

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
平成 28 年度 分担研究報告書

IgG4 陰性自己免疫性膵炎の長期経過に関する研究

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 中村晃、浅野順平 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
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
太田正穂 信州大学医学部法医学教室 准教授

研究要旨: <背景・目的> 自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)は血中 IgG4 が特徴的に高値となるが、陰性例を 20%に認め、活動性は低いと考えられている。しかし、長期予後は不明である。本研究では IgG4 陰性例の長期予後を検討した。<方法> IgG4 陽性 AIP 84 例と陰性 12 例の臨床所見、検査所見、長期経過を比較検討した。<結果> IgG4 陰性例では女性比率、糖尿病の合併頻度が高かった。また、活動性マーカーの値は低く、活動性が低いと考えられ、ステロイド治療例も有意に少なかった。しかし、長期経過で悪性腫瘍の発生頻度や生命予後は IgG4 陽性群との間で差を認めなかった。<結論> IgG4 陰性例は活動性が低いと考えられるが、長期経過で悪性腫瘍の発生には IgG4 陽性例と差を認めず、長期にわたる注意深い観察が必要と考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP)では IgG4 が特徴的に高値となる¹⁾。しかし、約 20%に低値(陰性)例を認める²⁾。IgG4 陰性例は女性比率が高く、一般的に活動性が低いと考えられ、また、2 型 AIP が包括されている可能性がある²⁻⁷⁾。しかし、AIP IgG4 陰性例の長期予後については不明である。

本研究の目的は AIP IgG4 陰性例の長期予後を明らかにすることである。

B. 研究方法

IgG4 陰性 AIP は診断時 IgG4 値が 135 mg/dl 以下とした。

AIP と診断された IgG4 陽性 84 例と陰性 12 例の臨床所見、検査所見を比較検討した。

再燃、悪性腫瘍合併、生存期間について、長期経過を Kaplan-Meier 法で比較検討した。同様の検討をステロイド治療未施行例についても検討した。

本研究は、信州大学医学部倫理委員会承認を得た(受付番号: 2602)。

C. 研究結果

臨床像では IgG4 陰性群で女性、糖尿病の比率が有意に高く、IgG4 陽性群で膵外病変、ステロイド治療例が有意に多かった。発症年齢、アルコール摂取量、喫煙歴には両群間で差を認めなかった(表 1)。

IgG4 陽性群で IgG4, IgG, immune complex (IC), soluble IL2 receptor などの活動性マーカーの値が陰性群に比較して有意に高かった(表 2)。

長期経過の比較では IgG4 陽性群で再燃と C ペプチド(CPR)値が有意に高かった。膵石、悪性腫瘍、死亡には両群間で有意差を認めなかった(表 3)。

Kaplan-Meier 法による長期経過の解析では、IgG4 陽性群で再燃が陰性群に比較して有意に多かった。悪性腫瘍発生、死亡率については両群間で差を認めなかった。(図 1)。

ステロイド非治療群での比較では、悪性腫瘍発生が IgG4 陽性群で有意に高かった (図 2)。

D . 考察

IgG4 陰性例は女性に多かったが、発症年齢やアルコール摂取歴、喫煙歴には IgG4 陽性例と有意差を認めなかった。IgG4 陰性例では IgG4 などの活動性マーカーの値は有意に低く、また長期経過で再燃率も低く、活動性が低いと考えられ、ステロイド治療例が少なかった。しかし、悪性腫瘍発生、死亡率については IgG4 陽性例と有意差を認めず、長期にわたる注意深い経過観察が必要と考えられた。

IgG4 陰性 AIP 例は閉塞性黄疸、膵外病変などの合併が少なく、限局性腫大例が多いと報告されていて、活動性が低いと考えられる^{2),4),6),7)}。また、本研究で示された如くステロイド治療施工例も少ないと考えられる。⁴⁾

AIP は 1 型、2 型に分類され、IgG4 陰性例に 2 型 AIP が包括されている可能性がある²⁾。本研究の対象症例は年齢、臨床所見から 1 型 AIP と考えられるが、組織学的検索がなされておらず、2 型 AIP が IgG4 陰性例に包括されている可能性は否定できない。高齢者 IgG4 陰性例も存在し、組織学的検索がなされない状況では 2 型 AIP との鑑別は困難であった^{3),5)}。

E . 結論

IgG4 陰性例は活動性が低いと考えられるが、長期経過で悪性腫瘍の発生には IgG4 陽性例と差を認めず、長期にわたる注意深い観察が必要と考えられた。

文献

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 344;732-738:2001
2. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, et al: Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*

46;108-116:2011

3. Kahn A, Yadav AD, Harrison ME: IgG4-Seronegative Autoimmune Pancreatitis and Sclerosing Cholangitis. *Case Rep Gastrointest Med* 2015;591360:2015
4. Matsubayashi H, Sawai H, Kimura H, et al: Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. *Dig Liver Dis* 43;731-735:2011
5. Nakano E, Kanno A, Masamune A, et al: IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 21;9808-9816:2015
6. Paik WH, Ryu JK, Park JM, et al: Clinical and pathological differences between serum immunoglobulin G4-positive and -negative type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 19;4031-4038:2013
7. Zhang MM, Zou DW, Wang Y, et al: Contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis of IgG4-negative autoimmune pancreatitis: A case report. *J Interv Gastroenterol* 1;182-184:2011

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S: Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following

- Severe Calcification. *Pancreas* 45;1189-95:2016
- 2) Kawa S: The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*:2016
- 3) Kawa S: Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis* 36;257-73:2016
- 4) 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* 11:e0146738:2016
- 5) Ota M, Umemura T, Kawa S: Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*:2016
- 6) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T: Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*:66:487-494:2017
- 7) 伊藤哲也, 新倉則和, 川茂幸, 村井健太郎, 大森栄: 呼吸器系・消化器系の病気とくすり. 消化器系疾患 膵炎. *薬局* 67;1232-50:2016
- 8) 丸山真弘, 金井圭太, 浅野純平, 小口貴也, 渡邊貴之, 伊藤哲也, 尾崎弥生, 村木崇, 浜野英明, 新倉則和, 川茂幸: 肝胆膵病変UPDATE IgG4関連自己免疫性膵炎の長期予後. *肝・胆・膵* 73;525-32:2016
- 9) 山本洋, 浅香志穂, 上原剛, 川上聡, 浜野英明, 川茂幸: 知っておくべき他臓器病変と鑑別疾患 肺病変はどこまで明らかになったのか? *肝・胆・膵* 73;567-76:2016
- 10) 川茂幸: IgG4関連疾患の発見と臨床スペクトラムの拡がり. *NEUROINFECTION* 21;4-9:2016
- 11) 川茂幸: 自己免疫性膵炎(AIP). 診断と治療 104;453-9:2016
- 12) 川茂幸: IgG4関連疾患の長期予後における新知見. *医学のあゆみ* 258;223-7:2016
2. 学会発表
- 1) Kawa S. IAP International Consensus 1. Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. Prediction of long-term outcome for autoimmune pancreatitis. Sendai, Japan, Augst 4th. 2016,
- 2) Asano J, Ito T, Nakamura A, Oguchi T, Kanai K, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis with low serum IgG4. IAP 2016, 2016 August 4th. Sendai, Japan
- 3) 浅野純平、伊藤哲也、川茂幸、「自己免疫性膵炎の長期予後」、ワークショップ16:消化器領域におけるIgG4関連疾患の病態、第58回日本消化器病学会大会、(神戸) 2016.11.4
6. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 特許取得なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他 なし

表1. 臨床像の比較

	IgG4 (-)	IgG4 (+)	P value
Sex, F/M	6/6 (50%)	15/69 (18%)	0.021
Age, median (range) years	65 (38-85)	68 (50-81)	0.56
Diabetes mellitus, +/-	7/5 (58%)	22/62 (26%)	0.040
Alcohol, +/-	3/7 (30%)	29/52 (36%)	0.75
Smoking, +/-	3/7 (30%)	51/31 (62%)	0.086
Extra-pancreatic lesions, median (range) n	1 (0-3)	2 (0-5)	0.0055
PSL, +/-	5/7 (42%)	71/13 (85%)	0.0026

表2. 活動性マーカーの比較

	IgG4 (-)	IgG4 (+)	P value
IgG4, median	82	678	<0.0001
IgG, median	1288	2236	<0.0001
Immune complexes, median	2.5	6.2	0.0036
sIL-2R, median	613	920	0.0096

表3. 長期経過の比較

	IgG4 (-)	IgG4 (+)	P value
再燃, +/-	0/12 (0%)	25/59 (30%)	0.032
膵石, +/-	1/11 (8.3%)	14/70 (17%)	0.68
CPR value, median	0.3	2.5	0.0076
悪性腫瘍, +/-	1/11 (8.3%)	31/53 (37%)	0.097
死亡, +/-	1/11 (8.3%)	17/67 (20%)	0.45

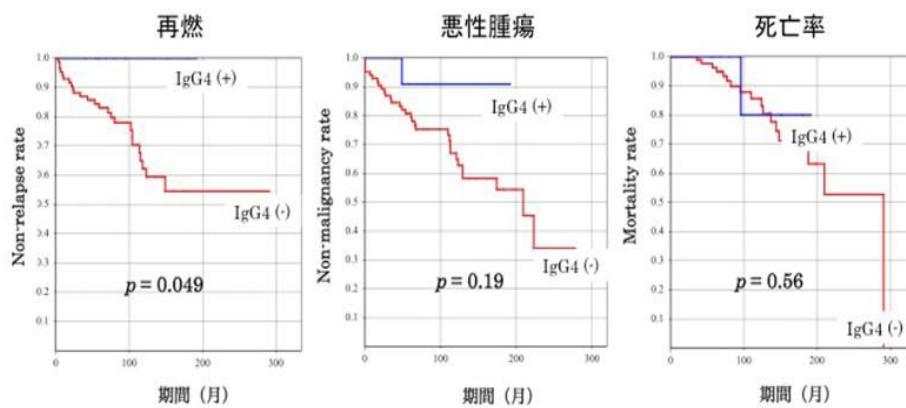


図1 . Kaplan-Meier 法による、再燃、悪性腫瘍、死亡率に関する長期経過の比較

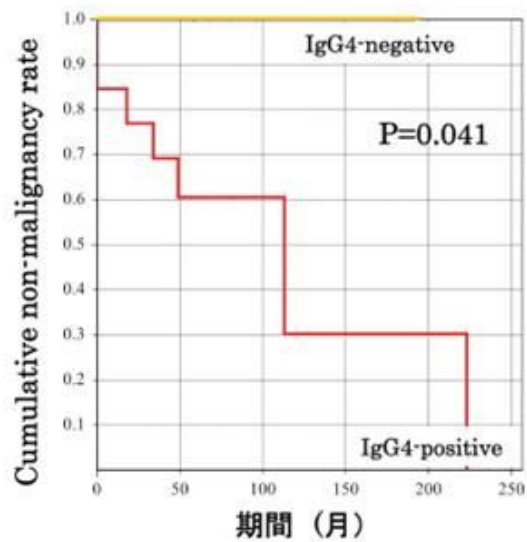


図2 . Kaplan-Meier 法によるステロイド非使用例での、悪性腫瘍に関する長期経過の比較