

小児糖尿病(IDDM)の合併症と HLA

貴田嘉一, 戒能幸一, 後藤義則,
井上哲志, 松田博, (愛媛大学医学部小児科)

〔はじめに〕

小児のインスリン依存型糖尿病 (IDDM) は免疫遺伝学的要因に基づく自己免疫疾患であるが、現在その治療の目標は網膜症、腎症、神経障害などの合併症を防ぐことに向けられている。厚生省研究班(日比ら)の報告では、少なくとも 25 歳まで生存した平均罹病期間 16.1 ± 4.5 年の小児期発症 IDDM 患者 90 名の網膜症、腎症、神経障害の合併率はそれぞれ 79%, 49%, 44%とされている¹⁾。この様な糖尿病性合併症を防ぐには、血糖値を指標とした厳格な IDDM コントロールが必要であることに異論の余地はないが、完璧なコントロールを望むことが必ずしも容易ではない現状では出来るだけ早期にこれらの合併症を発見し、その進展を食い止めることが重要と考えられる。

従来より、IDDM の免疫遺伝学的背景は単一ではなく多様性のあることが知られている。日本人では HLA (Bw 61) -DRw 9, 白人では HLA (B 8) -DR 3 を有する IDDM 患者は自己免疫傾向が強く、又抗膵ラ氏島抗体 (ICA) の持続期間も長く、逆に日本人では HLA (Bw 54) -DR 4, 白人では HLA (B 15) -DR 4 を有する患者は自己免疫傾向が弱く、ICA の持続期間も短いことが知られている²⁾³⁾。R. S. Gray らは、網膜症を有する IDDM 患者群では HLA B 7 の頻度が有意に低かったと報告しており⁴⁾、T. L. Dornan らは網膜症を有する IDDM 患者の 70% が HLA DR 4 陽性で、これは網膜症のない患者での HLA DR 4 陽性率より有意に高い値であったと報告している⁵⁾。これらの報告は、糖尿病性網膜症の発症に免疫遺伝学的背景の違いが何らかの形で関係している可能性を示唆するものである。本研究では糖尿病合併症の早期発見という観点から罹病期間 10 年以内の IDDM 患者の合併症の有無と HLA との関係を検討した。

〔方法〕

対象は 0.5 単位/Kg 体重以上のインスリンの投与を受けている IDDM 患児 (男児 24 名, 女児 37 名) で、その平均発症年齢は 8.0 ± 4.4 歳, 平均罹病期間は 6.4 ± 4.0 年であった。糖尿病性網膜症は通常の検眼鏡検査により、糖尿病性腎症は間歇的蛋白尿あるいは持

続的蛋白尿の有無により判定した。HLA 型はリンパ球を用いる standard microcytotoxicity 法 (NIH) によって行った。自己免疫抗体は血清中の抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺マイクロゾーム抗体, 抗胃壁抗体, 抗副腎抗体を測定し, これらのうちいずれかが検出されたものを自己免疫抗体陽性とした。

〔結果〕

IDDM 患児群の HLA DR 4 および DRw 9 抗原頻度はそれぞれ 68.9% および 48.5% で, これらは健常対照群の 36.0% および 29.3% に比べ有意に高かった ($p < 0.01$, $p < 0.05$) (表1)。

61 名の IDDM 患児のうち網膜症をもつものは 3 名で, その HLA DR ゲノタイプは DR 4/DR 4, DR 4/DRw 9, DR 4/DRw 8 であった。白内障を有する IDDM 患児は 5 名で, その HLA DR ゲノタイプは DR 4/DR 4, DR 4/DRw 9, DRw 9/DRw 8, DRw 9/X, DRw 8/DR 1 であった (表2)。

糖尿病腎症をもつものは 1 名のみで, その HLA DR ゲノタイプは DR 4/DRw 9 であった。網膜症, 腎症, 白内障いずれも自己免疫抗体の有無とは関係はなかった。

〔考察〕

本研究では網膜症の合併率が 3/61 (5%) と低い結果であったが, これは網膜症の診断に通常の検眼鏡検査を採用したことによるものと思われる。網膜症の認められた IDDM 患児 3 名はすべて HLA DR 4 抗原陽性で T. L. Dornan らの報告⁵⁾と一致する結果であるが, 解析対象数が少く症例数を増やして検討する必要があると思われる。又蛍光眼底鏡検査等により網膜症の初期変化を観察することも必要と思われる。網膜症, 腎症などの糖尿病合併症は血糖コントロール状態および IDDM の罹病期間と密接に関係することは多くの報告の一致する所であるが¹⁰⁾, これに免疫遺伝学的背景が関係するか否かについては今後さらに詳細な検討を要する課題である。

〔文献〕

- 1) 日比逸郎ら, 昭和 56 年度小児慢性疾患 (内分泌, 代謝, 血液系) に関する研究報告書 VI 若年型糖尿病の生活指導指針 (治療指針を含む) に関する研究 pp 233-244
- 2) 戒能幸一ら, 日本人 IDDM と HLA-自己免疫との関連について一, ホルモンと臨床, 33, 485-490, 1985

- 3) Rotter, J. I., The modes of inheritance of insulin - dependent diabetes mellitus in the genetics of IDDM, No longer a nightmare but still a headache, Am. J. Hum. Genet. 33, 835 - 851, 1981
- 4) Gray, R. S. et al, HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type 1 diabetes, Brit. J. Ophthal. 66, 280 - 285, 1982
- 5) Dornan, T. L. et al, Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin - dependent Diabetics, Diabetes 31, 226 - 231, 1982
- 6) Weber, B. et al, Risk factors for the development of retinopathy in children and adolescents with type 1 (insulin - dependent) diabetes mellitus, Diabetologia 29, 23 - 29, 1986

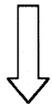
表 - 1 IDDM 患児の H L A 抗原頻度

H L A	抗 原 頻 度		C P
	対照 (N = 1 5 0)	I D D M 患児 (N = 6 1)	
DR 4	3 6 . 0 %	6 8 . 9 %	< 0 . 0 1
DR w 9	2 9 . 3 %	4 8 . 5 %	< 0 . 0 2

表 - 2 罹病期間 1 0 年以内の眼合併症と H L A

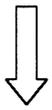
H L A	眼 合 併 症	
	網 膜 症	白 内 障
DR 4 (+)	3 / 4 2 (7 . 1 %)	3 / 4 2 (7 . 1 %)
DR 9 (+)	1 / 2 9 (3 . 4 %)	2 / 2 9 (6 . 9 %)
DR 4 , 9 (-)	0 / 2 (0 %)	1 / 2 (5 0 %)

発症年齢 8 . 0 ± 4 . 4 歳
罹病期間 6 . 4 ± 4 . 0 年



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



〔はじめに〕

小児のインスリン依存型糖尿病(IDDM)は免疫遺伝学的要因に基づく自己免疫疾患であるが、現在その治療の目標は網膜症、腎症、神経障害などの合併症を防ぐことに向けられている。厚生省研究班(日比ら)の報告では、少くとも25歳まで生存した平均罹病期間 16.1 ± 4.5 年の小児期発症 IDDM 患者 90 名の網膜症、腎症、神経障害の合併率はそれぞれ 79%、49%、44%とされている。このような糖尿病性合併症を防ぐには、血糖値を指標とした厳格な IDDM コントロールが必要であることに異論の余地はないが、完璧なコントロールを望むことが必ずしも容易ではない現状では出来るだけ早期にこれらの合併症を発見し、その進展を食い止めることが重要と考えられる。

従来より、IDDM の免疫遺伝学的背景は単一ではなく多様性のあることが知られている。日本人では HLA(Bw61) - DRw9、白人では HLA(B8) - DR3 を有する IDDM 患者は自己免疫傾向が強く、又抗胰岛ラ氏島抗体(ICA)の持続期間も長く、逆に日本人では HLA(Bw54) - DR4、白人では HLA(B15) - DR4 を有する患者は自己免疫傾向が弱く、ICA の持続期間も短いことが知られている。R.S.Gray らは、網膜症を有する IDDM 患者群では HLA B7 の頻度が有意に低かったと報告しており、T.L.Dornan らは網膜症を有する IDDM 患者の 70%が HLADR4 陽性で、これは網膜症のない患者での HLADR4 陽性率より有意に高い値であったと報告している。これらの報告は、糖尿病性網膜症の発症に免疫遺伝学的背景の違いが何らかの形で関係している可能性を示唆するものである。本研究では糖尿病合併症の早期発見という観点から罹病期間 10 年以内の IDDM 患者の合併症の有無と HLA との関係を検討した。