

症例報告

2型糖尿病経過中に劇症1型糖尿病が発症した1例

小川翔¹⁾ 宮本正治²⁾ 真智俊彦²⁾ 宮森弘年²⁾

¹⁾ 恵寿総合病院 研修医 ²⁾ 同内科

【要約】

激症1型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes mellitus, 以下 FT1DM) は2000年に提唱された疾患概念で、急激なβ細胞の破壊とともに、インスリン分泌能の廃絶が起こる病態を指し、診断と治療が遅れると死に至る例もある。近年、本症が2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, 以下 T2DM) 経過中に発症する例が散見され、我々も同様な1例を経験した。症例は59歳の男性で、T2DMにて通院中であった2年前には、随時血中Cペプチド3.3 ng/ml, HOMA-Rは9.1とインスリン分泌能低下よりも、インスリン抵抗性が高い状態を主体とする病態であった。直近の1年前はメトホルミン塩酸塩1500mg/日分3毎食前、ピオグリタゾン30mg/日朝食前、シタグリプチン50mg/日朝食前の内服によりHbA1cが6%台であったが、入院3ヶ月前から治療を自己中断していた。入院前日に突然の下痢と強い倦怠感が出現して受診したところ、血糖値521 mg/dl, HbA1c8.7%, ケトシス, Cペプチド0.1 ng/ml, 膵外分泌酵素上昇を認めた。HLA検査ではFT1DMの参考所見であるHLADRB1*04:05, DQB1*04:01を認めた。耐糖能障害が先行してFT1DMをきたした場合の診断基準をほぼ全てを満たした。T2DMに合併した場合、通常のFT1DMよりも病勢が激しいと考えられている。T2DM経過中に急激な血糖コントロール不良を見た場合にはFT1DMの発症も念頭に置くことで、早期診断と治療に結びつけることが肝要である。

Key Words : 劇症1型糖尿病, グルコアルブミン, ウイルス感染

【はじめに】

1型糖尿病は自己免疫性と特発性に分類される。激症1型糖尿病 (fulminant type 1 diabetes mellitus, 以下 FT1DM) は2000年に今川らによって提唱された、自己免疫性1型糖尿病とは異なる疾患概念である。ほとんどの例で急激なβ細胞の破壊によりインスリン分泌能が廃絶していると推測され、診断と治療が遅れると死に至ることもある¹⁾。近年、2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, 以下 T2DM) 患者にFT1DMを合併しうることが報告され、本邦では医中誌で検索する限り、38例が報告されている。この場合は、通常のFT1DMよりも重症化しやすいとの報告もある¹⁾。単なるT2DMの血糖コントロール悪化とは異なる病態であることに気付き、適切かつ迅速に診断・治療が行われないと致死的な経過をたど

りうる²⁾。このため、本症の臨床的特徴を理解し、早期治療へつなげるのは非常に重要なことと考える。今回我々は典型的な症例を経験したので報告する。

【症例】

患者：59歳，男性。
 主訴：強い全身倦怠
 既往歴：胃癌にて胃全摘(52才)
 家族歴：母親，父方の叔父，叔母，従妹が糖尿病
 父親は33歳時に死亡(原因不詳)
 生活歴：飲酒 ビール350-500ml/日
 喫煙 なし
 職業 旅行会社の添乗員
 投薬：入院3ヶ月前の最終投薬：メトホルミン塩酸塩1500mg/日分3毎食前，ピオグリタゾン30mg/日

朝食前, シタグリプチン 50mg/日朝食前, アジルサルタン 20mg/日朝食前

現病歴: 40歳過ぎから糖尿病を指摘され, 経口血糖降下薬を投与されるも通院・内服自己中断を繰り返していた。3年前には血中Cペプチド 3.3 ng/ml, HOMA-Rは9.1とインスリン分泌能低下よりも, インスリン抵抗性を主とする状態であった。今回の入院の1年前は, HbA1cが6%台であったが, 入院3ヶ月前を最後に通院しなかった。同時期から妻が病氣入院し, 多食はないものの食事は不規則でアルコール多飲となっていた。当院受診前日から急に下痢, 口渇, 頻尿, 全身倦怠感, 高度な食不振などが出現したため, 当院内科を受診し, その後入院となった。受診前に, 上気道などの感染症, 腹痛はなく, 清涼飲料水の多飲も行わなかった。

入院時現症: 身長 168 cm, 体重 77.3 kg(受診3ヶ月前:78.4 kg), BMI 27.4, 体温 36.5°C, 血圧 136/95 mmHg, 脈拍数 110回/分・整, 意識 清明, 甲状腺に腫脹圧痛なし。呼吸音, 心音に異常なし。腹部は平坦, 軟で圧痛なし。腸管蠕動音に亢進減弱なく, 肝, 脾は触知しない。四肢に圧痕性浮腫は認めない, 左上肢挙上時に左肩痛あり, 左下腿に把握痛を認める。膝蓋腱反射, アキレス腱反射に亢進減弱なし。

入院時検査所見: 異常高値には下線, 異常低値には二重下線を引いた。

(尿所見)

浸透圧: 669 mOsm, 尿たんぱく: (-), 尿糖: (4+), 尿中ケトン体: (3+), 尿アルブミン: 22.1 mg/g・Cr, 尿中Cペプチド: 1.5 µg/day

(血液所見)

WBC: $55.0 \times 10^2/\mu\text{l}$, Neut: $35 \times 10^2/\mu\text{l}$, RBC: $480 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb: 16.3 g/dl, Ht: 44.7%, MCV: 93.1 fl, 血小板数: $14.6 \times 10^4/\mu\text{l}$, PT-INR: 1.08, FDP: 4.0 µg/ml, D-ダイマー: 1.2 µg/ml

(生化学所見)

TP: 7.3 g/dl, AST: 29 U/l, ALT: 30U/l, γ-GTP: 116 U/l, LDH: 237 U/l, CK: 367 U/l, ミオグロビ

ン: 314.9 ng/ml, Na: 134 mEq/l, K: 5.3 mEq/l, Cl: 96 mEq/l, Ca: 9.4 mg/dl, P: 2.9 mg/dl, 浸透圧: 312 mOsm, BUN: 24.8 mg/dl, Cr: 0.99 mg/dl, eGFR: 61 ml/min, UA: 7.9 mg/dl, T-Cho: 158 mg/dl, TG: 141 mg/dl, HDL-C: 42 mg/dl, アミラーゼ: 106 U/l, 膵由来アミラーゼ: 64%, リパーゼ 1: 202 U/l, エラスターゼ 1: 428 ng/ml, トリプシン R1: 657 ng/ml, CRP: 0.42 mg/dl, 血糖: 521 mg/dl, HbA1c: 8.7%, グリオアルブミン: 37.4%, 総ケトン体: 6500 µmol/l, アセト酢酸: 1380 µmol/l, 3ヒドロキシ酪酸: 5120 µmol/l, CEA: 2.1 ng/ml, CA19-9: 19.6 U/ml, DUPAN-2: 25 U/ml 未満, IgG4: 17 mg/dl, GAD抗体: 1.3 U/ml 以下, 抗インスリン抗体: 125 nU/ml 未満, グルカゴン: 126 pg/ml

(動脈血ガス所見 室内気呼吸)

pH: 7.327, pCO₂: 31.8 mmHg, pO₂: 82.3 mmHg, HCO₃⁻: 16.2 mmol/l, 乳酸: 21 mg/dl, Anion gap: 10.1 mmol/l

(第20病日のグルカゴン負荷試験)

負荷前Cペプチド: 0.1 ng/ml, 負荷後Cペプチド: 0.1 ng/ml (発症3年前のCペプチド: 3.3 ng/ml)

(HLA検査)

HLA-DRB1*04: 陽性, HLA-DQ1*04:01: 陽性

(抗ウイルス抗体)

HHV-6: <10倍, CMV IgG: 15.9, CMV IgM: 0.61

上記検査所見の異常値についての評価を以下に示す。

血糖が 521 mg/dl と著しく高くケトアシドーシスを伴ったことに比べて HbA1c は 8.7% とやや低めの印象であった。グリオアルブミン (glycoalbumin, 以下 GA) は 37.4% (基準値: 11-16) で, GA:HbA1c 比は 4.3 と高く, 数ヶ月で急激に上昇したことが示唆され, FT1DM に合致した。血中 C ペプチドは発症 3 年前の 3.3 ng/ml から入院直後 0.1 ng/ml (基準値: 0.8-2.5 ng/ml) と高度低下し, 第 20 病日グルカゴン負荷試験に対して無反応であった。I 型糖尿病を示唆するが, 抗 GAD 抗体, 抗インスリン抗体は陰性であった。膵外分泌酵素上昇を認めたこと, HLA 検査では HLA-DRB1*04, DQB1*04:01 を認めた。以上、総合的に FT1DM に合致した。

(第一病日画像検査)

エコー、CTにて脂肪肝を認めたが、膵炎や膵腫瘍を疑う所見はなかった。

経過：

検査結果から T2DM の患者に起こった FT1DM と診断し治療を進めた。入院第 1 日目から積極的な輸液とインスリン投与を行った。初期には 1 日 67 単位 (0.87 単位/kg) と大量のインスリン注射が必要であったため、インスリン抵抗性も存在すると考え入院第 5 日目にメトホルミン 1000mg 分 2, ピオグリタゾン 30mg 分 1 の内服を再開した。しかし食後高血糖がみられ、血糖コントロールが不良であったため、入院第 9 日目にメトホルミンを中止しミグリトール 150mg 分 3 投与を追加した。この後、血糖変動は徐々に安定化し、入院第 29 日目の退院時にはインスリン量は 52 単位 (0.68 単位/kg) となった。経過中腎機能低下は見られなかった。抗ウイルス抗体価についてはペア抗体の検討ができなかった。退院後はインスリンアスパルト、グラルギンで血糖コントロールを継続した。自己血糖測定で変動が大きく、低血糖も認めていたため持続血糖測定を施行した。標準偏差 53 (基準値：14-16) と血糖変動は激しく、特に夕食前から夕食後に高い傾向にあった。インスリン量の調節を行い、退院後 1 年半の時点では、体重は 5.2 kg 減少したが、インスリンは 66 単位/日とかえって増加した。HbA1c は 7.8-9.0% を推移しているが、海外旅行の添乗中は低血糖予防に毎食時インスリンの分割投与を行い、さらに最近では血糖コントロール安定化のためカーボカウントを始めている。

【考察】

本症例は T2DM として、約 19 年間経口血糖降下薬で治療してきた。HbA1c は 1 年前から 3 ヶ月前まで良好な状態を保ってきた中で、発端症状の下痢、食欲不振を自覚した翌日にケトーシスが起こっており、急速にインスリン枯渇状態に陥ったと考えられる。

図 1 に示す FT1DM の診断基準のうち、T2DM であったので HbA1c は除外されるものの、発端症状出現後 1 週間以内のケトーシス、初診時の随時血糖値、発症時の尿中 C-ペプチド、空腹時血中 C-ペプチドおよ

<p>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 (初診時尿ケトン体陽性 or ケトン体上昇)</p> <p>2. 初診時の随時血糖値が 288mg/dl 以上であり、かつ HbA1c (NGSP) < 8.7% <small>※) 耐糖能異常が以前存在した場合は、必ずしも該当しない</small></p> <p>3. 発症時の尿 C-ペプチド < 10 μg/day、 または、空腹時血中 C-ペプチド < 0.3ng/ml かつグルカゴン負荷後 (または食後 2 時間後) 血清 C-ペプチド < 0.5ng/ml</p> <p>○参考所見 A. GAD 抗体などの膵関連自己抗体は陰性 B. ケトーシスと診断されるまで 1-2 週間かかる場合もある C. 血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ、リパーゼ、エステラーゼ 1 など) が上昇している D. 前駆症状として上気道炎症状、消化器症状を認める E. 妊娠に関連して発症することがある F. HLA DRB1*04:05-DQB1*04:01 との関連がある</p>
--

図 1 劇症 1 型糖尿病の診断基準³⁾

びグルカゴン負荷後血中 C-ペプチドの 3 項目のすべてを満たした。また、参考所見のうち GAD 抗体などの膵関連自己抗体の陰性、血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ、リパーゼ、エステラーゼ 1 など) 高値、前駆症状として消化器症状を認め、HLA DRB1*04-DQB1*04:01 が陽性であり、妊娠に関する事項以外のすべてを満たした³⁾。耐糖能障害のある患者に起こった FT1DM の典型例であると診断した。

これまで報告された多くの FT1DM では高血糖症状発現後、約 1 週間以内でケトーシスあるいはケトアシドーシスに陥っている¹⁾。本例では、発端症状発症当日に症状が急速に悪化し、翌日にはケトーシスとなった。既報告例の中でも特に急速に進行した症例であったといえる。

T2DM 経過中に起こる FT1DM では、ケトーシスが急速に進行し意識障害に陥るなど、重症化する例が多いといわれている¹⁾。FT1DM での死亡報告では、糖尿病性ケトアシドーシスが原因であることが多く、その死亡率は 1-10% とされている。ショック、昏睡状態で搬送されてきた例は予後不良とされており、主に心血管合併症、感染症が原因で死に至る⁴⁾。また治療中に脳浮腫をきたし死亡する例もある。死亡に至る例の多くは重症化してから治療が開始されており、診断の遅れが死亡につながっている⁵⁾。本例では、CK、ミオグロビンの上昇と下肢筋把握痛を認めたが、それらは軽度であり横紋筋融解症にはいたらなかった。しかし、診断、治療が遅れば多臓器不全に陥る危険があったと考えられ、FT1DM による死亡を防ぐためには早期の発見と治療が重要である。

本症例では、入院前日に認めた下痢と劇症 1 型糖尿病発病との関係が注目される。FT1DM の発症の原

因は不明な点が多いが、ウイルス感染に起因しているという意見が多い。これまでFT1DM発症の起因となりうる多数のウイルスが報告されており、中でもエンテロウイルスとの関連は古くから報告されている^{6) 7)}。しかし、ウイルス抗体価は上昇せず原因ウイルスが同定されない例も少なくない^{6) 7)}。本例でも先行する下痢を認め、何らかのウイルス感染症が疑われる状態ではあったが、十分なウイルス抗体価の検討ができなかった。インフルエンザワクチンで発症した例も報告されており⁸⁾、特定のウイルスにより直接的な膵β細胞障害が生じるのではなく、ウイルス感染に伴って抗ウイルス免疫反応が惹起され、特定のHLAタイプを持った症例で、その反応にβ細胞が巻き込まれて障害されるという仮説が考えられている^{5) 6)}。また近年、薬剤過敏症候群で発症した報告が増加している。薬剤過敏症候群ではヒトヘルペスウイルス6の再活性がみられるため、抗ウイルス機序を惹起し、FT1DMへと進展すると考えられている⁶⁾。また2016年1月、日本糖尿病学会より、免疫反応活性化作用のあるニボルマブの使用により、FT1DMが発症する可能性があるとの注意喚起がなされている⁹⁾。これもFT1DMの発症が免疫調節異常によると考えられている一因である。一方で抗悪性腫瘍薬の投与が原因となり発症した報告もあり¹⁰⁾、発症機序に関しては今後も議論の余地がある。

GAは近年、HbA1cとともに重要な糖尿病のマーカーとして注目されている。HbA1cは3ヶ月前からの血糖を反映しているのに対し、GAは最近2週間の血糖を反映する。このため特に急激な高血糖をきたすFT1DMの場合にはHbA1cに比べ、GAは相対的に高値であり、診断の一助となる¹¹⁾。本例のHbA1cは3ヶ月前の6.8%から8.7%と大きく増悪していたことから、下痢発症以前、過去3ヶ月の間に血糖上昇はあったものと考えられる。一方で、入院時GAは37.4%とHbA1cの上昇よりも高値であり、GA:HbA1c比が4.3と基準値の3.2-3.5¹²⁾よりも高値であった。このことから入院のごく近い期間、長くとも2週間以内に血糖がさらに上昇したと推測される。

これまでの報告例で発病との因果関係が推測される消化器や呼吸器症状の出現がFT1DMの発症とごく

近い症例でも、HbA1cが比較的高い例が少なくない¹⁾。本例では生活が不規則となり、食生活の悪化が推測され、下痢発症以前からインスリン分泌が低下していた可能性も否定できない。また、この血糖コントロール悪化による免疫能低下がβ細胞破壊の引き金となるウイルス感染につながり、FT1DMへと進展した可能性もある。

血中膵外分泌酵素の上昇は、殆どのFT1DMの発症時に見られる特徴的な所見である。前述の通り、抗ウイルス機序の調節異常により膵β細胞の破壊が起こると推察されている。発症直後のFT1DM患者膵では膵島にマクロファージやTリンパ球の浸潤みられるが、膵外分泌腺にも浸潤がみられると報告されている⁶⁾。エラスターゼI、リパーゼは、報告されているT2DM経過中に発症したFT1DMの発症時に全例陽性であった。特にエラスターゼIは半減期が長く臓器特異性が高いため、他の膵外分泌酵素よりも感度、特異度ともに良好であり¹⁾、高血糖性ケトシス又はケトアシドーシス発症例において、本症例を疑う有効なマーカーである。

T2DM経過中にFT1DMが発症した例は、医中誌の症例報告によれば2015年までに39例と少ないが、図2で示すような特徴があると報告されている¹⁾。既に耐糖能障害がある患者がFT1DMを発症する場合と、耐糖能正常例で起こる例とで病因が異なるのか興味もたれる。耐糖能障害のある患者で起こったFT1DMでも、日本人1型糖尿病感受性遺伝子とされるHLAが認められている¹⁾。本例でもFT1DMとの関連が明らかにされているHLA DRB1*04, DQB1*04:01が陽性であった。本例では、もともとこのFT1DM感受性HLAを持っており、このことがFT1DM発症に関

<p>○通常の劇症1型糖尿病症例と比較した特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> ・意識障害の合併頻度が高い ・相対的年齢が高い(58.9±12.8) ・BMIが大きい(23.7±5.7) ・HbA1cが高い(8.5±1.4) ・動脈血pHが低い(7.074±0.102) ・尿中Cペプチドが低い(3.0±2.5) <p>○診断に有用な指標</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血清・尿中Cペプチドの急激な低下 ・ΔHbA1c値が低い(発症前HbA1c - 発症後HbA1c) ・血清膵外分泌酵素(特にエラスターゼI・リパーゼの上昇)
--

図2 T2DMに合併するFT1DMの特徴¹⁾

与した可能性が考えられる。

【結語】

今回、T2DM 経過中に起こった FT1DM を経験した。通常の FT1DM と比べ、病勢が激しく重症化しやすいと報告されている。今回は症状が出現した翌日に治療を開始することができ、意識障害へと進展する前に病勢を食い止められたと考える。尿中 C-ペプチド、GA、HbA1c:GA 比、膵酵素(特にエラスターゼ I)の測定は診断の一助となるが、今後も症例の蓄積と検討が必要であろう。

【文献】

1) 平田匠, 島田朗, 今川彰久, 他 : 1 型糖尿病調査委員会 (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 55 : 505-511, 2012

2) Inokuchi R, Matsumoto A, Odajima H, et al. : Fulminant type 1 diabetes mellitus. BMJ Case Rep 2012

3) 今川彰久, 花房俊昭, 栗田卓也, 他 : 1 型糖尿病調査委員会報告-劇症 1 型糖尿病の新しい診断基準 (2012)。糖尿病 55 : 815-820, 2012

4) Henriksen OM, Roder ME, Prahl JB, et al. : Diabetic ketoacidosis in Denmark: Incidence and mortality estimated from public health registries. Diabetes Res Clin Pract 76:51-56, 2007

5) Tanaka S, Nishida Y, Aida K, et al. : Enterovirus infection, CXC Chemokine Ligand 10(CXCL10), and CXCR3 Circuit. A mechanism of accelerated β -cell failure in fulminant type 1 diabetes. Diabetes 58 : 2285-2291, 2009

6) 今川彰久, 花房俊昭 : 3. 劇症 1 型糖尿病. 糖尿病 52 : 669-671, 2009

7) 今川彰久 : 劇症 1 型糖尿病の成因. 医学のあゆみ 252 : 435-439, 2015

8) Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, et al. : Development of fulminant type 1 diabetes with

thrombocytopenia after influenza vaccination : a case report. Diabet Med 29 : 88-89, 2012

9) 薬生安発 0128 第 1 号平成 28 年 1 月 28 日 厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長 : ニボルマブ (遺伝子組換え) 製剤使用時の激症 1 型糖尿病に関する周知について

10) Adachi J, Mimura M, Gotyo N, et al. : The development of fulminant type 1 diabetes during chemotherapy for rectal cancer. Intern Med 54 : 819-822, 2015

11) Matsumoto H, Murase-Mishiba Y, Yamamoto N, et al. : Glycated albumin to glycated hemoglobin ratio is a sensitive indicator of blood glucose variability in patients with fulminant type 1 diabetes. Intern Med 51 : 1315-1321, 2012

12) Koga M, Murai J, Saito H, et al. : Serum glycated albumin to haemoglobin A(1C) ratio can distinguish fulminant type 1 diabetes mellitus from type 2 diabetes mellitus. Ann Clin Biochem 47 : 313-317, 2010