

バセドウ病の経過中に糖尿病を急性発症し、 膵癌が見出された1例

村上 尚嗣¹⁾ 大浦 雅博¹⁾ 井上 広基¹⁾ 別宮佳奈子¹⁾
 岩崎 優¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 富林 敦司²⁾
 湯浅 康弘²⁾ 山下 理子³⁾ 藤井 義幸³⁾

1) 徳島赤十字病院 総合診療科

2) 徳島赤十字病院 消化器科

3) 徳島赤十字病院 病理診断科

要 旨

症例は60歳代，男性．20年前にバセドウ病を指摘され methimazole を継続中で，3ヶ月前には HbA1c 6.3%であった．10日前より口渇と体重減少が出現し，近医を受診．著明な高血糖を指摘され，当科に入院した．身体所見では，BMI 24.2kg/m²，明らかな甲状腺腫なし．検査では，尿糖（4+），ケトン体（-），血糖309mg/dl，HbA1c 10.2%と高血糖状態にあり，血中 CPR 1.2ng/ml，尿中 CPR 56.3μg/日であった．甲状腺機能は正常で，TRAb-h 3.2U/ml，Tg抗体449IU/mlであった．自己免疫性1型糖尿病を疑いインスリン治療を開始したが，膵島関連抗体はいずれも陰性で，少量のインスリンで良好な血糖コントロールが得られた．他の増悪因子を検索する目的で施行したCTにて膵体部に造影不良域があり，ERCPにて膵管途絶像を認めた．膵体部癌による膵性糖尿病と診断し，膵体尾部切除術を施行した．自己免疫性甲状腺疾患の経過中に糖尿病を急性発症した場合，まず1型糖尿病の合併を疑うが，本例のように悪性腫瘍による場合もあり，注意を要する．

キーワード：バセドウ病，膵癌，1型糖尿病

はじめに

日本人1型糖尿病に合併する自己免疫性疾患の中では自己免疫性甲状腺疾患の頻度が最も多く，1型糖尿病患者の1.5～11.3%に合併すると言われている¹⁾．従って，慢性甲状腺炎やバセドウ病の経過中に糖尿病を急性発症した場合，1型糖尿病発症の可能性を疑う必要がある．一方，膵癌や慢性膵炎に糖尿病を合併する頻度は高く，50歳以上で初めて糖尿病と診断された患者で3年以内に膵癌が発見される頻度は1%程度とされている²⁾．我々は，バセドウ病の経過中に糖尿病を急性発症し，膵体部癌が見出された1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：60歳代，男性

主 訴：口渇，体重減少

既往歴：睡眠時無呼吸症候群，バセドウ病

家族歴：母 糖尿病・脳卒中，母方祖父 糖尿病

生活歴：機会飲酒，55歳まで20本/日の喫煙あり

現病歴：46歳時よりバセドウ病を指摘され，methimazole (MMI) 7.5mgを服用中であった．来院3ヶ月前の定期受診時にHbA1c 6.3%であった．10日前より特に誘因なく高度の口渇と上肢の震えを自覚した．4kgの体重減少もあり，近医を受診したところ，著明な高血糖（PPG 516mg/dl，HbA1c 8.1%）を指摘され，当科に入院した．

身体所見：身長157.4cm，体重59.9kg，BMI 24.2kg/m²，血圧134/85mmHg，脈拍80/分．意識は清明で，眼球結膜に貧血・黄疸なし．頸部では明らかな甲状腺腫はないが，血管雑音を聴取した．胸・腹部に特記すべき異常なし．下腿浮腫はなく，深部反射は正常であった．

検査所見：入院時の主要検査成績を表1に示す．尿糖

表1 一般検査成績

尿検査		血液化学			
Protein	(±)	T-bil	1.3 mg/dl	Na	142 mEq/l
Glucose	(4+)	AST	20 U/L	K	4.2 mEq/l
Ketone	(-)	ALT	21 U/L	Cl	101 mEq/l
		ALP	327 U/L	Ca	10 mg/dl
		γ-GTP	28 U/L	PG	309 mg/dl
末梢血		LDH	202 U/L	HbA1c	10.2 %
Hb	16.4 g/dl	CK	167 U/L	GA	34.1 %
RBC	516×10 ⁴ /μl	Amy	81 U	CRP	0.08 mg/dl
WBC	7,070 /μl	LDL-C	130 mg/dl	免疫血清	
neu	59.7 %	TG	109 mg/dl	HBs-Ag	(-)
eos	2.0 %	HDL-C	54 mg/dl	HCV-Ab	(-)
bas	0.1 %	Alb	4.2 g/dl	CEA	4 ng/ml
mon	3.7 %	BUN	26 mg/dl	CA19-9	97 mg/dl
lym	34.5 %	Cre	0.87 mg/dl	DUPAN-2	28 U/ml
Plt	14.2×10 ⁴ /μl	UA	4.9 mg/dl	SPAN-1	17.8 U/ml

は強陽性だが、ケトン体は陰性であった。肝・腎機能に異常なく、血糖309mg/dl, HbA1c 10.2%と高値であった。腫瘍マーカーではCA19-9 97U/mlとわずかに上昇していた。糖尿病関連検査では空腹時の血清CPR 1.2ng/ml, 尿中CPR 56.3μg/日と高血糖状態に比して低値であったが、インスリン分泌の枯渇状態にはなかった。GAD抗体, ICA, IA-2抗体は陰性であった。甲状腺関連では, T3・T4は正常範囲で, TRAb・TgAbとも陽性であった。HLA typingでは1型糖尿病に疾患感受性のDR4を有しており, DNA typingからはDQB1*0401を保有する可能性が示唆された(表2)。

臨床経過: バセドウ病の経過中に特に誘因なく急性発症した糖尿病であったことから自己免疫性1型糖尿病の可能性を疑い, 入院後直ちに強化インスリン療法を開始した。しかし, 膵島関連自己抗体はいずれも陰性で, 内因性インスリン分泌は枯渇しておらず, 比較的少量のインスリンで良好な血糖コントロールが得られた。他の糖尿病の急性増悪因子を検索するため胸腹部CTを施行したところ, 膵体部に造影不良域・膵管途絶像が認められ, 膵癌が疑われた(図1)。内視鏡的逆行性膵胆管造影では膵管の体部での途絶が確認され, 擦過細胞診でclassⅢの判定であった(図2)。膵体部癌による膵性糖尿病の急性発症と考えられた。血

表2 糖尿病・内分泌関連検査成績

糖尿病関連		合併症関連	
血清CPR	1.2 ng/ml	眼底所見	網膜症なし
尿中CPR	56.3 μg/日	CV _{RR} (%)	4.55
尿Albumin	19.5 mg/gCr	ABI	1.23/1.18
GAD抗体	≤1.3 U/ml	baPWV(cm/s)	1,533/1,533
IA-2抗体	<0.4 U/ml	MCV(m/sec)	51.1/51.1
ICA	(-)	心エコー	正常範囲
Insulin Ab	<125 nU/ml	頸動脈エコー	狭窄なし
		下肢動脈エコー	狭窄なし
甲状腺			
TSH	<0.10 μU/ml	HLA typing	
free T3	3.23 pg/ml	A24, B52, B54, Cw1, Cw12,	
free T4	1.31 ng/dl	DR4, DR15, DQ4, DQ6	
TRAb-human	3.2 IU/L	(DQB1*0401を保有する可能性)	
Tg抗体	449 IU/L		
MCHA	<1:100		

糖コントロール後に消化器外科にて膵体尾部・脾合併切除が施行され, 中分化型腺癌と病理診断された(図3)。術後にはインスリン治療を離脱し, mitiglinideの内服にて血糖コントロールはHbA1c 5%台まで改善した(図4)。手術直後にMMIを中止していたこ

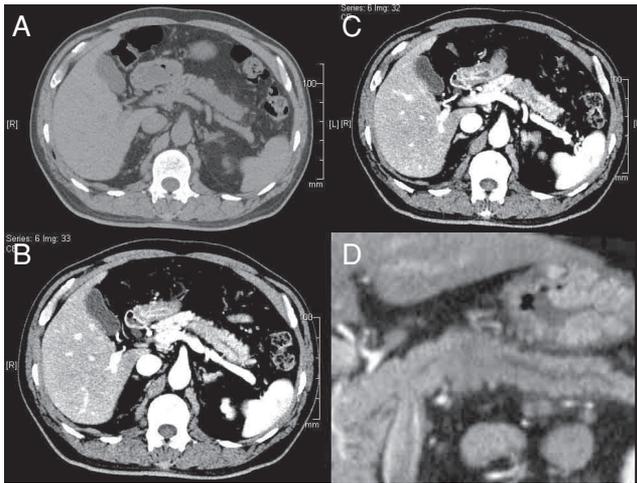


図1 腹部CT所見

単純CT (A), 造影早期相 (B,C), 後期相 (D) を示す。膵体部に造影不良域があり、膵管の体部での途絶が認められる



図2 内視鏡的逆行性膵胆管造影所見

膵管の膵体部での途絶が認められ、擦過細胞診は Class III であった

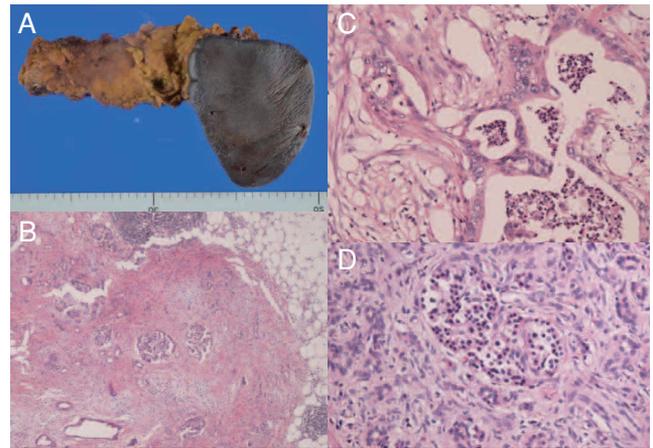


図3 手術標本ならびに病理組織所見
切除標本 (A) と病理組織所見 (B, C, D: 中分化腺癌) を示す。明らかな膵島炎の所見は認められない

ともあり、甲状腺ホルモン値の一過性の上昇が認められ、MMI 15mg で再開後、維持療法に移行している。6ヶ月後の再検でも GAD 抗体は陰性であった。

考 察

バセドウ病の経過中に糖尿病を急性発症し、膵体部癌が見出された1例を報告した。自己免疫性甲状腺疾患と1型糖尿病の合併は多腺性自己免疫症候群として良く知られており、バセドウ病や慢性甲状腺炎の経過中に糖尿病を発症した場合には1型糖尿病の可能性を

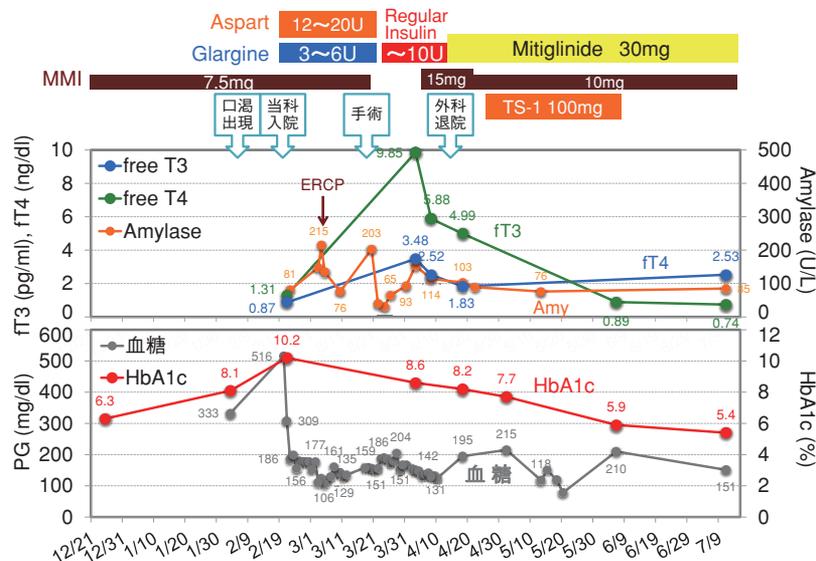


図4 臨床経過

まず疑う必要がある。本例でも誘因のない血糖上昇やバセドウ病の既往から1型糖尿病を想定してインスリン治療を開始した。しかし、著明な急性高血糖ながら尿ケトン体は陰性で、内因性インスリン分泌はある程度保たれており、膵島関連自己抗体は全て陰性であった。腹部症状はなかったが、その他の増悪因子を検索する目的で施行したCTにて膵腫瘍が偶然、見出され、膵癌に伴う糖尿病の急性発症（膵性糖尿病）と診断した。

膵性糖尿病は急性膵炎、慢性膵炎、膵癌などの膵疾患および膵切除によるインスリンの絶対的不足により惹起される糖尿病である。膵島は膵頭部や膵体部に比較して膵尾部に多く分布するとされている。本例では膵体尾部切除を行ったため、血糖コントロールの悪化も懸念されたが、術後にはインスリン治療を離脱した。強化インスリン治療による糖毒性解除に加えて、病巣部切除による何らかの局所的な増悪因子の除去が耐糖能の改善につながった可能性がある³⁾。本例では膵管が途絶した時点で膵実質の変性が生じ糖尿病を急性発症した可能性が高いと考えられるが、膵管閉塞が膵β細胞数の減少を予測するマーカーになるとの報告にも合致する³⁾。また、Schmiedらは、耐糖能障害のある膵癌では特異的にβ細胞の減少とα細胞の増加を認め、β細胞の減少は腫瘍内と腫瘍辺縁部で最も強く、腫瘍から離れるに従い程度が軽くなる分布を示しており、膵癌細胞が何らかの障害因子を放出しβ細胞を破壊する可能性も指摘している⁴⁾。一方、膵癌患者では血清 islet amyloid polypeptide (IAPP) 値が有意に上昇するが、IAPPは骨格筋や肝細胞へのブドウ糖取り込みとグリコーゲン合成を抑制することが報告されており⁵⁾、膵癌患者のインスリン抵抗性増悪に関与している可能性が示されている。実際、本例のように腫瘍を含む膵亜全摘後に術前の高値が改善したとの報告もあり⁶⁾、興味深い。

結 語

特に誘因なく糖尿病が急性発症・増悪した場合に

は、1型糖尿病発症の可能性とともに、膵癌など悪性腫瘍の存在を疑い慎重に精査する必要がある。

文 献

- 1) Mimura G, Kida K, Matsuura N, et al: Immunogenetics of early-onset insulin-dependent diabetes mellitus among the Japanese: HLA, Gm, BF, GLO, and organ-specific autoantibodies-the J. D. S. study. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 8: 253-62
- 2) Chari ST, Leibson CL, Rabe KG, et al: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 2005; 129: 504-11
- 3) Kaji H, Inoue K, Miyashita T, et al: Relationship between glucose tolerance and quantitative changes of islet cells in chronic obstructive pancreatitis due to chronic obstructive pancreatitis due to pancreatoduodenal cancer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1020-6
- 4) Schmied BM, Ulrich AB, Matsuzaki H, et al: Alteration of the Langerhans islet in pancreatic cancer patients. *Int J Pancreatol* 2000; 28: 187-97
- 5) Leighton B, Cooper GJ: Pancreatic amylin and calcitonin gene-related peptide cause resistance to insulin in skeletal muscle in vitro. *Nature* 1988; 335: 632-5
- 6) Permert J, Larsson J, Westermark GT, et al: Islet amyloid polypeptide in patients with pancreatic cancer and diabetes. *N Engl J Med* 1994; 330: 313-8

A case of pancreatic cancer diagnosed with acute onset of diabetes mellitus during the course of Graves' disease

Naotsugu MURAKAMI¹⁾, Masahiro OURA¹⁾, Hiroki INOUE¹⁾, Kanako BEKKU¹⁾,
Yu IWASAKI¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Atsushi TOMIBAYASHI²⁾,
Yasuhiro YUASA²⁾, Michiko YAMASHITA³⁾, Yoshiyuki FUJII³⁾

- 1) Division of General Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a man in his 60s who was diagnosed with Graves' disease in his 40s, and had been prescribed methimazole. His HbA1c was 6.3% three months previously. In the ten days prior to consultation at a nearby clinic, he complained of thirst and weight loss, was identified as being markedly hyperglycemic, and was subsequently admitted to our hospital. On physical examination, his body mass index was 24.2 kg/m², and he had no clear goiter. Laboratory examination confirmed his hyperglycemic state (glycosuria [4+], ketone body [-], plasma glucose 309 mg/dL, HbA1c 10.2%), his serum C-peptide response (CPR) was 1.2 ng/mL, and his urinary CPR excretion was 56.3 µg/day. Thyroid function was normal, and thyroid stimulating hormone receptor and thyroglobulin autoantibodies were measured at 3.2 U/mL and 449 IU/mL, respectively. The onset of autoimmune type 1 diabetes was suspected and insulin therapy was initiated. Islet-related autoantibodies were all negative, and fair glycemic control was obtained with a small dose of insulin. Computed tomography revealed an area with poor contrast enhancement in the pancreatic body, and disruption to the pancreatic duct was detected on endoscopic retrograde pancreatoduodenography. He was diagnosed with pancreatic diabetes caused by pancreatic cancer, and a distal pancreatectomy was performed. When a patient develops acute diabetes during the course of autoimmune thyroid disease, the onset of type 1 diabetes mellitus is at first suspected. However, as with this case, the complication of malignant tumor might be involved, and should be given due consideration.

Key words: Graves' disease, pancreatic cancer, type 1 diabetes mellitus

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:50–54, 2015
