〈症例報告〉

慢性関節リウマチと橋本病に合併した後期高齢者の slowly progressive IDDM

吉田 英史 井上 達秀 袴田 康弘 為清 博道
榎本 哲也 越村 修 佐古 伊康

〔要 約〕 症例は79歳女性。橋本病と慢性関節リウマチ（以下RAと略す）の既往がある。78歳時に初めて糖尿病を指摘され、グリベンクラミドとボグリボースで治療を受け、いったん良好な血糖コントロールとなったが、16ヵ月後に血糖が再上昇し始めた。抗 glutamic acid decarboxylase 抗体（以下抗 GAD 抗体と略す）は16,400U/ml と強陽性。抗ランゲルハンス島抗体、抗インスリン抗体は陰性。1日尿中CRPは22.5μg と低下しており、グルカゴン負荷試験ではインスリンは無反応であることなどから、slowly progressive IDDM（以下SPIDDMと略す）と診断した。人工膵島で測定した糖取込率は9.5mg/kg/min。でインスリン感受性は良好。1日20単位のインスリン治療で血糖コントロールは良好となった。

橋本病はT₄補充療法中で、抗サイログロブリン抗体（以下抗TG抗体と略す）46.9U/ml、抗サイロイドペルオキシダーゼ抗体（以下抗TPO抗体と略す）81.5U/ml と自己抗体は高値。RAは、リウマチ因子127.7IU/L、抗核抗体80倍、抗DNA抗体80倍。HLA typingでは、DR9、A24、B51などを認めた。文献では本邦における高齢者のSPIDDMの報告例はこれまでに5例あり、うち2例に甲状腺疾患の合併、ほか1例にRAの合併がみられるが、甲状腺疾患とRAの合併例はなく、また後期高齢者での発症例は初めてである。今後高齢者でも自己免疫疾患を合併する糖尿病については、SPIDDMの可能性について考慮すべきである。

Key words : slowly progressive IDDM, 抗 GAD 抗体, 橋本病, 慢性関節リウマチ, 高齢者

(日老医誌 1998; 35: 571—576)

緒 言

インスリン依存型糖尿病 (IDDM) の中には膵β細胞に対する自己抗体を持続的に有し、インスリン分泌機能が徐々に減弱してIDDMとなる病態が存在し、SPIDDMと呼ばれる¹⁾。これまでの報告ではIDDMは、自己免疫性甲状腺炎あるいはアジソン病などとの合併は高率であるが²⁾、RAとの合併は比較的少なく、SLEなどの膠原病との合併は稀とされる^{2,3)}。SPIDDMでは自己免疫疾患との合併症としては甲状腺疾患の報告が多く、それらには抗GAD抗体の強陽性例が多い⁴⁾。SPIDDMは成人発症が多いが、高齢での発症は稀である^{5,6)}。今回我々は、RAと橋本病に合併した抗GAD抗体強陽性の78歳発症のSPIDDMの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：79歳、女性。

H. Yoshida, T. Inoue, Y. Hakamata, H. Tamekiyo, T. Enomoto, O. Koshimura, Y. Sako : 静岡県立総合病院・内分泌代謝科/老年科

受付日：1998.2.2, 採用日：1998.4.9

第8回日本老年医学会東海地方会推薦論文

Fig. 1 Fasting plasma glucose (FPG) and HbA1C profile.

Box and circle show FPG and HbA1C, respectively. Glibenclamide and voglibose were administrated on June 1996 until 20 units of subcutaneous insulin was started on July 1997.

既往歴：73歳時、RAを発症。その後9ヵ月間、非ステロイド性抗炎症剤による治療歴がある。77歳時より橋本病による甲状腺機能低下症で補充療法中である。

家族歴：息子に糖尿病（Ⅱ型）あり。

現病歴：1996年4月頃から口渴、多飲を自覚し、体重は8kg減少した。同年6月に当院を受診し（空腹時血糖値204mg/dl、HbA1C値9.1%）、グリベンクラミド5mg、

Table 1 Laboratory data on admission

GOT	23 IU/L	WBC	6,600
GPT	23 IU/L	RBC	270×10^4
LDH	336 IU/L	Ht	27 %
ALP	171 IU/L	Hb	8.8 g/dl
AMY	80 IU/L	PLT	21.5×10^4
TP	7.0 g/dl	T3	0.5 ng/ml
ALB	3.9 g/dl	fT4	6.8 ng/dl
CRE	0.5 mg/dl	TSH	3.2 mU/ml
BUN	22 mg/dl	GH	126 mU/ml
UA	3.2 mg/dl	CA19-9	27.5 U/ml
Na	134 mEq/L	AFP	5 ng/ml
K	4.7 mEq/L	lipase	36 IU/L
Cl	101 mEq/L	Elastase	252 ng/dl
t. Ch.	226 mg/dl	Urinalysis	
HDL Ch.	100 mg/dl	protein	(-)
TG	166 mg/dl	glucose	(+ 4)
CRP	0.11 mg/dl	occult blood	(-)
FPG	458 mg/dl	keton body	(-)
IRI	2.1 μ U/ml	cast	(-)
CPR	0.8 ng/ml

Fig. 2 Glucagon loading test.

1mg of glucagon was intravenously injected to determine the concentration of serum CPR and plasma glucose. Circle and box show CPR and plasma glucose, respectively.

Table 2 Immunological study

anti GAD Ab	16,800 U/ml
anti cytoplasmic islet cell Ab	(-)
anti insulin Ab	(-)
anti TG Ab	46.9 U/ml
anti TPO Ab	81.5 U/ml
RF	127.7 IU/ml
anti DNA Ab	80 倍
anti Nuclear Ab	80 倍
anti mitochondria Ab	(-)
anti smooth muscle Ab	(-)
anti parietal cell Ab	(-)
γ globulin	18.4 %
HLA typing	A24(9), A26(9), B51(5), B75(15), DR9, DR12(5)

ボグリボース (0.3mg) 3錠で治療を開始した。血糖コントロールは良好 (FPG 101mg/dl, Hb A1C 6.6%) となり、体重減少は停止した。1997年4月頃より、空腹時血糖値273mg/dl, HbA1C 値11.8%と上昇し、体重はさらに6kg 減少したため97年7月11日入院した (Fig. 1)。

入院時現症：身長148cm, 体重38.6kg (body mass index: 17.6), 体温36.1℃。脈拍整。血圧正常。意識清明。眼結膜中等度の貧血。眼球結膜黄疸なし。眼底所見に糖尿病性変化なし。甲状腺の腫大は明らかではない。心肺所見に異常なし。腹部は平坦かつ軟。手指PIP関節の軽度変形。上下肢に浮腫はなし。深部腱反射は左右差なく、病的反射なし。足底に軽度知覚低下。腹部超音波検査で肝・胆・膵に異常なし。MRI-CTで脳血管障害の所見なし。骨密度は年齢相当。体脂肪率は15.9%。

入院時検査成績 (Table 1): 末梢血では中等度の貧血 (RBC 270×10^4 , Hb 8.8g/dl, Ht 27%) を認め、生化学検査では空腹時血糖458mg/dl, HbA1C 14.3%, CPR 0.8 ng/ml, 検尿では尿酸(4+), 蛋白(-), ケトン体(-), 円柱(-)。クレアチニン・クリアランス71ml/min, 尿NAG 3.4U/L, 尿中微量アルブミン10.3mg/ml でいずれも正常範囲。甲状腺機能は正常であった。

尿中 C-peptide immunoreactivity (CPR) は、1996年7月の33.8 μ g/日から1997年8月には22.5 μ g/日と減少していた。グルカゴン1mg 静注負荷試験で CPR は負荷前 0.3ng/ml, 負荷後15分では0.8ng/ml で、インスリンの基礎分泌はわずかに存在するものの、グルカゴンに対する反応はほとんど認められなかった (Fig. 2)。人工膵島を用いての hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp 法での糖取込率は9.5mg/kg/min. で、インスリン感受性は正常域であった。ミトコンドリア遺伝子のロイシントランスファー RNA の3,243点突然変異、リジントランスファー RNA の8,344点突然変異はなかった。

免疫学的検査 (Table 2): 抗 GAD 抗体は16,400U/ml と強陽性、間接抗体法で測定した anti-cytoplasmic islet cell antibody (以下 ICA と略す) 陰性。抗インスリン抗体陰性。抗 TG 抗体46.9U/ml, 抗 TPO 抗体81.5U/ml. リウマチ因子127.7IU/ml, 抗 DNA 抗体80倍, 抗核抗体80倍。抗平滑筋抗体, 抗ミトコンドリア抗体, 抗胃壁細胞抗体はいずれも陰性。免疫グロブリンと血清補体価は正常。HLA typing は, A24, A26, B51, B75, DR9, DR12を認めた。

発症から入院までの経過: Fig. 1では、糖尿病発症からインスリン導入後に血糖値が安定するまで、血糖の推移と HbA1C の経過を示している。この経過から明らかに、発症は1996年4月頃と考えられ、この時期か

Table 3 Cases with slowly progressive IDDM in the elderly

Case	Age sex	Onset of DM	Auto antibodies					HLA	Accompanying disease
			ICA	GAD	TGHA	MCHA	Other		
1 ¹⁹	70 M	68	+	?	-	-		A11 A24 Bw61 Bw54 Cw1 Cw3 DR4 DRw11	
2 ¹⁸	74 F	73	+	?	-	+		A24 Bw48 Bw52 DR4 DRw9	Hashimoto disease
3 ³	64 F	59	+	?	-	-		A11 A26 B13 Bw62 Cw3 DR2 DRw12	Rheumatoid arthritis
4 ⁷	69 F	64	+	12,985	+	+	Gastric parietal	A26 A-B62 Bw6 Cw3 Cw7 DR1 DR14 DR52 DQ1 DQ-DPw2 DPw4	Hashimoto disease
5 ²⁰	63 M	59	-	0.692	-	-	Insulin	DR4-DQA1*0301— DQB1*0401	
6	79 F	77	-	16,400	+	+	RF DNA Nuclear	A24 A26 B51 B75 DR9 DR12	Hashimoto disease Rheumatoid arthritis

TGHA ; thyroglobulin hemagglutination

MCHA ; microsome hemagglutination

ら血糖値は218mg/dl と急激に上昇し、体重減少も始まっている。発症後の約1年間はスルフォニル尿素薬(SU剤)、 α -グルコシダーゼ阻害薬(α -GI)で血糖コントロールが良好であったが、1997年5月頃から血糖が再上昇し始め、SU剤、 α -GIの無効状態となった。このとき、血糖値458mg/dl に対しCPR 0.8ng/ml とインスリン分泌は低下していた。混合型インスリン朝14単位、夕6単位の投与開始1カ月後で空腹時血糖118mg/dl、HbA1C 7.3%と血糖コントロールの改善を認め、その後はHbA1C 6.5%以下を維持している。抗GAD抗体は、1997年9月でも14,200倍と、いぜん高値を示している。なお、入院時にみられた貧血は、インスリン治療後、97年9月にはRBC 308×10^4 、Hb 10.2g/dl、Ht 32%と著明に改善した。

甲状腺エコーでは、甲状腺内部エコー像は不均一な密度を示し、甲状腺関連自己抗体の結果とも合わせて橋本病に合致する所見であった。RAの症状は、92年3月、73歳時に右手関節痛と朝のこわばりで発症、左手関節痛、両膝関節痛なども自覚し、当院の整形外科で慢性関節リウマチ(リウマチ因子208.8IU/ml)と診断されている。X線上骨の変化は明らかではなかったが、こわばりは著明で午前中続き握力は左右とも5kgと低下していた。初診から9カ月間非ステロイド性経口抗炎症剤による治療を続け、その後は非経口薬による治療を続けていた。今回入院時も、リウマチ因子陽性(Table 2)のほか、午前中続く手のこわばり、両手関節痛と両肩関節痛、両手のPIP関節の腫脹を認めた。X線上骨の変化はやはり明らかではなかった(Stage I, Steinblockerの病期分類)が、日常生活には支障があり慢性関節リウマチの

機能障害分類ではclass II(Steinblocker)と考えられた。RAの診断は、朝のこわばり、3領域以上の関節炎；両手関節およびPIP関節の腫脹、手の関節炎、両手関節の対称性関節炎、リウマチ因子陽性の5項目が陽性でアメリカリウマチ学会の診断基準を満たしていた。

Table 3には、これまで本邦で報告された60歳以上発症例のSPIDDMの特徴をまとめた。糖尿病の発症から、SPIDDMの診断が下されインスリン治療を開始するまでの期間は1年から最高5年で平均3.2年、ICあるいは抗GAD抗体が陽性となっており、両者ともに陽性例は1例である。自己免疫疾患は4例あり、橋本病が3例、RAが2例で、他には抗胃壁抗体、抗インスリン抗体、抗DNA抗体、抗核抗体の陽性例がある。HLA typingでDR4、A24陽性例が3例ずつみられた。

考 案

本症例は、糖尿病発症前に、軽度のRAで抗炎症剤治療を受け、橋本病による甲状腺機能低下症の診断でホルモン補充療法を受けている。すなわち、73歳でRA、77歳で橋本病、78歳時に糖尿病を発症したと考えられた。

78歳までに糖尿病を疑わせる所見はなかったが、口渴と体重減少が出現したのちに、血糖値の異常をはじめて指摘された。はじめの1年間は、経口糖尿病薬で血糖コントロールは良好であったが、徐々に血糖値が上昇してコントロールが困難となった。尿中CRPは、初回入院時に比して1年後はさらに低下しており、グルカゴン負荷試験でもインスリン分泌反応が極めて低下していた。ICAは陰性であるが、抗GAD抗体が強陽性であり、発

症から1年以上にわたってインスリン分泌能が徐々に低下していることから、78歳の後期高齢発症のSPIDDMと診断した¹⁾。本症例では病初期にインスリン分泌能の低下をみたが、SU剤と α -GIによく反応したことから高齢者でのIDDMの発症は非常に稀であることから^{5)~7)}、NIDDMと診断し、インスリン治療開始が1年以上遅れた。報告によれば、SPIDDMに対して早期からインスリン治療を行うことで、膵 β 細胞障害の進行が遅延するといわれ⁸⁾、早期診断をすることでIDDMへの進展を防止するように努めることは重要である。今後、インスリン分泌の低下した後期高齢者の糖尿病も、SPIDDMの可能性を考慮すべきと考える。

抗GAD抗体は、抗ICA抗体と同様、膵 β 細胞に対する自己抗体としてIDDMの指標である¹⁴⁾。とくに病初期においては高値を示し病期の進行につれて漸減するが、抗ICA抗体や抗インスリン抗体よりも長期間陽性であり続けるとされる¹⁾。また、甲状腺疾患との合併例では非合併例よりも高値をとるとされる⁴⁾。本症例では、インスリン分泌能がまだ廃絶していない比較的病初期の段階であり、さらに甲状腺疾患の合併も寄与して、抗GAD抗体価は非常に高値を示していると考えられる。

高齢者でインスリン分泌が低下する病態の鑑別診断として、膵の器質的疾患は画像診断上形態に異常がないことから除外された。入院後血糖値の安定した状態でもインスリン分泌は回復しなかったことから、糖毒性による一過性のインスリン分泌低下も除外された。ミトコンドリア遺伝子の異常は、感音性難聴は認めず、家族歴がないこと、3,243,834点突然変異⁹⁾も認めていないことから否定的である。

HLA typingでは、IDDMでよくみられるDR9とA24が陽性であった。HLA-DR9はDR4とともにIDDMで高率に認められる表現型である¹⁰⁾。また、HLA-A2は、日本人のIDDMにおいて高頻度にみられ、HLA-DR4と相加的に働き β 細胞の完全な廃絶に関わる表現型とされている¹¹⁾が、SPIDDMでは頻度は高くない¹⁰⁾。本症例の β 細胞のインスリン分泌能は僅かながら残存しており完全な廃絶にはまだ至っていないことから、class II MHC HLA-DR9とclass I MHC HLA-A24の組み合わせではIDDMにみられる高度で急激な β 細胞の破壊は起こらないかも知れない。HLA-DR4とHLA-A24の組み合わせを有する症例1と症例2は、他の4例に比して糖尿病発症からSPIDDMの診断に至るまで短期間である。HLA-A24を有する3症例は、他の3症例よりも短期間でSPIDDMの診断に至っている(Table 3)。SPIDDMで β 細胞の機能低下の速さを示唆する指標となる可能性が

ある。

IDDMと自己免疫性甲状腺疾患は、臓器特異性自己免疫疾患であり、合併例は本邦では2~3%と報告されている²⁾³⁾。膵 β 細胞と甲状腺細胞に共通の免疫機序が作用すると推測する立場から、多腺性自己免疫性内分泌疾患という概念も提案されている¹²⁾¹³⁾。また、甲状腺疾患は年齢とともに増加する傾向があり¹⁴⁾、SPIDDMも成人発症が多い¹⁾ことから合併例は増えると考えられる。これまでに報告された高齢者のSPIDDMは、本例を含めて6例中4例に自己免疫疾患が合併し、それぞれが甲状腺機能低下症とRAである(Table 3)。SPIDDMもIDDMと同様に、甲状腺疾患との合併が多いと報告されている⁴⁾¹⁵⁾。

一方、IDDMと全身性自己免疫疾患であるSLEなどの膠原病との合併例は稀であるが、RAとの合併はときどき認められる²⁾³⁾。IDDMとRAに共通するHLA typingはHLA-DR4であるとされ³⁾¹²⁾、最近ではICA69(islet cell autoantigen 69kDa)に対する自己抗体がIDDMとRAを合併する症例に共通して認められ、共通抗原の存在が推測されている¹⁷⁾。本症例を含め高齢者SPIDDM 6例中2例にRAの合併をみたことから、両者の発症に共通の免疫機序が示唆されるが、HLA-DR4は本症例も含めて高齢者SPIDDMとRAとの合併例では陰性であることから、両者の合併する機序はSPIDDMとIDDMとでは異なるものかもしれない。

75歳以上の後期高齢者のSPIDDMは本例が第1例であり、また、RAと橋本病を合併したIDDMも非常に稀であることから¹⁶⁾、今後、高齢者における症例の詳細な検討の積み重ねを期待する。

ミトコンドリア異常の検索は、静岡県立総合病院臨床検査部(細野文寿、松下みき両氏のご協力)において実施した。

本論文の要旨は第8回日本老年医学会東海地方会(於名古屋)において発表し、会長推薦を受けたものである。

文 献

- 1) 小林哲郎: slowly progressive IDDM, 糖尿病学の進歩 96, 日本糖尿病学会編 1996; 30: 144—149.
- 2) 井村裕夫: I型糖尿病の病因, 糖尿病学の進歩86, 日本糖尿病学会編 1986; 1—11.
- 3) 高木正人, 大江健二, 岡田 功, 池田善明, 大島康男, 井口利樹ほか: 高齢で発症したインスリン依存型糖尿病の1例, 糖尿病 1992; 35: 919—924.
- 4) Kawasaki E, Takino H, Yano M, Uotani S, Matsumoto K, Takao Y, et al: Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thy-

- roid disease. *Diabetes* 1994; 43: 80—86.
- 5) 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* 1985; 28: 1331—1333.
 - 6) 車 大平, 池上博司, 福田正博, 倭 英司, 川口義彦, 田原保宏ほか: 高齢インスリン依存型糖尿病患者の臨床像. *日本老年医学会雑誌* 1992; 29: 931—937.
 - 7) 穂積俊樹, 石田芳彦, 島 扶美, 吉田玲子, 稲葉洋行, 能勢義介ほか: 高齢発症 Slowly progressive IDDM の 1 例. *糖尿病* 1996; 38: 627—633.
 - 8) Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K: Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive β -cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622—626.
 - 9) Gerbitz KD, Gempel K, Brdiczka D: Mitochondria and diabetes. Genetic, biochemical, and clinical implications of the cellular energy circuit. *Diabetes* 1996; 45: 113—126.
 - 10) Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, Kato N, Okubo M, Kajio H, et al: Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 1993; 16: 780—788.
 - 11) Nakanishi K, Kobayashi T, Murase T, Nakatsuji T, Inoko H, Tsuji K, et al: Association of HLA-A24 with complete β -cell destruction in IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1086—1093.
 - 12) Badenhoop K, Walfish PG, Rau H, Fischer S, Nicolay A, Bogner U, et al: Susceptibility and resistance alleles of human leukocyte antigen (HLA) DQA1 and HLA DQB1 are shared in endocrine autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2112—2117.
 - 13) Aaltonen J, B Jorses P, Sandkuijl L, Perheentupa J, Peltonen L: An autosomal locus causing autoimmune disease: autoimmune polyglandular disease type I assigned to chromosome 21. *Nat Genet* 1994; 8: 83—87.
 - 14) Dayan CM, Daniels GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl Med* 1996; 335: 99—107.
 - 15) Awata T, Katsuren E, Matsumoto C, Nagayama I, Uchigata Y, Kuzuya N, et al: Absence of shared HLA class II (DR, DQ)-linked genetic basis between IDDM and autoimmune thyroid disease in Japanese. *Diabetes Care* 1995; 18: 582—583.
 - 16) Yamato E, Ikegami H, Kawaguchi Y, Fujisawa T, Hamada Y, Ueda H, et al: Insulin-dependent diabetes mellitus associated with autoimmune thyroiditis and rheumatoid arthritis. *Am J Med Sci* 1997; 313: 64—66.
 - 17) Martin S, Kardorf J, Schulte B, Lampeter EF, Gries FA, Melchers I, et al: Autoantibodies to the islet antigen ICA 69 occur in IDDM and in rheumatoid arthritis. *Diabetologia* 1995; 38: 351—355.
 - 18) 野津和巳, 岡 暢之, 加藤 譲, 長坂行博, 森山勝利, 樋野隆文: 糖液水腫を合併した高齢者インスリン依存性糖尿病の 1 例. *PRACTICE* 1991; 8: 542—544.
 - 19) 栗田卓也, 金子健蔵, 齊藤公司, 熊倉 忍, 岩本安彦, 松田文子ほか: 高齢発症 IDDM の 1 剖検例. *Diabetes Journal* 1988; 16: 67—70.
 - 20) 鈴木竜司, 丸山太郎, 春日 明, 小澤ゆか子, 岩崎良二, 鈴木裕也: GAD65抗体陽性でインスリン分泌の進行性の低下を認めた NIDDM の 2 症例. *糖尿病* 1997; 40: 625—630.

Abstract

Slowly Progressive IDDM with Rheumatoid Arthritis and Hashimoto Disease in High Elderly

Hidefumi Yoshida, Tatsuhide Inoue, Yasuhiro Hakamata, Hiromichi Tamekiyo,
Tetsuya Enomoto, Osamu Koshimura and Yoshiyasu Sako

We report a 79-year-old woman case of slowly progressive IDDM (SPIDDM) with rheumatoid arthritis (RA) and Hashimoto disease. High titer of anti-glutamic acid decarboxylase antibody (GAD) with a value of 16,400U/ml (normal value: less than 5U/ml) and deteriorated secretion of insulin, and clinical course led to the diagnosis of SPIDDM. Both anti-islet cell and anti-insulin antibodies were negative. One year prior to the diagnosis, at 78 years of age, she was newly diagnosed with NIDDM and had been medicated with sulfonylurea and voglibose, resulting her glucose levels well-controlled. Four months before admission, a gradual increase of plasma glucose was noticed, while oral hypoglycemic agents were fully administered. On admission, her glycemic control was revealed as follows: a fasting blood glucose level of 458mg/dl and an HbA1C level of 14.3%. Urinary CPR was 22.5μg/day. Her insulin secretion was proved not to be induced with intravenous glucagon injection. Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp test showed the normal glucose uptake ratio: 9.5mg/kg/min. Moderate doses of subcutaneous insulin (20 units daily) were effective on her diabetes control.

She was newly diagnosed with Hashimoto disease that required thyroid hormone replacement 50μg per day after having developed NIDDM. High titer of anti-thyroglobulin antibody (46.9U/ml) and anti-thyroid peroxidase antibody (81.5U/ml) were observed. The patient had been medicated for RA with anti-inflammatory drugs since her early seventieth. Rheumatoid factor was elevated to 127.7IU/L and, anti-nuclear antibody (×80) and anti-DNA antibody (×80) were present. It may be of interest that a specific phenotype of HLA: A24 (9) and DR9 recognized to be susceptible to IDDM was detected in the high-elderly onset SPIDDM. Taken together HLA typing with her history of both RA and Hashimoto disease, our case may provide the information to the mechanism of pathogenesis of SPIDDM. Furthermore, to our knowledge, this is the first case of SPIDDM in the aged; 75-year-old or more.

Key words: *Slowly progressive IDDM, high elderly, anti-GAD antibody, Hashimoto disease, rheumatoid arthritis*
(Jpn J Geriatr 1998; 35: 571—576)

Department of Internal Medicine, Shizuoka General Hospital