

慢性甲状腺炎, 原発性胆汁性胆管炎の経過中に 緩徐型 I 型糖尿病を発症した多腺性自己免疫 症候群 (APS) 3 A 型の 1 例

なが み はる ひこ 1) 田 ばら ひで き 1) せ しも たつ ゆき 1)
長 見 晴 彦 1) 田 原 英 樹 1) 瀬 下 達 之 1)
さ とう ひろし 1) あら がき まさ とし 1) ひろ せ まさ ひろ 1)
佐 藤 博 1) 新 垣 昌 利 1) 廣 瀬 昌 博 1)
ゆう き み か 2) こま ざわ よし のり 2)
結 城 美 佳 2) 駒 澤 慶 憲 2)

キーワード：多腺性自己免疫症候群, 緩徐型 1 型糖尿病, 慢性甲状腺炎,
原発性胆汁性胆管炎

要 旨

今回, 緩徐型 1 型糖尿病, 慢性甲状腺炎, 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) を併発した多腺性自己免疫症候群 (APS) 3 A 型を経験したので報告する。症例は 84 歳女性。約 20 年前に軽度の肝機能障害, IgM 上昇, 抗ミトコンドリア M2 抗体陽性のため肝生検の結果 PBC と診断されウルソデオキシコール酸を内服していたが, その 6 年後に甲状腺腫大を指摘され抗 TPO 抗体, 抗 Tg 抗体陽性, 超音波検査で中等度甲状腺腫大を認めたため, 慢性甲状腺炎 (橋本病) と診断され, 以後甲状腺ホルモン剤を内服していた。2021 年 X 月 X 日より耐糖能異常が出現し血糖コントロール不良のため他病院にて加療中であったが家人の自己都合で当院へ紹介入院となった。入院時検査にて抗 GAD 抗体陽性, 抗 IA-2 抗体陰性でありグルカゴン負荷試験において Δ CPR: 0.88 ng/mL と内因性インスリン分泌能は保持されていたため緩徐型 1 型糖尿病と診断した。本症例は副腎皮質機能不全症状を認めなかったが上記 3 疾患の併存より多腺性自己免疫症候群 (APS 3 A 型) と診断した。本邦では APS 3 A 型症例の報告は文献検索では 7 例のみであり極めて稀な疾患である。その発症機序における疾患感受性遺伝子としてはヒト白血球抗原 (Human Leucocyte Antigen, HLA class II) が最も重要と考えられているが, 今回は検査は未施行であり詳細については不明である。

Haruhiko NAGAMI et al.

1) 出雲徳洲会病院総合診療科

2) 出雲徳洲会病院消化器内科

連絡先: 〒699-0631 島根県出雲市斐川町直江3964-1

出雲徳洲会病院 総合診療科

はじめに

多腺性自己免疫症候群 (Autoimmune

Polyendocrine Syndrome, APS) 3型は自己免疫性甲状腺疾患に自己免疫性 Addison 病以外の自己免疫性疾患を伴った疾患である。その分類は合併する自己免疫疾患の臓器別により 3A 型 (内分泌疾患), 3B 型 (消化器疾患), 3C 型 (皮膚/造血器/神経疾患), 3D 型 (膠原病/血管炎) の 4 型に分類され, 同時に併存する他疾患も多彩である。APS 3 型の中でも自己免疫性甲状腺疾患と 1 型糖尿病が合併する 3A はその発生頻度が最も多いが, APS 3A に原発性胆汁性胆管炎 (Primary Biliary cholangitis, PBC) を併発した症例は極めて稀である。これまで 1 型糖尿病, 慢性甲状腺炎に PBC を合併した APS 3A 型は本邦の文献検索上 7 例のみであり, 自験症例の詳細内容報告と文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者: 84 歳女性

主訴: 体重減少 (41kg: 健康時 49kg), 口渴

既往歴: 慢性甲状腺炎 原発性胆汁性胆管炎 本態性振戦

家族歴: 糖尿病・自己免疫疾患などなし

現病歴: 約 20 年前に肝機能障害があり精査の結果, PBC と診断されウルソデオキシコール酸を継続内服していた。PBC の治療開始後 6 年目に両側甲状腺腫大を指摘され精査の結果, 慢性甲状腺炎 (橋本病) にともなう甲状腺機能低下症と診断された。さらに本患者は当院来院 4 年前より耐糖能異常を指摘されていた。血糖コントロールは他病院にて加療中であったが患者の家族の自己都合により当院へ紹介入院となった。受診時の随時血糖は 266mg/dl, HbA1c は 9.5% と高値であった。

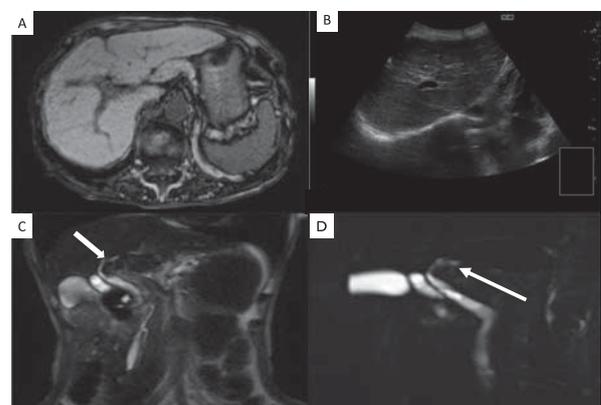
入院時現症:

眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄染なし, 中等度甲

状腺腫大あり, 胸腹部: 異常なし, 四肢: 浮腫や関節腫脹・圧痛なし, 足背動脈触知良好, 足底胼胝や潰瘍なし, 深部腱反射低下や減弱はなく眼底検査にて糖尿病網膜症は認めなかった。

入院時検査所見:

血液検査にて胆道系優位の軽度肝機能障害と脂質異常症を認め, IgM 上昇, 抗ミトコンドリア M2 抗体は陽性であった。PBC については約 20 年前に X 病院にて肝生検が行われており, その時の病理組織所見が胆管周囲リンパ球浸潤と慢性非化膿性破壊性胆管炎 (chronic nonsuppurative destructive cholangitis, CNSDC) の結果から PBC と診断されていた。また今回入院時の上腹部エコーや上腹部 MRI 検査では肝右葉萎縮と肝左葉の代償性肥大を認め, 軽度肝硬変の状態にあった。単純 MRCP 検査では左肝内胆管の部分的狭窄・拡張を認め PBC に合致する所見であった (図 1)。甲状腺機能関連検査ではチラージン S 内服により遊離トリヨードサイロニン (FT3), 甲状腺刺激ホルモン (TSH), 遊離サイロキシン (FT4) は正常範囲内にあったが抗甲状腺ペルオキシダーゼ (抗 TPO) 抗体・抗サイログロブリン (抗 Tg) 抗体はともに陽性であり, さらに甲



A: MRI 像 B: 腹部エコー像 C, D: MRCP 像

図 1



甲状腺エコー(横断像):両側性甲状腺腫大を認める

図 2

甲状腺超音波検査にて中等度甲状腺腫大も認め(図2)慢性甲状腺炎の状態にあった。糖尿病関連検査ではHbA1c:9.6%,空腹時血糖:266mg/dlであり,抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ(抗GAD)抗体>2000U/MIは高値であり,抗インスリンノーマ関連蛋白2(抗IA-2)抗体は5.9U/mLと正常であった。内因性インスリン分泌能はグルカゴン負荷試験でΔCPR0.98ng/mL(負荷前値:0.86ng/mL,負荷6分後:1.84ng/mL),1日尿中CPR71.3μg/dayと低下傾向であったがインスリン依存状態はなく臨床症状出現から診断までの期間も考慮すれば自験例は緩徐進行型1型糖尿病と診断した。なお自験例の血中コルチゾールは正常範囲内で副腎皮質機能不全は認めなかった。以上の結果より自験例は慢性甲状腺炎に緩徐型1型糖尿病,PBCを合併したAPS3A型と診断した。なお本疾患の発症機序として重要因子であるヒト白血球抗原(Human Leucocyte Antigen, HLA)の検索は行っていない。自験例の入院時血液検査値の概要を表1に示す。

経過:

入院後より緩徐型1型糖尿病に対しては食事療法,インスリン強化療法(basal-bolus療法),フォシーガ10mg内服加療を行い血糖も徐々に安定し

表 1

入院時検査所見		
<血算>	<凝固>	<肝機能・自己免疫関連>
W.B.C 3,300/μL	APTT 29.9sec	IgG 1045mg/dL
R.B.C 389×10 ⁴ /μL	PT 98.1sec	IgA 185mg/dL
Hb 12.9g/dL		IgM 276mg/dL
Ht 39.9%		C3 110mg/dL
PLT 12.7×10 ⁴ /μL		C4 18mg/dL
	<糖代謝>	抗核抗体 <40
	HbA1c 9.5%	抗ds/DNA抗体 陰性
	FPG 266mg/dl	抗SS-A/Ro抗体 1.1U/ml
	CPR 1.2ng/ml	抗SS-B/La抗体 <0.1U/ml
<生化学>	抗GAD抗体 >2000U/ml	
AST 29U/L	抗IA-2抗体 <0.6U/ml	
ALT 21U/L	ICA <1.25IDF UNITS	
LDH 258U/L	ZnT8抗体 <10U/ml	抗ミトコンドリアM2抗体 210.1倍
ALP 87U/L		HBs抗原 陰性
yGTP 27U/L		HCV抗体 陰性
T-Bil 0.2mg/dL	<グルカゴン負荷試験>	ヒアルロン酸 138.0ng/ml
ChE 228U/L	CPR 0min 0.77ng/dL	
TP 6.7g/dl	CPR 6min 1.45ng/dL	<副腎皮質関連>
Alb 4.0g/dl		ACTH 9.0pg/dL
Cr 0.52mg/dl	<糖尿検査>	コルチゾール 6.1μg/dL
BUN 9.6mg/dl	CPR 58.7μg/day	
Na 139mEq/L	蛋白 0.03g/day	
K 4.5mEq/L	alb/Cr 18.8mg/g/Cr	
Cl 100mEq/L		
Ca 9.1mg/dL	<甲状腺関連>	
IP 2.9mg/dL	TSH 2.59μU/mL	
TG 77mg/dL	FT3 2.6pg/mL	
T-cho 131mg/dL	FT4 1.3ng/mL	
L-cho 36mg/dL	抗TPO抗体 139.0IU/mL	
CPK 441U/L	抗Tg抗体 193.0IU/mL	
CRP <0.01mg/dL	抗TSH受容体抗体 <0.2IU/L	

てきた。なお口渴症状についてはインスリン強化療法開始後血糖が安定してから徐々に症状も安定し口渴は消失した。患者は血糖コントロール良好となったが家人の都合で他県に転居のため第50病日に軽快退院した。またフォシーガ10mg内服の為に体重減少を認め入院後30日目に体重39.8kgまで減少したが,その後体重増加は減少することなく退院時の体重は40.3kgで安定していた。なお本患者においては糖尿病合併症の細小血管障害,大血管障害は認めなかった。またPBCに対してはウルソデオキシコール酸300mg/日内服を,慢性甲状腺炎については甲状腺ホルモン剤を内服継続し,胆道系酵素,甲状腺機能ともに正常範囲内で推移した。

考 察

APSは1980年にNeufeldら¹⁾によって内分泌臓器を含む複数臓器の自己免疫疾患を合併する症候群として提唱された概念である。現在,本症候群は発現する疾患の組み合わせにより,特発性Addison病に副甲状腺機能低下症と皮膚カンジダ症を伴う1型,特発性Addison病に自己免疫

性甲状腺疾患または1型糖尿病を合併する2型、自己免疫性甲状腺疾患に特発性 Addison 病以外の自己免疫性内分泌疾患を合併する3型、および特発性 Addison 病に1~3型以外の自己免疫性内分泌疾患を合併する4型に分類されている(表2)。この中で APS 3型は Betterle ら²⁾によって4分類されているが、それらの疾患は亜型分類に関わらず臨床症状も多種多様であり、それぞれの共通点や差異などは不明瞭である。

特に APS 3型の亜型の中でも自己免疫性甲状腺疾患と1型糖尿病を合併した3A型の頻度は最も多い。この事は日本人1型糖尿病における自己免疫性甲状腺疾患の合併率が2~11%とされている事からも裏づけされる³⁻⁴⁾。また3A型にみられる1型糖尿病の中でも急性発症1型糖尿病に比べ緩徐進行型1型糖尿病症例に甲状腺疾患の合併率が高いとされ、抗 GAD 抗体値も高値であると報告されていることから⁵⁾、緩徐進行型1型糖尿病症例と甲状腺疾患の発症に共通の免疫学的機序の関連性が示唆される。APS 3型発症には複数の遺伝因子と、ウイルス感染などの環境因子が関与するとされているが、その疾患感受性遺伝子としては HLA class II, CTLA-4 (Cytotoxic T

Lymphocyte Antigen-4), PTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type22) などが挙げられている⁶⁾。この中でも HLA class II が最も重要であり、Huber ら⁷⁾は発症に関する仮説を次のように挙げている。①自己免疫性甲状腺疾患と1型糖尿病に関連した HLA class II 分子が、強い連鎖不均衡のため一緒に抗原提示細胞に発現する。② HLA class II 分子と T 細胞受容体との結合に必要なアミノ酸が同じである点を指摘している。また Hashimoto ら⁸⁾は APS 3型の疾患感受性 HLA class II のハプロタイプについて1型糖尿病と橋本病合併例、1型糖尿病とバセドウ病合併例、橋本病単独症例、バセドウ病単独症例でそれぞれ解析を行ない、それぞれの疾患の組み合わせ別にハプロタイプが異なることを報告している。一方、PBC の疾患感受性遺伝子として HLA DR 8 が本邦で報告されているが⁹⁾、本症例では検査は未施行であり詳細は不明である。なおこれまで本邦で報告された慢性甲状腺炎、1型糖尿病、PBC の合併報告例を表3に示した。これらの報告例をまとめると年齢的には中年~高齢女性に多く、1型糖尿病の病型は全例が緩徐進行1型糖尿病であり、併発疾患としてシェーグレ

表 2

多腺性自己免疫症候群(APS)の病型分類				
APS	1型	2型	3型	4型
主要構成疾患	Addison病 副甲状腺機能低下症 カンジダ症	Addison病 1型糖尿病 自己免疫性甲状腺疾患	自己免疫性甲状腺疾患 3A型 1型糖尿病 3B型 悪性貧血 3C型 白癩症・脱毛症	Addison病
付随疾患	1型糖尿病 性腺機能低下症 悪性貧血 吸収不良症候群 脱毛症	性腺機能低下症 特異性血小板減少性紫斑病 重症筋無力症 パーキンソン病 白癩症	吸収不良症候群 性腺機能低下症 重症筋無力症 サルコイドーシス シェーグレン症候群	性腺機能低下症 吸収不良症候群 自己免疫性下眼体炎 自己免疫性肝炎 悪性貧血

自己免疫性甲状腺疾患3型の分類

3A型(内分泌疾患)	3B型(消化器疾患)	3C型(皮膚/造血器/神経疾患)	3D型(膠原病/血管炎)
1型糖尿病 インスリン自己免疫症候群 リンパ球性下垂体炎 早発閉経不全	萎縮性胃炎 悪性貧血 セリアック病 炎症性腸疾患 自己免疫性肝炎 原発性胆汁性肝硬変 原発性硬化性胆管炎	白癩、脱毛症 特異性血小板減少症 自己免疫性溶血性貧血 抗リン脂質抗体症候群 重症筋無力症 多発性硬化症	全身性エリテマトーシス 混合型結核病 関節リュウマチ 強皮症 シェーグレン症候群 血管炎

表 3：自験10症例の詳細を示す

報告者(年)	症例	慢性甲状腺炎 (発症年齢)	I 型糖尿病 (発症年齢)	PBC (発症年齢)	合併症 (発症年齢)
1: 澤野ら 1989年	58歳 女性	51歳	53歳 SPIDDM	58歳	血小板減少性紫斑病 51歳
2: 竹内ら 2004年	78歳 女性	78歳	76歳 SPIDDM	72歳	シェーグレン症候群 72歳
3: 唐澤ら 2006年	65歳 女性	30歳	65歳 SPIDDM	63歳	シェーグレン症候群 65歳
4: 中野ら 2007年	75歳 女性	75歳	T2DM (73歳) →SPIDDM (75歳)	75歳	シェーグレン症候群 75歳
5: 岡崎ら 2015年	70歳 女性	68歳	70歳 SPIDDM	69歳	
6: 中野ら 2017年	59歳 女性	59歳	T2DM (49歳) →SPIDDM (59歳)	49歳	
7: 渡邊ら 2017年	69歳 女性	69歳	69歳 SPIDDM	69歳	
8: 自験例 2023年	83歳 女性	68歳	81歳 SPIDDM	59歳	

慢性甲状腺炎、1型糖尿病、原発性胆汁性胆管炎(PBC)を併発した本邦報告例
SPIDDM (Slowly Progressive Insulin Dependent Diabetes Mellitus)、T2DM (Type 2 Diabetes Mellitus)

ン症候群の合併率が高い傾向にあった。しかしながら疾患の発症順序に一定の傾向は認めなかった^{10, 11)}。APS 3 A を含む APS 疾患群の病因についてはいまだに不明な点も多く本症候群の共通点や差異、また発症機序の解明のため、今後も遺伝的背景や臨床像など詳細な検討が必要と考える。

なお本論文の要旨は第27回日本病院総合診療医

学会学術総会 (2023年8月26-27日, 東京) において発表した。

最後にこのような貴重な症例をご紹介いただいた雲南市立病院内科 山根史子先生に深謝いたします。

利益相反 なし

文 献

- 1) Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr* (1980) Ann 9: 154-162
- 2) Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). (2003) *Acta Biomed* 74: 9-33
- 3) Mimura G, Kida K, Matsuura N, et al: Immunogenetics of early-onset insulindependent diabetes mellitus among the Japanese: HLA, Gm, BF, GLO, and organ-specific autoantibodies. *J. D. S. study. Diabetes Res Clin Pract* (1990) 8: 253-262
- 4) 大崎芳典, 川井紘一, 本橋しのぶ, 他日本人における1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患—合併頻度とその発症様式—. *糖尿病* (2009) 52: 887-893
- 5) Dittmar M, Kahaly GJ. Genetics of the autoimmune polyglandular syndrome type 3 variant. *Thyroid* (2010) 20: 737-743
- 6) Maeda T, Onishi S, Saibara T, et al. HLA DRw8 and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* (1992) 103: 1118-1119
- 7) Huber A, Menconi F, Corathers S, et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* (2008) 29: 697-725
- 8) Hashimoto K, Maruyama H, Nishiyama M, et al. Susceptibility alleles and haplotypes of human leukocyte antigen DRB1, DQA1, and DQB1 in autoimmune polyglandular syndrome type III in Japanese population. *Horm Res* (2005) 64: 253-260
- 9) Onishi S, Sakamaki T, Maeda T, et al. DNA typing of HLA class II genes; DRB1*0803 increases the susceptibility of Japanese to primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* (1994) 21: 1053-1060
- 10) 岡崎裕介, 赤木晴菜, 黒田麻実, ほか 原発性胆汁性肝硬変, 橋本病を合併し緩徐進行1型糖尿病と診断された自己免疫性多内分泌腺症候群3型の1例. *日内分泌会誌* (2015) 91: 272
- 11) 丸田輝太郎, 高橋一久, 山本一帆, 他原発性胆汁性肝硬変及び慢性甲状腺炎に合併した緩徐進行1型糖尿病の1例. *糖尿病* (2017) 60: 635-636 多腺性自己免疫症候群 (APS) 3型の1例