

3) 他消化器領域における IgG4 関連疾患

コンセンサスのない肝（自己免疫性肝炎）、消化管病変（食道・胃・乳頭・大腸）について各臓器のワーキングチームリーダーを、上部消化管（食道、胃、十二指腸）：都立駒込病院 神澤先生、下部消化管（小腸、大腸）：慶応大 日比先生、肝：信州大 川先生が中心となって文献症例と参加施設症例の検討を行う。具体的には報告者への協力依頼、分科会参加協力施設症例の調査。

4) 高 IgG4 血症、IgG4+細胞浸潤を認める胆膵疾患

膵癌(含閉塞性膵炎)、胆管癌、PSC の一部の IgG4 陽性細胞浸潤を認める症例に関する調査を行う。

5) 慶応大学 洪 繁先生からの提案

(1) 長期経過観察法、長期治療法の確立（ステロイド治療のプロトコル、経過観察マーカーなど）

- ・ IgG4 関連疾患の経過観察マーカー（血液検査項目や画像検査）を明らかにし、長期治療法（維持療法の継続なのか、間欠治療なのか等）についても、エキスパートオピニオンを提案する。→ 維持療法については下瀬川班で前向き調査研究中

(2) 自己免疫性膵炎、胆管炎の長期予後（栄養状態、合併症、内外分泌機能など）

- ・ 5-10 年以上の長期経過を追っている症例

岡崎より維持療法については下瀬川班の前向き研究の結論を待つことが提案された。また、AIP と IgG4-SC の長期予後についても重要でエキスパート集団のデータも重要であるが、現在下瀬川班で AIP の全国調査をしており調査先の先生方への 2 重の負担を避ける意味でも、下瀬川班による AIP2 次調査の項目に 00I としての硬化性胆管炎を追加頂くことをお願いすることでどうかとなった。

厚生労働省科学研究費補助金『IgG4 関連疾患に関する調査研究』班

平成25年第1回胆膵分科会

2013年10月9日(水)

TKP 品川カンファレンスセンターANNEX カンファレンスルーム 3

出席者:岡崎和一(関西医科大学)、井戸章雄(鹿児島大学)、伊藤鉄英(九州大学)、上原 剛(信州大学)、大原弘隆(名古屋市立大学)、小口貴也(信州大学)、金井圭太(信州大学)、川 茂幸(信州大学)、窪田賢輔(横浜市立大学)、洪 繁(慶應義塾大学)、佐伯恵太(慶應義塾大学)、塩川雅広(京都大学)、塩見英之(神戸大学)、菅野 敦(東北大学)内藤 格(名古屋市立大学)、中沢貴宏(名古屋市立大学)、西野隆義(東京女子医大八千代医療センター)、能登原憲司(倉敷中央病院)、橋元真一(鹿児島大学)、浜野英明(信州大学)、平野賢二(東京大学)、福原貴太郎(関西医科大学)、船川慶太(鹿児島大学)、増田充弘(神戸大学)、宮部勝之(名古屋市立大学)、村木 崇(信州大学)、森山一郎(島根大学)、吉田 仁(昭和大学)、渡邊貴之(信州大学)、内田一茂(関西医科大学)

岡崎分科会長より今回のハワイでの国際シンポジウム開催の経緯と今後の厚生労働省の難病対策について説明。

第2回 IgG4 国際コンセンサスマーケティング(ハワイ)へ向けて

- 1)事務局より旅費援助の細則について説明
- 2)アメリカより届いたアンケートについての回答するため、診断、治療について意見聴取した。
- 3)IgG4-SC のコンセンサスを Mayo clinic の Dr Chari が今度のシンポジウムで作ろうとしていることより日本のスタンスについて確認した。

全員の合意はえられなかったが、Type1 SCについてはIgG4-SCに含めることを基本スタンスにすることとなった。欧米ではされていないであろう IDUS についてきちっと示すべきではないかと中沢先生より提案があった。

信州大学小口貴也先生より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について下記内容の研究発表があった。

自己免疫性膵炎と涙腺・唾液腺炎は代表的なIgG4関連疾患であり、両者の合併は活動性が高いと考えられ、臨床的特徴を検討した。対象は涙腺・唾液腺病変を合併しない自己免疫性膵炎 47例(A群)と合併60例(B群)である。血液検査ではA群と比較してB群で活動性マーカーIgG、IgG4、可溶性IL2受容体、 β 2ミクログロブリンが有意に高値であり、後腹膜線維症の合併も多く認められた。自己免疫性膵炎において涙腺・唾液腺病変の合併例は活動性が高い状態であると推察された。次に、涙腺・唾液腺病変合併に関連する遺伝子を検索する目的で genome-wide association study: GWAS を行った。自己免疫性膵炎例で涙腺・唾液腺病変非合併と合併の患者群間におい

て、アレル頻度に $p < 0.0001$ で有意差を示す SNPs から、KLF7, ABI3BP, SNCAIP, LOC101928923, COL12A1, MATN2, SH3GL2, FLJ45537, MPPED2, NTRK3 の遺伝子が検出され、追加確認試験により LOC101928923, MPPED2 遺伝子の関連性を確認した。

IgG4-SC のアンケート調査の結果と今後の課題

名古屋市立大学 中沢貴宏先生より発表があり、今後このような研究班が継続されるのであれば
①AIP を合併しない IgG4-SC の type②Type2b の特徴③肝生検所見と胆管像の関連④IgG4 高値の PSC の特徴⑤移植した PSC の IgG4 染色⑥PSC に合併した IBD の特徴⑦胆管病変のみの Type1 IgG4-SC⑧IgG4SC で肝硬変に至った症例について検討して日本発の研究成果を出していきたいとの提案があった。

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 関連疾患における調査研究

平成 24—25 年度 総合分担研究報告

IgG4 関連疾患における悪性疾患合併率の全国調査

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学 内科学第三講座 教授

共同研究者 内田一茂 関西医科大学 内科学第三講座 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患については日本発の疾患概念であるが、その予後については不明である。そこで今回我々は、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。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患については日本発の疾患概念であるが、その予後については不明である。そこで今回我々は、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うこととした。

B. 研究方法

IgG4 関連の全身性疾患（自己免疫性膵炎・IgG4 関連唾液腺炎・IgG4 関連眼疾患・IgG4 関連肺疾患・IgG4 関連腎臓病・IgG4 関連後腹膜線維症・IgG4 関連リンパ節腫大・その他の IgG4 関連疾患）の患者数について悪性疾患の合併患者数を調査した。対象施設は自己免疫性膵炎の全国調査に回答した 250 施設の呼吸器内科、耳鼻科、眼科、リウマチ・膠原病科、泌尿器科と千葉班班員の施設に受診中の患者数についてアンケートを送付した。

回答をいただいた施設に IgG4 関連疾患と悪性疾患の発症の時期について 2 次調査票を送った。

（倫理面への配慮）

患者数についての調査であり個人情報は一切含まれていない。

C. 研究結果

一次調査を送付した診療科は 1794 科のうち 542 診療科より返答があった。その内訳は下記のとおりである。

自己免疫性膵炎は 1008 例の患者の回答がありうち悪性疾患を合併したものは 127 例（12.6%）内訳は、舌癌 3 例・喉頭癌 2 例・甲状腺癌 5 例・肺癌 18 例・胃癌 26 例・十二指腸癌 1 例・肝臓癌 4 例・胆管癌 2 例・膵臓癌 12 例・大腸癌 18 例・腎臓癌 5 例・膀胱癌 8 例・前立腺癌 13 例・卵巣癌 1 例・脂肪肉腫 1 例・悪性黒色腫 1 例・白血病 2 例・悪性リンパ腫 2 例・詳細不明 3 例であった。IgG4 関連唾液腺炎は 470 症例のうち 27 例（5.7%）で舌癌 1 例・喉頭癌 1 例・唾液腺癌 1 例・MALT リンパ腫 1 例・悪性リンパ腫 3 例・乳癌 5 例・肺癌 1 例・胃癌 1 例・肝臓癌 1 例・大腸癌 6 例・前立腺癌 2 例・子宮癌 1 例・悪性中皮腫 2 例・悪性黒色腫 1 例であった。IgG4 関連肺疾患は 100 例中 11 例（11.0%）で肺癌 3 例・大腸癌 2 例・腎臓癌 1 例・卵巣癌 2 例・子宮癌 1 例・MALT リンパ腫 1 例であった。IgG4 関連腎臓病は 117 例中 20 例（17.1%）で肺癌 1 例・胃癌 9 例・大腸癌 5 例・腎臓癌 3 例・前立腺癌 1 例であった。IgG4 関連眼疾患は 317 例中 37 例（11.7%）で胃癌 2 例・膵臓癌 1 例・前立腺癌 1 例・乳癌 2 例・悪性リンパ腫 19 例・MALT リンパ腫 12 例であった。IgG4 関連リンパ節腫大は 49 例中 3 例（6.1%）で前立腺癌 1 例・悪性リンパ腫 2 例であった。IgG4 関連

	症例数	舌癌	喉頭癌	唾液腺癌	甲状腺癌	乳癌	肺癌	悪性上皮腫	食道癌	胃癌	十二指腸癌	肝臓癌	胆管癌	膵臓癌	大腸癌	腎臓癌	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	MALTリンパ腫	詳細不明	合計
自己免疫性肺炎	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%

後腹膜線維症は115例中12例(10.4%)で肺癌1例・大腸癌3例・膀胱癌2例・腎臓癌1例・前立腺癌3例・乳癌1例・悪性リンパ腫1例であった。その他のIgG4関連疾患は86例13例(14.0%)で肺癌2例・食道癌2例・胃癌2例・胆管癌1例・膵臓癌1例・大腸癌2例・膀胱癌1例・詳細不明1例であった。

(回答をいただいた施設)

手稲溪仁会病院, リュウマチ膠原病科・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・リュウマチ膠原病科・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(リュウマチ膠原病)・

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、癌研究会有明病院, 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・リュウマチ膠原病科、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, リュウマチ膠原病科・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・リュウマチ膠原病内科・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・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 廣島総合病院, 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、医療法人神甲会隈病院 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, 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

悪性疾患の発症時期について現在解析中である。

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. 健康危険情報 なし

G. 参考文献

- 1) Yoshida K, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8

H. 研究発表

論文発表(英文)

1. Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2011; 46(5):696-704.
2. Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of inducible costimulator- and interleukin 10-positive regulatory T cells in the development of igg4-related autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* 2011;40(7):1120-30.
3. 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.

4. 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.* 2013; 48(6):751-61
 5. Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology.* 2013;13(3):230-7
 6. 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
 7. 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
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. Koyabu M, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukata N, Kusuda T, Miyoshi H, Yoshida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Fukui T, Nishio A, Okazaki K. Possible Involvement of Foxp3(+) Regulatory T Cells in the Development of Immune-Mediated Pancreatitis in MRL/Mp Mice Treated with Polyinosinic:Polycytidylic Acid. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:367325. doi: 10.1155/2013/367325.
 13. Sumimoto K, Uchida K, Mitsuyama T, Fukui Y, Kusuda T, Miyoshi H, Tomiyama T, Fukata N, Koyabu M, Sakaguchi Y, Ikeura T, Shimatani M, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. A proposal of a diagnostic algorithm with validation of International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis in a Japanese cohort. *Pancreatology.* 2013;13(3):230-7
 14. 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(7):1247-51.
 15. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, Chung JB, Culver EL, Czako 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.* 2013;62(12):1771-6
 16. Okazaki K, Uchida K, Ikeura T, Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol.* 2013; 48(3):303-14
 17. 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.* 2013; 48(6):751-61
- (和文)
1. 岡崎 和一, 下瀬川 徹, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 内田 一茂, 大原 弘隆, 神澤 輝実, 川茂幸, 清水 京子, 多田 稔, 西野 博一, 西森 功, 廣岡 芳樹, 水野 伸匡, 山口 武人, 杉山 政則, 山口 幸二, 能登原 憲司, 諸星 利男, 入澤 篤志, 大原 弘隆, 洪 繁, 菅野

- 敦, 須田 耕一, 西野 隆義, 平野 賢二, 吉田 仁, 浜野 英明, 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011 膵臓 2012 ; 27 : 17-25
2. 岡崎 和一 IgG4関連疾患の診断基準の作成現状と問題点 Annual Review消化器2012 2012:235-241
 3. 岡崎 和一, 内田 一茂 自己免疫性膵炎とIgG4関連疾患 日本消化器病学会雑誌 2012 ; 109:875-887
 4. 岡崎 和一, 光山 俊行, 住本 貴美, 内田 一茂 自然免疫と自己免疫性膵炎 日本消化器病学会雑誌 2013 ; 110 : 780-787
 5. 岡崎 和一 膵臓 改訂自己免疫性膵炎臨床診断基準 狙いと活用 Annual Review消化器2013 : 222-228
 6. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 膵臓 2013 ; 28 印刷中
2. 学会発表
国際学会
1. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 2. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 3. Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
 4. Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
 5. Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
 6. K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02
 7. 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 2012/05/19
 8. 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. Increased peripheral CD19+CD24hiCD38hi regulatory B Cells may be involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. DDW2013 Orkando, Florida, 2013/5/19
 9. Kazuichi Okazaki. Autoimmune pancreatitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai, 2103/9
 10. Kazuichi Okazaki. IgG4 cholangitis Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai, 2103/9
 11. Kazuichi Okazaki. Autoimmune pancreatitis, diagnosis and differentiation Asian Pacific Digestive Week 2013 World Congress of Gastroenterology Shanghai, 2103/9
 12. Kazuichi Okazaki. Satellite Symposium : Clinical Validation of International Consensus Diagnostic Criteria & Algorithm for Autoimmune Pancreatitis IAP&KPBA2013 Seoul, 2013/9/6
- 国内学会
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_レ成分栄養剤 (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. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 内田 一茂, 住本 貴美, 岡崎 和一 シンポジウム 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訂診断基準 2011 の検証 自験例における自己免疫性膵炎の診断に関する検討第44回日本膵臓学会大会, 仙台 H25年7月26日
 16. 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一 1型自己免疫性膵炎患者における制御性 B 細胞の検討 第44回日本膵臓学会大会, 仙台 H25年7月26日
 17. 内田 一茂, 福井 由理, 岡崎 和一, IgG4 関連胆膵道疾患の診断と治療 1 型自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別診断における IgG4 陽性形質細胞に関する検討第55回日本消化器病学会大会, 東京 H25年10月
 18. 住本貴美, 内田一茂, 岡崎和一 International Session (IgG4-related disease and endoscopy)、 Importance of endoscopic retrograde pancreatography in diagnosis of segmental/focal type 1 autoimmune pancreatitis. 第55回日本消化器病学会大会, 東京 H25年10月
- H. 知的所有権の出願・取得状況
該当なし

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、さらに様々な病態を反映して血液中での発現レベルが変化することが知られている。平成 24 年度から 25 年度にかけて、自己免疫性膵炎の新規マーカーとなりうるマイクロ RNA 同定のために自己免疫性膵炎患者血清、膵 FNA 組織、健常者・慢性膵炎・膵癌患者血清の収集を行い、これらの検体におけるマイクロ RNA 発現プロファイルの網羅的解析と発現量の比較を行った。

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、臨床上は組織学的所見による診断が重要な位置を占める。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ているため、マイクロアレイやリアルタイム PCR による定量が可能である。血清中マイクロ RNA の多寡は様々な疾患の診断に有用であることが報告されており、我々は AIP における血清中マイクロ RNA に注目した。本研究は AIP の病態に関与するマイクロ RNA の同定や病勢判定のマーカーとなるマイクロ RNA の同定を行うことを目的とした。

B. 研究方法

血清中で検出しうるマイクロ RNAのうち、AIP で特異的に増加しているものは診断マーカーとしての有用性や病態への寄与が考えられる。このため、ステロイド治

療前の AIP 患者血清と膵癌患者血清・慢性膵炎患者血清・健常者血清についてマイクロ RNA 発現プロファイルを比較することとした。平成 24 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 例の健常者血清を収集し、平成 25 年度には 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

採取したすべての血清検体・膵 FNA 検体から、質的・量的にマイクロアレイによる解析が可能な RNA を抽出することが可能であった。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、慢性膵炎・膵癌・健常者血清と比較して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)。しかしながらこれらの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、AIPにおいては膵組織中でのマイクロRNA発現量と血清中での発現量が必ずしも相関しないことが明らかとなった。

図1 慢性膵炎患者との比較

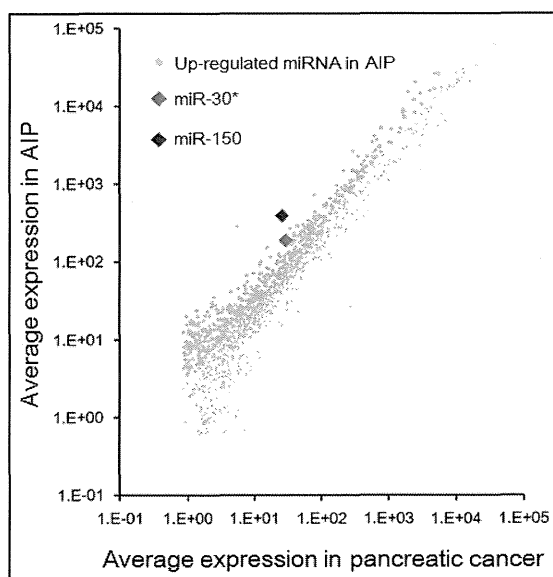


図2 膵癌患者との比較

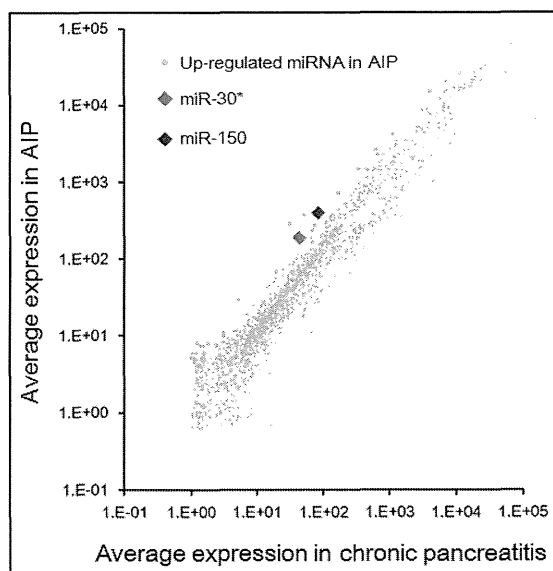
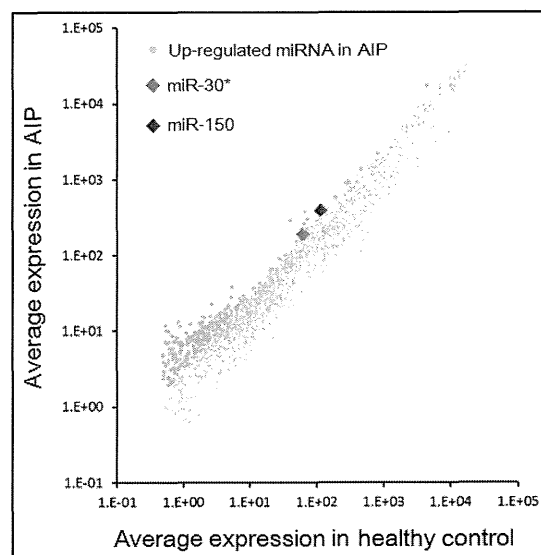


図3 健常者との比較



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。このような細胞機能への影響がAIPにみられる組織変化にも寄与している可能性が考えられ、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。AIPで有意に発現が上昇していたその他のマイクロRNAについては機能が明らかでないものも多く、解明が必要である。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、より多くの検体を用いて診断能のvalidationを行うこと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. 健康危険情報

なし

G. 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

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 関連後腹膜線維症と IgG4 関連消化管病変の検討

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨：H24 年度は、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 IgE 高値、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。H25 年度は、IgG4 関連消化管疾患に関して文献学的検討を行った。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、大腸の粘膜下腫瘍様病変などは、IgG4 関連消化管病変と考えられた。

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（東京都立駒込病院内科）

A. 研究目的

H24 年度は、IgG4 関連後腹膜線維症の臨床的特徴を検討した。H25 年度は、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

H24 年度は、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。

H25 年度は、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）

H24 年度は、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。H25 年度は、文献学

的検索であり、問題ない。

C. 研究結果

H24年度。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高値、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。

H25年度。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、主乳頭のみ存在する多数のIgG4陽性細胞の浸潤を有する腫瘍が、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

H24年度。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^{10,11)}。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¹²⁾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¹³⁻¹⁶⁾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、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。

H25年度。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

H24年度。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。

H25年度。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
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Scheel PJ, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis. The clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine* 88: 202-207, 2009.
- 14) 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.
- 15) Bommel EFH, Jansen I, Hendriks TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis. Prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine* 88: 193-201, 2009
- 16) 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.
- features of 10 patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Intern Med* 52:1545-1551, 2013
2. 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

H. 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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Chiba K, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Fujiwara T, Kuwata G, Egashira H, Koizumi K, Koizumi S, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Setoguchi K, Shinohara M. Clinical

IgG4 関連甲状腺炎に関する検討（平成 24 年度）
**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？**
**タイプ I 自己免疫性膵炎における涙腺・唾液腺合併に関連する遺伝子解析
（平成 25 年度）**

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 太田正穂 信州大学医学部法医学教室、
渡邊貴之、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
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

甲状腺病変が IgG4 関連疾患に包括されるか否かを検討した。IgG4 関連疾患 114 例中 22 例（19%）に甲状腺機能低下例を認めた。甲状腺機能低下例では、機能正常例と比較して活動性マーカーが有意に異常値であった。ステロイド治療後に 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。（平成 24 年度）

AIP に認められる下部胆管病変の発生機序が膵頭部腫大による圧排狭窄か下部胆管壁肥厚か、IgG4-SC に含めるべきか検討した。(1) AIP73 例中 81%に下部胆管狭窄を認めた。(2) 下部胆管狭窄 59 例で 90%に膵頭部腫大を認めた。(3) 下部胆管狭窄を有した 22 例で 95%に下部胆管壁肥厚を認めた。(4) 40 例中 14 例で IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた。(6) 4 例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たが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 IgG4SC に含まれるが、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存在していると考えられた。（平成 25 年度）

AIP で涙腺・唾液腺病変合併を誘発する遺伝的要因を検討するため、遺伝子タイピング(GWAS)を行った涙腺・唾液腺病変合併例群と非合併例群間から、アリル頻度が有意に異なる SNPs を抽出した。GWAS において $P < 0.0001$ 以下で有意な SNP を示す候補遺伝子は 10 種類検出され、*KLF7* 遺伝子、*LOC101928923* 遺伝子、*MPPED2* 遺伝子と涙腺・唾液腺合併症発症との関連性の有無を SNPs タイピングにより確認したところ、各遺伝子内 SNPs のアリル頻度は両群間で有意な相違を示した。（平成 25 年度）