<短 報>

抗 GAD 抗体陽性 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の検討

塩月香那子 後藤 貴史 宮明 寿光
市川 辰樹* 中尾 一彦 江口 勝美

緒言：今日、C 型慢性肝炎に対するインターフェロン (IFN) 治療は広く行われているが、一方でその副作用も様々なものが報告されており、自己免疫性疾患である 1 型糖尿病の発症も報告もされている¹⁾。Fabris らは、慢性 C 型肝炎患者において、脾臓関連自己抗体陽性率が IFN 治療前 3% から、治療後には 7% へ上昇したと報告している¹⁾。脾臓関連自己抗体には glutamic acid decarboxylase antibody：抗 GAD 抗体, islet cell antibodies：ICA 抗体, insulinoma-associated protein-2 antibody：IA2 抗体, insulin autoantibody：IAA 抗体があり、抗 GAD 抗体は 1 型糖尿病の発症早期に 70-80% に検出され、発症予知マーカーとして他の抗体よりも高感度である。そこで、当科における抗 GAD 抗体陽性 C 型慢性肝炎 2 症例に対する IFN 治療が耐糖能、抗 GAD 抗体価に対して与える影響について検討した。

症例：2005 年 1 月 1 日から 2006 年 3 月 30 日までの間に当科で IFN 治療を導入した 26 例を対象とし、保存血清を用い IFN 治療前後の抗 GAD 抗体を測定した。また陽性例では治療中の血清も追加して測定した。75 gOGTT は IFN 治療例全例に治療前に行なった。治療前の抗 GAD 抗体は 2 例で陽性であった。治療中に抗 GAD 抗体が陽性化した例はなかった。抗 GAD 抗体陽性 2 例について経過を検討した。

症例 1 は 61 才男性 (Fig. A)。HCV の血清型は I 型でウイルス量はアンプリコア法で 300KIU/mL であり、治療はペグ化 IFN (ペグイントロン) 100 μ g とリバビリン 800mg の併用療法を 1 年間行った。治療前の肝生検では F3A1 であった。抗 GAD 抗体は、治療前に 16.9 U/ml と陽性で、IFN 療法中に抗体価は低下傾向を示したが陽性が持続した。HLA class II は DR4, DR9 を有していた。75gOGTT では、治療前が IGT 型で治療後が正常型であった。インスリンはむしろ過剰に分泌さ

れており、1 型糖尿病の発症はなかった。この症例は SVR と判定されている。

症例 2 は 65 才女性 (Fig. B)。HCV の血清型は II 型でウイルス量はアンプリコア法で 300KIU/mL。HLA class II は DR8, DR15 を有していた。肝生検は F4A1 であり、治療はペグ化 IFN (ペガシス) 90 μ g を開始した。経過中に肝臓発症のため 6 カ月で治療を終了した。HCV は治療中 PCR 定性で陰性化することはなかった。GAD 抗体は、治療前に 2.0 と陽性で、IFN 療法中に上昇傾向を示した。IFN 中止後、抗体は低下した。OGTT では治療前後ともに IGT 型であり、インスリン分泌低下はなかった。

考察：慢性 C 型肝炎において、脾臓関連自己抗体陽性率は 3% 程度であり、これは健常人のグループと有意差はないとされている¹⁾。慢性 C 型肝炎に対する IFN 治療の副作用を検討した、イタリアの報告¹⁾では 0.08%、日本の 667 人の報告¹⁾では 0.7% で糖尿病を発症したと報告されている。IFN 治療前後で脾臓関連自己抗体について検討した報告²⁾では、IFN 投与前から 2 例の抗 GAD 抗体陽性例では、IFN 開始後にいずれも抗体価は陰性化した。また、治療前に抗 GAD 抗体価 92U、治療後 48U であったが糖尿病を発症しなかった例を報告している³⁾。これまで IFN 治療中の糖尿病発症例では抗 GAD 抗体陽性例が多いが、抗 GAD 抗体が治療前に陽性でも、全例糖尿病を発症するわけではない。モデルマウスによる検討では脾臓 β 細胞に IFN- α を発現させたマウスに糖尿病が発症し、抗 IFN- α 抗体を投与すると発症が抑制され、ヒトにおいて IFN- α の誘導を介して糖尿病発症するとされ、また逆に、IFN- α 投与でマウスの糖尿病発症は抑制されたとし、IFN- α は残存 β 細胞機能保護作用があると報告している⁴⁾。よって、IFN 投与が 1 型糖尿病の発症の誘引であるとする基礎的臨床的結果は得られておらず、治療効果を期待する結果も見られる。脾臓関連自己抗体の単独陽性例では 1 型糖尿病発症頻度は数%だが、複数陽性であれば高率とされている⁵⁾。抗 GAD 抗体に加えその他の脾臓関連抗体の検査が 1

長崎大学医歯薬総合研究科展開医療科学講座第一内科

*Corresponding author: ichikawa@net.nagasaki-u.ac.jp

<受付日2007年8月8日><採択日2008年2月8日>

Fig. Clinical course of case 1 (A) and case 2 (B).

型糖尿病発症予測に繋がる可能性がある。当科の症例 1 は、HLA class II が DR4, DR9 という 1 型糖尿病の疾患感受性 haplotype を有していた。疾患感受性 HLA class II を有する症例であっても、1 型糖尿病の発症は少なく、発症予知因子として、HLA タイピングは睨島関連自己抗体より劣ることが知られているが、IFN 誘導性 1 型糖尿病発症における役割は解明されていない。今後の症例の解析が必要である。

当科で 26 例測定した中で 2 例の抗 GAD 抗体陽性 C

型慢性肝炎を経験した。症例 1 は、疾患感受性 HLA を有する症例であり、症例 2 は抗 GAD 抗体価が IFN 治療中上昇したが、いずれも糖尿病は発症しなかった。IFN 治療前の抗 GAD 抗体陽性例では、陰性例よりも 1 型糖尿病発症リスクが高いと考えられるが、単独では発症予知因子となりえない可能性があり、実際に発症する例の報告は僅かである。現在、1 型糖尿病発症を未然に予知できる因子がなく、発症のリスクを評価できないため、今後症例の集積が必要である。今後 IFN

治療を行う場合、事前に抗 GAD 抗体等の膵島関連自己抗体を測定し、糖負荷試験によりインスリン分泌能、耐糖能を評価し、膵島関連自己抗体陽性でも糖負荷試験で異常の無い例には、頻回の血糖測定に加え、抗 GAD 抗体等の膵島関連自己抗体を定期的に測定することで IFN 治療が可能と考える。しかしインスリン分泌能が低下している症例では既に緩徐進行性である 1 型糖尿病の発症初期である可能性があり IFN 治療は行うべきではないと考える。

索引用語：慢性 C 型肝炎，IFN 治療，1 型糖尿病

文献：1) Fabris P, Floreani A, Tositti G, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 549—558 2) Murdolo G, Francisci D, Forini F, et al. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 938—946 3) Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, et al. *Diabetes Care* 2000; 23: 1177—1181 4) Theofilopoulos AN, Baccala R, Beutler B, et al. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 307—336 5) Kulmala P, Savola K, Petersen JS, et al. *J Clin Invest* 1998; 101: 327—336

英文要旨

Interferon therapy for patients with chronic hepatitis C who are positive for anti-GAD antibody

Kanako Shiotsuki, Takashi Goto,
Hisamitsu Miyaaki, Tatsuki Ichikawa*,
Kazuhiko Nakao,
Katsumi Eguchi

Development of type 1 diabetes mellitus (T1DM) has been reported in patients receiving interferon (IFN) therapy for hepatitis C virus (HCV) infection. We studied two patients with chronic HCV infection who had an anti-glutamic acid decarboxylase antibody (GAD-ab) before IFN therapy. Their blood sugar and GAD-ab levels were monitored during IFN therapy. Case 1 was a 61-year-old man with 16.9 U/mL of GAD-ab. The GAD-ab level decreased during IFN therapy, but remained positive. Case 2 was a 65-year-old woman with 2.0 U/mL of GAD-ab. Her GAD-ab level increased during IFN therapy, but decreased after withdrawal of IFN. Insulin secretion in both patients was kept within physiologically normal range during IFN therapy, and the treatment was completed without developing T1DM in both cases.

Key words: chronic hepatitis C, interferon treatment, type 1 diabetes mellitus

Kanzo 2008; 49: 122—124

The First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan

*Corresponding author: ichikawa@net.nagasaki-u.ac.jp