平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「小児慢性特定疾患の登録・管理・解析・情報提供に関する研究」分担研究報告書

糖尿病の登録・解析・情報提供に関する研究

研究分担者 杉原 茂孝(東京女子医科大学東医療センター小児科教授)

研究要旨

わが国では、学校検尿の普及によって1型および2型糖尿病患児が毎年発見されている。 しかし、そのフォロー状況は一部の地域を除き十分に把握されていない。小児慢性特定疾 患治療研究事業に登録されたデータは、全国レベルの情報を得るために非常に貴重である。 今年度の解析項目としては、1) 2001 年から 2011 年までの1型・2型糖尿病患者の発症頻 度の変化、2) 1型糖尿病について年齢別発症頻度の経年変化、3) 1型・2型糖尿病患者 数および頻度の地域差、4) 1型・2型糖尿病患者数と地域別の小児内分泌専門医や糖尿病 専門医の数との関連、5) 1型糖尿病の出生季節性、を取り上げた。

ョーロッパでは、近年 1 型糖尿病の発症率の増加が示されている。しかし、日本では小慢事業への登録数を見る限り、1 型糖尿病の発症率は増加してない。 $1\sim5$ 歳発症例に限っても増加は見られていない。

1型糖尿病について、20歳未満人口10万人当たりの頻度は九州、四国地方にやや多い傾向がみられた。しかし、全国的に10万人当たり20人以上で分布している。

2型糖尿病については全国的に10万人当たり2.0~10.0人で不規則に分布している。

日本小児内分泌学会会員で日本内分泌学会専門医と日本糖尿病学会専門医を持つ医師は、北海道、首都圏、山梨県、近畿地区、福岡県を除き非常に少ない。このような専門医のいない県が15県ある。今後の改善が必要とされる。

日本人における1型糖尿病の出生季節性について、発症年齢との関連も含めて検討を行ったところ、2.5歳未満発症群と15.5歳以降発症群では有意な出生季節性を認め、6~7月の初夏に生まれたものが多かった。

研究協力者:

綾部 匡之(国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部)

※ 1型糖尿病の出生季節性について

A. 研究目的

わが国では、学校検尿の普及によって1型 および2型糖尿病患児が毎年発見されている。 しかし、そのフォロー状況は一部の地域を除 き十分に把握されていない。小児慢性特定疾 患治療研究事業(以下、小慢事業)に登録さ れたデータは、全国レベルの情報を得るため に非常に貴重である。今年度の解析項目とし ては、1) 2001 年から 2011 年までの 1 型・2 型糖尿病患者の発症頻度の変化、2) 1 型糖尿病について年齢別発症頻度の経年変化、3) 1型・2 型糖尿病患者数および頻度の地域差、4) 1型・2 型糖尿病患者数と地域別の小児内分泌専門医や糖尿病専門医の数との関連、5) 1型糖尿病の出生季節性、を取り上げた。

B. 研究方法

2001~2011年に小慢事業に基づいて、コンピューターに登録された糖尿病の全症例を対象とした。データ(個人情報削除済)をMicrosoft Excel を用いて解析した。

今回すべての図表について、2012 年 11 月 時点の小慢事業 DB の登録データを使用した。

C. 研究結果

1) 登録症例数と男女比

糖尿病登録症例は、2005~2011 年は新規約800 例、継続約5,500 例、転入、再開など含め合計約6,200 例であった。

2005 年の法制化後に継続登録症例が増加している(表1)。

性別では、男子(約43%)よりやや女子(約55%)の方が多く、この傾向は1998年から2011年まで変わらない(表2)。

2) 入力疾患名および件数

表3に入力疾患名および各件数を示す。法 制化後、糖尿病の1型、2型などの病型記載 がしっかり行われるようになった。

最近数年間を見ると、わが国の小慢事業に登録された小児糖尿病患者は約 6,200 人で 1型糖尿病が約 80% (5,000 人)、2型糖尿病が 20%弱 (1,100 人)、その他の糖尿病が約 2%弱 (120 人)であった。

ただし、薬物治療のない児は登録されない。 また、特に2型では登録漏れも多いと考えられる。

2005年から登録病名が細分化され、MODY、他の疾患にともなう糖尿病などが登録されている。2007年以降、インスリン遺伝子異常による糖尿病の増加があり、2008年にはMODY3、2010年にはMODY2の増加がみられる。

3)1型、2型糖尿病の発症頻度の経年変化

小慢事業に 2001 年~2011 年に新規登録された 1型、2型糖尿病症例数の年次推移を図 1に示す。

1型は年間500~600例で大きな変化は見られない。2型は年間200~250例で増加は見ら

れていない。

ヨーロッパでは、近年1型糖尿病の発症率の増加が示されている。そこで、今回新規登録1型糖尿病の発症年齢別年次推移を検討した。図2に示すように、0歳発症、1~5歳発症、6~15歳発症に分けて発症数の年次変化をみたが、どの年齢群においても大きな変化は見られなかった。即ち、日本では小慢事業への登録数を見る限り、1型糖尿病の発症数は増加してない。ヨーロッパで特に増加の著しいとされる1~5歳発症例に限っても、わが国では増加は見られていない(図2)。

4) 1型、2型糖尿病の発症頻度の都道府県別 比較

2010年登録1型糖尿病患者の都道府県別頻度(小児10万人当たり)を図3と表7に示す。 1型糖尿病について、20歳未満人口10万人当たりの頻度の多いのは、長崎県(42.8人)、大分県(39.1人)、山口県(35.4人)、徳島県(33.8人)、鹿児島県(33.2人)、福島県(32.0人)、高知県(30.3人)、愛媛県(30.0人)の順であり、九州、四国地方にやや多い傾向がみられた。しかし、全国的に10万人当たり20人以上で分布している(図3、表7)。(なお、奈良県はデータ未提出のため低値となっている。)

2010年登録2型糖尿病患者の都道府県別頻度(小児10万人当たり)を図4と表7に示す。 2型糖尿病について、20歳未満人口10万人当たりの頻度の多いのは、青森県(11.7人)、宮崎県(11.5人)、鳥取県(10.7人)、群馬県(10.6人)、新潟県(9.3人)、山梨県(8.8人)の順であった。全国的に10万人当たり2.0~10.0人で不規則に分布している(図4、表7)。(奈良県はデータ未提出のため低値となっている。)

5) 小児内分泌専門医の都道府県別分布

1型、2型糖尿病患者の都道府県別登録患者数(2010年)と小児内分泌専門医数の関係を

表8に示す。

日本小児内分泌学会会員で日本内分泌学会専門医と日本糖尿病学会専門医を持つ医師は、北海道、首都圏、山梨県、近畿地区、福岡県を除き非常に少ない。これらの地域は患者数が多い地域である。このような小児内分泌専門医のいない県が15県あった。

6)1型糖尿病の出生季節性の検討

日本人における1型糖尿病の出生季節性について、発症年齢との関連も含めて検討を行った。Walter and Elwood 法を用いた解析の結果、1型糖尿病患者3,784例では夏生まれが多いが、出生季節性は有意ではなかった(p値=0.074)。 Ordered-subset 解析による検討では2.5歳と15.5歳を境に出生季節の分布が異なることから、発症年齢別の解析を追加した。2.5~15.5歳で発症した群では出生季節性を有さない、または有していても弱いと考えられるのに対し(補正p値=0.126)、2.5歳未満発症群と15.5歳以降発症群では有意な出生季節性を認め(補正p値=0.008,0.030)、6~7月の初夏に生まれたものが多かった。

D. 考察

ヨーロッパ 17 か国 20 施設の共同研究である EURODIAB スタディグループは、1989~2003 年の 15 歳未満発症 1 型糖尿病患者数の推移を解析し、2020 年までの患者数の変動を推測した 10。2005 年の新規発症数は 15,000 人と推定され、2020 年には新規発症数が 24,400になり、70%増加すると推測された。特に、5歳未満発症の増加が著しく、倍増するとされている。地域別にみると、従来比較的頻度の低かった東ヨーロッパ地区で増加が著しい。

このような急激な発症率の増加は、遺伝因子のみでは説明できない。何らかの環境因子の関与が想定される。特に、疾患抵抗性 HLA を持っている患児にも影響が出ていると考えられる。

環境因子として最近の生活習慣の変化が指摘されている。乳幼児期からの急激な体重や身長の増加、肥満に関連したインスリン抵抗性の増大、帝王切開による出生、乳幼児期の感染症のリスクの減少、などの影響が考えられている。

様々な環境因子によって膵 β 細胞に負荷がかかり過ぎ(オーバーロード)、 β 細胞の破壊が促進されるという β 細胞破壊加速仮説が唱えられている 2 。

しかし今回、小慢事業への登録数を見る限り、日本では1型糖尿病の発症数は増加してないといえる。1~5歳発症例に限っても、増加は見られていない。近年我が国では少子化が進行している。参考として、20歳未満人口は2000年が26,008,000人、2009年が23,089,000人であり、0.89倍の減少がある。従って、20歳未満人口の減少を加味しても、発症率の増加はないと考えられる。

小児期発症の1型糖尿病は非常にまれな疾患といえる。成人まで含めても約3万人と推測される。2型糖尿病は成人では非常に多く、40歳以上の成人5~7人に1人が2型糖尿病であるとも言われる程である。しかし、小児期発症の2型糖尿病は小慢事業の登録例をみると20歳未満で1,000~2,000人と非常に少ないと考えられる。即ち、小児期発症2型糖尿病は希少疾患と考えるべきである。

今回、日本国内の発症頻度の地域差を検討した。1型糖尿病については、20歳未満人口10万人当たりの頻度は、九州、四国地方にやや多い傾向がみられた。しかし、全国的に10万人当たり20人以上で分布している(図1)。

2型糖尿病については、全国的に 10 万人当たり $2.0\sim10.0$ 人で不規則に分布している(図 2)。全国どの地域にも小児 1 型、2 型糖尿病の患者がいることが明らかになったといえる。

日本小児内分泌学会会員で日本内分泌学会 専門医あるいは日本糖尿病学会専門医を持つ 医師は、北海道、首都圏、山梨県、近畿地区、 福岡県を除き非常に少ない。これらの地域は、 糖尿病患者の比較的多い地域でもある(表 8)。 一方、このような専門医のいない県が 15 県あった。これら地域でも 1 型、2 型糖尿病患者は治療を受けている。治療に携わる医師は、小児内分泌疾患の専門知識を有していることが望ましい。従って、専門医のいない県が 15 県あることは、問題と考えられる。今後の対策が必要であろう。

日本人における1型糖尿病の出生季節性について、発症年齢との関連も含めて検討を行ったところ、2.5 歳未満発症群と15.5 歳以降発症群では有意な出生季節性を認め、6~7月の初夏に生まれたものが多かった。これらの結果は、周産期の何らかの環境因子が1型糖尿病の発症に関与すること、また発症年齢で関与の度合いが異なることを示唆するといえる。

E. 結論

ョーロッパでは、近年1型糖尿病の発症率の増加が示されている。しかし、日本では、小慢事業への登録数を見る限り、1型糖尿病の発症率は増加してない。1~5歳発症例に限っても増加は見られていない。

1型糖尿病について、0歳未満人口10万人当たりの頻度は九州、四国地方にやや多い傾向がみられた。しかし、全国的に10万人当たり20人以上で分布している。

2型糖尿病については全国的に10万人当た り2.0~10.0人で不規則に分布している。

日本小児内分泌学会会員で日本内分泌学会専門医と日本糖尿病学会専門医を持つ医師は、北海道、首都圏、山梨県、近畿地区、福岡県を除き非常に少ない。このような専門医のいない県が15県あることは問題であり、今後の対策が必要と考えられる。

引用文献・出典

1) Patterson CC, et al., EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood

- type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. Lancet 373: 2027-33, 2009.
- 2) Dahlqist G. Can we slow the rising incidence of childhood-onset autoimmune diabetes? The overload hypothesis. Diabetologia 49: 20-24, 2006.

F. 研究発表

- 1. 論文発表
- 1) 杉原茂孝. 3. 2 型糖尿病—ライフサイクル からみたその発症予防 特集小児糖尿病最 近の知見. 小児科 53: 295-301, 2012.
- 2) 杉原茂孝. 5) 小児 2 型糖尿病の病態・診断・治療. 最新臨床糖尿病学会, 日本臨床 増刊号 31-37, 2012.
- 3) 杉原茂孝. 小児1型糖尿病~特に日本と欧 米の共通点・相違点 特集:1型糖尿病~日 本から世界への発信~. Diabetes Frontier 23: 295-303, 2012.
- 4) 杉原茂孝. 小児1型糖尿病 診断と治療 特集 症例から学ぶ糖尿病. 小児科診療 75: 2203-2211, 2012.
- 5) 杉原茂孝. 日本人小児期発症 1 型糖尿病の 遺伝的素因 特集: 小児思春期糖尿病の最 近の動向. Diabetes Frontier 23: 654-665, 2012.
- 6) 杉原茂孝. 経口薬治療 小児・思春期糖尿 病の対応マニュアル. 荒木栄一, 池上博 司 編集『Visual 糖尿病臨床のすべて』, 中山書店, 東京, p.136-142, 2012.
- 2. 学会発表
- 1) 綾部匡之、深見真紀、竹原健二、掛江直子、 横谷進、杉原茂孝、松井陽. 厚生労働省小 児慢性特定疾患治療研究事業データを用 いた1型糖尿病の出生季節性の検討. 日本 糖尿病学会, 2013年5月16~18日, 熊本。
- G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

表1. 2001年~	2011年の登	録症例の	新規、継続	の別	
年度	新規診断	転入	継続	無記入、再開	合計
2001年	1,091	62	4,117	76	5,346
2002年	937	37	4,099	313	5,386
2003年	1,014	52	3,981	52	5,099
2004年	993	62	3,892	54	5,001
2005年	918	73	4,715	264	5,970
2006年	788	74	5,046	108	6,016
2007年	883	42	5,249	192	6,366
2008年	787	26	5,708	135	6,056
2009年	819	38	5,362	78	6,297
2010年	767	41	5,555	68	6,431
2011年	817	45	5,330	66	6,258
合計	9,814	552	53,054	1,406	64,226

※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用

表2. 1998	3~2011年	の糖尿病	登録症例(の男女比		
	9	男	す	አ	無記入	合計
年度	件数	率(%)	件数	率(%)	件数	件数
1998年	1,725	43.3	2,196	55.1	62	3,983
1999年	2,140	43.4	2,743	55.7	46	4,929
2000年	2,267	43.1	2,945	56.0	48	5,260
2001年	2,308	43.2	2,963	55.4	75	5,346
2002年	2,360	43.8	2,980	55.3	46	5,386
2003年	2,218	43.5	2,814	55.2	67	5,099
2004年	2,146	42.9	2,806	56.1	49	5,001
2005年	2,534	42.4	3,250	54.4	186	5,970
2006年	2,564	42.6	3,306	55.0	146	6,016
2007年	2,688	42.2	3,471	54.5	207	6,366
2008年	2,594	42.8	3,307	54.6	155	6,056
2009年	2,708	43.0	3,438	54.6	151	6,297
2010年	2,791	44.0	3,505	55.3	135	6,341
2011年	2,668	42.6	3,454	55.2	136	6,258
合計	33,711	43.0	43,178	55.1	1,509	78,308

※2012年11月時点の小慢 DB の登録データを使用

表3. 2001	-2011	年の小	慢事業	登録症	列の入っ	力疾患名	および	各件数					
入力疾患名	ICD		2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
1型糖尿病	E10.9	件数	3700	3708	3617	3519	4707	4790	5096	4871	5051	5169	5088
		率(%)	69.2	70.7	70.9	70.4	78.8	79.6	80.1	80.4	80.2	80.4	81.3
2型糖尿病	E11.9	件数	1066	1042	1042	991	1114	1110	1159	1083	1121	1119	1049
		率(%)	19.9	19.9	20.4	19.8	18.7	18.5	18.2	17.9	17.8	17.4	16.8
糖尿病	E14.9	件数	505	471	397	464	28	6	2	2	4	5	5
		率(%)	9.4	9.0	7.8	9.3	0.5	0.1	0.0	0.0	0.1	0.1	0.1
その他		件数	75	25	43	27	121	110	109	100	121	138	116
		率(%)	1.5	0.4	0.8	0.6	2.0	1.8	1.7	1.7	1.9	2.1	1.9
合計			5346	5246	5099	5001	5970	6016	6366	6056	6297	6431	6258

※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用

表4. 登	録症例のその他の入力疾患名および各件数														
*2005 <i>^</i>	~2011年 その他の内訳	200	5年	200	6年	200	7年	20	08年	200	9年	20	10年	20	11年
E11.9A	インスリン抵抗性糖尿病	20	0.34	19	0.32	16	0.25	13	0.21	12	0.19	11	0.17	6	0.10
E11.9B	インスリン受容体異常症	7	0.12	10	0.17	7	0.11	4	0.07	5	0.08	6	0.09	3	0.05
E11.9C	Leprechaunism	0	0.00	1	0.02	1	0.02	1	0.02	0	0.00	2	0.03	2	0.03
E11.9E	脂肪委縮性糖尿病	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	2	0.03	0	0.00
E11.9F	分類不能のインスリン抵抗性糖尿病	41	0.69	42	0.70	42	0.66	40	0.66	45	0.71	52	0.81	39	0.62
E11.9G	膵β細胞機能に関わる遺伝子異常による糖尿病	0	0.00	2	0.03	1	0.02	1	0.02	0	0.00	1	0.02	1	0.02
E11.9H	MODY1による糖尿病	16	0.27	11	0.18	2	0.03	1	0.02	1	0.02	2	0.03	6	0.10
E11.9I	MODY2による糖尿病	6	0.10	4	0.07	4	0.06	0	0.00	1	0.02	5	0.08	5	0.08
E11.9J	MODY3による糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	6	0.10	6	0.10	7	0.11	6	0.10
E11.9L	MODY5による糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	1	0.02	4	0.06	4	0.06	3	0.05
E11.9M	ミトコンドリア遺伝子異常による糖尿病	2	0.03	2	0.03	2	0.03	4	0.07	1	0.02	2	0.03	4	0.06
E11.9N	インスリン遺伝子異常による糖尿病	1	0.02	1	0.02	5	0.08	6	0.10	5	0.08	5	0.08	5	0.08
E11.9P	他の疾患伴う糖尿病	13	0.22	9	0.15	15	0.24	14	0.23	24	0.38	29	0.45	21	0.34
E11.9Q	膵í後糖尿病	2	0.03	1	0.02	1	0.02	0	0.00	3	0.05	2	0.03	4	0.06
E11.9R	二次性糖尿病	4	0.07	2	0.03	2	0.03	7	0.12	8	0.13	7	0.11	10	0.16

※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用

表5. 2001~2011年の新規登録症例数の変化											
	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
新規1型	582	537	598	575	648	539	625	531	589	541	570
継続1型	3015	3045	2944	2847	3809	4120	4288	4215	4376	4548	4442
新規2型	319	245	269	261	242	228	233	235	207	198	223
継続2型	728	734	753	720	796	835	878	814	885	896	795

※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用

表6. 2001~2011年の新規登録症例数の変化											
新規1型	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年
0歳発症	9	9	13	16	13	12	19	7	11	7	11
1~5歳発症	121	100	121	131	103	102	118	105	108	125	133
6~15歳発症	359	363	389	352	425	327	389	316	369	342	336

※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用

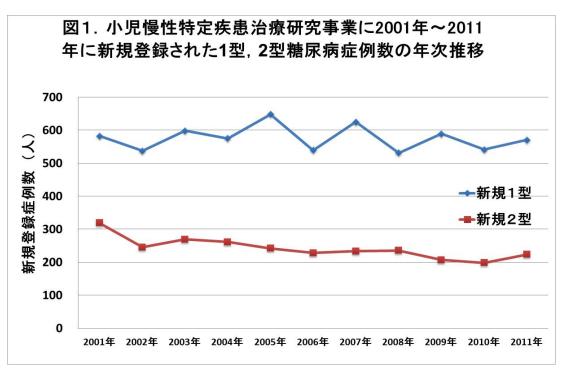
表7. 1型, 2型糖尿病患者の都道府県別登録患者数(2010年)

City No	都道府県	1型	膳尿病	2型糖尿病			
		患者総数	10万人当たり頻度	当たり頻度 患者総数 10万			
1	北海道	248	27.3	64	7.1		
2	青森	61	25.4	28	11.7		
3	岩手	63	27.2	19	8.2		
4	宮城	121	28.2	34	7.9		
5	秋田	35	20.5	10	5.8		
6	山形	49	24.0	6	2.9		
7	福島	125	32.0	24	6.1		
8	茨城県	131	24.1	21	3.9		
9	栃木	105	28.2	27	7.2		
10	群馬	91	24.8	39	10.6		
11	埼玉	261	19.7	36	2.7		
12		266	24.0	63	5.7		
13	東京	317	15.0	53	2.5		
14	神奈川	385	23.7	73	4.5		
15	新潟	73	17.8	38	9.3		
16	富山	54	29.0	12	6.5		
17	石川	50	23.3	14	6.5		
18	福井	36	23.1	12	7.7		
19	山梨	31	19.5	14	8.8		
20	 長野	88	22.7	21	5.4		
21		90	23.3	13	3.4		
22	以早 静岡	52	7.6	22	3.2		
23	愛知	293	20.2	33	2.3		
24		76	22.2	19	5.6		
25	二里 滋賀	69	24.4	13	4.6		
26		106	22.3	20	4.0		
27		341	20.8	71	4.2		
28					3.3		
	兵庫	263	25.4	34			
29	奈良	12	4.7	2	0.8		
30	和歌山	35	19.9	7	4.0		
31	鳥取	23	22.3	11	10.7		
32	島根	25	20.2	2	1.6		
33	岡山	106	29.8	16	4.5		
34	広島	102	19.5	19	3.6		
35	山口	87	35.4	12	4.9		
36	徳島	46	33.8	3	2.2		
37	香川	41	22.5	11	6.0		
38	愛媛	74	30.0	18	7.3		
39	高知	37	30.3	8	6.6		
40	福岡	168	17.7	45	4.7		
41	佐賀	39	23.5	4	2.4		
42	長崎	110	42.8	14	5.4		
43	熊本	81	23.5	23	6.7		
44	大分	84	39.1	14	6.5		
45	宮崎	46	22.1	24	11.5		
46	鹿児島	108	33.2	21	6.5		
47	沖縄	65	20.1	21	6.5		

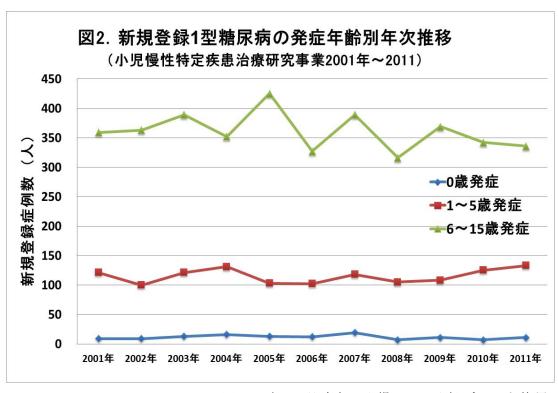
※2012年11月時点の小慢 DB の登録データを使用

表8.1型,2型糖尿病患者の都道府県別登録患者数(2010年)と小児内分泌専門医数 No. 都道府県 1型糖尿病 2型糖尿病 C.内分泌学会専門医 D.糖尿病学会専門医 A+B/C No. 都道府県 1型糖尿病 2型糖尿病 C.内分泌学会専門医 D.糖尿病学会専門医 A+B/C A.患者数 B.患者数 (小児内分泌学会会員) (小児内分泌学会会員) A.患者数 B.患者数 (小児内分泌学会会員) (小児内分泌学会会員) 25 滋賀 1 北海道 青森 26 京都 岩手 27 大阪 宫城 兵庫 秋田 奈良 山形 30 和歌山 福島 鳥取 茨城県 島根 栃木 岡山 群馬 広島 埼玉 山口 千葉 36 徳島 香川 14 神奈川 愛媛 新潟 高知 富山 福岡 石川 佐賀 42 長崎 福井 山梨 43 熊本 長野 44 大分 岐阜 45 宮崎 静岡 46 鹿児島 愛知 沖縄 三重

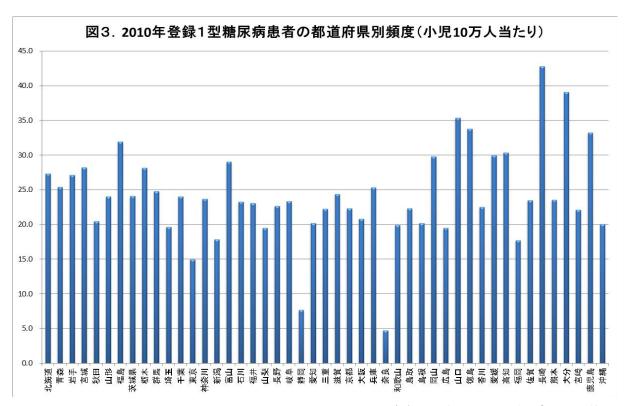
※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用



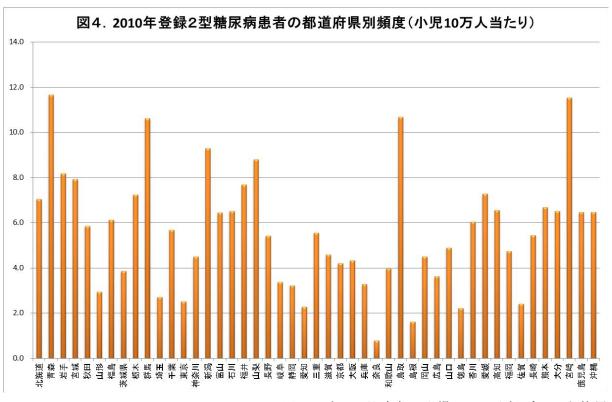
※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用



※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用



※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用



※2012 年 11 月時点の小慢 DB の登録データを使用