

cloning and characterization of complementary DNA. Science. 1989; 245(4922): 1066-73.

6. Ko SB, Shcheynikov N, Choi JY, Luo X, Ishibashi K, Thomas PJ, Kim JY, Kim KH, Lee MG, Naruse S, Muallem S. A molecular mechanism for aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport in cystic fibrosis. EMBO J. 2002; 21(21): 5662-72.

7. Bonner-Weir S, Toschi E, Inada A, Reitz P, Fonseca SY, Aye T, Sharma A. The pancreatic ductal epithelium serves as a potential pool of progenitor cells. Pediatr Diabetes. 2004;5 Suppl 2:16-22.

8. Oshima Y, Suzuki A, Kawashimo K, Ishikawa M, Ohkohchi N, Taniguchi H. Isolation of mouse pancreatic ductal progenitor cells expressing CD133 and c-Met by flow cytometric cell sorting. Gastroenterology. 2007; 132(2): 720-32.

G.健康危険情報
なし

H.研究発表

1.雑誌

Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Naruse S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. Gastroenterology. 2010 ;138(5):1988-96.

2.学会発表

1. 水野伸匡、山雄健次、洪 繁

「機能及び組織からみた1型および2型自己免疫性膵炎の病態」

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業・IgG4関連全身硬化性疾患の診断確立と治療法開発に関する研究、平成22年第二回総会
メルパルク京都、2011.2.1

2. 洪 繁、

「膵臓の機能的、組織学的恒常性維持機構の解明—ヒト膵の組織修復と組織幹細胞」

JST研究開発戦略センター科学技術未来戦略ワークショップ

「恒常性維持機構の解明研究」

東京、2011.01.29

3. 水野伸匡、洪 繁

「自己免疫性膵炎の組織回復における幹・前駆細胞の関与」

厚生労働省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班、平成22年度第二回研究報告会
トウキョウステーションコンファレンス、2011.1.21

4. 水野伸匡、洪 繁、山雄健次

「自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療による膵外分泌機能の長期予後」

日本消化器関連学会週間2010

パネルディスカッション-5 自己免疫性膵炎の治療と予後

パシフィコ横浜、横浜市、

2010.10.13-16(10/13)

5. 洪 繁、水野伸匡、後藤秀実

「成人膵における膵幹/幹細胞の局在と自己免疫性膵炎の膵組織回復における幹/前駆細胞の関与」

日本消化器関連学会週間2010

ワークショップ16 肝胆膵疾患と組織幹細胞/progenitor cell：病態解析と治療戦略
パシフィコ横浜、横浜市、

2010.10.13-16(10/14)

6. 洪 繁、水野伸匡、後藤秀実

「ステロイド治療による自己免疫性膵炎の機能回復における膵幹/前駆細胞の関与」

日本消化器関連学会週間2010

パネルディスカッション15 膵炎の基礎と臨床

パシフィコ横浜、横浜市、

2010.10.13-16(10/15)

7. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y,

Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Nause S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroid correct aberrant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. International Association of Pancreatology at Fukuoka, 2010.7.11-13 (07/11)

8. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y,

Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Nause S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroid correct aberrant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club meeting at Stockholm, Sweden. 2010.6.17-19 (06/18)

I. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

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
分担研究報告書

機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵炎の病態

研究協力者 水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科 医長

研究要旨：IgG4 関連疾患における膵病変である 1 型自己免疫性膵炎（AIP）ではステロイド治療にて膵組織の再生と膵外分泌機能が改善することを報告してきた。一方 2 型は本邦では症例数も少なく機能障害の程度やステロイド反応性などについても不明である。本研究では 1 型と 2 型の膵機能障害の程度及びステロイド反応性などの病態の違いについて検討した。膵外分泌機能はセクレチン試験にて、膵組織は生検組織を用いて検討した。ステロイド治療前の膵外分泌機能は 1 型、2 型ともに三因子の低下を認めたが、1 型において障害の程度は高度であった。ステロイド治療 3 ヶ月後には 1 型、2 型ともに最高重炭酸塩濃度、アミラーゼ量の改善をみとめたが 2 型のほうがステロイドに対する反応性は良好であった。膵組織は 1 型、2 型ともに炎症・線維化の改善と腺房の再生を認めた。

共同研究者

洪 繁 1)、山雄健次 2)、後藤秀実 3)

所属

- 1) 名古屋大学消化器内科
- 2) 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部
- 3) 名古屋大学消化器内科

るが、ステロイド治療によって回復することを報告してきた²。一方、2 型 AIP は本邦では症例数も少なく、機能障害の程度やステロイド反応性などについては不明である。

そこで本研究では、1 型および 2 型 AIP の膵外分泌域膿障害の程度およびステロイド反応性などの病態の違いについて検討した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（AIP）は最近では、IgG4 関連疾患における膵病変（lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; LSPS）の 1 型 AIP と、比較的若年に発症し潰瘍性大腸をしばしば合併し、血清 IgG4 の上昇を認めず、病理学的には好中球病変（granulocytic epithelial lesion; GEL）が特徴の idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) を膵病変とする 2 型 AIP に分類されている¹。これまでに 1 型 AIP では高度の膵外分泌機能障害を認め

B. 研究方法

膵腫大を認め、アジア基準³にて AIP と診断した 11 例（男性 1 例、女性 1 例、54-76 歳）を対象とした。血清 IgG4 の上昇（135 mg/dl 以上）あるいは病理組織で LSPS を認めたものを 1 型 AIP、生検組織で IDCP を認めるか、血清 IgG4 陰性（135 mg/dl 未満）の症例を本研究では 2 型 AIP と定義した。

膵外分泌機能はセクレチン試験にて評価した。膵組織は生検標本にて比較検討

した。

(倫理面への配慮)

患者の資料を使用する場合は、愛知県がんセンター中央病院の検査・治療同意書で研究のために資料などを使用することに既に同意されている患者に限り使用した。

C. 研究結果

1 型 AIP の膵外分泌機能 (n=8) は、液量 (正常 \geq 183ml/h) は 142.6 ± 35.1 ml/h、最高重炭酸塩濃度 (MBC) (\geq 80mEq/l) は 56.1 ± 18.9 mEq/l、アミラーゼ量 (AO) (\geq 99,000U/h) は $10,726 \pm 6,314$ U/h と三因子全ての低下を認めた。ステロイド治療 3 ヶ月後 (n=6) では液量は 120.3 ± 32.5 ml/h と改善は認めなかったが、MBC は 72.2 ± 14.9 mEq/l、AO は $17,999 \pm 9,820$ U/h へ改善を認めた。一方、2 型 AIP の膵外分泌機能 (n=3) は、液量は 139.0 ± 38.3 ml/h、MBC は 68.5 ± 15.2 mEq/l、AO は $21,688 \pm 5,566$ U/h と三因子全ての低下を認めたが、障害の程度は 1 型に比較して軽度であった。ステロイド治療 3 ヶ月後には液量 176.5 ± 82.3 ml/h、MBC は 79.4 ± 9.1 mEq/l、AO は $36,629 \pm 11,308$ U/h と三因子全てで 1 型に比較して良好な改善を認めた。

組織学的には 1 型、2 型 AIP とともにステロイド治療によって炎症細胞浸潤および線維化の改善と腺房の再生を認めた。

D. 考察

これまで IgG4 関連疾患の膵病変としての 1 型 AIP ではステロイド治療によって膵外分泌機能が改善すると報告されている^{2,4}が、IgG4 の関与していないと考えら

れている 2 型 AIP においても、ステロイド治療によって膵外分泌機能障害と膵組織の炎症や線維化が改善することが示された。さらに膵外分泌機能障害の程度は 1 型に比較して 2 型では軽度であり、さらにステロイド治療に対する反応も良好である可能性が示唆された。しかし 3 例と少数例での検討であり、今後は多数例での比較が必要である。

1 型 AIP における膵導管細胞からの HCO_3^- 分泌は膵管上皮の CFTR の局在異常であり、ステロイド治療による HCO_3^- 分泌の改善は CFTR の局在の正常化による²が、2 型 AIP においても同様な機序であるかは不明であり今後の検討課題である。

E. 結論

2 型 AIP は 1 型に比べ、膵外分泌機能障害の程度が軽く、またステロイド治療による機能の回復は良好であった。

F. 参考文献

1. Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010;39:549-54.
2. Ko SB, Mizuno N, Yatabe Y, Yoshikawa T, Ishiguro H, Yamamoto A, Azuma S, Naruse S, Yamao K, Muallem S, Goto H. Corticosteroids correct aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune

- pancreatitis. Gastroenterology 2010;138:1988-96.
3. 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. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 2008;43:403-8.
 4. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. Pancreas 2003;27:235-8.

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

水野伸匡、肱岡範、佐伯哲。血清マーカー陰性 AIP の臨床病理学的特徴。ワークショップ 5「自己免疫性膵炎をめぐる新たな展開」。第 96 回日本消化器病学会総会、新潟、2010 年 10 月。

CORTICOSTEROIDS CORRECT ABERRANT CYSTIC FIBROSIS TRANSMEMBRANE CONDUCTANCE REGULATOR LOCALIZATION IN THE DUCT AND REGENERATE ACINAR CELLS IN AUTOIMMUNE PANCREATITIS. S. Ko, N. Mizuno, Y. Yatabe, T. Yoshikawa, H. Ishiguro, A. Yamamoto, S. Azuma, S. Naruse, K. Yamao, S. Muallem, H. Goto. THE 42nd MEETING OF THE EUROPEAN PANCREATIC CLUB. Stockholm, Sweden, Jun, 2010.

Clinicopathological features of seronegative autoimmune pancreatitis in Japanese patients. N. Mizuno, K. Harai, A. Sawaki, S. Hijioka, H. Imamura, V. Bhatia, and K. Yamao. The Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010. Fukuoka, Japan, Jul, 2010.

水野伸匡, 洪繁, 山雄健次。自己免疫性膵炎患者におけるステロイド治療による膵外分泌機能の長期予後。パネルディスカッション 5「自己免疫性膵炎の治療と予後」。JDDW 2010、横浜、2010 年 10 月。

洪繁、水野伸匡、後藤秀実。ステロイド治療による自己免疫性膵炎の機能回復における膵幹/前駆細胞の関与。パネルディスカッション 15「膵炎の基礎と臨床」。JDDW 2010、横浜、2010 年 10 月。

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
分担研究報告書

IgG4 関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例

(再燃例) の検討

研究協力者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 教授

研究要旨：我々が経験した自己免疫性膵炎 20 例の経過中、死亡例 3 例、糖尿病増悪 3 例、感染症 2 例、特発性血小板減少性紫斑病 1 例などの合併症を認めた。臨床経過中に再燃を 8 例 10 回 (2 例は再々燃) に認めた。再燃した臓器は、膵が 7 例、胆管 2 例、後腹膜 2 例、顎下腺 1 例、肺 1 例であった。再燃 10 回のうち 7 回はステロイド中止後、3 回はステロイド維持療法中であった。維持療法 10 例中 3 例、中止 10 例中 5 例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であると考えられた。

共同研究者

芳野純治、三好広尚、山本智支、
松浦弘尚、鳥井淑敬

所属

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院
内科

した 20 例を対象とした。経過中に発生した合併症を検討するとともに、再燃した症例におけるステロイド治療の有無、維持療法の有無、再燃時の臓器、などを retrospective に検討した。

(倫理面への配慮)

特になし

Retrospective な検討であり、合併症も含めて症状や発症時期などを明記しないため、個人を特定することは困難である。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (以下 AIP) に対する治療として ステロイド治療が推奨されているが、ステロイド治療による合併症が存在することと再燃 (再発) といった問題があり、維持療法の適切な方法については、まだ確立していない。そこで、ステロイド治療中に発生した合併症を検討すると共に、経過中に再燃あるいは他臓器に硬化性疾患を発症した症例についてステロイド治療との関連を検討した。

C. 研究結果

発症時の年齢は 30~85 歳 (平均 65 歳)、男女比は 5.7 : 1 (男性 17 例、女性 3 例) であった。ステロイド治療は 17 例に行われており、ステロイドの初期投与量は 20 から 40mg であった。初発時に未投与であったのは 3 例であったが、いずれも切除例であった。この 3 例の内 2 例は再燃時にステロイドが投与されていた。なお、20 例の経過観察期間は 8 から 144 カ月 (平均 50 カ月) であった。

B. 研究方法

平成 9 年 7 月から平成 22 年 12 月までの間に当科で自己免疫性膵炎 AIP と診断

ステロイド治療中の合併症 (重複あり)

としては、死亡例が3例あり、原因は敗血症、肺線維症（間質性肺炎）、呼吸不全が各1例であった。糖尿病増悪が3例、感染症が2例（MRSA肺炎・脊椎炎、肝膿瘍）、特発性血小板減少性紫斑病が1例に認められた。

経過中に再燃を8例10回（2例は再々燃）に認めた。再燃した臓器は、膵が7例、胆管2例、後腹膜2例、顎下腺1例、肺1例であった。再燃した10回のうち7回はステロイド中止後であったが、3回はステロイド維持療法中であった。

D. 考察

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療に関しては、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と膵臓学会から出された「自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009」¹⁾で「自己免疫性膵炎患者のうち、胆管狭窄による閉塞性黄疸、腹痛・背部痛を有する例、膵外病変合併例などがステロイド治療の適応となる」として、推奨度：Aとされている。自己免疫性膵炎症例には一部に自然軽快する例も報告²⁾されているが、ステロイド治療は一般に広く行われている治療法である³⁾。しかしながら、初期投与量、投与期間などに関するコンセンサスが得られていないのが現状である。また、ステロイド治療は決めて有効であるが、合併症が存在することが報告されており、慎重な投与が求められる。また、いったん寛解が得られても再燃（再発）することが知られており、維持療法を行うか否か、行うとすれば適切な方法は、といった問題が残されている。

今回の検討で、20例中2例（10%）にMRSA肺炎・脊椎炎、肝膿瘍といった感染症が

認められた。ステロイド治療による免疫力低下が原因と考えられ、注意を要する。特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が1例に認められたが、医学中央雑誌で1983年から2010年で「自己免疫性膵炎」「血小板減少性紫斑病」をキーワードに検索すると8例が報告されている^{4),5)}。ITPはヘリコバクター・ピロリ菌（HP）の除菌により軽快する症例があることからHPとの関連性が示唆されているが、IgG4関連疾患であるかについては、まだ明らかになっていない。

自己免疫性膵炎にステロイドが効果的であることは言うまでもないが、今回、ステロイド治療抵抗例（再燃例）としたのは、ステロイド維持療法中に再燃した例を検討することにより、適切な維持療法のあり方についての判断材料となることを目的とした。再燃例は8例であったが、維持療法を行っている3例で再燃がみられた。再燃した臓器は、膵・胆管・肺・唾液腺の1例と後腹膜線維症の2例であった。ステロイドの投与量は2.5mgが1例と5mgが2例であった。維持療法について渡邊ら⁶⁾はステロイド治療を行った④8例中10例（20.8%）でステロイドからの離脱が可能で、維持療法の期間は4カ月から3年間であったとしている。また、8例に再燃を認めているが、そのうち7例はステロイド投与中であったと報告している。今回我々の経験した症例から、ステロイド維持療法中に再燃した症例は、膵外の複数の臓器に再燃する特徴があることが示唆された。今後、再燃を来さないための維持療法の適切な方法を検討するとともに、予見する方法あるいは検査所見について検討する必要がある。

E. 結論

自己免疫性膵炎の臨床経過中にステロイド治療維持療法を実施した10例のうち維持療法中に3例、ステロイドの維持療法を行わなかった10例中5例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であると考えられた。

F. 参考文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009 IV. 治療、予後. 膵臓. 2009;24(suppl):45-50.
- 2) 岡村圭也、宮川宏之、須賀俊博、長川達哉、平山敦、松永隆裕、大橋広和. 自己免疫性膵炎の長期予後—自然寛解例・再燃例—. 胆と膵. 2005 : 26:787-792.
- 3) 川 茂幸、児玉 亮、張 淑美、尾崎弥生、高山真理、浜野英明、新倉則和. 自己免疫性膵炎の薬物療法. 胆と膵. 2009 : 30 : 619-623.
- 4) 百木恒太、加藤慶三、山田正明、鹿島励、福田和司、長谷川雄一、岡田淳一. 特発性血小板減少性紫斑病の経過中に発症した硬化性胆管炎合併自己免疫性膵炎の一例. 成田赤十字病院誌. 2010 : 12 : 11-14.
- 5) 松友利加、竹林晃三、犬飼敏彦. 自己免疫性膵炎及び特発性血小板減少性紫斑病を合併した2型糖尿病の1例.
- 6) 渡邊弘之、神澤輝実、若林時夫. 自己免疫性膵炎のステロイド療法. 肝胆膵画像. 2009 : 11 : 655-664.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

三好広尚, 乾 和郎, 芳野 純治, 奥嶋一武, 服部 昌志, 山本 智支. 自己免疫性膵炎に対する造影超音波像の検討. 膵臓 2010; 25(2): 117-124

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

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
分担研究報告書

IgG4 関連疾患の臨床像の検討

研究協力者 西野隆義 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科 講師

研究要旨：経験した IgG4 関連疾患の臨床像について検討した。2010 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 48 例（男性：女性=31：17、平均 65 歳）を罹患臓器から、肝胆膵型(n=23)、頭頸部型(n=11)、胸部型(n=5)、後腹膜型(n=3)および全身型(n=6)の 5 つの病変領域にわけ、臨床像を対比検討した。性差(男性/女性)は肝胆膵型、頭頸部型、胸部型、後腹膜型および全身型で各々 15/7、5/6、4/1、1/2 および 5/1 であり、統計学的有意差はなかったが、頭頸部型で、女性に多い傾向を認めた。血清 IgG4 値(mg/dl)は肝胆膵型、頭頸部型、胸部型、後腹膜型および全身型で各々 410±400、680±520、400±360、330±90 および 1200±1100 であり、全身型で、有意に高値(p<0.05)であった。ステロイド治療の反応性は、各病変領域で良好であり、差はなかった。

IgG4 関連疾患は、罹患病変領域により臨床像が異なる可能性がある。今後、さらに症例を蓄積し検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

IgG 関連疾患は、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や、結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患と考えられている。しかし本疾患の臨床像の詳細は不明な点が少なくない。

今回、自験例において、病変分布や、臨床的特徴および血清 IgG4 値の意義について臨床的に検討した。

B. 研究方法

2010 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 48 例（男性：女性 31：17、平均 65 歳）を対象とした。本研究で用いた、IgG4 関連疾患の定義は以下の通りである。1. 臨床的に単一あるいは複数の臓器に腫瘤や肥厚性病変を認

める。2. 血清 IgG4 135 mg/dl 以上が認められる。3. IgG4 陽性形質細胞 10/HPF 以上および著明なリンパ球および形質細胞の浸潤を認める。1 をふくみ 2 あるいは 3 を満たす場合 IgG4 関連疾患と定義した。

1+2+3 27 例、1+2 5 例および 1+3 16 例である。

病変領域は、1. 肝胆膵型：病変が肝・胆・膵に局限している。2. 頭頸部型：肝胆膵+頭頸部病変（涙腺・唾液腺）、あるいは頭頸部病変単独 3. 胸部型：肝胆膵+胸部（縦隔炎・縦隔リンパ節腫大）あるいは胸部単独 4. 後腹膜型：肝胆膵+後腹膜病変（腎病変、後腹膜線維症）、5. 全身型：3 領域以上と定義した。

病変の有無については、画像（CT、MRI、Ga シンチおよび ERCP）、組織所見、臨床所見のいずれかが陽性であれ

ば病変ありとした。

経験した、症例について、病変分布、病変領域と臨床像、血清 IgG4 値と病変領域の関連および血清 IgG4 値と病変数の関連について対比検討した。

統計処理

各パラメーターについて Kruskal-Wallis test あるいは chi square test を用いて有意差検定を行い、 $P < 0.05$ をもって有意差ありとした。

なお、本研究は本学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

1. 病変領域、病変分布

IgG4 関連全身硬化性疾患を、病変領域で分けると、肝胆膵型 22 例、頭頸部型 11 例、胸部型 5 例、後腹膜型 3 例および全身型 6 例であった。各病変領域別の病変分布を表 1 に示す。

	肝胆膵型 (n=23)	頭頸部型 (n=11)	胸部型 (n=5)	後腹膜型 (n=3)	全身型 (n=6)
Pancreas	○ (n=23)	○ (n=11)	○ (n=4)	○ (n=3)	○ (n=5)
Extrahepatic biliary tract	○ (n=16)	○ (n=9)	○ (n=4)	○ (n=3)	○ (n=2)
Intrahepatic biliary tract	○ (n=3)	○ (n=1)	○ (n=3)		○ (n=1)
Pseudohepatic tumor	○ (n=1)				
Salivary gland swelling		○ (n=11)			○ (n=6)
Hilar and mediastinal LN swelling			○ (n=5)		○ (n=4)
Retroperitoneal fibrosis				○ (n=3)	○ (n=4)
Tubulointestinal nephritis				○ (n=1)	○ (n=3)
Cranial lesions					○ (n=1)

表1 IgG4関連疾患の病変分布

肝胆膵型 23 例では、全例膵腫大・膵管狭細像を示し、2006 年の自己免疫性膵炎の診断基準に合致する所見がえられた。うち、16 例に肝外胆管の狭窄が認められ、3 例に肝内胆管の狭窄

が認められた。

頭頸部型 11 例では、全例膵病変＋涙腺・唾液腺病変を認めた。胸部型では、4 例が、膵病変＋縦隔・肺門リンパ節の腫脹を認め、1 例は、縦隔炎のみの所見であった。後腹膜型の 3 例は全例膵病変＋後腹膜線維症が認められ、うち 1 例は間質性腎炎も認められた。

全身型の 6 例は、肝胆膵病変＋頸部病変＋胸部病変が 2 例で、肝胆膵病変＋頸部病変＋後腹膜病変が 2 例に、肝胆膵病変＋頸部病変＋胸部病変＋後腹膜病変を 1 例に認め、中枢神経・頸部病変＋胸部病変＋後腹膜病変が 1 例に認められた。

2. 病変領域と臨床像

病変領域と臨床像を表 2 に示す。各病変領域と年齢には差はなかった。性差では、頭頸部型が、やや女性に多い傾向が認められた。閉塞性黄疸、腹痛、糖尿病の頻度、悪性腫瘍合併の頻度に、各病変領域で差はなかった。

	肝胆膵型 (n=23)	頭頸部型 (n=11)	胸部型 (n=5)	後腹膜型 (n=3)	全身型 (n=6)
年齢	65±7	64±7	66±19	61±14	66±12
性別 (M/F)	16/7	5/6	4/1	1/2	5/1
閉塞性黄疸 (y/n)	11/12	5/6	3/2	0/3	0/6
腹痛 (y/n)	4/19	5/6	2/3	0/3	2/4
DM (y/n)	1/6	0/2	3/2	2/1	4/2
ANA (y/n)	11/6	8/3	2/3	1/1	4/1
IgG (y/n)	11/5	8/3	3/2	0/3	5/0
IgG4	410±400 (n=12)	680±520 (n=10)	400±360 (n=5)	330±90 (n=3)	1210±1100 (n=6)
肝内胆管 (y/n)	3/20	1/10	3/2	0/3	2/4
悪性腫瘍 (y/n)	1/22	1/10	1/4	1/2	2/4

表2 IgG4関連疾患の臨床像

3 病変領域と血清 IgG4 値

各病変領域と血清 IgG4 値は、肝胆

腭型、頭頸部型、胸部型、後腹膜型および全身型で各々、410±400、680±520、400±360、330±90 および 1210±1100(mg/dl)であり、全身型で有意に高値(p<0.05)であった。

4. 病変数と血清 IgG4 値

病変領域数と血清 IgG4 値は、1 領域、2 領域および3 領域以上で各々、340 ± 300、600 ± 470、1210 ± 1100(mg/dl)であり、1 領域と3 領域以上で有意差(p=0.037)を認めた。

5. ステロイド治療に対する反応

ステロイド治療は肝胆腭型 11 例、頭頸部型 8 例、胸部型 4 例、後腹膜型 1 例および全身型 5 例で施行され、いずれも良好な効果が得られ、差は認められなかった(表 3)。

	肝胆腭型 (n=11)	頭頸部型 (n=8)	胸部型 (n=4)	後腹膜型 (n=1)	全身型 (n=5)
脾腫大	100% (11/11)	100% (9/9)	100% (3/3)	100% (1/1)	100% (4/4)
脾管拡張	100% (11/11)	100% (9/9)	100% (3/3)	100% (1/1)	100% (4/4)
胆管狭窄(著明)	63% (5/8)	83% (5/6)	67% (2/3)	100% (1/1)	50% (2/4)
(軽度)	37% (3/8)	17% (1/6)	33% (1/3)		50% (2/2)
唾液腺腫大		100% (9/9)			100% (5/5)
肺門・縦隔			100% (4/4)		100% (4/4)
LN腫大					
後腹膜神経痛				100% (1/1)	100% (3/3)
腎病変					100% (3/3)
中枢病変					100% (1/1)
再燃(recno)	2/9 (18%)	5/3 (63%)	1/3 (25%)	0/1 (0%)	2/3 (40%)

表3 IgG4関連疾患におけるPSL治療効果と再燃率

長期経過は、十分ではないが、頭頸部型、全身型で再燃率が高い傾向にあった。

D. 考察

2001年に、Hamanoら1)が自己免疫性膵炎における高IgG4血症について報告し、さらに組織学的にも自己免疫性膵炎が著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う硬化性病変であることが報

告された2)。以来、膵臓、胆道、唾液腺・涙腺、後腹膜などさまざまな臓器に、IgG4陽性形質細胞の密な浸潤を伴う硬化性病変の存在が明らかにされ、IgG4関連疾患が諸臓器に発症することが明らかになった3)-10)。今回は、自験IgG4関連疾患48例について臨床的に検討し、以下の結果をえた。

第一に各病変領域と性差について、統計学的有意差はなかったが、頭頸部型は他の病変領域に比べて、女性の罹患率が高い傾向にあった。第二に病変領域と血清IgG4値の関係について、全身型では有意に血清IgG4が高値であった。さらに、全身型ほどではないが、頭頸部型も血清IgG4値、他の病変領域に比べ高い傾向にあった。第三にPSL治療後の再燃率が頭頸部型および全身型で高い傾向にあった。

Zenら11)はIgG4関連疾患114例を病理学的な立場から横断的に検討し、頭頸部型、胸部型、肝胆腭型、後腹膜型および全身型に分類した。彼らによれば、頭頸部型は有意に女性に多く、また血清IgG4値は全身型および頭頸部型では、他の病変領域より有意に高値であったと述べている。今回の我々の検討も、Zenらの報告と一致する結果であると考えられる。

今回の我々の検討では、長期経過の中で、頭頸部型および全身型では、統計学的な有意差はないものの再燃率が高い傾向にあった。血清IgG4値が高値であることとあわせて考察すると、頭頸部型および全身型では活動性が高い可能性が示唆される。

今回の検討のみでは、早計に結論をだ

すことはできないが、IgG4 関連全身硬化性疾患は、その罹患病変により、その性差、血清 IgG4 値、ステロイド治療後の再燃率などの臨床像が異なる可能性がある。今後、症例を蓄積し、さらなる検討が必要であると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連疾患 48 例を臨床的に検討した。頭頸部型では、他の病変領域に比べて、女性に多い傾向があった。血清 IgG4 値は、全身型で有意に高値であった。ステロイド治療後の再燃率は、頭頸部型および全身型で高い傾向があった。以上より IgG4 関連全身硬化性疾患は、その罹患病変により、その性差、血清 IgG4 値、ステロイド治療後の再燃率などの臨床像が異なる可能性がある。今後、症例を蓄積し、さらなる検討が必要であると考えられた。

F. 参考文献

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732-738.
2. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis.
4. Cornell LD, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4 related

sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32:671-681.

5. Greyer TJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:202-210.
6. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing cholangitis? *Am J Surg Pathol.* 2004;45:1538-1546.
7. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119-27.
8. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:76-82.
9. Saeki T, Saito A, Yamazaki H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:168-173.
10. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept,

diagnosis, and pathogenesis.
Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease.
A cross-sectional study of 114 cases.
Am J Surg Pathol 2010;34:1812-1819.

G. 健康危険情報
特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

Nishino T, Oyama H, Toki F, et al.
Differentiation between autoimmune
pancreatitis and pancreatic carcinoma
based on endoscopic retrograde
cholangiopancreatography findings. J
Gastroenterol 2010;45:988-96.

2. 学会発表

1. 西野隆義 自己免疫性膵炎の治療
と長期予後の検討

日本消化器病学会雑誌 2010;107 臨
時増大会 pA581.

第52回日本消化器病学会大会パネル
ディスカッション5、横浜、
2010年10月13日

I. 知的所有権の取得状況
特になし

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

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、各臓器の病理像の特徴の違いが存在することが判明した。両研究班が対象としている疾患概念を共有するために、両班合意で病名を「IgG4 関連疾患」と決定した。IgG4 関連疾患の診断基準を確立するために、両班合同のワーキンググループを結成した。さらに、各臓器の病態解析、診断基準を行うため、「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を設置した。

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）（別紙参照）

各領域のエキスパートから成る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。さらに、各臓器の病態

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。さらに、IgG4 関連疾患の診断基準の制定を目指す。

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) IgG4 関連疾患の病態病因解析のために、

解析、診断基準を行うため、「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を設置した。

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ールを作成し、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した。

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、病理診断チームにより、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なった。

(倫理面への配慮)

その実施には、各施設の倫理委員会で承認を得た後、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：11人の研究分担者に加え、研究協力者48名を加え総勢59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23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73例が集まっている。

4) 病理診断：IgG4関連疾患の確定診断には、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関連疾患は、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花筵様線維化を特徴とする著明な線維化と静脈塞栓が認められた。また、腎臓においては渦巻き様線維化が特徴であることが判明した。

5) 統一病名の制定

岡崎班、梅原班合同での、IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4+MOLPS)とIgG4関連全身硬化性疾患との相違および類似性の検討により、両疾患は同一の病態、疾患であることが確認された。それを受けて、2010年2月11日梅原班セカンドミーティングにおいて、「IgG4関連疾患」と疾患名の統一を行った。

6) 診断基準確立にむけての取り組み

IgG4関連疾患の概念に関しては、岡崎班/梅原班で大筋の合意が出来上がった。両班合同でIgG4関連疾患の診断基準作成のために、両班合同のワーキンググループを結成した。両班の班員全員に、診断基準内容に関するアンケート調査を行った。IgG4関連疾患はあらゆる診療領域に関与するために、単一領域の専門に留まらず全体的な診断基準が必要であること、一般臨床医が判断できる診断基準を作成することが重要であることを確認した。

7) 臓器別診断基準作成にむけての取り組み

IgG4関連疾患は全身諸臓器に発生しうるが、単一臓器のみに留まる症例もあること、生検が実施出来ない臓器も存在することなどより、臓器特有の詳細な診断基準が必要である。そのために、当研究班内に「IgG4関連腎症ワーキンググループ」と「IgG4関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を設置し、各々、腎臓学会、呼吸器学会と共同で

臓器別診断基準を作成中である。

D. 考察

IgG4 関連疾患は、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。また、膵臓では花筵様線維化の形態をとることが特徴であるが、腎臓では渦巻き様線維化を呈するという特徴があることが判明した。このように、両者に類似点は多く存在するが、臓器による病理像の相違、合併する臓器病変の頻度の相違など、両疾患で異なる点も確認された。しかし、これは対象とする臓器による差異であり、本質の病態は共通であることが確認された。ここの臓器専門家が独自に当該疾患を解析したのでは、偏った一面のみの解析になる危険性があることを両班の全員が認識するようになった。そのことを踏まえ、梅原／岡崎班両班の同意の上、「IgG4 関連疾患」と病名統一が成されたことに大きな意義がある。さらに、2つの研究班が相補的に各々の欠けている領域を補いながら、IgG4 関連疾患の解析を進め、現在、IgG4 関連疾患診断基準を両班合同で

作成中である。今後も、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、まさにオールジャパン体制で IgG4 関連疾患の解明に取り組む予定である。

E. 結論

IgG4+MOLPS と IgG4 関連全身硬化性疾患とは同一の疾患単位であることが確認された。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 関連疾患の概念確立に対して、有益な共同作業が出来たと確信する。

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) Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Suga i S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010, 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]
- 2) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4 related disorders including so-called Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: advancing diagnostic insights. *J. Rheumatology.* 2010, 37

(1380-1385).

3) 梅原久範. 日本からの発信：新たな疾患概念、IgG4 関連疾患(IgG4-related disease). 日本内科学会誌 2010, 99 (237-245)

4) 梅原久範. IgG4 関連疾患—日本発あらたな疾患概念. 医学のあゆみ 2011, 236 (173).

5) 正木康文, 岩男遥, 中島章夫, 梅原久範. IgG4 関連疾患—21世紀にわが国より発信された新たな疾患概念—. 炎症と免疫 2010, 18 (295-302).

6) 正木康文, 岩男遥, 中島章夫, 梅原久範. IgG4 関連疾患—21世紀にわが国より発信された新たな疾患概念—. 炎症と免疫 2010, 18 (295-302).

7) 正木康史, 梅原久範. IgG4 関連疾患. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 2010, 4 (4-7).

8) 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 岩男遥, 梅原久範. IgG4 関連疾患の診断と治療. *リウマチ科* 2010, 44 (607-613).

9) 梅原久範, 良永幸恵, 藤本恵子, 坂井知之, 澤木俊興, 正木康史. シェーグレン症候群の診断. *リウマチ科* 2010, 印刷中

2. 学会発表

1) 梅原久範. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群(IgG4+MOLPS). 第107回日本内科学会講演会 教育講演. 東京 2010年4月9日

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

出願番号：特願 2010-194326

発明者：梅原久範、正木康史、友杉直久、石垣靖人

「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」

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
分担研究報告書

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・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与

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 教授

研究要旨：ミクリッツ病の病態形成に関わるサイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの解析を行った。その結果、Th2 および Treg タイプの分子の発現が亢進しており、さらにこれらの Th サブセットが産生する IL-4 および IL-10 が IgG4 産生と相関を認めた。これらの結果よりこれらのタイプのサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターが MD の特徴的な病態を形成していることが示された。

共同研究者

梅原久範

所属

金沢医科大学血液免疫制御学

A. 研究目的

ミクリッツ病 (MD) は、涙腺や唾液腺の腫脹を特徴とし、病理組織学的類似性から、シェーグレン症候群 (SS) の一亜型として認識されてきた。しかし、MD の腺腫脹は持続性であり、ステロイドが著効することなど、臨床的に SS と異なる所見も多い。また近年、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から、MD は SS と全く異なった機序で生じる疾患であることが示唆されている。近年「IgG4 関連疾患」として、自己免疫性膵炎、原発性硬化性胆管炎、間質性腎炎、後腹膜繊維症などでも同様に IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められることが報告されており、MD も「IgG4 関連疾患」に加えることが提唱されている。そこで、本研究では、MD の発症や病態形成のメカニズムをよ

り明確なものにするために、第 1 に SS と MD の臨床像を比較検討した。第 2 に病変局所に浸潤しているリンパ球の検索と T 細胞によるサイトカイン発現や、T 細胞の浸潤や集積に関わるケモカインやケモカインレセプターの発現を比較検討することにした。最後に MD 患者における IgG4 の産生に関連する分子の検討を行った。

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、免疫組織化学染色および 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は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

SS 患者 18 症例、MD 患者 15 症例および健常者 18 症例の口唇腺 (LSG) を材料として比較検討を行った。病理組織学的所見では、両疾患とも重度リンパ球浸潤を認めたが、MD ではリンパ濾胞形成を高頻度に認め、SS で特徴的な導管周囲のリンパ球浸潤とその破壊像は認められなかった。免疫組織化学染色での検討では、SS ではリンパ濾胞形成とその周囲に B 細胞の浸潤は認めるものの、IgG4 陽性細胞は認められなかった。これに対して、MD では多数のリンパ濾胞形成を認め、その周囲には B 細胞の浸潤が浸潤しており、加えて IgG4 陽性 B 細胞および制御性 T 細胞 (Treg) の転写因子である Foxp3 陽性細胞の浸潤が認められた。

次に、real-time PCR 法を用いてサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターの mRNA 発現を検討した。SS 患者の LSG では、健常者の LSG と比較して Th1、Th2、Th17 タイプの発現が有意に亢進していた。これに対して、MD 患者の LSG では、健常者の LSG と比較して Th2 および Treg タイプの発現が亢進していたが、Th1 と Th17 タイプの亢進は認められなかった。発現が有意に亢進していた分子について免疫組織化学染色にてその局在をみたところ、MD ではリンパ濾胞とその周囲に IL-4、IL-10、TARC、MDC が検出され、リ

ンパ濾胞周囲に浸潤するリンパ球に CCR4 が発現していた。

さらに、病変局所の IgG4 産生と調節因子といわれている IL-4、IL-10 および Foxp3 との相関をみたところ、SS では IgG4 の mRNA 発現量と IL-4、IL-10、Foxp3 の mRNA 発現量との間に有意な相関は認められなかったが、MD では IgG4 の mRNA と発現量 IL-4、IL-10、Foxp3 の mRNA 発現量との間に正の相関を認めた。特に IL-10 と Foxp3 では IgG4 陽性細胞率とも正の相関を認めた。

D. 考察

MD は SS と臨床所見および分子生物学的に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。さらに、MD における Th2 タイプである IL-4 と Treg タイプである IL-10 は、病変局所における IgG4 産生に重要な役割を果たしており、これらのタイプのサイトカイン、ケモカイン、ケモカインレセプターが MD の特徴的な病態を形成していることが示された。

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, et al: Elevated IgG4