

《症例報告》

糖尿病増悪が診断契機となった自己免疫性膵炎の2例

寺田 潤紀¹, 辻 和也², 坂本 敬², 小松 俊哉², 有井 薫²

要旨：自己免疫性膵炎（Autoimmune Pancreatitis：AIP）は原因不明な疾患であるが発症に自己免疫機序の関与が推定されている。一方、AIP治療の中心はステロイドであるが、AIP発症以前に糖尿病がある場合、ステロイド治療により糖尿病コントロールが増悪する可能性がある。今回、2型糖尿病の加療中にHbA1cが増悪したことを契機に自己免疫性膵炎の診断に至った2例を経験したので報告する。2例ともステロイド治療でAIPは改善し、HbA1cの悪化なく1日総インスリン量（Total Daily Dose of insulin: TDD）が減量できた。このことは、糖毒性の解除や日常生活の行動変容によるインスリン抵抗性の改善が関与したものと思われる。短期間で急激な糖尿病増悪を認めた場合はAIPも鑑別に挙げることが重要である。

キーワード：AIP, IgG4, HbA1c, 糖尿病, ステロイド

はじめに

AIPは稀な疾患で高齢男性に多く発症する。膵臓のびまん性腫大や主膵管の狭細像、血清IgG4上昇を認め、治療にはステロイドが有効である。今回、糖尿病コントロール増悪を契機として診断されたAIPの2例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

【症例】

症例1：83歳男性

主訴：気分不良、体重減少

現病歴：X-4年に近医より耐糖能異常を指摘され、糖尿病薬の内服治療を開始した。X-1年8月までHbA1cは6%台であったがX年2月に10.5%まで増悪し、気分不良や体重減少も認めたため、X年7月に精査目的で紹介された。

既往歴：虫垂炎術後、大腸腺腫内視鏡的粘膜切除術後、痔瘻

家族歴：特記事項なし

内服歴：グリメピリド2 mg/日、アムロジピン5 mg/日、ミルタザピン30 mg/日、酸化マグネシウム990 mg/日、アスコルビン酸・パントテン酸カ

ルシウム、トラネキサム酸750 mg/日

嗜好歴：喫煙歴は1日60本を20歳から40歳まで、飲酒歴は1日ビール350 mL

身体所見：身長174 cm、体重83 kg、BMI 27.4、体温36.5度、血圧134/74 mmHg、脈拍81/分・整、SpO2 98%（室内気）。肺音は清、心雑音なし。腹部は平坦、軟、圧痛なし。

入院時検査所見：血液検査（表1）では、HbA1cやIgG4の上昇を認めた。腹部造影CT画像検査では膵臓のびまん性腫大に加え、膵頭部から膵尾部にかけて散在性に膵実質相で造影不良を認めた（図1A）。磁気共鳴胆管膵管造影検査（MRCP）では主膵管の狭細像および口径不同を認めた（図2）。超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）による検体ではIgG4陽性形質細胞を10個以上認めた（図3）。また、膵癌の所見は認めなかった。

臨床経過（図4）：高IgG4血症を認め、びまん性膵腫大や主膵管狭細像、400倍強拡大1視野あたり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤を認めたためAIP（びまん型）と診断し、インスリン頻回注射、プレドニゾロン（PSL）0.6 mg/kgを開始した。入院中には多職種カンファレンスを行い、食事指導や運動指導も行った。治療開始2週間後の腹部造影CT画像検査で膵腫大の改善を認め（図1B）、全身状態は良好であったため退院、外来での治療と間食を控えるといった具体的な生活面の指導を継続し

¹ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

² 〃 糖尿病・腎臓内科

た。その後もPSLを漸減するもAIPの再燃なく、HbA1cは改善、TDDも治療開始時に比べ減量できた。

表1 症例1の入院時血液検査

《 血 算 》		《 生 化 学 》			
WBC	$53.8 \times 10^2 / \mu\text{L}$	GOT	64 U/L	Na	135 mEq/L
RBC	$444 \times 10^4 / \mu\text{L}$	GPT	49 U/L	Cl	101 mEq/L
Hb	14.2 g/dL	LDH	210 U/L	K	4.4 mEq/L
Ht	41.0 %	ALP	314 U/L	Ca	9.5 mg/dL
MCV	92.3 fL	γ -GTP	150 U/L	IP	3.7 mg/dL
MCH	32.0 pg	T-Bil	0.8 mg/dL	《 腫 瘍 マーカー 》	
MCHC	34.6 %	TP	8.6 g/dL		
PLT	$15.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$	ALB	3.6 g/dL	IL-2受容体	565 U/mL
		CPK	43 U/L	《 抗 体 》	
		BUN	15.4 mg/dL		
		CRE	0.89 mg/dL		
		UA	6.6 mg/dL		
		LDL-CHO	107 mg/dL		
		TG	309 mg/dL		
		HDL-CHO	36 mg/dL		
		AMY	55 U/L	抗GAD抗体	<5.0 U/mL
		FT4	1.06 ng/mL	抗SS-A抗体	<0.5 U/mL
		TSH	2.48 $\mu\text{U/mL}$	抗SS-B抗体	<0.5 U/mL
		Glu	335 mg/dL	抗核抗体	40 倍
		HbA1c	10.0 %		
		グリオアルブミン	27.4 %		
		CRP	0.26 mg/dL		
		CPR	4.4 ng/mL		
		IgG4	2180 mg/dL		



A



B

図1 症例1の腹部造影CT (A:入院時, B:退院時)
Aでは膵臓の腫大、膵頭部から膵尾部にかけて造影不良域を認める。
Bでは膵腫大の改善を認める。

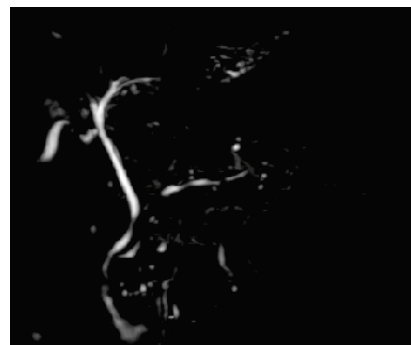


図2 症例1のMRCP
主膵管の不整狭窄像を認める。

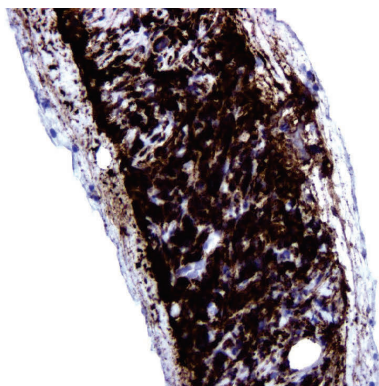


図3 症例1のEUS-FNA (IgG4染色×100)
炎症細胞が集簇している。IgG4陽性形質細胞を10個以上認める。

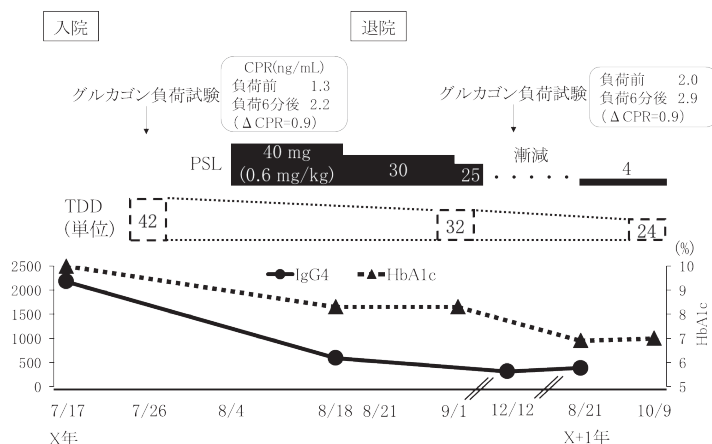


図4 症例1の臨床経過

症例2：79歳男性

主訴：口喝，体重減少

現病歴：X-6年から耐糖能異常を指摘されたが，経過観察でHbA1cは6.5%程度で推移していた．X年6月に口喝，体重減少を認め近医受診し，約半年で11%にまで増悪したため，精査目的に紹介された．

既往歴：肺気腫，前立腺肥大症，緑内障

家族歴：兄に2型糖尿病

嗜好歴：喫煙歴は1日20本を20歳から75歳まで，
飲酒歴は1日ビール350mLと日本酒1合

内服薬：シロドシン8mg/日

身体所見：身長172cm，体重55kg，BMI 18.6，体温36.3度，血圧128/76mmHg，脈拍77/分・整，SpO₂ 98%（室内気）．肺音は清，心雑音なし．腹部は平坦，軟，圧痛なし．

入院時検査所見：血液検査（表2）では，HbA1cとIgG4に加え腫瘍マーカーの上昇を認めた．腹部造

影CT画像検査では膵体尾部のびまん性腫大と膵実質相でびまん性に造影不良を認め，膵尾部周囲に被膜様構造を認めた（図5A）．MRCPでは膵体尾部で主膵管の途絶を認めた（図6）．EUS-FNAによる検体ではIgG4陽性形質細胞を20個以上認め，リンパ球や形質細胞浸潤を認めた（図7）．また，膵癌の所見は認めなかった．

臨床経過（図8）：高IgG4血症，膵尾部周囲の被膜様構造を伴ったびまん性膵腫大を認めた．また，IgG4陽性形質細胞浸潤に加え，高度リンパ球や形質細胞浸潤を認めた．膵癌との鑑別を要したが，上記所見からAIP（びまん型）と診断した．インスリン頻回注射とPSLによる治療を開始したところ，膵腫大は改善した．以後PSLは漸減しているが，AIPの再燃はみられていない（図5B,C）．生活面の指導も行い，PSL治療開始後は糖尿病コントロールも改善（HbA1c低下）し，TDDも減量できている．

表2 症例2の入院時血液検査

≪ 血算 ≫		≪ 生化学 ≫			
WBC	53.8×10 ² /μL	GOT	64 U/L	Na	135 mEq/L
RBC	444×10 ⁴ /μL	GPT	49 U/L	Cl	101 mEq/L
Hb	14.2 g/dL	LDH	210 U/L	K	4.4 mEq/L
Ht	41.0 %	ALP	314 U/L	Ca	9.5 mg/dL
MCV	92.3 fL	γ-GTP	150 U/L	IP	3.7 mg/dL
MCH	32.0 pg	T-Bil	0.8 mg/dL	≪ 腫瘍マーカー ≫	
MCHC	34.6 %	TP	8.6 g/dL		
PLT	15.2×10 ⁴ /μL	ALB	3.6 g/dL	IL-2受容体	565 U/mL
		CPK	43 U/L	≪ 抗体 ≫	
		BUN	15.4 mg/dL		
		CRE	0.89 mg/dL	抗GAD抗体	<5.0 U/mL
		UA	6.6 mg/dL	抗SS-A抗体	<0.5 U/mL
		LDL-CHO	107 mg/dL	抗SS-B抗体	<0.5 U/mL
		TG	309 mg/dL	抗核抗体	40 倍
		HDL-CHO	36 mg/dL		
		AMY	55 U/L		
		FT4	1.06 ng/mL		
		TSH	2.48 μU/mL		
		Glu	335 mg/dL		
		HbA1c	10.0 %		
		グリコアルブミン	27.4 %		
		CRP	0.26 mg/dL		
		CPR	4.4 ng/mL		
		IgG4	2180 mg/dL		



図5 症例2の腹部造影CT（A：入院時（X年6月），B：X年8月，C：X+3年4月）

Aでは膵腫大を認める．Bでは膵腫大が改善され，Cでは増悪を認めない．

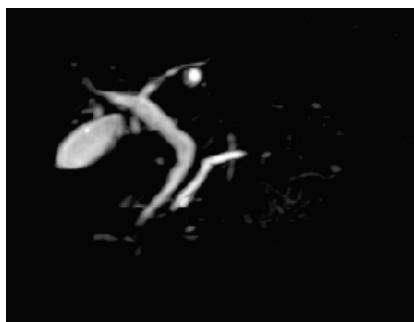
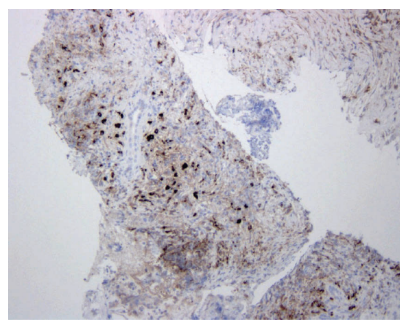
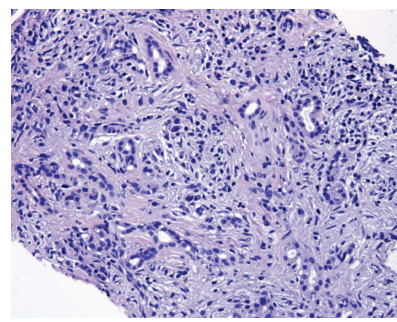


図6 症例2のMRCP
主膵管の途絶を認める。



A



B

図7 症例2のEUS-FNA (A: IgG4染色 × 40, B: HE染色 × 100)

Aは400倍強拡大でIgG4陽性形質細胞を20個以上認める。Bではリンパ球や形質細胞の浸潤、線維化を認める。膵管と思われる管腔は認めるが、明らかな腺房細胞やランゲルハンス島は認めない。

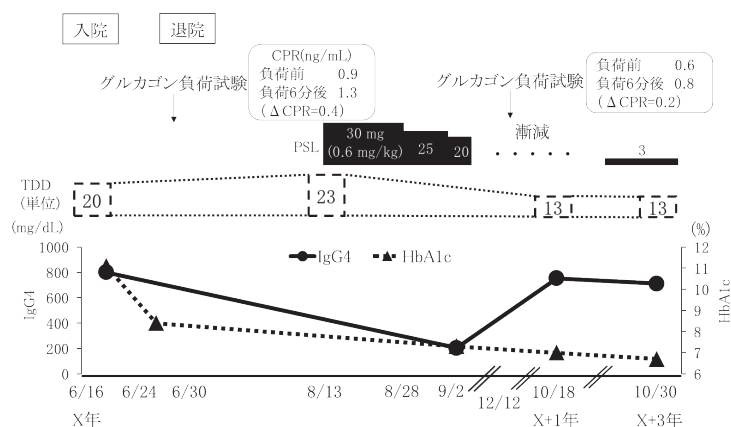


図8 症例2の臨床経過

【考察】

AIPは原因不明の疾患であるが発症に自己免疫機序の関与が推定され、吉田らによって本邦より提唱された疾患概念である¹⁾²⁾。2001年には浜野らによって血清IgG4高値であることが報告され、IgG4関連疾患の一つと考えられ、涙腺炎や唾液腺炎、硬化性胆管炎などを併発する可能性もある³⁾。本邦での罹患率は人口10万人あたり1.4人であり、60-70歳の男性に多い⁴⁾。症状は黄疸や体重減少、腹痛などが多い。今回報告した2例は耐糖能異常を指摘され加療されていたが、約半年の経過でHbA1cが6%台から10%以上まで比較的急激に増悪したことを契機に、AIPが判明した。いずれも高齢男性で好発年齢であったが、症状は体重減少や口喝のみで黄疸や腹部症状など典型的な症状に乏しかった。

AIPと膵癌は症状や所見の類似点が多く、鑑別の際には臨床所見や血液所見、画像所見、病理所

見などから総合的に判断する必要がある⁵⁾。特に症例2は体重減少だけでなく、MRCPでの主膵管途絶もあり膵癌との鑑別を要した。腹部造影CT画像検査でAIPに特徴的な膵体尾部の腫大と造影不良、膵尾部周囲の被膜様構造を認め、一方で脾静脈の閉塞など膵癌の周囲組織の浸潤を疑う所見は認めなかった。組織所見では膵腫瘍細胞を認めなかった。以上の所見から、日本膵臓学会の診断基準⁶⁾に沿ってAIP(びまん型)と診断した。なお、他のIgG4関連疾患の病変は2例とも認めなかった。

治療法は未だ十分に確立されていないが、本邦において実臨床で8割以上のAIP症例に対しステロイド治療が行われている⁴⁾。また、糖尿病がAIPに先行している場合、75%に耐糖能が悪化したという報告もある⁷⁾。今回報告した2例も長期的なステロイドとインスリン頻回注射で治療を行い、膵腫大の改善を認めた。一方、糖尿病コントロールについてはHbA1cの改善とTDDの減量ができた。AIP

ではリンパ球などの浸潤や線維化によりランゲルハンス島や腺房細胞が障害され膵内外分泌機能が低下すると言われている⁸⁾。2例とも病理所見で炎症細胞浸潤を認めていたことから、インスリン分泌障害を来したものと推測された。さらに、糖毒性による膵β細胞機能障害も加わって、HbA1cの短期間での悪化を来していたと考えられた。ステロイド治療を行いTDDは減量できたが、2例ともにグルカゴン負荷試験の結果、インスリン分泌能の改善は認めていなかった。糖毒性の解除や、治療過程で病識を持ち食事や運動など生活習慣における行動変容がインスリン抵抗性の改善をもたらしTDD減量に繋がったと考えられた。

2例とも外来での低用量ステロイド内服を継続し症状は安定している。しかし、AIP再発例も報告されており、HbA1cやIgG4、インスリン分泌能の経過観察、悪性腫瘍のスクリーニング、その他のIgG4関連疾患に伴う臓器病変の新規出現など多面的な事項に留意しつつ、ステロイド終了時期の検討を行っていく予定である。

【おわりに】

糖尿病の増悪が診断の契機となったAIPを経験した。2例とも、ステロイド内服中にも関わらずTDDを減量できた。短期間の急激な糖尿病増悪を認めた場合AIPも鑑別に入れた精査が重要である。また、AIP患者における、長期的なステロイド治療に伴う糖尿病への影響についての報告は少なく、今後の症例の集積が望まれる。

【文献】

- 1) Uchida K, et al.: Diagnosis and diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: Jpn J Clin Immunol. 38 (3): 127-134, 2015.
- 2) Yoshida K, et al.: Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci. 40: 1561-1568, 1995.
- 3) Hamano H, et al.: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 344: 732, 2001.
- 4) 菅野敦ほか：自己免疫性膵炎の全国調査。膵臓 30: 54-61, 2015.
- 5) 川茂幸ほか：自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント。膵臓 23: 555-569, 2008.
- 6) 日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018。膵臓 33 (6): 26-37, 2018.
- 7) Ito T, et al.: Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol. 42 (18): 50-58, 2007.
- 8) 小池陽子ほか：2型糖尿病に自己免疫性膵炎を合併した1例。糖尿病 49 (8): 659-662, 2006.

