

Ko SB, Mizuno N, Matsuura T Kyokane K, Yamada S.	The purpose of steroid therapy for autoimmune pancreatitis	International Pancreatic Research Forum	Osaka	2011年11月
Shigeru B.H. Ko	Molecular mechanism of aberrant HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> transport in chronic pancreatitis	Frontiers in epithelial transport2011	Seoul, Korea	2011年4月
Ishiguro H, Song Y, Yamaguchi M, Steward M, Ko SB, Yamamoto A	CFTR and SLC26A6 in bicarbonate secretion by isolated pancreatic duct	Frontiers in epithelial transport2011	Seoul, Korea	2011年4月
洪 繁、 松浦俊博、京兼和宏、 山田 理	腹痛発作は慢性膵炎の症状 か？	第19回若手膵臓研 究会	福岡	2011年10月
洪 繁、松浦俊博、京 兼和宏、山田 理、後 藤秀実	幹/前駆細胞マーカーLGR5 のヒト膵における局在と膵 再生	第19回消化器関連 学会週間2011	福岡	2011年10月
洪 繁、伊藤 理、長 谷川好規	自己免疫性膵炎に合併した 気管支喘息の臨床的検討	IgG4 関連全身硬化 性疾患の診断確立 と治療法開発に関 する研究班	京都	2011年8月
洪 繁、後藤秀実	2型AIPの治療経過からみた 膵機能障害の治療戦略	第42回日本膵臓学 会大会	弘前	2011年7月
洪 繁、後藤秀実	膵炎はなぜくりかえすの か？—導管細胞機能からみ た膵炎再発原因とその対策	第42回日本膵臓学 会大会	弘前	2011年7月
藤木理代、石黒洋、 中荻みゆき近藤志保、 山本明子、洪 繁、北 川元二、成瀬達	慢性膵炎における CFTR 遺伝 子の関与	第42回日本膵臓学 会大会	弘前	2011年7月
Shimatsu A, Nanba K, Oki Y, Tagami T, Usui T, Naruse M.	Immunoglobulin G4-related infundibulo-hypophysitis : report of 4 cases and review of the literature.	European Congress of Endocrinology 2011,	Rotterdam, Netherland	2011年4月
島津 章	教育講演 25 「リンパ球性下 垂体炎の病態と診断」	第84回日本内分泌 学会学術総会,	神戸	2011年4月
難波多拳, 中尾佳奈子 草嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子田上哲也, 白井 健, 成瀬光栄, 島 津 章	後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の2例	間脳下垂体疾患研 究会	京都	2011年8月

難波多挙, 中尾佳奈子 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子田上哲也, 臼井 健, 成瀬光栄, 島 津 章	後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の 2 例	第 195 回日本内科 学会近畿地方会	大阪	2011 年 9 月
難波多挙, 中尾佳奈子 革嶋幸子, 湯野暁子, 玉那覇民子田上哲也, 臼井 健, 成瀬光栄, 島 津 章	後腹膜線維症を伴った IgG4 関連下垂体炎の 2 例	第 38 回日本神経内 分泌学会学術集会	東京	2011 年 11 月
島津 章, 難波多挙, 沖 隆, 金本巨哲, 臼井 健, 田上哲也, 成瀬光栄	シンポジウム 2「下垂体炎の 診断と治療」: 下垂体炎の 臨床例からみたリンパ球性 下垂体炎の鑑別診断につい て.	第 22 回日本間脳下 垂体腫瘍学会	東京	2012 年 2 月
内藤 格、中沢貴宏、 大原弘隆	IgG4 関連硬化性胆管炎と原 発性硬化性胆管炎の相違点	第 97 回日本消化器 病学会総会	東京	2011 年 5 月
宮部勝之、能登原憲司 中沢貴宏	自己免疫性膵炎の診断にお ける閉塞性静脈炎の特徴と 定義	第 53 回日本消化器 病学会大会	福岡	2011 年 10 月
内藤 格、中沢貴宏、 城 卓志	IgG4 関連全身性疾患の肝胆 道病変—IgG4 関連硬化性胆 管炎と原発性硬化性胆管炎 の比較	第 53 回日本消化器 病学会大会	福岡	2011 年 10 月
Miyabe K, Notohara K Nakazawa T Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Ymashita H Ohara H, Joh T.	Significance of obliterative phlebitis for the diagnosis of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis.	The International Pancreatic Research Forum 2011	Osaka, Umeda Sky Building Tower West 3F 「Stella Hall」	2011 年 11 月
Naitoh I, Nakazawa T Hayashi K, Okumura F, Miyabe K Simizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T	Clinical differences between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer.	The International Pancreatic Research Forum 2011	Osaka, Umeda Sky Building Tower West 3F 「Stella Hall」	2011 年 11 月
田中昭彦、森山雅文、 林田淳之將、篠崎昌一、 前原隆、中村誠司	Involvement of cytokines in the pathogenesis of Mikulicz' s disease.	11th International Symposium on Sjogren' s Syndrome	アテネ、ギリシ ヤ	2011 年 10 月

田中昭彦、森山雅文、 林田淳之將、篠崎昌一、 前原隆、久保慶朗、中 村誠司	ミクリツ病 / IgG4 関連疾 患の病態形成におけるサイ トカインの関連についての 検討	第 65 回 NPO 法人 日本口腔科学会学 術集会	東京	2011 年 4 月
西野隆義、土岐文武、 白鳥敬子	IgG4 関連疾患の診断の現状 と臨床病理学的検討	第 54 回日本消化器 病学会	福岡一	2011 年 10 月
Nishino T, Toki F, Shiratori K	Differentiation between autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma by Endoscopic Retrograde Cholangiography	IPRF 2011	大阪	2011 年 11 月
Notohara K	Autoimmune pancreatitis: role of pathologists for making the diagnosis.	7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress	Taipei, Taiwan	2011 年 5 月
Notohara K	IgG4-related lymphadenopathy	7th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress	Taipei, Taiwan	2011 年 5 月
能登原憲司	自己免疫性膵炎の病理診 断：花筵状線維化の再検討	第 42 回日本膵臓学 会大会	青森	2011 年 7 月
能登原憲司	IgG4 関連疾患の病理	第 12 回東京びまん 性肺疾患研究会	東京	2011 年 10 月
Notohara K, Wani Y, Fujisawa M	Storiform fibrosis in various organs involved by IgG4-related disease	International Symposium on IG4-Related Disease	Boston, MA, USA	2011 年 10 月
能登原憲司	IgG4 関連疾患の病理学的特 徴	第 53 回日本消化器 病学会大会 (JDDW2011)	福岡	2011 年 10 月
Notohara K Hotta M, Wani Y, Matsuda T	Reccurent type 1 autoimmune pancreatitis	第 57 回日本病理学 会秋期特別総会サ テライトシンポジ ウム	東京	2011 年 11 月
Notohara K	Pathological findings of type 1 and type 2 AIP	The International Pancreatic Research Forum 2011	大阪	2011 年 11 月

能登原憲司	ボストンで新たに判明したIgG4 関連疾患における病理上の問題点	第 6 回 IgG4 研究会	金沢	2012 年 3 月
Uchino K, Notohara K Fujisawa M Wani Y, Matsukawa A	Expression of other M2-macrophage markers in CD163+ dendritic macrophages in lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis	101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology	Vancouver, Canada	2012 年 3 月
Miyabe K, Notohara K Nakazawa T Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Ohara H, Joh T	Comparison of the immunohistochemical staining methods for the diagnosis of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis	101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology	Vancouver, Canada	2012 年 3 月
Notohara K Miller DV	IgG4-positive plasma cells in ascending aortitis: are they diagnostic for IgG4-related aortitis/periaortitis?	101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology	Vancouver, Canada	2012 年 3 月
Notohara K Uchino K, Wani Y, Fujisawa M Miyabe K, Nakazawa T Kawa S	Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with neutrophilic infiltration: comparison with cases without neutrophilic infiltration	101th Annual Meeting of United States and Canadian Academy of Pathology	Vancouver, Canada	2012 年 3 月
平野賢二 多田稔 小池和彦	自己免疫性膵炎の長期予後の検討	第 52 回日本消化器病学会大会	横浜	2010. 10. 13
高橋憲一、白瀬智之、 嶋一樹、濱川瑤子、金 田祥平、野口進、森山 あかり豊洋次郎、片倉 浩理、雑賀興慶、福岡 順也、山中晃	IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞の甲順を認めた multicentric Castleman 病の 1 例	第 78 回日本呼吸器学会・第 108 回日本結核病学会近畿地方会	大阪	2011 年 12 月
水野伸匡、山雄健次、 洪 繁	機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵炎の病態：パネルディスカッション 8「自己免疫性肝胆膵疾患～病態解明から治療へ～」	第 97 回日本消化器病学会総会	東京	2011 年 5 月

水野伸匡、原 和生、 肱岡 範、山雄健次	Type 1 および type 2 AIP 診 断における EUS-FNA および EUS 下 trucut 生検 (TCB) の 役割：パネルディスカッシ ョン 2「自己免疫性膵炎の診 断体系の見直し」	第 42 回日本膵臓学 会大会	弘前	2011 年 7 月
小倉健、原和生、水野 伸匡、澤木明、肱岡範、 山雄健次	腫瘍性病変における EUS-FNA 検体での KRAS 解析 の臨床的有用性：パネルデ ィスカッション 1「膵疾患の 遺伝的背景を探る」	第 42 回日本膵臓学 会大会	弘前	2011 年 7 月
水野伸匡、山雄健次、 洪 繁	機能および組織からみた 1 型および 2 型自己免疫性膵 炎の病態：パネルディスカ ッション 8「自己免疫性肝胆 膵疾患～病態解明から治療 へ～」	第 97 回日本消化器 病学会総会	新宿	2011 年 5 月
水野伸匡、原 和生、 肱岡 範、山雄健次	Type 1 および type 2 AIP 診 断における EUS-FNA および EUS 下 trucut 生検 (TCB) の 役割：パネルディスカッシ ョン 2「自己免疫性膵炎の診 断体系の見直し」	第 42 回日本膵臓学 会大会	弘前	2011 年 7 月
小倉健、原和生、水野 伸匡、澤木明、肱岡範、 山雄健次	腫瘍性病変における EUS-FNA 検体での KRAS 解析 の臨床的有用性：パネルデ ィスカッション 1「膵疾患の 遺伝的背景を探る」	第 42 回日本膵臓学 会大会	弘前	2011 年 7 月

## 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

研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況

種 類	受付（識別）番号	出願日
特許	出願番号：特願：2010-19326 発明者：梅原久範、正木康史、友杉直久、石垣靖人 「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」	2010年8月31日

## VIII. 社会活動報告



## 社会活動報告

活動者名 (所属施設)	会の名称および講演演題等	会場および 新聞名等	活動年月日
神澤輝実	話題の医学 “膵炎の診療ガイドライン（後篇）”	テレビ東京	2011年2月 20日
神澤輝実	第22回城南消化器病シンポジウム “IgG4 関連硬化性疾患”	東京	2011年7月 14日
神澤輝実	第11回東東京消化器疾患研究会。 特別講演“自己免疫性膵炎 up to date”。	東京	2011年7月 25日

## IX. 研究事業報告

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業補助金

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 年度第 1 回総会プログラム

研究代表者 岡崎 和一 (関西医科大学 内科学第三講座)

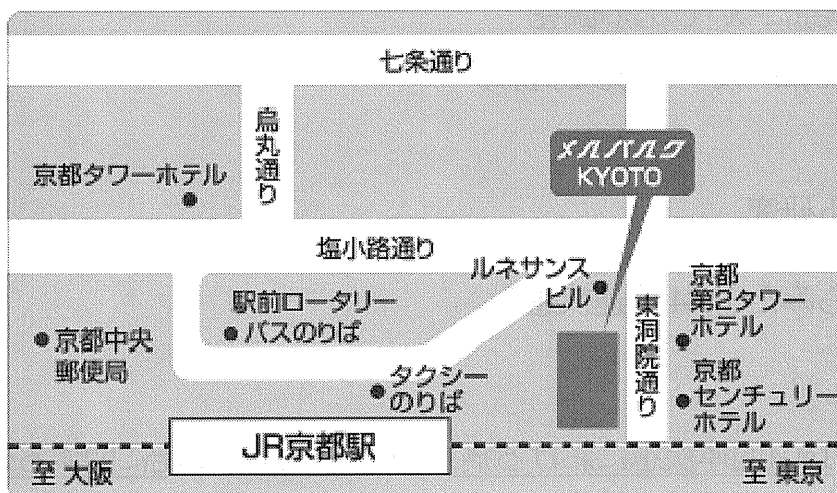
期日 平成 23 年 8 月 2 日 (火) 13:00~17:00

場所 メルパルク京都 5 階 会議室 A

(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13 TEL 075-352-7444)

<演題発表について>

1. 発表は 4 分、討論 3 分 (計 7 分) をお願い致します。
2. CD-RかUSBメモリのいずれかで発表データをご持参いただき、スライド受付にご提出下さい。  
PCはWindowsを用意します。PowerPoint 2007で保存をお願いします。Macintoshの対応はいたしません。
3. 厚生労働省への報告の必要上、発表スライドファイルを当日複製させていただきますことをご了承下さい。不都合のある先生は、事前に事務局までご連絡ください。
4. 当日、資料を配布される場合は 50 部程度ご用意下さい。



各線京都烏丸中央口より徒歩 2 分

事務局 関西医科大学 内科学第三講座

担当 内田 一茂

TEL : 072-804-2757

FAX : 072-804-2061

E-mail : igg4@hirakata.kmu.ac.jp

(13 : 00)

開会

(敬称略)

(13 : 00～13 : 15)

I. 国立保健医療科学院健康危機管理研究部 武村真治先生御挨拶

II. 研究代表者挨拶・研究の進め方

研究代表者：岡崎和一

(13 : 15～13 : 30)

III. 共同プロジェクト

1) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準作成についての報告

○大原弘隆 (IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準WG 委員長)

2) IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

3) IgG4 関連疾患疾患についての全国調査

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

IV. プロジェクト研究

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

(13 : 30～14 : 26)

プロジェクト1 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)

1) 自己免疫性膵炎患者の胃、大腸、主乳頭における K-ras 遺伝子変異の検索

(研究分担者：神澤輝実)

○神澤輝実、田畑拓久、原 精一、宅間健介、来間佐和子、稲葉良彦、江川直人

(東京都立駒込病院 内科)

2) EUS-FNA による自己免疫性膵炎の診断能の検討

(研究分担者：下瀬川 徹)

下瀬川 徹、○菅野 敦 (東北大学大学院 消化器病態学)

- 3) 自己免疫性膵炎再燃例の特徴及び IgG4 値の意義 (研究協力者：伊藤鉄英)  
伊藤鉄英、○藤森 尚、五十嵐久人 (九州大学病態制御内科膵臓研究室)
- 4) IgG4 関連硬化性胆管炎および原発性硬化性胆管炎における血清 IgG4, IgE の臨床的意義の  
再検討 (研究協力者：平野賢二)  
○平野賢二 (東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学)
- 5) 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？壁肥厚か？—  
(研究協力者：長谷部 修)  
○長谷部 修 (長野市民病院 消化器内科)
- 6) 自己免疫性膵炎の診断における閉塞性静脈炎の特徴と定義 (研究協力者：中沢貴宏)  
中沢貴宏、○宮部勝之、能登原憲司、内藤 格、林 香月、奥村文浩、大原弘隆  
(名古屋市立大学 大学院 消化器・代謝内科、倉敷中央病院 病理検査科、名古屋市立大学  
大学院 地域医療教育学)
- 7) IgG4 関連疾患の PSL 治療効果の検討 (研究協力者：西野隆義)  
○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)
- 8) マウスにおける IgG4 関連疾患の研究—ALYマウスでの研究成果と展望 (研究協力者：吉田 仁)  
○吉田 仁、佐藤悦基、岩田朋之、野本朋宏、山崎貴久、湯川明浩、本間 直、北村勝哉、  
今村綱男、池上覚俊、田中滋城、井廻道夫 (昭和大学 医学部 内科学講座消化器内科学部門)

## 【その他の臓器 (消化管、内分泌、呼吸器) 病変からみた IgG4 関連疾患】

(14 : 26~14 : 54)

### プロジェクト3 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)

- 1) 自己免疫性膵炎における IgG4 輸送メカニズム (研究分担者：日比紀文)  
日比紀文、○佐伯恵太、金井隆典、土井知光、中村雄二、海老沼浩利、朴沢重成  
(慶應義塾大学医学部消化器内科)
- 2) IgG4 関連疾患と内分泌機能障害 (研究協力者：島津 章)  
○島津 章、難波多挙、田上哲也、臼井 健、成瀬光栄  
(国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、内分泌・代謝内科)
- 3) 自己免疫性膵炎に合併した気管支喘息の臨床的検討 (研究協力者：洪 繁)  
○洪 繁、伊藤 理、長谷川好規、  
(名古屋大学消化器内科、名古屋大学呼吸器内科)

#### 4) IgG4 関連間質性肺炎についての検討

(研究協力者：三嶋理晃)

○半田知宏、谷澤公伸、相原顕作、池添浩平、田口善夫、野間惠之、小橋陽一郎、  
久保武、長井苑子、陳和夫、三森経世、三嶋理晃

(京都大学医学部附属病院呼吸器内科、同 リハビリテーション部、天理よろづ相談所病院  
呼吸器内科、同 放射線科、同 医学研究所・病理診断部、京都大学医学部附属病院放射線  
診断部、京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター、京都大学医学部附属病院呼吸管  
理睡眠制御学講座、同 免疫・膠原病内科)

コーヒーブレイク (14 : 54~15 : 15)

### 【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

(15 : 15~15 : 29)

#### プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析

(プロジェクトリーダー：梅原久範)

##### 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

(研究協力者：中村誠司)

中村誠司、○森山雅文、田中昭彦、前原隆

(九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座)

##### 2) IgG4関連疾患の病因関連遺伝子、関連蛋白の梅原班における解析

(研究分担者：梅原久範)

○梅原久範 (金沢医科大学 血液免疫制御学)

### 【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

(15 : 29~15 : 36)

#### プロジェクト4 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)

IgG4 関連全身硬化性疾患患者における RASSF5C、MST1 遺伝子のメチル化解析

(研究分担者：木梨達雄)

木梨達雄、○富山 尚、植田 祥啓、安田 鐘樹 (関西医科大学分子遺伝学講座)

(15 : 36~15 : 43)

プロジェクト5 IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析

(プロジェクトリーダー：川 茂幸)

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

(研究分担者：川 茂幸、研究協力者：太田正穂)

○太田正穂、川 茂幸、伊藤哲也、浜野英明、目黒 明、猪子英俊

(信州大学法医学教室、健康安全センター、消化器内科学教室、医療情報部、東海大学医学部  
分子生命科学教室)

(15 : 43~15 : 50)

プロジェクト6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索

(プロジェクトリーダー：松田文彦)

統合オミックス解析によるIgG4関連全身硬化性疾患の原因究明 (研究分担者：松田文彦)

○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)

(15 : 50~15 : 57)

プロジェクト7 プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発

(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探索 (研究分担者：坪内博仁)

坪内博仁、○寄山敏男、宇都浩文、橋元慎一、前田拓郎、岩下祐司、船川慶太、井戸章雄  
(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)

(15 : 57~16 : 04)

プロジェクト8 IgG4における自然免疫系と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)

Basophil 活性化によるIgG4産生 (研究分担者：千葉 勉)

千葉 勉、○渡邊智裕 (京都大学 消化器内科学講座)

(16 : 04～16 : 18)

プロジェクト9 IgG4関連疾患における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)

1) 自己免疫性膵炎における細胞外基質の検討 (研究協力者：能登原憲司)

○能登原憲司 (倉敷中央病院病理検査科)

2) IgG4 関連疾患における ICOS 陽性制御性 T 細胞の役割 (研究代表者：岡崎和一)

岡崎和一、○内田一茂、楠田武生、住本貴美、福井由理、吉田勝紀、坂口雄沢、福井寿朗、  
西尾彰功 (関西医科大学内科学第三講座)

(16 : 18～16 : 50)

総合討論

事務局連絡

閉会の挨拶

(17 : 00 終了予定)



厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業補助金

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 年度第 1 回総会会議録

I. 研究代表者挨拶・研究の進め方 主任研究者：岡崎和一

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

<背景>

この疾患は 1995 年にわが国より提唱され、本年にいたるまで IgG4 関連疾患に関する報告は多数見受けられます。実際 PubMed の論文数も年をおうごとに増加し自己免疫性膵炎がいかに注目される疾患になったかがよくわかります。

自己免疫性膵炎は病理組織学的に小葉間繊維化、小葉萎縮、膵管周囲のリンパ球 IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とします。自己免疫性膵炎は多単性硬化性疾患の一型と捉えることができ、さらに Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) や IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4-MOLPS) の一型にも含まれます。

自己免疫性膵炎は膵癌との鑑別が重要で、実際膵癌周囲にも IgG4 陽性細胞が多数認められることよりこの疾患自体の病態を研究することが重要となります。疾患概念の捉え方として単独臓器疾患あるいは、同時性、異時性に発症する複数臓器疾患ととらえるか、また繊維硬化性疾患あるいは、リンパ増殖性疾患ととらえるか、また同一機序臓器差あるいは、別の原因・類似反応ととらえるかなど不明な点も数多く存在します。

<構成>

本研究班の位置付けは厚生労働省難治性疾患克服事業に属し、IgG4 関連全身性疾患を取り扱う研究班として二つの臨床研究班(岡崎班、梅原班)と一つの基礎研究班(高橋班)があり臨床研究班の一つに位置します。領域横断的基礎・臨床研究を行うため臨床、基礎研究者を含めた 25 名より構成され、関連学会・既存/他臨床研究班と連携し研究を進めています。

<目的>

本研究の目的は全国アンケート調査による IgG4 関連全身疾患の実態調査、臨床・病理、疫学、遺伝子解析、プロテオソーム解析の 4 基本プロジェクト研究による病態の解明、病態にもとづく新規治療法の提言、quality journal への発表です。

<プロジェクト研究>

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

P1 IgG4 関連疾患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)

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

P2 Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の免疫学的解析 (プロジェクトリーダー：梅原久範)

【その他の臓器（消化管、内分泌）病変からみた IgG4 関連疾患】

P3 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）

【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

P4 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）

P5 IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析（プロジェクトリーダー：川 茂幸）

P6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索（プロジェクトリーダー：松田文彦）

P7 プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発（プロジェクトリーダー：坪内博仁）

P8 IgG4 における自然免疫・獲得免疫系に関する研究（プロジェクトリーダー：千葉勉）

P9 IgG4 関連疾患における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）

<成果>

IgG4 関連全身疾患の実態調査 全国調査による推定年間受領者数 約 8,000 人

IgG4 関連全身性疾患に関する疾患感受性遺伝子検索と臨床経過に関する前向き研究：74 例の登録 IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析（関医倫第 903 号）

IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎に関する臨床経過前向き研究（関医倫小枚第 206 号）

IgG4 関連全身性疾患の診断法に関する研究

岡崎班診断基準試案の改訂、包括診断基準（試案）作成（梅原班と合同）、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準（試案）作成

<評価>

評価できる点：実態調査による年間受療患者数の推定、IgG4 関連全身性硬化性疾患の診断基準試案作成、登録症例による免疫学的・遺伝子解析の進行。

疑問点・その他助言等：わが国で発見された IgG4 関連疾患としての研究内容は妥当であるが、3つの IgG4 関連疾患研究班の重複していることは問題であり、オールジャパンの研究体制を構築すべきである。

<展望>

H23. 2. 18（土） 岡崎班・梅原班合同班会議

## II. 共同プロジェクト

1) IgG4 関連硬化性短肝炎臨床診断基準作成についての報告

○大原弘隆（IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 WG 委員長）

## <疾患概念>

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中 IgG4 値の上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。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。自己免疫性膵炎を高率に合併し、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認めるが、長期予後は不明である。本症の診断においては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。

## <臨床診断基準(案) Ver. 3>

### A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性的特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
  - ① 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
  - ② 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
  - ③ 花筵状線維化(storiform fibrosis)
  - ④ 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション：ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法 (Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA) を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの

悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

### B. 診断

確診：1 + 2 + 3、1 + 3、1 + 2 + 4 ①②、4 ①②③、4 ①②④

準確診：1 + 2 + オプション

疑診：1 + 2

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

## <展望>

WG 委員へのアンケート 調査（本基準案の妥当性を検討）、公聴会：平成 23 年 9 月 17 日 午前 9：00～10：00 第 43 回日本胆道学会学術集会において、パブリック・コメントの受付：日本胆道学会ホームページにおいて、『胆道』および『J HepatoBiliary Pancreat Sci.』への投稿

2) IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究と関連遺伝子の解析に関わる現在の進捗状況 岡崎和一、○内田一茂（研究班事務局）  
現在の症例登録状況につき事務局より報告した。

2) IgG4 関連疾患疾患についての全国調査 岡崎和一、○内田一茂（研究班事務局）

IgG4 関連疾患の実態につき全国調査の結果を報告した。

自己免疫性膵炎を合併しない各疾患の推計年間受療者数について、Mikulicz 病は、4304 人（95%信頼区間 3360-5048 人）、IgG4 関連後腹膜線維症は、272 人（95%信頼区間 264-306 人）、IgG4 関連腎症は、57 人（95%信頼区間 47-66 人）、IgG4 関連肺疾患は、354 人（95%信頼区間 283-424 人）、IgG4 関連リンパ節腫大は、203 人（95%信頼区間 187-240 人）存在すると考えられた。

以上より自己免疫性膵炎を合併しない 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）と考えられた。自己免疫性膵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 人という計算になると考えられた。

これらの症例について二次調査を行った。その結果高 IgG4 血症は、92%の症例で認められた。病理学的検索までされた症例は、72%であった。病理学的検索をされた症例の 94%に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた。治療については、ステロイド治療をされて症例は、69%であった。

### Ⅲ. プロジェクト研究

プロジェクト 1 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）

1) 自己免疫性膵炎患者の胃、大腸、主乳頭における K-ras 遺伝子変異の検索  
（研究分担者：神澤輝実）

○神澤輝実、田畑拓久、原 精一、宅間健介、来間佐和子、稲葉良彦、江川直人  
（東京都立駒込病院 内科）

自己免疫性膵炎と膵癌の合併例が報告されているが、両者に関連があるか調査した。自己免疫性膵炎の膵管上皮（100%）、膵液（67%）、総胆管上皮（63%）、胆嚢粘膜（57%）、主乳頭（50%）、胃粘膜（50%）、大腸粘膜（67%）に高度の K-ras 遺伝子変異が認められた。