

平成 28 年度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

胆膵（消化器）分科会における研究活動報告

研究分担者・胆膵分科会会長 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究分担者

下瀬川 徹（東北大学大学院消化器病態学 教授）、神澤 輝実（東京都立駒込病院内科 副院長）、川 茂幸（信州大学大学総合健康安全センター 教授）、井戸 章雄（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 教授）、滝川 一（帝京大学医学部内科 教授）、能登原 憲司（倉敷中央病院病理検査科 部長）、岩崎 栄典（慶應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）

研究要旨：消化器領域における IgG4 関連疾患について当該領域を専門とする研究分担者・研究協力者で胆膵分科会を組織して、当該領域疾患における消化管病変の概念や重症度とともに診断・治療について討議して意見を集約した。

研究協力者

乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授）、全 陽（神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学 特命教授）、田中 篤（帝京大学内科 教授）、中沼 安二（静岡県立静岡がんセンター病理診断科 参与）、窪田 賢輔（横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学 教授）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 教授）、太田 正穂（信州大学医学部法医学教室 准教授）、正宗 淳（東北大学消化器内科 准教授）、伊藤鉄英（九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 准教授）、中沢 貴宏（名古屋第二赤十字病院 消化器内科 部長）、西野 隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科 准教授）、浜野 英明（信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務 准教授）、清水 京子（東京女子医科大学消化器内科学 准教授）、藤永 康成（信州大学医学部附属病院 放射線部 准教授）、内田 一茂（関西医科大学内科学第三講座 講師）、洪 繁（慶應義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座 専任講師）、平野 賢二（高輪病院消化器内科 部長）、水野 伸匡（愛知県がんセンター中央病院消化器内科 部長）、塩見 英之（神戸大学大学院医学研究科消化

器内科 助教）、菅野 敦（東北大学消化器内科 院内講師）、濱田 晋（東北大学消化器内科 助教）、塩川 雅広（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、栗山 勝利（京都大学医学研究科消化器内科学講座）

A．研究目的

消化器領域における IgG4 関連疾患について当該領域を専門とする研究分担者・研究協力者で胆膵分科会を組織して、当該領域疾患の重症度とともに診断・治療について意見を集約する。

B．研究方法

胆膵分科会を構成して重症度とともに診断・治療について分（科会会議を開催して討論する。

（倫理面への配慮）

各研究は参加施設の倫理委員会にて審査されており、データには患者個人情報に含まれていない。

C．研究結果

平成 28 年 4 月 23 日（土）京王プラザホテルにおいて委員会を開催した。議事次第は

添付文書に記す。

今年度は診断WG, 治療WG, 予後WGについてそれぞれ活動を行った。

<診断WG>

1. 国内初の汎用自動分析装置用 IgG4 測定試薬の多施設共同研究

信州大学 浜野英明

この度ニッポーバイオメディカル株式会社（以下、N社）は、汎用自動分析機用試薬の開発を行い、信州大学医学部附属病院 臨床検査部（以下、信大病院検査部）と共同研究を行った。現在、IgG4を測定するための試薬としてThe Bindingsite Inc.社（以下、BS社）とSiemens Healthcare GmbH社（以下、S社）から専用自動分析機用試薬が発売されているが、3社のIgG4測定試薬間の測定値の乖離を、介入を伴わない前向き研究（前向き観察研究）研究により検討する。

各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施

信州大学医学部附属病院 臨床検査部にて3社の測定試薬によるIgG4の測定

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理

臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送

各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

2. IgG4 関連消化管病変の実態調査

倉敷中央病院 能登原憲司

IgG4 関連消化管病変 (IgG4-GE) の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GE とと思われる 2001 年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説

明があり発表の詳細は別途された。

<治療WG>

3. 自己免疫性膵炎における維持療法の長期成績

横浜市立大学 窪田賢輔

4. 多施設共同観察研究「自己免疫性膵炎の前向き追跡調査」

東北大学 正宗 淳

<予後WG>

5. 自己免疫性膵炎における膵石形成および萎縮のリスク因子に関する検討」

信州大学消化器内科 伊藤哲也

信州大学総合健康安全センター 川 茂幸

7. その他

E. 結論

以上、分科会メンバー施設での研究が発表されるとともに、治療における現状がはっきりになった。

F. 研究発表

1. Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Shimatani M, Takaoka M, **Okazaki K.** Clinical and pathophysiological issues associated with type 1 autoimmune pancreatitis. Clin J Gastroenterol. 2016 Feb;9(1):7-12. doi: 10.1007/s12328-016-0628-9.
2. Kamisawa T, **Okazaki K.** Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. Pancreatology.

- 2016 Sep-Oct;16(5):798-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.003.
3. Uchida K, Tanaka T, Gershwin ME, **Okazaki K**. The Geoepidemiology and Clinical Aspects of IgG4-Related Disease. *Semin Liver Dis.* 2016 Aug;36(3):187-99. doi: 10.1055/s-0036-1584323.
 4. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, **Okazaki K**, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan.. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 2016 Aug 19. pii: gutjnl-2016-312049. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049. [Epub ahead of print]
 5. Ikeura T, Horitani S, Masuda M, Kasai T, Yanagawa M, Miyoshi H, Uchida K, Takaoka M, Miyasaka C, Uemura Y, **Okazaki K**. IgG4-related Disease Involving Multiple Organs with Elevated Serum Interleukin-6 Levels. *Intern Med.* 2016;55(18):2623-8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6919.
 6. Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, **Okazaki K**. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2016 Sep 14;22(34):7760-6. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7760.
 7. Uchida K, **Okazaki K**. Roles of Regulatory T and B Cells in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016 Nov 6. [Epub ahead of print]
 8. **Okazaki K**, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2016 Dec 12. pii: S1424-3903(16)31250-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003
 9. Tanaka A, Tazuma S, **Okazaki K**, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.
 10. Umehara H, **Okazaki K**, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol.* 2017 Feb 6:1-30. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
 11. Kamisawa T, **Okazaki K**. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017 Feb 15. doi: 10.1007/82_2016_36
 12. Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Sato S, Yamada H, **Okazaki K** Morphological and

immunohistochemical comparison of
intrapancreatic nerves between chronic
pancreatitis and type 1 autoimmune
pancreatitis. *Pancreatology*. 2017 Feb 20.
pii: S1424-3903(17)30034-0. doi:
10.1016/j.pan.2017.02.009

13. Umehara H, **Okazaki K**, Kawano M,
Mimori T, Chiba T. How to diagnose
IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*.
2017 Mar 10. pii:
annrheumdis-2017-211330. doi:
10.1136/annrheumdis-2017-211330.

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成28年度 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

胆膵（消化器）分科会・平成28年度第1回自己免疫性膵炎委員会 合同プログラム

平成28年4月23日（土）京王プラザホテル本館43階コメット

1. 委員長挨拶

関西医科大学 岡崎和一

<診断 WG>

2. 国内初の汎用自動分析装置用 IgG4 測定試薬の多施設共同研究（案）

信州大学 浜野英明

3. IgG4 関連消化管病変

倉敷中央病院 能登原憲司

<治療 WG>

4. 自己免疫性膵炎における維持療法の長期成績

横浜市立大学 窪田賢輔

5. 多施設共同観察研究「自己免疫性膵炎の前向き追跡調査」（案）

東北大学 正宗 淳

<予後 WG>

6. 自己免疫性膵炎における膵石形成および萎縮のリスク因子に関する検討」

信州大学消化器内科 伊藤哲也

信州大学総合健康安全センター 川 茂幸

7. その他

平成 28 年度日本膵臓学会第 1 回自己免疫性膵炎委員会

平成 28 年度厚生労働省難治性疾患「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」胆膵（消化器）分科会

合同議事録

平成 28 年 4 月 23 日（土）京王プラザホテル本館 43 階コメット

出席者：岡崎 和一、糸井 隆夫、伊藤 鉄英、乾 和郎、入澤 篤志、植木 敏晴、大原 弘隆、神澤 輝実、川 茂幸、菅野 敦、窪田 賢輔、洪 繁、阪上 順一、塩見 英之、清水 京子、杉山 政則、中沢 貴宏、西野 隆義、西野 博一、能登原 憲司、濱野 英明、平野 賢二、廣岡 芳樹、正宗 淳、増田 充弘、水野 伸匡、山口 幸二、吉田 仁、内田一茂

同席者：上原 剛、菅野光俊

1. 委員長挨拶（関西医科大学 岡崎和一）

前の週に行われた Boston での IgG4-RD Kick off meeting についての簡単な報告とともに挨拶がなされた。

<診断 WG>

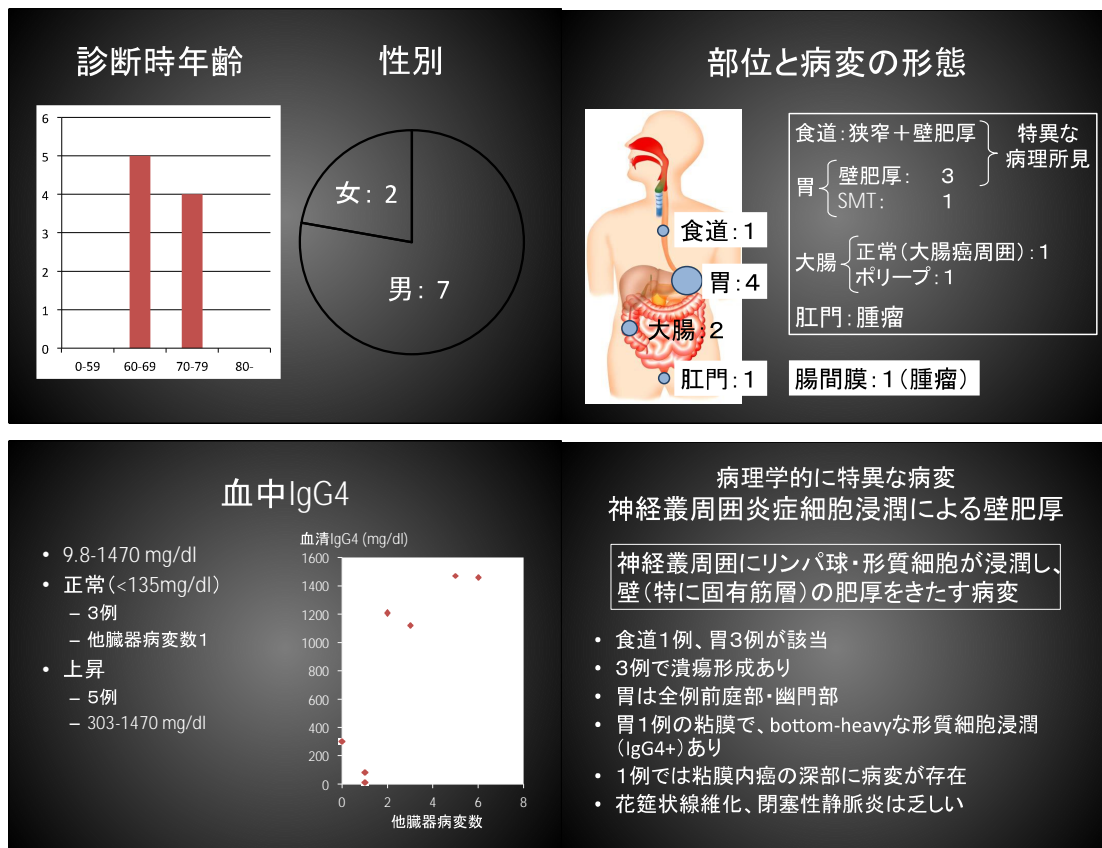
2. 国内初の汎用自動分析装置用 IgG4 測定試薬の多施設での評価 進捗状況について、信州大学 浜野英明先生より報告がなされた。

<p>自己免疫性膵炎委員会 2016.4.23</p> <p>国内初の 汎用自動分析機用IgG4試薬</p> <p>---多施設共同研究---</p> <p>進捗状況のご報告</p> <p>信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科 浜野英明</p> <p>臨床検査部 上原 剛（代表研究責任者） 菅野光俊（研究事務局代表）</p> <p>1</p>	<p>開発した汎用自動分析機用IgG4試薬の特徴</p> <ol style="list-style-type: none"> 国内市場の上位を占める*4社の汎用自動分析機で使用可能 <small>*日立 日本電子 東芝 ベックマン・コールター</small> 広いダイナミックレンジを有する（6～1000 mg/dL） 特異性の高いモノクローナル抗体を使用しており、ロット間差が小さい 質量分析計を用い、科学的根拠に基づいた値付け <i>相対的定量から絶対的定量へさらにgrade up!</i> プロゾーン回避能が高い <p>2</p>																																	
<p>各社IgG4試薬 性能比較</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>メーカー</th> <th>Binding Site (MBL)</th> <th>SIEMENS</th> <th>ニッポー</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗体種</td> <td>ヒツジ ポリクローナル抗体</td> <td>ヒツジ ポリクローナル抗体</td> <td>マウス モノクローナル抗体</td> </tr> <tr> <td>測定法</td> <td>免疫比濁法 (NIA)</td> <td>ラテックス ネフェロメトリー法</td> <td>リバース ラテックス法</td> </tr> <tr> <td>測定機種</td> <td>専用自動分析機</td> <td>専用自動分析機</td> <td>汎口動分析機</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">再現性</td> <td>低域</td> <td>中央値 49.7 mg/dL 変動係数 4.5%</td> <td>中央値 19.7 mg/dL 変動係数 2.3%</td> <td>中央値 37.9 mg/dL 変動係数 2.1%</td> </tr> <tr> <td>中域</td> <td>-</td> <td>中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%</td> <td>中央値 136.8 mg/dL 変動係数 0.9%</td> </tr> <tr> <td>高域</td> <td>中央値 523.1 mg/dL 変動係数 1.9%</td> <td>中央値 162 mg/dL 変動係数 4.7%</td> <td>中央値 392.1 mg/dL 変動係数 1.0%</td> </tr> <tr> <td>測定範囲</td> <td>3～384 mg/dL</td> <td>5.2～330 mg/dL</td> <td>6～1000 mg/dL</td> </tr> </tbody> </table> <p>変動係数 = (標準偏差 / 平均値) x 100 (%)</p> <p>3</p>	メーカー	Binding Site (MBL)	SIEMENS	ニッポー	抗体種	ヒツジ ポリクローナル抗体	ヒツジ ポリクローナル抗体	マウス モノクローナル抗体	測定法	免疫比濁法 (NIA)	ラテックス ネフェロメトリー法	リバース ラテックス法	測定機種	専用自動分析機	専用自動分析機	汎口動分析機	再現性	低域	中央値 49.7 mg/dL 変動係数 4.5%	中央値 19.7 mg/dL 変動係数 2.3%	中央値 37.9 mg/dL 変動係数 2.1%	中域	-	中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%	中央値 136.8 mg/dL 変動係数 0.9%	高域	中央値 523.1 mg/dL 変動係数 1.9%	中央値 162 mg/dL 変動係数 4.7%	中央値 392.1 mg/dL 変動係数 1.0%	測定範囲	3～384 mg/dL	5.2～330 mg/dL	6～1000 mg/dL	<p style="text-align: center;">- IgG4測定試薬の現状 -</p> <p>現状販売されている測定試薬は2試薬存在</p> <p style="text-align: center;">Binding site社 (BS社) 測定試薬 SIEMENS社 (S社) 測定試薬</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>本試薬の開発過程で判明した既存試薬の問題点</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #f0f0f0;"> <ul style="list-style-type: none"> 既存2社測定値の相関は S社測定値がBS社測定値の約2倍の値となる BS社試薬のロット間差は±25%程度存在する </div> <p>4</p>
メーカー	Binding Site (MBL)	SIEMENS	ニッポー																															
抗体種	ヒツジ ポリクローナル抗体	ヒツジ ポリクローナル抗体	マウス モノクローナル抗体																															
測定法	免疫比濁法 (NIA)	ラテックス ネフェロメトリー法	リバース ラテックス法																															
測定機種	専用自動分析機	専用自動分析機	汎口動分析機																															
再現性	低域	中央値 49.7 mg/dL 変動係数 4.5%	中央値 19.7 mg/dL 変動係数 2.3%	中央値 37.9 mg/dL 変動係数 2.1%																														
	中域	-	中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%	中央値 136.8 mg/dL 変動係数 0.9%																														
	高域	中央値 523.1 mg/dL 変動係数 1.9%	中央値 162 mg/dL 変動係数 4.7%	中央値 392.1 mg/dL 変動係数 1.0%																														
測定範囲	3～384 mg/dL	5.2～330 mg/dL	6～1000 mg/dL																															

BS社の測定誤差が25%あるというのは、1施設における測定では問題があるのではないかという意見が出た。

今後膵臓学会の膵疾患臨床研究にも申請され、膵臓学会と厚生労働省の研究班とも連携して研究を進めて行くことが確認された。

3. IgG4関連消化管病変の全国調査について、倉敷中央病院 能登原憲司先生より報告。



現在までに登録された消化器病変は食道1例、胃4例、大腸2例、肛門1例、腸間膜1例の9例であった。このうち食道と胃の3例は、壁肥厚は、神経叢周囲に形質細胞、リンパ球が浸潤し固有筋層が飛行するという病理学的な特徴があることが報告された。

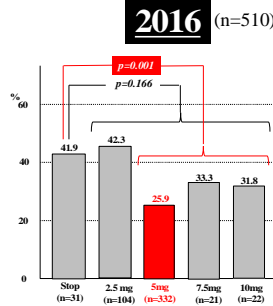
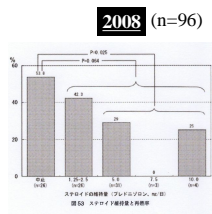
<治療 WG>

4. 自己免疫性膵炎における維持療法の長期成績

横浜市立大学 窪田賢輔先生より報告

22施設 540症例を対象として後ろ向きに維持療法と再燃についての長期成績の解析結果が報告された。

Relapse in AIP with steroid treatment (n=510)



Relapse in AIP with maintenance steroid treatment (n=510)

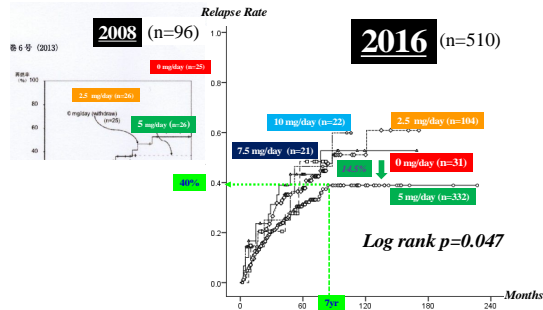


Table 4 Relapse in AIP with steroid treatment (n=510)

Factors	Relapse+ (n=158)	Relapse- (n=352)	p-value
Age (> 65year-old)	86/72 (54.4%)	201/151 (57.1%)	0.642
Sex (Male/Female)	126/32 (79.7%)	267/85 (75.9%)	0.394
Jaundice (+/-)	94/64 (59.5%)	171/181 (48.6%)	0.029
New onset DM (+/-)	45/113 (28.5%)	94/258 (26.7%)	0.757
Serum IgG4 (> 270 mg/dl)	103/55 (65.2%)	233/119 (66.2%)	0.905
Diffuse pancreas swelling (+/-)	115/43 (72.8%)	213/139 (60.5%)	0.010
Proximal type sclerosing cholangitis (+/-)	33/125 (20.9%)	55/297 (15.6%)	0.185
Dacryoadenitis and sialadenitis (+/-)	31/127 (19.6%)	73/279 (20.7%)	0.864
Retroperitoneal fibrosis (+/-)	22/136 (13.9%)	37/315 (10.5%)	0.335
Maintenance steroid treatment \geq 5mg/day	102/55 (65%)	275/77 (78.1%)	0.002

Table 5 Predictive factors for relapse of AIP with steroid treatment

Variables	Univariate analysis Hazard ratio (95% CI) p value	Stepwise multivariate analysis Hazard ratio (95% CI) p value
Age (> 65year-old)	0.887 (0.615 - 1.309) 0.574	
Sex (Male)	1.254 (0.793 - 1.982) 0.333	
Jaundice	1.555 (1.063 - 2.274) 0.023	
New onset DM	1.093 (0.719 - 1.661) 0.677	
Diffuse pancreas swelling	1.451 (1.090 - 1.931) 0.007	1.745 (1.158 - 2.631) 0.008
Proximal type sclerosing cholangitis	1.426 (0.883 - 2.303) 0.146	
Dacryoadenitis and sialadenitis	0.933 (0.583 - 1.492) 0.772	
Retroperitoneal fibrosis	1.377 (0.783 - 2.422) 0.265	
Serum IgG4 (> 270mg/dl)	0.956 (0.644 - 1.426) 0.825	
Maintenance steroid treatment \geq 5mg/day	0.659 (1.278 - 2.924) 0.002	0.483 (0.320 - 0.784) 0.001

解析の結果としては、5mg 以上のプレドニゾロンによるステロイド維持療法が行われた症例では、再燃は有意に減少することがわかった。また再燃因子については、びまん性膵腫大が統計学的に有意なものとして上がった。

5. 自己免疫性膵炎に対するステロイド維持療法の多施設RCT-結果報告-につき、東北大学 正宗 淳先生よりなされた。

投稿前であったため詳細なデータの記録はしないよう希望があったため概略のみ。

2009 年より 2012 年までに 131 症例の登録があったが、82 例が規定などにより除外され、最終的に維持療法群 30 例と 19 例が非維持療法群に割り付けられた。

維持療法群は 7 例(23.3%)が、非維持療法群は 11 例(57.9%)が再燃した。3 年後の推計非再燃率は維持療法群で 76.2%、非維持療法群で 39.1%となり維持療法の有用性が証明された。ITP は再燃ではないのかとの質問が出たが、ITP と IgG4 関連疾患の関係はまだ明らかになっていないので再燃には入れなかったと説明があった。

後ろ向き解析で 5 mg 以上がいいとのこと報告されたが前向きではどうだったのかとの質問がなされたが、2.5mg では差は出なかったとのことだった。

<予後 WG>

6. 自己免疫性膵炎における膵石形成および萎縮のリスク因子に関する検討

信州大学消化器内科 伊藤哲也先生より報告があった。

1991 年 9 月から 2015 年 1 月までの間に全国 21 施設にて診断され、ステロイド治療もしくは経過観察された自己免疫性膵炎 624 例を対象として、経過中に石灰化が出現した症例を

膵石形成群、それ以外の症例を非形成群と定義し、両群間で各種血清マーカー、他臓器を含む画像所見、治療法、再燃の有無などについて石灰化に関連する因子を後ろ向きに検討した。

膵石形成を認めた症例は 31 例（5%）であった。

1) 膵石形成症例は有意に観察期間が長く、膵萎縮や膵機能低下を伴う症例が多く認められた。

2) 膵頭部に病変の主座をもつ症例が膵石を形成する傾向が強く、膵頭部病変による膵液流出障害が膵石形成の一因であることが示唆された。

3) 肝門もしくは肝内胆管狭窄を有する AIP 症例で膵石形成症例が有意に多く認められており、新たな知見として今後更なる検討を行っていく。

以前信州大学より報告された、膵頭部病変による体部の主膵管拡張がある病変に膵石ができやすいという話は、今回の調査ではどうだったのかという質問が出たが、アンケートの調査項目には入っていないためわからないとのことだった。

HbA1c に差がなかったのはどうしてかとの質問が出たが、HbA1c の測定時期が不明であることただし発症前の糖尿病については差はないことは確認できたとのことだった。