

症例報告

離島で経験した劇症1型糖尿病の2例

松永 宏明¹⁾, 小谷 和彦¹⁾, 石橋 和久²⁾, 鯉淵 晴美¹⁾,
 中澤 晶子^{1) 3)}, 藤井 康友¹⁾, 紺野 啓¹⁾, 尾本 きよか^{1) 4)},
 山田 俊幸¹⁾, 河野 幹彦⁴⁾, 谷口 信行¹⁾

要 約

背景 劇症1型糖尿病は、一見ありふれた主訴で受診することが多いが、放置すると数日で重篤な経過をたどるため、プライマリケアでの診断が特に重要である。今回われわれは専門性の高い医療設定とは限らない離島の医療機関を受診した劇症1型糖尿病の2症例を提示する。

症例 症例1は49歳の男性で、腹痛が先行し、全身倦怠感を主訴に来院した。著明な高血糖ならびに尿糖、尿ケトン体を認めた。症例2は44歳の女性で、感冒様症状が先行し、口渇感と全身倦怠感を主訴に来院した。中等度の高血糖ならびに尿糖、尿ケトン体を認めた。いずれも後日、劇症1型糖尿病の診断基準を満たした。

結語 劇症1型糖尿病を診断する上で、初期対応が重要である。一見 common disease と思われても、口渇や全身倦怠感がみられた場合には、積極的に尿検査をすべきと思われた。特に、尿ケトン体の有無を確認することは有用である。

(キーワード：1型糖尿病，尿検査，糖尿病性ケトosis，プライマリケア)

1. はじめに

劇症1型糖尿病は2000年に Imagawa ら¹⁾ によってその疾患概念が提唱されて以来、東洋人、特に日本人において多くの症例が発表され、2004年にスクリーニング基準(表1)と診断基準(表2)が作成された²⁾。本邦においては、ケトosisおよびケトアシドーシスによって急性に発症する1型糖尿病の15-20%が劇症型の診断基準を満たすとされている。患者の男女比はほぼ1:1で、平均発症年齢は男性で43歳、女性で35歳で、発症に地域差はないといわれている²⁾。本症の初発症状として上気道炎症状や上腹部痛が知られている²⁾。

田中ら³⁾は、以前に糖尿病と診断されていなかった1型糖尿病でケトアシドーシスを呈した患者6例のうち3例が、最終的に劇症1型糖尿病と診断できたと報告している。このように、本症はプライマリケア設定で日常的に遭遇するような症状で受診しても、数日で重篤な経過をたどるため、初診時のスクリーニング検査がきわめて重要と思われる。その1つとして尿検査が重要であることが知られている^{4) 5)}が、プライマリケアの現場、特に専門性の高い診療設定とは限らない現場におけるスクリーニングを含めた診療経過を示した報告は少ない。今回、離島の医療機関を受診した劇症1型糖尿

表1 劇症1型糖尿病スクリーニング基準(2004)(文献2引用)

1. 糖尿病症状発現後1週間前後以内で、ケトosisあるいはケトアシドーシスに陥る
2. 初診時の(随時)血糖値が $\geq 288\text{mg/dl}$ (16.0mmol/l)以上である

1) 自治医科大学臨床検査医学

2) 鹿児島赤十字病院内科

3) 自治医科大学呼吸器内科学

4) 自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第1 臨床検査部

表2 劇症1型糖尿病診断基準（2004）（文献2引用）

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HbA1c値<8.5%である
3. 発症時の尿中Cペプチド<10μg/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

病の2例について報告する。

II. 症例報告

A. 症例1

患者：49歳、男性、自営業。

主訴：上腹部痛、口渇感、多尿、全身倦怠感。

既往歴：特記事項なし。過去の最大体重約66kg。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：アルコール1～2合/日。喫煙なし。

現病歴：約2週間前に上腹部痛があり、鹿児島市内の病院で上下部消化管内視鏡検査を施行されたが異常は無かった。血液検査や検尿、画像検査は施行されなかった。4日前より続けて3日間、炎天下でゴルフを行った。そのころよ

り、食欲不振・口渇・多尿（1時間に1回）が次第に増強し、全身倦怠感が強くなったため、外来を受診した。初診時は多尿の病歴は聴取しておらず、熱疲労および脱水症を疑い、生理食塩水の補液を開始した。

初診時身体所見：身長175cm、体重66kg。体温36.5℃。意識は清明で、上腹部に圧痛はなく、その他に特記すべき所見はなかった。

入院時検査所見：検査所見を表3に示す。尿中にケトン体を認めた。しかし、アシドーシスの合併はなかった。随時血糖の著明な上昇を認めたが、HbA1c値とは乖離していた。随時血清Cペプチド値および1日尿中Cペプチド排泄量は著明に低下し、抗GAD抗体は陰性であっ

表3 症例1の入院時検査所見

検尿（試験紙法）：pH 5.5、潜血(-)、蛋白(-)、糖(3+)、ケトン(2+)。

血液ガス分析（room air）：pH 7.375、PaCO₂ 40.5 Torr、PaO₂ 83.3 Torr、HCO₃⁻ 23.1 mmol/l、BE -1.4 mmol/l。

血液生化学：WBC 4,670/μl、Hb 13.3 g/dl、Plt 25.5×10⁴/μl、CRP 1.3 mg/dl、HbA1c 5.8%、随時血糖986 mg/dl、Na 127 mEq/l、K 5.4 mEq/l、Cl 88.0 mEq/l、Ca 9.3 mg/dl、総ビリルビン 1.1 mg/dl、AST 14 IU/l、ALT 15 IU/l、LDH 138 IU/l、総蛋白 8.0 g/dl、CPK 160 IU/l、BUN 22.3 mg/dl、Cr 1.0 mg/dl、総コレステロール 199 mg/dl、中性脂肪 140 mg/dl、血清アミラーゼ 262 mU/ml、エラスターゼ -1,983 ng/ml、リパーゼ 786 U/l、随時血清Cペプチド 0.22 ng/ml、1日尿中Cペプチド排泄量 3.9 μg/day、抗GAD抗体陰性。

腹部CT検査：膵の腫大および腫瘤性病変は認めない。

た。血清アミラーゼ，リパーゼ，エラスターゼ - 1 の上昇を認めたが，腹部 CT 検査では膵の形態的变化は認められなかった。

臨床経過：本症例は劇症 1 型糖尿病の診断基準を満たし，膵外分泌酵素の上昇を伴う典型的な症例と考えた。入院直後より補液ならびにインスリン静脈内持続注入により脱水の是正と血糖コントロールを行った。第 2 病日にインスリン静脈内持続注入からインスリン グラリジンとインスリン リスプロとの併用に変更して血糖コントロールを行った。

B. 症例 2

患者：44歳，女性，主婦。

主訴：口渇感，全身倦怠感。

既往歴：胆石症（9 か月前に腹腔鏡下胆嚢摘出術）。過去最大体重約 55kg。

家族歴：姉に 2 型糖尿病。

生活歴：アルコールなし。喫煙なし。

現病歴：胆嚢摘出術前の血液生化学検査と尿検査では異常を認めず，腹部 CT 検査でも膵臓に異常所見はなかった。受診 1 週前に微熱と咳嗽が出現した。1 日前より口渇感，全身倦怠感が出現したため，外来を受診した。

初診時身体所見：身長 155cm，体重 53kg。体温 36.8℃。意識は清明で，上腹部に圧痛なく，その他に特記すべき所見はなかった。

入院時検査所見：検査所見を表 4 に示す。尿中にケトン体を認めた。しかし，アシドーシスの合併はなかった。空腹時血糖と HbA1c とは乖

離していた。随時血清 C ペプチド濃度および 1 日尿中 C ペプチド排泄量は著明に低下し，抗 GAD 抗体は陰性であった。血清アミラーゼは基準範囲内で，腹部超音波検査および腹部 CT 検査では膵の腫大は認められなかった。

臨床経過：外来初診時に高血糖とケトン尿を認めたため入院とした。入院当日の夕食前の血糖値が 374mg/dl と著明に上昇したため，インスリン グラリジンとインスリン アスパルトとの併用を開始した。初診時には劇症 1 型糖尿病の血糖値のスクリーニング基準である 288mg/dl のレベルにまでは達していなかったが，著明な内因性インスリン分泌能の低下があり，将来的に血糖コントロールに難渋することが予想されたため，鹿児島市内の糖尿病専門医に紹介し転院となった。転院先での発症約 2 週間後の検査で，グルカゴン負荷試験では負荷前血清 C ペプチド値 0.2ng/ml，負荷 6 分後血清 C ペプチド値 0.4ng/ml とほとんど反応がなく，1 日尿中 C ペプチド排泄量も 8.6 μ g/day と著明に低値で，劇症 1 型糖尿病の診断基準を満たした。

III. 考察

離島で遭遇した劇症 1 型糖尿病の 2 症例を報告した。初診時には，1 例目は“熱疲労”，2 例目は“感冒”と比較的軽症の common disease が想定されていた。尿検査を施行していなければ診断にはいたらず，そのまま帰宅となっていた可能性があった。しかし，口渇や全身倦怠感があったため，尿検査の実施にいたっ

表 4 症例 2 の入院時検査所見

検尿（試験紙法）：pH 5.0，潜血 (-)，蛋白 (-)，糖 (4+)，ケトン (3+)。

血液ガス分析 (room air)：pH 7.396，PaCO₂ 39.2 Torr，PaO₂ 93.2 Torr，HCO₃⁻ 23.6 mmol/L，BE -0.6 mmol/l，

血液生化学：WBC 6,570 / μ l，Hb 11.9 g/dl，Plt 27.1 $\times 10^4$ / μ l，CRP 0.1 mg/dl，HbA1c 6.2 %，空腹時血糖 214 mg/dl，

総ビリルビン 1.1 mg/dl，AST 18 IU/l，ALT 21 IU/l，LDH 168 IU/l，

総蛋白 7.2 g/dl，CPK 72 IU/l，BUN 8.3 mg/dl，Cr 0.4 mg/dl，

血清アミラーゼ 105 mU/ml，

随時血清 C ペプチド 0.8 ng/ml，1 日尿中 C ペプチド排泄量 10.4 μ g/day，

抗 GAD 抗体陰性。

腹部 CT 検査：膵の腫大および腫瘤性病変は認めない。

腹部超音波検査：膵に異常を認めない。

た。両者に共通しているのは糖尿病の既往歴を欠くことと、尿検査での尿糖陽性およびケトン体陽性であった。離島の医療機関では、島内で測定できる項目が限られ、場合によっては検査の結果を知るまでにさらに数日を要することがある。また、いわゆる専門医への紹介も困難な場合がある。劇症1型糖尿病の診断プロセスに関する離島の医療からの報告をはじめ、プライマリケア設定での診断についての検討はほとんどなく、今回のわれわれの経験は貴重と思われる。

症例2の場合、空腹時血糖は糖尿病の診断基準を満たすものの、劇症1型糖尿病のスクリーニング基準および診断基準である随時血糖288mg/dlは、初診時には満たしていなかった。尿糖および尿ケトン体が陽性であったため、1型糖尿病などの糖尿病の可能性を考え、入院としたことで診断が可能となった。

劇症1型糖尿病の病理学的所見として膵島炎の存在が示唆されており^{1) 6) 7) 8)}、膵外分泌酵素の検査値も注目される。しかし、発症時にほとんどの症例で膵外分泌酵素の上昇が認められるものの上昇がない場合もあり、診断の必須項目とまでにはなっていない²⁾。実際に、症例1では膵外分泌酵素の明らかな上昇が認められた。しかし、症例2ではエラスターゼ-1とリパーゼの測定は行わなかったが、血清アマラーゼの上昇は認めなかった。

花房⁴⁾は、感冒症状や胃炎様症状、全身倦怠感を呈する患者には口渇、多飲、多尿の有無を確認し、尿検査でケトosisをスクリーニングすべきであるとしている。また、今川ら⁵⁾は、救急外来を受診する患者にルーチンに尿検査を行うべきであると述べている。われわれの経験例も、尿検査でケトン体が陽性であったことは、診断プロセスにおいてはたいへん有用であった。尿一般試験紙検査は非侵襲的かつ安価で、得られる情報は比較的多く、夜間休日でも簡便に行うことができるため、劇症1型糖尿病のスクリーニングとしての積極的な活用が推奨される。その一方で、尿ケトン体は飢餓・妊娠・運動などの生理的条件で陽性となったり、一部の薬物による偽陽性がしばしばみられ⁹⁾、活用にあたっての留意点もある。今回報告した

2症例には、これらの留意すべき条件はみられなかった。

河野ら^{10) 11)}は、自治医大卒業医師が勤務するべき地の医療機関において、尿一般検査試験紙は96.8%の施設にあり、75.7%の医師が、時間外・緊急時には自ら検査を施行していることを報告した。病床数19床以下の施設では、常勤の検査技師のいない施設が170施設中161施設(94.7%)^{10) 11)}あり、学生実習や初期研修中にこのような検査の経験があることが重要と考えられる。これに基づいて、当大学の臨床検査医学のBSLでは尿検査の実習を導入し、学生が自ら尿検査の使用を経験できるカリキュラムとしている。学生や研修医にも、今回の経験は伝えていきたいと考えている。

IV. 結語

劇症1型糖尿病を診断する上で、初期対応が重要である。一見 common disease と思われても、口渇や全身倦怠感がみられた場合には、積極的に尿検査をすべきと思われた。特に、尿ケトン体の有無を確認することは有用である。

V. 参考文献

- 1) Iwanaga A, Hanahusa T, Miyagawa J et al.: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 342: 301-307, 2000.
- 2) 花房俊昭, 岩橋博見, 内湯安子他: 劇症1型糖尿病調査研究委員会報告—疫学調査の解析と診断基準の策定—. *糖尿病* 48(suppl 1): A1-A13, 2005.
- 3) 田中正巳, 中村博志, 石井均: 糖尿病性ケトアシドーシス27例の臨床像について. *天理大学紀要* 10: 23-30, 2007.
- 4) 花房俊昭: 見逃してはいけない糖尿病—劇症1型糖尿病—. *日本臨床内科学会雑誌* 24: 475-479, 2009.
- 5) 今川彰久, 花房俊昭: 高血糖でもHbA1cが高くない糖尿病ケトosisは直ちに入院の上, 治療開始—糖尿病の新しい亜型・劇症1型糖尿病—. *治療増刊号* 87:1168-1170, 2005.

- 6) 越智章展, 川口祐司, 佐久間知子他: CTにて膵臓の形態学的変化を発症前から追跡しえた劇症1型糖尿病の1例. 日内会誌 98: 2592-2594, 2009.
- 7) Sayama K, Imagawa A, Okita K et al.: Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes: a morphometrical assesment. Diabetologia 48: 1560-1564, 2005.
- 8) 今川彰久, 花房俊昭: 劇症1型糖尿病—その疫学と発症機構. Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 中外医学社, 2009, pp36-42.
- 9) 菊池春人: 尿糖, 尿ケトン体. 日本臨床 67 増刊号8: 101-104, 2009.
- 10) 河野幹彦, 久保信彦, 谷口信行他: へき地診療における臨床検査の実施状況—自治医科大学卒業医師に対するアンケート調査から—. 臨床病理 49: 911-916, 2001.
- 11) 河野幹彦, 久保信彦, 谷口信行他: 追加発言: へき地診療における臨床検査の実施状況. 臨床病理 51: 375-379, 2003.

Two Cases of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus on Remote Islands

Hiroaki Matsunaga¹⁾, Kazuhiko Kotani¹⁾, Kazuhisa Ishibashi²⁾, Harumi Koibuchi¹⁾,
Shoko Nakazawa¹⁾³⁾, Yasutomo Fujii¹⁾, Kei Konno¹⁾, Kiyoka Omoto¹⁾⁴⁾,
Toshiyuki Yamada¹⁾, Mikihiro Kawano⁴⁾, Nobuyuki Taniguchi¹⁾

Abstract

Background: Patients with fulminant type 1 diabetes mellitus often consult a primary physician about common symptoms such as a cold or gastritis, but diagnosis by primary care physicians is especially important because the patient's status may become critical if neglected for a few days. In addition, opportunities for specialist consultation are limited on outlying islands. Two cases of fulminant type 1 diabetes that presented to hospitals on outlying islands are reported.

Case Report: The first patient was a 49-year-old man. He had a chief complaint of general fatigue that had been preceded for 2 weeks by abdominal pain. Clinical tests revealed severe hyperglycemia and glycosuria and the presence of ketones in his urine. The second patient was a 44-year-old woman. She had cold-like symptoms for 1 week and complained of thirst and general fatigue. Clinical tests revealed moderate hyperglycemia and glycosuria and the presence of ketones in her urine. Both patients subsequently fulfilled the diagnostic criteria for fulminant type 1 diabetes.

Conclusion: In diagnosing fulminant type 1 diabetes, initial investigation and management are critical. Even if a patient has mild complaints of thirst and general fatigue, urine tests should be performed. It is especially useful to test for the presence of ketones in the patient's urine to screen for fulminant type 1 diabetes mellitus.

(Key words: diabetic ketosis, primary care, type 1 diabetes mellitus, urine test)

1) Department of Clinical Laboratory Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

2) Department of Medicine, Kagoshima Red Cross Hospital, Kagoshima, Japan

3) Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

4) Department of Laboratory Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan