

1 九州支部推薦論文

2

3 発症時に複数の膵島関連自己抗体の同時出現を認めた急性発症 1 型糖尿病の 1

4 例

5

6 安井 順一¹，川崎 英二²，原口 愛¹，池岡 俊幸²，植木 郁子¹，赤澤

7 諭¹，堀江 一郎¹，古林 正和³，阿比留 教生¹，山崎 浩則³，川上 純

8 ¹

9

10 長崎大学病院 ¹内分泌・代謝内科，²生活習慣病予防診療部（〒852-8501 長

11 崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号），³長崎大学 保健・医療推進センター（〒852-8521

12 長崎市文教町 1 番 14 号）

13

14 連絡先：川崎英二，長崎大学病院 生活習慣病予防診療部

15 〒852-8501 長崎市坂本 1 丁目 7 番 1 号

16 TEL 095-819-7550, FAX 095-819-7552

17 e-mail: eijikawa@nagasaki-u.ac.jp

18

19 Key Words : 1 型糖尿病, 膵島関連自己抗体, HLA, 自己免疫性甲状腺疾患

20

21

22

23

24

25

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

要約

症例は 61 歳，女性． 54 歳時に口渇， 体重減少が出現し， 近医で随時血糖値 598 mg/dl， HbA1c 14.2 %， 尿ケトン体陽性， 尿中 CPR 28 μ g/日にて糖尿病性 ケトーシスの診断のもとインスリン療法が開始された． 56 歳時に血糖コントロール目的で再入院した際， GAD 抗体陽性（337.4 U/ml）が判明し， 1A 型糖尿病と診断された． 内因性インスリン分泌能は枯渇しブリットル型糖尿病を呈していたため， 当院紹介入院となった． 経時保存血清を用いて膵島関連自己抗体の出現様式を検討したところ， 1 型糖尿病発症時に GAD 抗体， IA-2 抗体， ZnT8 抗体が同時に出現しており， GAD 抗体はその後も持続陽性を呈するも IA-2 抗体， ZnT8 抗体は発症 1～3 年後には陰性化していた． 一般的には順次出現する膵島関連自己抗体の複数同時出現を確認できた症例は非常に稀であり文献的考察を加え報告する．

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

Abstract

Simultaneous emergence of multiple anti-islet autoantibodies in a patient
with acute-onset type 1 diabetes.

Junichi Yasui¹, Eiji Kawasaki², Ai Haraguchi¹, Toshiyuki Ikeoka², Ikuko
Ueki¹, Satoru Akazawa¹, Ichiro Horie¹, Masakazu Kobayashi², Norio Abiru¹,
Hironori Yamasaki², Atsushi Kawakami¹

¹The Department of Endocrinology and Metabolism,

²The Department of Metabolism/Diabetes and Clinical Nutrition, Nagasaki
University Hospital, Nagasaki, Japan,

³Center for Health and Community Medicine, Nagasaki University, Nagasaki,
Japan

A 61-year-old female was diagnosed as diabetic ketosis at the age of 54
because of the hyperglycemia (plasma glucose 598mg/dl, HbA1c 14.2%) and
the presence of urinary ketones. She was admitted to a hospital, then
insulin therapy was initiated based on her lower endogenous insulin
secretion (urinary CPR 28 μ g/day). When she was admitted to the same
hospital again at the age of 56 for glycemic control, she was diagnosed
as type 1A diabetes because GAD antibodies were positive (337.4U/ml). Her
blood glucose levels were uncontrollable due to the exhausted endogenous
insulin secretion, and she was referred to our hospital. We examined the

1 emergence pattern of anti-islet autoantibodies using her stored serum
2 samples. As a result, simultaneous emergence of autoantibodies to GAD, IA-2,
3 and ZnT8 was detected at the onset of type 1 diabetes. Although GAD
4 antibodies showed persistently positive, autoantibodies to IA-2 and ZnT8
5 became negative within 3 years after the onset. It is known that the
6 emergence of anti-islet autoantibodies is generally sequential before the
7 clinical development of type 1 diabetes. Therefore, we demonstrated here
8 a rare case with type 1 diabetes whose anti-islet autoantibodies developed
9 simultaneously, not sequentially.

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

1 はじめに

2 膵島関連自己抗体は 1 型糖尿病の診断のみならず，発症および進行予知の重
3 要なマーカーであり，GAD 抗体，IA-2 抗体，IAA，ZnT8 抗体が一般臨床で使用さ
4 れている¹⁾．膵島関連自己抗体は 1 型糖尿病の発症前より血液中に出現し，GAD
5 抗体，IAA が IA-2 抗体に先行することが欧米白人では報告されているが²⁾，日
6 本人の 1 型糖尿病においても白人と同様の出現順序を示すこと，ZnT8 抗体が
7 IA-2 抗体に先行して出現することを我々は最近報告した³⁾．しかし，日本人に
8 おける 1 型糖尿病の発症率は欧米白人の 1/10～1/20 と少なく⁴⁾，本邦において
9 1 型糖尿病発症前の膵島関連自己抗体の出現順序を検討する機会を得ることは
10 希少である．

11 今回，我々は 1 型糖尿病発症前は膵島関連自己抗体が陰性であったものの，
12 発症時に複数の膵島関連自己抗体が同時に出現した急性発症 1 型糖尿病の 1 例
13 を経験したので報告する．

14

15 症 例

16 患者：61 歳，女性．

17 主訴：高血糖症状なし．

18 既往歴：45 歳より慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のため近医でレボチロ
19 キシンにより加療．過去の最大体重 75 kg (BMI 32.5 kg/m²)．

20 家族歴：特記事項なし．

21 生活歴：飲酒歴なし．喫煙歴なし．

22 妊娠・出産歴：3 回妊娠・出産歴あり．巨大児や経過中に尿糖・高血糖の指摘
23 なし．

24 現病歴：54 歳時に特に誘因なく，口渇，体重減少が出現し，近医で随時血糖値
25 598 mg/dl，HbA1c 14.2 %，尿ケトン体陽性より糖尿病性ケトーシスと診断さ

1 れ、ペンフィル[®]30R (8, 0, 6) が開始された。入院時に測定された尿中 CPR
2 は 28.0 $\mu\text{g/day}$ と内因性インスリン分泌能の低下は見られるものの枯渇はして
3 いなかった。退院後の HbA1c は 11~14 % と血糖コントロール不良であり、56
4 歳時に血糖コントロール目的に同医へ再入院した。その際、GAD 抗体 337.4 U/ml
5 と陽性であることが判明し 1A 型糖尿病と診断された。入院中に再検された尿中
6 CPR は測定感度未満となっており、慢性甲状腺炎を合併した急性発症 1 型糖尿
7 病と考えられた。ブリットル型糖尿病を呈し、血糖コントロールが非常に困難
8 であったため、同年当院へ血糖コントロール目的で紹介され第一回入院となっ
9 た。

10 入院時現症：身長 151.4 cm, 体重 52.0 kg, BMI 22.7 kg/m^2 , 血圧 108/64 mmHg,
11 脈拍 51/分, 整。貧血・黄疸なし。眼底に糖尿病網膜症は認めず。甲状腺腫を
12 触知。胸腹部に異常所見を認めず。下腿浮腫は認めない。両側アキレス腱反射
13 は減弱し (膝立位), 両側下肢内顆の振動覚は正常であった。

14 入院時検査所見 (Table 1) : 血液学的検査に異常は認めなかったが、生化学
15 検査では LDL-C 152 mg/dl と高 LDL-C 血症を認めた。糖尿病関連検査では、空
16 腹時血糖値 234 mg/dl, HbA1c 11.4 % と血糖コントロールは極めて不良であ
17 り、GAD 抗体 416.0 U/ml と強陽性であった。入院中に実施したグルカゴン負荷
18 試験では血清 CPR の頂値は測定感度未満であり、尿中 CPR も測定感度未満と内
19 因性インスリン分泌能は枯渇していた。尿中微量アルブミンは陰性であった。
20 甲状腺機能はレボチロキシン 100 $\mu\text{g/日}$ による補充療法を行っていたが、FT4
21 0.7 ng/dl と低値を示した。甲状腺自己抗体は抗 TPO 抗体 97.0 U/ml, 抗サイロ
22 グロブリン抗体 145.0 U/ml といずれも陽性であった。HLA は日本人 1 型糖尿病
23 の疾患感受性遺伝子である DRB1*04:05-DQB1*04:01, DRB1*03:01-DQB1*02:01 を有
24 していた。

25 臨床経過：入院後、ペンフィル[®]R (10, 7, 7), ペンフィル[®]N (0, 0, 0, 7)

1 の強化インスリン療法に変更し，空腹時血糖値 100 mg/dl 前後，食後 2 時間血
2 糖値 150～200 mg/dl と血糖コントロールが概ね良好となったため退院となっ
3 た（退院時のインスリン量は 29 単位/日）．しかし，HbA1c 9～11 %と依然血糖
4 コントロールは不良であり 60 歳時に血糖コントロール目的で当院第二回目入
5 院となった．

6 膵島関連自己抗体の検討 (Fig. 1) : 前医における 1 型糖尿病発症前の随時血
7 糖値は常に 90 mg/dl 未満であった． 1 型糖尿病発症前後の膵島関連自己抗体の
8 推移を検討するために，経時保存血清を用いて GAD65 抗体，IA-2 抗体，ZnT8
9 抗体を radioligand binding 法で，IAA（インスリン治療前），IA（インスリン
10 治療後）をインスリン抗体キット「ヤマサ」で測定したところ，発症前はいず
11 れの膵島関連自己抗体も陰性であったが，糖尿病発症時には GAD65 抗体，IA-2
12 抗体，ZnT8 抗体が同時に陽性となっていた．その後，GAD65 抗体は持続陽性を
13 示していたが，IA-2 抗体は 1 型糖尿病発症 1 年後，ZnT8 抗体は 3 年後にはそれ
14 ぞれ陰性化していた．IAA は残血清量が少なく，1 型糖尿病発症時には測定でき
15 なかったが，発症 1 年後にはインスリン治療によると思われる IA 抗体価の上昇
16 を認めた．

17

18 考 察

19 膵島関連自己抗体は 1 型糖尿病の診断，発症および進行予知に有用なマーカ
20 ーである．GAD 抗体，IA-2 抗体，IAA，ZnT8 抗体を組み合わせると，日
21 本人の新規発症 1 型糖尿病患者の 94 %が 1A 型糖尿病と診断される⁵⁾．また，
22 複数の膵島関連自己抗体を組み合わせると解析することが 1 型糖尿病の発症予知
23 ^{6) 7)}および緩徐進行 1 型糖尿病におけるインスリン依存状態への進行予知⁸⁾に有
24 用であることが知られている．1 型糖尿病の発症時に 1 種類の膵島関連自己抗体
25 のみ測定した場合，30～40 %の 1A 型糖尿病を見逃すことになり，また，緩徐

1 進行 1 型糖尿病においてインスリン非依存状態からインスリン依存状態への進
2 行予知を的確に行えず、将来的に血糖コントロール困難例を増やすことにもな
3 りかねない。したがって一般臨床において必要に応じて複数の膵島関連自己抗
4 体を測定することは重要である。

5 村木らは、境界型の時点で GAD 抗体の出現を確認できた症例を報告している
6 が⁹⁾、耐糖能異常の出現前に膵島関連自己抗体を測定することは通常ないため、
7 1 型糖尿病発症前の膵島関連自己抗体の動態については不明な点が多い。これ
8 まで欧米白人を対象に行われた 1 型糖尿病の第一度親近者における出生時から
9 の追跡調査では GAD 抗体、IAA が IA-2 抗体や ZnT8 抗体に先行して出現するとさ
10 れており^{2) 7)}、1 型糖尿病の自然経過中に発症前は膵島関連自己抗体が陰性であ
11 ったものの、高血糖の出現と共に複数の膵島関連自己抗体が同時に出現した欧
12 米白人の症例報告は我々の検索した範囲ではみられなかった。欧米白人におけ
13 る報告は小児発症 1 型糖尿病を対象としたものであり、また疾患感受性 HLA も
14 日本人 1 型糖尿病とは異なるため、1 型糖尿病の発症と同時に複数の膵島関連自
15 己抗体が出現することには HLA やそれ以外の遺伝子、年齢など複数の因子が関
16 係しているかもしれない。

17 本症例においては、1 型糖尿病の発症 11 ヶ月前の時点では血糖値は正常範囲
18 内であり、検討した 4 つの膵島関連自己抗体もすべて陰性であった。我々が経
19 験したインターフェロン治療関連発症 1 型糖尿病の症例では GAD 抗体が発症 6
20 ヶ月前、IAA が 4 ヶ月前、IA-2 抗体が 2 ヶ月前に陽性化していたことから¹⁰⁾、本
21 症例においても 1 型糖尿病発症数ヶ月前にいずれかの膵島関連自己抗体が出現
22 していた可能性を完全に否定することはできない。しかし、前述の症例におい
23 てはインターフェロン治療で膵島自己免疫反応が惹起あるいは活性化され非常
24 に短期間に出現したことが推測される。一方、1 型糖尿病の自然経過において
25 は、前述のように GAD 抗体または IAA が発症の数年前より血清中に出現するこ

1 とから、本症例においては超急性に膵島β細胞破壊が惹起され複数の膵島関連
2 自己抗体が同時に出現したと考えられる。より膵島β細胞破壊を反映している
3 IA-2抗体やZnT8抗体が発症後1～3年という早期に消失した点も、その仮説を
4 間接的に支持する所見である。

5 また、本症例では1型糖尿病発症2年後には内因性インスリン分泌能が枯渇
6 しており、膵島β細胞が破壊され長期間経過しているにも関わらず、GAD抗体
7 は18年経過した現在も陽性を呈している。膵島関連自己抗体はそれ自体が膵島
8 β細胞を破壊するのではなく、膵島β細胞の破壊の結果生じると考えられてお
9 り、その抗体価は経過とともに低下しやがて陰性化する。GAD抗体は他の膵島
10 関連自己抗体に比較し長期にわたって持続陽性となる傾向があることが知られ
11 ているが¹¹⁾、特にバセドウ病や慢性甲状腺炎など他の自己免疫疾患を合併して
12 いる場合、GAD抗体が異常高値かつ持続陽性を呈することが多いことから¹²⁾、
13 本症例におけるGAD抗体の持続陽性も合併した慢性甲状腺炎に起因するものと
14 考えられる。

15 本症例のHLAはDRB1*04:05-DQB1*04:01, DRB1*03:01-DQB1*02:01であり、前者
16 は日本人1型糖尿病の疾患感受性HLAである¹³⁾。また、我々は最近このHLAハ
17 プロタイプが本症例のように自己免疫性甲状腺疾患を合併した1型糖尿病にお
18 いても疾患感受性を示すことを報告している¹⁴⁾。膵島関連自己抗体の出現と
19 HLAには有意な関係を認めると報告されているが^{15) 16)}、膵島関連自己抗体の出
20 現順序に関与する要因に関しては知られていない。少なくとも本症例は1型糖
21 尿病の発症予知が困難な症例であったことは疑いない。

22 今後、同様の経過を有する1型糖尿病症例の集積や欧米白人で実施されてい
23 る様な1型糖尿病ハイリスク者あるいは患者の第1度近親者、さらには他の自
24 己免疫疾患（特に自己免疫性甲状腺疾患）患者の自然経過を観察する大規模研
25 究を本邦で遂行することが、人種による1型糖尿病の発症機序の相異を明らか

1 にする上で重要と考えられる.

2

3 本論文の要旨は, 第 50 回日本糖尿病学会九州地方会にて発表した.

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

1 文 献

- 2 1) 川崎英二. (2012) 1型糖尿病における膵島関連自己抗体の考え方. 糖尿病
3 学の進歩 46 : 86-91.
- 4 2) Yu L, Rewers M, Gianani R, Kawasaki E, Zhang Y, Verge C, Chase P,
5 Klingensmith G, Erlich H, Norris J, Eisenbarth GS. (1996) Antiislet
6 autoantibodies usually develop sequentially rather than simultaneously.
7 J Clin Endocrinol Metab. 81:4264-4267.
- 8 3) Horie I, Kawasaki E, Shimomura A, Satoh T, Ueki I, Kuwahara H, Ando
9 T, Abiru N, Usa T, Eguchi K. (2010) Emergence of anti-islet
10 autoantibodies in Japanese patients with type 1 diabetes. Endocr J.
11 57:623-628.
- 12 4) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. (2006) Type 1 diabetes in Japan.
13 Diabetologia. 49:828-836.
- 14 5) Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kobayashi M, Kuwahara H,
15 Abiru N, Yamasaki H, Matsuura N, Miura J, Uchigata Y, Eguchi K. (2011)
16 Differences in the humoral autoreactivity to zinc transporter 8 between
17 childhood- and adult-onset type 1 diabetes in Japanese patients. Clin
18 Immunol. 138:146-153.
- 19 6) Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase
20 HP, Eisenbarth GS. (1996) Prediction of type I diabetes in first-degree
21 relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2
22 autoantibodies. Diabetes. 45:926-933.
- 23 7) Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, Rewers M,
24 Eisenbarth GS, Jensen J, Davidson HW, Hutton JC. (2007) The cation efflux
25 transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1

- 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A. 104:17040-17045.
- 2 8) Kawasaki E, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Kuwahara H, Kobayashi M,
3 Abiru N, Yamasaki H, Eguchi K. (2010) Autoantibodies to insulin,
4 insulinoma-associated antigen-2, and zinc transporter 8 improve the
5 prediction of early insulin requirement in adult-onset autoimmune
6 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 95:707-13.
- 7 9) 村木 絢子, 東 宏一郎, 小澤 裕理, 森本 二郎, 鈴木 裕也, Cristiane S
8 Hampe, 丸山 太郎. (2010) 耐糖能異常からインスリン依存への進行まで 12
9 年間経過を観察中の GAD 抗体陽性の糖尿病の 1 例. 糖尿病 53:490-494
- 10 10) Nakamura K, Kawasaki E, Abiru N, Jo O, Fukushima K, Satoh T, Kuriya
11 G, Kobayashi M, Kuwahara H, Yamasaki H, Ide T, Eguchi K. (2010)
12 Trajectories of anti-islet autoantibodies before development of type
13 1 diabetes in interferon-treated hepatitis C patients. Case reports and
14 a literature review. Endocr J. 57:947-951.
- 15 11) Kawasaki E, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Moriuchi A, Fukushima
16 K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, Eguchi K. (2008) Humoral immune response
17 to islet autoantigens in Japanese patients with type 1 diabetes. Ann
18 N Y Acad Sci. 1150:248-251.
- 19 12) Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y,
20 Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S. (1994) Autoantibodies to glutamic
21 acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease.
22 Diabetes. 43:80-86.
- 23 13) Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Shintani M, Ono M,
24 Nishino M, Uchigata Y, Lee I, Ogihara T. (2002) Asian-specific HLA
25 haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and -DQ

- 1 haplotypes to susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes*. 51:545-551.
- 2 14) Horie I, Kawasaki E, Ando T, Kuwahara H, Abiru N, Usa T, Yamasaki
3 H, Ejima E, Kawakami A. (2012) Clinical and genetic characteristics of
4 autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant in the Japanese
5 population. *J Clin Endocrinol Metab*. 97:1043-1050.
- 6 15) Sabbah E, Savola K, Kulmala P, Reijonen H, Veijola R, Vähäsalo P,
7 Karjalainen J, Ilonen J, Akerblom HK, Knip M. (1999) Disease-associated
8 autoantibodies and HLA-DQB1 genotypes in children with newly diagnosed
9 insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). The Childhood Diabetes in
10 Finland Study Group. *Clin Exp Immunol*. 116:78-83.
- 11 16) Wang JP, Zhou ZG, Lin J, Huang G, Zhang C, Yang L, Yuan Y, Zhou HF,
12 Zhou M, Hou C, Zhou WD, Peng H, Hagopian WA. (2007) Islet autoantibodies
13 are associated with HLA-DQ genotypes in Han Chinese patients with type
14 1 diabetes and their relatives. *Tissue Antigens*. 70:369-75.
- 15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

図表の説明

Table 1: Laboratory findings on 1st admission

We could not examine IAA at the onset of diabetes, because her stored serum sample was small in amount.

Fig. 1: Clinical course

Table 1 Laboratory findings on admission

CBC		Biochemistry		Diabetes	
WBC	4100 / μ l	TP	7.6 g/dl	HbA1c	11.4 %
RBC	391×10^4 / μ l	Alb	4.3 g/dl	FPG	234 mg/dl
Hb	12.9 g/dl	T-Bil	0.6 mg/dl	U-CPR	undetectable
Hct	38.0 %	AST	13 IU/l	GADAb	416 U/ml
Plt	17.9×10^4 / μ l	ALT	16 IU/l	Glucagon test	
		ALP	117 IU/l		before 6 min.
		γ -GTP	17 IU/l	PG	120 mg/dl 135 mg/dl
Urinalysis		CPK	109 IU/l	CPR	undetectable undetectable
Protein	(-)	BUN	13 mg/dl		
Glucose	(4+)	Cr	0.9 mg/dl	Thyroid	
Ketone	(\pm)	UA	2.7 mg/dl	TPOAb	97.0 U/ml
Blood	(-)	Na	144 mEq/l	TgAb	145.0 U/ml
U-Alb	< 30.0 mg/g \cdot Cr	K	4.4 mEq/l	FT3	1.8 pg/ml
		Cl	105 mEq/l	FT4	0.7 ng/dl
		TC	276 mg/dl	TSH	2.59 μ U/ml
		HDL-C	90 mg/dl		
		LDL-C	152 mg/dl	HLA	
		TG	172 mg/dl		DRB1*04 : 05-DQB1*04 : 01
					DRB1*03 : 01-DQB1*02 : 01

Fig. 1

