

症例数	舌癌	喉頭癌	唾液腺癌	甲状腺癌	乳癌	肺癌	悪性中皮腫	食道癌	胃癌	十二指腸癌	肝臓癌	胆管癌	膵臓癌	大腸癌	腎癌	膀胱癌	前立腺癌	卵巣癌	子宮癌	脂肪肉腫	悪性黒色腫	白血病	悪性リンパ腫	MM/リンパ腫	詳細不明	合計	
自己免疫性 膵炎	1008	3	2	5		18			26	1	4	2	12	18	5	8	13	1		1	1	2	2		3	127 12.6%	
IgG4関連 唾液腺炎	470	1	1	1	5	1	2		1		1			6			2		1		1			3	1	27 5.7%	
IgG4関連 腎臓病	117					1			9					5	3		1									20 17.1%	
IgG4関連 肺疾患	100					3								2	1			2	1						1	11 11.0%	
IgG4関連 眼疾患	317				2				2				1				1							19	12	37 11.7%	
IgG4関連 リンパ節腫大	49																1							1		3 6.1%	
IgG4関連後腹 膜線維症	115				1	1								3	1	2	3							1		12 10.4%	
その他のIgG4 関連疾患	86					2		2	2			1	1	2		1									1	13 14.0%	
合計	2262	4	3	1	5	8	26	2	2	40	1	5	3	14	36	10	11	21	3	2	1	2	2	26	14	4	250 11.1%

(回答をいただいた施設)

手稲溪仁会病院, リウマチ膠原病科・消化器センター、市立秋田総合病院, 呼吸器科、秋田大学医学部附属病院, 泌尿器科・呼吸器科・消化器内科、平鹿総合病院, 呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・リウマチ膠原病科・腎臓内科、山本組合総合病院, 血液腎臓内科・消化器内科、岩手県立中央病院, 呼吸器科・耳鼻科、八戸市立市民病院, 耳鼻科・眼科・消化器内科、王子総合病院, 呼吸器科・耳鼻科・消化器内科・循環器内科、斗南病院, 呼吸器科・泌尿器科、札幌厚生病院, 呼吸器科・泌尿器科・眼科、北海道大学病院, 呼吸器科・耳鼻科・内科Ⅱ(腎臓)・内科Ⅱ(リウマチ膠原病)・消化器内科、駿河台日本大学病院, 耳鼻科・眼科・消化器内科・総合診療科、東京慈恵会医科大学, 呼吸器科・耳鼻科・眼科・腎臓内科、虎の門病院, 泌尿器科・腎臓内科、東京医科歯科大学大学院, 耳鼻科・消化器内科、日本医科大学, 泌尿器科・耳

鼻科・腎臓内科、東京慈恵会医科大学葛飾医療センター, 呼吸器科・眼科、癌研究会明病院, 呼吸器科泌尿器科・眼科、NTT東日本関東病院, 高血圧・腎臓内科、日本赤十字社大森赤十字病院, 消化器内科、東邦大学医療センター大森病院, 呼吸器科・泌尿器科・リウマチ膠原病科、東海大学医学部附属東京病院, 泌尿器科・耳鼻科・眼科、自衛隊中央病院, リウマチ膠原病科・腎臓内科・内科、公立学校共済組合関東中央病院, 耳鼻科・眼科、杏林大学医学部, 呼吸器科・腎臓・リウマチ膠原病内科・消化器内科、国立国際医療研究センター病院(戸山病院), 泌尿器科・腎臓内科、帝京大学医学部, 内科(呼吸器科アレルギー)・眼科、日本大学医学部附属板橋病院, 呼吸器科、明芳会板橋中央総合病院, 呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・消化器内科、東京西徳洲会病院, 腎臓内科、東京慈恵会医科大学附属第三病院, 呼吸器科・泌尿器科、関東労災病院, 耳鼻科・眼科・リュ

ウマチ膠原病科・腎臓内科・消化器内科、日本医科大学武蔵小杉病院, 呼吸器科、聖マリアンナ医科大学, 呼吸器感染症内科・耳鼻科・眼科・腎臓・高血圧内科、国立病院機構 相模原病院, 泌尿器科、済生会横浜市南部病院, 呼吸器科・耳鼻・科眼科、横須賀共済病院, 消化器内科、独立法人国立病院機構 久里浜アルコール症センター, 内科、聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院, 泌尿器科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科、国立病院機構 横浜医療センター, 耳鼻科・リュウマチ科・腎臓内科、藤沢市民病院, 呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・消化器内科、東海大学病院, 泌尿器科・耳鼻科・眼科、千葉大学医学部附属病院, 泌尿器科・耳鼻科・整形外科・眼科・消化器内科、鉄蕉会亀田総合病院, 消化器内科、帝京大学ちば総合医療センター, 血液・リュウマチ内科、株式会社日立製作所水戸総合病院, 耳鼻科・腎臓内科、鹿島労災病院, 泌尿器科、自治医科大学病院, 呼吸器科・耳鼻科・腎臓内科・消化器内科、埼玉社会保険病院, 呼吸器科・耳鼻科・眼科、さいたま赤十字病院, 眼科・腎臓内科、埼玉医科大学, リュウマチ膠原病科・消化器肝臓内科、国立西埼玉中央病院, 泌尿器科・整形外科、前橋赤十字病院, 呼吸器科、伊勢崎市民病院, 泌尿器科・耳鼻科・眼科、桐生厚生総合病院, 内科、安曇野赤十字病院, 呼吸器科・腎臓内科、山梨大学大学院医学工学総合研究部医学部, 呼吸器科、順天堂大学医学部附属静岡病院, 呼吸器科・泌尿器科、浜松医科大学, 呼吸器科・耳鼻科、県西部浜松医療センター, 呼吸器科・泌尿器科・眼科・リュウマチ膠原病科、刈谷豊田総合病院, 呼吸器科、東栄町国民健康保険東栄病院, 内科、偕行会城西病院, 眼科・内科、国立病院機構 名古屋医療センター, 呼吸器科・眼科・膠原病内科・腎臓内科、名古屋第二赤十字病院, 腎臓内科、藤田保健衛生大学医学部, 呼吸器科・耳鼻科・腎臓内科、半田市立半田病院, 耳鼻科・腎臓内科、常滑市民病院, 耳鼻科・眼科、愛知医科大学, 呼吸

器科・泌尿器科・耳鼻科・眼科、春日井市民病院, 内科、岐阜市民病院, 泌尿器科、岐阜大学医学部附属病院, 呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・眼科・消化器内科、蘇西厚生会松波総合病院, 泌尿器科・眼科・総合、羽島市民病院, 呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科、大垣市民病院, 耳鼻科・眼科・糖尿病腎臓内科・消化器内科・総合内科、土岐市立総合病院, 泌尿器科・眼科、国立病院機構 三重中央医療センター, 泌尿器科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科、三重大学医学部附属病院, 呼吸器科・泌尿器科・眼科、三重県厚生連松阪中央総合病院, 腎臓内科・内科、岡波総合病院, 泌尿器科・耳鼻科、大津市民病院, 泌尿器科・耳鼻科・眼科・消化器内科・内科、滋賀医科大学, 呼吸器科・泌尿器科・耳鼻咽喉科・眼科・腎臓内科、滋賀県立成人病センター, 呼吸器科・耳鼻科・血液腫瘍内科、長浜赤十字病院, 耳鼻科、公立甲賀病院, 呼吸器科・整形外科、済生会中津病院, 呼吸器科・消化器内科、大阪市立十三市民病院, 呼吸器科・内科、淀川キリスト教病院, 眼科、大阪市立総合医療センター, 腎臓・高血圧内科、済生会野江病院, 血液免疫病内科、大阪府立成人病センター病院, 呼吸器科・耳鼻科、国立病院機構大阪医療センター, 耳鼻科・消化器内科、財団法人大阪府警察協会 大阪警察病院, 耳鼻科、大阪赤十字病院, 眼科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科、大阪市立大学医学部附属病院, 耳鼻科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科・肝胆膵内科、大阪厚生年金病院, 呼吸器科・泌尿器科・腎臓内科・消化器内科、大阪大学医学部附属病院, 呼吸器科・泌尿器科・眼科・腎臓内科・消化器内科、愛仁会高槻病院, 耳鼻科、大阪医科大学, 眼科・腎臓内科、松下記念病院, 血液科・呼吸器科・耳鼻科・消化器内科、国立病院機構大阪南医療センター, 呼吸器科・泌尿器科・腎臓内科、近畿大学医学部, 耳鼻科・消化器内科、財団法人浅香山病院, 内科、京都社会事業財団京都桂病院, 腎臓内科、市立福知山市民病院, 泌

尿器科・耳鼻科・眼科、奈良県立医科大学、呼吸器科・血液科・眼科、社会保険紀南病院、内科、神戸大学医学部附属病院、耳鼻科・眼科・免疫内科、神戸市立医療センター 中央市民病院、腎臓内科、神鋼会神鋼病院、泌尿器科、県立淡路病院、泌尿器科・眼科、明和病院、人工透析、兵庫医科大学、呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・眼科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科、宝塚市立病院、泌尿器科・耳鼻科・腎臓内科・消化器内科・血液免疫内科、国立病院機構 姫路医療センター、呼吸器内科・リュウマチ膠原病科・消化器内科、兵庫県立がんセンター、頭頸部外科、市立小野市民病院、眼科・内科、島根大学医学部、耳鼻科・眼科・消化器内科、財団法人津山慈風会津山中央病院、内科・膠原病科、福山市民病院、泌尿器科・内科、公立学校共済組合中国中央病院、リュウマチ膠原病科・消化器内科、広島赤十字・原爆病院、泌尿器科・耳鼻科・眼科・腎臓内科、県立広島病院、腎臓内科・消化器内科、広島大学病院、呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科、国立病院機構 呉医療センター、泌尿器科・耳鼻科・眼科・リュウマチ膠原病科・消化器内科、広島県厚生農業協同組合連合会 広島総合病院、消化器内科、国立病院機構 岩国医療センター、耳鼻科・眼科、関門医療センター、耳鼻咽喉科・総合診療、山口大学医学部、耳鼻科・眼科、香川県立中央病院、呼吸器科・耳鼻科・腎臓膠原病内科・腎臓内科・消化器内科、総合病院坂出市立病院、耳鼻科・眼科、徳島大学病院、呼吸器膠原病内科・耳鼻科・眼科、徳島県立中央病院、呼吸器科、高知医療センター、呼吸器科・眼科、高知大学医学部附属病院、耳鼻科・眼科、国立病院機構 愛媛病院、呼吸器科、愛媛大学医学部附属病院、泌尿器科・第2内科・第3内科、市立八幡浜総合病院、呼吸器科・リュウマチ膠原病科・内科、北九州市立医療センター、消化器内科、国立病院機構 小倉医療センター、眼科、福岡県済生会八幡総合病院、呼吸器科・泌尿器科・眼科、九州厚生年金

病院、耳鼻咽喉科・内科、国家公務員共済組合連合会 浜の町病院、呼吸器科、国立病院機構九州医療センター、泌尿器科、久留米大学大学病院、泌尿器科・眼科・腎臓内科・消化器内科、大牟田市立総合病院、眼科、福岡大学筑紫病院、泌尿器科・耳鼻科、唐津赤十字病院、内科、佐賀大学医学部、泌尿器科・眼科・腎臓内科、長崎県済生会病院、内科、佐世保市立総合病院、眼・消化器外科、熊本地域医療センター医師会病院、呼吸器内科・消化器内科、熊本大学大学院医学薬学研究部、リュウマチ膠原病科・腎臓内科、済生会熊本病院、呼吸器科・腎・泌尿器センター、潤心会熊本セントラル病院、泌尿器科・耳鼻科、大分大学医学部、呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・眼科・リュウマチ膠原病科、宮崎大学医学部附属病院、泌尿器科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科・第3内科、国立病院機構南九州病院、呼吸器科、友愛会豊見城中央病院、呼吸器科・耳鼻科・眼科・内科、沖縄県立中部病院、泌尿器科、福井大学医学部、呼吸器科・泌尿器科・眼科・内科学（1）・腎臓内科・消化器内科、石川県立中央病院、呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科・消化器内科、公立能登総合病院、腎臓内科、富山県厚生農業協同組合連合会 高岡病院、泌尿器科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科・内科・腎・膠原病内科、立川メディカルセンター 立川総合病院、呼吸器科・泌尿器科・耳鼻科・眼科・腎臓内科・消化器内科、新潟市民病院、眼科、新潟県立がんセンター新潟病院、呼吸器科・眼科・内科、福島県立医科大学附属病院、呼吸器科・泌尿器科・眼科・リュウマチ膠原病科、財団法人星総合病院、泌尿器科・眼科、(財)太田総合病院、リュウマチ膠原病科・腎臓内科、仙台市医療センター 仙台オープン病院、呼吸器科、東北公済病院宮城野分院、耳鼻科、東北厚生年金病院、呼吸器科・消化器科、仙台市立病院、内科、大崎市民病院、耳鼻科・眼科、山形大学医学部、呼吸器科・耳鼻科・眼科・リュウ

マチ膠原病科・腎臓内科・第1内科、山形県・酒田市病院機構 日本海総合病院, 呼吸器科・眼科、筑波大学医学医療系, 内科(膠原病・リュウマチ・アレルギー)・泌尿器科・腎臓内科、札幌医科大学, 耳鼻科・内科学第一講座・呼吸器科・泌尿器科、東京大学医学部附属病院, 消化器内科・呼吸器科・眼科・腎臓内科、東京都立駒込病院, 内科、昭和大学病院, 消化器内科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科、東京医科大学, 眼科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科・消化器内科、慶応義塾大学医学部, 消化器内科・耳鼻科・リュウマチ膠原病科、東京女子医科大学, 耳鼻咽喉科・泌尿器科・腎臓内科、東京女子医科大学八千代医療センター, 消化器内科・呼吸器科・泌尿器科、獨協医科大学病院, 病理学形態・眼科・循環器内科、長野市民病院, 消化器内科・呼吸器科・眼科、信州大学医学部附属病院, リュウマチ膠原病科、静岡県立大学薬学部, 臨床薬効解析学分野、藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院, 消化器内科・耳鼻科・眼科、名古屋大学医学部附属病院, 病理組織医学・耳鼻科・呼吸器科・眼科・腎臓内科、愛知県がんセンター中央病院, 泌尿器科・頭頸部外科、名古屋市立大学大学院 医学研究科・医学部, 呼吸器科・耳鼻科・腎臓内科、京都府立医科大学, 血液内科・泌尿器科・耳鼻科・眼科・リュウマチ膠原病科腎臓内科・消化器内科、京都大学医学部附属病院, 消化器内科・免疫・膠原病内科・耳鼻科、国立病院機構 京都医療センター, 眼科・腎臓内科・消化器内科・整形外科、和歌山県立医科大学, 第一内科(糖尿病、内分泌代謝内科)・呼吸器科・耳鼻科、医療法人神甲会限病院 内科、神戸海星病院, 耳鼻科・内科、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科, 病態制御科学腫瘍制御学病理学・耳鼻科、倉敷成人病センター, リウマチ科・泌尿器科、倉敷中央病院, 眼科・内分泌代謝リュウマチ内科・腎臓内科、香川大学医学部, 耳鼻科・腎臓内科、産業医科大学, 第一内科学講座(リュウマチ膠原病内分泌)・眼

科、九州大学病院顎口腔外科・呼吸器科・肝臓・膵臓・胆道内科、長崎大学病院, リュウマチ膠原病内科・耳鼻科・眼科・第2内科・消化器内科、鹿児島大学大学院・医学部, 泌尿器科、金沢医科大学医学部, 血液免疫内科学・消化器内科・腎臓内科学・眼科、金沢大学附属病院, リュウマチ膠原病内科・眼科・耳鼻科・消化器内科、久藤総合病院, 内科、富山大学附属病院, 保健管理センター・神経内科・耳鼻咽喉科・第2内科、長岡赤十字病院, 内科・耳鼻科、新潟大学医学部 医歯学総合病院, 眼科・第2内科・消化器内科、東北大学病院, 泌尿器科・眼科・消化器内科、関西医科大学附属, 内科学第三講座, 滝井病院, 眼科, 枚方病院, 呼吸器科・リュウマチ膠原病科・腎臓内科

D. 考察

今後は悪性疾患合併の患者について2次調査を行う予定であり、現在倫理委員会に申請中である。

E. 結論

IgG4 関連疾患における悪性疾患の合併率について全国調査を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Kusuda T, Kurishima A, Fukui Y, Sumimoto K, Satoi S, Ohe C, Uemura Y, Kwon AH, Okazaki K. Autoimmune pancreatitis with histologically proven lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with granulocytic epithelial lesions. Intern Med. 2012;51(7):733-7
2. 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*. 2012 Feb;22(1):21-30
3. Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukata N, Sumimoto K, Fukui Y, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Regulatory T cells in type 1 autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:795026. Epub 2012 Mar 28.
 4. Yamashina M, Nishio A, Nakayama S, Okazaki T, Uchida K, Fukui T, Okazaki K. Comparative Study on Experimental Autoimmune Pancreatitis and Its Extrapancreatic Involvement in Mice. *Pancreas*. 2012;41(8):1255-62.
 5. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, Okazaki K. Prevalence of IgG4-Related Disease in Japan Based on Nationwide Survey in 2009. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:358371.
 6. Fukui Y, Uchida K, Sumimoto K, Kusuda T, Miyoshi H, Koyabu M, Ikeura T, Sakaguchi Y, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Kwon AH, Okazaki K. The similarity of Type 1 autoimmune pancreatitis to pancreatic ductal adenocarcinoma with significant IgG4-positive plasma cell infiltration. *J Gastroenterol*. 2012 Oct 5.
2. 学会発表
 1. Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Comparison of International Consensus Diagnostic Criteria and Major Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis. DDW2012 San Diego, California, USA 2012/05
 2. Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. Recent Advances in Autoimmune Pancreatitis. 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
 3. 池浦司, 高岡亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 楠田武生, 岡崎和一 疼痛症状のある慢性膵炎患者に対する_成分栄養剤 (エレンタール®) の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
 4. 富山 尚、内田一茂、岡崎和一 自己免疫性膵炎におけるステロイドパルス療法の有用性 第98回日本消化器病学会総会 東京 2012/04
 5. 内田 一茂, 楠田 武生, 小藪 雅紀, 三好秀明, 住本 貴美, 福井 由理, 池浦 司, 島谷 昌明, 高岡 亮, 岡崎 和一 IgG4関連胆・膵病変におけるIgG4産生機序と制御性T細胞の意義 第109回日本内科学会講演会 京都 2012/04
 6. 山科雅央、西尾彰功、岡崎 敬、中山新士、福井寿朗、内田一茂、岡崎和一 自己免疫性膵炎発症マウスにおける膵外病変の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
 7. 楠田武生、内田一茂、岡崎和一 IgG4関連疾患としての自己免疫性膵炎 (AIP type 1;LPSP) と好中球病変 (AIP type 2;IDCP) における免疫学的相違に関する検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06

8. 富山 尚、内田一茂、岡崎和一 1型自己免疫性膵炎 (type 1 AIP) に対する初期治療としてのステロイドパルス療法の検討 第29回日本胆膵病態・生理研究会 京都 2012/06
 9. 住本貴美、内田一茂、福井由理、三好秀明、坂口雄沢、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一 当科における自己免疫性膵炎の診断能に関する検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
 10. 山科雅央、西尾彰功、岡崎 敬、中山新士、福井寿朗、内田一茂、岡崎和一 自己免疫性膵炎マウスにおける膵外病変の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
 11. 中山新士、西尾彰功、山科雅央、岡崎 敬、福井寿朗、内田一茂、坂口雄沢 アルコール性慢性膵炎の発症における自然免疫／獲得免疫の関与の検討 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
 12. 内田一茂、池浦 司、岡崎和一 自験例よりみた自己免疫性膵炎の長期予後 第39回日本膵臓学会大会 山形 2012/06
 13. 内田一茂、西尾彰功、岡崎和一 IgG4関連肝胆膵疾患における制御性T細胞に関する検討 第49回日本消化器免疫学会 鹿児島 2012/06
 14. 内田一茂、岡崎和一、正宗 淳、下瀬川徹 IgG4 関連疾患における性差について第8回消化器病における性差医学・医療研究会 京都 2012/08
 15. 内田一茂、岡崎和一 IgG4 関連胆膵疾患における ICOS 陽性制御性T細胞による IgG4 産生機序に関する検討 第40回日本臨床免疫学会 東京 2012/09
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
IgG4 関連疾患に関する調査研究
分担研究報告書

マイクロ RNA 発現プロファイルの網羅的解析による自己免疫性膵炎の
病態解明・新規バイオマーカーの同定

研究分担者 下瀬川 徹 東北大学病院消化器内科 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎の病因・病態はいまだに不明であり、その再燃や治療効果を判定しうるマーカーが求められている。細胞機能を網羅的に制御するマイクロ RNA を網羅的に解析し、自己免疫性膵炎の病態解明につながる新規マーカーとなりうるマイクロ RNA を同定するために治療前後の自己免疫性膵炎患者血清、膵 FNA 組織、健常者・慢性膵炎・膵癌患者血清におけるマイクロ RNA 発現プロファイルの解析をマイクロアレイを用いて行うことを計画する。

共同研究者

東北大学病院消化器内科 准教授 正宗淳
助教 菅野敦
助教 濱田晋

A. 研究目的

自己免疫性膵炎（以下 AIP）に対するステロイド投与を中心とした治療法や組織学的所見による診断は一定の評価を得ているが、AIP の発症機序や病因、再燃予測や治療効果を判定しうる因子は不明である。マイクロ RNA は細胞機能を網羅的に制御する分子であり、様々な疾患において病態形成に関与することが報告されている。血清中のマイクロ RNA は安定な形態で存在し、リアルタイム PCR 法による検出が可能である。本研究の目的は AIP の病態に関与するマイクロ RNA の同定・病勢判定のマーカーとなるマイクロ RNA の同定を行うことである。

B. 研究方法

ステロイド治療前・治療後の AIP 患者血清

を採取し、RNA を抽出。3D-Gene Human miRNA Oligo chip (TORAY) を用いて治療前後での発現レベルを比較する。有意な変動がみられたものにつき、新規発症患者や再燃患者での発現変動の有無や AIP 診断感度・特異度を検討する。FNA にて採取した膵組織についても同様の検討を行い、血清中での発現レベルとの相関を評価する。膵癌、慢性膵炎、健常者血清中のマイクロ RNA 発現プロファイルとの比較も行う。

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては患者より書面にて同意をいただく。検体の採取・利用については本学倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

現在、3 例の AIP 症例についてステロイド治療前・治療後の血清、FNA 検体を採取。膵癌患者 5 例、慢性膵炎患者 5 例、健常者 5 例の血清と合わせ、マイクロアレイによる解析を実行中である。

D. 考察

本検討により AIP において疾患特異的なマーカーとなりうるマイクロ RNA が同定されることが期待され、AIP の病因解明の一助となることも期待される。

E. 結論

治療前・治療後 AIP 患者血清、FNA 組織と健常者・慢性膵炎・膵癌患者血清でのマイクロ RNA 発現プロファイルの比較を開始した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, Tsuji I, Shimosegawa T
Nationwide Epidemiological Survey of Autoimmune Pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 41(6); 835-839, 2012
2. Shimosegawa T; The working Group Members of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease by the Ministry of Labor, Health and Welfare of Japan.
The Amendment of the Clinical Diagnostic Criteria in Japan (JPS2011) in Response to the Proposal of the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 41(8); 1341-1342, 2012
3. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Fujishima F, Unno J, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Masamune A, Satoh K, Notohara K,

Shimosegawa T.

Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA by using a 22-gauge needle based on the International Consensus Diagnostic Criteria.

Gastrointest Endosc. 76(3); 594-602, 2012

4. 神澤輝実, 下瀬川徹

自己免疫性膵炎の国際コンセンサス診断基準

Annual Review 消化器 2012, 229-234, 2012

5. 菅野敦, 濱田晋, 石田和之, 能登原憲司, 下瀬川徹

【明らかにされた自己免疫性膵炎および周辺疾患】 AIP およびその周辺疾患に関連する生化学・画像診断 up to date EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討

肝・胆・膵 64(1); 45-51, 2012

6. 下瀬川徹

【自己免疫性肝胆膵疾患-最近の知見-】 自己免疫性膵炎における最近の知見 自己免疫性膵炎の疾患概念・診断における最近の知見 亜型分類(1型・2型)と国際コンセンサス診断基準
最新医学 67(8); 1850-1856, 2012

2. 学会発表

1. Kanno A, Ishida K, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Masamune A, Satoh K, Notohara K, Shimosegawa T.
The Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis by EUS-FNA Using 22-Gauge Needle Based on the International Consensus Diagnostic Criteria

2012 Annual Meeting of the American
Gastroenterological Association
San Diego, 2012 5/19-22

2. 菅野 敦, 下瀬川 徹

硬化性胆管炎をめぐる諸問題 IgG4 関
連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎
の鑑別診断と臨床像の違い

第 48 回日本胆道学会学術集会

東京, 2012 9/20-21

3. 菅野 敦, 下瀬川 徹

IgG4 関連肝胆膵疾患の診断と治療 非
典型例へのアプローチ 国際コンセンサ
ス診断基準による自己免疫性膵炎の診
断能の検討

第 98 回日本消化器病学会総会

東京, 2012 4/19-21

G. 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

IgG4 関連後腹膜線維症の臨床的特徴

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院消化器内科 部長

研究要旨：当院で経験した、以下の三つの診断基準（画像にて大動脈を取り囲むかその周辺に軟部腫瘍形成、血中 IgG4 高値 (IgG4 > 135mg/dl)、少なくとも一臓器で多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤) を満たす IgG4 関連後腹膜線維症 10 例の臨床像を検討した。平均年齢は 70.1 歳で、男性 6 例女性 4 例であった。後腹膜線維症による症状を認めたのは 2 例のみで、他の 8 例は合併した他の IgG4 関連疾患によるものであった。血液検査で高度の炎症反応を呈したのは 1 例のみで、IgE、好酸球増多、自己抗体陽性は、それぞれ 5、2、8 例で認められた。後腹膜腫瘍は、左腎門部中心 (4 例)、大動脈周囲 (5 例)、両者 (1 例) で、水腎症を 5 例で認めた。合併した他の IgG4 関連疾患は、自己免疫性膵炎 (2 例)、IgG4 関連唾液腺炎 (n=4)、IgG4 関連涙腺炎 (n=5)、リンパ節腫大 (n=9)、肺偽腫瘍 (n=1)、下垂体偽腫瘍 (n=1) であった。ステロイド治療は 7 例で行われ、全例が奏効し、再燃例はなかった。

研究協力者

千葉和郎、田畑拓久、来間佐和子、原 精一、
小泉理美、遠藤佑香

(東京都立駒込病院消化器内科)

(倫理面への配慮)

本研究は、独自の診断基準を満たした IgG4 関連後腹膜線維症の患者のデータを後ろ向きに検索したもので、患者個人が特定されることはない。

A. 研究目的

IgG4 関連後腹膜線維症の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連後腹膜線維症の診断基準として、以下の三つの基準を作成し、それらをすべて満たす 10 例の臨床像を検討した。

- ① 画像にて大動脈を取り囲むかその周辺に軟部腫瘍形成を形成する。
- ② 血中 IgG4 値が高値 (IgG4 ≥ 135mg/dl) を示す。
- ③ 病理組織学的に少なくとも一臓器で多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤 (≥10 個/強拡大視野) を認める。

C. 研究結果

IgG4 関連後腹膜線維症 10 例の平均年齢は 70.1 歳で、男性 6 例女性 4 例であった。後腹膜線維症による症状 (背部痛と下肢の浮腫) を認めたのは 2 例のみで、他の 8 例は合併した他の IgG4 関連疾患によるものであった。アレルギー歴は 5 例で認められた。

血液検査で高度の炎症反応を呈したのは 1 例のみで、IgE、好酸球増多、自己抗体陽性は、それぞれ 5、2、8 例で認められた。

画像上、後腹膜腫瘍は、左腎門部中心 4 例、大動脈周囲 5 例、両者 1 例で、水腎症を 5 例で認めた。

後腹膜腫瘍の病理組織学的検索がなされた 3 例では、多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う

線維化を認めた。他臓器の病理組織像を検索した7例では全例で密なIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた。

合併した他のIgG4関連疾患は、自己免疫性膵炎(2例)、IgG4関連唾液腺炎(n=4)、IgG4関連涙腺炎(n=5)、リンパ節腫大(n=9)、肺偽腫瘍(n=1)、下垂体偽腫瘍(n=1)であった。ステロイド治療は7例で行われ、全例が奏効し、再燃例はなかった。

D. 考察

特発性の後腹膜線維症の一部は、IgG4関連疾患の後腹膜病変のIgG4関連後腹膜線維症であることが明らかになった^{1,2)}。現在、IgG4関連後腹膜線維症の診断基準はない。我々は、IgG4関連疾患の包括診断基準³⁾を基本として、画像所見と血液検査所見に加えて、後腹膜の線維症腫瘍からの十分な組織採取は極めて困難であるので他の合併病変における多数のIgG4陽性形質細胞浸潤を病理学的基準とする独自のIgG4関連後腹膜線維症の診断基準を作成した。

IgG4関連後腹膜線維症は、自己免疫性膵炎と同様に高齢の男性に多く認められた。従来報告されてきた後腹膜線維症⁴⁻⁷⁾では血液検査で高度の炎症反応を呈する例がしばしば認められたが、IgG4関連後腹膜線維症では高度の炎症反応を呈した例は1例のみであった。後腹膜線維症の主症状は腹痛や背部痛であると報告されているが、IgG4関連後腹膜線維症では後腹膜線維症によると思われる症状を認めたのは2例のみで、他の8例は合併した他のIgG4関連疾患の症状であった。IgG4関連後腹膜線維症の特徴とひとつに、高率に他のIgG4関連疾患を合併することが挙げられる。後腹膜線維症は進行しないと臨床症状を呈しにくいのが、IgG4関連後腹膜線維症では合併する自己免疫性膵炎やIgG4関連涙腺・唾液腺炎などによる症状で医療機関を受診し、その際の全身検索で後腹膜線維症が比較的早期に診断される可能性が考えられた。IgG4関連後腹膜線維症はス

テロイドが奏効するので、確実に悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を除外して、ステロイド治療を行う必要がある。

E. 結論

IgG4関連後腹膜線維症は種々の特徴的臨床像を呈する。ステロイド治療が奏効するので、的確な診断基準による正確な診断が必要である。

文献

1. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* 33: 1833-1839, 2009.
2. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:401-9.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22: 21-30.
4. Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis. The clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine* 88: 202-207, 2009.
5. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, Bosio S, Greco P, Manenti L, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. *Kidney International* 72: 742-753, 2007.
6. Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* 88: 193-201, 2009
7. Kermani TA, Crowson CS, Achenbach SJ, Luthra HS. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective review of clinical presentation, treatment, and outcome. *Mayo Clin Proc* 86: 297-303, 2011.

- F. 研究発表
1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
なし

- G. 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

IgG4 関連甲状腺炎に関する検討

分担研究者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎では甲状腺機能低下症が合併し、甲状腺病変も IgG4 関連疾患に包括される可能性が考えられる。今回、甲状腺病変が IgG4 関連疾患に包括されるか否かを検討するため、多数例の IgG4 関連疾患集団において、1) 甲状腺機能低下例を有意に多く認める、2) 機能低下例が様々な活動性マーカーの異常と相関する、3) 機能低下例で甲状腺の腫大を認める、4) 機能低下例でステロイド治療に反応して機能改善と認める、の諸点について検討した。対象は IgG4 関連疾患 114 例、内訳は自己免疫性膵炎 92 例、ミクリツ病 15 例、IgG4 関連硬化性胆管炎 7 例で、甲状腺機能、各種活動性マーカー、甲状腺容量を検討した。その結果、22 例 (19%) に甲状腺機能低下例を認め、顕性、潜在性機能低下例はそれぞれ 11 例であった。甲状腺機能低下例では機能正常例と比較して IgG、IgG4、CIC、 $\cdot 2MG$ が有意に高く、C3 が有意に低かった。ステロイド治療前後の評価が可能であった甲状腺機能低下 10 例については治療後に TSH が有意に低下し、free T4 が有意に上昇した。顕性甲状腺機能低下症群の甲状腺容量は、健常人や他群と比較して優位に大きかった。以上より、甲状腺病変が IgG4 関連疾患に包括され、IgG4 関連甲状腺炎と呼称しうる病態が存在すると考えられた。

共同研究者

渡邊貴之、丸山真弘、伊藤哲也、尾崎弥生、
丸山雅史、児玉亮、村木崇、浜野英明、新倉則和
信州大学消化器内科
藤永康成、角谷眞澄 信州大学放射線科
鈴木悟、駒津光久 信州大学糖尿病・代謝内科
下条久志 信州大学病理学教室
能登原憲司 倉敷中央病院病理検査科
内田 満夫 信州大学総合健康安全センター

と考えられる。^{6),7)} 従って最近では、膵病変ならびにこれら膵外病変を包括した全身性疾患、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)、が新たな疾患概念として提唱された。^{8),9)} 自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の膵病変と認識されるようになった。IgG4 関連疾患は全身諸臓器に分布し、その詳細な病変範囲については現在精力的に検討が進められている。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者、男性に好発し、膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清 IgG4 の上昇と病変組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的で、特異な自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる。¹⁻⁵⁾ しかし、その病態については充分には解明されていない。

自己免疫性膵炎には硬化性胆管炎、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症など様々な膵外病変が合併し、それぞれの病変組織にも膵病変同様 IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め、背景に同様の病態が存在する

われわれは自己免疫性膵炎で甲状腺機能低下症が合併することを報告し、甲状腺病変も IgG4 関連疾患に包括される可能性を示唆した。¹⁰⁾ しかし、甲状腺病変が IgG4 関連疾患に包括されることを証明するためには、多数例の IgG4 関連疾患集団において、1) 甲状腺機能低下例を有意に多く認める、2) 機能低下例が様々な活動性マーカーの異常と相関を認める、3) 機能低下例で甲状腺の腫大を認める、4) 機能低下例でステロイド治療に反応して機能改善と認める、5) 病変組織に IgG4 陽性形質細胞浸潤を豊富に認める、など

の点を確認することが必要である。本研究では IgG4 関連疾患症例を対象に、上記の 1) から 4) について検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象：1992 年から 2011 年の期間に、信州大学医学部附属病院にて診療された IgG4 関連疾患 114 例（男 89 例、女 25 例、年齢中央値 69 歳）、内訳は自己免疫性膵炎 92 例（男 72 例、女 20 例、年齢中央値 66 歳）、ミクリッツ病 15 例（男 11 例、女 4 例、年齢中央値 70 歳）、IgG4 関連硬化性胆管炎 7 例（男 6 例、女 1 例、年齢中央値 69 歳）である。

2) 検討項目血液検査：

甲状腺関連検査として free T3, free T4, thyroid stimulating hormone (TSH), anti-thyroglobulin (anti-TG) antibody, and anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibody を測定した。甲状腺機能低下症は TSH > 4 mIU/L とし、free T4 < 1 ng/dL を顕性甲状腺機能低下症、free T4 ≥ 1 ng/dL を潜在性甲状腺機能低下症とした。自己免疫性膵炎の活動性マーカーとして IgG、IgG4、C3、C4、可溶性 IL2 receptor (sIL2-R)、免疫複合体 (CIC)、 \cdot 2MG を検討した。

画像検査：甲状腺の容量は、甲状腺の CT 横断画像により面積を算出し、それぞれ 2.5mm の厚さとして、それらの面積を加算し、容量を算出した。正常コントロールとして、60 歳以上の健常人 24 名を対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を受けた (承認番号 1804)。

C. 研究結果

1) 甲状腺機能低下例の頻度

22 例 (19%) に甲状腺機能低下例を認め、顕性、潜在性機能低下例はそれぞれ 11 例であった。甲状腺機能低下例においても男性比率が高く、機能正常例との間で有意差を認めなかった。甲状腺機能低下例の半数で anti-TG、anti-TPO 抗体を認めたが、半数ではいずれも陰性であった。

2) 活動性マーカーとの関連について

甲状腺機能低下例では機能正常例と比較して IgG、IgG4、CIC、 \cdot 2MG が有意に高く、C3 が有意に低かった。従って、機能低下例は IgG4 関連疾患の活動性の高い病態を反映していると考えられた。

3) ステロイド治療との関連について

甲状腺機能低下 10 例についてステロイド治療前後の評価が可能であった。TSH は 5.50 mIU/L (25-75% range: 5.06-11.8 mIU/L) から 3.11 mIU/L (25-75% range: 2.34-5.79 mIU/L) と有意に低下した ($p=0.005$)。また free T4 は 1.04 ng/dl (25-75% range: 0.95-1.18 ng/dl) から 1.18 ng/dl (25-75% range: 1.02-1.32 ng/dl) へと有意に上昇した ($p=0.047$)。

4) 甲状腺容量と機能低下症との関連について

顕性甲状腺機能低下例の甲状腺容量は 15.0 cm³ (25-75% range: 11.1-19.4 cm³) であり、健常人の 9.6 cm³ (25-75% range: 7.2-10.5 cm³) ($p=0.002$)、甲状腺機能正常例の 9.7 cm³ (25-75% range: 8.0-11.7 cm³) ($p=0.005$)、潜在性甲状腺機能低下例の 8.1 cm³ (25-75% range: 5.0-11.2 cm³) ($p=0.003$) と比較して有意に増大していた。

D. 考察

今回の検討から IgG4 関連疾患において甲状腺機能低下症の頻度が 19%であった。これは一般人集団の甲状腺機能低下症頻度に比較して優位に多いと考えられる。以前の報告でも自己免疫性膵炎を含む IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下例の頻度は 14-28%で、IgG4 関連疾患には甲状腺機能低下例が有意に多く存在することが考えられる。^{10), 11)} また、甲状腺機能低下例では、IgG4 関連疾患の活動性に関連する種々のマーカーが異常値を示し、活動性の高い病態と考えられ、IgG4 関連疾患の病態と甲状腺機能低下症は関連していると考えられる。ステロイド治療により TSH が有意に低下し、free T4 が有意に上昇することも IgG4 関連疾患の特徴的所見であり、甲状腺病変が本疾患に包括されることを支持している。さらに、顕性甲状腺機能低下例では健常人、甲状腺機能正常群、潜在性甲状腺機能低下群と比較して、甲状腺容量が有意に大きく、IgG4 関連疾患の特徴である臓器腫大に適合している。以上より、甲状腺病変が IgG4 関連疾患に包括されると考えられ、IgG4 関連甲状腺炎と呼称される新たな疾患概念の提唱を支持する。

IgG4 関連甲状腺炎が橋本病やリーデル甲状腺炎とは異なる、独立した病態である。男性優位、甲状腺関連自己抗体が半数で陰性、ステロイドに対する良好な反応性、顕著な goiter を認めないなどが、橋本病との違いを支持する。ただ、過去に橋本病と診断された症例中に IgG4 関連甲状腺炎が包括されていた可能性は否定できない。¹²⁾ 一方、リーデル甲状腺炎が IgG4 関連疾患に包括されるという報告があるが、¹³⁾ 今回の検討からは、リーデル甲状腺炎の特徴的所見である周辺組織に浸潤する顕著な線維化、を示す甲状腺病変は認めなかった。

E. 結語

IgG4 関連疾患では甲状腺機能低下症が 19%と多く認められ、IgG4 関連疾患活動性マーカーと有意な相関を示し、ステロイド治療に良好に反応し、甲状腺容量が大きい、ことから IgG4 関連甲状腺炎という病態が存在すると考えられる。IgG4 関連甲状腺炎は臨床的には橋本病やリーデル甲状腺炎とは異なる独立した病態である。

F. 参考文献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality, proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1561-1568.
2. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
3. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Pancreatitis. In: Rose NR, MacKay IR, editors. *The autoimmune diseases*. 4th ed. St Louis: Academic Press; 2006. P779-86
4. Kawa S, Fujinaga Y, Ota M, Hamano H, Bahram S. Autoimmune Pancreatitis and Diagnostic Criteria. *Current Immunology Reviews* 2011;7: 144-61.
5. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002;359 9315: 1403-4.
6. Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y, Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2006;41 12: 1197-205.
7. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions

- associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2009;76 2: 228-38.
8. Kawa S, Sugai S. History of autoimmune pancreatitis and Mikulicz's disease. *Current Immunology Review* 2011;7 2: 137-43.
 9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366 6: 539-51.
 10. Komatsu K, Hamano H, Ochi Y, Takayama M, Muraki T, Yoshizawa K et al. High prevalence of hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2005;50 6: 1052-7.
 11. Sah RP, Chari ST. Clinical hypothyroidism in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2010;39 7: 1114-6.
 12. Li Y, Bai Y, Liu Z, Ozaki T, Taniguchi E, Mori I et al. Immunohistochemistry of IgG4 can help subclassify Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Pathol Int* 2009;59 9: 636-41.
 13. Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62 9: 1312-8.
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol.* 2012;47:553-60
 - 2) Sugiyama Y, Fujinaga Y, Kadoya M, Ueda K, Kurozumi M, Hamano H, Kawa S. Characteristic magnetic resonance features of focal autoimmune pancreatitis useful for differentiation from pancreatic cancer. *Jpn J Radiol.* 2012;30:296-309
 - 3) 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.* 2012;22(1):21-30.
 - 4) Kawa S, Ito T, Watanabe T, Maruyama M, Hamano H, Maruyama M, Muraki T, Arakura N. The Utility of Serum IgG4 Concentrations as a Biomarker. *International Journal of Rheumatology.* 2012 198314. Epub 2012
 - 5) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012 May 18. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
 - 6) Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Kawa S, Kamisawa T, Tazuma S, Uchida K, Hirano K, Yoshida H, Nishino T, Ko SB, Mizuno N, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Nakazawa T, Nakanuma Y, Takikawa

- H. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19:536-42.
- 7) Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JK, Heathcote JG, Aalberse R, Azumi A, Bloch DB, Brugge WR, Carruthers MN, Cheuk W, Cornell L, Castillo CF, Ferry JA, Forcione D, Klöppel G, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Masaki Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani D, Sato Y, Smyrk T, Stone JR, Takahira M, Umehara H, Webster G, Yamamoto M, Yi E, Yoshino T, Zamboni G, Zen Y, Chari S. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum.* 2012 Jun 26. doi: 10.1002/art.34593.
- 8) Uehara T, Ikeda S, Hamano H, Kawa S, Moteki H, Matsuda K, Kaneko Y, Hara E. A Case of Mikulicz's Disease Complicated by Malignant Lymphoma: A Postmortem Histopathological Finding. *Intern Med.* 2012;51(4):419-23.
- 9) Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czakó L, Frulloni L, Go VL, Gress TM, Kim MH, Kawa S, Lee KT, Lerch MM, Liao WC, Löhr M, Okazaki K, Ryu JK, Schleinitz N, Shimizu K, Shimosegawa T, Soetikno R, Webster G, Yadav D, Zen Y, Chari ST. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut.* 2012 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 10) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama R, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. *Scand J Rheumatol.* (In press)
- 11) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Ota M, Kawa S. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. *Int Med* (in press)
2. 学会発表
- 1) 伊藤哲也、村木崇、川茂幸、「自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的背景」シンポジウム 6 ゲノムワイド検索を消化器疾患、第 98 会日本消化器病学会総会、(東京)、2012. 4. 20
- 2) 丸山真弘、渡邊貴之、川茂幸、「自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうるか」シンポジウム 8 慢性膵炎は治療介入により改善するか？、第 43 回日本膵臓学会大会、(山形)、2012. 6. 29
- 3) Ito T, Kanai K, Oguchi T, Maruyama M, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Has Close Association With Allergen Specific IgE Antibodies. APDW2012 2012. Dec 8th Bangkok
- 4) Maruyama M, Kanai K, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Pancreatitis APDW2012 2012. Dec 8th Bangkok
- 5) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Clinical characteristics of IgG4

related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)
without pancreatic lesion APDW2012 2012.
Dec 5th Bangkok

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

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) の病態形成における IL-33 の関与

研究分担者 中村 誠司 九州大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 教授

研究要旨：われわれは従来、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) が Th2 依存性の疾患であることを明らかにしてきたが、最近ではアレルギー疾患の研究において、病変の上皮細胞やマクロファージが産生する IL-33 が、その受容体である ST2 を介して Th2 細胞を活性化し、Th2 サイトカイン産生を誘導することが報告されている。そこで本研究では、IgG4-DS の病態形成と IL-33 との関連について検討を行った。これらの結果より、マクロファージが産生する IL-33 が MD の特徴的な病態を形成していることが示された。

A. 研究目的

IgG4 は Th2 サイトカインである IL-4 によって分化・誘導することが知られていることから、IgG4-DS は Th2 依存性の疾患と推察することができる。近年新しく同定された IL-33 は、受容体である ST2 を介して Th2 細胞を活性化し、Th2 サイトカイン産生を誘導するとされていることから、本研究では IL-33 の発現と局在について検討を行った。

B. 研究方法

IgG4-DS 患者 10 例、シェーグレン症候群 (SS) 患者 15 例、健常者 15 例を対象とし、口唇腺における IL-33、ST2、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-13)、マクロファージ (M1+M2 型：CD68、M2 型：CD163) の発現について real-time PCR 法および免疫組織化学染色を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報情報は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

IgG4-DS 患者は SS 患者および健常者と比較して、IL-33、ST2、Th2 サイトカイン、CD163 の mRNA 発現の亢進を認めた。免疫組織化学染色では、SS 患者では IL-33 は導管上皮およびその周囲に発現し、ST2、Th2 サイトカイン、CD68 は導管周囲に軽度の発現を認めた。一方、IgG4-DS 患者では IL-33 は導管上皮だけではなく、ST2、Th2 サイトカイン、CD68 と同様に口唇腺全体に強い発現を認めた。また、CD163/CD68 比を検索したところ、SS 患者は M1 優位であり、IgG4-DS 患者は顕著に M2 優位であった。

D. 考察

これらの結果より、マクロファージ、特に M2 マクロファージから産生された IL-33 が ST2 を介して Th2 細胞のサイトカイン産生を誘導し、IgG4-DS の病態形成に関与していることが示唆された。

E. 結論

われわれは過去の報告にて、特定の Th サブセット (Th2 や Treg) の関与を報告してきたが、この研究結果から、獲得免疫だけではなく自然免疫も IgG4-DS の病態形成に関与していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Ohyama Y, Shimizu M, Nakashima H, Hayashida J-N, Shinozaki S, Kubo Y, Furukawa S, Kikuta T, Nakamura S. Clinical characteristics of Mikulicz' s disease as an IgG4-related disease. Clin Oral Invest. in press, 2012.
- 2) Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. Arthritis Res Ther. 2012;23:14:R171.
- 3) Maehara T, Moriyama M, Nakashima H, Miyake K, Hayashida JN, Tanaka A, Shinozaki S, Kubo Y, Nakamura S. Interleukin-21 contributes to germinal centre formation and immunoglobulin G4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz' s disease. Ann Rheum Dis. 2012;71:2011-20.

2. 学会発表

- 1) Takashi Maehara, Masafumi Moriyama, Junnosuke Hayashida, Akihiko Tanaka, Shouichi

Shinozaki, Yoshiaki Kubo, Seiji Nakamura
“Interleukin-21 contributes to germinal center formation and immunoglobulin G4 production in Mikulicz' s disease” 10th Asian Congress on Oral and Maxillofacial Surgery. 15-18 November 2012, Bali

- 2) 前原隆、森山雅文、田中昭彦、林田淳之將、篠崎昌一、久保慶朗、古川祥子、中村誠司 「ミクリツツ病の病態形成および IgG4 産生における IL-21 の関与」第 21 回日本シェーグレン症候群学会、京都、2012. 9. 8.
- 3) 森山雅文、前原隆、林田淳之將、田中、久保慶朗、中村誠司 「IgG4 関連ミクリツツ病の病態形成におけるサイトカインの関与」第 6 回 IgG4 研究会、金沢、2012. 3. 3.

G. 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