

201324081B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

IgG4 関連疾患に関する調査研究

平成 24・25 年度 総合研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 26（2014）年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

IgG4 関連疾患に関する調査研究

平成 24・25 年度 総合研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 26（2014）年 3 月

目 次

I. 研究班員名簿

II. 総合研究報告

IgG4 関連疾患に関する調査研究

千葉 勉

----- 1

IgG4 関連疾患 診断基準

----- 33

III. 分担研究報告

1-1 平成 24 年度 第 1 回胆膵（消化器）分科会議事録 平成 25 年度 第 1 回胆膵（消化器）分科会議事録

岡崎和一

----- 93

1-2 IgG4 関連疾患における悪性疾患合併率の全国調査

岡崎和一

----- 97

2 マイクロ RNA 発現プロファイルの網羅的解析による自己免疫性膵炎の 病態解明・新規バイオマーカーの同定

下瀬川徹

----- 105

3 IgG4 関連後腹膜線維症と IgG4 関連消化管病変の検討

神澤輝実

----- 109

4 IgG4 関連甲状腺炎に関する検討（平成 24 年度）自己免疫性膵炎に 認められる下部胆管狭窄は IgG4 関連硬化性胆管炎に包括されるか？ タイプ I 自己免疫性膵炎における涙腺・唾液腺合併に関連する 遺伝子解析（平成 25 年度）

川 茂幸

----- 113

5 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の病態形成における自然免疫の関与

中村誠司

----- 127

6 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

木梨達雄

----- 131

7 IgG4 関連疾患の胸郭内病変ならびに FDG-PET に関する検討

三嶋理晃

----- 135

8	IgG4 関連疾患のバイオマーカー検索 IgG4 関連疾患における肝病変：自己免疫性肝炎例の解析 坪内博仁・井戸章雄	----- 139
9	ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 松田文彦	----- 145
10	IgG4 関連疾患の病理診断についての検討 一連続する40病変を用いた免疫染色基準の妥当性の検討ならびにIgG4 関連 硬化性胆管炎の診断における胆管生検の意義についての検討ー 能登原憲司	----- 149
11	IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群の口唇唾液腺における DNA マイクロ アレイによる遺伝子発現比較 住田孝之	----- 157
12	IgG4 関連疾患および全身性自己免疫疾患における IgG4 型抗核抗体の検索 三森経世	----- 161
13	IgG4 関連疾患による涙腺の免疫応答と線維化病変の検討 坪田一男	----- 167
14	IgG4 関連疾患の臨床病理学的研究 吉野 正	----- 173
15	IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究 赤水尚史	----- 175
16-1	IgG4 関連腎臓病に関する臨床病理学的解析 川野充弘	----- 183
16-2	腫大を伴う典型的な IgG4 関連疾患病変における、日本の包括診断基準、 国際病理診断 Consensus statement 基準の妥当性に関する検討 川野充弘	----- 189
16-3	IgG4 関連動脈周囲炎に関する臨床病理学的解析 川野充弘	----- 191
16-4	新規 IgG4 関連疾患動物モデルの確立と IgG4 関連疾患における APRIL の役割 川野充弘	----- 195
16-5	IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討 川野充弘	----- 199

17	IgG4 関連疾患の治療プロトコール策定に関する研究 田中良哉	-----	203
18	IgG4 関連疾患に対する治療開始時期、グルココルチコイド初期 治療量の検討 高橋裕樹	-----	209
19	患者血清中におけるバイオマーカー探索の試み 友杉直久	-----	213
20	IgG4 関連疾患の呼吸器病変の解析ーサルコイドーシスとの比較ー 久保恵嗣	-----	217
21	IgG4 関連疾患としての眼症状の病名ならびに診断基準の確立 後藤 浩	-----	219
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表			----- 223
V. 学会発表に関する一覧表			----- 255
VI. 社会活動報告			----- 283
VII. 研究事業報告			----- 287
VIII. 研究成果の刊行物・別刷			----- 321

I . 研究班名簿

H24年度 IgG4関連疾患に関する調査研究班 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
研究分担者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	下瀬川 徹	東北大学病院	病院長・教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座	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
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	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
	松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	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
	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授
	坪田 一男	慶応義塾大学医学部眼科	教授
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	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
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	日比 紀文	慶応義塾大学医学部消化器内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
高橋 裕樹	札幌医科大学内科学第一講座	准教授	
研究協力者	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
	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
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	佐藤 康晴	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	講師
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院 病理診断科	科長
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医員
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科（眼腫瘍、眼窩疾患）	講師
	小川 葉子	慶応義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授
	北川 和子	金沢医科大学感覚機能病態学	教授
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准教授
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教授
	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
	早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	助教
	山本 元久	札幌医科大学内科学第一講座	講師
	折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻	教授

坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師
山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	助教
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教
西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	教授
佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	助教（学内講師）
八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学	講師
井上 大	金沢大学附属病院放射線科	医員
伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所	准教授
菅井 進	久藤総合病院	院長
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	臨床研究センター長
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
大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
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	准教授
太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
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
伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准教授
浜野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務	准教授
洪 繁	慶応義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座	専任講師
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
内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座	講師
長谷部 修	長野市民病院 消化器内科	副院長・部長
平野 賢二	東京大学医学部附属病院 消化器内科	助教
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
渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科	講師
山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講師
田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
後藤 浩	東京医科大学眼科	教授
高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
覚道 健一	神戸常盤大学保健科学部	教授
氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	教授
寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
梅村 武司	信州大学内科学第二教室	准教授
鈴木 則宏	慶応義塾大学医学部神経内科	教授
塩見 英之	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	特定助教

H25年度 IgG4関連疾患に関する調査研究班 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
研究分担者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	下瀬川 徹	東北大学病院	病院長・教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座	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
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	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	教授
	松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授
	坪田 一男	慶応義塾大学医学部眼科	教授
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学内科学第一講座	准教授
	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
	久保 恵嗣	信州大学医学部内科学第一講座	特任教授
後藤 浩	東京医科大学眼科	教授	
研究協力者	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
	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
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	佐藤 康晴	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	講師
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院 病理診断科	科長
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医員
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科（眼腫瘍、眼窩疾患）	講師
	小川 葉子	慶応義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授
	北川 和子	金沢医科大学感覚機能病態学	教授
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准教授
	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
	早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	助教
	山本 元久	札幌医科大学内科学第一講座	講師
	折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻	教授
	坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師

山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	助教
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教
西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	教授
佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	助教(学内講師)
八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学	講師
井上 大	金沢大学附属病院放射線科	医員
伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所	准教授
菅井 進	久藤総合病院	院長
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	臨床研究 センター長
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
大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
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	准教授
太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
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
伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准教授
浜野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務	准教授
洪 繁	慶應義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座	専任講師
吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	教授
内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座	講師
長谷部 修	長野市民病院 消化器内科	副院長・部長
平野 賢二	東京大学医学部附属病院 消化器内科	助教
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
渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科	講師
山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講師
田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
覚道 健一	神戸常盤大学保健科学部	教授
氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	教授
寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
梅村 武司	信州大学内科学第二教室	准教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科	教授
塩見 英之	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	特定助教
吉良 潤一	九州大学神経内科	教授
西原 永潤	医療法人神甲会隈病院	医長
清水 京子	東京女子医科大学	准教授
藤永 康成	信州大学放射線科	講師

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・ 診療教授
塩川 雅広	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医師
栗山 勝利	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医師
中沼 安二	金沢大学大学院医学研究科形態機能病理学	教授
田中 篤	帝京大学内科	教授
笠島 里美	金沢医療センター臨床検査科・病理科	臨床検査科長
菅野 敦	東北大学消化器内科	助教
濱田 晋	東北大学消化器内科	助教
荒瀬 麻穂	京都大学医学研究科消化器内科学講座	事務補佐
Myung-Hwan Kim	Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea	Professor
Jong Kyun Lee	Department of Gastroenterology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Korea	Professor
Ji Kon Ryu	Department of Gastroenterology, Seoul National University College of Medicine, Korea	Associated Professor
Seung Woo Park	Department of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Korea	Professor
Tae Jun Song	Department of Gastroenterology, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Korea	Assistant Professor
Sung-Hoon Moon	Department of Gastroenterology, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Korea	Assistant Professor
Zhan-Guo Li	Department of Rheumatology and Immunology, Beijing University Medical School People' s Hospital, Beijing, China	Professor
Yoh Zen	Department of Pathology, Institute of Liver Studies, King' s College Hospital, London, UK	Honorary Senior Lecturer

Ⅱ. 総合研究報告

IgG4 関連疾患に関する調査研究

研究代表者 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

研究要旨

「IgG4 関連疾患(IgG4-related disease)」は、世界中で注目を浴びている新しい疾患概念で、血清 IgG4 高値と様々な組織への IgG4 形質細胞浸潤を特徴とする。本疾患は、その発見から診断基準の制定へと常に日本が世界をリードしてきた。平成 21-23 年度には、厚労省難治性疾患奨励分野の 2 つの研究班(金沢医大 梅原班、関西医大 岡崎班)が連携し、オールジャパン体制で、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患概念確立」、「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」などを実現してきた。また H23 年 10 月に開催された第 1 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムでも、上記の研究班が決定した疾患名が採用されるとともに、本邦で確立された疾患概念の国際的な確認がなされた。そこでさらに、本疾患の病因・病態解明、診断と治療法の確立、臓器別診断基準の制定、のために更なる研究の進展が必要と考えられたため、平成 24 年度から、旧 2 研究班を中心として、わが国の IgG4 関連疾患研究者全員が合流して本班が開始された。

今回の研究班では、1) まず各学会と連携して、昨年設置した各臓器の 7 分科会で、各臓器における IgG4 関連疾患の実態調査や診断基準の策定作業を継続した。その結果、呼吸器疾患、眼科疾患について、個別の診断基準の提案がなされた。さらに登録症例の解析によって、sisaloadenitis/dacroadenitis と自己免疫性膵炎の間の連続性が示唆された。2) sisaloadenitis/dacroadenitis と自己免疫性膵炎を中心に血液約 670 検体を採取して、疾患感受性遺伝子の同定をおこなった。その結果、HLA 領域、及びその他の領域に強いピークが認められた。さらに sisaloadenitis/dacroadenitis、自己免疫性膵炎、それぞれに特有のピークも認められた。一方、IgG4 関連疾患の一部が paraneoplastic syndrome である可能性が示唆された。3) IgG4 関連疾患治療の標準化を目指して、自己免疫性膵炎を対象に、ステロイド治療の前向き臨床試験をおこなった。試験は本年中に終了し、解析に供する。4) 2014 年 2 月 16-19 日に、本研究班の班員と米国の研究者が中心になって第 2 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムを開催した。本シンポジウムでは、IgG4 関連疾患の 1) Consensus Guidelines for Management of IgG4-RD の作成、さらに 2) IgG4-SC の疾患概念の確立、原発性硬化性胆管炎(PSC)と IgG4-SC の鑑別診断、のための国際診断基準制定、について討議がなされた。今後、相互に意見を交換し、平成 26 年 12 月頃には制定、発表を行うこととなった。

研究分担者

岡崎 和一：関西医科大学 内科学第三講座
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 教授

神澤 輝実：東京都立駒込病院 内科
内科部長

川 茂幸：信州大学総合健康安全センター
教授

中村 誠司：九州大学歯学部歯科口腔外科
教授

木梨 達雄：関西医科大学附属生命科学
研究所 教授

三嶋 理晃：京都大学大学院医学研究科
呼吸器内科学講座 教授

松田 文彦：京都大学医学研究科附属ゲノム
医学センター 教授

能登原 憲司：倉敷中央病院 病理検査科
部長

住田 孝之：筑波大学医学医療系内科(膠原
病・リウマチ・アレルギー) 教授

三森 経世：京都大学大学院医学研究科
免疫・膠原病内科学講座 教授

坪田 一男：慶應義塾大学医学部眼科 教授

吉野 正：岡山大学医歯薬学総合研究科
病理学 教授

友杉 直久：金沢医科大学総合医学研究所
先端医療研究部門 教授

赤水 尚史：和歌山県立医科大学 内科学
第一講座 教授

川野 充弘：金沢大学医学部附属病院
リウマチ・膠原病内科 講師

田中 良哉：産業医科大学医学部第一内科
教授

高橋 裕樹：札幌医科大学 内科学第一講座
准教授

坪内 博仁：鹿児島大学医学部 消化器疾患・
生活習慣病学分野 教授 (H24 年
度のみ)

日比 紀文：慶應義塾大学医学部消化器内科
教授 (H24 年度のみ)

梅原 久範：金沢医科大学血液免疫内科学
教授 (H24 年度のみ)

井戸 章雄：鹿児島大学医学部 消化器疾患・
生活習慣病学分野 教授 (H25 年
度のみ)

久保 恵嗣：信州大学医学部内科学第一講座
特任教授 (H25 年度のみ)

後藤 浩：東京医科大学眼科学 教授
(H25 年度のみ)

A. 研究目的

「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」は、世界中で注目を浴びている新しい疾患概念で、血清 IgG4 高値と様々な組織への IgG4 形質細胞浸潤を特徴とする。本疾患は、その発見から診断基準の制定へと常に日本が世界をリードしてきた。平成 21-23 年度には、厚労省難治性疾患奨励分野の 2 つの研究班 (金沢医大 梅原班、関西医大 岡崎班) が連携し、オールジャパン体制で、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患概念確立」、「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」などを実現してきた。また H23 年 10 月に開催された第 1 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムでも、上記の研究班が決定した疾患名が採用されるとともに、本邦で確立された疾患概念の国際的な確認がなされた。そこでさらに、本疾患の病因・病態解明、診断と治療法の確立、臓器別診断基準の制定、のために更なる研究の進展が必要と考えられたため、平成 24 年度から、旧 2 研究班を中心として、わが国の IgG4 関連疾患研究者全員が合流して本班が開始された。

IgG4 関連疾患の特徴は病変が、涙腺、唾液腺、下垂体、甲状腺、胆管、腸管、膵臓、腎臓、肺、後腹膜、血管系など全身臓器に及ぶこと、さらに各臓器における治療法が異なっていることである。このため本研究では (1) 各学会と連携して幅広い専門家による 7 分科会を設置し、各臓器における

IgG4 関連疾患の実態調査や診断基準の策定作業を開始した。一方、IgG4 関連疾患の病因病態は不明であるため、その解明は急務である。このため、本研究班では、(2) 症例登録による遺伝子解析、蛋白解析および免疫学的解析を開始した。実際に、多施設共同前方視的研究プロトコールを作成し、京都大学医の倫理委員会で承認を得、その後分担研究員の施設でも承認を得て登録が開始されている。さらに、IgG4 関連疾患では、ステロイド抵抗例・再発例が少なからず存在するため、その治療法の確立も重要である。本研究班では、(3) 上記の遺伝子解析、蛋白解析によって、治療の効果予測法の確立を目指すとともに、ステロイド治療による前向き臨床試験を実施し、治療法の標準化についての検討もおこなった。このように本研究では、IgG4 関連疾患について、各臓器別診断基準の策定、未だ不明の病因病態の解明、さらに、治療の効果予測、再発予測の方法を確立し、より優れた治療法を開発することによって、わが国のみならず、世界中の本疾患患者の予後やQOLを改善することを目的とした。

最後に、IgG4 関連疾患の疾患概念は今まで、わが国を中心に確立されてきたが、その国際的認知が未だ十分ではない。このため、本疾患についての、わが国の主導性をさらに推進するためにも、米国を中心とした海外の研究者と協力して国際シンポジウムを開催し、疾患概念の統一化、診断基準のさらなる改善を目指すこととした。

B. 研究方法

1) IgG4 関連疾患の各臓器障害の実態調査、ならびに臓器別診断基準の策定 消化器、リウマチ膠原病、腎臓、呼

吸器、血液、内分泌、目科、耳鼻科、口腔外科、さらに病理学、各領域の専門家による、臨床病態解析チーム（各臓器分科会）を組織して、各臓器障害の実態調査をおこなうとともに、臓器別診断基準の策定をおこなった。具体的には、各臓器別に IgG4 関連疾患患者の登録を行い、すでに策定されている「IgG4 関連疾患包括診断基準」、「IgG4-ミクリッツ病診断基準」、「IgG4 関連自己免疫性膵炎診断基準」、「IgG4 腎症診断基準」に加えて、各臓器別診断基準の策定を進めた。また、各臓器の診断基準策定においては、病理診断が極めて重要となるため、病理診断チームを組織して、各臓器の病理診断基準について検討した。また、国際的な診断基準やガイドラインの策定について、わが国の意見の調整、統一化を行う。

2) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

病因病態解明のため、厚労省の遺伝子解析研究拠点（京都大学松田文彦班）と連携して、多数の症例について、遺伝子、蛋白解析をおこなった。またステロイド抵抗例を中心に、治療効果の規定因子、予測因子について、遺伝子解析も含めて、厚労省難治性膵疾患研究班（東北大、下瀬川班）と連携して検討した。倫理委員会承認を受けた全国の施設より、約 670 例の DNA サンプルが収集された。この DNA サンプルについて次世代シーケンサーによって遺伝子多型解析を行い、疾患特異的遺伝子の同定を試みた。さらに症例を絞って、ステロイド治療前後において、MALDI-MS/MS (AXIMA-TOF/TOF、島津) を用いプロテオミクス解析を行い、治療抵抗性、逆に感受性因子の同

定、及び治療効果予測因子の同定を試みた。

また、IgG4 関連疾患では、がんの発症が多いことが指摘されている。このため、IgG4 関連疾患と発癌についての関連性について調査を行った。

3) IgG4 関連疾患標準治療法の確立

本疾患は多くの例でステロイド治療が著効するが、標準的治療法は未だに確立していない。そこで、ステロイド治療の標準治療法を確立するための、前向き臨床試験を開始した。具体的には、初期ステロイド量 0.6mg/kg 体重、2 週間ごとに 10%減量で、10mg/日の維持量を目指す前向き研究をおこなっている。この際、厚労省難治性膵疾患研究班（東北大学 下瀬川班）とも連携して検討し、新しい治療法開発に向けての礎とした。同時に、登録症例の検体を用いて、上記 2) のように松田班と連携して、治療抵抗性因子の同定、治療効果、予測因子の同定をおこなった。

4) 国際会議の開催による、国際的な疾患概念の統一と国際的臓器別診断基準の確立

米国や韓国と共同して、世界中の本疾患専門家による国際会議を開催し、本疾患概念の国際的な統一化の作業を行い、日本から発信した本疾患の国際的な認知度を高めることを試みた。またその際、本疾患の国際的な包括的治療指針策定、さらに IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) と従来の原発性硬化性胆管炎との異同を明らかにするために、IgG4-SC の国際診断基準制定の作業を行った（米国ハワイにて、2014/2/16-19 に開催）。

(倫理面への配慮)

1. 京都大学の当研究事務局において、IgG4 関連疾患の病因・病態の解明、診断および治療法開発をめざし、「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」「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」の両プロトコールが、十分な倫理的配慮の元にヘルシンキ宣言が言明する諸原則の範囲内で作成されている。各施設の倫理委員会またはそれに準ずる組織によって、これらのプロトコールの審査・承認を受けた後、研究を開始している。
2. これらのプロトコールおよび患者本人への同意文書には、患者へのインフォームドコンセントの取得方法、患者により同意の撤回が可能であること、得られた臨床サンプル・臨床情報の匿名化による個人情報の保護システム、および予想される患者の利益と不利益などについて明記されている。本プロトコールにより、重大な有害事象が万一発生した場合は、京都大学医学部附属病院の「臨床研究における重篤な有害事象発生時の報告・対応マニュアル」に従って対応する。また、本プロトコールによる患者の心理的不利益に対しては、各施設において相談・情報提供の機会を提供する。
3. 各施設の担当医は患者本人に対し、同意文書および必要に応じその他の資料に基づき十分な説明を行い、当研究に参加の同意を本人から文書で得る。同意文書には、担当医または説明を行った医師、および患者本人が署名し、その日付をそれぞれが記入し、施設研究責任医師は診療録等とともに保管管理する。主治医は、

得られた同意文書の写しおよび説明文書を患者本人に手渡す。

C. 研究結果

1) IgG4 関連疾患の各臓器障害の実態調査、ならびに臓器別診断基準の策定

各臓器の専門家による分科会（胆膵：岡崎、内分泌：赤水、呼吸器：松井、腎臓、血管：川野、ミクリッツ病：三森、リンパ節：吉野、眼疾患：後藤）を組織して、各臓器別に患者の登録をおこない、それぞれの症例について、年齢、性、併発臓器、罹患年数、治療法、治療効果、がんの合併、などについて調査をおこなった。また臓器個別の診断基準の策定作業を開始した。その中で、特に呼吸器分科会、眼疾患分科会では、それぞれ IgG4 関連疾患の呼吸器疾患、眼疾患について個別の診断基準策定を行い、試案を平成 25 年 2 月の班会議において提案した。

一方、患者登録による症例解析から、自己免疫性膵炎や *sisaloadenitis/dacroadenitis* などの重複例、すなわち複数の臓器に病変が生じている症例が少なからず存在することが確認された。さらに *sisaloadenitis/dacroadenitis* 患者の年齢が、自己免疫性膵炎の年齢より若いこと、また女性が多いことなどが明らかとなってきた。そして、その重複例では、男女比、年齢が、*sisaloadenitis/dacroadenitis* と自己免疫性膵炎の中間に位置すること、また自己免疫性膵炎患者に *sisaloadenitis/dacroadenitis* 類似の症状の既往のある例が存在することなどから、*sisaloadenitis/dacroadenitis* から自己免疫性膵炎、という IgG4 関連疾患の自然史が存在する可能性も浮かび上がってきた。さらに IgG4 関連硬

化性胆管炎 (IgG4-SC) は、従来の原発性硬化性胆管炎 (PSC) に比較して、ステロイドの効果が良いこと、また潰瘍性大腸炎との合併がほとんどないこと、なども明らかとなってきた。

2) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

現在、IgG4 関連疾患のうちの、自己免疫性膵炎、ミクリッツ病を中心として、約 670 症例のサンプルを松田班に提供して、遺伝子多型の解析をおこなった。その際対照群として、京都大学が保有している長浜コホートの症例を用いた。その結果、HLA 領域と、それ以外の領域 (Chromosome 1 および 4) に強いピークを認めた。また自己免疫性膵炎、および *sisaloadenitis/dacroadenitis* に特異的なピークも認めている。一方、ステロイド治療症例について、プロテオーム解析用に、約 50 症例を目標に、血液検体の収集をおこなっている。特にステロイド抵抗例について、治療効果の規定因子、予測因子について、遺伝子解析も含めて、厚労省難治性膵疾患研究班 (東北大、下瀬川班) と連携して検討している。現在までに、治療前のプロテオーム解析において、疾患特異的な糖鎖が血中で増加していることが明らかとなった。

遺伝子検索、プロテオーム解析と並行して、病因病態解明のための様々な研究をおこなったが、その中で、腸管からの細菌などによる *innate immunity* の刺激が、疾患の形成、とりわけ IgG4 への *class switch* に重要な役割を果たしている可能性、その際に *April*, *BAFF* といったサイトカインが関与している可能性が示唆された。

一方、本疾患ではがん合併例が多い

ことが明らかとなり、特に本疾患の診断1年以内のがん発症が多いことから、本疾患の一部は **paraneoplastic syndrome** として発症している可能性が示唆された。さらになん合併例では、血中 **IgG4** 値が高いこと、がん組織に **IgG4** 陽性形質細胞の浸潤が認められることも明らかとなってきた。またがん合併例で、がんが治療された場合には、**IgG4** 関連疾患の再発がみられないことも特徴的であった。

3) **IgG4** 関連疾患標準治療法の確立

ステロイド治療の標準治療法を確立するための、前向き臨床試験を継続中である。初期ステロイド量 **0.6mg/kg** 体重、2週間ごとに **10%**減量で、**10mg/日**の維持量を目指す前向き研究をおこなっている。同時に、上記2)のように松田班と連携して、治療抵抗性因子の同定、治療効果予測因子の同定をおこなっている。

4) 国際会議の開催による、国際的な疾患概念の統一と国際的臓器別診断基準の確立

特にアメリカの専門家（代表、**Prof. John Stone, Harvard Medical School**）と協力して、世界中の本疾患専門家による国際会議を開催し、本疾患概念の国際的な統一化の作業をおこなった。本会議は班会議に合わせて行われたが、班員の約 **25** 名が **moderator/speaker/discussant** をとめた。具体的には、まず1) 国際的な **Consensus Guidelines for Management of IgG4-RD** の作成に向けて、討議がなされた。その後現在、そのための **consensus statement** について意見の交換（**Delfy** 方式による投

票）を行っている。さらに2) **IgG4** 硬化性胆管炎(**IgG4-SC**)と原発性硬化性胆管炎 (**PSC**) の鑑別のために、**IgG4-SC** の国際診断基準制定のワークショップが開催されて、多くの意見が交換された。

5) 国際診断基準等の公表

オールジャパン体制で、「各臓器の診断基準」（自己免疫性膵炎；膵臓 **27:17-25:2012**）（硬化性胆管炎；**J Hepatobiliary Pancreat Sci 19: 536-542:2012**, 胆道 **26:59-63:2012**）、「**IgG4** 関連疾患の病名統一」（**Mod Rheumatol 22:1-14: 2012**）、さらに「**IgG4** 関連疾患包括診断基準」（**Mod Rheumatol 22:21-30:2012**、日本内科学会雑誌 **101:795-804:2012**、**IgG4** 関連疾患アトラス；**IgG4** 関連疾患包括診断基準—日本発の診断基準—、**2012, Int J Rheumatol 3570-3571: 2012**）を世界に先駆けて公表した。この成果は国際的にも反映され、本研究班ならびに **2010-2011** の前の2研究班が提唱した「**IgG4** 関連疾患（**IgG4-related disease**）」が正式に採用されるとともに、本邦で確立された疾患概念が国際的に広く受け入れられた（**Arthritis Rheum 64:3061-3067:2012**）。さらにそれを受けて、各臓器の病態名称の提案と病理診断の基準（**Mod Pathol 25:1181-1192: 2012**）についての国際合同提案が発表された。

D. 考察

IgG4 関連疾患はわが国でその概念が確立された「新しい疾患」であるが、障害が極めて多臓器に及ぶため、その研究には、様々な分野の研究者の参加が必須である。本研究班の前身の研究班では、「**IgG4** 関連疾患の包括診断基準」の策

定がなされたが、やはり臓器障害の程度（重症度）が異なること（例えば、胆管炎膵炎では閉塞性黄疸の解除が重要課題となるし、さらに糖尿病の合併が問題となる。一方、腎疾患では腎機能の維持、下垂体、甲状腺では内分泌機能の維持、視神経障害が問題となる）、また診断法、治療法も異なることから、臓器別の診断基準、治療指針の策定が必要である。このため本研究班では、各臓器の分科会を組織して、臓器別の症例調査、ならびに、臓器別診断基準の確立をめざした。その結果、従来すでに完成している、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、さらにミクリッツ病の臓器別診断基準に加えて、呼吸器疾患、眼科疾患について、個別の診断基準の策定が行われ、試案が提示された。今後この2つの診断基準について、さらに検討を進める。また厚労省の医療費助成の拡大にむけて、その参考とすべく、包括重症度分類の策定が可能かどうか、検討を開始した。ただし、IgG4 関連疾患は障害が多臓器に及ぶこと、臓器別の症状が非常に異なることから、包括的な重症度分類の策定は慎重に行う必要があることが確認された。

一方、登録症例の解析から、複数の臓器に障害みられる症例が少なからず存在すること、**sisaloadenitis/dacroadenitis**と自己免疫性膵炎に連続性がみられること、などが明らかとなってきた。

遺伝子研究においては、本疾患の発症と関連する遺伝子多型の同定をおこなっているが、現在 HLA 領域、さらにその他の領域（Chromosome 1,4）に高いピークを認めており、疾患感受性遺伝子である可能性が高い。また **sisaloadenitis/dacroadenitis**、自己免疫性膵炎にそれぞれ特有のピークも存在することから、IgG4 関連疾患全体にかかわる遺伝子と、臓器ごとに特異的な疾

患関連遺伝子の存在が示唆されている。またプロテオーム解析においても、ある糖鎖が血中で特異的に増加していることが判明した。現在これに加えて、治療効果（ステロイド感受性）に関連する遺伝子の同定を行っている。また 50 症例を目標にプロテオーム解析をおこなっており、ステロイド治療抵抗性因子、治療効果予測因子を同定する。

一方癌との関連性については、IgG4 関連疾患の診断確定の1年目に発見される例が多い傾向が見られた。また部位については、膵癌は一定存在するものの、必ずしも多いわけではなかった。このため IgG4 関連疾患の一部の症例は、**paraneoplastic syndrome** である可能性も示唆された。

一方、上記の治療指針の確立のためには、治療のための臨床研究は必須である。このため、ステロイド治療の標準化をめざした前向き臨床研究をおこなっており、今年中に結果が出そろそろ予定になっている。またこの過程で、ステロイド抵抗例が少なからず存在すること、また再発例もみられることが明らかとなってきたことから、今後リタキサンなども含めた新しい治療法の試みを考慮する必要があると考えられた。

前回の2班の作業を引き継いで、オールジャパン体制で、国内、また国際的な、各臓器の、ならびに包括的な診断基準の制定、さらに公表の作業をおこなってきた。その中でも、特に各臓器の病態名称の提案と病理診断の基準（Mod Pathol 25:1181-1192:2012）についての国際合同提案が発表された点は特筆に値する。最後に、平成 26 年 2 月 16-19 日にかけて、本研究班の班会議にあわせて、アメリカの専門家と本班の班員が中心となってハワイにて、第 2 回 **International symposium on IgG4-RD** を開催した。

本会では、IgG4 関連疾患の病因病態、免疫学的特徴、さらに遺伝子解析など、極めて質の高い報告がなされた。また同時に、1) Consensus Guidelines for Management of IgG4-RD の作成に向けた討議、さらに2) IgG4-SC の疾患概念の確立、原発性硬化性胆管炎 (PSC) と IgG4-SC の鑑別診断、のための国際診断基準制定についての討議がなされて、多くの意見が交換された。今後これらについては、欧米側と相互に意見を交換して、平成 26 年 12 月頃には制定、発表をおこなう予定となっている。

E. 結論

- (1). IgG4 関連疾患について、臓器別の分科会を設置して、各臓器別に症例の集積を行った。そして、臓器個別の診断基準の策定作業を開始した。その中で、特に呼吸器分科会、眼疾患分科会では、それぞれ IgG4 関連疾患の呼吸器疾患、眼疾患について個別の診断基準策定を行い、試案を平成 25 年 2 月の班会議において提案した。
- (2). さらに、症例の解析によって、IgG4 関連疾患の一部が paraneoplastic syndrome である可能性が示唆された。加えて sisaloadenitis/dacroadenitis と自己免疫性膵炎の間の連続性が示唆された。
- (3). sisaloadenitis/dacroadenitis と自己免疫性膵炎を中心に血液約 670 検体を採取して、疾患感受性遺伝子の同定をおこなった。その結果、HLA 領域、及びその他の領域に強いピークが認められた。さらに sisaloadenitis/dacroadenitis、自己免疫性膵炎、それぞれに特有のピークも認められた (分子名も同定されたが、論文作成までは公表はさけ

る)。

- (4). IgG4 関連疾患治療の標準化を目指して、自己免疫性膵炎を対象に、ステロイド治療の前向き臨床試験をおこなった。試験は本年度に終了し、解析に供する。
- (5). 前回の 2 班の作業を引き継いで、オールジャパン体制で、国内、また国際的な、各臓器の、ならびに包括的な診断基準の制定、さらに公表の作業をおこなった。特に各臓器の病態名称の提案と病理診断の基準 (Mod Pathol 25:1181-1192:2012) についての国際合同提案が発表された点は特筆に値する。
- (6). 2014 年 2 月 16-19 日に、本研究班の班員と米国の研究者が中心になって第 2 回国際 IgG4 関連疾患会議を開催した。本会では、IgG4 関連疾患の 1) Consensus Guidelines for Management of IgG4-RD の作成、さらに 2) IgG4-SC の疾患概念の確立、原発性硬化性胆管炎 (PSC) と IgG4-SC の鑑別診断、のための国際診断基準制定、について討議がなされた。今後これらについては、相互に意見を交換し、平成 26 年 12 月頃には制定、発表をおこなう。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

[論文発表]

1. Watanabe T, Tsuji Y, Takahashi N, Yoshida T, Tamaoki M, Kikuchi O, Watanabe Y, Kodama Y, Isoda H, Yamamoto H, Chiba T: Relationship between pancreatic perfusion parameters and clinical complications of severe acute pancreatitis. *Pancreas* 42:180-182:2013.
2. Watanabe T, Yamashita K, Sakurai T,