

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  
総合研究報告書（分担研究）

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：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病態に、形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞し、膵や唾液腺組織で繊維化が特徴的である。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關与することから今回、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）38例とその他の膵疾患（健常コントロール含む）64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 IPMN 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 は腫瘍性病変との鑑別や治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

A．研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)を含む IgG4 関連疾患は、高 IgG4 血症と病変腺組織中の著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である。血清 IgG4 は IgG4 関連疾患の活動性指標として有用であるが、臓器特異性がない。膵病変の評価には、侵襲性の高い内視鏡下の造影や組織採取などが必要であり、AIP の簡便な診断法の確立が望まれる。

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、非アルコール性脂肪肝炎や動脈硬化などの炎症が病態進展に關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、肝線維化進展に關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關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 との關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)38例と膵疾患 42例(慢性膵炎 6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 22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 17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 38例(平均年齢  $64.8 \pm 10.3$  歳、男性 25例)、慢性膵炎 6例(平均年齢  $57.3 \pm 6.9$  歳、男性 6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 13 例) 健常コントロール 22 例(平均年齢 66.2±9.3 歳、男性 13 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 3876.9±3772.3 ng/mL、慢性膵炎 1670.4±767.6 ng/mL、IPMN 1822.4±543.2 ng/mL、膵癌 1740.1±1471.2 ng/mL、健常コントロール 1313.1±631.0 ng/mL であった。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 17 例において、血清 AIM 濃度は治療後に低下した。(治療前 AIM 5076.1±11272.2 ng/mL、治療後 AIM 1865.1±882.0 ng/mL)

#### D . 考察

IgG4-RD において、血清 AIM 濃度は他の膵疾患、特に膵腫瘍性病変 (IPMN や膵癌) との鑑別に有用となる可能性がある。また 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ことから、IgG4-RD における組織の線維化にも関与することが予想される。IgG4-RD において血清 AIM が高値であったことや、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、今後さらに症例を蓄積し、更なる検討が必要と考えられた。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Tanoue S, Hashimoto S, Ido A, The 3rd

International Symposium on IgG4-Related Diseases & Fibrosis (Maui, USA) Feb.15-18, 2017.

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