



緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM)

小林哲郎

山梨大学 医学部 第三内科 教授

緩徐進行1型糖尿病(SPIDDM)は膵島関連自己抗体(GAD抗体, ICA, IA-2抗体およびインスリン自己抗体など)が検出されなければ, 2型糖尿病(とくに非肥満)と類似した病態を示す1型糖尿病のサブタイプである。内因性インスリン分泌を温存することにより, 血糖値の安定化が得られ, その結果糖尿病性合併症の予防にも貢献する。SPIDDM例は発症(もしくは診断)当初はインスリン分泌能が残存している例が多く, このような症例は早期インスリン治療が内因性インスリン分泌の保護に有効であることがTokyo Studyの結果示された。また, 最近劇症1型糖尿病との膵所見の対比から新たな病態も明らかになっている。本稿では, SPIDDMの臨床面を中心にこれまでのまとめ, Tokyo Studyの成果, さらにはTokyo Study後の新しい知見も紹介したい。

SPIDDMの特徴と診断¹⁻⁴⁾

SPIDDMの臨床的な特徴には, 以下のものがある。

- ①発症時は食事, 内服薬療法で治療が可能なインスリン非依存状態であるが, 数年間観察していると徐々にインスリン分泌能が低下しインスリンが必要となり, 最終的にはインスリン依存状態に移行する。
- ②膵島細胞抗体(ICA), GAD抗体, インスリン自己抗体(IAA), IA-2抗体などの膵島関連自己抗体が重複もしくは単独で, 経過中持続的に陽性を示す。
- ③SPIDDM例の頻度は, GAD抗体陽性例に限ると日本人では2型糖尿病と思われている症例の約8%に認められるが, 欧米諸国では日本よりやや頻度が高く, 約10%となることが明らかになってきた(図1)。
- ④GAD抗体は急性発症1型糖尿病とは異なり, N末端側にユニークなエピトープを有する⁵⁾。
- ⑤発症年齢は30~50歳と中年から高齢であることが多く,

急性発症1型糖尿病の若年期発症に比べ高齢である。

- ⑥β細胞障害の速度は女性に比べ男性のほうが速やかで, ときに発見(診断)時, 糖尿病性合併症を有する例もある。
- ⑦Class II MHCであるHLA-DR4-DQA1*0301-B1*0401との関連がみられるが, 急性発症1型糖尿病と関連す

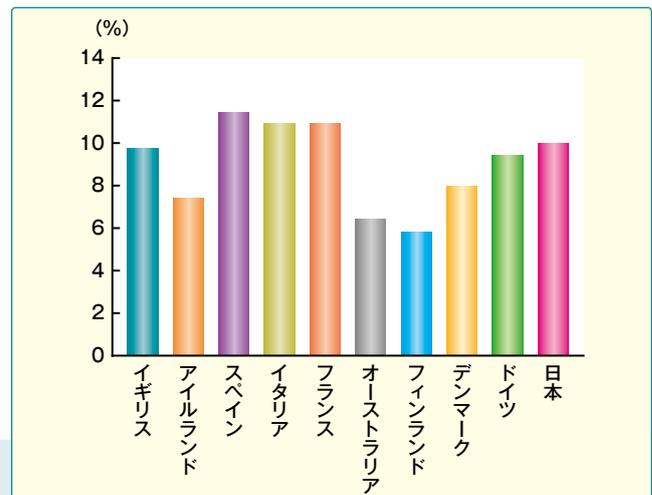


図1 西欧各国およびわが国における2型糖尿病に潜在しているGAD抗体陽性のSPIDDM例の頻度

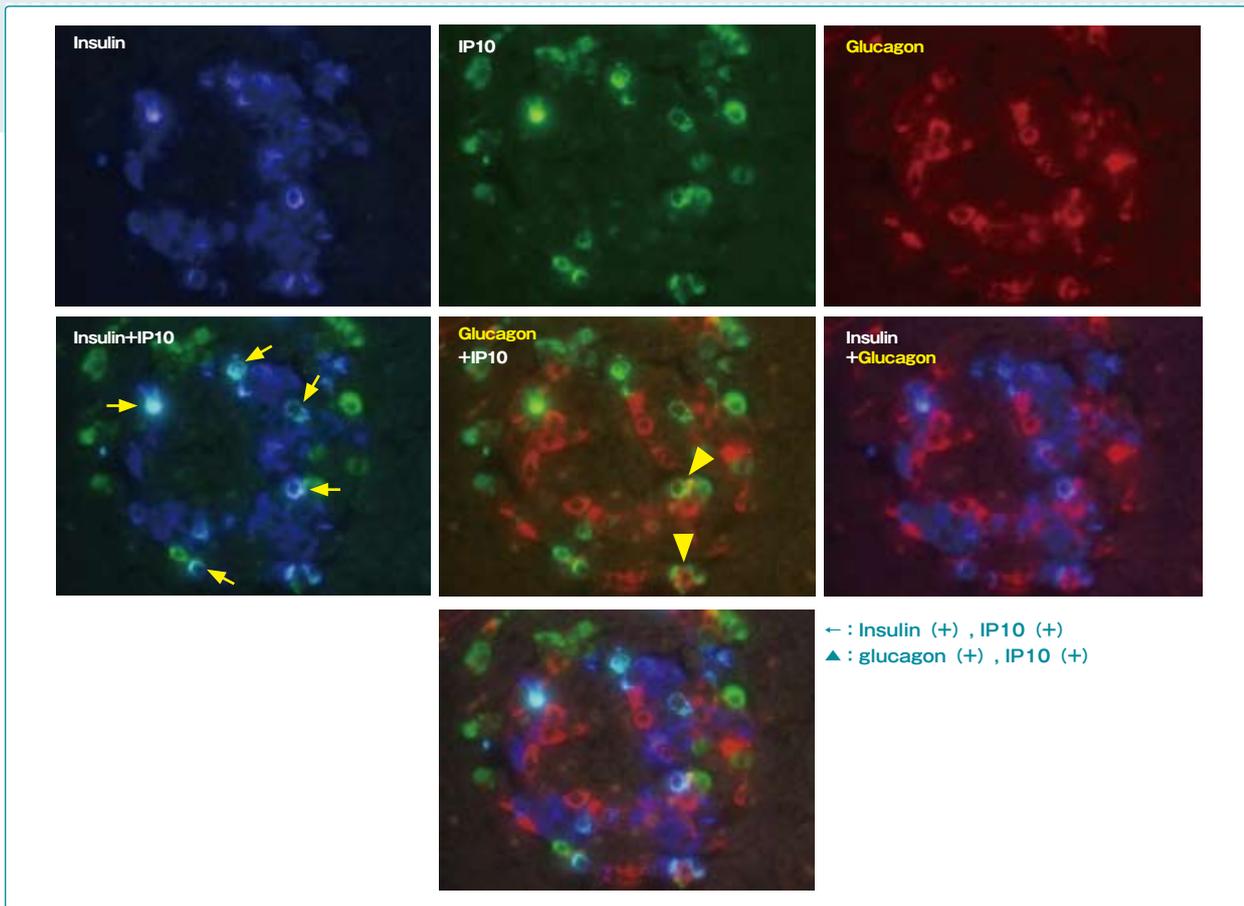


図2 劇症1型糖尿病の膵島におけるCXCL10/IP10、インスリン、グルカゴンの発現(三重染色)
CXCL10/IP10 (緑)はβ細胞(青)のみならずα細胞(赤)や、さらにはその他のタイプの膵島内分泌細胞にも発現している。

るHLA-A24との関連は薄い^{3,4)}。

- ⑧膵病理組織所見上、β細胞は残存している場合が多い。一方、膵外分泌腺組織には著明な萎縮が認められ、しばしば膵島周囲にCD8陽性Tリンパ球浸潤(perinsulinitis)を認める。膵外分泌腺へのCD8陽性Tリンパ球もしくはCD4陽性Tリンパ球の浸潤を認めることもある。
- ⑨膵管造影で膵管、とくに二次膵管の慢性膵炎様の不整所見を認める頻度が高い。

SPIDDMの病因と膵病理組織所見：劇症1型糖尿病との対比から

最近、筆者らはSPIDDM膵と劇症1型糖尿病膵の対比を行い、その病因に関する検討を行った⁶⁾。

エンテロウイルス感染による膵島へのT細胞浸潤とβ細胞障害

劇症1型糖尿病においては、膵島および膵外分泌腺にエンテロウイルス(VP1抗原)を認めた。一方、SPIDDM例ではエンテロウイルス抗原は認められなかった。劇症1型糖尿病においては、ウイルス感染症によりCD8陽性T細胞およびマクロファージの膵島への著明な浸潤(膵島炎)を認めたが、SPIDDM例では膵島炎はごく軽微なものであった。劇症1型糖尿病では興味あることに、すべての膵島内分泌細胞(β細胞、α細胞、その他の細胞)がケモカインであるCXCL10/IP10を発現していた(図2)。加えて膵島内・周囲には、CXCL10/IP10の受容体(CXCR3)を表面に発現したT細胞が浸潤していた。さらに興味あることに、β細胞はCXCL10/IP10に加えてIFN-γを共発現していた。IFN-γはCXCL10/IP10を誘導するサイトカインであり、β細胞みずから