

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

平成10年度厚生科学研究・子ども家庭総合研究事業
「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」

分担研究報告書

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
研究協力者 伊藤善也、五十嵐 裕、内潟安子、
雨宮 伸、宮本茂樹、三木祐子、
鬼形和道、横田一郎、菊池 透

研究要旨

インスリン依存型糖尿病（以下1型糖尿病）の治療は強化インスリン療法に代表されるインスリン療法、食事療法、運動療法が中心となる。治療効果の中期的評価には HbA1c がよい指標として用いられている。しかし、純化標準品がないこと、測定方法によりその正常値が異なることなどで他施設間で比較することが難しかった。HbA1c標準化により、至適治療・指導法を評価、検討する上で貴重な研究である。多施設共同研究を行うと、施設間に大きな差があることが明らかになった。今後この差をいかにして詰めるかが重要な問題である。全国各地に1型糖尿病の専門医がいるとは限らないので、専門医のいるセンターとの連携が重要になってくる。治療に伴う重症低血糖、コントロールの非常に悪い症例、成長障害は重要な問題である。その実体の一部が報告された。多くの1型糖尿病は大学病院、総合病院で診療されている。しかし、全体の患者の中にしめる1型糖尿病の数は少なく、チーム医療を組んで診療ができにくい施設が多い。1型糖尿病の専門医が診療所を開設し小児・思春期の糖尿病患者を診療するメリット、デメリットについて検討された。1型、2型糖尿病の診断が難しい症例のいることが我が国の特徴である。新しい自己抗体 ICA512 についての検討が行われた。1型糖尿病の一定地域に於けるPopulation-basedの疫学研究が報告された。

A. 研究目的

本研究は小児糖尿病の内、特に1型糖尿病（小児インスリン依存型糖尿病）の疫学などの実態を調査し、インスリン療法、特に最も生理的な治療と考えられる強化インスリン療法の実施、普及、これに伴う問題点を明らかにして、最終的に血糖コントロールを改善し、最終的に予後の改善、患者の QOL の向上を計るために計画された。

B. 研究方法

全国から9名の研究協力者の協力を得て、この研究を遂行することになった。各研究協力者に各施設、地域にあった研究テーマを決めてもらい、この3年間に研究の完成を目指す。合わせて、平成11年度から研究班員全員による研究テーマを決め之を遂行する。

C. 研究結果

各研究協力者による平成10年度の研究結果をテーマ毎に以下に報告する。

1. HbA1cの標準化と至適治療の確立（雨宮 伸）

1型糖尿病の治療は強化インスリン療法に代表されるインスリン療法、食事療法、運動療法が中心となる。治療効果の中期的評価には HbA1c がよい指標として用いられている。DCCT 研究により HbA1c の低下は糖尿病性合併症の発症、進展を抑制することが明らかにされた。しかし、糖化ヘモグロビンの純化標準品がない

こと、測定方法によりその正常値が異なることなどから、多施設間でコントロール状況を比較することが難しくかった。

日本糖尿病学会の標準化に準拠すると共に、標準化の精度を更に高めるために多施設共同研究が進められている。参加各施設から患者検体 4-6 検体を集中測定機関において測定し、各施設との補正用 1 次相関式を求めた。また、日本糖尿病学会方式に準拠した凍結乾燥標準品を特定 5 施設で各期毎に測定し、測定間誤差を検討した。この方式により施設間測定誤差を 3% 以内にすることが可能になった 1)。これにより、施設間のコントロール状況の比較、至適治療・指導法の確立を可能にすることができものである。

2. 1 型糖尿病の治療に伴う諸問題

1) 施設間格差の問題と専門施設との連携 (内潟安子)

先に述べたように、HbA1c の標準化が可能になり小児糖尿病外来に通院中の患者の施設間平均 HbA1c 値が明らかになった。全国 38 施設に於ける平均 HbA1c 値の分布は 6.2% から 10.3% と広く分布していることが明らかになった。これは、最近行われた 18 カ国の国際共同研究に於ける差に匹敵するものであった。今後この施設間格差の背景がどこにあるのか明らかにし、その改善に努めなければならない。その背景となる要因について、発症時の入院期間、日本糖尿病学会認定小児糖尿病専門医の数から検討した。その結果、専門医の少ない県に於ける入院期間が長いことが明らかにされた。HbA1c 値と合併症は深く関係すること、それは結果として死亡率にも繋がることを考えると、専門施設との連携が重要になると考えられた。

2) 1 型糖尿病の小児と成長の問題 (伊藤善也)

コントロール不良の 1 型糖尿病児においては血中成長ホルモン(GH)値が高値にも関わらず成長因子(IGF-1)は低下し、身長伸びが低下すると報告されている。故に、成長は長期的なコントロールの一つの指標になると考えられているが、必ずしも信頼置ける検討はされていない。小児インスリン治療研究会に登録されている 700 例の小児期発症 1 型糖尿病の内最終身長に達した 242 例の症例について、最終身長、診断時の身長、インスリン治療法を検討した。診断時身長 SD スコアは $+0.15 \pm 1.03$ であったのに最終身長は -0.26 ± 1.04 と低下していた。発症年齢の若い群、男児にその傾向が強かった。諸外国からの報告では、最終身長に影響がないとの報告を考えると、今後更に詳細な検討を行う必要がある。もし、不適切な治療によるのであれば、早急な改善が必要である。

3) インスリン治療と重症低血糖 (宮本茂樹)

強化インスリン療法員が導入され、血糖コントロールがより厳格になれば、症候性の重症低血糖の頻度が増加することは避けがたい問題である。小児インスリン治療研究会に登録患者 51 例の中から重症低血糖 (他者の援助が必要な低血糖) の頻度、治療法との関係について検討した。重症低血糖の頻度は 0.26 回/患者/年で、強化インスリン療法の有無、HbA1c 値、インスリン使用量との関係は認めなかった。千葉県こども病院施設内での症例の検討においても強化インスリン療法の増加に伴う発症頻度の増加は見られなかった。

4) 血糖コントロール不良例の解析 (三木裕子)

小児・思春期 1 型糖尿病の治療はインスリン療法だけでなくいろいろな精神・心理的問題のため良いコントロールが得られない症例も見られる。小児インスリン治療研究会に登録された 521 例の内、HbA1c 7% 以下の良いコントロール群 61 例と 10% 以上の不要群 65 例についてその背景を検討した。平均年齢、発症年齢、罹病期間、インスリン治療法、量には有意な差は見られなかった。しかし、コントロール不良例は圧倒的に思春期女性に多いことが明らかになった。多施設、国際共同研究においても思春期年齢の女性は有意に男性よりコントロールが悪いことが明らかにされている。今後、その背景を明らかにするために、その詳細な背景分析、case-control 研究が必要である。

5) 診療所に於ける 1 型糖尿病患者の診療 (五十嵐 裕)

我が国における小児 1 型糖尿病の発症率は低いため、1 診療施設に於ける患者数は 10 人前後と非常に少ない。欧米の小児糖尿病の診療は小児病院などにセンター化されており、数百人の患者が登録され、平均通院回数は

3か月に1度である。医師、専門看護婦、栄養士、心理士などからなるチーム医療が行われている。多くの非糖尿病患者の中に混ざって診療を受けるために、十分な時間が割けず、またチーム医療が行われにくいのが現状である。内科医が糖尿病専門診療所を開設しているのは決して珍しくはないが小児科医では希である。糖尿病、内分泌専門医である五十嵐医師が専門診療所を開設して3年になる。この間看護婦、栄養士の教育、臨床心理士を加えたチーム医療を実践している。診療時間なども患者の都合にあわせて診療できる反面、夜間の低血糖に対する対応が難しい面がある。今後、病診連携を強めて行くことにより、一つの有効な診療形態になるものとする。

3.新しい自己抗体の測定の有用性（横田一郎）

日本人小児1型糖尿病の中にはケトアシドーシスを伴って発症する典型的な症例のほか、主に学校検尿発見されゆっくりインスリン依存性に進行する糖尿病があり、時に2型糖尿病と鑑別が難しい症例もある。後者は北川、浦上らによりslowly progressing IDDM (SPIDDM)として概念化されている。1型糖尿病の診断の根拠の一つに発症時の膵島抗体の有無が重要である。ICA、GAD抗体のほか最近新しいICA512/IA-2抗体が開発され、臨床診断に応用されてきている。横田らは若年発症糖尿病40例について、発症時から5年間にわたってGAD、ICA512抗体の推移を検討した。この結果、ICA512抗体は年少児に、GAD抗体は思春期以降の年長児に陽性率が高いことが明らかになった。また、ICA512抗体は発症時に陽性になるも急速に陰性化することも明らかになった。今後、1型糖尿病の診断、病態を検討する上で有用性が高いと結論している。

4.1型糖尿病の疫学（鬼形和道、菊池 透）

小児期発症1型糖尿病の疫学はMatsuuraらが最近発表した論文が我が国で最も対象人口も多く、長期間に及ぶものである³⁾。北海道という特定の地域の疫学であり、今後更にPopulation-basedの研究が待たれている。新潟県、群馬県は共に日本の中央部に位置し、新潟大学、群馬大学が県内の多くの医療施設に医師を派遣している関係で調査の協力も取れやすいと考えられる。この研究班において両県の疫学成績が報告された。

群馬県において1998年12月31日現在、15歳未満1型糖尿病小児は44名でその有病率は1.31/10,000であった。1998年に発症が確認された症例は6名で発症率は1.79/100,000/年であり、ほぼ考えられている1.5-2.0/100,000/年の範囲内であった。症例の把握率の検討を含め、今後の継続研究が必要と考えられる。症例の約1/3が学校検尿で発見されていることから、今後糖尿病検診体制の確立、患者のデータベース化に伴う治療、管理、予後の研究へと進展することが期待される。

新潟県は主にアンケート調査をもとに検討された。18歳未満小児1型糖尿病の有病率は1.21/10,000であり、15歳未満、1996-1998年の発症率は1.64/100,000/年であった。この数値は、従来の報告に比しやや低いが、初年度であること、把握率が十分でないことから今後更に継続した研究が期待される。

D. 考案

この研究班が結成されて実質半年くらいであり、研究テーマ、体制も十分でなかったにもかかわらず、今回研究報告書を作成することができた。いずれも1型糖尿病の診療上重要な問題を含んでいるもので、来年以降の研究の進展が期待されるものである。HbA1cの標準化は多施設共同研究、治療方法の評価などで、血糖コントロールを比較する上で必須の研究であり、今後純化標準品が開発されると国際的な共同研究も可能である。現在はこのような研究を行うためには、検体を特定の検査施設に集めなければならず、膨大な費用がかかる。その意味で、今後の研究の発展が期待される。

1型糖尿病の治療に伴い多くの問題が存在している。重症低血糖の問題、成長の問題、精神心理的な問題などで、これが患者の血糖コントロールを悪化させ、QOLを損ねている。チーム医療をするには既存の大学病院、小児病院で難しい面があり、病診連携の上に立った、専門医による診療所の医療も今後視野に入れていく必要がある。

新しい疫学研究が群馬県、新潟県で始められた。両県を合わせると、15歳未満の人口は100万人くらいの規模となり、我が国並びに世界各国と十分比較することの出来る研究になると考える。新しい自己抗体測定法の開発により、2型糖尿病、SPIDDMなどの鑑別が可能になり、疫学の質が向上することが期待される。

E . 結論

1型糖尿病の実態解明、医療の向上、予後の改善を目指す研究班が発足した。研究初年度であり結論に達する十分な成果が得られていないが、研究協力者毎にテーマが決まり、これからの続く研究期間中に一定の結論が引き出せることが期待される。

F。研究発表

- 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.風張眞由美、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