

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

$\beta$ -Cell dysfunction in  
late-onset diabetic subjects  
carrying homozygous mutation in  
transcription factors NeuroD1  
and Pax4.

Metabolism Vol51, pp 1161-1165,  
2002

2. 学会発表

Homozygous mutations in NeuroD and  
Pax4 impair insulin secretion in  
patients with diabetes.

37<sup>th</sup> Annual Meeting of the EASD,  
Glasgow, UK, 9-13 Sept. 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術総合評価）  
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 川崎英二 長崎大学医学部附属病院 代謝疾患治療部 講師

研究要旨 1型糖尿病の亜分類に基づき、劇症1型糖尿病の疫学調査をおこなった。我々が過去10年間に経験した劇症型糖尿病症例は7例（男性：女性＝6：1）で、1例は妊娠中に発症していた。また、糖尿病症状の発現から診断までの期間は非常に短く、発症時の著明な高血糖に比較し、HbA1cは軽度上昇のみであった。また、免疫遺伝学的には、全例で膵島自己抗体を検出せず、HNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常、ミトコンドリアDNA 3243変異も認めなかった。

#### A. 研究目的

1型糖尿病は発症年齢や発症様式などによっていくつかに分類することができ、発症機序も異なっていることが推測されている。近年、非常に急激な発症経過をとる新しい疾患単位として「劇症1型糖尿病」の存在が見いだされた。今回われわれは、劇症1型糖尿病の成因解明を目的に、この亜型における臨床的、免疫遺伝学的検討をおこなった。

#### B. 研究方法

我々の施設ならびに関連施設において、過去10年間に診断された劇症糖尿病患者7例について、性別、発症年齢、診断までの期間、BMI、診断時血糖、HbA1c、内因性インスリン分泌能について検討した。膵島自己抗体をRIA法で、HNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常およびミトコンドリアDNA tRNA<sup>LEU(UUR)</sup>3,243A/G変異を、それぞれ直接シーケンス法、PCR-RFLP法により解析した。

（倫理面への配慮）

研究対象者のプライバシーを尊重し、個人情報外部に漏れることのないよう配慮するとともに、遺伝子解析に当たっては、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針を遵守し、長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会の承認を得ておこなっている。

#### C. 研究結果

劇症糖尿病患者7例の性別は、男性：女性＝6：1と男性優位で、発症年齢は平均40.4歳（20・54歳）、糖尿病症状発現して糖尿病が診断されるまでの期間は平均4.3日であった。また、1例の女性例は、妊娠後期に発症した症例で死産をきたした。糖尿病発症時のデータでは、平均BMI 19.8 kg/m<sup>2</sup>、平均血糖値 780 mg/dl、平均HbA1c値 6.7%で、尿中CPRは、平均5.7  $\mu$ g/dayと著明なインスリン分泌低下を示していた。7例中6例において先行感染の症状を認めた。膵島自己抗体として、GAD抗体、IA-2抗体、IAAを測定したが、全例が陰性であった。遺伝的要因としてHNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常、ミトコンドリアDNA tRNA<sup>LEU(UUR)</sup>3,243A/G変異の関与を検討したが、全例において遺伝子異常/変異を認めなかった。

#### D. 考察

劇症型糖尿病は、1型糖尿病の亜型と考えら

れているが、自己免疫現象のマーカーである膵島自己抗体は検出されなかった。また、著明なインスリン分泌不全の病型をとる単一遺伝子病として知られているMODY3の責任遺伝子であるHNF-1 $\alpha$ 遺伝子、およびMIDD (maternal inherited diabetes and deafness)の責任遺伝子であるミトコンドリア遺伝子異常を解析したが、全例に異常を認めず、これら遺伝子異常の劇症糖尿病における関与を証明することはできなかった。

#### E. 結論

劇症型糖尿病における膵島自己抗体検出率は非常に低く、成因としてHNF-1 $\alpha$ 遺伝子異常、およびミトコンドリア遺伝子変異の関与は少ないと考えられる。

#### F. 健康危険情報 特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

E. Kawasaki, N. Abiru, A. Ide, et al. No evidence of mutations in the HNF-1 $\alpha$  gene or A-to-G mutation at position 3,243 of the mitochondrial tRNA<sup>LEU(UUR)</sup> gene in patients with fulminant type 1 diabetes. *Proceedings in Diabetes Mellitus 2002, in press*

##### 2. 学会発表

(1) 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

(2) 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

(3) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

<研究要旨> 22 例の劇症 1 型糖尿病および 78 例の急性発症 1 型糖尿病に関して、その臨床像を比較した。発症時の血糖値は劇症型が有為に高値を示し、HbA1c は低値を示した。血液 pH は劇症型が有為に低く、C-ペプチド反応も低かった。膵酵素上昇も劇症 1 型糖尿病においては全例認められた。劇症 1 型糖尿病は従来の急性 1 型糖尿病と異なった病態を呈する糖尿病であることが明らかとなった。

A. 研究目的

劇症 1 型糖尿病の臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

22 例の劇症 1 型糖尿病患者と 78 例の自己抗体陽性の 1 型糖尿病（急性発症 1 型糖尿病）の臨床的特徴を検討した。

倫理面への配慮。研究対象者に対する不利益を排除する意味で、匿名化を行った。

C. 研究結果

劇症 1 型糖尿病と急性発症 1 型糖尿病を比較すると発症年齢および性（男／女）はそれぞれ  $36 \pm 15$  vs  $34 \pm 16$ （平均  $\pm$  SD）歳、および 15／7：40／38 と差を認めなかった。BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) では劇症 1 型糖尿病の方が高値を示し、 $(20.7 \pm 2.6$  vs  $18.6 \pm 2.4)$ 、また罹病期間(日)は劇症型が短く ( $4 \pm 3$  vs

$50 \pm 33$ )、血糖値 ( $\text{mmol}/\text{l}$ ) も有為に高く、 $(46.8 \pm 21.5$  vs  $26.0 \pm 12.4)$ 、逆に HbA1c (%) は  $(6.7 \pm 1.2$  vs  $11.1 \pm 2.8)$  と低値を示した。来院時の血中 pH は劇症 1 型が  $7.10 \pm 0.15$  で、急性発症 1 型糖尿病が  $7.29 \pm 0.12$  に比べ有為に低かった。 $\Sigma$  C-peptide ( $\text{nmol}/\text{l}$ ) も劇症 1 型糖尿病は  $0.065 \pm 0.143$  と急性発症 1 型糖尿病の  $2.606 \pm 1.659$  に比べ有為に低かった。膵酵素は Elastase 1( $\text{ng}/\text{dl}$ )、Amylase(IU/l)いずれも劇症 1 型糖尿病がそれぞれ ( $888 \pm 771$  vs  $177 \pm 253$ ,  $2,463 \pm 3,235$  vs  $292 \pm 734$ ) と高値を示した。

D. 考察

劇症 1 型糖尿病においてはその罹病期間が短く、発症時の血糖が高く、逆に HbA1c が低く、また血中 pH が低い成績が得られた。また、インスリン分

泌能の指標であるC-peptideも低い成績が得られ、また特徴的な所見として膵酵素の上昇が発症時に認められることが明らかとなった。以上の成績は、急性発症1型糖尿病と比べ、劇症1型糖尿病は急激に発症し、その原因は内因性のインスリン分泌の急激な消失にあること、さらに膵酵素の上昇により膵外分泌腺障害も伴っていることが示唆された。

#### E. 結論

劇症1型糖尿病はいくつかの点において、急性発症1型糖尿病と異なっており、臨床的にも極めて重要な対応を迫られる疾患であることが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Shoichiro Tanaka, Tetsuro Kobayashi, Koji Nakanishi, Rikako Koyama, Minoru Okubo, Toshio Murase, Masato Odawara, and Hidetoshi Inoko.: Association of Human Leukocyte Antigen-DQ Genotype in Autoantibodies-Negative and Rapid Onset Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, Vol 23: 2302-2307, 2002.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

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

多施設共同による日本人劇症1型糖尿病の疫学的研究（疫学調査）

分担研究者 島田 朗（慶應義塾大学医学部内科 講師）

**研究要旨** 日本に数万人の患者を有し、生存のため生涯にわたるインスリン補充療法を必要とする1型糖尿病は、不均一な疾患の集合体と考えられるが、「劇症1型糖尿病」は、発症機構、診断方法、予後のいずれの点においても、従来考えられてきた1型糖尿病とは異なると推定される。しかし、その観点に立脚した詳細な疫学データは乏しく、今回、劇症1型糖尿病の病態解明および診断基準の作成、さらには、日本人1型糖尿病の診療ガイドラインの作成を目的に本研究が計画され、われわれの関連施設も1型糖尿病を多数経験している基幹施設として分担研究を担当した。主任研究者らの現在までの研究成果に基づき、1型糖尿病を「自己免疫型」「劇症型」「慢性型」の3亜型に再分類し、われわれの関連施設における疫学調査を行い、各亜型の発症頻度、好発年齢、性差、発症経過などの基礎的な疫学データが明らかにした。

**A. 研究目的**

1型糖尿病は、生体内で唯一のインスリン分泌細胞である膵β細胞がほぼ完全に破壊され発症し、患者は生存のため生涯にわたるインスリン補充療法を必要とする。1型糖尿病患者は日本に数万人と推計されるが、申請者らは最近この1型糖尿病の中に、非常に急激な発症経過をとる新しい疾患単位として「劇症1型糖尿病」の存在を見いだした。この新しい亜型は日本人1型糖尿病の約1-2割を占めると推定されている。また、この亜型は、従来診断のマーカーであった膵島関連自己抗体が検出されないことから、成因が自己免疫機序とは異なることが予想される。予後に関しても、急性期の合併症により生命予後を左右することもあり、慢性期の血糖コントロールも難しいこと

から、合併症の早期における進展も危惧される。このように劇症1型糖尿病は成因、診断方法、予後のいずれの点においても、従来考えられてきた1型糖尿病とは異なると推定されることから、1型糖尿病が不均一な疾患の集合体であることが明らかになった。しかし、現状ではその観点に立脚した詳細な疫学データは乏しい。

従来の1型糖尿病診療は、欧米における診療を踏襲することを基本として展開されてきたが、日本人においてはその特性、すなわち劇症1型糖尿病の存在に配慮した診療体系を確立する必要があると考えられる。そこで、日本人1型糖尿病の診療ガイドラインの作成を目的として、本研究を計画した。

## B. 研究方法

発症期間、ケトーシスの存在、内因性インスリン分泌能の枯渇などの指標や発症時の糖化ヘモグロビン値と膵島関連自己抗体の有無から、「自己免疫型」「劇症型」「慢性型」の3亜型に分類し、その基準に従って、過去10年間及び新規発症患者について、基礎的な疫学データを収集した。特に今回は、「劇症型」を中心に調査を行い、「自己免疫型」「劇症型」とを合わせて急性1型糖尿病とし、「劇症型」と対比した。具体的には、年齢、性別、身長、体重、HLAタイピング、症状出現後インスリン治療開始までの期間、発症時の随伴症状（体重減少、意識障害、腹部症状、感冒様症状など）、発症時の検査データ（血糖値、糖化ヘモグロビン値、尿及び血中ケトン体、動脈血pH、内因性インスリン分泌能、血中膵外分泌酵素、抗GAD抗体など膵島関連自己抗体、甲状腺自己抗体、血清電解質など）、腹部超音波所見などを収集した。これらのデータを亜型ごとに分析し、その特徴を明らかにした。

## C. 研究結果

上記研究計画に基づき、慶應義塾大学病院および関連施設である済生会中央病院における調査を行った。いわゆる「劇症型」と考えられる例は、慶應4例、済生会8例の計12例であった。男女比は、男性10例、女性2例と男性に多く、平均発症年齢は40歳であった。膵島関連の自己抗体である抗GAD抗体陽性者は、「劇症型」12例中1例と稀であった（この他1例が偽陽性域であった）。「劇症型」発症時の平均血糖は654.9mg/dl、発症時のHbA1cは、6.7%であり、糖尿病関連症状発現から受診までの平均日数は5.1日であった。「劇症型」例のうち家族歴に糖尿病を有するものは、66.7%で、1例を除い

て父に糖尿病が存在した。

急性1型糖尿病の総計は、慶應29例、済生会82例で、計111例であった。

男女比は、男性70例、女性41例、平均発症年齢は男性35.1歳、女性34.9歳で、併せると35歳であった。膵島関連自己抗体陽性者は急性1型糖尿病全体の61.5%、陰性者は38.5%であり、自己抗体陽性の内訳は、男性54.2%、女性45.9%とほぼ男女同数であった。一方、自己抗体陰性の内訳は、男67.6%、女32.4%と男優位であった。「劇症型」の急性1型糖尿病全体に占める割合は、12/111で10.8%であった。「劇症型」におけるHLAタイピングについては、測定者が少ないが、調べている限りにおいては、以下のとおりであった。

- 1) DR1, 6 DQ1, 3 A24, 33 B7, 62 Cw7, w3
- 2) DR4, 6 A24, 31 B54, 44 Cw1, w3
- 3) DR4, 4 A2, 11 B55, 13 Cw1, w3
- 4) DR4, 8 A24, 24 B46, 59 Cw1, w1

## D. 考察

以上の疫学調査により、「劇症型」は、男性に多く、平均発症年齢が急性1型糖尿病全体に比して約5歳高齢で発症することが示唆された。また、膵島関連自己抗体の頻度は、低いものの検出例はあり、自己免疫機序の関与については、今後も検討を要すると考えられた。「劇症型」の急性1型糖尿病全体における頻度は、約1割強であり、決して少ない頻度ではないことも認識された。今後、分担者関連施設の症例および全国調査による症例を集計した上で、全体像を把握することが必要と考えられた。

## E. 結論

以上のように本研究では、1型糖尿病患者の臨床像を把握するための疫学調査を当関連施設において行い、本年度の

研究計画を予定通り終了した。

## F. 研究発表

### 論文発表

#### 英文

1) 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

2) Oikawa Y, Shimada A, Yamada S, Motohashi Y, Nakagawa Y, Irie J, Maruyama T, Saruta T. High frequency of  $\alpha 24(+)$   $\beta 11(+)$  T-cells observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Oct;25(10):1818-23.

3) 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.

4) 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.

#### 学会発表

5) 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

6) 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

7) 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

8) 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

9) 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

10) 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

11) 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

12) 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

13) 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

14) 嶋原寿一、嶋田朗、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

15) 岩瀬恭子、丸山太郎、岩崎良二、鈴木裕也、春日明、嶋田朗. 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

16) 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、嶋田朗、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

17) 嶋原寿一、及川洋一、入江潤一郎、中川佳則、丸山太郎、嶋田朗、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

18) 谷山松雄、嶋田朗、及川洋一、鈴木成時. バセドウ病合併1型糖尿病のGAD反応性 $\gamma$ -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

19) 津村和大、嶋田朗、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

20) 山田悟、嶋田朗、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

21) 嶋田朗. 1型糖尿病における最新知見. 日本糖尿病学会、東京、2002

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

## H. 健康危険情報

特になし

## I. 研究協力者

慶應義塾大学医学部内科

鈴木竜司

及川洋一

入江潤一郎

中川佳則

嶋原寿一

津村和大

済生会中央病院内科

渥美義仁

山田 悟

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

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

分担研究者 清水 一紀 愛媛県立中央病院内科部長

研究要旨

劇症1型糖尿病の疫学的研究。特に妊娠関連発症例についての調査。

A. 研究目的

1型糖尿病を解析し、劇症1型糖尿病の特徴について検討する。

B. 研究方法

愛媛県内における1型糖尿病の調査研究の中から発症時の詳細が明らかな劇症1型糖尿病及び急性発症1型糖尿病をスクリーニングしその臨床像について対比を行った。調査協力に対する患者承諾は愛媛大学もしくは各施設の倫理委員会承認された承諾書を用いた。  
Japanese nonautoimmune type 1 diabetes

C. 研究結果

劇症1型糖尿病9例と急性発症1型糖尿病9例が抽出された。この両群を比較した結果劇症1型糖尿病では発症前の上気道炎症状が認められ(8/9)、妊娠関連発症がみられたが(3/9)急性発症1型糖尿病は1例に前駆症状が認められたが妊娠関連発症は認められなかった。劇症ではクラス2HLAでDR4が多く認められた。ロタウイルス抗体価は両群間に差は認められなかった。

D. 考察

劇症1型糖尿病は罹病期間が短く発症時のHbA1cが正常もしくは軽度上昇、膵島関連自己抗体が陰性などの特徴に加え妊娠が原因となりうる可能性やHLAの特

徴などが、急性発症に比べ異なることが示された。

E. 結論

劇症1型糖尿病は急性1型糖尿病とは臨床像及びクラス2HLAタイプの頻度が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

1, 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.

2. 学会発表

1, H. Makino, I. Shimizu et al.:Genetic and Immunological analysis of 9 cases of mellitus. European Association for the Study of Diabetes 37th Annual Meeting, Glasgow,9-13,September,2001  
2, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



### C. 研究結果

#### 入院経過 (図 1)

臨床的に Hemorrhagic shock and encephalopathy (HSE) の診断で、低体温療法を施行した。入院時より AST、ALT、LDH、CK、血糖が高値を呈したが、アンモニアは正常であった。入院時に採取した咽頭ぬぐい液より、インフルエンザウイルス A (H3N2) が分離された。

この症例の抗インフルエンザウイルス kumamoto 株 (H3N2) 抗体による免疫組織染色、および、nested RT-PCR による HA、NP 遺伝子断片の検出結果は以下の通りである。

1) 脳内においてインフルエンザウイルスゲノム、抗原の局在を同定した。

2) 検索した全ての臓器で HA 遺伝子を RT-PCR にて検出した (図 2)。脳内病変は、明らかな炎症細胞浸潤を欠き、脳幹部の広範な神経細胞にウイルス抗原を認めた。小脳では、プルキンエ細胞の一部が濃染した。後頭蓋窩に強い変化はこれまでの画像所見での、視床-脳幹部病巣に対応すると考えられる。単純な脳浮腫以外にウイルスの直接浸潤が疑われる。

3) 血管内におけるウイルス抗原陽性リンパ球 (CD8 陽性 T リンパ球) は、ウイルス血症の可能性を示唆する。

4) 膵臓ランゲルハンス島の細胞にウイルス抗原を検出した (図 3)。この細胞は、鏡像切片の抗グルカゴン、抗インシュリン抗体による免疫組織染色により、ベーター細胞と同定した。

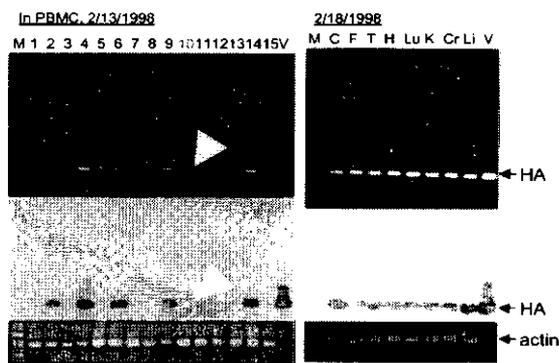


図 2. インフルエンザウイルス HA 遺伝子の検出

2月13日に採取した抹消血リンパ球からは RT-PCR にて HA 遺伝子は検出されなかった (矢頭)。剖検した臓器からはすべて HA 遺伝子が検出された。C: 脳脊髄液、F: 前頭葉、T: 側頭葉、H: 海馬、Lu: 肺、K: 腎臓、Cr: 小脳、Li: 肝臓、V: コントロールの精製ウイルス粒子

5) 心停止にて入院した時には抹消血リンパ球画分にはウイルスゲノムゲノムは検出しなかったため、ウイルス血症は起こっていなかったと考えられる (図 2)。

### D. 考察

インフルエンザウイルス感染による脳炎・脳症にて、経過中に高血糖を起こした症例の剖検した膵臓のランゲルハンス島のベーター細胞と思わ

れる細胞にウイルス抗原を検出したことから、この症例の高血糖はウイルス感染によるベーター細胞の障害によると考えられた。

### E. 結論

膵臓ランゲルハンス島ベーター細胞のインフルエンザウイルス感染により糖尿病の発症が起こることが示された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Yasushi Ohtsu, Yoshikazu Honda, Yasutaka Sakata, Hirohisa Kato, and Tetsuya Toyoda. Fine mapping of the subunit binding sites of influenza virus RNA polymerase. *Microbiol. Immunol.* 46: 167-175, 2002.
2. Takahito Kashiwagi, Koyu Hara, Michinori Kohara, Kyoko Kohara, Jun Iwahashi, Nobuyuki Hamada, Haruhito Yoshino and Tetsuya Toyoda. Kinetic analysis of C-terminally truncated RNA dependent RNA polymerase of hepatitis C virus. *Biochem Biophys. Res. Commun.* 290: 1188-1194, 2002.
3. Takahito Kashiwagi, Koyu Hara, Michinori Kohara, Jun Iwahashi, Nobuyuki Hamada, Haruhito Honda-Yoshino and Tetsuya Toyoda. Promoter/ origin structure of

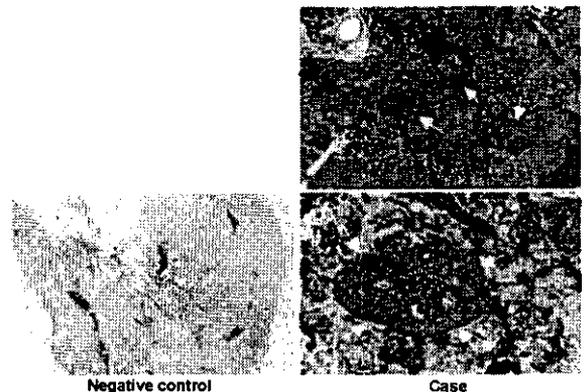


図 3. 膵臓の抗インフルエンザウイルス抗体を用いた免疫組織染色

ランゲルハンス島の細胞にインフルエンザウイルス抗原を検出した (矢印)。これは、鏡像切片を用いた抗インシュリン抗体による染色により、ベーター細胞に一致した。

hepatitis C virus complementary strand of the genome. *J. Biol. Chem.* 277: 28700-28705, 2002.

4. Fusae Imuta, Michiko Toyoda and Tetsuya Toyoda. New application method of zanamivir with straw. *Pediatr. Int.* 2003 in press.

5. Tetsuya Toyoda, Koyu Hara, Takahito Kashiwagi, Jun Iwahashi, Haruhito Honda, and Nobuyuki Hamada. 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.
  6. Fusae Imuta, Michiko Toyoda and Tetsuya Toyoda, New application method of zanamivir with straw. Pediatrics Int. 2003, in press.
  7. 豊田哲也、インフルエンザウイ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)
  8. 豊田哲也、原 好勇、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)
  9. 豊田哲也、抗インフルエンザウイルス薬の新たな開発ターゲット、日本臨床、2003、印刷中
2. 学会発表
    1. T. Toyoda. 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.
    2. T. Kashiwagi, M. Kohara and T. Toyoda. 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.
    3. Koyu Hara, Hiroshi Kida and Tetsuya Toyoda. 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.
    4. Takahito Kashiwagi, Michinori Kohara and Tetsuya Toyoda. Promoter/origin of hepatitis C virus. XIIth International Congress of Virology, July 27-August 1, 2002 at Paris, France.
    5. 岩橋 潤、辻 克郎、豊田哲也、アマン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)
    6. 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)
    7. 原 好勇、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)
    8. 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)
    9. 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)
    10. 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. 知的財産の出願・登録状況  
無し
- 研究協力者  
山田達夫 (福岡大学医学部)  
高橋美津雄 (福岡大学薬学部)

厚生科学研究費補助金（医療技術評価総合 研究事業） 分担研究報告書  
多施設共同による日本人劇症1型糖尿病の疫学的研究

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）

分担研究者 丸山太郎（埼玉社会保険病院内科 部長）

**研究要旨** 1型糖尿病は、不均一な疾患の集合体と考えられるが、「劇症1型糖尿病」は、発症機構、診断方法、予後のいずれの点においても、従来考えられてきた1型糖尿病とは異なると推定される。しかし、その観点に立脚した詳細な疫学データは乏しく、今回、劇症1型糖尿病の病態解明および診断基準の作成、さらには、日本人1型糖尿病の診療ガイドラインの作成を目的に本研究が計画された。当院も1型糖尿病を多数経験している基幹施設として分担研究を担当した。主任研究者らの現在までの研究成果に基づき、1型糖尿病を「自己免疫型」「劇症型」「慢性型」の3亜型に再分類し、当院における疫学調査を行い、各亜型の発症頻度、好発年齢、性差、発症経過などの基礎的な疫学データを明らかにした。

#### A. 研究目的

1型糖尿病は、膵島β細胞破壊によるインスリン不足を成因とする糖尿病と定義され、患者は生存のため生涯にわたるインスリン補充療法を必要とする。1型糖尿病患者は日本に数万人と推計されるが、申請者らは最近この1型糖尿病の中に、非常に急激な発症経過をとる新しい疾患単位として「劇症1型糖尿病」の存在を見いだした。この新しい亜型は日本人1型糖尿病の約1-2割を占めると推定されている。また、この亜型は、従来診断のマーカーであった膵島関連自己抗体が検出されないことから、成因が自己免疫機序とは異なることが予想される。予後に関しても、急性期の合併症により生命予後を左右することもあり、慢性期の血糖コントロールも難しいことから、合併症の早期における進展も危惧される。

このように劇症1型糖尿病は成因、診断方法、予後のいずれの点においても、従来考えられてきた1型糖尿病とは異なると推定されることから、1型糖尿病が不均一な疾患の集合体であることが明らかになった。しかし、現状ではその観点に立脚した詳細な疫学データは乏しい。

従来の1型糖尿病診療は、欧米における診療を踏襲することを基本として展開されてきたが、日本人においてはその特性、すなわち劇症1型糖尿病の存在に配慮した診療体系を確立する必要があると考えられる。そこで、日本人1型糖尿病の診療ガイドラインの作成を目的として、本研究を計画した。

#### B. 研究方法

発症期間、ケトーシスの存在、内因性インスリン分泌能の枯渇などの指標や発

症時の糖化ヘモグロビン値と膵島関連自己抗体の有無から、「自己免疫型」「劇症型」「慢性型」の3亜型に分類し、その基準に従って、過去10年間及び新規発症患者について、基礎的な疫学データを収集した。特に今回は、「劇症型」を中心に調査を行い、「自己免疫型」「劇症型」とを合わせて急性1型糖尿病とし、「劇症型」と対比した。具体的には、年齢、性別、身長、体重、BMI、HLA タイピング、症状出現後インスリン治療開始までの期間、発症時の随伴症状（体重減少、意識障害、腹部症状、感冒様症状など）、発症時の検査データ（血糖値、糖化ヘモグロビン値、尿及び血中ケトン体、動脈血 pH、内因性インスリン分泌能、血中膵外分泌酵素、抗 GAD 抗体など膵島関連自己抗体、甲状腺自己抗体、血清電解質など）、腹部超音波所見などを収集した。これらのデータを亜型ごとに分析し、その特徴を明らかにした。

### C. 研究結果

上記研究計画に基づき、埼玉社会保険病院における調査を行った。過去10年間に埼玉社会保険病院を新たに受診した1型糖尿病患者は54名であった。その中で、埼玉社会保険病院で1型糖尿病と診断され、治療が開始された29名について解析を行った。劇症型の基準を満たした患者は1名で、発症時40歳の男性であった。発症までの期間は9日で、発症時の血糖値は980mg/dl、HbA1cは6.3%、感冒様症状、腹部症状を伴い、膵酵素の上昇も認められ、典型的な劇症型と考えられたが、GAD抗体が低抗体価ではあったが陽性であり、甲状腺自己抗体も陽性であった。また、父親が糖尿病の家族歴を有していた。HLAはA2, A24(9), B61(40), Bw6, Cw3, DRB1\*0802/\*0803, DQB1\*0303/\*0602,

DPB1\*0201/\*0501であった。一方、劇症型以外の急性1型糖尿病と考えられた症例では、発症年齢は平均38.9歳(14~84歳)、男/女比は14/15、GAD抗体の陽性率は23/28(82.1%)であった。HLAは全例がDR4もしくはDR9を有していた。

### D. 考察

以上、当施設における検討では、劇症型の頻度は3%であった。劇症型でも自己抗体陽性となるものも存在することが明らかとなった。今後、分担者関連施設の症例および全国調査による症例を集計した上で、全体像を把握することが必要と考えられた。

### E. 結論

以上、1型糖尿病患者の臨床像を把握するための疫学調査を当施設において行い、本年度の研究計画を予定通り終了した。

### F. 研究発表

#### 論文発表

#### 英文

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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

### 学会発表

- 5) Oikawa Y, Shimada A, Maruyama T, et al. High frequency of natural killer T cells observed in type 1 diabetes. 26th International congress of internal medicine, Kyoto, Japan, 2002
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) Oikawa Y, Shimada A, Yamada S, Motohashi Y, Makagawa 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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 型糖尿病一日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

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案特許 なし
3. その他 なし

## H. 健康危険情報

特になし

## I. 研究協力者

慶應義塾大学医学部内科

鈴木竜司

及川洋一

嶋原寿一

松永聖子

本橋佳子



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>E.Kawasaki</u> , N.Abiru,A.Ide ,et al.	No ebidence of mutations in the HNF-1a gene or A-to-G mutation at position 3,243 of the mitochondrial tRNA <sup>LEU(UUR)</sup>		Proceedings in Diabetes Mellitus 2002	Elsevier Scinence (Singapore)Pte Ltd	Hong Kong	2003	In press
<u>T Toyoda</u> , K Hara, T Kashiwagi, J Iwahashi, H Honda,and N Hamada	Molecular dissection of the transcription and replication machinary of influenza virus.	Yukiyasu Hayase	Recent Advance in Infuluenza Research	Research Signpost	India	2002	1-13

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>A Imagawa</u> , <u>T Hanafusa</u> , <u>Y Uchigata</u> , <u>A Kanatsuka</u> , <u>E Kawasaki</u> , <u>T Kobayashi</u> , <u>A Shimada</u> , <u>I Shimizu</u> , <u>T Toyoda</u> , <u>T Maruyama</u> , <u>H Makino</u>	Fulminant type 1 diabetes - A nationwide survey in Japan	Diabetes Care	26(8)	2345-2352	2003
H Takeda, <u>E Kawasaki</u> , I Shimizu, E Konoue, M Fujiyama, S Murao, K Tanaka, K Mori, Y Tarumi, I Seto, Y Fujii, K Kato, S Kondo, Y Takeda, N Kitsuki, Y Kaino, K Kida, N Hashimoto, Y Yamane, T Yamawaki, H Onuma, T Nishimiya, H Osawa, Y Saito, <u>H Makino</u>	Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan(Ehime Study)	Diabetes Care	25(6)	995-1001	2002

<u>E Kawasaki</u> , H Osawa, H Makino	The clinical heterogeneity of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan:Response to Fukui et al.	Diabetes Care	25(12)	2364-2365	2002
<u>A Imagawa</u> , T Funahashi, T Nakamura, M Moriwaki, S Tanaka, H Nishizawa, K Sayama, S Uno, H Iwahashi, K Yamagata, J Miyagawa, Y Matsuzawa	Elevated serum concentration of adipose-derived factor, adiponectin, in patients with type 1 diabetes	Diabetes Care	25(9)	1665-1666	2002
H Iwahashi, K Yamagata, I Yoshiuchi I, J Terasaki, Q Yang, K Fukui, A Ihara, Q Zhu, T Asakura, Y Cao, <u>A Imagawa</u> , M Namba, <u>T Hanafusa</u> , J Miyagawa, Y Matsuzawa	Thyroid hormone receptor interacting protein 3 (trip3) is a novel coactivator of hepatocyte nuclear factor-4alpha.	Diabetes	51(4)	910-914	2002
<u>今川彰久</u>	1型糖尿病における膵β細胞破壊機構—自己免疫機序と非自己免疫機序—	内分泌・糖尿病科	14(1)	93-99	2002
<u>今川彰久</u> 、 <u>花房俊昭</u>	劇症1型糖尿病	日本臨床	60 (増7)	418-422	2002
<u>今川彰久</u> 、 <u>花房俊昭</u>	劇症1型糖尿病 —その発症頻度と臨床像	内分泌・糖尿病科	15(4)	381-385	2002
福井健司、 <u>今川彰久</u> 、岩橋博見、櫻根晋、森脇信、南茂隆生、三杉進、関口健二、山縣和也、宮川潤一郎、松澤佑次	急性膵炎後に発症し、膵生検により非自己免疫性劇症1型糖尿病に類似した組織像を認めた糖尿病の1例	糖尿病	45(10)	759-765	2002
<u>A Kanatsuka</u> , Y Tokuyama, O.Nozaki, K Matsui, T Egashira	$\beta$ -Cell dysfunction in late-onset diabetic subjects carrying homozygous mutation in transcription factors NeuroD1 and Pax4.	Metabolism	51	1161-1165	2002
S Tanaka, <u>T Kobayashi</u> , K Nakanishi, R Koyama, M Okubo, T Murase, M Odawara, and Hidetoshi Inoko.	Association of HLA-DQ Genotype in Autoantibody-Negative and Rapid-Onset Type 1 Diabetes.	Diabetes Care	25(12)	2302-07	2002