

図 3. IgG4-RD responder index (IgG4-RD の臨床スコア)

**IgG4-RD responder index**

Date form completed:

Case number:

Scoring rules  
 Scoring refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days  
Scoring:  
 0 Normal or resolved  
 1 Improved  
 2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)  
 3 New / recurrence  
 4 Worsened despite treatment

Definitions  
 Organ/site score: The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system  
 Symptomatic: Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)  
 Urgent disease: Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)  
 (presence of urgent disease within an organ leads to doubling of that organ system score)  
 Damage: Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retropertoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score (0-4)
Serum IgG4 concentration		

Steroid dose at the time of assessment:  
 \_\_\_\_\_ mg/day prednisone equivalent

Cumulative steroid dose in the past 28 days:  
 \_\_\_\_\_ mg prednisone equivalent

Total activity score  
 Organ/sites (× 2 if urgent) + serum IgG4 score: \_\_\_\_\_

Total number of urgent organs: \_\_\_\_\_

Total number of damaged organs: \_\_\_\_\_

(参考文献 : Carruthers, Int J Rheum, 2012, doi:10.1155/2012/259408)

図 4. 症例エントリー方法の模式図

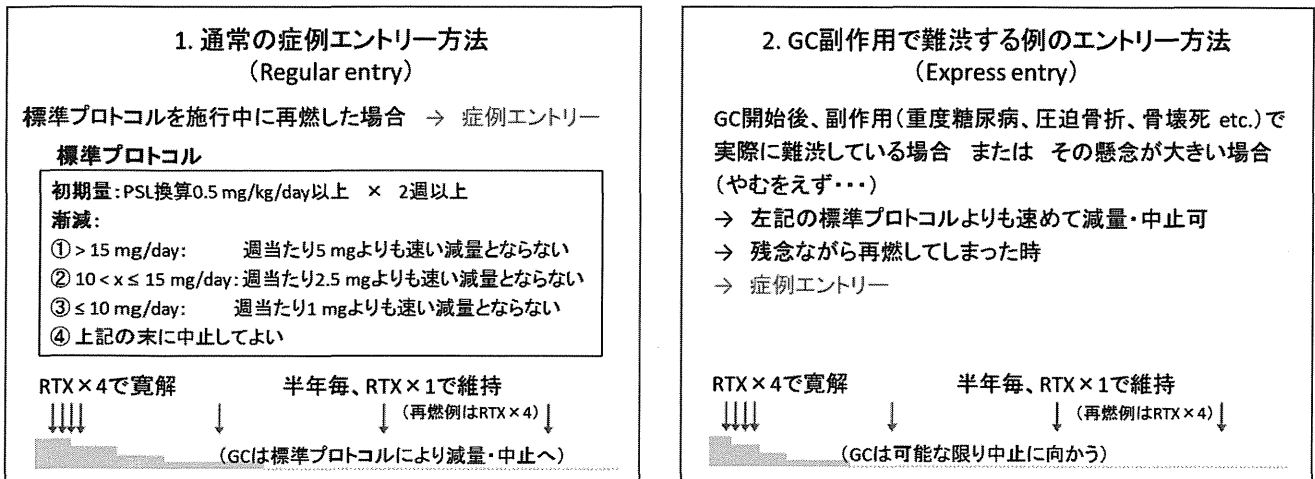
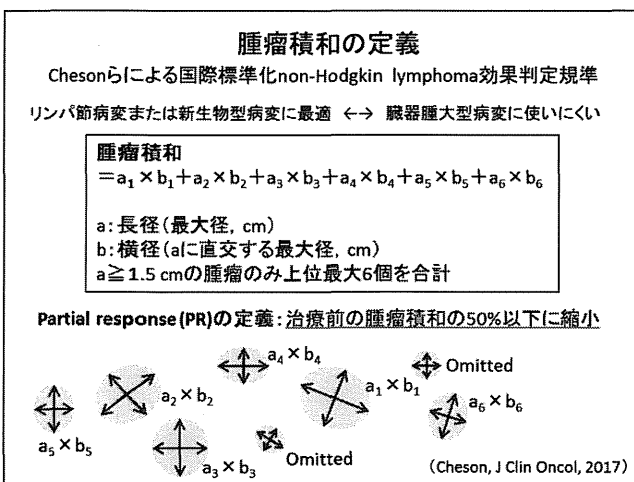


図 5. 腫瘍積和の定義



## Ⅲ. 分担研究報告

## 1 型自己免疫性膵炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨：1 型自己免疫性膵炎（AIP）の血清 IL-6 値と臨床データとの関連について検討した。血清 IL-6 値は、1 型 AIP 発症時の重症度を反映していたが、膵外病変の合併や再燃の予測因子とはならなかった。

### 研究協力者

池浦 司、柳川雅人、池旨真美、内田一茂  
（関西医科大学内科学第三講座）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患の膵病変である 1 型自己免疫性膵炎（AIP）の多くは、ステロイド治療が奏功し短期的な予後は良好と考えられている。これまで筆者の施設では、通常より過剰な炎症反応を示す 1 型 AIP 症例やステロイド抵抗性で再燃を繰り返す 1 型 AIP 症例に対し、IL-6 を測定したところ高値を示す症例を経験してきた。本研究では、炎症の主要なメディエーターである IL-6 が 1 型 AIP の臨床像を反映するバイオマーカーとなり得るかを検証した。

### B. 研究方法

ステロイド治療前に血清 IL-6 値を測定し得た 1 型 AIP 28 例を対象に、血清 IL-6 値と血液検査所見、画像所見、膵外病変の有無などの臨床データとの関連について検討した。

（倫理面への配慮）

研究は関西医科大学の倫理委員会にて審査されており、データには患者個人情報が含まれていない。

### C. 研究結果

対象となった 1 型 AIP 28 例のうち 7 例（25%）で血清 IL-6 値が 4pg/ml 以上の高 IL-6 血症を認めた。

血清 IL-6 値と血清 CRP 値の間には有意な

関連性を認めたが ( $r=0.767$ ,  $p<0.001$ )、血清 IL-6 値と血清 IgG4 値、血清 IL-6 値と膵外病変の総数には相関はなかった。

4pg/ml をカットオフ値とし、IL-6 高値群 7 例、IL-6 正常群 21 例に分けて、年齢、性別、血液検査所見、画像所見、膵外病変や再燃の有無について検討した。血清 IgG4 値は IL-6 高値群と IL-6 正常群の間に有意差を認めなかった (IL-6 高値群 706.7mg/dl vs. IL-6 正常群 441mg/dl,  $p=0.175$ )。IL-6 高値群の血清 CRP 値は IL-6 正常群に比べ有意に高く (IL-6 高値群 1.61mg/dl vs. IL-6 正常群 0.14 mg/dl,  $p=0.005$ )、アルブミン値においても IL-6 高値群で低値を示した (IL-6 高値群 2.8g/dl vs. IL-6 正常群 3.8g/dl,  $p=0.002$ )。膵外病変の合併に関しては、膵外胆管の硬化性胆管炎を IL-6 高値群で有意に認められた (IL-6 高値群 57.1% vs. IL-6 正常群 9.5%,  $p=0.008$ )。ステロイド投与後の再燃については両群間に有意差は認められなかった (IL-6 高値群 28.6% vs. IL-6 正常群 42.1%,  $p=0.529$ )。

年齢・性別で調整し多変量解析を行ったが、治療前の高 IL-6 血症は、膵外病変の合併と再燃の予測因子にはなり得なかった (膵外病変の合併 : Odds Ratio 2.8、95%CI 0.4-18.4,  $p$  value 0.278、再燃 : Odds Ratio 0.5、95%CI 0.1-43.6,  $p$  value 0.521)。

### D. 考察

IL-6 は炎症における主要なサイトカインであり、多中心性 Castleman 病、関節リウマチやその他の自己免疫性疾患などでその血清値が上昇することが知られているが、IgG4 関連疾患での報告は非常に少ない。Yamamoto ら (Rheumatology

2009;48:860-862) が IgG4 関連疾患 27 例のうち 5 例が高 IL-6 血症を呈し、これらの症例は多中心性 Castleman 病とオーバーラップしている可能性を提議している。

今回の IL-6 高値群と IL-6 正常群の比較において、IL-6 高値群では血清 CRP 値は有意に高く、また低アルブミン血症を呈することが多かった。このことから、血清 IL-6 値は 1 型 AIP の発症時における重症度を反映する可能性が示唆された。しかし、血清 IL-6 値が膵外病変や再燃からみた重症度を反映するかについてはさらなる検討が必要である。

#### E. 結論

血清 IL-6 値は、1 型 AIP 発症時の重症度(貧血、CRP 上昇、低アルブミン血症)を反映していたが、膵外病変の合併と再燃の予測因子にはならなかった。

1 型 AIP を含めた IgG4 関連疾患にみられる高 IL-6 血症の臨床的意義については、さらなる検証が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44; 1006-16.
- 2) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44; 1072-7
- 3) Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463; 968-74
- 4) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui

S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One*. 2015;10; e0126582.

- 5) Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2015;15; 271-80.
- 6) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015;44; 535-9.
- 7) 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. 2015;50; 805-15.

##### 2. 学会発表

###### 海外学会

- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani

- M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. DDW 2015. Washington, DC, USA. 2015/5
- 2) K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American Pancreatic Association. San Diego, USA. 2015/11
- 3) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Asian Pasific Digestive Week 2015. Taipei, Taiwan. 2015/12
- 4) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. PCCA & IAP 2015. Shanghai, China. 2015/08
- 自然免疫の関与 第 32 回日本胆膵病態生理研究会 東京、2015/06
- 3) 内田 一茂, 高岡 亮, 岡崎 和一 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第 46 回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
- 4) 内田一茂、高岡亮、岡崎和一 当院における IgG4 関連硬化性胆管炎の治療 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
- 5) 内田一茂、福井由理、岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における M2 マクロファージと TLR について 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
- 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

#### 国内学会

- 1) 内田一茂、岡崎和一 IgG4 関連疾患（特に 1 型自己免疫性膵炎）における B 細胞の役割 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸、2015/10
- 2) 内田一茂、福井由理、光山俊行、柳川雅人、住本喜美、楠田武生、三好秀明、小藪雅樹、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における

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

**胆膵(消化器)分科会における研究活動報告**

研究分担者・胆膵分科会会長 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究分担者

下瀬川 徹(東北大学大学院消化器病態学 教授)、神澤 輝実(東京都立駒込病院内科副院長)、川 茂幸(信州大学大学総合健康安全センター 教授)、井戸 章雄(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 教授)、滝川 一(帝京大学医学部内科 教授)、能登原 憲司(倉敷中央病院病理検査科 部長)、岩崎 栄典(慶應義塾大学消化器内科 講師)、児玉 裕三(京都大学医学研究科消化器内科学講座 助教)

研究要旨：消化器領域における IgG4 関連疾患について当該領域を専門とする研究分担者・研究協力者で胆膵分科会を組織して、当該領域疾患の重症度とともに診断・治療について討議して意見を集約した。

研究協力者

乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授)、全 陽(神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学 特命教授)、田中 篤(帝京大学内科 教授)、中沼 安二(静岡県立静岡がんセンター病理診断科 参与)、窪田 賢輔(横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学 教授)、吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 教授)、太田 正穂(信州大学医学部法医学教室 准教授)、正宗 淳(東北大学消化器内科 准教授)、伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 准教授)、中沢 貴宏(名古屋第二赤十字病院 消化器内科 部長)、西野 隆義(東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科 准教授)、浜野 英明(信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務 准教授)、清水京子(東京女子医科大学消化器内科大学准教授)、藤永 康成(信州大学医学部附属病院 放射線部 准教授)、内田 一茂(関西医科大学内科学第三講座 講師)、洪 繁(慶応義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座 専任講師)、平野 賢二(高輪病院消化器内科 部長)、水野 伸匡(愛知県がんセンター中央病院消化器内科 部長)、塩見 英之(神戸大学大学院医学研究科消化器内科 助教)、菅野 敦(東北大学消化器

内科 院内講師)、濱田 晋(東北大学消化器内科 助教)、塩川 雅広(京都大学医学研究科消化器内科学講座)、栗山 勝利(京都大学医学研究科消化器内科学講座)

A. 研究目的

消化器領域における IgG4 関連疾患について当該領域を専門とする研究分担者・研究協力者で胆膵分科会を組織して、当該領域疾患の重症度とともに診断・治療について意見を集約する。

B. 研究方法

胆膵分科会を構成して重症度とともに診断・治療について分(科会会議を開催して討論する。

(倫理面への配慮)

各研究は参加施設の倫理委員会にて審査されており、データには患者個人情報が含まれていない。

C. 研究結果

平成28年1月8日(金)に京都大学楽友会館 2階 会議・講演室において以下のように胆膵分科会が開催された。議事録を別紙に添付する。



## 1) IgG4-SCの疫学・病態診断

### ① IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、  
千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

われわれは2015年にIgG4関連硬化性胆管炎に関する全国調査を行った。全国の211施設へ調査票を送付し、521症例についての調査票を回収した。このうち解析可能であった495例について検討を行った。性別は男性・女性=408/87、診断時平均年齢は66.1歳[23-89歳]であった。診断時の症状としては、黄疸が最も多く全体の31%、次いで皮膚掻痒12%であったが、無症状で診断された症例が27%存在した。診断時血清ALP値が基準値上限の2倍を超えていた症例は55%、IgG4が基準値上限(135 mg/dl)超の症例は84%であった。胆道造影上の所見はType 1が304例と最も多かった。AIPの合併は419例(87%)であった。治療としては89%の症例で副腎皮質ステロイドが使用され、初期投与量は30-40mg/日が最多であった。平均観察期間は4.2+/-3.2年であり、3年・5年生存率はそれぞれ97.1%、95.2%であった。胆道癌の合併は3例にみられた。経過中に胆管狭窄の悪化が98例(21%)にみられ、1年、3年、5年の再狭窄率は1.9%、7.0%、15.6%であった。

### ② 膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

川 茂幸(信州大学大学総合健康安全センター 教授)、小口貴也、金井圭太、伊藤哲也、浅野順平、(信州大学消化器内科)、浜野英明(信州大学病院医療情報部)新倉則和(信州大学病院内視鏡センター)  
膵内胆管狭窄のないIgG4-関連硬化性胆管

炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断に有用な所見を明らかにすることを目的とした。当院ならびに関連病院にてIgG4-SCと診断され、胆管造影ならびにMRCPで、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した10例(男性9例・女性1例、診断時年齢[中央値]71.5歳(54-84歳))について、胆管像の分類を試み、また胆管癌との鑑別能について画像所見、病理所見、ステロイド反応性について検討した。胆管狭窄が肝内・肝外に広範に存在;2例、肝外胆管に限局;3例、肝内胆管に限局;3例、肝外胆管に閉塞;2例であり、8例が胆管癌と鑑別を要する所見であった。IDUSを10例中9例に施行し、内8例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は0.85(0.7-1.25)mmであった。全10例中9例に胆管生検を施行し、5例でIgG4免疫染色を施行した結果、強拡大1視野でIgG4陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。ステロイド治療を行い、短期経過を追えた2例ではいずれも胆管像の改善を認めた。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCと胆管癌との鑑別において非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

### 2) IgG4関連消化管病変の実態調査

能登原憲司<sup>1</sup>、神澤輝実<sup>2</sup>、川野充弘<sup>3</sup>、井上康一<sup>4</sup>、笠島里美<sup>5</sup>、河野裕夫<sup>6</sup>、塩川雅広<sup>7</sup>、内田一茂<sup>8</sup>、吉藤元<sup>9</sup>、全陽<sup>10</sup>、岡崎和一<sup>8</sup>、千葉勉<sup>11</sup>

<sup>1</sup>倉敷中央病院病理診断科、<sup>2</sup>東京都立駒込病院消化器内科、<sup>3</sup>金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、<sup>4</sup>山近記念総合病院外科、<sup>5</sup>



金沢医療センター臨床検査科、<sup>6</sup> 山口大学医学部保健学科、<sup>7</sup> 京都大学附属病院消化器内科、<sup>8</sup> 関西医科大学消化器肝臓内科、<sup>9</sup> 京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、<sup>10</sup> 神戸大学病理ネットワーク学、<sup>11</sup> 京都大学 IgG4関連消化管病変 (IgG4-GE) の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GEと思われる2001年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説明があり発表の詳細は別途された。

### 3) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試

#### 薬・多施設共同研究の提案

浜野英明 (信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科) 上原 剛、菅野光俊 (信州大学医学部附属病院 臨床検査部)

この度ニッポーメディカル株式会社 (以下、N社) は、汎用自動分析機用試薬の開発を行い、信州大学医学部附属病院 臨床検査部 (以下、信大病院検査部) と共同研究を行った。現在、IgG4を測定するための試薬としてThe Bindingsite Inc. 社 (以下、BS社) とSiemens Healthcare GmbH社 (以下、S社) から専用自動分析機用試薬が発売されている。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

・既存2社測定値の相関はS社測定値がBS社測定値の約2倍の値となる

・BS社試薬のロット間差は±25%程度存在する

・専用自動分析機の機構上、BS社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある

3社のIgG4測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考にROC解析によりカットオフ値を算出する。

介入を伴わない前向き研究 (前向き観察研究)

研究のアウトライン

① 各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施

② 信州大学医学部附属病院 臨床検査部にて3社の測定試薬によるIgG4の測定

③ 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理

④ 臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送

⑤ 各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送

⑥ 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

5) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示  
池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)

胆膵領域におけるIgG4関連疾患 (1型自己免疫性膵炎: type 1 AIP、IgG4関連硬化性胆管炎: IgG4-SC) の多くは、診断時には症状に乏しいことが多くステロイド治療が奏功し短期的な予後は良好と考えられている。しかし、我々は、発熱・消耗を伴い通常より過剰な炎症反応を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例やステロイド抵抗性で再燃するtype 1 AIP/IgG4-SC症例に対し、炎症の主要なメディエーターであるIL-6を測定したところ、高値を示す症例があることを経験した。ちなみにIL-6を測定したIgG4関連疾患は28例中7例 (25%) であり、IgG4値とIL-6値には相関は認めなかった。高IL-6血症を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例2例 (70歳女性、63歳女性) の症例提示がなされた。

6) 患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容 (岡崎和一)

診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか？

胆膵以外で臓器診断基準のある臓器はその臓器診断基準を、ない臓器は包括診断基準を使用している。

YES ( 27 ) NO ( 0 )

その他 (後腹膜線維症は組織が取れないので過去の文献に従っているとの意見があった。これをもとに後腹膜線維症については包括診断基準も使っているかどうか再度意見を聞くと10名が使用と答えた)

難病申請については、重症度基準を満たして申請が通るものしか申請していないとの意見があった。

治療については

1) 胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES (29) NO (1) 人

2) どのような症例を治療対象としているか？

有症状例(閉塞性黄疸、腹痛例)または無症状でも他臓器病変合併例や(胆道病変+胆道酵素上昇)例

YES (27) NO (2) 人 (長期予後を考え原則全例治療を勧めている)

3) 初回ステロイドの開始量は？

20mg (0) 30mg (26) 40mg (4) 50mg (0)

4) 黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか？

原則全例 (16) 中等度 (TB. 5mg/dl~) 以上のみ (6)

感染合併や恐れのある例のみ (0)

施行しない (0)

(肝門部病変だけしかないものはしない。)

5) 糖尿病合併例で血糖コントロールの基準におけるHbA1c (国際基準) は？

正常 (6.4以下) (0), 7.0以下 (0), 7.5以下 (0), 8.0以下 (0)

その他 (多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している)

6) ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

①適応: 副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例 (25) 原則しない

(0) 症例により施行 (2)

②寛解導入で画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例のステロイド治療の期間は？

3月以内 (0) 半年以内 (2) 1年以内 (2)

2年以内 (0) 3年以内 (17) 3年以上 (7)

③血中IgG4モニター測定間隔

毎月 (2) 2~3ヶ月 (26) 4~6ヶ月 (2) 6ヶ月~ (0)

#### E. 結論

以上、分科会メンバー施設での研究が発表されるとともに、治療における現状が明らかになった。

F. 研究発表 なし

H. 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」班  
胆膵（消化器）分科会会議録

日時：平成28年1月8日（金）10時30分～12時00分

会場：京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

1) 分科会長挨拶 関西医科大学 岡崎和一

2) IgG4-SCの疫学・病態診断

① IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、千葉 勉、滝川 一  
帝京大学医学部内科学講座

われわれは2015年にIgG4関連硬化性胆管炎に関する全国調査を行った。全国の211施設へ調査票を送付し、521症例についての調査票を回収した。このうち解析可能であった495例について検討を行った。性別は男性・女性=408/87、診断時平均年齢は66.1歳[23-89歳]であった。診断時の症状としては、黄疸が最も多く全体の31%、次いで皮膚掻痒12%であったが、無症状で診断された症例が27%存在した。診断時血清ALP値が基準値上限の2倍を超えていた症例は55%、IgG4が基準値上限（135 mg/dl）超の症例は84%であった。胆道造影上の所見はType 1が304例と最も多かった。AIPの合併は419例（87%）であった。治療としては89%の症例で副腎皮質ステロイドが使用され、初期投与量は30-40mg/日が最多であった。平均観察期間は4.2+/-3.2年であり、3年・5年生存率はそれぞれ97.1%、95.2%であった。胆道癌の合併は3例にみられた。経過中に胆管狭窄の悪化が98例（21%）にみられ、1年、3年、5年の再狭窄率は1.9%、7.0%、15.6%であった。

（討論）

予後に感染症で亡くなる人があったが、ステロイドの長期投与による免疫力低下による真菌感染症のようなものなのか普通の最近感染症なのかは

→そここのところは分かっていないので今後さらに検討外必要。

予後に関わることだがチャイルド分類で言うとうどうなのか？

→BはわずかでCはいない。

腹痛の原因は膵炎は関わっていないのか？

→原因は調べていないが多分差は出ないと予想される。

② 膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

川 茂幸（信州大学大学総合健康安全センター 教授）、小口貴也、金井圭太、伊藤哲也、浅野順平、（信州大学消化器内科）、浜野英明（信州大学病院医療情報部）新倉則和（信州大学病院内視鏡センター）

膵内胆管狭窄のないIgG4-関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断に有用な所見を明らかにすることを目的とした。当院ならびに関連病院にてIgG4-SCと診断され、胆管造影ならびにMRCPで、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した10例(男性9例・女性1例、診断時年齢[中央値]71.5歳(54-84歳))について、胆管像の分類を試み、また胆管癌との鑑別能について画像所見、病理所見、ステロイド反応性について検討した。胆管狭窄が肝内・肝外に広範に存在；2例、肝外胆管に限局；3例、膵内胆管に限局；3例、肝外胆管に閉塞；2例であり、8例が胆管癌と鑑別を要する所見であった。IDUSを10例中9例に施行し、内8例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は0.85(0.7-1.25)mmであった。全10例中9例に胆管生検を施行し、5例でIgG4免疫染色を施行した結果、強拡大1視野でIgG4陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。ステロイド治療を行い、短期経過を追えた2例ではいずれも胆管像の改善を認めた。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCと胆管癌との鑑別において非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

(討論)

以前の報告では胆管生検でIgG4陽性細胞がもっと多かったように記憶しているが何か所生検しているのか

→3カ所程度で以前のものもそれほど多くない

IDUS像で全周性壁肥厚があるものがあるが

→癌はやはり不整があると思う。

膵病変がない病変は

→3例含まれている

胆管癌の生検の陽性率はどれぐらいか？

→正確な数字はわからないが、最終的にステロイドトリアルした症例はある。

### 3) IgG4関連消化管病変の実態調査

能登原憲司<sup>1</sup>、神澤輝実<sup>2</sup>、川野充弘<sup>3</sup>、井上康一<sup>4</sup>、笠島里美<sup>5</sup>、河野裕夫<sup>6</sup>、塩川雅広<sup>7</sup>、内田一茂<sup>8</sup>、吉藤元<sup>9</sup>、全陽<sup>10</sup>、岡崎和一<sup>8</sup>、千葉勉<sup>11</sup>

<sup>1</sup>倉敷中央病院病理診断科、<sup>2</sup>東京都立駒込病院消化器内科、<sup>3</sup>金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、<sup>4</sup>山近記念総合病院外科、<sup>5</sup>金沢医療センター臨床検査科、<sup>6</sup>山口大学医学部保健学科、<sup>7</sup>京都大学附属病院消化器内科、<sup>8</sup>関西医科大学消化器肝臓内科、<sup>9</sup>京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、<sup>10</sup>神戸大学病理ネットワーク学、<sup>11</sup>京都大学IgG4関連消化管病変(IgG4-GE)の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GEと思われる2001年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説明があり発表の詳細は午後に行うこととされた。

### 4) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試薬・多施設共同研究の提案

浜野英明 (信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科) 上原 剛、菅野光俊 (信州大学医学部附属病院 臨床検査部)

この度ニッポーボーメディカル株式会社 (以下、N社) は、汎用自動分析機用試薬の開発を行い、信州大学医学部附属病院 臨床検査部 (以下、信大病院検査部) と共同研究を行った。現在、IgG4を測定するための試薬としてThe Bindingsite Inc. 社 (以下、BS社) とSiemens Healthcare GmbH社 (以下、S社) から専用自動分析機用試薬が発売されている。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

- ・既存 2 社測定値の相関は S 社測定値が BS 社測定値の約 2 倍の値となる
- ・BS 社試薬のロット間差は±25%程度存在する
- ・専用自動分析機の機構上、BS 社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある

3 社の IgG4 測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考に ROC 解析によりカットオフ値を算出する。介入を伴わない前向き研究 (前向き観察研究)

研究のアウトライン

- ① 各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施
  - ② 信州大学医学部附属病院 臨床検査部にて 3 社の測定試薬による IgG4 の測定
  - ③ 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理
  - ④ 臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送
  - ⑤ 各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送
- ※ 検体提出時点で確定診断がついていないことを考慮し、後依頼としています
- ⑥ 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

本臨床研究に参加する医療機関を募集します。2016 年 2 月 19 日までに研究事務局代表 菅野光俊までメール (suga@shinshu-u.ac.jp) にて連絡して欲しいと発表があった。

(討論)

今の測定している値と 25%程ずれる可能性があるのでは、下瀬川先生、千葉先生と相談した結果であることを岡崎より補足。

10 施設というのはすぐ埋まるのではないか。

→綿密に対応できるのは 10 施設程度かと考えているが、それ以上の希望があればまたその際考えさせてもらう。

5) 診断と IL-6の重症度に関する症例提示

池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)

胆膵領域におけるIgG4関連疾患 (1 型自己免疫性膵炎 : type 1 AIP、IgG4関連硬化性胆管炎 : IgG4-SC) の多くは、診断時には症状に乏しいことが多くステロイド治療が奏効し短期的な予後は良好と考えられている。しかし、我々は、発熱・消耗を伴い通常より

過剰な炎症反応を伴う type 1 AIP/IgG4-SC症例やステロイド抵抗性で再燃する type 1 AIP/IgG4-SC症例に対し、炎症の主要なメディエーターであるIL-6を測定したところ、高値を示す症例があることを経験した。ちなみにIL-6を測定したIgG4関連疾患は28例中7例(25%)であり、IgG4値とIL-6値には相関は認めなかった。高IL-6血症を伴う type 1 AIP/IgG4-SC症例2例(70歳女性、63歳女性)の症例提示がなされた。

(討論)

IL-6は除外診断の項目に当たると考えていたが、IgG4関連疾患の従来言われていた活動度とは違うのか。

→症例2は高かったが症例1はあまり高くはなかった。

IL-6の供給はどこからなのか。

→胆管病変があるものが優位であった。

キャッスルマンはCRPがもっと高い印象があるが、この2例は膵臓が通常とは違うのでどちらかというところとオーバーラップだと考えるので、この2例は別なものとして分けておいた方がいいと思う。

2例目はIgG4-AIHと診断された症例であるがもう一度中沼先生のご意見は。

→IgG4-AIHにcompatibleと考える。

能登原先生からは1例目はLPSPとは違う印象である。

IgG、IgG4はIL-6の相関はどうなのか？

→いずれもなかった。

岡山大学ではIL-6も染めてもらってキャッスルマンは否定的との意見をもらっている。

→能登原先生からは線維化が出ることはあるのでキャッスルマンは否定できないと思う。

#### 6) 患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容 (岡崎和一)

診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が行われた。

以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか？

胆膵以外で臓器診断基準のある臓器はその臓器診断基準を、ない臓器は包括診断基準を使用している。

YES ( 27 ) NO ( 0 )

その他 (後腹膜線維症は組織が取れないので過去の文献に従っているとの意見があった。これをもとに後腹膜線維症については包括診断基準も使っているかどうか再度意見を聞くと10名が使われていると答えた)

難病申請については、重症度基準を満たして申請が通るものしか申請していないとの意見があった。

治療については

1) 胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES (29) NO (1) 人

2) どのような症例を治療対象としているか？

有症状例（閉塞性黄疸、腹痛例）または無症状でも他臓器病変合併例や（胆道病変＋胆道酵素上昇）例

YES (27) NO (2) 人

（長期予後を考え原則全例治療を勧めている）

3) 初回ステロイドの開始量は？

20mg (0) 30mg (26) 40mg (4) 50mg (0)

4) 黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか？

原則全例 (16) 中等度 (TB. 5mg/dl<sup>~</sup>) 以上のみ (6)

感染合併や恐れのある例のみ (0) 施行しない (0)

（肝門部病変だけしかないものはしない。）

5) 糖尿病合併例で血糖コントロールの基準におけるHbA1c（国際基準）は？

正常 (6.4以下) (0), 7.0以下 (0), 7.5以下 (0), 8.0以下 (0)

その他（多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している）

6) ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

①適応：副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例 (25) 原則しない (0) 症例により施行 (2)

②寛解導入で画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例のステロイド治療の期間は？

3月以内 (0) 半年以内 (2) 1年以内 (2) 2年以内 (0) 3年以内 (17) 3年以上 (7)

③血中IgG4モニター測定間隔

毎月 (2) 2～3ヶ月 (26) 4～6ヶ月 (2) 6ヶ月～ (0)

以上分科会メンバー施設での実態が明らかとなった。

（文責：胆膵分科会事務局 関西医科大学内科学第三講座 内田一茂）



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 関連消化管病変の実態調査**

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 副院長  
研究協力者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 部長

研究要旨: 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、病理組織標本の利用可能な 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。現在、8 施設から送付された、病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された 8 病変(胃 4、大腸 2、食道 1、腸間膜 1) に関して、病理組織学的再検討を加え、さらに臨床的検討を行っている。

A. 研究目的

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 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。

B. 研究方法

1) 対象

病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な内視鏡的切除材料)の利用可能な IgG4 関連消化管病変と思われる症例で、以下の二項目を満たす。

- ① 食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、腸間膜等に腫瘤、著しい壁肥厚、狭窄、ポリープ、潰瘍等の病変を呈する。
- ② 病理組織標本において、多数(少なくとも 10/hpf 以上)の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める。(明らかな線維化、閉塞性静脈炎を伴わない例も集積し、IgG4 関連消化管病変と診断できるか否かを検討する。)

他の IgG4 関連疾患の合併の有無は問わない。

2) 調査方法

上記の条件に該当する症例数、手術症例と内視鏡的切除症例の内訳を調査する一次調査表をメールで 90 施設に送付した。

症例を有する返事を頂いた 8 施設に臨床調査票をメールで送り、病理組織スライド切片送付用のフォルダーを郵送した。

臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化

を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設に返送する。

病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付する。

3) 解析

① 組織学的検討

組織検体解析施設において、組織スライド(HE, EVG 染色、IgG 染色、IgG4 染色)を検討中である。代表的なスライドについては組織検体解析施設でバーチャルスライド(デジタル化組織標本)を作成し厳重に保管し、病理組織スライド切片は組織学的評価が終了後速やかに元の施設に返送した。

② 臨床的検討

病理組織学的な診断に従い、臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析中である。

(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

8 施設から送付された、病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された 8 病変(胃 4、大腸 2、食道 1、腸間膜 1)に関して、病理組織学的再検討を加え、さらに臨床的検討を行っている。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患の罹患臓器は、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。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ある。

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、線維化を生じて腫瘤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 に関連する消化管病変と思われる 8 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中である。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、現在 8 病変を解析中である。

#### 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

### 膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床的研究

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 小口貴也、中村晃、浅野順平、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 一般大学院生

伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教

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

太田正穂 信州大学医学部法医学教室 准教授

研究要旨：多くの IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC) は自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) を合併し、その膵頭部病変に関連して膵内胆管狭窄 (下部胆管狭窄) を呈する。従って、膵内胆管狭窄 (下部胆管狭窄) を呈する症例は、AIP の合併が強く疑われ、これにより IgG4-SC の診断が容易になる。それに対し、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難である。本研究の目的は膵内胆管狭窄のない IgG4-SC について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との有用な鑑別法を明らかにすることである。膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例 (男性 9 例・女性 1 例、診断時年齢 [中央値] 71.5 歳 (54-84 歳) について、胆管像の分類、胆管癌との鑑別能について検討した。膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄の分布により、①肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型：2 例、②肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型：3 例、③肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型：2 例、④肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型：3 例の 4 型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。胆管癌との鑑別方法として、IDUS による非狭窄部胆管壁は壁肥厚は鑑別に有用であったが、胆管生検による IgG4 陽性細胞数  $> 10$  (個/HPF) を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については 2 例で良好な反応が得られ鑑別に有用であった。

#### A. 研究目的

多くの IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) は自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) を合併し、その膵頭部病変に関連して膵内胆管狭窄 (下部胆管狭窄) を呈する。従って、膵内胆管狭窄 (下部胆管狭窄) を呈する症例は、AIP の合併が強く疑われ、これにより IgG4-SC の診断が容易になる。<sup>1)</sup> それに対し、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難である。従って、その診断は胆管狭窄所見の特徴に大きく依存する。<sup>2)</sup>

しかし、その胆管像所見の詳細については十分に検討されていない。上記を踏まえ、本研究の目的は膵内胆管狭窄のない IgG4-SC について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断<sup>3)</sup> に有用な所見を明らかにすることである。

#### B. 研究方法

対象は 1992 年～2015 年 8 月までの間、当院ならびに関連病院にて IgG4-SC と診断され、胆管造影ならびに MRCP で、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例 (男

性 9 例・女性 1 例、診断時年齢[中央値]71.5 歳(54-84 歳)である。

1) 全 10 例の胆管像について、狭窄像の分布により、分類を試みた。

2) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

従来、胆管癌と IgG4-SC との鑑別において非狭窄部の壁肥厚が有用と報告されているので、<sup>4)</sup> 管腔内超音波検査法 (Intraductal ultrasonography: IDUS) で非狭窄部の壁厚を計測した。

(2) 胆管生検

腺癌との鑑別目的に狭窄部を中心に施行し、同部での IgG4 陽性細胞数を検討した。

(3) ステロイド反応性

ステロイド治療による胆管像の改善の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会にて承認を得た (受付番号: 950)。

## C. 研究結果

1) 胆管像の分類

狭窄の存在部位より以下の 4 型に分類可能であった(図 1)。

① 広範な胆管狭窄型 (肝内・肝外にあり): 2 例

② 肝外胆管限局性狭窄型 (肝外胆管に限局): 3 例

③ 肝外胆管閉塞型 (肝外胆管に閉塞): 2 例

④ 肝内胆管限局性狭窄型 (肝内胆管に限局): 3 例

上記の①②③④の 7 例と④の 1 例、計 8 例が胆管癌と鑑別を要し、④の 2 例は原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis: PSC) と鑑別を要した。従って、膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC は胆管癌との鑑別を要することが多く、各種方法による鑑別能について検討した。

3) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

IDUS は 10 例中 9 例に施行した。内 8 例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は 0.85(0.7-1.25)mm で、0.8mm 未満であったのは 1 例のみであった。

(2) 胆管生検

全 10 例中 9 例に胆管生検を施行し、5 例で IgG4 免疫染色を施行した。強拡大 1 視野で IgG4 陽性細胞数が 10 個を超えるのは 2 例のみであった。

(3) ステロイド反応性 (図 2)

短期経過を追えた 2 例とも胆管像の改善を認めた。

## D. 考察

膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄が①肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、②肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型、③肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型、④肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型の 4 型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。<sup>3)</sup>胆管癌との鑑別方法として、既報の如く IDUS による非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別の一助となった。<sup>4)</sup>しかし、胆管生検による IgG4 陽性細胞数 > 10(個/HPF)を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については、ステロイド治療を施行した 2 例で良好な反応が得られ、鑑別に有用であった。

## E. 結論

膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管癌との鑑別が肝要であり、非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

## 文献

1. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al: Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 71:85-90:2010
2. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al: Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 43:255-260:2014
3. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating

hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 62:152-157:2005

4. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al: Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44:1147-1155:2009

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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*. 50:805-15, 2015
- 2) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 67:1688-99, 2015
- 3) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa

T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 44:535-9, 2015

- 4) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol*. 2015 Mar 10;15(1):28. doi: 10.1186/s12876-015-0255-9.
- 5) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.
- 6) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 44:1072-7. 2015
- 7) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol*. 42:2135-42. 2015
- 8) 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 *膵臓* 30:94-100, 2015
- ##### 2. 学会発表
- 1) Kawa S, Maruyama M, Arakura N.