

<原 著>

劇症 1 型糖尿病の 4 例

大阪赤十字病院 糖尿病・内分泌内科¹⁾ 日本赤十字社和歌山医療センター 内科²⁾
 田中督司¹⁾ 政次 健¹⁾ 武呂誠司¹⁾ 花岡郁子²⁾ 隠岐尚吾¹⁾

Four Cases of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus

Tokuji TANAKA¹⁾, Ken MASATSUGU¹⁾, Seiji MURO¹⁾, Ikuko HANAOKA²⁾, Shogo OKI¹⁾

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Osaka Red Cross Hospital¹⁾,
 Department of Internal Medicine Japanese Red Cross Society Wakayama Medical Center²⁾

Key words : 劇症型 1 型糖尿病, 糖尿病ケトアシドーシス, 1 型糖尿病

はじめに

近年, Imagawa¹⁾, 花房²⁾ らは, 自己抗体陰性の 1 型糖尿病, すなわち特発性 1 型糖尿病に属する一亜型として, 「劇症型 1 型糖尿病」(劇症型)の存在を提唱した。「非常に急速にほぼ完全に膵 β 細胞が破壊される結果生じる糖尿病」がその本態である。その臨床的特徴から 1 型糖尿病の成因を考える上で最近注目されている。今回われわれは, 2000年から2005年の間に当院で経験した劇症型 1 型糖尿病の 4 例についてその臨床像を検討したので報告する。

性ケトアシドーシスと診断した。HbA1c 6.1% は血糖に比較し低値であった。抗 GAD 抗体は陰性であった。血中 CPR0.3ng/ml 尿中 CPR 7 μg/day と内因性インスリン分泌の著しい低下を認めた。眼底の異常所見はなかった。腹部超音波で膵に異常は認めなかった。

入院後経過 (図 1) : 直ちに輸液とインスリン療法を開始し, 血糖値および全身状態は改善した。第 9 病日に 1 日の総インスリン 48 単位を最高とし, 以後, 必要量は減少し 1 日の総インスリン 29 単位で退院となった。退院時インスリン (朝: NPH インスリン 5 単位, インスリンリスプロ 6 単位, 昼: インスリンリスプロ 6 単位,

症例 1 : 46歳, 男性。

主 訴 : 多飲, 多尿, 全身倦怠感, 体重減少。

家族歴 : 母 : 糖尿病。

既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 2000年 6 月 27 日より突然口渇出現し, ビールを多飲した。その後多尿と倦怠感が出現し, 4 日間で 7 kg の体重減少を認めた。7 月 1 日バレーボール大会に参加したが, 倦怠感が強いため中断し, 当院救急外来を受診し入院した。

入院時現症 : 意識レベル: JCSI-1, 身長 183 cm, 体重 83.5 kg, 体温 37.6°C, 血圧 160/75 mmHg, 脈拍 108/分。意識軽度混濁, 心, 肺, 腹部 : 異常なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (表 1) : 尿ケトン強陽性, 動脈血ガス pH 7.271 血糖 819 mg/dl であり糖尿病

表 1 検査結果

(Blood)		(Urinalysis)	
glucose	819 (mg/dl)	Glucose	3 +
HbA1c	6.1 (%)	keton body	4 +
WBC	7900 (x10 ³ /μl)	Protein	+
Hb	15.0 (g/dl)		
Plt	20.4 (x10 ⁴ /μl)		
TP	8.1 (g/dl)	(Blood gas analysis)	
Na	126 (mEq/l)	pH	7.271
K	5.9 (mEq/l)	PCO ₂	31.5 (mmHg)
BUN	33.6 (mg/dl)	PaO ₂	83.5 (mmHg)
Cr	1.1 (mg/dl)	HCO ₃	14.2 (mmol/l)
GOT	20 (IU/l)	BE	-11.4 (mmol/l)
GPT	18 (IU/l)		
amylase	73 (IU/l)		
lipase	ND (IU/l)		

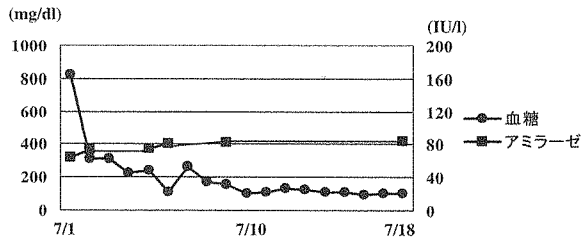


図1 臨床経過

夕：インスリンリスプロ6単位，眠前：NPH インスリン6単位)

症例2：67歳，男性。

主 訴：口渇，全身倦怠感，意識障害。

家族歴：糖尿病の家族歴（-）。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2001年8月3日より歩行困難が出現した。同日夕より著しい口渇のため食事摂取不可能となり，多飲していた。6日ジュースを飲んだ後，嘔吐したため近医を受診した。血糖350mg/dl，HbA1c6.3%を認めたため糖尿病と診断され，外来で補液と中間型インスリン朝14-夕10単位の治療を開始された。近医が8月12日から3日間休診のためグリクラジド（40mg）2T分2投与されたが，8月16日より倦怠感が増強し，意識混濁出現したため当院救急外来を受診。血糖1311mg/dl，尿ケトン強陽性，動脈血ガスpH7.112であり，脱水も認めたため，糖尿病性ケトアシドーシスと診断され入院となった。

身体所見：意識レベル：JCSI-1。身長165cm，体重47kg。血圧124/68mmHg，脈拍98/分。体温37.0℃。心，肺，腹部：異常なし。足背動脈：触知可。

検査所見（表2）：胸X-P：異常なし。腹X-P：異常なし。眼底の異常所見はなかった。

入院後経過（図2）：直ちに輸液とインスリン療法を開始し，血糖値および全身状態は改善した。入院時血清アミラーゼの高値を認めた。入院前後に腹痛はなく，腹部CTと腹部超音波などの画像検査では膵に異常は認められず，急性膵炎の所見はなかった。膵外分泌酵素は上記治療のみで徐々に低下し，第16病日には正常化し

表2 検査結果

(Blood)		(Urinalysis)	
glucose	1311 (mg/dl)	Glucose	3 +
HbA1c	6.3 (%)	keton body	2 +
WBC	20100 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Protein	+
Hb	13.6 (g/dl)		
Plt	32.5 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)		
TP	5.5 (g/dl)	(Blood gas analysis)	
Na	119 (mEq/l)	pH	7.112
K	8.1 (mEq/l)	PCO ₂	13.5 (mmHg)
BUN	84.8 (mg/dl)	PaO ₂	106.6 (mmHg)
Cr	3.2 (mg/dl)	HCO ₃	4.2 (mmol/l)
GOT	24 (IU/l)	BE	-23.0 (mmol/l)
GPT	61 (IU/l)		
amylase	504 (IU/l)		
lipase	144 (IU/l)		

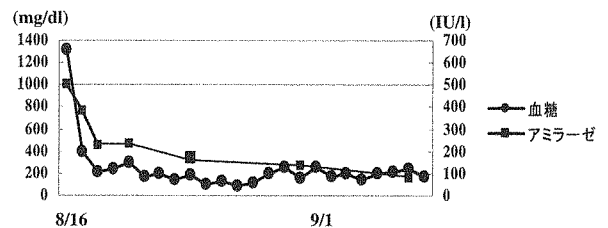


図2 臨床経過

た。退院時インスリン（朝：NPH インスリン5単位，インスリンリスプロ6単位，昼：インスリンリスプロ6単位，夕：インスリンリスプロ6単位，眠前：NPH インスリン5単位)

症例3：54歳，女性。

主 訴：多飲，多尿，全身倦怠感，体重減少，眩暈。

家族歴：父：糖尿病。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2004年6月の検診では糖尿病を指摘されなかった。12月11日に嘔気が誘引なく出現した。12日より口渇を自覚し，眩暈も出現した。眩暈が持続するため16日当院神経内科を受診したところ，血糖873mg/dl，尿ケトン強陽性，血液ガスでPH7.030を認めたため，糖尿病性ケトアシドーシスと診断し入院となった。受診前5日間で5kgの体重減少を認めた。HbA1cは6.0%であり血糖値との解離が認められた。

身体所見：意識レベル：JCSI-1。身長157cm，

表3 検査結果

(Blood)		(Urinalysis)	
glucose 873 (mg/dl)		Glucose 3 +	
HbA1c 6.0 (%)		keton body 3 +	
WBC 18000 (x10 ³ /μl)		Protein +	
Hb 12.9 (g/dl)			
Plt 30.0 (x10 ⁴ /μl)			
TP 6.9 (g/dl)		(Blood gas analysis)	
Na 125 (mEq/l)		pH 7.074	
K 5.6 (mEq/l)		BE -24.8 (mmol/l)	
BUN 59.8 (mg/dl)			
Cr 1.4 (mg/dl)			
GOT 21 (IU/l)			
GPT 38 (IU/l)			
amylase 1666 (IU/l)			
lipase 464 (IU/l)			

表4 検査結果

(Blood)		(Urinalysis)	
glucose 570 (mg/dl)		Glucose 3 +	
HbA1c 5.3 (%)		keton body 4 +	
WBC 6800 (x10 ³ /μl)		Protein +	
Hb 15.1 (g/dl)			
Plt 13.1 (x10 ⁴ /μl)			
TP 7.5 (g/dl)		(Blood gas analysis)	
Na 136 (mEq/l)		pH 7.295	
K 4.6 (mEq/l)		PCO ₂ 22.9 (mmHg)	
BUN 20.1 (mg/dl)		PaO ₂ 79.2 (mmHg)	
Cr 0.7 (mg/dl)		HCO ₃ 10.9 (mmol/l)	
GOT 21 (IU/l)		BE -15.6 (mmol/l)	
GPT 17 (IU/l)			
amylase 242 (IU/l)			
lipase ND (IU/l)			

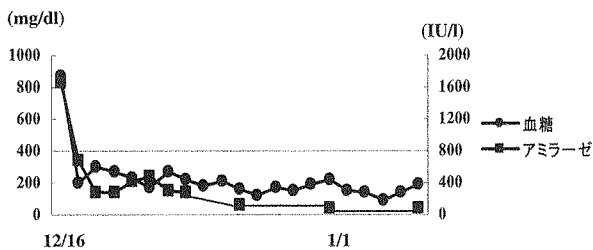


図3 臨床経過

体重46.5kg。血圧132/90mmHg，脈拍102/分。体温36.2℃。心，肺，腹部：異常なし。

検査所見 (表3)：胸腹 X-P：異常なし。眼底の異常所見はなかった。

入院後経過 (図3)：直ちに輸液とインスリン療法を開始し，血糖値および全身状態は改善した。膵外分泌酵素の血清アミラーゼやリパーゼの高値を認めた。入院前より嘔気は存在したが，入院前後に腹痛はなく，腹部 CT と腹部超音波などの画像検査では膵に異常は認められず，急性膵炎の所見はなかった。膵外分泌酵素は上記治療のみで徐々に低下し，第11病日には正常化した。退院時インスリン (朝：インスリンリスプロ7単位，昼：インスリンリスプロ6単位，夕：インスリンリスプロ5単位，眠前：インスリングラゲン9単位)

症 例 4：35歳，女性。

主 訴：多飲，多尿，全身倦怠感，体重減少，嘔吐。

家族歴：糖尿病の家族歴 (-)。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2005年6月27日より，全身倦怠感出現。28日朝より腹痛，背部痛が出現し夜に38℃に発熱した。7月2日腹痛は消失したが，夜より嘔吐出現し当院救急外来受診した。受診時に血糖396mg/dlとアミラーゼ241 IU/l(40-115)を，認めた。輸液と制吐剤投与により症状改善し一旦帰宅した。帰宅後呂律困難出現し7月3日早朝には，嘔吐が頻回となり，再度当院救急外来受診した。血糖570mg/dl，尿ケトン強陽性，血液ガス PH7.295を認めたため，糖尿病性ケトアシドーシスと診断され入院となった。HbA1cは5.3%と低値であり血糖値との解離が認められた。

身体所見：意識：清明。身長155cm，体重53.6kg。血圧122/82mmHg，脈拍96/分。体温36.8℃。心，肺，腹部：異常なし。

検査所見 (表4)：胸腹 X-P：異常なし。腹部超音波で膵に異常は認めなかった。眼底の異常所見はなかった。

入院後経過 (図4)：直ちに輸液とインスリン療法を開始し，血糖値および全身状態は改善した。入院時に膵外分泌酵素の血清アミラーゼの軽度高値を認めたが，入院2日目には正常化した。退院時インスリン (朝：インスリンリスプロ16単位，昼：インスリンリスプロ10単位，夕：

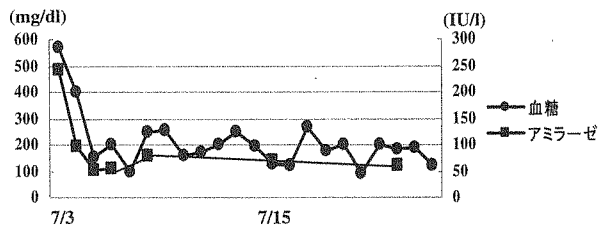


図4 臨床経過

インスリンリスプロ6単位、眠前：インスリン
グラセギン16単位)

症例1～4の検査成績のまとめを表5に示す。
いずれの症例も内因性インスリンは枯渇し、
GAD抗体は陰性であった。3例に膵外分泌酵
素の上昇は認められたが、画像診断では特記す
べき所見はなかった。治療により高血糖症状は
1週間以内に消失した。

考 察

1型糖尿病は、インスリンを分泌する膵臓の
 β 細胞の大半が破壊されることによりインスリン
の欠乏が生じて発症するタイプの糖尿病である。
日本糖尿病学会の分類では、1型糖尿病は、
さらに「自己免疫性」と「特発性」に分けられ
ている。「自己免疫性」とは、自己免疫機序に
よって膵 β 細胞が障害されると考えられ、実際
の診断にはGAD抗体、ICA抗体などの膵島構成
成分に対する自己抗体が用いられる。「特発性」
は、自己免疫の証明されないものをいう。以前
より1型糖尿病の中で急激に発症し、インスリン
が枯渇する症例の存在が知られていたが、
2000年にImagawa¹⁾、花房²⁾らは、自己抗体陰

性の1型糖尿病、すなわち特発性1型糖尿病に
属する一亜型として、「劇症型1型糖尿病」を提
唱した。ほぼ完全に膵 β 細胞が破壊された結果、
超急性に糖尿病を発症するという特徴を持つ。
2004年に日本糖尿病学会は、全国調査の結果
「劇症型1型糖尿病」を新しい臨床病型として
確立した。劇症型は1型糖尿病の約20%を占め、
全新規発症糖尿病患者の0.2%であると報告さ
れている³⁾。日本人以外の人種では、韓国人、
中国人、フィリピン人の症例報告があり、欧米
でも同様の報告が散見されている⁴⁾。日本糖尿
病学会は、劇症1型糖尿病の診断基準を以下の
①—③のすべての項目を満たすものとした。①
糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトーシス
あるいはケトアシドーシスに陥る。②初診時の
血糖が288mg/dl以上であり、かつHbA1c値<
8.5%である。③発症時の尿中C-ペプチド<
10 μ g/day、または空腹時血清C-ペプチド<
0.3ng/mlかつグルカゴン負荷後(または食後2
時間)血清Cペプチド<0.5ng/mlである。2004
年に劇症1型糖尿病調査研究委員会が実施した
疫学調査の結果では、GAD抗体などの膵島関
連自己抗体はほとんどが陰性であった。発症時
に血中膵外分泌酵素の上昇を約98%の症例で認
め、前駆症状として上気道炎症状や消化器症状
を約70%の症例で認めた⁵⁾。

今回我々の4症例では、①—③のすべての項
目を満たしており、劇症型と診断した。症例2
は症状出現4日目に悪心嘔吐が出現したため近

表5 まとめ

Case	1	2	3	4
S-CPR (ng/ml)	0.3	0.2	<0.1	<0.1
glucagon stimulated				
S-CPR (ng/ml, 6mim)	—	—	<0.1	—
U-CPR (μ g/day)	7	3	2	0
GADAb (U/ml)	—	—	—	—
HLA DR Locus	DR2, DR8			
S-Amy (IU/l)	73	504	1666	242
Abdominal pain on onset	(—)	(—)	(—)	(+)
Abdominal US findings	np.	np.	np.	np
Duration of hyperglycemic symptoms (day)	5	6	6	6

医を受診したが、この症状をケトアシドーシスによると考えると、自験例4例とも症状の出現から、ケトアシドーシスを発症するまでの期間が1週間以内とときわめて短かった。全例でHbA1cは正常値か軽度上昇にとどまり、血糖値との解離が認められた。これは、急速にインスリン分泌能を喪失し、急激な血糖上昇出現から病院受診までの高血糖状態が短かったためと推測される。内因性インスリン分泌能は、全例で、尿中C-ペプチド値が $10\mu\text{g}/\text{日}$ 以下、空腹時血中C-ペプチド値が $0.3\text{ng}/\text{ml}$ 以下であり、膵 β 細胞機能の著しい低下を認めた。劇症型では先行感染症状を約70%の症例に認め、HHV (human herpes virus)-6やHSV (herpes simplex virus)やエンテロウイルス感染に引き続いて発症したとの報告がある⁶⁻⁸⁾。しかし、特定のウイルス抗体価の上昇傾向は認めていない。発症にウイルス自体の関与はあるにせよ、むしろhost側の要因の関与が大きいと思われる。自験例では、1例で 38°C の発熱を認めたが発熱以外の感染症の症状は認めなかった。4症例中3症例で消化器症状として悪心・嘔吐を認めたが、これは、ケトアシドーシスに伴った代謝失調による症状とウイルス感染による症状の両方の関与の可能性があると思われる。また、従来より、1型糖尿病発症にHLA領域の遺伝子の関係が深いことが報告されている。自験例では、1例にのみHLA遺伝子の検索を行いDR2-DR8を認めた。しかし、全国調査において、1型糖尿病でDR4-DQ4が高頻度に認められ、しかも劇症型では、自己免疫性1型糖尿病発症に比較しても有意に高値であった⁹⁾。劇症型においても、HLA遺伝子が発症に関与する遺伝子であると考えられる。劇症型の病理学的特徴は、膵 β 細胞のほぼ完全な消失と膵外分泌組織へのリンパ球浸潤を認めることである¹⁰⁾。膵外分泌酵素に関しては、4症例中3症例で膵外分泌酵素の上昇を認めたが、腹部CTでは膵の腫大や低吸収域の存在などの膵炎を示す画像は認めなかった。いずれも膵外分泌酵素は糖尿病治療のみで徐々に低下し正常化し、急性膵炎とは異なった臨床経過をたどった。通常の急性膵炎で

は、広範囲の自己消化が膵外分泌組織の浮腫・壊死・脂肪変性、および同組織への好中球の浸潤を認めるが、自験例においては、自己消化が膵島に及んだため β 細胞が傷害されるほど膵炎が重症であったとは考えにくい。膵外分泌酵素の上昇が劇症1型糖尿病の発症に関与している可能性はあるが、発症の機序は現在のところ不明である。

劇症型の発症時においては、症状として多尿、口渇、多飲といった高血糖症状よりも嘔気、嘔吐などのケトアシドーシスの症状が前面に出ることが多く、不定愁訴ととらえられ誤診や治療の遅れにつながる可能性もある。われわれが経験した症例4では腹部症状、症例3ではめまいが主訴であった。高血糖症状は、医師が聞きださないと訴えないことが多い。劇症型は、診断が遅れると重症化し、治療の遅れが死につながる恐れがある。たとえ高血糖症状の訴えがなくても、尿糖が陽性であれば糖尿病の診断はつき、尿ケトンが陽性であれば劇症型を含め1型糖尿病を強く疑うことになる。劇症型患者を見逃さないためには、初診患者に検尿をする習慣が有効と思われる。また、劇症型を疑えば、直ちに治療を開始するとともに糖尿病専門医のいる病院に紹介し入院治療を行わなければならない。症例1は、近医での初診時に、糖尿病専門医のいる病院に紹介して入院治療をおこなうべきであったと思われる。また、症例2も、1度目の救急外来受診時に入院治療を開始すべきであったと考える。急性期に大切なことは、早期発見、早期治療である。診断がつけば治療は一般の1型糖尿病のケトアシドーシスの治療と同じく、脱水の補正、血糖値・電解質の管理、アシドーシスの是正を行う。糖尿病ケトアシドーシスが改善すれば、インスリン強化療法を行う。劇症型の場合、発症初期からすでに β 細胞がほぼ完全に傷害され、かつグルカゴンを産生する α 細胞さえも傷害されるため、血糖コントロールは著しく不安定となる。近年、より生理的なインスリン動態を達成するために、インスリンアナログ製剤が開発・販売されている。2001年から超速効型インスリン、インスリンリスプロが、

2004年からは持効型インスリン製剤、インスリン グラセリンが使用されている。1型糖尿病においてインスリンリスプロとインスリン グラセリンを用いた治療は、既存のレギュラーインスリンとNPHインスリンを用いた頻回インスリン注射法よりも安定した血糖が可能となっている^{11,12)}。症例1, 2, 3, 4ではケトアシドーシス改善後よりインスリンリスプロを使用し、症例3, 4ではインスリン グラセリンを併用し血糖は安定した。劇症1型糖尿病患者にも、インスリンアナログ製剤は有効であると思われた。急性期を過ぎれば、劇症型患者も他の糖尿病と同様に糖尿病教育が必要である。大半の劇症1型糖尿病患者は、「糖尿病とは過食、肥満、運動不足などの生活習慣を原因とし徐々に発症する」と考えていたと思われる。劇症型は、インスリン分泌能の急速な低下により急激に発症するため、患者が十分に疾患を受け入れる前にインスリン導入に至ることが多い。そのため心理的ケアが重要と考えられる。さらに、インスリン分泌能が著しく低下しているため血糖コントロールが不安定になることが多く、発症初期より、専門のチーム医療が重要である。

結 語

今回、劇症1型糖尿病と考えられる4例について、その臨床像を報告した。劇症1型糖尿病を見落とすことや治療開始の遅れは患者の重症化につながるため、正確な診断とすみやかな治療開始が必要である。インスリンアナログ製剤は劇症1型糖尿病の治療においても有効であった。今後もインスリン分泌能を含め、治療経過を注意深く経過観察する必要がある。

参 考 文 献

- 1) Imagawa A, Hanafusa T, et al: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 342: 301-307, 2000.
- 2) 花房俊昭, 今川彰久: 劇症1型糖尿病, *内科* 91; 81-84, 2003.
- 3) Murao S, Mukino H, et al: Differences in the contribution of HLA-DR and-DQ haplotypes to susceptibility to adult- and childhood — onset type 1 diabetes in Japanese patients *Diabetes*; 53: 2684-7, 2004.
- 4) Vreugdenhil GR, Schloot NC, et al: Acute onset of type 1 diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis*, 31: 1025-9, 2000.
- 5) 花房俊昭, 今川彰久, 他: 劇症1型糖尿病調査委員会報告—疫学調査の解析と診断基準の策定—糖尿病 48 (Supplement 1) A1-13, 2005.
- 6) Sekine N, Motokura T, et al: Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA*; 285: 1153-4. 2001.
- 7) 長岡 匡, 寺田光宏, 他: 急性膵炎発症後急速にインスリン依存状態をきたし、単純ヘルペスの関与が考えられた糖尿病の1例. *糖尿病*; 44: 335-8, 2001.
- 8) Imagawa A, Hanafusa T, et al: High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes. *Diabetologia*; 48: 290-3, 2005.
- 9) Imagawa A, Hanafusa T, et al: Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 48: 294-300. 2005.
- 10) Kotani R, Nagata M, et al: T lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 47: 1285-91. 2004.
- 11) Lalli C, Ciofetta M, et al: Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care*.; 22: 468-77, 1999.
- 12) Rossetti P, Pampanelli S, et al: Intensive replacement of basal insulin in patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime: a 3-month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. *Diabetes Care*. 26: 1490-6 2003.