

糖尿病検診

■検診を指導・協力した先生

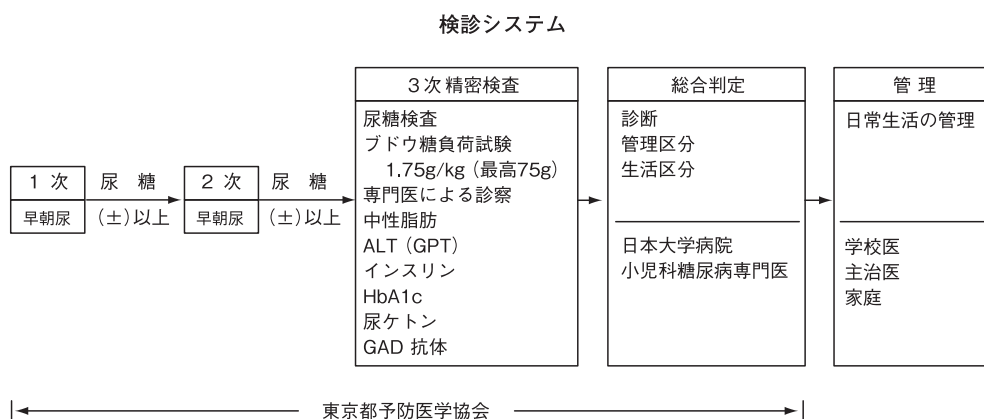
浦上達彦
日本大学医学部教授

■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。

2014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。



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、2014年度に東京都内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。本稿ではその実施成績を報告するとともに、小児糖尿病の診断に関する問題点について述べる。

2014年度の実施成績

2014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。2014年度は、検査者総数335,512人に対して尿糖検査を行った結果、1次検査の陽性者は296人で陽性率

は0.09%であり、2次検査の陽性者は69人で陽性率は0.02%であった。そしてこれらの値は前年とはほぼ同等であった。

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0.05%、0.15%、0.23%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%、0.04%、0.01%であり、これらの値は前年とはほぼ同様であった。

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症と診断された症例の頻度を示す。2014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17人、19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

表1 尿糖検査総実施件数および陽性率

(2014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	11,508	3	0.03	2	1	0.01
小 学 校	217,228	118	0.05	85	30	0.01
中 学 校	91,594	138	0.15	109	35	0.04
高 等 学 校	14,337	33	0.23	20	2	0.01
大 学	481	2	0.42	0	0	0.00
その他の学校	364	2	0.55	1	1	0.27
計	335,512	296	0.09	217	69	0.02

(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

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)および膵島特異的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 126 mg/dl, OGTTの2時間血糖値 \geq 200mg/dl, HbA1c (NGSP) \geq 6.5%]の場合に糖尿病と診断した¹⁾。またFPG<126mg/dl, OGTTの2時間血糖値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。

これらの診断基準に基づき, 3次精密検査により, 2014年度は小学生の4人と中学生の3人が糖尿病と診断された(表3)。糖尿病疑, 耐糖能異常, 高インスリン血症と診断された者はいなかった。2014年度における糖尿病の発見率は全体で0.003%, 被験者10万人対発見頻度は5.71であり, そして小学生の糖尿病発見率は0.002%, 被験者10万人対発見頻度は4.34, 中学生の糖尿病発見率は0.005%, 被験者10万人対発見頻度は8.94であった。

2014年度の検診で糖尿病と診断された7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。糖尿病の病型では, 小学生の4人が1型糖尿病, 中学生の2人が2型糖尿病, 中学生の1人が後にいった遺伝子診断の結果, 若年発症成人型糖尿病:maturity-onset diabetes of the young (MODY) 1と診断された。症例1, 4は, FPGおよびHbA1cがともに糖尿病

表2 学年別・性別尿糖陽性(1次, 2次連続陽性)率

(2014年度)

項目	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	19,077	18,749	37,826	5	5	10	0.03	0.03	0.03	5	4	9	1	1	2	0.01	0.01	0.01
	2年	18,497	18,302	36,799	9	10	19	0.05	0.05	0.05	7	8	15	3	2	5	0.02	0.01	0.01
	3年	17,500	17,376	34,876	6	7	13	0.03	0.04	0.04	5	3	8	0	2	2	0.00	0.01	0.01
	4年	17,859	17,836	35,695	6	19	25	0.03	0.11	0.07	5	14	19	3	6	9	0.02	0.03	0.03
	5年	18,208	17,962	36,170	16	7	23	0.09	0.04	0.06	11	3	14	5	2	7	0.03	0.01	0.02
	6年	18,254	17,605	35,859	12	16	28	0.07	0.09	0.08	7	13	20	0	5	5	0.00	0.03	0.01
計	109,395	107,830	217,225	54	64	118	0.05	0.06	0.05	40	45	85	12	18	30	0.01	0.02	0.01	
中学 校	1年	15,344	15,690	31,034	18	20	38	0.12	0.13	0.12	16	18	34	7	8	15	0.05	0.05	0.05
	2年	15,322	15,054	30,376	16	17	33	0.10	0.11	0.11	13	14	27	5	3	8	0.03	0.02	0.03
	3年	15,061	15,044	30,105	25	38	63	0.17	0.25	0.21	20	25	45	5	5	10	0.03	0.03	0.03
計	45,727	45,788	91,515	59	75	134	0.13	0.16	0.15	49	57	106	17	16	33	0.04	0.03	0.04	
高等 学 校	1年	1,925	3,084	5,009	1	8	9	0.05	0.26	0.18	1	3	4	0	0	0	0.00	0.00	0.00
	2年	1,750	3,164	4,914	6	7	13	0.34	0.22	0.26	2	5	7	0	0	0	0.00	0.00	0.00
	3年	1,687	2,727	4,414	6	5	11	0.36	0.18	0.25	5	5	10	1	1	2	0.06	0.04	0.05
計	5,362	8,975	14,337	13	20	33	0.24	0.22	0.23	8	13	21	1	1	2	0.02	0.01	0.01	

(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

(2014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	164,112	95	0.06	69	22	0.01	17	4	0.002	0	0.00	0	0.00	0	0.00
中学校	65,134	107	0.16	87	30	0.05	19	3	0.005	0	0.00	0	0.00	0	0.00
計	229,246	202	0.09	156	52	0.02	36	7	0.003	0	0.00	0	0.00	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

(2014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)					
1.	女	6	-2.2	なし	3+/3+	183	1.65	ND	ND	10	46	102	11	1型
2.	男	7	-6.3	祖母が2型	3+/-	87	1.83	337.00	6.40	9	13	37	18	1型
3.	女	8	0.3	なし	2+/-	110	4.62	246.00	35.10	5.9	0.3	43	11	1型
4.	女	10	-21.3	なし	3+/3+	256	1.62	ND	ND	9.6	20	41	9	1型
5.	女	12	-0.3	なし	3+/-	209	8.22	ND	ND	10.5	<0.3	66	11	MODY 1
6.	男	12	63.1	なし	3+/-	90	68.3	317.00	112.00	9	0.3	94	268	2型
7.	女	15	23.9	なし	2+/-	234	10.5	ND	ND	10.7	0.6	247	47	2型

(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

型を示したためOGTTを行わずに糖尿病と診断され、IRIの低値とGAD抗体が陽性であったことで病型として1型糖尿病と診断された。診断時にケトosisがみられ、HbA1cも高値であったことから、発症様式としては急性発症型としてよい。

症例2, 3は、FPG<126mg/dlであったことから確定診断のためOGTTが行われ、負荷後2時間血糖値 \geq 200mg/dlであったため糖尿病と診断された。病型に関しては、症例2ではGAD抗体が陽性であることが1型糖尿病の診断の指標になるが、症例3ではGAD抗体が陰性でOGTTにおけるIRI反応も比較的保たれていたが、臨床経過に伴いインスリン分泌能が低下したために、後方視的に1型糖尿病と診断され、現在インスリン治療を行っている。臨床経過を考慮して、症例2, 3ともに緩徐進行1型糖尿病と診断してよい。

症例6, 7は、肥満と(症例6は前年度の肥満度が58.3%)、臨床的にインスリン抵抗性を示唆する黒色表皮腫を有し、GAD抗体が陰性で、他に脂肪肝が示唆される肝機能異常あるいは中性脂肪の高値がみられたことから、病型として2型糖尿病と診断された。

症例5に関しては、GAD抗体は陰性であったが、体形は痩せ型で空腹時より高血糖であったことから、糖毒性改善のためにインスリン療法を開始した。インスリン療法開始後速やかに血糖値は低下したが、MODY関連遺伝子検査(大阪市立総合医療センター小児代謝・内分泌内科 依藤 亨先生に依頼)によ

りHNF4A遺伝子の変異が証明されたため、MODY 1と診断された。その後、インスリン療法を離脱した後に経口血糖降下薬(SU薬のグリメピリドおよびインクレチン関連薬のDPP4阻害薬)に治療を変更し、現在良好な血糖コントロールを維持している。

1975~2014年度の本検診における小学生、中学生を対象とした2型糖尿病の5年ごと発症頻度(10万人対)の推移を表5、図に示した。

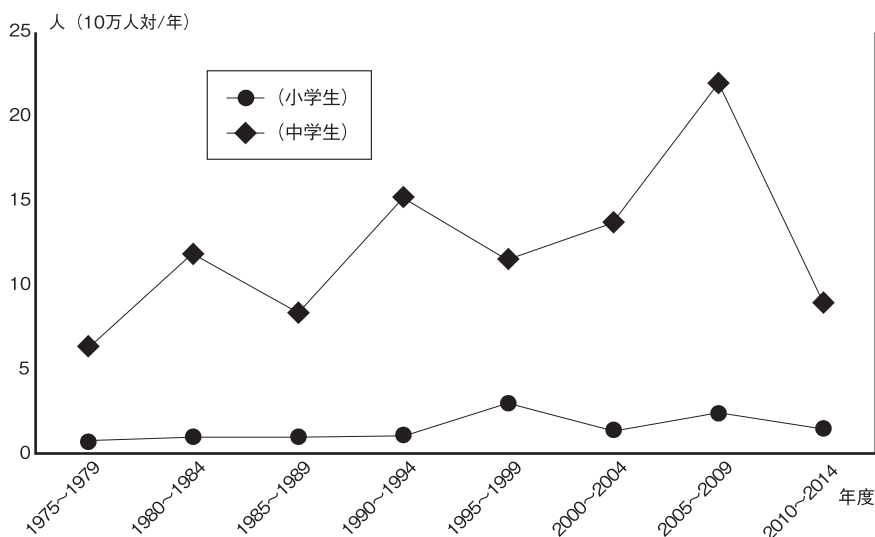
小児糖尿病の診断と問題点

日本糖尿病学会の糖代謝異常の判定基準では、①FPG \geq 126mg/dl、②OGTTの2時間血糖値 \geq 200mg/dl、③随時血糖値 \geq 200mg/dl、④HbA1c(NGSP) \geq 6.5%のいずれかが確認された場合は“糖尿病型”と判定する。そして同時に行った検査で①~③のいずれかの血糖値とHbA1cがともに糖尿病型であった場合に“糖尿病”と診断してよい¹⁾。そして不必要かつ侵襲的なOGTTの実施を避けるために、

表5 小児2型糖尿病の発症頻度(5年ごとの平均)
発症頻度: 新規発見数/小中学生10万人対/年

年 度	小学校	中学校
1975~1979	0.6	6.3
1980~1984	0.9	11.8
1985~1989	0.9	8.3
1990~1994	1.0	15.2
1995~1999	2.9	11.5
2000~2004	1.3	13.7
2005~2009	2.3	22.0
2010~2014	1.4	8.9

図 小・中学生10万人当たりの2型糖尿病発生頻度



FPGとHbA1cの同時測定が重要視されるようになり、2014年度の3次精密検査でも受診者7人中4人がFPGとHbA1cの結果のみで糖尿病と診断された。一方、FPGやHbA1cが糖尿病型を示さないにもかかわらず、OGTTの2時間血糖値が“糖尿病型”を示す症例が少なからず存在する。症例3は最終的に緩徐進行1型糖尿病と診断されたが、3次精密検査の時点ではFPGとHbA1cはいずれも糖尿病型を示していない。このように病初期に位置していると考えられる症例や緩徐に進行する糖尿病では、FPGとHbA1cの結果だけでは糖尿病と診断できない場合がある。したがって“糖尿病”の診断にはOGTTがやはり最も信頼される検査方法であり、また耐糖障害をもつ症例を正確に診断するには、一度の検査だけではなく、その臨

床経過を追跡する必要がある。

一方、GAD抗体などの膵島関連自己抗体が陰性で痩せ型の症例は、非肥満2型糖尿病と緩徐進行1型糖尿病、さらにはMODYを主とした単一遺伝子糖尿病との鑑別が必要になる。学校検尿による糖尿病検診で発見され、非肥満2型糖尿病あるいは緩徐進行1型糖尿病と診断されて治療していた症例の中に、ある程度の頻度でMODYが含まれていることが明らかになった²⁾。MODYには表6に示すような遺伝子変異により主に6つの病型があるが³⁾、痩せ型で若年発症し、膵島関連自己抗体が陰性で、濃厚な糖尿病の家族歴を有し臨床的にMODYが強く疑われる症例でも、MODY関連遺伝子の変異が同定されない症例が多く存在する。Yorifujiら²⁾の報告によると、小

表6 MODYの病型と臨床的特徴

	MODY1	MODY2	MODY3	MODY4	MODY5	MODY6	MODYX
責任遺伝子	<i>HNF4 α</i>	<i>GCK</i>	<i>HNF1 α</i>	<i>IPF1</i>	<i>HNF1 β</i>	<i>NEUROD1</i>	未知
頻度							
イギリス	5%	15%	65%	<1%	1%	不明	13%
日本	1家系	1%	15%	不明	2%	不明	>80%
高血糖出現時期	思春期～成人早期	出生時	思春期～成人早期	成人早期	思春期～成人早期	不明	
耐糖能重症度	軽度から進行(一部急激)	軽度、加齢でやや悪化	軽度から進行(一部急激)	不明	軽度から進行(一部急激)	不明	
三大合併症	高頻度	まれ	高頻度	不明	網膜症の報告あり	不明	
他の特徴	TG低値	出生体重異常	尿細管糖再吸収閾値低下、SU薬感受性亢進	homozygoteは膵無形成	先天性腎嚢包、腎機能低下	不明	

(文献3より引用)

児期に遺伝子診断でMODYと診断された症例の中では glucokinase (GCK) 遺伝子異常 (MODY 2) の頻度が最も高く (48.1%), 次に頻度が高いのはHNF1A 遺伝子異常 (MODY 3) であった (26.8%)。そして、HNF4A 遺伝子異常 (MODY 1) や HNF1B 遺伝子異常 (MODY 5) は頻度が低く、他の病型は極めてまれであった。2014年の糖尿病検診で発見された症例は遺伝子診断によりMODY 1と診断されたが、本症の責任遺伝子であるHNF4A は転写因子のHNF4a をコードする。MODY 3の責任遺伝子であるHNF1A 遺伝子のプロモーター領域にはHNF4a の結合部位が存在し、HNF1A 遺伝子の転写がHNF4a によって調節されていることが明らかになっている。したがって、HNF1A 遺伝子変異の保有者 (MODY 1) のブドウ糖濃度に対するインスリン分泌反応のパターンも、HNF1A 遺伝子遺伝子異常症 (MODY 3) と類似している。一般にMODY 3とMODY 1では血糖値の上昇がみられるのは思春期以降であり、罹病期間に伴って糖尿病が顕性化するが、中学生の年齢でもMODY 3, MODY 1ともに発見されている²⁾。MODY 3とMODY 1は罹病期間に伴いインスリン分泌能が低下し、インスリン治療が必要になることが多いが、初期の段階ではSU薬に良好に反応する⁴⁾。また、新しい報告ではインクレチン関連薬であるGLP-1受容体作動薬もSU薬と同等の効果を示し⁵⁾、われわれもMODY 3の病初期の段階でGLP-1受容体作動薬が有効であった症例を経験している⁶⁾。一方、MODYの中で最も頻度が高いGCK遺伝子異常 (MODY 2) は、血糖の上昇に伴うインスリン分泌反応は良好であるために、食事・運動療法あるいは無治療で管理され

るケースが多い⁴⁾。近年学校検尿による糖尿病検診で発見されるMODYの報告が増えているが、遺伝子検査によりMODYを診断することは、正しい治療を選択し、その予後を改善するためにも重要と思われる。

参考文献

- 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) Yorifuji T, et al : Comprehensive molecular analysis of Japanese patients with pediatric-onset MODY-type diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 13 : 26-32, 2012.
- 3) 日本小児内分泌学会編: 小児内分泌学. 診断と治療社, 2009
- 4) Rubio-Cabezas O, et al : The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium*. *Pediatr Diabetes* 15 (suppl 20) : 47-64, 2014.
- 5) Østoft SH, et al : Glucose-lowering effects and low risk of hypoglycemia in patients with maturity-onset diabetes of the young when treated with a GLP-1 receptor agonist : A double-blind, randomized, crossover trial. *Diabetes Care* 37 : 1797-1805, 2014.
- 6) Urakami T, et al : Three years of liraglutide treatment offers continuously optimal glycemic control in a pediatric patients with maturity-onset diabetes of the young type 3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 28 : 327-331, 2015.