

症 例

## チアマゾールによる顆粒球減少をきたし甲状腺全摘術を行った1型糖尿病合併 Basedow 病の1例

岡山赤十字病院 糖尿病・内分泌内科<sup>1)</sup>, 血液内科<sup>2)</sup>,  
膠原病・リウマチ内科<sup>3)</sup>, 病理診断科<sup>4)</sup>, 乳腺・内分泌外科<sup>5)</sup>

若林 大智<sup>1)</sup>, 渡辺 恭子<sup>1)</sup>, 早川 信彦<sup>1)</sup>, 新谷 大悟<sup>2)</sup>,  
徳永 萌<sup>3)</sup>, 小山 芳伸<sup>3)</sup>, 都地 友紘<sup>4)</sup>, 森川 希実<sup>5)</sup>,  
原 享子<sup>5)</sup>, 吉富 誠二<sup>5)</sup>, 竹内 誠<sup>2)</sup>

(令和5年9月20日受稿)

### 要 旨

20代女性の急性発症1型糖尿病と Basedow 病の同時期発症による多腺性自己免疫症候群 (APS) 3A 型を経験した。強化インスリン療法とチアマゾール (MMI) 15mg/日で治療を開始したが、顆粒球数は減少傾向となり、薬剤性顆粒球減少症と考え MMI を中止しヨウ化カリウム50mg/日に変更したのち、甲状腺全摘術を行った。

日本人の1型糖尿病における自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) の合併頻度は2~10%であり、1型糖尿病と Basedow 病合併例の症例報告も多数なされている。本症例のように MMI 導入による顆粒球減少は0.2~0.5%の頻度で報告されているが、急性発症の APS3A 型に対し外科的治療を行った症例は稀である。

**Key words** : autoimmune polyglandular syndrome, type1 diabetes, Basedow disease, granulocytopenia

### 緒 言 症 例

1 型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患 (Autoimmune thyroid disease : AITD) などの自己免疫疾患患者では、一般人口に比較し30~50倍の頻度で他の自己免疫疾患を合併することが知られている<sup>1)</sup>。また1人の患者に2種類以上の自己免疫性内分泌疾患が合併する病態に対して、1980年に Neufeld らが多腺性自己免疫症候群 (Autoimmune polyglandular syndrome : APS) という概念を提唱しており<sup>2)</sup>、APS は合併する自己免疫疾患の種類により1型~4型に分類されている (表1)。今回我々は、1型糖尿病と Basedow 病を同時期に発症し、チアマゾール (MMI) によって顆粒球減少をきたしたために甲状腺全摘術を要した APS3A 型の1例を経験した。1型糖尿病と Basedow 病の同時期発症例や APS3A 型に対して外科的治療を行った症例の報告は稀であり、文献的考察とともに報告する。

患 者 : 20代女性  
主 訴 : 発汗, 口渴, 多飲, 体重減少  
既往歴 : なし  
家族歴 : なし  
内服歴 : なし  
サプリメント : なし  
飲 酒 : 機会飲酒  
喫 煙 : なし  
現病歴 : X年2月より発汗, 口渴, 多飲を自覚。3ヶ月で体重が3kg減少したため同年5月に医療機関を受診。随時血糖352mg/dL, FT4 6.56ng/dL, TSH 測定感度以下であり高血糖と甲状腺中毒症を指摘され当院を紹介受診された。  
入院時現症 : 意識清明, 身長158.0cm, 体重46.2kg, BMI 18.5kg/m<sup>2</sup>, 血圧98/76mmHg, 脈拍138/分整, SpO<sub>2</sub> 98% (room air), 体温37.6℃, 眼球突出あり, 甲状腺は軟で, びまん性に腫大していた。胸

表1 多腺性自己免疫症候群 (APS) の病型分類

- 1型：Addison病，皮膚粘膜カンジダ，副甲状腺機能低下症のうち2疾患以上  
 2型：Addison病 + 自己免疫性甲状腺疾患または，かつ1型糖尿病  
 3型：自己免疫性甲状腺疾患 + 他の自己免疫性疾患  
 (Addison病，副甲状腺機能低下症を除く)  
 4型：Addison病 + 他の自己免疫疾患 (1・2・3型は除外)

病型	APS 1 型	APS 2 型	APS 3 型	APS 4 型
発症時期	幼少期	30-40歳代	不明	不明
遺伝形式	常染色体劣性	常染色体優性	多因子	多因子
HLA 関連	なし	あり (DR3, 4)	あり	あり
関連遺伝子	AIRE 遺伝子	不明	不明	不明
主疾患	Addison 病 粘膜皮膚カンジダ症 副甲状腺機能低下症	Addison 病 1 型糖尿病 自己免疫性甲状腺疾患	自己免疫性甲状腺疾患 3A 型：1 型糖尿病 3B 型：悪性貧血 3C 型：白斑・脱毛 3D 型：膠原病・血管炎	Addison 病

部心雑音なし，呼吸音正常，腹部平坦，軟，圧痛なし，腸蠕動音正常，手指振戦なし，四肢に浮腫なし，両足背動脈触知良好，皮膚に色素沈着なし。入院時検査所見：入院時検査所見を表2に示す。随時血糖188mg/dL，HbA1c 12.3%，尿ケトン3+，静脈血のpH 7.35でケトosisを呈していた。糖尿病関連検査では空腹時血中Cペプチド (CPR) 1.1ng/mL，CPR index 0.49，尿中CPR 20.3μg/日とインスリン分泌能は低下しており，抗GAD抗体>2000U/mLと著明な高値を示し1型糖尿病の診断基準を満たしていた。なお，糖尿病性の大血管障害・細血管障害は指摘されなかった。甲状腺関連検査はFT3 7.35pg/mL，FT4 2.84ng/dL，TSH <0.01μIU/mL，TRAb 34.4IU/L，超音波検査では図1の通り甲状腺はびまん性に腫大し，実質内の血流は増加しており，Basedow病に合致する所見であった。

入院後経過：入院後治療経過を図2に示す。Basedow病に対してMMI 15mg/日内服を開始したところ，発汗や口渇などの自覚症状は軽快した。第12病日にはFT4 0.99ng/dLと改善したが，顆粒球数は第3病日：顆粒球数1359/μL (22.0%)，第6病日：顆粒球数958/μL (16.0%)と減少傾向にあった。MMIによる顆粒球減少を疑い，第7病日よりMMIを中止し，ヨウ化カリウム (KI) 50mg/日内服に変更したところ，顆粒球数は増加に転じた (第8病日：顆粒球数1765/μL)。また甲状腺ホルモンの推移も良好であり，後日甲状腺全摘術を施行する方針として第18病日に一時退院とした。

第30病日，血液検査でFT3 12.3pg/mL，FT4 1.23ng/dL，TSH <0.01μIU/mLと甲状腺ホルモン異常は増悪しており，KIのエスケープ現象が疑われたため，第31病日入院とし，4日間デキサメタゾン6.6mg/日点滴を行い，第34病日予定通り甲状腺全摘術を施行した。摘出甲状腺は両葉腫大を認め (右葉9.0×5.5cm，左葉9.0×5.0cm)，びまん性に大小の濾胞成分が増生し，Basedow病に矛盾しない所見であった。術後1日目からレボチロキシン (LT4) 100μg/日内服を開始し，術後経過良好のため術後7日目に退院となった。糖尿病に対してはインスリンリスプロ/グラルギンBS投与による強化インスリン療法と食事療法 (1800kcal/日)を行った。フリースタイルリブレによる間歇スキャン式持続血糖モニタリング (intermittently scanned Continuous Glucose Monitoring : isCGM)を導入した上でインスリン投与量を調整し (図3a)，最終的にはインスリンリスプロ8.5-5-5.5単位，インスリングラルギンBS6単位で良好な血糖コントロールが得られた (図3c)。

## 考 察

日本人の1型糖尿病におけるAITDの合併頻度は2~10%であり<sup>3)</sup>，内分泌腺を含む複数臓器に自己免疫疾患を合併する症候群は1980年NeufeldらによってAPSと定義され<sup>2)</sup>，合併疾患の組み合わせから1型~4型に分類される (表1)。本症例は症状経過より急性発症1型糖尿病とBasedow病を同時期に発症したものと推察され，Addison

表2 入院時検査成績

血算		生化学		糖尿病関連検査		甲状腺関連検査	
WBC	8470/ $\mu$ L	AST	43U/mL	随時血糖	188mg/dL	FT4	2.84ng/dL
neut	27.6%	ALT	61U/mL	HbA1c	12.3%	FT3	7.35pg/mL
lym	59%	LDH	146U/mL	血清Cペプチド		TSH	<0.01 $\mu$ IU/mL
eos	2.8%	T-Bil	0.7mg/dL	(空腹時)	1.1ng/dL	TRAb	34.4IU/L
bas	0.4%	TP	7.8g/dL	(食後2時間後)	1.2ng/dL	抗Tg抗体	2812IU/L
mon	10.0%	Na	138mmol/L	CPR index	0.49	抗TPO抗体	480IU/L
RBC	450 $\times 10^4$ / $\mu$ L	K	4.4mmol/L	尿中Cペプチド	20.3 $\mu$ g/日		
Hb	12.4g/dL	Cl	99mmol/L			免疫学的検査(第14病日)	
Hct	33.0%	Ca	9.3mg/dL	膵島関連自己抗体		IgG	1913mg/dL
Plt	20.2 $\times 10^4$ / $\mu$ L	P	3.8mg/dL	抗GAD抗体	>2000U/mL	IgA	315mg/dL
		BUN	10.5mg/dL	抗IA-2抗体	>30.0U/mL	IgM	130mg/dL
		Cr	0.20mg/dL	インスリン抗体	12.6U/mL	RF	<1.0U/mL
静脈血ガス分析 (ra)		ケトン体	4861 $\mu$ mol/L			抗核抗体	320倍
pH	7.35	CRP	0.02mg/dL	副腎皮質関連検査		抗SS-A抗体	0.4U/mL
PCO <sub>2</sub>	50.9mmHg			ACTH	50.2pg/mL	抗SS-B抗体	0.4U/mL
PO <sub>2</sub>	39.4mmHg	尿検査		コルチゾール	17.0 $\mu$ g/dL	抗Sm抗体	(-)
HCO <sub>3</sub>	27.4mmHg	糖	(4+)			抗dsDNA抗体	(-)
AG	8.8	蛋白	(1+)				
		潜血	(1+)				
		アセトン	(3+)				

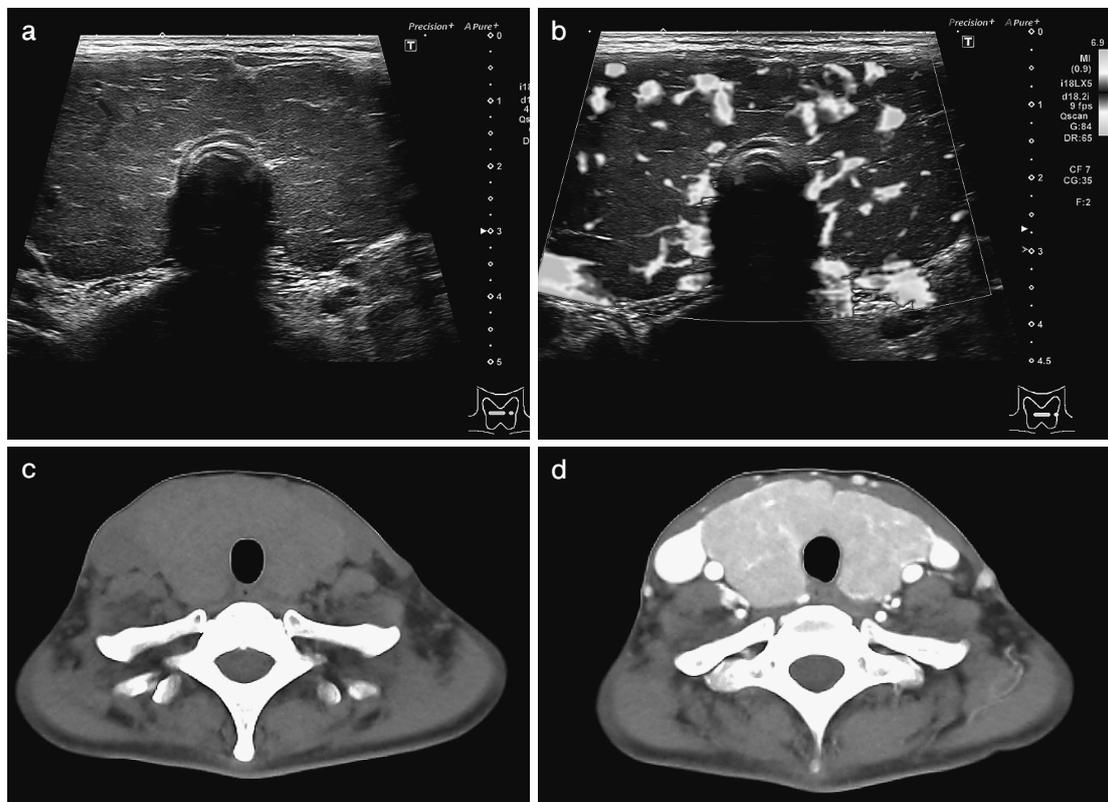


図1 (a, b) 甲状腺超音波検査, (c) 頸部単純CT, (d) 頸部造影CT早期相

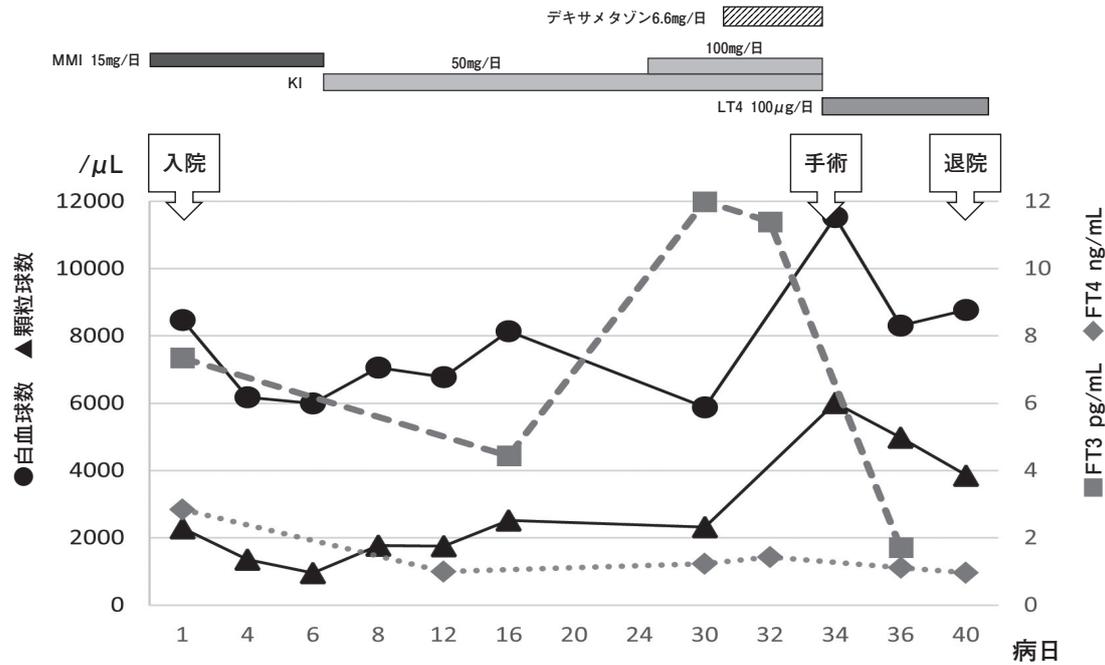


図2 臨床経過

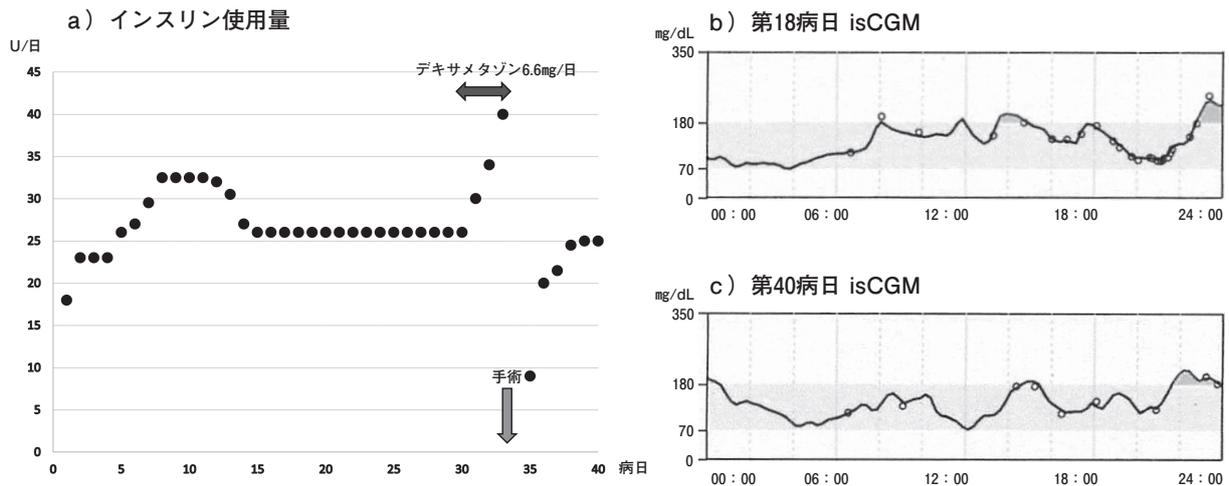


図3 治療経過

病と特発性副甲状腺機能低下症を合併しないことから APS3A 型と診断した。急性発症 1 型糖尿病で認める抗 GAD 抗体は通常 100U/mL 未満であるが、本症例では抗 GAD 抗体 >2000U/mL と異常高値を呈していた。APS においては抗 GAD 抗体価  $\geq 100\text{U/mL}$  と、AITD を伴わない急性発症 1 型糖尿病と比較して非常に高値である特徴があり、これは APS における抗 GAD 抗体と急性発症 1 型糖尿病における抗体とは異なるエピトープを認識しており<sup>4)</sup>、更には B リンパ球が産生する抗体のエピトープに GAD と甲状腺細胞抗原で共通部分があることや GAD が甲状腺細胞内にも存

在し、それが抗 GAD 抗体産生を惹起することに起因すると報告されている<sup>5)</sup>。

APS3A 型においては甲状腺機能を速やかに正常化させることが 1 型糖尿病に関して良好な血糖コントロールを維持するためにも重要である。本症例は Basedow 病に対して MMI 内服加療を開始したが、MMI による顆粒球減少のために内服加療継続が困難となり、甲状腺全摘術を施行した。顆粒球減少症は顆粒球数絶対値が  $1500/\mu\text{L}$  未満に減少した状態であり、その原因は多彩である。薬剤性としては抗甲状腺薬による報告が最多である<sup>6)</sup>。MMI による顆粒球減少は 0.2~0.5% の割合で

投与開始後8週間以内の比較的早期に出現する重篤な副作用である<sup>7)</sup>。MMIによる顆粒球減少の機序としてはリンパ球を介した免疫学的機序によるものと、顆粒球前駆細胞に対して直接的に細胞毒性を発揮する機序の双方が報告されており、少量短期間投与でも最重症の顆粒球減少を来し得る<sup>8)</sup>。

現在 Basedow 病に使用される抗甲状腺薬には MMI とプロピルチオウラシル (PTU) の2種類が存在するが、抗甲状腺薬で副作用が出現した場合の薬剤変更は副作用の交差性を考慮して原則禁忌であり、アイソトープ治療や外科的治療への変更が必要である<sup>9)</sup>。アイソトープ治療は侵襲性が低い治療であるが、妊婦・授乳婦には禁忌であり、Basedow 眼症悪化のリスクがあることや、治療効果出現までに時間を要するなどのデメリットが挙げられる<sup>9)10)</sup>。本症例は Basedow 眼症を併発しており、また入院時血液検査で TRAb 高値であり、MMI 中止以降に残存する MMI の薬効が消失した際に甲状腺機能が悪化する可能性も大いに考えられた。MMI の代用として KI を使用したが、KI の甲状腺機能抑制作用は MMI や PTU には劣るものであり、またアイソトープ治療で甲状腺機能が低下に転ずるには約2~6ヶ月の期間を要するため<sup>8)</sup>、その間に KI がエスケープ現象をきたす可能性も考慮し手術療法を選択したが、実際に手術直前にエスケープ現象をきたし、術前ステロイド投与を余儀なくされた。

今回我々は1型糖尿病と Basedow 病をほぼ同時期に発症し、抗甲状腺薬の副作用のために甲状腺全摘術を要した APS3A 型の一例を経験した。

1型糖尿病や AITD 発症には HLA クラスII 疾患感受性遺伝子の関与が報告されており<sup>11)</sup>、また近年では MMI による副作用が HLA クラスII 遺伝子と相関することが報告されている<sup>12)</sup>。本症例では HLA 型について検討できていないが、1型糖尿病と Basedow 病の発症及び、MMI による顆粒球減少に HLA クラス分子を介した共通の自己免疫誘導機構が関与している可能性も考えられる。その詳細な機序は不明であり、今後の症例数の集積及び解析が必要である。

## 結 語

APS3A 型は決して稀な疾患ではないため、1型糖尿病や Basedow 病に関して他の自己免疫疾患の併存も念頭において精査加療にあたることが

肝要である。また本症例のように抗甲状腺薬の継続が困難となる場合には、それぞれの症例に応じて手術治療やアイソトープ治療を選択し、甲状腺機能を速やかに正常化させることが、1型糖尿病に関して良好な血糖コントロールを得るためにも重要である。

論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## 文 献

- 1) 堀江一郎：甲状腺疾患と糖尿病. 糖尿病 65(7) : 354-356, 2022.
- 2) Neufeld M, et al : Autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatr. Ann.* 9(4) : 154-162, 1980.
- 3) Mimura G, Kida K, et al : Immunogenetics of early-onset insulin-dependent diabetes mellitus among the Japanese : HLA, Gm, BF, GLO, and organ-specific autoantibodies-the J.D.S. study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 8(3) : 253-262, 1990.
- 4) Buzzeti R, Di Pietro S, et al : High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care* 30(4) : 932-938, 2007.
- 5) 大崎芳典, 川井紘一, 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(11) : 887-893, 2009.
- 6) 高見昭良 : 無顆粒球症(顆粒球減少症, 好中球減少症). 日本臨牀 77(増刊号4) : 176-180, 2019.
- 7) 厚生労働省 : 平成19年6月(令和4年2月改訂) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 無顆粒球症(顆粒球減少症, 好中球減少症). [http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f13\\_2023\\_9\\_1](http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f13_2023_9_1).
- 8) Vicente N, Cardoso L, et al : Antithyroid Drug-Induced Agranulocytosis : State of the Art on Diagnosis and Management. *Drugs R. D.* 17(1) : 91-96, 2017.
- 9) 日本甲状腺学会 : 第2部抗甲状腺薬の副作用. パセドウ病治療ガイドライン2019, 61-77, 南江堂, 東京, 2019.
- 10) 五十嵐真由子, 高橋 学, 他 : チアマゾール再投与による無顆粒球症をきたし, アイソトープ治療を行ったバセドウ病. 日本医事新報 5071 : 12-13, 2021.
- 11) Kawasaki E, Takino H, et al : Autoantibodies to

glutamic acid decarboxylase in patients with IDDM and autoimmune thyroid disease. *Diabetes* **43**(1) : 80–86, 1994.

12) Yoshimura Y, Tatsushima K, et al : A case of

methimazole induce acute pancreatitis with an HLA Allele causing antithyroid drug induced agranulocytosis. *J. Endocr. Soc.* **6**(5) : 105–117, 2022.

## <Abstract>

### **A case of total thyroidectomy performed on patient with type 1 diabetes mellitus complicated with Basedow disease due to thiamazole-induced granulocytopenia**

Taichi Wakabayashi<sup>1)</sup>, Kyoko Watanabe<sup>1)</sup>, Nobuhiko Hayakawa<sup>1)</sup>, Daigo Niiya<sup>2)</sup>, Moe Tokunaga<sup>3)</sup>, Yoshinobu Koyama<sup>3)</sup>, Tomohiro Toji<sup>4)</sup>, Nozomi Morikawa<sup>5)</sup>, Kyoko Hara<sup>5)</sup>, Seiji Yoshitomi<sup>5)</sup> and Makoto Takeuchi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Diabetes and Endocrinology, <sup>2)</sup>Department of Hematology,

<sup>3)</sup>Department of Rheumatology, <sup>4)</sup>Department of Diagnostic Pathology,

<sup>5)</sup>Department of Breast Endocrine Surgery, Japanese Red Cross Okayama Hospital

A female patient in her 20s was referred to our hospital for examination for sweating, thirst, polydipsia, and weight loss of 3 kg over the past 3 months. She was diagnosed with autoimmune polyglandular syndrome (APS) type 3A complicated with Basedow disease and type 1 diabetes mellitus, based on the following findings : a casual blood glucose level of 188 mg/dL, a HbA1c level of 12.3%, an anti-GAD antibody level of over 2000 U/mL, a FT3 level of 7.35 pg/mL, a FT4 level of 2.84 ng/dL, an undetectable level of TSH, and a TRAb level of 34.4 IU/L. Ultrasound images further showed an enlarged thyroid gland and increased blood flow.

Treatment started with intensive insulin therapy and 15 mg/day of thiamazole (MMI) . However, the granulocyte count tended to

decrease, reaching a white blood cell count of 5990/ $\mu$ L, a granulocyte ratio of 16%, and a granulocyte count of 958/ $\mu$ L on the sixth day of MMI treatment. The granulocyte count recovered after MMI was discontinued and switched to 50 mg/day of potassium iodide, thereby enabling us to perform a total thyroidectomy.

While the occurrence rate of type 1 diabetes mellitus complicated with autoimmune thyroid diseases (AITD) is between 2–10% in Japan, there have been numerous case reports of type 1 diabetes mellitus complicated with Basedow disease. Although granulocytopenia from MMI treatments, as occurred in this case, has been reported to occur at a rate of 0.2–0.5%, surgical treatment for acute-onset APS type 3A remain rare.