

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野
「新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班

IgG4 5th ミーティング プログラム

13時30分 開会の挨拶 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫内科学

【セッション1】 IgG4 講演会 (臨床解析) (発表10分, 討論5分)

座長: 三森 経世先生 (京都大学大学院医学研究科臨床免疫学)
川野 充弘先生 (金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科)

1. 「IgG4+MOLPS の前方視臨床研究の現状報告」金沢医科大学 血液免疫内科学 正木 康史
2. 「IgG4-Related Thyroiditis」信州大学総合健康安全センター 川 茂幸 先生
3. 「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班」(岡崎班) の現況報告
関西医科大学内科学第三講座 岡崎 和一 先生
4. 「IgG4 関連疾患の腎病変 Up to Date」長岡赤十字病院 内科 佐伯 敬子 先生

14時35分 休憩

15時00分

【セッション2】 IgG4 病理中央診断会 (60分)

司会: 正木康史先生 金沢医科大学血液免疫内科学
吉野 正 先生 (岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学)
佐藤 康晴 先生 (岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学)
小島 勝 先生 (獨協医科大学病理学形態)
黒瀬 望 先生 (金沢医科大学病態診断医学)

16時00分 休憩

16時15分

【セッション3】 IgG4 講演会 (病因解析) (発表10分, 討論5分)

座長: 川 茂幸 先生 (信州大学総合健康安全センター)
田中 良哉 先生 (産業医科大学医学部第1内科学講座)

5. 「IgG4 関連疾患の病理」岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学分野 佐藤 康晴 先生
6. 「IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告」富山大学保健管理センター 松井 祥子 先生
7. 「IgG4 関連疾患におけるB細胞クローナリティーの検索」
京都府立医科大学大学院 血液・腫瘍内科 中山 理祐子 先生
8. 「IgG4関連疾患患者血清のプロテオミクス解析」
金沢医科大学総合医学研究所 先端医療研究領域 高田 尊信 先生

17時15分 【全体班会議】

17時30分 閉会

18時00分 情報交換会

講演抄録集

「IgG4+MOLPS の前方視臨床研究の現状報告」

金沢医大血液免疫内科

正木康史、梅原久範

目的：下記のためのために、2つの前方視的臨床研究を進めている。

(1) IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準および治療ガイドラインを確立する。

(2) IgG4+MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。

前方視臨床研究：

1、診断基準確立のための研究： UMIN :R000002823

「IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究」：2年間で、目標 100 例以上

2、治療指針確立のための研究： UMIN :R000002820

「IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第II 相多施設共同前方視的治療研究」：5年間で、目標 46 例

倫理委員会承認および症例登録状況：

診断研究； 24 施設の多施設共同研究による研究は2年間の予定期間にて、2011 年 4 月 11 日に、予定登録症例数を上回る 103 例の登録をもち、登録終了となった。現在、CRF、病理標本などの回収作業中である。

治療研究；2011 年 7 月 8 日現在、17 施設（金沢医科大学、長岡赤十字病院、倉敷成人病センター、富山大学、西群馬病院、群馬県立がんセンター、札幌医科大学、諫早総合病院、長崎大学、筑波大学、神戸海星病院、福井大学、新潟大学、岡山大学、産業医科大学、長崎医療センター、三豊総合病院、以上承認順）で倫理委員会承認を得ている。5年間の試験期間の約半分が経過したが、予定登録症例数の過半数となる 25 例が既に登録されている。

まとめ：

各施設の担当の諸先生の御尽力により徐々に倫理委員会承認施設数も、登録症例も着実に増えてきた。本邦発の IgG4 関連疾患に対する、より質の高いエビデンスを確立するために前方視臨床研究が重要であり、今後も積極的な症例登録をお願いしたい。

IgG4-Related Thyroiditis

信州大総合健康安全センター¹⁾
同 医療情報部³⁾

信州大医学部附属病院 消化器内科²⁾
同 放射線科⁴⁾

川茂幸¹⁾、渡邊貴之²⁾、伊藤哲也²⁾、浜野英明³⁾、藤永康成⁴⁾

【背景と目的】IgG4 関連疾患は諸臓器に炎症や線維化をきたす全身性疾患であり自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、涙腺唾液腺炎などを包括する。甲状腺病変が IgG4 関連疾患に含まれるか否かについてはコンセンサスが得られていないので、多数症例にて検証した。【対象と方法】1992 年から 2010 年までに当院で経験した IgG4 関連疾患 114 例（自己免疫性膵炎 92 例、ミクリッツ病 15 例、IgG4 関連硬化性胆管炎 7 例）を対象とした。診断時の血液検査で TSH $>4.0 \mu\text{IU/ml}$ または診断時にレボチロキシンを内服していた症例を甲状腺機能低下と定義し、①IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下群と機能正常群との比較、②IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症 10 例のステロイド導入 1 ヶ月後の甲状腺機能の変化につき検討した。【結果】①IgG4 関連疾患 114 例中、甲状腺機能低下症を 22 例に認め、Clinical hypothyroidism (FT4 $<1\text{ng/dl}$) 11 例、Subclinical hypothyroidism (FT4 $\geq 1\text{ng/dl}$) 11 例であった。②IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下群では甲状腺機能正常群と比較し、IgG4 ($p=0.0019$)、IgG ($p=0.030$)、Immune complex ($p=0.019$)、 $\beta 2$ ミクログロブリン ($p=0.036$) が有意に高く、C3 ($p=0.022$) は有意に低値であった。③IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下群でステロイド導入 1 ヶ月後では導入前と比較して TSH の有意な低下を認め ($p=0.005$)、FT4 は有意に上昇した ($p=0.047$)。【考察】甲状腺機能低下症は IgG4 関連疾患に包括されると考えられ、IgG4-Related Thyroiditis と考えられる病態が存在すると考えられた。

「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班」(岡崎班)の現況報告

関西医科大学内科学第三講座

研究代表者 岡崎和一

本研究では、本疾患の実態と病態解明、疾患概念と診断法の確立および治療法の開発提言を目的とした。共同プロジェクトとして、1) 1次、2次全国アンケートによる実態調査、2) 臨床経過の前向き調査のための症例登録、3) 線維硬化症としての疾患概念と診断基準試案の提案、4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の提案をおこなった。個別プロジェクト研究として、1) 臨床的解析、2) 免疫学的解析、3) ゲノム解析、4) プロテオミクス解析の4プロジェクトを基軸とし、各専門家が横断的に協力体制を築いて、類似疾患を対象とする既存の難治性疾患研究班とも連絡を密にして、独自の研究を遂行した。特に、自己免疫性膵炎の見地から難治性膵疾患調査研究班(下瀬川班)とIgG4-MOLPSとしてリンパ増殖症との考えにたつIgG4-MOLPS研究班(梅原班)とは密接な連携をとりながら、効率的に研究をすすめた。わが国の患者数や発症率に関し、2回の全国アンケート調査や参加各施設での倫理委員会の承認後、免疫学的解析と疾患関連遺伝子解析のための、症例登録状況、さらに、本疾患を線維硬化症として提唱した疾患概念と診断基準の試案とIgG4 関連硬化性疾患の診断基準試案などを報告する。

IgG4 関連疾患の腎病変 Up to Date

長岡赤十字病院 内科

佐伯敬子

IgG4 関連腎症ワーキンググループ

日本の動き：日本腎臓学会の腎病理診断標準化委員会内 IgG4 関連腎症ワーキンググループ（委員長；福岡大学 斉藤喬雄教授）を中心に検討が進んでいる。

1) IgG4 関連腎症臨床研究

IgG4 関連腎臓病あるいは IgG4 と関連が疑われる腎臓病症例を全国多施設から登録し、その臨床病理学的検討を行う、IgG4 関連腎症臨床研究 (IgG4RNstudy) の登録サイト (<http://www.jsn.or.jp/member/registry/igg4rnstudy.php>) が 2010 年 7 月、HP 上にオープン。現在症例登録が進んでおり、今後バーチャルスライド化した病理標本と臨床データを対比した検討が行われる。典型的な IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) だけでなく、IgG4 との関連が疑われるが非典型的な臨床、病理像をもつ腎病変も登録をつのっており、これらの解析から IgG4 と腎病変の検討が進むことが期待される。また TIN だけでなく糸球体病変と IgG4 との関連にも興味もたれている。

2) IgG4 関連腎臓病の診断基準とそのアルゴリズムの作成

川野充弘委員（金沢大学リウマチ・膠原病）を中心に IgG4 関連腎臓病（腎実質病変と腎盂病変含）の診断基準とそのアルゴリズム（案）が作成され、2011 年 6 月、日本腎臓学会総会（川野委員）とヨーロッパ腎臓学会（斉藤委員長）で発表された。英文案である「Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease」は腎臓学会英文学会誌である *Clinical and Experimental Nephrology* (CEN) への掲載が検討されており、2011 年 6 月日本腎臓学会 HP 上に公開された。パブリックオピニオンを集約し、学術委員会での査読、検討を経て 2011 年秋までに CEN への掲載をめざす。なお診断上非常に重要な組織所見については、IgG4 免疫染色以外の特徴についても研究が進み、[山口委員（山口病理組織研究所）ら (in press)、川野、佐伯委員ら（新潟大、金沢大、長岡赤十字共同研究, submitted)] 診断基準に盛り込まれた。

世界の動き

最近二つの注目すべき論文が出た。

- 1) Houghton DC (Oregon University). An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol*. 2011 Jun 24
- 2) Raissian Y (Mayo Clinic). Diagnosis of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun 30

IgG4 関連疾患の病理

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学分野 (腫瘍病理/第二病理)

佐藤康晴, 吉野 正

獨協医科大学形態病理学

小島 勝

富山県立中央病院放射線科

井上 大

IgG4 関連疾患は、近年確立されてきた新しい疾患概念で、日本を中心としたアジア諸国からの報告が多く、全身諸臓器に病変形成が認められる。今回は眼付属器とリンパ節病変について、その臨床病理学的特徴ならびに診断上の問題点について述べる。

眼付属器領域においては、その多くが両側性の涙腺腫脹を特徴とし、しばしば唾液腺病変も合併する。IgG4 関連疾患はステロイド反応性の炎症性疾患であるが、我々は眼付属器 IgG4 関連疾患を背景に MALT リンパ腫が発生し、さらには IgG4 を産生するリンパ腫が存在することを見出した。

リンパ節病変においては、その組織像は多彩で、現時点では5つの組織型に分類される。全身性にリンパ節腫脹を来す例では、臨床的および組織学的に多中心性キャスルマン病との鑑別が必要となるが、抗 IgG4 抗体をもちいた免疫染色のみでは鑑別できない例が存在する。そのため血中 IL-6 や CRP など血中データが診断上重要となる。免疫芽球と形質細胞増生による濾胞間拡張 (ALPIBP) 類似型は、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫との鑑別がしばしば問題となる。限局性病変としては、胚中心進展性異形性 (PTGC) 類似型や炎症性偽腫瘍類似型などがあり、とくに PTGC 類似型は非常に均一な疾患単位を形成することが明らかとなった。

IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告

富山大学 保健管理センター 松井祥子

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科 早稲田優子

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科 源誠二郎

信州大学医学部内科学第一講座 山本 洋

信州大学医学部内科学第一講座 久保恵嗣

富山県立中央病院放射線科 井上 大

金沢医科大学放射線科 利波久雄

2010年夏のサードミーティング以降、自己免疫性膵炎の呼吸器病変について豊富な経験を有する信州大学の呼吸器内科の御参加を頂き、梅原班内に呼吸器病変ワーキンググループ(WG)を組織した。その後、IgG4 関連疾患における呼吸器病変の全体像を調査する目的で、「IgG4 関連疾患における呼吸器病変の臨床病理学的特徴を明らかにするための多施設共同後方視的臨床研究」(富山大学 臨認 22-57 号)を計画し、フォースミーティングにて、梅原班に所属する各施設の班員の皆様へのご協力を依頼した。また北陸3県の主要施設の呼吸器科へも依頼した。

現在までのところ 17 施設から、1 次調査の回答を頂き、14 施設から 2 次調査のご協力を得た。現在その解析を行っているが、おおよそ金沢・信州・富山大学の呼吸器病変症例の検討結果と同様の傾向を示している。

しかし、新たな課題も明らかになりつつある。呼吸器科領域で扱う IgG4 関連疾患「疑い」症例には、他臓器病変を伴わず、呼吸器病変単独例が少なくない。また呼吸器病変は、炎症性偽腫瘍を除けば、閉塞性静脈炎や storiform fibrosis などの特徴的所見に乏しい。このような疾患群を「IgG4 関連疾患」と同一のカテゴリーとして取り扱うべきか、類縁・周辺疾患として観察すべきか、今後の議論が必要である。疾患概念に基づいた症例の蓄積と平行して、単独臓器病変の検討を継続的に重ねていく必要がある。

詳細な検討には、できるだけ多くの IgG4 関連疾患症例の呼吸器症状や画像のデータ蓄積が必要であり、今後も引き続き多方面の施設からのご協力をお願いしたい。

IgG4 関連疾患における B 細胞クローナリティーの検索

京都府立医科大学大学院 血液・腫瘍内科学

中山理祐子, 松本洋典, 古林 勉, 内山人二, 黒田純也, 堀池重夫, 谷脇雅史

緒言 : IgG4 関連疾患は, 血清 IgG4 高値と著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤によって特徴づけられる全身性炎症性疾患である。IgG4 関連疾患に含まれるミクリッツ病は, 涙腺および唾液腺の持続性, 対称性の 2 ペア以上の腫脹を示し, 血清 IgG4 高値あるいは涙腺, 唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるものをいう。一方, B 細胞リンパ腫, 特に MALT リンパ腫は慢性炎症を背景に発症することが知られているが, IgG4 関連疾患を背景に B 細胞リンパ腫が発症するか否かは不明である。今回, 我々は上記について, IgG4 関連疾患および眼付属器 MALT リンパ腫を対象に病理組織学的検討, B 細胞クローナリティーおよび MALT リンパ腫に特徴的な染色体異常の検索を行った。

材料および方法 : IgG4 関連疾患の診断基準に合致する 7 例 (うち 2 例はミクリッツ病) と診断基準を満たさない眼付属器 MALT リンパ腫 7 例を対象とした。病理組織学的検討に加えて, B 細胞クローナリティーの指標として, 1) ISH 法, 免疫組織化学 (IHC), FCM による κ/λ restriction, 2) single cell preparations およびパラフィン包埋切片を用いた FISH 法 (tissue-FISH 法) による染色体異常, 3) PCR 法による IgH クローナリティーの検索を行った。

結果 : IgG4 関連疾患の診断基準を満たす 7 例中 1 例について, 病理組織学的に MALT リンパ腫と診断し, ISH, IHC および FCM で κ/λ restriction を検出した。一方, MALT リンパ腫 7 例中 4 例では, IgG4 関連疾患の診断に合致しないが, 血清 IgG4 高値あるいは著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤のいずれかを認めた。

結語 : IgG4 関連疾患を背景として MALT リンパ腫が発症する可能性, もしくは両疾患の病態の緊密な関係が示唆された。

IgG4 関連疾患患者血清のプロテオミクス解析

金沢医科大学総合医学研究所 先端医療研究領域¹⁾ 金沢医科大学 血液内科学²⁾
金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域³⁾ 金沢医科大学 腎臓内科学⁴⁾
高田尊信¹⁾、河南崇典²⁾、岩男悠²⁾、中島章夫²⁾、正木康史²⁾、石垣靖人³⁾、竹上勉³⁾、梅原久
範²⁾、友杉直久^{1,4)}

今回、我々は IgG4 関連疾患の病因病態解明の第 1 段階として、患者 3 名の「治療前」および「治療後」の血清をそれぞれ 2 次元電気泳動によって展開し、銀染色した後、染色レベルでの比較によって、「治療前>治療後」のスポットおよび「治療前<治療後」のスポットを確認し、質量分析および WB によるタンパク質同定を行った。その結果、alpha-antitrypsin を含む 30 種類の免疫・炎症系タンパク質が得られた。ELISA によるバリデーシヨンの結果、alpha-antitrypsin は「治療前」において「治療後」より有意に増加していることが確認された。また、治療前の患者血清と健常人の血清の比較においても、alpha-antitrypsin の有意な増加が認められた。

alpha-antitrypsin は、IL-4 と CD40 刺激によるクラススイッチを亢進させ、IgE と IgG 産生を選択的に促進することが報告されている。

次に、病因病態解明の第 2 段階として、複数の「健常人」および複数の「患者」からの血清を混合し、「健常人」、「患者治療前」、「患者治療後」のサンプルを調製した。これらのサンプルを、脱アルブミン処理および脱 IgG 処理を行った。

処理後の血清タンパク質について、「健常人 vs 治療前」および「治療前 vs 治療後」の比較を行うために、血清タンパク質を蛍光標識試薬 Cy2、Cy3、Cy5 で標識し、2 次元電気泳動による展開を行った。Cy 標識されたタンパク質のゲル画像は、Typhoon9400 によってスキャンを行い、Decyder software6.5 を使用したディファレンシャル解析を行った。この結果、 $p < 0.05$ の有意差をもって、健常人>治療前、健常人<治療前、治療前>治療後、治療前<治療後のスポットを確認した。このうち 1.2 倍~3 倍などの差があるスポットを選択して、ゲルから切り出し、質量分析および WB によるタンパク質同定を行った。

しかし、上記の 2 次元電気泳動のタンパク質分離条件（等電点レンジ pH3-10、SDS-PAGE のアクリルアミド濃度 12.5%）では、分子量 70 kDa 以上の高分子領域のタンパク質のディファレンシャル解析ができなかった。そこで、新たなタンパク質分離条件（等電点レンジ pH4-7、SDS-PAGE のアクリルアミド濃度 10%）を設定して、「治療前 vs 治療後」の検体について 2 次元電気泳動によるディファレンシャル解析を行った。その結果、高分子領域においても $p < 0.05$ の有意差をもって、治療前>治療後、治療前<治療後のスポットを確認した。上記と同様にタンパク質同定の作業を進めている。現在、これらのタンパク質の病因病態的意義を検討中である。

「新規疾患, IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教授
研究分担者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	教授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教授
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	教授
	友杉 直久	金沢医科大学総合医学研究所先端医療研究領域	教授
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	准教授
川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	科長	
研究協力者	北川 和子	金沢医科大学大学院医科学研究科眼科学	教授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
	折口 智樹	長崎大学大学院 歯歯学総合研究科 リハビリテーション科学講座	教授
	横山 仁	金沢医科大学腎臓内科学	教授
	久保 恵嗣	信州大学医学部呼吸器内科	教授
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
	利波 久雄	金沢医科大学放射線科	教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部第一内科	准教授
	山本 元久	札幌医科大学医学部第一内科	助教
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准教授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院消化器内科	部長
	浜野 英明	信州大学医学部消化器内科	助教
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
	廣川 満良	医療法人神甲会限病院病理細胞診断部	部長
	鈴木 律明	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学	准教授
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	全 陽	金沢大学医学部病理部	准教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	准教授
	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	講師
	瀬戸 加大	愛知がんセンター研究所 (遺伝子医療研究部)	副所長
	塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長
	松本 守生	独立行政法人国立病院機構西群馬病院血液内科	医長
	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	講師
	坂井 晃	広島大学病院血液内科	講師
	尾山 徳秀	新潟大学歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医員
	今村 好章	福井大学医学部附属病院病理部	部長
	高比良雅之	金沢大学附属病院 (眼腫瘍・眼窩疾患)	講師
	井上 大	富山県立中央病院放射線科	副医長
	藤川 敬太	健康保険諫早総合病院リウマチ科	医長
	村山佳予子	群馬県立がんセンター	部長
	葉師神芳洋	愛媛大学医学部附属病院腫瘍センター	准教授
	菅井 進	久藤総合病院	院長
	源 誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科	部長
	川端 大介	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教
	小川 葉子	慶應義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授
	早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	医員
	伊藤 直子	金沢大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	助教
	八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学 (第二内科)	講師
	坪井 洋人	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講師
	山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講師
宮下賜一郎	独立行政法人国立病院機構 長崎医療センター	医長	
平田信太郎	産業医科大学第一内科学講座	講師	
山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	医員	
森本 尚孝	公立三豊総合病院 内科	医長	
田中 真生	金沢医科大学血液免疫内科学	准教授	
藤田 義正	金沢医科大学血液免疫内科学	講師	
澤木 俊興	金沢医科大学血液免疫内科学	助教	
三木美由貴	金沢医科大学血液免疫内科学	助教	
岩男 悠	金沢医科大学血液免疫内科学	助教	
中島 章夫	金沢医科大学血液免疫内科学	助教	
中村 拓路	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生	
事務局	良永 幸恵	金沢医科大学血液免疫内科学 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 TEL 076-286-2211 (内線3539) FAX 076-286-9290 e-mail yuki@kanazawa-med.ac.jp	
経理事務担当者	中川 邦子	金沢医科大学 研究推進課 TEL 076-286-2211 (内線3052) FAX 076-286-2346 e-mail hrc-jimu@kanazawa-med.ac.jp	

講演会議事録

「IgG4+MOLPS の前方視臨床研究の現状報告」

金沢医大血液免疫内科

正木康史、梅原久範

目的：下記の目的のために、2つの前方視的臨床研究を進めている。

(1) IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準および治療ガイドラインを確立する。

(2) IgG4+MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。

前方視臨床研究：

1、診断基準確立のための研究： UMIN :R000002823

「IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究」：2年間で、目標 100 例以上

2、治療指針確立のための研究： UMIN :R000002820

「IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第II 相多施設共同前方視的治療研究」：5年間で、目標 46 例

倫理委員会承認および症例登録状況：

診断研究；24 施設の多施設共同研究による研究は2年間の予定期間にて、2011 年 4 月 11 日に、予定登録症例数を上回る 103 例の登録をもち、登録終了となった。現在、CRF、病理標本などの回収作業中である。

治療研究；2011 年 7 月 8 日現在、17 施設（金沢医科大学、長岡赤十字病院、倉敷成人病センター、富山大学、西群馬病院、群馬県立がんセンター、札幌医科大学、諫早総合病院、長崎大学、筑波大学、神戸海星病院、福井大学、新潟大学、岡山大学、産業医科大学、長崎医療センター、三豊総合病院、以上承認順）で倫理委員会承認を得ている。5年間の試験期間の約半分が経過したが、予定登録症例数の過半数となる 25 例が既に登録されている。

まとめ：

各施設の担当の諸先生の御尽力により徐々に倫理委員会承認施設数も、登録症例も着実に増えてきた。本邦発の IgG4 関連疾患に対する、より質の高いエビデンスを確立するために前方視臨床研究が重要であり、今後も積極的な症例登録をお願いしたい。

【議事録】

三森：診断研究と治療研究は症例はだぶるのですか？

正木：だぶってます。診断研究で確定診断例のみ治療研究に入れる方が入ってもらっています。

三森：診断研究と治療研究で症例数に開きがあるのは？

正木：施設の IRB と通ってないとか、治療の必要がないなどの理由だと思います。

梅原：治療で 0.6mg/kg/日 へのプレドニンをを行います、治療効果の印象で何か意見はありますか？私の患者はステロイドを早く減らして欲しがっている。

佐伯：Cr 2、3 で腎の線維化が強かった方に、0.6mg/kg/日 で使い、非常に良く効いている。涙腺腫脹の方は減量中に症状が再燃し治療に抵抗的な印象がある。

岡崎：自己免疫性膵炎は維持療法の RCT をやっている。3 年以内に 90%以上再発するというデータがあり、維持療法を行っている。再発する時は多臓器が多い。

川野：診断研究に男性シェーグレンやキャッスルマンなどのコントロールは入ってますか？

正木：少数入っていますが、殆どが IgG4 関連疾患の典型例です。本来もう少しコントロールが欲しかったですが、既に診断研究は終了しましたので、この症例で病理等の面からも検討していきます。

IgG4-Related Thyroiditis

信州大総合健康安全センター¹⁾
同 医療情報部³⁾

信州大医学部附属病院 消化器内科²⁾
同 放射線科⁴⁾

川茂幸¹⁾、渡邊貴之²⁾、伊藤哲也²⁾、浜野英明³⁾、藤永康成⁴⁾

【背景と目的】IgG4 関連疾患は諸臓器に炎症や線維化をきたす全身性疾患であり自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、涙腺唾液腺炎などを包括する。甲状腺病変が IgG4 関連疾患に含まれるか否かについてはコンセンサスが得られていないので、多数症例にて検証した。【対象と方法】1992 年から 2010 年までに当院で経験した IgG4 関連疾患 114 例（自己免疫性膵炎 92 例、ミクリッツ病 15 例、IgG4 関連硬化性胆管炎 7 例）を対象とした。診断時の血液検査で TSH $>4.0 \mu\text{IU/ml}$ または診断時にレボチロキシンを内服していた症例を甲状腺機能低下と定義し、①IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下群と機能正常群との比較、②IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下症 10 例のステロイド導入 1 ヶ月後の甲状腺機能の変化につき検討した。【結果】①IgG4 関連疾患 114 例中、甲状腺機能低下症を 22 例に認め、Clinical hypothyroidism (FT4 $<1\text{ng/dl}$) 11 例、Subclinical hypothyroidism (FT4 $\geq 1\text{ng/dl}$) 11 例であった。②IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下群では甲状腺機能正常群と比較し、IgG4 ($p=0.0019$)、IgG ($p=0.030$)、Immune complex ($p=0.019$)、 $\beta 2$ ミクログロブリン ($p=0.036$) が有意に高く、C3 ($p=0.022$) は有意に低値であった。③IgG4 関連疾患における甲状腺機能低下群でステロイド導入 1 ヶ月後では導入前と比較して TSH の有意な低下を認め ($p=0.005$)、FT4 は有意に上昇した ($p=0.047$)。【考察】甲状腺機能低下症は IgG4 関連疾患に包括されると考えられ、IgG4-Related Thyroiditis と考えられる病態が存在すると考えられた。

【議事録】

吉野：甲状腺の会 神戸にリンパ腫の会、甲状腺が摘出される理由は線維化が強い。症例中生検例は？

川：1 例甲状腺癌で摘出されている。現在、癌によるリンパ球浸潤が IgG4 によるものか調べてます。

：画像の中で線維化した症例はありますか？

川：放射線科の Dr. にも聞かないと分かりませんが、そういった症例は少ないと思います。

梅原：本当に治療しないといけない症例か？

川：ステロイド治療をし、検討する必要は有ると考えます。

三森：ステロイドが止められる症例は？

川：やめられない。

岡崎：甲状腺抗体のサブクラスで IgG4 あがっているのではないかな？

川：検討してないので検討してみます。

「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班」（岡崎班）の現況報告

関西医科大学内科学第三講座

研究代表者 岡崎和一

本研究では、本疾患の実態と病態解明、疾患概念と診断法の確立および治療法の開発提言を目的とした。共同プロジェクトとして、1) 1次、2次全国アンケートによる実態調査、2) 臨床経過の前向き調査のための症例登録、3) 線維硬化症としての疾患概念と診断基準試案の提案、4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の提案をおこなった。個別プロジェクト研究として、1) 臨床的解析、2) 免疫学的解析、3) ゲノム解析、4) プロテオミクス解析の4プロジェクトを基軸とし、各専門家が横断的に協力体制を築いて、類似疾患を対象とする既存の難治性疾患研究班とも連絡を密にして、独自の研究を遂行した。特に、自己免疫性膵炎の見地から難治性膵疾患調査研究班（下瀬川班）と IgG4-MOLPS としてリンパ増殖症との考えにたつ IgG4-MOLPS 研究班（梅原班）とは密接な連携をとりながら、効率的に研究をすすめた。わが国の患者数や発症率に関し、2回の全国アンケート調査や参加各施設での倫理委員会の承認後、免疫学的解析と疾患関連遺伝子解析のための、症例登録状況、さらに、本疾患を線維硬化症として提唱した疾患概念と診断基準の試案と IgG4 関連硬化性疾患の診断基準試案などを報告する。

【議事録】

正木：ベローナの自己免疫性膵炎の研究でヘリコバクター・ピロリのペプチドに対する自己抗体が報告されたが、追試は行ったか？

川：ヘリコバクター・ピロリの抗原ペプチドの関連は当科で追試し、患者で差は出なかった。ベローナのグループは約60%がⅡ型の自己免疫性膵炎であった。

正木：自己免疫性膵炎のゲノム研究から膵の自己抗体が報告されていますがどうでしょうか？

岡崎：追試はしていないが、自己抗体が存在する可能性はある。金沢大学でもそのような結果が出ていると聞いている。

梅原：岡崎先生は様々な診断基準を作成していますが、公聴会はどのようにしているか？

岡崎：学会でパネルディスカッションなどに形でしている。包括診断基準に関しては関連学会がないので、厚労省と連携して行う必要がある。

IgG4 関連疾患の腎病変 Up to Date

長岡赤十字病院 内科

佐伯敬子

IgG4 関連腎症ワーキンググループ

日本の動き：日本腎臓学会の腎病理診断標準化委員会内 IgG4 関連腎症ワーキンググループ（委員長；福岡大学 斉藤喬雄教授）を中心に検討が進んでいる。

1) IgG4 関連腎症臨床研究

IgG4 関連腎臓病あるいは IgG4 と関連が疑われる腎臓病症例を全国多施設から登録し、その臨床病理学的検討を行う、IgG4 関連腎症臨床研究 (IgG4RNstudy) の登録サイト (<http://www.jsn.or.jp/member/registry/igg4rnstudy.php>) が 2010 年 7 月、HP 上にオープン。現在症例登録が進んでおり、今後バーチャルスライド化した病理標本と臨床データを対比した検討が行われる。典型的な IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) だけでなく、IgG4 との関連が疑われるが非典型的な臨床、病理像をもつ腎病変も登録をつのっており、これらの解析から IgG4 と腎病変の検討が進むことが期待される。また TIN だけでなく糸球体病変と IgG4 との関連にも興味もたれている。

2) IgG4 関連腎臓病の診断基準とそのアルゴリズムの作成

川野充弘委員（金沢大学リウマチ・膠原病）を中心に IgG4 関連腎臓病（腎実質病変と腎盂病変含）の診断基準とそのアルゴリズム（案）が作成され、2011 年 6 月、日本腎臓学会総会（川野委員）とヨーロッパ腎臓学会（斉藤委員長）で発表された。英文案である「Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease」は腎臓学会英文学会誌である Clinical and Experimental Nephrology (CEN) への掲載が検討されており、2011 年 6 月日本腎臓学会 HP 上に公開された。パブリックオピニオンを集約し、学術委員会での査読、検討を経て 2011 年秋までに CEN への掲載をめざす。なお診断上非常に重要な組織所見については、IgG4 免疫染色以外の特徴についても研究が進み、[山口委員（山口病理組織研究所）ら（in press）、川野、佐伯委員ら（新潟大、金沢大、長岡赤十字共同研究, submitted）] 診断基準に盛り込まれた。

世界の動き

最近二つの注目すべき論文が出た。

- 1) Houghton DC (Oregon University). An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Mod Pathol. 2011 Jun 24
- 2) Raissian Y (Mayo Clinic). Diagnosis of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. J Am Soc Nephrol. 2011 Jun 30

【議事録】

川：診断基準の尿異常は具体的に何？

佐伯：なんでも良い。異常があれば。蛋白尿でも血尿でも。画像異常がなくても生検をすると診断される事がある。2割は画像異常なしで生検で診断。

吉野：治療に関して ANCA 関連との違いは？

佐伯: ANCA 関連血管炎は全身性の病気のためより多量のステロイドがひつようなため、間違えてはいけない。

: 腎症のみの IgG4 関連腎炎は？

佐伯: 私たちの症例では 40 数症例の 2 例のみです。

: 画像があつて、生検が negative 症例は？

佐伯: あります。病変を狙ってますが、腎の造影出きない症例は狙っても病変とれてない事があります。

IgG4 関連疾患の病理

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学分野 (腫瘍病理/第二病理)

佐藤康晴, 吉野 正

獨協医科大学形態病理学

小島 勝

富山県立中央病院放射線科

井上 大

IgG4 関連疾患は、近年確立されてきた新しい疾患概念で、日本を中心としたアジア諸国からの報告が多く、全身諸臓器に病変形成が認められる。今回は眼付属器とリンパ節病変について、その臨床病理学的特徴ならびに診断上の問題点について述べる。

眼付属器領域においては、その多くが両側性の涙腺腫脹を特徴とし、しばしば唾液腺病変も合併する。IgG4 関連疾患はステロイド反応性の炎症性疾患であるが、我々は眼付属器 IgG4 関連疾患を背景に MALT リンパ腫が発生し、さらには IgG4 を産生するリンパ腫が存在することを見出した。

リンパ節病変においては、その組織像は多彩で、現時点では5つの組織型に分類される。全身性にリンパ節腫脹を来す例では、臨床的および組織学的に多中心性キャスルマン病との鑑別が必要となるが、抗 IgG4 抗体をもちいた免疫染色のみでは鑑別できない例が存在する。そのため血中 IL-6 や CRP など血中データが診断上重要となる。免疫芽球と形質細胞増生による濾胞間拡張 (ALPIBP) 類似型は、血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫との鑑別がしばしば問題となる。限局性病変としては、胚中心進展性異形性 (PTGC) 類似型や炎症性偽腫瘍類似型などがあり、とくに PTGC 類似型は非常に均一な疾患単位を形成することが明らかとなった。

【議事録】

川：発表した2例は IgG4RD を基礎疾患としたリンパ腫か？

佐藤：1例目はそのように思われる。

岡崎：胃の MALT リンパ腫はモノクローナリティーがあってヘリコバクター除菌で治療するが、この症例の t (11:18) は？

佐藤：無かったと思います。

岡崎：腺組織の MALT リンパ腫はステロイドのみで治療したらどうなるか？

佐藤：殆どの症例は放射線で治療されている。IgG4 のみ増悪してくる症例もある。

尾山：IgG4RD37 例当院にいるが、IgG4RD を基礎とした MALT は認めていない。涙腺病変で検討は難しいか？

佐藤：涙腺のような小さな病変だと double stain による評価は難しい。連続切片を in situ hybridization で評価するのがよい。

松井：肺の場合はキャスルマン病との鑑別が難しいが、どのように鑑別すべきか？

佐藤：血液検査が大事だと思われる。特に血清の IgG4/IgG 比が大事。

IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告

富山大学 保健管理センター 松井祥子

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科 早稲田優子

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科 源誠二郎

信州大学医学部内科学第一講座 山本 洋

信州大学医学部内科学第一講座 久保恵嗣

富山県立中央病院放射線科 井上 大

金沢医科大学放射線科 利波久雄

2010年夏のサードミーティング以降、自己免疫性膵炎の呼吸器病変について豊富な経験を有する信州大学の呼吸器内科の御参加を頂き、梅原班内に呼吸器病変ワーキンググループ(WG)を組織した。その後、IgG4 関連疾患における呼吸器病変の全体像を調査する目的で、「IgG4 関連疾患における呼吸器病変の臨床病理学的特徴を明らかにするための多施設共同後方視的臨床研究」(富山大学 臨認 22-57 号)を計画し、フォースミーティングにて、梅原班に所属する各施設の班員の皆様へのご協力を依頼した。また北陸3県の主要施設の呼吸器科へも依頼した。

現在までのところ17施設から、1次調査の回答を頂き、14施設から2次調査のご協力を得た。現在その解析を行っているが、おおよそ金沢・信州・富山大学の呼吸器病変症例の検討結果と同様の傾向を示している。

しかし、新たな課題も明らかになりつつある。呼吸器科領域で扱う IgG4 関連疾患「疑い」症例には、他臓器病変を伴わず、呼吸器病変単独例が少なくない。また呼吸器病変は、炎症性偽腫瘍を除けば、閉塞性静脈炎や storiform fibrosis などの特徴的所見に乏しい。このような疾患群を「IgG4 関連疾患」と同一のカテゴリーとして取り扱うべきか、類縁・周辺疾患として観察すべきか、今後の議論が必要である。疾患概念に基づいた症例の蓄積と平行して、単独臓器病変の検討を継続的に重ねていく必要がある。

詳細な検討には、できるだけ多くの IgG4 関連疾患症例の呼吸器症状や画像のデータ蓄積が必要であり、今後も引き続き多方面の施設からのご協力をお願いしたい。

【議事録】

：診断はどのようにしていくのですか？

松井：広く呼吸器の先生に知ってもらうのが必要だと思います。

：治療に対する反応は？

松井：ステロイド1ヶ月投与で殆ど消えています。

梅原：レントゲン、CT上はIgG4に特異的な物がないので、何を鑑別しないといけないとか、他の検査も併せてみていく必要があると思います。

佐藤：キャスルマンの肺病変はステロイドが一時的に効くと思いますが、G4と間違えてし舞う可能性があると思います。FLと診断しリツキサン使用が再発した時にG4と診断した症例があります。