厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

IgG4 関連消化管病変についての研究

研究分担者　千葉　勉　関西電力病院　病院長

研究要旨：IgG4 関連疾患、特に自己免疫性膵炎にはしばしば消化管病変が認められるが、その頻度や病的意義などは不明である。前年の本研究で私達は、自己免疫性膵炎 148 例のうち 13 例に消化管病変が存在することを認めたが、今回はこれら 13 例の消化管病変の経過について検討した。その結果、消化管病変を認めた自己免疫性膵炎 13 例中、5 例に IgG4 関連消化管病変を認めた。これら 5 例（胃ポリープ、大腸ポリープ、限局性大腸炎）のうち 4 例はステロイド治療によって病変は消失していた。以上より、IgG4 関連消化管病変の予後は良好であると考えられた。

A．研究目的

IgG4 関連疾患、特に自己免疫性膵炎にはしばしば消化管病変が認められるが、その詳細は不明である。前年の本研究で私達は、自己免疫性膵炎 148 例のうち 13 例に消化管病変が存在することを認めたが、今回はこれら 13 例の消化管病変の経過について検討した。

B．研究方法

2008 年以降、大阪府下の病院で、消化管の上下部内視鏡を施行された自己免疫性膵炎患者 155 例のうち、潰瘍性大腸炎以外の消化管病変を有していた 13 例について、消化管病変の経過について観察した。

（倫理面への配慮）

本研究については、関西電力病院、医の倫理委員会において承認を得た。

C．研究結果

1) 消化管病変を指摘された自己免疫性膵炎 15 例のうちわけは、潰瘍性大腸炎　2 例、大腸ポリープ　7 例、胃ポリープ　3 例、限局性大腸炎　2 例、好酸球性胃腸炎　1 例であった。このうち潰瘍性大腸炎の 2 例はいずれも II 型自己免疫性膵炎であった（I 型　13/148　8.8%）。残りの 13 病変のうち、大腸ポリープ 7 例中 3 例は腺腫、2 例は過形成性ポリープで、残りの 2 例が IgG4 陽性形質細胞浸潤をともなう炎症性ポリープであった。一方胃ポリープのうち 2 例は過形成性ポリープで、1 例が IgG4 陽性形質細胞浸潤をともなった炎症性ポリープであった。限局性大腸炎は 2 例とも IgG4 関連大腸炎と診断された。すなわち、IgG4 関連消化管疾患は、I 型自己免疫性膵炎 13 例のうち 5 症例であった（38.5%;　IgG4 関連胃ポリープ　1 例、IgG4 関連大腸ポリープ　2 例、IgG4 関連大腸炎　2 例）。

2) ３例の大腸腺腫は内視鏡的切除をされた。2 例の過形成性ポリープは経過観察されていたが、2 年と 3 年の経過中変化はなかった。胃過形成性ポリープ２例はそれぞれ１，２年経過観察されていたが変化はなかった。好酸球性胃腸炎の 1 例は経過は不明であった。

3) IgG4 関連消化管疾患を有する患者 5 例（胃ポリープ　1 例、大腸ポリープ　2 例、限局

性大腸炎　2 例）は、すべてステロイド治療が施行されていたが、1 例の大腸ポリープ症例を除いて、すべて病変は消失した。

4) なお本年になって、これら 148 例の中から 4 例のがん患者が見出された（前立腺がん、胃がん、大腸がん、DLBL）。

D. 考察

前回の検討で、IgG4 関連自己免疫性膵炎患者 148 例中 13 例に消化管病変が認められたが（8.8%）、そのうち IgG4 関連消化管病変は 5 例であった（3.4%）。病変は胃、大腸のポリープ様病変、さらに大腸の炎症病変であった。その後の経過観察で、これらの症例ではすべてステロイド治療がなされていたが、その結果 1 例の大腸ポリープ病変（縮小傾向）を除いて、すべて病変は消失していた。

一方、残りの消化管病変については、適切に治療されており、また経過観察症例では進行は見られていなかった。

さらに経過観察中 4 例（2.7%）にがんが発症したが、これらの症例の IgG4 関連疾患が paraneoplastic syndrome か否かは今のところ不明である。

以上の結果から、I 型自己免疫性膵炎患者では、時に消化管に IgG4 関連消化管病変が発生すること、さらにその予後は良好でステロイド治療が奏功することが明らかとなった。したがって IgG4 関連消化管病変の治療としては、primary lesion に対するステロイド治療をおこなうことで十分と考えられた。

E. 結論

1) IgG4 関連自己免疫性膵炎 148 例中 13 例に消化管病変が存在した。

2) 消化管病変を認めた自己免疫性膵炎 13 例中、5 例に IgG4 関連消化管病変を認めた。

3) IgG4 関連消化管病変（胃ポリープ、大腸ポリープ、限局性大腸炎）5 例のうち 4 例はステロイド治療によって病変は消失していた。

4) IgG4 関連消化管病変の予後は良好であり、ステロイド治療の適応と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 .論文発表

1) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Chiba T. Risk factors for pancreatic stone formation in type 1 autoimmune pancreatitis: A long-term Japanese multicenter analysis of 624 patients. *Pancreas* 48:49-54:2018

2) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, SumidaT, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment resonse and relapses in IgG4-related disease: a multicenter study *Sci Rep*, 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.

3) Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada M, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T,

Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T. Autoimmune pancreatitis (AIP), a major manifestation of immunoglobulin G4–related disease (IgG4-RD). ***Sci Transl Med*** Aug 8;10,453:2018 eaaq0997 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.

4) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. ***J Hepato-Biliary Pancreatic Sci***,2018 Dec 21.doi:10.1002/jhbp.596 (in press).

5) Wallace Z, Zhang Y, Perugino C, Naden R, Choi HK, Stone JH,ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Commmittee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. ***Annals Rheum Dis*** 2019 Jan 5(accepted)

H. **知的財産権の出願・登録状況**
（予定を含む）

特になし