

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、以前から継続して行ってきた臓器別診断基準の策定を行った。その結果、従来の「胆道疾患 (IgG4 硬化性胆管炎)」、「膵疾患 (自己免疫性膵炎)」、「ミクリクツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎)」、「IgG4 関連腎疾患」の診断基準に加えて、新たに「IgG4 関連眼疾患」、「IgG4 関連呼吸器疾患」について診断基準を策定し、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。また新たに「IgG4 関連心・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。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をもとに、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。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、IgG4 関連疾患の特異的な診断マーカーの開発のため、疾患特異的自己抗体の検索を行い、50%の患者血中に ECM に対する自己抗体の存在を明らかにした。一方、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、厚労省による IgG4 関連疾患患者の医療費助成の円滑な運用、及び診断法、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 : 東北大学病院・医学研究科長
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

半田 知宏 : 京都大学大学院医学研究科
呼吸器内科学講座・助教 (28
年度のみ)
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
主任部長

- 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（27,28年度のみ）
 児玉 裕三：京都大学医学研究科消化器内科学講座・講師
 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
 佐藤 康晴：岡山大学大学院保健学研究科・教授（28年度のみ）
 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
 石坂 信和：大阪医科大学内科学・教授（28年度のみ）
 正木 康史：金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学・教授（28年度のみ）
 妹尾 浩：京都大学大学院医学研究科消化器内科学・教授（28年度のみ）
 佐藤 俊哉：京都大学医学研究科医療統計学分野・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（26,27年度のみ）
 吉野 正：岡山大学医歯薬学総合研究科病理学 教授（26,27年度のみ）
 金井 隆典：慶応義塾大学・医学部内科・教授（26年度のみ）

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。そしてこうした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・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継続しておこなうこととした。さらに診断のための特異的マーカー開発のための研究を計画した。また、ステロイド抵抗例の治療法開発のためにアメリカと共同で、リツキサンによる共同臨床試験を計画した。そして症例のリクルートのための、より感度の高い診断基準 (IgG4 Responder Index) の策定をおこなうこととした。

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、心・動脈、病理学) による 8 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、IgG4 関連肺疾患、IgG4 関

連眼疾患、IgG4 関連心・動脈疾患) 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、心・動脈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・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

本研究班では以前から 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・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 H27 年度から新たに「IgG4 関連心・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、厚労省の指定難病制度における、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、蛋白解析をおこなった。倫理委員会承認を受けた全国の施設より、約 900 例の DNA サンプルが収集された。また正常コントロールとして、京都大学の長浜コホートから、年齢と性をマッチさせた約 2,000 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 関連疾患の新しい診断法の確立

IgG4 関連疾患の診断は、臨床所見に加えて血中 IgG4 の高値が重要であるが、最終的には生検による病理診断によってなされている。しかしながら膵臓や心・血管系では病理検体を得ることが困難な例が少なくない。このため、より特異性の高い血清マーカーの発見、開発が期待される。今回、本疾患が自己免疫性疾患の特徴を強くもつことから自己抗体の検索をおこなった。

6) IgG4 関連疾患標準治療法の確立

IgG4 関連疾患の診断は、臨床所見に加えて血中 IgG4 の高値が重要であるが、最終的には生検による病理診断によってなされている。しかしながら膵臓や心・血管系では病理検体を得ることが困難な例が少なくない。このため、より特異性の高い血清マーカーの発見、開発が期待される。今回、本疾患が自己免疫性疾患の特徴を強くもつことから自己抗体の検索をおこなった。

7) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

IgG4 関連疾患はステロイドが比較的奏功するが、ステロイド抵抗例が少なからず存在する。また治療を中断すれば30-50%の確立で再発がみられており、ステロイドの長期投与を余儀なくされる。このためステロイドに代わる効果的な治療法の開発が必要である。そこで、アメリカのリウマチ学会（代表 Prof. John Stone; ハーバード大学リウマチ

科)と共同で、アメリカで使用され始めている、抗 CD20 抗体 (リツキサン) による臨床試験の立案をおこなった。その過程で、国際的な患者のリクルートのためには、IgG4 関連疾患としての特異度を高める必要があるため、より特異性の高い国際基準 (IgG4 Responder Index) の制定をアメリカと協議しながらおこなった。本作業については H29 年 2 月にハワイで、わが国とアメリカの研究者が中心となっておこなった、第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムにて、最終案を決定した。

7) 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 11 月策定済」の診断基準について、再検討をおこなった。また「IgG4 関連眼疾患」について H26 年度に策定された診断基準を、H27 年度に論文として発表し、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。また「IgG4 関連呼吸器疾患」についても H26 年 11 月に診断基準の策定を完成させた。

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。その後、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。なお重症度分類については、策定とともに、各臓器別疾患間の整合性について検討をおこなった。

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、その診断確定には、病理所見が必須であるため、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・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 H27 年度後半にたちあげた。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、主として症例報告を基に、「心・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。そしてその後、最終的な診断基準策定にむけた作業を行った。その間、常に日本循環器病学会と連携を取りながら作業を行っている。

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：PaO₂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トインゲ

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850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（HLA-DRB1, HLA-A）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-DRB1は、関節リウマチと共通の危険因子であり、逆にSLEとは逆向きの（protective）多型であることが判明した。またFcRIIbについては、その発現を増加させる多型であることから、IgG4-FcRIIb経路の活性化、それによる免疫反応（特にB細胞反応）の抑制、が本疾患の特徴であることが示唆された。

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 関連疾患の新しい診断法の確立

IgG4 関連疾患の診断は、臨床所見に加えて血中 IgG4 の高値が重要であるが、最終的には生検による病理診断によってなされている。しかしながら膵臓や心・血管系では病理検体を得ることが困難な例が少なくない。このため、より特異性の高い血清マーカーの発見、開発が期待される。今回、本疾患が自己免疫性疾患の特徴を強くもつことから自己抗体の検索をおこなった。その結果、まず患者 IgG のマウスへの投与で、IgG4 関連疾患類似の病変を引き起こすことが明らかとなった。そこで、患者血清中に病原性をもった自己抗体の存在を疑い、免疫沈降法、ELISA などによって、ECM(extracellular matrix)に対する自己抗体の存在を明らかにした。本抗体の陽性率は自己免疫性膵炎患者の50%をしめており、逆に対照群では、120 例中 1 例のみであり、極めて特異性の高いものであった。

6) 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 ヶ月以上経過した 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(リツキサン)投与をおこなっている。このためアメリカと共同でリツキサンによる臨床試験を計画中である。ただし、対象症例、初回投与量、維持投与量、期間など、両国でかなりの隔たりがあるため様々な調整をおこなった。またこうした臨床試験を遂行するにあたっては、IgG4 関連疾患の確診例をリクルートする必要がある。このため、より特異性の高い診断基準、及びその効果判定基準を兼ね備え

た「インデックス (IgG4 Responder Index)」の策定を試み、H29年2月にハワイで、わが国の班員とアメリカリウマチ学会の専門家が中心となって開催した、第3回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムにて最終案を決定した。さらにその際、IgG4 関連疾患の診断例の中には、多くの誤診例 (IgG4 mimicker) が含まれていることが判明したため、同国際会議において、IgG4 関連疾患、及び IgG4 mimicker 症例をアメリカと日本からもちより、それぞれの症例について相互に意見を交換した。その結果特にアメリカにおいて IgG4 関連疾患の中に mimicker (特に multicentric Castelman disease) が含まれていることが判明した。

一方、リツキサンによる国際臨床試験については、多くの関門が想定されたため、三森班と共同で、わが国独自のリツキサンによる臨床試験を計画した(下記)

臨床試験 1 : オープンラベルシングルアーム試験 (0~24 週)

- 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/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。

4) エンドポイント :

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
- 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、サクソンテストを行う(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。

D. 考察

今回すでに診断基準が策定されている臓器別疾患に加えて、「IgG4 関連呼吸器疾患」「IgG4 関連内分泌疾患(甲状腺

疾患、下垂体炎)」「IgG4 関連心・動脈疾患」について新たに診断基準をこころみ、一部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、隣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。また近年IgG4 関連の心・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・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た作業をおこなっている。

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、厚労省に提出した。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。実際には: 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 850 例について、全ゲノムシーケンシング、並びに候補遺伝子についてダイレクトシーケンシングを行った。その結果、HLA 領域（DRB1, A 領域）及び 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。一方、Fc R-IIb が関連疾患と関連して、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。本領域は RA, 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 RA と同じである一方、SLE とはまったく逆方向となっている点は非常に興味をもたれる。すなわち本疾患の多型は Fc RIIb の発現が上昇に向くと考えられるので、IgG4-Fc RIIb シグナルが増強し、特に B 細胞への抑制が増強されている可能性がある。

上述のように IgG4 関連疾患の診断は、臨床所見に加えて血中 IgG4 の高値が重要であるが、最終的には生検による病理診断によってなされている。しかしながら膵臓や心・血管系では病理検体を得ることが困難な例が少なくない。このため今回、本疾患が自己免疫性疾患の特徴を強くもつことから自己抗体の検索をおこなった。その結果、免疫沈降法、ELISA などによって、ECM(extracellular matrix)に対する自己抗体の存在を明らかにした。本抗体の陽性率は自己免疫性膵炎患者の 50%をしめており、逆に对照群では、120 例中 1 例のみであり、極めて特異性の高いものであった。本自己抗体は、今後まちがいに診断基準の最も重要な要素となるものと期待される。

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して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、今回アメリカとのリツキサン治療の共同臨床試験を三森班と共同で計画した。なお、本国際臨床試験においては、IgG4 関連疾患の確診例のみをリクルートする必要がある。このため今回、本疾患の診断の特に特異度を高めるための、新しい診断基準（IgG4

Responder Index)の策定をアメリカと共同でおこなった。またその際、IgG4関連疾患には多くの類似例(IgG4 mimicker)が含まれている可能性があるため、日本とアメリカの研究者がそれぞれIgG4関連疾患症例、IgG4 mimickerを30例ずつ持ちよって、H29年2月に、第3回国際IgG4関連疾患シンポジウムを両国が中心となって開催した際、それぞれの症例を相互に検討した。その結果、特にアメリカ側の症例にはIgG4 mimicker(特にmulticentric Castleman disease)が含まれていることが判明した。今後はこうした国際連携をさらに高めて、診断の特異度を強化して、臨床試験に臨む予定である。

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った。
- (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)3)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850症例による遺伝子解析をおこなった。その結果、IgG4関連疾患に特有の遺伝子が同定された。
- (6). IgG4関連疾患の特異的診断マーカーとして、ECMに対する自己抗体を同定した。本自己抗体は本疾患の特異的な診断マーカーとなりうると期待される。

- (7). 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。
- (8). 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。その際、国際臨床試験のためには、IgG4関連疾患の確診例のリクルートが必要であるため、より特異度の高い診断・効果判定基準である、IgG4 Responder Indexの策定をアメリカと共同でおこなった。また誤診例を減らすために、アメリカと日本の研究者が誤診例をもちよって、互いに意見を交換した(第3回国際IgG4関連疾患シンポジウム、日米共同開催、H29年2月)

F. 研究発表

[論文発表]

1. Koyasu et al. Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models. *Radiology* 2016 Mar;278(3):734-41.
2. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T: Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. *Gastrointest Endoscopy* 2016 (in press)
3. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K,

- 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, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* 65:1322-1332:2016.
4. 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 cholecystinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol* 9:1234-1249:2016
 5. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017 (in press).
 6. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 (in press).
 7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh 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 Rheum* doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911:2017.
 8. 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
 9. 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- α production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J Immunol.* 195:3033-3044.2015
 10. 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 cholecystinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol.* (in press)
 11. 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, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* (in press)
 12. Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, Kodama Y, Chiba T. Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis. *Biomed Res Int* 2015 in press.
 13. Ikeda A, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Chiba T, Watanabe N. Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice. *Hepatology.* 60:224-236.2014
 14. Takai A, Marusawa H, Chiba T. Aberrant AID expression by pathogen infection. *Molecular Biology of B Cells* (2nd edition). Academic press. 389-397.2014
- 以下、研究分担者報告書参照。

[学会発表]

1. Shiokawa M. Is Serum IgG In Patients With AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. 2017/2/18. Hawaii
2. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. J D D W 2016 第 24 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ. 2016/11/5. 神戸
3. 塩川雅広、児玉裕三、垣内伸之、友野輝子、松森友昭、上田樹、津田喬之、西川義浩、山内雄揮、佐久間洋二郎、栗山勝利、宇座徳光、妹尾浩、千葉勉. 自己免疫性膵炎における IgG の病原性と抗原同定. 第 33 回日本胆膵病態・生理研究会. 2016/6/11. 大阪
4. Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Tomono T, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Biphasic Role of Hes1 in Pancreatic Development.. Digestive Disease Week 2016・口演. 2016/5/22. San Diego, California, USA
5. Sakuma Y, Kodama Y, Matsumori T, Tomono T, Kakiuchi N, Mima A, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Kuriyama K, Maruno T, Ota Y, Shiokawa M, Tsuji Y, Uza N, Watanabe T, Nakase H, Seno H, Chiba T. Chemokine CXCL16 Plays a Critical Role in the Development of Severe Acute Pancreatitis. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
6. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
7. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明. 第 102 回日本消化器病学会総会・ワークショップ. 2016/4/21 東京
8. 渡邊智裕、千葉勉. 腸内細菌により活性化される NOD1 が膵炎の発症に果たす役割. 第 23 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ 2015 年 10 月 東京
9. 辻喜久、児玉裕三、千葉勉. 早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
10. 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.
11. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎患者の IgG の病原性. 第 51 回日本消化器免疫学会総会 2014 年 7 月 京都
12. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 2014 年 7 月 京都
13. 新井康之、渡邊智裕、山下浩平、高折晃史、千葉勉. Neutrophil extracellular traps による Plasmacytoid dendritic cell の活性化と IgG4 関連疾患. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 2014 年 7 月 京都
以下、研究分担者報告書参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

