1 型糖尿病の発症予知と予防に関する最近の知見

川崎　英二

はじめに

1 型糖尿病は，若年者に高頻度にみられ，一旦発症するといかなる治療法でも血糖のコントロールが困難であることが多く，糖尿病性合併症をはじめ疾病が患児にもたらす身体的，精神的，社会的影響は多大である．そのためここ 10 年の間に多くの研究者が発症予防に関する研究に力を注いできた．Fig. 1 に示すように，1 型糖尿病は遺伝因子（HLA および non-HLA 遺伝子）を基盤とし，ある種の誘因（環境因子）を契機に自己免疫による膵 β 細胞破壊が惹起され，インスリン分泌不全に陥り発症すると推測されている．近年，分子生物学的手法の著しい進歩に伴い 1 型糖尿病の発症メカニズムに関する研究はめざましい進歩を遂げ，その発症予知，予防についての大規模な検討もなされている．本稿では，1 型糖尿病の発症予知についての新知見，並びに現在進行中の発症予防の Trial について概説する．

1 型糖尿病の発症予知

1．遺伝子レベルでの予知

膵 β 細胞に対する自己免疫が惹起される以前（Stage 1）に 1 型糖尿病の発症リスクが予測できれば，その発症予防もより容易であることが推測される．1 型糖尿病の発症に関与する複数の遺伝子座のうち，発症予知についての詳しい検討がなされているのは，現時点で HLA（IDDM 1）のみである．その中でも HLA クラス II 抗原が 1 型糖尿病の発症に強い相関をもっており，特定の DR, DQ 抗原が発症感受性および抵抗性を示す．しかし 1 型糖尿病患者の 90% 以上に認められるハイリスク HLA は，一般集団の 40～50% にも存在するため，HLA の検索は，あくまでも 1 型糖尿病を“発症しやすい”または“発症しにくい”というレベルの予知にとどまるということに留意する必要がある．現在，米国（Diabetes Autoimmunity Study in the Young；以下 DAISY と略す），ドイツ（German multicenter study designed to define the course of anti-islet autoimmunity from birth in children of

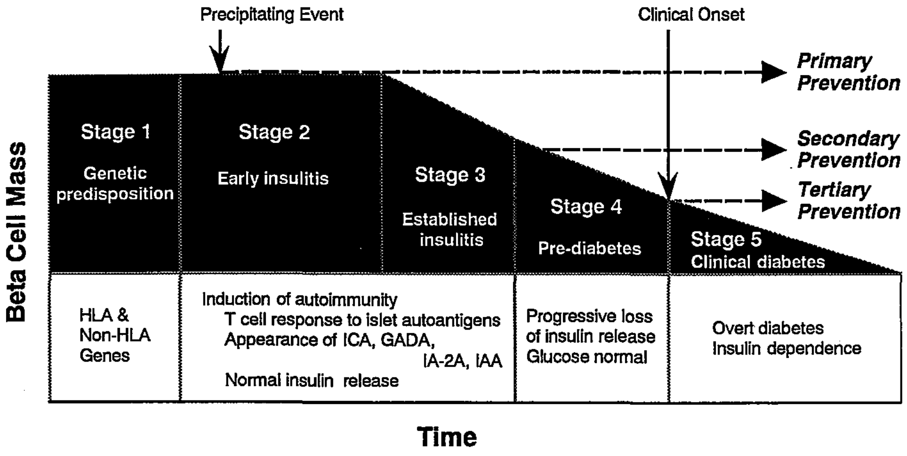

Fig. 1　The natural history of type 1 diabetes mellitus and its prevention strategies (Canadian Journal of Diabetes Care 22 (Suppl 3)：S 24-S 30, 1998 改変).

長崎大学医学部第一内科（〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1）

〔糖尿病 42（10）：829～831, 1999〕

parents with type 1 diabetes；以下BABY-DIAB と略す)，フィンランド (Diabetes Prediction and Prevention；以下DIPPと略す)においてHLA(臍帯血を利用) と1型糖尿病の発症予知に関する出生時からのprospective studyが進行中である．DAISY, BABY-DIABにおける検討では，ハイリスクHLA (DR 3/4, DQB 1*0302)を有する1型糖尿病の第一度近親者では生後9ヵ月より膵自己抗体が出現し，4歳までにその40%が陽性となることが明らかとなった[1]．一方，一般集団においてもそのリスクは第一度近親者に較べ非常に低いが，膵自己抗体出現率とハイリスクHLAの関連が明らかになりつつある．今後これらの研究の進展により，遺伝子検索の発症予知における有用性が明確になるであろう．

2. 膵自己抗体による予知

これは膵β細胞破壊が惹起された後，すなわちStage 2, 3, 4における発症予知を意味する．理論的には，膵β細胞に対する自己免疫の存在は，細胞性免疫および液性免疫の検出により行うことが可能であるが，現時点で膵ラ氏島特異的T細胞の検出法は標準化されておらず，また多数検体を対象としたスクリーニングには不向きである．一方，膵ラ氏島特異的自己抗体の検出法は，近年複数の自己抗原のクローニングにより急速に進歩し，これまでのICAに代わって簡便かつ高感度に測定可能なインスリン自己抗体(以下IAAと略す), GAD抗体, ICA 512/IA-2抗体が測定されるようになった[2]．これら複数の自己抗体の測定により1型糖尿病のハイリスクグループである第一度近親者における発症予知能は100%近くまで近づけることが可能になった．しかし，1型糖尿病患者の80～90%は，1型糖尿病の家族歴を有しない一般集団からの発症であるため，一般集団における効率の良い発症予知がより重要である．スウェーデンや英国におけるCase-Control Studyによる概算では，複数の膵自己抗体の組み合わせ解析にHLA解析を併用しても，一般集団における1型糖尿病の発症リスクは10年で高々25%であったと報告されている[3]．この予知率は一般集団全体における予知率 (0.2～0.3%) に較べ100倍近く高いが，その75%は膵自己抗体陽性でありながら発症に至らない“偽陽性”ということになり，現時点で一般集団へ応用するにはやや問題がある．現在，米国において一般集団の1型糖尿病発症に関するprospective study (DAISY) が遂行中であり，その結果が待ち望まれる．

1型糖尿病の発症予防の試み

Fig. 1に示すように1型糖尿病の発症予防は，Stage 1, 2の時期におけるprimary prevention, Stage 3, 4の時期におけるsecondary prevention および Stage 5 (発症後) におけるtertiary preventionに分けることができる．Tertiary preventionは，発症後の膵β細胞分泌能をいかに保持させるかという試みで，いわば“治療”に近い．ここでは，発症予防という観点から前2者につき紹介する (Table 1)．

1. **Primary prevention** (一次予防)

1型糖尿病の一次予防は，1) すでに進行している膵β細胞破壊の停止，および2) 膵β細胞破壊を来す誘

Table 1 Current Prevention Trials for Type 1 Diabetes

Study	Location	Participants	Intervention
Primary Prevention			
TRIGR	Finland	Newborns with a parent or sibling with type 1 diabetes and with susceptibility as judged by HLA typing	Cows' milk avoidance for al least 6 months of life
Secondary Prevention			
DPT-1 *i.v.*	USA	First-degree relatives aged 4-45 years ; second-degree relatives aged 4-20 years ICA≧10JDF ; Low FPIR ; not DQB1*0602	Insulin, *i.v.* 4days/year & Insulin, *s.c.* twice/day
DPT-1 *oral*	USA	As for i.v. arm except not low FPIR ; age>3 years	Insulin, *oral* 7.5mg/day
DIPP	Finland	Newborns with susceptible HLA and anti-islet autoantibodies	Insulin, *nasal*
ENDIT	Europe Canada USA	First-degree relatives aged<40 years ; ICA≧20JDF	Nicotinamide, *oral*
DENIS	Germany	First-degree relatives aged 3-12 years ; ICA≧20JDF	Nicotinamide, *oral*

因の除去の2つのレベルに分けられる．これまでの研究において，1型糖尿病の“Precipitating Event (Trigger)”として牛乳蛋白の摂取やウイルス感染などの環境因子が強く関わっていることが報告されている．それらの事実に基づき，1型糖尿病の発症率が世界一高いフィンランドにおいて牛乳蛋白除去による1型糖尿病の発症予防 Trial（Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk；TRIGR）が進行中である．これは1型糖尿病ハイリスクグループである第一度近親者の新生児5,000人以上を対象に，生後少なくとも6ヵ月以上にわたり牛乳蛋白を排除することの1型糖尿病発症における予防効果をみる二重盲験試験で，その結果が出るまでには10年以上が必要である．

2. **Secondary prevention**（二次予防）

二次予防は膵β細胞が残存している Stage 2，3，4における介入で，そのゴールは1）膵β細胞に対する自己免疫反応の抑制・停止，または2）non-destructive form への移行にある．これまでに1型糖尿病の二次予防を目的とした pilot study において，その予防効果が検証された薬剤にニコチナマイドとインスリンがある．ニコチナマイドは vitamin B 3 誘導体で膵β細胞障害に関与するフリーラジカルや NO を減少させβ細胞の保護作用を示すとともに，poly（ADP-ribose）synthetase を抑制し，細胞内の NAD を増加させることによって膵β細胞の再生を助長する作用を有している．欧州を中心として1990年代前半よりニコチナマイドの大規模介入試験（European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial：ENDIT, Deutsche Nicotinamide Intervention Study；以下 DENIS と略す）が開始された．1991年より開始された DENIS は1997年にて終了し，その結果が報告された[4]．それによると3～12歳の1型糖尿病の同胞2,415名のうち，ICA≧20 JDF-U でありプロジェクトへの参加に同意した55名をニコチナマイド（1.2 g/m^2/day）投与群（25名）と対照群（30名）に分け，最長5年間にわたって追跡調査した結果，それぞれの群における1型糖尿病の発症率は24%，17%と発症予防効果が認められなかったと報告されている．インスリンの少量皮下および静脈内投与による1型糖尿病発症予防の pilot study は Joslin 糖尿病センターにおいて行われ，有意な発症抑制効果（抑制率83%）を認めた[5]．1994年より米国において約60,000名の第一度近親者を対象とした，少量インスリンの経皮・経静脈的投与による大規模介入試験 Diabetes Prevention Trial-Type 1（以下 DTP-1 と略す）が行われている．また1996年，インスリン分泌が比較的残存している第一度近親者を対象としたインスリンの経口投与による発症予防 Trial も DPT-1 に追加された．その他のインスリン Trial として，インスリンの経鼻投与またはインスリン吸入による Trial も，それぞれフィンランドとオーストラリアにおいて計画されている．

おわりに

現在進行中の発症予防の試みは，一般集団に較べ1型糖尿病の発症率が高い第一度近親者において行われている．しかし，1型糖尿病の80～90% は一般集団からの発症であるため，発症予防のゴールは一般集団における介入であることに他ならない．現時点では，その安全性や費用などの点から一般集団すべてにおける発症予防介入を行うことは不可能であり，今後，確実な予知法に基づく安全かつ有効な予防法の確立が要求される．

文　献

1) Graves PM, Eisenbarth GS (1999) Pathogenesis, prediction and trials for the prevention of insulin dependent (type 1) diabetes mellitus. Adv Drug Deliver Re 35 : 143-156
2) Kawasaki E, Eisenbarth GS (1996) Multiple autoantigens in the prediction and pathogenesis of type 1 diabetes. Diab Nutr Metab 9 : 188-198
3) Dahlquist GG (1999) Primary and secondary prevention on strategies of pre-type 1 diabetes. Diabetes Care 22 (Suppl 2) : B 4-B 6
4) Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, Heinze E, Haastert B, Giani G, Kolb H, and the DENIS Group (1998) The Duetsche Nicotinamide Intervention Study : An attempt to prevent type 1 diabetes. Diabetes 47 : 980-984
5) Keller RJ, Eisenbarth GS, Jackson RA (1993) Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type 1 diabetes. Lancet 341 : 927-928