

IgG4 関連疾患（甲状腺領域、耐糖能異常）の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究

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
研究協力者 竹島 健 和歌山県立医科大学内科学第一講座 助教

研究要旨：IgG4 関連疾患では包括診断基準に加え、自己免疫性膵炎、IgG4 関連膵腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）、IgG4 関連腎臓病などでは臓器毎の診断基準が策定されている。一方、IgG4 関連疾患には甲状腺病変を合併し得るが、これらの実態は未だ不明な点が多く明確な診断基準も作られていない。また、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常や糖尿病についてはその病態やステロイド治療の与える影響について十分な検討がなされていない。

そこで我々は、IgG4 関連疾患に合併する甲状腺疾患、耐糖能異常異常の疫学データを集積し、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成を目指す。加えて、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) では複数臓器の腫大・結節病変を合併する。内分泌神経領域の病変(下垂体炎、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎)を合併すると、さまざまな内分泌機能異常(下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など)や神経症状を発症する。しかし、内分泌神経領域の病変は病態や実態が不明な点もあり、診断基準や重症度分類が未だ策定されていない。また、ステロイド治療が耐糖能異常を含む内分泌機能異常に与える影響も十分検討されていない。

そこで本研究では、

- I)IgG4 関連疾患における甲状腺領域の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定
- II)ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討を行う。

B. 研究方法

各班員の経験症例、文献検索による情報を

元に IgG4 関連疾患患者に合併した IgG4 関連甲状腺炎の診断基準・重症度分類(案)および診療ガイドラインを作成する。これら診断基準案を元に、各専門学会(日本内分泌学会、日本甲状腺学会、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本神経学会、日本医学放射線学会など)でのシンポジウムでの発表、討議を行うとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集する。最終的には、難治性疾患の登録更新に際し、IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の臓器別診断基準登録を目指す。

一方、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療が内分泌機能異常に与える影響やその治療反応性に関連する因子の検討は、前向きおよび後ろ向きの研究を行う。IgG4 関連疾患に付随する内分泌異常のその頻度と程度について後ろ向きに臨床疫学データを抽出する。同意が得られた患者については、前向き試験にエントリーし、ステロイド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、統計学的手法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。

(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

I) IgG4 関連甲状腺疾患における診断基準や重症度分類の策定

IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ(IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%)を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準および重症度分類(案)を策定した(以下図)。

IgG4関連甲状腺疾患 診断基準(案)

A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大がある
- II. 画像所見(超音波検査における甲状腺内の低エコー領域拡大)
- III. 血清学的所見: 高IgG4血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)
- VI. 病理組織学的所見
 - ① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 - ② 強拡大視野あたり20個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤かつ IgG4/IgG陽性細胞比 30% 以上
- V. 甲状腺外病変: 甲状腺以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える、あるいはIgG4/IgG陽性細胞比40%以上である

(付記) 腫瘍性疾患を除外する。リーデル甲状腺炎では、画像所見にて甲状腺被膜外への浸潤、後腹膜線維症などの線外病変を伴うことがある。

B. 診断

- I. 確診: I+II+III+VI①+②
- II. 準確診: (I+II+III+V)
- III. 疑診: (I+II+III)

IgG4関連甲状腺疾患 重症度分類(案)

<重症>

- ・ステロイド治療依存性もしくは抵抗性の症例
橋本病急性増悪、バセドウ病眼症、
リーデル甲状腺炎など

<中等症>

- ・甲状腺機能低下症を呈する症例

指定難病の重症度分類の「臓器障害」に加えていただきたい。

II) ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討(耐糖能異常・糖尿病を中心に)。

我々はこれまで、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てきた。

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例の検討では、包括診断基準で確診16例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎(以下 AIP) 確診11例であった。

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事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった (表 1)。

治療経過 (AIP合併例)

* タマシリン 0.5mg
** 他院リウ

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	グリセリン 709.12.5	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	グリセリン 799.25	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	グリセリン 999.5	30	5	5.5	-	0	10
6	74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	0	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	グリセリン 709.25 15	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

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

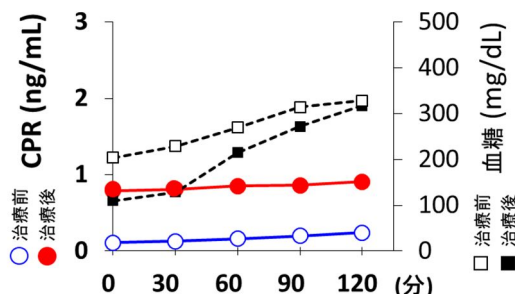
これらの検討では、他科受診のみで内分泌学的評価が十分でない症例が多く存在したため、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている。

更に、膵内分泌機能のうち血糖低下に関わるインスリン分泌と血糖上昇に関わるグルカゴン分泌について検討を開始した。

以下は、耐糖能異常悪化を契機に発見された AIP の 1 例であるが、ステロイド治療後にアルギニン負荷試験によりグルカゴン分泌 (細胞機能) が優位に改善していることが示された (Takeshima ら. Diabetes Therapy 2018)。

【β細胞機能】

75gOGTT



【α細胞機能】

アルギニン負荷試験

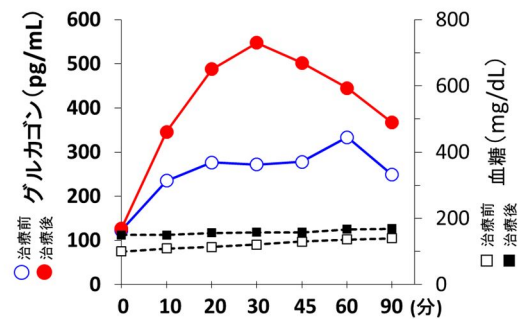


図 4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能 (上段: 細胞機能、下段: 細胞機能)

また、AIP 診断に用いられた EUS-FNA サンプルを用いてインスリン/グルカゴン 2 重染色を行ったところ、細胞が細胞に比して優位に残存しており、細胞機能が優位に改善したこととの関連が示唆された。

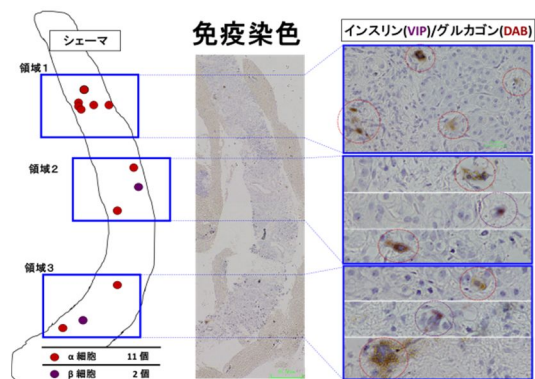


図 5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

今後、AIP の他数例において膵内分泌機能検査に加え免疫組織学的検討を行い、ステロイド治療前後の膵内分泌能改善に与える影響を検討していく方針である。

D. 考察

IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準および重症度分類 (案) を作成した。

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が、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。また、膵・細胞機能回復の程度に違いを認める症例が存在することが示唆された。

E. 結論

IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準および重症度分類（案）を作成した。

ステロイド治療により膵内分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

（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診療指針の確立を目指す研究」第3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. Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, Iwakura H, Yamamoto Y, Nishi M, Akamizu T: A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. Intern Med. Jul 15;57(14):2029-2034.
2. Takeshima K, Ariyasu H, Iwakura H, Kawai S, Uraki S, Inaba H, Furuta M, Warigaya K, Murata SI, Akamizu T: Predominant Improvement of Alpha Cell Function after Steroid Therapy in a Patient with Autoimmune Pancreatitis: Case Report.

Diabetes Ther. 2018

Jun;9(3):1385-1395.

3. Ariyasu H, Akamizu T: Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan. Intern Med. 2018 May 15;57(10):1337-1344.
4. Ueda Y, Iwakura H, Bando M, Doi A, Ariyasu H, Inaba H, Morita S, Akamizu T. Differential role of GPR142 in tryptophan-mediated enhancement of insulin secretion in obese and lean mice. PLoS One. 2018 Jun 11;13(6):e0198762.
5. Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, Takeshima K, Morita S, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Ohashi T, Kawago M, Matsuoka N, Okamura S, Tsujii S, Akamizu T. Imbalanced Expression of IGF2 and PCSK4 is Associated with Overproduction of Big IGF2 in SFT with NICTH: A Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2728-2734.
6. 川野充弘、唐島成宙、松井祥子、赤水尚史：IgG4 関連疾患．ここが知りたい！内分泌疾患診療ハンドブック Ver.2、監修：横手幸太郎、編著：龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明、中外医学社、東京 355-363, 2018
7. 赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患．甲状腺専門医ガイドブック 改訂第2版、編集 日本甲状腺学会、診断と治療社、東京 343-346
8. 赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患．日本医師会雑誌 147(2):270, 2018

2. 学会発表

1. 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害．第91回日本内分泌学会学術総会

- 2018年4月26-28日 宮崎市
2. 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史：ミスマッチ修復遺伝子 MSH6, MSH2 発現低下は細胞周期調節機構 ATR-Chk1 経路を介して下垂体腫瘍増殖を促進する。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
 3. 河井伸太郎、有安宏之、浦木進丞、竹島健、土井麻子、川後光正、赤水尚史：非細胞腫瘍性低血糖 (NICTH) における big IGF-II 産生のメカニズムに関する検討。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
 4. 上田陽子、岩倉 浩、坂東美佳、土井麻子、有安宏之、稲葉秀文、森田修平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：マウスでのグルコース刺激インスリン分泌における芳香族アミノ酸受容体 GPR142 と CaSR シグナルの果たす役割の検討。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
 5. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、河井伸太郎、芝みちる、上田陽子、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の検討。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
 6. 竹島 健、有安宏之、西 理宏、古田浩人、割栢健史、村田晋一、赤水尚史：ステロイド治療後に 細胞機能優位に隣内分泌機能改善を認めた自己免疫性膵炎の1例。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
 7. 松山雄樹、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、有安宏之、赤水尚史：大型内頸動脈瘤に対するフローダイバータ-を用いた血管腔治療後に視床下部性下垂体前葉機能障害を来した1例。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
 8. 栗本千晶、竹島 健、有安宏之、唐戸嶋麻衣、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、上田弘樹、藤本正数、村田晋一、赤水尚史：悪性褐色細胞腫と鑑別困難であった両側転移性副腎癌の1例。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
 9. 西 伸幸、西 理宏、森田修平、竹島 健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、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：当院におけるベキサロテン投与3症例の検討。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
 10. 児玉真理子、浦木進丞、森田修平、有安宏之、竹島 健、石橋達也、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、田村志宣、古田浩人、西 理宏、園木孝志、赤水尚史：Empty sella にB細胞リンパ腫の転移性下垂体腫瘍が急速に増大した1例。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
 11. 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
 12. 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史：I-123 シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の1例。第61回日本

甲状腺学会学術集会 2018年11月22
24日 埼玉県川越市

13. 西 理宏、西 伸幸、森田修平、竹島 健、
浦木進丞、山岡博之、古川安志、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：
当院におけるベキサロテン投与3症例
の副作用の検討．第61回日本甲状腺学
会学術集会 2018年11月22 24日 埼
玉県川越市
14. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島
健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩
倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チエ
ックポイント阻害剤による甲状腺障害

の予測因子と臨床経過．第61回日本甲
状腺学会学術集会 2018年11月22 24
日 埼玉県川越市

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