

# 糖尿病検診

## ■検診を指導した先生

浦上達彦

日本大学医学部講師

大和田操

女子栄養大学大学院教授

北川照男

日本大学名誉教授

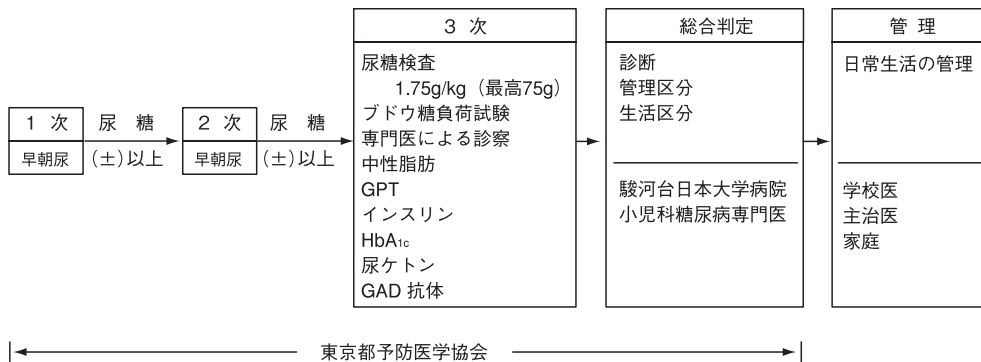
## ■検診の対象およびシステム

検診は、都内公立小・中学校と一部の私立学校の児童・生徒を対象に実施された。なお、公立学校の場合には、各区、市、町の公費で実施されている。

検診のシステムは、下図のとおりであるが、1次検査は腎臓病検診の際に採取された早朝尿を用いている。

本年度に下図のシステムで実施した地区は、中央、港、新宿、文京、台東、江東、目黒、杉並、足立、葛飾の10区と、調布、日野、福生、狛江、多摩、あきる野の6市、瑞穂、日の出の2町の計18地区である。

検診システム



# 小児糖尿病検診の実施成績と分析

浦上 達彦

日本大学医学部講師

大和田 操

女子栄養大学大学院教授

北川 照男

日本大学名誉教授

## はじめに

東京都予防医学協会(以下「本会」)では、1974(昭和49)年から東京都一部の地域の公立および私立小・中学校の児童・生徒を対象にして、尿糖検査による糖尿病検診を行ってきた。その後1992(平成4)年からは、全国規模で学校検尿の必須項目として尿糖検査が実施されている。なお、本検診は公立学校の場合には、各区、市、町の公費で実施されている。

検診のシステムは、システム図(P31)のとおりであるが、1次検査は腎臓病検診の際に採取された早朝尿を用いて尿糖検査が行われている。このような学校検尿による糖尿病検診により小児期においても数多くの2型糖尿病と、少数ではあるが緩徐進行型を示す1型糖尿病<sup>1)</sup>が病初期の段階で発見され、早期治療できるようになった。

われわれは、2003年度も本会が、東京都内10区・6市・2町の計18地区において実施した尿糖検査による糖尿病検診に協力したので、その成績を報告するとともに、小児2型糖尿病の治療の概要について述べてみたい。

## 2003年度の実施成績

2003年度に実施した尿糖検査の総実施件数と尿糖陽性率を表1に示す。2003年度は、検査者総数382,587人に対して尿糖検査を行ったが、1次検査の陽性者は263人で陽性率は0.07%であ

り、2次検査の陽性者は71人で陽性率は0.02%であった。そしてこれらの値は例年とほぼ同様であった。

表2に受診者の学年別・性別の1次、2次連続尿糖陽性率を示す。1次検査における小学校、中学校、高等学校の陽性率は各々0.05、0.10、0.13%であり、例年と同様に学年が高くなるにつれて陽性率が増加する傾向にあった。一方、2次検査における小学校、中学校、高等学校の陽性率は各々0.02、0.03、0.01%であり、例年と比べて高等学校で陽性率が低かった。

表3(P36)には1次および2次検査から3次精密検査までを通じた地区ごとの検診陽性率と、3次精密検査で糖尿病、糖尿病の疑い、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)と診断された例の頻度を示す。2003年度の小学校、中学校の3次精密検査の受診者は各々16人、9人であった。これらの対象に空腹時血糖(fasting plasma glucose: FPG)とHbA<sub>1c</sub>の測定および経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test: OGTT, 1.75g/kg・体重で最大75gの経口ブドウ糖負荷)を行い、糖尿病

表1 尿糖検査総実施件数および陽性率  
(すべての試験紙法を含めたもの)

(2003年度)

| 区 分     | 1 次 検 査 |      |      | 2 次 検 査 |      |      |
|---------|---------|------|------|---------|------|------|
|         | 検査者数    | 陽性者数 | %    | 検査者数    | 陽性者数 | %    |
| 保育園・幼稚園 | 8,802   | 2    | 0.02 | 2       | 0    | 0.00 |
| 小 学 校   | 238,016 | 109  | 0.05 | 92      | 38   | 0.02 |
| 中 学 校   | 105,759 | 103  | 0.10 | 83      | 29   | 0.03 |
| 高 等 学 校 | 22,764  | 30   | 0.13 | 24      | 3    | 0.01 |
| 大 学     | 6,852   | 16   | 0.23 | 7       | 0    | 0.00 |
| その他の学校  | 394     | 3    | 0.76 | 2       | 1    | 0.25 |
| 計       | 382,587 | 263  | 0.07 | 210     | 71   | 0.02 |

注 ① %は、1次検査者数に対する割合。

② 2次検査陽性者数は、1次・2次連続陽性者。陽性率%は、連続陽性率。

表2 学年別・性別尿糖陽性(1次・2次連続陽性)頻度

(2003年度)

|                  |    | 1次検査    |         |         |      |    |     |        |      |      | 2次検査 |    |    |      |    |    |        |      |       |
|------------------|----|---------|---------|---------|------|----|-----|--------|------|------|------|----|----|------|----|----|--------|------|-------|
|                  |    | 検査者数    |         |         | 陽性者数 |    |     | 陽性率(%) |      |      | 検査者数 |    |    | 陽性者数 |    |    | 陽性率(%) |      |       |
|                  |    | 男       | 女       | 計       | 男    | 女  | 計   | 男      | 女    | 計    | 男    | 女  | 計  | 男    | 女  | 計  | 男      | 女    | 計     |
| 小<br>学<br>校      | 1年 | 20,199  | 19,889  | 40,088  | 5    | 4  | 9   | 0.02   | 0.02 | 0.02 | 5    | 2  | 7  | 1    | 1  | 2  | 0.005  | 0.01 | 0.005 |
|                  | 2年 | 19,795  | 19,583  | 39,378  | 8    | 8  | 16  | 0.04   | 0.04 | 0.04 | 8    | 10 | 18 | 3    | 4  | 7  | 0.02   | 0.02 | 0.02  |
|                  | 3年 | 20,669  | 20,447  | 41,116  | 9    | 12 | 21  | 0.04   | 0.06 | 0.05 | 6    | 7  | 13 | 2    | 2  | 4  | 0.01   | 0.01 | 0.01  |
|                  | 4年 | 19,620  | 19,071  | 38,691  | 11   | 7  | 18  | 0.06   | 0.04 | 0.05 | 8    | 5  | 13 | 1    | 1  | 2  | 0.01   | 0.01 | 0.01  |
|                  | 5年 | 19,397  | 19,097  | 38,494  | 8    | 11 | 19  | 0.04   | 0.06 | 0.05 | 7    | 9  | 16 | 5    | 5  | 10 | 0.03   | 0.03 | 0.03  |
|                  | 6年 | 19,797  | 19,077  | 38,874  | 20   | 6  | 26  | 0.10   | 0.03 | 0.07 | 18   | 7  | 25 | 8    | 5  | 13 | 0.04   | 0.03 | 0.03  |
|                  | 計  | 119,477 | 117,164 | 236,641 | 61   | 48 | 109 | 0.05   | 0.04 | 0.05 | 52   | 40 | 92 | 20   | 18 | 38 | 0.02   | 0.02 | 0.02  |
| 中<br>学<br>校      | 1年 | 17,095  | 17,404  | 34,499  | 14   | 14 | 28  | 0.08   | 0.08 | 0.08 | 9    | 12 | 21 | 4    | 5  | 9  | 0.02   | 0.03 | 0.03  |
|                  | 2年 | 17,395  | 17,073  | 34,468  | 11   | 16 | 27  | 0.06   | 0.09 | 0.08 | 9    | 11 | 20 | 4    | 4  | 8  | 0.02   | 0.02 | 0.02  |
|                  | 3年 | 18,190  | 17,806  | 35,996  | 20   | 25 | 45  | 0.11   | 0.14 | 0.13 | 20   | 20 | 40 | 6    | 5  | 11 | 0.03   | 0.03 | 0.03  |
|                  | 計  | 52,680  | 52,283  | 104,963 | 45   | 55 | 100 | 0.09   | 0.11 | 0.10 | 38   | 43 | 81 | 14   | 14 | 28 | 0.03   | 0.03 | 0.03  |
| 高<br>等<br>学<br>校 | 1年 | 3,119   | 5,212   | 8,331   | 3    | 7  | 10  | 0.10   | 0.13 | 0.12 | 2    | 6  | 8  | 0    | 3  | 3  | 0.00   | 0.06 | 0.04  |
|                  | 2年 | 2,660   | 4,997   | 7,657   | 1    | 5  | 6   | 0.04   | 0.10 | 0.08 | 1    | 5  | 6  | 0    | 0  | 0  | 0.00   | 0.00 | 0.00  |
|                  | 3年 | 2,256   | 4,513   | 6,769   | 5    | 9  | 14  | 0.22   | 0.20 | 0.21 | 4    | 5  | 9  | 0    | 0  | 0  | 0.00   | 0.00 | 0.00  |
|                  | 計  | 8,035   | 14,722  | 22,757  | 9    | 21 | 30  | 0.11   | 0.14 | 0.13 | 7    | 16 | 23 | 0    | 3  | 3  | 0.00   | 0.02 | 0.01  |

を含めた耐糖能障害を診断した。そしてOGTT実施時に血糖測定と並行して時間ごとにインスリン濃度(immuno-reactive insulin: IRI)を測定した。また空腹時の血清を用いて、中性脂肪、GPTおよび膵島特異的抗体であるグルタミン酸脱炭酸酵素(glutamic acid decarboxylase: GAD)抗体を測定した(システム図P31)。

糖尿病の診断基準は1997年のADA<sup>2)</sup>、1998年のWHO<sup>3)</sup>および1999年の日本糖尿病協会<sup>4)</sup>の定義に従い、FPG $\geq$ 126mg/dl、OGTT 2時間値 $\geq$ 200mg/dlを糖尿病と診断し、この基準を満たさなくても以下に示すIGT以上の血糖値を示し、糖尿病の典型的な症状を示すか、HbA<sub>1c</sub> $\geq$ 6.5%の症例を糖尿病の疑いありと診断した。またFPG $<$ 126mg/dl、OGTT 2時間値140~199mg/dlをIGTと診断した。そして正常者はFPG $<$ 110mg/dl、OGTT 2時間値 $<$ 140mg/dlと定義した。

3次精密検査により、中学生の1人のみが糖尿病と診断された。そして中学生の1人がOGTTにおいてIGT以上の血糖値(FPG 105mg/dl、OGTT 2時間値 179mg/dl、HbA<sub>1c</sub> 5.6%)を示し、糖尿病の症状を有していたため、糖尿病の疑いありと診断された。また小学生の1人が診断基準に従いIGTと診断された(FPG 97mg/dl、OGTT 2時間値 149mg/dl、

HbA<sub>1c</sub> 5.7%)。2003年度における小学生、中学生の糖尿病発見率は各々0%、0.002%であり、10万人対の発見頻度は各々0人、1.55人、全体で0.45人であり、例年に比べて明らかに低かった(表4、図1)。

2003年度の検診で糖尿病、糖尿病の疑いあり、IGTと診断された計3人の診断時の臨床的特徴、検査結果の詳細と糖尿病の病型を表5に示す。

糖尿病と診断された症例1の中学生は、女児であり、肥満度は-24.9%とやせ型で、項部および腋下にインスリン抵抗性を示唆するアカントーシスニグリカンスを認めた。糖尿病の家族歴は有していなかった。OGTTの成績は、FPG 109mg/dl、2時間値243mg/dlで耐糖能障害は軽度であり、OGTTにおけるIRI値の変化は、空腹時97.2 $\mu$ U/ml、2時間値400 $\mu$ U/ml以上で明らかな高インスリン血症を示した。またHbA<sub>1c</sub>値は5.4%と軽度の上昇であり、GAD抗体は陰性で、中性脂肪およびALT(GPT)の上昇はなかった。これらの成績から本症例は高インスリン血症を伴う2型糖尿病あるいはインスリン抵抗性糖尿病と診断される。インスリン受容体遺伝子の異常あるいはインスリン受容体抗体が証明されれば、その他の特定の機序、疾患による糖尿病と分類される<sup>2)3)4)</sup>。

糖尿病の疑いありと診断された症例2の中学生お

よびIGTと診断された症例3の小学生は、いずれも男児で、肥満(肥満度63.4%, 31.8%)を有していた。両症例ともに現時点では糖尿病と診断されないが、今後糖尿病に進行する可能性が高く、現時点においても食事・運動療法を含めた治療・管理が必要であ

る。またいずれも病型としては2型糖尿病に該当するが、両症例ともに明らかな高インスリン血症を示し、インスリン受容体遺伝子の異常あるいはインスリン受容体抗体が証明されれば、症例1と同様にその他の特定の機序、疾患による糖尿病に分類される。

表4 小児糖尿病の年度別発見率

(1974~2003年度)

| 年度   | 小学校         |            |             | 中学校         |            |             | 計           |            |             |
|------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|-------------|------------|-------------|
|      | 受診者数<br>(人) | 糖尿病<br>(人) | 10万対<br>発見率 | 受診者数<br>(人) | 糖尿病<br>(人) | 10万対<br>発見率 | 受診者数<br>(人) | 糖尿病<br>(人) | 10万対<br>発見率 |
| 1974 | 157,492     | 5          | 3.17        | 63,130      | 4          | 6.34        | 220,622     | 9          | 4.08        |
| 1975 | 160,609     | 0          |             | 64,480      | 3          | 4.65        | 225,089     | 3          | 1.33        |
| 1976 | 162,637     | 2          | 1.23        | 65,467      | 3          | 4.58        | 228,104     | 5          | 2.19        |
| 1977 | 242,740     | 1          | 0.41        | 100,406     | 4          | 3.98        | 343,146     | 5          | 1.46        |
| 1978 | 252,026     | 2          | 0.79        | 107,060     | 5          | 4.67        | 359,086     | 7          | 1.95        |
| 1979 | 256,761     | 3          | 1.17        | 106,005     | 5          | 4.72        | 362,766     | 8          | 2.21        |
| 1980 | 234,536     | 2          | 0.85        | 103,554     | 5          | 4.83        | 338,090     | 7          | 2.07        |
| 1981 | 264,266     | 2          | 0.76        | 122,132     | 11         | 9.01        | 386,398     | 13         | 3.36        |
| 1982 | 254,697     | 3          | 1.18        | 126,811     | 14         | 11.04       | 381,508     | 17         | 4.46        |
| 1983 | 241,793     | 3          | 1.24        | 125,427     | 11         | 8.77        | 367,220     | 14         | 3.81        |
| 1984 | 228,851     | 4          | 1.74        | 123,893     | 12         | 9.69        | 352,744     | 16         | 4.54        |
| 1985 | 214,655     | 2          | 0.93        | 125,404     | 13         | 10.37       | 340,059     | 15         | 4.41        |
| 1986 | 210,563     | 3          | 1.42        | 129,061     | 11         | 8.52        | 339,624     | 14         | 4.12        |
| 1987 | 213,617     | 0          |             | 131,667     | 7          | 5.32        | 345,284     | 7          | 2.03        |
| 1988 | 205,669     | 4          | 1.94        | 122,731     | 7          | 5.70        | 328,400     | 11         | 3.35        |
| 1989 | 204,940     | 2          | 0.98        | 114,777     | 5          | 4.36        | 319,717     | 7          | 2.19        |
| 1990 | 197,725     | 3          | 1.52        | 106,269     | 13         | 12.23       | 303,994     | 16         | 5.26        |
| 1991 | 210,832     | 0          |             | 108,625     | 5          | 4.60        | 319,457     | 5          | 1.57        |
| 1992 | 204,306     | 1          | 0.49        | 103,549     | 8          | 7.73        | 307,855     | 9          | 2.92        |
| 1993 | 198,283     | 2          | 1.01        | 96,766      | 10         | 10.33       | 295,049     | 12         | 4.07        |
| 1994 | 192,697     | 2          | 1.04        | 91,771      | 8          | 8.72        | 284,468     | 10         | 3.52        |
| 1995 | 186,653     | 6          | 3.21        | 88,079      | 8          | 9.08        | 274,732     | 14         | 5.10        |
| 1996 | 188,782     | 6          | 3.18        | 90,057      | 3          | 3.33        | 278,839     | 9          | 3.23        |
| 1997 | 178,134     | 2          | 1.12        | 85,794      | 9          | 10.49       | 263,928     | 11         | 4.17        |
| 1998 | 174,119     | 5          | 2.87        | 83,345      | 6          | 7.20        | 257,464     | 11         | 4.27        |
| 1999 | 170,539     | 4          | 2.35        | 79,893      | 6          | 7.51        | 250,432     | 10         | 3.99        |
| 2000 | 168,625     | 4          | 2.37        | 77,268      | 5          | 6.47        | 245,893     | 9          | 3.66        |
| 2001 | 172,505     | 2          | 1.16        | 76,950      | 4          | 5.20        | 249,455     | 6          | 2.41        |
| 2002 | 169,706     | 2          | 1.18        | 73,227      | 5          | 6.83        | 242,933     | 7          | 2.88        |
| 2003 | 159,350     | 0          | 0           | 64,513      | 1          | 1.55        | 223,863     | 1          | 0.45        |
| 計    | 6,078,108   | 77         | 1.27        | 2,958,111   | 211        | 7.13        | 9,036,219   | 288        | 3.19        |

図1 小児糖尿病の年度別発見数と発見率

(1974~2003年度)

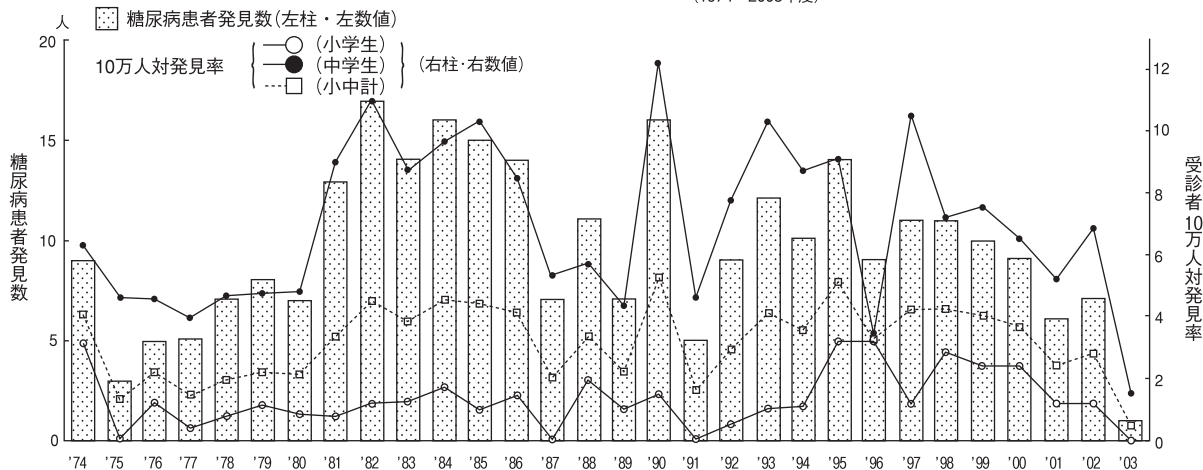


表5 2003年度の検診で診断された症例の臨床的特徴

| 症例 | 性 | 年齢  | 肥満度    | 家族歴 | 早朝尿 |     | 空腹時           |                | OGTT 2時間      |                | HbA <sub>1c</sub> | 病型          |
|----|---|-----|--------|-----|-----|-----|---------------|----------------|---------------|----------------|-------------------|-------------|
|    |   |     |        |     | 糖   | ケトン | PG<br>(mg/dl) | IRI<br>(μU/ml) | PG<br>(mg/ml) | IRI<br>(μU/ml) |                   |             |
| 1  | 女 | 14Y | -24.9% | なし  | 2+  | ±   | 109           | 97.2           | 243           | 400<           | 5.4%              | 2型/<br>その他  |
| 2  | 男 | 13Y | 63.4%  | なし  | 2+  | -   | 105           | 76.9           | 179           | 706            | 5.6%              | DM疑/<br>その他 |
| 3  | 男 | 11Y | 31.8%  | なし  | 1+  | -   | 97            | 121            | 149           | 400<           | 5.7%              | IGT/<br>その他 |

注 全ての症例でGAD抗体陰性。病型のその他は、インスリン遺伝子の異常あるいはインスリン受容体抗体が証明されれば、その他の特定の機序、疾患による糖尿病と分類される。

学校検尿による糖尿病検診の目的は、小児の主に2型糖尿病を症状の軽微な早期の段階で発見することにある。したがって肥満児の中で、糖尿病に進行する以前の段階、すなわち糖尿病の疑いあるいはIGTの病期において発見される症例も少なくない。菊池ら<sup>5)</sup>の報告によると、学校検尿による糖尿病検診で発見されたIGTの約1/3が診断後5年以内に糖尿病に進展している。また菊池らはIGT症例の大半は肥満児であり、肥満を軽減することにより2型糖尿病への進展を予防することが可能であると述べている。症状が軽微あるいは無症状であるIGTの児童は、糖尿病への進展を予防するために肥満を軽減する必要があると説明しても、治療や管理に対する動機付けに乏しい。そして放置されることにより糖尿病に進展する症例が大半である。これらの症例には、2型糖尿病に準ずる食事・運動療法を行い、2型糖尿病と同様に長期に渡り管理・追跡する必要がある。

### 小児2型糖尿病の治療

小児2型糖尿病の治療の中心はあくまでも食事・運動療法である。われわれは食事療法に関しては、中等度以上の肥満においてエネルギー摂取を同年齢健常児(第6次改訂日本人栄養所要量による)の90%程度とし、軽度肥満～非肥満では95%を目安として、過度のエネルギー制限をしない。そして栄養素配分を糖質53～57%、蛋白質15～17%、脂質30%と適正配分する。そして今までの誤った食生活、生活習慣を是正することを重視している。多くの例では食事・運動療法のみで比較的短期間で耐糖能障

害が改善するが、食事・運動療法により肥満が軽減し、耐糖能障害が改善すると、病気が治ってしまったと考えて脱落する症例が少なくない<sup>6)</sup>。急性発症の1型糖尿病では発症時の症状が重篤であり、インスリン治療の導入を余儀なくされるため、治療に対する動機付けは容易に得られるが、小児の2型糖尿病では、長期間食事を主とした管理を行うことは極めて困難である。したがって2型糖尿病では、病状や治療に関する説明を1型糖尿病以上に時間をかけて詳細に行い、患者およびその家族に自覚を持たせて、長期間脱落しないよう管理・追跡することが重要である。

しかし、食事・運動療法のみでは良好な血糖値が得られず、HbA<sub>1c</sub>が8.0%以上を示す症例に対しては薬物療法を考慮する<sup>7)</sup>。現在は大部分の症例でまず経口血糖降下薬を使用し、それが無効となり内因性インスリン分泌の低下がみられた時点でインスリン治療に移行することが多い。経口血糖降下薬に関しては、以前からスルホニル尿素(SU薬)が多く使われて来たが、小児の2型糖尿病は肥満を有し、病態としてインスリン抵抗性を示すことからビッグアニド薬であるメトホルミンが小児科領域でも広く使用されるようになった。メトホルミンの主な作用機序はSU薬とは異なり腸外作用(腸管からのブドウ糖の吸収低下、肝での糖新生の抑制、末梢でのブドウ糖の取り込み・利用の亢進)であり、SU薬と異なり低血糖を惹起することはなく、またその使用により体重増加を認めず、脂質代謝の改善にも有効であると報告される<sup>8)</sup>。現在、厚生労働科学研究事業にお

いて「小児2型糖尿病に対する経口血糖降下薬のエビデンスの確立：特にメトホルミンの至適投与量、有効性と安全性の研究（主任研究者 松浦信夫）」が進行しており、今後さらにメトホルミンの適応が拡大されるものと期待される。

## 文献

- 1) 浦上達彦：1型糖尿病の特殊性－SPIDDM, fulminant form. 小児内科34：1692-1697, 2002.
- 2) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus：Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 20：1183-1197, 1997.
- 3) Alberti KGMM, Zimmer PZ for the WHO consultation：Definition, diagnosis and classification

of diabetes mellitus and its complication. Part 1：Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. Diabet Mde 15：539-553, 1998.

- 4) 糖尿病診断基準委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する報告. 糖尿病42：385-401, 1999.
- 5) 菊池信行, 志賀健太郎：学校検尿で発見された耐糖能異常 (IGT) の糖尿病発症に関する研究. 平成11年度厚生科学研究報告書 (第4/6), pp54-55, 2000.
- 6) 似鳥嘉一, 大和田 操：小児期発症インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の管理方法に関する研究. 日大医誌 56：537-545, 1997.
- 7) 浦上達彦, 似鳥嘉一, 大和田 操：2型糖尿病の治療薬：小児科領域 (20歳前) での使用経験. 小児科診療66：1013-1020, 2003.
- 8) Jones KL, Park JS, Arslanian S, et al：Effects of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. Diabetes Care 25：89-94, 2002.

表3 小児糖尿病スクリーニング成績

(2003年度)

| 地 区     | 1次検査    |          |      | 2次検査     |          |      | 3次検診<br>受診者数 | 有所見者内訳   |                |                |                   |        |
|---------|---------|----------|------|----------|----------|------|--------------|----------|----------------|----------------|-------------------|--------|
|         | 検査者数    | 陽性<br>者数 | %    | 検査<br>者数 | 陽性<br>者数 | %    |              | 糖尿病<br>% | 糖尿病<br>疑い<br>% | 耐糖能<br>異常<br>% | 高インスリン<br>血症<br>% |        |
| 中 央 区   | 4,202   | 2        | 0.05 | 1        | 1        | 0.02 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 港 区     | 5,388   | 4        | 0.07 | 2        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 新 宿 区   | 4,025   | 4        | 0.10 | 2        | 1        | 0.02 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 文 京 区   | 6,515   | 1        | 0.02 | 1        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 台 東 区   | 6,388   | 4        | 0.06 | 2        | 1        | 0.02 | 1            |          |                |                |                   | 1 0.02 |
| 小 江 東 区 | 15,758  | 9        | 0.06 | 7        | 2        | 0.01 | 2            |          |                |                |                   |        |
| 目 黒 区   | 8,351   | 3        | 0.04 | 3        | 1        | 0.01 |              |          |                |                |                   |        |
| 杉 並 区   | 17,220  | 8        | 0.05 | 7        | 3        | 0.02 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 学 足 立 区 | 32,690  | 14       | 0.04 | 14       | 9        | 0.03 | 6            |          |                | 1 0.003        |                   |        |
| 葛 飾 区   | 20,787  | 11       | 0.05 | 10       | 3        | 0.01 | 2            |          |                |                |                   |        |
| 校 調 布 市 | 8,893   | 4        | 0.04 | 4        | 1        | 0.01 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 日 野 市   | 8,162   | 3        | 0.04 | 2        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 福 生 市   | 3,442   | 3        | 0.09 | 3        | 2        | 0.06 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 校 狛 江 市 | 3,009   | 1        | 0.03 | 1        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 多 摩 市   | 6,965   | 2        | 0.03 | 2        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| あきる野市   | 4,650   | 0        | 0.00 |          |          | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 瑞 穂 町   | 2,163   | 2        | 0.09 | 1        | 1        | 0.05 | 0            |          |                |                |                   |        |
| 日 の 出 町 | 742     | 1        | 0.13 | 1        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 計       | 159,350 | 76       | 0.05 | 63       | 25       | 0.02 | 16           | 0 0.00   | 0 0.00         | 1 0.001        | 1 0.001           |        |
| 中 央 区   | 1,494   | 0        | 0.00 |          |          | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 港 区     | 1,665   | 2        | 0.12 | 2        | 1        | 0.06 | 1            |          | 1 0.06         |                |                   |        |
| 新 宿 区   | 1,695   | 1        | 0.06 | 1        | 1        | 0.06 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 文 京 区   | 2,316   | 2        | 0.09 | 2        | 1        | 0.04 | 1            |          |                |                |                   | 1 0.04 |
| 台 東 区   | 2,591   | 2        | 0.08 | 2        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 中 江 東 区 | 6,739   | 4        | 0.06 | 3        | 1        | 0.01 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 学 目 黒 区 | 2,888   | 2        | 0.07 | 2        | 2        | 0.07 | 0            |          |                |                |                   |        |
| 杉 並 区   | 6,598   | 6        | 0.09 | 5        | 1        | 0.02 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 足 立 区   | 13,611  | 15       | 0.11 | 10       | 4        | 0.03 | 3            | 1 0.01   |                |                |                   |        |
| 葛 飾 区   | 8,654   | 12       | 0.14 | 10       | 1        | 0.01 |              |          |                |                |                   |        |
| 校 調 布 市 | 3,277   | 4        | 0.12 | 2        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 日 野 市   | 3,444   | 5        | 0.15 | 4        | 2        | 0.06 |              |          |                |                |                   |        |
| 福 生 市   | 1,558   | 1        | 0.06 | 1        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 校 狛 江 市 | 1,231   | 0        | 0.00 |          |          | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 多 摩 市   | 3,092   | 2        | 0.06 | 2        | 1        | 0.03 | 0            |          |                |                |                   |        |
| あきる野市   | 2,268   | 1        | 0.04 | 1        | 0        | 0.00 |              |          |                |                |                   |        |
| 瑞 穂 町   | 982     | 1        | 0.10 | 1        | 1        | 0.10 | 0            |          |                |                |                   |        |
| 日 の 出 町 | 410     | 1        | 0.24 | 1        | 1        | 0.24 | 1            |          |                |                |                   |        |
| 計       | 64,513  | 61       | 0.09 | 49       | 17       | 0.03 | 9            | 1 0.002  | 1 0.002        | 0 0.00         | 1 0.002           |        |

注 %は、1次検査の検査者数に対する割合を示す。

# 緩徐発症型小児1型糖尿病 学童糖尿病検診のもう一つの成果

大和田 操

女子栄養大学大学院教授

真野 敏明

まのファミリークリニック院長

藤田 英廣

藤田こどもクリニック院長

浦上 達彦

日本大学医学部講師

## はじめに

駿河台日本大学病院小児科では、東京都予防医学協会(以下「本会」)の協力の下に東京都の一部の地区において1974(昭和49)年から、早朝尿の尿糖検査による学童糖尿病検診を開始した。2000(平成12)年までの成績は表1のようであり、わが国では小児期に発症する2型糖尿病が1型よりも多いこと、検診で発見される小児2型糖尿病の特徴、さらには長期管理成績などについて、本会の年報にも度々報告してきた<sup>1, 2)</sup>。また、千葉市、横浜市等からも東京と同様な成績が報告され、1994年から、文部省は「学校検尿」の項目に尿糖検査を義務付け、日本の小児には2型糖尿病が少なくないことが明らかになった。このように、学童糖尿病検診は2型糖尿病の早期発見に大きく寄与したため、検診の成果すなわち2型の発見と短絡的に考えられているが、この検診から別の成果が挙げられたことについて本年度は紹介したい。

## 小児にみられる糖尿病の病型—徐々に進行する 1型糖尿病発見の経緯

従来、小児期にみられる糖尿病は、膵臓から分泌され、血糖低下作用を持つホルモン、インスリンの絶対的な欠乏に基づく病型即ち、1型糖尿病(以前にはインスリン依存型糖尿病、IDDMと称されていた)であると考えられてきたが、わが国の学童糖尿病検診の結果、小児にも2型糖尿病(インスリン非依存型糖尿病、NIDDM)も稀れではないことが明

表1 東京の一部の地区における学童の尿糖検査

| (1974~2000年度) |                   |
|---------------|-------------------|
| 1次検尿受診数       | 約1,000万人          |
| 糖尿病発見数        |                   |
| 1型            | 43人(急性発症例9)       |
| 2型            | 215人(男:93, 女:122) |

らかにされた。小児の2型糖尿病は、以前はnative American等一部の人種に限られる病型と考えられてきたが、今日では欧米においても注目されるようになった(もちろん、若年発症2型糖尿病研究の基礎は米国が築いたものであるが・・)。

1型、2型糖尿病の比較を表2に示すが、1型の大部分は何らかの免疫学的な機序で膵β細胞が破壊され、インスリン分泌が廃絶された結果発症するものであり、高血糖、ケトン体産生に基づく代謝性アシドーシス等が急激に進行する。その結果、口渇、多飲、多尿、体重減少、さらには意識障害を生じ、放置すれば昏睡に陥り死に至る重篤な病型である。ところが、東京地区で開始した検診の初年度(1974年)に発見され、駿河台日大病院小児科で精密検査を行って1型(当時はIDDMよりも前の分類が使用されており、若年型と呼ばれた)と判定された4例の経過は、急性発症した患者の経過とは全く異なっていた。すなわち、診断後1年を経て1例にインスリン治療を要したが、3例ではその後かなり長期間食事療法で管理可能であった<sup>3)</sup>。最終的にはインスリンを使用したが、その経過は極めて緩徐で、急性発症する1型糖尿病と明らかに異なっ

表2 小児期にみられる糖尿病

| 病 型           | 1型糖尿病                                  | 2型糖尿病   |
|---------------|--|---|
| 病 因           | 膵β-細胞の破壊に基づく絶対的なインスリン欠乏(大部分は自己免疫性)     | インスリンの相対的不足<br>(インスリン抵抗性を主体とするもの、インスリン分泌不全を主体とするもの双方ある) |
| 体 型           | やせを伴う                                  | 約85%に肥満を認める   |
| インスリン分泌能      | 著しく低下する                                | 小児では過分泌を示す例が多い  |
| 特 徴           | 発症経過<br>急激<br>(ただし日本では緩徐発症例がかなりある)     | 緩 徐   |
| 糖尿病昏睡         | しばしばみられる                               | 稀れ  |
| 家族内の2型糖尿病     | 稀れ                                     | しばしばみられる  |
| 日本人小児における発生頻度 | 1~2人/10万人当り/年                          | 3~7人/10万人当り/年<br>(中学生以上に多い)                             |
| 治 療           | 基 本<br>インスリン療法                         | 食事・運動療法   |
| 食 事           | ・エネルギー摂取、3大栄養素の比率ともに<br>同年齢の健常児と等しくする。 | ・非肥満~軽度肥満例では、1型と同様にする。<br>・中等度以上の肥満例では、エネルギー量を<br>制限する。 |

たため、われわれはこのような経過をたどる病型を“slowly progressing IDDM in children”と称することを、1982年に提案し、報告した<sup>4)</sup>。その後、藤田はslowly progressing IDDM の臨床内分泌学的研究について報告するとともに、この病型の診断基準についても記載した<sup>5)</sup>。以下では、slowly progressing IDDM in children (しばしばSPIDDM in childrenとの略称が使用された)を「小児の緩徐発症型1型糖尿病」と表現する。

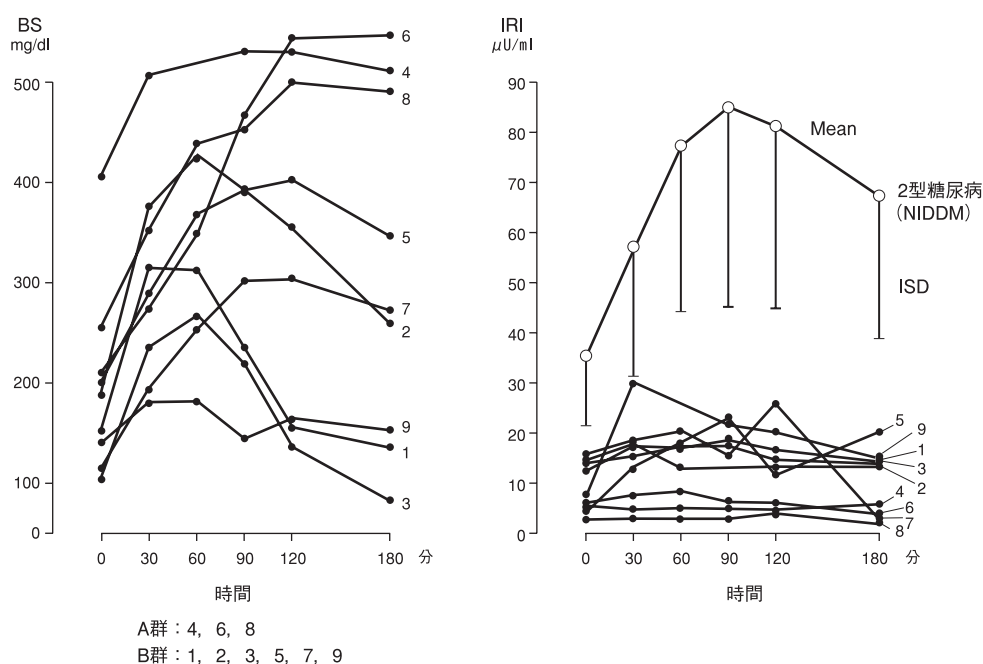
### 小児緩徐発症型1型糖尿病の特徴

#### [1] 診断時の耐糖能とインスリン分泌能

学校検尿で連続2回尿糖が陽性を示した場合には、本会で3次精密検査を施行したが、その際は、糖尿病を示唆する症状がある場合および当日の検尿でケトン体が陽性の場合を除いて、全員に経口グルコース負荷試験(OGTT)を行った。1970年代にIDDM(現在の1型糖尿病)と判定された9例の診断時の結果を図1に示すが<sup>6)</sup>、このうちA群3例は糖尿病の

症状を未だ認めないものの、耐糖能異常の程度が強く、グルコース刺激に対するインスリン(IRI)分泌が認められないことから、検診時期に発症した急性発症型1型糖尿病と診断した。一方、B群ではA群に比べて耐糖能異常の程度は軽く、ま

図1 学校検尿で発見された1型糖尿病(IDDM)の診断時OGTTの血糖曲線およびインスリン(IRI)分泌能





た、この検診で発見された2型糖尿病(図中、白丸でNIDDMと記したもの)におけるインスリン分泌とは著しく異なるものの、B群ではA群と異なりある程度インスリン分泌は保たれていた。

表1に示したように、2000年までの27年にわたる検診で43例を1型糖尿病と判定したが、その中で急性発症例は9例のみであり、34例が緩徐発症例と判定された。各地の検診においても、同様な結果が報告されており、日本の小児では、緩やかに進行する1型糖尿病が少なくないものと考えられる。

(2) インスリン治療の開始時期と必要量

本病型におけるインスリン導入時期は症例によってかなり異なる。図2に前述の9例におけるインスリン必要量と経過を示すが、A群(症例4, 6, 8), すなわち急性発症例では発症時から0.5単位/kg/日以上のインスリンが必要であった(いわゆるハネムーン期を除く)のに対し、B群では発見時にはインスリンを必要としないか、あるいは少量で良い血糖コントロールが得られていた。しかし、発症5年以内に全例が急性発症例と同様にインスリン分泌は枯渇した。

(3) 免疫学的特徴

1型糖尿病の大部分は自己免疫学的機序によって膵β細胞が破壊されるために発症すると考えられ、患者では膵島細胞に対する自己抗体(ICA, 抗GAD抗体等)が産生されるが、緩徐型においてもそれらが陽性を示すため、検診でもその検討が行われている。

急性発症型に比べ、本病型では比較的低位の抗体が長期間認められるのが特徴である。また、1型糖尿病の発症にHLA型が関与していることが以前から報告されており、日本人1型糖尿病ではHLA DR 4およびHLA DR 9が多いといわれているが、緩徐発症型のそれらは急性発症型と差を認めなかった。しかし、1型糖尿病の発症を抑制するといわれているHLA DR 2の頻度が急性発症型に比べて本病型がやや高かった。小児緩徐発症型1型糖尿病の特徴を表3に示す。

図2 学校検診で発見された1型糖尿病(IDDM)におけるインスリン必要量の変化

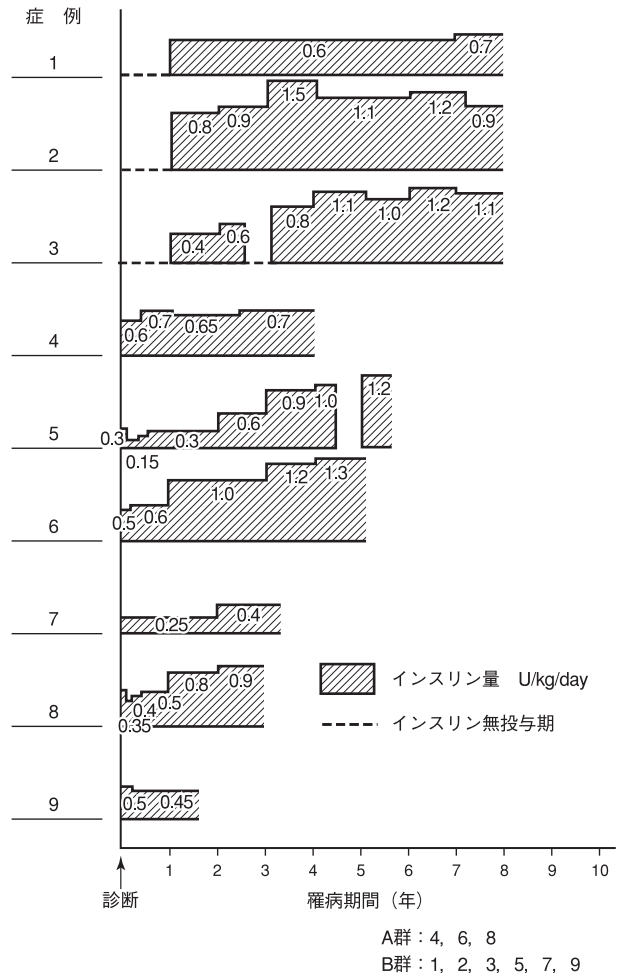


表3 緩徐発症型小児1型糖尿病の特徴

1. 糖尿病検診で無症状のうちに発見され、肥満を認めない。
2. 年長の女子に多く診断時の空腹時血糖は200mg/dl以下、HbA<sub>1c</sub>は9%以下が多い。
3. 診断時のO-GTTのIRI頂値は20μU/ml以下、グルカゴン負荷のCPR頂値は2.0ng/ml以上、尿CPR値は30μg/日以上が多い。
4. 診断時の膵島自己抗体の検出率は60%前後で、低抗体価が長期間持続する。
5. HLAのsusceptible geneの頻度は急性発症例とほぼ同等であるが、protective geneの頻度は急性発症例に比較して高い。
6. 診断時にはケトosisを示さないが、診断後3ヵ月から2年の間に継続したインスリン治療が必要となる。
7. 初期のインスリン必要量は急性発症例に比べて少量でよいが、数年の経過でその必要量は急性発症例と同様になる。

## 成人のslowly progressive IDDMとの比較

小林らは<sup>7)</sup>、1981年に食事あるいは内服薬治療を行っている成人発症の糖尿病患者の中にラ氏島抗体(ICA)が検出される例を報告し、その一部で徐々に内因性インスリン分泌が低下してIDDMの病像を呈する例をslowly progressive IDDMとして報告した。小児と成人の報告での差異についての論議は北川らの報告に譲るが<sup>8)</sup>、両者の比較を表4、表5に示す。

表4 小児と成人の緩徐発症型1型糖尿病の比較

| 報告年度                | 小児<br>(日大グループ1976) | 成人<br>(小林1981)         |
|---------------------|--------------------|------------------------|
| 年齢(Y)               | 8~14               | 38±2.4                 |
| 男/女                 | 7/24               | 24/18                  |
| 診断時のインスリン分泌         | 低い                 | やや高い                   |
| 診断後インスリン依存性になるまでの期間 | 2年以内               | 多様                     |
| 診断時の状態              | 検尿で発見される           | NIDDMとして血糖がコントロールされている |

表5 小児と成人の緩徐発症型1型糖尿病の比較

|             |         | 小児<br>(日大グループ) <sup>1)</sup> | 成人<br>(小林) <sup>2)</sup> |
|-------------|---------|------------------------------|--------------------------|
| ICA<br>陽性率  | 診断時     | 18/29 (65%)                  | —                        |
|             | 診断後1~5年 | 13/20~6/13 (65~46%)          | 11/21 (52%)              |
|             | 診断後5年以上 | 7/14 (50%)                   | 7/21 (33%)               |
| HLA<br>DR抗原 | DR2     | 6/27 (22.2%)                 | 4/37 (11%)               |
|             | DR4     | 15/27 (55.6%)                | 23/37 (62%)              |
|             | DR9     | 7/27 (25.9%)                 | 11/37 (31%)              |

1) 北川照男 他：小児科臨床47：1691-1698, 1994

2) Kobayashi T.：Diabetes Care 16：780-788, 1993

## むすび

以上、学童糖尿病検診を契機として、その存在が明らかにされた緩徐に発症、進行する小児の1型糖尿病について紹介した。欧米での類似した病型の報告は、Ludvigssonらの報告<sup>9)</sup>以外にはないようで、緩徐発症型小児1型糖尿病はわが国に特徴的な病型と思われるが急性発症型との発症要因の差異については、ICAの推移、HLA DE 2の差異など免疫機序

の関与が推測される点もあるものの不明としかいえない。また、わが国の小児1型糖尿病に占める本病型の比率についての詳細も不明であるが、われわれが管理している1型糖尿病100例余の中で約半数を占めており、小児1型糖尿病の多様性の研究に、本病型の存在は貴重であった<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) 北川照男,大和田操：児童・生徒の尿糖検査の成果と今後の問題点：東京都予防医学協会年報(通巻第26号)：42-47, 1997.
- 2) 大和田操, 似鳥嘉一：小児期発症2型糖尿病の長期管理-26年の検診から得られた経験：東京都予防医学協会年報(通巻第29号)43-47, 1999.
- 3) 真野敏明他：学童集団検尿により発見された小児糖尿病の経過と病態について：糖尿病19：42~52, 1976.
- 4) 北川照男他：小児のインスリン依存性糖尿病の自然経過：Diabetes Journal 10：10~16, 1982.
- 5) 藤田英廣：尿糖スクリーニングで発見された小児 Slowly progressing IDDMの臨床的研究：日児誌 88：599~609, 1984.
- 6) 大和田操他：Slowly Progressing IDDM in Children 小児内科22：249~254, 1990.
- 7) 小林哲郎：Slowly progressive IDDM. 糖尿病学 1983. pp205~224, 小坂樹徳編, 診断と治療社, 1983.
- 8) 北川照男他：徐々に発症する小児のインスリン依存型糖尿病. 小児科臨床47：1691~1698, 1994.
- 9) Ludvigsson, J et al. HLA-DR 3 is associated with a more slowly progressive form of Type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 29：207-210,1986.
- 10) Urakami, T et al.：Type1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese children is not a uniform disease. Diabetologia 32：312-315, 1989.