

小児インスリン依存型糖尿病の多様性に関する研究 - 特に病型別家族歴について -

研究協力者：松浦信夫¹⁾
共同研究者：風張幸司^{1,2)}、横田行史¹⁾

1)北里大学医学部小児科、2)母子愛育会リサーチレジデント

要約：小児インスリン依存型糖尿病(IDDM)小児糖尿病、特に小学生以下の小児の大部分を占める疾患である。中学生以上になるとインスリン非依存型糖尿病(NIDDM)が急速に増加してきて、発症率は逆転してきている。日本人を含めた東洋系の人種には、発症時 IDDM、NIDDM の鑑別が難しい症例もあり、ゆっくり進行する IDDM(slowly progressing IDDM:SPIDDM)の呼称も用いられている。糖尿病登録制度においてその定義・病態を明らかにすることが重要である。発症時の糖尿病家族歴について検討した。その結果、SPIDDM の家族歴は IDDM のそれより有意に高いことが明らかになった。

【研究目的】小児慢性特定疾患の登録・管理・評価に関する研究において、糖尿病症例の登録・症例把握は今後の医療行政、予防対策、健康教育を推進する上に重要な課題である。患者のプライバシーを守ることは最も重要なことではあるが、患者が特定できず、登録が重複・欠落することは正確な症例把握が行われず、結果として不正確な登録制になってしまう可能性がある。一方、日本人を含めた東洋系人種においては若年発症 NIDDM の頻度が高く、近年更に増加傾向並びに若年化してきているといわれている。IDDM の頻度は緩やかな増加が報告されているが¹⁾、その中で IDDM と NIDDM の鑑別が難しい症例の報告が行われている。これらの症例は学校における集団検尿、尿糖陽性で発見されることが多く、登録する上に重要な問題である。日本大学の北川、浦上らは多数症例を系統的に検討し、SPIDDM の呼称を提唱している²⁾。今回、小児内分泌専門家にその考え方を聞き、併せてその家族歴を調べ共通の認識を持ちたいと考え検討した。

【研究方法と対象】小児インスリン治療研究会は全国43大学小児科、こども病院小児内泌・代謝科科、総合病院小児科からなる研究会で小児糖尿病の医療の向上

を図る目的で結成された。一定の基準のもとに患者を登録し、コントロール改善のための前方視的研究を行っている。この研究会の登録した症例704名、並びに昨年報告した北海道内で発症した15歳未満 IDDM450例を対象とした¹⁾。IDDM の分類は糖尿病の症状を有し、ケトアシドーシスを伴って発症したものを急性発症群(A)、学校検尿で発見され、肥満無く、ケトアシドーシスを認めない症例を SPIDDM(S)として分類した。家族歴の有無は発症時に明らかにされたもので、発症後に発症した家族の糖尿病は加えないことにした。両親、祖父母に糖尿病のない兄弟発症例については、第一子が発症したときは家族歴なし、第二子目は兄弟に家族歴ありと判定される。SPIDDM の定義について研究会員にアンケート調査を行い、共通する考えをもとにこの研究会としての定義をした。

【結果と考案】1.発症時の糖尿病家族歴：北海道、小児インスリン治療研究会における家族歴を表1,2に示した。表1,2に示したごとく、学校検尿群において有意に糖尿病家族歴を有する率が高いことが明らかになった。特に一親等の内で母親に NIDDM を有する割合が非常に高く、欧米白人において父親に家族歴を有する

表 1 . 北海道内で発症した 15 歳未満 IDDM の発症時糖尿病家族歴

	家族歴 (-)	一親等 (+)	二親等 (+)
急性発症群(A) (n=396)	307 (77.6%)*	24 (6.1%)*	65 (16.4%)
学校検尿群(S) (n= 54)	23 (42.6%)	21 (38.9%)	10 (18.5%)

急性発症群：学校検尿群 * P < 0.01

表 2 . 小児インスリン治療研究会登録症例の発症時糖尿病家族歴

	家族歴 (-)	一親等 (+)	二親等 (+)
急性発症群(A) (n=617)	491 (79.4%)	25 (4.1%)*	82 (13.3%)
学校検尿群(S) (n= 70)	53 (75.7%)	9 (12.4%)	7 (10.0%)
不明 (n= 15)	13 (86.7%)	1(6.7%)	1(6.7%)

急性発症群：学校検尿群 * P < 0.01

のと大きく異なっていた³⁾。一親等における家族歴については両群ともに学校検尿群で有意に高い家族歴を認めたが、北海道における糖尿病の家族歴と小児インスリン治療研究会の家族歴の絶対値に差がみられた。北海道における研究は全症例を対象とした population-based の検討であるのに対し、小児インスリン治療研究会の症例は病院ベースのコホートを対象としたものである。SPIDDM の定義は必ずしも会員全員の同意が得られているものでなく、一部の施設においては SPIDDM を NIDDM に分類して、研究会の症例として登録していないことが明らかになった。この群の家族歴に大きな違いがあることから、この群を加えていないことは小児インスリン治療研究会患者群に大きなバイアスがかかっていることを示している。現在、以下に述べる SPIDDM の定義のもとに、患者を再登録してもらい、家族歴について再検討しているところである。

1 . SPIDDM の定義に関するアンケート：浦上らの定義²⁾のもとに、この研究会で共通な言語として受け入れられる、SPIDDM についてアンケートを行った。その結果、以下の条件を満たしている症例を SPIDDM と考えることで、おおよその同意が得られた。

多くは学校検尿または一般検尿で発見される。

学校検尿で発見されたものでも、インスリン治療を行わず経過観察中に多飲、

多尿などの糖尿病症状が出現し、ケト(アシド)ーシスを来したものは除外する。

20%以上の肥満がない(過去は問わない)。

強いストレス時以外、ケト(アシド)ーシスを来さない。

インスリン注射なしに血糖コントロールが維持出来ない。

ミトコンドリア遺伝子異常などの明らかな原因がない。

糖尿病発見からインスリン治療開始までの期間はおおよそ2年以内である。

以上に基準をもとに、今後小児期発症糖尿病の登録をすることにより、全体像が把握され、今後の施策に有用になると考える。

文献

1. Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, et al: The descriptive epidemiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Hokkaido: Childhood IDDM Hokkaido Registry. Diabetes care 21:1632-1636,1998
2. Urakami T, Miyamoto Y, Fujita H, et al: Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese is not a uniform disease. Diabetologia 32:312-315,1989
3. Altobelli E, Chiarelli F, Valenti M, et al: Family history and risk of insulin-dependent diabetes mellitus.: a population-based case-control study. Acta Diabetol 35:57-60,1998