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　東北大学病院消化器内科　教授　下瀬川 徹
研究協力者　東北大学病院消化器内科　准教授 正宗 淳
研究協力者　東北大学病院消化器内科　助教　菅野 敦
研究協力者　東北大学病院消化器内科　助教　濱田 晋

研究要旨
自己免疫性膵炎の病因・病態に関しては未解明な点が多く、疾患の再燃や治療効果判定の適切なマーカーが必要とされている。様々な細胞機能の網羅的制御因子であるマイクロ RNA は種々の疾患に関与することが判明しており、本年度は自己免疫性膵炎の新規マーカーとなりうるマイクロ RNA 同定のため、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網羅的解析を行った。

A．研究目的
自己免疫性膵炎（以下 AIP）はステロイドによる治療効果が高く、組織学的所見による診断も一定の評価を得ている。しかし、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、様々な疾患の診断に応用されている。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
本年度は 3 例の治療前 AIP 患者血清・膵 FNA 検体、5 例の膵癌患者血清、5 例の慢性膵炎患者血清、5 例の健常者血清から RNA 抽出を行い、3D-Gene Human miRNA Oligo chip (TORAY) を用いてマイクロ RNA 発現プロファイルの比較を行った。各スポットのシグナルにつき normalization を行い、各群の平均値を比較した。
（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取得した。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
治療前 AIP 患者血清と膵癌患者血清、慢性膵炎患者血清、健常者血清をそれぞれ比較すると、AIP 患者血清で共通して 2 倍以上の発現がみられるマイクロ RNA は 47 種類に上った。さらに、3 倍以上の発現がみられたマイクロ RNA に着目したところ miR-150、miR-30b*の発現が特に AIP 患者血清で高いことが判明した（図 1-3）。AIP 患者血清中で発現が高いマイクロ RNA と膵 FNA 検体中で発現が高いマイクロ RNA では相違がみられた。

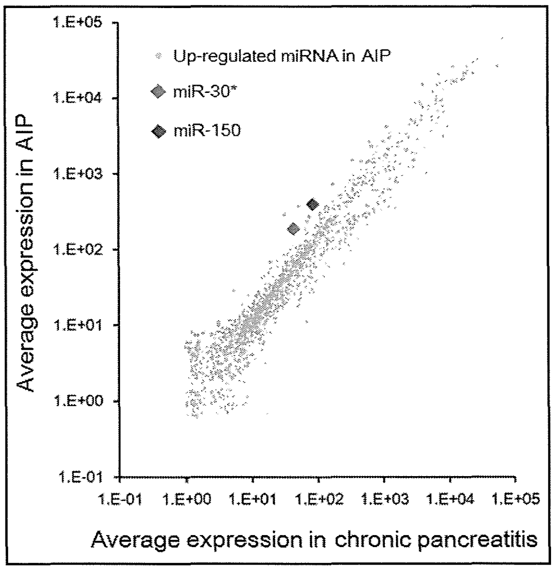

図 1 慢性膵炎患者との比較

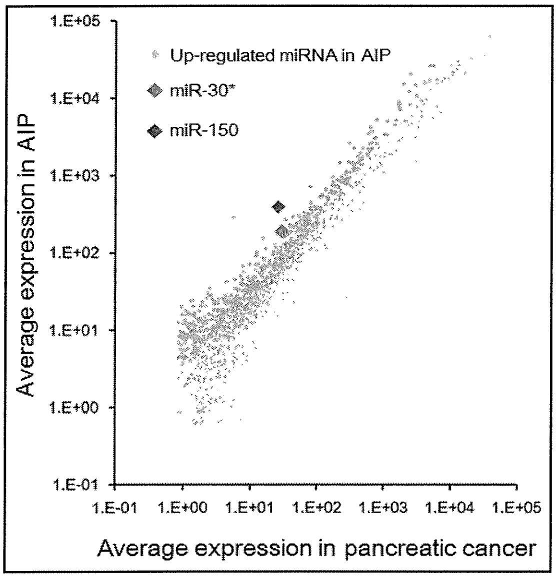

図2　膵癌患者との比較

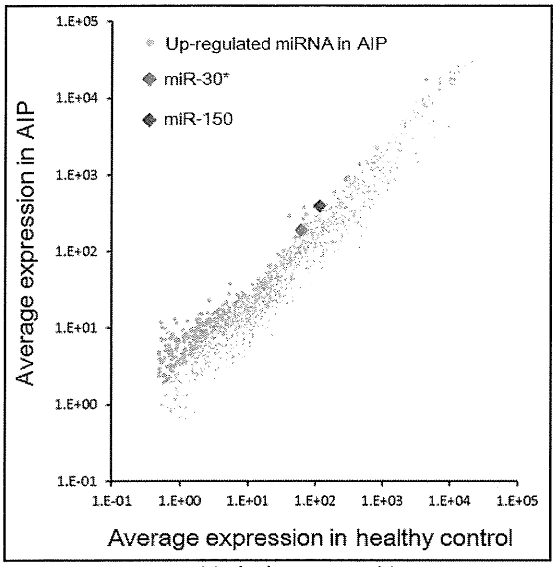

図3　健常者との比較

D．考察

既報によればmiR-150は線維化や免疫細胞の分化に関わっており、ループス腎炎における線維化促進作用やNK細胞の分化調節機能が知られている。AIPにおける各種臓器へのIgG4陽性細胞浸潤や線維化形成機序に際し、miR-150が果たす役割について今後検討が必要であると思われる。また、本検討で同定されたAIPマーカー候補となるマイクロRNAについて、その診断能のvalidationが重要であると考えられる。

E．結論

健常者・膵癌患者・慢性膵炎患者との比較によりAIP患者血清で発現が高いマイクロRNAを複数同定した。今後、病態への関与や診断への応用につき検討が必要である。

F．研究発表

1.　論文発表
該当なし
2.　学会発表
該当なし

G．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
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

IgG4 関連消化管病変

研究分担者　　神澤輝実　　東京都立駒込病院内科　部長
研究協力者　小泉理美、来間佐和子、田畑拓久、岩崎将、千葉和朗

研究要旨：病理組織学的にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を呈し、しばしば閉塞性静脈炎を伴う、食道や胃の著明な壁肥厚例や、胃、主乳頭、大腸の粘膜下腫瘤様病変などは、IgG4 関連消化管病変と考えられる。

A．研究目的

自己免疫性膵炎の消化管にはしばしば IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるが、これらが IgG4 関連の消化管病変か否かは、不明である。IgG4 関連消化管病変の実態を明らかにするために文献学的検索を行った。

B．研究方法

PubMed データベースにおいて、1990 年から 2013 年までに、“autoimmune pancreatitis or IgG4-related”、“esophagus、duodenum、papilla、colon” のキーワードで該当する 116 文献を調べた。

（倫理面への配慮）

文献学的検索であり、問題ない。

C．研究結果

Lopes らは、食道狭窄による嚥下障害をきたし手術された 23 歳男性の食道の粘膜下腫瘍に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、自己免疫性食道炎として報告した[1)]。Lee らは、多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う著しい食道狭窄で手術した 63 歳の男性例を IgG4 関連硬化性食道炎として報告している[2)]。

胃では、自己免疫性膵炎に合併し多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う胃潰瘍[3)]、胃ポリープ[4)]、胃壁肥[5)]が報告されている。また、自己免疫性膵炎はなくて血中 IgG4 値の上昇を認め、多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤を伴う難治性の胃潰瘍が IgG4 関連胃潰瘍として報告されている[6)]。

大腸では、Matsui らが、自己免疫性膵炎患者に認められた多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う上行結腸の大腸ポリープをポリペクトミーし、さらにステロイド治療 1 年後に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う多発大腸ポリープを下行結腸に認めた 75 歳男性例を報告している[7)]。Chetty らは、自己免疫性膵炎は伴わず、多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める結節性隆起を胃で 2 例、盲腸と S 状結腸で各 1 例報告している[8)]。

自己免疫性膵炎の合併はなく、主乳頭のみに存在する多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を有する腫瘤が、IgG4 関連疾患の主乳頭病変として報告されている[9)]。

D．考察

IgG4 関連消化管病変として、病理組織学的にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を呈し、しばしば閉塞性静脈炎を伴う食道や胃の著明な壁肥厚例や、胃、主乳頭、大腸の粘膜下腫瘤様病変などが挙げられる。しかし、特殊な炎症性変化に伴う反応性の IgG4 陽性形質細胞浸潤の可能性もあり、今後の検討が必要である。

一方、自己免疫性膵炎の胃や大腸粘膜に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められるが、線維化や閉塞性静脈炎はみられず、この胃や大腸粘膜を IgG4 関連疾患と診断することはできない。

E．結論

リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を呈し、しばしば閉塞性静脈炎を伴う食道や胃の著明な壁肥厚例や、胃、

主乳頭、大腸の粘膜下腫瘤様病変などはIgG4 関連消化管病変と考えられる。

文　献

1) Lopes J, et al: Autoimmune esophagitis: IgG4-related tumors of the esophagus. J Gastrointest Surg 14: 1031-1034, 2010
2) Lee H, et al: IgG4-related sclerosing esophagitis: a case report. Gastrointest Endosc 73 (4): 834-837, 2011
3) Shinji A, et al: Autoimmune pancreatitis is closely associated with gastric ulcer presenting with abundant IgG4-bearing plasma cell infiltration. Gastrointest Endosc 59 (4): 506-511, 2004
4) Kaji R, et al: Autoimmune pancreatitis presenting with IgG4-positive multiple gastric polyps. Gastrointest Endosc 71 (2): 420-422, 2010
5) Baez JC, et al: Gastric involvement in autoimmune pancreatitis: MDCT and histopathologic features. JOP 11 (6): 610-613, 2010
6) Fujita T, et al: Refractory gastric ulcer with abundant IgG4-positive plasma cell infiltration: A case report. World J Gastroenterol 16 (17): 2183-2186, 2010
7) Matsui H, et al: Colonic polyposis associated with autoimmune pancreatitis. Pancreas 38 (7): 840-842, 2009
8) Chetty R, et al: Sclerosing nodular lesions of the gastrointestinal tract containing large numbers of IgG4 plasma cells. Pathology 43 (1): 31-35, 2011
9) Hisa T, et al: Lymphoplasmacytic granuloma localized to the ampulla of Vater: an ampullary lesion of IgG4-related systemic disease? Gastrointest Endos 68 (6): 1229-1232, 2008

F．研究発表

1.　論文発表

Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Endo Y, Kuwata G, Koizumi K, Shimosegawa T, Okazaki K, Chiba T. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related disease? World J Gastroenterol 19: 5769-5774, 2013.

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

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
平成 25 年度分担研究報告書

自己免疫性膵炎に認められる下部胆管狭窄は IgG4 関連硬化性胆管炎に包括されるか？

研究分担者　川　茂幸　信州大学健康安全センター　教授
共同研究者　渡邉貴之、丸山真弘、伊藤哲也、尾崎弥生、村木崇、
浜野英明、新倉則和、　信州大学消化器内科
太田正穂　信州大学医学部法医学教室

研究要旨：自己免疫性膵炎（AIP)に認められる下部胆管病変の発生機序については、胆管壁自身の炎症性変化よりも膵頭部腫大による圧排狭窄が主体であって IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4SC)とみなすべきではないという意見がある一方、IDUS で下部胆管にも胆管壁肥厚を認め、組織学的に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることから下部胆管狭窄病変も IgG4-SC に含めるべきであるという意見もある。本研究では上記を明らかにするために AIP の胆管像、IDUS 所見、CT 画像、胆管組織所見を検証した。自己免疫性膵炎症例のうち Retrospective に ERC での胆管評価が可能であった 73 例（男性 54 例、女性 19 例、年齢 65)の画像所見を検討した。(1) 診断時の ERC で 73 例中 59 例(81%)に下部胆管狭窄を認めた。(2) 下部胆管狭窄を認めた 59 例中 53 例(90%)に CT で膵頭部に腫大を認めた。また下部胆管に狭窄を認めない 14 例では 4 例(29%)に膵頭部に腫大を認めた。(3) 下部胆管狭窄を認めた 59 例中 56 例(95%)に ERP で膵頭部膵管に異常所見を認めた。また下部胆管に狭窄を認めない 14 例では 3 例(21%)に ERP で膵頭部膵管に異常所見を認めた。以上の(2)(3)より下部胆管狭窄は膵頭部腫大と有意に関連していた。(4) 下部胆管狭窄を有した 59 例中 22 例で IDUS による胆管の評価が可能であった。22 例中 21 例(95%)に下部胆管壁肥厚を認めた。また中部胆管にも 22 例中 17 例(77%)に胆管壁肥厚を認めた。膵頭部腫大を有する例では有しない例に比較して、下部胆管壁肥厚が中部胆管壁肥厚より有意に厚かった。(5) 下部胆管生検が施行された 40 例中 14 例で IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、IgG4-SC の可能性が示唆された。以上の(4)(5)より下部胆管狭窄の成立機序として、胆管自身の炎症性変化も関与していると考えられた。(6) 4 例の ERC で下部胆管から中部胆管に連続性の狭窄もしくは硬化性変化を認めた。(7) 2 例で、下部胆管狭窄を呈しているにもかかわらず、膵頭部腫大ならびに膵頭部主膵管狭窄を認めなかった。以上より、自己免疫性膵炎の下部胆管狭窄には胆管自身の炎症性変化が関与していることより IgG4SC に含まれる。しかし、個々の症例については胆管自身の変化が優位な場合と膵臓からの圧排変化が優位な場合がそれぞれ存在していると考えられる。

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]

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 上昇、病変組

織へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性疾患である。病変臓器の代表的なものとしては膵病変(自己免疫性膵炎)、[1] 涙腺唾液腺病変(Mikulicz's病)、[10] 後腹膜病変(後腹膜線維症)[5] や胆管病変(IgG4関連硬化性胆管炎)[11] がある。

IgG4関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4SC)は中沢らにより、胆管像の狭窄部位により分類され、下部胆管病変(1型)は膵癌、肝門部肝内胆管病変は胆管癌、PSCとの鑑別が重要とされている。[12) 13] 肝門部と肝内胆管病変についてはIgG4SCとすることにコンセンサスが得られていて、ICDCの膵外病変としての胆管病変として認められている。[14] しかし下部胆管病変の発生機序については胆管壁自身の炎症性変化よりも膵頭部腫大による圧排狭窄が主体であって、IgG4SCとみなすべきではないという意見もある。[15] また、ICDCの膵外病変としての胆管病変として認められていない。一方ではIDUSで下部胆管にも胆管壁肥厚を認め、組織学的にIgG4陽性形質細胞浸潤を認めることから下部胆管狭窄病変もIgG4-SCに含めるべきであるという意見もある。[16] 従って、下部胆管病変がIgG4SCに含有されるかについては一定のコンセンサスは得られていない。

臨床的にPSL治療後に下部胆管狭窄に後遺的変化が残る症例が存在する。このような症例については胆管そのものの炎症が関与している可能性が考えられ、より積極的な治療が必要かもしれない。したがってAIPに認められる下部胆管狭窄病変が膵頭部腫大による二次的変化か、胆管壁自身の炎症による一時的変化であるか、病変成立機序について明らかにすることは臨床的に意義があるように思われる。本研究では上記を明らかにするためにAIPの胆管像、IDUS所見、CT画像、胆管組織所見を検証した。

B．研究方法

1992年から2011までに信州大学医学部附属病院で診断されたAIP症例のうちRetrospectiveにERCでの胆管評価が可能であった73例（男性54例、女性19例、年齢65:range 38-84)を対象とした。

画像所見について以下の項目についてretrospectiveに検討した。

(1) ERCで胆管狭窄の評価
(2) CTにより膵頭部腫大の評価（Haaga criteria)
(3) ERPによる膵頭部膵管の評価（不整狭細像)
(4) IDUSによる胆管壁肥厚の評価、Kikuchi, Naitohらの報告[17]を参考に内側低エコーが≧0.8mmを壁肥厚ありと定義した。
(5) 胆管組織のIgG4染色

（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1805)。

C．研究結果

(1) 診断時のERCで73例中59例(81%)に下部胆管狭窄を認めた。
(2) 下部胆管狭窄を認めた59例中53例(90%)にCTで膵頭部に腫大を認めた。ま　た下部胆管に狭窄を認めない14例では　4例(29%)に膵頭部に腫大を認めた。
(3) 下部胆管狭窄を認めた59例中56例(95%)にERPで膵頭部膵管に異常所見を　認めた。また下部胆管に狭窄を認めない　14例では3例(21%)にERPで膵頭部膵管　に異常所見を認めた。

以上の(2)(3)より下部胆管狭窄は膵頭部腫大と有意に関連していた。

(4) 下部胆管狭窄を有した59例中22例でIDUSによる胆管の評価が可能であった。 22例中21例(95%)に下部胆管壁肥厚を　認めた。また中部胆管にも22例中17　例(77%)に胆管壁肥厚を認めた（図1）。　膵頭部腫大を有する例では有しない例に比較して、下部胆管壁肥厚が中部胆管壁肥厚より有意に厚かった。
(5) 下部胆管生検が施行された40例中14例でIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め、IgG4-SCの可能性が示唆された。以上の(4)(5)より下部胆管狭窄の成立機

序として、胆管自身の炎症性変化も関与し、膵頭部腫大が下部胆管壁肥厚に影響を及ぼしていると考えられた。

(6) 4例で、ERCで下部胆管から中部胆管に連続性の狭窄もしくは硬化性変化を認めた。

(7) 2例で、下部胆管狭窄を呈しているにもかかわらず、膵頭部腫大ならびに膵頭部主膵管狭窄を認めなかった。

以上の(6) (7) の所見は下部胆管狭窄が膵頭部腫大と独立して生じうることを示していた。

D．考察

今回の研究では、AIPで下部胆管狭窄を合併した症例の90%にCTで膵頭部腫大を認め、また95%に膵頭部膵管の狭窄所見を認めた。以上より下部胆管狭窄には膵頭部の炎症性腫大による胆管圧排が強く影響していると考えられた。平野らは膵頭部腫大が膵内胆管狭窄の要因となっている根拠として、膵頭部腫大のある群がない群に比べて有意に胆管狭窄が多いこと、を挙げている。[15] 今回の検討でも膵頭部腫大群のある群ではない群に比較して有意に膵内胆管狭窄所見を認めた。さらに膵頭部腫大群には膵頭部主膵管狭窄を有意に多く認めた。膵頭部腫大により膵管の圧排狭窄が存在する状況であれば，当然膵内胆管の圧排狭窄が存在することが予想され、膵頭部腫大が膵内胆管狭窄の大きな要因となっていることは明らかである。

一方、IDUSで中部胆管に下部胆管と同様に壁肥厚を認めることや下部胆管からの生検でIgG4陽性形質細胞浸潤を認めたことから胆管自身の壁肥厚・硬化性変化も下部胆管狭窄の要因として考えられた。中沢らはAIPに伴う硬化性胆管炎を4つのタイプに分類し、膵内胆管狭窄をきたすタイプをtype1と分類している。従って、膵内胆管狭窄は概念的に硬化性胆管炎と見なさしている。[13] 内藤らはさらに膵内胆管狭窄病変部位は、IDUSでは胆管壁の肥厚を認め、狭窄の主要な要因は胆管壁の炎症性肥厚であると結論している。[16]

以上より、AIPにおける下部胆管狭窄の成立機序として、膵頭部の炎症性腫大によるしめつけ狭窄が要因と考えられるが、胆管自身の炎症性の壁肥厚・硬化性変化も関与していると考えられる。

下部胆管狭窄の主要な要因が膵頭部腫大か下部胆管壁肥厚のいずれかを特定することは難しい。欧米では下部胆管狭窄病変がIgG4SCに包括されていないので、膵頭部腫大による二次的変化と考えられていると思われる。今回の検討より、膵頭部腫大例では下部胆管壁肥厚が有意に厚かったことより、膵頭部腫大が下部胆管壁肥厚に影響していると考えられる。

今回、中部胆管から下部胆管に連続性に狭窄性変化を認める４症例を認めた。また膵頭部腫大や膵頭部主膵管狭窄を認めず、下部胆管狭窄を呈した症例を２例認めた。このような症例は胆管自身の硬化性変化が主要な要因ではないかと考えられ、膵頭部腫大の影響を受けない下部胆管狭窄症例も存在する。

従って、下部胆管狭窄が膵頭部腫大による圧排狭窄か、胆管壁自身の炎症性肥厚によるものかについては、両方が関与していると考えられるが、どちらが優位かについては、個々の症例については胆管自身の変化が優位な場合と膵臓からの圧排変化が優位な場合がそれぞれ存在していると考えられる（図２）。

AIPに認められる膵内胆管狭窄を硬化性胆管炎に包括すべきか否かについては、組織所見より、硬化性胆管炎に包括すべきと、考えられる。ただし、一般的にPSCと鑑別すべき硬化性胆管病変としては膵外胆管狭窄であり、膵内胆管狭搾病変はPSCの鑑別すべき病態には含める必要はないのではないかと思われる。

E．結論

自己免疫性膵炎の下部胆管狭窄には胆管自身の炎症性変化が関与していることよりIgG4SCに含まれる。しかし、個々の症例については胆管自身の変化が優位な場合と膵臓からの圧排変化が優位な場合がそれぞれ存在していると考えられる。[18]

[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;359:1403-4.
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;41:1197-205.
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;76:228-38.
8. Kawa S, Sugai S. History of autoimmune pancreatitis and Mikulicz's disease. Current Immunology Review 2011;7:137-43.
9. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012;366:539-51.
10. Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et al. Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2008;31:1-8.
11. 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 pancreatitis? Am J Surg Pathol 2004;28:1193-203.
12. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. Gastrointestinal endoscopy 2004;60:937-44.
13. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, et al. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. Pancreas 2006;32:229.
14. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-8.
15. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. Gastrointestinal endoscopy 2010;71:85-90.
16. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al. Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing

cholangitis. Journal of gastroenterology 2009;44:1147-55.
17. Kikuchi Y, Tsuyuguchi T, Saisho H. Evaluation of normal bile duct and cholangitis by intraductal ultrasonography. Abdominal imaging 2008;33:452-6.
18. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S, Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. Pancreas 43:255-260:2014

F．研究発表
1．論文発表

1. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, The autoimmune diseases. 5th ed. pp935- 949, Academic Press, St Louis, 2013.
2. Kawa S, Kawano M. An overview. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, IgG4-related Disease, pp3-7, Springer Japan, Tokyo, 2013.
3. Kawa S, Watanabe T, Ito T, Maruyama M, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N. History: pancreas. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, IgG4-related Disease, pp13-17, Springer Japan, Tokyo, 2013.
4. Kawano M. Yamada K, Kawa S, Pharmacotherapy of IgG4-related disease. In: Umehara H, Okazaki K, Stone J, Kawa S, Kawano M eds, IgG4-related Disease, pp45-50, Springer Japan, Tokyo, 2013.
5. 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. 2013;42:325-30.
6. 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 2013;52:895-899.
7. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, Kamisawa T, Shimosegawa T, Uchida K, Hirano K, Nishino T, Hamano H, Kanno A, Notohara K, Hasebe O, Muraki T, Ishida E, Naitoh I, Okazaki K. Establishment of a Serum IgG4 Cut-off Value for the Differential Diagnosis of IgG4-related Sclerosing Cholangitis- A Japanese Cohort. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28:1247-51.
8. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, Watanabe T, Ito T, Yoneda S, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. Int J Rheumatol. Volume 2013 (2013), Article ID 272595, 8 pages
9. Uehara T, Masumoto J, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Hamano H, Kawa S, Oki K, Oikawa N, Honda T, Ota H. IgG4-related disease-like fibrosis as an indicator of IgG4-related lymphadenopathy. Ann Diagn Pathol. 2013: S1092-9134
10. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria, Gastroenterology Research and Practice. Volume 2013 (2013), Article ID 456965, 8 pages
11. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H,

Hasebe O, Kawa S, Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. Pancreas 2014;43:255-260.

12. 長谷部 修, 越知 泰英, 伊藤 哲也, 成本 壮一, 川 茂幸、自己免疫性膵炎における膵内胆管狭窄の検討、膵臓 2012;27:733-741.
13. 丸山 真弘, 新倉 則和, 尾崎 弥生, 渡邉 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 村木 崇, 浜野 英明, 松本 晶博, 川 茂幸. 慢性膵炎と IgG4 関連病態　自己免疫性膵炎は慢性膵炎に移行しうる. 肝胆膵 3013;67:399-407.
14. 神澤 輝実, 岡崎 和一, 川 茂幸, 清水 京子, 下瀬川 徹. 自己免疫性膵炎の国際調査. 胆と膵 2013;34:687-691.
15. 丸山 真弘, 新倉 則和, 尾崎 弥生, 渡邉 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 村木 崇, 浜野 英明, 松本 晶博, 川 茂幸. 自己免疫性膵炎と膵石症. 胆と膵 2013;34:737-744.

2. 学会発表

1. 丸山真弘、渡邊貴之、川茂幸、「自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改定診断基準2011の検証」シンポジウム 3　自己免疫性膵炎の新たな展開：自己免疫性膵炎の国際コンセンサス基準と改定基準 2011 の検証、第 44 回日本膵臓学会大会、（仙台）、2013.7.26
2. 渡邉貴之、丸山真弘、川茂幸. 自己免疫性膵炎診断基準 2011 と IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2011 における overlap 例ならびに両診断基準の診断特異性の検討. 第 99 回日本消化器病学会総会、(パネルディスカッション), 鹿児島、2013.3.21
3. 小口貴也、金井圭太、渡邉 貴之、丸山 真弘、村木 崇、浜野英明、新倉則和、川　茂幸. 自己免疫性膵炎における涙腺・唾液腺病変合併症例の臨床的特徴. 第 55 回日本消化器病学会大会、東京 2013 年 10 月 9 日～12 日
4. 金井圭太、小口貴也、丸山 真弘、渡邉 貴之、村木 崇、浜野英明、新倉則和、川　茂幸. 膵腫瘍マーカーは IgG4 の自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別能を補完できるか？ 第55回日本消化器病学会大会、東京 2013 年 10 月 9 日～12 日

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

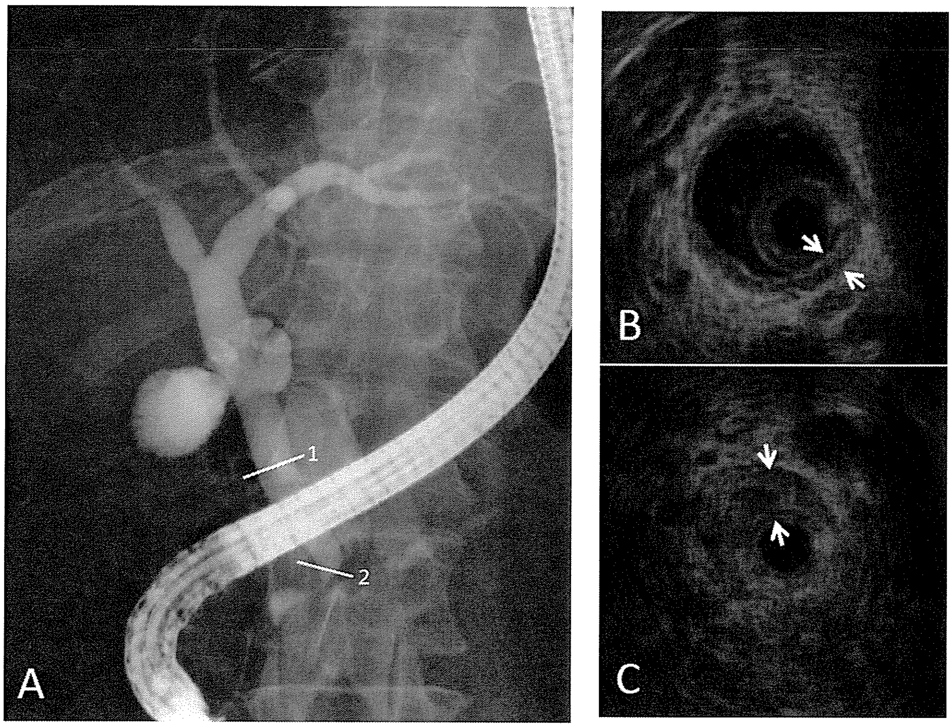

図１： IgG4SC の IDUS 所見。A. 胆管造影所見、１非狭窄部、２狭窄部。B は１の非狭窄部の IDUS 所見で壁肥厚を認める。C は２の狭窄部の IDUS 所見で著明な壁肥厚を認める。

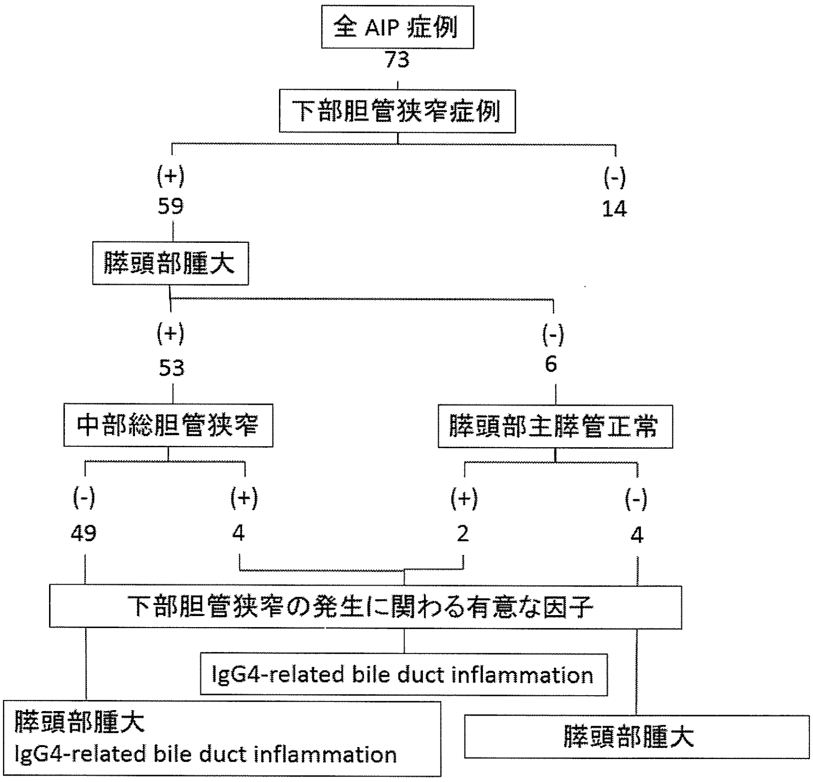

図２： 自己免疫性膵炎に伴う下部胆管狭窄の発生に関わる因子。

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

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の病態形成における M2 マクロファージの関与

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：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）は、病理組織学的には著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤と重度の線維化を特徴とするが、線維化のメカニズムについては、未だ詳細は不明である。マクロファージは M1 と M2 マクロファージに分類されるが、M2 マクロファージは Th2 サイトカインにより誘導され、IL-10 や CCL18 を産生することにより線維化に関与しているとされている。そこで今回われわれは、唾液腺におけるマクロファージの発現と局在に注目し、IgG4-DS の線維化とマクロファージとの関連について検討を行った。その結果、IgG4-DS の病変局所における線維化は、M2 マクロファージが IL-10 や CCL18 を産生することにより、促進されることが示唆された。

A．研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）は、病理組織学的には著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤と重度の線維化を特徴とする。われわれの研究グループでは、IgG4-DS 患者の唾液腺のヘルパーT（Th）細胞に注目し、IgG4-DS が Th2 優位の疾患であり、この Th2 が IgG4 産生に深く関与していることを明らかにしてきた。しかし、もう１つの特徴である重度の線維化のメカニズムについては、未だ詳細は不明である。マクロファージは M1 と M2 マクロファージに分類されるが、M2 マクロファージは Th2 サイトカインにより誘導され、IL-10 や CCL18 を産生することにより線維化に関与しているとされている。そこで今回われわれは、唾液腺におけるマクロファージの発現と局在に注目し、IgG4-DS の線維化とマクロファージとの関連について検討を行った。

B．研究方法

2008 年から 2013 年までに当科を受診した IgG4-DS 患者 10 例、健常者 10 例を対象とした。これらの患者の顎下腺を用いて、Th2 サイトカイン（IL-4）、マクロファージ（M1+M2 型：CD68、M2 型：CD163）、IL-10、CCL18 について real-time PCR 法および免疫組織化学染色によりその発現を検討した。 また、線維化の評価は膠原線維を選択的に染色するマッソントリクローム染色を行い、Keyence 社 BZ-Ⅱ解析ソフトを用いて強拡大視野全体における陽性領域の割合の平均を算出した。

（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は実験責任者が厳重に保管する。

C．研究結果

IgG4-DS 患者は健常者と比較して、IL-4、IL-10、CD68、CD163、CCL18 の mRNA 発現が有意に亢進していた。免疫組織化学染色では、健常者は散在性に CD68 の発現を認めたが、CD163 の発現はほとんど認めなかった。一方、IgG4-DS 患者は CD68、CD163 とも強い発現を認め、CD163 陽性細胞数および M2/M1+M2 比（CD163/CD68 比）は健常者より有意に高かった。また、Th2 サイトカイン（IL-4）や線維化に関与する分子（IL-10、CCL18）は、健常者ではほとんど発現を認めなかったが、IgG4-DS 患者では顎下腺全体に発現を認めた。特に、IL-4 と IL-10 は濾胞内に発現を認め、CD68 と

CD163は濾胞周囲に発現を認めた。IL-10とCCL18はIgG4-DSの線維化周囲に認め、二重免疫染色ではCCL18とIL-10はCD163と局在がほぼ一致していた。また、IgG4-DS患者の線維化スコアは健常者と比較して有意に高く、CD163陽性細胞（M2マクロファージ）数と正の相関を示した。

D．考察

これらの結果より、IgG4-DSの病変局所における線維化は、M2マクロファージがIL-10やCCL18を産生することにより促進されることが示唆された。

E．結論

IgG4関連疾患の線維化は、重度というだけではなく、「渦巻状」や「花筵状」などの形態学的特徴も有する。今後はM2マクロファージと形態学的な特徴との関連についても検討を行って行く予定である。さらに、網羅的解析として、IgG4-DS患者の唾液腺とIgG4非関連の唾液腺を用いてDNAマイクロアレイを行い、疾患特的分子の同定も進める予定である。

F．研究発表

1．論文発表

1) Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. J Autoimmun in press, 2013.
2) Moriyama M, Nakamura S. "IgG4-related disease" Umehara H, Stone J, et al: <Imaging> Salivary glands in Mikulicz's disease, p85-92, 2014, Springer
3) 前原隆、森山雅文、中村誠司「リウマチ科」第50巻第4号、宮坂 信之 編：ミクリッツ病／IgG4関連疾患の病態におけるIL-21の役割、482-491頁、科学評論社、2013
4) 森山雅文、中村誠司「リウマチ科」第50巻第6号、宮坂 信之 編：IgG4関連疾患の発症と病態形成におけるT細胞の関与、648-654頁、科学評論社、2013

2．学会発表

1) M Moriyama, S Furukawa, A Tanaka, T Maehara, JN Hayashida, K Ohyama, M Ohta, S Nakamura. IL-33 contributes to Th2 cytokine production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS). 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto, 2013.10.11
2) S Furukawa, M Moriyama, A Tanaka, T Maehara, H Tsuboi, JN Hayashida, K Ohyama, M Ohta, T Sumida, S Nakamura. Polarized M2 macrophages promote fibrosis of glandular tissue in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS). 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto, 2013.10.11
3) M Ohta, A Tanaka, M Moriyama, S Kawano, T Maehara, K Ohyama, S Furukawa, T Kiyoshima, M Shimizu, Y Arinobu, JN Hayashida, S Nakamura. A case of malignant lymphoma initially suspected IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS). 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto, 2013.10.11
4) T Maehara, M Moriyama, A Tanaka, JN Hayashida, S Furukawa, K Ohyama, M Ohta, S Nakamura. IL-21 contributes to germinal center formation and IgG4 production in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS). 12th International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto, 2013.10.11
5) M Shimizu, M Moriyama, K Okamura, T Kawazu, T Chikui, Y Ohyama, K Abe, S Nakamura, K Yoshiura. Imaging diagnosis for IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS). 12th International

Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto, 2013.10.11

6) S Nakamura, M Moriyama, et al. Helper T subsets involved in the pathogenesis of localized autoimmune damage in Sjögren's syndrome. 2th International Symposium on Sjögren's Syndrome. Kyoto, 2013.10.11

7) 中村誠司、森山雅文、他. IgG4 関連疾患の病態形成におけるT細胞サブセットの関与. 第 57 回 日本リウマチ学会総会・学術集会、京都、2013.4.20

8) 森山雅文、川野真太郎、古川祥子、田中昭彦、前原 隆、林田淳之將、大山恵子、太田美穂、中村誠司. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性. 第 22 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 大阪、2013.9.14

9) 古川祥子、森山雅文、田中昭彦、前原隆、坪井洋人、林田淳之將、大山恵子、太田美穂、住田孝之、中村誠司. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の病態形成における M2 マクロファージの関与. 第 22 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 大阪、2013.9.14

10) 山内昌樹、田中昭彦、森山雅文、川野真太郎、林田 淳之將、前原隆、古川祥子、太田美穂、中村誠司. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆる Mikulicz 病）が疑われた悪性リンパ腫の１例. 第 58 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 福岡、2013.10.12

11) 古川祥子、森山雅文、川野真太郎、田中昭彦、前原隆、林田淳之將、大山恵子、大山順子、森悦秀、中村誠司. Küttner 腫瘍と IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆる Mikulicz 病）. 第 58 回日本口腔外科学会総会・学術大会. 福岡、2013.10.12

12) 森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、中村誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞の関与　～最近のトピックス「発症と自然免疫」も含めて～. 第 34 回 福岡臨床免疫研究会、福岡、2014.2.8

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

接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

研究分担者　木梨達雄　関西医科大学附属生命医学研究所　教授
共同研究者　植田祥啓　関西医科大学附属生命医学研究所
富山　尚　関西医科大学第 3 内科
福原貴太郎　関西医科大学第 3 内科
安田鐘樹　関西医科大学泌尿器科
片貝智哉　関西医科大学附属生命医学研究所
近藤直幸　関西医科大学附属生命医学研究所

研究要旨：接着制御因子 RAPL, その会合分子 Mst1 は免疫細胞の接着・移動を制御分子を欠損したマウスは加齢とともに血清 IgG 値や自己抗体産生亢進など自己免疫症状やリンパ増殖性病態を呈する。我々はヒト IgG4 関連疾患における RAPL, Mst1 遺伝子のメチル化の関与を解析した。ヒト自己免疫性膵炎・IgG4 関連疾患者では膵外病変もつ患者群で、健常者および慢性関節リウマチ患者と比較してヒト MST1 遺伝子プロモーター領域にある CpG クラスターのメチル化が有意に亢進しており、MST1 の発現低下が IgG4 関連疾患の病態に関連していることが示唆された。

A．研究目的

接着制御分子RAPLおよびその会合分子Mst1は免疫細胞の接着や体内動態を制御しているが、これらの遺伝子欠損マウスは加齢とともに血清 IgG 値亢進、自己抗体陽性、膵臓、肺、肝臓、唾液腺などにリンパ球浸潤、おこり、自己免疫様症状を呈する。これらの病態はヒト難治性 IgG4 関連全身疾患との類似性をもつことから、その病因を探るとともに、IgG4 疾患における接着制御分子の異常の有無を明らかにする。RAPL, Mst1 ともにプロモーター領域は CpG に富み、腫瘍性疾患で DNA メチル化による発現低下が報告されている。IgG4 関連疾患において Mst1, RAPL 遺伝子の DNA メチル化と発現を検討する。

B．研究方法

IgG4 関連疾患における Mst1, RAPL 遺伝子の sodium bisulfite 法によるメチル化マッピングをを行う。IgG4 関連疾患と診断された自己免疫性膵炎患者(AIP, 20名)および疾患比較対象として慢性関節リウマチ患者(20名)、健常者(10 名)から informed consent を得たうえで採血し、末梢血 DNA を得た。DNA を bisulfite 処理後、RAPL(RASSF5C), MST1(STK4) 遺伝子のプロモーター領域の CpG クラスター領域(各 750bp, 986 bp)を PCR で増幅した。ベクターにクローニング後、各検体につき、最低 10 クローンをシーケンスし、メチル化された CpG サイトを検出した。

（倫理面への配慮）

患者検体を用いた DNA 解析は文書による説明、同意を得たうえで行う。解析データについては匿名化、連結可能匿名化を行い、個人情報として特定できないようにする。本解析は、関西医科大学医学倫理委員会の承認を得ている。

承認番号　関医倫第 0903 号　課題名「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」

主任研究者　岡崎和一　内科学第三講座・教授

分担研究者　木梨達雄

C．研究結果

IgG4 関連自己免疫性膵炎患者（20 名）の末梢血と健常人(10 名)を単離し、RAPL, MST1 遺伝子プロモータ領域の CpG メチル

化をbisulfite mappingのよって調べた。その結果、RAPLについては有意差はなかった。Mst1については膵外病変（唾液腺炎、後腹膜線維症、肺病変、縦隔リンパ節腫大など）を持つ患者で有意にメチル化が亢進していた。慢性関節リウマチ患者(20名)についてはRAPLおよびMst1のメチル化はやや高い傾向にあったが、有意な差は見られなかった。

D．考察

今回のメチル化解析からIgG4関連疾患として診断されたAIP患者で膵外病変をもつ者についてMst1のメチル化が有意に亢進していたことから、Mst1発現の低下と全身性疾患であるIgG4関連疾患との関連が示唆された。ヒトMst1遺伝子欠損では免疫不全と高免疫グロブリン値、自己抗体陽性と複雑な病態を示す。Mst1遺伝子欠損によるマウスモデルでは、同様なphenotypeを示すとともに胸腺細胞選択、制御性T細胞の抑制機能低下が明らかになった。エピジェネティックな要因によるMst1の発現の低下はIgG4関連疾患で指摘されている制御性T細胞の異常につながる可能性がある。今後、患者検体を用いた制御性T細胞の機能異常とMst1との関連を解析したい。

E．結論

IgG4関連疾患と診断され、膵外病変をもつ自己免疫性膵炎患者においてMst1プロモーター領域に存在するCpGクラスターが健常者および慢性関節リウマチ患者に比較して有意に増加していた。エピジェネティックな要因によるMst1発現低下とIgG4関連疾患の関連が示唆された。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Tomiyama T, Ueda Y, Katakai T, Kondo N, Okazaki K, Kinashi T. Antigen-specific suppression and immunological synapse formation by regulatory T cells require the mst1 kinase. *PLoS one.* 8(9):e73874. 2013
2. Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, Matsuoka M, 19.HTLV-1 bZIP Factore Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLos Pathog.* 9(9):e1003630. 2013
3. Katakai T, Habiro K, Kinashi T. Dendritic Cells Regulate High-Speed Interstitial T Cell Migration in the Lymph Node via LFA-1/ICAM-1. *J Immunol* 191(3):1188-99. 2013
4. Chung C, Kim T, Kim M, Kim M, Song H, Kim TS, Seo E, Lee SH, Kim H, Kim SK, Yoo G, Lee DH, Hwang DS, Kinashi T, Kim JM, Lim DS. Hippo –Foxa2 signaling pathway plays a role in peripheral lung maturation and surfactant homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100:19:7732-37.2013
5. 植田祥啓、木梨達雄 Mst1による胸腺細胞のインテグリン接着制御と選択機構 *医学のあゆみ* Vol.247,No6,565-566 2013

2. 学会発表

1. Kinashi T., Kondo N.,Single-Molecule Analysis of LFA-1/ICAM-1 Binding in Lymphocyte. Biophysical Society 58th Annual Meeting. the Moscone Center, San Francisco USA. 15th - 19th Feb, 2014.
2. Kondo N., Ueda Y., Katakai T., Kinashi T., Live-imaging analysis of LFA-1/ICAM-1 and roles of Mst1 in immunological synapse formation using primary T lymphocytes第42回日本免疫学会学術集会　幕張メッセ　2013年12月11日－13日
3. Ozawa M., Katakai T., Ueda Y., Lee S.I., Kinashi T., Crucial roles of Mst1for antigen recognition during T cell-APC interactions. 第42回日本免疫学会学術集会　幕張メッセ　2013年12月11日－13日
4. Kinashi T., Katakai T., Ueda Y., Kondo N., Regulation of Lymphocyte “Stop and Go” via LFA-1 and ICAM-1: Lymphocyte Trafficking Analysis using

Live Imaging Techniques
第51回日本生物物理学会年会　京都
国際会館　2013年10月29日

G．知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

IgG4関連疾患におけるFDG-PETの検討

研究分担者　　三嶋　理晃
京都大学大学院医学研究科・京都大学附属病院呼吸器内科　教授

研究要旨:IgG4関連疾患の病変部にはFDGの取り込みが高頻度で見られることが認識されつつある。本研究では、FDG-PETを施行したIgG4関連疾患症例を対象にFDGの取り込みを定量化し、血清マーカーなど臨床データとの関連や各臓器の治療反応性評価における有用性を検討した。その結果、IgG4関連疾患においてFDGの取り込みは疾患活動性を反映し、血中のsIL-2Rと有意に相関する事を示した。

A．研究目的

FDG-PETを施行したIgG4関連疾患において　①FDGの総取り込みと血液マーカーの相関　②　ステロイド治療によるFDGの総取り込みの変化について検討し、血液マーカーの疾患活動性評価における有用性、およびIgG4関連疾患の治療経過におけるFDG-PET取り込みの変化ついて明らかにする事を目的とする。

B．研究方法

京都大学医学部附属病院免疫・膠原病内科、および呼吸器内科にてIgG4関連疾患と診断され、2009年4月以降に当院でPET-CTを施行された18例を対象とした。FDG-PET画像をワークステーションに読み込み、IgG4関連疾患の病変が疑われる部位に関心領域を設定して、SUVmax（1ピクセルあたりの最大SUV)、SUVave（病変内の平均SUV)、Metabolic Tumor Volume（血液プールの値を域値として算出される病変の容積。MTVと略)、Total Lesion Glycolysis (MTV xSUVaveで算出される病変容積内のSUVの総和。TLGと略)の各々をPET指標として算出した。（注　SUV：Standardized Uptake Valueの略で、放射能濃度を投与量と体重で補正したものである。)

その他の臨床指標として、年齢、性別、罹患臓器、血清補体値、CRP、LDH、sIL-2R、KL-6、治療期間、治療内容について検討した。ステロイド治療後にもFDG-PETを施行された症例については、治療後のPET指標も算出した。Baseline TLGと血液マーカーの相関、各臓器の治療前後TLG変化率、TLG変化率と血液マーカー変化率の相関について評価を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は京都大学医の倫理委員会の承認を得て行った（承認番号E2015)。

C．研究結果

18例のうち男性が13例、女性が5例で、年齢は65　±13.8歳（mean　±　SD)であった。

Baselineの血液マーカーは、CRP: 0.73 ± 1.8mg/ dl (median: 0.15 mg/ dl)、LDH: 176.7 ± 29.7 U/ l (median: 168.5 U/ l)と、これらの上昇は軽度に留まった。一方、sIL2-Rは1226.8 ± 699.0 U/ ml (median: 1099U/ ml）と比較的高度の上昇を認めた。IgG4値は945.6 ± 703.4 mg/ dl (median: 736 mg/ dl)であった。

FDG-PETで検出された病変部位としては、肺門縦隔リンパ節(13例)、後腹膜(6例)、前立腺(5例)が比較的高頻度であった。他の画像検査で確認された病変のほとんどが検出されたが、軽度の肺病変2例と膵臓病変1例で取り込みを認めなかった。肺野に異常集積を認めた例は3例であり、

対応する CT 所見は単発結節と浸潤影であった。

FDG-PET から計算した Metabolic tumor volume (MTV) は 220.3 ± 270.7 ml (median: 144.1 ml)、Total lesion glycolysis (TLG) は 726.4 ± 1094.2 g (median: 450.1 g)であった。

TLG と各種血清マーカーとの相関をみた (Spearman' s rank correlation test)。CRP、LDH との間に有意な相関はみられなかった。一方、TLG と sIL-2R (rho = 0.627、p= 0.029)、IgG4 値(rho= 0.605、p= 0.012)との間には有意な相関を認めた。

FDG-PET の経時的な比較は 6 例で可能であった。うちステロイド治療導入前後で検査施行された例が 3 例、無治療でのフォローアップ検査例が 3 例であった。治療例では 3 例全例で TLG の低下が認められた。一方、無治療例では 2 例で TLG の上昇が認められ、1 例では低下が認められた。

D．考察

本研究の結果、FDG-PET は IgG4 関連疾患の罹患臓器検出において高い感度を有する事が確認された。TLG は血中 IgG4 と相関を認めない一方で、sIL-2R と相関を認めた。これまで IgG4 関連疾患における TLG の報告はなく、sIL-2R の検討も限られているが、これらの指標は IgG4 関連疾患の活動性の指標となりうると考えられた。

E．結論

IgG4 関連疾患において、FDG-PET の定量化指標は疾患活動性を評価する新しい指標である。血中 sIL-2R は、血中 IgG4 よりも活動性との関連が強い指標である。

F．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1．Handa T, Nakatsuka Y, Nakamoto Y, Yoshihuji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai K, Nobashi T, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M. Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in IgG4 related disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions, Honolulu, USA, 2014.2.16

2．Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4- related respiratory disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions, Honolulu, USA, 2014.2.17

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

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

IgG4 関連疾患における肝病変：自己免疫性肝炎例の解析

研究分担者　井戸章雄　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科健康科学専攻
人間環境学講座消化器疾患・生活習慣病学　教授

研究要旨：当科において経験した IgG4 関連疾患（IgG4-RD）11 例について検討した。また、当科において自己免疫性肝炎（AIH）と診断された 49 例について血清 IgG4 値等について retrospective に検討を行った。IgG4-RD 11 例中 2 例（18%）に肝病変（IgG4 陽性形質細胞）を認めたが、血清トランスアミラーゼ値はこれら 2 例においては比較的低値であった。自己免疫性肝炎 49 例中 3 例（6%）で血清 IgG4 高値（≥135 mg/dL）の症例を認めた。うち 1 例は肝組織所見でも IgG4-RD の診断基準をみたし、IgG4 関連自己免疫性肝炎であると考えられた。血液生化学検査値や治療導入後早期の治療反応性については IgG4 高値群と正常群の 2 群間において有意差は見られなかったが、血清 IgG4 高値の 3 例中 2 例においてステロイド減量中に自己免疫性肝炎の再燃がみられた。IgG4 陽性形質細胞の肝障害に寄与する影響など未だ不明な点が多く、治療反応性や長期経過におけるステロイドの適正量などについては更なる検討が必要と考えられた。

A．研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease: IgG4-RD）は本邦より提唱された疾患概念で 2011 年には IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 が発表された。（日内会誌 101(3)795-804, 2012)

その診断基準については

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、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF をこえる。

の項目があり、これらの診断項目の組み合わせにより確定診断群（1+2+3）、準確診群（1+3）、疑診群（1+2）と診断する。

以前より自己免疫性膵炎（AIP）例において多彩な病理組織所見を示す肝病変が存在することが知られており、また近年では自己免疫性肝炎（AIH）においても IgG4 高値例を認めることが報告されているが、IgG4 関連疾患における肝病変の詳細については未だ不明である。

今回、当科において経験した IgG4-RD 症例（11 例）を解析するとともに、自己免疫性肝炎 49 例における血清 IgG4 および肝組織における IgG4 陽性形質細胞について検討した。

B．研究方法

1. 当科において経験した IgG4-RD 11 例について年齢、性別、血清 IgG 値、血清 IgG4 値、罹患臓器数、膵病変の有無、胆管病変の有無について検討を行った。また、膵病変を有する症例における膵 EUS-FNA の正診率についても検討を行った。
2. 2007 年 4 月～2012 年 12 月にかけて、当科において経験した自己免疫性肝