



Title	Demonstration of islet cell antibodies in apparently non-insulin dependent diabetic patients : A marker for the later development of insulin dependency
Author(s)	桂, 勇人
Citation	大阪大学, 1991, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37403">https://hdl.handle.net/11094/37403</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">ご参照ください</a> 。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・(本籍)	桂	勇	人
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9 5 8 8	号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 14 日		
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当		
学位論文題目	Demonstration of islet cell antibodies in apparently non-insulin dependent diabetic patients ; A marker for the later development of insulin dependency (インスリン非依存型の経過をとる糖尿病患者における膵島抗体検索の臨床的意義)		
論文審査委員	(主査) 教 授 垂井清一郎		
	(副査) 教 授 鎌田 武信    教 授 荻原 俊男		

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### (目 的)

インスリン依存型糖尿病 (IDDM) は一般に発症が急激であり、その主要な病因として自己免疫機序による膵β細胞の破壊が想定されている。しかし、IDDMの発症においても経過が非常にゆるやかな症例 (slowly progressive IDDM) があり、この場合にはインスリン依存性のない病期をへて、その後インスリン依存性に移行するので、このような症例は臨床的にはインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) との鑑別が困難となる。したがって、臨床的にNIDDMとして治療している症例の中には、少数ながらこのような slowly progressive IDDMが混在している可能性が考えられる。そこで本研究では slowly progressive IDDMを検出する指標として、IDDMのマーカーとして知られる膵島抗体 (Islet-cell antibodies : 以下ICA) に着目し、NIDDMとして治療中の患者についてICAを測定し、ICA陽性者の臨床経過をICA陰性者のそれと5年以上にわたって比較検討した。

#### (方法および成績)

〔対象と方法〕 当科通院中で、ケトosis傾向を認めずNIDDMの定義に合致する例のうち1987年にICAを測定した110例を対象とした。これらの対象のうち8例は食事療法のみ、73例は食事療法+経口血糖降下剤 (以下経口剤)、29例は食事療法+インスリンで治療されていた。対象をICA検査の結果からICA陽性群と陰性群に分類し、1984年から1989年を観察期間として、それぞれの群の観察期間内の治療経過を比較検討した。経口剤投与群において、同剤を極量まで増量しても血糖コントロールが改善しない症例、あるいはケトosisを認めた症例においてインスリン治療への変更を行った。

ICAはヒトO型膵を用いた間接蛍光抗体法で測定した。ICA検査の精度は1989年のInternational

I C A Proficiency Testにて感度100%、特異性95%であった。

(成績)

- ① 対象症例110例中I C A陽性例は11例、陰性例は99例で、I C Aの陽性率は10.0%であった。
- ② 対象症例の臨床所見をI C A陽性群とI C A陰性群の間で比較すると、年齢は $58.9 \pm 3.0$ 歳 vs.  $53.5 \pm 1.1$ 歳 (mean  $\pm$  SEM), 男女比は6/5 vs. 50/49, 罹病年数は $12.7 \pm 2.4$ 年 vs.  $12.7 \pm 0.9$ 年,  $HbA_{1c}$ は $9.2 \pm 0.9\%$  vs.  $8.2 \pm 0.1\%$ とそれぞれ有意差を認めなかった。
- ③ I C A検査の前後5年間すなわち1984年から1989年の治療法の推移を検討すると、I C A陰性群ではインスリン治療者は20.2%から25.3%と微増したのみであったが、I C A陽性群では18.2%から72.7%へと著明に増加した。すなわち同期間中の新規インスリン導入患者数は、I C A陽性群では11例中6例(54.5%)であり、I C A陰性群の99例中5例(5.1%)に比して有意に高率であった。
- ④ インスリン療法に変更時点での血糖コントロール状況は、 $HbA_{1c}$ がI C A陽性群では $12.4 \pm 1.6\%$  I C A陰性群では $10.1 \pm 0.5\%$ と両群に有意差を認めず、経口血糖降下剤の服用期間もそれぞれ10.0年、11.8年と同等であった。
- ⑤ I C A陽性群のうちインスリン導入を要した症例6例中4例において、1 mgグルカゴン静注負荷試験を施行した。その結果、全例で血清C-ペプチドは基礎値および反応の低下がみられ、とりわけ4例中3例では血清C-ペプチド反応の頂値は $1.0\text{ng/ml}$ 以下であり、I D D Mに一致する膵インスリン分泌能の著明な障害が確認された。
- ⑥ I C A陰性群のうちインスリン導入を要した症例5例中4例において、同じく1 mgグルカゴン静注負荷試験を施行したところ、4例の血清C-ペプチド反応は頂値が $1.6\text{ng/ml}$ 以上 $4.5\text{ng/ml}$ までの範囲に分布した。

(総括)

N I D D Mとして治療中の患者において、

- ① I C A陽性例では検査の前後5年間でその半数以上がインスリン治療の導入を要した。
- ② さらに、I C A陽性例でインスリン治療を必要とした症例のうち半数以上においてグルカゴン負荷に対する血清C-ペプチド反応は、すでにI D D Mとみなしうる程度に低下していた。
- ③ I C A陰性例でインスリン治療を必要とした場合には、グルカゴン負荷に対する血清C-ペプチド反応が $1.5\text{ng/ml}$ 以下に低下した症例は見出せなかった。

以上I C Aは、N I D D Mとして治療中の患者中に混在する slowly progressive I D D Mを鑑別診断するのに重要であり、かつインスリン分泌反応の著明な低下状態への移行を予測する指標として有用である。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、インスリン依存性を示さない時期の糖尿病患者110名について血清膵島抗体を測定することが、数年のうちにそれぞれの患者がインスリン依存性を示すにいたるか否かを判定する上でどの程度有用であるか検討したものである。その結果、膵島抗体陽性患者は比較的短い年月で高率にインスリン依存性を示す糖尿病に進展し、逆に膵島抗体陰性患者は比較的長い年月を経ても膵インスリン分泌能の低下は軽度にとどまることが明らかになった。このように膵島抗体の測定は緩徐に進行するインスリン依存型糖尿病を患者がインスリン依存性を示さない時期より検出する上で有用であり、強化インスリン療法や免疫療法の導入あるいは慢性合併症予防といった治療的観点からもその意義は大きい。よって本研究は学位に値すると思われる。