

# インスリン依存性糖尿病患者における網膜症の発症・進展に及ぼす遺伝・免疫学的因子の意義

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード: insulin-dependent diabetes mellitus, diabetic retinopathy, HLA types, circulating immune complexes 作成者: 山本, 哲郎 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/7902">http://hdl.handle.net/2297/7902</a>

## インスリン依存性糖尿病患者における網膜症の 発症・進展に及ぼす遺伝・免疫学的因子の意義

金沢大学医学部内科学第一講座

山 本 哲 郎

(昭和61年10月3日受付)

糖尿病性網膜症の発症・進展に及ぼす遺伝的因子および免疫学的因子の影響、並びにこれら両因子相互の関連を検討するため、インスリン依存性糖尿病 (insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM) 患者 25 例を対象として、HLA 抗原型の決定と血中免疫複合体 (circulating immune complex, CIC) の測定を行った。HLA-A, B, DR 抗原型の決定にはリンパ球障害試験を用い、また、CIC の測定にはポリエチレングリコール沈澱物補体消費試験を用いた。IDDM 患者における HLA-BW51+52 の出現頻度は、正常対照に比し有意に減少 ( $\chi^2$ corr.=7.0, Pcorr. <0.05) し、HLA-BW54 および DR4 の出現頻度は逆に有意に増加 ( $\chi^2$ corr. =11.6, Pcorr. <0.005;  $\chi^2$ corr. =8.8, Pcorr. <0.025) していた。HLA 抗原型と網膜症との関係を明らかにするため、IDDM 患者を網膜症がないか、あっても単純性網膜症にとどまる群 (非増殖群) と増殖性網膜症を有する群 (増殖群) との 2 群に分けて比較すると、HLA-BW54 の出現頻度は、増殖群において有意に減少 ( $\chi^2$ corr. =3.1, P<0.05) していた、また、HLA-DR2 の出現頻度は増殖群で増加傾向を示した。一方、IDDM 患者群の平均 CIC 値は、正常対照に比し有意に高値 (P<0.001) であった。CIC 値と網膜症との関係を検討するため、IDDM 患者を網膜症のない群、単純性網膜症を有する群および増殖群の 3 群に分け、各群の平均 CIC 値を比較すると、いずれの群も正常対照に比し明らかに高値 (P<0.01~0.001) を示し、また、網膜症の発症・進展に伴い、CIC 値は有意に増加した。HLA 抗原型と CIC 値の間には明らかな関連が認められなかった。以上の結果より、IDDM の網膜症の発症・進展は、従来考えられている代謝性因子のみならず、遺伝的因子や免疫学的因子とも密接な関連を持っていると考えられた。

---

**Key words** insulin-dependent diabetes mellitus, diabetic retinopathy, HLA types, circulating immune complexes.

---

糖尿病性細小血管症 (細小血管症) は糖尿病患者の予後を決定する重要な因子であるが、その成因はいまだ十分に解明されていない。これまで、細小血管症の発症進展に関与する因子として、糖尿病の罹病期間や高血糖で代表される代謝異常<sup>1)</sup>が考えられてきた。高血糖を長期にわたり是正することは、細小血管症の発症進展を阻止するために極めて重要であるとされ、厳格な血糖コントロールが求められる気運にある<sup>2)</sup>。しかし、一方では血糖値に反映される代謝異常の程度と細小血管症の発症進展の程度とが必ずしも一致せず、

長期間血糖コントロールが不良であるにもかかわらず、細小血管症が発症しない例や、逆に血糖コントロールが良好であるにもかかわらず、急速に細小血管症が進展する例が少なからず存在する<sup>3,4)</sup>。このような例では、細小血管症の発症進展に代謝性因子以外の遺伝的因子<sup>5)</sup>や免疫学的因子<sup>6)</sup>が強く関与していると推定されている<sup>3,4)</sup>。

細小血管症の発症・進展に遺伝的因子が関与する可能性は、Pyke ら<sup>5)</sup>の一卵性双生児の研究で初めて指摘され、その後、遺伝的因子の一つである HLA 抗原型と

---

Abbreviations: AHG, heat aggregated human globulin; CIC, circulating immune complexes; IDDM, insulindependent diabetes mellitus; PEG-CC, polyethrhlene glycol precipitation-complement consumption test.

糖尿病性網膜症（網膜症）との関連について検討されてきた<sup>3)7)~10)</sup>。また、細小血管症の発症・進展に免疫学的因子が関与する可能性については、すでに1962年にBlumenthalら<sup>6)</sup>により示唆され、以後、主に血中免疫複合体（circulating immune complex, CIC）を中心に網膜症との関連が検討されるようになった<sup>1)</sup>。しかし、これまでの研究では、網膜症の発症・進展とHLA抗原型やCICとの関連性について必ずしも一定した見解が得られず、また、研究対象の殆んどが欧州白人のインスリン依存性糖尿病（insulin-dependent diabetes mellitus, IDDM）患者であり、相関する特定のHLA抗原型が異なる日本人のIDDM患者を対象として検討した報告は極めて乏しい。

今回、日本人のIDDM患者を対象とし、DR座も含めたHLA抗原型の決定とCIC値の測定を行ない、網膜症への遺伝的および免疫学的因子の関与を検討するとともに、これら両因子相互の関連についても検討を加えた。

#### 対象および方法

##### 1. 対象 (表1)

金沢大学第1内科およびその関連病院において診断されたIDDM患者25例（男性7例、女性18例）を対象とした。対象患者はの発症年齢は6才から52才で、その平均は $20.4 \pm 5.2$ （平均値 $\pm$ SD）才であった。また、対象患者は全例少なくとも5年以上（ $11.3 \pm 3.8$ 年）の罹病期間を有していた。

網膜症の有無は眼科医により直像検眼鏡を用いて判定され、Scott分類でIII<sub>b</sub>以下を単純性網膜症とし、III<sub>b</sub>でも新生血管がみられるものや網膜前出血、硝子体出血、増殖組織の出現、網膜剥離が認められるものを増殖性網膜症とした<sup>12)</sup>。この基準にもとづき判定すると、表1に示すように網膜症を認めないものは14例、単純性網膜症を示すものは7例、増殖性網膜症を示すものは4例であった。これら3群間で平均発症年齢、平均罹病期間に有意差を認めなかった。

Table 1. Details of all patients in the study

Retinopathy	Sex M/F	Age at onset	Duration (yrs)
No	14 3/11	20.5	11.3
Simple	7 3/4	21.5	13.0
Proliferative	4 1/3	18.8	11.0
total	25 7/18	20.1	11.7

Numbers in age and duration are shown as mean.

正常対照群として、HLA-A, B抗原型の決定には150名、DR抗原型の決定には56名、また、CIC値の測定には35名の健常人を用いた。

#### 方 法

##### 1. HLA 抗原型の決定

HLA-A, B抗原およびDR抗原型の決定は、土肥らの方法<sup>13)</sup>に準じ、T・B細胞を分離後リンパ球障害試験を用いて行った。すなわち、ヘパリン加血液より比重遠心法にてリンパ球を分離した後、nylon-woolカラム法にてTリンパ球とBリンパ球に分離した。両リンパ浮遊液はいずれも細胞数が $2000-3000$ 個/mm<sup>3</sup>になるように調整し、Tリンパ浮遊液をHLA-A, B抗原型の決定に用いた。HLA-A, B抗原型の決定には望星サイエンス社製の抗血清とヘキスト社製家兎補体を使用し、DR抗原型の決定には、望星サイエンス社製HLA-DR typing plate (Lot. No.1504, 1505, 1506, 1601, 1602) とPel Freez Biologist社製家兎補体を用いた。

##### 2. 血中免疫複合体 (CIC) の測定

手嶋らの方法<sup>14)</sup>に準じて、ポリエチレングリコール沈澱物補体消費 (polyethylenglycol-complement consumption, PEG-CC) 試験を施行した。すなわち、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存した患者血清 $300 \mu\text{l}$ に2.5%のPEGを加えて、CICを沈澱させた。この沈澱物に、ヒト補体源として健康人血清 $10 \mu\text{l}$ を加え、 $37^{\circ}\text{C}$ で30分間反応させた。次に、残存補体の溶血反応をみるため $1.5 \times 10^8$ /mlの感作羊赤血球 $1.0 \text{ ml}$ を加えて、 $37^{\circ}\text{C}$ で30分間振盪しながら反応させた後、 $4^{\circ}\text{C}$ の生食水を加えて反応を停止させた。遠心後、上清の吸光度 ( $\text{OD}_{414}$ ) を測定し、患者検体溶血とした。以上の操作を各検体とも三重測定法 (triplicate) にて行った。3名の健常人の血清を同様に処理し、その吸光度の平均値をコントロール溶血とした。患者の補体消費率 (PEG-CC%) は、

$$\left(1 - \frac{\text{患者検体溶血} (\text{OD}_{414})}{\text{コントロール溶血} (\text{OD}_{414})}\right) \times 100 (\%)$$

の式で求めた。さらに $20 \text{ ng/ml}$ の濃度のCohn II分画 (Sigma社) を $63^{\circ}\text{C}$ で10分間加熱したものを加熱凝集グロブリン (heat aggregated human globulin, AHG) とし、 $5 \sim 1000 \mu\text{g/ml}$ の濃度のAHGについて補体消費率を測定し、標準曲線を作成した。被検血清の補体消費率は、この標準曲線を用いてAHGの蛋白量に換算し、単位を $\mu\text{g/ml eq AHG}$ として表現した。

##### 3. 統計学的処理

HLA型についての統計学的処理は、Yatesの補正を加えた $\chi^2$ 検定を用い、 $\chi^2$ 値よりP値を求めた。また、IDDMとHLA抗原型との相関の検定には、P値に

Table 2. HLA antigen frequencies in diabetics and controls

HLA antigens		IDDM n=25	controls n=150	$\chi^2$ corr.	P corr.
A	2	48%	38	7.1 11.6	<0.05 <0.005
A	9	72	60		
B	8	0	0		
Bw	51+52	20	46		
Bw	54	52	19		
		n=25	n=56		
DR	1	12%	5	8.8	<0.025
DR	2	36	32		
DR	4	76	38		
DR	5	0	11		
DR	6	0	0		
DRw	8	16	21		
DRw	9	32	29		

Table 3. HLA antigen frequencies in diabetics with and without proliferative retinopathy

		NPR (n=21) %	PR (n=4) %	$\chi^2$ corr.
BW	51+52	5 (24)	0 (0)	NS
	54	12 (57)	1 (25)	3.1*
DR	1	3 (14)	0 (0)	NS
	2	6 (29)	3 (75)	NS**
	4	16 (76)	3 (75)	NS
	8	3 (14)	1 (25)	NS
	9	7 (33)	2 (50)	NS

NPR, nonproliferative (no or simple) retinopathy; PR, proliferative retinopathy; NS, not significant; \*,  $p < 0.05$ ; \*\*,  $0.05 < p < 0.1$ , but not significant.

検索した抗原数をかけて corrected P 値 (Pcorr.) を求めた<sup>15)</sup>。また、各群間の CIC 値の比較には、Student の t 検定を用いた。

### 成 績

#### 1. HLA 抗原型と IDDM との関係 (表 2)

今回、HLA 抗原型の検索は、主に DR 座について行い、B 型については、これまで白人または日本人の IDDM と正もしくは負の相関を示すと報告されている B8<sup>16)</sup>、BW51+52<sup>17)</sup>、BW54<sup>18)</sup> の有無のみを検討した。

HLA-A、B 座では、BW51+52 の出現頻度は対照群で 46% であるのに対し、IDDM 群では 20% と有意に

減少 ( $\chi^2$  corr. = 7.0, Pcorr. < 0.05) していた。BW54 の出現頻度は対象群で 19% であるのに対し、IDDM 群では 52% と有意に増加 ( $\chi^2$  corr. = 11.6, Pcorr. < 0.005) していた。A2, A9, B8 の出現頻度は、IDDM 群と対照群間に有意差を認めなかった。一方、DR 座では、DR4 の出現頻度は対照群で 38% であるのに対し、IDDM 群では 76% と有意に増加 ( $\chi^2$  corr. = 8.8, Pcorr. < 0.025) していた。しかし、他の DR 抗原では有意差を認めなかった。

#### 2. HLA 抗原型と網膜症との関連 (表 3)

IDDM 患者を、網膜症がないか、あっても単純性網膜症にとどまる群 (非増殖群) と増殖性網膜症を有する群 (増殖群) とに分け、HLA-BW51+52, DR1, 2, 4, 8, 9 の出現頻度を比較した。BW54 の出現頻度は非増殖群で 57% であるのに対し、増殖群では 25% と有意に減少 ( $\chi^2$  corr. = 3.1,  $P < 0.05$ ) していた。BW51+52, DR1, 2, 4, 8, 9 の出現頻度は両群間で有意差はなかったが、DR2 の頻度傾向 ( $0.05 < P < 0.1$ ) を示した。

#### 3. CIC 値と IDDM 関連 (図 1)

IDDM 群の CIC 値は  $14.9 \pm 3.5$  (平均値  $\pm$  SD)  $\mu\text{g/ml eq AHG}$  であり、対照群の  $8.1 \pm 2.3 \mu\text{g/ml eq AHG}$  に比し有意に ( $P < 0.001$ ) 高値であった。

#### 4. CIC 値と網膜症との関係 (図 2)

IDDM 群を網膜症のない群、単純性網膜症を有する群 (単純群) および増殖群に分け、各群の CIC 値を比較した。CIC 値は、網膜症のない群では  $13.6 \pm 3.1 \mu\text{g/ml eq AHG}$ 、単純群では  $15.4 \pm 3.3 \mu\text{g/ml eq AHG}$ 、増殖群では  $18.6 \pm 4.3 \mu\text{g/ml eq AHG}$  であり、各群間ですべて有意差を認めた ( $P < 0.05 \sim 0.005$ )。また、

正常対照群とこれら各群との間にもそれぞれ有意差を認めた ( $P < 0.01 \sim 0.001$ ).

5. HLA 抗原型と CIC 値との関係 (表 4, 5)

IDDM 群を HLA-BW51±52, 54, DR1, 2, 4, 8, 9 の各抗原型について陽性群, 陰性群に分け, その CIC 値を比較したが, 各群間に有意差は認められなかった (表 4).

さらに, HLA 抗原型と CIC 値との関連をみるために, 網膜症の進展と負の相関を示す BW54, および網膜症の進展と正の相関傾向を示す DR2 の有無により, 非増殖群を各々 2 群に分け, その CIC 値を比較した (表 5). BW54 陽性群の CIC 値は  $13.9 \pm 3.4 \mu\text{g/ml eq AHG}$ , BW54 陰性群では  $14.6 \pm 2.0 \mu\text{g/ml eq AHG}$  と有意差を認めなかった. また, DR2 陽性群と CIC 値は  $13.5 \pm 3.5 \mu\text{g/ml eq AHG}$ , DR2 陰性群では  $14.5 \pm 2.6 \mu\text{g/ml eq AHG}$  であり, 同様に 2 群間で有意差を認めなかった.

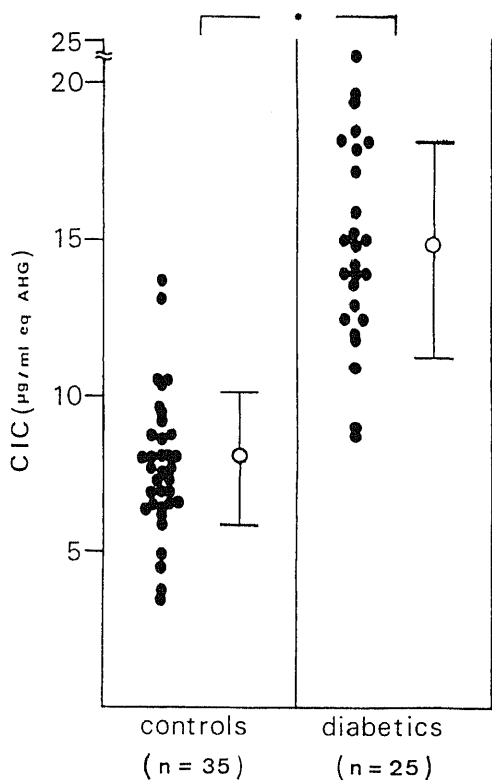


Fig. 1. CIC levels in diabetics and controls. Closed circles represent the CIC levels of individuals studied. Bart and open circle represent mean  $\pm$  SD. \*,  $P < 0.001$ .

考 察

今回著者は, 日本人の IDDM 患者を対象とし DR 座を含めた HLA 抗原型の決定を行った. 日本人の IDDM は, 従来の諸家の成績と同様に, HLA-BW54, DR4 との正の相関を認めた. また, HLA 抗原型と網膜症の発症・進展との関連を検討した結果, BW54 の出現頻度は増殖群で増加傾向を示すことが明らかとなった.

網膜症の発症・進展に遺伝的因子が関与することは, Pyke ら<sup>9)</sup>により初めて示唆された. すなわち, 15 年以上の IDDM の病歴を有する 23 組の一卵性双生児において, 双方とも糖尿病を発症した (concordant) 双生児群では, 片方のみが糖尿病を発症した (discordant) 双生児群に比べ, 網膜症の出現は高頻度で, かつての程度も高度であると報告した. その後, 白人の IDDM 患者を対象として, 遺伝的因子の 1 つである HLA 抗原型と網膜症との関連が検討された<sup>3)7-10)</sup>. HLA-A, B 座については, B8 および B15 と網膜症との間に相関を認めるとの報告<sup>9)10)</sup>があるが, 一方ではこれを否定す

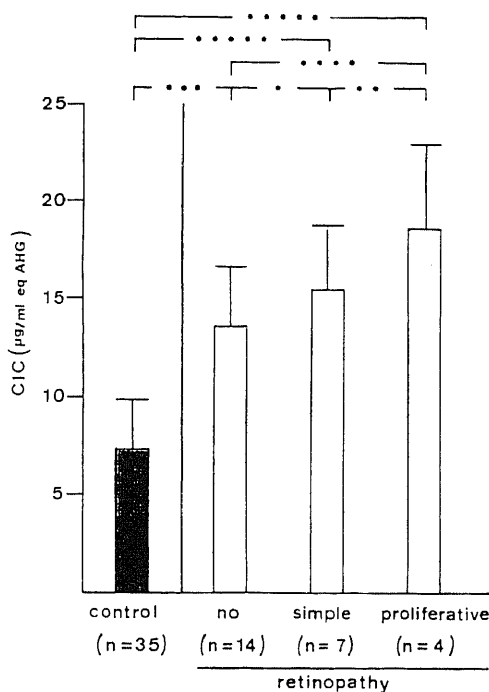


Fig. 2. CIC levels in diabetics with different grades of retinopathy and control. Bars represent mean  $\pm$  SD. \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.025$ ; \*\*\*,  $P < 0.01$ ; \*\*\*\*,  $P < 0.005$ ; \*\*\*\*\*,  $P < 0.001$ .

る<sup>8)9)</sup>報告もみられ、一定の見解は得られない。また、HLA-D, DR座に関する報告は少ないが、HLA-DR4と網膜症の重症度との相関を認めるとの報告<sup>3)7)</sup>がある。Dornanら<sup>3)</sup>は、長期の血糖記録をもとに代謝性因子を考慮して、網膜症の進展に及ぼす遺伝的因子の影響を検討し、血糖コントロールの不良なこととHLA-DR4陽性とは各々独立して網膜症と相関することを示した。しかし、この点についても必ずしも成績は一致せず、Möllerら<sup>8)</sup>はHLA-DR4と網膜症との相関は明らかでないとしている。

このように、これまでのHLA抗原型と網膜症との相関を検討した結果が、各報告者により異なる理由として、網膜症の重症度の分類方法が異なること、対象患者の罹病期間が異なることおよび対象患者の人種に差があることなどが考えられる。日本人のIDDMと白人のIDDMとは、その相関するHLAのハプロタイプ

は異なっており<sup>18)</sup>、網膜症とHLA抗原との関連を検討するにあたっては、この点を考慮して行う必要がある。

Konoら<sup>19)</sup>は、著者と同様に、日本人のIDDM患者について検討し、網膜症のない群のBW54の出現頻度は網膜症を有する群に比し有意に高いことを示した。網膜症の重症度の区分の仕方に相違はあるものの、今回の著者の成績とほぼ一致するものである。日本人のIDDM患者におけるHLA-BW54と網膜症との負相関(negative association)は、従来の日本人IDDM患者を対象とした研究では明らかにされていない。一方、DR抗原について、これまで日本人IDDM患者を対象として網膜症との関連を検討した報告は見当たらない。今回、著者はDR2の出現頻度が、非増殖群に比し増殖群で高い傾向にあることを示したが、Dornanら<sup>3)</sup>は、白人IDDM患者におけるDR2の出現頻度は逆に網膜症のない群で高い傾向を示したと述べており、今回の成績と相反するものである。恐らく、これは対象としたIDDM患者の人種差に起因する可能性が強いように思われる。また、糖尿病の疾患感受性遺伝子と連鎖するとされるBW54は、網膜症の重症度とは負の相関を示し、逆に疾患抵抗性遺伝子と連鎖するとされるDR2<sup>20)</sup>が網膜症と正の相関傾向を示したことは、この両遺伝子が糖尿病の発症のみならず網膜症の発症・進展に対しても拮抗的に作用している可能性を示唆しているものと考えられる。しかし、同一の遺伝子が、IDDMの発症には促進的に作用しながら、その合併症の発症・進展には抑制的に作用する意義については、現在不明である。

細小血管症に対する免疫学的機序の関与は、Blumenthalら<sup>6)</sup>により示唆された。彼らは、糖尿病に

Table 4. Relationship between HLA types and CIC levels

HLA	CIC( $\mu\text{g/ml}$ eq AHG)		
	positive	negative	
BW 51+52	14.8 $\pm$ 2.5	15.0 $\pm$ 2.4	NS
54	14.2 $\pm$ 5.9	15.7 $\pm$ 4.9	NS
DR 1	16.0 $\pm$ 2.9	14.8 $\pm$ 3.4	NS
2	15.3 $\pm$ 4.7	14.7 $\pm$ 4.5	NS
4	14.9 $\pm$ 3.6	14.8 $\pm$ 3.5	NS
8	14.7 $\pm$ 4.2	15.0 $\pm$ 3.5	NS
9	16.4 $\pm$ 4.0	14.2 $\pm$ 3.3	NS

Each value represents mean $\pm$ SD. NS, not significant.

Table 5. Relationship between CIC levels and HLA types in diabetics without proliferative retinopathy

Retinopathy	$\bar{x}$		CIC( $\mu\text{g/ml}$ eq AHG)	
NPR	12	Bw 54 (+)	13.9 $\pm$ 3.4	] NS
	9	Bw 54 (-)	14.6 $\pm$ 2.0	
Retinopathy	$\bar{x}$		CIC( $\mu\text{g/ml}$ eq AHG)	
NPR	6	DR 2 (+)	13.5 $\pm$ 3.5	] NS
	15	DR 2 (-)	14.5 $\pm$ 2.6	

Each value represents mean $\pm$ SD. NPR, nonproliferative (no or simple) retinopathy; NS, not significant.

おける細小血管症の特徴的病変は基底膜の肥厚と内皮の増殖であり、この病変は動物に各種抗原を注射して生じた血管病変に似ていることや細小血管症に類似の病変が免疫学的異常を伴う糸球体腎炎、骨髄腫、全身性紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE)、アミロイドーシスでみられることなどを指摘し、糖尿病性血管病変の発生病理に免疫学的機序が関与する可能性を示唆した。

今回、網膜症の発症・進展と CIC との関係を検討したところ、CIC 値は網膜症のない群、単純群および増殖群のいずれの群においても、正常対照群のそれに比し有意に高値を示した。また、網膜症の発症・進展に伴い、CIC 値は有意に増加した。Irvine ら<sup>11)</sup>も今回の検討と同様に、IDDM 患者を網膜症の進行度により、網膜症のない群、単純性網膜症を有する群および増殖性網膜症を有する群に分け、各群間では CIC 陽性率を比較した。CIC 陽性者の比率は、増殖性網膜症を有する群で網膜症のない群に比し、有意に高かったことより、網膜症の発症・進展に CIC が関与する可能性を示唆した。

CIC 値の増加は、一般に産生の増加や網内系による除去の低下に起因すると考えられる。糖尿病患者の細小血管症の進展に伴う CIC 値の増加は、細小血管症による組織障害を反映した単なる二次的現象にすぎない可能性<sup>9)</sup>も完全に否定できない。しかし、今回の成績では網膜症のない IDDM 群においても CIC 値は、正常対照群のそれに比し、有意に高値であったことから、糖尿病患者における CIC 値の増加は、血管障害の成因と密接に関連しているものと思われる。事実、CIC の血管障害作用に関して、Bloodworth ら<sup>22)</sup>は CIC が長期間血中に存在すると細小血管を障害し、その形態学的変化は細小血管症と極めて類似していることを報告し、CIC 自体が細小血管症の病因となりうる可能性を示した。また、Iavicoli ら<sup>23)</sup>は網内系の食作用の低下により血中に蓄積した CIC は、やがて血管壁に結合し、徐々に血管壁に取り込まれ、細小血管症を発症・進展させると考えている。

次に、今回の成績から、特定の HLA 型と網膜症の発症・進展との間に関連のあることが明らかとなったが、HLA 領域遺伝子がどのようにして網膜症の発症・進展に結びつくのかは不明である。HLA 抗原は、HLA 系の遺伝子産物であり、この遺伝子系は外来抗原に対する免疫反応を規定していると考えられている<sup>24)</sup>。実際、IDDM 患者のインスリン抗体価は、HLA-B15 や DR4 陽性者で高値であると報告され<sup>25)26)</sup>、外因性インスリンに対する抗体産生が遺伝的に制御されている可能性が示唆されている。従って、一つの可能性として

特定の HLA 遺伝子もしくはそれと連鎖不平衡にある遺伝子が CIC の産生を制御し、その結果、網膜症の発症・進展に影響を与えることが考えられる。そこで今回、HLA 抗原型と CIC 値の関係について検討してみたが、両者の間に明らかな関連は認められず、HLA 抗原型と CIC は各々独立して網膜症の発症・進展に関与しているものと思われた。

細小血管症の発症・進展における遺伝的因子と免疫学的因子との相互の関連については、現在なお明らかでなく、今後さらに、他の遺伝的マーカー (補体 B 因子、C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub>, などの補体成分) や免疫学的マーカー (特に細胞性免疫) を用いて検討する必要があると思われる。

## 結 論

25 名の IDDM 患者を対象として、糖尿病性網膜症の発症・進展への遺伝的および免疫学的因子の関与、ならびに両因子相互の関連を検討し、以下の結果を得た。

1) HLA-BW54 の出現頻度は、非増殖群において有意に高率であり、DR2 の出現頻度は増殖群で増加傾向を示した。

2) 網膜症のない群、単純群、増殖群、の各 IDDM での CIC 値は、いずれも正常対照群のそれに比し有意に高値であり、また、網膜症の発症・進展に伴い、CIC 値は有意に増加した。

3) しかし、CIC 値と特定の HLA 抗原型との関連は認められなかった。

以上より、IDDM の網膜症の発症・進展は、従来考えられている代謝性因子のみならず、遺伝的因子や免疫学的因子とも密接な関連をもっている可能性が考えられた。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った恩師服部信教授に深甚の謝意を表します。また、御指導、御援助を賜った第一内科能登裕助手に心より謝意を表します。さらに、終始御協力と御援助を戴いた当教室第一研究室の諸先生方に深く感謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第 25 回、第 28 回日本糖尿病学会総会および第 11 回国際糖尿病学会において発表した。

## 文 献

- 1) West, K. M., Erdreich, L. J. & Stober, J. A.: A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes*, **29**, 501-508 (1980).
- 2) Tchorbroutsky, G.: Relation of diabetic

- control to development of microvascular complications. *Diabetologia*, **15**, 143-152 (1978).
- 3) **Dornan, T. L., Ting, A., Mcpherson, C. K., Pecker, C. O., Mann, J. I., Turner, R. C. & Morris, P. J.**: Genetic susceptibility to the development of retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Diabetes*, **31**, 226-231 (1982).
- 4) **Andreani, D.**: Malignant microangiopathy. *Diabetologia*, **18**, 225 (1980).
- 5) **Pyke, D. A. & Tattersall, R. B.**: Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes*, **22**, 613-618 (1973).
- 6) **Blumenthal, H. T., Berns, A. W., Owent, C. T. & Hirata, Y.**: The pathogenesis of diabetic glomerulosclerosis. I. The significance of various histological components of disease. *Diabetes*, **11**, 296-307 (1962).
- 7) **Scherntbauer, G., Heding, L. G., Freyler, H., Mayr, W. R. & Tappeiner, G.**: Diabetic retinopathy in type I diabetes: Analysis of genetic, immunological and endocrine factors. *Diabetologia*, **19** (abstract), 313 (1980).
- 8) **Möller, E., Person, B. & Strky, G.**: HLA phenotype and diabetic retinopathy. *Diabetologia*, **14**, 155-158 (1978).
- 9) **Christy, M., Nerup, J., Platz, P., Thomsen, M., Pyder, L. P. & Svejgaard, A.**: Review of HLA antigens in longstanding longstanding IDDM with and without severe retinopathy. *Horm. Metab. Res.* II (Suppl.) 73-77 (1981).
- 10) **Gray, R. S., Starkey, I. R., Rainbow, S., Kurtz, A. B., Abdel -Khalik, A., Urbaniak, S., Elton, R. A., Duncan, L. J. P. & Clarke, D. F.**: HLA antigens and other risk factors in the development of retinopathy in type I diabetes. *Br. J. Ophthalmol.*, **66**, 280-285 (1982).
- 11) **Irvine, W. J., DiMario, U., Gay, K., Iavicoli, M., Pozzilli, P., Lumbroso, B. & Andreani, D.**: Immune complexes and diabetic microangiopathy. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 187-191 (1978).
- 12) 木戸端彦・細迫有昌・仲村吉弘・伊東三夫・早川享・井田英明・浅野 喬・菊知正総・布井清秀・牧 之博・梅田文夫・弥永竜良・今川英二・大江宣春・小林研次・伊藤久生・原田寿彦・飯田英紀・村上哲志・佐藤 猛・小患俊雄・田中正人: 糖尿病患者における網膜症と視力障害. *糖尿病*, **27**, 121-129 (1984).
- 13) 土肥雪彦・福田康彦・小野栄治・田部康次・八幡浩・桜田 瞳: HLA-DR 抗原の検査法—B cell cotoxity test—. *Immunohematology*, **2**, 360-366 (1980).
- 14) 手嶋秀毅・吾郷晋治・鳥巢要道: ポリエチレングリコール沈澱補体消費試験 (PEG-CC) による Circulating Immune Complex (CIC) の定量と臨床応用. *アレルギー*, **30**, 59-67 (1981).
- 15) **Cudworth, A. G. & Woodrow, J. C.**: Genetic susceptibility in diabetes mellitus: Analysis of the HLA association. *Br. Med. J.*, **2**, 846-848 (1976).
- 16) 内藤説也: HLA を中心とする疾病の一つの遺伝学的解析法とデータの評価. *臨床科学*, **14**, 761-770 (1978).
- 17) 中村周治・川 明・中沢道夫・河野泰子・金久卓也: 日本人糖尿病における HLA-BW51 および 52 の出現頻度について. *医学のあゆみ*, **107**, 627-628 (1978).
- 18) 小坂樹徳・赤沼安夫・沖本京子・春日雅人・季 英世・金沢康徳・山東博之・菊地方利・河津捷二・岡 英和・十字猛夫・竹内不二夫・笹月健彦・三村悟郎: 糖尿病の成因に関する臨床的・基礎的研究 (第 1 編) 東京, 沖縄, 台湾におけるインスリン依存性糖尿病と HLA. *日内会誌*, **68** (Suppl.), 153-154 (1979).
- 19) **Kono, Y., Kawa, A., Nakamura, S. & Fujita, S.**: HLA-A, B loci in Japanese diabetics and the relation between BW54 and diabetic retinopathy. *Excerpta Med. ICS*, 481 (abstract), 126 (1979).
- 20) 脇坂明美: 糖尿病学の進歩 (日本糖尿病学会編), 第 14 集, 52-57 頁, 診断と治療社, 東京, 1980.
- 21) **Cudworth, A. G. Bodansky, H. J.**: Genetic and immunological factors in diabetic complications. p1-12, *In* H. Keen J. Jarret (ed.), *Complications of diabetes*, 2nd ed. Edward Arnold Ltd., London, 1981.
- 22) **Bloodworth, J. M. B., Engerman, R. L. Davis, M. D.**: Pathology of diabetic microangiopathy. p804-819. *In* R. R. Rodriguez (ed.), *Diabetes*, No. 231 *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1971.
- 23) **Iavicoli, M., Dimario, U., Pozzilli, P., Canalesd, J., Ventriglia, L., Caflo, C. & Andreani, D.**: Impaired phagocytic function and increased immune complexes in diabetics with severe microangiopathy. *Diabetes*, **31** 7-11 (1982).
- 24) **Benacerraf, B. & McDevitt, H. O.**: Histocompatibility linked immune response genes. *Science*, **175**, 273-279 (1972).
- 25) **Ludvigsson, J., Säfwenberg, J. & Heding, L.**

- G.: HLA types, C-peptide and insulin antibodies in juvenile diabetes. *Diabetologia*, **13**, 13-17 (1977).
- 26) Scherthaner, G., Borkenstein, M., Mathä, R., Mayr, W. R. & Schober, E.: Analysis of insulin antibodies following human or pork MC insulin therapy in HLA-DR typed juvenile diabetics: a prospective study. *Diabetologia*, **21**, 324 (1981).

**Significance of Genetic and Immunological Factors for the Onset and Progression of Retinopathy in Insulin-dependent Diabetic Patients** Tetsuo Yamamoto, Department of Internal Medicine (1), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **95**, 834—841 (1986)

**Key words:** insulin-dependent diabetes mellitus, diabetic retinopathy, HLA types, circulating immune complexes

#### Abstract

To investigate a possibility that genetic and immunological factors may contribute to the pathogenesis of diabetic retinopathy, HLA types and levels of circulating immune complexes (CIC) were determined in twenty five insulin-dependent diabetic patients (IDDMs). Moreover, the relationship between HLA types and CIC levels was also studied. HLA-typing was performed for HLA-A, B and DR antigens by the lymphocytotoxicity test. CIC levels were measured using the polyethylene glycol precipitation-complement consumption test. The frequency of BW51+52 was significantly lower ( $\chi^2_{\text{corr.}}=7.0$ ,  $P_{\text{corr.}}<0.05$ ), and those of BW54 and DR4 were significantly higher ( $\text{BW54}-\chi^2_{\text{corr.}}=11.6$ ,  $P_{\text{corr.}}<0.005$ ;  $\text{DR4}-\chi^2_{\text{corr.}}=8.8$ ,  $P_{\text{corr.}}<0.025$ ) in the IDDMs than in control subjects. To examine a possible relation between HLA types and retinopathy, the IDDMs were divided into two groups according to the severity of retinopathy: non-proliferative (no or simple) and proliferative retinopathy groups. An increased frequency of BW54 ( $\chi^2_{\text{corr.}}=3.1$ ,  $P<0.05$ ) was found in the non-proliferative group. DR2 was more frequent in the proliferative group, although this was not statistically significant. The mean levels of CIC were significantly higher in diabetics than in the controls. To clarify a relationship between CIC levels and retinopathy, the IDDMs were divided into three groups: no, simple and proliferative retinopathy groups. The levels of CIC were significantly increased in each of the three groups compared to the controls ( $P<0.01-0.001$ ) and an apparent association was found between the levels of CIC and the severity of retinopathy. However, no association was confirmed between HLA types and CIC levels. These results suggest that besides metabolic factors such as blood glucose both genetic and immunological factors influence the onset and progression of diabetic retinopathy in IDDMs.