

連載

糖尿病に合併する感染症

第1回

糖尿病発症 に関わる ウイルス 感染症

—糖尿病ウイルス原因説—

永淵正法

九州大学大学院 医学研究院 保健学部門 病態情報学

Key
Words

1型糖尿病, ウイルス,
ヘンレ・コッホの4原則, 免疫防御

要旨

ウイルスによる糖尿病は日本糖尿病学会の分類では、二次性糖尿病の「その他の疾患、条件に伴うもの」の感染症に分類されている。すなわち、風疹ウイルス（先天性風疹）、サイトメガロウイルス、Epstein-Barrウイルス、コクサッキーウイルス、オタフクカゼウイルスなどが糖尿病を引き起こすと認識されている。なかでも、先天性風疹児に併発する糖尿病は、ウイルス原因説の有力な根拠である。一方、1型糖尿病は自己免疫で発症するタイプAと、特発性と称するタイプB分類に分類されており、タイプBの原因の主な候補はウイルスである。1型糖尿病の約20%、そのサブタイプである急激な発症様式を示す劇症1型糖尿病患者では約70%の症例に、発熱、上気道炎など風邪症状を伴うことから、いわゆる風邪ウイルスが1型糖尿病発症の原因であることが疑われている。さらに、これまで多くの糖尿病誘発候補ウイルスに関する研究から、ヒトで糖尿病発症時に感染が認められ、膵島にウイルスが存在することが繰り返し証明されている。また、実験研究では、脳心筋炎（EMC）ウイルスを用いて、糖尿病誘発性の高い変異株（EMC-D）ウイルスの特性、感染防御、膵島細胞傷害のメカニズムなど、多くの基礎的研究の知見が蓄積されている。このように多くの臨床的あるいは基礎的研究から、ウイルスが糖尿病発症の原因であることが強く示唆されるが決定的な証拠は乏しい。その理由は、病原体としての古典的な証明法であるヘンレ・コッホの4原則を満たすような、ウイルスによる糖尿病誘発性の適切な検定システムが欠如しているためである。ウイルス感染症による膵島障害と糖尿病発症メカニズムの全貌を明らかにするためには、ウイルスと宿主要因いずれをも明らかにするための総合的なアプローチが必要である。

はじめに

ウイルス感染が糖尿病の発症にかかわる可能性は長年にわたり論議的であった。とくに近年、膵島細胞が高度に破壊されるインスリン依存(1型)糖尿病に、しばしば発熱、上気道炎症状などの感染徴候が先行することから、なんらかのウイルスが糖尿病発症にかかわるのではないかと再び注目されている。しかしながら、これまで糖尿病のウイルス原因説に関して数多くの臨床的あるいは実験的な知見が積み重ねられているが、直接の証拠は乏しいのが実情である。本稿では、これまでの臨床的あるいは実験研究で積み重ねられてきたウイルス糖尿病に関する知見を整理するとともに、著しい進歩を遂げている生体防御システムにかかわる最新の知見について概説する。

1型糖尿病の発症におけるウイルスの関与

膵島細胞が高度に破壊されインスリン分泌が枯渇する(空腹時血中CPR < 0.5 ng/ml)患者群を1型糖尿病として分類。約80%に膵島自己抗体(抗GAD抗体、抗IA-2抗体)が存在し、特定のHLAハプロタイプが感受性にかかわることが明らかであることから、大部分は膵島細胞に対する自己免疫機序が1型糖尿病発症の原因であるとされている。一方、1型糖尿病の約20%、そのサブタイプである急激な発症様式を示す劇症1型糖尿病患者では、約70%の症例に発熱、上気道炎など風邪症状を伴うことから、ウイルス感染は単なる随伴病ではなく糖尿病発症の原因であることが疑われている。Notkinsらは、致死的なウイルス感染によって死亡した250例の小児の膵

島を細胞病理学的に検索し、コクサッキーB群ウイルス感染7例中4例、サイトメガロウイルス感染45例中20例、重症水痘患者14例中2例、先天性風疹児45例中2例にそれぞれウイルス抗原を検出している。このことは、重症のウイルス感染では、少なくとも一部は膵島でもウイルスが増殖し、ヒト膵島β細胞を障害することを示唆する知見である。しかしながら患者から分離されたウイルスが実験動物に糖尿病を誘発できた報告はきわめてまれであり、1型糖尿病発症ウイルス原因説がなかなか確定できない。

ヒトの1型糖尿病に関連するウイルスとしては、コクサッキーB群ウイルス、風疹ウイルス、ムンプスウイルス、サイトメガロウイルス、EBウイルス、水痘帯状ウイルス、ヒトヘルペスウイルス6(HHV6)、レトロウイルス、ロタウイルスなどが挙げられる。動物では、脳心筋炎(EMC)ウイルス、コクサッキーB4ウイルス、mengoウイルス、レオウイルス、レトロウイルス、など、多くのウイルスが実験的糖尿病を誘発できることが知られている(表1)。一方、LCMvirusやMHVは自己免

表1 ヒトおよび動物における糖尿病関連ウイルス

ヒト	RNA ウイルス	コクサッキー B 群ウイルス
		A 型肝炎ウイルス
		風疹ウイルス
		ムンプスウイルス
		ロタウイルス
		レトロウイルス
DNA ウイルス	サイトメガロウイルス (CMV)	
	エプスタインバーウイルス (EBV)	
	ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV6)	
動物	RNA ウイルス	コクサッキー B 群ウイルス
		脳心筋炎 (EMC) ウイルス
		Mengo ウイルス
		レオウイルス
		レトロウイルス
		風疹ウイルス
DNA ウイルス	Kilham ラットウイルス	
	サイトメガロウイルス (CMV)	

略語解説

EB: Epstein-Barr / LCM: lymphocytic choriomeningitis / MHV: mouse hepatitis virus / TLR: toll-like receptor / RSV: respiratory syncytial virus / CARD: caspase-recruitment domain / RIG-I: retinoic-acid inducible gene-I / MDA-5: melanoma differentiation-associated gene 5 / IFIH1: interferon induced with helicase C, domain 1 / IFN-γ: interferon γ / TNF-α: tumor necrosis factor α / TGF-β: tumor growth factor β / G-CSF: granulocyte colony stimulating factor / IRES: internal ribosome entry site