

腫瘍形成性膵炎を合併しインスリン導入後に 抗 GAD 抗体陽性化した糖尿病の 1 例

野口 周也 田中 陽一 辻 直子¹ 大野 恭裕

近畿大学医学部堺病院 内分泌・代謝・糖尿病内科

¹近畿大学医学部堺病院 消化器内科

抄 録

症例は80歳、女性。健康診断で糖尿病を指摘され受診。随時血糖434 mg/dl, HbA1c 13.2%, 尿アセトン体陽性のため入院の上、インスリン治療を開始した。翌月、肝胆道系酵素の上昇を認めCT, ERCP等で腫瘍形成性膵炎とそれに伴う胆管狭窄が疑われた。血糖コントロールは改善し安定していたがインスリン導入18ヶ月後にコントロール悪化し再入院。抗 GAD 抗体陽性化し内因性インスリン分泌能の低下を認めたがインスリンの増量なく改善した。2ヶ月後、更にコントロール悪化し再度入院。抗 GAD 抗体価は上昇し、グルカゴン負荷テストにてインスリン依存状態であった。本症例では1型糖尿病の疾患感受性 HLA クラス II ハプロタイプ (*DRB1*0405-DQB1*0401*, *DRB1*0901-DQB1*0303*) を有しており、膵炎合併やインスリン注射により膵島自己免疫が惹起され1型糖尿病に移行した可能性が考えられた。

Key words: 膵炎, インスリン治療, 抗 GAD 抗体, インスリン依存状態, HLA, 1型糖尿病

緒 言

高齢で診断される糖尿病の多くは2型糖尿病であるが、高齢者の緩徐進行1型糖尿病患者や抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD) 抗体陽性症例の報告が散見される¹⁻³。また、2型糖尿病としてインスリン治療を開始後、1型糖尿病を発症した症例も報告されている³⁻⁵。今回、ケトosisで糖尿病を発症し、ほぼ同時期に腫瘍形成性膵炎を合併した高齢糖尿病患者にインスリン治療導入後、抗 GAD 抗体が陽性化するとともにインスリン依存状態に至った興味深い症例を経験したので報告する。

症例

患者：80歳、女性

主訴：全身倦怠感

既往歴：左下肢類上皮肉腫で手術 (76歳)

家族歴：特記事項なし

嗜好歴：飲酒なし、喫煙なし

現病歴：2005年、当院整形外科入院中の採血で早朝空腹時血糖116 mg/dlであった。2007年8月頃より、口渇と体重減少 (3ヶ月で8 kg) を認めた。11月に

市民健診で初めて糖尿病を指摘され (空腹時血糖421 mg/dl, HbA1c 12.5%以下 HbA1c は JDS 値で表記⁶)、近医受診し、11月19日に当科を紹介受診した。初診時、血糖434 mg/dl および HbA1c 13.2%と高値に加え、尿アセトン (+) とケトosis状態であり、即日入院となった。

初診時身体所見：身長156.9 cm, 体重66.9 kg, BMI 27.2 kg/m², 血圧125/80 mmHg, 脈拍85回/分・整, 体温35.5°C, 意識：清明, 眼球：黄疸(-), 貧血(-), 頸部：リンパ節腫大(-), 心・肺：心雑音(-), ラ音(-), 腹部：平坦, 軟, グル音良好, 下肢：足背動脈触知良好, 浮腫(-), 神経学的所見：異常(-) 入院時検査所見 (Table 1)：尿アセトン (+) で、血中ケトン体の上昇を認めたが、動脈血血液 pH 7.434とアシドーシスは認めなかった。抗 GAD 抗体, 抗インスリン抗体ともに陰性で、尿中 C ペプチド 54.1 μg/gCr とインスリン分泌は保たれていた。糖尿病合併症：末梢神経障害を認めず、自律神経障害を認めず coefficient of variance of R-R (CVR-R) 7.19%, 糖尿病網膜症を認めず、糖尿病腎症1期経過：入院後、強化インスリン療法を開始し、レギ

Table 1 初診時検査所見 (2007年11月)

Blood chemistry		CBC	
Glucose	434 mg/dl	WBC	7100/ μ l
HbA1c	13.2%	RBC	524×10^4 / μ l
Na	135 mEq/l	Hb	15.3 g/dl
K	4.5 mEq/l	Ht	45.6%
Cl	98 mEq/l	Plt	26.1×10^4 / μ l
BUN	11 mg/dl	Arterial blood gas	
Cr	0.5 mg/dl	pH	7.434
TP	7.7 g/dl	pCO ₂	40.9 mmHg
Alb	4.4 g/dl	pO ₂	67.2 mmHg
T-Bil	0.6 mg/dl	HCO ₃ ⁻	26.8 mEq/l
GOT	19 IU/l	ABE	2.3 mEq/l
GPT	28 IU/l	SAT	93.9%
γ -GTP	23 IU/l	Urinalysis	
ALP	317 IU/l	pH	5.0
AMY	61 IU/l	protein	(-)
LDL-C	130 mg/dl	glucose	(4+)
TG	183 mg/ml	acetone	(+)
acetoacetic acid	151 μ mol/l (≤ 55)	occult blood	(2+)
3-OHBA*	403 μ mol/l (≤ 85)	u-CPR	54.1 μ g/g Cr (29.2-167 μ g/day)
total ketone	554 μ mol/l (≤ 130)	u-Alb	12.3 mg/g Cr (2-20 mg/day)
anti-GAD Ab	<0.3 U/ml (<1.5)		
anti-insulin Ab	4.4% (≤ 7.0)		

*3-Hydroxybutyric acid

Table 2 消化器内科入院時検査所見 (2007年12月)

Blood chemistry		Immunological data	
T-Bil	0.6 mg/dl	IgG	1258 mg/dl (870-1700)
GOT	224 IU/l	IgA	453 mg/dl (110-410)
GPT	584 IU/l	IgM	86 mg/dl (46-260)
γ -GTP	1359 IU/l	IgG4	36.4 mg/dl (4.8-105)
ALP	2248 IU/l	ANA	<40 (<40)
AMY	69 IU/l	AMA*(M2)	<5 (<7)
CRP	0.4 mg/dl	CBC	
HBs-Ag	(-)	WBC	6400/ μ l
HCV-Ab	(-)	RBC	464×10^4 / μ l
CEA	0.9 ng/dl (≤ 5)	Hb	13.9 g/dl
CA19-9	13.6 ng/dl (≤ 37)	Ht	42.3%
DUPAN2	29 U/ml (≤ 150)	Plt	24.4×10^4 / μ l
Span-1	13 U/ml (≤ 30)		

*AMA : anti mitochondrial antibody

ユラーインスリン (8-4-8単位) と中間型インスリン (眼前 8 単位) で血糖コントロールは良好となった。Novorapid 30mix® 2 回投与 (14-14単位) に変更して12月8日に退院となった。

同年12月27日、肝胆道系酵素の上昇を認めたため、当院消化器内科入院となる (Table 2)。腹部 CT にて膵鉤部に $\phi 3$ cm 大の腫瘤を認め、ERCP では膵腫瘤の位置に一致して下部総胆管の狭窄があり、主膵管は不整で慢性膵炎の像を呈していた (Fig 1)。膵液細胞診では悪性所見を認めなかった。これらの

所見から腫瘤形成性膵炎とそれに伴う胆管狭窄が疑われたが、膵癌も否定し得なかった。内視鏡的胆管ドレナージ (ERBD) チューブ留置により肝胆道系酵素の上昇は速やかに改善し、12月29日に退院となった。

以後、外来通院で Novorapid 30mix® 2 回投与を継続し、10-10単位まで減量し、HbA1c 6.5~7.0% と安定していた。

2009年4月、HbA1c 8.0% とコントロール悪化のため再入院となる。インスリン治療は変更せず、食

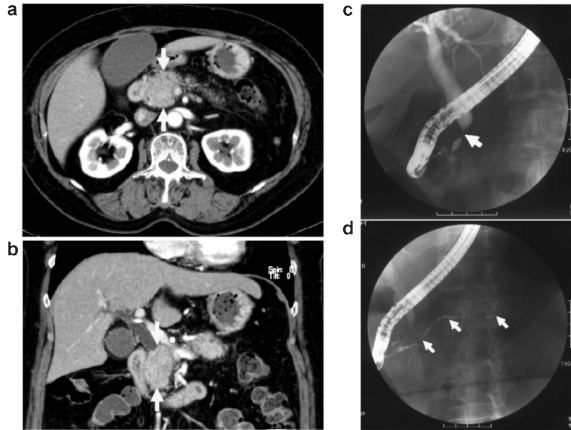


Fig. 1 腹部造影 CT(a, b)と ERCP(c, d) (2007年12月)
 a, b: 腹部造影 CT にて, 膵頭部に約 3 cm の腫瘍を認める.
 c, d: ERCP にて, CT で見られる膵腫瘍の位置に一致して, 下部総胆管の狭窄を認め, 主膵管は全長にわたって管径不整で慢性膵炎像を呈していた.

Table 3 当科再入院時検査所見 (2009年 4月)

Thyroid function	
TSH	0.40 μ IU/ml (0.541-4.2)
free T ₃	2.88 ng/dl (2.39-4.06)
free T ₄	1.08 pg/ml (0.71-1.52)
Autoantibodies	
anti-Tg Ab	<0.3 IU/ml (<28)
anti-TPO Ab	<0.3 IU/ml (<16)
TSH receptor Ab	<0.1 IU/l (<1.0)
anti-GAD Ab	1.9 U/ml (<1.5)
anti-insulin Ab	51% (\leq 7)

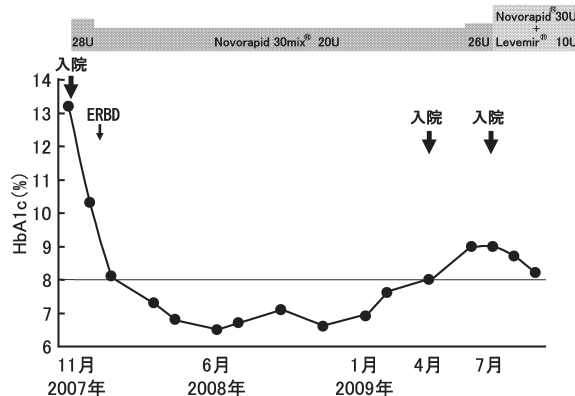


Fig. 2 糖尿病の治療経過
 混合型インスリンアナログ製剤28単位で, コントロール改善後, 必要量は20単位に減少した. 2009年 4月にコントロール悪化し, 2回目の当科入院となる. 2009年 6月に再度入院となり強化インスリン療法に変更し改善した.

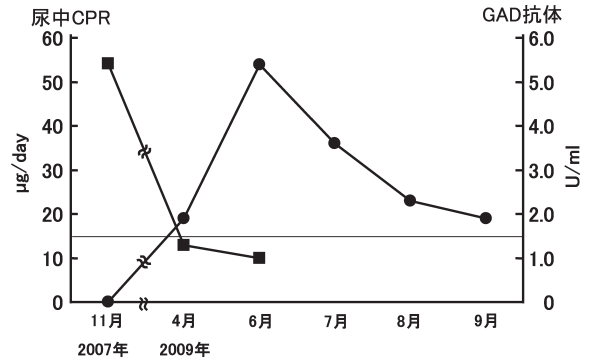


Fig. 3 尿中 C ペプチド (■) と抗 GAD 抗体 (●) の推移

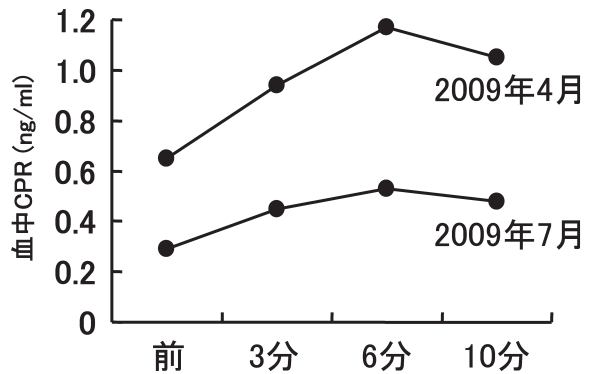


Fig. 4 グルカゴン負荷テストの推移

事療法を行うことで血糖コントロールは改善したが, 抗 GAD 抗体 1.9 U/ml と陽性化を認めた. 尿中 C ペプチド 12.9 μ g/gCr と内因性インスリン分泌は前回 (Table 1) より低下を認めた. グルカゴン負荷テストでは, 血中 C ペプチドは前値 0.65 ng/ml, 頂値 (6分値) 1.17 ng/ml であった. 抗 GAD 抗体陽性とインスリン分泌能の著しい低下を認めたため HLA 検査を行ったところ, 1 型糖尿病感受性ハプロタイプ (*DRB1*0405-DQB1*0401*, *DRB1*090102-DQB1*030302*) を有していた⁷.

同年 6 月, HbA1c 9.0% と更に悪化し, 再び入院となった. この時, 抗 GAD 抗体 5.4 U/ml と更に上昇しており, 尿中 C ペプチド 10.0 μ g/gCr と内因性インスリン分泌の更なる低下を認めた (Fig. 3). グルカゴン負荷テストにて血中 C ペプチド頂値 0.53 ng/ml であり, インスリン依存状態と診断した (Fig. 4). 強化インスリン療法へ変更し, Novorapid® (10-6-6 単位) + Levemir® (眠前 8 単位) で血糖コントロールは改善した (Fig. 2).

尚, 2010年 1月の腹部 CT では膵腫瘍は消退し, ERBD チューブは脱落しており, 膵癌は否定された (Fig. 5).

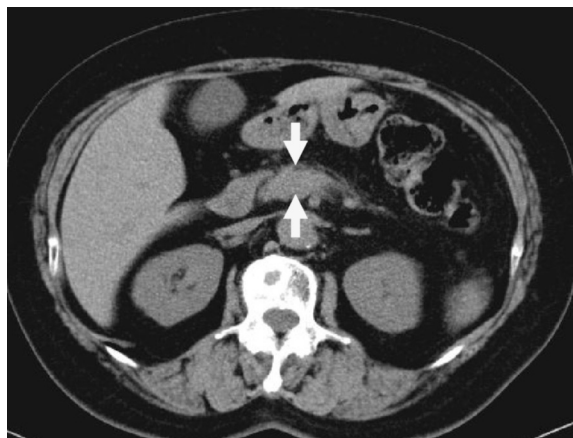


Fig. 5 腹部CT (2010年1月)

考 察

本症例はインスリン治療開始時に腫瘍形成性膵炎を発症し、以後抗 GAD 抗体陽性となりインスリン依存状態に至った高齢患者であり、慢性膵炎およびインスリン治療とインスリン依存状態の関連について示唆に富む症例と考える。

慢性膵炎の成因はアルコール性膵炎 (67.5%) と非アルコール性膵炎 (32.5%) に大別される⁸。非アルコール性膵炎には特発性 (20.6%) や胆石性 (3.1%) および特殊型が含まれる。特殊型には自己免疫性膵炎が含まれる。これらの成因的な分類とは別に、形態学的な分類として腫瘍形成を伴うものが腫瘍形成性膵炎とされる⁹。

自己免疫性膵炎は、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外した上、1) 膵画像検査で特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める、2) 血液検査で高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、自己抗体のいずれかを認める、3) 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める、の3項目のうち、1)を含め2項目以上を満たす症例が自己免疫性膵炎と診断される¹⁰。自己免疫性膵炎において出現する自己抗体として、抗 carbonic anhydrase II 抗体および抗 lactoferrin 抗体がある。carbonic anhydrase II は膵臓の ductal cell に、lactoferrin は膵臓の acinal cell に存在する酵素である¹¹。自己免疫性膵炎では組織学的にラ島炎が認められる症例があることや、膵外分泌腺に対する自己抗体が認められることなどから、自己免疫性膵炎と1型糖尿病との関連が注目されている¹²。さらに、両疾患には疾患感受性遺伝子として *HLA : DRB1*0405-DQBI*0401* が共通していることも興味深い^{7,13}。本例は非アルコール性膵炎であるが、高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症および高 IgG4 血

症などは認めず、また画像所見からも自己免疫性膵炎は否定的であるが組織診断は行えていない。最近、自己免疫性膵炎のみならず非アルコール性膵炎と1型糖尿病においても、抗 carbonic anhydrase II 抗体および抗 lactoferrin 抗体の上昇を認めることが報告されており¹⁴、非アルコール性膵炎と1型糖尿病の間に相互の自己免疫関係が存在する可能性が考えられる。本症例ではこれらの抗体価の測定は行えていないが、疾患感受性 HLA を有することと膵炎の存在が1型糖尿病発症の誘因となった可能性があると考えられる。

本症例では発症時の抗 GAD 抗体は陰性でありインスリン分泌能は保たれていた。しかし、インスリン導入後18ヶ月で抗 GAD 抗体および抗インスリン抗体の陽性化を認め、その後3ヶ月の間に24時間蓄尿中の C ペプチドとグルカゴン負荷テストにてインスリン依存状態に至ったことを確認した。従って、インスリン治療開始後に膵島自己免疫の発現とインスリン分泌低下を来したものと考えられる。抗 GAD 抗体陽性化に感冒症状などの先行するウイルス感染を示唆するエピソードは存在せず、また甲状腺自己抗体陰性であり多腺性自己免疫症候群の可能性も低いと考えた。

近年、2型糖尿病としてインスリン治療を開始後、抗 GAD 抗体およびインスリン抗体が陽性化し、1型糖尿病に移行したという症例報告が散見され注目されている³⁻⁵。これらの報告例8例中の3例ではインスリンアレルギーを伴い、インスリン開始後6ヶ月以内の短期間にインスリン依存状態に至っているが、本症例ではインスリン導入後インスリン依存状態に至るまで18ヶ月以上を有しており、インスリンアレルギーもないことより、これまでの症例報告とは病態が異なると考えられる。本症例は、他の報告例5例と類似するが、糖尿病発症時に腫瘍形成性膵炎を合併していることが特徴である。

本症例は、疾患感受性 HLA を有する場合に膵炎合併やインスリン注射により膵島自己免疫が惹起され1型糖尿病に移行する可能性を示す興味ある症例と考えられる。今後、インスリン治療および慢性膵炎と膵島自己免疫の関係が明らかにされることが望まれる。

文 献

1. 藤田基寛, 高橋健二, 村上典彦, 横田敏彦 (2000) 14年間の2型糖尿病の経過後に膵島関連自己抗体が陽性化し、進行性インスリン分泌低下を認めた高齢糖尿病の1例。糖尿病43: 803-808
2. Shigihara T, Shimada A, Saisho Y, Kawai T, Maruyama H, Saruta T (2004) Seroconversion of GAD

- antibody in unclassified diabetes with long duration of disease. *Diabetes Care* 27 :1836-1837
3. 菅野宙子, 丸山聡子, 柳沢慶香, 尾形真規子, 武田将伸, 中神朋子, 石井晶子, 内瀉安子, 岩本安彦 (2008) 36年間の 2 型糖尿病の治療中に抗 GAD 抗体が陽性化し 1 型糖尿病を発症した高齢糖尿病の 1 例. *糖尿病*51 : 117-120
 4. 呉 美枝, 伊達政道, 飯山 基, 北岡治子 (2009) 2 型糖尿病の経過中, 1 型糖尿病に移行したと考えられる 1 症例. *糖尿病*52 : 859-864
 5. 伊藤有史, 藤田亜紀子, 辻村文宏, 中島千雄, 三宅隆史 (2010) インスリン導入後に抗 GAD 抗体の陽転と抗体価の上昇を認めた 2 型糖尿病の 1 例. *糖尿病*53 : 10-14
 6. 清野 裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇 孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子, 稲垣暢也, 岩本安彦, 春日雅人, 花房俊昭, 羽田勝計, 植木浩二郎 (2010) 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. *糖尿病*53 : 450-467
 7. Muraio S, Makino H, Kaino Y, Konoue E, Ohashi J, Kida K, Fujii Y, Shimizu I, Kawasaki E, Fujiyama M, Kondo S, Tanaka K, Tarumi Y, Seto I, Kato K, Ohno K, Kusunoki Y, Ebisui O, Takada Y, Tanabe K, Takemoto K, Onuma H, Nishimiya T, Osawa H (2004) Differences in the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to adult- and childhood-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Diabetes* 53 : 2684-2690
 8. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班による慢性膵炎全国調査, 2002年
 9. 若林時夫, 里村吉威, 渡辺弘之, 元雄良治, 澤武紀雄 (2005) 自己免疫性膵炎の新たな展開—腫瘍形成性膵炎との関連および膵癌との鑑別. *肝・胆・膵*50 : 619-633
 10. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 (2006) 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. *膵臓*21 : 395-397
 11. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chiba T (2000) Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 118 : 573-581
 12. 中川佳則, 丸山太郎 (2002) 腹腔内疾患と 1 型糖尿病のかわり. *日本臨牀*60 : 641-645
 13. Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, Nakayama K, Tokutake Y, Katsuyama Y, Saito S, Hasebe O, Kiyosawa K (2002) HLA DRB10405 -DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122 : 1264-1269
 14. Hardt PD, Ewald N, Bröckling K, Tanaka S, Endo T, Kloer HU, Bretzel RG, Jaeger C, Shimura H, Kobayashi T (2008) Distinct autoantibodies against exocrine pancreatic antigens in European patients with type 1 diabetes mellitus and non-alcoholic chronic pancreatitis. *JOP* 9 : 683-689