

劇症1型糖尿病

愛媛大学名誉教授、鷹の子病院糖尿病研究所 牧野英一

1型糖尿病は膵β細胞の破壊により、通常絶対的なインスリン欠乏に至ると定義される。大部分は自己免疫機序により発症するが、中には自己免疫機序の明らかでない特異性も存在する。今川先生らは自己免疫機序の明らかでない新しい1型糖尿病のサブタイプ、劇症1型糖尿病を世界で初めて報告した (NEJM, 2000)。その臨床的特徴は「突然ケトアシドーシスで発症し、高血糖にも関わらずHbA_{1c}が低く、膵外分泌酵素が上昇し、膵島関連自己抗体が陰性で、尿中および血中Cペプチドが枯渇していること」であり、さらに膵生検では「自己免疫1型糖尿病に特徴的な膵ラ氏島炎は認めず、膵島周辺の膵外分泌にリンパ球の浸潤」を認めた。たまたま、私どもは愛媛スタディで、劇症型の5症例に遭遇し、「妊娠に関連して発症する、発症前に発熱などの前駆症状がある、HLAクラスII DR4が5例中4例にみられる」ことなどを初めて報告した (糖尿病, 2001)。さらにその頻度が高いことに注目し、日本糖尿病学会で劇症1型糖尿病調査委員会を設立していただき、花房先生を中心に全国調査を開始した。そして上記の臨床的特徴を確認するとともに、急性発症1型糖尿病の約20%が劇症型であること、妊娠中に発症した1型糖尿病の大部分は劇症型であることなども明らかにし、今川先生がDiabetes Care (2003)に報告した (表1)。これらの結果をもとに劇症1型糖尿病の診断基準が作成され日本糖尿病学会ホームページに公開された (表2)。

妊娠関連発症の劇症型は、妊娠中発症例の大部分は妊娠後期に発症し、分娩後の発症例は分娩後2週間以内の発症であった。妊娠中に発症した症例の75%に胎児死亡が認められ、極端に胎児予後が悪いのも特徴だった (JCEM, 2006)。最近糖尿病学会地方会で妊娠中に発症した劇症型の症例が無事帝王切開で胎児の出産に成功したという報告をちらほら耳にするようになりようやく私どもの努力が実ってきたと喜んでいる次第である。また全国調査で収集したペア血清では複数のウイルス抗体価の上昇を認めたが、発症前の検体が無いので確定診断には至っていない。最近今川先生が発症直後に膵島炎のみられる症例の所見やベータ細胞のみならずアルファ細胞の減少もみられることより劇症型は自己免疫1型糖尿病とは異なる可能性があることを報告した。今後どのようにしてその成因を明らかにするかが課題として残っているが、現在進行中の全ゲノム遺伝子解析がその突破口になる可能性がある。

なお前駆症状として、約70%の症例で感冒様症状や、腹痛など腹部症状がある (アミラーゼなど膵外分泌酵素が約98%で上昇する・表2)。従ってCDEJをはじめ医療従事者は感冒や急性胃腸炎と思っても著明な脱水を認めた場合、血液や尿検査を行い、本疾患の見落としや、ブドウ糖の点滴でケトアシドーシスを悪化させることの無いよう注意したい。

表1 全国調査一発症時の検査及び臨床所見

	劇症型 (n = 161)	自己免疫性 (n = 137)
血糖値 (mg/dl)	799	434
HbA _{1c}	6.4%	12.2%
膵酵素上昇	98%	39%
膵島関連自己抗体	4.8%	100%
尿中CPR (μg/day)	4.3	21
感冒様症状	71%	26%
腹部症状	72%	7%
妊娠と関連*	21%	1%
意識障害	45%	5%

*13-49歳の女性例中的人数

Imagawa et al. Diabetes Care, 26, 2345, 2003

表2 劇症1型糖尿病診断基準 (2004)

下記1～3の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。

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内でケトアシド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、血中ケトン体上昇のいずれかを認める)。
2. 初診時の (随時) 血糖値が288mg/dl (16.0mmol/l) 以上であり、かつHbA_{1c}値<8.5%である。
3. 発症時の尿中Cペプチド<10 μg/day、または、空腹時血清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) 血清Cペプチド<0.5ng/mlである。

<参考所見>

- A) 原則としてGAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性である。
- B) ケトアシドーシスと診断されるまで原則として1週間以内であるが、1～2週間の症例も存在する。
- C) 約98%の症例で発症時に何らかの血中膵外分泌酵素 (アミラーゼ、リパーゼ、エラスターゼ1など) が上昇している。
- D) 約70%の症例で前駆症状として上気道炎症状 (発熱、咽頭痛など)、消化器症状 (上腹部痛、悪心・嘔吐など) を認める。
- E) 妊娠に関連して発症することがある。

(糖尿病 48 (suppl1) :A1-A13, 2005)