糖尿病と原発性甲状腺機能低下症を伴った 特発性副甲状腺機能低下症の一例

三重大学医学部第三内科学教室¹⁾, 国立津病院内科²⁾

住 田 安 弘¹⁾, 松 村 正 保¹⁾, 後 藤 浩 之¹⁾, 村 田 和 也¹⁾,
土 橋 健¹⁾, 三 崎 盛 治²⁾, 嶋 照 夫¹⁾

A Case of Idiopathic Hypoparathyroidism Associated with Primary Hypothyroidism and Diabetes Mellitus

Yasuhiro SUMIDA, Masayasu MATSUMURA, Hiroyuki GOTO,
Kazuya MURATA, Ken TSUCHIHASHI,
Moriharu MISAKI* and Teruo SHIMA

Third Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine

*Department of Internal Medicine, Tsu National Hospital

A 50-year-old man was admitted to our hospital for the evaluation of hypocalcemia and the treatment of diabetes mellitus. Seven months before admission, he sometimes felt thirst and polyuria, and 4 months before admission, he went to a doctor to check his blood glucose and was diagnosed as having diabetes mellitus which had suddenly developed. At that time he was treated with sulfonylurea, but his diabetic control was very poor.

At the time of admission to our hospital, the patient's serum calcium (Ca) level was 5.7mg/dl, phosphorus (P) 5.0mg/dl, and fasting blood glucose 308mg/dl, but urinary ketone bodies were not detected. High sensitive assay of parathyroid hormone (HS-PTH), intact PTH, and C-terminus PTH concentrations were under the level of detection. TSH level was slightly high ($6.1 \mu \text{U/ml}$) with positive antimicrosomal and antithyroglobulin antibodies but thyroid hormone levels were within normal limits. TRH test showed over-response of TSH. Based on Ellsworth-Howard test, we made the diagnosis of idiopathic hypoparathyroidism associated with primary hypothyroidism and diabetes mellitus. He was treated with insulin twice a day and reached good control, and he was also administered $1 \alpha\text{-OH-D}_3$ and calcium lactate resulting in an increase of serum Ca level after 2 weeks.

These findings suggest that this case may be a polyglandular autoimmune (PGA) syndrome type 1 reported by Neufeld, which is very rare in Japan. The type of diabetes mellitus of this case is controversial. It is, however, necessary to pay attention to the decrease of the patient's insulin-secreting activity because autoimmune disorders are accompanied by this case.

Keywords: insulin dependent diabetes mellitus (IDDM), idiopathic hypoparathyroidism, primary hypothyroidism, alopecia, growth hormone secretion

は じ め に

自己免疫性内分泌疾患は時に合併することが知られている。近年，Neufeldらはそれらを検討し，多腺性自己免疫症候群（polyglandular autoimmune syndrome, PGA症候群）という概念を提唱した¹⁾。今回われわれは，特発性副甲状腺機能低下症に原発性甲状腺機能低下症，糖尿病および脱毛を合併した症例を経験した。この症例はNeufeldらの報告したPGA type 1と考えられる。特発性副甲状腺機能低下症に糖尿病が合併した症例は本邦では極めて珍しく，著者らの検索では未だ2例の報告があるにすぎない^{2,3)}。そこで本症例に内分泌学および文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：50才，男性。

主訴：口渇，多飲，多尿。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：46才時，クモ膜下出血を来し某病院脳神経外科へ入院した。血管クリッピング手術を受けたが，その際使用された抗生物質により無顆粒球症を併発し，集中治療の後回復した。その折に血清Ca，P異常や血糖上昇などの指摘はなかった。またテタニーを思わせるような症状もなかった。

現病歴：上記の疾病の後は健康で，体重も50～60kgあった。1991年10月（入院7カ月前）急に口渇，多飲，多尿が出現したが放置していた。1992年1月，定期健康診断にて空腹時血糖290mg/dlを指摘され近医を受信，糖尿病と診断された。以後経口血糖降下剤（SU剤）の投与と1500kcal/日の食事療法を続けていたが，約10kg体重が減少し，糖尿病のコントロールも改善しないので，1992年4月10日，紹介され三重大学第三内科に入院となった。

入院時現症：身長161cm，体重50kg，血圧132-80mmHg，脈拍74/分整，体温36.4℃，皮膚には色素沈着は見られない。貧血，黄疸なし。頭頸部では，眉，髭以外の脱毛を認める。甲状腺腫はなし。胸腹部には異常を認めず。陰部に陰毛を認めない。四肢では体毛の発育はなかったが，それ以外の異常は認めず。神経学的検査では，知能は正常，下肢腱反射と振動覚はやや減弱しているもののChovostek徴候，Trousseau徴候とも陰性で，異常知見やテタニーも認められなかった。

Table 1 Clinical laboratory findings on admission

Urinalysis		BUN	18 mg/dl	FBS	308 mg/dl
Protein	(-)	Creat.	1.1 mg/dl	HbA1c	14.2 %
Sugar	(+++)	UA	2.6 mg/dl	Fructosamine	688mmol/L
Ketone	(-)	Na	140 mEq/l	Ca metabolism	
OB.	(-)	K	3.8 mEq/L	c-PTH	<100 ng/ml
Peripheral blood		Cl	102 mEq/L	HS-PTH	<100 pg/ml
RBC	4.52×10 ⁶ /μl	Ca	5.7 mg/dl	intact-PTH	< 3 pg/ml
WBC	2200/μl	P	5.0 mg/dl	Calcitonin	< 10 pg/ml
Hb	13.2 g/dl	Mg	1.6 mg/dl	25-OH Vit.D	25 ng/ml
Ht	39.6 %	GOT	14 IU/L	1,25(OH) ₂ Vit.D	11 pg/ml
Plt	142×10 ³ /μl	GPT	10 IU/L	Ca ⁺⁺	1.36 mEq/l
Serology		LDH	198 IU/L	serum-cAMP	14 pmol/ml
CRP	(-)	ALP	74 IU/L	urine-cAMP	1100 pmol/ml
TPHA	(-)	T-Bil.	0.6 mg/dl	NcAMP	0.26 nmol/dl GF
Blood biochemistry		T-Cho.	230 mg/dl	% TRP	98.8
TP	6.4 g/dl	TG	69 mg/dl	PEI	-0.19
ALB	70.2%	LAP	30 IU/L	TmP/GFR	4.9 mg/100ml
α1	2.1%	ChE	0.66 Δ pH	Blood gas analysis	
α2	7.8%	CPK	164 IU/L	pH	7.447
β	8.1%	AMY	245 IU/L	PCO ₂	39.7 mmHg
γ	11.8%	S-Fe	73 mg/dl	PO ₂	98.0 mmHg
		TIBC	244	HCO ₃	20.0 mEq/L

Table 2 Immunological and endocrinological examination

Immunological examination		Endocrinological examination	
IgG	996.3 mg/dl	TGHA	x100
IgA	284.8 mg/dl	MCHA	x1600
IgM	98.0 mg/dl	TRAb	- 2.5%
ANA	(-)	HLA typing	
Anti-DNA Ab		DR 2, DR 9, A 2, A 24,	
dsDNA-IgG	0.3 U/ml	BW 52, BW 55, CW 3	
ssDNA-IgG	1.6 U/ml		
CH50	35.4 CH50	Anti-pituitary antibodies	
C3	64.9 mg/dl	PCA	
C4	15.9 mg/dl	AtT 20	(+)
Insulin Antibody	(+)	GH 3	(-)
NSB	31 %	PCSA	(-)
FIRI	11 μ U/ML		
TIRI	57 μ U/ML		
ICA	(-)		
ICSA	(-)		

ANA : Anti-nuclear antibody
ICA : Islet cell antibody
ICSA : Islet surface antibody

PCA : Pituitary cytoplasmic antibody
PCSA : Pituitary cell surface antibody

検査所見

表1, 2に示したように, 入院時血清Ca値は5.7mg/dl, イオン化Caも1.36mEq/Lと低く, また血清P値は5.0mg/dlと高値であった。空腹時血糖はSU剤内服にもかかわらず308mg/dlと高く, HbA1c 14.2%, 血清フルクトサミンは688mmol/Lと同様高値であったが, 尿のケトン陰性であった。副甲状腺機能では, c末端parathyroid hormone (c-PTH), 高感度 (HS) PTH, intact PTHとも測定感度以下であった。尿管管リン酸再吸収率 (% TRP) は98.8と上昇, リン排泄係数 (PEI) は-0.19と低下, リン再吸収閾値 (TmP/GFR) は4.9mg/100mlと上昇しており, 副甲状腺の機能低下を強く疑わせた。また, 腎原性cAMP (NcAMP) も0.36nmol/dGFRと低下していた。甲状腺機能では, TSHが6.1 μ U/mlと若干の高値を示したが, freeT3, freeT4は正常に保たれていた。免疫学的検査ではインスリン抗体が陽性であった。ラ氏島抗体は陰性であったが, 抗サイロイド, 抗マイクログローム抗体および抗下垂体抗体 (ATT-20cell) は陽性を呈した。HLA typingはA2, A24, BW52, CW3, DR2, DR9であった (表2)。

入院後の経過

以上に述べたように, 本例を糖尿病と原発性甲状腺機能低下症を合併した特発性副甲状腺機能低下症と診断した。糖尿病に関してはケトosisが認められないことから, 1500kcal/日の食事療法と, 経口血糖降下剤を中止して中間型インスリン (ノボリンN) 10単位から投与を開始した。図1に示したように徐々に血糖は降下し, 一時はインスリンを14単位にまで増量したが, 退院時には10単位で血糖コントロールは安定した。HbA1cも14.2%から45日の入院で10.7%まで低下した。しかし入院当初測定した尿中C-ペプチド (CPR) は21.0 μ g/日であったが, 血清カルシウムの正常化した退院時にも20.2 μ g/日と変化なく, 内因性のインスリン分泌に改善が認められなかった。糖尿病の合併症の検索では, クレアチニンクリアランスは39.4ml/minとやや低下していたものの, 尿中アルブミン排泄は8.7mg/日と正常であった。網膜症は, 眼科的検索によっても認められなかった。神経症は, 血糖コントロールを行うに従い, 当初見られたしびれ感は徐々に消失し, 退院時には腱反射や振動覚の若干の異常も消失した。副甲状腺機能低下症に対する治療は, 1 α -OH-D₃を2 μ g/日投与したが, 血清カルシウムが7.5mg/dlまでしか上昇しなかったため, 乳酸カルシウ

ム3g/日を追加投与した。退院時には、血清カルシウムが 9.0mg/dl 、血清Pは 4.8mg/dl と正常化した。糖尿病状態が安定した第24病日にEllsworth-Howard testを施行し、c-AMPおよびPの著明な増加を認めた(表3)。血清カルシウムの正常化前後で、アルギニン負荷試験により膵内分泌機能を調べ、比較検討した。血漿グルカゴン(IRG)および血清CPRの反応は、カルシウム正常化前後ではあまり変化はみられなかった(図1A, 1B)。しかし同時に測定した成長ホルモン(GH)の反応は、カルシウムが正常化すると著明に増大した(図1C)。下垂体機能を評価する目的で、コルチコトロピン刺激ホルモン(CRH)、GH刺激ホルモン(GRH)、LH-RHおよびTRHを、血清カルシウムが正常化した後、同時に負荷した。結果は表4に示したように、TSHのみ過剰反応であったが、その他のホルモンは全て正常に反応した。

考 察

Neufeldらが報告した多腺性自己免疫症候群の中でも、Type 1は特発性副甲状腺機能低下症、Addison症候群等を主な疾患として、そこに原発性甲状腺機能低下症、糖尿病などを合併する疾患群である。とりわけType 1と糖尿病の合併は欧米では2~3%との報告があるが¹⁾、本邦での報告は極めて稀で、著者らが検索し得た限りでは、未だ2例しかない²⁾³⁾。本例は特発性副甲状腺機能低下症に糖尿病と原発性甲状腺機能低下症および脱毛が合併したPGA症候群Type 1の症例と考えられ、本邦では3例目の報告となるものと思われる。

本例に合併した糖尿病が、IDDMかNIDDMのどちらであるかについては、議論のあるところである。PGA症候群が自己免疫機序で発症することを考えればIDDMということになるが、ICA、ICSAが陰性であり、HLA抗原のタイプもIDDMに合致しないことより積極的にIDDMとはいえない。しかし現在臨床的にNIDDMのようであるが、尿中CPRが $20\mu\text{g/日}$ と低値であり、カルシウム補充後もCPRの分泌に改善が認められなかったことより、将来的にはIDDMに進展して行く可能性もあり、注意深い観察が必要である。本邦で報告されている2症例に合併する糖尿病もIDDMであり、安藤らが報告した症例では、発症5カ月後の尿中CPRは $32\mu\text{g/日}$ であったが、1年後には測定感度以下になったとしている²⁾。

血清カルシウムを、活性型ビタミンDおよび乳酸カルシウム投与で正常化した。その前後でアルギニン負荷試験を行い、血清CPR、IRGを測定した。相方とも正常化前後で反応性に変化は認められなかった。膵からのインスリン分泌にはカルシウムが重要であり、IN VITROの実験系では、細胞外液中のカルシウム濃度を低下させるとインスリン、グルカゴン分泌は低下する⁴⁾⁵⁾。Yasudaらの報告では、未治療の糖尿病を合併しない特発性副甲状腺機能低下症患者に、経口ブドウ糖負荷試験を行ったところ、血中インスリン反応の低下と耐糖能障害がみられた。が、治療により血清カルシウムが正常化した時点で再度行ったところ、それらの異常は消失したという⁶⁾。池田らは特発性副甲状腺機能低下症患者に同様の検査を行い、血中インスリンおよびグルカゴン反応を比較検討した結果、血清カルシウム正常化前後でのインスリン反応には改善

Table 3 Ellsworth-Howard test

	Time					
	1h	2h	3h	4h	5h	6h
Urine volume (ml/h)	40	180	210	230	160	170
Urinary phosphate (mg/h)	11.8	14.4	10.5	25.3	32.8	20.4
Urinary cAMP ($\mu\text{mol/h}$)			0.0651	4.60		

Urine was collected every 60 minutes. One hundred units of human parathyroid hormone(1-34) was administered iv at the end of the third hour.

Fig. 1 Arginine infusion tests before (○, □, △) and after (●, ■, ▲) normalizing serum calcium concentration

Table 4 Responses to CRF, GRF, LH-RH, and TRH after normalizing s-Ca

	Time					
	0	15	30	60	90	120
ACTH (pg/ml)	28	40	41	32	23	18
Cortisol (μg/ml)	11.2	17.6	17.4	15.0	11.5	10.0
GH (ng/ml)	0.41	20	38	49	24	10
LH (mIU/ml)	2.1	14	16	14	14	14
FSH (mIU/ml)	8.2	14	15	16	17	16
PRL (ng/ml)	6.4	37	30	21	17	13
TSH (μU/ml)	6.6	83.0	81.8	62.5	56.1	44.2
T ₃ (ng/dl)	85					86

Fig. 2 Clinical course of this case after admission in our hospital

が認められたが，グルカゴン反応には改善が認められなかったと報告した⁹⁾。本例では，両ホルモンの反応性に変化が認められなかったが，前述したように本例はIDDMの可能性もあり，インスリン分泌能が荒廃しかけているためなのかも知れない。

特発性副甲状腺機能低下症に原発性甲状腺機能低下症が合併することは，欧米では多いが，本邦では比較的稀である⁹⁾。Blizzardらは，74例の特発性副甲状腺機能低下症のうち13%が抗甲状腺抗体が陽性であったと報告している⁹⁾。また，甲状腺機能低下症に糖尿病の合併することは知られており，大石らは36名のIDDM患者のうち，4例（11%）に橋本病を合併していたとしている¹⁰⁾。いずれの疾患も自己免疫機序を母地として発症しているという概念を持つてすれば，両疾患が合併することは理解可能である。

一般に副甲状腺機能低下症の予後は良好である。本例においては白内障，大脳基底核の石灰化，後縦靱帯骨化症¹¹⁾などの合併症が認められず，生涯にわたり低カルシウム血症のコントロールがなされれば問題はない。しかし本例に合併する糖尿病は，現在のところIDDMかNIDDMかは不明である。本例が副甲状腺機能低下症や甲状腺機能低下症などの自己免疫異常を母地としていることを考えると，今後さらにインスリン分泌能の低下が進む可能性もある。従って注意深い観察と厳格な血糖コントロールを行い，糖尿病性慢性合併症を予防することが重要であると考えた。

謝辞：稿を終えるに臨み，本症例を御紹介して下さった三重県四日市市いくわ診療所 加藤文人先生に感謝いたします。

なお，本論文の要旨は，第65回日本内分泌学会秋季学術大会（京都市）に於て発表した。

文 献

- 1) Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine (Baltimore)* 1981; 60: 355—362
- 2) 安藤和子，杉田康雄，金子健蔵，石川三衛，斎藤公司，岩本彦彦，坂本美一，山本邦宏，松田文子，斎藤寿一，葛谷 健，小林誠一：インスリン依存性糖尿病，特発性副甲状腺機能低下症，成長ホルモン分泌低下症と多彩な内分泌腺機能低下を示しタンパク漏出性リンパ管拡張症を伴った1例。内科 1987; 59: 1171—1175
- 3) 奥田 聡，村上信之，伊藤栄一，室賀辰夫：錐体外路症状を主徴とし，insulin 依存型糖尿病を合併した特発性副甲状腺機能低下症の1自験例。臨床神経学 1990; 30: 635—638
- 4) Grodsky GM, Benett LL. Cation requirement for insulin secretion in the isolated perfused pancreas. *Diabetes* 1966; 15: 910—913
- 5) Leclercq-Meyer V, Marchand J, Malaisse WJ. The role of calcium in glucagon release —Studies with verapamil—. *Diabetes* 1978; 27: 996—1004
- 6) Yasuda K, Furukawa Y, Okuyama M, Kikuchi M, Yoshinaga K. Glucose tolerance and insulin secretion in patients with parathyroid disorders —Effect of serum calcium on insulin release—. *New Engl J Med* 1975; 292: 501—504
- 7) 池田 匠，倉橋昭男，重政千秋，浜崎尚文，徳森 豊，武田 倬，富長将人，真柴裕人：インスリンおよびグルカゴン反応を観察した特発性副甲状腺機能低下症の1例。糖尿病 1981; 24: 581—585
- 8) 森 和也，新村 進，水野兼志：慢性甲状腺炎を合併した特発性副甲状腺機能低下症の1例。日内分泌会誌 1991; 67: 1339—1344
- 9) Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Exp Immunol* 1966; 1: 119—128
- 10) 大石まり子，西川光重，蔵田駿一郎，稲田満夫：糖尿病と橋本病と合併について。糖尿病 1978; 21: 733—742
- 11) Okazaki T, Takuwa Y, Yamamoto M, Matsumoto T, Igarashi T, Kurokawa T, Ogata E. Ossification of the paravertebral ligaments: A frequent complication of hypoparathyroidism. *Metabolism* 1984; 33: 710—713

（受付日：'94. 1.12）

（採択日：'94. 4. 4）