

発症後13年経過しても抗 GAD 抗体が強陽性であった緩徐進行 1 型糖尿病の 1 例

わ だ まさ ゆき
和 田 昌 幸

キーワード：緩徐進行 1 型糖尿病，抗 GAD 抗体，
内因性インスリン分泌能，経時的変化

要 旨

(症例) 77歳男性。(現病歴) 平成7年頃糖尿病を指摘され、インスリン治療を開始、平成12年から当院内科外来に通院中であった。1日3回(超速効型+超速効型混合製剤)のインスリン治療をおこない、HbA1c 6%台であった。家族歴、肥満歴が無いので、2004年12月に抗 GAD 抗体を測定すると 19300 U/ml であり、その他の状況を合わせて緩徐進行 1 型糖尿病と診断した。その後も経過を観察していたが、抗 GAD 抗体は持続高値を示しており、現在も 6840 U/ml である。血中 CPR はグルカゴン負荷試験で 0 分 0.3 ng/ml、6 分 0.4 ng/ml と低反応で、内因性インスリン分泌はほぼ枯渇していた。1 型糖尿病では抗 GAD 抗体は発症後10年前後で陰性化することが多く、本症例のように内因性インスリン分泌能が枯渇しているにもかかわらず、13年経過してもなお強陽性を示していることは少ないため、貴重な症例と考え報告した。

はじめに

一般に、1 型糖尿病での抗 GAD 抗体は、発症早期では70-80%の頻度でみとめられるが、次第に抗体価が低下していき、発症後10年で陽性率が20%近くまで低下するといわれている¹⁾。しかし今回我々は、抗 GAD 抗体が発症後13年以上経過しても強陽性を示している高齢発症緩徐進行 1 型糖

尿病(以下 SPIDDM)の一例を経験した。本症例では13年以上抗 GAD 抗体強陽性が持続していると考えられ、かつ内因性インスリン分泌能が枯渇している症例であり、このような症例は報告が少なく、文献的考察を加えて報告する。

症 例

【症例】77歳男性

【主訴】自覚症状なし(血糖コントロール目的)

【現病歴】平成7年ごろから糖尿病を指摘され、平成12年からは当院に通院中であった。超速効型

Masayuki WADA

町立奥出雲病院内科

連絡先：〒699-1511 仁多郡奥出雲町三成1622-1

表1 入院時検査所見

《Urinalysis》		G-GTP	43IU/l	《Endocrinology》	
Pro	(-)	Tcho	198mg/dl	FT4	0.78ng/ml
Glc	(4+)	TG	102mg/dl	TSH	1.14μU/ml
Blood	(-)	HDL-cho	99mg/dl	U-CPR	<1.8ug/day
Ketone	(3+)	BUN	19.5mg/dl	《glucagon loading test》	
《CBC》		Crea	0.75mg/dl	min	0 6
WBC	4700/μl	Na	136.3mEq/l	Glc(mg/dl)	324 325
RBC	348×10 ⁴ /μl	K	4.59mEq/l	CPR(ng/ml)	0.3 0.4
Hb	11.9g/dl	Cl	96.3mEq/l		
Ht	35.7g/dl	CRP	0.2mg/dl		
Plt	27.1×10 ⁴ /μl	FBS	288mg/dl		
《Blood Chemistry》		HbA1c	8.5%		
TP	6.44g/dl	《Serological Tests》			
Alb	3.62g/dl	抗 GAD 抗体			
T-bil	1.28mg/dl	6840U/ml			
AST	17IU/l	抗 ICA 抗体 (-)			
ALT	18IU/l	抗 IA-2 抗体 <0.4U/ml			
AlP	281IU/l	ANA (-)			
LDH	167IU/l	抗 TPO 抗体 (-)			
		抗 TG 抗体 (-)			

と超速効型混合製剤の1日3回のインスリン注射をおこない、HbA1cは6%後半であった。2008年6月、特に自覚症状はなかったがHbA1c8.5%まで上昇したため、血糖コントロール目的で当院に入院となった。

【既往歴】平成13年、糖尿病増悪、平成16年左鼠径ヘルニア根治術

【家族歴】明らかな糖尿病の家族歴無し

【入院時身体所見】身長157.3cm、体重58kg、BMI23.4、血圧134/70mmHg、HR70/min整。眼瞼、眼球結膜に異常なし。頸部リンパ節を触知せず、甲状腺を触知しない。心肺聴診所見に異常なし。腹部は平坦、軟、腫瘤を触知せず。アキレス腱反射の減弱、下肢振動覚の低下を認める。病的反射を認めず。

【入院時検査所見】(表1)検尿所見では、尿糖とケトン体を認め、ケトーシスの状態であった。血算では、軽度の貧血を認め、血糖、HbA1cの高値を認めた。血清学的検査では、抗GAD抗体の高値を認めたが、甲状腺関連の自己抗体、抗核抗体を認めなかった。ICA抗体、抗IA-2抗体は



図1

陰性であった。内分泌学的検査では、尿中CPRは検出感度以下であった。さらに、グルカゴン負荷試験をおこなうと、負荷前、負荷後の血中CPRが0.3ng/ml、0.4ng/mlで内因性インスリン分泌能の枯渇が考えられた。

【画像所見】(図1)腹部CT検査では、肝、胆、膵領域に明らかな悪性所見を認めなかった。

【臨床経過】(図2)今回入院前より当院に通院中であったため、肥満歴、家族歴がなかった点より、抗GAD抗体の測定を最初に2004年12月に行っている。このときの抗体価が19300U/mlで

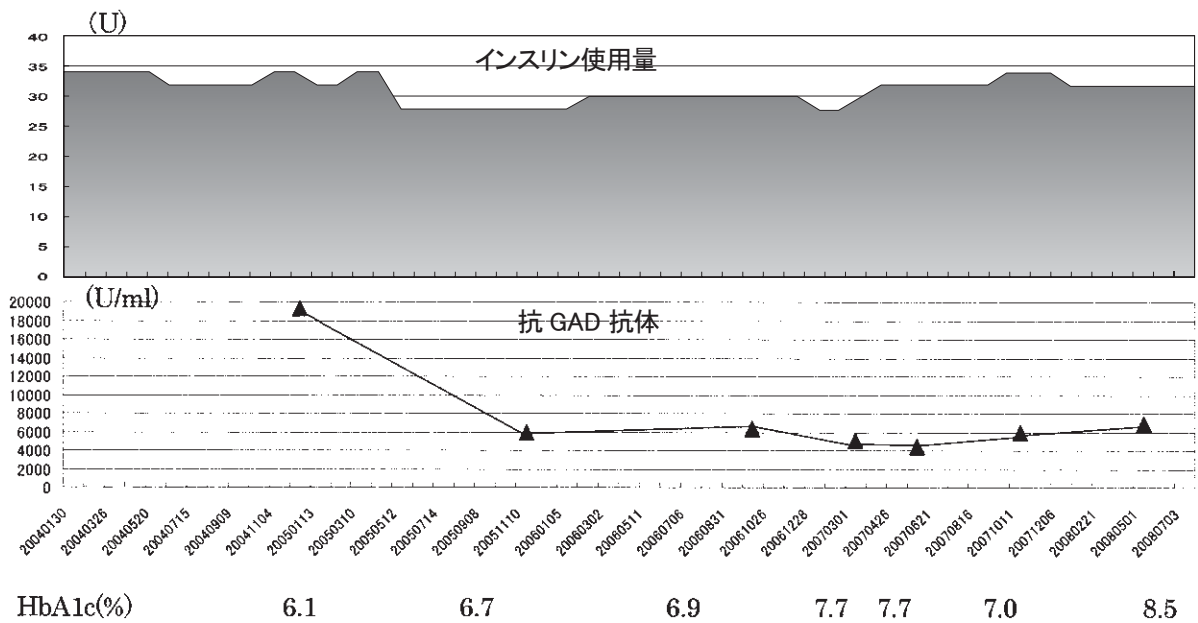


図 2

あり、その後抗体価の測定を繰り返して経過を観察したところ、4000-7000 U/mlの間を推移して現在まで強陽性が持続していた。この間、インスリンの使用量は1日28-34単位を推移しており、現在の使用量と同様であるため、内因性インスリン分泌能が枯渇していると考えられた。本人の話から、自覚症状がないまま平成7年に健診で血糖高値を指摘されたとのことであり、発症後13年経過しているものの抗GAD抗体が強陽性を示していた。

考 察

抗GAD抗体発生、1型糖尿病発症の機序に関しては、T細胞などによる膵島細胞の破壊によって、抗原物質が血中に出現して抗GAD抗体が発生することが考えられているため²⁾、抗GAD抗体陽性時は膵島細胞とその表面の抗原が存在することとなり、インスリン分泌能が残存していることが多いと考えられていた。しかし本症例では、糖尿病を指摘された直後の抗GAD抗体価が確認で

きていないものの、健診で血糖高値を指摘された後数ヶ月でインスリン導入となっていることから、抗GAD抗体が発症時より陽性であり、内因性インスリン分泌能が枯渇しているにも係わらず、現在までそれが持続していることが推測された。高齢かつケトosisなどの急性症状、また明らかな自覚症状を認めないまま健診で糖尿病を指摘されているため、欧米文献でもインスリン導入までの期間をSPIDDMの診断基準に用いないことが提唱されているため、本症例もインスリン導入までの期間とはかかわりなくSPIDDMと診断すべきと思われた³⁾。本症例と、以前に我々が報告した、抗GAD抗体が10カ月で陰性化した⁴⁾が、内因性インスリン分泌能が残存している症例⁴⁾を合わせて考えると、SPIDDMでは、抗GAD抗体は自己免疫の存在を示すものの、その抗体価と膵島が残存している程度、また内因性インスリン分泌能とは関連のないことが推測される。また本症例ではHLAのタイピングを行うことが不可能であったが、文献的にはこのように抗GAD抗体が陽性でイン

スリン分泌能が枯渇している症例の HLA に関しては、1 型糖尿病感受性の HLA を持っている頻度が多いことが報告されており⁵⁾、本症例でも同様であることが推測される。なお本邦では多数例での抗 GAD 抗体の経時的変化を追跡した報告は少ないものの、近年になって欧米で長期間の抗 GAD 抗体価の推移と内因性インスリン分泌能の経時的变化を観察した報告が見られるようになっている。これらの報告例では抗 GAD 抗体が長期にわたって持続陽性になることを報告しているものが多いが⁶⁾、内因性インスリン分泌能が残存するかどうかに関しては結果が分かっている。以上の結果より SPIDDM では、糖尿病の進展、またインスリン分

泌能が枯渇するまでの様式が一般の急性発症の 1 型糖尿病とは異なり、多様であることが推定された。

ま と め

1. 発症後13年経過しても抗 GAD 抗体強陽性であると考えられた高齢発症 SPIDDM の 1 例を経験した。2. 抗 GAD 抗体が強陽性であるものの内因性インスリン分泌能は枯渇しており、抗 GAD 抗体と内因性インスリン分泌能に関しては無関係であることが予測された。

なお、本論文の要旨は、第46回日本糖尿病学会中国四国地方会総会にて報告した。

参 考 文 献

- 1) 丸山太郎 ICA, 抗 GAD 抗体, IA-2 抗体の測定と結果の解釈: 診断と治療 91 (9): 1533-1538, 2003
- 2) 横田一郎, 島 健二 抗 GAD 抗体と疾患—IDDM を中心に—: 臨床病理46 (4): 331-337, 1998
- 3) Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, et al. Time to Insulin Initiation Cannot Be Used in Defining Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Diabetes Care 31: 439-441, 2008
- 4) 和田昌幸, 西木正照 抗 GAD 抗体が発症10ヶ月で陰性化した高齢緩徐進行 1 型糖尿病の一例: 島根医学27 (4): 49-53, 2007
- 5) Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, et al. Clinical, Autoimmune, and Genetic Characteristics of Adult-Onset Diabetic Patients With GAD Autoantibodies in Japan (Ehime Study). Diabetes Care 25: 995-1001, 2002
- 6) Borg H, Gottsaeter A, Fernlund P, et al. A 12-Year-Prospective Study of the Relationship Between Islet Antibodies and β -Cell Function At and After the Diagnosis in Patients With Adult-Onset Diabetes: Diabetes 51: 1754-1762, 2002