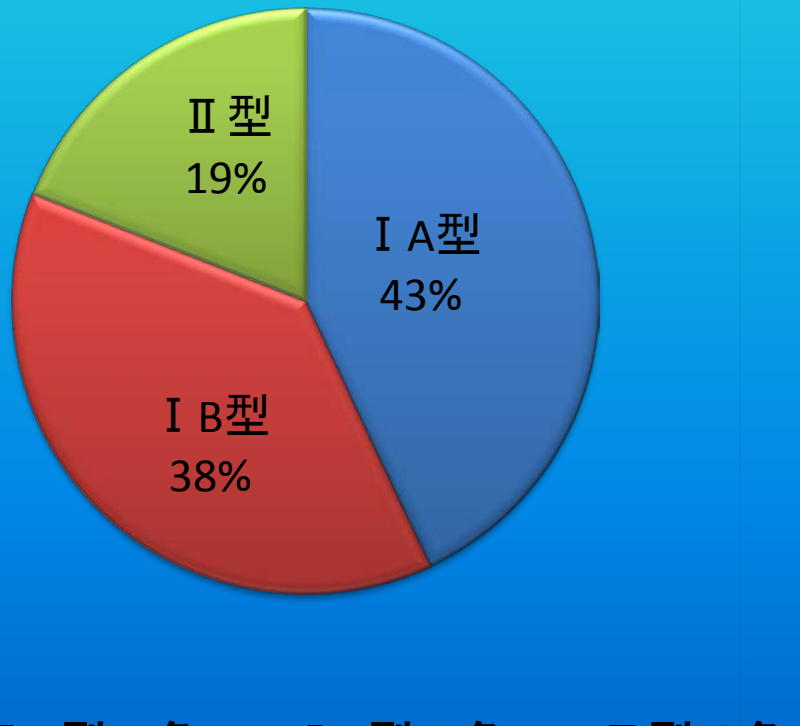
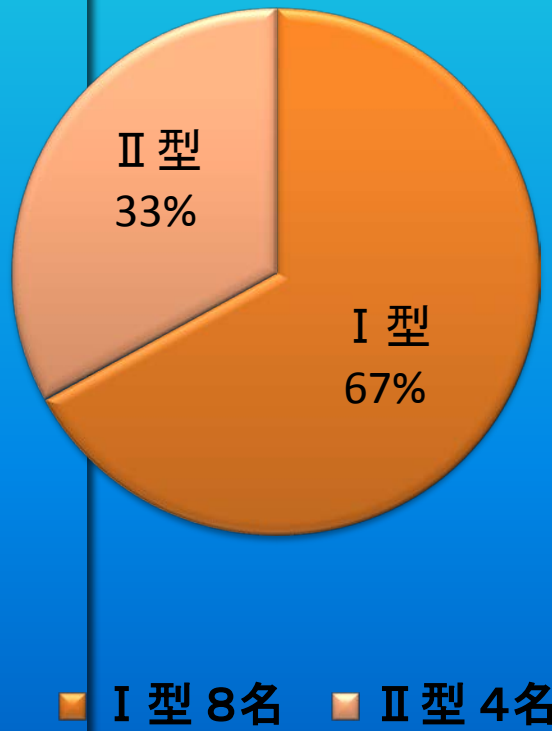
当科3年間（2007～2010年）のBrittle型糖尿病

Brittle型糖尿病：総数16名



インスリン抗体陽性：総数12名



（症例1） 51歳　M　　SPT1A・IDDM+PGA症例

【主　訴】低血糖性昏睡・痙攣

【現病歴】

1992年（35歳）健診にて糖尿病指摘され近医総合病院受診。

Ⅱ型糖尿病としてSU剤等内服治療開始になる。

2001年（44歳）血糖悪化にてインスリン導入。N（0-0-0-10）、R（8-8-8-0）、TDI34U/日のMDI療法開始。度々無自覚性低血糖発作を繰り返し乗用車運転中に生じた際は自損事故も起こしている。

2004年（47歳）右足の低温熱傷で別の病院（前医）にかかり、以後糖尿病治療もそこに移る。しかし低血糖発作と血糖コントロール不良は続き、意識消失を繰り返していた。（HbA1cは10-12%で推移。）

2008年（51歳)12月5日未明意識レベル300、血糖Lowの低血糖性昏睡・痙攣状態で前医に救急搬送された後、当院に転院となる。

【既往歴】2001年バセドウ病　内服療法は2004年以降自己中断していた。

【生活歴】職業：宅配のトラックでの集配業　喫煙：30本/日　飲酒：ビール350ml/日　連日/週

【現　症】

当院搬送時意識レベル20、頭部CT・MRI：異常なし。CXR、胸部CT上誤嚥性肺炎合併していた。

入院後持続ブドウ糖入り輸液とステロイド、グルカゴン等施行し血糖は改善したものの意識障害は遷延した。

第3病日には意識回復。

第4病日から経口摂取可能となった。

誤嚥性肺炎は抗生剤輸液にて軽快した。

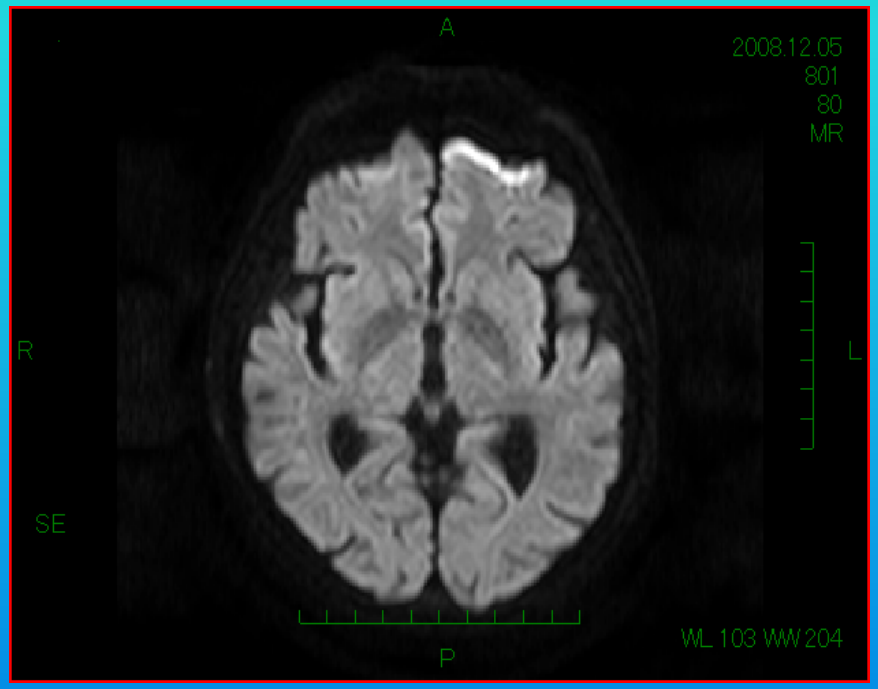
意識レベル改善後は麻痺等はみられなかったが、低血糖性脳症にて記銘力障害、失見当識を遷延性に認めた。

【入院時身体所見】

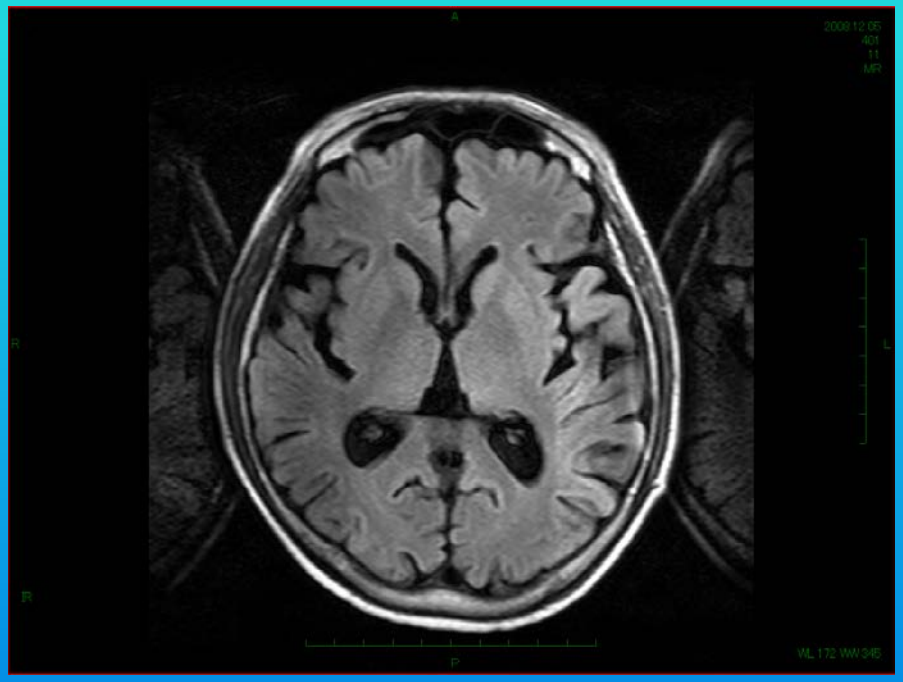
身長：172cm　体重：46.8kg　IBW：65kg　BMI：15.8

眼底検査：福田A-Ⅳ+P、M / A-Ⅲ+P

頭部MRI



DWI
新規梗塞所見なし



Flair
新規梗塞所見なし

【入院時胸部単純CT】

右中下葉の肺炎像

【入院時血液検査】

（血液生化学）

WBC：8700/μl	TP：6.8g/dl	BUN：10.3mg/dl	HbA1c：9.8%
RBC：377x 10^4/μl	Alb：3.0g/dl	Cr：0.50 mg/dl	血中β-ケトン：0.8mmol/l
Hb：10.9g/dl	T. Bil：0.5mg/dl	Na：134mEq/l	ケトン体分画
PLT：29.8x10^4/μl	GOT：58U/l	K：3.8mEq/l	総ケトン体：916 μmol/l
MCV:85.7fL	GPT：21U/l	Cl：93mEq/l	アセト酢酸：223μmol/l
MCH：28.9pg	γGTP：57U/l	BS：273mg/dl	3HBA：693μmol/l
MCHC:33.7%	ALP：249 U/l	CRP：0.21mg/dl	
	LDH：291U/l		
	CPK：985U/l		
	AMY：55U/l		

（動脈血ガス分析）pH:7.555　pCO2:37.3　pO2:119.8　HCO3:32.2　BE:9.4

【入院時検尿】

24h蓄尿Alb：32.2mg/日

【入院後経過】
意識レベルおよび誤嚥性肺炎の改善から食事摂取可能となった。
インスリン自己注療法を再開するにあたり、前医での速効型/中間型のMDI（R:10-10-10/N:0-0-0-10)から持効型/超速効型インスリンによるMDI（Q（L):10-10-10/G:0-0-0-10）に変更した。
しかし低血糖が頻回に認められ、特に食後60分に低血糖を生じることがあった。空腹時180mg/dlで超速効型インスリン6U皮下注後40分後にLow、意識レベル300のこともあった。低血糖にならない場合は同一条でBS300mg/dl以上である。いわゆるBrittle型を呈していたため、胃蠕動障害の可能性が示唆されたがそれにしても血糖の低下が著しいため、グルカゴンをはじめとするインスリン拮抗ホルモンの反応不良ないしは低下が予想された。

（入院時糖尿病関連検査結果）

【膵ラ氏島関連自己抗体】
抗GAD抗体：26.2U/ml
抗IA2抗体：0.4U/ml未満

【その他自己抗体】
インスリン抗体：23.8％
抗TPO抗体：115.0IU/ml
TSH受容体抗体：14.1IU/l

抗核抗体：40倍未満
抗副腎皮質抗体：陰性
抗胃壁細胞抗体：80倍
（ガストリン：3570pg/ml）

【内因性インスリン分泌能】
24h蓄尿CPR：2μg/日
（24hCCr：215.3l/day）
空腹時血中CPR:0. 1ng/ml
空腹時血中インスリン：1.6μU/ml

【甲状腺機能】
TSH：0.30μIU/ml
fT4：1.08ng/dl
fT3：2.1 pg/ml

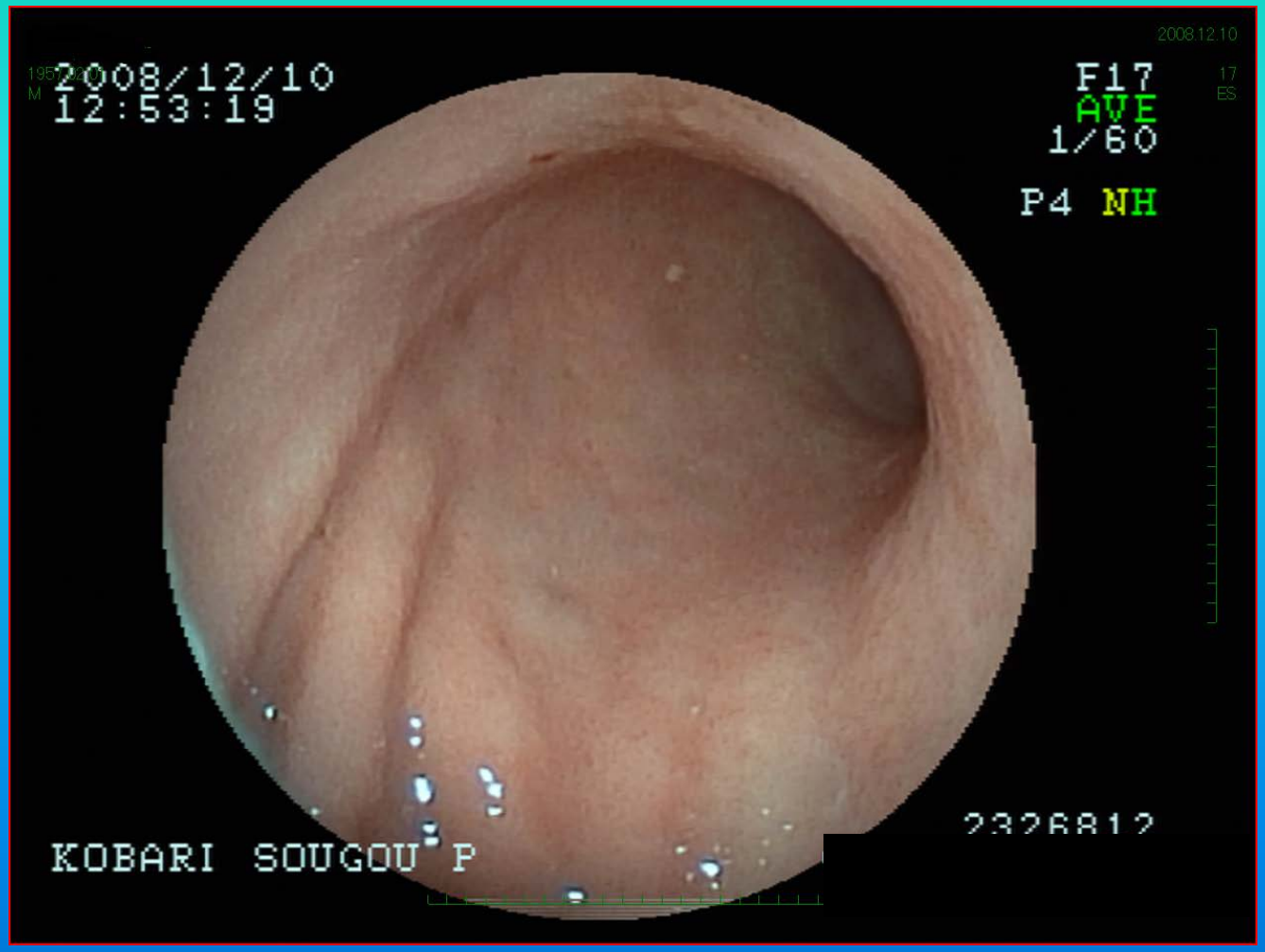
【インスリン拮抗ホルモン】
ACTH：54pg/ml
コルチゾール：8.5ug/dl
尿中遊離コルチゾール：8.2μg/日

【迅速ACTH負荷試験】

	前	30分	60分
コルチゾールμg/dl	8.1	13.7	15.4
ACTHpg/ml	64	63	69

【Helicobacter Pylori IgG Ab】 陰性

胃内視鏡



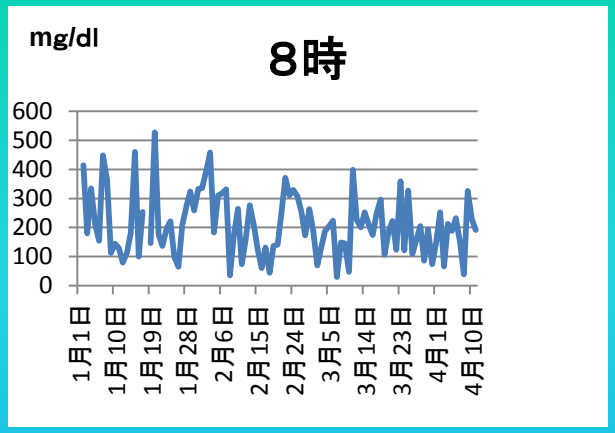
萎縮性胃炎の所見
アセトアミノフェン排泄能試験にて排泄能低下がみられた。

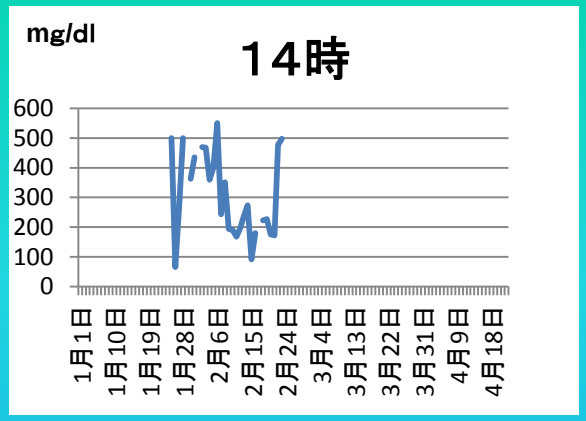
ＩＡ型糖尿病（特に病歴とGAD持続陽性から緩徐進行性Ｉ型糖尿病）でIDDM状態であり、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、副腎機能不全症、胃無力症を合併した多腺性自己免疫症候群の状態と考えられた。

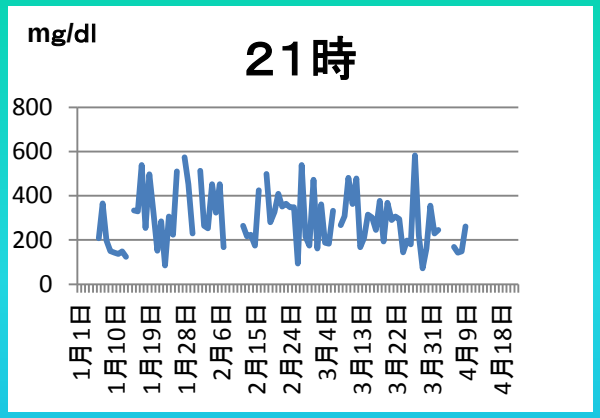
PSL5mg/日の就寝前投与開始し最終的に10mg/日にて極端な朝の空腹時低血糖は消失した。

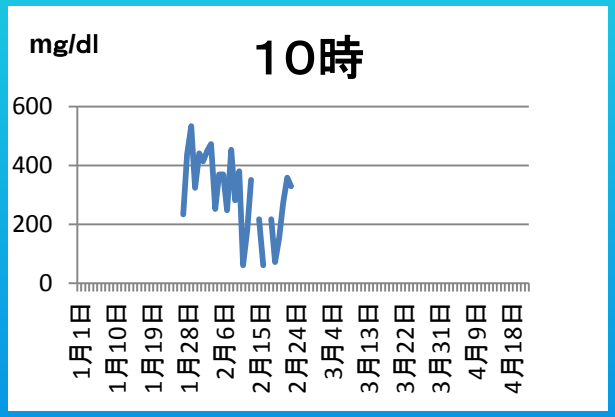
インスリン抗体があることからアナログ製剤でのコントロールを目指したが、胃無力症による食後低血糖を内服薬や超速効型インスリンの食後打ちで試したが効果がなかった。

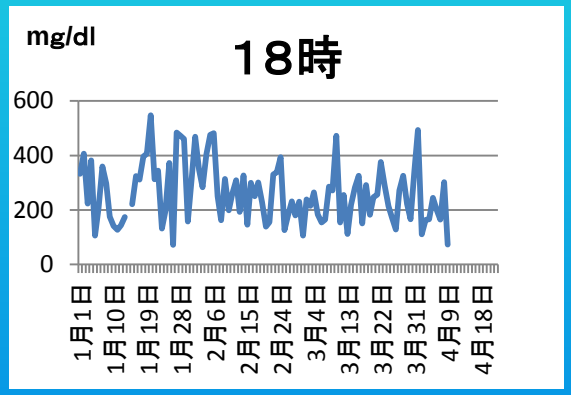
Bolusインスリンを超速効型から速効型に戻して対応し良好となった矢先、空腹時血糖500mg/dl台に悪化。甲状腺中毒症と判明し、MMIによるバセドウ病治療を開始した。

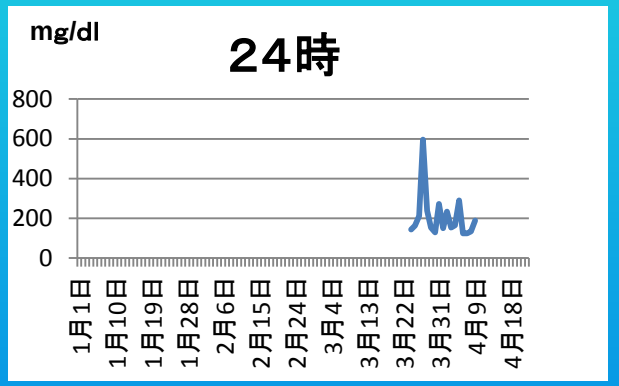


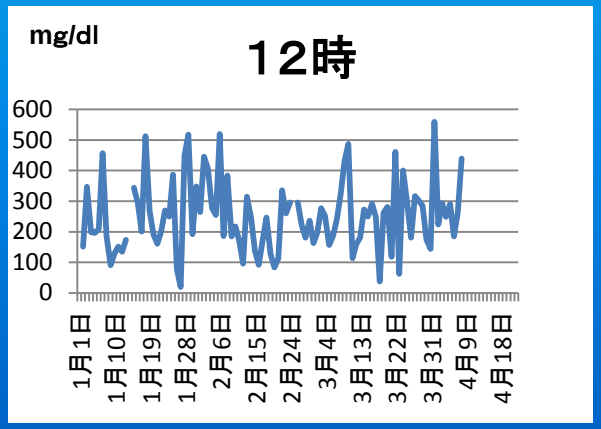


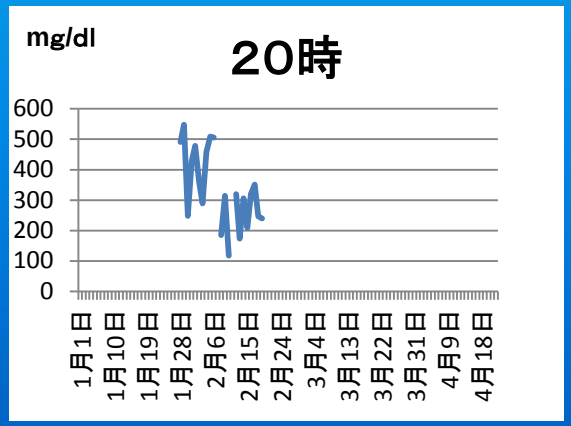












入院後血糖の経過

変動が激しいのがわかる。

MMI開始し高血糖是正できたものの依然として食後低血糖のコントロールが困難なため、CSIIを導入。

Basal：0.7U/h,

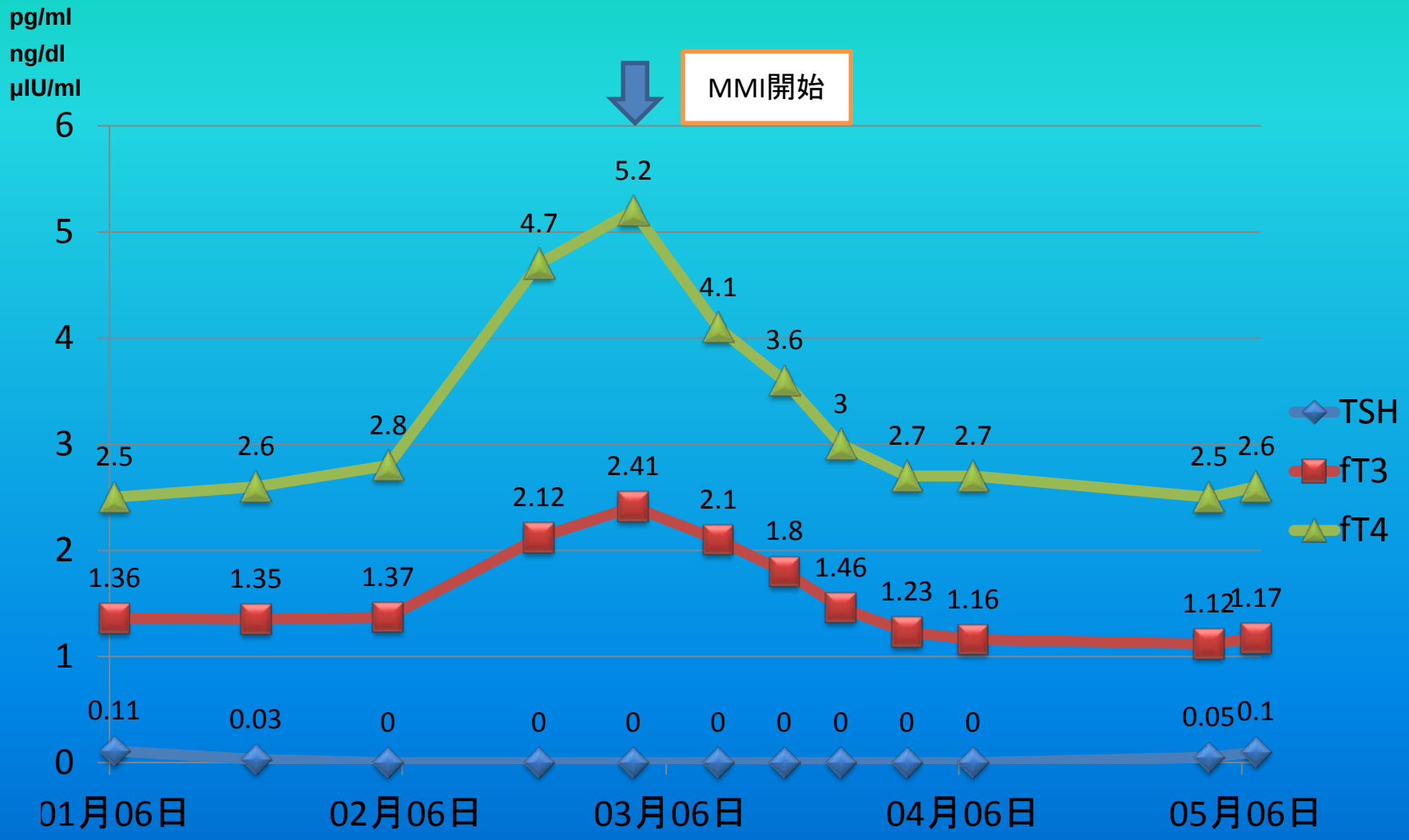
Bolus：Square　Wave　2h：7－7－7　にて安定。

退院となった。

これまでの度重なる低血糖性脳症による記銘力障害や、もともと自己中心的な行動が多い性格のため、退院後はCSIIの補充、キット交換の度、毎週時間外外来で奥さんとともに指導し、2カ月でCSIIを完全に使いこなせるようになった。

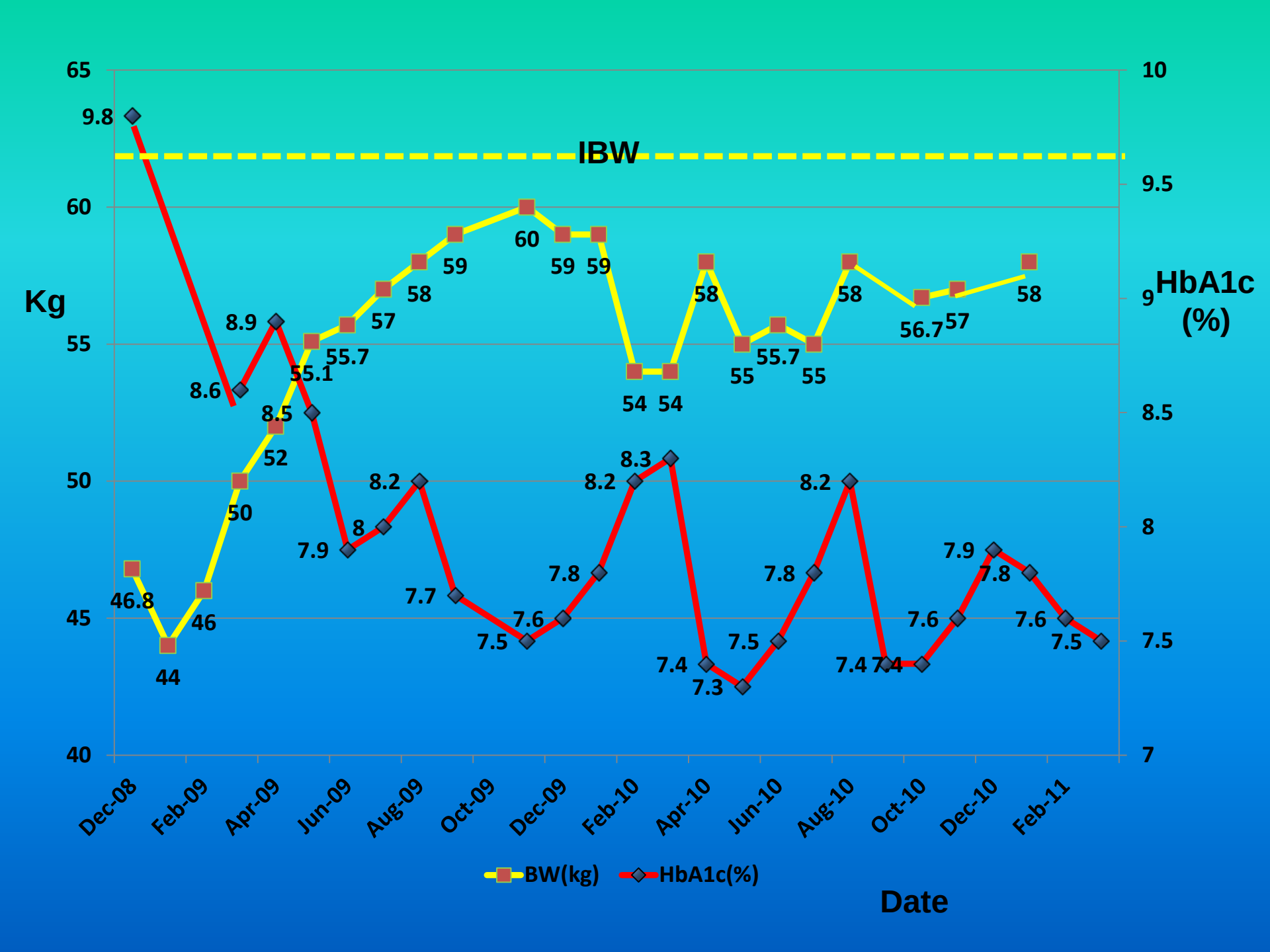
車の運転の禁止、低血糖時のグルカゴン筋注の家人への指導、飲酒の禁止、トラブル時の主治医携帯電話番号の配布等で外来治療を実現した。

甲状腺関連検査推移


pg/ml
ng/dl
μIU/ml
MMI開始
6
5
4
3
2
1
0
5.2
4.7
4.1
3.6
3
2.7
2.7
2.5
2.6
2.8
2.6
2.5
2.41
2.12
2.1
1.8
1.46
1.23
1.16
1.12
1.17
1.36
1.35
1.37
0.11
0.03
0
0
0
0
0
0
0
0
0.05
0.1
01月06日
02月06日
03月06日
04月06日
05月06日
TSH
fT3
fT4

CSII導入2年後の問題点

- 低血糖は飲酒時、親子喧嘩でハンスト時や食事摂取しなかった場合を除きなくなる。
- 2011/1月昼同窓会に出席。（初めての一人での外出）昼のBolusを打たず、帰宅後16時、18時、21時、24時と連続してBolus投与。指示量の4倍量を使用し、翌朝低血糖昏睡でいるところを家人が発見。直ちに妻がグルカゴン皮下注しBSはLowから160mg/dlになるが意識戻らず救急要請。CSIIの履歴から判明。
- 入院後意識レベルは回復。脳MRIでは問題ないが低血糖性脳症の後遺症は重度。高次脳機能障害があり、現時点でインスリン自己注射不可状態。


65
60
55
50
45
40
Kg
10
9.5
9
8.5
8
7.5
7
HbA1c (%)
IBW
9.8
8.6
8.9
8.5
7.9
8
8.2
7.7
7.5
7.6
7.8
8.2
8.3
7.4
7.3
7.5
7.8
8.2
7.4
7.4
7.6
7.9
7.8
7.6
7.5
46.8
44
46
50
52
55.1
55.7
57
58
59
60
59
59
54
54
58
55
55.7
55
58
56.7
57
58
Dec-08
Feb-09
Apr-09
Jun-09
Aug-09
Oct-09
Dec-09
Feb-10
Apr-10
Jun-10
Aug-10
Oct-10
Dec-10
Feb-11
BW(kg)
HbA1c(%)
Date

（症例2）K.F　78歳F　　SPT1A・IDDM+PGA+インスリン抗体症例

【主　訴】低血糖性昏睡・痙攣

【現病歴・既往歴】

35歳　バセドウ病にて放射性ヨードで治療

55歳　近医にてⅡ型糖尿病の診断で内服開始

56歳　血糖悪化しインスリン療法開始。

64歳　慈恵医大柏にてⅠ型の診断。

ランタス14U+ノボペン6-6-6

低血糖発作頻回に認める。

65歳　当院腎臓内科でF/U開始。

68歳　甲状腺機能低下にてチラーヂン内服開始

たびたび重症低血糖で時間外救急受診を繰り返していた。

HbA1c:10.0%に対して痙攣・意識障害伴う低血糖を生じる奇異性低血糖状態のため当科紹介となる。

（初診時糖尿病関連検査結果）

【膵ラ氏島関連自己抗体】

抗GAD抗体：5.3U/ml

抗IA2抗体：0.4U/ml未満

【その他自己抗体】

インスリン抗体：46.6%

抗TPO抗体：4.2IU/ml

TSHr抗体：9.2IU/l

抗核抗体：40倍未満

抗副腎皮質抗体：陰性

抗胃壁細胞抗体：陰性

（ガストリン136pg/ml）

【内因性インスリン分泌能】

24h蓄尿CPR：1μg/日

空腹時血中CPR:0. 1 以下

空腹時血中インスリン：35.4μU/ml

【インスリン拮抗ホルモン】

ACTH：69pg/ml

コルチゾール：14.9ug/dl

尿中遊離コルチゾール：12μg/日

【甲状腺機能】

TSH：0.06μIU/ml

fT4：1.17ng/dl

fT3：2.1pg/ml

【Helicobacter Pylori IgG Ab】 陰性

経過

入院後も血糖コントロールに難渋した。

日中の高血糖、夜間～明け方の重症低血糖の是正が困難でインスリン抗体の乖離による奇異性低血糖と考えられた。

以上からSPT1A・IDDM+PGA+インスリン抗体による奇異性低血糖症例と診断。

ヒトインスリンをアナログインスリンに変更後、抗体価は半減したが朝の低血糖が是正できなかった。

CSIIを導入し、日中の血糖はかなり安定したが、夜間の低血糖はコントロール困難であった。

血漿交換を5回施行した結果、奇異性低血糖は消失。

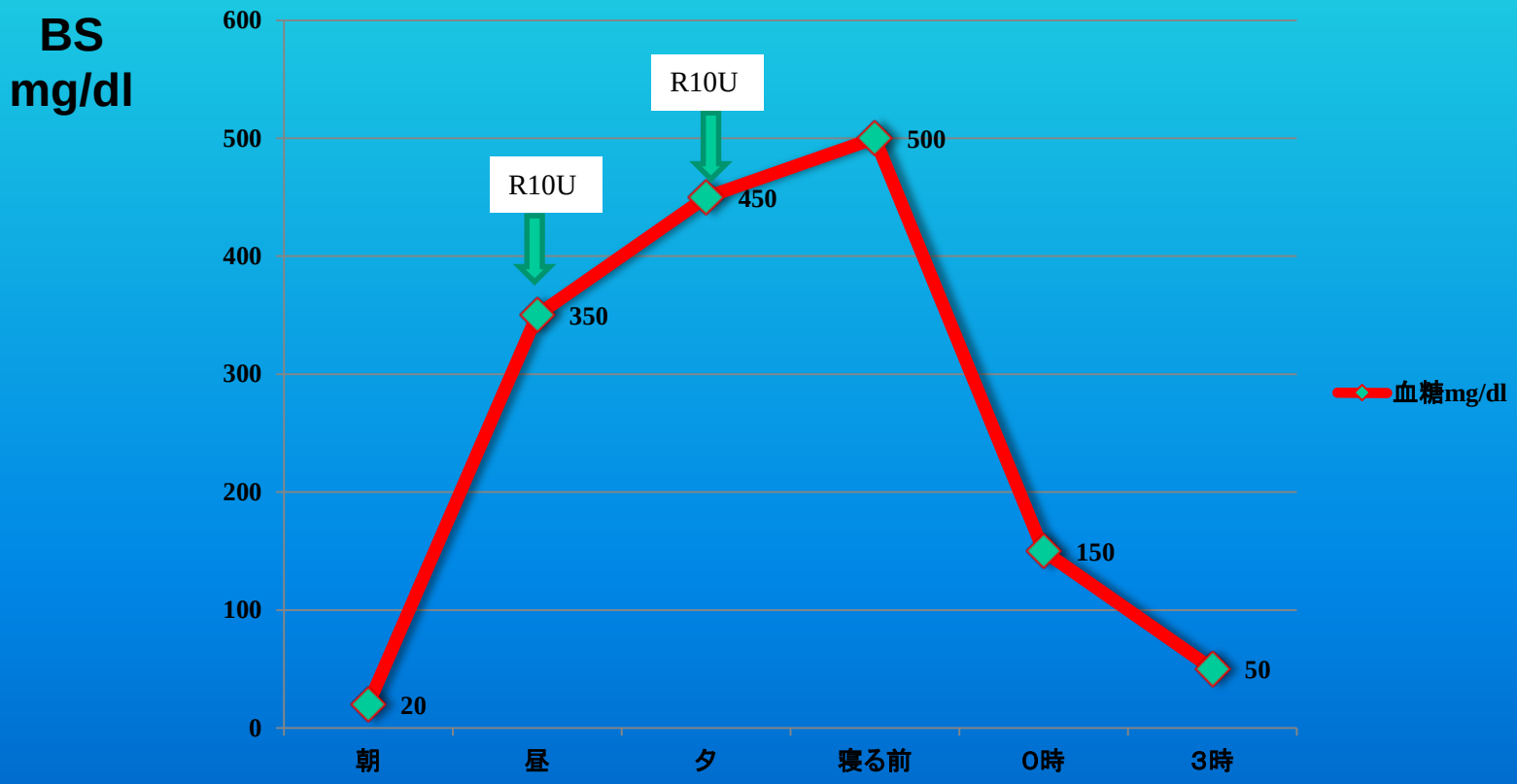
Scatchard解析は保険上できなかったが、親和性が低く結合能が高い抗体と考えらえた。

血漿交換後の抗体再上昇を抑えるためアザチオプリンを使用した際、重症薬疹、肝障害きたし中止。高齢のためPSL10mg/日を維持量とした。

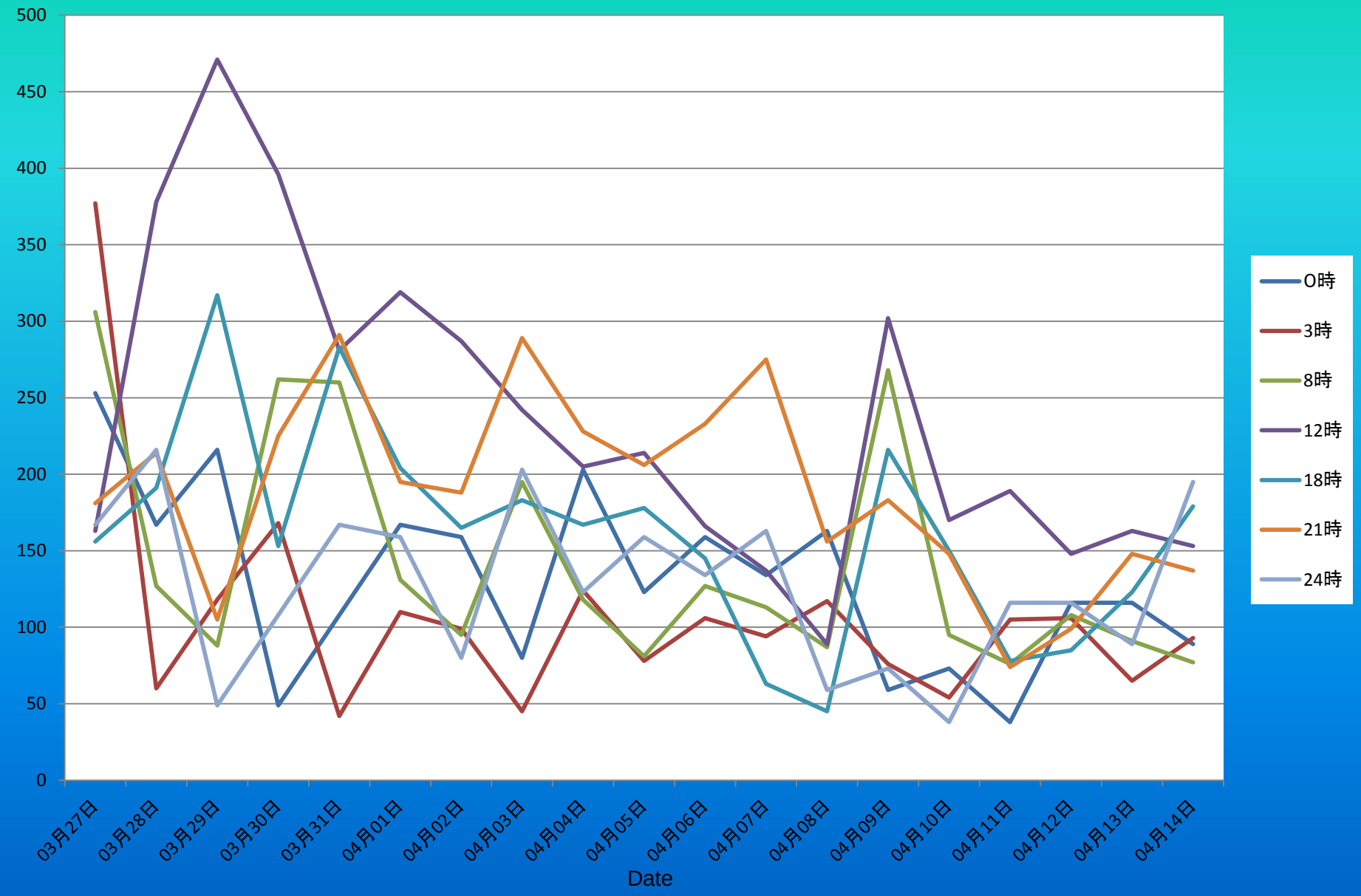
CSII操作困難からBolusはPenで対応したが、 Lisproのデバイスでないと操作ができず、これで退院とした。

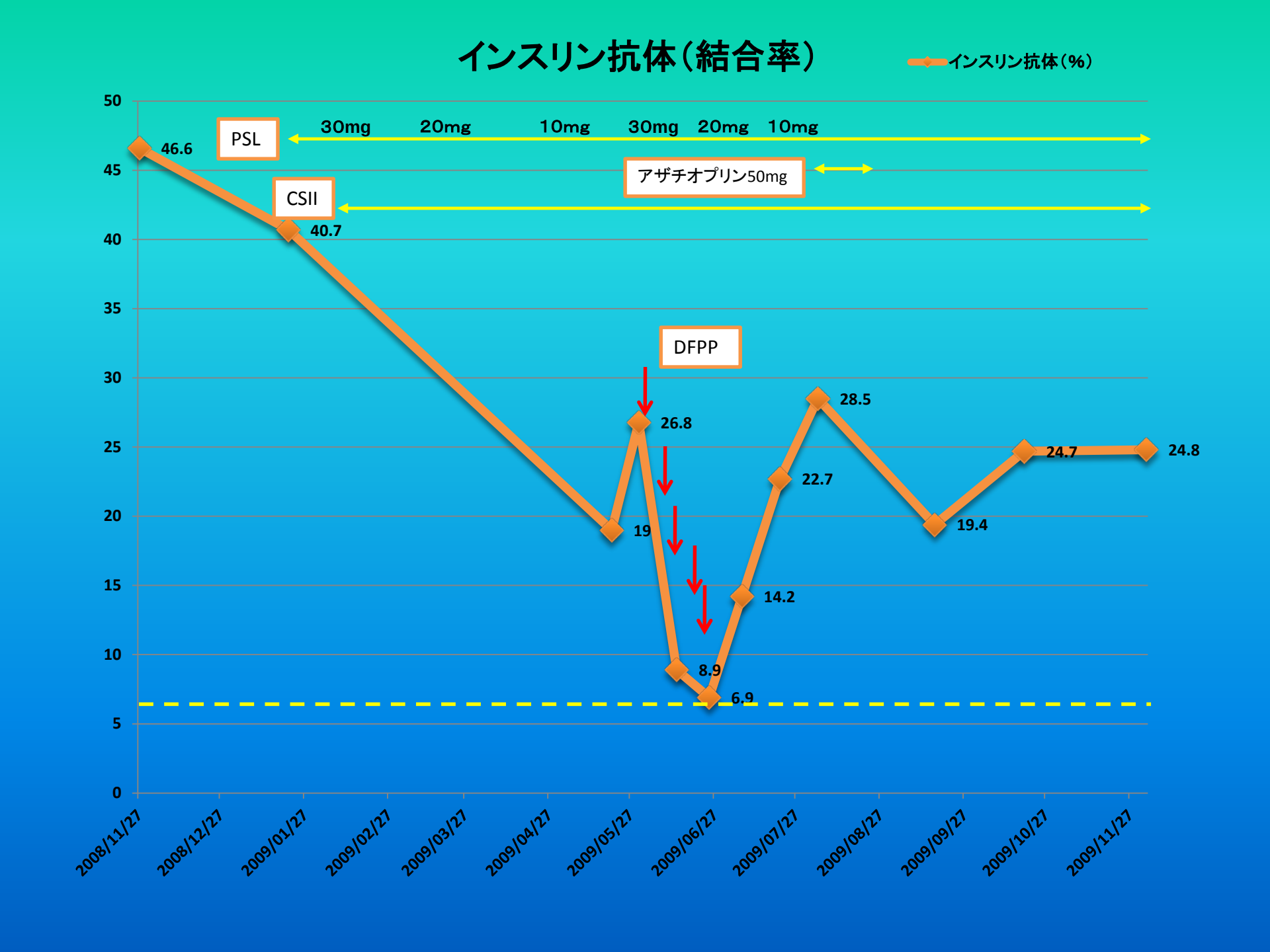
インスリン抗体による
血糖の奇異性変動

HbA1c:9-10%なのに低血糖頻回

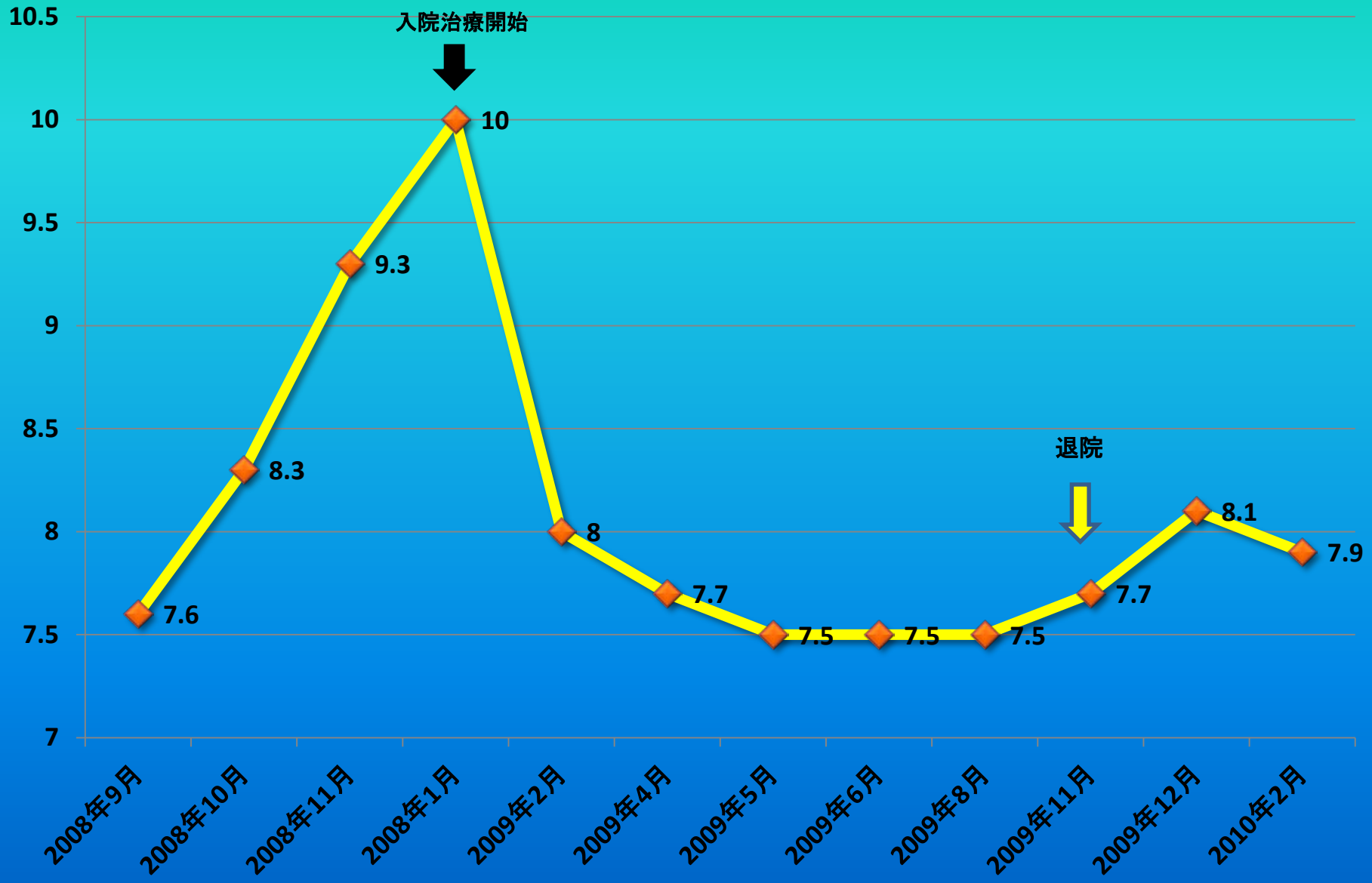


CSIIによるBSコントロールの推移－治療開始3週間－

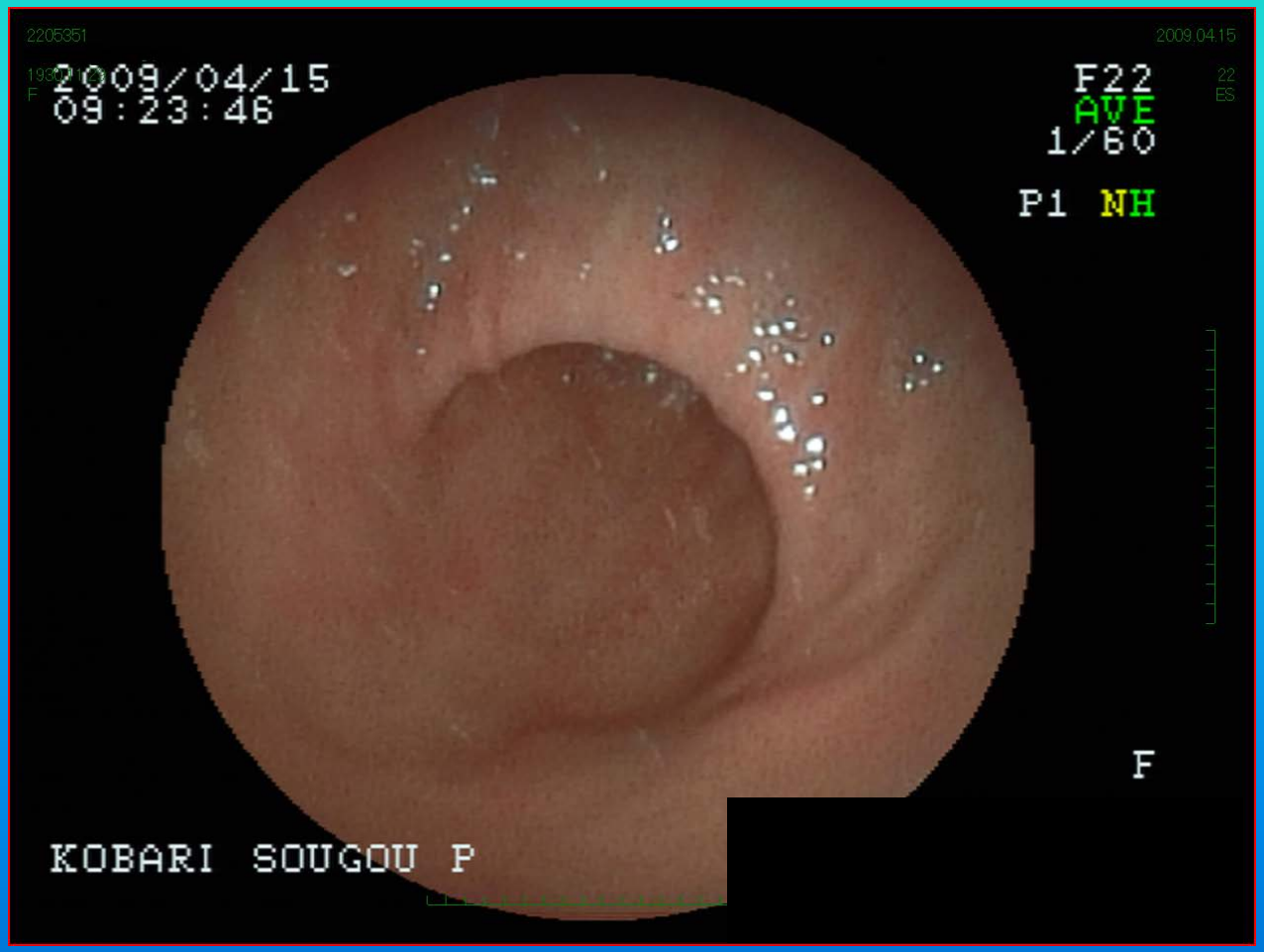



インスリン抗体（結合率）
インスリン抗体（%）
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
PSL
30mg
20mg
10mg
30mg
20mg
10mg
アザチオプリン50mg
CSII
DFPP
46.6
40.7
19
26.8
8.9
6.9
14.2
22.7
28.5
19.4
24.7
24.8
2008/11/27
2008/12/27
2009/01/27
2009/02/27
2009/03/27
2009/04/27
2009/05/27
2009/06/27
2009/07/27
2009/08/27
2009/09/27
2009/10/27
2009/11/27

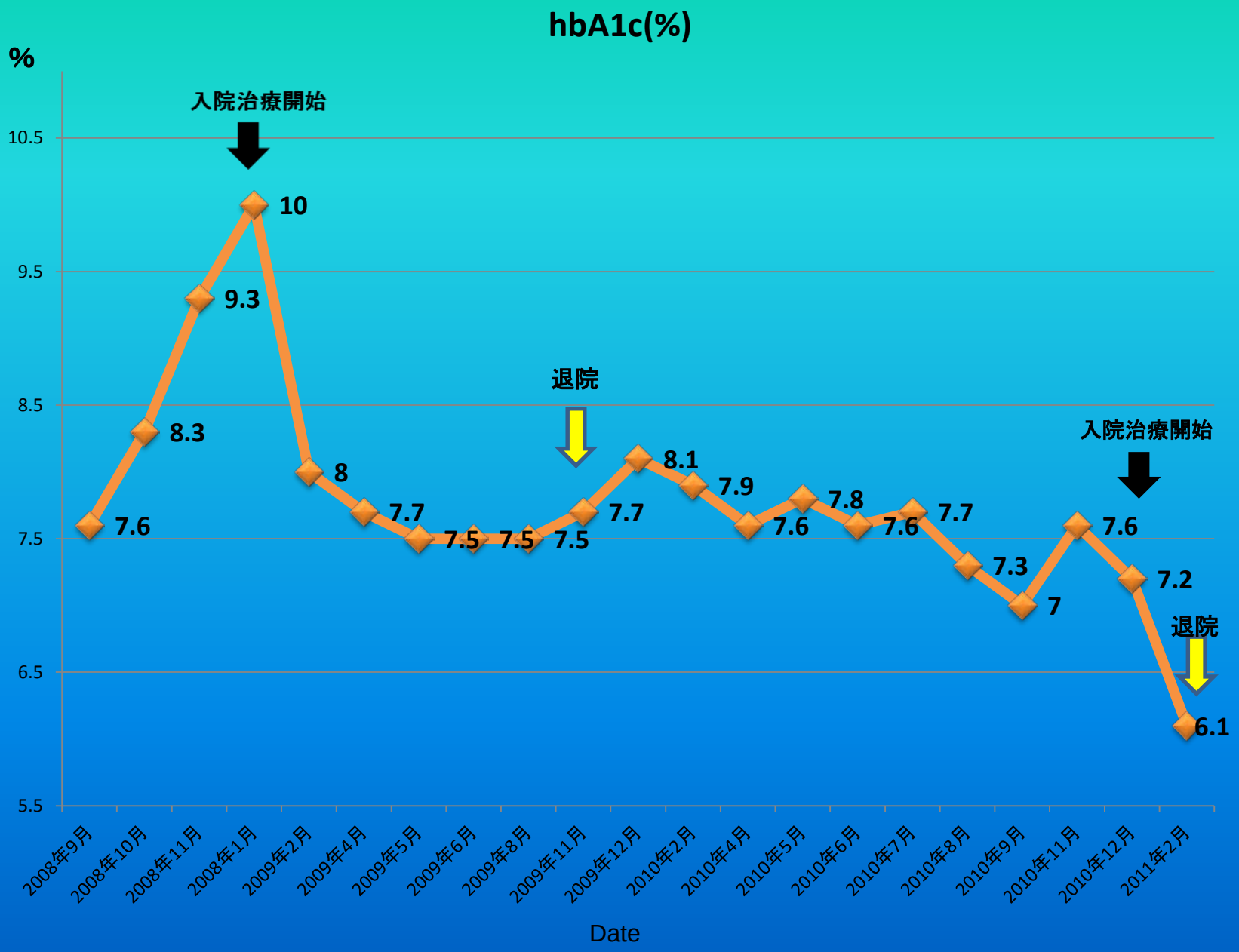
HbA1c（%）


10.5
10
9.5
9
8.5
8
7.5
7
入院治療開始
退院
7.6
8.3
9.3
10
8
7.7
7.5
7.5
7.5
7.7
8.1
7.9
2008年9月
2008年10月
2008年11月
2008年1月
2009年2月
2009年4月
2009年5月
2009年6月
2009年8月
2009年11月
2009年12月
2010年2月

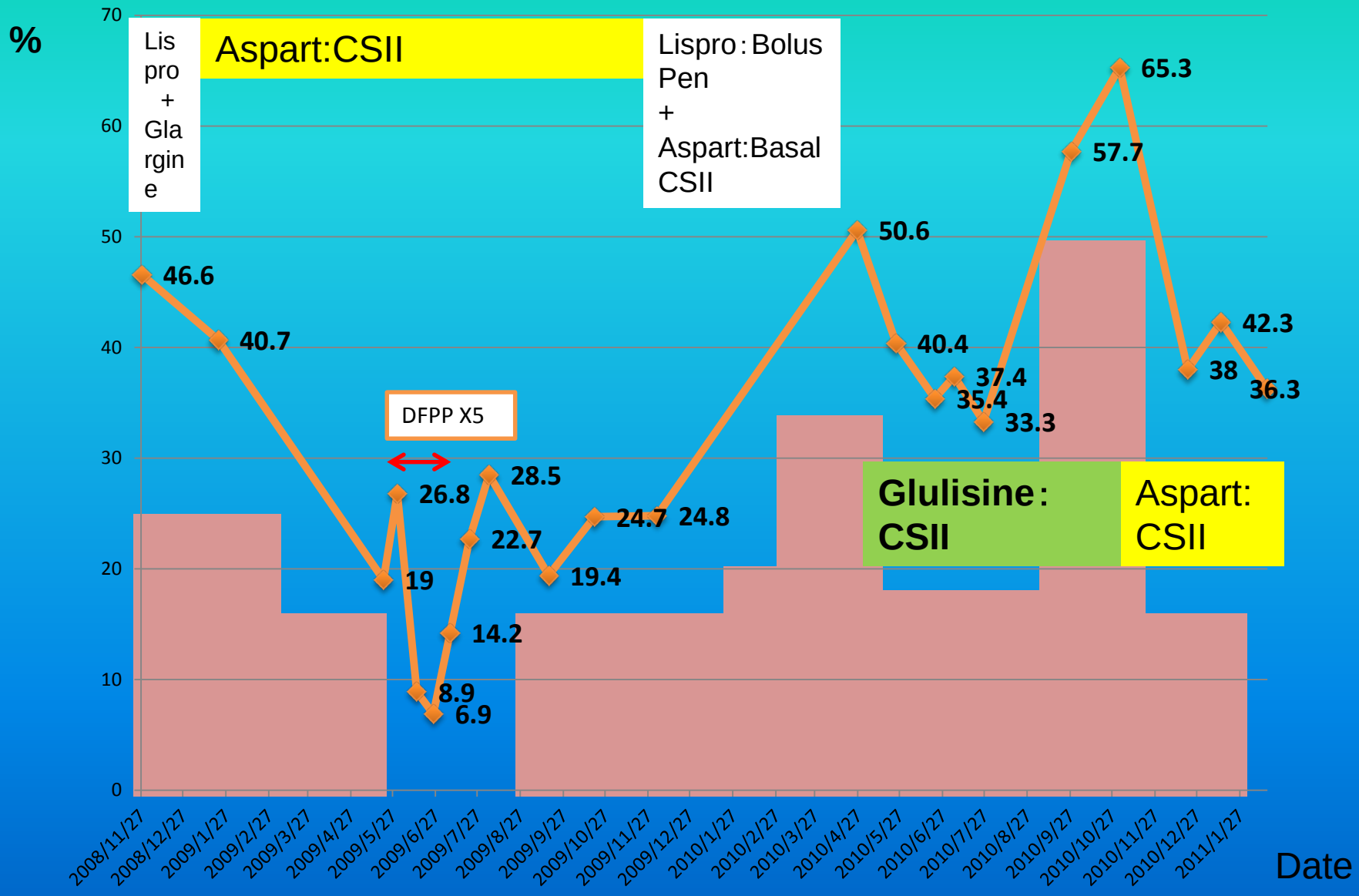
胃内視鏡所見



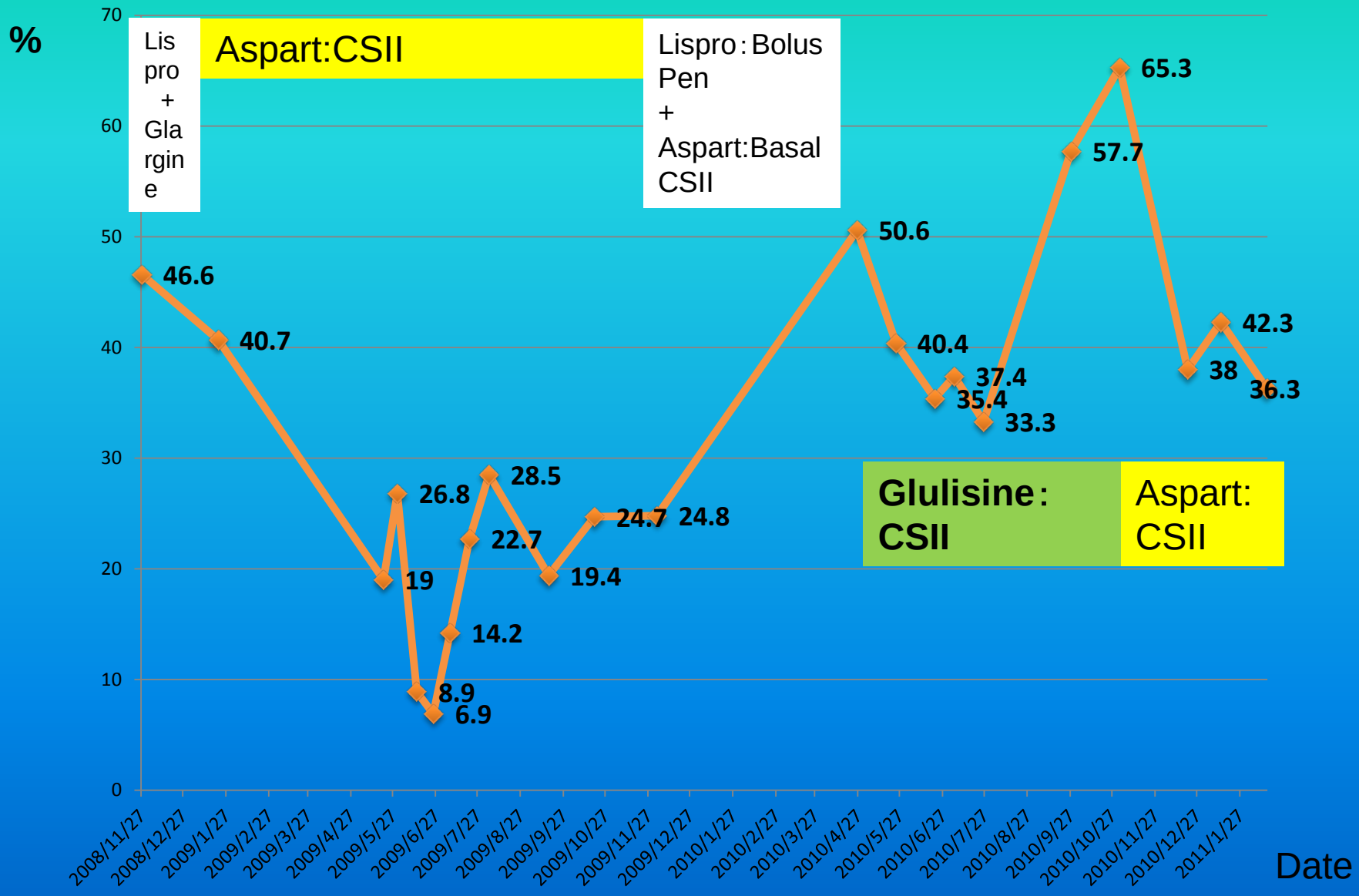
慢性萎縮性胃炎の所見

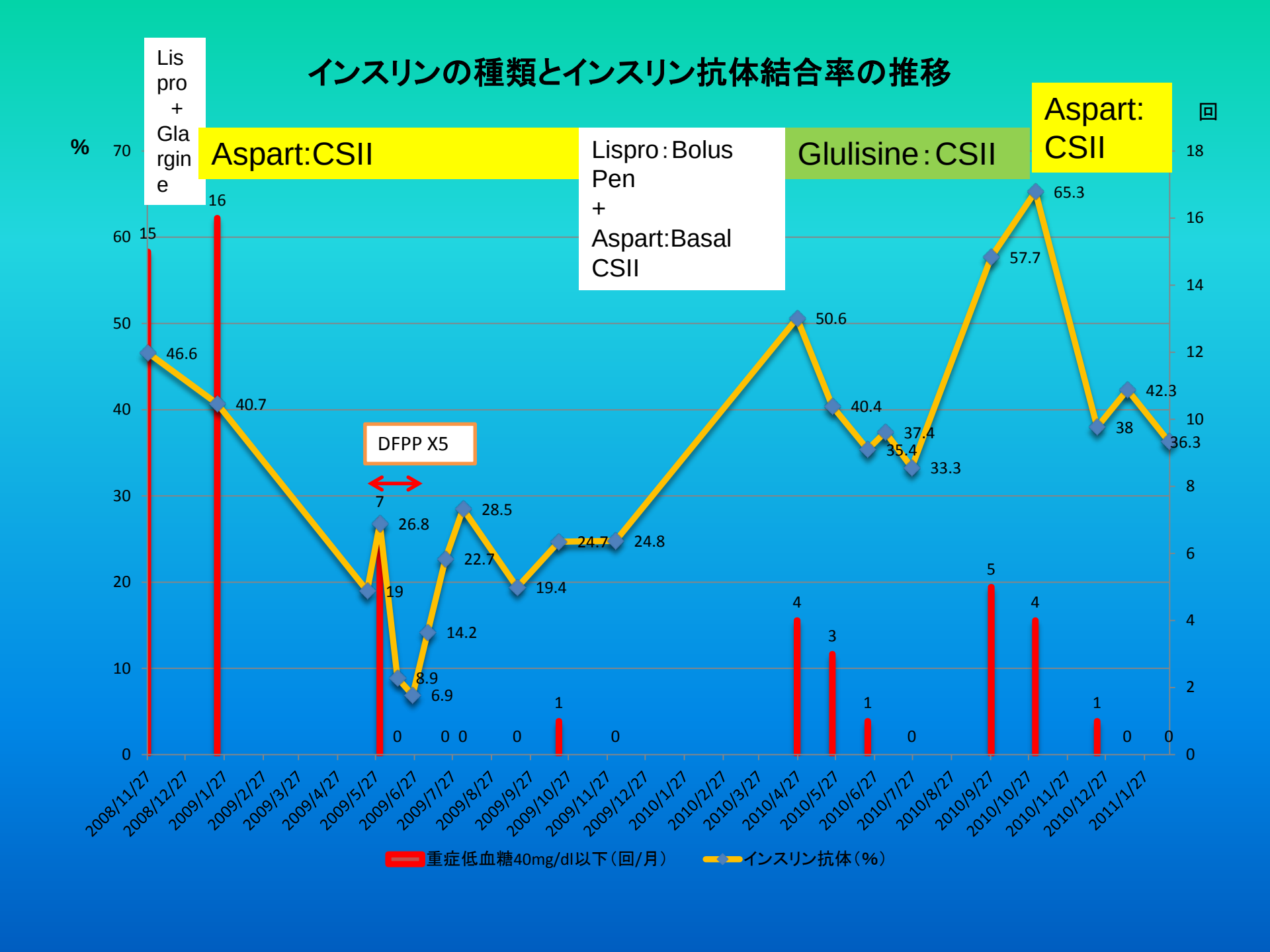

hbA1c(%)
%
入院治療開始
退院
入院治療開始
退院
10.5
9.5
8.5
7.5
6.5
5.5
7.6
8.3
9.3
10
8
7.7
7.5
7.5
7.5
7.7
8.1
7.9
7.6
7.8
7.6
7.7
7.3
7
7.6
7.2
6.1
2008年9月
2008年10月
2008年11月
2008年1月
2009年2月
2009年4月
2009年5月
2009年6月
2009年8月
2009年11月
2009年12月
2010年2月
2010年4月
2010年5月
2010年6月
2010年7月
2010年8月
2010年9月
2010年11月
2010年12月
2011年2月
Date

インスリン抗体（結合率）とインスリンの種類との関係



インスリン抗体（結合率）とインスリンの種類との関係




インスリンの種類とインスリン抗体結合率の推移
Lis pro + Gla rgin e
Aspart:CSII
Lispro：Bolus Pen + Aspart:Basal CSII
Glulisine：CSII
Aspart: CSII
%
回
DFPP X5
重症低血糖40mg/dl以下（回/月）
インスリン抗体（%）

CSII導入後2年の問題点

- 認知症の進行でCSIIの自己管理不可に。（老化の問題）
- 家人だけでなくデイサービスのスタッフの教育等の問題あり。（医療サービスの受け手の問題）
- 家人の負担の問題もあり、Bolus-Pen型Lispro+Basal-CSII-Aspartで外来F/Uした結果インスリン抗体の再上昇を認め血糖コントロールが悪化。
- Glulisineのインスリン抗体ができにくい印象があったのと、このデバイスは患者の操作が可能なためAspartから切り替えた結果、当初は低下した抗体が突然再上昇し血糖も増悪。Aspartに戻した。
- 現在Aspart-CSIIのみで家人の管理下で、重症低血糖は起こっていない。

考察

- Brittle型糖尿病の原因のひとつは、緩徐進行性1型の見逃しの結果、インスリンの完全枯渇を招いている。
- インスリン拮抗ホルモンの異常、胃無力症、インスリン抗体の存在が大きく関わっている。
- CSIIは有効であるが患者の高齢化への対応がインフラも含めてまだ遅れている。
- インスリン抗体のできやすい条件の知見が少ない。

各症例の血糖コントロールのポイント

（症例1）

軽度の副腎不全と胃無力症、バセドウ病の合併。特に胃無力症が最も影響していた。

CSIIの履歴の確認が不適切な使用を知る手がかりとして有効だった。

（症例２）

インスリン抗体による奇異性低血糖が最大の不安定要因。夜間～早朝だけでなく、日中も不定期に突然の低血糖を生じた。

Brittle型糖尿病の背景因子

【インスリン拮抗ホルモン】
（甲状腺）バセドウ病　全体血糖上昇（特に食後高血糖）
（膵α細胞）低血糖時グルカゴン分泌低下　重症低血糖
（副腎皮質）アジソン病　重症低血糖
【インスリン】
（膵β細胞）インスリン分泌能廃絶　外来由来インスリンに依存
【消化管運動】
（悪性貧血・胃無力症）　食後重症低血糖
【その他】
（インスリン抗体）　重症低血糖

本症例における血糖コントロール

【甲状腺】 バセドウ病 ↑ MMI処方

【副腎皮質】 アジソン病 ↓ ステロイド処方

【悪性貧血・胃無力症】 ↓ CSII　Bolus　Square

【膵臓】 膵β細胞：内因性インスリン分泌能枯渇 ↑ CSII

膵α細胞：低血糖時グルカゴン分泌不全 ↓ グルカゴン筋注

【無症候性低血糖】 血糖コントロールとグルカゴン筋注 ↓

【低血糖性脳症】 自己管理能力の悪化 ↑↓

多腺性自己免疫症候群（PGA)

- PGA-Ⅰ：アジソン病+副甲状腺機能低下症+皮膚粘膜カンジタ症
- PGA-Ⅱ：アジソン病+自己免疫性甲状腺疾患+1型糖尿病
- PGA-Ⅲ：アジソン病なし+自己免疫性甲状腺疾患

  ⅢA:1型糖尿病

  ⅢB:悪性貧血

  ⅢC:白斑症または脱毛