

7 SARS-CoV-2 感染後に発症した自己抗体陰性の 1 型糖尿病

SARS-CoV-2 のウイルスは、ヒトの細胞に侵入する際に ACE2 を利用する。膵臓の β 細胞には ACE2 が発現しているので β 細胞の機能に影響を与える可能性がある。また、最近の研究でも COVID-19 と糖尿病との関連が報告されている。ドイツ Kiel 大学の Laudes らのグループ¹⁾は、SARS-CoV-2 感染後に糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)を発症した 1 型糖尿病の症例を報告した。

患者は 19 歳の白人男性で、4 週間前頃から続く異常な疲労感や脱力感、体重減少 (数週間で 12kg)、多飲症 (~6 l/day)、夜尿症 (2-3 回)、食後の左側腹部痛を主訴に 5 月 5 日に救急外来を受診した。発熱や胸部痛は認めなかった。検査所見としては、DKA が疑われた (血液 pH7.1, 血糖値 552mg/dl, C-peptide 値 $0.62 \mu\text{g/l}$, HbA1c 16.8%, 尿中糖・ケトン体陽性)。また、1 型糖尿病(T1DM)が疑われた。HLA 検査では、1 型糖尿病のハイリスクではなかった (DR1-DR3-DQ2 で 1.7 倍程度のリスク)。ところが、自己抗体は陰性だった (ラ氏島, IC-Ab; グルタミン酸脱炭酸酵素, GAD65-Ab; チロシンリン酸化酵素, IA-2-Ab; インシュリン, I-Ab; 亜鉛トランスポーター8, ZnT8-Ab)。このことから、1 型糖尿病のサブタイプ(type 1B)と考えられた。患者は、5-7 週間前に家族とともにオーストリアに旅行から帰った頃から SARS-CoV-2 の無症候性感染があったといい、4 月 29 日に抗体検査を受けたところ、IgG+, IgM-であったことから、その 4 週以上前に感染を起こしていたと考えられた。急性膵炎は否定的であった。入院後患者は DKA のため集中治療を要し、インシュリン静注治療が開始された。その後は状態が改善し、インシュリン皮下注射に切り替え、糖尿病の教育後に退院となった(入院 10 日後)。

コロナ様ウイルスはヒト細胞に侵入する際に、膜に存在するタンパク分解酵素を利用する。例えば、中東呼吸器症候群(MERS)ウイルスはインクレチンを制御する dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)を利用し、SARS-CoV-2 は ACE2 を利用する。ACE2 は細胞膜上に広く存在し、膵臓では β 細胞に発現しており、 β 細胞の恒常性維持に必須とされている。T1DM の病態は、 β 細胞の破壊であり、これは自己免疫によって引き起こされる。その環境因子としては微生物叢の減少による免疫系の活性化、小児期の早期からのフルーツや牛乳摂取、グルテン、毒素、そしてとくにウイルス感染が考えられている。興味深いことに、自己免疫が誘導されなくても、エンテロウイルスにより直接膵臓 β 細胞が障害される

ことがわかっている。この患者では、自己抗体の発現がなく、古典的な経路とはことなる SARS-CoV-2 による膵臓 β 細胞の直接の破壊により T1DM が発症したと考えられる。これは、膵臓 iPSC を用いた実験でも証明されている。また、SARS-CoV-2 感染により様々なケモカインが産生され、その中には細胞死に関与するものもある。さらに、SARS-CoV-1 ではラ氏島細胞の障害と糖尿病の発症が報告されている。

今回の症例報告には限界もある。まず、SARS-CoV-2 感染が T1DM の原因となったかの証明がなされていないので、さらなる研究が必要である。次に、HbA1c の値が高値であったが、これは一般的には数週間来の高血糖を反映するとされる。しかし、DKA に伴って HbA1c が高値になることはよく知られた事実である。また、赤血球の寿命にはばらつきがあるので、これが HbA1c のばらつきにもつながる可能性がある。

ここ何世紀かで生物学的な研究は進んだが、T1DM の免疫病理学的な解明はいまだ十分ではない。 β 細胞の機能不全と T1DM の発症の研究は、この疾患の治療を開発する上でも重要である。その意味で、SARS-CoV-2 感染の研究は T1DM の新しい知見を与えるであろう。このために世界中の症例を集め解析するプロジェクトが始まっている。

文献

- 1) Hollstein T, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. Nat Metab. 2020.
doi: 10.1038/s42255-020-00281-8