# 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

分担研究者：日 比 逸 郎

**要約：** 小児期発症インスリン依存性糖尿病の腎症・網膜症・白内障・ニューロパチーなどの合併症，および動脈硬化性合併症を早期に発見するのに選択すべき各種パラメーターについて検討した。腎症のパラメーターとしては，尿細管障害を表現するものが糸球体障害を表現するのよりも早期から異常を示す傾向が認められた。網膜症と白内障のパラメーターとしては蛍光眼底検査とレーザー散乱分光分折が通常検眼よりも早く異常を発見した。血清脂質濃度の測定も有用と考えられた。

**見出し語：** レーザー散乱分光分折，蛍光眼底，ミクロアルブミン，NAG，$\alpha_1$－MG，$\beta_2$－MG，運動神経電導速度，糸球体濾過値，心電図R－R間隔変動，血清フルクトサミン，動脈硬化指数，HLA

**研究方法：** 昭和61年度に策定した共通プロトコールによる一斉検診を来年度に実施するに先立って，分担研究者および研究協力者の所属する各施設において各パラメーターについての検討を行った。

**成績：**

**(1) 網膜症について**

**前坂ら**は通常検眼と蛍光眼底検査の異常発見率，異常発見時の年齢，罹病年数を比較し，前者では31％，17.2±2.3歳（14～20歳），8.3±2.7年（4～12年），後者で51％，16.9±2.8（12～21歳），8.5±3.1歳（4～13歳）とし，網膜症早期発見のためには，12歳以上，罹病年数4年以上の症例には蛍光眼底検査を実施すべきであると報告した。

**北川ら**は罹病年数5年をすぎた症例における通常検眼と蛍光眼底検査の異常発見率を比較し，それぞれ17％，55％であり，後者を用いると前者によるよりも2～3年前に異常を発見できると報告した。

網膜症発現と血糖コントロール状況との関係については，**前坂ら**は20歳前では網膜症をもつもののHbA1c値はもたないもののそれよりも高かったが，20歳以上ではHbA1cが低くても網膜症が出現すると報告した。**北川ら**は通常検眼における異常保有率はHbA1が低いグループで低いと報告した。

国立小児病院・内分泌代謝科（Division of Endocrinology and Metabolism, National Children's Hospital）

(2) 白内障について

**川村ら**はレーザー散乱分光分折法によって水晶体を調べたところ，スリットランプ検査では白内障なしと診断された8例の糖尿病児のすべてにおいて水晶体の核および後皮質における散乱強度比の異常が認められたとして，本法は白内障のごく初期の変化を把握できると報告した。

(3) 腎症について

**手代木**らは糖尿病児の24時間蓄尿中のアルブミン，NAG，$\beta_2$－MG排泄量はいずれも健常対照群より有意に高値であったとして，これらの排泄量をパラメーターとして用いるときは，クレアチニン比ではなくて一日総排泄量として用いるべきだと報告した。

**前坂ら**は早朝尿中の微量アルブミン，NAG，$\beta_2$－MG，$\alpha_1$－MGのクレアチニン比の濃度を測定し，コントロール状況および罹病年数との相関を調べた結果，微量アルブミンと$\alpha_1$－MGが有用なパラメーターとなりうると報告した。

**貴田ら**も早朝第一尿中の微量アルブミン，NAG，$\beta_2$－MGのクレアチニン比濃度と罹病年数，HbA1c 値との相関を調べ，$\beta_2$－MGとHbA1cの間に有意の相関を認めたと報告している。

**松尾ら**は24時間尿中のクエン酸排泄量のクレアチニン補正値は糖尿病児の半数では正常域を上廻り，尿中NAG，HbA1c との相関も認められ，尿細管障害の敏感なパラメーターとなりうることを報告した。

**中島ら**はGFRとRPFを測定し，GFRの有意の上昇を認めた。RPFは正常で，したがって濾過率（GFR／RPF）は上昇していた。またGRFはHbA1cと有意の正の相関を示し，GFRの上昇はコントロールの不良を反映するパラメーターとなりうること，さらに年齢が進むにつれてGFRが正常域の中の低い値に低下していくものを認め，このような場合は腎症の合併がつよく示唆されることを報告した。

(4) ニューロパチーについて

**中島ら**は正中神経電導速度，腓骨神経電導速度が低下しており，かつ2年間前後で比較すると後者は2年間でさらに有意に低下したと報告した。

**貴田ら**も同じく2つの神経の電導速度を調べ，両者とも罹病期間が長くなるほど，またHbA1cが高いほど有意に低下することを報告した。

**中島ら**は自律神経機能異常の早期発見のパラメーターとして心電図のR－R間隔の変動を調べ，2年間の経過でそれが有意に低下したと報告した。

**日比ら**も同じくR－R間隔変動を調べたが，健常対照児と差を認めなかったが，過去1年間の平均HbA1 値とは負の相関を認めた。

**日比ら**は36例について神経障害の自覚症状について調べ，こむらがえり10例，立ちくらみ9例，発汗異常8例，慢性便秘4例，パレステジー4例，しびれ3例を認めた。

(5) 血圧について

**日比ら**は4.9～27.0歳の37例について血圧を調べ145／80 mmHg を越えるものは1例も認めなかった。

(6) 血清脂質濃度について

**貴田ら**は昼食前に採血した血液について，コレステロール，HDL－コレステロール，トリグリセライド，$\beta$－リポたんぱく，VLDL，3－

OH－butyrateを測定し，コレステロールおよびHDL－コレステロールとHbA1cの間に弱い正の相関を認めた。

**日比ら**は同じく昼食前の採血で測定し，コレステロール220 mg／dℓ以上は2.8％に，β－リポたんぱく600 mg／dℓ以上は11.5％に，トリグリセライド150 mg／dℓ以上は0％に，動脈硬化指数5.0以上は3％に認められたにすぎないと報告した。しかし罹病年数10年以上，平均HbA1 10％以上の群と，罹病年数10年未満，平均HbA1 10％未満の群の間で比較すると，コレステロール，β－リポたんぱくのいずれも前者で有意に高かったと報告した。

**(7) 血中フルクトサミンについて**

**一色ら**は血漿フルクトサミン値は同じ検体のHbA1およびHbA1cと高い相関を示し，フルクトサミン値は1，2，3，4週前の各1週間に測定した3回以上の空腹時血糖自己測定値の平均値の中では1週前のそれともっともよく相関し，ついで2週前のそれとよく相関することを報告した。したがって1～2週前の血糖値を表現するパラメーターであると考えられた。

**松浦ら**も同様にしてフルクトサミン値について調べ，過去8日から14日の平均空腹時血糖値ともっとも強く相関することを報告している。

**(8) 合併症の初期変化とHLA**

**貴田ら**は罹病年数2年以上のものの中で早朝第1尿中CPRが1 mg／mℓ以上のものはDR4をもつものでは9例中5例に認められたのに，DRw9をもつものでは4例中に1例も認められなかったと報告している。また正中神経電導速度と罹病年数の間に認められた負の相関は，DR4をもつものだけに限定すると消失し，DRw9をもつものだけに限定するとさらに相関の強さが増した。以上よりDR4をもつものでは高い残存膵機能が認められ，これが合併症の発現を遅らせるように作用していることが示唆されると報告している。

**考察：**

小児期発症のインスリン依存性糖尿病の合併症早期発見のためのパラメーターの検討はほぼ完了し，血糖コントロールの新しいパラメーターとしてのフルクトサミンについても検討が加えられ，また合併症の出現を左右しうる素因についての検討も進んだので，これらをもとに昭和63年度においては共同調査を進めることが可能となった。

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

要約:小児期発症インスリン依存性糖尿病の腎症・網膜症・白内障・ニューロパチーなどの合併症,および動脈硬化性合併症を早期に発見するのに選択すべき各種パラメーターについて検討した。腎症のパラメーターとしては,尿細管障害を表現するものが糸球体障害を表現するのよりも早期から異常を示す傾向が認められた。網膜症と白内障のパラメーターとしては蛍光眼底検査とレーザー散乱分光分折が通常検眼よりも早く異常を発見した。血清脂質濃度の測定も有用と考えられた。