総　説

糖尿病の診断と最新情報
～緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)を中心に～

丸 山 太 郎*

はじめに

2010年7月に新しい糖尿病の診断基準が施行され、HbA1cについても近い将来国際標準値に移行することが発表された。

本項では、糖尿病の新しい診断基準とHbA1cの国際標準値、さらに、糖尿病の分類について、特に、診断時には2型糖尿病の病態を呈するが、内因性インスリン分泌が徐々に低下してインスリン依存に進行する緩徐進行1型糖尿病（Slowly Progressive Insulin Dependent Diabetes Mellitus：SPIDDM）を中心に解説する。

1．新しい糖尿病の診断基準

日本糖尿病学会はHbA1cをより積極的に糖尿病の診断に取り入れ、それによってより早期からの糖尿病の診断を促すとともに診断と治療の一体性を高めることを目指して、血糖値とHbA1cの同日測定を推奨し、血糖値とHbA1c値の双方が糖尿病型であれば1回の検査で糖尿病と診断可能にすることとした。具体的には、①空腹時血糖が126mg/dℓ以上、②食後血糖が200mg/dℓ以上、③75gブドウ糖負荷試験2時間血糖値が200mg/dℓ以上、④HbA1cが6.1%のうち、血糖値が基準以上（①②③のいずれか）かつ④のHbA1c≧6.1%であれば1回の採血でも糖尿病と診断することとした[1)]。1回の検査で診断が可能となったことで、糖尿病の診断が容易になり、糖尿病でありながら放置される患者を減少させることができるものと思われる。なお、1回の検査で糖尿病と診断できない時には再検査やブドウ糖負荷試験が必要であり、その手順はフローチャート（図1）に示す。

糖尿病診断基準に関する調査検討委員会、糖尿病53(6)：450－467, 2010

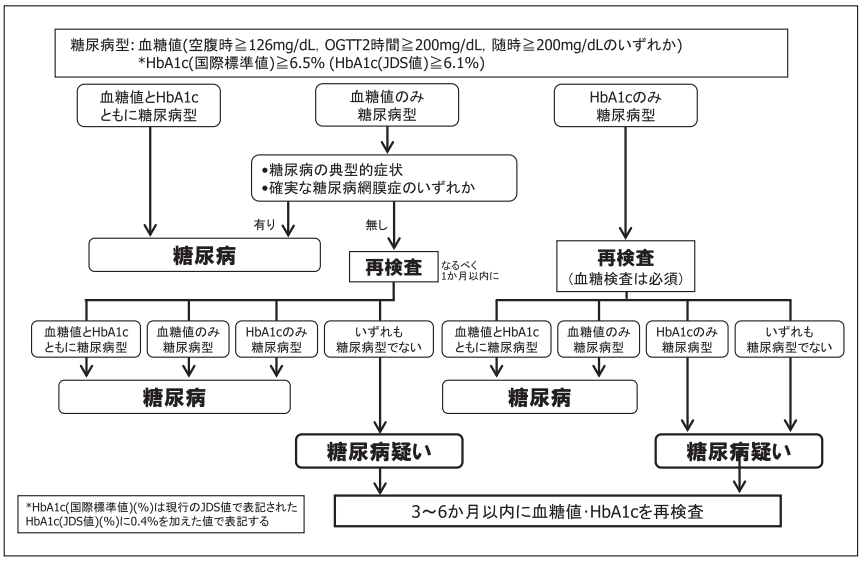

図1　糖尿病の臨床診断のフローチャート

＊埼玉社会保険病院
（まるやま・たろう）

２．HbA１ｃの国際標準化

我が国では、HbA１ｃの測定には「IFCC値」が用いられているが、日本を除くほとんどの国では「NGSP値」が用いられている。最近は、薬剤の国際共同臨床開発や国際共同研究が可能となりつつあるが、世界各国がIFCC値に統一しようという動きはないため、国際的に広く使用されているNGSP値に歩み寄らないと、我が国はおき去られてしまう可能性がある。IFCC値とNGSP値では0.4%の違いがあるだけであり、IFCC値に0.4%を加えるとNGSP値に相当する数値となる。そこで、近い将来に日本糖尿病学会が定める日より、IFCC値に0.4%を加えた値をNGSP値に準じた国際標準値として表示することが決定された[1)]。それまでは、国内論文、学会発表などでは、現行のIFCC値で記載しHbA１ｃ（jds）と記載し、英文論文では、IFCC値に0.4%を加えて国際標準値として表記することになった。

３．糖尿病の分類

糖尿病に２つの病型があることは紀元前より提唱されていた（図２）。紀元前400年頃に書かれた古代インドの医学書Charaka, Sushrutaには糖尿病にはやせ型、肥満型の２つの病型があると記載されている。1970年代には、糖尿病は若年型、成人型の２つの病型に大別されていた。当時の研究から、若年型は大部分が生命の維持にインスリンを必要とするが、成人型は血糖コントロールにインスリンが必要になることはあっても生命の維持にインスリンを必要とすることは少ないことが明らかにされた。その過程で、若年型にも生命の維持にインスリンを必要としない症例、成人型にも生命維持にインスリンを必要とする症例があることが明確になり、1980年代に糖尿病は病態によってインスリン依存型糖尿病（insulin-dependent diabetes mellitus：IDDM）とインスリン非依存型糖尿病（non-insulin dependent diabetes mellitus：NIDDM）に大別されることになった。その後、IDDMの成因に関する研究が進展し、IDDMでは膵島炎が発症早期に認められること、甲状腺

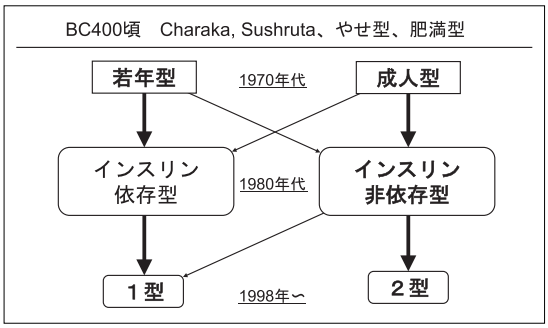

図２　糖尿病の二つの病型

疾患などの臓器特異性自己免疫疾患を合併する頻度が高いこと、細胞性免疫異常が存在すること、膵島関連自己抗体が証明されることなどからIDDMの大部分は自己免疫による膵島ベータ細胞破壊を成因とすることが明らかになった。さらに、NIDDMの中にも膵島関連自己抗体が陽性でインスリン依存へ進行する症例が存在することが明らかになり、そうした症例は緩徐進行１型糖尿病（SPIDDM）もしくはlatent autoimmune diabetes in adults（LADA）と呼ばれるようになり、IDDMと成因は同様であろうと考えられるようになった。そして、1998年より糖尿病は膵島ベータ細胞破壊を成因とする１型糖尿病とインスリン抵抗性とインスリン分泌不全を成因とする２型糖尿病に大別されることになった（図２）。

現在、１型糖尿病は臨床的に、劇症１型糖尿病、急性発症典型例、緩徐進行１型糖尿病（SPIDDM）の３つの亜型に分類される（表１）。劇症１型糖尿病は数日のうちに膵島ベータ細胞が破壊されてインスリン依存に至る糖尿病であ

表１　１型糖尿病の亜分類

１．成因による
- **自己免疫性（1A）**
- **特発性（1B）**

２．臨床所見による
- **劇症１型糖尿病（fluminant type 1）**
- **急性典型例（acute typical type 1）**
- **緩徐進行（slowly progressive type 1）**

る[2]。成因はエンテロウイルス感染をきっかけとしたinnate immunityと推測されているが今後のさらなる研究が必要である[3]。急性発症1型糖尿病は口渇、多尿、体重減少などの症状出現から3ヶ月以内で糖尿病と診断されてインスリン治療が開始される糖尿病である。発症時には内因性インスリン分泌は比較的保たれていることがあるので、正しい診断には膵島関連自己抗体の測定が必須である。緩徐進行1型糖尿病（SPIDDM）は、「当初は食事や経口血糖降下薬のみで治療が可能な2型糖尿病の病態を呈するが、膵島自己抗体が持続陽性で、緩徐にインスリン分泌能が低下し、最終的にインスリン依存状態となる糖尿病」と定義される[4]。

4．劇症1型糖尿病

劇症1型糖尿病は数日間のうちに膵島ベータ細胞が破壊されインスリン依存に至る糖尿病である。急激なベータ細胞破壊を反映し、血糖値は高値にもかかわらず、HbA1cは比較的低値であることが第一の特徴である。感冒様症状や胃腸症状を前駆症状とすることが多く、膵外分泌酵素の上昇を認めることもある。適確な診断がなされず、高血糖を見逃してブドウ糖液の投与を行ったりすると死を招きかねない。見落としてはならない糖尿病の亜型であり、日本糖尿病学会では、1）糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る。2）血糖値が288㎎/㎗（16.0mmol/ℓ）以上。をスクリーニング基準としている（表2）[5]。感冒、胃炎と即断せず、尿検査をスクリーニングで行い、脱水で尿が出ない時には血糖検査をすることが大切である。私たちの経験では、クスマウル呼吸を過呼吸症候群と間違えられ、外来でブドウ糖液を点滴されて昏睡状態となり、その後、3日間意識障害を認めたものの何とか救命し得た症例も経験している。また、2例の死亡例も経験している。診断基準[5]を表3に示す。

表2　劇症1型糖尿病のスクリーニング基準

1）糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る.
2）初診時（随時）血糖値が288mg/dl（16.0mmol/l）以上である.

日本糖尿病学会劇症型糖尿病調査委員会、文献5より引用

表3　劇症1型糖尿病の診断基準

下記1－3の全ての項目を満たすものを劇症1型糖尿病と診断する.
1）糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥る（初診時ケトン体陽性、血中ケトン体の上昇のいずれかを認める）.
2）初診時の（随時）血糖値が288㎎／㎗（16.0mmol／ℓ）以上であり、かつHbA1c値＜8.5%である.
3）発症時の尿中C－ペプチド＜10μg／day、または、空腹時血清C－ペプチド＜0.3ng／mℓかつグルカゴン負荷後（または食後2時間）血清C－ペプチド＜0.5ng／mℓである.
＜参考所見＞
A）原則として、GAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である.
B）ケトーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する.
C）約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素（アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など）が上昇している.
D）約70%の症例で先行感染症状（発熱、上気道炎様症状、消化器症状など）を認める.
E）妊娠に関連して発症することがある

日本糖尿病学会劇症型糖尿病調査委員会、文献5より引用

小林哲郎、診断と治療、2003より改変

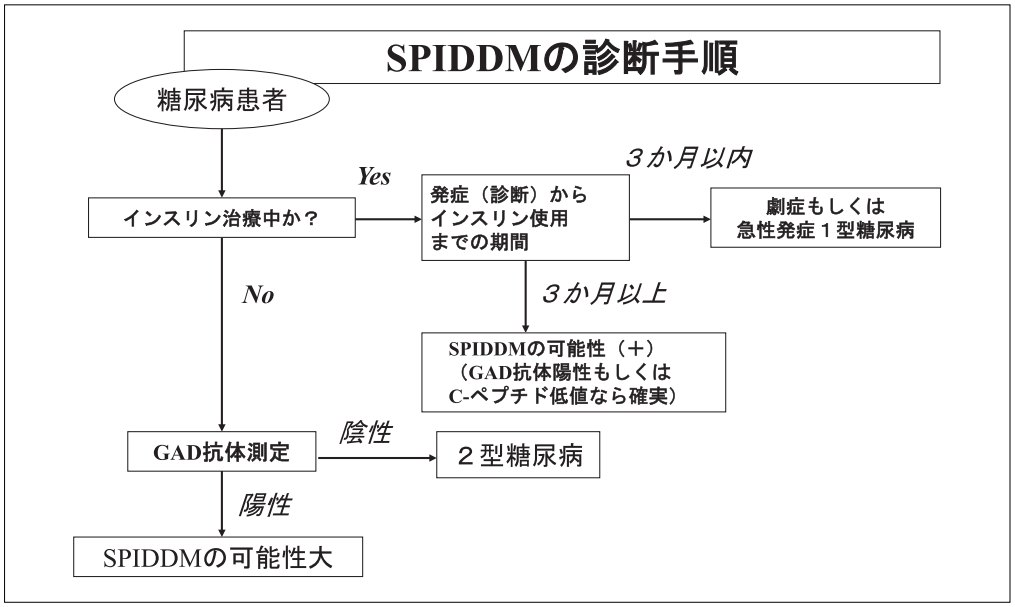

図３　すでにインスリン治療が必要となったSPIDDM診断のためのフローチャート

５．緩徐進行１型糖尿病（SPIDDM）

SPIDDMは、「当初は食事や経口血糖降下薬のみで治療が可能な２型糖尿病の病態を呈するが、膵島自己抗体が持続陽性で、緩徐にインスリン分泌能が低下し、最終的にインスリン依存状態となる糖尿病」である[4]。SPIDDMは早期に診断して適切な治療をすれば膵島ベータ細胞破壊の進行を抑制することが可能であり、患者はいつまでも良好な生活の質を維持し、寿命を全うすることができるが、不適切な治療はベータ細胞を廃絶させ、その結果、糖尿病合併症が短期間で出現し、QOLの低下と寿命の短縮を招く。

６．緩徐進行１型糖尿病（SPIDDM）の診断

SPIDDMの診断はすでにインスリン分泌が低下しインスリン治療が行われている症例とインスリン分泌が保たれ食事療法・運動療法／経口血糖降下薬で治療されている症例で異なる。

１）すでにインスリン療法が必要となったSPIDDMの診断

すでにインスリン療法が行われている場合はインスリン使用までの期間が６か月以上の場合にSPIDDMを疑う。こうした症例でglutamic acid decarboxylase antibody（GAD抗体）が陽性であればSPIDDMと診断する。GAD抗体は膵島β細胞の破壊が進行した症例では陰性になっていることも多いので、陰性でもSPIDDMを否定することはできない。血中もしくは尿中C－ペプチドの測定によって内因性インスリン分泌の低下が確認されれば、膵島関連自己抗体が陰性でもSPIDDMと考えられる（図３）。

２）インスリン治療を必要としない、発症早期のSPIDDMの診断

インスリン治療を必要としない糖尿病では必ずGAD抗体を測定する。インスリン療法を必要としない病期のGAD抗体陽性例（早期のSPIDDM）とGAD抗体陰性の２型糖尿病を比較すると、SPIDDMでは初診時のHbA１cが高値であるが血糖には差がなく、BMIがやや低いものの肥満者も少なくない。また、発症年齢などには全く差がない（表４）[6]。そのため、GAD抗体を測定する以外にSPIDDMを早期に診断する方法はない。

GAD抗体陽性の場合、SPIDDMを疑うが、GAD抗体陽性のNIDDM患者がすべてIDDMへ

表4　発症5年以内のSPIDDM、2型糖尿病、急性発症1型糖尿病の臨床像

	Subtype of diabets		
	SPIDDM, (n=49)	Type 2 diabets, (n=425)	AIDDM, (n=58)
Gender(male/female)	29/20	261/164	28/30
Age(years)	52.2±14.2*	54.5±14.3*	41.0±16.1
Durarion of diabets(months)	12.9±16.2	11.6±16.2	10.1±15.5
Onset age(years)	51.1±14.4*	53.4±14.3*	40.1±15.9
Family history of diabets(%)	26(12/47)	39(154/398)*	21(12/56)
Autoimmune thyroid disease(%)	21(8/38)#	1(4/279)*	30(14/46)
BMI(kg/m^2)	22.1±3.2*#	25.5±4.8*	20.5±2.9
Maximum BMI(Kg/m^2)	24.3±2.7#	28.0±5.0*	24.4±5.0
Age at maximum BMI(years)	40.5±15.2*#	46.1±15.2*	31.6±13.4
Blood glucose(mg/dl)	208±105*	198±102*	304±209
HbA1c(%)	9.3±2.9*#	8.5±2.6*	11.0±2.8
Ketonuria(%)	11(5/45)*	10(40/398)*	62(32/52)
Insulin treatment at entry(%)	18(9/49)*#	7(29/425)*	100(58/58)

*：p＜0.05 vs. AIDDM（acute-onset insulin-dependent diabets mellitus），#：p＜0.05 vs. type 2 diabets
日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会緩徐1型糖尿病分科会報告（第一報）、文献6より引用

進行するわけではない。そこで、インスリン依存への進行を予知するには何が重要か調べてみると、発症年齢、罹病期間、BMI、C－ペプチド、GAD抗体の抗体価が予知因子であり、発症年齢が若く、罹病期間が短く、BMIやC－ペプチドが低値でGAD抗体が高抗体価の患者ほど、インスリン依存へ進行しやすい（表5）。これらの中で、GAD抗体の抗体価の寄与が飛び抜けて大きく、10U/mℓ以上の患者はIDDMへ進行しやすいが、10U/mℓ未満の患者はあまりIDDMへ進行しない（図4）[7]。さらに、抗GAD抗体が10U/mℓ以上の患者では膵島炎が認められたのに対し、10

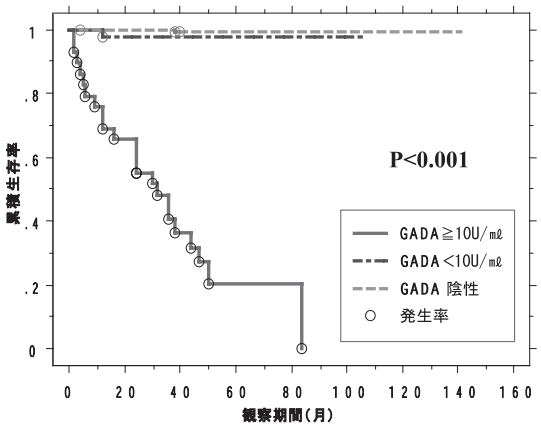

図4　インスリン療法不要の糖尿病患者がインスリン依存へ進行した頻度ーKaplan-Meierの生存率ー

抗GAD抗体10U/mℓ以上、抗GAD抗体陽性だが10U/mℓ未満、抗GAD抗体陰性の登録患者がインスリン依存（空腹時血中C－ペプチド0.5ng/mℓ未満）に進行した頻度。GAD抗体価10U/mℓ以上の症例は大部分がインスリン依存へ進行するが、10U/mℓ未満の症例と陰性例はほとんど進行しない。[7]　丸山太郎、ほか、糖尿病学2004、文献7より引用

表5　IDDM進行群と非進行群の予知因子に関するロジスティック回帰分析による検討

Factor	odds ratio	χ2	p-value
Onset age	**0.92**	**5.90**	**0.015**
Disease duration	**0.91**	**1.90**	**NS**
BMI at onset	**0.78**	**4.35**	**0.037**
S-CPR	**0.07**	**8.74**	**0.003**
GADA titer(log)	**13.2**	**28.4**	**<0.0001**

r^2=0.758　丸山太郎、ほか、糖尿病学2004、文献7より引用

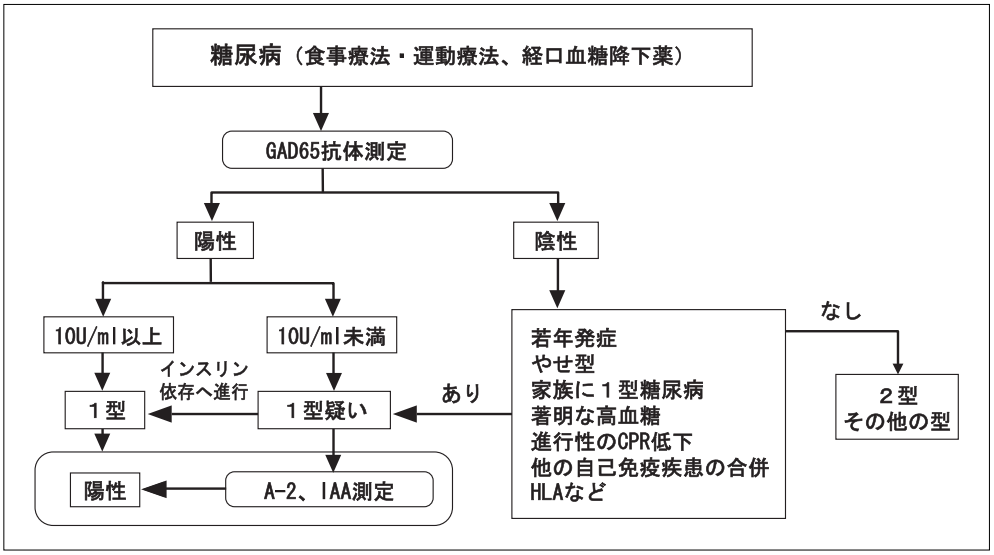

図５　緩徐進行１型糖尿病診断のためのフローチャート

U/*mℓ*未満の症例では認められなかったほか[8]、膵島ベータ細胞破壊に関与していると考えられているケモカインのひとつ、IP－10の血中濃度も10U/*mℓ*以上の症例では急性発症１型糖尿病、10U/*mℓ*未満の症例は２型糖尿病に類似しているなど[10]、細胞性免疫異常も高抗体価（10U/*mℓ*以上）と低抗体価（10U/*mℓ*未満）の患者で異なる。また、臨床所見も低抗体価群と陰性群では有意な相違を認めないが、高抗体価群は年齢、BMI、C－ペプチドなどが１型糖尿病に近いことがわかった（表６）。こうしたことから、インスリン療法を必要としない糖尿病患者ではまず、GAD 抗体を測定し10U/*mℓ*以上の場合にはSPIDDM と考えるが、抗体価が10U/*mℓ*未満の場合は。その他の臨床所見を勘案して総合的に判断する（図５）[11]。なお、IA－２抗体やインスリン自己抗体（insulin auto　antibody：IAA）が陽性の患者も IDDM に進行しやすいことも明らかにされている。

表６　抗 GAD 抗体10U/*mℓ*以上、10U/*mℓ*未満、陰性のインスリン治療不要糖尿病患者の臨床所見

	High(≥10)	Low(<10)	Neg
N	28	40	600
M/F	13/15	15/25	298/302
Age	49.4±15.5	56.2±12.3 **	57.9±11.1
Onset age	45.9±14.7	49.9±10.3 **	49.1±11.3
Disease duration	2.4±4.5	6.3±6.5 **	8.5±7.2
BMI at onset	21.2±3.7	24.3±4.6 **	23.7±3.7
fasting s-CPR	1.6±0.7	2.2±1.1 *	2.0±1.0

*: p<0.05, **: p<0.01　Maruyama T, et al. In submitting.

７．緩徐進行１型糖尿病（SPIDDM）の治療

私たちは SPIDDM に早期にインスリンを開始することによってベータ細胞破壊を抑制できるか、前向き研究（Tokyo　study）を行った[12]。糖尿病と診断されてから３か月以上インスリン療法を必要としない GAD 抗体陽性 NIDDM 患者を無作為に２群に分け、一群は SU（sulfonyl　urea）薬、他群はインスリンで治療したところ、SU 薬投与群では進行性の内因性インスリン分泌の低下を認め、高率にインスリン依存状態へ進行したのに対し、インスリン群ではインスリン分泌の低下の程度、インスリン依存への進行の頻度とも有意に低率であった（図６，７）。インスリンの早期導入は特に GAD 抗体が10U/*mℓ*以上で内因性インスリン分泌が残存している症例で有用であった。

インスリン療法を必要としない糖尿病においては、GAD 抗体が10U/*mℓ*以上の症例では SU 薬の

使用は避け、インスリンを早期に導入することが望ましい。GAD抗体が10U/mℓ未満であっても発症年齢が若く、やせ型であったり、IA－2抗体やIAAが陽性の症例は同様に考えるとよい。

8．悲惨な結末を招かぬために

最後に、悲惨な結果を招いた症例を紹介して本稿を終えたい。症例は52歳男性で、1982年（40才時）に口渇、体重減少で糖尿病と診断された。身長　168cm、体重　80kg、BMI 28.3と肥満であり、家族歴では叔母が2型糖尿病であった。

2年間、SU薬による治療を受けたが、1984年よりインスリンが　必要になった。しかし、インスリン注射開始後の血糖は不安定で1990年に当院へ転院となった。転院時のHbA1cは10.5%で、すでに前増殖性網膜症と糖尿病神経障害を有し、強化インスリン療法でHbA1c8%台までコントロールは改善したが、低血糖を頻発し、1996年7月、自宅で死亡しているのを妻によって発見された。当院転院時の空腹時血中CPRは0.2ng/mℓ以下、24時間尿中CPR 3.8－5.2μg/dayとインスリン分泌は枯渇していた。保存血清で調べた抗GAD65抗体　は　62.9U/mℓでSPIDDMと診断された。本例が糖尿病と診断された時には抗GAD抗体の測定はできなかったため、SU薬を投与され、インスリン導入が遅れたことが残念な結果を招いたのではないかと考えられた。

おわりに

糖尿病の新しい診断基準とHbA1cの国際標準化、さらに、劇症1

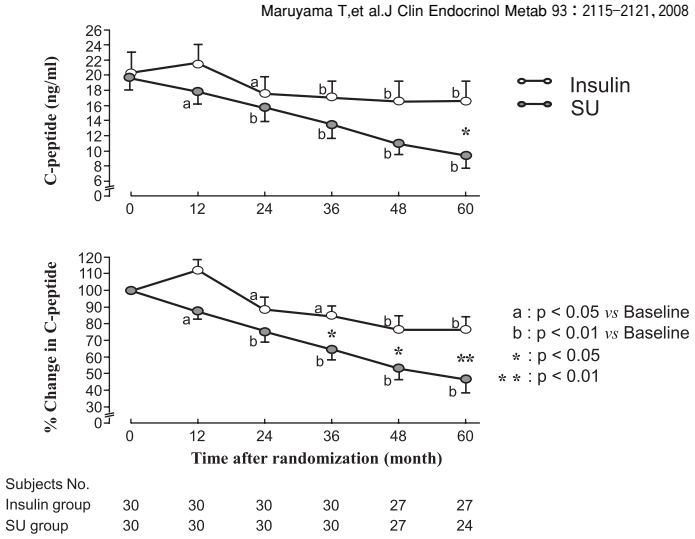

図6　抗GAD抗体陽性NIDDMにおける、インスリン早期投与群とSU薬投与群のC–ペプチドの変化

1年ごとに75g経口ブドウ糖負荷試験を行い、0、30、60、90、120分の血中C–ペプチドの総和（ΣCPR）の変化を観察した。SU薬投与群ではΣCPRは経時的に低下したが、インスリン早期投与群では1年目にはインスリン分泌の改善が認められ、その後、ΣCPRは低下したもののSU薬投与群に比べ有意に低率だった。[12]

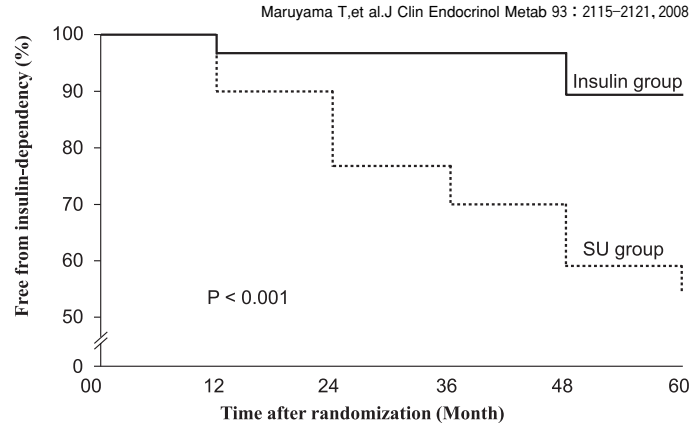

図7　インスリン早期投与群とSU薬治療群におけるインスリン依存への進行の頻度。

75g経口ブドウ糖負荷試験の0、30、60、90、120分のC–ペプチドの総和（ΣCPR）が4未満をインスリン依存と定義し、インスリン依存への進行頻度を調べた。インスリン早期投与群はSU薬投与群に比べインスリン依存への進行が有意に低率だった。[12]

型糖尿病、緩徐進行１型糖尿病について述べた。劇症１型糖尿病もSPIDDMも不適切な診断と治療によって悲惨な経過をたどることがある。劇症１型糖尿病については、感冒、胃腸炎と軽く考えないで高血糖を疑って頂きたい。また、SPIDDMに関しては、糖尿病と診断した時点で、もしくは薬物療法を開始する時点で抗GAD抗体を測定し、正確な病型診断に基づいて適切な治療法を選択していただきたい。

参考文献

1．糖尿病診断基準に関する調査検討委員会．清野裕，南條輝志男，田嶼尚子　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(6)：450－467, 2010

2．Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. N Engl J Med. 2000 Feb 3；342(5)：301－7.

3．Aida K, Nishida Y, Tanaka S,et al. RIG-I- and MDA 5-Initiated Innate Immunity Linked With Adaptive Immunity Accelerates {beta}-Cell Death in Fulminant Type 1 Diabetes.Diabetes. 2011 Mar；60(3)：884－9. Epub 2011 Feb 2.

4．小林哲郎．Slowly progressive IDDM（Type 1 diabetes）；緩徐進行１型糖尿病．診断と治療、91：1489－1492、2003.

5．花房俊昭，今川彰久，岩橋博見　他．激症１型糖尿病調査研究委員会報告―疫学調査の解析と診断基準の策定―．糖尿病48（suppl 1）：A 1－A 13, 2005

6．田中昌一郎・粟田卓也・島田朗　他．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（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 Vol.54 No.1 2011

7．丸山太郎，小林哲郎．緩徐進行１型糖尿病：早期少量インスリン投与の有効性―Tokyo studyから―．糖尿病学2004、p114－124、診断と治療社、東京、2004

8．栗原亜子，丸山太郎，岩崎良二　他．膵島所見を観察しえた抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)65 抗体低抗体価陽性インスリン非依存期糖尿病―自検例３例の検討―．糖尿病 49(1)：47～51, 2006

9. Shimada A, Imazu Y, Morinaga S, et al. T-cell insulitis found in anti-GAD 65+ diabetes with residual beta-cell function. A case report. Diabetes Care. 1999 Apr；22(4)：615－7

10. Suzuki R, Shimada A, Maruyama T, et al. T-cell function in anti-GAD 65(+)diabetes with residual beta-cell function. J Autoimmun. 2003 Feb；20(1)：83－90

11．丸山太郎.ICA、抗GAD抗体、IA-2抗体の測定と結果の解釈.診断と治療、91：1533－1538、2003

12. Maruyama T, Tanaka S, Shimada A, et al. Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun；93(6)：2115－21. Epub 2008 Apr 8.