

## 平成 11 年度厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）

### 総括研究報告書

## 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並びに病因を明らかにし、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、厚生省糖尿病疫学調査研究班を経由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 11 年度は 2 年度であり、研究が大幅に進行した。4 人の分担研究者を中心に分担研究者会議が開催され、各分担研究の方向性について討議された。各分担研究毎に研究班会議が開催され、平成 12 年 2 月 5 日に全体班会議が開かれた。各分担研究毎に研究の方向性が示され、新年度の研究成果が報告された。今後、この計画に沿って更に研究が継続され、最終年度の研究成果が期待される。新しい糖尿病の定義、診断基準が報告されたが、この中には小児についての具体的な方法、基準は示されていない。この研究班全体の事業として、小児における経口ブドウ糖負荷試験の再検討を行い、小児の診断基準が成人の基準と同じでよいか検証することになった。

### A．研究目的

小児の糖尿病は 1 型糖尿病、2 型糖尿病、その他の糖尿病に分類される。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。近年ライフスタイルの西欧化に伴い、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並びに黒人、ヒスパニックにおいても観察され、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、2 型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、我が国においては学校健診の精度があり、定期的に身体計測が行われている。之により肥満、成長障害が診断可能である。しかし、プライバシーを重視するあまり、これらの身体計測の結果が児童の疾患の早期発見に繋がっていないのが実状である。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、動脈硬化症、この結果としての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、研究が実行に移されてきている。

### B．研究方法

研究班は4つの分担研究から成っている。

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)

主に1型糖尿病の実態、発症率、長期予後を含めた疫学を明らかにし、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、心理的な問題に伴うコントロールの悪化、Dead in bed syndromeなどである。その背景を明らかにするために研究協力者の症例、並びに小児インスリン治療研究会に登録された患者コホートを中心に研究を進めるた。

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)

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ている。対象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および一部肥満児であり、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、一定の地域で学校検尿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、貴重な研究成果が得られるつつある。

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)

主に小児の肥満、高血圧、脂肪肝、高脂肪血症、骨粗鬆症の疫学、病態、治療法を確立し、その改善に努めるのを目的としている。初年度はその実態を明らかにする疫学研究を行い、平成11年度はその評価の方法を検討した。最終年度はその研究に基づいた、ガイドラインの作成を目指している。

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内科教授)

主に小児期発症1型糖尿病児の長期予後について研究を進めている。DERI, DIAMOND 国際研究、厚生省糖尿病疫学調査研究班を經由してこの研究班に引き継がれた。1960年、1970年代発症コホートの追跡調査を継続した。最終年度は1980年度発症のコホートを立ち上げ、発症年次毎の1型糖尿病児の合併症、死亡率、死因を比較検討し、その予後を規定する因子を明らかにする。この因子を明らかにして予後改善に繋げる。

## C. 研究結果

### 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班

群馬県、新潟県、東四国(香川県、徳島県)における疫学研究が行われた。また北海道における死亡率、合併症についての報告が行われ、1960,70,80年代発症において予後の改善がなされることが明らかになった。HbA1cの標準化は日本糖尿病学会標準品による検討から、更に国際的な比較が可能にするPeptide mappingを用いた研究へと発展させた。

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調査が行われたが、インスリン治療法、日本糖尿病学会認定医数などでは差が見られなかった。Dead in bed syndromeが我が国に存在するか、全国調査が行われた。原因不明の突然死症例の存在が確認された。小児期発症1型糖尿病の最終身長は発症年次が若いほど改善していることが明らかになった。血糖コントロール不良例についてその背景が検討された。思春期女子に多く、病気に受容が出来ず、家族を含め問題有る症例が多い事、心理的にも問題があることが明らかにされた。

### 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班

横浜市、東京都、三重県、福岡市、熊本市、高知県に於ける学校検尿尿糖陽性児で発見される2型糖尿病の診断、病因、疫学的研究が行われた。横浜市においては耐糖能障害(IGT)児の糖尿病への移行が3年間で約30%有ることが明らかにされた。地域により学校検尿尿糖陽性者のスクリーニング方法が異なり、尿糖発見後の精検方法、体制が異なっている事実が明らかにされ、今後組織的な改善、方法の統一の必要性が報告された。学校検尿、肥満児健診で発見される2型糖尿病の臨床的な特徴が明らかにされた。性差がないこと、中・高度肥満では高インスリン血症が見られること、自己抗体陽性率・1型糖尿病に見られる特定のHLA抗原がないこと、非常に高い家族歴を有することが明らかにされた。治療法はまだ統一されていないが、今後各研究協力者の経験をもとに、治療ガイドを作成する予定である。

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

昨年の実態調査に次いで、最終年度のガイドライン作成のため、ライフスタイルのアセスメントの方法論が検討された。肥満のアセスメントととして、成人、国際的に用いられているとしてBMIの導入の妥当性が検討された。同じように、高脂血症のアセスメント、高血圧、耐糖能、骨密度のアセスメント、食生活・運動習慣のアセスメントが検討された。このアセスメントに対する介入のシステム化についても検討され、最終年度に向け研究は継続される。

### 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班

昨年に引き続き、平成11年度の死亡率、死因、合併症についての検討が進められた。100,000人年当たりの死亡率は改善したとはいえ、フィンランドの約3.5倍であった。死亡率、人工透析導入率、導入後の生存率、失明発症率に地域差があることが明らかにされた。社会経済因子、医療環境因子についても調査した結果、死亡率等とこれらの因子は相関することが明らかにされた。これとは別に、大阪地区における小児期発症1型糖尿病の合併症予後の調査が進められている。明年度に向け、1980年代発症のコホートを立ち上げるために検討が進められている。

## D. 考案

今年度の研究で新たに次のような点が明らかにされた。1型糖尿病では、北海道における1型糖尿病の予後、死亡率が年代と共に改善されてきていること、1型糖尿病のコントロールは思春期女性で悪く、精神心理的な問題を抱えていること、Dead in bed syndromeがわが国にも存在することが明らかにされた。2型糖尿病では小児IGTが3年間で30%、糖尿病に進展すること、高インスリン血症が認められ、大血管症の発症が増加することが予想され、早期の対策が必要である。生活習慣病班においてはライフスタイルのアセスメントが提案された。長期予後の疫学研究班においては長期予後について地域差があること、予後改善したとはいえまだフィンランドに比し悪いことが明らかにされた。

## E. 結論

研究班は着実に成果を上げ、今までにない新しい事実を次々に明らかにしてきている。今後この成果を広く公表し、小児の健康政策の資料として利用されることを願っている。

## F. 研究発表(原著論文のみ)

01. Matsuura N, Suzuki S, Yokota Y, Kazahari K, Kazahari M, Toyota T, Hirai M, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Itho Y, Hotsubo T: The prevalence of mitochondrial gene mutations in childhood diabetes in Japan. J Pediatr Endocrinol Metab 12(1):27-30,1999
02. Sera Y, Kawaski E, Abiru N, Ozaki M, Abe T, Sakamaki H, Takino H, Kondo H, Yamasaki

- H, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S, Uchigata Y, Matsuura N, Eguchi K: Association of autoantibodies to protein Phosphatase-like proteins with clinical heterogeneity in Japanese patients with Type 1 diabetes. *J of Autoimmunity*, 13(2):257-265, 1999
03. Kawasak E, Sera Y, Yamakawa K, Abe T, Ozaki M, Uotani S, Takino H, Ohtsu S, Yamasaki H, Yamaguchi Y, Matsuura N, Eguchi K: Identification and functional analysis of mutations in the Hepatocyte Nuclear Factor-1 in Japanese diabetic patients initially classified as having Type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 85(1):331-335, 2000
04. Kobayashi K, Amemiya S, Kobayashi K, Sawanobori E, Mochizuki M, Ishihara T, Higashida K, Miura M, Nakazawa S: The involvement of growth hormone-binding protein in altered GH-IGF axis in IDDM. *Endocrine J* 46(suppl): 567-569, 1999
05. Kobayashi K, Amemiya S, Mochizuki M, Kobayashi K, Matsushita K, Sawanobori E, Ishihara T, Higashida K, Shimura Y, Kato K, Nakazawa S: Association of Angiotensin-Converting Enzyme gene polymorphism with lipid profiles in children and adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *Hormone Res* 51:201-204, 1999
06. Aono S, Matsuura N, Amemiya S, Igarashi Y, Uchigata Y, Urakami T, Kida K, Sasaki N, Miki Y, Miyamoto S: Marriage rate and number of children among young adults with insulin-dependent diabetes mellitus in Japan. *Diab Res Clin Pract* 41:, 2000
07. Asayama K, Sandhir K, Sheikh FF, Hayashibe H, Nakane T, Singh I: Activation of fatty acid oxidation and enhanced expression of peroxisome proliferator-activated receptor- in diabetic rat liver. *Mol Cell Biochem* 194:227-234, 1999
08. Dobashi K, Asayama K, Nakane T, Hayashibe H, Kodera K, Uchida N, Nakazawa S: Effect of peroxisome proliferator on extracellular glutathione peroxidase in rat. *Free Radic Res* 31:181-190, 1999
09. Hayashibe H, Asayama K, Nakane T, Kobayashi K, Amemiya S, Nakazawa S: Decreased activity of plasma cholesteryl ester transfer protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Paediatr* 88(10):1067-1070, 1999
10. Nakane T, Asayama K, Hayashibe H, Uchida N, Kodera K, Dobashi K: Change in serum leptin concentration during behavioral therapy in obese children. *Endocrine J* 46(5):703-709, 1999
11. Oyama M, Kanazawa S, Nitta A, Kuribayashi T, Miyake N, Arisaka O, et al: The effect of growth hormone therapy on low-density lipoprotein particle size. *Clin Pediatr Endocrinol*, in press
12. Saegusa H, Nakagawa Y, Liu Y-J, Ohzeki T: Influence of placental 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (11 $\beta$ -HSD) inhibition on glucose metabolism and 11 $\beta$ -HSD regulation in adult offspring of rats. *Metabolism* 48(12):1584-1588, 1999
13. Nakanishi T, Takeuchi H, Nakagawa Y, Toya K, Endoh A, Nasuda K, Saegusa H, Inaba Y, Ohzeki T: Sex differences in leptin concentrations and their relation to weight indices in children and adolescents. *Hormone Research* 51(S2):124, 1999
14. Kim, HS, Matsuoka H, Sugihara S, Murata M: Assessment of children's sporting ability and bone age as an indicator of biological maturity. *Clin Pediatr Endocrinol* 8(suppl12):77-80, 1999

15. Matsuoka H, Sato K, Sugihara S, Murata M: Bone maturation reflects the secular trend in growth. *Horm Res*, 2000 (in press)
16. Matsuoka H, Shamoto N, Kikuoka N, Sugihara S, Murata M: Changes in leptin and testosterone levels in a girl with congenital adrenal hyperplasia during hydrocortisone therapy -a case report. *Pediatrics International*, 2000 (in press)
17. 西山宗六、木脇弘二、井本岳秋、清野佳紀：日本人小児の骨密度と体組成の年齢別推移。日児誌 103(11):1131-1138,1999
18. 大谷敏嘉、横山宏樹、佐藤明子、三浦順之助、山田ひとみ、武藤和子、高池浩子、笠原 督、松浦信夫、内潟安子、大森安恵、岩本安彦：30歳未満発症日本人糖尿病患者の発症年齢別患者数の経年的分布。糖尿病 42(3):179-185,1999
19. 浦上達彦、松永裕子、宮本幸信、藤田英廣、大和田 操、北川照男：小児 slowly progressing IDDM の診断時における臨床的特徴。糖尿病 42(4):281-288,1999
20. 松浦信夫、内潟安子、浦上達彦、川崎英二、菊池信行、小林哲郎、杉原茂孝、丸山太郎：1型糖尿病における IA-2 抗体の測定および GAD 抗体との組み合わせ解析。プラクティス 16:567-572,1999
21. 菊池 透、内山 聖：新潟県における小児期発症インスリン依存型糖尿病の実態-第1報 発症時の状況及び初期治療に関する検討-。小児科臨床 52(10): 1897-1901, 1999
22. 武藤和子、内潟安子、山田ひとみ、大谷敏嘉、大森安恵、岩本安彦：18歳未満発症 IDDM 患児の発症時の入院日数に関する調査。プラクティス 16(3): 303-306, 1999
23. 林辺英正、土橋一重、朝山光太郎、小寺浩司、内田則彦、中根貴弥、中澤眞平：肥満児における腹部 CT による内臓脂肪の検討。ホルモンと臨床 45(増刊号):181-186, 1999