



I 型糖尿病

馬場谷 成¹⁾，池上博司²⁾

1) 近畿大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 講師

2) 近畿大学 医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科 主任教授

本特集では、「インスリン分泌機構とその異常」がテーマであるが、本稿ではインスリン分泌異常を示す最たる疾患、1型糖尿病について概説する。1型糖尿病は、「体内でインスリンを分泌する唯一の細胞である膵β細胞が、なんらかの理由により破壊され、インスリン分泌が枯渇して発症する糖尿病」である。通常は、膵β細胞だけが臓器特異的に破壊され、絶対的インスリン欠乏により発症するため、インスリン依存状態、すなわち、外部からのインスリン投与なしでは生命を維持できない状態に至る。最近では、インスリン製剤やデバイスの進歩が1型糖尿病患者のQOL改善に寄与し、血糖管理の困難さは若干軽減されているものの、インスリン注射が生命維持に必須という意味では、根本的解決には至っていない。本稿では、1型糖尿病の発症予知・予防に向けた病因・病態について、また最近の治療について解説する。

1 型糖尿病の分類

1型糖尿病は成因論的に2つのタイプに大別される。すなわち、膵ランゲルハンス島抗原に対する自己抗体（膵島関連自己抗体）が検出され、膵島破壊に自己免疫の関与が考えられる「自己免疫性(1A)」と、その成因がいまだ明らかではない「特発性(1B) = 非自己免疫性」に分けられるが、1型糖尿病の大部分は自己免疫性機序で発症すると考えられている。

临床上は、発症・病態の進行スピードによって分類されることが多く、日本糖尿病学会1型糖尿病調査研究委員会により、それぞれの診断基準が策定されている。典型的な「急性発症1型糖尿病」¹⁾に加えて、膵β細胞破壊がゆっくり進行する「緩徐進行1型糖尿病」²⁾、膵β細胞破壊が急激に進行する「劇症1型糖尿病」³⁾に分類される。急性発症および緩徐進行1型糖尿病は膵島関連自己抗体が証明できるため自己免疫性に、劇症1型糖尿病は原則

として膵島関連自己抗体が証明できないままインスリン依存状態に至るため、特発性に分類される。図1に急性発症1型糖尿病の自然経過と病態(病期)を示す。膵β細胞の残存がまだ十分な時期(正常領域)では無症状である。その後、膵β細胞が徐々に枯渇し、境界域、インスリン非依存状態、インスリン依存状態へと進行する。急性発症1型糖尿病では正常領域、境界域、インスリン非依存状態で発見されるのはきわめてまれで、通常はインスリン依存状態で糖尿病が顕性化して受診し、診断に至る。高血糖症状(口渴、多飲、多尿、体重減少)を生じてから、ケトーシス、ケトアシドーシスに陥るまでが短期間(3ヵ月以内)である。劇症1型糖尿病は、急激な膵β細胞量の低下を認めるため、症状出現後急速にケトーシス(1週間前後以内)に至り、診断・治療が遅れると生命に危険が及ぶ⁴⁾。緩徐進行1型糖尿病は、その名のとおり、病態進行のスピードは緩徐であり、糖尿病発症からインスリン治療開始まで3ヵ月以上を要し、さらにインスリン依存状態となるまで年単位の期間を必要とする(表1)。

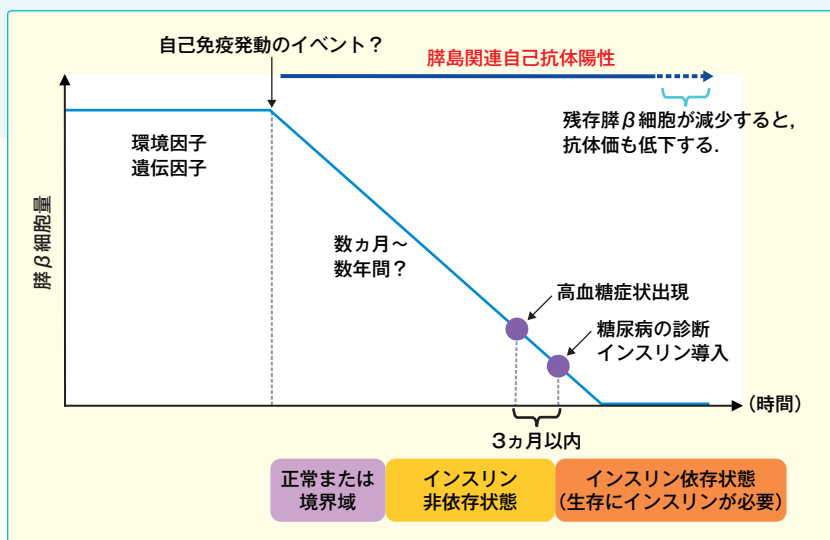


図1 急性発症1型糖尿病の自然経過と病態(病期)

1型糖尿病の病因

遺伝疾患としての1型糖尿病

糖尿病の大部分を占める2型糖尿病では、家系内に2型糖尿病患者を有する症例に多く遭遇するが、1型糖尿病で家系内に1型糖尿病患者を有する症例はきわめて少ない。このため、発症に遺伝素因が関与していないように考えられがちであるが、それは誤りである。1型糖尿病の家族歴が確認されにくいのは単に、本邦の一般人口における1型糖尿病の有病率(0.01～0.02%)が、2型糖尿病(8%程度)に比しきわめて低いことに起因する。1型糖尿病患者の同胞(兄弟姉妹)を解析した統計では、その有病率は1～4%と、一般集団に比べると100倍以上の高率となることが報告され、遺伝素因が疾患発症に関与することが示されている⁵⁾。ただし、家族は遺伝因子のみならず環境因子も共有しているため、家族内集積率のみで遺伝因子の関与を証明することはできない。この問題を解決するには、双生児比較が必要である。本邦では、二卵性双生児での1型糖尿病一致率は7.6%であるのに対し、一卵性双生児では47.3%と高率である⁶⁾。双生児は同等の環境因子を有すると考えると、この発症率の差は、共通に有している遺伝子の差を反映しているものと考えられる。また逆に、一卵性双生児での1型糖尿病一致率が47.3%であるということは、遺伝素因以外の要素(環境因子やエピゲノムなど)が約半数関与しているものと考えられる。1

型糖尿病発症に関連する環境因子としては、ウイルス感染、食物、妊娠、精神的ストレスなどがある。

このように1型糖尿病は遺伝因子と環境因子の相互作用により発症する。また、遺伝因子、環境因子も、それぞれ複数の因子によって構成されている(多因子疾患)⁷⁾。1型糖尿病は複数の遺伝子が関与し、それぞれが発症の“しやすさ(疾患感受性)”を規定するため、1型糖尿病の遺伝子は疾患感受性遺伝子と呼ばれている。このうち、最も重要な1型糖尿病感受性遺伝子座は、第6染色体短腕上に存在するhuman leukocyte antigen (HLA)-クラスIIである。HLA-クラスIIは抗原提示細胞に発現し、免疫応答の開始時に機能する。現在、クラスII領域のDRおよびDQ遺伝子が、最も重要な1型糖尿病疾患感受性遺伝子と考えられている^{5, 7-9)}。異なる病型(急性発症1型糖尿病、劇症1型糖尿病、緩徐進行1型糖尿病)ではその関連するハプロタイプやその組み合わせも異なることが明らかとなっている(表1)^{8, 10)}。また、表1にHLA-クラスIIも含めた1型糖尿病疾患感受性遺伝子を示す。HLA-クラスI、インスリン遺伝子(*INS*)¹¹⁾、Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 遺伝子(*CTLA4*)¹²⁾、lymphoid protein tyrosine phosphatase (LYP)遺伝子(*PTPN22*)¹³⁾、IL-2 receptor- α 遺伝子(*IL2RA*)¹⁴⁾、Vitamin D receptor 遺伝子(*VDR*)¹⁵⁾、v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3 遺伝子(*ERBB3*)、C-type lectin domain family 16, member A 遺伝子(*CLEC16A*)¹⁶⁾、small ubiquitin-related modifier 4 (SUMO4) 遺伝子