□ 症 例 報 告

インスリン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

毛利 雅美・南部 静洋・関 利 満
正木 康史*・菅 井 進*

Jpn. J. Clin. Immun., 16 (4) : 290~295, 1993.

A case of Sjögren's syndrome with insulin-dependent diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease

Masami Mouri, Yoshihiro Nambu, Toshimitsu Seki,
Yasufumi Masaki* and Susumu Sugai*

*Division of Respiratory Diseases, and *Division of Hematology and Rheumatology,
Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University*

【Summary】

A 61-year-old female presented with dry eyes and mouth in May 1991. The diagnosis of Sjögren's syndrome (SjS) was made based on positive results of the Schirmer's test, Rose-Bengal staining, salivary scintigraphy and lip biopsy. In January 1992, she complained of general malaise, loss of body weight, hair and memory, then she was hospitalized.

Physical examinations were within normal limits except goiter. Laboratory tests revealed high levels of blood sugar, no response of immuno-reactive insulin to oral glucose tolerance test, low levels of T_3 , T_4 and high level of TSH, and anti-microsomal antibody as well as positive anti-nuclear antibody. The results for anti SS-A antibody and anti SS-B antibody were negative study.

Based on those clinical and laboratory data, she was diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and autoimmune thyroid disease (ATD).

The patient responded well to treatment with injectable insulin and oral T_4 medication.

Although the association of IDDM and ATD is not rare, there have been only two other cases reported in the literature in which IDDM, ATD and SjS occurred concomitantly.

This is a rare but valuable case because it may contribute to the understanding of the pathophysiology of SjS in regard to its association with other autoimmune diseases.

Key words : Sjögren's syndrome,
autoimmune thyroid disease,
insulin-dependent diabetes mellitus,
islet cell antibodies,
islet cell surface antibodies

【概 要】

症例は61歳、女性。平成3年5月頃より、口渇、眼球乾燥感が出現し、Schirmer試験、ガム試験、唾液腺シンチおよび口唇唾液腺生検よりシェーグレン症候群(SjS)と診断した。平成4年1月頃より全身倦怠感、体重減少、脱毛が出現し、75g経口ブドウ糖負荷試験、甲状腺機能検査にてインスリン依存型糖尿病(IDDM)および甲状腺機能低下症の合併例と診断した。自己抗体は抗核抗体および抗マイクロソーム抗体のみ陽性で膵島細胞抗体(ICA)、膵島細胞膜抗体(ICSA)およびインスリンレセプター抗体は陰性であった。IDDMは臓器特異的自己免疫疾患として理解され、自己免疫性甲状腺疾患(ATD)との合併は比較的高頻度にみられる。しかし膠原病との合併例はまれである。またSjSにIDDMを合併した例は極めて少なく、両疾患の因果関係に問題の残るところである。しかし動物実験などの報告も考え合わせると、単なる偶発例でなく病因的関連があるものと考えられた。

I. 緒 言

インスリン依存型糖尿病(以下IDDMと略す)は、しばしば自己免疫疾患や自己免疫現象を伴い、組織学的にはランゲルハンス島内や周辺にリンパ球浸潤を認めるという事実¹⁾より、病因として自己免疫機序の関与が提唱されている。

自己免疫性甲状腺疾患(以下ATDと略す)においても各種甲状腺関連抗体の証明や*in vitro*で同抗体による甲状腺の組織障害が証明された事実より、その病因として自己免疫機序が関与しているとされる²⁾。また両者の合併は比較的高頻度にみられる³⁾。

しかしIDDMと膠原病との合併は非常に少なく、中でもシェーグレン症候群(以下SjSと略す)との合併も極めてまれである。

われわれは、SjSとして発症し、経過中にIDDMおよびATDに起因すると思われる甲状腺機能低下症を合併した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者: 61歳、女性。

主 訴: 全身倦怠感、体重減少。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 平成3年5月頃より眼内異物感、口腔内乾燥感、嚥下困難が出現し、同年10月当科を受診した。

Schirmer試験両側6mm、Rose-Bengal染色試験陽性、ガム試験10ml以下、経時的唾液腺シンチにて取り込みの低下(Grade II)を認めた⁴⁾。口唇唾液腺生検では小葉内導管周囲の軽度の炎症細胞浸潤と繊維化を認め(図1)、厚生省特定疾患「シェーグレン病」研究班の診断基準の2項目を満たし、また唾液腺シンチの異常などより、SjSと診断した。その後、外来にて経過観察していたが、平成4年1月頃より急激に全身倦怠感、体重減少が出現した。また検査所見にて高血糖、尿糖を認めたため精査目的にて入院となった。

図1 Biopsy specimen of a salivary gland showing periductal infiltration by mononuclear cells

表 1 Laboratory data on admission

尿一般検査:	Plt	35.7×10 ⁴ /mm ³
Protein (−)	ESR	17 mm/hr
Glucose (++)		
O.B. (−)	血清学的検査:	
Cast (−)	CRP	(−)
	RF	(−)
生化学的検査:	RAHA	×40 ↓
TP 6.8 g/dl	LE test	(−)
Alb 4.3 g/dl	ANA	×40
GOT 25 IU/l	speckled type	×40
GPT 35 IU/l	Anti-RNP Ab	(−)
CPK 80 IU/l	Anti-Sm Ab	(−)
LDH 272 IU/l	Anti-SS-A Ab	(−)
AMY 63 IU/l	Anti-SS-B Ab	(−)
BUN 8.6 mg/dl	Anti-DNA Ab	2.9 IU/ml
Cr 0.5 mg/dl	IgG	1,373 mg/dl
	IgA	260 mg/dl
血液学的検査:	IgM	64 mg/dl
WBC 5,100/mm ³	CH50	43 U/ml
RBC 340×10 ⁴ /mm ³	CD4	45.9%
Hb 12.4 g/dl	CD8	23.1%
Ht 41.6%	CD4/8	2.0

入院時現症: 血圧 120/90 mmHg, 脈拍 80/分, 体温 37°C. 頰部に軽度の毛細血管拡張を認め, 眉毛は外側脱毛著明であった。頸部では弾性硬の甲状腺腫を触知した。胸腹部および神経学的所見に異常は認められなかった。

入院時検査成績: 尿検査では尿蛋白およびケトン体は陰性であったが, 尿糖は強陽性であった。肝機能, 腎機能に異常はなかった。血清学的検査では, 抗核抗体は 40 倍 (speckled type) と陽性で, その他の自己抗体は陰性であった (表 1)。また唾液腺ホルマリン標本の免疫染色で導管周囲のリンパ球は T 細胞優位で UCHL-1 (CD 45 RO) 陽性細胞が約 60%, L 26 (CD 20) 陽性細胞が約 30%, κ , λ 陽性細胞は 1% 以下で両者に差位は認められなかった。

75 g 経口ブドウ糖負荷試験を行ったところ, 血糖曲線は糖尿病パターンを示し, 血中インスリンおよび尿中 C ペプチドは無反応, また Δ IRI/ Δ BS は著明に低下しており IDDM と診断した。膵島細胞抗体, 膵島細胞膜抗体およびインスリンレセプター抗体はすべて陰性であった (表 2)。

また経過中記銘力低下, 脱毛が出現し甲状腺機能を検査したところ, T₃, T₄, Free T₄ すべて低下し, TSH 120 mU/ml と高値で, マイクロゾームテスト

表 2 Oral glucose tolerance test, thyroid related data and MHC

75 g OGTT:			Thyroid related data:	
Time (min)	PG (mg/dl)	IRI (μ U/ml)	T ₃	31 ng/dl
0	331	3	T ₄	1.4 mcg/dl
30	469	3	Free T ₄	0.1 ng/dl
60	541	3	TSH	120.8 mU/ml
120	698	3	TBG	24.1 mcg/ml
			Thyroid test	(−)
			Microsome test	×6,400
HbA1c	15.0%			
ICA	(−)		HLA: A31, B35, BW61,	
ICSA	(−)		CW3, DRW8, DR9	
Insulin receptor Ab	(−)			

は陽性であった。弾性硬の甲状腺腫を触知したことや, 甲状腺関連抗体陽性であったことより慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症と診断した。

入院後経過 (図 2): 入院後, IDDM については, インスリン中間型の投与を行った。一時 24 単位まで増量したが, その後徐々に血糖コントロールは良好となり漸減, 中止となった。また甲状腺に関しては合成 T₄ 製剤を使用し, euthyroid の状態である。

III. 考 案

本例は 61 歳, 女性で SjS 自覚症状発症後 8 ヶ月, 診断確定後 3 ヶ月後急激に IDDM を発症した症例である。当初 IDDM としてはインスリンの必要量が少なく, その経過中に投与中止となったが, 3 ヶ月後に再び尿糖, および高血糖が出現し, インスリン 30 単位の投与が必要となった。この経過に関しては, IDDM の初期に観察される, いわゆる honeymoon period に入ったものと考えられた。

また本例は血清学的に抗核抗体のみ弱陽性と, SjS としては高ガンマグロブリン血症, 自己抗体などの B 細胞機能亢進状態に乏しい症例であった。SjS としてはむしろまれな症例に相当するが, われわれの SjS 250 例中, 高ガンマグロブリン血症, 自己抗体を認めない症例は 5 例あり, 文献的に報告もある⁹⁾。したがって B 細胞機能亢進状態は乏しいが, T 細胞を主体とした臓器障害もあると考えられる。本例は口唇唾液腺の組織所見でも T 細胞主体のリンパ球浸潤であったことよりも先述の概念を裏づけるものと思われる。また繊維化や脂肪変性が認められたことより, かなりの期間 SjS が緩徐に進行していた可能性が考えられる。

図 2 Clinical course showing onset of SjS, IDDM and autoimmune thyroid disease

表 3 IDDM associated with Sjögren syndrome

Investigators	H. Wesolowska (1975)	Konishi (1987)	Hotta (1990)	Present study
Age/Sex	12 y/o F	16 y/o F	21 y/o F	61 y/o F
ICA/ICSA	N.E	N.E/(+)	(-)/(-)	(-)/(-)
RF/ANA	N.E/×5, 120	(+)/×80	(-)/×2, 560	(-)/×40
Anti SS-A Ab	N.E	×256	(-)	(-)
Anti SS-B Ab	N.E	(-)	(-)	(-)
Duration	2 years	-2 years	-9 years	8 months
Histology of lip biopsy	N.E	N.E	grade II	grade II
HLA type	N.E	A2, A9, BW54, DR4	A2, BW54(W22), B40, CW1, DR4	A31, B35, BW61, CW3, DRW8, DR9
Other disease	PSS	PSS, SLE	SLE, ATD	ATD

N.E ; not examined

Duration ; duration of preceding SjS at the onset of IDDM

近年 IDDM は ATD とともに、臓器特異的自己免疫疾患として理解され、両者の合併頻度も比較的高い。日比ら³⁾の集計によると若年発症 IDDM の 2.1% が ATD を合併したと報告されている。しかし IDDM と膠原病との合併は極めて少ない。膠原病としては慢性関節リウマチ 3 例⁶⁻⁸⁾、全身性エリテマトーデス 1 例⁹⁾に IDDM の合併が報告されているにすぎない。

糖尿病と膠原病の合併としてはむしろ、インスリン受容体異常症 B 型によるインスリン抵抗性糖尿病で併発例が多く¹⁰⁻¹³⁾、インスリンレセプター抗体の出現と膠原病の発症は同一の免疫異常に起因すると理解さ

れている。IDDM と SjS との合併例はわれわれの検索した限りでは、表 3 に示すように、3 例のみと極めてまれであり¹⁴⁻¹⁶⁾、その因果関係に問題の残るところである。

Goillot ら¹⁷⁾は糖尿病自然発症自己免疫マウス (non-obese diabetic mice) の脾臓 T 細胞を未発症マウスの腹腔内に移入することにより、75% に insulinitis を誘発、同時に 39% に SjS 類似の唾液腺炎を認めたと報告している。また林らも¹⁸⁾、生後 24 カ月の C57 BL/6 老化マウスにおいて雌ではその 57.7% に、雄では 60.0% に insulinitis を認め、同時に雌で 88.5%、

雄で 68.0% に唾液腺炎を認めたと報告している。

以上より IDDM と ATD, SjS と ATD の合併が比較的高頻度にみられること, および動物実験の結果より, 本例も単なる偶発例でなく, なんらかの免疫異常を基盤とし SjS に IDDM と ATD を併発したものと推測される。

また, 自己免疫疾患合併の発症要因として HLA 抗原との関連が示唆されている。日本人の ATD 合併 IDDM 例では 48% が DR 9 を有し¹⁹⁾, Torfs ら⁷⁾は西欧人において DR 3 を有する傾向があると報告してい

る。また膠原病合併例の報告では DR 4 とともに A 2 を有する頻度が高いと報告されている^{9,14,20)}。これらより本例が DR 9 を有していることは興味深いことと思われる。

今後さらに症例の集積を重ね, 自己免疫疾患の病態解明の検討を要するものと思われる。

なお, 本稿は第 4 回中部リウマチ学会において発表した。

文 献

- 1) Gepts, W., Belgium, B.: Pathologic anatomy of pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes.*, 14: 619~633, 1965.
- 2) Rose. N.R., Witebsky, E.: Studies on organ specificity. V. Changes in thyroid glands of rabbits following active immunization with rabbit thyroid extracts. *J. Immunol.*, 76: 417~423, 1956.
- 3) 日比逸郎・田苗綾子・一色 玄・他 4 名: 18 歳以下で発症した若年性 (インスリン依存型) 糖尿病の日本における現状—全国実態調査報告第一報。ホルモンと臨床, 30: 981~991, 1982.
- 4) Schall, G.L., Anderson, L.G., Wolf, R.O.: Xerostomia in Sjögren's syndrome. Evaluation by sequential salivary scintigraphy. *JAMA*, 216: 2109~2116, 1971.
- 5) Harley, J.B.: Autoantibodies in Sjögren's syndrome. *Sjögren's syndrome. Clinical and Immunological Aspects*, Edited by Talal, N., Moutsopoulos, H.M., Kassan, S.S., Springer-Verlag, Berlin, Germany, 1987, pp. 218~234.
- 6) 田苗綾子・大関武彦・日比逸郎: 若年性リウマチ様関節炎の経過中に慢性甲状腺炎による甲状腺低下症について糖尿病性昏睡を併発した 1 例。ホルモンと臨床, 23: 551~555, 1975.
- 7) Torfs, C.P., King, M., Hney, B. et al.: Genetic interrelationship between insulin dependent diabetes mellitus, the autoimmune thyroid disease, and rheumatoid arthritis. *Am. J. Hum. Genet.*, 38: 170~187, 1986.
- 8) 西野隆義・馬場園哲也・横山宏樹・他 3 名: 慢性関節リウマチおよびバセドウ病を合併したインスリン依存型糖尿病 (IDDM) の 1 例。糖尿病, 32: 761~765, 1989.
- 9) 斉藤栄造・岡本 尚・市川陽一・他 1 名: 若年性糖尿病を合併した SLE の一例。代謝, 14: 1581~1585, 1977.
- 10) 斉藤信雄・宇佐見啓治・宮崎陸子・他 7 名: SLE に合併したインスリンレセプター異常症 B 型の 1 剖検例。日本臨床, 41: 2412~2420, 1983.
- 11) 木下 修・久保恵嗣・草間昌三: Sjögren 症候群を合併した抗インスリン受容体抗体によるインスリン抵抗性糖尿病の 1 例。日内会誌, 77: 1572~1575, 1988.
- 12) 木畑正義・平松和子・清水能人・他 4 名: 抗インスリン受容体抗体の見いだされたインスリン抵抗性糖尿病を合併した Sjögren 症候群。臨床化学シンポジウム, 15: 58~63, 1975.
- 13) Kawanishi, K., Kawamura, K., Nishida, Y. et al.: Successful immunosuppressive therapy in insulin resistant diabetes caused by anti-insulin receptor autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 15~21, 1977.
- 14) 堀田正一・志賀菜穂子・桶田俊光・他 3 名: バセドウ病として発症し, 経過中に全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群を合併したインスリン依存型糖尿病 (IDDM) の 1 例。糖尿病, 33: 817~821, 1990.
- 15) Wesolowka, H., Ludwiczak, H., Ferdynus, J.: Sjögren's syndrome with progressive systemic sclerosis and primary diabetes in a 12-year-old girl. *Rheumatology*, 13: 215~219,

- 1975.
  - 16) 小西和孝・杉田久美子・若宮英司・他4名：Overlap 症候群を合併したインスリン依存型糖尿病の1例. ホルモンと臨床, 35：247～251, 1987.
  - 17) Goillot, E., Mireille, M., Touraine, J.L.：Sialadenitis in nonobese diabetic mice；Transfer into syngeneic healthy neonates by splenic T lymphocytes. Clin. Immunol. Immunopathol., 59：462～473, 1991.
  - 18) 林 良夫・浜野弘規・三橋由利子・シェーグレン症候群疾患モデルによる病因解析の展望. 臨床免疫, 24：351～362, 1992.
  - 19) 横田 厚・瀧野博文・川崎英二・他3名：糖尿病と免疫. 内科, 69：1399～1404, 1992.
  - 20) Sattar, M.A., Al-sughyer, A.A., Siboo, R.Z.：Coexistence of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and dermatomyositis in a patient with diabetes mellitus and associated linked HLA antigens. Br. J. Rheumatol., 27：146～149, 1988.
-