1 型糖尿病の病態と治療の最前線

池上 博司

Key words 1型糖尿病, インスリン依存, 自己免疫, 劇症1型糖尿病, ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

はじめに

1型糖尿病は、膵β細胞の破壊により発症し、通常はインスリンの絶対的欠乏に至る糖尿病である。インスリン依存状態、すなわち、インスリン投与なしでは生命を維持できない状態が病態の基本をなす。インスリン製剤やデバイスが進歩し、1型糖尿病の治療も大きく改善された。しかし、日々のインスリン注射が生命維持に必須であることに変わりはなく、根本解決には至っていない。本稿では、1型糖尿病の病態と治療の現状をまとめると共に、根本解決へ向けた成因解明の取り組みについて述べる。

1. 1型糖尿病の分類と診断

1型糖尿病は、成因論的には、自己免疫性及び特異性に分類される。しかし、臨床現場では、発症経過による分類として、劇症、急性発症ならびに緩徐進行の3病型を用いることが多い。

高血糖症状（口渇、多飲、多尿ならびに体重減少等）が出現してから、インスリン依存状態（ケトosis・ケトアシドーシス）に至るまでの期間が3カ月以内の場合を急性発症、3カ月を超える場合を緩徐進行、1週間以内の場合を劇症とすると診断基準には規定されている。しかしながら、実臨床で遭遇する典型例の劇症1型糖尿病は日の単位、急性発症1型糖尿病は週の単位、緩徐進行1型糖尿病は月～年単位で進行するというのが実感に近いかもしれない（図1）。

上記のうち、欧米において一般に1型糖尿病とされているのは、急性発症1型糖尿病で、これが1型糖尿病の典型例である。以下、特に断りのない限り、1型糖尿病は、急性発症1型糖尿病を意味するものとして原稿を進める。急性発症1型糖尿病の診断基準は4項目からなり（表）、最初の2項目が臨床的にインスリン依存状態であることを示す項目、項目3・4がそれを裏付ける検査所見である¹⁾。裏付けの検査所見としては、膵島に対する自己免疫の存在（膵島関連自

近畿大学内分泌・代謝・糖尿病内科

116th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 13. Pathogenesis and treatment of type 1 diabetes, update 2019.

Hiroshi Ikegami : Department of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Kindai University Faculty of Medicine, Japan.

本講演は、平成31年4月28日（日）名古屋市中・ポートメッセなごやにて行われた。

己抗体陽性)ならびにインスリン欠乏が顕著であること(空腹時血清CPR (C-peptide immuno-reactivity)が0.6 ng/ml未満)を確認する。項目3・4は両者を共に満たす必要はなく、どちらかが満たされれば、急性発症1型糖尿病と診断できる。3を満たした場合を「急性発症1型糖尿病(自己免疫性)」, 4のみを満たした場合を「1型糖尿病」と診断する。

2. 1型糖尿病の多様性(残存膵β細胞機能)

1型糖尿病は、必ず内因性インスリンが枯渇していると考えられがちであるが、全症例において完全にゼロになっているわけではなく、少ないながらも残存している症例が散見される(図2)²⁾。膵β細胞機能が完全に廃絶した症例で

図1 1型糖尿病の発症経過による分類

(劇症: 糖尿病55: 815-820, 2012)

(急性発症: 糖尿病56: 584-589, 2013)

(緩徐進行: 糖尿病56: 590-597, 2013)

は、少ないながらも残存している症例に比し、血糖コントロールが困難となり、専門医をもってしてもコントロールが容易でない不安定型糖尿病(いわゆる, brittle diabetes)の病像を呈する(図2)²⁾。このため、完全廃絶なのか、微少残存なのかを見極めることは临床上重要である。内因性インスリン残存の有無がコントロールの難易度や予後の良否に直結するためである。前述の成因分類や発症経過による分類に加え、残存膵β細胞機能による分類(完全廃絶と微少残存)も臨床現場では重要となる。

3. 1型糖尿病の治療

健常人のインスリン分泌は、24時間に亘って基礎代謝を調節する基礎分泌と、食事で摂取する栄養素を処理するための追加分泌から成り立っている(図3)。2型糖尿病では、食後の追加分泌が大きく損われているが、基礎分泌は残存している。一方、1型糖尿病では、追加分泌も基礎分泌も共に欠如している。追加インスリンの補充は、超速効型あるいは速効型インスリンを毎食前に投与することで対応可能であるが、基礎インスリンを適切に補充することは必ずしも容易でない。1型糖尿病治療のポイントは、この基礎インスリンをいかに巧みに補充するかにあるといっても過言でない。

最近、ゆっくりと持続的に作用する持効型インスリンの開発・改良が進んだことで、基礎

表 急性発症1型糖尿病診断基準(2012) (糖尿病56: 584-589, 2013を引用改変)

1. 口渇, 多飲, 多尿, 体重減少などの糖尿病(高血糖)症状出現後, おおむね3か月以内にケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。
2. 糖尿病の診断早期より継続してインスリン治療を必要とする。
3. 膵島関連自己抗体が陽性である。
4. 膵島関連自己抗体が証明できないが, 内因性インスリン分泌が欠乏している。

判定: 上記1～3を満たす場合, 「急性発症1型糖尿病(自己免疫性)」と診断する。1, 2, 4を満たす場合, 「急性発症1型糖尿病」と診断してよい。
内因性インスリンの欠乏が証明されない場合, あるいは膵島関連自己抗体が不明の場合には, 診断保留とし, 期間をおいて再評価する。

図2 内因性インスリンの枯渇は血糖コントロールを不安定にする (文献2)

図3 健常者のインスリン分泌パターン

インスリンの補充も大きく改善された。その結果、1型糖尿病症例の多くは、毎食前の超速効型インスリンと眠前の持効型インスリンによる頻回注射で良好なコントロールが得られている。しかし、一部の症例では、最新の持効型インスリンを用いても、夜間血糖のコントロールが困難な場合がある。このような症例に対しては、インスリンポンプ療法（持続皮下インスリン注入療法（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII））が必要となる。小型の携帯ポンプを用いて皮下に留置した注入針を通じて持

続的に超速効型インスリンを注入する方法で、予めプログラムしておけば、時々刻々、基礎注入量を変化させることも可能である。このようなインスリンポンプを用いて、内因性インスリンが完全廃絶した1型糖尿病患者の血糖を最適化するために要した基礎インスリン注入パターンを示したのが図4である³⁾。夜間睡眠中に基礎インスリン注入量をかなりこまめに調節する必要があることは明らかである。このような調節が必要となるのは、自分自身の内因性インスリンが完全に枯渇した症例であるためである。逆

図4 夜間血糖安定化のために必要な基礎インスリン注入量
(内因性インスリン完全廃絶例) (文献3)

に言う、自分のインスリンが少しでも残っていることがいかにありがたいことかということになる。内因性インスリンは、時々刻々の血糖変化に応じて、自動的に増減する自己調節能を有している。インスリン治療をしている症例であっても、内因性インスリンが残存していれば、投与するインスリンの過不足を内因性インスリンが自動的に緩衝してくれる。投与インスリンが少し多ければ、内因性インスリンが減少して低血糖を回避し、少し足りなければ、内因性インスリンが増加して狭間を埋めて高血糖を回避してくれる。このような緩衝作用を有する内因性インスリンが完全に枯渇した1型糖尿病では、投与したインスリンの過不足がそのまま血糖の変動として反映される。少し多ければ低血糖、少し足りなければ高血糖になり、血糖が動揺してコントロールが不安定になる。図2に示した残存 β 細胞機能が血糖コントロールの安定性と逆相関すること、内因性インスリンが完全枯渇すると不安定型糖尿病になるという事実は、緩衝作用を有する内因性インスリンがないため、ということで説明される。従って、内因性インスリンをいかに温存するかが臨床重

要な課題となる。

1型糖尿病の発症早期には、内因性インスリンが少ないながらも残存している場合が多い。この内因性インスリンが経過と共にどのような推移をたどるのかは、必ずしも明らかでない。完全廃絶へ進む症例、微少残存でとどまる症例、あるいは一部回復する症例があるのか、そして、どのような因子が完全廃絶と微少残存の違いを規定しているのかを明らかにすることは、内因性インスリンを温存し、コントロールや予後の改善に資する情報を与える重要な研究課題である。現在、日本糖尿病学会の1型糖尿病調査研究委員会及び国立国際医療研究センターの共同プロジェクトとして、発症早期から内因性インスリンを含む病態経過を詳細に追跡する前向き研究TIDE-J (Japanese Type 1 diabetes data-basE) が進行中である。完全廃絶と微少残存を規定する要因、遺伝素因やバイオマーカーの同定と完全廃絶の阻止に資する有益な情報が得られるものと期待される。

図5 1型糖尿病（自己免疫性）の自然経過
(Eisenbarth GS : N Engl J Med 314 : 1360-1368, 1986)

4. 1型糖尿病の成因と病態

1型糖尿病は、膵β細胞が細胞性免疫によって破壊される臓器特異的自己免疫疾患である。遺伝的素因を有する人に何らかの環境因子が働いて膵β細胞に対する自己免疫が惹起され、膵β細胞破壊が進行して膵β細胞量が減少し、あるレベル以下になったときに糖尿病が顕性化する(図5)。

遺伝的素因として最も強く関与するのがHLA (human leukocyte antigen) であり、日本人ではDR4及びDR9が感受性、DR2が抵抗性を示すことが知られている^{4,5)}。最近、一般人口では稀なDR8ハプロタイプ (*DRB1*08:02-DQB1*03:02*) が強い疾患感受性を有し、疾患の家族内集積に関与することが明らかになってきた^{6,7)}。

発症の引き金となる誘因・環境因子は必ずしも明らかでなかったが、他疾患治療のために免疫介入した症例で1型糖尿病発症が誘発されることが誘因に関する示唆を与えている。

ウイルス肝炎や悪性腫瘍に対するインターフェロン治療によって、1型糖尿病が誘発されることが知られている。1型糖尿病調査研究委員会では全国調査を行い、91例の症例を集積し

て臨床的特徴を解析した⁸⁾。その結果、大部分の症例で発症時に膵島関連自己抗体が陽性であること、1型糖尿病感受性のHLA (DR4やDR9) を有する症例が高率であることが明らかとなった。すなわち、1型糖尿病感受性のHLAを有するヒトにインターフェロンを投与することによって、膵β細胞に対する自己免疫が誘発され、自己免疫性1型糖尿病を発症したと考えられる。1型糖尿病の発症前にウイルス感染や感冒様症状を認めることが知られているが、その際にもインターフェロン等のサイトカインが動員されることから、同様の現象を生じている可能性がある。

最近、がんの免疫療法として用いられている免疫チェックポイント阻害薬治療も1型糖尿病を誘発することが報告されている。日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会では全国調査を行い、22例を集積して臨床的特徴を解析した⁹⁾。その結果、免疫チェックポイント阻害薬治療に伴う1型糖尿病は、実にその半分が劇症1型糖尿病であった。劇症1型糖尿病は、対応が遅れると生命危機に直結することから、日本糖尿病学会ホームページに示されている「免疫チェックポイント阻害薬使用患者における1型糖尿病

図6 劇症1型糖尿病のゲノムワイド関連解析 (文献10)

の発症に関するRecommendation」に従った適切な対応が望まれる。また，残り半分は急性発症1型糖尿病であったが，その大部分で膵島関連自己抗体が陰性であった。特発性に分類される劇症を高率に発症すること，急性発症の臨床像を示す症例でも膵島関連自己抗体陰性例が多いことから，通常の自己免疫性1型糖尿病とは異なる機序で発症が促進されている可能性がある。一方，欧米では，膵島関連自己抗体が陽性の症例が少なからず報告されていることから⁹⁾，遺伝的背景の違い等，今後の検討が必要である。

5. 劇症1型糖尿病の遺伝解析

劇症1型糖尿病は，発症が急激であると共に，発症時から内因性インスリンが完全廃絶するという点でも重篤な疾患である。1型糖尿病の劇

症化に関与する因子を解明できれば，劇症1型糖尿病にとどまらず，全ての1型糖尿病において，内因性インスリンの完全廃絶を阻止する手段の構築につながることが期待される。また，劇症1型糖尿病は，欧米白人での報告がほとんど認められず，日本及び東アジアからの報告が大部分であることから，我が国での解析が必須である。日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究会では，オールジャパンで症例集積を行い，257例の劇症1型糖尿病を対象に60万個のSNP (single nucleotide polymorphism) を用いたゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) を行った¹⁰⁾。その結果，従来から候補遺伝子解析で知られていたHLAクラスII領域に強い関連を確認すると共に，HLA以外では初となる遺伝子座を第12染色体短腕にマップした(図6)。微細マッピングの結果，最も強い関連を示したマーカーはCSAD上に存在した。CSAD

図7 CSAD/lnc-ITGB7領域の遺伝子が劇症1型糖尿病に関与するメカニズム

はタウリンの生合成における律速段階の酵素 cysteine sulfinic acid decarboxylase (CSAD) をコードする遺伝子である。タウリンは、抗酸化作用、浸透圧調節、膜安定化作用ならびにミトコンドリア機能等を介し、抗炎症作用や細胞保護作用を有することが知られている。膵ランゲルハンス島に関しても、ストレプトゾトシンによる糖尿病や1型糖尿病において、タウリンが膵β細胞を破壊から保護することが報告されている。このことから、CSADの変異・多型が細胞保護作用の低下、膵ランゲルハンス島の脆弱性を介し、1型糖尿病の劇症化に関与する可能性が考えられる。また、CSAD領域には、長鎖ノンコーディングRNA (long non-coding [lnc] RNA) をコードする遺伝子 (*lnc-ITGB7-1*) が重複して存在する (図7)。劇症1型糖尿病と強い関連を

示した多型は、隣接する遺伝子*ITGB7*の発現に強く影響し、劇症1型糖尿病感受性のアリルは*ITGB7*の発現を増加させる。*ITGB7*がコードしているのは、インテグリンβサブユニット7 (integrin subunit beta 7: *ITGB7*) と呼ばれる接着分子で、白血球が炎症臓器へ移動・侵入・接着する際に働くことから、今回同定した遺伝子が*ITGB7*の発現増加を介し、膵ラ氏島の破壊を増強することで、劇症1型糖尿病に関与する可能性も考えられる (図7)。すなわち、ラ氏島の脆弱性と破壊増強の両面で劇症1型糖尿病に関与する可能性がある。今回同定した多型は、劇症1型糖尿病と強い関連を示すが、自己免疫性1型糖尿病 (急性発症典型例) とは関連を示さないことから、1型糖尿病の劇症化に関与する遺伝子と考えられる。この遺伝子の詳細を解明し、

その機能異常を是正することにより，1型糖尿病の劇症化や膵β細胞機能の完全廃絶を阻止できる可能性があり，今後の進展が期待される。

因・誘因に関する前述の研究成果をさらに発展させ，1型糖尿病の根本解決へと展開することが望まれる。

おわりに

インスリン製剤やデバイスの進歩によって，1型糖尿病の治療は格段に改善されたが，根本解決には至っていないのが現状である。成因を明らかにして分子機序に基づいた予知・予防・治療の方法を確立することが急務である。成

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：池上博司；講演料（アステラス製薬，MSD，興和創薬，大日本住友製薬，テルモ，日本イーライリリー，ノボノルディスクファーマ），寄附金（アステラス製薬，大塚製薬，小野薬品工業，協和発酵キリン，ジョンソン・エンド・ジョンソン，第一三共，大日本住友製薬，武田薬品工業，田辺三菱製薬，日本ベーリンガーインゲルハイム，ノボノルディスクファーマ，バイエル薬品）

文献

- 1) 川崎英二，他：急性発症1型糖尿病の診断基準（2012）の策定—1型糖尿病調査研究委員会（劇症および急性発症1型糖尿病分科会）報告—。糖尿病 56 : 584–589, 2013.
- 2) Fukuda M, et al : Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic beta-cells and stability of diabetic control. Diabetes 37 : 81–88, 1988.
- 3) Ikegami H, et al : Genetics and pathogenesis of type 1 diabetes : prospects for prevention and intervention. J Diabetes Invest 2 : 415–420, 2011.
- 4) Kawabata Y, et al : Asian-specific HLA haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to type 1 diabetes. Diabetes 51 : 545–551, 2002.
- 5) Kawabata Y, et al : Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes : fulminant, slowly progressive and acute-onset. Diabetologia 52 : 2513–2521, 2009.
- 6) Ina Y, et al : Rare human leukocyte antigen genotype in two siblings with type 1 diabetes in a Japanese family clustered with type 1 diabetes. J Diabetes Investig 8 : 762–765, 2017.
- 7) Kishi A, et al : The onset of diabetes in three out of four sisters : a Japanese family with type 1 diabetes. A case report. Endocrine J 56 : 767–772, 2009.
- 8) Nakamura K, et al : Type 1 diabetes and interferon therapy : a nationwide survey in Japan. Diabetes Care 34 : 2084–2089, 2011.
- 9) Baden MY, et al : Characteristics and clinical course of type 1 diabetes mellitus related to anti-programmed cell death-1 therapy. Diabetol Int 10 : 58–66, 2018.
- 10) Kawabata Y, et al : Genome-wide association study confirming a strong effect of HLA and identifying variants in *CSAD/Inc-ITGB7-1* on chromosome 12q13.13 associated with susceptibility to fulminant type 1 diabetes. Diabetes 68 : 665–675, 2019.