

<糖尿病内科>

①Vogt-小柳-原田病に続発した急性発症自己免疫性1型糖尿病の1例

②辻 英之

③益田和彦、杉本洋輔、眞田祐子*

④長崎医学会雑誌

⑤86巻3号 P157-161、2011

Vogt-小柳-原田病に続発した 急性発症自己免疫性1型糖尿病の1例

1) マツダ株式会社 マツダ病院 糖尿病内科

2) マツダ株式会社 マツダ病院 眼科

3) さなだ内科クリニック

辻 英之¹⁾, 益田和彦¹⁾, 杉本洋輔²⁾
つじ ひでゆき, ます だ かず ひこ, すぎもと よう すけ
眞田祐子³⁾
さな だ ゆう こ

要 旨

症例は58歳女性, 50歳時にVogt-小柳-原田病(原田病)を発症し, 最近はステロイド点眼のみを続けていた. 2010年7月より4.5kgの体重減少あり. 8月に入り, 咽頭痛, 口渇, 全身倦怠悪化するため8月2日近医受診, 随時血糖 433mg/dl, HbA1c 9.8%(以下HbA1cは国際標準値で表記)あり, 投薬加療開始されるも, ケトーシス悪化傾向にあり, 当院紹介され8月6日入院となった. 入院時採血, 検尿で, 抗GAD抗体 1214.3U/ml, 血中CPR空腹時 1.0ng/ml, 食後2hr 1.2ng/ml, 尿中CPR 15.6 μg/日, ΔCPR 5min 0.5ng/mlであること, 約1年前の空腹時血糖 84mg/dl, HbA1c 5.6%であることなどから急性発症自己免疫性1型糖尿病と考え, インスリン強化療法を導入, 加療を開始した. 入院時の眼底検査では典型的な夕焼け眼底を認めるものの, 糖尿病性変化はなかった. 患者の同意を得, 測定したHLAでは, A*1101 A*2402 B*3501 B*5401 C*0102 C*0303 DRB1*0405 DQB1*0401 DPB1*0501でVogt-小柳-原田病, 1型糖尿病に疾患感受性のあるHLA DRB1*0405が陽性であった.

キーワード: 急性発症自己免疫性1型糖尿病, Vogt-小柳-原田病, HLA

はじめに

今回我々は, Vogt-小柳-原田病(以下VKH)に続発した急性発症自己免疫性1型糖尿病(以下AIT1DM)の1例を経験したので, 若干の考察を加えて報告する.

症 例

症例: 58歳, 女性.

主訴: 咽頭痛, 口渇, 全身倦怠悪化

現病歴: 2010年7月より4.5kg/月の体重減少

あり. 8月に入り, 咽頭痛, 口渇, 全身倦怠悪化するため8月2日近医受診, 随時血糖 433mg/dl, HbA1c 9.8%あり, 経口糖尿病薬(ナテグリニド, ボグリボース)投与開始されたが, ケトーシス悪化傾向にあり, 当院紹介され8月6日入院となった.

既往歴: 50歳時にVKHを発症し, 短期間のステロイド内服療法の後に小康状態となり, 最近はステロイド点眼のみを続けていた.

2010年に入り入院直前を除き咽頭痛, 咳嗽などの感冒様症状を呈したことはない. また, 清涼飲料水多飲もない.

家族歴: 父が糖尿病.

Table 1

[CBC]		[血液生化学]			
WBC	5590 / μ l	TP	7.5 g/dl	BUN	13.2 mg/dl
Neutro	61.3%	Alb	4.5 g/dl	Cr	0.71 mg/dl
Ly	33.6%	Glb	3.0 g/dl	UA	4.7 mg/dl
Mo	3.8%	T-Bil	0.80 mg/dl	Na	136.5 mEq/l
Eo	0.9%	D-Bil	0.15 mg/dl	K	4.07 mEq/l
Ba	0.4%	AST	25 IU/l	Cl	97.8 mEq/l
RBC	438 $\times 10^4$ / μ l	ALT	25 IU/l	Glu	266 mg/dl
Hb	13.3 g / μ l	ALP	189 IU/l	HbA1c(NGSP)	10.8 %
Ht	39.3 %	γ -GTP	12 IU/l	血CPR空腹時	1.0 ng/ml
MCV	89.7	LDH	231 IU/l	血CPR食後2hr	1.2 ng/ml
MCH	30.4	LAP	54 IU/ml	血ケトン体	1.6 mmol/l
MCHC	33.8	ChE	344 IU/ml	CRP	0.06 mg/dl
Plt	17.9 $\times 10^4$ / μ l	TTT	1.3 U		
		ZTT	9.3 U	[検尿]	
		HDL-C	73 mg/dl	蛋白	1+
		LDL-C	126 mg/dl	糖	5+
		TG	78 mg/dl	ケトン体	3+
		AMY	84 U/ml	潜血	1+

Table 2

[甲状腺機能、自己抗体他]		[HLA typing]	
TSH	1.521 μ IU/ml	A*1101	A*2402
FT3	2.30 pg/ml	B*3501	B*5401
FT4	1.06 ng/dl	C*0102	C*0303
抗TPOAb	5.0 IU/ml(-)	DRB1*0405	
抗TSH-RAb	≤ 0.1 (-)	DQB1*0401	
ANA	40 \times speckled	DPB1*0501	
抗GADAb	1214.3 U/ml		
抗IA-2Ab	5.4 U/ml		
抗インスリンAb	16.5 % (+)		
Δ CPR	0.5 ng/ml		
尿CPR	19.8 μ g/day		
CEA	3.18 ng/ml		
CA19-9	8.23 U/ml		

入院時現症：身長 153.0cm，体重 55.8kg，BMI: 23.84kg/m²，体温 36.6℃，血圧; 125/79mmHg，脈拍 76/分・整，意識清明，貧血黄疸なし，心雑音なし，呼吸音正常，腹部異常所見なし，白斑，脱毛他特記すべき皮膚所見なし，膝蓋腱反射，アキレス腱反射正常，表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見(Table 1, 2)：採血，検尿で，高血糖，HbA1c上昇あり，また，ケトーシスを認めた。清涼飲料水多飲もなく，約1年前

の2009年8月27日の空腹時血糖 84mg/dl，HbA1c 5.6%であることなどから急性発症1型糖尿病を疑った。抗GADAb，抗IA-2Abといった膵島関連自己抗体の上昇を認め，空腹時，食後2hrの血中CPR，尿中CPRの低下を認め，AIT1DMと診断した。患者の許可を得，測定したHLA typingでは1型糖尿病，VKH疾患感受性があるとされるDRB1*0405-DQB1*0401が陽性であった。

入院時の眼底検査(Fig. 1)ではVKHに典型

Table 3

報告者	性別	AIT1DM 発症年齢	VKH 発症年齢	疾患関連HLA
Jaggarao N et al (1989) ⁶⁾	M	41	45	
竹内ら (1994) ⁷⁾	F	26	38	DR4 DQ3 DQ4
黒石ら (1999) ⁸⁾	M	31		DR9
Maruyama Y et al (2000) ⁹⁾	M	29	29	DRB1*0901 DQB1*0303
喜多ら (2003) ¹⁰⁾	F	75	70	DRB1*0405 DQB1*0401
藤井ら (2003) ¹¹⁾	F			
Al Hemidan AI et al (2006) ¹²⁾	F	3	3	
中川ら (2007) ¹³⁾	F	39	40	
Suzuki H et al (2008) ¹⁴⁾	F	30	30	DRB1*0405 DQB1*0401
西ら (2009) ¹⁵⁾	F	62	54	
自験例	F	58	50	DRB1*0405 DQB1*0401

性比は男：女=1：1.3と女性でわずかに多いと報告されている¹⁾が、日本人をはじめとするモンゴロイドに多く、その他のコーカソイドなどの人種にはあまりみられないことが知られている。

また、本邦ではHLA DRB1*0405およびDRB1*0410と強い相関を持つことが報告されている²⁾。

一方、1型糖尿病もその大部分は自己免疫性と考えられており、HLAとの相関が報告されてきた。我が国では急性発症1型糖尿病においてDRB1*0405-DQB1*0401、DRB1*0802-DQB1*0302、DRB1*0901-DQB1*0303が疾患感受性ハプロタイプとされている³⁾。本邦において若年-壮年発症1型糖尿病の検討がなされていないが、小児発症1型糖尿病の検討では、性比は1：1.2と女性にわずかに多く、年間発症率は1.63人/10万人年程度で緩やかな増加傾向にあるとされている⁴⁾。

また、自己免疫性1型糖尿病は他の自己免疫性疾患と合併することが知られており、我が国において1型糖尿病の12.1%で自己免疫疾患が合併したとされ、他自己免疫疾患合併1型糖尿病92例のうち、88%にあたる81例が自己免疫性甲状腺疾患と合併していた⁵⁾。

VKHとAIT1DMの合併は極めて稀で、その全体像を明らかにするため、過去の報告を検討した(Table 3)⁶⁾⁻¹⁵⁾。自験例を含め報告は11例に過ぎず、2例がサウジアラビア、他は日本であった。その多くが抄録例のため詳細

は不明であるが、11例中8例が女性であった。発症の先行に一定の傾向はないが、平均発症年齢はVKH 39.9歳、AIT1DM 39.4歳であり、VKH単独発症とは初発年齢が大きく変わらない一方、若年発症が多いとされる1型DM単独よりは初発年齢が高い傾向があった。

またHLAについて検討されている6例中4例で、両疾患に感受性があるとされるHLA DR4が陽性であった。

VKH、AIT1DMともHLA DR4関連自己免疫性疾患であるのかかわらず、その合併頻度は稀であると思われる。その原因ははっきりしないが、VKHはモンゴロイドに、1型糖尿病はコーカソイドに多く、HLA遺伝子素因だけではなく、非HLA遺伝子素因や何らかの環境的、生活習慣的素因もその発症にも影響しているのではないかと考えられた。

また、VKH急性期に耐糖能異常が20例中11例に観察され、その多くが一過性であったとの報告もある¹⁶⁾。これは、急性炎症期のインスリン抵抗性増悪によるとも考えられるが、一方ベーチェット病患者急性期には観察されおらず、VKH素因が何らかの耐糖能異常悪化に影響を及ぼしている可能性もあると考えられ興味深い。

文 献

- 1) Murakami S, Inaba Y, Mochizuki M, Nakajima A, Urayama A: A nationwide

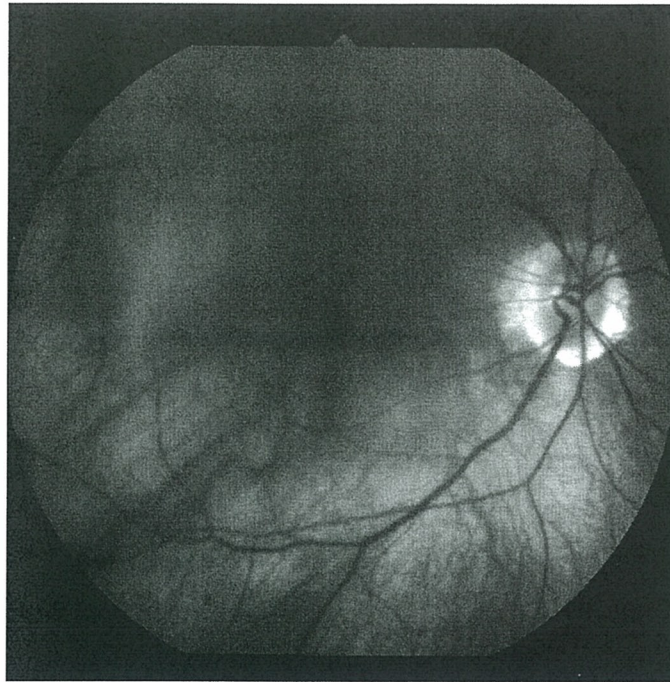


Fig 1

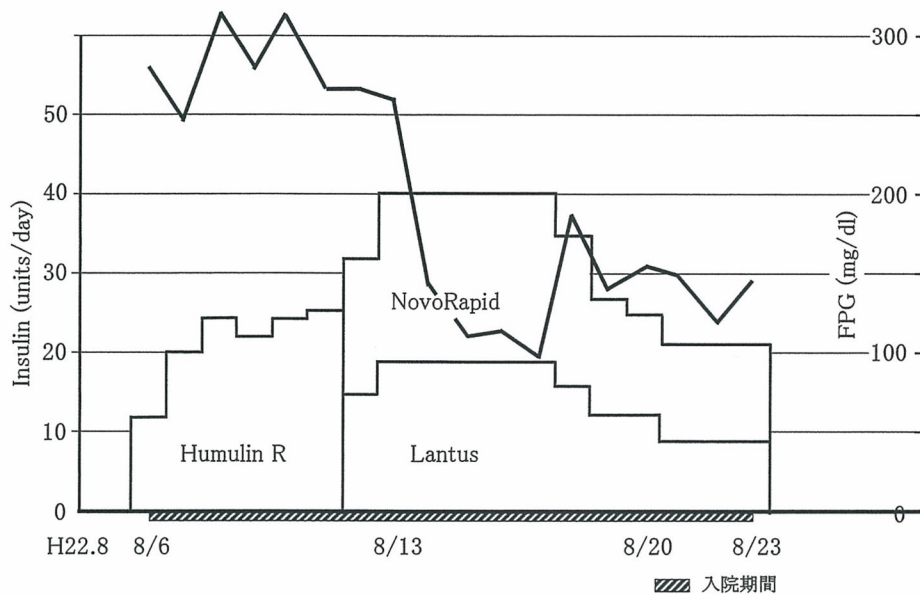


Fig 2

的な夕焼け眼底を両眼で認めるものの、糖尿病性変化はなかった。

入院後経過 (Fig. 2) : ケトーシスの程度が軽く、意識清明で全身状態も落ち着いていたため、入院当初よりヒューマリンRを用いたインスリンスライディングスケールを開始した。食事は1440kcal/日の糖尿病食とした。その後ランタスとノボラピッドを用いた強化療法に変更し血糖値に合わせてインスリン量を調節し20U/日で血糖コントロールは良好とな

り8月23日退院となった。

考 察

VKHは全身のメラノサイトに対する自己免疫性疾患で、両眼の肉芽腫性ぶどう膜炎を主体とするが、内耳症状、皮膚症状などその症状は多岐にわたる。本邦においては、年間有病率1.55人/10万人、年間罹患率0.65人/10万人、好発年齢は40歳代(平均年齢42.3歳)で、

- survey on the occurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol.* 38(2): 208-213, 1994.
- 2) 竹本裕子, 大野重昭: HLAとVogt-小柳-原田病. *あたらしい眼科* 23(12): 1529-1533, 2006.
 - 3) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, Imagawa A, Maruyama T, Kawasaki E, Tanaka S, Shimada A, Osawa H, Kobayashi T, Hanafusa T, Tokunaga K, Makino H; Committee on Type 1 Diabetes, Japan Diabetes Society: Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia.* 52(12): 2513-2521, 2009.
 - 4) Matsuura N, Fukuda K, Okuno A, Harada S, Fukushima N, Koike A, Ito Y, Hotsubo T: Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido, Japan: the Childhood IDDM Hokkaido Registry. *Diabetes Care.* (10): 1632-1636, 1998.
 - 5) 川崎英二: 1型糖尿病に合併する自己免疫疾患. *月刊糖尿病* 1(6): 98-105, 2009.
 - 6) Jaggarao N, Voth D, Jacobsen J: The Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: association with hypothyroidism and diabetes mellitus. *Postgrad Med J.* 65(766): 587-588, 1989.
 - 7) 竹内雄三, 陣上久人, 吉政康直, 岡本元純, 伊藤 裕, 田中一成, 上水流広史, 本田孔士, 中尾一和: 原田病を合併したIDDMの一症例. *日本内分泌学会雑誌* 70(7): 757, 1994.
 - 8) 黒石重城, 伊東武志, 大石裕子, 鈴木究子, 沖 隆, 森田 浩, 中村浩淑, 飯野和美, 百々修司: 局所のインスリンアレルギー及び急激な抗インスリン抗体の出現をみた原田氏病合併, IDDMの1例. *糖尿病* 42(11): 964, 1999.
 - 9) Maruyama Y, Hayashi H, Takahashi K, Iino K, Kora Y: A case of insulin dependent diabetes mellitus following systemic treatment for Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers.* 31(6): 487-490, 2000.
 - 10) 喜多篤志, 酒巻宏行, 山崎浩則, 山口義彦, 江口勝美, 阿比留教生, 川崎英二, 北岡 隆: 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(2): 164, 2003.
 - 11) 藤井 徹, 野口篤子, 大塚宜一, 染谷朋之介, 大瀧理佐子, 工藤孝広, 金子一成, 永田 智, 中尾篤人, 清水俊明, 山城雄一郎: 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(2-3): 367, 2003.
 - 12) Al Hemidan AI, Tabbara KF, Althomali T: Vogt-Koyanagi-Harada associated with diabetes mellitus and celiac disease in a 3-year-old girl. *Eur J Ophthalmol.* 16(1): 173-177, 2006.
 - 13) 中川瑞穂, 篠原規恭, 納富威充, 藤井裕樹, 筒 信隆, 飯田三雄: 原田病を合併した1型糖尿病の1例. *糖尿病* 50(1): 72, 2007.
 - 14) Suzuki H, Isaka M, Suzuki S: Type 1 diabetes mellitus associated with Graves' disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Intern Med.* 47(13): 1241-1244, 2008.
 - 15) 西真貴子, 大橋 健, 大須賀淳一, 塚本和久, 植木浩二郎, 門脇 孝: 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. *日本内科学会雑誌* 98(6): 1369-1371, 2009.
 - 16) Yawata N, Nakamura S, Kijima M, Ikai N, Kanai M, Sugita M, Ohno S: High incidence of glucose intolerance in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol.* 83(1): 39-42, 1999.