<原 著>

高齢インスリン依存性糖尿病患者の臨床像

車 大平 池上 博司 福田 正博 倭 英司
川口 義彦 田原 保宏 萩原 俊男

<要 約> 高齢インスリン依存性糖尿病（以下 IDDM と略す）患者の臨床的特徴を知る目的で、治療法、血糖コントロール状態、糖尿病性合併症、残存膵 B 細胞機能および HLA-ハプロタイプについて、若年者のそれらと比較検討した。

対象は外来通院中の IDDM 患者 17 名で、平均年齢 42 ± 17 （平均 $\pm$ 標準偏差）歳、平均罹病期間 12 ± 8 年であった。これら 17 名の IDDM 患者のうち 50 歳以上を比較的高齢 IDDM 患者群（以下高齢 IDDM と略す）、50 歳未満を比較的低年齢 IDDM 患者群（以下低年齢 IDDM と略す）とした。高齢 IDDM は 7 名で、平均年齢は 59 ± 8 歳、発症年齢は 46 ± 13 歳、平均罹病期間は 13 ± 6 年であった。低年齢 IDDM は 10 名で、平均年齢は 31 ± 9 歳、発症年齢は 20 ± 8 歳、平均罹病期間は 11 ± 9 年であった。平均年齢および平均発症年齢は、低年齢 IDDM 患者に比し高齢 IDDM では有意に高かったが、平均罹病期間には差がなかった。両者のインスリン投与法、1 日インスリン投与量に差はなく、平均空腹時血糖、 HbA_{1c} および血糖コントロールの不安定性の指標である 10 回連続測定による空腹時血糖コントロールの標準偏差も差はなかった。糖尿病性合併症の頻度は、糖尿病性網膜症および糖尿病性神経障害が高齢 IDDM で多い傾向にあったが、蛋白尿の頻度に差はなかった。グルカゴン刺激に対する血清 C-peptide 反応（以下 CPR と略す）増加量および空腹来院時における CPR 尿中排泄量を指標とした残存膵 B 細胞機能は、両者で差はなかった。HLA ハプロタイプは、両者とも DR4-DQA1*0301-DQB1*0401, DR9-DQA1*0301-DQB1*0303 のいずれかを有し、両者間で有意差を認めなかった。

以上より、今回対象とした高齢 IDDM は、低年齢 IDDM に比し有意に高齢発症であるが、罹病期間には差は認めず、糖尿病性合併症は高齢患者でやや多い傾向にあるが、残存膵 B 細胞機能、血糖コントロール状態、インスリン治療法、インスリン投与量および遺伝的背景にも差がないことが判明した。

Key words : インスリン依存性糖尿病 (IDDM), HLA-ハプロタイプ, 残存膵 B 細胞機能, 高齢 IDDM, 低年齢 IDDM

緒 言

インスリン依存性糖尿病（以下 IDDM と略す）は主として若年者に発症するが¹⁾²⁾、日本においては成人発症の IDDM 患者も少なからず存在する。近年、強化インスリン療法の導入による糖尿病コントロールの改善、および生活環境などの改善などにともない、IDDM 患者の寿命が延長してきており、日常臨床で高齢 IDDM の治療に当たる機会も増加している。そのため高齢 IDDM の治療にあたり、その臨床的特徴を把握することが重要となるが、高齢 IDDM の臨床的特徴につ

いては報告が少ない。そこで、今回我々は高齢 IDDM の治療法、血糖コントロール状態、糖尿病性合併症、残存膵 B 細胞機能および HLA-ハプロタイプについて、若年者のそれと比較検討した。

対象および方法

対象は、発症が急激でケトアシトシスの既往があり、インスリン以外では治療が不可能で、ブドウ糖およびグルカゴン刺激による最大 C-peptide 増加量が 0.6 ng/ml 以下とインスリン分泌能が著しく低下していることにより診断し得た当科通院中の IDDM 患者 17 名である。表 1 に対象者の性別、年齢、罹病期間、body mass index および空腹時血清 C-peptide（以下 CPR と略す）を示す。これら 17 名の対象患者を、IDDM 患者としては比較的高齢と考えられる 50 歳以上の患者（以下

T. Cha, H. Ikegami, M. Fukuda, E. Yamato, Y. Kawaguchi, Y. Tahara, T. Ogiwara : 大阪大学老年病医学

受付日 : 1992. 6. 17, 採用日 : 1992. 10. 8

表 1 対象患者の臨床的特徴

N	M : F	Age (y.o)	Duration (years)	BMI (kg/m ²)	Basal CPR (ng/ml)
17	6 : 11	42±17(1-72)	12±8(1-30)	20.2±2.5	0.2±0.1

Mean±SD
BMI ; Body mass index
CPR ; C-peptide immunoreactivity

高齢 IDDM と略す) と、50歳未満の患者 (以下若年 IDDM と略す) の 2 群に分けた。対象17名中高齢 IDDM は 7 名、若年 IDDM は10名であった。

糖尿病性合併症の診断は、眼科医による眼底所見、過去一年の外来受診時の試験紙法による蛋白尿の有無、自覚症状による知覚神経障害の有無を指標とした。残存膵 B 細胞機能は、1mg グルカゴン静注後 6 分後の血清 CPR の増加量 (以下 CPR_{Δ6}と略す) および夜間安静時における尿中 CPR 排泄量を尿中クレアチニンで補正した値を指標とした。血清 CPR の測定には最低測定感度0.03ng/ml である高感度 CPR 測定法を用いた³⁾。血糖コントロールの指標としては、外来受診時の連続10回の平均空腹時血糖および HbA_{1c}を用いた。

血糖コントロールの不安定性の指標として、外来受診時の連続10回の平均空腹時血糖の標準偏差を用いた⁴⁾。HLA タイピングは A, B, C, DR は血清学的方法、DQA1および DQB1は既報のごとく DNA タイピングで行った⁵⁾⁶⁾。

統計学的検定は t 検定により行った。

成 績

図 1 に対象患者個々の現在年齢と発症年齢との関係、表 2 に高齢 IDDM と若年 IDDM の年齢、発症年齢および罹病期間を示す。図 1 に示されるごとく、年齢の低い IDDM 患者の発症年齢は低く、年齢の高い IDDM 患者は発症年齢が高かった。平均年齢は、高齢 IDDM では59±8 (平均±標準偏差) 歳、若年 IDDM では31±9 歳であった(表 2)。平均発症年齢は、高齢 IDDM で46±13歳、若年 IDDM では20±8 歳であり、高齢 IDDM では有意に発症年齢が高かった。しかしながら、両者の罹病期間には有意差はなかった。また65 歳以上の老齢患者は17名中 3 名で、平均年齢は68歳、平均罹病期間は10年で、若年および他的高齢患者と有

図 1 各症例毎の現在年齢と発症年齢との関係。

表 2 若年 IDDM と高齢 IDDM の臨床的特徴

Group	No. (M : F)	Age (range) (y.o)	Age at onset (y.o)	Duration of IDDM (years)	BMI (kg/m ²)
Younger (<50y.o)	10(3 : 7)	31±9 (19-47)	20±8	11±9	20.9±3.6
Elder (>50y.o)	7(3 : 4)	59±8*(51-72)	46±13*	13±6	19.7±1.5

Mean±SD
BMI ; Body mass index
*p<0.01 vs younger group

意差はなかった。これら老齡患者の発症年齢はすべて50歳以上で平均58歳であり、若年および他の高齡患者に比し、有意に高かった。

図2に両群のインスリン投与方法および1日インスリン投与量を示す。インスリン投与方法は、若年 IDDM 10

図2 若年および高齡 IDDM のインスリン投与方法と一日インスリン投与量。Mix 2：1日2回の速効，中間型インスリンの混合皮下注射療法，Mix 3：1日3回速効，中間型インスリンの混合皮下注射療法，CSII：持続皮下インスリン注入療法

名中4名(40%)が1日2回の速効，中間型インスリンの混合皮下注射療法(Mix2)，2名(20%)が1日3回速効，中間型インスリンの混合皮下注射療法(Mix3)および4名(60%)が持続皮下インスリン注入療法(CSII)投与であった。高齡 IDDM 7名のうち3名(42.9%)はMix2，2名(28.6%)がMix3および2名(28.6%)がCSII投与であった。若年および高齡患者間で、インスリン投与方法には有意差はなかった。また1日インスリン使用量は、若年 IDDM では 31.6 ± 7.2 単位，高齡 IDDM では 29.6 ± 11 単位であり有意差はなかった。

図3に両群の血糖コントロール状態を示す。若年患者および高齡患者の平均空腹時血糖はそれぞれ 154 ± 48 および $180 \pm 43 \text{ mg/dl}$ ，また HbA_{1c} はそれぞれ 9.6 ± 1.8 ， $9.3 \pm 0.3\%$ でともに両群間に有意差を認めなかった。血糖コントロールの不安定性の指標である空腹時血糖の標準偏差(以下 SDFPG と略す)は、若年患者および高齡患者それぞれ 59 ± 18 ， $70 \pm 27 \text{ mg/dl}$ で有意差はなかった。

高齡 IDDM と若年 IDDM における糖尿病性合併症の頻度を図4に示す。網膜症の頻度は、若年患者では、正常眼底が70%，単純性網膜症が10%，増殖性網膜症が20%，高齡患者では、正常眼底が43%，単純性網膜症が43%，増殖性網膜症が14%で、増殖性網膜症の頻度は両群間に差を認めなかったが、正常眼底は若年者に比し高齡者で少ない傾向にあった。腎症は、両者の

図3 若年および高齡 IDDM の血糖コントロール状態。FPG: fasting plasma glucose, HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}, SDFPG: standard deviation of ten measured fasting plasma glucose.

図4 若年および高齢 IDDM における糖尿病性合併症の頻度。NDR : non-diabetic retinopathy, SDR : simple diabetic retinopathy, PDR : proliferative diabetic retinopathy, intermittent : intermittent proteinuria, persistent : persistent proteinuria.

図5 若年および高齢 IDDM の残存膵 B 細胞機能。CPR₄₆ : 1mg グルカゴン静注 6 分後の血清 CPR の増加量, UCPR : 夜間安静時における尿中 CPR 排泄量を尿中クレアチニンで補正した値。

表3 若年および高齢 IDDM の HLA ハプロタイプ

	Younger (n=10)	Elder (n=6)
A : DR4-DQA1 *0301-DQB1 *0401	60%	23%
B : DR9-DQA1 *0301-DQB1 *0303	40%	67%
A or B	100%	100%

考 案

今回糖尿病患者としては比較的高齢と考えられる当科受診中の50歳以上の高齢 IDDM 患者の臨床的特徴を治療法, 血糖コントロール状態, 糖尿病性合併症, 残存膵 B 細胞機能および HLA-ハプロタイプについて, 若年者のそれと比較検討した。

その結果, 高齢患者の糖尿病罹病期間は若年者と差はなく, 個々の症例毎にみても(図1), 年齢の高い症例は発症年齢が高く, 年齢の低い症例は発症年齢が低く, IDDM 患者の年齢は罹病期間の長短に依存しているわけではなく, 発症時の年齢の高さに依存していることが明らかになった。また高齢患者は, 若年患者に比し, 治療法, 血糖コントロール, 残存膵 B 細胞機能および HLA ハプロタイプに差を認めなかったが, 合併症の頻度が高い傾向にあった。

IDDM は高度に膵 B 細胞が障害され, インスリン分泌能は著しく低下しているため血糖コントロール状態が不良になりやすい。このため, 糖尿病性合併症が進展しやすく, 長期生存は比較的困難と考えられている。加えて, IDDM は主として若年者に発症するため, 65 歳以上の老齢 IDDM 患者はきわめてまれである。今回

半数以上が蛋白尿を有し, 有意差はなかったが, 罹病期間が30年におよぶ若年 IDDM 1 名が持続性蛋白尿を有していた。知覚神経障害を指標とした神経障害は, 若年患者で30%, 高齢患者では70%に認めた。

図5に両群の残存膵 B 細胞機能を示す。CPR₄₆は, 若年患者では $0.09 \pm 0.18 \text{ ng/ml}$, 高齢患者では $0.15 \pm 0.21 \text{ ng/ml}$ で有意差はなかった。尿中 C ペプチド排泄量は, 若年患者では $2.48 \pm 2.63 \mu\text{g/g Cr}$, 高齢患者では $3.87 \pm 6.61 \mu\text{g/g Cr}$ で両者とも低値を示し, 有意差はなかった。

HLA ハプロタイプは, 両群とも日本人 IDDM 患者に特徴的とされている DR4-DQA1*0301-DQB1*0401, DR9-DQA1*0301-DQB1*0303のいずれかを有していた。高齢 IDDM では DR9-DQA1*0301-DQB1*0303ハプロタイプが高頻度の傾向にあったが, 両群間で有意差を認めなかった(表3)。

の解析においても、当科が老人科であり、かつ糖尿病専門外来を開いて IDDM 患者を精力的に治療しているにもかかわらず65歳以上の老齡患者は17人中3人に過ぎなかった。しかもこれら老齡患者の発症年齢はすべて50歳以上で平均58歳であり、その平均罹病期間は10年で、若年および他の高齡患者と有意差はなかった。すなわち現時点で生存している老齡 IDDM 患者は、大部分高齡発症 IDDM 患者であり、若年発症し、長い罹病期間を有する症例は極めてまれであることが示された。今回の対象症例中、30年という最長の罹病期間を有する症例は発症年齢が8歳と若いため、現年齢は38歳である。20歳時に当科を初診して以来 CSII による強化インスリン療法を導入しているにもかかわらず、現在増殖性網膜症、持続性蛋白尿を有し、血清クレアチニンも2.8mg/dl と上昇しており、今後老年期に至るまでに腎症が進展する可能性がきわめて高いものと考えられる。強化インスリン療法と長期コントロールの指標である HbA_{1c} が導入されて未だ10数年であることを考えると、小児期に発症した IDDM 患者が、50年以上の罹病期間を経て老年期に達している症例が見出し難いのは当然のことかもしれない。

高齡者のインスリン非依存性糖尿病患者では、治療法の選択により血糖コントロールを比較的ゆめにする傾向があるとされているが⁷⁾、今回対象となっているインスリン依存性糖尿病患者では、高齡患者であってもインスリン投与方法は、若年者と変わりがなく、血糖コントロール状態にも差がなかった。高齡患者のインスリン投与方法をみると、7人中2人が CSII を使用し、中間型速効型混合注射一日3回投与は7人中2人であり、半数以上が強化インスリン療法を受けている。すなわち、IDDM 患者は残存膵 B 細胞機能が高度に障害されているために、適切な血糖コントロール状態を得るためには、年齢とは関係なく強化インスリン療法が必要となることが多く、強化インスリン療法の導入により適切な血糖コントロール状態が得ることが可能であると考えられる。実際、平均空腹時血糖、HbA_{1c} および SDFPG を指標とした血糖コントロールは、高齡患者でやや高い傾向にあったが有意差はなかった。また発症年齢が50歳以上の3名の高齡患者に限っても血糖コントロール状態は若年患者と差がなかった。これらのことより、残存膵 B 細胞機能の廃絶している高齡患者であっても、適切な治療で若年患者と同程度の血糖コントロールを得られていることが判明した。

一日インスリン投与量は、若年患者および高齡患者で差がなかった。健常者においても加齢にともない耐糖能障害が出現してくるが、その原因のひとつとして、加齢にともなうインスリン抵抗性の出現が考えられている^{8)~10)}。今回インスリン抵抗性について詳細には検討していないが、若年患者および高齡患者でインスリン投与量に差がないことより、インスリン抵抗性は臨床上の差異は少ない可能性が考えられる。

高齡者のインスリン非依存性糖尿病患者では、糖尿病性網膜症、腎症および神経障害が多いとされている¹¹⁾。今回の高齡 IDDM の蛋白尿を指標とした糖尿病性腎症は、若年患者と比較し差を認めなかったが、糖尿病性網膜症および神経障害は高齡患者で高い傾向にあった。これらの理由については不明であるが、糖尿病の存在とは別に、高齡患者では加齢とともに、血圧の上昇や動脈硬化が進展しやすいといった状況があるため、網膜症や神経障害の合併頻度に影響している可能性も考えられる。

若年患者、高齡患者ともに、グルカゴン刺激に対する血清 CPR 反応は、極めて低反応で通常の血清 CPR 測定法では感度以下となる症例であり、残存膵 B 細胞機能は高度に障害されていた。尿中 CPR 排泄量も両者とも微量であり、夜間安静時におけるインスリン分泌反応もグルカゴン刺激と同様、極めて高度に障害されていることが明らかである。これは IDDM という病態から考えると当然のことといえるが、我々は以前に IDDM 患者の中でも高感度 CPR 測定法を用いると、B 細胞機能の完全廃絶群ときわめて微量ながら B 細胞機能の残存している群が区別できることを報告している³⁾。今回この測定法を用いても両群間の膵 B 細胞機能に差を認めなかったことから、IDDM 患者は高齡発症、若年発症にかかわらず、膵 B 細胞の障害度には差がないことが明らかになった。

HLA ハプロタイプは、両群とも日本人 IDDM 患者で高頻度に認められる DR4-DQA1*0301-DQB1*0401, DR9-DQA1*0301-DQB1*0303 のいずれかを有していた。高齡者で DR9 ハプロタイプが高頻度の傾向にあったが、両群間には有意差はなかった。このことより、HLA ハプロタイプでみる限り高齡 IDDM の遺伝的背景は若年者と変わりはないと考えられるが、今後症例を増やしてさらに検討を重ねる必要がある。

以上をまとめると、高齡 IDDM は若年患者に比し、発症年齢が有意に高齡であるが、罹病期間には差を認めなかった。また糖尿病性合併症は高齡患者でやや多

い傾向にあるが、残存脾 B 細胞機能、血糖コントロール状態、インスリン治療法、インスリン投与量および遺伝的背景にも差はなかった。

文 献

- 1) 後藤由夫, 豊田隆謙, 後藤千秋 : 日本の糖尿病の疫学. 日本臨床 44 : 116—124, 1986.
- 2) 日比逸郎, 田苗綾子, 一色 玄, 北川照男, 土屋裕, 丸山 博, 松浦信夫 : 18歳以下で発症した若年型(インスリン依存型)糖尿病の日本における現状—全国実態調査報告. 第1報—. ホルモンと臨床 30 : 83—94, 1982.
- 3) Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y, Ikegami H, Yamamoto Y, Kunahara Y, Shima K : Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic β -cells and stability of diabetic control. Diabetes 37 : 81—88, 1988.
- 4) Shima K, Tananka R, Morishita S, Tarui S, Kumahara Y, Nishikawa S : Studies on the etiology of "brittle diabetes" : Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. Diabetes 26 : 717—725, 1977.
- 5) Ikegami H, Tahara Y, Cha T, Yamato E, Ogihara T, Noma Y, Shima K : Aspartic acid at position 57 of the HLA-DQ β chain is not protective against insulin-dependent diabetes

mellitus in Japanese people. J Autoimmunity 3 : 167—174, 1990.

- 6) Ikegami H, Kawaguchi Y, Yamato E, Kuwata S, Tokunaga K, Noma Y, Shima K, Ogihara T : Analysis by the polymerase chain reaction of histocompatibility leukocyte antigen-DR9-linked susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 75 : 1381—1385, 1992.
- 7) 田原保宏, 島 健二, 弘田明成, 池上博司, 田中彰, 熊原雄一 : 高齢者糖尿病の管理. 糖尿病 27 : 577—583, 1984.
- 8) Davison MB : The effect of aging on carbohydrate metabolism : A review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. Metabolism 28 : 688—705, 1979.
- 9) DeFronzo RA : Glucose intolerance and aging ; evidence for insensitivity to insulin. Diabetes 28 : 1095—1101, 1979.
- 10) 島 健二 : 老年者の糖代謝調節系. 日本臨床 39 : 583—705, 1981.
- 11) 折茂 肇 : 老年者糖尿病の管理とチェックポイント. 糖尿病学の進歩'89, 第23集, 糖尿病学会編, 東京, 診断と治療社, 1989, p141—146.

Abstract

Clinical Characteristic of Elderly Patients with Insulin-Dependent Diabetes Mellitus

Tepyon Cha, Hiroshi Ikegami, Masahiro Fukuda, Eiji Yamato, Yoshihiko Kawaguchi,
Yasuhiro Tahara and Toshio Ogihara

The number of elderly patients with insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) is increasing because of the prolongation of life due to the improvement of diabetic control. For better management of elderly patients with IDDM, we investigated the clinical and genetic characteristic of older patients with IDDM in comparison with younger patients. The subjects studied consisted of 19 patients with IDDM treated at the Department of Geriatric Medicine, Osaka University Hospital. Among the 19 subjects, 7 patients (37%) were more than 50 years old, including 3 patients (16%) more than 65 years old. The clinical and genetic characteristics of these 7 patients (older patients group) were compared with those of 12 patients (younger patient group) whose age was less than 50 years old. The age at onset of IDDM was significantly higher in older patient group (46 ± 13 years old; mean $\pm$ SD) than in younger patient group (34 ± 6 years old). There was no significant difference in the duration of IDDM between older and younger patients (13 ± 6 and 12 ± 8 years, respectively). There were no significant differences in daily insulin dose, glycemic

control (fasting plasma glucose and HbA1c levels) and glycemic stability as measured by the standard deviation of 10 measured fasting plasma glucose levels between the two groups. The frequency of diabetic retinopathy and neuropathy in the older patients was slightly, but not significantly, higher than that in younger patients. The frequency of diabetic nephropathy was similar in both groups. Residual B-cell functions assessed by serum C-peptide response to intravenous glucagon and by urinary C-peptide excretion showed no difference between the two groups. The frequency of HLA-haplotypes was similar between the two groups, and all patients had DR4-DQA1*0301-DQB1*0401 or DR9-DQA1*0301-DQB1*0303 haplotype. We conclude that older patients with IDDM do not have a longer duration of the disease, but have a later onset of the disease than younger patients with IDDM, and that other clinical and genetic characteristics were not different between the groups.

Key words: *Insulin-dependent diabetes mellitus, HLA-haplotype, Residual B-cell function, Elderly patients with IDDM, Younger patients with IDDM*

(Jpn J Geriat 29: 931—937, 1992)

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School