

胆管病変-全国調査から. 肝胆膵 2007; 54: 173-178.

6. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻眞. 自己免疫性膵炎の治療-厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. 膵臓 2005; 20: 343-348.
7. 西森 功, 岡崎和一, 須田耕一, 川 茂幸, 神澤輝実, 田中滋城, 大原弘隆, 白鳥敬子, 成瀬達, 伊藤鉄英, 小泉 勝, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎の治療についてのコンセンサス. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成16年度総括・分担研究報告書. 東京. アークメディア. 2005; 223-231.
8. 西森 功, 伊藤鉄英, 乾 和郎, 大原弘隆, 岡崎和一, 神澤輝実, 川 茂幸, 小泉 勝, 白鳥敬子, 下瀬川 徹, 須田耕一, 田中滋城, 成瀬達, 大槻 眞. 自己免疫性膵炎: 黄疸合併例の初期治療の実態調査. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成17年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 東京. アークメディア. 2006; 110-117.
9. Ito T, Nishimori I, Inoue N, Kawabe K, Gibo J, Arita Y, Okazaki K, Takayanagi R, Otsuki M. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007; 42(Suppl 18): 50-58.
10. 西森 功, 水野伸匡, 飯山達雄, 伊藤鉄英, 岡崎和一, 大原弘隆, 神澤輝実, 木原康之, 川茂幸, 桐山勢生, 白鳥敬子, 山雄健次, 吉田仁, 杉山政則, 下瀬川徹. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成20年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2009; 212-220.
11. 西森 功, 伊藤鉄英, 飯山達雄, 水野伸匡, 神

澤輝実, 下瀬川徹, 正宗 淳, 菊田和宏, 辻一郎, 栗山進一. 自己免疫性膵炎におけるステロイド治療の最適化の検討(ステロイド維持療法の有用性に関する多施設共同ランダム化試験). 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 平成22年度総括・分担研究報告書. 厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班. 仙台. 東北大学生生活協同組合. 2011; 261-267.

12. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134: 706-715.

G. 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 12: 210-216, 2011.

2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・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
難治性膵疾患に関する調査研究班

多施設共同ランダム化介入比較試験

「自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床試験」
試験開始後 24 ヶ月時 (2011 年 4 月 1 日) 中間解析のお願い

平成 23 年 4 月 吉日

日頃より研究班の調査研究に多大なご協力を頂き、厚く御礼申し上げます。

さて、過日は「自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床試験」に症例のエントリーを頂きまして有り難うございました。本試験では試験開始後 24 ヶ月時点で中間解析を行うことになっており、試験計画書には下記のように規定されております。

- ▶中間解析の目的：下記の 3 つの場合、試験を早期に中止すること。
 - 1) 各群の一方の治療法の優位性が疑いなく立証された場合
 - 2) 各群の試験治療の差を示す見込みのないことが判明した場合
 - 3) 各群いずれかで許容できない有害作用が明らかになった場合
- ▶中間解析の対象；
本臨床試験開始後 24 ヶ月時点 (平成 23 年 4 月 1 日) で、治療期開始後 12 ヶ月以上経過した適格症例
- ▶解析項目：主要および副次評価項目
 - ・主要評価項目：治療開始後 12 ヶ月間の非再燃率
 - ・副次評価項目：治療開始後非再燃期間、QOL index、有害事象*
 - *有害事象とは、試験薬の投与中もしくは投与後に、被験者に生じた、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状又は病気のことであり、当該試験薬との因果関係は問わない。

お忙しいところ恐れ入りますが、エントリー頂いた全症例について、別紙「再燃、重篤な有害事象、重要な副作用の有無についての調査票」にご記入頂き、FAX にてご返信下さい。また、エントリー症例のうち治療期開始後 12 ヶ月以上経過した適格症例について、「安全性と有効性の評価のための報告書 (エクセルファイル)」にご記入頂き (治療開始前、治療開始 26 週後、治療開始 1 年後の欄) 中央事務局までご返送頂きますようお願い申し上げます。なお、「安全性と有効性の評価のための報告書」(エクセルファイル) は既にお送りしていると思いますが、必要であれば再度お送りしますので、事務局までお問い合わせ下さい。

研究実施中央事務局

東北大学医学部大学院医学系研究科消化器病態学分野教室内
難治性膵疾患に関する調査研究班事務局
住所：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町 1 番地 1 号
電話：022-717-7171 e-mail：suizo@m.tains.tohoku.ac.jp
班長：下瀬川 徹

本調査の問い合わせ先：

〒789-1233 高知県高岡郡佐川町中組 49-4
西森医院 西森 功
電話 0889-22-0351、FAX:0889-22-7300,
e-mail：nisao@kochi-u.ac.jp

FAX 送付票

送付先：東北大学医学部大学院医学系研究科消化器病態学分野教室内

難治性膵疾患調査研究班事務局

住所：〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1番地1号

Fax：022-717-7177 電話：022-717-7171

送付元：ご所属：_____

ご氏名：_____

TEL：_____

FAX：_____

日時：20____年____月____日

枚数：2枚（含本紙）

用件：「自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用

性についての臨床試験：試験開始後24ヶ月時中間解析」

「自己免疫性膵炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床試験」
 試験開始後 24 ヶ月時（2011 年 4 月 1 日）中間解析
 再燃の有無、重篤な有害事象、重要な副作用の有無についての調査票

エントリーした各症例について、2011 年 4 月 1 日時点での下記 3 項目の有無をご記入下さい。

施設名・科名		試験担当医師名	
臨床試験番号			
性別・生年月日・年齢			
プロトコル治療群	<input type="checkbox"/> a. 維持療法継続群 <input type="checkbox"/> b. 維持療法中止群		

- (1) 再燃の有無： 再燃あり 再燃なし
 （ありの場合、再燃を確認した日付を記入し：20____年____月____日、
 下記の該当項目（複数回答可）にチェックして下さい）

「再燃」とは、膵病変の再燃または膵外病変の合併を来たすこととする。

- 膵病変の再燃：
 緩解導入治療が有効であった被験者で、観察期間中、緩解時に比して膵の再腫大および膵管の再狭細を示す。ただし、膵管像は ERCP に加え、MRCP による診断を可とする。
- 膵外病変の合併；
 硬化性胆管炎を含む膵外病変の合併によりステロイドの増量あるいは再投与が必要。

- (2) 重篤な有害事象の有無：
 重篤な有害事象あり 重篤な有害事象なし
 （ありの場合、下記の該当項目（複数回答可）にチェックして下さい）

重篤な有害事象

- 死亡にいたるもの
 （試験薬投与中又は最終投与日から 30 日以内の全ての死亡。試験薬との因果関係は問わない。）
- 生命を脅かすもの（grade 4 の毒性を含む。試験薬との因果関係は問わない。）
- 治療のために入院または入院加療期間の延長が必要なもの
- 永続的または重大な障害/機能不全に陥るもの
- 後世代における先天異常を来たすもの
- その他の重大な医学的事象（永続的な障害・機能不全に至らないような処置が必要な場合）

- (3) 重要な副作用（未知の有害事象）の有無：
 重要な副作用あり 重要な副作用なし

重要な副作用とは、未知（予想されない）で、中等度以上かつ本試験の試験薬との因果関係が否定できない有害事象である。未知とは、試験計画書「11.4 予想される有害事象とその対処法」に記載されていないことを示す（注；プレドニン投与に伴う有害事象、自己免疫性膵炎の増悪に伴う有害事象（糖尿病を含む）は予想される有害事象として記載されています）。また、中等度とは CTCAE v3.0（試験計画書 10.1. を参照）の Grade 2 以上を目安として、軽度（grade 1）・中等度（grade 2）・重度（grade 3）の 3 段階評価で中等度（grade 2）以上と判断されたものと定義する。

2011 年 11 月 2 日

FAX to _____

施設名：

_____先生侍史

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

難治性瘧疾患に関する調査研究班

研究代表者 下瀬川徹

研究分担者 西森功

多施設共同ランダム化介入比較試験「自己免疫性瘧炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床試験」症例登録についてのお願い

時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。日頃より格別のご指導を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、厚労省難治性瘧疾患調査研究班の共同研究「自己免疫性瘧炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての臨床試験」では 140 症例を目標に 2009 年 4 月より症例登録を行なっておりますが、現在 44 例の登録にとどまっており、なお一層の症例登録が必要な状況です。つきましては、選択基準に該当する症例がございましたら、症例登録をご検討いただきますようお願い申し上げます。

症例登録期間は 2012 年 3 月末までを予定しておりますが、今後の方針を考えるため、別紙 1 のようにアンケートを実施することに致しました。大変お手数ではございますが、必要事項をご記入の上、FAX にて事務局まで返信下さいますようお願い申し上げます。

別紙 1

FAX to 022-717-7177 難治性膝疾患調査研究班事務局

「自己免疫性膝炎の再発に対するステロイド維持療法の有用性についての
臨床試験」に関するアンケート

以下のアンケートにお答えいただき、記入が終わりましたらお手数ではございますが、FAXにて事務局(FAX: 022-717-7177)に 2011年11月11日までご返信下さい。

=====
質問 1 選択基準（※別紙 2 参照）に該当する症例は 1 年あたり何症例ございますか。

回答 1 おおよそ _____ 症例 / 年 (数字で記入して下さい)

=====
質問 2 選択基準に該当する症例があった場合、本研究への症例登録を検討可能ですか。

回答 2 はい ・ いいえ (いずれかお選び下さい)

=====
質問 3 (質問 2 で「いいえ」の場合のみご回答下さい。
症例登録を検討できない理由を差し支えなければご記入ください。

回答 3 理由 : _____

=====
質問 4 貴施設の倫理委員会では本研究の実施が承認されていますか。

回答 4 (a.b.cのいずれかをお選び下さい)
a. 承認されている b. 申請中 c. 申請していない

=====
質問 5 (質問 4 で「b.申請中」または「c.申請していない」の場合のみご回答下さい。
本研究の実施は貴施設の倫理委員会ですいつ頃承認される見込みですか。

回答 5 西暦 _____ 年 _____ 月頃 (数字で記入して下さい)

=====
アンケート回答者

貴施設名 : _____

御名前 : _____ 先生

ご協力ありがとうございました。

別紙 2

参考資料：本臨床研究における登録症例の選択基準、除外基準

<選択基準>

- 1) 「自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006」で自己免疫性膵炎の基準を満たし、前治療歴のない被験者。
- 2) 1) の病名を告知されている被験者。
- 3) 20 歳以上 80 歳未満の被験者。
- 4) Performance Status が 0-1 の被験者。
- 5) 十分な経口摂取が可能な被験者。
- 6) 治療開始時時点で主要臓器機能の機能が保持されている被験者。
- 7) 本試験参加について文書による同意が本人より得られた被験者。

<除外基準>

- 1) 治療期開始前 3 ヶ月以内にステロイド剤の投与を受けた患者。
- 2) コントロール不良な感染症（活動性の結核を含む）を有する患者。
- 3) B 型慢性肝炎あるいは HBs 抗原陽性者。
- 4) 悪性腫瘍を有する患者。
- 5) 重篤な合併症を有する患者。
- 6) 合併症のために本臨床試験への参加がふさわしくないと考えられる患者もしくは重大な医学的事象のために安全性が損なわれる可能性のある患者。
- 7) 妊娠、授乳婦、妊娠の可能性または意志がある、又は挙児を希望する患者。
- 8) 重症の精神障害を有する患者。
- 9) その他、試験責任医師または試験分担医師が不適当と判断した患者。

自己免疫性膵炎の治療におけるステロイド以外の免疫抑制剤の 有用性に関する検討

研究報告者 大原弘隆 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 教授

共同研究者

下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）、伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科）、岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科学）
神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）
平野賢二（東京大学消化器内科）、五十嵐良典（東邦大学医学部内科学講座消化器内科）
田妻 進（広島大学病院総合内科・総合診療科）、水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）、菅野 敦（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

自己免疫性膵炎(AIP)の初期治療としてのステロイド投与の有効性は確立されているが、再燃例をしばしば経験する。再燃例では、多くの場合ステロイドの増量により再度の寛解を得られるが、その後の維持療法については一定の見解は得られていない。近年、欧米ではAIPの再燃例やステロイド治療抵抗例に対し、免疫抑制剤などのステロイド以外の薬剤投与が試みられている。今回、本邦においてステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤により治療されたAIP症例が何例存在するか、およびその投与薬剤と投与量などに関して現状を把握する目的にアンケート調査表(案)を作成した。来年度に班員の先生方にご協力いただき、調査を行いたいと考えている。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis, 以下AIP)の初期治療としてのステロイド投与の有効性は確立されているが、その減量の過程や中止後に再燃する症例をしばしば経験し、その再燃率は19~55%と報告されている¹⁾。再燃例では、多くの場合ステロイドの増量により再び寛解を得ることができるが、その後の維持療法については一定の見解は得られていない。自験例において、ステロイド治療後に再燃したAIP症例ではステロイド療法を離脱できた症例はなく、再燃時の投与量以下にステロイド量が減量できた症例も少ない。通常、5 mg/日以下の経口プレドニゾロン(PSL)投与では臨床問題になることは少ないが、維持療法に高用量のステロイド投与が必要な症例、本来ステロイドの投与が望ましくない骨粗鬆症や高度の糖尿病を有する症例などでは、種々の合併症が出現・悪化することが危惧される。

一方、近年欧米を中心にAIPの再燃例やス

ステロイド治療抵抗例に対し、免疫抑制剤などのステロイド以外の薬剤投与が試みられている。しかし、アザチオプリンをはじめとする免疫抑制剤には、膵炎などさまざまな副作用の報告もみられるため、その適応は慎重に判断すべきである。

今回、AIPの治療体系の中でステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤による治療の位置づけを明らかにすることを目的に、本邦においてAIP症例にこれらの薬剤を使用した症例について、その有効性と安全性に関する調査を計画した。

B. 研究方法

1. 名古屋市立大学病院においてステロイド治療後に再燃したAIP症例のうち、免疫抑制剤を用いて治療した症例の臨床的検討を行った。
2. 本研究班員の施設を対象に、免疫抑制剤または生物学的製剤などのステロイド以外の薬剤を用いて治療したAIP症例について、その適

応、有効性および安全性に関するアンケート調査を行うための調査票(案)を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、そのために新たな検査はせず、通常の診療で過去に得られた診療所見を用いて解析する後ろ向き研究である。画像を含めた診療所見の本研究への利用については年齢と性別のみの人情報が対象となり個人が特定されることはないため、倫理面の問題はないと考える。また、アンケート調査は名古屋市立大学医学部倫理委員会の承認を得た後に実施する予定である。

C. 研究結果

1. 名古屋市立大学病院において免疫抑制剤を用いて治療したAIP症例の臨床的検討

名古屋市立大学病院で経験したAIP症例のうちステロイドの投与量、経過を詳細に追跡し得た症例39例において、初期治療または臨床経過中にステロイドを投与した症例は29例であった。そのうち12例が再燃し再治療を要したが、アザチオプリンとシクロスポリンが投与された症例をそれぞれ1例ずつ認めた。この免疫抑制剤が投与された2例はいずれも60歳代の女性で血中IgG4の上昇がみられ、免疫異常が病因に関与する種々の腓外合併症を同時性または異時性に発症していた。再治療開始時には、症例1ではアザチオプリン50 mg/日と経口プレドニゾロン20 mg/日、症例2ではシクロスポリン60 mg/日と経口プレドニゾロン40 mg/日を投与し、両症例とも良好な効果が得られた。以後、免疫抑制剤の投与量を維持しながらプレドニゾロンを症例1では1 mg/日、症例2は5 mg/日に漸減した維持療法を行い5年以上経過しているが、いずれもAIPおよび腓外合併症の再燃や免疫抑制剤による副作用を認めず経過良好である。

2. アンケート調査票の作成

1) 一次調査票

ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤が使用された症例数を把握するために、以下の項目を設定した。

- ①各施設で経験したAIP症例数
- ②ステロイドによる治療を行ったAIP症例数

- ③ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を用いて治療を行った症例数

2) 二次調査票

一次調査において、ステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を用いて治療を行った症例を対象に以下の項目を設定した。

- ①年齢・性別、AIPの発症・診断時年齢
- ②AIPに並存していた疾患
- ③ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤を使用した理由
- ④ステロイド以外の免疫抑制剤または生物学的製剤投与直前のAIPの状態
 - ・画像所見：腓腫大、腓管狭細像
 - ・血液検査：高IgG血症、高IgG4血症、高 γ グロブリン血症、抗核抗体
- ⑤免疫抑制剤または生物学的製剤投与直前の治療
- ⑥投与した免疫抑制剤または生物学的製剤の種類と投与量
- ⑦免疫抑制剤または生物学的製剤を投与した後のステロイドの併用
- ⑧AIPに対する免疫抑制剤、生物学的製剤の治療効果
- ⑨並存疾患に対する免疫抑制剤または生物学的製剤の治療効果
- ⑩免疫抑制剤または生物学的製剤の副作用

D. 考察

近年、欧米ではAIPの再燃例やステロイド治療抵抗例に対し、免疫抑制剤や生物学的製剤などの薬剤が投与され、その有効性が報告されている。Ghazaleら²⁾は、再燃または再々燃を示すAIP 7症例に2~2.5 mg/日のアザチオプリンあるいは750 mg \times 2/日のミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤を併用し、再発はみられていないと報告している。Sandanayakeら¹⁾は、ステロイド治療の効果が乏しかったAIP 5例と治療後に再燃した8例の合計13例にステロイドの増量を行い、そのうち10例にアザチオプリンを追加投与したところ、12例に寛解が得られている。さらに、7例はアザチオプリンのみで治療継続中と報告している。Rainaら³⁾は15 mg/週のメトトレキサ-

トの経口投与が一定期間有効であったとしている。最近では、B細胞性非ホジキンリンパ腫などに対する分子標的治療薬の一つであるリツキシマブ375 mg/m²/週の投与が有効であった難治性のAIP症例の報告もみられる^{4,5)}。

一方、免疫抑制剤には重篤な副作用もあり、その適応は慎重に判断する必要がある。実際、アザチオプリンにより急性膵炎、膵仮性嚢胞を発症し、病態がより複雑化した症例の報告がみられる⁶⁾。難治性で再燃を繰り返すAIP症例に対する免疫抑制剤を中心としたステロイド以外の薬剤の有効性と安全性は、わが国でも今後検討すべき重要な課題であると考えられる。

E. 結論

他の難治性の膵疾患と同様に、難治性で再燃を繰り返すAIP症例も本研究班員の施設を受診する機会が多いと思われる。そのため、本研究班員の施設を対象にアンケート調査を実施し、本邦におけるAIPの再燃例やステロイド治療抵抗例に対する免疫抑制剤や生物学的製剤などの薬剤を用いた治療の現況を調査し、その有効性と安全性を明らかにしていきたいと考えている。

F. 参考文献

1. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH et al: Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 7: 1089-1096, Epub 2009.
2. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 134: 706-715, 2008.
3. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM et al: Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: Experience at a large US center. Am J Gastroenterol 104: 2295-2306, 2009.
4. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC: Rituximab therapy for refractory biliary stricture in immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin

Gastroenterol hepatol 6: 364-366, 2008.

5. Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V et al: Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis Rheum 62: 1755-1762, 2010.
6. Venkatesh PG, Navaneethan U: Azathioprine induced pancreatitis in a patient with co-existing autoimmune pancreatitis and hepatitis. JOP 12: 250-254, 2011.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. J Gastroenterol. 2011; Sep 23. [Epub ahead of print]
- 2) 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.
- 3) Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Ohara H, Joh T. Diagnostic procedures for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2011; 18: 127-36.
- 4) 林 香月, 大原弘隆, 中沢貴宏, 吉田道弘, 宮部勝之, 奥村文浩, 内藤 格, 宮木知克, 安藤朝章, 三井 章, 城 卓志. 経皮経空腸的内視鏡下ドレナージ術が奏功した膵頭十二指腸切除後膵仮性嚢胞の1例. Gastroenterol Endosc. 2011; 53: 66-72.

2. 学会発表

- 1) Naitoh I, Nakazawa T, Hayashi K, Okumura F, Miyabe K, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Clini-

cal differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. The International Pancreatic Research Forum 2011. Osaka, Japan. 2011.11.26.

- 2) Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T. Significance of obliterative phlebitis for the diagnosis of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis. The International Pancreatic Research Forum 2011. Osaka, Japan. 2011.11.26.
- 3) 奥村文浩, 中沢貴宏, 大原弘隆. 当院における早期慢性膵炎診断の現状. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2011.05.14.
- 4) 内藤 格, 中沢貴宏, 大原弘隆. IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の相違点. 第97回消化器病学会総会. 東京. 2011.05.14.
- 5) 宮部勝之, 能登原憲司, 中沢貴宏, 安藤朝章, 林 香月, 内藤 格, 奥村文浩, 吉田道弘, 大原弘隆, 城 卓志. 急性膵炎にて発症した, 乳頭部ポリープ状過形成の1例. 第47回日本胆道学会学術集会. 宮崎. 2011.09.16.

H. 知的財産権の出願・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

自己免疫性膵炎における膵外病変（後腹膜線維症・腎病変）の定義の検討

研究報告者 平野賢二 東京大学消化器内科 助教

共同研究者

西 裕志（ハーバード大学ブリガムウィメンズ病院病理科），石坂信和（大阪医科大学循環器内科）
岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科学）

【研究要旨】

腎病変，後腹膜病変について病変の概念と病理所見を簡潔に記述することを目的とした．① IgG4 関連診断包括基準② IgG4 関連腎疾患診断基準③自己免疫性膵炎診断基準2011(案)をもとに，腎臓，循環器領域の専門医と合議した．腎病変の概念の記載では①②の両方で重視されている画像所見（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）が主となり，病理所見では②にある記載を要約し，閉塞性静脈炎の頻度の低いことについても言及した．後腹膜病変の定義については基本的に③の記載を踏襲したが，当初③で言及されていなかった炎症性腹部大動脈瘤についても後腹膜線維症と同等に扱う必要があると判断・提唱し，③の該当部分を改訂していただいた．

A. 研究目的

- 1) 自己免疫性膵炎（AIP: autoimmune pancreatitis），IgG4 関連疾患における腎病変・後腹膜病変がどのようなものを指すのか，各領域の専門家の意見を把握したうえで，腎病変・後腹膜病変の概念を消化器専門医にわかりやすく伝え，記述すること．
- 2) 本邦の AIP 診断基準の膵外病変（胆管，唾液腺，後腹膜）に関する記載はすべて（概要）（病理所見）から成っていることを鑑み，概要と病理所見を簡潔に記述することを目指した．

B. 研究方法

1) 腎病変

① IgG4 関連疾患包括診断基準¹⁾②日本腎臓学会提唱の IgG4 関連疾患診断基準²⁾の2つを基に，研究協力者の西先生と議論を重ねた．

2) 後腹膜病変

① IgG4 関連疾患包括診断基準③ AIP 診断基準2011(案)の2つを基に研究協力者の石坂先生と議論を重ねた．

C. 研究結果

1) 腎病変

②日本腎臓学会提唱の IgG4 関連疾患診断基準の項目を要約すると以下のようになる．すなわち，

- 1) IgG 高値，低補体，高 IgE のいずれかを伴い尿検査の異常ないし腎機能低下を示す
- 2) 次のいずれかの画像所見
 - a 造影 CT で多発造影不領域
 - b びまん性腎腫大
 - c 乏血性の腎腫瘍
 - d 腎盂表面の不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変

3) IgG4 \geq 135 mg/dl

4) 腎組織学的所見

- a リンパ形質細胞の高度浸潤があり，IgG4 陽性形質細胞浸潤 10個 > HPF または IgG4/IgG 陽性形質細胞比 > 40%
- b リンパ球，形質細胞の集簇巣を取り囲む特徴的な線維化

5) 腎外病変における同様の病理所見を認める

これらの項目を組みあわせて診断され，満たす項目数によって診断の程度の重みが definite, probable, possible に区分される．

AIP が既知である場合はこれらの項目のうち3)と5)は満たされているものとほぼみなせる。一方、②では2)+3)+5)または1)+3)+4a)+5)で definite な IgG4 関連腎疾患と診断が可能と記載されている。②の記載では IgG4 関連腎疾患の多くは画像所見の異常が認められることから、AIP の腓外病変としての腎病変が存在する場合、2)+3)+5)の組み合わせで腎病変が診断されるケースが大多数と考えられる。すなわち、AIP 側から腎病変を疑う場合、画像所見の理解がもっとも重要である。したがって、AIP 側から腎病変の概念を伝える場合は、腎病変の画像所見を簡潔に記載した文章が好ましい。画像の異常所見に関する①②の記載は概ね一致している。日本語版のある②の腎病変に関する記載の一部を後述(結論部分)するように腎病変定義の(概念)を記載するのに用いることとした。

(病理所見)については②の病理所見の項目4)a, b を和訳すればよいと考えられたが、②の本文には IgG4 関連腎病変においては AIP の腓病理所見で多く認められる閉塞性静脈炎が殆ど認められないという記載がある。閉塞性静脈炎は AIP で重視される所見であることから、(病理所見)の記載に際しても、②の病理所見の項目4)a, b の和訳に加え、閉塞性静脈炎に関する言及が必要と考えた。

2) 後腹膜病変

③の AIP 診断基準2011案には既に後腹膜病変の解説が記載されており、後腹膜病変の定義はこの記載に概ね沿ったものが望ましいと考えられた。一方、①の IgG4 関連疾患包括診断基準にも後腹膜病変の記載があるが、①③の記載で大きく異なるのは動脈周囲病変の取り扱いである。①では後腹膜病変と動脈周囲病変が同じ項目で記載されているが、③には動脈周囲病変に関する記載はない。とくに後腹膜に位置する腹部大動脈周囲の線維化病変の取り扱いが問題になると考えられた。

共同研究者との議論では、炎症性腹部大動脈瘤は後腹膜線維症とほぼ同義で使われており、水腎症がなければ前者、あれば後者を用いることが多いが明確な違いはないという結論に達し

た。なお、冠動脈周囲炎や縦隔線維症も同一の病態かもしれないが、「後腹膜」には位置しないことから「後腹膜線維症」という用語では括れないであろうと考えた。

以上から、AIP の腓外病変としての後腹膜病変を定義する場合、その(概念)について述べる際に炎症性腹部大動脈瘤についても言及しておくのが適切であると判断し、結論に掲げる文章とした。病理所見については③の病理所見に関する解説で議論になる点はなく、そのまま踏襲することとした。炎症性腹部大動脈瘤に関する記載を AIP 診断基準に加えることについては AIP 診断基準委員会で提言を行い、AIP 診断基準の最終案では炎症性腹部大動脈瘤に関する記載も加えられることとなった。

D. 考察

自己免疫性膵炎における腓外病変(後腹膜線維症・腎病変)の定義と言う場合、各病変の特徴をどこまで述べればよいのか悩ましいところであるが、寸分の間違ひもなく正確に伝えるというより病変の概要を消化器の専門医に大まかに分かりやすく伝えることを主眼とした。後腹膜病変については自己免疫性診断基準2011にある記載を brush up することを目指し、腎病変については将来、自己免疫性膵炎診断基準が改訂される機会があればそのまま転載されても良いような文章とすることを目指した。

E. 結論

自己免疫性膵炎における腓外病変(腎病変・後腹膜線維症)について以下のように定義した。

1) 腎病変

(概念)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、腎腫瘤、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。

(病理所見)病理学的には腎間質に高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる。病巣内には多数の IgG4 陽性形質細胞が認められる。花筵状の線維化が特徴的である。閉塞性静脈炎の頻度は高くない。

2) 後腹膜病変(後腹膜線維症)の定義

(概念)後腹膜を中心とする線維性結合織のび慢性増殖と炎症により、腹部CT/MRI画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘤がみられる。尿管閉塞を来し水腎症が診断契機のこともある。また、腹部大動脈の拡張病変を伴い、炎症性腹部大動脈瘤と呼ばれる病態を示すことがあるが、他の原因による大動脈瘤との鑑別は困難である。

(病理所見)病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫瘤状病変が形成される。病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる。

F. 参考文献

1. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol. 2011; 15: 615-26.
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol. 2012 in press.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・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

自己免疫性膵炎診断基準とIgG4 関連疾患包括診断基準の 整合性に関する検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座消化器内科学），川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）
能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科），大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院消化器内科），平野賢二（東京大学消化器内科）
伊藤鉄英（九州大学大学院病態制御内科学・膵臓病学），白鳥敬子（東京女子医科大学消化器内科学）
杉山政則（杏林大学医学部消化器外科），水野伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科部）
吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門），入澤篤志（福島県立医科大学会津医療センター準備室）
下瀬川徹（東北大学大学院消化器病態学）

【研究要旨】

IgG4 関連疾患包括診断基準2011は画像，高 IgG4 血症，病理組織所見の3項目から成り立つが，自己免疫性膵炎臨床診断基準2011ではそれらに膵管像，膵外病変，ステロイド治療の効果（オプション）の3項目を加えた6項目の組み合わせで診断する．また，病理組織所見では，IgG4 関連疾患包括診断基準2011では IgG4 陽性形質細胞の浸潤（ $>10/HPF$ ）に加えて IgG4/IgG 陽性形質細胞比40%以上が必須であり，一方自己免疫性膵炎臨床診断基準2011では花筵状線維化と閉塞性静脈炎の所見が加わっている．その為，自己免疫性膵炎の診断においては，IgG4 関連疾患包括診断基準2011の診断能は自己免疫性膵炎臨床診断基準2011より低下し，自己免疫性膵炎臨床診断基準2011で診断された自己免疫性膵炎自験59例は，IgG4 関連疾患包括診断基準2011では疑診46例（78%），該当なし13例となる．

A. 研究目的

わが国の自己免疫性膵炎のほとんどは，病理組織でリンパ球や IgG4 陽性形質細胞浸潤，閉塞性静脈炎，線維化を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) であり，近年 IgG4 関連疾患の膵病変として注目されている¹⁾．欧米では好中球病変 (granulocytic epithelial lesion: GEL) を有する自己免疫性膵炎 (idiopathic duct centric chronic pancreatitis: IDCP) がしばしば報告され，2010年に LPSP を1型 (type 1 AIP)，IDCP を2型 (type 2 AIP) とした亜型分類を包括した新しい概念と国際コンセンサス診断基準 (International consensus diagnostic criteria: ICDC) が提唱された²⁾．ICDC を基本として本邦の自己免疫性膵炎臨床診断基準も2011年に改訂された (表1)．

一方，自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器の検

索から，IgG4 が関連する全身性疾患である IgG4 関連硬化性疾患という新しい疾患概念が提唱された³⁾．IgG4 関連硬化性疾患とは，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．その後，厚生労働省の研究班 (岡崎班，梅原班) により IgG4 関連疾患と命名され，IgG4 関連疾患包括診断基準が2011年に作製された (表2)⁴⁾．そこで，自己免疫性膵炎診断基準2011と IgG4 関連疾患包括診断基準2011の整合性に関して検討した．

B. 研究方法

当院で自己免疫性膵炎臨床診断基準2011により自己免疫性膵炎と診断された59例 (確診48例，準確診3例，疑診8例) を対象として，

表 1 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011

【診断項目】	
I. 膵腫大：びまん性腫大，限局性腫大	
II. 主膵管の不整狭細像：ERP	
III. 血清学的所見：高 IgG4 血症(≥135 mg/dl)	
IV. 病理所見：以下の①～④の所見のうち，a. 3つ以上を認める，b. 2つを認める。	
① 高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と，線維化	
② 強拡1視野当たり10個以上の 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)	
V. 膵外病変：硬化性膵腺炎・唾液腺炎，硬化性胆管炎，後腹膜線維症	
臨床的病変：臨床所見および画像所見，病理学的病変オプション．ステロイド治療の効果	
【診断】	
I. 確診	
① びまん型 I a+III/IVb/V (a/b)	
② 限局型 I b+II+<III/IVb/V (a/b)>の2つ以上 または I b+II+<III/IVb/V (a/b)>+オプション	
③ 病理組織学的確診 IVa	
II. 準確診 限局型： I b+II+<III/IVb/V (a/b)>	
III. 疑診 びまん型： I a+II+オプション 限局型： I b+II+オプション	

表 2 IgG4 関連疾患包括診断基準2011

【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。	
② IgG4 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。	
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)	

IgG4 関連疾患診断基準2011による診断能を検討した。

(倫理面の配慮)当院で経験した自己免疫性膵炎患者の二種類の診断基準による診断能の後ろ向き比較検討であり，倫理面で問題はないと考える。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎診断基準2011で確診の48例は，IgG4 関連疾患包括診断基準2011では該当なし5例，疑診43例となり，準確診3例は疑診3例，疑診8例は該当なし8例となり，自

表 3 自己免疫性膵炎診断基準からみた IgG4 関連疾患の診断基準

AIP 基準	IgG4 関連疾患基準
確診 (n=48)	該当なし 5 疑診 43
準確診 (n= 3)	疑診 3
疑診 (n= 8)	該当なし 8
全例数 (n=59)	疑診 46(78%) 該当なし 13(22%)

表 4 自己免疫性膵炎診断基準からみた IgG4 関連疾患の診断基準

	AIP 基準	IgG4 関連疾患基準
び慢性膵腫大	確診 (n=24)	該当なし 3 疑診 21
	疑診 (n= 2)	該当なし 2
限局性膵腫大	確診 (n=24)	該当なし 2 疑診 22
	準確診 (n= 3)	該当なし 0 疑診 3
	疑診 (n= 6)	該当なし 6

己免疫性膵炎診断基準2011で診断された59例は IgG4 関連疾患包括診断基準2011では疑診46例(78%)と該当なし13例(22%)となった(表3)．自己免疫性膵炎をび慢性腫大例と限局性腫大例に分けると，IgG4 関連疾患包括診断基準2011による診断能は表4の様になる。

D. 考察

自己免疫性膵炎診断基準2011と IgG4 関連疾患包括診断基準2011を比較すると図1となる．つまり，IgG4 関連疾患包括診断基準2011は画像，高 IgG4 血症，病理組織所見の3項目から成り立つが，自己免疫性膵炎臨床診断基準2011ではそれらに膵管像，膵外病変，ステロイド治療の効果(オプション)の3項目を加えた6項目の組み合わせで診断する．また，病理組織所見では，IgG4 関連疾患包括診断基準2011では IgG4 陽性形質細胞の浸潤(>10/HPF)に加えて IgG4/IgG 陽性形質細胞比40%以上が必須であり，一方自己免疫性膵炎診断基準2011では花筵状線維化と閉塞性静脈炎の所見が加わっている．その為，自己免疫性膵炎の診断においては，IgG4 関連疾患包括診断基準2011の診断能は自己免疫性膵炎診断基準2011

	膵腫大	IgG4	病理				膵管像	膵外病変	ステロイド
			LSP	IgG4	4/G	SF			
IgG4基準 確定	●	●	●	●	●				
準確定	●		●	●	●				
疑診	●	●							
AIP基準 確定:び漫	●	①	①	①	①	①	①		
限局	●	②	②	②	②	②	②		
限局 組織	●	①	①	①	①	①	①	●	
準確定 限局	●	①	①	①	①	①	①		
疑診	●							●	

①: どれか一つ、②: どれか二つ

4/G: IgG4/IgG、SF: storiform fibrosis、OP: obliterative phlebitis、*どれか三つ

図1 IgG4 関連疾患と自己免疫性膵炎の診断基準の比較

より低下し、自己免疫性膵炎診断基準2011で診断された自己免疫性膵炎はIgG4 関連疾患包括診断基準2011では疑診か該当なしにしか診断できない。一方、び慢性膵腫大例でIgG4 関連疾患包括診断基準2011により確定、準確定、疑診と診断された例は自己免疫性膵炎診断基準2011では全て確定となり、限局性膵腫大例ではIgG4 関連疾患包括診断基準2011により自己免疫性膵炎と診断されても、膵管像がなければ自己免疫性膵炎診断基準2011では診断できない。

E. 結論

IgG4 関連疾患包括診断基準2011の診断能は自己免疫性膵炎臨床診断基準2011より低下し、自己免疫性膵炎臨床診断基準2011で診断された自己免疫性膵炎は、IgG4 関連疾患包括診断基準2011では疑診か該当なしになる。

F. 参考文献

1. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401-409.
2. 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; 40: 352-358.

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. 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, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* (Epub ahead of print)

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・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

Ⅲ. 自己免疫性膵炎
2) 各個研究プロジェクト

血中 IgG4 値の自己免疫性膵炎の診断能に関する再検討

研究報告者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

共同研究者

田畑拓久, 原 精一, 来間佐和子, 千葉和朗, 稲葉良彦 (東京都立駒込病院内科)

【研究要旨】

当院で血中 IgG4 測定を施行した933例の IgG4 の中央値は、自己免疫性膵炎(AIP, 298 mg/dl), 膵癌(32.0 mg/dl), 慢性膵炎(23.2 mg/dl), 急性膵炎(28.5 mg/dl), 特発性膵炎(88.5 mg/dl), IPMN(20.6 mg/dl), 胆道癌(36.1 mg/dl), 硬化性胆管炎(76.8 mg/dl)で、AIP では有意に高値だった。膵癌患者の4.2%で血中 IgG4 値の上昇を認めた。AIP と膵臓癌との血中 IgG4 値による鑑別能は、カットオフ値135 mg/dl では感度80.7%, 特異度95.8%であった。自験例の ROC 曲線による至適カットオフ値は、117 mg/dl で、感度93.9%, 特異度86.0%であった。AIP 以外の疾患の87例で血中 IgG4 値の上昇を認め、AIP の膵外病変とされる疾患やその他に種々の疾患が含まれた。

A. 研究目的

血中 IgG4 値の測定が保険適用となり、臨床においてこれまで以上に血中 IgG4 値の測定機会が増加した。膵臓癌をはじめとし、自己免疫性膵炎(AIP)との鑑別が問題となる膵胆道系疾患などの種々の疾患における血中 IgG4 値を測定し、血中 IgG4 値による AIP の診断能(感度・特異度)について再検討する。

B. 研究方法

2004年8月～2011年12月までに当院で血中 IgG4 測定を行った933例を対象とし、血中 IgG4 の初回測定値とその原疾患について、retrospective に検索した。(倫理面の配慮)当院で採血した IgG4 値の後ろ向き検討であり、倫理面で問題はないと考える。

C. 研究結果

1. 膵胆道疾患における血中 IgG4 値

AIP 患者では血中 IgG4 値の上昇(135 mg/dl

以上)を80.7%の例で認め、その値は平均298 mg/dl であり、他疾患より有意に高値であった(表1, 図1)。膵臓癌患者では血中 IgG4 値の上昇を4.2%で認めた。AIP と膵臓癌との血中 IgG4 値による鑑別能は、カットオフ値135 mg/dl では感度80.7%, 特異度95.8%であった。自験例で ROC 曲線により再検討した至適カットオフ値は、117 mg/dl で、感度93.9%,

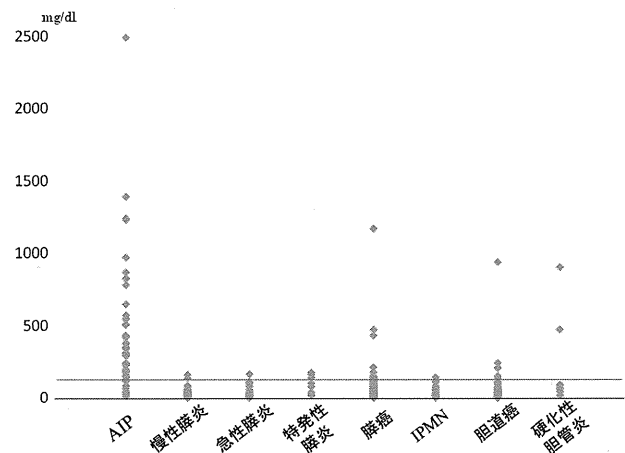


図1 膵・胆道系疾患における血中 IgG4 値

表1 膵胆道疾患における血中 IgG4 値

	AIP	慢性膵炎	急性膵炎	特発性膵炎	膵癌	IPMN	胆道癌	硬化性胆管炎
N	57	33	26	8	214	21	69	8
Range IgG4 (mg/dl)	11-2490	<3-161	<3-164	17-174	<3-1170	<3-141	<3-939	17-903
Median IgG4 (mg/dl)	298.0	23.2	28.5	88.5	32.0	20.6	36.1	76.0

表2 AIP以外で血中IgG4値が上昇した疾患

診断名	症例数	診断名	症例数	診断名	症例数
Mikulicz's病	30(31)	SLE	2(11)	悪性リンパ腫	1(16)
膵癌	9(214)	急性膵炎	1(26)	下垂体機能不全	1(1)
胆道癌	6(69)	膵嚢胞	1(7)	視神経炎	1(1)
後腹膜線維症	4(7)	膵内分泌腫瘍	1(1)	器質性肺炎	1(3)
特発性膵炎	3(8)	IPMN	1(21)	自己免疫性肝炎	1(9)
Castleman病	3(4)	SjS	1(37)	薬剤性肝障害	1(6)
慢性膵炎	2(33)	関節リウマチ	1(20)	化膿性胸鎖関節炎	1(1)
硬化性胆管炎	2(8)	間質性腎炎	1(1)	Churg-Strauss症候群	1(2)
総胆管結石	2(8)	炎症性偽腫瘍	1(1)	ANCA関連血管炎	1(2)
間質性肺炎	2(4)	慢性甲状腺炎	1(3)	慢性骨髄性白血病	1(1)
好酸球増多症	2(14)	リンパ節腫大	1(5)		

()内は全症例数

特異度86.0%であった。

2. AIP以外で血中IgG4値が上昇した例

AIP以外の疾患の87例で血中IgG4値の上昇を認め、AIPの膵外病変とされる疾患やその他に種々の疾患が含まれた(表2)。

D. 考察

自己免疫性膵炎では高率に血中IgG4値の上昇を認める。膵臓癌との鑑別より定められたカットオフ値135 mg/dlによる自己免疫性膵炎の陽性率は、当初の発表では100%近くであったが¹⁾、症例数の増加とともに低下し現在は80%前後であり²⁾、今回の検討も同様であった。自験例では、膵臓癌の4.2%で血中IgG4値の上昇を認め、ROC曲線による至適カットオフ値は、117 mg/dlとなった。

AIPには後腹膜線維症、間質性肺炎、間質性腎炎、硬化性胆管炎、炎症性偽腫瘍、リンパ節腫大などの膵外病変を認める²⁾。これらの疾患の一部は、現在IgG4関連疾患と考えられており、AIPが併存しない単独例でも血中IgG4値の上昇を認めた。また、AIP患者ではしばしば血中好酸球増多を認め、アレルギー疾患の合併を認めるが³⁾、AIPの併存しない好酸球増多症でも血中IgG4値の上昇がみられた。その他、膵臓癌や胆道癌を含め種々の疾患で血中IgG4値の上昇が認められたが、その原因に関してはそれぞれの症例を深く検討する必要がある。また、今回の対象疾患は膵胆道疾患や膠原病関連疾患が多かったが、自己免疫性膵炎や

IgG4関連疾患の病態や発症機序を解明するためにも、今後多疾患で血中IgG4値の測定が必要と思われる。

E. 結論

AIPと膵臓癌との血中IgG4値による鑑別能は、カットオフ値135 mg/dlでは感度80.7%、特異度95.8%であった。AIPの膵外病変とされる疾患では単独例でも血中IgG4の上昇が認められた。

F. 参考文献

1. 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: 732-738.
2. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 401-409.
3. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol* 2009; 21: 1136-1139.

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし