小児糖尿病患者の発育および合併症と血糖コントロール

——サマーキャンプ参加者の追跡調査から——

泉 寛 治^{*1}, 星 充^{*2}, 久野 昭太郎^{*3}
奥野 巍 一^{*4}, 河盛 隆 造^{*5}, 一 色 玄^{*6}
佐々木 陽^{*7}

^{*1} 甲子園大学栄養学部,

^{*2} 大阪厚生年金病院内科

^{*3} 大阪赤十字病院内科,

^{*4} 市立伊丹病院内科

^{*5} 大阪大学医学部第一内科, ^{*6} 大阪市立大学医学部小児科

^{*7} 大阪府立成人病センター

Influence of Glycemic Control on Growth and Complications in Children with Insulin-dependent Diabetes Mellitus

——A Follow-up Study of Children Enrolled in a Summer Camp for Diabetics in Kinki District——

Kanji IZUMI,^{*1} Mitsuru HOSHI,^{*2} Shotaro KUNO,^{*3} Giichi OKUNO,^{*4}
Ryuzo KAWAMORI,^{*5} Gen ISSHIKI^{*6} and Akira SASAKI^{*7}

^{*1} *Department of Nutrition, Koshien University, Takarazuka 665*

^{*2} *Department of Medicine, Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka 553*

^{*3} *Department of Medicine, Osaka Red Cross Hospital, Osaka 543*

^{*4} *Department of Medicine, Itami City Hospital, Itami 664*

^{*5} *The First Department of Medicine, Osaka University Medical School, Osaka 553*

^{*6} *Department of Pediatrics, Osaka Municipal University Medical School, Osaka 545*

^{*7} *Department of Epidemiology, Osaka Seijinbyo Center, Osaka 537*

Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi (*J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*) 46, 467~471 (1993)

The influence of glycemic control on growth and complications in diabetic children was studied. The subjects were 107 children with insulin-dependent diabetes mellitus, who were enrolled in a Summer Camp for Diabetic Children in Kinki District from 1972 to 1990, and who had undergone at least three measurements of HbA_{1c} level during the observation period. Many of the children had a high mean HbA_{1c} level regardless of age. Their height and weight were below the standard for age in many cases, indicating growth retardation. However, SD score for height and weight and other physical indices were not related to the mean HbA_{1c} level. On the other hand, the prevalence of diabetic retinopathy was related to the elevated mean HbA_{1c} level, whereas that of urine albumin was not. The serum cholesterol level was higher in children with a higher mean HbA_{1c} level, but serum triglycerides indicated no relation to glycemic control. The incidence of retinopathy during the observation period was closely related to the mean HbA_{1c} level, but that of urine albumin was not.

Key Words insulin-dependent diabetes mellitus, summer camp for diabetic children, HbA_{1c}, growth, diabetic retinopathy.

(Received July 6, 1993)

^{*1} 〒665 宝塚市紅葉ガ丘 10-1

^{*2} 〒553 大阪市福島区福島 4-2-78

^{*3} 〒543 大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-53

^{*4} 〒664 伊丹市昆陽池 1-100

^{*5} 〒553 大阪市福島区 1-1-50

^{*6} 〒545 大阪市阿倍野区旭町 1-5-7

^{*7} 〒537 大阪市東成区中道 1-3-3

小児・若年糖尿病患者の管理は成人の糖尿病患者とは違った問題を抱えている。すなわち、これらの患児は今後長期間にわたって糖尿病とつき合うべき運命にあり、将来にわたっても血管障害を予防するためにはまず良好なコントロールを保つことがとくに重要である。しかし、同時に患児の多くは成長期にあり、身体的な発育が十分行われるようにすることも必要である。この両者を両立させなければならないところに小児・若年糖尿病患者の管理の難しさがある。われわれは、1972年から近畿地区の小児・若年糖尿病キャンプを開催してきたが^{1)~5)}、今回その参加者を対象にこれらの問題、すなわちコントロール状態と発育および合併症との関係について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

対象は近畿地区の小児若年糖尿病キャンプ参加者 385 名中、1972 年から 1990 年の間に 3 回以上 HbA₁ を測定し、最終のキャンプ参加時点で 18 歳未満のもの 107 名（男児 43 名、女児 64 名）を選んだ。患児の最終キャンプ参加時の平均年齢は 13.80 歳、平均観察期間 3.21 年、平均キャンプ参加回数 4.81 回、平均 HbA₁ 値測定回数 4.22 回であった。

2. 方 法

キャンプ参加者は毎年キャンプ実施前に大阪大学医学部附属病院において予備検査を行っている。検査内容は身体計測、血圧測定、眼底検査、血液生化学検査、尿検査、その他年によって必要な検査をつけ加えている。

患児の身体発育の評価方法として、標準発育曲線との比較、身長および体重の SD score、Kaup 指数、Rohrer 指数、性別年齢別身長別体重と比較した percent desirable weight (PDW) により検討した。なお、SD score は文部省学校保健統計調査 (1986 年) による性年齢別標準身長・体重の平均値ならびに標準偏差⁶⁾ を用いて計算し、補間法により月齢単位まで計算した。また、PDW の計算には同じく文部省資料の性別年齢別身長別体重表 (1977 年)⁷⁾ を用いた。コントロール状態の評価のための指標として、キャンプ参加時に測定した HbA₁ 値の平均値を用い、 $<10.0\%$ 、 $10.0\sim12.4\%$ 、 $12.5\%\leq$ の 3 群に分けて検討した。有意差の統計学的検定は Student's *t*-test および χ^2 -test を用いた。

結 果

1. 平均 HbA₁ 値の分布

患児の観察期間中の平均 HbA₁ 値の平均値は、男児 10.84%、女児 11.26% で、女児にやや高値であったが、

Fig. 1. Distribution of height of diabetic children with the standard curve for height by age in month and its $\pm 2SD$ range for boys and girls.

有意差はみられなかった。平均 HbA₁ 値の区分別にみると、<10.0% が 28 名、10.0~12.4% が 53 名、12.5% ≤ が 26 名で、コントロール不良のものが多かった。また、平均 HbA₁ 値の年齢による差はみられなかった。

2. コントロール状態と発育

患児の身長を月齢に対してプロットすると Fig. 1 のようになる。図には月齢単位の標準身長曲線とその ±2SD の範囲を示してあるが、患児の身長は平均値から -2SD の範囲にその多くが分布しており、身長の発育遅延が認められた。また、図には示さないが、体重についても同様な傾向が認められた。

そこで、コントロール状態の指標として平均 HbA₁ 値を取り上げ、前述のように <10.0%、10.0~12.4%、12.5% ≤ の 3 群に分けて検討した。このコントロール指標と各種体格指標との関係をみたのが Table 1 である。なお、各群の平均年齢は、平均 HbA₁ 値 <10.0% 群 13.39 歳、10.0~12.4% 群 13.77 歳、12.5% ≤ 群 14.31 歳で、各群間の年齢分布に差はみられなかった。まず、身長 SD score、体重 SD score はいずれも負領域に分布し、発育の遅延を示しているが、平均 HbA₁ 値との関係はみられなかった。また、Kaup 指数は栄養指数であるが、各群とも 18~19 の範囲内に分布し、ほぼ正常範囲と考えられる。しかし、コントロール状態との関連性は認められない。Rohrer 指数は年齢によって正常値が異なるが、各群間には年齢分布に差がないのでそのまま比較すると、コントロール状態との関係はみられない。なお、Rohrer 指数は 123~127 の範囲にあり、また平均身長はほぼ 150 cm であるので、肥満傾向はみられない。さらに、PDW の平均値はほぼ 100% であり、身長に対する体重は過不足のない状態にある。しかし、PDW とコントロール指標との間にも有意の差はみられなかった。

3. コントロール状態と合併症の頻度および血清脂質値

1) 糖尿病性網膜症 最終キャンプ参加時において糖

尿病性網膜症の合併のあったものは 9 例 (9.89%)、うち男児 5 例 (13.51%)、女児 4 例 (7.41%) で、いずれも単純性網膜症であった。男児にやや多い傾向があるが、有意差はなかった。コントロール指標との関係を見ると、Fig. 2 のとおりで、平均 HbA₁ 値 <10.0% 群 0%、10.0~12.4% 群 8.70%、12.5% ≤ 群 25.00% で、コントロール状態の悪いものほど合併率が高かった ($p < 0.05$)。

2) タンパク尿 最終キャンプ参加時に尿タンパク陽性 (試験紙法で (+) 以上) であったものは 11 例、うち男児 2 例 (5.26%)、女児 9 例 (17.31%) で、女児に合併率が高くなる傾向がみられた。コントロール指標との関係では、平均 HbA₁ 値 <10.0% 群 12.00%、10.0~12.4% 群 13.04%、12.5% ≤ 群 10.35% で、コントロール状態との関係はみられなかった (Table 2)。

3) 血清コレステロール値 血清コレステロール値の平均は、男児 180.90 mg/dl、女児 205.73 mg/dl で、女児のほうが有意に高値を示した ($p < 0.01$)。コントロール指標別にみると、Table 2 に示すように平均 HbA₁ 値 <10.0% 群 179.32 mg/dl、10.0~12.4% 群 197.54 mg/dl、12.5% ≤ 群 210.54 mg/dl で、コントロール状態の悪いものほど血清コレステロール値が上昇した ($p < 0.01$)。

4) 血清中性脂肪値 平均血清中性脂肪値は男児 99.60 mg/dl、女児 91.78 mg/dl で、性差はみられなかった。コントロール状態との関係は、平均 HbA₁ 値 <10.0% 群 91.32 mg/dl、10.0~12.4% 群 97.69 mg/dl、12.5% ≤ 群 83.12 mg/dl で、一定の関係はみられなかった。

4. コントロール状態と糖尿病性網膜症およびタンパク尿の新発生率

1) 糖尿病性網膜症の罹患率 初回キャンプ参加時に糖尿病性網膜症のみられなかった患児は 83 例であったが、そのうちから 3 年余の追跡期間中に 8 例 (9.64%) の網膜症の新たな発生があった。性別には男児 5 例

Table 1. SD score of height and weight, Kaup index, Rohrer index, and percent desirable weight (PDW) at the follow-up examination according to mean HbA₁ level during the observation period.

	Mean HbA ₁ level (%)			All cases
	<10.0	10.0-12.4	12.5+	
SD score of weight	-0.57	-0.76	-0.75	-0.70
SD score of height	-0.51	-0.52	-0.51	-0.51
Kaup index	18.63	19.11	19.41	19.06
Rohrer index	123.39	127.08	127.47	123.21
PDW	98.82	101.13	100.54	100.38

Table 2. Prevalence of retinopathy and albuminuria, and mean serum cholesterol and triglycerides levels at the follow-up examination according to mean HbA_{1c} level during the observation period.

	Mean HbA _{1c} level (%)			All cases
	<10.0	10.0-12.4	12.5+	
Retinopathy (%)	0.00	8.70	25.00*	9.89
Albuminuria (%)	12.00	13.04	10.53	12.22
Cholesterol (mg/dl)	179.32	197.54	210.64**	195.80
Triglycerides (mg/dl)	91.32	97.69	83.12	94.90

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

Fig.2. Incidence of diabetic retinopathy and albuminuria according to mean HbA_{1c} level.

(13.51%), 女児 4 例 (7.41%) で、男児に発生率が高いが、少数例のため有意差はみられなかった。また、発生率をコントロール状態別にみると、Fig.2 (左側) に示すように、平均 HbA_{1c} 値 <10.0 群 0%, 10.0~12.4 群 7.32%, 12.5 ≤ 群 25.00% で、各群の間には有意の差がみられた ($0.01 < p < 0.02$)。

2) 尿タンパクの出現率 初回キャンプ参加時に尿タンパクのみられなかったものは 79 例で、最終参加時までにタンパク尿 (試験紙法で (+) 以上) の出現したものは 8 例 (10.13%) であった (Fig.2 右側)。性別には、男児 2 例 (5.26%), 女児 9 例 (17.31%) で、女児におけるタンパク尿出現率が高いが、やはり有意差は認められなかった。また、コントロール指標別の尿タンパク出現率は、平均 HbA_{1c} 値 <10.0 群 13.63%, 10.0~12.4 群 0.00%, 12.5 ≤ 群 5.88% で、コントロール状態との関係はみられなかった。

考 察

近畿地区では 1972 年から小児・若年糖尿病患者のた

めのサマーキャンプを行ってきたが、キャンプ参加者は 1990 年までに 385 名に達した。今回の報告はこれらのキャンプ参加者のうち、最終参加時に年齢が 18 歳未満で、HbA_{1c} を 3 回以上測定することができた 107 名 (男児 43 名、女児 64 名) について、コントロール状態と患児の成長発育および血管合併症との関係を検討したものである。

一般に、小児慢性疾患においては、小児糖尿病も含め、発育の障害が起こりやすいと考えられがちであるが、そのような考えには反論するものもある。たとえば、Birkbeck⁸⁾ は小児糖尿病は先天性心疾患や慢性腎疾患とは異なり、適切なコントロールさえ維持されれば、発育が障害されるという事実はみられないと述べている。しかし、コントロールの良否と発育に関しては、異なった成績も示されており、この問題はさらに検討する必要がある。Jivani ら⁹⁾ は発症時には正常身長であったものでも 3 年以降には身長の伸びが低下しており、これはコントロールの程度とは関係なく、罹病期間との関係が強いことを報告している。また、Herber ら¹⁰⁾ も HbA_{1c} 値は

長期および短期に関係なく、成長との関係はみられなかったとしている。ただし、成長の速度、すなわち SD score の変化は HbA₁ 値と直線的な関係を示したという報告もある¹¹⁾。

ところで、今回のわれわれの成績は、コントロール状態を平均 HbA₁ 値でみる限り、発育との関係はみられなかったが、SD score による観察は全国平均との比較であるので、患児の個人差ということにも考慮にいれる必要がある。このため、Tattersall ら¹²⁾は一卵性双生児について検討し、糖尿病を発症した双生児の一方は、発症しなかった他方に比して身長が平均 2 $\frac{1}{4}$ インチ低いことを認めている。ただし、これは思春期前に発症した場合であって、思春期以後に発症した場合には差はなく、発症年齢と関係することを指摘している。また、Songer ら¹³⁾も糖尿病児とその同胞について調査を行っているが、14 歳以降に発症した患児の身長が低く、Tattersall らとは異なった成績を報告している。われわれも、発症年齢と発育との関係を検討したが、症例のほとんどが思春期前の発病であるため、発症年齢との関係はみられなかった。

次に、コントロール状態と細小血管障害との関係について、Chase ら¹⁴⁾はコントロール不良群では網膜症の頻度がコントロール良好群に比して 2.5 倍の高率に認められたとしており、われわれの成績と一致する。ただし、網膜症の最大の危険因子とされる罹病期間との関係については、例数が少ないため行っていない。一方、Chase らはコントロール不良群では microalbumin 排泄率上昇例の増加をみている。今回われわれは尿タンパクに関しては試験紙法陽性例についてコントロールとの関係をみたが、有病率、罹患率とも関係はみられなかった。

以上、近畿地区の小児・若年糖尿病患者のサマーキャンプ参加者を対象に、平均 HbA₁ 値をコントロール指標とし、発育ならびに血管障害との関係について検討したが、コントロール状態に関係なく発育の遅延が顕著であった。しかし、これはあくまでコントロール状態のあまりよくない今回の対象についての成績であり、コントロール状態を限りなく正常に近づけた場合に成長がどうなるかは今後の検討に待たなければならない。また、コントロール状態と網膜症との関係はきわめて明瞭である。いずれにしても、厳格なコントロールが小児糖尿病管理の基本となるべきことを示唆する成績である。

要 約

1972 年から 1990 年までの近畿小児糖尿病キャンプ参加者で、3 回以上 HbA₁ 値を測定した 18 歳未満のもの 107 名（男児 43 名、女児 64 名）について、コントロール状態と発育および合併症との関係について検討した。

平均 HbA₁ 値は高値を示すものが多い、年齢による差はみられなかった。発育状況は、身長、体重とも標準値を下回るものが多く、また身長、体重の SD score も負領域で、発育の遅延が示唆された。しかし、平均 HbA₁ 値と身長、体重の SD score、Kaup 指数、Rohrer 指数、PDW との関係はみられなかった。

糖尿病性網膜症の合併率は平均 HbA₁ 値が高くなるとともに有意に上昇した。しかし、タンパク尿はコントロールとは関係がなかった。一方、血清コレステロール値は、平均 HbA₁ 値が高くなるほど有意に上昇したが、血清中性脂肪値との関係はみられなかった。観察期間中の新たな糖尿病性網膜症の発生率はコントロール状態の悪い群ほど高く、その差は有意であった。

文 献

- 1) 近畿小児若年糖尿病患者会顧問医グループ：小児糖尿病—インスリンと患者教育—（北川照男，丸山 博編），138（1991），メディカル・ジャーナル社（東京）
- 2) 泉 寛治：総合臨牀，24，1896（1975）
- 3) Izumi, K. : *IDF Bull.*, 23, 30（1978）
- 4) 泉 寛治：臨床栄養，68，145（1983）
- 5) 泉 寛治：治療，65，2341（1983）
- 6) 厚生統計協会：国民衛生の動向 1986 年，426（1986）
- 7) 年齢別身長別体重表：小児科学体系（小林 登，三河春樹編），Vol. 18，90（1984），医学書院（東京）
- 8) Birkbeck, J.A. : *Diabetologia*, 8, 221（1972）
- 9) Jivani, S.K.M. and Rayner, P.H.W. : *Arch. Dis. Child.*, 48, 109（1973）
- 10) Herber, S.M. and Dunsmore, I.R. : *Acta Paediatr. Scand.*, 77, 303（1988）
- 11) Wise, J.E., Kolb, E.L. and Sauder, S.E. : *Diabetes Care*, 15, 826（1992）
- 12) Tattersall, R.B. and Pyke, D.A. : *Lancet*, ii, 1105（1973）
- 13) Songer, J.S., LaPorte, R.E., Tajima, N., Orchard, T.J., Rabin, B.S., Eberhardt, M.S., Dorman, J.S., Cruickshanks, K.J., Cavender, D.E., Becker, D.J. and Drash, A.I. : *Br. Med. J.*, 292, 1419（1986）
- 14) Chase, H.P., Jackson, W.E., Hoops, S.L., Cockerham, R.S., Archer, P.G. and O'Brien, D. : *J. Am. Med. Assoc.*, 261, 1155（1989）

（1993 年 7 月 6 日受理）