

# 中村寛 論文内容の要旨

主 論 文

## Type 1 Diabetes and Interferon Therapy: A Nationwide Survey in Japan

(インターフェロン治療に関連して発症した 1 型糖尿病患者の臨床的特徴  
: 1 型糖尿病調査研究委員会による全国調査成績)

(中村寛、川崎英二、今川彰久、栗田卓也、池上博司、内潟安子、  
小林哲郎、島田朗、中西幸二、牧野英一、丸山太郎、花房俊昭、  
日本糖尿病学会 1 型糖尿病調査研究委員会)  
(Diabetes Care 2011; in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：川上純教授)

### 【緒 言】

インターフェロン(IFN)は、その抗ウイルス蛋白の誘導やNK細胞の活性化などの作用により日本においても 1992 年に保険適応となって以来、ウイルス性肝炎や慢性骨髄性白血病など、数多くの症例に臨床応用されている。しかし、IFN 治療中および治療後に自己免疫性甲状腺疾患、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患が発症することがあり、1 型糖尿病もそのひとつに挙げられているが、発症率や臨床的特徴については不明な点が多い。そこで我々は、IFN 治療関連 1 型糖尿病の日本における発症率ならびに発症予知マーカーを探索すべく、IFN 治療中及び治療後に 1 型糖尿病を発症した症例の全国調査を実施し、その臨床的・免疫遺伝学的特徴を検討した。

### 【対象と方法】

過去に日本糖尿病学会学術集会(支部地方会を含む)において IFN 治療に関連して発症した 1 型糖尿病に関する症例を報告した施設、ならびに日本糖尿病学会認定教育施設へのアンケート調査により、1 型糖尿病調査研究委員会の疫学調査に同意した施設(計 48 施設)に対し症例調査票を送付し、62 症例のデータを得た。また、Pubmed や医学中央雑誌にて本邦において IFN 治療関連 1 型糖尿病の症例報告論文を検索し、合計 29

症例の結果を得た。そこでこれらの症例を対象とし、IFN 治療関連 1 型糖尿病の臨床的特徴、IFN 治療関連 1 型糖尿病と古典的 1 型糖尿病及び健常対照群との HLA-DR アレル頻度の比較、IFN 治療関連 1 型糖尿病の発症年を検討した。

### 【結 果】

対象症例は 91 例(男性 48 例、女性 43 例)、地理的には北海道から沖縄県まで分布しており、地域差は認められなかった。調査票送付施設における IFN 治療患者総数は 18,110 名であり、IFN 治療患者における IFN 治療関連 1 型糖尿病の有病率は 0.34%となり、一般日本人における 1 型糖尿病有病率約 0.03%の 10 倍以上と非常に高値であった。1 型糖尿病の発症型式は、急性発症:74 例、緩徐進行:7 例、劇症:5 例、その他:5 例であった。1 型糖尿病発症時年齢の中央値(四分位範囲)は、56 (48-63)歳、BMI(平均±SD):20.8±2.7kg/m<sup>2</sup>、HbA1c:10.5±2.5%、尿中 CPR:28.8±28.8 μg/day であった。1 型糖尿病発症時の抗 GAD 抗体:14103.9±32213.5U/ml(陽性率:92.9%)であった。IFN 治療対象疾患は慢性 C 型肝炎 85 例、慢性 B 型肝炎 1 例、慢性骨髄性白血病 2 例、腎細胞癌 3 例であった。IFN 治療中に 1 型糖尿病を発症した患者(n=64)の IFN 投与期間の中央値(四分位範囲)は、0.68 (0.38-1.75)年であり、PegIFN+Ribavirin(RBV)療法群は、nonPegIFN 単独療法群と比較して有意に短期間であった(0.45 (0.29-0.71) vs 0.64 (0.32-1.23), p<0.05)。HLA-DR 解析では、DR13 が、健常対照群及び古典的 1 型糖尿病群と比して有意に高率であった(vs 健常対照群:OR:3.80、P<0.0001)、(vs 古典的 1 型糖尿病群:OR:2.15、P<0.05)。

### 【考 察】

IFN 投与患者では、1 型糖尿病の発症の危険性があり、治療中・治療後も定期的な血糖検査は必須であると考えられた。治療中発症患者の IFN 開始から糖尿病発症までの期間は、0.68 年と短期間であり、また糖尿病発症型式も急性発症型が大半を占めることより IFN 治療関連 1 型糖尿病では急速に β 細胞が破壊されていると考えられた。また、PegIFN+RBV という強力な抗ウイルス療法は、1 型糖尿病発症を早めていることが示唆された。IFN 治療関連 1 型糖尿病患者では、ほとんどの症例で抗 GAD 抗体が陽性であり、発症予知マーカーとしての有用性が示唆された。以上より、急速な膵 β 細胞破壊が進行する IFN 治療関連 1 型糖尿病では、糖尿病性ケトアシドーシスという生命に危機が及ぶ病態を回避するためにも、IFN 治療前・治療中も抗 GAD 抗体や血糖値を測定し、その発症を常に警戒する必要があると考えられた。また、HLA 解析では古典的 1 型糖尿病と異なり DR13 が有意に高率であり、注意を要すると考えられた。