

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 29-令和元年度）

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。そこで本研究では自己免疫性膵炎の消化管病変について、その頻度、特徴について検討した。その結果自己免疫性膵炎 168 例中、16 例に消化管病変が存在し、そのうち 6 例が IgG4 関連消化管病変であった。これら 6 例のうち 5 例はステロイド治療によって病変は消失していた。一方 16 例中 2 例が潰瘍性大腸炎であったが、いずれも II 型自己免疫性膵炎患者であった（2/8 例）。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。そこで本研究では、自己免疫性膵炎で、上下部内視鏡を施行した症例について、消化管病変の頻度、その特徴について検討した。また自己免疫性膵炎に潰瘍性大腸炎がしばしば合併するとの報告があるため、炎症性腸疾患と自己免疫性膵炎の関係についても検討を加えた。

B. 研究方法

2008-2019 年の間に、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 168 例（I 型 160 例、II 型 8 例）について消化管病変の有無、さらにその詳細について検討した。

また新規の炎症性腸疾患 135 例について、自己免疫性膵炎の有無を検討した。

（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) 上下部内視鏡を施行した自己免疫性膵炎 168 例のうち 16 例に消化管病変が存在したが、その内訳は、潰瘍性大腸炎 2 例、大腸ポリープ 8 例、胃ポリープ 3 例、限局性大腸炎 2 例、好酸球性胃腸症 1 例であった（16/168、9.5%）であった。このうち潰瘍性大腸炎はいずれも II 型自己免疫性膵炎であった。
- 2) 残りの 14 病変のうち、大腸ポリープ 8 例中 3 例は腺腫、2 例は過形成性ポリープで、3 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。一方胃ポリープ 3 例中、2 例は過形成ポリープで、1 例が IgG4 関連ポリープであった。限局性大腸炎 2 例はいずれも IgG4 関連大腸炎と診断された。したがって、I 型自己免疫性膵炎 160 例中 IgG4 関連消化管病変は 6 例でみられた（3.8%）。
- 3) IgG4 関連消化管疾患を有する患者 6 例（胃ポリープ 1 例、大腸ポリープ 3 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) なおこれら I 型自己免疫性膵炎 160 例の中から 5 例のがん患者が見出された（前立腺がん 2 例、胃がん、大腸がん、DLBL、各 1 例）。
- 5) 炎症性腸疾患 135 例中自己免疫性膵炎症例が 2 例認められたが（上記 1）の 2 例）、いずれも II 型自己免疫性膵炎であった（2/8 例、25.0%）。

D. 考察

自己免疫性膵炎の消化管病変についての検討をおこなった。その結果、I 型自己免疫性膵炎 160 例のうち 14 例に消化管病変が存在し、そのうち 6 例に IgG4 関連消化管病変を認めた。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、本研究で潰瘍性大腸炎が 2 例認められたが、いずれも II 型自己免疫性膵炎に合併していた。このように今回の成績は、従来から言われている成績と合致していた。

さらに経過観察中 5 例（3.1%）にがんが発症したが、2 例が前立腺がんであるのが特徴的であった。これらの症例の自己免疫性膵炎が paraneoplastic syndrome か否かは今のところ不明であるが、その可能性は大きいと考えられた。

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 168 例中 16 例に消化管病変が存在した。

- 2) 消化管病変を認めた I 型自己免疫性膵炎 14 例中、6 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）6 例のうち 5 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。
- 5) 自己免疫性膵炎の一部は paraneoplastic syndrome である可能性が考えられた。
- 6) 潰瘍性大腸炎は、特に II 型自己免疫性膵炎に合併しうると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15:920-926:2017.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 Nov;76(11):e46. Doi:10.1136/annrheumdis-2017-211330.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh 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 Rheum* 2017 May;27(3):381-391.doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911.
- 4) Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi

- K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, Chiba T: Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017 Oct;52(10):1130-1139.
- 5) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, YUoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T: Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* 2017 Aug;52(8):955-964.
 - 6) 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 Jul;53(7) :845-853.doi:10.1007/s00535-017-1420-4.
 - 7) 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 Jan;48(1):49-54.
 - 8) 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 in IgG4-related disease: a multicenter study *Sci Rep*, 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
 - 9) 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. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med* 2018 Aug 8;10(453).pii: eaaq0997 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.
 - 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 Hepato-Biliary Pancreatic Sci* 2019 Jan;26(1):9-42.DOI: 10.1002/jhbp.596
- 11) Wallace Z, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals Rheum Dis* 2019 Mar;78(3):406-412. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214603
 - 12) Kato Y, Azuma K, Someda H, Shiokawa M, Chiba T. Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by antilaminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2020 Mar;69(3):607-609.
 - 13) Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tanaka Y, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara T: Impaired expression of innate immunityrelated genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Modern Rheumatol* 2019 Jul 11:1-7. DOI: 10.1080/14397595.2019.1621475
 - 14) Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatology* August 6, 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/52665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/52665-9913(19)30006-2)

H. 知的財産権の出願・登録状況
 (予定を含む)
 特になし