

バセドウ病に特発性血小板減少性紫斑病を合併し、その後、緩徐進行1型糖尿病を発症した多腺性自己免疫症候群3型の1例

内藤 伸仁 金崎 淑子 上田 紗代 井上 広基 中内佳奈子
 宮井 優 村上 尚嗣 島田 直 新谷 保実

徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

要 旨

症例は68歳，女性．45歳頃からバセドウ病と診断され，治療が開始されたが，この頃から血小板数は少なく， $\text{Plt } 3 \sim 8 \times 10^4/\mu\text{l}$ 程度であった．62歳時に甲状腺亜全摘術の術前検査で $\text{Plt } 4.0 \times 10^4/\mu\text{l}$ のため，骨髓検査などが施行され，特発性血小板性紫斑病（ITP）と診断された．60歳より糖尿病を指摘され，近医で食事療法と経口薬治療を開始し，一旦は改善していたが，徐々に血糖コントロールが悪化するため，当科に入院した．BMI $25.8\text{kg}/\text{m}^2$ ， $\text{Plt } 7.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，HbA1c（NGSP）8.9%で，空腹時血中CPR $1.0\text{ng}/\text{ml}$ ，尿中CPR $38.4\mu\text{g}/\text{日}$ と内因性インスリン分泌は低下していた．GAD抗体 $105.9\text{U}/\text{ml}$ ，IA-2抗体 $21.5\text{U}/\text{ml}$ と膵島関連自己抗体が陽性であったことから，緩徐進行1型糖尿病と診断し，強化インスリン療法を導入した．また，PA-IgG $23\text{ng}/10^7\text{cell}$ ，TPO抗体 $22.0\text{IU}/\text{ml}$ ，抗核抗体80倍であり，HLA typingではDR4を有していた．1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患の合併は多腺性自己免疫症候群3型として知られているが，ITPの合併は稀であり，自己免疫機序に基づくこれらの病態を考える上で興味深い．

キーワード：バセドウ病，特発性血小板減少性紫斑病，緩徐進行1型糖尿病，多腺性自己免疫症候群

はじめに

自己免疫機序により内分泌臓器を含む2つ以上の臓器が障害される病態は多腺性自己免疫症候群（Autoimmune polyglandular syndrome: APS）と呼ばれ，構成疾患の組み合わせにより3型（または4型）に分類される¹⁾．APS3型は自己免疫性甲状腺疾患を必須の構成疾患とし，合併病態により3A（1型糖尿病），3B（悪性貧血），3C（脱毛症 and/or 白斑 and/or 他の臓器特異的自己免疫疾患）に細分される．

今回我々は，バセドウ病の経過中に特発性血小板減少性紫斑病（ITP）を合併し，その後緩徐進行1型糖尿病を発症したAPS3型の1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：68歳，女性

主 訴：口渇，血糖コントロール不良

既往歴：63歳 中大脳動脈瘤，右内頸動脈瘤にてコイ

ル塞栓術

現病歴：45歳よりバセドウ病のためチアマゾール（MMI）を開始したが，この頃から血小板数の減少傾向（ $3 \sim 8\text{万}/\mu\text{l}$ ）を指摘されていた．62歳時に糖尿病と診断され，グリクラジド，ピオグリタゾンが開始され，バセドウ病も再燃し，MMI $15\text{mg}/\text{日}$ まで増量になったこともあり，63歳時に甲状腺亜全摘術を施行された．この際，血小板数は $4\text{万}/\mu\text{l}$ に減少しており，骨髓検査等にてITPと診断された．

68歳時には，グリメピリド 1mg ，シタグリプチン $50\text{mg}/\text{日}$ の内服でHbA1c 6%程度で推移していたが，その後，口渇があり，徐々に血糖コントロールも悪化したため，当科を紹介され，受診した．

現 症：身長 143cm ，体重 52.8kg ，BMI $25.8\text{kg}/\text{m}^2$ 血圧 $152/67\text{mmHg}$ ，脈拍 $68/\text{分}$ ，眼結膜に貧血・黄疸なし，頸部正中に手術痕あり，胸・腹部には著変なし，下肢浮腫なし，深部腱反射は減弱し，振動覚は低下していた．

検査所見：一般検査所見を表1に示す．尿糖は3+，末梢血では血小板数 $7.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値で，脂質異常症あり．肝・腎障害や電解質異常などは認められな

表1 入院時検査所見

1. 尿検査：	3. 血液凝固：	BUN	13 mg/dl
protein (-)	PT 120 %	Cr	0.61 mg/dl
glucose (3+)	Fib 268 mg/dl	Na	138 mEq/l
ketone body (-)	4. 血液化学：	K	3.9 mEq/l
2. 末梢血：	T-bil 0.5 mg/dl	Cl	102 mEq/l
Hb 14.2 g/dl	AST 19 U/L	Ca	9.4 mg/dl
RBC 454×10 ⁴ /μl	ALT 23 U/L	5. 免疫血清	
MCV 91.6 fl	LDH 237 U/L	STS (-)	
WBC 7,820 /μl	CK 113 U/L	HBs-Ag (-)	
neu 57.0 %	TP 7.0 g/dl	HCV-Ab (-)	
eos 2.2 %	Alb 4.3 g/dL	尿ピロリ抗体 (-)	
bas 0.8 %	T-cho 249 mg/dl	6. 腫瘍マーカー	
mon 4.3 %	LDL-C 141 mg/dl	CEA-S 3.9 ng/ml	
lym 35.7 %	TG 239 mg/dl	CA19-9 7 U/ml	
Plt 7.6×10 ⁴ /μl	HDL-C 62 mg/dl		

かった。尿ピロリ抗体は陰性であった。

内分泌・糖尿病・免疫関連検査を表2に示す。内分泌検査では、補充療法中でTSHは軽度高値も、free T₄は正常範囲であった。副腎皮質機能はほぼ正常範囲であった。一方、糖尿病関連検査では、空腹時血糖140mg/dl, HbA1c (NGSP) 8.9%, GA 24.4%と血糖コントロールは不十分で、空腹時血中Cペプチド1.0 ng/ml, 尿中Cペプチド38.4μg/日とインスリン分泌能は低下してはいるものの枯渇はしていなかった。免

疫血清検査では、GAD抗体105.9U/ml, IA-2抗体21.5 U/mlと陽性で、以上より1型糖尿病と診断した。TRAbはこの時点では陰性であった。血小板抗体は弱陽性であった。HLA typingでは、1型糖尿病に疾患感受性のDR4を保有していた。

臨床経過(図1):45歳でバセドウ病と診断され、内服治療を経て、63歳で甲状腺亜全摘術が施行された。以後は補充療法中である。62歳で糖尿病と診断され、63歳でGAD抗体陽性が判明した。6年間は食事療法

表2 内分泌・糖尿病・免疫関連検査

1. 内分泌検査	3. 免疫血清検査
TSH 7.4 μIU/ml	TRAb-h <1.0 IU/L
free T ₄ 0.94 ng/dl	Tg-Ab 24.0 IU/ml
ACTH 13.9 pg/ml	TPO-Ab 22.0 IU/ml
Cortisol 7.3 μg/dl	GAD-Ab 105.9 U/ml
2. 糖尿病関連	IA-2-Ab 21.5 U/ml
FPG 140 mg/dl	ICA (-)
HbA1c (NGSP) 8.9 %	ANA 1:80 (斑紋型)
GA 24.4 %	血小板抗体 (±)
(s) CPR 1.0 ng/ml	PA-IgG 23 ng/10 ⁷ cells
(u) CPR 38.4 μg/日	4. HLA Typing
(u) Albumin 5.2 mg/gCr	A2, B46, B54, Cw1, DR4, DR11, DQ4, DQ7

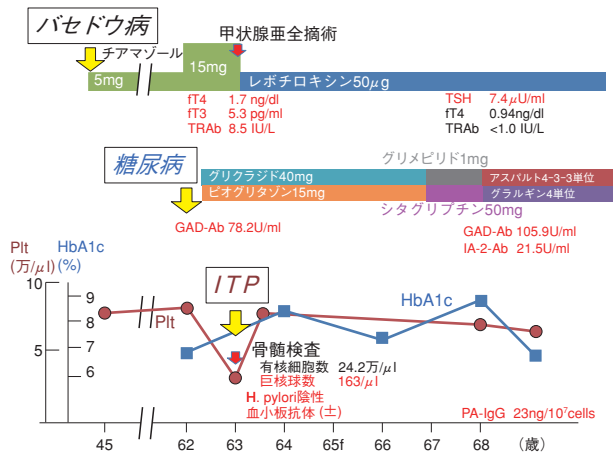


図1 臨床経過

と内服治療でコントロール可能であったが、徐々に血糖コントロールは悪化し、今回の入院後よりアスパルトとグラルギンによる強化インスリン療法を開始した。血糖コントロールは改善傾向にある。ITPについては、病勢が強くなく、血小板数は63歳頃の4万/μlが最低であり、現在まで無治療で経過観察中である。

考 察

バセドウ病にITPを合併し、経過中に緩徐進行1型糖尿病を発症したAPS3型の稀な症例を報告した。本例の1型糖尿病は、バセドウ病発症から20年後の再燃時に発症した。インスリン導入まで6年と緩やかに進行し、診断時にも内因性インスリン分泌能はある程度保持されており、緩徐進行1型糖尿病と診断した。

ITPはバセドウ病の発症時に診断され、*H. pylori* 陰性で血小板数4～8万/μl程度のため、経過観察のみでステロイド治療等は行っていない。

1型糖尿病、バセドウ病、ITPを合併したAPS3型の症例は、1986年以降では本例を含めて8例報告されている^{2)~8)}(表3)。1型糖尿病は、バセドウ病の発症や再燃時に診断されることが多く、ITPの診断時期とはあまり関係がないことが多いようである。HLA typingにてDR4を保有していたのは、検討された5例中本例を含む3例であった。

1型糖尿病の発症に関わる遺伝因子は、HLA class IIのHLA-DRおよびHLA-DQであり、日本人1型糖尿病では、DR4 (DRB1*0405)-DQ4 (DQB1*0401)とDR9 (DRB1*0901)-DQ9 (DQB1*0303)が疾患感受性ハプロタイプとされる⁹⁾。自己免疫性甲状腺疾患を合併するAPS3型については、Hashimotoらは日本人APS3型では、DRB1*0405, DRB1*0802, DQA1*01, DQA1*03, DQA1*0401, DQB1*0401を有する場合に感受性があると報告しており¹⁰⁾。DRB1*0405とDQB1*0401が共通の疾患感受性遺伝子である。ITPについては、日本人を対象とした検討で、DRB1*0410やDPB1*0201がITP患者で健常人に比べ高頻度であったとの報告がある¹¹⁾。APS3型と共通の疾患感受性遺伝子の報告はないが、本例のように、少数ながらAPSにはITP合併例も報告されており、何らかの共通の自己免疫機序が働いている可能性も否定できない。

自己免疫性甲状腺疾患を有する糖尿病患者に遭遇した際には、APSの可能性を念頭におく必要があると考えられる。また、糖尿病合併ITPにステロイド治

表3 1型糖尿病・バセドウ病・ITPを合併したAPS3型の本邦報告例

症例	報告者 (年)	年齢・性	1型糖尿病	バセドウ病	ITP	その他合併症	HLA型
1	大久保 他 ²⁾ (1986)	38歳・女	31歳	30歳	39歳		未
2	山口 他 ³⁾ (1986)	38歳・女	30歳	29歳	38歳		DR4
3	勝盛 他 ⁴⁾ (1997)	22歳・女	不詳	不詳	22歳	Evans	DR9
4	夏目 他 ⁵⁾ (2004)	40歳・女	40歳	40歳	40歳		DR4
5	西沢 他 ⁶⁾ (2005)	54歳・女	52歳	16歳 亜全摘 52歳 再発	53歳		未
6	工藤 他 ⁷⁾ (2006)	44歳・女	44歳	44歳	39歳		未
7	黒澤 他 ⁸⁾ (2008)	48歳・男	44歳	46歳	46歳	ANA	DQ6
8	自験例 (2012)	68歳・女	62歳	45歳 診断 62歳 再燃	45歳	ANA	DR4
全体	1986年以降で8例	22~68歳 男1/女7					DR4 3例

療を選択する場合，1型糖尿病の潜在が見逃される可能性もあり，事前に検討する必要があると考えられる。

まとめ

バセドウ病にITPを合併し，経過中に緩徐進行1型糖尿病を発症したAPS3型の稀な症例を報告した。ある一つの自己免疫疾患診療の際には，他の自己免疫疾患の存在に留意する必要がある。

文 献

- 1) Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R: Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann* 1980; 9: 154-62
- 2) 大久保康生, 山口康平, 松田洋美, 他: Graves病, IDDMにつづいて特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) をきたした1症例の免疫異常. *糖尿病* 1986; 29: 564-5
- 3) 山口康平, 大久保康生, 松田洋美, 他: Graves病, インスリン依存糖尿病, そして特発性血小板減少性紫斑病を来した1症例. *Diabetes J* 1986; 14: 110-4
- 4) 勝盛弘三, 兼村俊範: 糖尿病性ケトアシドーシスを契機に, 急激にITP, DICを発症したBasedow病, IDDMの1症例. *糖尿病* 1997; 40: 613-8
- 5) 夏目佳幸, 諏訪哲也, 加納克徳, 他: バセドウ病と血小板減少症を合併した1型糖尿病の1例. *岐阜内科医誌* 2004; 18: 27-31
- 6) 西沢衡, 横田敏彦, 村上典彦, 他: バセドウ病再発と1型糖尿病発症を同時期に認め, その後の経過中にITPを発症した1例. *糖尿病* 2005; 48: 460
- 7) 工藤忠睦, 横川泰, 田中謙二: 特発性血小板減少性紫斑病に1型糖尿病とバセドウ病を合併した1症例. *糖尿病* 2006; 49: 83
- 8) 黒澤秀章, 小山絢子, 東宏一郎, 他: 特発性血小板減少性紫斑病, バセドウ病を合併した1型糖尿病の1例. *糖尿病* 2008; 51: 649
- 9) 川崎英二: 1型糖尿病のすべて 1型糖尿病の成因と病態 1型糖尿病に合併する自己免疫疾患. *月刊糖尿病* 2009; 1: 98-105
- 10) 清水力, 千葉仁志, 小池隆夫: 自己免疫性内分泌腺症候群 (1型, 2型, 3型, 4型). *日臨 別冊 内分泌症候群Ⅲ* 2006; 3: 565-70
- 11) 佐藤隆司, 桑名正隆: 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の成因と治療の新展開 ITPのゲノム解析. *血液フロンティア* 2009; 19: 873-81

A Case of Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 3 Complicated by Graves' Disease and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura That Developed Slowly Progressive Insulin-dependent Diabetes Mellitus

Nobuhito NAITO, Yoshiko KANEZAKI, Sayo UEDA, Hiroki INOUE, Kanako NAKAUCHI,
Yu MIYAI, Naotsugu MURAKAMI, Sunao SHIMADA, Yasumi SHINTANI

Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 68-year-old woman. She was diagnosed with Graves' disease at 45 years of age and treatment was started. From this time, her platelet count was low at $3\text{-}8 \times 10^4/\mu\text{L}$. At 62 years of age, examination before subtotal thyroidectomy revealed that her platelet count was $4 \times 10^4/\mu\text{L}$. Further testing including bone marrow examination resulted in a diagnosis of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Diabetes, noted since 60 years of age, was initially controlled with diet and oral agents by the local clinic. However, her glycemic control gradually deteriorated and she was admitted to our hospital. Her BMI was 25.8 kg/m^2 , platelet count was $7.6 \times 10^4/\mu\text{L}$, and HbA1c (NGSP) was 8.9%. Her insulin secretion was decreased as shown by a fasting plasma CPR of 1.0 ng/mL and urinary CPR of 38.4 $\mu\text{g/day}$. Because anti-islet antibodies were positive (GAD-Ab, 105.9 U/mL and IA-2-Ab, 21.5 U/mL), she was diagnosed as type 1 diabetes and intensive insulin therapy was started. Further results included PA-IgG of 23 ng/ 10^7 cells, TPO-Ab of 22.0 IU/mL, anti-nuclear antibody of 1:80, and positive HLA-DR4. Although the condition of type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease is known as autoimmune polyglandular syndrome type 3, it is rare to be associated with ITP. It is interesting to speculate the pathogenesis of these disorders based on autoimmune mechanisms.

Key words: Graves' disease, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus, polyglandular autoimmune syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 18:61–65, 2013
