

DPP4阻害薬内服中にIgG4高値を伴った 高AMY血症および急性膵炎を認めた5症例

齊藤辰彦¹ 吉井克己² 大沼圭³ 森本幾夫³

1)小張総合病院糖尿病代謝内科

2)小張総合病院消化器内科

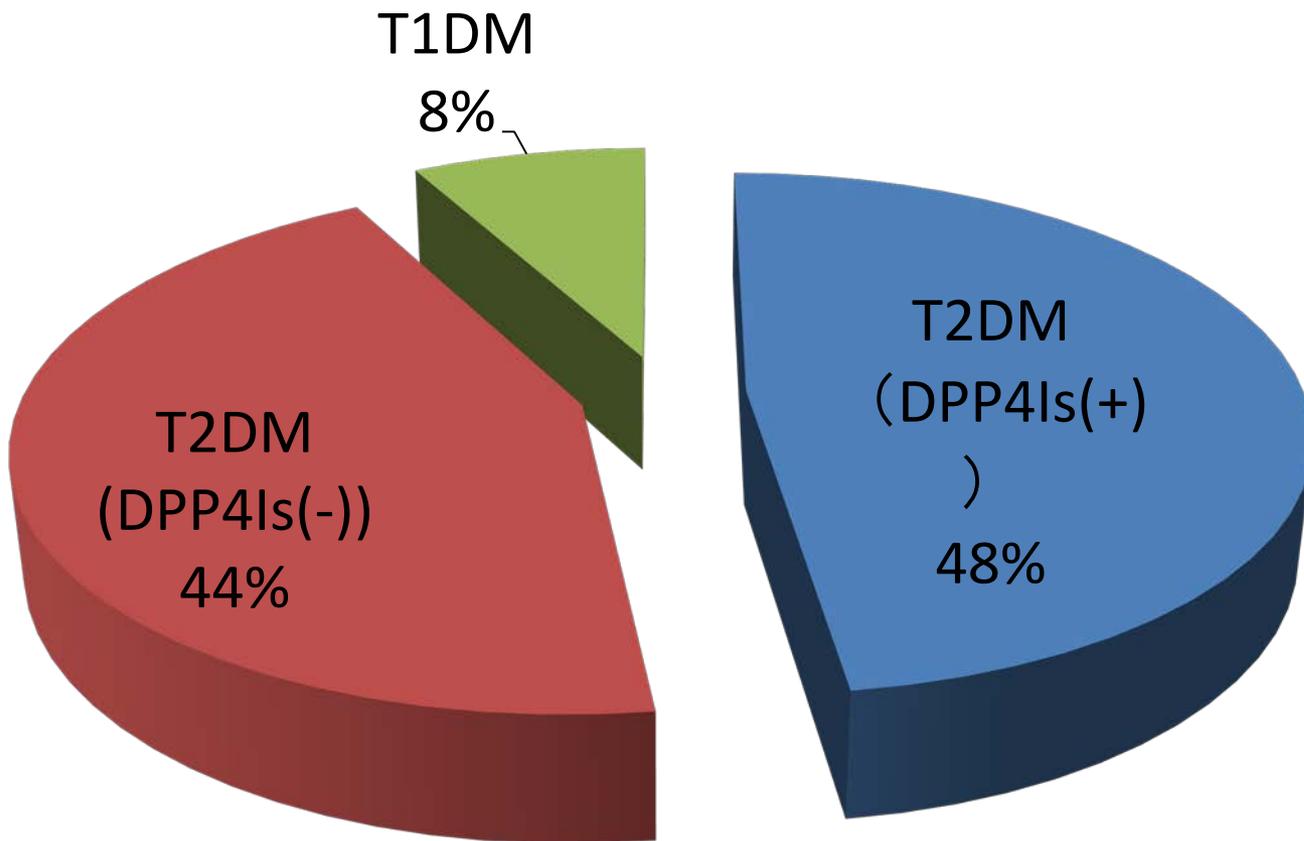
3)順天堂大学医学研究科免疫病がん先端治療学講座

(背景)

我々はDPP4阻害薬内服中に、関節リウマチ、RS3PES、Sjogren症候群、成人型Still病、非低血糖性意識障害と同時発症のリウマチ様多関節炎など予期せぬ有害事象の経験を報告してきた。

また他施設よりDPP4阻害薬内服中に原因不明のAMYの上昇や、重症急性膵炎の発症が報告されている。当院でsitagliptin(SG)およびalogliptin(AG)内服中に脱水や胆石胆嚢炎、アルコール多飲、高TG血症などの要因のない急性膵炎または膵炎を伴わないAMY上昇を認めた14例のうち、5例で血清IgG4の上昇を認めたので、若干の考察を交えてこれを報告する。

2010/2/1-2012/12/31当科全症例804名
DPP4阻害薬内服症例;385名

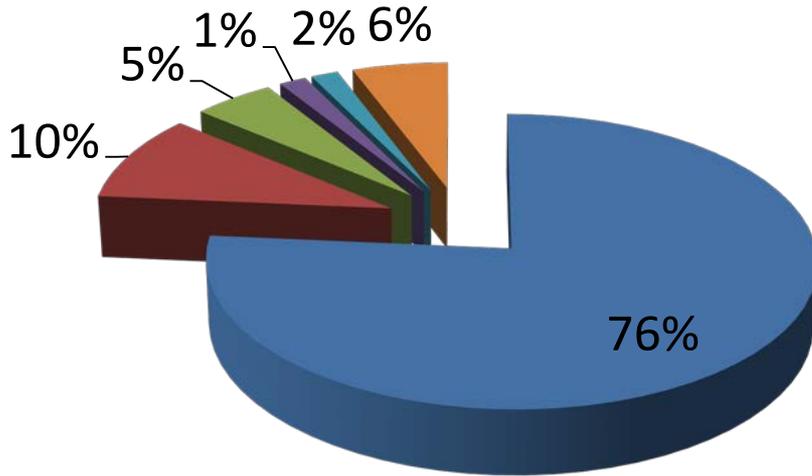


患者内訳

当科におけるDPP4阻害薬内服後みられた有害事象 全有害事象発症例：127名（内服者の33%）

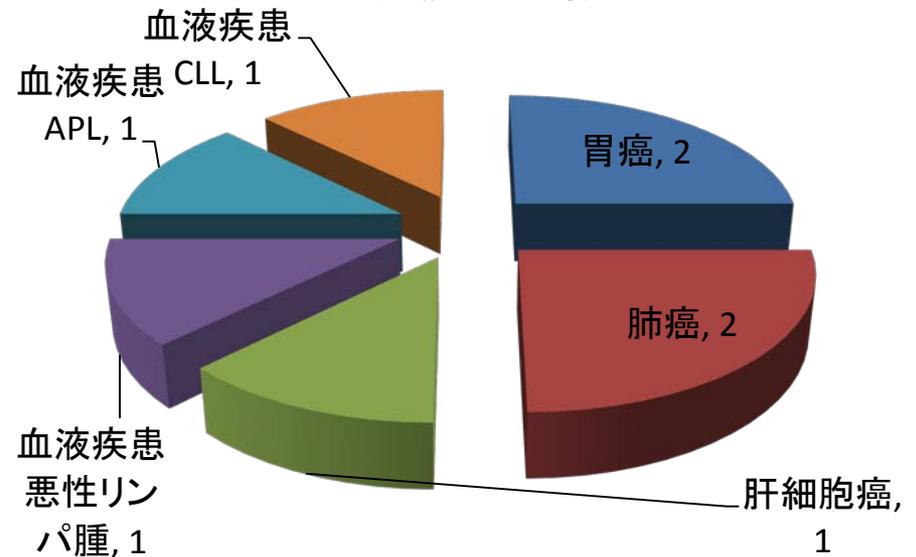
有害事象内訳

- 関節症状 ■ AMY上昇 ■ 神経症状
- 眼症状 ■ 呼吸器症状 ■ 悪性腫瘍



- 関節症状：94名（74%）
- 神経症状：6名（5%）
- 眼症状：2名（2%）
- 呼吸器症状：2名（2%）
- AMY上昇：12名（10%）
- 悪性腫瘍：7名（6%）

悪性疾患内訳



DPP4Is内服中にAMY高値を呈した症例

	Gender	Age	DX	AMY Isozyme	IgG4	DPP4Is
1	M	68	急性膵炎	P	173→125→144	SG50
2	M	65	AMY上昇	P	140→162	SG50→AG25
3	F	67	AMY上昇 関節リウマチ	P	162→29	SG100
4	M	44	AMY上昇	S	29.2	SG50
3	M	60	AMY上昇	P	179→170	SG50
4	M	78	AMY/肝機能上昇 多関節痛	P	116	AG25
5	M	80	AMY上昇	S	37.3	SG50
6	M	49	AMY上昇	P	91.4→88.2	SG50
7	M	59	AMY上昇	P=S	11.5	SG50
8	F	64	AMY上昇	P	7.4	SG50
9	M	77	AMY上昇	P=S	85.3	AG12.5
10	M	40	AMY上昇	S	14.4	SG50
11	M	82	AMY上昇 多関節痛	P=S	154→84	SG100
12	M	74	AMY上昇	P	12	AG25
13	M	62	AMY上昇	P=S	36 IgG;2104	SG50
14	M	60	AMY/Lipase上昇	P	陰性	SG50

症例1(多関節症+AMY高値)

83歳男性 On set:60歳 2型糖尿病

身長:152cm、体重:52kg(BMI:22)

既往歴:1995年陳旧性前壁梗塞指摘

2008年CABG

高脂血症、高血圧、糖尿病性網膜症(A1/A1)

生活歴:飲酒(-)、2008年までヘビースモーカー。

初診時検査所見(2008/10月):

GAD:1.4U/ml未満 IA2:0.4U/ml未満

FastingCPR:1.7 Fasting-IRI:3.3 FPG:94mg/dl SUII-index:82 U-CPR:21~44ug/day

HOMA-IR:0.77 **HbA1c:7.5%(JDS) PPG:251mg/dl**

WBC:4000/ μ l Hb:12.0g/dl Plt:14.4万/ μ l

TP:6.2g/dl Alb:3.5g/dl

T.Bil:0.5mg/dl GOT:16u/l GPT:8u/l γ GTP:11u/l AMY:78IU/l CRP:0.05以下

BUN:20.6mg/dl Cr:0.86mg/dl UA:5.7mg/dl

BNP:30.4pg/ml eGFR:83

蛋白尿(-) 尿糖(-)

臨床経過

2010/2/21 SG50mg開始

2011/1/17 SG100mgに増量

2011/1/27 AMY軽度上昇、炎症反応、自覚症状なし。

2011/5月頃から朝のこわばり5分、左4指PIPの屈曲時の痛み、**両膝関節痛が出現。**

2011/7/11 起床時『身体がばらばらになるようだ』と。関節症状増悪。造影MRI放射線科読影結果:関節リウマチで矛盾しない。

膠原病内科受診。MMP3、MRI陽性でリウマチを否定できないが現時点でリウマチとはいえないとの所見。

2012/10/25 **血清P型AMY、尿AMY、IgG4上昇認めSG100mg中止。**

2012/11/22 朝のこわばりは改善。他は変わらず。

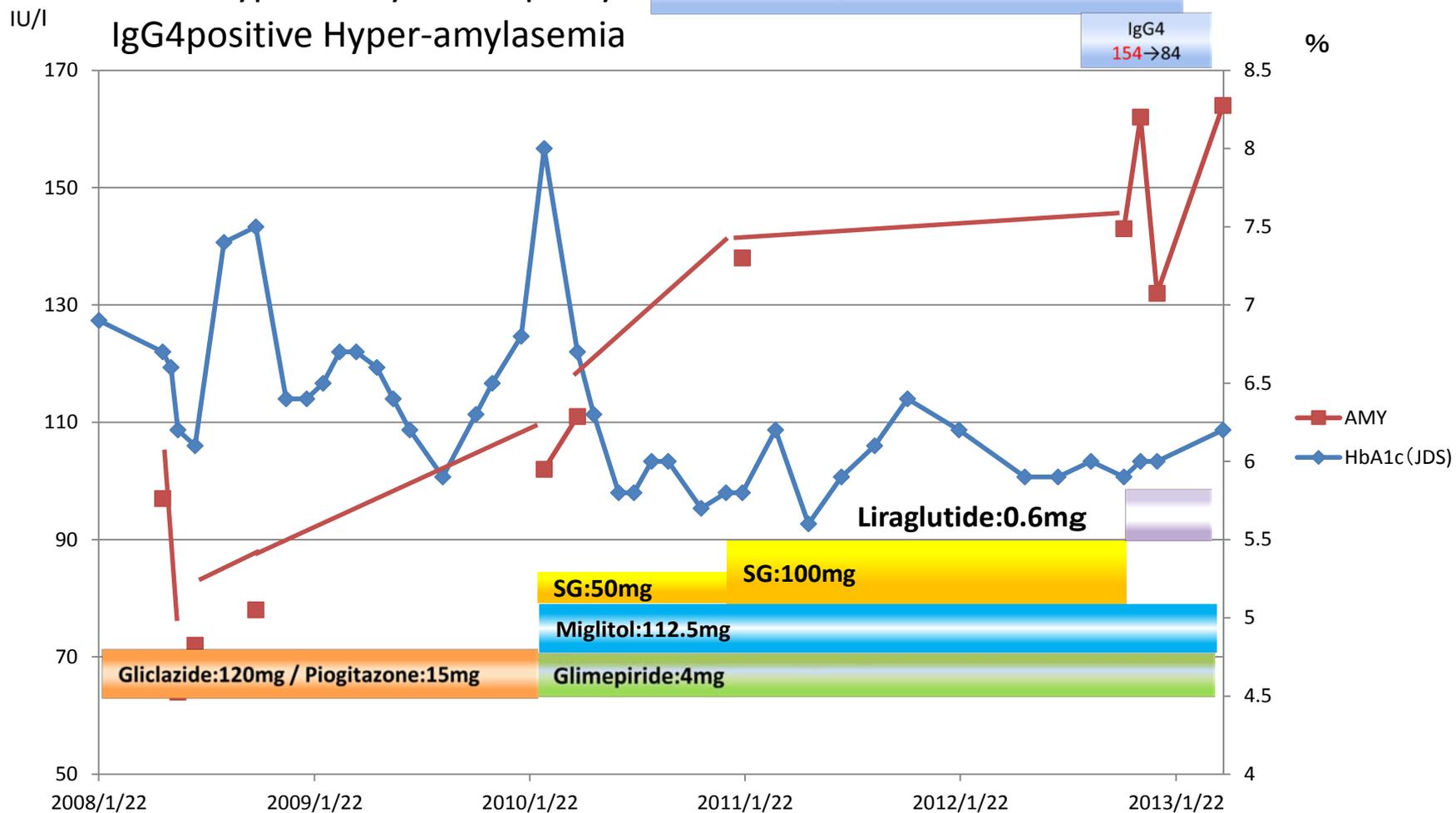
2013/2/14 **朝のこわばり、関節症状は完全に消失した。**

2013/4/11 朝のこわばり、関節症状認めず。**AMYは持続高値。**

Atypical Poly-Arthropathy IgG4positive Hyper-amylasemia

CCP抗体:0.9 RF:6 IgG-RF:1.2 **MMP-3:165.9** CRP:0.05以下

IgG4
154→84



2010/2/21 SG50mg開始直前

WBC:5500/ μ l

Hb:13.1g/dl

Plt:14.8万/uI

GOT:17u/l

GPT:22u/l

γ GTP:23u/l

LDH:260 u/l

AMY:102IU/l

BUN:32.3mg/dl

Cr:1.19mg/dl

UA:5.7mg/dl

TG:88mg/dl

LDL-C:88mg/dl

HDL-C:54mg/dl

HbA1c:8.0%(JDS)

CRP:0.05以下

2011/5/9 關節症狀出現時

WBC:4700/ μ l

Hb:13.5g/dl

Plt:16.3万/uI

GOT:25u/l

GPT:36u/l

γ GTP:22u/l

LDH:243 u/l

AMY:138IU/l

BUN:22.8mg/dl

Cr:1.15mg/dl

UA:6.7mg/dl

HbA1c:5.9%(JDS)

MMP-3:165.9ng/ml (17.3-59.7)

RF:6U/ml (15以下)

抗CCP抗体:0.9U/ml (4.5未滿)

IgG-RF:1.2(0-1.9)

ANA:40倍未滿(80未滿)

抗Sm抗体/EIA:5.0未滿(30未滿)

抗SS-A抗体:10未滿

抗SS-B抗体:10未滿

ESR:2-17-14

CRP:0.05以下

2012/10/25 AMY上昇時

WBC:7400/ μ l

Hb:14.2g/dl

Plt:14.6万/uI

GOT:18u/l

GPT:21u/l

γ GTP:15u/l

LDH:218 u/l

AMY:143IU/l U-AMY:651

BUN:17.1mg/dl

Cr:1.04mg/dl

UA:4.1mg/dl

TG:82mg/dl

LDL-C:77mg/dl

HDL-C:54mg/dl

HbA1c:5.9%(JDS)

IgG4:154mg/dl

ESR:2-5-12

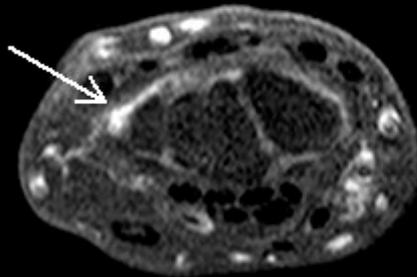
CRP:0.05以下

CEA:2.7

CA19-9:12

DUPAN-2:25以下

造影MRI



+Gd

L-Hand

左手根骨周囲に多発性に小結節状・線状造影増強効果がみられる。
一部には骨のerosionを伴い、RAに矛盾しない所見である。



+Gd

L-Hand

腹部超音波検査



膵腫大、腹水貯留、腫瘤性病変
はみられない。
画像上膵炎所見はみられない。

症例2(高AMY血症+RA)

67F H:154cm BW:54kg BMI:24

(現病歴)

20年来の2型糖尿病。

2010/1月よりSitagliptin(SG):50mgを前医より処方され内服開始。血糖コントロール不良にて2010年4月よりSG100mgに増量した。2010/11月両肩関節痛認め、血清反応陰性関節リウマチの診断にて、経過を診ていた。

2011/6月当院紹介受診。

2011/8月の採血でAMY/U-AMY高値にてSG中止。

2011/9月 リウマチ専門医よりSASP:500mg+PSL:5mg開始。

2011/11月 SASP:1000mg+PSL:5mg

2011/12月 SASP:1000mg+MTX:4mg+PSL:5mg

2012/1月 SASP:500mg+MTX:6mg+PSL1mg

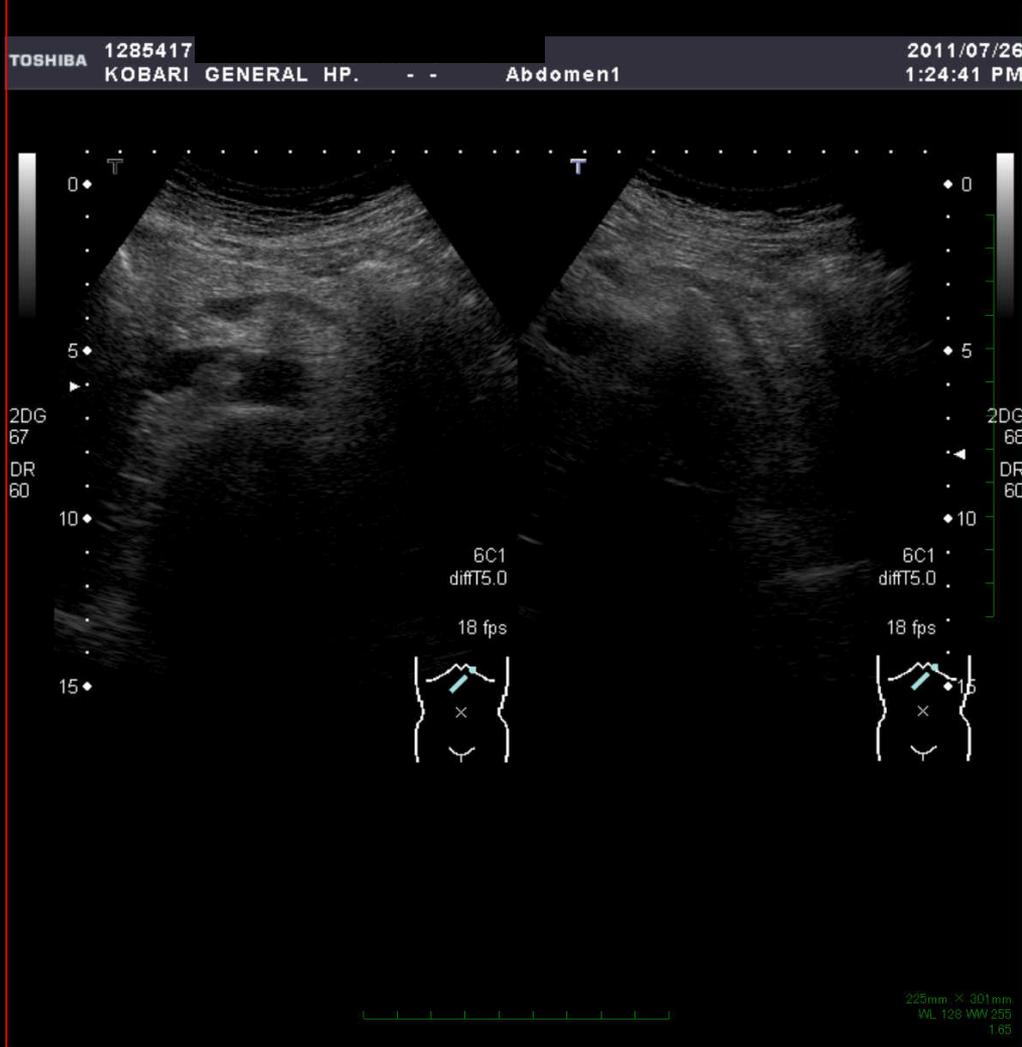
2011/7月当科紹介受診。

採血にて血清AMY:140.7(P型)、尿AMY:897

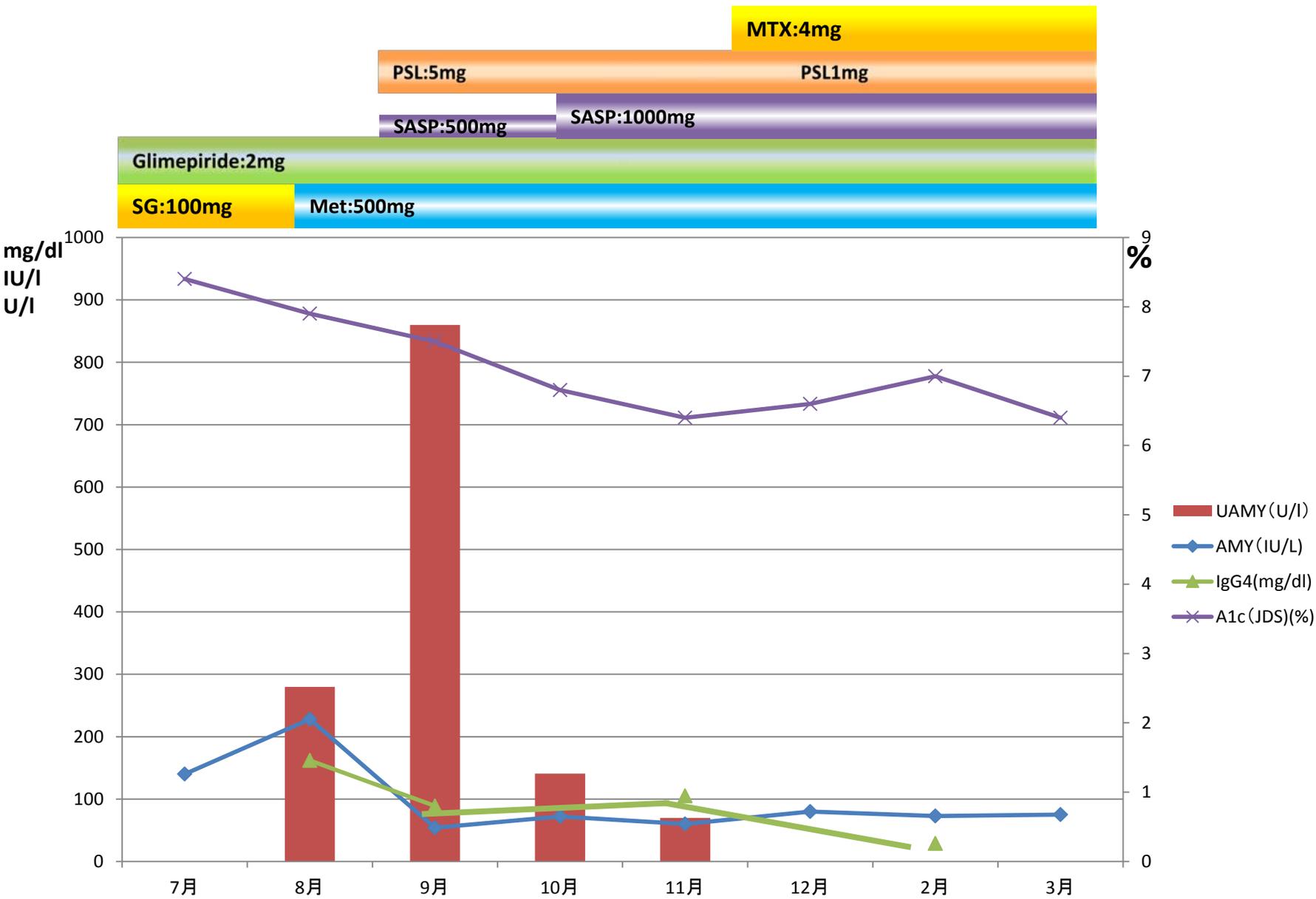
(既往歴)小児期、30歳 肺結核 DMR:A0/A0 eGFR:78

(家族歴)RA等autoimmuneなし

腹部超音波検査



膵腫大、腹水貯留、腫瘍病変等
みられない。
画像上膵炎所見はみられない。



症例3(急性膵炎)

68歳M

(現病歴)

2010/11/1頻尿で来院した。

来院時HbA1c:12.2%、FPG:591 β Keton:0.2mol/l

BGA:pH:7.490 pCO₂:28.2 pO₂:104.6 BE:-0.7 K:4.07

GADAb/IA2Ab:1.4以下/0.4未満 FastingCPR:2.9 U-CPR:133ug/day

2型糖尿病の診断で入院となる。入院時膵機能問題なかった。

当初インスリン療法を行い内服に移行した。

2010/12月よりSitagliptin(SG)50mg開始した。

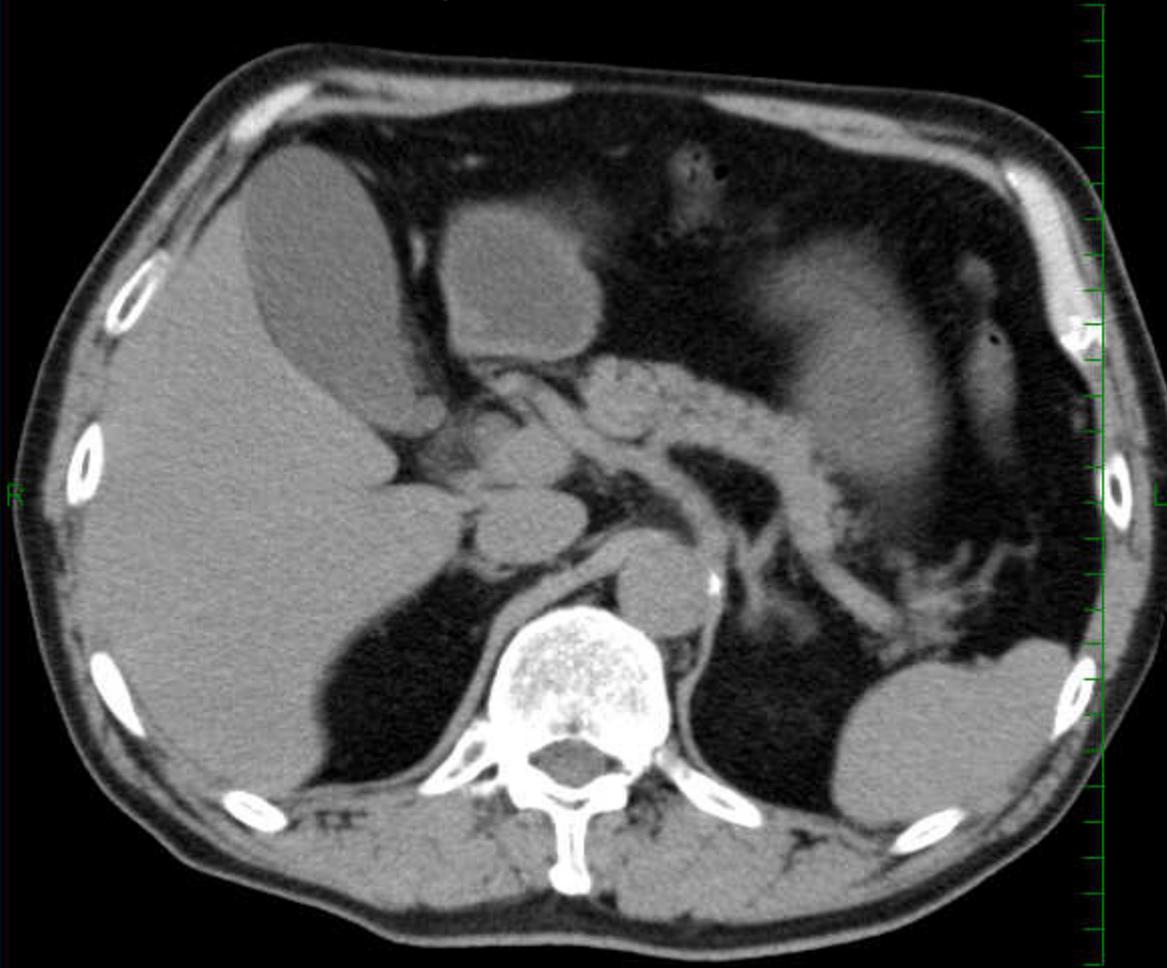
2011/5月左側腹部痛出現し救急来院。

血清AMY:90IU/lもU-AMY:2055U/lと高値、急性膵炎疑いで入院となる。

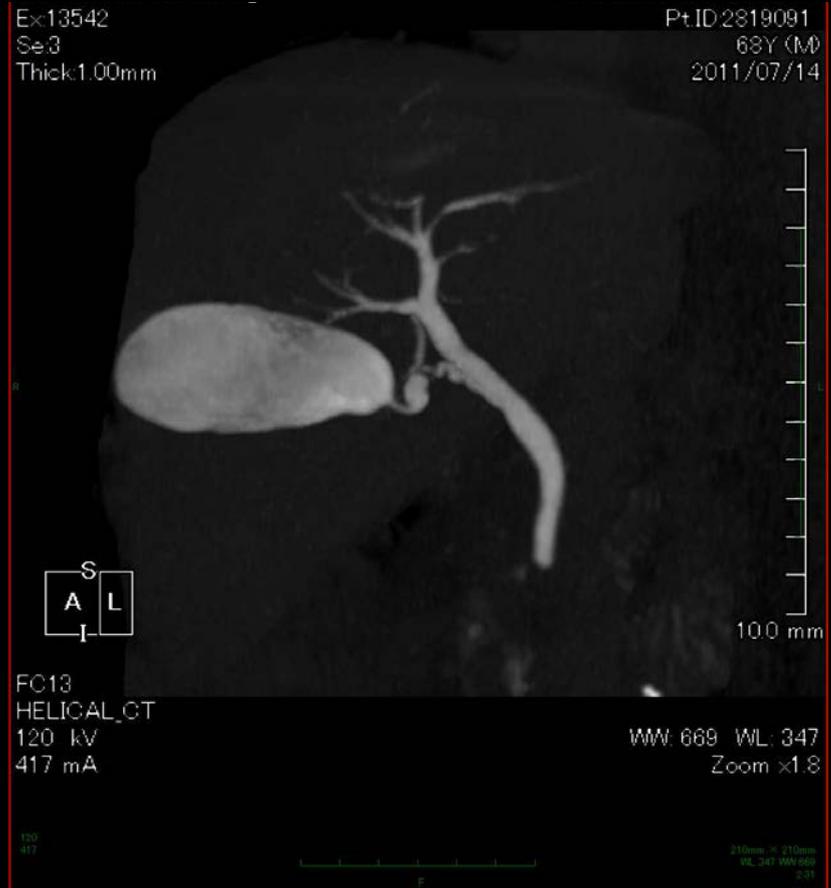
翌朝血清AMY:328IU/l、ERCPでは異常なく、禁食、FOYで軽快し、SGは中止した。

IgG4は173mg/dlと高値であったが以後AMY上昇はみられず、SG中止後一時IgG4正常化するも再陽性化している。

5/25ACT



ERCP



自己免疫性膵炎【疾患概念】

わが国で多く報告されている自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であるが、**IgG4 関連疾患の膵病変である可能性が高い**。中高年の男性に多く、膵の腫大や腫瘤とともに、しばしば閉塞性黄疸を認めるため、**膵癌や胆管癌などとの鑑別が必要**である。高 γ グロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などの**膵外病変を合併**する。病理組織学的には、著明なリンパ球やIgG4陽性形質細胞の浸潤、花筵状線維化(storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎を特徴とするlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)を呈する。**ステロイドが奏功するが、長期予後は不明であり、再燃しやすく膵石合併の報告もある**。

一方、欧米ではIgG4関連の膵炎以外にも、臨床症状や膵画像所見は類似するものの、**血液免疫学的異常所見に乏しく、病理組織学的に好中球上皮病変(granulocytic epithelial lesion; GEL)を特徴とするidiopathic duct—centric chronic pancreatitis(IDCP)が自己免疫性膵炎として報告されている**。男女差はなく、比較的若年者にもみられ、時に**炎症性腸疾患を伴う**。**ステロイドが奏功し、再燃はまれ**である。国際的にはIgG4関連の膵炎(LPSP)を1型、GELを特徴とする膵炎(IDCP)を2型自己免疫性膵炎として分類し、国際コンセンサス基準(International Consensus of Diagnostic Criteria(ICDC) for autoimmune pancreatitis)が提唱されている。しかしながら、わが国では2型は極めてまれであるため、本診断基準ではわが国に多い1型を対象とし、2型は参照として記載するに留めた。

(自己免疫性膵炎臨床診断基準2011より抜粋)

自己免疫性膵炎臨床診断基準2011
(日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班)

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

II. 主膵管の不整狭細像:ERP

III. 血清学的所見

高IgG4血症(>135mg/dl)

IV. 病理所見:以下の①~④の所見のうち,

- a. 3つ以上を認める.
- b. 2つを認める.

- ①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化
- ②強拡大視野当たり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤
- ③花筵状線維化(storiform fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

V. 膵外病変:硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎(Mikulicz病)あるいは後腹膜線維症と診断できる.

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める.

<オプション>ステロイド治療の効果

専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる. 悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引(EUS-FNA)細胞診まで行っておくことが望ましいが, 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである.

B. 診断

I. 確診

①びまん型

Ia+ <III/IVb/V(a/b)>

②限局型

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)>の2つ以上

または

Ib+II+ <III/IVb/V(a/b)> +オプション

③病理組織学的確診

IVa

自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例でERP像が得られなかった場合, EUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺生検法)で膵癌が除外され, III/IVb/V(a/b)の1つ以上を満たせば, 疑診とする. さらに, オプション所見が追加されれば準確診とする.

疑診*:わが国では極めてまれな2型の可能性もある.

+;かつ, /;または

DPP4Iと免疫について

CD26は細胞性免疫を刺激し、一方ではDPP4酵素活性によるケモカイン/サイトカイン機能の調節を行っている。

DPP4Isはその基質がクリーブされることで免疫反応の異常を招来する可能性がある。

まとめ

当院ではDPP4I内服後2週間～3年後で専門医の診察にて特定できない多関節炎や多関節症の合併が90例におよび、ACR/EULARを満たすRAや多発筋痛症などが累積で17例に至る。特に多関節炎・多関節症症例の多くはDPP4I中止にて自覚症状の著明な改善がみられるが、完全に消失することはなく、中止後1年目で2例がRAに移行している。

IgG4陽性高AMY血症の症例もそれと同様の経過をたどる懸念があり、今後も注意観察が必要と思われた。