

症例報告

急性腎不全，高CPK血症を伴い，急激にケトアシドーシスを呈した非自己免疫性劇症型1型糖尿病の1例

獨協医科大学越谷病院 一般内科

竹林 晃三 若林 貞男 犬飼 良尚 松友 利加
奥村 期一 麻生 好正 犬飼 敏彦

Key Words : 非自己免疫性劇症型1型糖尿病，急性腎不全，高CPK血症

緒言

1型糖尿病は通常，何らかの自己免疫機序により膵β細胞が破壊され，インスリンの絶対的な欠乏状態に陥る病態であり，多くの場合，糖尿病性ケトアシドーシスを呈して発症し，約90%の症例で糖尿病関連自己抗体であるGAD抗体，IA2抗体，インスリン自己抗体のうち少なくとも一つが陽性となることが特徴である。

近年，1型糖尿病の中に糖尿病関連自己抗体が陰性であり，膵酵素異常を伴い，数日という極めて短い期間で糖尿病性ケトアシドーシスを呈して発症する重型が存在することが明らかになり非自己免疫性劇症型1型糖尿病と呼ばれている¹⁻⁵⁾。

今回，我々は著明な高血糖を呈し，著しい脱水によるものと思われる急性腎不全，高CPK血症，高尿酸血症を併発した非自己免疫性劇症型1型糖尿病と考えられる1症例を経験したので報告する。

症例

患者：40歳，男性

主訴：口渇，全身倦怠感

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：糖尿病なし。その他特記すべきことなし。

生活歴：喫煙：たばこ20本/日

飲酒（-）

ジュース4～5缶（350ml/缶）/日

現病歴：従来より健康であったが，2002年6月29日に突然，悪心，嘔吐，口渇，全身倦怠感が出現。その後

平成14年8月12日受付，平成14年11月19日受理

別刷請求先：竹林晃三

〒343-8555 埼玉県越谷市南越谷2-1-50

獨協医科大学越谷病院 一般内科

様子を見ていたが症状が改善しないため7月1日，近くの病院を受診した。受診時は意識清明であったが，受診中に意識レベルが低下し（Japan Coma ScaleにてII-10），努力様呼吸となり，また血液，尿検査で随時血糖値1123 mg/dl，尿ケトン体強陽性であることが判明し，糖尿病性ケトアシドーシス疑いで同院に入院となった。同院入院時，末梢血液検査所見では肝機能に異常を認めなかったがCPKは3046 U/lと著しい高値を示し，BUN 53.8 mg/dl，Cr 2.5 mg/dlと腎機能障害を認めた。尿酸値は12.5 mg/dlと著明に上昇しており，電解質はNa 138 mEq/l，K 7.8 mEq/l，Cl 93 mEq/lとKの著しい上昇がみられた。HbA_{1c}値は5.3%と著しい高血糖に比し相対的に低値を示していた。また血清アミラーゼは680 U/lと上昇していたが（尿アミラーゼ：未検），CRPは0.23 mg/dlと炎症所見を認めなかった。血液ガス分析は未施行であった。同院において輸液及びインスリン持続静注療法により随時血糖値は300 mg/dl台まで低下し意識レベルは清明となり，全身状態も安定したがその後も長期的な血糖管理が必要であると考えられたため当院を紹介され7月5日，転院となった。

転院時現症：身長169 cm，体重60 kg，BMI 21.0 kg/m²，体温37.0℃，血圧114/60 mmHg，脈拍90/分，意識清明，肺音，心音に異常なく，腹部所見に異常を認めず。皮膚はやや乾燥，神経学的所見に異常を認めなかった。

転院時検査所見：末梢血液検査においてAST 60 U/l，ALT 75 U/l，LDH 554 U/l，T-Bil 1.22 mg/dlと軽度の肝機能障害を認めた。腎機能及び電解質はBUN 25 mg/dl，Cr 0.8 mg/dl，Na 137 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 96 mEq/lと改善していた。尿酸値も4.8 mg/dlと著しい改善がみられた。これに対しCPKは1258 U/l，血清アミラーゼは253 U/lと改善傾向を示していたものの，依

Table 1 Results of hematological and biochemical examinations

Hematological		Biochemistry			
WBC	6,100/ μ l	TP	6.9 g/dl	Cl	96 mEq/l
RBC	460 \times 10 ⁴ / μ l	AST	60 U/l	Ca	4.4 mg/dl
Hb	14.2 g/dl	ALT	78 U/l	UA	4.8 mg/dl
Ht	42.3 %	ALP	317 U/l	CPK	1258 U/l
Plt	15.2 \times 10 ⁴ / μ l	LDH	554 U/l	AMY	253 U/l
Blood gas analysis		γ GTP	32 U/l	FPG	305 mg/dl
PH	7.412	T-Bil	1.22 mg/dl	HbA _{1c}	6.3 %
PO ₂	86.7 mmHg	BUN	25 mg/dl	CRP	0.036 mg/dl
PCO ₂	49.5 mmHg	Cr	0.8 mg/dl		
HCO ₃	28.6 mmol/l	Na	137 mEq/l	OSMO	300 mOsm/l
SaO ₂	96.6 %	K	4.1 mEq/l		
Urinalysis					
hematuria (+)		total ketone bodies	4840 mmol/l		
proteinuria (-)		3-hydroxybutyrate	3840 mmol/l		
glucose (-)		acetoacetate	1010 mmol/l		
ketone bodies (2+)					

然として高値であった。空腹時血糖値は305 mg/dl、血漿浸透圧は300 mOsm/lであった。またWBC 6100/ μ l、CRP < 0.06 mg/dlと炎症所見を認めなかった。一方、尿ケトン体は2+と陽性であり、血清総ケトン体も4840 mmol/l (3-ヒドロキシ酪酸 3830 mmol/l、アセト酢酸 1010 mmol/l : 3-ヒドロキシ酪酸/アセト酢酸 > 3) と高値を示していた。血液ガス分析所見ではPH 7.412、PO₂ 86.7 mmHg、PCO₂ 45.9 mmHg、HCO₃ 28.6 mmol/l、SaO₂ 96.6%とacidemiaを認めなかった。これらの検査所見をTable 1に示す。

次に糖尿病関連自己抗体検査ではGAD抗体、IA2抗体、インスリン自己抗体ともに陰性であった (Table 2)。膵予備能の検査では、グルカゴン負荷試験で血中C peptide immunoreactivity (CPR) の0分及び6分値はそれぞれ0.32 ng/ml、0.56 ng/mlと著しく低下しており、蓄尿検査においても尿中CPR値は4.2 μ g/日と著しい低値を示した (Table 2)。また、HLA typingにおいて日本人の1型糖尿病に感受性であるDR4、DR9が認められた (Table 3)。

腹部超音波検査では膵に腫大等の明らかな異常を認めなかった。糖尿病の合併症の検査では心電図心拍変動の変動係数 (CV_{R-R}) は1.68%、尿中微量アルブミンは9 mg/g.Crと上昇を認めず、また眼底検査でも糖尿病性網膜症を認めなかった。

臨床経過：入院後、1600 kcal/日の食事療法及びイン

Table 2 Auto-antibodies and indulin secretion associated with type 1 diabetes

GAD antibody	: negative	
IA-2 antibody	: negative	
IAA	: negative	
U-CPR	4.2 μ g/day	
Glucagon loading test		
P-CPR	0 min	0.32 ng/ml
	6 min	0.56 ng/ml

GAD : glutamic acid decarboxylase, IA-2 : insulinoma-associated antigen-2, IAA : autoantibody to insulin, U-CPR : urinary C peptide immunoreactivity, P-CPR : plasma C peptide immunoreactivity

Table 3 HLA typing

HLA		
A Locus	A 24 (9)	A 33 (19)
B Locus	B 60 (40)	B 44 (12)
C Locus	Cw 3	
DR Locus	DR 4	DR 9

スリン1日4回注射による強化インスリン療法 (速効型インスリン6-6-6単位、それぞれ各食前、中間型インスリン6単位、寝前皮下注) を開始した。その後、血糖値の推移をみながらインスリン投与量を調節し最終的に速効型インスリン8-6-6単位、それぞれ各食前、中間型インスリン6単位、寝前の投与にて7月18日には空腹時、朝食後2時間、昼食前、昼食後2時間、夕食前、夕食後2時間、寝前の各血糖値はそれぞれ107、235、179、114、118、156、113 mg/dlと良好となった。また、肝機能はAST 30 U/l、ALT 73 U/l、LDH 360 U/l、T-Bil 0.7 mg/dlと改善し、血清アマラーゼ値は53 U/l、血清CPK値も64 U/lと正常化した。全身状態も安定し、2002年7月24日退院、以後外来でインスリン治療を継続している。転院後の臨床経過をFig. 1に示す。

考 察

本症例のケトアシドーシスに至った病態の説明として患者は以前よりジュースを4~5缶/日飲用しており、まず第一に診断されずに放置されたコントロール不良の2型糖尿病に伴う、清涼飲料水ケトアシドーシスを疑わなければならない。しかし本例では網膜症、神経障害等の糖尿病の合併症の併発は認められず、また入院後の血中及び尿中CPR値が極めて低値であり、グルカゴン負荷試験においても血中CPR値は0分、6分値ともに著しい低値を示したことより2型糖尿病は否定的であり、1

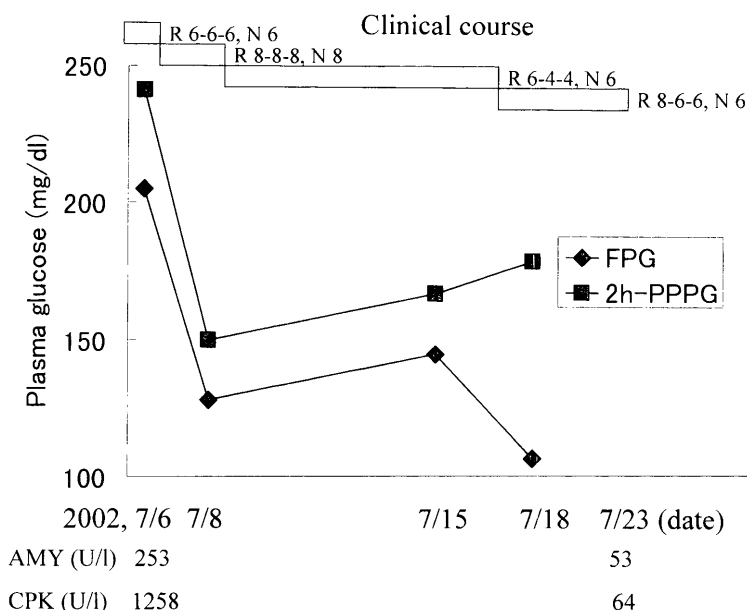


Fig. 1 R : Insulin with rapid action
 N : Insulin with intermediate action
 EPG : Fasting plasma glucose
 2 h - PPPG : Post - prandial plasma glucose (2 hour after meals)
 AMY : serum amylase
 CPK : Creatine phosphokinase

型糖尿病の急性発症であることが強く示唆された。しかしながら1型糖尿病の大多数を占める自己免疫性1型糖尿病とは異なり、症状発現からケトアシドーシスを呈して入院するまでの期間が数日と極めて短期間であった。また、発症時の血糖値が1123 mg/dlと非常に高値であるにも拘わらず、HbA_{1c}値は5.3%と低値を示しており、急激に糖尿病を発症した可能性が示唆された。更に糖尿病関連自己抗体であるGAD抗体、IA2抗体、インスリン自己抗体のいずれも陰性であること、血清アミラーゼが上昇していたこと等より本症例は最近、Imagawaら¹⁾が提唱している非自己免疫性劇症型1型糖尿病の病態に類似している。非自己免疫性劇症型1型糖尿病は花房ら³⁾によれば1. 糖尿病関連自己抗体が陰性である。2. ケトアシドーシスを伴って非常に急激に発症する。3. 発症時に著明な高血糖を認めるにも拘わらずHbA_{1c}値は正常、または軽度上昇にとどまる。4.尿中CPR値は10 μg/day以下と発症時インスリン分泌は枯渇している。5. 発症時に血中膵外分泌酵素の上昇をみとめる。6. 膵島炎を認めない。7. 膵外分泌腺にTリンパ球を主体とした単核球の浸潤を認めるとした以上の7点を特徴としており、本症例は膵生検までは施行していないため、上記6,7の所見は確認し得なかったが、その他の項目は全て満たしていた。以上より、本症例は非自己免疫性劇症型1型糖尿病と診断可能であると考えられるが、特にその

鑑別に注意を要する病態として急性膵炎に伴う糖尿病とミトコンドリア糖尿病が挙げられる。前者は本症例においても膵酵素の上昇を認めたものの、背部痛等の膵炎特有の臨床症状は認められず、また腹部超音波検査でも膵に異常はみられなかったため否定的であると考えられる。後者の中で急激に発症し本症例と類似の病態を示す例が存在するが、本症例は感音性難聴や低身長、心疾患等、後者の患者に多くみられる臨床的特徴を示さず、また糖尿病の家族歴がないことから前者と同様、否定的であると考えられる。

一方、本症例において特記すべきこととして、1000 mg/dlを超える著しい高血糖を呈していたことに加え、発症時BUN, Crが上昇しており、急性腎不全の所見がみられたこと、CPKが3046 U/l、尿酸値も12.5 mg/dlと極めて高値を示していたこと等、上記の非自己免疫性劇症型1型糖尿病の特徴以外の所見も認められたことが挙げられる。Imagawaら¹⁾が報告した非自己免疫性劇症型1型糖尿病患者11例の中でも本症例のように血糖値が1000 mg/dlを超えた症例はわずか2例しかなく、本症例は比較的稀なケースと考えられ、著しい高血糖による極度の脱水を来し、腎前性腎不全及び横紋筋融解症を生じた可能性が高い。実際、十分な輸液により腎不全及び高CPK血症や高尿酸血症は速やかに改善された。

本症例の病態である、非自己免疫性劇症型1型糖尿病

の病因については現在ウイルス感染説が有力視されており, human herpes virus (HHV)-6やherpes simplex virus (HSV) の関与^{6,7)}を示唆する報告がなされているが未だ推測の域を出ていない. 本症例では各種ウイルス抗体の検索は行なわれていないが, 発症時に胃腸症状を除いて明らかなウイルス感染を疑わせる臨床症状は認められなかった. 一方, 非自己免疫性劇症型1型糖尿病の病因もまた自己免疫機序であるという考えもあり⁸⁾, その根拠として自己免疫性1型糖尿病患者に感受性といわれているHLA class II halotypeが本病態においても比較的多くみられることが挙げられている. 本症例においても患者は日本人の1型糖尿病感受性のhalotypeであるDR4, DR9を有しており, 自己免疫機序との関連において興味深い所見と考えられる. しかしながら本症例の病態は依然として不明な点も多く, 今後, その成因についてのさらなる解明が望まれる.

まとめ

1. 今回, 急性腎不全, 高CPK血症, 高尿酸血症を伴って急激に発症した糖尿病性ケトアシドーシスの1症例を経験した.

2. 本症例は数日という極めて短い期間でケトアシドーシスを呈しており, また, 糖尿病関連自己抗体が陰性で, 膵外分泌酵素の上昇がみられたこと等より, 近年提唱されている非自己免疫性劇症型1型糖尿病の症例であると考えられる.

3. 非自己免疫性劇症1型糖尿病においても本症例のように発症時血糖値が1000 mg/dlを超える症例は比較的稀であり, 本症例は血糖値が極めて高値であったために

著しい脱水を呈し, 急性腎不全, 横紋筋融解症を併発したものと考えられる.

文 献

- 1) Imagawa A, Hanafusa 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. *New Engl J Med*, 342 : 301-307, 2000.
- 2) 堀田瑞夫, 池上博司, 萩原俊男 : 1型糖尿病発症の分子機構 内分泌. 糖尿病科, 11 : 397-401, 2000.
- 3) 花房俊昭, 今川彰久 : 1型糖尿病の新しい病型 内分泌. 糖尿病科, 12 : 181-185, 2001.
- 4) 今川彰久 : 1型糖尿病における膵b細胞破壊機構—自己免疫機序と非自己免疫機序— 内分泌. 糖尿病科, 14 : 93-99, 2002.
- 5) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al : A proposal of three distinct subtypes of type 1 diabetes mellitus based on clinical and pathological evidence. *Ann Med*, 32 : 539-543, 2000.
- 6) Sekine N, Motokura T, Oki T, et al : Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome (letter). *JAMA*, 282 : 1153, 2001.
- 7) 長岡 匡, 寺田光宏, 宮腰久嗣 : 急性膵炎発症後急速にインスリン依存状態をきたし, 単純ヘルペスウイルスの関与が考えられた糖尿病の1例 糖尿病, 44 : 335, 2001.
- 8) Lernmark A. : Rapid-onset type 1 diabetes with pancreatic exocrine dysfunction. *New Engl J Med*, 342 : 344-345, 2000.

**A Case of Non - Autoimmune, Fulminant Type 1 Diabetes with
Acute Renal Failure and High Values of Serum CPK**

Kohzo Takebayashi, Sadao Wakabayashi, Yoshihisa Inukai, Rika Matsutomo,
Kiiti Okumura, Yoshimasa Aso and Toshihiko Inukai

Department of Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo University School of Medicine, Koshigaya, Saitama, 343 - 8555 Japan

We present a 40 year male patient who developed diabetic ketoacidosis with acute renal failure and high serum values of CPK and uric acid. Because of acute onset of ketoacidosis during several days with an elevation of serum amylase, negative findings of antibodies associated with autoimmune type 1 diabetes mellitus, he was diagnosed of a non - autoimmune, fulminant, type 1 diabetes mellitus, which is a newly established

subtype of type 1 diabetes mellitus. Since the patient's post-prandial plasma glucose was extremely high (1123 mg/dl) when he developed ketoacidosis, the severe dehydration due to extreme hyperglycemia might have caused acute renal failure and rhabdomyolysis.

Key Words : non - autoimmune, fulminant type 1 diabetes mellitus, acute renal failure, rhabdomyolysis