

201128045A

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成24（2012）年3月

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の
開発に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成 24(2012)年 3 月

序

近年「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」が注目されている。本疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群と考えられている。歴史的には、1892 年の Mikulicz J.らによる Mikulicz 病 (*Z. Chir. Festschr*)、1967 年の Comings DE らの Familial multifocal fibrosclerosis (*Ann Intern Med*)、1972 年の Küttner らの Küttner tumor (*Acta Otolaryngol*)、1995 年の Yoshida らの Autoimmune pancreatitis (*Dig Dis Sci*)など、それぞれ独自に提唱されてきた疾患が、いずれも高 IgG4 血症や、病理学的に著しい IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める点で極めて類似することより、同じ範疇の疾患である可能性が高いと認識されるようになった。自己免疫性膵炎の研究から 2003 年 Kamisawa らにより、「IgG4-associated autoimmune disease」(*J Gastroenterol*)の概念が提唱された。その後 Mikulicz 病の研究から、2006 年 Yamamoto らにより「IgG4-related plasmacytic disease」(*Mod Rheumatol*)、2008 年 Masaki らによりリンパ増殖症として「IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome (MOLPS)」(*Ann Rheum Dis*)との概念も提唱された。本疾患の研究の進歩は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症 (*N Eng J Med*)の報告以降、主としてわが国からの研究によりもたらされたものであるといっても過言ではない。しかしながら、臨床像は臓器毎に異なり、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症などでは、著しい線維化による臓器障害が臨床的に問題となる一方で、リンパ節や涙腺腫大病変では、線維化は殆ど認めず、問題とならない。また、単独臓器病変で認められたり、同時性あるいは異時性多臓器病変として認められることもあり、果たして同じ病因による単一疾患なのか、臓器毎に病因は異なるものの同一免疫反応による類似病変なのか、病因病態も依然不明である。さらに疾患の診断法や治療法も確立されていない。

本研究班では、「IgG4 関連疾患」を全身性の線維硬化性疾患としてとらえ、その病態解明を介して疾患概念を確立するとともに、新しい診断法や治療・予防法の提言を行うことを目的として組織された。平成 23 年度では、前向き症例と遺伝子検索の登録継続、梅原班との協力による「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」の作成、IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床診断基準のなど、一応の成果を得た。さらに平成 23 年 11 月ポストンで開催された「International Symposium on IgG4-related Disease」でも本研究班と梅原班による一連の研究成果が評価された。

最後に本研究を実施するにあたり、厚生労働省難治性膵疾患調査研究班（代表研究者；下瀬川 徹教授）、IgG4-MOLPS 研究班（代表研究者：梅原久範教授）、難治性肝胆道疾患の調査研究班（代表研究者：坪内博仁教授）、日本膵臓学会、日本胆道学会と密接な連携をとりながら効率的に研究の推進ができたことに対し、関係各位に深謝申し上げます。

平成 24 年 3 月

代表研究者 岡崎 和一

目 次

I. 研究班構成	1
II. 総括研究報告	3
IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究 (岡崎和一)	3
III. 共同プロジェクト	
1. IgG4 関連全身性疾患に関する二次調査 (岡崎和一)	11
2. IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と前向き研究 (岡崎和一)	14
3. IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床診断基準に関する研究 (大原弘隆)	17
IV. 分担研究報告	
P-I. IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究	
(プロジェクトリーダー: 神澤輝実)	
P-I-① 自己免疫性膵炎患者の主乳頭、胃粘膜、大腸粘膜における K-ras 遺伝子変異の有無の検索 (神澤輝実)	23
P-I-② EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討 (下瀬川徹)	26
P-I-③ EUS 下 trucut 生検 (EUS-TCB) による自己免疫性膵炎の診断 (水野神匡)	33
P-I-④ IgG4 関連疾患における疾患活動性と血中 IgG・IgG4 値の関連 (伊藤鉄英)	37
P-I-⑤ 原発性硬化性胆管炎における血清 IgG4、IgE の臨床的意義の検討 (平野賢二)	44
P-I-⑥ 自己免疫性膵炎における膵内胆管狭窄の検討—膵炎波及か? 硬化性胆管炎か?— (長谷部修)	47
P-I-⑦ 腫瘤形成性の自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別に有用な所見の検討 (中沢貴宏)	50
P-I-⑧ IgG4 関連疾患における再燃・増悪例の臨床像および予測因子の検討 (西野隆義)	55
P-II. 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患の解析 (プロジェクトリーダー: 梅原久範)	
P-II-① ミクリッツ病 / IgG4 関連疾患の病態形成におけるサイトカイン・ケモカイン・ケモカインレセプターの関与 (中村誠司)	59
P-II-② 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 (梅原久範)	62
P-III. IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究	
(プロジェクトリーダー: 日比紀文)	
P-III-① 自己免疫性膵炎における IgG4 産生と輸送メカニズム (日比紀文)	67
P-III-② 視床下部下垂体炎と IgG4 関連疾患に関する研究 (島津 章)	69
P-III-③ 自己免疫性膵炎と喘息の合併について (洪 繁)	74
P-III-④ IgG4 関連疾患との鑑別が問題となった multicentric Castleman's disease の 2 例 (三嶋理晃)	78
P-IV. 病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析	
P-IV-1 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (プロジェクトリーダー: 木梨達雄)	
接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (木梨 達雄)	81

P-V-2	IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子の解析 (太田正穂、川 茂幸)	85
P-VI-3	プロテオミクス解析による新規診断マーカーの探索 (プロジェクトリーダー：坪内博仁) プロテオミクス解析による自己免疫性膵炎診断マーカーの開発 (坪内博仁)	97
P-VII	IgG4 と自然免疫系・獲得免疫系の関係に関する研究(プロジェクトリーダー:千葉 勉) IgG4 関連疾患における自然免疫系と獲得免疫系に関する研究 (千葉 勉)	100
P-VIII	IgG4 関連疾患の標的抗原と免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー：岡崎和一)	
P-VIII-①	IgG4 関連自己免疫性膵炎における ICOS 陽性制御性 T 細胞の役割 (岡崎和一)	103
P-VIII-②	自己免疫性膵炎にみられる線維化の病理学的検討 (能登原憲司)	107
V.	研究成果の刊行に関する一覧表	113
VI.	学会発表に関する一覧表	123
VII.	研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況	137
VIII.	社会活動報告	139
IX.	研究事業報告	141
X.	研究成果の刊行物・別刷	193

I. 研究班構成

IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究 研究班

区分	氏名	所属	役職
研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科）	教授
研究分担者	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学	教授
	神澤 輝実	都立駒込病院 消化器内科	部長
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教授
	木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門	教授
	下瀬川 徹	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野	教授
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座	教授
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教授
	松田 文彦	京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
研究協力者	伊藤 鉄英	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科	准教授
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	教授
	太田 雅穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科	教授
		生体防御・総合医学専攻 地域医療教育学分野	
	洪 繁	国立長寿医療研究センター・消化機能診療科	医師
	島津 章	国立病院機構京都医療センター	臨床研究センター長
	中沢 貴宏	名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学	病院教授
	中村 誠司	九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座	教授

	西野 隆義	東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科	講師
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科	主任部長
	長谷部 修	長野市民病院消化器内科	副院長・部長
	濱野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部	講師
	平野 賢二	東京大学大学院医学系研究科消化器内科学	助教
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部	医長
	吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	講師
事務局	内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 〒573-1191 大阪府枚方市新町2-3-1 TEL 072-804-0101 FAX 072-804-2061 e-mail igg4@hirakata.kmu.ac.jp	講師

II. 総括研究報告

IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究

分担研究者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座（消化器肝臓内科） 教授

研究要旨： IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群であり、近年「IgG4 関連疾患」として注目されている。疾患のとらえ方には自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など線維硬化性疾患としてのとらえ方と、IgG4-MOLPS などのリンパ増殖症としての考え方があがあるが、病因病態における相違点は未だ明らかでない。本研究では、これらの相違点を明らかにし、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、梅原班と共同で新規 IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱した。

共同研究者：

川 茂幸 信州大学健康安全センター教授
神澤 輝実 都立駒込病院 内科部長
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究
科消化器疾患・生活習慣病学教授
日比 紀文 慶応義塾大学医学部内科教授
千葉 勉 京都大学大学院消化器内科学教授
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学教授
木梨 達雄 関西医科大学附属生命医学研究所
分子遺伝学教授
下瀬川 徹 東北大学大学院消化
器病態学教授
能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科部長
器病態学教授
中村 誠司 九州大学大学院口腔顎顔面病態学
教授
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床
研究センター長

診断基準を提唱することを目的とした。

2. 研究方法

厚生労働省難治性疾患対策事業「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」（岡崎班）と「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」（梅原班）で包括診断基準作成のための合同ワーキンググループを組織して作成する（表 1）。

（倫理面への配慮）

画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては連結可能匿名化を行い個人を特定できる情報については切り離して管理し、個人が判別されないように配慮する、

3. 研究結果及び考察

1) IgG4 関連疾患の概念

病理組織学的にはリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし、臨床的には、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認め、高 IgG 4 血症および高 IgG 血症、時に抗核抗体の出現を認める原因不明の疾患である。比較的高齢者に多い。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺（硬化性唾液腺炎、Mikulicz 病）、甲状腺、肺、膵臓（自己免疫性膵炎）、胆管（硬化性胆管炎）、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節、動脈、皮膚、乳腺などの報告がある。多巣性線維硬化症（multifocal fibrosclerosis）との異同は不明であるが、本症である可能性がある。予後は不明であるが、臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸、後腹膜病変における水腎症、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。本疾患は、高 IgG4 血症や臨床・病理組織所見などより総合的に診断できることが多いが、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫など）や類似疾患

1. 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、自己免疫性膵炎(AIP)だけでなく肝胆、唾液腺・涙腺（Mikulicz 病）、後腹膜腔など、全身臓器に類似病変を認め、本邦発の「IgG4 関連全身性自己免疫疾患」（Kamisawa. J Gastroenterol, 2003）として注目されている。一方、膵外臓器からのアプローチから、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS, 日本臨床免疫学会雑誌, 2008) や IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (MOLPS, Ann Rheum Dis, 2008) などリンパ増殖症としての考えもあり、未だ統一疾患としての概念は確立されていない。

本研究では、IgG4 関連疾患に関して、1983 年の Coming らの全身性線維硬化症をもとに提唱された全身性硬化性疾患とリンパ増殖症としての考え方にたつ概念との異同を明らかにするとともに、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、新規 IgG4 関連疾患の疾患概念と包括

(Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎(Primary sclerosing cholangitis:PSC)、気管支喘息、Castleman 症候群など)を除外することが必要である。ステロイド治療の有効なことが多いため、脾、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器では、ステロイド効果を認める場合、本症の可能性も考えられるが、感染症における病状悪化や悪性リンパ腫における縮小効果などステロイドによる病態の修飾もあるので、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきである。

2) 包括診断基準 (表 2)

本包括診断基準の基本コンセプトは、①各臓器病変の専門医以外の臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と併用できることを前提とする、③出来るだけ簡潔化する、④鑑別に最も重要な悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しない、である。診断項目は臨床的所見、血液所見、病理組織所見の3項目よりなる。すなわち(1)臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認めること、(2)血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上)を認めること、(3)病理組織学的に、①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。②IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超えること、が提案されている。これらの診断項目の組み合わせにより、確定診断群 (definite)、準確診断群 (probable)、疑診群 (possible)と診断する提案がなされている。

①血液所見

単一臓器病変では血清 IgG4 が 135mg/dl 未満でも IgG4/IgG 比が診断の参考になることがある。また IgG4 高値以外にはポリクローナルな血清γグロブリンの上昇、血清 IgG、IgE の上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。しかしながら、血清 IgG4 高値は、他疾患 (アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性 Castleman 病など)にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではなく、今のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。また、血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認めるが、カットオフ値の2倍以上では脾癌の可能性が低いとの報告がある。

②病理所見

臓器によっては、花筵様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻き様線維化 (swirling fibrosis)、閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が特徴的な病理像であり、この疾患を診断する上で重要な所見である。また IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。注意すべきは、脾癌などの周辺にも反応性に IgG4 陽性形質

細胞の浸潤や線維化を認めることがあり非特異的反應所見の存在に留意する必要がある。

③除外疾患

各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) では病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。また類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman)、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群⁴³⁾ などの診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断することが重要である。多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、時に高 IgG4 血症や組織中 IgG4 陽性細胞増多を認める事があるが、治療反応性や予後が異なり、現状では診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない。

3) 考察

以上、IgG4 関連疾患の疾患概念と診断法について疾患概念と包括診断基準を提唱した。しかしながら、脾、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性も示唆されるため、自己免疫性脾炎の国際診断基準や新しく改訂された自己免疫性脾炎臨床診断基準 2011 のようにステロイド効果を診断基準に含むものもある。しかしながら、悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変もステロイド投与により、時に改善する可能性があるため、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきであり、包括診断基準では採用されていない。そのため、診断はできる限り病理組織を採取する努力が必要である。今後、全身各臓器病変の成因と病態を解明し、相違点を検証することによって、IgG4 関連疾患の概念と診断法を確立することができると考えられる。

4. 結論

IgG4 関連疾患の臨床系研究班である岡崎班と梅原班が協力して IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱した。

F. 参考文献

- 1) 岡崎和一 (研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書、1-274 頁 平成 22 年 3 月
- 2) 梅原久範 (研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「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」平成 21 年度総括・分担研究報告書、1-563 頁 平成 22 年 3 月
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological

- entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38: 982-984, 2003;.
- 4) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 41: 613-625, 2006;.
 - 5) Yamamoto M, *et al*. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 16: 335-340, 2006;.
 - 6) Masaki Y, *et al*. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 68:1310-1315, 2009;.
- G. 健康危険情報
なし
- H. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Umehara H, *et al*., "Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD)", *Modern Rheumatology* (in press)
 - 2) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011; 9(9):800-803, e2
 - 3) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011; 41(2):126-138
 - 4) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews*. 2011; 7(2):204-211.
 - 5) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2011;46(5):696-704.
 - 6) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology*. 2011; 46(3):277-288.
 - 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology*. 2011; DOI:10.1007/s10165-011-0508-6.
 - 8) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut*. 2011; 60(5):666-670.
 - 9) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40(7):1120-1130.
 - 10) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepffel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-814
 - 11) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-358.
 - 12) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011; 40(2):200-205.
 - 13) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2011; 40(1):95-102
 - 14) 岡崎和一. IgG4関連疾患. *BIO Clinica*. 2011; 26(11):1049-1055.
 - 15) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4測定方法と正常値、診断的意義 *Modern Media*. 2011; 57(5):146-149
 - 16) 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の進歩. *クリニシアン* 2011;58(601):994-1000
 - 17) 岡崎和一 膵臓疾患の診療ガイドライン 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 日本臨床. (別冊 膵臓症候群):469-480
 - 18) 岡崎和一, 中島淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂 各論 自己免疫性膵炎 臨床検査 2011;

55(8):753-761

- 19) 岡崎和一 IgG4関連疾患 日本内科学会雑誌
2011; 100(9):2667-2675

2. 学会発表

国際学会

1. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 2. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 3. Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
 4. Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
 5. Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
 6. K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02
2. Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
 3. 内田一茂、小藪雅紀、岡崎和一 IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性 T 細胞と IgG4 陽性形質細胞の検討第 97 回日本消化器病学会総会 2011/05 東京
 4. 内田一茂、岡崎和一 パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第 42 回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
 5. 岡崎 和一、内田 一茂 IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性 T 細胞と IgG4 陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
 6. 内田 一茂、西尾 彰功、岡崎 和一 IgG4 関連疾患における IgG4 陽性細胞と制御性 T 細胞に関する検討 第 48 回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1) 特許取得 該当なし
- 2) 実用新案登録 該当なし

国内学会

1. 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、深田憲将、坂口雄次、吉田勝紀、福井寿朗、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、西尾彰功、岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)における IL-10 と ICOS 陽性制御性 T 細胞に関する検討. 第 21 回日本サイトメトリー学会. 2011/06. 京都

表 1. 厚生労働省難治性疾患対策事業「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」（岡崎班）、「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」（梅原班）合同包括診断基準 2011 作成ワーキンググループ

岡崎班 委員名	所属	専門分野
岡崎和一	関西医科大学 内科学第三講座	膵、消化器
川茂幸	信州大学 総合健康安全センター	膵、消化器
神澤輝実	がん・感染症センター都立駒込病院内科	膵、消化器
下瀬川徹	東北大学 消化器病態学分野	膵、消化器
中村誠司	九州大学 口腔顎顔面病態学講座	唾液腺
島津 章	京都医療センター臨床研究センター	内分泌
伊藤鉄英	九州大学 病態制御内科学	膵、糖尿病、代謝
浜野英明	信州大学医学部附属病院医療情報部	膵、消化器
能登原憲司	倉敷中央病院 病理検査科	病理
梅原班 委員名	所属	専門分野
梅原久範	金沢医科大学 血液免疫内科学	免疫
正木康史	金沢医科大学 血液免疫内科学	血液、免疫
川野充弘	金沢大学 リウマチ・膠原病内科	腎、免疫
佐伯敬子	長岡赤十字病院 内科	腎、免疫
松井祥子	富山大学 保健管理センター	呼吸器
山本元久	札幌医科大学医学部 内科学第一講座	免疫
吉野 正	岡山大学 腫瘍制御学病理学	病理
中村栄男	名古屋大学 病理組織医学	病理
小島 勝	獨協医科大学 病理学形態	病理

表 2. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 (厚生労働省 岡崎班・梅原班)

【概念】

IgG4 関連疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤：
IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。

上記のうち、1)+2)+3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1)+3) を満たすものを準確診群 (probable)、1)+2)のみをみたすものを疑診群(possible)とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、二次性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など)と鑑別することが重要である。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

【解説】

I) 本診断基準は、一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも、臨床的に IgG4 関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり、各臓器病変に関しては、より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましい。

II) 概念：

多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。

IgG4 関連疾患を疑う病態には以下のようなものがある。多くの症例では複数臓器に病変が及び全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。

① 自己免疫性膵炎 (1 型)

IgG4 関連の自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis:AIP) あるいはリンパ形質細胞浸潤の著しい硬化性膵炎 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis:LPSP) と同義である。AIP の国際コンセンサス基準 (International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) for AIP) や自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班、2011 年) により診断できる。

② IgG4 関連硬化性胆管炎

肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の特徴的な狭窄を伴う硬化性変化を示す。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。臨床的特徴としては閉塞性黄疸を発症することが多く、胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

③ IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変

IgG4 関連 Mikulicz 病を含み、対称性 (時に片側性) の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。涙腺以外の眼窩組織にも結節性浸潤性に病変を生じることがある。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準 (IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シエ

ーグレン症候群研究会、2008年)により診断できる。

④ IgG4 関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍などが知られている。

⑤ IgG4 関連呼吸器病変

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺泡隔壁などの間質および胸膜に病変を認める。縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴い、肺野の腫瘤影や浸潤影を認めることもある。症例によっては喘息様症状を伴う。悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病肺、感染症との鑑別が重要である。

⑥ IgG4 関連腎臓病

画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘤、腎盂壁肥厚病変)を認めることが多い。腎組織は間質性腎炎が主体であるが糸球体病変(膜性腎症など)を伴う場合もある。

⑦ IgG4 関連後腹膜線維症/動脈周囲病変

⑧ 腹部大動脈外膜や尿管の周囲軟部組織の肥厚が特徴的で水腎症や腫瘤を形成することもある。動脈周囲炎は大動脈や比較的大きな分枝に病変を生じ、画像上動脈壁の肥厚として認識される。生検困難例も多く、その場合には悪性疾患や感染症などによる二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

⑨ その他の腫瘤性病変

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とし、線維化を伴う場合もある。従来の炎症性偽腫瘍の一部を含め、脳、眼窩内、肺、乳腺、肝、膵、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。

III) 血液所見

- ① ポリクローナルな血清γグロブリンの上昇、血清 IgG、IgE の上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。
- ② 血清 IgG4 高値は、他疾患(アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性 Castleman 病など)にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。
- ③ 血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認める。ただし、カットオフ値の2倍以上では膵癌の可能性が低いとの報告がある。
- ④ 単一臓器病変では血清 IgG4 が 135mg/dl 未満でも IgG4/IgG 比が診断の参考になることがある。
- ⑤ 今のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。

IV) 病理組織所見

- ① 臓器によっては、花筵様線維化(storiform fibrosis)あるいは渦巻き様線維化(swirling fibrosis)、閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)が特徴的な病理像であり、この疾患を診断する上で重要な所見である。
- ② IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。
- ③ 膵癌などの周辺にも反応性に IgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化を認めることがある。

V) ステロイド

- ① 悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変もステロイド投与により、時に改善する可能性があり、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。
- ② 診断はできる限り病理組織を採取する努力をすべきである。ただし、膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性もある。
- ③ 初期使用量は自己免疫性膵炎のガイドラインに準じて prednisolone 0.5~0.6mg/kg/day が推奨される。初回治療でのステロイド無効例は診断を見直すべきである。

VI) 除外あるいは鑑別すべき疾患

- ① 各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)は病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。
- ② 類似疾患(Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など)の診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断する。
- ③ 多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない。

Ⅲ. 共同プロジェクト

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究
分担研究報告書

IgG4 関連全身性疾患に関する二次調査

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 主任教授

研究要旨：IgG4 関連全身性疾患は日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。昨年度は、難治性腭疾患に関する調査研究班（班長下瀬川徹）の協力により、IgG4 関連全身性疾患の患者数把握のため全国一次調査を行い自己免疫性腭炎を合併しない IgG4 関連疾患全身疾患の推計年間受療者は、5190 人（95%信頼区間 4141-6084 人）で、自己免疫性腭炎の推計年間受療者数が 2709 人であることと合わせると IgG4 関連疾患は 7899 人で約 8000 人と考えられた。本年度はその実態を把握すべく、一次調査に協力していただいた施設に二次調査票を送付し、IgG4 関連疾患の実態を調査した。

内田一茂 関西医科大学内科学第三講座
正宗 淳、下瀬川徹 東北大学消化器内科

A. 研究目的

IgG4 関連全身性疾患については日本発の疾患概念であるが、その実態については不明なところが多い。そこで今回我々は、IgG4 関連全身性疾患の実態を把握することを目的とし全国第二次調査を行うこととした。

B. 研究方法

前年度の一次調査にご協力いただいた 250 診療科に対して、患者の実態についてアンケートを送付した。

回答率は 34%で 85 診療科より回答を得た。内訳は、耳鼻科 61 症例、眼科 18 症例、泌尿器科 6 症例、リウマチ膠原病科 53 症例、呼吸器内科 14 症例、内科 118 症例、合計 270 症例であった。

（倫理面への配慮）

関西医科大学医学倫理委員会（関医倫枚小第 206 号、関医倫第 903 号）に承認され、各研究者の所属施設においても倫理委員会の承認後、説明文と同意書による同意を取得する。被験者は自由意志で研究に参加し、個人の人権を擁護し、意志を尊重する。被験者の個人情報保護し、学会や専門雑誌に発表する場合も、個人情報はわからないようにする。

C. 研究結果

最も多いのは唾液腺炎 162 例で、その診断根拠となったものは、IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準(2008)によるものが 104 例、IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群診断基準(案)によるものが 4 例、臨床的かつ組織学的診断 36 例であった。次いで多いのが、自己免疫性腭炎 59 例でその診断基準は、自己免疫性腭炎診断基準(2006) 27 例、臨床的診断 32 例であった。以

下頭側から認めた病変は、眼窩内腫瘍 7 例、涙腺腫大 3 例、上唇腫瘍 1 例、眼瞼腫瘍 1 例、中枢性尿崩症 1 例、頸部リンパ節腫大 2 例、Castleman 病 4 例、IgG4+MOLPS 1 例、肺炎症性偽腫瘍 5 例、間質性肺炎 8 例、胆嚢炎 1 例、間質性腎炎 3 例、後腹膜線維症 9 例であった。

	高 γ グ ロブリン血症	IgG	IgG4	抗核抗体
あり	69 例 (62%)	177 例 (70%)	229 例 (92%)	83 例 (35%)
なし	42 例	72 例	19 例	152 例
不明	159 例	21 例	22 例	35 例
平均		2559.6	819.1	

（表 1）検査データ

	病理組 織学的 検索	IgG4 陽性 形質細胞 浸潤	著しい 線維化	閉塞性 静脈炎
あり	195 例 (72%)	149 例 (94%)	123 例 (76%)	5 例 (3%)
なし	75 例	9 例	38 例	142 例

（表 2）病理組織学的検索の有無と特徴的な所見

D. 考察

以上より膵外病変で最も多いものは唾液腺炎であった。また IgG4 関連疾患では 72% で病理組織学的な検討がされ、組織学的に 94% で IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められた。

E. 結論

IgG4 関連疾患の診断とその実態について第二次調査を行った。

F. 参考文献

- 1) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by autoimmune abnormality. Proposal of concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 40:1561-1568, 1995.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-738, 2001.
- 3) Kamisawa T, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38:982-4, 2003.

G. 健康危険情報 なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umehara H, et al., "Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD)", *Modern Rheumatology* (in press)
- 2) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2011; 9(9):800-803, e2
- 3) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011; 41(2):126-138
- 4) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews*. 2011; 7(2):204-211.
- 5) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology*. 2011; 46(5):696-704.

- 6) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology*. 2011; 46(3):277-288.
- 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology*. 2011; DOI:10.1007/s10165-011-0508-6.
- 8) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut*. 2011; 60(5):666-670.
- 9) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Sato S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas*. 2011; 40(7):1120-1130.
- 10) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloppel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-814
- 11) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Lohr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-358.
- 12) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas*. 2011; 40(2):200-205.
- 13) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the

- Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas*. 2011; 40(1):95-102
- 14) 岡崎和一. IgG4関連疾患. *BIO Clinica*. 2011; 26(11):1049-1055.
 - 15) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4測定方法と正常値、診断的意義 *Modern Media*. 2011; 57(5):146-149
 - 16) 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の進歩. *クリニシアン* 2011;58(601):994-1000
 - 17) 岡崎和一 膵臓疾患の診療ガイドライン 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 日本臨床. (別冊 膵臓症候群):469-480
 - 18) 岡崎和一, 中島淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂 各論 自己免疫性膵炎 臨床検査 2011; 55(8):753-761
 - 19) 岡崎和一 IgG4関連疾患 日本内科学会雑誌 2011; 100(9):2667-2675
2. 学会発表
- 国際学会
1. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 2. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
 3. Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
 4. Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
 5. Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
 6. K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani,

M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02

国内学会

1. 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、深田憲将、坂口雄沢、吉田勝紀、福井寿朗、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、西尾彰功、岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討. 第21回日本サイトメトリー学会. 2011/06. 京都
 2. Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
 3. 内田一茂、小藪雅紀、岡崎和一 IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討第97回日本消化器病学会総会 2011/05 東京
 4. 内田一茂、岡崎和一 パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第42回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
 5. 岡崎 和一、内田 一茂 IgG4 関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
 6. 内田 一茂、西尾 彰功、岡崎 和一 IgG4 関連疾患におけるIgG4陽性細胞と制御性T細胞に関する検討 第48回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市
- H. 知的所有権の出願・取得状況
- 1) 特許取得 該当なし
 - 2) 実用新案登録 該当なし