

インスリン依存型糖尿病を高齢で発症した III A 型多腺性自己免疫疾患の 1 例

町立大淀病院内科

大江 厚, 西浦 公章

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

川野 貴弘, 金内 雅夫, 土肥 和紘

A CASE OF POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE DISEASE TYPE IIIA WITH ELDERLY ONSET OF INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

ATSUSHI OE and KIMIYUKI NISHIURA

Department of Internal Medicine, Ooyodo Municipal Hospital

TAKAHIRO KAWANO, MASAO KANAUCHI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received February 17, 1999

Abstract: We report a rare case of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) with chronic thyroiditis with elderly onset in a 72-year-old woman. Chronic thyroiditis was pointed out when she was 68 years old, and she was admitted to our hospital because of hyperglycemia following a cold in February of 1998. Laboratory data on admission were as follows: fasting blood glucose, 417 mg/dl; HbA_{1c}, 11.3%; and glycoalbumin, 43.1%. High titer of anti-thyroglobulin antibody (60.6 U/ml) and anti-thyroid peroxidase antibody (over 30.0 U/ml) was observed. Both anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody and islet cell antibody (ICA) were negative. She was diagnosed as having IDDM because urinary CPR was 4.1 μ g/day, and insulin secretion was not induced with glucagon loading test. She was positive for HLA-A 24 and DR 9 which are typically present in IDDM patients. Polyglandular autoimmune disease is known to be a multiple endocrine gland disorder which is induced by autoimmune pathogenesis. This case is included in type III A polyglandular autoimmune disease. It has been also reported that DR 9 was increased in type III A polyglandular autoimmune disease.

(*奈医誌. J. Nara Med. Ass. 50, 155~158, 1999*)

Key words: chronic thyroiditis, elderly, HLA, IDDM, polyglandular autoimmune disease

はじめに

65歳以上の高齢で発症するインスリン依存型糖尿病 (IDDM) は、きわめて稀であり、本邦では1997年までに8例が報告されているに過ぎない¹⁻⁷⁾。この IDDM の発

症には、自己免疫機序の関与や特定の HLA 抗原との関連が知られている。また、時には多様なホルモン分泌腺障害も合併することから、これらを包括して近年では多腺性自己免疫疾患という概念が提唱されている⁸⁾。今回著者らは、慢性甲状腺炎が先行し、72歳の高齢で IDDM

を発症した多腺性自己免疫疾患の1例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者：72歳，女性。

主訴：口渇。

家族歴：特記することはない。

既往歴：特記することはない。

現病歴：平成6年から慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症に対して甲状腺ホルモン製剤を服用中であったが、尿糖および高血糖を指摘されたことはなかった。平成10年2月上旬の感冒症状を契機に高度の口渇と体重減少を自覚したので2月27日に当科を受診し、空腹時血漿グルコース値(FPG)が417 mg/dlに上昇していたので入院した。

入院時身体所見：身長146 cm，体重41 kg，血圧は，126/70 mmHgで，左右差がない。脈拍は，74/分で，整。結膜に貧血と黄染を認めない。前頸部に腫瘤を認めない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。両下腿に浮腫を認めない。神経学的所見にも異常はない。

入院時検査成績：検尿では，尿糖は強陽性(++++)

1日量が5 gであり，尿ケトン体も弱陽性(+)であった。血液学検査には，異常は認められなかった。血液生化学検査では，FPGが406 mg/dlに上昇していた。内分泌学検査では，HbA1cが11.3%，グリオアルブミンが43.1%に上昇していた。また，腎機能検査では，Ccrは39.2 ml/分であり，中等度の腎機能障害が認められた(Table 1)。免疫血清学検査では，抗核抗体は640倍の強陽性，リウマチ因子(RF)は67.5 U/mlの陽性であった。また甲状腺自己抗体のサイロイドテストおよびマイクロゾームテスト，さらには抗甲状腺ペルオキシダーゼ(TPO)抗体および抗サイログロブリン(TG)抗体も陽性であった。一方，抗グルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)抗体および抗膵島細胞(IC)抗体は陰性であった(Table 1)。HLA抗原については，A 24，A 33，B 44，B 52，DR 6，およびDR 9が認められた(Table 1)。

グルカゴン静注負荷試験：血中CPRは，負荷前後のいずれの時期でも0.1 ng/ml未満であり，負荷後に有意の上昇を示さなかった。尿中のCPRも，4.1 μg/日未満であった(Table 2)。

入院後経過：糖尿病が急性に発症していること，グルカゴン静注後も血中CPR値が低値であったこと，およびCPR 1日尿中排泄量も低値であったので内因性インスリン分泌がほとんど認められないことから，本例は

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		albumin	4.6 g/dl	Serology	
protein	(-)	TC	168 mg/dl	ANA	640×
sugar	(++++) 5 g/day	TG	90 mg/dl	RF	67.5 U/ml
ketone bodies	(+)	Scr	0.8 mg/dl	CRP	0.3 mg/dl
u-CPR	<4.1 μg/day	BUN	10.1 mg/dl	anti GAD Ab	<1.3 U/ml
Hematology		UA	5.4 mg/dl	anti IC Ab	(-)
RBC	464×10 ⁴ /μl	FPG	406 mg/dl	anti insulin Ab	(-)
Ht	42.8%	Na	136 mEq/l	anti TPO Ab	≥30.0 U/ml
Hb	14.3 g/dl	K	4.7 mEq/l	anti TG Ab	60.6 U/ml
WBC	4,000/μl	Cl	97 mEq/l	Thyroid test	6,400×
Plt	19.3×10 ⁴ /μl	Endocrinology		Microsome test	25,600×
Blood biochemistry		fT3	1.30 pg/ml	HLA typing	A24 A33
GOT	29 IU/l	fT4	1.42 ng/dl		B44 B52
GPT	34 IU/l	TSH	10.56 μIU/ml		DR6 DR9
LDH	446 IU/l	glycoalbumin	43.1%	Renal function	
TP	7.0 g/dl	HbA1c	11.3%	Ccr	39.2 ml/min

Table 2. Glucagon loading test

Variables	Before	5 min after	10 min after	15 min after
Fasting plasma glucose (mg/dl)	111	124	124	147
S-CPR (ng/ml)	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1

Table 3. Classification of polyglandular autoimmune disease

Type	Disease
I	Addison's disease, hypoparathyroidism, candidiasis (2 or 3 present)
II	Addison's disease+thyroid autoimmune disease and/or IDDM
III A	Thyroid autoimmune disease+IDDM
III B	Thyroid autoimmune disease+pernicious anemia
III C	Thyroid autoimmune disease+vitaligo and/or alopecia and/or other organ-specific autoimmune disease

IDDM ; insulin-dependent diabetes mellitus

(Neufeld, et al,⁹ 1980)

IDDM と診断された。1 日 18 単位の間中型インスリンで治療を開始したが、血糖のコントロールが困難であり、インスリン投与量は余儀なく増加された。しかし、1 日 34 単位の間中型インスリンで血糖コントロールは良好となり、口渇も消失した。以後にはインスリン投与量は徐々に減少し、1 日 14 単位の間中型インスリンで血糖コントロールが良好になったので退院した。

考 察

1. 高齢発症の IDDM

本例は、急性発症した高齢者糖尿病患者である。IDDM は、発症様式から急性発症 IDDM と slowly progressive IDDM (SPIDDM) に大別される。車ら⁹⁾は、IDDM 患者 17 例中に 65 歳以上の患者が 3 例存在したが、この 3 例には急性発症したものが皆無であったと述べている。本邦での高齢急性発症 IDDM の報告例は 1997 年までに 8 例を数えるに過ぎず、高齢者が IDDM を急性発症することはきわめて稀といえる¹⁻⁷⁾。一方、SPIDDM は、発症時には膵島自己抗体などが持続的に陽性を示すことを除いて、インスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) の臨床像を呈しているが、数年の経過でインスリン分泌能が低下し、最終的に IDDM の病態を呈することに特徴がある。本例は、発症様式が数週であること、および急激にインスリン分泌能が低下していることから、SPIDDM が否定されよう。

IDDM の診断マーカーには膵 β 細胞に対する自己抗体の抗 GAD 抗体と抗 ICA 抗体が用いられているが、本例は両抗体が陰性であった。GAD 抗体研究会¹⁰⁾の検討では、急性発症 IDDM では約 50 % に GAD 抗体陰性例が認められることから、本例を IDDM と診断しても矛盾はない。Kobayashi et al.¹¹⁾は、DR 9 と DR 4 が IDDM で高率に認められる HLA の表現型であると報告している。また Nakanishi et al.¹²⁾は、急性発症の IDDM では HLA の A 24 が β 細胞の完全破壊に関与していると報

告している。本例の HLA 抗原は、IDDM で高頻度に検出される DR 9 と A 24 が認められた。つまり、本例は、HLA の表現型からも IDDM の特徴を有しているといえる。また、本例のような IDDM と自己免疫性甲状腺疾患の合併例では、HLA の DR 9 との関連が指摘されている¹³⁾。

2. 多腺性自己免疫疾患

Neufeld et al.⁹⁾は、複数の内分泌腺の自己免疫的障害を有するものを多腺性自己免疫疾患という概念で包括することを提案している (Table 3)。この概念によると、本例は、III A 型に該当すると考えられる。Riley et al.¹⁴⁾は、IDDM 患者の 26 % が他臓器に自己免疫的障害を合併していると報告している。しかし、IDDM と慢性甲状腺炎の合併頻度は、Radetti et al.¹⁵⁾が小児 IDDM 例の 3.9 %、Lorini et al.¹⁶⁾も小児 IDDM 例の 1~3 % にすぎないと報告している。しかも本邦では、高齢者の急性発症 IDDM の報告例¹⁻⁷⁾の中に、慢性甲状腺炎を合併したものは見当たらなかった。

ま と め

インスリン依存型糖尿病を高齢で発症した III A 型多腺性自己免疫疾患の 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第 35 回日本糖尿病学会近畿地方会 (1998 年 11 月、奈良) で発表した。

文 献

- 1) 前田正人, 金山正明: 各種酵素の上昇を伴い糖尿病 ケトアシドーシスで発症した高齢者の IDDM の 1 例. 糖尿病 28: 1253-1258, 1985.
- 2) 高橋きよ子, 丸山太郎, 武井 泉, 丸山 博, 石井 寿晴: アレルギー性肉芽腫血管炎の寛解期に発症し膵島炎を認めたインスリン依存型糖尿病の 1 剖検例. 糖尿病 34: 731-737, 1991.

- 3) 森 豊, 横山淳一, 三浦順子, 伊藤景樹, 田嶋尚子, 池田義雄, 磯貝行秀: 高齢で急性発症したインスリン依存型糖尿病の1剖検例. *糖尿病* **35**: 487-493, 1992.
- 4) 堀田一彦, 石田芳彦, 前田哲雄, 日下孝明, 吉田宗義, 鹿住 敏: 高齢で急性発症した IDDM一症例報告と文献の考察一. *糖尿病* **37**: 437-441, 1994.
- 5) 藤井雅史, 住田安弘, 伊藤邦展, 勝木 顕, 土橋健, 村田和也, 後藤浩之, 中谷 中, 矢野 裕, 嶋照夫: 急性発症した高齢者 IDDM の2例. *糖尿病* **38**: 791-796, 1995.
- 6) Takamatsu, K., Yorioka, T., Kurokawa, H., Itahara, T., Sato, K., Hashimoto, K., Numata, Y., and Uga, S.: Abrupt-onset diabetes mellitus in the elderly. *Intern. Med.* **34**: 224-227, 1995.
- 7) 前田 肇, 中井継彦: 高齢で発症したインスリン依存型糖尿病の3例. *内科* **80**: 190-192, 1997.
- 8) Neufeld, M., Maclaren, N. and Blizzard, R.: Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr. Annals.* **9**: 154-162, 1980.
- 9) 車 大平, 池上博司, 福田正博, 倭 英司, 川口義彦, 田原保宏, 萩原俊男: 高齢インスリン依存性糖尿病患者の臨床像. *日老医誌.* **29**: 931-937, 1992.
- 10) 鴨井久司, 高木正人, 村山正栄: 抗 GAD 抗体測定 of 臨床的意義. *長岡赤医誌.* **9**: 17-24, 1996.
- 11) Kobayashi, T., Tamemoto, K., Nakanishi, K., Kato, N., Okubo, M., Kajio, H., Sugimoto, T., Murase, T. and Kosaka, K.: Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* **16**: 780-788, 1993.
- 12) Nakanishi, K., Kobayashi, T., Murase, T., Nakatsuji, K., Inoko, H., Tsuji, K. and Kosaka, K.: Association of HLA-A 24 with complete β -cell destruction in IDDM. *Diabetes* **42**: 1086-1093, 1993.
- 13) Chikuba, N., Akazawa, S., Yamaguchi, Y., Kawasaki, E., Takino, H., Takao, Y., Maeda, Y., Okuno, S., Yamamoto, H., Yokota, A., Yoshimoto, M. and Nagataki, S.: Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus with coexisting autoimmune thyroid disease in Japan. *Intern. Med.* **31**: 1076-1080, 1992.
- 14) Riley, W. J., Winer, A. and Goldstein, D.: Coincident presence of thyro-gastric autoimmunity at onset of type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* **24**: 418-421, 1983.
- 15) Radetti, G., Paganini, C., Gentili, L., Bernasconi, S., Betterle, C., Borkenstein, M., Cvijovic, K., Kadrnka-Lovrencic, M., Krzysnik, C., Battlelino, T., Lorini, R., Marinoni, S., Rigon, F., Tato, L., Pinelli, L. and Tonini, G.: Frequency of Hashimoto's thyroiditis in children with type 1 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* **32**: 121-124, 1995.
- 16) Lorini, R., Annunzio, G., Vitali, L. and Scaramuzza, A.: IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J. Ped. Endocrinol. Metab.* **9**: 89-94, 1996.