〈症例報告〉

痴呆, 視力障害, 難聴を有する 94 歳の brittle diabetes

河西 浩一¹⁾ 宮下 浩明²⁾

〈要 約〉 陳旧性脳梗塞による血管性痴呆, 難聴, 視力障害, 言語障害, 運動障害などを有し全介助を要する 94 歳の高齢者糖尿病患者において著しい不安定型糖尿病状態 (brittle diabetes) を呈した症例について報告した。

入院後混合型インスリン (30:70) 1 日 2 回投与 (朝 12~18 単位, 夕 6~8 単位) で連日測定不能の低血糖値から 500~600mg/dl までの高血糖値を繰り返した。このため速効型インスリン (4~5 単位) の毎食前と就寝前中間型インスリン 2 単位の投与によって著しい高血糖はみられなくなったが, 頻回の低血糖を示す不安定性は持続した。低血糖値を示しても低血糖の他覚的所見はみられず, 無自覚性低血糖状態であったと考えられた。超高齢者の brittle diabetes の原因として長年の糖尿病の持続によって β 細胞の著しい減少あるいは β 細胞の疲弊 (exhaustion) のための内因性インスリン分泌の枯渇が考えられた。このような患者では患者との意思の疎通をはかることは困難であり, 診療に難渋をきたすが, 日常のケアに対しては細心の配慮が必要である。

Key words : brittle diabetes, 高齢, 血管性痴呆, 内因性インスリン枯渇

(日老医誌 2003; 40:156—159)

はじめに

近年高齢者の糖尿病患者の増加がみられてきているが, 高齢者なるが故の種々の合併症を有し, かつインスリン治療を要するものが多くみられるようになっていく。今回 94 歳の高齢者で痴呆, 視力障害, 難聴などを有し, brittle diabetes を呈した症例について報告する。

症 例

94 歳 男性 元農業従事者。

主訴: 血糖コントロール不良。

家族歴: 不明。

既往歴: 不明。

現病歴: 40 歳のころから糖尿病に罹患していた。2000 年 4 月糖尿病性壊疽で右足第 5 指を切断した。2000 年 1 月から特別養護老人施設へショートステイをしていたが糖尿病の治療には近医に通院していた。2001 年 6 月ごろからベッドに臥床することが多く, 活気がなくなり, ほとんど失明状態となり, 食事も全介助になった。8 月には 37~39℃ の発熱がみられ血糖値は 400~550mg/dl まで上昇することがあり, 食欲不振, 尿量減少, 皮膚乾燥状態となり一般状態も悪化したため 8 月 31 日入院し

てきた。入院前の投与インスリン量は速効型インスリン朝食前 8 単位, 昼食前と夕食前 6 単位であった。

入院時所見: 163cm, 40.8kg で寝たきりの状態であった。血圧 172/82mmHg, ほとんど失明状態で, 皮膚は乾燥していた。脈拍整, 心肺と腹部に異常はなかった。両側大腿動脈は触知可能であったが, 両側の足背動脈と後脛骨動脈は触知せず, ドブラでは感知不能であった。全身に掻痒感を訴えていた。腹部に手術創はみられなかった。

精神状態は声かけに返事をすることもあったが, 多くの時間はうつらうつらしたり, 意味のない独話をしたりしていた。時々意思疎通が可能なこともあったが, 大声を出したり, ベッド上で激しく体動し, ベッドから転落することもあった。またケアにきた看護師の手を噛んだり, ケアを拒否する行動がみられた。口に入れてもらった食物を吐き出すこともあった。難聴と嚥下障害もあり, 車椅子での移動, 着衣, 身だしなみ, 食事, 排泄, 入浴などは全介助を要した。長谷川式の簡易痴呆診査は施行不可能であった。

入院時の異常検査所見として貧血 (赤血球数 $335 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 10.1g/dl), 低アルブミン血症 (3.2g/dl), 高 γ -グロブリン血症 (2.0g/dl), 血清鉄 47 $\mu\text{g/dl}$, CRP +1, 白血球尿, 蛋白尿がみられた。糖関係の検査では, 血糖 291mg/dl, HbA1c 8.5%, 尿中 C-ペプチド 5.3ng/mg Cr, 抗 GAD 抗体陰性, 空腹時血中グルカゴン 141pg/

1) K. Kawanishi : 香川県立医療短期大学臨床検査学科

2) H. Miyashita : 柴田病院

受付日: 2002. 6. 27, 採用日: 2002. 8. 28

Fig. 1 Fasting blood glucose level during the hospitalization

30R : mixed insulin (30 : 70)

R : regular insulin

N : intermediate insulin

ml であった。胸部レ線およびCT像で右上肺野と左下肺野に肺炎様陰影と軽度の両側胸水を認めた。頭部CTで側脳室の拡大と両側基底核に陳旧性脳梗塞がみられた。眼科所見は糖尿病性網膜症、黄斑変性症、偽水晶体症、白内障であった。

入院後経過 (Fig. 1) : 1,600kcal の糖尿病食が与えられたが全経過を通して、便秘以外嘔気や嘔吐など消化器系の症状はなく食事は介護を要したが、ほぼ全量摂取していた。混合型インスリン (30 : 70) 朝 12 単位、夕 6 単位が投与されたが、1 日内の血糖値の変動は著しく大きく、連日簡易血糖測定器で測定不能の低値から 500~600mg/dl の間を示した。しかし低血糖値を示してもふるえ、発汗、動悸、けいれんなどの低血糖の症状はみられなかった。混合型インスリンを朝 18 単位、夕 8 単位を投与した短期間では血糖値の高値を示すことは少なくなったが不安定性で低値を示すことが多くなった。このため速効型インスリン 5 単位を毎食前と就寝前に中間型インスリンを 2 単位投与する療法に変更したところ、血糖値の上昇は 200mg/dl 程度までとなったが、30~40mg/dl の低血糖値を頻回に示す不安定型が持続した。このころの HbA1c は 6.5% であった。11 月 9 日から尿路感染のため 38.5℃ の発熱をきたし、その後 1 週間微熱が持続したときには 280~590mg/dl の間を変動する不安定な高血糖状態であった。HbA1c は 7.5% と上昇した。解熱してからは食欲の低下もあり、速効型インスリンを毎食前に 4 単位、就寝時中間型インスリン 2 単位で血糖

値は不安定な変動を示しながら、ほぼ低値 40~50mg/dl、高値 170~190mg/dl を示す経過をとっていた。しかし 12 月 6 日大脳右後頭葉から小脳にかけての脳梗塞をおこして急死した。剖検は行われなかった。全経過を通してケトン尿は検出されなかった。

考 察

近年高齢者の糖尿病が増加してきており、65 歳以上では人口の 20% を占めるにいたり、しかもその半数は糖尿病に罹患していることを認識していないといわれる¹⁾。これら高齢者糖尿病患者のなかに brittle diabetes は数%にみられる²⁾。しかし高齢者の brittle diabetes についての文献は少ない。

Griffith & Yudkin³⁾ は 65 歳から 85 歳の 6 例の brittle diabetes の患者を報告している。これらの患者は女性 5 例、男性 1 例であり、著しい高血糖と低血糖を繰り返し、5 例が ketoacidosis (DKA)、1 例が ketosis を示していた。3 例に老人痴呆があり、1 例では不安定型糖尿病の始まりが知能障害の初期状態であった。Benbow ら⁴⁾ は英国の糖尿病専門の病院へアンケート調査を行い、高齢者 brittle diabetes のクライテリア (60 歳以上、インスリン治療中、頻回あるいは長期入院による life-disrupting な不安定型血糖を示す) に相当する 55 例について検討している。患者の平均年齢は 74 歳 (60~89 歳) で 71% は女性であった。不安定型は混合性の血糖の不安定 (mixed glycaemic instability) を示すもの 22 例 (44%)、

頻回のDKAを有したものの16例(29%)、頻回の低血糖を示したものの15例(27%)であった。2/3の症例で血糖が不安定になるための多くの原因があると判断された。インスリン中止や精神的に問題があったものが4例あった。24例が配偶者あるいは親族と生活し、22例が独居、9例が施設でケアを受けていた。32例がインスリン自己注射を、21例が親族か看護師により注射を受け2例が持続インスリン注入(CSII)をしていた。

今回報告した私たちの症例は判明しているだけでも50年余の糖尿病歴を有する94歳の2型糖尿病患者であり、著しい不安定型の血糖値の変動を示したものであった。最初混合型インスリンの1日2回投与法で血糖値は簡易血糖測定器で測定不能の低血糖値から500~600 mg/dlの高血糖値を毎日繰り返した。このため1型糖尿病の治療と同様に速効型インスリンの毎食前の投与と就寝前の中間型インスリンの投与を行った。このインスリンの頻回投与によって著しい高血糖値はみられなくなったが、頻回の低血糖値が朝食前にみられ、1日内の血糖値の不安定な変動は持続した。本患者は食事は全量摂取し、便秘以外に嘔気、嘔吐もなく、消化管機能異常が血糖不安定性に関与しているとは考えられなかった。本患者は抗GAD抗体は検出されず、尿中C-ペプチドは著しく低値であったので、長年の糖尿病の持続によってβ細胞の減少が著しくなったか、あるいはβ細胞の疲弊exhaustionのために内因性インスリンの枯渇が生じたものと思われる。

β細胞のexhaustionの概念は古くからあり、functional exhaustionとstructural exhaustionがあるといわれている。functional exhaustionは慢性高血糖によってインスリン分泌は減少しているが、食事やSU剤治療あるいはインスリン治療によって血中インスリン分泌が回復してくる現象でヒトにおいても認められている⁵⁾。structural exhaustionについてはヒトの膵の病理学的検索においてラ島へのアミロイド⁶⁾⁷⁾やアミリン、アミロイド様物質の沈着と繊維化を伴うβ細胞の減少⁸⁾⁹⁾、pancreatic polypeptide (PP)細胞の萎縮を伴うもの¹⁰⁾、β細胞の減少と相対的なα細胞の増加したもの¹¹⁾、あるいはCTで膵のサイズの縮小したものなどの報告¹²⁾がある。動物実験ではChinese hamsterにおける自然経過に伴うβ細胞の数の減少¹³⁾やPsammomys obesus (sand rat)におけるinsulinitisを伴わない壊死細胞と同時に存在するapoptosisによる変化などの報告¹⁴⁾がみられる。さらにHIT-T15 (simian virus 40-transformed Syrian hamster pancreatic isletからのβ-cell line)を慢性高血糖下におくと糖毒性のためインスリン遺伝子の発現の欠

落によってβ cell exhaustionがおこるという報告¹⁵⁾がある。

老年者糖尿病患者では認知機能の低下ないし痴呆の合併することはよく知られている。糖尿病患者にAlzheimer病が多いことはないという報告がみられる¹⁶⁾¹⁷⁾。糖尿病に合併する痴呆は女性に多く、血中インスリン値が高いという報告¹⁸⁾やインスリン治療患者に痴呆になるリスクが多いという報告¹⁹⁾がある。糖尿病患者の痴呆は血管性痴呆が多く、米国では白人よりも黒人やヒスパニックに多いという²⁰⁾。糖尿病患者の痴呆は高齢とインスリン、高血圧、脂質代謝異常などが関与するものと考えられている。

私たちの症例では低血糖値が示されても他覚的な低血糖症状はみられなかった。痴呆があったためにはたして自覚的な低血糖の症状があったか否かは十分把握できなかったが、無自覚性低血糖と同様の病態が生じていたものと思われた。無自覚性低血糖は長期罹病糖尿病患者で低血糖を頻回におこす患者にみられ、自律神経障害でインスリン拮抗ホルモンの分泌障害によると考えられている。

痴呆を始め多くの機能障害を有する高齢者のbrittle diabetesの診療においては若年者のbrittle diabetesよりも多くの困難さがあり、治療に難渋する。このような症例に対して医療スタッフは日常のケアに細心の配慮が必要である。

文 献

- 1) Meneilly GS, Tessier D: Diabetes in the elderly. *Diabetic Med* 1995; 12: 949—960.
- 2) Gill GV, Lucas S, Kent LA: Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *Q J Med* 1996; 89: 839—843.
- 3) Griffith DNW, Yudkin JS: Brittle diabetes in the elderly. *Diabetic Med* 1989; 6: 440—443.
- 4) Benbow ST, Walsh A, Gill GV: Brittle diabetes in the elderly. *J R Soc Med* 2001; 94: 578—580.
- 5) Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R: Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 1980; 18: 23—28.
- 6) Westermarck P, Wilander E: The influence of amyloid deposits on the islet volume in maturity onset diabetes mellitus. *Diabetologia* 1978; 15: 417—421.
- 7) Cooper CA, Lewis CE, Morris JF, Willis AC, Reid KB, Turner RC: Islet amyloid formed diabetes-associated peptide may be pathogenic in type-2 diabetes. *Lancet* 1987; 2(8553): 231—234.

- 8) Tasaka Y, Nakaya F, Matsumoto H, Iwamoto Y, Omori Y : Pancreatic amylin content in human diabetic subjects and its relation to diabetes. *Pancreas* 1995 ; 11 : 303—308.
- 9) Fischer D : Histomorphological findings in the pancreas in diabetes mellitus. *Zentralbl Allg Pathol* 1981 ; 125 : 406—409.
- 10) Rahier J, Wallen J, Loozen S, Lefevre A, Haot J : The pancreatic polypeptide cells in the human pancreas: the effects of age and diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1983 ; 56 : 441—444.
- 11) Saito K, Yaginuma N, Takahashi T : Differential volume of A, B and D cells in the pancreatic islets of diabetic and nondiabetic subjects. *Tohoku J Exp Med* 1979 ; 129 : 273—283.
- 12) Gilbeau JP, Poncelet V, Libon E, Derue G, Heller FR : The density, contour, and thickness of the pancreas in diabetics: CT findings in 57 patients. *Am J Roentgenol* 1992 ; 159 : 527—531.
- 13) Nakajima K, Morikawa A, Makino I : Natural history of B-cell dysfunction in spontaneously diabetic Chinese hamsters. *Diabetes Res Clin Pract* 1994 ; 24 : 131—142.
- 14) Cerasi E, Kaiser N, Leibowitz G : Diabète de type 2 et apoptose des cellules β . *Diabetes Metab* 26, Suppl. 2000 ; 3 : 13—16.
- 15) Moran A, Zhang H-J, Olsan LK, Harmon JZ, Poitout V, Robertson RP : Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest* 1997 ; 99 : 534—539.
- 16) Heitner J, Dickson D : Diabetics do not have increased Alzheimer-type pathology compared with age-matched control subjects. A retrospective postmortem immunocytochemical and histofluorescent study. *Neurology* 1997 ; 49 : 1306—1311.
- 17) Tariot PN, Ogden MA, Cox C, Williams TF : Diabetes and dementia in long-term care. *J Am Geriatr Soc* 1999 ; 47 : 423—429.
- 18) Stolk RP, Lamberts SWJ, Breteler MMB, Grobbee DE, Ott A, Hofman A, et al. : Insulin and cognitive function in an elderly population. The Rotterdam Study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 792—795.
- 19) Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HAP, Hofman A, Breteler MMB : Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1937—1942.
- 20) Luchsinger JA, Tang M-X, Stern Y, Shea S, Mayeux R : Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic Cohort. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 635—641.

Abstract

A case of brittle diabetes in a 94-year-old man with vascular dementia, visual disturbance and hearing difficulty

Koichi Kawanishi and Hiroaki Miyashita

A 94-year-old man had with vascular dementia, visual disturbance, hearing difficulty and speech and motor disturbance. He had a history of diabetes mellitus over 50 years. He developed brittle type diabetes. On administration of mixed type insulin (30 : 70, 12~18 units in the morning and 6~8 units in the evening), his blood glucose concentrations fluctuated from almost zero to 500~600 mg/dl. After change to short acting regular insulin (4~5 units) before each meal and intermediate type insulin (2 units) before sleeping time, extreme hyperglycemia was not observed, but the brittleness with frequent hypoglycemia persisted. The hypoglycemic symptoms were absent at the time of striking hypoglycemia: it was thought that the patient was condition unaware of hypoglycemia. The cause of the brittle diabetes in the extremely elderly was thought to be depletion of endocrine insulin secretion due to marked β -cell reduction and/or β -cell exhaustion secondary to long term duration of diabetes. Daily detailed observation is required to care for such mentally deteriorated patient with brittle diabetes.

Key words : *Brittle diabetes, Extremely elderly, Vascular dementia, Endocrine insulin depletion*
(*Jpn J Geriatr* 2003 ; 40 : 156—159)

Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, Shibata Hospital