

出産後インスリン依存性糖尿病とバセドウ病を同時に発症した1例

江森 哲郎, 松木 道裕, 津島 公, 米田 正也, 尾山 秀樹, 西田 聖幸, 堀野 正治

出産後6カ月にバセドウ病とインスリン依存性糖尿病を同時に発症した1例を報告した。自己抗体では、抗ラ氏島抗体、抗核抗体、抗サイログロブリン抗体、抗マイクロソーム抗体、TSH受容体抗体が陽性であった。出産後の免疫学的変動が二つの疾患の発生に関与していると考えられた。

(平成元年8月28日採用)

A Case of Postpartum Graves' Disease with Insulin Dependent Diabetes Mellitus

Tetsuro Emori, Michihiro Matsuki, Kou Tsushima, Masaya Yoneda, Hideki Oyama, Seikoh Nishida and Masaharu Horino

A case of postpartum Graves' disease with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) was reported. Autoimmune antibodies; islet cell antibody (ICA), antinuclear antibody, antithyroglobulin antibody, antithyroid microsomal antibody and TSH binding inhibitory immunoglobulin were detected. The accelerated autoimmune response in postpartum was considered to be related to the pathogenesis of Graves' disease and IDDM. (Accepted on August 28, 1989) *Kawasaki Igakkaishi* 15(3): 528-531, 1989

Key Words ① Graves' disease ② IDDM ③ Autoimmune

はじめに

インスリン依存性糖尿病(以下 IDDM と略す)の発症に自己免疫機序が関与していることについては、多くの報告があり、IDDM にくつかの自己免疫疾患が合併することも知られている。また妊娠、出産にともなう免疫学的変動により出産後に種々の甲状腺疾患の発生が多いことが明らかにされている。

我々は今回、出産6カ月後に IDDM とバセ

ドウ病を同時に発症したと思われる症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 28歳, 女性
主 訴: 口渇, 体重減少
既往歴: 特記することはない
家族歴: 父方の祖母が糖尿病
甲状腺疾患なし

現病歴：1988年2月5日第2子を出産した。妊娠中に尿糖、高血糖を指摘されたことはなかった。出産後特に問題はなかったが、8月中旬より口渇が出現し、急速な体重減少（約2カ月間で9kgの減少）に気付いた。近医を受診し、血糖443 mg/dl, FT₄ 11.0 ng/dl, FT₃ 36.2 pg/mlを指摘され、糖尿病とバセドウ病として中間型インスリン16U, メチマゾール30 mg, プロプラノロール30 mgの投与を開始されたが、9月2日頃より急性扁桃腺炎を発症し、発熱、著明な脱水状態とケトーシスをきたして、9月5日当院内内分泌内科へ入院となった。

入院時身体所見：意識状態は軽度傾眠傾向であった。身長162 cm, 体重35 kg, 血圧160/82 mmHg, 脈拍120/min 整, 体温37.4°C 口腔

及び皮膚は著明に乾燥。扁桃腺は肥大しており発赤を認めた。最大横径7.5 cm, 弾性硬のびまん性甲状腺腫を触知し、血管性雑音を聴取したが眼球突出は明らかではなかった。心尖部に収縮早期雑音(3/6)を聴取したが胸部、腹部に異常所見はなかった。

入院時検査成績 (Table 1)

血糖値930 mg/dl, 尿糖(卅), 尿中ケトン体(卅), 血漿 Na 154 mEq/l, 血漿浸透圧352 mOsm/l, ケトーシスと高浸透圧性脱水を示した。心電図では洞性頻脈が認められた。また、白血球増多は認められなかったがCRPが軽度上昇しており急性扁桃腺炎を反映しているものと考えられた。

入院後経過

身体所見, 検査成績より著明な脱水とケトーシスをともなった糖尿病とバセドウ病と判断し、大量輸液と速効型インスリンの持続点滴(5U/hr)を開始し、メチマゾール40 mg, ルゴール液, プロプラノロール60 mgの内服投与を行った。入院時の検査所見でT₄, T₃が正常化しているのは前医での抗甲状腺剤による治療のためと考えられた。

入院第2病日には、血漿 Na, 血漿浸透圧ともに正常化し、血糖値も200 mg/dl以下に低下し、尿中ケトン体も陰性化した。また頻脈, 発熱も改善した。入院後1週間目より中間型インスリンの二分割投与(朝16U, 夕4U)に変更したが、食後血糖が300 mg/dlを超えることがあり、血糖のコントロールは非常に困難であった。尿中Cペプチドの排泄は4.3 μg/dayと低値であることから、自己のインスリン分

Table 1. Laboratory data on admission

| | |
|---------------------------------------|---------------------------|
| 1) Hemogram | 2) Urinarysis |
| RBC 421×10 ⁴ /μl | protein (-) |
| Ht 36.8% | glucose (卅) |
| WBC 5100/μl | acetone (卅) |
| PLT 21.9×10 ⁴ /μl | |
| 3) Blood chemistry | |
| Alb 3.3 g/dl | Crn 0.5 mg/dl |
| Glb 2.8 g/dl | BUN 21 mg/dl |
| BS 930 mg/dl | Na 154 mEq/l |
| T. bil 0.7 mg/dl | K 3.5 mEq/l |
| ALP 105 IU/l | Cl 108 mEq/l |
| Cho 100 mg/dl | Osm 352 mOsm/l |
| GPT 19 IU/l | HbA _{1c} 10.5% |
| GOT 15 IU/l | |
| 4) Blood gas | |
| pH 7.40 | |
| Pco ₂ 40.9 mmHg | |
| Po ₂ 86.2 mmHg | |
| HCO ₃ 25.3 mEq/l | |
| 5) Thyroid function | |
| T ₄ 9.6 μg/dl | FT ₄ 3.2 ng/dl |
| T ₃ 100 ng/dl | FT ₃ 4.9 pg/ml |
| TSH < 0.05 μIU/ml | |
| ¹²⁵ I thyroid uptake 73.9% | |
| TRH 負荷試験 | |
| 前-120分後 すべて TSH 0.05 μIU/ml | |
| 以下と反応なし | |
| Thyroid scintigraphy | |
| 両葉びまん性腫大 | |

Table 2. Autoimmune antibodies

| |
|-----------------------|
| ICA (+) |
| ICSA (±) |
| 抗核抗体 1:16 |
| 抗DNA抗体 (-) |
| 抗サイログロブリン抗体 1:1600 |
| 抗マイクログロブリン抗体 1:1600 |
| 抗ミトコンドリア抗体 (-) |
| TSH受容体抗体 (TBII) 48.3% |

泌が強く障害されていることが予想された。また、比較的若年齢で発症していることから IDDM が考えられたため、各種の自己抗体の検索を行った (Table 2)。抗ラ氏島抗体 (以下 ICA と略す) が陽性で、同時に抗核抗体、抗サイログロブリン抗体が陽性であった。その後、甲状腺機能はメチマゾール投与により改善傾向を示し、TBII (TSH binding inhibitory immunoglobulin) も低下した。糖尿病の三大合併症は特に認めなかった。

考 察

IDDM は発症時に ICA, ICISA が陽性であることが多く、また抗甲状腺抗体、抗胃壁細胞抗体などの臓器特異抗体の増加がみられることがあり、発症に自己免疫の関与が考えられている。IDDM と甲状腺疾患の合併は、Gray らの報告によると IDDM の 5~8% に甲状腺疾患が認められるとされている。¹⁾ また、糖尿病と甲状腺疾患の合併例では、同時発症が 10% 程度あると Cooppan らは報告している。²⁾ しかし Riley らは 20 歳以前に発症した IDDM の患者に対する抗マイクロゾーム抗体、抗胃壁細胞抗体の経時的検索で抗体陽性率は IDDM の罹病期間によって変化はなかったとしており、IDDM では他の自己免疫疾患の病的機序も同時に起こるが臨床的に顕在化する時期はそれぞれの疾患の特徴により異なるのではないかとしている。³⁾

また、糖尿病に甲状腺機能亢進症が合併した場合血糖のコントロールが不良となり、ケトアシドーシスを発症しやすくなることが知られている。^{2), 4)} 甲状腺機能亢進症では糖新生が亢進しており、インスリン分解は促進され、交感神経緊張がみられる。また、脂肪の動員が促進され蛋白異化も亢進しており、つまりケトアシドーシスが発症しやすい状態だといえる。⁴⁾ さらに糖代謝異常が急速に進行する IDDM と甲状腺機能亢進症合併例では、症状発現が早く診断までの

期間が他の場合より短くなると Gray らは報告している。⁵⁾

この症例では当科入院時に血清 T_4 , T_3 が正常域であったが甲状腺シンチでびまん性に取り込みがあり、TRH 負荷試験で TSH が抑制されており、また TBII が上昇していることからバセドウ病が存在することは明らかであり、入院時の高血糖には甲状腺機能亢進症が関与していたことは間違いないと考えられる。

出産後は生理的な免疫学的変動が著しい時期で、妊娠中の免疫反応の抑制された状態が一旦に消失し、その“はねかえり”として出産後各種免疫反応の亢進が発生するとされている。そして特に、甲状腺疾患の増悪及び発症が多いことが知られており、一般出産後女性の 5.5%~7.1% に甲状腺機能異常がみられる。⁶⁾⁻⁹⁾

網野らの報告によると、出産後 3 カ月でみられる甲状腺機能異常は、一過性甲状腺中毒症と一過性甲状腺機能低下症がほとんどであり、病因としては autoimmune thyroiditis が考えられている。出産後 7 カ月の時点では一般出産後女性における甲状腺機能異常の出現率が低下し、一過性甲状腺機能低下症の占める割合が大きくなる。永続性甲状腺中毒症または、機能低下症の頻度は低く、バセドウ病の出産後発症は一般出産後女性の約 0.16% としている。¹⁰⁾ また、バセドウ病の出産後発症の時期については、出産後 5~6 カ月が多いとしており、Jansson⁸⁾ らも同様に報告している。

この症例では出産後に IDDM とバセドウ病を同時に発症した可能性が高いと考えられるが、バセドウ病の発症時期は網野らの報告に一致している。

ま と め

出産 6 カ月後に IDDM とバセドウ病を同時に発症し、その発症機序に出産後の免疫学的変動が関与していると考えられた 1 例を報告した。

文 献

- 1) Gray, R. S.: Prevalence of subclinical thyroid failure in insulin dependent diabetes. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 50 : 1034—1037, 1980
- 2) Cooppan, R.: Hyperthyroidism and diabetes mellitus. *Arch. intern. Med.* 140 : 370—373, 1980
- 3) Riley, W. J., Winer, A. and Goldstein, D.: Coincident presence of thyrogastric autoimmunity at onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 24 : 418—421, 1983
- 4) Ingber, S. H.: Thyroid storm or crisis. *In* *The thyroid*. 4th ed. New York, Harper and Hargerstown. 1978, pp. 800—804
- 5) Gray, R.S.: The clinical features of diabetes with coexisting autoimmune thyroid disease. *Diabetologia* 26 : 602—606, 1981
- 6) Amino, N., Tanizawa, O. and Mori, H.: Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 55 : 108—111, 1982
- 7) Amino, N., Mori, H. and Iwatani, Y.: High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 306 : 849—852, 1982
- 8) Jansson, R.: Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 58 : 681—687, 1984
- 9) Walfish, P. G.: Postpartum hyperthyroidism. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 14 : 417—422, 1985
- 10) 網野信行：出産後自己免疫性甲状腺症候群；バセドウ病の発症について。 *ホルモンと臨* 35 : 261—265, 1987