

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究  
分担研究報告書

## 機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵炎の病態

研究協力者 水野伸匡 愛知県がんセンター中央病院消化器内科 医長  
洪 繁 国立長寿医療研究センター病院消化機能診療科

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

共同研究者

山雄健次

所属

愛知県がんセンター中央病院

消化器内科部

### A. 研究目的

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

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

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

### B. 研究方法

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

した。

膵外分泌機能はセクレチン試験にて評価した。膵組織は生検標本にて比較検討した。

(倫理面への配慮)

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

#### C. 研究結果

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

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

#### D. 考察

これまでIgG4関連疾患の膵病変としての1型AIPではステロイド治療によって膵外分泌機能が改善すると報告されている<sup>2,4</sup>が、IgG4の関与していないと考えられている2型AIPにおいても、ステロイド治療によって膵外分泌機能障害と膵組織の炎症や線維化が改善することが示された。さらに膵外分泌機能障害の程度は1型に比較して2型では軽度であり、さらにステロイド治療に対する反応も良好である可能性が示唆された。しかし3例と少数例での検討であり、今後は多数例での比較が必要である。

1型AIPにおける膵導管細胞からの $\text{HCO}_3^-$ 分泌は膵管上皮のCFTRの局在異常であり、ステロイド治療による $\text{HCO}_3^-$ 分泌の改善はCFTRの局在の正常化による<sup>2</sup>が、2型AIPにおいても同様な機序であるかは不明であり今後の検討課題である。

#### E. 結論

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

#### F. 参考文献

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

aberrant CFTR localization in the duct and regenerate acinar cells in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;138:1988-96.

3. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, Kim MH, Kamisawa T, Kawa S, Park SW, Shimosegawa T, Lee K, Ito T, Nishimori I, Notohara K, Naruse S, Ko SB, Kihara Y. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. *J Gastroenterol* 2008;43:403-8.
4. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N, Nakamura T, Matsukawa M. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. *Pancreas* 2003;27:235-8.

G. 健康危険情報

該当なし。

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

水野伸匡、脇岡範、佐伯哲。血清マーカー陰性 AIP の臨床病理学的特徴。ワークショップ 5「自己免疫性膵炎をめぐる新たな

展開」。第96回日本消化器病学会総会、新潟、2010年4月。

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

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

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

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

I. 知的財産の出願・登録状況（予定を含む）

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

## 胆管像分類に基づいた IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の作成

研究協力者 中沢貴宏 名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学 病院教授

研究要旨: IgG4 関連硬化性胆管炎は鑑別すべき疾患が多いため、胆管像分類に基づいた診断基準の作成が望まれる。当科およびその関連施設で経験した IgG4-SC 62 例と対象として膵癌 3 5 例、原発性硬化性胆管炎 40 例、胆管癌 32 例を用いて臨床像を比較検討した。自己免疫性膵炎および IgG4 関連全身合併症の合併がすべての type の診断に有用な共通の項目であった。血清 IgG4 値  $>135\text{mg/dl}$  は type1, 2 においてのみ有用な項目であった。胆管像の判別式による鑑別、肝生検、PSC-IBD を合併しないことは type2 に、IDUS の所見と胆管生検により胆管癌を否定することは type3, 4 の診断に有用な項目であった。p 値が 0.001 以下のものと、特異度が 100%のものを選択して胆管像分類に基づいた IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準を作成した。感度 100%, 特異度 96.3%であり、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断において有用な診断基準と思われた。

### 共同研究者

内藤 格<sup>1)</sup>、林 香月<sup>1)</sup>、宮部勝之<sup>1)</sup>、  
大原弘隆<sup>2)</sup>、城 卓志<sup>1)</sup>

### 所属

- 1) 名古屋市立大学大学院  
消化器・代謝内科学
- 2) 名古屋市立大学大学院  
地域医療教育学

### A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) は多彩な胆管像を呈するために鑑別診断が難しい。我々は IgG4-SC の胆管像は鑑別すべき疾患を念頭に 4 型に分類され、1 型は膵癌、下部胆管癌と 2 型は原発性硬化性胆管炎と、3 型、4 型は胆管癌との鑑別が重要であることを報告してきた。本研究はこの胆管像の分類に基づいた IgG4-SC の診断基準の作成を試みることを目的とした。

### B. 研究方法

当科およびその関連施設で経験した IgG4-SC 62 例 (Type1 32 例、Type2 15 例、Type3 8 例、Type4 7 例) と対象として膵癌 3 5 例、原発性硬化性胆管炎 40 例、胆管癌 32 例を用いて臨床像を比較検討した。

#### (倫理面への配慮)

この研究は名古屋市立大学医学部の倫理委員会で承認を受けており、個人情報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データを用いる後ろ向き研究で、研究対象に与える不利益、危険性は最小限であり、被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面での問題はないと考える。

### C. 研究結果

1. IgG4-SC 1 型と膵癌の比較検討 (表 1)  
両者を鑑別するうえで有用な項目は自己免疫性膵炎の合併の有無 ( $p < 0.001$ ) IgG4

値>135mg/dl (p<0.001)、IgG4 関連全身合併症の合併の有無（硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症の合併と定義）（特異度 100%）であった。

2. IgG4-SC2 型と原発性硬化性胆管炎の比較検討（表 2）

両者を鑑別するうえで有用な項目は年齢

(p<0.001)、自己免疫性膵炎の合併の有無 (p<0.001)、IgG4 関連全身合併症の合併の有無 (p<0.001) IgG4 値>135mg/dl (p<0.001)、胆管像の判別式 (p<0.001)、PSC-IBD を合併しないこと（特異度 100%）、肝生検で IgG4 に特異的な所見を認めること（特異度 100%）、であった。

表 1 type1 IgG4-SCと膵癌の比較

	Type1 IgG4-SC	膵癌	感度	特異度	P 値
症例数	32	35			
年齢	62.2±10.9	70.4±11.7			0.001
性（男性：女性）	24：8	22：13	75	37.1	0.420
自己免疫性膵炎の合併 （あり：なし）	32：0	0：35	100	100	<0.001
IgG4 関連全身合併症*	6:26	0：35	18.7	100	0.024
IgG4>135mg/dL* （mean±SD）	19/23（83%） （548±771）	1/26（4%） （49±73）	83	96	<0.001 (<0.001)
IgG>1800mg/dL （mean±SD）	7/31（23%） （1812±1059）	1/26（4%） （1277±296）	23	96	0.100 （0.006）
CA19-9>37U/mL （mean±SD）	16/29（55%） （73±87）	31/35（89%） （2190±4400）	89	45	0.006 (<0.001)
CEA>5ng/dL （mean±SD）	4/27（15%） （3.1±1.6）	9/35（26%） （5.0±3.6）	26	85	0.465 （0.030）

\* IgG4-SC 診断に有用な項目

表 2 type2 IgG4-SCと原発性硬化性胆管炎の比較

	Type2 IgG4-SC	原発性硬化 性胆管炎	感度	特異度	P 値
症例数	15	40			
年齢*	70.5±9.0	42.3±19.6			<0.001
性（男性：女性）	13：2	20：20	86.7	50	0.031
自己免疫性膵炎の合併* （あり：なし）	14：1	0：40	93.3	100	<0.001
PSC-IBD の合併* （あり：なし）	0：5	21：10	67.7	100 forPSC	0.018

IgG4 関連全身合併症**	6 : 9	0 : 40	40	100	<0.001
IgG4>135mg/dL* (mean±SD)	11/11 (100%) (884±854)	1/21 (5%) (50±45)	100	95	<0.001 (<0.001)
IgG>1800mg/dL (mean±SD)	14/15 (93%) (3150 ± 1162)	21/36 (58%) (2057 ± 665)	93	42	0.034 (0.001)
胆管像の判別式* (正 : 偽)	n=15 14 : 1	n=34 34 : 0	93.3	100	<0.001
肝生検像* (陽性:陰性)	n=7 4 : 3	n=22 0 : 22	57.1	100	0.001

表 3 Type3, 4 IgG4-SCと胆管癌の比較

	Type3, 4 IgG4-SC	胆管癌	感度	特異度	P 値
症例数	15	32			
年齢	68.0±7.9	70.5±8.6			0.315
性 (男性 : 女性)	12 : 3	23 : 9			0.813
自己免疫性膵炎の合併* (あり : なし)	13 : 2	0 : 32	86.7	100	<0.001
IgG4 関連全身合併症*	5 : 10	0 : 32	33.3	100	0.003
IgG4>135mg/dL (mean±SD)	11/13 (85%) (514±542)	4/18 (22%) (64±59)	85	78	0.002 (<0.001)
IgG>1800mg/dL (mean±SD)	10/15 (67%) (2439 ± 990)	3/18 (17%) (1378 ± 394)	67	83	0.010 (0.006)
CA19-9>37U/mL (mean±SD)	5/11 (45%) (101±191)	19/31 (61%) (303±524)	61	55	0.577 (0.240)
CEA>5ng/dL (mean±SD)	2/11 (18%) (3.3±2.9)	8/31 (26%) (12.9 ± 42.0)	26	82	0.922 (0.262)
IDUS findings * (陽性 * : 陰性)	n=3 3 : 0	n=23 2 : 21	100	91.3	<0.001

Bile duct biopsy findings* (陽性 : 陰性)	n=4 1:3 forIgG4SC	n=29 16:13 forCC	55 forCC	100 forCC	0.0385 forCC
---	-------------------------	------------------------	-------------	--------------	-----------------

### 3. IgG4-SC3, 4型と胆管癌の比較検討(表3)

両者を鑑別するうえで有用な項目は自己免疫性膵炎の合併の有無 ( $p < 0.001$ )、IDUSで非狭窄部の胆管壁の肥厚が0.8mm以上であること ( $p < 0.001$ )、IgG4関連全身合併症の合併の有無(特異度100%)、胆管生検で悪性所見を認めないこと(特異度100%)であった。

### 4. 診断基準の作成

診断基準を作成するにあたってはp値が0.001以下のものと、特異度が100%のものを選択した。胆管壁の肥厚を伴う、限局性またはびまん性の胆管狭窄を認めることが前提で1から3までの3項目の内1項目を満たせばIgG4-SCと診断可能な診断基準を作成した(表4)。診断基準の1、3は胆管像のtypeに関わらず鑑別に

表4 胆管像分類に基づいたIgG4関連硬化性胆管炎の診断基準

胆管壁の肥厚を伴う、びまん性または限局性の胆管狭窄を認め、以下の3項目中1項目以上満たすこと

1. 自己免疫性膵炎およびIgG4関連全身合併症の合併

2. 胆管像の分類に基づいた診断項目

Type1: 膵癌の除外と血清IgG4値  $> 135\text{mg/dl}$

Type2: PSC-IBDの除外と以下の3項目中少なくとも1項目以上を満たすこと  
血清IgG4値  $> 135\text{mg/dl}$ 、  
特徴的な胆管像(判別式による)  
特徴的な肝生検像

Type3, 4: 胆管癌の除外と特徴的なIDUS像(非狭窄部の胆管壁厚  $> 0.8\text{mm}$ )

3. 手術標本においてIgG4陽性の形質細胞の浸潤を伴う

著しい線維化とリンパ球浸潤。

有用な共通な項目を用いた。診断基準の1は自己免疫性膵炎およびIgG4関連全身合併症の合併とした。診断基準の3は手術標本にてIgG4-SCに特徴的な所見が得られた場合も診断可能である。診断基準の2は胆管像のtypeにより診断のmodalityが異なることを考慮して各type

に特異的な項目で構成した。診断基準の2のtype1は膵癌の除外と血清IgG4値  $> 135\text{mg/dl}$ で診断する。Type2はPSC-IBDの除外と血清IgG4値  $> 135\text{mg/dl}$ 、胆管像の判別式によりIgG4-SCと診断されること、肝生検像がIgG4-SCの特徴に一致することのいずれか1項目を満たせば診断



が可能である。この診断基準に基づいて IgG4-SC を診断すると感度 100%, 特異度 96.3%であった。

#### D. 考察

本研究においては自己免疫性膵炎および IgG4 関連全身合併症の合併がすべての type の診断に有用な共通の項目であった。血清 IgG4 値 > 135mg/dl は type1, 2 においてのみ有用な項目であった。胆管像の判別式による鑑別、肝生検、PSC-IBD を合併しないことは type2 に、IDUS の所見と胆管生検により胆管癌を否定することは type3, 4 の診断に有用な項目であった。

IgG4-SC は高頻度に自己免疫性膵炎を合併するため、IgG4-SC の診断においては自己免疫性膵炎の合併の有無を参考に診断するのがもっとも簡便な方法である。しかし自己免疫性膵炎を合併せずに単独で IgG4-SC を発症したり、focal な type の自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が非常に難しいため、IgG4-SC 自体の診断基準の作成は有用であると思われた。

血清 IgG4 値 > 135mg/dl は type1, 2 において大変有用な項目であったが、type3, 4 の診断においては p 値がやや低下した。この理由としては type3, 4 の中で IgG4 値が低値を呈した症例が 2 例あり、胆管癌でも軽度上昇した症例が 4 例あったためであった。type3, 4 の血清 IgG4 値のカットオフ値を再度検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

比較研究により作製した、胆管像の type 別に鑑別診断を行う診断基準は、IgG4-SC 診断に有用であった。

#### F. 参考文献

- 1) 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.
- 2) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Imai H, Takada H, Hayashi K, Kitajima Y, Joh T. Difficulty in diagnosing Autoimmune pancreatitis by imaging findings. *Gastrointest Endosc* 2007;65:99-108.
- 3) Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas* 2006;32:229.
- 4) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando 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.

5) Naitoh I, Zen Y, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Nojiri S, Kanematsu T, Ohara H, Joh T. Small bile duct involvement in IgG4-related sclerosing cholangitis: liver biopsy and cholangiography correlation.

J Gastroenterol 2011;46:269-76

6) Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, Ando 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.

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

## IgG4 関連疾患における再燃・増悪例の臨床像および予測因子の検討

研究協力者 西野隆義 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科 講師

**研究要旨：**平成 22 年度は、経験した IgG4 関連疾患の臨床像について検討した。2010 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 48 例（男性：女性＝31：17、平均 65 歳）を罹患臓器から、肝胆膵型 (n=23)、頭頸部型 (n=11)、胸部型 (n=5)、後腹膜型 (n=3) および全身型 (n=6) の 5 つの病変領域にわけ、臨床像を対比検討した。性差 (男性/女性) は肝胆膵型、頭頸部型、胸部型、後腹膜型および全身型で各々 15/7、5/6、4/1、1/2 および 5/1 であり、統計学的有意差はなかったが、頭頸部型で、女性に多い傾向を認めた。血清 IgG4 値 (mg/dl) は肝胆膵型、頭頸部型、胸部型、後腹膜型および全身型で各々 410±400、680±520、400±360、330±90 および 1200±1100 であり、全身型で、有意に高値 (p<0.05) であった。ステロイド治療の反応性は、各病変領域で良好であり、差はなかった。平成 23 年度は、2011 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 53 例中十分な経過観察が可能であった 43 例（男性：女性＝27：16、平均 65 歳）を対象とし、再燃・増悪例の臨床像および予測因子の検討を行った。43 例中 PSL 治療群は 33 例であり、うち 14 例が再燃・増悪を認めた。経過観察群は 10 例であり、うち 3 例に再燃・増悪を認めた。再燃時の PSL 投与量では、5mg 未満が 13 例と多かった。再燃・増悪の予測因子として、単変量解析では、再燃・増悪群で治療後の血清 IgG4 値が有意に高値 (p<0.001) であり、さらに、診断時の抗核抗体陽性例が有意に高率であった。血清 IgG4 値のカットオフ値は 245mg/dl であり、感度 88.2% および特異度 83.3% であった。治療後の血清 IgG4 値高値の持続は、IgG4 関連疾患において再燃・増悪の予測因子になる可能性があると考えられた。

**Kew words:** IgG4 関連疾患、血清 IgG4 値

### A. 研究目的

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

平成 22 年度は、IgG4 関連疾患の臨床像について罹患病変と臨床像について検討を行った。次いで 23 年度は、IgG4 関連疾患の再燃・増悪の予測因子について検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 平成 22 年度

2010 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾

患 48 例（男性：女性 31：17、平均 65 歳）を対象とした。

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

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

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

ついて対比検討した。

## 2. 平成 23 年度

2011 年 10 月までに経験した IgG4 関連疾患 53 例の中で、十分な経過を観察することが可能であった 43 例 (M:F=27:16, 平均 65 歳) を対象とした。43 例の中で PSL 治療施行群 33 例であり、PSL 治療を行わず、経過観察のみとした経過観察群 10 例である。

IgG4 関連疾患の再燃・増悪は、中枢神経系、唾液腺、肺・縦隔リンパ節腫大、肝臓、胆道および膵臓、後腹膜、腎臓において、画像 (CT, MRI, Ga シンチおよび ERCP)、組織所見、臨床所見のいずれかが新たに出現あるいは増悪した場合を再燃・増悪とした。

本研究で用いた、IgG4 関連疾患症例は、2011 年に Umehara, Okazaki ら<sup>1)</sup>が提唱した IgG4 関連疾患のなかで possible 以上の症例を対象とした。

PSL 治療は初期投与量 30mg あるいは 40mg より開始し、適宜漸減した。

まず、再燃・増悪した症例の臨床像の詳細な検討を行った。その後、再燃・増悪の予測因子として、年齢、性、黄疸の有無、膵臓痛の有無、診断時の IgG 値、IgG4 値、治療後の IgG4 値、抗核抗体 (ANA) の有無、各病変の有無および病変数について単変量解析および多変量解析を行い検討した。

病変数は、膵、肝胆道、頭頸部、肺・縦隔および腎・後腹膜をそれぞれ 1 病変とし、最大 5 病変として取り扱った。

## 統計処理

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

## 倫理面への配慮

なお、本研究は東京女子医科大学の倫理委員会にて承認のもとに施行された。各データは匿名化し、解析した。

## C. 研究結果

### 平成 22 年度

#### 1. 病変領域、病変分布

IgG4 関連全身硬化性疾患を、病変領域で分けると、肝胆膵型 22 例、頭頸部型 11 例、

胸部型 5 例、後腹膜型 3 例および全身型 6 例であった。肝胆膵型 23 例では、全例膵腫大・膵管狭細像を示し、2006 年の自己免疫性膵炎の診断基準に合致する所見がえられた。うち、16 例に肝外胆管の狭窄が認められ、3 例に肝内胆管の狭窄が認められた。頭頸部型 11 例では、全例膵病変+涙腺・唾液腺病変を認めた。胸部型では、4 例が、膵病変+縦隔・肺門リンパ節の腫脹を認め、1 例は、縦隔炎のみの所見であった。後腹膜型の 3 例は全例膵病変+後腹膜線維症が認められ、うち 1 例は間質性腎炎も認められた。全身型の 6 例は、肝胆膵病変+頸部病変+胸部病変が 2 例で、肝胆膵病変+頸部病変+後腹膜病変が 2 例に、肝胆膵病変+頸部病変+胸部病変+後腹膜病変を 1 例に認め、中枢神経・頸部病変+胸部病変+後腹膜病変が 1 例に認められた。

#### 2. 病変領域と臨床像

病変領域と臨床像を表 1 に示す。各病変領域と年齢には差はなかった。性差では、頭頸部型が、やや女性に多い傾向が認められた。閉塞性黄疸、腹痛、糖尿病の頻度、悪性腫瘍合併の頻度に、各病変領域で差はなかった。

	肝胆膵型 (n=23)	頭頸部型 (n=11)	胸部型 (n=5)	後腹膜型 (n=3)	全身型 (n=6)
年齢	65±7	64±7	66±19	61±14	66±12
性別 (M/F)	16/7	5/6	4/1	1/2	5/1
閉塞性黄疸 (y/n)	11/12	5/6	3/2	0/3	0/6
腹痛 (y/n)	4/19	5/6	2/3	0/3	2/4
DM (y/n)	17/6	9/2	3/2	2/1	4/2
ANA (y/n)	11/6	8/3	2/3	1/1	4/1
IgG (y/n)	11/5	8/3	3/2	0/3	5/0
IgG4	410±400 (n=12)	680±520 (n=10)	400±360 (n=5)	330±90 (n=3)	1210±1100 (n=6)
肝内胆管 (y/n)	3/20	1/10	3/2	0/3	2/4
悪性腫瘍 (y/n)	1/22	1/10	1/4	1/2	2/4

表 1 IgG4 関連疾患の臨床像

#### 3 病変領域と血清 IgG4 値

各病変領域と血清 IgG4 値は、肝胆膵型、頭頸部型、胸部型、後腹膜型および全身型で各々、 $410 \pm 400$ 、 $680 \pm 520$ 、 $400 \pm 360$ 、 $330 \pm 90$  および  $1210 \pm 1100$  (mg/dl) であり、全身型で有意に高値 ( $p < 0.05$ ) であった。

#### 4. 病変数と血清 IgG4 値

病変領域数と血清 IgG4 値は、1 領域、2 領域および 3 領域以上で各々、 $340 \pm 300$ 、 $600 \pm 470$ 、 $1210 \pm 1100$  (mg/dl) であり、1 領

域と3領域以上で有意差(p=0.037)を認めた。

### 5. ステロイド治療に対する反応

ステロイド治療は肝胆膵型11例、頭頸部型8例、胸部型4例、後腹膜型1例および全身型5例で施行され、いずれも良好な効果が得られ、差は認められなかった(表2)。

	肝胆膵型 (n=11)	頭頸部型 (n=8)	胸部型 (n=4)	後腹膜型 (n=1)	全身型 (n=5)
膵臓大	100% (11/11)	100% (9/9)	100% (3/3)	100% (1/1)	100% (4/4)
膵管狭窄像	100% (11/11)	100% (9/9)	100% (3/3)	100% (1/1)	100% (4/4)
胆管狭窄(審明)	63% (5/8)	83% (5/6)	67% (2/3)	100% (1/1)	50% (2/4)
(軽度)	37% (3/8)	17% (1/6)	33% (1/3)		50% (2/2)
唾液腺腫大		100% (9/9)			100% (5/5)
肺門・縦隔			100% (4/4)		100% (4/4)
LN腫大					
後腹膜線維症				100% (1/1)	100% (3/3)
腎病変					100% (3/3)
中枢病変					100% (1/1)
再燃(yes/no)	2/9 (18%)	5/3 (63%)	1/3 (25%)	0/1 (0%)	2/3 (40%)

表2 IgG4関連疾患におけるPSL治療効果と再燃率

平成23年度

再燃・増悪症例の臨床像

再燃・増悪した症例は43例中17例であった。PSL治療群では33例中14例に再燃・増悪を認めた。一方経過観察群では10例中3例に再燃・増悪を認めた。再燃・増悪症例の平均年齢は67.1±8.2歳、男性13例、女性4例であった。再燃・増悪臓器は膵臓4例(男性4例、女性1例)、胆管6例(男性6例)、唾液腺5例(男性2例、女性3例)および後腹膜1例(男性1例)であった。PSLの初期投与量は40/30/0mgで2/12/3例であった。再燃までの期間は平均29.3±26.8か月であった。再燃時のPSL投与量は15/12.5/10/5/2.5/2/0mgで各々1/1/1/1/5/1/7例であり、PSL中止なしは非投与例で多く認められた。再燃時血清IgG4値(mg/dl)は599±334であった。再燃・増悪時のPSL投与量(再燃時PSL+Xmg)としXは21.2±8.2mgであった(表3)。

年齢(y)	67.1±8.2
性別(M/F)	13/4
再燃臓器	
膵臓	5 (4/1)
胆管	6 (6/0)
唾液腺	5 (2/3)
後腹膜	1 (1/0)
PSL初期投与量(40/30/0mg)	2/12/3
再燃までの期間(M)	29.3±26.8
再燃時IgG4値	599±334
PSL再投与量(再燃時+Xmg)	21.2±8.2

表3 IgG4関連疾患増悪・再燃例の臨床像

### 2. 再燃・増悪の予測因子の検討(単変量解析)

単変量解析では、治療後の血清IgG4値が、再燃・増悪あり群およびなし群で各々598±334および178±112で再燃・増悪あり群で有意(p<0.001)に高値であった。また、ANAにおいて、再燃・増悪あり群で、陽性11例陰性6例、再燃・増悪なし群で、陽性7例陰性19例であり、再燃・増悪あり群においてANAが陽性である頻度が有意(p=0.03)に高かった。一方、年齢、性別、黄疸の有無、膵臓痛の有無、診断時血清IgG値およびIgG4値、膵病変、胆管病変、涙腺・唾液腺病変、腎臓・後腹膜病変および胸部病変の有無、病変数、PSL治療の有無で、両群に差がなかった。

### 3. 治療後のIgG4値

治療後の血清IgG4値について、増悪・再燃ありを予測するcut-off値をROC解析にて算出すると、245mg/dlであり、感度88.2%、特異度83.3%であり、AUC0.92(95%CI:0.80-0.98)であった(図1)。

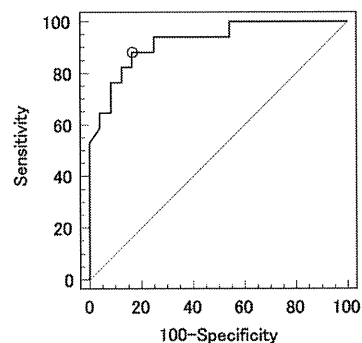


図1 IgG4関連疾患増悪・再燃に対する治療後血清IgG4値のROC曲線

### 4. 再燃・増悪の予測因子の検討(多変量解析)

多変量解析では、治療後の血清 IgG4 値 245mg/dl 以上が IgG4 関連疾患の再燃・増悪の予測因子 Odds 比 93.9 (95%CI:8.49-1010)、 $p=0.002$  と算出された。

#### D. 考察

2001年に、Hamanoら<sup>2)</sup>が自己免疫性膵炎における高IgG4血症について報告し、さらに組織学的にも自己免疫性膵炎が著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を伴う硬化性病変であることが報告された<sup>3)</sup>。以来、膵臓、胆道、唾液腺・涙腺、後腹膜などさまざまな臓器に、IgG4陽性形質細胞の密な浸潤を伴う硬化性病変の存在が明らかにされ、IgG4関連疾患が諸臓器に発症することが明らかになった<sup>4)-11)</sup>。平成22年度は自験IgG4関連疾患48例について臨床的に検討し、以下の結果をえた。

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

Zenら<sup>12)</sup>はIgG4関連疾患114例を病理学的な立場から横断的に検討し、頭頸部型、胸部型、肝胆膵型、後腹膜型および全身型に分類した。彼らによれば、頭頸部型は有意に女性に多く、また血清IgG4値は全身型および頭頸部型では、他の病変領域より有意に高値であったと述べている。今回の我々の検討も、Zenらの報告と一致する結果であると考えられる。

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

次いで、平成23年度は、自験IgG4関連疾患43例についてIgG4関連疾患における再燃・増悪例の臨床像ならびに予測因子に

ついて臨床的に検討し、以下の結果をえた。

第一に再発・増悪例は43例中17例(40%)であり、再燃・増悪臓器は膵臓、胆管、唾液腺および後腹膜とさまざまであった。第二に、再燃・増悪の予測因子として、単変量解析で治療後の血清IgG4値と診断時のANA陽性が予測因子としてあげられ、多変量解析では、治療後の血清IgG4値245mg/dl以上が有意な因子であった。

自己免疫性膵炎(以下AIP)の再燃について、西森らは<sup>13)</sup>以下のように報告している。ステロイド治療開始から2年以上経過観察された96例のAIP症例を対象とした。96例全例にPSL経口治療がなされ、寛解導入治療後に、維持療法がなされた。再燃は96例中38例(40%)に認められた。再燃形態は、膵病変のみの再燃19例(50%)、膵外病変の再燃11例(29%)および両者の再燃8例(21%)であった。維持療法によるPSLの投与量別に再燃率を検討すると、一定期間の維持療法後にステロイドを中止された群の再燃率が最も高く53.8%(14/26)であった。PSLの維持投与量が1.25~2.5mg/日では再燃率が42.3%(11/26)、PSL5.0mg/日では29%(9/31)およびPSL10mg/日では25%(1/4)とPSL維持量が多くなるほど再燃率が低下する傾向が認められた。また、維持療法中止群とPSL5mg/日以上維持量投与群との間に有意差が認められたと述べている。

また、Kamisawaら<sup>14)</sup>は多施設の後向き研究の結果を報告している。ステロイド治療が施行された459例中377例にPSLの維持療法が施行された。PSL維持量は10mg/日が27例(7%)、7.5mg/日が13例(3%)、5mg/日が238例(63%)、2.5mg/日が78例(21%)であり、104例(28%)で維持療法が中止された。AIPの再燃は、PSL維持療法が施行された群では23%(63/273)であり、PSL維持療法が施行されなかった群の34%(35/104)に比べて有意に低率であった( $p=0.048$ )と述べられている。また、再燃したときのPSLの維持用量は、10mg/日で16%( $n=10$ )、7.5mg/日で11%( $n=11$ )、5mg/日で46%( $n=29$ )、および2.5mg/日で13%( $n=8$ )であったとされる。また、再燃と血清IgG4値との関連について、持続的に

血清 IgG4 値が高値を示した群における再燃率は 30% (34/115)であり、血清 IgG4 値が正常化した群の 10% (7/69)に比べて有意に高率 (p=0.003)であったと述べられている。

今回の我々の検討では、PSL 非投与群および投与後の維持療法中止症例における再燃・増悪が 17 例中 7 例と最も多く、ついで、2.5mg/日の 5 例であり、PSL 維持療法中止あるいは、維持療法における PSL 投与量 5mg 未満での再燃・増悪が多い傾向であった。また、治療後の血清 IgG4 値が持続的に高値、特に 245mg/dl 以上を示した症例で再燃・増悪が有意に高率であった。

IgG4 関連疾患に対する PSL 維持療法の意義や、再発・増悪における血清 IgG4 値の意義については、不明な点が多く、今後さらに症例を蓄積し検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患において頭頸部型では、他の病変領域に比べて、女性に多い傾向があった。血清 IgG4 値は、全身型で有意に高値であった。ステロイド治療後の再燃率は、頭頸部型および全身型で高い傾向があった。43 例中 17 例 (40%) に再燃・増悪が認められた。治療後の血清 IgG4 高値例、特に 245mg/dl 以上の症例では、再燃・増悪する症例が有意に高率であった。以上より IgG4 関連全身硬化性疾患は、その罹患病変により、その性差、血清 IgG4 値、ステロイド治療後の再燃率などの臨床像が異なる可能性がある。さらに血清 IgG4 値高値は IgG4 関連疾患における再燃・増悪の有用な予測因子である可能性があり、今後症例を蓄積し更なる検討が必要であると考えられた。

#### F. 参考文献

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod rheumatol* 2012 (published online).
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing cholangitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732-738.
3. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359:1403-4
4. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis.
5. Cornell LD, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4 related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008;32:671-681.
6. Greyer TJ, Ferry JA, Harris NL, et al. Chronic sclerosing sialadenitis (Kuttner tumor) is an IgG4-associated disease. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:202-210.
7. Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing cholangitis? *Am J Surg Pathol.* 2004;45:1538-1546.
8. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1119-27.
9. Nishino T, Toki F, Oyama H, et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2005;30:76-82.
10. Saeki T, Saito A, Yamazaki H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007;11:168-173.
11. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and

pathogenesis.

12. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease. A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1812-1819.
13. 西森 功、大槻 眞：自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討。厚生労働科学研究費補助金、難治性膵疾患に関する調査研究班、平成 19 年度総括・分担報告書、東京：アークメディア 137-144, 2008
14. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58:1504-7.

Cholangiopancreatography.

IPRF

2011. 2011 年 11 月 26 日

#### I. 知的所有権の取得状況

特になし

#### G. 健康危険情報

特になし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

1. 西野隆義、土岐文武、白鳥敬子 自己免疫性膵炎の治療と長期予後の検討

日本消化器病学会雑誌 2010;107 臨時増大会 pA581.

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

2. 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

シンポジウム 18 IgG4 関連疾患の概念と診断 2011 年 10 月 22 日

3. Nishino T, Toki F, Shiratori K:  
Differentiation between Autoimmune Pancreatitis and Pancreatic Carcinoma by Endoscopic Retrograde



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究  
分担研究報告書

## IgG4 関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療による臨床経過の検討

研究協力者 乾 和郎 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科 教授

研究要旨：我々が経験した自己免疫性膵炎 21 例の経過中、死亡例 3 例、糖尿病増悪 3 例、感染症 2 例、特発性血小板減少性紫斑病 1 例などの合併症を認めた。臨床経過中に再燃を 9 例 11 回(2 例は再々燃)に認めた。再燃した臓器は、膵が 8 例、胆管 2 例、後腹膜 2 例、顎下腺 1 例、肺 1 例であった。再燃 11 回のうち 8 回はステロイド中止後、3 回はステロイド維持療法中であった。維持療法 10 例中 3 例、中止 11 例中 6 例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であると考えられた。

### 共同研究者

芳野純治、三好広尚、山本智支、松浦弘尚、  
鳥井淑敬

### 所属

藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科

平成 9 年 7 月から平成 23 年 12 月までの間に当科で自己免疫性膵炎 AIP と診断した 21 例を対象とした。経過中に発生した合併症を検討するとともに、再燃した症例におけるステロイド治療の有無、維持療法の有無、再燃時の臓器、などを retrospective に検討した。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎(以下 AIP)に対する治療としてステロイド治療が推奨されているが、ステロイド治療による合併症が存在することと再燃する症例があることが知られている。また、維持療法の適切な方法については、まだ確立していない。そこで、ステロイド治療中に発生した合併症を検討すると共に、ステロイド治療の有無によって経過中に再燃あるいは他臓器に硬化性疾患を発症する頻度に差があるかなど、臨床経過を検討した。

### B. 研究方法

### (倫理面への配慮)

特になし

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

### C. 研究結果

発症時の年齢は 30~85 歳(平均 64 歳)、男女比は 6:1(男性 18 例、女性 3 例)であった。ステロイド治療は 18 例に行われており、ステロイドの初期投与量は 20 から 40mg であった。初発時に未投与であったのは 3 例であったが、いずれも切除例であった。この 3 例の内 2 例は再燃時にステロイドが投与されていた。なお、21

例の経過観察期間は3から144カ月（平均50カ月）であった。

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

経過中に再燃を9例11回（2例は再々燃）に認めた。再燃した臓器は、膵が8例、胆管2例、後腹膜2例、顎下腺1例、肺1例であった。再燃した10回のうち8回はステロイド中止後であったが、3回はステロイド維持療法中であった。

#### D. 考察

自己免疫性膵炎に対するステロイド治療に関しては、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班と膵臓学会から出された「自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009」<sup>1)</sup>で「自己免疫性膵炎患者のうち、胆管狭窄による閉塞性黄疸、腹痛・背部痛を有する例、膵外病変合併例などがステロイド治療の適応となる」として、推奨度：Aとされている。自己免疫性膵炎症例には一部に自然軽快する例も報告されているが、ステロイド治療は一般に広く行われている治療法である。しかしながら、まだ、初期投与量、投与期間などに関するコンセンサスは得られていない。また、ステロイド治療は有効であるが、合併症が存在することが報告されており、慎重な投与が求められる。また、いったん寛解が得られても再燃することあり、臨床経過を検討する必要がある。

今回の検討で、21例中2例（10%）にMRSA

肺炎・脊椎炎、肝膿瘍といった感染症が認められた。これらはステロイド治療による免疫力低下が原因とも考えられるため、投与に当たっては十分な注意が必要である。特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が1例に認められたが、医学中央雑誌で1983年から2010年で「自己免疫性膵炎」「血小板減少性紫斑病」をキーワードに検索すると8例が報告されている。ITPはヘリコバクター・ピロリ菌（HP）の除菌により軽快することからHPとの関連性が示唆されているが、IgG4関連疾患そのものであるのか、合併症としていいのかについては、コンセンサスが得られていない。

自己免疫性膵炎の臨床経過中に再燃した例を検討することにより、適切な維持療法のあり方についての判断材料となると考えられる。再燃例は9例であったが、維持療法を行っている3例においても再燃がみられた。再燃した臓器は、膵・胆管・肺・唾液腺の1例と後腹膜線維症の2例であった。ステロイドの投与量は2.5mgが1例と5mgが2例であった。維持療法について渡邊ら<sup>2)</sup>はステロイド治療を行った48例中10例（20.8%）でステロイドからの離脱が可能で、維持療法の期間は4カ月から3年間であったとしている。また、8例に再燃を認めているが、そのうち7例はステロイド投与中であったと報告している。今回我々の経験した症例から、ステロイド維持療法中に再燃した症例は、膵外の複数の臓器に再燃する特徴があることが示唆された。今後、再燃を来さないために維持療法が必要なのか、維持療法を行っていない症例において再燃を予測できる方法あるいは検査

方法について検討しておく必要がある。

#### E. 結論

自己免疫性膵炎の臨床経過中にステロイド治療維持療法を実施した10例のうち維持療法中に3例、ステロイドの維持療法を行わなかった11例中6例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であると考えられた。

#### F. 参考文献

- 1) 厚生労働省難治性膵疾患研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009 IV. 治療、予後. 膵臓. 2009;24(suppl):45-50.
- 2) 渡邊弘之、神澤輝実、若林時夫. 自己免疫性膵炎のステロイド療法. 肝胆膵画像. 2009;11:655-664.

#### G. 健康危険情報

該当なし

#### H. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

S Yamamoto, K Inui, J Yoshino, H Miyoshi, T Kobayashi. Relapsing and fatal complication of patients with autoimmune pancreatitis. The International Pancreas Research Forum 2011. Osaka, 2011. 11. 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

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

自己免疫性膵炎に対するステロイド療法の意義

研究協力者 洪 繁 国立長寿医療研究センター消化機能診療科 内科医師

研究要旨：ステロイド治療は自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis, AIP) に対する標準治療法である。ステロイド投与により画像上特徴的な膵腫大が改善するが、自己免疫性膵炎に対するステロイドの薬理学的、分子的機序及びその意義については、不明な点が多い。これまでの報告で自己免疫性膵炎に対しステロイド治療を行うと膵組織障害が改善し組織再生が得られることや内分泌・外分泌機能が改善することなども少数例で報告されているが、多数例で詳細に検討した研究はない。そこで我々は AIP 患者の治療前後の膵外分泌機能と膵組織所見を比較検討することで、自己免疫性膵炎に対するステロイド治療効果の分子機構を解明した。治療前の自己免疫性膵炎では、膵外分泌機能のうち導管細胞機能である重炭酸塩分泌障害と腺房細胞機能である消化酵素分泌機能障害を認めた。ステロイド治療 3 ヶ月後には、重炭酸塩分泌機能と消化酵素分泌機能の両方が改善していた。治療前の AIP 膵組織では、著明な膵組織障害の結果腺房細胞の脱落を認めた。導管細胞の管腔膜に発現し、導管細胞からの重炭酸イオン輸送に関わる膜蛋白である CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) クロライドチャネルは、治療前の AIP 膵組織で導管細胞の管腔膜ではなく細胞質に誤局在していた。治療後の膵では CFTR は導管細胞の管腔膜に発現し、局在は正常化していた。治療後は腺房細胞が再生していた。以上より、AIP に対するステロイド治療の効果は、画像上膵の腫大が改善することではなく、薬理学的分子機構として、膵組織の炎症を抑えることで導管細胞の蛋白レベルでの組織修復機構と腺房細胞における細胞レベルでの膵再生分子機構を活性化し、組織及び機能的回復することが明らかになった。今後自己免疫性膵炎の治療においては、本研究の成果を元にステロイド治療をプロトコールの最適化を行うことで、自己免疫性膵炎患者の QOL を改善することが可能になると期待される。

共同研究者

水野伸匡<sup>1</sup> (研究協力者)、松浦 俊博<sup>2</sup>、  
京兼和宏<sup>3</sup>、山田 理<sup>2</sup>、石黒 洋<sup>4</sup>

所属

(1)愛知県がんセンター中央病院  
消化器内科 (2)国立長寿医療研究センター  
一消化機能診療科 (3)同内視鏡診療科 (4)

名古屋大学健康栄養医学

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は、IgG4 関連全身硬化性疾患の一部分症である。自己免疫性膵炎の多くは膵腫大による閉塞性黄疸で発症するが、同時にインスリン分泌不全による糖尿