

## 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 名誉教授

### 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」、「IgG4 関連呼吸器疾患」の診断基準に加えて、新たに「IgG4 関連眼疾患」について診断基準を策定し、論文発表した。また「IgG4 関連下垂体炎」、「IgG4 関連甲状腺疾患」について暫定的な診断基準と重症度分類を作成した。同時に臓器別重症度分類の策定を行い、これと臓器別診断基準とともに、国の指定難病患者の認定用の診断基準、重症度分類を策定した。また新たに「IgG4 関連動脈・後腹膜病変分科会」を設けて、その臨床調査、病態分析を行い、診断基準策定の準備をおこなった。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。その結果、本疾患に特有の関連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、及び日本単独でのリツキサンによる臨床試験を計画立案中である。特に国際臨床試験のための「治療効果判定の基準 (IgG4-RD responder index)」の策定をアメリカと共同で試みた。以上の研究は、IgG4 関連疾患患者の医療費助成の円滑な運用、及び治療法の向上、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 内科学第三座  
教授

下瀬川 徹：東北大学大学院医学系研科  
消化器病態学 教授

神澤 輝実：東京都立駒込病院 副院長

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 教授

岩崎 栄典：慶応義塾大学消化器内科 講師

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 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、世界中で注目をあ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。このため本研究班では、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。

一方、わが国の難病の法律改定に伴い、H27 年度には全部で 306 疾患が指定難病となったが、IgG4 関連疾患も H27 年 7 月 1 日に指定難病としての施行が開始された。そのため本疾患患者の難病指定の作業が適切に行われるための、診断基準、重症度分類の策定が必要となった。

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、まず、わが国での臓器別診断基準、臓器別重症度分類の策定を可能な限り行うことを目的とした。そしてその結果、IgG4 関連疾患患者の難病指定のための、診断基準、重症度分類を策定し、厚労省に提出して、国の難病患者の支援事業に貢献することを目的とした。また近年 IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変の存在が明らかになってきたことから、その臨床調査ならびに診断基準確立のための作業をおこなうこととした。また本疾患の治療指針は未だ完全には確立されていないために ステロイド投与の臨床試

験を継続した。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。

## 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・改訂を試みた。特に内分泌疾患については未だ診断基準が策定されていないために、その策定及び改訂を可能な限り試みた。一方臓器別重症度分類の策定については、全分野について十分策定されていないため、策定を試みた。

### 2) IgG4 関連心臓・動脈・後腹膜病変の臨床調査、病態の分析及び診断基準の策定

本研究班ではすでに7分科会を設けて、臓器別の診断基準、重症度分類の策定をおこなってきたが、近年これらに加えて「IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変」の存在が明らかとなってきた。このために本年度は新たに「IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変」分科会を設置して、その臨床調査、病態の分析、及び診断基準策定の作業を開始した。

### 3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

上記の臓器別診断基準、臓器別重症度分類をもとに、患者の難病指定のための診断基準、重症度分類の策定をおこなった。

### 4) 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、蛋白解析を一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 例以上の 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。

### 5) 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、前向き臨床試験を昨年度に引き続いて行った。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。

### 6) 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継続中である。実際には治療効果の評価のための国際基準（IgG4 Responder Index）の制定をアメリカと協議しながらおこなっている。本作業については H28 年 4 月にボストンで、わが国とアメリカを中心とした国際会議を行って、最終的な合意を得る予定となっている。

なおこの研究は、IgG4 関連疾患の治療開発班（三森班）と共同でおこなっているが、アメリカとの共同研究と同時に、わが国独自の臨床試験の計画もおこないつつある。

#### 7) IgG4 関連疾患の新しい診断法の確立

IgG4 関連疾患のより精度の高い診断法の確立に向けて、各分科会で検討した。

#### 8) 広報活動、社会活動

さまざまな広報活動、社会活動を行うように研究班内で推奨した。

（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」「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。これらのプロトコールには、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ールも含まれており、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 1 月策定済」、  
の診断基準について、再検討

をおこなった。

「IgG4 関連眼疾患」について H26 年度に策定された診断基準を、今年度論文として発表し、日本眼科学会の承認をえた。また重症度分類については、暫定案を策定した。眼科的には視機能障害をきたした場合を「重症」扱いする点に異論はなかったが、例えば眼瞼腫脹などの整容的な問題が主体となる症例をすべて「軽症」としてよいのか、他臓器病変とのバランスはどのように図るべきであるのかなど、なお調整が必要であった。

一方「IgG4 関連内分泌疾患」については、「IgG4 関連甲状腺疾患」、「IgG4 関連下垂体炎」について、その特徴を明らかとする作業をおこない、橋本病（4%）Riedel 甲状腺炎の中に一定程度本疾患患者が存在すること（IgG4 陽性細胞の存在）が明らかとなった。現在こうした基礎データをもとに、IgG4 関連甲状腺疾患の概念確立、診断基準の策定を継続中である（暫定的な診断基準、重症度分類は策定した）。またこれらの臓器別診断基準について、完成されたものについては各関連学会（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。

## 2) IgG4 関連心臓・動脈・後腹膜病変の臨床調査、病態の分析及び診断基準の策定

IgG4 関連疾患において、(大)動脈病変は、内腔の狭窄・閉塞、壁の破綻(瘤破裂)などが、重篤な転機に直結するという点で注意喚起が必要な病態である。一方、その診断には、包括基準が使用され、病理所見が診断確定に必須であるため、確定診断はしばしば困難である。それをうけて、IgG4 関連の「心臓・動脈・後腹膜病変」の診断・治療のありかたについて、包括的に検討する分

科会をたちあげることとなった。平成 28 年 1 月の研究班会議の「動脈病変・後腹膜線維症」分科会プレミーティングでは、エキスパートから報告された症例を基に、「動脈病変・後腹膜線維症」の臓器(組織)特異的な診断基準の策定にむけた作業が開始された。また、最終的な診断基準策定にむけた process を加速させるため、次年度のみならず、2015 年度の残る期間においても、その作業の継続が確認された。全体集会においては、動脈病変・後腹膜線維症の特徴や問題点が、他の分科会の先生方にも提示され、広く議論ができるプラットフォーム形成への期待が述べられた。

## 3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

1) で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、比較的生検困難な臓器病変(膵、胆、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難な場合には、各臓器病変の診断基準を用いて診断できる」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 6 ヶ月で判定する。

**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

#### 4) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

最終的に IgG4 関連疾患患者 880 例の DNA 検体及び臨床情報を 51 施設から収集した。このうち 862 例に網羅的 SNP 解析、634 例に全エクソン解析、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 領域と、リンパ球細胞表面たんぱく質 (FcRIIb) に強い相関が認められた。このうち HLA 領域については、涙腺唾液腺炎、自己免疫性膵炎に共通していた。一方、FcRIIb は涙腺唾液腺炎のみに特異的な関連性が見出された。一方、オミクス解析については自己免疫性膵炎のみに着目し、現在までに 42 例 (治療介入直前、介入後 30, 180, 360, 720 日) の時系列検体の収集が進んでいる。まずは GC-MS による血漿中の水溶性低分子化合物の望来的測定を介入前の検体

を用いて実施し、対照群に比較して有意に血中濃度が高い/低い代謝物を複数同定した。

また末梢血 RNA の発現アレイを用いた解析で、診断や予後予測のバイオマーカー同定を目指した統合オミクス解析を実施中である。症例数は全部で 63 例、2 年間のフォローが終了: 1 例、継続中: 15 例、途中で打ち切りとなったもの (何らかの原因): 11 例、再燃したために、再燃時採血をして終了になったもの: 6 例、初回のみ採血 (プロトコール通りのステロイド投与無し): 30 例

#### 5) 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、自己免疫性膵炎では初回プレドニゾロン投与量 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。

一方、涙腺唾液腺疾患を中心に多施設共同前方視的治療研究をおこないステロイド治療効果を評価した。初発症例についてプレドニゾロン 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、2 週間毎に 10% ずつ漸減、10mg/日を維持量とし、その後の減量は各主治医判断に委ねた。その結果、4 年間で 61 例の登録を受け終了。臨床病理中央診断の結果、確診 44 例、準確診 13 例、疑診 1 例、否定 3 例であった。確診群では完全寛解率 65.9%、奏効率 90.9%であり、脱落以外の増悪は 1 例のみであった。維持投与量の中央値は 7mg/day で、維持投与量中に 10%の再増悪を認めた。

本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態についてはこれまで明らかと

なっていなかった。2015年、国内211施設に調査票を送付し、IgG4関連硬化性胆管炎の実態調査を行い、495例を集積した。その結果、本邦のIgG4関連硬化性胆管炎は、男性に多く60-70歳の高齢者に好発すること、黄疸とならび腹痛で発症する症例が多いこと、ステロイド治療が有効で5年生存率は97.1%と良好であり、肝不全・肝移植に至る症例はわずか1例のみであったことなどが明らかとなり、今後の本疾患に対する政策立案上重要な結果が得られた。

#### 6) 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

今回スポット的な検討において、ステロイド治療開始6ヵ月以上経過したIgG4-RDの確診例25例を後ろ向きに解析し、再燃の有無、再燃例の臨床的特徴を検討したところ、4例(16.0%)で再燃を認め、再燃例では非再燃例と比較して、有意に年齢が若く、発症から治療開始までの期間が短かった。アメリカでは、こうしたステロイド抵抗例のみならず、初回治療例にも抗CD20抗体(リツキシマブ)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シマブ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、両国でかなりの隔た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(IgG4 Responder Index)」について、両国で調整中である。

一方新しい治療の試みとして、本疾患患者4名に対して免疫抑制薬アザチオプリン投与、1名に対してCTLA4-Ig製剤アバタセプトを投与してその効果を検討した。その結果、ステロイド治療抵抗性の症例に対しては、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig

製剤アバタセプトがともに奏効した。

一方、わが国単独のリツキシマブ投与の臨床試験のプロトコルを三森班と共同で立案した。

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

- 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。  
《除外基準》以下を除外できる患者。  
リツキシマブ投与歴がある患者。  
活動性の感染症を合併する患者。  
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。
- 3) 薬剤:

#### (1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/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)

試験介入開始時、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。

## 4) エンドポイント:

### 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(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
- Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班(三森班)で行った全国12施設約160例の解析に基

づいて計算する

- 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<sup>+</sup>/PBMC、その他、検査会社に外注)を行う。
- 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瘤があった場合は、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)。
- 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。

## 7) IgG4 関連疾患の新しい診断法の確立

診断が困難な、膵内胆管狭窄のないIgG4 関連硬化性胆管炎患者10名に対して、胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との有用な鑑別法検討した。その結果狭窄の存在部位より肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、肝外胆管に局限する肝外胆管限局性狭窄型、肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型、肝内胆管に局限する肝内胆管限局性狭窄型の4型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要で、既報の如く管腔内超音波検査法(IDUS)による非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別の一助となることが分かった。

IgG4 関連疾患の診断には組織生検が重要であるが、膵臓や腎臓などは生検の施行が困難であり、確定診断に苦慮する場合も少なくない。そこで採取が

より容易で侵襲の少ない口唇生検を64例に施行してその診断能を検討した。その結果その感度、特異度、正診率はそれぞれ、55.6, 100, 68.8%であった。以上より口唇生研による診断は困難と考えられたが、一方で特異度は高いことが判明した。

一方、IgG4 関連眼疾患では組織にヘルペスウイルス DNA が高率に検出されることが判明し、疾患との関連が示唆されるとともに、診断の一助になる可能性が示唆された。

#### 8) 広報活動、社会活動

読売新聞「医療ルネッサンス」(No 196 - 6201)において、「IgG4 関連疾患」として6回にわたって特集が組まれた。また北九州市で開催された「膠原病友の会」での講演をはじめ、全国数か所で、IgG4 関連疾患について一般住民に向けた講演(市民公開講座)を行った。

#### 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」[IgG4 関連呼吸器疾患]に加えて、「IgG4 関連眼疾患」について新たに診断基準を策定し、論文発表をおこなった。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。

これらに加えて今回、「IgG4 関連甲状腺疾患」「IgG4 関連下垂体炎」について、臨床例の調査、解析をおこない、暫定的な診断基準、重症度分類を策定した。これらについては今後さらに改訂を加えた上で正式の基準案を策定したい。また今近年 IgG4 関連の心臓・動脈疾患の存在が明らかとなり注目を集めているが、このため今回新たに「心臓・動脈・後腹膜病変」の分科会をもうけて、これら疾患の特徴を明らかにするとともに、その診断基準、重症度分類策定に向けて作業をおこなう予定である。

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(6ヶ月後)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。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、IgG4 関連疾患全体として HLA 領域に強い相関が認められた。さらに涙腺唾液腺炎のみにおいて Fc 受容体 IIb に強い相関が認められた。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。本領域は SLE にも感受性を示すことが報告されているが、その感受性がまったく逆方向となっている点は非常に興味もたれる。

また今回 Fc 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 R-IIb に親和性が最も強いことが明らかとなっている。さらに形質細胞は本 Fc 受容体のみを発現している。したがって今回同定された Fc 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。このため、これら両国間での問題を解決する方法として、わが国独自の臨床試験の計画を三森班と共同でおこなった。

## 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 関連眼疾患の診断基準を策定し発表した。
- (2). IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連下垂体炎の暫定的な診断基準、重症度分類を策定した。また新たに「心臓・大動脈・後腹膜病変」分科会を設けて、その病態の解析、診断基準、重症度分類の策定を開始した。
- (3). 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。
- (4). 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。
- (5). IgG4 関連疾患患者約 900 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。
- (6). 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。なおこれらの治療抵抗例についての予後予測因子をオミックス解析にて同定する作業をおこなっている。

- (7). アメリカと共同、及びわが国単独で、リツキサンによる国際共同臨床試験、臨床治験を計画中である。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### [論文発表]

1. 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, 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, 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.* 67:1688-99,2015
2. 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
3. Watanabe T, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol.* (in press)
4. 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)
5. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas.* 2015;44: 1006-16.
6. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463: 968-74.
7. 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.* 2015;15: 271-80.
8. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 2015;44: 535-9.
9. 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.* 50:805-15, 2015
10. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28. doi: 10.1186/s12876-015-0255-9.
  11. Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.
  12. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42. 2015
  13. 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 膵臓 30:94-100,2015
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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
  18. 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
  19. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujii 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.
  20. 松井 祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 三嶋 理晃, 久保 惠嗣 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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* 50(4): 455-66, 2015.
24. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理. *Modern Physician* 35(11): 1301-5, 2015.
  25. 田中篤、滝川一 「硬化性胆管炎の疫学」胆道、in press
  26. 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
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. 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
  33. 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 marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2015; 5: 13539.
  34. 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.
  35. Kovama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Arivasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology* 157(2):692-704, 2016
  36. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of

- diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Epub ahead of print]
37. Arivasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J*. 62(11):953-63, 2015.
  38. Takeshima K, Inaba H, Arivasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J*. 62(8):725-31, 2015.
  39. Takeshima K, Arivasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J*. 62(8):711-7, 2015.
  40. Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y : Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia*. 58(8):1868-76, 2015.
  41. Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext* [Internet], 2015.
  42. 赤水尚史 : 臓器別病変の診断と治療「4 甲状腺疾患 病態」. 臨床医必読最新 IgG4 関連疾患、編集主幹 岡崎和一・川 茂幸、診断と治療社、東京 64-66, 2015
  43. 赤水尚史 : IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. *日本内科学会雑誌* 104(9):1844-1847, 2015
  44. Kubo S, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S, Fukuyo S, Miyagawa I, Hanami K, Saito K, Tanaka Y. Comparison of efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by a propensity score-matching. *Ann Rheum Dis* (in press)
  45. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* (in press)
  46. Zhao J, Kubo S, Nakayamada S, Shimajiri S, Zhang X, Yamaoka K, Tanaka Y. Association of plasmacytoid dendritic cells with B cell infiltration in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* (in press)
  47. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebocontrolled study. *J Rheumatol* (in press)
  48. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* (2015) 74, 389-395
  49. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 63-73
  50. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
  51. Wang SP, Iwata S, Nakayamada S, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kondo M, Kubo S, Yoshikawa M, Tanaka Y. Amplification of IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human

- B cell activation. *Rheumatology* (2015) 54, 1488-1497
52. Iwata S, Yamaoka K, Niino H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2015) 24: 695-704
  53. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
  54. Goto H, Takahira M, Azumi A, Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease.: Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol*. 59:1-7, 2015.
  55. Takahashi H, Usui Y, Ueda S, Yamakawa N, Sato-Otsubo A, Sato Y, Ogawa S, Goto H: Genome-Wide Analysis of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders Using High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Array. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 56:4156-4165, 2015.
  56. 後藤 浩: IgG4 関連疾患とミクリツツ病. *日本の眼科* 86:598-599, 2015.
  57. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.002>
  58. 松井祥子. IgG4 関連疾患. *日サ会誌*. 2015 ; 35 : 47-49.
  59. 久保恵嗣, 松井祥子, 山本洋. IgG4 関連呼吸器疾患 . *日内会誌*. 2015 ; 104 : 1848-1852
- 期壊死診断および入院時臓器不全に基づいた重症急性膵炎診断予測. 第 101 回日本消化器病学会総会・シンポジウム. 2015 年 4 月 仙台
3. 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.
  4. Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. *DDW 2015*. Washington, DC, USA. 2015/5
  5. K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American Pancreatic Association. San Diego, USA. 2015/11
  6. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *Asian Pasific Digestive Week 2015*. Taipei, Taiwan. 2015/12
  7. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. *PCCA & IAP 2015*. Shanghai, China. 2015/08.
  8. 内田一茂、岡崎和一 IgG4 関連疾患 (特に 1 型自己免疫性膵炎) における B 細胞の役割 第 4 3 回日本臨床免疫学会総会 神戸、2015/10
  9. 内田一茂、福井由理、光山俊行、柳川雅人、住本喜美、楠田武生、三好秀明、小藪雅樹、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与 第 32 回日本胆膵病態生理研究会 東京、

#### [学会発表]

- 2015/06
10. 内田 一茂, 高岡 亮, 岡崎 和一  
自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第 46 回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
  11. 内田一茂、高岡亮、岡崎和一 当院における IgG4 関連硬化性胆管炎の治療 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
  12. 内田一茂、福井由理、岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における M2 マクロファージと TLR について 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
  13. Kawa S, Maruyama M, Arakura N. 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.
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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)
  27. 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
28. 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.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
  34. Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
  35. Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
  36. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  37. Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  38. Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51<sup>st</sup> EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens(Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
  39. Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75<sup>th</sup> Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center(Boston, USA). June 5-9, 2015
  40. Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual

- Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
41. 南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史：IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値．第 25 回臨床内分泌代謝 Update．東京国際フォーラム．平成 27 年 11 月 27～28 日
  42. 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英 肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：非 細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討．第 25 回臨床内分泌代謝 Update．東京国際フォーラム．平成 27 年 11 月 27～28 日
  43. 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史：甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討．第 58 回日本甲状腺学会学術集会．福島県文化センター（福島市）．平成 27 年 11 月 5～7 日．
  44. 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例．第 58 回日本甲状腺学会学術集会．福島県文化センター（福島市）．平成 27 年 11 月 5～7 日．
  45. 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：ニボルマブ（抗 PD-1 抗体）により甲状腺機能異常を呈した一例．第 58 回日本甲状腺学会学術集会．福島県文化センター（福島市）．平成 27 年 11 月 5～7 日．
  46. 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例．第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会．奈良県文化会館．平成 27 年 10 月 17 日．
  47. 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史：糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例．第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会．奈良県文化会館．平成 27 年 10 月 17 日．
  48. 杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典：橋本病の経過中に白血球破砕血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例．第 209 回日本内科学会近畿地方会．大阪国際交流センター．平成 27 年 9 月 12 日．
  49. 竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 関連疾患（IgG4-RD）におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討．第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会．海峡メッセ下関、他．平成 27 年 5 月 21～24 日．
  50. 赤水尚史：シンポジウム IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」．第 112 回日本内科学会講演会．みやこめっせ（京都市）．平成 27 年 4 月 10～12 日．
  51. Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Mitsuhiro Kawano. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. EULAR 2015. Roma. Jun 10-13, 2015.
  52. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and Shigeyuki Kawa. Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases. EULAR 2015, Roma, June 10-13, 2015.
  53. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Shoko Matsui, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and

- Shigeyuki Kawa. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases. The 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, November 7-11, 2015
54. 原 怜史、堀田成人、額 裕海、蔵島 乾、伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、川野充弘. IgG4 関連疾患における抗核抗体の意義. 第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会. 名古屋国際会議場. 平成 27 年 4 月 23 日.
  55. 久保 智史、中山田 真吾、中野和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析. 第 43 回日本臨床免疫学会, 神戸, 2015.10.22-24
  56. 佐藤友梨恵、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉. 遷延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
  57. 吉成紘子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉. ステロイド減量中止後 IgG4 関連疾患 (IgG4RD) 再燃にアザチオプリン (AZ) 単剤が奏功した一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
  58. 山本元久、矢島秀教、清水悠以、鈴木知佐子、苗代康可、高橋裕樹. IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析. 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 神戸国際会議場 2015.10.23
  59. Ueda S, Goto H, Kimura K, Umazume K, Shibata M: A clinicopathological study of IgG4-related ophthalmic disease. The International Society of Ocular Oncology (ISOO) Paris, France. (2015 年 6 月 19 日)
  60. Goto H, Ueda S: IgG4-related ophthalmic disease mimicking intraocular tumor: report of one case. The International Society of Ocular Oncology (ISOO), Paris, France. (2015 年 6 月 17 日)
  61. 上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子: 結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無. 第 8 回 IgG4 研究会. 福岡(2015 年 3 月 21 日)
  62. 上田俊一郎, 白井嘉彦, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子, 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の病理組織学的検査. 第 784 回東京眼科集談会. 東京(2015 年 2 月 5 日)
  63. 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.
  64. 久保恵嗣, 松井祥子. シンポジウム「IgG4 関連疾患における最近の進歩 ~ IgG4 関連呼吸器疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会; 2015 Apr 10-12; 京都.
  65. 正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋入, 平田信太郎, 宮下賜一郎, 折口智樹, 藤川敬太, IgG4 関連疾患研究グループ. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2014 Sep 18-19; 東京.

## [社会活動]

1. 神澤輝実: 「葛飾膵炎フォーラム "慢性膵炎の診断・治療"」 葛飾区医師会館, 2015/8/6
2. 神澤輝実: 「第 19 回新都心胆膵カンファレンス "膵・胆道疾患診療の最近の話題"」東京医科大学病院, 2015/9/15
3. 神澤輝実: 「第 53 回岡山胃腸研究会 "IgG4 関連疾患 -up to date-"」岡山コンベンションセンター, 2015/11/5
4. 神澤輝実: 「第 323 回山梨肝胆膵勉強会講演会 "IgG4 関連疾患 up-to-date"」アーバンヴィラ古名屋ホテル, 2016/2/5
5. 神澤輝実: 「第 25 回城東肝臓カンファレンス "慢性膵炎診療の最近の動向"」東武ホテルバント東京, 2016/3/19
6. 神澤輝実: 「自己免疫性膵炎治療・国際調査 ステロイド維持療法 の再燃予防効果を示唆」Medical Tribune, 2015/7/9
7. 神澤輝実: 「膵臓癌と誤診されや

- すい自己免疫性膵炎とは」  
DOCTOR'S MAGAZINE, 2015/11/20
8. 神澤輝実:「医療ルネサンス "IgG4 関連疾患"」読売新聞, 2015/12/3
  9. 神澤輝実:「医学講座 "IgG4 関連疾患の診断と治療"」ラジオNIKKEI, 2016/1/14
  10. 川野充弘:「IgG4 関連疾患 腎機能障害 静かに進行」読売新聞, 2015.11.30
  11. 松井祥子:「IgG4 関連疾患」読売新聞, 2015/12/1
  12. 松井祥子:「第 53 回 O.I.D. Conference IgG4 関連呼吸器疾患の呼吸器病変について」グランフロント大阪, 2015/10/3
  13. 松井祥子:「第 2 回検査と診療 関西フォーラム IgG4 関連呼吸器疾患」新大阪ワシントンホテルプラザ, 2015/7/1
  14. 松井祥子:「富山県難病相談・支援センター 講演会および交流会」サンシップとやま, 2015/9/12

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

