原田病・掌蹠膿疱症・橋本病の3つの自己免疫疾患に新規発症の 1型糖尿病を合併した1例

東京大学糖尿病・代謝内科

西 真貴子 大橋 健 大須賀淳一
塚本 和久 植木浩二郎 門脇 孝

概要 1型糖尿病は橋本病などいくつかの自己免疫疾患を合併しやすく、疾患感受性HLAをはじめとする共通の自己免疫学的機序の存在が示唆されている。今回我々は、橋本病に加え原田病および掌蹠膿疱症という比較的まれな自己免疫疾患に抗GAD抗体強陽性の1型糖尿病を合併した症例を経験したので、文献的な考察も含め報告する。

〔日内会誌 98：1369～1371, 2009〕

Key words：1型糖尿病，原田病，掌蹠膿疱症，橋本病

症 例

患者：62歳，女性。主訴：口渴，多尿，眼痛。
既往歴：後述以外なし。家族歴：糖尿病なし，
その他特になし。生活歴：飲酒なし，喫煙10
本/日。現病歴：1990年掌蹠膿疱症を指摘され，
加療を開始。1999年A病院にて原田病を指摘，
ステロイドパルス療法を施行。2000年10月，眼
の症状は軽快し，ステロイド投与終了。2006
年まで健診で毎年HbA_{1c}を測定しているが基準
範囲内。2007年3月の健診ではじめてHbA_{1c}6%
台前半に上昇。2007年8月口渴・多飲を自覚。
6カ月で約4kgの体重減少あり。9月末，視力低下・
眼痛，右眼充血を自覚。10月上旬当院眼科
受診。原田病再燃とともに，随時血糖599mg/dL，
HbA_{1c}13.0%を認め，入院となった。入院時身
体所見：身長146cm，体重42.5kg(BMI19.9)，
血圧93/60mmHg，脈拍65/分，体温36.8℃＜頭
部・頸部＞右眼球結膜に充血あり。＜心音・呼

吸音＞異常なし＜腹部＞異常所見なし＜リンパ
節＞触知せず＜四肢＞浮腫・脱水所見なし，左
下腿伸側に色素沈着あり，両足底全体に掌蹠膿
疱症による発赤あり＜神経学的所見＞深部腱反
射異常なし。入院時検査所見：血液学的所見異
常なし，Glu 615mg/dl，HbA_{1c}13.0%，TSH
0.57μU/ml，fT₄1.48ng/dl＜尿所見＞糖(3+)，
タンパク(-)，ケトン体(2+)，Cペプチド33
μg/日微量アルブミン9.1mg/日，＜食事負荷試
験＞BS[mg/dl]/CPR[ng/ml]：93/0.2(空腹時)
→235/1.6(食後2時間)，＜免疫学的所見＞抗GAD
抗体：2,150U/ml，抗ICA抗体40JDF units，抗
IA-2抗体35U/ml，抗サイログロブリン抗体25.5
U/ml，抗TPO抗体479U/ml，抗核抗体(-)，
＜HLA血清型＞HLA-DR：DR4，DR7＜HLA-
DNAタイピング＞DRB1：040301，070101，
DQB1：030201，0202，DQA1：030101 0201。

〔第555回関東地方会(2008/07/13)推薦〕〔受稿2009/01/08，採用2009/02/09〕

Type 1 diabetes mellitus associated with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, palmoplantar pustulosis, and Hashimoto's thyroiditis.

Makiko Nishi, Ken Ohashi, Jun-ichi Osuga, Kazuhisa Tsukamoto, Kohjiro Ueki and Takashi Kadowaki : Department of Metabolic Diseases, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo.

表 1. 本症例の HLA と各自己免疫疾患の疾患感受性 HLA (文献 1, 2, 3 より引用)

	本症例	1 型糖尿病	掌蹠膿疱症	原田病	橋本病
血清学的 タイピング	DR4 DR7	DR4 DR9	DR9	DR4 Dw53	DR5 A2
DNA タイピング	DRB1 *0403 *0701	DRB1 *0405 *0802 *0901		DRB1 *0405	DRB4 *0101
	DQB1 *0302 *0202	DQB1 *0302 *0303 *0401		DQB1 *0401 *0402	DQB1 *0201 *0301 (白人)
	DQA1 *0301 *0201			DQA1 *0301	DQA1 *0301 (白人) *0302 (白人)

※各疾患の感受性 HLA のうち本症例に見られたものは網掛けで示した

臨床経過

1. 1 型糖尿病

抗GAD抗体価 2,150 U/mlと著明高値で 1 型糖尿病と診断。空腹時血中Cペプチド 0.2 ng/mlと低下あるも、尿中Cペプチド 33 µg/日と内因性インスリン分泌残存あり。アスパルト 3 回とグラルギン 1 回による強化インスリン療法を開始、アスパルト朝 6 単位、昼 4 単位、夕 6 単位、グラルギン眠前 3 単位で各食前 110 mg/dl 程度の良好な血糖コントロールとなった。

2. 掌蹠膿疱症

1990 年以来消長を繰り返していた。足底に著明な角化あり、ステロイド軟膏塗布継続とした。

3. 原田病 (再発)

1999 年原田病を指摘され、ステロイドパルス療法で軽快していた。今回、右目の疼痛・結膜充血・視力低下あり、原田病再発と診断、ステロイド点眼で軽快した。

4. 橋本病

サイログロブリン抗体・TPO抗体高値も甲状腺腫大なく、TSH・fT4 正常で経過観察とした。

考 察

原田病、掌蹠膿疱症、橋本病の 3 つの自己免疫疾患に加えて 1 型糖尿病を発症した症例で、各疾患の自己免疫学的機序の関連が示唆された。そこで、これら 4 疾患の疾患感受性として報告

されている HLA とこの患者の HLA について表 1 にまとめた¹⁻³⁾。症例は 1 型糖尿病と原田病感受性の DR4 陽性、1 型糖尿病感受性の DQB1*0302 陽性、原田病と橋本病感受性の DQA1*0301 が陽性であった。また、4 疾患全てに共通する疾患感受性 HLA は認められなかった。

個々の自己免疫疾患と 1 型糖尿病との合併については、橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患と 1 型糖尿病との合併率が高いことはよく知られているが、原田病や掌蹠膿疱症と 1 型糖尿病の合併に関する報告例は稀である。そこで、これら 2 疾患と 1 型糖尿病の合併例に関して調べてみた。

1. 原田病

原田病は白人にはほとんど見られない疾患で、メラニン色素細胞が傷害されることで起こるぶどう膜炎であり、自己免疫疾患の一種とされている。原田病と 1 型糖尿病の合併は国内 5 症例、海外 2 症例のみであった(表 2⁴⁻¹⁰⁾。原田病と同時または経過観察中に 1 型糖尿病を発症したものがほとんどで、他の自己免疫疾患との合併もみられた。

2. 掌蹠膿疱症

掌蹠膿疱症は、手掌と足底に多数の無菌性膿疱が反復して出現する皮膚病で、原因は明らかではないが自己免疫学的機序により起こると考

表 2. 原田病と 1 型糖尿病の合併例

国・年齢・性別	特徴	HLA	その他の合併疾患
日本・30 歳・女性 ⁴⁾	抗 GAD 抗体 604 U/mL. ステロイドパルス療法後の高血糖を機に 1 型糖尿病と診断	DRB1 *0405 DQB1 *0401	Basedow 病
日本・29 歳・男性 ⁵⁾	原田病の診断後 13 カ月後に 1 型糖尿病と診断	DR9 DQB1 *0303	
日本・女児 ⁶⁾			ネフローゼ症候群
日本・40 歳・女性 ⁷⁾	原田病と同時に 1 型糖尿病と診断. 抗 GAD 抗体 19.1 U/mL		
日本・75 歳・女性 ⁸⁾	原田病診断の 5 年後 1 型糖尿病と診断. 抗 GAD 抗体 340.3 U/mL, 抗 IA2 抗体陽性	DRB1 *0405	
サウジアラビア・45 歳・男性 ⁹⁾			橋本病
サウジアラビア・3 歳・女児 ¹⁰⁾			セリアック病

えられている。1 型との合併の報告はないが、2 型糖尿病との合併例は散見される。自己免疫性甲状腺疾患、セリアック病など自己免疫疾患との合併率が高いことが知られている。

以上のように、4 つの自己免疫疾患に共通する疾患感受性 HLA の報告はみられなかったが、それぞれ他の自己免疫疾患との合併症例は散見され、関連が示唆された。4 つの自己免疫疾患の免疫学的発症機序を考察する上で貴重な症例と考えられた。

文 献

- 1) 林 孝彦, 他: HLA 分子と全身疾患. あたらしい眼科 23: 1547-1557, 2006.
- 2) Torii H, et al: Genetic polymorphisms in HLA-A, -B, -C and -DR antigens in Japanese patients with palmoplantar pustulosis. Dermatology 188: 290-292, 1994.
- 3) 白澤専二, 他: 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の探索. 蛋白質核酸酵素 50: 2097-2102, 2005.
- 4) Suzuki H, et al: Type 1 diabetes mellitus associated with Graves' disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Intern Med 47: 1241-1244, 2008.
- 5) Maruyama Y, et al: A case of insulin dependent diabetes mellitus following systemic treatment for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Ophthalmic Surg Lasers 31: 487-490, 2000.
- 6) 藤井 徹, 他: SMAD7 分子の発現亢進を伴った, 1 型糖尿病, ネフローゼ症候群, 原田氏病を合併した 1 女児例. アレルギー 52: 367, 2003.
- 7) 中川瑞穂, 他: 原田病を合併した 1 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 50: 72, 2007.
- 8) 喜多篤志, 他: 原田氏病 (自己免疫性ブドウ膜炎) に合併した高齢発症 1 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 46: 164, 2003.
- 9) Jaggarao N, et al: The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with hypothyroidism and diabetes mellitus. Postgrad Med J 65: 587-588, 1989.
- 10) Al Hemidan AI, et al: Vogt-Koyanagi-Harada associated with diabetes mellitus and celiac disease in a 3-year-old girl. Eur J Ophthalmol 16: 173-177, 2006.