

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

小児糖尿病(インスリン依存型糖尿病)の長期予後に関する疫学研究

分担研究者 田嶋 尚子 (東京慈恵会医科大学内科 3)
研究協力者 福島直樹 (市立札幌病院小児科) 豊田隆謙 (東北大学大学院医学研究科)
今田進 (千葉社会保険病院小児科) 浦上達彦 (駿河台日本大学病院小児科)
一色玄 (大阪市立大学医学部小児科) 堀田饒 (名古屋大学医学部内科 3)
武田倬 (松江赤十字病院内科) 戒能幸一 (愛媛大学医学部小児科)
仲村吉弘 (福岡赤十字病院内科) 陣内富男 (陣内病院)
川村智行(大阪市立大学医学部小児科)松島雅人 (東京慈恵会医科大学内科 3)
リサーチレジデント 浅尾啓子 (東京慈恵会医科大学内科 3)

研究要旨

私たちは、小児糖尿病患者の長期予後に関して継続的に調査している。平成 10 年度厚生省子ども家庭総合研究事業及び同推進事業では死亡率・合併症発生率を診断年代別に検討した。また、死亡率をフィンランドと比較した。その結果、わが国の患者の生命予後・合併症発生率は診断年代を追って改善しているものの、死亡率はフィンランドの 3.5 倍(836 対 239/10⁵ 人年)と不良であった。そこで、平成 11 年は、さらに結果を検討するため、1) 死因の分類、2) 腎不全を伴う患者の死亡率の検討、3) 死亡率及び合併症の地域差の検討を行った。

死亡症例は 1990 年調査までに明らかになった 90 例を含めて計 137 例で、死亡時年齢は 26.6 ± 6.6 歳であった。1990 年から 1995 年の死亡例では、糖尿病性腎症による死亡が最も多かった。

人工透析導入率については、1960 年代診断群及び 1970 年代診断群の追跡 15 年後でそれぞれ 11%、3%と有意な差を認めた。また、導入後の 5 年生存率は、1960 年代診断群では 63%、70 年代診断群は 69% で差を認めなかった。

死亡率及び合併症の発生率には、地域差が見られた。また、県民所得・人口が多いこと、また病院当たりの病床数・医師数が多いことが、予後良好と関連した。

A. 研究目的

私たちは、小児糖尿病患者の長期予後に関して継続的に調査している。平成 10 年度には厚生省子ども家庭総合研究事業及び同推進事業において死亡率を求め、診断年代別に、またフィンランド・米国と比較した。また、わが国の合併症発生率を求め、診断年代別に比較した。その結果、わが国の患者の生命予後及び合併症の発生率は診断年代を追って改善しているものの、死亡率はフィンランドと比較すると依然不良であることがわかった。そこで、平成 11 年度はこれらの調査結果を基にさらに詳細に結果を検討するため、次の 3 点を検討した。

1) 死因

これまでの私たちの研究によりわが国において急性合併症及び糖尿病性腎症が死亡に大きく関与していることが明らかになっているが、さらに観察期間を延長して同様な調査をすることは意義深い。

2) 腎不全を伴う患者の死亡率

平成 10 年度には 1960 年代診断群と比較して 1970 年代診断群では人工透析導入が少なくなっていることを報告した。また、1990 年まで、糖尿病腎症が死因の多くを占めていた。今回は、死亡に関する腎症の影響を検討する。

3) 死亡率及び合併症発生率の地域差

これまでに死亡率には地域差があることを報告した。今回、同様の検討を合併症についても行う。

なお、平成 11 年度推進事業において、米国と死亡率を比較したが、これについては推進事業の報告書を参照されたい。

B. 研究方法

対象は、1970 年及び 1981 年の全国調査で見出された糖尿病患者のうち、1965 年～1979 年に 18 歳未満で糖尿病と診断され、診断後 1 ヶ月以内にインスリンが開始され

たものである。

対象患者は計 1410 名で、男性 566 名、女性 844 名、糖尿病発症年齢は 8.8 ± 4.1 歳(平均 \pm 標準偏差)であった。

1) 死因の判定・分類

データ収集：主治医に、詳細な調査票の記入を依頼し、また診療録、死亡診断書、及び剖検報告書を収集した。また、一部は法務局の許可を得て死亡診断書を取得した。

死因の判定：各国の代表からなる死因判定委員会を設け、全死亡症例の死因調査票を審査し、死因を判定・分類する。フィンランド・米国と比較可能にし、既に分類した 1990 年以前の死亡症例とも継続性をもって比較可能にするため、判定・分類の方法を標準化している。

2) 腎不全を伴う患者の死亡率の検討

糖尿病診断年代別に 1960 年代(1965 ~ 1969 年)及び 1970 年代(1975 ~ 1979 年)に分けて、末期腎不全発生率と末期腎不全発生後の生存率を生命表解析により検討した。

3) 死亡率・合併症発生率の地域別検討

まず、対象者を初回登録時の病院の所在地を都道府県別に分類した。次に、人年法により各都道府県別の死亡率及び光凝固療法施行、失明、及び透析導入の発生率を求めた。その際、各都道府県ごとのイベント数が少なくなることを考慮し、また近隣の都道府県は互いに発生率が関連すると仮定し、ベイズ統計及びスムージングを用いた。

さらに、求められた各都道府県別の死亡率及び合併症発生率を用いて、様々な社会経済的因子や医療環境的因子との相関を調べた。

C. 研究結果

1999 年 3 月現在における追跡率は、生存状況に関して 98.4%、合併症に関して 86.5% ~ 94.4% であった。追跡期間は 17.3 ± 4.5 年である。

1) 死因の分類・判定

死亡症例は前回 1990 年の調査までに明らかになった 90 例を含めて計 137 例で、死亡時年齢は 26.6 ± 6.6 歳であった。

死亡症例の死因については、日本、フィンランド、及び米国における判定終了の割合は、それぞれ 74%、93%、54% となった。うち、比較的判定の進んでいる日本とフィンランドの中間集計を表 1 に示す。今後判

定が終了次第、より詳細に検討する。

2) 腎不全を伴う症例の死亡率(図 1)

人工透析導入率については、1960 年代診断群及び 1970 年代診断群では追跡 15 年後でそれぞれ 11%、3% で有意な差を認めた。

また、人工透析導入後の 5 年生存率は、1960 年代診断群では 5 年生存率は 63%、70 年代群は 69% で差を認めなかった。

3) 死亡率・合併症発生率の地域別検討

死亡率及び合併症の発生率には、地域差が見られた(図 2)。

次に、様々な社会経済的因子及び医療環境因子との相関を見た(図 3)。

D. 考察

小児糖尿病患者の生命予後は、新しい年代に診断されるほど良好だが、1970 年代に診断され、1995 年現在、到達年齢 20 ~ 30 歳代の青年期である患者でも、一般人口と比較して著しく高い死亡率を示すことは解決しなければならない課題である。

死亡症例は、糖尿病性腎症、感染、心・脳血管障害で亡くなっていた。長期にわたる罹病で細血管障害を基礎とする死亡症例が多いと考えられるが、今後これまでの死亡例も合わせて、死亡年代別、罹病期間別、あるいは診断年代別の検討を行う必要がある。

腎症と生命予後の関係についても検討した。これは、1960 年代に診断された小児糖尿病患者より 1970 年代に診断された患者の生命予後が良好であることについて、その理由を探るために行ったものである。1960 年代診断群では人工透析導入に至るリスクが高いが、人工透析導入後の予後は 1970 年代診断群と比較して差が見られなかった。これは、医療水準や医療環境の改善に伴い、腎症に至る患者が減った(あるいは、腎症の発症を送らせることが出来た)ことを示しているのではないかと思われる。

死亡率の地域差については、社会経済的因子や医療環境的因子との相関が観察された。わが国のように比較的社会経済的格差の少ない社会においても、このような傾向が見られたことについて、今後さらに検討し、何らかの問題提起につなげたい。

E. 結論

最長 30 年の罹病期間を持つ小児糖尿病患者の死因と、生存率と慢性合併症発生率

の詳細な検討を行った。

研究発表

1. 論文発表
 - 1) 浅尾啓子、田嶋尚子. WHO DIAMOND プロジェクト わが国の1型糖尿病とその合併症の疫学. ホルモンと臨床 1999; 47 (Suppl.) 20-25
2. 学会発表
 - 1) Asao K, Matsushima M, Maruyama M, et al for the DERI Group Geographic variation of the prognosis of patients with type 1 diabetes and its association with the medical infrastructures. The 2nd World Congress on Prevention of Diabetes and Its Complications. Fiuggi. 1999
 - 2) Tajima N, Asao K, Matsushima M, et al for DERI Group. Prognosis of patients with IDDM in Japan and Finland. The 6th Japan-China Friendship Symposium on Diabetes Mellitus. Matsuyama. 1999
 - 3) Asao K, Sarti C, Matsushima M, et al for the DERI Group. Mortality of patients with IDDM in Japan compared with those in Finland. The 59th scientific meeting of ADA. San Diego. 1999
 - 4) 浅尾啓子、松島雅人、田嶋尚子、DERI 研究班. 小児糖尿病患者の生命予後. 第 10 回日本疫学会. 米子. 2000
 - 5) 浅尾啓子、松島雅人、丸山道彦他、DERI 研究班. 1 型糖尿病患者の予後の国内の地域差. 第 14 回日本糖尿病合併症学会. 大津. 1999
 - 6) 浅尾啓子、Tuomilehto J、松島雅人他、DERI 研究班. 小児糖尿病患者の生命予後とその危険因子 日本とフィンランドの比較. 第 42 回日本糖尿病学会. 横浜. 1999
 - 7) 浅尾啓子、松島雅人、丸山道彦他、DERI 研究班. 小児期発症インスリン依存型糖尿病患者の人工透析導入率の変遷と導入後の生命予後. 第 96 回日本内科学会. 東京. 1999

なお、本研究は厚生科学研究子ども家庭総合研究推進事業(外国人研究者招へい事業、外国への日本人研究者派遣事業及び若手研究者育成活用事業)の助成を受けた。結果は別途報告した。

本研究は全国の医療機関のご協力なしには遂行することはできなかった。ここに深く感謝の意を表します。

表 1. 1990～1995 年の死因 (中間結果)

	日本	フィンランド
糖尿病腎症	10	13
低血糖・糖尿病性ケトアシトシス	7	35
事故・自殺	1	29
心・脳血管疾患	6	42
感染	8	7
がん	0	4
その他	3	8
未判定	12	10

図1. 人工透析導入率と透析導入後の生存率、診断年代別

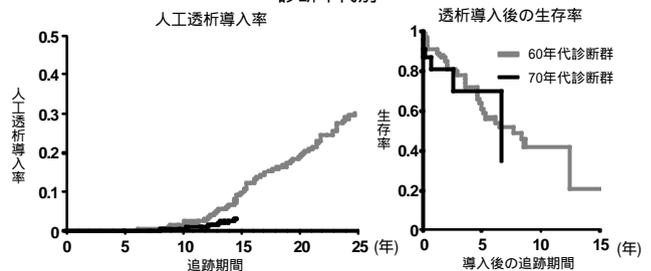


図2. 全国平均に対する死亡率(%)

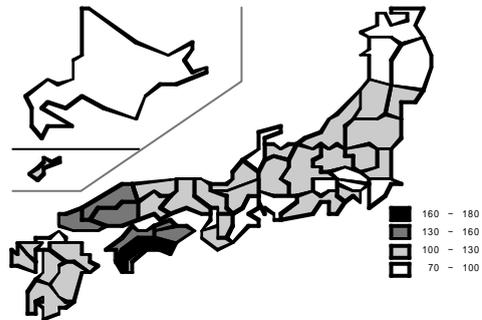


図3. 社会経済的、医療環境の因子と死亡率

