

- 4) 目標症例数は、32 例を予定する。
- 5) 治験期間： 24 週間。
- 6) 主要エンドポイント

観察期間（治験介入～介入後 24 週間）における寛解の達成と維持寛解達成率。
- 7) 副次エンドポイント
 - a. 12 週目の寛解達成率
 - b. 効果不十分によるプロトコル逸脱
 - c. 有害事象の発生
 - d. 治験介入 24 週後のステロイド投与量（治験介入前からの変化率）
 - e. 治験介入 24 週後の血清 IgG4 濃度（治験介入前からの変化率）
 - f. 治験介入 24 週後の IgG4-RD responder index
- 8) 中止基準
 - a. 観察期間（介入後 24 週間）内に再燃した場合
 - b. 効果不十分によるプロトコル逸脱（ステロイドの増量、免疫抑制薬使用）
 - c. リツキシマブによる重篤な有害事象

2. 臨床試験 2：長期観察試験

オープンラベルシングルアーム試験（0～24 週）に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に組み入れる。6 カ月ごとにリツキシマブ 375 mg/m²/週を 1 回から 4 回行い、最長 24 か月まで（試験 1 の開始より）延長投与する。

D. 考察

リツキシマブ（リツキサン®）はキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、当初 B 細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後さまざまな自己免疫疾患にも適応が拡大され、わが国では難治性 ANCA 関連血管炎、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、難治性ネフローゼ症候群に公知申請により適応が認可された。海外では関節リウマチにも適応が認められているが、わが国での適応はない。

IgG4-RD に対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、未だ本疾患に

おけるエビデンスは少ない。

この治験プロトコル作成に先立ち、米国から日米共同臨床研究のオファーがなされたが、その内容は「二国間の多施設共同プラセボ対照（Double dummy）二重盲検第 II 相試験」であり、未治療の IgG4-RD 患者にリツキシマブとステロイドを無作為に割り付け（互いのプラセボを用いる）、1 年後の寛解導入・維持を比較するというものであった。しかし、新規患者への第一選択薬としてリツキシマブを用いるというプロトコルと、日米の体格差による投与量の違いなどから、わが国でこのプロトコルは受け入れがたいとする意見が多く、わが国独自の適応拡大を目指すプロトコルを作成することとした。

今後、このプロトコル案の brush up を図り、PMDA との相談を経て、最終的なプロトコルを完成させ、IRB の承認を得て、医師主導治験を目指す予定である。

E. 結論

ステロイド難治性・再発性の IgG4-RD にたいするリツキシマブの医師主導治験プロトコル案を作成した。今後、PMDA 事前相談、対面助言を経て、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 26(1):80-6, 2016.

2) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, 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, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7):1688–1699, 2015.

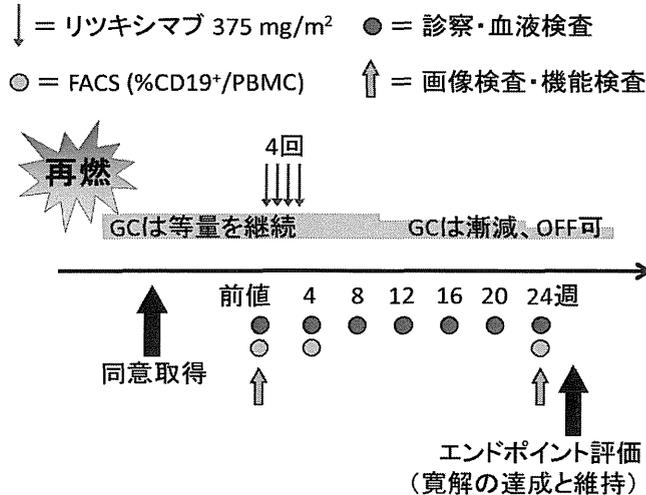
3) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 25(4):579-84, 2015.

4) Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

(資料) 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
臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験 (0~24 週)

図 1. シングルアーム試験 (0~24 週) のプロトコル



仮説: RTXによる寛解達成率・維持率 > Historical controlにおける寛解達成率・維持率

I. 対象患者

以下の 1)~3)のすべてを満たす、各分担研究者・協力が所属する施設に通院中の患者。

- 1) 《診断基準》IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 包括診断基準 (Umehara, Mod Rheum 22:21-30, 2012) または自己免疫性膵炎診断基準 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、2011 年) により確定診断された患者。
- 2) 《対象》既存のステロイド治療 (表 1, 2) を 4 週以上用いて寛解基準 (表 3) に達したが漸減中に再燃 (表 5) した患者。
- 3) 《除外基準》以下を除外できる患者。①リツキシマブ投与歴がある患者。②活動性の感染症を合併する患者。③潜在性結核を有する患者。HBV の感染既往または潜在感染を有する患者。
 - a) 《再燃反復例》直近のステロイド治療で 2) の基準を満たせばよく、過去に複数回のステロイド増量を反復していてもかまわない。
 - b) 《免疫抑制薬の wash out》免疫抑制薬 (表 6) の使用歴があってもかまわないが、MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

III. 治験介入プロトコル

- 1) リツキシマブ
リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を 1 コース行う。《既存の適応疾患へのプロトコルと同じ》
《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。
- 2) ステロイド (daily dose)
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、ステロイドは表 2 の規定に従って漸減する。ただし、ステロイド副作用等の理由があれば、担当医の判断で

表 2 の規定を上回る速度での減量や中止をしてもよい（表 2 の附則）。

ステロイド off の状態でエントリーした症例では、リツキシマブ単独治療を行う。

《ステロイドの種類》プレドニゾロンを標準として用いるが、力価（表 7）を等しく合わせた他のステロイド剤に変更してもよい。

《分服方法》ステロイドの分服方法（分 1～3）は問わない。

《内服の原則》ステロイドは内服を原則とするが、内服が困難な場合は、1 日量の力価（表 7）を等しく合わせた点滴ステロイド剤を投与することにより治験継続が可能である。

※ステロイド（daily dose）に、リツキシマブ前投薬用のメチルプレドニゾロン 125 mg は含まない。

3) 免疫抑制薬

免疫抑制薬（表 6）は投与しない。MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

IV. エンドポイント

1) 主要エンドポイント

a) 観察期間（治験介入～介入後 24 週間）における寛解の達成と維持（表 3、表 4）

仮説：リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率

b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）で行った全国 13 施設 168 例の解析に基づいて計算する。

2) 副次エンドポイント

a) 12 週目の寛解達成率（表 3）

b) 効果不十分によるプロトコル逸脱（VI. 中止基準参照）

c) 有害事象の発生

① リツキシマブによる有害事象：投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など

② ステロイド副作用：糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など

d) 治験介入 24 週後のステロイド投与量（治験介入前からの変化率）

e) 治験介入 24 週後の血清 IgG4 濃度（治験介入前からの変化率）

f) 治験介入 24 週後の IgG4-RD responder index（図 3）

g) 治療介入 24 週後の転帰（生存）

V. 観察項目と評価項目

1) 観察期間

治験介入後 24 週間

2) 評価項目

a) 治験介入前と介入後 4 週毎に、臨床症状の評価を行う。

① 身長（治療介入前のみ）、体重、バイタルサイン

② IgG4-RD responder index（図 3）

③ Patient's general VAS（10 cm 線を使用）

④ Physician's general VAS（10 cm 線を使用）

b) 治験介入前と介入後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う（図 1）。

末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50

c) 治験介入後第 0 週、第 4 週、第 24 週に末梢血フローサイトメトリー（%CD19⁺/PBMC、その他、検査会社に外注）を行う。

- d) 治験介入前と介入後第 24 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 1）（タイミングのずれは±2 週間まで許容）。介入前に IgG4-RD による臓器腫大や腫瘍があった場合は、その追跡に適した画像検査を選択する。機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。たとえば、介入前に涙液、唾液分泌低下などの機能障害があった例ではそれぞれシルマー、サクソテストを行う（表 3）。
 - e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。
- 3) 基準となる計測値の記録（固定）
- a) 《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。
 - b) 《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。
 - c) 《初寛解時の計測値記録》治療介入後、上記の寛解定義を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

VI. 中止基準

- 1) 《介入後の再燃》観察期間（治験介入後 24 週間）内に再燃（表 5）した場合
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
 - a) ステロイド（daily dose）の増量
 - b) ステロイド off の状態でエントリーした症例では、ステロイドの開始・再開
 - c) 免疫抑制薬（表 6）の開始

※a), b)に前投薬用のメチルプレドニゾロン 125 mg は含まない
- 3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》
本治験では、リツキシマブを 1 コースあたり 4 回投与する（375 mg/m²/週 × 4 回）が、重篤な（＝再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（＝入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる
- 4) 上記 1)-3)により治験を中止した場合
最善の診療（ステロイド増量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、治験介入後 24 週まで、本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。
- 5) 観察期間（治験介入後 24 週間）を満了した場合
臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に移行する。

VII. 目標症例数

32 例

（統計デザインは、医学統計生物情報学 森田 智視 教授より再度助言をもらう予定。例えば、ステロイド療法の Historical control データを基準にし、閾値維持率 60%、期待維持率 80%の下、αエラー（片側）5%、検出力 80%で必要症例数 32 例と計算。希少難病が対象でありシングルアーム試験も正当化可）

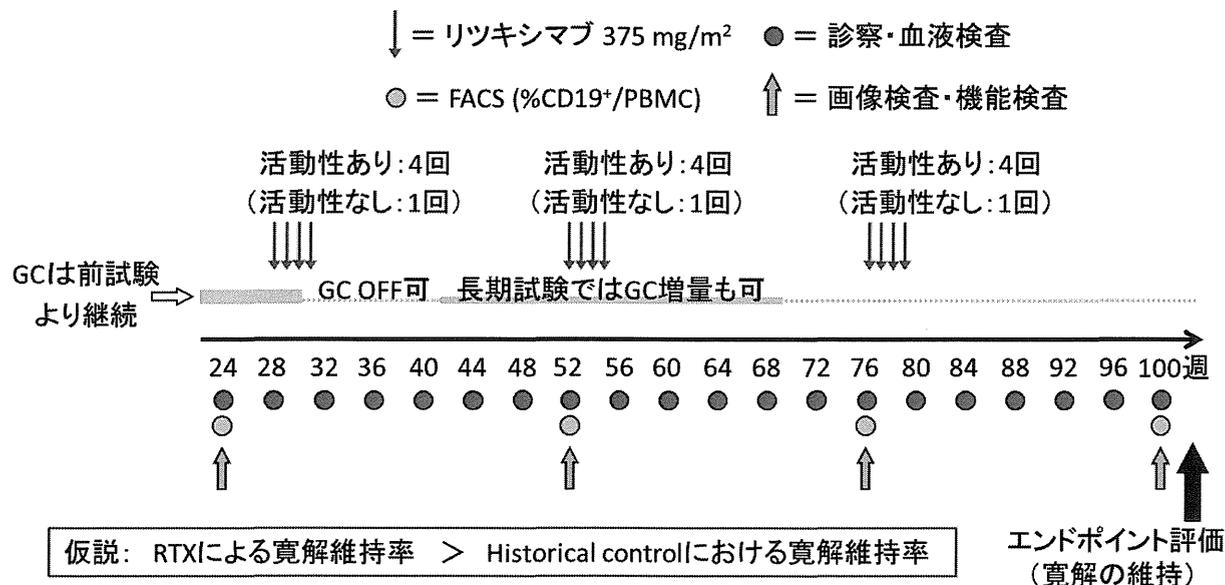
VIII. 治験の体制

- 1) AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 2) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との共同で行う。
- 3) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する（交渉中）。

- 4) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（＝京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

**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
臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）**

図 2. 長期観察試験（24～100 週）のプロトコル



I. 対象患者

臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24 週）に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に組み入れる。

II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

III. 治験介入プロトコル

1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を、臨床試験 1 の第 0 週から起算した第 28 週、第 52 週、第 76 週に行う。投与タイミングのずれは±2 週間まで許容する。

《寛解継続例の場合》既存の適応疾患へのプロトコルであるリツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回が 1 コースであるが、前試験（0～24 週）から寛解（定義は表 4 の通り）継続中の場合は、投与量を減じて 375 mg/m²/週 × 1 回のみとする。

《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。

2) ステロイド (daily dose)

長期観察試験では、ステロイド投与量の調節は、担当医に委ねられる。

3) 免疫抑制薬

長期観察試験でも、免疫抑制薬（表 6）は投与不可とする。必要性があり投与した場合はプロトコルの逸脱による治験中止とする。

IV. エンドポイント

1) 主要エンドポイント

- a) 観察期間（治験介入後 24～100 週）内における寛解状態維持（表 4）
仮説：リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率
 - b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）で行った全国 13 施設 168 例の解析に基づいて計算する。
- 2) 副次エンドポイント
- a) 観察期間（治験介入後 24～100 週）内における再燃（表 5）
 - b) 効果不十分による免疫抑制薬使用
 - c) 有害事象の発生
 - ① リツキシマブによる有害事象：投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など
 - ② ステロイド副作用：糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など
 - d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週のステロイド（daily dose）投与量（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）
 - e) 第 52 週、第 76 週、第 100 週の血清 IgG4 濃度（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）
 - f) IgG4-RD responder index の改善（図 3, Carruthers, Int J Rheum, 2012）

V. 観察項目と評価項目

- 1) 観察期間
治験介入後 24～100 週
- 2) 評価項目
 - a) 第 24 週以後 4 週毎に、臨床症状の評価を行う。
 - ① 身長（第 24 週のみ）、体重、バイタルサイン
 - ② IgG4-RD responder index（図 3）
 - ③ Patient's general VAS（10 cm 線を使用）
 - ④ Physician's general VAS（10 cm 線を使用）
 - b) 第 24 週以後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う（図 2）。
末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50
 - c) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に末梢血フローサイトメトリー（%CD19⁺/PBMC、その他、検査会社に外注）を行う。
 - d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 2）（タイミングのずれは±2 週間まで許容）。画像検査・機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。
 - e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

VI. 中止基準

- 1) 《再燃でも継続》再燃（表 5）した場合でも、治験中止とはならない。担当医が、適宜、ステロイド投与量を調節する。
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
 - a) ステロイド（daily dose）の増量・再開をしても、治験中止とはならない。
 - b) 免疫抑制薬（表 6）を開始した場合は、治験を中止する。
- 3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》
重篤な（＝再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（＝入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる
- 4) 上記 2b), 3)により治験を中止した場合

最善の診療（ステロイド増量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、観察期間（治験介入後 24～100 週）、本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。

5) 観察期間（治験介入後 24～100 週）を満了した場合

終了時点でリツキシマブの保険適用が得られていれば、以後はその範囲内でリツキシマブを投与可能

VII. 目標症例数

最大 32 例（臨床試験 1 の中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者）

VIII. 治験の体制

- 5) AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 6) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との連携をとる。
- 7) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する（交渉中）。
- 8) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（＝京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

付録（図表）

表 1. 症例選別に用いる「従来ステロイド治療」の定義

初期量として PSL 換算 0.5 mg/kg/day 以上 を 2 週以上 継続したのち、症状と検査所見をみながら漸減する。漸減速度は下記の別表に準ずる。

《付記》一般のガイドラインは PSL 換算 0.6 mg/kg/day であるが、ここでは 0.5 mg/kg/day 以上としている。その理由は、実臨床において平均で 0.6 mg/kg/day よりやや少ない量が使われており（AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班で行った全国 13 施設調査）、0.6 mg/kg/day 以上と定義すると過半数例が漏れてしまうため。

表 2. ステロイド漸減の規定

- 1) 症状と検査所見を参考とし、再燃の有無を確認しつつ、原則、下記 2)-5) に従って漸減する。
- 2) PSL 換算 15 mg/day を超える時：週当たり 5 mg（4 週当たり 20 mg）よりも速い減量とならないこと。
- 3) PSL 換算 10 mg/day を超え、かつ、15 mg/day 以下の時：週当たり 2.5 mg（4 週当たり 10 mg）よりも速い減量とならないこと。
- 4) PSL 換算 10 mg/kg/day 以下の時：週当たり 1 mg（4 週当たり 4 mg）よりも速い減量とならないこと。
- 5) 上記漸減の末に PSL を off にしてもよい。
- 6) 《急速な減量中止オプション》ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5) よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止してもよい。

《附記》本表を症例選別に用いる場合：ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5) よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止しているうちに再燃した例もエントリー可とする。

表 3. 治療介入後の「寛解」の定義

<p>《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。</p> <p>《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。</p> <p>《寛解の定義》事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-4)を満たし、5)の新出病変がないこと。</p>
<p>1) 臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・膵・腎・前立腺など）の判定 改善の定義：治療介入前と比べて介入後に臓器の径（注 1）がほぼ正常サイズ（注 2）に縮小</p> <p>2) リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定 改善の定義：治療介入前と比べて介入後に「腫瘍積和」（注 3）が 50%以上縮小</p> <p>3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定 改善の定義：治療介入前と比べて治療介入後に下記 a)-e)を満たすこと</p> <p>a) 眼乾燥：シルマーテストの正常化または発症前レベルへの改善</p> <p>b) 口腔乾燥：サクソンテストの正常化または発症前レベルへの改善</p> <p>c) 腹痛：消失または自制範囲内となる</p> <p>d) 黄疸：血清ビリルビン値の正常化または発症前レベルへの改善（注 4）</p> <p>e) 水腎症：エコー・CT で腎盂拡大がなくなるか、発症前レベルへの改善（注 4）、かつ、血清クレアチニン値の正常化または発症前レベルへの改善</p> <p>4) 血清 IgG4 濃度の判定 改善の定義：治療介入前に比べ治療後に血清 IgG4 濃度が 30%以上減少するか 135 mg/dL 以下になる</p> <p>5) IgG4 関連疾患の新出病変がないこと</p>

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 2：ほぼ正常サイズとは「正常 or 正常ではないが正常に近い」と担当医が判断するサイズ。

注 3：腫瘍積和（ $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ）の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準（J Clin Oncol, 2017）の Partial Response（PR, 50%）以上縮小とする。

a：長径（最大径 cm），b：横径（a に直交する最大径 cm）， $a \geq 1.5$ cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

注 4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表 4. 治療介入後の「寛解維持」の定義

<p>《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。</p> <p>《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。</p> <p>《初寛解時の計測値記録》表 3 で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。</p> <p>《寛解維持の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-3)を満たし、5)の新出病変がないこと。寛解後に 4) の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。</p>
<p>1) 臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・膵・腎・前立腺など）の判定 改善維持の定義：臓器の径（注 1）が初寛解時に記録したサイズ以下にとどまる</p> <p>2) リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定 改善維持の定義：「腫瘍積和」（注 3）が治療介入前の 50%以下にとどまる</p>

- 3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定
改善維持の定義：下記 a)-e)について正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
- a) 眼乾燥：シルマーテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
 - b) 口腔乾燥：サクソンテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
 - c) 腹痛：消失または自制範囲内にとどまること
 - d) 黄疸：血清ビリルビン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
(注 4)
 - e) 水腎症：エコー・CT で腎盂拡大がないか、初寛解時に記録した計測値にとどまること (注 4)、かつ、血清クレアチニン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定 (参考基準)
改善維持の定義：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下か 135 mg/dL 以下にとどまること
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変がないこと

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 3：腫瘍積和 ($a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$) の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) の Partial Response (PR, 50%) 以上縮小とする。

a：長径（最大径 cm），b：横径（a に直交する最大径 cm）， $a \geq 1.5$ cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

注 4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表 5. 治療介入後の「再燃」の定義

<p>《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的は、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。</p> <p>《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。</p> <p>《初寛解時の計測値記録》表 3 で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。</p> <p>《再燃の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変の 1 つ以上について下記の 1)-3)のうち 1 つ以上を満たすこと、または、5)の新出病変が出現すること。寛解後に 4)の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。</p>
<p>1) 治療介入前に臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・膵・腎・前立腺など）があったが寛解した場合 再燃の定義：臓器の径（注 1）が初寛解時に記録したサイズを維持できず増大</p> <p>2) 治療介入前にリンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）があったが寛解した場合 再燃の定義：「腫瘍積和」（注 3）が治療介入前の 50%以下を維持できず増大</p> <p>3) 治療介入前に症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）があったが寛解した場合 再燃の定義：下記 a)-e)について正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化</p> <ul style="list-style-type: none"> f) 眼乾燥：シルマーテストが正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化 g) 口腔乾燥：サクソンテストが正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化 h) 腹痛：自制範囲内を維持できず悪化 i) 黄疸：血清ビリルビン値が正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化

<p>j) 水腎症：エコー・CT で腎盂最大径が初寛解時に記録した計測値を維持できず悪化、または、血清クレアチニン値が正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化</p> <p>4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準） 再燃の参考所見：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下または 135 mg/dL 以下を維持できず上昇</p> <p>5) IgG4 関連疾患の新出病変の出現 治療介入前に認めなかった IgG4 関連疾患の新出病変の出現を認めた場合は、再燃とする</p>

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 3：腫瘍積和（ $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ）は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準（J Clin Oncol, 2017）に基づく。

a：長径（最大径，cm），b：横径（a に直交する最大径，cm）， $a \geq 1.5$ cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

表 6. 免疫抑制薬の wash out

<p>メトトレキサート（MTX）、シクロホスファミド（CPA）： 治験介入 4 週以上前より中止。</p> <p>アザチオプリン（AZP）、シクロスポリン（CSP）、タクロリムス（TAC）、ミゾリビン（MZR）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）： 治験介入 2 週以上前より中止。</p>
--

表 7. ステロイド投与量の換算

<p>1) プレドニゾロン（mg）</p> <p>2) メチルプレドニゾロン（mg）：プレドニゾロン投与量（mg）$\div 1.25$</p> <p>3) ベタメタゾン（mg）：プレドニゾロン投与量（mg）$\div 7.5$</p> <p>※それぞれの注射製剤を使う際は、割増せずに等量を用いる</p>
<p>体重で計算した投与量を四捨五入する時の単位：半錠を単位とする</p> <p>1) プレドニゾロン：2.5 mg 刻み</p> <p>2) メチルプレドニゾロン：2 mg 刻み</p> <p>3) ベタメタゾン：0.25 mg 刻み</p>

図 3. IgG4-RD responder index (IgG4-RD の臨床スコア)

IgG4-RD responder index

Date form completed:	Case number:
----------------------	--------------

Scoring rules
 Scoring refers to manifestations of disease activity present in the **last 28 days**
 Scoring:
 0 Normal or resolved
 1 Improved
 2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)
 3 New / recurrence
 4 Worsened despite treatment

Definitions
 Organ/site score: The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system
 Symptomatic: Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)
 Urgent disease: Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)
 (presence of urgent disease within an organ leads to doubling of that organ system score)
 Damage: Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score (0-4)
Serum IgG4 concentration		

Steroid dose at the time of assessment:
 _____ mg/day prednisone equivalent

Cumulative steroid dose in the past 28 days:
 _____ mg prednisone equivalent

Total activity score
 Organ/sites (× 2 if urgent) + serum IgG4 score: _____

Total number of urgent organs: _____

Total number of damaged organs: _____

(参考文献 : Carruthers, Int J Rheum, 2012, doi:10.1155/2012/259408)

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 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の解析

研究分担者 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
研究協力者 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
柳下 瑞希 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)

研究要旨：ステロイド治療後の IgG4 関連疾患の再燃例の臨床的特徴を明らかにするため、2008 年 7 月から 2015 年 3 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例 (2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite) のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例 25 例を解析した。25 例の平均年齢は 64.3 ± 10.9 歳、男性 14 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1074 ± 1054 mg/dl であった。4 例で再燃を認め、再燃率は 16.0% であった。再燃例 (4 例) は、非再燃例 (21 例) と比較して、有意に年齢が若く (53.3 ± 6.5 歳 vs 66.4 ± 10.3 歳、 $P < 0.05$)、発症から治療開始までの期間が短かった (4.5 ± 2.2 ヶ月 vs 16.7 ± 15.3 ヶ月、 $P < 0.05$)。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には 2 群間で有意差はなかった。再燃時期はステロイド開始後 26.5 ± 14.2 ヶ月、再燃時のプレドニゾロン (PSL) 投与量は 6.5 ± 3.9 mg/日、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか (涙腺、腎盂腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎) であった。以上の結果から、IgG4 関連疾患ではステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短く、治療開始後平均 26.5 ヶ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease ; IgG4-RD) に関して、ステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴、再燃の予測因子は明らかになっていない。本研究では、ステロイド治療後の IgG4-RD の再燃例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2008 年 7 月から 2015 年 3 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4-RD の確定診断例 (2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす) のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。1) 再燃の有無、2) 再燃例と非再燃例

での臨床像・治療内容の比較、3) 再燃例の臨床経過、について後ろ向きに解析した。

(倫理面への配慮)

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」班の参加施設による多施設共同研究として、臨床研究「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」の本施設における実施に関して、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た (承認日 ; 2015/3/4)。本研究は多施設共同の後ろ向き観察研究であり、個々の患者さんへの説明と同意に替えて、本研究の目的を含む

研究の実施についての情報をホームページ上（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）；<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/rheumatology/>）で公開し、IgG4-RDの病態、本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを説明し、質問の場を確保した。

C. 研究結果

解析対象症例は25例で、平均年齢64.3±10.9歳、男性14例/女性11例、ステロイド開始前のIgG4値は1074±1054mg/dlであった。

1) 再燃の有無

25例中、4例で再燃を認め、再燃率は16.0%であった。

2) 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

再燃例（4例）では、非再燃例（21例）と比較して、有意に年齢が若く（53.3±6.5歳 vs 66.4±10.3歳、 $P<0.05$ ）、発症から治療開始までの期間が短かった（4.5±2.2ヵ月 vs 16.7±15.3ヵ月、 $P<0.05$ ）（表1）。一方で、性別、観察期間、治療前のIgG4値、IgG値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間に、2群間で有意差はなかった（表1）。

3) 再燃例の臨床経過

再燃例4例の再燃時期はステロイド開始後26.5±14.2ヵ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は6.5±3.9mg/日、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎盂腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった（表2）。

D. 考察

ステロイド治療後16.0%で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短かった。治療開始後平均26.5ヵ月、平均PSL投与量6.5mg/日で、初診時に認めた病変に再燃を認めた。

以上の結果より、発症から早期にステロイド治療介入を要した若年例、ステロイド開始後3年以内、PSL10mg/日未満まで減量後は、特に発症時に認められた臓器病変の

再燃に注意が必要と考えられた。

E. 結論

IgG4-RDではステロイド治療後16.0%で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短く、治療開始後平均26.5ヵ月、平均PSL投与量6.5mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.: Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. PLoS One 10(5):e0126582,2015
- (2) Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T.: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford) 54(6):1113,2015
- (3) Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S.: Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156(1):9-18,2015
- (4) 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, Sumida T: Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. Mod Rheumatol 25(1):105-9,2015

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

表1 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

	再燃例 (N=4)	非再燃例 (N=21)	P値
性別	男2:女2	男12:女9	0.79
年齢(歳)	53.3±6.5	66.4±10.3	0.04
観察期間(month)	43.2±12.0	36.6±23.5	0.39
治療前IgG4値(mg/dl)	1376±1847	1017±807	0.5
治療前IgG値(mg/dl)	3077±2679	2925±1476	0.29
治療前の臓器病変数	3.0±1.2	3.4±1.5	0.62
発症から治療開始までの期間 (month)	4.5±2.2	16.7±15.3	0.03
初期PSL投与量(mg/day)	31.2±2.1	32.1±3.9	0.88
PSL初期量投与期間(week)	2.5±0.5	2.7±0.8	0.68

PSL; prednisolone

表2 再燃例の臨床像

症例	年齢	性別	観察 期間 (month)	治療前IgG4 (mg/dl)	発症から治療開 始までの期間 (month)	初期PSL 投与量 (mg/day)	初期量 投与期間 (week)	再燃時期 (治療開始後) (month)	再燃時 PSL投与量 (mg/day)	初発臓器病変	再燃臓器病変
1	47	F	59	304	8	30	2	49	7	涙腺	涙腺
2	47	M	48	478	5	30	3	26	9	涙腺、唾液腺、 腎盂腫瘍	腎盂腫瘍
3	62	M	40	4570	3	35	3	10	10	涙腺、自己免 疫性膵炎、多 発リンパ節腫 大	リンパ節腫大
4	57	F	26	154	2	30	2	21	0	自己免疫性膵 炎、後腹膜線 維症	自己免疫性膵 炎
平均	53.3		43.2	1376	4.5	31.2	2.5	26.5	6.5		
SD	6.5		12.0	1847	2.2	2.1	0.5	14.2	3.9		

F; female, M; male, PSL; prednisolone, SD; standard deviation

**多数の IgG4 陽性細胞を伴う眼付属器濾胞辺縁帯リンパ腫における
サイトカイン mRNA の発現解析**

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授
研究協力者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科 准教授

研究要旨：背景に IgG4 陽性細胞を伴う濾胞辺縁帯リンパ腫 (IgG4-associated MZL) についてのサイトカイン発現パターンは報告されていない。今回の研究において、IgG4-RD、IgG4-associated MZL、および背景に IgG4 陽性細胞を伴わない濾胞辺縁帯リンパ腫 (IgG4-negative MZL) の 3 群を対象とし、T helper 2 (Th2) と regulatory T-cell (Treg) に関連する各種サイトカイン mRNA の発現を解析したところ、IgG4-RD と IgG4-associated MZL は同様のサイトカイン発現パターンを示しており、MZL の一部は IgG4-RD を背景として発生する可能性が示唆された。

A. 研究目的

近年、我々は背景に多数の IgG4 陽性細胞を伴い、IgG4-RD の組織学的な診断基準を満たす眼付属器に発生した濾胞辺縁帯リンパ腫 (MZL) の 1 例を報告し、IgG4-RD を背景に MZL が発生する可能性を指摘したが、この炎症性背景については明らかにしていなかった。

今回の研究において、IgG4-RD、背景に多数の IgG4 陽性細胞を伴う MZL (IgG4-associated MZL)、および背景に IgG4 陽性細胞を伴わない MZL (IgG4-negative MZL) の 3 群を対象とし、Th2 と Treg に関連する各種サイトカイン mRNA の発現パターンについてリアルタイム PCR 法を用いて解析を行った。

B. 研究方法

眼付属器に発生した病変から採取した IgG4-RD11 例、IgG4-negative MZL11 例、IgG4-associated MZL6 例の生検組織を用いて検討を行った。採取した MZL の病変は全

て原発巣であり、他臓器への浸潤は認めなかった。

パラフィン包埋された材料から miRNeasy FFPE Kit (QIAGEN) を用いて RNA の抽出を行い、cDNA を作成した。リアルタイム PCR は TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems) 用いて行い、以下のプライマーを使用した：FOXP3、TGF β 1、interleukin (IL)-4、IL-5、IL-10、IL-13、 β -actin。

(倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、データについても個人が特定できないようにしている。

C. 研究結果

IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、TGF β 1、FOXP3 と β -actin の mRNA 発現についてリアルタイム PCR 法を用いて検討を行った。IgG4-RD と IgG4-associated MZL では IgG4-negative MZL と比較して IL-4、IL-10、IL-13、FOXP3 の発現が有意に亢進していた

($p < 0.05$)。IL-5 の発現については有意な発現の亢進は認めなかった。

すなわち IgG4-RD と IgG4-associated MZL は同じサイトカインの発現パターンを示していた。

D. 考察

Th1/Th2 のバランスは正常な免疫応答に必須であり、Th1/Th2 のバランスの崩れがさまざまな疾患の原因とされている。Th1 優位の免疫反応はリウマチ、1 型糖尿病、多発性硬化症に関連している一方、Th2 優位の免疫反応は 1 型アレルギーに関連しているとされている。節外性 MZL は慢性炎症を背景として発生すると考えられており、多くは Th1 型の免疫反応が存在することが報告されている。一方、皮膚 MZL の背景には Th2 型の免疫反応が存在し、39%は IgG4 陽性であることが報告されている。

近年、IgG4-RD に Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13) と Treg サイトカイン (IL-10、Treg) が関連していることが報告されている。IL-4 と IL-10 は IgG4 へのクラススイッチを誘導し、IL-5 や IL-13 は好酸球浸潤に、TGF β は線維化に関与していると考えられている。今回の研究では IgG4-RD、IgG4-associated MZL において、IgG4-negative MZL と比較し Th2 サイトカインと Treg サイトカインの発現亢進が認められた。

MZL の発生するメカニズムは現在明らかにされていないが、最近の報告では *Chlamydia psittaci* 感染が関与している可能性が指摘されている。我々は過去に多数の IgG4 陽性細胞を背景に伴う眼付属器 MZL の症例を報告し、MZL が IgG4-RD を背景に発生する可能性を指摘した。IgG4-RD 患者

は悪性腫瘍発生のリスクがあるとされており、IgG4-RD 患者の 10.4%に肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の発生し、一般集団と比較して約 3.5 倍の悪性腫瘍発生リスクがあるとされている。IgG4-RD を背景として腫瘍の発生する機序は不明であるが、近年 IgG4 抗体が IgG1 抗体による抗腫瘍活性を阻害することが示されており、IgG4 抗体そのものが腫瘍の発生に関与している可能性が考えられる。また、今回の研究では IgG4-associated MZL と IgG4-RD では IgG4-negative MZL と比較し、Treg のマスターレギュレーターである FOXP3 の発現が亢進が認められた。Treg は、抗腫瘍免疫の抑制に関与する要因として近年注目されており、IgG4-RD における腫瘍の発生に関与している可能性が考えられる。

ステロイドによる治療は IgG4-RD の治療に有効である。一方、IgG4-associated MZL に対して最も効果的な治療法は明らかになっていないが、現段階では化学療法、放射線療法が必要であると考えられる。そのため、眼周囲領域の IgG4 関連疾患の診断においては、MZL の成分の有無について考慮する必要がある。

E. 結論

IgG4-associated MZL では IgG4-negative MZL と比較して、IgG4-associated MZL は IgG4-negative MZL と異なるサイトカイン mRNA 発現パターンを示しており、IgG4-RD と同様に Th2、Treg サイトカインの発現が亢進していることが示された。この結果から、一部の MZL は IgG4-RD を背景に発生し、この MZL は IgG4-negative MZL と異なる機序で発生する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, Yoshino T. A subset of ocular adnexal mariginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2015; 5: 13539.
2. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep* 2015 Jan 9; 5: 7696.

2. 学会発表

1. 西田賢司、佐藤康晴、吉野 正. リンパ節における IgG4 関連疾患. 第 104 回日本病理学会総会シンポジウム. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
2. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患の病理. 第 104 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
3. 竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、吉野 正. IgG4 関連疾患の病態形成における樹状細胞による抗原提示の関与. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
4. 荻野恭平、佐藤康晴、吉野 正. 多数の IgG4 陽性細胞を伴ったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
5. 表 梨華、佐藤康晴、高田尚良、吉野 正. IgG4 関連疾患と鑑別が困難だった上眼瞼腫瘍の 1 例. 第 104 回日本病理学会総

会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日.
於・名古屋.

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。