小児期発症インスリン依存型糖尿病の長期追跡に関する研究
(分担研究：内分泌疾患児の生活管理・指導に関する研究)

大和田操（研究協力者）
浦上達彦

要約：小児期発症インスリン依存型糖尿病（IDDM）の長期予後について検討した。即ち，15歳以下で発症し，20歳に達した28例（男9，女19）における社会的状況，各種の糖尿病合併症の有無について調査した。7例は学生であり，18例が定職に就き，2例が結婚し出産を経験していた。平均11.4年の罹病期間で，増殖性盲膜症や高窒素血症のような重篤な合併症を示した例はなかったが，蛍光眼底造影には85％に軽度ながら異常を認め，微量アルブミン尿が25％に認められ，糖尿病合併症の進展予防には厳重な経過観察を要するものと結論された。

見出し語：インスリン依存型糖尿病（IDDM），蛍光眼底検査（FAG），微量アルブミン尿，血中糖化ヘモグロビン（HbA_1）

[緒言]

小児期発症インスリン依存型糖尿病（IDDM）の国際的な疫学調査によると，1965年までに診断された我が国の症例の長期予後は欧米のそれに比べて著しく悪く，1975年までに診断された症例では著明な改善がみられるものの，同年齢の一般集団に比べてその死亡率は明らかに高いことが示されている。このように，我が国のIDDMの予後を乱している要因が，すでに小児期に存在するか否かを明らかにすることは，IDDMの将来に重要と考えられるので，我々が長期追跡している症例の現状を分析した。

[対象]

15歳以下で発症したIDDM100例のうち，1992年現在20歳をこえた症例28例を対象とした。28例中男子は9例，女子は19例で，発症時の年齢は2～15歳（平均11.1歳），罹病期間の平均は11.4年であり，調査時の平均年齢は22.5歳であった。対象は，全例ヒトインスリンを使用し，そのうち13例が，速効型，中間型の1日2回混注を，15例ではペン型注射器による1日3～4回法を行い，そのうちの1例では妊娠中は持続皮下インスリン注入法（CSII）に変更した。

[方法]

血糖コントロールの指標として，血中糖化ヘモグロビン値（HbA_1），糖化蛋白（フルクトサミン）を用い，年間HbA_1値が9％以下の場合をgood，9～12％をmoderately poor，12％以上をpoor controlとした。眼底検査には検眼鏡および蛍光眼底検査（FAG）を使用して6～12か月毎にこれを行い，腎合併症の指標には尿中微量アルブミン検査および試験紙法による尿蛋白検査を使用した。神経合併症の指標には，上肢，下肢の神経伝導速度，アキレス腱反射を使用した。これらの検査を定期的に施行して，年齢による血糖コントロールの変化，各合併症の発生率と血糖コントロールとの関係を検討するとともに，28例の社会的状況について調査した。

[結果]

1）調査施行時の社会的状況

調査施行時の28例の社会的状況は表1に示すようであり，全例が学生あるいは定職に就いていたが，就職している症例の大部分は，糖尿病であることを職場に知らせておらず，仕事を優先するために血糖コントロールが不良となる例も少なからず存在した。また，結婚した2例では，これを契機として血糖コントロールが良好となり，夫の理解のもとに計画妊娠を行って合併症のない児を出産した。

日本大学医学部小児科：Department of Pediatrics, Nihon University School of Medicine.

表1　28例の社会的状況

	男	女
学　　生	3	4
就　　職	6	12
結婚／出産	0／－	2／2

2）年齢による血糖コントロールの推移

28例全例の年齢別血中HbA_1値は以下のとうりである。即ち，10～14歳：11.4±2.3％，15～19歳：12.2±3.3％，20歳以上：10.0±2.7％であり，男女を問わず，思春期にはインスリン必要量が増大するとともに，精神的な不安定状態が加わって血糖コントロールが不良となる場合が多く，20歳をこえるとコントロールが改善する傾向が認められた。

3）糖尿病合併症の発症率

28例における糖尿病合併症の発症率は表2のようであり，その発生頻度に男女差はみられなかった。

表2　合併症の頻度

	男	女（%）
網膜症		
単純性 FAG*	7／9（78）	17／19（89）
検眼鏡	5／9（56）	9／16（47）
増殖性	1／9（11）	2／19（22）
腎症		
微量アルブミン尿**	2／8（25）	4／17（24）
顕性蛋白尿	1／9（11）	1／19（5）
神経症		
NCV遅延，ASR低下	2／9（22）	6／19（32）
自覚症状あり	1／9（11）	2／19（37）
自律神経症状あり	1／9（11）	7／19（37）
高血圧症***	1／9（11）	2／19（11）

＊　FAG，検眼鏡で異常所見あり
＊＊　早朝尿で30mg／g.cr以上が2回以上持続
＊＊＊：血圧：収縮期140，拡張期80mmHg以上

a. 網膜症

蛍光眼底造影（FAG）によって発見される軽症の網膜変化（毛細血管拡張，毛細血管瘤などの初期変化）は，28例中24例に認められたが，これらの変化は可逆性であった。また，検眼鏡で発見される小出血斑，白斑は25例中14名に認められたが，光凝固を行う必要を認めた増殖性網膜症は3例にのみ存在した。

また，FAG，検眼鏡検査ともに，思春期を過ぎると異常所見を認める頻度が急激に増加し，症例の50％に異常所見が見出される年齢はFAGで15.4歳，検眼鏡検査で20.3歳であった。更に，28例を診断時から調査時までのHbA_1の平均値から，$HbA_1$10％未満と$HbA_1$10％以上の2群に分類し，FAGにおける異常の出現頻度を比較したところ，罹病期間5～8年では$HbA_1$10％未満の群における異常所見出現率が低い傾向にあったが，罹病期間10年以上の場合には両群間で異常所見保有率に差を認めなかった。しかし，長期間血糖コントロールが良好な症例では，FAGによる初期変化は認めるものの，検眼鏡による異常を認めない例も存在した。

b. 腎症

糖尿病性腎症の初期変化として位置づけられる微量アルブミン尿が6例に，顕性蛋白尿が2例に認められたが，クレアチニン・クリアランス，GFRに異常を認めた例は1例も存在しなかった。

c. 神経合併症

糖尿病に伴う神経合併症の初期変化であるアキレス腱反射減弱あるいは神経伝達速度の遅延を認める例が8例，しびれ感などの自覚症状を認める例が3例存在した。

［考察・結論］

我が国の小児期発症IDDMの長期予後については日比らが1981年に全国調査を行い，発症後16年を経過すると80％に網膜症，50％に白内障を認め，13％が失明し，30％に高窒素血症を認め，10％が腎不全により死亡したと報告した[1]。このような状況から我が国のIDDMと欧米諸国のIDDMの予後を国際的に比較しようという気運が高まり，Diabetes Epidemiology Research International（DERI）が組織され，アメリカ合衆国のNIHの研究費助成を受けて今日まで共同研究が進められている[2),3)]。その研究によると，我が国の小児期発症IDDMの15歳～39歳時の死亡率は，DERIに参加しているフィンランド，イスラエル，米国ペンシルバニア州アレゲニー郡のそれに比べて4～5倍高いことが示された。もちろん，我が国のIDDMでも，1965～1969年に発症した症例の1975年における標準化死亡比を，1975～1979年に発症した症例の1985年における死亡比と比較した場合には，後者において著しく改善したことも明らかにされたが，それでもIDDM小児の生命予後は，同年齢の一般集団のそれに比べて明らかに悪いことが示されている。そして，我が国の小児IDDMの将来の予後を改善するためには，現在，小児IDDM患児たちが如何なる状況にあるかについて詳しく分析し，その問

題点を抽出することが必要である。

本年度は，我々が治療しているIDDMの中から[4),5)]，すでに20歳をこえた28例の現況について分析した結果，平均11.4年の罹病期間では失明につながる可能性の高い増殖性盲膜症および慢性腎不全などの重篤な合併症は認められなかったが，蛍光眼底検査や微量アルブミン尿を認める例はそれぞれ86％，25％存在し，今後の厳重な追跡を要するものと考えられた。また，我が国の小児IDDMの発生頻度が欧米の1／15～1／30と低いことは，IDDMの治療に「負」の働きをしているものと考えられるため，広い範囲でIDDMの長期追跡を行い，その現状を把握して，予後を改善させるための対策をする必要があるものと結論される。

［文献］

1）日比逸郎ほか：18歳以下で発症した若年型（インスリン依存型）糖尿病の日本における現状：ホルモンと臨床. 30. 981～991，1982.

2）Kitagawa, T. et al : A comparative study on the epidemiology of IDDM between Japan, Norway, Israel and the United States. Acta. Paediatr. Jpn. 26, 275～281，1984.

3）北川照男：こどものインスリン依存型糖尿病の死亡率と死亡原因の国際比較――特にわが国の最近の変化・小児科臨床. 44：2869－2874，1991.

4）浦上達彦ほか：小児インスリン依存型糖尿病の発症様式と網膜の初期変化との関係：糖尿病. 34，973－977，1991.

5）諸井進一郎，浦上達彦：小児インスリン依存型糖尿病の血糖コントロールに影響する諸因子の検討：日大医学雑誌. 51，612－617，1992.

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型糖尿病(IDDM)の長期予後について検討した。即ち,15歳以下で発症し,20歳に達した28例(男9,女19)における社会的状況,各種の糖尿病合併症の有無について調査した。7例は学生であり,18例が定職に就き,2例が結婚し出産を経験していた。平均11.4年の罹病期間で,増殖性盲膜症や高窒素血症のような重篤な合併症を示した例はなかったが,蛍光眼底造影には85%に軽度ながら異常を認め,微量アルブミン尿が25%に認められ,糖尿病合併症の進展予防には厳重な経過観察を要するものと結論された。