

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、内湯安子、
雨宮 伸、宮本茂樹、三木裕子、
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がよい指標で有るが、その標準化に問題があった。Peptide mappingによる標準化の試みが報告された。HbA1cの標準化を行い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。今後この差が出る背景を明らかにし、いかにしてその差を縮めるかが重要な問題である。治療に伴う重症低血糖の頻度調査に引き続いて、“Dead in bed syndrome”の全国調査が行われ、我が国においても症例がいることが確認された。コントロール不良例の成長障害は重要な問題である。発症時の身長、最終身長のSDを調べ、SDの低下は改善されてきていることが明らかにされた。思春期・青年期の血糖コントロールは難しいが、特に女子において問題である。コントロールの悪い症例、良い症例のケースコントロール研究が行われ、悪い例に女子が有意に多く、両親、主治医から見ても、多くの問題を抱えていることが明らかになった。違った手法を用いた検討においても、思春期女子のコントロール不良例が多く、心理学的にも問題があることが明らかにされた。

一定地域のすなわち、群馬県、新潟県、東中国に位置する徳島県、香川県の発症率、治療法、HbA1c値、合併症などの疫学研究が報告された。多くの症例は特定の医療機関で治療されているが、施設間の治療法に問題がある。松浦信夫らは北海道の疫学研究を更に発展させ、死亡率、合併症についての長期予後の報告をしている。特定の地域ではあるが、長期、多数例でのPopulation-basedでの研究で、我が国の合併症の趨勢が明らかにされた。

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（発症率、治療法、合併症）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、普及につとめ、予後改善するために結成された。強化インスリン療法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、合併症発症を阻止し、患者のQOLの向上を計るのを目的に研究が計画された。

B. 研究方法

全国から9名の研究協力者の協力を得て、この研究を遂行している。本年はその2年目の研究となる。疫学研究、長期予後、施設間の治療成績の差、低血糖・dead in bed症候群、HbA1cの標準化、成長障害の実態などを

明らかにするために大きな患者コホートが立ち上げられた。このコホート症例を対象にコントロール不良例・良好例のケースコントロール研究、HbA1cの標準化、施設間におけるHbA1c平均値の違い、重症低血糖・Dead in bed syndromeの有無、成長の問題をアンケート調査で検討した。地域の疫学はアンケート調査に、実際に病院を訪問したり、主治医に電話で連絡を取ったり、地方自治体の協力などを通して明らかにした。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こととした。

C. 研究結果

各研究協力者による平成11年度の研究成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法の確立（雨

宮 伸)

1型糖尿病治療の中期的評価には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かった。

日本糖尿病学会の標準化に準拠に多施設共同研究が進められている¹⁾。更に、今後国際的な標準化を行うためにPeptide mappingの1つHPLC-capillary electrophoresis(CE法)で測定し、他の標準機器K0500で測定補正する試みが勧められている。この方法によりより厳密にglycated hemoglobinnを測定していることが明らかにされた。

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606名の施設間平均HbA1c値が明らかになった。昨年の研究で6.2%-10.3%と大きな施設間差があることが明らかにされた。今年はその差が出現する背景を明らかにするために、各施設の患者数、糖尿病学会認定医数、サマーキャンプ実施の有無、自己血糖測定回数、初期教育方法等のアンケート調査を行った。今回の調査からは、施設間に特に差は認められず、施設間差が出る背景は明らかにすることは出来なかった。

2) 1型糖尿病の小児と成長の問題(伊藤善也)

1型糖尿病児において、その最終身長は本来理論的に達するであろう身長より低下するとの報告がある。コホ-ト症例の内、診断時ならびに最終身長が明らかな症例220例を対象にしてこの点を検討した。1979年以前、1980-1984年、1985-1989年、1990以降発症例の最終身長の平均値は各々-0.73、-0.34、-0.19、-0.10SDであった。すなわち、発症年次が若いほどその最終身長の改善が得られていることが明らかになった。今後、成長障害をきたす要因を明らかにし、改善に向けた治療法の改善を試みて行く予定である。

3) インスリン治療と重症低血糖、Dead in bed

syndrome(宮本茂樹)

昨年の重症低血糖の発症頻度調査に次いで、Dead in bed syndromeが本邦にも存在するか調査した。突然死の定義は予期せぬ24時間以内の内因死とした。1,100施設にアンケートを行い92.6%の病院より回答があった。17施設において、症例の経験ありとの報告が寄せられた。2次調査では12例が該当し、この内原因として疑われたものは、慢性合併症4例、低血糖3例、Dead in bed syndrome3例、不明3例(内2例は剖検)であった。1人暮らし、1人部屋で生活している症例が多かった。今後、1型糖尿病児が進学により1人で学生生活を送ることが多くなると考えられる。低血糖を含めた生活の指導が重要である。

4) 血糖コントロール不良例の解析(三木裕子、五十嵐裕)

コホ-トに登録された594例の内、HbA1c7%以下の良いコントロール群63例と10%以上の不良群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65例の男女比は16:49(良好例は31:32)で圧倒的に思春期女性に多いことが明らかになった。その背景を比べ、コントロール不良例に有意に多く認められた質問項目は”糖尿病の治療をいやだと感じる”、”糖尿病のために学校生活制限される”、”インスリン注射、血糖測定が負担と感じる”、などであった。不良群の母親の学歴が高く、子どもの人生が大変だと感じていた。不良例の主治医は患者を取り巻く環境に何らかの問題があると感じていた。コントロール改善のためには医療者の適切な心理的アプローチが必要である。

五十嵐等は思春期1型糖尿病児11名に対し、ロールシャッハ・テストでの心理状況と療養生活状況を調査した。その結果、思春期・青年期1型糖尿病児全体についてストレス耐性が低く、感情交流回避の傾向があり、困難下での対処行動に必要な内的資源が少ないパーソナリティの傾向が明確となった。コントロール不良な症例の場合、特にネガティブな身体像を弱め、系統立てて考え行動できるような支援が必要であると結論している。

4. 1型糖尿病の疫学(鬼形和道、菊池透、

横田一郎、松浦信夫)

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²⁾。松浦らは更にこの疫学研究で把握された 479 例について、死亡率、合併症有病率の検討を行った。10 万人年当たりの死亡率は 1960, 70, 80 年代発症群で各々 460.5、245.2、160.6 と低下してきていることが明らかになった。増殖性網膜症、失明、持続性蛋白尿、透析の累積生存率も改善してきていることを明らかにした。

鬼形らは群馬県における 15 歳から 45 歳まで糖尿病の調査を行い、10,900 名の糖尿病患者を確認した。この内、病型が判明している 315 名の内 1 型糖尿病児は 75 名であった。この 75 名の内、何らかの合併症を有する例は 96 例で、その比率が高いことが明らかになった。

菊池らは新潟県内の 18 歳未満 1 型糖尿病の調査を行い、インスリン治療法、HbA1c 値、合併症の有無などについて調査した。思春期女性の平均値が高いことが明らかになった。横田らは香川県、徳島県における 18 歳未満 1 型糖尿病の実態調査を行った。香川県 52 名、徳島県 44 名の症例が確認された。これらの症例の多くは各地域の中核病院で治療、管理されていた。治療法は病院によって異なり、小学校高学年から頻回注射を積極的に取り入れている施設がある反面、思春期以降も 2 回法のまま治療が継続されている施設に大別された。入退院を繰り返す、コントロール不良例は女子に多い傾向が見られた。

D. 考案

この研究班が結成されて 2 年目である。研究テーマ、研究体制もほぼ整い研究が遂行されてきている。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、国際化に向けての研究が進められた。

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、Dead in bed syndrome など、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。また、施設間における治療法の差、コントロールの差が大きく存在することも明らかにされた。ガイドブックなどを通し、治療法の標準化、新しい治療法の啓蒙も重要である。

新しい疫学研究が群馬県、新潟県、東四国で始められた。また、北海道における長期予後の報告が行われた。何れも Population-based に則った研究であり、国際的に比較することが可能であり、田嶋班と一部重複するところもあるが、対象が違うので比較することは有意義である。柳澤班による小児慢性疾患の全国調査も進行してきた。両研究班の協力により、質の高い実態調査が可能になる。

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 2 年目を迎えた。研究 2 年目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。文献

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. Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T: The descriptive epidemiology of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in Hokkaido, Japan: Childhood IDDM Hokkaido Registry. Diabetes Care 21(10): 1632-1636, 1998