

症例報告 (第13回若手奨励賞受賞論文)

同時期に1型糖尿病を発症し多腺性自己免疫症候群Ⅲ型と診断し得た後期高齢者の同胞症例

森本 潤^{1,2)}, 山口 普史²⁾, 白神 敦久²⁾, 面家 敏宏³⁾, 関本 悦子⁴⁾, 大塚 理司⁵⁾, 福家 慧⁶⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 糖尿病・代謝内科

³⁾同 消化器内科

⁴⁾同 血液内科

⁵⁾徳島通信病院内科

⁶⁾麻植協同病院消化器内科

(平成27年6月25日受付) (平成27年7月15日受理)

症例は79歳女性。73歳時に橋本病, 78歳時に悪性貧血の既往歴がある。入院3ヵ月前からの口渇と多尿のため受診。血糖682mg/dl, HbA1c14.6%, 尿ケトン体陽性のため, 糖尿病ケトosisと診断し, 輸液と持続インスリン注射を開始した。S-CPR0.5ng/mlと低下, GAD抗体31,500U/mlと高値で診断基準より急性発症自己免疫性1型糖尿病と診断し, 既往歴から多腺性自己免疫症候群(PGA)Ⅲ型と診断した。入院2ヵ月前に87歳の兄が, 血糖747mg/dl, HbA1c9.9%, GAD抗体陽性, 尿中CPR1.2μg/日と低下し, 急性発症自己免疫性1型糖尿病と診断され, 甲状腺自己抗体が陽性であることから多腺性自己免疫症候群Ⅲ型と診断された。本邦における後期高齢者の急性発症1型糖尿病の報告例は少なく利用可能な疫学的データは無い。急性発症自己免疫性1型糖尿病が後期高齢の同胞に同時期に発症し, PGAⅢ型と診断し得た報告例は今までになく, 共通の遺伝因子や環境因子が病因に関与したと考えられた。

1型糖尿病の発症率(対10万人年)は国や地域により大きく異なり, 北欧で高く, アジア諸国では低く, 第1位のフィンランド(57.6/10万人年)に比べて, 日本は約1.5~2.5と極めて低い¹⁾。また, 発症年齢のピークは思春期にあり, 成人の発症率は低いと考えられているが,

本邦における成人期発症の1型糖尿病の疫学データは皆無である。一方, 多腺性自己免疫症候群(Polyglandular autoimmune syndrome:PGA)または自己免疫性内分泌症候群(Autoimmune polyglandular syndrome:APS)は1980年にNeufeldらにより提唱された疾患概念で, 自己免疫機序により複数の内分泌腺が機能障害をきたす症候群である^{2,3)}。PGAⅢ型はアジソン病がなく自己免疫性甲状腺疾患と1型糖尿病をはじめその他の自己免疫疾患との合併例と定義されている。その中でⅢA型は1型糖尿病やリンパ球性下垂体炎などの合併例, ⅢB型は悪性貧血や自己免疫性肝炎などの合併例として分類される。同時期に1型糖尿病を発症し, PGAⅢ型と診断し得た後期高齢者の同胞の症例を経験したので報告する。

症例 1 (発端者)

【患者】79歳, 女性

【主訴】口渇, 多尿

【既往歴】73歳 甲状腺機能低下症 胃前庭部毛細血管拡張症, 78歳 悪性貧血

【内服薬】レボチロキシシン125μg/日, メコバラミン1,500μg/日

【家族歴】次兄:発端者発症の2ヵ月前に1型糖尿病を

発症

【生活歴】喫煙歴：なし，飲酒歴：なし

【現病歴】入院6年前から橋本病による甲状腺機能低下症でレボチロキシン125 μ g/日で治療していた。入院6ヵ月前に悪性貧血と診断されビタミンB12を開始された。入院3-4ヵ月前から口渇，多尿が出現し増悪したため当院を受診し，血糖値682mg/dl，HbA1c14.6%，尿ケトン体陽性で糖尿病ケトーシスと診断し入院となった。

【入院時現症】身長：156.3cm，体重：47.4kg，BMI：19.4，体温：36.9 $^{\circ}$ C，血圧：102/69mmHg，脈拍：76/分・整，意識清明，眼瞼結膜貧血なし，眼球結膜黄染なし，口腔内乾燥あり，甲状腺腫大なし，心音 純，呼吸音 清，腹部 軟，白斑や脱毛など特記すべき皮膚所見なし，両側内踝振動覚低下あり。

【入院時検査所見】(表1)

血糖682mg/dl，HbA1c14.6%，尿ケトン体陽性，動脈血ガス分析で代謝性アシドーシスを認めなかったため糖尿病ケトーシスと診断した。空腹時のS-CPR0.5ng/mlと低下，GAD抗体31,500U/mlと高値で診断基準より急性発症自己免疫性1型糖尿病と診断した⁴⁾。尿蛋白定性は陰性で，蓄尿アルブミン量は9.3mg/日で腎症1期

と判定した。その他の甲状腺関連自己抗体検査の検索ではIA-2抗体が22.4U/mlと上昇を認めた。尿中CPRは14.8 μ g/日(2回平均)，空腹時S-CPR0.5ng/mlと内因性インスリン分泌能は著明に低下していた。甲状腺機能低下症に対してはレボチロキシン125 μ g/日を補充しており甲状腺ホルモン値は正常域であった。抗サイログロブリン抗体(anti-thyroglobulin antibody:TgAb)，抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(anti-thyroid peroxidase antibody:TPOAb)ともに陽性であり橋本病と確認した。副腎機能の低下は認めず，抗内因子抗体が陽性で悪性貧血と診断されており，上述のようにPGAⅢBと診断した。入院時には既にメコバラミン1,500 μ g/日を補充されており，ビタミンB12は649pg/ml(233-914)と正常域であった。CVR-R1.1%と低下しており自律神経障害の合併が疑われた。HLA検査では本邦における1型糖尿病に対する疾患感受性があるとされているDR8，9が陽性であった。

【入院後経過】糖尿病性ケトーシスと診断し，輸液負荷と速効型インスリンの持続静脈注射を開始した。TgAbおよびTPOAb陽性より甲状腺機能低下症の原因は橋本病によるものと確認した。アジソン病合併は認めな

表1 発端者の入院時検査所見

尿検査	TP	7.7	g/dl	免疫血清学的検査	
蛋白	Alb	4.0	g/dl	抗核抗体	40倍未満
糖	LDL-C	58	mg/dl	抗胃壁細胞抗体	10倍未満
ケトン体	HDL-C	67.3	mg/dl	抗内因子抗体	+
	TG	197	mg/dl		
末梢血	Posm	310	mOsm/kg	内分泌検査	
WBC		3,500	/ μ l	TSH	4.53 μ IU/ml
RBC		460 \times 10 ⁴	/ μ l	FT4	1.3 ng/dl
Hb		13.0	g/dl	ACTH	19.2 pg/ml
Ht		39.0	%	コルチゾール	8.6 μ g/dl
Plt		20.9 \times 10 ⁴	/ μ l	TgAb	344 IU/ml
				TPOAb	303 IU/ml
血液生化学	糖尿病関連検査				
T-bil	PG	682	mg/dl	血液ガス所見	
AST	HbA1c	14.6	%	pH	7.40
ALT	GA	57.7	%	PCO ₂	34.1 mmHg
ALP	IRI	3.1	μ U/ml	PO ₂	101.2 mmHg
AMY	S-CPR(空腹時)	0.5	ng/ml	HCO ₃ ⁻	20.6 mEq/l
BUN	U-CPR(2回平均)	14.8	μ g/日	BE	-3.4 mmol/l
Cr	GAD抗体	31,500	U/ml	AG	14 mEq/l
Na	IA-2抗体	22.4	U/ml		
K	アセト酢酸	510	μ M/l		
Cl	3ハイドロキシ酪酸	1,700	μ M/l		
	HLA型判定				
	A Locus	A2/A26			
	B Locus	B40/B46			
	DR Locus	DR8/DR9			

PG: plasma glucose, CPR: C peptide immunoreactivity

かったためPGAⅢ型と診断した。血糖や電解質をモニターしながらインスリン投与量を調節し、第5病日よりインスリン グラルギン、インスリン アスパルトを用いた強化インスリン療法に切り替えた。最終的にはインスリン アスパルト朝食前8単位、昼食前6単位、夕食前6単位、インスリン グラルギンを眠前に6単位投与にて空腹時および食後血糖ともに良好に血糖コントロールができ入院18日目に自宅退院となった。

症 例 2 (次兄)

【患 者】87歳、男性

【主 訴】口渇

【既往歴】50歳代 肝機能異常、82歳 頸部脊柱管狭窄症術後

【生活歴】喫煙：60歳頃より禁煙、飲酒：ビール350ml/日

【現病歴】発端者の入院2ヵ月前に口渇と食欲低下が出現したため近医を受診し、随時血糖747mg/dl、HbA1c 9.9%を認め(表2)、糖尿病と診断され、外来でインスリン治療が開始となった。インスリン アスパルト30mix 朝食前10単位、夕食前7単位を投与されていたが、血糖コントロール不良であった。GAD抗体が76.0U/mlと高値のため1型糖尿病が疑われ、発端者入院の54日後に近医から前医に紹介され前医で糖尿病教育入院となった。

【入院時現症】身長：167.3cm、体重：58.7kg、BMI：

21.0、体温：36.6℃、血圧：100/60mmHg、脈拍：72/分・整、意識清明、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、口腔内乾燥、甲状腺腫大なし、心音・呼吸音に異常認めず、腹部異常所見なし、白斑や脱毛他特記すべき皮膚所見なし。

【前医での入院時検査所見(表2)】前述のようにインスリン アスパルト30mix(朝食前10単位、夕食前7単位)を投与下で、空腹時血糖は148mg/dl、HbA1cは8.6%と高値、尿中CPR1.2μg/日と低下を認め、内因性インスリン分泌能が枯渇していた。甲状腺機能は正常であったが、TgAb159IU/ml(28未満)と甲状腺自己抗体が陽性で自己免疫性甲状腺疾患(autoimmune thyroid disease:AITD)合併と診断した。また、ビタミンB12、抗胃壁細胞抗体、抗内因子抗体を調べてないが、大球性貧血は認めず悪性貧血合併の可能性は低いと考えた。

【入院後経過】尿中CPR低下、抗GAD抗体陽性、臨床経過から急性発症自己免疫性1型糖尿病と診断した⁴⁾。糖尿病網膜症は認めず、両側内踝と外踝の振動覚は正常であった。糖尿病腎症は1期であった。AITDを合併しているためPGAⅢ型と診断した。糖尿病食1,800kcal/dayの食事療法を開始し血糖コントロールは早朝空腹時70~300mg/dl、食後血糖140~220mg/dlと不安定で、外泊にてさらに血糖の乱高下と低血糖が認められた。強化インスリン療法へと変更しインスリン アスパルト朝食直前4単位、昼食直前4単位、夕食直前3単位、インスリン デグルデグを就寝前に5単位投与にて血糖コントロールは改善し、74日目に自宅退院となった。

表2 次兄の前医での検査所見

尿検査			血液生化学			糖尿病関連検査		
蛋白	-		T-bil	0.8	mg/dl	PG	148	mg/dl
糖	-		AST	34	IU/l	HbA1c	8.6	%
ケトン体	-		ALT	19	IU/l	GA	20.9	%
			ALP	201	IU/l	1,5AG	4.0	μg/ml
末梢血			AMY	64	IU/l	U-CPR	1.2以下	μg/日
WBC	5,100	/μl	BUN	23.1	mg/dl	GAD抗体	76.0	U/ml
RBC	397×10 ⁴	/μl	Cr	0.8	mg/dl			
Hb	12.6	g/dl	Na	140	mEq/l	内分泌検査		
Ht	39.2	%	K	4.4	mEq/l	TSH	1.24	μIU/ml
MCV	98.8	fl	Cl	101	mEq/l	FT4	1.2	ng/dl
MCH	31.8	pg	LDL-C	89	mg/dl	ACTH	40.5	pg/ml
MCHC	32.2	g/dl	HDL-C	116	mg/dl	コルチゾール	22.9	μg/dl
Plt	21.5×10 ⁴	/μl	TG	61	mg/dl	TgAb	159	IU/ml
						TPOAb	12	IU/ml

考 察

本邦における全糖尿病患者に占める1型糖尿病の割合は約5%と少ない。日本人の急性発症1型糖尿病は15歳以下の小児の発症率が10万人あたり2.1~2.6人で、女兒の発症率は男児の約1.5倍と報告されているが²¹⁾、後期高齢者の報告例は極めて少なく現在のところ疫学的データはなく有病率は明らかでない¹⁾。われわれは、75歳以上の後期高齢者の急性発症1型糖尿病の症例をGAD抗体の測定が一般化した1997年から2014年にかけて抄録も含めて医学中央雑誌で検索したところ本症例の2例を含めた27例が集計できた。そこで合計29例の臨床的特徴を検討した(表3)⁵⁻²⁸⁾。平均診断年齢は80.5歳、圧倒的に女性優位(男女比4:23)であった。GAD抗体陽性率は50.0%(24例中12例)、IA-2抗体陽性率は50.0%(16例中8例)であった。

日本人の1型糖尿病に感受性のある *DRB1-DQB1* ハプロタイプは *DRB1*04:05-DQB1*04:01*, *DRB1*09:01-*

*DQB1*03:03*, *DRB1*08:02-DQB1*03:02*とされる²⁹⁾。表3の27例のうちHLAハプロタイプの記載のある14例の検討では、HLA-DR9陽性率は57.1%(14例中8例)、HLA-DR4陽性率は28.6%(14例中4例)、HLA-DR8陽性率は14.3%(14例中2例)であった。DR9, DR4, DR8のいずれかを保有する率は92.9%(14例中13例)と高率であった。症例1はDR8, DR9を保有し、性別も女性でありGAD抗体とIA-2抗体が共に陽性であった。症例2については現在のところ他院に通院中で遺伝子検査は患者からの同意が得られておらず施行できていない。

日本人における1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患の合併頻度については単一施設からであるが報告がある³⁰⁾。1型糖尿病159名(内訳は54名の緩徐進行1型糖尿病と105名の急性発症1型糖尿病)のAITD合併率は8.8%で、GAD抗体陽性の1型糖尿病と限定するとAITD合併率は14.2%と多くなる。上記論文では、ホルモン補充療法を要する橋本病が疑われた症例に対し甲状腺自己抗体を測定しているが、1型糖尿病患者に対して甲状腺機

表3 後期高齢者に発症した急性発症1型糖尿病の本邦報告例(1997年以降)

報告者/報告年	年齢/性別	抗GAD抗体 (U/ml)	抗IA-2抗体 (U/ml)	HLA-DR	尿中CPR (ug/day)	発症時PG (mg/dl)	発症時HbA1c (%)
中野ら/1997年 ⁵⁾	75歳 女性	(+)			6.6	624	10.1
小串ら/1998年 ⁶⁾	88歳 男性	(-)	(-)	DR4		780	11.8
大江ら/1998年 ⁷⁾	76歳 女性	<4	(-)	DR9	10	471	21.2
木村ら/1998年 ⁸⁾	78歳 女性	25	(-)	DR8	5	794	14.3
佐々木ら/1998年 ⁹⁾	78歳 女性	(-)		DR9	7.42	687	
加納ら/2000年 ¹⁰⁾	81歳 女性	(+)	(-)	DR4		627	12.5
大沢ら/2000年 ¹¹⁾	88歳 女性	43.7			30.9	488	12.4
太田ら/2000年 ¹²⁾	90歳 男性	(-)	30.2		12	708	8.9
蓮池ら/2000年 ¹³⁾	83歳 女性	5.6	(-)	DR9	感度以下	818	11.7
田中ら/2000年 ¹⁴⁾	77歳 女性					913	
加藤ら/2000年 ¹⁵⁾	79歳 女性					506	11
加藤ら/2000年 ¹⁵⁾	80歳 女性					550	
田中ら/2001年 ¹⁶⁾	84歳 女性	(-)				488	9.4
大泉ら/2002年 ¹⁷⁾	88歳 女性	33,900	(+)		17	627	17.3
橋永ら/2002年 ¹⁸⁾	75歳 女性	4.1	(-)	DR4・DR15	2.7	689	6.3
喜多ら/2003年 ¹⁹⁾	75歳 女性	340.3	(+)	DR4	27.6	129	9.6
北室ら/2003年 ²⁰⁾	78歳 女性	17,900				239	11.5
宮崎ら/2003年 ²¹⁾	85歳 女性	3	(-)	DR12・DR13	<2.0	322	8.8
嘉瀬ら/2004年 ²²⁾	82歳 女性	>7,000				813	12.2
竹内ら/2004年 ²³⁾	76歳 女性	8.9			37.9	995	11.1
牧野ら/2007年 ²⁴⁾	76歳 女性	482	10	DR9	15.1	436	13.4
関ら/2007年 ²⁵⁾	79歳 女性	(-)	21.4		7.7		13.3
富田ら/2008年 ²⁶⁾	79歳 女性	(-)	27	DR9・DR15	11.3	499	6
安藤ら/2009年 ²⁷⁾	82歳 女性	3.6	<0.4	DR9・DR15	40	511	12.1
辻ら/2010年 ²⁸⁾	80歳 男性	21,000	42.8	DR9・DR13	30.5	629	12.4
自験例/2014年	79歳 女性	31,500	22.4	DR8・DR9	14.8	682	14.6
自験例/2014年	87歳 男性	76			<1.2	747	9.9

空欄は該当検査結果の記載なし。

能とは関係なくTPOAbまたはTgAbを測定した欧米での報告では、急性発症1型糖尿病の陽性率は40%、LADA (latent autoimmune diabetes in adults) で50%と高率に合併している^{30,31)}。症例2の次兄は、甲状腺機能は正常であったがTgAbが陽性でありAITDと診断した。

急性発症1型糖尿病におけるIA-2抗体の陽性率は、海外で55-75%、日本人では60%程度とされるが、12歳未満の発症者で60%に対し、20歳以上では20%以下と、一般的にはIA-2抗体はGAD抗体に比べ低年齢層の1型糖尿病患者での陽性率が高いとされ^{32,33)}、保険収載上は基本的にはIA-2抗体精密測定は、GAD抗体が陰性の30歳未満のインスリン依存型糖尿病の診断に用いることとされている。われわれが検索した後期高齢者の急性発症1型糖尿病患者においては(表3)、IA-2抗体陽性率は50.0% (16例中8例)と予想外に高率に陽性であり、後期高齢者の発症においては、中高年とは異なった自己免疫機序が影響している可能性がある。

最近、後天的に遺伝子の発現を多様化させる要因としてゲノムの外側にある化学修飾(エピゲノム)が注目され、1型糖尿病発症の病因との関連について論じられている³⁴⁾。一卵性双生児の1型糖尿病の一致率は13~67.7%と報告によってばらつきが大きい^{35,36)}。発症年齢の一致率でみると25歳以下での一致率は38%であるが、25歳以上では6%と低く、15歳以上では13%であるが、15歳以下では44%、10歳以上では23%であるが、10歳以下では50%と低年齢ほど一致率が高く、加齢にしたがって一致率が下がってくると報告されている^{35,37)}。一卵性双生児の成人発症1型糖尿病の低い一致率(<20%)から、環境因子およびDNAのメチル化やヒストン蛋白の修飾などのエピゲノム変化が成人における1型糖尿病発症に重要な役割を果たしているのではないかと推測されている³⁵⁾。

一方で、欧米の1型糖尿病の家族内集積の研究では^{38,39)}、1型糖尿病患者の両親の2~9%、同胞の4~6%に1型糖尿病を認めると報告されている。フィンランドでは、小児1型糖尿病患者の同胞において、10歳、20歳、30歳、40歳、50歳までの1型糖尿病累積発症率はそれぞれ1.5%、4.1%、5.5%、6.4%、6.9%と報告されており⁴⁰⁾、加齢にしたがい累積発症率は増加傾向を示すが、上述の一卵性双生児にくらべるとかなり低率であり、同胞においては加齢における遺伝因子の影響は小さいと考えられ、本

同胞における後期高齢者になってからの1型糖尿病の発症においては何らかの共通の環境因子の関与が疑われた。

結 語

本邦における後期高齢者の急性発症1型糖尿病の発症頻度は低く、現在のところ利用可能な疫学的データはない。

われわれが検索した限りでは、急性発症自己免疫性1型糖尿病が後期高齢の同胞に同時期に発症し、PGAⅢ型と診断し得た報告例は今までのところなく、共通の遺伝因子や環境因子が病因に関与したと考えられた。

本症例報告に関して患者から書面にてインフォームドコンセントを得ている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示:本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 森本彩, 田嶋尚子: 糖尿病の疫学, 医学のあゆみ, 糖尿病のすべて(門脇孝 編), 医歯薬出版, 東京, 2015, 252: pp. 349-354
- 2) Neufeld, M., Maclaren, N., Blizzard, R.: Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr. Ann.*, 9: 154-162, 1980
- 3) 宇佐俊郎, 江口勝美: 多腺性自己免疫症候群. *総合臨床*, 58: 1605-1608, 2009
- 4) 川崎英二, 丸山太郎, 今川彰久, 栗田卓也 他: 急性発症1型糖尿病の診断基準(2012)の策定—1型糖尿病調査研究委員会(劇症および急性発症1型糖尿病分科会)報告—. *糖尿病*, 56: 584-589, 2013
- 5) 中野里美, 前川裕一郎, 白石春子, 丸山博 他: IgA単独欠損症に高齢発症のインスリン依存型糖尿病, 慢性甲状腺炎を合併した一例. *糖尿病*, 40: 370, 1997
- 6) 小串俊雄, 和泉洋一郎: 高齢(88歳)で急性発症したIDDMの1例. *糖尿病*, 41: 220, 1998
- 7) 大江宣春, 市川辰樹, 大江春人: シューグレン症候群の経過中に発症した高齢IDDMの1剖検例. 第34回日本糖尿病学会九州地方会
- 8) 木村文昭, 福井道明, 沢田学, 藤井光広 他: 超高齢で急性発症したIDDMの一例. *糖尿病*, 41: 554,

1998

- 9) 佐々木洋子, 伊古田明美, 紅粉睦男, 松谷久美子 他: 78歳発症のIDDMの一例. 糖尿病, 41: 724, 1998
- 10) 加納初世, 服部文子, 内藤通孝, 井口昭久: 後期高齢にて急性に発症した1型糖尿病の1例. 日本老年医学会雑誌, 37: 416, 2000
- 11) 大沢謙三, 杉本立甫: 88歳で発症した1型糖尿病の一例. 糖尿病, 43: 830, 2000
- 12) 太田逸郎, 村木和彦, 井上康: 抗GAD抗体(GAD)陰性, 抗ICA/IA-2抗体陽性, 90歳発症1型糖尿病の一例. 糖尿病, 43: S-128, 2000
- 13) 蓮池典明, 佐竹信哉, 浅原俊一郎, 前田真美 他: 高齢で発症した1型糖尿病の1例. 第36回日本糖尿病学会近畿地方会
- 14) 田中督史, 武呂誠司, 花岡郁子, 隠岐尚吾 他: 高齢発症1型糖尿病の4例. 第36回日本糖尿病学会近畿地方会
- 15) 加藤義郎, 今井麻友美, 山本直樹, 稲垣朱美 他: 高齢発症した1型糖尿病の2例. 糖尿病, 43: S-128, 2000
- 16) 田中敦子, 豊田健太郎, 瀬口正志, 衛藤健志 他: 高齢で発症し当初2型糖尿病と思われた1型糖尿病の2症例. 糖尿病, 44: 846, 2001
- 17) 大泉俊英, 西田稚子, 亀田亘, 齊藤保 他: 高齢で発症した1型糖尿病の一例. 日本老年医学会地方会記録, 39: 461, 2002
- 18) 橋永俊彦, 賀来寛雄, 高根直子, 山田研太郎 他: 極めて急激な発症を示したGAD抗体陽性的高齢1型糖尿病症例. 第39回日本糖尿病学会近畿地方会
- 19) 喜多篤志, 酒巻宏行, 山崎浩則, 山口義彦 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
- 20) 北室文昭, 榑崎晃史, 武田倬: 橋本病を伴った高齢発症1型糖尿病. 糖尿病, 46: 274, 2003
- 21) 宮崎康, 田中正巳, 岡村ゆかり, 川越千恵美: 85歳で急性発症した1型糖尿病の1例—後期高齢発症1型糖尿病の臨床像—. 糖尿病, 46: 757-761, 2003
- 22) 嘉瀬正仁, 松井美保, 細見雅史, 前田純 他: 糖尿病性ケトアシドーシス(DKA)を発症した高齢者1a型糖尿病の1例. 第40回日本糖尿病学会近畿地方会
- 23) 竹内恭子, 新谷保実, 三木浩和, 宮城順子 他: シェーグレン症候群, 原発性胆汁性肝硬変, 慢性甲状腺炎を合併した高齢発症1型糖尿病. 日本内分泌学会雑誌, 80: 127, 2004
- 24) 牧野亜希子, 上山貴史, 楠宜樹, 小西康輔 他: 体重減少を契機に発見された高齢発症の1型糖尿病の1例. 第17回日本老年医学会近畿地方会
- 25) 関守信, 森本二郎, 岩崎良二, 鈴木裕也 他: IA-2抗体陽性により診断しえた高齢発症のGAD抗体陰性1型糖尿病の1例. 糖尿病, 46: 164, 2007
- 26) 富田益臣, 壁谷悠介, 矢代泰章, 嶋原寿一 他: IA-2抗体単独陽性的高齢発症1型糖尿病の1例. 糖尿病, 51: 245-249, 2008
- 27) 安藤隆雄, 高木裕子, 植木郁子, 桑原宏永 他: 膵管内乳頭粘液性癌を合併した高齢発症, 抗GAD抗体陽性1型糖尿病の一例. 日本内分泌学会雑誌, 80: 127, 2004
- 28) 辻英之: 後期高者に発症した急性発症自己免疫性1型糖尿病の1例. 日本老年医学会雑誌, 47: 622-626, 2010
- 29) 廣峰義久, 池上博司: 1型糖尿病遺伝子, 医学のあゆみ. 糖尿病のすべて(門脇孝 編), 医歯薬出版, 東京, 2015, 252: pp. 440-444
- 30) 大崎芳典, 川井紘一, 本橋しのぶ, 曾根博仁 他: 日本人における1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患, —合併頻度とその発症様式—. 糖尿病, 52: 887-893, 2009
- 31) Schroner, Z., Lazurova, I., Petrovicova, J.: Autoimmune thyropathies in diabetics. Vnitr. Lek., 52: 137-143, 2006
- 32) 三浦順之助: 1型糖尿病と自己免疫 ①液性免疫. プラクティス, 29: 353-356, 2012
- 33) Nakamoto, S., Kasuga, A., Maruyama, T., Ozawa, Y., *et al.*: Age of onset, not type of onset, affects the positivity and evanescence of IA-2 antibody. Diabetes Res. Clin. Pract., 50: 147-152, 2000
- 34) Stankov, K., Benc, D., Draskovic, D.: Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. Pediatrics, 132: 1112-1122, 2013
- 35) Dang, M. N., Buzzetti, R., Pozzilli, P.: Epigenetics in autoimmune diseases with focus on type 1 diabetes. Diabetes Metab. Res. Rev., 29: 8-18, 2013
- 36) Huber, A., Menconi, F., Corathers, S., Jacobson, E. M., *et al.*: Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes

- and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr. Rev.*, **29**: 697-725, 2008
- 37) Leslie, R. D., Delli, Castelli, M.: Age-dependent influences on the origins of autoimmune diabetes: evidence and implications. *Diabetes*, **53**: 3033-3040, 2004
- 38) 森本彩, 西村理明, 田嶋尚子: 1型糖尿病の疫学, *Diabetes Frontier*, **19**: 162-168, 2008
- 39) Steck, A. K., Barriga, K. J., Emery, L. M., Fiallo-Scharer, R. V., *et al.*: Secondary attack rate of type 1 diabetes in Colorado families. *Diabetes Care*, **28**: 296-300, 2005
- 40) Harjutsalo, V., Podar, T., Tuomilehto, J.: Cumulative incidence of type 1 diabetes in 10,168 siblings of Finnish young-onset type 1 diabetic patients. *Diabetes*, **54**: 563-569, 2005

Late elderly siblings who simultaneously developed type 1 diabetes and were diagnosed with autoimmune polyglandular syndrome type III

Jun Morimoto^{1,2)}, Hiroshi Yamaguchi²⁾, Atsuhisa Shirakami²⁾, Toshihiro Omoya³⁾, Etsuko Sekimoto⁴⁾, Satoshi Otsuka⁵⁾, and Akira Fukuya⁶⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Diabetology and Metabolic Medicine, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Gastroenterology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

⁵⁾*Department of Internal Medicine, Tokushima Teisin Hospital, Tokushima, Japan*

⁶⁾*Department of Gastroenterology, Oe Kyodo Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

We herein presented a case of a 79-year-old woman who was referred to our hospital with dry mouth and polyuria that had persisted for three months prior to her admission. She developed Hashimoto disease at 73 years old and pernicious anemia at 78 years old. Her blood glucose level was 682 mg/dl, HbA1c 14.6%, and urinary ketone was positive; therefore, she was diagnosed with diabetic ketosis. Acute-onset autoimmune type 1 diabetes mellitus was diagnosed based on the diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012) by the committee of the Japan Diabetes Society. Autoimmune polyglandular syndrome was subsequently diagnosed based on the complications of type 1 diabetes and Hashimoto's thyroiditis. Her 87-year-old brother had developed acute-onset autoimmune type 1 diabetes 2 months before his sister was hospitalized. Autoimmune polyglandular syndrome type III was also diagnosed because he had autoimmune thyroid disease. No epidemiological data are currently available for late elderly with acute-onset type 1 diabetes in Japan. To the best of our knowledge, this is the first case of acute-onset autoimmune type 1 diabetes mellitus that developed around the same time period in an elderly brother and sister who were diagnosed with autoimmune polyglandular syndrome type III. Common genetic and environmental factors were etiologically implicated in the almost simultaneous onset between these siblings.

Key words : acute-onset autoimmune type 1 diabetes mellitus, polyglandular autoimmune syndrome type III, late elderly, brother and sister