

IgG4 関連疾患における内分泌異常の病態解明と 治療反応性予測因子に関する研究

研究分担者 赤水尚史
和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患では膵、下垂体、甲状腺など様々な内分泌臓器病変が合併し得るが、ステロイド治療により耐糖能異常・糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など内分泌機能の温存や治療反応性を予測する指標は未だ示されていない。そこで我々は、IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌機能異常の疫学データを集積するとともに、内分泌機能温存に関わる因子を検討する。

共同研究者 竹島 健
(和歌山県立医科大学内科学第一講座)

A. 研究目的

IgG4 関連疾患では複数臓器の腫大・結節病変を合併するが、膵、下垂体、甲状腺などの病変においては、それぞれ耐糖能異常・糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症などの内分泌機能異常を合併する。しかし、内分泌機能障害の程度や特徴、ステロイド治療による内分泌機能温存や改善を予測する指標などは未だ示されていない。

本研究では、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) に合併した内分泌異常について、ステロイド治療介入前後の臨床検査データ、血清サイトカイン、末梢血および組織のフローサイトメトリーによるリンパ球解析を用い、内分泌臓器病変の発症に関わる免疫学的機序の解明、

ステロイドに対する内分泌臓器病変の治療反応性および内分泌機能温存に関わる予測因子の探索を行う。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌機能異常の頻度と程度について臨床疫学データを

抽出し、同意が得られた患者について治療前後の患者血清を用いたサイトカインプロファイル、FACS によるリンパ球解析、免疫染色を用いた病理組織学的特徴などのデータを集積し、統計解析ソフト (JMP pro) を用いて重回帰分析により治療反応性および内分泌機能温存に影響する因子を検討する (以下パラメーター候補を参照)。

<パラメーター候補>

1) 臨床疫学データ：患者情報、血液・尿検査、画像所見、病理所見、臨床経過、治療の有無など。

2) 血清サイトカインプロファイル、FACS (末梢血・組織) によるリンパ球解析。

3) 病理組織学的検討：HE 染色による組織障害の程度、形態学的評価に加え、下記免疫染色を行い、各内分泌細胞障害の程度を明らかにする。

視床下部・下垂体：下垂体ホルモン

膵：細胞、細胞、細胞、腺房細胞の免疫染色

甲状腺：サイログロブリン、TTF-1

免疫担当細胞：IgG4/IgG、リンパ球・形質細胞表面マーカー

(倫理面への配慮)

本研究では、血液、病理組織などの患者検体を用いるに当たり、すでに和歌山県立医科大学倫理委員会に対し倫理申請を行い、

「IgG4 関連疾患における内分泌異常の病態解明と治療反応性予測因子に関する前向きコホート研究(受付番号 2115)」として実施の許可を得ている。研究の実施にあたっては、当院倫理委員会の倫理規定を遵守する。また、個人情報の管理に当たっては、個人情報管理者をおくこととする。本研究の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」を遵守し、患者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。

C. 研究結果

我々は今回、IgG4-RD(特に自己免疫性膵炎、以下 AIP)に合併した耐糖能異常・糖尿病について検討を行った。

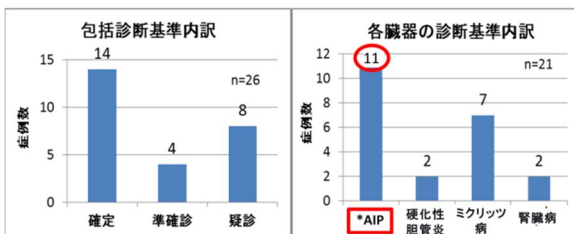
まず、2012年5月から2014年11月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例を対象に耐糖能に関する検討を行った。

その結果、包括診断基準で確定 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎(以下 AIP)確定 11 例であった(図 1)。

図 1) IgG4-RD 臓器別疾患内訳

AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食

IgG4関連疾患の診断内訳



事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった(表 1)。

表 1) ステロイド治療前後の投薬・インスリン必要量と膵内分泌機能の推移

これらの検討では、他科受診のみで内分泌

治療経過(AIP合併例)

症例	年/性	初診時				増悪時				維持期				観察期間(M)	
		PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)		
1	62/F	30	6.8	-	0	30	10.0	7.7	12.5	0	0	5.9	-	0	19
2	68/M	20	6.7	-	0	20	7.0	-	38	4	5.8	-	0	19	
3	61/M	0*	10.5	7.7	25	0	20	9.5	-	2	10	7.9	-	2	22
4	77/M	30	10.3	-	0	30	10.3	-	14	5	6.1	-	0	16	
5	70/F	25	11.9	-	0	30	11.9	7.7	30	5	5.5	-	0	10	
6	74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	-	0	6.4	-	0	2**	
7	76/M	0	7.0	-	12	3.5	11.5	-	26	4	10.4	-	18	52	
8	69/M	0	5.7	-	0	0	7.0	-	11	0	5.0	-	0	20	
9	78/M	0	6.7	7.7	25	2	30	6.7	-	25	20	6.6	-	25	2**
10	75/M	0	7.7	-	0	30	7.7	-	16	5	5.7	-	0	15	
11	63/M	0	6.5	-	0	30	6.9	-	0	5	6.6	-	0	9	

学的評価が十分でない症例が多く存在し、十分な膵内分泌機能を検討するには更なる症例の蓄積が考えられた。

そこで、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている(図 2、3)。

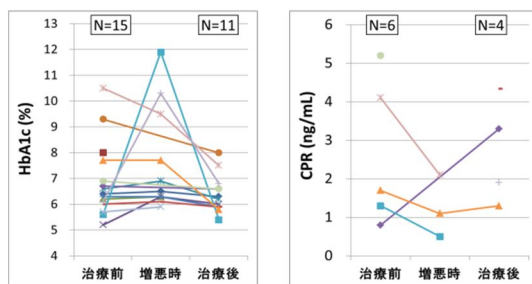


図 2) ステロイド治療前後の膵内分泌機能推移(協力依頼前)

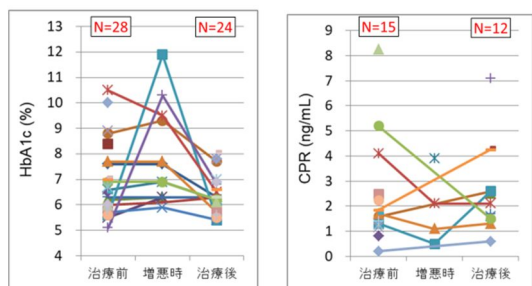


図 3) ステロイド治療前後の膵内分泌機能

推移（協力依頼後）

今後、更なる症例の蓄積を図るとともにステロイド治療後の長期経過においてもデータ収集を行っていく。

また、甲状腺、下垂体病変についても併せて症例の蓄積を図っていく。

D. 考察

IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたと、減量に伴い耐糖能異常は軽快する症例が存在した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

E. 結論

早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。ステロイド治療に対する反応性や内分泌機能温存に関わる因子を検討するため、更なる症例の蓄積が必要と考えられた。

（以上の検討結果について、「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」第2回岡崎班 内分泌神経領域分科会において経過報告を行った。）

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akamizu T: Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid*. 2018 28(1):32-40
2. Hadjidaniel MD, Muthugounder S, Hung LT, Sheard MA, Shirinbak S, Chan RY, Nakata R, Borriello L, Malvar J, Kennedy RJ, Iwakura H, Akamizu T, Sposto R, Shimada H, DeClerck YA,

Asgharzadeh S: Tumor-associated macrophages promote neuroblastoma via STAT3 phosphorylation and up-regulation of c-MYC. *Oncotarget*. 2017 8(53):91516-91529

3. Hashimoto S, Futagami S, Yamawaki H, Kaneko K, Kodaka Y, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Agawa S, Higuchi K, Akimoto T, Ueki N, Kawagoe T, Sato H, Nakatsuka K, Gudis K, Kawamoto C, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Epigastric pain syndrome accompanying pancreatic enzyme abnormalities was overlapped with early chronic pancreatitis using endosonography. *J Clin Biochem Nutr* 2017 61(2):140-145
4. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Sugano K, Inoshita N, Nakao N, Yamada S, Akamizu T: Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation. *Endocr J*. 2017 64(9):895-906
5. Ueda Y, Uraki S, Inaba H, Nakashima S, Ariyasu H, Iwakura H, Ota T, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Intern Med*. 2017 56(10):1169-1173
6. Kawai S, Ariyasu H, Furukawa Y, Yamamoto R, Uraki S, Takeshima K, Warigaya K, Nakamoto Y, Akamizu T: Effective localization in tumor-induced osteomalacia using ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT, venous sampling and 3T-MRI. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Apr

19;2017. pii: 16-0005. doi:

10.1530/EDM-17-0005. eCollection 2017

7. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Usui T, Yamaue H, Akamizu T: Hypersecretion of ACTH and PRL from pituitary adenoma in MEN1, adequately managed by medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Apr 6;2017. pii: 17-0027. doi: 10.1530/EDM-17-0027. eCollection 2017
8. Bando M, Iwakura H, Ueda Y, Ariyasu H, Inaba H, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: IL-1 directly suppress ghrelin mRNA expression in ghrelin-producing cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 447:45-51

2. 学会発表

1. 上田陽子、古川安志、平田桂資、竹島 健、山岡博之、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: 治療に苦慮した甲状腺クリーゼの一例 第27回臨床内分泌代謝Update 2017年11月24-25日 神戸市
2. 西 伸幸、竹島 健、上田陽子、河合伸太郎、浦木進丞、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: SDHB 変異の表現型を呈し、悪性リスクを伴った SDHD 変異 HPPS の1例 第27回臨床内分泌代謝Update 2017年11月24-25日 神戸市
3. 赤水尚史: 甲状腺臨床における最近の進歩と課題 第18回日本内分泌学会近畿支部学術集会 2017年11月4日 大阪市
4. 栗本千晶、有安宏之、浦木進丞、河合伸太郎、竹島 健、赤松弘朗、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 尿崩症・汎下垂体前葉機能低下症から診断された肺腺癌下垂体転移の一例 第18回日本内分泌学会近畿支部学術集会 2017年11月4日 大阪市
5. 脇野 修、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、手良向聡、金本巨哲、古川安志、三宅吉博、南谷幹史、井口守丈: 臨床重要課題「Minds に基づいた甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの作成」第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
6. 西 理宏、山西一輝、上田陽子、河合伸太郎、船橋友美、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史: 前縦隔腫瘍と sIL-2R 高値を認め悪性リンパ腫が疑われたバセドウ病の1例 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
7. 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、太田敬之、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: バセドウ病治療後に甲状腺機能低下症に陥り著明なびまん性甲状腺腫が継続した IgG4 甲状腺炎の1例 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
8. 栗本千晶、太田敬之、船橋友美、玉川えり、山岡博之、竹島 健、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: スクリーニング心電図検査を契機に診断されたプランマー病の一例 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
9. 太田敬之、西 理宏、古川安志、山岡博之、竹島 健、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏

- 之、古田浩人、赤水尚史：副腎性クッシング症候群における TSH 日内変動．第 60 回日本甲状腺学会学術集会 2017 年 10 月 5 7 日 別府市
10. 橘 祐里、山岡博之、河井伸太郎、上田陽子、竹島 健、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：薬剤熱と細菌性耳下腺炎を合併した甲状腺クリーゼの 1 例．第 217 回日本内科学会近畿地方会 2017 年 9 月 16 日 大阪市
 11. 西 理宏、山西一輝、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：パセドウ病と胸腺、sIL-2R．第 67 回日本体質医学会総会 2017 年 9 月 2 3 日 松山市
 12. 有安宏之、赤水尚史：免疫阻害薬による下垂体障害．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 13. 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 14. 古川安志、赤水尚史：甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの樹立と多施設前向きレジストリー研究の実施．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 15. 稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、土井麻子、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：変異 TSH 受容体ペプチドによるパセドウ病の高原特異的治療．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 16. 稲垣優子、竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、松野正平、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、宇都宮智子、西 理宏、赤水尚史：女性不妊症における甲状腺機能と自己免疫の妊娠経過に及ぼす影響．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 17. 中島咲子、上田陽子、稲葉秀文、浦木進丞、河井伸太郎、太田敬之、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：パセドウ病を合併した 22q11.2 欠失症候群の 2 例に関する考察．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 18. 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史：下垂体腫瘍においてミスマッチ修復遺伝子 MSH6 発現低下は腫瘍増殖に関与する．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 19. 山本怜佳、有安宏之、浦木進丞、河井伸太郎、上田陽子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：抗 PD-1 抗体ニボルマブ投与中に ACTH 単独欠損症を呈した肺小細胞癌の 1 例．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 20. 古田浩人、島田 健、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、西 理宏、赤水尚史：非アシル化グレリンの細胞保護作用とサーチュイン 1 経路との関係．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 21. 坂東美佳、岩倉 浩、上田陽子、赤水尚史：グレリン発現調節への炎症性サイトカインの影響の検討．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
 22. 河井伸太郎、有安宏之、古川安志、山本怜佳、割栢健史、中本裕士、赤水尚史：⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT、全身静脈サンプリング、3T-MRI によって局在診断が確定し、

- 根治に至った腫瘍性骨軟化症の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
23. 竹島 健、有安宏之、石橋達也、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：多彩な内分泌異常を伴った筋強直性ジストロフィー1型（DM1）の1例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
24. 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉 浩、西理宏、古田浩人、赤水尚史：バセドウ病（GD）治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの1例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
25. 山西一輝、西 理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、船橋友美、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、松谷紀彦、古川安志、太田敬之、石橋達也、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：甲状腺ホルモン値低下とともに胸線種・sIL-2R高値が改善したバセドウ病の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
26. 山岡博之、石橋達也、竹島 健、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：当院におけるニボルマブによる内分泌障害の現状．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
27. 辻 智也、岡村順平、田中宏典、中島 強、浦木進丞、那須鉄史、川嶋弘道、河島 明、近藤 溪、中尾大成、赤水尚史：SIADH様の病像を呈した下垂体前葉機能低下症の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
28. 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋 彩、廣畠知直、井上 元、稲葉秀文、赤水尚史：妊娠後期まで治療を要した妊娠甲状腺機能亢進症の1例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
29. 船橋友美、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：高トリグリセリド血症を伴うバセドウ病眼症における抗TSH受容体抗体測定法の検討．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
30. 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、前田眞範、垣本信幸、上田美奈、熊谷 健、宮脇正和、稲葉秀文、赤水尚史：コントロール不良のBasedow病合併妊娠母体から出生した胎児甲状腺腫の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
31. 上田陽子、岩倉 浩、坂東美佳、土井麻子、稲葉秀文、有安宏之、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：芳香族アミノ酸受容体GPR142の発現分布と発現調節機構の検討．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
32. 太田敬之、竹島 健、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、稲葉秀文、松野正平、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：褐色細胞腫診断におけるMRI拡散強調画像の有用性．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
- H. 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