

ラ氏島抗体陽性の患者の取り扱い (SPIDDM)

いづろ今村病院・糖尿病内科
慈愛会糖尿病センター
鎌田哲郎



日本糖尿病学会 COI開示

- 講演者: 鎌田哲郎

講演に関連し、開示すべきCOIはありません

本日の話

1) SPIDDMとはどんな病態か？

- ①頻度は？
- ②新しくなったSPIDDMの診断基準(2023/9 糖尿病学会)
- ③インスリンが必要となる時期に影響する因子

2) 早期診断の重要性とフォロー

- ・GADAb検査スクリーニングと血中CPRのフォロー

3) SPIDDMの薬物治療の選択

4) GAD抗体検査の感度と特異性について

本日の話

1) SPIDDMとはどんな病態か？

- ①頻度は？
- ②新しくなったSPIDDMの診断基準(2023/9 糖尿病学会)
- ③インスリンが必要となる時期に影響する因子

2) 早期診断の重要性とフォロー

- ・GADAb検査スクリーニングと血中CPRのフォロー

3) SPIDDMの薬物治療の選択

4) GAD抗体検査の感度と特異性について

【症例】 72歳 女性 BMI22 T2DM、OMI、高脂血症

X-10年に糖尿病の診断(骨折で入院中に)

X-8年 初診(かかりつけ医):HbA1c8.5%、T2DMの診断

メトホルミン500mg, DPP4i、SGLT2iで治療、HbA1c7~8%で経過

X-2/2月 AMIで入院

X-2/4月 退院後もHbA1c8%台が続くとのことで、糖尿病外来受診

HbA1c8.1%、GADAb \geq 2,000U/ml CPR4.0ng/ml

→ SPIDDMの診断

→持効型インスリンとGPL1RA(合剤)導入+ SGLT2i + metformin

→その後HbA1cは6.7~7.0%で推移、体重も維持

X-1/5月 GADAb \geq 2,000U/ml、CPR2.2ng/ml

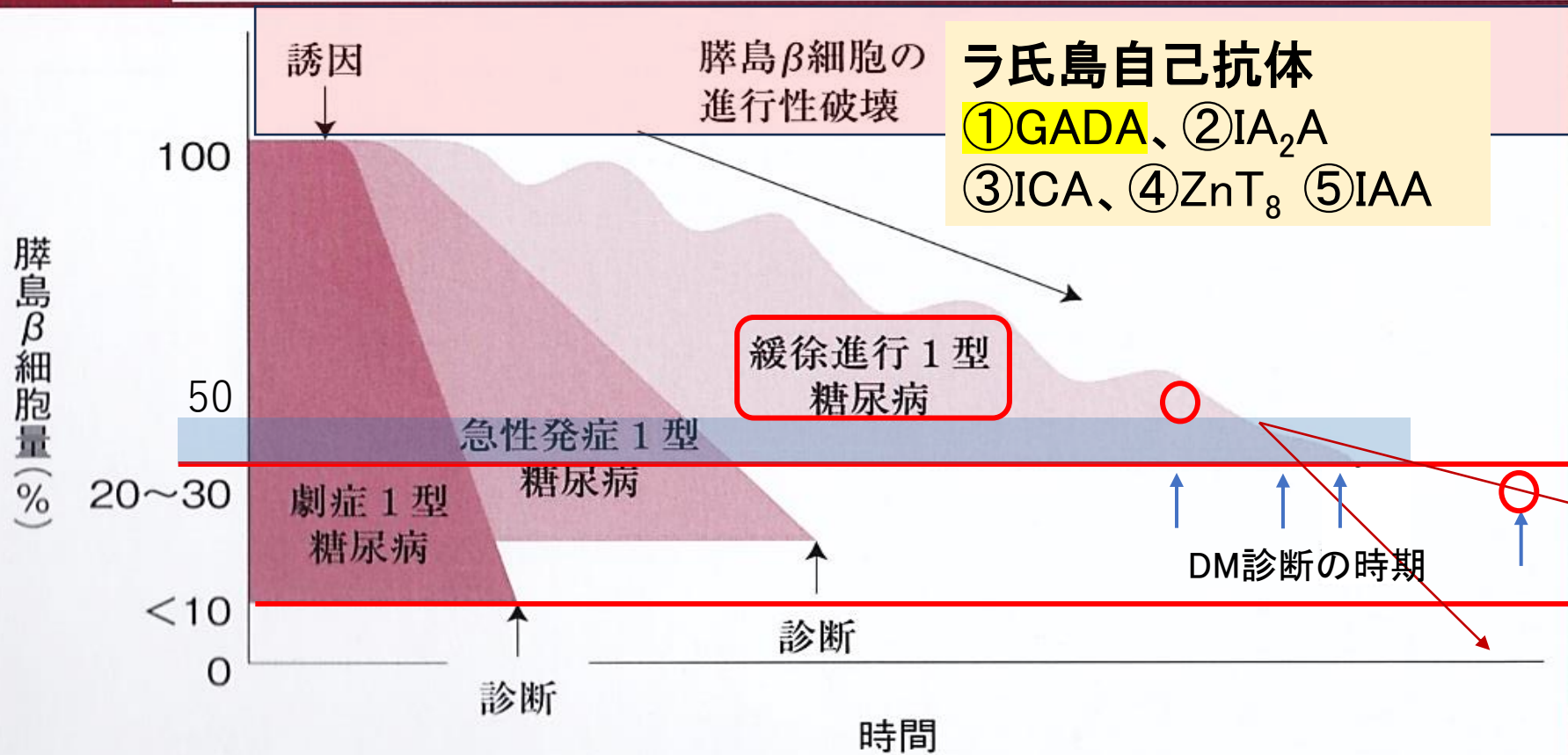
X-0/5月 GADAb1745.6U/ml、CPR2.2ng/ml

Box 2 膵島β細胞破壊の速度と1型糖尿病の臨床病型

血中C-peptide (CPR)で予測

インスリン依存:
fsCPR ≤ 0.6 ng/ml

インスリン枯渇:
fsCPR < 0.1 ng/ml



膵島β細胞破壊のスピードにより臨床的に「劇症型」、「急性型」、「緩徐進行型」の3病型に分けることができるが、それぞれの成因は同じとは限らない。

β細胞の自己免疫的破壊がゆっくりと進行するタイプのT1DM
発症初期には、臨床像はT2DMと区別はつかない(インスリンを必要としない)

SPIDDM (LADA*)の頻度:

- ・世界的に全糖尿病患者の2~12% Bzzetti R et al. Diabetes 69,2020
- ・地域差がある(最も多い=北ヨーロッパ、中国(7-14%)) 日本4~10%
- ・急性発症T1DMは北ヨーロッパに多く、その発症率は日本の30倍といわれるが、SPIDDMの発症率は北ヨーロッパと日本でほぼ同じくらい

日本でのT1DMの有病率: 全DM患者の1~1.4%

臨床的に2型糖尿病と考えられる発症(診断)5年以内の糖尿病症例の約10%が何らかの膵島関連自己抗体を有するSPIDDMである(抗GAD抗体陽性例に限定すると約7%)と報告されている

緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM) の診断基準 (2023)

2012年

日本糖尿病学会 2023/9

【必須項目】

1. 経過のどこかの時点で膵島関連自己抗体が陽性である^{a)}。
2. 原則として、糖尿病の診断時、ケトーシスもしくはケトアシドーシスはなく、ただちには高血糖是正のためインスリン療法が必要とならない。
3. 経過とともにインスリン分泌能が緩徐に低下し、糖尿病の診断後3ヶ月^{b)}を過ぎてからインスリン療法が必要になり、最終観察時点で内因性インスリン欠乏状態(空腹時血清Cペプチド<0.6ng/ml)である。

【判定】

- 上記1、2、3を満たす場合、「**緩徐進行1型糖尿病 (definite)**」と診断する。
- 上記1、2のみを満たす場合は、インスリン非依存状態の糖尿病であり、「**緩徐進行1型糖尿病 (probable)**」とする。

2012年

- a) 膵島関連自己抗体とは、**GAD抗体、ICA**、IA-2抗体、ZnT8抗体、インスリン自己抗体(IAA)を指す。ただし、IAAはインスリン治療開始前に測定した場合に限る。
- b) **典型例は6ヶ月以上**である。

LADA (SPIDDM)の特徴

A Consensus Statement From an International Expert Panelより

Bzzetti R et al. Diabetes 69,2020

- 1) 年齢 > 30歳^①
- 2) 家族歴や本人に自己免疫疾患があることが多い^②
- 3) T2DMに比べ、メタボリック症候群の頻度は少ない
(BMI、血圧、HOMAは低め、HDL-Cは低い)^③
- 4) 動脈硬化性疾患によるアウトカムはT2DMと変わらない
- 5) C-peptideの減少はT1DMに比べゆっくり
- 6) GAD抗体が最も感度が高く、他のラ氏島自己抗体陽性の頻度は少ない(ICA, IA-2A, ZnT8Aなど)
- 7) DM発症時にインスリンを必要としない

①小児期にも起こりうる(LADY)
(頻度不明)

②甲状腺疾患が多い

③肥満でもあり得る

④進行のリスクはいろいろ
・若い発症ほど速く進行
・自己抗体の力価高い程、速く進行)
・複数の自己抗体の存在があるほど進行速い

- * ラ氏島自己抗体を測定しない限り、診断は困難
- * 自己インスリン残存機能の定期的評価が必要(CPRで行う)

Adult-onset autoimmune diabetes identified by GADAb: a retrospective cohort study

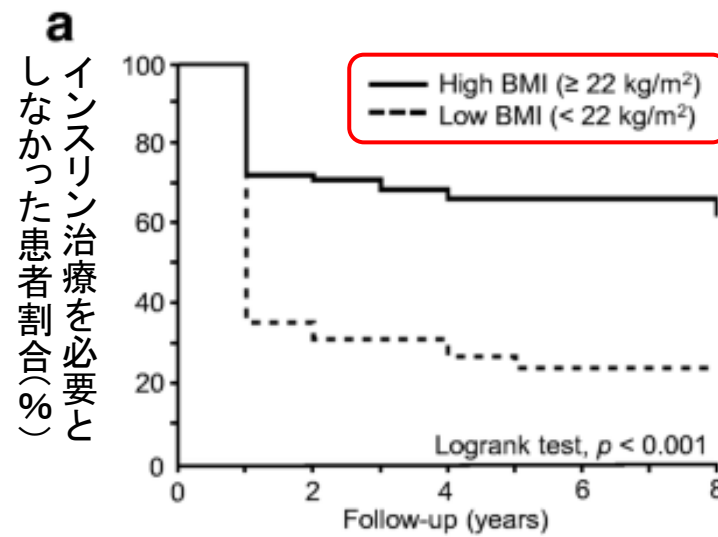
Wada E, et al. Diabetologia, 2021

GADAb(+)の患者345名を
後ろ向きに8年間調査

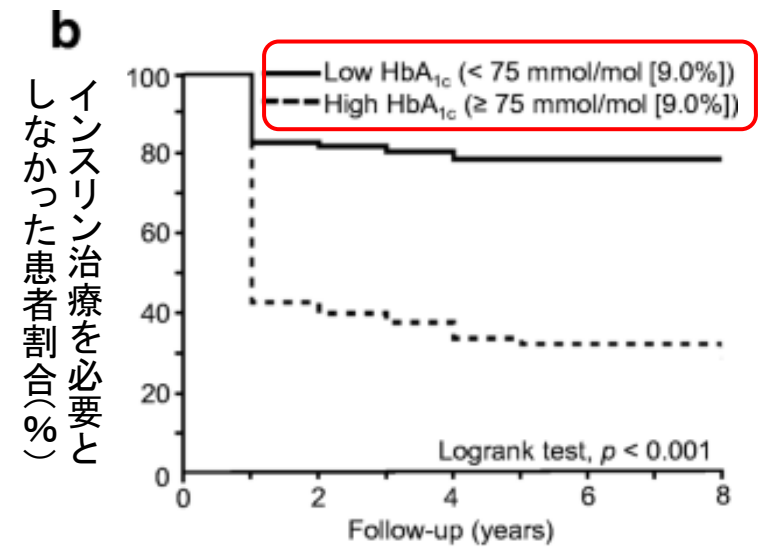
インスリン治療が必要に
なるまでの期間を調べた

以下の3要素がインスリン治療
が必要となるまでの期間に影響していた

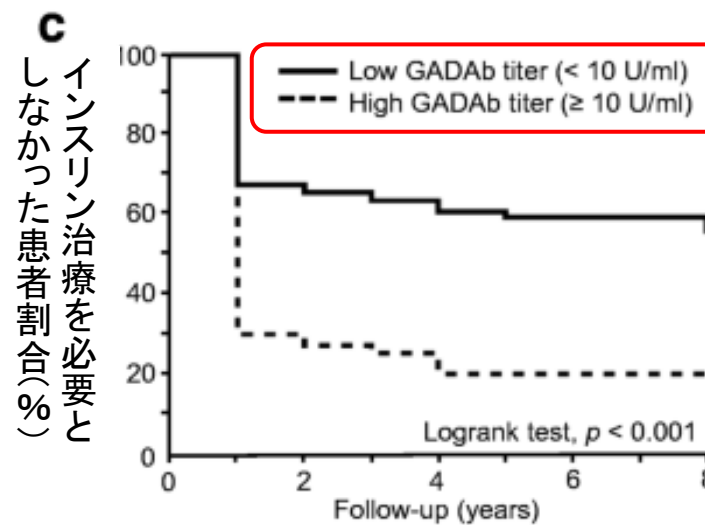
- a) BMI ≥ 22
- b) HbA_{1c} < 9%
- c) GADAb < 10U/ml
(RIA < 1.5)



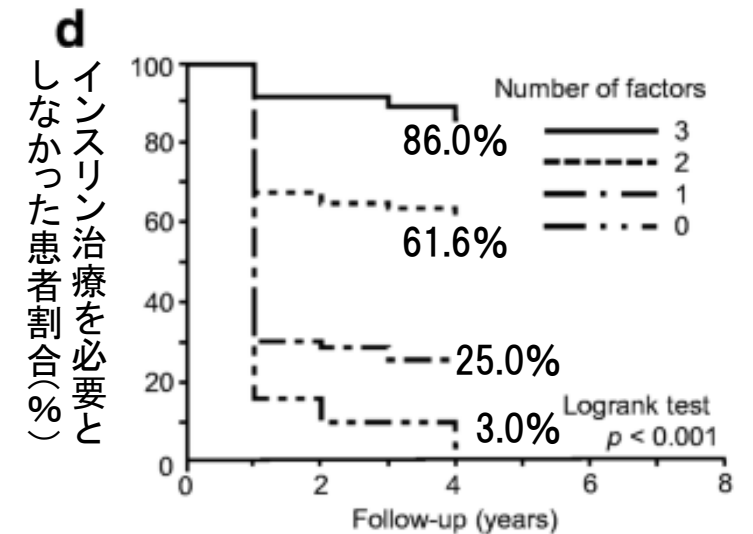
Number at risk			
High BMI	203	59	15
Low BMI	109	14	6



Number at risk			
Low HbA _{1c}	138	42	11
High HbA _{1c}	206	37	9



Number at risk			
Low GADAb	257	69	17
High GADAb	88	10	4



Number at risk			
3 factors	73	27	7
2	126	36	8
1	74	6	4

本日の話

1) SPIDDMとはどんな病態か？

- ①頻度は？
- ②新しくなったSPIDDMの診断基準(2023/9 糖尿病学会)
- ③インスリンが必要となる時期に影響する因子

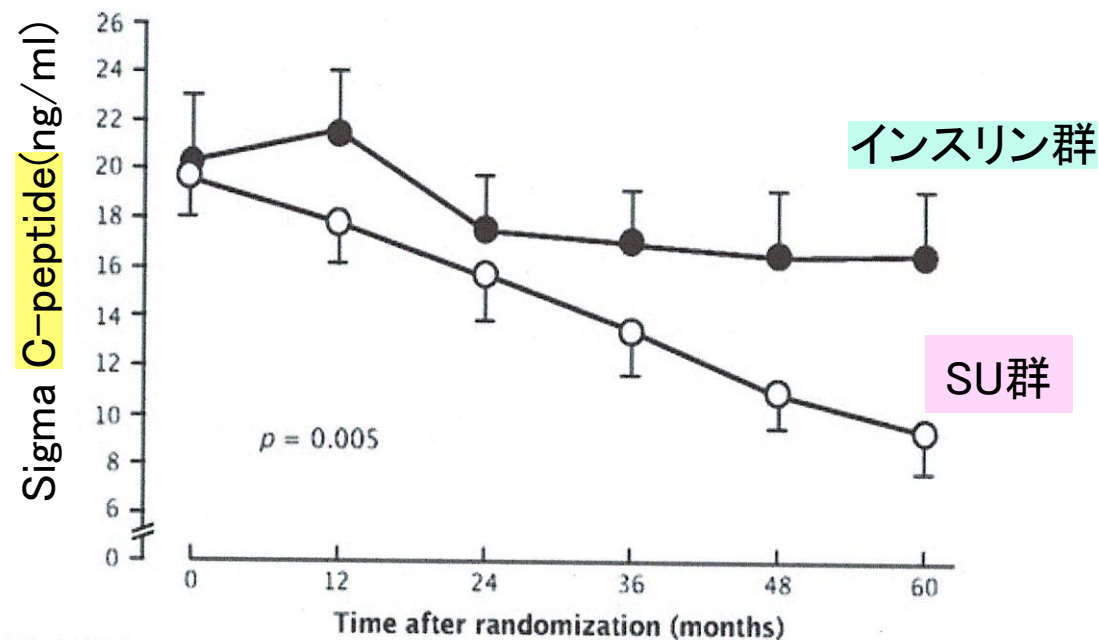
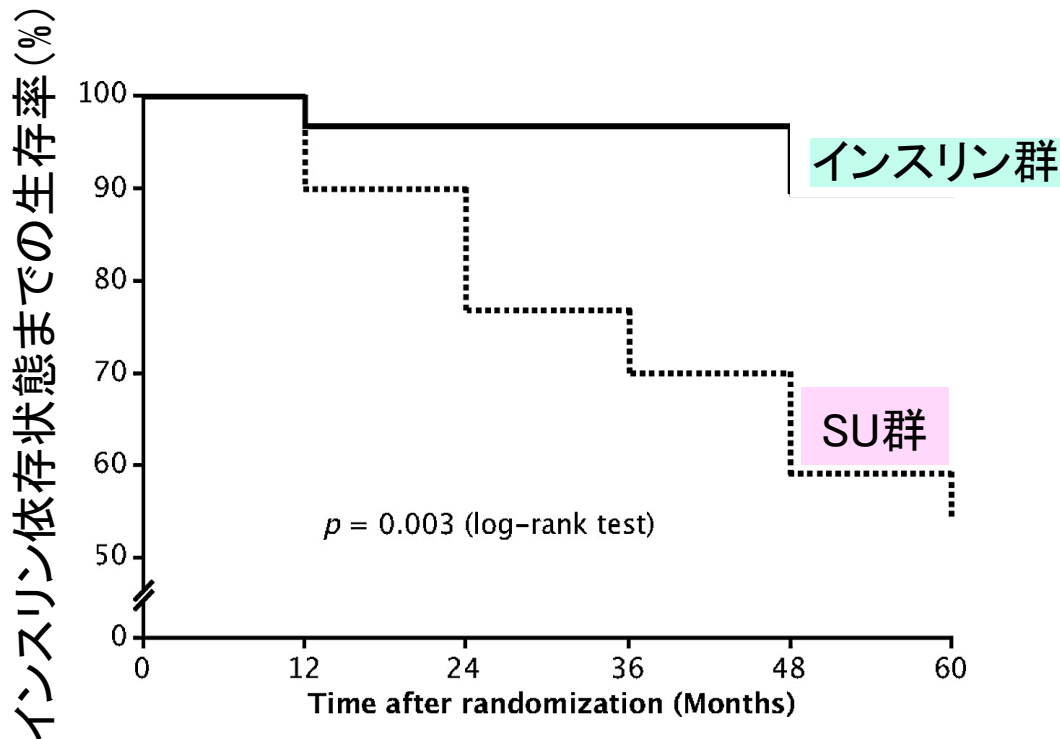
2) 早期診断の重要性とフォロー

- ・GADAb検査スクリーニングと血中CPRのフォロー

3) SPIDDMの薬物治療の選択

4) GAD抗体検査の感度と特異性について

60名のGAD抗体陽性(SPIDDM)を、SU剤で治療群(30名)とインスリン治療群(30名)に分け、前向きに5年間フォロー(Tokyo study) Maruyama T et al. | Clin Endocrinol Metab, 2008



- ➡
- ①SPIDDMにSU剤を使用すると、β細胞機能は早く衰退してしまう。
 - ②インスリンを使用していると、β細胞機能を維持するのに有効である

➡ SPIDDMでは、将来的にインスリン依存状態になる可能性は高く、早くからインスリンを導入しておくことが望ましい(患者さんの自己管理の上からも)

いつGAD抗体検査を行うべきか？

GADA 134点

CPR 108点

➡ 糖尿病と診断した時にスクリーニングとして

SPIDDM初期の状態では、臨床的にはT2DM(免疫機序の関与無し)と鑑別することはできない

1. 経口血糖降下薬による治療効果が現れにくく、血糖コントロールが悪い(一次無効)
2. 非肥満例が多い(平均BMI:22.1 kg/m²)*
3. 経口薬の2次無効 →途中で経口薬が効かなくなった。^{**}

* SPIDDMの20%はBMI>25

****** 近年、発症時GADA(-)の2型糖尿病で、途中で抗GAD抗体の陽転化がみられたケースも多く報告されている

T2DM診断患者のGADAbとC-peptideがインスリン開始時期、血糖コントロールに及ぼす影響

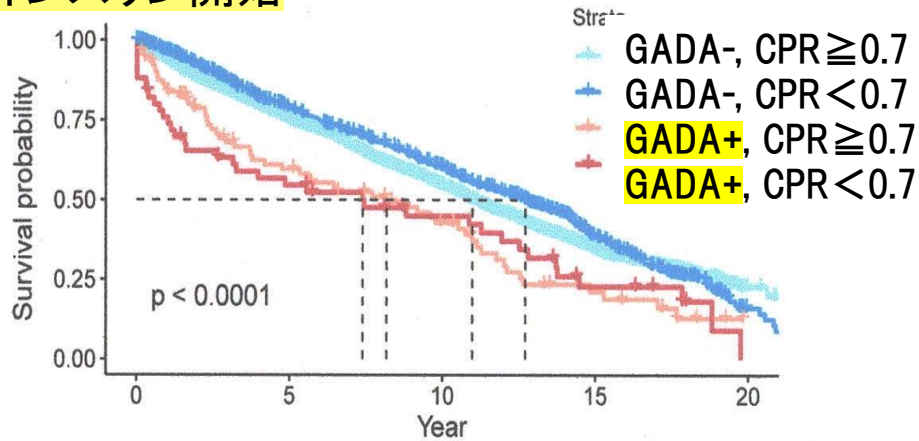
Fan B et al. Diabetes Care, 46, 2023

5,230名 (平均年齢56.5歳、病歴6年) → GADA, CPRをストック血清で測定

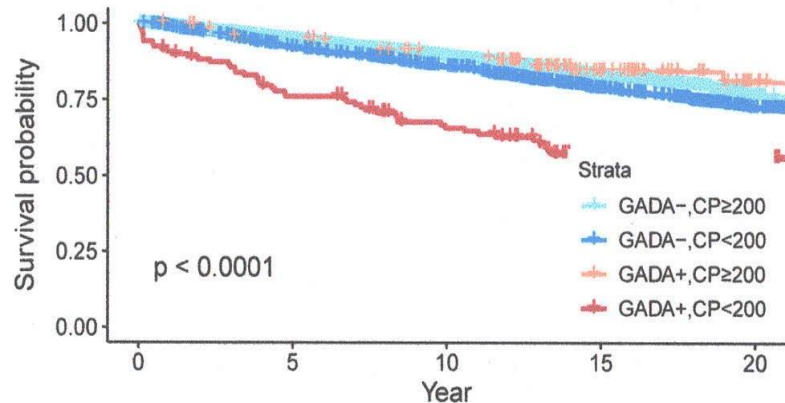
➔ Low CPR (<0.7ng/ml): 28.6% / GADA(+): 4.9% / GADA(+)^群の46.3%はlow CPRであった

<200pmol/L

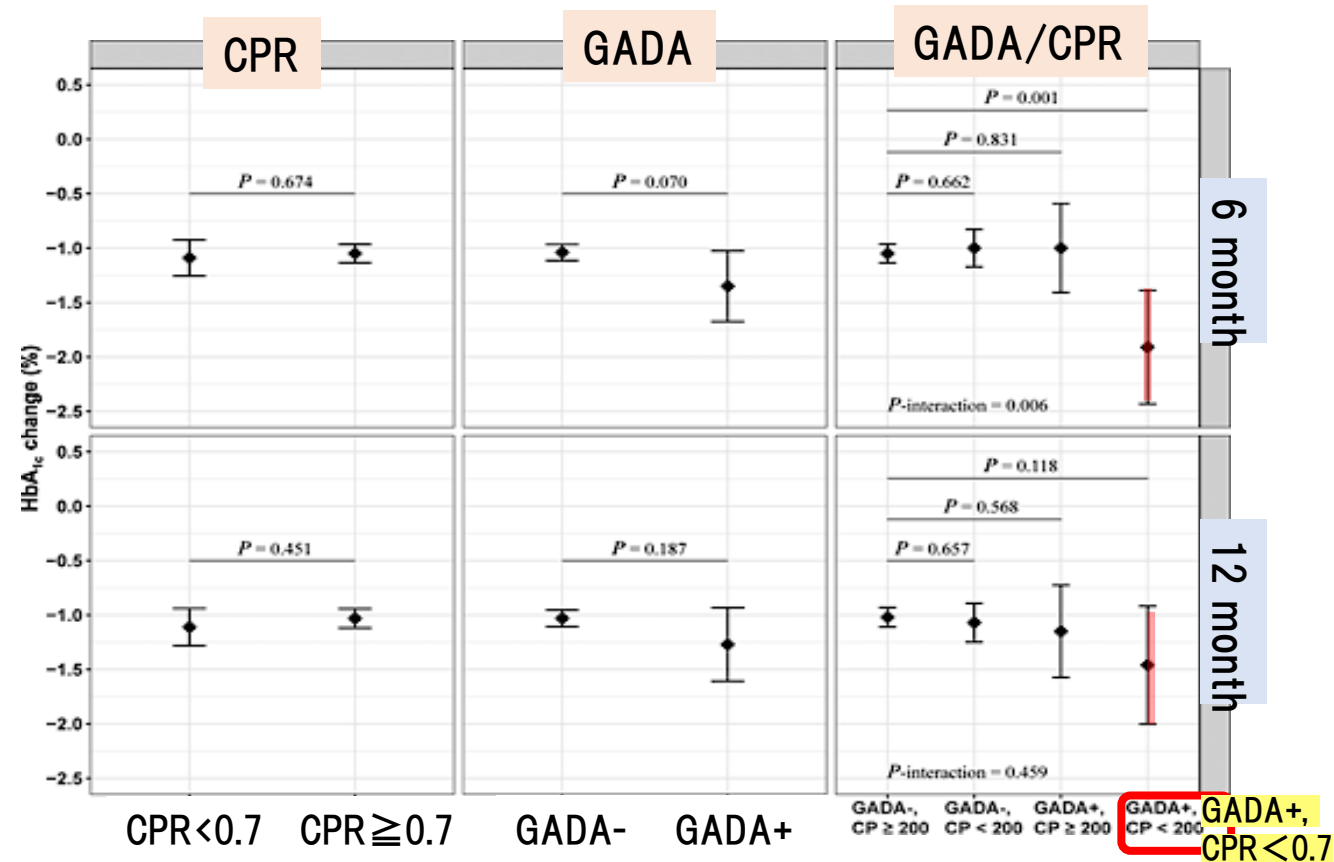
インスリン開始



重篤な低血糖



インスリン開始後のHbA1cの改善度



本日の話

1) SPIDDMとはどんな病態か？

- ①頻度は？
- ②新しくなったSPIDDMの診断基準(2023/9 糖尿病学会)
- ③インスリンが必要となる時期に影響する因子

2) 早期診断の重要性とフォロー

- ・GADAb検査スクリーニングと血中CPRのフォロー

3) SPIDDMの薬物治療の選択

4) GAD抗体検査の感度と特異性について

SPIDDM(LADA) 治療のポイント

- ①代謝(血糖)コントロールを改善し、HbA1cの目標値を維持する
- ②残存 β 細胞機能を出来るだけ長く維持する (血中CPRで評価)

1) HbA1cの目標値: 合併症予防: <7.0% / 糖毒性を起こさない<6.5%)

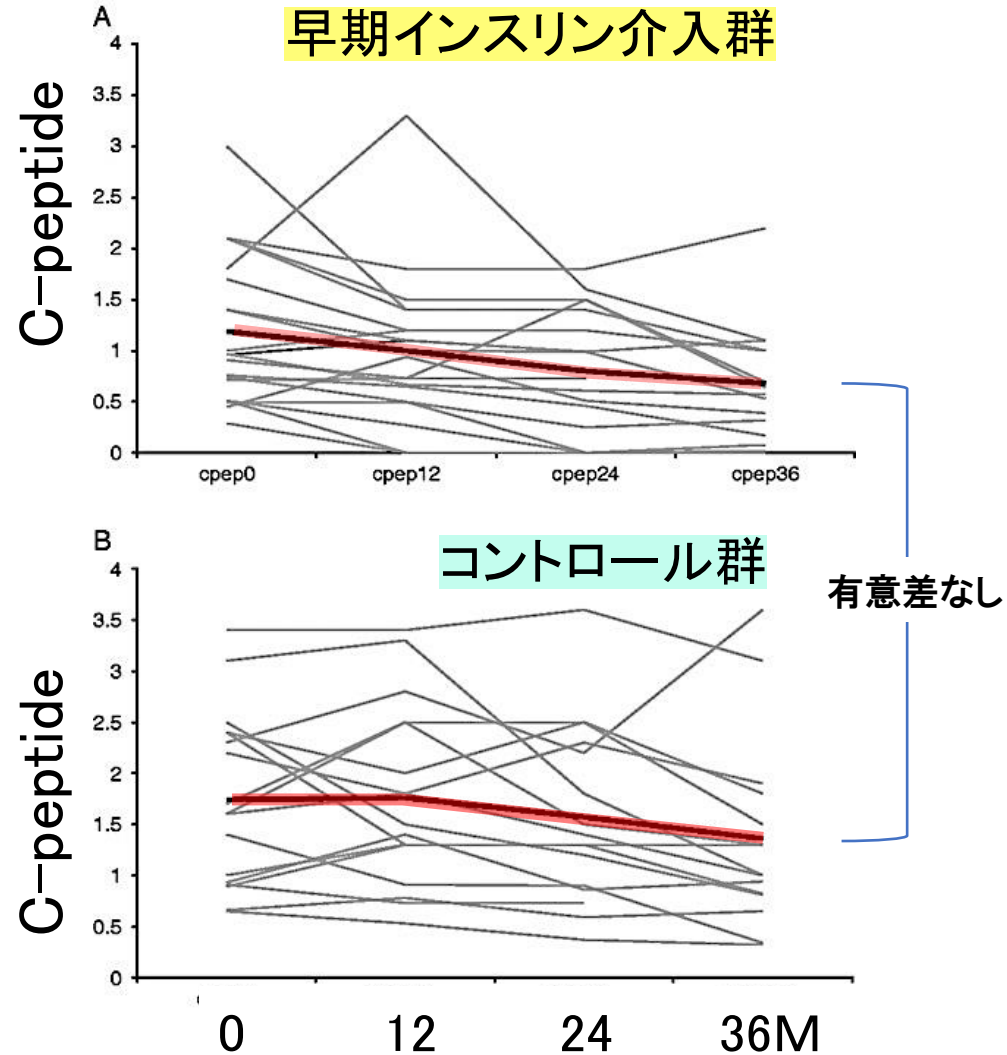
- ・糖毒性を起こさぬ為に、早め早めのアクション
- ・ β 細胞を維持する薬物療法 (必ずしもインスリンのみではなく)
- ・インスリン強化療法への切り換えの時期を適切に判断

2) 体重管理(インスリン抵抗性をなくする)

3) 病態についてしっかりと患者さんへ説明して、治療の理解・同意を得る

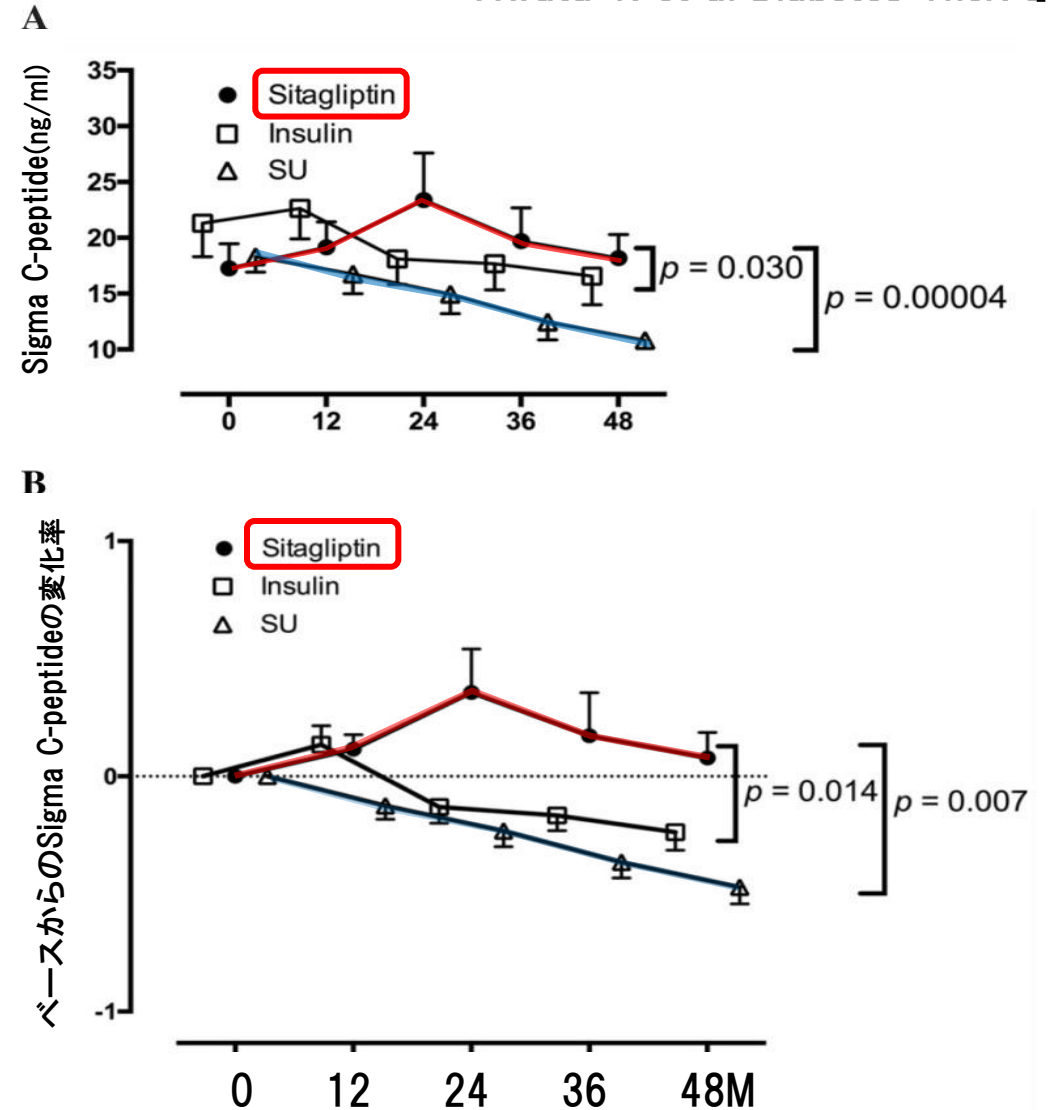
インスリンを発症早期に開始しても、 β細胞機能変わらず

Thunander M et al.
Eur J Endocrinol, 2011



DPP4阻害剤の方が、インスリンより β細胞機能を維持出来た

Awata T. et al Diabetes Ther. 2017



LADA(SPIDDM)の存在は広く知られているが、その治療方針についてのガイドラインは世界的にもこれまで存在しない



Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel

Raffaella Buzzetti,¹ Tiinamaija Tuomi,^{2,3} Didac Mauricio,⁴ Massimo Pietropaolo,⁵ Zhiguang Zhou,⁶ Paolo Pozzilli,^{7,8} and Richard David Leslie⁸

Diabetes 2020;69:2037–2047 | <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>

Diabetes, 2020

- ①頻度が比較的多く、SU剤を使用しないなどの注意が必要で、早期診断が重要。
- ②早期診断のためには、GADAbスクリーニングが重要

各パネルでの薬物療法に関する結論

- ①メトホルミン、チアゾリジンの使用に関しては、データは限られているが、使用可
- ②インスリンの介入は、LADAの治療に有効。しかし早いステージからインスリンを導入すべきかどうかについては、現時点では不明*
- ③SU剤の使用は避けるべきである
- ④DPP4iはβ細胞保護に有効
- ⑤SGLT2iは、T1DM,T2DM両者で代謝コントロールを改善するとのデータがあり、有効と考えられる。しかし、C-peptideの低い症例では、ケトアシドーシスのリスクを考慮する必要がある。
- ⑥GLP1RAは、C-peptideが低い症例を除けば、効果が期待できる
- ⑦免疫に関する治療に関しては、不明

* 早期に開始しても、βcell機能変わらず
Thunander M et al. Eur J Endocrinol, 2011

糖尿病の診断時に行う

GAD抗体スクリーニング

(-)

T2D**

(+)

CPRの測定は食後2h、血糖値を同時測定、BS80~180mg/dlが適切

血中C-peptideを測定

LADAが疑われる(痩せ型や他の自己免疫疾患ある場合)
→ IA₂抗体測定を

<1.1ng/ml

1.1~2.5ng/ml

>2.5ng/ml

CPR測定を繰り返す:6ヶ月毎、あるいは血糖悪化の場合に)

LADAアルゴリズム適応

T2DMのADA-EASD治療ガイドライン

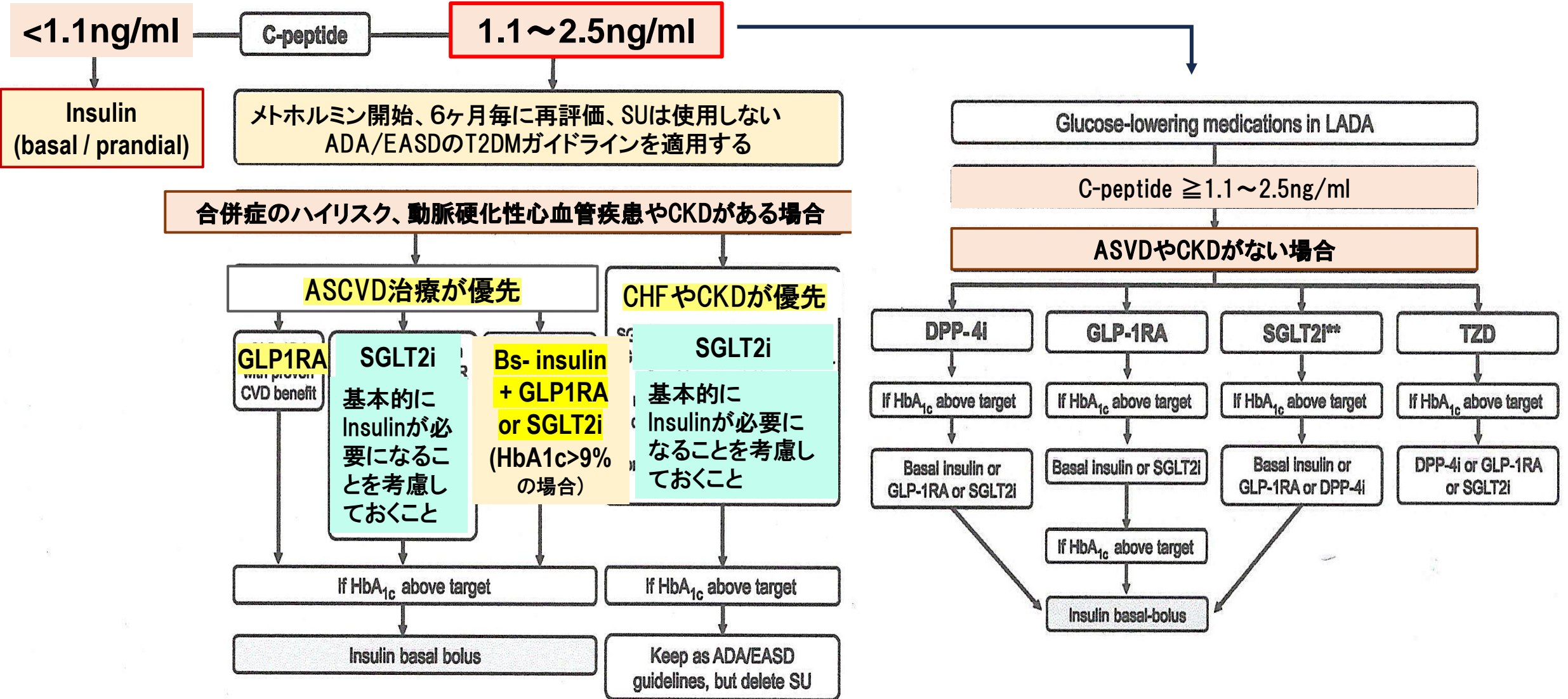
* SUは使用しない

GAD抗体スクリーニングで(+)の場合

>2.5ng/ml

T2DMのADA-EASD治療ガイドライン

* CPR測定を6ヶ月毎にて評価、あるいは血糖悪化時に



【症例2】 57歳 女性

病歴：X-9年に検診で高血糖指摘され、2次検診のため当科受診。

BMI28、HbA1c6.4%、FBS117mg/dlであったが、

GAD抗体3.3U/ml (≤ 1.4 RIA法)と弱陽性であったため、定期フォロー

3ヶ月後再診、FBS137mg/dl、HbA1c6.4%で血中C-peptide (CPR)1.8ng/ml

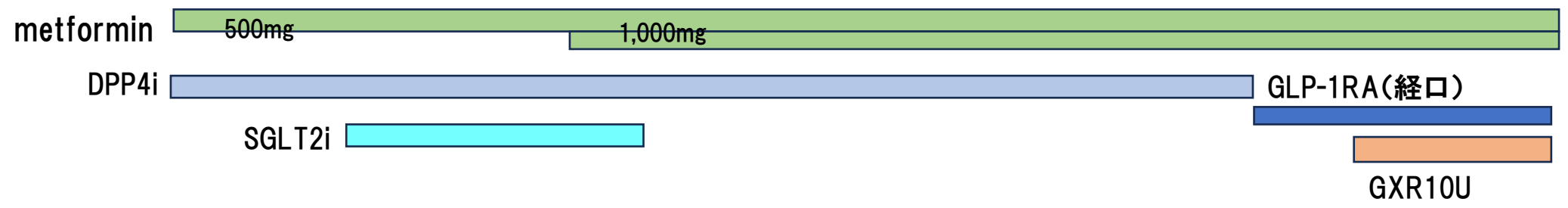
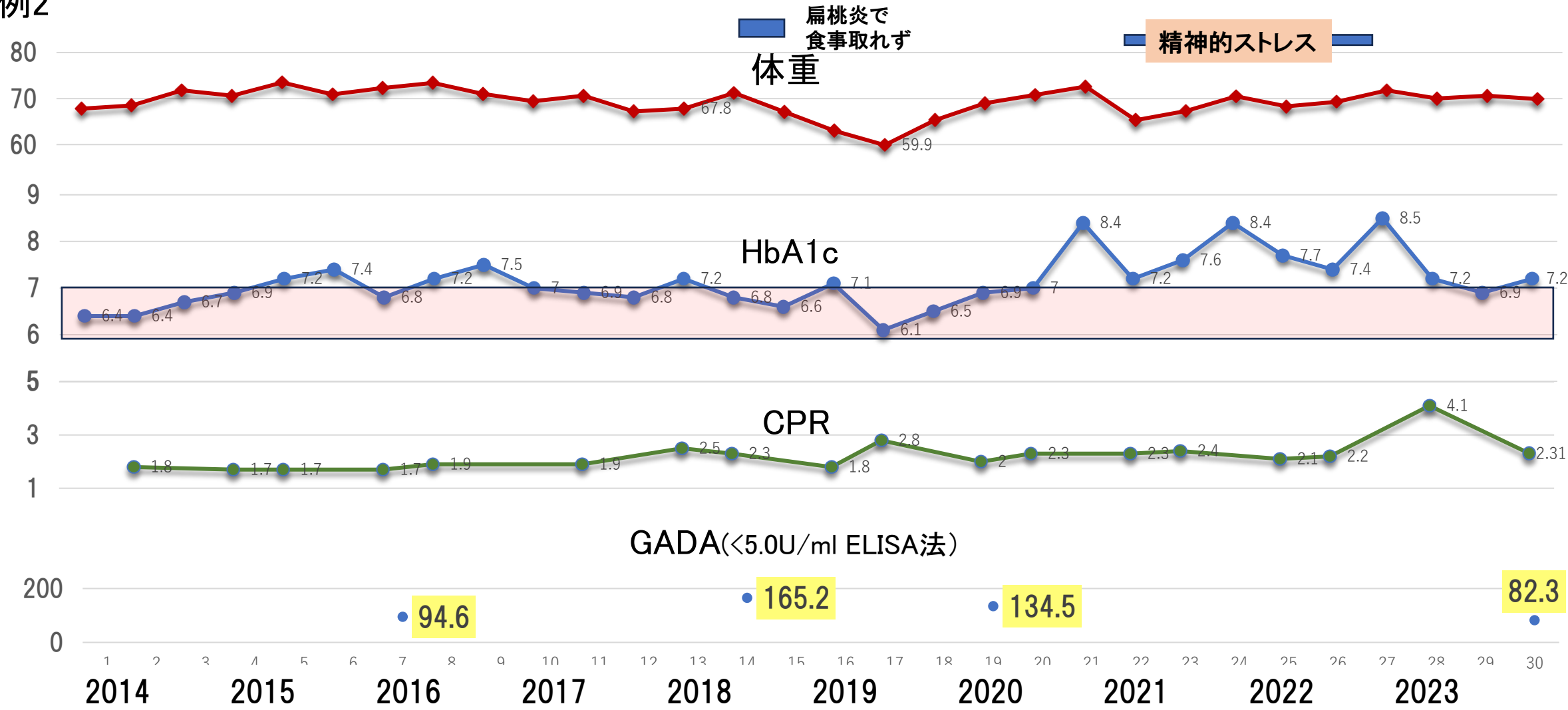
6ヶ月後 HbA1c6.7%と上昇し、メトホルミン500mgとDPP4iが開始となった。

#1 肥満

#2 閉経(子宮摘出42歳)

#3 高LDLC

症例2



扁桃炎で
食事取れず

精神的ストレス

HbA1c

CPR

GADA(<5.0U/ml ELISA法)

metformin

DPP4i

SGLT2i

GLP-1RA(経口)

GXR10U

【症例3】22歳 女性、BMI20.4、

【病歴】入職前健診でBS159mg/dl、HbA1c6.9%、若かったのでGADAb提出、GADAb371.8U/mlのためSPIDDMを疑い紹介された

→2週後、HbA1c7.6%、FBS189mg/dl、ケトン(-)、CPR1.8ng/ml

→T1DM: SPIDDMではなく、亜急性の可能性高い

→緊急のインスリン導入必要、すぐ入院は難しい

→外来で持効型インスリン導入 リブレFree

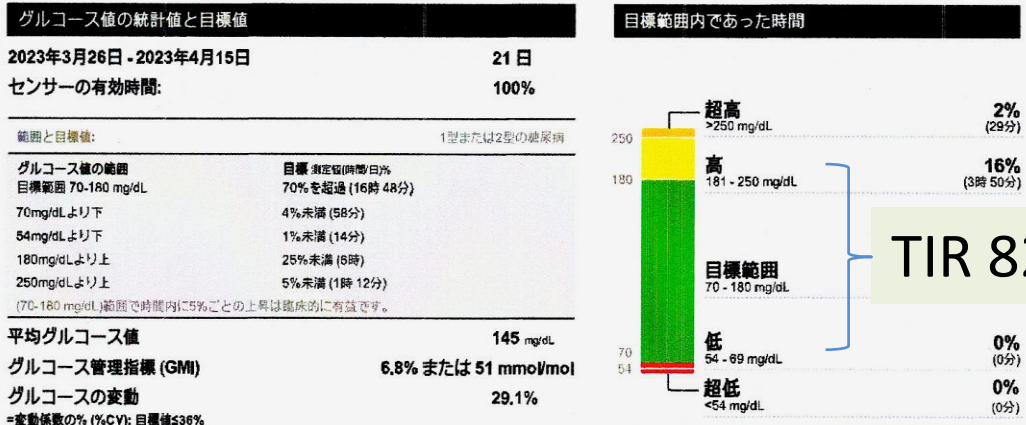
その後 IA2抗体 ≥ 30 (<0.6) U/mlも判明

→一泊の教育入院

*ラ氏島自己抗体2種以上陽性ではCPR低下は速い

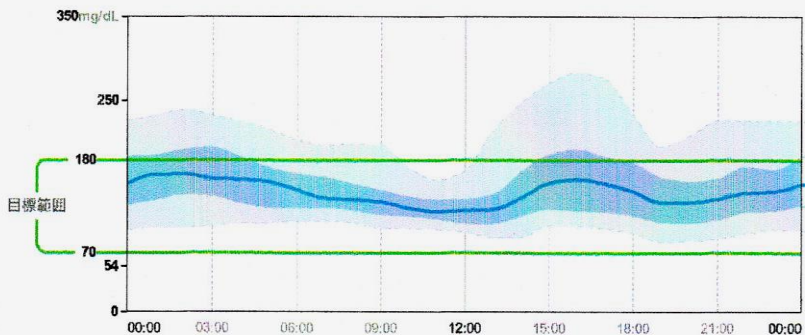
症例3 Basal insulin 導入後3w間のリブレfree view

2023年3月26日 - 2023年4月15日 (21日)



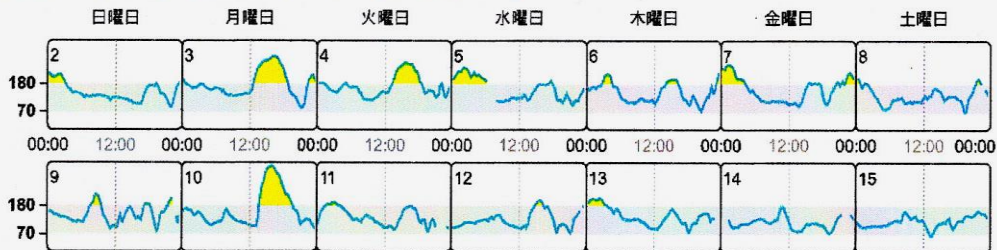
アンピュラトリーグルコースプロフィール (AGP)

AGPは、ある日に発生したと仮定した、レポート期間における中央値(50%)などのパーセンタイル値を示すグルコース値サマリです。



日別グルコースプロフィール 最近14日間。その他の日のレポートは別途のマニュアル参照。

日別プロフィールは、左上に日付を表示して、午前零時から翌午前零時までの期間を示します。



COVID-19



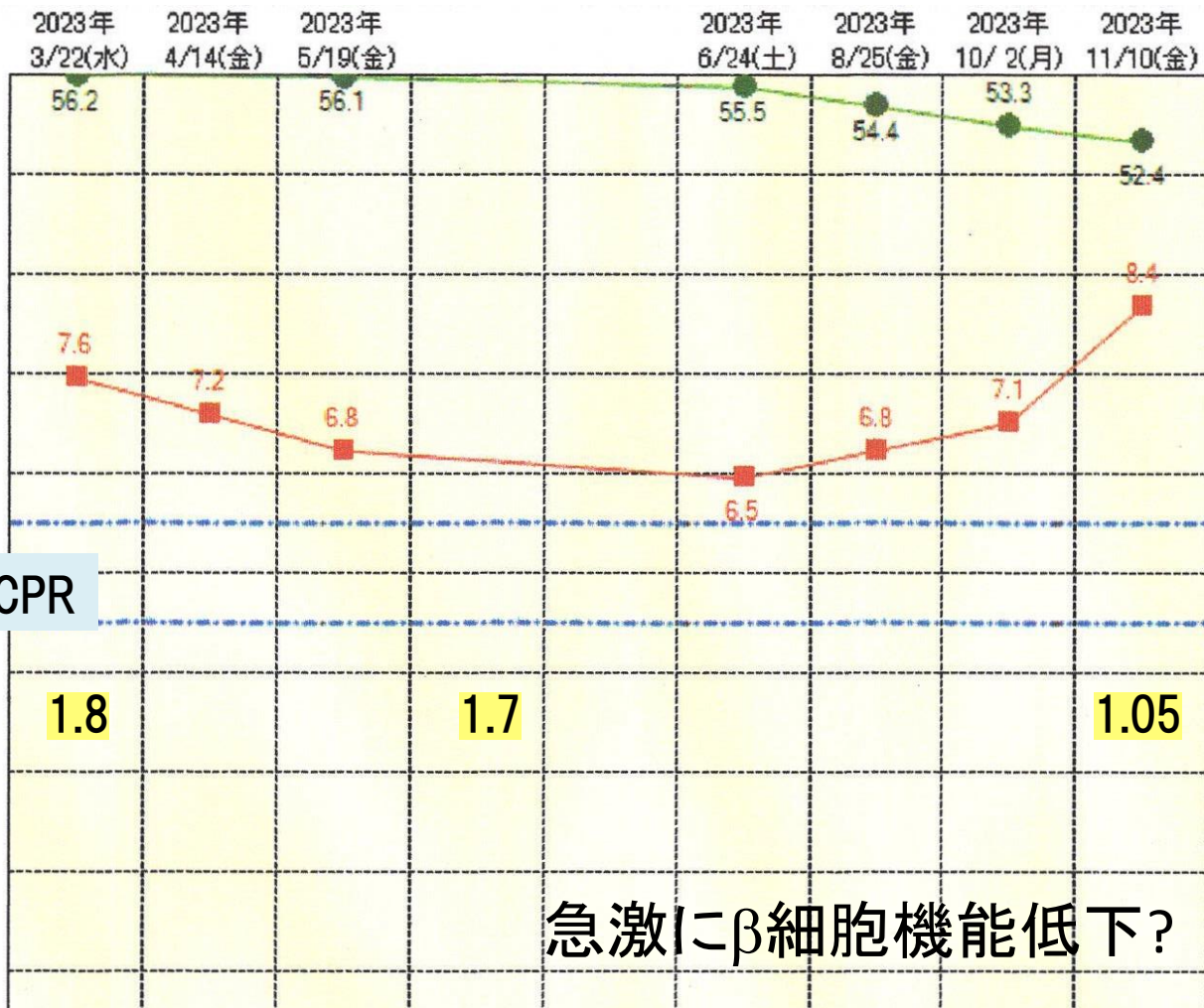
Q 3U

36U

GXR

5U

11U



CPR

急激にβ細胞機能低下?

本日の話

1) SPIDDMとはどんな病態か？

- ①頻度は？
- ②新しくなったSPIDDMの診断基準(2023/9 糖尿病学会)
- ③インスリンが必要となる時期に影響する因子

2) 早期診断の重要性とフォロー

- ・GADAb検査スクリーニングと血中CPRのフォロー

3) SPIDDMの薬物治療の選択

4) GAD抗体検査の感度と特異性について

Q) GAD抗体陽性は、すべてSPIDDM (免疫関与型)を意味するか？
2型DM(免疫非関与)で疑陽性は存在しないのか？

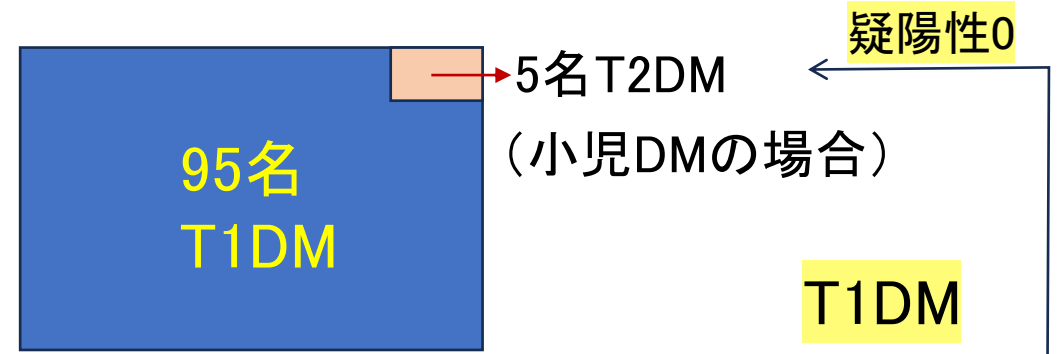
→ 存在する

GAD抗体検査の感度と特異性

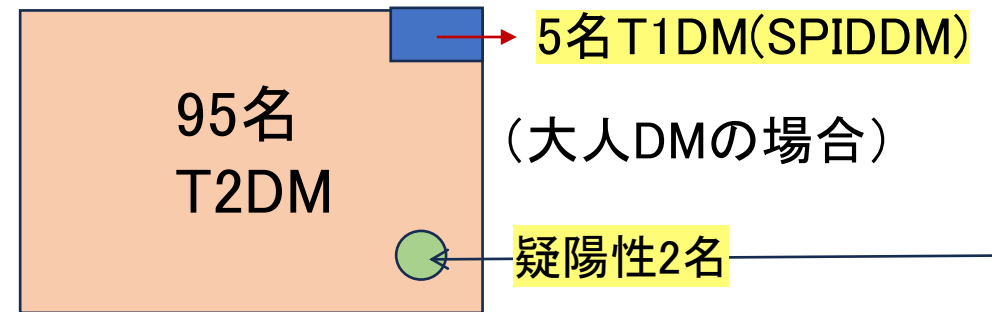
ELISA法: **感度78%、特異度98%**
←2015年から(RIA法:感度70%、特異度98%)

感度: 病気の人を病気であると検出できる
=78%を検出可能

特異度: 病気でない人を病気がないと検出できる
=2%は病気でないのに陽性(=疑陽性)



感度 78% 95名 X 78% = 74.1名
特異度 98% 5名 X 2% = **0.1名**



感度 78% 5名 X 78% = 3.9名
特異度 98% 95名 X 2% = **1.9名**

測定する対象集団の構成によって、疑陽性のである確率は大きく異なる

SPIDDMは

- ①頻度としては4-10%あり、急性T1DMに比べかなり多い疾患である。
- ②ゆっくり進行するT1DMであり、初期の状態では、GADAbを測定しない限りT2DMと鑑別することは難しい → DM発見時のGADAb検査スクリーニングを
- ③治療には、良好な血糖管理と β 細胞機能を維持していく事を考慮する。そのための薬物(インスリンを含む)を選択していくことが必要である。
- ④ C-peptideを定期的(6ヶ月毎)にチェックし、インスリン導入をためらわない。
- ⑤患者さんに病態をよく理解してもらっておくことが重要。長い経過になるので、時々その理解状況を確認することも必要。

GADAb陽性時には、一度専門医への紹介と連携診療をお願いします

保険請求の場合の病名について

SPIDDMはゆっくり進行する自己免疫関与の糖尿病(1型)で、将来的に、インスリンが必要となる病態ですが、GADAb陽性でも、自己インスリン(C-peptide)が充分残存している場合、インスリン以外の薬物(DPP4i、SGLT2i、GLP1RA)も、血糖コントロールやインスリン枯渇を遅らせる上で有用と考えられてきています。

しかし、インスリン以外の上記薬剤は“緩徐進行型1型”と保険病名をつけると、現在の保険制度では査定の対象になりません(一部のSGLT2iとを除いて)。

ですから、GADAb陽性でも、自己インスリン(C-peptide)が充分残存している場合は、保険病名は2型糖尿病として治療する必要があります。どのように治療を進めて行くべきかは、一度専門医に御相談ください。



キーワード: ジェットコースター

ご静聴有り難うございました