

# 初診時に足底潰瘍・増殖糖尿病網膜症を認め GAD 抗体高抗体価から 緩徐進行 1 型糖尿病と考えられた高齢糖尿病の 1 例

<sup>1</sup>至誠会第二病院糖尿病内科<sup>2</sup>東京女子医科大学小児科<sup>3</sup>至誠会第二病院眼科<sup>4</sup>至誠会第二病院整形外科

タチカワ エ ミ コ<sup>1,2</sup>・ホンダ マサシ<sup>1</sup>・オオノ ユ キ コ<sup>1</sup>・タカノ ヤスコ<sup>1</sup>  
山本 ヤヨイ<sup>1</sup>・オノ マドカ<sup>3</sup>・イケザワ ヒロコ<sup>4</sup>

(受理 平成 22 年 12 月 27 日)

## A Case of Slowly Progressive Type 1 Diabetes Mellitus With Foot Ulcer and Proliferative Diabetic Retinopathy

Emiko TACHIKAWA<sup>1,2</sup>, Masashi HONDA<sup>1</sup>, Yukiko OHNO<sup>1</sup>, Yasuko TAKANO<sup>1</sup>,  
Yayoi YAMAMOTO<sup>1</sup>, Madoka ONO<sup>3</sup> and Hiroko IKEZAWA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Diabetes, Shiseikai Daini Hospital<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Tokyo Women's Medical University<sup>3</sup>Department of Ophthalmology, Shiseikai Daini Hospital<sup>4</sup>Department of Orthopedics, Shiseikai Daini Hospital

A 71-year-old man with no family history of diabetes developed hyperglycemia in 2001, but left it untreated. He noticed visual loss in April 2009, and also injured the sole of his foot when trying to treat a corn on his own way in July 2009. Due to the worsening skin condition, he consulted a dermatologist in October 2009, and was admitted to our hospital for treatment of diabetes mellitus and complications. Conservative treatment which included antibiotic therapy improved his foot ulcer. Because a rapid normalization of his long-term hyperglycemia could possibly aggravate proliferative diabetic retinopathy, the minimum insulin injection and photocoagulation were started without delay. Slowly progressive type 1 diabetes mellitus (SPIDDM) was diagnosed on the grounds that he had a long-term course of diabetes mellitus and strongly-positive islet-associated antibodies. On the other hand the patient's history of heavy alcohol consumption and exocrine pancreatic insufficiency suggests a relationship with chronic pancreatitis.

**Key Words:** slowly progressive type 1 diabetes mellitus (SPIDDM), glutamic acid decarboxylate antibody (GAD antibody), islet cell antibody (ICA), human leukocyte antigen (HLA), chronic pancreatitis

### 緒 言

近年、長期に亘る経過を有し 2 型糖尿病と考えられる高齢糖尿病患者においても抗グルタミン酸脱炭酸酵素抗体 (GAD 抗体) 陽性の症例の報告が散見され、GAD 抗体価の経過によって緩徐進行 1 型糖尿病<sup>1)</sup>や 2 型糖尿病に 1 型糖尿病が合併した (type 1 on type 2 糖尿病) と考えられる症例<sup>2)</sup>などが知られるようになっている。

今回合併症を生じたことを契機に受診され、合併症の進行状況からは長期に亘る経過を有することが考えられた GAD 抗体高抗体価の症例を経験したため、その発症機序について考察を加えて症例提示する。

### 症 例

患者：71 歳，男性。

主訴：右足底潰瘍，視力低下。



**Fig. 1** Foot ulcer (findings of initial consultation)  
The ulcer had passed from planta through dorsum of right foot.

職業：無職。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：30歳時 十二指腸潰瘍。

生活歴：〔喫煙歴〕20本×20年間(禁煙後31年)。

〔飲酒歴〕日本酒3〜4合×20年間。

現病歴：過去最大体重68kg (BMI 26.7kg/m<sup>2</sup>, 60歳時)。2001年(63歳)頃に検診で高血糖を指摘されたが放置していた(検診当時体重68kg, BMI 26.7kg/m<sup>2</sup>)。2006年頃より徐々に体重減少が見られ、3年間で約20kg減少した。2009年(71歳)4月、視力低下を自覚したが受診せず、また同年7月に右足底の胼胝を自己処理したところ受傷し潰瘍を生じたが、いずれも放置していた。潰瘍が徐々に悪化したため、10月に右足底潰瘍を主訴に当院皮膚科を受診した。HbA1c 10.1%, 随時血糖 297mg/dlであったため同日当科に紹介され、血糖コントロールおよび合併症精査加療目的にて当科に入院となった(第1回入院)。

第1回入院時現症：身長159.4cm, 体重45kg (BMI 17.7kg/cm<sup>2</sup>)、腹囲75cm。体温36.5℃, 血圧135/80mmHg, 脈拍67回/min, 不整脈なし。呼吸回数14回/min。頭頸部に異常なし。〔胸部〕心音清, 呼吸音清でラ音なし。〔腹部〕腸蠕動音亢進なし, 自発痛なし, 圧痛なし。〔四肢〕下腿浮腫なし。右足底に足背まで貫通する潰瘍あり(Fig. 1)。両側足背動脈触知せず。〔神経学的所見〕四肢深部腱反射消失, 四肢振動覚低下, 脳神経学的異常所見なし。

第1回入院時検査結果(Table 1〜3)：血清生化学検査および血算においてHbA1c・グリコアルブミン高値, 尿糖(+), 蛋白(±)以外には特記すべきことなく, 胸部・腹部レントゲン写真および心電図上も異常を認めなかった。

食事負荷試験にて負荷前CPR値は低値であり, また24時間蓄尿中CPRは27.8μg/日と低下を認めた。免疫学的検査では, 抗GAD抗体・ICAとも高値であったが, 抗IA-2抗体は陰性であった。HLA型判定(DR Locus)はDR-15(2)を認めた。糖尿病合併症に関しては, 神経伝導検査では, 上下肢ともに神経伝導速度の低下を認め, 眼底検査にて増殖糖尿病網膜症, 両側黄斑浮腫を認めた(Fig. 2)。尿中アルブミン18.6mg/gCrと腎症を認めず, 24時間クレアチニンクリアランス, eGFRにおいて腎機能低下を認めなかった。

感染症についてはHCVA陽性であったが, 腫瘍マーカー・腹部超音波検査・上部消化管内視鏡検査では, 異常を認めなかった。内分泌学的検査では, 甲状腺機能異常なく, 甲状腺関連自己抗体はいずれも陰性, カルシトニン, 降グルカゴンは正常で, 血漿カテコールアミンの上昇を認めなかった。

治療経過：足底潰瘍の治療に際して血糖是正が必要であったためインスリン導入を行ったが, 入院時に既に虹彩ルベオーシスを伴う増殖糖尿病網膜症を認めており, 急激な血糖是正は網膜症の悪化および新生血管緑内障を来す可能性が示唆されたため<sup>3)</sup>,

**Table 1** General laboratory data upon 1<sup>st</sup> admission

Blood chemistry		Peripheral blood		Coagulation test	
TP	7.2 g/dl	WBC	2,800 /mm <sup>3</sup>	PT	11.3 sec
Alb	3.6 g/dl	RBC	375 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	PT INR	0.97
T-bil	0.5 mg/dl	Hb	12.2 g/dl		
AST	40 IU/l	Ht	33.9 %	Chest Xp	
ALT	56 IU/l	Plt	13.7 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	CTR	43 %
ALP	331 mg/dl			Consolidation	(-)
γ-GTP	19 U/l	Urinalysis		CP angle	sharp
CK	96 U/L	Specific gravity	1.017		
ChoE	180 U/L	pH	6.0	Abd Xp	
BUN	19.0 mg/dl	Protein	(±)	Abnormal gas	(-)
Cre	0.53 mg/dl	Glucose	(4+)		
Na	138 mEq/l	Ketone	(-)	ECG	
K	4.3 mEq/l	Bilirubin	(-)	Sinus rhythm	
CRP	0.02 mg/dl	Occult blood	(-)	PR	67/min, NAD
T-Cho	124 mg/dl	Urobilinogen	(±)	ST-T change	(-)
TG	77 mg/dl	White blood cell	(-)	Negative T	(-)
HbA1c (JDS)	10.1 %	Nitrite	(-)	CV <sub>R-R</sub>	3.8 %
glycoalbumin	34.6 %				

**Table 2** Diabetes-related laboratory data upon 1<sup>st</sup> admission

Meal tolerance test (1,440 kcal/day, detemir 4 u)			
	0 min	60 min	120 min
PG (mg/dl)	109	260	175
C-peptide (ng/ml)	0.6	2.2	2.7
Urinary C-peptide 27.8 µg/day			
Immunologic test			
GAD antibody 14,500 U/ml, ICA 1,280 U/ml,			
IA-2 antibody 0.4 U/ml, IAA 125 nU/ml (0.4%)			
HLA (DR Locus) DR-15 (2)			
Visual acuity: Rt 0.06 (0.15), Lt 0.03 (0.05).			
Anterior ocular segment findings: bil.cataract, Rt.rubeosis iridis.			
Fundoscopy: bil. proliferative diabetic retinopathy, retinal edema (Fig. 2).			
Renal function: Urinary albumin creatinine ratio 18.6 mg/g · Cr, 24h Ccr 130.6 ml/min, eGFR 103.59 ml/min.			

インスリンは少量（速効型インスリン 1 日平均 5.7 単位）を使用するにとどめた。また眼科初診時より汎網膜光凝固術を開始し、第 1 回入院中に計 7 回の網膜光凝固術を施行した。内因性インスリン（基礎インスリン）分泌の低下を認めたためインスリン 1 回法（デテミル 就寝前 4 単位）と食事療法 1,440 kcal/日を行ったところ、血糖は徐々に低下し、グリコアルブミンは 34.6% から 28.2% に改善傾向を示した。また、足底潰瘍に対しては抗生剤投与（セファゾリン 2g/日、14 日間）および免荷を含めた保存的療法を続けることで、肉芽形成により潰瘍底が徐々に浅くなり、痂皮形成を認めるなど軽快傾向となっ

た (Fig. 3)。足底潰瘍が軽快し、外来加療可能となったため第 46 病日に退院となった (Fig. 4)。

退院後、インスリン自己注射 1 回法（デテミル就前 4 単位）および食事療法を継続し、当院整形外科に通院加療を予定していた。しかし、感冒に罹患したために予定されていた整形外科外来を受診することが出来ず放置したところ足底潰瘍が悪化し、潰瘍治療のためにその後入退院を繰り返している。経過中、徐々に昼食前・夕食前に血糖上昇傾向を認めたためインスリン 3 回法に変更したが、視力低下が著しく混合製剤の混和完了の確認が出来ないため、注射の際に混和の必要がない速効型および持効型溶解インスリンを選択し、速効型朝 4 単位、昼 4 単位、持効型夕 6 単位にて使用している。

また大量飲酒の既往があること、リパーゼ・トリブシン等の血清膵酵素が低値（血清リパーゼ 12.3U/L、トリブシン 206ng/ml）であることから慢性膵炎の関与を疑い BP-PABA (PFD) 試験を施行したところ排出率は 45.5% と低下していた。

### 考 察

本症例は 8 年前に肥満歴を有し、検診で高血糖を指摘されたことがあり、現在増殖糖尿病網膜症および白内障による視力障害を認めている高齢糖尿病である。また、インスリン治療および家庭での継続的なフットケアが必須とされる状況である。しかし、視力障害が強いために患者本人のみの力でインスリン自己注射・自己血糖測定・フットケアをすべて行うことは不可能であり、治療に際して家族の介助お

Table 3 Special laboratory data upon 1st admission

Infection-related test: HBsAg (-), HBsAb (-), HCVAb (+), RPR (-), TPHA (-)
Tumor maker: CA19-9 11.0 U/ml, CEA 1.6 U/ml, PSA 0.528 U/ml
Endocrine data: freeT3 1.1 ng/dl, freeT4 2.7 pg/ml, TSH 1.97 $\mu$ IU/ml, thyroglobulin antibody (-), TPO antibody (-), TSH receptor antibody 0.4>, TBG 24.9 $\mu$ g/ml, calcitonin 23 pg/ml, glucagon 78 pg/ml, adrenaline 0.01 ng/ml, noradrenaline 0.11 ng/ml, dopamine 0.02 ng/ml, renin activity 0.2 ng/ml/h
Abdominal ultrasonogram: liver: edge dull, surface smooth, SOL (-), gallstones (20 mm, 22 mm), splenomegaly (48 cm <sup>2</sup> ), pancreas: swelling (-), dilation of pancreatic duct (-), kidney: n.p, mild prostatomegaly, ascites (-),
Upper digestive tract endoscopy: esophageal varices (-), swelling at second part of duodenum (+)
Nerve conduction velocity: MCV: median 37.1 msec, ulnar 31.7 msec, peroneal lower than measure sensitivity SCV: median 39.3 msec, ulnar + sural lower than measure sensitivity
PWV test: baPWV (cm/s) Rt. 2,217 Lt. 2,062, ABI Rt. 1.17 Lt. 0.90
Carotid arteries ultrasonogram: plaque (+) (Lt. ICA), IMT: Rt. 1.7 mm, Lt. 1.2 mm

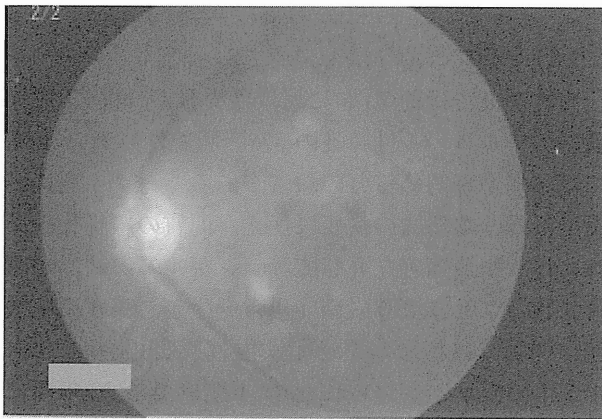


Fig. 2 Fundus photograph on admission

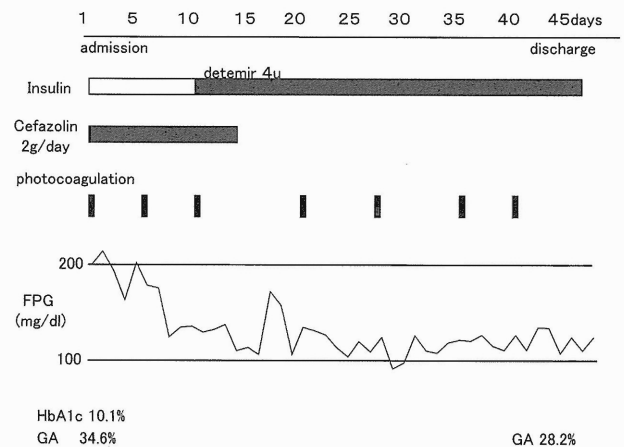


Fig. 3 Clinical course

よび医療資源の活用が必要であった。現時点では血糖値が画面表示される一般的な血糖測定器を使用しているが、メディセーフボイス<sup>®</sup>など視覚に頼らずに済む機器への変更を検討している。また、下肢血流低下・神経障害を伴っており足病変が治癒し難いと考えられるため整形外科への定期的な通院加療に加え、皮膚科でのネイルケアとともに、足病変の悪化を起こさないように早期発見に努めていく予定である。

増殖糖尿病網膜症の程度からは長期に亘り高血糖状態が持続していた経過が推測されること、しかしこの間にケトーシス、ケトアシドーシスの既往なく経過していること、本症例のHLA型はSPIDDMで高頻度に認められるHLA型(DR Locus)<sup>4)5)</sup>であるDR9, DR4とは合致しないこと、以上の理由より診

断としては2型糖尿病が最も考えやすい。しかしながら、発症8年後の現時点で抗GAD抗体が高値であることから、2型糖尿病に1型糖尿病が合併した症例か、緩徐進行1型糖尿病のいずれかであろうと、まずは考えられる。しかし、発症当時にGAD抗体が測定されていないため2型糖尿病が存在したと確定することは出来ず、最終的には緩徐進行1型糖尿病と診断せざるを得なかった。

Tokyo Study<sup>6)</sup>ではGAD抗体が10U/ml以上の高抗体価を伴う緩徐進行1型糖尿病において罹病期間8年程度でほぼ全例がインスリン依存状態への進行を認めた。本症例では初めて高血糖を指摘された時点から既に8年経過しており、また増殖糖尿病網膜症の進行状況からも罹病期間は8年以上と考えられた。GAD抗体が高抗体価であることから内因性イ



Fig. 4 Findings of foot ulcer on admission (left) and discharge (right)  
The ulcer became light by granulation.

ンスリン低下からインスリン依存状態に至る群に属すると考えられ、長期間の罹病期間を経て初診時の内因性インスリン分泌が低下していたことはGAD抗体高抗体価の緩徐進行1型糖尿病の経過として矛盾しない。

他の発症機序による糖尿病の可能性については、自己免疫疾患に関連するもの、膵疾患に伴うもの、内分泌疾患に伴うもの、肝疾患に伴うもの、薬剤性などが考えられる。

GAD抗体陽性の糖尿病において他臓器の自己免疫抗体が陽性となることがあり、polyglandular autoimmune endocrine insufficiency (PGA) の1症状として1型糖尿病を生じる場合もあるが、本症例は男性であり、甲状腺機能正常、また甲状腺自己抗体もいずれも陰性であり、PGAの機序が発症に関与した可能性は低いと考えられる。

クッシング症候群、末端肥大症、褐色細胞腫、グルカゴノーマにおいて糖尿病を伴うことがあるが、症状・身体所見、検査データからいずれも否定的であった。

膵腫瘍などの悪性腫瘍の検索については、腫瘍マーカーおよび画像検査において原因と考えられる基礎疾患は認められず、悪性腫瘍に伴う糖尿病は否定的であった。

薬剤については、継続内服薬はなく、また入院時にC型肝炎抗体価上昇が認められたがインターフェロンを含めて治療歴はないため1型糖尿病発症

における薬剤の関与は否定的であった。

慢性膵炎では約70%に耐糖能異常が合併し、成因別にはアルコール性膵炎の57%、胆石性膵炎の36%に糖尿病型を認めるとの報告がある<sup>7)</sup>。また、慢性膵炎では外分泌組織の病変に加え、間質の線維化やそれに伴う血流障害を介して膵ランゲルハンス島が障害されることにより耐糖能異常を生じ、膵β細胞機能に関しては糖尿病型を示す慢性膵炎の60%に血中IRIの低反応が見られた<sup>8)</sup>。本症例では20年間に亘るアルコール量80g/日以上的大量飲酒歴の既往、およびリパーゼ・トリプシン等の膵酵素の低下を認めることから慢性膵炎が関与した可能性が考えられたため、BT-PABA試験を行ったところ膵外分泌機能の低下を認め、慢性膵炎が存在することが示唆された。慢性膵炎は二次的に糖尿病を起こしうるが、本症例ではGAD抗体価が高値であることから現時点での病態は慢性膵炎による膵性糖尿病とは言い難い。

慢性膵炎に膵島関連抗体陽性を伴う糖尿病の報告は散見されるが、本症例で1型糖尿病において疾患抵抗性に働くHLA型であるDR15を認めたにもかかわらず緩徐進行1型糖尿病の発症に対し促進的に影響した因子として、膵島破壊による抗原提示など慢性膵炎による修飾が存在した可能性が考えられる。今後もGAD抗体価・内因性インスリン分泌・膵外分泌機能等を含めて経過観察を行い、発症機序を検討していく予定である。

## 結 語

増殖糖尿病網膜症の程度からは長期に亘る経過が推測され、過去に肥満歴・大酒歴を有する膵島関連抗体陽性の高齢者糖尿病症例を経験した。本症例では1型糖尿病疾患抵抗性を示すDR15を有するにもかかわらずGAD抗体高抗体価の緩徐進行1型糖尿病を発症したと考えられるが、その背景において大量飲酒の既往、膵酵素の低下、および膵外分泌機能低下を認めることから慢性膵炎が糖尿病発症および膵島関連抗体陽性化に関与した可能性が考えられた。

日本内科学会第569回関東地方会(2010年2月6日, 東京)で発表した。

## 文 献

- 1) Yanagisawa K, Omori Y, Iwamoto Y et al: The over 50 year clinical course of patient with slowly progressive type 1 diabetes (SPIDDM). *Endcr J* **57**: 181-183, 2010
- 2) 菅野宙子, 丸山聡子, 岩本安彦ほか: 36年間の2型糖尿病の治療中に抗GAD抗体が陽性化し1型糖尿病を発症した高齢糖尿病の1例. *糖尿病* **51**: 117-120, 2008
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* **116**: 874-886, 1998
- 4) Murao S, Makino H, Kaino Y et al: Differences in the contribution of HLA-DR and-DQ haplotypes to susceptibility to adult- and childhood-onset type 1 diabetes in Japanese patients. *Diabetes* **53**: 2684-2690, 2004
- 5) Takeda H, Kawasaki E, Makino H 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) Maruyama T, Tanaka S, Kobayashi T et al: Insulin intervention in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 2115-2121, 2008
- 7) Ito T, Otsuki M, Itoi T et al: Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas: Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* **42**: 291-297, 2007
- 8) Sjoberg RJ, Kidd GS: Pancreatic diabetes mellitus. *Diabetes Care* **12**: 715-724, 1989