〈症例報告〉

2 型糖尿病の経過中に劇症 1 型糖尿病を発症した後期高齢者の 1 例

小川 明子 新谷 哲司 眞鍋 健一 河本絵里子

要 約 症例は 76 歳男性。30 歳頃に健康診断で高血糖を指摘されていたが放置されていた。52 歳で脳梗塞を発症した時に 2 型糖尿病と診断され、近医で経口血糖降下薬の内服を開始した。血糖コントロールは HbA1c 6~7% と良好であったため、その後は食事、運動療法による加療を受けていた。平成 22 年 12 月に体重減少、頻尿が出現したため救急病院を受診。随時血糖 1,003 mg/dl, HbA1c 7.7%, 尿ケトン体陽性、血液ガス pH 7.293 と糖尿病性ケトアシドーシスを認めた。同院で加療を受けたが、血糖コントロールが安定しないため平成 23 年 1 月に当院に転院となった。発症時、随時血糖値 1,003 mg/dl, 空腹時血清 C ペプチド 0.1 ng/ml, 当院でのグルカゴン負荷後血清 C ペプチド <0.5 ng/ml, 膵島関連自己抗体はすべて陰性と、劇症 1 型糖尿病診断基準に合致する病態となっていた。また HLA genotype は疾患感受性ハプロタイプ DRB1*0405 DQB1*0401 を有していた。今回われわれは 2 型糖尿病と診断され加療中の高齢者患者が、劇症 1 型糖尿病をきたした症例を経験した。高齢 2 型糖尿病患者のケトアシドーシスの鑑別として劇症 1 型糖尿病の発症も念頭に置き、適切な診断や迅速な治療の介入が必要であると考えた。

Key words : 劇症 1 型糖尿病, 高齢発症, 2 型糖尿病, HLA, 糖尿病ケトアシドーシス

(日老医誌 2013; 50: 818-823)

緒 言

Imagawa らによって報告された劇症 1 型糖尿病は、ウイルス感染などによる免疫反応によって β 細胞を含む膵実質の急激な破壊が起こり、インスリンが枯渇することがその発症機序として推定されている¹⁾。日本糖尿病学会劇症型糖尿病調査委員会の全国調査によると、劇症 1 型糖尿病は急性発症 1 型糖尿病の約 19.4% を占め決してまれな疾患ではないことが明らかとなった。劇症 1 型糖尿病診断基準では、1. 糖尿病症状発現後 1 週間前後以内でケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る。2. 初診時の(随時)血糖値が 288 mg/dl 以上である。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 <0.3 ng/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 <0.5 ng/ml である、以上すべての項目を満たすものを劇症 1 型糖尿病と診断すると定められている²⁾。しかし近年 2 型糖尿病の経過中に劇症 1 型糖尿病様の急性増悪をきたした症例報告も散見されるようになった。これらの病態では適切に診断、治療を行わなければ致死的になりうるためこの

ような症例の臨床的特性の把握のため全国調査も施行されている。その解析結果では通常の 1 型糖尿病と比較し、相対的に年齢が高いと報告されている³⁾。今回我々は 2 型糖尿病と診断されていた高齢患者が、劇症 1 型糖尿病をきたした症例を経験したため報告する。

症 例

患者: 76 歳, 男性。

主訴: 血糖不安定。

既往歴: 18 歳 急性虫垂炎(虫垂切除術), 52 歳 脳梗塞, 54 歳 高血圧, 不整脈, メニエール病, 75 歳 早期胃癌(内視鏡的粘膜下層剥離術)。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 30 歳頃に健康診断で高血糖を指摘されていたが放置されていた。52 歳で脳梗塞を発症した時に 2 型糖尿病と診断され、経口血糖降下薬の内服を開始した。60 歳時に最大体重 83 kg (BMI: 29.4 kg/m²) であった。血糖コントロールは HbA1c 6% 程度(以下 HbA1c は NGSP 値で表記: Diabetol Int 2012 (3) No1 p8-10) と良好であったため、その後は内服薬を中止し、食事・運動療法のみで加療を受けていた。平成 22 年 12 月上旬頃から体重 65 kg から 59 kg まで減少し、頻尿が出現したため 12 月 18 日救急病院を受診。随時血糖値 1,003 mg/dl, HbA1c 7.7%, 尿ケトン体陽性、血液ガスで pH 7.293

A. Ogawa, T. Niiya, K. Manabe, E. Kawamoto: 松山市民病院

受付日: 2013. 3. 25, 採用日: 2013. 8. 8

Table 1 前医入院時血液検査所見

Hematology		Anti-GAD Ab	(-)
WBC	6,880 / μ l	CPR	0.10 ng/ml
RBC	426×10^4 / μ l		
Hb	12.2 g/dl	Blood gas analysis (room air)	
Ht	35.3 %	pH	7.293 mmHg
PLT	14.3 / μ l	pCO ₂	36 mmHg
		pO ₂	99.9 mmHg
Biochemistry		HCO ₃ ⁻	16.9 mmol/l
T-Bil	0.73 mg/dl	BE	-8.5 mmol/l
GOT	19 IU/l		
GPT	20 IU/l	Urinalysis	
BUN	45.6 mg/dl	Protein	(-)
Cr	1.29 mg/dl	Glucose	(4+)
Na	128 me/l	Ketone	(1+)
K	5.8 me/l		
Ca	94 me/l		
CRP	4.95 mg/dl		
TP	7.5 g/dl		
Lipase	79 U/l		
Elastase-1	471 ng/ml		
Glucose	1,003 mg/dl		
HbA1c	7.7 % (NGSP)		
GA	28.4 %		

と糖尿病性ケトアシドーシスを認めた。救急病院に入院され補液、インスリン等による加療を受けたが、血糖コントロールが安定しないため当院に平成 23 年 1 月 7 日に転院となった。

入院時身体所見：身長 168 cm、体重 59.5 kg、BMI 21.0 kg/m²、意識清明、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし、胸部では心肺音清明、腹部は平坦軟・圧痛なし、下腿浮腫なし。

転院時治療内容：インスリンアスパルト 30 mix (12-0-8-0)、アムロジピン 5 mg、トラセミド 8 mg、スピロノラクトン 25 mg、オルメサルタン 20 mg、アスピリン 100 mg、ニトログリセリン外用 25 mg、メキシレチン 300 mg、イブジラスト 30 mg。

前医入院時血液検査成績 (Table 1)：前医入院時の血液検査では随時血糖 1,003 mg/dl と著明な高値を認めたが、HbA1c 7.7% であった。BUN 45.6 mg/dl、Cr 1.29 mg/dl と腎機能障害と、血清 Na 128 mEq/l、K 5.8 mEq/l と電解質異常を認めた。リパーゼ 79 U/l (正常値 11~53 U/l)、エラスターゼ 1 471 ng/dl (正常値 100~400 ng/dl) など膵外分泌酵素は上昇していた。尿ケトン体は陽性で、血液ガス分析では pH 7.293、HCO₃⁻ 16.9 mmol/l と糖尿病性ケトアシドーシスの状態であった。抗 GAD 抗体は陰性であった。

当院入院時血液検査 (Table 2)：HbA1c 10.1%、血糖

566 mg/dl、抗 TPO 抗体は陽性であった。

入院後経過 (Figure 1)：当院受診時には混合型インスリンの 2 回打ちで血糖コントロール不良の状態であった。入院後、インスリンの量や投与法は変更せずに 1,600 kcal の食事療法を行い血糖値の推移を観察していたが、改善傾向が認められなかったため、第 3 病日にインスリン強化療法に変更した。その後徐々に血糖値は改善を認め、空腹時、食後血糖値ともに良好にコントロールできた。第 13 病日にグルカゴン負荷試験を施行したところ、インスリン分泌は枯渇していた。なお、U-Alb/Cr 7.3 mg/gCr と腎症 1 期、網膜症、神経障害は共に認めなかった。

考 察

本症例は 76 歳と高齢の糖尿病患者である。肥満歴があり、糖尿病と診断された後は食事・運動療法や経口血糖降下薬で血糖コントロールは良好であり問題なく生活できていた。その経過より、インスリン分泌能は保たれていたと考えられる。しかし、前医におけるケトアシドーシス発症時の精査結果では、随時血糖値 1,003 mg/dl、空腹時血清 C ペプチド 0.1 ng/ml、当院でのグルカゴン負荷後血清 C ペプチド < 0.5 ng/ml、膵島関連自己抗体はすべて陰性とインスリン分泌は枯渇しており劇症 1 型糖尿病診断基準に合致する病態となっていた。

高齢 2 型糖尿病患者の急性合併症としては、まず高浸

Table 2 当院入院時血液検査所見

Hematology		Others	
WBC	4,700 / μ l	HbA1c	10.1 % (NGSP)
RBC	424×10^4 / μ l	GA	37.6 %
Hb	12.1 g/d	Anti-GAD Ab	(-)
Ht	37 %	Anti-IA2 Ab	(-)
PLT	14.4 / μ l	Anti-insulin Ab	(-)
		HBs Ag	(-)
		HCV Ab	(-)
Biochemistry		TSH	1,528 μ IU/l
T-Bil	0.75 mg/dl	FT4	1.15 ng/dl
GOT	16 IU/l	FT3	2.76 pg/ml
GPT	14 IU/l	TRAb	(-)
LDH	133 IU/l	TGAb	(-)
ALP	277 IU/l	TPOAb	(-)
γ GTP	12 IU/l	CPR before	0.11 ng/ml
ChE	236 IU/l	CPR 120'	0.19 ng/ml
BUN	26 mg/dl		
Cr	1.22 mg/dl	Urinalysis	
UA	6.6 mg/dl	Protein	(-)
Na	129 mEq/l	Glucose	(4+)
K	4.2 mEq/l	Ketone	(1+)
Ca	89 mEq/l		
CRP	0.1 mg/dl		
TP	7.5 g/dl	Glucagon loading test	
ALB	4.2 g/dl	CPR before	<0.03 ng/ml
AMY	81 IU/l	3 min	<0.03 ng/ml
Lipase	28 U/l	6 min	<0.03 ng/ml
Elastase-1	290 ng/dl	10 min	<0.03 ng/ml
Glucose	566 mg/dl		
T-CHO	174 mg/dl		
HDL-C	41 mg/dl		
LDL-C	113 mg/dl		
TG	62 mg/dl

Figure 1

Table 3 2 型糖尿病の経過中に劇症 1 型糖尿病様の急性増悪をきたしたと考えられる報告症例

	症例			発症 年齢	性別	罹病 期間 (年)	HbA1c (%)	従来の 治療法	HLA genotype
1	2010	青木ら	さいたま医療センター	57	M	n.d	5.7	Diet/Ex	n.d
2	2010	大西ら	石川県立中央病院	66	M	4	7.4	OHA	n.d
3	2010	永石ら	福岡大学病院	68	F	3	8.1	Diet/Ex	n.d
4	2010	川村ら	西神戸医療センター	72	F	2	10.1	insulin	n.d
5	2010	林ら	島根県立中央病院	76	M	17	7.1	OHA	n.d
6	2009	石田ら	春日井市民病院	58	F	7	6.9	OHA	n.d
7	2009	筋ら	石川勤労者医療協会城北 病院	59	M	3	9.1	Diet/Ex	DRB1*0901 DQB1*0301 DRB1*1201 DQB1*0303
8	2009	平田ら	慶應義塾大学	52	M	14	11.2	Diet/Ex	n.d
9	2008	松永ら	山口大学	47	M	7	7.4	OHA	DRB1*0405DQB1*0401 DRB1*0901 DQB1*0303
10	2008	中野ら	広島大学	43	M	27	n.d	insulin	n.d
11	2007	政次ら	大阪赤十字病院	65	F	1	11.5	OHA	n.d
12	2007	田村ら	東京都老人医療センター	69	M	7	7.5	OHA	n.d
13	2007	佐野ら	大阪医科大学	64	F	3	6.9	Diet/Ex	DRB1*0405 DQB1*0401
14	2006	鈴木ら	金沢大学付属病院	30	M	11	7.4	Diet/Ex	DRB1*0410 DQB1*0402 DRB1*0901 DQB1*0303
15	2006	谷ら	横浜栄共済病院	51	M	1	7.4	Diet/Ex	DRB1*0405/0901
16	2004	森田ら	北九州市立医療センター	72	F	17	7.8	OHA	DRB1*0405 DQB1*0401
17	2004	大村ら	大阪市立総合医療セン ター	70	M	20	10.7	OHA	DRB1*0405 DQB1*0401 DRB1*1502 DQB1*0601
18	2003	成田ら	秋田大学	62	M	26	7.9	OHA	n.d
19	2002	神田ら	産業医科大学	56	M	5	8.5	Diet/Ex	n.d
20	2011	自験例		76	M	46	7.3	Diet/Ex	DRB1*0405 DQB1*0401
	【平均】 ±SD			60.7 ± 11	M/F : 14/6	11.6 ± 12	8.2 ± 1.6		

透圧高血糖症候群 (HHS) があげられるが、一般に HHS の高血糖の程度はケトアシドーシスに比較して著しく高く、通常血糖は 800 mg/dL 以上で、時には 2,000 mg/dL に達する例もある。また HHS の回復後は良好な血糖コントロールが得られることが多い。本症例は急速にインスリン依存状態となり離脱も難しかったことから HHS は否定的であった。また、ケトアシドーシスの鑑別として、清涼飲料水多飲によるケトアシドーシス (ソフトドリンクケトアシドーシス) も挙げられるが、本症例では病歴から否定的であった。

2 型糖尿病の経過中に劇症 1 型糖尿病類似の病態を呈した症例は、医学中央雑誌で検索したところ 1982 年～2011 年の間では自験例を含め 20 例の報告がある (Table 3)。発症年齢 60.7 ± 11.8 歳、糖尿病罹病期間 11.6 ± 12 年、HbA1c 8.6 ± 1.6%，男女比 14 : 6 と男性に多い傾向であった。このうち HLA (Human leukocyte antigen)

を調べている 7 例では日本人の 1 型糖尿病疾患感受性遺伝子とされているものが認められた。本症例でも DRB1*0405-DQB1*0401 と 1 型糖尿病疾患感受性遺伝子を認めた。Imagawa らは劇症 1 型糖尿病、自己免疫性 1 型糖尿病、健常コントロール群における HLA DR-DQ 血清型についての検討を行っており、HLA-DR4-DQ4 アレルは劇症 1 型糖尿病においてより高い頻度で認められたと報告している⁴⁾。また、清水らは劇症 1 型糖尿病の 5 症例のうち感受性ハプロタイプをもつ 3 例はすべて DRB1*0405-DQB1*0401 であり非糖尿病患者のその割合に比して有意に高率であったと報告している⁵⁾。劇症 1 型糖尿病の発症と、先行する 2 型糖尿病の病態との関連は現在明らかなものは見出されていないが、以上から 2 型糖尿病の経過中にこの HLA 遺伝子が劇症 1 型糖尿病様の急性増悪に関与した可能性が考えられた。

急性発症 1 型糖尿病の平均年齢は 49.7 歳、通常の劇

症1型糖尿病の平均年齢は39.1歳⁶⁾、2型糖尿病患者の平均年齢は64.6歳⁷⁾である。2型糖尿病の経過中に劇症1型糖尿病様の増悪をきたした20症例の平均発症年齢は 60.7 ± 11.8 歳と通常の劇症1型糖尿病と比較すると高く、高齢発症の患者が多いことがわかる。また、同じ20症例の発症年齢を分析した結果、45% (9例)が高齢者であり、そのうち10% (2例)は後期高齢者であった。また、高齢者群と非高齢者群でのHbA1cの有意差検定 (non paired t-test) を行ったところ、有意差はみられなかったが、平均HbA1cは高齢者群では $8.61 \pm 1.69\%$ 、非高齢者では $7.84 \pm 1.50\%$ と高齢者で高い傾向にあった。1型糖尿病調査研究委員会からの報告³⁾でも、2型糖尿病の経過中に劇症1型糖尿病様の発症様式を呈し急速にインスリン依存状態に至った症例の全国調査では、通常の劇症1型糖尿病症例と比較し、相対的に年齢が高く、BMIも大きいといった特徴に加え、意識障害が高頻度であり、HbA1cの値が高く、動脈血pHが低く、尿中CPR値が低いという結果が示されている。また、一般に劇症1型糖尿病では70%以上に先行感染症状を認めるといわれるが、後期高齢者における劇症1型糖尿病患者は本症例のように先行感染症状がはっきりしないものが多いとの報告もある⁸⁾。高齢者は口渇中枢の機能低下や腎尿糖排出閾値の上昇により口渇、多飲などの高血糖症状が出現しにくいため⁹⁾、自覚症状のないままに代謝失調を引き起こしやすく、意識障害を来してから搬送される症例も少なくないと考えた。

今回われわれは2型糖尿病と診断され加療中の高齢者患者が、劇症1型糖尿病をきたした症例を経験した。劇症1型糖尿病は非高齢者のみならず以前から2型糖尿病

と診断されている高齢糖尿病患者にも起こり得る。高齢2型糖尿病患者のケトアシドーシスの鑑別として劇症1型糖尿病の発症も念頭に置き、適切な診断や迅速な治療介入、またケトアシドーシス加療後も継続した強化インスリン療法が必要であると考えた。

文 献

- 1) Imagawa A, Hanahusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y, Osaka IDDM Study Group: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-307.
- 2) 1型糖尿病調査研究委員会報告—劇症1型糖尿病の新しい診断基準 (2012). *糖尿病* 2012; 55 (10): 815-820.
- 3) 平田 匠, 島田 朗, 今川彰久, 栗田卓也, 池上博司, 内潟安子ほか: 1型糖尿病調査研究委員会 (劇症および急性発症1型糖尿病分科会) 報告—2型糖尿病経過中に劇症1型糖尿病様の発症様式を呈した症例の臨床的特性—, *糖尿病* 2012; 55 (7): 505-511.
- 4) 花房俊昭, 今川彰久, 岩橋博見, 内潟安子, 金塚 東, 川崎英二ほか: 劇症1型糖尿病調査研究委員会報告—HLA および細小血管合併症について—, *糖尿病* 2007; 50 (11): 825-833.
- 5) 清水一紀, 藤井靖久, 高上悦志, 近藤しおり, 井谷 修, 竹田治代ほか: 非自己免疫性劇症1型糖尿病と考えられた5例の臨床的検討. *糖尿病* 2001; 44 (4): 315-322.
- 6) Imagawa M, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al.: Fulminant Type 1 Diabetes. *Diabetes care* 2003; 26: 2345-2352.
- 7) 2009 Japan Diabetes Clinical Data Management Study group. (<http://jddm.jp/data/index.html>).
- 8) 松田浩史, 古賀直子, 福島英生: 劇症1型糖尿病の2例. *日老医誌* 2001; 48 (5): 565-569.
- 9) 日本糖尿病学会編: 糖尿病専門医研修ガイドブック: 特殊な病態における糖尿病治療 高齢者糖尿病, 2009, p 281.

Fulminant type 1 diabetes in an elderly patient treated after receiving a diagnosis of type 2 diabetes

Akiko Ogawa, Tetsuji Niiya, Kenichi Manabe and Eriko Kawamoto

Abstract

The patient was a 76-year-old, male who was diagnosed with high blood glucose at 30 years of age. He suffered a stroke at 52 years of age, and was diagnosed with type 2 diabetes at a nearby hospital. Oral hypoglycemic medicines were administered along with diet and exercise therapy, which resulted in good glycemic control. The patient required an emergency hospital admission in December 2010 for weight loss. In addition, he suffered from frequent urination. He was diagnosed with diabetic ketoacidosis based on the following findings: blood glucose, 1,003 mg/dL; glycated hemoglobin, 7.7%; positive urine ketone bodies; and blood gas pH, 7.293. Although he had previously received medical treatment, the patient was transferred to our hospital, as he was unable to achieve stable glycemic control. At the time of admission, level of blood glucose and fasting serum C peptide were 1,002 mg/dL and 0.1 ng/mL, respectively. A glucagon loading test performed at our hospital revealed a serum C peptide level of <0.5 ng/mL. Tests for islet-cell autoantibodies were negative, and the patient's pathological conditions met the diagnostic criteria for fulminant type 1 diabetes. His human leukocyte antigen genotype was DRB1*0405 DQB1*0401, which is a disease susceptibility haplotype. In our experience, acute exacerbation of fulminant type 1 diabetes is observed in elderly patients who receive treatment following a diagnosis of type 2 diabetes. The differential diagnosis of ketoacidosis in elderly patients with type 2 diabetes should also include fulminant type 1 diabetes. Furthermore, providing an appropriate diagnosis and rapid treatment intervention is required.

Key words: *Fulminant type 1 diabetes, Elderly onset, Type 2 diabetes, Human leukocyte antigen, Diabetic ketoacidosis*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2013; 50: 818–823)

Matsuyama Shimin Hospital