

小児 IDDM 患者の診断における GAD 抗体、ICA512 抗体同時測定の有用性
(分担研究：小児インスリン依存型糖尿病の実態と治療法、長期予後改善に関する研究)

研究協力者：横田一郎

研究要旨：若年発症 IDDM 患者 40 例において発症時から最長 5 年後まで GAD 抗体、ICA512 抗体の経年的変動を検討した。発症時 GAD 抗体は 28 例、ICA512 抗体は 23 例で陽性であり、ICA512 抗体は年少児、GAD 抗体は思春期以後発症者で高率に陽性を示した。ICA512 抗体は GAD 抗体に比べ発症後速やかに抗体価が低下するが、高感度な測定法では発症 5 年後でも半数近くが陽性を保った。両抗体の同時測定は ICA 測定以上の感度で脾細胞に対する自己免疫を検出でき、特に ICA512 抗体測定は小児年齢において有用性が高いと考えられた。

見出し語：小児期発症 IDDM、GAD 抗体、ICA512 抗体

A．研究目的

IDDM 患者の血清中に存在する抗豚ラ氏島抗体として ICA が測定されてきたが、その代表的対応抗原として GAD と ICA512(IA-2)が同定された。両者は定量性及び大量検体処理が可能で、ICA 測定に取って替わると考えられる。小児 IDDM 患者において、GAD 抗体、ICA512 抗体測定の有用性を向上させることは、自己免疫機序による糖尿病の診断を確実にすると共に、同胞などハイリスクグループに対する発症の予知に結びついていくことが期待される。そこで両抗体をどのような患者でどのような場合に測定することが有用かを検討するために、発症時からの抗体陽性率及び抗体価の推移を検討した。

B．研究方法

20 歳未満で発症した IDDM 患者 40 名(男 17 名、女 23 名、発症年齢 9.4 ± 4.1 歳)を対象とした。発症時の Tanner stage により、患者を思春期前発症群(Tanner I 度、男 14 例、女 7 例)と思春期発症例(Tanner II 度以上、男 3 例女 16 例)に分類した。内発症後 2 年以上継続して追跡し得

た 29 例については、抗体価の経年的変動を検討した。ICA512 抗体は ICA512cDNA (Dr.Eisenbarth より供与)と 3H-leucine を用いた radioligand binding assay 法で、GAD 抗体は Hoechst 社性キットを用いた Radioimmunoassay 法で測定し、両者とも健常対象者 65 例の値の+3SD (ICA512 抗体 index 0.056, GAD 抗体 8U/ml)以上を陽性と判定した。また、発症時血清の甲状腺自己抗体(サイログロブリン抗体、TPO 抗体)を radioimmunoassay 法で測定した。群間の有意差は 2 検定、Mann-Whitney U 検定で行った。

C．研究結果

発症時 ICA512 抗体は 23 例(58%)、GAD 抗体は 28 例(70%)で陽性であった。10 例(25%)においてサイログロブリン抗体、TPO 抗体のいずれかが陽性であった。思春期前発症群(21 例)においては、16 例(76%)及び 12 例(57%)が各々 ICA512 抗体、GAD 抗体陽性であった。一方、思春期発症群(19 例)においては、7 例(37%)及び 16 例(84%)が各々陽性であった。ICA512

抗体は思春期前発症群において思春期発症群に比べて明らかに陽性率が高く ($p=0.012$)、また抗体価も高値を示した (2.43 ± 2.36 対 0.66 ± 1.23 , $p=0.011$)。一方、GAD 抗体は思春期発症群において思春期前発症群に比べて陽性率が高い傾向があり ($p=0.09$)、抗体価も高値を示した (33.7 ± 51.3 対 $1,042 \pm 2,830$ u/ml, $p=0.023$)。甲状腺自己抗体が陽性であった 10 例の内、4 例が ICA512 抗体、8 例が GAD 抗体陽性であった。甲状腺自己抗体陰性であった 30 例では、19 例が ICA512 抗体、20 例が GAD 抗体陽性であった。

抗体価の経年的変動を検討した 29 例では、発症時 16 例 (55%) 及び 22 例 (76%) が ICA512 抗体、GAD 抗体陽性であった。両抗体の陽性率は経年的に低下していくが、発症 5 年後においても各々 45%、50% が陽性を保った。発症時に ICA512 抗体陽性であった 16 例の内、12 例で 5 年後まで経過観察が可能であり、その間抗体価は発症時の $17 \pm 22\%$ まで低下した。これに対し、発症時に GAD 抗体陽性であった 22 例の内、14 例において 5 年後まで経過観察でき、抗体価は $53 \pm 59\%$ に低下した。ICA512 抗体は GAD 抗体に比べて有意に抗体価の低下率が大きかった ($p=0.008$)。思春期前発症群及び思春期発症群において、抗体価の低下率は両抗体共に差がなかった ($p=0.40$ 及び $p=0.61$)。

D . 考察

我々の検討においては、ICA512 抗体と GAD 抗体を組み合わせることにより、臨床的に IDDM と診断された患者の内 93% において膵 細胞に対する抗体を検出でき、両抗体の同時測定は小児 IDDM 患者の診断に非常に有用であった。特に思春期前発症群においては、ICA512 抗体が GAD 抗体陰性者でも高率に陽性となり、ICA512 抗体測定は必須の検査と思われた。また、従来の報告

では ICA512 抗体は発症後速やかに陰性化するとされていたが、我々の結果では抗体価は GAD 抗体に比べて急激に低下するものの、発症後 5 年経過しても 50% 近くで陽性と判定され、高感度の測定法を用いれば発症後時間が経過していても検出されることを示した。若年者に限っても年齢依存的に膵 細胞における標的抗原が異なることは、小児 IDDM において 細胞破壊の機序が均一ではないことを示唆した。

E . 結論

GAD 抗体及び ICA512 抗体を測定することにより、小児年齢においては従来の ICA 測定と同等以上の感度で膵 細胞に対する自己免疫を検出できる。ICA512 抗体測定は小児においてこそ重要な検査と考えられる。

F . 研究発表

1 , 論文発表

1) Yokota I, Matsuda J, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y. Comparison of GAD and ICA512/IA-2 antibodies at and after the onset of IDDM. Diabetes Care 21: 49-52, 1998

2 , 学会発表

5th joint meeting of ESPE/LWPES (June 22-26, 1997, Stockholm)

Yokota I, Matsuda J, Naito E, Ito M, Shima K, Kuroda Y Comparison of longitudinal changes in GADAb and ICA512/IA-2Ab in IDDM patients