

20021293

厚生労働科学研究費補助金

医療技術評価総合研究事業

多施設共同研究：新しい診断亜分類に基づく

日本人1型糖尿病診療ガイドラインの作成に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 花房 俊昭

平成15(2003)年4月

目次

I 総括研究報告

- 多施設共同研究：新しい診断亜分類に基づく日本人1型糖尿病
診療ガイドラインの作成に関する研究 …………… 1
花房 俊昭

II 分担研究報告

1. 多施設共同研究：新しい診断亜分類に基づく日本人1型
糖尿病診療ガイドラインの作成に関する研究 …………… 7
牧野 英一
2. 多施設共同による日本人劇症1型糖尿病の疫学的研究 …… 9
今川 彰久
3. 過去13年間に新規発症し入院治療した1型糖尿病
発症時の臨床特徴 …………… 12
内潟 安子
4. 新しい診断亜分類に基づく日本人1型糖尿病診療ガイド
ラインの作成に関する研究 …………… 15
金塚 東
5. 多施設共同研究：新しい診断亜分類に基づく日本人1型
糖尿病診療ガイドラインの作成に関する研究 …………… 17
川崎 英二
6. 劇症1型糖尿病に関する臨床像に関する研究 …………… 18
小林 哲郎
7. 多施設共同による日本人劇症1型糖尿病の
疫学的研究（疫学調査） …………… 20
島田 朗
8. 新しい診断亜分類に基づく日本人1型糖尿病診療ガイド
ライン作成に関する研究 …………… 24
清水 一紀
9. インフルエンザウイルス脳炎・脳症に合併した糖尿病の
剖検例 …………… 25
豊田 哲也
10. 多施設共同による日本人劇症1型糖尿病の疫学的研究 …… 28
丸山 太郎

III 研究成果の刊行に関する一覧表33

IV 研究成果の刊行物・別刷37

I. 総括研究報告

研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
総括研究報告書

多施設共同研究：新しい診断亜分類に基づく日本人1型糖尿病
診療ガイドラインの作成に関する研究

主任研究者：花房 俊昭 大阪医科大学 第一内科 教授

研究要旨

劇症1型糖尿病の特徴を明らかにし、診療ガイドラインを作成する目的で、多施設共同の全国調査を行った。全国のアンケート調査および分担研究者所属施設における調査の結果、161名を劇症1型糖尿病患者と診断した。それらの患者の分析より、劇症1型糖尿病は次の特徴を示すことが明らかになった。1) 急性発症1型糖尿病の約20%を占める、2) 発症年齢は1・80歳、3) 男女はほぼ同数、4) 前駆症状として口渇、感冒様症状、腹部症状が特徴的である、5) 有症状期間は平均4.4日、6) 女性では妊娠に関連して発症する例が少なくない、7) 初診時の血糖値の平均が800mg/dlと著明高値であるにも関わらずHbA1c値の平均は6.4%とそれほど高くない、8) 1日尿中Cペプチド排泄量は4.3 μ g、9) ほとんどの例で血中膵外分泌酵素の上昇を認める、10) 抗GAD抗体陽性者は4.8%。今後、これらの特徴を踏まえて診療ガイドラインの作成を行う。

分担研究者氏名・所属機関名・職名

1. 牧野英一・愛媛大学医学部・教授
2. 今川彰久・大阪大学医学部附属病院・医員
3. 内潟安子・東京女子医科大学糖尿病センター・助教授
4. 金塚 東・加曽利病院糖尿病センター・センター長
5. 川崎英二・長崎大学医学部附属病院・副部長
6. 小林哲郎・山梨大学医学部・教授
7. 島田 朗・慶應義塾大学医学部・講師
8. 清水一紀・愛媛県立中央病院・内科医監部長
9. 豊田哲也・久留米大学医学部・教授
10. 丸山太郎・埼玉社会保険病院・内科部長

A. 研究目的

糖尿病は、1) 1型糖尿病、2) 2型糖尿病、3) その他の特定の機序、疾患によるもの、4) 妊娠糖尿病の4つに分類されている。このうち、1型糖尿病は、「 β 細胞の破壊性病変でインスリンの欠乏が生じることによって起こる糖尿病」と定義され、「 β 細胞破壊が進展して、インスリンの絶対的欠乏に陥ることが多い」とされている。1型糖尿病はさらに、1) 自己免疫性、2) 特発性の2つの亜型に分類される。前者は細胞性自己免疫機序によって膵 β 細胞が傷害されると考えるが、実際の診断に際しては、そのマーカーとして、膵島細胞抗体(ICA)、GAD抗体などの自己抗体が用いられる。これに対し後者は、自己抗体を

有しない1型糖尿病であると考えることができる。

Imagawaらは、自己抗体が陰性の、すなわち特発性1型糖尿病に属する一亜型として、「非自己免疫性劇症1型糖尿病」の存在を提唱した。その特徴として、1) 1型糖尿病の約20%を占める、2) ケトアシドーシスを伴って非常に急激に発症する、3) 発症時に著明な高血糖を認めるにもかかわらず、HbA1c値は正常範囲または軽度上昇にとどまる、4) 発症時に尿中Cペプチドは10 μ g/day以下と既にインスリン分泌は枯渇している、5) 発症時に血中膵外分泌酵素の上昇を認める、6) 糖尿病関連抗体が陰性である、7) 膵島炎を認めない、8) 膵外分泌領域に単核球の浸潤を認める、といったことをあげている。Imagawaらの報告は、阪神地域の施設におけるhospital-based studyであり、劇症1型糖尿病の症例数は11例と限られたものであった。そこで、日本糖尿病学会では、劇症1型糖尿病の特徴をさらに明らかにするために、劇症1型糖尿病調査委員会(委員長: 牧野英一・愛媛大学教授)を組織し、全会員に呼びかけ、調査をおこなっている。

ここでは、第一報として疫学調査を中心に報告する。

B. 研究方法

本研究班では、以下に示すような劇症1型糖尿病のスクリーニング基準を設定した。

- 1) 高血糖によると思われる症状出現後、1

週間程度以内でケトosisまたはケトアシドーシスで発症。

- 2) 尿中Cペプチド $<10 \mu\text{g/day}$ 、または空腹時血清Cペプチド $<0.3 \text{ ng/ml}$ かつグルカゴン負荷後または食後Cペプチド $<0.5 \text{ ng/ml}$ 。
- 3) 初診時のHbA1c値 $<8.5\%$

この際、非常に急激に発症した1型糖尿病を広く検討するため、自己抗体の有無については特に規定を設けなかった。

スクリーニング基準は日本糖尿病学会誌「糖尿病」および日本糖尿病学会ホームページに掲載、また全評議員に郵送し、スクリーニング基準を満たす患者を募集した。回答のあった施設に対してはアンケート用紙を郵送し、詳細な病歴、検査結果などを記入していただいた。返送されたアンケートについては、委員会にて1例ずつ、スクリーニング基準に適合するかどうか判定した。

このアンケートとは別に、劇症1型糖尿病の発症頻度を明らかにするため、本研究班班員の所属施設およびその関連施設においては、過去10年間に発症したすべての急性発症1型糖尿病症例について検討した。この際用いた「急性発症1型糖尿病」の診断基準は以下の通りである。1) 発症時にケトosisあるいはケトアシドーシスを認める、2) 高血糖症状出現後3ヶ月以内に糖尿病との診断を受けている、3) 発症時および発症6ヶ月後にインスリン治療を必要としている、4) 発症時にGAD抗体、ICA、インスリン自己抗体(IAA)、IA-2抗体のいずれかが陽性である、5) 発症時に内因性インスリン分泌能が低下している

(1日尿中Cペプチドが $20\mu\text{g}$ 未満、あるいは空腹時の血中Cペプチドが 0.4 ng/ml 未満、あるいは食後もしくはグルカゴン負荷後の血中Cペプチドが 1.0 ng/ml 未満)。このうち、1・3を必須項目とし、4あるいは5を満たすものを「急性発症1型糖尿病」とした。

C. 研究結果

本研究班班員の施設においては、「急性発症1型糖尿病患者」の診断基準を満たす患者222名(うち男性102名、女性120名)を確認した。このうち、43名(うち男性27名、女性16名)が劇症1型糖尿病のスクリーニング基準を満たした。したがって、劇症1型糖尿病の発症頻度は急性発症1型糖尿病のうちの約20%(19.3%)であることが明らかになった。

上記43名に加えて、本研究班班員の施設以外から回答が寄せられた患者について検討したところ、118名の患者が劇症1型糖尿病のスクリーニング基準を満たすことが明らかにな

った。すなわち、合計161名の患者が劇症1型糖尿病であると診断された。

161名の患者は北海道から九州まで全国的に分布しており、人口の密集している地域に多く認められたが、特定の地域に多く分布していることはなかった。

また、発症年次別に見ると、年を経るにつれて報告された人数は増加しており、2000年には39名の発症が報告された。しかし、すべての1型糖尿病患者について調査した本研究班班員の施設においては、この10年間で特に劇症1型糖尿病患者数の増加は認めず、発症頻度は1年間で0-7人であった。最近の報告が多い理由としては、最初に劇症1型糖尿病の存在が報告された後、医療者の関心が高まったためではないかと、推察される。したがって、日本全国では年間40名以上の患者が新規に劇症1型糖尿病を発症していると推測するのが妥当であろう。また、本研究班班員の施設のデータから、劇症1型糖尿病は新興疾患(emerging disease)ではなく、比較的以前より存在していたことが推測された。

発症月別に検討すると、5月の発症者が最も多く(20人)、他の月は6人から13人で、特定の季節に多く発症しているわけではなかった。

また、劇症1型糖尿病患者161名の男女比は、男性83名、女性78名とほぼ男女同数であった。また、発症年齢は男性が 42.8 ± 14.8 歳、女性が 35.1 ± 15.8 歳であった(平均 \pm SD)。このうち、14名(男性3名、女性11名)が20歳未満の患者であったが、他の患者はすべて成人であった。

以下、全国から収集した劇症1型糖尿病患者161名のデータと本研究班班員の施設で収集した急性発症1型糖尿病患者のうち、少なくとも1つの自己抗体が陽性である患者(以後、自己免疫性1型糖尿病患者)137名のデータを比較検討した結果を示す。

劇症1型糖尿病の前駆症状として最も多く認められたのは、口渇であり、93.7%の患者で認められた。しかし、この割合は自己免疫性1型糖尿病患者においても93.3%とほぼ同様の頻度で認められた。これに対し、感冒様症状は、劇症1型患者では、71.7%において認められたのに対し、自己免疫性1型糖尿病患者では26.9%のみに認められ、劇症1型糖尿病に特徴的であると考えられた。劇症1型糖尿病における感冒様症状の内訳は、発熱が60.0%、咽頭痛が25.2%、咳が12.0%の順であった。次に、腹部症状も劇症1型糖尿病では72.5%に随伴していたのに対し、自己免疫性1型糖尿病では7.5%のみ認め、劇症1型糖尿病に特徴的であった。劇症1型糖尿病における腹部症状の

内訳は、嘔気・嘔吐が 65.4%と最も多く、次いで上腹部痛(39.2%)、下腹部痛(11.0%)の順であった。また、意識障害は劇症1型糖尿病では 45.2%に認めたのに対し、自己免疫性1型糖尿病では 5.3%にすぎなかった。

口渇、多飲といった高血糖症状に限ると、症状出現から糖尿病と診断されるまでの期間は平均 4.4 ± 3.1 日(平均 \pm SD)であった。

次に、妊娠に合併して発症する1型糖尿病について検討した。13歳から49歳までの女性を妊娠可能な女性として考えた場合、劇症1型糖尿病患者62名がこの範囲に属し、自己免疫性1型糖尿病患者68名がこの範囲に属していた。このうち、劇症1型糖尿病においては 21.0% (x名)が妊娠中あるいは出産後2週間以内であったのに対し、自己免疫性1型糖尿病では 1.5% (1名)のみが妊娠中の患者であった。すなわち、妊娠中に発症する1型糖尿病はほとんど劇症1型糖尿病のスクリーニング基準を満たす症例であったことになる。また、これらの劇症1型糖尿病患者の発症時期を妊娠週数で示すと19週、22週、26週、29週、30週、30週、31週、35週、36週、36週、(分娩後)2週、(分娩後)2週と妊娠第3期に集中していた。

このほか、劇症1型糖尿病においては、他の自己免疫疾患を合併した症例は 9.6%であった。

初診時の血糖値は劇症1型糖尿病で 800 ± 360 mg/dl であり、自己免疫性1型糖尿病の 434 ± 213 mg/dl に比べ著しい高値を示した。これに対し、HbA1c 値は劇症1型糖尿病で $6.4 \pm 0.9\%$ であり、自己免疫性1型糖尿病の $12.2 \pm 2.2\%$ に比べ有意に低値であった。このことは、劇症1型糖尿病における急激な血糖上昇を示唆する所見と考えられた。また、一日尿中Cペプチド排泄量、空腹時血中Cペプチド値は、劇症1型糖尿病でそれぞれ 4.3 ± 4.0 μ g、 0.3 ± 0.2 ng/ml であり、自己免疫性1型糖尿病の 21.0 ± 14.8 μ g、 0.7 ± 0.4 ng/ml に比べ有意に低値を示し、発症時にすでに内因性インスリン分泌能が枯渇していることを示していた。動脈血 pH は劇症1型糖尿病において 7.13 ± 0.16 、自己免疫性1型糖尿病において 7.31 ± 0.12 と、前者では強い代謝異常を認めた。

血中膵外分泌酵素の上昇は、劇症1型糖尿病の特徴であると報告されている。今回の症例において血中アミラーゼ、リパーゼについて検討したところ、異常値を認めた症例は劇症1型糖尿病では128名中98名(アミラーゼ)、59名中50名(リパーゼ)であったのに対し、自己免疫性1型糖尿病では92名中11名(アミラーゼ)、43名中5名(リパーゼ)であっ

た。

次に、1型糖尿病との関連が報告されている血中自己抗のうち、GAD抗体、IA-2(ICA512)抗体について検討した。前者は少数例を除いては市販のRIA法によるキット(リップヘキストGADあるいはGADabコスミック)、後者も少数例を除いては市販のRIA法によるキット(コスミック)を用いて測定されていた。GAD抗体は、劇症1型糖尿病において、それぞれ145名中7名(4.8%)、43名中0名(0%)が陽性であり、自己免疫性1型糖尿病においてはそれぞれ、128名中114名(89.1%)、55名中31名(56.4%)が陽性であった。劇症1型糖尿病患者のうちGAD抗体が陽性であった7名の抗体価は 3.6U/ml、5.6U/ml、10.4U/ml (以上 cut-off 値 1.5U/ml)、12U/ml、20U/ml、47U/ml (以上 cut-off 値 4U/ml) といずれも低抗体価であった(残りの1例は委員会委員の施設における自験)。今回の劇症1型糖尿病のスクリーニング基準では、自己抗体について特に制限を設けず検討したが、自己抗体陽性率は低く、また陽性患者の抗体価も低いことが明らかになった。

次に、抗甲状腺サイログロブリン抗体、マイクログローム抗体は、劇症1型糖尿病において68名中5名(7.3%)と64名中6名(9.4%)が陽性であり、77名中13名(16.9%)と88名中24名(27.3%)が陽性であった自己免疫性1型糖尿病と比べて、陽性率は低かった。

予後については、劇症1型糖尿病患者のうち、急性期に死亡したのは1名であり、他に1名の患者が心肺停止に陥ったが回復した。他の患者は急性期の代謝異常から回復した。発症後6ヶ月、12ヶ月において、劇症1型糖尿病患者と自己免疫性1型糖尿病患者のHbA1c 値には差はなかったが、インスリン投与量は劇症1型糖尿病患者で有意に高値を示した。また、インスリン投与が不要になる期間、いわゆる"honeymoon period"が存在した劇症1型糖尿病の症例は報告されなかった。

D. 考察

今回の調査では、劇症1型糖尿病のスクリーニング基準を決定し、それに従って161名の患者を劇症1型糖尿病と診断、その主にその疫学的特徴を明らかにした。その結果、1) 劇症1型糖尿病はケトosisあるいはケトアシドーシスで発症した1型糖尿病患者の約20%をしめる主要な亜型であること、2) 劇症1型糖尿病患者の9割以上が成人であること、3) 男女比はほぼ同数であること、4) 劇症1型糖尿病においては前駆症状として感冒様症状(特に発熱)を高頻度に認めること、5) 妊娠中に発症した1型糖尿病はほとんど劇症

1型糖尿病であること、などが明らかになった。

これに対し、劇症1型糖尿病の原因は現時点では不明である。感冒様症状を高頻度に認めることはウイルス感染の関与を示唆する所見であるが、少数例の検討では、ペア血清で特に有意な抗体価の上昇を認めたウイルスはなかった。GAD抗体などの自己抗体の出現頻度は非常に低く、出現しても低抗体価であることから、自己免疫の関与を積極的に示唆する所見も今回の調査では得られなかった。したがって、劇症1型糖尿病の原因については、今後さらに検討が必要である。

また、劇症1型糖尿病のHLAについては、現在本研究班で検討中であり、次の機会に報告の予定である。

E. 結論

本研究班は、全国の糖尿病学会員の協力を得て、劇症1型糖尿病の疫学的な特徴を明らかにした。劇症1型糖尿病は、日本人1型糖尿病のうち急性発症の形式を示す患者の約20%をしめる主要な亜型の1つであると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Toyoda T, Maruyama T, Makino H.: Fulminant type 1 diabetes -a nation-wide survey in Japan. *Diabetes Care*, 2003 (印刷中)
- 2) Takeda, H., Kawasaki, E., Shimizu, I., Konoue, E., Fujiyama, M., Murao, S., Tanaka, K., Mori, K., Tarumi, Y., Seto, I., Fujii, Y., Kato, K., Kondo, S., Takada, Y., Kitsuki, N., Kaino, Y., Kida, K., Hashimoto, N., Yamawaki, T., Onuma, H., Nishimiya, T., Osawa, H., Saito, Y., and Makino, H. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care* 25:995-1001, 2002.
- 3) Kawasaki, E., Osawa H., Makino, H., and Ehime Diabetes Study Group. The clinical heterogeneity of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan: Response to Fukui et al. (Letter) *Diabetes Care* 25:

2364-5, 2002.

4) Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H, Yamagata K, Miyagawa J-I, Matsuzawa Y. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25(9): 1665-1666, 2002

5) Kawsaski E, Abiru N, Ide A, et al. No evidence of mutations in the HNF-1 α gene or A-to-G mutation at position 3,243 of the mitochondrial tRNA^{Leu} gene in patients with fulminant type 1 diabetes. *Proceedings in Diabetes Mellitus 2002* (印刷中)

6) Tanaka S, Kobayashi T, Nakanishi K, Koyama R, Okubo M, Murase T, Odawara M, and Inoko H: Association of Human Leukocyte Antigen-DQ Genotype in Autoantibodies-Negative and Rapid Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 23: 2302-2307, 2002.

7) Shimada A, Morimoto J, Kodama K, Oikawa Y, Irie J, Nakagawa Y, Narumi S, Saruta T. T-cell-mediated autoimmunity may be involved in fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25 (3) 635-636, 2002

8) Oikawa Y, Shimada A, Yamada S, Motohashi Y, Nakagawa Y, Irie J, Maruyama T, Saruta T. High frequency of valpha24(+) vbeta11(+) T-cells observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1818-23.

9) Shimada A, Oikawa Y, Shigihara T, Senda T, Kodama K. A case of fulminant type 1 diabetes with strong evidence of autoimmunity. *Diabetes Care*. 2002 Aug;25(8):1482-3.

10) Maruyama T, Murayama H, Nagata A, Shimada A, Kasuga A, Saruta T. Anti-insulin-like growth factor-1 autoantibodies in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Apr;958:267-70.

11) 清水一紀、牧野英一：妊娠と劇症1型糖尿病。日本糖尿病妊娠学会誌 2(1): 8-14, 2002

12) Ohtsu Y, Honda Y, Sakata Y, Kato H, and Toyoda T. Fine mapping of the Subunit binding sites of influenza virus RNA polymerase. *Microbiol. Immunol.* 46: 167-175, 2002.

13) Kashiwagi T, Hara K, Kohara M, Kohara K, Iwahashi J, Hamada N, Yoshino H, and

Toyoda T. Kinetic analysis of C-terminally truncated RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 290: 1188-1194, 2002.

14) Kashiwagi T, Hara K, Kohara M, Iwahashi J, Hamada N, Honda-Yoshida H and Toyoda T. Promoter/origin structure of hepatitis C virus complementary strand of the genome. *J. Biol. Chem.* 277: 28700-28705, 2002.

15) Imuta F, Toyoda M and Toyoda T. New application method of zanamivir with straw. *Pediatr. Int.* 2003 in press.

16) Toyoda T, Hara K, Kashiwagi T, Iwahashi J, Honda H and Hamada N. Molecular dissection of the transcription and replication machinery of influenza virus. In 'Recent Advance in. Influenza Research'. (Yukiyasu Hayase ed.) pp. 1-13, Research Signpost, India, 2002.

17) 豊田哲也、インフルエンザウィルス感染に対する予防的抗生剤投与の廃止について-抗菌薬濫用防止の観点から考える、インフルエンザ、3巻、1号 25-28 (2002)

18) 豊田哲也、原 好男、インフルエンザの構造と遺伝子、臨床検査、46巻2号、133-138 (2002)

19) 豊田哲也、抗インフルエンザウィルス薬の新たな開発ターゲット、日本臨床、2003、(印刷中)

20) Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, Kasuga A, Kanatsuka A, Takei I, Tanaka S, Yokoyama J. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (Type 1) diabetes mellitus. *Annals of New York Academy of Science*, 958, p117-130, 2002

2. 学会発表

1) 花房俊昭、今川彰久、内潟安子、金塚 東、川崎英二、小林哲郎、島田 朗、清水一紀、豊田哲也、丸山太郎、牧野英一。ワークショップ：劇症1型糖尿病一本邦におけるその発症頻度と臨床像。第45回日本糖尿病学会年次学術集会、2002年5月、東京

2) Shimizu, I., Takeda, H., Kawasaki, E., Kounoue, E., Murao, S., Tanaka, K., Tarumi, Y., Seto, I., Fujii, Y., Fujiyama, M., Hashimoto, N., Nishimiya, T., Osawa, H., Makino, H., and Ehime Diabetes Study Group. Characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD

autoantibodies in Japan (Ehime Study). The European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting (September 1-5, 2002, Budapest, Hungary).

3) 佐山孝一、今川彰久、船橋徹、中村正、西沢均、田中幸代、森脇信、宇野彩、岩橋博見、下村伊一郎、木原進士、山縣和也、宮川潤一郎、松沢佑次 1型糖尿病患者における血中アディポネクチン濃度の検討 第75回日本内分泌学会総会 2002. 6. 28-30 (大阪)

4) 宇野彩、今川彰久、佐山孝一、船橋徹、中村正、西沢均、田中幸代、森脇信、岩橋博見、下村伊一郎、木原進士、山縣和也、宮川潤一郎、松沢佑次 1型糖尿病患者における血中アディポネクチン濃度の検討 第39回日本糖尿病学会近畿地方会 2002. 11. 23 (和歌山)

5) E. Kawasaki et al.: Immunogenetic analysis in patients with fulminant type 1 diabetes. 11th Korea-Japan Symposium on Diabetes Mellitus. 2001. 10. 12-13, Pusan, Korea

6) 川崎英二他：劇症型糖尿病患者における免疫遺伝学的解析。第39回日本糖尿病学会九州地方会。2001. 10. 26-27、大分市

7) 川崎英二他：本邦における劇症1型糖尿病の実態・劇症1型糖尿病調査委員会報告。第40回日本糖尿病学会九州地方会。2002. 10. 18-19、宜野湾市

8) Oikawa Y, Shimada A et al. High frequency of natural killer T cells observed in type 1 diabetes. 26th International congress of internal medicine, Kyoto, Japan, 2002

9) Shimada A, Kodama K, Morimoto J, Oikawa Y, Maruyama T, Saruta T. GAD-reactive CD4+ cells existed in type 1 diabetes without islet-associated autoantibody. American diabetes association, 62nd Scientific session, San Francisco, 2002

10) Suzuki R, Shimada A, Maruyama T, Funae O, Morimoto J, Yamada S, Kasuga A, Saruta T, Narumi S. T-cell function and titer of GAD65 antibody in LADA. American diabetes association, 62nd Scientific session, San Francisco, 2002

11) Shimada A, Kodama K, Morimoto J, Oikawa Y, Maruyama T, Saruta T. Detection of GAD-reactive CD4+ cells in so-called "type 1B" diabetes. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002

12) Oikawa Y, Shimada A, Yamada S, Motohashi Y, Nakagawa Y, Irie J, Maruyama T, Saruta T. High frequency of NKT cells observed in Japanese type 1 diabetes. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002

13) Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T,

- Maruyama T, Kasuga A, Hirose H, Matsubara K, Shimada A, Saruta T. Vitamin D receptor gene polymorphism affects the onset pattern of type 1 diabetes in Japanese. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002
- 14) Nakagawa Y, Shimada A, Oikawa Y, Irie J, Shigihara T, Tsumura K, Narumi S, Saruta T. Two cases of "fulminant" type 1 diabetes which were suggested the involvement of autoimmunity. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002
- 15) Matsunaga S, Maruyama T, Yamada S, Motohashi Y, Shigihara T, Shimada A, Saruta T. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH oxidase) p22 phox C242T gene polymorphism in type 1 diabetes. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002
- 16) Shigihara T, Shimada A, Yamada S, Hirose H, Motohashi Y, Maruyama T, Saruta T. The stromal cell-derived factor-1 chemokine gene polymorphism is not associated with the onset age of Japanese type 1 diabetes. 6th Immunology of diabetes society meeting, Denver, 2002
- 17) 嶋原寿一、島田朗、児玉桂一、猿田享男、及川洋一。経過中、GAD抗体が陽転化した「劇症型」1型糖尿病の一例。第39回日本糖尿病学会関東甲信越地方会、千葉、2002
- 18) 岩瀬恭子、丸山太郎、岩崎良二、鈴木裕也、春日明、島田朗。自己免疫劇症型糖尿病の一例。第39回日本糖尿病学会関東甲信越地方会、千葉、2002
- 19) 小林哲郎、清水一紀、花房利昭、牧野英一、内潟安子、丸山太郎、金塚東、今川彰久、豊田哲也、島田朗、川崎英二。「劇症型糖尿病調査委員会」中間報告。第39回日本糖尿病学会関東甲信越地方会、千葉、2002
- 20) 嶋原寿一、及川洋一、入江潤一郎、中川佳則、丸山太郎、島田朗、猿田享男。1型糖尿病患者末梢血中におけるNKT細胞数の検討。日本糖尿病学会、東京、2002
- 21) 谷山松雄、島田朗、及川洋一、鈴木成時。パセドウ病合併1型糖尿病のGAD反応性 γ -インターフェロン産生CD4⁺Tリンパ球。日本糖尿病学会、東京、2002
- 22) 津村和夫、島田朗、及川洋一、入江潤一郎、中川佳則、猿田享男。膵島関連自己抗体陰性1型糖尿病におけるGADA反応性T細胞の検討。日本免疫学会、東京、2002
- 23) 山田悟、島田朗、及川洋一、入江潤一郎、中川佳則、丸山太郎、猿田享男。1型糖尿病患者末梢血中におけるCXCR3陽性細胞ポピュレーションの検討。日本免疫学会、東京、2002
- 24) 島田朗。1型糖尿病における最新知見。日本糖尿病学会、東京、2002
- 25) 清水一紀、他：劇症1型糖尿病と急性発症自己免疫性1型糖尿病の臨床像の比較検討。第45回日本糖尿病学会、東京、5/17-19、2002
- 26) Toyoda T. Acute encephalopathy due to influenza virus infection. 6th Annual Meeting of Japan-United States cooperative medical science program on acute respiratory infection. February 14-15, 2002, at New Orleans, USA.
- 27) Kashiwagi T, Kohara M and Toyoda T. Promoter/origin of hepatitis C virus. 10th International Meeting on Hepatitis C virus and Related Viruses - Molecular Virology and Pathogenesis, July 7-11, 2002 at San Diego, USA.
- 28) Hara K, Kida H and Toyoda T. Inhibition of protease activity of influenza virus RNA polymerase PA subunit by matrix protein. XIIth International Congress of Virology, July 27-August 1, 2002 at Paris, France.
- 29) Kashiwagi T, Kohara M and Toyoda T. Promoter/origin of hepatitis C virus. XIIth International Congress of Virology, July 27-August 1, 2002 at Paris, France.
- 30) 岩橋潤、辻克郎、豊田哲也、アマタジン耐性インフルエンザウイルス発生のモニターリング、12回抗ウイルス化学療法研究会（東京）
- 31) 豊田哲也、七種啓行、津村直幹、升永憲治、大津寧、インフルエンザウイルス脳炎・脳症の研究 5. 宿主遺伝子発現の包括的解析、第50回日本ウイルス学会学術集会総会（札幌）
- 32) 原好男、今村宜寛、豊田哲也、インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼ・PAサブユニットのもつプロテアーゼ活性の機能解析、第50回日本ウイルス学会学術集会総会（札幌）
- 33) 柏木孝仁、小原道法、豊田哲也、C型肝炎ウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼのプロモーター/オリジンの配列と構造の解析、第50回日本ウイルス学会学術集会総会（札幌）
- 34) 豊田哲也、インフルエンザウイルス脳炎・脳症の研究、第39回日本ウイルス学会九州支部総会（大分）
- 35) 柏木孝仁、小原道法、豊田哲也、C型肝炎ウイルスのゲノム相補鎖に存在するプロモーター/オリジンの解析、第25回日本分子生物学会年会（横浜）
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得：なし
 2. 実用新案登録：なし
 3. その他：なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術評価総合研究事業）
分担研究報告書

多施設共同研究：新しい診断亜分類に基づく日本人1型糖尿病診療ガイドラインの作成
に関する研究

分担研究者 牧野英一 愛媛大学医学部臨床検査医学教授

研究要旨

日本人におけるGAD抗体陽性の成人発症糖尿病の特徴を明らかにするために、糖尿病外来通院患者4,980名を解析した。GAD陽性NIDDMは臨床的特徴、自己抗体、及びHLA class II 遺伝子について、GAD陽性IDDMと異なることが示唆された。

A. 研究目的

日本人糖尿病患者数は急増しているのみならず、その合併症による失明、透析などによりQOLの低下及び医療費の増大をきたしている。その予防のためには、糖尿病の表現型を明らかにし、感受性遺伝子を同定することが急務である。そこで今回、GAD抗体陽性の成人発症糖尿病の臨床像、自己抗体、HLA遺伝子型の特徴を検討した。

B. 研究方法

発症年齢20歳以上の糖尿病外来通院中の患者4,980名について横断的解析を行った。GAD抗体陽性者をIDDM(insulin-dependent diabetes mellitus; インスリン依存状態)とNIDDM(non-insulin-dependent diabetes mellitus; インスリン非依存状態)に分類し臨床像、自己抗体、HLA遺伝子型を比較した。
(倫理面への配慮)

ヒトゲノム遺伝子解析研究については、三省指針に対応した実験計画書が愛媛大学医学部倫理委員会で承認済みである。承認された同意書を用いてインフォームドコンセントを行っている。

C. 研究結果

糖尿病患者4,980名のうち188名(3.8%)がGAD陽性であった。これらのうち72名(38.3%)がIDDM, 97名(51.6%)がNIDDMと分類が可能であった。

GAD陽性IDDMはGAD陽性NIDDMに比し、発症年齢が若く、BMI及び過去最大BMIが低く、HbA1cが高かった。また、IA-2及び甲状腺抗体の陽性率も高かった。さらに、GAD抗体陽性IDDMにおいては、DRB1*0405-DQB1*0401、*0802-*0302、*0901-*0303の3種ともに対照に比し多かった。一方、GAD抗体陽性NIDDMでは*0405-*0401のみが対照に比し多かった。疾患抵抗性の2種はともにGAD抗体陽性IDDMでは0.8%にしか認められず、対照に比し著明に少なかった。一方、GAD抗体陽性NIDDMでは*1501-*0602のみが対照に比し少なかった。

D. 考察

今回の横断的解析により、GAD抗体陽性のIDDMとGAD抗体陽性のNIDDMは臨床的特徴、他臓器に対する自己抗体、HLA ClassII 遺伝子に関し異なる特徴を有していることが明らかになった。このことは、GAD抗体陽性糖尿病患者の自然史を決定するうえでGAD抗体の存在に加え他の要素が関連していることを示唆する。

E. 結論

GAD陽性NIDDMは臨床的特徴、自己抗体、及びHLA class II 遺伝子について、GAD陽性IDDMと異なることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Takeda, H., Kawasaki, E., Shimizu, I., Konoue, E., Fujiyama, M., Murao, S., Tanaka, K., Mori, K., Tarumi, Y., Seto, I., Fujii, Y., Kato, K., Kondo, S., Takada, Y., Kitsuki, N., Kaino, Y., Kida, K., Hashimoto, N., Yamawaki, T., Onuma, H., Nishimiya, T., Osawa, H., Saito, Y., and Makino, H. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). *Diabetes Care* 25:995-1001, 2002.

Kawasaki, E., Osawa H., Makino, H., and Ehime Diabetes Study Group. The clinical heterogeneity of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan: Response to Fukui et al. (Letter) *Diabetes Care* 25: 2364-5, 2002.

2. 学会発表

Shimizu, I., Takeda, H., Kawasaki, E., Kounoue, E., Murao, S., Tanaka, K., Tarumi, Y., Seto, I., Fujii, Y., Fujiyama, M., Hashimoto, N., Nishimiya, T., Osawa, H., Makino, H., and Ehime Diabetes Study Group. Characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study). The European Association for the Study of Diabetes 38th Annual Meeting (September 1-5, 2002, Budapest, Hungary).

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

多施設共同による日本人劇症1型糖尿病の疫学的研究

分担研究者 今川 彰久 大阪大学附属病院内分泌代謝内科

研究要旨：劇症1型糖尿病の新しい診断マーカーを確立するため、1型糖尿病患者の血中アディポネクチン濃度について検討した。1型糖尿病患者46名（男性21名、女性25名）において、血中アディポネクチン値は、男性 $13.7 \pm 8.1 \mu\text{g/ml}$ 、女性 $16.2 \pm 7.6 \mu\text{g/ml}$ と、年齢、性別、BMIをマッチさせた健常対照者36名（男性17名、女性19名）に比し有意に上昇していた。血中アディポネクチン値が新たな1型糖尿病のマーカーとなる可能性が示された。

大阪大学附属病院内分泌代謝内科 医員
今川彰久

A. 研究目的

1型糖尿病は、膵β細胞のほとんどが破壊され、インスリンの絶対的不足に陥って発症するが、劇症1型糖尿病はこの1型糖尿病に属する新しいサブタイプである。劇症1型糖尿病は予後不良の疾患であり、診断および治療体系を確立することは、国民の健康を維持増進する厚生労働行政の重要な役割の一つと考えられる。

従来の1型糖尿病の診断においては、膵島細胞抗体 (ICA) や GAD 抗体などの膵島に対する自己抗体がマーカーとして用いられてきたが、劇症1型糖尿病においてはこれらの自己抗体は陰性である。したがって、より簡便な劇症1型糖尿病の診断のためには新しい診断マーカーの開

発が必要である。

一方、当教室で発見されたアディポネクチンは、健常人において $5-10 \mu\text{g/ml}$ の濃度で血中に存在し、血中濃度はBMIと逆相関を示す。

2型糖尿病患者ではBMIをマッチさせたコントロールと比較しても血中アディポネクチンは低値を示し、グルコースクランプ検査において強いインスリン抵抗性を認める患者ほど血中アディポネクチン濃度が低値となる。アディポネクチンノックアウトマウスでは高脂肪食負荷によりコントロールに比べ著明な耐糖能異常をきたし、この耐糖能異常はアディポネクチン投与により改善する。これらの事実から、アディポネクチンは糖尿病の発症に関与していると考えられる。

そこで今回私どもは、アディポネクチンに注目し、1型糖尿病患者における血中アディポネクチンについて検討した。

B. 研究方法

対象は1型糖尿病患者46名（男性21名、女性25名）とBMIをマッチさせた健常対照者36名（男性17名、女性19名）とした。対象患者において、男性、女性それぞれの平均(±SD)年齢は、33(±3)および33(±4)歳、BMIは19.8(±0.5)および19.9(±0.6)、HbA_{1c}値は9.7(±0.7)および10.4(±0.6)%。糖尿病罹病期間は3.2(±0.9)および3.4(±1.3)年、尿中Cペプチドは18.4(±4.3)および18.0(±2.4)μg/dayであった。糖尿病合併症に関しては、2名に単純糖尿病網膜症を、2名に微量アルブミン尿を認めたが、持続タンパク尿や血清クレアチニンの上昇、また、大血管合併症は認めなかった。男性女性それぞれのコントロール群において、平均(±SD)年齢は、34(±1)、33(±2)歳、BMIは20.8(±0.4)、20.2(±0.5)であり、年齢、BMIは男性、女性とも対象患者群とコントロール群において有意差を認めなかった。血中アディポネクチン値は既報のELISA法により測定した。Intra- and inter-assay variationはそれぞれ3.3%と7.4%であった。

(倫理面への配慮)

なお本研究は、倫理面での問題は小さいと考えられるが、対象者よりインフォームドコンセントを得た上で実施した。

C. 研究結果

図1に1型糖尿病患者(DM)と健常対象(N)における血中アディポネクチン濃度を示す。1型糖尿病患者において血中ア

ディポネクチン値は、男性13.7±8.1μg/ml、女性16.2±7.6μg/mlと、年齢、性別、BMIをマッチさせた健常対照に比し有意に上昇していた。

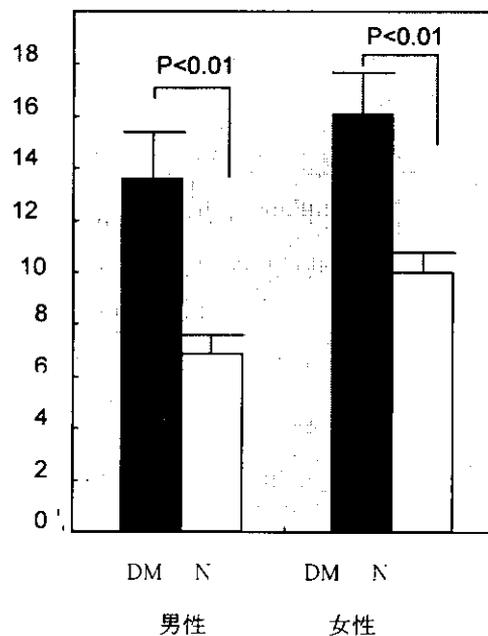


図1

次に、7名の1型糖尿病患者においてインスリン投与開始前後での、血中アディポネクチン値を測定した。インスリン投与開始前において、血中アディポネクチン値は11.5±1.3μg/ml、投与開始後は14.3±3.7μg/ml(mean±SEM)であり、有意な変化を認めなかった。測定時の平均HbA_{1c}値は、10.7(±1.3)% (投与前)および8.2(±1.1)% (投与後)であり、BMIは18.3(±0.5)(投与前)、20.0(±0.6)(投与後)であった。

D. 考察

血中アディポネクチン値が、同じように高血糖を示す糖尿病において、2型糖尿病では低値、1型糖尿病では高値を示

すことは興味深い。1型糖尿病において、インスリン治療期間、インスリン投与量、採血時HbA1cと血中アディポネクチン濃度の相関は認めなかった。次に、少数例の検討ではあるが、1型糖尿病患者における血中アディポネクチン濃度は、インスリン治療開始前後で有意な変化を示さなかった。これらのことから、1型糖尿病における高アディポネクチン血症は、血糖、血中インスリン濃度以外の因子に起因していることが考えられる。アディポネクチンは血管内皮細胞における接着因子の発現に影響を与えるが、1型糖尿病における高アディポネクチン血症が、1型糖尿病発症の原因と関係するのか、また発症の結果高値になっているのかについては今後さらに検討が必要である。

E. 結論

血中アディポネクチン値が新たな1型糖尿病のマーカーとなる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Imagawa A, Funahashi T, Nakamura T, Moriwaki M, Tanaka S, Nishizawa H, Sayama K, Uno S, Iwahashi H,

Yamagata K, Miyagawa J-I, Matsuzawa Y. Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25(9): 1665-1666, 2002

2. 学会発表

佐山孝一、今川彰久、船橋徹、中村正、西沢均、田中幸代、森脇信、宇野彩、岩橋博見、下村伊一郎、木原進士、山縣和也、宮川潤一郎、松沢佑次 1型糖尿病患者における血中アディポネクチン濃度の検討 第75回日本内分泌学会総会 2002.6.28-30 (大阪)

宇野彩、今川彰久、佐山孝一、船橋徹、中村正、西沢均、田中幸代、森脇信、岩橋博見、下村伊一郎、木原進士、山縣和也、宮川潤一郎、松沢佑次 1型糖尿病患者における血中アディポネクチン濃度の検討 第39回日本糖尿病学会近畿地方会 2002.11.23 (和歌山)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

過去13年間に新規発症し入院治療した1型糖尿病発症時の臨床的特徴

分担研究者 内潟安子 東京女子医科大学糖尿病センター

研究要旨：当センターに過去13年間に入院した新規1型糖尿病患者109名について、発症時の臨床的特徴および劇症1型糖尿病の有無を検討した。発症時 HbA1c が高いほど①高血糖状態であり（ $p<0.005$ ）、②高年齢であり（ $p<0.05$ ）、尿中 C-ペプチドが低下していた（ $p<0.05$ ）。GAD 抗体価があきらかな99名のなかで、初診時GAD 抗体陰性でかつ HbA1c8.5%以下の症例は13名いた。この症例群は高血糖の有症状期間が短く、高血糖であるにもかかわらず HbA1c が低値であり、膵外分泌酵素の上昇があり、劇症1型糖尿病が疑われた。しかし、この群のなかに、急性膵炎が先行する症例、膵外分泌酵素の上昇がない症例、IA-2抗体の弱陽性の症例が存在した。HLADRB1*0401/DQB10401ハプロタイプが高頻度に見られた。

A. 研究目的

1型糖尿病は現在自己免疫機序を介するIA型と自己免疫機序の介入が不明な特発性といわれるIB型に分類される。症状出現から初診までの期間からAcute onsetとslow onsetに大きく分類され、後者の代表がslowly progressive IDDMである。前者のうちのもっとも短期間のもの、つまり症状出現から初診までの期間が短い、が劇症1型糖尿病という概念になる¹⁾。

当センターは糖尿病患者のあらゆる診療（小児糖尿病、若年2型糖尿病、妊娠合併糖尿病、糖尿病性腎症および血液・CAPD透析導入、フットケア、高脂血症、肥満、糖尿病網膜症および眼手術、糖尿病性心疾患、糖尿病性神経障害）をおこなう日本で唯一の施設である。他院での初期入院後に紹介される患者も多いが、今回は過去13年間に新規発症で入院し、1型糖尿病と診断された症例を調査し、劇症1型糖尿病の臨床的背景をhospital-basedの調査でおこなった。

B. 対象と方法

対象は1989年から2001年の期間に、はじめてケトosisまたは糖尿病アシドーシスで発症し、6か月以内に当センターに入院した新規1型と患者136名のうち、最初のHbA1cが明らかな109名である。1型糖尿病の診断基準は、①診断前の有症状期間が3か月以内、②ケトosisまたはケトアシドーシスで発症し、診断とほぼ同時にインスリン治療開始し、発症後6か月時点でもインスリン治療継続が必要とする、③膵島関連自己抗体陰性の場合にはインスリン分泌の著明な低下がある、とした。

GAD抗体は1997年3月まではヘキスト、それ以後はRSR社の測定キットを使用した。ICAはヒト0型膵組織を用いた間節抗体法、IA-2抗体はRSR社の測定キットによって測定した。

内因性インスリン分泌の評価は、グルカゴン負荷試験にておこなった。

C. 研究結果

発症時 HbA1c と発症時 pH、血糖値、発症年齢、有症状から診断までの期間、尿中 C-ペプチドとの関連

HbA1c は 5% 台から 19% 台まで分布していた。図 1 は HbA1c と上記の各因子との関連を示したものである。pH は低いほど HbA1c が低かった ($p < 0.05$)。血糖は高いほど HbA1c が低かった ($p < 0.005$)。発症時年齢が若いほど HbA1c は低かった ($p < 0.05$)。前駆期間が長いほど HbA1c は高かった ($p < 0.0001$)。尿中 C-ペプチドは枯渇するほど HbA1c は低かった ($p < 0.05$)。

発症時 GAD 抗体の陽性群と陰性群

発症時 GAD 抗体の明らかな症例は 99 名いた。抗体の陽性群と陰性群の 2 群分類ち、陽性群は HbA1c 8.5% 以上群と未満群に分類した。

表 1 は上記 3 群の臨床背景を比較したものである。陰性群は有意に HbA1c が低く、前駆症状から診断までの期間が短く、発症時高血糖で、尿中 C-ペプチドおよび空腹時 C-ペプチドが低下していた。陰性群のうち HbA1c 8.5% 未満群で、さらにこの傾向が強まった。動脈血 pH とアミラーゼ値は症例がすくなく、はっきりした有意差を統計的に述べられないが、GAD 抗体陰性かつ HbA1c 8.5% 未満群で異常に高かった。

GAD 抗体陰性かつ HbA1c 8.5% 未満群は 99 名のうち 13 名 (13.1%) いた。この群が今川らの劇症 1 型糖尿病と呼ぶものに合致すると考えられた。

上記 3 群のグルカゴン負荷前後の C-ペプチド反応の結果は以下のものであった。GAD 抗体陰性かつ HbA1c 8.5% 未満群では反応がなく、GAD 抗体陽性群では反応があり、内因性インスリン分泌能が残存していた。GAD 抗体陰性かつ HbA1c

8.5% 以上群はその中間に位置していた。

13 症例の特異的臨床背景

13 例の劇症 1 型糖尿病と考えられる症例を詳細に検査した。妊娠合併症例は 1 例もなかった。腹部症状は 9 例に、先行する感冒様症状は 6 例に、肝機能異常は 9 例に、CPK の上昇は 7 例に、血清アミラーゼの上昇 (s 型も p 型も) は 7 例に (1 例は s 型のみ) 存在した。また、急性膵炎が先行したのちケトアシドーシスをきたして糖尿病発症したものが 1 例、IA-2 抗体弱陽性が 1 例いた。

D. 考察

発症時 HbA1c が低いほど、pH は低く、血糖が高く、発症年齢が高く、先行する前駆期間が短く、尿中 C-ペプチドが低かった。この傾向は GAD 抗体陰性かつ HbA1c 8.5% 未満群でさらに強まった。

しかし、我々の症例では、今川らの報告のように HbA1c は不連続で簡単に 2 群にわけることができなく、低い値から高い値まで連続的に分布していた。よって、「劇症 1 型糖尿病のスクリーニング基準」の HbA1c 8.5% が妥当かどうかはこれからさらに検討すべき課題であろう。

これまでも、劇症 1 型糖尿病が自己免疫を介しているのかどうかについてはいろいろ議論があった。非自己免疫性と考えられているが、GAD 反応性 T リンパ球の検出²⁾、膵島炎がみられた³⁾、HHV-6 の関与⁴⁾ などの報告もあり、我々も IA-2 抗体弱陽性例を見つけた。今後、自己免疫との関係は、in vitro の実験とともに、多くの症例を集める努力が必要となる。

文献

1. Imagawa A, Hanafusa T, Miyazaki J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by rapid onset and absence of diabetes-related antibodies. *N Eng J Med* 342, 301-307, 2000
2. Shimada A, Morimoto J, Kodama K, et al. T-cell mediated autoimmunity may be involved in fulminant type 1 diabetes (letter) *Diabetes Care* 25:635-636, 2002
3. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T. A novel subtype 1 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 342:1835-1837, 2000.

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿中
2. 学会発表
2003 年日本糖尿病学会間投甲信越地方会に発表

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Table 1 Characteristics of 99 patients with type 1 diabetes, according to whether the test for GAD ab was positive or negative.

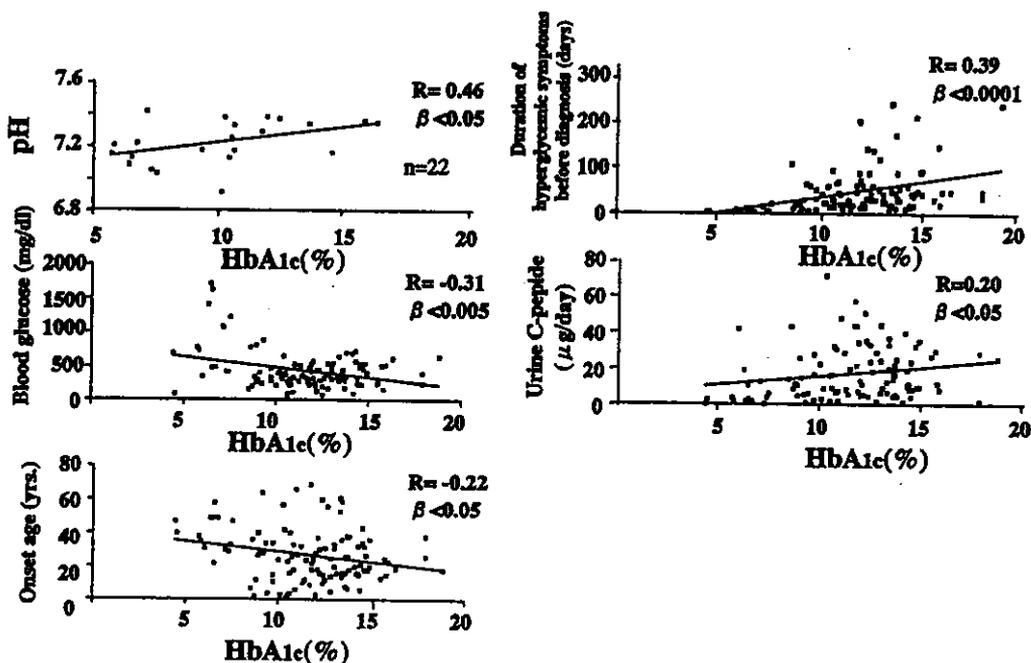
	GAD Ab positive (n=54)	GAD Ab negative (n=45)	P value
HbA1c (%) ^a	12.3 ± 2.0	10.5 ± 3.5	<0.05
Onset age (yr.) ^a			
Mean	25	28	
Range	1-69	2-66	
Male sex (no.)	28	24	
BMI (kg/m ²) ^a	18.5 ± 2.6	18.1 ± 3.0	
Duration of symptoms before diagnosis (days)	60.9 ± 57.0	33.8 ± 48.7	<0.0005
Epigastralgia no. (%)	1 (2)	10 (22)	
Flu symptoms no. (%)	19 (35)	20 (44)	
PG (mg/dl)	371 ± 159	548 ± 304	<0.05
U-CPR (μg/day) ^a	22.8 ± 14.3	11.7 ± 12.8	<0.0001
F-CPR (ng/ml) ^a	0.79 ± 0.44	0.32 ± 0.31	<0.001
ΔCPR (ng/ml) ^a	0.63 ± 0.33	0.31 ± 0.41	<0.001
Arterial pH ^a	7.34 ± 0.07	7.28 ± 0.14	
Serum AST (IU/l) ^a	23 ± 12	26 ± 17	
Serum amylase (IU/l) ^a	120 ± 78	233 ± 377	
Insulin dose (U/kg) ^a	0.61 ± 0.30	0.65 ± 0.30	

^aduring 1st admission

mean ± SD

ΔCPR : CPR (beta) - CPR (beta)

Figure 1



新しい診断亜分類に基づく日本人 I 型糖尿病診療ガイドラインの作成に関する研究

分担研究者 金塚 東 加曾利病院糖尿病センター

研究要旨：膵 B 細胞の発生・分化に関与する遺伝子 NeuroD と Pax4 を解析し、またインスリン分泌能と作用について数学的手法を用いて解析した結果、同遺伝子異常が糖尿病の原因一つである可能性が強く示唆された。

A. 研究目的

糖尿病の成因と病態を解析して糖尿病診療の向上に役立てる。

B. 研究方法

膵 B 細胞の発生・分化に関与する遺伝子の解析とインスリン分泌能と作用について数学的手法を用いて解析する。296 名の糖尿病患者と 177 名の非糖尿病患者の末梢血より分離・抽出した DNA を用いて、NeuroD と Pax4 遺伝子について直接シーケンス法と PCR 法により変異を解析した。変異を認められた糖尿病患者 7 名に静脈糖負荷試験とインスリン負荷試験を行い CPR の 2 コンパートメントモデル解析法によりインスリン分泌を、ミニマルモデル解析法によりインスリン作用を測定した。なお、遺伝子解析と臨床データ解析については、DNA 採取時に研究内容とプライバシーの保護について説明した上で患者より文書で同意を得た。

C. 研究結果

NeuroD と Pax4 遺伝子ホモ接合体変異は 7 名の糖尿病患者のみに認められた。同患者で初期 CPR 分泌率が著明に低下し、インスリン分泌障害が示唆された。インスリン感受性は種々であり、インスリン作用の程度は同遺伝子変異との関連は無いことが示唆された。

D. 考察

NeuroD と Pax4 は膵 B 細胞の分化に関与する転写因子の一つであるが、その遺伝子のホモ接合体変異が糖尿病患者のみに認められかつ、インスリン分泌障害に関連していることが明らかにされたことより、同遺伝子異常が糖尿病の原因一つである可能性が強く示唆された。

E. 結論

NeuroD と Pax4 遺伝子は糖尿病の原因遺伝子の一つである可能性がある。