

緩徐進行 1 型糖尿病疑い例への治療介入に関する ステートメント

1 型糖尿病における新病態の探索的検討委員会

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

要約：改訂された緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2023) で、緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) と診断された症例はインスリン治療を行う。緩徐進行 1 型糖尿病疑い例は、インスリン非依存状態にあることから、より柔軟な治療選択が可能であるが、SU 薬の使用は避ける。インスリン治療は内因性インスリン分泌能が保持されるとのエビデンスがあるが、必ずしもすべての症例にインスリンを早期から使用するべきというエビデンスはない。DPP-4 阻害薬、BG 薬については、治療選択肢となり得る。その他の血糖降下薬については、今後の検討課題である。いずれの薬剤を選択した場合でも、経時的に膵 β 細胞機能を評価し、慎重な経過観察を継続することが望まれる。内因性インスリン分泌の低下が疑われる場合には、速やかにインスリン治療を導入するなどの対応によって、インスリン依存状態への進行抑制に資する治療への変更が望まれる。

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, インスリン非依存状態, インスリン, 血糖降下薬

[糖尿病 66(12) : 807~814, 2023]

* 委員長

- 1) 埼玉医科大学内分泌糖尿病内科 (〒350-0495 埼玉県毛呂山町毛呂本郷 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 膝島移植センター (〒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 大阪府大阪市大野東 377-2)
 - 11) 昭和大学内科学講座糖尿病代謝内分泌内科学部門 (〒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・代謝内科学分野 (〒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内科学 I (〒569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号)
- 連絡先：島田 朗 (〒350-0495 埼玉県毛呂山町毛呂本郷 38 埼玉医科大学内分泌糖尿病内科)

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"> 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)} 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。 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^{b)} 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。 <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。</p> <p>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>

緒言

2023 年, 緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準が変更になった (Table 1)¹⁾。2012 年に緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準が作成²⁾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。

これまでの緩徐進行 1 型糖尿病の診断基準 (2012)²⁾ 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。また, 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³⁾, 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。また, 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 (従来の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⁴⁾。さらに, 海外における LADA (latent autoimmune diabetes in adults, 緩徐発症成人自己免疫性糖尿病) という概念は, 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 型糖尿病との関係を示す必要性についても指摘されていた。この LADA の全糖尿病における頻度については, 海外での報告では 2-10% とされているが, 我が国における以前の診断基準に基づく緩徐進行 1 型糖尿病 (GAD 抗体または ICA 陽性) の頻度は, 2-4% であり, IAA, IA-2 抗体, ZnT8 抗体を含めると約 10% とほぼ同じレベルとされている^{5,6)}。以上のような経緯により, 緩徐進行

1 型糖尿病の診断基準が変更されるに至った。

新しい診断基準では, 膵島関連自己抗体が陽性であるが, 糖尿病の発症時はインスリン非依存状態であり, その後徐々にインスリン分泌低下が進行し, 枯渇 (空腹時 C-ペプチド < 0.6 ng/mL) した段階で緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) (definite) と診断される。このように緩徐進行 1 型糖尿病と確定診断された群は, インスリン依存状態でありインスリン療法が不可欠である。一方, 膵島関連自己抗体が陽性であっても, インスリン分泌が保持されている患者は, 緩徐進行 1 型糖尿病 (probable), すなわち, 緩徐進行 1 型糖尿病とは確定診断できない段階であり, 緩徐進行 1 型糖尿病疑い例として対応することとなる。この段階ではインスリン非依存状態であるため, このような患者群に対して, どう治療介入するかが問題となる。この群は, SPIDDM に進展するリスクの高い群であるが, 前述のようにまだ SPIDDM とは診断できず, インスリン非依存状態の糖尿病, すなわち, 以前の NIDDM への介入となるため, インスリン以外の血糖降下薬の使用を妨げるものではない。しかしながら, 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 (従来の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 study⁷⁾ 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を占めてきた経緯があり, 中には病態の把握が不十分なままインスリンが開始されるなど, 臨床現場での治療介入の際の混乱も指摘されているため, その対応として, 本ステートメントを作成することとなった。また, 最近, 海外では, LADA に対する治療介入についてのコンセンサスステートメント⁸⁾ が発出されており, その内容も念頭に置きつつ, 我が国におけるエビデンスを軸として, 本ステートメントを作成した。なお,

LADA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おける類似の病態(LADY(latent autoimmune diabetes in youth))⁹⁾に対するコンセンサスは確立していない。

1) 緩徐進行1型糖尿病(probable)のインスリン依存状態への進行リスク評価

緩徐進行1型糖尿病(probable)において、インスリン依存状態に至るリスクの高い群を念頭に治療介入を検討することは重要である。

2015年までのGAD抗体RIA法では、高力価(≥ 10 U/mL)の場合にその後インスリン依存状態に進行するリスクが高いことが示されていた³⁾。しかし、2016年に変更になったELISA法ではGAD抗体価のインスリン依存状態への進行リスクについては現時点で結論が出ていない。

Kawasakiらの報告¹⁰⁾では、緩徐進行1型糖尿病(probable)において、膵島関連自己抗体(通常、GAD抗体を含む)が複数陽性である場合に、インスリン依存状態に進行するリスクが高いことが示されている。ただし、現時点では、インスリン抗体の測定は可能であるものの、GAD抗体陽性が確認された場合、保険診療上、IA-2抗体の測定はできないことに注意が必要である。類似の内容は、Ehime Study¹¹⁾でも示されているが、加えて、Ehime Studyでは、甲状腺自己抗体である抗TPO(thyroid peroxidase)抗体が陽性の場合、やはりインスリン依存状態へ進行するリスクが高いことが示されている。

また、BMIが低いこと、発症年齢が若いこと、糖尿病と診断されてからGAD抗体陽性が確認されるまでの期間が短いこと、診断時のC-ペプチドが低いこともこのような群のインスリン依存状態への進行リスク因子であることも示されている^{4,12,13)}。海外においても、UKPDSにおいて、年齢が若い(45歳以下)¹⁴⁾患者が、このような群のインスリン依存状態への進行が高いことが示されている。

以上のように、GAD抗体が高力価であること、複数の膵島関連自己抗体が陽性であること、GAD抗体に加えて、抗TPO抗体陽性、BMIが低い、発症年齢が比較的若い、診断時C-ペプチドが低い緩徐進行1型糖尿病(probable)が、インスリン依存状態への進行リスクが高い群と考えられる。

2) 薬剤選択

<SU(スルホニル尿素)薬>

改訂前の診断基準下においても、インスリン非依存状態にある緩徐進行1型糖尿病に対してSU薬の使用は回避すべきであるとされてきた。その根拠とされる

のがTokyo study⁷⁾である。Tokyo studyでは、インスリン非依存状態にある膵島関連自己抗体陽性(GAD抗体RIA法もしくはICA)の患者群(今回の改訂における緩徐進行1型糖尿病(probable)に該当)に対し、インスリンを開始した場合とSU(スルホニル尿素)薬を使用した場合とで、その後の内因性インスリン分泌能の変化を比較したところ、SU薬を使用した場合、インスリンで治療した場合に比して、GAD抗体価(≥ 10 U/mLおよび < 10 U/mL)に関係なく内因性インスリン分泌能の低下を進めることが示唆された。詳細なメカニズムについては、結論づけられていないが、SU薬が膵島 β 細胞における抗原提示を促進し、免疫担当細胞による破壊を進めてしまう可能性が推察されている⁷⁾。海外においてもSU薬の使用は望ましくないとする成績があり¹⁵⁾、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対してのSU薬使用については否定的である。従って、SU薬は、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対する治療介入の際、避けるべき薬剤と考えられる。

Tokyo studyでは、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対する早期インスリン使用の有用性がSU薬と比較した際には示されているが、SU薬以外の血糖降下薬と比較した場合の有用性に関しては、十分なエビデンスがないため不明である。したがって、緩徐進行1型糖尿病(probable)の段階で、全例に必ずインスリン治療を導入しなければならないというエビデンスはないことに注意が必要である。なお、緩徐進行1型糖尿病(probable)の段階で、インスリンを治療選択肢から除外するものではない。

<非SU薬>

1. DPP-4阻害薬：本邦で行われたSPAN-S研究¹⁶⁾においては、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対し、DPP-4阻害薬とピオグリタゾンと比較したところ、DPP-4阻害薬を使用した場合、内因性インスリン分泌能が保持される可能性が少数例ながら示されている。また、海外においても、DPP-4阻害薬は、SU薬¹⁵⁾、あるいはプラセボ¹⁷⁾に比して、内因性インスリン分泌能が保持される可能性が示されている。動物実験においては、DPP-4阻害薬による膵島へのリンパ球浸潤の抑制効果が示されている¹⁸⁾。また、DPP-4阻害薬による膵島再生の可能性も示唆されている¹⁹⁾。以上により、DPP-4阻害薬は、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対する治療選択肢の一つとなるものと推察される。

2. BG(ビグアナイド)薬：パイロット研究ではあるが、緩徐進行1型糖尿病(probable)に対する介入において、BG薬はピオグリタゾンに比べて、内因性インスリン分泌能が保持される可能性が示唆されている²⁰⁾。BG薬は、腸内細菌の性質を変えることにより、免疫能に影響する可能性が示されている²¹⁾。海外では、BG

薬が緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に対して内因性インスリン分泌を保持するという明確なエビデンスはないが、その使用を否定するものではないとしている⁸⁾。以上により、BG 薬は、緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に対する治療選択肢として除外されるものではないと考えられる。

3. その他：緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に対するピオグリタゾンの使用は、前述の通り、DPP-4 阻害薬¹⁶⁾、あるいは、BG 薬²⁰⁾に比べ、内因性インスリン分泌能が保持できない可能性が示唆されている。動物モデルにおいては、ピオグリタゾンは膵島 β 細胞機能の改善に寄与する可能性が報告されている²²⁾一方で、ピオグリタゾンは少なくとも 1 型糖尿病の経過に有用との結論は得られていない²³⁾とも報告されている。なお、他のチアゾリジン薬であるが、インスリン単剤に比して、インスリンと併用した場合の有用性については報告が存在する²⁴⁾が、再現性の確認が必要とされている⁸⁾。以上により、緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に対するピオグリタゾンの使用は現時点では推奨されない。

GLP-1 受容体作動薬については、LADA に対して HbA1c の改善効果の報告²⁵⁾はあるものの、エビデンスは少ないのが現状である。

SGLT2 阻害薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、イメグリミンについては、緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に対する介入に関するエビデンスは現時点ではなく、見解がない。

以上により、緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) に対する GLP-1 受容体作動薬については有用性に関するエビデンスは限定的であり、SGLT2 阻害薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、イメグリミンの使用については、上述のように見解がなく、現時点では結論づけることが困難である。

3) 治療介入後の経過観察

いずれの薬剤を選択した場合でも、経時的に血糖コントロール状態や膵島 β 細胞機能 (C-ペプチド測定) を評価して、慎重な経過観察を継続することが望まれる。血糖コントロールの悪化や内因性インスリン分泌の低下が疑われる場合には、速やかにインスリン治療を導入するなど、良好な血糖コントロール状態を維持しインスリン依存状態への進行抑制に資する治療への変更が望まれる。

なお、今回の薬剤に対する評価は、中期的な血糖コントロールやインスリン依存状態への進行をもとに行われているが、将来的には糖尿病性血管合併症の進展についての評価も視野に入れた検討が必要と思われる。

まとめ

以上をまとめたのが Fig. 1 である。

改訂された緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2023) (Table 1) で、1) 2) 3) を満たして緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) (definite) と診断された症例はインスリン治療を行う。

1) 2) のみを満たし、3) を満たさないため、緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) と診断された症例は、いまだインスリン非依存状態にあることから、より柔軟な治療選択が可能である。その際の参考として記載したのが本ステートメントであり、要点をまとめると以下のようになる。

1. SU 薬の使用を避ける。
2. インスリン治療は SU 薬との比較試験では内因性インスリン分泌能が保持されるとのエビデンスがあることから望ましい治療であるが、SU 薬以外の薬剤と比較した報告はない。従って、必ずしもすべての症例にインスリンを早期から使用するべきというエビデンスはない。
3. DPP-4 阻害薬は選択肢の一つとなりうる。
4. BG 薬についてもその使用を妨げるものではない。
5. その他の血糖降下薬については、現時点ではピオグリタゾンの使用は推奨されず、GLP-1 受容体作動薬、SGLT2 阻害薬、 α グルコシダーゼ阻害薬、グリニド薬、イメグリミンについては、エビデンスに乏しく、今後の検討課題である。

いずれの薬剤を選択した場合でも、経時的に血糖コントロール状態や膵島 β 細胞機能 (C-ペプチド測定) を評価して、慎重な経過観察を継続することが望まれる。血糖コントロールの悪化や内因性インスリン分泌の低下が疑われる場合には、速やかにインスリン治療を導入するなどの対応によって、インスリン依存状態への進行抑制に資する治療への変更が望まれる。

なお、現時点で緩徐進行 1 型糖尿病 (probable) は、上述のようにインスリン非依存の状態であり、保険診療上は NIDDM として対応する必要があるが、今後、「緩徐進行 1 型糖尿病疑い」という保険病名に対して上述の薬剤が使用可能となるよう、議論していく必要がある。

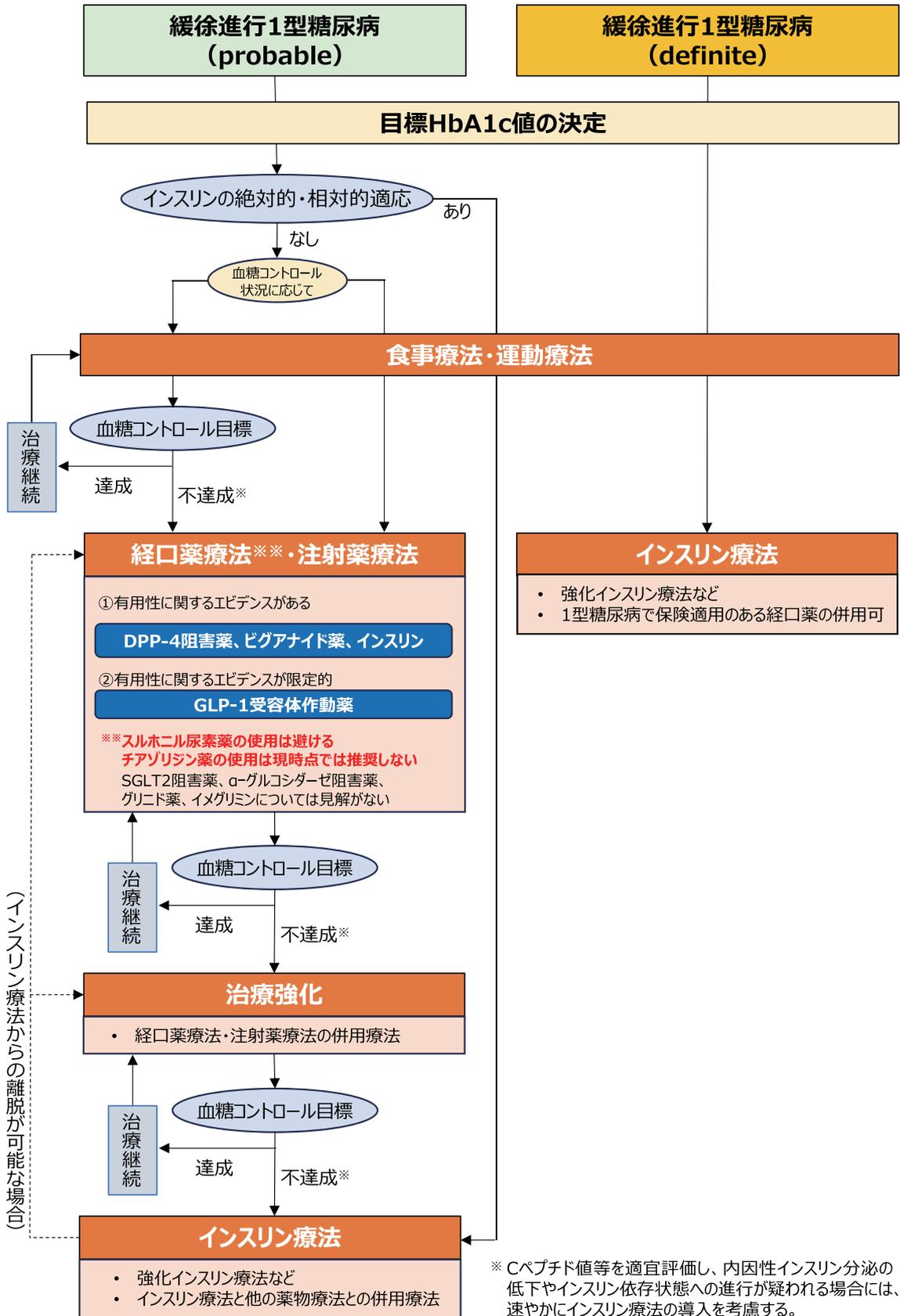


Fig. 1 緩徐進行1型糖尿病および緩徐進行1型糖尿病疑い例への治療介入

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), 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), 三浦順之助：講演料 (テルモ), 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), 奨学 (奨励) 寄附金など (住友ファーマ, 大正製薬, ライフスキヤン, ノボノルディスクファーマ)

文 献

- 1) 島田 朗, 川崎英二, 阿比留教生, 栗田卓也, 及川洋一, 大澤春彦, 梶尾 裕, 小澤純二, 高橋和真, 中條大輔, 能宗伸輔, 福井智康, 三浦順之助, 安田和基, 安田尚史, 今川彰久, 池上博司 (2023) 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 —. 糖尿病 66 : 587-591
- 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 —. 糖尿病 56 : 590-597
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 田中昌一郎, 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, 三浦順之助, 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 (2011) 緩徐進行 1 型糖尿病 (slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus : SPIDDM) の臨床的特徴—日本糖尿病学会 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 (第一報) —. 糖尿病 54 : 65-75
- 6) Kawasaki E (2023) Anti-islet autoantibodies in type 1 diabetes. *Int J Mol Sci* 24: 10012
- 7) 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) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2115-2121
- 8) 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
- 9) Zachariah S, Sharfi MO, Nussey SS, Bano G (2008) Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med (Lond)* 8: 552-553
- 10) Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kuwahara H, Kobayashi M, Abiru N, Yamasaki H, Eguchi K (2010) Autoantibodies to insulin, insulinoma-associated antigen-2, and zinc transporter 8 improve the prediction of early insulin requirement in adult-onset autoimmune diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 707-713
- 11) Murao S, Kondo S, Ohashi J, Fujii Y, Shimizu I, Fujiyama M, Ohno K, Takada Y, Nakai K, Yamane Y, Osawa H, Makino H (2008) Anti-thyroid peroxidase antibody, IA-2 antibody, and fasting C-peptide levels predict beta cell failure in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) — a 5-year follow-up of the Ehime study. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 114-121
- 12) Tanaka S, Okubo M, Nagasawa K, Takizawa S, Ichijo M, Ichijo S, Kaneshige M, Aida K, Shimura H, Mori Y, Kobayashi T (2015) Predictive value of titer of GAD antibodies for further progression of beta cell dysfunction in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes (SPIDDM). *Diabetol Int* 7: 42-52
- 13) Wada E, Onoue T, Kinoshita T, Hayase A, Handa T, Ito M, Furukawa M, Okuji T, Kobayashi T, Iwama S, Sugiyama M, Takagi H, Hagiwara D, Suga H, Banno R, Goto M, Arima H (2021) Adult-onset autoimmune diabetes identified by glutamic acid decarboxylase autoantibodies: a retrospective cohort study. *Diabetologia* 64: 2183-2192
- 14) Turner R, Stratton I, Horton V, Manley S, Zimmet P, Mackay IR, Shattock M, Bottazzo GF, Holman R (1997) UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and

- glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 350: 1288-1293
- 15) Johansen OE, Boehm BO, Grill V, Torjesen PA, Bhattacharya S, Patel S, Wetzel K, Woerle HJ (2014) C-peptide levels in latent autoimmune diabetes in adults treated with linagliptin versus glimepiride: exploratory results from a 2-year double-blind, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 37: e11-e12
 - 16) 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
 - 17) Zhao Y, Yang L, Xiang Y, Liu L, Huang G, Long Z, Li X, Leslie RD, Wang X, Zhou Z (2014) Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin maintains β -cell function in patients with recent-onset latent autoimmune diabetes in adults: one year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 99: E876-E880
 - 18) Kim SJ, Nian C, McIntosh CH (2010) Sitagliptin (MK 0431) inhibition of dipeptidyl peptidase IV decreases nonobese diabetic mouse CD4+ T-cell migration through incretin-dependent and -independent pathways. *Diabetes* 59: 1739-1750
 - 19) Tian L, Gao J, Hao J, Zhang Y, Yi H, O'Brien TD, Sorenson R, Luo J, Guo Z (2010) Reversal of new-onset diabetes through modulating inflammation and stimulating beta-cell replication in nonobese diabetic mice by a dipeptidylpeptidase IV inhibitor. *Endocrinology* 151: 3049-3060
 - 20) Shimada A, Shigihara T, Okubo Y, Katsuki T, Yamada Y, Oikawa Y (2011) Pioglitazone may accelerate disease course of slowly progressive type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 27: 951-953
 - 21) Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, Chiaravalloti A, De Sarro G, Manfredini R, De Giorgio R (2018) Metformin and Autoimmunity: A "New Deal" of an Old Drug. *Front Immunol* 9: 1236
 - 22) Maganti AV, Tersey SA, Syed F, Nelson JB, Colvin SC, Maier B, Mirmira RG (2016) Peroxisome Proliferator-activated Receptor- γ Activation Augments the β -Cell Unfolded Protein Response and Rescues Early Glycemic Deterioration and β Cell Death in Non-obese Diabetic Mice. *J Biol Chem* 291: 22524-22533
 - 23) Shigihara T, Okubo Y, Kanazawa Y, Oikawa Y, Shimada A (2006) Thiazolidinediones may not reduce diabetes incidence in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1079: 365-368
 - 24) Zhou Z, Li X, Huang G, Peng J, Yang L, Yan X, Wang J (2005) Rosiglitazone combined with insulin preserves islet beta cell function in adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 21: 203-208
 - 25) Pozzilli P, Leslie RD, Peters AL, Buzzetti R, Shankar SS, Milicevic Z, Pavo I, Lebrech J, Martin S, Schloot NC (2018) Dulaglutide treatment results in effective glycaemic control in latent autoimmune diabetes in adults (LADA): A post-hoc analysis of the AWARD-2, -4 and -5 Trials. *Diabetes Obes Metab* 20: 1490-1498

— Abstract —

**Statement Concerning Management of Slowly Progressive Insulin-dependent Diabetes Mellitus
(Probable)**

The Committee of Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society

Akira Shimada¹⁾, Eiji Kawasaki²⁾, Norio Abiru³⁾, Takuya Awata⁴⁾, Yoichi Oikawa¹⁾, Haruhiko Osawa⁵⁾,
Hiroshi Kajio⁶⁾, Junji Ozawa⁷⁾, Kazuma Takahashi⁸⁾, Daisuke Chujo⁹⁾, Shinsuke Noso¹⁰⁾, Tomoyasu Fukui¹¹⁾,
Junnosuke Miura¹²⁾, Kazuki Yasuda¹³⁾, Yasufumi Yasuda¹⁴⁾, Akihisa Imagawa¹⁵⁾
and Hiroshi Ikegami¹⁰⁾ *

*Chairman,

¹⁾Department of Endocrinology and Diabetes, School of Medicine, Saitama Medical University

²⁾Diabetes Center, Shin-Koga Hospital

³⁾Midori Clinic

⁴⁾Pancreatic Islet Cell Transplantation Center, National Center for Global Health and Medicine

⁵⁾Department of Diabetes and Molecular Genetics, Ehime University Graduate School of Medicine

⁶⁾Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism,

Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine

⁷⁾Department of Diabetes Care Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

⁸⁾Department of Basic Nursing Science, School of Nursing, Iwate Prefectural University

⁹⁾Center for Clinical Research, Toyama University Hospital

¹⁰⁾Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Kindai University Faculty of Medicine

¹¹⁾Department of Medicine, Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology,

Showa University School of Medicine

¹²⁾Division of Diabetology and Metabolism, Department of Internal Medicine,

Tokyo Women's Medical University School of Medicine

¹³⁾Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Kyorin University School of Medicine

¹⁴⁾Division of Health Sciences, Department of Public Health,

Kobe University Graduate School of Health Sciences

¹⁵⁾Department of Internal Medicine (I), Faculty of Medicine, Osaka Medical and Pharmaceutical University

Insulin treatment should be introduced for patients with slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus (SPIDDM) according to the revised diagnostic criteria of SPIDDM (2023). However, SPIDDM (probable) cases are in a non-insulin-dependent state, so more flexible treatment can be considered, although sulphonylurea agents should be avoided. Insulin treatment helps maintain the intrinsic insulin secretion capacity, but this does not mean that all SPIDDM (probable) cases should use insulin from the early phase. However, while DPP4 inhibitors and biguanides can be selected for treating SPIDDM (probable), no evidence yet exists concerning the efficacy of other hypoglycemic agents. Careful monitoring of the intrinsic insulin secretion capacity should therefore be performed, and if a reduction in the intrinsic insulin secretion capacity is suspected, changing the treatment should be considered in order to prevent progression to an insulin-dependent state.

J. Japan Diab. Soc. 66(12): 807–814, 2023