

糖尿病検診

■検診を指導・協力した先生

浦上達彦
日本大学医学部准教授

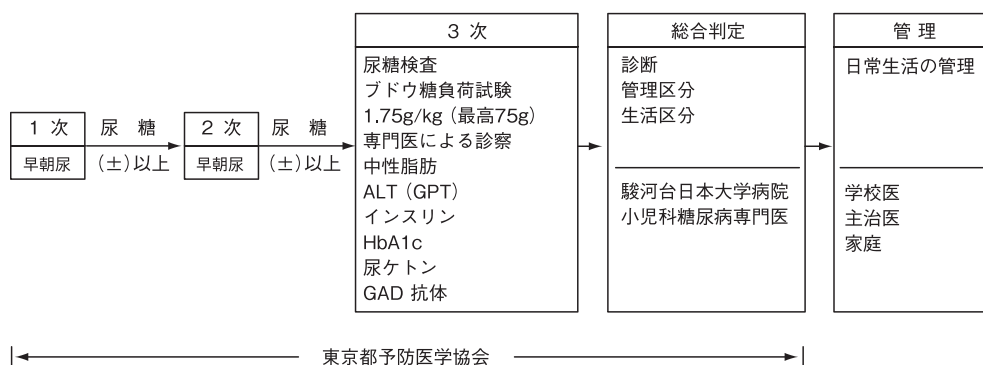
■検診の対象およびシステム

検診は、都内一部の地域の公立小・中学校と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。

2010年度に下図のシステムで実施した地区は、中央、新宿、文京、台東、墨田、江東、杉並、足立、葛飾の9区と、三鷹、調布、日野、狛江、多摩の5市、瑞穂、日の出の2町の計16地区である。

検診システム



小児糖尿病検診の実施成績

浦上 達彦

日本大学医学部准教授

はじめに

東京都予防医学協会(以下、本会)では、1974(昭和49)年から都内一部の地域の公立および私立学校の児童生徒を主な対象とする学校検尿の一環として、尿糖検査による糖尿病検診を行ってきた。そして1992(平成4)年からは、学校検尿の必須項目として尿糖検査が全国規模で実施されている。

検診のシステムは、前頁のとおりであるが、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主とした1型糖尿病が病初期の段階で発見され、病状が進行しないうちに早期治療できるようになった。

本会は、2010年度も都内9区5市2町の計16地区において尿糖検査による糖尿病検診を実施したので、その実施成績を報告する。

2010年度の実施成績

2010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。2010年度は、検査者総数337,607人に対して尿糖検査を行ったが、1次検査の陽性者は203人で陽性率は0.06%であり、2次検査の陽性者は49人で陽性率は0.01%であった。そしてこれらの値は前年とほぼ同等であった。

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0.03%、0.09%、0.22%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0.01%、0.02%、0.04%であり、前年の値とほぼ同等であった。

表3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小学校、中学校の検診陽性率と、3次精密検査で糖尿病、糖尿病疑、耐糖能異常(impaired glucose tolerance: IGT)および高インスリン血症と診断された症例の頻度を示す。2010年度の小学校、中学校の3次精密検査の受診者は各々11人、9人であった。これらの対象に空腹時血糖(fasting plasma glucose: FPG)とHbA1c(JDS値)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のブドウ糖負荷)を行い、糖尿病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毎にインスリン濃度(immuno-reactive insulin: IRI)を測定

表1 尿糖検査総実施件数および陽性率

(2010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	10,964	3	0.03	3	0	0.00
小学校	216,370	65	0.03	49	22	0.01
中学校	90,449	79	0.09	61	20	0.02
高等学校	16,583	36	0.22	24	6	0.04
大学	2,849	16	0.56	7	0	0.00
その他の学校	392	4	1.02	1	1	0.26
計	337,607	203	0.06	145	49	0.01

(注) ① %は、1次検査者数に対してのもの。

② 2次検査の陽性者数は、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(2次連続陽性)頻度

(2010年度)

項目 学年	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	
小学校	1年	18,166	17,930	36,096	7	2	9	0.04	0.01	0.02	5	1	6	2	1	3	0.01	0.01	0.01
	2年	18,248	17,549	35,797	2	1	3	0.01	0.01	0.01	2	1	3	0	1	1	0.00	0.01	0.003
	3年	18,106	18,006	36,112	2	3	5	0.01	0.02	0.01	2	3	5	2	1	3	0.01	0.01	0.01
	4年	18,336	17,967	36,303	7	9	16	0.04	0.05	0.04	6	6	12	4	2	6	0.02	0.01	0.02
	5年	18,101	17,926	36,027	6	6	12	0.03	0.03	0.03	5	4	9	0	2	2	0.00	0.01	0.01
	6年	18,159	17,868	36,027	6	14	20	0.03	0.08	0.06	4	10	14	3	4	7	0.02	0.02	0.019
計	109,116	107,246	216,362	30	35	65	0.03	0.03	0.03	24	25	49	11	11	22	0.01	0.01	0.01	
中学校	1年	14,954	15,885	30,839	6	13	19	0.04	0.08	0.06	3	9	12	1	4	5	0.01	0.03	0.02
	2年	14,652	15,347	29,999	10	19	29	0.07	0.12	0.10	8	18	26	3	4	7	0.02	0.03	0.02
	3年	14,261	15,074	29,335	13	18	31	0.09	0.12	0.11	9	14	23	2	6	8	0.01	0.04	0.03
	計	43,867	46,306	90,173	29	50	79	0.07	0.11	0.09	20	41	61	6	14	20	0.01	0.03	0.02
高等学校	1年	2,024	4,039	6,063	4	10	14	0.20	0.25	0.23	3	8	11	0	0	0	0.00	0.00	0.00
	2年	1,852	3,809	5,661	5	7	12	0.27	0.18	0.21	1	5	6	0	3	3	0.00	0.08	0.05
	3年	1,632	3,222	4,854	6	4	10	0.37	0.12	0.21	5	2	7	2	1	3	0.12	0.03	0.06
	計	5,508	11,070	16,578	15	21	36	0.27	0.19	0.22	9	15	24	2	4	6	0.04	0.04	0.04

(注) 学年が不明な検査者は除く

表3 小児糖尿病スクリーニング成績

(2010年度)

	1次検査			2次検査			精密検査			有所見者内訳					
	検査者数	陽性者数	%	検査者数	陽性者数	%	受診者数	糖尿病	%	糖尿病疑	%	耐糖能異常	%	高インスリン血症	%
小学校	162,695	50	0.03	36	18	0.01	11	8	0.005	0	0	0	0	0	0
中学校	62,458	56	0.09	45	16	0.03	9	3	0.005	0	0	0	0	0	0
計	225,153	106	0.05	81	34	0.02	20	11	0.005	0	0	0	0	0	0

(注) %は、第1次検査の検査者数に対する割合を示す。

した。また空腹時の血清を用いて、中性脂肪、ALT (GPT) および膵島関連自己抗体であるグルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase : GAD) 抗体 (GADA) を測定した。(検診システム図 (P27))

糖尿病の診断基準は1997年のADA (アメリカ糖尿病学会)、1998年のWHO (世界保健機関) および1999年の日本糖尿病学会の定義に従い、FPG \geq 126mg/dl、OGTTにおける2時間血糖値 \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、HbA1c (JDS値) \geq 6.5%を示す症例を糖尿病疑いと診断した。2010年の日本糖尿病学会の定義¹⁾によると、HbA1c (JDS値) \geq 6.1%だけで糖尿病型と診断し、その時点で血糖値が前述した糖尿病の診断基準以上

であるのなら糖尿病と診断してよい。一方HbA1c値だけが糖尿病型である場合には、別の日に血糖値の再検査を行い、血糖値が糖尿病の基準以上であることを確認した上で糖尿病と診断する。HbA1c \geq 6.1%が2回みられてもそれだけでは糖尿病と診断しない。糖尿病の他に、FPG < 126mg/dl、OGTTにおける2時間血糖値 140~199mg/dlをIGTと診断し、正常はFPG < 110mg/dlかつOGTTにおける2時間血糖値 < 140mg/dlとした。

3次精密検査により、2010年度は小学生の8人と中学生の3人が糖尿病と診断された(表3)。2010年度における小学生、中学生の糖尿病発見率はともに0.005%、全体でも0.005%であり、10万人対発見頻度は各々11.2人、10.6人、全体で10.9人であった。2010

表4 検診で糖尿病と診断された症例の臨床的特徴

(2010年度)

症例	性	年齢 (歳)	肥満度 (%)	糖尿病 家族歴*	早朝尿 糖/ケトン	空腹時		OGTT(120分)		HbA1c (%)	GAD抗体 (U/ml)	TG (mg/dl)	ALT (IU/l)	病型
						PG (mg/dl)	IRI (μU/ml)	PG (mg/dl)	IRI (μU/ml)					
(小学生)														
1.	F	9	-7.5	なし	3+/-	191	2.4	-	-	12.3	0.5	43	12	1型
2.	M	9	69.6	父、母2型	3+/-	226	14.4	-	-	10.1	<0.3	65	169	2型
3.	F	10	65.5	なし	3+/-			-	-	7.2	<0.3	122	64	2型
4.	F	10	47.9	母2型	±/-	194	35.8	-	-	9.9	0.4	133	132	2型
5.	F	10	88.6	なし	3+/-	276	16.0	-	-	11.5	<0.3	209	87	2型
6.	F	11	7.5	母 MODY3**	3+/±	153	4.3	-	-	8.6	<0.3	39	11	MODY3
7.	F	11	-17.6	なし	3+/2+	274	2.6	-	-	15.0	2.5	66	18	1型
8.	F	11	20	母2型	2+/-	148	18.5	-	-	7.7	<0.3	76	28	2型
(中学生)														
9.	F	12	43.9	母2型	3+/±	255	22.9	-	-	9.5	<0.3	90	53	2型
10.	F	12	39.4	父、祖母2型	3+/-	139	29.3	-	-	8.6	<0.3	107	61	2型
11.	M	13	-14.5	祖母2型	3+/-	263	2.1	-	-	12.2	<0.3	34	25	1型

(注)*第1度近親者における糖尿病家族歴

年度は小学生の発見頻度が例年に比べて3倍以上高く、中学生の発見頻度が低いのが特徴である。2009年度の10万人対発見頻度は、小学生2.2人、中学生18.5人、全体で6.6人)。一方、2010年度の検診で、糖尿病疑い、耐糖能異常および高インスリン血症と診断されたものはいなかった。

2010年度の検診で糖尿病と診断された11人の臨床的特徴、検査結果の詳細と糖尿病の病型(1型あるいは2型)を表4に示す。後方視的にみて糖尿病と診断された11人の病型は、1型糖尿病が3人、2型糖尿病が7人、Maturity-onset diabetes mellitus of the young (MODY)3が1人であった。

なお、2010年度の検診では、糖尿病と診断された全ての症例がFPG \geq 126mg/dl、HbA1c (JDS値) \geq 6.1%を満たしたために、OGTTは施行せず空腹時の結果をもって糖尿病と診断した。

症例1, 7, 11はいずれも1型糖尿病と診断されたが、診断時の血糖値、HbA1c値がともに高値で、口渴、多尿、体重減少などの古典的な糖尿病症状が顕著であったため、緩徐進行型1型糖尿病ではなく急性発症1型糖尿病がケトアシドーシスに進行する以前に本検診で発見されたものとする。なお、膵島関連

自己抗体であるGADAは症例1, 7で陽性であり、別に測定した他の膵島関連自己抗体であるinsulinoma-associated antigen-2(IA-2)抗体は全症例で陽性であった。

症例2~5, 8~10はいずれも2型糖尿病と診断されたが、全症例が肥満度20%以上であり、肥満型2型糖尿病であった。なお、症例8は診断時の肥満度がちょうど20%であったが、1年前の肥満度は28.7%であり、明らかな肥満歴を有していた。一方、これらの症例の空腹時IRIは全て10μU/ml以上であり、6例において黒色表皮腫がみられ、インスリン抵抗性を有していると考えられた。またGADAは全症例で陰性であった。さらに症例3, 4, 5にTGの高値(\geq 120mg/dl)、症例2, 3, 4, 5, 9, 10にALTの高値(\geq 40IU/l)がみられ、高脂血症、脂肪肝の合併が考えられた。

症例6は非肥満(肥満度7.5%)で、母親が糖尿病と診断されて経口血糖降下薬を使用していた。FBG 153mg/dl、IRI4.3μU/mlとインスリン分泌能の低下がみられたが、GADAは陰性であった。診断後のFBGは150~200mg/dl、食後血糖は300mg/dl以上であったためにインスリン治療を導入したが、後に行った遺伝子検索によりHNF-1 α 遺伝子に変異が確認さ

表5 小児2型糖尿病の年度別発症率

(1974~2010年度)

年 度	小 学 校								中 学 校							
	1次検査		2次検査		3次検査数	2型糖尿病数	修正2型DM数(10万当り)	5年毎の平均(10万当り)	1次検査		2次検査		3次検査数	2型糖尿病数	修正2型DM数(10万当り)	5年毎の平均(10万当り)
	検査数	陽性数	検査数	陽性数					検査数	陽性数	検査数	陽性数				
1974 (昭和49)	157,492	188	171	40	35	1	0.8		63,130	159	149	48	39	1	2.1	
1975 (50)	160,609	141	130	30	26	0	0		64,480	138	126	57	42	3	6.9	
1976 (51)	162,637	125	117	47	37	1	0.8	0.4	65,467	122	100	37	28	3	7.4	5.3
1977 (52)	242,740	236	214	57	39	0	0		100,406	251	235	78	58	3	4.3	
1978 (53)	252,026	227	219	48	38	1	0.5		107,060	227	208	67	57	5	6.0	
1979 (54)	256,761	131	120	29	23	3	1.6		106,005	101	94	34	25	5	6.9	
1980 (55)	234,536	115	109	27	19	1	0.6		103,554	123	112	35	22	5	8.4	
1981 (56)	264,266	127	118	39	27	1	0.6	0.9	122,132	136	116	43	33	9	11.3	11.2
1982 (57)	254,697	145	137	43	28	2	1.3		126,811	185	170	53	39	13	15.2	
1983 (58)	241,793	85	77	28	25	1	0.5		125,427	155	141	57	39	11	14.1	
1984 (59)	228,851	121	108	41	30	2	1.3		123,893	180	168	54	43	9	9.8	
1985 (60)	214,655	126	115	46	35	1	0.7		125,404	181	168	64	55	13	13.0	
1986 (61)	210,563	123	115	41	34	1	0.6	1.0	129,061	205	188	63	48	7	7.8	8.9
1987 (62)	213,617	104	94	30	20	0	0		131,667	207	192	60	44	5	5.6	
1988 (63)	205,669	122	114	49	32	3	2.4		122,731	191	165	56	44	7	8.4	
1989 (平成 1)	204,940	116	102	34	19	1	1.0		114,777	157	140	55	40	5	6.7	
1990 (2)	197,725	104	90	44	32	1	0.8		106,269	121	102	41	30	13	19.8	
1991 (3)	210,832	91	73	27	16	0	0	0.9	108,625	128	107	37	24	4	6.8	13.8
1992 (4)	204,306	79	62	15	9	1	1.0		103,549	120	100	38	24	7	12.8	
1993 (5)	198,283	77	69	25	17	2	1.6		96,766	113	89	33	17	9	22.9	
1994 (6)	192,697	71	58	15	6	1	1.5		91,771	99	77	34	24	7	13.9	
1995 (7)	186,653	91	80	25	15	3	3.1		88,079	101	83	27	19	7	13.7	
1996 (8)	188,782	83	70	23	13	2	2.2	2.6	90,057	99	83	35	17	2	5.5	12.7
1997 (9)	178,134	73	64	19	9	1	1.4		85,794	96	80	30	17	8	19.8	
1998 (10)	174,119	53	45	17	10	4	4.6		83,345	83	65	23	13	4	10.8	
1999 (11)	170,539	71	66	23	14	3	3.1		79,893	79	60	18	15	4	9.2	
2000 (12)	168,625	70	57	21	11	2	2.8		77,268	67	51	18	7	5	21.8	
2001 (13)	172,505	75	60	23	13	1	1.3	1.7	76,950	85	70	25	9	4	17.5	13.8
2002 (14)	169,706	68	56	12	7	1	1.2		73,224	85	70	33	13	4	16.8	
2003 (15)	159,350	76	63	25	16	0	0		64,513	61	49	17	9	1	3.7	
2004 (16)	147,863	68	56	19	14	1	1.1		58,500	59	47	14	7	2	8.6	
2005 (17)	149,161	63	49	18	12	1	1.3		57,575	74	58	29	13	6	29.7	
2006 (18)	138,247	44	32	9	6	0	0	2.1	53,231	55	47	19	9	7	32.5	20.0
2007 (19)	137,831	53	43	10	6	4	6.0		54,242	56	44	18	11	5	19.2	
2008 (20)	157,229	51	37	7	6	2	2.0		61,432	71	51	18	12	3	10.2	
2009 (21)	166,323	40	32	10	7	2	2.2	4.6	65,146	57	45	19	12	6	18.5	12.8
2010 (22)	162,695	50	36	18	11	5	2.0		62,458	56	45	16	9	2	7.1	

(注) 2008年版までは、小児糖尿病の年度別発見率を示したが、2009年版から小児2型糖尿病の年度別発症率を集計して表に示した。

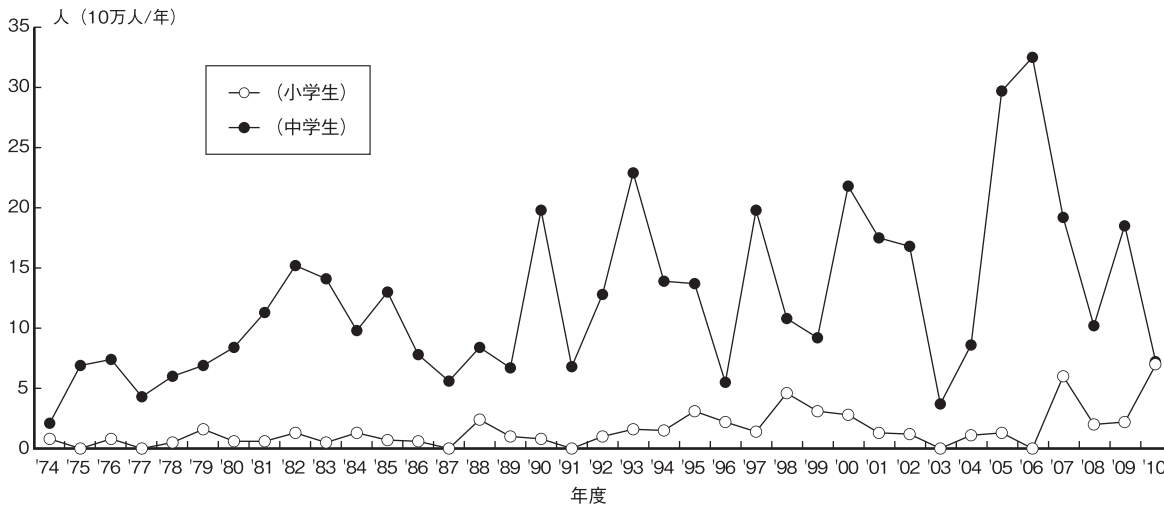
れ、MODY3と診断した。なお、母親にも同様の変異が認められ、母親もMODY3と診断された。MODY3では高血糖の程度が低いのに尿糖排泄が多いのが特徴であり、比較的早期にインスリン分泌能が低下し、インスリン治療に移行する症例が多い²⁾。多くの症例はスルホニル尿素(SU)薬で治療されるが²⁾、本例も後にインスリン治療からSU薬治療に変更した。

1974~2010年の本検診における小学生、中学生対象10万人対2型糖尿病発生頻度の年次推移を表5、図に示した。

小児糖尿病検診で発見される単一遺伝子異常に基づく糖尿病

従来1型糖尿病あるいは2型糖尿病と診断されていた糖尿病の中に単一遺伝子異常に基づく糖尿病(単一遺伝子性糖尿病)が存在することが明らかになっている。この中にはMODYおよびミトコンドリア遺伝子異常に基づく糖尿病が含まれる。ミトコンドリア遺伝子異常では、ミトコンドリアDNA遺伝子3243変異(3243A>G)の頻度が高く、感音性難聴や心電図異常を合併する症例が多い²⁾。本検診においても今まで

図 小・中学生10万人あたりの2型糖尿病の発症頻度の年次推移



(注) 2008年版までは、小児糖尿病の年度別発見率の推移を図示したが、2009年版から小児2型糖尿病の年度別発症率の推移を図示した。

に1例がミトコンドリア3243A>G変異に基づく糖尿病と診断されている。MODYに関して、今までにMODY3、MODY2がともに2例ずつ発見されている。従来本邦でみられるMODYの大半はMODY3であると考えられていたが、依藤らの報告³⁾によると、遺伝子診断で変異が同定された39人の中でMODY3は11人、MODY2は18人であり、MODY2の頻度がむしろ高かった。MODY2はグルコキナーゼ遺伝子の変異が原因であり、血糖値に比してインスリン分泌の閾値が高いため耐糖能障害は軽度で、小児年齢では高血糖を主訴に発見されないことが多いと推察されるが、小児糖尿病検診によって無症状のうちに偶然発見される症例も少なくない。一方MODY3は、尿糖排泄閾値が低く腎性糖尿と誤診されたり、2型糖尿病として食事・運動療法やSU薬で治療されることも多いが、インスリン分泌障害が進行しインスリン

治療に移行する症例も少なくないことから、遺伝子診断を早期に行い病型を確認することは意義がある。

文献

- 1) 日本糖尿病学会, 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会, 糖尿病関連検査の標準化に関する委員会. 新しい糖尿病診断基準と国際標準化HbA1cの運用について. 糖尿病 53, 2010
- 2) その他の糖尿病. 小児・思春期糖尿病管理の手びき. 改訂第3版-コンセンサス・ガイドライン, 日本糖尿病学会・日本小児内分泌学会編, pp.28-33, 南江堂, 2011
- 3) 依藤 亨, 他. わが国の小児期発症単一遺伝子性糖尿病の遺伝背景: アップデート. 第45回小児内分泌学会学術集会プログラム・抄録集, pp.100, 2011

緩徐進行型1型糖尿病に関する最近の知見

浦上 達彦

日本大学医学部准教授

はじめに

学校検尿による学童期糖尿病検診（以下、検診）の普及により、小児期においても数多くの2型糖尿病が発見されるようになった。一方、1型糖尿病に関しても、急性発症する症例ばかりではなく、検診により軽微な症状で発見される症例が存在することが明らかになり、1982（昭和57）年、北川ら¹⁾はこのように緩徐な臨床経過を辿る症例を slowly progressing IDDM in children – 小児期発症緩徐進行型インスリン依存型（1型）糖尿病と命名し報告した。同年成人例においても小林ら²⁾が、インスリン非依存型糖尿病（NIDDM）例において約3%の症例に膵島細胞抗体（ICA）が検出され、これらの症例は β 細胞機能が平均3年で低下することを発表し、slowly progressive IDDM – 緩徐進行型インスリン依存型（1型）糖尿病として報告した。このような緩徐に進行する1型糖尿病は日本人特有であると考えられていたが、その後欧米の成人例においても同様の症例が存在することが判明し、1993（平成5）年以降 latent autoimmune diabetes in adults（LADA）と呼ばれるようになったが³⁾、緩徐進行型1型糖尿病とLADAの違いは、緩徐進行型1型糖尿病はすべての年齢で発症し、最終的にインスリン依存状態になるのに対し、LADAは25歳以上で発症するとされ、GAD抗体が陽性を示すだけで、 β 細胞障害の進行に関しては明確な定義はされていない。

北川らが報告した小児の緩徐進行型1型糖尿病と小林らが報告した成人の緩徐進行型1型糖尿病は、

基本的にはいずれもその発症機序に膵島特異的な自己免疫が関与しており、急性発症例に比べて膵 β 細胞の免疫機序による破壊速度が緩徐であるという点で、同じ1型糖尿病の亜型であると考えられる。しかし、小児あるいは成人という発症年齢の違いを反映してか、その臨床的特徴には若干の相違がある。2011年10月に開催された第9回1型糖尿病研究会において筆者らは小児と成人の緩徐進行型1型糖尿病の相違について報告したが、ここで小児の緩徐進行型1型糖尿病の特徴について、成人の緩徐進行型1型糖尿病と比較して最新の知見を述べてみたい。

疫学

1974～2009年の東京都の検診における小児の緩徐進行型1型糖尿病の年間発症率は0.57人/10万人学童であり、2型糖尿病の発症率が1980年以降有意に増加しているのに対し、小児の緩徐進行型1型糖尿病の発症率は1974年以降経年的な変化を示していない⁴⁾。また、本邦における小児1型糖尿病全体の年間発症率は約1.5人/10万人と報告されるため⁵⁾、小児1型糖尿病の約1/3は緩徐進行型1型糖尿病に相当すると推測される。一方、成人の緩徐進行型1型糖尿病の頻度は、2型糖尿病と思われる症例の2～3%と言われていたが、日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会緩徐進行型1型糖尿病分科会の2004～2009年の調査報告⁶⁾では、調査期間に登録された新規589例の糖尿病のうち急性発症1型糖尿病が58例（9.8%）、緩徐進行型1型糖尿病が49

例(8.3%)、劇症型1型糖尿病が6例(1.0%)、2型糖尿病が425例(72.2%)、病型不明51名(8.7%)であり、急性発症と緩徐進行型1型糖尿病の比は1:0.84であった。

定義・概念

小児の緩徐進行型1型糖尿病の定義・概念は、①診断時には古典的な糖尿病症状およびDKAなどの高度の代謝障害を認めない、②診断当初には必ずしもインスリン治療の適応にならないが、診断から2年以内にインスリン依存状態となり、以降継続するインスリン治療を必要とするであり^{1,7)}、その他に③MODY、ミトコンドリア糖尿病などの単一遺伝子変異を認めないが加わる。

一方、成人の緩徐進行型1型糖尿病の定義・概念は、①糖尿病診断時には食事療法または経口血糖降下薬で治療可能な2型糖尿病の病態を示す、②徐々にインスリン分泌能の低下を示し、発症から約半年～数年でインスリン治療が必要になり、最終的にはインスリン依存状態に移行する、③膵島関連自己抗体が陽性である⁶⁾。

そして、小児および成人の緩徐進行型1型糖尿病は共に急性発症例に比べて膵β細胞機能の経時的な低下が緩徐であるが、最終的にはインスリン依存状態に進行する。小児の緩徐進行型1型糖尿病の診断から10年間の食後2時間血中C-peptide値およびインスリン必要量の推移を図に示す⁷⁾。

診断時臨床像

小児と成人⁶⁾の緩徐進行型1型糖尿病の診断時における臨床像の比較を表1に示す。男女比に関しては、小児例で有意に女性の比率が高いが(P<0.05)、これには思春期における女性ホルモンの影響かもしれない。一方、BMI、家族歴および診断時の血糖状態(FPG、HbA1c)に関しては、両病型に差異は認められない。

緩徐進行型1型糖尿病の診断時における膵島特異的自己抗体の陽性率に関しては、GAD抗

図 急性発症、緩徐進行型1型糖尿病の診断から10年間の食後2時間血中C-peptideおよびインスリン必要量の推移

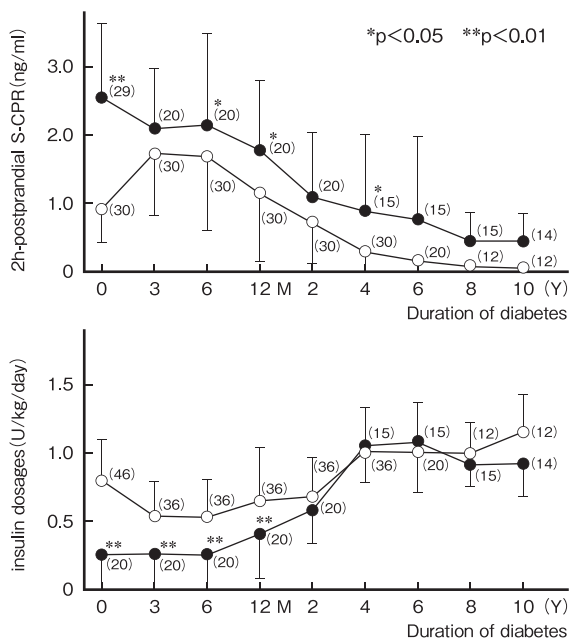


表1 診断時臨床像の比較

	小児	成人
人数(人)	58	49
年齢(歳)	11.7 ± 2.5	51.1 ± 14.4
男/女	20 / 38	29 / 20
BMI	17.6 ± 2.1	22.1 ± 3.2
糖尿病家族歴	29%	26%
FPG (mg/dL)	162 ± 55	208 ± 105
HbA1c : JDS (%)	9.0 ± 2.5	9.3 ± 2.9
IRI (μ U/mL)	8.5 ± 4.6	—
GADA陽性率	39/52 (75.0%)	29/44 (65.9%)
IA-2A陽性率	24/31 (77.4%)	15/44 (34.1%)

体(GADA)は小児、成人例ともに高率であるが、IA-2抗体(IA-2A)は小児例では高率に陽性であるが、成人例では陽性率が低い。そして表2に小児、成人例⁶⁾の急性発症および緩徐進行型1型糖尿病の診断時におけるGAD、IA2-Aの陽性率の比較を示すが、小児例ではGADA、IA2-Aともに両病型で高率に陽性であり、その陽性率に有意差を認めないが、成人例では、GADAは小児例と同様に両病型で高率に陽性である一方、IA2-Aは緩徐進行型1型糖尿病で陽性率が低いのが特徴である。

表2 急性発症、緩徐進行型1型糖尿病における診断時の膵島特異的自己抗体陽性率の小児、成人例での比較

成人例			
	GADA	IA-2A	IAA
急性発症	88.2%	61.8%	41.2%
緩徐進行型	65.9%	34.1%	31.8%
小児例			
	GADA	IA-2A	
急性発症	80.0%	78.0%	
緩徐進行型	75.0%	77.4%	

表3 小児緩徐進行型1型糖尿病の臨床的特徴

1. 非肥満
2. 女性に多い。
3. 思春期年齢の発症が多い。
4. 診断時の代謝異常は軽度で、DKAを示さない。
5. 診断から2～4年はβ細胞機能は保持されるが、その後は寛解期を示さずにβ細胞機能は徐々に低下する。
6. 診断から2年以内にインスリン治療が不可欠になる。
7. 膵島特異的自己抗体は低抗体価で長期間持続陽性を示す。

さらに診断時のGADAの抗体価に関しては、小児例では急性発症に比べて緩徐進行型1型糖尿病で低抗体価を示す症例が多いが⁸⁾、成人例ではその傾向は認められていない⁶⁾。小児例では膵島特異的自己抗体であるICAが診断後長期にわたり低抗体価で持続することを筆者らが報告しており⁹⁾、この結果は自己免疫機序による膵β細胞の破壊が緩徐に進行していることを示唆していると解釈されている。

以上をまとめた小児の緩徐進行型1型糖尿病の臨床的特徴を表3に示す。

まとめ

今まで述べてきた点を考えると、基本的に小児と成人の緩徐進行型1型糖尿病の病態は同一であると解釈される。臨床的特徴として、小児の緩徐進行型1型糖尿病が女児で頻度が高いのは、思春期における女性ホルモンがその発症に関与しているためと推察され、小児例と成人例のGADAおよびIA2-Aの

陽性率の相違に関しては、GADAは急性発症を含め成人の1型糖尿病で検出率が高く、IA2-Aは小児の1型糖尿病で概して検出率が高いという年齢的な要素が関与している可能性が高い。今後検討が進み、小児および成人の緩徐進行型1型糖尿病の病態およびその相違に関する検討が進展することが期待される。

また膵β細胞特異的な自己免疫疾患と捉えられている1型糖尿病の病状の進展を予防するには、免疫療法により免疫寛容を誘導し、insulinitisの進展を阻止することが有効であろう。緩徐進行型1型糖尿病はこのような免疫療法の恰好の対象と思われる。今まで試行されている抗原非特異的免疫修飾療法(CD3抗体療法やB細胞除去を目的としたCD20抗体療法など)や抗原特異的免疫療法(GAD-almなどのワクチン)の臨床初期段階での導入が期待される¹⁰⁾。

文献

- 1) 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
- 2) Kobayashi T, et al: Islet-cell antibodies in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes in Japan, their prevalence and clinical significance. In: *Clinico-genetic genetics of diabetes mellitus*. Mimura G, et al. (eds) Excerpta Med, Amsterdam, p150-160, 1982
- 3) Stenstrom G, et al: Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, beta-cell function, and treatment. *Diabetes* 54 (Suppl 2): S68-72, 2005
- 4) Urakami T, et al: Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 473-476, 2008
- 5) Kida K, et al: Incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 in Japan, 1986-1990, including an analysis for seasonality of

- onset and month at birth: JDS study. The Data Committee for Childhood Diabetes of the Japan Diabetes Society (JDS). Diabet Med 17: 59-63, 2000
- 6) 田中昌一郎, 他: 緩徐進行型1型糖尿病 (solely progressive insulin-dependent diabetes mellitus: SPIDDM) の臨床的特徴 - 日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会緩徐進行型1型糖尿病分科会報告(第1報) - . 糖尿病 54: 65-75, 2011
- 7) Urakami T, et al: Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese children is not a uniform disease. Diabetologia 32:312-315, 1989
- 8) 浦上達彦, 他. 小児slowly progressing IDDMの診断時における臨床的特徴. 糖尿病12: 281-287, 1999
- 9) Urakami T, et al: Serial changes in the prevalence of islet cell antibodies and islet cell antibody titer in children with IDDM of abrupt or slow onset. Diabetes Care 18:1095-1099, 1995
- 10) 及川陽一, 他: 1型糖尿病治療の新しい知見 - 免疫療法 の現状と展望. 糖尿病 54: 263-267, 2011