



Title	A NOVEL SUBTYPE OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS CHARACTERIZED BY A RAPID ONSET AND AN ABSENCE OF DIABETES-RELATED ANTIBODIES
Author(s)	今川, 彰久
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/42709
rights	Copyright © 2000 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission.
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	いま がわ あき ひさ 今 川 彰 久
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 5 6 2 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 12 年 6 月 2 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	A NOVEL SUBTYPE OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS CHARACTERIZED BY A RAPID ONSET AND AN ABSENCE OF DIABETES-RELATED ANTIBODIES (急性発症と糖尿病関連抗体陰性を特徴とする 1 型糖尿病の新しい亜型)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 松澤 佑次 (副査) 教 授 堀 正二 教 授 荻原 俊男

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

1 型糖尿病は、膵β細胞が破壊され、インスリン分泌が枯渇して発症する糖尿病と定義され、臨床的には、発症時にケトーシスを伴って、急速に口渇などの高血糖症状が出現することを特徴とする。従来、1 型糖尿病の成因は細胞性自己免疫、すなわち膵島に浸潤したリンパ球による膵β細胞傷害であり、膵組織における膵島炎（膵島へのリンパ球浸潤）の所見や血中の自己抗体（膵島細胞抗体、抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体；以下 GAD 抗体）の存在などが、自己免疫現象の証左であると考えられてきた。しかし、典型的な臨床経過をたどって発症した 1 型糖尿病患者においても、膵島炎や自己抗体が証明されない患者が存在することから、自己免疫以外の膵β細胞傷害が原因となって発症する 1 型糖尿病の存在が示唆される。そこで、自己免疫現象を認めない 1 型糖尿病の臨床的、組織学的特徴を明らかにし、病型を確立する目的で以下の検討を行った。

【方法】

1994年から1998年までに受診したすべての発症早期 1 型糖尿病患者 56 名を対象とした。糖尿病発症時の詳細な病歴を聴取し、血糖値、電解質、動脈血 pH、糖化ヘモグロビン、血中アミラーゼ、エラスターゼ、尿中 C ペプチドを測定した。最近の私どもの検討では 1 型糖尿病における自己免疫現象と最もよく相関する指標は、GAD 抗体であったので、GAD 抗体の有無により患者を 2 群に分類した。その他の糖尿病関連抗体（膵島細胞抗体、IA-2 抗体、インスリン自己抗体）、HLA class II haplotype も併せて検討した。一部の患者においては、インフォームドコンセントを得た後、腹腔鏡下にて膵生検を実施し、膵組織の免疫組織化学的検討を行った。

【成績】

糖尿病発症時の GAD 抗体は 36 名で陽性、20 名で陰性であった。後者は、発症時の糖化ヘモグロビンが 11.5% 以上の高値を示す 9 名と 8.5% 未満の低値を示す 11 名の二峰性の分布を示したので、さらに 2 群に分類し、計 3 群の間で各種指標を比較、検討した。GAD 抗体陽性群および GAD 抗体陰性かつ糖化ヘモグロビン 11.5% 以上群の患者に比べ、GAD 抗体陰性かつ糖化ヘモグロビン 8.5% 未満群の患者は、以下の 1) ～ 7) の特徴を有していた。

- 1) 高血糖症状出現から糖尿病と診断されるまでの平均期間が他の 2 群（GAD 抗体陽性群の平均 52.4 日、GAD 抗体陰性かつ糖化ヘモグロビン 11.5% 以上群の平均 45.9 日、以下同じ）に比べ、4.0 日と非常に短い。
- 2) 初診時の糖化ヘモグロビンが 6.4% (11.9%, 12.9%) と有意に低値であるにもかかわらず、血糖値は 773mg

/dl (398mg/dl、439mg/dl) と有意に高値である。

- 3) 尿中Cペプチドは $3.2\mu\text{g}/\text{日}$ ($21.0\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $19.7\mu\text{g}/\text{日}$) と有意に低値であり、発症時にインスリン分泌がほとんど枯渇している。
- 4) 検討した全例100% (60%、40%) でケトアシドーシスをともっており、代謝異常が著しい。
- 5) 他の2群では認めない血中膵外分泌酵素の上昇を検討した全例で認める。
- 6) 測定した糖尿病関連抗体がすべて陰性である。
- 7) HLA class II haplotype は、3名において1型糖尿病疾患抵抗性 haplotype を有する。

膵組織を検討し得た発症時 GAD 抗体陰性かつ糖化ヘモグロビン8.5%未満の3名においては、膵外分泌腺にTリンパ球主体の単核球浸潤を認めたが、膵島炎を認めなかった。これに対し、GAD 抗体陽性の3名においては、膵島炎を認めたが、外分泌腺への単核球浸潤は認めなかった。

【総括】

糖尿病発症時、GAD 抗体陰性、糖化ヘモグロビン8.5%未満の患者は、インスリン分泌能を示す尿中Cペプチドが著しく低値であり、膵 β 細胞が傷害されインスリン分泌が枯渇するという1型糖尿病の特徴を有していたが、1) 糖尿病関連抗体や膵島炎といった自己免疫の証左を認めない、2) 発症経過が非常に急速で激烈である、3) 膵外分泌酵素の上昇を伴う、といった自己免疫による1型糖尿病とは異なる特徴を有していた。また、膵外分泌酵素は上昇していたが、腹痛は認めず、組織学的にも浮腫、壊死、嚢胞形成、線維化などの従来の急性/慢性膵炎に特徴的な所見は認めず、膵炎に続発する糖尿病とも異なると考えられた。したがって、これらの患者は、1型糖尿病の新しい亜型、非自己免疫性劇症1型糖尿病に属すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

従来、膵島炎などの組織所見や患者血清中の1型糖尿病関連自己抗体の存在から、1型糖尿病の成因は自己免疫であると考えられてきた。申請者は、1型糖尿病患者の詳細な観察と、腹腔鏡下膵生検による膵組織の観察結果から、膵島炎や1型糖尿病関連自己抗体が存在しない症例が存在することを明らかにし、成因に自己免疫が関与しないと考えられる1型糖尿病の新しい亜型「非自己免疫性劇症1型糖尿病」を確立した。

本研究は、従来「1型糖尿病＝自己免疫疾患」という定説を覆し、新しい疾患概念を確立した研究であり、学位を授与するに値する研究であることを認める。