

令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

IgG4 関連消化器疾患分科会報告

研究分担者

正宗淳 東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授  
内田一茂 高知大学医学部消化器内科 教授  
田中篤 帝京大学医学部内科学講座 教授  
児玉裕三 神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 教授  
仲瀬裕志 札幌医科大学医学部消化器内科学講座 教授  
能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長  
岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究協力者

中沢貴宏 名古屋市立大学消化器代謝内科学 非常勤講師

研究要旨

消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎 (AIP)、IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH)、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、検討を行った。令和 4 年度は、AIP については、AIP 臨床診断基準 2018 の検証、AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究、AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究、免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査が進められた。IgG4-SC については、臨床診断基準 2020 の検証、IgG4 関連胆嚢炎の病態解明を進めていく必要がある。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIH については、病理標本のレビューによりその実態が明らかになった。今後、IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながることを期待される。IgG4 関連消化管病変については、症例の集積が進んでおり、今後の解析が待たれる。

A. 研究目的

本邦から新しい疾患概念として提唱された IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎 (AIP)、IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH)、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、他の分科会と連携し、(1) 診断基準の検証と改訂、(2) 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定、(3) 患者レジストリの継続実施とデータの解析、(4) 全国頻度調査結果の解析と評価、(5) 診療ガイドラインの作成、(6) AMED 難病実用化研究事業との連携、(7) 社会への啓発活動を進める。

B. 研究方法

令和 4 年度は以下の研究を計画した。

1. 自己免疫性膵炎 (AIP)

(1) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者を対象に AIP 臨床診断基準の診断能と問題点に関する調査を行う。調査項目は、1) AIP (1 型/2 型) の症例数、2) JPS2018、JPS2011、ICDC で確診・準確診となった症例数、3) JPS2011 もしくは ICDC では診断できなかったが JPS2018 で確診もしくは準確診となった症例数

とその理由、4) JPS2018 で確診もしくは準確診となりながら他疾患であった症例数とその理由、5) JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例とその理由、とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省、経済産業省) に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究

「アザチオプリン (AZA) による AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画し、AMED 令和 4 年度「臨床研究・治験推進研究事業」に応募する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省、経済産業省) に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(3) AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者と日本膵臓学会 AIP 分科会委員を対象に、AIP の長期予後に関する調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省、経済産業省)

に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### (4) 免疫染色による AIP の acinar-ductal metaplasia と膵癌の鑑別

AIP と膵癌の切除材料を用いて免疫染色を行う。Acinar-ductal metaplasia (ADM) と膵癌の鑑別のために、CD56、CD13、CK7、CK19、MUC6、MUC1、Bcl-10 c-terminal portion、Nestin、Notch1、 $\beta$ -catenin、p16 (INK4a)、Pdx1、SOX9、Gata6、Nkx6.1 の発現を検討予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### (5) 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査

1 次調査では 2016 年 1 月～2022 年 7 月の期間において irAE 膵炎が疑われた症例数を調査する。2 次調査では症例調査票を用いて irAE 膵炎の臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### (6) 炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」の班員が所属する施設を 2017～2021 年に受領した 16 歳以上の IBD 患者を対象とした調査を行う。IBD 患者における AIP (1 型、2 型) の合併率、IBD 患者における AIP の特徴、AIP の有無による IBD の特徴を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

## 2. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

### (1) IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂

本分科会研究分担者・研究協力者を対象に IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査を行う。アンケート項目は、Q1) 2020 基準で特に検証すべき項目、Q2) 2020 基準で診断できなかった症例、Q3) その他の検討項目について、Q4) 改訂時期について、とする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

### (2) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

IgG4 関連胆嚢炎の臨床像を明らかにするためアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

## 3. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

### (1) 全国実態調査

IgG4-AIH/hepatopathy 症例の臨床情報・病理組織所見を集積し、一括して検討する。IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインを作成する (AIH 診療ガイドラインの改訂)。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

## 4. IgG4 関連消化管病変

### (1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変を集積し、二次調査を行う。消化管病変の臨床情報、病理検体、画像データの収集、併存する IgG4 関連疾患についての調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

## C. 研究結果

### 1. 自己免疫性膵炎

#### (1) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

23 施設より、1 型 AIP 1606 例、2 型 AIP 42 例が集積された。JPS2018 で確診が 1301 例、準確診が 223 例、JPS2011 で確診が 1261 例、準確診が 101 例、ICDC で 1 型確診が 1429 例、1 型準確診が 71 例、2 型確診が 15 例、2 型準確診が 27 例であった。JPS2018 の診断率向上に寄与した項目は、MRCP が 107 例、腎病変が 4 例、ステロイド反応性が 60 例、FNA による癌の除外が 28 例であった。JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例は 48 例、2 型は 42 例、その他が 6 例であった。膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例も少数認められた。手術によって診断された症例は、2 型 AIP の 1 例と 1 型 AIP 限局型 13 例であった。

#### (2) AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究

「AZA による AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画した。AMED 令和 4 年度「臨床研究・治験推進研究事業」に応募するも不採択となった。

#### (3) AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究

20 施設から 1555 症例を集積した。解析対象 1378 例中 64 例 (4.6%) に死亡を認めた。主な死因は悪性腫瘍 (39.1%)、感染症 (23.4%) であった。AIP 診断からの

膵癌有病率は3年後で0.6%、5年後で0.9%、10年後で2.5%であった。

#### (4) 免疫染色によるAIPのADMと膵癌の鑑別

研究プロトコルの作成を進めた。

#### (5) 免疫チェックポイント阻害薬によるirAE膵炎の実態調査

1次調査を行い35施設96例を集積し、二次調査の準備を進めている。

#### (6) 炎症性腸疾患患者に合併するAIPの実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」のうち23施設が参加予定となった。倫理委員会での一括審査は終了し、各施設において研究実施許可手続きを進めた。

### 2. IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

#### (1) IgG4-SC臨床診断基準2020の検証と改訂

IgG4-SC臨床診断基準2020の検証と改訂に関するアンケート調査を行うため、研究計画の倫理審査の準備を進めた。

#### (2) IgG4関連胆嚢炎に関するアンケート調査

①病理組織学的に診断されたびまん型10例、②病理組織学的に診断された限局型7例、③ステロイドに反応したびまん型149例、④ステロイドに反応した限局型4例、AIPあるいはIgG4-SCに合併した胆嚢癌3例が集積された。アンケート調査の結果に基づきワーキンググループを立ち上げる予定となった。

### 3. IgG4関連肝病変・IgG4関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

#### (1) 全国実態調査

IgG4免疫染色が評価できた38例を対象とした。AIHと診断された症例は8例(薬物性肝障害と要鑑別1例を含む)で、5例がIgG4陽性細胞>10/HPFを満たし、IgG4/IgG比は評価できた2例中1例で>100%となった(IgG4-AIH可能性例)。組織学的には通常のAIHと差はなく、花筈状線維化や閉塞性静脈炎はなかった。IgG4-HP可能性例は10例(形質細胞破砕をきたした1例を含む)で、評価可能であった9例中7例でIgG4/IgG陽性細胞比>40%であった。花筈状線維化や閉塞性静脈炎はなかった。中沢分類の記載があった8例中、1型:1例、2a型:3例、2b型:1例、3型:2例、4型:1例であった。胆汁うっ滞性変化のみで炎症細胞浸潤の乏しい肝生検が12例あり、中沢分類の記載があった6例中5例は1型であった。

### 4. IgG4関連消化管病変

#### (1) 全国調査

令和5年3月時点で、27症例の臨床情報、放射線画像、内視鏡画像、病理画像を集積し、データ解析を進めた。

## D. 考察

### 1. 自己免疫性膵炎 (AIP)

JPS2018における、MRCP、腎病変、ステロイド反応性、FNAによる癌の除外は診断率向上に寄与していた。一方、JPS2018で診断できずICDCで診断できた症例や、

膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例、手術によって診断された症例の扱いなどが今後の課題である。

AIPにおけるthiopurine製剤使用の臨床研究については、特定臨床研究「1型AIPを対象としたAZAによるsteroid free寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」を今後計画する。

AIPの長期予後については、死亡まで通院していた症例が少ないことから、一般人口との比較は正確でないものの、標準化死亡比は0.53と算出され、生命予後は良好と考えられた。一方、膵癌の標準罹患比は3.21と算出され、AIPは膵癌を合併しやすい可能性が示唆された。

免疫染色によるAIPのADMと膵癌の鑑別については、鑑別における有用性が明らかになるだけでなく、ADMの病態に関する知見も得られることが期待される。

irAE膵炎については、本邦では大規模な調査は行われておらず、本調査によりその実態が明らかになることが期待される。

IBDにおけるAIPについては、Kawaら(J Gastroenterol 2015)やUekiら(Pancreas 2015)による報告があるが、IBD、AIPともに患者数が年々増加しており、本実態調査を行うことにより、本邦におけるIBDとAIPの現況が明らかになることが期待される。

### 2. IgG4関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

2020年にIgG4-SC臨床診断基準2020が報告された。今後、より診断能に優れた診断基準への改訂を進める必要がある。

IgG4関連胆嚢炎にはびまん型と限局型がある。病理組織学的に診断された症例に関する検討が今後必要である。

### 3. IgG4関連肝病変・IgG4関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH)

IgG4-AIH、IgG4-SCの病理標本のレビューにより、その実態が明らかになった。IgG4-AIH/hepatopathyの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながることを期待される。

### 4. IgG4関連消化管病変

IgG4関連消化管病変については、二次調査が進められた。今後、消化管病変の臨床情報、病理検体、放射線画像、内視鏡画像の解析を進めることによりIgG4関連消化管病変の疾患概念の確立や診断基準の策定につながることを期待される。

## E. 結論

令和4年度は、AIPについては、AIP臨床診断基準2018の検証、AIPにおけるthiopurine製剤使用の臨床研究、AIPの長期予後に関する後ろ向き疫学研究、免疫染色によるAIPのADMと膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬によるirAE膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併するAIPの実態調査が進められた、IgG4-SCについては、臨床診断基準2020の検証、IgG4関連胆嚢炎の病態解明を進めていく必要がある。IgG4関連肝病変・IgG4 AIHについては、病理標本のレビューによりその実態が明らかになり、IgG4-AIH/hepatopathyの

診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながることを期待される。IgG4 関連消化管病変については、症例の集積が進んでおり、今後の解析が待たれる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sano T, Kikuta K, Takikawa T, Matsumoto R, Hamada S, Sasaki A, Kataoka F, Ikeda M, Miura S, Kume K, Masamune A. The M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score is useful for predicting relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 23: 112-119, 2023.
- 2) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Kurita Y, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022. Online ahead of print.
- 3) Ren H, Mori N, Sato S, Mugikura S, Masamune A, Takase K. American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease: an update for radiologists. *Jpn J Radiol* 40: 876-893, 2022.
- 4) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. Steroid therapy still plays a crucial role and could serve as a bridge to the next promising treatments in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis: Results of a Japanese Nationwide Study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022. Online ahead of print.
- 5) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y, Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol* 57: 225-245, 2022.
- 6) Hayashi H, Miura S, Fujishima F, Kuniyoshi S, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Takikawa T, Matsumoto R, Ikeda M, Sano T, Kataoka F, Sasaki A, Sakano M, Masamune A. Utility of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Biopsy for Histological Diagnosis of Type 2 Autoimmune Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)* 12: 2464, 2022.
- 7) Kubota K, Oguchi T, Fujimori N, Yamada K, Naitoh I, Okabe Y, Iwasaki E, Masamune A, Ikeura T, Kamisawa T, Inoue D, Kumagi T, Ogura T, Kodama Y, Katanuma A, Hirano K, Inui K, Isayama H, Sakagami J, Nishino T, Kanno A, Kurita Y, Okazaki K, Nakamura S; Collaborators. Steroid therapy has an acceptable role as the initial treatment in autoimmune pancreatitis patients with pancreatic cyst formation: Based on a Japanese nationwide study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022. Online ahead of print.
- 8) Notohara K, Kamisawa T, Furukawa T, Fukushima N, Uehara T, Kasashima S, Iwasaki E, Kanno A, Kawashima A, Kubota K, Kuraishi Y, Motoya M, Naitoh I, Nishino T, Sakagami J, Shimizu K, Tomono T, Aishima S, Fukumura Y, Hirabayashi K, Kojima M, Mitsuhashi T, Naito Y, Ohike N, Tajiri T, Yamaguchi H, Fujiwara H, Ibuki E, Kobayashi S, Miyaoka M, Nagase M, Nakashima J, Nakayama M, Oda S, Taniyama D, Tsuyama S, Watanabe S, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. Concordance of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis and its distinction from pancreatic ductal adenocarcinoma with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy specimens: an interobserver agreement study. *Virchows Arch* 480: 565-575.
- 9) 能登原憲司. Acinar-ductal metaplasia の形態学的特徴と CD56 免疫染色の有用性に関する病理学的検討. *膵臓* 38: 51-59, 2023.
- 10) Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune

pancreatitis. J Gastroenterol 57: 695-708, 2022.

- 11) Okazaki K, Ikeura T, Uchida K. Recent Progress on the Treatment of Type 1 Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. Mod Rheumatol 33: 237-241, 2023.

## 2. 学会発表

- 1) 正宗淳, 糸潔, 菊田和宏, 濱田晋, 滝川哲也, 三浦晋, 松本諒太郎, 池田未緒, 佐野貴紀, 片岡史弥, 佐々木滉, 坂野美紗子, 林秀大. 治療に難渋した当院の1型自己免疫性膵炎症例. 第14回IgG4関連疾患学会学術集会.
- 2) 佐野貴紀, 菊田和宏, 糸潔, 濱田晋, 滝川哲也, 三浦晋, 松本諒太郎, 池田未緒, 片岡史弥, 佐々木滉, 坂野美紗子, 林秀大, 正宗淳. 1型自己免疫性膵炎におけるM-ANNHEIM-AiP-Activity-ScoreとIgG4-RD Responder Indexの比較. 第14回IgG4関連疾患学会学術集会.
- 3) Takanori Sano, Kazuhiro Kikuta, Akira Sasaki, Fumiya Kataoka, Mio Ikeda, Yu Tanaka, Ryotaro Matsumoto, Naoki Yoshida, Tetsuya Takikawa, Shin Miura, Shin Hamada, Kiyoshi Kume, Atsushi Masamune. Monitoring of serum IgG4 levels is useful in the follow-up of patients with type 1 autoimmune pancreatitis. 第26回国際膵臓学会/第53回日本膵臓学会大会.
- 4) 佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳. M-ANNHEIM-AIP-Activity-Scoreによる1型自己免疫性膵炎の活動性評価の有用性の検証. 第108回日本消化器病学会総会.
- 5) 榎木喜晴, 仲瀬裕志, 正宗淳. 自己免疫性膵炎の維持療法としてのアザチオプリンの有用性. 第108回日本消化器病学会総会.
- 6) Kenji Notohara, Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki. Interobserver agreement study on biopsy-based diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. 26th International Association of Pancreatology Meeting.
- 7) Kenji Notohara, Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Takeshi Uehara, Satomi Kasashima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki. Concordance of the histological diagnosis of autoimmune pancreatitis with EUS-FNB specimens. 第111回日本病理学会総会.
- 8) 内田一茂. 自己免疫性膵炎における診断基準の変遷と自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の

評価. 第53回日本膵臓学会.

- 9) 9 権田真知, 増田充弘, 児玉裕三. 自己免疫性膵炎の長期経過における再燃・ステロイド依存のリスク因子および悪性腫瘍の発症に関する検討. 第108回日本消化器病学会総会
- 10) 辻前正弘, 増田充弘, 児玉裕三. 自己免疫性膵炎診断におけるEUS-FNAの位置づけに関する多機関共同研究. 第103回日本消化器内視鏡学会総会.
- 11) Masahiro Tsujimae, Atsuhiko Masuda, Yuichi Hirata, Keisuke Furumatsu, Takashi Nakagawa, Seiji Fujigaki, Takao Iemoto, Yosuke Yagi, Takuya Ikegawa, Takashi Kobayashi, Arata Sakai, Yuzo Kodama. Predictive factors for relapse of autoimmune pancreatitis in multicenter study. 第26回国際膵臓学会・第53回日本膵臓学会大会.
- 12) 辻前正弘, 増田充弘, 重里徳子, 児玉裕三. 2型自己免疫性膵炎が疑われた2例. 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし