

緩徐進行 1 型糖尿病患者の BMI 高値、HbA1c 低値、抗 GAD 抗体価低値は 長期に渡ってインスリン療法が不要であることを示唆する

名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学の和田 絵梨 大学院生 (筆頭著者)、同大医学部附属病院の尾上 剛史 病院助教、同大医学系研究科の有馬 寛教授らの研究グループは、グルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体 (抗 GAD 抗体) ^{※1}陽性の緩徐進行 1 型糖尿病患者^{※2} (SPIDDM) を対象としたコホート研究を実施し、ボディマス指数^{※3}(BMI)が高値 ($\geq 22 \text{ kg/m}^2$) であること、HbA1c^{※4}が低値 ($< 9.0\%$) であること、抗 GAD 抗体価が低値 ($< 10.0 \text{ U/mL}$) であることが、診断後長期に渡るインスリン^{※5} 非依存状態^{※6} の予測に有用であることを明らかにしました。

抗 GAD 抗体陽性で発症時にインスリンを必要としない糖尿病患者は SPIDDM または成人の潜在性自己免疫性糖尿病 (LADA) ^{※7}と定義され、通常数か月から数年の経過でインスリン依存状態^{※8}となります。しかしながら SPIDDM と診断された患者の中には長期に渡りインスリン依存状態に進行しない方もいます。そこで我々は日常の臨床診療で測定可能な指標を使用して、SPIDDM の中からインスリン非依存性糖尿病患者を特定するための後ろ向きコホート研究^{※9} を実施しました。

本研究では東海地方 8 病院の抗 GAD 抗体陽性者全員の電子カルテデータが調査され、診断時から治療経過を追える SPIDDM 患者 345 人が分析されました。多変量解析^{※10}の結果、BMI、HbA1c 値、および抗 GAD 抗体価がインスリン療法への独立した要因であることが示されました。カプランマイヤー解析^{※11}では、3 つの要因 (BMI $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ 、HbA1c $< 9.0\%$ 、GADAb $< 10.0 \text{ U/mL}$) を全て有する SPIDDM 患者の 86.0%が SPIDDM 診断から 4 年後もインスリンを使用していませんでした。

本研究の結果から、SPIDDM 患者において、長期に渡りインスリン依存に至らない患者を予測できることが期待できます。そのような患者では、従来行われていた予防的インスリン投与が回避できる可能性があります。

本研究は、科学誌「Diabetologia」(2021 年 7 月 15 日付電子版)に掲載されました。

ポイント

- 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) 患者は通常数か月から数年の経過でインスリン依存状態となるが、一部に長期に渡りインスリン依存状態に進行しない患者もいる。
- 本研究の結果、抗 GAD 抗体陽性の SPIDDM 患者において BMI 高値、HbA1c 低値、抗 GAD 抗体価低値は診断後長期に渡るインスリン非依存状態の予測に有用であることが明らかになった。
- 本研究の成果を用いて、SPIDDM 患者の中から長期に渡りインスリン依存に至らない患者を予測できることが期待される。そのような患者においては、従来行われていた予防的インスリン投与が回避できる可能性がある。

1. 背景

抗 GAD 抗体陽性で発症時にインスリンを必要としない糖尿病患者は、通常、数か月または数年でインスリン依存性に進行します。そのような患者は、成人発症性自己免疫性糖尿病^{※12} のサブタイプである SPIDDM または LADA と診断されます。インスリン分泌を司る膵臓 β 細胞^{※13} の機能低下を予防するためにこれらの患者にはインスリン療法が推奨されています。しかしながらこれらの患者の一部は長期に渡りインスリン依存状態に進行しないことが知られています。さらに、インスリン療法には低血糖の増加、体重の増加、インスリン抗体の誘導などの副作用があります。したがって SPIDDM と診断された患者の中でインスリン非依存性糖尿病の患者を特定し、これらの患者に対しインスリン療法以外の治療を検討することは臨床的に重要です。

そこで我々は日常の臨床診療で測定可能な指標を使用して、SPIDDM の中からインスリン非依存性糖尿病患者を特定するための後ろ向きコホート研究を実施しました。

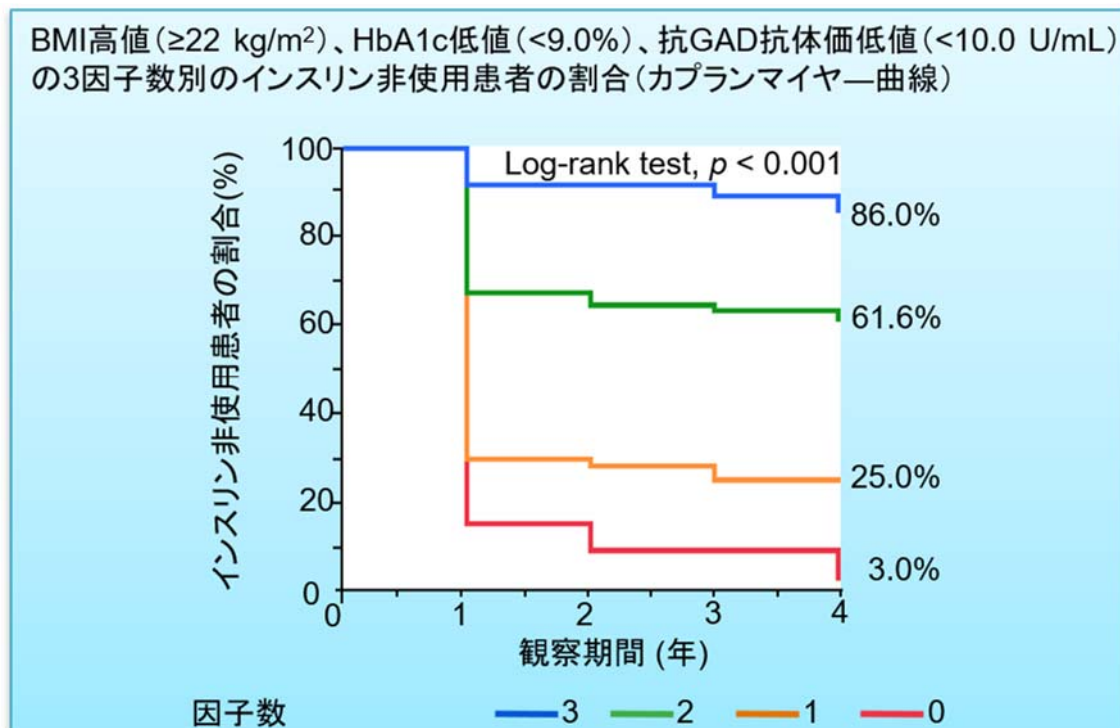
2. 研究成果

本研究では東海地方 8 病院の抗 GAD 抗体陽性者全員の電子カルテデータが調査され、診断時から治療経過を追える SPIDDM 患者 345 人が分析されました。平均 3.0 年間の追跡期間中に、そのうち 162 人がインスリン療法を開始し (インスリン療法群)、183 人がインスリン療法を必要としませんでした (非インスリン療法群)。非インスリン療法群の患者は、インスリン療法群と比較し男性比率が多く、糖尿病の発症年齢が高齢で、糖尿病罹病期間が短く、BMI が高く、血圧が高く、HbA1c が低く、抗 GAD 抗体価が低く、抗 GAD 抗体陽性時の糖尿病薬の使用率が低い傾向にありました。多変量解析の結果、BMI、HbA1c 値、および抗 GAD 抗体価がインスリン療法への独立した要因であることが示されました。 Kaplan-Meier 解析では、3 つの要因 (BMI ≥ 22 kg/m²、HbA1c $< 9.0\%$ 、GADAb < 10.0 U/mL) を全て有する SPIDDM 患者の 86.0% が SPIDDM 診断から 4 年後もインスリンを使用していませんでした。

3. 今後の展開

本研究の結果から、抗 GAD 抗体陽性の SPIDDM において、長期に渡りインスリン依存に至らない患者を予測できることが期待できます。そのような患者においては、従来行われていた予防的インスリン投与を回避できる可能性があります。

今後は前向きコホート研究を実施し、本研究成果が実際に予後予測にどの程度有用であるか検証することを予定しています。



4. 用語説明

(※1) グルタミン酸デカルボキシラーゼ自己抗体 (抗 GAD 抗体) : 膵臓のインスリン分泌細胞などに存在する酵素であるグルタミン酸デカルボキシラーゼに対する自己抗体。自己免疫が原因で発症する 1 型糖尿病患者の血液検査で陽性になることが多い。

(※2) 緩徐進行 1 型糖尿病 (SPIDDM) : 自己免疫が原因で発症する 1 型糖尿病の一種。発症時はインスリン治療を必要としないが、長期的にはインスリン治療を必要とすることが多い。

(※3) ボディマス指数 (BMI) : 肥り過ぎや痩せすぎなど体型の指標となる数値。体重 (kg) を身長 (m) の二乗で割ることで算出される。

(※4) HbA1c : 血糖値の平均値を反映する血液検査項目。糖尿病のコントロールの指標となる。

(※5) インスリン : 膵臓から分泌される血糖降下作用のあるホルモン。糖尿病の治療薬 (注射製剤) としても使用される。

(※6) インスリン非依存状態 : 糖尿病患者が治療のためにインスリンを必要としない状態。通常自分自身の膵臓からインスリンが分泌されている。

(※7) 成人の潜在性自己免疫性糖尿病 (LADA) : SPIDDM に対応する欧米での疾患概念。

(※8) インスリン依存状態 : 糖尿病患者が治療のためにインスリンを必要とする状態。通常自分

自身の膵臓からのインスリン分泌が著しく低下している。

(※9) 後ろ向きコホート研究：特定の条件を満たした集団を対象にして診療記録などから過去の出来事に関する調査を行う研究手法。

(※10) 多変量解析：複数の変数に関するデータをもとに、これらの変数間の相互関連を分析する統計的方法。

(※11) カプランマイヤー解析：インスリン開始などのイベント発生までの時間を観察して、それらのデータ解析をする統計解析の方法。

(※12) 成人発症性自己免疫性糖尿病：成人になってから発症する自己免疫が原因の糖尿病。急性発症 1 型糖尿病や SPIDDM などが含まれる。

(※13) 膵臓 β 細胞：膵臓を構成する細胞の一種で、インスリンの産生・分泌を司る。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Diabetologia

論文タイトル：Adult-onset autoimmune diabetes identified by glutamic acid decarboxylase autoantibodies: a retrospective cohort study

著者：Eri Wada¹, Takeshi Onoue¹, Tamaki Kinoshita¹, Ayaka Hayase¹, Tomoko Handa¹, Masaaki Ito¹, Mariko Furukawa¹, Takayuki Okuji¹, Tomoko Kobayashi¹, Shintaro Iwama¹, Mariko Sugiyama¹, Hiroshi Takagi¹, Daisuke Hagiwara¹, Hidetaka Suga¹, Ryoichi Banno², Motomitsu Goto¹, and Hiroshi Arima¹

所属：¹Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

²Research Center of Health, Physical Fitness and Sports, Nagoya University, Nagoya, Japan

DOI：https://dx.doi.org/10.1007/s00125-021-05516-1

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Dia_210715en.pdf