

(倫理面への配慮)

各施設の担当医は連結可能匿名化処理を行なったうえで、調査票に記入し、対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理する。調査票には個人を特定できる情報は記載せず、プライバシーを保護する。

C. 研究結果

病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された症例に関して、収集された臨床情報を解析する。また、IgG4 関連消化管病変の診断基準を提唱したい。

D. 考察

IgG4 関連疾患は、我が国から発信された新しい疾患概念で、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変など認める原因不明の疾患である。病変は複数臓器の場合も、単一臓器病変の場合ある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大や肥厚による閉塞、圧迫症状や、細胞浸潤や線維化に伴う臓器機能低下などを起こすことがある。多くの例で血中 IgG4 値が上昇し、ステロイドが奏効する。診断には、各臓器の診断基準や IgG4 関連包括診断基準が用いられている。病変の罹患臓器は、膵臓、胆管、涙腺、唾液腺、肺、腎臓、後腹膜、リンパ節など全身の諸臓器にわたる。しかし、消化管病変に関しては、文献上数件の症例報告があるのみで、現状では IgG4 関連疾患の一つの entity としては認められていない。

IgG4 関連疾患の病理組織像としては、著明なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化および閉塞性静脈炎が挙げられる。IgG4 陽性形質細胞浸潤に関しては、IgG4 陽性形質細胞数が 10/HPF 以上と IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上が目安とされ、線維化は花筵状線維化(storiform fibrosis)が典型的とされている²⁾。しかし、浸潤する IgG4 陽性形質細胞の数は臓器により異なり、また涙腺やリンパ節では花筵状線維化や閉塞性静脈炎はみられないことが多い。

自己免疫性膵炎患者では胃や大腸粘膜

に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるが、線維化を生じて腫瘍を形成することは通常ない。一方、自己免疫性膵炎患者において多数の IgG4 陽性形質細胞から構成される胃や大腸ポリープの報告が数件なされている。また、多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化により食道や胃に著しい壁肥厚や狭窄を生じた例が IgG4 関連硬化性食道炎や IgG4 関連胃病変として報告されている。しかしこれらの報告は極少数であり、IgG4 関連消化管病変が本当に存在するのかわかっていない。

本研究では、IgG4 関連消化管病変が IgG4 関連疾患の一つの entity として認められるかを明らかにするために、IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班の施設等より IgG4 に関連する消化管病変と思われる症例を集積し、それらの病理組織像および臨床像について検討する。本研究は、既存のデータやサンプルのみを用いる観察研究である。

さらに IgG4 関連消化管病変が存在するのであれば、その診断基準も提唱したい。

E. 結論

IgG4 関連消化管病変の実態調査を実施し、その診断基準を提唱する。

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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

表 1

*事務局で記載 *症例番号()

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班

**IgG4 関連消化管病変の実態調査
臨床調査票**

施設名：

記載者：

貴施設での通し番号：

出生年：昭和・平成 年

性別：

診断時年齢： 歳

罹患臓器：

臓器形態：ポリープ、腫瘤、壁肥厚、狭窄、その他 ()

血液検査 (消化管病変診断時)

赤血球数： $\times 10^4/\mu\text{L}$

末梢白血球数： $/\mu\text{L}$

好酸球： $\%$ 、($/\mu\text{L}$)

血中総蛋白： g/dL

T-bil： mg/dL

AST： U/L

ALT： U/L

ALP： U/L

Creatinine： mg/dL

BUN： mg/dL

Amylase： mg/dL

p-amylase： mg/dL

IgG： mg/dL

IgG4： mg/dL

IgE： IU/mL

抗核抗体：陽性 (x 倍) 陰性

リウマチ因子：陽性 (x 倍) 陰性

既往歴

:

症状

腹痛 あり なし 不明

背部痛 あり なし 不明

黄疸 あり なし 不明

体重減少 あり なし 不明

発熱 あり なし 不明

下痢 あり なし 不明

その他 ()

現病歴

:

画像所見 (CT、MRI など)

:

内視鏡所見

:

合併する他の IgG4 関連疾患 (診断した診断基準およびその疾患の病理組織学的所見
に関して)

:

明らかな糖尿病の合併 有り 無し

術前診断と診断に至った経過

:

施行した治療

切除 : 外科手術 (術式:)

内視鏡的切除 (術式:)

その他 ()

摘出標本肉眼所見（部位、性状、大きさなど）

：

病理組織所見

- 多数のリンパ球・形質細胞浸潤
- 線維化
- 閉塞性静脈炎
- 浸潤 IgG4 陽性形質細胞数 （ 個/強拡大）
- IgG4/IgG 陽性細胞 （ %）
- その他の所見（

その後の経過（ステロイド治療、再燃など）

最終診断

：

本例が既に論文にされている症例でしたら、その論文の情報を記載ください。

：

ご協力ありがとうございました。

厚生労働省難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班
班長：千葉 勉
（京都大学医学研究科消化器内科）

本調査全般についての問い合わせ先：
神澤 輝実

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3-18-22

東京都立駒込病院内科

Tel : 03-3823-2101; Fax: 03-3824-1552

e-mail: kamisawa@cick.jp

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

自己免疫性膵炎の長期経過と膵機能障害に関する研究

研究分担者 川茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授
研究協力者 浅野順平、小口貴也、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 大学院生
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教
村木崇 信州大学医学部消化器内科 助教
浜野英明 信州大学医学部附属病院医療情報部 准教授
新倉則和 信州大学医学部附属病院内視鏡センター 准教授

研究要旨：我々は自己免疫性膵炎(AIP)の長期経過で、約 20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたすことを明らかにした。本研究では著明な膵石灰化画像を呈する AIP 例で、長期経過で実際に膵機能低下、特に外分泌機能低下が生じているかを検討した。対象は 3 年以上経過観察が可能であった Type1 AIP 92 例で、膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度(FEC)と PFD (BT-PABA) 試験で評価した。その結果、92 名の内 17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たす高度な石灰化、severe calcification (SC) を呈していた。FEC は Control に比較して、AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した。FEC <200 μ g/g の外分泌不全症例の割合は、AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった。BT-PABA 試験では各群間に有意差は認めなかった。以上の結果より、AIP は長期経過で膵石の有無にかかわらず外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) は本邦より提唱された疾患概念で、病理組織学的にリンパ球・形質細胞浸潤を伴った線維化 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を特徴とし、病態形成には自己免疫学的機序の関与が疑われている。膵腫大や血清 IgG4 の上昇、ステロイド治療が奏功するといった特徴を有し、2011 年に自己免疫性膵炎臨床診断基準、2013 年には自己免疫性膵炎診療ガイドラインが日本膵臓学会より発表されたことにより、近年疾

患概念が一般臨床医に広く浸透し、患者数は増加傾向にある。¹⁻³⁾ これまで AIP は、上記の画像所見、組織所見、ステロイド反応性より急性期の病態であると考えられてきた。しかし長期経過において、通常の慢性膵炎 (CP) と同様に膵石灰化を呈する症例が存在することが明らかとなってきた。^{4,5)}

我々は AIP の長期経過で膵石灰化が 37%の高頻度に認められ、再燃と密接に関連すること、診断時の膵頭部腫大、膵頭部の Wirsung 管と Santorini 管両方の狭細所

見が膵石形成と有意に関連していることを明らかにしてきた。⁶⁾ また約 20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたし、膵頭部腫大と体部主膵管非狭細化が有意に関連していることを明らかにした。⁷⁾ これらの事実は、AIP は長期経過で膵管系の後遺的狭窄病変により膵液うっ滞をきたし、高度な膵石灰化をきたしうる病態であることを示している。従って、われわれの検討からは AIP は長期経過で、CP の画像所見を呈する病態に移行しうると考えられる。⁸⁾

アルコール性慢性膵炎など通常の CP では、膵石灰化、膵管不整拡張、膵萎縮など特徴的な画像所見を呈する症例では膵内外分泌機能の高度の低下を認める。従って画像上高度な石灰化を呈し CP の診断基準を満たす AIP 例では、高度な膵機能低下が生じていると予想されるが、十分に検討されていない。

AIP ではステロイド治療により膵内外分泌機能が改善する場合、悪化する場合がありますとの報告があるが、ステロイド治療後の比較的短期間の評価であり、数年にわたる長期経過で膵機能低下を来す CP へ移行するかどうか明らかにされていない。本研究の目的は上記の疑問点を明らかにすることであり、長期経過で CP の膵石灰化画像を呈する AIP 例で実際に膵機能低下、特に外分泌機能低下が生じているか、長期経過で高度な膵機能低下を伴う慢性膵炎に移行するか、を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は 1992 年～2014 年 8 月の間に、3 年以上経過観察が可能であった Type1 AIP 92 例（観察期間中央値 112 月、範囲 42～262 ヶ月）。男性は 71 名、女性は 22 名（年齢中央値 76 歳、範囲 57～90 歳）である。膵石灰化などの画像所見は腹部 CT 所見で判定した。AIP 92 例を、慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たす高度な石灰化を有する AIP with severe calcification (SC) 群と、それ以外の AIP without SC 群の 2 群に分け、CP 群と正常コントロール群を対照として膵外分泌機能を評価した。

膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ

濃度 (FEC) と PFD (BT-PABA) 試験を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会で承認を得た (受付番号: 1973)。

C. 研究結果

3 年以上当院へ通院している AIP 患者 92 名の内、17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たしていた。膵管内結石を示す者は 9 名、膵内にびまん性に膵石灰化を示す者は 16 名であった。この群を AIP with severe calcification (SC) 群とし、それ以外の 75 名を AIP without SC 群とした。アルコール多飲などが原因である通常の CP 群を含めた各群間の臨床的背景の比較では、観察期間は AIP with SC 群は AIP without SC に比較して有意に長かった。AIP 群は CP 群に比べ有意に高齢であり、CP 群では有意に男性が多かった。AIP with SC 群で AIP without SC 群に比べ PSL 投与期間が有意に長かった (表 1)。直近の各種 AIP 活動性マーカー (IgG、IgG4、C3、C4、sIL-2r、CIC) の値からは、AIP with SC は AIP without SC と比較して活動性が低い傾向を認めたが、有意差は認めなかった (表 2)。

表 1. 臨床的背景

	AIP without SC (n=75)	AIP with SC (n=17)	CP (n=45)	p value
	Median (range)			
観察期間 (月)	78 (36-301)	148 (42-211)*	105 (6-402)	*p < 0.05 vs. AIP without SC
年齢	74 (55-90)*	74 (60-88)*	63 (39-81)	*p < 0.05 vs. CP
性 (男/女)	57/18	14/3	42/3*	*p < 0.05 vs. AIP without SC
アルコール歴 (+/-)	35/40	8/9		NS
PSL 使用 (+/-)	61/14	13/4		NS
PSL 投与期間 (月)	80 (2-1375)	157 (38-209)		p < 0.05
再燃 (+/-)	23/52	7/10		NS

表 2. 最終受診時血液検査所見

	AIP without SC	AIP with SC	p value
	Median (range)		
IgG	1458 (315-3240) (n=45)	1276 (683-1894) (n=12)	NS
IgG4	228 (3-1330) (n=48)	163 (42-632) (n=12)	NS
C3	98 (59-178) (n=45)	99.5 (72-132) (n=12)	NS
C4	22.1 (11.2-40.3) (n=45)	23.6 (16.9-30.5) (n=12)	NS
sIL-2r	455 (129-1625) (n=45)	376 (171-909) (n=11)	NS
CIC	3.2 (2.0-9.9) (n=36)	2.2 (2.0-5.9) (n=11)	NS

便中エラスターゼ濃度は Control に比較して AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した(図 1)。FEC が 200 μ g/g 以下の外分泌不全症例の割合は AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった(図 1、表 3)。

BT-PABA 試験では AIP with SC や CP は AIP without SC に比較して低値の傾向を示したが、各群間に有意差は認めなかった(図 2)。

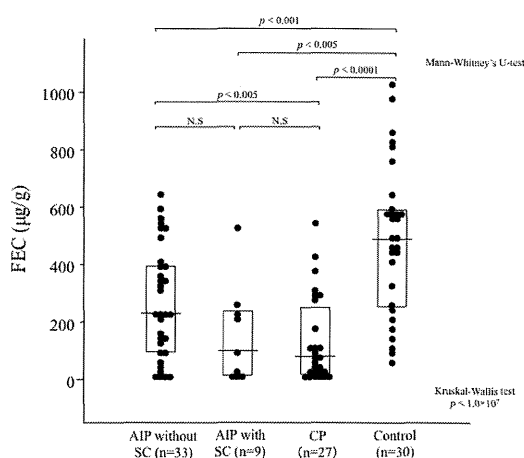


図1. 各群の便中エラスターゼ濃度

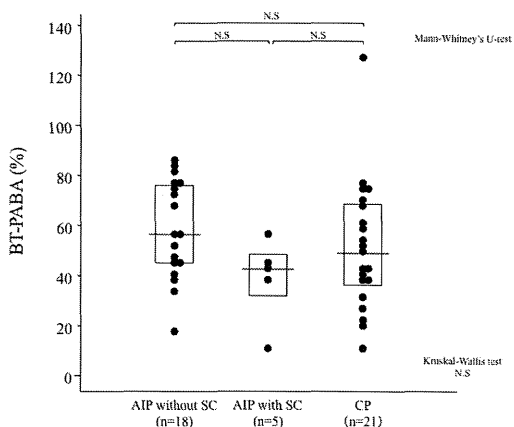


図2. 各群のBT-PABA値。AIP with SCやCPは低い傾向はあったが、有意差なし。

表3. 膵外分泌機能の比較

	AIP without SC	AIP with SC	CP	Control
	Median (range)			
FEC (μ g/g)	229.9 (7.7-642.1) (n=33)	99.0 (5.1-520.3) (n=9)	80.2 (3.6-542.5)* (n=27)	488.2 (66.0-1031.7)* (n=30)
FEC < 200 μ g/g (%)	13/33 (39%)	5/9 (56%)	20/27 (74%)*	5/30 (17%)*

* $p < 0.01$ vs. AIP without SC

* $p < 0.005$ vs. AIP without SC, AIP with SC, CP

D. 考察

本邦の慢性膵炎診断基準 2009 の画像所見を満たす 高度な膵石灰化を呈した AIP with severe calcification (SC) は 17 名 (18%) であったが、AIP with SC はこれ以外の AIP without SC 群と比較して観察期間が有意に長く、膵石灰化形成には長期の時間が必要と考えられた。またステロイド治療の期間も有意に長く認められ、活動性の高い時期が長期に持続していたことが推察され、このことも膵石灰化形成に寄与していたのではないかと考えられる。通常の CP との比較では、AIP に共通する特徴として、より高齢であったが、男性比率は CP 群より少なく、これは CP 群でアルコール性が多いことに起因すると考えられた。

AIP with SC では、AIP without SC に比較して最終受診時の活動性マーカーの値から、活動性が低い傾向を認めたが、これは AIP with SC ではより経過が長いことより、膵実質が障害により Burn out しているためではないかと考えられる。また、前述の如く、ステロイドの使用期間が長かったので活動性の高い期間は長期に持続していたのではないかと推測される。

長期経過の外分泌機能便中エラスターゼで評価したが、AIP 群は膵石の有無にかかわらず健常コントロールと比較して有意に低下していた。しかし、AIP without SC 群は CP 群と比較して有意に高値であり、AIP with SC 群は CP 群、AIP without SC 群と有意差を認めなかったことより、AIP with SC 群群の外分泌低下の程度は、AIP without SC 群と CP 群の中間に位置し、軽度～中等度と考えられた。

AIP の外分泌機能はステロイド治療後に改善すると報告されているが、長期経過を調べた報告は少ない。便中エラスターゼを用いた外分泌機能の検討は、慢性膵炎の高度機能低下例の評価に有用とされ、慢性

膵炎石灰化例では<200 μ g/g の機能低下を76.5%に認めると報告され、⁹⁾ 本研究の74%とほぼ同等であった。ステロイド治療前後の検討では、Frulloni らはステロイド治療前に21例中17例が<200 μ g/gであったが、ステロイド後には<200 μ g/g の症例は9例に減少し、改善したと報告した。¹⁰⁾ 長期経過については、Maire らはtype 1 AIP 28例を中央値41ヶ月(範囲5-130ヶ月)経過観察し、<200 μ g/g の外分泌機能不全を10例(36%)で認めた。¹¹⁾ 本研究では、便中エラスターゼを測定したAIP 42例中18例(42%)が<200 μ g/g の外分泌機能低下であり、経過観察期間が長いことを考慮すれば、ほぼ同様の結果と考えられる。さらに、AIP with SC 56%、AIP without SC 39%であり、AIPは石灰化が進行することにより機能障害がさらに進行していた。

一方、BT-PABA test で評価した今回の膵外分泌機能では、各群間で有意差を認めず、評価方法としてBT-PABA test はいくつかの問題点をかかえ、詳細な検討には適さないと考えられる。しかし、Uchida らはステロイド治療6か月後に21例中10例でBT-PABA試験が改善し、その後経過を追えた10例では4例で改善、6例で機能低下が進行したと報告している。さらに、3年間の経過を追えた6例中4例は経過で機能低下が進行していた。¹²⁾ 従って、AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石形成により、より高度な障害をきたすと考えられた。

E. 結論

AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi H. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344: 732-8.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002; 359: 1403-4.
- 3) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K, *Pancreatitis in The autoimmune diseases*, Rose N and MacKay I, Editors. 2006, Academic Press: St Louis.
- 4) Takayama M, Hamano H, Ochi Y. et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 932-7.
- 5) Kawa S, Hamano H, Ozaki Y. et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: S18-22.
- 6) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 553-60.
- 7) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *International Journal of Rheumatology*. 2013; 2013: 8.
- 8) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 21;9:77.(online journal)
- 9) Naruse S, Ishiguro H, Ko S, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41:901-908
- 10) Frulloni L, Scattoni C, Katsotourchi AM et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatolgy* 2010;10:129-133
- 11) Maire F, Le Baleur Y, Rebours V. et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:151-156
- 12) Uchida K, Yazumi S, Nishio A. et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:726-732

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:567-88.
3. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):765-84.
4. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:961-70.
5. Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:67-74.
6. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:51-7.
7. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 21;9(1):77.(on line journal)
8. Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas.* 2014;43:1123.
9. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study

Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]

10. Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. *Intern Med.* 2014;53:753-7.
11. 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸 : PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男 (監)、椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之 (編)、Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
12. 川 茂幸: IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014

2. 学会発表

1. Kawa S, IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline. 45th Annual Meeting for Japan Pancreas Society, 2014 July 11th Kokura.
2. Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa

S. Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up. 45th Anniversary Meeting for JPA and APA, 2014 Nov.5-8th Hawaii

3. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10 : AIP-概念、診断、治療の update-、第 100 会日本消化器病学会総会、(東京)、2014.4.24
4. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14 : 慢性膵炎とその進展予防、第 56 回日本消化器病学会大会、(神戸)、2014.10.25

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針に関する研究

研究分担者 中村 誠司 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 教授
研究協力者 森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 助教

研究要旨： IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は近年の関心の高まりと認知度の向上により、IgG4-RD と診断される症例数も年々増加しているが、それと同時に鑑別診断の重要性が指摘されている。特に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) では、悪性リンパ腫などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4-DS 患者における唾液腺生検 (口唇腺生検および顎下腺部分生検) の有用性について検討を行った。その結果、腫脹部位である顎下腺生検の感度・特異度はいずれも 100%であったのに対し、口唇腺生検の感度は 60%程度と低かった。これらの結果から、IgG4-DS の診断には腫脹部位である部位からの生検が推奨される。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は近年の関心の高まりと認知度の向上により、IgG4-RD と診断される症例数も年々増加しているが、それと同時に鑑別診断の重要性が指摘されている。その背景には、血清 IgG4 値の上昇や罹患臓器での IgG4 陽性形質細胞を最重要視してしまい、その他の臨床所見や病理組織学的特徴を軽視することが考えられる。その背景には、血清 IgG4 値の上昇や罹患臓器での IgG4 陽性形質細胞を最重要視してしまい、その他の臨床所見や病理組織学的特徴を軽視することが考えられる。特に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) の診断基準では、病理検査を施行しなくても確定診断が可能であり、悪性リンパ腫やシェーグレン症候群などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4-DS 患者における唾液腺生検 (顎下腺部分生検および口唇腺生検) の有用性について検討を行った。

B. 研究方法

高 IgG4 血症と両側顎下腺腫脹を認め、当科にて口唇腺および顎下腺部分生検を施行した患者 14 例を対象とした (最終診断: IgG4-DS 13 例、悪性リンパ腫 1 例)。顎下腺部分生検は、下顎下縁より 2 横指下方の顎下部に 4 cm 程度の横切開を加え、広頸筋を切離した後、顎下腺の後下方を 1

cm 大の紡錘形に切除している。切除後は顎下腺被膜を吸収糸にて縫合し、皮膚を閉創している。これらの症例の口唇腺および顎下腺部分生検における感度・特異度について比較検討を行った。また、顎下腺部分生検の合併症および術前後の唾液量の変化について検索を行った。

(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

感度・特異度・正診率はそれぞれ顎下腺部分生検が 100%、100%、100%で、口唇腺生検が 69.2%、100%、71.4%であった。口唇腺生検で陽性となった症例でも、採取した口唇腺すべてが陽性ではなく、69.8% (59 個中 40 個) が陽性であり、他の口唇腺では IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、診断基準 (IgG4+/IgG+比が 0.5 以上) を満たさない軽度なものか、もしくは全く認めなかった。また、口唇腺生検で陰性となった症例の中で SS と診断されたものはなかった。顎下腺部分生検後の顔面神経麻痺や唾腫、唾液分泌量の減少は全例認めなかった。

D. 考察

これらの結果より、顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して、感度・正診率とも高く、術後の合併症や唾液分泌量の低下を認めなかったことから、IgG4-DS の診断に有用であり、生検の手技としても適当であることが示唆された。一方、口唇腺生検は口唇腺自体が腫脹しているかどうか臨床的に判断しにくく、口唇腺が病変（腫脹）部位とは限らないために感度が低いことから、IgG4-DS の診断には顎下腺などの明らかな腫脹部位からの組織生検が必要であると考えられる。

E. 結論

今回の研究は唾液腺病変を有した IgG4-RD 患者のみでの検討だが、自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など罹患臓器が深部である場合、病理検査が困難であり確定診断に難渋することが多い。そこで今後は侵襲が極めて低い口唇腺生検で唾液腺病変を認めない IgG4-RD 患者での診断における有用性を検討するとともに、唾液を用いた経時的な評価（病態進展の評価）についても検索を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 1. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka I M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, **Nakamura S**. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156:9-18, 2014.
 2. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka I M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, **Nakamura S**, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 66(10):2892-9, 2014.
 3. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida

JN, Ohta M, **Nakamura S**. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Int J Oral Maxillofac Surg 43(10):1276-81, 2014. **IF: 1.280**

4. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohya Y, Ohta M, Imabayashi Y, **Nakamura S**. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Oral Dis 2014, in press.
 5. 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 51:81-88, 2014
2. 学会発表
 1. 第 55 回 日本神経学会学術大会シンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞および自然免疫細胞の関与」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田 美穂、**中村 誠司** 福岡、2014. 5. 21
 2. 第 24 回 日本口腔内科学会・第 27 回 日本口腔診断学会 合同学術大会シンポジウム「IgG4 関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、**中村 誠司** 福岡、2014. 9. 20

G. 知的財産権の出願・登録状況

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 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準

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：①IgG4 関連疾患の呼吸器病変（IgG4 関連呼吸器疾患）の後方視調査の結果をもとに診断基準を作成し、診断を、診断確実例（definite）・診断ほぼ確実例（probable）・臨床診断例（clinical）・病理診断例（histological）の4つに分類した。②IgG4 関連疾患の病勢評価における FDG-PET と血清マーカーの有用性について検討を行った。

A. 研究目的

①IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断基準を作成すること。②IgG4 関連疾患の診断や病勢評価の上で有用な臨床マーカーを見出すこと。

B. 研究方法

①厚労班に所属する施設および研究協力施設において、IgG4 関連疾患の呼吸器病変症例の後方視調査を行った。その調査結果を厚労班呼吸器分科会において検討の後、診断基準案を作成した。②京都大学で FDG-PET を施行した IgG4 関連疾患において、1. FDG の総取り込み（total legion glycolysis; TLG）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た。

（倫理面への配慮）

① 富山大学、京都大学、および参加施設の倫理委員会承認を経て行った。②京都大学の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

①IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、診断を、診断確実例（definite）・診断ほぼ確実例（probable）・臨床診断例（clinical）・病理診断例（histological）の4つに分類した（論文2）。診断の疑陽性を減らすためには、組織診断基準4項目

のうち、他臓器で診断がついている場合には2項目、そうでない場合は3項目以上満たす必要があると結論した。鑑別を要する疾患を列挙し、IgG4 関連呼吸器疾患を疑う参考所見として低補体血症を付記した。②PET は罹患臓器に高頻度に取り込みが見られた。TLG と血清 IgG4 に有意相関はなく、TLG と sIL-2R ($\rho = 0.627$, $p = 0.029$) に有意相関を認めた。ステロイド治療例では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

IgG4 関連呼吸器疾患の診断においては他疾患の鑑別が重要であるが、新しく作成した診断基準は他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

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。FDG-PET の指標である TLG や血中 sIL-2R 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 関連呼吸器疾患の診断基準を作成した。FDG-PET の指標 TLG や血中 sIL-2R は疾患の病勢を反映する指標である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. Mod Rheumatol. 2014 in press.
2. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三嶋理晃: IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 日本呼吸器学会雑誌. 2014 in press (短報)

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし

**IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) における血清
Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) の意義について**

研究分担者 井戸 章雄
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：マクロファージから分泌される Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) は C 型肝炎患者の肝繊維化に関与する。一方、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態にマクロファージが関与する可能性が報告されており、自己免疫性膵炎の病理組織でも花筵状繊維化が特徴的である。今回、IgG4-RD (自己免疫性膵炎) における血清 AIM の意義について検討した。当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 14 例とその他の膵疾患 (健常コントロール含む) 53 例について血清 AIM 濃度を測定したところ、健常コントロール群や慢性膵炎群と比較して IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 群において血清 AIM 値は高値であった。また、IgG4-RD のステロイド治療の前後で血清 AIM 値の改善がみられた。IgG4-RD における AIM の病的意義については、今後更なる検討が必要と考えられた。

共同研究者

宇都浩文 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学・准教授

上村修司 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学・講師

橋元慎一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学・助教

小田耕平 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

藤田俊浩 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学

A. 研究目的

アポトーシス抑制因子 AIM (Apoptosis inhibitor of Macrophage ; AIM) は、マクロファージから分泌される蛋白で、メタリック症候群の病態に深く関与する事が報告されている。われわれはマクロファージから分泌される AIM が C 型肝炎において、肝線維化進展に関与する事を報告した。

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態にはマクロファージが関与する可能性が報告されており、IgG4-RD において組織の線維化進展は重要な要素である。本研究では IgG4-RD と AIM との関連を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 14 例と膵疾患 43 例 (慢性膵炎 7 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN 6 例、膵癌 30 例) ならびに健常コントロール 10 例の血清 AIM 濃度を測定した。また、IgG4-RD においてステロイド治療前後の血清が評価可能であった 6 例については

血清 AIM 濃度の変化についても検討した。
(倫理面への配慮)

本研究は鹿児島大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。患者情報は匿名化し、同意文書を用い患者本人の同意を得たうえで血清を使用した。

C. 研究結果

(1) IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 14 例 (平均年齢 69.8 ± 7.9 歳、男性 10 例)、慢性膵炎 7 例 (平均年齢 57.0 ± 6.4 歳、男性 7 例)、IPMN 6 例 (平均年齢 68.3 ± 7.4 歳、男性 4 例)、膵癌 30 例 (平均年齢 69.5 ± 7.7 歳、男性 11 例)、健常コントロール 10 例 (平均年齢 64.2 ± 9.2 歳、男性 7 例) を対象とした。

(2) 血清 AIM 濃度は ELISA Kit を用いて測定した。血清 AIM 濃度は、IgG4-RD 1575.4 ± 700.9 ng/mL、慢性膵炎 1154.9 ± 414.8 ng/mL、IPMN 1343.2 ± 347.1 ng/mL、膵癌 1333.6 ± 807.9 ng/mL、健常コントロール 955.0 ± 447.3 ng/mL と、IgG4-RD では他膵疾患および健常コントロールと比較して血清 AIM 値が高値であった

(3) ステロイド治療前後において血清 AIM 濃度が評価可能であった 6 例において、血清 AIM 濃度は治療後で低値であった。

(治療前 AIM 1717.8 ± 767.0 ng/mL、治療後 AIM 1036.8 ± 387.9 ng/mL)

D. 考察

今回、IgG4-RD (自己免疫性膵炎) において、血清 AIM 濃度は他の膵疾患と比較して高値であった。AIM は肝疾患において、組織の線維化進展に関与している可能性が示唆されている。また、自己免疫性膵炎の病理組織でも花筵状繊維化が特徴的な所見であり、IgG4-RD においても組織の線維化は病態に関連する重要な因子である。IgG4-RD において血清 AIM が高値であった事や、治療に伴い血清 AIM 濃度の改善が得られたことから、IgG4-RD における炎症・繊維化進展に AIM が関与する可能性が考えられた。

E. 結論

IgG4-RD (自己免疫性膵炎) において他膵疾患と比較し、血清 AIM 値が高値であった。その病態に対する意義については、今後、症例を蓄積し更なる検討が必要と考えられた。

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長

研究要旨：IgG4 関連唾液腺炎（IgG4-SA）の組織学的診断基準を作成する上での問題を明らかにすべく、自験例（IgG4-SA 切除例 17 例、唾石症切除例 26 例、口唇腺生検 28 例）の組織学的検討を行った。IgG4-SA の切除検体での特徴は、高度の小葉内炎症とそれを取り巻く小葉間線維化で、花筵状線維化、被膜炎も高頻度に認められた。唾石症は導管およびその周囲の炎症が高度であった。口唇生検での IgG4-SA および Sjogren 症候群の診断はそれぞれ、10 例中 4 例（40%）、18 例中 7 例（39%）で可能で、前者の診断には免疫染色が必須であった。IgG4-SA のうち、線維化の強い消退傾向の病変や口唇生検に多い線維化の乏しい病変は、組織像のみでの診断が困難で、免疫染色が重要となる。今後は IgG4 免疫染色の評価基準の確立が必要と思われる。

A. 研究目的

IgG4 関連唾液腺炎（IgG4-related sialadenitis; IgG4-SA）の病理診断に際して、本邦では IgG4 関連疾患（IgG4-related disease; IgG4-RD）包括診断基準にある“1）リンパ球・形質細胞の浸潤と線維化、2）IgG4 陽性細胞>10/強拡大（high power field; HPF）かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 \geq 40%”や、Mikulicz 病診断基準にある“HPF 5 視野における IgG4/IgG 陽性細胞比 \geq 50%”が用いられる。一方、IgG4-RD の consensus document では、1）リンパ球・形質細胞の浸潤、2）花筵状線維化、3）閉塞性静脈炎といった組織学的特徴に加え、4）IgG4 陽性細胞>100/hpf かつ IgG4/IgG 陽性細胞比>40% に基づく診断が推奨されている。IgG4-RD の組織像は臓器により異なることも知られるが、IgG4-SA の組織学的特徴を考慮した診断基準はいまだ提唱されていない。

そこで、唾液腺の代表的炎症性疾患である IgG4-SA、唾石症、Sjogren 症候群の組織学的特徴を明らかにし、組織像に基づく IgG4-SA の診断基準作成の可能性を模索する目的で、自験例に基づく検討を行った。

B. 研究方法

1) 症例

当科で経験した IgG4-SA の切除検体 17

例と、2009 年以降に当科で診断を行った唾石症切除検体 26 例、口唇生検 28 例（臨床診断は IgG4-SA 10 例、Sjogren 症候群 18 例）を用いた。

2) 検討項目

切除検体については、花筵状線維化、閉塞性静脈炎、被膜炎、小葉内炎症細胞浸潤、リンパ濾胞形成、好中球浸潤、導管の炎症・拡張、炎症に伴う上皮の変化について、有無を検討した。生検検体については、診断能を検討した。

（倫理面への配慮）

この研究は倉敷中央病院病理診断科で、個人情報保護に配慮を払いながらすべて匿名で行われた。この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で、研究対象者に与える不利益、危険性は最小限であり、また被験者の権利を脅かす危険性も低い。倫理面の問題は無いと考える。

C. 研究結果

1) 切除材料における検討

高度の小葉内炎症が小葉間線維化により分葉化される像は、IgG4-SA の特徴的所見であった（図 1a）。さらに IgG4-SA では、

花筵状線維化 (76%), 被膜炎 (71%) が高頻度にみられた。唾石症の小葉内炎症はより軽度で、好中球浸潤 (35%), 導管周囲へのリンパ球・形質細胞浸潤 (62%), 導管周囲への好中球浸潤 (58%), 導管周囲の線維化 (92%), 導管拡張 (65%), 導管上皮の変性あるいは再生 (54%) が高頻度にみられた (図 1b)。リンパ濾胞は IgG4-SA でより多い傾向があったが、唾石症の約半数でも認められた。また、閉塞性静脈炎は IgG4-SA の 1 例に認められるのみであった。IgG4-SA の中で消退傾向の強い症例や線維化を伴わない部分は、組織像だけでの診断が困難であった。

2) 口唇生検による検討

IgG4-SA は 4 例 (40%) で診断可能であったが、小葉内への形質細胞浸潤がみられるのみで特徴的組織像を欠き、診断には IgG4 免疫染色が必須であった。

Sjogren 症候群の 7 例 (39%) では特徴的な導管破壊像があり、生検診断可能であった。それ以外の症例では小葉内へのリンパ球、形質細胞の浸潤がみられるのみで、IgG4-SA にみられる所見と大差なかった。

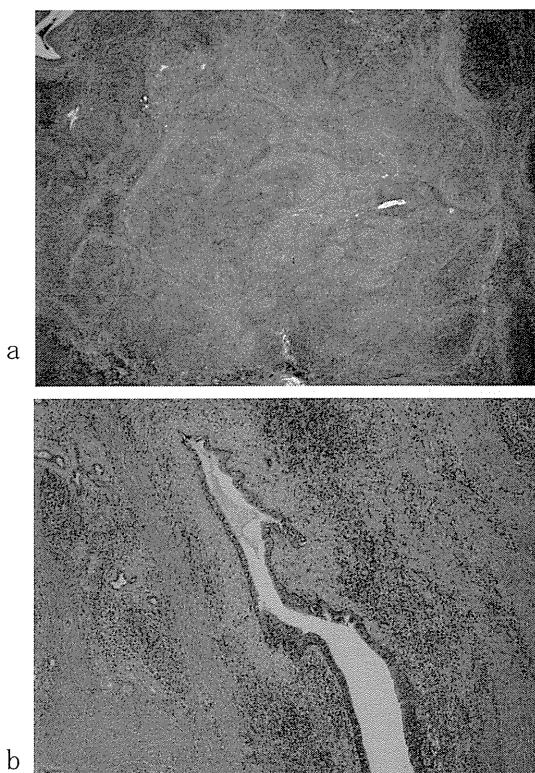


図 1. IgG4-SA の高度の小葉内炎症 (a) と唾石症の導管にみられる炎症 (b)。

D. 考察

従来、IgG4-SA の組織診断は IgG4 免疫染色に比重を置いて行われていたが、IgG4-SA には小葉内の高度のリンパ球、形質細胞浸潤と小葉間線維化の存在、導管中心性の炎症の欠如といった組織学的特徴があり、これ自体が診断的意義を有すると考えられる。なかでも花筵状線維化や被膜炎は IgG4-SA に特異的で、診断上重要な所見である。しかしながら、炎症が消退して線維化が強くなった症例や、口唇腺によくみられる線維化のない病変は診断が難しく、免疫染色の評価が重要となる。今後はこのような症例の集積、解析とともに、より特異性の高い IgG4 免疫染色の評価基準が必要になる。

E. 結論

IgG4-SA の組織像は特徴的で、組織像のみでの診断も可能である。しかしながら、口唇腺生検のように特徴的組織像を欠き、IgG4 免疫染色が必須となる場合もある。IgG4-SA の診断基準を作成する上で、特に IgG4 免疫染色の評価基準が重要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Notohara K. Pathology. Kamisawa T and Chung JB (ed): Autoimmune pancreatitis. Springer, pp23-30, 2014.
2. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K., Sumida T, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol. 156(1): 9-18, 2015.
3. Kawa S, Okazaki K, Notohara K., Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and

- The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]
4. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(9): 6379-85, 2014.
 5. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]
 6. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 16(4): R156, 2014.
 7. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 49(5): 765-84, 2014.
 8. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(6): 961-70, 2014.
 9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(4): 567-88, 2014.
 10. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F,

Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 49(4): 715-26, 2014.

11. 能登原憲司. AIP 膵病変の病理. 肝胆膵. 70(2): 221-226, 2015.

2. 学会発表

1. 能登原憲司, 實平悦子, 香田浩美, 原田美香, 小寺明美, 和田裕貴, 中村香織, 堀田真知子, 藤澤真義. 充実性髄様を呈するまれな膵腫瘍・炎症性腫瘤. 第 53 回日本臨床細胞学会秋季大会. 下関市. 2014 年 11 月.
2. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異. 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会. 新潟市. 2014 年 11 月.
3. 能登原憲司. 自己免疫性膵炎の病理 - 臨床・画像所見の理解のために -. 第 15 回臨床消化器病研究会. 東京. 2014 年 7 月.
4. 能登原憲司. 1 型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討. 第 51 回日本消化器免疫学会. 京都市. 2014 年 7 月.
5. 能登原憲司. igG4 関連疾患における病理診断の問題点. 第 103 回日本病理学会総会. 広島市. 2014 年 4 月.
6. 能登原憲司. 自己免疫性膵炎: 1 型と 2 型の鑑別. 第 103 回日本病理学会総会. 広島市. 2014 年 4 月.

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