

## 緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2023) — 1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会報告 —

島田 朗<sup>1)</sup> 川崎 英二<sup>2)</sup> 阿比留教生<sup>3)</sup> 栗田 卓也<sup>4)</sup>  
及川 洋一<sup>1)</sup> 大澤 春彦<sup>5)</sup> 梶尾 裕<sup>6)</sup> 小澤 純二<sup>7)</sup>  
高橋 和真<sup>8)</sup> 中條 大輔<sup>9)</sup> 能宗 伸輔<sup>10)</sup> 福井 智康<sup>11)</sup>  
三浦順之助<sup>12)</sup> 安田 和基<sup>13)</sup> 安田 尚史<sup>14)</sup> 今川 彰久<sup>15)</sup>  
池上 博司<sup>10)</sup> \*

**要約**：日本糖尿病学会「1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会」において、緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準の改訂を行った。必須項目は、1) 経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性であること、2) 原則として、糖尿病の診断時、ケトosisもしくはケトアシドーシスはなく、ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならないこと、3) 経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の診断後 3 ヶ月を過ぎてからインスリン療法が必要になり、最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態 (空腹時血清 C ペプチド < 0.6 ng/mL) であること、の 3 項目で、これら全てを満たす症例を「緩徐進行 1 型糖尿病 (definite)」と診断する。1) および 2) のみを満たす場合は、インスリン非依存状態の糖尿病であり、「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」とした。

**Key words**：緩徐進行 1 型糖尿病, 緩徐進行インスリン依存性糖尿病, 1 型糖尿病, 抗 GAD 抗体, 緩徐発症成人自己免疫性糖尿病

[糖尿病 66(7) : 587~591, 2023]

- 1) 埼玉医科大学内分泌糖尿病内科 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38)
- 2) 新古賀病院糖尿病センター (〒830-8577 福岡県久留米市天神町 120)
- 3) みどりクリニック糖尿病内科 (〒852-8034 長崎県長崎市城栄町 32-20)
- 4) 国立国際医療研究センター膵島移植センター (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1)
- 5) 愛媛大学大学院医学系研究科糖尿病内科学 (〒791-0295 愛媛県東温市志津川)
- 6) 国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科 (〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1)
- 7) 大阪大学大学院医学系研究科糖尿病病態医療学寄附講座 (〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2)
- 8) 岩手県立大学看護学部 (〒020-0693 岩手県滝沢市菓子 152-52)
- 9) 富山大学附属病院臨床研究管理センター (〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630 番地)
- 10) 近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科 (〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2)
- 11) 昭和大学医学部糖尿病代謝内分泌内科 (〒142-8555 東京都品川区旗の台 1-5-8)
- 12) 東京女子医科大学内科学講座糖尿病・代謝内科分野 (〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)
- 13) 杏林大学医学部糖尿病・内分泌・代謝内科 (〒181-8611 東京都三鷹市新川 6-20-2)
- 14) 神戸大学大学院保健学研究科パブリックヘルス領域健康科学分野 (〒654-0142 兵庫県神戸市須磨区友が丘 7 丁目 10-2)
- 15) 大阪医科薬科大学医学部糖尿病代謝内分泌内科 (〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号)

\*1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会委員長

連絡先：島田 朗 (〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学内分泌糖尿病内科)

受付日：2023 年 3 月 6 日 / 採択日：2023 年 3 月 27 日

## 緒言

1 型糖尿病は、膵  $\beta$  細胞の破壊を伴う糖尿病であり、劇症 1 型糖尿病、急性発症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病、の 3 亜型が存在する。このうち、緩徐進行 1 型糖尿病は、Kobayashi らによって提唱されたものであり<sup>1)</sup>、これまでの診断基準は、遺伝因子や環境因子の影響を考慮し、日本人のデータを基に作成されている。2012 年に作成<sup>2)</sup>されてから 10 年が経過し、日常診療における問題点も指摘されているため、今回診断基準を改訂することとなった。

## 改訂の方針

従来通り、我が国のデータを基本として修正した。その上で、内因性インスリン分泌について盛り込むこと、海外の LADA (latent autoimmune diabetes in adults, 緩徐発症成人自己免疫性糖尿病<sup>3)</sup>、LADY (latent autoimmune diabetes in youth)<sup>4)</sup>との関係に触れること(後述)、膵島関連自己抗体、内因性インスリン分泌について急性発症 1 型糖尿病<sup>5)</sup>の診断基準との整合性をとることを考慮した。なお、治療介入については、診断基準には盛り込まず、後日、ステートメントにて示すこととした。

## 診断基準

Table 1 に今回の新しい診断基準を示す。変更のポイントは、インスリン依存状態に進行したものを従来の slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus (SPIDDM) の同義語として「緩徐進行 1 型糖尿病 (definite)」とし、インスリン非依存状態にある場合は、SPIDDM の疑いという意味で「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」としたこと、ケトーシスについては、例外も存在するため、「原則としてない」という表現にした

こと、海外における LADA (若年では LADY) との関係を検討したこと、が挙げられる。

## 考察

これまでの緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2012)<sup>2)</sup> は、インスリン依存状態に至っていない症例を含めて診断する形であった。すなわち、インスリン非依存状態であっても、GAD 抗体もしくは膵島細胞抗体 (ICA) が陽性であれば、緩徐進行 1 型糖尿病と診断するものであった。このようなインスリン非依存状態にある膵島関連自己抗体陽性の糖尿病 (従来基準における緩徐進行 1 型糖尿病) に対する治療介入として、Tokyo study<sup>6)</sup>のエビデンスを踏まえ、早期にインスリン治療が導入されるケースが多くなった。しかしながら、Tokyo study で示されたのは、インスリンとスルホニル尿素 (SU) 薬とを比較した場合に、インスリン治療の方がインスリン依存状態に進行する例が少ないとするものであり、SU 薬以外の経口糖尿病薬については示されていない。近年、GAD 抗体が陽性であっても、インスリン非依存状態にある糖尿病 (従来基準における緩徐進行 1 型糖尿病) が必ずしも全てインスリン依存状態に進行するわけではないことも認識されるようになった<sup>7,8)</sup>。また、少数例ながら、インスリン非依存状態にある膵島関連自己抗体陽性の糖尿病 (従来基準における緩徐進行 1 型糖尿病) に対する治療介入として、DPP-4 阻害薬がインスリン依存への進行を抑制する可能性も示唆されている (SPAN-S 研究)<sup>9)</sup>。このため、インスリン依存に至る前の段階においても緩徐進行 1 型糖尿病と診断しうる現行の基準を見直し、すでにインスリン依存状態に進行したものを従来の SPIDDM の同義語として緩徐進行 1 型糖尿病 (definite) と診断することとした。インスリン依存状態への進行の基準は、急性発症 1 型糖尿病における診断基準<sup>5)</sup>

Table 1 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2023)

<p>必須項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性である。 a)</li> <li>原則として、糖尿病の診断時、ケトーシスもしくはケトアシドーシスはなく、ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならない。</li> <li>経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の診断後 3 ヶ月<sup>b)</sup> を過ぎてからインスリン療法が必要になり、最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態 (空腹時血清 C ペプチド &lt; 0.6 ng/mL) である。</li> </ol> <p>判定: 上記 1, 2, 3 を満たす場合、「緩徐進行 1 型糖尿病 (definite)」と診断する。          上記 1, 2 のみを満たす場合は、インスリン非依存状態の糖尿病であり、「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」とする。</p> <p>a) 膵島関連自己抗体とは、グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体、膵島細胞抗体 (ICA)、Insulinoma-associated antigen-2 (IA-2) 抗体、亜鉛輸送担体 8 (ZnT8) 抗体、インスリン自己抗体 (IAA) を指す。ただし、IAA はインスリン治療開始前に測定した場合に限る。</p> <p>b) 典型例は 6 ヶ月以上である。</p> <p>参考項目</p> <p>1) 「緩徐進行 1 型糖尿病 (probable)」は、海外では、LADA (latent autoimmune diabetes in adults, 緩徐発症成人自己免疫性糖尿病) に含まれる概念で、典型例では 35 才以降に発症する。しかし、小児を含む若年者にも発症する場合があります。これらの例は海外では LADY (latent autoimmune diabetes in youth) と呼称されている。</p>
---

との整合性をとり、空腹時血清CPR<0.6 ng/mLとした。

膵島関連自己抗体については、従来の基準では、インスリン依存状態への進行リスクが明らかな、GAD抗体とICAに限っていた。しかし、少数ながらIA-2抗体単独陽性であってもインスリン依存状態になる症例も存在し<sup>7)</sup>、このような症例を緩徐進行1型糖尿病と診断できないことも問題視されていた。

さらに、海外におけるLADAという概念については、IDS (Immunology of Diabetes Society) においては、①35歳以降の発症、②既知の膵島関連自己抗体のいずれかが陽性であること、③糖尿病の診断後6ヶ月以降にインスリン治療が必要になること、を満たしたものである<sup>3)</sup>。このLADAは、膵島関連自己抗体陽性で、インスリン非依存状態にある糖尿病患者とインスリン依存状態にある糖尿病患者の双方を含む概念であるが、LADAと我が国における緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) との関係を示す必要性についても指摘されていた。そこで、上述のLADAの基準にも配慮して、GAD抗体、ICA以外の既知の膵島関連自己抗体 (IA-2抗体、ZnT8抗体、IAA (インスリン自己抗体)) についても診断基準に盛り込むこととした。また、本件は、すでに既知の全ての膵島関連自己抗体を診断基準に含んでいる急性発症1型糖尿病<sup>5)</sup>との整合性についても考慮した。

LADA<sup>3)</sup>は、成人を対象とした概念であるが、小児を含む若年発症の患者については、海外ではLADY<sup>4)</sup>と呼称されている。また、LADAにおいては、糖尿病と診断された後、インスリン治療が必要になるまでの期間が6ヶ月以上とされている<sup>3)</sup>が、急性発症1型糖尿病の診断基準<sup>5)</sup>との整合性から3ヶ月以上とし、典型例では6ヶ月以上とのコメントを追記した。しかし、糖尿病の診断後3ヶ月より前のインスリン非依存状態の段階で、血糖コントロール等の臨床的判断によりインスリン治療が開始される場合があるため、そのようなケースにおいても最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態 (空腹時血清Cペプチド<0.6 ng/mL) であれば、必須項目3を満たすと考えてよい。

ケトーシスについては、海外におけるLADAもketosis-resistantという表現がなされており<sup>3)</sup>、通常ケトーシスはない、と考えるのが妥当であるが、例えば、清涼飲料水ケトーシス以外にも甲状腺疾患の合併例などにおいてケトーシスを呈する場合もあることから、「原則として」ケトーシスはない、との表現にした。

治療介入については、今回の診断基準に記載することは適切ではないと考え、前述したように、後日作成予定のステートメントに記述することとした。今回の新しい診断基準における、緩徐進行1型糖尿病 (prob-

able)については、膵島関連自己抗体陽性ではあるもののインスリン非依存状態にある糖尿病であり、インスリン治療以外の治療を除外するものではない。これを示唆する目的で、今回改訂した診断基準にはSPIDDMの疑いという意味で「インスリン非依存状態の糖尿病である緩徐進行1型糖尿病 (probable)」と記述した。ただし、Tokyo study<sup>6)</sup>の結果から緩徐進行1型糖尿病の進行を早めるSU薬の使用は避けるべきである。なお、最近、LADAに対する治療介入についてのステートメントが海外では公表<sup>10)</sup>されており、インスリン分泌が保持されている場合は、SU薬を除く経口糖尿病薬による治療が選択肢となると記述されている。

今回の新しい診断基準は、学術的な背景、海外との関係性を十分に考慮しつつ、日常診療での使いやすさにも配慮して策定した。この改訂した診断基準が診療現場で役立つことを祈念している。

**著者のCOI (conflicts of interest) 開示:** 島田 朗: 講演料 (サノフィ、ノボノルディスクファーマ、日本イーライリリー、テルモ、住友ファーマ、アボット)、阿比留教生: 講演料 (ノボノルディスクファーマ、日本イーライリリー)、大澤春彦: 研究費・助成金など (シスメックス)、奨学 (奨励) 寄附金など (第一三共、ノボノルディスクファーマ)、福井智康: 研究費・助成金など (コスミックコーポレーション)、三浦順之助: 講演料 (テルモ)、安田和基: 奨学 (奨励) 寄附金など (小野薬品工業)、今川彰久: 研究費 (パレクセルインターナショナル、大鵬薬品工業、MSD、小野薬品工業)、池上博司: 講演料 (サノフィ、住友ファーマ、テルモ、ノボノルディスクファーマ)、研究費・助成金など (住友ファーマ、大正製薬、ライフスキヤンジャパン、ノボノルディスクファーマ)

## 文 献

- 1) Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, Sugimoto T, Murase T, Kosaka K (1993) Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 16: 780-788
- 2) 田中昌一郎, 大森正幸, 栗田卓也, 島田 朗, 村尾敏, 丸山太郎, 鴨井久司, 川崎英二, 中西幸二, 永田正男, 藤井寿美枝, 池上博司, 今川彰久, 内湯安子, 大久保実, 大澤春彦, 梶尾 裕, 川口章夫, 川畑由美子, 佐藤 譲, 清水一紀, 高橋和真, 牧野英一, 岩橋博見, 三浦順之助, 安田和基, 花房俊昭, 小林哲郎, 日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会 (2013) 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) 報告一. *糖尿病* 56: 590-597
- 3) Rajkumar V, Levine SN (2022) Latent Autoimmune

- Diabetes. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL)
- 4) Zachariah S, Sharfi MO, Nussey SS, Bano G (2008) Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med (Lond)* 8: 552-553
  - 5) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久, 栗田卓也, 池上博司, 内湯安子, 大澤春彦, 川畑由美子, 小林哲郎, 島田朗, 清水一紀, 高橋和眞, 永田正男, 牧野英一, 花房俊昭, 日本糖尿病学会 1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) (2013) 急性発症 1 型糖尿病の診断基準 (2012) の策定 1 型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症 1 型糖尿病分科会) 報告. *糖尿病* 56 : 584-589
  - 6) Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, Funae O, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Yamada S, Harii N, Shimura H, Kobayashi T (2008) Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetesmellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2115-2121
  - 7) Nishimura A, Matsumura K, Kikuno S, Nagasawa K, Okubo M, Mori Y, Kobayashi T (2019) Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus: Current Knowledge And Future Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 12: 2461-2477
  - 8) Yasui J, Kawasaki E, Tanaka S, Awata T, Ikegami H, Imagawa A, Uchigata Y, Osawa H, Kajio H, Kawabata Y, Shimada A, Takahashi K, Yasuda K, Yasuda H, Hanafusa T, Kobayashi T; Japan Diabetes Society Committee on Type 1 Diabetes Mellitus Research (2016) Clinical and Genetic Characteristics of Non-Insulin-Requiring Glutamic Acid Decarboxylase (GAD) Autoantibody-Positive Diabetes: A Nationwide Survey in Japan. *PLoS One* 11: e0155643
  - 9) Awata T, Shimada A, Maruyama T, Oikawa Y, Yasukawa N, Kurihara S, Miyashita Y, Hatano M, Ikegami Y, Matsuda M, Niwa M, Kazama Y, Tanaka S, Kobayashi T (2017) Possible Long-Term Efficacy of Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, for Slowly Progressive Type 1 Diabetes (SPIDDM) in the Stage of Non-Insulin-Dependency: An Open-Label Randomized Controlled Pilot Trial (SPAN-S). *Diabetes Ther* 8: 1123-1134
  - 10) Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, Leslie RD (2020) Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes* 69: 2037-2047

— Abstract —

**Diagnostic Criteria for Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus  
(Slowly Progressive Insulin-Dependent Diabetes Mellitus)  
— A Report by the Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society —**

Akira Shimada<sup>1)</sup>, Eiji Kawasaki<sup>2)</sup>, Norio Abiru<sup>3)</sup>, Takuya Awata<sup>4)</sup>, Yoichi Oikawa<sup>1)</sup>, Haruhiko Osawa<sup>5)</sup>, Hiroshi Kajio<sup>6)</sup>, Junji Kozawa<sup>7)</sup>, Kazuma Takahashi<sup>8)</sup>, Daisuke Chujo<sup>9)</sup>, Shinsuke Noso<sup>10)</sup>, Tomoyasu Fukui<sup>11)</sup>, Junnosuke Miura<sup>12)</sup>, Kazuki Yasuda<sup>13)</sup>, Yasufumi Yasuda<sup>14)</sup>, Akihisa Imagawa<sup>15)</sup> and Hiroshi Ikegami<sup>10)</sup> \*

<sup>1)</sup>Department of Endocrinology and Diabetes, School of Medicine, Saitama Medical University, Saitama, Japan

<sup>2)</sup>Diabetes Center, Shin-Koga Hospital

<sup>3)</sup>Midori Clinic

<sup>4)</sup>Pancreatic Islet Cell Transplantation Center, National Center for Global Health and Medicine

<sup>5)</sup>Department of Diabetes and Molecular Genetics, Ehime University Graduate School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism,

Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

<sup>7)</sup>Department of Diabetes Care Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

<sup>8)</sup>Department of Basic Nursing Science, School of Nursing, Iwate Prefectural University

<sup>9)</sup>Center for Clinical Research, Toyama University Hospital

<sup>10)</sup>Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Kindai University Faculty of Medicine

<sup>11)</sup>Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,

Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

<sup>12)</sup>Division of Diabetology and Metabolism, Department of Internal Medicine

Tokyo Women's Medical University School of Medicine

<sup>13)</sup>Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Kyorin University School of Medicine

<sup>14)</sup>Division of Health Sciences, Department of Public Health,

Kobe University Graduate School of Health Sciences

<sup>15)</sup>Department of Internal Medicine (I), Faculty of Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University

\*Chairman

The diagnostic criteria for slowly progressive type 1 diabetes mellitus (slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus; SPIDDM) have been revised by the “Committee on Type 1 Diabetes” of the Japan Diabetes Society. The following three criteria are all required for a definitive diagnosis of SPIDDM: 1) the presence of islet-associated autoantibody at some time point during the disease course; 2) the absence of ketosis or ketoacidosis at the diagnosis of diabetes and no need for insulin treatment to correct hyperglycemia immediately after the diagnosis principally; and 3) a gradual decrease in insulin secretion over time, with insulin treatment required more than 3 months after the diagnosis of diabetes, and the exhaustion of endogenous insulin secretion (fasting serum C-peptide < 0.6 ng/mL) at the last observed time point. Should a patient meet only criteria 1 and 2 but not 3, they should be diagnosed with “slowly progressive type 1 diabetes mellitus (probable)” because of their non-insulin-dependent diabetic state.

J. Japan Diab. Soc. 66(7): 587–591, 2023