

田中 洋一 板東 三佳 前川 路子
尾崎 敬治 宮 恵子 長田 淳一

小松島赤十字病院 内科

要 旨

症例は33歳女性（症例1）と52歳女性（症例2）で、いずれもこれまでに糖尿病を指摘されたことはなかった。心窩部痛、下痢、嘔吐や発熱、全身倦怠感などが出現して、3～5日後に近医を受診し、著しい高血糖がみられたため当科に紹介された。入院時の検査で各々血糖は602、790mg/dl、HbA_{1c}は正常で、ケトアシドーシスを認めた。輸液、インスリン投与などにより状態改善して退院した。いずれの症例も一日尿中CPRは測定感度以下の低値、抗GAD抗体、インスリン抗体はともに陰性で、花房らの提唱する“劇症型”1型糖尿病と考えられた。

キーワード：劇症型1B型糖尿病、抗GAD抗体、ケトアシドーシス

はじめに

1997年米国糖尿病学会（ADA）は新しい病型分類を発表し、1型糖尿病のうち自己免疫性機序が関与しているものを1A型、特発性のものを1B型に分類した。今回我々は1B型と考えられる症例を2例経験したので報告する。

ら当科に救急入院した。

入院時現症：意識清明、身長158cm、体重50kg、体温37.9℃、血圧116/62mmHg、脈拍105/分、整、皮膚と口腔粘膜は著しく乾燥、貧血や黄疸はなく、頸、胸、腹部および四肢に異常所見を認めなかった。当科入院時には眼振やその他の神経学的異常はみられなかった。

表1 症例1の入院時検査成績

症 例

症例1

患 者：33歳 女性

主 訴：意識障害

既往歴：特記すべきものなし。平成12年5月の健康診断では空腹時血糖102mg/dlであった。

家族歴：糖尿病の者はなし

生活歴：喫煙0本/日、飲酒は稀

現病歴：患者は平成12年6月27日から心窩部痛、7月2日から嘔吐と下痢が出現し、近医で加療を受けたが改善せず、7月3日に他医を受診。軽度の意識障害、眼振、尿ケトン体強陽性、血糖高値（測定不能）などより糖尿病性昏睡と診断され輸液治療を受けなが

尿	GOT	18 IU/l	動脈血ガス分析
比重 1.023	GPT	26 IU/l	pH 7.167
pH 5.0	γ-GTP	18 IU/l	PCO ₂ 15.6 mmHg
蛋白 (±)	LDH	168 IU/l	PO ₂ 119.2 mmHg
糖 (3+)	CPK	199 IU/l	HCO ₃ ⁻ 5.6 mmol/l
ケトン体 (3+)	T-Bil	0.5 mg/dl	BE -20.9 mmol/l
	TP	6.6 g/dl	
Hb 11.8g/dl	Alb	4.0 g/dl	動脈血ケトン体
RBC 424×10 ⁴ /μl			アセト酢酸
Ht 36.3%	T-Cho	118 mg/dl	2730 μmol/l
WBC 10840/μl	TG	54 mg/dl	3-ヒドロキシ酪酸
Neutro 82%	HDL	41 mg/dl	8490 μmol/l
Lymph 4%	Na	131 mEq/l	血清 AMY 645 IU/l
Mono 10%	K	5.1 mEq/l	尿 AMY 569 U/l
Meta 2%	Cl	100 mEq/l	リパーゼ 29.9 mg/dl
Plt 21.6×10 ⁴ /μl	BUN	32 mg/dl	エラスターゼ1
随時血糖 602mg/dl	Cre	1.2 mg/dl	767 ng/dl
フルクトサミン	Ca	9.7 mg/dl	
303μmol/l	UA	7.7 mg/dl	FT ₃ 1.1 pg/ml
HbA _{1c} 5.8%			
尿中 CPR 0.2未満 μg/日	血中浸透圧	322mOsm/h	腹部 CT：脾に著変なし
	尿中浸透圧	567mOsm/h	眼科的所見：糖尿病性網
			膜症は認めず

入院時検査成績：尿ケトン体強陽性。血糖は602mg/dlと上昇していたがHbA_{1c}は5.8%と正常範囲だった。動脈血ガス分析でpH7.167、HCO₃ 5.6mmol/l、BE-20.9mmol/lと代謝性アシドーシスを認めた。WBC10840/μl、CRP4.0IU/dlと炎症所見が陽性で、血清アミラーゼが645mg/lと上昇、トリプシンなど膵外分泌酵素の上昇も認めた。BUN32mg/dl、Cre1.2mg/dlであった。頭部CT検査は異常なく、腹部CT検査で脾に著変を認めなかった（表1）。

入院後経過：高血糖は正のためにインスリンの静脈内持続投与とスライディングスケールによる時間毎の速効型インスリンの追加投与を開始した。これらの処置により翌7月4日症状は改善し、血糖値は100mg/dl、動脈血ガス分析ではpH7.385、HCO₃ 19.5mmol/l、BE-4.2mmol/lと改善し、電解質も正常化した。血清アミラーゼの上昇は特別な治療なしで徐々に改善した。急性期を過ぎてもインスリン投与を必要とし、退院前の尿中CPR値も測定限界以下であった。抗GAD抗体と抗インスリン抗体はともに陰性であった。

症例 2

患者：52歳 女性

主訴：全身倦怠感、口渇、多尿

既往歴：糖尿病を指摘されたことはない

家族歴：父が糖尿病（型不明）でインスリン療法中、

表 2 症例 2 の入院時検査成績

尿		GOT	52 IU/l	動脈血ガス分析	
比重	1.020	GPT	58 IU/l	pH	7.208
pH	5.0	γ-GTP	29 IU/l	PCO ₂	18.8 mmHg
蛋白	(±)	LDH	414 IU/l	PO ₂	101.7 mmHg
糖	(3+)	CPK	254 IU/l	HCO ₃	11.3 mmol/l
ケトン体	(3+)	T-Bil	0.4 mg/dl	BE	-18.2 mmol/l
Hb	12.4g/dl	TP	6.3 g/dl	動脈血ケトン体	
RBC	392×10 ⁴ /μl	Alb	4.2 g/dl	アセト酢酸	
Ht	36.2%	T-Chol	148 mg/dl		2700 μmol/l
WBC	19170/μl	TG	204 mg/dl	3-ヒドロキシ酪酸	
Neutro	81%	HDL	54 mg/dl		6560 μmol/l
Lymph	8%	Na	123 mEq/l	血清 AMY	59 IU/l
Mono	8%	K	5.9 mEq/l	尿 AMY	192 IU/l
Meta	3%	Cl	84 mEq/l	FT ₃	1.0 pg/ml
Plt	26.7×10 ⁴ /μl	BUN	46 mg/dl	腹部 CT：著変なし	
随時血糖	790mg/dl	Cre	1.1 mg/dl	眼科の所見：糖尿病性網	
フルクトサミン		Ca	9.2 mg/dl	膜症は認めず	
	286μmol/l	UA	9.0 mg/dl		
HbA _{1c}	5.8%				
尿中 CPR	2.3未満 μg/日	血中浸透圧	315mOsm/h		
		尿中浸透圧	417mOsm/h		

表 3 血清学的検査（症例 1、2）

	症例 1	症例 2
CRP	4.0mg/dl	3.8mg/dl
抗 GAD 抗体	(-)	(-)
インスリン抗体	(-)	(-)
抗核抗体	n.d.	(-)
CH50	n.d.	41.5IU/ml
風疹 IgM	n.d.	(-)
麻疹 IgG	n.d.	(3+)
麻疹 IgM	n.d.	(2+)

娘がネフローゼ症候群

生活歴：喫煙 0 本/日、飲酒 1 合/日

現病歴：9月8日から全身倦怠感、9日から約38℃の発熱が出現し、12日には口渇、多尿、嘔気、食欲不振も加わったため13日に近医を受診した。尿糖強陽性、血糖高値（測定不能）がみられたので当科に紹介され入院した。

入院時現症：意識清明、身長150cm、体重45kg、体温37.1℃、血圧86/44mmHg、脈拍118/分、整、皮膚と口腔粘膜は乾燥、貧血黄疸なし、頸部、胸腹部および四肢に著変を認めなかった。

入院時検査成績：尿ケトン体強陽性で、血糖は790mg/dlと著明に上昇していたがHbA_{1c}は5.8%と正常範囲で、動脈血ガス分析でpH7.208、HCO₃ 11.3mmol/l、BE-18.2mmol/lと代謝性アシドーシスを認めた。血清アミラーゼは正常だった。WBC19170/μl、CRP3.8mg/dlと炎症反応が陽性で、GOT52IU/l、GPT58IU/lと軽度の肝障害があり、BUN46mg/dl、Cre1.1mg/dl、Na123mEq/l、K5.9mEq/l、Cl84mEq/lと電解質異常も認めた（表2）。

入院後経過：症例1と同様にインスリン投与と輸液で経過をみたところ、翌9月14日朝の血糖は411mg/dl、動脈血ガス分析でpH7.388、HCO₃ 19.2mmol/l、BE-6.5と改善傾向であった。1日尿中CPRは測定限界以下であり、急性期を過ぎてもインスリン治療を必要とした。抗GAD抗体、抗インスリン抗体ともに陰性であった。

考 察

1 型糖尿病の多くは自己免疫性機序が

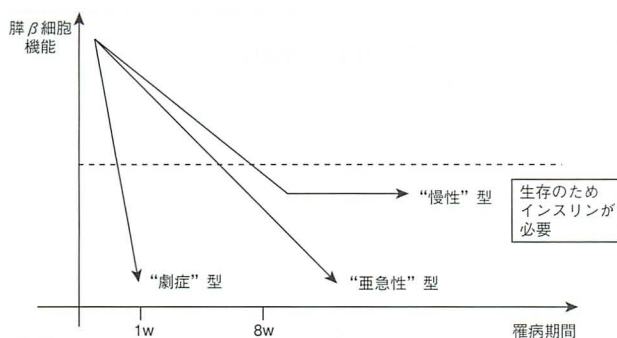


図1 1型糖尿病の発症経過と進行²⁾

関与しており、膵島自己抗体である抗GAD抗体は発症早期の患者の70～80%以上に認められると報告されている¹⁾。最近花房らは、成人発症した本邦の1型糖尿病患者の生検膵組織を解析し、3つの亜型に分類している。すなわち(1)急激に膵β細胞機能が障害されて糖尿病を発症する“劇症型”(約10%)、(2)比較的緩やかに発症し、糖尿病発症後も膵β細胞機能低下が続く“亜急性型”(約60%)、(3)比較的緩やかに発症し、糖尿病発症後は膵β細胞機能障害があまり進行しない“慢性型”(約30%)の3分類である。このうち“劇症型”は抗GAD抗体陰性と膵外分泌酵素の上昇が特徴的とされている²⁾³⁾(図1)。今回報告した症例1、2はともに糖尿病を指摘されたことがなく、糖尿病性ケトアシドーシスで救急入院時のHbA_{1c}値は正常でありフルクトサミン値は軽度上昇にとどまっていた。また症例1は発症後6ヶ月、症例2は発症後26ヶ月まで経過を追っているが尿中Cペプチドは測定限界以下のままであり、いずれの症例も膵β細胞機能が1～2週間のうちに廃絶したと考えられた。更に両例は抗GAD抗体、インスリン抗体ともに陰性であり、症例1では膵外分泌酵素の上昇も認めたので“劇症型”の1B型糖尿病とみなして差し支えないと判断した。

現在、わが国の糖尿病患者数は690万人(有病率約5.8%)と推定され⁴⁾、このうち1型糖尿病の有病率は約0.01～0.02%である⁵⁾。“劇症型”の有病率は約0.001～0.002%(約1200人)と見積もられており、日常診療でも遭遇しうる数である。羽倉らは旧分類のIDDM患者のうち、急激発症型で第一度近親者に糖尿病のある者は23.8%と低率であると報告しており⁶⁾、症例1も家族に糖尿病の者はいなかった。症例2は父親が糖

尿病、娘がネフローゼ症候群であり、何らかの遺伝的背景が存在する可能性は否定できない。

欧米では自己免疫機序が関与する1A型糖尿病患者の近親者で膵自己抗体陽性の者に対して、種々の発症予防法の検討がなされつつある¹⁾が、1B型や“劇症型”1型糖尿病の病因は未だ不明であり、発症予知および予防の手段がない。また緩徐発症型IDDMでは初期に厳密なインスリン治療を行うと、ハネムーン期間を延長することが可能であるが“劇症型”では急激に膵β細胞機能が廃絶するため膵β細胞機能の保護は不可能であり、終生にわたるインスリン治療が必要となる²⁾。従って本症例のようにケトアシドーシスで発症し、初診時にHbA_{1c}やフルクトサミン値が正常の患者を診た場合には、劇症型の1型糖尿病を念頭におき、診療を進めることが治療法の選択および予後を判断する上で重要である。

おわりに

日本人には比較的少ない“劇症型”1型糖尿病の2例を報告した。1A型、亜急性型に比べ予後不良なこの疾患について、今後の研究により予知、予防、有効な治療法などが解明されることが望まれる。

文 献

- 1) 丸山太郎：1型糖尿病における免疫異常の臨床的意義. 医学のあゆみ 188:380-384, 1999
- 2) 今川彰久, 花房俊昭：1型糖尿病の自然史と分類. 医学のあゆみ 188:371-375, 1999
- 3) Akihisa I, Toshiaki H, Jun-ichiro M 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
- 4) 田嶋 尚子：わが国の糖尿病の現状. 医学のあゆみ 188:365-370, 1999
- 5) 池上博司, 荻原俊男：1型糖尿病の疾患感受性遺伝子. 医学のあゆみ 188:376-379, 1999
- 6) 羽倉稜子, 吉田洋子：糖尿病患者の家族歴. 日本臨床 55(増):574-578, 1997

Two Cases of Rapid Onset Type 1 Diabetes Mellitus with Negative Tests for GAD Antibodies

Youichi TANAKA, Mika BANDO, Michiko MAEKAWA, Keiji OZAKI, Keiko MIYA, Junichi NAGATA

Division of Internal Medicine, Komatsushima Red Cross Hospital

Two cases of abrupt onset type 1 diabetes mellitus were described. Case 1 was 33-yr-old female and Case 2 was 56-yr-old female. 2~3 months before onset, they had normal plasma glucose levels and normal glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) values at their health check. Their duration of hyperglycemic symptoms such as fatigue, epigastralgia, nausea, were 3~5 days. At admission, they had marked high plasma glucose level (602mg/dl, 790mg/dl), ketoacidosis (pH 7.167, pH 7.208), despite normal HbA_{1c} values (5.8%), and significantly lower urinary C-peptide excretion (<0.2μg/day). They had negative tests of glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies and anti-insulin-antibodies. Case 1 had high serum amylase level. Multiple high dose insulin injection led to improvement in their conditions. After 6~26 months leaving hospital, they still had significantly lower urinary C-peptide levels and negative test of GAD. We considered these two cases as rapid-onset idiopathic type 1 diabetes mellitus as Hanafusa described.

Key words : type 1 B diabetes mellitus, anti-GAD antibody, ketoacidosis

Komatsushima Red Cross Hospital Medical Journal 6 : 69-72, 2001
