

抗 GAD 抗体が発症10ヶ月で陰性化した 高齢緩徐進行 1 型糖尿病の 1 例

わ だ まさ ゆき にし き まさ てる
和 田 昌 幸¹⁾ 西 木 正 照²⁾

キーワード：緩徐進行 1 型糖尿病，抗 GAD 抗体，インスリン治療

要 旨

症例は72歳，男性。平成17年1月頃から口渇が出現し当院を受診した。受診時 FBS 309 mg/dl HbA1c 10.3%と高血糖を認め，精査加療目的で入院した。肥満歴および糖尿病の家族歴がなく，抗 GAD 抗体価 12.1 U/ml と陽性を認めたため，高齢緩徐進行 1 型糖尿病と診断した。少量頻回インスリン治療（合計22単位）を開始し血糖値の改善を認めた。インスリン導入後，抗 GAD 抗体価は低下し，約10ヶ月で陰性化した。この経過中，HbA1c 6.5%前後で血糖コントロールは良好に保たれ，内因性インスリン分泌能は保持されていた。以上，少量頻回のインスリン治療が，その病態改善に有効であると判断された高齢緩徐進行 1 型糖尿病の 1 例を報告した。

はじめに

糖尿病発症時 2 型糖尿病の約 5 %に，抗 GAD 抗体陽性を認め，進行性にインスリン依存状態に至る症例が存在することが知られている。これらの病態は現在抗 GAD 抗体陽性 2 型糖尿病，緩徐進行 1 型糖尿病（以下 SPIDDM），Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) などと呼ばれている¹⁾。SPIDDM は発症当初，内因性インスリン分泌能が保持されているが，徐々

に内因性インスリン分泌能が枯渇してくること，家族歴や肥満歴がないこと，さらに抗 GAD 抗体などの自己抗体陽性が 2 型糖尿病と区別される診断根拠となる。一般に抗 GAD 抗体は年単位で徐々に抗体価が低下してくることが知られているが，今回 1 年未満の早期に抗 GAD 抗体が陰性化し，内因性インスリン分泌能が発症後も保持されている高齢者 SPIDDM の 1 例を経験したので，文献学的考察を加えて報告する。

症 例

患者：72歳，男性

主訴：口渇

現病歴：2005年1月4日ごろより，特に誘因なく

Masayuki WADA et al.

1) 町立奥出雲病院

2) 島根大学医学部内科学第一（現ベリタス病院）

連絡先：〒699-1551 仁多郡奥出雲町三成1622-1

表1 入院時検査所見

<i>Urinalysis</i>	γ -GTP 20IU/l	<i>Endocrinological tests</i>
Pro (-)	ChE 266IU/l	u-CPR 62.8 μ g/day (05/01/21)
Glc (3+)	Amy 73IU/l	64 μ g/day (06/11/30)
Blood (-)	T-cho 183mg/dl	FT4 0.98ng/dl
Ketone (-)	HDL-cho 46mg/dl	TSH 3.85 μ U/ml
Uro (±)	TG 113mg/dl	
Bil (-)	BUN 17.7mg/dl	
	Crea 0.99mg/dl	
<i>CBC</i>	Na 135.0mEq/l	
WBC 6000/ μ l	K 4.58mEq/l	
RBC 467 \times 10 ⁴ / μ l	Cl 99.2mEq/l	
Hb 14.8g/dl	Ca 9.70mg/dl	
Ht 43.9%	CRP 0.0mg/dl	
PLT 23.4 \times 10 ⁴ / μ l	<u>BS</u> <u>309mg/dl</u>	
	<u>HbA1c</u> <u>10.3%</u>	
<i>Biochemical tests</i>	<i>Serological tests</i>	
TP 6.64g/dl	抗 GAD 抗体 12.1U/ml	
Alb 3.85g/dl	抗 TPO 抗体 (-)	
T-Bil 0.47mg/dl	抗 TG 抗体 (-)	
AST 16IU/l	抗 SS-A 抗体 (+)	
ALT 20IU/l	抗 SS-B 抗体 (-)	
LDH 152IU/l	抗核抗体 \times 40(speckled)	
AIP 318IU/l		

口渇感が強くなり、当院内科を1月11日に受診、空腹時血糖 309 mg/dl、HbA1c 10.3%と高値を示し、血糖コントロール目的で1月18日より入院となった。

家族歴：糖尿病の家族歴なし

肥満歴：なし

入院時身体所見：身長 160 cm、体重 49 kg、BMI 19.1 kg/m²、血圧 124/70 mmHg。眼瞼、眼球結膜に異常なし。リンパ節腫大なし。甲状腺の腫大を認めず。心肺聴診所見に異常なし、腹部平坦、軟、腫瘤を触知せず。深部腱反射異常なし、病的反射を認めず。

入院時検査所見（表1）：検尿では尿糖を認め、血算では貧血を認めず、生化学検査では腎機能、肝機能に異常を認めなかった。血糖、HbA1cの高値を認め、抗 GAD 抗体は 12.1 U/ml と高値を示し、抗核抗体、抗 SS-A 抗体陽性も認めた。尿中 CPR は 62.8 μ g/day と内因性インスリン分泌能は残存しており、退院後に再度測定しても、内

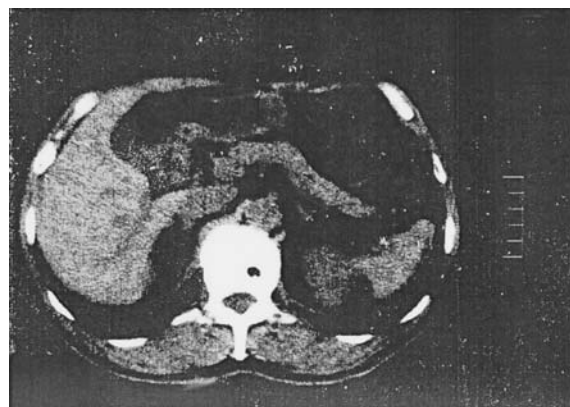


図1

因性インスリン分泌能に変化を認めなかった。

画像所見（図1）：腹部CT検査では、肝、胆、膵領域に腫瘍性病変を認めなかった。

臨床経過（図2）：強化インスリン治療を開始し、最大1日22単位のインスリンを用い血糖コントロールは改善した。使用インスリン量を図2に示すように徐々に減量したが、血糖コントロールは良好に維持された。従来よりインスリン治療を続けることが SPIDDM の内因性インスリン分泌

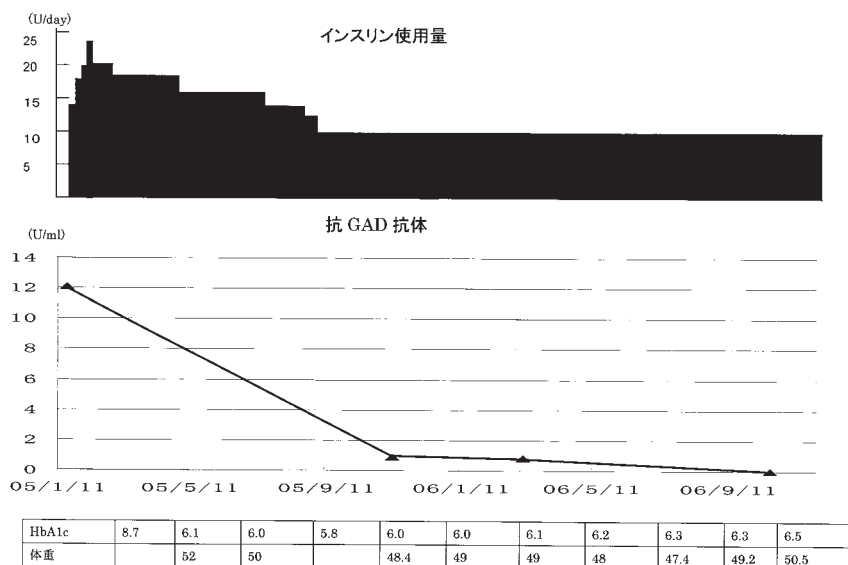


図 2

の枯渇を防止すると報告されており²⁾、自験例でも現在までインスリン治療を続けているが、経過中10カ月後には抗 GAD 抗体価は 0.9 U/ml と低下しており、現在は検出感度以下となった。

考 察

SPIDDM において抗 GAD 抗体は陰性化したことを報告している文献は、われわれが検索しえた限りでは 2 例が報告されており、自験例を加えた 3 例について表 2 にその特徴を示す。このうち

1 は膵胸を合併しており、3 は自験例であるため、SPIDDM で抗 GAD 抗体が早期に陰性化したことを報告している例は症例 2 の 1 例のみであった。なお 1 型糖尿病疾患抵抗性の HLA ハプロタイプとして DRB1*1502-DQB1*0601 が報告されているが、これは抗 GAD 抗体陽性の SPIDDM 患者の中でも少数の例しかなく、このハプロタイプを有する患者は、他の SPIDDM 患者に比べて BMI が高く、抗 GAD 抗体価が低く、高年齢での発症であり、かつ他の臓器に対する自

表 2

症例	年齢	性	抗 GAD 抗体価 (U/ml)	期間	発症様式	内因性インスリン	文献
1	27	M	4.8	1ヶ月	緩徐(膵胸合併)	有	Internal Medicine 42: 541, 2003 ³⁾
2	24	F	3854	2年	緩徐	有	糖尿病 49(9): 717-721, 2006 ⁴⁾
3	72	M	12.1	10ヶ月	緩徐	有	

己抗体を有する割合が低いことが報告されている⁵⁾。本症例においては、肥満歴がないこと、抗GAD抗体価が比較的高いこと、自己抗体が検出されていることより、HLAのタイピングを行っていないが、疾患抵抗性のハプロタイプのみを有しているのではなくて、疾患に対し中立的または感受性のハプロタイプを同時に持っていることが予測される。抗GAD抗体は、罹病期間の長い1型糖尿病では陽性率が低下するが、この場合には内因性インスリン分泌能は廃絶している例が多いものの、抗体価の推移により臨床経過を明確に推測することは困難である⁶⁾。本症例のように抗GAD抗体が早期に陰性化した高齢発症のSPIDDMの発症例は少なく、かつインスリン治療を継続して行い血糖コントロールを良好に保ち、内因性インスリン分泌能を保持できた例も少数であった。

少量のインスリン皮下投与がSPIDDMの β 細胞機能の低下を防ぐことが分かって以来、同疾患のインスリン依存状態への進展阻止のため、インスリン皮下注射が行われるようになってきている。その機序として1. インスリン皮下注射により膝島

細胞に対する免疫寛容が誘導されるという機序^{7,8)}、2. 外因性インスリンにより β 細胞の安静を保つことができるという説が想定されている⁹⁾。また抗GAD抗体が10 U/ml以上であるものは、経時的にインスリン依存状態に至るものが多いことが示されている¹⁰⁾。しかし本症例では、抗GAD抗体が12.1 U/mlであったにもかかわらず、強化インスリン療法による厳格な血糖コントロール維持により、現在のところ内因性インスリン分泌能は残存している状態である。

ま と め

抗GAD抗体が発症後10ヶ月で陰性化した高齢緩徐進行1型糖尿病の1例を経験した。また、短時間で抗GAD抗体が陰性化しているが、通例では抗GAD抗体陰性化とともに内因性インスリン分泌能が枯渇するものの、インスリン療法を行うことで厳格な血糖コントロールを維持し、内因性インスリン分泌能を保つことができたと考えられる。

なお、本論文の要旨は、第7回日本内分泌学会中国支部学術集会にて報告した。

参 考 文 献

- 1) 川崎英二, 福島慶子, 森内昭江他 少量のインスリン投与により進展予防を試みたGAD抗体陽性インスリン非依存状態糖尿病の1例. 糖尿病49(4): 291-294, 2006
- 2) Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, et al. Small Doses of Subcutaneous Insulin as a Strategy for Preventing Slowly Progressive β -cell Failure in Islet Cell Antibody-Positive Patients With Clinical Features of NIDDM. *Diabetes* 45(5): 622-626, 1996
- 3) Kahara T., Takamura T., Ando H., et al. The Transient Appearance of Anti-GAD Antibody in a Type 2 Diabetic Patient with Emphyema. *Internal Medicine* 42(6): 541 2003
- 4) 楡木恵実子, 長坂昌一郎, 富澤裕子他 抗GAD抗体強陽性が短時間で陰性化し、インスリン非依存状態にとどまっている糖尿病の1例. 糖尿病49(9): 717-721, 2006
- 5) Takeda H., Kawasaki E., Shimizu I., 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) 横田一郎, 島 健二 抗GAD抗体と疾患—IDDMを中心に—. 臨床病理46(4) : 331-337, 1998
- 7) 小林哲郎 緩徐進行1型糖尿病 (SPIDDM). 医学のあゆみ Vol. 207 No.9 2003. 11. 29
- 8) Schloot N., Eisenbarth G., Isohormonal therapy of endocrine autoimmunity. Immunology Today, 16 (6): 289-294, 1995
- 9) Keller R., Eisenbarth G., Jackson R., Insulin prophylaxis in individuals at high risk of type diabetes. The LANCET Vol. 341: April 10, 1993
- 10) 春日明, 丸山太郎, 森本次郎他 糖尿病患者におけるインスリン治療必要性予知のための抗グルタミン脱炭酸酵素 (GAD) 65抗体価カットオフの検討. 糖尿病43 (11) : 935-940, 2000