

表 1 神経疾患の眼症状・眼所見

<p><b>視野異常</b>          両耳側半盲：下垂体腺腫・頭蓋咽頭腫          同名半盲：脳梗塞・脳出血・脳腫瘍・MELAS          中心暗点：視神経炎（多発性硬化症・視神経脊髄炎）          らせん状・筒状視野：ヒステリー・心因性視覚障害</p> <p><b>眼球運動障害</b>          共同偏視（注視麻痺）：脳梗塞・脳出血          上方注視麻痺（Parinaud 症候群）：松果体部胚芽細胞腫          水平注視麻痺（Foville 症候群）：脳梗塞・脳出血・脳腫瘍          核間麻痺：多発性硬化症・脳梗塞          眼筋麻痺：眼球運動神経（動眼・滑車・外転）麻痺・Fisher 症候群・脳動脈瘤・糖尿病          その他：外眼筋炎・甲状腺機能亢進症・吹き抜け骨折・重症筋無力症・慢性進行性外眼筋麻痺・筋ジストロフィー</p> <p><b>眼球振盪</b> 脳腫瘍・多発性硬化症</p> <p><b>瞳孔異常</b>          瞳孔散大：Adie 症候群・動眼神経麻痺・脳死          瞳孔縮小：Horner 症候群・Argyll Robertson 瞳孔</p> <p><b>眼底異常</b>          うっ血乳頭：脳腫瘍・硬膜下血腫・脳静脈洞血栓症・良性頭蓋内圧亢進症          虚血性乳頭浮腫：側頭動脈炎・抗リン脂質抗体症候群          乳頭萎縮：脳腫瘍・脳動脈瘤・多発性硬化症・視神経脊髄炎・Wolfram 症候群・ミトコンドリア病          乳頭異常なし：多発性硬化症（初発時）・視神経脊髄炎（初発時）          眼瞼下垂 重症筋無力症・Horner 症候群・慢性進行性外眼筋麻痺・筋ジストロフィー・動眼神経麻痺          眼瞼痙攣 Meige 症候群・眼瞼痙攣・半側顔面痙攣          眼球突出 頸動脈海綿静脈洞瘻・甲状腺機能亢進症・眼窩腫瘍          夜盲 Kearns-Sayre 症候群          一過性視覚障害          一過性黒内障：内頸動脈狭窄症・閉塞症          閃輝暗点症：脳血管攣縮・脳血管奇形・脳動脈瘤          black out：うっ血乳頭          眼窩深部痛 視神経炎・肥厚性硬膜炎・脳動脈瘤</p>
--

ない：たとえば Horner 症候群），明室にて左右差が大きくなれば大きいほうが異常（縮瞳できない：たとえば Adie 症候群）と判明する。不完全な動眼神経麻痺では瞳孔散大があれば内頸動脈後交通動脈分岐部動脈瘤，瞳孔散大がなければ糖尿病性神経症の可能性が高い。

#### 4. 眼底異常

うっ血乳頭は頭蓋内圧亢進のサインとしてよく知られている。画像検査で占拠性病変（脳腫瘍・硬膜下血腫）が否定されても，脳静脈洞血栓症や良性頭蓋内圧亢進症の可能性もある。視神経乳頭の蒼白は，すでに視神経萎縮で失明しており回復不可能なケースが多いが，その原因が不明な場合は見過ごしてはならない。隠れた

原因として脳腫瘍や脳動脈瘤による緩徐な視神経の圧迫，膠原病による視神経の血管炎があり，放置すれば全身状態の悪化や僚眼にも発生の危険性がある。

視神経障害がありながら視神経乳頭に異常なしの所見としては，多発性硬化症の球後視神経炎，進行の速い悪性脳腫瘍（がん・リンパ腫・転移性腫瘍）の視神経浸潤が考えられる。網膜の動脈硬化は穿通枝系脳梗塞（ラクナ梗塞）と関連するが，皮質枝系脳梗塞とは関連しない。

#### 5. 眼瞼下垂

加齢性眼瞼下垂が最も多いが，重症筋無力症での日内変動，Horner 症候群での縮瞳は鑑別に役立つ所見である。

## 6. 眼球突出

頸動脈海綿静脈洞瘻では拍動性眼球突出がみられ、拍動性耳鳴は深夜就寝中に気付きやすく、上眼静脈圧の上昇により同側の眼圧も高くなる。

## 7. 一過性視覚障害

閃輝暗点症では両眼の視野内にチカチカと銀色の稲妻状の線が出現し、数十分間で消える(片頭痛が続く場合もある)。一過性黒内障では1眼が急に幕が上がる(または下がる)ように暗くなり、数分間で回復する。うっ血乳頭では体位の変換により瞬間的に(数秒間)両眼が真っ暗になるがすぐに戻る発作が起こり、black outとも呼ばれる。

## 8. 眼窩深部痛

視神経炎では発症と同時に眼球運動に伴う痛みを眼球後部に自覚する。この痛みはステロイドパルス治療の1日目終了時には消失する。眼窩先端部の肥厚性硬膜炎では眼窩深部に針で刺すような耐えがたい痛みと共に、視神経障害や眼筋麻痺を生じる。眼球運動とは関係のない激しい自発痛である。

## II 最近話題の疾患

いずれもわが国の研究者の貢献が著しい眼関連の神経疾患に注目して述べる。

### 1. 視神経脊髄炎

今まで視神経炎といえば、原因不明の特発性視神経炎、そして多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)による視神経炎があったが、最近では視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO、またはDevic病)による視神経炎が注目されている。

米国のMayo Clinicで、NMO患者の血清中に特異的な自己抗体(NMO-IgG)が見出され、この標的として神経組織のアクアポリン(aquaporin; AQP)4が明らかとなり、NMO-IgGは抗AQP4抗体と呼ばれている<sup>1)</sup>。NMOの視神経炎、すなわち抗AQP4抗体陽性の視神経炎例

を検討<sup>2)</sup>したところ、比較的高齢の女性に高頻度に発症し、従来のステロイドパルス治療が低反応または無効なため、重篤な視神経萎縮となって失明し、重症の脊髄障害(車椅子や寝たきり)を後遺とする例が多いなど、重大な事実が判明した。視野異常は中心暗点のほかに、視神経炎としては非典型的な両耳側半盲や非協調性同名半盲を示す例があり、MRIではこの視野異常を説明する頭蓋内視神経や視交叉の病変が描出されている。

MSとNMOは視神経炎を生じ、他の神経障害を合併する点で類似しているが、免疫システムと病態病理が全く異なる疾患であることが判明した。このため治療法を決定するにあたり、MSとNMOでは区別して考える必要がある。抗AQP4抗体陽性視神経炎に対する治療として、従来のMS用のステロイドパルス治療を型通り繰り返すだけでは視機能の回復は得られず、結果的に視神経萎縮となり失明するケースが多い。抗AQP4抗体陽性視神経炎で、ステロイドパルス治療が低反応または無効な場合には、発症後早期から抗体除去の血液浄化療法を行い、その後は抗体産生を抑える免疫抑制薬の継続的な使用が必要である<sup>2)</sup>。

### 2. Guillain-Barré症候群、Fisher症候群

Guillain-Barré症候群は急性に発症の四肢麻痺、腱反射消失、(呼吸筋麻痺、球麻痺も)を主徴候とする自己免疫性末梢神経疾患である。上気道炎、下痢症状(先行感染)の後に発症し、1~2週間後に症状はピークとなり、髄液中に蛋白細胞解離の所見が得られる。また、Fisher症候群は外眼筋麻痺、運動失調、腱反射消失を3徴候とし、Guillain-Barré症候群の亜型と考えられている。Guillain-Barré症候群、Fisher症候群共に先行感染があり、頻度の高い病原微生物は*Campylobacter jejuni*(*C. jejuni*)で、この菌体がヒト末梢神経構成成分と共通する抗原を有し、産生された抗体の交叉反応により神経障害が発生すると考えられている(molecular

mimicry theory ; 分子相同性説).

Guillain-Barré 症候群患者から、神経細胞膜に多く存在する糖脂質のガングリオシド (ganglioside ; G) の 1 つの GM1 に対する抗体の抗 GM1 抗体、Fisher 症候群患者からは GQ1b に対する抗 GQ1b 抗体がそれぞれ検出された<sup>3)</sup>。

*C. jejuni* の菌体表面には糖脂質のリポオリゴ糖 (lipo-oligosaccharide ; LOS) があり、GM1、GQ1b と類似の構造をもつことがわが国の研究者により初めて明らかにされた。神経の Ranvier 絞輪部に GM1 が存在し、眼球運動にかかわる動眼神経、滑車神経、外転神経の傍絞輪部、神経筋接合部、筋紡錘には GQ1b が存在する基本的事実と照らし合わせて、分子相同性説に従って Guillain-Barré 症候群、Fisher 症候群が発症するものと推測される。

また、*C. jejuni* の LOS 合成酵素に関する遺伝子の多型が各症候群の臨床像を規定すること、複数のガングリオシドをエピトープとする抗体の存在も明らかになってきた<sup>4)</sup>。治療としては血漿交換や免疫グロブリン大量療法がある。

### 3. IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患

近年、自己免疫性膵炎では血清中に IgG のサブクラス IgG4 が高値を示し、組織検査で IgG4 陽性形質細胞の浸潤の増加を認め、ステロイド治療が有効なことが特徴となっている<sup>5)</sup>。同様の特徴を示す疾患が全身の多くの臓器 (肝・肺・腎・涙腺・耳下腺・下垂体・甲状腺・前立腺ほか) にも見出され、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患と呼ばれている。

眼科領域では両側の涙腺腫大を示す Mikulicz 病がよく知られているが、そのほかに眼窩内および眼窩先端部の涙腺以外の組織へ浸潤した例の報告が相次いでいる。眼筋麻痺や視神経障害を呈する疾患として知られる外眼筋炎、視

神経周囲炎、眼窩先端部症候群、肥厚性硬膜炎の症例のなかに、この IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患としての特徴を有するものがある。一旦はステロイドに反応するが再発を繰り返し、複視や重篤な視機能障害を残すことが多い。遺伝子再構成の検討から、眼部の病変と粘膜関連リンパ組織リンパ腫 (mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma ; MALT lymphoma) の関連を示唆する研究報告<sup>6)</sup>もある。

## ■ おわりに

多くの神経疾患の診断の根拠や病態の把握に、眼の症状や所見は単純ではあるが重要な意味をもつことが分かっている。眼科医以外の臨床家にとっても、これらの眼関連の知識は診療上で有用と考えられる。ここでは眼からみた神経疾患について解説した。

..... 文 献 .....

- 1) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, *et al* : IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 473-477.
- 2) 中尾雄三, 山本 肇, 有村英子他 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. *神経眼科* 2008 ; 25 : 327-342.
- 3) Chiba A, Kusunoki S, Shimizu T, *et al* : Serum IgG antibody to ganglioside GQ1b is a possible marker of Miller Fisher syndrome. *Ann Neurol* 1992 ; 31 : 677-679.
- 4) Kaida K, Morita D, Kanzaki M, *et al* : Ganglioside complexes as new target antigens in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 2004 ; 56 : 567-571.
- 5) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, *et al* : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732-738.
- 6) Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, *et al* : Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008 ; 58 : 465-470.

## 眼科医の手引

# 視神経炎と抗アクアポリン4抗体

近畿大学医学部堺病院眼科 中尾雄三

「日本の眼科」81：6号（2010年）別刷

（2010. 6. 20 発行）

社団法人 日本眼科医会

## 視神経炎と抗アクアポリン4抗体

近畿大学医学部堺病院眼科 中尾雄三

### 1. はじめに

この数年の間に、視神経炎に関して従来の眼科の教科書をすっかり書き換えるほど重要で、新しい考え方が生まれた。今まで視神経炎といえば、原因不明の特発性視神経炎、そして多発性硬化症(multiple sclerosis=MS)の視神経炎であったが、最近では視神経脊髄炎(neuromyelitis optica=NMO, または Devic 病)の視神経炎が注目されている。米国の Mayo Clinic でこの NMO 患者血清中に特異的な自己抗体(NMO-IgG)が見出され、この標的はアストロサイト中のアクアポリン4(aquaporin 4=AQP4)であることが明らかとなり、NMO-IgG は抗アクアポリン4(AQP4)抗体と呼ばれている<sup>1)</sup>。

### 2. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の特徴<sup>1)</sup>

この NMO の視神経炎(抗 AQP4 抗体が陽性の視神経炎)例を検討したところ、発症は比較的高齢の女性に高頻度で、従来のステロイドパルス治療が低反応または無効なため重篤な視神経萎縮となって失明し、重症の脊髄障害(車イスや寝たきり)を後遺とする例が多いなど重大な事実が判明した。視野異常は中心暗点が主であるが、他に視神経炎としては非典型的な両耳側半盲や非協調性同名半盲を示す例があり、MRI ではこの視野異常を説明する頭蓋内視神経や視交叉・視索の病変が描出されている。MS と NMO は視神経炎を生じ、他の神経障害を合併する点で似ているように見えるが、免疫システム

表1 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎と多発性硬化症(MS)の視神経炎の比較(文献1)から引用)

	抗 AQP4 抗体陽性視神経炎	MS の視神経炎
抗 AQP4 抗体:	陽性	陰性
発症年齢:	中年~老年	若年~中年
性:	女性>>>男性	女性>男性
発症時視力低下:	不良(重症)	不良(重症)
発症時中心 CFF 低下:	不良(重症)	不良(重症)
視野異常:	中心暗点・両耳側半盲	中心暗点
視神経乳頭:	異常なし>浮腫	異常なし>浮腫
眼球後部痛:	あり(激しい)	あり
Uhthoff 症候:	約 14%	約 30%
MRI 脳病変:	まれ(非 MS 様)	あり
MRI 脊髄病変:	あり(3 椎体以上)	あり(短い)
髄液 OCB:	なし(~まれ)	あり
治療(発症時):	パルス・血漿交換	パルス
治療(再発抑制):	低量ステロイド長期間 免疫抑制薬・分子標的薬	INF $\beta$ 免疫抑制薬・分子標的薬
再発:	あり(多い)	あり
最終時視力:	不良(重症)	比較的良好

MS=multiple sclerosis AQP=aquaporin CFF=critical fusion frequency  
OCB=oligoclonal IgG band パルス=ステロイドパルス治療 IFN=interferon

と病態病理が全く異なる疾患であることが判明した。このため治療法を決定するにあたり MS の視神経炎と NMO の視神経炎 (抗 AQP4 抗体陽性視神経炎) は区別して考える必要がある (表 1)。

### 3. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎治療の考え方<sup>2)</sup>

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に対する治療として従来の MS 用のステロイドパルス治療を型どおり繰り返すだけでは視機能の回復は得られず、結果的に視神経萎縮となり重篤な視力低下になるケースが多くみられる。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では、ステロイドパルス治療が無効な場合には発症後早期から抗体除去の目的で血漿交換を行い、その後は抗体産生を抑える目的で免疫抑制薬の継続的な使用が必要である。血漿交換は発症早期で、活動性炎症 (MRI で造影剤の増強効果) がある時に有効である。

### 4. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の治療指針<sup>1),2)</sup>

抗 AQP4 抗体を意識した視神経炎の新しい治療指針 (私案) を述べる。すべての視神経炎の初診時に抗 AQP4 抗体を測定し、まず 1 クール目のステロイドパルスを開始する。1) 抗 AQP4 抗体陽性の場合、①ステロイドパルスが有効なら 2, 3 クール目を行い、免疫抑制のためにステロイドを内服する。②ステロイドパルスが無効なら直ちに血漿交換を行い、その後は抗体産生抑制の目的でステロイドと免疫抑制薬を継続的に使用する。2) 抗 AQP4 抗

体陰性の場合、①ステロイドパルスで回復すればその時点ですべての治療を終了する。②脳 MRI 所見や併発する他の神経症状から MS と診断されれば免疫抑制薬やインターフェロン  $\beta$  により再発抑制を行う。

《 1) の①と②が抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の治療、2) の①が特発性視神経炎の治療、2) の②が多発性硬化症の視神経炎の治療である 》

### 5. おわりに

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎を正しく診断し、早期から適切な治療を行うために最も重要なポイントは、全ての視神経炎例に対し初診時に抗 AQP4 抗体を測定してその有無を知ることである。現在のところ急性発症 (再発) 時の治療の切り札は血漿交換とされるが、重篤な合併症発生のリスクもあるためさらに安全で有効な治療法の開発に期待したい。眼科だけでなく、神経内科、血液浄化科、免疫内科など、関連科の総力を結集して治療に臨む姿勢が重要である。

#### [文 献]

- 1) 中尾雄三, 山本 肇, 有村英子, 他: 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. 神経眼科 25: 327-342, 2008.
- 2) 中尾雄三: MS/NMO と視神経炎の新しい展開. 神経免疫学 17: 177-184, 2009.

# ウォルフラム症候群の患者さん、もしくは 未だ診断されていない方へ — 同じ病気を持つ人々の結集に向けて

わだ やすひこ ふるかわ ひろこ  
和田 安彦、古川 弘子  
(高知県立大学)  
たにざわ ゆきお  
谷澤 幸生  
(山口大学)

ウォルフラム (Wolfram) 症候群という病気のことを聞いたことがありますでしょうか。世界的にもまれな病気で、医師ですらその病気のことを知らないことがあるくらいです。しかも国内の患者さんの人数すら分かっていません。もちろん患者会もありません。

2年前にその病気の実態を明らかにするための厚生労働省の研究班がようやくできました。今後、その治療法の開発を含めた対策をたてるうえで、患者さんの結集がどうしても必要です。これにより患者さん同士や医療関係者同士の情報交換も可能となります。研究班では全国の糖尿病・内分泌専門医や小児内分泌学会会員の医師に向けてアンケート調査を行い、お名前は伏せた上で診療した患者さんの数や合併症等について答えていただきました。その結果、国内に約100名の患者さんがいらっしゃるらしいことが分かりました。

## ＜ウォルフラム症候群の患者さんへ＞

もしもこれをお読みくださっている方がその患者さん

あるいはそのご家族でしたら、主治医の先生にそのようなアンケートに答えていただいたかを聞いて下さい。そして、もしまだのようでしたら、是非とも研究班に連絡いただくよう頼んで下さい。そのことが病気の研究や患者会の立ち上げなどに必ず役立つと思います。

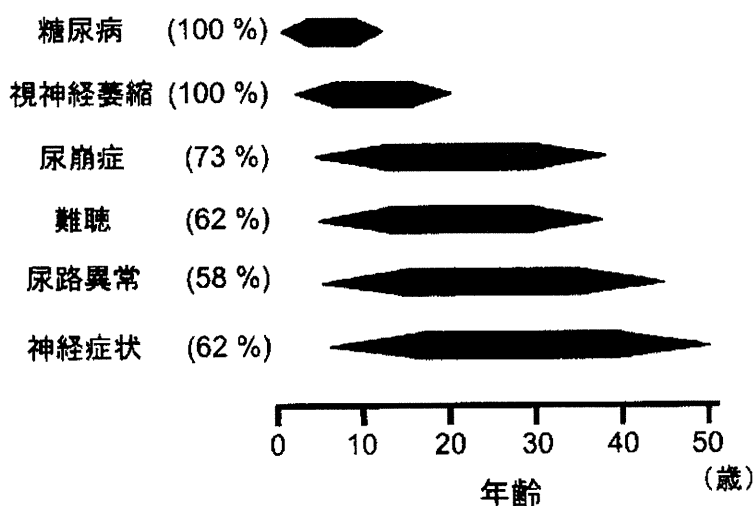
### ＜ウォルフラム症候群との診断を受けていない方へ＞

この病気は多彩な症状を持っています。人によって経過も大きく異なります。そのため、その他の病名をつけられている場合もあります。そこで、以下の説明をお読みいただき、この病気の可能性があると思われた場合は、主治医の先生にその可能性がないかを聞いていただきたいと思います。

### ＜ウォルフラム症候群とは＞

この病気は糖尿病、視神経萎縮、尿崩症、難聴などに多彩な神経・精神症状を合併する遺伝性難病です。典型的には、10歳前後で発症するインスリン依存性糖尿病が初発症状

[主な徴候と発症年齢]





となります。次いで視神経萎縮により色覚異常、弱視、失明に至ります。現在はこの二つの合併をもってウォルフラム症候群の診断がなされています。その他、中枢性尿崩症、聴力障害（感音性難聴）や尿路異常（水腎症、尿管の拡大）、神経症状（脳幹・小脳失調、けいれん）、精神症状（抑うつなど）を種々の組み合わせで徐々に合併し、これらの症候に伴う多彩な症状をあらわします。症候は一般に進行性ですが、症例あるいは病期により、一部の症候のみをあらわす場合があります（図参照）。今回の全国調査で聴力障害を合併する割合が比較的高かったため、盲ろう者協会の皆様にも呼びかけることといたしました。

病気の原因としては今から13年ほど前に原因遺伝子WFS1が同定され、遺伝子診断が可能となりましたが、発症メカニズムは依然不明です。また、WFS1遺伝子変異によらないウォルフラム症候群も存在し、疾患の多様性も明らかになってきました。このような状況ですので、根本的な治療法はまだ確立されておらず、症状が多彩なこともありさまざまな診療科の医療者と患者さん、ご家族が色々と工夫しながら手探りで治療を行っているのが現状です。この点でも情報交換が必要です。

以上、患者さんの数が少ないことも理由で、まだまだ分からないことが多い病気です。同じ病気の仲間が集うことにより診療の向上に必ずつながると思いますので、お心当たりのある方はぜひとも主治医の先生あるいは研

究班に情報をお伝え下さいますようお願いいたします。

**「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と診療指針作成のための研究班」**

研究代表者：谷澤幸生（山口大学大学院医学系研究科  
病態制御内科学 教授）

研究分担者：和田安彦（高知県立大学健康栄養学部  
教授）

研究協力者：古川弘子（高知県立大学健康栄養学部  
助教）

連絡先：高知県立大学健康栄養学部 和田安彦

wadayasu@cc.u-kochi.ac.jp

電話 088-847-8700（代表）

研究班事務局：山口大学大学院医学系研究科 病態制御  
内科学（担当 まつながひとえ 松永仁恵医師）

wfs1@yamaguchi-u.ac.jp

電話 0836-22-2251

## 遺伝疫学

## POINTS

- ◎ 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) は常染色体優性遺伝形式をとり、責任遺伝子として *ENG* (HHT1 型), *ACVRLK1* (別名 *ALK-1*) (HHT2 型), *SMAD4* (HHT と若年性ポリポースシス合併型) の 3 つが同定されている。いずれも血管新生に関与する TGF- $\beta$ /BMP シグナリングカスケード関連の遺伝子である。
- ◎ 3 遺伝子の検査により突然変異を検出できるのは、臨床的症例のうち約 80~85%にとどまる (うち *ENG* と *ALK-1* が大半で、*SMAD4* は 1~2%)。
- ◎ 他に 2 つの遺伝子座が特定されている (HHT3 型と HHT4 型)。しかし遺伝子は不明。
- ◎ 登録された *ENG*, *ALK-1* の突然変異はそれぞれ約 400, 330 種類 (うち遺伝子多型が約 1 割) である。現在でも報告される変異の約 3 割は新規で、増え続けている。国内では 7 種の *ENG*, 1 種の *ALK-1* の変異が報告されている。
- ◎ 人口集団に特有の変異はほとんどない。
- ◎ 世界の有病率は少なく見積もっても 10,000 人に 1 人。日本は欧米より低いとは限らず、遺伝疫学調査が行われた地域では 5,000~8,000 人に 1 人であった。

遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は血管新生に重要な役割を果たしている TGF- $\beta$ /BMP シグナリングカスケードの障害に関与する疾患であり、常染色体優性遺伝形式をとる。その責任遺伝子として現在までに 3 つが同定されている。すなわち、細胞表面の co-receptor である endoglin をコードする *ENG*, 同じく細胞表面の receptor である serine/threonine-protein kinase receptor R3 (別名 activin A receptor, type II-like kinase 1 または activin receptor-like kinase 1, または TGF- $\beta$  superfamily receptor type I) をコードする *ACVRLK1* (別名 *ALK-1*), 細胞内の信号伝達分子 mothers against decapentaplegic homolog 4 (別名 deletion target in pancreatic carcinoma 4, または SMAD family member 4) をコードしている *SMAD4* の 3 遺伝子である。これらの遺伝子以外に、今のところ少なくとも 2 つが疾患発症に関与していると想定されているが、現在までのところそれらは同定されていない。このことと技術的問題からか、以上の 3 遺伝子の分子遺伝学的検査により突

然変異を検出できるのは、臨床診断された症例のうち約 80~85%にとどまるのが現状である<sup>1)</sup>。

## 1. 責任遺伝子同定の歴史的経緯

患者家族のマイクロサテライトマーカーを用いた解析から 1993 年、9 番染色体長腕 (9q33-q34.1) にあることが推定された。1994 年に McAllister らがその頃マッピング・クローニングされた endoglin 遺伝子 *EGN* を調べた結果、血縁関係のない HHT 患者の 64 の DNA サンプルから 3 症例で複数の突然変異が同定された<sup>2)</sup>。その後、突然変異が endoglin の不安定な蛋白質や短縮した蛋白質を生成することから、突然変異はハプロ不全 (haploinsufficiency) の機序で HHT を引き起こしていると推定された。これが HHT1 型 (HHT1) である。

一方、activin A receptor, type II-like kinase 1 (*ACVRLK1*, または *ALK-1*) は 1993 年にクローニングされていた。endoglin 遺伝子に異常がある HHT1 患者

の血管内皮細胞で *ALK-1* の発現が低下しているという報告が 1996 年にあり, 1997 年に 9 番染色体長腕に連鎖しないが 12 番染色体長腕 (12q13) に連鎖する HHT6 家系のうち全てで *ALK-1* に突然変異がみつかった。うち 2 症例では中途終止コドンがみつかり, 突然変異の mRNA がほとんど発現していないことから突然変異 *ALK-1* は機能的にヌル対立遺伝子と考えられた<sup>3)</sup>。これが HHT2 型 (HHT2) である。

*SMAD4* は膵臓がんに関係する 18 番染色体長腕 (18q21.1) 上のがん抑制遺伝子として, 1996 年にマッピング・クローニングされていた。1998 年, 若年性ポリポーシス juvenile polyposis syndrome (JPS) 家系の連鎖解析の結果, 遺伝子座から *SMAD4* が候補遺伝子としてあげられ, 実際に *SMAD4* の突然変異が同定された。2004 年, JPS と HHT が併存する 6 症例すべてで *ENG* と *ALK-1* に突然変異を認めない代わりに *SMAD4* に変異を認めたことから, HHT の責任遺伝子として *SMAD4* が認識されることとなった<sup>4)</sup>。

上記 3 つの遺伝子変異がみつからない症例の家系を用いた連鎖解析で, 2006 年頃に 5 番染色体 (HHT3 型: HHT3) と 7 番染色体短腕 (7p14) (HHT4 型: HHT4) にそれぞれ遺伝子座が特定された。しかし遺伝子は 2010 年現在同定されておらず, 疾患発生機序の複雑さや未知の機序の存在が解明を困難にしていると考えられている<sup>5)</sup>。

## 2. 遺伝子検査

### a. 配列解析 sequencing analysis または突然変異走査検索 mutation scanning

上記 3 つの遺伝子の配列解析によって約 75% の

HHT 患者を同定できると報告されている<sup>6)</sup>。コード領域の配列解析によって検出できるのは, ミスセンス・ナンセンス変異, 短い挿入や欠失, スプライス部位変異である。1 本鎖高次構造多型 (SSCP) 検出法などに代表される突然変異走査検索は, 突然変異の分布が特定遺伝子の広い範囲にわたっている場合や家族内の個人で異なった変異をもっている場合などに用いられるが, 検出率は配列解析より若干低いと推測されている<sup>1)</sup>。

### b. 重複/欠失解析 duplication/deletion analysis

上記の配列解析では検出できない長い範囲の重複や欠失を検出するためのもので, 定量的 PCR や multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法に代表される手法である。2003 年頃から HHT の検査にも適用され出し, 配列解析に加えて用いると約 10% 分検出率が上昇すると報告されている<sup>6)</sup>。

HHT 全体に占める各遺伝子変異の寄与割合と遺伝子毎の各検査検出割合を表 5 に示す。

臨床的に HHT と診断され, かつ検査により変異が検出された症例の大半が *ENG*, *ALK-1* のいずれかの変異であり, 若干 *ENG* の方が多い。両者に変異を認めない症例の約 10% に *SMAD4* の変異が検出される<sup>1)</sup>。

## 3. 検査で得られた突然変異の, 家系調査などによる意味づけ

endoglin および *ALK-1* 遺伝子の変異の種類は, 新たな変異の報告により年々その数は増加しており, HHT Mutation Database (<http://www.hhtmuation.org>)

表 5 HHT の検出に用いられる遺伝子検査と検出割合 (文献 1 より改変)

遺伝子	HHT 全体に占める変異の割合	検査法	遺伝子毎の検出割合
<i>ENG</i>	39~59%	配列解析	~90%
		重複/欠失解析	~10%
<i>ALK1</i>	25~57%	配列解析	~95%
		重複/欠失解析	~5%
<i>SMAD4</i>	1~2% ( <i>ENG</i> , <i>ALK-1</i> に変異認めない HHT で約 10% に検出)	配列解析	不明
		重複/欠失解析	不明

において 2010 年末現在, 前者が 397 種, 後者が 332 種も登録されている。発端者を多数調査した最近の報告でも新規の突然変異は 30% を占めている<sup>7)</sup>。人口流入が少なく HHT 有病率の高い地域では founder effect, すなわち同じ変異が高い確率で認められることもあるが, 多くの場合同じ地域内でも複数の変異が検出され, 地域での遺伝疫学調査を難しいものにしていく<sup>8)</sup>。親に変異がない de novo の変異が見つかるなど, 同じ家系内ですら変異の異なる場合がある。

新たな変異が見つかった場合, その変異が疾患の原因となるかどうかを見極めることが重要となる。家系内の健常者と患者とを調査できる場合は分離比分析 (segregation analysis) などにより, 発症とその遺伝子変異との関連を検証する。その家系で疾患との関連がみられても, 後の他の症例や家系を用いた解析によって疾患関連性を否定される場合もある<sup>5,7)</sup>。遺伝子変異の意義を予測する以下のようなデータベースサイトがある。

SIFT (<http://blocks.fhcrc.org/sift/SIFT.html>)

PolyPhen (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph/>)

NetGene2 ([http://genome.cbs.dtu.dk/services/](http://genome.cbs.dtu.dk/services/NetGene2/)

NetGene2/

BDGP ([http://www.fruitfly.org/seq\\_tools/splice.html](http://www.fruitfly.org/seq_tools/splice.html))

これらは完璧なものではなく, 当然のことながらサイトによって結果が異なることもある。最終的な判定には症例家系調査の積み重ねが重要である<sup>5,7)</sup>。これらの蓄積により, 前述の HHT Mutation Database に登録されている *ENG* の変異 397 種のうち, 10% (40 個) が疾病とは関連しない単なる遺伝子多型 (polymorphism), 7% (28 個) が意義不明 (unknown significance) と暫定的に判定されている。同様に *ALK-1* の変異 332 種のうち, 9% (31 個) が遺伝子多型, 9% (29 個) が意義不明と判定されている。

#### 4. わが国における遺伝疫学の調査

1976 年に徳島での 5 家系 15 名の症例の臨床遺伝疫学調査の報告がなされている<sup>9)</sup>。その遺伝子変異の報告が 1997 年に行われ<sup>10)</sup>、これがわが国で初めてのものと思われる。その当時, 海外では endoglin 遺伝子の変異が 9 種報告されていたが, この徳島の家系の変異は *ENG* の exon4 上のコドン 479 番目とこれによるア

ミノ酸 160 番目の変化 (c. 479C>A, p. Ala160Asp) であり, これまで報告されていないものであった。

2002 年には秋田県内の人口約 17 万人の郡部 (二次医療圏にほぼ一致) に在住する 7 家系に関する遺伝疫学調査の報告がなされた<sup>8)</sup> (図 8)。

この調査の概要は以下の通りである。臨床診断あるいは聞き取り調査により死亡例も含めて HHT32 症例が把握され, 生存症例は 23 例であった。うち, 肺動静脈奇形を認めたのは半数の 16 例であった (図 8 の\*)。連鎖解析が適用しやすい比較的大きな家系の SB-1 と SB-2 では, 連鎖解析により責任遺伝子が 9 番染色体上の HHT1 遺伝子座付近にあるらしいことを確認し [SB-1 と SB-2 の最大多点 LOD (対数尤度比) スコアがそれぞれ 2.4, 1.1], 次いで 12 番染色体上の HHT2 遺伝子座付近にないことを確認した (LOD スコアがいずれも -2 未満)。続いて配列解析を行い, SB-1 では新規の変異である intron 3 スプライス供与部位の変異とこれによる exon 3 のスキップ (c. 360+1G>C, p. Gly74\_Tyr120del) を認め, SB-2 と SB-3 では新規の変異である exon 7 上の A 挿入とこれによるフレームシフト (c. 828\_829insA, p. Tyr277fs) を認め, SB-4 では新規の変異である exon 8 上の 4 塩基対欠失とこれによるフレームシフト (c. 1120\_1123delAAAG, p. Lys374fs) を認め, SB-7 では既知の変異である exon 11 上の A の挿入とこれによるフレームシフト (c. 1470\_1471insA, p. Asp491fs) をそれぞれ認めた。SB-5 と SB-6 の家系では endoglin 遺伝子の配列解析では変異を認めなかった。当時一般的ではなかった定量的な重複/欠失解析を用いることができたなら, あるいは *ALK-1* や *SMAD4* の配列解析を行えば変異を検出できた可能性がある。いずれにしても共通の突然変異は家系 SB-2 と SB-3 でしか認められなかった。しかも後のハプロタイプ分析でこの 2 家系の突然変異は共通の先祖から由来したものと判明している。すなわち, 比較的隔離された狭い地域においても共通の突然変異は認められなかった。このことは突然変異が比較的近い世代で起こったことを意味している。また, このことが人口集団での HHT の遺伝疫学調査を困難なものにしている。

その後の遺伝子変異の国内での報告は, 関東地方在住で親族関係ではないと思われる 3 人の肺動静脈奇形を伴う HHT 症例の 3 つの変異がある<sup>11)</sup>。1 例目で

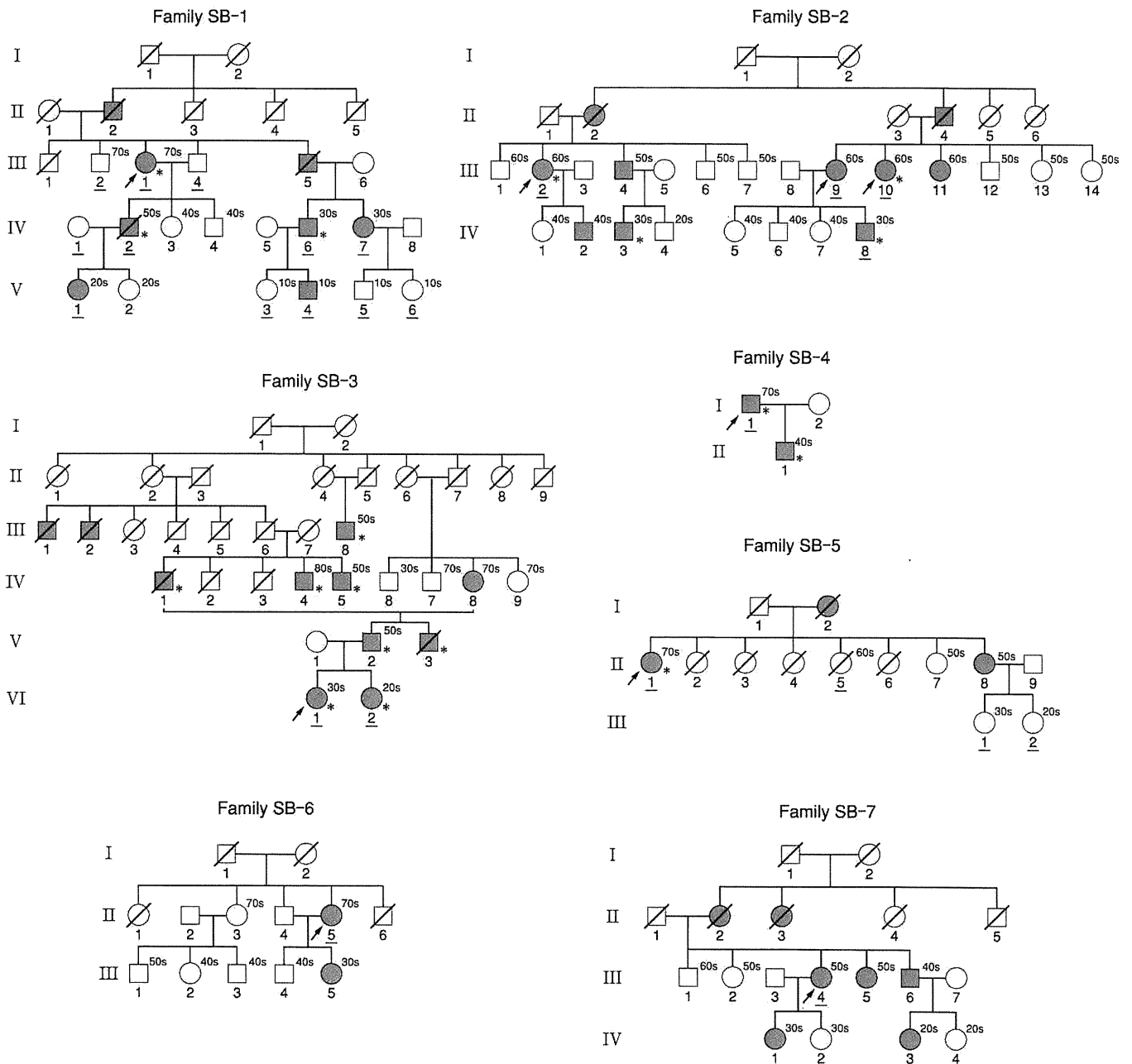


図8 秋田県一郡内における HHT の 7 家系 (文献 8 より改変)

青は HHT 罹患者, 矢印は三次医療機関受診者, \*は肺動静脈奇形を有する HHT 症例, 下線は調査参加・遺伝子検査用の血液試料提供者をそれぞれ示す。

は *ENG* の exon 8 上のスプライス不全を起こす既知の変異 (c. 1134 G>A, p. Ala378Ala), 2 例目では *END* の exon 8 上のフレームシフトを起こす 2 塩基対の欠失 (c. 1084\_1085delAA, p. Lys362fs) という新規変異, 3 例目では *ALK-1* の exon 5 上のミスセンス変異 (c. 598C>G, p. Arg200Gly) の新規変異がそれぞれ検出されている。これらの変異に関して家系調査などによる疾患関連性の検討が行われているかは不明である。

*SMAD4* の変異のわが国における報告は、複数のが

ん関連症例と 1 例の JPS 症例ではあるが、HHT 症例ではみあたらない。

以上のように国内での遺伝疫学調査は十分とはいえない状況である。国内で (英文により) 報告されている遺伝子変異を表 6 にまとめた。

表 6 国内で (英文により) 報告されている HHT 関連の遺伝子変異.

地域	遺伝子	部位	変異の型	遺伝子とアミノ酸の変異	報告
徳島	END	Exon 4	ミスセンス変異	c. 479C>A, p. Ala160Asp	新規, 後に欧米でも
秋田県内の郡部 (7 家系のうち の 5 家系)	END	Intron 3	スプライス供与部位	c. 360+1G>C, p. Gly74_Tyr120del	新規
	END	Exon 7	挿入	c. 828_829insA, p. Tyr277fs	新規
	END	Exon 8	欠失	c. 1120_1123delAAAG, p. Lys374fs	新規
	END	Exon 11	挿入	c. 1470_1471insA, p. Asp491fs	既知, 欧米で
関東地方? (独 立の 3 症例?)	END	Exon 8	スプライス不全	c. 1134G>A, p. Ala378Ala	既知, 欧米で
	END	Exon 8	挿入	c. 1084_1085delAA, p. Lys362fs	新規
	ALK-1	Exon 5	ミスセンス変異	c. 598C>G, p. Arg200Gly	新規

■文献

### 5. 有病率

人口集団中の有病率の推定は時代とともにその値が上昇しているようであり, 欧米の 1964 年の報告 (Tuente ら)<sup>12)</sup>では 50,000~100,000 人に 1 人であったが, 1992 年報告 (Porteous ら)<sup>13)</sup>では少なくとも 40,000 人に 1 人, 遺伝疫学の調査報告 (1998 年 Marchuk ら)<sup>14)</sup>ではさらに 10,000 人に 1 人となっている. しかし, 重篤な症状をもたない患者は未算入になりがちで, これらの頻度は過小評価されていると考えられている. 集積地域での推定は例えばデンマークのフィン島では 1,641~7,246 人に 1 人<sup>15)</sup>, カリブ海のオランダ領アンティルでは世界最高頻度の 1,331 人に 1 人と報告されている<sup>16)</sup>.

わが国は, 古くは前述の徳島での調査において 11,111~50,000 人に 1 人の有病率と推定された<sup>9)</sup>. その後も欧米よりも少ないと考えられていたが, 前述の秋田県内の調査で必ずしも少なくないことが判明した<sup>8)</sup>. この調査では生存症例は 23 人であったが, 聞き取り調査できなかった家系内の子孫がいたため, 1990 年のわが国の出生率から, 30 歳以上の症例は 1 人あたり 2 人の子供をもち, うち 1 人が患者であると仮定しての推計も行った. 結果, 約 17 万人の二次医療圏内に HHT 症例 23~36 人が存在, すなわち郡内における HHT 患者の有病率は約 8,000~5,000 人に 1 人と推計された.

- 1) McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. In: Pagon RA, et al. editors. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>).
- 2) McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* 1994; 8: 345-51.
- 3) Berg JN, Gallione CJ, Stenzel TT, et al. The activin receptor-like kinase 1 gene: genomic structure and mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Am J Hum Genet.* 1997; 61: 60-7.
- 4) Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet.* 2004; 363: 852-9.
- 5) Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *J Med Genet.* 2006; 43: 97-110.
- 6) Bossler AD, Richards J, George C, et al. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat.* 2006; 27: 667-75.
- 7) Richards-Yutz J, Grant K, Chao EC, et al. Update on molecular diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Hum Genet.* 2010; 128: 61-77.
- 8) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al. Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum Mutat.* 2002; 19: 140-8.
- 9) Miyoshi K, Sumitomo T, Tada Y, et al. Osler's disease —hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japan. Results on 15 cases in 5 families of ours and 163 cases in 71 families from Japanese literature and personal communications. *Jpn J Hum Genet.* 1976; 20:

- 279-80.
- 10) Yamaguchi H, Azuma H, Shigekiyo T, et al. A novel missense mutation in the endoglin gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Thromb Haemost.* 1997; 77: 243-7.
  - 11) Yoshimura K, Anzai C, Tsujikawa Y, et al. Genetic analysis in the Japanese patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: A4880.
  - 12) Tüente W. Klinik und genetik der Oslerschen krankheit. *Z Mensch Vererb Konstitutionsl.* 1964; 37: 221-50.
  - 13) Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: A clinical analysis. *J Med Genet.* 1992; 29: 527-30.
  - 14) Marchuk DA, Guttmacher AE, Penner JA, et al. Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia, July 10-11, 1997. *Am J Med Genet.* 1998; 76: 269-73.
  - 15) Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med.* 1999; 245: 31-9.
  - 16) Westermann CJ, Rosina AF, De Vries V, et al. The prevalence and manifestations of hereditary haemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet.* 2003; 116: 324-8.

〈和田安彦 小泉昭夫〉



## 総 説

### 小児・思春期糖尿病における日本人の特性と今後の課題

埼玉医科大学小児科

雨 宮 伸

キーワード：糖尿病，思春期，人種，HbA1c，インスリン抵抗性，多施設共同研究

#### はじめに

欧米白人に比べ日本人の小児期発症1型糖尿病(T1DM)の発症率は10~30分の1といわれている<sup>1)</sup>。このことから、小児・思春期T1DMに対する家庭、学校、さらに社会・医療現場における認知・支援体制の整備は多少とも遅れている。一方、2型糖尿病(T2DM)は世界的に急増しており、特にアジア(日本を含む)での増加は喫緊の課題となっている<sup>2)</sup>。国連でも毎年11月14日を世界糖尿病デーと定め、その予防についての啓発が進められている。小児・思春期T2DMについては日本での学校健診での尿糖スクリーニングにより、その存在が世界に先駆けて報告されてきた<sup>3)</sup>。しかし、その発症率は学校検尿から診断を確定している地域からの報告が中心で、その実態は未だ不明確である。

2010年7月日本糖尿病学会(Japan Diabetes Society; JDS)は糖尿病の診断基準を見直し、その診断に国際的に標準化されたHbA1c測定の導入を提言した<sup>3)</sup>。糖尿病の発症予防、早期発見、合併症予防などの取り組みは、国際的な規模で取り組むべき時代となっている。一方、人種による相異を見極めた評価の重要性は看過できない。そこで、本稿では小児・思春期糖尿病において日本人の特性および今後取り組むべき課題について考察する。

#### 1型糖尿病(T1DM)

##### a. DCCTとHbA1c国際的標準化

1980年台に米国ではT1DMのコントロールと合併症予防(1次、2次)についての大規模研究(Diabetes

Control & Complication Trial; DCCT)が行われた。食事に対する追加インスリン(bolus)と基礎インスリン(basal)の注射を分けて考える1日3回以上の頻回注射(Multiple Daily Injection; MDI)による血糖変動抑制に努力する強化インスリン群により、従来の1日2回注射の群に比べ、HbA1cは有意に低く、合併症が有意に予防・抑制できるエビデンスが確立した。思春期症例もこの研究に含まれ、思春期例では成人例に比べHbA1cがそれぞれの群で約1%高値であったが、合併症予防には成人と同等に強化インスリン群で有意な効果を認めた(表1)<sup>4)</sup>。思春期例でHbA1cが高値となった理由は、重症低血糖が成人に比べ有意に多かったからと推測された。

このように血糖コントロールはHbA1cによって評価できることのエビデンスが得られたことより、その後HbA1c値はDCCTの結果に追跡可能であるべきとする米国糖尿病学会(American Diabetes Association; ADA)の意向が現在も続いている。その意向がHbA1c国際的標準化に関するコンセンサスに含まれている<sup>5)</sup>。しかし、DCCT時におけるHbA1c値は当時の分画測定が不十分であったため、各施設での測定値の変動が大きすぎ、一つの集中測定施設での精度管理のもとに得られたものであった。従って、HbA1c値自体の測定標準化は当時から課題であり、米国ではDCCT値に追跡可能とすべくNational Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP)の機構が設立され、ここで承認を受けた測定機種での測定値をNGSP値と呼んでいる。一方、国際臨床化学連盟(International Federation of Clinical Chemistry; IFCC)ではHbA1cを化学量論により明確に定義し、基準測定法をペプタイドマッピングに規定した。従来のHbA1cの各種測定法での値付けは、今後はこのIFCCでの測定値に追跡できるようにするというのが、上記コンセンサスである。しかし、IFCC値は国際単位(mmol/mol)となるが、

連絡先住所：〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷

38

埼玉医科大学小児科

雨宮 伸

表1 米国 DCCT 研究での思春期例と成人例の対比

	思春期	成人	P
平均 HbA1c (%) (± SE)			
強化療法	8.06 ± 0.13	7.12 ± 0.03	< 0.001
従来療法	9.76 ± 0.12	9.02 ± 0.05	< 0.001
差	1.70 ± 0.18	1.90 ± 0.06	0.134
従来療法との危険率減少 (%) (95% CI)			
すべての合併症 (1 次予防群のみ)	30 (- 9,55)	27 (9,41)	0.819
網膜症 3 段階変化	61 (30,78)	63 (51,71)	0.802
アルブミン尿 (> 40mg/day)	35 (- 7,60)	45 (20,55)	0.886
強化療法群での重症低血糖			
年間発生率 (100 患者当たり)	85.7	56.9	0.004
従来療法との相対危険率	2.93	3.3	0.753
強化療法群での昏睡/痙攣			
年間発生率 (100 患者当たり)	26.7	14.4	0.001
従来療法との相対危険率	2.96	3.1	0.679

文献 4) から引用

従来の HbA1c の報告値 (%) からの移行には臨床現場での混乱が大きいとの意見が根強く、NGSP 値の併記が行われる。ヨーロッパでは IFCC 値への移行が進められているが、米国などは基本的に NGSP 値のみの表記を続けるようである。

さて、日本では DCCT の報告後 HbA1c 標準化の必要性が認識され、日本糖尿病学会 Japan Diabetes Society (JDS) での日本独自の HbA1c 標準化値、JDS 値、が設定された。高度精密高速液体クロマトグラフィー KO50 法の導入により、JDS キャリブレーターへの JDS 値は初期からの追跡性を高度に確保している。日本では KO50 法の原法は既に 1980 年台前半の DCCT の計画が開始された時代に報告されており、当時の欧米および日本での使用されていた HPLC 法では DCCT での集中測定法を含め、HbA1c の分画は挟雑ヘモグロビンを含む不十分なものであることが確認されていた<sup>6)</sup>。従って、日本糖尿病学会の HbA1c 標準化、さらに後述の小児インスリン治療研究会での作業では、当初から KO50 法が使用されている。また、2001 年以降の JDS キャリブレーター (JDS Lot2) からは IFCC 値も認証できる体制となった。以降の Lot を用いて、現在日本では IFCC 値に追跡可能な測定値をいつでも表記できる<sup>7)</sup>。

日本糖尿病学会は 2010 年 7 月以降英文論文および国際学会での HbA1c 値は従来の JDS 値に 0.4% 単純に加えた値で記載するよう勧告している。HbA1c という記載法は変えずに、値のみが変わることになる<sup>3)</sup>。一応国内では従来 JDS 値と区別するため、国際標準値と呼ぶことを推奨している。国際標準値は NGSP 値とは

必ずしも同等値ではないが、国際的にも理解の得られやすい、また比較しやすい測定値表現となると思われる。また、その名称の科学的根拠や現場の混乱は容易に予測されるが、JDS キャリブレーターが使われるので、JDS 値および国際単位 IFCC 値にも追跡可能である<sup>7)</sup>。日本国内での HbA1c 国際標準値への完全移行には、HbA1c 測定機器メーカーでの対応、さらに国内法での各種判定基準値の変更手続きを速やかに行うべきとの見解が示されている。

#### b. 小児インスリン治療研究会による多施設共同研究

日本における小児・思春期発症 T1DM 患児が欧米に比べ少なく、国内各施設単独でのデータでは、日本独自のエビデンスの確立には十分でないので、1994 年多施設共同研究としての小児インスリン治療研究会が立ち上げられた<sup>8)</sup>。また、DCCT において注目された HbA1c 標準化が日本でも検討開始された時期でもあり、各施設での HbA1c 測定値が相互にどの程度の誤差で集計できるかを検討した<sup>9)</sup>。現在でもこの作業は続けられている。各施設から 4 か月ごとに 4 検体ついて、各施設の通常測定法の測定値と集中測定施設での JDS 値で比較し、その差の絶対値を集中測定施設での JDS 値で除した % 値を相対誤差絶対値 (Absolute Relative Difference; ARD) として標準化の精度を確認している。これは同一検体を測定した場合の標準誤差 (Coefficient variation; CV) に相当する。集中測定施設の JDS 値は集中測定施設の HPLC 測定によって JDS キャリブレーターを含めて測定し、検体測定値がより正確に JDS 値となるよう補正したものである。参加施設全体での ARD は 3% 未満に収まっており、ARD

表2 血糖コントロールの目標値

文献10より引用

コントロールの水準	理想	適切	不適切 (介入提議)	ハイリスク (介入必要)
臨床的評価				
高血糖	高血糖なし	無症状	多飲, 多尿, 夜尿	視力障害, 体重増加不良 発育不良, 思春期遅延 学校出席不良 皮膚又は全身感染 血管合併症の所見
低血糖	低血糖なし	軽度の低血糖 重症低血糖なし	重症低血糖の発生 (意識障害, 痙攣)	
生化学的評価				
SMBG 値 (mg/dL)				
早朝, 食前	65 ~ 100	90 ~ 145	> 145	> 162
PG (mg/dL)				
食後 PG	80 ~ 126	90 ~ 180	180 ~ 250	250
就寝時 PG	80 ~ 100	120 ~ 180	< 120 or 180 ~ 200	< 80 or > 200
夜間 PG	65 ~ 100	< 80 ~ 161	< 75 or > 162	< 70 or > 200
HbA1c (%) (NGSP 値または国際標準値)				
	< 6.05	< 7.5	7.5 ~ 9.0	> 9.0

3%以上となる施設は約30~50%だが、ARD6%以上のと判定される施設は5%未満である。当然、ARD6%以上の場合はその施設での測定法の是正が要望される。いずれにせよ、研究会では精度高く標準化されたHbA1c値が集計されている。今後はHbA1c(国際標準値)での集計となる。また、日本で実用化され、HbA1cより短期間の血糖変動を把握できるグリコアルブミン測定についても、その測定の意義を明らかにするとともに、国際的標準化への対応も課題としている。

強化インスリン療法の基本は基礎-追加 (basal-bolus)インスリン投与にあり、その概念普及がDCCTの成果である。欧米ではポンプ(インスリン持続皮下注 continuous subcutaneous insulin infusion: CSII)療法の普及が進んできたが、日本では健康保険の診療報酬額の設定が却って壁となっている側面もある。インスリン治療研究会の2008年からの第3コホートでもポンプ使用者は増加しているが、登録806名中の104名(12.3%)に過ぎない現状である。一方ポンプ療法に限らなくとも、インスリンアナログ薬の開発と導入が進み、生活(食事、運動、夜間など)に合わせたインスリン治療へと改善している。また、インスリン治療量の決定も食事での糖質量に応じた調節が、超速効インスリンアナログの普及で容易になった。この調節法をカーボカウント(carbohydrate counting)といい、食事での糖質量が多い日本食での対応が検討されている。欧米におけるカーボカウントに基づいた基礎インスリン量と追加インスリン量との比率は、日本食での

比率と異なる可能性がある。日本食では追加インスリン量が多くなり、相対的に基礎インスリン量は少なくなっていると推測される。いずれにせよ、食事での糖質量の推定は追加インスリン必要量の推定に重要だが、食品栄養バランスが重要であることに違いない。

DCCTではその研究へのデータ提供が可能なエリート患者集団が対象であったと考えられるが、その当時と比べ同等血糖コントロールでも明らかに重症低血糖は減っている。また、今後はこの国際標準値で国際的な比較も分かりやすくなる。国際小児・思春期糖尿病学会(International Society for Childhood and Adolescent Diabetes: ISPAD)での血糖管理目標におけるコンセンサスを現実的な治療目標として日本でも用いやすくなるを考える(表2)<sup>10)</sup>。小児インスリン治療研究会のHbA1c値はNGSP値に近い国際標準値で比べても、血糖管理が不良な患児は明らかに減少しており、欧米からの従来の報告と比べても、日本人小児・思春期T1DMの血糖管理は改善していると考えられる(図1)。

血糖管理改善は糖尿病の主転帰である合併症予防に密接に関連する。DCCT参加者の追跡調査(Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications: EDIC)では強化インスリン療法でHbA1cが良好であった群は、DCCT研究後治療法を強化療法に変更した従来療法群と、HbA1c値には違いがなくなった。にもかかわらず、合併症の進展は従来療法群であった場合より有意に抑制できていた<sup>11)</sup>。このエビデンスをメ

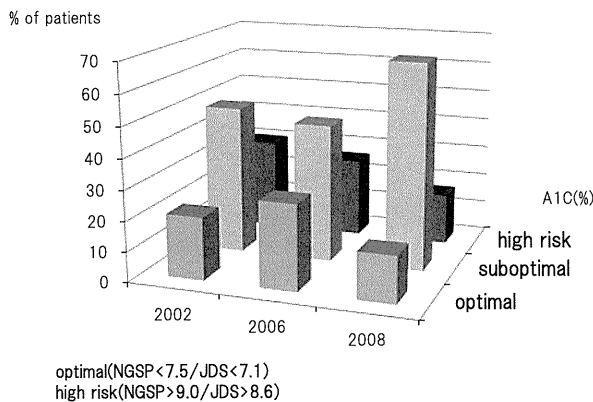


図1 2009年コンセンサスガイドライン (ISPAD) での血糖管理目標に基づく日本での現状  
表2に示した血糖管理目標に基づき小児インスリン治療研究会のコホートをHbA1cにより3群にわけた。各年度とも発症後5年以上経過している症例のみで比較した。HbA1c (国際標準値; NGSP相当値) での評価では少なくともハイリスク群は年度を追って減少している。

タボリックメモリーと名付けた。2型糖尿病でも早期の血糖コントロールが将来の合併症抑制に重要となるという同様なエビデンスが得られ、ここでは伝説効果 (Legacy effect) と名付けられている。小児インスリン治療研究会発足当初の第1コホートでも同様な効果が認められ、さらに追跡が進められている。

## 2型糖尿病 (T2DM)

### a. 発症要因と人種差

小児のT2DMの発症増加が注目を浴び、しばしば肥満児の増加との関係のみが話題となる。世界的に小児肥満の増加は糖尿病のみならず、特に心血管障害への生活習慣病の基盤として重要である。一方、T2DMの発症はインスリン感受性の低下 (インスリン抵抗性の増加) が持続または増加した場合、正常耐糖能を維持するためのインスリン代償分泌能 (特にブドウ糖負荷に対する初期分泌) が不十分となって起こる。インスリン感受性とインスリン初期分泌能の積は代償が十分である場合一定であり、これをブドウ糖性向指数 (Glucose Disposition Index; GDI) という<sup>12)</sup>。GDIが小さい人 (人種) はインスリン感受性低下によりT2DMが発症しやすく、GDIが大きい人 (人種) はインスリン感受性低下が高度になって初めてT2DMが発症する。欧米では高度肥満者が増加したので、T2DM増加が顕著になっている。一方、日本人やアジア人種では小太り程度でもT2DMが発症する。またT2DMの小児期発症には明確にT1DMとの違いがあり、思春期以降に発症率の違いが出現する<sup>13)</sup>。日本人では思春期以降にはT2DMの発症がT1DMの発症率を上回るとの

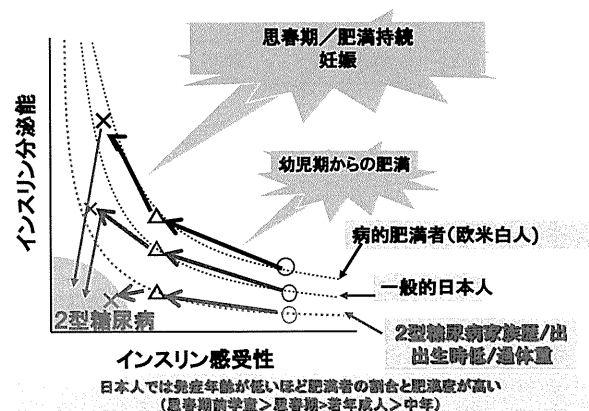


図2 思春期2型糖尿病発症の素因

インスリン感受性とブドウ糖へのインスリン (初期) 分泌能は耐糖能が正常な範囲では個人では一定と考えられる。つまり、インスリン感受性が肥満などの持続や増悪で低下してもインスリン (初期) 分泌能によって代償されるので、耐糖能異常さらに2型糖尿病への進展が起らない。しかし、この代償に破綻をきたしやすい個人や人種はインスリン感受性の低下に対し十分な代償能を持っていないので、2型糖尿病が発症してしまう。欧米白人は高度肥満の持続による2型糖尿病が増加しているが、日本人では非肥満でも発症してしまう理由である。思春期に2型糖尿病が発症しやすいのはインスリン感受性がこの年代に急激に低下するからである。家族歴や低出生体重児の既往が2型糖尿病のリスクとなるのは、ブドウ糖へのインスリン (初期) 分泌能が小さい素因となっていることが想定される。文献13) より引用

報告があるが、明確なエビデンスが得られていないのが現実である。

日本人小児期発症T2DMも思春期以降増加する。思春期が生涯で最も生理的インスリン抵抗性が増加することに起因する<sup>14)</sup>。成長ホルモンがこの年齢層で増加しているからである。また、思春期になると人種によるT2DMの発症頻度に明確な違いが出現する<sup>15)</sup>。肥満はインスリン抵抗性の基盤の一つではあるが、小児期での発症には思春期のインスリン抵抗性の付加的増加が重要となる (図2)。また、日本人では2~3割は小児期発症T2DMでも非肥満である。つまり、日本人はGDIが小さく、その要因としてインスリン初期分泌能が少ない人種である背景は成人と変わらない。日本人小児期発症肥満T2DMであっても、インスリン初期分泌能が少ないことが判っている<sup>16)</sup>。高血糖による一時的糖毒性によるインスリン初期分泌能低下とは異なる。日本人T2DMでは年齢層が低いほどインスリン抵抗性の基盤に肥満の関与が大きく見えるのは当然であるが、肥満とT2DMとの関連にのみ拘泥することはT2DMの見逃す危険を招く。

残念ながら日本では日本人小児期発症T2DMの実態は必ずしも明確でない。T2DMの登録は極めて不十