内科学の展望（第8回）

—代謝内分泌疾患を中心として—

D 1. 糖尿病の発症機序に関する最近の知見

東京大学医学部第三内科

小坂 樹徳

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1980—ENDOCRINE METABOLIC DISEASES—

D 1. RECENT PROGRESS IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS

Kinori KOSAKA, MD

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

糖尿病の成因は未だ明らかでないが、糖尿病に関する知識の進歩に照らし、糖尿病の病型分類とその背景、ならびに各病型の発症機序に関する最近の知見を述べ、考察を加えたい。

I. 糖尿病の病型分類—国際的動向

最近10数年における糖尿病の成因に関する研究、長期にわたるprospectiveな疫学的・臨床的研究などにより、糖尿病は不均一な疾患であることが従来にもまして明らかになってきた。

糖尿病は遺伝的背景、発症年齢、発症過程、代謝異常の程度、治療に対する反応性、経過、予後など極めて多彩なため、それぞれの特徴をとらえた病型分類が提唱されたが、いずれも不完全で大方の賛同をえなかつた。そのため異なる研究機関から報告された成績を相互に比較することは困難で、有用性も限られていたので、国際的に統一した見解をもつ必要性が示摘されていた。この要望に応え、NIH: National Diabetes Data Group (1979)¹⁾、WHO Expert Committee (1980)²⁾は次のような病型分類を提案・勧告した。

(1) インスリン依存性でケトosis傾向のある糖尿病は、第6染色体の特定のHLA抗原と関連し、膵島細胞抗体とも関連することから明確な一つのsubclass (Type I, インスリン依存性糖尿

病: IDDM) と考えた。このタイプの糖尿病はどの年齢層にも発症することから、小児糖尿病というような発症年齢に基づく区分は排除した。

(2) 非インスリン依存性でケトosis傾向のない糖尿病で、他の疾患などによる二次的でない場合は、明確な第2番目のsubclass (Type II, 非インスリン糖尿病: NIDDM) と考えた。

(3) 他の特定の状態や症候群によつて惹起された糖尿病は第3のsubclass (other types) とし、既知の、あるいは推定される原因により、さらに区分される。

表1は日常临床上とくに重要なIDDM, NIDDMについて明らかにされてきた特徴を臨床像、遺伝、病理・病態生理に分け、まとめたものである。二つの病型は遺伝的背景や発症因子、従つて発症機序を異にする疾患単位とも考えられてきたので、特に重要と思われる知見を述べる。

II. 糖尿病の遺伝的背景と環境因子の関与

糖尿病の発症機序の考察には遺伝を除外できない。これまでも広範な研究が行なわれたが、“Diabetes Mellitus—A Geneticist's Nightmare” (Neel J V, 1976) で、詳細はなお不明である。疾病の遺伝的研究の中でしばしば貴重な情報を提供するのは一卵性双生児についての研究である。

表1. インスリン依存性糖尿病 (IDDM) と非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) の特徴

	IDDM	NIDDM
臨床像		
発症前・時肥満	—	80%以上で+
発症年齢 (頂点)	一般に若い (10~14)	一般に成年以降 (45~60)
発症	急激	緩徐
ケトーシス傾向	通常	まれ
遺伝		
第一度近親における糖尿病	+	+
特定の HLA 抗原との相関	+	—
発症前のインスリン分泌不全	—(〜+)	+
病理・病態生理		
insulinitis	しばしば(+)	おそらく(—)
膵島β細胞	↓↓↓	↓
インスリン分泌	↓↓↓	↓
発症時 ICA	+	—(〜+)
自己免疫疾患の合併	+〜—	—
ウイルス感染	+	—

(小坂, 1980)

とくにdiscordantを分析することによつて、発症における遺伝と環境の役割を一層明確にできる場合があるからである。Pykeら³⁾は40才未満発症の糖尿病の半数がdiscordantであり、40才以降発症例では殆どがconcordantであること、第一度近親者に糖尿病を認める割合は前者で16%、後者で65%であることから、若年発症例では環境因子が、成人発症例では遺伝が、それぞれ重要であると推定した。Pykeらの一連の成績は、糖尿病の発症機序を考察する者から、多大の注目を集めている。

III. インスリン依存性糖尿病 (IDDM) の発症機序

1. IDDMとHLA抗原との相関

IDDMの遺伝的背景に関し、近年俄かに注目されてきたのが特定のHLA抗原との相関である。HLAは移植免疫に関連して発達してきた研究領域であるが、諸疾患ことに自己免疫疾患に対する感受性あるいは抵抗性に影響するものとして関心を集めている。HLA抗原には人種差がある。表2はこれまで報告された各人種のIDDMと正相関

するHLA抗原、およびそれぞれ問題のHLA抗原間に認められる連鎖不平衡から、各人種のIDDMと正相関するHLA haplotypeをまとめたものである。先ず注目されるのは人種をこえてIDDMと相関するのはDR抗原であり、他のlocus抗原には人種差のあること、次いで白人とアメリカ黒人ではDRw 3系, DRw 4系の2組のhaplotypeとの相関があるのに、われわれの成績では日本人はDRw 4系、中国人はDRw 3系それぞれ1組のhaplotypeとのみ相関することが認められるにすぎないことである。特に日本人ではDRw 3, Dw 3は極めて低率であるので、DRw 3系抗原とIDDMとの相関は今後とも多数例につき検索の要があろう。

2. IDDMと自己免疫、とくに血中膵島細胞抗体 (ICA) の推移

IDDMの発症機序に関し注目されてきたのが膵島障害と自己免疫機構との関連である。

発症後間もなく死亡したIDDM患者の膵島にリンパ球浸潤と破壊を伴う特異なinsulinitisを認めること、IDDMにはしばしば自己免疫疾患が合併

表2. 各人種のIDDMとHLA抗原の相関

	A	C	B	D	DR
白人(コカシア人)	(A ¹ -) (A ² -)	(Cw3)	-B 8 -B 15	-Dw3 -Dw4	-DRw3 -DRw4
日本人		(Cw1)	-Bw54	-DYT	-DRw4 (4×7)
中国人			[B17] [Bw54]		-DRw3
アメリカ黒人			B 8 B 15		-DRw3 -DRw4

( ) 内は、単独では有意の相関はないが、連鎖不平衡によるもの
 [ ] 内は、症例を増せば、有意の相関の成立が予測されるもの

(小坂, 1980)

すること、それに関連する臓器特異抗体の出現がそれぞれ高率であることが以前から指摘されていた。1974年自己免疫疾患を伴うIDDM患者の血中に、膵島細胞と特異的に結合する免疫グロブリン、すなわち膵島細胞体(ICA)が存在することが示され、これを契機にIDDM発症とICAの推移ならびにHLA抗原との関連が検討された⁹⁾。その結果、血中ICAの陽性率は、IDDM発症直後には80%以上、数カ月～1年後は50%、2～3年後には20%前後であること、ICAが長く血中に証明される症例ではHLA-B8, DRw3が有意に高率であることが判明してきた。

これらの知見の意義は後に考察する。

3. IDDMの発症とウイルス感染

IDDMの発症に関連する環境因子として、古くから注目されてきたのがウイルス感染である。

小児IDDMの発症には季節差があり、しかもウイルス感染との関連が推定されること、ウイルス疾患流行後にIDDM発症率が高くなる場合があること、ウイルス感染後に糖尿病の急性発症をみることがあること、IDDM発症後間もなく抗ウイルス中和抗体の上昇する症例があることなどが指摘され、また特定のウイルスで特定の種のマウスに糖尿病をおこしうることが注目されている。

近年小児IDDMの季節的変動は問題のHLA陽性例のみに認められ、しかもIDDMが高率に発症

する季節は、Coxsackie Bウイルス流行期の2～3カ月後であることから、糖尿病感受性遺伝子をもつ小児は該ウイルス感染後に膵島が障害され、IDDMを発症する可能性が推論されている⁶⁾。

最近興味ある症例が報告された⁷⁾。気道感染症罹患後3日目に、ケトアシドーシスをおこして入院、7日後に死亡した10才の少年の膵にinsulinitisを認め、膵からCoxsackie B変異株が分離された。臨床経過に伴ってこのウイルスに対する抗体価が上昇した。分離したウイルスを4種のマウスに接種したところ、Encephalomyocarditis virus M株接種で糖尿病をおこすSJLマウスに高血糖とinsulinitisをおこし、その膵β細胞内に同種のウイルスが証明された。この報告はウイルス感染とIDDM発症との直接的関連を強く示唆するものとして注目される。

4. IDDM発症機序の推定

IDDMの発症機序の詳細は今日なお明らかでないが、それを考察には上述した知見は特に重要であろう。

他の自己免疫疾患におけるそれぞれの臓器特異抗体の動きとちがい、ICAの陽性率は発症間もないIDDMで著しく高率であり、その後順次低率となる特異な推移は、環境因子たとえばdiabetogenicなウイルス感染が最初の重要なstageであり、その後何らかの機構を介して急速にICAが

産生されることが推定される。相関する特定のHLAがIDDMの発症にいかに関与し、リスクをいかに高めているか明らかではないが、IDDM感受性遺伝子は特定のHLA-D,-DR抗原と連鎖しており、直接 β 細胞を障害するウイルスに対する感受性を介してIDDMの発症を促進するか、膵島ウイルス感染に対する免疫反応を規定するものかもしれない。いずれかの、あるいは他の機序によって膵島はinsulinitisをおこし、 β 細胞は強く障害されてインスリン分泌はほぼ完全に消失し、急速にIDDMが発症するものと推定されようが⁹⁾、機序の詳細は今後の研究にまたねばならない。

白人IDDMは二つのHLA-haplotypeと相関することは上述したが、それぞれにIDDM感受性遺伝子が連鎖してIDDMの発症に関与し、IDDMも不均一であるとの考えも提示されている。Rotterら⁹⁾はHLA-B8と相関するIDDMは自己免疫型とも呼ぶことが可能で、Dw 3が高率、B 7が低率で、ICA陽性率が高く、外来インスリンに対する抗体産生は乏しく、細小血管症をおこし易いなどの特徴があり、一方B 15と相関するIDDMはCw 3とも相関し、自己免疫疾患やICAとの関連は乏しく、外来インスリンに対し抗体を産生し易い病型と考えられるとした。Doniachら¹⁰⁾は自己抗体の特徴からIDDMを二つの亜型に分類されるとし、Irvine¹¹⁾は、発症過程において推定される自己免疫とウイルス感染の関与の有無・程度からIDDMを三つの亜型に区分されるであろうという。

IV. 非インスリン依存性糖尿病 (NIDDM) の発症機序

1. NIDDMの遺伝的背景—インスリン分泌不全

NIDDMは遺伝的に強く規定されと考えられながら、そのgenetic markerは明確にされていない。かつて異常インスリン説、synalbumin説、インスリン活性化障害説、glucose-fatty acid cycle説などが提唱されたが、今日では殆ど全くなえりみられなくなつた。

NIDDMの遺伝あるいはそれに結びつく可能が

強いと現在考えられているのは、グルコース負荷後の早期インスリン反応の乏しい特徴あるインスリン分泌不全で、low insulin responseとよばれている。われわれの検索¹²⁾によれば、治療開始前の空腹時血糖値が140mg/dlをこえていたか、糖尿病性網膜症が明らかに存在した糖尿病患者の100 g GTTにおける血中インスリン反応は、糖忍耐力低下の程度により違いはあるが、健常者および糖忍耐力低下を招く糖尿病以外の諸病態より等しく低反応であり、治療により糖忍耐力が著しく改善し正常型をしめすに至つた例でも依然低反応であり、とくにグルコース負荷30分後のインスリンの上昇が明らかに乏しい(図1)。

確実な糖尿病患者に認められるインスリン反応の特徴ある低下は、prediabetic stateであることが強く推定される両親が糖尿病であるものでは、表3にみるように検査時年齢とは無関係に約60%であつた¹²⁾。この成績はインスリン分泌不全が遺伝的に規定される可能性を示唆するが、Luftら¹³⁾は独自の方法で一卵性双生児の糖尿病につき広く検討し、low insulin responseは遺伝的に規定されるとしている。

われわれ¹²⁾およびFajans¹⁴⁾は、経過観察中に空腹時血糖値が上昇し、確実な糖尿病へ進行したものは、以前よりlow insulin responderであつたことを認めている。

Low insulin responderがNIDDM発症にhigh riskをもつものか否かという重要な課題に対する解答をうるには、長期にわたるprospectiveな研究が必要である。図2はimpaired glucose toleranceと判定された225例をインスリン反応が糖尿病と同程度に低反応(diabetic)であつたものと、しからざるものに区分し、その後の糖尿病の発症を8年間にわたりprospectiveに追跡した成績である¹⁵⁾。後者でも糖尿病の発症は皆無ではなかつたが、前者における糖尿病発症率はいずれの追跡期間でも有意に高率であつた。

2. NIDDM発症機序の推定

NIDDMの発症機序を考える場合、prediabetic

図1. 確実な糖尿病およびその他の諸種疾患における100g OGTTの血糖曲線と血中インスリン反応 (Kosaka, et al, 1977)¹²⁾

表3. 両親がともに糖尿病であるものの検査時年齢と100g GTTにおけるインスリン反応がdiabeticであるものの割合

検査時年齢	検査した症例数	diabetic 反応	
		症例数	%
15~30	13	8	61.5
31~40	22	13	59.1
41~56	22	15	68.2
計	57	36	63.2

(小坂ら, 1977)¹²⁾

stateからすでに認められる low insulin response はとくに重視すべきである。NIDDMの発症因子の中で最も重要な因子は過食と肥満である。糖尿病患者では、同年令の健常者に比べ高度肥満の既往をもつものが著しく高率であることから、容易に理解される場所である。肥満はヒトにおけるインスリン抵抗性の中で最も普遍的にみられる状態で、インスリン標的細胞におけるインスリン・レセプターは affinity は変らないが sites は減少し、インスリン効果も低下している。

図2. 管理開始時の100g GTTがimpaired glucose toleranceを示したものにおけるIRI responseとdefinite diabetesの経年発症率 (小坂ら, 1980)¹⁵⁾

非糖尿病患者では、肥満などインスリン抵抗性に
応じてインスリン分泌を亢進させ、代謝を正常か
それに近い状態におく能力を保持していると思
われる。low insulin responderであるprediabeticsで
もこの能力は全く欠除してはいないが、はるかに
限定されており、体内インスリン抵抗性の増大と
その持続とがその能力をこえる場合はインスリン
分泌不全が増悪し、インスリン作用の不足が形成
される過程であり、この過程こそNIDDMの発症機
序と考えられる。この過程が一定の限界をこえた
時点を、われわれは何らかの検査法によつて糖尿
病が発症したと判定しているものと考えてよい。

むすび

最近10数年にわたる研究の進歩によつて、糖尿
病は、遺伝的背景と環境因子とを異にする不均一
な疾患であることを示唆する知見が従来にもまし
て集積された。糖尿病をインスリン依存性と非依
存性に大別するのが今日の世界の大勢であり、こ
の病型分類の背景となる事実と、それぞれの病型
の推定される発症機序について述べた。

糖尿病の病型はさらに分析され整理されて行く
であろう。とくに糖尿病のgenetic markerが探究
され、発症に導く環境因子と発症機序が追究され
るであろう。これらの研究は“*What is diabetes?*”
という糖尿病の基本的命題へ解答を与え、糖尿病
の早期診断、治療法の確立という時代の要請に応
え、さらに糖尿病発症予防への道をも開拓して行
くであろうと考える。

文 献

- 1) National Diabetes Data Group, NIH: Clas-
sification and diagnosis of diabetes mellitus and
other categories of glucose intolerance. Dia-
betes 28: 1039, 1979.
- 2) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus:

Second Report, Technical Report Series 646,
WHO, 1980.

- 3) Pyke DA and Nelson PG: Diabetes mellitus
in identical twins. The Genetics of Diabetes
Mellitus (ed. by Creutzfeldt W, et al) Springer-
Verlag, 1976, p194.
- 4) 小坂樹徳, 他: 糖尿病の成因に関する研究:
第1報 東京, 沖縄, 台湾におけるインスリ
ン依存性糖尿病と HLA. 日内会誌 68: 153,
1979.
- 5) Irvine WJ, et al: Pancreatic islet-cell anti-
bodies in diabetes mellitus correlated with the
duration and type of diabetes, coexistent auto-
immune disease and HLA type. Diabetes 26:
138, 1977.
- 6) Rolles CJ, et al: Etiology of juvenile diabetes.
Lancet II: 230, 1975.
- 7) Yoon JW, et al: Virus-induced diabetes
mellitus. Isolation of a virus from the pancreas
of a child with diabetic ketoacidosis. New
Engl J Med 300: 1173, 1979.
- 8) 小坂樹徳: 糖尿病の不均一性と成因をめぐ
る最近の動向. 最新医学 34: 1164, 1979.
- 9) Rotter JI and Rimoin DL: Heterogeneity
in diabetes mellitus-update 1978. Evidence
for further genetic heterogeneity within
juvenile-onset insulin-dependent diabetes mel-
litus. Diabetes 27: 599, 1978.
- 10) Bottazzo GF, et al: Autoimmunity in juvenile
diabetes and their families. Brit Med J 2:
165, 1978.
- 11) Irvine WJ: Classification of idiopathic diabetes.
Lancet I: 638, 1977.
- 12) 小坂樹徳, 他: 糖尿病診断における血中イン
スリン測定の意義. 日内会誌 66: 15, 1977.
- 13) Efendic S, et al: Studies on low responders.
Acta Endocrinologica Suppl 5: 3, 1979.
- 14) Fajans SS: The natural history of diabetes
mellitus. The Genetics of Diabetes Mellitus.
(ed. by Creutzfeldt W, et al) Springer-Verlag,
1976, p64.
- 15) 小坂樹徳, 他: インスリン非依存性糖尿病の
発症過程に関する prospective study. 日内会誌
69: 216, 1980.