

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月12日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790573

研究課題名（和文） 小児期発症1型糖尿病患者の発症後45年における予後と死因の調査

研究課題名（英文） Prognosis and causes of death among patients with childhood-onset type 1 diabetes at the 45-year duration

研究代表者

森本 彩 (MORIMOTO AYA)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：70385368

研究成果の概要（和文）：

1965～1979年に日本全国において18歳未満で1型糖尿病と診断された患者1,385例を対象とし、生命予後の検討を行った。2010年における死亡のリスクは一般人口の10.1倍であった。また、男性は女性に比べ、死亡のリスクが1.4倍高かった。しかし、追跡30年における一般人口に対する死亡のリスクを診断年群別にみると、1965-69年診断群では19.0倍、1975-79年診断群では6.9倍と、10年後に診断を受けた群で大きく改善していた。死因に関しては、死因判定委員会での検討後に公表予定である。

研究成果の概要（英文）：

The study comprised 1,385 patients who were diagnosed as having type 1 diabetes before the age of 18 years during 1965 and 1979. The mortality risk of this cohort as of 2010 was 10.1-fold higher than that of the general population, and males had a 1.4-fold higher risk than did females. However, the mortality risk at the 30-year follow-up markedly improved from 19.0 in the 1965-69 diagnosis group to 6.9 in the 1975-79 diagnosis group. The causes of death will be analyzed after a discussion in the mortality classification committee.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：1型糖尿病、疫学、予後、生存率

1. 研究開始当初の背景

(1) Diabetes Epidemiology Research International (DERI) Mortality 研究

1980年代、世界から1型糖尿病の発症頻度に関するデータが集積され、その頻度には世界で大きな格差があることが次第に明らかとなった。しかし、1型糖尿病患児の予後に関する国際比較研究は皆無であった。そこで、「発症率の差が1型糖尿病の予後に影響を与えているか否か」が、小児1型糖尿病の疫学に関心を持つ研究者の間で話題になった。そこで、米国ピッツバーグ大学小児科および公衆衛生大学院に留学中であった田嶋（現在、東京慈恵会医科大学名誉教授）と同大学院のLaPorte教授が、1型糖尿病の発症率が最も高いフィンランド（Tuomilehto教授）および発症率が米国と日本の間であるイスラエル（Laron教授、Karp教授）に、共同研究への参加を要請した。

これら4カ国で「1965年から1979年の間に、18歳未満で発症し診断時にインスリン治療が開始された症例」という、同一の基準を満たした症例を本研究の調査対象とした。日本では、三木、日比らによる2回の全国調査で登録された糖尿病患児より、上記基準を満たす者を対象とした。さらに、北川教授（当時日本大学小児科）を主任研究者とし、全国の分担研究者からなる研究班を組織した。

(2) DERI Mortality 研究におけるこれまでの報告

追跡5年時で最初の報告を行った（Diabetes Care 14: 55-60, 1991）。SMR（Standardized Mortality Ratio: 標準化死亡比）を求めると、フィンランド1.9、米国2.3、イスラエル1.6であるのに対し、日本では9.9と、その死亡のリスクは一般人口の約10倍にもなることが報告された。死因に関しては、日本、米国、イスラエルでは死因の第1位が急性合併症（糖尿病性昏睡、低血糖昏睡）であったが、フィンランドでは事故・自殺が死因の第1位であり、第2位が急性合併症であった。また、他の国はいずれも10%以下であった末期腎症による死亡が、日本でのみ約30%もみられた。

さらに1990年における報告では、SMRは日本13.5、米国4.9、フィンランド3.4、イスラエル2.7、と日本においてさらに高くなった（Am J Publ Health 142: 612-8, 1995）。

以後、サブ解析を含め定期的に報告を行い、調査を継続している。2000年における日本のDERIコホートのSMRは12.0であった。

2. 研究の目的

わが国で唯一の全国規模の1型糖尿病患者

のコホートを最長40年間追跡し（罹病期間最長45年間）、これまで明らかにされていない1型糖尿病患者の長期予後と死因を調査することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 対象者

1970年および1981年に行われた小児糖尿病の全国調査で見いだされた症例のうち、1965～1979年に18歳未満で1型糖尿病と診断された1,385例（男性556例、女性829例）が本研究の対象である。なお、研究開始時の対象者数は1,408例であったが、追跡中に2型糖尿病であることが判明した症例など計23例を除外したため、1,385例となった。1型糖尿病患者の定義は、糖尿病診断時にインスリン治療が開始された患者とした。1965～1969年に診断された症例は1970年1月1日より追跡開始し、1970～1979年に診断された症例は1980年1月1日より追跡開始した。

(2) 方法

主治医に調査用紙（アンケート）を郵送し、記入を依頼した。調査項目は、通院状況（通院中、死亡、転医、不明のいずれか）および最終通院日とした。これらの情報より、2010年1月1日までの生存状況を追跡した。転医の場合は、転医先に改めて調査用紙記入を依頼した。死亡例については、死因や死亡時の状況についても調査用紙に記入を依頼した。アンケートに協力して頂いた担当医に対しては、1症例に対し500円分の図書カードを後日謝礼としてお送りした。

アンケート調査で転帰不明・回答なしの症例については、住民票や、学術研究目的として法務省の認容のもと、戸籍抄本・謄本から生存状況を確認した。さらに、主治医から死因に関する情報が得られない場合や、住民票や戸籍抄本・謄本により死亡が判明した場合は、同じく法務省の認容のもと、各法務局・地方方法務局宛てに死亡診断書記載事項証明書を請求した。

(3) 統計解析

SMRの計算には、1970～2009年の厚生労働省発表の性・年齢別死亡率を用いた。累積生存率は、カプラン・マイヤー法を用いた生命表解析で求めた。また、コックス比例ハザードモデルにより、診断年群（1965-69年診断群・1975-79年診断群）、性別の生命予後への影響を調べた。その際、追跡開始前の糖尿病罹病期間により補正を行った。

本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会承認を受けて行なわれた。

4. 研究成果

(1) 結果

1,385 例のうち、1,298 例 (93.7%) において 2010 年 1 月 1 日における生存状況が判明した。生存例 1,016 例 (73.4%)、死亡例 282 例 (20.4%) であった。生存状況が不明であった 87 例については、2010 年以前の生存状況を解析に用いた。

診断時年齢は 8.8 ± 4.1 歳 (平均値 \pm 標準偏差、以下同様)、糖尿病罹病期間は 31.8 ± 7.8 歳 (最長 45 年間)、追跡期間は 28.3 ± 7.8 歳 (最長 40 年間) であった。死亡者のみで検討した死亡時年齢は、 33.4 ± 9.5 歳であった。

粗死亡率 (対 10 万人年) は 720.1 [95% 信頼区間 (95% CI) 639.5-805.4]、SMR は 10.1 (9.0-11.3) であった。男性の粗死亡率は女性より高かった (854.6 対 631.4)。しかし、男性の方が一般人口における死亡率が高いため、SMR は男性の方が女性より低かった (9.3 対 13.3)。追跡 30 年における粗死亡率および SMR は、1965-69 年診断群に比べ 1975-79 年診断群で大きく改善した (粗死亡率: 1,342.9 対 405.4、SMR: 19.0 対 6.9)。

累積生存率は、追跡 10 年、20 年、30 年、40 年において、それぞれ 95.9%、89.6%、80.7%、67.9% であった (図 1)。

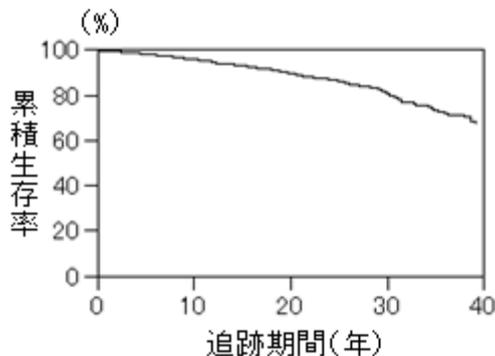


図 1: 小児期発症 1 型糖尿病患者の累積生存率 (全対象者)

男性の累積生存率は、追跡 20 年までは女性と同等であったが、その後低下し、追跡 40 年間の解析では男女間に有意差を認めた ($P=0.0091$) (図 2)。診断年群別では、1975-79 年診断群の累積生存率は、1965-69 年診断群に比べ大きく改善した ($P < 0.0001$) (図 3)。

コックス比例ハザードモデルでは、1965-69 年診断群は 1975-79 年診断群に比べ 3.46 倍 (95% CI: 2.58-4.63, $P < 0.0001$)、男性は女性に比べ 1.39 倍 (95% CI: 1.06-1.82, $P=0.017$) 死亡のリスクが高いことが示された。

なお、死因に関しては、アンケートや死亡診断書記載事項証明書より得られた情報をもとに、死因判定委員会にて検討を行った上で、解析を行う予定である。

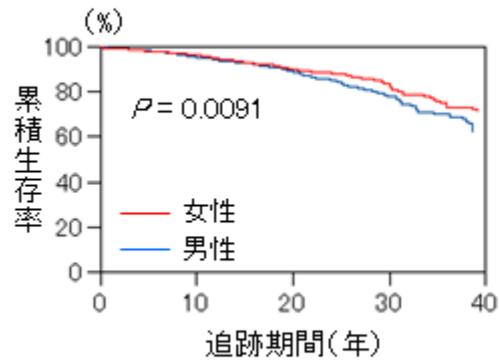


図 2: 小児期発症 1 型糖尿病患者の累積生存率 (性別)

P 値はログランク検定により計算した。

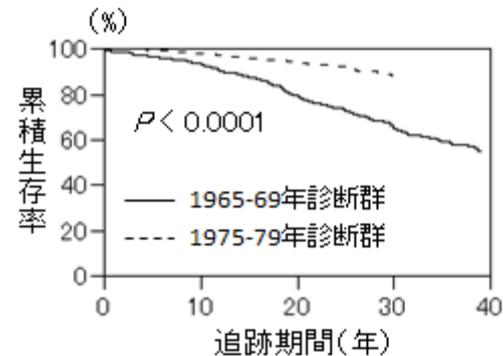


図 3: 小児期発症 1 型糖尿病患者の累積生存率 (診断年群別)

P 値はログランク検定により計算した。

(2) 考察

1965~1979 年に診断された小児期発症 1 型糖尿病患者を対象とし、生命予後の検討を行った。2010 年における死亡のリスクは、一般人口の 10.1 倍であった。欧米では小児期発症 1 型糖尿病患者の SMR はおよそ 3~5 であるため、日本の 1 型糖尿病患者の生命予後は欧米に比べ不良であることが示された。

しかし、追跡 30 年における SMR を診断年群別にみると、1965-69 年診断群では 19.0、1975-79 年診断群では 6.9 と、10 年後に診断を受けた群で大きく改善していた。生命予後の時代的変遷については、米国やフィンランドの DERI コホートにおいても検討されている。米国では、1965-69 年診断群の 9.3 から 1975-79 年診断群の 5.6 へと改善が認められており、日本と同様な傾向を示した (Diabetes Care 33:2573-2579, 2010)。一方フィンランドでは、1965-69 年診断群の SMR は 2.9、1975-79 年診断群では 3.1 であり、生命予後は 10 年後の診断群においても同等であった (Diabetes Care 26:2037-2042, 2003)。フィンランドは、1 型糖尿病の発症率

が著しく高いことから、1960年代から糖尿病に対する医療システムが確立しており、1965年からはインスリン費用が免除されている。さらに、1975年には糖尿病の治療指針の初版が出版された。この様に、フィンランドは世界に先駆けて糖尿病をとりまく医療環境が整っていたため、1965-69年診断群と1975-79年診断群の生命予後が同等であったと考えられた。一方、日本では、18歳未満対象の小児慢性特定疾患登録による医療費免除は1974年から開始されていたが、インスリン自己注射は1981年に保険適用を受けるまで法的には認められておらず、HbA1c測定と血糖自己測定も1980年代に入ってから保険適用を受けた。従って、日本では1970年代中頃から1980年代にかけて1型糖尿病をとりまく医療環境が大きく変化した。これらの変化が、1965-69年診断群と1975-79年診断群における生命予後の相違に影響を与えたと考えられた。

さらに、1965-69年診断群と1975-79年診断群では、初期治療や強化インスリン療法を受けるまでの期間も異なると考えられた。1981年の調査によると、このコホートの約7割が1日1回のインスリン注射療法を行っていた(ホルモンと臨床 30:981-992, 1982)。当時最も主流であった血糖コントロール指標は尿検査であり、病院では空腹時血糖値が恒常的に測定された。なお、HbA1cが登場したのは、1970年代後半である。

また、1993年のDiabetes Control and Complications Trial (DCCT) (N Engl J Med 329:977-986, 1993)の報告以降、日本でも1型糖尿病に対して強化インスリン療法が導入されるようになった。しかし、その時点で既に1965-69年診断群にとっては罹病期間が約25年経過していた。DCCTとそれに続くThe Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) studyでは、初期に強化療法を受けてHbA1c 7%程度に維持した群では、その後HbA1cが高くなっても、細小血管障害や心疾患のリスクが低下していたことが示された(JAMA 287:2563-2569, 2002, N Engl J Med 353:2643-2653, 2005)。一方、従来インスリン療法を受けた群が後に強化療法に変更して良好な血糖コントロールを得たとしても、合併症の発症と進展は抑制されなかった。このことは、“metabolic memory”と呼ばれ、発症早期の治療効果は年余にわたって影響を及ぼすこと、従って早期からの厳格な血糖管理の重要性を示す根拠となった。

血糖コントロールだけではなく、血圧や脂質のコントロールも、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体遮断薬、スタチン系製剤などの登場によって改善し、その恩恵を1975-79年診断群の方がより

早期に受けることが出来たと推測される。また、我々が以前行った、1型糖尿病患者における社会・経済的因子と死亡の関連を検討したケースコントロール研究の結果では、教育歴が長く、主治医の変更回数が少なく、糖尿病の専門病院を受診し、インスリン注射回数が多く、月に1回以上受診していたものにおいて、死亡のリスクが低かった(Diabetologia 39:710-716, 1996)。これらの要因も、1965-69年診断群と1975-79年診断群の生命予後の相違につながったと考えられる。

本研究の限界としては、解析において血糖コントロール状態を考慮にいれられなかったことが挙げられる。血糖コントロール指標のゴールドスタンダードはHbA1cであるが、本研究の初期においてはHbA1c測定が現在のように行われておらず、血糖コントロール状態を標準化した方法で把握することは困難であった。

なお、本報告書作成時現在、1,385例のうち1,298例(93.7%)について、2010年1月1日における生存状況を確認し得ている。しかし、不明の87例については、現在も追跡を行っているところである。今後それらの結果を含めた上で、2010年時の予後・死因調査について、論文化を含めた公表を検討している。

以上、わが国における唯一の全国レベルの小児期発症1型糖尿病患者の追跡調査であるDERI Mortality研究における最新の知見をまとめた。一般人口と比較すると依然として高い死亡のリスクを糖尿病のない人と同等なレベルにするために、得られた研究成果を米国・フィンランドと国際比較することも検討している。今後も、わが国で現在の小児1型糖尿病の管理において足りない点は何か、疫学研究を通じて追求していきたい。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Naoko Tajima, Aya Morimoto. Epidemiology of Childhood Diabetes Mellitus in Japan. Pediatric Endocrinology Reviews Suppl. 1. 2012;10:44-50. (査読なし)

[学会発表] (計8件)

- ① Aya Morimoto, Yoshiko Onda, Rimei Nishimura, Hironari Sano, Kazunori Utsunomiya, Naoko Tajima. Who Treats Patients with Childhood-Onset Adult Type 1 Diabetes in Japan - The Pediatrician or Internist? Results from the DERI Mortality Study. 9th IDF-WPR

Congress and 4th AASD Scientific Meeting. 2012年11月26日 京都

- ② 森本彩、西村理明、佐野浩斎、田嶋尚子、宇都宮一典、DERI 研究班. 小児期発症 1 型糖尿病患者における失明と死因の関係: DERI Mortality Study. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2012 年 5 月 19 日
- ③ Aya Morimoto, Rimei Nishimura, Hironari Sano, Kazunori Utsunomiya, Naoko Tajima. Causes of death after initiation of dialysis among patients with childhood-onset type 1 diabetes in Japan - DERI Mortality Study. 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2011 年 9 月 15 日 ポルトガル
- ④ 森本彩、田嶋尚子、西村理明、佐野浩斎、松平透、宇都宮一典、DERI 研究班. 小児期発症 1 型糖尿病患者における透析導入の有無と死因の関係- DERI Mortality Study -. 第 54 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2011 年 5 月 21 日
- ⑤ Aya Morimoto, Rimei Nishimura, Hironari Sano, Toru Matsudaira, Naoko Tajima, Kazunori Utsunomiya. Long-term mortality and causes of death among patients with type 1 diabetes in Japan. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. 2010 年 9 月 22 日 スウェーデン
- ⑥ 森本彩、西村理明、松平透、佐野浩斎、田嶋尚子、宇都宮一典、DERI 研究班. 小児期発症 1 型糖尿病患者における追跡開始後最長 35 年次の予後調査-死因を含めて. 第 53 回日本糖尿病学会年次学術集会. 2010 年 5 月 27 日

[図書] (計 1 件)

- ① 森本彩、西村理明、田嶋尚子. 糖尿病専門医研修ガイドブック改訂第 5 版 第 2 章 糖尿病の疫学. 2012 ; 9-26. 診断と治療社

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森本 彩 (MORIMOTO AYA)
東京慈恵会医科大学・医学部・助教
研究者番号 : 70385368

(2) 連携研究者

田嶋 尚子 (TAJIMA NAOKO)

東京慈恵会医科大学・医学部・名誉教授
研究者番号 : 70112836

西村 理明 (NISHIMURA RIMEI)
東京慈恵会医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 20343535

佐野 浩斎 (SANO HIRONARI)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 20408404

恩田 美湖 (ONDA YOSHIKO)
東京慈恵会医科大学・医学部・大学院生