

201415085A

# 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

## IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の 確立を目指した研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 27 (2015) 年 3 月

# 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

## IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の 確立を目指した研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 千葉 勉

平成 27 (2015) 年 3 月

# 目 次

## I. 研究班名簿

## II. 総括研究報告

<b>IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究</b> 千葉 勉	-----	1
--	-------	---

## III. 分担研究報告

1 <b>胆膵分科会報告</b> 岡崎和一	-----	19
2 <b>IgG4 関連消化管病変の実態調査</b> 神澤輝実	-----	33
3 <b>自己免疫性膵炎の長期経過と膵機能障害に関する研究</b> 川 茂幸	-----	39
4 <b>IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重度分類・治療指針に関する研究</b> 中村誠司	-----	45
5 <b>IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準</b> 三嶋理晃	-----	47
6 <b>IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) における血清 Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) の意義について</b> 井戸章雄	-----	49
8 <b>IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確率に向けた鑑別診断の検討</b> 能登原憲司	-----	51
8 <b>本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状</b> 滝川 一	-----	55
9 <b>自己免疫性膵炎患者における抹消血 B 細胞の臨床的意義</b> 金井隆典	-----	59
10 <b>本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴についての研究</b> 児玉裕三	-----	61

11	IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化に関する 多施設共同実態調査 三森経世	----- 63
12	IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証 住田孝之	----- 67
13	IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞に関する研究 吉野 正	----- 71
14	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	----- 75
15 -1	自己免疫性膵炎を画像上認めない IgG4 関連疾患の 膵内分泌機能に関する研究 川野充弘	----- 81
15 -2	IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究 川野充弘	----- 83
16	IgG4 関連疾患患者末梢血の 8 カラー-FACS 解析を用いた 治療指針設定への応用 田中良哉	----- 87
17	IgG4 関連ミクリッツ病診断基準(2008)の検証 高橋裕樹	----- 91
18	IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立 後藤 浩	----- 95
29	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 松井祥子	----- 97

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	101
V. 学会発表に関する一覧表	-----	113
VI. 社会活動報告	-----	119
VII. 研究事業報告	-----	121
VIII. 研究成果の刊行物・別刷	-----	131

# I . 研究班名簿

H26年度 IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班 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
	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
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	滝川 一	帝京大学内科学講座	主任教授
	金井 隆典	慶應義塾大学消化器内科	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
	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	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	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
	後藤 浩	東京医科大学眼科	教授
	松井 祥子	富山大学保健管理センター杉谷支所	准教授
佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学分野	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	特任准教授
	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
	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	主任部長
	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	名誉院長
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	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	東京高輪病院消化器内科	部長
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
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
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
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
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
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
中沼 安二	静岡県立静岡がんセンター病理診断科	参与
石坂 信和	大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)	教授
全 陽	神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学	特命教授
塩川 雅広	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医員
栗山 勝利	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医師
下川 佳苗 小川真由美	京都大学医学研究科消化器内科学講座 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町5-4 TEL 075-751-4302 FAX 075-751-4303 e-mail shimol24@kuhp.kyoto-u.ac.jp	事務補佐員
高野 公志	京都大学医学・病院構内共通事務部 経理・研究協力課補助金掛 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 TEL 075-753-4686 FAX 075-753-4347 e-mail a4hojokin@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	経理事務担当者

## Ⅱ. 総括研究報告

## IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究

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 関連疾患はわが国で概念が確立された新しい疾患であり、自然治癒が見込めず、病因が不明のため確立した治療法がなく、したがって長期の療養が必要な難病である。本疾患は従来から存在していた複数の疾患を包括した疾患概念であるため、本研究では、まず、以前から継続して行ってきた臓器別診断基準の策定を行った。その結果、従来の「胆道疾患 (IgG4 硬化性胆管炎)」、「膵疾患 (自己免疫性膵炎)」、「ミクリクツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎)」、「IgG4 関連腎疾患」、の診断基準に加えて、新たに「IgG4 関連眼疾患」「IgG4 関連呼吸器疾患」について診断基準を策定した。同時に臓器別重症度分類の策定を行い、臓器別診断基準とともに、国の指定難病患者の認定用の資料として厚労省に提出した。さらに、診断基準の精度をあげるために、厚労省の遺伝子研究班 (松田班) と共同で、関連遺伝子同定のためのゲノムワイドな遺伝子検索をおこなった。その結果、IgG4 関連疾患全体に特有の関連遺伝子、自己免疫性膵炎に特有の遺伝子が同定された。また治療指針確立のためにステロイド投与の臨床試験を行った。その結果、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在した。このためアメリカと共同で、リツキサンの臨床試験を計画立案中である。以上の研究は、IgG4 関連疾患患者の治療法の向上、生活の質の向上に貢献し、かつ本疾患の原因究明、治療法開発につながるものと考えられた。

### 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

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

井戸 章雄：鹿児島大学大学院 消化器疾患・

生活習慣病学分野 教授

能登原 憲司：倉敷中央病院 病理検査科

部長

滝川 一：帝京大学内科学講座 主任教授

金井 隆典：慶応義塾大学消化器内科 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

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

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

吉野 正：岡山大学医歯薬学総合研究科  
病理学 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  
後藤 浩：東京医科大学眼科学 教授  
松井 祥子：富山大学保健管理センター  
准教授  
佐藤 俊哉：京都大学医学研究科  
医療統計学分野 教授

## 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。H21-23 年度の厚労省難治性疾患奨励分野の 2 つの研究班はオールジャパン体制で、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患診断基準の制定」などを実現してきた。また H23 年に開催された第 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。その後、本疾患の病態解明、診断治療法の更なる進展のため、H24 年度から旧 2 研究班が合体し「IgG4 関連疾患に関する調査研究班」が開始された。

IgG4 関連疾患の特徴は病変が全身臓

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。このため現研究班では、各学会とも連携し、幅広い専門家による 7 分科会を設置し、本疾患の治療法も含めた各臓器における実態調査や診断基準の策定作業を行ってきた。そしてこれら現研究班の作業を基に、H26 年 2 月には、アメリカと日本の本研究班研究者が共同で第 2 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムを主催し (ホノルル)、国際的な診断基準と、治療指針の策定を行った。

そこで本研究では、上記国際シンポジウムで策定された国際的診断基準、治療指針を基盤に、わが国での、臓器別診断基準・治療指針の改定あるいは策定を行った。さらに臓器別重症度分類の策定を行い、国の難病患者の支援事業に貢献することを目的とした。また治療指針確立のために、ステロイド投与の臨床試験を行った。さらに、診断基準の精度をあげるために、厚労省の遺伝子研究班 (松田班) と共同で、関連遺伝子同定のためのゲノムワイドな遺伝子検索をおこなった。

## B. 研究方法

### 1) IgG4 関連疾患の各臓器別診断基準の策定

IgG4 関連疾患について、それぞれ臓器別専門家 (消化器、リウマチ膠原病、腎臓、呼吸器、血液、内分泌、病理学) による専門部会を組織して、IgG4 関連自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連涙腺唾液腺炎 (ミクリクツ病)、IgG4 関連内分泌疾患、IgG4 関連腎疾患 (血管病変)、IgG4 関連肺疾患、IgG4 関連眼疾患) について、臓器別診断基準の策定を試みた。

## 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、蛋白解析を昨年から継続しておこなった。倫理委員会承認を受けた全国の施設より、約900例のDNAサンプルが収集された。また正常コントロールとして、京都大学の長浜コホートから、年齢と性をマッチさせた約1000検体を用いた。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おこない、疾患特異的遺伝子の同定を行った。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。

## 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、ステロイドによる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 0.5-0.6mg/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、予測因子の同定を行った。

## 4) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

IgG4 関連疾患はステロイドが比較的奏功するが、ステロイド抵抗例が少なからず存在する。また治療を中断すれ

ば30-50%の確立で再発がみられており、ステロイドの長期投与を余儀なくされる。このためステロイドに代わる効果的な治療法の開発が必要である。そこで、アメリカのリウマチ学会(代表 Prof. John Stone; ハーバード大学リウマチ科)と共同で、アメリカで使用され始めている、抗CD20抗体(リツキサン)による臨床試験の立案をおこなった。またこの国際臨床試験のために、治療効果を判定する国際的な基準の立案をおこなった。なおこの研究は、IgG4 関連疾患の治療開発班(三森班)と共同でおこなった。

(倫理面への配慮)

1. 京都大学の当研究事務局において、現研究班の研究として、IgG4 関連疾患の病因・病態の解明、診断および治療法開発のための、「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。これらのプロトコルには、全IgG4関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコルも含まれており、今後の研究においても、これを継続的に適応させる。
2. これらのプロトコ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、得られた臨床情報、臨床検体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。

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 関連疾患の各臓器別診断基準の策定

「胆道疾患 (IgG4 硬化性胆管炎) : 平成 24 年 1 月策定済」、「膵疾患 (自己免疫性膵炎) : 平成 25 年 3 月策定済」、「ミクリクツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎) : 平成 20 年 12 月策定済」、「IgG4 関連腎疾患 : 平成 23 年 11 月策定済」、の診断基準について、再検討をおこなった。また「IgG4 関連眼疾患」「IgG4 関連呼吸器疾患」について、新たに診断基準を策定した。残り、「IgG4 関連内分泌疾患」については現在作業中である。これらの臓器別診断基準について、各関連学会 (日本消化器病学会、日本リウマチ学会、日本眼科学会、日本腎臓病学会、日本呼吸器学会) の承認を得た。これら策定した診断基準を、指定難病患者の認定用の資料として、厚労省に提出した。最終的な「指定難病」のための診断基準として、「基本的には、包括診断基準によるものとするが、それが困難な場合は、それぞれの臓器別診断基準により診断する」とした。

さらにこれらの診断基準に基づいて、「IgG4 関連疾患全体の重症度分類」を策定した。

内容は下記のとおりである。

重症度は基本的に治療開始後に判定する。

**軽 症** : 治療を要しないもの

**中等症** : ステロイド治療を必要とするもの

**重 症** :

**ステロイド治療抵抗性** : 十分量のステロイド治療でも寛解導入できない場合 (初回投与量 0.5-0.6 mg/kg/日)

**ステロイド依存性** : 十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し離脱できない場合

**臓器障害** : 当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

**腎臓** : CKD 重症度分類で G3b あるいは 3A 以上

**胆道** : 閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

重度の肝硬変 (Child-Peugh B 以上)

**膵臓** : 閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

膵石を伴う重度の膵外分泌機能不全

**呼吸器** : PaO<sub>2</sub> が 60 Torr 以下の低酸素血症が持続する

**後腹膜・血管** : 尿路の閉塞が持続する、血管破裂あるいはその予防のためのステンティング

**下垂体** : ホルモンの補償療法が必要

### 2) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

IgG4 関連疾患約 900 例について、全ゲノムシーケンシング、並びに候補遺伝子についてダイレクトシーケンシングを行った。その結果、HLA 領域に強い相関が認められた。さらに Fcγ 受容体 IIb に強い相関が認められた。これらは自己免疫性膵炎、ミクリクツ病に

共通して認められた。これとは別に自己免疫性膵炎にのみ特異的な関連遺伝子が見出された。一方、プロテオミクス解析については現在進行中である。

### 3) IgG4 関連疾患標準治療法の確立

標準治療法の確立については、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎について、個別に研究をおこなった。その結果、初回投与量 0.5-0.6mg/kg/日から開始し、以後漸減、維持量約 5-10 mg/日にて 1 年間継続した場合、80-90%の症例で寛解がえられた。しかしながら治療中断例については、1 年後には 30-50%の症例で再発が見られた。

### 4) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

アメリカでは、ステロイド抵抗例のみならず、初回治療例にも抗 CD20 抗体 (リツキサン) 投与をおこなっている。このためアメリカと共同でリツキサンによる臨床試験を計画中である。ただし、対象症例、初回投与量、維持投与量、期間など、両国でかなりの隔りがあるため現在調整中である。また臨床試験の効果判定のための国際的な「治療効果判定インデックス」について、両国で調整中である。

## D. 考察

今回すでに診断基準が策定されている「胆道疾患 (IgG4 硬化性胆管炎)」、「膵疾患 (自己免疫性膵炎)」、「ミクリクツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎)」、「IgG4 関連腎疾患」に加えて、「IgG4 関連眼疾患」「IgG4 関連呼吸器疾患」について新たに診断基準を策定した。これらの臓器別診断基準について、各関連学会 (日本消化器病学会、日本リウマチ学会、日本眼

科学会、日本腎臓病学会、日本呼吸器学会) の承認を得た後、指定難病患者の認定用の資料として、厚労省に提出した。これら各臓器の診断基準では、臨床症状、血中 IgG4 の高値、に加えて病理診断で確定することとなっているが、膵疾患や後腹膜繊維症、さらに大動脈炎に代表されるように病理組織の採取が困難な症例が存在する。以上より、その診断基準として、「基本的には、包括診断基準によるものとするが、それが困難な場合は、それぞれの臓器別診断基準により診断する」とした。

本研究では、これらの診断基準に基づいて、さらに「IgG4 関連疾患全体の重症度分類」を策定した。IgG4 関連疾患は一般的にステロイド治療が奏功する例が多いため、その重症度分類 (特に重症例) は治療前には決定しがたい。このため重症度判定 (中等症と重症の判別) は最終的に初期治療の終了後 (1 年後) に判定することとした。具体的には：軽症：治療を要しないもの、中等症：ステロイド治療を必要とするもの、重症：ステロイド治療抵抗性；十分量のステロイド治療でも寛解導入できない場合 (初回投与量 0.5-0.6 mg/kg/日)、ステロイド依存性；十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合、とし、具体的には、当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るものとした (腎臓：CKD 重症度分類で G3b あるいは 3A 以上、胆道：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要、重度の肝硬変 (Child-Peugh B 以上)、膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要、膵石を伴う重度の膵外分泌機能不全、呼吸器：PaO<sub>2</sub> が 60 Torr 以下の低酸素血症が持続する、後腹膜・血管：尿路の閉塞が持続する、血管破裂あるいは

その予防のためのステンディング、下垂体：ホルモンの補償療法が必要。今後は、この重症度基準について、他の指定難病の重症度との比較、整合性について検討を加える必要があると思われた。

今後は、こうした診断基準、重症度分類の精度の向上を行う必要がある。一方、IgG4 関連疾患の病因病態は不明のままである。したがって、診断基準や重症度分類の精度を高めるためには、本疾患の病因病態の解明は必須である。そこで本研究では、IgG4 関連疾患約 900 例について、全ゲノムシーケンシング、並びに候補遺伝子についてダイレクトシーケンシングを行った。その結果、HLA 領域に強い相関が認められた。さらに Fc $\gamma$  受容体 IIb に強い相関が認められた。これらは自己免疫性膵炎、ミクリクツ病に共通して認められた。これとは別に自己免疫性膵炎にのみ特異的な関連遺伝子が見出された。HLA は各種自己免疫性疾患の関連遺伝子として同定されているが、本疾患でも HLA が関連遺伝子として見出されたことは、本疾患が自己免疫性疾患である可能性を示唆しているのかも知れない。また今回 Fc $\gamma$  R-IIb が関連疾患として同定された。IgG4 は IgG の中でも抑制性の免疫グロブリンと考えられている。また IgG4 は Fc $\gamma$  R-IIb に親和性が最も強いことが明らかとなっている。したがって今回同定された Fc $\gamma$  RIIb の多型が IgG4 の結合やその作用にどのような影響があるのか、極めて興味を持たれるところである。

さらに今回ステロイド治療の臨床試験を涙腺唾液腺炎、自己免疫性膵炎でおこなったが、いずれにおいても、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在することが明らかとなった。とくに再発例について、今後、長期にわたってステロイド治療を継続すべきなのか、それとも

免疫抑制薬など他の薬剤に変更すべきなのか、は解決されるべき問題である。この点アメリカでは、こうした例に抗 CD20 抗体（リツキサン）を使用して良好な成績を報告している。リツキサンはわが国では本疾患に対する保険適応とはなっていない。さらに高価な薬剤であり、かつ多くの例でステロイド治療が奏功するために、わが国では第一選択薬にはなりがたい。しかしながらステロイド抵抗例や再発例に対しては、リツキサンの投与は考慮されてもよいと考えられる。以上より、今回アメリカとリツキサン治療の共同臨床試験を計画した。本計画については、投与量、投与期間などが、両国で異なっているため、その計画、立案については、その評価方法も含めて慎重に行う必要があると考えられた。

## E. 結論

- (1). IgG4 関連疾患の各臓器の臓器別診断基準の策定を行い、あらたに IgG4 関連眼疾患、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を策定した。
- (2). IgG4 関連疾患の臓器別重症度分類の策定を通して、IgG4 関連疾患全体の重症度分類を策定した。
- (3). これら 1) 2) について、各関連学会の承認を得て、厚労省に指定難病の認定用の資料として提出した。
- (4). IgG4 関連疾患患者約 1000 症例による遺伝子解析をおこなった。その結果、IgG4 関連疾患に共通の関連遺伝子、自己免疫性膵炎に特有の遺伝子が同定された。
- (5). IgG4 関連涙腺唾液腺炎、自己免疫性膵炎について、ステロイド治療の臨床試験をおこなった。その結果、ステロイド抵抗例、再発例が



少なからず存在することが明らかとなった。

- (6). アメリカと共同で、リツキサンによる国際共同臨床試験を計画中有る

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### [論文発表]

1. Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, Kodama Y, Chiba T. Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis. *Biomed Res Int* 2015 in press.
2. Ikeda A, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Chiba T, Watanabe N. Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice. *Hepatology*.60:224-236.2014
3. Takai A, Marusawa H, Chiba T. Aberrant AID expression by pathogen infection. *Molecular Biology of B Cells* (2nd edition). Academic press.389-397.2014
4. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2014 Nov 19.
5. Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. *Pancreatology*. 2014 Sep-Oct;14(5):373-9.
6. Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. *Gut Liver*. 2014 Sep;8(5):462-470.
7. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M.

IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol*. 2014 Sep;61(3):690-5.

8. Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Okazaki K. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]
9. Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Caliò A, Colletta G, Gabbrielli A, Benini L, Okazaki K, Vantini I, Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J*. 2013 Aug;1(4):276-84.
10. Ikeura T, Detlefsen S, Zamboni G, Manfredi R, Negrelli R, Amodio A, Vitali F, Gabbrielli A, Benini L, Klöppel G, Okazaki K, Vantini I, Frulloni L. Retrospective Comparison Between Preoperative Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria And Histological Diagnosis in Patients With Focal Autoimmune Pancreatitis Who Underwent Surgery With Suspicion of Cancer. *Pancreas*. 2014 Jul;43(5): 698-703.
11. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 Jun;49(6):961-70.
12. Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune

- pancreatitis. *Pancreatology*. 2014 May-Jun;14(3):193-200.
13. Okazaki K, Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 May;5(3):104-11.
  14. Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev*. 2014 April - May;13(4-5):451-458.
  15. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc*. 2014 Apr 8.
  16. Okazaki K. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med*. 2014 Apr;105(2):109-19.
  17. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 49(4):567-88.
  18. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S. Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:255-260
  19. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):765-84..
  20. Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int*. 2014;64:67-74.
  21. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int*. 2014;64:51-7.
  22. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 21;9(1):77.(on line journal)
  23. Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas*. 2014;43: 1123.
  24. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and

- comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]
25. Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. *Intern Med.* 2014;53:753-7.
  26. 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸：PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男（監）、椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之（編）、Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
  27. 川 茂幸：IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014.
  28. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Nakamura S. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43(10):1276-81, 2014. IF: 1.280
  29. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 2014, in press.
  30. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. *J Autoimmun* 51:81-88, 2014
  31. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 2014 in press.
  32. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三嶋理晃：IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 日本呼吸器学会雑誌. 2014 in press (短報)
  33. Notohara K. Pathology. Kamisawa T and Chung JB (ed): *Autoimmune pancreatitis.* Springer, pp23-30, 2014.
  34. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(9): 6379-85, 2014.
  35. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]
  36. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 16(4): R156, 2014.
  37. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(4): 715-26, 2014.
  38. 能登原憲司. AIP 膵病変の病理. *肝胆膵.* 70(2): 221-226, 2015.
  39. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic

- IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4):1334-43, 2015.
40. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.
  41. Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathol.* 37(1); 47-55, 2014 年 Nov.
  42. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR $\gamma$ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 20(10); 1820-7, 2014 年 Oct.
  43. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2); 130-6, 2014 Oct.
  44. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med.* 29(4); 409-15, 2014 Jul.
  45. Khosroshahi A, Wallace ZS, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Lohr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthr Rheum* 2015 (in press)..
  46. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 2014 Dec 1. [Epub ahead of print]
  47. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, and Sumida T. FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. *Rheumatol.* (in press).
  48. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J-N, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, and Nakamura S. Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clini. Immunol.* (in press)
  49. Funakubo Y, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, and Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod. Rheumatol.* Nov 10:1-8,2014. [Epub ahead of print]
  50. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, and Sumida T. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod. Rheumatol.* 25(1):105-9,2015.
  51. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, and Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with