

別添 4

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業） 分担研究報告書

1 型糖尿病の重症度評価に資する客観的診断基準の策定

研究分担者	池上博司	近畿大学医学部内分泌・代謝・糖尿病内科
	今川彰久	大阪医科大学内科学
	島田 朗	埼玉医科大学内分泌糖尿病内科
	杉原茂孝	東京女子医科大学東医療センター小児科
	菊池 透	埼玉医科大学小児科
	浦上達彦	日本大学小児科

研究要旨

確実な（＝インスリン依存の）1 型糖尿病の客観的診断基準を策定し、その妥当性を検証することを目的として、グルカゴン負荷試験が既に施行されている 1 型糖尿病 195 例のデータを収集、解析した結果、グルカゴン負荷試験の前値と負荷後 CPR の相関が成人と小児で異なる可能性が示唆された。今後、症例数を増加して解析、検証するとともに、その背景因子を分析し、年齢別あるいは背景因子別のカットオフ値設定の必要性の有無を検証する必要がある。

A. 研究目的

1 型糖尿病は成因面から自己免疫性と特発性、また発症経過から急性発症、劇症、緩徐進行に分類されており、後者の 3 病型に関してはそれぞれの診断基準が策定されている¹⁻³⁾。しかしながら、実臨床においては発症時のみならず、発症後の経過も含めた現時点での病態、とりわけコントロールの困難さや血糖の動揺性、低血糖リスクなどに直結する内因性インスリン欠乏（インスリン依存）状態を的確に評価できる客観的診断基準が求められている。このような背景から本研究では確実な（＝インスリン依存の）1 型糖尿病の客観的診断基準を策定し、その妥当性を検証することを目的としている。

B. 研究方法

パイロット研究：診断基準作成ために、空腹時血清 CPR<0.6 ng/ml（あるいは尿中 CPR<20ug/day）の患者のデータを各施設から収集し、血中 C ペプチド値を用いた階層化によりデータを整理した。内因性インスリン欠乏の程度を正確に診断するため、グルカゴン負荷試験が既に施行されている 1 型糖尿病（目標症例数：成人 100、小児 100）のデータを収集した。

臨床指標との対応：内因性インスリン欠乏の程度と臨床的重症度の関連を検討するための研究を進めるため、プロトコルならびに調査票を作成し、各施設の倫理委員会にて申請・承認を進めている。

C. 研究結果

グルカゴン負荷試験データのある症例を内科で90例、小児科で105例抽出した。内科系のデータを解析した結果、負荷前値(空腹時CPR)が急性発症1型糖尿病における確実な(=インスリン依存の)診断基準である0.6ng/mlに相当するグルカゴン負荷後のCPRは1.0ng/mlであった。一方、小児科施設のデータではこれとは異なる関連性を示すことが示唆された。

D. 考察

グルカゴン負荷試験の前値と負荷後CPRの相関が成人と小児で異なる可能性が示唆されたことから、症例数を増加して解析、するとともに、その背景因子を分析し、年齢あるいは背景因子別のカットオフ値を設定する必要性の有無を検証する必要がある。

小児期発症1型糖尿病では、診断時に内因性インスリンが10-20%程度残存したとしても、診断後数年の経過で枯渇すると考えられている⁴⁾。従って、グルカゴン負荷試験を行う時期についても検討が必要と思われる。平成29年度の計画として、小児期発症1型糖尿病患者約600例について、診断時およびその後の時間経過における血中CPR値の検討を行う予定である。

E. 結論

確実な(=インスリン依存の)診断基準である空腹時CPR値0.6ng/mlに相当するグルカゴン負荷後のCPR値を検討した。今後は、倫理委員会の承認を得られた施設において、調査票に従って臨床指標・臨床的重症度との対応を検討し、診断基準とすべきCペプチド値を決定する。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Ina Y, Kawabata Y, Sakamoto R, Sekiguchi N, Ikegami H. A rare HLA genotype in two siblings with type 1 diabetes in a Japanese family clustered with type 1 diabetes. *J Diabetes Invest* 2017 (in press)
- 2) Taketomo Y, Noso S, Babaya N, Hiromine Y, Ito H, Kanto K, Niwano F, Oiso N, Kawada A, Kawabata Y, Ikegami H. Common phenotype and different non-HLA genes in Graves' disease and alopecia areata. *Hum Immunol* 78:185-189, 2017
- 3) Ikegami H, Kawabata Y, Noso S. Immune checkpoint therapy and type 1 diabetes. *Diabetol Int* 7:221-227, 2016
- 4) Ishikawa K, Shono-Saito T, Yamate T, Kai Y, Sakai T, Shimizu F, Yamada Y, Mori H, Noso S, Ikegami H, Kojima H, Fujiwara S, Hatano Y. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus, with a precipitous decrease in pancreatic volume, induced by nivolumab in malignant melanoma: analysis of HLA and CTLA-4 polymorphisms. *Brit J Dermatol* 2016 Dec 8. [Epub ahead of print]
- 5) Haseda F, Imagawa A, Nishikawa H, Mitsui S, Tsutsumi C, Fujisawa R, Sano H, Murase-Mishiba Y, Terasaki J, Sakaguchi S, Hanafusa T. Antibody to CMRF35-Like Molecule 2, CD300e A novel biomarker detected in patients with fulminant type 1 diabetes. *PLoS One*. 2016 Aug 11;11(8):e0160576.
- 6) 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. Clinical and Genetic Characteristics of non-insulin-requiring

- glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody-positive diabetes: A nationwide survey in Japan. PLoS One. 2016 May 13;11(5):e0155643.
- 7) Mochizuki M, Kikuchi T, Urakami T, Kikuchi N, Kawamura T, Yokomichi H, Hoshino T, Matsuura N, Sasaki N, Sugihara S, Amemiya S, on behalf of The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). Improvement in glycemic control through changes in insulin regimens: findings from a Japanese cohort of children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2016 Jul 27 [Epub ahead of print]
 - 8) Urakami T, Kuwabara R, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. Efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in young people with type 1 diabetes. *Endocr J* 63: 159-167. 2016
 - 9) Urakami T, Mine Y, Aoki M, Okuno M, Suzuki J. A randomized crossover study of the efficacy and safety from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes. *Endocr J* 64: 133-140, 2017
 - 10) Oikawa Y, Tanaka H, Uchida J, Atsumi Y, Osawa M, Katsuki T, Kawai T, Shimada A. Slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes positive for anti-GAD antibody ELISA test may be strongly associated with a future insulin-dependent state. *Endocr J*. 2016 Oct 18. [Epub ahead of print]
 - 11) Yajima K, Oikawa Y, Ogata K, Hashiguchi A, Shimada A. CD4+ T cell-dominant insulinitis in acute-onset Type 1 diabetes mellitus associated with intraductal papillary mucinous adenoma. *Endocr J*. 63:841-847, 2016
 - 12) Teramoto Y, Nakamura Y, Asami Y, Imamura T, Takahira S, Nemoto M, Sakai G, Shimada A, Noda M, Yamamoto A. Case of type 1 diabetes associated with less-dose nivolumab therapy in a melanoma patient. *J Dermatol*. 2016 Jun 23. [Epub ahead of print]
 - 13) Kobayashi T, Aida K, Fukui T, Jimbo E, Shimada A, Mori Y, Fujii T, Yagihashi S. Pancreatic ductal hyperplasia/dysplasia with obstructive chronic pancreatitis: an association with reduced pancreatic weight in type 1 diabetes. *Diabetologia* 59:865-7, 2016
- 学会発表
- 武友保憲、能宗伸輔、馬場谷成、廣峰義久、伊藤裕進、貫戸幸星、吉田左和、庭野史丸、川畑由美子、池上博司 . 自己免疫性 1 型糖尿病の細胞機能廃絶に関わる臨床指標と遺伝因子の解明 . 第 113 回日本内科学会総会・講演会 2016.4.17, 東京
- 1) 庭野史丸、廣峰義久、能宗伸輔、馬場谷成、伊藤裕進、武友保憲、貫戸幸星、安武紗良、川畑由美子、池上博司 . 1 型糖尿病のインスリン必要量・投与パターンに及ぼす内因性インスリンの影響 . 第 16 回日本先進糖尿病治療研究会 . 2016.11.26, 横浜
 - 2) 宇野 彩, 今川 彰久, 小澤 純二, 岩橋博見, 下村 伊一郎 急性発症 1 型糖尿病患者におけるインスリン分泌能長期経過(第 3 報) 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、2016.5.20、京都
 - 3) 吉田 圭、與田 緑、高橋智子、峯 佑介、青木政子、奥野美佐子、鈴木潤一、浦上達彦、高橋昌里 . 急性発症 1 型糖尿病におけるグルカゴン負荷試験に関する検討 . 第 54 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 . 2017.1.21, 横浜
- H. 知的財産権の出願・登録状況: 該当なし
- I. 文献
- 1) Imagawa A et al.: Report on the committee of the Japan Diabetes Society on the Research of fulminant and acute-onset type 1 diabetes mellitus: new diagnostic criteria

- of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Invest* 3:536-539, 2012
- 2) 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 Invest* 5:115–118, 2014
 - 3) Tanaka S et al. Committee on Type 1 Diabetes: Diagnostic criteria for slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus (SPIDDM) (2012): report by the Committee on Slowly Progressive Insulin-Dependent (Type 1) Diabetes Mellitus of the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int* 6:1-7, 2015
 - 4) Sugihara S, et al. Association of HLA-DR, DQ genotype with different b-cell function at IDDM diagnosis in Japanese children. *Diabetes* 46: 1893-1897, 1997