

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

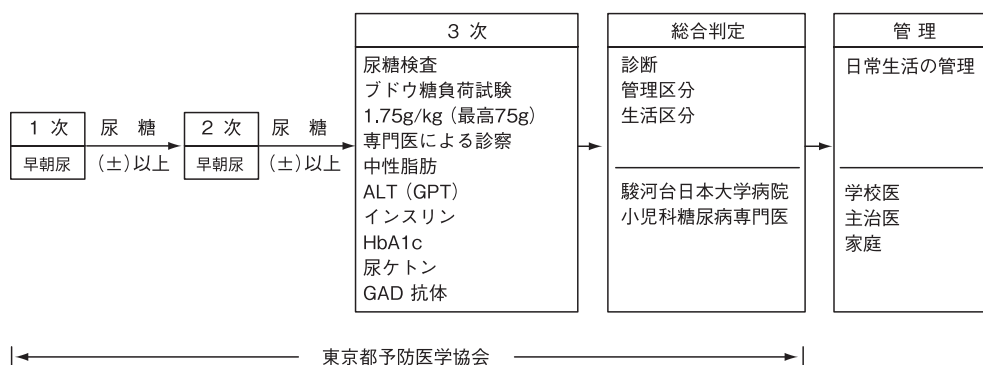
■検診の対象およびシステム

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。

2011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、あきる野の6市、瑞穂、日の出の2町の計17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)年から都内一部の公立・私立学校の児童生徒を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、前ページのとおりであるが、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、2011年度に東京都内9区・6市・2町の計17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。

2011年度の実施成績

2011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。2011年度は、検査者総数342,744人に対して尿糖検査を行ったが、1次検査の陽性者は211人で陽性率は0.06%であり、2次検査の陽性者は44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おのおの0.04、0.09、0.14%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0.01、0.02、0.02%であり、これらの値は前年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。2011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8人、10人であった。これらの対象に空腹時血糖(fasting plasma glucose: FPG)とHbA1c(日本糖尿病学会: JDS値)の測定および経口ブドウ糖負荷試験(oral glucose tolerance test: OGTT, 1.75 g/kg・体重で最大75 g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

表1 尿糖検査総実施件数及び陽性率

区分	(2011年度)					
	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	11,105	4	0.04	4	0	0.00
小学校	220,076	87	0.04	65	22	0.01
中学校	93,380	87	0.09	70	17	0.02
高等学校	15,284	22	0.14	16	3	0.02
大学	2,520	6	0.24	2	0	0.00
その他の学校	379	5	1.32	3	2	0.53
計	342,744	211	0.06	160	44	0.01

(注) ① %は、1次検査者数に対するもの

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

(2011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	18,226	18,150	36,376	3	8	11	0.02	0.04	0.03	3	4	7	1	2	3	0.01	0.01	0.01
	2年	18,527	18,139	36,666	9	4	13	0.05	0.02	0.04	9	3	12	4	1	5	0.02	0.01	0.014
	3年	18,568	17,846	36,414	4	4	8	0.02	0.02	0.02	4	3	7	2	0	2	0.01	0.00	0.01
	4年	18,528	18,271	36,799	7	10	17	0.04	0.05	0.05	4	7	11	1	2	3	0.01	0.01	0.01
	5年	18,766	18,344	37,110	9	7	16	0.05	0.04	0.04	8	6	14	4	0	4	0.02	0.00	0.01
	6年	18,556	18,075	36,631	8	14	22	0.04	0.08	0.06	5	9	14	3	2	5	0.02	0.01	0.014
計	111,171	108,825	219,996	40	47	87	0.04	0.04	0.04	33	32	65	15	7	22	0.01	0.006	0.01	
中学校	1年	15,786	16,284	32,070	12	17	29	0.08	0.10	0.09	11	11	22	2	4	6	0.01	0.02	0.02
	2年	15,198	15,464	30,662	10	13	23	0.07	0.08	0.08	8	11	19	3	2	5	0.02	0.01	0.02
	3年	15,029	15,431	30,460	21	13	34	0.14	0.08	0.11	17	11	28	6	0	6	0.04	0.00	0.02
	計	46,013	47,179	93,192	43	43	86	0.09	0.09	0.09	36	33	69	11	6	17	0.02	0.01	0.02
高等学校	1年	1,943	3,654	5,597	6	3	9	0.31	0.08	0.16	5	2	7	2	0	2	0.10	0.00	0.04
	2年	1,686	3,436	5,122	1	2	3	0.06	0.06	0.06	1	2	3	0	0	0	0.00	0.00	0.00
	3年	1,642	2,920	4,562	3	7	10	0.18	0.24	0.22	2	4	6	0	1	1	0.00	0.03	0.02
校計	5,271	10,010	15,281	10	12	22	0.19	0.12	0.14	8	8	16	2	1	3	0.04	0.01	0.02	

(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

(2011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	166,691	59	0.04	48	17	0.01	8	1	0.001	0	0	0	0	0	0
中学校	66,035	64	0.10	55	13	0.02	10	5	0.008	0	0	0	0	0	0
計	232,726	123	0.05	103	30	0.01	18	6	0.003	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

で時間毎にインスリン濃度 (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 (GADA) を測定した。(検診システム図 [P31])

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 126 mg/dl、OGTTにおける2時間血糖値 \geq 200 mg/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 < 126 mg/dl、OGTTにおける2時間血糖値 140~199 mg/dlをIGTと診断し、正常はFPG < 110 mg/dlかつOGTTにおける2時間血糖値 < 140 mg/dlとなっている。

3次精密検査により、2011年度は小学生の1人と中学生の5人が糖尿病と診断された(表3)。2011年度における小学生、中学生の糖尿病発見率はおのおの0.001%、0.008%、全体では0.003%であり、10万人対発見頻度はおのおの1.6人、11.4人、全体で5.1人であった。一方、2011年度の検診で、糖尿病疑、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

表4 検診で糖尿病と診断された症例の臨床的特徴

(2011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)					
(小学生)														
1.	F	11	-20.3	なし	2+/-	142	3.95	ND	ND	7.9	80.0	47	7	1型
(中学生)														
2.	F	12	51.2	母, 祖母2型	3+/-	211	22.20	ND	ND	8.1	<0.3	196	81	2型
3.	M	13	-8.4	なし	3+/3+	333	1.00	ND	ND	11.3	0.9	86	11	1型
4.	M	14	49.9	祖父母2型	3+/3+	349	15.90	ND	ND	9.4	<0.3	817	136	2型
5.	M	14	3.2	母, 祖母2型	3+/-	217	3.74	ND	ND	11.9	<0.3	33	17	2型
6.	M	14	34.8	なし	\pm /-	204	15.50	ND	ND	10.9	<0.3	89	83	2型

(注) *第1度近親者における糖尿病家族歴

かった。

2011年度の検診で糖尿病と診断された6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6人の病型は、1型糖尿病が2人、2型糖尿病が4人であった。

なお、2011年度の検診では、糖尿病と診断されたすべての症例がFPG \geq 126 mg/dlかつ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, 3はともにやせ型で1型糖尿病と診断されたが、臨床型として最終的に症例1は緩徐進行型、症例3は急性発症型に分類された。すなわち、症例1では古典的な糖尿病症状はほとんど認めず、FPG 142 mg/dl、尿ケトンは陰性であり、IRI 3.95μ U/mlと膵 β 細胞機能は枯渇していなかった。しかしGAD抗体価は80.0 U/mlと高値であることから、発症に膵島特異的自己免疫が関与しており、病型として緩徐進行型1型糖尿病²⁾と診断した。症例3に関しては、血糖値、HbA1c値がともに高値でケトosisを認め、IRIは低値であったために急性発症1型糖尿病と診断した。なお、GAD抗体は陰性であったが、別に測定したIA-2 (insulinoma-associated antigen-2)抗体は陽性であり、発症に膵島特異的自己免疫が関与していると考えられた。

症例2, 4~6は2型糖尿病と診断されたが、臨床型

として最終的に症例2, 4, 6は肥満型、症例5は非肥満型あるいはMODY (maturity onset diabetes of the young)と診断された。症例2, 4, 6はいずれも肥満度が20%以上で、黒色表皮腫を認め、IRIは高値であり、インスリン抵抗性の存在が考えられた。そしてGAD抗体はいずれも陰性だった。さらに2例に中性脂肪(TG)の高値、全例に肝機能障害を認め、他のメタボリック症候群の合併が示唆された。一方、症例5は診断時の肥満度は32%で肥満を認めず、黒色表皮腫も存在せず、またIRIは 3.74μ U/mlと比較的低値であったが、GAD抗体は陰性であり、糖毒症が改善した時点でIRIが上昇し、インスリン治療を必要としなかったことから非肥満2型糖尿病と病型診断した。しかし母親家系に糖尿病歴が濃厚であったために単一遺伝子糖尿病を疑い、MODYおよびミトコンドリア糖尿病に関する遺伝子検査を施行したが、遺伝子変異は同定されなかった。現在診断から2年が経過するが、 α -グルコシダーゼ阻害薬にて良好な血糖コントロールを維持している。

1974年~2011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。

緩徐進行型1型糖尿病、非肥満2型糖尿病、単一遺伝子異常に基づく糖尿病の鑑別

緩徐進行型1型糖尿病、非肥満2型糖尿病、MODY

表5 小児2型糖尿病の年度別発症率

(1974~2011年度)

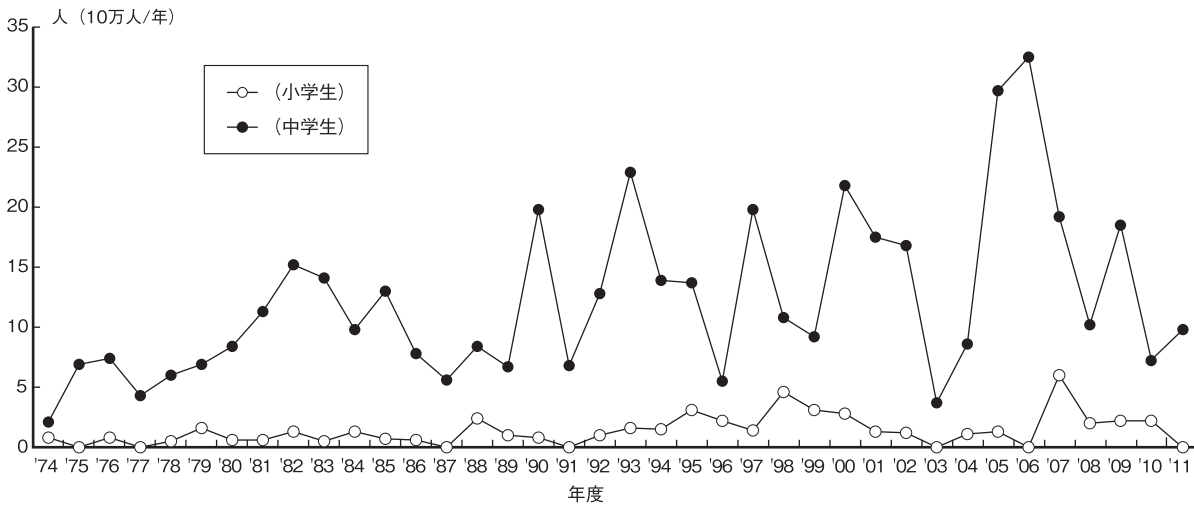
年 度	小 学 校								中 学 校							
	1次検査		2次検査		3次検査数	2型糖尿病数	修正2型DM数(10万当り)	5年毎の平均(10万当り)	1次検査		2次検査		3次検査数	2型糖尿病数	修正2型DM数(10万当り)	5年毎の平均(10万当り)
	検査数	陽性数	検査数	陽性数					検査数	陽性数	検査数	陽性数				
1974 (昭和49)	157,492	188	171	40	35	1	0.8		63,130	159	149	48	39	1	2.1	
1975 (50)	160,609	141	130	30	26	0	0		64,480	138	126	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		65,146	57	45	19	12	6	18.5	
2010 (22)	162,695	50	36	18	11	5	2.0	1.4	62,458	56	45	16	9	2	7.1	11.6
2011 (23)	166,691	59	48	17	8	0	0		66,035	64	55	13	10	4	9.1	

(注)2008年版までは、小児糖尿病の年度別発症率を示したが、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

を主とした単一遺伝子異常に基づく糖尿病を診断時の臨床的特徴から鑑別し、病型診断することは容易なことではない。表6に1型糖尿病、2型糖尿病、単一遺伝子異常に基づく糖尿病の臨床的特徴を示すが、緩徐進行型1型糖尿病では膝島特異的自已抗体が陽性である確率が高く、また多くの症例で、診断から2年以内に生存のために継続したインスリン治療を必要とすることが重要な診断のポイントになる^{2,3)}。一方、2型糖尿病と単一遺伝子異常に基づく糖尿病では基本的に膝島特異的自已抗体は陰性であり、短期間

にインスリン依存となるケースは少ない。MODYおよびミトコンドリア遺伝子異常による単一遺伝子異常に基づく糖尿病では、家族歴が極めて濃厚で、グルコキナーゼ遺伝子やHNF-1 α などのMODY遺伝子変異あるいはミトコンドリアDNA遺伝子3243変異(3243A>G)の頻度が高く、また各病型に特徴的な臨床症状が存在することが診断のポイントである⁴⁾。非肥満2型糖尿病は、これらの病型が否定された場合に診断されるケースが多いが、その臨床型にはかなりの多様性が存在し、また全ての医療施設で単一遺伝

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症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

表6 糖尿病の各病型と特徴

	1型糖尿病	2型糖尿病	単一遺伝子性糖尿病
遺伝形式	多因子 HLAが関与	多因子	単一遺伝子
糖尿病家族歴	2~4%	50~80%	90%以上
発症年齢	乳幼児期~	通常思春期~	一定していない
発症様式	急性発症70% 緩徐進行25% 劇症<5%	比較的緩徐だが一定していない	一定していない
肥満	非糖尿病患者と同等 黒色表皮腫はない	80%~ 黒色表皮腫を伴う	非糖尿病患者と同等
ウイルス感染	エンテロウイルスの関与?	関与なし	関与なし
自己免疫	70~90%に膵島関連自己抗体陽性	関与なし	関与なし
膵β細胞機能	低下している	肥満では過分泌 初期分泌反応は低下	タイプにより異なる
頻度	30~40% 発症頻度: 1.5~2.0/10万人/年	60~70% 発症頻度: 2.5~3.5/10万人・学童/年	1~3%

子異常を検査できるわけでもなく、未知の遺伝子変異も少なからず存在することから、診断時の臨床的特徴からこれらの病型を正確に診断することは困難である。

文献

- 1) The Committee of Japan Diabetes Society on the diagnostic criteria of diabetes mellitus. Report of the Committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. Diabetol Int 2010; 1: 2-20
- 2) Urakami T, Miyamoto Y, Fujita H, Kitagawa T. Type 1 (insulin-dependent) diabetes in Japanese children is not a uniform disease. Diabetologia 1989; 32:312-315
- 3) Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Saito H, Mugishima H. Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan area. Diabet Res Clin Paract 80: 473-476, 2008
- 4) Yorifuji T, Fujimaru R, Hosokawa Y, Tamagawa N, Shiozaki M, Aizu K, Jinno K, Maruo Y, Nagasaka H, Tajima T, Kobayashi K, Urakami T. Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. Pediatr Diabet 13: 26-32, 2012