

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

糖尿病 (2012.06) 55巻6号:404～409.

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

藤田 征弘, 石関 哉生, 平山 智也, 石田 真理, 石田 裕則,  
本庄 潤, 安孫子 亜津子, 羽田 勝計

## 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

藤田 征弘<sup>1)</sup> 石関 哉生<sup>1)</sup> 平山 智也<sup>2)</sup> 石田 真理<sup>2)</sup>  
石田 裕則<sup>2)</sup> 本庄 潤<sup>1)</sup> 安孫子亜津子<sup>1)</sup> 羽田 勝計<sup>1)</sup>

**要約**：症例は62才の女性。19年前より慢性糸球体腎炎にて維持透析中で、今まで糖尿病の指摘はない。2009年12月に左肘部管症候群の術前採血で随時血糖500 mg/dl以上の高血糖を初めて指摘され、精査・血糖コントロール目的にて入院となった。入院時口渇など高血糖の症状の自覚はなかったが、HbA1c 14.4% (以下HbA1cはJDS値で表記<sup>1)</sup>)、グリコアルブミン82.7%、随時血糖382 mg/dlを認め、GAD抗体が5190 U/mlと著明に高値であり1型糖尿病の新規発症が考えられた。また、甲状腺自己抗体が陽性で、自己免疫性甲状腺疾患を併発した。本例は維持透析中であつたため著明なアシドーシスや脱水を認めなかった。インスリン治療にて退院時には、グリコアルブミン35.1%まで改善した。急性の高血糖を呈する透析患者には、悪性疾患の除外とともにGAD抗体の測定が重要であると考えられた。

**Key words**：1型糖尿病，血液透析，慢性甲状腺炎，自己免疫性多内分泌腺症候群

〔糖尿病55(6)：404~409, 2012〕

### 緒言

わが国で、慢性透析療法を実施している患者は、297,126人(2010年12月現在)である。糖尿病性腎症による末期腎不全は、血液透析へ移行する原因疾患の1位になっている<sup>2)</sup>。1型糖尿病では、末期腎不全に至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<sup>3)</sup>。一方、成人発症1型糖尿病は、成人発症糖尿病の4~6%と推定されている<sup>4)</sup>。しかし、慢性糸球体腎炎や他疾患が原因で維持血液透析中の患者において、1型糖尿病新規発症の報告は非常に稀である。今回我々は、維持透析中で新規発症の1型糖尿病の1症例を経験した。維持透析中のため、酸塩基平衡が比較的維持されていたため、ケトアシドーシスを呈さず、また脱水など高血糖症状も呈さずに発見された。一連の経過は興味深く、示唆に富むため報告する。

### 症例

患者：63歳 女性。  
主訴：高血糖  
既往歴：23歳，26歳，27歳，28歳妊娠中毒症  
45歳 慢性腎不全にて血液透析導入  
57歳 二次性副甲状腺機能亢進症(副甲状腺摘出術)  
61歳 悪性貧血(ビタミンB12補充中)，骨髓異形成症候群(他院で観察中)  
62歳 子宮筋腫(手術)  
生活歴：飲酒歴，喫煙歴なし。  
家族歴：特記すべき事項なし。  
現病歴：1991年12月他院で慢性糸球体腎炎(詳細は不明)による慢性腎不全にて血液透析を導入された。それ以来、維持透析中であつたが、今まで糖尿病の指摘はなかった。2009年12月、左肘部管症候群の手術に対する術前検査にて随時血糖500 mg/dl以上の高血糖

1) 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条2丁目1-1)

2) 医療法人仁友会北彩都病院(〒070-0300 北海道旭川市宮下通9丁目4153番1-2)

連絡先：藤田征弘(〒078-8510 北海道旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学内科学講座病態代謝内科学分野)

受付日：2011年8月5日/採択日：2012年3月6日

Table 1 Laboratory data on admission

CBC		Blood Chemistry		Arterial Blood Gas	
WBC	3.4 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	TP	5.6 g/dl	PH	7.34
RBC	350 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Alb	3.5 g/dl	ABE	-5 mmol/l
Hb	10.9 g/dl	TBil	0.6 mg/dl	PaO <sub>2</sub>	95 mmHg
Ht	30.8 %	ALP	343 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	38 mmHg
Plt	9.2 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	AST	23 IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	20 mmol/l
		ALT	28 IU/l	SaO <sub>2</sub>	97 %
Metabolic		γ-GTP	24 IU/l		
HbA1c	14.4 %	LDH	156 IU/l	Endocrinology	
PG	382 mg/dl	AMY	105 IU/l	IRI	2.9 μU/ml
GA	82.7 %	LPA	85 IU/l	s-CPR	7.1 ng/ml
T-CHO	148 mg/dl	BUN	35.5 mg/dl	glucagon	186 pg/ml
T-G	73 mg/dl	Cr	9.56 mg/dl	FT <sub>3</sub>	2.4 pg/ml
HDL-c	64 mg/dl	Ca	10.3 mg/dl	FT <sub>4</sub>	1.17 ng/dl
LDL-c	69 mg/dl	P	4.6 mg/dl	TSH	<0.03 μU/ml
		Na	139 mmol/l	ACTH	91 pg/ml
Tumor marker		K	4.2 mmol/l	cortisol	16.6 μg/ml
CA19-9	53 U/ml	Cl	105 mmol/l	GH	4.407 ng/ml
Span-1	33 U/ml				
DUPAN-2	<150 U/ml			Autoantibodies	
				anti-GAD Ab	5190 U/ml
				anti-IA-2 Ab	<0.4 U/ml
				ANA	<2
				anti-DNA Ab	<2 IU/ml
				TR Ab	17.4 %
				Tg Ab	4.7 U/ml

ANA (antinuclear antibody; < ×40), anti-DNA ab (anti-DNA antibody; ≤6.0 IU/ml), TR Ab (anti-TSH receptor antibody; -15 % to +15 %), Tg Ab (antithyroglobulin antibody; 0.3 U/ml)

を初めて指摘され、精査・血糖コントロール目的にて入院となった。入院前、口渇や脱水症状は認めなかった。

入院現症：身長 142 cm, 体重 38.7 kg, BMI 19.2 kg/m<sup>2</sup>, 血圧 170/93 mmHg, 脈拍 83/分整。意識清明。体温 36.5℃, 心・肺：異常なし。眼瞼結膜：黄疸なし, 軽度貧血あり。四肢：浮腫なし。腹部：手術痕あり, 腫瘍は認めず。頸部：甲状腺腫大なし, 手術痕あり。口腔内乾燥なし。神経学的所見：腱反射異常なく, 振動覚低下なし。

入院時検査所見 (Table 1)：入院時、随時血糖 382 mg/dl, HbA1c 14.4 %, グリコアルブミン 82.7 % と著明高値を認めたが、血液ガス分析では、アシドーシスを認めなかった。当初、悪性腫瘍合併による糖尿病の発症を疑い、腫瘍マーカーを測定したところ、CA19-9 が軽度高値であったため、腹部 CT および腹部超音波検査を施行した。脾には腫瘍性病変を認めず。肝臓の表面などに軽度の腹水を認めた。また経過中、CA19-9 は正常化した。一方、GAD 抗体価が強陽性であったため、1 型糖尿病の発症と考え、入院当日より、Insulin Aspart 6 単位各食直前、Insulin Detemir 6 単位寝前で

インスリン強化療法を開始した。その後、高血糖は速やかに改善し、1 ヶ月後の退院時には空腹時血糖 68 mg/dl, グリコアルブミン 35.1 % まで改善した。引き続き、Insulin Aspart 朝 8, 昼 6 単位食直前、Insulin Aspart 30 Mix 6 単位夕食直前とし、外来加療とした。グリコアルブミンは、4 ヶ月後に 25 % 前後まで改善した。一方、インスリン分泌能は、2010 年 9 月の段階で入院時と比較し、CPR (随時) 1.2 ng/ml と低下はあるものの枯渇はしていなかった。

入院時、甲状腺関連自己抗体は陽性であり、自己免疫性甲状腺疾患の合併が考えられた。甲状腺ホルモン値はほぼ正常範囲であったが、TSH が感度以下であった。経過観察中、甲状腺ホルモンの値は徐々に低下傾向を示し、TSH は逆に上昇し正常上限をこえるようになったため、甲状腺機能の低下が示唆された (Table 2)。本例では、副腎・下垂体ホルモンは正常範囲であり副腎不全を認めず、アジソン病の合併は否定的である。HLA の検索において、血清型タイピングで HLA-DR4, DNA タイピングでハプロタイプ (HLA DRB1\*0405-DQB1\*0401) で、1 型糖尿病の疾患感受性の HLA 有しており、急性発症 1 型として矛盾しないと考えら

**Table 2** Time course of thyroid function tests

			2009.12	2010.2	2010.5	2010.6	2010.7	2010.9	2010.10	2011.1
TSH	$\mu\text{U/ml}$	0.45-3.70	<0.03	0.06	0.28	1.47	3.44	9.31	6.19	10.98
FT <sub>3</sub>	pg/ml	2.5-3.9	2.4	2.2	2.2	1.8	2.2	1.9	1.5	2.3
FT <sub>4</sub>	ng/dl	0.58-1.64	1.17	0.66	0.69	0.53	0.67	0.54	0.59	0.56
TRAb	ng/dl	$\pm 15\%$	17.4						18.4	
TgAb	U/m	<0.3	4.7						<0.3	
Tg	ng/ml	16-36							142	
TPOAb	U/ml	<16							75.9	

TRAb (anti-TSH receptor antibody), TgAb (anti-thyroglobulin antibody), TPOAb (anti-thyroid peroxidase antibody)

**Table 3** HLA typing

Serum		
HLA-DR		DR4
DNA typing		
DRB1	04 : 05	04 : 10
DQB1	04 : 01 : 01	03 : 02 : 01
DQA1	03 : 03	

れた (Table 3).

## 考 察

1 型糖尿病の急性発症では、著明な脱水やケトアシドーシスを契機に診断される場合が多い。本症例はアシドーシスや脱水症状を認めず、随時血糖値、HbA1c およびグリコアルブミンの異常高値があり、持続高血糖を疑わせるのみであった。血中ケトン体のうちアセト酢酸と 3-ヒドロキシ酪酸は強い酸性物質でアシドーシスを誘発する。通常腎臓より排出されるが、低分子のため、容易に透析で除去できる。腎機能正常者では、高血糖が高浸透圧利尿をもたらす、脱水、低ナトリウム血症や低容量性ショックなどの合併症を引き起こす。本症例は、高血糖および高尿素窒素濃度のため高浸透圧血症を認めるが、無尿のため浸透圧利尿は起こりえない。むしろ溢水傾向があったため、細胞内脱水をきたさず、脱水症状を呈さなかったものと考えられる。透析患者では、非腎不全の糖尿病患者に比して糖尿病性ケトアシドーシスの発症が極めて稀である<sup>5)</sup>。荒木らは糖尿病性腎症が原疾患である 1 型糖尿病血液透析患者に合併した糖尿病性ケトアシドーシスの症例を報告している<sup>6)</sup>。この報告では、インスリン大量投与で血糖値は改善せず、血液透析療法にて速やかに血糖値、アシドーシスが改善された。透析が糖尿病性ケトアシドーシスの酸塩基平衡や代謝異常をいかに速やかに改善できるかを示唆している。稀ながら、維持透析中に発症した IDDM や緩徐進行 1 型糖尿病

(SPIDDM) の報告もある<sup>7,8)</sup>。前者は GAD 抗体陰性でありケトアシドーシスを発症しており劇症 1 型糖尿病であった可能性が高い。後者は GAD 抗体弱陽性であるが、ステロイド糖尿病の既往があり、今回の症例とは背景が異なる。今回我々が経験した症例は、ある程度以前に 1 型糖尿病を発症していたと推定されるが、週 3 回の維持透析中であり、酸塩基平衡が透析により補正されたため、ケトアシドーシスを起こさなかったものと考えられる。

入院時の血清 CPR はインスリン値に比較してかなり高値であった。C ペプチドはインスリンに比べ代謝が遅く、本来腎臓で尿中に排泄されるため、慢性腎不全患者では血清 CPR/IRI 比が高くなることが多い。また、GH は高血糖で分泌抑制されるが、慢性腎不全時には高値をとることが知られている。IRI 値は  $2.9 \mu\text{U/ml}$  でインスリン分泌は完全涸渇に至っておらず、腎不全でインスリン自体の代謝も遅くなっていたため、インスリン依存状態に至らなかった可能性が高い。しかし、血糖  $382 \text{ mg/dl}$  に対しての IRI としては低値でありインスリン分泌低下が存在し、高血糖は正に外因性のインスリンが必要な状態であったと思われる。

本症例では、グリコアルブミンが HbA1c に比較して異常高値であった。本林らは、グリコアルブミンが 94.1% の症例を報告している<sup>9)</sup>。高血糖が持続した場合、本来は糖化を受けないアルブミンのアミノ酸残基まで糖化を受けるためグリコアルブミン/HbA1c 比が上昇することを明らかにした。さらに、慢性腎不全に伴う透析患者でもグリコアルブミン/HbA1c 比が上昇することが報告されている<sup>10)</sup>。

入院時甲状腺ホルモンはほぼ正常範囲であったが、TSH が感度以下に抑制されていた。TSH の抑制は一過性であったことから、破壊性甲状腺炎を来していたと推測された。透析患者では甲状腺機能異常は 9.5% に認められ、非腎不全患者の約 10 倍と高頻度である<sup>11)</sup>。腎不全では 5' 脱ヨウ素酵素の低下により低 T3 値を示すようになるが、TSH は通常は正常範囲内で留

まることが多い。尿毒症期に至ると、T3、T4はともに低値になるが、TSHは10  $\mu$ U/mlを越えないとされる<sup>11)</sup>。しかし、本例ではTSHは経過中10  $\mu$ U/mlを越え、TPO抗体が陽性であり、自己免疫性甲状腺疾患による甲状腺機能低下であると考えられた。TSH受容体抗体 (TRAb) はポリクローナルIgGで、甲状腺刺激活性をもつTSAbと阻害活性をもつTSBAbとがある<sup>12)</sup>。本例ではTSH受容体抗体が弱陽性で持続しているが、甲状腺機能は低下へ移行しており、甲状腺刺激活性をもたない抗体と考えられる。橋本病経過中に発症する無痛性甲状腺炎ではTSH受容体抗体が原則的に陰性であるが、ごく稀に弱陽性の場合も知られている。本症例においてTRAbは持続陽性であり、何らかの機序による一過性の破壊性甲状腺炎の後に、阻害活性をもつTSBAbによって甲状腺機能が抑制された可能性もある<sup>12)</sup>。

1型糖尿病に合併する自己免疫疾患では、自己免疫性多内分泌腺症候群 (autoimmune polyglandular syndrome, APS) が知られている<sup>13)</sup>。APS 1型、2型、4型ではAddison病を合併する。本症例では、副腎機能は正常で、Addison病の合併はないと考えられるため、否定的である。一方、悪性貧血の既往があり、APS 3型の可能性が高いと考えられた。APS 3型はAPS 1型、2型に比べ、その成因については報告が少ないが、疾患感受性、疾患抵抗性のHLAが報告されている<sup>14)</sup>。本症例ではGAD抗体が高値であり、自己免疫性甲状腺疾患の合併例ではGAD抗体価が高値であることが知られている<sup>15)</sup>。SPIDDMでは、GAD抗体が急性発症1型糖尿病とは異なるエピトープを認識して、抗体価が高値を示すことが指摘されているが<sup>16)</sup>、我々が経験した症例もSPIDDMであった可能性は否定できない。しかし、本症例にHLAは、SPIDDMに多いとされるHLA-DR4-DQA1\*3010-B1\*0401ではなかった。通常の日本人1型糖尿病に多い型でありAPS 3型の感受性HLAのDRB1\*0405、DQB1\*0401を示した<sup>13)</sup>。本症例は、明らかな神経障害や網膜症は認めず、糖尿病罹病歴は数ヶ月の短期間と推測され、通常の1型糖尿病の新規発症と考えた。免疫応答の異常が、Th2細胞からTh1細胞優位に、制御性T細胞から自己反応性T細胞優位に偏位させることにより、1型糖尿病では $\beta$ 細胞障害が引き起こされる。透析患者では、抗原提示細胞である樹状細胞のサブタイプ数の割合が変化し、その結果Th1/Th2比が上昇するとの報告もある<sup>17)</sup>。遺伝的素因に加えて、慢性腎不全に伴う免疫能の異常が1型糖尿病を誘発した可能性も推測される。

今回我々は、橋本病を合併した非糖尿病性の慢性腎不全で維持透析中に新規発症した1型糖尿病の1例を経験した。維持透析中では著明な脱水やアシドーシス

を起こしにくく、高血糖症状も軽微である可能性も高い。本症例では、HLAの検索によって自己免疫の遺伝的素因が存在することが証明され、加えて慢性腎不全という環境因子が免疫異常を惹起し、1型糖尿病発症した可能性が想定される。非糖尿病性の維持透析中の患者でも、定期的な血糖値の測定は必要であると考えた。さらに、急性の高血糖を呈する透析患者には、悪性疾患の除外とともにGAD抗体の測定が重要であると考えられた。

本演題の要旨は第44回日本糖尿病学会北海道地方会(札幌)において発表した。

本論文は第44回日本糖尿病学会北海道地方会よりの推薦論文である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：特になし

## 文 献

- 1) 糖尿病診断基準に関する調査検討委員会(2010)糖尿病診断基準に関する調査検討委員会報告. 糖尿病 53: 450-467
- 2) 日本透析医学会編(2011)図説 わが国の慢性透析療法の現況 2010年12月31日現在, p 3
- 3) Finne P, Reunanen A, Stenman S, Groop PH, Grönhagen-Riska C (1995) Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. JAMA 294: 1782-1787
- 4) 葛谷英嗣, 井田達也, 辻井 悟, 大石まり子(1994)糖尿病の疫学に関する研究 成人発症IDDM (厚生省S). 平成5年度糖尿病調査報告, 厚生省, p 28-30
- 5) Lararus JM, Denker BM, Owen WFJ (1995) Organ system abnormalities in hemodialysis. In: The Kidney. 5th Edit, Brenner BM, Rector FCJ (eds) W.B. Saunders, Philadelphia, p 2453
- 6) 荒本英雄, 大門正一郎, 松田哲久, 宮崎良一, 藤田幸雄, 紺井一郎(1997)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
- 7) 阿部理恵, 三戸部倫大, 高橋元洋, 望月隆弘, アオヤギカズミ (2000) 高齢でIDDMを発症したと考えられる透析患者の一例. 日腎会誌 42: 567
- 8) 原田幸児, 赤井靖宏, 山口通雅, 田中賢治, 本宮康樹, 金内雅夫, 本宮善樹, 斎藤藤彦(2008)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. 日本透析医学会雑誌 41 (Suppl. 1): 655
- 9) 本林玲子, 高妻卓司, 山本 保, 染谷泰寿, 横山淳一, 大西明弘(2007)グリコアルブミンが著しく高値症例の

- 治療経過におけるアルブミン構造変化と糖化部位に関する研究. 糖尿病 50 (suppl.1) : S-85
- 10) Inaba M, Okuno S, Kumeda Y, Yamada S, Imanishi Y, Tabata T, Okamura M, Okada S, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y; Osaka CKD Expert Research Group (2007) Glycated albumin is a better glycemic indicator than glycated hemoglobin values in hemodialysis patients with diabetes: effect of anemia and erythropoietin injection. *J Am Soc Nephrol* 18: 896-903
  - 11) Kapstein EM (1996) Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocr Rev* 17: 45-63
  - 12) Takasu N, Yamashiro K, Ochi Y, Sato Y, Nagata A, Komiya I, Yoshimura H (2001) TSBAb (TSH-stimulation blocking antibody) and TSAb (thyroid stimulating antibody) in TSBAb-positive patients with hypothyroidism and Graves' patients with hyperthyroidism. *Horm Metab Res* 33: 232-237
  - 13) 清水 力, 千葉仁志, 小池隆夫(2006)自己免疫性内分泌症候群(1型, 2型, 3型, 4型)“新領域別症候群シリーズ No.3 内分泌症候群 III”. 別冊日本臨牀, 日本臨牀社, p 565-570
  - 14) Hashimoto K, Maruyama H, Nishiyama M, Asaba K, Ikeda Y, Takao T, Iwasaki Y, Kumon Y, Suehiro T, Tanimoto N, Mizobuchi M, Nakamura T (2005) Susceptibility alleles and haplotypes of human leukocyte antigen DRB1, DQA1, and DQB1 in autoimmune polyglandular syndrome type III in Japanese population. *Horm Res* 64: 253-260
  - 15) Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y, Yamaguchi Y, Akazawa S, Nagataki S (1994) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 43: 80-86
  - 16) Kobayashi T, Tanaka S, Okubo M, Nakanishi K, Murase T, Lernmark A (2003) Unique epitopes of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in slowly progressive type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4768-4775
  - 17) 安藤 稔, 土谷 健, 矢吹恭子, 新田孝作(2008)血液透析患者における末梢血中樹状細胞サブタイプ数の解析. 透析会誌 41 : 377-382

– Abstract –

---

**Type 1 Diabetes Developing in a Dialysis Patient with Nondiabetic End-stage Renal Disease**

Yukihiro Fujita<sup>1)</sup>, Kanaki Ishizeki<sup>1)</sup>, Tomoya Hirayama<sup>2)</sup>, Mari Ishida<sup>2)</sup>, Hironori Ishida<sup>2)</sup>,  
Jun Honjo<sup>1)</sup>, Atsuko Abiko<sup>1)</sup> and Masakazu Haneda<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Metabolism and Biosystemic Science, Department of Internal Medicine,  
Asahikawa Medical University, Asahikawa, Hokkaido, Japan

<sup>2)</sup>Kitasaito Hospital, Asahikawa, Hokkaido, Japan

We report a dialysis patient with nondiabetic end-stage renal disease (ESRD) whom we subsequently diagnosed as having type 1 diabetes and chronic thyroiditis. A 62-year-old woman undergoing hemodialysis for 19 years due to nondiabetic ESRD first evidenced severe hyperglycemia ( $\geq 500$  mg/dl, nonfasting plasma glucose) in December 2009. Her laboratory data showed marked hyperglycemia, i.e., nonfasting plasma glucose of 382 mg/dl, HbA1c of 14.4 %, and glycated albumin of 82.7 %. Presumably because of hemodialysis, however, she had neither acidosis nor dehydration. Anti-GAD antibody was detected at 5190 IU/ml, so we diagnosed her as having type 1 diabetes. She was also diagnosed as having autoimmune thyroid disease since several thyroid autoantibodies were positive. Intensive insulin therapy quickly restored glycemic control. This case suggests that we should consider both testing for anti-GAD antibody and excluding malignancy in dialysis patients with acute hyperglycemia.

J. Japan Diab. Soc. 55(6): 404~409, 2012

---