

臓学会大会、弘前、2011年7月

H. 研究発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表

1) 神澤輝実、原 精一、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人。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。第 41 回日本膵

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 陰性自己免疫性膵炎の臨床的背景の検討、ならびに

EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討

1) 研究協力者 下瀬川 徹 東北大学大学院 消化器病態学分野 教授

研究要旨：

最初の研究は、血清 IgG4 陰性自己免疫性膵炎 (AIP) の臨床的背景を検討し、Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) や AIP with granulocyte epithelial lesion (AIP with GEL) の特徴を明らかにすることを目的とした。血清 IgG4 陰性 AIP は、IgG4 陽性 AIP と比較し、若年、腹痛を来す例が多い、膵酵素が上昇する、閉塞性黄疸が少ない、膵外病変が少ない、といった特徴を有していた。IgG4 陰性自己免疫性膵炎を一例ごとに検討すると、臨床像が多彩でいくつかの疾患群が混在していると考えられた。(平成 21 年度)

次に、22gauge (G) 針を用いた超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診・組織診 (EUS-FNA) による AIP の病理組織学的診断能を検討した。AIP 症例 26 例を対象として、AIP の病理組織学的診断能について検討した。22G 針による EUS-FNA でも病理組織学的評価に耐える標本が採取でき、十分評価可能であった。ICDC の組織診断項目に照らし合わせて検討した結果、Level 1 基準を満たす 4 項目のうち 3 項目以上陽性であった症例は 26 例中 15 例、Level 2 基準となる 4 項目のうち 2 項目が陽性は 6 例あり、26 例中 21 例 (81%) が ICDC の組織診断で LPSP と診断することが出来た。また、1 例で GEL も確認でき、画像所見と合わせて Type 2 AIP と診断出来た。本検討の結果から、22G 針による EUS-FNA でも病理組織学的評価に耐える組織標本が採取でき、AIP の組織診断が core biopsy 以外でも出来る可能性が示された。EUS-FNA で AIP の組織診断が出来ることは、AIP の病態解明に大きく寄与すると考えられた。(平成 22、23 年度)

共同研究者

菅野 敦¹⁾ 濱田 晋¹⁾ 石田和之²⁾
能登原憲司³⁾

所属 1) 東北大学 消化器内科

2) 東北大学 病理部

3) 倉敷中央病院 病理診断科

特徴は、Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)⁽¹⁾ と Idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) の二つに大別される⁽²⁾。LPSP と IDCP は病理組織学的所見を表す言葉であり、臨床像を示す用語ではないことから、2009 年に Honolulu で開かれた米国膵臓学会と日本膵臓学会の Joint Meeting で、病理組織学的に LPSP の所見を示す AIP が Type 1, IDCP の所見を示す AIP が Type 2

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) の病理組織学的

と命名され、Honolulu Consensus として発表された⁽³⁾⁽⁴⁾。翌 2010 年、国際膵臓学会と日本膵臓学会の Joint Meeting が開催され、Honolulu Consensus を元に AIP 国際コンセンサス診断基準 (International Consensus Diagnostic Criteria(ICDC)) について討論され、後に公表された⁽⁵⁾。今後、ICDC をもとに AIP は解析されることになるが、Type 1 および Type 2 AIP の臨床病理学的特徴は不明な点も多い。

我々は、AIP の臨床像と病理組織学的所見を明らかにするため、平成 21 年度には、IgG4 陰性 AIP の臨床的特徴をまとめ、平成 22、23 年度には、EUS-FNA による AIP の診断能を検討した。

B. 研究方法

1. IgG4 陰性 AIP の臨床的特徴の検討

1998 年から 2009 年 12 月までに当科およびその関連病院にて精査加療を受けた AIP64 例を対象とした。

IgG4 を測定し得た 51 例を IgG4 135mg/dl 以上を示した IgG4 陽性群 43 例と、IgG4 135mg/dl 未満の陰性群 8 例に分類し、次に示す 10 項目に関して比較検討した。(1) 性別、(2) 年齢、(3) 腹痛の有無、(4) 閉塞性黄疸の有無、(5) 糖尿病の有無、(6) 膵腫大がびまん性か限局性か、(7) capsule-like rim の有無、(8) 膵管狭細の有無 (9) 膵管途絶の有無 (10) 膵酵素上昇の有無、(11) 膵外病変の有無、(12) IgG 値、(13) IgG4 値。

(1)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)、(9)、(10)、(11) と疾患群との関連は Fisher exact test を用いて、(2)、(12)、(13) と疾患群との関連は Mann Whitney U

test を用いて検討した。 p 値が 0.05 未満を有意差ありと定義した。膵管の評価は ERP を施行した症例で行い、IgG4 陽性群 34 例、IgG4 陰性群 7 例で検討した。

2. EUS-FNA による AIP の診断能の検討

2008 年 1 月から 2011 年 9 月までに EUS-FNA が施行された AIP26 例を対象とした。使用した内視鏡はオリンパス社製 GF-UCT240、画像診断装置は ALOKA 社製 Prosound α 10、穿刺針はオリンパス社製 NA11JKB を主に使用した。1 例のみ COOK 社製 19G Trucut 針を用いた。

2-1 組織標本

(a) 組織採取状況：一般的に病理組織を検討する際、400 倍で観察した高倍率視野 (high power field : HPF) で何個の陽性細胞が存在するかを数える事が多い。実際には標本で陽性細胞数を数える際に、陽性細胞が不均一な分布を示すことが多いため、HPF 数視野で陽性細胞数を数えた後に平均をとる。採取状況を検討するため、HPF が 10 視野以上確保可能か否かを十分な組織採取の基準として HPF の視野数を数えた。

(b) IgG4 陽性形質細胞：HPF 中の IgG4 陽性形質細胞数を数え、HPF10 視野毎の平均を計算した (/HPF 平均)。

(c) CD38 陽性形質細胞：IgG4 陽性形質細胞の割合を示す場合に、IgG 陽性細胞に対する IgG4 陽性形質細胞数の割合を基準とすることが多い⁽¹²⁾。しかし、実際には IgG の抗体として信頼性が高いものが入手出来ないため、評価が難しい。IgG に代わる指標として CD38 陽性形質細胞を数え (/HPF 平均)、

IgG4/CD38 の比を計算した。

- (d) 閉塞性静脈炎：閉塞性静脈炎の有無を Elastica-Masson 染色にて検討した。
- (e) Storiform fibrosis：Storiform fibrosis の有無を検討した。
- (f) Granulocyte epithelial lesion (GEL)：GEL の有無を検討した。

2-2 ICDC の組織診断項目との対比：

上記結果と ICDC の組織診断項目を対比させた。具体的には、ICDC における病理組織の項目である(1)リンパ球・形質細胞浸潤、(2)閉塞性静脈炎、(3)Storiform fibrosis、(4)IgG4 陽性形質細胞浸潤>10 細胞/HPF の4項目中3項目以上を認めたものを Level 1、2項目を Level 2 とし、その陽性率を検討した。

(倫理面への配慮)

この研究は東北大学消化器内科およびその関連病院を中心として個人情報の保護に配慮を払いながら行われた。この研究は診断目的に過去に得られた検査データを用いる後ろ向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題はないと考える。

C. 研究結果

1. IgG4 陰性 AIP の臨床的特徴の検討

表 1 に結果を示す。IgG4 陰性群は年齢が若く、腹痛を来す症例が有意差をもって多く、膵酵素の上昇を来す症例も多かった。また閉塞性黄疸を来す症例が少なく、膵外病変を合併する割合も低かった。また、IgG4 陰性群では、有意差をもって Capsule-like rim を来す症例が少なかった。

た。また、膵管像は両群間に差を認めなかった。

表 1：IgG 陽性群と陰性群の比較

因子	IgG4	IgG4	p 値
	陽性群 (n=43)	陰性 群 (n=8)	
(1)性(男/女)	33/10	8/0	0.13
(2)年齢	65.3± 11.2	46.1 ± 21.6	<0.01*
(3)腹痛(有/無)	6/37	5/3	<0.01*
(4)閉塞性黄疸 (有/無)	27/16	2/6	0.04*
(5)糖尿病(有/ 無)	18/25	1/7	0.11
(6)膵腫大(びま ん性/限局性)	25/14	7/1	0.19
(7)capsule-like rim(有/無)	24/19	1/7	0.049*
(8)膵管狭細(有/ 無)	32/2	7/0	0.99
(9)膵管途絶(有/ 無)	4/30	0/7	0.99
(10)膵酵素上昇 (有/無)	14/29	6/2	0.02*
(11)膵外病変(有/ 無)	39/4	4/4	<0.01*
(12)IgG 値	2232.2 ± 1097.2	1521 ± 692.0	0.08
(13)IgG4 値	841.9 ± 397.1	56.1 ± 45.6	0.02*

* 有意差あり

表2にはIgG4陰性AIPの臨床的背景を示した。IgG4陰性AIPを一例ごとに検討すると、血清学的所見や臨床所見が異なり、症例による多様性が明らかとなった。

表2：IgG4陰性群の臨床背景

症例	性	年齢	IgG (mg/dl)	IgG4 (mg/dl)	ANA 倍	脾外病変
1	男	72	710	70	(-)	SC
2	男	59	1313	120	160	(-)
3	男	65	1528	82	(-)	SC
4	男	23	2120	110	160	SC
5	男	65	1182	16	160	(-)
6	男	39	2895	6.4	2560	(-)
7	男	28	990	9	(-)	SC UC
8	男	18	1015	32.1	(-)	UC

ANA：抗核抗体

SC：硬化性胆管炎

UC：潰瘍性大腸炎

2. EUS-FNAによるAIPの診断能の検討

2-1 組織標本

(a) 組織採取状況

HPF10 視野以上確保できた症例は25例中20例(80%)であった。HPF10 視野以上確保できなかった症例は5例で、7 視野1例、6 視野1例、5 視野1例、4 視野1例であった。19G EUS-TCBを用いて組織を採取した1例では、HPF10 視野が確保出来た。陽性細胞の検討にはEUS-TCBを行った症例も含めた。

(b) IgG4陽性形質細胞

IgG4陽性形質細胞数の平均は13.8±18.4/HPFであった。LPSPの基準としてIgG4陽性形質細胞がHPF内に10個より多く存在することとされるが、この基準を

満たした症例は10例のみであった。

(c) CD38陽性形質細胞

CD38陽性形質細胞数の平均は58.2±33.3/HPFであった。CD38陽性形質細胞中のIgG4陽性形質細胞の割合は平均0.26±0.31であった。IgG4関連疾患の診断基準ではIgG4/IgG>0.4⁽¹²⁾が基準とされるが、IgG4/CD38が0.4を超えた症例は4例(15%)のみであった。

(d) 閉塞性静脈炎(図1)

閉塞性静脈炎は5例で同定可能であった。そのうち1例はEUS-TCBを行った症例であり、22G針で採取した組織標本で閉塞性静脈炎を同定できた症例は4例であった。静脈と併走する動脈は確認出来ないが閉塞性静脈炎が疑われる症例を6例認めた。疑い症例まで含めると、閉塞性静脈炎の症例は26例中11例(42%)であった。

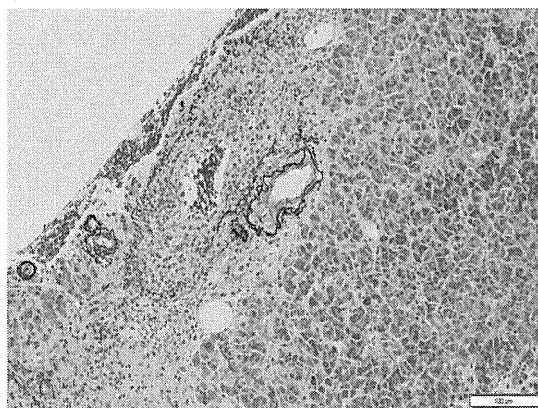


図1：閉塞性静脈炎 (Elastica-Masson 染色)

(e) Storiform fibrosis

Storiform fibrosisは26例中21例で認められ、いずれも脾外病変として潰瘍性大腸炎を認めない症例であった。

(f) GEL 全26症例中、1例にGELを認めた。GELを認めたこの症例は、潰瘍性大腸炎様の直腸炎を合併していた。

2-2: ICDC の組織診断項目との対比 (表 3)

ICDC の組織診断項目に照らし合わせて検討した結果、Level 1 基準の 4 項目のうち 3 項目以上陽性であった症例は 26 例中 15 例、Level 2 基準である 4 項目中 2 項目が陽性であった症例は 6 例であり、26 例中 21 例 (81%) が ICDC の組織診断で LPSP と診断することが出来た。また、潰瘍性大腸炎を合併した 3 例のうち 1 例で GEL も確認でき、その 1 例は、画像所見と合わせて Type 2 AIP の確診と診断出来た。この症例は、IgG4 陰性症例の症例 7 であった。

ICDC type 1 Level 1		
• 4/4項目陽性	5 例 (1例TCB)	
• 3/4項目陽性	10例	15例
ICDC type 1 Level 2		
• 2/4項目陽性	6 例	
		21/26例(81%)
• 1/4項目陽性		4 例
• 0/4項目		1 例

表 3 : ICDC の組織診断項目との対比

D. 考察

2010 年に ICDC が公表された。ICDC 作成の目的の一つは、世界共通の診断基準で AIP を分類し、AIP の病因や病態の解析を世界規模で進めることである。日本の AIP の大多数は LPSP を組織学的特徴とし¹⁾、病態には IgG4 陽性形質細胞の関与が想定されている。一方、欧米の報告では LPSP の他に、膵小葉や導管への好中球を主体とする炎症細胞浸潤と導管上皮破壊を病理学的特徴とし、閉塞性静脈炎を伴わない IDCP、あるいは AIP with GEL と呼

ばれる別のタイプの自己免疫性膵炎も存在することが示されている²⁾。

過去の報告では、LPSP は高齢男性に好発し、唾液腺炎、後腹膜線維症の合併が多いとされる。一方、IDCP や AIP with GEL は、若年で、炎症性腸疾患や原発性胆汁性肝硬変、シェーグレン症候群の合併が多いと報告されているが⁶⁾、臨床像はいまだに明らかにされていない。

AIP 症例の報告数が増加するのに伴い、IgG4 高値を示さない非典型例も報告されるようになった。IgG4 陰性例の中に IDCP や AIP with GEL が含まれている可能性が高いと考え、本研究を行った。IgG4 陰性 AIP は年齢が若い、腹痛を来す症例が多い、閉塞性黄疸を来す症例が少ない、膵外病変を合併する割合も低いなどの臨床上的特徴を有し、従来の LPSP とは異なる疾患群であることが推測された。また、画像上も IgG4 陰性例は capsule-like rim を来す症例が少なく、膵腫大も別の機序で起きている可能性が推測された。しかし、一例ごとに検討すると、その臨床像は多様で、IgG4 陰性 AIP は一つの疾患群としてまとめることは困難で、更なる分類が必要と考えられた。

次に、我々は EUS-FNA 検体を用いた AIP の病理組織学的診断について検討した。過去の報告から EUS-FNA による AIP の診断は難しいとされている⁽⁷⁾⁽⁸⁾。いずれの報告も検体量が少ないことが、診断困難の理由である。切除標本や core biopsy により採取された組織のみが AIP の組織診断の対象とされていたが、22G 針でも十分な組織が採取できれば診断上極めて有用である。今回の検討では、22G 針の EUS-FNA でも病理組織学的診断に十分な組織採取

が可能であった。

EUS-FNA で採取した組織から、各項目について検討を行った。各項目の結果をふまえ、ICDCにおけるAIP Type 1の病理組織学的項目である(1)リンパ球・形質細胞浸潤、(2)閉塞性静脈炎、(3)Storiform fibrosis、(4)IgG4陽性形質細胞浸潤>10細胞/HPFの4項目に照合して検討すると、それら全てを認めた症例は5例で、3項目陽性10例、2項目陽性6例、1項目のみ陽性4例であった。ICDCの組織学的診断基準におけるLevel 1所見は診断項目3項目以上を認めるもの、Level 2所見は2項目認めるものと定義されており、この基準に照らし合わせるとLevel 1は15例、Level 2は6例で、21例はLPSPと診断出来た。残りの5例はType 1 AIPの病理組織学的基準を満たさなかったが、そのうち3例は潰瘍性大腸炎を合併しており、さらにその3例中1例でGELを確認でき、画像所見と腓外病変を総合しType 2 AIPと診断できた。この症例は、最初に検討したIgG4陰性AIPの中の一例であった。このように、臨床像と病理組織学的所見の結果を比較検討することで、AIPの病因や病態の解明が進むことが期待された。今後も積極的にEUS-FNAで組織を採取し、さらに症例を重ねて検討する予定である。

E. 結論

血清IgG4陰性AIPの臨床的背景と22G針を用いたEUS-FNAによるAIPの診断能を検討した。AIPの病因・病態解明において、臨床像と病理所見の両面から解析することの有用性が示唆された。

F. 参考文献

- (1) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22:387-95, 1991.
- (2) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathological feature of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27:1119-1127, 2003.
- (3) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology* 10 : 664-72, 2010.
- (4) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. *Pancreas*. 39:549-54, 2010.
- (5) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis Guidelines of the international association of pancreatology. *Pancreas* 40:352-8, 2011.
- (6) Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, Leins A, Longnecker D, Klöppel G. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens.

Virchows Arch. 445:552-63.2004.

(7) Imai K, Matsubayashi H, Fukutomi A, et al. Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy using 22-gauge needle in diagnosis of autoimmune pancreatitis. Dig Liver Dis 2011;43:869-74.

(8) Farrell JJ, Garber J, Sahani D, et al. EUS findings in patients with autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc. 60:927-36, 2004.

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

1) 濱田 晋、菅野 敦、石田和之、能登原憲司、下瀬川徹. EUS-FNAによる自己免疫性膵炎の診断能の検討. 第42回日本膵臓学会 パネルディスカッション2. 自己免疫性膵炎の診断体系の見直し. 弘前 2011年7月30日.

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 関連疾患における疾患活動性と血中 IgG・IgG4 値の関連

研究協力者 伊藤鉄英 九州大学大学院病態制御内科 准教授

研究要旨：【背景】近年 IgG4 関連疾患の概念が提唱され、自己免疫性膵炎(AIP)も IgG4 関連疾患の膵病変としての認識が確立されつつある。本疾患における血中 IgG4 上昇の意義は明らかでなく、疾患活動性との関連も未だ不明な点が多い。【目的】IgG4 関連疾患の疾患活動性と血中 IgG・IgG4 値の関連性を明らかにすること。【方法】対象は 2002 年以後に、当院にて診断された IgG4 関連疾患 56 名。疾患内訳は、AIP51 名と膵病変を伴わない IgG4 関連疾患 5 名であった。疾患活動性の指標として、1)病変が及んだ領域(膵病変及び膵外病変の数)と、2)寛解後の再燃、を挙げ、1)では、診断時の病変数と血中 IgG・IgG4 値との関連を、2)では、再燃例における血中 IgG・IgG4 値の推移をそれぞれ検討した。【結果】1)病変が及んだ領域数が増えるに従い、血中 IgG 値は上昇した。血中 IgG4 値は、病変領域数が 4 領域以上で上昇し、病変領域数と血中 IgG4 値の間に正の相関を認めた。また、硬化性唾液腺炎併発例で、血中 IgG4 値は有意に高値であった。2)再燃は 16 例(29%)に認められ、全て AIP 症例であった。再燃例における経時変化では、寛解時の血中 IgG・IgG4 値が診断時より有意に低く、再燃時の血中 IgG・IgG4 値が寛解時より有意に高い結果であった。【結論】血中 IgG・IgG4 値は、IgG4 関連疾患の疾患活動性を占う指標となる可能性が示唆された。

共同研究者

藤森 尚、五十嵐 久人

所属

九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(Autoimmune pancreatitis; AIP)は 1995 年に本邦から発症された疾患概念であり、その発症に自己免疫機序の関与が考えられている^{1,2)}。本症は多彩な膵外病変(硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、腹腔・肺門リンパ節腫大、慢性甲状腺炎、間質性腎炎など)を合併することがあり、全身的疾患である可能性が指摘されてきた

³⁾。膵及び膵外病変の病理組織像はいずれも IgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴であることから、IgG4 関連疾患の疾患概念が提唱され³⁻⁵⁾、AIP 自体も IgG4 関連疾患の膵病変としての認識が確立されつつある。

IgG4 関連疾患における血中 IgG・IgG4 の意義に関しては、診断⁶⁾のみならず疾患活動性の指標⁷⁾との考えもあるが未だ不明な点も多い。

今回我々は、疾患活動性の指標として病変が及んだ臓器の数及び再燃例に着目した。IgG4 関連疾患における膵病変や膵外病変の数と初診時血中 IgG・IgG4 値に関連があるか、更に血中 IgG・IgG4 値が再燃を予測する因子となりうるか、を検証し、IgG4 関連疾患の疾患活動性と血中 IgG・IgG4 値の関連性を明らかにすること

を本研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は本邦で自己免疫性膵炎の診断基準が初めて設定された2002年以後に、当院にて診断された自己免疫性膵炎51名と膵病変が認められなかったIgG4関連疾患5名の計56例。自己免疫性膵炎の診断は本邦の自己免疫性膵炎診断基準2006、アジア基準もしくはHISORt基準を用いて行われた。

1) 膵病変及び膵外病変の数と血中IgG・IgG4値の関連

各症例において、診断時の病変数と血中IgG・IgG4値を検討した。病変が及んだ臓器の診断は腹部超音波検査、頭頸部・胸部・腹部CT検査、腹部MRI検査、内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査(ERCP)、超音波内視鏡検査(EUS)、FDG-PETCT/ガリウムシンチを用いて総合的に行った。悪性疾患除外のための組織学的検査としては、ERCP下細胞診、EUS下針生検、唾液腺生検、リンパ節生検などが適宜行われた。

2) IgG4関連疾患の再燃と血中IgG・IgG4値の関連

再燃群と非再燃群に分け、各症例の臨床的特徴をretrospectiveに比較検討した。血中IgG・IgG4値に関しては、診断時、寛解時、再燃時(再燃例)の値を抽出し、その経時変化やステロイド治療による低下率を検討した。1)と同様に各種画像検査を適宜行い、膵病変あるいは膵外病変の新たな出現、あるいは再出現が確認された症例を再燃と定義した。

(倫理面への配慮)

本研究は当院における個人情報保護の

規定に基づき、個々人のプライバシーには十分配慮して行われた。

C. 研究結果

症例背景: 本研究における対象症例の診断時の臨床背景について表1に提示する。

表1: 検討症例の背景

症例総数	56名
男	43名
女	13名
年齢中央値	66歳(35-86)
自己免疫性膵炎	51名
膵病変のみ	9名
膵外病変合併	42名
膵病変なし	5名
血中IgG値(n=55)	
(平均値±SD)	2192 ± 1159 mg/dL
IgG≥1800 mg/dL	30(55%)
血中IgG4値(n=54)	
(平均値±SD)	671 ± 733 mg/dL
IgG4≥135 mg/dL	48(89%)
平均観察期間	3.5年(0.3-8.1)

1) 膵病変及び膵外病変の数と血中IgG・IgG4値の関連

診断時の血中IgG4値が135mg/dl未満の、いわゆるsero-negative AIP症例は6名に認められた。以下の検討はそれらの症例を除いたIgG4関連疾患50例にて行った。

病変が及んだ領域: まず病変が及んだ臓器もしくはリンパ節腫大の出現頻度を検討した(表2)。当科で経験したIgG4関連疾患では前述の通り自己免疫性膵炎症例が90%と最も多く認められたが、他に硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、涙腺偽腫瘍、後腹膜線維症の合併例が多く認められた。リンパ節腫大については肺門・縦隔リン

パ節腫大が 46%の症例で認められた。本研究ではリンパ節は頸部、肺門・縦隔、腹部と 3 領域に区分し、リンパ節の個数は問わずに検討した。複数の領域に炎症が及ぶ症例も多く、膵臓、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎と少なくとも 3 領域にわたって炎症が認められた症例は 30 症例に認められた。

表 2：炎症が及んだ臓器と頻度

炎症が及んだ臓器	人数	頻度 (%)
全症例 (IgG4 \geq 135 mg/dL)	50	100
膵臓：自己免疫性膵炎	45	90
胆管：硬化性胆管炎	25	50
唾液腺：硬化性唾液腺炎	19	38
涙腺：涙腺偽腫瘍	10	20
後腹膜線維症	9	18
肺門・縦隔リンパ節	23	46
頸部リンパ節	6	12
腹部リンパ節	4	8
甲状腺：慢性甲状腺炎	1	2
肺：間質性肺炎	4	8
腎臓：間質性腎炎	5	10
胃	1	2
脾臓	1	2
軟部組織	1	2

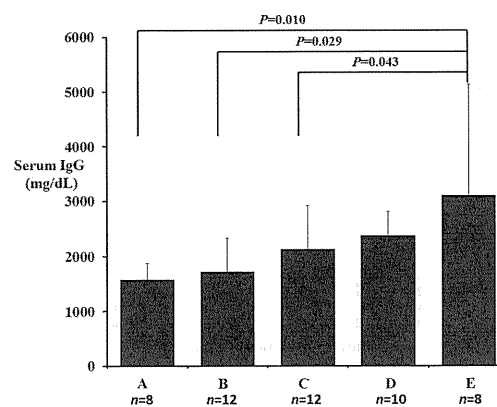
病変が及んだ領域数と血中 IgG・IgG4 値の関連：診断時に血中 IgG・IgG4 値を測定し、病変が及んだ領域数との関連を以下のグループに分けて検討した(図 1, 2)。
 A 群：1 領域のみ (n=8, 全て自己免疫性膵炎)。
 B 群：2 領域 (n=12, 例：自己免疫性膵炎＋硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎＋肺門リンパ節腫大など)。
 C 群：3 領域 (n=12, 例：自己免疫性膵炎＋硬化性胆管炎＋後腹膜線維症など)

D 群：4 領域 (n=10, 例：硬化性唾液腺炎＋涙腺偽腫瘍＋肺門リンパ節腫大＋間質性肺炎など)。

E 群：5～7 領域 (n=8, 例：自己免疫性膵炎＋硬化性胆管炎＋硬化性唾液腺炎＋涙腺偽腫瘍＋肺門リンパ節腫大など)。

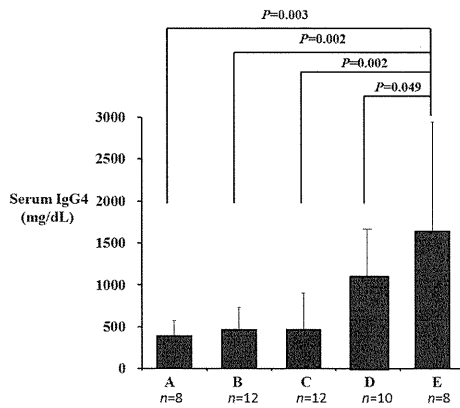
まず血中 IgG 値について解析した。A, B, C, D, E 群の診断時血中 IgG 値(mean \pm SD)はそれぞれ、1437 \pm 363, 1818 \pm 732, 2092 \pm 764, 2435 \pm 329, 3259 \pm 1905 mg/dL であり、炎症が及んだ領域数が増えるに従い血中 IgG 値が上昇する傾向が認められ、A 群と E 群、B 群と E 群、C 群と E 群では有意差が認められた。しかし D 群と E 群間では有意差は認められなかった。

図 1：病変領域数と血中 IgG 値



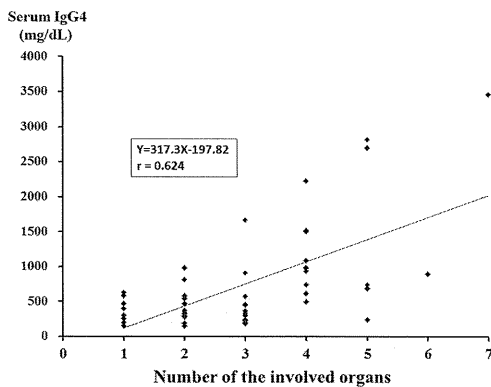
次に血中 IgG4 値において同様の解析を行った(図 2, 3)。A, B, C, D, E 群の診断時血中 IgG4 値(mean \pm SD)は、それぞれ 374 \pm 176, 447 \pm 250, 470 \pm 432, 1110 \pm 515, 1649 \pm 1295 mg/dL であった。IgG で認められた傾向と異なり、A - C 群間では有意な上昇を認めなかったが、炎症が及んだ領域数が 4 領域以上で血中 IgG4 値の上昇が認められ、D 群と E 群間にも有意差が認められた。

図 2：病変領域数と血中 IgG4 値



更に、病変領域数と血中 IgG4 値の関連を、回帰分析を用いて検討したところ、両者の間に正の相関 ($\rho=0.62$) を認めた (図 3)。

図 3：病変領域数と血中 IgG4 値の相関



次に、病変ごとに血中 IgG4 値との関連について解析した。硬化性唾液腺炎に着目し、各群で硬化性唾液腺炎を有した症例数を表 3 に示す。

表 3：有硬化腺唾液腺炎の頻度

群	症例数	有硬化性唾液腺炎数	%
A	9	0	0
B	11	0	0
C	13	4	30.8
D	9	7	77.8
E	8	8	100

硬化性唾液腺炎を有する症例は、他に複数の領域で病変を持つことが判明した。

ここで硬化性唾液腺炎を有するか否かで血中 IgG4 値を比較した (表 4)。

表 4：硬化腺唾液腺炎の有無と血中 IgG4 値

硬化性唾液腺炎	症例数	血中 IgG4 値 (mean±SD : mg/dl)
有	19	1309±950*
無	31	438±310

* $P < 0.01$, Mann-Whitney U test

表 4 で示されたように、有意差を持って硬化性唾液腺を有した症例が高い血中 IgG4 値を呈した。他の病変では有意な差を呈したものは認められなかった。

2) IgG4 関連疾患の再燃と血中 IgG・IgG4 値の関連

再燃例の特徴：全 56 症例の内、観察期間中に再燃を認めた症例の臨床的特徴を検討した (表 5)。再燃は 16 例 (29%) に認められ、全て AIP 症例であった。診断から再燃までの期間は平均 1.8 年であった。再燃例における診断時 ($n=14$)、寛解時 ($n=16$)、及び再燃時 ($n=15$) の血中 IgG 値はそれぞれ 1788mg/dL、905mg/dL、1459mg/dL、であった。また、再燃例における診断時 ($n=14$)、寛解時 ($n=16$)、及び再燃時 ($n=12$) の血中 IgG4 値はそれぞれ 347mg/dL、147mg/dL、303mg/dL、であった。診断時に血中 IgG・IgG4 値が未測定 の 2 例は、いずれも後腹膜線維症が先行し、ステロイド治療により一旦寛解となった後に AIP を発症した症例であり、AIP 発症時 (再燃時) に IgG4 関連疾患と診断された。再燃様式は AIP での再燃が 12 例と多く、腭外病変での再燃が 4 例であった。ステロイドによる維持治療中の再燃が 7 例、ステロイドフリーとして経過観察中の再燃が 9 例であった。再燃後のステロイド投与量は平均 25mg/日であり、比

較的低容量で全例に再寛解が得られた。

表 5：再燃例の臨床的特徴（16例）

再燃例総数	16名 (29%)
男	14名
女	2名
再燃までの平均期間	1.8 ± 1.6年
再燃時 IgG 値 (n=15)	1459 ± 400 mg/dL
再燃時 IgG4 値 (n=12)	303 ± 233 mg/dL
再燃様式	
腭病変 (AIP)	12例
腭外病変	4例
ステロイド治療	
ステロイド維持治療中	7例
経過観察中 (ステロイドなし)	9例
再燃後のステロイド量	25 mg (10-40)
ステロイド反応性	100 %

平均値は平均±SDとして表示した。

再燃例と非再燃例の比較：次に再燃例と非再燃例の臨床的特徴を血中 IgG・IgG4 値に着目して比較検討した (表 6)。両群の比較には Student's-*t* 検定あるいは Fisher の正確確率検定を用い、*P* 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。

表 6：再燃例と非再燃例の比較

	再燃群 (n=16)	非再燃群 (n=40)	<i>P</i> 値
男女比	14:2	29:11	0.31
年齢	66 ± 7.6	65 ± 10.5	0.71
観察期間 (年)	3.7 ± 2.2	3.4 ± 2.0	0.62
腭外病変数	1.8 ± 1.5	2.4 ± 2.1	0.25
ステロイド量	2.5 ± 3.5	3.9 ± 3.3	0.19
初診時 IgG 値	1788 ± 437	2360 ± 1319	0.02
寛解時 IgG 値	905 ± 154	1070 ± 441	0.046
IgG 低下率 (%)	47 ± 12.4	48 ± 18.4	0.40
初診時 IgG4 値	347 ± 236	811 ± 830	<0.01
寛解時 IgG4 値	146 ± 131	241 ± 217	0.06
IgG4 低下率 (%)	57 ± 22.2	63 ± 19.8	0.17

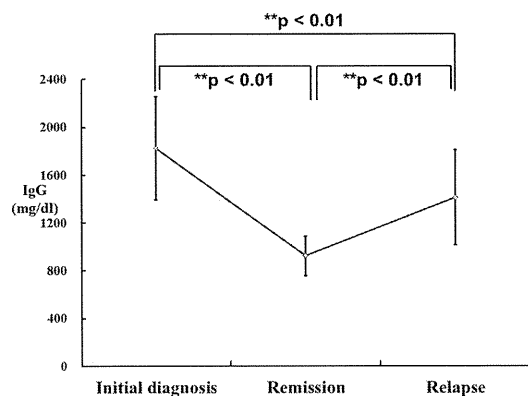
平均値は平均±SDとして表示した。

$$\text{IgG (IgG4) 低下率 (\%)} = \{(\text{初診時} - \text{寛解時}) / \text{初診時}\} \times 100$$

両群において性差、年齢、観察期間、腭外病変の数に有意差を認めなかった。また、再燃群における再燃時ステロイド投与量と非再燃群における寛解時のステロイド投与量にも有意差を認めなかった。初診時の血中 IgG 値・IgG4 値は再燃群が非再燃群に比べて有意に低値であった。寛解時の血中 IgG 値・IgG4 値も再燃群において非再燃群より低い傾向にあったが、血中 IgG 値・IgG4 値の低下率 (初診時-寛解時/初診時) には差を認めず、両群ともステロイド治療により血中 IgG 値・IgG4 値が良好に低下することが示唆された。

再燃例における血中 IgG 値の推移：再燃群 16 例の中で、診断時、寛解時、再燃時全てにおいて血中 IgG 値が測定されていた 13 例で、血中 IgG 値の経時的変化を検討した (図 4)。寛解時の IgG 値は診断時と再燃時に比べて有意に低下していた。また、再燃時の IgG 値は診断時と比べて有意に低値であった。

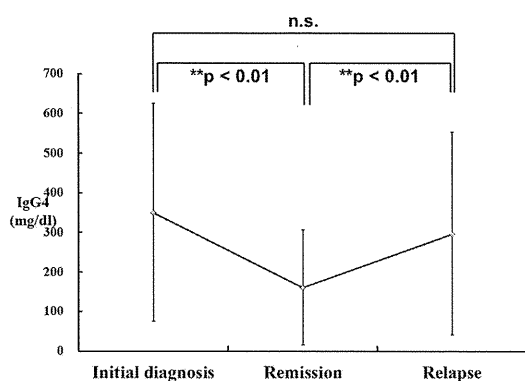
図 4：再燃例における血中 IgG 値の推移 (n=13)



再燃例における血中 IgG4 値の推移：血中 IgG と同様に血中 IgG4 値の経時的変化を検討した (図 5)。診断時、寛解時、再燃時全てにおいて血中 IgG4 値が測定されて

いた症例は 10 例であった。IgG 値の推移と同様に、寛解時の IgG4 値は診断時と再燃時に比べて有意に低下していた。また、診断時と再燃時の IgG4 値に有意差は認められなかった。

図 5: 再燃例における血中 IgG4 値の推移 (n=10)



D. 考察

IgG4 関連疾患における血中 IgG4 上昇は診断過程において最も重要な因子であると言っても過言でないが、本疾患における IgG4 上昇の意義は不明である。この血中 IgG4 上昇に関しては、診断的意義⁶⁾のほかに病態活動性の指標や再燃の予測⁷⁾に使えないかという議論がこれまでされてきた。今回我々は、疾患活動性の指標として病変が及んだ臓器の数及び再燃例に着目し、血中 IgG・IgG4 と疾患活動性の関連を検討した。

診断時の血中 IgG4 値が疾患活動性を反映するかどうかについては以下の点を留意する必要がある。①血中 IgG4 値が病変の腫大の程度を反映するか？②血中 IgG4 値が病変の及んだ臓器・領域の数を反映するか？③自己免疫性膵炎には自然軽快例が報告されている⁸⁾。その際、血中 IgG4 が低下するスピードと、画像診断上の炎症の改善度に乖離が生じないか？

今回我々は②について当科での経験症

例を用いて解析した。血中 IgG 値は炎症が及んだ臓器・領域数が増えるごとに上昇する傾向が示されたが、血中 IgG4 値は A-C 群では有意な上昇は示されなかった。しかし、臓器・領域数が 4 つ以上になると有意な上昇を示し、更に回帰分析による検討から、血中 IgG4 値と臓器・領域数との関連が示された。また硬化性唾液腺炎を有した症例で、血中 IgG4 値は有意に高値を示し、複数の他病変も有することが判明した。硬化性唾液腺炎に特徴的な所見なのか、硬化性唾液腺炎例は他に複数の病変を有することが多く、結果として IgG4 高値となったかについては議論を要するが、血中 IgG4 高値例では、硬化性唾液腺炎を含む複数病変を持つことを念頭に全身検索する必要がある。

次に血中 IgG・IgG4 値が再燃の予測因子となり得るかを検討した。再燃群と非再燃群を比較したところ、診断時の血中 IgG 値・IgG4 値は再燃群でむしろ低いという結果であり、予想と反する結果であった。この結果は血中 IgG4 値が 135mg/dL 未満の、いわゆる sero-negative 症例を除いた検討でも同様であった。病変が及ぶ範囲とは異なる疾患活動性のファクターである再燃・非再燃と診断時血中 IgG 値・IgG4 値との関連は証明されず、診断時の値単独では再燃を予測する指標とならない可能性が高いと考えられた。予想と反する結果となった正確な理由は不明であるが、要因の一つとして、血中 IgG 値・IgG4 値の個人差が大きいことが考えられる。また、ステロイドに対する血中 IgG・IgG4 値の低下率は再燃群、非再燃群で有意差を認めず、いずれの群においてもステロイド治療により、疾患活動性と

ともに血中 IgG・IgG4 値も一旦低下すると考えられた。いずれにしても、本研究は少数例の retrospective な検討であり、再燃群・非再燃群のサンプルサイズも異なっている。今後、より多数例での前向きな検討が必要であろう。

一方、再燃例における経時変化においては、寛解時の血中 IgG・IgG4 値が診断時より有意に低く、再燃時は寛解時より有意に高い結果であった。本邦で血中 IgG4 測定が保険収載されてからまだ日が浅く、IgG4 値の経時変化に関するデータは少ない。Hirano ら⁹⁾は、血中 IgG・IgG4 値が再燃時に有意に上昇することを報告しており、我々の検討と同様の傾向であった。本研究結果からも、少なくとも各症例において経時変化を追跡することは有用であり、ステロイド治療により一旦低下した血中 IgG・IgG4 値が再上昇に転じた際は再燃を予測し、各種画像検査を適切なタイミングで施行する必要があると考えられる。再燃を予測する血中 IgG・IgG4 値の絶対値を設定することは、血中 IgG・IgG4 値の個人差が大きいことから容易ではない。IgG 1600mg/dL、IgG4 244mg/dL を再燃予測のカットオフ値とした報告⁹⁾もあり、今後の検証が待たれる。血中 IgG・IgG4 値の上昇が真に再燃を予測する因子であるか、更に疾患活動性の指標となり得るか、今後、更なる多数例での検討が必要である。

E. 結論

IgG4 関連疾患において、診断時の病変が及んだ臓器の数と血中 IgG・IgG4 値は関連しており、血中 IgG・IgG4 値を経時的に測定することは、本疾患の再燃を予測する上で有用である。血中 IgG・IgG4

値が疾患活動性の指標となる可能性が示唆された。

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) Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K, Sakai H, Matsunaga S, Yasuda O, Sumii T, Nawata H. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig. Dis. Sci.* 1997; 42: 1458-1468.
- 3) 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: 982-984.
- 4) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J. Gastroenterol.* 2011; 46: 277-288.
- 5) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol.*

2012:

6) 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. Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2009; 38: 849-866.

7) Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Setoguchi K, Tsuruta K, Obayashi T, Sasaki T. Serial changes of elevated serum IgG4 levels in IgG4-related systemic disease. *Intern. Med.* 2011; 50: 69-75.

8) Kubota K, Iida H, Fujisawa T, Yoneda M, Inamori M, Abe Y, Kirikoshi H, Saito S, Ohshiro H, Kakuta Y, Nakajima A. Clinical factors predictive of spontaneous remission or relapse in cases of autoimmune pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66: 1142-1151.

9) Hirano K, Tada M, Isayama H, Sasahira N, Koike K. Significance of measuring IgG and IgG4 during follow-up of autoimmune pancreatitis. *Pancreas*. 2011; 40: 788-791.

G. 健康危険情報

該当なし・

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Igarashi H, Oono T, Uchida M, Kawabe K, Takayanagi R, Nishimori I, Otsuki M, Shimosegawa T.: Characteristics of pancreatic

diabetes in patients with autoimmune pancreatitis. *J Dig Dis.* 2011;12:210-6.

2) Igarashi H, Ito T, Oono T, Nakamura T, Fujimori N, Niina Y, Hijioka M, Uchida M, Lee R, Iwao R, Nakamura K, Kotoh K, Takayanagi R.: Relationship between pancreatic/extrapancreatic lesions and serum levels of IgG/IgG4 in IgG4-related diseases. *J Dig Dis.* 2012, in press.

3) 藤森 尚、伊藤 鉄英、五十嵐 久人、岩尾 梨沙、李 倫學、内田 匡彦、肱岡 真之、新名 雄介、中村 太一、大野 隆真、高柳 涼一. 後腹膜線維症. *肝胆膵* 2012;64: 75-81.

2. 学会発表

1) 内田匡彦、伊藤鉄英、五十嵐久人、新名雄介、藤森尚、中村太一、安田幹彦、大野隆真、高柳涼一. 自己免疫性膵炎の臨床像と問題点. 第2回福岡医学会総会 福岡 2010年1月31日

2) 伊藤鉄英、五十嵐久人、大野隆真. ワークショップ5 自己免疫性膵炎をめぐる新たな展開 「自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の病態の検討—2005年膵性糖尿病全国疫学調査から」. 第96回 日本消化器病学会総会 新潟 2010年4月22日—24日

3) 五十嵐久人、大野隆真、伊藤鉄英. 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 「当科における自己免疫性膵炎の長期予後の検討」. 第18回 日本消化器関連学会

- 週間 横浜 2010年10月13日—16日
- 4) 藤森尚、五十嵐久人、伊藤鉄英. 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別における外科的処置の意義. 第18回 日本消化器関連学会週間 横浜 2010年10月13日—16日
- 5) 新名雄介、伊藤鉄英、中村太一、藤森尚、内田匡彦、大野隆真、五十嵐久人、高柳涼一. 自己免疫性膵炎に伴う膵性糖尿病の栄養状態および治療内容の現状. 第18回 日本消化器関連学会週間 横浜 2010年10月13日—16日
- 6) 下川雄三、肱岡真之、五十嵐久人、内田匡彦、新名雄介、藤森尚、中村太一、大野隆真、伊藤鉄英、高柳涼一、石神康生、清島圭二、門司恵介. 後腹膜線維症の治療後に自己免疫性膵炎を発症した IgG4 関連疾患の2症例. 第96回 日本消化器病学会九州支部例会 沖縄 2010年11月12日—13日
- 7) 藤森 尚、五十嵐 久人、肱岡 真之、新名 雄介、中村 太一、大野隆真、高柳 涼一、大石 善丈、伊藤 鉄英. 自己免疫性膵炎の診断・治療における問題点. 第97回 日本消化器病学会九州支部例会 久留米 2011年6月24日
- 8) 藤森尚、五十嵐久人、伊藤鉄英、中村太一、大野隆真、下川雄三、内田匡彦、肱岡真之、新名雄介、高柳涼一、パネルディスカッション：自己免疫性膵炎臨床診断基準2006の問題点と改定案. 第42回 日本膵臓学会大会 青森 2011年7月29—30日
- 9) Fujimori N, Igarashi H, Oono T, Nakamura T, Niina Y, Hijioka M, Lee L, Uchida M, Iwao R, Takayanagi R, Ito T. Usefulness of serum IgG and IgG4 in determining the disease activity of IgG4-related disease. The International Pancreatic Research Forum 2011 Autoimmune pancreatitis. Nov.26, 2011, Osaka, Japan

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許：該当なし
2. 取得：該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
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

①耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討(H22)
②原発性硬化性胆管炎における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の検討
(H23)

研究協力者 平野 賢二 東京大学消化器内科 助教

研究要旨： ①耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討(H22)においては、一定の基準を設けて自己免疫性膵炎に合併する耐糖能障害の長期予後を改善、悪化、不変に分類することを試みた。改善 15%、悪化 12%、不変 73%という結果であった。また、ステロイド治療導入時の耐糖能が悪いほど耐糖能の長期予後が悪く、ステロイド治療はできる限り早期に行うことが望ましいと結論付けた。
②原発性硬化性胆管炎における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の検討(H23)では、血清 IgE の高低により予後の差があるか否かを調べ、高 IgE 群では有意に胆道癌（胆管癌および胆嚢癌）の発生が多いことを示した。また、高 IgE 群では有意に原発性硬化性胆管炎の発症年齢が高かった。

A. 研究目的

①自己免疫性膵炎（AIP: autoimmune pancreatitis）における耐糖能障害の長期予後
を明らかにする。

②原発性硬化性胆管炎(PSC)において IgE 高値
とその臨床的意義を明らかにすること

B. 研究方法

①AIP における耐糖能の長期予後

1) 47 例の AIP において HbA1c の推移と糖尿病
の薬物治療の有無を基に、耐糖能の改善・悪
化・不変の分類を試みた。

2) 20 例においてステロイド開始時のグルカゴ
ン負荷試験の結果で耐糖能の予後が推測でき
ないかを検討

3) 16 例において HOMA-β、HOMA-R の推移を検
討しインスリン分泌能、抵抗性の推移を評価

②PSC における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の
検討

PSC44 例を高 IgE 群 17 例 (IgE>170IU/ml) と
IgE 正常群 27 例に分けた。

- 1) 胆道癌（胆管癌、胆嚢癌）の発生を比較
- 2) 胆道癌、肝移植、死亡を endpoint とし
いずれかの endpoint の発生率を比較
- 3) IgG4 について PSC の予後と関連がある
いか検討

C. 研究結果

①AIP における耐糖能の長期予後

- 1) 耐糖能の長期予後は 改善 6 例(13%)、悪
化 8 例(17%)、不変 33 例(70%)であった。
- 2) 治療前の ΔCPR と長期経過観察後（平均
観察期間 2.5 年）のインスリン使用状況につ
いては ΔCPR が 0.6ng/ml 未満の 5 症例で
インスリン治療を回避できた症例はなく、
一方 ΔCPR が 1ng/ml を超えている 8 症
例では全例インスリン治療を必要としな
かった。ΔCPR が 0.6~1ng/ml の 7 症
例については 4 例でインスリン使用、3
例はインスリン不使用でフォローされて
いた。
- 3) HOMA-β、HOMA-R の推移は 16 例（平均
観察

期間 59 カ月) で治療前と直近の比較検討が可能であり、HbA1c は中央値で 5.8→5.9%とほぼ不変であったが、HOMA- β は 43.9→56.0% (P=0.030)、HOMA-R は 1.30→1.78 (P=0.039) と有意差が認められた (Mann-Whitney 検定)。

②PSC における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の検討

1) 胆道癌の発生は高 IgE 群で 0% (0/17)、IgE 正常群で 30% (8/27) であり、胆道癌 (胆管癌 6 例、胆嚢癌 2 例) の発生は全例 IgE 正常群からであった (P=0.016)。Kaplan-Meier 法による解析を行っても、下図のごとく、胆道癌発生は IgE 正常群で多いという結果であった (P=0.048)。

2) endpoint を胆道癌 or 肝移植 or 死亡とした場合の endpoint 発生率は高 IgE 群で 24% (4/17、4 例とも肝不全死)、IgE 正常群で 48% (13/27、胆道癌 8 例、肝移植 3 例、肝不全死 1 例、自殺 1 例) であり、有意差は認められなかった (P=0.037)。

3) IgE, IgG4 には強い相関 ($r=0.69, P<0.01$) があり、IgG4 と発癌についても IgE と同様のことが言えないか検討した。IgG>60mg/dl の群 (18 例) と IgG \leq 60mg/dl の群 (20 例) に分けると胆道癌の発生は前者で 5.6% (1/18)、後者で 30% (6/20) であったが、有意差には至らなかった (P=0.093)。

C. 考察

①AIP における耐糖能の長期予後

グルカゴン負荷試験は大半の症例で改善 (Δ CPR 上昇) を示すものの、治療前の Δ CPR が低い症例がステロイド治療によって劇的な改善を示すことはなく、治療開始時のインスリン分泌障害の程度が大きいほど、改善効果は小さいというものであった。実際、 Δ CPR 0.6ng/ml 未満の症例でインスリン治療が不要になった症例はなく、内分泌機能は重度に障害されてしまうと不可逆的に近くなるものと考えられる。現在のステロイド治療の主たる適応は有症状者とされているが¹⁾、内分泌障害については軽度のうちにステロイド治療を行わないと十分な改善が見込まれず、無症状であっても内分泌障害があるものはステロイド治療の積極的な適応にするべきものと思われる。

②PSC における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の検討

本邦の PSC は欧米と比して i) 高齢発症の患者が多い ii) 胆道癌発生が少ない、ということが

Takikawara らの全国調査の結果として報告しているが²⁾、IgE はこの 2 項目のいずれにも関連する要因である。高 IgE 血症の患者から胆道癌発生がないことから、IgE は PSC の進行そのものについても抑制的に作用し、このために発症年齢が遅くなるという仮説を立てることが可能と思われ、この仮説が正しければ本邦の PSC の臨床的特徴がある程度説明できる。仮説実証のためには全国調査などのさらなる多数例での検討が必要である。

E. 結論

①AIP に合併した重度の耐糖能障害はステロイド治療を行っても十分な改善は期待できない。内分泌機能保持の観点からはステロイド治療はできる限り早期に行うのが望ましい。

②PSC における血清 IgE 高値は胆道癌非発生の強力な予測因子である。IgE による PSC の分類が病態の整理、解明に寄与する可能性がある。

F. 参考文献

1) Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009;58:1504-7.

2) Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, et al. 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.

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirano K, Isogawa A, Tada M, et al. Long-Term Prognosis of Autoimmune Pancreatitis in Terms of Glucose Tolerance. *Pancreas*. 2012 in press.

2) Hirano K, Tada M, Mizuno S, et al. Lower incidence of biliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and high serum levels of immunoglobulin E. *Clin Gastroenterol*

Hepatol. 2012;10:79-83.

2. 学会発表

平野賢二、多田稔、小池和彦：自己免疫性
膵炎の長期予後の検討. 第 52 回日本消化器病
学会大会, 横浜, 2010 年 10 月.

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |