注釈		
		135		0	注釈9	5	「仕事あり」※収入を伴う仕事を少しでもした場合※無給で自営業の手伝いをした場合※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	note9	8	注釈		
		136		0	注釈10	6	▼「仕事なし」 の場合に回答してください	note10	8	注釈		
	111	137	仕事なしの理由（仕事なしの場合）	32	仕事をしていない理由について	28	仕事をしていない理由について	job_no	3	単一選択	○通学している　○家事をしている　○その他	
		138		0	注釈11	6	▼「仕事あり」 の場合に回答してください	note11	8	注釈		
	110	139	仕事と家事・通学の関係（仕事ありの場合）	40	仕事の状態について	18	仕事の状態について	job_main	3	単一選択	○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	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max 80)	日本語項目名	byte数(max 80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢 または 記入方法	接頭文字
	112	140	勤めか自営かの別	16	勤めか自営かの別	16	勤めか自営かの別	job_style	4	単一選択	○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]	
		141		0	注釈12	6	※主な仕事を選択してください	note12	8	注釈		
		142		0	注釈13	6	▼「勤めか自営かの別」が「01-04」の場合に回答してください （「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 。）	note13	8	注釈		
	113	143	勤め先での呼称（雇用形態）	26	雇用形態	8	雇用形態	job_employment	4	単一選択	○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	
	114	144	職種	4	職種	4	職種	job_occupation	4	単一選択	○経営管理職（会社・ 官公庁の課長級以上、経営者、団体役員） ○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） ○事務職（会社等の事務担当者で上記にあてはまらないもの） ○販売職・サービス職（営業担当者 ・販売員など） ○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） ○工場・建設等の現場労働（工場労働者、建設作業員など）、○農林漁業作業、○その他、○分からない	
	115	145	発症時に就職していたか	22	発症時の就職状況	16	発症時の就職状況	job_dm_onset	3	単一選択	○はい ○いいえ	
	116	146	就職経験の有無	14	就職の経験	10	就職の経験	job_experience	3	単一選択	○はい ○いいえ	
	117	147	直近の就職時に糖尿病を告げたか	30	職場への糖尿病の告知	20	職場への糖尿病の告知	job_dm_declare	3	単一選択	○告げた ○聞かれなかったので告げなかった ○聞かれたが告げなかった	
		148		0	注釈14	6	※直近の職場での状況で回答してください	note14	8	注釈		
	118	149	直近の就職時に糖尿病を理由とした採用拒否の経験	46	糖尿病による採用の拒否	22	糖尿病による採用の拒否	job_dm_refuse	3	単一選択	○ある ○ある、確証ないが多分糖尿病が理由だったと思う ○ない ○分からない	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max 80)	日本語項目名	byte数(max 80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢 または 記入方法	接頭文字
		150		0	注釈15	6	※直近の就職活動での状況で回答してください	note15	8	注釈		
	119	151	直近および現職場で糖尿病罹患を知る人の有無	42	上司・同僚への糖尿病の告知	26	上司・同僚への糖尿病の告知	job_dm_known	3	単一選択	○いない　○一部　○周囲の全員 ○不明	
		152		0	注釈16	6	※直近の職場での状況で回答してください	note16	8	注釈		
	120	153	転職経験の有無	14	転職の経験	10	転職の経験	job_change	3	単一選択	○ある　○ない	
	121	154	転職経験の回数（転職経験がある場合）	36	転職回数	8	転職回数	job_change_num	11	数値・文字	〔数値（回数）〕	
	122	155	転職の理由（転職経験がある場合）	32	転職の理由	10	転職の理由	job_change_reason	5	複数選択	□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（　）	
		156	転職理由のその他自由記載	24	その他	6	その他	job_change_r_other	1	数値・文字		
	123	157	現在の婚姻状態	14	結婚について	12	結婚について	marriage	3	単一選択	○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	
	124	158	1型糖尿病のために結婚が制限された経験	37	1型糖尿病による結婚の制限	25	1型糖尿病による結婚の制限	marriage_restriction	3	単一選択	○ある ○なし ○不明	
	125	159	子どもの有無	12	子どもについて	14	子どもについて	children	3	単一選択	○いる　○いない	
	126	160	子どもの人数（子供のいる場合）	30	子どもの人数	12	子どもの人数	chilldren_num	11	数値・文字	〔数値〕	
	127	161	医療保険の加入状況	18	医療保険の加入状況	18	医療保険の加入状況	insurance	3	単一選択	○国民健康保険　○被用者保険 ○その他	
		162		0	注釈17	6	※保険証または組合員証で確認してお答えください。	note17	8	注釈		
	128	163	医療保険の種類（国民健康保険の場合）	36	国民健康保険の種類	18	国民健康保険の種類	insurance_nation	3	単一選択	○市町村　○組合	
	129	164	医療保険の種類（被用者保険の場合）	34	被用者保険の区分	16	被用者保険の区分	insurance_employ	3	単一選択	○加入者本人　○家族（被扶養者）	
	147	165	昨年1年間の本人収入の合計	25	昨年の本人年収について	22	昨年の本人年収について	income_respondent	3	単一選択	○なかった ○あった ○分からない ○答えたくない	
		166			昨年の本人年収額	16	昨年の本人年収額	income_r_manyen	11	数値・文字	（４桁以内の数値）	約
		167		0	注釈18	6	※税金や社会保険料などを引く前の金額を4桁までの数字で記入。万円未満は四捨五入。	note18	8	注釈		
	148	168	昨年1年間の世帯収入の合計	25	昨年の世帯年収について	22	昨年の世帯年収について	income_family	3	単一選択	○なかった ○あった ○分からない ○答えたくない	
		169			昨年の世帯年収額	16	昨年の世帯年収額	income_f_manyen	11	数値・文字	（４桁以内の数値）	約
		170		0	注釈19	6	※税金や社会保険料などを引く前の金額を4桁までの数字で記入。万円未満は四捨五入。	note19	8	注釈		
	130	171	家庭の経済的暮らし向き	22	経済的な暮らし向きについて	26	経済的な暮らし向きについて	economy	3	単一選択	○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	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	byte数(max80)	日本語項目名	byte数(max80)	表示名	英語項目名		数値・文字 or 単一選択 or 複数選択	選択肢　または　記入方法	接頭文字
	131	172	毎月の平均的医療費自己負担額	28	医療費の自己負担額	18	医療費の自己負担額	charge_med	4	単一選択	○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	
		173		0	注釈20	6	※受診料＋薬代を合わせた1年間の月あたり平均	note20	8	注釈		
	132	174	糖尿病関連の平均的医療費	24	糖尿病関連の自己負担額	22	糖尿病関連の自己負担額	charge_dm	4	単一選択	○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	
		175		0	注釈21	6	※受診料＋薬代を合わせた1年間の月あたり平均	note21	8	注釈		
	133	176	医療費の負担感	14	医療費の負担について	20	医療費の負担について	burden_mcharge	3	単一選択	○全く問題ない　○少し負担に感じる　○耐えられる範囲である　○大変重い負担に感じる	
	134	177	医療費負担による血糖管理への制限の有無	38	医療費負担と血糖管理不十分	26	医療費負担と血糖管理不十分	burden_bsmanage	3	単一選択	○思う　○思わない　○分からない	
	135	178	管理不十分の理由	16	管理不十分の状態	16	管理不十分の状態	burden_bsm_reason	5	複数選択	□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	
	136	179	管理不十分の理由_その他自由記載	31	その他	6	その他	burden_bsm_rother	1	数値・文字	〔　　〕	
	137	180	生涯に渡る公的補助の必要性	26	生涯に渡る公的補助について	26	生涯に渡る公的補助について	public_subsidies	3	単一選択	○はい　○いいえ　○分からない	
	138	181	必要な公的補助の種類	20	必要な公的補助について	22	必要な公的補助について	public_subsi_type	5	複数選択	□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	
	139	182	公的補助の種類_その他自由記載	29	その他	6	その他	public_subsi_tother	1	数値・文字	〔　　〕	
	140	183	障害年金受給の有無	18	障害年金の受給について	22	障害年金の受給について	disability_pension	3	単一選択	○はい　○申請したが受理されなかった　○申請したことがない	
	141	184	生命保険契約の有無	18	生命保険の契約について	22	生命保険の契約について	life_insurance	3	単一選択	○はい　○申し込んだが断られた　○申し込んだことがない	
	142	185	住宅ローン契約の有無	20	住宅ローンの契約について	24	住宅ローンの契約について	home_loan	3	単一選択	○はい　○申し込んだが断られた　○申し込んだことがない	
	143	186	自動車免許の有無	16	自動車免許の取得について	24	自動車免許の取得について	d_license	3	単一選択	○はい　○いいえ	
	144	187	自動車免許の更新実現	20	自動車免許の更新について	24	自動車免許の更新について	d_license_renew	3	単一選択	○はい　○いいえ	
	145	188	自動車免許の更新しない理由	26	更新していない理由	18	更新していない理由	d_license_norenew	3	単一選択	○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	
	146	189	糖尿病のため有意義な人生を送れない	34	糖尿病と有意義な人生の関連	26	糖尿病と有意義な人生の関連	life_meaning_dm	3	単一選択	○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	

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
業務1		1					登録時	
基本情報		2	入力者の所属先				登録時	
背景要因	1	3	診断年	西暦年　西暦は4桁の数字	年	web 入力時には2項目	登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記
		4	診断月	１２の月より選択				
	2	5	記入年月日	西暦年　西暦は4桁の数字		web 入力時には2項目	登録+追跡時	自動入力
	3	6	現在の担当医				登録+追跡時	
	4	7	現住所(都道府県)	都道府県を選択			登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
	5	8	出生年	西暦年 西暦は4桁の数字	年	web 入力時には2項目	登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
		9	出生月	１２の月より選択				
	6	10	性別				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	7	11	身長(cm)	cm	cm		登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
	8	12	体重(kg)	kg	kg		登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
	9	13	腹囲(臍囲)(cm)	cm	cm		登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
	10	14	喫煙習慣				登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
	11	15	受動喫煙歴				登録+追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
業務2		16						
周産期の患者背景	12	17	在胎期間(週)	週数は2桁の数字	週と	web 入力時には2項目	登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
		18	在胎期間(日)	日数は0～6までの1桁の数字	日			
	14	19	出生時身長(cm)	cm	cm		登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	13	20	出生時体重(g)	g	kg		登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	15	21	周産期の状況				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	16	22	父親の状況について				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	17	23	父親の生年	西暦年　西暦は4桁の数字		web 入力時には2項目	登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
		24	父親の生月	１２の月より選択				
	18	25	父親の身長(cm)	cm			登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	19	26	父親の体重(g)	kg			登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	20	27	母親の状況について				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	21	28	母親の生年	西暦年　西暦は4桁の数字		web 入力時には2項目	登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
		29	母親の生月	１２の月より選択				
	22	30	母親の身長(cm)	cm	cm		登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	23	31	母親の体重(g)	kg	kg		登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	24	32	妊娠中の母喫煙習慣				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	25	33	妊娠中の母受動喫煙歴				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	26	34	新生児期の母乳栄養				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	27	35	生後4-6ヶ月時の母乳栄養				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	28	36	離乳食開始月齢				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	29	37	家族歴(糖尿病歴のある血縁者)				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
業務3		38						
診断時の症状・動機	31	39	診断時の無症状				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	32	40	学校検尿を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	33	41	病院検尿を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	34	42	家庭検尿を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	35	43	口渇・多飲・多尿を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
	36	44	体重減少を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	37	45	易疲労または不活発を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	38	46	DM性ケトアシドーシス(pH7.3以下)を契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
	39	47	尿ケトン体陽性のみを契機とした診断				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
主な既往歴	30	48	発達遅滞の有無				登録時	ｶﾙﾃ転記+問診
業務4		49						
調査日		50	調査日				登録+追跡時	
検査値		51						
	40	52	収縮期血圧（mmHg）	mmHg	mmHg		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	41	53	拡張期血圧（mmHg）	mmHg	mmHg		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	42	54	血糖測定のタイミング				登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	43	55	血糖値（mg/dL）	mg/dL	mg/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	44	56	IRI値（uU/mL）	uU/mL	uU/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	45	57	血中CPR(ng/mL)	ng/mL	ng/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	46	58	血中アルブミン(d/dL)	d/dL	d/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	47	59	血清クレアチニン（mg/dL）	mg/dL	mg/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	48	60	HbA1c(NGSP)（%）	%	%		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	49	61	グリコアルブミン（%）	%	%		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	50	62	ヘモグロビン（g/dL）	g/dL	g/dL		登録時＋追跡時	
	51	63	ガス分析の有無				登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	52	64	ガス分析：pH（mEq/L）	mEq/L	mEq/L		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	53	65	ガス分析：HCO3-（mEq/L）	mEq/L	mEq/L		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	54	66	ガス分析：BE（mEq/L）	mEq/L	mEq/L		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	55	67	総コレステロール（mg/dL）	mg/dL	mg/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	56	68	HDLコレステロール（mg/dL）	mg/dL	mg/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	57	69	LDL-コレステロール（mg/dL）	mg/dL	mg/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	58	70	中性脂肪（mg/dL）	mg/dL	mg/dL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	59	71	AST（IU/L）	IU/L	IU/L		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	60	72	ALT（IU/L）	IU/L	IU/L		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	61	73	γGTP（IU/L）	IU/L	IU/L		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	63	74	尿中CPR（クレアチニン補正値）（ug/day	ug/day	ug/day		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
	64	75	尿中CPR（クレアチニン補正値）（ug/g Cr）	ug/g Cr	ug/g Cr		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	65	76	尿アルブミン／クレアチニン（mg/g Cr）	mg/g Cr	mg/g Cr		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	66	77	尿蛋白				登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	67	78	尿糖				登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	68	79	GAD抗体（U/mL）	U/mL	U/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	69	80	IA-2抗体（U/mL）	U/mL	U/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	70	81	インスリン自己抗体（U/mL）	U/mL	U/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	71	82	Tg抗体（U/mL）	U/mL	U/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	72	83	TPO抗体（U/mL）	U/mL	U/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
	73	84	ZnT8抗体（U/mL）	U/mL	U/mL		登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記
インスリン使用状況(平日の「代表的な」方法や値を記入する)		85						
	74	86	インスリン開始年	西暦年　西暦は4桁の数字	年	web 入力時には2項目	登録時＋追跡時	ｶﾙﾃ転記+問診
		87	インスリン開始月	１２の月より選択				
	75	88	ペン型注射器の使用				登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
	76	89	ペン型注射器の詳細（使用ありの場合）			75の回答による	登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
	77	90	インスリンポンプの使用				登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
	78	91	インスリン製剤・追加インスリン、ポンプ			77の回答による	登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
		92						
	79	93	インスリン製剤・基礎インスリン			77の回答による	登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
	80	94	追加インスリン調整方法__食事インスリン			77の回答による	登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
	81	95	追加インスリン調整方法__血糖値に応じたインスリン量の補正			77の回答による	登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
		96						
	82	97	一日の総インスリン量	単位	単位		登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
	83	98	一日の基礎インスリン量（インスリンポンプ、MDIの場合）	単位	単位		登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
		99						
	84	100	血糖モニタリング方法				登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
		101						
	85	102	食事前の自己血糖測定回数（血液モニタ有の場合）（／日）	回／日	回／日	84の回答による	登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
		103						
	86	104	就寝前の自己血糖測定の有無				登録時＋追跡時	問診+ｶﾙﾃ転記
合併症・既往歴と治療経験		105						
	87	106	神経障害の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	88	107	神経障害：アキレス腱反射の低下				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	89	108	神経障害：手足のしびれ				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	90	109	神経障害：壊疽				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	91	110	網膜症の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	92	111	光凝固療法（レーザー治療）の経験の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	93	112	最初の光凝固両療法の治療時期（年）	西暦年　西暦は4桁の数字	年	web 入力時には2項目	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		113	最初の光凝固両療法の治療時期（月）	１２の月より選択				
	94	114	両・片失明の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	95	115	白内障手術経験				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	96	116	人工血液透析（や腹膜透析）適用の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	97	117	人工血液透析開始の時期（年）	西暦年　西暦は4桁の数字	年	web 入力時には2項目	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		118	人工血液透析開始の時期（月）	１２の月より選択				
	98	119	腎移植の経験				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	99	120	狭心症・心筋梗塞の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	100	121	脳卒中（脳梗塞あるいは脳出血）の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	101	122	下肢切断、その他の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	102	123	高血圧の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
	103	124	歯周病の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	104	125	過去1年の中等症以上の経験回数（／年間）	回数/年間 中等度「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」　重度「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）」	回数/年間		登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	105	126	中等症以上の夜間（22－翌7時）経験回数（／年間）	回数/年間	回数/年間		登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		127						
	106	128	過去1年の低血糖による怪我や事故の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
教育・仕事・婚姻に関して		129						
	107	130	現在の学校在学状況				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	108	131	在学学校もしくは最終卒業学校				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		132						
	109	133	現在の仕事の状況	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。			登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		134						
		135						
		136						
	111	137	仕事なしの理由（仕事なしの場合）	前問で「仕事なし」の人のみ対象		109の回答による、110と対	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		138						
	110	139	仕事と家事・通学の関係（仕事ありの場合）	前問で「仕事あり」の人のみ対象		109の回答による、111と対	登録時＋追跡時	調査票・本人回答

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
	112	140	勤めか自営かの別	前問で「仕事あり」の人のみ対象		109の回答による	登録時＋追跡時	調査票･本人回答
		141						
		142						
	113	143	勤め先での呼称（雇用形態）	前問で「01-04」の人のみ（「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 。）		112の回答による	登録時＋追跡時	調査票･本人回答
	114	144	職種			109の回答による	登録時＋追跡時	調査票･本人回答
	115	145	発症時に就職していたか	「就職」とは職に就くことであり、通学や家事が生活主体である状態から、報酬を伴う仕事が生活主体になる状態を指します。（九大ＭＩＣ提案の説明文）			登録時＋追跡時	調査票･本人回答
	116	146	就職経験の有無	（いいえは６７へ）			登録時＋追跡時	調査票･本人回答
	117	147	直近の就職時に糖尿病を告げたか			116の回答による	登録時＋追跡時	調査票･本人回答
		148						
	118	149	直近の就職時に糖尿病を理由とした採用拒否の経験			116の回答による	登録時＋追跡時	調査票･本人回答

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
		150						
	119	151	直近および現職場で糖尿病罹患を知る人の有無			116の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		152						
	120	153	転職経験の有無			116の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	121	154	転職経験の回数（転職経験がある場合）	〔　　〕回くらい	回くらい	120の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	122	155	転職の理由（転職経験がある場合）	前問で「ある」人のみ（複数回答可）		120の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		156	転職理由のその他自由記載					
	123	157	現在の婚姻状態				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	124	158	1型糖尿病のために結婚が制限された経験				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	125	159	子どもの有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	126	160	子どもの人数（子供のいる場合）	人	任	125の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	127	161	医療保険の加入状況				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		162						
	128	163	医療保険の種類（国民健康保険の場合）			127の回答による、129と対	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	129	164	医療保険の種類（被用者保険の場合）			127の回答による、128と対	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	147	165	昨年1年間の本人収入の合計				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		166		万円／年	万円／年			
		167						
	148	168	昨年1年間の世帯収入の合計				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		169		万円／年	万円／年			
		170						
	130	171	家庭の経済的暮らし向き				登録時＋追跡時	調査票・本人回答

大項目	データ項目案ver3.04の通し番号	通し番号	日本語設問内容STATA	単位　もしくは　説明	接尾文字	備考、メモ	登録時・追跡時	入力方法
	131	172	毎月の平均的医療費自己負担額				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		173						
	132	174	糖尿病関連の平均的医療費				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
		175						
	133	176	医療費の負担感				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	134	177	医療費負担による血糖管理への制限の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	135	178	管理不十分の理由	前問で「思う」の人のみ（複数回答可）		134の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	136	179	管理不十分の理由_その他自由記載	前問で「その他」の人のみ　自由記入		135の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	137	180	生涯に渡る公的補助の必要性				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	138	181	必要な公的補助の種類	前問で「はい」の人のみ		137の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	139	182	公的補助の種類_その他自由記載	前問で「その他」の人のみ　自由記入		138の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	140	183	障害年金受給の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	141	184	生命保険契約の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	142	185	住宅ローン契約の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	143	186	自動車免許の有無				登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	144	187	自動車免許の更新実現			143の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	145	188	自動車免許の更新しない理由			143の回答による	登録時＋追跡時	調査票・本人回答
	146	189	糖尿病のため有意義な人生を送れない				登録時＋追跡時	調査票・本人回答

Type 1 diabetes in young adults

Tomoyuki Kawamura on behalf of TID study group

As IDF DIABETES ATLAS Seven Edition 2015, the incidence of type 1 diabetes (T1D) under 15 years old in Asian countries is quite low compared to that of the western countries. We have analyzed the national wide estimated incidence of T1D by using data from the government-subsidized Specified Pediatric Chronic Diseases Treatment Research Project during the fiscal years 2010 to 2012. Diagnostic criteria for T1D include, in addition to physician-diagnosed T1D, GAD antibody positivity or being on insulin therapy. Among T1D aged 15 years old or younger, the incidence of type 1 diabetes during the fiscal year 2010 was estimated as 2.3/100,000 person-years (males/females,1.9/2.6). The incidence was shown to peak at 12 years of age at 4.2 (3.9 at 12 years of age among males; and 5.2 at 11 years of age among females). This data was similar that reported from Beijing (1995-2010, $3.1/10^5$) and that from Shanghai (1997-2011, $2.4/10^5$).

The increase in the incidence of childhood T1D has been reported in Western countries. However, so far there was no similar data observed in Japanese children.

Most epidemiological studies of T1D focus on disease forms with clinical diagnosis during childhood and adolescence. Few studies on epidemiology of T1D in adults are available worldwide, as compared to those reporting on children with T1D. Clinically, adult T1D is difficult to discriminate from certain forms of Type 2 Diabetes (T2D). Some reports showed the incidence of young adult T1D in Western countries. So far, we cannot find any reports of the incidence of young adult T1D from Asia countries. To discriminate young adult TID them from T2D in these countries, of which low incidence of T1D and high incidence of T2D, is quite difficult.

For these three years, we have conducted the researches to see the prevalence and the social situation of Type 1 diabetes among all age population in Japan, supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare. These studies are composed of three major domains. First is to estimate the prevalence rate from the medical records of the hospital and the survey to the hospitals. Second is the questionnaire survey about social situation of adulthood type 1 diabetes patients. Third is to establish the national registry system of this disease in all age.

In this lecture, the advance and difficulties of these epidemiological researches of young adult type 1 diabetes in Asia will be addressed.

「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病」とは
はじめの言葉

田嶼　尚子　　東京慈恵会医科大学
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

生涯、インスリン治療が欠かせない１型糖尿病の治療・管理は容易ではありません。特に、インスリン分泌が枯渇した状態になると、血糖値は大きく変動して、高血糖ばかりでなく低血糖のリスクも高まります。前者は合併症を引き起こす原因となり、後者は患者さんの生活の質を低下させ時に生命を脅かす事態を引き起こすこともあります。高血糖や低血糖を防ぎながら合併症の発症や進展を阻止するためには、医療や福祉体制のさらなる整備が必要ですし、就業や就学、結婚などに支障をおこさないように、社会啓発活動も求められています。日本では、世界でも類を見ない小児慢性特定疾患治療研究事業によって、1974 年から 18 歳未満で発症した１型糖尿病の登録が施行され、その公益性と福祉事業としての価値が高く評価されてきました。

しかし、現行の制度では、治療費の公的助成を受けられるのは 20 歳未満までで、それ以降は通常の保険診療に切り替わります。このため、成人年齢に達した１型糖尿病患者は社会的・経済的に大きな負担を強いられるようになります。しかし、その生活実態の詳細については十分に光があったっていません。

また、我が国では、1 型糖尿病は極めてまれで、小児期発症患者は年間 10 万人当たり 1.5～2.5 で、北欧の国と比較すると約 30 分の一と報告されています。成人ではおそらくその約 3 分の一と推定されていますが、正確な頻度は明らかにされていません。

そこで、わたくしたちは厚生労働科学研究府補助金をいただき、研究班を組織して平成 26 年から 4 年間にわたって、これらの点を明らかにしようと研究を続けてきました。このリーフレットは、その成果を広くご理解いただくために、分かりやすくまとめたものです。ご一読いただければありがたく存じます

「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病」とは
１．１型糖尿病の疫学

横山　徹爾　　国立保健医療科学院生涯健康研究部

ある病気の頻度が、どのような人、場所、時に多いのかを調べることによって、その病気の原因を探り対策を考えるための学問を疫学といいます。病気の頻度を表す主な指標として、「有病率」と「発症率（罹患率）」がよく用いられます。

１型糖尿病の有病率（現在何人くらい患者がいるのか）

有病率はある一時点においてその病気にかかっている患者数の全人口に占める割合（患者数÷全人口）のことです。１型糖尿病のように届け出の義務がない病気の全国患者数を把握することは難しく、さまざま様々な調査によって推計する必要があります。

平成 29 年度厚生労働省研究班による疫学調査[1)]によると、平成 29 年に１型糖尿病で医療機関を受療した全国の患者数は、約 11 万 5 千人（男性 5 万 1 千人、女性 6 万 4 千人）と推計されています。１型糖尿病の患者さんはほぼ必ず医療機関を受療していると考えて、受療している患者数（　全患者数）を全人口で割ると、有病率は約 0.09%（人口 10 万人あたり約 90 人）となります。

また、同研究班のレセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB)を用いた推計では、１型糖尿病の患者数は約 14 万 1 千人、有病率では約 0.11%です。

厚生労働省の「平成 26 年患者調査」によると[2)]、１型糖尿病（国際疾病分類 ICD-10 コード=E10［インスリン依存性糖尿病<IDDM>］）で医療機関を受療した「総患者数」（平成 26 年 11 月の調査時点において継続的に医療を受けている患者の全国総数）は、約 10 万 9 千人と推計されています（表１）。有病率で表すと約 0.09%です。

以上のように、調査法の違いにより患者数の推計値に少し違いはありますが、近年の１型糖尿病の患者数(全年齢)は約 10～14 万人、有病率は約 0.09～0.11%（人口 10 万人あたり約 90～110 人）と考えられます。

また、平成 17～24 年度小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された１型糖尿病（15 歳未満）のデータによると[3)]、有病者数は 2,326 人（女児 56%)、有病率は 0.014%(人口 10 万人あたり 13.5 人）です。

表１．平成 26 年患者調査（厚生労働省）による１型糖尿病 (ICD-10 コード=E10［インスリン依存性糖尿病<IDDM>］)の総患者数

E10	インスリン依存性糖尿病<IDDM> 合計	10.9 万人
E100	昏睡を伴うもの	＜1 千人
E101	ケトアシドーシスを伴うもの	0.1 万人
E102	腎合併症を伴うもの	1.6 万人
E103	眼合併症を伴うもの	0.8 万人
E104	神経（学的）合併症を伴うもの	0.3 万人
E105	末梢循環合併症を伴うもの	＜1 千人
E106	その他の明示された合併症を伴うもの	＜1 千人
E107	多発合併症を伴うもの	0.1 万人
E108	詳細不明の合併症を伴うもの	0.2 万人
E109	合併症を伴わないもの	7.8 万人

１型糖尿病の発症率（毎年新たに何人くらい発症するのか）

発症率は一定期間中（通常は 1 年間）に新しくその病気にかかった（発症した）患者数を人口あたり（発症数÷全人口）で表します.

2013 年の国際糖尿病連合(IDF)の報告によると、世界の小児１型糖尿病の有病者数（15 歳未満）は 497,100 人で、１年間に 79,100 人が新たに１型糖尿病を発症していると推計されています[4)]。

わが国では、小児期発症１型糖尿病の発症率は欧米白人に比べてきわめて低いと報告されてきました。人口 10 万人あたりの発症率は[3)]、北海道 IDDM 登録では 1.63（1973～1992 年、男児 1.45、女児 1.81)、Japan IDDM Epidemiology Study Group（1985～1989 年）では、北海道 2.07、東京 1.65、横浜 1.66、大阪 1.78、鹿児島 1.93、全国調査では 1.5（1986～1990 年、男児 1.2、女児 1.8)、別の全国調査では 2.1～2.6（1998～2001 年）と報告されており、小児期発症１型糖尿病の発症率は 1.5～2.5 程度と考えられます。

近年の１型糖尿病の発症率に関する情報は限られていますが、平成 17～24 年度小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データによると、10 万人（人年）あたりの発症率は 2.25（男児 1.91、女児 2.52）と推計されています[3)]。成人期の発症率に関するデータは整っていません。

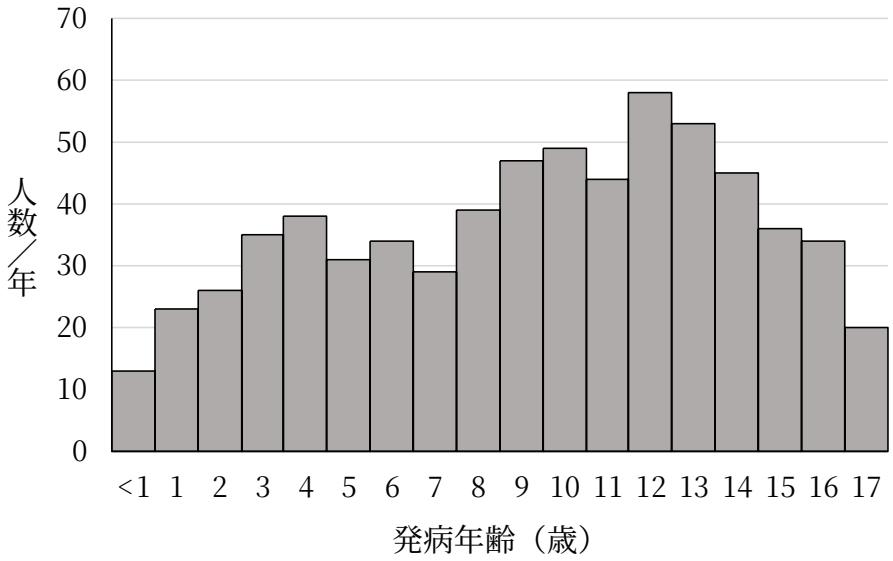
発症年齢・男女差

１型糖尿病発症のピークが思春期にあり、女児で約１年若いことは、世界中

でほぼ一致しています。発症率には性差があり、前述のようにわが国では女児が男児よりも高くなっています。思春期を超えると、男児・女児ともに発症率は大きく減少します[5)]。

小児慢性特定疾患治療研究事業の登録データによると、幼児期から学童期・思春期で発病がみられ、特に思春期に大きなピークがみられます（図１）[6)]。

図１．2012～2013年新規登録1型糖尿病の発病年齢の分布



杉原 茂孝．糖尿病疾患群についての検討．（文献６）より一部改変

文献

1. **平成 29 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:田嶼尚子) 総括研究報告書.**
2. **厚生労働省．平成 26 年患者調査.**
3. **平成 27 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総合研究事業）「1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究」（研究代表者：田嶼尚子）総合研究報告書.**
4. **IDF Diabetes Atlas 6th Edition, 2013.**
5. **Pundziute-Lyckå A, et al. Diabetologia. 2002;45(6):783-91.**
6. **平成 28 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患等政策研究事業)「小児慢性特定疾病対策の推進に寄与する実践的基盤提供にむけた研究」（研究代表者：横谷進）分担研究報告書.**

「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病」とは
2. 病態と診断

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Ⅰ

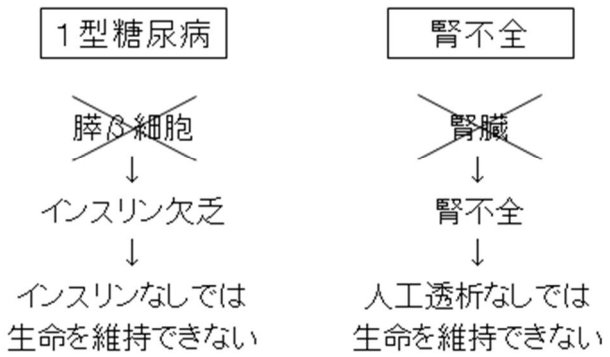
１型糖尿病とは

「生命維持に不可欠のインスリンが欠乏する疾患」です。

インスリンの働きと１型糖尿病における異常

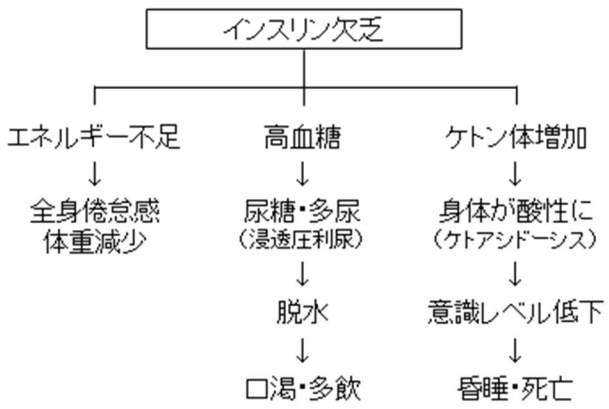
インスリンは体の隅々に栄養を送り込んだり、蓄えたりする重要なホルモン、いわばエネルギー・栄養調節の要、キープレイヤーです。特に、ブドウ糖の供給や代謝には不可欠のホルモンです。インスリンがなくなりますとその影響は甚大で、生命を維持することができなくなります。摂取した栄養をエネルギーとして使ったり、蓄えたりすることができなくなるからです。このため、インスリンが臨床で使えるようになるまで１型糖尿病は死の病、一旦発症すると患者さんはただただやせ衰えて死を待つばかりでした。1921 年のインスリン発見とそれに続く製剤化によって、発症すればすぐ死に直結ということはなくなりましたが、インスリンを打たなければ死ぬという病態には変わりがありません。腎不全の方が人工透析をしないと生命を維持できないように、１型糖尿病ではインスリンの切れ目が命の切れ目、インスリン注射が途切れると生命を維持できないのです（図１）。この状態を「インスリン依存状態」といいます。生命をインスリンに依存しているという意味です。

図1　生命を治療に依存する病態：1型糖尿病と腎不全の対比



インスリンが発見されたのは医学・創薬が今ほど発達していなかった１９２０年代ですが、そのわずか１年後には臨床応用されていたという事実は、この病気の重篤さを物語っています。命をつなぎ止める奇跡の薬として、患者さんやそのご家族、医療従事者が待ち望んでいたものだったからです。
インスリンが欠乏すると先に述べましたように栄養・エネルギーを利用したり、蓄えたりできなくなります。このため、身体は栄養不良となり、全身がだるくなる、力が出ない、食べても食べてもやせ衰えていく、といった状態になります（代謝失調状態）。身体の各臓器でブドウ糖が使えないので、臓器内・細胞内ではブドウ糖が不足していますが、血管内には使えないブドウ糖が余ってあふれかえっています（高血糖）。通常、100㎎/dl 前後の血糖値が何倍にも跳ね上がり、ひどい場合には 1000㎎/dl に達する場合もあります。余ったブドウ糖はあふれて腎臓から尿へ出ていきます（尿糖）。尿糖がたくさん出ますといっしょに水が引っ張られて出ていきます（浸透圧利尿）。このため、尿の量がとても多くなり（多尿）、頻繁にトイレへ行かなければならなくなります。夜間にも度々トイレに行かなければならないため、睡眠不足にもなります。尿に水分が逃げる結果、身体は水不足（脱水）になります。のどが渇いてからからになります（口渇）。これを補うため水をがぶがぶ飲むようになります（多飲）（図２）。
インスリンが欠乏すると血中のケトン体が増加します（ケトーシス）。ブドウ糖がうまく使えないため、代わりのエネルギー源で何とか凌ごうとしてケトン体が増えるとも考えられますが、インスリンが欠乏する１型糖尿病ではケトン体が増えすぎて、本来弱アルカリ性（pH 7.4 前後）の身体が酸性に傾きます（ケトアシドーシス）。その結果、意識障害・昏睡に至り、直ちに治療しなければ死に至る危機的状況になるのです（図２）。１型糖尿病の患者さんがインスリン治療を中断した時にも同じことが起こります。インスリン注射を続けないと生命を維持できないのはそのためです（インスリン依存状態）。

図2 1型糖尿病の病態



１型糖尿病ではなぜインスリンが欠乏するのか

体の中でインスリンを産生する臓器・細胞は膵臓のランゲルハンス島のβ細胞だけです。この膵β細胞が破壊されてしまうのが１型糖尿病です。大部分の１型糖尿病では自己免疫がその原因です。自己免疫とは、本来病原体などの外的を排除するためにある免疫が、自分自身の細胞・臓器を攻撃してしまうことを言います。自己免疫になりやすい体質の人に何らかの誘因が働いて膵β細胞に対する自己免疫が惹起され、唯一のインスリン産生細胞である膵β細胞を攻撃して破壊してしまうのが１型糖尿病です。インスリンを産生する細胞がなくなってしまいますので、インスリンが欠乏します。血糖を上げるホルモンはいくつもありますが、下げるホルモンはインスリンだけです。このため顕著な高血糖になり、先に述べたような症状・病態を示し、直ちに治療しなければ死に至ることになります（図２）。

１型糖尿病は急性発症が典型例ですが、急性発症よりもさらに激烈な劇症１型糖尿病とよばれるサブタイプもあります。数日のうちにインスリン産生細胞が完全に破壊されてしまい、ケトーシス・ケトアシドーシスに至ります。直ちに治療しなければ死に直結する重篤な１型糖尿病です。急性発症よりも進行が緩やかな緩徐進行１型糖尿病というサブタイプもあります。インスリン欠乏至るまでの期間が長く、3 ヶ月以上、多くは年単位でゆっくりと進むタイプです。

膵β細胞破壊の程度によって治療のむずかしさが異なる

１型糖尿病では膵β細胞の破壊の程度にも違いがあります。急性発症１型糖尿病の患者さんでは、自分のインスリンが全く無くなってしまった方とほんのわずかではありますが残っている方とがおられます（１）。自分のインスリンが全く無くなってしまうと血糖値が変動しやすく（不安定型糖尿病）、専門医をもってしてもコントロールすることが困難になります。注射するインスリンが少しでも多過ぎると低血糖、少しでも足りないと逆に高血糖になり、ひどい場合には低血糖による昏睡と高血糖による昏睡のどちらも起こすことになります。一方、自分のインスリンが僅かながらも残っている方では血糖のコントロールが安定化します（１-３）。自分のインスリンは時々刻々の血糖変化に応じて自然に増えたり減ったりしてくれますから、外から注射するインスリンの量が多過ぎる場合には自分のインスリンが減少し、少な過ぎる場合には増加して狭間を埋めてくれる、いわば緩衝剤としての作用を発揮してくれるからです。たとえ量はわずかでも、自分のインスリンが残っていると注射で投与するインスリンの過不足が緩衝されて、コントロールが安定化するのです。

インスリン分泌の評価

１型糖尿病の典型例では、高血糖症状が出てから比較的短期間でインスリン依存状態、即ち、ケトーシスやケトアシドーシスに至ることが特徴で、その期間が１週間以内のものを劇症１型糖尿病、３ヶ月以内のものを急性発症１型糖尿病、３ヶ月以上のものを緩徐進行１型糖尿病と呼びます。 インスリン依存状態を客観的に診断するため、自分のインスリンがどれだけ減っているかを C ペプチド（CPR）で診断します 。急性発症１型糖尿病ではインスリン分泌低下の評価基準を早朝空腹時の C ペプチドが 0.6 ng/ml 未満、劇症１型糖尿病では同じく 0.3 ng/ml 未満としており、上記の破壊の程度の違いを反映して、劇症１型糖尿病ではより少ない値が基準になっています。劇症１型糖尿病ではさらにインスリン分泌を刺激しても分泌がほとんどないことを示すため、グルカゴン刺激後（または食後２時間）の C ペプチドが 0.5ng/ml 未満というのも基準に入れています。

インスリンが枯渇した１型糖尿病とは？

インスリンがほとんど枯渇したことを診断する基準はこれまでありませんでした。そこで厚生労働省の「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」班では総力を結集して診断基準の策定を行いました。グルカゴン負荷試験で内因性インスリン分泌能を詳細に解析されている１型糖尿病患者さん 139 例（内科症例 93 例、小児科症例 46 例）を対象に、高血糖・低血糖・血糖変動などの観点から見た重症度指標に影響する各種臨床指標を解析したところ、単回帰分析により内因性インスリン分泌能（C ペプチド）が重症度指標と相関する指標であることが示されました。そこで、ROC 解析を施行したところ、空腹時あるいはグルカゴン負荷後 C ペプチド 0.1 ng/ml がカットオフ値となりうることが示され、これらの値はいずれも重症度指標とよく相関しました（４）。以上より、空腹時あるいはグルカゴン負荷後 C ペプチド<0.1 (ng/ml)は、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ことが明らかになりました。

おわりに

１型糖尿病でインスリン注射をやめてしまうとたちまち死に直結することは、膵臓を手術で全部摘出した場合と同じで、腎不全の方が人工透析をやめてしまうと死に直結することに類似しています（図１）。災害時には更に大きな問題で、大震災で被災された１型糖尿病の方々に命綱であるインスリンを各方面の懸命の努力で調達・供給したことは記憶に新しいところです（５，６）。１型糖尿病のなかでも特にコントロールが難しく、身体的にも社会的にも対応に格別の配

慮が必要な「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病」の方々の診断と適切な対応がなされることが望まれます。

文献

１）池上博司他．インスリン依存という体質：１型糖尿病と膵全摘の対比。日本体質医学会雑誌 2016; 78:7-12
２）Fukuda M, et al. Correlation between the minimal secretory capacity of pancreatic B cells and the stability of diabetic control. Diabetes 1988;37:81-88
３）Shibasaki S, et al. Endogenous insulin secretion even at a very low level contributes to the stability of blood glucose control in fulminant type 1 diabetes. J Diabetes Investig 2010; 1:283-285
４）平成 29 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・社会性に注目した重症度評価の作成に関する研究」（研究代表者 田嶼尚子）総括研究報告書
５）門脇孝．災害時の糖尿病医療 1)災害時の糖尿病医療―日本糖尿病学会の対応と今後の課題．糖尿病 2011;54：659～662
６）藤原幾磨他．東日本大震災における１型糖尿病患者の対応と今後の課題～アンケート調査の結果から～.糖尿病 2013;56(49:213-218

「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病」とは
3．１型糖尿病の治療と管理

浦上　達彦　　日本大学医学部小児科学系小児科

はじめに

１型糖尿病では膵β細胞から分泌されるインスリンの分泌が低下～枯渇しているために、治療の基本は不足しているインスリンを補充することにあります。インスリンの補充が１日でも行われなければ、糖質を源として生命に必要なエネルギーの供給が行われないために、代替えにエネルギー源として脂質が分解されて大量のケトン体が産生されます。その結果、血液の酸塩基平衡が酸性に傾き（糖尿病性ケトアシドーシス)、高血糖による浸透圧利尿によって引き起こされる脱水と電解質の喪失に伴い生命に危険な状態を招きます。実際に糖尿病性ケトアシドーシスによる死亡率は 0.2～0.3%と報告されます[1)]。一方インスリン治療の下で食事の摂取量が予想していたより少ない場合や強度の運動を行った場合には低血糖を起こす危険があります。低血糖が進行すると中枢神経系への糖質の供給が低下して、意識障害や痙攣を伴う重症低血糖を起こします。重症低血糖は生命に危険な状態であるばかりでなく、後に中枢神経系の後遺症を残す場合もあります[2)]。他方血糖コントロールの不良が持続すると、網膜症や腎障害などの細小血管症や神経障害そして心血管や脳血管などの大血管症を起こします。網膜症は失明、腎障害は腎不全、大血管症は心筋梗塞や脳梗塞に進行し、生命に危険な状態をもたらすだけでなく、生活の質（QOL）に大きく影響します。したがってこのような合併症の発生や進展を予防するために、高血糖や低血糖の発生を極力抑え、変動が少ない血糖状態が維持できるようにインスリン治療を毎日行う必要があります。

このように１型糖尿病の治療としてインスリンの補充は必須ですが、食事や運動に関しても過剰な糖質の摂取は避けてバランスの良い食事を摂取し、定期的に適度な運動を行うことも必要です。

どのようなインスリン治療を行うのか？

インスリン治療の主目的は、可能な限り生理的なインスリン動態を模倣することで、変動の少ない適切な血糖コントロールを維持することにあります。これを実現するには、小児を含めていかなる年齢の１型糖尿病においても、頻回注射療法（multiple daily injections: MDI）あるいは持続皮下インスリン注

入療法（continuous subcutaneous insulin infusion: CSII）による強化インスリン治療を行う必要があります[3]。

MDI の基本は基礎−追加インスリン療法と呼ばれるものです。実際には主に持続効果型のインスリンを１日 1〜2 回の基礎インスリンとして注射し、超速効型インスリン注射あるいは速効型インスリンを各食前に追加インスリンとして注射します。またこのような頻回のインスリン注射に加えて、1 日の血糖値の変動を把握するために血糖自己測定（self-monitoring of blood glucose: SMBG）を 1 日最低 4 回以上行う必要があります[4]。追加インスリン量の決定は原則として後述するカーボカウント法によりますが、SMBG により得られた血糖値と 1 日の活動量やスケジュールを考慮して、毎日インスリン投与量を調節する必要があります（**図１**）。

図1　小児におけるインスリン自己注射(左)、血糖自己測定: SMBGの様子(右)

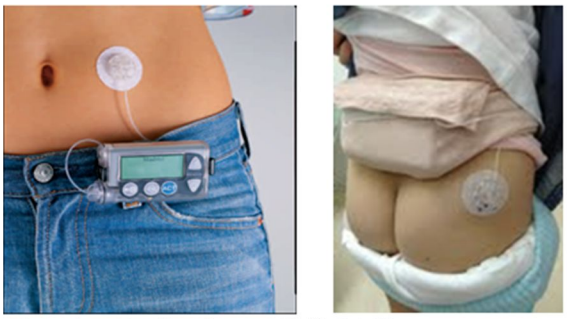


図2　インスリンポンプ: CSIIの装着成人例、乳児例(臀部に装着して、ポシェット内に器械を入れている。)

（ともに掲載に関する了承を得ている）

（写真提供　日本メドトロニック社）

インスリンポンプを用いてインスリンを供給する CSII（**図２**）は、MDI に比べてより生理的なインスリンの供給が可能であるために、MDI によっても適切な血糖コントロールが得られず、血糖値の変動が大きい症例や頻回に低血糖を認める症例などが適応になります（**表１**）[5]。特に小児では、不規則な食生活や運動に対応して柔軟にインスリン投与量を調節するのに利便性が高いと思われます。CSII では個々の症例の生活様式や血糖値の変動に合わせてインスリンの注入量を柔軟に調節できますが、1 日の血糖値の動変動を把握するには頻回の SMBG が必要であり、また CSII の捜査手技や回路トラブルの対応を修得するなどのスキルと厳格な血糖自己管理が要求されます。また低血糖時に自動的にインスリン供給が停止するなどの新しい機能を備えた CSII が使用できるようになりましたが、使用に関する経済的負担の増大が予想されます。

表１　CSII の適応（文献 6 より改変）

- **絶対的な適応**

① 反復する重症低血糖
② HbA1c に拘わらず血糖値の動揺が大きい
③ 血糖コントロール不良；HbA1c の高値
④ 細小血管障害がある，大血管障害のリスクがある
⑤ 血糖コントロールは良好だが，生活様式に合ったレジメを選択したい

- **有効と思われる適応**

① 少児，特に幼小児
② 摂食障害がある
③ 顕著な暁現象がある
④ 針恐怖症がある
⑤ 妊娠 ,妊娠前管理
⑥ ケトーシス状態
⑦ 運動選手

どのように血糖管理を行うのか？

前述したように、現在のインスリン治療の主流は MDI あるいは CSII による強化インスリン治療であるために、それに対応すべく厳格な血糖自己管理が必要になります。まずいずれの治療においても、追加インスリンの投与量を決定するには、各食前の SMBG 値と摂取する炭水化物量（カーボ）に応じてインスリン投与量を算出するカーボカウント法を修得する必要があります。また基礎インスリンの決定にも就寝前および起床時の SMBG 値により投与量を調節する必要があるために、1 日最低 4 回以上 SMBG を行なわなければなりません。最近になって持続して皮下のブドウ糖濃度を観察できる連続皮下ブドウ糖濃度測定 (continuous glucose monitor: CGM) が可能になりましたが、CGM を利用した場合でも同様に 1 日最低 4 回以上 SMBG を行う必要があります[5]。一方簡易に 1 日の血糖値の動向を把握できる Flash glucose monitoring も使用されていますが、このシステムに関する平成 29 年度厚生労働省研究班の報告[6]では、小児 1 型糖尿病では成人 1 型糖尿病と比べて 24 時間センサーグルコース値の平均と SD 値は何れも有意に高値であり、インスリン分泌が枯渇している症例は残存している症例に比べて血糖変動係数が有意に大きいことが報告されています。小児では成人に至るまでにほとんどの症例でインスリン分泌を反映する血中 C-ペプチ

ドが枯渇しているために[6]、インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病、特に小児１型糖尿病では血糖管理が極めて困難といえます。

一方思春期年齢前の症例であっても、血糖コントロールの良否が細小血管症および大血管症の発生に影響することが報告されています。更に低血糖と高血糖は共に中枢神経系に悪影響を及ぼすことが知られており、重症低血糖は永続的な中枢神経系の障害の原因となり、一方慢性の高血糖状態も運動および認知能力に悪影響を与える可能性があります[2]。これらの観点から、できる限り正常に近い血糖値を長期間維持することが血糖コントロールの目標であり、成人では大凡１か月の血糖コントロールの指標である HbA1c 値の合併症予防のための目標値は 7.0%未満であり[6]、小児では国際小児思春期糖尿病学会のコンセンサスガイドラインにより、全年齢の目標 HbA1c 値は 7.5%未満と設定されています[4]。そしていずれの血糖目標値も、重症低血糖の発生を最小限にして、無自覚性低血糖が起こらないように設定されるべきです。血糖変動が激しく、インスリン分泌が枯渇した小児 1 型糖尿病では、この血糖コントロール目標値を達成するのは極めて困難なことです。

おわりに

今まで述べてきた治療と管理を行うことにより、１型糖尿病の治療と管理の最終目標は、「糖尿病を持たない人と同様の QOL を生涯維持する」ことにあります[7]。近年インスリン治療と血糖管理の手段はめまぐるしい進歩を遂げましたが、1 日でもインスリン治療を怠ると糖尿病性ケトアシドーシスなどの著しい代謝障害を招き、また食事の摂取量や運動量に不相応に過量のインスリン注射を行うと重症低血糖を起こします。これらの状態はいずれも生命維持に危険な状態です。１型糖尿病の中でも、小児期発症の１型糖尿病など完全にインスリン分泌が枯渇した糖尿病では、糖尿病を持たない人と同様に生命を全うするために生涯にわたり強化インスリン治療を行う必要があり、これらの症例に対して支援する適切な対応が望まれます。

文献

1. Wolfsdorf J, et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatr Diabetes 2014;15 (Suppl 20):154-179
2. Ly TT, et al. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatr Diabetes 2014;15 (Suppl 20):180-192

３． Danne T, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatr Diabetes 2014;15 (Suppl 20):115-134
４． Rewers MJ, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatr Diabetes 2014;15 (Suppl 20):102-114
５． 小林哲郎，他．日本先進糖尿病治療研究会による CSII および CGM に関するステートメント．糖尿病 2014;57:403-415
６． 平成 29 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・社会性に注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）総括研究報告書
７． 糖尿病治療の目標と指針．糖尿病診療ガイドライン 2016．pp.23-36．日本糖尿病学会編・著，2016，南江堂

「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病」とは
4．１型糖尿病の生活と QOL

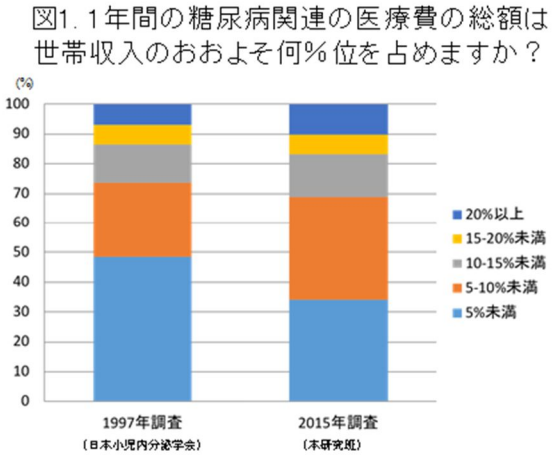
菊池　信行　　横浜労災病院小児科

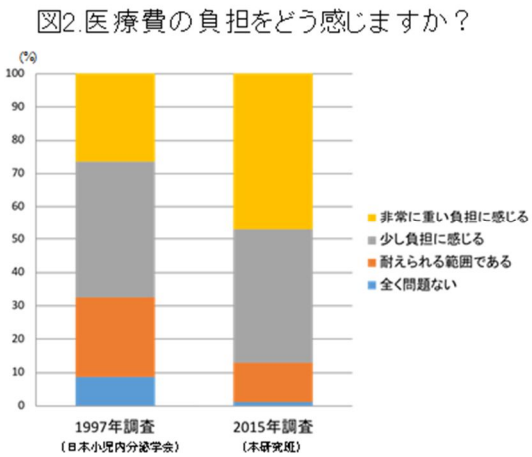
はじめに

新しいインスリン製剤や便利な血糖測定機器の開発により、1型糖尿病患者の治療成績は改善しています。しかし、治療の進歩による医療費支払いは増加しています。我が国の現行制度では，未成年1型糖尿病患者（20歳未満）は、小児特定慢性特定疾病事業により治療費の公的助成を受けられます。しかし、成人後はこれに変わる公的助成制度はありません。このため，成人年齢に達した１型糖尿病患者は経済的に大きな負担を強いられていると推測されていましたが，その生活実態の詳細については今まで明らかにされていませんでした。本研究班[1)]で、20歳以上に達した小児期発症１型糖尿病患者の治療状況，合併症，生活の実態等に関するアンケート調査（T1D study）を行い、過去の日本小児内分泌学会調査結果[2)]（以下、1997年調査）と比較検討しています。海外では成人後の予後は経済的状態、学歴、婚姻状況などが影響することが報告されています[3)]。また、医療費の負担軽減策も1型糖尿病の合併症予防に重要であることも報告されています[4)]。小児期発症1型糖尿病の予後は、近年になり急速に改善してきています[5)]。しかし、我が国には治療法の進歩に伴い高騰する医療費のために経済的に困窮し適切な標準的な医療を受けられないと考えている患者が28%もいることがこのアンケート調査で判明しました[1)]。

1型糖尿病の医療費増加（図1）

糖尿病関連の医療費と、家計に占める割合を質問しました。インスリン製剤の改良（新薬）や血糖測定器の進歩、CSII や持続グルコース測定などの新しい機器の開発は１型糖尿病患者の血糖コントロールと予後を大きく改善しましたが、同時に医療費の増大をもたらしています。患者アンケート調査では家計に占める医療費の割合は 1997 年度調査と比較すると増加していました。家計に占める医療費の割合が、5%未満は 1997 年調査の 48.4%から 34.2%に低下し、20%以上が 6.9%から 10.1%に増加していました。世帯収入に対する医療費の割合が 10%を超えている家庭は 30%を超えていました。１型糖尿病は現在の医学では治癒が望めないためにこの医療費は生涯続きます。



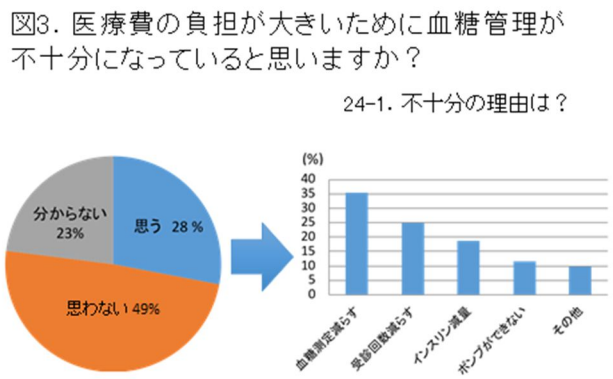


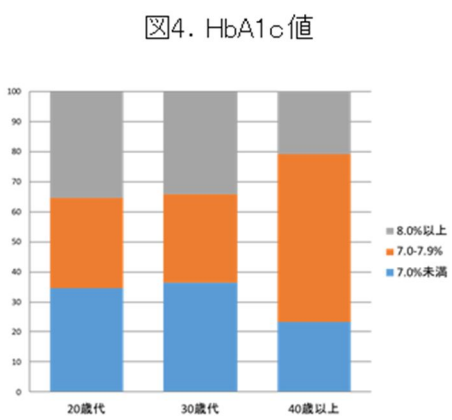
医療費の負担感（図2）

医療費の負担感を「非常に負担に感じる」「少し負担に感じる」「耐えられる範囲である」「全く問題ない」の4段階で調査しました。1997年調査に比べ、「非常に負担に感じる」割合が26.5%から47.1%へと増加していました。「非常に負担に感じる」と「少し負担に感じる」の合計の割合は67.5%から87.2%に増加し、「全く問題ない」と感じている割合は8.7%から1.2%に激減していました。医療の進歩に伴い高騰する医療費を負担に感じる患者の割合が大きく増加しています。

医療費負担による治療の差し控え（図 3）

糖尿病診療ガイドライン 2016[6]には「薬物療法を行っている場合には、これを適切に行うことが重要である。」と記載されています。「医療費負担のために適切な治療を受けられていない」と考えている患者の割合は全体の 28%でした。医療費負担のために治療の差し控えが行われています。医療費負担による治療の差し控えは、具体的には「血糖測定を減らす」「受診回数を減らす」「インスリン量を減らす」「CSII ができない」などでした。いずれも 1 型糖尿病治療に悪影響を与えます。医療費負担による治療の差し控えによって 1 型糖尿病患者の健康が損なわれることが危惧されます。





目標に達していない治療実態（図 4）

HbA1c の値は過去 1,2 ヶ月間の平均血糖値を反映し、糖尿病治療状況の指標とされています。糖尿病合併症予防の観点からは HbA1c の目標を 7%未満とすることが推奨されています[6]。今回のアンケート調査では、治療目標とされる HbA1c7%未満は患者の 35%に留まっています。この不十分な治療実態の原因の一部は、経済的な問題から適切な標準的治療を受けられないことに起因していると推定されます。

おわりに

成人の 1 型糖尿病患者の約 3 割の方が、経済的な問題から適切な標準的治療が受けられていないと考えています。1 型糖尿病患者は生涯に渡る公的支援制度設立を希望しています。

文献

1. 平成 27 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総合研究事業）「1 型糖尿病の疫学と生活実態に関する調査研究」（研究代表者：田嶋尚子）総括・分担研究報告書.
2. 青野繁雄, 他. １８歳以上に達した小児期発症インスリン依存性糖尿病患者の社会的適応および生活実態に関する疫学的検討. 糖尿病 1997;40:547-555
3) Rawshani A, et al. Impact of socioeconomic status on cardiovascular disease and mortality in 24,947 individuals with type 1 diabetes. Diabetes Care 2015;38:1518-27
4) Franciosi M, et al. Costs of treatment and complications of adult type 1 diabetes. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2013;23:606-611.
5) Asao K, et al.: Long-term mortality in nationwide cohorts of childhood-onset type 1 diabetes in Japan and Finland. Diabetes Care 2003;26:2037-2042
6) 糖尿病診療ガイドライン 2016. 日本糖尿病学会 編・著, 2016, 南江堂

Ⅴ．研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ
川村　智行	Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan–The first report from an epidemiological study of	Journal of Diabetes Investigation	Submitted	
西村　理明 川村　智行	The Effect of Novel Glucose Monitoring System (Flash Glucose Monitoring) on Mental Well-being and Treatment Satisfaction in Japanese People with Diabetes.	Advances in Therapy	January 2018, Volume35, Issue1,	pp 72-80