

## 症例 Graves 病の治療中断・増悪を契機に顕性化した 1 型糖尿病の 1 例

竹内 恭子<sup>1)</sup> 宮 恵子<sup>1)</sup> 三木 浩和<sup>1)</sup>  
宮城 順子<sup>1)</sup> 新谷 保実<sup>1)</sup> 長田 淳一<sup>2)</sup>

1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科  
2) 徳島赤十字病院 消化器科

### 要 旨

症例は56歳，男性．2000年に四肢の浮腫が生じ，近医で甲状腺機能亢進症の診断にて抗甲状腺剤の服薬を開始するも自己中断していた．2001年5月，当院を受診し，びまん性甲状腺腫，free T<sub>4</sub> 1.5ng/dl，TSH<0.1μU/ml，TSA<sub>Ab</sub>3,280%などより Graves 病と診断された．治療抵抗性であったが，propylthiouracil (PTU)，prednisolone 等の投薬にて euthyroid となった．平成13年11月より服薬を自己中断しており，2002年4月に微熱が生じて再来院した．Free T<sub>3</sub> 30.6 pg/ml，free T<sub>4</sub>>7.7ng/dl，TSH<0.1μU/ml と Graves 病の再発が認められ入院した．入院時検査にて，血糖 624mg/dl，HbA<sub>1c</sub> 10.2%，抗 GAD 抗体 376U/ml，尿中 CPR 9.9μg/日と 1 型糖尿病を発症していることが判明し，インスリン治療を開始した．平成13年11月の時点では HbA<sub>1c</sub> 6.2%であったことから，Graves 病の治療中断から再発に至る比較的短い期間に 1 型糖尿病が顕性化したと考えられた．Graves 病の再発・増悪に関連する免疫学的変調が 1 型糖尿病の発症・増悪にも何らかの関与をしている可能性が示唆された．

キーワード：Graves 病，1 型糖尿病，多腺性自己免疫症候群

### はじめに

1 型糖尿病には自己免疫性甲状腺疾患を合併することがあり（多腺性自己免疫症候群），何らかの共通の自己免疫機序により発症することが推定されている<sup>1-3)</sup>．糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患の発症時期や順序については，いずれかが先行して発症する場合やほぼ同時期の発症などの種々の様式が報告されている．今回，我々は，Graves 病を発症し，治療を自己中断した後の再発時に 1 型糖尿病が顕性化した多腺性自己免疫症候群Ⅲ型の 1 例を経験したので報告する．

### 症 例

患 者：56歳，男性  
主 訴：発熱，口渇  
既往歴：特記事項なし  
家族歴：糖尿病（－），甲状腺疾患（－）  
現病歴：2000年に四肢の浮腫が生じ，近医にて甲状腺機能亢進症と診断をうけ，抗甲状腺剤による治療が

開始されたが，自己中断した．2001年5月に当科を受診し，びまん性甲状腺腫，free T<sub>4</sub> 1.5ng/dl，TSH<0.1μU/ml，TSA<sub>Ab</sub> 3,280%より Graves 病と診断．Thiazazole (MMI) による治療を開始したが，肝障害が生じたため propylthiouracil (PTU) に変更した．しかし，治療抵抗性であったため，PTU を増量し，短期間の少量ステロイド療法（prednisolone 5 mg/日）を併用し，euthyroid になっていたが，2001年11月より治療を自己中断していた．2002年4月，発熱と口渇が生じ当科を再受診し，Graves 病の増悪と著明な高血糖が認められたため入院した．

入院時現症：身長165cm，体重48kg（1ヶ月間で5kgの減少），BMI 17.6kg/m<sup>2</sup>，体温 37.0℃，血圧150/70mmHg，脈拍110/分・整，眼結膜：貧血・黄疸なし，頸部：びまん性甲状腺腫あり，胸腹部：異常なし，四肢：下腿浮腫なし．

検査成績：一般検査成績（表1）では，尿糖及び尿ケトン体が陽性で，白血球は16,000/μl と増加．血液化学では肝・腎機能に障害はみられず．また，随時血糖は624mg/dl と著明な高値で，HbA<sub>1c</sub> は10.2%であった．内分泌検査（表2）では，IRI 3μU/ml，尿中 CPR

表1 入院時一般検査

<u>Urinalysis</u>		$\gamma$ -GTP	39 U/l
Protein	(-) Glucose (3+)	T-cho	146 mg/dl
Ketone	(+)	TG	46 mg/dl
Albumin	75.6 mg/g·cre	HDL-C	69 mg/dl
Ccr	68.3 ml/min	BUN	18 mg/dl
		Cr	0.4 mg/dl
<u>Peripheral blood</u>		UA	4.6 mg/dl
Hb	14.6 g/dl	Na	129 mEq/l
RBC	$525 \times 10^4/\mu\text{l}$	K	5.0 mEq/l
WBC	16,000 / $\mu\text{l}$	Cl	92 mEq/l
Lym	6.1 %	PG	624 mg/dl
Plt	$12.7 \times 10^4/\mu\text{l}$	HbA <sub>1c</sub>	10.2 %
<u>Blood chemistry</u>		<u>Serological test</u>	
T-bil	1.1 mg/dl	CRP	2.5 mg/dl
GOT	21 U/l	HBs-Ag	(-)
GPT	31 U/l	HCV-Ab	(-)

9.9 $\mu\text{g/day}$  と内因性インスリン分泌能は著明に低下しており, TSH<0.1 $\mu\text{U/ml}$ , fT<sub>3</sub> 30.6pg/ml, fT<sub>4</sub>>7.7 ng/dl と高度の甲状腺中毒症が認められた。下垂体,

表2 内分泌・血清学的検査

<u>Hormonal Examinations</u>		<u>Serological Tests</u>	
IRI	3 $\mu\text{U/ml}$	Anti-GAD Ab	376 U/ml
(u) CPR	9.9 $\mu\text{g/day}$	Anti-INS Ab	4 %
TSH	<0.1 $\mu\text{U/ml}$	TSAb	770 %
Free T <sub>3</sub>	30.6 pg/ml	Anti-TPO Ab	175 U/ml
Free T <sub>4</sub>	>7.7 ng/dl	Thyroglobulin	381 ng/ml
GH	1.5 ng/ml	ANF	<40 倍
ACTH	45.7 pg/ml	Anti-DNA Ab	2 IU/ml
Cortisol	26.9 $\mu\text{g/dl}$	Coombs' test	(-)
Glucagon	83 pg/ml	PA IgG	52.9 ng/10 <sup>7</sup> cell

副腎皮質ホルモンなどには異常はみられなかった。血清学的検査にて、抗GAD抗体は376U/mlと高値で、1型糖尿病を発症していると考えられた。また、TSAb 770%、抗TPO抗体 175U/ml、サイログロブリン 381ng/mlと高値を示した。

頸部超音波検査(図1): 甲状腺両葉は腫大し、内部エコーはやや不均一、血流は豊富であり、Graves病

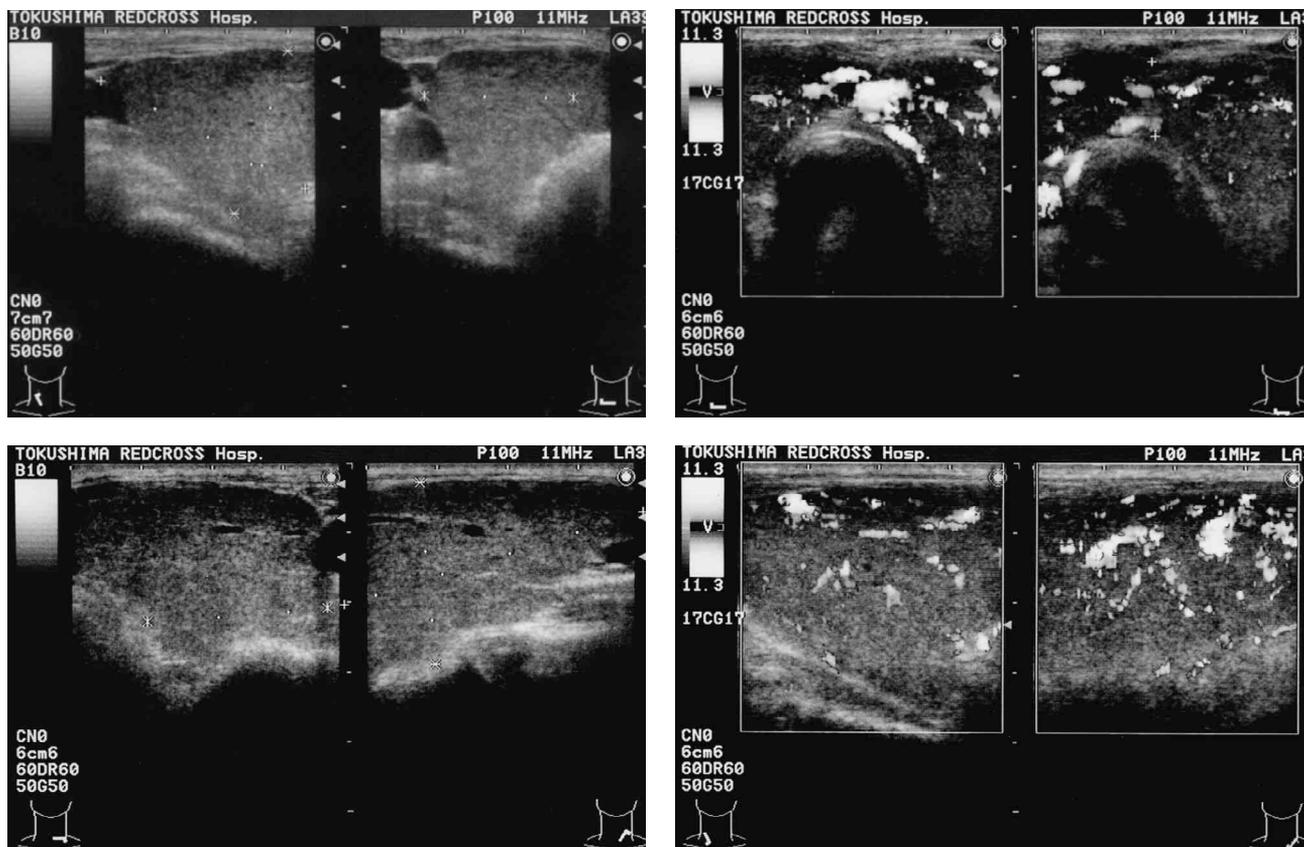


図1 頸部超音波検査

に合致する所見であった。

**臨床経過：**当科入院までの臨床経過を図2に示す。初診時よりβ-blockerとMMIの内服を開始したが、肝障害が生じたためPTUに変更した。しかしコントロールが困難であったため、PTUの増量とPSLの追加後に、euthyroidとなっていた。しかし治療を中断し、2002年4月には高度の甲状腺機能亢進が出現した。当初、150mg/dl程度までであった随時血糖値も624mg/dlと高値を示した。なお、平成13年11月の時点のHbA1cは6.2%であった。入院後の経過を図3に示す。Graves病に対してはPTU、ヨードの内服を、

糖尿病についてはインスリンによる血糖コントロールを行い、甲状腺機能および高血糖はすみやかに改善し、1ヶ月で退院した。退院後は甲状腺機能は正常に保たれているが、糖尿病については退院後の食事療法の乱れにより、現在はHbA1c10%前後まで悪化している。

### 考 察

Graves病と1型糖尿病を合併した過去3年間の本邦報告例43例について検討した(表3)<sup>4-10)</sup>。年齢は平

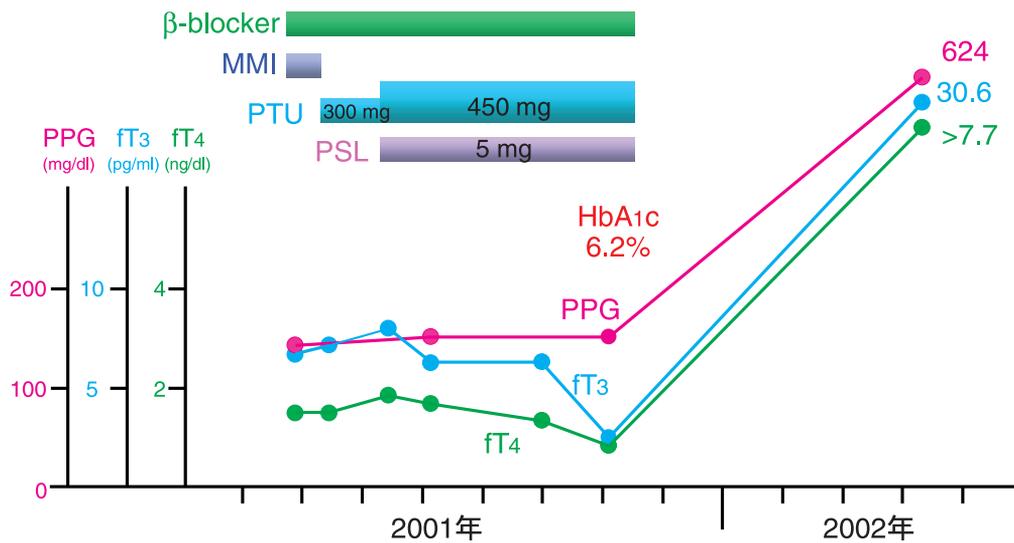


図2 当科入院までの臨床経過

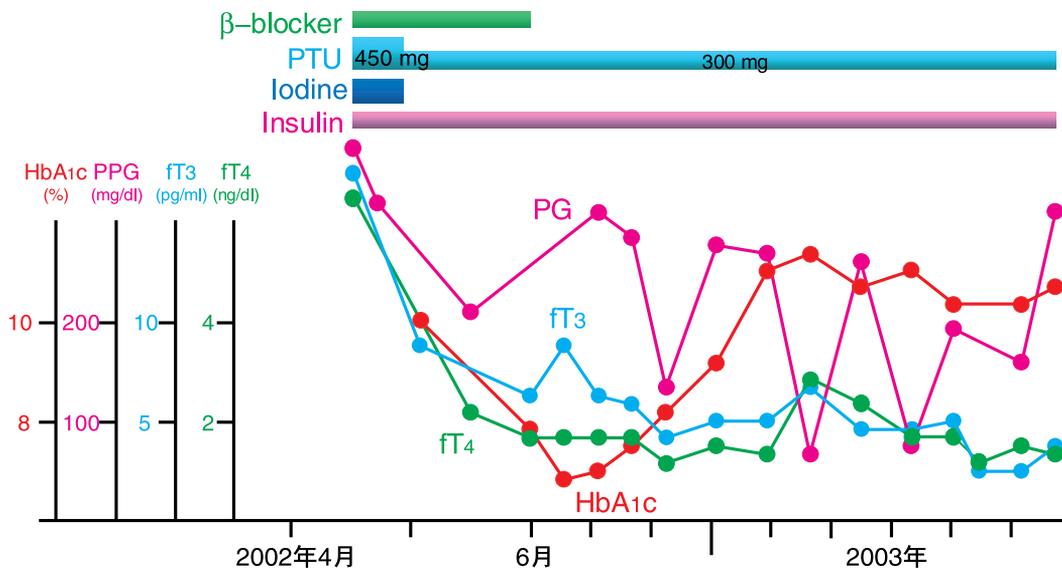


図3 当科入院後の臨床経過

表3 Graves病と1型糖尿病を合併した過去3年間の本邦報告例(43例)の臨床像

年齢:	平均 44.3歳 (19~74歳)
性別:	男:女=10:33
発症時期:	Graves病が先行 16例 (37%) (糖尿病発症までの期間は最長29年) 1型糖尿病が先行 9例 (21%) (Graves病発症までの期間は最長33年) ほぼ同時期に発症 18例 (42%)
他の合併症:	潰瘍性大腸炎, 自己免疫性肝炎, 悪性貧血 シェーグレン症候群, 慢性関節リウマチ 自己免疫性胃炎, など

均44.3歳で, 女性に多く, 発症時期については Graves病が先行したものの37%, 糖尿病が先行したものの21%, ほぼ同時期の発症が42%であり, 発症様式は種々であった。また, 本例のように, Graves病の治療中断後の再燃時に糖尿病を発症した症例も1例報告されていた。他の合併症としては, 潰瘍性大腸炎, 自己免疫性肝炎, シェーグレン症候群などの自己免疫疾患が報告されていた。

複数の自己免疫性内分泌疾患が同一患者に合併しやすいことが知られており, Neufeldらは複数臓器にまたがる内分泌疾患の合併について多腺性自己免疫症候群 (autoimmune polyglandular syndrome; APS) という概念を提唱した<sup>1-3)</sup>。APSは免疫異常による多腺性内分泌疾患で, 進行すると複数の内分泌腺の機能低下症を起こす。さらに内分泌腺のみでなく非内分泌臓器においても種々の自己免疫疾患が合併することが報告されている。APSは合併疾患の組み合わせにより3型に分類されており, 特発性 Addison病に加えて特発性副甲状腺機能低下症および皮膚粘膜カンジダ症を高率に合併するものをI型, 特発性 Addison病に橋本病・Graves病などの自己免疫性甲状腺疾患と1型糖尿病を高頻度に合併するものをII型, 自己免疫性甲状腺疾患と1型糖尿病や悪性貧血を合併し, 特発性Addison病を欠くものをIII型としている。本例は, Graves病に1型糖尿病を合併し, Addison病を認めないことからAPS III型に属すると考えられる。

APSの病因として, I型ではautoimmune regulator: AIRE 単一遺伝子異常が同定されている<sup>11,12)</sup>。II型については発症機序は未だ明らかではないが, HLA-B8, DR3, DR4との関連が報告されている。II型の亜型と考えられているIII型の発症にも HLA との関連性が示

唆され, 臓器特異抗体, すなわち液性免疫および細胞性免疫や遺伝的素因が関与して APS を発症すると考えられている。本例は, Graves病の治療に当院を受診した2001年11月の時点では, 甲状腺中毒症とステロイド投与下に食後血糖150mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 6.2%であり, この時より抗 GAD 抗体が陽性であった可能性は否定できないが, 明らかな糖尿病の発症には至っていない。この後の治療中断から再発に至る短い期間に糖尿病を発症したと考えられ, Graves病の治療中断, 再発・増悪に関連する何らかの免疫学的変調が, 1型糖尿病の発症・増悪に関与している可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Qiao-Yi Chen et al: The autoimmune polyglandular syndromes. Leslie J. Degroot, Endocrinology, P587-599, Saunders, Philadelphia, 2001
- 2) 江藤澄哉: 多腺性自己免疫症候群。別冊 日本臨床 領域別症候群 2 内分泌症候群: 650-654, 1993
- 3) 稲葉雅章: 多腺性自己免疫症候群。日本臨床 57: 1888-1893, 1999
- 4) 田中史子, 瀧野博文, 山崎浩則, 他: バセドウ病および慢性関節リウマチを合併した1型糖尿病の2例。糖尿病 43: 437-441, 2000
- 5) 藤本新平, 塚田英昭, 細川雅也, 他: バセドウ病と自己免疫性胃炎を合併した抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体陽性1型糖尿病の1例。糖尿病 43: 467-471, 2000
- 6) 最上康生, 東條 靖, 熱田充香, 他: バセドウ病, 多発性硬化症を合併した1型糖尿病の1例。糖尿病 44: 399-403, 2001
- 7) 谷川隆久, 岡田洋右, 新生忠司, 他: 肥満を呈したバセドウ病合併の1型糖尿病(緩徐進行型)の1例。糖尿病 45: 253-256, 2002
- 8) 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セ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
- 9) 小口純代, 辻野元祥, 西田賢司, 他: 緩徐進行型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。日本内分泌学会雑誌 79suppl: 19-22,

- 2003
- 10) 太田嗣人, 櫻井 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. 日本内分泌学会雑誌 79 suppl : 30-32, 2003
- 11) 小河一彦, 永淵正法: 自己免疫性多腺性内分泌不

- 全症の責任遺伝子とその発症への関与. 臨床免疫 34 : 292-296, 2000
- 12) 工藤 純, 清水信義: 遺伝性自己免疫疾患 APECED-多腺性自己免疫性内分泌不全症 I 型. Molecular Medicine 37 : 880-887, 2000

---

## A Case of Type 1 Diabetes Mellitus Which Became Apparent Following Discontinued Treatment and Exacerbation of Graves' Disease

Kyoko TAKEUCHI<sup>1)</sup>, Keiko MIYA<sup>1)</sup>, Hirokazu MIKI<sup>1)</sup>, Junko MIYAGI<sup>1)</sup>,  
Yasumi SHINTANI<sup>1)</sup>, Junichi NAGATA<sup>2)</sup>

1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 56-year-old man. In 2000, he developed edema of the extremities. At that time, he was diagnosed as having hyperthyroidism at a nearby clinic and began to receive oral drug therapy. He later discontinued taking the drugs at his own discretion. In May 2001, he visited our hospital and was diagnosed as having Graves' disease on the basis of the finding of diffuse goiter, free T<sub>4</sub> 1.5ng/dl, TSH<0.1μU/ml and TSA<sub>b</sub> 3.280%. Although his condition initially resisted treatment, he became euthyroid following treatment with propylthiouracil (PTU), prednisolone, etc. In November 2001, he discontinued taking the drugs at his own discretion. In April 2002, he visited our hospital again, complaining of slight fever. At that time, relapse of Graves' disease was noted (free T<sub>3</sub> 30.6pg/ml, free T<sub>4</sub>>7.7ng/dl, TSH<0.1μU/ml). Tests after admission revealed the presence of type 1 diabetes mellitus (PG 624mg/dl, HbA<sub>1c</sub> 10.2%, anti-GAD antibody 376U/ml, urinary CPR 9.9μg/day). Insulin therapy was thus started. Considering that his HbA<sub>1c</sub> was 6.2% when examined in November 2001, it seems likely that type 1 diabetes mellitus became apparent during the relatively short period between discontinued treatment of Graves' disease and relapse of the disease. This case suggests that immunological disorders associated with relapse or exacerbation of Graves' disease are involved in the onset and exacerbation of type 1 diabetes mellitus.

Key words: Graves' disease, type 1 diabetes mellitus, autoimmune polyglandular syndrome (APS)

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 9 : 97-101, 2004

---