

糖尿病検診

■検診を指導・協力した先生

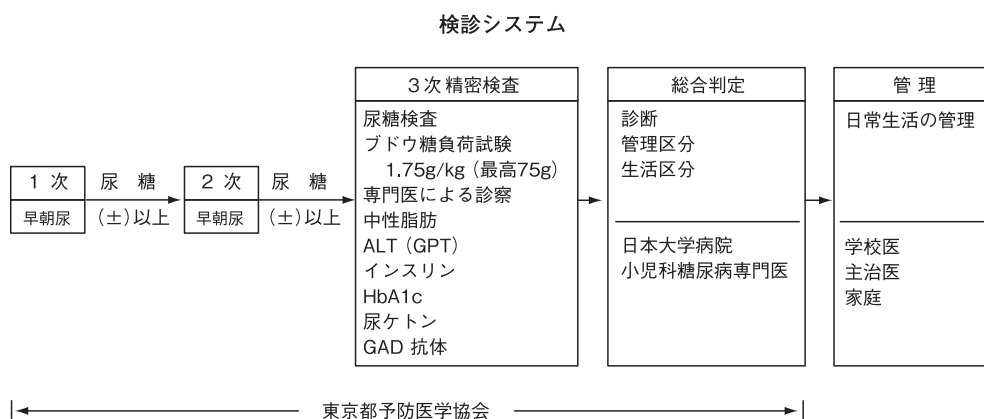
浦上達彦
日本大学医学部教授

■検診の対象およびシステム

検診は、都内の一部地域の公立小・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、各区市町村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。

2018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、品川、大田、中野、杉並、北、足立、葛飾の13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20地区である。



小児糖尿病検診の実施成績

浦上達彦

日本大学医学部教授

はじめに

東京都予防医学協会（以下、本会）では、1974（昭和49）年から学校検尿の一環として、都内の一部の公立・私立学校の児童生徒を対象に、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。

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。そして尿糖が（±）以上を示した対象に対して2次検査として再度尿糖検査を行い、同様の成績が得られた場合には3次精密検査を行って耐糖能障害を診断している。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、2018年度に東京都内13区・5市・2町の計20地区において尿糖検査による糖尿病検診を実施した。本稿ではその実施成績を報告するとともに、小児糖尿病に含まれる maturity-onset diabetes of the young (MODY) の診断について解説する。

2018年度の実施成績

2018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。2018年度は、

検査者総数410,739人に対して尿糖検査を行った結果、1次検査の陽性者は490人で陽性率は0.12%であり、2次検査の陽性者は114人で陽性率は0.03%であった。そしてこれらの値は例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おのおの0.09%、0.17%、0.40%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おのおの0.02、0.05%、0.06%であり、これらの値は例年とほぼ同様であった。

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

表1 尿糖検査総実施件数および陽性率

(2018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	11,339	7	0.06	4	3	0.03
小学校	281,029	247	0.09	205	55	0.02
中学校	105,033	183	0.17	142	48	0.05
高等学校	12,866	51	0.40	38	8	0.06
大学	128	0	0.00	0	0	0.00
その他の学校	344	2	0.58	2	0	0.00
計	410,739	490	0.12	391	114	0.03

(注) %は、1次検査者数に対するもの
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

症と診断された症例の頻度を示す。2018年度の小学校、中学校の3次精密検査の受診者はおのおの33人、23人であった。これらの対象に空腹時血糖(fasting plasma glucose : FPG)とHbA1c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、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)抗体を測定した〔検診システ

ム図(P27)〕。

糖尿病の診断は、同時に行った検査で血糖値およびHbA1c値がともに糖尿病型(FPG \geq 126mg/dL, OGTTの2時間血糖値 \geq 200mg/dL, HbA1c \geq 6.5%)の場合に糖尿病と診断した。また、FPG $<$ 126mg/dL, OGTTの2時間血糖140~199mg/dLをIGTと診断し、正常はFPG $<$ 110mg/dL, OGTTの2時間血糖値 $<$ 140mg/dLとした¹⁾。

これらの診断基準に基づき、3次精密検査により、2018年度は小学生の2人と中学生の6人が糖尿病、小学生の2人と中学生の1人がIGTと診断された(表3)。2018年度における糖尿病の発見率は全体で0.002%、10万人対発見頻度は4.64であり、小

表2 学年別・性別尿糖陽性(1次, 2次連続陽性)率

(2018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	24,441	23,770	48,211	12	15	27	0.05	0.06	0.06	12	15	27	7	5	12	0.03	0.02	0.02
	2年	24,152	23,378	47,530	15	23	38	0.06	0.10	0.08	12	21	33	3	3	6	0.01	0.01	0.01
	3年	24,048	23,419	47,467	30	24	54	0.12	0.10	0.11	19	21	40	3	8	11	0.01	0.03	0.02
	4年	23,606	23,021	46,627	21	15	36	0.09	0.07	0.08	18	11	29	5	2	7	0.02	0.01	0.02
	5年	23,320	22,815	46,135	22	17	39	0.09	0.07	0.08	19	15	34	5	4	9	0.02	0.02	0.02
	6年	22,790	22,269	45,059	21	32	53	0.09	0.14	0.12	17	25	42	3	7	10	0.01	0.03	0.02
計	142,357	138,672	281,029	121	126	247	0.08	0.09	0.09	97	108	205	26	29	55	0.02	0.02	0.02	
中学校	1年	17,416	16,997	34,413	16	17	33	0.09	0.10	0.10	13	12	25	5	2	7	0.03	0.01	0.02
	2年	17,848	17,234	35,082	28	35	63	0.16	0.20	0.18	22	25	47	6	9	15	0.03	0.05	0.04
	3年	18,159	17,326	35,485	49	38	87	0.27	0.22	0.25	40	30	70	15	11	26	0.08	0.06	0.07
	計	53,423	51,557	104,980	93	90	183	0.17	0.17	0.17	75	67	142	26	22	48	0.05	0.04	0.05
高等学校	1年	1,829	2,466	4,295	12	9	21	0.66	0.36	0.49	10	7	17	3	2	5	0.16	0.08	0.12
	2年	1,734	2,460	4,194	5	6	11	0.29	0.24	0.26	4	2	6	0	1	1	0.00	0.04	0.02
	3年	1,888	2,489	4,377	16	3	19	0.85	0.12	0.43	13	2	15	2	0	2	0.11	0.00	0.05
	計	5,451	7,415	12,866	33	18	51	0.61	0.24	0.40	27	11	38	5	3	8	0.09	0.04	0.06

(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

(2018年度)

	1次検査			2次検査			3次検診			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	236,650	202	0.09	169	46	0.02	33	2	0.001	0	0.00	2	0.001	0	0.00
中学校	84,077	155	0.18	119	38	0.05	23	6	0.01	0	0.00	1	0.001	0	0.00
計	320,727	357	0.11	288	84	0.03	56	8	0.002	0	0.00	3	0.001	0	0.00

(注) (%)は、1次検査の検査者数に対する割合を示す

表4 検診で糖尿病と診断された症例の臨床的特徴

(2018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 (μ U/mL)	PG (mg/dL)	IRI (μ U/mL)					
1.	女	8	17.8	なし	-/-	129	6.43	ND	ND	7.6	142	34	25	1型糖尿病
2.	男	10	-7.3	なし	3+/2+	273	4.48	ND	ND	10.8	73.4	73	11	1型糖尿病
3.	女	14	7.4	あり	-/±	110	10.4	ND	ND	7	<5.0→17.3	48	9	1型糖尿病
4.	女	14	-11.3	なし	3+/3+	302	1.64	ND	ND	15.8	<5.0	251	16	2型糖尿病
5.	女	13	63.3	なし	±/-	170	30.7	ND	ND	8.2	<5.0	163	133	2型糖尿病
6.	男	14	35.4	なし	3+/-	182	4.13	ND	ND	12.4	<5.0	122	50	2型糖尿病
7.	女	14	0.6	あり	±/-	286	5.44	ND	ND	12.9	<5.0	66	14	2型糖尿病→MODY 3
8.	男	56	5.2	あり	3+/+	242	2.71	ND	ND	11.3	<5.0	87	10	2型糖尿病
9.	男	10	1.5	あり	-/-	114	7.29	191	41.9	6	<5.0	41	16	IGT→MODY 3
10.	男	12	-7.2	あり	±/-	135	4.99	184	36.3	6.2	<5.0	65	17	IGT→MODY 2
11.	女	14	-14.6	あり	-/±	99	22.2	162	78.2	5.4	<5.0	57	9	IGT

(注)*第1度近親者における糖尿病家族歴, **1.5U/mL以上で陽性

学生の糖尿病発見率は0.001%, 10万人対発見頻度は1.41, 中学生の糖尿病発見率は0.01%, 10万人対発見頻度は15.36と, 例年と同様の傾向がみられた。また, IGTの発見率は全体で0.001%, 10万人対発見頻度は1.74であった。

2018年度の検診で糖尿病と診断された8人, IGTと診断された3人の臨床的特徴, 検査結果の詳細と糖尿病の病型を表4に示す。糖尿病の病型としては, 検診時には小学生の2人と中学生の1人が1型糖尿病, 中学生の5人が2型糖尿病, 小学生の2人と中学生の1人がIGTと診断されたが, その後行われた遺伝子検査により, 2型糖尿病と診断された1人とIGTと診断された2人がMODYと診断された(詳細は後述)。なお, MODY遺伝子解析は, 大阪市立総合医療センター依藤 亨先生のご厚意による。この場を借りて感謝する。

症例1, 2はいずれも肥満を認めず, FPG, HbA1cともに高値で, 一方, IRIは低値でありGAD抗体が陽性であったことから, 1型糖尿病と診断された。症例3も非肥満で, 内因性インスリン分泌能が障害されており, 糖尿病性ケトアシドーシスを示したことから臨床的に1型糖尿病が考えられるが, 検診時のGAD抗体は陰性であった。しかし, その後の検査でZnT8抗体が192 U/mL(基準値 15 U/mL未

満)と陽性であり, 経過とともにGAD抗体が陽転化(17.3 U/mL)したことから最終的に1型糖尿病と診断された。

症例4は非肥満で, 糖尿病性ケトアシドーシスを発症していることから, 臨床的に1型糖尿病が最も疑わしかったが, GAD抗体が陰性であった。経過とともに糖毒性が解消し, 内因性インスリン分泌が回復して最終的にはインスリン治療不要となったことから, 2型糖尿病と診断された。さらには, 遺伝子検査ではいずれのMODY遺伝子も変異が同定されず, 経時的に追跡しても膵島関連自己抗体はすべて陰性であり, さらにはsmall-for-gestational age (SGA)で出生していることが2型糖尿病診断の根拠となった。

症例5, 6はいずれも肥満で, FPG, HbA1cともに高値にもかかわらず内因性インスリン分泌が保たれており, GAD抗体が陰性であったことから2型糖尿病と診断された。2型糖尿病では半数以上の症例で第1度近親者に2型糖尿病の家族歴が認められるが, 症例4, 5, 6では認められなかった。

症例7は非肥満で, 高血糖の程度が強く糖毒性も関与し内因性インスリン分泌の低下がみられた。一方, GAD抗体およびその後の検査でもいずれの膵島関連自己抗体も陰性であり診断に苦慮したが,

MODY 遺伝子の検査の結果, HNF-1 α 遺伝子に変異が同定されたことから MODY3 と診断された。なお, 母親に糖尿病がみられ, 母親も遺伝子検査で MODY3 と診断された。

症例8は夜間中学に通学中の成人症例であるが, 糖毒性の解消とともに内因性インスリン分泌が回復し, 経口血糖降下薬で血糖コントロールが回復したことから2型糖尿病と診断された。本症例は成人例ではあるが, 対象となる中学に通学中であったことから症例として取りあげた。しかし, 症例として呈示するのは不適切であったかもしれない。

症例9~11はOGTTの結果からIGTと診断された。学校検診のOGTTの結果IGTと診断される症例の大半は肥満を有し, 2型糖尿病の前段階であることが多いが, 症例9~11はいずれも非肥満であり, またGAD抗体が陰性であることから, 1型糖尿病あるいは2型糖尿病のいずれの前段階とも診断し難い。このような症例の中には少なからずMODYが存在することから遺伝子検査を行った結果, 症例9でHNF-1 α 遺伝子の変異が同定されMODY3と診断され, 症例10ではGK遺伝子の変異が同定されMODY2と診断された。なお, 両症例ともに父親に同様の遺伝子変異が同定された。症例11ではいずれのMODY遺伝子にも変異が同定されず, 膵島関連自己抗体もすべて陰性であり, IGT以上の病型診断は行えていない。

検診で発見されるMODY

2008年に提唱されたMODYの診断に関する新しいガイドライン²⁾によると, MODYは常染色体優性遺伝形式を示し, ①2世代にわたる糖尿病の家族歴があり, ②その内の少なくとも1人は25歳以下で糖尿病を発症し, ③膵島関連自己抗体は陰性で, ④内因性インスリン分泌は保持されている, ⑤そして内因性インスリン分泌が保持されている証拠として, インスリン治療を必要としないか, あるいはインスリン治療が開始された後に3年以上血清C-ペプチド値が200 pmol/L以上であると定義されてい

る。MODYの中で頻度が高い病型は, HNF-1 α 遺伝子変異であるMODY3, glucokinase (GCK) 遺伝子変異であるMODY2, HNF-4 α 遺伝子変異であるMODY1, HNF-1 β 遺伝子変異であるMODY5とされるが^{3~5)}, Yorifujiらの報告⁶⁾では, 本邦小児で頻度が高いのはMODY3とMODY2であり, MODY1がその後に続いているが少数である。

MODY3は膵 β 細胞で働く転写因子のHNF-1 α 遺伝子変異によるもので, 近位尿細管における尿糖の再吸収閾値が低下するため, 耐糖能障害が軽度の段階でも尿糖陽性者として検診で発見されることが多い。また, 経過とともに膵 β 細胞機能が低下し最終的にはインスリン依存状態となる。検診で発見される症例の内因性インスリン分泌能障害の程度は, 発見される病期によりさまざまであり, 症例9のようにIGTとして診断され, 経過観察あるいは食事・運動療法で血糖値が安定する症例もあれば, 症例7のように高血糖と内因性インスリン分泌の低下が高度で, インスリン治療を必要とする症例も存在する。一般にMODY3の薬物療法としては, スルファニル尿素薬が初期に有効であるとされるが, 最終的にはインスリン治療に移行する症例が多い^{3~5)}。MODY2は転写因子ではなく, グルコースセンサーの働きを示すGCKの遺伝子変異に起因するが, 一般に空腹時に軽度の高血糖を示すが, 症例10のようにOGTTなどのブドウ糖負荷により血糖値が上昇すると, インスリン分泌が正常まで上昇するため臨床的に問題となるような高血糖を認めず, 無治療で経過観察のみとされる症例が多い。MODYを含めた遺伝子変異による糖尿病は特殊な施設でなければ診断はできないが, 予後や治療の選択を見極めるためにも遺伝子検査によるMODYの診断は必要と考える。

文献

- 1) 清野裕, 他: 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病 53: 450-467, 2010
- 2) Ellard S, et al: Best practice guidelines for the molecular genetic diagnosis of maturity-onset

- diabetes of the young. *Diabetologia*. 51: 546-553, 2008.
- 3) Kavvoura FK, et al : Maturity onset diabetes of the young: clinical characteristics, diagnosis and management. *Pediatr Endocrinol Rev* 10: 234-242, 2013.
- 4) Kim SH : Maturity-onset diabetes of the young: what do clinicians need to know? *Diabetes Metab J* 39: 468-477, 2015.
- 5) Urakami T : Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes, Metab Syndr Obes: Target and Therapy* 12: 1047-1056, 2019.
- 6) Yorifuji T, et al : Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 13: 26-32, 2012.