

妊娠21週時に劇症1型糖尿病を発症し重症急性膵炎を 合併した1例

丸山雅史^{1)*} 小松健一¹⁾ 浜野英明¹⁾ 越知泰英¹⁾
宮林秀晴²⁾ 青木雄次²⁾ 吉澤 要¹⁾ 川 茂幸³⁾
清澤研道¹⁾

- 1) 信州大学医学部内科学第2講座
- 2) 国立病院機構松本病院内科
- 3) 信州大学健康安全センター

A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Acquired at 21 Weeks of Gestation with Severe Acute Pancreatitis

Masafumi MARUYAMA¹⁾, Kenichi KOMATSU¹⁾, Hideaki HAMANO¹⁾, Yasuhide OCHI¹⁾
Hideharu MIYABAYASHI²⁾, Yuji AOKI²⁾, Kaname YOSHIZAWA¹⁾, Shigeyuki KAWA³⁾
and Kendo KIYOSAWA¹⁾

- 1) *Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *Department of Internal Medicine, Matsumoto National Hospital*
- 3) *Center for Health, Safety and Environmental Management, Shinshu University*

A 30-year-old woman was admitted because of severe thirst and polyuria at 21 weeks of gestation. After fetal demise, she developed disturbance of consciousness. Laboratory examinations showed hyperglycemia, ketoacidosis, low urinary C-peptide concentration, an almost normal HbA1c level, undetectable diabetes-related autoantibodies, and high serum pancreatic amylase. These findings indicated fulminant type 1 diabetes mellitus. Hyperamylasemia and diffuse swelling of the pancreas associated with peri-pancreatic effusion on computed tomography indicated severe acute pancreatitis. After intensive therapy by infusion of fluid, insulin and nafamostat, she recovered and was discharged with insulin supplementation. Fulminant type 1 diabetes mellitus, especially pregnancy-associated fulminant type 1 diabetes mellitus, needs to be recognized because of its abrupt onset during pregnancy and the poor prognosis for the fetus. *Shinshu Med J 54 : 395—399, 2006*

(Received for publication May 10, 2006 ; accepted in revised form July 3, 2006)

Key words : fulminant type 1 diabetes mellitus, acute pancreatitis, pregnancy

劇症1型糖尿病, 急性膵炎, 妊娠

I はじめに

1型糖尿病は膵島β細胞の破壊による糖尿病で膵島関連抗体が陽性の自己免疫型 (immune mediate, type 1A) と膵島関連抗体が陰性の特発型 (idiopathic, type 1B) とに分類される。特発型糖尿病は劇症発症することから劇症1型糖尿病とも呼称される。劇症1型糖尿病は2000年に Imagawa ら¹⁾²⁾, 花房と今川³⁾によって提唱された疾患概念で1型糖尿病のなかでも極めて急激に発症する新しいタイプの糖尿病である。

* 別刷請求先: 丸山 雅史 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第2講座

その臨床的な特徴は①糖尿病関連自己抗体が陰性, ②ケトアシドーシスを伴って急激に発症する, ③発症時に著明な高血糖を認めるにもかかわらずHbA1cは正常または軽度上昇にとどまる, ④尿中Cペプチドは10 μg/day以下と発症時にすでに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認める, 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, とされている。近年劇症1型糖尿病発症の報告は増加し, 特に妊娠に関連した劇症1型糖尿病の発症が注目されている⁴⁾。Imagawa ら⁵⁾は日本における劇症1型糖尿病の全国調査を行い, 13歳から39歳までの女性の1型

糖尿病発症例のうち21%が妊娠中に発生したことを報告している。今回、我々は妊娠20週で発症し、重症急性膵炎を合併した劇症1型糖尿病の1例を経験した。劇症1型糖尿病ではamylaseなど膵酵素の上昇はみられるが、重症急性膵炎合併は少なく貴重な症例と考え報告する。

II 症 例

症例：30歳，妊娠21週時の女性。

主訴：意識障害・嘔吐。

家族歴：父親・父方の祖母が糖尿病。

既往歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙：1～2本/日を5年間，飲酒：機会飲酒，アレルギー歴なし。

現病歴：2003年10月初回妊娠，2004年1月16日（妊

娠16週）の妊婦検診まで異常なく経過していた。2004年2月始めより口渇・多尿が出現し，2月12日に朝から強い口渇感とともに昼頃より嘔気が出現した。同日夜，頻回に嘔吐したため2月13日（妊娠20週）未明に産婦人科に緊急入院となった。意識は清明，腹痛，下痢はなかった。入院前後に子宮収縮抑制剤の使用はなく，同日夜に胎児死亡が確認され子宮収縮促進剤使用下で児は娩出された。その後は補液で経過観察されていたが嘔吐は持続していた。14日朝には混迷状態となり，15日朝の血液検査では血清アミラーゼ1,531 U/l, Na 112 mEq/l, Glucose 935 mg/dl, 血液ガス分析でpH 6.829, HCO₃⁻ 1.7 mmol/lであり急性膵炎と糖尿病性ケトアシドーシスを疑われ同院内科へ転科した（表1）。インスリン治療が行われ，炭酸水素ナトリウムにてアシドーシスの補正もされた。16日に腹部CT

表1 検査所見

	単位	入院2日前	入院日	10病日	37病日
<u>血液検査</u>					
WBC	/μl	11,880	24,160	8,970	5,490
Neutro	%	93.5	94	51.2	
RBC	×万/μl	291	407	222	323
Hb	g/dl	8.9	12.9	6.7	9.7
Hct	%		22.7	20.3	31.1
PLT	万/μl	2.5	2.1	51.2	33.7
PT	%		99.5	108.9	
TAT	ng/dl		43.7	15.3	
FDP-DD	μg/ml		9.2	20.5	2.6
<u>生化学検査</u>					
TP	g/dl	4.5	8.1	5.5	7.5
Alb	g/dl	2.5	4.5	3	4.2
BUN	mg/dl	47	20	30	9
Cr	mg/dl	2	0.9	2.94	0.69
T-Bil	mg/dl	0.77	0.3		0.43
AST	IU/l	124	20		28
ALT	IU/l	54	26		27
ALP	IU/l	276	293		272
LDH	U/l	782	223		216
Amylase	mg/dl	2,404	369	301	170
p-Amylase	mg/dl	1,316	343		
Lipase	u/ml	1,570			
CK	IU/l	4,006	78		29
CK-MB	IU/l	87			
Na	mEq/l	147	128	136	139
K	mEq/l	2.3	5.2	4.2	4.1
Cl	mEq/l	104	92	102	101
補正 Ca	mg/dl		8.7		9.6
iP	mg/dl		0.3		
FBS	mg/dl	217		74	
HbA1C	%	6.8			
CRP	mg/dl	11.17	1.19		0.08
<u>尿検査</u>					
PH			7.5	8	
SG			1.02	1.01	
Protein	mg/dl		100	100	
Glucose	g/dl		0.25	0	
Keton			1+	0	

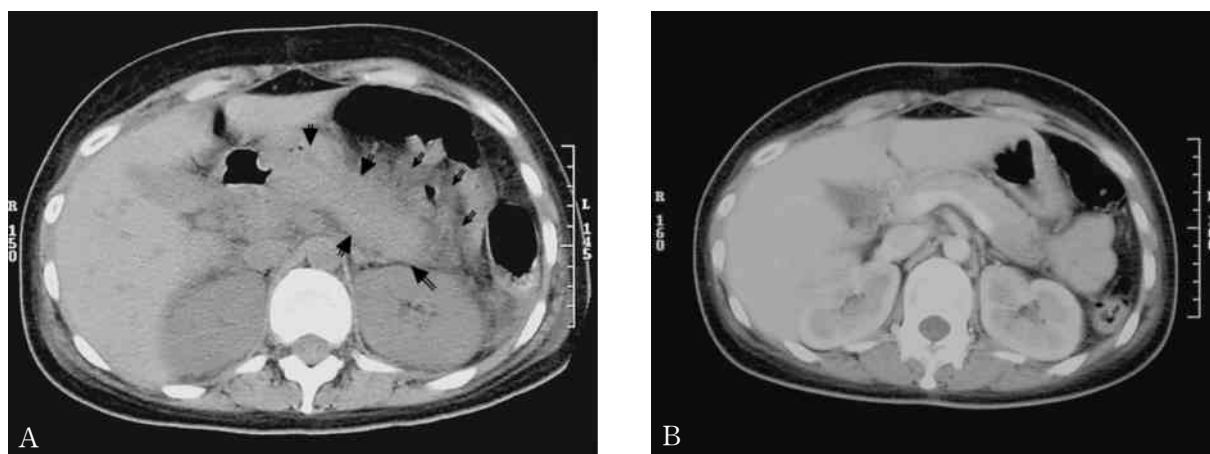


図1 腹部CT検査による膵腫大の変化

A：入院時膵のびまん性腫大（太矢印）と膵周囲の浸出液（細矢印）を認める。
 B：入院16日目膵の腫大は消失。

検査を施行したところ膵全体の腫大と膵周囲の液体貯留（図1 A）、左胸水を認め重症急性膵炎の合併が考えられたため同日信州大学病院に転院となった。

身体所見：身長164.6 cm，体重59.9 kg，BMI 22.1，体温36.4℃，血圧120/60 mmHg，呼吸数15/min，脈拍95/min，意識GCS E3V3M5，瞳孔左右差なし，対光反射正常，皮膚・口腔内著明に乾燥，結膜に貧血あり，甲状腺腫大なし，心音正常，四肢浮腫なし。

検査所見および経過（表1）：血液検査では白血球の上昇と貧血，血小板の減少，生化学検査では肝・腎機能障害，膵外分泌酵素の著明な上昇，電解質では高ナトリウム血症および低カリウム血症を認めた。胸部X線で左肺野に胸水貯留を認め，腹部CTで膵頭部の腫大および辺縁の不明瞭化と膵周囲の浸出液を認めgrade IV相当の急性膵炎像を呈した（図1 A）。

厚生労働省急性膵炎研究班の重症度判定基準による重症度スコアは14点であった。重症急性膵炎と汎発性血管内凝固症候群（DIC）と診断しメシル酸ナファモスタット200 mg/day，ウリナスタチン30万単位/dayを投与した。意識障害があるため頭部MRIを施行したが，橋中心性髄鞘崩壊症を含めて異常を認めなかった。インスリンによる血糖のコントロール，リン酸二カリウムによる低カリウム血症，低リン血症の補正を行い，大量補液を行ったところ意識状態は徐々に改善した。転院後も血清Crの上昇がみられたが経過とともに改善した。その後強化インスリン療法を導入した後に退院となった。本例では膵外分泌酵素はアミラーゼ2,404 U/l，膵アミラーゼ1,316 U/l，リパーゼ1,570 U/mlと著明な上昇を認め，重症急性膵炎の基準を満たしていた。また，入院時の著明な高血糖にも

表2 入院時血清，内分泌検査

血清検査	
抗核抗体	陰性
抗インスリン抗体	陰性
抗ランゲルハンス抗体	陰性
抗GAD抗体	陰性
IgM-Mumpus抗体	陰性
IgG-Mumpus抗体	陽性
IgM-CMV抗体	陰性
IgG-CMV抗体	陽性
IgM-Measles抗体	陰性
IgG-Measles抗体	陽性
IgM-EBV VCA抗体	陰性
IgG-EBV VCA抗体	陽性
IgM-Coxsackievirus抗体	陰性
IgG-Coxsackievirus抗体	陽性
内分泌検査	
血清CPR	0.2 ng/dl
尿中CPR	2.47 μg/日
HLA検査	A1, A33 B37, B44 Cw6, Cw14 DR10, DR13, DR52 DQ5, DQ6

かかわらずHbA1cは6.8%と軽度上昇，血中Cペプチドは0.2 ng/ml，尿中Cペプチドは2.47 μg/dayとインスリンは枯渇していた。抗GAD抗体，抗IA-2抗体，抗インスリン抗体，ランゲルハンス島抗体はいずれも陰性（表2）であった。眼底所見は正常であり劇症I型糖尿病と考えられた。第16病日に行った腹部CT検査では膵の腫大は著明に改善していた（図1 B）。

III 考 察

本例は、① 発症時以前には糖尿病の既往がなく、② 突然発症し短期間でケトアシドーシスに陥った、③ 尿中 CPR の極低値、④ 自己抗体陰性、⑤ 膵外分泌酵素の上昇、⑥ 妊娠に伴った発症、⑦ 血糖値のわりに HbA1c の上昇が6.8%と軽度であったことから、日本糖尿病学会劇症型糖尿病調査委員会による劇症1型糖尿病の診断基準に合致している。しかし本例では先行感染症状は見られず、また重症急性膵炎を合併した点で非定型的であった。膵炎における糖尿病の発症は膵組織の広範な障害が必須条件で正常膵組織が75%以上障害され、インスリン分泌が正常の30%以下になる場合であると考えられている⁶⁾。福井ら⁷⁾は急性膵炎治癒後の糖尿病の発症頻度は、重症の3%、中等症の2%と比較的まれであると報告している。本例で口渇、多尿などの症状が先行したこと、画像所見で膵内分泌機能が廃絶するほどの膵の形態変化が見られなかったこと、膵炎改善後もインスリン分泌不全が継続していることから膵炎は糖尿病に合併したものと考えた。膵組織は低酸素血症に弱い臓器であり、さらに脱水やアシドーシス下においては膵への血流が低下すると言われている⁸⁾。このことは糖尿病性ケトアシドーシス下では膵障害が起こりやすいことを示しており膵炎発症は脱水やアシドーシスに続発したと考えられる。本例は意識障害、DIC、代謝性アシドーシス、腎機能障害、高血糖、CTでの膵所見から重症急性膵炎の診断基準を満たしたが、代謝性アシドーシスや高血糖については糖尿病ケトアシドーシスが関与していたことは否定できない。逆に重症急性膵炎症例の中には劇症1型糖尿病が背景に存在する可能性を考える必要がある。劇症1型糖尿病と膵炎の関連性についてはいまだ不明な点が多く今後更なる検討が必要となる。2002年に桜井と西村⁹⁾により急性膵炎後に発症した劇症1型糖尿病の19症例が報告され、うち12症例において1型糖尿病に疾患発生と関わりのある HLA DR4とDR9のいずれかを認めている。また、Shimizuら⁹⁾は劇症1型糖尿病を妊娠に関連した場合と妊娠に関連しない場合で臨床的、免疫的特徴の違いをそれぞれ比較検討した。妊娠に関連した劇症1型糖尿病ではHLA DRB1*0901-DQB1*0303がコントロールに比べ優位に多く、逆にコントロールではDRB1*0405-DQB1*0401

が優位に多いことを報告している。しかし本例には関連あるHLAは認められなかった。妊娠に関連して発症する1型糖尿病の報告例は多い。妊娠中は膵β細胞のアポトーシスを起こしやすく1型糖尿病の発症率が高いと言われている⁹⁾。また、妊娠中のTh1、Th2細胞のバランスの変化が自己免疫疾患に関係していることが証明されており、早川ら¹⁰⁾は劇症1型糖尿病と妊娠との関連について、その病因として何らかの免疫機序の関与を挙げている。さらに、妊娠中はインスリン抵抗物質の増加がみられ、妊娠週数の進行につれインスリン抵抗性は増大すると考えられており、妊娠後期の発症例が多いことを述べている。Shimizuら⁹⁾によると、妊娠に関連した劇症1型糖尿病の72%が妊娠第3期に発症しており、妊娠に関連した発症例では妊娠に関連しないそれに比べ重篤なアシドーシスをきたし、血清アミラーゼが高値の傾向であったことを報告している。本例でもそれと合致していた。劇症1型糖尿病は初発症状が風邪症状、胃腸症状のことが多い。本邦での新規発症1型糖尿病中約10%が劇症型であり、そのうち64%に先行感染を認め、75%に腹部症状があり、17%が妊娠中だったという報告がある¹¹⁾。本症例では感冒症状はみられず胃腸症状も認められなかった。劇症1型糖尿病は非自己免疫性とされているが妊娠に伴う免疫機序の変化が関与している可能性は否定できない。また、本例での胎児死亡の要因として糖尿病性ケトアシドーシスの関与が考えられる。劇症1型糖尿病は胎児死亡を高率に合併し、母体にケトアシドーシスをもたらすことから、迅速な診断と治療が必要であり、治療の基本はインスリン投与と大量補液による脱水や電解質の補正である。水分の喪失量は1日6～8ℓに及ぶと言われ、最初の数時間は毎時間1ℓ程度の急速な補液が必要であるとされている¹²⁾。大量補液に伴う体液量の変化や電解質の管理のため集中治療室での全身管理と呼吸状態、循環動態の慎重な観察が必須である。Otsuboら¹³⁾は糖尿病性ケトアシドーシスを発症した妊婦には劇症1型糖尿病を念頭におきHbA1cと糖尿病関連自己抗体を確認するべきであると述べている。劇症1型糖尿病は経験があれば早期の診断や早急な初期治療の確立が可能であり、治療の開始時期により患者の予後が大きく左右されるため臨床医はその診断基準と治療法について知っておかなければならない。

文 献

- 1) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 342: 301-307, 2000
- 2) Imagawa A, Tsujino A, Kusunoe S, Uenaka A, Hamaguchi T, Miyagawa J, Moriwaki M, Nammo T, Asakawa H, Kawakami F, Takase Y, Itoh N, Matsuyama T, Nakajima H, Nanba M, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Two cases of type 1 diabetes mellitus characterized by fulminant onset and absence of islet-autoantibodies. *Diabetes J* 27: 100-104, 1999
- 3) 花房俊昭, 今川彰久: 膵組織像よりみた1型糖尿病の成因. *糖尿病* 42: 821-823, 1999
- 4) Shimizu I, Makino H, Osawa H, Kounoue E, Imanaga A, Hanafusa T, Kawasaki E, Fujii Y: Association of fulminant type 1 diabetes with pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 62: 33-38, 2003
- 5) Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka Y, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Toyoda T, Maruyama T, Makino H: Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 26: 2345-2352, 2003
- 6) 桜井 勝, 西村泰行: 急性膵炎後に急激に発症した糖尿病の1例—「非自己免疫性劇症1型糖尿病」との比較—. *糖尿病* 45: 415-420, 2002
- 7) 福井健司, 今川彰久, 岩崎博見, 樫根 晋, 森脇 信, 南茂隆生, 三杉 進, 関口健二, 山縣和也, 宮川潤一郎, 松澤祐次: 急性膵炎後の発症し, 膵生検により非自己免疫性劇症1型糖尿病に類似した組織像を認めた糖尿病の1例. *糖尿病* 45: 759-765, 2002
- 8) 脇坂正則, 布井清秀, 和田美也, 岩瀬正典, 牧 之博, 菊池正統, 奥田誠也, 藤島正敏: 突然ケトアシドーシスで発症しエラスターゼ1が高値を示したI型糖尿病の2例. *糖尿病* 30: 619-624, 1987
- 9) Shimizu I, Makino H, Imagawa A, Iwahashi H, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada T, Shimada A, Maruyama T, Hanafusa T: Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 471-476, 2006
- 10) 早川伸樹, 牧野真樹, 柿澤弘章, 今村繁夫, 山本恵子, 萩原健太郎, 澤井喜邦, 織田直久, 伊藤光泰: 妊娠7週に発症した「劇症1型糖尿病」の1例. *糖尿病* 45: 881-887, 2002
- 11) 川崎英二, 豊田哲也, 内潟安子, 島田 朗, 今川彰久, 牧野英一, 花房俊昭, 丸山太郎, 金塚 東, 小林哲郎, 清水一紀: 本邦における劇症型糖尿病の頻度と臨床像. *糖尿病* 45: 364, 2002
- 12) 井口昭久, 植村和正: ケトアシドーシス性昏睡. *日本臨牀* 9: 345-351, 1991
- 13) Otsubo M, Shiozawa T, Kimura K, Konishi I: Nonimmune "Fulminant" type 1 diabetes presenting with diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Obstet Gynecol* 99: 877-879, 2002

(H 18. 5. 10 受稿; H 18. 7. 3 受理)