

A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? Scand J Gastroenterol. 2009;44(9):1146-1147.

- 9) Okazaki K., Kawa S, Kamisawa T, et al. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. Pancreas. 2009;38(8):849-66.

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of Regulatory T cells in Patients with Autoimmune pancreatitis. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
- 2) Y Sakaguchi, T Kusuda, M Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association (APA) and Japan Pancreatic Society (JPS). 2009/05. Honolulu
- 3) Okazaki K. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 4) Okazaki K. Subtypes of AIP (LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of APA and JPS. 2009/05. Honolulu
- 5) Okazaki K. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
- 6) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European

Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary

- 7) Uchida K, Miyoshi H, Okazaki K. et al. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum. 2009, Tokyo

### 国内学会

- 1) 内田一茂, 楠田武生, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞に関する検討. 第51回日本消化器病学会大会、京都、2009年11月
  - 2) 内田一茂、小藪雅紀、楠田武夫、三好秀明、坂口雄沢、西尾彰功、岡崎和一. 自己免疫性膵炎における制御性T細胞とIgG4に関する検討. 日本消化器免疫学会、松山、2009年9月
  - 3) 内田一茂、高岡 亮、岡崎和一. 自己免疫性膵炎診断基準2006の再評価 診断基準の国際化にむけて 自験例における自己免疫性膵炎臨床診断基準2006と海外診断基準との前向き比較検討. 東京、2009年7月
  - 4) 内田一茂、小藪雅紀、岡崎和一. 自己免疫性膵炎患者における制御性T細胞とIgG4陽性細胞に関する検討. 札幌、2009年5月
  - 5) 坂口雄沢、深田憲将、三好秀明、楠田武生、福井寿朗、内田一茂、西尾彰功、岡崎和一. WBN/Kobラットの慢性膵炎・膵外病変における自己免疫性機序の関与及び制御性T細胞の免疫応答. 札幌、2009年5月
- H. 知的所有権の出願・取得状況
- 1) 特許取得 該当なし
  - 2) 実用新案登録 該当なし

表 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断基準（岡崎班試案）

【概念】

IgG4 関連全身硬化性疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤を伴う線維化により、同時性あるいは異時性に全身各臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、胆管、胃、膵臓、肝臓、腎臓、前立腺、後腹膜腔、などが知られている。多巣性線維硬化症（multifocal fibrosclerosis）との異同は不明であるが、本症である可能性がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈するが、ステロイド治療の有効なことが多い。予後は不明であるが、肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸、後腹膜病変における水腎症、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。

【診断基準】

- 1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大あるいは腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
- 2) 血液学的に高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の所見を認める。
  - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。
  - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤：10/HPF 以上、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上
  - ③花筵様線維化（storiform fibrosis）
  - ④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）

上記のうち、1)+2)、1)+3)①②、2)+3) ①②、または3)①②③④を満たすものを確診とする。

【付記】

- 1) IgG4 関連中枢神経系病変では漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。
  - 2) IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は IgG4 関連 Mikulicz 病と同義で、臓器診断基準（IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年）により診断できる。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。時に、口唇腺生検により診断できることもある。
  - 3) IgG4 関連膵炎は自己免疫性膵炎と同義で、臓器診断基準（自己免疫性膵炎の臨床診断基準 2006、厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年）により診断できる。膵病変の画像は、診断基準 2006 の画像所見を満たすことが必要である。
  - 4) 花筵様線維化（storiform fibrosis）、閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）は臓器によりその程度は異なる。殆どの膵・胆管病変に認められるが、涙腺・唾液腺病変やリンパ節病変では殆ど認められない。臓器毎に IgG4 関連病変の成立機序の異なる可能性がある。
- 各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患（Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎（Primary sclerosing cholangitis:PSC）、気管支喘息、Castleman 症候群など）を除外することが必要である。

## IV. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究  
分担研究報告書 P-I-①

IgG4 関連疾患における CD163 陽性紡錘形マクロファージの増生  
研究協力者 能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科 主任部長

研究要旨: IgG4 関連疾患の病態に関しては、従来からリンパ球や IgG4 陽性形質細胞の解析が多数行われてきたが、マクロファージの関与については十分な検討がなされていない。私たちは lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) 15 例、IgG4 関連硬化性唾液腺炎 (IgG4-SS) 9 例、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) 2 例、膵管癌 7 例、唾石症 10 例の切除材料を用い、CD163,  $\alpha$ -smooth muscle actin, IgG4 の免疫染色の結果と組織像の対比を行った。LPSP においては膵周囲脂肪組織、小葉内、膵管において、IgG4-SS においては主に小葉内に、CD163 陽性紡錘形マクロファージが集簇性に認められた。この細胞は storiform fibrosis を構成していた。一方、IDCP、膵管癌、唾石症においては、CD163 陽性紡錘形マクロファージは間質に散在性にみられるのみであった。CD163 陽性紡錘形マクロファージは LPSP および IgG4-SS の主要な構成細胞であり、特徴的な組織像の形成に関与していると結論した。今後は CD163 免疫染色の病理診断への応用も期待される。

共同研究者

和仁洋治 (倉敷中央病院病理検査科)  
藤澤真義 (姫路赤十字病院検査部)

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の病理所見は高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化で、臓器により多少の組織像の相違はあるが、閉塞性静脈炎や storiform fibrosis とよばれる特徴的な所見が出現する。1,2)免疫染色では、IgG4 陽性形質細胞が多数出現する。3,4)このような特徴から、IgG4 関連疾患は十分な組織量が採取されれば、病理学的に診断が可能と考えられている。

IgG4 関連疾患の病態に関して、従来からリンパ球や IgG4 陽性形質細胞の解析が多数なされてきたが、マクロファージの関与については十分な検討がなされていない。5~7)私たちは IgG4 関連疾患におけるマクロファージの関与と特徴的な組織像との関連を明らかにする目的で、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)、IgG4 関連硬化性唾液腺炎 (IgG4-related sclerosing sialadenitis; IgG4-SS)の切除材料を用いた解析を行った。

B. 研究方法

LPSP 15 例、IgG4-SS 9 例の切除材料を用いた。対照として膵では idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) 2 例、膵管癌 7 例、唾液腺では唾石症 10 例の切除材料を併せて解析した。組織像を H&E 標本にて検討した。代表的なブロックについて CD163,  $\alpha$ -smooth muscle actin (ASMA), IgG4 の免疫染色を行い、その結果と組織像とを対比させた。

(倫理面への配慮)

この研究は倉敷中央病院病理検査科内で、個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。実施に当たっては、倉敷中央病院医の倫理委員会の承認を得た (第 461 号)。

C. 研究結果

LPSP においては storiform fibrosis に一致し、CD163 陽性マクロファージが集簇性に認められた (図 1a,b)。この細胞は紡錘形で、通常の貪食像を示すマクロファージの形態とは異なっていた。CD163 陽性マクロファージの増殖巣には線維化や ASMA 陽性線維芽細胞の増殖はなく、これらの所見は増殖巣の周囲にみられた。細胞浸潤は CD163 陽性細胞の分布に一致して認められ、IgG4 陽性形質細胞の分布も同様であったが、ASMA 陽性細胞のみみられる部分には炎症細胞はむしろ乏しかった。膵実質においては、小葉内、膵管において CD163 陽性紡錘形マクロファージの集簇性増生がみられた (図 1c)。このような部分では必ずしも定型的な storiform fibrosis はみられなかったが、一部では形態学的に storiform fibrosis と認識できた。ASMA 陽性線維芽細胞は小葉間、膵管辺縁に分布し、CD163 陽性細胞の集簇巣には乏しかった。

IDCP 2 例および膵管癌 7 例中 6 例では、CD163 陽性紡錘形マクロファージは主に小葉周囲の結合組織に散在性に分布していた (図 1d)。CD163 陽性細胞が集簇性にみられるときには、円形のマクロファージの形態を示していた。しかしながら LPSP 様の像を癌周囲に伴う

1例の膵管癌においては、CD163陽性紡錘形マクロファージの集簇性増生がみられた。

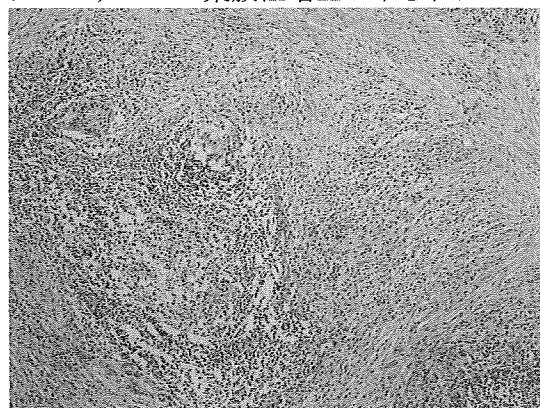


図 1-a



図 1-b



1-c



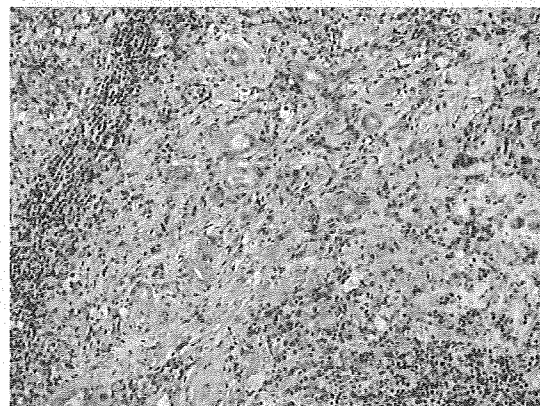
1-d

図 1. (a) LPSP における storiform fibrosis (H&E). CD163 陽性紡錘形マクロファージは

LPSP の storiform fibrosis (b), 小葉内 (c)において集簇性に多数みられるが、膵管癌の周囲では結合組織内に散在性に分布するのみである (d).

IgG4-SS の組織像は LPSP とはやや異なり、主に小葉内に多数の過形成性リンパ濾胞の形成とリンパ球、形質細胞の浸潤がみられ、線維化は伴わないこともあった。LPSP の特徴とされる導管の炎症や storiform fibrosis, 閉塞性静脈炎の頻度は低かった。IgG4-SS について CD163 陽性細胞の分布を検討したところ、小葉内の炎症細胞が蜜に分布する部分に陽性紡錘形マクロファージが集簇性にみられた (図 2a,b)。線維化が乏しい部分でも、小葉内には類似の所見がみられた。この所見は LPSP の小葉内病変と類似していた。小葉内にはまた IgG4 陽性形質細胞が多数認められ、ASMA 陽性細胞は小葉内、小葉間ともに乏しかった。小葉構造が消失するような炎症の場合、storiform fibrosis を認めることがあるが、このような場所においても CD163 陽性マクロファージは集簇性に認められた。

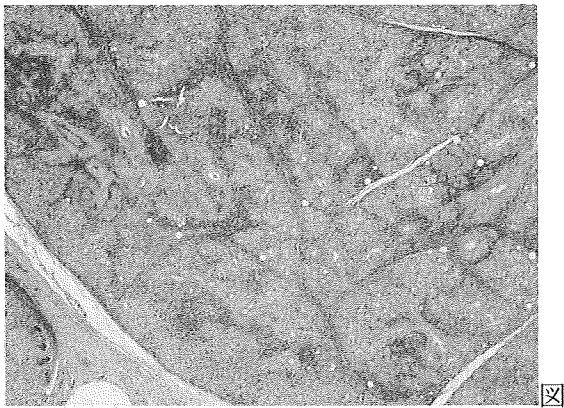
対照に用いた唾石症においては、CD163 陽性紡錘形マクロファージは既存の結合組織に沿って散在性に分布し (図 2c,d), IgG4-SS にみられる集簇性の分布はほとんどの症例で認められなかった。



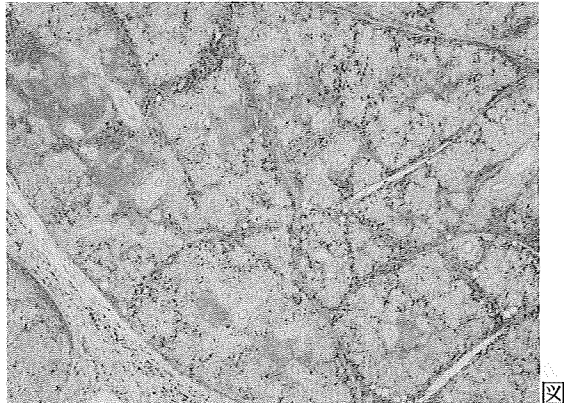
2-a



2-b



2-c



2-d

図 2. (a,b) IgG4-SS における小葉内炎症所見(a, H&E)と同部の CD163 免疫染色(b). CD163 陽性紡錘形マクロファージが集簇性に認められる. (c,d) 唾石症に伴う炎症(c, H&E)と同部の CD163 免疫染色(d). CD163 陽性紡錘形マクロファージは結合組織内に散在性に分布する.

#### D. 考察

CD163 は単球・マクロファージに特異的に発現していると考えられており、近年ではヘモグロビン/ハプトグロビン複合体の受容体(スカベンジャー受容体)であることが明らかにされている。<sup>9)</sup>本研究において、LPSP や IgG4-SS では CD163 陽性細胞の増生が顕著にみられ、これらの疾患における主要な構成細胞であることが明らかとなった。細胞形態が紡錘形であることからこれらの細胞は従来から間質由来の細胞と考えられていたが、CD163 陽性であることから、特殊なマクロファージであると私たちは結論した。私たちはさらに、このような細胞が CD45 陽性で間質由来の細胞とは異なること、さらに他の単球・マクロファージマーカーである CD68 が一部陽性であることも確認している。

LPSP において CD163 陽性紡錘形マクロファージは膵周囲脂肪組織、小葉、膵管において集簇性に多数認められ、storiform fibrosis の形成に関与していることが明らかとなった。同様の細胞は IDCP や膵管癌においても認められる

が、分布が散在性であり、集簇性に分布する LPSP とは大きく異なっていた。しかしながら、1 例の膵管癌にみられた LPSP 様の変化においては、CD163 陽性紡錘形細胞が集簇性に認められ、形態学および免疫組織化学的に LPSP と鑑別困難であった。

IgG4-SS では主に小葉内に CD163 陽性紡錘形マクロファージが集簇性に分布していた。この所見は、結合織に沿って散在性に CD163 陽性細胞が認められる唾石症と、明らかに異なっていた。LPSP と IgG4-SS は同じ IgG4 関連疾患に属するが、従来からその組織像はやや異なっていると考えられてきた。<sup>9,10)</sup>しかしながら、小葉内の CD163 陽性紡錘形マクロファージの増生は両者に共通して認められることより、実は共通の変化が存在していると解釈できる。また、IgG4-SS においては線維化を伴わないこともあるが、このような部分においても小葉内に CD163 陽性紡錘形マクロファージの増生はみられ、この所見が IgG4-SS の初期から起こっている変化と推察される。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患の中の LPSP および IgG4-SS において、CD163 陽性紡錘形マクロファージの顕著な増生がみられることが明らかとなり、マクロファージがこれら疾患の主要な構成細胞であると結論した。この細胞はまた、storiform fibrosis のような特徴的な組織像の形成に関与している。また今後は、CD163 免疫染色の病理診断への応用も期待させる。

#### F. 参考文献

1. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991; 22: 387-395.
2. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 1119-1127.
3. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimajo H, Kiyosawa K. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis

and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359:1403-1404.

4. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007; 20: 23-28.
5. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M, Matsushima Y, Katamura K, Ohmori K, Chita T. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000; 118:573-581.
6. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007; 45:1538-1546.
7. Detlefsen S, Sipos B, Zhao J, Drewes AM, Klöppel G. Autoimmune pancreatitis: expression and cellular source of profibrotic cytokines and their receptors. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 986-995.
8. Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature* 2001; 409:198-201.
9. Kitagawa S, Zen Y, Harada K, Sasaki M, Sato Y, Minato H, Watanabe K, Kurumaya H, Katayanagi K, Masuda S, Niwa H, Tsuneyama K, Saito K,

Haratake J, Takagawa K, Nakanuma Y. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005; 29:783-791.

10. 能登原憲司, 和仁洋治, 津嘉山朝達. IgG4 関連硬化性唾液腺炎と自己免疫性膵炎の病理組織学的相違点. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成 18 年度総括・分担研究報告書 2007; 237-240.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

能登原憲司. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)における CD163 陽性紡錘型細胞の増生. 第 51 回日本消化器病学会大会. 京都. 2009 年 10 月.

Notohara K. Proliferation of CD163+ spindle-shaped macrophages in lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. The 40<sup>th</sup> anniversary Meeting of the American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. Honolulu, HI, U.S.A. November 4-7, 2009.

##### I. 知的所有権の取得状況

###### 1. 特許取得

該当なし

###### 2. 実用新案登録

該当なし

###### 3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究  
分担研究報告書 P-I-②

血中 IgG4 値と自己免疫性膵炎の膵外病変および諸臓器の機能との関係  
研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨：自己免疫性膵炎（AIP）56 例を IgG4 高値 45 例と低値 11 例に分け、膵外病変の合併頻度や諸臓器の機能を比較検討した。IgG4 高値 45 例中 23 例(51%)に膵外病変を認め、その頻度は IgG4 低値 11 例の 9%より明らかに高かった(p=0.016)。硬化性胆嚢炎と硬化性唾液腺炎は、IgG4 高値例により高頻度に認められた(p=0.048)。耐糖能および BT-PABA 値において、両群に差を認めなかった。唾液中の Na+値と  $\beta$ 2microglobulin 値は、両群ともコントロール群より高く、特に IgG4 高値例では IgG4 低値例より明らかに高かった(p=0.024)。シルマー試験による涙腺分泌能は、IgG4 高値例において低値例より明らかに低下していた(5.4±2.4 mm vs. 11.0±1.4 mm, p=0.015)。AIP は、IgG4 関連硬化性疾患の膵病変であり、IgG4 高値の自己免疫性膵炎例では IgG4 関連全身性疾患としての病勢が強く、諸臓器に障害が生じていた。

共同研究者 宅間健介、安食 元、田畑拓久、江川直人  
所属 東京都立駒込病院内科

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)はIgG4が関与する全身性疾患である可能性が示唆されている。AIP患者において、血中IgG4値と膵外病変の合併頻度、諸臓器の機能に関連性があるか否かを検討した。

B. 研究方法

治療前に血中 IgG4 値を測定した Asian diagnostic criteria<sup>1)</sup>を満たす AIP56 例を対象とした。IgG4 高値例(135 mg/dl 以上)と低値例に分け、CT、ERCP、MRCP、PET などの画像所見と臨床徴候から膵外硬化性胆管炎、硬化性胆嚢炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、リンパ節腫大の合併頻度を検索した。空腹時血糖値、糖負荷試験、血中 HbA1c 値により膵内分泌機能を、BT-PABA テストにより膵外分泌機能を、唾液中の Na+値と  $\beta$ 2microglobulin 値により唾液腺機能を、シルマー試験により涙腺機能を検索した。

(倫理面への配慮)

AIP の診断、治療上必要な日常臨床で行われている検査であり、倫理面で問題はない。

C. 研究結果

1. IgG4 高値 45 例中 23 例(51%)に膵外病変を認め、その頻度は IgG4 低値 11 例の 9%より明らかに高かった(p=0.016)。硬化性胆嚢炎と硬化性唾液腺炎は、IgG4 高値例により高頻度に認められた(p=0.048) (表 1)。

表1. 血中IgG4値と膵外病変合併頻度

	IgG4 ↑ (n=45)	IgG4 ↓ (n=11)	p value
Extrapaneacric lesions (+)	23 (51%)	1 (9%)	0.016
Sclerosing cholangitis (+)	14 (31%)	1 (9%)	NS
Sclerosing cholecystitis (+)	14 (31%)	0	0.048
Sclerosing sialadenitis (+)	14 (31%)	0	0.048
Sclerosing dacryoadenitis (+)	2 (4%)	0	NS
Retroperitoneal fibrosis (+)	3 (7%)	0	NS
Extensive lymphadenopathy (+)	6 (13%)	0	NS

2. 耐糖能および BT-PABA 値において、両群に差を認めなかった (表 2)。

表2. 血中IgG4値と膵内外分泌機能

	IgG4 ↑ (n=45)	IgG4 ↓ (n=11)	p value
Diabetes mellitus (+)	18 (40%)	3 (27%)	0.507
BT-PABA test	53.5±20.9%*	68.0±31.0%	0.196

\*: mean±SD

3. 唾液中の Na+値と  $\beta$ 2microglobulin 値は、両群ともコントロール群 (Na+: 13.7 ± 8.2 mEq/L、 $\beta$ 2microglobulin 1.0 ± 0.6 mg/dl)より高く (p<0.001)、特に IgG4 高値例では IgG4 低値例より明らかに高かった (表 3)。

表3. 血中IgG4値と唾液腺機能

	IgG4 ↑ (n=17)	IgG4 ↓ (n=5)	p value
Na+ in saliva (mEq/L)	32.6±12.2*	21.7±3.9	0.034
$\beta$ 2 microglobulin (mg/dl)	2.66±1.22	1.52±0.27	0.024

\*: mean±SD

4. シルマー試験による涙腺分泌能は、IgG4 高値例において低値例より明らかに低下していた (5.4 ± 2.4 mm vs. 11.0 ± 1.4 mm, p=0.015) (表 4)。



表4. 血中IgG4値と涙腺機能

	IgG4 ↑ (n=9)	IgG4 ↓ (n=4)	p value
Shirmer test (mm)	5.44±2.46*	11.0±0.15	0.015

\*: mean±SD

#### D. 考察

AIPでは、高頻度に血中IgG4値の上昇を認める。病理組織学的にAIPの膵臓には、著しいTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤と密な線維化を認め、膵内外の静脈には高頻度に閉塞性静脈炎を認める。この特徴的な炎症性変化は、膵周囲組織を越え十二指腸壁や後腹膜まで及んで認められる。AIPには、多彩な膵外病変(胆管狭窄、唾液腺腫大、涙腺腫大、後腹膜腫瘍など)を認めるが、これらの病理組織像は膵臓とほぼ同様である。さらにAIP患者のほぼ全身諸臓器(胃、大腸、肝臓、皮膚、骨髄など)に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた。AIPでは、膵臓だけでなく、これらの膵外病変もステロイド治療により著しく改善する。そこで、我々は全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱した。IgG4関連硬化性疾患は全身疾患で、線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵臓、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。AIPは本疾患の膵病変であり、その膵外病変は本疾患の諸臓器の病巣である。(図1、表5)<sup>2-4)</sup>。

表5 IgG4関連硬化性疾患

- ・全身諸臓器にCD4ないしCD8陽性Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を呈する全身性疾患である。
- ・著しい線維化と閉塞性静脈炎を生じる臓器において、以下の如くの病態の臨床徴候を呈する。
  - 膵臓：自己免疫性膵炎
  - 胆管：硬化性胆管炎
  - 胆嚢：硬化性胆嚢炎
  - 唾液腺：硬化性唾液腺炎
  - 後腹膜：後腹膜線維症
- ・リンパ節腫大を高率に伴う。
- ・高齢の男性に好発する。
- ・血中IgG4値測定が、診断に有用である。
- ・ステロイド治療が奏功する。
- ・悪性腫瘍を疑診されることが多いので、本症の存在を念頭におくことが肝要である。
- ・IgG4の役割を含めた発症機序や病態は不明である。

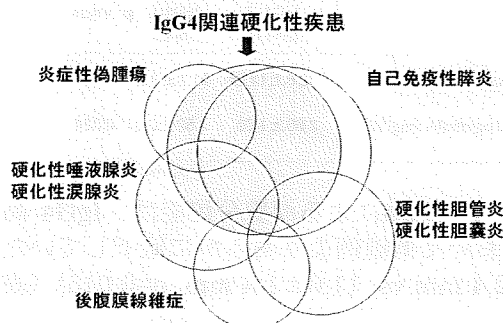


図1. IgG4関連硬化性疾患の疾患概念

#### E. 結論

AIPは、IgG4関連硬化性疾患の膵病変であり、IgG4高値のAIP例では、IgG4関連全身性疾患としての病勢が強く、諸臓器に障害が生じていた。

#### F. 参考文献

1. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y; Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. J Gastroenterol 2008; 43: 403-408
2. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003; 38: 982-984
3. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology 2006; 6: 132-137
4. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis. Proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol. 2006; 41: 613-625

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kamisawa T, Takuma K, Kuruma S, Fujiwara J, Anjiki H, Koizumi K, Egawa N, Kubota N, Ozaki N, Sasaki T. Lacrimal gland function in autoimmune pancreatitis. Intern Med 2009; 48: 939-943

##### 2. 学会発表

##### 1. 該当なし

##### I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究  
研究協力者報告書 P-I-③

IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景の検討

研究協力者 下瀬川徹 東北大学大学院消化器病態学分野 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎の診断基準は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)を念頭に作成されており、IgG4 陽性形質細胞の関与を前提としている。一方、膵小葉や導管への好中球を主体とする炎症細胞浸潤と導管上皮破壊を病理学的特徴とし、閉塞性静脈炎を伴わない Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis(IDCPC)、あるいは AIP with granulocyte epithelial lesion(AIP with GEL)は IgG4 産生形質細胞と関連はないと考えられているが、不明な点が多い。また、これらの病態を呈する臨床像も不明である。本研究は、血清 IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床背景を検討し、IDCP や AIP with GEL の臨床的特徴を推測することを目的とした。血清 IgG4 陰性自己免疫性膵炎は、IgG4 陽性自己免疫性膵炎と比較し、若年、腹痛を来す例が多い、膵酵素が上昇する、閉塞性黄疸が少ない、膵外病変が少ない、といった特徴を有していた。IgG4 陰性自己免疫性膵炎を一例ごと検討すると、臨床像が多彩でいくつかの疾患群が混在していると考えられた。

共同研究者 菅野 敦

所属 東北大学大学院消化器病態学分野

A. 研究目的

IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景をまとめ、その中に含まれていることが推測される Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis(IDCPC)、あるいは AIP with granulocyte epithelial lesion(AIP with GEL)の臨床像を明らかにすること。

B. 研究方法

対象は1998年から2009年12月まで当科およびその関連病院にて精査加療を行った自己免疫性膵炎64例を対象とした。

IgG4を測定し得た51例をIgG4 135mg/dl以上をIgG4陽性群43例と、IgG4 135mg/dl未満を陰性群8例に分類し、次に示す10項目に関して比較検討した。

(1)性別：(2)年齢：(3)腹痛の有無：(4)閉塞性黄疸の有無：(5)糖尿病の有無：(6)膵腫大がびまん性か限局性か：(7)膵酵素上昇の有無：(8)

膵外病変の有無：(9)IgG値：(10)IgG4値。

(1)性別、(3)腹痛の有無、(4)閉塞性黄疸の有無、(5)糖尿病の有無、(6)膵腫大がびまん性か限局性か、(7)膵酵素上昇の有無、(8)膵外病変の有無と疾患群との関連はFisher exact testを用いて、(2)年齢、(9)IgG値、(10)IgG4値と疾患群との関連はMann-Whitney U testを用いて検討した。p値が0.05未満を有意差ありと定義した。

(倫理面への配慮)

この研究は東北大学消化器内科およびその関連病院を中心として個人情報保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的に過去に得られた検査データを用いる後ろ向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題は無いと考える。

C. 研究結果

結果は以下の通りである。

表1：IgG陽性群と陰性群の比較

因子	IgG4 陽性群	IgG4 陰性群	p 値
----	----------	----------	-----

	(n=43)	(n=8)	
性 (男/女)	33/10	8/0	0.13
年齢	65.3 ± 11.2	46.1 ± 21.6	<0.01*
腹痛 (有/無)	6/37	5/3	<0.01*
閉塞性黄疸 (有/無)	27/16	2/6	0.04*
糖尿病 (有/無)	18/25	1/7	0.11
膵腫大 (びまん性/限局性)	25/14	7/1	0.19
膵酵素上昇 (有/無)	14/29	6/2	0.02*
膵外病変 (有/無)	39/4	4/4	<0.01*
IgG 値	2232.2 ± 1097.2	1521 ± 692.0	0.08
IgG4 値	841.9 ± 397.1	56.1 ± 45.6	0.02*

\*有意差あり

IgG4 陰性群は年齢が若く、腹痛を来す症例が有意差をもって多く、膵酵素の上昇を来す症例も多かった。また閉塞性黄疸を来す症例が少なく、膵外病変を合併する割合も低かった。

以下に IgG4 陰性群を表に示す。

表 2 : IgG4 陰性群の臨床背景

症例	性	年齢	IgG (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)	ANA (倍)	膵外病変
1	男	72	710	70	(-)	SC
2	男	59	1313	120	160	(-)
3	男	65	1528	82	(-)	SC
4	男	23	2120	110	160	SC
5	男	65	1182	16	160	(-)
6	男	39	2895	6.4	2560	(-)
7	男	28	990	9	(-)	SC UC
8	男	18	1015	32.1	(-)	UC

ANA: 抗核抗体

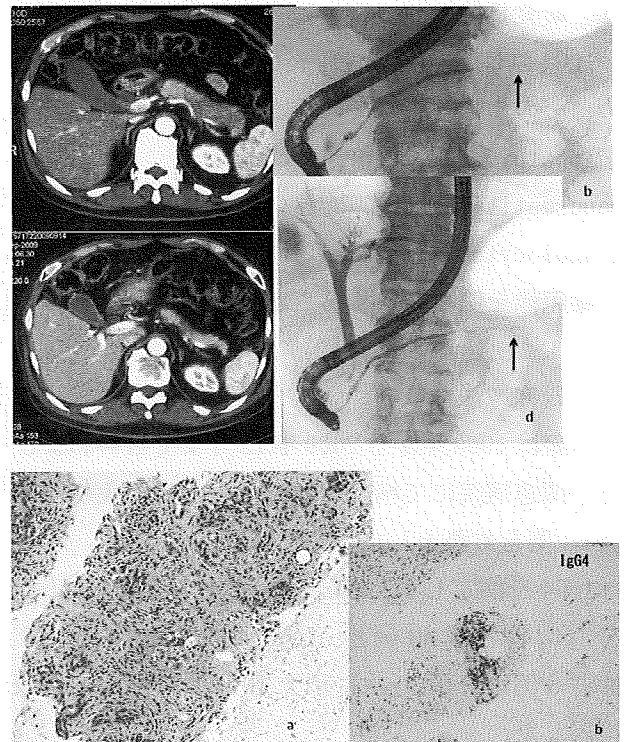
SC : 硬化性胆管炎

UC : 潰瘍性大腸炎

症例を呈示する。

### 症例 3: 65 歳男性

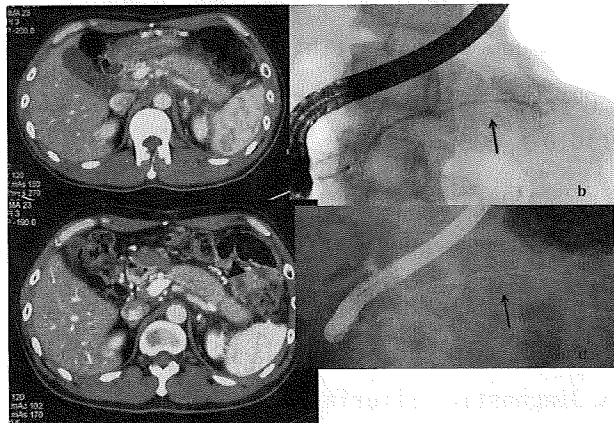
皮膚黄染を主訴に来院した。画像上、びまん性の膵腫大 (図 1a 矢頭) と膵管狭細像 (図 1b 矢印) を呈し、典型的な自己免疫性膵炎であったが、血清学的項目は IgG 1528mg/dl, 抗核抗体とリウマチ因子も陰性で IgG4 も 82mg/dl と cut off 値を超えなかった。EUS-FNA にて膵体部から組織を採取したところ、storiform fibrosis を認めるものの IgG4 陽性形質細胞は少数散見されるのみであった (図 2a b)。悪性の所見は認めなかった。以上から、日本膵臓学会自己免疫性膵炎の診断は満たさないものの、Asian criteria に照らし合わせ、診断的治療を行うこととし、プレドニゾロン 40mg から投与開始した。徐々に減量し、1ヶ月後の検査では膵は萎縮し (図 1c 矢頭)、膵管狭細も改善した (図 1d 矢印)。



### 症例 6 : 39 歳男性

腹痛を主訴に近医を受診、急性膵炎と診断された

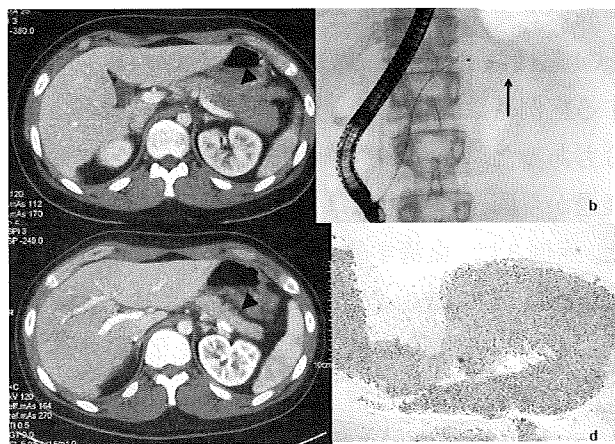
が、通常の膵炎の加療で改善せず精査加療目的に当科に転科した。膵はびまん性の膵腫大(図 3a 矢頭)と膵管狭細像(図 3b 矢印)を呈しており、自己免疫性膵炎を疑った。血清学的項目では IgG 2895mg/dl、抗核抗体 2560 倍と高値だったが、IgG4 が 6.4mg/dl と著明な低値だった。自己免疫性膵炎と診断し、プレドニゾロン 40mg の投与を開始した。症状は改善したが、膵腫大と膵管狭細の改善は認めなかった(図 3c 矢頭 図 3d 矢印)。



#### 症例 8 : 18 歳男性

劇症型潰瘍性大腸炎で大腸亜全摘術を施行した。その 4 ヶ月後に腹痛を主訴に来院、膵酵素の上昇を認め、急性膵炎の診断で入院した。膵は体尾部を中心に腫大し(図 4a 矢頭)、膵管も狭細像を呈した(図 4b 矢印)。EUS-FNA を施行したが、腺房細胞は残存し、LPSP の所見は認めなかったが、IDCP 特有の好中球浸潤像なども認めなかった(図 4d)。特に加療を行わなかったが、膵腫大は改善した(図 4c 矢印)。

以上の 3 症例の提示からも、臨床経過は様々であり、IgG4 陰性自己免疫性膵炎の症例は均一な疾患群ではないと考えられた。



#### D. 考察

2002 年に、世界で初めて自己免疫性膵炎の診断基準が日本で発表された<sup>1)</sup>。その後自己免疫性膵炎症例では高頻度に高 IgG4 血症を認め<sup>2)</sup>、また限局性の膵腫大と膵管狭細を呈する症例も存在することが示され、2006 年に診断基準が改訂された<sup>3)</sup>。諸外国でも自己免疫性膵炎の症例が多数報告され、いくつかの診断基準も提唱された<sup>4-6)</sup>。日本の自己免疫性膵炎の診断基準は LPSP を念頭に作成されており<sup>7)</sup>、この疾患への IgG4 陽性形質細胞の関与が想定されている。一方、欧米の報告では LPSP の他に、膵小葉や導管への好中球を主体とする炎症細胞浸潤と導管上皮破壊を病理学的特徴とし、閉塞性静脈炎を伴わない IDCP、あるいは AIP with GEL と呼ばれる別のタイプの自己免疫性膵炎も存在することが示されている<sup>8)</sup>。過去の報告では、LPSP は高齢男性に好発し、唾液腺炎、後腹膜線維症の合併が多いとされる。一方、IDCP や AIP with GEL は、若年で、炎症性腸疾患や原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群の合併が多いと報告されている<sup>9)</sup>。しかし、基本的に LPSP や IDCP は病理学的な定義であり、臨床像はいまだに明らかにされていない。

自己免疫性膵炎の大部分の症例は LPSP であり、IgG4 が病態に何らかの関連を持つと考えられているが、症例の増加に伴い、非典型例の症例も増加してきた。血清 IgG4 も必ず高値を示すとは限らず、低値例も少なからず存在する。IgG4 陰性例の中に IDCP や AIP with GEL が含まれている可能性

が高いと考え、本研究を行った。

IgG4 陰性群は、若年であり、炎症性腸疾患を合併する症例も数例存在し、過去の報告と一致する部分もあった。しかし、提示した症例のように臨床経過から同一の疾患とは言えない側面を多く認めた。症例 3 は、血清学的に陰性であり、IgG4 も cut off 値以下ではあったが、比較的高値で、組織学的にも LPSP に類似していた。このように、本来は LPSP でも時期的に血清 IgG4 値が cut off 値を超えない症例が混在してくる可能性が考えられた。

一方、症例 6 は画像上自己免疫性膵炎に類似しており、ステロイドの加療で症状は軽快したが、治療後、膵腫大や膵管狭細が改善せず、通常の自己免疫性膵炎の治療の経過と異なる経過を示した。血清学的にも IgG4 は低値を示し、抗核抗体などの自己抗体は著明に高値であった。炎症性腸疾患などの合併も認めず、IDCP や AIP with GEL と異なる疾患群と考えられた。

症例 8 は潰瘍性大腸炎に合併した点から、IDCP や AIP with GEL の可能性はある。しかし、EUS-FNA で採取した組織からは IDCP とは言い難く、これも別の疾患群の可能性はある。

最近、自己免疫性膵炎を二つのタイプに分け、LPSP 以外のものを type2 とする動向がある<sup>10)</sup>。本研究から、IgG4 陰性自己免疫性膵炎は一つの疾患群としてまとめることは困難で、慎重に考慮するべきであると考えられた。

#### E. 結論

血清 IgG4 陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景を検討した。IgG4 陰性自己免疫性膵炎は、いくつかの特徴を有していたが、一例ごと検討すると臨床経過が様々で、一つの疾患群としてまとめることは困難であると考えられた。

#### F. 参考文献

1. 日本膵臓学会：日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年。膵臓17：585-587。2007
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4

concentrations in patients with sclerosing pancreatitis.

N Engl J Med. 344:732-8. 2001

3. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎臨床診断基準2006。膵臓21：395-397。2006

4. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol. 4:1010-6. 2006

5. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis.

N Engl J Med. ;355(25):2670-6. 2006

6. Kim KP, Kim MH, Kim JC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revisited. World J Gastroenterol. 12:2487-96. 2006

7. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol. 22:387-95. 1991

8. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. Am J Surg Pathol. 27(8):1119-27. 2003

9. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch. 445:552-63. 2004.

10. Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, Pearson RK, Smyrk TC, Petersen BT,

Topazian MD, Takahashi N, Farnell MB, Vege SS. Differences in Clinical Profile and Relapse Rate of Type 1 vs Type 2 Autoimmune Pancreatitis. Gastroenterology. 2010 in press

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

JDDW 2009

ワークショップ 自己免疫性膵炎関連疾患の病因病態

IgG4陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景の検討

菅野敦、佐藤賢一、下瀬川徹

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究  
分担研究報告書 P-II-①

新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究  
研究分担者 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学 教授

研究要旨: IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性を検討した。両疾患には、血清 IgG4 高値、病変部に IgG4 陽性細胞の浸潤が多数認められる事など類似点が存在するが、両者の病理像に特徴的な違いが存在する。今後、両研究班を通じての詳細な検討と相互の情報交換が必要である。

共同研究者: 難治性疾患克服研究事業 <新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班> (事務局; 正木康史, 金沢医科大学 血液免疫制御学)

#### A. 研究目的

IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性を明らかにし、IgG4 関連疾患の疾患概念を明らかにする。

#### B. 研究方法

1) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候 (IgG4+MOLPS) 研究班を組織した。

2) 各領域のエキスパートにより、臨床病態解析チーム、病理診断チーム、自己免疫性膵炎チーム、IgG4 病因解析チームの 4 研究グループを編成した。

3) IgG4+MOLPS 解析のための第 II 相多施設共同前方視的研究プロトコルを作成し、各施設の倫理委員会によって審査・承認を受けた。

4) 事務局を通じて IgG4+MOLPS 患者の疾患登録を行い、臨床病態解析チームにより臨床病態を明らかにする。

5) IgG4+MOLPS の診断は、病理専門医による病理診断が重要な根拠になる。そのために、病理診断チーム (岡山大学吉野正教授、名古屋大学中村栄男教授、獨協医科大学小島勝准教授など) により、病理中央診断システムを構築し、免疫組織染色、Southern blot 解析、クロナリティの解析を行い、病理学的な比較検討を行う。

(倫理面への配慮) その実施には、各施設の倫理委員会承認を得た後、十分な説明の上、文書で同意の得られた症例を登録している。

#### C. 研究結果

1) 研究組織の構成: 10 人の研究分担者に加え、研究協力者 22 名による研究班を組織した。IgG4+MOLPS は全身諸臓器に発生しうるため、多角的な取り組みが必要であるが、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼

科など多領域を網羅できる臨床チームが成立した。さらに、病理学の第一人者である 5 人の病理医が診断の精度を上げるために中央病理診断チームを結成した。

2) 倫理委員会承認施設: 現在 15 施設で承認をうけた。現在も、4 施設で審査中である。

3) 疾患登録状況: 診断確定のためには血清 IgG サブクラス (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) と IL-6 の測定が必須であるが、その費用を当研究班で負担するようにした。着々と検体の登録が進んでおり 40 例が集まっている。

4) 病理診断: IgG4+MOLPS の確定診断には、通常病理組織像に加え、IgG/IgG4 の免疫染色が必須であるが、病理中央診断チームにより特殊染色を行っている。また、その判定は、日本のトップクラスの病理医が実施した。その結果、涙腺唾液腺病変やリンパ節病変を主症状とする IgG4+MOLPS は、著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤が著明で時にリンパ濾胞の形成も確認された。線維化も同時に認められるが著明ではなかった。一方、膵臓病変においては IgG4 陽性形質細胞浸潤に加え著明な線維化と静脈塞栓が認められた。

#### D. 考察

IgG4+MOLPS は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘤形成あるいは組織浸潤を特徴とする疾患である。その発見や解析には日本が先駆的な役割を演じている。IgG4+MOLPS と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性を明らかにし、IgG4 関連疾患の概念を明らかにしなければならない。

IgG4+MOLPS と IgG4 関連硬化性全身疾患とは、血清 IgG4 値が高値を示す事、病変部に IgG4 陽性細胞の浸潤が多数認められる事など重要な類似点が存在する。しかし、詳細な病理学的検討の結果、自己免疫性膵炎を主体とする IgG4 関連硬化性全身疾患では、硬化性病変や血栓性閉塞性静脈炎が高頻度に認められるが、IgG4+MOLPS のリンパ節病変や唾液腺ではむしろ稀である。このように、両者に類似点は多

く存在するが、病理像の相違、合併する臓器病変の頻度の相違など、両疾患が同一の疾患であるのかどうかは現時点では明らかではない。今後、個々の研究班が更なる臨床病態の解析を進め疾患固有の臨床像を明確にする必要がある。その上で、両研究班は密な連携を取り、情報交換と相互の知識の共有を行い、IgG4 関連疾患の疾患独自性あるいは独立性を明らかにせねばならない。今年度の両班の取り組みは、医学会を横断的に統合し、新規疾患である IgG4 関連疾患の本体解明に対して、有益な共同作業が出来たと確信する。

#### E. 結論

IgG4+MOLPS と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性について検討を行った。血清 IgG4 高値、病変部に IgG4 陽性細胞の浸潤が多数認められる事など類似点が存在するが、両者の病理像に特徴的な違いが存在する。今後、両研究班を通じての詳細な検討と相互の情報交換が必要である。

#### F. 参考文献

なし

#### G. 健康危険情報

なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 正木康史、梅原久範. IgG4 関連疾患—その診断の混沌、および混沌から抜け出すための提言—. 臨床免疫学会誌 (Jpn. J. Clin. Immunol. 32:478-483, 2009)

2) 正木 康史、梅原久範, 他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4+MOLPS)の 114 例の臨床病理学的検討. 中部リウマチ学会誌 2010 (in press).

3) Masaki Y, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310-1315; originally published online 13 Aug 2008; doi:10.1136/ard.2008.089169

4) Masaki Y, Umehara H. Reply to Dr. Chiba's Selected Summaries entitled "Are IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS) and autoimmune pancreatitis (AIP) different manifestations of a common clinicopathological entity?"

*Gastroenterol* 2010, (in press)

##### 2. 学会発表

1) Masaki Y, Umehara H, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related lymphoproliferative disorders. 10th International conference of malignant lymphoma. Lugano, Swiss. 2008年6月6日.

2) Masaki Y, Umehara H, et al. Clinico-pathological Analysis of 114 Cases of IgG4+MOLPS(IgG4+ Multi-Organ LymphoProliferative Syndrome). 10th International Sjogren's syndrome symposium. Brest, France. 2009年10月1日.

3) 正木康史, 梅原久範, 他. 共同研究を推進するための IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) 診断基準 (案) の提案. IgG4 研究会. 神戸. 2009年3月7日

4) 正木康史, 梅原久範, 他. 107 例の IgG4+MOLPS に対する臨床病理学的検討と IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準. 日本リウマチ学会. 東京 2009年4月23日

5) 正木康史, 梅原久範, 他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4+MOLPS)

の 114 例の臨床病理学的検討. 第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 福岡. 2009年9月3日

6) 正木康史, 梅原久範, 他. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4+MOLPS)

の 114 例の臨床病理学的検討. 第 21 回中部リウマチ学会. 2009年9月5日

7) 梅原久範, 会長講演. 今, シェーグレン症候群が熱い! 第 21 回中部リウマチ学会. 金沢. 2009年9月5日

8) 梅原久範. 厚生労働省難治性疾患克服事業 賢級奨励分野「新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」第 18 回日本シェーグレン症候群学会. 福岡. 2009年9月3日

#### I. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究  
分担研究報告書 P-II-②

Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の病態形成に関わるサイトカインの解析  
研究協力者 中村誠司 九州大学大学院歯学研究院  
口腔顎顔面病態学講座顎顔面腫瘍制御学分野 教授

研究要旨：ミクリッツ病（MD）の唾液腺を用いて、病態形成に関わるサイトカイン解析を行った。その結果、MD とシェグレン症候群（SS）では、明らかに異なるサイトカインのパターンを呈しており、SS の一亜型ではなく、独立した疾患である可能性が強く示唆された。

共同研究者

森山雅文

所属

九州大学病院 顎顔面口腔外科

A. 研究目的

MD は唾液腺・涙腺の持続的な腫脹を特徴とした疾患であり、従来はその病理組織学的類似性から SS の一亜型と考えられてきた。しかし近年、MD に高 IgG4 血症や腺組織への IgG4 陽性 B 細胞の浸潤が認められることが報告されており、両者が全く異なった機序で生じる疾患である可能性が示唆されている<sup>1,2)</sup>。また自己免疫性膵炎、間質性腎炎などの一部にも同様の所見が認められ、これらの疾患分を「IgG4 関連全身疾患」と称され注目されている<sup>3)</sup>。この疾患は自己免疫学的機序の関与が示唆されるがその発症機序・病態についてはほとんど解明されていない。そこでこの研究班参加施設において、症例登録を行いその経過を追い、解析を行う。われわれは中でも MD における唾液腺病変に注目し、病態形成に関わるサイトカインの解析を行った。

B. 研究方法

患者本人よりインフォームドコンセントの得られた上で、調査表に必要な事項を記入し登録をする。以後 6 ヶ月ごとに経過を事務局に報告する。内容はステロイド投与の有無、再燃の有無、直近の生化学データ、CT・MRI の画像所見とする。また診断のため採取した生検材料（唾液腺）を用い、real-time PCR 法にてサイトカインのプロファイリングを行った。

（倫理面への配慮）

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を

識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報を実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

SS では Th1 および Th2 タイプの種々の分子の発現が亢進しており、唾液腺への IgG4 および Treg の浸潤はほとんどみられなかった。一方、MD では Th2 および Treg タイプの分子の発現が亢進しており、唾液腺への IgG4 および Treg の強い浸潤がみられた。

以上の結果より、MD は SS とは明らかに異なる病態を呈しており、SS の一亜型ではなく、独立した疾患である可能性が強く示唆された。

D. 考察

1) 達成度について

現在 MD 12 症例のサイトカインのプロファイリングが終了している。その結果を論文に投稿するため、現在随時作成中である。また目標としては、20 症例以上で検索を行う予定である。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

「IgG4 関連疾患」の概念は、日本発の最新の疾患概念である。国際的にも昨年国際シェグレン症候群シンポジウムでようやく注目されるようになり、現在診断基準の作成も急務とされている。その中で病態把握・解明は必須であり、世界に先立った事業になると考えている。

3) 今後の展望について

今後は症例数を増やして、臨床データの蓄積と解析を行い、生検材料の唾液腺だけではなく唾液を用いたサイトカインの解析を行い、非侵襲性でより簡便な診断法の確立を目指す。

4) 研究内容の効率性について

本研究でおこなう患者からの資料ならびに検体採取に危険を伴うものはない。資料ならびに検体は、口腔内患者に対して一般的に行われている検査で得られるもののみであるため、患者への負担も少なく、効率性は良いと考えられる。

## E. 結論

以上のことより、この研究事業は新しい難治性疾患である『IgG4 関連全身疾患』の病態解明および診断基準の確立にきわめて有意義であり、また共同研究班であるため、消化器内科、腎臓内科、耳鼻科、眼科、病理、そして口腔外科など多分野からのアプローチが可能であり、新知見も期待できる。

## F. 参考文献

1. Yamamoto M, Harada S, Ohara H, et al: Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology* 44:227-234, 2005.
2. Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et al: Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 31:1-8, 2008.
3. Hamano H, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl Med* 344:732-738, 2001.

## G. 健康危険情報

なし

## H. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sonographic diagnosis for Mikulicz disease. M Shimizu, M Moriyama, K Okamura, T Kawazu, T Chikui, T Goto, Y Ohyama, S Nakamura, K Yoshiura. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 108:105-113, 2009

### 2. 学会発表

#### 1. 第3回 IgG4 研究会

ミクリッツ病/IgG4 関連疾患の病態形成におけるサイトカインの関与

○森山雅文、林田淳之將、篠崎昌一、田中昭彦、前原隆 中村誠司 2009. 3. 7

#### 2. 第18回日本シェーグレン症候群学会

ミクリッツ病の病態形成におけるサイトカインの関与-シェーグレン症候との相違点-

○田中昭彦、森山雅文、林田淳之將、大山順子、篠崎昌一、前原隆、中村誠司 2009. 9. 2

### I. 知的所有権の取得状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究  
分担研究報告書 P-III-①

潰瘍性大腸炎における血清 IgG4 および局所 IgG4 陽性細胞の検討  
— 自己免疫性大腸炎の疾患概念の確立を目指して —

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部 消化器内科 教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎は大腸に慢性炎症が生じる疾患である。その病因は不明であるが、自己免疫、未知のウイルス感染、腸内細菌叢の異常など様々な病態の疾患が混在していると考えられる。本研究では、自己免疫機序が関与する潰瘍性大腸炎を選別するために IgG4 がマーカーとなり得るかを検討した。まず、潰瘍性大腸炎において血清 IgG4 および腸管局所の IgG4 陽性細胞を免疫組織染色で検討した。血清 IgG4 は潰瘍性大腸炎 32 例において、3 例(9.4%)で高値を認めた。腸管局所では潰瘍性大腸炎 10 例中 7 例で IgG4 陽性細胞が増加していたが、血清 IgG4 値とは関連していなかった。今後局所 IgG4 陽性細胞の増加している症例において、他の免疫学的マーカーや内視鏡所見を検討し、自己免疫性大腸炎の概念を確立することを目指していく。

共同研究者

松岡克善<sup>1)</sup>、高山哲朗<sup>1)</sup>、島村克好<sup>1)</sup>、金井隆<sup>1)</sup>

所属

1) 慶應義塾大学医学部消化器内科

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎は、大腸粘膜に局限した慢性炎症が生じる疾患である。潰瘍性大腸炎は主として若年者に発症し、現在日本での患者数は 10 万人を超えている。根本病因は不明であるが、自己免疫、未知ウイルス感染、腸内細菌叢の異常など様々な病態の疾患が混在していると考えられている。本研究では、自己免疫機序が関与する潰瘍性大腸炎を選別するために IgG4 がマーカーとなり得るかを検討した。

B. 研究方法

1. 自己免疫疾患である原発性硬化性胆管炎 (PSC)を合併した潰瘍性大腸炎症例において血清学的免疫検査・内視鏡像を検討した。
2. 同じく自己免疫疾患である自己免疫性膵炎 (AIP)に合併した潰瘍性大腸炎において、血清免疫学的検査を検討した。
3. 潰瘍性大腸炎における血清 IgG4 を測定した。また、血清 IgG4 高値の症例における血清免疫学的検査、臨床像、内視鏡像を検討した。
4. 腸管局所の IgG4 陽性形質細胞を、大腸生検組織において免疫染色にて評価し、これらの症例における血清免疫学的検査を検討した (倫理面への配慮)

検体は患者の同意の上に採取し、研究の遂行に当たっては、患者のプライバシーおよび個人情報保護に最大限の配慮を行った。

C. 研究結果

1. PSC23 例のうち 9 例(39.1%)で大腸炎の合併を認め、逆に潰瘍性大腸炎全体からみると 1.3% に PSC が合併していた。血清免疫学的検査では、IgG 高値や抗核抗体陽性などの免疫学的異常を認め、PSC 合併大腸炎において自己免疫性機序の関与が疑われた。PSC に合併する大腸炎の内視鏡像を検討してみると、右側結腸に比較的軽度の炎症を多くの症例で認めた。
2. AIP 27 例中 1 例 (5.6%)に大腸炎の合併を認めた。この症例では血清 IgG4 は正常であったが、抗核抗体が陽性であった。
3. 血清 IgG4 は潰瘍性大腸炎 32 例中 3 例(9.4%)で高値であった。IgG4 高値の症例でも血清免疫学的検査では異常を認めなかった。
4. 一方、腸管局所では潰瘍性大腸炎において高頻度に IgG4 陽性形質細胞を認めた(7 例/10 例)。腸管局所 IgG4 陽性形質細胞数が多い症例では、血清 IgG 高値、抗核抗体陽性などの血清学的な免疫異常を認める頻度が高かった。

D. 考察

自己免疫疾患である AIP 27 例中 1 例 (5.6%)、PSC 23 例中 9 例 (39.1%)に大腸炎の合併を認めたことより、潰瘍性大腸炎の中に自己免疫学的機序の腸炎が存在することが示唆された。

その一方で、血清 IgG4 は潰瘍性大腸炎 32 例中 3 例で陽性であったに過ぎなかったため、腸管局所での IgG4 陽性形質細胞に注目したところ、潰瘍性大腸炎では腸管局所で高頻度に IgG4 陽性形質細胞を認めた。そして、腸管局所 IgG4 陽性形質細胞数が多い症例では、血清学的な免疫異常を認める頻度が高く、自己免疫学的機序が腸炎の発症に関与している可能性が考えられ

た。

E. 結論

自己免疫機序の関与する潰瘍性大腸炎の存在が示唆され、局所 IgG4 陽性形質細胞の存在が“自己免疫性大腸炎”のマーカーとなり得るかもしれない。

F. 参考文献

1. Ohara M, Hibi T, Watanabe N, K. Kobayashi K, Takaishi H, Hayashi A, Hosoda Y, Toda K, Iwao Y, Watanabe M, Aiso M, Tsuchiya, Ishii H. Immunoglobulin G subclass distribution of human anticolon antibodies in ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 10:158-164.
2. Inoue N, Watanabe M, Sato T, Okazawa A, Yamazaki M, Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Ishii H, Hibi T. Restricted VH Gene Usage in Lamina Propria B Cells Producing Anticolon Antibody From Patients With Ulcerative

*Colitis. Gastroenterology.* 121:15-23.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし