

出産後にインスリン依存型糖尿病(IDDM)と Graves 病を同時に発症した 1 例

河合洋二郎, 松木 道裕, 広川 泰嗣, 住友 正治, 八幡 愛弓, 米田 正也,
尾山 秀樹, 西田 聖幸

出産後にインスリン依存型糖尿病(IDDM)と Graves 病を同時に発症した一例を経験した。症例は28才女性で, 出産半年後に IDDM と Graves 病を発症したが, それ以前に両疾患の既往はなかった。入院時, ケトアシドーシスの状態で, 直ちに輸液, インスリン, ヨード療法, 抗甲状腺剤などの投与を開始した。最終的に糖尿病は, 持続皮下インスリン注入療法, Graves 病は¹³¹I 療法により治療した。本症例は, 出産後で免疫機構が不安定な時期に IDDM と Graves 病を同時に発症しており, その文献的考察と当科での糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患の合併例について合わせて報告した。(平成7年12月15日採用)

Simultaneous Occurrences of Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) and Hyperthyroidism (Graves' Disease) during the Postpartum Period in 28-Year-Old Woman —A Case Report—

Youjiro KAWAI, Michihiro MATSUKI, Yasushi HIROKAWA,
Shoji SUMITOMO, Ayumi YAWATA, Masaya YONEDA,
Hideki OYAMA and Seikoh NISHIDA

A 28-year-old woman who suffered from IDDM (insulin dependent diabetes mellitus) and hyperthyroidism (Graves' disease) simultaneously six months after a delivery was reported. She had never been diagnosed as having diabetes mellitus or hyperthyroidism until her marriage. Her grandmother is a diabetic, but there is no other pertinent history. Both of the diseases were unstable and it was difficult to achieve a well-controlled state, although we tried intensive insulin treatments for IDDM and combined administrations of iodine and antithyroid drug for hyperthyroidism. Finally, CSII (continuous subcutaneous insulin infusion) for the IDDM and ¹³¹I-administration for the hyperthyroidism were required to maintain stable control of the respective diseases. (Accepted on December 15, 1995) *Kawasaki Igakkaishi* 21(4) : 297—301, 1995

Key Words ① Postpartum ② Simultaneous occurrence ③ IDDM
④ Hyperthyroidism

はじめに

出産後にインスリン依存型糖尿病 (IDDM) と Graves 病を同時に発症した稀な症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例は28歳女性で、主訴は口渇、体重減少である。

現病歴：1988年2月に第2子を出産したが、妊娠前、妊娠中に尿糖や高血糖を指摘されたことはなかった。出産直後は特に異常を認めることはなかったが、同年5月頃より動悸、全身倦怠感が出現した。8月中旬頃より口渇、多尿を自覚するようになり、2カ月間で9 kg の体重減少がみられた。近医を受診し、443 mg/dl の高血糖と甲状腺機能亢進症を指摘され、直ちに中間型インスリン16単位の皮下注射とメチマゾール30 mg、プロプラノロール30 mg の内服治療が開始された。しかし、9月初めより急性扁桃炎を発症し、発熱、著明な脱水状態とケトーシスをきたしたため、当科入院となった。

既往歴：特記すべき事はない。

家族歴：祖母に糖尿病があったが、その他甲状腺疾患などはない。

入院時現症：身長162cm、体重35kg。血圧160/82 mmHg、脈拍120/分、整。体温37.3°C、意識レベル傾眠傾向。皮膚乾燥、扁桃肥大、発赤がみられた。甲状腺はびまん性に触知し、弾性硬で血管性雑音 (bruit) が聴取された。心臓は収縮期早期雑音があった。胸腹部に異常なく、神経学的にも異常所見を認めなかった。

入院時検査成績：CBC；RBC $479 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、Hb 12.2g/dl、Ht 39.4%、Plt $14.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、WBC $6900 / \mu\text{l}$ (NB 1%、NS 61%、M 8%、L 30%)。

スクリーニング；血清蛋白 6.1 g/dl、アルブミ

ン 3.3 g/dl、グロブリン 2.8 g/dl、総ビリルビン 0.7 mg/dl。γ-GTP 13 IU/l、アルカリフォスファターゼ 105 IU/l、LDH 81 IU/l、GPT 19 IU/l、GOT 15 IU/l、アミラーゼ 78 IU/l。クレアチニン 0.5 mg/dl、BUN 21 mg/dl、尿酸 9.3 mg/dl。

ミネラル；Na 146 mEq/l、K 4.6 mEq/l、Cl 102 mEq/l。血漿浸透圧 352 mOsm/kg。

血液ガス；pH 7.401、PCO₂ 40.9 mmHg、PO₂ 86.2 mmHg、BE +1.1 mEq/l、HCO₃⁻ 25.3 mEq/l。

尿；糖 (卅) 7.85g/dl、蛋白 (-)、ケトン体 (卅)。

血糖値；930 mg/dl、HbA_{1c} 10.5%。

脂質；遊離脂肪酸 468 μEq/l、中性脂肪 61 mg/dl、燐脂質 135 mg/dl、β-リポ蛋白 180 mg/dl、総コレステロール 100 mg/dl、HDL-コレステロール 40 mg/dl。

尿中C-ペプチド；7.8、7.0、7.9 μg/day (3日間連続測定)。

甲状腺機能検査；サイロキシン (T₄) 9.6 μg/dl、トリヨードサイロニン (T₃) 100 ng/dl、フリーT₄ 3.20 ng/dl、フリーT₃ 4.89 pg/ml、TSH 0.05 μIU/ml以下、TBG 7.8 μg/ml。TRH負荷試験、TSHの反応なし。甲状腺¹²³I摂取率 73.9% (24時間)。

抗体検索；ICA (+)、ICSA (+)、¹²⁵I-インスリン結合率 26.9%、抗マイクロゾーム抗体 1：1600、抗サイログロブリン抗体 1：1600、抗DNA抗体 (-)、TBII 48.3%、抗ENA抗体 (-)、抗RNP抗体 (-)、抗Sm抗体 (-)。

HLA type；A 24、Bw 52、Bw 54、Cw 1、DR 4、DRw 8。

入院後の経過：入院後の経過を Figure 1 に示した。糖尿病の治療に関しては入院当初は速効型インスリンを使用した。その後2カ月間は中間型インスリンも併用したが良好なコントロールが得られなかったため、持続皮下インスリン注入療法 (CSII) に変更した。その後は空腹時血糖値 (FBS)、HbA_{1c}ともに良好なコントロ

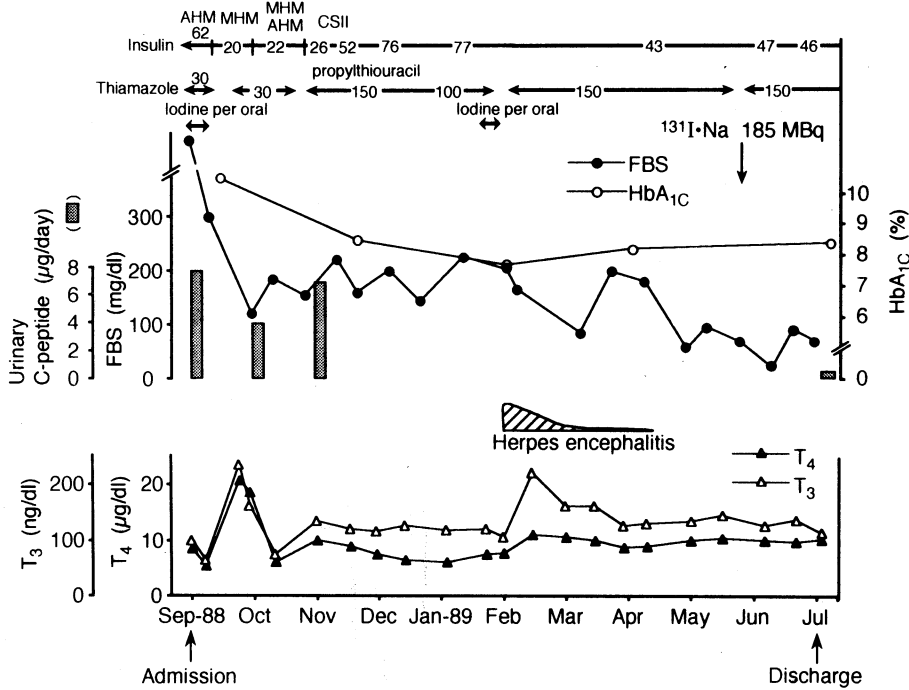


Fig. 1. Clinical course. Insulin therapy is represent as AHM (actrapid human monocomponent insulin), MHM (monotard human monocomponent insulin), CSII (continuous subcutaneous insulin therapy).

ールが得られた。

甲状腺機能亢進症 (Graves 病) の治療に関しては、入院前から入院後にかけて10日間から14日間ルゴールを使用した。以後メチマゾール 30 mg を開始した。しかし同薬により血球減少が出現したため、プロピルサイオユラシル 150 mg に変更した。入院 5 カ月後に、突然けいれんと意識障害が出現し、腰椎穿刺、脳波、脳血流シンチグラフィ、頭部CTなどの検査所見よりヘルペス脳炎と診断された。アラセナー-A を 1 グール投与し、同疾患は軽快した。Graves 病においては、その後一時的に甲状腺ホルモン値の上昇を認めるなど安定せず、さらに再び白血球減少が出現したため、結局入院 8 カ月後に放射性ヨード療法を施行した。その後、現在も甲状腺機能は治療なしに正常化している。

考 察

我々が経験した、出産半年後に IDDM と Graves 病を同時に発症した一例を報告した。この症例では、自己免疫性甲状腺疾患と IDDM の合併が主で、Neufeld ら¹⁾により提唱された多発性自己免疫症候群 Type III (PGA 症候群 Type III) にあたる。この症候群では、悪性貧血、重症筋無力症、原発性胆汁性肝硬変症、尋常性白斑、膠原病を合併する事があるが、本例ではこれらの合併は認められなかった。

IDDM と自己免疫性甲状腺疾患との関連についてみると、Gray ら²⁾は IDDM 445 例中 Graves 病の合併が 23 例、5.2% と報告している。また、本邦では、日比ら³⁾の全国調査によると、IDDM 1572 例中 14 例、0.89% で Graves 病を、16 例、1.02% で橋本病を合併していた。また、岡ら⁴⁾は IDDM との合併率は、Graves 病 0.4

%, 橋本病1.2%としている。これらの合併率は、自己免疫性甲状腺疾患の有病率の0.1%に比べると高い頻度である。

HLA type に関しては、PGA 症候群 type III と DR 5 との関連が示唆されているが、本例では、A 24, Bw 54, Cw 1, DR 4, DRw 8 であった。自己免疫性甲状腺疾患と糖尿病が合併している場合、その糖尿病が IDDM かインスリン非依存型糖尿病 (NIDDM) かのいずれであるかは、糖尿病の病態ならびに遺伝歴と、HLA type の検索が鑑別上の参考になると考えられる^{5),6)}。

本例では出産後約3カ月より、動悸、全身倦怠感を認め、IDDM と Graves 病が発症し、徐々に両疾患が増悪したと考えられた。妊娠前および妊娠中には、顕性の糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患はなかったが、潜在性に両者が存在していた可能性がある。これらの潜在性自己免疫疾患は出産2~4カ月後に、増悪によって顕性化する事が言われている⁷⁾。これは、妊娠時の生理的免疫抑制が産後により消失し、その反跳現象で潜在性自己免疫疾患の増悪、発症がみられるものと考えられている。産後 Graves 病を発症する頻度は、Amino ら⁸⁾ の報告によると、産後婦人の0.15%に認められるが、我々の経験した産後に IDDM と Graves 病を同時に発症した症例はこれまでに報告されていない。

次に、当科で1973年12月から1992年12月に経験した17例の自己免疫性甲状腺疾患と糖尿病の合併症例について検討した。その17例の内訳は男性5例、女性12例であり、平均年齢は56.1歳であった。糖尿病の病型は **Table 1** に示すように IDDM 2例、NIDDM 14例、Graves 病による二次性糖尿病が1例であり、平均発症年齢は IDDM 22.5歳、NIDDM 46.1歳であり、IDDM が若年であった。甲状腺疾患は Graves 病11例 (42.2歳)、橋本病6例 (60.1歳) であった。**Table 2** に示すように IDDM と自己免疫性甲状腺疾患の合併は2例で、うち1例が Graves 病であった。両疾患と家族歴の関係をみると、糖尿病の家族歴は IDDM の2例中2例であった。IDDM と自己免疫性甲状腺疾患が合併した場合

Table 1. Incidence of diabetes mellitus type in 17 patients

Type	No. of patients	onset age	
IDDM	2	22.5	(17~28)
NIDDM	14	46.1	(16~64)
Other	1	47.5	(47.5)
Total	17	43.4±14.7	(16~64)

(from Dec. 1973 to Dec. 1992 in our division)

Table 2. Frequency of association with diabetes mellitus and thyroid disease

Thyroid diseases DM	Graves' disease	Hashimoto's disease
IDDM	1	1
NIDDM	9	5
Other	1	0

(from Dec. 1973 to Dec. 1992 in our division)

Table 3. Family history

	number of cases/total cases
*Number of cases with a family history of diabetes mellitus	9 / 17
IDDM	2 / 2
NIDDM	7 / 14
*Number of cases with a family history of thyroid diseases	1 / 17

(from Dec. 1973 to Dec. 1992 in our division)

の家族歴の頻度は、これまで報告されている成人発症 IDDM の家族歴の頻度⁹⁾ よりも高率である可能性が考えられた。また、NIDDM の14例中7例に糖尿病の家族歴が認められ、甲状腺疾患では17例中1例のみに自己免疫性甲状腺疾患の家族歴が認められた (**Table 3**)。これは、従来の自己免疫性甲状腺疾患患者における Graves 病、橋本病の家族歴保有者の割合^{6),10)} に比すと少ない。

一般に、Graves 病と糖尿病が同時に発症すると、糖尿病はケトosisの傾向を示すことが多い。我々の経験した17例の自己免疫性甲状腺疾患と糖尿病の合併症例のうち、2例は同時発症であり、ケトosisがみられた。うち1例は呈示した本症例であり、他の1例は NIDDM であった。その2例において甲状腺機能が正常化しても糖尿病治療におけるインスリン投与量は、Graves 病非合併例よりも多く、頻回注射が必要であった。

ま と め

症した1例を経験した。その文献的考察と当科での糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患の合併例について合わせて報告した。

出産半年後に IDDM と Graves 病を同時に発

文 献

- 1) Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM: Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 60: 355-362, 1981
- 2) Gray RS, Clarke BF: Primary autoimmune diabetes mellitus. *Br Med J* 2: 1715, 1978
- 3) 日比逸郎, 田苗綾子, 一色 玄, 北川照男, 土屋 裕, 丸山 博, 松浦信夫: 18歳以下で発症した若年型(インスリン依存型)糖尿病の日本における現状—全国実態調査報告第1報—. *ホルモンと臨床* 30: 981-992, 1982
- 4) 岡 暢之, 野津和巳, 野手信哉, 鍋谷 登, 久野昭太郎, 桜美武彦: 糖尿病および自己免疫性甲状腺疾患における抗膵島細胞抗体の臨床的意義. *日本内科学会誌* 76: 802-809, 1987
- 5) 戒能幸一, 後藤義則, 宮川 勉, 貴田嘉一, 松田 博, 屋敷伸治, 井上博雄, 三村悟郎, 青野繁雄, 一色 玄, 中村幸二, 辻 公美, 小林哲郎, 園田俊郎: 日本人 NIDDM と HLA-自己免疫との関連について—. *ホルモンと臨床* 33: 485-490, 1985
- 6) 玉井 一, 森田哲也, 石元順子, 隅 寛二, 品川裕利, 笹月健彦, 長瀧重信: Graves 病発症における遺伝的背景. *ホルモンと臨床* 37: 885-891, 1989
- 7) Amino N: Postpartum autoimmune endocrine syndromes. *In Autoimmune Endocrine Disease*, ed by TF Davies, John Wiley & Sons, New York, 1983, pp 247-272
- 8) Amion N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, Ibaragi K, Kumahara Y, Miyai K: High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *New Eng J Med* 306: 849-852, 1982
- 9) 松田文子, 葛谷 健: 成人発症の I 型糖尿病の臨床的特徴の分析. *糖尿病* 28: 1331-1333, 1989
- 10) Tamai H, Uno H, Hirota Y, Matsubayashi S, Kuma K, Matsumoto H, Kumagai LF, Sasazuki T, Nagataki S: Immunogenetics of Hashimoto's diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 62-66, 1985