

〈糖尿病内科〉

①潰瘍性大腸炎を合併した緩徐進行型1型糖尿病の1例

②辻 英之

③折田裕一、黒田 剛、中村邦彦*

④糖尿病

⑤ 53(11) : 810-816, 2010

潰瘍性大腸炎を合併した緩徐進行型 1 型糖尿病の 1 例

辻 英之¹⁾ 黒田 剛²⁾ 折田 裕一³⁾ 中村 邦彦⁴⁾

要約：症例は 51 歳の女性，20 歳頃からバセドウ病，37 歳時から緩徐進行型 1 型糖尿病を発症し，混合型インスリン 2 回注射法で経過観察されていた。2008 年 6 月より下痢傾向となっていたが 10 月中旬から下痢と腹痛が悪化し，食事摂取不良から低血糖を頻発したため精査加療目的で当院紹介入院となった。抗生剤内服で改善しないため，原因精査目的で大腸内視鏡検査を施行したところ，サイトメガロウイルス感染を伴う全大腸炎型潰瘍性大腸炎の所見であった。絶飲食のうえ高カロリー輸液を開始，血糖はインスリンシリンジポンプ持続静注およびスライディングスケールでコントロールした。ガンシクロビル静注（14 日間），5-アミノアセチル酸製剤内服開始，ステロイドパルス療法 2 クール施行，その後ステロイド持続療法を行い徐々に症状は改善した。同患者の抗 GAD 抗体，抗 TPO 抗体は陽性，抗 IA-2 抗体，TSH-R 抗体は陰性で，我が国で 1 型糖尿病に対して疾患感受性があるとされる HLA-DR4 が陽性であった。

Key words：緩徐進行型 1 型糖尿病，潰瘍性大腸炎

〔糖尿病 53(11)：810～816，2010〕

緒言

1 型糖尿病は免疫学的機序によって生じ，種々の自己免疫性疾患を合併することが知られているが，潰瘍性大腸炎との合併例は稀である。今回我々は，先行する緩徐進行型 1 型糖尿病に潰瘍性大腸炎を合併した症例を経験したので，文献的考察を加え報告する。

症例

患者：51 歳女性。

主訴：下痢，腹痛，血糖コントロール。

既往歴：バセドウ病（20 歳時から）

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：バセドウ病加療中の 37 歳時，高血糖を指摘され，このとき同時に抗 GAD 抗体陽性も指摘されたが， α グルコシダーゼ阻害剤でコントロールされていた。39 歳時には HbA1c が 13.7%（以下 HbA1c は JDS 値で表記（糖尿病 53：450，2010））と悪化し，抗 GAD

抗体 2260 倍，尿中 CPR 12-17 μ g/日，グルカゴン負荷試験での Δ CPR5 分 0.3ng/ml などから緩徐進行型 1 型糖尿病と診断されインスリン導入開始となった。最近近医通院中で，血糖コントロール不良であったが強化インスリン療法を拒否しヒューマカート 3/7 注キット[®]を用いた混合型インスリン 2 回注射法で経過観察されていた。2008 年 6 月より下痢傾向となっていたが 10 月中旬から下痢，腹痛が悪化し，食欲不振から低血糖を頻発したため 2008 年 11 月 21 日当院紹介入院となった。経過中に血便，粘液便の自覚はなかった。

入院時現症：身長 146cm，体重 34.0kg，BMI 15.95 kg/m²，意識清明，体温 36.8℃，血圧 118/68mmHg，脈拍 104 回/分，整。眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし。甲状腺腫大なし。胸腹部に異常所見なし。腸蠕動音やや亢進あり，腹部圧痛あり。表在リンパ節触知せず。糖尿病性神経障害の進行による膝蓋腱反射，アキレス腱反射の低下あり。下肢振動覚，知覚低下あり。下肢浮腫なし。

1) マツダ株式会社マツダ病院糖尿病内科（〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15）

2) マツダ株式会社マツダ病院消化器科（〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15）

3) マツダ株式会社マツダ病院循環器科（〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15）

4) 天神川なかむら内科（〒735-0021 広島県安芸郡府中町大須 1 丁目 17-22）

連絡先：辻 英之（〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南 2-15 マツダ株式会社マツダ病院糖尿病内科）

受付日：2010 年 4 月 9 日／採択日：2010 年 9 月 8 日

Table 1 入院時検査所見

[CBC]		HDL-C	88 mg/dl
WBC	11730 / μ l	LDL-C	142 mg/dl
(Neutro 82.5%, Ly 10.0%, Mo 3.0%, Eo 0.5%, Ba 0.5%, Meta 3.5%)		TG	87 mg/dl
RBC	454 \times 10 ⁴ / μ l	AMY	12 U/ml
Hb	13.9 g/ μ l	BUN	10.6 mg/dl
Ht	41.0 %	Cr	0.55 mg/dl
(MCV 82.8fl, MCH 28.1pg, MCHC 33.9%)		UA	5.8 mg/dl
Plt	62.9 \times 10 ⁴ / μ l	Na	141.3 mEq/l
[血液生化学]		K	2.81 mEq/l
TP	6.7 g/dl	Cl	101.7 mEq/l
Alb	3.1 g/dl	Ca	8.3 mg/dl
Glb	3.6 g/dl	P	3.4 mg/dl
T-Bil	0.59 mg/dl	Fe	11 μ g/dl
D-Bil	0.11 mg/dl	TIBC	207 μ g/dl
GOT	18 IU/l	UIBC	196 μ g/dl
GPT	13 IU/l	フェリチン	65 ng/ml
ALP	296 IU/l	Glu	45 mg/dl
γ -GTP	20 IU/l	IRI	12.60 μ U/ml
LDH	202 IU/l	血中CPR (空腹時)	0.1 ng/ml
LAP	41 IU/l	血中CPR (食後)	0.1 ng/ml
ZTT	10.8 KU	HbA1c	8.3 %
ChE	135 IU/l	GA	23.7 %
CPK	43 IU/l	CRP	13.64 mg/dl

Table 2 特殊検査所見

[甲状腺機能, 自己抗体他]		[感染症]	
TSH	0.647 μ IU/ml	HBsAg	(-)
FT3	1.57 pg/ml	HCVAbs	(-)
FT4	1.74 ng/dl	RPR 定性	(-)
抗TPOAb	33.2 U/ml	TPHA 定性	(-)
TSH-RAb	(-)	[HLA typing]	
ANA	< 20 (-)	A2, B54, DR4	
RA	3.6 IU/ml	[検便]	
抗GADAb	1340.0 U/ml	便潜血	(+)
抗IA-2Ab	< 0.4 U/ml (-)	CD toxin	(-)
抗インスリンAb	17.8 % (-)	赤痢アメーバ	(-)

入院時検査成績 (Table 1) 及び特殊検査成績 (Table 2) : HbA1c 高値, 低血糖あり, また, CRP, WBC の上昇を認めた. 血中CPRは空腹時, 食後とも0.1ng/mlと低下していた. 便潜血陽性ではあったが, 肉眼的血便はなく, 頻回の便培養でも有意な病原体は見つからなかった. また, 抗GAD抗体の上昇があり, 抗TPO抗体は陽性だがTSH-R抗体は陰性で, 甲状腺機能は現在は投薬のない状態で euthyroid であった. また, 患者の同意を得て測定したHLAタイピングでは我が国において1型糖尿病に疾患感受性があるHLA-DR4が陽性であった.

入院後経過 (Fig. 1) : 腹部症状による食べむらがあるため低血糖が頻発していたので, 入院直後よりヒューマリンR[®]を用いたスライディングスケールと

した.

一日20行近い下痢と腹痛, 炎症反応高値から初めは感染性腸炎を疑い, ホスホマイシン3000mg/日(第1-10病日), レボフロキサシン600mg/日(第8-15病日)内服を行った. CRP, WBCは改善傾向となるものの, 症状の改善をみないため, 第14病日に大腸内視鏡検査を施行した (Fig. 2). 盲腸から直腸に至るまで偽ポリポージスや, 粘膜下血管の不透明, 粘膜浮腫, 膿性分泌物の付着を認め, 下行結腸, S状結腸では広い粘膜脱落と打ち抜き様潰瘍形成を認めた.

組織では陰窩上皮のびらんと再生性変化が認められ, 粘膜固有層には中等度の多核球を中心とした炎症細胞が浸潤していた. 陰窩膿瘍も見られ, 潰瘍性大腸炎の活動期の像であった (Fig. 3).

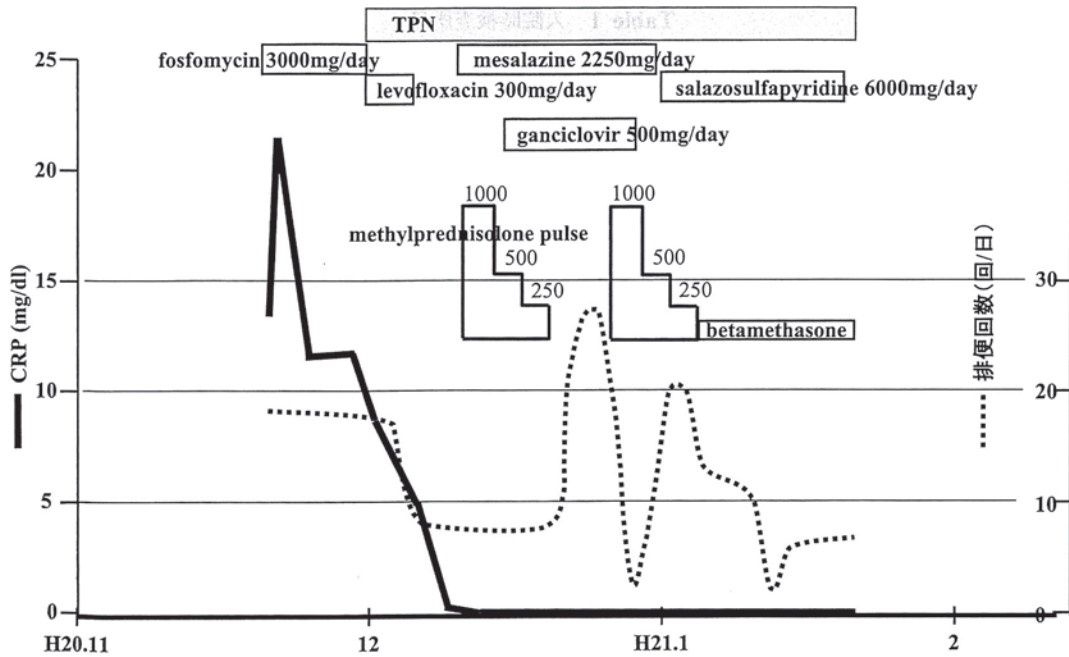


Fig. 1 入院後経過

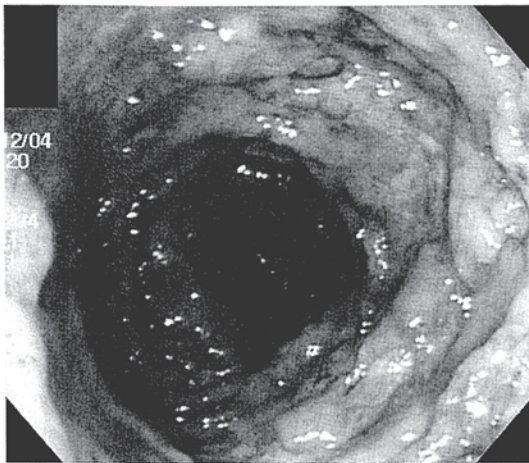


Fig. 2 下部内視鏡検査所見 (下行結腸) 偽ポリポージスと粘膜下血管の不透見, 粘膜浮腫, 膿性分泌物の付着を認める.



Fig. 3 組織像

粘膜固有層に多核球を中心とした炎症細胞が中等度浸潤している. 陰窩膿瘍 (黒矢印) も見られる.

全大腸炎型の潰瘍性大腸炎と考えられたため, 翌日より腸管安静のため絶飲食とし高カロリー輸液を開始, 血糖はインスリンシリンジポンプ持続静注およびスライディングスケールでコントロールした.

組織の結果を待って第21病日よりメサラジン 2250 mg/日投与, 後にサラゾスファピリジン 6000mg/日に強化した. 第21-29病日, 第37-45病日とメチルプレドニゾロン 1000mg×3日, 500mg×3日, 250mg×3日を1クールとするステロイドパルス療法を2クール施行, パルス中は, 下痢回数は改善し, 腹痛も軽減するものの, パルス間では腹痛が増強し, 下痢回数も20行/日に戻った. サイトメガロウイルス抗原 pp65 抗原 (C10, C11) を測定したところ陽性白血球が検出

され, 潰瘍性大腸炎が難治であることが予想されたため, 第25病日より2週間のガンシクロビル投与を行い, 終了後, サイトメガロウイルス抗原陽性白血球は陰性化した. パルス療法2クール終了直後よりはベタメサゾン 6mg/日のステロイド持続療法とした. 2クール終了直後から排便回数が減ったことに加え, 残存していた腹痛もほぼ消失したため2回目の下部大腸内視鏡を行ったが, 長期加療にもかかわらず潰瘍が残存し, 内視鏡所見上の改善が思わしくなかったため, 白血球除去療法 (LCAP) 他の加療を検討する必要ありと考え, 絶食のまま, 広島大学消化器内科に紹介, 2009年1月20日転院となった.

Table 3 本邦における1型糖尿病(T1DM)、潰瘍性大腸炎(UC)合併症例の臨床的特徴

報告者	性別	T1DM 年齢	UC 初発年齢	T1DM 発症様式	UC 病型	自己抗体	他自己免疫性疾患	疾患関連 HLA
吉岡ら (1998) ²⁾	M	22	20	急性			サルコイドーシス	DR4, DR2, B52
木村ら (2000) ³⁾	M	21	26	緩徐進行型?	全大腸炎	GAD, TBII, マイクロゾーム	甲状腺機能亢進症	
伊原ら (2000) ⁴⁾	M	5	20		左側大腸炎			DR4, DR9
羽井佐ら (2002) ⁵⁾	M	59	59	劇症	左側大腸炎			
森ら (2002) ⁶⁾	F	68	64	緩徐進行型?	全大腸炎	GAD, ICA		DR9
永田ら (2002) ⁷⁾	M	12	11				アトピー性皮膚炎, 気管支喘息	
藤丸ら (2003) ⁸⁾	F	14	23		直腸炎	GAD, IA-2		
熊谷ら (2003) ⁹⁾	M	15	16		全大腸炎			
稲田ら (2004) ¹⁰⁾	M	57	50	緩徐進行型		GAD		
矢野ら (2006) ¹¹⁾	M	28	36		全大腸炎			
根田ら (2007) ¹²⁾	F	66	68	緩徐進行型		GAD, IA-2, 甲状腺自己抗体		DR4
蔵野ら (2007) ¹³⁾	M	35	30	劇症	全大腸炎	GAD, ANA		DR15, B52
河村ら (2008) ¹⁴⁾	M	51	65		左側大腸炎			
自験例	F	37	51	緩徐進行型	全大腸炎	GAD, TPO	甲状腺機能亢進症	DR4

考 察

1型糖尿病、潰瘍性大腸炎とも、家族集積性を伴い、また、種々の自己抗体が出現したり、他の自己免疫性疾患を合併することが知られている。それぞれ遺伝子素因を有する個体に何らかの環境因子が働き発症しているものと推測されているがはっきりしたことは不明である。

1型糖尿病においてはことに自己免疫性甲状腺疾患の合併が多いことが知られ、我が国での検討では10.1%が自己免疫性甲状腺疾患を合併していたと報告されている¹⁾。しかし、我々の経験したような潰瘍性大腸炎との合併症例は稀であり、国内では渉猟出来る範囲で14例に過ぎなかった(Table 3)²⁻¹⁴⁾。多くが抄録例で詳細が不明なケースが多いが、性比0.8:1とされている1型糖尿病¹⁵⁾、1:1とされている潰瘍性大腸炎^{16,17)}と比べ、男性例が14例中10例と多い傾向を認めた。発症の先行は、1型糖尿病が先に発症したもの8例、潰瘍性大腸炎が先に発症したもの5例、同時発症したものの1例と一定の傾向を認めなかった。これら合併14症例において1型糖尿病発症年齢平均は35.0歳、潰瘍性大腸炎発症年齢は平均38.5歳であった。

潰瘍性大腸炎の病型は全大腸炎型が6例、左側結腸炎型が3例、直腸炎型が1例であった。我が国における48738名のデータベース解析では全大腸炎型38%、左側大腸炎型37%、直腸炎方22%、右側又は区域性大腸炎型が2%であるので¹⁸⁾、合併例で全大腸炎型が多い傾向がみられた。

他の自己免疫性疾患を合併している症例も散見さ

れ、自験例を含め多腺性自己免疫症候群3型ともいえる病態である症例が3例存在していた^{3,12)}。

HLAについては我が国において1型糖尿病に多いとされるDR4(DRB1*0405)、DR9(DRB1*0901)^{1,19)}、潰瘍性大腸炎に多いとされるDR15(DRB1*1502)、B52(B*52)^{20,21)}が陽性の報告があり、自験例では遺伝子型は検索できなかったが、HLA-DR4が陽性であった。

興味深いのは潰瘍性大腸炎に疾患感受性があるとされるHLA-DR2(DR15)は1型糖尿病において疾患抵抗性遺伝子であることである。最近の国内における1型糖尿病のサブタイプごとの検討では、急性発症1型糖尿病において明らかにDRB1*1502が低く、SPIDDMでも同様の傾向にあるが、劇症1型糖尿病ではこの傾向になかったとされている²²⁾。

また報告によって結果は異なるが、我が国の潰瘍性大腸炎患者において1型糖尿病の疾患感受性遺伝子であるHLA-DR4の割合が明らかに低かったとする報告もある²³⁾。

こういった点も、これら2疾患がそれぞれ遺伝子素因が関係しているとされるものの、その合併が稀である一因であると考えられた。

治療については潰瘍性大腸炎によく用いられるステロイドが1型糖尿病の血糖コントロールを難しくし、また、活動期においては絶食を要したり、食事量を少しずつ増加させたりする必要があるため、血糖コントロールに難渋しているケースもあった。厚生労働省の潰瘍性大腸炎治療指針改訂案(平成20年度)²⁴⁾によると、ステロイド依存例やステロイド抵抗例でアザチオプリン、タクロリムスなどの免疫抑制剤を併用、また

は変更するようにされているが、血糖悪化を嫌いステロイドを導入せず、最初からアザチオプリン、タクロリムスを選択する症例もあった¹¹⁾。

また、最近、難治性潰瘍性大腸炎にサイトメガロウイルス感染症の関与が報告されるようになっており、ステロイド抵抗性潰瘍性大腸炎におけるサイトメガロウイルス合併率は 19-31.3% と報告されている^{25,26)}。渉獵例ではサイトメガロウイルス感染に言及されているものは自験例のほかは 2 例^{11,14)}しかなかったが、今回経験したような 1 型糖尿病合併例は易感染性状態であり、その感染の可能性について注意を払う必要があると考えられた。

サイトメガロウイルスは日本人の大多数が周産期に初感染し、そのほとんどが不顕性感染の経過をたどり、免疫低下状態で再活性化されることが知られている。1 型糖尿病に限らず、2 型糖尿病増悪期などにも腸炎、網膜炎といったサイトメガロウイルス感染症を続発することは折経験される。また一方で、1 型糖尿病の発症の機序にエンテロウイルス他ウイルス感染の関与も指摘されている。サイトメガロウイルスにおいては、GAD65 反応 T 細胞が、サイトメガロウイルス DNA 結合タンパクとも反応すること²⁷⁾が報告されているが、1 型糖尿病への直接的関与までは明らかにされていない。

自験例においても、糖尿病発症時のサイトメガロウイルス抗体価の変動の検討などはされておらず、1 型糖尿病発症にサイトメガロウイルスがどう影響したかははっきりしなかった。

文 献

- Mimura G, Kida K, Matsuura N, Toyota T, Kitagawa T, Kobayashi T, Hibi I, Ikeda Y, Tuchida I, Kuzuya H, Aono S, Doi K, Nishimukai H, Jinnouchi T, Murakami K (1990) Immunogenetics of early-onset insulin-dependent diabetes mellitus among the Japanese: HLA, Gm, BF, GLO, and organ-specific autoantibodies-the J.D.S. study. *Diabetes Res Clin Pract* 8: 253-262
- 吉岡敬治, 横尾定美(1998)インスリン依存型糖尿病に潰瘍性大腸炎とサルコイドーシス合併した一例. *日内分秘会誌* 74: 196
- 木村和陽, 開原正展 (2000) Graves 病と潰瘍性大腸炎を合併し、多腺性自己免疫症候群 III 型と考えられた 1 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 43: 233
- 伊原千尋, 辻 和雄, 南野正隆, 名田高幸, 中村武史 (2000)潰瘍性大腸炎を合併した IDDM の 1 例. *糖尿病* 43: 506
- 羽井佐茂, 高場成治, 福永佐恵, 赤木琴江, 則井久尚, 藤井敬子, 李 進雄, 村尾 烈(2002)潰瘍性大腸炎にて急速に直腸狭窄をきたした非自己免疫性劇症 1 型糖尿病の一例. *糖尿病* 45: 161
- 森 俊明, 西木正照, 金沢一平, 村上宜男, 加藤 讓 (2002)潰瘍性大腸炎を合併した 1 型糖尿病の一例. *糖尿病* 45: 163
- 永田 智, 工藤孝広, 田所里枝子, 大塚宜一, 保坂篤人, 清水俊明, 山城雄一郎(2002)潰瘍性大腸炎に I 型糖尿病を合併した一男児例. *日小児栄消肝会誌* 16 (Suppl): 73
- 藤丸 潔, 種市春仁, 松原 潔, 武部典子, 石田 弥, 金子能人, 澤田哲伸, 鈴木一幸, 福島秋宗, 庄司忠宏, 岩動ちず子, 川原寿緒, 関 英政, 及川 登(2003)出産を経験した潰瘍性大腸炎合併 1 型糖尿病の 1 例. *日内会誌* 92: 1528-1530
- 熊谷秀規, 米沢俊一, 小西峯生, 高砂子祐平 (2003) I 型糖尿病に潰瘍性大腸炎を伴った 1 症例. *日小児栄消肝会誌* 17: 43-44
- 稲田昌二郎, 公文義雄, 一森俊樹, 田原 潔, 石橋綾子, 栄枝弘司, 浜重直久(2004)潰瘍性大腸炎の経過中に発症した SPIDDM と考えられる 1 例. *糖尿病* 47: 324
- 矢野 豊, 平井郁仁, 和田陽子, 松井敏幸(2006)経口タクロリムスが著効した 1 型糖尿病合併重症潰瘍性大腸炎の 1 例. *日消誌* 103: 943-947
- 根田 保, 栗田卓也, 今井健太, 山下富都, 大崎昌孝, 中島洋平, 保川信行, 井上清彰, 栗原 進, 犬飼浩一, 片山茂裕(2007)潰瘍性大腸炎を合併した 1 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 50: 514
- 蔵野 信, 藤田利枝, 浅野 徹, 牧野維斗映, 池澤和人, 山下亀次郎, 松島照彦(2007)潰瘍性大腸炎経過中に発症した劇症 1 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 50: 807-810
- 河村加奈子, 新井 修, 三好正嗣(2008)潰瘍性大腸炎の経過中にサイトメガロウイルス感染症を併発した 1 例. *倉敷中病年報* 70: 297-301
- Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T (1998) Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido, Japan: the Childhood IDDM Hokkaido Registry. *Diabetes Care* 21: 1632-1636
- 守田則一, 広橋紀正, 中村健一, 古野純典, 笹川 力, 白木和夫, 澤田俊夫, 武藤徹一郎, 玉腰暁子, 大野良之, 柳川 洋 (1992) IBD の全国疫学調査 (第 1 報): 潰瘍性大腸炎の疫学的研究. 厚生省難治性炎症性腸管障害調査研究班平成 4 年度研究報告書, p 142-152
- Kitahora T, Utsunomiya T, Yokota A, The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan (1995) Epidemiological study of ulcerative colitis in Japan: incidence and familial occurrence. *J Gastroenterol* 30(Suppl 8): 5-8
- 名川弘一 (2005) 潰瘍性大腸炎と Crohn 病の臨床調査

- 個人票に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成16年度総括・分担研究報告書, p 56
- 19) Ikegami H, Ogihara T (1996) Genetics of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J* 43: 605-613
- 20) Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, Watanabe M, Kobayashi K, Hibi T, Ando K, Takata H, Sekiguchi S (1982) Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 82: 413-418
- 21) Sugimura K, Asakura H, Mizuki N, Inoue M, Hibi T, Yagita A, Tsuji K, Inoko H (1993) Analysis of genes within the HLA region affecting susceptibility to ulcerative colitis. *Hum Immuno* 36: 112-118
- 22) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E, Tanaka S, Shimada A, Osawa H, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Makino H; Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society (2009) Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia* 52: 2513-2521
- 23) Kobayashi K, Atoh M, Konoeda Y, Yagita A, Inoko H, Sekiguchi S (1990) HLA-DR, DQ and T cell antigen receptor constant beta genes in Japanese patients with ulcerative colitis. *Clin Exp Immunol* 80: 400-403
- 24) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(渡辺班)」(2009) 腸炎治療指針改訂案(平成20年度). 平成20年度研究報告書 別冊, p 3-5
- 25) Vega R, Bertran X, Menacho M, Domenech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, Cabre E, Ojanguren I, Gasull MA (1999) Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 94: 1053-1056
- 26) Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, Orlando A, Rosselli M, Rizzo A, Pagliaro L (2001) Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 96: 773-775
- 27) Hiemstra HS, Schloot NC, van Veelen PA, Willemen SJ, Franken KL, van Rood JJ, de Vries RR, Chaudhuri A, Behan PO, Drijfhout JW, Roep BO (2001) Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 3988-3991

— Abstract —

A Case of Slowly Progressive Type 1 Diabetes Associated with Ulcerative Colitis

Hideyuki Tsuji¹⁾, Tsuyoshi Kuroda²⁾, Yuichi Orita³⁾ and Kunihiko Nakamura⁴⁾

¹⁾Department of Diabetes, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital, Hiroshima, Japan

²⁾Department of Gastroenterology, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital, Hiroshima, Japan

³⁾Department of Cardiology, Mazda Motor Corporation Mazda Hospital, Hiroshima, Japan

⁴⁾Tenjingawa Nakamura Clinic, Hiroshima, Japan

The patient was a 51-year-old female. She had developed Graves' disease at the age of 20 years, slowly demonstrated progressive type 1 diabetes at 37 years, and had been followed up while undergoing insulin injection therapy twice/day. She developed diarrhea from June 2008, demonstrated the aggravation of diarrhea and abdominal pain from the middle of October, and frequently showed hypoglycemia unawareness due to a poor appetite. She was referred to our hospital for close examination and treatment. After oral antibiotic administration, no improvement was observed. Colonoscopy showed findings of total-colitis-type ulcerative colitis accompanied by cytomegalovirus infection. Total parenteral nutrition with no oral intake was initiated, and the blood glucose level was controlled by continuous intravenous infusion using an insulin syringe pump and the sliding-scale method. The administration of intravenous ganciclovir injections (14 days) and oral 5-aminosalicylate agents was initiated. Then, 2 courses of steroid pulse therapy were performed. Subsequently, continuous steroid therapy was conducted, and the symptoms gradually improved. The patient tested positive for both anti-GAD antibodies and anti-TPO antibodies, but negative for anti-IA-2 antibodies and TSH-R antibodies. She also had HLA-DR4 which has been recognized as a susceptibility HLA for type 1 diabetes in Japan.

J. Japan Diab. Soc. 53(11): 810–816, 2010

〈糖尿病内科〉

①後期高齢者に発症した急性発症自己免疫性1型糖尿病の1例

②辻 英之

③

④日本老年医学会雑誌

⑤ 47(6) : 622-626, 2010

後期高齢者に発症した急性発症自己免疫性1型糖尿病の1例

辻 英之

要約 症例は80歳男性，入院約40日前頃より全身倦怠，頻尿が出現，泌尿器科で加療受けるも改善せず，さらに口渇も出現したため近医受診，随時血糖629 mg/dl，HbA1c 12.4%を指摘され，当科紹介受診，同日入院となる．入院後速効型インスリン持続静注及び生理的食塩水輸液を開始，翌日より1,520 kcal/日の食事療法を開始した．抗GADAb，抗IA-2Abともに陽性で，急性発症自己免疫性1型糖尿病であることが判明し，初期には速効型インスリンを用いたスライディングスケールから，続いて持効型及び超速効型インスリンを用いたインスリン4回法を行っていたが，糖尿病合併症がなく，全盲で自己注射に家族の助けを要すること，また，QOLの向上からも，最終的にインスリン2回法に変更した．血糖コントロールも良好で退院となった．

Key words : 後期高齢者，急性発症自己免疫性1型糖尿病

(日老医誌 2010 ; 47 : 622-626)

緒言

高齢化社会の現在，70歳以上高齢者の糖尿病が強く疑われる人の割合は16.2%，可能性が否定できない人の割合は21.4%となり¹⁾，高齢者糖尿病の治療，診断が重要となってきたが，そのうち急性発症1型糖尿病症例は少ないとされ，その報告も稀であった．2000年にImagawaらは急性発症1型糖尿病のうち，超急性に発症し，膝島関連自己抗体が陰性で，発症早期に膝外分泌酵素陽性であるという特徴を持つものを劇症1型糖尿病と提唱し，一般の急性発症自己免疫性1型糖尿病に比べ，発症年齢が高い傾向があるとした²⁾が，高齢者における急性発症自己免疫性1型糖尿病の全体像ははっきりしない．今回，後期高齢期に発症した急性発症自己免疫性1型糖尿病の1例を経験したので，若干の考察を加えて報告する．

症例

患者：80歳，男性．

主訴：口渇，多飲，多尿．

現病歴：毎年の町の健診での随時血糖は正常で，耐糖能異常を今まで指摘されたことはなかった．全盲であるが，認知症，四肢機能低下はなく，老妻の助けのもとに

生活を送っていた．2009年2月に入り全身倦怠，頻尿が出現，泌尿器科で加療受けるも改善せず，口渇も出現したため近医受診，随時血糖629 mg/dl，HbA1c 12.4%を指摘され，3月13日当科紹介受診，同日入院となる．

既往歴：小児期から，両親の血族結婚による先天性視神経萎縮のためとされる全盲状態がある．また，2006年7月より前立腺癌に対して当院泌尿器科にて経過観察中で，現在は持続型LH-RH作動薬の3か月ごとの投与でPSAも正常化し経過良好であった．

2008年末より感冒様症状を呈したことはない．また，清涼飲料水多飲もない．

家族歴：特記すべきことなし(糖尿病の家族歴なし)．

入院時現症：身長152.2 cm，体重46.6 kg，BMI：20.12 kg/m²，体温37.4℃，血圧；108/72 mmHg，脈拍72/分・整，意識清明，貧血黄疸なし，心雑音なし，呼吸音正常，腹部異常所見なし，白斑，脱毛他特記すべき皮膚所見なし，膝蓋腱反射，アキレス腱反射正常，表在リンパ節触知せず．

入院時検査所見：著しい血糖異常を認めるが，ケトン体の上昇はわずかであった(表1)．

尿所見では，尿糖5+，タンパク1+，ケトン体1+を認めた．尿タンパクは入院直後から陰性化し，その後の尿中微量アルブミンも7 mg/日と正常値で腎症を認めなかった．また，抗GADAb，抗IA-2Abといった膝島関連自己抗体の上昇を認め，空腹時，食後2 hrの血中CPR，尿中CPRの低下を認めた(表2)．患者の許可を

H. Tsuji：マツダ株式会社マツダ病院糖尿病内科
受付日：2010.2.19，採用日：2010.8.24

表1 入院時検査所見

[CBC]		AMY	53 U/ml
WBC	7,270 / μ l	BUN	14.2 mg/dl
(Neutro 67.4%, Ly 24.3%, Mo 3.7%, Eo 3.9%, Ba 0.7%)		Cr	0.82 mg/dl
RBC	454 \times 10 ⁴ / μ l	UA	3.1 mg/dl
Hb	13.5 g/ μ l	Na	131.3 mEq/l
Ht	39.1 %	K	4.44 mEq/l
(MCV 86.1 fl, MCH 29.7 pg, MCHC 34.5%)		Cl	94.1 mEq/l
Plt	26.5 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	9.3 mg/dl
		P	4.2 mg/dl
[血液生化学]		PG	629 mg/dl
TP	7.4 g/dl	血中 CPR (随時)	1.7 ng/ml
Alb	4.1 g/dl	HbA1c	12.4 %
Glb	3.3 g/dl	GA	57.1 %
T-Bil	0.71 mg/dl	CRP	0.11 mg/dl
GOT	17 IU/l	血中ケトン体	0.7 mmol/l
GPT	17 IU/l	[検尿]	
ALP	556 IU/l	タンパク	1 +
γ -GTP	15 IU/l	糖	5 +
LDH	209 IU/l	ケトン	1 +
T.cho	169 mg/dl	潜血	-
HDL-C	48 mg/dl		
LDL-C	99 mg/dl		
TG	73 mg/dl		

表2 入院時特殊検査所見

[その他検査]		[睥機能]	
ANA	< 20	AMY	53 U/ml
抗 GADAb	21,000 U/ml	リパーゼ	47 U/ml
抗 IA-2Ab	42.8 U/ml	エラスターゼ 1	136 ng/dl
抗インスリン Ab	6.7 % (-)		
血中 CPR 空腹時	0.8 ng/ml	[甲状腺機能]	
血中 CPR 食後 2hr	2.0 ng/ml	TSH	0.596 μ IU/ml
尿中 CPR	30.5 μ g/day	FT4	1.27 ng/dl
CEA	5.67 ng/ml	TPOAb	\geq 60.0 U/ml
CA19-9	9.54 U/ml	TSH-RAb	\leq 0.1 (-)
PSA	0.057 ng/ml		
		[HLA typing]	
		A26, A33, B44, B61, DR9, DR13	

得、測定した HLA typing では 1 型糖尿病疾患感受性があるとされる DR9 が陽性であった。

入院後経過 (図 1) : 意識清明で全身状態も落ち着いたため、速効型インスリンシリンジポンプ持続静注及び生理的食塩水輸液を開始し、血糖、電解質をモニターしながらインスリン投与量を調節した。翌朝より 1,520 kcal/日の食事療法を開始し、速効型インスリンを用いた 1 日 3 回のインスリンスライディングスケールを行い糖毒性解除を行った。第 5 病日よりグリメピリド 3 mg 内服のうエスケールを行っていたが、返却される検査結

果より 1 型糖尿病が強く示唆されたため、第 8 病日よりインスリン グラルギン、インスリン アスパルトを用いたインスリン 4 回法に変更、調節していった。しかし尿中 CPR が 30.5 μ g/日とインスリン分泌が完全には枯渇しておらず、また、その後の精査で糖尿病合併症がなく、全盲で自己注射に家族の助けを要すること、また、QOL の向上からも、さらに第 13 病日よりインスリン アスパルト混合製剤 (30mix) を用いたインスリン 2 回法に変更した。変更後も血糖コントロールは、7 時 128 mg/dl、11 時 149 mg/dl、14 時 216 mg/dl、17 時 103 mg/dl、

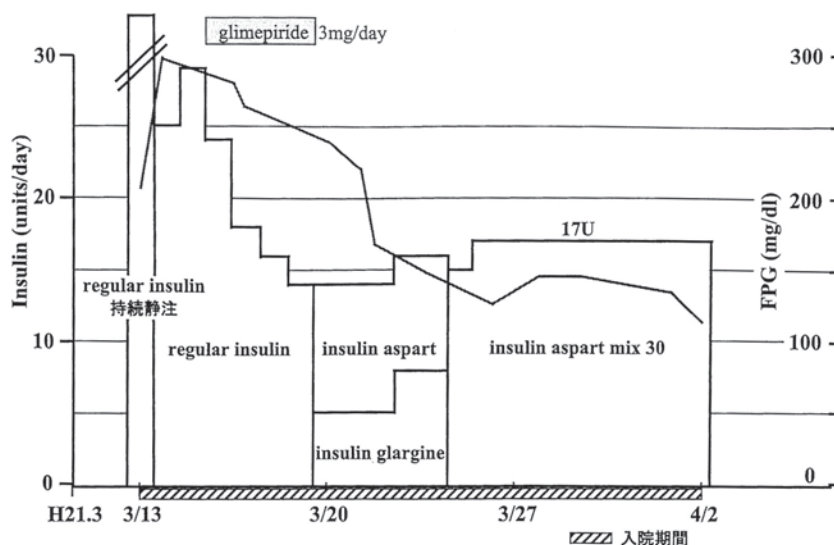


図1 治療経過と空腹時血糖の推移

21時 193 mg/dl, 翌3時 111 mg/dlと良好であったため4月2日退院となった。

考 察

我が国においては1型糖尿病自体の発症が少なく、15歳以下の小児1型糖尿病においては年間発症率は10万人あたり1.5とされ³⁾、高齢になるに従ってその発症は少なくなるとされているが、全年齢層における発症率などははっきりしていない。2005年の劇症1型糖尿病調査研究委員会報告では222例の急性発症1型糖尿病症例のうち、70歳代の発症は全体の2%にあたるわずか5例に過ぎず、80歳以上の発症は1例も報告されていない⁴⁾。

自験例では、過去に糖尿病を指摘されたことがなく、また追跡できた2003年よりの随時血糖が正常で、2005年7月19日から入院4カ月前の2008年11月8日までの尿糖(計21測定ポイント)がすべて陰性で、入院1カ月前の2009年2月10日の尿糖が4+であることから、この間に急激に耐糖能が悪化したと考えられた。この発症様式と、初診時HbA1c高値、膝関節自己抗体陽性であること、血糖改善後もインスリン分泌低下が持続していること、清涼飲料水の多飲歴がないことから、2型糖尿病急性増悪、緩徐進行型1型糖尿病(SPIDDM)、劇症1型糖尿病、持続型LH-RH作動薬副作用による高血糖、ソフトドリンクケトーシスなどは否定的と考え、急性発症自己免疫性1型糖尿病と診断した。

高齢期の急性発症自己免疫性1型糖尿病は極めて稀で、その全体像を明らかにするため、国内で報告されている後期高齢者に発症した急性発症1型糖尿病症例につ

いて検討した。対象は抗GADAb測定が一般的となった1997年以降に報告された症例のうち、先行する耐糖能異常がなく、SPIDDMが誌面上から疑われない、初診時血糖、HbA1cが明らかな33例である(表3)。

33例のうち27例は抄録例であり、その検討には一定の限界があるが、急性型が18例、劇症型は15例と劇症型が全症例中45.5%を占めた。前述の劇症1型糖尿病調査研究委員会報告では全年齢においては急性発症1型糖尿病症例の20%が劇症型であるとされており⁴⁾、後期高齢者においては劇症型の比率が高い傾向があった。また、男女比は急性型で2:16と多くが女性例であったのに比べ、劇症型では7:8と男性が46.7%と高い割合を占め、それぞれの性比に明らかな特徴を認めた。2010年1月1日現在の我が国の75歳以上人口は1,380万人、このうち男性524万人、女性857万人で⁵⁾男女比は1.64となり、また、我が国における劇症1型糖尿病の男女比は全年齢において約1.0とされていることから、後期高齢者においては女性に比べ男性において劇症1型糖尿病発症リスクが高い可能性が示唆された。

急性型18例のうち、ケトーシスなしとされている症例が7例あり、一般的には高齢者においては高血糖症状を訴えないため、重症化してから発見されるとされるが、報告例からは必ずしもそうではないケースも多くあった。自験例においてもケトーシスはあったもののその程度は軽度であった。初発1型糖尿病では神経症進行がないこと、あるいは高齢者においては他疾患で定期的に病院を受診している例も多くあり、発見の機会が多いことが影響しているのではと考えられた。

また、記述されている症例のうちの10例中4例で

表3 我が国における後期高齢者急性発症1型糖尿病（急性型、劇症型）

急性型									
報告者（雑誌名，発行年）	年齢	性別	ケトーシス	抗GADAb (U/ml)	HLA DR4, DR9 の存在	尿中CPR ($\mu\text{g}/\text{day}$)	発症時PG (mg/dl)	発症時HbA1c (%)	
中野ら（糖尿病，1997）	75	F	なし	(+)	記述なし	6.6	624	10.1	
小串ら（糖尿病，1998）	88	M	あり	4年後(-)	DR4	記述なし	780	11.8	
大江ら（糖尿病，1998）	76	F	あり	(-)	DR9	10.0	471	21.2	
木村ら（糖尿病，1998）	78	F	あり	25	(-)	5.0	794	14.3	
加納ら（日老医誌，2000）	81	F	なし	(+)	DR4	記述なし	627	12.5	
大沢ら（糖尿病，2000）	88	F	なし	43.7	記述なし	30.9	488	12.4	
田中ら（糖尿病，2001）	84	F	なし	(-)	記述なし	記述なし	488	9.4	
大泉ら（日老医誌，2002）	88	F	あり	33,900	記述なし	17.0	627	17.3	
喜多ら（糖尿病，2003）	75	F	記述なし	340.3	DR4	27.6	129	9.6	
北室ら（糖尿病，2003）	78	F	なし	17,900	記述なし	記述なし	239	11.5	
宮崎ら（糖尿病，2003）	85	F	あり	3	(-)	< 2.0	322	8.8	
嘉瀬ら（糖尿病，2004）	82	F	あり	> 7,000	記述なし	記述なし	813	12.2	
竹内ら（日内分泌会誌，2004）	76	F	記述なし	8.9	記述なし	37.9	995	11.1	
古垣（糖尿病，2005）	82	F	記述なし	8.1	記述なし	13.9	851	18.9	
牧野ら（日老医誌，2007）	76	F	なし	482	DR9	15.1	436	13.4	
富田ら（糖尿病，2008）	79	F	あり	(-)	DR9	11.3	499	6.0	
安藤ら（日内分泌会誌，2009）	82	F	なし	3.6	DR4, DR9	40.0	511	12.1	
自験例	80	M	あり	21,000	DR9	30.5	629	12.4	
劇症型									
橋永ら（糖尿病，2002）	75	F	あり	4.1	DR4	2.7	689	6.3	
中道ら（糖尿病，2003）	76	M	あり	(-)	DR4, DR9	5.0	807	5.7	
植村ら（糖尿病，2004）	77	F	あり	7.4	記述なし	3.1	521	7.1	
三上ら（糖尿病，2005）	78	F	あり	(-)	DR9	3.0	493	4.5	
吉田ら（糖尿病，2005）	87	M	あり	(-)	DR9	< 0.8	712	7.5	
矢野ら（糖尿病，2005）	79	M	あり	(-)	記述なし	< 0.8	915	8.2	
古賀ら（糖尿病，2006）	77	M	なし	(-)	記述なし	4.6	925	5.9	
村本ら（糖尿病，2006）	80	F	あり	(-)	記述なし	0.5	1,628	6.7	
山本ら（糖尿病，2006）	81	M	あり	(-)	DR9	1.8	875	8.7	
藤原ら（糖尿病，2006）	88	M	あり	(-)	記述なし	記述なし	951	6.9	
藤澤ら（糖尿病，2006）	80	F	あり	(-)	記述なし	6.4	570	6.2	
松田ら（糖尿病，2006）	75	F	あり	(-)	記述なし	3.1	596	7.1	
波多ら（糖尿病，2007）	75	M	あり	弱陽性	DR9	7.8	313	7.4	
木内ら（日内分泌会誌，2007）	76	F	あり	(-)	記述なし	記述なし	1,199	6.9	
日高ら（糖尿病，2008）	83	F	あり	(-)	記述なし	< 0.7	827	6.2	

HLA DR4, 10例中5例でHLA DR9と疾患感受性遺伝子が陽性であったが、これはすでに報告されている本邦1型糖尿病全体の陽性率と大きな差を認めなかった。中野ら⁶⁾は60歳以上発症例6例のすべてでHLA DR4が陰性であったことより1型糖尿病発症年齢とHLAの関連を示唆したが、今回の検討でははっきりしなかった。この他、HbA1c値、抗GADAb抗体価、尿CPR値に対しても若年発症1型糖尿病との大きな差異を認めなかった。

近年、糖尿病患者数の急激な増加が問題となっている¹⁾が、1型糖尿病に限っても3.9%の年間増加率であることが知られている⁷⁾。今回の渉獵例のように、高齢者において初発1型糖尿病は稀ではあるが、糖尿病歴がはっ

きりせず、誘因なく著しい高血糖を来す症例では1型糖尿病も検索する必要があると思われる。

DPP-IV阻害剤やGLP-Iアナログといった新薬も開発され、こういった低血糖を来しにくい新薬は高齢者糖尿病に対する福音となっているが、自験例のような1型糖尿病、また2型糖尿病荒廃例などのインスリン依存状態の場合、インスリンを中心とした治療を行うほかなく、今後ますます高齢者においてこのような症例が増加することが予想される。また高齢者は食べむらが多く、また、自律神経障害合併などに基づく無自覚性低血糖の危険性、高次脳機能障害に基づく打ち忘れ、二度打ちの危険性、手技不良などの問題もあり、インスリン治療にあたっては合併症進展や高血糖のもたらすQOL悪化ばかりで

なく、低血糖の発生に青壮年者以上に配慮しながら、空腹時血糖値 140 mg/dl 未満, HbA1c 7% 未満を目標にしながらコントロールを行っていく必要がある⁸⁾。

文 献

- 1) 厚生労働省 平成 19 年国民健康・栄養調査. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>
- 2) Imagawa A, Hanafusa 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.
- 3) JAPAN IDDM Epidemiology Study Group: Lack of regional variation in IDDM risk in Japan. *Diabetes care* 1993; 16: 796-800.
- 4) 花房俊昭, 今川彰久, 岩崎博見, 内湯安子, 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. 一疫学調査の解析と診断基準の策定. *糖尿病* 2005; 48 (Suppl. 1): A1-13.
- 5) 総務省統計局 人口推計月報. 平成 22 年 1 月概算値. <http://www.stat.go.jp/data/jinsui/index.htm>
- 6) 中野忠澄, 宮川高一, 井藤英喜: 老人の IDDM. *Diabetes Frontier* 1997; 8: 187-191.
- 7) Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, Green A, Soltész G; EURODIAB Study Group: Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009; 373: 2027-2033.
- 8) 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン策定に関する委員会: 高齢者の糖尿病. 科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン (改訂第 2 版) (日本糖尿病学会編), 南江堂, 東京, 2007, p211-224.

A very elderly case of acute-onset autoimmune type 1 diabetes mellitus

Hideyuki Tsuji

Abstract

An 80-year-old man had systemic malaise and pollakiuria, which developed about 40 days before admission. He underwent treatment at a urology department, but his symptoms did not improve. Since dry mouth additionally developed, he visited his family doctor. As his casual blood glucose level was 629 mg/dl and HbA1c was 12.4%, the patient was referred to our department and admitted on the same day. Continuous intravenous infusion of fast-acting insulin and saline were initiated after admission, and dietary therapy at 1,520 kcal/day was initiated on the following day. Anti-GAD antibody and anti-IA-2 antibody were positive, confirming that the disease was acute-onset autoimmune type 1 diabetes mellitus. A sliding scale of fast-acting insulin followed by intensified therapy using insulin glargine and insulin aspart was performed in the early phase, but the treatment was switched to twice-daily biphasic insulin aspart 30 injection because no diabetic complication was present, although the patient was already totally blind and required assistance from his family for self-injection and to improve his quality of life (QOL). Blood glucose control was favorable, and the patient was discharged on April 2.

Key words: *Very elderly case, Acute-onset autoimmune type 1 diabetes mellitus*
(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2010; 47: 622-626)

Department of Diabetes, Mazda Hospital, Mazda Motor Corporation