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 28～29 年度

総合研究報告書

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に関する研究（Ｈ２８-循環器等-一般-００６）

田嶋 尚子----------1

II.　　研究成果の刊行に関する一覧表----------12

III.　　研究成果の発表に関する一覧表----------10

Ⅳ.　　資料

1.アンケート調査関連資料一式
----------13

2.データベース構築のためのログイン画面・項目----------19

3.リーフレット「インスリン分泌が枯渇した１型糖尿病とは」----------32

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
総合研究報告書

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、次に糖尿病の罹病期間が適切であることが示された。小児・成人ともに、ケトーシス傾向を示す１型糖尿病のスクリーニングには 0.6ng/ml 未満、インスリン分泌の枯渇を示す値は、血中 CPR 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、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すことが明示された。

【登録制度分科会】

前研究（平成 26-28 年）に開発した 1 型糖尿病の phenotyping を機械学習により精緻化し、1 型糖尿病推定症例を検出する抽出ロジックを作成した。さらに、カルテレビューで同時に評価した「インスリン依存性の有無」を用いて、インスリン依存の 1 型糖尿病の抽出ロジックを作成し精度を評価した。満武班との共同研究により NDB を対象に精緻化した抽出ロジックを用いて当該患者数を推計した結果、わが国における「1 型糖尿病」は 117,363 名、「インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病」は 92,280 名であった。大阪府における病院調査では、1 型糖尿病糖尿病を、主治医の診断、自己抗体陽性、インスリン治療あり、と定義し、得られた結果を全国に当てはめて推計したところ、114,600 人であった。さらに、これら疾病の登録データベースを構築して横断研究を実施した。入力データ項目は、インスリン治療研究会第 4 コホートの項目、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、本研究が作成したアンケート調査票の項目とした。現在、横断研究を行いその妥当性の検討を試行中であり、本研究終了後も継続して追跡する。

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。

研究代表者

田嶋尚子・東京慈恵会医科大学・名誉教授

研究分担者

池上博司・近畿大学医学部・教授

今川彰久・大阪医科大学・教授

島田　朗・埼玉医科大学・教授

杉原茂孝・東京女子医科大学・東医療ｾﾝ ﾀｰ・教授

菊池　透・埼玉医科大学・教授

浦上達彦・日本大学医学部・教授

西村理明・東京慈恵会医科大学・准教授

植木浩二郎・国立国際医療研究ｾﾝﾀｰ・糖尿病研究ｾﾝﾀｰ長

川村智行・大阪市立大学大学院・医学研究科・講師

菊池信行・横浜市立みなと赤十字病院・小児科部長

中島直樹・九州大学病院・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】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 28～29 年度研究期間内に、全体班会議 5 回、リーフレット作成関連会議 2 回開催した。その他、分科会別に随時打ち合わせ会を持ち、疫学的、医療統計学的妥当性の検討を逐次行った。電子メイルや電話で頻回に連絡をとり議論を深めた。

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、年に一度会議を開催し、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、グルカゴン負荷試験は嘔気などの副作用から日常的に行われる検査ではない。症例数が限られることが懸念されたが、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。

以上から、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、インスリン分泌が枯渇した1型糖尿病のカットオフ値は0.1、あるいは 0.2ng/ml とした。障害年金の基準値である0.3ng/mlより低値であった。

- 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579人の随時血中CPR値を解析し、臨床データとの関連を検討した。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）に達する頃には約75%の症例がインスリン枯渇状態になることが示された。

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。インスリン分泌能は、発症が若年であるほど、発症時の血中CPR値が低いほど、罹病期間が長いほど、枯渇するリスクが高かった。

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（資料１）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。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%）、

糖尿病の罹病歴は平均 17.3±11.5 年であった。

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 割以上の患者が、治療費が負担で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 割に達しており、関連因子として有意差を認めたのは、転職・退職の経験、結婚が制限された(男性のみ)、障害年金を受けている、現在の暮らし向きが悪い(女性のみ)、医療費のために血糖の自己管理が不十分である、であった（χ^2 検定、$p<0.05$)。大血管障害や進行した細小血管障害「あり」の症例が 10%以下のため、合併症と QOL との関連は検討しなかった。

- 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。

西村理明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、大杉康司は、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装着時間の 4～19%を占めた。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）

1 型糖尿病患者の抽出アルゴリズムは、「1 型糖尿病」の抽出用と「インスリン依存の 1 型糖尿病」の 2 通りを開発し、またデータ源はレセプト情報のみの場合と、検査結果を用いることが出来る場合の 2 通りの計 4 通りを開発し、機械学習により精緻化し、九州大学病院のデータベースによって精度を確認した。

開発したアルゴリズムを用いて抽出した症例群に対して糖尿病専門医がカルテレビューを行い、真のケース（Golden

Standard: GS）を同定し、感度、陽性的中率などを算定した。

平成 21 年度から平成 26 年度までの 6 年間の NDB データを用いて、抽出アルゴリズムにより、第一次の抽出を行ったところ、日本全国の１型等如病患者は、141,000 人と推定された。今後、本アルゴリズムの感度・陽性的中率を鑑みて、有病者数を推算し、この結果を吟味して、抽出ロジックを修正した上で２次抽出を行い、最終的な有病率を、性別、地域別、発症年齢別に推算する。

- 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（川村智行、今川彰久、池上博司、横山徹爾）

大阪府下の医療機関に対するアンケート調査用紙の郵送による疫学調査(病院調査)を実施し患者数を推定した。大阪糖尿病協会会員、糖尿病学会専門医、小児内分泌学会専門医全例と抽出された病床別医療機関、クリニックの合計 920 の医療機関に１次、2 次調査を行い、591 医師から 5,562 名の患者情報を得た（回収率 70%）。調査内容は居住地（大阪市内、大阪府の市の名前、府外）、生年月日、性別、発症年齢、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、体重で、返答のあったデータと抽出率・回収率から全国の１型糖尿病患者数を 114,600 人と推定した。

- 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 型糖尿病の社会的重要度を把握するための疾患登録データベースの構築を行った。本研究班の社会的重症度分類分科会が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。できる限り入力者の手間を省き、かつ入力に悩まないように明確な項目名・画面推移とし、Web システムに構築した。（資料 2）

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。

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 年度に作成した「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 C-ペプチド値、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。

社会的重症度分科会は、1 型糖尿病患者約 500 例を対象にアンケート調査票を配布した（資料１）。しかし、倫理委員会による承認の遅れから調査票の配布が遅れ、平成 30 年 3 月までの回収率は約 7 割にとどまった。完全匿名化による調査であること、研究者間の連携も密で調査票は順調に回収できているので、研究終了後も継続して調査を続ける。

登録分科会は、1 型糖尿病、特に、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、満武巨裕氏が率いる研究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 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（平成 26 年）1 型糖尿病有病者数は 117,363 名（陽性的中率 67.5%、感度 78.4%）、インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病 92,280 名（陽性的中率 67.6%、感度 87.6%）であった。また、大阪府下で実施した病院調査では 1 型糖尿病の有病者数は 114,600 名と推計され、両者の値は近似していた。今後も、疫学的、医学統計的解析をすすめるが、本疾患が希少な疾患であることは間違いがない。

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。このデータベースには、日本の 6 臨床医学会が定めた臨床コア項目、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、横断的研究の段階であるが、今後、追跡を継続することにより、患者の病態の推移を前向きに観察しうるとともに、患者の QOL の向上や、医療経済の改善に資するデータを蓄積したい。本データベースから得られるデータは、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を期待する。

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疾患である。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。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、国際糖尿病連合（IDF）による World Atlas やその他、国際関連学会など多方面で引用されることは確実と思われる。

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、これまでに例をみない。この研究では、これらを搭載する新たな登録制度を構築したが、世界的にも他に類似した研究事業は行われていない。

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、臨床的データが標準化された形でデータベースとして集積される。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。

本事業は、難治性疾患克服総合研究事業として開始された。本研究の成果の多くは、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。

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。

本研究により、インスリンが枯渇した1型糖尿病の生活面での課題等も浮彫になり、就学・就労支援の充実を含めた医療や福祉政策（障害年金、内部障害等）に反映させることができる。本研究の成果は、一般向けのリーフレットにまとめた。（資料 3）1 型糖尿病についての正しい理解を社会に発信し、啓蒙に役立つことを願っている。今後、本研究の成果を糖尿病治療ガイド等に反映させることで、全国の 1 型糖尿病患者の治療・管理状況が改善されることを期待する。

F. 研究発表

1）論文発表

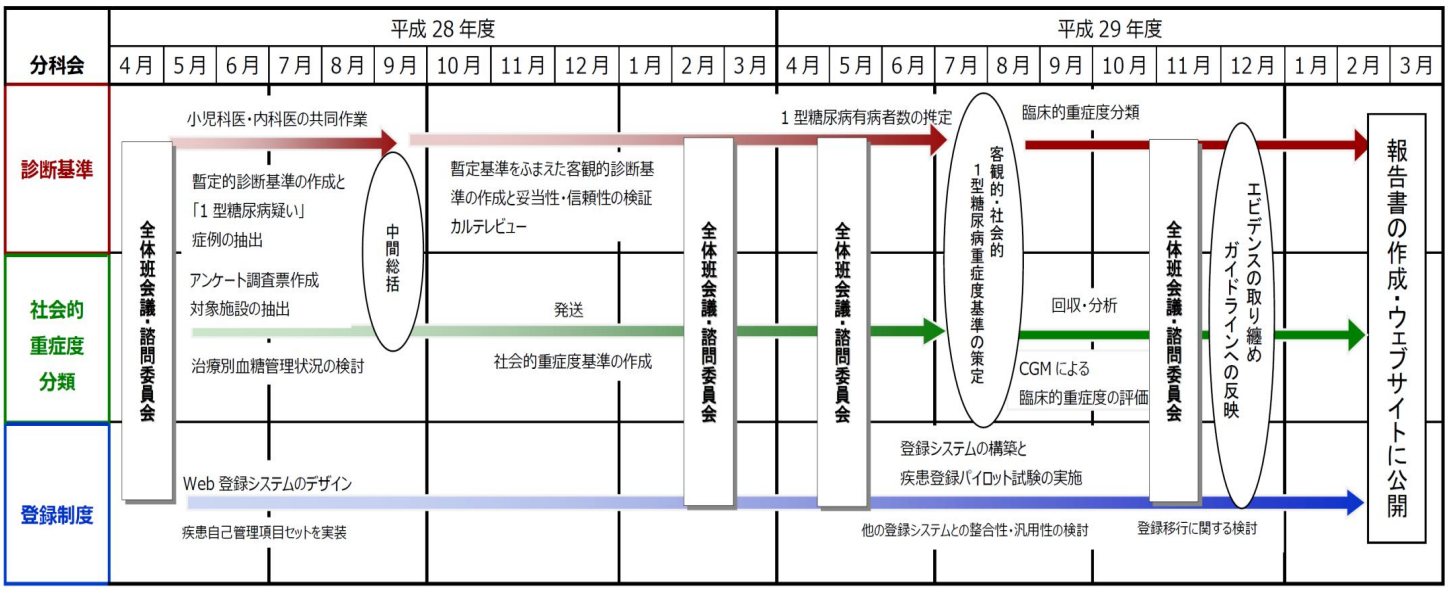
1. Kawamura T, Nakashima N, Yokoyama T, Mitsutake N, Ikegami H, Imagawa A, and Tajima N, on behalf of T1D study group. Estimated number of patients with type 1 diabetes in Japan – Thefirst report from an epidemiological study of type 1 diabetes in Japan. 2018 Journal of Diabetes Investigation (submitted)

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

G. 知的財産権の出願・登録　なし

＜ 研究のロードマップ ＞



≪班会議・諮問委員会の開催≫

【平成28年度】

1） 第１回全体班会議

日時：平成 28 年 7 月 10 日（日）
場所：梅田スカイビルタワーwest４階
討議内容：

- 確実な１型糖尿病（インスリン依存状態）を臨床的に診断する為の診断基準の策定。T1D はβ細胞の減少により定義されるので、それを最も端的に反映する C-ペプチドを診断基準とする。グルカゴン負荷試験の必要性あり。
- １型糖尿病のライフステージ、合併症の進行状況、治療内容に応じた心理的・経済的負担から見たアンケート調査を実施する。
- 有病率の推定のため、データベースを構築し、来年度には登録を開始する。

2） 中間総括会議

日時：平成 28 年 12 月 11 日（日）
場所：慈恵医大学高木会館 5 階会議室 A
討議内容：

- 確実なインスリン依存の 1 型糖尿病症例を抽出するための基準の作成とその妥当性と信頼性の検証について
- 他の既存の１型糖尿病データベースと、今後この研究班で構築するデータベースの棲み分け等について
- WEB 登録とパイロットスタディについて
- アンケート調査票の項目の検討
- グルカゴン負荷試験の解析、発症早期における内因性インスリンの小児と成人における違いの報告
- 本研究期間終了（2018 年 3 月）後の研究の継続と継続引き受け母体について

3） 諮問委員会

日時：平成 29 年 3 月 5 日（日）
場所： 慈恵医大学高木会館 5 階会議室 A
討議内容：

- これまでの三分科会の研究進捗状況の報告
- １型糖尿病の有病者数推定の算出方法について
- 来年度の研究計画について

【平成 29 年度】

1） 第１回全体班会議

日時：平成 29 年 5 月 18 日（木）
場所：名古屋国際会議場　4 号館 3 階 436 控室
討議内容：

- 疾病登録データベース（以下 DB）の登録項目について
- グルカゴン負荷試験の症例が小児も含め、約 100 例になったことについて。調査票記入依頼の準備について
- 倫理委員会の承認を得たので社会的重症度　アンケート調査票の配布開始について
- 治療ガイドに反映できるようなリーフレット（又はそれに準ずるもの）の作成について
- 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。
- 大阪府下における 1 型糖尿病の疫学調査案について

２）　第２回全体班会議

日時：平成 29 年 7 月 16 日（日）
場所：品川グランドセントラルタワー3F 控室 2
討議内容：

- １型糖尿病の重症度評価を目的とした客観的診断基準の策定の為の研究報告（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、小児と成人は同じ判定基準で診断できるか、診断年齢が低いほど診断時血中 CPR 値が低い、インスリン分泌が枯渇した小児の血糖日内変動について）
- 社会的重症度アンケート調査
- 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の進捗状況
- インスリン依存の 1 型糖尿病有病者数の推算
  疾病登録データベース構築の作業の進捗状況
- 大阪府下における 1 型糖尿病疫学調査について

３）　第３回全体班会議

日時：平成 29 年 12 月 17 日（日）
場所：慈恵医大 2 号館 6 階会議室 601
討議内容：

- 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のまとめ
- 小児期発症 1 型糖尿病における血中 CPR 値による内因性インスリンの欠乏状態の解析
- 小児空腹時 CPR 値の経緯
- アンケート調査の配布先・配布方法等について経過報告
- 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
- 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
- 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
- 1 型糖尿病の有病者数の推計について
- 1 型糖尿病疾病登録データベースの構築について　実際の入力画面の紹介

４）　諮問委員会

日時：平成 30 年 2 月 24 日（土）
場所：慈恵医大 F 棟 2 階　大学管理室
討議内容：

- 今年度の研究の進捗状況の報告
- 難病認定にむけての検討
- インスリン分泌が枯渇した 1 型糖尿病と呼称することの提案
- 研究のまとめに関する助言

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。

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 年度田嶋尚子班報告書参照）。

･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、田嶋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。

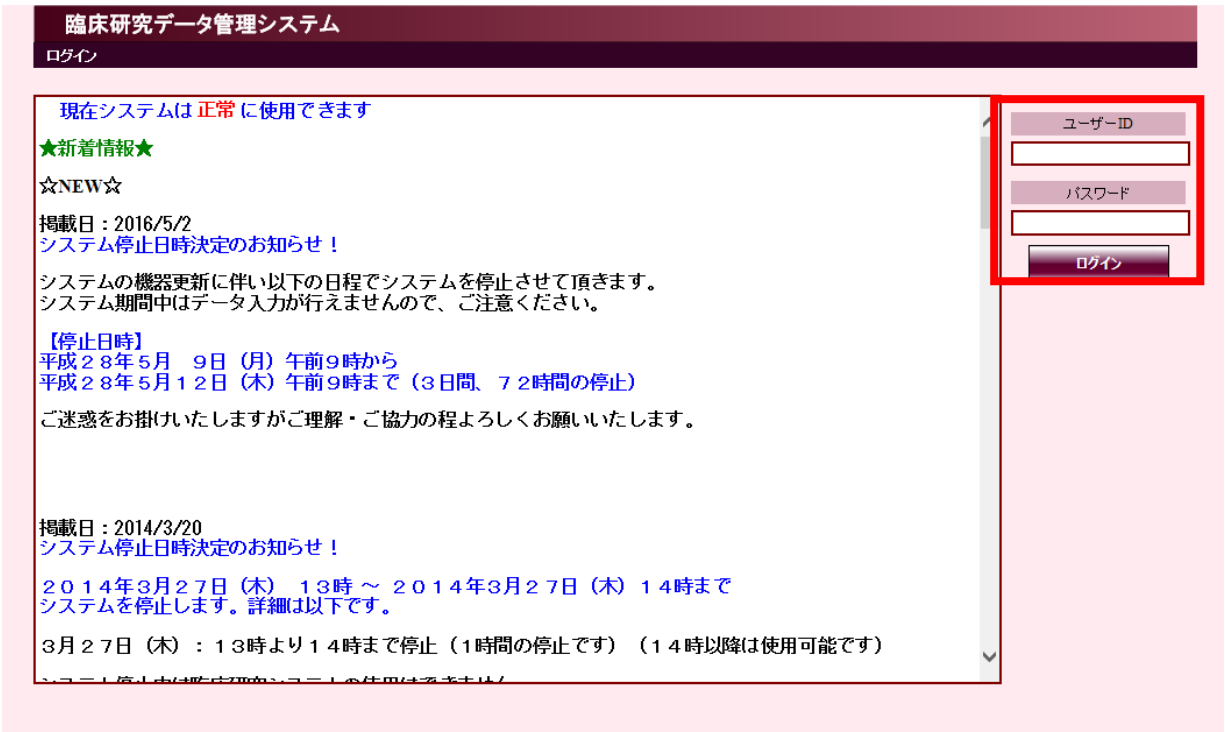
項目が定まった後に、COS3 が管理する CRIN-Q に実装し、疾患登録データベースを構築したが、実装した後にも項目の追加や修正など最終的な調整を行った。

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

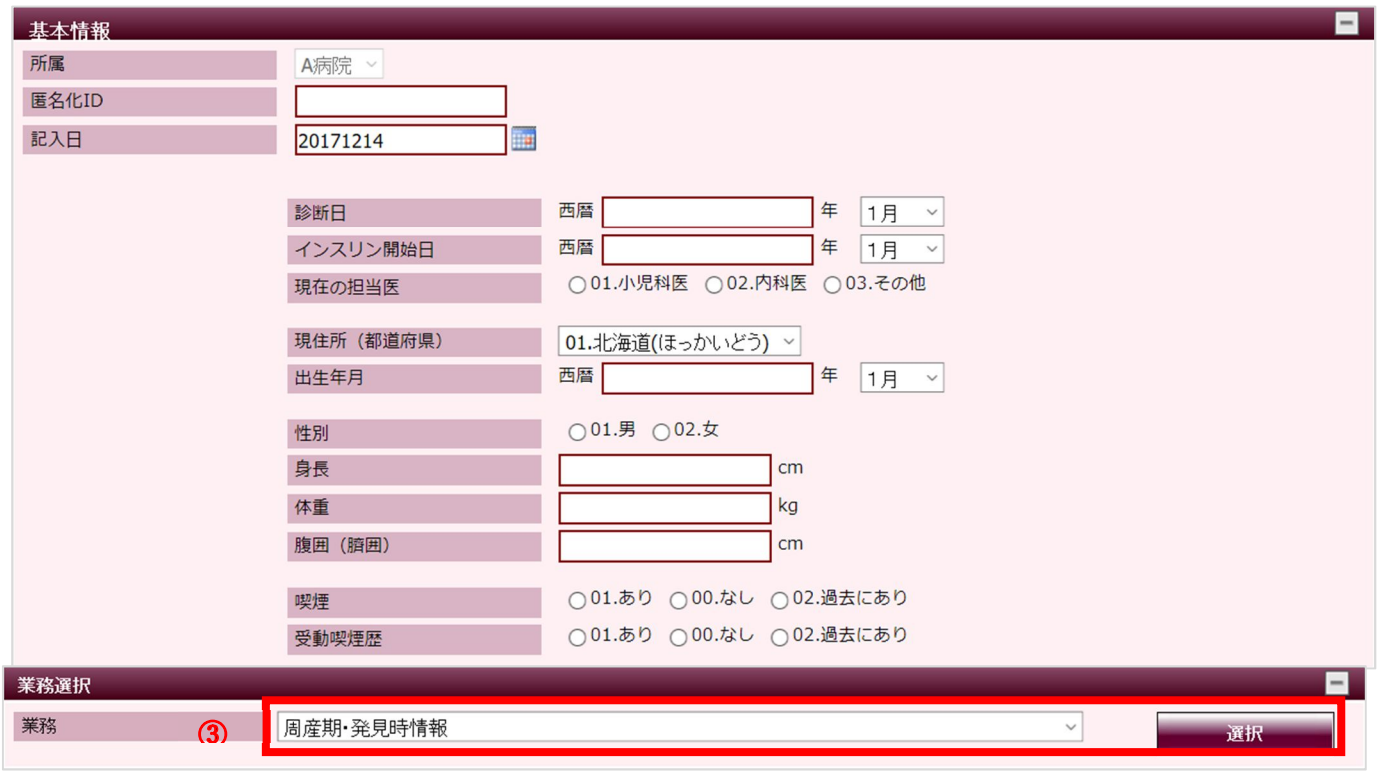
※ユーザーID、ユーザーパスワードは各個人に配布されたものを使用



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

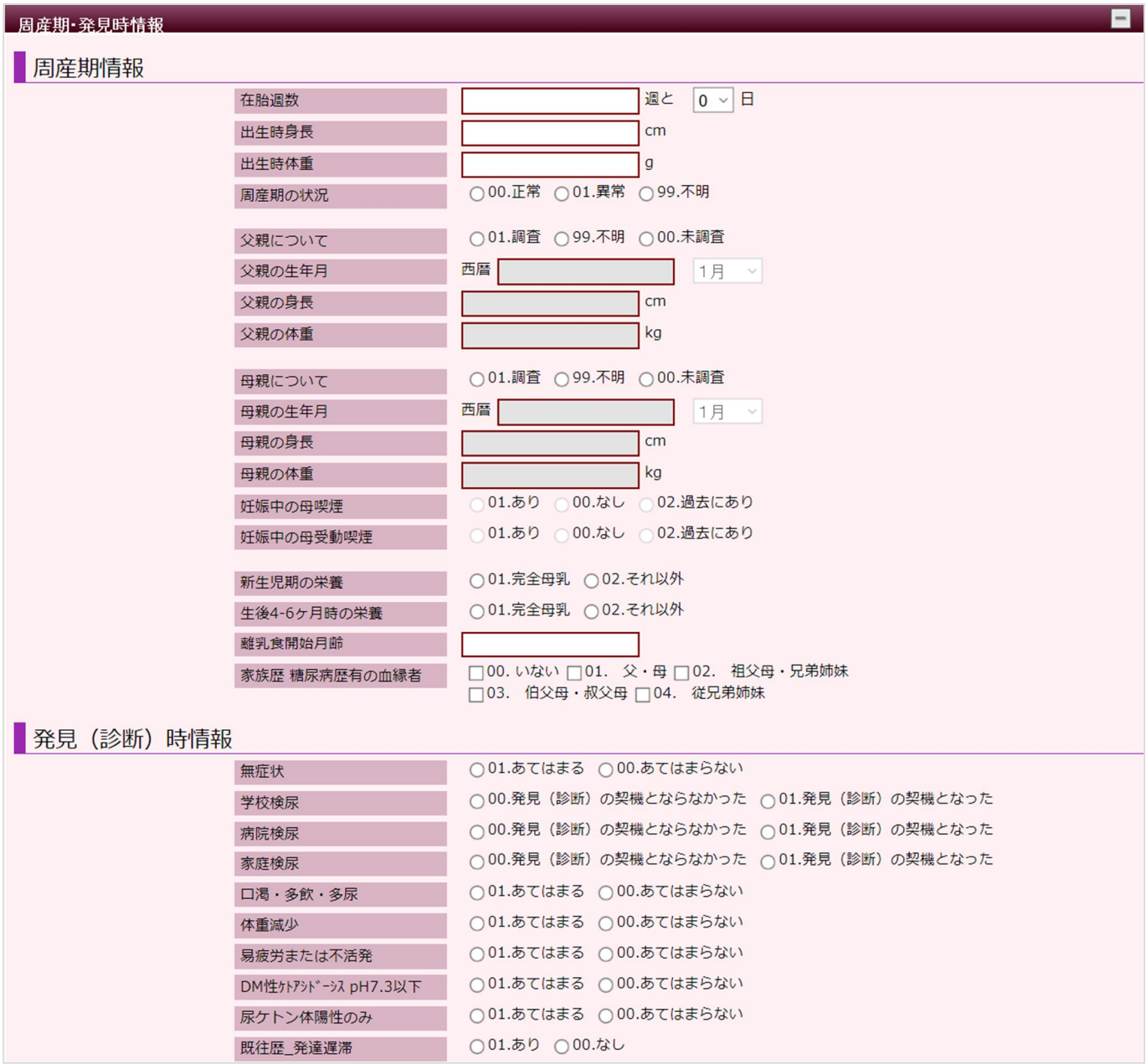


③の選択押下で

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

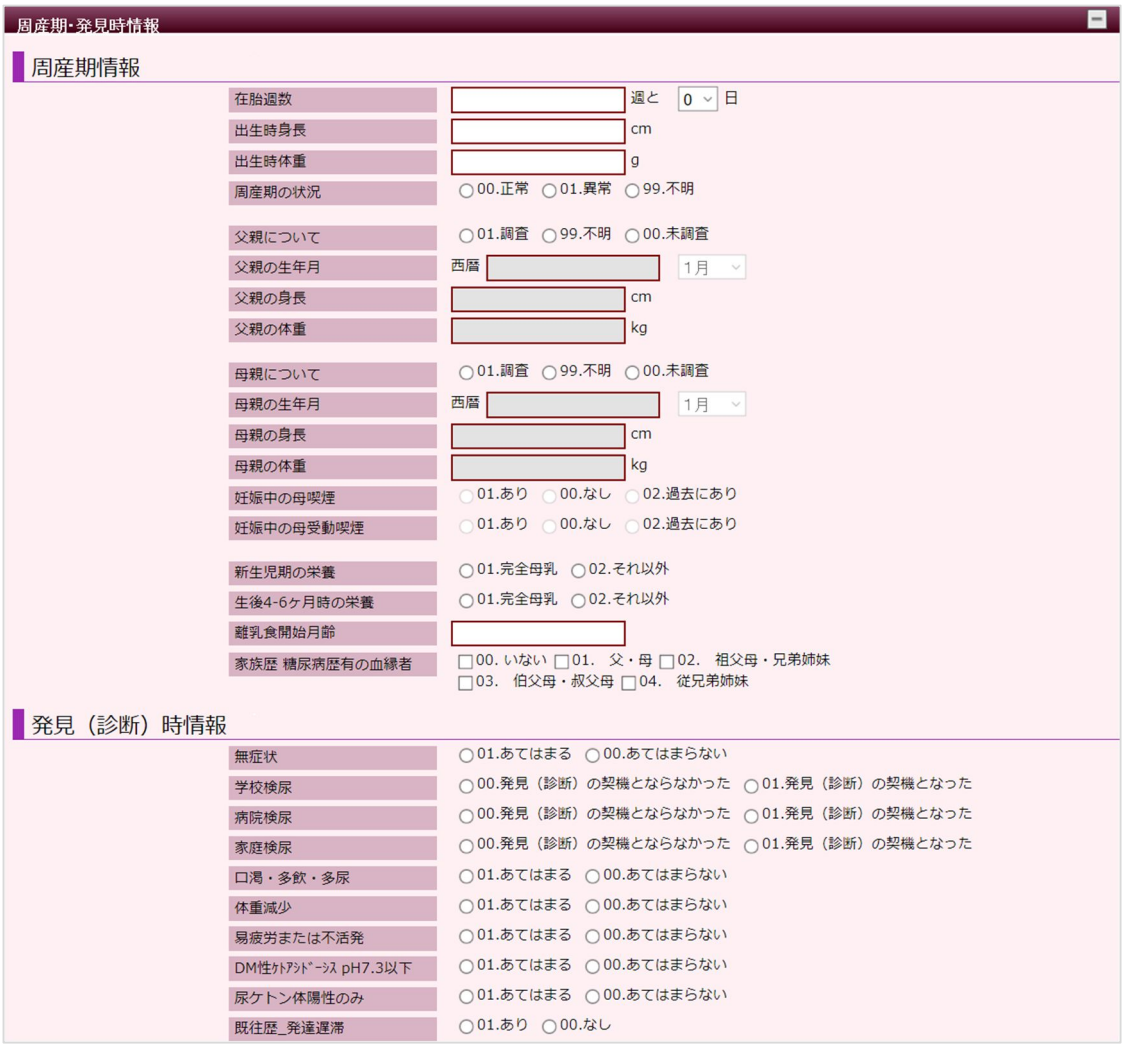
ログイン後の画面で、「進捗一覧」を押下

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

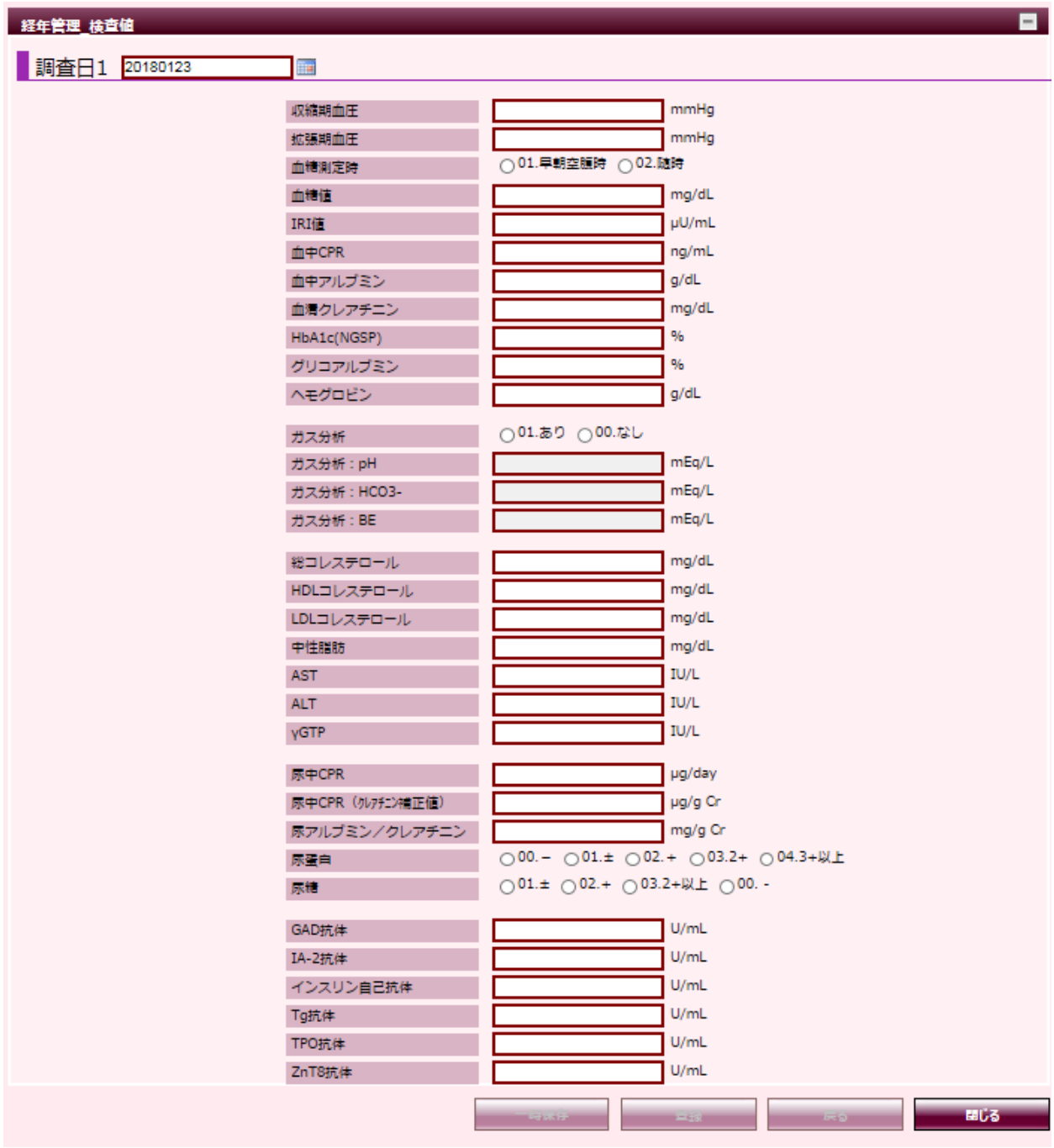
各入力画面詳細

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

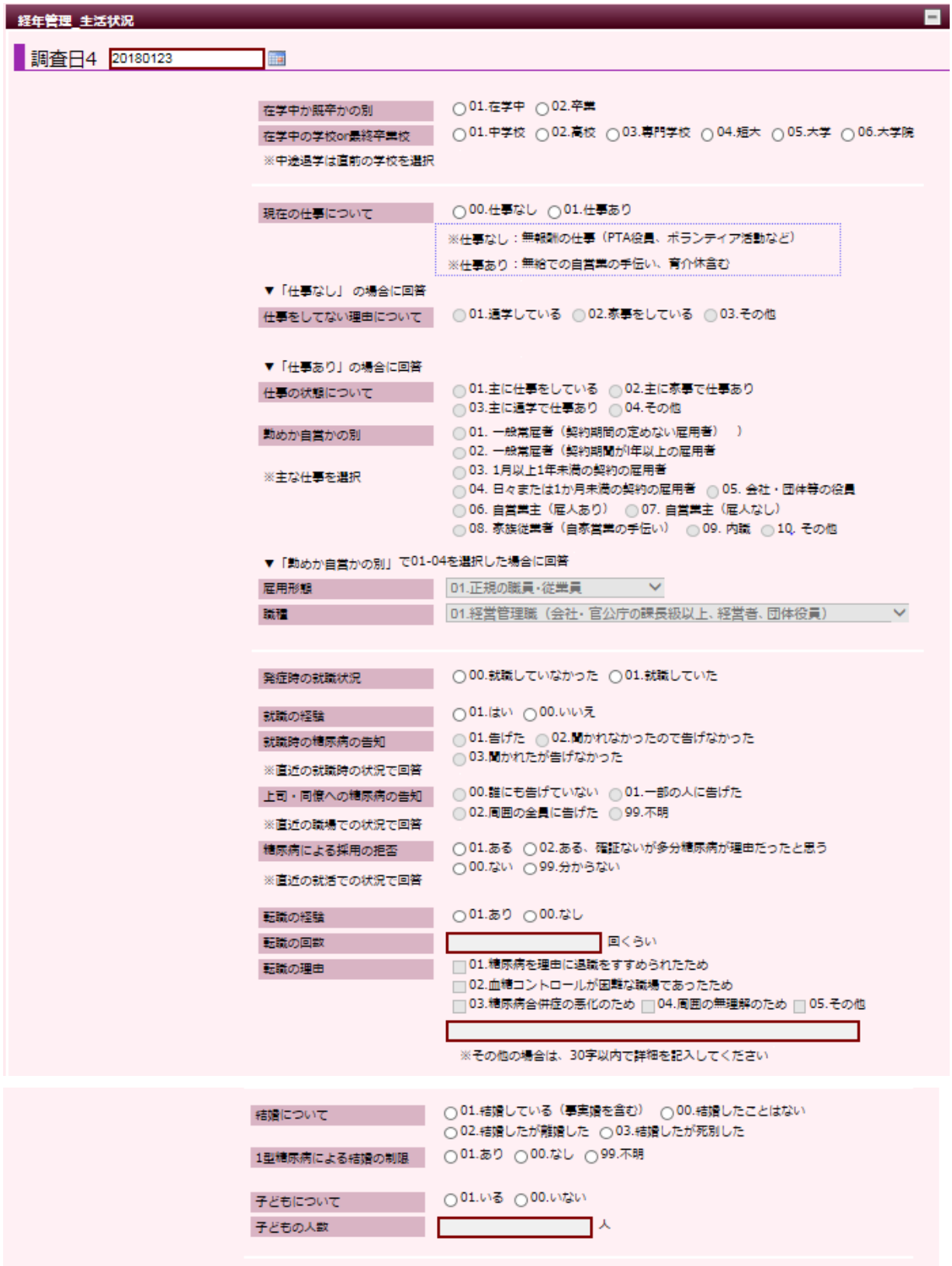
経年管理__インスリン

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
01.あり 00.なし 99.不明
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
西暦 年 1月
失明
02.あり（両側） 01.あり（片側） 00.なし
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
過去１年に 回（年間回数）
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]

「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。

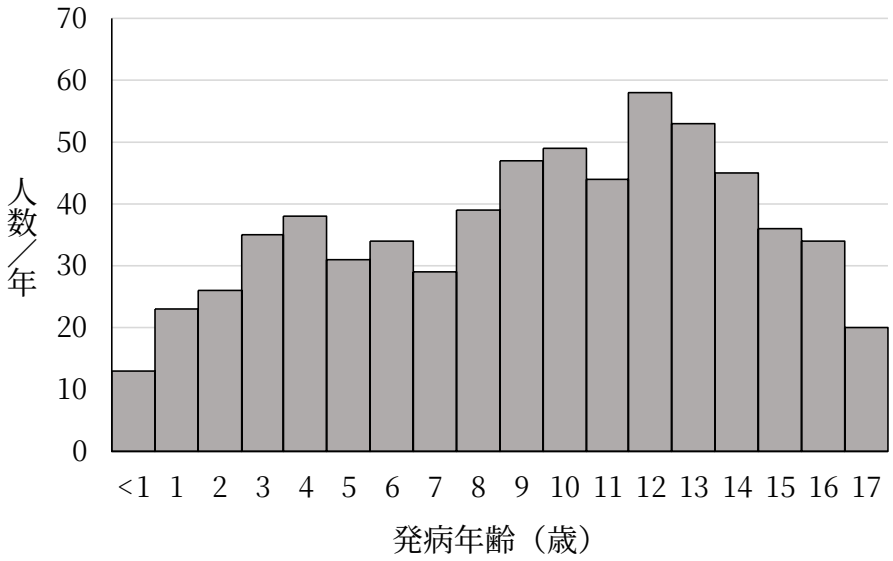
発症年齢・男女差

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

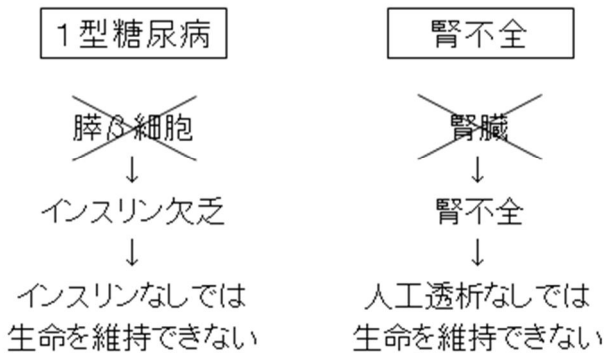
１型糖尿病とは

「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

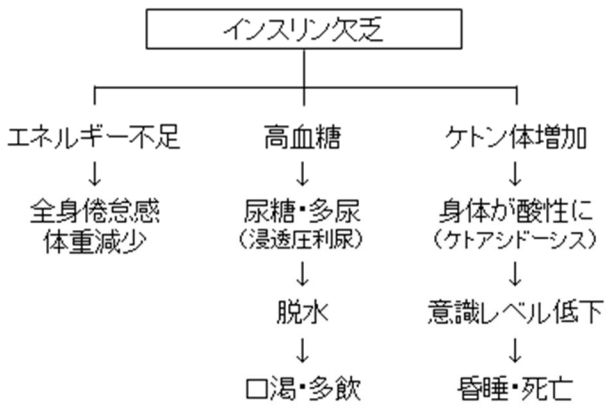
インスリンは体の隅々に栄養を送り込んだり、蓄えたりする重要なホルモン、いわばエネルギー・栄養調節の要、キープレイヤーです。特に、ブドウ糖の供給や代謝には不可欠のホルモンです。インスリンがなくなりますとその影響は甚大で、生命を維持することができなくなります。摂取した栄養をエネルギーとして使ったり、蓄えたりすることができなくなるからです。このため、インスリンが臨床で使えるようになるまで１型糖尿病は死の病、一旦発症すると患者さんはただただやせ衰えて死を待つばかりでした。1921 年のインスリン発見とそれに続く製剤化によって、発症すればすぐ死に直結ということはなくなりましたが、インスリンを打たなければ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)

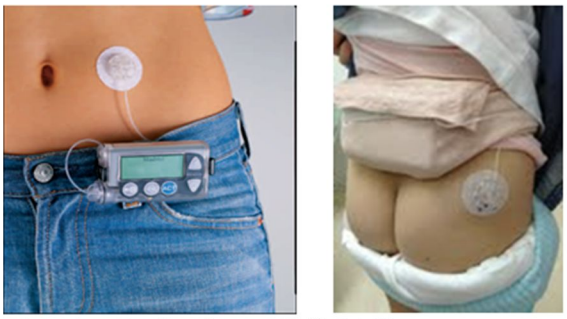


図2　インスリンポンプ: CSIIの装着成人例、乳児例(臀部に装着して、ポシェット内に器械を入れている。)

（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

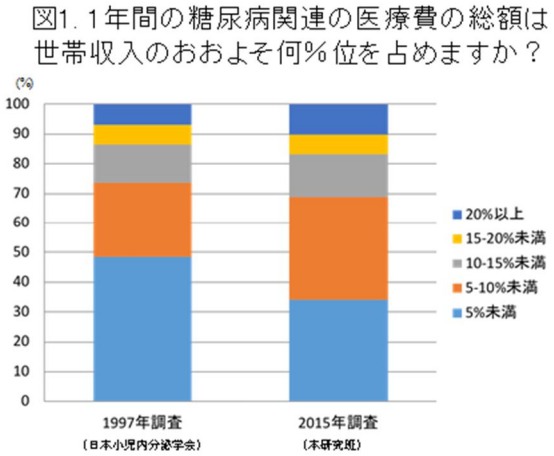
菊池　信行　　横浜労災病院小児科

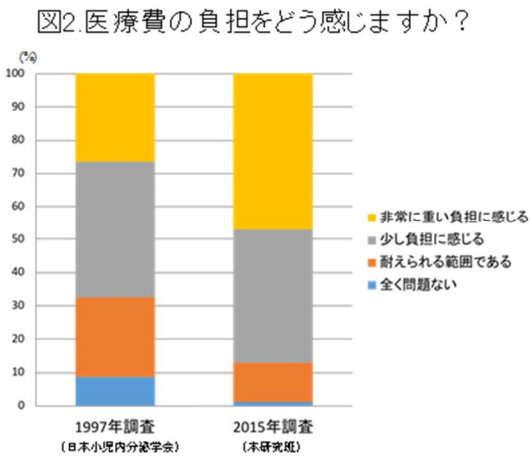
はじめに

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。



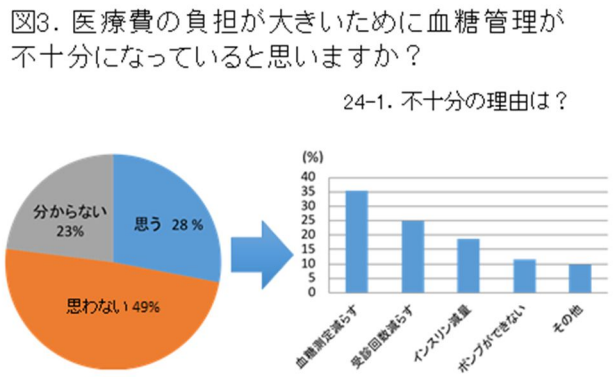


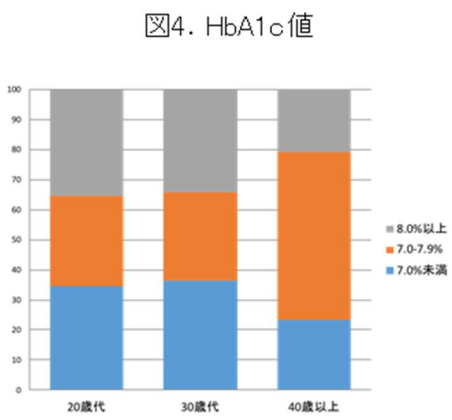
医療費の負担感（図2）

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

III. 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, Issue 1,	pp 72-80

Ⅳ. 研究成果の発表に関する一覧表

発表者氏名	タイトル名	発表学会名	発表地	発表年
杉原　茂孝 菊池　透 浦上　達彦 菊池　信行	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 日本	2018
菊池　信行 大杉　康司 海老名　奏子 志賀　健太郎	小児１型糖尿病患者におけるフラッシュグルコースモニタリングの有用性と治療満足度の変化に関する検討	第61回 日本糖尿病学会年次学術集会	東京 日本	2018
川村　智行 On behalf of T1D study group	Symposium Epidemiology and Public Health: Type 1 diabetes in young adults	IDF Congress 2017	アブダビ アブダビ首長国	2017
川村　智行	The residual insulin secretion and disease duration in type 1 diabetes patients.	43rd ISPAD Annual Conference ISPAD	インスブルック オーストリア	2017
川村　智行	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	大阪 日本	2017
広瀬　正和 川村　智行他	1型糖尿病患者における血中Cペプチド陽性率の推移	第14回 1型糖尿病研究会	徳島 日本	2016