

IgG4 関連消化器疾患分科会報告

分科会長 川 茂幸 松本歯科大学・歯学部内科学・特任教授

消化器疾患分科会として自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連消化管病変、IgG4 関連肝病変の 4 疾患について以下の研究を行った。

A. 研究目的

1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定
International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC)に基づき自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011(JPS 2011)が提案、施行され、5 年経過し日常診療に広く受け入れられている。しかし、いくつかの問題点も指摘され、改定の必要性が提案されたので、「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」班、消化器疾患分科会で改定することとなった。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

我が国における自己免疫性膵炎の実態を把握するために厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班が自己免疫性膵炎全国疫学調査を 2003 年、2007 年、2011 年に施行してきた。継続事業として日本膵臓学会膵炎調査研究委員会（委員長：竹山宜典 近畿大学教授）と連携して東北大学消化器内科（承認番号：2016-1-783 研究責任者：正宗淳）が中心となって 2017 年より施行し、今回継続事業として 2 年目となる。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

2017 年度より神澤輝実（都立駒込病院）中沢貴宏（名古屋第 2 日赤）を中心に IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインを作成していたが、今年度は Clinical Question を PICO(P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes)形式によって見直し、デルファイ法に

よる評価後に英文化を完成させる。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

本全国調査は胆道学会、滝川班との共同事業として 2015 年に続き今回は 2 回目の調査であり、調査の継続性の観点から前回調査をほぼ同一の項目を登録する。ただ、前回は平均観察期間が 4.1 年と短かったため長期予後の解析が十分ではなく、今回は長期予後の解析と再燃に關与する因子の解析を前回に追加して行う。このため治療開始後の反応性を新たな調査登録項目として追加する。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準は 2012 年に制定され、諸般の事情より改訂の必要性が生じてきた。自己免疫性膵炎は超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診（EUS-FNA）の普及により、膵臓癌との鑑別はかなり容易になってきたが、IgG4 関連硬化性胆管炎では細胞学的アプローチが難しく、胆管癌との鑑別が困難な例が存在する。特に IgG4 関連硬化性胆管炎が単独で発症する例、肝門部症例の診断は困難を極める。癌との誤診例は自己免疫性膵炎ではほとんどなくなる一方、IgG4 関連硬化性胆管炎はいまだ存在していると思われる。現行の IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準は自己免疫性膵炎の診断基準にほとんど類似しているが、現在は IgG4 関連硬化性胆管炎の診断過程は自己免疫性膵炎とかなり違っていると思われる、より実用的に変更した方が望ましい。最近策定された IgG4 関連硬化性胆管炎ガイドラインの診断の 4 つのアルゴリズムを加味して診断基準を変更することが必要ではないかと思われる。また、IgG4 関連硬化性胆管炎においては、正診率の低い生検、細胞診より、胆管の管腔内超音波検査（IDUS）所見の方

がより診断価値があるかと思われ、広く普及しているので診断基準に取り入れることも肝要と思われる。さらに、ステロイドトリアルも、自己免疫性膵炎以上に一部の IgG4 関連硬化性胆管炎では必要性があると思われる。2012 の診断基準を作成した岡崎班が中心となって、胆道学会と滝川班と共に診断基準の改訂することが望ましい。

3. IgG4 関連消化管病変

(1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

これまで IgG4 関連消化管病変としていくつか症例報告があった。報告されている病態は潰瘍、ポリープ、壁肥厚、粘膜下腫瘍、血管炎、瘻孔、IgG4 陽性形質細胞単独など多彩であり、果たして、IgG4 関連消化管病変が独立した疾患概念として存在するか不明であった。IgG4 関連疾患として認定されるためには特徴的組織所見を確認することが重要であり、自己免疫性膵炎では IgG4 陽性細胞浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎が特徴的であり、これらが存在するか否か確認することが肝要である。IgG4 関連消化管病変が一つの疾患概念として存在するか否か、また存在するとしてその臨床的特徴は何か、を明らかにするために、能登原憲司（倉敷中央病院病理）が中心となり、厚生省研究班メンバーより IgG4 関連消化管病変と考えられる症例の病理切除標本を収集し、検討することになった。

4. IgG4 関連肝病変

(1) IgG4 関連肝病変の実態調査

1 型自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎ではしばしば肝機能検査異常がみられ、組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う門脈域炎や胆管病変、小葉炎、胆汁うっ滞等が認められ、IgG4-hepatopathy と呼称された (Umamura T, et al. Gut 2007; 56:1471-2.)。一方、自己免疫性肝炎患者の 3% 程度に、血清 IgG4 値が高値で、組織学的に門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられる症例が存在し、異時性に IgG4 関連硬化性胆管炎や 1 型自己免疫性膵炎を合併する症例もあり、肝固有の IgG4 関連疾患として IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH) と呼称されている。治療に関しては、自己免疫性肝炎や他の IgG4 関連疾患と同様に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が第一選択である (Umamura T, et al. Hepatology 2007; 46:463-71.)。中沼安二（静岡県立静岡がんセンター）は肝臓の IgG4 関連疾患として上記、IgG4-hepatopathy と IgG4 AIH を想

定し、IgG4-AIH の診断基準を提唱した (Nakanuma Y, Semin Liver Dis 2016;36:229-241)。これら IgG4 関連肝病変が存在することは明らかであるが、IgG4-AIH についてはこれまで数例の報告例しかなく、その実態は不明である。本研究班では胆道学会、肝臓学会と協力して IgG4 Hepatopathy, IgG4-AIH 実態調査を予定した。

研究結果の概要：

1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (JPS 2011) の改定

改定の骨子として、JPS 2011 では、自己免疫性膵炎 (AIP) 限局性例と膵癌の鑑別において ERP は必須とされているが、昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなってきたので、限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスを策定した。膵外病変基準については現在、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎の 3 つであるが、腎病変を含めても ICDC の考え方と大きく矛盾するものではないと思われ、腎病変を加えた。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

2017 年 6 月末に一次調査を、全国の内科 (消化器内科を含む)、外科 (消化器外科を含む)、救命救急センター 2502 診療科に送付した。2018 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得 (回答率 34.1%)、2016 年の自己免疫性膵炎推計受療患者数が 13400 人と前回 2011 年調査の約 2.3 倍であることを明らかにした。現在 詳細な臨床情報に関する二次調査を実施中である。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

Clinical Question を PICO (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) 形式に変更し、PICO 形式になじまない (疫学、分類、病因論、予後など) を Background Question として記載した。Clinical Question は、診断に関しては 14 項目、治療に関しては 4 項目、設定した。さらに Minds 2014、Grade system により evidence level、推奨度の見直し後に 2 回デルファイ法を繰り返し、評価も終了した後、英文原稿を日本胆道学会英文誌 JHBPS (Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science) に投稿し、アクセプトされた。今後、日本語版を作成する予定である。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査は、前回の 2012 年には紙ベースの調査票を用いて行ったが、今回は EDC システムを利用してレジストリ構築を行う。現在帝京大学倫理委員会へ倫理審査を申請中であり、2019 年 4 月までには承認および EDC システムの構築を終了する見込みである。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定
今年度は IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準改定委員会（委員長 中澤貴宏、副委員長 神澤輝実）の立ち上げを行い、原案を作成中である。

3. IgG4 関連消化管病変

(1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

組織基準の除外項目として、リンパ球形質細胞浸潤の欠如、著明な好中球浸潤もしくは潰瘍周囲以外の肉芽組織、肉芽腫の 3 項目を設定し、選択基準として 1 視野あたり 50 個以上の IgG4 陽性形質細胞、IgG4/IgG 陽性細胞比が 40%以上の 2 項目を設定した。さらに、花筈状線維化、閉塞性静脈炎、神経周囲細胞浸潤が存在すれば IgG4 関連疾患の可能性がさらに高いと規定した。8 例（胃病変 7 例、食道病変 1 例）が最終的に IgG4 関連消化管病変と認定された。年齢中央値 71.5 歳（55-80）、男性 7 例、2 例に腹痛、嚥下困難など消化器症状を呈していた。従って IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は存在し、これらはしばしば潰瘍、癌を伴っていた。組織学的に 2 つのパターン、固有筋層の肥厚性病変、粘膜底部における多数の形質細胞の集簇、が特異的に認められた。前者は画像検査で壁肥厚病変ととらえられ、このような病変があった場合には IgG4 関連消化管病変が鑑別対象となりうる。IgG4 関連炎症性偽腫瘍がこのような組織学的背景の中に発生することもあるが、IgG4 関連疾患ではない腫瘍形成性炎症でも著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるので注意する必要がある。消化管の炎症性偽腫瘍のうち、典型的な花筈状線維化、閉塞性静脈炎、神経周囲炎症細胞浸潤が認められ、臨床像が合致するものについて、IgG4 関連消化管病変と診断することが妥当である。本検討結果は、Notohara K, et al., Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53(7):845-853. として報告、公表した。

4. IgG4 関連肝病変

(1) IgG4 関連肝病変の実態調査

IgG4 Hepatopathy, IgG4-AIH 実態調査として、IgG4 関連疾患の全国実態調査の 1 次調査項目の中に IgG4hepatopathy と IgG4-AIH の項目（肝生検含む）も入れることとし、調査項目を策定した。

研究の実施経過：

1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定
改訂版は自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 として厚労省班会議・日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会合同会議で審議され、パブリックコメントを受けた後、日本膵臓学会機関誌「膵臓」に出版し、公表した。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

登録項目を作成し、2017 年 6 月末に推計患者数算出のための一次調査を、層化無作為抽出法により抽出した全国の内科（消化器内科を含む）、外科（消化器外科を含む）、救命救急センター 約 2500 診療科に送付した。調査は郵送法により、自己免疫性膵炎のほか急性膵炎、慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には 2016 年 1 年間に受診した自己免疫性膵炎の症例数について、新規症例と継続療養症例数（各々男女の別）の質問項目を設けた。なお、自己免疫性膵炎の診断は、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 に従って行い、一次調査票郵送時に同診断基準を同封した。2018 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得た（回答率 34.1%）。現在 詳細な臨床情報に関する二次調査を実施中である。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

2017 年度より神澤輝実（都立駒込病院）、中沢貴宏（名古屋第 2 日赤）を中心に開始し、2018 年度は Clinical Question を PICO 形式によって見直し、デルファイ法による評価後、英文化を完成させ、JHBPS (Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science) に投稿し、アクセプトされた。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

本全国調査は胆道学会、滝川班との共同事業として 2015 年に続き今回 2 回目の調査であり、今回は長期予後の解析と再燃に関与する因子の解析を前回に追加して行う。このため治療開始後の反応性を新たな調査登録項目として追加する。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定
今年度、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂が提案され、改訂委員会が構成され、原案を作成中である。

3. IgG4 関連消化管病変

(1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

IgG4 関連消化管病変が一つの疾患概念として存

在するか否か、また存在するとしてその臨床的特徴は何か、を明らかにするために能登原憲司(倉敷中央病院病理)が中心となり、厚生省研究班メンバーより IgG4 関連消化管病変と考えられる症例の病理切除標本を収集し、検討した。その結果 IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は確かに存在し、これらはしばしば潰瘍、癌を伴い、組織学的に2つのパターン、固有筋層の肥厚性病変、粘膜底部における多数の形質細胞の集簇、が特異的に認められた。検討結果は、Notohara K, et al., Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53(7):845-853. として報告、公表した。

4. IgG4 関連肝病変

(1) IgG4 関連肝病変の実態調査

IgG4 Hepatopathy, IgG4-AIH 実態調査として、IgG4 関連疾患の全国実態調査の1次調査項目の中に IgG4hepatopathy と IgG4-AIH の項目(肝生検含む)も入れていただくこととし、調査項目を策定した。

研究により得られた成果の今後の活用・提供:

1. 自己免疫性膵炎

(1)自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定 JPS2018 は ERP 手技を回避できるので、より容易に自己免疫性膵炎の診断が可能になると考えられる。ただ、良好な MRCP 所見に基づく診断が前提となっているので、今後はその診断能について検証が必要である。また、JPS2018 については英文化して世界に公表する予定である。

(3) 自己免疫性膵炎全国調査

継時的な全国調査により我が国の自己免疫性膵炎の実態が明らかになってきた。特に有病率が各調査ごとに増加しているが、患者の実数が増えているというよりも、本疾患に対する認識が高まり、診断される患者数が増えてきているためと考えられる。本疾患に対して十分な診療体制を確立するためには今後とも、このような実態調査を継続していく必要がある。

2. IgG4 関連硬化性胆管炎

(1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインが作成され、英文化され International Journal にて世界に発信することができた。本邦で今後、診療に有効に資するためには日本語にて出版、公表する必要があり、次年度の課題として取り組んでいる。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

前回調査結果を英文化して公表したが、同様の研究調査は前例が無く、高い評価を受けた。今回、

さらに患者数を増やし、また、長期経過の項目も追加され、より客観性、有用性の高い調査になると期待される。今後、本症の臨床に資するところが大きいと考えられる。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定時代の要請に応じた IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂により、特に、胆道系悪性疾患との鑑別が容易になることが期待される。

3. IgG4 関連消化管病変

(1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は確かに存在することが判明したので、今後、生検例の中に IgG4 関連消化管病変と診断できるものがあるか、既往の潰瘍や癌の中に IgG4 関連消化管病変を合併したものがあるか、調査を開始した。

4. IgG4 関連肝病変

(1) IgG4 関連肝病変の実態調査

IgG4 関連肝病変、特に IgG4-AIH については報告例が少なく、その実態は不明である。多くは AIH として包括されていると考えられるが、AIH と比較してステロイド治療反応性、予後が異なっている可能性があり、AIH と鑑別できればより有効な診療が可能となると考えられる。

G. 研究発表

1) 日本膵臓学会・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ならびに診療指針の確立を目指す研究」班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版). 膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018

2) 菅野敦、正宗淳、下瀬川徹 自己免疫性膵炎の内視鏡診断と治療の最前線 日本消化器内視鏡学会雑誌 60 巻 7 号 1295-1308、2018

3) 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*. 2019;48:49-54.
- 4) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, Kawa S. Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 2018;47:1337-1343.
 - 5) 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, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018 Jul 6;8(1):10262.
 - 6) Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, Kawa S, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H. Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis *Pathol Res Pract*. 2018;214:492-497.
 - 7) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1671-1678.
 - 8) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:223-230.
 - 9) Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 2018;57:1201-1207.
 - 10) 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 Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018 [Epub ahead of print]
 - 11) Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:575-585.
 - 12) Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, Kikuyama M, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S. Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2018;9:16-21.
 - 13) Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M,

Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, Okazaki K, Chiba T. Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53:845-853.

- 14) Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. Tohoku J Exp Med. 2018;244:113-117.
- 15) Nakazawa T, Shimizu S, Toyohara T, Araki H, Hayashi K. Overview. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis p1-p8 Springer 2018
- 16) Kobayashi H, Notohara K, Otsuka T, Kobayashi Y, Ujita M, Yoshioka Y, Suzuki N, Aoyagi R, Ohashi R, Suzuki T. An Autopsy Case of Mesenteric Panniculitis with Massive Pleural Effusions. Am J Case Rep. 2018 Jan 4;19:13-20.

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