

自己免疫性膵炎の画像診断

藤永康成¹ 杉山由紀子² 川上 聡¹ 百瀬充浩¹ 上田和彦¹ 角谷眞澄¹ 浜野英明³ 川 茂幸⁴

自己免疫性膵炎は、画像診断にて典型像を呈する例については容易に診断可能である。しかしながら、非典型例に関しては、膵癌との鑑別を念頭におき、病変の画像所見を詳細に検討することが肝要であるとともに、高頻度に合併する膵外病変にも目を向ける必要がある。

自己免疫性膵炎は、慢性膵炎の特殊例として知られており、病理学的にはリンパ球浸潤、IgG4陽性形質細胞浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎を特徴とする¹⁾。この病理像はほかの慢性膵炎や膵癌とはまったく異なるものであるにもかかわらず、画像所見が膵癌と類似することがあるために、膵癌と誤診され外科的切除された例が多数報告されている^{2,3)}。また、自己免疫性膵炎はさまざまな全身臓器に膵外病変を合併する^{4,5)}。これらの病変の病理組織像は自己免疫性膵炎ときわめて類似しており、IgG4陽性形質細胞浸潤も認められることから、同様の病変と考えられている。このことを踏まえ、自己免疫性膵炎を全身疾患の一病変と捉える概念が提唱されており、IgG4関連硬化性疾患⁶⁾、全身性IgG4関連形質細胞症候群(IgG4-related plasmacytic syndrome; SIPS)⁷⁾、IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群(IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome; IgG4 MOLPS)⁸⁾などのさまざまな名称で報告されている。

2009年11月に、日本膵臓学会から自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009(ガイドライン)が発表された⁹⁾。このガイドラインは、これまでの多数の報告をもとにして、自己免疫性膵炎の概念と診断、膵外病変、鑑別診断、治療と予後についてQ&A形式で詳細に記載されている。本稿では、自己免

疫性膵炎の診断、鑑別診断および膵外病変について、主に画像診断の立場から解説するとともに、最新の知見についても触れる。

初期の自己免疫性膵炎の 画像所見に関する報告

1992年にTokiら¹⁰⁾はERCPにてびまん性に膵管が狭窄する慢性膵炎を報告した。また、1995年にYoshidaら¹¹⁾は、ERCPにて同様の所見が得られた病変でリンパ球および形質細胞浸潤がみられ、血清IgGも増加したことから、はじめて自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis)という疾患名を用いて報告した。このように、画像所見に関する初期の報告はERCP所見が中心であった。現在のガイドラインでは、自己免疫性膵炎のERCP所見について「特徴的な膵管狭細像が主膵管に認められる」(図1)と記載されている⁹⁾。

自己免疫性膵炎の特徴的CT所見

まとまったCT所見の報告は1998年が最初で、①びまん性膵腫大(sausage-like enlargement)、②膵周囲被膜様構造(capsule-like rim)、③膵分葉構造の消失、が特徴像とされた(図2)¹²⁾。びまん性

1. Fujinaga Y, Kawakami S, Momose M, Ueda K, Kadoya M: 信州大学医学部画像医学講座

2. Sugiyama Y: 長野赤十字病院放射線科

3. Hamano H: 信州大学医学部内科学第二講座

4. Kawa S: 信州大学医学部健康安全センター

図1 自己免疫性膵炎
ERCP
主膵管にはびまん性の不整狭
細像が認められる。

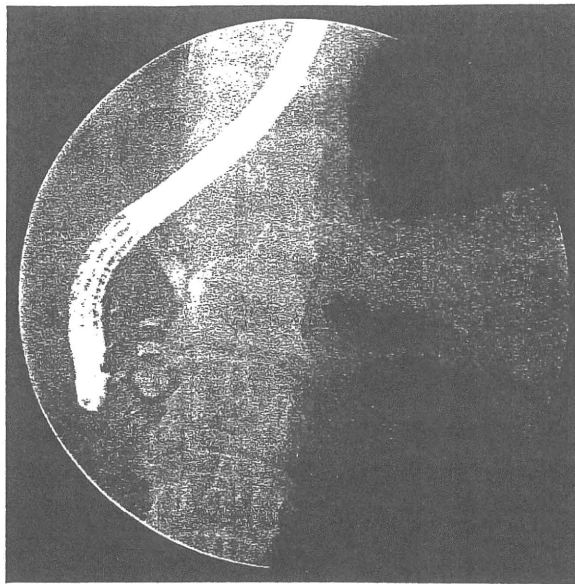
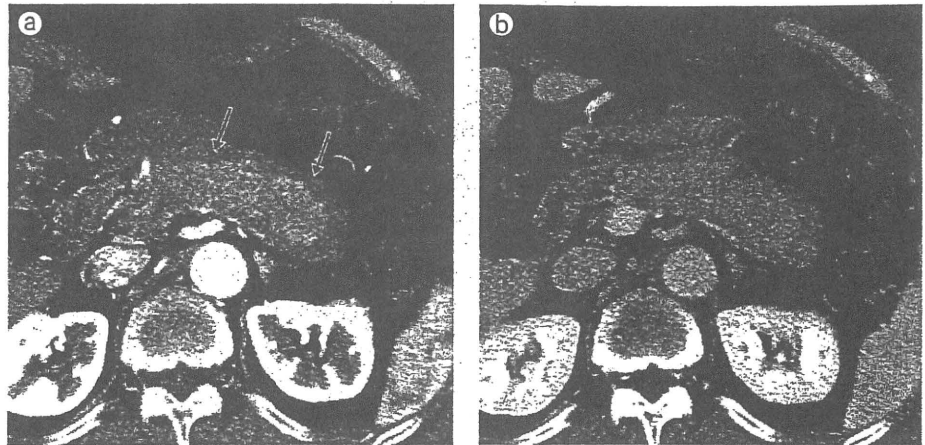


図2 自己免疫性膵炎
a : dynamic CT早期相
b : dynamic CT後期相
造影早期相で膵の辺縁に被膜に
類似した造影不良域がみられる
(↑)。被膜様構造は、造影後期
相にて徐々に濃染している。



膵腫大は、著明なリンパ球および形質細胞浸潤と線維化により生じ、造影CT早期相(膵実質相)では正常膵と比較して膵の増強効果は低下する。膵周囲被膜様構造は、膵周囲の密な線維化に相当し、造影CT早期相では濃染不良域として描出されるものの、後期相にて徐々に濃染する。これらは現在でも自己免疫性膵炎に特異的な所見とされている。

る。特徴的CT像に、Hamanoら¹³⁾が自己免疫性膵炎の診断に有用であると報告した血清IgG4*1を加味すれば、典型例の診断は容易であろう。

しかしながら、自検例でびまん性膵腫大が認められた例は半分程度で、被膜様構造に至っては3割程度であった。文献的には、びまん性膵腫大は22~95%で、膵周囲被膜様構造は16~80%で認められると報告されている^{14~16)}。

Tips & Tips

自己免疫性膵炎における膵管狭細像の定義⁹⁾

- 「特徴的な膵管狭細像」という表現はわかりにくいですが、解説には「閉塞や狭窄像と異なり、ある程度広い範囲におよび、膵管径が通常より小さく(細く)、かつ不整を伴っている膵管像」と詳細に定義されている。
- 典型例では全膵管長の1/3以上を占めるとされているが、限局性病変では狭細範囲も限局しており、膵癌との鑑別に留意する必要がある。

用語アラカルト

***1 血清IgG4**

IgG4とはIgGの4つの分画のうちの1つで、健常人では全IgG分画の数%にすぎない。Hamanoらの報告により一躍有名になったが、人体での役割は解明されていない。アレルギーの終息に関与することが知られており、自己免疫性膵炎においても直接細胞障害を起しているわけではなく、一連の免疫反応のうちのいずれかに関与しているのではないかと推測されている。

IgG4 の臨床的有用性と測定試薬の基本性能

川 茂 幸¹⁾・宮 脇 治 男²⁾
守 田 由 香²⁾・新 井 次 郎²⁾

はじめに

血清 IgG4 測定が自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別を対象に保険適応となった。後述するごとく、IgG4 は自己免疫性膵炎患者で高率、特異的に上昇する。この興味深い事実の発見の契機は、自己免疫性膵炎患者の蛋白電気泳動所見である。βグロブリンとγグロブリンのピーク間の境が不明となり、両ピークがなだらかに移行するβ-γブリッジングが、信州大学臨床検査部の検査技師さんにより確認された^{1)~3)}。

これは、fast γグロブリン分画に存在する IgA, IgM, IgG2, IgG4 などの蛋白量が増加していることを示している。自己免疫性膵炎患者の多くで認められたβ-γブリッジングは免疫沈降法により IgG4 分画が増えていることに起因することが明らかとなった (図 1)。

以後、自己免疫性膵炎や IgG4 関連疾患の IgG4 値が SRID 法 (single radial immunodiffusion), ネフェロメトリー法で測定され、診断、治療後の経過観察など臨床応用が拡大してきた²⁾⁴⁾。本論文では、自己免疫性膵炎をはじめとした IgG4 関連疾患における IgG4 測定の臨床的有用性と IgG サブクラス測定試薬「IgG サブ

クラス BS-NIA IgG4」の基礎データについて紹介する。

I. 自己免疫性膵炎と IgG4

1. 自己免疫性膵炎について

自己免疫性膵炎は高齢、男性に好発する特異な膵炎で、閉塞性黄疸、膵腫大、膵管の狭細像など膵癌と同様の臨床症状を認め、鑑別が臨床的に重要である^{5)~7)}。血中免疫グロブリンの上昇、病変組織にリンパ球・形質細胞の著明な浸潤、ステロイド治療に対して良好な反応性を示し、発症に自己免疫学的機序が想定されている³⁾⁷⁾。本症の特徴は後述するごとく、血中 IgG4 値の上昇⁴⁾と病変組織への IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤⁸⁾、多彩な膵外病変の合併である⁶⁾⁹⁾。膵外病変は全身に分布し、膵病変と同様の組織所見、IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める⁶⁾⁹⁾。自己免疫性膵炎と同様の病態が背景に存在すると考えられ、全身性疾患、『IgG4 関連疾患』が想定されるようになった。

2. 自己免疫性膵炎における IgG4 測定の意義

1) 自己免疫性膵炎と各種疾患での IgG4 値
IgG には IgG1 から IgG4 まで 4 つのサブク

1) 信州大学総合健康安全センター 2) 株式会社医学生物学研究所 診断薬事業部学術グループ

Clinical utility of IgG4 and basic evaluation of its assay system

Shigeyuki Kawa et al. Center for Health, Safety and Environmental Management

Key words : IgG4, 自己免疫性膵炎, 膵癌, IgG4 関連疾患

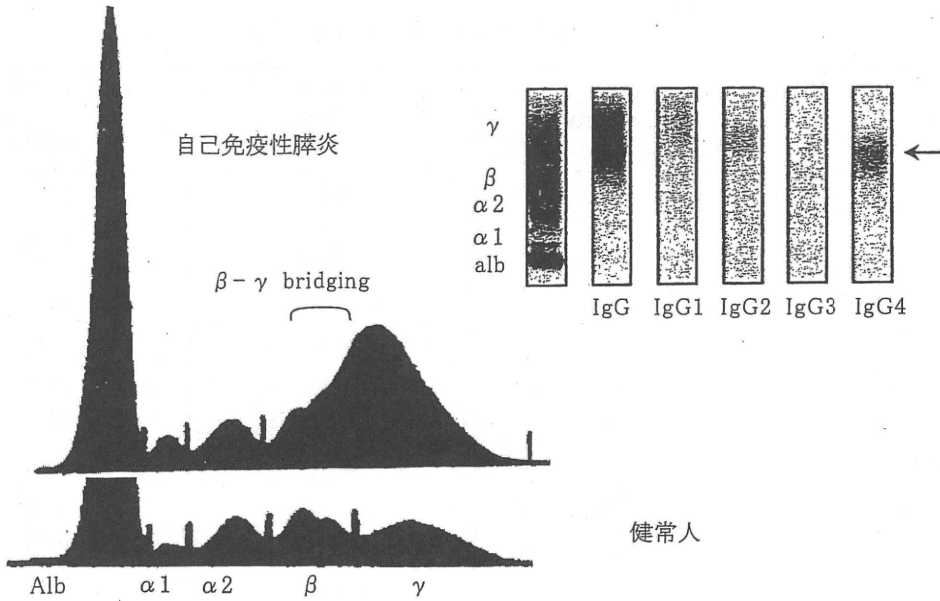


図1 自己免疫性膵炎患者の蛋白電気泳動所見

β-γ bridging を認め、免疫沈降法により IgG4 上昇に起因することが明らかとなった (文献¹⁾より引用)。

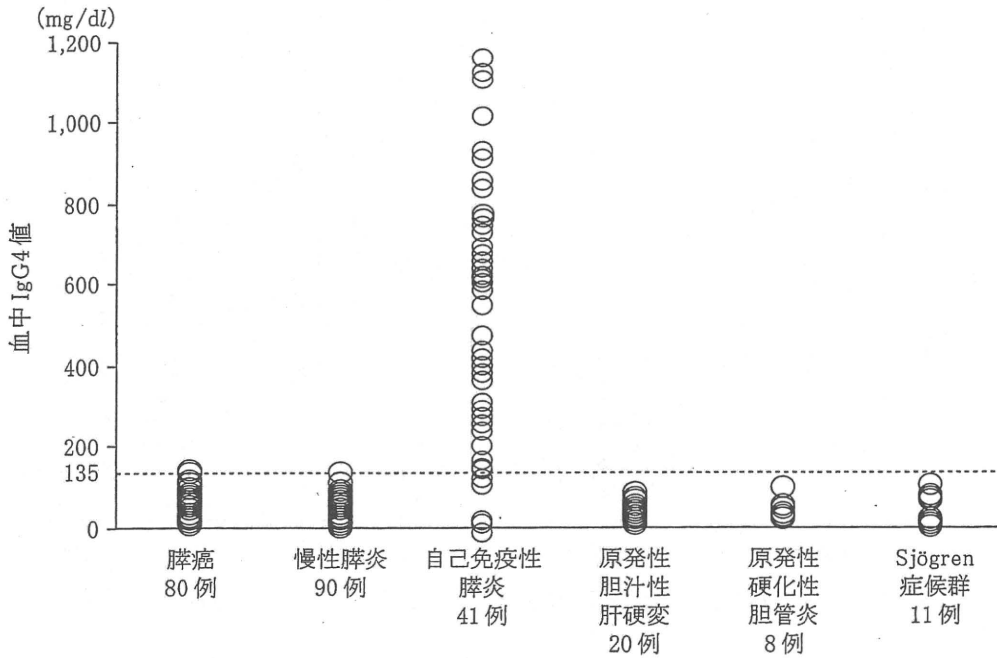


図2 自己免疫性膵炎ならびに各種疾患での血中IgG4値 (文献²⁾より引用)

ラスが存在するが、IgG4は最も量的に少ない分画で、健常人の全IgGの数%にすぎない。蛋白電気泳動所見より、自己免疫性膵炎でIgG4値の上昇が想定されたので、頻度ならびに特異

性を検討した。膵癌を対象とした receiver operating characteristic curve (ROC) analysis より cut-off 値を 135 mg/dL と設定した⁴⁾。自己免疫性膵炎の約 90% で血中 IgG4 値の上昇を認

表1 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 (リウマチ因子)	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%

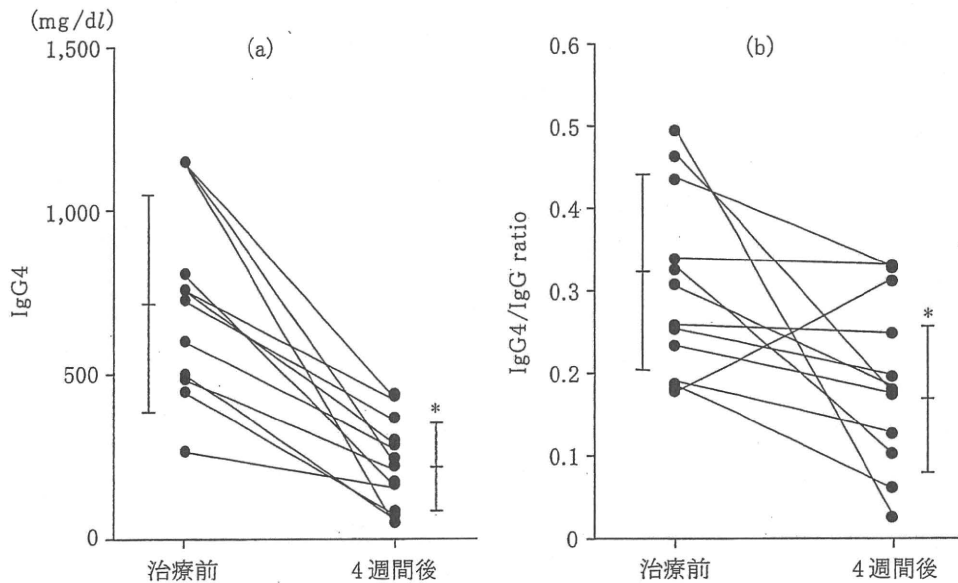


図3 ステロイド治療前後の自己免疫性膵炎患者 (a) IgG4 値, (b) IgG4/IgG (文献¹⁾より引用)

め、膵癌、慢性膵炎、他の自己免疫性疾患例ではほとんど上昇を認めなかった(図2)²⁾⁴⁾⁷⁾。このことより IgG4 は自己免疫性膵炎で高率、特異的に陽性となり、診断に有用であることが判明した。

2) 膵癌との鑑別

膵癌との鑑別能を検討すると感度 90%、特異度 98%、正診率 95% と非常に良好であった²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾。自己免疫性膵炎で上昇を認める各種血清マーカー IgG, ANA, RF と同一血清と比較しても、感度 86%、特異度 96%、正診率 91%

表2 IgG4関連疾患を構成する全身の疾患

-
- ・下垂体炎, 肥厚性硬膜炎
 - ・涙腺・唾液腺炎 (ミクリッツ病)
 - ・甲状腺炎
 - ・縦隔・肺門リンパ節腫大
 - ・間質性肺炎
 - ・自己免疫性膵炎
 - ・IgG4 heptopathy
 - ・硬化性胆管炎
 - ・後腹膜線維症
 - ・尿細管間質性腎炎
 - ・前立腺炎
 - ・血小板減少性紫斑病?
-

と最も良好であった。またこれらのマーカーと組み合わせることで感度の上昇を認めた (表1)⁵⁾⁶⁾。

3) 活動性の指標, 再燃予測

ステロイド治療前後でIgG4値は著明に低下し, また全IgGに対するIgG4の比率も優位に低下した (図3)¹⁾²⁾⁴⁾。このことよりIgG4は治療効果の評価に有用で, 疾患活動性を反映すると考えられた。しかし, ステロイド治療後にすべての症例が正常域に低下するのではなく, 多くの症例は軽度上昇ながら持続陽性を認める。また, IgG4は再燃が臨床的に明らかとなる前より上昇を認め, 再燃予測に有用である⁷⁾。

II. IgG4関連疾患

1. IgG4関連疾患とは

IgG4関連疾患は, 最近注目されてきた新しい疾患概念で, ①血中IgG4値の上昇, ②全身諸臓器に腫瘤性病変や壁肥厚性病変を認める, ③病変局所にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認める, ④ステロイド治療に良好に反応する, などの特徴的臨床所見で規定される。本病態は, 自己免疫性膵炎の膵外病変, Mikulicz病の腺外病変の検索過程でその存在が明らかになってきた⁶⁾⁹⁾¹⁰⁾。同様の概念として multifocal

idiopathic fibrosclerosis⁸⁾¹¹⁾, IgG4-related sclerosing disease¹²⁾, systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)¹³⁾, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS)¹⁴⁾, hyper-IgG4 disease¹⁵⁾などが従来提唱されてきた。これらは表2に示すように多彩な全身の疾患群で構成され, IgG4測定が診断に有用である。

2. 主なIgG4関連疾患

1) 涙腺・唾液腺炎

涙腺・唾液腺炎はミクリッツ (Mikulicz) 病に相当し, 従来シェーグレン症候群と診断されていた¹⁰⁾。シェーグレン症候群との鑑別点として, ①左右対称性の腫大で, 唾液腺炎はほとんどが顎下腺病変である, ②抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体は陰性である, ③導管上皮の破壊は軽度で, 外分泌機能障害は認めないか軽度であるなどが挙げられている⁶⁾⁹⁾¹⁶⁾。涙腺病変はMALTリンパ腫との鑑別も必要となる¹⁷⁾。

2) 間質性肺炎, 肺門・縦隔リンパ節腫大

IgG4関連呼吸器病変として間質性肺炎, 腫瘤性・結節性病変, サルコイドーシス類似気道狭窄病変, 肺門縦隔リンパ節腫大などが報告されてきた^{18)~20)}。特発性間質性肺炎, 肺腫瘍, サルコイドーシスなどが鑑別の対象となり, 多彩な病像を呈する²¹⁾。

3) 硬化性胆管炎

硬化性胆管炎は胆管造影で狭窄病変として胆管系に広範に分布する。下部胆管病変は膵頭部癌, 総胆管癌との鑑別が, 肝門部から肝内胆管病変は原発性硬化性胆管炎 (PSC) や胆管癌との鑑別が必要である⁶⁾。従来 atypical PSCとして報告されていたが, PSCとの臨床的鑑別点として, 高齢者で多い, 閉塞性黄疸例が多い, 炎症性腸疾患の合併がない, などに注目する²²⁾²³⁾。胆管造影所見による鑑別では, 下部胆管の狭窄と肝門部から肝内胆管にかけて比較的長い狭窄とその末梢胆管の単純拡張が特徴とされる⁶⁾²⁴⁾。管腔内超音波法で胆管壁は全周性に肥厚し, 胆管像が正常な部位でも肥厚所見を認めることがあり, 生検でIgG4陽性形質細胞の浸

潤を認める²⁵⁾²⁶⁾。

4) 後腹膜線維症

後腹膜線維症はCT, MRIにて尿管周囲, 大動脈周囲, 椎体近傍, 骨盤腔の軟部腫瘍, 上腸間膜動脈周囲の脂肪濃度の上昇として捉えられ, FDG-PETでFDGの強い集積を認める⁸⁾⁹⁾。尿管狭窄・閉塞により水腎症, 腎機能障害を呈することがある⁸⁾。大動脈外膜の肥厚と炎症性動脈瘤を呈する症例があり, IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm と呼称される²⁷⁾。

5) 尿細管間質性腎炎

IgG4 関連腎病変として尿細管間質性腎炎が報告されてきたが, まれに膜性腎症を呈する症例もある²⁸⁾²⁹⁾。腎機能は軽度低下から腎不全に至る例もあり, 血液所見では低補体血症を高率に認める³⁰⁾。CT, MRIでは腎皮質に多発性小結節, 球状影, 楔状影, 腎盂の腫瘤状影などを認める⁹⁾。尿細管間質に細胞浸潤, 尿細管基底膜にIgG, IgG4, 補体の顆粒状沈着を認め, 暗がりや鳥の目が並んだような bird's eye pattern を伴う線維化が特徴的である³¹⁾。

6) その他のIgG4 関連疾患

その他, 下垂体炎³²⁾, 肥厚性硬膜炎, 甲状腺炎³³⁾, 肝病変³⁴⁾, 前立腺炎³⁵⁾, 血小板減少性紫斑病³⁶⁾などがIgG4 関連疾患として報告されている³⁷⁾。

3. IgG4 の役割

IgG4 関連疾患におけるIgG4の役割は, 組織障害に直接関与しているのか, 防御的に働いているのか不明である。天疱瘡では細胞接着因子 desmoglein 3 に対するIgG4型自己抗体が棘細胞解離, 病変形成に関与していると考えられている³⁸⁾。自己免疫性膵炎, IgG4 関連尿細管間質性腎炎などで病変局所にIgG4の沈着が報告されているが³¹⁾, 対応抗原の同定にまでは至っていない。IgG4のFab arm exchangeが抗炎症作用の新たな機序として報告された³⁹⁾。IgG4は還元状態でheavy chain間のSS結合が解離し, Fab arm exchangeをきたし, 2つのFabは異なった抗原に反応するようになり, そ

の結果同一抗原をcross-linkできなくなり, 免疫複合体形成が妨げられる。一方, IgG4はFc部を介してIgG Fcに結合し, リウマトイド因子様活性を有する⁴⁰⁾。IgG4 Fc-IgG Fc結合の生理的意義は不明であるが, 免疫複合体と結合して血中より除去しやすくする, Fab arm exchangeへの前段階の反応などが考えられる。

4. 本邦のIgG4 関連疾患研究体制と今後

1) IgG4 関連疾患研究の歴史的背景

IgG4 関連疾患に関する優れた研究の多くは本邦から発信されてきたので, 代表的な業績を紹介する⁴¹⁾。1978年大垣市民病院の中野らにより自己免疫性膵炎ステロイド治療例が世界で初めて報告された⁴²⁾。1991年, 都立駒込病院の川口らにより自己免疫性膵炎の特徴的な病理所見LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) が提唱され, 全身性疾患MIFとの関連性も推察された⁴³⁾。1992年, 東京女子医科大学の土岐らにより, 自己免疫性膵炎の概念が『びまん性膵管狭細型膵炎』として提唱された⁴⁴⁾。1993年に, 福島県立医科大学の鈴木らによりIgG4高値を呈したSjögren症候群が報告された⁴⁵⁾。1995年, 東京女子医科大学の吉田, 土岐らにより自己免疫性膵炎の疾患概念が提唱された⁴⁶⁾。2000年, 京都大学の岡崎らにより自己免疫性膵炎の病態について, lactoferrin, carbonic anhydrase IIに対する自己抗体の病因的意義が報告された⁴⁷⁾。2001年に信州大学の浜野らが自己免疫性膵炎とIgG4の関連⁴⁾, 2002年にIgG4 関連疾患病変局所にIgG4陽性形質細胞の浸潤, を報告した⁸⁾。2002年に日本膵臓学会から「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年」が呈示された⁴⁸⁾。2003年メイヨークリニックの能登原(現: 倉敷中央病院)らによりLPSPと鑑別が必要な組織像, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) が提唱された⁴⁹⁾。2004年に札幌医科大学の山本らにより, ミクリッツ (Mikulicz) 病とIgG4の関連が報告された⁵⁰⁾。2006年に厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会より改訂版「自己免疫性膵炎臨床診断基準2006」が呈示さ

表 3 感度試験

測定回数 n=10	Blank N 希釈液	0.4 mg/dL 試料
平均	7.6	30.8
SD	6.04	4.02
CV (%)	79.43	13.05
Max.	14	36
Mini.	-9	24
Range	23	12
平均+2 SD	19.67	38.84
平均-2 SD	-4.47	22.76

(散乱光強度 : bit 値)

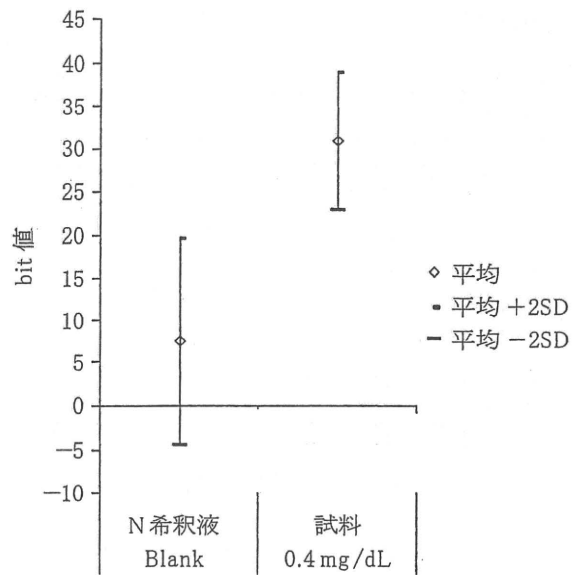


図 4 感度試験

表 4 同時再現性試験

測定回数 n=5	同時再現性			
	検体 1	検体 2	検体 3	検体 4
Mean	7.4	27.0	144.0	213.8
SD	0.37	0.73	1.87	2.77
CV (%)	4.97	2.70	1.30	1.30
Max.	8.0	27.7	146.0	218.0
Min.	7.0	26.2	142.0	211.0
Range	1.0	1.5	4.0	7.0

(mg/dL)

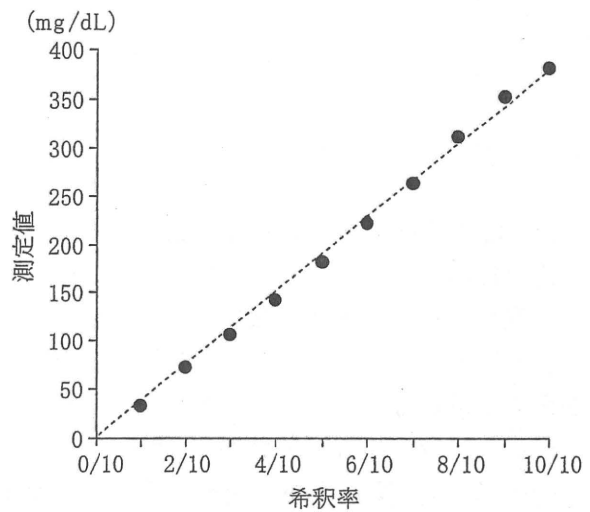


図 5 希釈直線性試験

れた⁵¹⁾。2008年、自己免疫性膵炎日韓シンポジウムの合意のもとに「自己免疫性膵炎アジアの診断基準」が提唱された⁵²⁾。2009年厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会より自己免疫性膵炎診療ガイドラインが提唱された⁶⁾。2001年以降、IgG4関連疾患に関する多くの優れた論文が報告されたが、紙面の都合で割愛せざるをえない。ただ最近の特筆すべき業績として、2010年、名古屋大学の洪、愛知県がんセンターの水野らによりステロイド治療後に自己免疫性膵炎組織の膵腺房細胞が再生することが組織学的に証明された⁵³⁾。

2) 研究組織ならびに今後の展望

現在、厚生労働省の4つの研究班が全国の拠点大学の医学部・大学病院を中心に組織され、全国の研究者が協力してIgG4関連疾患に関する研究が進められている。

①「難治性膵疾患に関する調査研究」

研究代表者：東北大学 下瀬川 徹

②「IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」

研究代表者：関西医科大学 岡崎和一

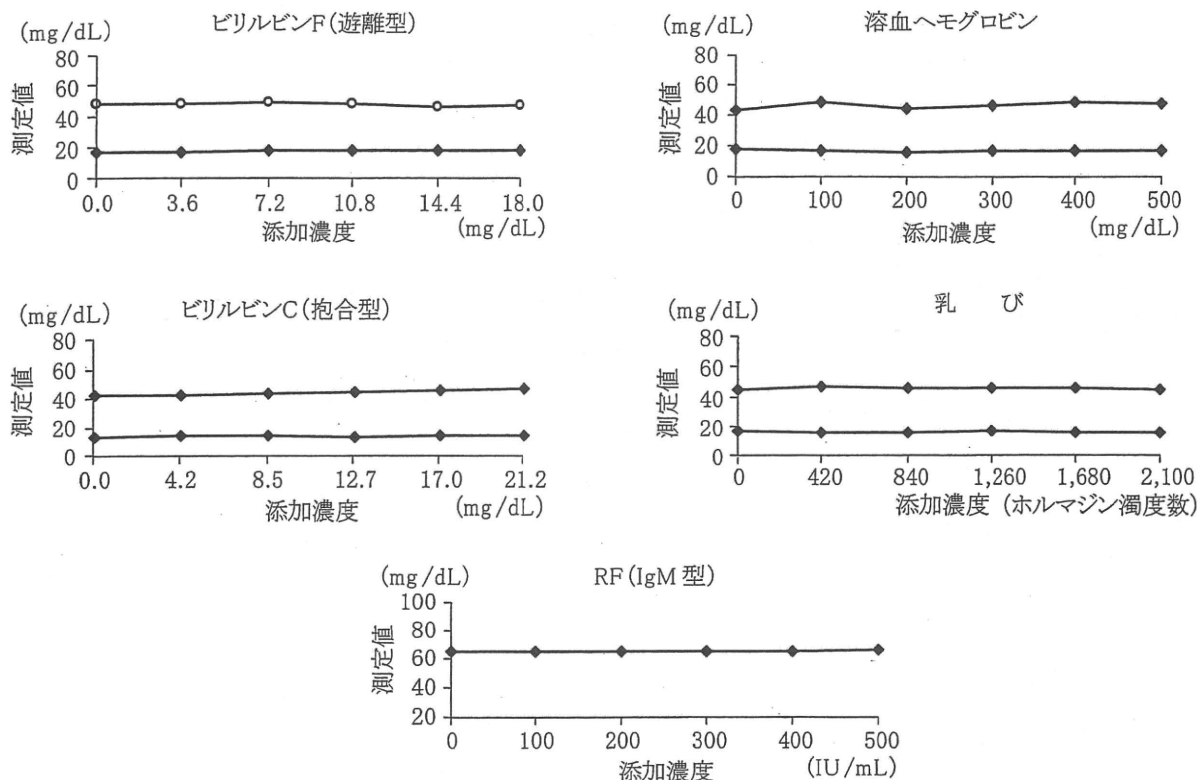


図 6 共存物質の影響

③「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」

研究代表者: 金沢医科大学 梅原久範

④「ミクリッツ病および IgG4 関連疾患の診断および治療方法の更なる推進に関する研究」

研究代表者: 札幌医科大学 苗代康可

今後は IgG4 関連疾患の病態の解明と疾患概念の確立, これを基に IgG4 関連疾患全般に対する IgG4 測定の保険適応が認められ, さらなる診療体制の充実が望まれる。

III. IgG4 の測定試薬

現在唯一市販されている IgG サブクラス測定試薬「IgG サブクラス BS-NIA IgG4」(製造元: THE BINDING SITE LTD./英国, 製造発売元: MBL 株式会社医学生物学研究所) の試薬検討を行った。

本試薬は IgG1 から IgG4 までのサブクラス測定試薬シリーズのひとつであり, ネフェロメトリー法 (NIA 法: Nephelometric Immuno

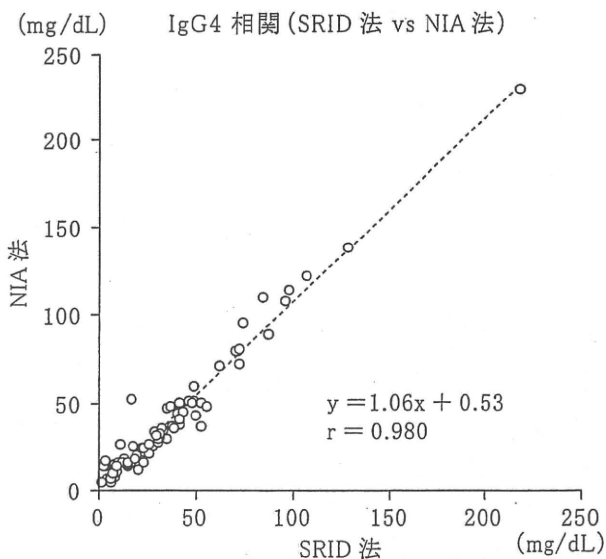


図 7 相関試験

Assay) を原理とし, ネフェロメーター (SIEMENS BN II) を用いて測定する。

基礎性能試験の結果を以下に示した。

1. 感度試験

ブランク (N 希釈液) と低濃度試料 (スタンダード最低濃度と同レベルの 0.4 mg/dL) を多重測定し、算出される散乱光強度 (bit 値) の平均値、標準偏差 (SD) および変動係数 (CV) を求めた。

この結果、ブランクの bit 値の平均+2 SD と低濃度試料の平均-2 SD に重なりがないことから、本試薬の感度はスタンダード No.1 の濃度レベル (0.4 mg/dL) を満たしていると判断した。(表 3, 図 4)

2. 希釈直線性試験

IgG4 高濃度の血清を PBS で 10 段階希釈し、BN II の 20 倍希釈パラメータで測定を行ったところ、380 mg/dL までの良好な直線性が得られた。(図 5) BN II による本試薬の測定では 20 倍希釈測定を基準としており、この測定でレンジオーバーすると自動的に希釈再検する機能が備わっていることから、理論上 3,040,000 mg/dL までを測定範囲 (160,000 倍希釈測定の場合) とすることができる。

3. 同時再現性試験

各濃度の血清検体をそれぞれ 5 重測定し、標準偏差 (SD) および変動係数 (CV) を求めた。

その結果、CV は 1.30~4.97 (%) と良好であった (表 4)。

4. 共存物質の影響

血清 2 例 (RF は 1 例のみ) を用い、各共存物質の測定値に与える影響について確認した。検討には干渉チェック・A プラスと干渉チェック・RF (いずれもシスメックス株式会社) を使用した。

その結果、遊離型ビリルビンは 18.0 mg/dL、抱合型ビリルビンは 21.2 mg/dL、溶血ヘモグロビンは 500 mg/dL、乳びは 2,100 ホルマジン濁度数、リウマトイド因子 (IgM 型 RF) は 500 IU/mL まで、測定値に影響は認められなかった (図 6)。

5. 相関試験

患者血清および健常者血清 82 例を本試薬 (NIA 法) と SRID 法によりそれぞれ測定し、

相関を確認した。

その結果、相関係数 (r) 0.980, 回帰式 $1.06x + 0.53$ と良好な相関性を示した (図 7)。

以上のように、本試薬は十分な基礎的性能を有し、精度良く IgG4 を測定することができると考えられた。

結 語

IgG4 は消化器病学会、膵臓学会、臨床検査医学会からの自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断としての学会要望により、2010 年 4 月に保険点数が認められるようになった。IgG4 測定は自己免疫性膵炎をはじめとする IgG4 関連疾患においても臨床的有用性が認められてきた。

現在、ネフェロメトリー法による IgG4 測定試薬のみが認可されているが、広く簡便に測定できるように他の原理の試薬が開発され、IgG4 関連疾患全般にわたり、保険点数が認められるようになることが望まれる。

文 献

- 1) 川 茂幸, 浜野英明, 海野 洋 他: 膵管狭細型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 22: 603-608, 2001.
- 2) 川 茂幸: 自己免疫性膵炎と IgG4. 日消誌 102: 296-302, 2005.
- 3) 川 茂幸: 自己免疫性膵炎の免疫異常. 日消誌 105: 494-501, 2008.
- 4) 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.
- 5) 川 茂幸, 藤永康成, 入澤篤志 他: 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) 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.
- 7) Kawa S, Hamano H: Clinical features of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 42(Suppl) 18: 9-14, 2007.
- 8) Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 359: 1403-1404, 2002.
- 9) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S et al: Character-

- istic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2009
- 10) 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可 他: ミクリッツ病と全身性 IgG4 関連疾患. *Jpn J Clin Immunol* 31 : 1-8, 2008.
 - 11) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y et al : Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 52 : 683-687, 2003.
 - 12) Kamisawa T, Okamoto A : Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41 : 613-625, 2006.
 - 13) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M et al : A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 16 : 335-340, 2006.
 - 14) Masaki Y, Dong L, Kurose N 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* 2008
 - 15) Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C et al : Hyper-IgG4 disease : report and characterisation of a new disease. *BMC Med* 4 : 23, 2006.
 - 16) 森山雅文, 大山順子, 中村誠司 他: ミクリッツ病/IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群の唾液腺病変における相違点 (川 茂幸, 川野充弘編). IgG4 関連疾患への誘い, pp111-116, 前田書店, 金沢, 2010.
 - 17) 安積 淳: 眼科領域の IgG4 関連疾患をふりかえって (川 茂幸, 川野充弘編). IgG4 関連疾患への誘い, pp135-139, 前田書店, 金沢, 2010.
 - 18) Taniguchi T, Ko M, Seko S et al : Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 53 : 770 ; author reply 770-771, 2004.
 - 19) Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y et al : High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Int Med J* 36 : 58-61, 2006.
 - 20) Saegusa H, Momose M, Kawa S et al : Hilar and pancreatic gallium-67 accumulation is characteristic feature of autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 27 : 20-25, 2003.
 - 21) Inoue D, Zen Y, Abo H et al : Immunoglobulin G4-related lung disease : CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 251 : 260-270, 2009.
 - 22) Nakazawa T, Ohara H, Yamada T et al : Atypical primary sclerosing cholangitis cases associated with unusual pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 48 : 625-630, 2001.
 - 23) Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al : Clinical differences between primary sclerosing cholangitis and sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 30 : 20-25, 2005.
 - 24) Nakazawa T, Ohara H, Sano H et al : Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 32 : 229, 2006.
 - 25) 長谷部修, 新倉則和, 今井康晴 他: 自己免疫性膵炎の画像診断 IDUS でみた胆管病変. *消化器画像* 4 : 41-48, 2002.
 - 26) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H et al : Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44 : 1147-1155, 2009.
 - 27) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A et al : A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 49 : 1264-1271 ; discussion 1271, 2009.
 - 28) Takeda S, Haratake J, Kasai T et al : IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 19 : 474-476, 2004.
 - 29) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T et al : Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 43 : e18-25, 2004.
 - 30) 佐伯敬子, 伊藤朋之, 山崎 肇 他: IgG4 関連腎症の臨床. (川 茂幸, 川野充弘編). IgG4 関連疾患への誘い, pp79-83, 前田書店, 金沢, 2010.
 - 31) 山口 裕, 川野充弘, 山中宣昭 他: IgG4 関連腎症の病理学的研究. (川 茂幸, 川野充弘編). IgG4 関連疾患への誘い, pp85-92, 前田書店, 金沢, 2010.
 - 32) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I et al : Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease : an emerging clinical entity. *Endocr J* 56 : 1033-1041, 2009.
 - 33) Komatsu K, Hamano H, Ochi Y et al : High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 50 : 1052-1057, 2005.
 - 34) 梅村武司, 浜野英明, 一条哲也 他: IgG4 関連自己免疫性肝炎. *肝胆膵* 59 : 93-99, 2009.
 - 35) Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y et al : IgG4-

- associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Int Med* 45 : 897-901, 2006.
- 36) Nakamura A, Funatomi H, Katagiri A et al : A case of autoimmune pancreatitis complicated with immune thrombocytopenia during maintenance therapy with prednisolone. *Dig Dis Sci* 48 : 1968-1971, 2003.
- 37) 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—, pp142-145, 診断と治療社, 東京, 2009.
- 38) Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN et al : The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). *N Engl J Med* 320 : 1463-1469, 1989.
- 39) 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.
- 40) Kawa S, Kitahara K, Hamano H et al : A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS One* 3 : e1637, 2008.
- 41) 川 茂幸 : 自己免疫性膵炎を中心としたIgG4研究の流れ(川 茂幸, 川野充弘他). IgG4関連疾患への誘い, pp29-34, 前田書店, 金沢, 2010.
- 42) Nakano S, Takeda I, Kitamura K et al : Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Digestive Disease* 23 : 75-79, 1978.
- 43) 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.
- 44) Toki F, Kozu T, Oi I et al : An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP—A report of four cases. *Endoscopy* 24 : 640, 1992.
- 45) 鈴木修三, 木田さとみ, 大平葉子 他 : リンパ節腫脹と高IgG4血症を合併したSjögren症候群の1例. *リウマチ* 33 : 249-254, 1993.
- 46) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T et al : Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40 : 1561-1568, 1995.
- 47) 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.
- 48) 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, 2002.
- 49) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al : Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration : clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27 : 1119-1127, 2003.
- 50) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C et al : Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33 : 432-433, 2004.
- 51) 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.
- 52) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K et al : Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis : consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 43 : 403-408, 2008.
- 53) Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y et al : Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 138 : 1988-1996, 2010.

* * *

IgG, IgG4の治療前後および再燃時の変化・関連性

浜野英明* 新倉則和* 高山真理*
尾崎弥生* 児玉亮* 張淑美*
丸山雅史* 伊藤哲也* 田中榮司*
川茂幸**

索引用語：IgG, IgG4, 免疫複合体, 可溶性IL-2受容体, 補体C4

1 はじめに

自己免疫性膵炎 Autoimmune pancreatitis (AIP) を含めた IgG4 関連 (硬化性) 疾患は寛解と再燃を繰り返す。筆者らの施設では全体の 30% 程度で再燃を認めている¹⁾。

しかし、1) 期間を問わず、今後再燃する可能性がある症例か否か、2) 近い時期に再燃が起きることを予期することは可能か、の 2 点に関してはいまだ明らかにはなっていない。

2 自己免疫性膵炎に関連する血液検査データの異常

AIP で高頻度に認められる血液検査データの異常は、各種自己抗体を除くと以下の通りである。(各種自己抗体については本誌別論文を参照)

①総蛋白(TP)の上昇、②膠質反応(ZTT, TTT)の上昇、③IgG上昇、④IgE上昇、⑤β2-マイクログロブリン(β2MG)の上昇、⑥好酸球数上昇、⑦可溶性IL-2受容体(sIL2r)の上昇、⑧IgG4上昇²⁾、⑨免疫複合体(モノクローナルリウマチ因子法) IC-mRFの上昇²⁾、⑩補体C4の低下³⁾。

このうち、通常の医療機関で日常的に検査されているのは①と⑥であろう。総蛋白の基準値は施設によって異なるが、基準値を少し超えた 8.5 g/dl 程度の上昇であればその解釈は難しい。また血算で白血球分画もしくは血液像を追加した場合はその好酸球比率に注目すると、AIP 患者全体では 30~50% で好酸球比率の上昇を認める。

②の膠質反応は血清に蛋白変性試薬を加えて混濁や沈殿の生成状態を測定するもので、

Hideaki HAMANO *et al* : Change and relevance of the value of IgG and IgG4, before and after treatment, and at relapse

*信州大学医学部消化器内科 [〒390-8621 松本市旭 3-1-1]

**信州大学健康安全センター

多数の膠質反応が知られている。現在もなお利用されているのがZTT（硫酸亜鉛混濁試験, zine sulfate turbidity test）とTTT（チモール混濁試験, thymol turbidity test）である。膠質反応は主として血清アルブミンの減少と γ -グロブリンの増加を反映しており、特にZTTでは混濁は主にIgMとIgGによるもので、IgAには関係しないこと、TTTではIgMが特に混濁促進に強く関与することが知られている。したがってZTT優位の膠質反応上昇を認めた場合は直接③のIgGを測定する必然性がある。最近膠質反応が測定されることは少なくなっているが、多くの医療機関では総蛋白やアルブミンと同じように一般的な生化学検査項目で、同日結果が判明することが多いことから、IgGの前に、まずは膠質反応をオーダーすることが有用であろう。

④のIgEは即時型アレルギーにおけるヒスタミン遊離と関連するが、好酸球増多と同程度にAIP関連全体の30～50%の症例でIgE上昇を認める。AIPの可能性がある場合は一度は測定することが望ましい。

⑤の β 2MGは低分子蛋白であり、糸球体で一旦濾過されるが、近位尿細管で99%が再吸収される。したがって糸球体濾過値(GFR)が低下すると血中 β 2MG値は上昇し、近位尿細管障害により尿中 β 2MG値が上昇する。一方、悪性腫瘍や自己免疫性疾患、肝疾患などでは β 2MG過剰産生による血中 β 2MG値の上昇を認めることがある。AIPでも血中 β 2MGの上昇を高頻度に認める。

IL-2（インターロイキン-2）受容体はp70（ β 鎖）とTac抗原（ α 鎖）の2種類のサブユニットからなる蛋白である。p70は休止期のリンパ球にも発現しているが、Tac抗原はリンパ球活性化の後に認められることから生体

の免疫機構活性化の指標となりうる。またTリンパ球活性化状態ではTac抗原が末梢血中に可溶性の形で存在するしており、それが⑦の可溶性IL-2レセプター（sIL-2r）である。血中sIL-2rの上昇は造血器悪性腫瘍、レトロウイルス感染症、リウマチ、膠原病など免疫系の様々な病的状態で認められ、これらの疾患の病勢を反映する指標として有用であると考えられているが、同様にAIPでも高率にsIL-2r上昇を認め、疾患活動性を反映していると考えられる。

AIPのIgG4上昇は施設によってその陽性率に幅があるが、当施設では約90%の症例でAIP上昇を認めている²⁾。残りの10%のうち約半数では病理組織でIgG4陽性形質細胞が多数浸潤をしている所見を認め⁴⁾、全体の約5%では血清IgG4も高値でなく、病理組織でもIgG4陽性形質細胞の多数浸潤を認めない症例である。このIgG4陰性例はAIPの病態として何を反映しているかは不明である。

免疫複合体は従来C1q法など補体結合性を利用した方法で測定されていた。一方IgGサブクラスの中でIgG4は補体C1qとの結合性がないという特徴がある。そのため、補体結合性を利用した従来の免疫複合体の測定法ではIgG4クラスの免疫複合体は検出できなかった。それに対し、リウマチ因子が免疫複合体を形成したIgGに対して結合能力を有することから、IgG型モノクローナルリウマチ因子法(mRF法)はIgG4クラスの免疫複合体も検出しうる²⁾。したがって本疾患はmRF法により免疫複合体を測定する必要がある。AIPでは約60%でIC-mRFの上昇を認める。特に疾患活動性が高い方がIC-mRFも高値のことが多い。

AIPでは補体低値例を30～40%に認める。しかしIgG4には前述のように補体結合性は

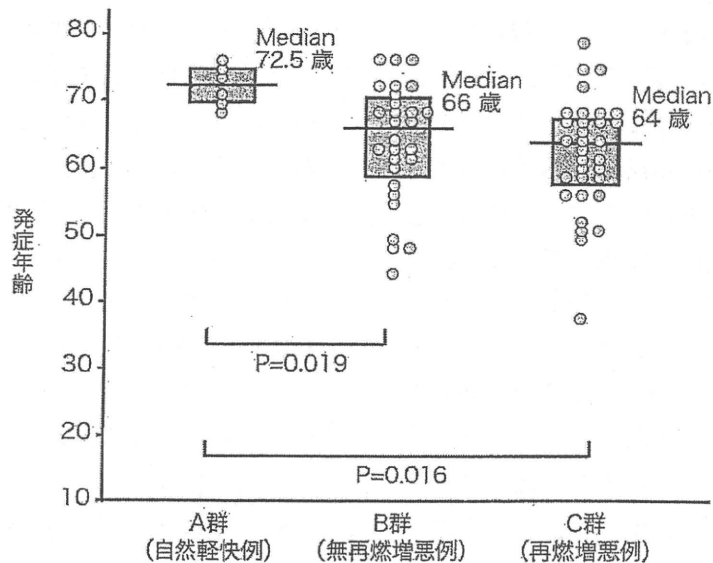


図1 自己免疫性膵炎患者の発症年齢の比較
A群ではB群やC群に比べて有意に高齢である。

ない。筆者らの検討では、従来のmRF法による免疫複合体とは別にC1q法による免疫複合体が高値となる例もAIP全体の60%程度に認めている。またC1q法による免疫複合体高値例では正常例に比べて補体C4が有意に低く、IgGサブクラスではIgG4では有意差を認めなかったが、IgG1が有意に高値であった³⁾。補体C3では有意差を認めなかった。一方、mRF法による免疫複合体高値例では正常例に比べてIgGサブクラスではIgG4のみが有意差を認め、前者が後者に比べて明らかにIgG4値が高かった。補体C3、C4はいずれも有意差を認めなかった。これらの解釈にはまだ結論がでていない。推論であるが、AIPには補体C4が活動期に低下を認める例と認めない例の2群に分けられる可能性があり、前者では補体C4値が疾患活動性の指標になりうるといえる。さらに推測すれば前者ではIgG4のみならず、IgG1も高値であることが予測される。

3 将来再燃する可能性がある自己免疫性膵炎かどうかを見極める

AIPで再燃する時期はさまざまである。ステロイドの減量が疾患活動性に比べて速すぎると、初発から数カ月後の漸減中に再燃を認めることもあるし、初発より10年以上経過してから再燃を認めた例も経験しているが、再燃する時期は初発から2～5年の期間が多い印象である¹⁾。

臨床的に重要なことは、最初にAIPと診断した際に、その症例が時期に関係なく将来再燃する可能性があるか否かをどこまで見極めることができるかである。それができれば、再燃する可能性が高い群(再燃ハイリスク群)と低い群(再燃ローリスク群)に分け、それぞれフォローする方法を変えることも可能である。

4 AIP 66症例の後ろ向き検討

2年以上の経過を詳細に追えたAIP症例66

表 AIP 有黄疸率の比較

	黄疸あり	黄疸なし	有黄疸率
A群 (自然軽快例)	1例	5例	16.7%
B群 (無再燃増悪例)	23例	5例	82.1%
C群 (再燃増悪例)	29例	3例	90.6%

$P=0.0047$

$P=0.0006$

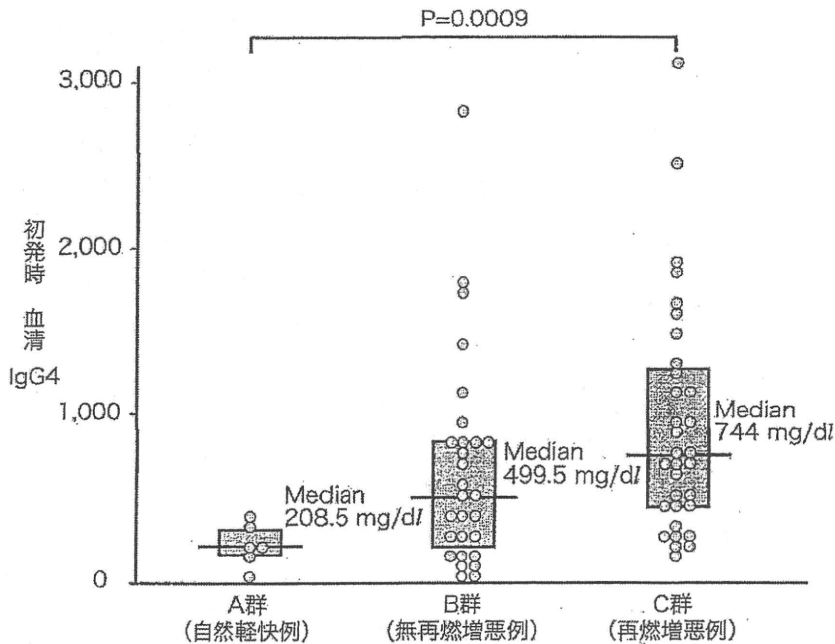


図2 自己免疫性膵炎患者の初発時血清IgG4値の比較
C群はA群より血清IgG4が有意に高値である。

例を、ステロイド治療をしないで自然軽快した6例(A群：自然軽快例)，ステロイド治療をしたが再燃増悪を認めなかった28例(B群：無再燃増悪例)，ステロイド治療開始後に再燃あるいはステロイド無治療で増悪した32例(C群：再燃増悪例)に分けて，臨床像(発症年齢，黄疸の有無)と疾患活動性マーカー(IgG4, IC-mRF, sIL2r, C4)について検討した。

1. 発症年齢

発症年齢の中央値はA群，B群，C群でそれぞれ72.5歳，66歳，64歳であり，A群(自

然軽快例)ではB群(無再燃増悪例)やC群(再燃増悪例)に比べて有意に高齢であった($p=0.019$, $p=0.016$) (図1)。性別についても検討したが，3群で有意差は認めなかった。

2. 黄疸の有無

発症時の黄疸の有無を検討した(表)。

B群とC群ではA群に比べて有意に黄疸を高頻度に認めた($p=0.0047$, $p=0.0006$)。

3. IgG4

発症時の血清IgG4値の中央値はA群，B群，C群でそれぞれ208.5 mg/dl, 499.5 mg/dl,

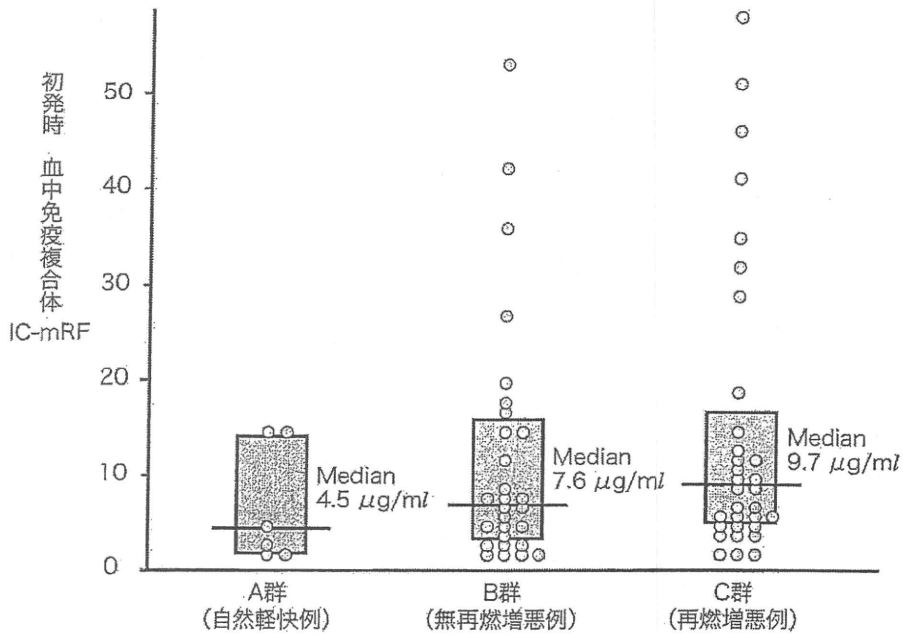


図3 自己免疫性肝炎患者の初発時血中免疫複合体値 (IC-mRF) の比較
3群間で有意差は認めない。

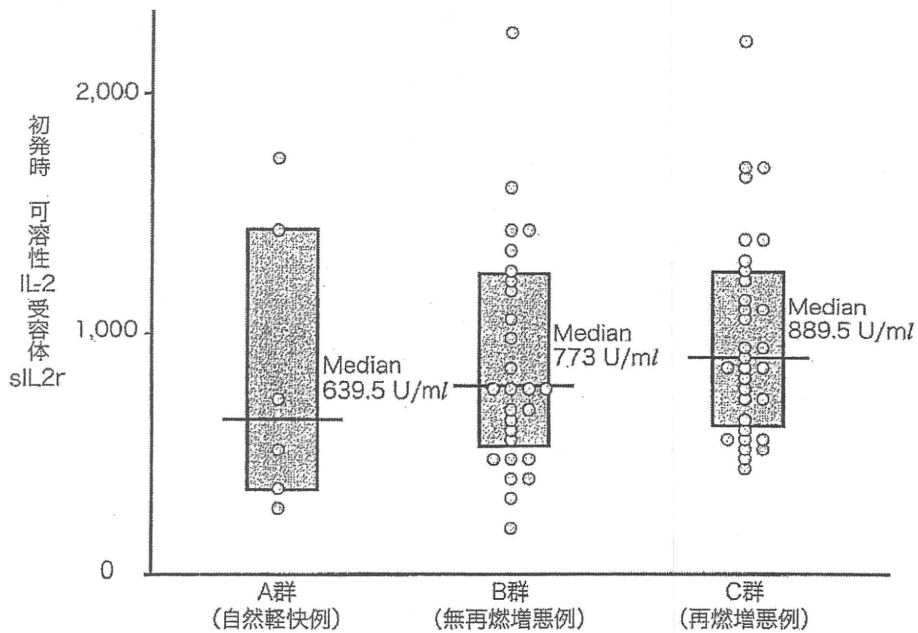


図4 自己免疫性肝炎患者の初発時可溶性IL-2受容体値 (sIL2r) の比較
3群間で有意差は認めない。

dl, 744 mg/dlであり, C群はA群より血清IgG4が有意に高値であった($p=0.0009$). また有意差はなかったが, B群はA群より, C

群はB群より高値である傾向を認めた(図2).

4. IC-mRF (免疫複合体-mRF法)

発症時のmRF法により免疫複合体の中央

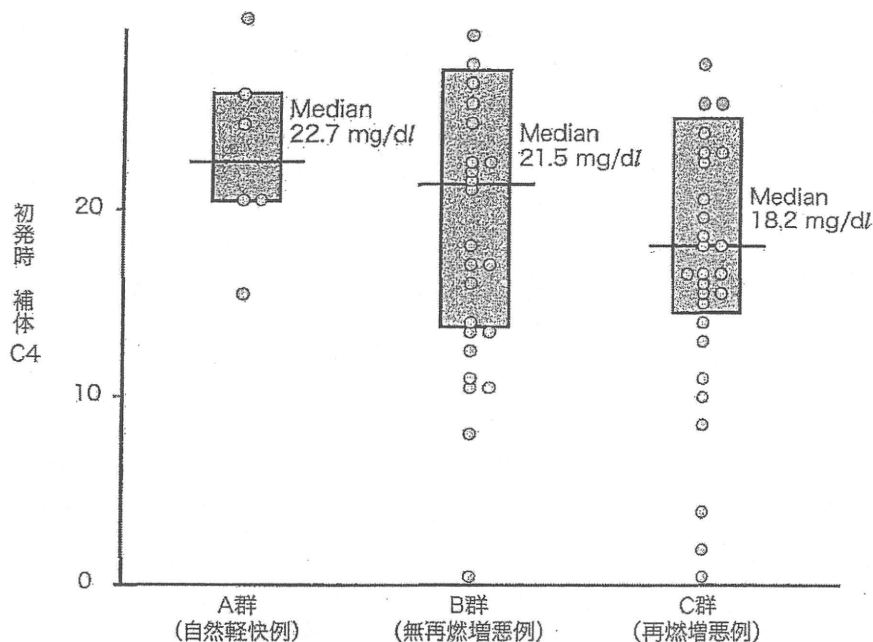


図5 自己免疫性膵炎患者の初発時補体C4値の比較
3群間で有意差は認めない。

値はA群, B群, C群でそれぞれ4.5 $\mu\text{g/ml}$, 7.6 $\mu\text{g/ml}$, 9.7 $\mu\text{g/ml}$ であり, 有意差はなかったが, B群はA群より, C群はB群より高値である傾向を認めた(図3)。

5. sIL2r (可溶性IL-2受容体)

発症時の可溶性IL-2受容体の中央値はA群, B群, C群でそれぞれ639.5 U/ml, 733 U/ml, 889.5 U/mlであり, 有意差はなかったが, B群はA群より, C群はB群より高値である傾向を認めた(図4)。

6. 補体C4

発症時の補体C4の中央値はA群, B群, C群でそれぞれ22.7 mg/dl, 21.5 mg/dl, 18.2 mg/dlであり, 有意差はなかったが, B群はA群より, C群はB群より高値である傾向を認めた(図5)。

7. 血清IgG4から推測される再燃増悪率

B群(無再燃増悪例) 28例とC群(再燃増悪例) 32例をあわせた計60例から得られた

ROC曲線における発症時血清IgG4値のカットオフ値は726 mg/dlであり, IgG4が726 mg/dlより高値の場合, 再燃増悪率は63%と高率であった。また以上の検討から疾患活動性マーカーとしてIgG4が最も有用であると考えられた。

5 近い時期の再燃を予測できるか

数カ月から半年後にAIPに再燃するか否かは担当医や患者さんの最も気になることである。び慢性AIPや膵頭部に限局したAIPの再燃の予測には胆道系酵素上昇が現実的である。IgG4は保険収載されていないこともあり, 定期的に測定することは現実的には困難である。IgGを定期的に測定している施設は多いと思われるが, まずはIgGが再上昇してきた際には再燃の可能性が高いと考え, 画像的な検討に入ることが現時点では一般的と思われる。前述のようにIC-mRFやsIL2rの急

上昇, C4の低下も数カ月から半年後の再燃を予測する指標と思われる。しかし, AIPは再燃と寛解を繰り返す疾患である。たとえ一時的に上記のような血液検査データの増悪を認めても, その後ステロイド治療の再開や増量をするこなしにデータが軽快する例も多く, 本当にステロイド治療の再開や増量に踏み切るべきか否かは判断に迷うことも多い。

6 おわりに

典型的なAIPではなく, 膵胆道病変を認めないIgG4関連硬化性疾患も多い。AIPを含めたIgG4関連硬化性疾患は時間的かつ空間的に多発する全身性炎症性疾患であるという理解の上で本疾患を診ていくことが必要である⁵⁾。

文 献

- 1) Takayama M, Hamano H, Ochi Y et al : Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 99 : 932-937, 2004
- 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) Muraki T, Hamano H, Ochi Y et al : Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 32 : 16-21, 2006
- 4) Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359 : 1403-1404, 2002
- 5) Hamano H, Arakura N, Muraki T et al : Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 41 : 1197-1205, 2006

* * *

4

自己免疫性膵炎を中心とした IgG4 研究の流れ

川 茂幸 信州大学 健康安全センター

はじめに

自己免疫性膵炎の研究が世界中で盛んになり、連日の如く international journal に論文が発表されている。しかし本疾患が広く臨床医の関心を集めるようになってから、未だ 20 年程度であり、まだまだ未知なる研究対象である。驚くべきことに、本疾患に関する重要な報告は、ほとんど本邦から発信されてきた。また 2001 年にわれわれが自己免疫性膵炎と IgG4 との関連について報告して以後、膵病変にとどまらず、IgG4 を中心とした全身性疾患への研究へと発展してきている。本稿ではこれまでの自己免疫性膵炎研究の流れを IgG4 研究との関連から概説する。

1. 自己免疫性膵炎とは

自己免疫性膵炎とは発症に自己免疫学的機序が推定される膵炎である。臨床症状が膵癌と類似し、両者の鑑別が重要である。表 1 に臨床像の特徴を示すが、これらの詳細な病態が本邦を中心に解明されてきた。

2. 自己免疫性膵炎と考えられる最初の報告例

最初の自己免疫性膵炎例は 1961 年、フランスの Sarles らにより報告された¹⁾。

自己免疫学的機序が推定される慢性膵炎 10 例を報告したが、これら全ての症例が現在考えられている自己免疫性膵炎に相当するとは考えにくく、多様な病態を包括していたと考えられる。数例で高 γ グロブリン血症、膵病変局所の炎症細胞浸潤が確認されているが、男女比が同じで、るい瘦による死亡例が多かったとも記載

表 1 自己免疫性膵炎に特徴的な臨床像

1. 高齢者、男性に好発する。
2. 閉塞性黄疸で発症することが多く、通常の膵炎のような強度の腹痛を呈することは少ない。
3. ビリルビン、胆道系酵素の上昇を認めることが多い。
4. IgG、IgG4 が高率に上昇し、特に IgG4 は診断ならびに活動性評価に有用である。
5. 腹部超音波、CT、MRI など各種画像検査で膵腫大を認める。
6. 膵管不整狭細像と膵内胆管の狭窄を認める。
7. 病変局所にガリウムや FDG の集積を認める。
8. 膵病変局所に著明なリンパ球形質細胞浸潤、線維化、閉塞性静脈炎、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める。
9. ステロイド治療が奏功し、臨床症状、血液検査所見、画像所見が改善する。
10. 再燃を繰り返すことにより膵石灰化を来すことがある。
11. 涙腺・唾液腺炎、下垂体炎、甲状腺機能低下症、肺門リンパ節腫大、間質性肺炎、硬化性胆管炎、尿細管間質性腎炎、後腹膜線維症、前立腺炎などの膵外病変の合併を認めることがある。