

糖尿病検診

■検診を指導・協力した先生

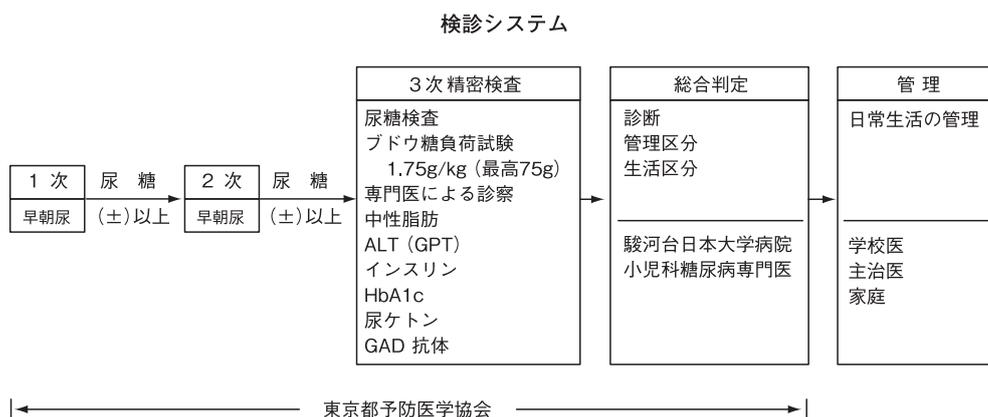
浦上達彦
日本大学医学部准教授

■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。

2013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)年から都内の一部の公立・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、2013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。

2013年度の実施成績

2013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。2013年度は、検査者総数334,825人に対して尿糖検査を行った結果、1次検査の陽性者は222人で陽性率

は0.07%であり、2次検査の陽性者は51人で陽性率は0.02%であった。そしてこれらの値は前年度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、0.10、0.15%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、0.03%であり、これらの値は前年度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症と診断された症例の頻度を示す。2013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9人、11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

表1 尿糖検査総実施件数および陽性率

区 分	(2013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	10,861	5	0.05	3	0	0.00
小学校	215,050	86	0.04	62	17	0.01
中学校	92,299	100	0.11	82	24	0.03
高等学校	15,201	23	0.15	14	5	0.03
大学	1,048	4	0.38	3	2	0.19
その他の学校	366	4	1.09	4	3	0.82
計	334,825	222	0.07	168	51	0.02

(注) %は、1次検査者数に対してのもの
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

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[空腹時血糖値 \geq 126mg/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、2013年度は中学生の3人が糖尿病と診断され、小学生の1人がHbA1cのみ6.5%以上を示し糖尿病疑いと診断された(表3)。なお、2013年度は小学生で糖尿病と診断された者はいなかった。2013年度における中学生の糖尿病発見率は0.005%であり、10万人対発見頻度は6.48人、小中全体で271人であった。

2013年度の検診で糖尿病と診断された3人と糖尿病の疑いと診断された1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。糖尿病の病型では、2人が2型糖尿病、1人が1型糖尿病と診断された。

症例1は、父親がバングラディッシュ人、母親が日本人であり、児の糖尿病診断時には両親は離婚していた。母の弟が糖尿病の疑いがあり、父方の糖尿病歴については不明だった。診断時の体重は77.7kg、

表2 学年別・性別尿糖陽性(2次連続陽性)率

(2013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	18,436	18,340	36,776	6	4	10	0.03	0.02	0.03	5	3	8	0	2	2	0.00	0.01	0.01
	2年	17,451	17,364	34,815	5	4	9	0.03	0.02	0.03	4	2	6	1	0	1	0.01	0.00	0.003
	3年	17,811	17,711	35,522	4	16	20	0.02	0.09	0.06	4	12	16	3	2	5	0.02	0.01	0.01
	4年	18,150	17,898	36,048	9	9	18	0.05	0.05	0.05	7	5	12	3	2	5	0.02	0.01	0.01
	5年	18,174	17,610	35,784	8	3	11	0.04	0.02	0.03	5	2	7	2	1	3	0.01	0.01	0.01
	6年	18,136	17,967	36,103	9	9	18	0.05	0.05	0.05	7	6	13	1	0	1	0.01	0.00	0.003
計	108,158	106,890	215,048	41	45	86	0.04	0.04	0.04	32	30	62	10	7	17	0.01	0.01	0.01	
中学校	1年	15,426	15,795	31,221	7	12	19	0.05	0.08	0.06	6	10	16	3	3	6	0.02	0.02	0.02
	2年	15,101	15,256	30,357	17	19	36	0.11	0.12	0.12	14	13	27	2	4	6	0.01	0.03	0.02
	3年	15,212	15,333	30,545	20	21	41	0.13	0.14	0.13	17	18	35	4	4	8	0.03	0.03	0.03
計	45,739	46,384	92,123	44	52	96	0.10	0.11	0.10	37	41	78	9	11	20	0.02	0.02	0.02	
高等学校	1年	1,794	3,491	5,285	2	3	5	0.11	0.09	0.09	0	2	2	0	0	0	0.00	0.00	0.00
	2年	1,721	3,439	5,160	3	5	8	0.17	0.15	0.16	0	4	4	0	2	2	0.00	0.06	0.04
	3年	1,765	2,991	4,756	6	4	10	0.34	0.13	0.21	5	3	8	2	1	3	0.11	0.03	0.06
計	5,280	9,921	15,201	11	12	23	0.21	0.12	0.15	5	9	14	2	3	5	0.04	0.03	0.03	

(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

(2013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	162,225	68	0.04	52	13	0.01	9	0	0.00	1	0.001	0	0.00	0	0.00
中学校	65,026	76	0.12	64	20	0.03	11	3	0.005	0	0.00	0	0.00	0	0.00
計	227,251	144	0.06	116	33	0.01	20	3	0.001	1	0.0004	0	0.00	0	0.00

(注) %は、第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

(2013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.	男	10	79.4	不明	3+/-	95	42	70	26.6	7.7	0.3>	81	354	糖尿病の 疑い
2.	男	12	26.4	父母 2型糖尿病	3+/±	287	5.80	-	-	11.4	0.3>	62	15	2型 糖尿病
3.	女	14	36.1	父 2型糖尿病	3+/-	242	10.70	-	-	9.9	0.3>	116	10	2型 糖尿病
4.	男	14	8.5	なし	3+/-	96	3.9	339	19.50	7.5	0.5	36	16	1型 糖尿病

(注) *第1度近親者における糖尿病家族歴

肥満度は79.4%であり、理学所見として項部と腋窩にインスリン抵抗性を示す黒色表皮腫が見られた。児には重度の広汎性発達障害があり、採血や検査に拒否的な態度を示したので、OGTTも正確に行われなかった。OGTTの結果として、空腹時血糖が95mg/dl、IRIが42.0 μ U/ml、2時間血糖が70mg/dl、IRIが26.6 μ U/mlであり非糖尿病型であったが、HbA1cが7.7%と高値を示したために糖尿病の疑いと診断された。なお、GAD抗体は陰性であり、高度の肝機能障害があった。児はその後専門病院で管理しているが、広汎性発達障害と複雑な家庭環境のために食事・運動療法が実施できず、メトホルミンの内服を開始したところ、HbA1cの低下と肝機能障害の改善が見られ、最近では食事の摂取カロリーも制限できるようになり体重も減少している。

症例2と症例3は、いずれも肥満と2型糖尿病の家族歴を有し、理学所見として黒色表皮があり、血糖値の改善(糖毒性の消失)とともにインスリン分泌能が改善したことから、2型糖尿病と診断された。

症例4は肥満および肥満歴を有さず、また家族歴に糖尿病を認めなかった。家族の希望で専門病院にて施行したOGTTにおいて、空腹時血糖が96mg/dl、IRIが3.9 μ U/ml、2時間血糖が339mg/dl、IRIが19.5 μ U/mlであり、また同時に採血したHbA1cが7.5%と、いずれも糖尿病型を示したために糖尿病と診断された。理学所見では黒色表皮腫は見られなかった。一方、膵島自己抗体の検索では、GAD抗体は0.5U/ml

(cutt-off値1.5U/ml)と、インスリン自己抗体とともに陰性であったが、Insulinogenic Antigen-2 (IA-2) 抗体および亜鉛担送体8 (ZnT8) 抗体がともに陽性であり、診断後早期には α グルコシダーゼ阻害薬の投与により血糖値の改善がみられインスリン治療を必要としなかったが、経過とともに血糖コントロールの悪化と急速な内因性インスリン分泌能の低下を認め、インスリン治療が開始されたために、後方視的に緩徐進行型1型糖尿病と診断された。

1974～2013年度の本検診における小学生、中学生を対象とした2型糖尿病発生頻度(10万人対)の年次推移を表5、図1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、①空腹時血糖値 \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) 値 \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。そして糖尿病の診断には図2に示すフローチャートを用いている。この診断基準は成人の成績を基にしたものであるが、小児において各値が適切であるかは証明されていない。われわれが行った検討では、空腹時血糖値126mg/dlあるいはOGTT2時間血糖値200mg/dlに相当するHbA1c (NGSP) 値はおのおの7.5%、7.8%であった²⁾。これには小児特有の因子が関係している可能性があり、今後多数例で検討する必

表5 小児2型糖尿病の年度別発症率

(1974~2013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(10万対)	5年ごとの平均(10万対)	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(10万対)	5年ごとの平均(10万対)		
	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		62,458	56	45	16	9	2	7.1			
2011 (23)	166,691	59	48	17	8	0	0	0.8	66,035	64	55	13	10	4	9.1	11.3		
2012 (24)	161,451	60	45	14	6	0	0		64,457	62	53	17	10	5	15.4			
2013 (25)	162,225	68	52	13	9	0	0		65,026	76	64	20	11	2	6.6			

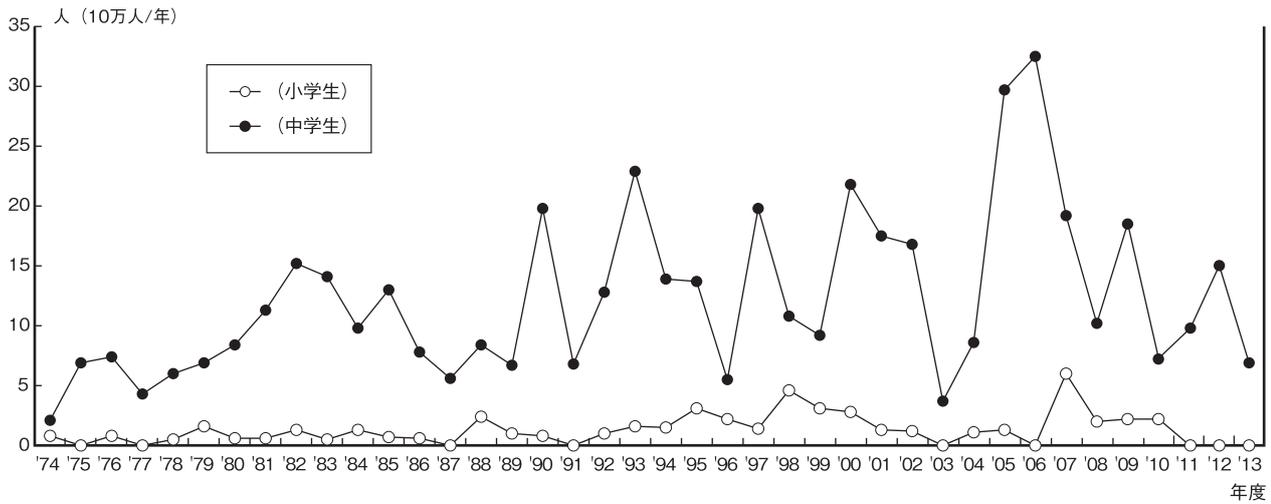
(注)2008年版までは、小児糖尿病の年度別発症率を示したが、2009年版から小児2型糖尿病の年度別発症率を集計して表に示した

要がある。また不必要なOGTTの実施を避けるために、空腹時血糖とHbA1cの測定が重視されるようになったが、空腹時血糖値あるいはHbA1c値が“糖尿病型”を示さなくても、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。したがって“糖尿病”の診断にはOGTTがやはり最も信頼できる検査方法であると言わざるを得ない。

一方、1型糖尿病の診断として膵島自己抗体の検査が有用であることは周知の事実であり、膵島自己抗体の検査で最も繁用されるGAD抗体を本糖尿

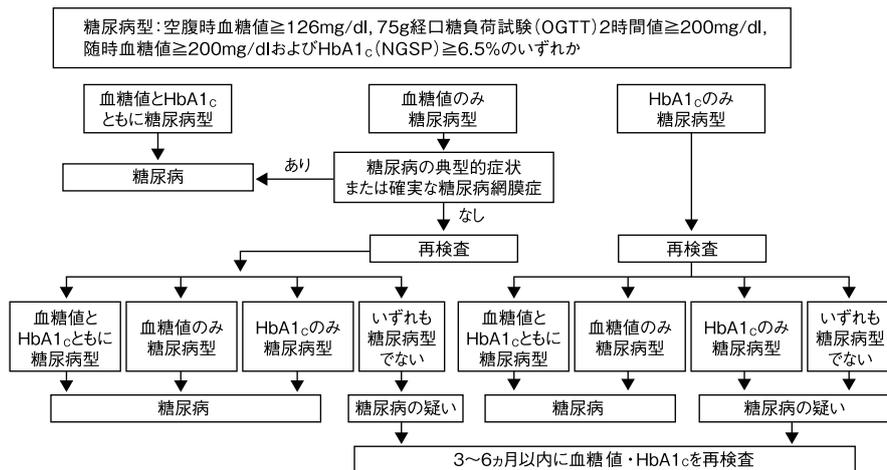
病検診では指標として用いている。診断時には1型糖尿病の80%以上の症例でGAD抗体が陽性となり、その他複数の膵島自己抗体が陽性を示すと報告されているが^{3,4)}、症例によってはGADが陰性であっても他の膵島自己抗体が陽性を示す場合がある。症例4は後方視的に緩徐進行型1型糖尿病と診断された。緩徐進行型1型糖尿病では一般にGAD抗体が陽性を示すのが特徴であるが⁵⁾、症例4ではGAD抗体とインスリン自己抗体が陰性で、IA-2抗体と新しく検出可能となったZnT8抗体が陽性

図1 小・中学生10万人当たりの2型糖尿病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示した

図2 糖尿病診断のフローチャート (文献1より改変)



を示した。ZnT8は膵島β細胞のインスリン分泌顆粒膜に特異的に発現し、細胞質内からインスリン分泌顆粒腔内への亜鉛イオンの輸送を担っている。Znイオンはインスリン6量体の安定化に使用されるとともに、インスリンが分泌される際に細胞外へ排出されたZnイオンがβ細胞に対するオートクライン作用あるいはα細胞に対するパラクライン作用を発揮している⁶⁾。Kawasakiら⁴⁾は、小児期(15歳未満)発症と成人(18歳以上)発症の1型

糖尿病において、GAD抗体、インスリン自己抗体、IA-2抗体およびZnT8抗体の陽性率を比較し、小児発症例では4つのすべての抗体が陽性となっている率が37%と成人発症と比べ高く、また小児期発症例ではZnT8抗体陽性が61%と成人に比べ有意に高いのが特徴であると報告している。このように1型糖尿病が疑われる場合には、GAD抗体以外の膵島自己抗体を測定することも診断能力を高める手段と考えられる。また、いずれの膵島自己

抗体も検出されず、非肥満で糖尿病の家族歴が濃厚な場合には、Maturity-onset of diabetes in the young (MODY) も考慮して、MODY 関連遺伝子を検索することも糖尿病の病型診断には必要であろう。

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) Ogawa E, et al. : Usefulness of HbA1c to diagnose diabetes among Japanese children detected by a urine glucose screening program in the Tokyo Metropolitan Area. Endocr J 59 : 465-471, 2012.
- 3) Urakami T, et al. : Differences in prevalence of antibodies to GAD and IA-2 and their titers at diagnosis in children with slowly and rapidly progressive forms of type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 83 : 89-93, 2009.
- 4) Kawasaki E, et al. : Difference in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients. Clin Immunol 138 : 146-153, 2011.
- 5) 田中昌一郎, 他: 緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2012) - 1型糖尿病調査研究委員会 (緩徐進行1型糖尿病分科会) 報告. 糖尿病 56 : 590-597, 2013
- 6) 神戸大朋: 生体機能における亜鉛トランスポーターの重要性 - 亜鉛トランスポーターをめぐる最近の知見. 亜鉛栄養治療 1 : 54-64, 2011