

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究

総合研究報告書（分担研究）

自己免疫性膵炎を画像上認めない IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する研究

研究分担者 氏名 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師
研究協力者 氏名 八木邦公 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系 医学教育センター
准教授
研究協力者 伊藤直子 石川県立中央病院 糖尿病・内分泌内科 医長

研究要旨：IgG4 関連疾患の中で膵病変を有するものは自己免疫性膵炎（AIP）とされ、他の病変と同様ステロイドが奏功する。一方、AIP 以外の IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する報告はない。そこで我々は、画像上 AIP を否定しえた IgG4 関連疾患の膵内分泌機能を評価した。耐糖能異常・糖尿病合併の頻度は、日本人一般人口に比して有意に高率であった。アルギニン負荷試験では、インスリン分泌は保持され、グルカゴン過大反応がみられた。ステロイド治療前後における耐糖能は、治療後 3 ヶ月及び 6 ヶ月には一時的な HbA1c 上昇がみられるものの、12 ヶ月後には治療前値に服した。AIP 非合併 IgG4 関連疾患においても AIP と同等の耐糖能異常を高率に合併することが確認された。AIP ではインスリンとグルカゴン両者の分泌障害が惹起される。一方、今回の検討より、AIP 非合併 IgG4 関連疾患では、インスリン分泌は保持され、グルカゴンが過大反応を呈することが特徴であり、AIP とは異なる仕組みで耐糖能異常が惹起される可能性が示唆された。

A．研究目的

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と IgG4 陽性形質細胞の臓器浸潤を特徴とする全身性疾患である。膵、涙腺、唾液腺、肺、腎、後腹膜、前立腺の障害を呈し、それらはステロイドによって改善する。IgG4 関連疾患の中で膵病変を有するものは自己免疫性膵炎（AIP）とされ、他の病変と同様ステロイドが奏功する。一方、AIP 以外の IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する報告はない。そこで今回、画像上 AIP を否定しえた IgG4 関連疾患の膵内分泌機能を評価した。

B．研究方法

2000 年 1 月から 2011 年 4 月に金沢大学附属病院において IgG4 関連疾患診断基準等により IgG4 関連疾患と診断された 36 例中のうち、AIP を認めない 28 例を対象とした糖負荷試験及びアルギニン負荷試験にて膵内分泌機能を評価した。

（倫理面への配慮）

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理
研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順

本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

C. 研究結果

AIP 非合併 IgG4 関連疾患の症例背景は、年齢 62.1 ± 9.9 歳、男 15 例/女 13 例、BMI $24.4 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、IgG $2182 \pm 877 \text{ mg/dL}$ 、IgG4 $603 \pm 437 \text{ mg/dL}$ 、IgE $476 \pm 1112 \text{ IU/mL}$ 、HbA1c $6.6 \pm 1.0\%$ 、糖尿病家族歴あり 9 例、なし 16 例、不明 3 例。

1. 耐糖能異常・糖尿病合併の頻度：28 例中 23 例に糖負荷試験を行い、糖尿病型 12 例、境界型 4 例、正常型 7 例であった。残り 5 例は既に糖尿病薬で治療中であった。2007 年の厚生労働省の統計と比較すると、日本人一般人口に比して耐糖能異常及び糖尿病の頻度は有意に高かった。

2. 膵内分泌機能の評価：28 例中 19 例にアルギニン負荷試験を行った。インスリン分泌能は全例で保持され、グルカゴン過大反応が 10 例で認められた。

3. ステロイド治療前後の耐糖能：28 例中 22 例にステロイド治療を行い 12 ヶ月間観察した。22 例の HbA1c は治療前 $6.4 \pm 0.8\%$ 、3 ヶ月後 $6.8 \pm 1.0\%$ ($p=0.0368$)、6 ヶ月後 $6.7 \pm 0.8\%$ ($p=0.0417$)、12 ヶ月後 $6.5 \pm 0.8\%$ ($p=0.3422$) であり、12 ヶ月後には治療前値に復した。22 例中 11 例は糖尿病治療を要さず、残り 11 例は糖尿病薬の継続あるいは新規投薬を要した。

D. 考察

本研究では AIP 非合併 IgG4 関連疾患の膵内分泌機能を報告した AIP 非合併 IgG4 関連疾患においても AIP と同等の耐糖能異常を高率に合併することが確認された。AIP ではインスリンとグルカゴン両者の分泌障害が惹起される。一方、今回の検討より、AIP 非合併 IgG4 関連疾患では、インスリン分泌は保持され、グルカゴンが過大反応を呈することが特徴であり、AIP とは異なる仕組みで耐糖能異常が惹起される可能性が示唆された。

E. 結論

AIP 非合併 IgG4 関連疾患において、耐糖能異常を高頻度に合併することを初めて報告した。AIP 非合併 IgG4 関連疾患では、インスリン分泌は保持され、グルカゴンが過大反応を呈し、ステロイド治療後に耐糖能悪化がみられないことが特徴と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Naoko Ito, Kunimasa Yagi, Mitsuhiro Kawano, Yukiko Mori, Satoko Okazaki, Daisuke Chujo, Yoshiyu Takeda, Junji Kobayashi and Masakazu Yamagishi. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. *Endocrine J.* 61(8), 765-772, 2014,

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし