

シェーグレン症候群，慢性甲状腺炎を合併し， 緩徐進行1型糖尿病を発症した多腺性自己免疫症候群3型の1例

伊海 貴子¹⁾ 金崎 淑子¹⁾ 島田 直¹⁾ 近藤 絵里¹⁾ 吉田 智則¹⁾
新谷 保実¹⁾ 宮 恵子¹⁾ 長田 淳一¹⁾ 林 正²⁾

1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科

2) 林内科

要 旨

症例は64歳，女性．2002年(59歳)から甲状腺機能低下症のため補充療法を開始した．2005年(62歳)の健診で耐糖能異常を指摘され，2006年には口渇と体重減少が出現し，糖尿病と診断された．食事療法と内服治療で一時改善したが徐々に悪化し，インスリン治療に変更後も血糖コントロール不良のため当科に入院した．BMI 20.1kg/m²，甲状腺腫はなく，HbA_{1c} 11.0%であった．尿中CPR 2.6μg/日とインスリン分泌能は枯渇しており，臨床経過と抗GAD抗体 219 U/mlから緩徐進行1型糖尿病と診断した．L-thyroxine 補充中でTSH<0.1μIU/ml，free T₄ 1.5ng/dlで，抗Tg抗体 1.9U/ml，抗TPO抗体 29.2U/mlより慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症と診断した．軽度の口内乾燥感があり，抗核抗体 1,280倍，抗SS-A抗体 300U/mlとシェーグレン症候群の合併も認められた．本例は慢性甲状腺炎の経過中に緩徐進行1型糖尿病を高年齢発症し，シェーグレン症候群も合併した稀な多腺性自己免疫症候群3型と考えられた．

キーワード：1型糖尿病，慢性甲状腺炎，シェーグレン症候群，多腺性自己免疫症候群

はじめに

Schmidt症候群（Addison病と慢性甲状腺炎の合併），HAM症候群（Addison病，副甲状腺機能低下症，モニリア症の合併）など自己免疫性内分泌疾患が同一個体に複数発症することが知られており，1980年，Neufeldらは，自己免疫機序により内分泌臓器を含む2つ以上の臓器が障害される病態に対して，多腺性自己免疫症候群（Autoimmune polyglandular syndrome；APSあるいはpolyglandular autoimmune syndrome；PGAS）という概念を提唱した¹⁾．APSは合併する自己免疫疾患の組み合わせにより3型（または4型）に分類され²⁾，APS3型は自己免疫性甲状腺疾患，1型糖尿病，悪性貧血，自己免疫性肝炎，悪性貧血などを合併し，Addison病を欠く病型で，本邦では最も多いAPS病型である．

我々は，慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症の経過中に緩徐進行1型糖尿病を高年齢で発症し，同時にシェーグレン症候群の合併が見出されたAPS3型の稀な1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：64歳，女性．

主 訴：口渇，多飲，多尿．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：父 胃癌，母 肝癌．

現病歴：2002年(59歳)，甲状腺機能低下症と診断され，近医でL-thyroxineの補充療法を開始された．2005年(62歳)，健診で耐糖能異常を指摘されたが，精査は受けなかった．2006年1月，口渇と体重減少が出現したため近医を受診し，糖尿病と診断された．食事療法と内服治療が開始され，血糖コントロールは一時改善した．その後，血糖コントロールが悪化し，インスリン治療（NPH製剤）に変更されたが，血糖コントロール不良のため，2007年，当科に紹介された（図1）．

入院時現症：身長 153cm，体重 47kg，BMI 20.2kg/m²，血圧 140/72mmHg，脈拍 86/分．眼結膜に貧血・黄疸なし．甲状腺は触知せず，胸・腹部に異常なし．下腿浮腫なく，深部腱反射は正常であった．

検査成績：入院時の一般検査成績を表1に示す．尿検

査では蛋白・ケトン体は陰性，尿糖(3+)であった。末梢白血球数は2,810/ μ l，血小板 10.5万/ μ lとやや減少していた。血液化学では，肝・腎機能に異常な

く，Amy 172U/lと軽度高値を示した。また，総蛋白 6.2g/dl，Alb 3.2g/dlと軽度の低蛋白血症が認められた。

内分泌検査(表2)では，甲状腺機能でTSHの低下はあるものの，補充療法によりfree T₃，free T₄はいずれも正常範囲であった。副腎皮質機能は，早朝1回の測定であるが，血清Cortisol 11.9 μ g/dlとほぼ正常であった。糖尿病関連検査では，HbA_{1c} 11.0%，グリコアルブミン 38.8%と血糖コントロール不良で，尿中Cペプチドは2.6 μ g/日と内因性インスリン分泌は著明に低下していた。

自己抗体では，抗Tg抗体 1.9U/ml，抗TPO抗体 29.2U/mlと抗甲状腺抗体がいずれも陽性で，慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症と診断した。また，抗GAD抗体 219.0U/mlと高値で，1型糖尿病であることが判明した。また，抗核抗体 1,280倍(speckled type)，抗SS-A抗体 300.0U/mlと強陽性で，シェー

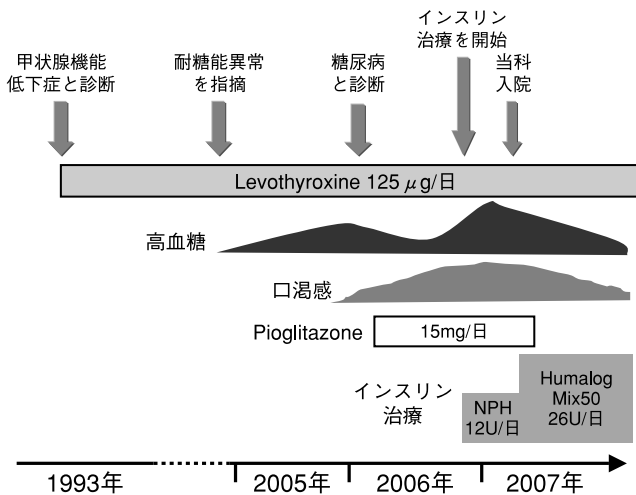


図1 臨床経過

表1 入院時一般検査成績

1. 検尿	LDH	179 U/L
比重 1.014	CK	109 U/L
蛋白 (-)	AMY	172 U/L
糖 (3+)	LDL-C	92 mg/dl
ケトン体 (-)	TG	49 mg/dl
潜血 (-)	HDL-C	82 mg/dl
	TP	6.2 g/dl
	Alb	3.2 g/dl
2. 末梢血	BUN	15 mg/dl
Hb 11.8g /dl	CRNN	0.52 mg/dl
RBC 371×10 ⁴ / μ l	Na	141 mEq/l
MCV 95.7 fl	K	4.0 mEq/l
WBC 2,810 / μ l	Cl	108 mEq/l
neu 56.2 %	Ca	9.0 mg/dl
eos 1.4 %	CRP	0.01 mg/dl
baso 0.7 %	FPG	178 mg/dl
mono 4.3 %		
lym 37.4 %	5. 免疫血清	
Plt 10.5×10 ⁴ / μ	STS	(-)
	HBs-Ag	(-)
3. 凝固系	HCV-Ab	(-)
PT 111 %		
Fib 253 mg/dl	6. 腫瘍マーカー	
4. 血液化学	CEA-S	4.1 ng/ml
T-bil 0.7 mg/dl	DUPAN	225 U/ml
AST 26 U/L	Elastase	168 ng/ml
ALT 23 U/L	SPAN-1	70.6 U/ml

表2 内分泌・糖尿病・自己抗体検査所見

1. 内分泌	
TSH	<0.1 μ U/ml
free T ₃	2.1 pg/mlfree
free T ₄	1.5 ng/dl
Cortisol	11.9 μ g/dl
2. 糖尿病	
HbA _{1c}	11.0 %
GA	38.8 %
(u)CRP	2.6 μ g/day
(u)Alb	7.6 mg/g Cr
3. 自己抗体	
Tg抗体	1.9 U/ml
TPO抗体	29.2 U/ml
GAD抗体	219 U/ml
IA-2抗体	<0.4 U/ml
Insulin抗体	7.6 %
抗核抗体	1,280倍
(Speckled)	
SS-A抗体	300 U/ml
SS-B抗体	<7.0 U/ml
血小板抗体	(-)

グレン症候群の合併が示唆された。腹部 CT では膵臓の形態に著変なく、副腎に石灰化などの異常は認められなかった (図 2)。

入院後経過：入院後はインスリンを NPH 製剤から二相性アナログ製剤 (Humalog Mix50) の 2 回注射に変更した。その後、内因性インスリン分泌不全が高度であり、抗 GAD 抗体陽性であることが判明したため、3 回注射法に変更し、血糖コントロールは改善した。シェーグレン症候群については症状に乏しく、リンパ節腫脹や肺・腎などの臓器障害も認められないため、経過観察とした。

考 察

本例は、59歳で慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症を発症し、L-thyroxine による補充療法中に、62歳で耐糖能異常を指摘され、翌年には糖尿病を発症した。当初は、食事療法やインスリン抵抗性改善薬で血糖コントロールが可能なインスリン非依存状態であったが、徐々にインスリン分泌能が低下し、2年後にはインスリン依存状態に移行した。インスリン分泌が高度に低下し、抗 GAD 抗体が陽性であったことや臨床経過から緩徐進行 1 型糖尿病と診断した。抗副腎抗体は測定できていないが、副腎不全症状はなく、血清コルチゾール値も正常であったことから、Addison 病の合併は考えにくく、本例は APS 3 型と診断した。ま

た、血糖コントロール改善後も軽度の口内乾燥感が残存し、SS-A 抗体が強陽性であったことから、シェーグレン症候群の合併が見出された。

慢性甲状腺炎、1 型糖尿病、シェーグレン症候群の 3 者の合併は本邦では本例を含めてこれまでに 11 例が報告されている³⁾⁻¹¹⁾。表 3 に報告例の一覧を示す。年齢は 18~78 歳と広範であるが、男女比は 1 : 10 と女性に多く発症していた。各疾患の発症順序は、多くは 1 型糖尿病が先行し、中年以降に慢性甲状腺炎が発症していた。1 型糖尿病→慢性甲状腺炎→シェーグレン症候群の順に診断されることが多く、シェーグレン症候群は臨床症状に乏しいため、本例のように他疾患での精査中に合併を見いだされた例が多い。

一方、1 型糖尿病と慢性甲状腺炎の合併は 13.4% に認められることが知られているが、1 型糖尿病での自己抗体陽性率も、抗 SS-A/Ro 抗体 32%、抗核抗体 25% と高率であることが報告されており¹²⁾、自己抗体が合併疾患の顕性化以前に検出されるか、あるいは口内乾燥感が高血糖症状と考えられて見過ごされて例が多いと考えられる。また、報告された 11 例では、全身性エリテマトーデス (SLE)、自己免疫性肝炎、関節リウマチ、原発性胆汁性肝硬変、強皮症など多彩な自己免疫疾患の合併が報告されている。本例でも白血球・血小板減少があり、抗核抗体陽性であったことから、今後、SLE の診断基準を満たす可能性もあり、慎重な経過観察が必要である。



図 2 腹部 CT 所見

表3 慢性甲状腺炎，1型糖尿病，シェーグレン症候群を合併した本邦報告例

No	報告者(年)	年齢・性	1型糖尿病	慢性甲状腺炎	シェーグレン症候群	他の合併疾患
1	志賀, 他 (1990) ³⁾	33歳・女	12歳 発症	17歳 発症	20歳時に診断	SLE
2	穂積, 他 (1991) ⁴⁾	65歳・女	55歳 発症	65歳 発症	65歳時に診断	AIH
3	毛利, 他 (1993) ⁵⁾	61歳・女	61歳 発症	61歳 発症	60歳時に診断	
4	伊古田, 他 (2001) ⁶⁾	50歳・女	46歳 発症	46歳 発症	46歳時に診断	RA
5	竹内, 他 (2004) ⁷⁾	78歳・女	76歳 発症	78歳時に診断	72歳時に診断	PBC
6	大村, 他 (2005) ⁸⁾	18歳・男		甲状腺機能正常	臨床症状なし	
7	熊木, 他 (2005) ⁹⁾	55歳・女		記載なし	SS-A, SS-B 抗体陽性	
8	三浦, 他 (2006) ¹⁰⁾	33歳・女	9歳 発症	30歳1子出産後	記載なし	RA, SLE
9	三浦, 他 (2006) ¹⁰⁾	34歳・女	1歳 発症	34歳時に診断	34歳時に診断	RA, SLE, PBC
10	唐沢, 他 (2006) ¹¹⁾	65歳・女	65歳 発症	30歳代に診断	65歳時に診断	PBC
11	自験例 (2007)	64歳・女	62歳 IGT	59歳～補充療法	SS-A 抗体陽性	SLE?
全体	1990年以降11例	48±19歳	1型糖尿病→慢性甲状腺炎→シェーグレン症候群の順に診断されることが多く, シェーグレン症候群の多くは無症候性			

(SLE; 全身性エリテマトーデス, AIH: 自己免疫性肝炎, RA: 慢性関節リウマチ, PBC: 原発性胆汁性肝硬変症)

APS 3型を構成する1型糖尿病や自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性については, 免疫応答性に関与する主要組織適合遺伝子複合体(MHC)が関与することが報告されている。ヒトのMHCはhuman leukocyte antigen(HLA)と呼ばれ, HLA分子には構造の異なるclass Iとclass IIの2つの分子が存在する。Class IIの代表的なものとしてDP, DQ, DR分子があり, 緩徐進行1型糖尿病ではDR4が多く認められ¹³⁾, 日本人のAPS 3型の感受性のハプロタイプの検討がなされている¹⁴⁾。また, シェーグレン症候群の発症にはDR3, DR4との関連が指摘されている。本例ではHLA型について検討できていないが, 本例の多彩な自己免疫疾患の発症や病態形成には, 何らかの遺伝的な免疫応答異常が関与した可能性が強く示唆された。

自己免疫性甲状腺疾患や1型糖尿病の診療の際には, APSの可能性を念頭におき, 関連する疾患の合併の検索を適宜, 行う必要がある。また, 本例のようにこれらの疾患は数十年の経過で, 一見, 無関係な状況で高齢発症することがあり, 既往歴にも十分配慮した注意深い診療が重要と考えられる。

まとめ

本例のように高齢者に比較的緩徐に発症した糖尿病でも, 自己免疫性甲状腺疾患を合併するような場合に

は, 免疫異常を背景に発症した1型糖尿病である可能性を念頭におくべきである。また, シェーグレン症候群は血糖コントロール不良時には高血糖による口渴のために乾燥症状が見逃されやすいため, APSの疑われる症例では血清学的検査を適宜, 行う必要がある。

文 献

- 1) Neufeld M, Maclarren NK, Blizzard RM et al: Autoimmune polyglandular syndrome. *Pediatr Ann* 9:154-162, 1980
- 2) 清水 力, 千葉仁志, 小池隆夫: 自己免疫性内分泌症候群(1型, 2型, 3型, 4型)。内分泌症候群(第2版)別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 3:565-570, 2006
- 3) 志賀菜穂子, 掘田正一, 涌田俊光, 他: IDDM, 慢性甲状腺炎の経過中に全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群(疑い)を発症した1例。第27回九州地方会抄録:163, 1990
- 4) 穂積正則, 永山 巖, 石川三衛, 他: Autoimmune hepatitis (AH)の合併を疑われたインスリン依存型糖尿病(IDDM), シェーグレン症候群, 橋本病の一例。第390回日本内科学会関東地方会抄録:62, 1991
- 5) 毛利雅美, 南部静洋, 関 利満, 他: インスリン

40 シェーグレン症候群, 慢性甲状腺炎を合併し, 緩徐進行1型糖尿病を発症した多腺性自己免疫症候群3型の1例

- 依存型糖尿病および慢性甲状腺炎を合併したシェーグレン症候群の1例. 日本臨床免疫学会誌 16:290-295, 1999
- 6) 伊古田明美, 紅粉睦男, 松谷久美子, 他:シェーグレン症候群, 橋本病に1型糖尿病を併有する多腺性自己免疫症候群(PAG)の一例. 糖尿病 44:365, 2001
- 7) 竹内恭子, 新谷保実, 三木浩和, 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型糖尿病の1例. 日本内分泌学会雑誌 80:127, 2004
- 8) 大村綾子, 櫻田麻耶, 辻野元祥, 他:慢性甲状腺炎および不顕性 Sjogren 症候群を合併した1型糖尿病の1例. 第527回日本内科学会関東地方会:23, 2005
- 9) 熊木天児, 南 尚佳, 新谷哲司, 他:慢性甲状腺炎, シェーグレン症候群を合併した1型糖尿病の1例. 糖尿病 48:460, 2005
- 10) 三浦順之介, 佐倉 宏, 内潟安子, 他:多彩な自己免疫疾患を合併した1型糖尿病の2例. 糖尿病 49:572, 2006
- 11) 唐沢千裕, 堀江篤哉, 橋本尚武, 他:慢性甲状腺炎, 原発性胆汁性肝硬変の治療中に1A型糖尿病を発症, さらに検索にてシェーグレン症候群を合併した症例. 第540回日本内科学会関東地方会:30, 2006
- 12) 竹内 薫, 黒田義彦, 小池隆夫:1型糖尿病と自己免疫疾患との関連. 日本臨床 60(Suppl 7):407-412, 2002
- 13) 小川典子, 田中順子, 山根雄幸, 他:緩徐進行1型糖尿病に慢性甲状腺炎, 悪性貧血, 特発性血小板減少症性紫斑病を合併した多腺性自己免疫症候群Ⅲ型の1例. 糖尿病 49:723-728, 2006
- 14) Hashimoto K, Maruyama H, Nishiyama M et al: Susceptibility alleles and haplotypes of human leukocyte antigen DRB1, DQA1, and DQB1 in autoimmune polyglandular syndrome type III in Japanese population. Horm Res 64:253-260, 2005

Slowly Progressive Type I Diabetes Mellitus Seen in a Case with Polyglandular Autoimmune Syndrome Complicated by Sjogren's Syndrome and Chronic Thyroiditis

Takako IKAI¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Tadashi SHIMADA¹⁾, Eri KONDO¹⁾, Tomonori YOSHIDA¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Junichi NAGATA²⁾, Tadashi HAYASHI²⁾

1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital

2) Medical Corporation HAYASHI

The patient was a 64-year-old female. In 2002 (age 59), she began to receive hormone replenishing therapy based on a diagnosis of hypothyroidism. A health checkup in 2005 (age 62) revealed abnormal glucose tolerance. In 2006, thirst and weight loss appeared, allowing a diagnosis of diabetes mellitus. Her condition improved for a while in response to diet therapy and oral drug therapy, but it later began to aggravate gradually. Blood glucose control remained poor even after the therapy was switched to insulin therapy. She was thus admitted to our department. Upon admission, BMI was 20.1 kg/m², goiter was absent, and HbA1c was 11.0%. Urinary CPR was 2.6 µg/day, suggesting lack of insulin secretion. On the basis of the clinical course and anti-GAD antibody level (219 U/ml), the female was diagnosed as having slowly progressive type I diabetes mellitus. During L-thyroxine replenishing therapy, TSH was lower than 0.1 µIU/ml, free T₄ was 1.5 ng/dl, anti-Tg antibody was 1.9 U/ml and anti-TPO antibody was 29.2 U/ml. These data allowed a diagnosis of hypothyroidism due to chronic thyroiditis. She additionally had mild oral dryness and high levels of anti-nuclear antibody level (1 : 1,280) and anti-SS-A antibody (300 U/ml), indicating complication by Sjogren's syndrome. This seems to be a rare case with type 3 polyglandular autoimmune syndrome in which slowly progressive type I diabetes mellitus developed during the course of chronic thyroiditis and the condition was later complicated by Sjogren's syndrome.

Key words: type 1 diabetes, chronic thyroiditis, Sjogren's syndrome, Autoimmune polyglandular syndrome

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 13:37-42, 2008
