

報 告

外来経過観察中に高アミラーゼ血症を来した1型糖尿病の3例

東京女子医科大学東医療センター小児科（指導：杉原茂孝教授）

イワサキ	サチヨ	ワカバヤシ	ヤスコ	イワマ	サイカ
岩崎	幸代	若林	康子	岩間	彩香
イケザキ	アヤコ	カトウ	フミヨ	スギハラ	シゲタカ
池崎	綾子	加藤	文代	杉原	茂孝

(受理 平成19年3月19日)

Three Cases with Hyperamylasemia in Children with Type 1 Diabetes Mellitus

Sachiyo IWASAKI, Yasuko WAKABAYASHI, Saika IWAMA,
Ayako IKEZAKI, Fumiyo KATO and Shigetaka SUGIHARA

Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

Hyperamylasemia is often observed in diabetic ketoacidosis of type 1 diabetes mellitus. We report three cases with high serum amylase levels due to different causes among out-clinic patients with type 1 diabetes mellitus. Case 1 is a 14 years old boy. He was diagnosed as having diabetic ketoacidosis, when his serum amylase was 1,285IU/l (92% of serum amylase was salivary type). Case 2 is a 17 years old boy. He had nausea and abdominal pain, and his serum amylase was 651IU/l. Abdominal echo and CT examinations revealed pancreatitis. Case 3 is a 15 years old boy. His serum amylase was 322IU/l. He did not have pancreatitis, and macroamylasemia was diagnosed by electrophoresis examination and low clearance of urinary amylase. Hyperamylasemia in type 1 diabetes mellitus is induced by different mechanisms. Thus, we must carefully examine and correctly diagnose hyperamylasemia.

Key words: hyperamylasemia, Type 1 diabetes mellitus

緒 言

1型糖尿病ではケトアシドーシスに伴い、高アミラーゼ血症がみられることが知られている。今回われわれは、外来経過観察中に高アミラーゼ血症を来した1型糖尿病の3例を経験した。1例は唾液腺型優位の上昇、1例は腭型上昇で急性膵炎、他の1例はマクロアミラーゼ血症とそれぞれが異なる病態によるものであり、これらをまとめて報告する。

症例 1

患児：14歳，男児。

診断：糖尿病性ケトアシドーシス，高アミラーゼ血症（唾液腺型優位）。

主訴：意識障害。

既往歴：特記すべきことはない。

家族歴：母方祖母，母方祖母の兄弟が糖尿病。

現病歴：4歳発症の1型糖尿病で，インスリン皮下注射4回法で加療中であった。入院前HbA1c値

は12.8%であった。平成14年12月12日発熱，倦怠感，嘔吐が出現し，翌朝，呼吸促迫，顔面蒼白，末梢冷感を認め，低血糖発作を疑い救急車で東京女子医大病院東医療センター小児科を外来受診し入院加療となった。

入院時現症：体温37.0℃，心拍数133/分，呼吸数45/分，顔色不良，意識JCS III-300，皮膚ツルゴール低下，末梢冷感あり，唾液腺・顎下腺触知せず，呼吸音清・Kussmaulの大呼吸あり，腹部平坦・軟・筋性防御はなかった。

入院時検査結果・経過：アミラーゼ値は1,285 IU/lと高く，アミラーゼ分画では唾液腺型92%，リパーゼは154IU/l。著明な高血糖，ケトシス，代謝性アシドーシスおよび電解質異常であった。腹部超音波検査所見は，正常範囲内であった（表1）。

ただちにインスリン持続静注，および補液を開始し，症状は徐々に軽快した。高アミラーゼ血症に対

表1 症例1の入院時検査所見

WBC	52,300 / μ l	CRP	0.85 mg/dl	血液ガス分析 (静脈血)	
RBC	546×10^4 / μ l	AST	45 IU/l	pH	6.904
Hb	16.3 g/dl	ALT	28 IU/l	pCO ₂	18.2 mmHg
Ht	48.2 %	T-bil	0.2 mg/dl	pO ₂	44.0 mmHg
Plt	54.4×10^4 / μ l	BUN	30.0 mg/dl	HCO ₃	3.5 mmol/l
血清アミラーゼ	1,285 IU/l	Cr	1.54 mg/dl	BE	- 27.8 mmol/l
S-type	92 %	Na	127 mEq/l	腹部超音波検査	
P-type	8 %	K	6.4 mEq/l	肝腫大あり, 膵腫脹や	
リパーゼ	154 IU/l	Cl	79 mEq/l	周囲浸出液なし	
		BS	959 mg/dl		
		ケトン体	611 μ mol/l		

表2 症例2の入院時検査所見

WBC	12,300 / μ l	CRP	0.00 mg/dl	血液ガス分析 (静脈血)	
RBC	551×10^4 / μ l	AST	145 IU/l	pH	7.261
Hb	17.5 g/dl	ALT	192 IU/l	pCO ₂	36.3 mmHg
Ht	57.3 %	BUN	26.5 mg/dl	pO ₂	41.5 mmHg
Plt	27.8×10^4 / μ l	Cr	1.70 mg/dl	HCO ₃	16.3 mmol/l
血清アミラーゼ	600 IU/l	Na	140 mEq/l	BE	- 9.8 mmol/l
S-type	0 %	K	3.8 mEq/l	腹部超音波検査	
P-type	100 %	Ca	10.0 mg/dl	軽度膵腫大あり, 境界	
リパーゼ	294 IU/l	BS	189 mg/dl	不明瞭, 膵頭部エコー	
尿中アミラーゼ	4,548 IU/l	ケトン体	$\geq 3,000 \mu$ mol/l	レベル低下, 不均一	
				腹部CT検査	
				膵全体が軽度腫大, 周	
				囲浸出液あり	

しては、唾液腺型優位であったため無治療で経過観察したところ、血中アミラーゼ値はおよそ2ヵ月後に正常化が確認できた。

症例2

患児：17歳，男児。

診断：急性膵炎，糖尿病性ケトアシドーシス。

主訴：腹痛，嘔吐。

既往歴：特記すべきことはない。

家族歴：兄が糖尿病。

現病歴：11歳発症の1型糖尿病で、インスリン皮下注射4回法で加療中であった。入院前HbA1c値は12%前後であった。平成9年11月上旬から咳嗽、鼻汁を認め、11月15日腹痛、口渇感、頻回嘔吐が出現したため当科へ受診し、入院加療となった。

入院時現症：体温37.4℃，心拍数120/分，呼吸数24/分，体重58kg(4日間で4.9kg減少)，意識清明，顔色不良，皮膚ツルゴールやや低下，胸部異常なし，腹部は上腹部に圧痛があるが筋性防御はない。

入院時検査結果・経過：アミラーゼ値600IU/l，分画は膵型100%，リパーゼ294IU/lであった。血糖値上昇，ケトアシドーシス，代謝性アシドーシス，軽度の

肝機能障害を認めた。画像所見では、腹部超音波検査およびCT検査で軽度の膵腫大，膵周囲に浸出液の貯留を認め、重症度分類Grade3という所見であった(表2)。

以上より中等度急性膵炎，糖尿病性ケトアシドーシスと診断し，加療を行い症状は軽快した。膵炎の原因を検索するために、ERCPを施行したところ、先天性と思われる括約筋の肥厚あり，膵頭部の膵管が一部狭窄して尾側膵管が蛇行し，分岐像不整の所見が得られた。

症例3

患児：15歳，男児。

診断：マクロアミラーゼ血症。

主訴：頭痛，嘔気，嘔吐。

既往歴：14歳時に無菌性髄膜炎，15歳時に特発性血小板減少性紫斑病を発症した。

家族歴：母方祖母とその兄弟が糖尿病であった。兄は15歳時に特発性血小板減少性紫斑病による頭蓋内出血で死亡した。

現病歴：1歳発症の1型糖尿病で、インスリン皮下注射2回法で加療中であった。平成14年4月7日よ

表3 症例3の入院時検査所見

WBC	3,100 / μ l	CRP	0.02 mg/dl	血液ガス分析 (静脈血)
RBC	470×10^4 / μ l	AST	23 IU/l	pH 7.385
Hb	14.0 g/dl	ALT	17 IU/l	pCO ₂ 38.6 mmHg
Ht	38.1 %	LDH	245 mg/dl	pO ₂ 41.9 mmHg
Plt	7.2×10^4 / μ l	BUN	4.0 mg/dl	HCO ₃ 22.6 mmol/l
血清アミラーゼ	322 IU/l	Cr	0.59 mg/dl	BE - 2.2 mmol/l
S-type	64 %	Na	140 mEq/l	
P-type	21 %	K	3.1 mEq/l	腹部超音波検査
BAND1	15 %	Cl	98 mEq/l	異常なし
リパーゼ	6 IU/l	Ca	8.4 mg/dl	腹部CT検査
尿中アミラーゼ	295 IU/l	BS	93 mg/dl	異常なし
ACCR	1 %	ケトン体	101 μ mol/l	

ACCR : 尿中アミラーゼ濃度/血中アミラーゼ濃度 \times 血中クレアチニン濃度/尿中クレアチニン濃度 $\times 100$.

表4 症例のまとめ

	症例1	症例2	症例3
診断名	1型糖尿病, DKA	1型糖尿病, DKA	1型糖尿病
確定診断	唾液腺型高アミラーゼ血症 アミラーゼ分画	急性膵炎 アミラーゼ分画 画像検査:超音波検査, CT検査	マクロアミラーゼ血症 アミラーゼ分画 アミラーゼ電気泳動 ACCR
アミラーゼ以外の膵酵素上昇	リパーゼ	リパーゼ エラスターゼ1 ホスホリパーゼA2 トリプシン	なし
治療	補液 インスリン持続点滴	補液 インスリン持続点滴 抗膵酵素剤 胃酸分泌抑制剤 抗生剤	経過観察
アミラーゼ正常化までの期間	2ヵ月	4日	高値持続

り頭痛, 嘔気・嘔吐が出現し, 当科外来を受診した。アミラーゼ 322IU/l と高値を示し, 血糖 93mg/dl, 血中ケトン体 101 μ mol/l であった。急性膵炎の疑いで入院加療となった。

入院時現症: 体温 36.5 $^{\circ}$ C, 心拍数 82/分, 呼吸数 24/分, 意識清明, 顔色やや不良, 皮膚ツルゴール低下はなかった。胸部異常はなかった。腹部は下腹部全体に圧痛があるが, 筋性防御はなかった。

入院時検査結果・経過: アミラーゼ 322IU/l, 分画では唾液腺型 64%, 膵型 21% であったが, ほかに電気泳動で BAND1 を 15% を検出した。画像検査は特に異常所見はない (表3)。当初アミラーゼ高値を呈していたことより, 急性膵炎を考慮して加療を行ったが, アミラーゼ値は正常化しなかった。精査の結果, 高アミラーゼ血症の原因は, アミラーゼ・クレアチニンクリアランス比 (amylase creatinine clearance ratio; ACCR) 低値, 免疫グロブリン結合マク

ロアミラーゼが検出されたことよりマクロアミラーゼと診断した。無治療で経過観察とした。

考 案

糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis; DKA) において, アミラーゼが上昇する機序は複数言われている^{1)~4)}が, 大きく2つに分けられる。一つは自己免疫性の膵島炎が外分泌組織まで影響を及ぼすのではないかというもの, もう一つはDKAの病態, つまりアシドーシスや脱水, 代謝, 神経調節の異常が様々な組織からのアミラーゼの上昇を導くというものである。DKAを起こしても高アミラーゼ血症を来す頻度は, Finnらによると72%, Vinicorら79%, 川越ら36%, Eckfeldtら36%と様々であり, またその分画においてもFinnらは膵由来14%, 唾液腺由来86%, Vinicorらは膵由来48%, 唾液腺由来36%などと報告するなど一定の見解は得られていない^{1)~3)5)6)}。

表4に症例のまとめを示した。症例1はDKAに高アミラーゼ血症を伴った例であった。本例においては、膵由来アミラーゼ値およびリパーゼ値についても上昇しており、上記の機序でDKAが膵組織自体にも何らかの影響を及ぼしていたことも示唆された。しかし、主には唾液腺型アミラーゼが優位であり、症状、経過からもDKAに伴ってアミラーゼが唾液腺組織から逸脱したものと判断した。そして、DKAの治療のみで経過観察を行いおよそ2ヵ月後に血清アミラーゼ値の正常化を確認した。

症例2は急性膵炎およびDKAの症例であった。本例ではERCPで、先天的に乳頭部括約筋の肥厚があり、膵管の軽度狭小化が認められた。ここに何らかの負荷がかかり、膵酵素がうっ滞、急性膵炎を起こしたものと考えられた。膵酵素の管外への流出により、膵が自己融解し、アミラーゼとそれ以外の膵酵素が上昇した。膵炎に伴い絶対的、相対的にインスリンの欠乏が引き起こされDKAを来した機序、あるいはこの解剖学的素因の上にDKAによる負荷がかかり、膵炎を発症したとの機序が考えられる。

症例3は入院時全身状態不良で、急性膵炎も疑われていたが、精査の結果マクロアミラーゼ血症と診断した。マクロアミラーゼ血症は、血中アミラーゼが血中成分と巨大な複合体を形成し、尿中への排泄が妨げられるという病態で、電気泳動およびACCRが低値ということによって診断がつけられる^{7)~12)}。本例では、IgGがアミラーゼに結合したということもわかっている。マクロアミラーゼ血症は自己免疫疾患との関連も指摘されているが、その機序や、1型糖尿病との合併例の頻度も明らかでない。通常はとくに、治療を必要としないため、現在も経過観察中である。

近年、ケトアシドーシスを伴って急激に(1~2週間)に発症する劇症1型糖尿病が日本人成人で報告されている¹³⁾。これらの症例では、GAD抗体などの膵島関連自己抗体は陰性であり、約98%の症例で発症時にアミラーゼ、リパーゼなどの膵外分泌酵素の上昇がみられる。ただし、われわれの経験した3症例は、いずれも糖尿病初発例ではなく、発症後6~14年経過している。従って、劇症1型糖尿病の膵病変とは異なるものと考えられる。

結 語

今回高アミラーゼ血症を呈した1型糖尿病の3例を経験した。

1例はDKAに伴う唾液腺型優位の高アミラーゼ血症、1例は急性膵炎、もう1例はマクロアミラーゼ血症とそれぞれ異なる病態であり、治療法も異なっている。1型糖尿病児に高アミラーゼ血症をみた場合、どのような病態でアミラーゼが上昇しているか、迅速に判断することは治療の選択を行う上で非常に大切である。しかし、血液検査からは決定的なパラメーターは得られず、しばしば苦慮することがある。そこで、症状、経過を参考にするのはもちろんのこと、アミラーゼ分画の評価に加え、他の膵酵素の値、尿中アミラーゼクリアランスの評価、腹部超音波検査、CT検査を積極的に行い、鑑別していくことが重要であると考えた。

文 献

- 1) 川越 倫, 植田太郎, 岩崎直子ほか: ケトアシドーシスで発症し血中膵酵素の遷延性高値を示した成人インスリン依存型糖尿病の1例—自験DKA25症例における膵酵素異常の検討—. 糖尿病 33: 823-829, 1990
- 2) 福田晃子, 岡部 敬, 濱道裕二ほか: 高アミラーゼ血症と消化管出血を合併した糖尿病性ケトアシドーシスの1例. 小児臨 52: 1910-1914, 1999
- 3) 中村久美子, 又吉康俊, 田村 尚ほか: 著明な高血糖に急性腎不全, 高アミラーゼ血症, DICを併発した高浸透圧性非ケトン性糖尿病性昏睡の1例. 臨麻 22: 575-576, 1998
- 4) 丸山太郎, 鈴木裕也, 吉村ゆかり: 膵島炎を認めたインスリン依存型糖尿病の1剖検例. 糖尿病 34: 725-730, 1991
- 5) Finn R, Cope S: The plasma amylase in diabetic coma. Diabetes 12: 141-143, 1963
- 6) Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC: Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: Sources and significance. An Intern Med 91: 200-204, 1979
- 7) 桃坂泰寛: 高アミラーゼ血症の考え方. 消臨 2: 482-485, 1999
- 8) 山中晃一郎, 有山 襄, 須山正文: 高アミラーゼ血症確定断に向けての検査の進め方. 消臨 2: 494-497, 1999
- 9) 白鳥敬子: 肝胆膵 血清アミラーゼ高値を膵炎と決めつけてはいけない! 治療 85 (増刊): 1134-1137, 2003
- 10) 今野 稔, 松村恵理子: 高アミラーゼ血症の解析とマクロアミラーゼ血症の検索. 臨病理 46: 211, 1998
- 11) 戸澤辰雄: マクロアミラーゼ血症とその臨床的意義. 胆と膵 23: 449-453, 2002
- 12) 竹田喜信, 塩崎道明: マクロアミラーゼ血症. 消臨 2: 486-490, 1999
- 13) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J et al: 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