

小児糖尿病における合併症早期診断 基準の設定と合併症発症・促進因子 の解析に関する研究

昭和61年度研究報告

分担研究者：日比逸郎（国立小児病院）

研究協力者：北川照男（日大・小児科）

一色玄（大阪市大・小児科）

手代木正（日医大・小児科）

松浦信夫（北大・小児科）

貴田嘉一（愛媛大・小児科）

松尾宣武（慶大・小児科）

中島博徳（千葉大・小児科）

前坂機江（神奈川県立こども医療センター）

川村正彦（名城病院・小児科）

〔目的〕

本年度においては、小児期発症インスリン依存型糖尿病の、いわゆる糖尿病合併症の早期発見のためのパラメーターとして、いかなるものが有用であるかを検討し、有用である可能性のあるパラメーターを、必須と任意の二種類に分類し、これらパラメーターを用いた共通プロトコールを作成することを目標とした。

〔方法〕

分担研究者および研究協力者の合併症に関する自験データを発表しあい、議論を重ねて、有用性の可能性と実施の容易性の2点から各パラメーターを必須調査項目と、任意調査項目に分類し、62年度に実施する共通プロトコールを作成した。

〔結果〕

作成したプロトコールを表-1として示した。

〔プロトコール作成に至る研究資料〕

(1) 素因関与の可能性の検討

貴田らによると、HLAクラスII抗原の分析から、61名の小児期発症IDDM中、網膜症

を持つ者は3名で、3名ともDR 4抗原陽性であったと報告した。症例をふやして検討するため、検査費用の点が解決出来ればHLAクラスII抗原は必須調査項目とすることとした。

(2) 網膜症のパラメーターの検討

前坂らによると、すでに16歳以上に達した小児期発症IDDM 19名中、検鏡で増殖型網膜症を認めたもの3名(15.8%)、単純型網膜症を認めたもの7名(36.8%)、蛍光眼底検査のみで異常を認めたもの3名と報告した。網膜症の最少発症年齢は単純型14.2歳、増殖型17.9歳、網膜症発症までの最短罹病期間は、単純型3.3年、増殖型9.5年であった。

日比らによると、すでに18歳以上に達した小児期発症IDDM 22名中、検鏡で増殖型1名(4.5%)、単純型3名(13.6%)、最低発見年齢15歳5ヵ月であった。

中島らによると、検鏡で増殖型1名、単純型6名を発見しており、発見時の最少年齢14.7歳、最短罹病期間は5.0年であった。

川村らによると、ごく初期の眼科的合併症出現までの最短罹病期間は4年であった。

松浦らによると、罹病期間10年以上の小児期発症IDDM 22名中3例(13.6%)に、検鏡で単純型網膜症を認めた。

北川らによると、検鏡で15歳～19歳の年齢層の29名中6名(20.7%)に網膜症を認め、発見時の最少年齢は5～9歳、最短罹病期間は1年であった。また蛍光眼底撮影(FAG)の感度は検鏡法に比べ著しく高く、5～9歳で検鏡法の3倍、10～14歳で2倍、15～19歳で1.8倍、20歳以上で1.5倍の異常発見率を示した。また18歳以下で診断されたNIDDM 52名中12名(23.0%)は診断時にすでにFAG異常所見を示した。

以上から検鏡眼底検査は年齢5歳以上、罹病期間1年以上の症例では必ず実施することに定めた。またその異常の記載方式は各施設の独自の規準と共通規準として福田の方法の二重記載とすることに定めた。FAGについては、各施設における副作用を調査し、各施設における副作用予防法の実態を調査することを定めた。FAG検査はさし当って任意調査項目とすることと定めた。

(3) 白内障のパラメーターの検討

中島らによると、通常検眼で白内障は小児期発症IDDM 67名中10名(14.9%)に認め、発見時の最少年齢は6.6歳、最短罹病期間は0.8年であった。

以上から白内障検査は全例において実施することと定めた。

(4) 糖尿病腎症のパラメーターの検討

松尾らによると、小児期発症IDDM児の尿中クエン酸排泄量を測定し、11名中4名

(36%)で有意の上昇を認め、腎症早期診断のパラメーターとなりうることが示唆された。

一色らによると、小児期発症 IDDM 68 名の早朝尿、49 名の随時尿の尿中微量アルブミン排泄量(mg/gCr)を調べた結果、早朝尿では健常小児群のそれと有意差を認めなかったが、随時尿では健常小児群のそれより有意の上昇を認めた。網膜症を持つ者と持たない者では、早朝尿中排泄量が網膜症を持つ者で有意に高かった。

手代木らによると、小児期発症 IDDM 41 名の早朝尿中の微量アルブミン、 β_2 -ミクログロブリン、NAG 活性を調べ健常小児群のそれと比較したが、いずれにおいても有意差を認めなかった。

松浦らによると、小児期発症 IDDM 57 名の随時尿の微量アルブミンと NAG 活性を調べ健常小児群のそれと比較したところ、前者については有意差なく、後者は IDDM 群で有意に高かった。また NAG 活性を 24 時間尿、早朝第一尿、早朝第二尿について比較した結果、早朝第一尿で 24 時間尿を代理しうることを知った。また 16 歳未満発症 IDDM で罹病期間 10 年以上の 22 例中、間歇的蛋白尿 1 例、持続性蛋白尿 2 例を認めた。

中島らによると、小児期発症 IDDM 60 名の早朝空腹第 2 尿の尿中微量アルブミン、NAG 活性、 β_2 -ミクロアルブミンを測定し、健康小児群の値と比較したがいずれも有意差はなかった。またこの 60 名中持続性蛋白尿を示すものは 3 名で、年齢は 14~18 歳、罹病期間は 8~13 年だった。

日比らによると、小児期発症 IDDM 41 名の早朝尿および随時尿の尿中微量アルブミン、NAG 活性、 α_1 -ミクログロブリン、 β_2 -ミクログロブリンを測定し、健康小児群の値と比較したが、前 2 者については有意差を認めず、後 2 者では IDDM 群で有意に高かった。

以上から微量アルブミン、 β_2 -ミクログロブリン、NAG 活性は必須調査項目とし、 α_1 -ミクログロブリンおよびクエン酸は任意調査項目とすることと定めた。

(5) 神経障害のパラメーターの検討

中島らによると、小児期発症 IDDM 60 名の運動神経伝導速度 (MCV) を調べ、下肢では有意の遅延を認めたが、上肢では有意の遅延を認めなかった。T 反射、H 反射はそれぞれ 7 名 (11.9%)、14 名 (23.7%) で導出できなかった。手指伸展障害は約 20% に認められた。64 名で R-R 間隔変動の有意の低下を認め、低下の程度と罹病期間の間に相関を認めた。

前坂らによると、小児期発症 IDDM 44 名の MCV を上肢、下肢で測定し、上肢では男児のみで、下肢では男女児いずれにおいても有意の低下を認めた。下肢の M と V の低下率は罹病期間、HbA_{1c} 値 (全経過の平均値) と相関した。

日比らによると、小児期発症 IDDM 32 名で、上肢（正中、尺骨神経）、下肢（脛骨、腓骨神経）の MCV を調べ、いずれも有意の低下を認めた。

以上から、R-R 間隔変動は必須調査項目とし、MCV は任意項目とし、実施する場合には正中神経と腓骨神経の両方の MCV を測定することに定めた。

表1 糖尿病合併症共同調査プロトコール

(ダッシュ付は、任意調査事項)

1. 施設名
2. 患者氏名
3. 性
4. 生年月日
5. 糖尿病を示唆する症状ないし所見が認められた年月
6. 糖尿病と診断した年月日
7. インスリン治療開始年月日
8. インスリン治療最初の24時間のインスリン使用量とその時の体重
9. インスリン治療初期における最大インスリン使用量(1日当り)とその時の体重
10. インスリン治療初期寛解期における最低インスリン使用量(1日当り)とその時の体重
11. 貴施設における初診年月日
12. 診断時病像(昏睡, 前昏睡, 糖尿病ケトアシドーシス, ケトアシドーシスを伴わない古典的症状, 無症状)
13. 共存疾患
14. HLA タイピング
15. 18歳未満発症 IDDM の家族歴
16. 18歳以上発症 IDDM の家族歴
17. 18歳未満発症 NIDDM の家族歴
18. 18歳以上発症 NIDDM の家族歴
19. 共同検査実施時期年月日
20. 調査時身長 (SD スコア)
21. 調査時体重 (SD スコア)
22. 調査時骨年齢
23. 調査時性発育段階 (P₁, P₂₋₄, P₅)
24. 朝食後4時間空腹で、昼食前インスリン投与前採血
 - (1) 血糖
 - (2) コレステロール
 - (3) トリグリセリド

- (4) β -リポたんぱく
- (5) 尿素-N
- (6) クレアチニン
- (7) HbA_{1c} (あるいは HbA_{1c})
- (8) 抗インスリン抗体
- (9) 抗サイログロブリン抗体
- (10) 抗マイクロゾーム抗体
- (11) IGF-1
- (12) 成長ホルモン
- (13) 赤血球ソルビトール
- (14) β_2 -ミクログロブリン
- (15) 3-OH 酪酸

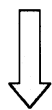
25. 24 と同日早朝起床尿 (前日就眠時排尿のこと)

- (1) 尿糖定性
- (2) 尿ケトン定性
- (3) 尿たんぱく定性
- (4) 尿糖定量
- (5) クレアチニン定量
- (6) ミクロアルブミン定量
- (7) NAG 活性定量
- (8) C-peptide 定量
- (9) カルシウム定量
- (10) β_2 -ミクログロブリン定量
- (11) α_1 -ミクログロブリン定量
- (12) IGF-1 定量
- (13) 成長ホルモン定量
- (14) リゾチーム定量
- (15) 尿たんぱく定量
- (16) クエン酸定量

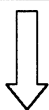
26. 安静時血圧

27. 安静時脈拍数

- 27'. 寒冷昇圧試験
28. R—R 間隔変動
29. 腱反射
30. 神経障害自覚症状チェック
- 31'. 神経伝導速度（正中神経，腓骨神経）
- 32'. 振動覚
33. 検眼眼底
- 34'. 螢光造影眼底
35. 検眼白内障
- 36'. GFR, RPF, FF
37. 関節拘縮検査
38. 脳波
39. 検査時期から過去一年間の状況
 - (1) 受診回数
 - (2) 自己血糖測定一日平均回数
 - (3) 尿糖定性一日平均測定回数
 - (4) HbA_{1c}（あるいは HbA_{1c}）測定回数
 - (5) インスリン投与量（最低値と最高値）
 - (6) HbA_{1c}（あるいは HbA_{1c}）最高値
 - (7) HbA_{1c}（あるいは HbA_{1c}）最低値
 - (8) HbA_{1c}（あるいは HbA_{1c}）平均値
 - (9) 点滴治療を要したケトアシドーシスの回数
 - (10) グルカゴン注射あるいはブドウ糖注射を要した低血糖発作の回数
 - (11) 血中 3-OH 酪酸測定値列挙
40. インスリン投与法（原則 1 回法，その変法，原則 2 回法，その変法(1)，その変法(2)，原則 4 回法）
41. 成熟完了例では身長発育停止推定時期（年月）
42. 女性では初経年齢
43. インスリン治療開始後より調査時点までのインスリン投与法の変遷
44. 自己血糖測定導入の年月日



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔目的〕

本年度においては、小児期発症インスリン依存型糖尿病の、いわゆる糖尿病合併症の早期発見のためのパラメーターとして、いかなるものが有用であるかを検討し、有用である可能性のあるパラメーターを、必須と任意の二種類に分類し、これらパラメーターを用いた共通プロトコールを作成することを目標とした。