

Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related diseases: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010; **60**(4): 247-258.

Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009; **22**(4): 589-599.

Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 2010; **63**(12): 1084-1089.

Sato Y, Kojima M, Takata K, Huang H, Hayashi E, Manabe A, et. al: Immunoglobulin G4-related lymphadenopathy with inflammatory pseudotumor-like features. *Med Mol Morphol* 2011; **44**(3): 179-182.

Asano N, Sato Y. Rheumatoid lymphadenopathy with abundant IgG4⁺ plasma cells: a case mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematopathol* in press.

2. 学会発表

佐藤康晴、吉野正

IgG4-related disease

第100回日本病理学会ワークショップ 平成23年4月28日(木)・29日(金・祝)・30日(土) 横浜

佐藤康晴、小島 勝、高田尚良、井上 大、吉野 正 : PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析

第51回日本リンパ網内系学会総会 平成23年6月30日(木)・7月1日(金)・2日(土) 福岡

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
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
平成 22 年度～平成 23 年度 分担総合研究報告書

線維硬化性疾患の立場よりみた IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究

分担研究者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科) 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群であり、近年「IgG4 関連疾患」として注目されている。疾患のとらえ方には自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など線維硬化性疾患としてのとらえ方と、IgG4-MOLPS などのリンパ増殖症としての考え方があ
るが、病因病態における相違点は未だ明らかでない。本研究では、これらの相違点を明らかにし、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、梅原班と共同で新規 IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱した。

共同研究者:

川 茂幸 信州大学健康安全センター教授
神澤 輝実 都立駒込病院 内科部長
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学教授
日比 紀文 慶応義塾大学医学部内科教授
千葉 勉 京都大学大学院消化器内科学教授
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学教授
木梨 達雄 関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学教授
下瀬川 徹 東北大学大学院消化器病態学教授
能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科部長
中村 誠司 九州大学大学院口腔顎顔面病態学教授
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長

考え方にたつ概念との異同を明らかにするとともに、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、新規 IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱することを目的とした。

2. 研究方法

厚生労働省難治性疾患対策事業「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」(岡崎班)と「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」(梅原班)で包括診断基準作成のための合同ワーキンググループを組織して作成する(表1)。

(倫理面への配慮)

画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては連結可能匿名化を行い個人を特定できる情報については切り離して管理し、個人が判別されないように配慮する、

1. 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、自己免疫性膵炎(AIP)だけでなく肝胆、唾液腺・涙腺(Mikulicz 病)、後腹膜腔など、全身臓器に類似病変を認め、本邦発の「IgG4 関連全身性自己免疫疾患」(Kamisawa, J Gastroenterol, 2003)として注目されている。一方、膵外臓器からのアプローチから、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome(SIPS, 日本臨床免疫学会雑誌, 2008)や IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (MOLPS, Ann Rheum Dis, 2008)などリンパ増殖症としての考えもあり、未だ統一疾患としての概念は確立されていない。

本研究では、IgG4 関連疾患に関して、1983 年の Coming らの全身性線維硬化症をもとに提唱された全身性硬化性疾患とリンパ増殖症としての

3. 研究結果及び考察

1) IgG4 関連疾患の概念

病理組織学的にはリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし、臨床的には、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、高 IgG4 血症および高 IgG 血症、時に抗核抗体の出現を認める原因不明の疾患である。比較的高齢者に多い。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺(硬化性唾液腺炎、Mikulicz 病)、甲状腺、肺、膵臓(自己免疫性膵炎)、胆管(硬化性胆管炎)、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節、動脈、皮膚、乳腺などの報告がある。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。予後は不明であるが、臨床的には各臓器病変に

より異なった症状を呈し、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。本疾患は、高 IgG4 血症や臨床・病理組織所見などより総合的に診断できることが多いが、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。ステロイド治療の有効なことが多いため、膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器では、ステロイド効果を認める場合、本症の可能性も考えられるが、感染症における病状悪化や悪性リンパ腫における縮小効果などステロイドによる病態の修飾もあるので、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきである。

2) 包括診断基準（表 2）

本包括診断基準の基本コンセプトは、①各臓器病変の専門医以外の臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と併用できることを前提とする、③出来るだけ簡潔化する、④鑑別に最も重要な悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しない、である。診断項目は臨床的所見、血液所見、病理組織所見の 3 項目よりなる。すなわち（1）臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認めること、（2）血液学的に高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を認めること、（3）病理組織学的に、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る。②IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超えること、が提案されている。これらの診断項目の組み合わせにより、確定診断群（definite）、準確診断群（probable）、疑診断群（possible）と診断する提案がなされている。

①血液所見

単一臓器病変では血清 IgG4 が 135mg/dl 未満でも IgG4/IgG 比が診断の参考になることがある。また IgG4 高値以外にはポリクローナルな血清 γグロブリンの上昇、血清 IgG、IgE の上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。しかしながら、血清 IgG4 高値は、他疾患（アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性 Castleman 病など）にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではなく、今のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。また、血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認めるが、カットオフ値の 2 倍以上では

膵癌の可能性が低いとの報告がある。

②病理所見

臓器によっては、花筵様線維化（storiform fibrosis）あるいは渦巻き様線維化（swirling fibrosis）、閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）が特徴的な病理像であり、この疾患を診断する上で重要な所見である。また IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。注意すべきは、膵癌などの周辺にも反応性に IgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化を認めることがあり非特異的反応所見の存在に留意する必要がある。

③除外疾患

各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）では病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。また類似疾患（Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman¹⁾、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群⁴³⁾ など）の診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断することが重要である。多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、時に高 IgG4 血症や組織中 IgG4 陽性細胞増多を認める事があるが、治療反応性や予後が異なり、現状では診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない。

3) 考察

以上、IgG4 関連疾患の疾患概念と診断法について疾患概念と包括診断基準を提唱した。しかしながら、膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性も示唆されるため、自己免疫性膵炎の国際診断基準や新しく改訂された自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 のようにステロイド効果を診断基準に含むものもある。しかしながら、悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変もステロイド投与により、時に改善する可能性があるため、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきであり、包括診断基準では採用されていない。そのため、診断はできる限り病理組織を採取する努力する必要がある。今後、全身各臓器病変の成因と病態を解明し、相違点を検証することによって、IgG4 関連疾患の概念と診断法を確立することができると考えられる。

4. 結論

IgG4 関連疾患の臨床系研究班である岡崎班と梅原班が協力して IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱した。

F. 参考文献

- 1) 岡崎和一 (研究代表者) 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」平成 21 年度総括・分担研究報告書、1-274 頁 平成 22 年 3 月
 - 2) 梅原久範 (研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金 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」平成 21 年度総括・分担研究報告書、1-563 頁 平成 22 年 3 月
 - 3) Kamisawa T, *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38: 982-984, 2003;.
 - 4) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 41: 613-625, 2006;.
 - 5) Yamamoto M, *et al.* A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol.* 16: 335-340, 2006;.
 - 6) 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.* 68:1310-1315, 2009;.
- G. 健康危険情報
なし
- H. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Umehara H, et al., "Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD)", *Modern Rheumatology* (in press)
 - 2) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology.*2011; 9(9):800-803,e2
 - 3) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2011; 41(2):126-138
 - 4) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews.* 2011; 7(2):204-211.
 - 5) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology.* 2011;46(5):696-704.
 - 6) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology.* 2011; 46(3):277-288.
 - 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology.* 2011; DOI:10.1007/s10165-011-0508-6.
 - 8) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut.* 2011; 60(5):666-670.
 - 9) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(7):1120-1130.
 - 10) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloppel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-814
 - 11) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-358.
 - 12) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327

- Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011; 40(2):200-205.
- 13) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2011; 40(1):95-102
- 14) 岡崎和一. IgG4関連疾患. *BIO Clinica*. 2011; 26(11):1049-1055.
- 15) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4測定方法と正常値、診断的意義 *Modern Media*. 2011; 57(5):146-149
- 16) 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の進歩. *クリニシアン* 2011;58(601):994-1000
- 17) 岡崎和一 膵臓疾患の診療ガイドライン 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 日本臨床. (別冊 膵臓症候群):469-480
- 18) 岡崎和一, 中島淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂 各論 自己免疫性膵炎 臨床検査 2011; 55(8):753-761
- 19) 岡崎和一 IgG4関連疾患 *日本内科学会雑誌* 2011; 100(9):2667-2675
- 20) Koyabu M, Uchida K, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Ikeda H, Takaoka M, Hirohara J, Nishio A, Uemura Y, Uemoto S, Okazaki K. Analysis of regulatory T cells and IgG4-positive plasma cells among patients of IgG4-related sclerosing cholangitis and autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 21) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010 Jan 20. [Epub ahead of print]
- 22) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. *J Gastroenterol*. 2010 Feb 2. [Epub ahead of print]
- 23) Saga K, Kido M, Watanabe N, Uchida K, Fukui T, Okazaki K, Chiba T. Analysis of Humoral Immune Response in Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2009 Oct 2. [Epub ahead of print]
- 24) Koyabu M, Uchida K, Fukata N, Kusuda T, Ikeura T, Sakaguchi Y, Yoshida K, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Uemura Y, Kaibori M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Primary sclerosing cholangitis with elevated serum IgG4 levels and/or infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. *J Gastroenterol*. 2009 Sep 18. [Epub ahead of print]
- 25) Uchida K, Yazumi S, Nishio A, Kusuda T, Koyabu M, Fukata M, Miyoshi H, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2009 Apr 25. [Epub ahead of print]
- 26) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, Okumura F, Nishikawa T, Kobayashi K, Ichiya T, Takatori H, Yamakita K, Kubota K, Hamano H, Okamura K, Hirano K, Ito T, Ko S, Omata M. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 Apr 26. [Epub ahead of print]
- 27) Matsushita M, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Atypical retroperitoneal fibrosis associated with biliary stricture: IgG4-related sclerosing disease? *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1146-1147.
- 28) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Irisawa A, Kubo K, Notohara K, Hasebe O, Fujinaga Y, Ohara H, Tanaka S, Nishino T, Nishimori I, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Shimosegawa T, Tanaka M. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009;38(8):849-66.

2. 学会発表

国際学会

1. Kazushige Uchida,Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
2. Kazushige Uchida,Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
3. Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto,Tsukasa Ikeura,Kazushige Uchida,Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
4. Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio,Yutaku Sakaguchi,Katsunori Yoshida,Toshiro Fukui,Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis

- DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
5. Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
 6. K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02
 7. Kazushige Uchida, Hideaki Miyosi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Katsunori Yoshida, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. 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
 8. Y Sakaguchi, T Kusuda, M Koyabu, M Fukata, H Miyoshi, T Fukui, K Uchida, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. AN ANIMAL MODEL FOR ACUTE, CHRONIC, AND SEVERE PANCREATITIS WITH THE ANALYSES OF REGENERATION MECHANISMS. 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
 9. Kazuichi Okazaki. How Do We Diagnose AIP? 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
 10. Kazuichi Okazaki. Subtypes of AIP(LPSP AND IDCP). 40 th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreatic Society. 2009/05. Honolulu
 11. Kazuichi Okazaki. ANATOMY of a FRIENDSHIP Gunter Kloppel & the Verona Pancreatic Team. 2009/09. Verona
 12. Kazushige Uchida, Hideaki Miyoshi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. European Pancreatic Club Meeting 2009, Szeged, Hungary
 13. Kazushige Uchida, Hideaki Miyosi, Masanori Koyabu, Takeo Kusuda, Norimasa Fukata, Yutaku Sakaguchi, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Kazuichi Okazaki. Analysis of CD4+CD25high regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. International Pancreatic Research Forum.2009, Tokyo
- 国内学会
1. 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小薮雅紀、深田憲将、坂口雄沢、吉田勝紀、福井寿朗、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、西尾彰功、岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討. 第21回日本サイトメトリー学会.2011/06.京都
 2. Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
 3. 内田一茂、小薮雅紀、岡崎和一 IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討第97回日本消化器病学会総会 2011/05 東京
 4. 内田一茂、岡崎和一 パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第42回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
 5. 岡崎 和一、内田 一茂 IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
 6. 内田 一茂、西尾 彰功、岡崎 和一 IgG4関連疾患におけるIgG4陽性細胞と制御性T細胞に関する検討 第48回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市
 7. 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
 8. 内田一茂、小薮雅紀、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
 9. 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
 10. 内田一茂、小薮雅紀、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
 11. 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
12.

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1. 厚生労働省難治性疾患対策事業「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」（岡崎班）、「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」（梅原班）合同包括診断基準 2011 作成ワーキンググループ

岡崎班 委員名	所属	専門分野
岡崎和一	関西医科大学 内科学第三講座	膵、消化器
川茂幸	信州大学 総合健康安全センター	膵、消化器
神澤輝実	がん・感染症センター都立駒込病院内科	膵、消化器
下瀬川徹	東北大学 消化器病態学分野	膵、消化器
中村誠司	九州大学 口腔顎顔面病態学講座	唾液腺
島津 章	京都医療センター臨床研究センター	内分泌
伊藤鉄英	九州大学 病態制御内科学	膵、糖尿病、代謝
浜野英明	信州大学医学部附属病院医療情報部	膵、消化器
能登原憲司	倉敷中央病院 病理検査科	病理
梅原班 委員名	所属	専門分野
梅原久範	金沢医科大学 血液免疫内科学	免疫
正木康史	金沢医科大学 血液免疫内科学	血液、免疫
川野充弘	金沢大学 リウマチ・膠原病内科	腎、免疫
佐伯敬子	長岡赤十字病院 内科	腎、免疫
松井祥子	富山大学 保健管理センター	呼吸器
山本元久	札幌医科大学医学部 内科学第一講座	免疫
吉野 正	岡山大学 腫瘍制御学病理学	病理
中村栄男	名古屋大学 病理組織医学	病理
小島 勝	獨協医科大学 病理学形態	病理

【概念】

IgG4 関連疾患とは、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である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、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 2 つを認める。
 - 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る。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤：
IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。

上記のうち、1)+2)+3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1)+3) を満たすものを準確診群 (probable)、1)+2)のみをみたすものを疑診群(possible)とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、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、Castleman 病、二次性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など)と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

【解説】

I) 本診断基準は、一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも、臨床的に IgG4 関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり、各臓器病変に関しては、より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましい。

II) 概念：

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。IgG4 関連疾患を疑う病態には以下のようなものがある。多くの症例では複数臓器に病変が及び全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。

① 自己免疫性膵炎 (1 型)

IgG4 関連の自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis:AIP) あるいはリンパ形質細胞浸潤の著しい硬化性膵炎 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis:LPSP) と同義である。AIP の国際コンセンサス基準 (International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) for AIP) や自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班、2011 年) により診断できる。

② IgG4 関連硬化性胆管炎

肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の特徴的な狭窄を伴う硬化性変化を示す。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。臨床的特徴としては閉塞性黄疸を発症することが多く、胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

③ IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変

IgG4 関連 Mikulicz 病を含み、対称性(時に片側性)の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。涙腺以外の眼窩組織にも結節性浸潤性に病変を生じることがある。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準 (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。

④ IgG4 関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍などが知られている。

⑤ IgG4 関連呼吸器病変

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺泡隔壁などの間質および胸膜に病変を認める。縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴い、肺野の腫瘤影や浸潤影を認めることもある。症例によっては喘息様症状を伴う。悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病肺、感染症との鑑別が重要である。

⑥ IgG4 関連腎臓病

画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘍、腎盂壁肥厚病変)を認めることが多い。腎組織は間質性腎炎が主体であるが糸球体病変(膜性腎症など)を伴う場合もある。

⑦ IgG4 関連後腹膜線維症/動脈周囲病変

⑧ 腹部大動脈外膜や尿管の周囲軟部組織の肥厚が特徴的で水腎症や腫瘤を形成することもある。動脈周囲炎は大動脈や比較的大きな分枝に病変を生じ、画像上動脈壁の肥厚として認識される。生検困難例も多く、その場合には悪性疾患や感染症などによる二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

⑨ その他の腫瘍性病変

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とし、線維化を伴う場合もある。従来の炎症性偽腫瘍の一部を含め、脳、眼窩内、肺、乳腺、肝、脾、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。

III) 血液所見

- ① ポリクローナルな血清γグロブリンの上昇、血清 IgG、IgE の上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。
- ② 血清 IgG4 高値は、他疾患(アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性 Castleman 病など)にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。
- ③ 血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認める。ただし、カットオフ値の2倍以上では脾癌の可能性が低いとの報告がある。
- ④ 単一臓器病変では血清 IgG4 が 135mg/dl 未満でも IgG4/IgG 比が診断の参考になることがある。
- ⑤ 今のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。

IV) 病理組織所見

- ① 臓器によっては、花筵様線維化(storiform fibrosis)あるいは渦巻き様線維化(swirling fibrosis)、閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)が特徴的な病理像であり、この疾患を診断する上で重要な所見である。
- ② IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。
- ③ 脾癌などの周辺にも反応性に IgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化を認めることがある。

V) ステロイド

- ① 悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変もステロイド投与により、時に改善する可能性があり、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。
- ② 診断はできる限り病理組織を採取する努力をすべきである。ただし、脾、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性もある。
- ③ 初期用量は自己免疫性脾炎のガイドラインに準じて prednisolone 0.5~0.6mg/kg/day が推奨される。初回治療でのステロイド無効例は診断を見直すべきである。

VI) 除外あるいは鑑別すべき疾患

- ① 各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)は病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。
- ② 類似疾患(Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など)の診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断する。
- ③ 多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない。

厚生労働科学研究費補助金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
平成 22 年度～平成 23 年度 分担総合研究報告書

全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の涙腺・唾液腺病変に関連する感受性遺伝子の解析自己免疫性膵炎の再燃に関する検討

研究分担者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

研究要旨：自己免疫性疾患は遺伝的要因と環境要因が背景に存在する多因子疾患である。本疾患の涙腺・唾液腺病変に関連する因子を解明する目的で、遺伝子検体を Affimatrix 社製 SNP チップ、GeneChip Human Mapping 500k Array Set を用いて、自己免疫性膵炎 115 検体の全ゲノム網羅的な相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行った。P<0.0001 で涙腺・唾液腺病変と相関した SNP s を 21 個同定した。また、自己免疫性膵炎全症例と IgG4 高値群の両群でコントロールに対して強い相関を示した SNP s を 10 個同定した。現在、これらの近傍の遺伝子について、さらにその遺伝子内に設けた SNP を用いて、fine mapping を行い、確認解析を行っている。

自己免疫性疾患は経過中に再燃を認め、慢性期へ移行する可能性がある。1 年以上経過観察された自己免疫性膵炎 84 例 (男 64 例、女 20 例) について、再燃の病態を検討した。28 例 (33%) で計 60 回の再燃を認め、内訳は主なものとして自己免疫性膵炎 26 回、硬化性胆管炎 18 回、涙腺・唾液腺病変 5 回、後腹膜線維症 4 回であった。経過中の膵石形成は再燃群で有意に多かった。以上より、自己免疫性膵炎の 1/3 の症例で再燃を認め、これらは膵石形成にいたる可能性がある。経過観察中の活動性マーカーの経時的測定と、ステロイド治療などによる早期の対応が再燃の予防に有効と考えられた。

共同研究者

太田正穂¹⁾

伊藤哲也、²⁾浜野英明、²⁾村木 崇、²⁾

新倉則和²⁾

目黒 明、³⁾猪子英俊³⁾

所属

¹⁾信州大学法医学教室、

²⁾信州大学消化器内科、

³⁾東海大学医学部

自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる。¹⁻⁵⁾ また本症は多彩な膵外病変を合併し、⁶⁾ これらは全身性疾患「IgG4 関連疾患」と認識されるようになってきた。特に涙腺・唾液腺病変はミクリッツ (Mikulicz) 病と同一と考えられ、⁷⁾ 病変局所での細胞浸潤が著明で、IgG4 高値例が多く、自己免疫性膵炎のなかでも疾患活動性の高い病態と考えられる。⁶⁾ しかし、涙腺・唾液腺病変が合併する病態・機序の詳細については充分には解明されていない。

自己免疫性疾患は遺伝的要因と環境要因が背景に存在する多因子疾患である。遺伝要因の検索は、従来生化学的变化をもとに候補

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者、男性に好発し、膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清 IgG4 の上昇が特徴的で、自

遺伝子を絞って疾患に関連する遺伝子を探索する方法で行われてきたが、より効果的な方法として網羅的に統計学と情報学を用いて探索する方法が可能となってきた。今回はより網羅的な方法として、SNP を利用した全ゲノム関連解析 (genome-wide association study: GWAS) を試みた。本法は症例数さえ確保されていれば、一定以上の寄与をする遺伝的な要因を確実に補足できるとされ、多因子疾患の遺伝的原因を検索する画期的な手法である。遺伝子多型 (DNA 多型) の一部は遺伝子産物の量や質に影響を及ぼし、その結果、我々の個性を生み出すとともに、疾患に罹りやすい体質、薬剤の効果・副作用の個人差などに関連する。遺伝子多型研究によりこれまで解析が難しかった多因子疾患の原因解明が明らかになると期待されている。⁸⁾ 自己免疫性膵炎症例については 115 例について検体が収集されており、涙腺・唾液腺炎の有無で検討することにより、これらの病変合併に関連する感受性遺伝子の検索が可能と考える。さらに自己免疫性膵炎全例と IgG4 高値例についてもコントロールとの相関を検討した。

ほとんどの自己免疫性膵炎例はステロイド治療に良好に反応するが、一部に再燃を認める。⁹⁻¹²⁾ 再燃を繰り返すことにより膵石が形成され、機能障害をきたすと考えられるが、⁹⁾ 一定の見解は得られていない。また、再燃に関する病態についても十分に明らかにされていない。再燃の頻度、種類、時期、予測マーカー、膵石形成との関連、経時変化などについて検討した。

B. 研究方法

1. ゲノムワイド解析

遺伝子検体を Affimetrix 社製 SNP チップ、GeneChip Human Mapping 500k Array Set (500, 568 SNPs) を用いて、自己免疫性膵炎 115 検体の

全ゲノム網羅的な相関解析 (genome-wide association study: GWAS) を行った。Gene Analyzer は東海大学に設置してある機器を使用した。Affimetrix 社のビーズチップは国際 HapMap プロジェクトのデータをもとにタグ SNP を選択して搭載しており、効率よくゲノム全体をカバーしている 2 枚のアレイからなる。測定された各サンプルのデータは解析ソフトウェアを用いて SNP を判定した。自己免疫性膵炎の涙腺・唾液腺炎合併有無の 2 群間で比較し、涙腺・唾液腺炎合併に関連すると判定された SNP を判定し、その近傍の感受性候補遺伝子を同定した。さらに自己免疫性膵炎全例と IgG4 高値例について有意な SNPs を同定し、その近傍の感受性候補遺伝子を同定した。

2. 再燃の検討

1991 年から 2011 年までの期間に、信州大学附属病院で診療された自己免疫性膵炎 91 例中、1 年以上経過観察が可能であった 84 例 (男 64 例、女 20 例、年齢中央値 66 歳、38-84 歳) を対象とした。観察期間中央値は 49 ヶ月、範囲は 18-308 ヶ月であった。

患者の診療録、画像所見、長期経過を検討した。再燃は臨床症状ならびに血中 IgG4 や活動性マーカー上昇を伴う、膵や膵外病変の画像検査で捉えられる炎症所見の出現とした。膵外病変は自己免疫性膵炎の国際診断基準 (ICDC for AIP) の記載に従い IgG4 関連の涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症とした。その他の IgG4 関連疾患の出現についても検討した。

(倫理面への配慮)

「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景の検討」については、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた (平成 20 年 3 月 25 日承認)。

C. 研究結果

1. ゲノムワイド解析

SNP の quality control として、call rate 95%以上、Hardy-Weinberg equilibrium P 値が 0.001 以上、MAF (minor allele frequency) が 5% 以上で選択し、322,091 SNPs が統計解析に用いられた。偽陽性の SNP を除外するため、clustering analysis を行った。P<0.0001 を示す SNP の LD 領域にある他の SNP が何れも P<0.05 を示さなければ、偽陽性として除外した。自己免疫性膵炎症例を涙腺・唾液腺病変のある群とない群で比較して P<0.0001 で涙腺・唾液腺病変と関連した SNPs を 10 個の染色体上に 21 個同定した(データ非公開)。

自己免疫性膵炎全症例と IgG4 高値群の両群でコントロールに対して強い相関を示した SNPs は 10 個同定した。その中で、HLA-DQB1 は P 値が 4.5×10^{-6} でオッズ比 2.1 と、強い相関を示しており、われわれが先に報告した HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01 ハプロタイプが自己免疫性膵炎と強い相関を示したことを裏付けた。

2. 再燃の検討

1) 再燃の頻度

再燃は 28 例 (33%) に認め、内訳は男 23 例、女 3 例、年齢中央値は 64 歳 (38-84 歳) であった。再燃回数は 60 回で、1 回が 14 例、2 回が 8 例で、12 回再燃した症例も認めた。従って、1/3 の症例に 1 もしくは 2 回再燃を認めた。

2) 再燃の部位ならびに症状

主な再燃部位は自己免疫性膵炎 26 回、硬化性胆管炎 18 回、涙腺・唾液腺炎 5 回、後腹膜線維症 4 回であった。その他に好酸球性胃腸症 8 回、好酸球性肺炎 5 回、間質性肺炎 2 回、血小板減少性紫斑病 1 回など多彩な病変を認めた。

3) 再燃の時期

1 回目、2 回目、3 回目の再燃時期の中央値、範囲はそれぞれ 33 ヶ月 (5-142 ヶ月)、

66 ヶ月 (13-139 ヶ月)、122 ヶ月 (15-185 ヶ月) であった。表 1 に示す如く、72% がステロイド維持療法期に、その他の再燃はステロイド中止期に認めた。1 年以内に再燃を認めたのは 14% で、3 年以内は 54% であった。

3) 再燃の予測マーカー

表 2 に示す如く、診断時の活動性マーカーで再燃群に有意に異常値を示すものはなく、再燃の予測マーカーは同定できなかった。しかし、IgG と CIC が再燃群で高い傾向を認めた。経過中、複数回再燃を呈した症例で、経時的な IgG4 と CIC 測定値は、臨床的に明らかな再燃が生ずる数ヶ月以前より上昇を認めた。

4) 再燃と膵石形成

表 3 に示す如く、診断時の膵石例は再燃、非再燃で有意差を認めなかったが、経過中の膵石形成 (膵石増大と新たな出現) は再燃群で有意に多く認めた。さらに、経過中の新たな膵石出現も再燃例で有意に多かった。

5) 再燃の経時的变化

図 1 に示す如く、再燃回数の経時的变化を検討すると、最近は減少してきている。患者管理が改善されてきたためと考えられる。

D. 考察

1. ゲノムワイド解析

自己免疫性膵炎症例で涙腺・唾液腺病変合併例は血清 IgG4 値が高く、活動性の高い病態と考えられる。これらの発症には非合併例とは異なった遺伝学的背景が存在する可能性がある。今回、21 個の有意な SNPs を同定できたので、関連する遺伝子を検索し、疾患活動性に関連する遺伝的背景を明らかにすることを試みた。今後さらに検討を進めていく予定である。

また、自己免疫性膵炎全症例と IgG4 高値群の両群でコントロールに対して強い相関を示した SNPs は 10 個の近傍の遺伝子の中に

は、機能的に興味ある遺伝子 FCER2 (Fc fragment of IgE, low affinity II, receptor for CD23) や MIST が認められた。FCER2 は CD23 とも呼ばれ、低親和性 IgE 受容体として、主に成熟 B 細胞、単球、濾胞樹状細胞に発現し、B 細胞の活性化と IgE 産生の制御に関与している。また、MIST は CLNK とも呼ばれ、T 細胞および B 細胞抗原レセプター下流で免疫シグナリングを調節している SLP-76 と同じファミリーに属するアダプター分子であり、IgE レセプターを介した MAST 細胞の脱顆粒反応や、サイトカイン刺激に伴う多様なシグナル伝達に関与している。

2. 再燃の検討

今回の検討では、自己免疫性膵炎の再燃は 1/3 の症例に認められたが、過去の報告では 30-50% でありほぼ同様であった。⁹⁻¹⁵⁾ 再燃回数はほとんどの例で 1-2 回であり、例外的に 12 回の例もあった。ステロイド治療は再燃を有意に減少させると報告され、^{10), 15)} 再燃例に対する標準的治療である。

再燃の病変部位として自己免疫性膵炎以外に硬化性胆管炎、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、間質性肺炎、好酸球性胃腸症、好酸球性肺炎、血小板減少性紫斑病など多彩な病変を認めた。これらの病変はステロイド治療に良好に反応し、多くは IgG4 関連疾患として認められている。

今回の検討では、再燃の 72% がステロイド維持療法中に認められた。再燃はステロイド治療後 3 年以内に発生し¹⁰⁾、56% が 1 年以内に、92% が 3 年以内と報告されている。¹⁵⁾ 今回の検討では、ほとんどの再燃はステロイド維持療法中に認められたが、過去の報告ではステロイド維持療法中の再燃率は 23% であり、これはステロイド中止した場合の 34% と比較して低値である。今回の検討した症例は活動性が高く、維持療法を長期に施行する必用があり、結果的に維持療法中の再燃率が

高くなった可能性が考えられた。

診断時の活動性マーカーで再燃を有意に予測可能なものは認めなかったが、IgG が比較的有用であった。過去には診断時の膵臓のび慢性腫大所見、黄疸、IgG、IgG4、CIC、可溶性 IL2 receptor、補体などが再燃予測に有用と報告されている。^{10) 12) 13) 16) 17)} 経過中、複数回再燃を呈した症例で、経時的な IgG4 と CIC 測定値は、臨床的に明らかな再燃が生ずる数ヶ月以前より上昇を認めたことより、これらの経時的測定が再燃予測に有用と考えられた。

今回の検討では最近の症例で、再燃回数が減少してきており、患者管理の改善が関連していると考えられる。前駆症状の注意深い観察、経時的な活動性マーカーの測定、再燃早期のステロイド治療が再燃に対する有効な管理方法と考えられる。

今回の検討では、再燃例で有意に膵石形成を多く認めた。このことは一部の自己免疫性例が慢性膵炎に移行しうることを示している。実際、慢性膵炎症例の 7.4% で血清 IgG4 値の上昇を認め、¹³⁾ これらは慢性期の自己免疫性膵炎の可能性が考えられる。当初自己免疫性膵炎は膵石を認めないことが特徴とされていたが、膵石形成をきたす慢性期に移行しうる病態と考えられる。

E. 結論

自己免疫性膵炎症例を涙腺・唾液腺病変のある群とない群で比較して、涙腺・唾液腺病変と関連した SNP s を 10 個の染色体上に 21 個同定した。また、自己免疫性膵炎全症例と IgG4 高値群の両群でコントロールに対して強い相関を示した SNP s 10 個を同定し、近傍の遺伝子 FCER2 と MIST について今後、病態への関与について検討していく予定である。自己免疫性膵炎症例の 1/3 で再燃を認め、膵石形成に至ると考えられる。前駆症状の注意

深い観察、経時的な活動性マーカーの測定、再燃早期のステロイド治療が再燃に対する有効な管理方法と考えられる。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SD: Sclerosing pancreatico-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999; 354: 43-44.
3. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K: Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy: report of 2 case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 518-522.
4. 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. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
5. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. 779-86.
6. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006 Dec;41(12):1197-205.
7. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, Imai K. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(6):432-3.
8. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, Sekine A, Yamada R, Tsunoda T, Sato H, Sato H, Hori M, Nakamura Y, Tanaka T. Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet*. 2002 ;32:650-4.
9. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 2004;99:932-7.
10. Kubota K, Watanabe S, Uchiyama T, et al. Factors predictive of relapse and spontaneous remission of autoimmune pancreatitis patients treated/not treated with corticosteroids. *J Gastroenterol* 2011;46:834-42.
11. Kamisawa T, Okamoto A. Prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007;42 Suppl 18:59-62.
12. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007;56:1719-24.
13. Kim HM, Chung MJ, Chung JB. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas* 2010;39:555-60.
14. Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, Watanabe H, Motoo Y, Sawabu N. Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. *Pancreas* 2005;30:31-9.

15. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504-7.
16. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:S18-22.
17. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Inaba Y, Egawa N, Igarashi Y. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:146-52.
- 4) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, Nagaya T, Akamatsu T, Kurozumi M, Fujinaga Y, Tanaka E, Honda T, Ota H. Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:1241-9.
- 5) Ito T, Kitahara K, Uemura T, Ota M, Shimozuru Y, Kawa S, Bahram S. A Novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, *Scand J Immunol* 2010;71:109-14.
- 6) Uemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol*. 2011;46 Suppl 1:48-55.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2010;45:249-65.
- 2) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Shimosegawa T, Tanaka M; Working members of Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: II. Extrapaneatic lesions, differential diagnosis. 2010;45:355-69.
- 3) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka M; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis: III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol*. 2010;45:471-7.
- 7) Momose M, Kadoya M, Yano K, Miyasaka T, Fujinaga Y, Matsushita T, Yanagisawa S, Hamano H, Kawa S. Semiquantitative measurement of pulmonary hilar gallium-67 uptake using single photon emission computed tomography/computed tomography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol*. 2010;28(10):733-9.
- 8) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhner M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 Apr;40(3):352-358.
- 9) Kawa S, Sugai S. History of Autoimmune Pancreatitis and Mikulicz's Disease. *Current Immunology Reviews* 2011;7:137-143
- 10) Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011 ;7:144-161
- 11) Fujinaga Y, Kadoya M, Hamano H, Kawa S,

- Momose M, Kawakami S, Watanabe T, Sugiyama Y, Uehara T. Radiologic Findings of IgG4-Related Disease. *Current Immunology Reviews* 2011;7:186-203
- 12) Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, Hatta T, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol.* 2011 ;29:194-201.
- 13) Tsushima K, Yokoyama T, Kawa S, Hamano H, Tanabe T, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kubo K. Elevated IgG4 levels in patients demonstrating sarcoidosis-like radiologic findings. *Medicine (Baltimore).* 2011 ;90:194-200.
- 14) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2011 Sep 1. [Epub ahead of print]
- 15) Ota M, Ito T, Umemura T, Katsuyama Y, Yoshizawa K, Hamano H, Kawa S. Polymorphism in the KCNA3 gene is associated with susceptibility to autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Dis Markers.* 2011;31:223-9.
- 16) Yamamoto H, Suzuki T, Yasuo M, Kobayashi O, Tsushima K, Ito M, Urushihata K, Yamazaki Y, Hanaoka M, Koizumi T, Uehara T, Kawakami S, Hamano H, Kawa S, Kubo K. IgG4-Related Pleural Disease Diagnosed by a Re-Evaluation of Chronic Bilateral Pleuritis in a Patient Who Experienced Occasional Acute Left Bacterial Pleuritis. *Intern Med* 50: 893-897, 2011
- 17) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Autoimmune Pancreatitis over a Long-term Course. *J Gastroenterol* (in press)
- 18) Zen Y, Bogdanos DP, Kawa S. Type 1 autoimmune pancreatitis. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* (in press)
2. 学会発表
- 1) 川茂幸、「自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別について」、第52回日本消化器病学会大会、(横浜) 2010.10.15 ワークショップ 23 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別
- 2) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, Serology-Are IgG and Autoantibodies necessary? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
- 3) Kawa S, IAP Symposium 1: International Consensus on Autoimmune Pancreatitis, 00I-Should they be included in the criteria? Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
- 4) Ito T, Kitahara K, Arakura N, Umemura T, Hamano H, Ota M. Kawa S. A novel heterophilic antibody interaction involves IgG4, Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, July 11-13, 2010, Fukuoka
- 5) 村木崇、浜野英明、川茂幸、「IgG4 関連硬化性胆管炎診断における IgG4 値の多施設検討」公聴会 IgG4 関連胆管炎の診断基準、第46回日本胆道学会学術集会、(宮崎) 2011. 9.17
- 6) 渡邊貴之、伊藤哲也、川茂幸 「IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症の検討」-シンポジウム IgG4 関連疾患の概念と診断、第53回日本消化器病学会大会、(福岡)、2011.9.17
- 7) 伊藤哲也、渡邊貴之、丸山真弘、米田傑、丸山雅史、児玉亮、尾崎弥生、村木崇、浜野英明、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析」-パネルディスカッション1 膵疾患の遺伝的啓探る、第42回日本膵臓学会大会、(弘前)、2011. 7.30
- 8) 伊藤哲也、渡邊貴之、丸山真弘、米田傑、丸山雅史、児玉亮、高山真理、村木崇、尾崎弥生、浜野英明、新倉則和、川茂幸、自己免疫性膵炎患者における抗 *H. pylori* IgG 値と IgG4 値の検討、第97回消化器病学会総会、(東京)、2011.5.15

- 9) Kawa S. IgG4-related disease: a new disease group explaining Morbus Ormond, pancreatitis and SSA- or SSB-negative sialoadenitis. – Clinical Science Session, Too much immunoglobulin-diseases relevant for the rheumatologists. EULAR2011 2011. May 25th. London
- 10) Kawa S. Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Ozaki Y, Maruyama M, Yoneda K, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N. How frequently does AIP relapse and how can it be prevented? Japanese experience. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 2nd.
- 11) Kawa S. The utility of serum IgG4 concentrations as a biomarker. The First International Conference On IgG4-Related Disease (IgG4-RD). Boston, Massachusetts, USA. 2011. October 6th
- 12) Kawa S Symposium 3 : Approach for Pathogenesis Humoral Immunity. 1) IgG4. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
- 13) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Clinical Features of IgG4 Negative Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
- 14) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Thyroiditis: an IgG4-related disease. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
- 15) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Mechanism of Pancreatic Stone Formation in Patients with Autoimmune Pancreatitis. 4th AOPA & KPBA. Jeju, Korea. 2011. September 3rd.
- 16) Ito T, Maruyama M, Watanabe T, Maruyama M, Yoneda S, Kodama R, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S, Frequency and Prevention of Autoimmune Pancreatitis Relapse in a Japanese Population. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
- 17) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Maruyama M, Yoneda S, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. The Mechanism of Lower Bile Duct Stricture seen in IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
- 18) Maruyama M, Ozaki Y, Arakura N, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical Characteristics of Cases with Autoimmune Pancreatitis Showing Steroid Non-responsive Ductal Narrowing. Pancreas Research Forum (IPRF) 2011 OSAKA Japan. 2011. November 26th
- 19) Kubo K, Yamamoto H, Ito M, Hanaoka M, Yasuo M, Koizumi T, Honda T, Kawakami S, Kawa S. Clinical features of airway involvement in IgG4-related lung disease; Analysis of 6 cases. Chest 2011. Honolulu, Hawaii. 2011, Oct.22-26

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

表1. 再燃とステロイド治療

	1回目	2回目	3回目	計
観察例	2	0	0	2 (4%)
導入	0	0	0	0
減量	0	0	1	1 (2%)
維持	17 (2.0-7.5 mg)	12 (2.5-10 mg)	2 (2.5-10 mg)	41(72%)
中止	9	2	2	13(23%)

表2. 再燃予測マーカー

	再燃群 ($n = 28$) median (0.25–0.75)	非再燃群 ($n = 56$) median (0.25–0.75)	<i>P</i>
IgG	2286(1904–3226)	2004 (1565–2750)	0.076
IgG4	640 (446–965)	508 (163–1001)	0.130
IC	8.10 (4.8–15.1)	5.65 (3.6–9.5)	0.093
sIL2R	983 (771–1228)	755 (525–1238)	0.136
C3	102 (77–124)	99 (73–122)	0.524
C4	23 (17–28)	22 (14–29)	0.379
IgE	317 (85–950)	192 (41–485)	0.247

Mann–Whitney U test