

症例報告 (第14回若手奨励賞受賞論文)

非糖尿病性腎不全で維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した後期高齢者の1例

麻 植 れいか^{1,2)}, 山 口 普 史²⁾, 板 東 智 子^{2,3)}, 原 田 貴 文^{1,4)}, 白 神 敦 久²⁾,
稲 井 徹⁵⁾, 小 松 歩⁶⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 糖尿病・代謝内科

³⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

⁴⁾徳島県立中央病院循環器内科

⁵⁾同 泌尿器科

⁶⁾小松泌尿器科

(平成27年11月2日受付) (平成27年12月4日受理)

症例は75歳男性。73歳から非糖尿病性腎不全で維持透析を施行されていた。意識障害、上肢の痙攣で前医へ搬送され、著明な高血糖を認めたため血液透析施行後に当院へ救急搬送された。来院時、血糖707mg/dl, HbA1c 8.3%, グリコアルブミン (GA) 40.5%, 血清浸透圧323 mOsm/kg, 3-ヒドロキシ酪酸(簡易測定法)は5.8mmol/l と上昇していたため、糖尿病ケトosisと診断しインスリン治療を開始した。グルカゴン負荷試験では、負荷6分後の Δ CPRは0と内因性インスリン分泌能は著明に低下していた。GAD抗体は陰性であったが、日本人1型糖尿病の疾患感受性のある *HLA DR4* を有していた。診断基準により急性発症1型糖尿病と診断した。インスリン リスプロ毎食直前8単位, グラルギン眠前2単位で入院23日目に転院となった。本症例では6ヵ月ごとにGAを測定していたが、糖尿病新規発症の検出には有用ではなかった。非糖尿病性腎不全による透析患者においても糖尿病の新規発症を早い段階で検出するために透析前の血糖測定を定期的に行う必要があると考えられた。

はじめに

慢性腎不全患者、特に血液透析患者では、通常の糖尿

病診療に用いられる検査値のいくつかが有効に利用できない場合がある。血清Cペプチド(S-CPR)はインスリン(IRI)に比べて腎臓での代謝が遅いため血清CRP/IRI比が高くなることが多く、また、HbA1c値は赤血球寿命の短縮(約120日から60日に低下)に加え、貧血や赤血球造血刺激因子製剤の影響により偽低値となり血糖コントロール状態を過小評価する^{1,2)}。一方で、日本糖尿病学会から急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)³⁾、劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012)⁴⁾が策定され報告されたが、末期腎不全患者におけるS-CPRやHbA1c値について考慮されていない。また、本邦における全糖尿病患者に占める1型糖尿病の割合は数%と少ない上に、後期高齢者の急性発症1型糖尿病の発症例はさらに少なく、現在のところ利用可能な疫学的データはない^{5,6)}。この度、非糖尿病性腎不全に対する維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した後期高齢者の症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

【患者】75歳、男性

【主訴】意識障害、痙攣

【既往歴】数十年前から高血圧症で治療中

70歳 胸部大動脈瘤の手術

73歳 非糖尿病性腎不全で血液透析を導入

【家族歴】母，姉が糖尿病

【現病歴】

入院12日前に発熱(インフルエンザ A, Bともに陰性)が出現し，その後，全身倦怠感が出現し食事が減少してきた。入院2日前には見当識障害が出現し歩行困難となった。入院前日に両側上肢の痙攣と意識障害(JCS 20)が出現したため，かかりつけ医に搬送され，定期的維持血液透析を施行された。透析前の採血で血清 Na 値が118 mEq/lと低値，血糖値が1308mg/dlと高値であることが透析中に判明し，傾眠傾向，痙攣が持続していたため，透析後に当院に救急搬送された。

【現 症】

GCS E3V4M6(傾眠傾向)，身長：157.0cm，体重：42.0 kg，BMI：17.0kg/m²，体温：37.1℃，心拍数：97回/分，血圧：137/67mmHg，SpO₂：99% (鼻カヌラ 1L)，瞳孔不同なし 対光反射：+/+ 鈍い，胸部聴診：肺野 清，心雑音なし，腹部：平坦，軟，圧痛なし，両側上肢の痙攣あり (左上肢優位)

【検査所見 (図1，2)】

来院時の血液ガス所見では前医での透析により代償されたせい代謝性アシドーシスは認めなかった。透析前の血清浸透圧は351mOsm/kg，血糖1308mg/dlと著高していたが，透析後も血清浸透圧323mOsm/kgH₂O 血糖707mg/dlと改善を示すがなお高値であった。HbA1c8.3%，GA40.5%と高値であった。3-ヒドロキシ酪酸(簡易測定法)で5.8mmol/lと上昇し，後日判明した来院時の3-ヒドロキシ酪酸は4650μM/lと著高していたことから糖尿病ケトーシスと診断した。S-CPR1.4ng/mlと保たれていたが，血液透析患者のため内因性インスリン分泌能の指標にならないと考え，入院後9日目にグルカゴン負荷試験を施行した(図2)。空腹時S-CPR1.0ng/mlであったが，負荷6分，10分後のΔCPRは0と全く上昇無く，内因性インスリン分泌能は著明に低下していると考えられた。GAD抗体，IA-2抗体，インスリン自己抗体は陰性であった。前医での1年前，6ヵ月前のGA値は，

【血算】		透析前	透析後
WBC	13400 /μl	CRP	1.3 mg/dl
Neut	86.4 %	T-Bil	0.4 mg/dl
Lymph	8.0 %	AST	16 U/l
RBC	329 × 10 ⁴ /μl	ALT	12 U/l
Hb	10.5 g/dl	ALP	210 U/l
Hct	28.9 %	LDH	188 U/l
Plt	27.1 × 10 ⁴ /μl	γ-GTP	27 U/L
		AMY	44 U/L
【生化学】		BUN	62.8 mg/dl
	透析前	Cre	6.62 mg/dl
グルコース	1308	Na	122 mEq/l
HbA1c	8.3 %	K	6.0 mEq/l
グリオアルブミン	40.5 %	Cl	83 mEq/l
TG	311 mg/dl	Ca	8.7 mg/dl
T-Cho	248 mg/dl	P	7.0 mg/dl
HDL-C	23 mg/dl	浸透圧	351 mOsm/kgH ₂ O
LDL-C	168 mg/dl	Alb	3.4 g/dl

図1 検査所見 1

本症例は前医で血液透析を施行後に来院している。生化学の透析前とは前医での検査結果で，透析後は当院来院時の検査値である。

【内分泌】

インスリン	2.1 μU/ml	pH	7.360
血清C-ペプチド	1.4 ng/ml	pCO ₂	43.5 mmHg
GAD抗体	0.4 ミマンU/ml	pO ₂	244.9 mmHg
IA-2抗体	0.4 ミマンU/ml	HCO ₃ ⁻	24.0 mmol/l
インスリン自己抗体	—	BE	-1.4 mmol/l
アセ酢酸	2050 μM/l	SaO ₂	99.5 %
3-ヒドロキシ酪酸	4650 μM/l		
総ケトン体	6710 μM/l	【尿検査】	
3-ヒドロキシ酪酸(簡易)	5.8 mmol/l	蛋白	1+
乳酸	14.5 mg/dl	糖	3+
		ケトン体	1+
		潜血	1+
		細菌	—

【グルカゴン負荷試験】

	0分	6分	10分
血糖値(mg/dl)	71	82	91
C-ペプチド(ng/ml)	1.0	1.0	1.0

図2 検査所見 2

グルカゴン負荷試験は入院9日目に施行した。0分は早朝空腹時にあたり，グルカゴン1mgを静注し，6分後と10分後の血糖値と血清CPR値を測定した。

それぞれ12.8%，15.8%と正常域であった。また，家族の話では5年前の胸部大動脈瘤の手術の際の検査では糖尿病は認めず，2年前の某大学病院腎臓内科で血液透析を導入した際にも糖尿病を認めなかったとのことであった。

糖尿病の臨床症状が急激に起こりケトーシスを発症していること，初診時の血糖値が，1308mg/dlと288mg/dl以上で，かつHbA1c値8.3%と8.7%以下であること，参考所見でGAD抗体が陰性などから，劇症1型糖尿病の新しい診断基準(2012)⁴⁾から劇症1型糖尿病が疑わ

れたが、発作時の空腹時 S-CPR1.0ng/ml で0.3ng/ml 未満を満たさず、グルカゴン負荷後の S-CPR0.5ng/ml 未満も満たさなかったため、急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)³⁾により急性発症1型糖尿病と診断した。本症例は、日本人1型糖尿病に対し疾患感受性ハプロタイプである HLA *DRB1*04* を有していた^{7,8)}。

【入院後経過】

来院時に傾眠傾向、左上肢が優位の両側上肢の強直間代性痙攣は持続していた。緊急頭部 CT では、両側基底核に小さな低吸収域が散見されたが意識障害をきたすような器質的な異常は認めなかったため、血液検査所見などから高血糖高浸透圧症候群、糖尿病ケトアシドーシスと診断し、輸液とインスリン持続注射を開始した。前医での透析後のためか血清 Na, K 値は正常域に保たれ、血清ケトン体は上昇していたが、アシドーシスは補正されていた。入院翌日には、血糖値は200mg/dl 台まで低下し、意識はほぼ清明 (JCS 1) となり、左上肢の痙攣も消失していた。胸部レントゲンで輸液負荷による著明な心拡大や肺野の溢水、胸水は認めず、電解質の大きな異常もなかったため、入院3日目に予定通りの維持血液透析を施行した。入院5日目にインスリン持続注射からインスリン グラルギンに変更し、入院7日目に速効型インスリンのスライディングスケールからインスリン リスプロに変更した。最終的には透析食1600kcal、インスリン リスプロ毎食直前8単位、グラルギン眠前2単位で入院23日目に転院となった。

考 察

日本透析医学会の報告⁹⁾では、2013年末期の時点で本

邦において慢性透析療法を受けている患者は、314180人(前年度より4173人増)で、透析導入患者の原疾患のなかで糖尿病性腎症は43.8%(前年の割合より0.4ポイント減少)と第一位を維持しており、糖尿病の合併症としての末期腎不全患者は多い。しかし、本邦は欧米に比べて1型糖尿病の発症率は全糖尿病患者の数%程度と少なく、インスリン分泌が極めて低下した2型糖尿病との鑑別が難しいことがあり、透析患者に占める1型糖尿病患者の正確な割合は不明である。1型糖尿病が糖尿病性末期腎不全の原因の2/3を占めるフィンランドでのコホート研究(登録患者20005名)¹⁰⁾では、1型糖尿病で末期腎不全にいたる累積発症率は、診断から20年後で2.2%、30年後で7.8%にのぼると報告されており、本邦においても1型糖尿病患者において経年的に血液透析患者が増加すると考えられるが、成人発症1型糖尿病患者においては、利用できるデータはなく血液透析まで進展するのかわからない。さらに、本例のような慢性糸球体腎炎や他疾患が原因による非糖尿病性慢性腎不全で維持透析中に1型糖尿病が新規発症した本邦報告例はわれわれが検索したなかでは抄録レベルを含めて過去3例しかない¹¹⁻¹³⁾(表1)。一般に、無尿の透析患者が高血糖をきたした場合、浸透圧利尿がおこらないため脱水状態になりやすく、さらに維持透析により酸塩基平衡が比較的維持され、また、現在使用可能な透析液のブドウ糖濃度が0~150mg/dlであり、透析開始時に高血糖を認めても血糖値は透析開始後に透析液へ拡散することにより自然に低下するため糖尿病ケトアシドーシス(DKA)や高血糖高浸透圧症候群をきたしにくいとされる。しかし、まれであるが報告例はあり、糖尿病性腎不全が原疾患である維持透析患者にDKAを合併した症例は、1997年から2012年までの間に本邦で14例報告されている²⁾。これ

表1 非糖尿病性慢性腎不全で維持透析療法中に発症した1型糖尿病の本邦報告例

発表年	発表者	年齢	性別	サブタイプ	血糖値 (mg/dl)	HbA1c (%)	血清 CPR (ng/ml)	pH	GAD 抗体
2000年	阿部ら	69歳	女性	インスリン依存型糖尿病	1610	不明	0.3	7.247	-
2008年	原田ら	36歳	男性	緩徐進行	不明	不明	感度以下	不明	+
2012年	藤田ら	62歳	女性	急性発症	382	14.4	7.1	7.340	+
2015年	本症例	75歳	男性	急性発症	1308	8.3	1.4	7.360	-

らの報告例では腎不全のない糖尿病患者にみられるDKAに比べて血糖値が高く（全例600mg/dl以上、平均1336±369mg/dl）、高度の代謝性アシドーシスを合併しているため、日本透析医学会 編、血液透析患者の糖尿病治療ガイド2012²⁾では血液透析開始時の血糖が600mg/dl以上の血糖値を認めるときはDKAの合併を考慮すべきであると提唱している。

一方で、透析導入後に1型だけでなく2型糖尿病を新規に発症する頻度に関する報告はない。アメリカ糖尿病協会では、年齢が45歳以上か、それ未満でも肥満者、運動不足、糖尿病の家族歴など糖尿病発症の危険因子のある場合は定期的に血糖検査を受けるよう勧告している¹⁴⁾。前述の血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012²⁾においても透析患者は、非糖尿病患者においても、最低12ヵ月（1年）に1回は、透析前血糖値およびGAを測定することを推奨している。

本症例は、来院時にHbA1c8.3%、GA40.5%と高値であったことや、入院6ヵ月前のGAが15.8%と正常値であったことより、少なくとも1-2ヵ月以上前から糖尿病を急激に発症したことが予想される。一般に、無尿の透析患者が高血糖をきたした場合、透析により頻回にアシドーシスが補正され、 β -ヒドロキシ酪酸やアセト酢酸のクリアランスが上昇することや、浸透圧利尿が起こらないため脱水状態になりにくいことから、DKAを発症しにくいといわれている^{2,11,15)}。本症例は、発熱などの症状が顕性化したのは入院約12日前からであり、高血糖、ケトン体の増加、電解質異常が維持透析により毎回補正され、臨床症状がマスクされていたと考えられた。

治療については、透析患者でDKAを発症した場合は、補液は制限され、腎での代償が困難であるため、血液透析療法以外での病状の改善は困難と考えられている^{11,15)}。

結 語

本症例では、HbA1cやGAの値より数ヵ月前から糖尿病を発症していたと考えられるが、維持透析を施行していたため高血糖や酸塩基平衡の修正が繰り返され、意識障害や痙攣を認めるまで糖尿病発症が気付かれなかった。また、本症例では6ヵ月ごとにGAを測定していたが、糖尿病発症の発見には有用ではなかった。そのため、

非糖尿病性腎不全による透析患者でも定期的な透析前の血糖測定を行う必要があると考えられた。

今回われわれは、非糖尿病性腎不全に対する維持透析中に急性発症1型糖尿病を発症した非常にまれな症例を経験したため、文献的考察を加えて報告した。

本症例報告に関して患者から書面にてインフォームドコンセントを得ている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著：改訂第6版 糖尿病専門医研修ガイドブック．診断と治療社，東京，2014
- 2) 一般社団法人 日本透析医学会：血液透析患者の糖尿病治療ガイド 2012．透析会誌，46：311-357，2013
- 3) 川崎英二，丸山太郎，今川彰久，栗田卓也 他：急性発症1型糖尿病の診断基準（2012）の策定－1型糖尿病調査研究委員会（劇症および急性発症1型糖尿病分科会）報告－．糖尿病，56：584-589，2013
- 4) 今川彰久，花房俊昭，栗田卓也，池上博司 他：1型糖尿病調査研究委員会報告－劇症1型糖尿病の新しい診断基準（2012）．糖尿病，55：815-820，2012
- 5) 森本彩，田嶋尚子：糖尿病の疫学，医学のあゆみ，糖尿病のすべて（門脇孝 編），医歯薬出版，東京，2015，252：pp.349-354
- 6) 森本潤，山口普史，白神敦久，面家敏宏 他：同時期に1型糖尿病を発症し多腺性自己免疫症候群Ⅲ型と診断し得た後期高齢者の同胞症例．四国医学雑誌，71：87-94，2015
- 7) Kawabata, Y., Ikegami, H., Awata, T., Imagawa, A., *et al.*: Differential association of HLA with three subtypes of type1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. Diabetologia, 52：2513-2521, 2009
- 8) 廣峰義久，池上博司：1型糖尿病遺伝子，医学のあゆみ，糖尿病のすべて（門脇孝 編），医歯薬出版，東京，2015，252：pp.440-444
- 9) 一般社団法人 日本透析医学会 統計調査委員会，

- 2013年末の慢性透析患者に関する基礎集計 (Web)
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/>
- 10) Finne, P., Reunanen, A., Stenman, S., Groop, P. H., *et al.*: Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA*, **294**: 1782-1787, 2005
 - 11) 藤田征弘, 石関哉生, 平山智也, 石田真理 他: 非糖尿病性慢性腎不全で維持透析療法中に発症した1型糖尿病の1例. *糖尿病*, **55**: 404-409, 2012
 - 12) 阿部理恵, 三戸部倫大, 高橋元洋, 望月隆弘 他: 高齢で IDDM を発症したと考えられた透析患者の1例. *日腎会誌*, **42**: 567, 2000
 - 13) 原田幸児, 赤井靖宏, 山口通雅, 田中賢治 他: 維持透析の経過中に緩徐進行型インスリン依存型糖尿病 (SPIDDM) を発症した1例. *透析会誌*, **41**: 655, 2008
 - 14) American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*, **35**: S11-63, 2012
 - 15) 荒木英雄, 大門正一郎, 松田哲久, 宮崎良一 他: 血液透析患者に合併した糖尿病性ケトアシドーシスの1例. *透析会誌*, **30**: 265-269, 1997

A late elderly patient who developed acute-onset type 1 diabetes in the course of maintenance hemodialysis for non-diabetic renal failure

Reika Oe^{1,2)}, Hiroshi Yamaguchi²⁾, Tomoko Bando^{2,3)}, Takafumi Harada^{1,4)}, Atsuhisa Shirakami²⁾, Toru Inai⁵⁾, and Ayumu Komatsu⁶⁾

¹⁾The Center for Clinical Education, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

²⁾Department of Diabetology and Metabolic Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

³⁾The Postgraduate Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

⁴⁾Department of Cardiology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

⁵⁾Department of Urology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan

⁶⁾Komatsu Urology Clinic, Tokushima, Japan

SUMMARY

We herein presented a case of a 75-year-old man who was referred to our hospital for hyperglycemia in a drowsy state following a convulsive seizure after receiving hemodialysis at another clinic. He had been receiving maintenance hemodialysis for non-diabetic renal failure from the age of 73 years. He was diagnosed with diabetic ketosis because his blood glucose level was 707 mg/dl, HbA1c 8.3%, glycoalbumin 40.5%, serum osmolality 323 mosm/kg, and 3-hydroxybutyric acid 5.8 mmol/l. Continuous intravenous insulin infusion therapy was immediately initiated and was changed to intensive insulin therapy on the 7th day after his admission. He did not have metabolic acidosis or serious dehydration associated with the acute metabolic derangement observed on arrival because fluid corrections for acid-base and electrolyte imbalances in the blood had been achieved by hemodialysis prior to his referral to our hospital. Δ CPR at six minutes in the glucagon loading test was hardly affected, indicating that his endogenous insulin secretory capacity was markedly reduced. The GAD antibody was negative. He had the haplotype of HLA DR4, which is considered to reflect disease susceptibility for type 1 diabetes in Japanese individuals. Acute-onset type 1 diabetes mellitus was diagnosed based on the diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012) by the Committee of the Japan Diabetes Society. At the time of his discharge, 8 units of insulin lispro were being administered prior to each meal in addition to 2 units of insulin glargine before sleeping. He was transferred to a local clinic on the 23rd day after his admission. Although glycoalbumin had been measured every six months in the present case, it was not useful for detecting new onset diabetes. Therefore, blood glucose measurements before dialysis need to be regularly performed, even in dialysis patients with non-diabetic renal failure, in order to detect the new onset of diabetes at an early stage.

Key words : acute-onset type 1 diabetes mellitus, hemodialysis, late elderly, non-diabetic renal failure, Diabetic ketosis