

1 型糖尿病をほぼ同時期に発症し，抗甲状腺薬過敏のために手術治療を要した Graves' 病の 1 例

宮 恵子 滝沢 宏光 金崎 淑子 吉田 智則
阿部 洋子 新谷 保実

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

要 旨

1 型糖尿病と Graves' 病をほぼ同時期に発症し，thiamazole により顆粒球減少症を，propylthiouracil により肝障害をきたして甲状腺亜全摘手術を要した多腺性自己免疫症候群Ⅲ型 1 例を経験した。臨床経過から，本例は緩徐進行 1 型糖尿病と考えられた。

キーワード：多腺性自己免疫症候群Ⅲ型，緩徐進行 1 型糖尿病，Graves' 病，抗甲状腺薬過敏

はじめに

1 型糖尿病に自己免疫性甲状腺疾患 (Autoimmune thyroid disease: AITD) を合併しており Addison 病を欠く疾患群は，Neufeld らにより多腺性自己免疫症候群 (Autoimmune polyglandular syndrome: APS) Ⅲ型と呼称されている¹⁾。一方，日本人の 1 型糖尿病に合併する自己免疫疾患では Graves' 病を含む AITD が最も高頻度である²⁾。

Graves' 病は，抗甲状腺薬 (MMI, PTU) 投与により約 80% に寛解が得られるが，その後 5 年間の再発率は 30% 以上とされている。また，抗甲状腺薬の重篤な副作用としては，比較的早期に出現する無顆粒球症 (MMI) や肝障害 (MMI, PTU)，長期投与による SLE (MMI, PTU)，ANCA 関連血管炎症候群 (PTU) の発生率増加などが知られている。

著者らは，1 型糖尿病と Graves' 病をほぼ同時期に発症し，thiamazole (MMI) により顆粒球減少症を，propylthiouracil (PTU) により肝障害をきたして甲状腺亜全摘手術を要した APS Ⅲ型の 1 例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：70 歳，女性。

主 訴：動悸，口渇，体重減少，倦怠感。

既往歴：67 歳より高脂血症，68 歳より高血圧で内服治療中であった。

家族歴：娘 2 人が Graves' 病で，うち 1 人は抗甲状腺薬過敏のため甲状腺亜全摘術を受けている。

現病歴：2005 年 6 月末より動悸と口渇が出現し，7 月末より全身倦怠感も加わった。5 Kg の体重減少に気づいて 8 月 19 日にかかりつけ医を受診し，甲状腺腫大と尿糖陽性 (3+) を指摘されて，入院目的に当科に紹介された。

入院時現症：意識清明，身長 149.5cm，体重 38Kg，BMI 17.0Kg/m²，体温 36.8℃，血圧 155/78mmHg，脈拍 100/min であった。皮膚はやや湿潤，眼裂は軽度開大して眼球突出がみられ，甲状腺はびまん性に腫大し (Ⅱ度)，手指震顫がみられた。表在リンパ節は触知せず，呼吸音は正常，心収縮期雑音あり (Lev2/6)，肝臓と脾臓は触知せず，下肢浮腫はみられなかった。膝蓋腱反射とアキレス腱反射は両側ともに亢進していた。

検査成績：入院時の検査結果を表 1，表 2 に示す。血糖 532mg/dl，血清浸透圧 304Osm/K，尿ケトン体 (+)，動脈血の pH 7.361，BE -2.6mmol/l，3 ヒドロキシ酪酸 770mol/l で，高浸透圧性脱水と軽い代謝性アシドーシスの状態であった (表 1)。また，高血糖にも関わらず IRI 2.7μg/dl，U-CPR 2.4μg/日と低値であり，内因性インスリン分泌は枯渇していた。HbA_{1c} 13.2%，グルコアルブミン 51.3% と高値であり，少なくとも 1 ヶ月前から高血糖状態が持続していることを示していた。後日判明した膵 β 細胞に対する自己抗体は，抗

GAD抗体4440U/ml, 抗IA 2抗体>50.0U/ml, ICA(+)と全て陽性であり, 1型糖尿病の診断基準を満たしていた. 尚, 糖尿病性の細小血管障害は見られなかった(表2).

一方, TSH<0.1μU/ml, FT4>7.7ng/dl, FT3 23.7pg/ml, と甲状腺ホルモンは高値で, エコー検査で甲状腺は瀰漫性に腫大して実質内の血流は増加しており(図1), TRAb (human) 13.6IU/lなど, Graves'病

による甲状腺機能亢進症に合致する所見であった. 抗サイログロブリン抗体と抗TPO抗体も陽性であったが, その他の自己抗体は陰性で, 内分泌検査結果も正常範囲であった(表2).

臨床経過: 臨床経過を図2, 図3に示す. 入院日より, 甲状腺機能亢進症に対してthiamazole (MMI: 商品名メルカゾール)30mg/日とヨウ化カリウム150mg/日を, 頻脈に対して酒石酸メトプロロール(商品名セロケ

表1 入院時検査成績 (2006.8.19)

Urinalysis		Blood Chemistry		Serological data	
Protein	(-)	T-bil	0.8 mg/dl	CRP	0.03 mg/dl
Sugar	(3+)	GOT	25 U/L	IgG	884 mg/dl
ketone bodies	(+)	GPT	42 U/L	IgA	264 mg/dl
Peripheral Blood		LDH	177 U/L	IgM	61 mg/dl
Hb	12.9 g/dl	ALP	645 U/L	IgE	34 IU/ml
RBC	446×10 ⁴ /μl	γ-GTP	39 U/L	HBsAg	(-)
WBC	4640 /μl	CK	106 U/L	HCV-3 rd	(-)
seg	50.0 %	BUN	16 mg/dl	TPHA	(-)
eos	0.2 %	Cre	0.4 mg/dl	ECG	
bas	0 %	UA	5.0 mg/dl	sinus tahycardia	
mon	6.0 %	Na	143 mEq/l	(100/min)	
lym	43.8 %	K	4.9 mEq/l	Chest XP	
Plt	20.0×10 ⁴ /μl	Ca	9.5 mg/dl	CTR	55 %
Blood Gas analysis		TP	6.9 g/dl		
pH	7.361	T-cho	112 mg/dl		
BE	-2.6 mmol/l	TG	86 mg/dl		
3HBA	770 mol/l	S-Osm	304 OSM/K		

表2 入院時検査成績2 (2006.8.19~26)

Thyroidal data		Diabetic data		MCV Tibial n.	
Free T3	23.7 pg/ml	PPG	532 mg/dl	R	43.7 m/s
Free T4	>7.7 ng/dl	HbA1C	13.2 %	L	43.9 m/s
TSH	<0.1 μU/ml	GA	51.3 %	CV R-R	2.84 %
Thyroggl.	558 ng/ml	IRI	2.7 U/ml	Immunological data	
		U-CPR	2.4 μg/day	RA	(-)
TRAb h	13.6 IU/l	抗 GAD-Ab	4440 U/ml	ANA	1:40
抗 Tg-Ab	3.7 U/ml	抗 IA2-Ab	>50.0 U/ml	抗 SSA-Ab	<7.0 U/ml
抗 TPO-Ab	38.3 U/ml	ICA	(+)	抗 SSB-Ab	<7.0 U/ml
		抗 Insulin-Ab	7.2 %	HLA class	
Endocrine data		UAE	11.4 mg/day	A11	A24
Cortisol	19.0 μg/dl	24HrCCr	76 ml/min	B61	B54
MN	0.10 mg/day	Retinopathy	(-)	DR4	
NMN	0.06 mg/day	Fukuda A0		Typing(PCR-rSSO)	
				A*11	A*24
				B*40	B*54
				DRB1*04	

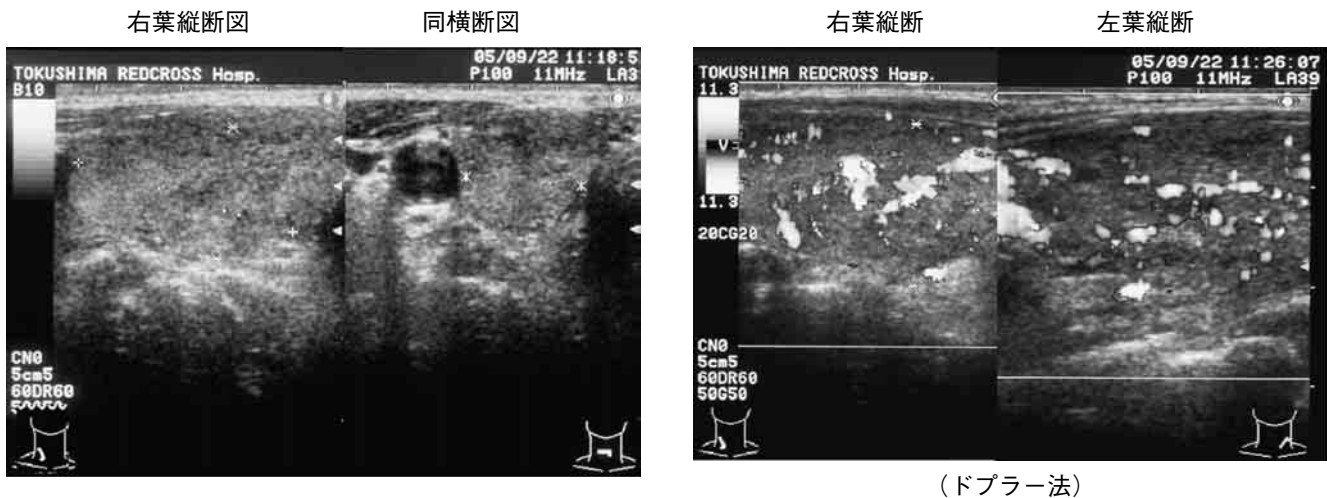


図1 甲状腺超音波像 (2005.8.22)

ン)60mg/日の投与を開始したところ, 頻脈などの自覚症状はすみやかに軽減した. 第11病日にはFT4 3.1 ng/dl に改善したので酒石酸メトプロロールとヨウ化カリウム投与を終了した. 第13病日に感冒様症状を伴う38℃の発熱が出現し, 翌日の血液検査で白血球数は4770(好中球3550)/ μ l と保たれているものの発熱が続くので, MMI の副作用を疑い第16病日に投与を中止した. 中止3日後の第19病日以降は解熱していたが, 白血

球数は第20病日3330(1410)/ μ l, 第26病日4260(1550)/ μ l, 第29病日2930(1080)/ μ l, 第31病日3500(1240)/ μ l まで減少し, 第33病日に漸く3580(850)/ μ l と改善傾向が見られた (図2).

患者様が手術治療を逡巡されるため, 第22病日より propylthiouracil (PTU: 商品名プロパジール)300mg/dl 投与を開始した. その5日後の血液検査で ALT59U/l (開始前32), γ GTP42U/l (34), ALP415U/l (329)と

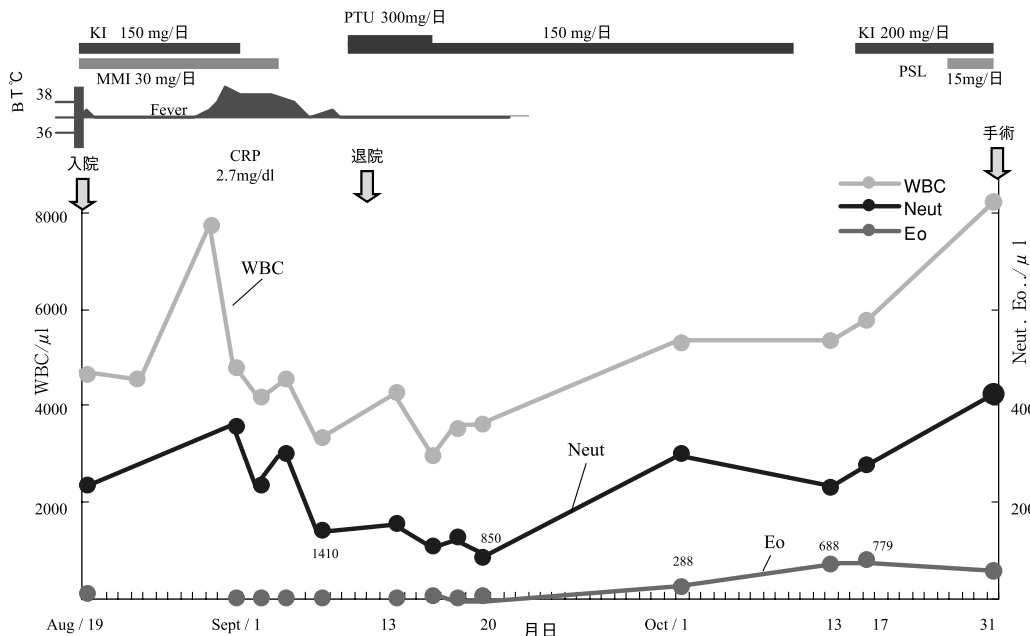


図2 臨床経過 一好中球と好酸球の推移一

なり、30日目に好酸球増多228/ μ l (9)を来たすなど、検査結果上 PTU 過敏症が疑われた。更に40日目には ALT 93U/l, γ GTP 91U/l まで上昇したので PTU の継続服用は困難と判断し、第79病日に手術治療を行った。尚、術前にはヨウ化カリウムとプレドニゾンで甲状腺のブロックを施行した(図3)。切除甲状腺は Graves' 病に合致する組織所見であり、リンパ濾胞や繊維化は認められなかった(図4)。

糖尿病に対しては入院後よりインスリン治療を開始した。当初は1日24単位のインスリン皮下注射を要し

たが、第10病日には18単位/日の使用で朝食前血糖88 mg/dl となり、第22病日に退院後は運動量の増加に伴い更にインスリン需要は減少し、第60病日(外来通院中)はインスリン10単位/日の使用にて食後血糖240 mg/dl, HbA1C 7.4%, グリコアルブミン22.4%に改善している(図3)。その後も外来で経過をみているが、発症15ヶ月後のインスリン需要量は11単位/日と内因性インスリン分泌がある程度保たれており、抗 GAD 抗体は高値で推移している。

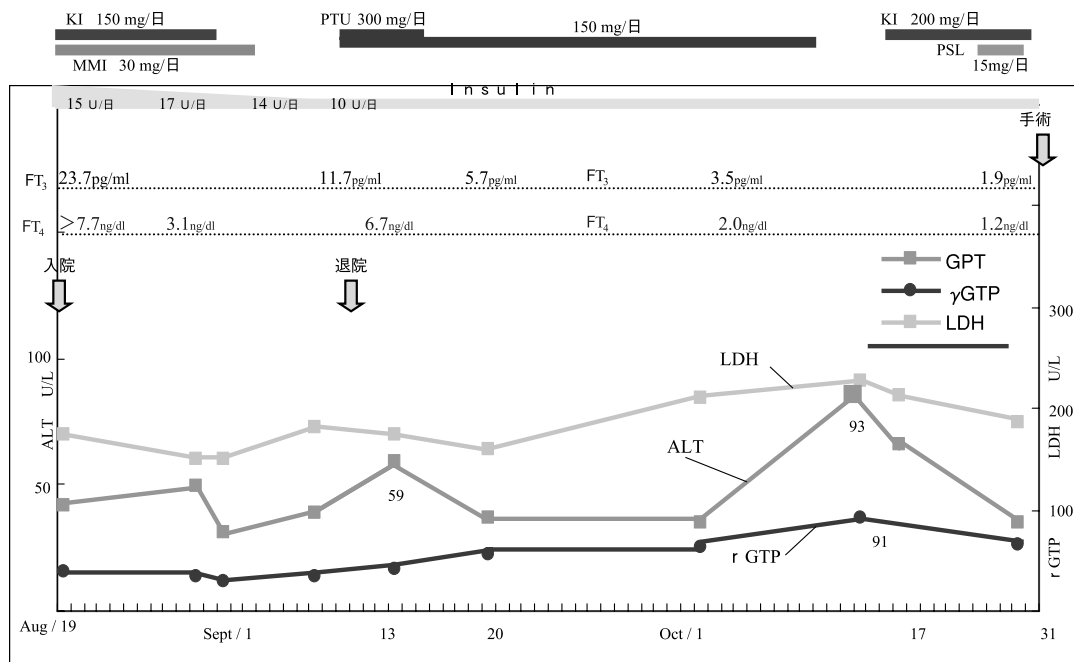
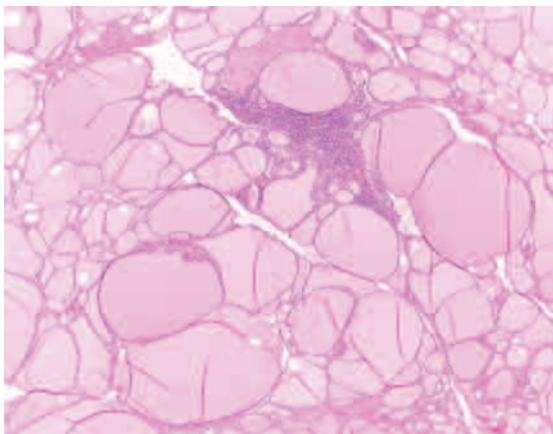
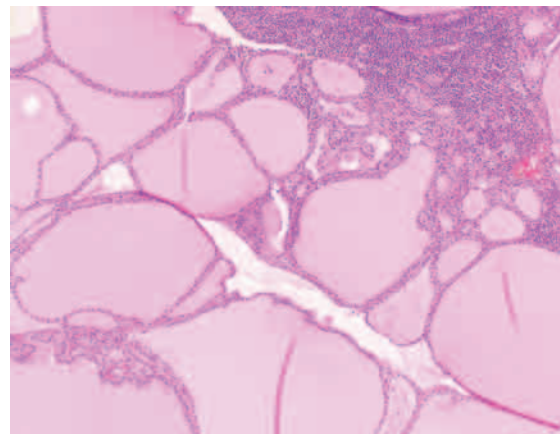


図3 臨床経過 —肝機能の推移—



×100



×400

図4 切除甲状腺組織像 (HE 染色)

考 察

日本人の1型糖尿病に合併する自己免疫疾患では自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) が最も高頻度であり、11.3%と報告されている²⁾。Neufeldらにより提唱された多腺性自己免疫症候群 (APS) は、複数の内分泌臓器を標的とする自己免疫疾患群であり¹⁾、そのうち1型糖尿病で AITD を合併しており Addison 病を欠く疾患群は APS III型と呼称されている。

また、1型糖尿病のうち、発症時にはインスリン非依存状態で2型糖尿病の病像に似るが、徐々にインスリン分泌能が低下して最終的にはインスリン依存状態に至るものは緩徐進行1型糖尿病 (Slowly progressive diabetes mellitus type 1: SPIDDM) と呼称されている。SPIDDM は、急性発症1型糖尿病に比べて抗 GAD 抗体価が高値で推移することや³⁾、その抗 GAD 抗体が急性発症 IDDM で認められる抗体とは異なるエピトープを認識していることが報告される⁴⁾など、急性発症 IDDM よりも自己免疫的な要素が強いことが示されつつある。

本例は、初診時の検査結果で著しい高血糖とインスリン分泌の低下および膵β細胞に対する自己抗体陽性など急性発症1型糖尿病様の病像を示した。しかし、当初24単位/日であったインスリン必要量が1ヶ月後には10単位/日に減少し、発症15ヶ月後の現在もインスリン需要は増加せずに内因性インスリン分泌は比較的保たれており、抗 GAD 抗体は高値で推移するなど、臨床経過からは SPIDDM の可能性が高いと考

えられる。甲状腺ホルモン過剰状態がインスリン感受性や食後のブドウ糖吸収速度を修飾して、食後高血糖を惹起することは良く知られており、本例の場合は SPIDDM に甲状腺機能亢進状態が加わったことにより、急性発症1型糖尿病に似た病像で発症したと考えられる。

近年、日本人において HLA のクラスやハプロタイプと疾患発症に関する検討がなされており、1型糖尿病の疾患感受性として HLA クラス I 抗原 A24, Bw54, クラス II 抗原 DR 4, DR 9 が⁵⁾、急性発症1型糖尿病では A24, B54, DR 4 が⁶⁾、SPIDDM では DQA1*0301-DQB1*0401⁶⁾が、Graves' 病では A2 と DPB1*0501が挙げられており⁷⁾、APS IIIでは DR 4, DR 9, B61が関与していることが報告されている⁸⁾。本例の HLA クラスは A11, A24, B61, B54, DR 4 であり、1型糖尿病や APS IIIの疾患感受性である A24, B54, B61, DR 4 を有していた (表3)^{9)~12)}。

抗甲状腺薬の副作用としては、投与開始後比較的早期に見られるものとして、thiamazole (MMI, 商品名メルカゾール) の無顆粒球症 (0.01~0.1%) と肝障害 (0.1~0.2%)、propylthiouracil (PTU: 商品名プロパジール, チウラジール) の肝障害 (1.2%) が知られており、長期投与により MMI で SLE, PTU で ANCA 関連症候群や SLE の発生率が増加することもよく知られている。以上を鑑みると本例のように自己免疫疾患の要素が強い APS III型の Graves' 病では、抗甲状腺薬投与量とその期間を最少限に抑えることが、将来の SLE や ANCA 関連症候群発病のリスクを回避する上で非常に重要と考えられる。

表3 Graves' 病と SPIDDM を合併した APS III型の HLA (本邦報告例)

報告者	年	年齢・性	GAD-Ab(U/ml)	HLA
大森ら ⁹⁾	2001	59・M	7.1	A26(10), A31(19), B61(10), B56(22), DR6, DR9, Cw3, Cw4,
安原ら ¹⁰⁾	2001	14・F	29,200	A2, A24, B54, B61, Cw1, Cw3, DR4, DR53
寺島ら ¹¹⁾	2002	38・F	22,600	A2, A11, B35, B54(22), Cw1, Cw3, DR2, DR9, DR53, DQ1, DQ3
小口ら ¹²⁾	2003	78・F	291,000	A30(19), A26(10), B13, B61(46), DR4, DR7, Cw6, Cw3
報告例	2006	70・F	4,440	A11, A24, B61, B54, DR4

近年, MMI による副作用が HLA-DRB1*0803 と DRB1*1501 に強く相関することが報告されている⁹⁾. 本例は娘 2 人も Graves' 病で, うち 1 人は抗甲状腺薬過敏であることから, 検索はできていないが, MMI の薬剤過敏に関する HLA ハプロタイプを有する可能性もありうる.

ま と め

1 型糖尿病と Graves' 病をほぼ同時期に発症し, 抗甲状腺薬過敏のために甲状腺亜全摘手術を要した APS III 型の症例を報告した. 本例は Graves' 病と抗甲状腺薬過敏の家族歴を有していた. 本例のような ATP III 型の Graves' 病では, 速やかな甲状腺ホルモンの正常化が良好な血糖コントロール維持を容易にする. 本邦では, Graves' 病の治療として抗甲状腺薬が長期間投与される傾向にあるが, APS III 型では早期に手術治療やアイソトープ治療を選択して甲状腺機能を正常化することが, 糖尿病合併症予防の観点からも重要であると考ええる.

文 献

- 1) Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM et al: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 60:355-362, 1981
- 2) Miura 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* 8:253-262, 1990
- 3) Kawasaki E, Takino H, Yano M et al: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* 43:80-86, 1994
- 4) Kobayashi T, Tanaka S, Okubo M et al: Unique epitopes of glutamic acid decarboxylase autoantibodies in slowly progressive type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4768-4775, 2003
- 5) Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T et al: Association of HLA-A24 with complete β -cell destruction in IDDM. *Diabetes* 42:1086-1093, 1993
- 6) Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K et al: Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 16:780-788, 1993
- 7) 玉井 一, 木村彰方: 自己免疫性甲状腺疾患における PCR-SSOP 法による HLA 抗原の DNA タイピング. *日本臨床* 52:1018-1023, 1994
- 8) 太田嗣人, 桜井 勝, 土山奈央美, 他: 1 型糖尿病と Graves 病を同時発症した多腺性自己免疫症候群 Type III の 2 例. *日本内分泌学会誌* 79:30-32, 2003
- 9) 大森凡恵, 大森就子, 野村 馨, 他: 中年男性に発症した多腺性自己免疫症候群 Type III の 2 症例. *内分泌・糖尿病科* 13:559-562, 2001
- 10) 安原 肇, 坂上義次, 西口将之, 他: バゼドウ病に緩徐進行性インスリン依存性糖尿病を合併した多腺性自己免疫症候群 III 型の 1 例. *小児科臨床* 54:1779-1783, 2001
- 11) 寺島正浩, 加藤秀一, 赤司俊彦, 他: 糖尿病性ケトアシドーシスにバゼドウ病を伴って発症した 1 型糖尿病の 1 例. *糖尿病* 45:593-597, 2002
- 12) 小口純代, 辻野元祥, 西田賢司, 他: 緩徐進行 1 型糖尿病に Basedow 病を合併し, 抗 Ach 受容体抗体陽性を示した多腺性自己免疫症候群 3 型の 1 例. *日内分泌会誌* 79:19-22, 2003
- 13) Tamai H, Sudo T, Kimura A et al: Association between the DRB1*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves disease. *Ann Intern Med* 124:490-494, 1996

A Case of Graves' Disease Patient with Simultaneously Coexistent Type 1 Diabetes Mellitus who Needed Subtotal Thyroidectomy Because of Allergy to Anti-Thyroid Drug

Keiko MIYA, Hiromitsu TAKIZAWA, Yoshiko KANEZAKI, Tomonori YOSHIDA
Yoko ABE, Yasumi SHINTANI

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was 70-year-old woman with hypertension treated at nearby clinic. Towards the end of June 2005, she felt thirst, palpitation and became lean notwithstanding well eating. These symptoms were continued over 2 months. Because of 5 Kg weight loss, she consulted nearby physician on August 19. She was pointed out finger tremor, much urine glucose, and had been recommended to enter our hospital immediately.

Since her grade II Goiter, tachycardia (100/min), and hyperthyroid state with positive autoantibodies to thyroid gland, she was diagnosed as having Graves' disease (free T4 >7.7 μ g/dl, TSH<0.1 μ U/ml, TRAb-human 13.6 U/l, anti-TPO antibody 38.3U/ml, anti-Tg antibody 3.7U/ml). At the same time, she also was with type 1 diabetes mellitus (PPG 532mg/dl, HbA1C 13.2%, U-CPR 2.4 μ g/day, anti-GAD antibody 4440U/ml, IA 2 antibody >50.0U/ml, ICA positive), and with no other endocrine dysfunctions. Thus she was diagnosed as having autoimmune polyglandular syndrome III (APS type III). Her Graves' disease seemed to develop almost simultaneously with type 1 diabetes mellitus at that time.

We started to treat her with anti-thyroid-drug and insulin injection (30mg of MMI, 150mg of KI, 24U of insulin/day), then her conditions were improved gradually. On August 29, her free T4 levels had reduced to 3.1 μ g/dl. From August 31 on, she had high fever (38.0~39.0 $^{\circ}$ C) without leucocytosis persistently. On September 4, MMI administration was stopped on suspicion of drug allergy, after then her fever subsided rapidly. On September 9, we administrated 300mg/day of PTU to her because of her disagreement to surgical therapy. However, on October 18, she was suspected having with PTU-induced hepatic injury with ALT elevation (ALT 59U/l, γ GTP 91U/l). Therefore, on October 31, subtotal thyroidectomy was performed.

After 15 months later from onset, she required insulin injection only 11U/day to normalize her plasma glucose level and still had high level of anti-GAD antibody in her serum. Following these findings, we considered she was with slowly progressive type 1 diabetes mellitus. She had A24, B54, B61, DR4 that were considered as type 1 diabetes mellitus and APS type III associated HLA type.

Key words: autoimmune polyglandular syndrome: APS type III, slowly progressive diabetes mellitus type 1: SPIDDM, Graves' disease

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 12:93-99, 2007
