

- exacerbate experimental colitis through a T cell-independent mechanism. Digestive Disease Week 2011 Chicago (USA) 2011/5/8
2. Ibusuki K, Sakiyama T, Iwashita Y, Hashimoto S, Kanmura S, Tsubouchi H. Human neutrophil peptides induce IL-8 and ICAM-1 in intestinal epithelial cells. Digestive Disease Week 2011 Chicago (USA) 2011/5/10
 3. Kumagai K, Ido A, Tabu K, Kure T, Mawatari S, Ohno K, Oda K, Saishoji A, Imanaka D, Tamai T, Moriuchi A, Uto H, Oketani M, Tsubouchi H. Osteoactivin is expressed in CD68-positive macrophages exhibiting phagocytosis, and possibly stimulates repair processes in the injured liver. The Liver Meeting 2011 San Francisco (USA) 2011/11/7
 4. Ibusuki R, Uto H, Arima S, Mawatari S, Iwashita Y, Hashimoto S, Maeda T, Tamai T, Moriuchi A, Setoguchi Y, Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Human neutrophil peptide-1 aggravates hepatic fibrosis in a nonalcoholic steatohepatitis mouse model. The Liver Meeting 2011 San Francisco (USA) 2011/11/7
 4. 難波多挙, 中尾佳奈子, 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子, 田上哲也, 臼井健, 成瀬光栄, 島津章. 後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の 2 例, 第 195 回日本内科学会近畿地方会、大阪, 2011 年 9 月 10 日
 5. 難波多挙, 中尾佳奈子, 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子, 田上哲也, 臼井健, 成瀬光栄, 島津章. 後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の 2 例, 第 38 回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2011 年 11 月 26 日
 6. 島津章, 難波多挙, 沖隆, 金本巨哲, 臼井健, 田上哲也, 成瀬光栄: シンポジウム 1「下垂体炎の診断と治療」下垂体炎の臨床例からみたリンパ球性下垂体炎の鑑別診断について. 第 22 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 東京都, 2012 年 2 月 24-25 日

西野隆義

1. 西野隆義、土岐文武、白鳥敬子：IgG4 関連疾患の概念と診断 IgG4 関連疾患の診断の現状と臨床病理学的検討。日本消化器病学会雑誌 108 臨増大会 page A520 2011
2. Nishino T, Toki F, Shiratori K: Differentiation between Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma by Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. IPRF 2011.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

日比紀文

1. 佐伯恵太、中村雄二、宮田直輝、山岸由幸、海老沼浩利、樋口肇、朴沢重成、日比紀文：自己免疫性膵炎に合併した脾静脈閉塞・狭窄に関する検討
第 97 回日本消化器病学会総会 2011. 5. 15 ミニシンポジウム 東京
2. 佐伯恵太、金井隆典、土井知光、中村雄二、海老沼浩利、朴沢重成、日比紀文：自己免疫性膵炎における IgG4 輸送メカニズム
第 48 回日本消化器免疫学会総会 2011. 7. 22 金沢
3. 佐伯恵太、金井隆典、日比紀文：自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム
第 82 回日本消化器内視鏡学会総会 2011. 10. 22 シンポジウム 福岡

研究協力者

島津 彰

1. Shimatsu A, Nanba K, Oki Y, Tagami T, Usui T, Naruse M. Immunoglobulin G4-related infundibulo-hypophysitis: report of 4 cases and review of the literature. ECE 2011, Rotterdam, Netherland, May 3, 2011(P-280)
2. 島津章: 教育講演 25「リンパ球性下垂体炎の病態と診断」, 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 神戸市, 2011 年 4 月 23 日
3. 難波多挙, 中尾佳奈子, 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子, 田上哲也, 臼井健, 成瀬光栄, 島津章. 後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の 2 例, 間脳下垂体疾患研究会, 京都, 2011 年 8 月 27 日

表1 IgG4関連の臨床診断基準（岡崎班試案 Ver.3 2010/11/06）

【臨床診断基準】

- 1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大あるいは限局性腫瘤、結節や肥厚性病変を認める。
- 2) 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）あるいはIgG4/IgG \geq 5%を認める。
- 3) 病理組織学的に以下の所見を認める。
 - ①IgG4陽性形質細胞浸潤：10/HPF以上、かつIgG4/IgG陽性細胞比40%以上
 - ②組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、好中球浸潤を欠く。
 - ③花筵様線維化（storiform fibrosis）あるいは渦巻様線維化（swirling fibrosis）
 - ④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）

上記のうち、1)+2)+3) ①②を満たすものを確定診断群、1)+3)①②もしくは2)+3) ①②、を満たすものを疑診群、1)+2)のみをみたすものを臨床的疑診群、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、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）を除外することが重要である。

表2 IgG4 関連疾患包括診断基準（案）（岡崎班・梅原班）（2011 年度）

【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。

表3 IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準（案） Ver. 3-3

【疾患概念】

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。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。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。

臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認めるが、長期予後は不明である。

本症の診断においては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。

【臨床診断基準】

A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dl 以上）を認める。
3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - ① 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 - ② 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - ③ 花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - ④ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション：ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法（Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA）を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

B. 診断

確診：1 + 3、1 + 2 + 4①②、4①②③、4①②④

準確診：1 + 2 + オプション

疑診：1 + 2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

Ⅲ. 共同プロジェクト

IgG4 関連関連疾患に関する全国調査

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：IgG4 関連全身性疾患は日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。昨年度は、難治性腭疾患に関する調査研究班（班長下瀬川徹）の協力により、IgG4 関連全身性疾患の患者数把握のため全国一次調査を行い自己免疫性膵炎を合併しない IgG4 関連疾患全身疾患の推計年間受療者は、5190 人（95%信頼区間 4141-6084 人）で、自己免疫性膵炎の推計年間受療者数が 2709 人であることと合わせると IgG4 関連疾患は 7899 人で約 8000 人と考えられた。本年度はその実態を把握すべく、一次調査に協力していただいた施設に二次調査票を送付し、IgG4 関連疾患の実態を調査した。

共同研究者

内田一茂 関西医科大学内科学第三講座
正宗 淳、下瀬川徹 東北大学消化器内科

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患については日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。そこで今回我々は、IgG4 関連疾患の実態を把握することを目的とし全国調査を行った。

B. 研究方法

IgG4 関連の全身性疾患（Mikulicz 病・IgG4 関連後腹膜線維症・IgG4 関連腎症・IgG4 関連肺疾患・IgG4 関連リンパ節腫大）の患者数について全国調査をした。対象施設は自己免疫性膵炎の全国調査に回答した 250 施設の呼吸器内科、耳鼻科、眼科、リウマチ・膠原病科、泌尿器科に受診中の患者数についてアンケートを送付した。

（倫理面への配慮）

関西医科大学医学倫理委員会（に承認され、各研究者の所属施設においても倫理委員会の承認後、説明文と同意書による同意を取得する。被験者は自由意志で研究に参加し、個人の人権を擁護し、意志を尊重する。被験者の個人情報保護し、学会や専門雑誌に発表する場合も、個人情報はわからないようにする。

C. 研究結果

下瀬川班でなされた自己免疫性膵炎患者数の全国調査に返答があった施設は 250 施設あり、その回答結果から自己免疫性膵炎の全国年間推定受療者数は 2709 人と計算された。この 250

施設は自己免疫性膵炎について詳しい施設と考えられるので、他科においても自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患についても詳しいということが仮定できる。この 250 施設には全国の推計患者の 36.05%の患者が存在することになるので、この 250 病院の推計患者の 2.773 倍が全国推計患者数になると仮定した。

自己免疫性膵炎を合併しない各疾患の推計年間受療者数は、Mikulicz 病は 4304 人（95%信頼区間 3360-5048 人）、IgG4 関連後腹膜線維症は 272 人（95%信頼区間 264-306 人）、IgG4 関連腎症は 57 人（95%信頼区間 47-66 人）、IgG4 関連肺疾患は 354 人（95%信頼区間 283-424 人）、IgG4 関連リンパ節腫大は 203 人（95%信頼区間 187-240 人）存在すると考えられた。

以上より自己免疫性膵炎を合併しない IgG4 関連疾患全身疾患の推計年間受療者は、5190 人（95%信頼区間 4141-6084 人）と考えられ、自己免疫性膵炎の推計年間受療者数が 2709 人であることと合わせると IgG4 関連疾患は 7899 人で約 8000 人と考えられた。

引き続き行った二次調査では、最も多いのは唾液腺炎 162 例で、その診断根拠となったものは、IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準(2008)によるものが 104 例、IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群診断基準(案)によるものが 4 例、臨床的かつ組織学的診断 36 例であった。次いで多いのが、自己免疫性膵炎 59 例でその診断基準は、自己免疫性膵炎診断基準（2006）27 例、臨床的診断 32 例であった。以下頭側から認めた病変は、眼窩内腫瘍 7 例、涙腺腫大 3 例、上唇腫瘍 1 例、眼瞼腫瘍 1 例、中枢性尿崩症 1 例、頸部リンパ節腫大 2 例、Castleman 病 4 例、IgG4+MOLPS 1 例、肺炎症性偽腫瘍 5 例、間質性肺炎 8 例、胆嚢炎 1 例、間質性腎炎 3 例、後腹膜線維症 9 例であった。

D. 考察

IgG4 関連疾患は 7899 人で約 8000 人存在すると考えられた。また膵外病変で最も多いものは唾液腺炎であった。また IgG4 関連疾患では 72% で病理組織学的な検討がされ、組織学的に 94% で IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められた。

E. 結論

IgG4 関連疾患の診断とその実態について全国調査を行った。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-1568, 1995.
- 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) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

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, Sato 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, Kloepfel 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

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

国内学会

1. 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、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、小藪雅紀、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
- 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

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 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：日本より提唱された IgG4 関連全身性疾患に関する病因については、未だ明らかになっていない。そこで今回我々は疾患感受性遺伝子の検索を行うために、検体の収集と解析を行った。

共同研究者

内田一茂、木梨達雄、松田文彦

所属

関西医科大学内科学第三講座

関西医科大学分子遺伝学講座

京都大学ゲノム医学センター

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患は、病因・病態については未だ不明である。今回我々は、その病因を探るべく疾患感受性遺伝子検索と症例の前向き登録について、ネットワーク構築をすることとした。

B. 研究方法

各施設の症例についてその臨床データを登録すると共に、遺伝子解析を行うこととした。遺伝子解析については関西医科大学分子遺伝学教室にて LAPL/Mst-1 のメチレーションを始めとするエピジェネティクスを、京都大学ゲノム医学センターにて網羅的ゲノム関連解析 (GWAS) を行う。

(倫理面への配慮)

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、

C. 研究結果

研究班に参加している施設の症例について症

例登録し遺伝子検索するべく、関西医科大学倫理審査委員会へ書類を提出し倫理委員会の承認を得て、各大学での倫理審査の承認も得た。既に関西医科大学 33 例、愛知がんセンター 26 例、名古屋大学 17 例、都立駒込病院 8 例、東京大学 20 例、藤田保健衛生大学 5 例、金沢医科大学 2 例、鹿児島大学 2 例、合計 113 例の症例を登録し DNA を抽出した。

また各施設の検体については、回収・DNA の抽出については SRL を通じて行うよう契約をしている。

D. 考察

今後、メチレーションに関しては解析しており、ゲノムワイド解析についても始めている。

E. 結論

IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析を開始した。

F. 参考文献

1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 40:1561-1568, 1995.

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) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

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, Kloepfel 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

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

国内学会

- 1) 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、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、小藪雅紀、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

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

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 関連硬化性胆管炎の臨床診断基準に関する研究

研究協力者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

研究要旨：IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎および胆管癌、膵癌などの腫瘍性病変の鑑別は容易ではない。そのため本研究班は、難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班および日本胆道学会と協力して IgG4 関連硬化性胆管炎症例を数多く経験している専門医 17 人からなるワーキンググループを結成した。ワーキンググループ内での電子メールによる意見交換と 3 回の委員会を開催し、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにするとともに、本症の診断基準の策定を行った。その結果、今回「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」を完成することができた。数多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例を経験してきた専門医で結成されたワーキンググループであればこそ作成することができた実用的な臨床診断基準であると考えている。今回作成した臨床診断基準の妥当性を検証する意味において、今後この臨床診断基準を用いた前向き研究が望まれる。

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）、川茂幸（信州大学総合健康安全センター）、乾和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）、神澤輝実（都立駒込病院内科）、田妻進（広島大学総合内科・総合診療科）、内田一茂（関西医科大学内科学第三講座）、平野賢二（東京大学大学院消化器内科学）、吉田仁（昭和大学内科学講座消化器内科学）、西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器科）、洪繁（国立長寿医療研究センター・消化機能診療科）、水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）、濱野英明（信州大学医学部附属病院医療情報部）、菅野敦（東北大学大学院消化器病態学）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）、長谷部修（長野市民病院消化器内科）、中沢貴宏（名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学）

A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎の多くは自己免疫性膵炎を合併し、ステロイド治療が奏功する比較的予後良好な疾患とされている。しかし、胆管像からは、原発性硬化性胆管炎および胆管癌、膵癌などの腫瘍性病変との鑑別は容易ではない¹⁾。特に、IgG4 関連

硬化性胆管炎単独で発症する症例ではその診断に難渋することが多い。

そこで 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班は、難治性の肝胆道疾患に関する調査研究班および日本胆道学会と協力して本症例を数多く経験している専門医 17 人からなるワーキンググループを結成した。そして、IgG4 関連硬化性胆管炎の病態や臨床像を明らかにするとともに、原発性硬化性胆管炎や膵癌、胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた本症の診断基準の策定を行った。

B. 研究方法

まず、以下を基本コンセプトとして診断基準(案)Ver.1 を策定した。

1. IgG4 関連疾患の診断基準（岡崎班試案 Ver.2 2010/09/09）と整合性を保つ。
2. 一般医家が利用できる。
3. 悪性疾患ならびに治療困難な原発性硬化性胆管炎との鑑別を主眼とする。
4. 硬化性胆管病変についての共同ワーキンググループ（大槻 眞先生、大西三郎先生）が作成した「原因不明の硬化性胆管炎

の分類と治療の指針」²⁾を参照にする。

その後、ワーキンググループ内での電子メールによる意見交換の後、平成 22 年 10 月 15 日に第 1 回委員会を開催し、この診断基準(案)Ver.1 について議論して今後の検討課題を明らかにした。平成 23 年 2 月 1 日には、第 2 回の委員会を行い臨床診断基準

(案) Ver.2 を策定した。その後さらに議論を重ね、平成 23 年 8 月 2 日の第 3 回委員会において臨床診断基準(案)Ver.3 を作成した。そして平成 23 年 9 月 17 日宮崎で開催された第 43 回日本胆道学会学術集会において公聴会を開催した後、平成 23 年 10 月 5 日～11 月 4 日の間日本胆道学会ホームページ上で広くパブリックコメントを募集した。その結果、「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」を完成することができた。

(倫理面への配慮)

本研究のために新たな検査はせず、通常の診療で得られる医学情報の解析および文献的情報を用いて検討を行うため、特に倫理面には問題はないと判断した。

C. 研究結果

本臨床診断基準では、まず疾患概念を明確にし、次に診断項目として 1) 胆管の特徴的な画像所見、2) 高 IgG4 血症、3) 胆管外の IgG4 関連合併症の存在、4) 胆管壁の病理組織学的所見の 4 つの項目を掲げ、これらの組み合わせにより診断することを示した。また、代表的な胆管像を具体的にシエーマで表し、各タイプの胆管像を示す症例において、鑑別すべき疾患と追加すべき検査を明記した。さらに、ステロイドによる治療効果をオプションの項目として採用し、実際に臨床現場で有用な診断基準になるよう心がけた。その結果、以下に示す

臨床診断基準を完成することができた。

1. 疾患概念

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。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。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。

臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認めるが、長期予後は不明である。

本症の診断においては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。

2. 臨床診断基準

A. 診断項目

- 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
- 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
- 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
- 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 - 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

③ 花筵状線維化(storiform fibrosis)

④ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション：ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

B. 診断

I. 確診 : 1 + 3、1 + 2 + 4 ①②、

4 ①②③、4 ①②④

II. 準確診 : 1 + 2 + オプション

III. 疑診 : 1 + 2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設で紹介することが重要である。

3. 解説

1) 画像診断

(1)胆管狭窄像

a. MRCP にて狭窄の存在診断はある程度可能であるが、基本的には ERCP や経皮経肝胆管造影などによる直接胆管造影が必要である。

b. 自己免疫性膵炎を合併する症例の多くは下部胆管の狭窄 (stricture of lower common bile duct) を伴うが、胆管壁の肥厚と、膵の炎症と浮腫による影響の両方を加味して評価する必要がある。本症では、比較的長い狭窄とその上流の単純拡張

(dilation after confluent stricture) が特徴的であり、原発性硬化性胆管炎に特徴的

な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture)、狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance)、剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることは少ない^{2, 3, 4)}。

c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は 4 型に分類される⁵⁾。

Type 1 は下部胆管のみに狭窄をきたし、膵癌や慢性膵炎による締め付けまたは下部胆管癌との鑑別を要する。管腔内超音波検査 (Intraductal ultrasonography, IDUS)、EUS-FNA、細胞診、胆管生検などにより鑑別診断を行う必要がある。

Type 2 は下部胆管のみならず、肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 2 はさらに上流胆管の単純拡張を伴う a と、肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない b に分類される。

Type 3 は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたし、Type 4 では肝門部胆管のみに狭窄が認められ、いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査 (Endoscopic ultrasonography, EUS)、IDUS、細胞診、胆管生検などにより鑑別を行う。

なお、少数ながら上記 4 つの型に分類されない胆管像を呈する症例も存在し、今後検討していく必要がある。

(2)胆管壁肥厚像

腹部超音波検査(US)⁶⁾、腹部 CT 検査、腹部 MRI 検査、EUS、IDUS⁷⁾ にて胆管狭窄部に全周性の壁肥厚所見を認め、内膜面、外膜面は平滑で内部は均一である。また、明らかな狭窄部以外の胆管壁、時には胆嚢壁にも広範に同様の肥厚所見を認めるのが

特徴的である。

2) 血液検査

高 IgG4 血症とは 135mg/dl 以上が一つの基準である（測定方法：ネフェロメトリー法）^{2, 8)}。IgG4 高値は、アトピー性皮膚炎、天疱瘡、喘息など他疾患にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。特に胆管癌、膵癌などの他の膵胆道の悪性疾患でも高値を呈する場合があるため注意を要する。

3) 胆管外病変

本症は自己免疫性膵炎を高率に合併するが、単独で発症する症例の診断は難しい⁹⁾。時に、左右対称性の硬化性涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症など全身に IgG4 関連疾患を合併することがあり、診断の参考となる^{10, 11)}。硬化性涙腺・唾液腺炎は原則的には左右対称性とするが、病理組織学的に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎と診断されている場合は、片側性のものも含む。原発性硬化性胆管炎のように炎症性腸疾患を合併することはまれである¹²⁾。

4) 胆管の病理組織学的所見

胆管壁結合織に炎症の主座があり、上皮は正常であることが多い。しかし、本症に二次的な炎症を合併して、軽度の上皮障害や上皮を中心とする軽度の好中球浸潤を伴うこともある。炎症が上皮を主体とするものである場合には、原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。

一般的に、細胞診は胆管癌との鑑別に用いられる。経乳頭的胆管生検も胆管癌を除外するために施行されるが、通常 IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な花筵状線維化や閉塞性静脈炎などの病理像を得ることは難しい。また、肝内の胆管に狭窄を認める症例では肝生検が診断に有効なことがある。

5) 除外すべき二次的硬化性胆管炎

以下の原因などによる二次的硬化性胆管炎を除外する。

- ・総胆管結石
- ・胆管癌
- ・外傷
- ・胆道系手術
- ・先天性胆道系異常
- ・腐食性胆管炎
- ・虚血性胆管狭窄
- ・AIDS 関連胆管炎
- ・動注化学療法による胆管障害

6) オプション：ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液検査は評価の対象としない。胆管病変を含め、膵、涙腺、唾液腺、後腹膜などの胆管外病変でも組織診が難しいことがあるが、できる限り病理組織を採取するよう努力し、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。

ステロイド治療を行うときは、必ずその反応性を確認することが必要である。ステロイド治療の経過から腫瘍性病変が否定できない場合、膵胆道悪性腫瘍を念頭においた再評価を行う必要がある。また、一部の悪性腫瘍性病変でもステロイド投与により改善することがあるので注意を要する。

D. 考察

近年の画像診断の進歩にも関わらず、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎および胆管癌などの腫瘍性病変の鑑別は容易ではなく、多方面からの検討が必要である。特に、IgG4 関連硬化性胆管炎では確定診断に必要な量の胆管組織を非観血的に得ることが容易ではないため、診断率の向上のために、今回の臨床診断基準ではステロイドによる治療効果がオプションの項目として採用されている。しかし、その際には画像で評価可能な病変のみを対象とし、必ずその反応性を画像診断により確認する

ことが必要である。

一方、日常臨床において胆管狭窄を認めた場合は、たとえ限局性の狭窄であっても、本症の可能性も念頭において鑑別診断を行い、不要な手術を避けるよう心がけることも重要である。

E. 結論

原発性硬化性胆管炎や膵癌、胆管癌などの腫瘍性病変との鑑別を念頭に置いた

「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」を作成した。数多くの IgG4 関連硬化性胆管炎症例を経験してきた専門医で結成されたワーキンググループであればこそ作成することができた実用的な診断基準であると考えている。今後、今回作成した臨床診断基準の妥当性を検証する意味において、この臨床診断基準を用いた多数例での前向き研究が望まれる。

F. 参考文献

- 1) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakamura Y. Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; Presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. *Hepatol Res* 2004;29:153-159.
- 2) 西森 功、伊藤鉄英、大原弘隆、神澤輝美、川 茂幸、能登原憲司、大槻 眞、小俣政男、中沼安二、滝川 一、栗山茂樹、向坂章太郎、大西三郎. 免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎の病態の解明。大槻 眞 編：厚生労働省研究費補助金 難治性疾患克服事業 難治性膵疾患に関する調査研究 平成19年度総括・分担研究報告書。東京：アークメディア 2008:122-132.
- 3) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Aoki S,

Kobayashi S, Okamoto T, Imai H, Nomura T, Joh T, Itoh M. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2004;60:937-44.

4) Nishino T, Oyama H, Hashimoto E, Toki F, Oi I, Kobayashi M, Shiratori K.

Clinicopathological differentiation between sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis and primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2007;42:550-9.

5) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006;32:229.

6) Koyama R, Imamura T, Okuda C, Sakamoto N, Honjo H, Takeuchi K. Ultrasonographic imaging of bile duct lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008;37:259-64.

7) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Andoh T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Takahashi S, Joh T. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 2009;44:1147-55.

8) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.

9) Hamano H, Kawa S, Uehara T, Ochi Y, Takayama M, Komatsu K, Muraki T, Umino J, Kiyosawa K, Miyagawa S. Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar

cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 2005;62:152-7.

10) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38:982-4.

11) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Andoh T, Hayashi K, Tanaka H, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Sano H, Takada H, Joh T. Clinical significance of extrapancreatic lesions in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010;39:e1-5.

12) Sano H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Clinical characteristics of Inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *J of Hepato-Biliary-Pancreatic Science.* 2010;18:154-61.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

I. 知的所有権の取得状況

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

IV. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身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

自己免疫性膵炎患者の膵胆道、消化管における K-ras 遺伝子
変異の有無の検索

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨：自己免疫性膵炎 8 例の膵管上皮、8 例の胆管上皮、8 例の胆嚢粘膜、8 例の主乳頭、4 例の胃粘膜と 3 例の大腸粘膜のパラフィン切片から microdissection して DNA を抽出して、K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。高度の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎全 8 例の膵管上皮(変異型は全て GAT)、5 例の胆管上皮(GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例)、4 例の胆嚢粘膜 (GAT1 例、TGT1 例、GCT1 例、GTT1 例)、4 例の主乳頭 (全て GAT)、2 例の胃粘膜(全て AGT)、と 2 例の大腸粘膜 (全て GAT) に認めた。また諸臓器において、多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性変化の強い例で、K-ras 遺伝子変異の程度が強い傾向を認めた。自己免疫性膵炎の膵胆道系と消化管には高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められたが、その出現機序や臨床的意義は今後の課題である。

共同研究者

田畑拓久、原 精一、来間佐和子、千葉和郎、小泉理美

所属

東京都立駒込病院内科

れることより、慢性膵炎は膵癌のリスク因子と考えられている。自己免疫性膵炎と発癌との関連性を調べるために、自己免疫性膵炎例の膵胆道系と消化管における K-ras 遺伝子変異の有無を検索した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、ステロイドが奏功し、通常の慢性膵炎とは異なり可逆性である。近年、自己免疫性膵炎の診断時や経過中に膵癌を合併した症例が報告されている¹⁾。K-ras コドン 12 の遺伝子変異は、膵癌の発癌過程において比較的初期に起こり、慢性膵炎の過形成性粘液細胞にも認めら

B. 研究方法

自己免疫性膵炎 8 例の切除ないし開腹生検した膵臓、9 例の切除した総胆管と胆嚢、3 例の内視鏡的に生検した主乳頭、4 例の切除した胃と 3 例の生検した大腸粘膜のパラフィン切片から、膵管上皮、総胆管上皮、胆嚢粘膜、主乳頭部、胃粘膜、大腸粘膜を microdissection して DNA を抽

出し、K-ras 遺伝子変異の有無を enriched polymerase chain reaction-enzyme-linked mini-sequence assay (PCR-ELMA) 法²⁾にて検索した。さらに、それぞれの切片において、抗 IgG4、Foxp3 抗体を用いて免疫組織化学的検索を行った。

(倫理面への配慮)

以前に切除ないし採取された標本を用いた retrospective study であり、倫理上特に問題はないと考える。

C. 研究結果

高度 (2+~3+) の K-ras 遺伝子変異を自己免疫性膵炎全 8 例の膵管上皮 (変異型は全て GAT)、5 例の胆管上皮 (GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例)、4 例の胆嚢粘膜 (GAT1 例、TGT1 例、GCT1 例、GTT1 例)、4 例の主乳頭 (全て GAT)、2 例の胃粘膜 (全て AGT)、と 2 例の大腸粘膜 (全て GAT) に認めた。また諸臓器において、多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性変化の強い例で、K-ras 遺伝子変異の程度が強い傾向を認めた。

D. 考察

自己免疫性膵炎の患者の膵管上皮には、高頻度に高度の K-ras 遺伝子変異が認められ、その変異型は全て膵癌で高頻度に認められる GAT であった。また、自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の胆管上皮と胆嚢粘膜に高度の K-ras 遺伝子変異を認め、これらは胆道癌のリスク因子の可能性もある。さらに、自己免疫性膵炎の主乳頭、胃粘膜や大腸粘膜にも高度

の K-ras 遺伝子変異を高頻度に認めた。主乳頭における K-ras の変異型は膵臓で認められた GAT であり、主乳頭の変化は膵臓と連続しているためと思われる。一方、胃粘膜に認められた変異型は、胃癌で高頻度にみられる AGT であった。これらの K-ras 遺伝子変異の出現の機序や臨床的意義は不明であるが、膵管上皮、胆管上皮、胆嚢粘膜、主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜に異型がなく、多数の IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を認めた例で高度の K-ras 遺伝子変異を認めたことより、K-ras 遺伝子変異の発現には、IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性細胞の浸潤を伴う炎症性線維性変化が関与している可能性がある。

E. 結論

自己免疫性膵炎の膵胆道系、消化管には高度の K-ras 遺伝子変異が高頻度に認められた。その出現機序や臨床的意義は、今後の課題である。

F. 参考文献

- 1) 飯田 洋、窪田健輔、馬渡弘典、他。自己免疫性膵炎に併発した膵尾部癌の 1 例。膵臓 2008;23:608-614.
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Pathological changes in the non-carcinomatous epithelium of the gallbladder in patients with a relatively long common channel. Gastrointest Endosc 2004;60:56-60.

G. 健康危険情報

該当なし