慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	インスリン非依存糖尿病と自己免疫 : 膵島関連自己抗体陽性者における細胞性免疫異常
Sub Title	
Author	鈴木, 竜司
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.29-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0029

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

インスリン非依存糖尿病と自己免疫

～膵島関連自己抗体陽性者における細胞性免疫異常～

鈴　木　　竜　司

内容の要旨

糖尿病発症より６ヵ月以上インスリン治療を必要とせず、臨床的に２型糖尿病と考えられる糖尿病（本論文では、NIDDM；non-insulin-dependent diabetes mellitusと呼ぶ）におけるインスリン依存状態への進行の予知、すなわち緩徐進行１型糖尿病の早期診断には、抗GAD65抗体（GAD65Ab）の測定が重要であるが、陽性例がすべてインスリン依存状態へ進行するわけではない。抗体価10U/ml以上（正常値1.3U/ml未満）の高抗体価群では高率にインスリン治療が必要になるが、1.3-9.9U/mlの低抗体価群ではインスリン治療が必要になることは少ない。今回、高抗体価群と低抗体価群の病態の違いを明らかにするため、１型糖尿病の成因がT細胞機能異常であるとされていることから、両群のT細胞を中心とする種々の細胞性免疫指標の差異について比較検討した。

（対象と方法）高抗体価群36名、低抗体価群48名、急性発症典型例のGAD65Ab陽性１型糖尿病患者36名、GAD65Ab陰性２型糖尿病患者47名の４群を対象とした。１．末梢血リンパ球のポリクローナルな刺激に対するサイトカイン（interferon（IFN）-γ、interleukin（IL）-10）分泌能、２．血清CXC chemokine ligand-10（CXCL-10）/interferon-inducible protein-10（IP-10）値、３．膵β細胞抗原特異的刺激に反応する末梢血CD4陽性細胞数を測定した。

（結果と考察）１．末梢血リンパ球をポリクローナルに刺激した際のIL-10産生能は、高抗体価群が低抗体価群に比して有意に低値であった。２．血清IP-10値は、高抗体価群が低抗体価群より高い傾向を示した。３．末梢血のGAD65反応性CD4陽性細胞は、高抗体価群、低抗体価群、ともに検出されたが、高抗体価群でのみ血清IP-10値とGAD65反応性CD4陽性細胞数との有意な正相関を認めた。４．このGAD65反応性CD4陽性細胞と血清IP-10値がともに高値を呈することが、高抗体価群におけるインスリン依存状態への進展に関与すると推察された。５．このように、高抗体価群と低抗体価群との間にT細胞機能の差異が認められ、過去に報告されていた両者の臨床像の違いを強く支持する結果となった。６．以上は、高抗体価群においては早期にインスリンによる治療を開始し、将来の内因性インスリン分泌能の枯渇を予防し、一方、低抗体価群においてはインスリンを早期から使用せずに経過観察してもよいというGAD65Ab陽性NIDDM患者に対する治療（あるいは介入）方針の裏付けとなる重要な知見と考えられた。また、膵β細胞機能の残存しているこのようなGAD65Ab陽性NIDDM患者群の「細分類」の必要性が示唆された。

論文審査の要旨

臨床的に２型糖尿病と考えら糖尿病患者の中の約10%のもので、膵頭関連自己抗体の１つであるanti-glutamic acid decarboxylase 65抗体（GAD65Ab）が陽性である。このGAD65Ab陽性例をみると、抗体価が高値を呈するもの（抗体価が10U/ml以上）と、低値を呈するもの（抗体価が1.3～9.9U/ml）とがあり、この２群の臨床経過が大きく異なることが判明してきている。このうち高抗体価群は１型糖尿病の可能性が高く、将来インスリン依存状態になるものが多い。そこで本研究は、高抗体価群と低抗体価群の病態の差を明らかにするため、自己免疫疾患の発症に重要な役割を果しているT細胞を中心とする種々の細胞性免疫指標の差異について比較した。

GAD65Abの高抗体価のもの36名と低抗体価のもの48名、さらに対照として典型的な１型糖尿病患者36名と、GAD65Ab陰性の２型糖尿病患者47名の４群で検討した。その結果、末梢血リンパ球のポリクローナルな刺激に対するIL-10産生能は、高抗体価が低抗体価群より有意に低値であること、血清IP-10値は、高抗体価群が低抗体価群より高い傾向にあること、さらに、末梢血のGAD65反応性CD4陽性細胞は、高抗体価群と低抗体価群の両者に検出されたが、高抗体価群でのみ血清IP-10とGAD65反応性CD4陽性細胞数との間に有意な正相関を認めた。このように高抗体価群と低抗体価群との間にT細胞機能に差異が認められ、両群の臨床像に違いがあることを明瞭に示した。

このような研究に対してまず問題とされたことは、GAD65Abが陽性であることが、１型糖尿病を強く示唆すると考えた点である。当研究者は、その抗体価が高い群では、低い群に比しT細胞機能に明らかな差異が認められたほか、臨床的にも高抗体価群では早期にインスリン治療が必要となっており、GAD65Abの抗体価の高低から、１型糖尿病の発症を予測できるとした。通常２型糖尿病患者は肥満，高脂血症，高血圧を伴うことが多いので、そのような臨床像の差の有無が注目されたが、高抗体価群では、低抗体群に比しやせ型が多かったとされた。T細胞機能の検討成績において、GAD65Ab陰性の典型的２型糖尿病患者の成績と低抗体価群の成績とがきわめて類似し、他方対照とした１型糖尿病患者の成績と高抗体価群の成績とが類似したことも、高抗体価群と低抗体価群の明らかな差を裏付けた。本研究で検討され、また示されたT細胞機能の成績は妥当なものであったが、論文における図表の呈示法に問題が指摘され、図のスケールのとり方の不統一の訂正、さらに図を理解しやすいようにまとめることが必要であるとされた。

以上のように本論文では、図表のまとめ方に問題があったが、研究内容は、２型糖尿病と診断された患者の中から、徐々に１型糖尿病へ移行していく患者を早期に発見し、その治療方針の決定に大変有用な示唆を与える貴重な論文と高く評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　猿田　享男
　微生物学・免疫学　小安　重夫　　医化学　末松　　誠
　微生物学・免疫学　石川　博通
学力確認担当者：北島　政樹、小安　重夫
　審査委員長：小安　重夫

試問日：平成17年 1月24日