

第 1 型糖尿病

羅福松醫師、林文星博士

第 1 型糖尿病 (type 1 diabetes) 的特徵為胰島 β -細胞被破壞導致絕對胰島素缺乏，以前被稱為胰島素依賴型糖尿病 (insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)，雖然在所有糖尿病人中約佔 5-10%，卻是兒童及青少年所得到的主要病因，尤其是 10 歲以下的兒童。此型病人 β -細胞大部分為自體免疫破壞，可以從血液中驗出破壞胰島細胞的自體抗體如 islet 細胞抗體 (ICA)、insulin autoantibodies (IAA)、GAD65 抗體等，此型病人與 HLA 關聯性強；其餘病人屬於自發性 (idiopathic)，亦即不明原因造成永久胰島素缺乏，易造成酮酸中毒。

自體免疫第 1 型糖尿病的自然史假說

自體免疫第 1 型糖尿病依其發病自然史流程被分為第 1 期為遺傳體質期、第 2 期為自體免疫觸發期（起因於環境觸發劑）、第 3 期為自體免疫抗體表現期、第 4 期為代謝缺陷期及血糖異常期、第 5 期為明顯的糖尿病期，請見圖 1。疾病分期的目的就是若在任何時期能把順序中斷（亦即預防進展到下一期）可能對糖尿病的預防很重要，雖然目前仍無法有效地做到。

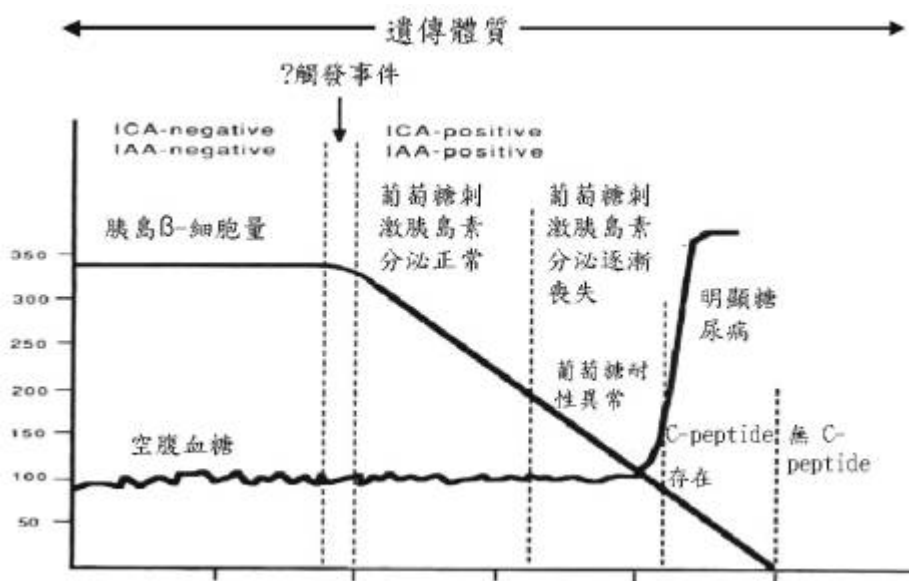


圖 1、自體免疫第 1 型糖尿病的自然史假說。

ICA: islet cell autoantibody 胰島細胞自體抗體；IAA: insulin autoantibody 胰島素自體抗體

修改自 Park Y, Eisenbarth GS. Chapter 34 The nature history of autoimmunity in type 1A diabetes mellitus. In LeRoith D, Taylor SI,

Olefsky JM, eds. Diabetes mellitus-A fundamental and clinical text. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2000, pp.347-363.

第 1 期：遺傳體質期

有文獻報告顯示，絕大部分的第 1 型糖尿病患者無家族史。另有一項對於同卵雙胞胎的觀察顯示，雙胞胎之一在 25 歲以前發病時，另一位雙胞胎發病的機會約 1/2；另外其他親屬得自體免疫型第 1 型糖尿病的危險性請參考表 1。

表 1、得到自體免疫型第 1 型糖尿病危險性的經驗

第 1 型糖尿病人的親屬	修正因子	糖尿病危險性
同卵雙胞胎	第 1 個得病若在 25 歲以上，危險性則 < 5%	50%
父親	若是 HLA DR3/DR4(DQ8)，危險性則約 25%	6%
母親	若是 HLA DR3/DR4(DQ8)，危險性則約 25%	2%
兄弟姊妹	若是 HLA DR3/DR4(DQ8)，危險性則約 50%	5%
第一等親	若是 HLA DR3 及 DR4(DQ8)	20%
	若是 HLA DR3 或 DR4(DQ8)	5%
	若是 HLA DR2 及 DQB1*0502	5%
	若是 HLA DR2 及 DQB1*0602	<0.2%

取自 Eisenbarth GS. Genetic counseling for autoimmune type 1 diabetes. In: Lebovitz HE, eds. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4th ed. American Diabetes Association. 2004: 8-19.

這表示有遺傳體質須有環境因素的配合才會發病。然而遺傳體質及環境因素，也正是目前醫學界長期以來最想瞭解的，陸續已有至少 18 個基因位置與第一型糖尿病有關，較清楚的約有三個，分別是 IDDM1、IDDM2、IDDM12。

IDDM1：IDDM1 基因座位於人類染色體的 6p21 位置上，其中含有 HLA 基因。HLA 基因製造出的蛋白質主要在身體內扮演辨識自我細胞和外來入侵者的角色。當免疫細胞藉由 HLA 測出外來物入侵，即會啟動免疫系統攻擊外來物，以便恢復正常生理狀況。第 1 型糖尿病患者，經研究發現，病患常具有一些特定的 HLA 基因型（DR 和 DB alleles）。推測這些特定的 HLA，會把 beta 細胞當作外來物，進而啟動攻擊，終讓身體無法製造胰島素。DQ 分子由 α -鏈及 β -鏈組成，兩鏈都是呈現多型性；DR 分子也由 α -鏈及 β -鏈組成，但是只有 β -鏈呈現多型性；每個多型性胺基酸序列都單獨有個數碼。因此，DR 分子依據 β -鏈多型性命命名，如 DRB1*0301；然而，DQ 分子由 α -鏈及 β -鏈都呈現多型性，所以須依 α -鏈及 β -鏈多型性命命名，如 DQA1*0501、DQB1*0201。其中最高危險得自體免疫第 1 型糖尿病基因型由常見的 DR3 haplotype 搭配高危險性的 DR4 haplotype 組成（DQA1*0301、DQB1*0302 合併 DRB1*0401、0402 或 0404 但無 0403）。除了有危險的基因型外，也有保護型如 DQA1*0102、DQB1*0602，這種保護型約佔一般人口的 20%，佔自體免疫第 1 型糖尿病不到 1%，但這種保護不是絕對的。

IDDM2：此基因座位於人類染色體 11p15，其中含有胰島素基因。近來發現在胰島素基因的啟動子區域，含有一段重複 DNA 序列。依其序列重複的數目，可分為三大類。第一類含 26~63 次重複，第二類含約 80 次重複，第三類含 141~209 次重複。近來發現，第一類重複與第 1 型糖尿病的發生有比較高的關連。而第三類的重複則可防止第 1 型糖尿病的發生。經研究的推測，第三類重複，雖在胰島細胞會造成比較少的胰島素表現，但在胸線細胞則相對有較高的表現。此在胸線細胞則有較高的表現的特性，會使在胸線細胞的自體抗胰島素 T 細胞較易被偵測和清除。而可降低第 1 型糖尿病的發生。

IDDM12：在 IDDM12 基因座，含有一些可能致至糖尿病的基因。其中包括 CTLA4，CD28 和 ICOS。CTLA4 只有在 T 細胞被活化後表現，其目的在抑制 T 細胞的一些功能。故其可能參與自體免疫抑制的角色。不過其參與糖尿病的形成，仍待進一步研究。

自體免疫第 1 型糖尿病人及其親屬也是容易得其他器官的自體免疫疾病如腹病 Celiac disease、葛瑞夫茲氏病、甲狀腺低能症、艾迪森氏病、惡性貧血等（請見表 2），所以需要小心留意。

表 2、自體免疫第 1 型糖尿病相關其他器官的自體免疫疾病

異常	病人 (%)	病人親屬 (%)	篩檢測驗
腹病 Celiac disease	5.4	2.6	Transglutaminase 自體抗體
葛瑞夫茲氏病	0.5-2.0	?	敏感性 TSH 測定
甲狀腺低能症	1.4-5.0	?	敏感性 TSH 測定
艾迪森氏病	0.5	?	抗 21-hydroxylase 自體抗體
惡性貧血	1.4	?	血清 B12
第 1 型糖尿病	NA	5	AIAAs

取自 Eisenbarth GS. Genetic counseling for autoimmune type 1 diabetes. In: Lebovitz HE, eds. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4th ed. American Diabetes Association. 2004: 8-19.

第 2 期：自體免疫觸發期

接著，有高危險遺傳體質的人在人生某段時間遇到了環境觸發劑導致胰島 β -細胞表面自我抗原與此環境觸發劑在分子結構上相似（molecular mimicry）而血液反應 T-細胞無法分辨，引爆 T-細胞對胰島 β -細胞表面自我抗原的攻擊，加上胸腺沒有核對出來淘汰此有害 T-細胞（central tolerance 中央耐受），就讓此種 T-細胞放行至週邊血液；週邊血液上也應有 T-調節細胞來淘汰此有害 T-細胞但是功能不彰（peripheral tolerance 週邊耐受），經過一連串的失誤導至毒性 CD8 T-細胞攻擊破壞胰島 β -細胞。

曾有許多環境觸發劑如牛奶血清蛋白（bovine serum albumin, BSA）、病毒（如腮腺病毒、coxsackie 病毒、CMV 病毒、先天德國麻疹病毒）等均因分子結構上相似（molecular mimicry）被懷疑過，但證據力不足。

第 3 期：自體免疫抗體表現期

此期出現了至少 4 種以上的 β -細胞自我抗原的抗體，這些自體抗體參與了破壞胰島 β -細胞，請見表 3。一般來說，自體免疫第 1 型糖尿病人的親屬若驗出自體抗體的數目越多，得糖尿病的機會就越大，請見圖 2。

表 3、自體免疫第 1 型糖尿病關聯的主要 β -細胞自我抗原

自我抗原	陽性率 (%)	註解
胰島素 Insulin	49-92	>90%小於 5 歲兒童出現陽性
GAD	84	若單獨此抗體陽性則低危險性
ICA512/IA-2	74	對第 1 型糖尿病高度專一性
Phogrin/IA-2 β	61	通常是 IA-2 的成員

取自 Eisenbarth GS. Genetic counseling for autoimmune type 1 diabetes. In: Lebovitz HE, eds. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4th ed. American Diabetes Association. 2004: 8-19.

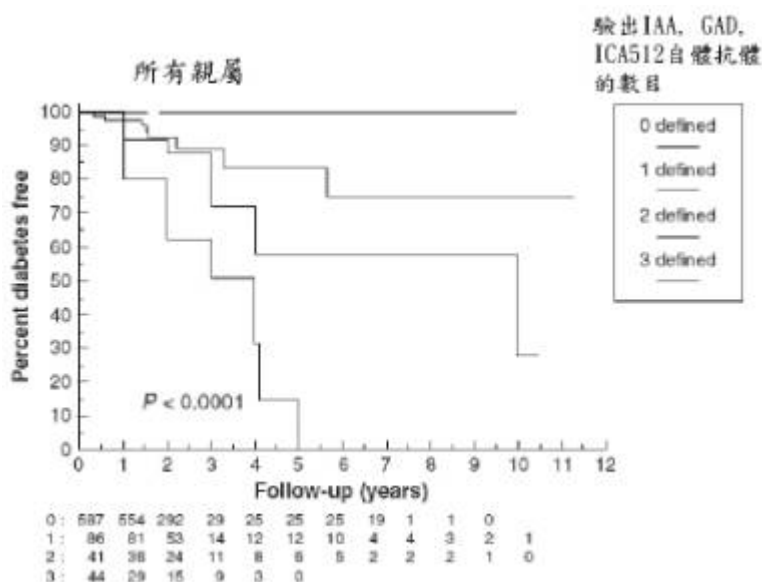


圖 2、自體免疫第 1 型糖尿病人的一等親屬得糖尿病的機會端賴驗出自體抗體的數目而定。取自 Verge CF, et al. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926 - 933.

第 4 期：代謝缺陷期及血糖異常期

此時期也可稱為糖尿病前期(Prediabetes)，病人血中可以驗出 ICA、IAA、GAD65 抗體等自體抗體來破壞胰島 β -細胞，加上靜脈注射葡萄糖耐性測驗 (IVGTT, intravenous glucose tolerance test)，第 1 時期胰島素反應 (First phase insulin response) 不足；接著口服耐糖試驗(OGTT)也胰島素反應不足，血糖隨著 β -細胞愈來愈少而漸漸升高，葡萄糖耐性異常、空腹血糖異常逐漸出現，最後進入明顯糖尿病期。

第 5 期：明顯糖尿病期

此時期的病人的血糖已符合糖尿病的診斷基準，需要胰島素注射，否則容易糖尿病酮酸中毒。日後雖然有些病人有所謂的「蜜月期 Honeymoon period」，亦可稱為部份緩解期（partial remission phase），這是因為有些未被破壞的胰島細胞發揮作用，此時可以減少胰島素的量，但隨著胰島細胞陸續被破壞，而最終需要完全依靠胰島素了。

第 1 型糖尿病兒童初發病時的臨床症狀

兒童型糖尿病發病的年齡依據台灣兒科醫學會雜誌最今發表筆者統計林口長庚兒童醫院兒童內分泌科 1993 年至 2003 年 165 例新發病的糖尿病兒童中，從 3 個月大至青少年都有，各年齡層都有，分布在 0-1 歲 19 人(11.5%)，2-4 歲 39 (23.6%)，5-9 歲 61 人(37%)及 10-16 歲 46 人(27.9%)，平均發病年齡是 7.31 歲左右，所以

兒童型糖尿病並非罕見疾病，發生率在台灣每年約十萬人有 1.5 人新發病。國外是男比女多，但筆者統計是女比男多（76/57），好發於秋冬時期，許多病童常有數週至數月的病史。常見的發病症狀依序為多渴、體重下降、多尿、及疲倦，其次為多食、倦怠、夜尿（甚至尿床）、腹痛、嘔吐、口腔或陰部黴菌感染擦了藥膏也反覆發作、呈現脫水，有些學齡前兒童以喘表現被誤以為支氣管炎治療或全身倦怠被誤以為腦膜炎，其實是酮酸所造成；有些家屬發現馬桶蓋附近有螞蟻在爬等；約有 1/3 - 1/2 的病童在發生糖尿病酮酸中毒（diabetic ketoacidosis, DKA）後才被診斷出來。所謂糖尿病酮酸中毒就是病童的血糖 $\geq 300 \text{ mg/dL}$ ，血中或尿中酮體陽性，血中氣體分析呈現 $\text{PH} < 7.3$ 、 $\text{HCO}_3^- \leq 15 \text{ mEq/L}$ 代謝性酸血症，這時候病情算是蠻嚴重的，約有 10% 脫水，須要積極治療，否則有生命危險。

糖尿病兒童剛發病時除了高血糖、酮酸血症外需要注意低血鉀、低血磷，大部分會因脫水嚴重及胰島素缺乏造成血液白血球數高（尤其顆粒性白血球高）、腎臟功能指數 BUN/Cr 高、血漿 T3 及 T4 低（TSH 正常），只要補足水分、注射胰島素及補充鉀磷後，均會改善；但若有發燒需要注意有潛在性感染，需要做血液、尿液、喉頭細菌培養、胸部 X-光等且預先投與抗生素治療，這樣比較安全。

最後，年幼的糖尿病兒童所佔比率不低，而且常有較嚴重的胰島素缺乏；年幼及先前發燒病史可以誘發嚴重的酮酸血症，高度的警覺性可以及早診斷及治療。

第 1 型糖尿病的治療

剛剛提到第 1 型糖尿病是因為胰臟胰島細胞被自體免疫或不知原因破壞而無法分泌胰島素；這與成人或老人糖尿病是因為胰島細胞對高血糖感應不好無法分泌或胰島素敏感性不好（阻抗）是不同的，可藉由口服藥物改善胰島素敏感性或刺激胰島細胞分泌更多的胰島素來解決。然而兒童期糖尿病則因為胰臟胰島細胞被破壞完了根本無法分泌胰島素，需要注射胰島素來補充。

胰島素對人體很重要，它是由胰臟的胰島細胞所分泌的，全身細胞需要胰島素的幫忙才能利用血液中的葡萄糖來作為燃料得到能量，糖尿病兒童即使血糖高也無法被利用，造成全身細胞得不到葡萄糖當燃料，只好使用脂肪酸、氨基酸等當燃料而造成代謝產物酮酸堆積，不到數月即酮酸中毒。胰島素是打開細胞吸收

血液糖份的門，讓葡萄糖進入細胞內供應能量，血糖濃度自然會下降，酮酸也會改善。

此外，胰島素可促進葡萄糖進入肌肉及脂肪組織，在肝臟促進葡萄糖轉化成肝醣，抑制脂肪分解，減少脂肪酸分解，增加蛋白質合成，避免肌肉組織蛋白質之分解。因此，有按時打胰島素及控制血糖的小朋友，會體重增加，身體健康；若不按時打針，則必日益消瘦，精神不嘉。

糖化血色素 (HbA1c)

糖化血色素是檢驗紅血球的血紅素分子糖化現象中 C 的部分，正常值在 4.6% 至 6.5% 左右，可表示平均三個月血糖的情形；因為一般血糖機檢驗，只是檢驗當時的血糖情形，提醒患者要吃東西（若低血糖）或加打胰島素（若高血糖），而糖化血色素可表示平均三個月血糖的情形，因此與糖尿病的合併症的預後有關連，所以每個病人應每三個月接受此項抽血檢查，而且盡量維持在 7% 以下。

第 1 型糖尿病人一定要嚴格控制血糖

1993 年美國與加拿大的 29 個醫學中心完成了 DCCT trial (Diabetes Control and Complications Trial 糖尿病控制與併發症試驗)，將 1441 位第 1 型糖尿病人分成兩組，一組為積極治療組（一天注射三次以上胰島素及驗血糖四次以上），另一組為傳統治療組（一天注射 1-2 次胰島素及驗血糖或尿糖）。結果糖化血色素可表示平均 9.1%；而積極治療組的糖化血色素平均為 7.2%。追蹤 6.5 年後，積極治療組比起傳統治療組：視網膜病變減少了 76%，微蛋白尿減少 39%，多量蛋白尿減少 54%，明顯神經病變減少 60%。在 240 位糖尿病青少年的結果也是類似，視網膜病變減少了 53%，減緩視網膜病變繼續進展有 70%，微蛋白尿減少 55%。總而言之，嚴格控制血糖對預防糖尿病的慢性併發症是很重要的。但是，積極治療組的病人患低血糖的次數是傳統治療組的兩倍，所以定時定量很重要。

若糖尿病童長期胰島素劑量不足，會產生身材矮小、肝臟因肝醣堆積而腫大的毛利阿克氏症 Mauriac syndrome，呈現月亮臉、腹膨出、近端肌肉萎縮及肝腫大。

最後，第 1 型糖尿病人在台灣享有健保「重大傷病」的資格，看診時可省去部分分擔的費用。

參考文獻：

1. Eisenbarth GS. Genetic counseling for autoimmune type 1 diabetes. In: Lebovitz HE, eds. Therapy for diabetes mellitus and related disorders. 4th ed. American Diabetes Association. 2004: 8-19.
2. Creusot RJ, Fathman CG. Gene therapy for type 1 diabetes: a novel approach for targeted treatment of autoimmunity. J Clin Invest 2004;114(7):892-894.
3. Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietroapolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS: Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. Diabetes 1996;45:926 - 933.

4. Park Y, Eisenbarth GS. Chapter 34 The nature history of autoimmunity in type 1A diabetes mellitus. In LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes mellitus-A fundamental and clinical text. 2nd ed. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2000, pp.347-363.

Lo FS, Yang MH, Chang LY, Ou YC, Van YH. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at initial diagnosis. *Acta Pediatr Tw* 2004; 45: 218-223.

6. DCCT trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.