



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	今川 彰久
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 15627 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 萩原 俊男

論文内容の要旨

【目的】

1型糖尿病は、脾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、急速に口渴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、すなわち脾島に浸潤したリンパ球による脾β細胞傷害であり、脾組織における脾島炎（脾島へのリンパ球浸潤）の所見や血中の自己抗体（脾島細胞抗体、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、脾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、自己免疫以外の脾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（脾島細胞抗体、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、腹腔鏡下にて脾生検を実施し、脾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のにもかかわらず、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なっており、代謝異常が著しい。
 - 5) 他の2群では認めない血中脾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。

脾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85%未満の3名においては、脾外分泌腺にTリンパ球主体の単核球浸潤を認めたが、脾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、脾島炎を認めたが、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、脾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) 糖尿病関連抗体や脾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) 脾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、脾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、囊胞形成、線維化などの従来の急性/慢性脾炎に特徴的な所見は認めず、脾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、脾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、腹腔鏡下脾生検による脾組織の観察結果から、脾島炎や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。