

International Session (symposium) 2:  
Recent progress in IgG4-related  
pancreatobiliar diseases. Prognosis  
and long-term outcomes of autoimmune  
pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand  
Prince Hotel, New Takanawa. October 8,  
2015.

- 2) 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸. 「膵外胆  
管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎  
の検討」、パネルディスカッション 12 : PSC  
と IgG4-SC: わが国の現状と最適治療を  
目指して、第 101 日本消化器病学会総会  
、(仙台)、2015. 4. 25
- 3) 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴  
也、金井圭太、新倉則和、川茂幸. 「自己  
免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化  
の要因」、パネルディスカッション 1 : 自己  
免疫性膵炎治療の現状と課題、第 46 回日  
本膵臓学会大会、(名古屋)、2015. 6. 19

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

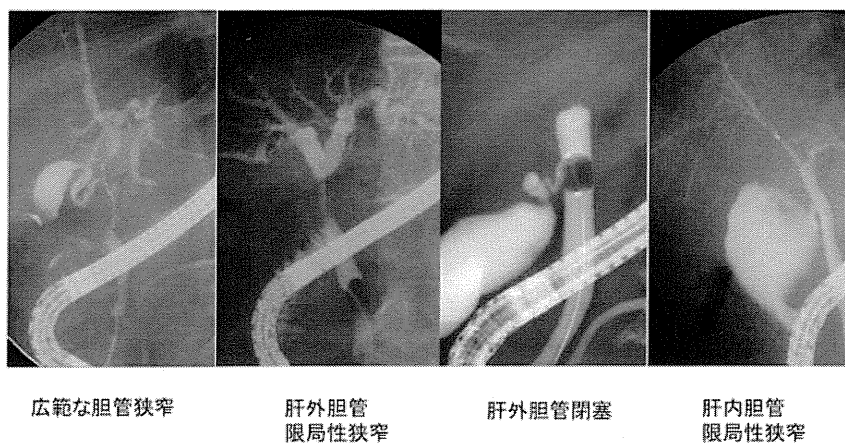


図1) 膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC の胆管像の分類

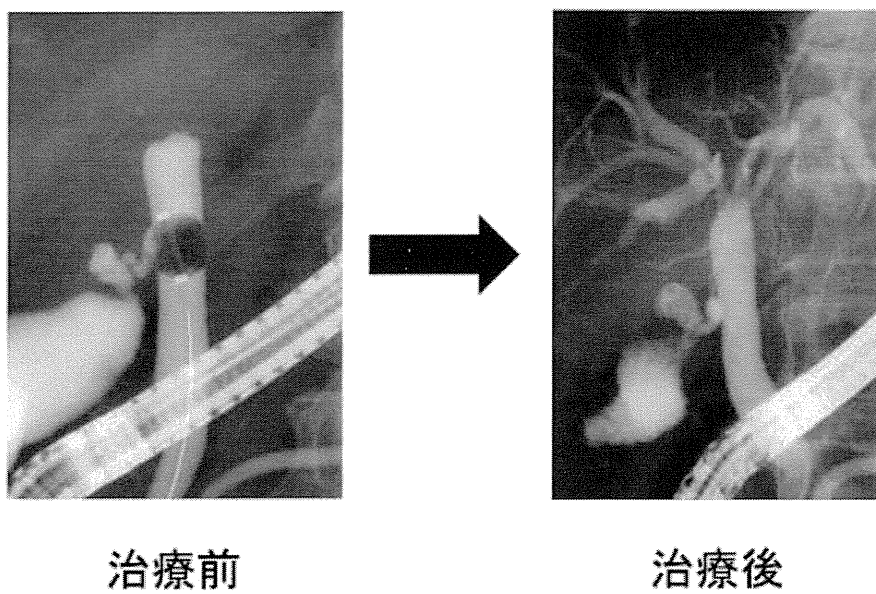


図2) 膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC のステロイド治療の効果

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性**

研究分担者 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)  
研究協力者 森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 (助教)

研究要旨：IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の確定診断を得るためには、病変局所の組織生検による病理診断が重要であるが、深部組織では施行が困難であり、診断に苦慮することも少なくない。そこで、本研究では採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検を施行し、口唇腺生検の有用性について検討を行った。その結果、口唇腺生検結果のみで約半数の IgG4-RD を診断することができ、また非 IgG4-RD 患者を除外することが可能であった。その一方、大唾液腺病変を伴わない IgG4-RD 患者では、口唇腺生検結果のみで診断することが困難な場合もあった。しかし、血清 IgG4 値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、口唇腺生検は IgG4-RD 診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の診断には、病変局所の組織生検が重要であるが、膵臓や腎臓などの深部組織では施行が困難であり、確定診断に苦慮することも少なくない。本研究では、採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検を施行し、その診断能について検討を行った。

B. 研究方法

高 IgG4 血症や臨床所見により IgG4-RD を疑い、当科にて口唇腺生検を施行した 66 例 (最終診断：IgG4-RD 44 例、シェーグレン症候群 (SS) 12 例、SS 疑い 4 例、悪性リンパ腫 3 例、SLE 1 例、ワルチン腫瘍 1 例) を対象とした。  
(倫理面への配慮)

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報情報は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

口唇腺生検の感度、特異度、正診率はそれぞれ、55.6%、100%、70.0%であった。さらに、大唾液腺病変の有無で比較すると、唾

液腺病変を認めない (組織生検が困難な) 症例では、口唇腺生検の感度が有意に低かったが、口唇腺生検で陽性となった症例は陰性となった症例に比べ、血清 IgG4 値や罹患臓器数が有意に高かった。

D. 考察

IgG4-RD における口唇腺生検は診断基準を満たす症例が少なく、口唇腺生検による診断は困難であると考えられる。その一方で特異度は高く、他の疾患群と比較して IgG4 陽性形質細胞数と IgG4/IgG 比はともに有意に高値であったことから、罹患臓器の生検が困難な症例でも血清 IgG4 値や罹患臓器数などの臨床所見を組み合わせることにより、口唇腺生検は IgG4-RD の診断の一助になる可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4-RD の診断に口唇腺生検が有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, **Moriyama M**, Ohyama Y, Furukawa S, **Nakamura S**, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis

(Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 17:223, 2015.

2. Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, Nakamura S. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol* 13:225, 2015.
3. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *World J Surg Oncol* 13:67, 2015.
4. 森山 雅文、中村 誠司 「IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ」中村 誠司、住田 孝之 編：Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾患 (1) 144-149 頁、前田書店、2015
5. 森山 雅文、中村 誠司 「臨床医必読最新 IgG4 関連疾患」岡崎 和一、川 茂幸 編：3. 唾液腺病変 52-54 頁、診断と治療社、2015

## 2. 学会発表

1. 第 60 回 日本口腔外科学会学術集会・総会 一般口演「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、山内 昌樹、石黒 乃理子、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、中村 誠司 名古屋、2015.10.17
2. 第 24 回 日本シェーグレン症候群学会 シンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形成に関わる T 細胞サブセットとその活性化機構」中村 誠司 東京、2015.9.18
3. 第 24 回 日本シェーグレン症候群学会 一般口演「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」森山 雅文、太

田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、田中 昭彦、前原 隆、山内 昌樹、石黒 乃理子、林田 淳之將、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、中村 誠司 東京、2015.9.19

4. 第 25 回 日本口腔内科学会・第 28 回 日本口腔診断学会 合同学術大会 シンポジウム「IgG4 関連疾患の唾液腺病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の活性化機構～」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田美穂、中村 誠司 大阪、2015.9.18

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準**

研究分担者 三嶋 理晃 京都大学大学院医学研究科・京都大学附属病院呼吸器内科  
教授

研究要旨：IgG4関連疾患の呼吸器病変（IgG4関連呼吸器疾患）の後方視調査の結果をもとに診断基準を作成した。診断項目は、画像所見・血液検査所見・病理所見・胸郭外臓器病変の存在、の4項目とし、診断を、確定診断群（definite）・準確定群（probable）・疑診群（possible）の3つに分類した。

A. 研究目的

2011年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班（厚労班）から、IgG4関連疾患包括診断基準が公表され、広く使用されている。一方で、IgG4関連疾患の呼吸器病変の診断においては診断精度が十分でない可能性がある。本研究では、IgG4関連疾患の呼吸器病変の診断基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

厚労班に所属する施設および研究協力施設において、IgG4関連疾患の呼吸器病変症例の後方視調査を行った。その調査結果を厚労班呼吸器分科会において検討の後、診断基準案を作成した。

（倫理面への配慮）

富山大学、京都大学、および参加施設の倫理委員会承認を経て行った。

C. 研究結果

IgG4関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、診断を、確定診断例（definite）・組織学的確定診断例（definite, histological）・準確定診断例（probable）・疑診例（possible）の4つに分類した（論文3）。鑑別を要する疾患を列挙し、解説とアルゴリズムを付記した。

D. 考察

IgG4関連呼吸器疾患の診断においては他疾患の鑑別が重要であるが、新しく作成した診断基準は他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

E. 結論

IgG4関連呼吸器疾患の診断基準を作成した。本診断基準の普及が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig.* in press

2. 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* 25 (4) : 579-584:2015.

3. 松井 祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 三嶋 理晃, 久保 恵嗣 第54回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 日呼吸誌, 4 (1) :129-132:2015.

2. 学会発表

Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto

S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患(IgG4-RD)における血清 Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) 濃度の意義について**

研究分担者 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

研究要旨：IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) では罹患組織における形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞浸潤と繊維化が特徴的である。マクロファージから分泌される Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) は C 型慢性肝炎における肝線維化進展に関与することから、IgG4-RD (自己免疫性膵炎) における血清 AIM 濃度の意義を明らかにするために、当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 20 例とその他の膵疾患 (健常コントロール含む) 64 例について血清 AIM 濃度を測定した。IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 群では、健常コントロール群および慢性膵炎群に比較して血清 AIM 濃度が上昇し、IgG4-RD 例ではステロイド治療によって血清 AIM 濃度が低下した。IgG4-RD ではマクロファージが B 細胞の IgG4 へのクラススイッチや線維形成に関与していることが報告されており、マクロファージから分泌される AIM の血清濃度は IgG4-RD の病態および治療反応性を評価する有用なバイオマーカーになる可能性が考えられた。

共同研究者

上村修司 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院光学医療診療部・講師  
橋元慎一 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・助教  
小田耕平 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  
藤田俊浩 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

線維化などの病態進展に関与することが報告されている。我々は、C 型肝炎患者において肝線維化の進展に伴って血清 AIM 値が上昇することを報告したが、本来、肝線維化は傷害肝の再生・修復過程のひとつであり、その線維形成および吸収には組織修復に関わる抗炎症性のマクロファージ、いわゆる M2 マクロファージが重要な役割を果たしている。

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は高 IgG4 血症と著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とし、その過剰な IgG4 へのクラススイッチ機構および線維形成に自然免疫機構が関与する可能性が報告されている。本研究の目的は IgG4-RD 患者における血清 AIM 濃度を測定し、IgG4-RD の診断や治療反応性との関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 20 例と膵疾患 42 例 (慢性膵炎 6 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN 6 例、膵癌 30 例) ならびに健常コントロール 22 例の血清 AIM 濃度を測定した。また、IgG4-RD

A. 研究目的

アポトーシス抑制因子 AIM (Apoptosis inhibitor of Macrophage ; AIM) は、マクロファージから分泌される蛋白で、非アルコール性脂肪肝炎や動脈硬化などの炎症や

においてステロイド治療前後の血清が評価可能であった 8 例については治療前後の血清 AIM 濃度の変化についても検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は鹿児島大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。患者情報は匿名化し、同意文書を用い患者本人の同意を得たうえで血清を使用した。

### C. 研究結果

- (1) IgG4-RD 20 例 (平均年齢 68.7±8.9 歳、男性 17 例)、慢性膵炎 6 例 (平均年齢 57.3±6.9 歳、男性 6 例)、IPMN 6 例 (平均年齢 68.3±7.4 歳、男性 4 例)、膵癌 30 例 (平均年齢 69.5±7.7 歳、男性 13 例)、健常コントロール 22 例 (平均年齢 66.2±9.3 歳、男性 13 例) を対象とした。
- (2) 血清 AIM 濃度は ELISA Kit を用いて測定した。血清 AIM 濃度は、IgG4-RD 1861.0±885.2 ng/mL、慢性膵炎 1670.4±767.6 ng/mL、IPMN 1822.4±543.2 ng/mL、膵癌 1740.1±1471.2 ng/mL、健常コントロール 1313.1±631.0 ng/mL であった。IgG4-RD では他膵疾患および健常コントロールと比較して血清 AIM 値が高値であった。
- (3) ステロイド治療前後において血清 AIM 濃度が評価可能であった 8 例において、血清 AIM 濃度は治療後に低下した。(治療前 AIM 2035.0±964.6 ng/mL、治療後 AIM 994.5±372.6 ng/mL)

### D. 考察

本研究では、IgG4-RD、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性膵炎および健常者の血清 AIM 濃度を測定した。IgG4-RD 患者 (N=20) の血清 AIM 濃度は他の膵疾患および健常者に比して高値を呈しており、血清 AIM 濃度は他の膵疾患、特に膵癌との鑑別に有用となる可能性が考えられた。

AIM は肝疾患において、組織の線維化進展に関与している。最近、IgG4-RD の病理組織学的検討から、IgG4-RD では制御性 T 細胞に加えて M2 マクロファージが浸潤していることが報告されている。M2 マクロファージは IL-4、IL-10、TGF-β を産生し、抗炎症、B 細胞の IgG4 へのクラススイッチ

および線維化に重要な役割を果たしていることから、マクロファージから分泌される AIM は IgG4-RD の病態を反映する有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

一方、ステロイドが投与された IgG4-RD 症例では投与後に血清 AIM 濃度が低下しており、血清 AIM 濃度は治療反応性のマーカーとなる可能性が考えられる。しかし、IgG4-RD ではステロイド依存性あるいは抵抗性の症例も存在することから、今後、これらの症例を蓄積して治療前後の血清 AIM 濃度の変化を検討し、その意義を確立する必要性が考えられる。

### E. 結論

IgG4-RD (自己免疫性膵炎) における血清 AIM 濃度は、他の膵疾患と比較して高値を示し、さらにステロイド治療によって低下したことから、血清 AIM 濃度は IgG4-RD の有用なバイオマーカーとなる可能性が考えられた。今後さらに症例を蓄積し、更なる検討が必要と考えられた。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準作成のための検討**

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長

研究要旨：IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準を作成するため、IgG4 免疫染色の評価基準、特異的組織像を切除材料にて検討した。対照は唾石症とした。IgG4 陽性細胞  $>100/\text{hpf}$ 、IgG4/IgG 陽性細胞比  $>0.5$  は、唾石症 ( $n=34$ ) と比較して IgG4-SA ( $n=27$ ) に特異性が高かったが、消退傾向の強い IgG4-SA を診断するためには、IgG4 陽性細胞  $>50/\text{hpf}$ 、IgG4/IgG 陽性細胞比  $>0.4$  を probable として併用する必要があった。唾石症で導管周囲の強い炎症細胞浸潤がみられる場合には、前記の基準を満たすものがあり、これを IgG4-SA の所見としないよう啓蒙することも重要である。組織所見としては、分葉状結節性病変が IgG4-SA ( $n=17$ ) の全例にみられたが、唾石症 ( $n=47$ ) では全く認められず、IgG4-SA の診断に有用であった。

研究分担者：

吉野 正（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 教授）

研究協力者：

佐藤康晴（岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学 准教授）

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は、涙腺、唾液腺腫脹を特徴とする IgG4 関連疾患で、左右対称性に病変をきたし、血中 IgG4 高値であることが特徴である。そのため臨床所見から診断を下すことが可能な場合が多いが、1臓器に単発する症例では組織診断が必要となる。

IgG4 関連唾液腺炎 (IgG4-SA) の病理診断は容易とされ、今まで十分な議論がなされていない。診断基準を作成するに当たっては、鑑別すべき疾患と比較しながら、IgG4 陽性細胞数の評価基準や IgG4-SA に特異的な組織像を検討しておく必要がある。本研究では IgG4-SA と唾石症の切除材料を用いて、以上の検討を行った。

B. 研究方法

1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA 27 例、唾石症 34 例の IgG4、IgG 免疫染色標本をカウントした。カウントは IgG4 陽性細胞の多い強拡大 (hpf) 3 視野でそれぞれ行い、IgG4 陽性細胞数はその平均値とした。IgG4/IgG 陽性細胞比は、3 視野の陽性細胞数の合計から算出した。

2) 組織学的特徴の検討：分葉状結節性病変の診断的意義

IgG4-SA 17 例、唾石症 47 例を対象とし、分葉状結節性病変 (図 1) の有無、小葉内

図 1. 分葉状結節性病変



炎症細胞浸潤のパターン (びまん性あるいは

は限局性、好中球浸潤の有無)を検討した。分葉状結節性病変の定義は、「単一あるいは複数の小葉が厚い結合組織に覆われて円形を呈するもの」とした。いくつかの結節が癒合して、新たな大きな結節になることも特徴である。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得た上で行った。

### C. 研究結果

#### 1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA の IgG4 陽性細胞数は  $218 \pm 84/\text{hpf}$ 、IgG4/IgG 陽性細胞比は  $1.08 \pm 0.37$  で、いずれも唾石症(それぞれ、 $29 \pm 32/\text{hpf}$ 、 $0.27 \pm 0.19$ )と比較して有意に高値であった。

IgG4 陽性細胞数を横軸に、IgG4/IgG 陽性細胞比を縦軸にして散布図にしたものが図 2 である。IgG4 陽性細胞数 100/hpf、IgG4/IgG 陽性細胞比 0.5 で区切ると、IgG4-SA と唾石症の鑑別は概ね可能と思われる。ただし、この基準だと炎症が消退傾向にあった IgG4-SA の 1 例が診断できないという問題もあった。

も 0.5 前後であった。これらは導管周囲に高度の炎症細胞浸潤をきたしており、同部に限局して極めて多数の IgG4 陽性細胞が出現していた。この炎症巣に、花筈状線維化や閉塞性静脈炎は認められなかった。

#### 2) 組織学的特徴の検討：分葉状結節性病変の診断的意義

分葉状結節性病変は、IgG4-SA の 17 例全例に認められ、唾石症では 1 例も認められなかった。消退化傾向の強い IgG4-SA の 1 例でも、線維化巣の中に分葉状結節性病変の残存する部分があり、診断に有用であることが示唆された。

小葉内炎症細胞浸潤がびまん性であったものは、IgG4-SA で 17 例全例、唾石症で 31 例 (66%) であった。好中球浸潤は IgG4-SA では 1 例もなく、唾石症では 23 例 (74%) に認められた。

### D. 考察

多数の IgG4 陽性細胞の浸潤は IgG4-SA の特徴であることが確認された。特に IgG4 陽性細胞  $>100/\text{hpf}$ 、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比  $>0.5$  は IgG4-SA に特異性の高

IgG4/IgG 陽性細胞比

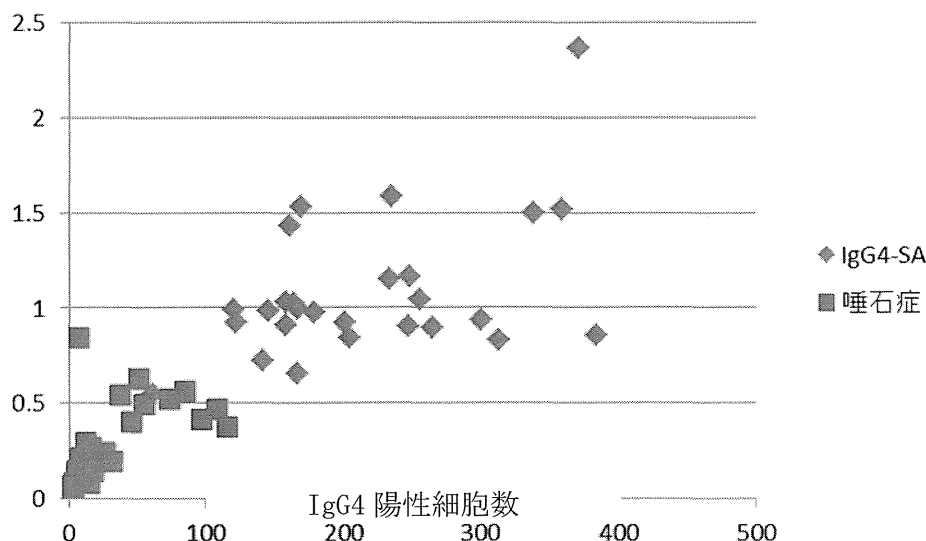


図 2. IgG4 陽性細胞数と IgG4/IgG 陽性細胞比の散布図

一方、唾石症の 3 例は 100/hpf 前後の IgG4 陽性細胞数で、IgG4/IgG 陽性細胞比

い基準であると思われる。しかしながら、消退傾向にある IgG4-SA の 1 例では IgG4 陽

性細胞は100/hpfを下回り、この基準では診断できないことになる。そこで、IgG4免疫染色の評価基準を、1) IgG4陽性細胞>100/hpf、かつIgG4/IgG陽性細胞比>0.5をhighly suggestive、2) IgG4陽性細胞>50/hpf、かつIgG4/IgG陽性細胞比>0.4をpossible、と二段建てにするのが1つの解決策である。

唾石症においてこれを満たす、あるいはこれに近い数値を示す症例があることも明らかとなった。これらに共通してみられる組織学的特徴は、唾液腺導管周囲に形質細胞を含む高度の炎症細胞浸潤をきたし、この部位に一致して多数のIgG4陽性細胞を認めることであった。この所見は大変興味深い現象であるが、花筈状線維化や閉塞性静脈炎といった組織学的特徴はなく、またIgG4-SAでは導管周囲の炎症はむしろ乏しいことが特徴であるため、IgG4関連疾患とは考えにくい。このような所見が唾石症にみられることを認識し、これをIgG4-SAとする根拠は乏しいことを啓蒙するべきであろう。

分葉状結節性病変は、IgG4-SAに特異的な組織所見で、診断に有用である。好中球浸潤は唾石症の際に認められ、IgG4-SAでは1例もみられず、鑑別に有用ではあるが、唾石症においても全例にみられるわけではなく、また好中球が少数で検索が容易でない場合もある。そのため、診断への応用には限界があると思われる。

## E. 結論

IgG4-SAを診断する際のIgG4免疫染色の評価基準を提案した。導管周囲の炎症巣を評価の対象としないことも重要なポイントである。分葉状結節性病変は、これ自体がIgG4-SAの確診とできる、診断的意義の高い所見と考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kawano H, Ishii A, Kimura T, Takahashi T, Hironaka H, Kawano M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo M, Matsui S, Notohara K, Ikeda E. IgG4-related disease manifesting the gastric wall

thickening. *Pathol Int* 66(1): 23-8, 2016.

2. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 44(7): 1072-7, 2015.
3. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 15(3): 271-80, 2015.
4. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 50(7): 805-815, 2015.
5. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Uemura 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* 50(4): 455-66, 2015.
6. 能登原憲司. IgG4関連疾患の病理. *Modern Physician* 35(11): 1301-5, 2015.

### 2. 学会発表

1. Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment? United States and

Canadian Academy of Pathology.  
Seattle. March 14, 2016.

2. 能登原憲司. 話題の疾患・自己免疫性膵炎：病理. 第 35 回日本画像医学会. 東京. 2016 年 2 月 27 日.
3. 能登原憲司. 病理形態像から迫る IgG4 関連疾患. 第 27 回北陸病理集談会. 金沢. 2015 年 11 月 14 日.
4. Notohara K. Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC. 第 51 回日本胆道学会学術集会. 宇都宮. 2015 年 9 月 17 日.
5. 能登原憲司、内野かおり. IgG4 関連唾液腺炎の病理. 第 104 回日本病理学会総会. 名古屋. 2015 年 5 月 1 日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査**

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究要旨：われわれは 2015 年に IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC) を対象とした全国調査を行い、521 例を集積し、うち 495 例を対象として解析を行った。本邦における IgG4-SC は、男性優位で 60 歳以上で発症する症例が多く、診断時の症状としては黄疸が最多である一方非代償性肝硬変症状はほとんどなかった。血清 IgG4 値正常例が 15%に存在し、胆管造影では Type 1 が最多であった。合併症としては、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) が 87%に存在し、胆道癌は 3 例 (0.6%) のみであった。副腎皮質ステロイド治療が 89%で施行され生命予後は良好だが、感染症による死亡例が 5 例みられた。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC) は全身性 IgG4 関連疾患の胆道における表現型である。われわれは 2012 年、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) を合併していない IgG4-SC 症例を対象とした全国調査を行い、43 例を集積したが、IgG4-SC の大半は AIP を合併した症例であり、この時の調査では本邦における IgG4-SC の臨床像をあきらかにすることができなかった。今回われわれは、あらためて IgG4-SC 全症例を対象とした全国調査を行った。

B. 研究方法

本調査は、本研究班、および日本胆道学会、厚生労働科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の協力を得、日本胆道学会評議員、上記研究班研究分担者・協力者の勤務する施設、計 211 施設を対象としたアンケート調査によって行った。2012 年の調査とは異なり、今回は、各施設で診断されたすべての IgG4-SC 症例についての症例をご提供いただくよう依頼し、さらに前回 2012 年の調査において登録していただいた症例についてはその後の追跡情報の提供を合わせて依頼した。調査票を 2015 年 6 月に送付、同年 10 月までに調査票を回収した。これにより、今回の全国

調査では新規登録症例として IgG4-SC は 37 施設から 478 例が追加され、全体で IgG4-SC 521 例の症例情報が登録された。このうち、性別・生年月日の何れかないし両方が未記載であった 26 例以外の 495 例を解析対象とした。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守しており、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている (帝倫 15-001 号)

C. 研究結果

(1) 診断時情報

男性 408 例 (82.4%) に対して、女性は 87 例 (17.6%) であった (図 1)。年齢分布は PSC と異なり、男女ともに 60 歳代にピークがある一峰性であり、最年少は 23.0 歳で小児発症例の報告はない (図 1)。診断時症状は PSC 同様黄疸が最多で 155 例 (31.3%)、次いで皮膚掻痒感 57 例 (11.5%) であったが、同時に調査を行った原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) と比較すると腹痛で発症した症例が多いこと、無症状で診断された症例が 133 例 (26.9%) と PSC と比較して少ないこと、また食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどないことが特徴的である (図 2)。診断時血液検査値では、血清 ALP 値が基準値上限 2 倍以上の症例が 54.9%、2 倍未満の症例が 45.1%と、PSC 同様 2 倍未満の症例が半数未満であっ

た。血清 IgG4 については基準値 (135 mg/dl) 範囲内の症例が 16.1%であった。

#### (2) 胆管像

胆管造影については PSC 同様、記載のあった 515 例中 ERCP 施行例は 453 例 (88.0%)、MRC 施行例 82 例 (15.9%) であった。病変部位については肝内のみ 51 例、肝内外 113 例に対し、肝外のみ症例が 335 例を占め最も多かった。中沢らの胆道所見分類に基づいて胆管像を分類した結果を図 3 に示す。AIP を除外した前回調査と異なり、今回は AIP 合併例も含むすべての IgG4-SC 症例を集積したため、遠位胆管に病変が存在する Type 1 が 304 例と最も多く、全体の 64.0% を占めていた。Type2~Typ4 4 はほぼ同数であったが、現在の分類では「分類不能・その他」とされた症例が 19 例存在した。肝生検は 63 例 (12.1%)、胆管生検は 222 例 (42.6%) で施行されており、診断確定のため積極的に胆管生検が行われていることが推測される。

#### (3) 合併症

今回の調査では、他の IgG4 関連疾患の合併について AIP、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症について記入を依頼したが、AIP は合併の有無について記載のあった 498 例中 435 例 (87.3%) に合併していた。同様に涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症はそれぞれ 65 例 (14.1%)、31 例 (6.4%) で合併がみられた。AIP の合併率 87.3% はやや低い印象を受けるが、その理由として前回の調査では AIP 非合併例のみ 43 例を集積したことの影響が推測される。

また、肝胆膵悪性腫瘍については、8 例で合併の報告があった。内訳は胆管細胞癌 3 例 (0.6%)、膵癌 2 例、および十二指腸乳頭部癌、十二指腸癌、肝細胞癌それぞれ 1 例である。胆管細胞癌 3 例の診断時期をみると、2 例では IgG4-SC 診断とほぼ同時期に診断されており、1 例では診断後 4 年を経過した時点であった。

#### (4) 治療

IgG4-SC にステロイドが著効することはよく知られている。今回の検討でも、ステロイドは回答のあった 488 例中 432 例 (88.5%) で使用されていた。初期投与量は 30~40 mg が全体の 88.0% を占めていたが、

メチルプレドニゾン 125~500 mg によるミニパルスを行われている症例も見受けられた。ミニパルスの有効性については今後多施設における前向き検討が必要と思われる。全体として治療効果は良好であり、治療前と比較して ALP 値が 50% 以上低下した症例が 361 例 (86.3%)、画像上胆管狭窄が改善した症例がやはり 361 例 (89.1%) であった。

#### (5) 予後

今回解析対象となった 495 例の平均観察期間は  $4.2 \pm 3.2$  年であった。最終観察時にステロイドが継続されている症例は 215 例、中止されていた症例が 119 例であり、全体のおよそ 3 分の 2 の症例でステロイドの維持投与が行われていた。全症例の予後は死亡例 24 例、生存例 489 例であり、3 年および 5 年生存率は 97.1%、95.2% と、PSC に比べて極めて良好であった (図 4)。肝移植に至った症例はなかった。死因の中で原疾患を含む肝胆道系疾患としては胆管癌 2 例、ミクリッツ病・肝不全 1 例のみであり、明らかな原疾患の進行による死亡はみられなかったが、感染症 (肺炎、偽膜性腸炎、敗血症) による死亡が 5 例みられ、これらは上記のようなステロイドの長期投与と何らかの関連がある可能性が示唆される。また、経過中の胆管再狭窄が 98 例 (21%) と少なからぬ症例で生じており、1 年、3 年、5 年の再狭窄率はそれぞれ 1.9%、7.0%、15.6% であったが、再狭窄を起こした症例と起こさなかった症例との間に生存率の有意な差はみられなかった。

#### D. 考察

今回の全国調査によりわれわれは 521 例の IgG4-SC を集積し、495 例について解析を行うことができた。各施設により診断のばらつきがある可能性や、症例の集積が一部の施設に偏っている可能性はあるものの、これほどの多数例を集積した報告は世界にも類がなく、貴重なものと考えられる。

今回の調査では、男性優位、60 歳代の発症のピーク、ステロイド治療への良好な反応性など、概ね従来の報告を確認する結果が得られたが、興味深い点が 2 つ挙げられる。1 つは経過中の胆道癌合併頻度の低さ

である。4.2年の平均観察期間において、胆管細胞癌を合併した症例はわずか3例のみであり、しかもそのうち2例はIgG4-SC診断とほぼ同時期に診断された症例であって、IgG4-SCの診断後に胆管癌を発症した症例はわずか1例のみであった。IgG4-SCと胆道癌との関連については未だ結論が得られていないものの、少なくとも現段階においては、IgG4-SCの経過中に胆道癌を合併することはきわめて稀であると推定される。

もう1点は非代償性肝硬変・肝不全へ進展することがほとんどないという点である。診断後の経過において、肝不全に至った症例はわずか1例であり、肝移植を必要とした症例は皆無であった。もちろん、この経過をステロイドへの良好な反応性によって説明することは可能である。しかしその一方、診断時の症状には食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどない。IgG4-SCは高齢者に好発する疾患であり、長期にわたって未治療のまま経過していた症例が多数存在する可能性があるにもかかわらず、進行した肝硬変・肝不全症状で発症する症例がほとんどないことはきわめて興味深く、IgG4-SCはPSCとは異なり、未治療でも肝不全を極めて起こしにくい疾患である可能性が示唆される。

#### E. 結論

以上より、本邦におけるIgG4-SCの特徴として、以下の内容が挙げられる。

- 男性優位、60歳以上で発症
- 診断時の症状は黄疸が最多；腹痛例が9%  
非代償性肝硬変症状はほとんどない
- 血清IgG4値正常例：15%
- 胆管造影：Type 1が最多
- 合併症：AIP 87%、肝胆膵悪性腫瘍1.6%
- PSL治療は89%で施行され治療効果も良好
- 生命予後は良好だが感染症による死亡例がみられる

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Khosroshahi, A; Wallace, ZS; Crowe, JL; Akamizu, T; Azumi, A; Carruthers, MN; Chari, ST; Della-Torre, E; Frulloni, L; Goto, H; Hart, PA; Kamisawa, T; Kawa, S; Kawano, M; Kim, MH; Kodama, Y; Kubota, K; Lerch, MM; Löhr, 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, TE; Yamamoto, M; Zhang, W; Chiba, T; Stone, JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 67(7): 1688-99, 2015.
2. 田中篤、滝川一 「硬化性胆管炎の疫学」 胆道、in press

##### 2. 学会発表

1. Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H. Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan –a nationwide survey-. International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. 第57回日本消化器学会大会。(2015.10.8、東京)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 炎症性腸疾患に合併した自己免疫性膵炎症例の検討

研究分担者 岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科 講師

研究要旨：本邦では 2 型自己免疫性膵炎はまれであり、当院は多数の炎症性腸疾患患者を加療しており、炎症性腸疾患を合併した自己免疫性膵炎の症例を検討した。炎症性腸疾患非合併に比較して若年、初発症状は腹痛が多く、IgG、IgG4 は低値を示し、IgG4 の膵外病変は合併していなかった。ステロイド治療効果は高く、維持療法中止後に再燃を認めなかった。

### A. 研究目的

2013 年の国際調査において本邦では好中球上皮病変を特徴とする 2 型自己免疫性膵炎は 3.4%とまれであることが報告されている (Gut, 2013, 1771)。2 型自己免疫性膵炎は炎症性腸疾患との合併が多いことが知られている。当院消化器内科は免疫統括センターと連携することで、多数の炎症性腸疾患患者 (潰瘍性大腸炎 1500 例以上、クローン病 500 例以上) のデータベースを作成している。今回潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性膵炎症例を抽出し、その特徴を潰瘍性大腸非合併例と比較した。

### B. 研究方法

当大学病院へ通院中の患者を対象とした後ろ向き観察研究。2005 年より 2015 年までの期間に自己免疫性膵炎と診断された患者の診療情報より、炎症性腸疾患を合併している症例を抽出し、その臨床経過を検討した。患者背景性別、年齢、BMI、発症時の症状 (黄疸、腹痛)、膵外病変 (胆管、唾液腺、後腹膜線維症、炎症性腸疾患)、糖尿病合併率、治療前 IgG、IgG4、ステロイド導入率、治療効果、導入後の維持療法継続率について検討した。

(倫理面への配慮) 後ろ向き観察研究であり、当科の胆膵内視鏡 (20150245) および膵炎患者 (20150412) に対する包括的な倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

自己免疫性膵炎 47 例中 3 例が潰瘍性大腸炎を合併していた。非合併例と比較し年

齢は若年 ( $43.7 \pm 11.7$  vs  $67.6 \pm 11.9$ ) であり、腹痛を主訴として発症する率が高く ( $100\%$  vs  $18.4\%$ )、黄疸は認めなかった ( $0\%$  vs  $26.3\%$ )。初診時の IgG ( $1364 \pm 449$  vs  $2091 \pm 1116$ mg/dl)、IgG4 ( $86.6 \pm 88.1$  vs  $568 \pm 523$ mg/dl) は有意に低値を示した。潰瘍性大腸炎非合併例では胆管病変  $39.5\%$ 、唾液腺炎  $39.5\%$ 、後腹膜線維症  $13.9\%$ の合併があったが、潰瘍性大腸炎合併例では IgG4 関連膵外病変の合併は認めなかった。糖尿病の合併は認めなかった ( $0\%$  vs  $47.3\%$ )。治療としては潰瘍性大腸炎もありステロイド導入率は高く ( $100\%$  vs  $74\%$ )、またその治療効果は高く ( $100\%$  vs  $95\%$ )、導入後 1 年以上の維持療法継続率も低かった ( $0\%$  vs  $80\%$ )。

潰瘍性大腸炎合併の 3 例については残念ながら膵臓の病理組織採取からの確定診断に至っておらず、薬剤性、アルコール性を含めた他の要因を除外したうえで、画像と臨床経過から診断した。(症例 1) 44 歳男性。腹痛と膵のびまん性の腫大にて紹介、胆道狭窄からの胆管生検にて好中球の高度の浸潤をみとめ、正確診断としてステロイド治療を開始し奏功、11 年後の CT にて膵萎縮をきたしている。(症例 2) 41 歳男性。画像上の膵全体腫大と膵管狭細化で組織採取なしで正確診断、PSL 奏功しその後 4 年間再発なし。(症例 3) 31 歳男性。膵腫大と膵管狭細化で正確診断。潰瘍性大腸炎重症化にともない膵生検前にステロイド開始、治療開始後の膵生検では炎症細胞浸潤はあるものの、確定診断には至らず。その後はステロイド中止して 1 年間安定している。



#### D. 考察

当院での潰瘍性大腸炎を合併した自己免疫性膵炎は病理組織所見を得られず、準確診であったものの、既報同様に2型自己免疫性膵炎の特徴を呈していた。3例とも比較的若年発症であり、腹痛や急性膵炎様の発症形式で、IgG、IgG4低値、糖尿病非合併、ステロイド有効で再燃を認めなかった。現在慶應義塾大学と関連病院内において各種希少疾患の観察研究プラットフォームを作成し、慶應関連病院における200症例ほどのIgG4関連疾患、自己免疫性膵炎患者をデータベースに登録を開始しており、今後自己免疫性膵炎と炎症性腸疾患との関与が明確になることが期待される。

#### E. 結論

炎症性腸疾患患者の high volume center である当院においても潰瘍性大腸炎合併の自己免疫性膵炎はまれであり、今後さらなる症例の蓄積を要すると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

岩崎栄典 南一洋 上田真裕 片山正  
川崎慎太郎 清野隆史 松下美紗子 堀  
部昌靖 松崎潤太郎 山岸由幸 樋口肇  
鈴木秀和 緒方晴彦 金井隆典・潰瘍性大  
腸炎に合併した自己免疫性膵炎 3例の臨  
床的検討・JDDW2015・グランドプリンスホ  
テル新高輪・2015年10月9日

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得 なし

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患の診断・治療における新規バイオマーカーの探索**

研究分担者 児玉裕三 京都大学大学院医学研究科消化器内科学 助教

研究要旨：IgG4 関連疾患は、臓器の腫大や肥厚・血清 IgG4 高値・病理組織像により診断される。しかし、その病態を反映し、診断・治療に寄与するバイオマーカーは、未だ確立されていない。本研究では、IgG4 関連疾患の患者血清あるいは IgG を用いた実験により、その自己抗原・自己抗体の同定を目指す。IgG4 関連疾患に特異的な自己抗体測定法の開発は、同疾患の診断・治療効果判定へ貢献することが期待される。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、罹患臓器の腫大や肥厚・血清 IgG4 高値・IgG4 陽性細胞形質細胞浸潤を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。しかし、これまでにその病因となる自己抗原や自己抗体は同定されていない。同疾患に特徴的な血清 IgG4 も、その病的意義には不明な点が多く、必ずしも IgG4 関連疾患に特異的ではないことが問題となっている。本研究では、IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体の同定を目指し、同疾患の診断や治療効果判定に寄与するバイオマーカーを探索することを目的とする。

B. 研究方法

我々はこれまでに、IgG4 関連疾患患者の血清から分離した IgG あるいはそのサブクラス (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) の解析により、患者 IgG1 および IgG4 が自己抗体としての活性を持つことを明らかにしてきた。すなわち、患者 IgG1 および IgG4 を新生児マウスに投与することにより、IgG1 および IgG4 がマウス脾および唾液腺に障害を誘導することを観察してきた。本研究では、患者 IgG が反応するマウス脾タンパク質を免疫沈降法や Western blot 法でスクリーニングし、Mass Spectrometry を用いて同定することにより、IgG4 関連疾患患者の自己抗原を探索する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、京都大学医の倫

理委員会の承認を得たうえで行っている。

C. 研究結果

マウス脾タンパク質のスクリーニングにより、IgG4 関連疾患患者の IgG 特異的に結合する自己抗原候補が検出された。現在、これらの自己抗原候補について、その自己抗体の有無を患者血清およびコントロール血清において ELISA 法により解析することにより、検証を行っている。今回検出された自己抗原候補のなかで、抗原 X に対する抗 X 抗体は、コントロール血清 10 例中全てにおいて cutoff 以下であるのに対し、IgG4 関連患者血清 10 例中 7 例において陽性を示した。これらの結果より、抗原 X および抗 X 抗体は自己抗原・自己抗体の有力候補と考えている。

D. 考察

IgG4 関連疾患における自己抗原のスクリーニングにより、有力な候補タンパクが検出された。これまでも、IgG4 関連疾患患者において、いくつかの自己抗体についての報告がなされてきたが、今回の研究では、病原性を持つ抗体のターゲットとして自己抗原のスクリーニングを行っている点が特徴的と言えよう。今後、これらの候補抗原のなかで真の自己抗原を同定する必要がある。IgG4 関連疾患の自己抗原を同定し、その自己抗体の検出システムを開発することは、同疾患の病態解明に加え、診断や治療方針の決定、さらには治療効果の判定など、

臨床の場に大きく寄与する可能性が期待される。

1. 特許取得  
なし

#### E. 結論

IgG4 関連疾患の自己抗原の有力候補が検出されてきた。今後、同疾患の真の自己抗原の同定を明らかにし、自己抗体の検出システムを開発したい。

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chib T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. Gut (in press)
2. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y: Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. Intern Med, 54: 2109-2114, 2015
3. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T: Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- $\alpha$  Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. J Immunol. 195: 3033-3044, 2015

##### 2. 学会発表

1. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

## IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ医師主導治験のプロトコル作成

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授  
研究協力者 吉藤 元 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 院内講師

**研究要旨：** IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の治療には中等度～高用量ステロイドが奏功するが、再燃例が多く、時にステロイド難治例も経験される。また本疾患は高齢者が多いことからステロイドの長期投与による副作用も大きな問題となる。難治例・再燃例に対するリツキシマブ (抗 CD20 抗体) の有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されていない。本研究では我国における標準的ステロイド治療後の再燃例を対象として、リツキシマブによる B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する臨床試験プロトコルを作成した。今後、本研究班の分担施設および協力施設で実現可能な医師主導治験を目指す。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変局所への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の多臓器硬化性疾患である。治療には中等度～高用量ステロイドが奏功するが、易再燃性であり、高齢者が多いことからステロイドの長期投与による副作用も大きな問題となる。難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されていない。

日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究」

(研究開発代表者：三森経世) では、標準的ステロイド治療の再燃例を対象として、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコルを作成し、有効性と安全性を検証する医師主導治験を行うことを目指している。この研究は厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「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」(千葉勉班長) との共同体制で進める予定であり、分担研究として報告する。

### B. 研究方法

本年度は、IgG4-RD の包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準を満足し、標準的ステロイド治療後に再燃する症例を対象として、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコル案を作成した。

#### (倫理面への配慮)

プロトコルが確立すれば、PMDA 事前相談、対面助言を経て、研究代表施設および研究協力施設における IRB の認可を得る。

### C. 研究結果

添付資料の通り、「IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画 (案)」を作成した。

その要旨は、以下の通りである。

#### 1. 臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験

- 1) コントロールを置かないシングルアームの open-label 試験 (第 II/III 相) である。
- 2) ステロイド治療後に再燃した IgG4-RD 患者を対象とする。
- 3) リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4 回を 1 コース行う。治験介入開始時、ステロイドを増量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは減量プロトコルに従って漸減する。