

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政策研究事業）
分担研究報告書

重症度分類を考慮した「確実な」1型糖尿病診断基準作成のための疫学調査

研究分担者	池上 博司	近畿大学内分泌 代謝・糖尿病内科	教授
	島田 朗	埼玉医科大学 内分泌内科・糖尿病内科	教授
	今川 彰久	大阪医科大学 内科学 I	教授
	杉原 茂孝	東京女子医科大学 東医療センター 小児科	教授
	浦上 達彦	日本大学病院 小児科	教授
	菊池 透	埼玉医科大学 小児科	教授
研究協力者	能宗 伸輔	近畿大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科	講師
	岩橋 博見	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学	准教授
	馬殿 恵	大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学	研究生
	藤原 幾磨	東北大学大学院 医学系研究科 小児環境医学分野	教授
	志賀健太郎	横浜市立大学附属市民総合医療センター 小児総合医療センター	部長

研究要旨

1 型糖尿病内科症例 93 例、小児科症例 46 例の合計 139 例を対象に疫学調査を行い、重症度分類を考慮した「確実な」1 型糖尿病診断基準を作成した。まず、単回帰分析により重症度指標と相関する指標を抽出したところ、内因性インスリン分泌能（C ペプチド）があげられた。そこで、ROC 解析を施行したところ、カットオフ値として空腹時あるいはグルカゴン負荷後 C ペプチド 0.1 あるいは 0.2 ng/ml があげられた。これらの値はいずれも重症度指標とよく相関した。以上より、空腹時あるいはグルカゴン負荷後 C ペプチド <0.1 あるいは <0.2 (ng/ml) は、重症度分類を考慮した「確実な」1 型糖尿病診断基準となりうるということが明らかになった。

A. 研究目的

1 型糖尿病は主として自己免疫により膵β細胞が破壊され、通常は絶対的インスリン欠乏に至る疾患である。日本人 1 型糖尿病は発症や進行様式により急性発症 1 型糖尿病、劇症 1 型糖尿病、緩徐進行 1 型糖尿病

に分類されるが、いずれも内因性インスリン分泌が枯渇した病期では強化インスリン療法を施行しても、血糖管理が著しく困難になる。一方、病型・病期によっては、インスリン依存状態ではなく、2 型糖尿病と鑑別が難しい軽症症例も存在する。これら

3 亜型については各々に詳細な診断基準が策定されているが(川崎英二, 他. 糖尿病 56:584-9, 2013, 今川彰久, 他. 糖尿病 55:815-20, 2012, 田中昌一郎, 他. 糖尿病 56:590-7, 2013)、インスリン依存度などの重症度を考慮し、かつすべての病型を網羅する共通の「確実な」1 型糖尿病の診断基準は存在しない。また、上記の 3 病型は小児と成人において著しく頻度が異なる。このためインスリン治療が必須となる「確実な」1 型糖尿病患者数の推計等を行うことができないのが現状である。

そこで本研究では、1 型糖尿病の病態解明や医療水準の向上に資するとともに、特に日本人 1 型糖尿病の患者数推計等に必要なエビデンスを提供可能とするため、重症度分類を考慮した「確実な」1 型糖尿病診断基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

対象 各研究者が所属する施設に通院する空腹時血中 C ペプチド 0.6mg/ml 以下の 1 型糖尿病症例でグルカゴン負荷試験のデータがある症例を対象とした。予定患者数は、診療録よりデータが得られる見込みのある約 200 例とした。

実際に集計できたデータは内科症例 93 例、小児科症例 46 例の合計 139 例であった。全症例の性別は男性 55 例、女性 84 例、発症時年齢の中央値は 27 歳(4 分位範囲は 10-46 歳)、罹病期間の中央値は 8 年(4 分位範囲は 2-15 年)、集計前半年間の平均 HbA1c 値の中央値は 8.5%(4 分位範囲は

7.4-9.7%)、空腹時血中 C ペプチドの中央値は 0.13 ng/ml(4 分位範囲は 0.00-0.60 ng/ml)、グルカゴン負荷後血中 C ペプチドの中央値は 0.25 ng/ml(4 分位範囲は 0.00-0.71 ng/ml)であった。GAD 抗体は陰性 57 例、陽性 81 例であった。膵島関連自己抗体陽性数は、0=40 例、1=52 例、2=31 例、3=13 例、4=2 例であった。また、甲状腺疾患合併例は 30 例、非合併例は 104 例であった。

方法 上記症例を対象に各研究者が所属する施設において、診療録を用いた後ろ向き横断研究を実施した。調査項目は、1) 患者属性：発症時年齢、性、病型、糖尿病診断年月日、インスリン治療開始年月日、身長/体重、糖尿病家族歴、HLA-DR-DQ、2) インスリン分泌能：尿/血中随時、グルカゴン(食事)負荷後 C ペプチド、3) 血糖変動指標：HbA1c(入院前を含む過去半年すべて)、血糖日内変動(各食前-各食後 2 時間-眠前、異なる 4 日)、4) 治療：一日インスリン単位数、インスリン注射回数、5) 自己抗体：GAD 抗体、IA-2 抗体、インスリン自己抗体、ZnT8 抗体、6) 重症度指標：ケトーシス入院歴、過去 5 年のケトーシスによる入院、過去 5 年の低血糖による入院、過去 1 年の重症低血糖、無自覚低血糖、7) 糖尿病合併症：網膜症、腎症(UAE)、神経障害、心・脳血管疾患、閉塞性動脈硬化症、8) その他の合併症：甲状腺疾患とした。対象患者を血中 C ペプチドにより層別化し、調査項目について比較検討した。

なお、本研究は診療録を用いた調査による後ろ向き研究であるため、インフォームド・コンセントを省略して研究を行った。省略方法については、各研究施設のインフォームド・コンセントについての規則に則り手続きを行った。また、本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）及び分担研究者・研究協力者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行った上で、実施した。

C. 研究結果

1. 症例リクルート基準の妥当性検証

ケトosis入院歴を有する患者は空腹時Cペプチド(ng/ml)<0.1では80.4%、同0.10-0.19では88.9%、同0.20-0.29では92.9%、同0.30-0.39では75.0%、同0.40-0.49では90.0%、同0.50-0.59では57.1%、0.6では42.9%であった。

この結果より、1型糖尿病をketosis proneと考えれば、当初設定した空腹時血中Cペプチド 0.6 ng/mlは、1型糖尿病症例調査のためのカットオフ値として、あるいは1型糖尿病のスクリーニング基準として妥当と考えられた。

2. 診断基準策定 (1)

単回帰分析により重症度指標と関連する項目を発症時年齢、性、罹病期間、過去半年のHbA1c平均値、空腹時血中Cペプチド、

グルカゴン負荷後血中Cペプチド、GAD抗体の有無、自己抗体陽性数、甲状腺疾患の有無より抽出した。

その結果、ケトosis入院歴と有意な相関を認めた項目はなかった。過去5年のケトosisによる入院について、病歴5年以上の症例に限って解析すると空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.32, 0.0043)、(-0.29, 0.010)であった。

過去5年の低血糖による入院は、病歴5年以上の症例に限って解析すると罹病期間と有意な正の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(0.25, 0.026)であった。同じく、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.28, 0.015)、(-0.29, 0.0096)であった。

過去1年の重症低血糖は、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.22, 0.011)、(-0.25, 0.0033)であった。

無自覚低血糖は、罹病期間と有意な正の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(0.31, 0.00020)であった。また、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.26, 0.0020)、(-0.23, 0.0060)であった。

血糖日内変動M値は、罹病期間と有意な正の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞ

れ(0.26, 0.016)であった。また、空腹時血中Cペプチドとグルカゴン負荷後Cペプチドと有意な負の相関を認めた。相関係数とP値はそれぞれ(-0.45, 0.000021)、(-0.45, 0.000026)であった。

上記以外の項目とは有意な相関を認めなかった。

これらの結果より内因性インスリン分泌(Cペプチド)に関する指標が重症度指標の候補と考えられた。また、次の候補として罹病期間があげられた。

3. 診断基準策定 (2)

ROC解析により各項目におけるカットオフ値を決定した。

ROC解析により感度と特異度が最も高くなる空腹時Cペプチド値は、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.20、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.10、高血糖イベントとした場合には0.30、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.20となった。また、ROC曲線のAUC (Area under the curve) は、対象をすべての低血糖イベントをした場合には0.744、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.75、高血糖イベントとした場合には0.558、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.743となった。

次にROC解析により感度と特異度が最も高くなるグルカゴン負荷後Cペプチド値は、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.20、重症低血糖および無自覚低

血糖とした場合には0.10、高血糖イベントとした場合には0.60、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.10となった。また、ROC曲線のAUCは、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.765、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.766、高血糖イベントとした場合には0.597、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.76となった。

最後にROC解析により感度と特異度が最も高くなる罹病期間(年)は、対象をすべての低血糖イベントとした場合には11、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には11、高血糖イベントとした場合には5、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には11となった。また、ROC曲線のAUCは、対象をすべての低血糖イベントとした場合には0.745、重症低血糖および無自覚低血糖とした場合には0.751、高血糖イベントとした場合には0.558、重症低血糖と無自覚低血糖および複数回のケトーシスによる入院とした場合には0.697となった。

以上より、ROC曲線では、空腹時Cペプチドよりも、グルカゴン負荷後CペプチドにおいてAUCは高値であった。また、グルカゴン負荷後Cペプチドのカットオフ値は0.1あるいは0.2 ng/mlが良好と考えられた。

罹病期間では11年がカットオフ値の候補と考えられた。

4. 診断基準策定 (3)

ROC解析よりカットオフ値の候補と考えられた空腹時Cペプチド、グルカゴン負荷後Cペプチド、0.1と0.2 (ng/ml)により2群に分類しそのデータを比較した。

その結果、ROC曲線の解析から導かれた、「G負荷後CPR 0.1 ng/ml」「G負荷後CPR 0.2 ng/ml」「空腹時CPR 0.1 ng/ml」「空腹時CPR 0.2 ng/ml」は重症度指標をよく反映した。

(表1) 各カットオフ値におけるオッズ比

	Glucagon test /0.1	Glucagon test /0.2	Fasting /0.1	Fasting /0.2
ケトosis入院歴 (1回以上)	1.25	1.03	1.13	1.40
過去5年のケトosis入院 (1回以上)	1.40	1.28	1.79	1.60
過去5年のケトosis入院 (2回以上)	4.57 *	4.01 *	3.89 *	2.67 *
過去1年の重症低血糖(有)	13.15 †	11.52 †	11.15 †	7.60 †
過去5年の低血糖入院 (1回以上)	13.45 *	18.68 †	11.34 *	12.17 †
無自覚低血糖(有)	5.14 *	4.33 *	4.19 *	11.03 *
血糖日内変動M値(mg/dl)	1.05	1.06	1.04	1.08
過去半年のHbA1c平均値	0.89	0.86	0.85	0.82

Logistic regression analysis except * exact logistic regression and † median unbiased estimate from exact logistic regression analysis. P<0.05はイタリック体で表示、95%CIは省略

D. 考察

本研究では、重症度分類を考慮した「確実な」1型糖尿病診断基準として、内因性インスリン分泌能の指標である血中Cペプチドを用いることの妥当性が示された。さらに、具体的に基準値として、空腹時あるいはグルカゴン負荷後Cペプチド<0.1 あるいは <0.2 (ng/ml)という値を明らかにした。今後はさらに多数例で、この値の妥当性を検証する必要があると考えられた。また、preliminaryな検討では、血糖日内変動M値(mg/dl)及び過去半年のHbA1c平均値と血中Cペプチドの分類の間には、しばしば、

統計学に有意な、あるいは有意水準近傍の関連を示した。血糖日内変動M値(mg/dl)を用いることにより、AUCが0.7以上となることも明らかにされており、有望な予測因子であることが示唆された。今後このような複合的な診断基準の検討が感度、特異度を高めるために重要であると思われる。

小児インスリン治療研究会の随時Cペプチドの解析結果を用いた検証では、空腹時血中Cペプチド<0.1 (ng/ml)かつグルカゴン負荷後血中Cペプチド<0.1 (ng/ml)である患者は、インスリン治療開始後5年以上経過した小児期発症1型糖尿病患者において

70-85%、18～20歳に達した小児期発症1型糖尿病患者において、約75%が該当すると推測されている（杉原ら）。

また、本研究では1型糖尿病をketosis prone diabetesと考えれば、従来から慣用的に用いられてきた1型糖尿病のスクリーニング基準としての空腹時血中Cペプチド ≤ 0.6 ng/mlは妥当であることが明らかになった。

E．結論

なお、本研究での方法は、1型糖尿病の血糖コントロールにおける重症度を、HbA1cだけではなく、低血糖、高血糖、ケトアシドーシス合併などの観点から総合的に判定しようとするものである。これは、”Beyond HbA1c”として、低血糖、高血糖、持続血糖モニターにおける血糖許容範囲内の時間、糖尿病ケトアシドーシスの4つの項目を用いて総合的に評価しようとするという最近の世界的な趨勢にも合致したものであった(Diabetes Care 017;40:1622)。

結論 1型糖尿病をketosis prone diabetesと考えれば、空腹時血中Cペプチド ≤ 0.6 ng/mlはスクリーニング基準として妥当である。空腹時あるいはグルカゴン負荷後Cペプチド <0.1 あるいは <0.2 (ng/ml)は、重症度分類を考慮した「確実な」1型糖尿病診断基準となりうる。

なお、本研究の統計解析においては、九州大学病院メディカル・インフォメーションセンター徳永章二先生のご指導とご助力をいただいたことを記し、深謝いたします。

F．研究発表

- | | |
|---------|----|
| 1. 論文発表 | なし |
| 2. 学会発表 | なし |

G．知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |