

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 26 28 年度 分担総合研究報告書  
1 型自己免疫性膵炎の重症度における血清 IL-6 値に関する検討  
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に含まれていない。

#### 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. Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Shimatani M, Takaoka M, **Okazaki K**. Clinical and pathophysiological issues associated with type 1 autoimmune pancreatitis. Clin J Gastroenterol. 2016 Feb;9(1):7-12. doi: 10.1007/s12328-016-0628-9.
2. Kamisawa T, **Okazaki K**. Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. Pancreatology. 2016 Sep-Oct;16(5):798-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.003.
3. Uchida K, Tanaka T, Gershwin ME, **Okazaki K**. The Geoepidemiology and Clinical Aspects of IgG4-Related Disease. Semin Liver Dis. 2016 Aug;36(3):187-99. doi: 10.1055/s-0036-1584323.
4. 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; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan.. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut. 2016 Aug 19. pii: gutjnl-2016-312049. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049. [Epub ahead of print]
5. Ikeura T, Horitani S, Masuda M, Kasai T, Yanagawa M, Miyoshi H, Uchida K, Takaoka M, Miyasaka C, Uemura Y, **Okazaki K**. IgG4-related Disease Involving Multiple Organs with Elevated Serum Interleukin-6 Levels. Intern Med. 2016;55(18):2623-8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6919.
6. Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, **Okazaki K**. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol. 2016 Sep

- 14;22(34):7760-6. doi:  
10.3748/wjg.v22.i34.7760.
7. Uchida K, **Okazaki K**. Roles of Regulatory T and B Cells in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2016 Nov 6. [Epub ahead of print]
  8. **Okazaki K**, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2016 Dec 12. pii: S1424-3903(16)31250-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003
  9. Tanaka A, Tazuma S, **Okazaki K**, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.
  10. Umehara H, **Okazaki K**, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease- Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol*. 2017 Feb 6:1-30. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
  11. Kamisawa T, **Okazaki K**. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/82\_2016\_36
  12. Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Sato S, Yamada H, **Okazaki K**. Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Feb 20. pii: S1424-3903(17)30034-0. doi: 10.1016/j.pan.2017.02.009
  13. Umehara H, **Okazaki K**, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 10. pii: annrheumdis-2017-211330. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211330.
  14. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44: 1006-16.
  15. 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
  16. 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
17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.

#### 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

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
- 3.その他 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