1 型糖尿病のステージ分類及び前症候期 1 型糖尿病※

に関するコンセンサスステートメント

一般社団法人日本糖尿病学会

※用語について

「前症候期 1 型糖尿病」は日本糖尿病学会の用語として確立されたものではないが、1 型糖尿病のステージ分類の意義を鑑み、欧米で用いられる「Presymptomatic type 1 diabetes」に準じて、本ステートメントにて用いることとする。

コンセンサスサマリー

本ステートメントは、1 型糖尿病のステージ分類及び前症候期 1 型糖尿病の定義、スクリーニング、モニタリング、および将来的な治療介入について、現時点における本邦の知見と国際的エビデンスに基づき、以下の点について合意した。

コンセンサスステートメント

Statement 1

本邦においても、1 型糖尿病の発症前段階を評価する枠組みとして、ADA が提唱するステージ分類を採用することを支持する。

Statement 2

ステージ 1 は複数膵島関連自己抗体陽性かつ正常血糖、ステージ 2 は複数膵島関連自己抗体陽性かつ血糖異常、ステージ 3 は症候性 1 型糖尿病と定義する。

Statement 3

1 型糖尿病患者の第一度近親者は、現時点で最も優先度の高いスクリーニング対象集団である。

Statement 4

自己免疫性甲状腺疾患患者、尿糖陽性者、耐糖能異常者については、将来的なスクリーニング対象として検討する価値がある。

Statement 5

複数膵島関連自己抗体陽性者は定期的な耐糖能評価とモニタリングを受けることが望ましい。

Statement 6

ステージ 2 は、血糖異常(IFG もしくは IGT)を伴う前症候期 1 型糖尿病であり、介入すべき病的状態として位置づけられる。

Statement 7

前症候期 1 型糖尿病の診療には教育・心理社会的支援を統合した体制整備が必要である。

Statement 8

本邦独自の自然史解明およびレジストリ整備を推進する必要がある。

序文

自己免疫性 1 型糖尿病（T1D）（急性発症、劇症、緩徐進行の 3 病型のうち、主として急性発症と緩徐進行に該当）は、時間の経過とともに自己免疫性の病的プロセスが進行し、膵 β 細胞機能が免疫学的に破壊されることを特徴とする。高血糖に至る以前から、病態の進行に伴って膵島関連自己抗体が血中に出現することが知られており、膵島関連自己抗体は T1D の診断における重要な指標となっている[1, 2]。欧米では、T1D は進行度に応じてステージ分類されており、膵島関連自己抗体の陽性者に対して、T1D の発症を予防、もしくは遅延させるための臨床研究が多く実施されている [3]。

膵島関連自己抗体は、現在は主に 4 種類（インスリン自己抗体：IAA、グルタミン酸脱炭酸酵素抗体：GADA、インスリノーマ関連タンパク質-2 抗体：IA-2A、亜鉛トランスポーター8 抗体：ZnT8A）が測定対象となっており、欧米では発症前の高リスク者を特定する指標としても使用されている。複数抗体陽性のほぼすべての者は、生涯のいずれかの時点で最終的に T1D を発症すると報告されていることから、抗体測定は発症リスクの特定に有用とされている[4-7]。これらを踏まえ、欧米では 抗体検査によるスクリーニングや、陽性者に対する各種血糖指標を用いた定期的な進行モニタリングが推奨されている[8, 9]。

本邦の T1D の有病率は欧米より低いとされているが [10]、T1D 患者の親族は一般人口に比べ約 270 倍リスクが高いこと [11]、急性発症型・緩徐進行型の多くが経過中に 1 つ以上の抗体陽性となること [12-15]が報告されており、本邦においても、T1D 発症リスクを評価するうえで膵島関連自己抗体検査は重要な意義を有すると考えられる。2024 年には T1D の第一度近親者を対象とした本邦初の前症候期 T1D スクリーニング研究「PREP-T1D」が実施され、未発症の第一度近親者において前症候期 T1D に相当する症例が確認された[16]。

以上の背景を踏まえ、本邦における T1D のステージ分類、前症候期 T1D の定義、スクリーニング、モニタリングおよび治療介入に関する現時点でのコンセンサスの共有が必要と考えられたことから、本ステートメントを発出する。

1. T1D のステージ分類と前症候期 T1D の定義

国際的な前症候期 T1D を含むステージ分類の定義と同様に、本邦においても、ステージ 1 を複数の膵島関連自己抗体が存在し、血糖値が正常範囲内である段階、ステージ 2 を膵島関連自己抗体が複数存在し、血糖異常が認められる段階、ステージ 3 を膵島関連自己抗体が存在し（経過とともに陰性になる場合がある）、高血糖が認められる段階とする。

1.1 国際的な T1D のステージ分類と前症候期 T1D の定義

American Diabetes Association (ADA)が発表した最新の「ADA Standards of Care 2026」によると、各ステージは以下のように定義されている[17] 。

- ステージ 1：複数（2 つ以上）の膵島関連自己抗体が存在するものの、血糖値は正常範囲内である。この段階では、正常血糖を維持するために十分な β 細胞機能が維持されている。
- ステージ 2：複数膵島関連自己抗体が存在し、空腹時血糖異常（IFG、空腹時血糖値 100-125 mg/dL）、又は耐糖能異常（IGT、経口ブドウ糖負荷試験（OGTT）2 時間値 140-199 mg/dL）、又は HbA1c が 5.7-6.4%若しくは 10%以上の増加が認められる。この段階では、自己反応性 T 細胞による β 細胞傷害が進展しており、インスリン産生が減少し、血糖値の安定性が損なわれて耐糖能異常が起こる。
- ステージ 3：標準的な診断基準による糖尿病である。この段階では β 細胞機能がさらに低下し、血糖値が常に上昇して、多くは外因性インスリンが必要となる。多尿、多飲、体重減少、極度の疲労、空腹感、目のかすみ、糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）などの糖尿病の臨床症状が現れることがある。膵島関連自己抗体は、経過とともに陰性になる場合がある。

1.2 本邦におけるステージ分類

本邦の初のスクリーニング試験 PREP-T1D は、前症候期 T1D ステージの診断について、国際的な整合性を確保する観点から、ADA が提唱するステージ分類を基本的な枠組みとして採用した。同試験では、T1D の第一度近親者において、一つ以上の抗体が陽性である割合が 3.6%、複数抗体が陽性である割合が 0.6%と報告された[16]。さらに糖代謝検査を実施した複数抗体陽性者 14 名のうち、5 名が正常耐糖能、9 名が耐糖能異常を示したことから、膵島関連自己抗体および糖代謝状態に基づくステージ分類が、本邦でも有効となりうることを示した。

ADA ステージ分類における空腹時血糖値基準は、日本糖尿病学会（JDS）ガイドラインにおける境界型糖尿病もしくは正常高値（100–109 mg/dL）の基準と合致する[18]。また ADA の HbA1c 基準は、日本人においても糖尿病発症リスクが高いエビデンスが得られている[19]。一方で、「HbA1c の 10%以上の増加」については、日本人における糖尿病発症リスクに関する十分なエビデンスがない。これらを鑑み、本邦における T1D のステージ分類を以下のように提案する。

ステージ	膵島関連自己抗体	血糖値および HbA1c
ステージ 1	複数膵島関連自己抗体陽性	下記の全ての項目を満たす • 空腹時血糖値: 100 mg/dL 未満 • OGTT 2 時間値: 140 mg/dL 未満 • HbA1c: 5.7% (39 mmol/mol)未満
ステージ 2	複数膵島関連自己抗体陽性	下記のうち 1 項目以上を満たす • 空腹時血糖値: 100 ~ 125 mg/dL（IFG） • OGTT 2 時間値: 140 ~ 199 mg/dL（IGT） • HbA1c: 5.7 ~ 6.4%
ステージ 3	JDS の T1D 診断基準に基づく	JDS の糖尿病診断基準に基づく

2. スクリーニングの対象となる T1D 発症リスクが高い集団

本邦の T1D の発症頻度は欧米と比較して低いため、費用対効果の観点から、より効率的なスクリーニング戦略を確立する必要がある。現時点で最も優先的なスクリーニング対象は T1D 患者の第一度近親者である。一方、T1D の 80~90%は家族歴のない集団から発症することから、他に自己免疫性甲状腺疾患患者、尿糖陽性者、耐糖能異常者についても将来的なスクリーニング対象として検討されるべきである。

2.1 前症候期 T1D スクリーニングの意義

2.1.1 糖尿病性ケトアシドーシス（DKA）の回避

T1D の早期診断は、DKA などの重篤な合併症の予防、発症後の臨床転帰の改善や病態制御といった観点で有用とされており、欧米の膵島関連自己抗体を用いた複数のスクリーニング研究において、スクリーニングを実施することによる DKA 発生率の低下が報告されている[20-25]。

2.1.2 長期的な血糖管理の改善

診断時の DKA は、長期的な血糖管理上の課題と関連し、その後の DKA 再発リスクの増加と関連することが示されている[26]。T1D 診断時に中等度から重度の DKA を呈した場合、診断時に DKA がない、あるいは軽度であった人に比べて、時間の経過に伴う HbA1c が有意に高いことが報告されている[27]。早期の良好な血糖管理の長期的な影響は、T1D 患者 1,441 名を対象とした介入・長期観察研究「DCCT/EDIC 試験」においても検証されており、約 30 年間にわたり持続的な恩恵をもたらす「代謝レガシー効果」が報告されている[28]。

2.1.3. 早期介入の可能性

T1D の自己免疫を制御して炎症の進展を阻止する、多くの免疫療法が試みられている[29,

30]。例えば、抗 CD3 モノクローナル抗体薬である Teplizumab（Teplizumab-mzwv 注射剤）は、ステージ 2 からステージ 3 への移行を遅らせる治療薬として、複数の国・地域において承認されている。その他、複数の免疫修飾薬の開発が進展しており、前症候期 T1D と診断された者は、今後これらの治療薬の恩恵を受けられる可能性がある。

2.2 T1D スクリーニングの国際情勢と費用対効果

2.2.1 ADA のスクリーニング対象者の優先順位

2024 年 4 月に発出された ADA の「Type 1 Diabetes Screening & Awareness Roundtable」では、費用対効果の観点から、リスクの最も高い集団からスクリーニングを開始する段階的な公衆衛生アプローチが合意されている[31]。具体的には、第 1 優先として T1D の家族歴を有する者および子ども、第 2 優先として自己免疫疾患（甲状腺疾患、セリアック病など）の個人歴または家族歴を有する者、フィンランド、スウェーデン、ドイツ系の者、および T1D の発症率が高い国の出身者、第 3 優先として一般集団が規定されている。

2.2.2 欧米で実装されているスクリーニングプログラム

欧米の T1D スクリーニングは、初期には T1D の親族を対象に、TrialNet、INNODIA などとして実施された[4]。親族を対象としたスクリーニングは各国で進展し、近年では日本（PREP-T1D）[16]、オーストラリア（Type1Screen）[7]、サウジアラビア（VISION-T1D）[32]、中国（ChiCTR2600119032）[33]などでも試験が行われている。

一般集団を対象としたスクリーニングは、米国・コロラド州の ASK[34]、ドイツ・バイエルン州の Fr1da[24]などとして開始され、現在は欧州 8 か国のスクリーニング・モニタリングプロジェクトを包括した EDENT1FI が最大の取り組みとなっている[35]。イタリアでは、2023 年に小児における T1D およびセリアック病を特定するためのスクリーニングを制定した法律が施行され[36]、イタリア全土でスクリーニングを実施することに関する実現可能性および受容性を評価することを目的とした D1Ce Screen 研究が開始されている[37]。

2.2.3 費用対効果に関する研究

前症候期 T1D スクリーニングを臨床実装するうえで、費用対効果は重要な課題となる。これまでに、ASK[38]および Fr1da[39]の結果に基づき、T1D 一例の検出に要する費用が試算されている。また、オーストラリア[40]およびカナダ[41]において、様々なスクリーニング戦略を採用した際の費用対効果のシミュレーションが報告されている。費用対効果は、スクリーニングを実施する地域の疫学、臨床転帰、スクリーニング方法、スクリーニング対象、医療の充足度や医療費といった様々な要因に左右されることから、各地域で独自の検討が必要となる。

2.3 本邦におけるスクリーニング対象者

本邦の T1D の発症頻度は欧米と比較して低いことから、費用対効果の観点でより効率的なスクリーニング戦略を確立する必要があり、スクリーニング対象者の設定は最も重要な要

素の一つである。PREP-T1D の結果から、T1D 患者の第一度近親者が抗体陽性のハイリスク集団であることは検証されている。一方、T1D の 80-90%は親族ではない一般集団からの発症であることから、親族以外でもリスクが高い可能性のある集団をスクリーニング対象に含めることが望ましいと考えられる。現時点でのエビデンスは限られるものの、自己免疫性甲状腺疾患患者、尿糖陽性者、耐糖能異常の者が検討に値すると考えられる。

2.3.1 T1D 患者の第一度近親者

第一度近親者を対象としたスクリーニング試験である PREP-T1D では、一つ以上の抗体が陽性である割合が 3.6%であり[16]、糖尿病未発症の親族の 4.8%が少なくとも 1 種類の自己抗体陽性とした TrialNet の結果[42]と概ね一致し、同集団を前症候期 T1D のスクリーニング対象とする科学的合理性を示した。本邦においても、T1D 患者の第一度近親者では発症リスクが一般集団と比較して著しく高いことが知られており[11, 43-45]、一般集団での発症率が 0.014%であるのに対し、兄弟姉妹における発症率は 271 倍にあたる 3.8%であり、白人の兄弟姉妹での発症率（6%）に近いことが報告されている[11]。これらの結果からも、兄弟姉妹を含む第一度近親者は、最も優先度の高いスクリーニング対象群と考えられる。

2.3.2 自己免疫性甲状腺疾患（Autoimmune thyroid disease、AITD）患者

T1D と AITD（バセドウ病、橋本病など）は、その自己免疫学的関連性から併発率が高く、本邦における両者の合併率は、糖尿病患者 3,540 名（うち T1D159 名）を対象とした単施設研究において 8.8%と報告されている[46]。PREP-T1D においては、膵島関連自己抗体陽性者のうち、何らかの甲状腺自己抗体（甲状腺グロブリン抗体、甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、甲状腺刺激ホルモン受容体抗体）が陽性であった者の割合は 20.9 %であり、また、複数の膵島関連自己抗体陽性例では、単一陽性例と比較して、甲状腺抗体陽性が有意に多いことが示されている[16]。AITD の日本人患者 866 名（バセドウ病 546 名、橋本病 320 名）を対象とした膵島関連自己抗体解析では、GADA 陽性割合が 5.8%であり、対照被験者（2.1%）よりも有意に高いことが報告されている[47]。AITD 診断後の T1D 発症率は、米国で行われた大規模後ろ向き観察マッチドコホート研究で報告されており、バセドウ病患者の T1D 発症率が 0.17%（対照群 0.06%）、橋本病が 0.18%（対照群 0.08%）と、いずれも一般集団より高値となっている[48]。日本における AITD 患者の T1D 発症率は明らかとなっていないものの、複数の研究で AITD 診断後に T1D を発症した例が報告されている[46, 49, 50]。これらを踏まえると、本邦においても AITD 患者はスクリーニング対象として考慮される。一方で、潜在的な AITD 患者数は多いことから、費用対効果の観点も踏まえ、AITD 患者の中でも特にリスクの高い集団を特定するエビデンスの蓄積が望まれる。

2.3.3 学校健診などで尿糖陽性を示した児童・生徒

本邦では、学校保健安全法に基づき学校健診で毎年尿検査が実施されており、これにより T1D、T2D、腎性尿糖など多様な疾患が拾い上げられる[51-53]。尿糖陽性を契機にステー

ジ 2 に相当する症例（GADA 陽性の耐糖能異常）が同定されるケースも報告されており[54]、尿糖陽性者は前症候期 T1D スクリーニング対象として考慮され得る。

2.3.4 成人における IFG および IGT

成人において耐糖能異常を呈する者（特に若年者）は検討対象となりうる。米国のデータベース研究「Reclass-T1D」では、境界型糖尿病と診断された者の 0.5%が、後に T1D の診断を受けることが報告されている[55]。本邦における境界型糖尿病は約 1,000 万人と報告されており[56]、その絶対数を鑑みると、T1D のリスク集団として無視できない可能性がある。しかし、検査の効率化や費用対効果などの課題も多く、慎重に検討されるべきである。

3. 前症候期 T1D に対する治療介入の意義

欧米で実施された研究では、ステージ 1 は 5 年以内にステージ 3 に至るリスクが 43.5%、ステージ 2 は 4~5 年以内にステージ 3 に至るリスクが約 75%と報告されており、T1D 発症リスクの高い病態とされている。また、治療介入によりステージ 2 から 3 への進行が遅延されることが示されている。本邦においても、ステージ 1 および 2 ではインスリン分泌能の低下が認められており、ステージ 2 の複数例で T1D の発症が確認されたことから、これらは T1D 発症リスクの高い病態と考えられる。さらに、ステージ 2 は血糖異常を伴う段階であることから、前症候期 T1D という疾患として位置づけられ、治療介入を検討すべき対象と考えられる。

3.1 欧米における前症候期 T1D の臨床転帰と治療介入

3.1.1 前症候期 T1D の臨床転帰

前症候期 T1D の臨床転帰は、欧米で行われた前向きコホート研究で明らかになっている。米国コロラド州、フィンランド、およびドイツで実施された、T1D のリスクが遺伝的に高い小児を対象としたコホート研究の統合解析では、ステージ 1 が 5 年および 10 年以内にステージ 3 に至るリスクはそれぞれ 43.5%および 69.7%であり、生涯リスクはほぼ 100%とされている[57]。TrialNet の T1D の近親者を対象とした研究では、ステージ 2 が 4~5 年以内にステージ 3 に至るリスクは約 75%であり、生涯リスクはほぼ 100%とされている[58, 59]。

3.1.2 前症候期 T1D に対する治療介入

Teplizumab は、ステージ 2 の者における糖尿病の発症（ステージ 3 への移行）を中央値で 2 年遅らせることが示され[60]、2022 年に、ステージ 2 の 8 歳以上の者におけるステージ 3 への移行を遅らせる治療薬として、FDA より承認された[61]。その後 UAE、イスラエル、クウェート、サウジアラビア、カナダ、中国、EU、オーストラリアにおいても承認され、2026 年には、小児を対象とした第 4 相安全性・PK 試験「PETITE-T1D」の結果に基づき[62]、対象を 1 歳以上の者に拡大して FDA に迅速承認されている。Teplizumab は、ADA「Standard of care in diabetes」において、「症候性 T1D（ステージ 3）の発症を遅らせ

る目的で、ステージ 2 の T1D と診断された 8 歳以上の個人と相談すべきである（推奨度 B)」と記載されている[3]。前症候期 T1D を対象とした Teplizumab 以外の薬剤開発も進展しており、 JAK1/JAK2 inhibitor である「Baricitinib」、GAD65 タンパク質ワクチン「Diamyd」などの治験が開始されている。

3.2 本邦における前症候期 T1D の治療介入の意義

前症候期 T1D に対する治療薬開発は、本邦でも進展している。2025 年には、ステージ 2 の T1D の日本人患者における Teplizumab の有効性及び安全性を評価する第 2 相試験（KIBOU-T1D）[63]、およびステージ 1b および 2 を対象とした Baricitinib の第 3 相試験（日本を含む国際共同治験）が開始されている（NCT07222137)。

本邦における前症候期 T1D の病態についても知見の蓄積が進んでおり、前症候期 T1D と診断された個人は、将来的に開発中の治療薬の恩恵を受けられる可能性がある。PREP-T1D では、抗体単一陽性者 75 名中 21 名、複数陽性者 14 名中 9 名が耐糖能異常を示し、また、抗体複数陽性者は、単一陽性者と比較してインスリン分泌能の低下が認められた。さらに、複数陽性の判明から 1 年以内に T1D を発症した例も複数存在した[64]。これらのことから、ステージ 1、2 は本邦においても T1D 発症リスクが高い病態であることが示唆された。特にステージ 2 は、T1D への進行例が複数確認されていることに加え、血糖異常が認められる前症候期 T1D であることから、単なるリスク状態ではなく、介入すべき病的状態として位置づけることが妥当と考えられる。

Teplizumab で治療されたステージ 2 の T1D の者 42 例の転帰を検討したリアルワールド研究において、治療後最初の約 1 年間にインスリン導入に至る割合は 17%と報告され、これは臨床試験のデータと概ね一致している[65]。同コホートの年齢中央値は 12 歳であり、ステージ 2 の約 75%が 4〜5 年以内に進行することを鑑みると、多くは思春期後半から若年成人期に症候性疾患を発症する[65]。この時期は、インスリン治療や食事管理に伴う生活負担により最適な血糖管理の維持が難しい時期であり、治療介入により症候性 T1D への進行を遅延させることは、発達の重要な段階において QOL 向上および疾患負荷の軽減につながる可能性がある。また、早期の代謝コントロールが数十年後の合併症リスク低減と関連することが示されており[28]、この観点からも早期治療介入の有用性が期待される。

4. 前症候期 T1D に対するスクリーニング・モニタリングの実装

欧米のコンセンサス/ガイダンスでは、スクリーニングのプロセスおよびモニタリングのアルゴリズムが明示されている。スクリーニングおよびモニタリングを実装するためには、本邦における実施プロセスの標準化と、日常診療において膵島関連自己抗体を測定できる環境の整備が必要である。あわせて、スクリーニング時から結果の告知時、フォローアップまでを含む教育・心理社会的サポート体制を、実施プロセスの一部として整備する必要がある。

4.1 欧米におけるスクリーニング・モニタリング

ADA「Standards of Care in Diabetes」では、スクリーニングが T1D の家族歴を有する者や遺伝的高リスク者に提供されるべきであること、複数の膵島関連自己抗体陽性が確認され、かつ症候性 T1D を呈していない者は、ステージ 3 への進行リスクが高く、ステージ判定・教育・予防試験・Teplizumab など承認済み治療の検討のため、専門センターへ紹介すべきであること等が述べられている[17]。T1D の研究およびアドボカシー団体である BreakthroughT1D（旧 JDRF）は、2024 年にモニタリングのコンセンサスガイダンスを発出し[66]、ISPAD は、2024 年にスクリーニング・ステージング・進行抑制に関するコンセンサスガイダンスを発出している[8]。

スクリーニングによって T1D のリスクが特定された者は、DKA の発生抑制や早期の治療介入のため、モニタリングを行う必要がある。BreakthroughT1D のコンセンサスガイダンスによると、膵島関連自己抗体陽性となった場合、2 回目の検査により陽性を確定し、リスクレベルに応じたモニタリングを行うことが推奨されている[66]。

4.2 本邦におけるスクリーニング・モニタリング

現在、本邦では GADA、IA-2A の 2 つの膵島関連自己抗体検査が T1D の診断目的として保険適応となっているが（GADA を測定して陰性だった場合のみ、IA-2A が測定可能）、いずれも症候性 T1D が疑われる際に測定される。一方で、IAA はインスリン抵抗性糖尿病に対して測定が可能であり、ZnT8A は保険適応とはなっていない。本邦において、前症候期 T1D スクリーニングを日常診療に実装するべく、診断のための複数同時測定を実施できる体制を構築する必要がある。

現在、4 種類の膵島関連自己抗体のうち、GADA、IA-2A および ZnT8A を一括してスクリーニングできる「3 Screen Islet Cell Autoantibody ELISA」が開発されており、簡便かつ低コストなスクリーニング法としての活用が期待される[67]。今後は、このようなスクリーニングアッセイと個別抗体測定を適切に組み合わせ、本邦の医療環境に即した費用対効果の高い検査体制を構築する必要がある。

本邦においては、前症候期 T1D のモニタリング頻度の根拠となるエビデンスは十分に確立しておらず、今後は、本邦におけるステージ進行に関するエビデンスを集積した上で、実臨床に即した標準化されたモニタリングプロセスを構築していくことが重要である。

4.3 教育体制および心理社会的サポート体制

Breakthrough T1D のコンセンサスガイダンスによると、陽性者に対する教育は T1D のモニタリングおよび治療に関与するすべての医療者の責任であり、T1D のリスクがある者、または前症候期 T1D の者は、診断時の DKA 発生率を低減するため、モニタリング教育プログラムに参加することができると述べられている。具体的な取り組みの例として、Breakthrough T1D では対象者の年齢に合わせた教育パックを提供している[68]。また、ピアサポートツールとしての「メンタルヘルスガイド」[69]、専門家検索ツール「Directory of mental health professionals」などを公開している[70]。

本邦では前症候期 T1D の疫学データが十分でない段階でスクリーニングが実施される可

能性があり、前症候期 T1D と診断された本人および家族には、将来の疾病進行に関する不確実性や生活上の不安など、大きな心理的負担が生じると懸念される。教育体制および心理社会的サポート体制は未確立であり、疾患の転帰や今後起こり得る医学的事象への備えについて、本人・家族が適切に理解し対応でき、適切な心理的サポートを受けられる体制を整備することが不可欠である。

支援体制の整備にあたっては、早期発見の利点（DKA 予防等）を適切に伝達するとともに、過度なリスク強調がスティグマや生活上の不要な制限を招かないよう配慮が求められる。また、遺伝リスクの正確な説明、検査前の意思決定支援、陽性者・陰性者それぞれへの告知、ならびにステージや検査段階に応じたフォローアップが必要であり、医療者、対象者・家族、学校関係者を対象とした教育資材の整備が不可欠である。特に、検査前の意思決定支援と結果告知では求められる配慮が異なり、陰性者にも将来の発症を否定するものではない点を正しく伝える必要がある。ステージや検査段階に応じた具体的な指針を教育資材に盛り込み、その設計にあたっては当事者・家族の経験や負担感を踏まえることが重要である。

結語

本ステートメントでは、T1D のステージング、スクリーニング、モニタリングについて、欧米および本邦の現状、現時点での本邦におけるコンセンサスを提示した。最後に、これらを本邦で臨床実装するにあたっての課題と、今後の発展の可能性について考察する。

日本人特有の T1D 自然史の解明

これまでに述べた前症候期 T1D の定義、およびスクリーニング・モニタリング手法は、欧米で 1980 年代から行われた T1D の自然史研究に基づいて発展したものである。日本人が同様の転帰をたどるかどうかは、現時点では明らかでなく、日本人におけるステージ分類の意義を明確にし、本邦でのスクリーニングの意義を確立する必要がある。PREP-T1D 研究を継続・拡大し、本邦における自然史を明らかにすることが不可欠である。

本邦独自のスクリーニング・モニタリングスキームの確立

スクリーニング対象者の優先順位は、日本特有の疫学的・社会的背景を考慮する必要がある。PREP-T1D は、日本人の第一度近親者における抗体陽性割合を明らかにした一方、最終的にスクリーニング対象者としての適切性を判断するためには、その生涯発症リスクを継続して評価することが求められる。さらに、AITD 患者・その親族、T2D や境界型糖尿病の者などにおける抗体陽性割合や発症リスクのエビデンスは十分でなく、新たな研究が強く望まれる。モニタリングについては、今後集積されるエビデンスを踏まえ、OGTT の負担も考慮したうえで、HbA1c と血糖値を活用した実臨床に即したプロセスを構築する必要がある。加えて、小児においては、学校検尿や CGM の活用など、より実臨床に即したモニタリング方法を検討する必要がある。

前症候期 T1D レジストリの構築

上記の課題を解決するうえで、前症候期 T1D レジストリの構築は不可欠である。欧州では、前症候期 T1D の疑似匿名化されたデータを自動かつ定期的に転送できるマスターデータベース「European pre-T1D Registry」の構築が進んでいる[35]。GPPAD、INNODIA、EDENT1FI などのスクリーニング試験に基づく、膵島関連自己抗体、OGTT、HbA1c、T1D 発症といったデータが登録され、ダッシュボードとして閲覧することができる[71]。本邦では 、全国規模の多施設・前向き縦断日本人 1 型糖尿病データベース研究である Japanese Type 1 Diabetes Database Study（TIDE-J）が 2010 年より開始され、T1D 発症後の 300 例を超える症例について、登録が進んでいる[72]。今後、発症前から発症後までを連続的に管理できる基盤としての整備が期待される。

最後に

前症候期 T1D の概念は、T1D を発症後に診断する疾患から、発症前に発見し介入する疾患へと転換する新たな診療パラダイムを提示している。前症候期 T1D のスクリーニングは、DKA の予防や重症化の抑制に加え、将来的な予防的介入や病態修飾療法の発展にもつながることが期待される。本邦初の全国規模スクリーニング研究である「PREP-T1D」には、全国 71 施設から 2,000 例を超える対象者が登録され、日本人においても前症候期 T1D が存在し得ること、ならびに国際的なステージ分類の妥当性を支持する知見が示された。一方で、日本人における前症候期 T1D の自然史、ステージ進行リスク、適切なモニタリング方法、治療介入の意義、さらには教育・心理社会的支援体制については、今後さらなる検証が必要である。そのためには、前症候期 T1D レジストリの構築と長期縦断研究を推進し、本邦独自のエビデンスを蓄積していくことが不可欠である。学会・関連団体をはじめ、T1D に関わるすべての医療者、研究者、行政、企業、患者・家族が本概念を共有し、適切なスクリーニング、モニタリング、治療介入および支援を実現できる体制を構築していくことが重要である。

開示すべき COI について

賛助会員：サノフィ株式会社

共催セミナー：サノフィ株式会社

参考文献

1. Kawasaki, E., *Type 1 diabetes and autoimmunity.* Clin Pediatr Endocrinol, 2014. **23**(4): p. 99-105.
2. 中條, et al., *1 型糖尿病の臨床的発症前スクリーニングとそれに基づくステージ分類.* 糖尿病, 2025. **68**(7): p. 267-277.

3. *3. Prevention or Delay of Diabetes and Associated Comorbidities: Standards of Care in Diabetes-2025.* Diabetes Care, 2025. **48**(1 Suppl 1): p. S50-s58.
4. Sims, E.K., et al., *Screening for Type 1 Diabetes in the General Population: A Status Report and Perspective.* Diabetes, 2022. **71**(4): p. 610-623.
5. Quinn, L.M., et al., *Protocol for a feasibility and acceptability study for UK general population paediatric type 1 diabetes screening-the EarLy Surveillance for Autoimmune diabetes (ELSA) study.* Diabet Med, 2025. **42**(5): p. e15490.
6. Rewers, M., et al., *Unfolding the Mystery of Autoimmunity: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) Study.* Diabetes Care, 2025. **48**(7): p. 1125-1135.
7. Wentworth, J.M., et al., *Islet Autoantibody Screening Throughout Australia Using In-Home Blood Spot Sampling: 2-Year Outcomes of Type1Screen.* Diabetes Care, 2025. **48**(4): p. 556-563.
8. Haller, M.J., et al., *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: Screening, Staging, and Strategies to Preserve Beta-Cell Function in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes.* Horm Res Paediatr, 2024. **97**(6): p. 529-545.
9. *2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025.* Diabetes Care, 2025. **48**(1 Suppl 1): p. S27-s49.
10. Ogle, G.D., et al., *Global type 1 diabetes prevalence, incidence, and mortality estimates 2025: Results from the International diabetes Federation Atlas, 11th Edition, and the T1D Index Version 3.0.* Diabetes Res Clin Pract, 2025. **225**: p. 112277.
11. Ikegami, H. and T. Ogihara, *Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus.* Endocr J, 1996. **43**(6): p. 605-13.
12. Kawasaki, E., *Anti-Islet Autoantibodies in Type 1 Diabetes.* Int J Mol Sci, 2023. **24**(12).
13. Kawasaki, E., et al., *Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus.* J Diabetes Investig, 2014. **5**(1): p. 115-8.
14. Shimada, A., et al., *New diagnostic criteria (2023) for slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM): Report from Committee on Type 1 Diabetes in Japan Diabetes Society (English version).* Diabetology International, 2024. **15**(1): p. 1-4.
15. 田中, et al., *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, 2011. **54**(1): p. 65-75.
16. Chujo, D., et al., *The first epidemiological study of presymptomatic type 1 diabetes among first-degree relatives in Japan: PREP-T1D study.* Diabetes Research and Clinical Practice, 2026.
17. *ADA 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026.* Diabetes Care, 2025. **49**(Supplement_1): p. S27-S49.

18. 日本糖尿病学会, *糖尿病診療ガイドライン 2024*. 2024.
19. Heianza, Y., et al., *HbA1c 5·7–6·4% and impaired fasting plasma glucose for diagnosis of prediabetes and risk of progression to diabetes in Japan (TOPICS 3): a longitudinal cohort study.* The Lancet, 2011. **378**(9786): p. 147-155.
20. Barker, J.M., et al., *Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up.* Diabetes Care, 2004. **27**(6): p. 1399-404.
21. Jacobsen, L.M., et al., *Heterogeneity of DKA Incidence and Age-Specific Clinical Characteristics in Children Diagnosed With Type 1 Diabetes in the TEDDY Study.* Diabetes Care, 2022. **45**(3): p. 624-633.
22. Winkler, C., et al., *Markedly reduced rate of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in relatives screened for islet autoantibodies.* Pediatr Diabetes, 2012. **13**(4): p. 308-13.
23. Hekkala, A.M., et al., *Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: Effect of prospective studies with newborn genetic screening and follow up of risk children.* Pediatric Diabetes, 2018. **19**(2): p. 314-319.
24. Ziegler, A.-G., et al., *Yield of a Public Health Screening of Children for Islet Autoantibodies in Bavaria, Germany.* JAMA, 2020. **323**(4): p. 339-351.
25. Nakhla, M., et al., *Diabetic Ketoacidosis at the Time of Diagnosis of Type 1 Diabetes in Children: Insights From TRIGR.* JAMA Pediatr, 2021. **175**(5): p. 518-520.
26. Hammersen, J., et al., *Previous diabetic ketoacidosis as a risk factor for recurrence in a large prospective contemporary pediatric cohort: Results from the DPV initiative.* Pediatr Diabetes, 2021. **22**(3): p. 455-462.
27. Clapin, H., et al., *Moderate and severe diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes onset in children over two decades: A population-based study of prevalence and long-term glycemic outcomes.* Pediatr Diabetes, 2022. **23**(4): p. 473-479.
28. *DCCT/EDIC Study research group Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up.* Diabetes Care, 2016. **39**(5): p. 686-93.
29. Herold, K.C., et al., *The immunology of type 1 diabetes.* Nature Reviews Immunology, 2024. **24**(6): p. 435-451.
30. 及川, *1 型糖尿病に対する免疫療法の現状と展望*. 日本先進糖尿病治療研究会雑誌, 2024. **18**(1): p. 14-39.
31. Association, A.D., *Summary of the American Diabetes Association Type 1 Diabetes Screening & Awareness Roundtable.* 2024.
32. Algadi, I.S., et al., *Early Detection of Type 1 Diabetes in First-Degree Relatives in Saudi Arabia (VISION-T1D): Protocol for a Pilot Implementation Study.* JMIR Res Protoc, 2025. **14**: p. e70575.
33. Guo, L., et al., *The Risk of Disease Progression of Type 1 Diabetes in First-Degree*

Relatives of People With Type 1 Diabetes: Design and Rationale of a Prospective, Longitudinal Study in China. Diabetes Obes Metab, 2026. **28**(6): p. 4610-4618.

34. STAHL, M., et al., *2102-LB: The Autoimmunity Screening for Kids (ASK) Study Experience—Islet Autoimmunity Screening for Celiac Disease.* Diabetes, 2025. **74**(Supplement_1).
35. Hoffmann, L., et al., *EDENT1FI Master Protocol for screening of presymptomatic early-stage type 1 diabetes in children and adolescents.* BMJ Open, 2025. **15**(1): p. e088522.
36. Bosi, E. and C. Catassi, *Screening type 1 diabetes and celiac disease by law.* The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2024. **12**(1): p. 12-14.
37. Vincentini, O., et al., *Study protocol of D1Ce Screen: A pilot project of the Italian national screening program for type 1 diabetes and coeliac disease in the paediatric population.* PLoS One, 2025. **20**(8): p. e0328624.
38. McQueen, R.B., et al., *Cost and Cost-effectiveness of Large-scale Screening for Type 1 Diabetes in Colorado.* Diabetes Care, 2020. **43**(7): p. 1496-1503.
39. Karl, F.M., et al., *Costs of Public Health Screening of Children for Presymptomatic Type 1 Diabetes in Bavaria, Germany.* Diabetes Care, 2022. **45**(4): p. 837-844.
40. Chen, W., et al., *Economic evaluation of potential national childhood screening strategies for type 1 diabetes in Australia.* The Lancet Regional Health – Western Pacific, 2025. **65**.
41. Mital, S., et al., *Everyone or Just Some? Cost-Effectiveness of General Population Versus Targeted Screening Strategies for Type 1 Diabetes in Canada.* Diabetes Care, 2026.
42. Mahon, J.L., et al., *The TrialNet Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results.* Pediatric Diabetes, 2009. **10**(2): p. 97-104.
43. 大谷, *小児期発症糖尿病患者における糖尿病の家族歴およびその病型.* 医学のあゆみ, 1990. **152**(4): p. 253-254.
44. Karvonen, M., et al., *Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group.* Diabetes Care, 2000. **23**(10): p. 1516-1526.
45. Ito, T., et al., *Familial predisposition of type 1 diabetes mellitus in Japan, a country with low incidence. Japan Diabetes Society Data Committee for Childhood Diabetes.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2001. **14 Suppl 1**: p. 589-95.
46. Osaki, Y., et al., *Type 1 Diabetes Mellitus and Autoimmune Thyroid Disease in Japanese Patients: Frequency of Coexistence and Patterns of Disease Onset.* Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi 2009. **52**(11): p. 887-893.
47. Moriguchi, M., et al., *Clinical and genetic characteristics of patients with autoimmune thyroid disease with anti-islet autoimmunity.* Metabolism, 2011. **60**(6): p. 761-6.
48. Edelman, S.V., et al., *Risk of new-onset type 1 diabetes in individuals with celiac disease and thyroid disease-An observational study.* Diabetes Obes Metab, 2025. **27**(8): p. 4229-4238.
49. Horie, I., et al., *Clinical and genetic characteristics of autoimmune polyglandular*

syndrome type 3 variant in the Japanese population. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. E1043-50.

50. Taniyama, M., et al., *Occurrence of type 1 diabetes in graves' disease patients who are positive for antiglutamic Acid decarboxylase antibodies: an 8-year followup study.* J Thyroid Res, 2010. **2011**: p. 306487.
51. 浦上, *1. 小児糖尿病の疫学から病因・病態まで.* 糖尿病, 2025. **68**(3): p. 64-67.
52. 鈴木, *小児糖尿病検診の実施成績.* 東京都予防医学協会年報, 2024. **53**: p. 30-33.
53. Urakami, T., et al., *Incidence of children with slowly progressive form of type 1 diabetes detected by the urine glucose screening at schools in the Tokyo Metropolitan Area.* Diabetes Res Clin Pract, 2008. **80**(3): p. 473-6.
54. 櫻井, *尿糖陽性を示す大学生における膵島自己抗体陽性率.* 第 68 回日本糖尿病学会年次学術集会, 2025. **P－25－1**
55. Pettus, J.H. *Reclassification From Prediabetes or Type 2 Diabetes to Type 1 Diabetes:Real-World Evidence From 6.7 Million US Patients*. in *ATTD 2026*. 2026.
56. 厚生労働省, *平成 28 年「国民健康・栄養調査」*. 2016.
57. Ziegler, A.G., et al., *Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children.* Jama, 2013. **309**(23): p. 2473-9.
58. Insel, R.A., et al., *Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association.* Diabetes Care, 2015. **38**(10): p. 1964-74.
59. Krischer, J.P., *The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials.* Diabetologia, 2013. **56**(9): p. 1919-24.
60. Herold, K.C., et al., *An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes.* N Engl J Med, 2019. **381**(7): p. 603-613.
61. Keam, S.J., *Teplizumab: First Approval.* Drugs, 2023. **83**(5): p. 439-445.
62. Gitelman, S.E., et al., *Safety and pharmacokinetics of teplizumab in children less than 8 years of age with stage 2 type 1 diabetes.* Diabetologia, 2026. **69**(2): p. 330-342.
63. サノフィ株式会社, *ステージ 2 の 1 型糖尿病の日本人小児及び成人（8～34 歳）患者の治療における teplizumab の有効性及び安全性：多施設共同、ランダム化、非盲検、比較試験（jRCT2031240637）*. 2025.
64. 中條他, *膵島関連自己抗体複数陽性の日本人 1 型糖尿病第一度近親者における 1 型糖尿病ステージ 3 への進行.* in submission.
65. Mahesh, S., et al., *Real-world evaluation of teplizumab in type 1 diabetes: Progression to insulin requirement.* Diabetes Obes Metab, 2026. **28**(3): p. 2425-2430.
66. Phillip, M., et al., *Consensus Guidance for Monitoring Individuals With Islet Autoantibody-Positive Pre-Stage 3 Type 1 Diabetes.* Diabetes Care, 2024. **47**(8): p. 1276-1298.
67. Kawasaki, E., et al., *Evaluation of Biochemical Characteristics and Performance of the 3*

Screen ICA ELISA Kit. Int J Mol Sci, 2024. **25**(22).

68. *Support for Every Age and Stage.* https://www.breakthrought1d.org/packs/.
69. *Managing the stress and emotions of T1D.* https://www.breakthrought1d.org/t1d-resources/mental-health/.
70. *Finding a mental health professional.* https://www.breakthrought1d.org/t1d-resources/mental-health/finding-a-mental-health-professional/.
71. München, H.Z., *European pre-T1D Registry*.
72. Chujo, D., et al., *Japanese Type 1 Diabetes Database Study (TIDE-J): rationale and study design.* Diabetol Int, 2022. **13**(1): p. 288-294.