

原 著

NIDDM 患者における抗 GAD 抗体およびその他の自己抗体陽性頻度に関する臨床的検討

三 谷 裕 昭

三谷内科

(平成10年5月28日受付)

タイプ2 NIDDM において、自己免疫の関与及び合併が報告されているが臨床の詳細な検討は少ない。今回、NIDDM において自己抗体陽性頻度を検索した。NIDDM 209例における自己抗体陽性率は ANA33.5, RF12.0, ATA11.0, AMA15.7, および抗 GAD 抗体3.8 (%)であった。抗 GAD 抗体陽性群 (n=8) と陰性群 (n=201) を比較すると、前者で罹病期間が短く (p<0.005), HbA1c も低値 (p<0.05) であり、AMA は増加傾向を示した。年齢別頻度は ANA, AMA において年齢依存性に陽性率は増加し、罹病期間別では RF において、20年まで有意の増加を示した。治療別では RF において Diet 群と Su 群間で有意差を認めたが、C 型肝炎合併糖尿病においては明らかな変化はなかった。

以上のことより、NIDDM 発症および経過において遺伝因子の他、加齢、罹病期間、治療などが自己抗体陽性率に影響を及ぼしたものと推察された。

近年、タイプ1 IDDM における自己免疫機序に関する研究が多く報告<sup>1-10)</sup>されている。一方、タイプ2 NIDDM においても抗 GAD 抗体<sup>11-15)</sup>, ICA<sup>10)</sup>, ANA<sup>9,16,17)</sup>, および抗 DNA 抗体<sup>16)</sup>などの陽性例の存在があり、SPIDDM<sup>18)</sup>との関連に興味をもたれるが詳細な臨床像との検討はすくない。そこで、著者は NIDDM 患者において、抗 GAD 抗体およびその他の自己抗体陽性頻度と臨床像および免疫学的背景を検索するため、数か月間におけるサンプリングより得た自己抗体陽性率の横断的検討を行い、2-3の知見を認めたので報告する。

対象および方法

対象は当科通院中の外来 NIDDM 患者209例 (平均年齢64.9±11.9歳, 男性96例, 女性113例) で、食事療法 (Diet) 83例 (66.3±11.9歳, 男性36例, 女性47例。な

お、 $\alpha$ -glucosidase 阻害剤服用者は当群とした), glibenclamide 剤治療 (Su) 98例 (64.7±10.0歳, 男性44例, 女性54例) およびインスリン治療 NIDDM (Insulin) 28例 (64.4±12.4歳, 男性14例, 女性14例) である。なお、臨床的に自己免疫疾患を合併したのは Su 剤群の慢性関節リウマチの一例のみである。

抗 GAD 抗体は GAD65抗原を用いた RIA 法 (コミックス), 抗核抗体 (ANA) は IFA 法 (MBL, なお、今回、陽性は偽陽性を避けるため×80≤とした), リウマチ因子 (RF) は EIA 法 (エーザイ), 抗サイログロブリン抗体 (ATA) および抗マイクロゾーム抗体 (AMA) は PA 法 (富士レビオ) により測定した。

なお各パラメーターの有意差検定は  $\chi^2$  検定および student's t test によった。

結 果

Table 1 に NIDDM209例における臨床像, 抗 GAD 抗体およびその他の自己抗体の陽性頻度を示す。発症年齢は54.4±13.2歳, 罹病期間10.7±8.8年, BMI23.9±3.5, HbA1c 7.6±1.7%であった。抗 GAD 抗体の陽性率は

Table 1. Prevalence of anti-GAD antibody and other autoantibodies in patients with NIDDM

	Age	Sex	On	Du	BMI	HbA1c	ANA	RF	ATA	AMA	GAD
NIDDM (n=209)	64.9 ±11.9	96 /113	54.4 ±13.2	10.7 ±8.8	23.9 ±3.5	7.6 ±1.7 (33.5)	70 (12.0)	25 (11.0)	23 (15.7)	33 (3.8)	8 (3.8)
Male (n=96)	62.0 ±12.3		52.2 ±12.6	10.4 ±8.0	23.5 ±3.4	7.5 ±1.7 (24.0)	23 (12.5)	12 (7.3)	7 (13.5)	13 (2.1)	2 (2.1)
Female (n=113)	67.8 ±10.2		56.8 ±12.4	11.0 ±9.5	24.5 ±2.6	7.6 ±1.6 (41.6)	47 (11.5)	13 (14.2)	16 (17.7)	20 (5.5)	6 (5.5)

Sex : M/F, On : Onset, Du : Duration, BMI : Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>), HbA1c : %, ANA : Antinuclear antibody, RF : Rheumatoid factor, ATA : Antithyroglobulin antibody, AMA : Antimicrosomal antibody, GAD : Anti-GAD antibody, ( ) : %

Table 2. Prevalence of autoantibodies in NIDDM patients with anti-GAD antibody positive and negative

	Age	Sex	On	Du	BMI	HbA1c	ANA	RF	ATA	AMA
GAD(+)	63.5	2	56.4	7.1 <sup>**</sup>	25.1	6.3 <sup>*</sup>	4	1	2	3 <sup>#</sup>
(n=8)	±18.5	/6	±18.8	±5.4	±3.2	±1.2 (50.0)	(12.5)	(25.0)	(37.5)	
GAD(-)	65.1	94	53.8	10.9	23.9	7.6	66	24	21	30
(n=201)	±11.6	/107	±13.8	±8.8	±3.5	±1.6 (32.8)	(11.9)	(10.4)	(14.9)	

Sex : M/F, ( ): %

\*P<0.05, \*\*P<0.005, #p<0.1

Table 3. Clinical characteristics of NIDDM patients with anti-GAD antibody positive

No.	Age	Sex	Onset	Du	T	BMI	HbA1c	ANA	RF	ATA	AMA	GAD
1	42	M	35	7	S	20.8	8.5	80	367	(-)	(-)	1.4
2	70	F	59	11	D	21.8	5.9	(-)	(-)	(-)	(-)	1.9
3	37	M	37	0	D	24.6	4.9	(-)	(-)	(-)	6400	360
4	71	F	70	1	D	28.2	5.7	160	(-)	100	(-)	4.3
5	74	F	69	5	D	24.7	5.3	(-)	(-)	(-)	(-)	2.7
6	80	F	76	4	D	28.5	6.2	320	(-)	1600	400	1.9
7	48	F	32	16	I	21.1	7.9	(-)	(-)	(-)	(-)	10
8	86	F	74	12	D	28.8	6.1	320	(-)	(-)	100	2.4

Du : Duration, T : Treatment, RF : IU/ml, GAD : U/ml

3.8%で、ANAは33.5%と高値を示し、RFは12.0%、および抗甲状腺抗体は19.1% (40例：ATA11.0%、AMA15.7%)で徳島県の陽性率<sup>19)</sup>より有意の高値(p<0.005)を示した。

Table 2に抗GAD抗体陽性の有無による比較検討し、Table 3に抗体陽性8例の臨床像を示す。両群間において、来院時年齢、発症年齢、BMIに明らかな変化は認められなかったが、抗GAD抗体陽性群において、罹病期間は短く(p<0.005)、HbA1cは低値(p<0.05)の有意差を示した。他の自己抗体についてみるとAMAにおいて抗GAD抗体陽性群がやや高値傾向を示したが、ANA、RFおよびATAには有意の差異は認められなかった。

次に、来院時年齢別の自己抗体陽性頻度と臨床像をTable 4, Fig.1に示す。罹病期間は当然のごとく、加齢と共に延長したがBMI、HbA1cには有意の変化は認められなかった。ANAと抗甲状腺抗体は年齢依存性にその陽性率は有意の増加(p<0.05-0.005)を示したが、RFと抗GAD抗体には一定の傾向はみられなかった。

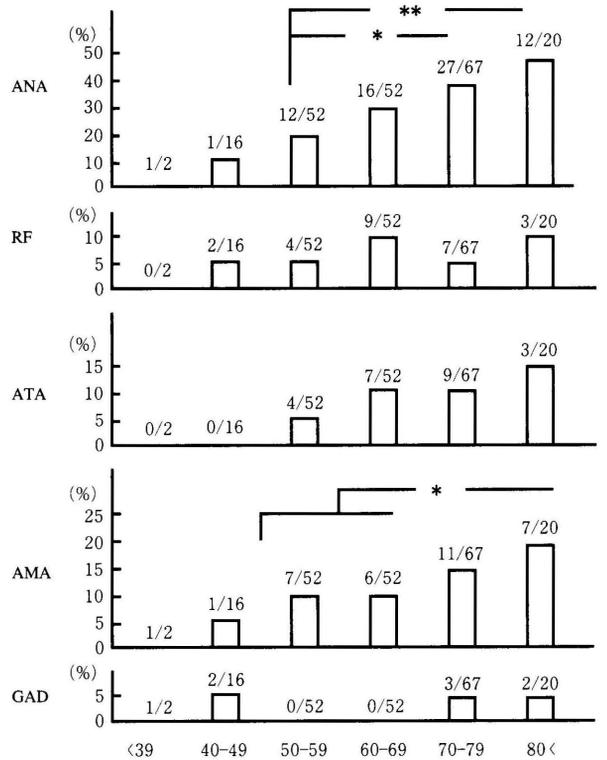
Table 5, Fig.2に罹病期間別の自己抗体の陽性頻度をしめす。RFにおいて、20年以内の期間では糖尿病罹病年数と共に有意の陽性率の増加(p<0.05)を示した。

Table 4. Prevalence of autoantibodies on the age groups in patients with NIDDM

	≤39	40-49	50-59	60-69	70-79	80≤
No. (209)	2	16	52	52	67	20
Age	32.5±4.9	46.6±2.4	55.3±2.8	64.2±2.8	74.0±2.8	82.9±3.2
Sex (M/F)	2/0	11/5	27/25	27/25	23/44	5/15
Onset	30.5±9.2	38.4±7.3	47.5±6.0	52.6±8.5	60.7±11.0	71.5±10.5
Duration	3.0±4.2	7.4±7.6	8.0±3.0	11.5±8.4	13.2±10.2	11.3±10.3
BMI	23.4±1.7	23.8±4.0	23.8±3.0	23.2±4.9	24.3±3.3	23.7±4.4
HbA1c	7.1±3.1	7.7±1.7	8.1±1.6	7.3±1.6	7.4±1.6	6.7±1.5
ANA	1(50.0)	1(6.3)	12(23.1)	16(30.8)	27(40.3)	12(60.0)
RF	0(0)	2(12.5)	4(7.7)	9(17.3)	7(10.4)	3(15.0)
ATA	0(0)	0(0)	4(7.7)	7(13.3)	9(13.4)	3(15.0)
AMA	1(50.0)	1(6.3)	7(13.5)	6(11.5)	11(16.4)	7(23.3)
GAD	1(50.0)	2(12.5)	0(0)	0(0)	3(4.5)	2(10.0)

( ): %

Fig.1. Incidence of autoantibodies in relation to the age in NIDDM patients



\*p<0.05, \*\*p<0.005

しかし、ANA、ATA、AMAおよび抗GAD抗体に有意の変化は認められず、各罹病年数においてほぼ一定の陽性率を示した。

Table 6, Fig.3に食事療法83例、Su剤98例およびインスリン治療28例の臨床像および自己抗体の陽性率を示す。臨床的にインスリン治療群が発症年齢は若年で、罹病期間は長く、BMIは食事療法群、Su剤群、インスリ

Table 5. Prevalence of anti-GAD antibody and other autoantibodies with different duration of onset of NIDDM

Duratin	0 - 5	6 - 10	11 - 15	16 -20	20<
No.	49	49	47	19	28
ANA	14 (28.5)	17 (34.7)	16 (34.0)	6 (31.6)	13 (46.4)
RF	3 (6.1)	5 (10.2)	8 (17.0)	6 (31.6)	2 (7.1)
ATA	5 (10.2)	7 (14.3)	4 (8.5)	1 (5.3)	2 (7.1)
AMA	8 (16.4)	9 (18.4)	4 (8.5)	4 (21.1)	2 (7.1)
GAD	3 (6.1)	2 (4.1)	2 (4.3)	1 (5.3)	0 (0)

Duration : years, ( ) : %

Fig. 2. Prevalence of anti-GAD antibody and other autoantibodies with different duration of onset of NIDDM

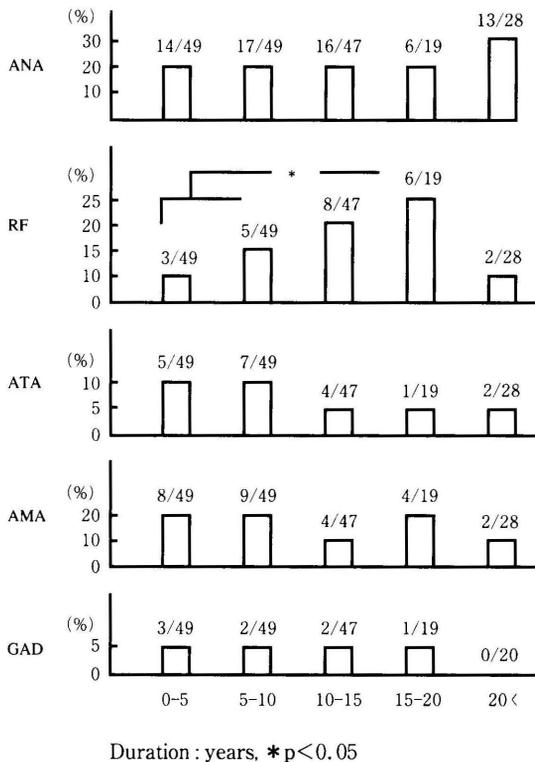


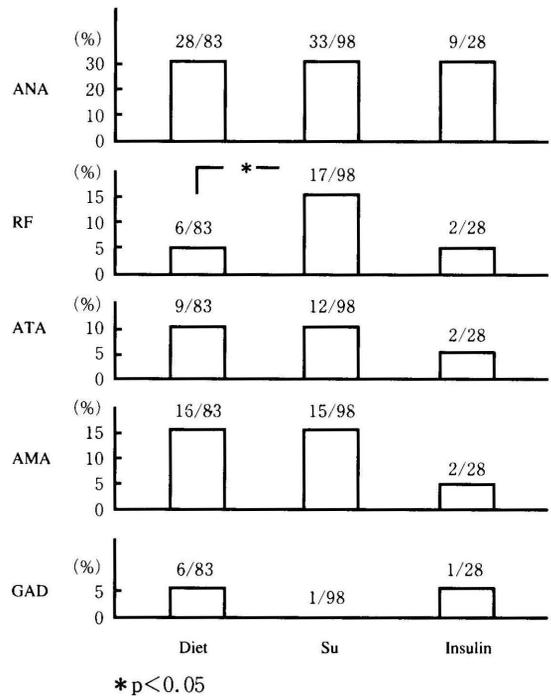
Table 6. Prevalence of autoantibodies by the treatments in patients with NIDDM

	Diet	Su	In
No. (209)	83	98	28
Age	66.3±11.9	64.7±10.0	64.4±12.4
Sex(M/F)	36/47	44/54	14/14
Onset	60.5±12.2	52.5±11.0	45.9±12.4
Duration	6.5±5.5	11.9±8.3	19.7±10.9
BMI	24.9±3.8	23.4±3.2	22.8±2.8
HbA1c	6.4±1.4	8.1±1.3	8.7±1.5
ANA	28(34.6)	33(34.7)	9(32.1)
RF	6(6.3)	*17(16.8)	2(7.1)
ATA	9(11.1)	12(12.6)	2(7.1)
AMA	16(18.5)	15(15.8)	2(7.1)
GAD	6(7.2)	1(1.0)	1(3.6)

Su : Glibenclamide, In : Insulin

\*p<0.05, ( ) : %

Fig. 3. Occurrence of autoantibodies in NIDDM according to treatment of the patients



ン治療群の順に低下した。各自己抗体の陽性頻度をみると、RFにおいて食事療法群とSu剤群間に有意の変化(p<0.05)が認められ、その17例の臨床像とRF陰性群との比較をTable 7, 8に示す。なお、ANA, ATA, AMAおよび抗GAD抗体については一定の傾向は認め

られなかった。

近年、HCVによる糖尿病性網膜症が報告<sup>20)</sup>されているが、著者はC型慢性肝炎44例に慢性甲状腺炎9例の合併を報告し<sup>21,22)</sup>、その44例中8例(18.2%)に糖尿病の合併を認めたので、その8例中7例の臨床像および自

Table 7. Incidence of autoantibodies in NIDDM patients with RF positive and negative by glibenclamide treated and untreated

	Age	On	Du	BMI	HbA1c	ANA	RF	ATA	AMA	GAD
Su(+) (n=17)	63.7 ±10.6	52.8 ±11.6	11.3 ±4.9	23.9 ±3.2	8.4 ±1.3	9 (52.9)	17 (100)	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.9)
Su(-) (n=81)	64.9 ±9.9	51.6 ±11.9	12.1 ±8.8	23.3 ±3.2	8.6 ±4.6	24 (29.6)	9 (0)	11 (13.6)	12 (14.8)	0 (0)
Su(-) (n=111)	65.8 ±12.0	56.1 ±14.9	9.9 ±9.2	24.3 ±3.7	6.9 ±1.8	37 (33.3)	8 (7.2)	11 (9.9)	18 (16.2)	7 (6.3)

\*P<0.05, ( ): %

Table 8. Clinical characteristics in NIDDM patients with RF positive by glibenclamide treated

No.	Age	Sex	On	Du	BMI	HbA1c	ANA	RF	ATA	AMA	GAD
1	42	M	35	7	20.8	8.5	80	367	(-)	(-)	1.4
2	67	M	57	10	25.6	7.7	160	134	100	25600	(-)
3	75	F	70	5	25.9	7.3	160	116	(-)	(-)	(-)
4	65	M	40	15	19.6	8.1	(-)	32	(-)	(-)	(-)
5	59	M	49	10	26.8	8.2	(-)	24	(-)	(-)	(-)
6	71	F	54	17	29.2	9.9	640	39	(-)	25600	(-)
7	50	F	38	12	26.3	8.3	80	25	(-)	(-)	(-)
8	72	F	64	8	23.6	8.3	(-)	106	(-)	(-)	(-)
9	67	M	55	12	19.1	8.4	(-)	54	(-)	(-)	(-)
10	61	F	42	19	25.1	7.8	80	68	(-)	6400	(-)
11	79	F	65	14	23.8	7.2	80	21	(-)	(-)	(-)
12	63	M	47	16	26.0	6.2	(-)	71	(-)	(-)	(-)
13	61	M	54	7	26.6	7.2	(-)	21	(-)	(-)	(-)
14	66	F	54	12	17.6	11.6	80	18	(-)	(-)	(-)
15	80	M	71	9	21.1	9.4	(-)	64	(-)	(-)	(-)
16	58	M	40	18	23.1	8.5	80	17	(-)	(-)	(-)
17	47	M	46	1	26.3	10.0	(-)	35	(-)	(-)	(-)
	63.7 ±10.6	51.8 ±11.1	11.3 ±4.9	23.9 ±3.3	8.3 ±1.3	9 (52.9)	17 (100)	1 (5.9)	3 (17.6)	1 (5.9)	

( ): %

Table 9. Clinical characteristics in NIDDM patients with chronic hepatitis C

No.	Age	Sex	On	Du	T	BMI	HbA1c	ANA	RF	ATA	AMA	GAD
1	59	M	49	10	S	20.5	10.0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
2	60	M	40	20	I	21.5	8.0	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
3	63	M	49	14	D	28.2	6.1	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
4	47	M	43	4	D	19.5	6.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
5	81	F	78	3	I	26.4	10.0	160	(-)	(-)	(-)	(-)
6	55	M	42	13	I	20.7	7.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	62	F	52	10	S	23.5	8.5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

己抗体を Table 9 に示す (なお, 現在では48例中11例, 22.9%に糖尿病合併)。全体的には陰性が多かったが, その陰性率の検討では有意の変化は認められなかった。

考 察

健常者における抗 GAD 抗体陽性率は 0 - 1 %<sup>8,14,23)</sup>, タイプ 1 (以下 IDDM) においては高率で<sup>4,8,23)</sup>, タイプ 2 (以下 NIDDM) では 3 - 5 %<sup>14,23)</sup>とされており, 著者の成績でも同様に 3.8%であった。これらには SPIDDM 様病態<sup>18)</sup>を含めた IDDM が NIDDM に存在することの他, 成因の多様性を意味し, 何らかの免疫異常の介在または合併が推察される。当科における 2 - 3 カ月間の横断的検討から, 抗 GAD 抗体陽性者の臨床像を見ると, Abiru らの報告<sup>13)</sup>と若干異なる。NIDDM における抗 GAD 抗体陽性率は著者と同様 3.8%であるが, 彼らの成績では抗体陽性群で初診年齢および発症年齢とも若年で, BMI も低値で罹病期間に差異を示していない。今回の結果からは抗体陽性群で罹病期間は短く, HbA1c も低値で, AMA 陽性率は増加傾向であったが, 一方, 彼らは抗甲状腺抗体の有意の増加を報告している。また, 川崎ら<sup>11)</sup>は 114 例のインスリン治療 NIDDM について報告し, 抗 GAD 抗体陽性率は 16.7%, 発症年齢 36.8 歳している。すなわち, 抗 GAD 抗体陽性インスリン治療 NIDDM 患者は比較的若年発症で, また, 抗甲状腺抗体陽性者が多い傾向を示している。しかし, 著者の成績ではインスリン治療 NIDDM 28 例中, 抗 GAD 抗体陽性者は 1 例 (3.6%) であるが, 神田らの報告<sup>24)</sup>によると 7.6%である。Abiru ら<sup>13)</sup>と母集団における抗 GAD 抗体陽性率は共に 3.8%と同じであるが, その糖尿病発症および治療経過での免疫学的病態およびサンプリングの条件は異なる可能性があり, また, 必ずしも抗 GAD 抗体陽性者がインスリン依存性糖尿病になるとも考え難い。Atkinson<sup>25)</sup>, Harrison ら<sup>26)</sup>によると Type 1 IDDM においては血中抗 GAD 抗体 (または, ICA) レベルと GAD 感作 T 細胞の反応性とは相関を示さないと報告しており (当然, 年齢依存性とは考えがたく), HLA 関与の Th 1 と Th 2 細胞および自己反応性 T, B 細胞のバランスが臓器特異性自己免疫反応に重要であると思われる。なお, 本成績において, 抗 GAD 抗体陽性 NIDDM, 37 歳, 男性 (No. 3) 以外は抗体レベルは低値であった。ただ, 臨床的に罹病期間は短い傾向にあり, 糖尿病発症初期またその成因に食習慣, Molecular mimicry の関与

や何らかの免疫学的機序の修飾が示唆される。さらに、IDDM において HLAclassII 抗原の発現や各種自己抗体の存在<sup>3,16,17)</sup>が認められているが、NIDDM においても、ANA<sup>9)</sup>、RF<sup>17)</sup>、抗胃壁抗体<sup>9)</sup>、抗 DNA 抗体<sup>16)</sup>および抗甲状腺抗体の陽性率<sup>9,10)</sup>が高いことが報告されている。すなわち、遺伝的素因を有する NIDDM においても、一次性か二次性か不明であるがその発症経過において自己免疫反応の関与又は合併が推察され、インスリン依存性有無による病態分類に疑問がもたれる。

ANA の健常者陽性率は 0.6 (小児) -1.1%<sup>9)</sup>とされているが、Nagaoka ら<sup>9)</sup>の IDDM における陽性率は 4.3%、0-20歳グループで有意の増加を報告している。著者の NIDDM では 33.5%であり、測定手法が異なるため、その頻度に差異はあるものの増加を示し、患者年齢と共に有意の陽性率の上昇が見られ、彼らの成績と同様な傾向を示している。これらは NOD マウスの aging に伴う抗核抗体の成績<sup>2)</sup>と同様であるかも知れない。他方、抗 DNA 抗体は NIDDM86例中22例 (25.6%) にその陽性が報告<sup>16)</sup>され、臨床的にも加齢に伴う免疫の変化が考えられる。なお、罹病期間、治療別および抗 GAD 抗体の有無による有意の変化は認められなかった。

健常者における RF 陽性頻度は成人 3.8%、小児 0.6%とされ、中年以後、年齢依存性に増加する<sup>27,28)</sup>。NIDDM における陽性頻度は著者は 12.0%であるが、岡ら<sup>28)</sup>は 14.2%と有意の高値を示し、家族性糖尿病合併慢性関節リウマチも報告<sup>29)</sup>され、また、Thomas ら<sup>30)</sup>は RA 家系に ICA、AMA、抗胃壁抗体などの陽性例増加を示している。さらに、抗インスリン受容体抗体を有する Sjögren 症候群を合併した糖尿病患者の経過中、RF が免疫抑制剤投与で陰性化することも示されている<sup>31)</sup>。また、糖尿病罹病期間において、岡ら<sup>28)</sup>は 10年、著者は 20年までの間、その陽性率に有意の漸増を認めた。彼らの報告によると、IDDM より NIDDM が RF 陽性率が高く、NIDDM においてはインスリン治療群が非治療群より高値としているが、著者の成績からは Su 剤群が有意の陽性率増加を示した。すなわち、インスリン投与の影響は少なく、罹病期間と glibenclamide 治療が NIDDM の RF 陽性頻度に関与したことが推察される。なお、インスリン治療群において、罹病期間、治療別で RF、および ATA、AMA 陽性率が低下傾向を示したことは体液性免疫抑制が作用しているかも知れない。さらに、RF と Su 剤との関連の報告は国内外に認められないため、詳細検討中<sup>32)</sup>である。

糖尿病患者および健常者の抗甲状腺抗体陽性頻度に関する報告<sup>1,9,10,23)</sup>は多く認められている<sup>33,34)</sup>。健常者の ATA および AMA の陽性頻度は長岡らによると各 2.3%および 2.5%、Notsu らは ATA 8.9%、また、徳島県における抗甲状腺抗体陽性率は 6.3%<sup>19)</sup>である。長岡ら<sup>10)</sup>の報告によると NIDDM の各陽性率は ATA 2.3% および AMA 4.4%、IDDM では各々 5.9% および 29.9% と高値を示している。著者の成績では ATA 11.0% および AMA 15.7% であり、来院時年齢と共に漸増し、罹病期間および治療別では有意の変化は示さなかったが、抗 GAD 抗体陽性群で AMA の陽性の増加傾向を示した。しかし、IDDM では罹病期間と共に AMA 陽性率は漸減<sup>9)</sup>しており、抗 GAD 抗体<sup>7,8,14)</sup>と同様であるが、Bottazzo ら<sup>35)</sup>は ICA 陽性で病期と共に甲状腺胃壁抗体の陽性率の増加を報告している。これらは RF と異なる多様の反応様式を示していることが考えられる。

以上のことより、NIDDM 発症および経過には遺伝的背景の他、何らかの免疫学的機序の関与または合併が考えられ、さらに、食生活様式 (牛乳<sup>36)</sup>またはリガンドとしての長鎖脂肪酸を介した PPAR の発現<sup>37)</sup>、加齢、molecular mimicry、糖代謝異常による糖化反応期間などが自己抗体陽性頻度に影響し、また、glibenclamide などの薬物治療も修飾因子になったものと推察される。

## 謝 辞

本論文を記するにあたり、自己抗体測定に御協力いただいたシオノギ ラボ、また、ヘキスト マリオン ルセル社および山之内製薬の各位に深謝する。

## 文 献

- 1) 長岡研五, 鍋谷 登, 桜美武彦, 久野昭太郎: 糖尿病患者の免疫学的研究. 日内分泌会誌, 52: 212-217, 1976
- 2) 町田伸生, 新井敏郎, 野口和江, 大木与志雄: NOD マウス血清中の加齢に伴う抗核抗体の消長. Exp. Anim., 38: 345-347, 1989
- 3) 太田善介, 平川秀三: 糖尿病における自己免疫疾患. 日本臨床, 49 (増刊): 238-242, 1991
- 4) 川崎英二, 長瀧重信: 自己抗体 (ICA, GAD 抗体). 内科, 76: 22-25, 1955
- 5) 三輪敏夫, 竹田亮祐: 糖尿病に合併する内分泌疾患. 日本臨床, 49 (増刊): 243-247, 1991
- 6) Burek, C.L. and Rose, N. R.: Thyroid autoantibodies

- in black and in white children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*, 7 : 157-167, 1990
- 7) Kasuga, A., Falori, A., Maruyama, T., Ozawa, Y., et al. : HLA class II is associated with the frequency of glutamic acid decarboxylase M 65000 autoantibodies in Japanese patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol.*, 33 : 108-113, 1996
- 8) Verge, C. F., Gianani, R., Kawasaki, E., Yu, L., et al. : Number of autoantibodies (Against insulin, GAD or ICA512/IA 2) rather than particular autoantibody specificities determines risk of type 1 diabetes. *J. Autoimmunity*, 9 : 379-383, 1996
- 9) Nagaoka, K., Sakurami, T., Nabeya, N., Imura, H., et al. : Antimicrosomal antibodies, gastric parietal cell antibodies and antinuclear factors in insulin dependent diabetes mellitus. *Endocrinol. Jap.*, 26 : 599-603, 1979
- 10) 長岡研五, 倉八博之, 鍋谷 登, 桜美武彦 他 : 糖尿病患者の免疫学的研究. *日内分泌会誌*, 51 : 878-886, 1975
- 11) 川崎英二, 阿比留教生, 矢野まゆみ, 石橋美和 他 : NIDDM の発症様式を示した糖尿病患者における抗 GAD 抗体の臨床的意義. *糖尿病*, 38 : 341-345, 1995
- 12) 七里元亮, 岸川秀樹, 一ノ瀬賢司 : 疑わしい IDDM の鑑別診断と治療-抗 GAD 抗体測定 の意義. *Diabetes Frontier*, 5 : 713-719, 1994
- 13) Abiru, N., Takina, H., Yano, M., Kawasaki, E., et al. : Clinical evaluation of non-insulin-dependent diabetes mellitus patients with autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. *J. Autoimmunity*, 9 : 683-688, 1996
- 14) 丸山太郎, 春日 明, 小沢ゆか子, 鈴木裕也 他 : コミックス社 GAD65 抗体測定キットの基礎的および臨床的検討. *医と薬*, 36 : 1077-1081, 1996
- 15) 吉森邦彰, 福井道明, 藤井光広, 繁田浩史 他 : 染色体異常を有したグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体強陽性若年発症 NIDDM の一例. *糖尿病*, 40 : 293-297, 1997
- 16) Yokoyama, N., Aizawa, T., Ishihara, M., Koizumi, Y., et al. : Presence of anti-DNA antibody in diabetes mellitus : its relation to the duration of diabetes and diabetic complications. *Metabolism*, 38 : 891-894, 1989
- 17) Ng, W. Y., Thai, A. C., Lui, K. F., Cheah, T. S. : Humoral immune abnormalities in diabetes mellitus. *Ann. Acad. Med.*, 19 : 443-446, 1990
- 18) 小林哲郎 : Slowly progressive IDDM. *臨床科学*, 31 : 659-663, 1995
- 19) 川井尚臣, 峯 秀樹, 横井健治, 三ツ井貴夫 他 : HTLV-1 感染に関連した自己免疫甲状腺疾患の存在. *日医新報*, 3716 : 23-27, 1995
- 20) 手越久敬, 瀬戸口純子, 北川良裕, 和田勝也 他 : 糖尿病網膜症と C 型肝炎ウイルス感染との関連. *糖尿病*, 40 : 735-739, 1997
- 21) 三谷裕昭 : 抗甲状腺抗体陽性・C 型慢性肝炎に関する臨床的検討. *日医新報*, 3844 : 22-24, 1997
- 22) 三谷裕昭 : 慢性甲状腺炎合併 C 型慢性肝炎に関する臨床的検討. *四国医誌*, 53 : 242-247, 1997
- 23) Kawasaki, E., Abiru, N., Yano, M., Uotani, S., et al. : Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with autoimmune thyroid disease : relation to competitive insulin autoantibodies. *J. Autoimmunity*, 8 : 633-643, 1995
- 24) 神田 勉, 今野英一, 元村正明, 荒井克己 他 : インスリン非依存型糖尿病における GAD 抗体とクラス II HLA 遺伝子型. *糖尿病*, 41 : 247-256, 1998
- 25) Atkinson, M. A., Kaufman, D.L., Campbell, L., Gibbs, K. A., et al. : Response of peripheral-blood mononuclear cells to glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 339 : 458-459, 1992
- 26) Harrison, L. C., Honeyman, M. C., Deaizpurua, H. J., Schmidli, R. S., et al. : Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 341 : 1365-1369, 1993
- 27) Notsu, K., Oseko, F., Note, S., Saito, M., et al. : Rheumatoid factor in childhood diabetes. *Shimane J. Med. Sci.*, 7 : 8-13, 1983
- 28) 岡 暢之, 野津和己, 香月 進, 野手信哉 他 : インスリン依存性 (I 型) およびインスリン非依存性 (II 型) 糖尿病におけるリウマチ因子. *糖尿病*, 30 : 9-13, 1987
- 29) 木村康志, 大濱用八郎, 山口 潜 他 : 家族的に糖尿病と慢性関節リウマチを合併する一例. *印刷局医報*, 38 : 137-139, 1992
- 30) Thomas, D. J. B., Young, A., Gorsuch, A.N., Bottazzo,

- G. F., et al.: Evidence for an association between rheumatoid arthritis and autoendocrine disease. *Ann. Rheum. Dis.*, 42 : 297-300, 1983
- 31) 河西浩一: 抗インスリン受容体抗体による糖尿病. *日内会誌*, 69 : 1557-1562, 1980
- 32) 謝辞へ
- 33) 鈴木信也, 平川秀三, 山本信玄, 山原茂裕 他: 抗サイログロブリン抗体. *日本臨床*, 48 : 550-553, 1990
- 34) 平川秀三, 山原茂裕, 鈴木信也, 太田善介: 抗甲状腺マイクロゾーム抗体. *日本臨床*, 48 : 543-545, 1990
- 35) Bottazzo, G. F., Mann, J. I., Thorogood, M., Baum, J. B., et al.: Autoimmunity in juvenile diabetes and their families. *Brit. Med. J.*, 2 : 165-168, 1978
- 36) Karjalainen, J., Martin, J.M., Knip, M.K., Ilomen, J., et al.: A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.*, 327 : 302-307, 1992
- 37) 河田照雄: PPAR-CBP と脂肪細胞の分化増殖. *Diabetes J.*, 26 : 1-9, 1998

## *A clinical investigation on the prevalence of anti-GAD antibody and other autoantibodies in patients with NIDDM*

*Hiroaki Mitani*

*Mitani Clinic, 313-2, Higashinakamachi, Tomioka-cho, Anan, Tokushima*

### SUMMARY

To investigate the prevalence of autoantibodies, such as ANA, RF, ATA, AMA and Anti-GAD antibody, and clinical characteristics on patients' age at the time testing, the duration of diabetes mellitus and treatments, out of 209 NIDDM patients were examined.

The prevalence of autoantibodies in NIDDM patients were 33.5% for ANA, 12.0% for RF, 11.0% for ATA, 15.7% for AMA and 3.8% for anti-GAD antibody respectively. The duration of diabetes mellitus in 8 anti-GAD antibody positive patients were significantly shorter than 201 negative patients, and the former were lower than the later in HbA1c levels. Further anti-GAD positives were slightly tended to increase for AMA to compare with negatives. To have been examined the incidence of autoantibodies in relation to the age in NIDDM, the rates of ANA and AMA progressively increased with age, and that of RF based on the duration gradually did less than 20 years. On the incidence of RF by treatments, Su group (n=98) was significantly higher than Diet group (n=83), and there were not markedly estimated clinical characteristics and that of antibodies in NIDDM with chronic hepatitis C (n=7).

In this study, it may be indicated that the prevalence of autoantibodies and clinical courses in NIDDM are probably related to some immunological mechanisms, glycation, aging and medication, e.g. glibenclamide.

Key words : NIDDM, anti-GAD antibody, autoantibody