

特集 自己免疫性膵炎

4

血液検査

川 茂幸* 浜野 英明** 伊藤 哲也**
尾崎 弥生** 新倉 則和**

Key words: IgG4, 自己免疫性膵炎, IgG4 関連疾患

要旨

自己免疫性膵炎は発症に自己免疫学的機序が想定される膵炎で、閉塞性黄疸で発症することが多く、膵癌との鑑別が重要である。一般生化学検査では閉塞性黄疸に起因する異常、免疫グロブリンの異常、耐糖能障害・膵外分泌機能低下に起因する異常を認める。抗核抗体(ANA)、リウマトイド因子(RF)が免疫系の活性化を反映して陽性となるが、疾患特異的なSS-A, SS-B, AMAが陽性となることはほとんどない。本症では血中IgG4が高率、特異的に上昇する。血清IgG4値は膵癌との鑑別に有用であり、疾患活動性の鋭敏な指標であるが、役割は不明である。その他の疾患活動性マーカーとして補体、免疫複合体、可溶性IL-2受容体が有用である。

の膵炎にみられるような強度の腹痛を呈することは少なく、閉塞性黄疸で発症することが多い¹⁾。膵臓の腫大と膵管の狭細像が画像的特徴であり、膵癌との鑑別困難例に遭遇することがある。本症は再燃を繰り返して膵管変化が進行し、通常の慢性膵炎と同様膵石灰化をきたす例もある。本疾患では血清IgG4が高率・特異的に上昇し²⁾、IgG4陽性形質細胞が病変局所に著明に浸潤することが特徴である³⁾。また、本疾患は多彩な膵外病変の合併を認め^{4,5)}、IgG4陽性形質細胞浸潤など膵病変と同様の病理所見を呈し³⁾、これら膵外病変を包括する、全身性のIgG4関連疾患(IgG4-related disease)が想定されている。そして、自己免疫性膵炎はIgG4-related diseaseの膵病変というように考えられるようになってきた。

自己免疫性膵炎における各種血液マーカーの臨床的意義として、診断、病因解明、活動性の指標、膵癌との鑑別があり、各種自己抗体、感受性遺伝子については病因的意義が検討されている。

I. 自己免疫性膵炎と血液検査所見の概略

この項のポイント

- 自己免疫性膵炎における各種血液マーカーの臨床的意義は、診断、病因解明、活動性の指標、膵癌との鑑別である。

自己免疫性膵炎は発症に自己免疫学的機序が想定される膵炎で、高齢・男性に好発し、通常

*信州大学総合健康安全センター **同 医学部消化器内科
(〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1)

II. 一般生化学検査

この項のポイント

- 閉塞性黄疸に起因する異常，免疫グロブリンの異常を認める。

1. 血液生化学検査

本症に高率に認められる閉塞性黄疸に起因して総ビリルビン値，胆道系酵素，肝酵素の上昇を60～80%で認める^{1),6),7)}。膵腫瘍マーカーCA19-9も50%程度で軽度の上昇し，画像所見と相まって膵癌を示唆する所見であるが，胆汁うっ滞に起因すると考えられる¹⁾。軽度の膵酵素上昇を60%程度に認めるが，通常の膵炎のように病変局所から血中に著明な逸脱が生ずることは少ない^{1),7)}。IgEの上昇を30～40%，好酸球の上昇も時に認め，アレルギー機序の関与が示唆される^{1),7)}。γグロブリン，IgG，IgG4の上昇を60%，70%，90%程度に認め，診断基準の血清検査の項目となっている^{2),7),8)} (表)。非常に

興味深いことにIgA，IgMがIgG，IgG4値と逆相関し，IgM/IgG，IgA/IgGが診断に有用と報告されている⁹⁾。

2. 膵外分泌機能

本症では炎症による実質障害-膵腺房細胞脱落と，膵管狭細による膵液流出障害が膵外分泌障害の要因と考えられる。BT-PABA試験，セクレチン試験で70%程度に低下例を認め，ステロイド治療により40～50%が改善する^{1),10)}。Itoらはセクレチン試験の結果より，慢性膵炎では重炭酸塩濃度の低下が特徴であるのに対して，本症では液量，アミラーゼ排出量の低下をおもに認めることより導管の基底膜障害は少ないと考えられ，活動期の膵外分泌機能低下の主因は膵管狭細による膵液の流出障害と考えられ，ステロイド治療により良好な回復を示すとしている¹⁰⁾。しかし，膵管系に後遺的变化をきたし，

表 自己免疫性膵炎に対する各血清マーカーの診断能の比較

	感度 sensitivity (自己免疫性膵炎 100 例)	特異度 specificity (vs. 膵癌 80 例)	正診率 accuracy (vs. 膵癌)
IgG4	86%	96%	91%
IgG	69%	75%	72%
ANA (抗核抗体)	58%	79%	67%
RF (リウマトイド因子)	23%	94%	54%
IgG4+ANA	95%	76%	87%
IgG+ANA	85%	63%	75%
IgG4+IgG+ANA	95%	63%	81%
IgG4+RF	90%	90%	90%
IgG+RF	78%	73%	76%
IgG4+IgG+RF	91%	71%	82%
ANA+RF	69%	60%	78%
IgG4+ANA+RF	97%	73%	86%
IgG+ANA+RF	91%	61%	78%
IgG4+IgG+ANA+RF	97%	61%	81%

[川 茂幸，他：膵臓 22；641-645，2007¹³⁾より引用]

長期に膵液うっ滞を生じた場合には膵石形成に至り、通常の慢性膵炎と同様の病態となりうる。

3. 膵内分泌機能

本症では HbA1c の低下など内分泌機能障害を 50% 以上で認める^{1),10)}。耐糖能障害発症時期は本症発症前、発症時、ステロイド治療後とさまざま、ステロイド治療による改善例も報告されている。発症機序として膵実質障害による膵性糖尿病が主と考えられるが、膵島細胞に対する自己免疫学的機序による障害も想定され、またステロイド治療による耐糖能障害も考えられる。

4. 補体、免疫複合体、可溶性 IL-2 受容体、 β_2 ミクログロブリン

本症活動期には C3, C4 の低下を 36% に認め、発症に補体活性化の関与が考えられる¹¹⁾。補体活性化機序については、C4 の低下も認めるので副経路の関与は考えにくく、またマンノース結合レクチン経路の関与は否定的であった¹¹⁾。膵病変局所に C3, C4 の沈着は証明されていないが、合併腎病変である尿細管間質性腎炎の尿細管基底膜に補体の沈着が報告されている¹²⁾。免疫複合体については、60~70% で上昇を認め、C1q 結合免疫複合体高値群で血清 IgG1 値が有意に高く、C4 値が有意に低く、C3 値が低値の傾向を認めた¹¹⁾。IgG4 は C1q と結合性がないので補体活性化経路に IgG4 の直接的な関与は否定的で、むしろ IgG1 による古典的経路の関与が考えられる^{11),12)}。

リンパ球活性化マーカーである可溶性 interleukin (IL)-2 受容体、 β_2 ミクログロブリンの上昇も認める。

Ⅲ. 自己抗体

この項のポイント

- ANA, RF が免疫系の活性化を反映して陽性となるが、SS-A, SS-B, AMA は陽性となることはほとんどない。

1. 疾患非特異的自己抗体

抗核抗体 (ANA), リウマトイド因子 (RF) は診断基準の血清検査の項目となっているが⁸⁾、陽性率はそれほど高くはなく、それぞれ 50~60%, 20~30% で、免疫系の活性化状態を示している^{1),7),13)}。しかし、IgG と組み合わせることにより、IgG4 とほぼ同等の陽性率が得られる^{12),13)} (表)。

2. 疾患特異的自己抗体

Sjögren 症候群、原発性胆汁性肝硬変に特異的に認められる抗 SS-A (Ro), 抗 SS-B (La) 抗体や抗ミトコンドリア抗体が陽性となることはほとんどない^{1),7),13)}。抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が 20~30% に陽性となる。これらは他の自己免疫性疾患でもある程度陽性となるが、本症には甲状腺機能低下症が 30% 程度に合併し、病態と関連している可能性がある。

3. 病因との関連が推定される自己抗体

1) carbonic anhydrase II, lactoferrin, PSTI

本症では膵導管抗原である carbonic anhydrase II (CA-II) や lactoferrin, pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) に対する自己抗体が検出される^{7),14)}。特定の主要組織適合性複合体 (MHC) マウスに CA-II を免疫することにより膵臓、唾液腺、胆管の周囲に炎症細胞浸潤が誘導され、これらの病変は CA-II 感作リンパ球の移入で再現されたことより、CA-II が本症の病因と関連する標的抗原の可能性が指摘された。ただ、CA-II の本症における感度・特異

度ともそれほど高くはない⁷⁾。

2) amylase α -2A

amylase α -2A に対する自己抗体が、本症や劇症1型糖尿病に高率に出現し、診断に有用と報告されている¹⁵⁾。しかし、検定した症例数が少なく、十分な症例群での確認が必要である。

3) プラスミノーゲン結合蛋白(PBP)

Helicobacter pylori (*H. pylori*) のプラスミノーゲン結合蛋白(PBP)ペプチドに対する自己抗体が、本症で高率・特異的に出現し、診断に有用であるとイタリアの Frulloni らにより報告された¹⁶⁾。ただ、イタリアの自己免疫性膵炎の臨床像は本邦と異なっており、本邦例での確認が必要である。

4) *H. pylori* 感染と分子相同仮説

H. pylori のペプチド構造 α -CA と CA-II に分子相同性を認め、これらは自己免疫性膵炎と有意な相関を認める HLA DRB1*0405¹⁷⁾ と結合性を有する。つまり自己免疫性膵炎では *H. pylori* 感染により、抗原提示細胞上の HLA DRB1*0405 抗原によって α -CA のペプチド構造が T 細胞に提示され、産生された自己抗体が膵導管細胞中の CA-II に反応して膵障害を惹起する可能性がある。一方、前述の *H. pylori* の PBP ペプチドが、膵腺房細胞に高発現している ubiquitin-protein ligase E3 component n-recognition 2 (UBR2) ペプチドと高い相同性を示す¹⁶⁾。したがって、*H. pylori* 感染により産生された PBP ペプチドに対する自己抗体が、UBR2 と反応して腺房細胞障害をきたす可能性

も考えられる。

IV. IgG4

この項のポイント

- IgG4 は本症の診断に有用であるが、その役割は不明である。

1. IgG4 発見の経緯と臨床的有用性

自己免疫性膵炎患者血清の蛋白電気泳動で β グロブリンと γ グロブリンのピーク間がなだらかに移行する β - γ ブリッジング所見が認められ、免疫固定法により IgG4 分画が増加していることが明らかとなった¹²⁾。自己免疫性膵炎、健常人、各種疾患で血清 IgG4 値を測定したところ、自己免疫性膵炎患者の 90% で上昇を認め、健常人、膵癌、通常の慢性膵炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、Sjögren 症候群患者では上昇を認めず、本症に特異的、高率に上昇することが明らかとなった^{2),12),13)}。

血清 IgG4 値は膵癌との鑑別に有用であり、疾患活動性の鋭敏な指標である^{2),12),13)}。また、膵病変局所には著明なリンパ球・形質細胞浸潤を認めるが、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤を認め、本症の組織診断に有用である³⁾。さらに本症には涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症など多彩な膵外病変を合併する^{4),5)}、これらの組織でも IgG4 陽性形質細胞の浸潤が広範に認められ³⁾、同様の病態が全身諸臓器に存在することが明らかとなってきた。

現在、自己免疫性膵炎は IgG4 が関連する全身性疾患、IgG4-related disease の膵病変と認

用語解説

◆IgG4

IgG は IgG1~IgG4 の四つのサブクラスに分類され、その比率は IgG1 70%、IgG2 20%、IgG3 7%、IgG4 3% と IgG1 がもっとも多く IgG4 がもっとも少ない。血清 IgG4 は一般的にはアレル

ギー疾患、寄生虫感染症、天疱瘡などごく限られた疾患でしか上昇しない。アレルギー性疾患時に認められる IgG4 の上昇は外来抗原が肥満細胞上の IgE と結合することと競合し、防御的に作用していると考えられている。

識されるようになってきた。

2. IgG4のリウマトイド因子様作用

IgG4がどのような役割を果たしているのかは不明であるが、障害因子、防御因子として働いている可能性、もしくは単にこれらの因子とパラレルに動いている可能性、などが考えられる。

自己免疫性膵炎と同様に血清IgG4値が上昇する自己免疫性疾患として、天疱瘡が知られているが、天疱瘡では表皮を形成する角化細胞の細胞接着因子である desmoglein に対して、IgG4型自己抗体が作用して棘細胞離解をきたし、水疱性病変が形成されると考えられる。自己免疫性膵炎では HLA DRB1*0405, DQB1*0401 と相関を認め¹⁷⁾、これら HLA 抗原で提示される抗原に対して IgG4 型自己抗体が組織障害をきたしている可能性が考えられる。しかし標的抗原の同定までには至っていない。

一方、IgG4はアレルギー反応の終息に関与している。アレルゲン特異的なIgG4抗体がアレルゲンを捕捉し、肥満細胞や好塩基球膜上のIgE抗体と反応するのをブロックし、生体防御機構として働いている。

IgG4は還元状態でheavy chain間のSS結合が解離し、他のIgG4分子のheavy chainと結合してFab arm exchangeをきたし、二つのFabは異なった抗原に反応するようになると報告されている¹⁸⁾。その結果、同一抗原を架橋できなくなり、免疫複合体形成が妨げられ、抗

炎症作用をきたすと考えられている¹⁸⁾。

自己免疫性膵炎患者の血中IgG4はIgG Fcに対する結合性を有し、この結合性はIgG4のFab部分ではなく、Fc部分を介し、いわゆるRF活性(IgG Fcに対する自己抗体)ではない^{12),19)}。IgG4が免疫複合体のIgG Fcに結合して巨大分子化し、流血中より除去されやすくしている可能性がある¹⁹⁾。

V. 疾患感受性遺伝子

この項のポイント

- 疾患感受性遺伝子として、HLA, FCRL3, CTLA4などが検討されている。

自己免疫性膵炎は多因子性遺伝子疾患と考えられ、発症には環境要因と遺伝要因が関わっていて、この遺伝要因にはHLAなど複数の疾患感受性遺伝子の関与が考えられる。

1. HLA

HLA遺伝子群はClass I (A, B, Cなど), Class II (DR, DQ, DP), Class III (TNF, 補体関連蛋白など)に分類され、HLA Class I分子はおもに細胞質内の蛋白質に由来する抗原ペプチドをキラーT細胞(CD8陽性T細胞)に提示し、Class II分子は抗原提示細胞とB細胞膜上のみに存在し、細胞外から取り込んだ抗原蛋白ペプチドをヘルパーT細胞(CD4陽性T細胞)に提示する。従来、自己免疫性疾患と特定のHLA遺伝子との関連が報告されてきた。本症でHLA typeを比較検討したところClass II抗

用語解説

◆IgG4-related disease

自己免疫性膵炎はIgG4が病態と深く関連している。本症には涙腺・唾液腺炎、肺病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症など多彩な膵外病変を認め、これらの病変局所にもIgG4陽性形質細胞の浸潤

など膵病変と同様の病理変化を認め、共通の病態が全身諸臓器に生じていると考えられる。これらIgG4が関連する全身諸臓器の病態を一つの疾患単位と考えIgG4-related disease, IgG4関連疾患と呼称することになった。

原, DR4 と DQ4 が健常人に比較して有意に高頻度であった^{12),17)}. DR4, DQ4 の subtype を検討すると, DRB1*0405 と DQB1*0401 が有意に高頻度で認められた^{12),17)}. 日本人では DRB1*0405 と DQB1*0401 は 100%連鎖不平衡の関係で haplotype を形成している. したがって, 本症では HLA DRB1*0405 もしくは HLA DQB1*0401 分子がなんらかのペプチド抗原を T 細胞に提示して, 発症の引き金になることが予想される. 一方, これらの HLA 分子が, 近傍の疾患感受性遺伝子の genetic marker にすぎないという可能性も否定できない.

2. FCRL3

慢性関節リウマチ, 自己免疫性甲状腺疾患, 全身性エリテマトーデス (SLE) に共通の疾患感受性遺伝子として FCRL3 (Fc receptor-like 3) 遺伝子が同定された. 本症では FCRL3 のプロモーター領域に存在する single nucleotide polymorphism (SNP), FCRL3-110A/A の頻度がコントロールに比して有意に高く, また血清 IgG4 値が FCRL3-110A/G, FCRL3-110G/G に比較して有意に高かった¹²⁾. FCRL3-110 多型は疾患感受性に関連し, 血清 IgG4 値に影響を及ぼしている可能性が考えられる.

3. CTLA4

活性化された T 細胞は CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) を細胞表面上に発現し, T 細胞活性化を抑制する. エクソン, 3'UTR に存在する SNP が自己免疫疾患と関連があると報告されている. 本症では +6230G/G の頻度が有意に高かった¹²⁾. CTLA4 遺伝子も自己免疫性膵炎の発症になんらかの関与をしている可能性がある.

VI. 疾患活動性マーカー

この項のポイント

- IgG4, IC, 補体などが疾患活動性マーカーとして有用である.

1. IgG4

本症で血清 IgG4 値はステロイド治療後に有意に低下し, また IgG に対する比率も低下することより, 疾患活動性のマーカーと考えられる²⁾. また再燃が臨床的に明らかになる数カ月前より, 血清値の上昇を認め, 再燃予測の鋭敏なマーカーとも考えられる⁶⁾.

2. その他の疾患活動性マーカー

免疫複合体 (IC) も再燃予測の有用なマーカーである⁶⁾. 発症時の monoclonal RF 法による IC 値が 10 mg/dl 以上の場合には, 再燃の可能性は 60% 以上であり, 10 mg/dl 以下であれば 30% 以下であった²⁰⁾. その他, IgG, 補体, 可溶性 IL-2 受容体, β_2 ミクログロブリンなども疾患活動性マーカーと考えられる²⁰⁾.

VII. 血清マーカーによる膵癌との鑑別

この項のポイント

- IgG4 が膵癌との鑑別に有用である.

各種血清マーカー IgG4, IgG, ANA, RF の膵癌との鑑別能について同一検体で比較検討した結果, IgG4 の感度, 特異度, 正診率が, 86%, 96%, 91% ともっとも優れていた (表)¹³⁾.

IgG4 に ANA, RF を追加測定することにより診断能の向上が期待でき, 臨床診断基準の項目として良好なマーカーと考えられた (表)¹³⁾. しかし, 膵癌においても血清 IgG4 の上昇や膵癌組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められ, IgG4 は本症に必ずしも特異的ではなく, 膵癌の存在を否定できるものではない.

文 献

- 1) Kawa, S., Hamano, H. and Kiyosawa, K. : Pancreatitis. Rose, N. and MacKay, I. (eds.) : The Autoimmune Diseases. 779-786. Academic Press, St Louis, 2006
- 2) Hamano, H., Kawa, S., Horiuchi, A., et al. : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 344 ; 732-738, 2001
- 3) Hamano, H., Kawa, S., Ochi, Y., et al. : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359 ; 1403-1404, 2002
- 4) Hamano, H., Arakura, N., Muraki, T., et al. : Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 41 ; 1197-1205, 2006
- 5) Fujinaga, Y., Kadoya, M., Kawa, S., et al. : Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Radiol.* 2009 July, 4 [Epub ahead of print]
- 6) Kawa, S. and Hamano, H. : Clinical features of autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 42 (Suppl. 18) ; 9-14, 2007
- 7) 西森 功 : 血液検査. 岡崎和一, 川 茂幸, 神澤輝実 編 : 自己免疫性膵炎—病態から診断・治療まで. 87-91, 診断と治療社, 東京, 2009
- 8) 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
- 9) Taguchi, M., Kihara, Y., Nagashio, Y., et al. : Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 44 ; 1133-1139, 2009
- 10) 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
- 11) Muraki, T., Hamano, H., Ochi, Y., et al. : Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 32 ; 16-21, 2006
- 12) 川 茂幸 : 自己免疫性膵炎の免疫異常. *日消病会誌* 105 ; 494-501, 2008
- 13) 川 茂幸, 浜野英明 : 自己免疫性膵炎の血液生化学的診断. *膵臓* 22 ; 641-645, 2007
- 14) Okazaki, K., Uchida, K., Ohana, M., et al. : Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 118 ; 573-581, 2000
- 15) Endo, T., Takizawa, S., Tanaka, S., et al. : Amylase alpha-2A autoantibodies : novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. *Diabetes* 58 ; 732-737, 2009
- 16) Frulloni, L., Lunardi, C., Simone, R., et al. : Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 361 ; 2135-2142, 2009
- 17) Kawa, S., Ota, M., Yoshizawa, K., et al. : HLA DRB1*0405-DQB1*0401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 122 ; 1264-1269, 2002
- 18) van der Neut Kofschoten, M., Schuurman, J., Losen, M., et al. : Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 317 ; 1554-1557, 2007
- 19) Kawa, S., Kitahara, K., Hamano, H., et al. : A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One* 3 ; e1637, 2008
- 20) Kawa, S., Hamano, H., Ozaki, Y., et al. : Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis : characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 7 (Suppl. 11) ; S18-S22, 2009

Summary

Serological Markers for Autoimmune Pancreatitis

Shigeyuki Kawa*, Hideaki Hamano**,
Tetsuya Ito**, Yayoi Ozaki**
and Norikazu Arakura**

Autoimmune pancreatitis exhibits various immunological abnormalities, and is thought to be caused by autoimmune mechanisms. It is frequently associated with obstructive jaundice at the onset of symptoms and must be differentiated from pancreatic cancer. Blood tests generally indicate abnormalities related to obstructive jaundice and immunoglobulin, as well as pancreatic endocrine and exocrine dysfunctions. Positive rates for gammaglobulin, IgG and IgG4 are 60, 70 and 90%, respectively. IgE is elevated in 30-40% of cases, indicating the contribution of allergies.

Elevated HbA1c and decreased BT-PABA are found in tests over 50% of the time. Antinuclear antibody and rheumatoid factors are sometimes positive, ranging from 30 to 50%. However, disease specific antibodies, such as anti-SSA (Ro) or anti-SSB (La) antibodies or antimitochondrial antibodies are generally negative. Serum IgG4 is frequently elevated and is specifically, useful for the differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer, indicating higher sensitivity and a specificity of over 90%. It is also a sensitive marker for disease activity and a useful predictor of relapse. However, its role in pathogenesis is unclear. Complement C3 and C4 levels decrease to 30-40%,

indicating that the complement activating system is a classical pathway in operation. These levels are also useful as disease activity markers. Other disease activity markers are immune complex and soluble IL2 receptors.

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

*Center for Health, Safety and Environmental Management, Shinshu University, **Department of Gastroenterology, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto-city, Nagano 390-8621, Japan

ご 案 内

平成 22 年度 NOTES 研究会 研究助成応募要項

代表世話人：北野正剛(大分大学第一外科)

田尻久雄(東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科/内視鏡科)

応募課題：NOTES に関する基礎および臨床研究

応募資格：NOTES 研究会会員/国内の大学・研究所・病院・その他公的私人的研究団体において、NOTES について研究している個人またはグループ

※助成の重複を避けるため、すでに助成を受けているテーマの応募はご遠慮ください。また、応募テーマに対する他の助成金が決定した場合は速やかにご連絡願います。

研究助成金：1 研究あたり 100 万円 3 研究(総額 300 万円)

応募期間：平成 22 年 6 月 1 日から 7 月 31 日

採否の決定と奨励金の交付：9 月初旬、応募者宛に通知し、NOTES 研究会ホームページに掲載します。

選考方法：NOTES 研究会の研究助成委員会で選考の上、常任世話人・世話人会の承認を得て決定します。

研究成果の報告：研究応募時に申請した研究期間終了後、所定の研究成果報告書にまとめ、事務局に提出してください。また、研究内容は NOTES 研究会および海外の NOTES 関連の主な学会と論文投稿が求められます。発表の際には本研究会からの助成を受けた研究であることを書き添えてください。

NOTES 研究会研究助成金制度の英文名称「Japan NOTES Research Grant」

報告書の提出：助成金交付後 1 年以内に研究の経過または成果を記載した報告書を提出してください。

申請書類：申請書類は NOTES 研究会のホームページ(<http://www.notes-med.jp/>)からダウンロードしてください。

お問い合わせおよび提出先：NOTES 研究会事務局

〒 879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1

大分大学第一外科 安田一弘

TEL : 097-586-5843 FAX : 097-549-6039 MAIL : kyasuda@med.oita-u.ac.jp

自己免疫性膵炎

信州大学総合健康安全センター 川 茂幸
 信州大学消化器内科 浜野英明 新倉則和

■ 診断基準

自己免疫性膵炎は自己免疫学的機序が発症に想定される膵炎で、膵腫大、膵管の不整狭細像、免疫グロブリンの上昇、各種自己抗体が陽性、リンパ球形質細胞浸潤、ステロイドに対する良好な反応性を特徴的に認める。臨床的には高齢者・男性に好発し、通常の膵炎発作のような強度の腹痛を呈することは少なく、閉塞性黄疸を高率に認め、膵・胆道系悪性腫瘍との鑑別が重要である。病理組織像は、著明なリンパ球形質細胞浸潤と花筵状線維化(striform fibrosis)、閉塞性静脈炎を呈し、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)と表現される¹⁾。また、涙腺・唾液腺炎、下垂体炎、甲状腺炎、肺門・縦隔リンパ節腫大、間質性肺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎、前立腺炎など全身諸臓器の病変を合併する。

自己免疫性膵炎では血清 IgG4 が高率、特異的に上昇し²⁾、膵病変組織に IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤を認める³⁾。一方、全身諸臓器の膵外病変にも膵病変と同様に、リンパ球形質細胞浸潤と IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め³⁾、共通の病態が背景に存在すると考えられ、これらを統括した全身性疾患「IgG4 関連疾患、IgG4 related disease」が想定されている。自己免疫性膵炎は IgG4 related disease を構成する病態と考えられるが、現状では独自の診断基準に基づき診断される。

2002 年に世界に先駆けて「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002 年」が提唱され⁴⁾、2006 年に「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」(Table 1)として改訂された⁵⁾。画像診断法により拾い上げをして、さらに血液学的あるいは組織学的に本疾患の特徴を捉える手順で行われる。画像所見が必須で、血清所見、病理所見のいずれかが存在すれば本症と診断される (Table 1)。

びまん性もしくは限局性の膵腫大を認めることが診断の必須条件で、膵頭部を中心に分布することが多く、これにより閉塞性黄疸を高頻度に認める。膵腫大は腹部超音波検査では、低エコーのソーセージ様と表現される。CT では低吸収、MRI の T1 強調像では肝臓と比較して低信号、ダイナミックスタディではそれぞれ遅延性増強パターンを示す。CT、MRI 検査ではさらに辺縁の直線化を認め、膵辺縁に被膜様低吸収域 (capsule-like rim) を認めることがあり、本症に特徴的である⁶⁾。

ERCP にて膵管は不整狭細像を呈し、約半数はびまん性であるが、膵頭部や膵尾部に限局性的の場合もあり、経過とともにびまん性に進展することもある。不整狭細像とは閉塞や狭窄像と異なり、膵管径がある程度広い範囲で、通常より細くかつ不整を伴っている像を意味する。典型例では全膵管長の 3 分の 1 以上を占めるが、限局性の病変でも狭細部より上流側の主膵管には著しい拡張を認めないことが多く、膵癌との鑑別所見として重要である。現時点では MRCP で膵管狭細像の診断は

Table 1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)

自己免疫性膵炎と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。現状では、びまん性の膵腫大や膵管狭細像を示す症例が中心であり、高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫機序の関与を示唆する所見を伴う膵炎である。硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあり、本症は全身的疾患である可能性もある。臨床的特徴としては、上腹部不快感、胆管狭窄による閉塞性黄疸、糖尿病を認めることが多い。中高年の男性に多く、長期予後は不明であるが、膵石合併の報告がある

本症の診断においては膵癌や胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別がきわめて重要であり、ステロイド投与による安易な治療的診断は避ける

I. 臨床診断基準

1. 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める
2. 血液検査で高 γ グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、自己抗体のいずれかを認める
3. 病理組織学的所見として膵にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める

上記の 1 を含め 2 項目以上を満たす症例を、自己免疫性膵炎と診断する

ただし、膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である

解説

A. 画像診断

1. 膵の腫大

腹部 US 検査、腹部 X 線 CT 検査、腹部 MRI 検査などで膵のびまん性あるいは限局性の腫大を認める

- 1) US：腫大部は、低エコー像を示し、高エコースポットが散在する場合もある
- 2) CT：造影 CT では正常膵とほぼ同程度の造影効果を示すことが多い
- 3) MRI：びまん性あるいは限局性の膵腫大を示す

2. 主膵管の狭細像

主膵管にびまん性、あるいは限局性に狭細像を認める

- 1) 狭細像とは閉塞や狭窄像と異なり、ある程度広い範囲に及び、膵管径が通常より細かつ不整を伴っている像を意味する。典型例では狭細像が全膵管長の 3 分の 1 以上を占める。狭細像が 3 分の 1 以下の限局性の病変でも、狭細部より上流側の主膵管には著しい拡張を認めないことが多い
 - 2) 典型的な膵画像所見を認めるものの、血液所見での異常項目を認めない場合には、自己免疫性膵炎が含まれる可能性もあるが、現状では病理組織学的検査を行わなければ膵癌との鑑別がきわめて困難である
 - 3) 膵管像は基本的には ERCP、その他に術中造影や標本造影などの直接膵管造影による膵管像が必要である
MRCP による膵管像を診断に用いるのは現状では困難である
3. 上記の膵画像所見は診断時から過去にさかのぼって認めることもある

B. 血液検査

1. 血清 γ グロブリン、IgG または IgG4 の上昇を認めることが多い。IgG4 高値は、アトピー性皮膚炎、天疱瘡、喘息など他疾患にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。今のところ、病因・病態生理における IgG4 高値の意義は不明である
今後検討を要するが高 γ グロブリン血症(2.0 g/dl 以上)、高 IgG 血症(1,800 mg/dl 以上)、高 IgG4 血症(135 mg/dl 以上)が一つの基準である
2. 自己抗体では抗核抗体、リウマチ因子が陽性になることがある
3. IgG4 高値の診断能は高い

C. 膵の病理組織学的所見

1. 線維化の中にリンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤を認める。また、リンパ濾胞の形成がみられることがある。IgG4 陽性形質細胞浸潤のみられることが多い
2. 細胞浸潤は小葉内より膵管周囲に高度であり、小葉間線維化部分にもみられる
3. 膵管狭細像は膵管周囲の細胞浸潤による。また膵腺房は萎縮性である
4. 閉塞性静脈炎のみられることが多い
5. 超音波内視鏡下の針生検は悪性腫瘍との鑑別に有用であるが、小さな標本では本症と診断できないことがある

D. 膵内外分泌機能

自己免疫性膵炎では膵外分泌機能の低下および糖尿病を認めることがある

ステロイド投与により膵内外分泌機能障害は改善することがある

II. 膵外病変・周辺疾患との関係

本症には硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併することがある。硬化性唾液腺炎のほとんどは抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体陰性であり、Sjögren 症候群と異なる可能性がある。原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis : PSC)と本症にみられる硬化性胆管炎様病変ではステロイドに対する反応・予後が異なり、別の病態である。自己免疫性膵炎における自己免疫機序の解明は今後の課題である

困難であり、診断基準には採用されていない。また、このような画像所見は過去に認めていれば診断時に必ずしも存在しなくてもよい。

血清学的診断の項目としてγグロブリン, IgG, IgG4, 自己抗体があげられている。IgG4 は感度, 特異度ともに 90% 程度であり, 血清学的診断法としてもっとも有用であるが²⁾, IgG, 抗核抗体 (ANA), リウマチ因子 (RF) が測定されることが多い。また, IgG4 陰性例で, ANA, RF が陽性となることがある。IgG4 は本疾患で特異性が高いが, 膵癌例でも少数例で上昇し, IgG4 陽性ということで膵癌を否定できるわけではない。

病理組織学的所見は切除膵組織のみならず, 生検組織でも対応可能であり「病理組織学的所見として膵にリンパ球, 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める」となっている。しかし, EUS-FNA による生検は膵癌の否定には有用であるが, 自己免疫性膵炎を積極的に診断するには組織量が不十分である。EUS 下で trucut 針による生検 (EUS-TCB) が有用とされるが, 施行可能な施設は限られていて, 生検材料による組織診断は現実には制約が多い。IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤も診断に有用な所見であるが³⁾, 具体的な陽性基準は示されていない。

本邦の診断基準の基本コンセプトは, ① 一般臨床医家を対象とする, ② LPSP¹⁾を病理組織学的背景とした病態を診断する, ③ 悪性疾患との鑑別を重視する, ④ ステロイドの治療的診断は認めない, ⑤ 膵外病変を診断項目に入れない, ⑥ 活動期の病態を診断する, である。自己免疫性膵炎が広く認識されるようになり, 海外からもさまざまな診断基準が提唱されるようになってきた。米国 (主に Mayo クリニック), 韓国の診断基準は本邦と同様, LPSP が診断対象となっている。しかし, ステロイドの治療的診断と膵外病変を診断項目に入れている。イタリアの自己免疫性膵炎例は LPSP だけではなく, 後述のごとく膵管周囲に好中球浸潤を伴い, 膵管上皮の破壊を認める病理組織像, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)⁷⁾,

もしくは AIP with granulocytic epithelial lesions (GEL)⁸⁾を背景とした病態が多く混在し, 診断基準の対象が本邦と異なっている。

2008 年に日韓で, アジア診断基準が提唱された⁹⁾。基本的には本邦の診断基準と同じであるがオプションとして, 膵疾患の専門家による膵癌の除外診断を前提に, ステロイドの治療効果を診断項目に採用している。

■ 病型分類

本邦の自己免疫性膵炎は, 病理組織学的には LPSP を背景とした単一の病型と考えられている¹⁾。しかし, 海外, とくにイタリアの自己免疫性膵炎例の臨床像は, より若年で発症し, 男女比が同じで, 強度の腹痛発作を呈し, 炎症性腸疾患を合併しやすく, 血清 IgG4 の上昇を認めないなど, 本邦の自己免疫性膵炎の臨床像と随分異なっている。一方, Mayo クリニックからは, 自己免疫性膵炎には組織学的に LPSP とは異なる IDCP が存在し, 膵管周囲に細胞浸潤を認めるが, 好中球浸潤を伴い, 膵管上皮の破壊を認め, 閉塞性静脈炎をほとんど認めない組織像として報告された⁷⁾。また, 同様の組織像がヨーロッパから autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesions (AIP with GEL)として報告された⁸⁾。

海外で報告されている自己免疫性膵炎の臨床像は, 病理組織学的に IDCP や AIP with GEL を背景とした病態を多く包括していると考えられる。実際, 海外ではこれらが自己免疫性膵炎の亜型として認識されている。本邦の診断基準は LPSP を対象としており, IDCP や AIP with GEL は除外すべきである。しかし, 炎症性腸疾患を合併した自己免疫性膵炎の報告例など, 現行の診断基準でも IDCP や AIP with GEL を背景とした病態が多少とも混在する可能性があり, どのように鑑別していくかが今後の大きな検討課題である。

■ 重症度

自己免疫性膵炎の重症度による分類はとくにな

い。自己免疫性膵炎はステロイド治療が奏効するが、ステロイド治療なしで自然軽快する活動性の低い病態も存在し、限局性の膵病変例、血清 IgG4 正常例、胆管病変非合併例などに認める。しかし、活動性の高い病態も存在し、ステロイド治療後の再燃・再発に影響を及ぼしている。とくに、再燃・再発をきたしやすい活動性の高い病態の初診時指標として、免疫複合体(IC-mRF)が 10 μ g/dl 以上に上昇¹⁰⁾、1/3 以上の膵腫大、FDG-PET やガリウムシンチグラフィで膵外病変への著明な集積、下部胆管を除く硬化性胆管炎の合併、などが報告されている。

一般に膵外病変を多く合併した場合、とくに涙腺・唾液腺炎、リンパ節腫大合併例は活動性の高い病態と考えられる。しかし、ほとんどの症例は通常ステロイド治療で寛解状態を得ることができ、免疫抑制薬などが必要となることはほとんどない。血清 IgG4 の上昇や補体値の低下は疾患活動性を反映しており、ステロイド治療後の経過観察の指標として有用であり、これらを参考にして寛解状態の長期維持を目指すことが肝要である。

診断基準の組織学的所見である「リンパ球、形質細胞を主とする著明な細胞浸潤」は、活動期の病態を示している。しかし、このような病態が長期間にわたって持続するとは考えにくく、ステロイド治療後に寛解状態が得られたとしても、本疾患の慢性期、長期経過は異なった病態となることが予想される。実際、本疾患の長期経過を検討すると、通常慢性膵炎と同様、再燃を繰り返すことにより膵石灰化を生じ、不可逆性の病態となりうる事が明らかとなった。膵石形成機序として、再燃を繰り返すことにより、膵管系に後遺的变化、狭窄性病変が進行し、膵液うっ滞の進行、結石形成にいたると考えられる。最終的に膵管系は、通

常の慢性膵炎と同様に不整拡張像を呈してくる。

一方、自己免疫性膵炎が広く認識される 1995 年以前に、通常慢性膵炎と診断された症例中、7% 程度に血清 IgG4 値の上昇を認め、進行期の自己免疫性膵炎例が含まれていた可能性がある。結局、自己免疫性膵炎として診断される活動期の病態は、一部通常慢性膵炎に移行しうる病態、慢性膵炎の早期の病態とも考えられる。膵機能の長期経過については今後の検討課題である。

文献

- 1) Kawaguchi K et al : Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis : a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* **22** : 387, 1991
- 2) Hamano H et al : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* **344** : 732, 2001
- 3) Hamano H et al : Sclerosing pancreatitis complicated with hydronephrosis caused by retroperitoneal fibrosis. *Lancet* **359** : 1403, 2002
- 4) 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, 2002
- 5) 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, 2006
- 6) Irie H et al : Autoimmune pancreatitis : CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* **170** : 1323, 1998
- 7) Notohara K et al : Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration : clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* **27** : 1119, 2003
- 8) Zamboni G et al : Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis : a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* **445** : 552, 2004
- 9) Otsuki M et al : Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis : consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* **43** : 403, 2008
- 10) Kawa S et al : Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis : characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* **7** : S18, 2009

5 | IgG4 関連疾患の検査

かわ しげゆき はまの ひであき いたう てつ や おぎき やよい にいくら のりかず
 川 茂幸*1・浜野 英明*2・伊藤 哲也*2・尾崎 弥生*2・新倉 則和*2

*1 信州大学総合健康安全センター
 ☎390-8621 長野県松本市旭3-1-1

*2 信州大学医学部消化器内科

IgG4 関連疾患とは

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、①血清 IgG4 上昇、②病変局所に IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤によって特徴づけられる全身性疾患であり、新しい疾患概念である。しかし、診断基準については厚生労働省の研究班などで現在検討中であり、いまだ明確なものはない。本疾患は従来、自己免疫性膵炎の膵外病変、Mikulicz 病の膵外病変の検索過程でその存在が明らかになってきた¹⁻³⁾。

自己免疫性膵炎は高齢男性に好発し、膵腫大、膵管狭細像、閉塞性黄疸を呈し、膵癌との鑑別困難例が存在する⁴⁾。免疫グロブリン上昇、各種自己抗体陽性、病変局所に著明なリンパ球、形質細胞浸潤、ステロイド治療が奏効することより、発症に免疫学的機序の関与が考えられてきた。しかし、詳細な機序についてはいまだ不明である。本症では血清 IgG4 が特異的、高率に上昇し、診断ならびに膵癌との鑑別、経過観察に有用である⁴⁾。自己免疫性膵炎のもう一つの特徴は、涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症など、全身に及ぶ多彩な膵外病変を合併することである(表)。自己免疫性膵炎の病変局所には、リンパ球形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎、花筵状線維化を認め、lympho-plasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)と呼称される⁵⁾。また、IgG4 陽

表 自己免疫性膵炎と種々の膵外病変

下垂体炎
 涙腺・唾液腺炎(Mikulicz 病)
 甲状腺機能低下症
 縦隔・肺門リンパ節腫大
 間質性肺炎
 硬化性胆管炎
 後腹膜線維症
 尿管間質性腎炎
 前立腺腫大

性形質細胞の著明な浸潤も認められる⁴⁾。これら自己免疫性膵炎病変局所で認められる病理所見は膵外病変組織にも認められ、同様の病態が背景に存在すると考えられる。そして、これらを包括する全身性疾患、multifocal idiopathic fibrosclerosis, IgG4-related sclerosing disease などの疾患概念が提唱されてきた。

一方、従来 Sjögren 症候群と診断されていた一群に、涙腺・唾液腺が持続的に腫脹し、ステロイド治療が奏効して腫脹が軽減し、腺分泌能が改善する症例が存在し、Mikulicz 病と呼称された²⁾。Mikulicz 病では Sjögren 症候群や他のリウマチ性疾患と異なり、血清 IgG4 値の上昇を認める。また、膵外病変として膵炎や自己免疫性膵炎の膵外病変と同様の病変、下垂体炎、甲状腺炎、間質性肺炎、後腹膜線維症、前立腺炎などが合併し、同様の病理所見を認める²⁾。つまり、Mikulicz 病は、前述した自己免疫性膵炎の膵外病

変である涙腺・唾液腺炎に相当すると考えられる(表)。また、Mikulicz病の立場からも全身性疾患、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome(SIPS)が提唱された。その他、IgG4が関連する全身性疾患として、IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome(MOLPS)、hyper-IgG4 diseaseなどが提唱されてきた。わが国では統一した呼称としてIgG4関連疾患(IgG4-related disease)を採用することで各研究者の同意が得られた¹⁾。

しかし、IgG4関連疾患として明確な診断基準が確立されていないので、血液検査を含めた病態について全体像を述べることは困難である。したがって、自己免疫性膵炎の病態については従来詳細に検討されてきたので、これを中心に概説する。自己免疫性膵炎以外の各臓器のIgG4関連疾患については、その臓器の鑑別対象疾患との鑑別点を含め、検査所見を補足する。

自己免疫性膵炎と検査

閉塞性黄疸を高率に合併し、膵内・外分泌異常、種々の免疫学的異常を呈する。

1. 血液生化学検査

閉塞性黄疸に起因してビリルビン、胆道系酵素、トランスアミナーゼの上昇を60~80%に認める^{6,7)}。膵腫瘍マーカーCA19-9(carbohydrate antigen 19-9)の軽度上昇を約50%で認めるが、胆汁うっ滞に起因すると考えられる。膵酵素の上昇は60%程度に認めるが、軽度である^{6,7)}。

2. 膵機能

膵外分泌機能はBT-PABA(bentiromide)試験で70~80%程度に低下例を認める^{7,8)}。活動期の膵外分泌機能低下の主因は膵管狭細による膵液の流出障害と考えられ、ステロイド治療により良好な回復を示す。ただ、膵管系に後遺的变化による狭窄病変が恒常的に生じてしまった場合には、膵液うっ滞により膵石形成に至ることがあり、非可逆的な外分泌機能低下を呈しうる。

膵内分泌機能はHbA_{1c}の低下を50%以上で認める^{7,8)}。ステロイド治療による改善例も報告されているが、悪化例もあり、治療開始時の障害程度によって治療効果は異なると考えられる。発症機序として膵性糖尿病が主と考えられるが、膵島

細胞に対する自己免疫学的機序による障害も想定される。

3. 免疫学的検査

IgE、好酸球の上昇を時に認め、アレルギー機序の関与が示唆される。γ-グロブリン、IgG、IgG4の上昇をそれぞれ60%、70%、90%程度に認め、診断基準の血清検査の項目となっている^{6,7)}。IgA、IgMがIgG、IgG4値と逆相関し、IgM/IgG、IgA/IgGが診断に有用と報告されている⁹⁾。

補体C3、C4の低下を40%程度に認め、発症に補体活性化の関与が考えられるが¹⁰⁾、膵病変局所にC3、C4の沈着は証明されていない。免疫複合体は60~70%で上昇を認め、C1q結合免疫複合体高値群で血清IgG1値が有意に高く、C4値が有意に低く、C3値が低値の傾向を認めた¹⁰⁾。IgG4はC1qと結合性がないので、IgG1による古典的経路の関与が考えられるが、今後の検討課題である。リンパ球活性化マーカーである可溶性IL-2受容体、β₂-ミクログロブリンの上昇も認める。

抗核抗体、リウマトイド因子の陽性率は、それぞれ50~60%、20~30%で、免疫系の活性化状態を示している。疾患特異的な自己抗体、抗SS-A(Sjögren's syndrome A)(Ro)、抗SS-B(Sjögren's syndrome B)(La)抗体や抗ミトコンドリア抗体が陽性となることはほとんどない^{6,7)}。本症では膵導管抗原であるcarbonic anhydrase-II(CA-II)やラクトフェリン、膵分泌トリプシンインヒビター(pancreatic secretory trypsin inhibitor, PSTI)、アミラーゼα-2A、HSP10(heat shock protein 10)に対する自己抗体が検出され、病因的意義が推定されている⁹⁾。*Helicobacter pylori*のプラスミノゲン結合蛋白(plasminogen-binding protein, PBP)ペプチドに対する自己抗体が本症で高率・特異的に出現し、診断に有用であるとイタリアより報告された¹¹⁾。しかし、イタリアの自己免疫性膵炎の臨床像はわが国のそれとは異なっており、異なった病理学的背景が存在すると考えられ、わが国の例での確認が必要である。

4. IgG4

血清蛋白電気泳動でβ-グロブリンとγ-グロブ

リンのピーク間がなだらかに移行する β - γ ブリッジング所見が認められ、免疫固定法によりIgG4分画が増加していることが明らかとなった⁴⁾。IgG4は自己免疫性膵炎患者の90%で上昇を認め、健常人、膵癌など他疾患では上昇を認めず、本症に特異的、高率に上昇することが明らかとなった。したがって、IgG4は膵癌との鑑別にも有用であり、また疾患活動性の鋭敏な指標である¹²⁾。さらに膵病変局所にはIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認め、本疾患の組織診断に有用である¹³⁾。しかし、本症におけるIgG4の病因的意義は不明である。

5. 疾患感受性遺伝子

本症ではヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)class II抗原DR4とDQ4が、DR4、DQ4のサブタイプではDRB1*0405とDQB1*0401が有意に高頻度に認められる。日本人ではDRB1*0405とDQB1*0401は100%連鎖不平衡の関係でハプロタイプを形成している。HLA DRB1*0405もしくはHLA DQB1*0401分子がペプチド抗原をT細胞に提示して、発症の引き金になることが予想される。一方、近傍の疾患感受性遺伝子のgenetic markerに過ぎないという可能性も否定できない。その他、FCRL3(Fc receptor-like 3)、CTLA4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4)遺伝子の特定のSNP(single nucleotide polymorphism, 単一塩基多型)が本症と関連があると報告されている¹⁰⁾。

Mikulicz病と検査

以前より自己免疫性膵炎には涙腺・唾液腺炎を認め、Sjögren症候群の合併と考えられてきた。しかし、①自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾燥性角結膜炎を認めない、もしくは軽度のことが多く、口腔乾燥症状も同様である、②Sjögren症候群では耳下腺腫大が多いが、自己免疫性膵炎で認められる唾液腺炎は顎下腺が多い、③自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎は抗SS-A(Ro)、抗SS-B(La)抗体が陰性である、④自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎ではIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤が認められる、⑤自己免疫性膵炎に合併する涙腺・唾液腺炎はステロイド治療に良

好に反応するなど、Sjögren症候群とは臨床像が異なっており、現在はMikulicz病と考えられている^{2,14)}。血液検査所見は基本的には自己免疫性膵炎と同様である。前述したごとく、Sjögren症候群とは異なり、SS-A、SS-B抗体が陽性となることはほとんどない。

IgG4関連呼吸器疾患

IgG4関連呼吸器病変として肺門・縦隔リンパ節腫大、間質性肺炎様病変、結節性病変などの肺野病変が報告されている¹⁵⁾。これらはサルコイドーシス、間質性肺炎、idiopathic plasmacytic lymphadenopathy(IPL)/Castleman's disease、lymphoplasmatoid granulomatosis(LYG)、悪性リンパ腫、肺腫瘍などとの鑑別が必須である。サルコイドーシスとの鑑別には、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme, ACE)の上昇を認めないことが有用である。間質性肺炎例ではKL-6、肺サーファクタントプロテインAの上昇を認めることもある¹⁵⁾。

IgG4関連硬化性胆管炎、IgG4関連尿管間質性腎炎、IgG4関連後腹膜線維症、IgG4関連前立腺疾患と検査

血液検査所見は、基本的には自己免疫性膵炎と同様である。IgG4関連硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎との鑑別が重要で、臨床像、画像所見、病理所見を中心に鑑別される。後腹膜線維症例では尿管周囲の腫瘤により水腎症をきたし、BUN、クレアチニンの上昇など腎機能障害を呈する場合がある。

IgG4関連内分泌疾患と検査

IgG4関連内分泌疾患として下垂体炎と甲状腺機能低下症が報告されている¹⁶⁾。下垂体炎では汎下垂体機能低下症、中枢性甲状腺機能低下症、二次性副腎機能不全症、抗利尿ホルモン分泌異常症(syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH)をきたすことがある。低ナトリウム血症、各種下垂体ホルモン、副腎・甲状腺ホルモン値の低下を認める。甲状腺機能低下例では甲状腺腫大や著明な線維化を呈することはほとんどなく、甲状腺刺激ホルモン

(thyroid-stimulating hormone, TSH)高値, サイロキシン(thyroxine, T₄)低値, 抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ(thyroid peroxidase, TPO)抗体を認める¹⁶⁾. IgG4 関連内分泌疾患については今後病変範囲や詳細な病態が明らかになっていくと考えられる.

文 献

- 1) 川茂幸, 川野充弘(編): IgG4 関連疾患への誘い—IgG4 研究会モノグラフ. 前田書店, 2010
- 2) 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 他: ミクリツ病と全身性IgG4 関連疾患. Jpn J Clin Immunol 31: 1-8, 2008
- 3) 川茂幸, 浜野英明: 自己免疫性膵炎. BIO Clinica 21: 44-48, 2006
- 4) 川茂幸: 自己免疫性膵炎とIgG4. 日消会誌 102: 296-302, 2005
- 5) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis; A variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 22: 387-395, 1991
- 6) 西森功: 血液検査. 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実(編): 自己免疫性膵炎—病態から診断・治療まで. 診断と治療社, pp 87-91, 2009
- 7) Kawa S, Hamano H: Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 42(Suppl 18): 9-14, 2007
- 8) 伊藤鉄英: 膵内外分泌機能. 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実, (編): 自己免疫性膵炎—病態から診断・治療まで. 診断と治療社, pp 92-97, 2009
- 9) Taguchi M, Kihara Y, Nagashio Y, et al: Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 44: 1133-1139, 2009
- 10) 川茂幸: 自己免疫性膵炎の免疫異常. 日消会誌 105: 494-501, 2008
- 11) Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al: Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 361: 2135-2142, 2009
- 12) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 344: 732-738, 2001
- 13) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 359: 1403-1404, 2002
- 14) 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: 1-54, 2009
- 15) 川茂幸, 伊東理子, 山本洋, 他: 呼吸器病変. 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実(編): 自己免疫性膵炎—病態から診断・治療まで. 診断と治療社, pp 128-131, 2009
- 16) 川茂幸: その他の膵外病変—甲状腺機能低下症, 下垂体炎, 前立腺炎, 血小板減少性紫斑病. 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実(編): 自己免疫性膵炎—病態から診断・治療まで. 診断と治療社, pp 142-145, 2009

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

医療現場の暴力と攻撃性に向き合う 考え方から対処まで

Violence and Aggression in the Workplace
A Practical Guide for All Healthcare Staff

著 Paul Linsley
監訳 池田明子・出口禎子

●A5 頁256 2010年
定価2,730円(本体2,600円+税5%)
JISBN978-4-280-00811-2

これまでほとんど正面から語られてこなかった暴力の問題。本書では、暴力や攻撃性に関する理論的な説明をもとに、対策のための具体的なポイントを幅広く紹介する。暴力問題に関連する理論や定義に加え、病院内でのマネジメント上の注意点や、いち早く対策が進んだ英国での取り組みなども紹介。「どう取り組んだらいいのか?」を知るために最適な1冊。

▷第56回学術集会 シンポジウム11:免疫グロブリン検査を見直す(3)◁

ネフロメトリー法によるIgG4測定法の 基礎的検討と臨床的意義

亀子光明*¹ 北村弘文*² 川 茂幸*³
浜野英明*⁴ 新井次郎*⁵

Basic and Clinical Studies for IgG4 Measurement by Nephelometric Immunoassay

*Mitsuaki KAMEKO, PhD*¹, Hirofumi KITAMURA*², Shigeyuki KAWA, MD*³,
Hideaki Hamano, MD*⁴ and Jirou ARAI, MD*⁵*

After 2001, many reports have shown that serum IgG4 levels specifically elevate in patients with autoimmune pancreatitis (AIP), suggesting its clinical usefulness in discrimination between AIP and pancreatic cancer.

To confirm this, we tried to examine a utility of IgG4 by measuring serum IgG4 levels of patients with healthy human, AIP, chronic pancreatitis, pancreatic cancer and autoimmune disease with nephelometric immunoassay (NIA). The between-assay variation (with coefficient of variation (CV)) in the IgG4 measurement and the within-assay variation were 0.3~3.2% and 1.9~4.5%, respectively. The analytical error was small as shown in 2.9%. Reference range of men and women was 5.6~117.2mg/dl and 4.3~94.0mg/dl, respectively, and men showed higher level than women significantly ($p < 0.05$). The median IgG4 level (247.0mg/dl) of patients with AIP showed significantly high level ($p < 0.01$) compared with each patient group of a chronic pancreatitis (45.0mg/dl), that of pancreatic cancer (59.6mg/dl) and that of the autoimmune diseases (54.5mg/dl). In discrimination between AIP and pancreatic cancer, we found excellent clinical utility showing sufficient sensibility (87.0%) and specificity (93.3%).

As a result, we think the measurement of IgG4 is useful for the diagnosis of AIP. However, more popular assay system, such as immunoturbidimetry, will be needed for IgG4 measurement to be prevalent more widely.

[Rinsho Byori 58 : 393~396, 2010]

Corresponding author: *Mitsuaki KAMEKO*, PhD, Clinical Laboratory, Nagano Municipal Hospital, Nagano 381-8551, Japan. E-mail: kameko@hospital.nagano.nagano.jp

【Key Words】 IgG4, autoimmune pancreatitis: AIP (自己免疫性膵炎), nephelometric immunoassay: NIA (免疫比濁法), reference range (基準範囲)

*^{1,2} 長野市民病院臨床検査科 (〒381-8551 長野市富竹 1333-1)

*³ 信州大学健康安全センター, *⁴ 同 医学部消化器内科 (〒390-8621 松本市旭 3-1-1)

*⁵ 株式会社医学生物学研究所診断薬事業部学術グループ (〒396-0002 伊那市大字手良沢岡 1063-103)

従来、IgG サブクラス値の測定は単純放射状免疫拡散法 (single radial immuno diffusion: SRID) や酵素免疫測定法 (enzyme immunosorbent assay: ELISA) により測定されてきたが¹⁾、測定操作が煩雑で測定意義が明確でなかったため、広く一般の検査室では普及していなかった。また、4つのIgGサブクラスのうちIgG4は血中濃度が最も少なく、アレルギー性疾患、天疱瘡、膜性腎症(免疫複合体)などの特殊な疾患で上昇することが知られていたが²⁾³⁾、臨床的意義が明確ではなかったため積極的に測定されることは無かった。

しかし、近年、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP)⁴⁾で血中IgG4濃度が特異的に上昇し、膵癌との鑑別に有用であることが報告され⁵⁾⁶⁾、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と日本膵臓学会が協力して改定した『自己免疫性膵炎臨床診断基準2006』⁷⁾⁸⁾に血清IgG4測定が血清学的診断項目として採用されてから、臨床的意義が高まり注目されることとなった。その背景には、免疫比濁法 (nephelometric immunoassay: NIA) によるIgG4測定法⁹⁾の普及が大きく関与していると考えられる。

本稿では、NIAによるIgG4測定とその測定精度、また、本測定による基準範囲とその臨床的有用性と意義について報告する。

I. 対象と方法

A. 対象および方法

基準範囲の設定には、職員86名(男39名、女47名)を用い統計処理にはMCP-STAT ver. 6 (SYSMEX)を使用した。

患者対象群として、AIP患者23名、慢性膵炎患

者13名、膵癌患者15名、自己免疫性疾患患者14名(原発性胆汁性肝硬変患者2名、慢性関節リウマチ患者10名、Sjögren症候群患者2名)を用い、それぞれのIgG4の値を測定した。また、その測定値からAIPと膵癌との鑑別能を比較するために、感度、特異度、正確度を求めた。尚、感度、特異度、正確度の算出法は以下の通りである。

$$\text{感度} = (\text{IgG4 陽性 AIP 患者数} \div \text{AIP 患者総数}) \times 100$$

$$\text{特異度} = (\text{IgG4 陰性膵癌患者数} \div \text{膵癌患者総数}) \times 100$$

$$\text{正確度} = (\text{IgG4 陽性 AIP 患者数} + \text{IgG4 陰性膵癌患者数}) \div (\text{AIP 患者総数} + \text{膵癌患者総数}) \times 100$$

B. 測定方法および試薬

IgG4測定は、Binding Site社の測定試薬を用い(発売元: MBL)、NIAを原理とする自動免疫測定装置Behring BNII(シーメンス社)を使用して測定を行った。

C. 測定精度の解析

プール血清A~Cの3濃度を用い、1日3回、6日間測定し、その測定値について枝分かれ分散分析を適用し、日間および日内変動と分析誤差をStat Flex ver.5(アーテック)を用いて解析した。

II. 結 果

A. 基準範囲の設定

NIAによるIgG4の基準範囲をパラメトリック法の最尤変換法を用いて算出した分布図をFig. 1に示した。全体の基準範囲は4.8~104.9mg/dl、男女別の基準範囲は、男性5.6~117.2mg/dl、女性4.3~94.9mg/dlとなり、例数は少ないが、男女では男性が有意差(p<0.05)に高値を示した。

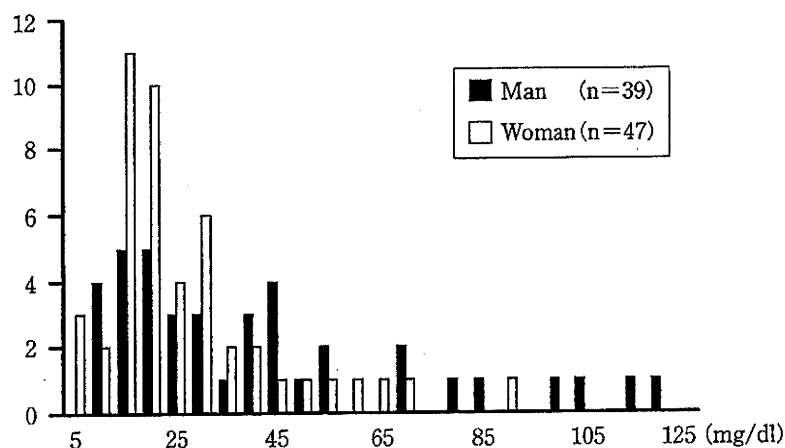


Figure 1 Distribution of IgG value in men and women.

Table 1 Between and within assay variation and analysis of a measurement error of IgG4

Pool No	Mean (mg/dl)	Between assay variation		Within assay variation		Analytical error	
		SD	CV(%)	SD	CV(%)	SD	CV(%)
Pool 1	49.7	1.6	3.2	2.2	4.5		
Pool 2	523.1	11.6	2.2	21.5	4.1	0.27	2.9
Pool 3	1147.2	9.2	0.8	21.8	1.9		

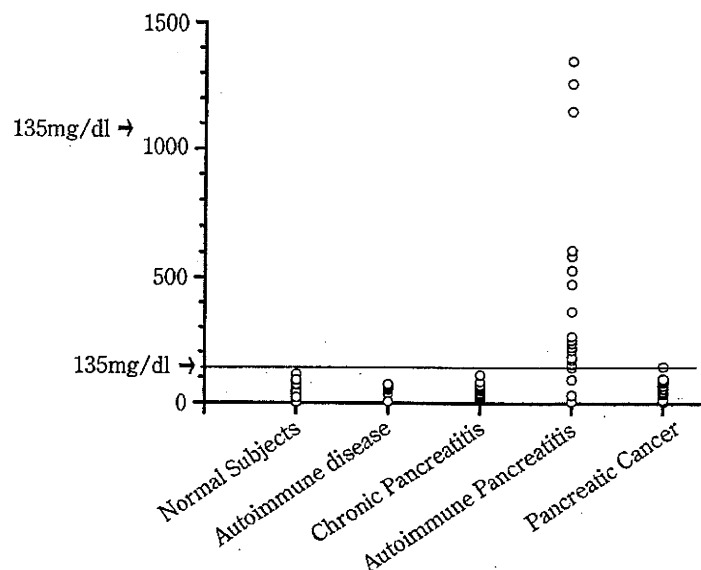


Figure 2 The scattergram of the IgG4 level by the NIA in various disease.

B. 測定精度の解析結果

Table 1 に示すように、日間変動(0.8~3.2%)に比べ日内変動(1.9~4.5%)が有意(p<0.01)に大きく、その傾向は低濃度で著明であった。しかし、分析誤差は2.9%と極めて小さく測定法としては、満足できる結果であった。

C. AIP 患者と他疾患群との比較

AIP 患者 23 名、慢性膵炎患者 13 名、膵癌患者 15 名、自己免疫性疾患患者 14 名について、IgG4 濃度分布を Fig. 2 に示した。

AIP 患者群の中央値は 247.0mg/dl、慢性膵炎患者群、膵癌患者群、自己免疫性疾患患者群では各々 45.0mg/dl、59.6mg/dl、54.5mg/dl となり、AIP が有意に(p<0.01)に高値を示した。

D. 感度、特異度および正確度

IgG4 の cut off 値を 135mg-dl に設定した場合⁵⁾、本法の測定結果から、IgG4 の感度は 87.0%(IgG4 陽性 AIP 患者数 20 名、総 AIP 患者数 23 名)、特異度は 93.3%(IgG4 陰性膵癌患者数 14 名、膵癌患者総数 15 名)、正確度は 89.5%であった。

III. 考 察

2006 年度に改定された「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」⁷⁾では IgG4 が、血液検査の項目に採用されている。診断基準を適応する際には IgG4 測定が望ましいとされているが、保険適用外である点(H22 年 4 月以降、診療報酬として 400 点が認められる)や専用機種および専用試薬を必要とする点で、院内実施が難しい測定項目である。

したがって、現状では AIP の鑑別には IgG 測定、抗核抗体(antinuclear antibody: ANA)、リウマトイド因子(rheumatoid factor: RF)測定を組み合わせることが良いとされてきた。川らの報告では¹⁰⁾、IgG4 単独での診断能は感度 86%、特異度 96%に対し、IgG+ANA の組み合わせで感度 85%、特異度 63%、IgG+ANA+RF の組み合わせで感度 91%、特異度 61%であるため、IgG4 の測定が実施出来ない場合は、これらの項目を組み合わせず測定しないと、IgG4 単独測定による診断能に及ばない。

また、蛋白電気泳動において、肝硬変患者以外で

β - γ bridgingを示す患者群があることを、信州大学病院中央検査部の臨床検技師が指摘した事が、後にAIP患者のスクリーニング検査に有用となった点から、蛋白電気泳動も有用な検査項目と考える⁶⁾。

基準範囲に関しては、健康人では、AIPの診断基準となるcut off値135mg/dl以上は認められず、110mg/dl以下に多く分布していたが、例数が少ないため、男女差についての検討も踏まえて更なる検討が必要である。

今回は検討していないが、AIP患者におけるステロイド治療前後のIgG4値を比較すると、治療後4週間で有意に低下する事が知られており、治療効果の判定に有用な項目であることが示されている¹¹⁾。

以上より、日常検査法として検査室への導入が望まれるが、現状の測定法では専用機種が必要とする点で難しいため、免疫比濁法等による自動分析装置での測定法の開発が必要と考える。

IV. ま と め

IgG4の測定はAIPの診断に有用とされるが、本測定法は保険適用外検査で特殊装置を必要とするため日常検査としての普及が遅れており、現状ではIgG、ANA、RFの同時測定を行うことで、AIPの診断能を高めている。しかし、IgG4は、H22年4月の診療報酬改定により、400点が新たに保険収載されることから、各検査室で日常検査項目となることが期待される。

文 献

1) 清水 徹, 吉住由紀子, 袋本隆史, 他. 酵素免疫測定

法によるIgGサブクラス測定の基礎検討. 臨床検査 1998; 42: 117-24.

- 2) Futei Y, Amagai M, Ishii K, et al. Predominant IgG4 subclass in autoantibodies of pvulgaris and foliaceus. J Dermatol Sci 2001; 26: 55-61.
- 3) 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～. Jpn J Clin Immunol 2009; 35: 478-83.
- 4) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561-8.
- 5) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001; 344: 732-8.
- 6) 川 茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 他. 自己免疫性膵炎とIgG4. 日本消化器病学会雑誌 2005; 102: 296-302.
- 7) 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. 膵臓 2006; 21: 395-7.
- 8) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の解説. 膵臓 2007; 22: 641-5.
- 9) 史 宇輝, 南雲治夫, 内藤 馨, 他. ネフェロメトリーによるIgGサブクラスの測定の基礎的臨床的検討. 医学と薬学 2002; 48: 115-20.
- 10) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎の血液生化学的診断. 胆と膵 2007; 28: 945-50.
- 11) 川 茂幸, 浜野英明, 海野 洋, 他. 膵管狭細型慢性膵炎における免疫学的検討—IgG4の関与を中心として—. 胆と膵 2001; 22: 603-8.