

LETTERS TO THE EDITOR

BIGUANIDE, BUT NOT THIAZOLIDINEDIONE, IMPROVED INSULIN RESISTANCE IN WERNER SYNDROME

To the Editor: Werner syndrome (WS) is an autosomal recessively inherited disorder and is known for adult progeria characterized by clinical phenotypes of early aging. The cause of this disease is identified as homologous mutations in WS protein (WRN), a RECQ family deoxyribonucleic acid (DNA) helicase gene.¹ In particular, WS patients often represent type 2 diabetes mellitus characterized by marked insulin resistance.

A 55-year-old female patient with WS, who recently died at 63 years of age, had visited our hospital for glycemic control. She was thin (body mass index 18.6 kg/m²) and had the characteristic features: loss of hair, cataracts, skin ulcer, soft tissue atrophy, history of thyroid tumor, and type 2 diabetes mellitus. Genomic DNA analysis revealed that she was homozygote for type 6 (6/6) mutation in WRN DNA helicase gene, and WRN protein was not detected by immunoblot analysis.² Diabetic duration was 17 years, her having been diagnosed with diabetes mellitus at 38 years of age. Fasting serum C-reactive protein (CRP) and 24-hour urinary CRP were 2.8 ng/mL and 58.0 µg/d, respectively. These results showed that her insulin secretion was not impaired, suggesting the presence of insulin resistance. The number of insulin receptors and the insulin receptor tyrosine kinase activity in her erythrocytes were measured using enzyme-linked immunosorbent assay method and were found to be normal.³ Although she had been treated with 42 U daily of humalin3/7 (insulin), blood glucose remained high, and her glycosylated hemoglobin (HbA1c) was 9.8%. Therefore, troglitazone (TRO, thiazolidinedione), a peroxisome proliferator-activated receptor-γ agonist, buformin (biguanide) on humalin3/7, or both were added. TRO administration on humalin3/7 failed to improve glycemic control. In contrast, buformin on humalin3/7 markedly improved glycemic control from 9.8% to 6.9% at HbA1c level and reduced daily insulin requirement from 42 U to 28 U. Moreover, additional TRO administration on buformin plus humanlin3/7 showed neither improvement of glycemic control nor reduction of daily insulin requirement. A euglycemic-hyperinsulinemic clamp was performed during insulin alone and buformin plus insulin therapy. Exogenous glucose infusion rate (GIR) at an insulin concentration of 150 µU/mL was 3.65 mg/kg per minute during insulin therapy alone and 3.68 mg/kg per minute during buformin plus insulin therapy. At an insulin concentration of 400 µU/mL, which suppresses hepatic glucose production, each GIR was similarly increased, up to approximately 11 mg/kg per minute (Figure 1). These results indicated that her insulin resistance depended on impairment of peripheral glucose uptake improved by high insulin concentration. In addition, there were no differences in GIR

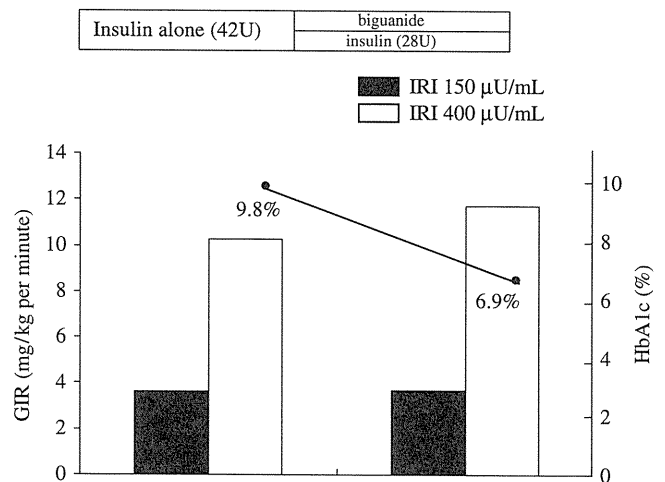


Figure 1. Change in glycosylated hemoglobin (HbA1c), final insulin requirement, and glucose infusion rate (GIR) in euglycemic-hyperinsulinemic clamp before and during biguanide plus insulin therapy.

between the therapies with or without biguanide, but biguanide clinically improved her insulin resistance, suggesting the presence of another factor.

Thiazolidinedione improves insulin sensitivity primarily by increasing glucose uptake and biguanide by decreasing glucose production.⁴ A previous report demonstrated that biguanide activates adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase as well as adiponectin, resulting in a decrease in hepatic glucose production.⁵ In the current case, biguanide, but not thiazolidinedione, markedly improved insulin resistance in WS. Recently, biguanide and insulin have been reported to suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of cyclic AMP response element binding protein-binding protein through the different signaling pathways.⁶ This is compatible with the findings of the current study that combination therapy of biguanide and insulin had an additive lowering effect on blood glucose levels.

This experience provides new evidence that an increase in endogenous glucose production rather than a decrease in peripheral glucose uptake could account for insulin resistance in WS and that biguanide may be a promising therapeutic tool for insulin resistance in this disease.

Hisafumi Yasuda, MD, PhD

Masao Nagata, MD, PhD

Kenta Hara, MD, PhD

Hiroaki Moriyama, MD, PhD

Koichi Yokono, MD, PhD

*Department of Internal and Geriatric Medicine
Kobe University Graduate School of Medicine
Kobe, Japan*

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: Hisafumi Yasuda: prepared manuscript. Masao Nagata: reviewed and edited the letter and approved the final version. Kenta Hara and Hiroaki Moriyama: reviewed and edited the letter. Koichi Yokono: approved the final version.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Yu CE, Oshima J, Fu YH et al. Positional cloning of the Werner's syndrome gene. *Science* 1996;272:258–262.
2. Goto M, Yamabe Y, Shiratori M et al. Immunological diagnosis of Werner syndrome by down-regulated and truncated gene products. *Human Genet* 1999; 105:301–307.
3. Hagino H, Shii K, Yokono K et al. Enzyme-linked immunosorbent assay method for human autophosphorylated insulin receptor. Applicability to insulin-resistant states. *Diabetes* 1994;43:274–280.
4. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR et al. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998;338: 867–887.
5. Zhou G, Myers R, Li Y et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–1174.
6. He L, Sabet A, Djedjos S et al. Metformin and insulin suppress hepatic gluconeogenesis through phosphorylation of CREB binding protein. *Cell* 2009; 137:535–646.

THE MAN WHO COULDN'T CLOSE HIS MOUTH

To the Editor: An 82-year-old man was referred for a suspected transient ischemic attack. He said that, while having a meal, he was suddenly unable to close his mouth. He was unable to chew and continue his meal but was better after about 10 minutes. On further questioning, he also complained of aches in his jaw on chewing and intermittent pain in the neck associated with weakness. He had several similar episodes where he could not close his jaw since then, including an episode during the consultation.

Routine investigations including inflammatory markers were normal, excluding giant cell arteritis. His acetylcholine receptor antibody was positive at 43.1 (normal < 5). By this time, he had also developed intermittent dysphagia and generalized weakness. A diagnosis of myasthenia gravis was made, and all his symptoms resolved after intravenous immunoglobulins and oral pyridostigmine and prednisolone.

Myasthenia gravis is largely underdiagnosed in the elderly population and can present with subtle and unusual clinical patterns.^{1,2} Acetylcholine receptor antibody, muscle-specific tyrosine kinase antibody, and repetitive nerve stimulation studies usually confirm the diagnosis.^{3,4} It should always be remembered to maintain a high index of clinical suspicion in elderly patients with subtle neurological and musculoskeletal symptoms, as in this case, especially given that the prevalence of myasthenia gravis in elderly people has increased.^{5,6}

Vedamurthy Adhiyaman, MRCP
Gordon Black, MRCP
Department of Geriatric Medicine
Glan Clwyd Hospital
Rhyl, Denbighshire, United Kingdom

ACKNOWLEDGMENTS

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper.

Author Contributions: V. Adhiyaman: managed the patient, had the original idea, critically reviewed the letter. G. Black: wrote and critically reviewed the letter.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Wong WW, Lane RJ. Transient myasthenia gravis in an elderly woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1363.
2. Vincent A, Clover L, Buckley C et al. UK myasthenia gravis survey. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105–1108.
3. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978–1980.
4. Vincent A, McConville J, Farrugia ME et al. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:324–335.
5. Aarli JA. Late onset Myasthenia gravis: A changing scene. *Arch Neurol* 1999;56:25–27.
6. Somnier FE. Increasing incidence of late-onset AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65:928–930.

ACUTE UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING IN ELDERLY PEOPLE: PRESENTATIONS, ENDOSCOPIC FINDINGS, AND OUTCOMES

To the Editor: Acute upper gastrointestinal (GI) bleeding in elderly patients is a commonly encountered medical problem, with annual hospitalization costs estimated to be approximately \$1.48 billion.¹ The rate of admission for acute upper GI bleeding increases 30-fold between the third and ninth decades of age, and the percentage of patients aged 60 and older with a diagnosis of acute upper GI bleeding increased from 46.1% in 1987 to 63.2% in 2001.^{2,3}

The increase in the incidence of acute upper GI bleeding in elderly people has been attributed to many factors, including an increase in the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in elderly people,³ who are at greater risk of GI toxicity from these agents, as well as a higher prevalences of *Helicobacter pylori*⁴ and gastroesophageal reflux disease in elderly people.^{3,4}

Several studies in the GI literature have compared acute upper GI bleeding in the elderly population with that in younger individuals. The incidence of acute upper GI bleeding was more common in women than men.^{5–7} Peptic ulcer disease is the most common source of acute upper GI bleeding in elderly people.^{8–10} Esophagitis is a common etiology for acute upper GI bleeding, especially in patients aged 80 and older.^{5,9} Variceal bleeding is more commonly seen in younger patients than in those aged 75 and older.¹¹

1 型糖尿病の経過中に食道アカラシアを合併した 多腺性自己免疫症候群の一例

小林 寛和 安田 尚史 河野 泰博
明壽 太一 森山 啓明 原 賢太
櫻井 孝 永田 正男 横野 浩一

要約：症例は72歳男性。53歳時より尋常性白斑を認め、55歳時に1型糖尿病と診断され、以後通院加療中であった。68歳時より胸部不快感があり、胸部CTにて食道拡張を認めたため、精査加療目的にて入院となった。血液検査にてHbA1c 8.9%（以下HbA1cはJDS値で表記（糖尿病53：450-467, 2010））、抗GAD抗体8679.3U/mlと高抗体価、FT3、FT4、TSHは正常範囲内であったが、抗Tg抗体陽性、抗TPO抗体陽性であり、1型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑の合併を認めることより多腺性自己免疫症候群3C型と診断した。また、上部消化管内視鏡検査および食道内圧モニタリングにて食道アカラシアと診断した。本症例のように多腺性自己免疫症候群を呈した抗GAD抗体強陽性1型糖尿病に食道アカラシアを合併した報告は稀である。最近、食道アカラシアに抗GAD抗体陽性率が高いとの報告がなされており、食道アカラシア発症に自己免疫機序の関与も示唆される点でも興味深かった。

Key words：1型糖尿病，食道アカラシア，多腺性自己免疫症候群，抗GAD抗体
〔糖尿病53(12)：829～833, 2010〕

緒言

1型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患など種々の自己免疫疾患が合併することは以前から知られており、多腺性自己免疫症候群（APS）と呼ばれている。APS合併1型糖尿病例では緩徐進行型が多く、抗GAD抗体、ICAは異常高値かつ持続陽性になり、IA-2抗体に関しては陽性率が低いとされる。われわれは、急性発症で、ICA陽性、抗GAD抗体は高値かつ持続陽性、IA-2抗体軽度陽性の1型糖尿病に他の自己免疫疾患の合併を認めたAPS症例に、さらに食道アカラシアを合併した一例を経験した。食道アカラシアの病態は、食道の平滑筋と下部食道括約筋（LES）を支配している迷走神経の分枝が、Auerbach神経叢を形成し、神経伝達物質を介してLESの弛緩収縮をコントロールしている経路のいずれかの障害、特に神経叢の変性によるとこ

ろが大きいと考えられている。しかし、その病因は未だ特定されておらず、病態へのT細胞系の細胞性免疫異常の関与の可能性も考えられていたが、最近になって1型糖尿病の自己抗体である抗GAD抗体と食道アカラシアの関連の報告がなされた。本症例でも抗GAD抗体の異常高値が認められることから、抗GAD抗体強陽性が病因に関連している可能性が考えられたため報告する。

症例

症例：72歳 男性

主訴：胸部不快感

現病歴：1990年に尋常性白斑と診断された。1991年に全身倦怠感があり、高血糖、インスリン分泌低下などにより1型糖尿病と診断され、即時強化インスリン療法開始となり、以後継続加療中であった。2004

神戸大学医学部附属病院老年内科（現 総合内科）（〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1）

連絡先：安田尚史（〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1 神戸大学医学部附属病院老年内科（現 総合内科））

受付日：2010年3月30日／採択日：2010年9月12日

Table 1 入院時検査所見

{尿検査}		AST (GOT)	17 IU/l
蛋白	(-)	ALT (GPT)	10 IU/l
糖	(-)	γ-GTP	18 IU/l
ケトン体	(-)	ALP	237 IU/l
{血球}		LDH	173 IU/l
WBC	4800 /μl	Na	139 mEq/l
好中球	65.0 %	K	4.6 mEq/l
好塩基球	1.0 %	Cl	105 mEq/l
単球	4.0 %	Ca	8.5 mg/dl
リンパ球	30.0 %	P	3.6 mg/dl
RBC	410 万 /μl	BUN	18 mg/dl
Hb	11.6 g/dl	Cre	0.81 mg/dl
Ht	35.7 %	TP	7.1 g/dl
血小板数	22.9 万 /μl	Alb	3.7 g/dl
{血液生化学}		A/G 比	1.09
血沈 60 分	56 mm/h	Amy	80 IU/l
CRP	2.44 mg/dl	T-Bil	0.5 mg/dl
PTINR	0.93 INR	LDL-C	136 mg/dl
APTT	28.2 秒	HDL-C	73 mg/dl
		TG	82 mg/dl
		Glu (随時)	241 mg/dl
		HbA1c	8.9 %

Table 2 入院時検査所見

{糖尿病関連}		{APS 関連}	
尿中アルブミン	2.0 mg/day	TSH	2.327 μU/ml
24 時間 CPR (尿)	1.46 μg	遊離 T3	2.5 pg/ml
CPR	< 0.03 ng/ml	遊離 T4	0.86 ng/dl
負荷後 CPR	< 0.2 ng/ml	抗 TPO 抗体 (RIA)	177 U/ml
ICA	(+)	サイログロブリン抗体 (RIA)	1.8 U/ml
抗 GAD 抗体	8679.3 U/ml	サイログロブリン	1.9 ng/ml
IA-2 抗体	2.4 U/ml	ACTH	49.5 pg/ml
		コルチゾール	14.9 μg/dl
HLA :	DRB1 0901/0901	抗副腎皮質抗体	(-)
	DQB1 0303/0303	抗胃壁抗体	(-)
		抗 H.Pylori 抗体	(+)

年より食事時に胸がつかえる感じがあり、その後次第に症状増悪を示した。2009 年胸部 CT 施行したところ食道拡張を認めたため、同年 3 月精査加療目的に入院となった。

既往歴：てんかん(-), COPD(発症時期不詳), 2008 年 糖尿病網膜症 (レーザー治療), 胃潰瘍

家族歴：特記すべきことなし

生活歴：喫煙：2008 年末まで 20 本/日×50 年 飲酒：2001 年以降機会飲酒 アレルギー：薬(-), 食事(-)

身体所見：身長 158.8cm, 体重 57.3kg, BMI 22.7kg/m² 血圧 128/90mmHg, 脈拍 103 回/分, 体温 36.8℃,

SpO₂ 98% (room air), 意識清明, 全身に平坦な白斑 (神経走行に一致しない, 対称性なし, 熱感なし, 落屑なし, 全身皮膚面積の 50% 以上), 眼瞼結膜：貧血なし, 眼球結膜：黄染なし 甲状腺：腫大なし, 表在リンパ節触知せず。呼吸音：両側下肺野 fine crackle 聴取, 心音：洞調律, 雑音聴取せず。腹部所見に異常なし。肝脾腫なし。四肢浮腫なし。振動覚：下肢で著明低下, 位置覚：下肢で軽度低下, 温痛覚：正常。アキレス腱反射消失。起立性低血圧は認めず。筋硬直なし。筋痙攣なし。指鼻試験, 指耳試験, 回内回外試験, 踵膝試験, 継ぎ足歩行, 片足立ちはすべて正常。ロンベルグ徴候は陰性。

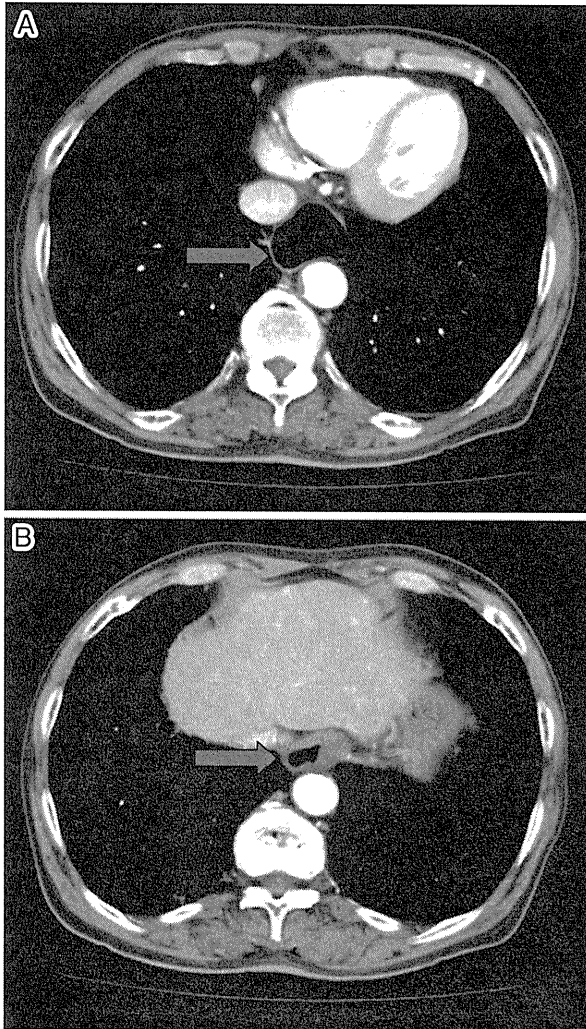


Fig. 1 胸部 CT 像

A: 食道拡張部位 B: 食道狭窄部位直上

入院時検査成績 (Table 1, 2): 尿検査ではケトン体は陰性で、血液検査では Glu(随時)241mg/dl, HbA1c 8.9% (JDS 値) であった。蓄尿にて微量アルブミン尿認めず。血中 CPR はグルカゴン負荷 6 分後でも <0.2 ng/ml であった。ICA 陽性、抗 GAD 抗体は 8679.3U/ml と著明な上昇を示し、IA-2 抗体も陽性であった。HLA 解析では DRB1 0901-DQB1 0303/DRB1 0901-DQB1 0303 (ホモ接合体) と疾患感受性遺伝子を有していた。甲状腺ホルモンの異常は認めなかったが、抗 TPO 抗体陽性、抗 Tg 抗体陽性を示した。また ACTH 49.5pg/ml と軽度上昇認めたが、抗副腎皮質抗体は陰性で Addison 病は否定的であった。抗 H.Pylori 抗体陽性であるが抗胃壁抗体は陰性で、悪性貧血も否定的であった。脳波検査では異常を認めず、MRI・MRA においても陳旧性ラクナ梗塞を認めるのみであった。胸部 CT (Fig. 1) では胸部食道上部から下部にかけて著明な食道の拡張を認めた。食道透視像 (Fig. 2) では下部食道括約部に一致した狭窄および食道全長にわたる著明

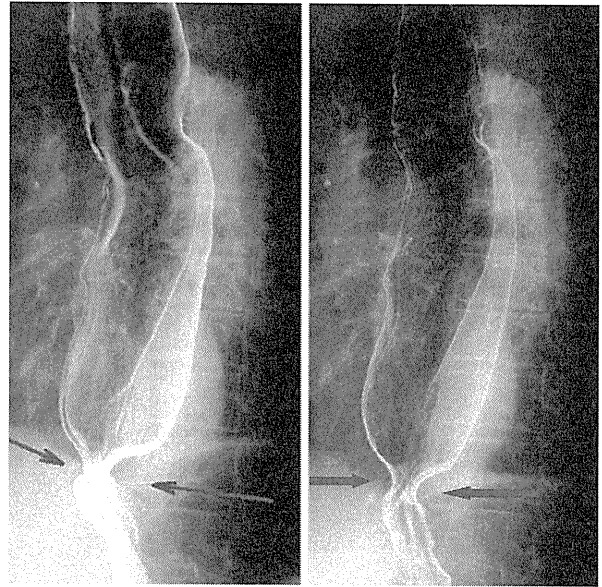


Fig. 2 食道透視像

な拡張を認め食道アカラシアに矛盾しない所見であった。しかし、食道内には食物残渣や造影剤の停滞などの通過障害は認めず。内視鏡検査では、食道内腔拡張、吻門部の巻き付き認め、めくれ込みは認めず。下部の狭窄部直上よりの生検では、悪性所見認めず。食道内圧モニタリングでは LES 圧は上昇し、同期した波以外蠕動はほとんど認めず、有効蠕動は 0.5% であり、食道アカラシアの所見に矛盾しなかった。以上より、グレード II 紡錘型の食道アカラシアと診断した。

本症例は、1 型糖尿病を有する多腺性自己免疫症候群 (APS) であり、また画像検査および食道内圧モニタリングにて、食道アカラシアの合併を認めた。治療は 1 型糖尿病に対しては、強化インスリン療法を継続し、食道アカラシアに対しては診断後硝酸薬 (ニトロール) 内服開始したが、嚥下障害症状、胸部不快感改善していたため一旦内服中止とし経過をみたところ症状増悪を認めなかったため、投薬なしに食事指導のみで経過観察することとした。また、自己免疫性甲状腺疾患においては、症状および甲状腺ホルモンの低下が無いこと、尋常性白斑においては症状が見られないことから、それぞれの疾患に対しては経過観察を行うこととなった。

考 察

多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類を Table 3¹⁾ に示した。本症例では 1 型糖尿病、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑が存在し、副腎皮質に関しては機能の軽度低下は認めたものの、抗副腎皮質抗体は陰性であるため、2 型に必須である Addison 病は否定的であり、白斑症および臓器特異性自己免疫疾患を有する

Table 3 多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類

APS	1 型	2 型	3 型	4 型
主要構成疾患	カンジダ症 副甲状腺機能低下症 Addison 病	Addison 病 1A 型糖尿病 自己免疫性甲状腺疾患	自己免疫性甲状腺疾患 3A 型 1A 型糖尿病 3B 型 悪性貧血 3C 型 白斑症・脱毛症・ 臓器特異性自己免疫 疾患	Addison 病
付随疾患	1A 型糖尿病 性腺機能低下症 悪性貧血 吸収不良症候群 脱毛症 白斑症	性腺機能低下症 特発性血小板減少性紫斑病 重症筋無力症 パーキンソン病 白斑症 脱毛症 関節炎	吸収不良症候群 性腺機能低下症 重症筋無力症 サルコイドーシス シェーグレン症候群 関節リウマチ	性腺機能低下症 吸収不良症候群 自己免疫性下垂体炎 自己免疫性肝炎 悪性貧血 重症筋無力症 白斑症 脱毛症 萎縮性胃炎

(文献 1 より一部改変)

3C 型と診断した。

1 型糖尿病に合併するその他の自己免疫疾患の割合として川崎ら²⁾は、バセドウ病 58%，橋本病 38% であり、自己免疫性甲状腺疾患の割合が高く、1 型糖尿病を合併する APS のタイプは殆どが 3 型であったと報告している。また 1 型糖尿病を合併した APS3 型の特徴として、①劇症 1 型糖尿病や急性発症型は少なく、2 型糖尿病の発症様式を示す緩徐進行型が多い^{2,3)}、②男性：女性 = 1 : 2.2 と女性に多い²⁾、③ 1 型糖尿病単独例に比べ、抗 GAD 抗体、ICA は異常高値かつ持続陽性になり、IA-2 抗体に関しては陽性率が低い(陽性率 30%) などの報告がある^{2,4)}。

本症例は男性であり、発症時高血糖でケトーシスを示し、即時強化インスリン治療開始している。また HLA 解析では、DRB1 0901-DQB1 0303/DRB1 0901-DQB1 0303 (ホモ接合体) で、急性発症型 1 型糖尿病の疾患感受性遺伝子を有していることより⁵⁾、急性発症型 1 型糖尿病であると考えられる。ただし、現在のところ APS3 型に相関を示す HLA には種々の報告があり、一定の見解は得られていない²⁾。

一方、現在までの 1 型糖尿病の罹病歴は 18 年であるが抗 GAD 抗体は強陽性、ICA 陽性で、IA-2 抗体は弱陽性にとどまっており、APS3 型である 1 型糖尿病の報告に矛盾しないものとなっている。抗 GAD 抗体については、APS 症例や緩徐進行型 1 型糖尿病におけるものと、急性発症型 1 型糖尿病における抗体とは異なるエピトープを認識する違いが報告されている⁶⁾。抗 GAD 抗体関連の筋・神経疾患として、stiff person (leg) syndrome⁷⁾、側頭葉てんかん⁸⁾、小脳運動失調⁹⁾、自律神経失調¹⁰⁾などが報告されているが、本症例にお

いては症状、理学所見、脳波、MRI などにおいてこれらの疾患は否定的である。また、食道アカラシアの病態は、食道の平滑筋と下部食道括約筋 (LES) を支配している迷走神経の分枝が、Auerbach 神経叢を形成し、神経伝達物質を介して LES の弛緩収縮をコントロールしている経路のいずれかの障害、特に神経叢の変性によるところが大きいと考えられているが、何故起こるのかは未だ究明されておらず、これまで APS との関連のある自己免疫疾患としては報告されていない。しかし、病因として、①免疫異常、②ウイルス説、③遺伝素因、④消化管ホルモン関連などが考えられており、食道アカラシアと免疫異常の関連については組織学的検討により、全例に組織に炎症細胞の浸潤を認めたとの報告がある¹¹⁾。同報告では、食道アカラシアの早期に食道切除術を行った例と終末期に食道切除術を行った組織それぞれに CD3、CD20 による免疫染色を行っている。その結果、前者の組織では CD3 は 9 例全例において 50% 以上陽性、CD20 は逆に全例で 25% 未満であった。また、後者の組織では、CD3 は 13 例中 7 例において 50% 以上陽性、CD20 は 13 例中 3 例が 50% 以上陽性であった。このことから、食道アカラシアでは T 細胞系の炎症細胞が浸潤しており、少なくとも早期の段階では細胞性免疫の機序の関与が示唆される。一方、食道アカラシアと自己抗体の関連については、最近 Robert E Kraichely ら¹²⁾により報告されており、これによると 1 型糖尿病の自己抗原で GABA 系神経の終末に分泌される酵素である GAD のうち GAD65 に対する抗体が、自己抗体の陽性率を対照者と比較すると約 10 倍の陽性率を認めている。このことから、食道アカラシアでは以前より T 細胞系の細胞性免疫異常

に伴う発症機構が考えられていたものの、自己抗体、特に1型糖尿病の自己抗体である抗GAD抗体による液性免疫の関与も示唆される。本症例でも、1型糖尿病の罹病歴が長くインスリン分泌が枯渇するほど残存膵β細胞が少ないことが予測されるにもかかわらず抗GAD抗体強陽性が持続していることより、抗GAD抗体の食道アカラシアの病態への関与を否定することはできない。今後の展望として、ラット ileum, colon 組織の神経細胞、神経叢と反応する血清中の抗体が抗GAD抗体であることが証明できれば、上記を強く支持することとなるであろう。また、HLA解析においては、DQA1 0103-DQB1 0603のヘテロダイマーが最も良く見られたとの報告があり¹³⁾、これをもつ患者は筋・神経における自己抗体の発現があるとされている。この遺伝子が食道アカラシアの病態を進展させる要因となる可能性は示唆されるが、しかしながら全ての食道アカラシアの患者にこの遺伝子が見られるわけではなく、本症例においても認めてはいない。

以上より、現時点では食道アカラシアの病因は特定されていないものの、体液性免疫、細胞性免疫を含めた免疫異常が病態に関与していることが示唆され、本症例の抗GAD抗体強陽性にも関連している可能性が考えられた。

このように本症例では、自己免疫性甲状腺疾患、尋常性白斑を呈し抗GAD抗体陽性の1型糖尿病を合併する多腺性自己免疫症候群(APS)3C型の患者に食道アカラシアを認め、抗GAD抗体による発症機構も示唆されている点で大変興味深い症例である。

本論文の要旨は第46回日本糖尿病学会近畿地方会(2009年11月)で報告した。

文 献

- 1) Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R (2002) Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev* 23: 327-364
- 2) 川崎英二(2008)多腺性自己免疫症候群ってなに? *ブラクティス* 25: 11-13
- 3) 小川典子, 田中順子, 山根雄幸, 垣羽寿昭, 西木正照, 山口 徹, 杉本利嗣(2006)緩徐進行1型糖尿病に慢性甲状腺炎, 悪性貧血, 特発性血小板減少性紫斑病を合併した多腺性自己免疫症候群III型の1例. *糖尿病* 49: 723-729
- 4) 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
- 5) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E, Tanaka S, Shimada A, Osawa H, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Makino H, on behalf of the Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society (2009) Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia*. Oct 8 (Epub ahead of print)
- 6) Wagner R, McNally JM, Bonifacio E, Genovese S, Foulis A, McGill M, Christie MR, Betterle C, Bosi E, Bottazzo GF (1994) Lack of immunohistological changes in the islets of nondiabetic, autoimmune, polyendocrine patients with beta-selective GAD-specific islet cell antibodies. *Diabetes* 43: 851-856
- 7) Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, Vicari AM (1988) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318: 1012-1020
- 8) Peltola J, Kulmala P, Isojarvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K, Knip M, Keranen T, Graus F (2000) Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy resistant epilepsy. *Neurology* 55: 46-50
- 9) Abele M, Weller M, Mescheriakov S, Burk K, Dichgans J, Klockgether T (1999) Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Neurology* 52: 857-859
- 10) 高倉玲奈, 今川彰久, 花房俊昭, 朝川秀樹, 宮川潤一郎, 和栗雅子, 松村俊子, 難波光義, 桑原正道, 松沢佑次(1995)高度な自律神経障害を合併し, GAD抗体が強陽性を示したインスリン依存型糖尿病の1症例. *ホルモンと臨床* 43(増刊号): 142-145
- 11) Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR (2000) The nature of the myenteric infiltrate in achalasia: an immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 24: 1153-1158
- 12) Kraichely RE, Farrugia G, Pittcock SJ, Castell DO, Lennon VA (2010) Neural Autoantibody Profile of Primary Achalasia. *Dig Dis Sci* 55: 307-311
- 13) Latiano A, De Giorgio R, Volta U, Palmieri O, Zagaria C, Stanghellini V, Barbara G, Mangia A, Andriulli A, Corinaldesi R, Annese V (2006) HLA and enteric anti-neuronal antibodies in patients with achalasia. *Neurogastroenterol Motil* 18: 520-525

膵腎同時移植後に肺クリプトコッカス症を発症した 1型糖尿病の1例

中村 晃 安田 尚史 明寄 太一
原 賢太 永田 正男 横野 浩一

要約：【症例】41歳男性。9歳で1型糖尿病を発症し、39歳時に膵腎同時移植され当院通院中であった。2008年1月より発熱と胸痛をきたし、胸部Xp, CTで両肺に空洞を伴う結節影を多数認めた。MMF, FK506, mPSLを服用中で、日和見感染を疑い精査加療のため1月15日入院となった。血液、喀痰、髄液培養からは原因菌は同定されず、WBC 10400/ μ l, CRP 1.14mg/dl, ESR26 mm/h, β -グルカン<4pg/ml, アスペルギルス抗原(-), カンジダ抗原2倍でクリプトコッカスN抗原256倍であったため肺クリプトコッカス症を疑いホスフルコナゾールを開始するとともにミコフェノール酸モフェチルは中止した。治療開始後、解熱して画像上浸潤影は軽快し、クリプトコッカス抗原は緩徐に減少した。1型糖尿病に対する膵臓移植療法は有用な治療であるものの、免疫抑制剤内服に伴い日和見感染をきたす可能性があり、本症例は示唆に富む症例と考え報告する。

Key words：1型糖尿病, クリプトコッカス症, 膵腎同時移植

[糖尿病 53(8) : 607~612, 2010]

はじめに

肺クリプトコッカス症は土壌や古い鳩の糞中に生息する *Cryptococcus neoformans* (*C. neoformans*) を経気道的に吸入することによって発生する肺真菌感染症である。他の真菌症と異なり健常人にも発症するが、後天性免疫不全症候群 (AIDS), 糖尿病, 血液疾患, 腎不全, 膠原病などを基礎疾患にもつ患者, およびステロイドなどの免疫抑制剤, あるいは抗癌剤が投与されている患者に発症しやすい。

本邦では2009年5月までに1型糖尿病患者に対し47例の膵腎同時移植が実施されインスリンや血液透析からの離脱が可能となりQOLの改善, さらには延命効果が期待されている。しかし真菌症に対し移植患者は, 免疫抑制下に易感染状態で定型的症状を欠き, 急速に悪化しやすく, 今後は症例の蓄積, 解析と予防, 治療方法の確立などが重要である。今回我々は膵腎同時移植後に肺クリプトコッカス症を発症した1例を経

験したので報告する。

症 例

患者：41歳男性

主訴：発熱

既往歴：37歳 急性心筋梗塞, 40歳 三次性副甲状腺機能亢進症 (腎臓移植後も続発性副甲状腺機能亢進症が長期に残存した状態をいう¹⁾)

生活歴：ペット飼育歴 (-)

家族歴：母 抗リン脂質抗体症候群

現病歴：9歳で1型糖尿病を発症し, 29歳時に糖尿病性腎症のため血液透析を導入した。31歳で膵腎同時移植登録のため当科受診。2006年39歳時当院で膵腎同時移植を受け免疫抑制剤としてミコフェノール酸モフェチル (以下MMFと略する) 500mg/日, タクロリムス (以下FK506と略する) 7mg/日, メチルプレドニゾン (以下mPSLと略する) 4mg/日を開始した。移植後維持透析から離脱するも移植術後2日目に膵グラ

注) 本論文のHbA1c値は「JDS値」を使用。

神戸大学医学部附属病院老年内科 (〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1)

連絡先：中村 晃 (〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-1 神戸大学医学部附属病院老年内科)

受付日：2009年10月5日/採択日：2010年6月1日

Table 1 入院時検査データ

WBC	10400 / μ l	Glu	316 mg/dl	培養検査	
Seg	89 %	HbA1c	6.7 %	血液培養	陰性
Lym	5 %	CPR	< 0.2 ng/ml	喀痰細菌培養	陰性
RBC	484 万 / μ l	抗 GAD 抗体	21.9 U/ml	胃液結核菌群	陰性
Hb	13.0 g/dl%	TG	93 mg/dl	(PCR 法)	
Ht	40.9 %	LDL-C	84 mg/dl	髄液培養	陰性
PLT	19.7 \times 10 ⁴ / μ l	HDL-C	56 mg/dl		
TP	5.8 g/dl	CRP	1.14 mg/dl		
Alb	3.2 g/dl	ESR	26 mm/h		
BUN	21 mg/dl	β -D-glucan	< 4		
CRE	0.92 mg/dl	カンジダ抗原	2 倍		
AST	8 IU/l	アスペルギルス抗原	陰性		
ALT	9 IU/l	クリプトコッカス N 抗原	256 倍		
LDH	129 IU/l				
Na	137 mEq/l	尿中レジオネラ抗原	陰性		
K	4.3 mEq/l	尿中肺炎球菌莢膜抗原	陰性		
Cl	100 mEq/l				
Ca	10.7 mg/dl	髄液検査			
P	1.9 mg/dl	細胞数	1 / μ l		
Int-PTH	74 pg/ml	蛋白	79 mg/dl		
		糖	148 mg/dl		
		クリプトコッカス N 抗原	陰性		

フト血栓を合併したためインスリン離脱はできなかった。Brittle 型糖尿病に対し超速効型インスリンアナログ製剤インスリンアスパルトを毎食直前に合計 19 単位、持効型インスリンアナログ製剤インスリングルリンを朝、眠前に合計 32 単位投与し、HbA1c は 6.5-7.0% で推移し血糖コントロールの悪化は来さなかった。移植後 1 年 8 ヶ月後の 2008 年 1 月 9 日より咽頭痛、胸痛と 37 度台後半の発熱が出現した。頭痛、嘔吐などの髄膜炎症状は見られなかったが、1 月 15 日に当科を受診され、胸部 Xp 上両肺に空洞を伴う結節影を多数認め日和見感染が疑われたため、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 163cm、体重 55.5kg、BMI 20.8 kg/m²、意識清明、体温 37.4 度、血圧 122/80mmHg、脈拍 90/分、整、項部硬直なし、Kernig's sign なし、眼球、眼瞼結膜に黄疸、貧血認めず、甲状腺腫大やリンパ節腫大、頸静脈怒張認めず、両下肺呼吸音の低下を認めたが腹部、下腿に異常所見を認めなかった。

検査所見：入院時検査所見を示す (Table 1)。軽度の白血球増多、CRP の上昇を認めた。また血清クリプトコッカス抗原価 (PASTOREX™ CRYPTO PLUS) が 256 倍と陽性であった。髄液検査は蛋白と糖の増加を認めたが、細胞数の増加はなく、髄液クリプトコッカス抗原は陰性であった。三次性副甲状腺機能亢進症のため補正 Ca 値は 11.5mg/dl と上昇していた。HbA1c は 6.7% で血糖コントロールは比較的良好だった。

入院時胸部 X 線および胸部 CT (Fig. 1)：胸部単純 X 線で両側中下肺野に空洞を伴う結節影を多数認め、胸部 CT でも両側に多発性の結節影を認めた。

臨床経過 (Fig. 2)：入院後血清クリプトコッカス抗原が異常高値を示したことからクリプトコッカス肺炎と考え、ホスフルコナゾール (以下 F-FLCZ と略する) を開始した。また免疫抑制剤として移植後より MMF、FK506、mPSL の 3 剤を併用していたが入院後は MMF を中止し、抗真菌剤により血中濃度が上昇するため FK506 の血中濃度を定期的にモニターしつつ 7mg/日から 2mg/日に減量した。入院当初、細菌性肺炎合併も否定できなかったため、メロペネム (以下 MEPM と略する) も併用したが第 7 病日に解熱し、F-FLCZ の単剤投与とした。第 15 病日よりフルコナゾール (以下 FLCZ と略する) 200mg/日の経口投与に切り替え、胸部 X 線上結節影の減少、縮小と自覚症状の改善を認め第 49 病日に退院し、外来経過観察となった。発症から 3 ヶ月後に一時クリプトコッカス抗原価が 2048 倍まで上昇したが、胸部 X 線上肺炎の増悪所見はなく FLCZ を継続した。治療開始から 14 ヶ月でクリプトコッカス抗原価は 16 倍まで低下し肺炎は軽快しているが画像上陰影が残存しているため治療を継続している (Fig. 3a-c)。

考 察

肺クリプトコッカス症は *Cryptococcus neoformans*

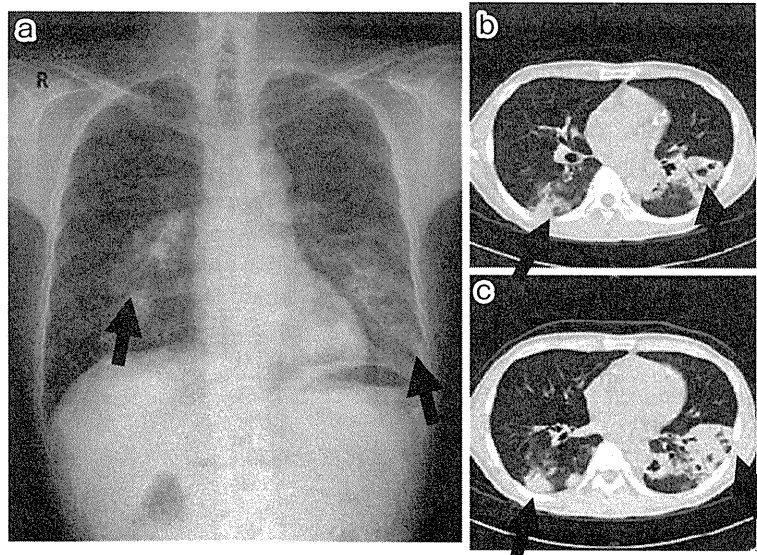


Fig. 1 入院時画像所見

- a. 入院時胸部単純 Xp.
 - b, c. 入院時胸部単純 CT.
- 両肺に空洞を伴う結節影 (→) が多数認められた.

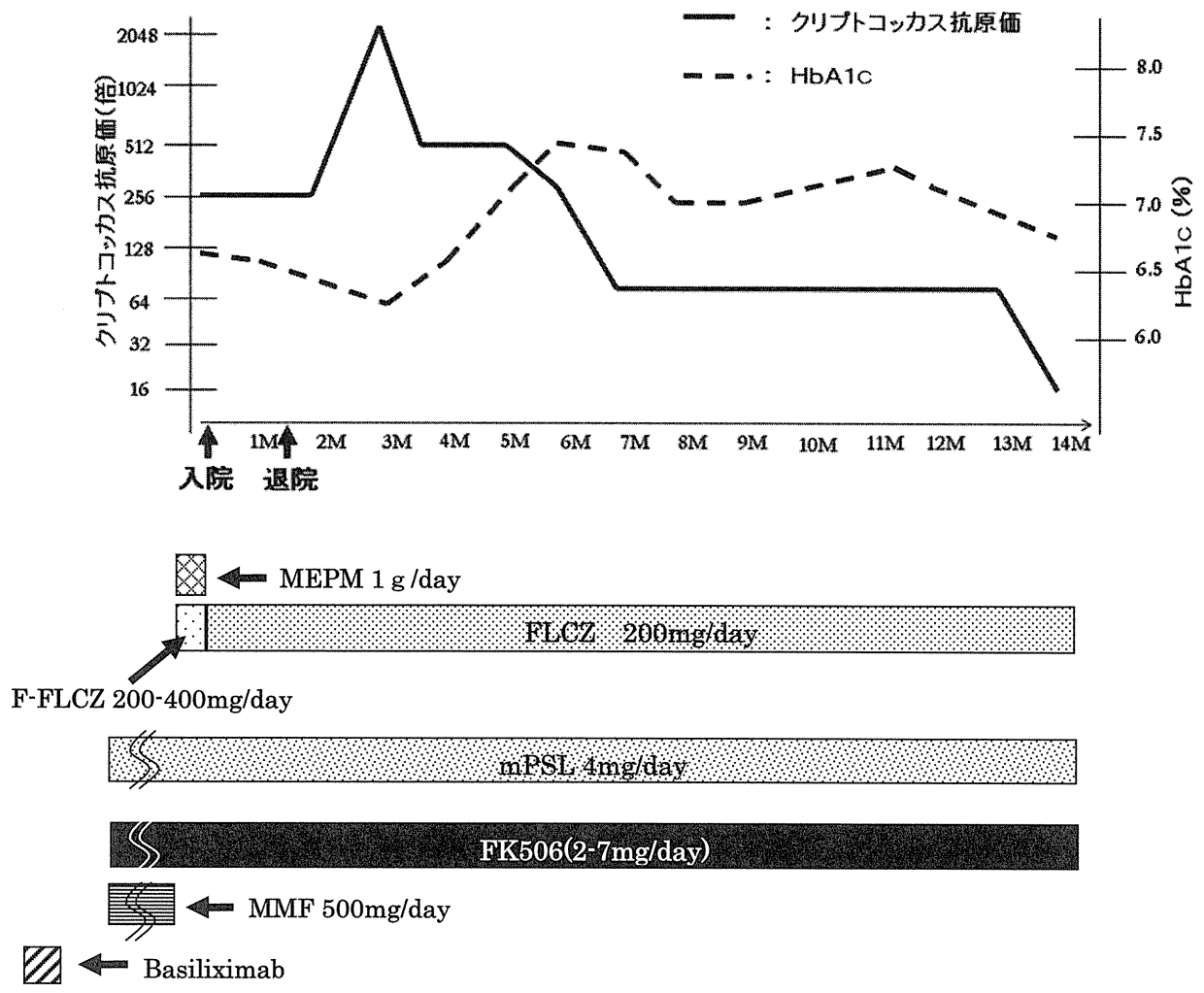


Fig. 2 臨床経過

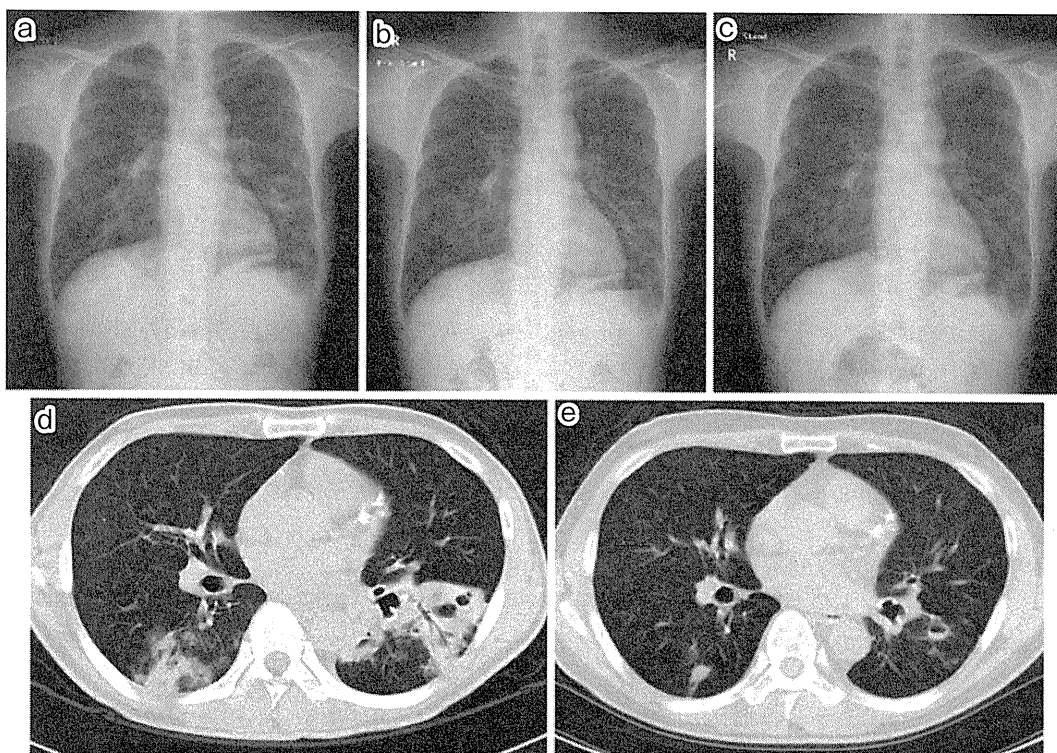


Fig. 3 胸部単純 Xp・CT 所見の推移

治療開始 3 ヶ月後 (a), 治療開始 9 ヶ月後 (b), 治療開始 14 ヶ月後 (c) の胸部単純 Xp. 入院時 (d), 治療開始後 24 ヶ月 (e) の胸部単純 CT.

治療開始 3 ヶ月後に血清クリプトコッカス抗原価が 2048 倍と高値を示したが入院時と比べても画像上増悪は見られなかった。治療開始 14 ヶ月後に完全ではないが空洞影や浸潤影が縮小している。治療開始 24 ヶ月後の胸部単純 CT では、入院時に見られた浸潤影や空洞性結節が殆ど消失している。

に亜急性、慢性の経過をとる比較的稀な感染症で鳥類の糞便や土壌中の菌体を吸入することで発症する²⁾。本症は血行性に中枢神経、皮膚など全身の諸臓器に散布され、クリプトコッカス髄膜炎は予後不良とされているため、本症が疑われた場合、髄液検査などで他臓器への播種の無いことを検索しておくことが重要である。Nina ら³⁾によると肺クリプトコッカス症は固定臓器移植患者の 0.3-5.3% に発症し⁴⁻⁶⁾、肺クリプトコッカス症を発症した固定臓器移植患者 48 例中 18 例 (37.5%) に脳髄膜炎を、10 例 (22.2%) に真菌血症を合併したと報告している。クリプトコッカス感染の危険因子として HIV 感染、膠原病、ステロイド投与、腎疾患、悪性腫瘍、糖尿病などがある。糖尿病ではインスリン不足によるエネルギー供給不足や、高血糖のためのリンパ球表面のレセプターの糖化により、リンパ球の機能低下を招く事が考えられる⁷⁾。本症例では肺クリプトコッカス症の発症以前は、HbA1c が 6.5% 前後であったが、治療開始後は 7.0% 前後に軽度上昇しており、血糖コントロールには注意を要する。また本症例は腎臓同時移植術後早期にグラフト機能不全を発症したためインスリン離脱が不能であった。移植患者は臓器機能不全状態と免疫抑制下のために抵抗力が低下

している。肺クリプトコッカス症は慢性期のグラフト機能不全症例に多く⁸⁾、本症例も慢性的な臓器機能不全状態、免疫抑制剤の継続的な内服に加え、グラフト機能不全が発症のリスクを高めた可能性が考えられる。肺クリプトコッカス症の診断は組織的に菌体を証明することによって確定されるが、補助診断法として血清や脳脊髄液のクリプトコッカス抗原検査は迅速に診断するのに役立つ。Tanaka らは 8 倍以上を陽性とした場合感度 76%、特異度 98.8% であったと報告している⁹⁾。本例はクリプトコッカス抗原価が 256 倍と高値であったためクリプトコッカス症と診断されたが、発症から 3 ヶ月後に 2048 倍と著しい高値を示した。しかし同時期の画像所見では増悪はなく抗原価と陰影の大きさや症状は相関しなかった。Muchmore らはマウスに 1mg の *C. neoformans* の荚膜多糖類を 1 回静脈投与すると、血中から多糖類が 63 日間検出できたと報告しており¹⁰⁾、クリプトコッカス抗原が長期間体内に残存することが示唆された。本症例でも治療により病巣の破壊が起こり血中に流出した抗原が、長期間残存していた可能性や、過剰な抗原のため抗原抗体反応物の形成が低下して、測定値として低値となるプロゾーン現象が生じた可能性¹¹⁾が考えられる。このように血清クリ

プトコッカス抗原価は肺クリプトコッカス症の診断には有用であるが抗原価単独で治療効果判定の指標とするのは困難と思われる。

治療について2000年にIDSA (Infectious Disease Society of America) が発表したガイドラインによると、非 HIV 患者で中枢神経への感染のない軽症～中等症の肺クリプトコッカス症ではフルコナゾール(200～400mg/日)やイトラコナゾール(200～400mg/日)の6～12ヵ月間投与またはアンホテリシン B (0.5～1mg/kg/日, 総量 1000～2000mg) の投与が推奨される¹²⁾。本邦では2007年に深在性真菌症の診断・治療ガイドラインが発表され、非 HIV 患者には第一選択薬としてフルコナゾール(200～400mg/日)、ホスフルコナゾール(400mg/日)やイトラコナゾール(200mg/日)を3～6ヵ月投与し、第一選択薬無効例や重症例についてはフルシトシン100mg/kg/日を併用したり、ボリコナゾールやアムホテリシン B の投与を推奨している¹³⁾。治療期間についてはガイドライン上6ヵ月の投与期間が推奨されているが、フルコナゾールの内服を1年4ヵ月間行った症例¹⁴⁾や30ヵ月投与した例¹⁵⁾もある。肺クリプトコッカス症は治療効果の判定が難しく、維持療法は患者の経過とリスクを踏まえて終生抗真菌薬を継続することもある⁸⁾。本症例でも画像所見や臨床症状、クリプトコッカス抗原価などから総合的に判断し治療を継続しており、治療開始24ヵ月後にはクリプトコッカス抗原価は当初の高値から4倍まで低下している。また、Fig. 3e に示したように、画像上も左下葉の結節影や空洞性結節が消失し経時的な改善を認めている。

膵移植、膵腎同時移植は1型糖尿病に対する根治術として認識されており、1997年の臓器移植法施行後本邦でも2009年5月までに47例の膵腎同時移植が実施された。各施設により免疫抑制剤のプロトコールは異なるがタクロリムスまたはシクロスポリン、ステロイド、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)の3剤に、ヒトIL-2受容体 α 鎖(CD25)に対するモノクローナル抗体であるバシリキシマブ導入療法を付加する症例が多く、本症例もこれら4剤を使用した。肺クリプトコッカス症の危険因子としてステロイドは以前から指摘されているが、Baddleyら¹⁶⁾は肺クリプトコッカス症と診断されるまでにプレドニン換算で20mg/日を60日間以上投与された患者は、有意に肺外に病変が広がりやすいと報告しており、肺クリプトコッカス症を発症した場合に、ステロイドを含めた免疫抑制剤の投与量の調節は、拒絶反応を起こさずかつ肺以外に病変が広がらないように調節しなければならない。しかし何れの免疫抑制剤を漸減、中止するかについての明確なガイドラインは現在なく今後のデータの集積が期待

される。

結 語

膵腎同時移植1年8ヵ月後に肺クリプトコッカス症を発症した症例を経験した。

治療効果判定となる明確な指標がなく、治療継続は画像所見や臨床症状、クリプトコッカス抗原価などから総合的に判断した。

本邦における膵腎同時移植後の肺クリプトコッカス症の報告は無く貴重と考え報告した。

なお第45回日本糖尿病学会近畿地方会(2008年11月神戸)にて本要旨を報告している。

文 献

- 1) 深川雅史(2009)第4章 CKD-MBDの特殊な病態. "CKD-MBDハンドブック", 日本メディカルセンター, 東京, p 177-183
- 2) 渡辺一功, 磯沼 弘(1988)真菌症の臨床—内科領域真菌症—クリプトコッカス症. 臨床と微生物 15: 318-323
- 3) Singh N, Alexander BD, Lortholary O, Dromer F, Gupta KL, John GT, Busto R, Klintmalm GB, Somani J, Lyon GM, Pursell K, Stosor V, Muñoz P, Limaye AP, Kalil AC, Pruett TL, Garcia-Diaz J, Humar A, Houston S, House AA, Wray D, Orloff S, Dowdy LA, Fisher RA, Heitman J, Wagener MM, Husain S (2008) Pulmonary Cryptococcosis in Solid Organ Transplant Recipients: Clinical Relevance of Serum Cryptococcal Antigen. *Clinical Infectious Disease* 46: 12-18
- 4) Jabbour N, Reyes J, Kusne S (1996) Cryptococcal meningitis after liver transplantation. *Transplantation* 61: 146-167
- 5) Husain C, Wagener MM, Singh N (2001) Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 7: 375-381
- 6) Vilchez R, Fung J, Kusne S (2002) Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2: 575-580
- 7) 平井祐一, 辻野守泰, 小沼富雄(1993)糖尿病の免疫不全と化学療法. 化学療法の領域 9: 120-126
- 8) 杉谷 篤(2008)膵移植における真菌症対策の現状. 今日の新移植 21: 354-359
- 9) Tanaka K, Kohno S, Miyazaki T (1994) The Eiken Latex test for detection of acryptococcal antigen in cryptococcosis. *Mycopathologia* 127: 131-134
- 10) Muchmore HG, Scott EN, Felton FG (1982) Cryptococ-

- cal capsular Polysaccharide clearance in nonimmune mice. *Mycopathologia* 78: 41-45
- 11) Safdar N, Abad CL, Narayan S, Kaul DR, Saint S (2009) Keeping an Open Mind. *N Engl J Med* 360: 72-76
- 12) Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA (2000) Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 30: 710-718
- 13) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会編 (2007) 第 3 章 深在性真菌症 診断と治療のフローチャート解説. “深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2007”, 協和企画, 東京, p 80-81
- 14) 谷川元昭, 木村美穂, 市岡稀典, 齋藤公正 (2004) 糖尿病を合併した続発性肺クリプトコッカス症の 1 例. *日呼吸会誌* 42(3) : 272-276
- 15) 松村永秀, 平野敦之, 北村慎治, 梅原雅子, 稲垣 武, 萩野恵三, 鈴木淳史, 新家俊明 (2003) 腎移植後の肺クリプトコッカス症の 1 例. *移植* 38(2) : 148-152
- 16) Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Pappas PG (2008) Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27: 937-943

— Abstract —

A Case of Pulmonary Cryptococcosis After Kidney-Pancreas Transplantation in Type 1 Diabetes

Akira Nakamura, Hisafumi Yasuda, Taichi Akisaki, Kenta Hara, Masao Nagata and Koichi Yokono

Department of Internal and Geriatric Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan

A 41-year-old man diagnosed with type 1 diabetes at age 9 and undergoing kidney-pancreas transplantation at age 39, suffered fever and a chest pain in January 2008. Chest X-ray and Computed Tomography (CT) showed multiple nodules with cavities in the lung. Since he had been taking Mycophenolate Mofetil (MMF), Tacrolimus (FK506), and Methyl prednisolone (mPSL), he was suspected of opportunistic infection and admitted in January 15. No microorganella were detected. Blood tests showed WBC 10400/ μ l, CRP 1.14 mg/dl, ESR 26 mm/h, β -glucan < 4 pg/ml, serum aspergillus antigen negative, serum candida antigen $\times 2$, and serum cryptococcal antigen $\times 256$. These results and high serum cryptococcal antigen titer suggested pulmonary cryptococcosis. MMF was stopped and antifungal drug administration was started immediately. After over one year of antifungal drug, chest X-ray and CT showed reduced lesion of infiltration and gradually decreased serum cryptococcal antigen titer. In conclusion, pancreatic transplantation is useful in type 1 diabetes, but increases the possibility of opportunistic infection, requiring careful follow-up.

J. Japan Diab. Soc. 53(8): 607~612, 2010

