

主任研究者報告

松浦信夫

小児糖尿病・生活習慣病の発症要因、治療、予防に関する研究

主任研究者 松浦信夫 北里大学医学部小児科教授

研究要旨

本研究は小児の糖尿病並びに生活習慣病の実態を明らかにし、その病因を明らかにし、治療法を確立し、長期予後の改善を計るために組織された。1型糖尿病、2型糖尿病、生活習慣病毎に分担研究班が組織された。また、1型糖尿病（小児インスリン依存型糖尿病）の長期予後、死因、死亡率の研究はDERI 国際研究、DIAMOND 国際共同研究をして継続されてきたが、今後この研究班の研究として継続することになった。平成10年度は初年度であり、研究開始が大幅に遅れた。分担研究者を決め、各々の分担研究に研究協力者が決定された。各分担研究毎に研究班会議を開催し、協力者の研究テーマが策定された。平成11年2月14日に全体班会議が開かれ、各分担研究班から研究の方向性、概要が報告された。今後、この計画に沿って研究が継続され、研究成果が期待される。

1. 「小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究」

分担研究者：松浦信夫 北里大学医学部小児科教授

2. 「小児インスリン非依存型糖尿病の早期発見と治療法、長期予後改善に関する研究」

分担研究者：佐々木望 埼玉医科大学小児科教授

3. 「小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究」

分担研究者：貴田嘉一 愛媛大学医学部小児科教授

4. 「小児糖尿病（インスリン依存型糖尿病）の予後に関する疫学研究」

分担研究者：田嶋尚子 慈恵会医科大学第3内科

A. 研究目的

小児の糖尿病は1型糖尿病と2型糖尿病に大きく分類される。白人を中心とした欧米社会においては小児の2型糖尿病は非常にまれな疾患であり、小児糖尿病は1型糖尿病を指すのが一般である。近年食生活習慣の西欧化に伴い、小児期発症2型糖尿病が急激に増加しかつ若年化していると報告されている。これは、日本だけの問題ではなく、韓国、中国、南太平洋諸島の諸国においても見られ、東洋系人種一般に大きな問題を投げかけている。幸い我が国においては学校における集団検尿の制度があり、糖尿病を早期に発見が可能である。しかし、検尿、診断、治療、追跡体制が不十分なためせっかく発見された糖尿病児が適切な治療を受けずに、働き盛りの20から30歳代に重篤な糖尿病性合併症に陥ることが希ではない。また、肥満、高脂血症、高血圧に伴う生活習慣病も確実に増加の傾向があり、心筋梗塞の若年化が大きな問題になっている。アメリカが国を挙げて取り組んできた、若年発症の動脈硬化症の問題が今我が国で急速に進行している。1型糖尿病の発症率が少ない反面、それを専門とする小児科医が少なく、その長期予後は欧米に比べて悪いことが明らかにされてきている。このような背景をくい止めるために、またより健全な小児の健康生活を確保するためこの研究班は組織され、実行に移されようとしている。

B. 研究方法

研究班は4つの分担研究から成っている。

「小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究」班（分担研究者 松浦信夫）は主に1型糖尿病の実態、疫学を明らかにし、治療の中心であるインスリン療法、特に強化インスリン療法の確立、その評価のためのHbA1c標準化、診断法としての新しい自己抗体測定法の検討を中心に研究が進められる。治療の課程で問題になる重症低血糖、成長障害、心理的な問題に伴いコントロールの悪化、その背景を研究者の症例、並びに小児インスリン治療研究会に登録された患者を中心に研究を進める予定である。

「小児インスリン非依存型糖尿病の早期発見と治療法、長期予後改善に関する研究」班（分担研究者 佐々木望）は主に2型糖尿病の疫学、病態、治療法、長期予後の改善を目指して研究が進められる。対照となる症例は学校における集団検尿で発見される尿糖陽性児であり、このスクリーニング方法、診断方法、治療法の確立を行う。協力者は何れも、一定の地域でこの問題に深く関わってきた先生方であり、従来の研究に加え班員で共同研究を組むことで、更に大きな対象が把握され、貴重な所見が得られることが期待される。

「小児のライフスタイルの実態、生活習慣病の発症要因、予防に関する研究」班（分担研究者：貴田嘉一）は主に小児の肥満、高血圧、脂肪肝、糖尿病の疫学、病態、治療法を確立し、その改善に努める。研究方法としては一定地域に於ける生活習慣病の疫学的研究、小児血圧の基準値の設定、骨粗鬆症の実態、予防法、肥満に伴う脂肪代謝異常の病態、食事療法に関する研究を研究目的として研究計画が立てられた。

「小児糖尿病(インスリン依存型糖尿病)の予後に関する疫学研究」(分担研究者：田嶋尚子)はDERI, DIAMOND国際研究を更に発展させ、コホートの追跡調査を継続した。発症年次毎の糖尿病合併症、生命予後の改善を比較検討した。

C. 研究結果

1) 1型糖尿病の疫学、治療の分担研究班では 群馬県、新潟県における疫学研究が行われ、発症率においてやや従来の報告より低い結果であったが、症例の把握率、調査期間が短い点など、今後の継続で更に明らかになることが期待できる。HbA1cの標準化は施設間の変動が3%以内に行うことができるようになった。これにより、施設間の比較、至適治療法の確立が可能になる。施設間にHbA1cの平均値に大きな違いのあることが明らかになった。その背景を明らかにすることで、治療法の向上が可能になると考えられた。強化インスリン療法に伴う重症低血糖症の発症は高くないこと、小児期発症1型糖尿病の最終身長が低下している可能性、などが明らかにされた。

専門医による診療所に於ける糖尿病診療が病診連携をすることにより、多くの利点のあることが明らかにされた。

2) 2型糖尿病の診断、治療に関する分担研究では 横浜市、東京都、三重県、福岡市に於ける2型糖尿病の診断、病因、疫学的研究が行われた。横浜市においては明らかに増加している事実が明らかにされた。また、東京都で発見された症例の家族歴を長期間にわたって追跡すると、著しく高く、3世代にまたがって発症している症例も多く見られた。これは、成人2型糖尿病の家族歴に比し非常に高く、病因的に異なる可能性を示唆している。三重県に於ける疫学研究の方法論の問題点について検討され、改善の可能性が述べられた。東京女子医大糖尿病センターにおける若年発症2型糖尿病の合併症の実態が明らかにされ、その背景に学校検尿により発見、診断された後の治療法に問題があり、途中で脱落していることが重要な要因であることが明らかにされた。

3) 生活習慣病に関する分担研究では 松山市、千葉県、静岡県に於ける肥満児に関する疫学調査を行い、併せて脂肪代謝異常の背景について検討した。肥満児の割合は少しずつ増加し、高コレステロール血漿の頻度も高かった。動脈硬化症の進展に関わりのある小粒子リポ蛋白の保有率、治療などに対する反応、高血圧、高コレステロール血症との関係など研究が進められる。同様に肥満症外来に於ける食事や生活、即ちライフスタイルを変える治療の実際について報告された。また、脂肪細胞より分泌されるレプチンの動態、測定の意義が明らかにされた。血圧測定は生活習慣病の病態、予後を予測する上で重要な検査である。小児は慎重、体重、腕の太さなど各々人で大きく異なり、一定した測定方法の確立が重要である。身長は従来、血圧に影響を与える因子として重要視されていなかった。この度、血圧に身長が非常に関係していることを明らかにし、身長を考慮して測定し、基準値を作るべきと報告された。骨粗鬆症は生活習慣病の1つとして注目されている。肥満症とは対照的に「やせ願望」によるやせ、

骨塩量の低下による将来の骨粗鬆症の発症が大きな問題である。一方、肥満と骨塩量の問題は論議されているが、小児肥満お骨塩量は余り検討されていない。今後更に研究を進め、将来の骨粗鬆症防止予防教育が必要である。

4) 1型糖尿病の長期予後に関する研究は1965年～1979年に18歳未満で診断された小児糖尿病患者1410名を対象に、1995年現在の生存状況及び慢性合併症の発生状況を明らかにすることである。死亡症例は計137例で、追跡開始後25年の時点の累積生存率は81%(95%信頼区間77-85)であった。また、診断年代別にみると、1960年代診断群の追跡15年後の累積生存率は88%(84-91)であったのに対して、1970年代診断群では96%(95-97)と著明な改善を認めた。合併症に関しては、追跡25年後における累積発生率は光凝固療法45%(40-50)、失明13%(10-17)、人工透析26%(21-31)であった。また、診断年代別の生命表解析を行ったところ、光凝固療法は1960年代診断群と1970年代診断群で施行率がほぼ同等であったのに対して、失明発生率には有意な差がみられた。人工透析導入率も1970年代診断群では減少していた。発症年代が新しいほど、その予後が改善してきたことを明らかにした。

D. 考案

新しい研究班が発足し、初年度が終了した。比較的基礎研究が継続されていた、分担研究で研究の成果にやや差が見られた。1型糖尿病班は以前から展開されているインスリン治療研究会の患者登録、研究成果の上によって、更に研究が展開されてきた。HbA1cの標準化は今後の研究遂行の上で非常に価値有る研究であり、国際共同研究への手がかりを与えるものである。重症低血糖、成長障害、心理的な問題によるコントロール不良例等が検討された。特に最後のコントロール不良例の問題は我が国だけでなく、思春期糖尿病患者を診療する上で避けて通れない問題である。女性に多いのもその特徴の1つである。

我が国の1型糖尿病の疫学は北海道を中心に報告されている。今回の報告はその発症率に比べるとやや低い傾向が見られた。これは症例の把握率が低いための可能性が考えられる。小児慢性特定疾患登録制の柳澤班と共同研究で、更に正確な調査が可能と考えられる。

2型糖尿病班は従来から行われてきた、学校検尿糖陽性児の検診診断体制、これに基づく2型糖尿病疫学、遺伝的背景が報告された。また、これらの小児が最終的に成人して受診する東京女子医大糖尿病センターでの解析結果が報告された。2型糖尿病または耐糖能異常と診断された子供達が、適切な治療、長期予後についての説明を受けないで、医療機関から脱落している症例が非常に多く、センターを受診したときにはすでに重篤な合併症が発症している事が明らかにされた。今後何としても、このようなことが繰り返されないようにするため、適切な指導書の作成、診療する医師の教育を徹底しなければならない。

学校における健康診査は学校保健の貴重な事業の1つである。健診によって肥満児の多くが発見され、医療機関に紹介される。また、この健診制度を更に拡大して、一定地域の子供達の健康管理を行っている地域も明らかになった。何れにしても栄養、生活などライフスタイルを変える教育が行われている。高脂血症と主に骨粗鬆症も大きな問題である。不適切な食生活は肥満症ばかりでなく、骨粗鬆症の発症ないし骨塩量の低下をもたらし、将来の骨粗鬆症の基を作っている可能性があり、更なる継続的研究が必要である。

田嶋班は従来から継続されてきた研究で、調査用紙の回収率を高めることにより、長期予後の実態が更に明らかになった。1960年代と70年代発症を比較すると、網膜症のため光凝固を受ける比率には変化がなかったが、失明の頻度を著しく減少した。網膜症発生は防ぎ得ないが、光凝固により失明を防ぐ治療法の進歩の可能性と光凝固をより早期に行う可能性の2つが考えられる。多分、後者すなわち前増殖性の早い時点で開始されるためにと考える。透析導入率、死亡率の低下していることが明らかになった。小児1型糖尿病の治療法の改善、患者教育の進歩、専門小児科医の増加などがこの背景にあると考えた。

E. 結論

初年度の研究班報告として、次のような研究成果が得られた。

- 1) 1型糖尿病研究班においてはHbA1cの標準化、疫学、インスリン治療に伴う問題点などが明らかにされた。
- 2) 2型糖尿病研究班では学校検尿健診システムが確立され、その疫学が報告された。

3)生活習慣病研究班では肥満、高脂血症、高血圧、骨粗鬆症の分野で研究が推進された。

4) 1型糖尿病の予後に関する研究班では1960年代発症群と70年代発症群において、失明、人工透析に移行する率が減少し、死亡率が改善したことが明らかになった。

F. 研究発表(原著論文のみ)

1.雨宮 伸、松浦信夫、佐々木 望、星野忠夫、小児インスリン治療研究会：多施設間のグリコヘモグロビン測定標準化の検討。糖尿病 4:21-229,1997

2.Mortensen HB, Hougaard P, for the Hvidore Study Group on Childhood Diabetes: Comparison of metabolic control in a cross-sectional study of 2873 children and adolescents with insulin-dependent diabetes from 18 countries. Diabetes Care 20:714-720,1997

3.Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T: Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido Japan. Diabetes Care 21:1632-1936,1998

4.Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, Danne T, Holl RW, Hougaard P, Atchison JA, Chiaelli F, Darneman D, Dihsen B, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey H, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Schoenle EJ, Sovik O, Swift PGF, Tsou RM, Vanelli M, Aman J, for Hvidore Study Group on Childhood Diabetes : Insulin management and metabolic control of Type-1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Diabetic Medicine 15(9):752-759,1998

5.Matsuura N, Suzuki S, Yokota, Kazahari K, Kazahari M, Toyota T, Hirai M, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T: The prevalence of mitochondrial gene mutations in childhood diabetes in Japan. J Pediatr Endocrinol Metab 12:27-30,1999

6.Yamada H, Uchigata Y, Kawasaki E, Matsuura N, Otani T, Sato A, Mutoh K, Kasahara T, Fukushima N, Koike A, Mizota M, Miura J, Kubo H, Yamaguchi K, Nagataki S, Omori Y, Iwamoto Y: Onset age-dependent variations of islet specific autoantibodies in Japanese IDDM patients. Diab Res Clin Pract 39(4):211-217,1998

7.Komaki S, Kohno M, Matsuura N, Shimazu M, Adachi N, Hoshide R, Nishiyama S, Matsuda I: The polymorphic 43The bcl-2 protein confers relative resistance to autoimmunity : an analytical evaluation. Hum Genet 103: 435-440,1998

8.Nishimura B, Tajima N, Matsushima M, LaPorte RE, for the Diabetes Epidemiology Research International Study Group: Puberty, IDDM, and Death in Japan. Diabetes care 21(10):1674-1679,1998

9.風張真由美、松浦信夫、風張幸司、柴山啓子、横田行史、大山宜秀：小児インスリン 依存性糖尿病における抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体および抗ヒトインスリン抗体、抗甲状腺抗体の検討。日児誌102(4):416-420,1998

10.Kohno H, Ueyama N, Kuromaru R, Honda S: Rapid increase in body fat after discontinuation of growth hormone therapy. Clin Pediatr Endocrinol 7(suppl):93-95,1998

11.Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS, Honda S, Hara T: Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone(GH) treatment in children with GH deficiency: Gender specific metabolic effects. J Clin Endocrinol Metab 83:3890-3896,1998