

2型糖尿病発症から10年を経て発症したIgG4関連疾患の1例

平尾 章博¹⁾ 宮井 優¹⁾ 近藤 絵里¹⁾ 金崎 淑子¹⁾
 新谷 保実¹⁾ 宮 恵子¹⁾ 武市 充生²⁾ 岩崎 英隆²⁾
 秋月 裕則²⁾ 木内慎一郎³⁾ 上間 健造³⁾
 山下 理子⁴⁾ 藤井 義幸⁴⁾ 藤野 修⁵⁾

- 1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科
- 2) 徳島赤十字病院 耳鼻咽喉科
- 3) 徳島赤十字病院 泌尿器科
- 4) 徳島赤十字病院 病理部
- 5) 藤野内科クリニック

要 旨

71歳，男性．59歳で糖尿病を発症し，2008年にインスリン治療が導入された．2009年5月に両側顎下部腫瘍を自覚し，徐々に増大するため，同年10月，当院耳鼻咽喉科に紹介され，ミクリッツ症候群を疑われた．2010年5月，両側水腎症が疑われて泌尿器科に紹介され，造影CT検査にて両側腎盂の拡大と多発腎腫瘍，脾臓の腫大が判明した．血清IgG4 1,610mg/dlと高値であり，左顎下腺の組織診断にてIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めたので，IgG4関連疾患と診断した．PSL 40mg/日の投与により，顎下腺と腎腫瘍は速やかに縮小した．糖尿病については，血糖コントロールにインスリン1日需要量約40単位を要しており増悪傾向にある．IgG4関連疾患にはステロイド治療が著効するが，自己免疫性膵炎に関連して増悪した既存の糖尿病が改善する例は少なく，糖尿病の新規発症も報告されている．

キーワード：IgG4関連疾患，糖尿病，自己免疫性膵炎

はじめに

全身性IgG4関連疾患は，2003年頃からわが国で提唱されてきた疾患概念であり，下垂体・顎下腺・甲状腺・肺・脾・腎・後腹膜・前立腺などに慢性炎症を生じ，罹患臓器腫大と可逆性の腺機能低下を特徴とする．血液検査で高IgG4血症を呈するが既知の自己抗体陽性率が乏しく，病理検査でIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化を認める．病変分布の診断にはGa-シンチやFDP-PETが，個々の病変の評価にはCTやエコー検査が有用で，治療にはステロイド薬が用いられる．

一方，糖尿病患者の0.1%は自己免疫性膵炎（AIP）に伴うものであり，AIPの66.5%は糖尿病を合併している（既存33.3%，新規発症51.6%，ステロイド治療後14%）¹⁾と報告されている．今回，2型糖尿病（T2DM）の発症から10年を経て，顎下部腫瘍・多発腎

腫瘍・脾腫大を来とし，顎下腺生検にて確定診断されたIgG4関連疾患の1例を経験したので報告する．

症 例

患 者：71歳，男性

主 訴：顎下部腫瘍，両側腎腫瘍

既往歴：37歳 腰椎椎間板ヘルニア，59歳 糖尿病・高血圧

家族歴：特記事項なし

現病歴：2008年12月，血糖コントロール不良のため近医より当科に紹介され，インスリン治療を導入された．その際のCT検査では有意な脾腫大は認めなかった．2009年5月より両側顎下の無痛性腫瘍に気づき，徐々に増大するため近医受診し，可溶性IL-2R抗体の軽度高値より悪性リンパ腫などを疑われ，10月に当院耳鼻咽喉科に紹介された．頭頸部MRI検査で両側顎下腺の腫大（右30mm，左35mm）を認めたが，造影効果はみられず腫瘍性病変の可能性は低いと考えられた．

腺分泌低下症状に乏しく、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性でミクリッツ症候群と診断された。2010年5月、両側水腎症が疑われて当院泌尿器科に紹介され、造影 CT にて多発性腎腫瘤、両側腎盂の軽度拡大と、脾腫大が判明した(図1)。後述の諸検査結果と合わせて、IgG4 関連疾患による慢性硬化性唾液腺炎、自己免疫性脾炎、偽腫瘤形成性腎炎と診断した。基礎疾患に糖尿病もあることから代謝内分泌内科にてステロイド治療を行うこととなり、2010年6月18日に入院した。

入院時現症：

身長168cm, 体重65.9kg, 血圧150/70mmHg, 脈拍70/分・整, 体温36.5℃であった。右顎下腺は腫大(3cm, 硬, 圧痛なし), 左顎下腺は摘出術後、頸部リンパ節触知せず、甲状腺腫大は認めなかった。胸腹部：異常なし、四肢に異常を認めなかった。

検査結果：

一般的な検体検査は明らかな異常を認めなかった(表1)。血清 IgG が高値でとりわけ IgG4 1,620mg/dl と著増し、補体 (C3, C4, CH50) は低下し、ESR はやや亢進していた(表2)。CT 検査にて脾腫大を認め、MRI にて顎下腺腫大、多発性腎腫瘤と軽度の腎盂の拡大を認めた(図1, 図2)。Ga シンチでは両側



図1 腹部 CT 所見：以前の CT と比較して脾は腫大し、実質の脂肪変性はなく辺縁の分葉は乏しくなっている。主脾管に拡張はみられない。

顎下・腎臓・脾臓に一致して集積を認めた(図3)。左顎下腺摘出標本は線維化が著明で腺房は萎縮しており、リンパ球・形質細胞の浸潤を認めた。免疫染色の結果、形質細胞は抗 IgG 陽性で、その大部分は IgG4 陽性であった(図4)。

臨床経過(図5, 図6)：

IgG4 関連疾患に対して、6月18日よりプレドニゾロン(PSL) 40mg/day 投与を開始したところ、約1週間

表1 検査成績(1)

| 《尿所見》 | | 《血液化学》 | | | |
|--------|--------------------------|-----------|------------|---------|----------|
| 比重 | 1.007 | T-bil | 0.6 mg/dl | TP | 8.4 g/dl |
| 蛋白 | (-) | AST | 22 U/L | Alb | 54.2 % |
| 糖 | (-) | ALT | 14 U/L | α1-gl | 2.2 % |
| 潜血 | (-) | LDH | 149 U/L | α2-gl | 7.1 % |
| | | γ-GTP | 9 U/L | β-gl | 7.2 % |
| | | LDL-C | 85 mg/dl | γ-gl | 29.3 % |
| 《末梢血》 | | TG | 73 mg/dl | 《ECG》 | |
| Hb | 11.9 g/dl | HDL-C | 58 mg/dl | 正常洞調律 | |
| RBC | 385×10 ⁴ /μl | Na | 130 mEq/l | 《UCG》 | |
| WBC | 4,040 /μl | K | 4.7 mEq/l | 正常範囲 | |
| Neu | 52.7 % | Ca | 9.5 mg/dl | 《胸部 XP》 | |
| Lym | 31.9 % | P | 3.1 mg/dl | 異常所見なし | |
| Eo | 5.2 % | BUN | 16 mg/dl | | |
| Plt | 20.6×10 ⁴ /μl | Cr | 0.80 mg/dl | | |
| 《血液凝固》 | | UA | 6.5 mg/dl | | |
| PT-INR | 1.03 | Amy | 55 U/l | | |
| Fib | 243 mg/dl | Lipase | 13.0 U/l | | |
| FDP | <2.5 μg/ml | Elastase1 | <80 ng/dl | | |

表2 検査成績(2)

| | | | |
|---------------|------------|-------------|-------------|
| 《糖尿病関連》 | | 《免疫血清・補体など》 | |
| FPG | 118 mg/dl | CRP | 0.02 mg/dl |
| HbA1c | 5.9 % | IgG | 2,802 mg/dl |
| GA | 15.0 % | IgG1 | 1,520 mg/dl |
| s-ICPR | 1.2 ng/ml | IgG2 | 801 mg/dl |
| u-CPR | 111 µg/日 | IgG3 | 93 mg/dl |
| | | IgG4 | 1,620 mg/dl |
| 《腫瘍マーカー》 | | IgA | 107 mg/dl |
| sIL2-RP | 767 U/ml | IgM | 24 mg/dl |
| CEA-S | <5.0 ng/ml | IgE | 68 IU/ml |
| AFP | 2.64 ng/ml | | |
| 《自己抗体》 | | C3 | 70 mg/dl |
| RAPA | (-) | C4 | 6 mg/dl |
| ANF | <40× | CH50 | 16.0 U/ml |
| Tg 抗体 | 11.0 IU/ml | 免疫複合体 | <1.5 µg/ml |
| ミトコンドリア M2 抗体 | <5 INDEX | IV型コラーゲン 7s | 2.3 ng/ml |
| SS-A 抗体 | <10.0 U/ml | ESR | 34 mm/hr |
| SS-B 抗体 | <10.0 U/ml | | |
| GAD 抗体 | <1.3 U/ml | | |

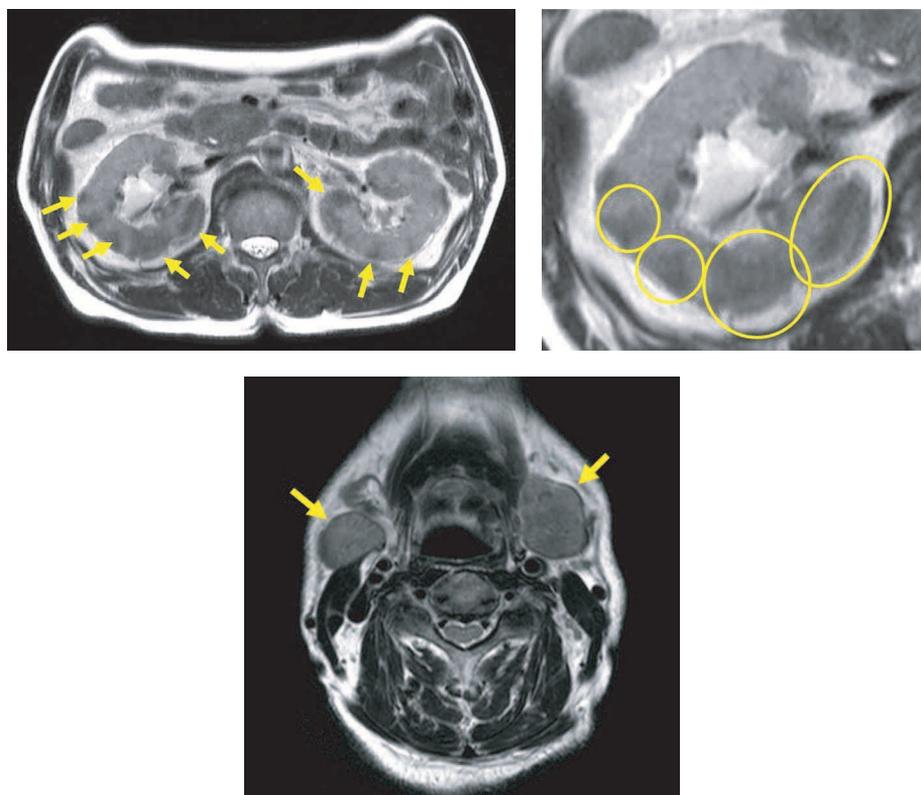


図2 腹部・顎下部 MRI 所見：上段 T2WI で腎臓の皮質主体に低信号を呈する大小様々な結節がみられる。
下段 両側顎下腺は左優位に腫大している。

後より右顎下腺の腫大は軽減してきたので、2週間後からPSL漸減を開始した。経過中施行した頸部エコーでも顎下腺は縮小しており、MRI検査にて腎腫瘍は1ヵ月後には著明に縮小し、4ヵ月後には消失していた。PSL開始1ヵ月後にはIgG値は正常化、4ヵ月後にはIgG4 426mg/dlとなり、補体は正常化した。治療前には上昇傾向にあったCr値は1ヵ月後に正常化した(図5)。

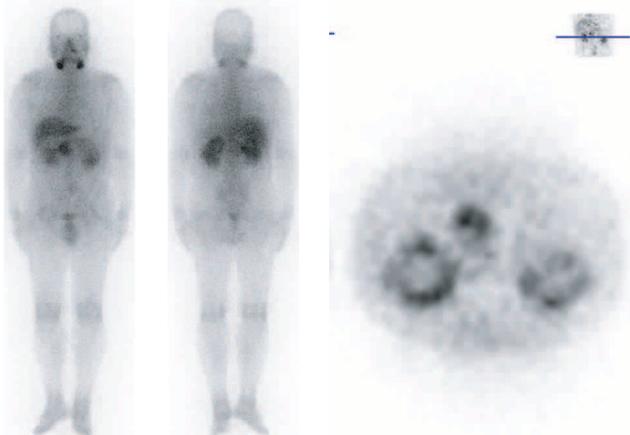


図3 全身ガリウムシンチ所見：両側腎の集積が亢進し、SPECTでは、実質辺縁よりに集積がより強く認められる。両側顎下腺と膵鉤部にも集積を認める。

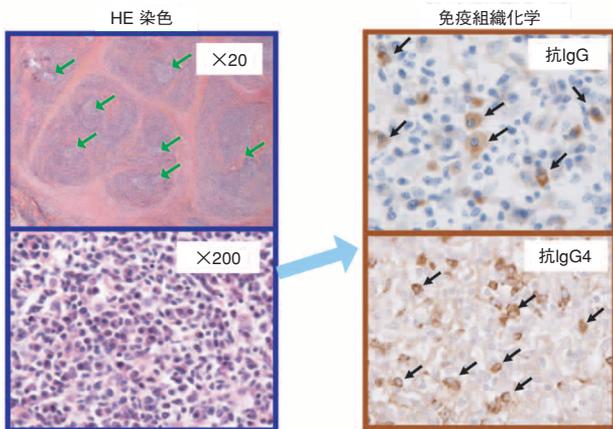


図4 左顎下腺組織所見：既存の腺構造は破壊され、小葉は萎縮し、小葉間は高度に繊維化し、多数の形質細胞を伴ってリンパ濾胞(緑矢印)が増殖している。免疫染色では形質細胞の多くはIgG陽性であり、その大多数はIgG4陽性細胞である(黒矢印)。

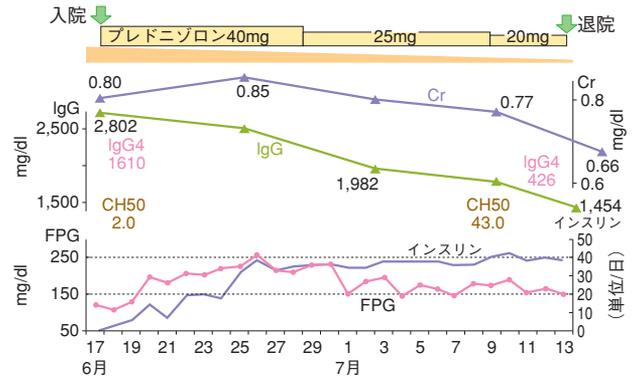


図5 臨床経過(1)

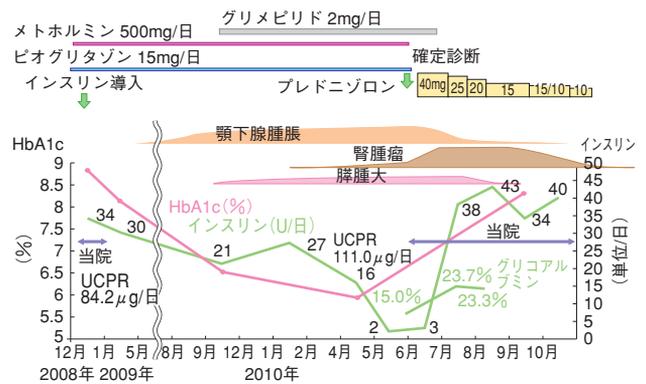


図6 臨床経過(2)

糖尿病は発症10年後の2008年12月にインスリン治療導入され、ビグアナイド薬、チアゾリジン誘導体内服下に二相性インスリン(ヒューマログミックス50)34単位/日を要していた。その後は徐々にインスリン需要は減少して、2009年9月には21単位/日になった。その後、SU薬のグリメピリド2mg/日追加により、2010年6月の時点ではヒューマログミックス50 2単位/日まで減量できていた。2010年5月末よりCr上昇傾向にあったためビグアナイド薬、チアゾリジン誘導体を中止し、6月18日からPSL治療を開始したところ、インスリン必要量は急増し、40単位/日以上となった。PSL 7.5mg/日に減量した時点でも40単位/日を要している(図6)。

考 察

IgG4関連疾患で、自己免疫性膵炎を有する症例の多くは膵内外分泌障害を起こし、ステロイド治療によりその改善を認めることが知られており、Nishinoら²⁾

は38%に、Itoら³⁾は50%に膵外分泌障害の改善を認め、膵内分泌障害(糖尿病)に関してはそれぞれ25%および45%に耐糖能の改善を認めたと報告している。ステロイド治療により膵内外分泌機能が改善するのは、炎症細胞浸潤および線維芽細胞の消退による酵素分泌能の改善、膵管狭細化に基づく膵液流出障害の改善^{4),5)}、さらには膵局所でのサイトカイン産生増多の改善によりランゲルハンス島のアポトーシス減少と再生が生じる可能性⁶⁾が推察されている。一方、既に2型糖尿病を発症している症例ではIgG4関連疾患の改善に伴い耐糖能の改善を認めた症例はなく、75%はステロイド治療開始後に糖尿病は悪化したと報告されている³⁾。更に、ステロイド治療を行ってもすべての自己免疫性膵炎患者の膵内外分泌機能が改善するわけではないこと、自己免疫性膵炎の発症時に糖尿病が存在しない患者でも、長期間のステロイド投与により耐糖能が悪化するとの報告もある^{1),3)}。

IgG4関連疾患治療ではPSL減量中に再燃する症例が報告されている。再燃時には、画像検査による膵腫大、膵外病変の増大、血清IgG/IgG4値の上昇、血中胆道系酵素の上昇、血中膵酵素の上昇、可溶性IL-2レセプターの上昇、補体の低下、免疫複合体の上昇がみられる⁷⁾ため、これらに留意しながら経過を見ていく方針である。

本症例は、ビグアナイド薬、チアゾリジン誘導体の中止やステロイド投与が耐糖能を悪化させたと考えられる。PSL治療にて腎機能が改善し、血清Cr値の正常化が得られたので、今後はビグアナイド薬とチアゾリジン誘導体の再投与によりインスリン抵抗性改善を図る予定である。

おわりに

糖尿病発症から10年を経て発症したIgG4関連疾患

の1例を報告した。本例の顎下部腫瘍、多発性腎腫瘍と腎障害、膵腫大はステロイド治療により2ヵ月後に改善消失したが、耐糖能は改善しなかった。糖尿病の既往を有するIgG4関連疾患では、耐糖能悪化に留意してステロイド治療を進めることが重要である。

文 献

- 1) Nishimori I, Tamakoshi A, Kawa S et al: Influence of steroid therapy on the course of diabetes mellitus in patients with autoimmune pancreatitis: findings from a nationwide survey in Japan. *Pancreas* 32: 244–248, 2006
- 2) Nishino T, Toki F, Oyama H et al: Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral prednisolone therapy. *Intern Med* 45: 497–501, 2006
- 3) Ito T, Nishimori I, Inoue N et al: Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol* 42 (Suppl. 18): 50–58, 2007
- 4) 高瀬 優, 須田耕一: 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説4 病理診断. *膵臓* 22: 646–650, 2007
- 5) Ito T, Kawabe K, Arita Y et al: Evaluation of pancreatic endocrine and exocrine function in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 34: 254–259, 2007
- 6) 西森 功, 須田耕一, 大井 至, 他: 自己免疫性膵炎の実態調査. *膵臓* 17: 619–627, 2002
- 7) 岡崎和一, 川茂 幸, 神澤輝実, 他: 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. *膵臓* 24 (Suppl.): 1–54, 2009

A Case of IgG4-related Disease that Developed 10 Years after Onset of Type2 Diabetes Mellitus

Akihiro HIRAO¹⁾, Yu MIYAI¹⁾, Eri KONDO¹⁾, Yoshiko KANEZAKI¹⁾,
Yasumi SHINTANI¹⁾, Keiko MIYA¹⁾, Atsuo TAKEICHI²⁾, Hidetaka IWASAKI²⁾,
Hironori AKIZUKI²⁾, Shinichiro KINOUCI³⁾, Kenzo UEMA³⁾,
Michiko YAMASHITA⁴⁾, Yoshiyuki FUJII⁴⁾, Osamu FUJINO⁵⁾

- 1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Otorhinolaryngology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Urology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Pathology, Tokushima Red Cross Hospital
- 5) Fujino Medical Clinic

The patient was a 71-year-old man. He developed diabetes mellitus at the age of 59 years. Insulin therapy was started in 2008. In May 2009, he became aware of a mass in the bilateral submandibular region. Because the mass gradually increased in size, he was referred to the Department of Otorhinolaryngology of our hospital in October 2009 and was suspected of having Mikulicz syndrome. In May 2010, he was referred to the Department of Urology because of suspicion of bilateral hydronephrosis. Contrast-enhanced computed tomography (CT) revealed dilatation of the bilateral renal pelvis, presence of multiple renal tumors, and swelling of the pancreas. His serum IgG level was high (1,610 mg/dl), and histological examination of the left submandibular gland revealed infiltration by IgG4-positive plasma cells. He was, thus, diagnosed as having an IgG4-related disease. In response to treatment with prednisolone (PSL : 40 mg/day), the size of the submandibular gland and the renal tumors rapidly diminished. Diabetes mellitus has been showing a tendency of aggravation, requiring about 40 units of insulin per day at present. Patients with IgG4-related disease respond well to steroids, but diabetes mellitus that was aggravated due to autoimmune pancreatitis is less likely to alleviate, and there is also a risk of new onset of diabetes mellitus triggered by autoimmune pancreatitis.

Key words: IgG4-related disease, diabetes mellitus, autoimmune pancreatitis

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 16:82–87, 2011
