

平成 26 年 - 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

平成 26 年 - 28 年度 分担総合研究報告書

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大学 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 26 年度研究結果

平成 26 年 10 月 23 日日本消化器関連学会週

間期間中と平成 27 年 1 月 9 日 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第 2 回班会議当日に胆膵（消化器）分科会を開催した。

胆道病変の治療については自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 に準ずるものとなった。

再燃については、臨床所見、画像所見、IgG4 を含む血液所見により総合的に判断するという事で同意を得た。

重症度については、軽症は治療介入不要、中等症以上は要治療介入、重症はステロイド抵抗性（10 mg 以上の維持療法が必要もしくは免疫抑制薬併用）

再発例（5 mg 以上維持療法にも関わらず）臓器機能障害をコントロールできないものと定義することで同意を得た。

IgG4 が関連する消化器病変の実態について調査することとなった。

平成 27 年度研究結果

平成 28 年 1 月 8 日（金）に京都大学楽友会館 2 階 会議・講演室において以下のように胆膵分科会が開催された。

1) IgG4-SC の疫学・病態診断

IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

われわれは 2015 年に IgG4 関連硬化性胆管炎に関する全国調査を行った。全国の 211 施設へ調査票を送付し、521 症例についての調査票を回収した。このうち解析可能であった 495 例について検討を行った。性別は男性・女性=408/87、診断時平均年齢は 66.1 歳 [23-89 歳] であった。診断時の症状としては、黄疸が最も多く全体の 31%、次いで皮膚掻痒 12% であったが、無症状で診断された症例が 27% 存在した。診断時血清 ALP 値が基準値上限の 2 倍を超えていた症例

は 55%、IgG4 が基準値上限（135 mg/dl）超の症例は 84% であった。胆道造影上の所見は Type 1 が 304 例と最も多かった。AIP の合併は 419 例（87%）であった。治療としては 89% の症例で副腎皮質ステロイドが使用され、初期投与量は 30-40 mg/日 が最多であった。平均観察期間は 4.2 +/- 3.2 年であり、3 年・5 年生存率はそれぞれ 97.1%、95.2% であった。胆道癌の合併は 3 例にみられた。経過中に胆管狭窄の悪化が 98 例（21%）にみられ、1 年、3 年、5 年の再狭窄率は 1.9%、7.0%、15.6% であった。

膵内胆管病変を伴わない IgG4-SC の臨床的研究

川 茂幸（信州大学大学総合健康安全センター 教授）、小口貴也、金井圭太、伊藤哲也、浅野順平、（信州大学消化器内科）、浜野英明（信州大学病院医療情報部）新倉則和（信州大学病院内視鏡センター）

膵内胆管狭窄のない IgG4-関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断に有用な所見を明らかにすることを目的とした。当院ならびに関連病院にて IgG4-SC と診断され、胆管造影ならびに MRCP で、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例（男性 9 例・女性 1 例、診断時年齢 [中央値] 71.5 歳 (54-84 歳) について、胆管像の分類を試み、また胆管癌との鑑別能について画像所見、病理所見、ステロイド反応性について検討した。胆管狭窄が肝内・肝外に広範に存在；2 例、肝外胆管に局限；3 例、肝内胆管に局限；3 例、肝外胆管に閉塞；2 例であり、8 例が胆管癌と鑑別を要する所見であった。IDUS を 10 例中 9 例に施行し、内 8 例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は 0.85 (0.7-1.25) mm であった。全 10 例中 9 例

に胆管生検を施行し、5例でIgG4免疫染色を施行した結果、強拡大視野でIgG4陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。ステロイド治療を行い、短期経過を追えた2例ではいずれも胆管像の改善を認めた。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCと胆管癌との鑑別において非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

2) IgG4関連消化管病変の実態調査

能登原憲司¹、神澤輝実²、川野充弘³、井上康一⁴、笠島里美⁵、河野裕夫⁶、塩川雅広⁷、内田一茂⁸、吉藤元⁹、全陽¹⁰、岡崎和一⁸、千葉勉¹¹

¹ 倉敷中央病院病理診断科、² 東京都立駒込病院消化器内科、³ 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、⁴ 山近記念総合病院外科、⁵ 金沢医療センター臨床検査科、⁶ 山口大学医学部保健学科、⁷ 京都大学附属病院消化器内科、⁸ 関西医科大学消化器肝臓内科、⁹ 京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、¹⁰ 神戸大学病理ネットワーク学、¹¹ 京都大学

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。

3) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試薬・多施設共同研究の提案

浜野英明 (信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科) 上原 剛、菅野光俊 (信州大学医学部附属病院 臨床検査部)

この度ニッポー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。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

- ・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

- ・専用自動分析機の機構上、BS 社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある

3 社の IgG4 測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考に ROC 解析によりカットオフ値を算出する。

介入を伴わない前向き研究 (前向き観察研究) 研究のアウトライン

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

5) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示

池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)

胆膵領域におけるIgG4関連疾患 (1 型自己免疫性膵炎 : type 1 AIP、IgG4関連硬化性胆管炎 : IgG4-SC) の多くは、診断時には症状に乏しいことが多くステロイド治療が奏功し短期的な予後は良好と考えられている。しかし、

我々は、発熱・消耗を伴い通常より過剰な炎症反応を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例やステロイド抵抗性で再燃するtype 1 AIP/IgG4-SC症例に対し、炎症の主要なメディエーターであるIL-6を測定したところ、高値を示す症例があることを経験した。ちなみにIL-6を測定したIgG4関連疾患は28例中7例(25%)であり、IgG4値とIL-6値には相関は認めなかった。高IL-6血症を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例2例(70歳女性、63歳女性)の症例提示がなされた。

6)患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容(岡崎和一)
診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか?

胆膵以外で臓器診断基準のある臓器はその臓器診断基準を、ない臓器は包括診断基準を使用している。

YES (27) NO (0)

その他(後腹膜線維症は組織が取れないので過去の文献に従っているとの意見があった。これをもとに後腹膜線維症については包括診断基準も使っているかどうか再度意見を聞くと10名が使用と答えた)

難病申請については、重症度基準を満たして申請が通るものしか申請していないとの意見があった。

治療については

1)胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES (29) NO (1) 人

2)どのような症例を治療対象としているか?

有症状例(閉塞性黄疸、腹痛例)または無症状でも他臓器病変合併例や(胆道病変+胆道酵素上昇)例

YES (27) NO (2) 人 (長期予後を考え原則全例治療を勧めている)

3)初回ステロイドの開始量は?

20mg (0) 30mg (26) 40mg (4) 50mg (0)

4)黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか?

原則全例(16) 中等度(TB.5mg/dl~)以上のみ(6)

感染合併や恐れのある例のみ (0)

施行しない (0)

(肝門部病変だけしかないものはしない。)

5)糖尿病合併例で血糖コントロールの基準におけるHbA1c(国際基準)は?

正常(6.4以下)(0), 7.0以下(0), 7.5以下(0), 8.0以下(0)

その他(多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している)

6)ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

適応:副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例(25) 原則しない(0) 症例により施行(2)

寛解導入で画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例のステロイド治療の期間は?

3月以内(0) 半年以内(2) 1年以内(2) 2年以内(0) 3年以内(17) 3年以上(7)

血中IgG4モニター測定間隔

毎月(2) 2~3ヶ月(26) 4~6ヶ月(2) 6ヶ月~(0)

平成28年度研究結果

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

この度ニッポーボー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。ニッポーにて多くの病院で採用されている汎用測定器にて IgG4 が測定できる試薬が開発されたので、その精度確認のために各施設にて臨床研究に参加して血清を提供してもらえ、被検者の登録をはじめ臨床研究の概要が発表された。

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。

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報告された。すなわち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>

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

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。

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。

4. 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

東北大学 正宗 淳先生

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 以上がいいとのが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>

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

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。

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あきらかになった。

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, Satoi 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.
 14. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44; 1006-16.
 15. 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*. 2015;44; 1072-7
 16. 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
17. 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.* 2015;10; e0126582.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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. 2015;50; 805-15.
2. 学会発表
- 海外学会
- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 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

- 4) 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.

国内学会

- 1) 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
- 2) 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、2015/06

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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

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 26-28 年度「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

胆膵分科会議事録

「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）分科会第一回議事録

平成 26 年 10 月 23 日（木） ポートピアホテル本館地下一階 生田

出席者：清水京子（東京女子医科大学消化器内科）、西野隆義（東京女子医大八千代医療センター消化器内科）、井戸章雄（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、上村修司（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、小田耕平（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、藤田俊浩（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、沼田政嗣（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、菅野敦（東北大学消化器内科）、濱田晋（東北大学消化器内科）、正宗淳（東北大学消化器内科）、栗山勝利（京都大学消化器内科）、児玉裕三（京都大学消化器内科）、塩川雅広（京都大学消化器内科）、友野輝子（京都大学消化器内科）、岩崎栄典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、中沢貴宏（名古屋市立大学消化器代謝内科学）、伊藤鉄英（九州大学病態制御内科）、塩見英之（神戸大学医学部付属病院消化器内科）、能登原憲司（倉敷中央病院病理診断科）、田妻進（広島大学総合内科・総合診療科）、神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、滝川一（帝京大学医学部消化器内科）、田中篤（帝京大学医学部消化器内科）、伊藤哲也（信州大学内科学第二講座）、梅村武司（信州大学内科学第二講座）、川茂幸（信州大学内科学第二講座）、新倉則和（信州大学医学部付属病院内視鏡センター）、内田一茂（関西医科大学内科学第三講座）、岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）

1) 分科会長 岡崎和一 挨拶

2) 重症度判定について

H24 年度胆膵分科会議にてなされた胆膵領域 IgG4 関連疾患の重症度分類 重症度の定義（重症、中等症）軽症）の定義。

AIP で実際にステロイドが効かないのは 2% 程度であり、患者数にするとステロイドの効かない患者は AIP 3000 人中 60 人、IgG4 全体も AIP と同じ頻度と仮定すると 1~2 万人中 200~400 人程度がステロイドの効かない患者数となる。ステロイド治療歴のある患者の再燃率は AIP では 1 年以内が 30%、3 年以内が 90% 程度といのが日本のデータなのでこれらはほぼ全員ステロイド再投与となり中等症以上ということになるが、重症患者は実質上あまり増えないと思われることより

軽症：治療介入不要

中等症以上：要治療介入

重症：ステロイド治療依存性あるいはステロイド抵抗性、治療しても臓器機能障害がのこる（ステロイド抵抗性、再発例、臓器機能障害をコントロールできない）ということになったことについて意見を再度募った。

ステロイド依存性について、再燃し維持療法を継続する症例についてはステロイド依存性となることが確認された。

神澤先生より中等症については、もともと体尾部の軽度の腫大のみだった症例が経過中頭部にでて

きたら軽症から中等症になるというのはどうかという意見がでた。

3) IgG4 関連硬化性胆管炎の治療

特に治療導入、治療期間、再燃への対応については、帝京大学の田中先生より、前回の全国調査では PSL 30-40mg から開始し減量していきおり治療期間は自己免疫性膵炎と同じであった。

胆管病変については症状が無くても肝胆道系酵素の上昇があるだけで治療適応となるが、基本的には AIP に準ずるといふことには反対意見はでなかった。

IgG4-SC 独自に治療ガイドラインが必要かどうかという問題については、ガイドラインを作成するには何らかの根拠となる論文を調査して作成する必要があるが自己免疫性膵炎と overlap してしまい難しいのではないかと(神澤先生)。自己免疫性膵炎とは違う視点での調査は必要だと思うが自己免疫性膵炎と IgG4-SC と別々なガイドラインが非現実的ではないかと(大原先生)。肝門部胆管病変など対象を絞って行う必要があるのではないかと(川先生)。IgG4-SC は原則治療適応だと考えるが本当の予後は誰も知らないので調査をする必要はあると思う(大原先生)。最終的には IgG4-SC のガイドライン作成は自己免疫性膵炎のガイドラインと使い分けが困難であることより作成は難しいという意見となったが、もう一度滝川班と胆道学会と相談することとなった。

治療内容については、欧米では再燃時は免疫調節薬やリツキシマブなど使われているが、日本では自己免疫性膵炎に準じてステロイド再導入ということに反対意見はなかった。閉塞性黄疸を呈した症例については日本では胆道ドレナージが行われているが欧米では行われていないがその点はどうかと(川先生)という意見がでたが、現時点では自己免疫性膵炎に準じてドレナージをするということになった。

4) IgG4 関連消化器病変について

都立駒込病院 内科 神澤輝実先生より共同研究の提案

現状では sporadic case report のみなので、日本の手術例もしくは生検後ステロイド症例を対象として英文化するのはどうかとの提案があった。

Deshpande は IgG4 関連疾患の消化管病変はアメリカにはないと言っているが、1型自己免疫性膵炎もはじめはないと言っていたのに今はアメリカでも認められていることから、このような仕事は日本からすることが重要である(能登原先生)という意見がでた。神澤先生からは線維化については必ずしも storiform fibrosis と限る必要はないのではないかと意見があった。IgG4 関連消化管病変については膵臓学会の自己免疫性膵炎委員会いも範囲を広げて症例を集める方向でまとまった。

5) IgG4-RD における血清 apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) の意義について

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 井戸章雄先生に代わり藤田俊浩先生より各個研究の発表がなされた。また共同研究として症例数を増やしたいことが提案された。

6) IgG4 関連疾患全体会議 平成 27 年 1 月 9 日 (10:30~17:30) 京大芝蘭会館で行われることが報告された。

「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

平成 26 年度第 2 回胆膵（消化器）分科会議事録

平成 27 年 1 月 9 日（金） 午前 10:00～ 京都大学 芝蘭会館

出席者：源 誠二郎（大阪府立呼吸器アレルギー医療センター）、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）、小田 耕平（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）、橋元 慎一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）、光山 俊行（関西医科大学内科学第三講座）、柳川 雅人（関西医科大学内科学第三講座）、岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）、内田 一茂（関西医科大学内科学第三講座）、栗山 勝利（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、塩川 雅広（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、渡邊 智裕（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、半田 知宏（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）、児玉 裕三（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）、洪 繁（慶應義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座）、岩崎 栄典（慶應義塾大学消化器内科）、塩見 英之（神戸大学大学院医学研究科消化器内科）、田中 篤（帝京大学内科）、清水 京子（東京女子医科大学消化器内科）、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）、神澤 輝実（東京都立駒込病院内科）、平野 賢二（東京高輪病院消化器内科）、濱田 晋（東北大学消化器内科）、正宗 淳（東北大学消化器内科）、本間 直（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）、山本 洋（信州大学）、伊藤 哲也（信州大学消化器内科）、金井 圭太（信州大学消化器内科）、上原 剛（信州大学臨床検査医学）、藤永 康成（信州大学医学部附属病院放射線部）、浜野 英明（信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務）、太田 正穂（信州大学医学部法医学教室）、川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）、梅村 武司（信州大学内科学第二教室）、堀 寧（名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学）、中沢 貴宏（名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学）、大原 弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、窪田 賢輔（横浜市立大学附属病院内視鏡センター）

1) 分科会長岡崎和一より IgG4 関連疾患の現状について説明。

診断基準については包括診断基準と各臓器診断基準がある場合はそれとの二段構えにする。

神澤先生より臓器によりかなり疾患が異なるので臓器診断基準がある場合はそちらを重視する形でどうかという意見がでた。

ステロイドトライアルについては膵臓ではあくまでオプションなのでその立場をとる。

ステロイド治療については胆膵ともに自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。対象は閉塞性黄疸など有症状例、無症状でも他臓器病変合併例や胆道病変があり胆道系酵素上昇例とする。胆道ドレナージは今後の検討事項として現時点ではドレナージをする。糖尿病がある場合は血糖コントロールをする。漸減のペース、維持療法の投与量期間はガイドライン 2013 に従う。平野先生からは無症状では早期に治療介入した方がいいという意見がでた。

再燃の定義については臨床所見と画像所見により判断し IgG4 など血液検査のみでは再燃とはしな

い。中沢先生から胆道系酵素の上昇は早期に画像上も再燃が認められるので血液検査のみで再燃と言わないというにはどうかとの意見がでた。浜野先生から血液検査も含めて総合的に判断するというにとしてはどうかという意見がでて決着した。

重症度判定について H2 4 年度胆膵分科会議事録より、胆膵領域 IgG4 関連疾患の重症度分類 重症度の定義（重症、（中等症） 軽症）については、軽症：治療介入不要、中等症以上：要治療介入、重症：ステロイド治療依存性、ステロイド抵抗性、治療しても臓器機能障害がのこるとなっている。ステロイド治療依存性は維持療法を 3 年してもやめたらまた再燃するような場合維持療法を続けたら重症なのかということになるので、ステロイド抵抗性に、再発例、臓器機能障害をコントロールできないに変更するのはどうかと提案された。神澤先生からは再再発例は本当に重症例だと思いがこのままでいいのではないかと意見。川先生からは依存性の方がよく、再発例とはいれない方がいい。また臓器障害が残るということも含めて前のものでいいのではないかと意見。吉田先生より再燃の定義の確認が必要ではないかと意見がでた。神澤先生から臓器機能障害がコントロールできないという症例が本当にあるのかとの意見。浜野先生からはステロイド抵抗性、再発例にするのがいいのではと。大原先生からステロイドを 10 mg 以上必要な例、免疫調整薬併用例などにしてはどうかとの意見がでた。平野先生から再発例とするのではなく 5 mg の維持量を投与しても再発する例、10 mg 以上の維持療法が必要な症例としてはどうかと。神澤先生から免疫抑制薬は使用例が少ないが使用せざるをえない例は重症と思う。田中先生から、滝川班の例では重症についてはきちっと定義した方がいい。

3) IgG4 関連消化器病変の調査について都立駒込病院 内科 神澤輝実先生から研究計画を説明がなされた。

窪田先生より十二指腸乳頭を含めるのかとの質問があり、含むということだと神澤先生から回答があった。正宗先生から過去何年ということが明記されていないと IRB が通らないとの意見があり過去 20 年とすることとなった。

4) IgG4 関連胃病変？-興味ある組織像を呈した 1 例の紹介

倉敷中央病院病理診断科能登原憲司先生より発表。

IgG4 関連の消化器疾患では stolliform fibrosis を示さない可能性があること、神経周囲の変化が重要である可能性があること、他臓器病変が重要であること、潰瘍形成は IgG4 関連疾患によるものではないと思われたことを考えさせられた症例について提示。窪田先生から Hp はいたのかという質問。はっきり聞いていないが Hp 関連の胃炎を示唆する所見は認めなかったが確認すると。神澤先生から他臓器病変は重要であるが消化器のみで診断できるようにしないといけないのではないかと意見。浜野先生から IgG4 陽性細胞の浸潤部位について質問。岡崎より擬腫瘍との関連はどうかとの質問。全先生から病変の主座は漿膜に主座があるのではないかと質問。粘膜病変ではなく subserosa からの病変だと思うとのこと。

5) 限局性自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT 所見に関する検討

信州大学医学部附属病院放射線部藤永康成先生より発表。抄録は下記のとおり。

限局性自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT 所見に関する検討

信州大学医学部附属病院放射線部 藤永康成

国立病院機構まつもと医療センター放射線科 古川智子

信州大学医学部画像医学教室 高橋正明, 藤田 顕, 藤田幸恵, 柳沢 新, 角谷眞澄

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

信州大学健康安全センター 川 茂幸

目的：限局性自己免疫性膵炎（AIP）と膵癌との鑑別に有用な造影 CT 所見を明らかにする。

対象および方法：病変の長径がそれぞれ 4cm 以下の AIP 20 例, 27 病変および膵癌 60 例, 60 病変を対象とし, これまで報告されている AIP の診断に有用な画像所見, 1) 造影早期斑状濃染(PEA), 2) 膵周囲被膜様構造(CLL), 3) 造影後期相における均一な濃染(HDE), 4) 膵管の病変貫通像(DPS), 5) 膵管濃染像(EDS), 6) 末梢主膵管非拡張(NMD)に関して, 造影 CT における限局性 AIP と膵癌の鑑別能を検討した。

結果：所見の有無に関して限局性 AIP と膵癌とに統計学的有意差を認めた所見は, 1) PEA, 2) CLL, 3) HDE, 6) NMD で, それぞれの感度(%) / 特異度(%) / 正診率(%) は, 1) 96.3/83.3/87.4, 2) 11.1/100/72.4, 3) 92.6/81.7/85.1, 6) 100/89.6/92.8 であった。

結論：造影 CT による限局性 AIP と膵癌との鑑別に際しては, PEA, HDE, NMD が特に有用と考えられた。

PEA は何を表しているのかと質問があり、正常に近い組織が染まっているのではないかと答えられた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

平成27年度「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）分科会会議録

日時：平成28年1月8日（金）10時30分～12時00分

会場：京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

1) 分科会長挨拶 関西医科大学 岡崎和一

2) IgG4-SCの疫学・病態診断

IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

われわれは2015年にIgG4関連硬化性胆管炎に関する全国調査を行った。全国の211施設へ調査票を送付し、521症例についての調査票を回収した。このうち解析可能であった495例について検討を行った。性別は男性・女性=408/87、診断時平均年齢は66.1歳[23-89歳]であった。診断時の症状としては、黄疸が最も多く全体の31%、次いで皮膚掻痒12%であったが、無症状で診断された症例が27%存在した。診断時血清ALP値が基準値上限の2倍を超えていた症例は55%、IgG4が基準値上限（135 mg/dl）超の症例は84%であった。胆道造影上の所見はType 1が304例と最も多かった。AIPの合併は419例(87%)であった。治療としては89%の症例で副腎皮質ステロイドが使用され、初期投与量は30-40mg/日が最多であった。平均観察期間は4.2+/-3.2年であり、3年・5年生存率はそれぞれ97.1%、95.2%であった。胆道癌の合併は3例にみられた。経過中に胆管狭窄の悪化が98例（21%）にみられ、1年、3年、5年の再狭窄率は1.9%、7.0%、15.6%であった。

（討論）

予後に感染症で亡くなる人があったが、ステロイドの長期投与による免疫力低下による真菌感染症のようなものなのか普通の最近感染症なのかは

そここのところは分かっていないので今後さらに検討外必要。

予後に関わることだがチャイルド分類で言うとどうなのか？

BはわずかでCはいない。

腹痛の原因は膵炎は関わっていないのか？

原因は調べていないが多分差は出ないと予想される。

膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

川 茂幸（信州大学大学総合健康安全センター 教授）、小口貴也、金井圭太、伊藤哲也、浅野順平、（信州大学消化器内科）、浜野英明（信州大学病院医療情報部）新倉則和（信州大学病院内視鏡センター）

膵内胆管狭窄のないIgG4-関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断に有用な所見を明らかにする

ことを目的とした。当院ならびに関連病院にてIgG4-SCと診断され、胆管造影ならびにMRCPで、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した10例(男性9例・女性1例、診断時年齢[中央値]71.5歳(54-84歳))について、胆管像の分類を試み、また胆管癌との鑑別能について画像所見、病理所見、ステロイド反応性について検討した。胆管狭窄が肝内・肝外に広範に存在；2例、肝外胆管に限局；3例、肝内胆管に限局；3例、肝外胆管に閉塞；2例であり、8例が胆管癌と鑑別を要する所見であった。IDUSを10例中9例に施行し、内8例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は0.85(0.7-1.25)mmであった。全10例中9例に胆管生検を施行し、5例でIgG4免疫染色を施行した結果、強拡大視野でIgG4陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。ステロイド治療を行い、短期経過を追えた2例ではいずれも胆管像の改善を認めた。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCと胆管癌との鑑別において非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

(討論)

以前の報告では胆管生検でIgG4陽性細胞がもっと多かったように記憶しているが何カ所生検しているのか

3カ所程度で以前のももそれほど多くない

IDUS像で全周性壁肥厚があるものがあるが

癌はやはり不整があると思う。

膵病変がない病変は

3例含まれている

胆管癌の生検の陽性率はどれぐらいか？

正確な数字はわからないが、最終的にステロイドトライアルした症例はある。

3) IgG4関連消化管病変の実態調査

能登原憲司¹、神澤輝実²、川野充弘³、井上康一⁴、笠島里美⁵、河野裕夫⁶、塩川雅広⁷、内田一茂⁸、吉藤元⁹、全陽¹⁰、岡崎和一⁸、千葉勉¹¹

¹倉敷中央病院病理診断科、²東京都立駒込病院消化器内科、³金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、⁴山近記念総合病院外科、⁵金沢医療センター臨床検査科、⁶山口大学医学部保健学科、⁷京都大学附属病院消化器内科、⁸関西医科大学消化器肝臓内科、⁹京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、¹⁰神戸大学病理ネットワーク学、¹¹京都大学

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午後に行うこととされた。

4) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試薬・多施設共同研究の提案

浜野英明(信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科)上原 剛、菅野光俊(信州大学医学部附属病院 臨床検査部)

この度ニッポー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。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

- ・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
- ・専用自動分析機の機構上、BS社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある

3社のIgG4測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考にROC解析によりカットオフ値を算出する。

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

研究のアウトライン

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

検体提出時点で確定診断がついていないことを考慮し、後依頼としています

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

本臨床研究に参加する医療機関を募集します。2016年2月19日までに研究事務局代表 菅野光俊までメール(suga@shinshu-u.ac.jp)にて連絡して欲しいと発表があった。

(討論)

今の測定している値と25%程ずれる可能性があるので、下瀬川先生、千葉先生と相談した結果であることを岡崎より補足。

10施設というのはすぐ埋まるのではないか。

綿密に対応できるのは10施設程度かと考えているが、それ以上の希望があればまたその際考えさせてもらう。

5) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示

池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

胆膵領域におけるIgG4関連疾患(1型自己免疫性膵炎: type 1 AIP、IgG4関連硬化性胆管炎: IgG4-SC)の多くは、診断時には症状に乏しいことが多くステロイド治療が奏功し短期的な予後は良好と考えられている。しかし、我々は、発熱・消耗を伴い通常より過剰な炎症反応を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例やステロイド抵抗性で再燃するtype 1 AIP/IgG4-SC症例に対し、炎症の主要なメディエーターであるIL-6を測定したところ、高値を示す症例があることを経験した。ちなみにIL-6を測定したIgG4関連疾患は28例中7例(25%)であり、IgG4値とIL-6値には相関は認めなかつ

た。高IL-6血症を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例2例(70歳女性、63歳女性)の症例提示がなされた。

(討論)

IL-6は除外診断の項目に当たると考えていたが、IgG4関連疾患の従来言われていた活動度とは違うのか。

症例2は高かったが症例1はあまり高くはなかった。

IL-6の供給はどこからなのか。

胆管病変があるものが優位であった。

キャスルマンはCRPがもっと高い印象があるが、この2例は膵臓が通常とは違うのでどちらかというところだと考えるので、この2例は別なものとして分けておいた方がいいと思う。2例目はIgG4-AIHと診断された症例であるがもう一度中沼先生のご意見は。

IgG4-AIHにcompatibleと考える。

能登原先生からは1例目はLPSPとは違う印象である。

IgG、IgG4はIL-6の相関はどうか？

いずれもなかった。

岡山大学ではIL-6も染めてもらってキャスルマンは否定的との意見をもらっている。

能登原先生からは線維化が出ることはあるのでキャスルマンは否定できないと思う。

6) 患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容 (岡崎和一)

診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が行われた。

以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか？

胆膵以外で臓器診断基準のある臓器はその臓器診断基準を、ない臓器は包括診断基準を使用している。

YES (27) NO (0)

その他 (後腹膜線維症は組織が取れないので過去の文献に従っているとの意見があった。これをもとに後腹膜線維症については包括診断基準も使っているかどうか再度意見を聞くと10名が使われていると答えた)

難病申請については、重症度基準を満たして申請が通るものしか申請していないとの意見があった。

治療については

1) 胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES (29) NO (1) 人

2) どのような症例を治療対象としているか？

有症状例 (閉塞性黄疸、腹痛例) または無症状でも他臓器病変合併例や (胆道病変 + 胆道酵素上昇) 例

YES (27) NO (2) 人

(長期予後を考え原則全例治療を勧めている)

3) 初回ステロイドの開始量は?

20mg (0) 30mg (26) 40mg (4) 50mg (0)

4) 黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか?

原則全例 (16) 中等度 (TB.5mg/dl~) 以上のみ (6)

感染合併や恐れのある例のみ (0) 施行しない (0)

(肝門部病変だけしかないものはしない。)

5) 糖尿病合併例で血糖コントロールの基準におけるHbA1c (国際基準) は?

正常 (6.4以下) (0), 7.0以下 (0), 7.5以下 (0), 8.0以下 (0)

その他 (多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している)

6) ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

適応: 副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例 (25) 原則しない (0) 症例により施行 (2)

寛解導入で画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例のステロイド治療の期間は?

3月以内 (0) 半年以内 (2) 1年以内 (2) 2年以内 (0) 3年以内 (17) 3年以上 (7)

血中IgG4モニター測定間隔

毎月 (2) 2~3ヶ月 (26) 4~6ヶ月 (2) 6ヶ月~ (0)

以上分科会メンバー施設での実態が明らかとなった。

(文責: 胆膵分科会事務局 関西医科大学内科学第三講座 内田一茂)

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）

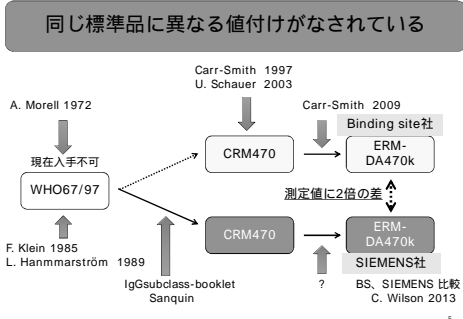
前の週に行われた Boston での IgG4-RD Kick off meeting についての簡単な報告とともに
 に挨拶がなされた。

<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。

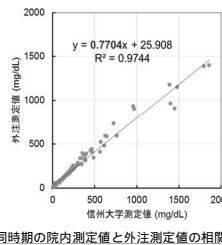
自己免疫性膵炎委員会 2016.4.23 国内初の 汎用自動分析機用IgG4試薬 ---多施設共同研究--- 進捗状況のご報告 信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科 浜野英明 臨床検査部 上原 剛（代表研究責任者） 菅野光俊（研究事務局代表）	開発した汎用自動分析機用IgG4試薬の特徴 1. 国内市場の上位を占める* 4社の汎用自動分析機 で使用可能 *日立 日本電子 東芝 ベックマン・コールター 2. 広いダイナミックレンジを有する (6~1000 mg/dL) 3. 特異性の高いモノクローナル抗体を使用しており、 ロット間差が小さい 4. 質量分析計を用い、科学的根拠に基づいた値付け <i>相対的定量から絶対的定量へさら upgrade!</i> 5. プロゾーン回避能が高い																																	
各社IgG4試薬 性能比較 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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>汎用自動分析機</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> 変動係数 = (標準偏差 / 平均値) x 100 (%)	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	汎用自動分析機	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	- IgG4測定試薬の現状 - 現状販売されている測定試薬は2試薬存在 Binding site社 (BS社) 測定試薬 SIEMENS社 (S社) 測定試薬 ↓ 本試薬の開発過程で判明した既存試薬の問題点 ・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
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	汎用自動分析機																															
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																															

- IgG4測定試薬の現状 標準品 -



- BS社製IgG4測定試薬の現状 ロット間差か？ -

時期により測定値に約25%のズレが生じる



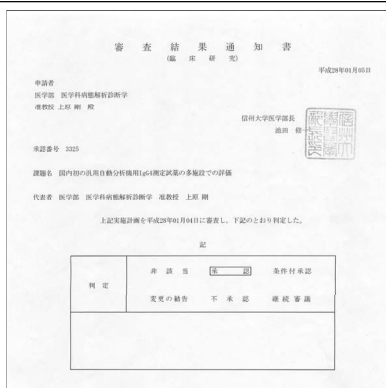
医薬品医療機器総合機構

--対面助言準備面談における相談結果より--

1. 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
 認証基準不適合のために承認申請が必要
2. BS社試薬は時期により測定値に約25%のズレが生じる
 BS社試薬による値の変動を予測することはできない
 (国内市場はBS社が独占し、診断基準もこの試薬を用いて作成)

新たにカットオフ値を新規開発試薬にて確認することが望ましい

臨床性能試験に相当する試験の実施が必要と助言頂きました。



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

信州大学医学部附属病院と下記21施設合計22施設

- 関西医科大学附属枚方病院 消化器内科
- 藤田保健衛生大学成文種痘総合病院 消化器内科
- 名古屋市立大学病院 総合内科・総合診療科
- 東京女子医科大学八千代医療センター 消化器内科
- 名古屋大学医学部附属病院 光学医療診療部
- 名古屋第二赤十字病院 第一消化器内科
- 倉敷中央病院 病理診断科
- 神戸大学医学部附属病院 消化器内科
- 京都大学医学部附属病院 消化器内科
- 札幌医科大学附属病院 消化器・免疫・リウマチ内科
- 長岡赤十字病院 内科
- 東京高輪病院 消化器内科
- 東京女子医科大学病院 消化器内科
- 九州大学病院 顎口腔外科
- 東北大学病院 消化器内科
- 国立病院機構金沢医療センター 臨床検査科・病理診断科
- 東京医療科学大学 消化器内科
- 福岡大学筑紫病院 消化器内科
- 慶応義塾大学病院 消化器内科
- 金沢医科大学病院 血液・リウマチ膠原病科
- 富山大学 保健管理センター (以上、順不同)

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

目的と対象等

□ 目的

1. IgG4測定試薬間の測定値の乖離を臨床検体を用い確認する。
2. 基準範囲を算出する。
3. 各校体の測定値、臨床情報を参考にROC解析によりカットオフ値を算出する。

□ 対象者

IgG4関連疾患（自己免疫性肺炎を含む）患者、
 脾がんその他の疾患患者および健康人を対象とする。

□ 適格性の基準

1. IgG4関連疾患（新規症例・再燃症例）
2. IgG4関連疾患疑い（新規症例・確定診断前や再燃症例疑いも含む）
3. フロアー中のIgG4関連疾患（経過観察例、治療の有無を問わない）
4. その他（上記に該当しない例、他疾患例、悪性疾患も含む）
5. 健康人

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

研究デザイン等

□ 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き研究（前向き観察研究）

□ 研究のアウトライン

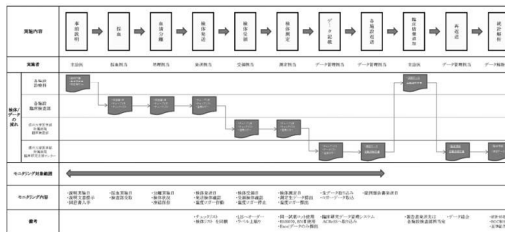
- ①各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施。
- ②信州大学医学部附属病院 臨床検査部にてIgG4の測定。
- ③信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理。
- ④臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送。
- ⑤各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送。
- (※) 検体提出時点で確定診断がついていないことを考慮し、後依頼としています
- ⑥信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施。

□ 症例登録

登録期間：医療倫理審査委員会承認後～2017年1月
 研究期間：医療倫理審査委員会承認後～2018年1月
 必要症例数がそろった場合、登録期間を前倒しする可能性がある。

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

フローチャート

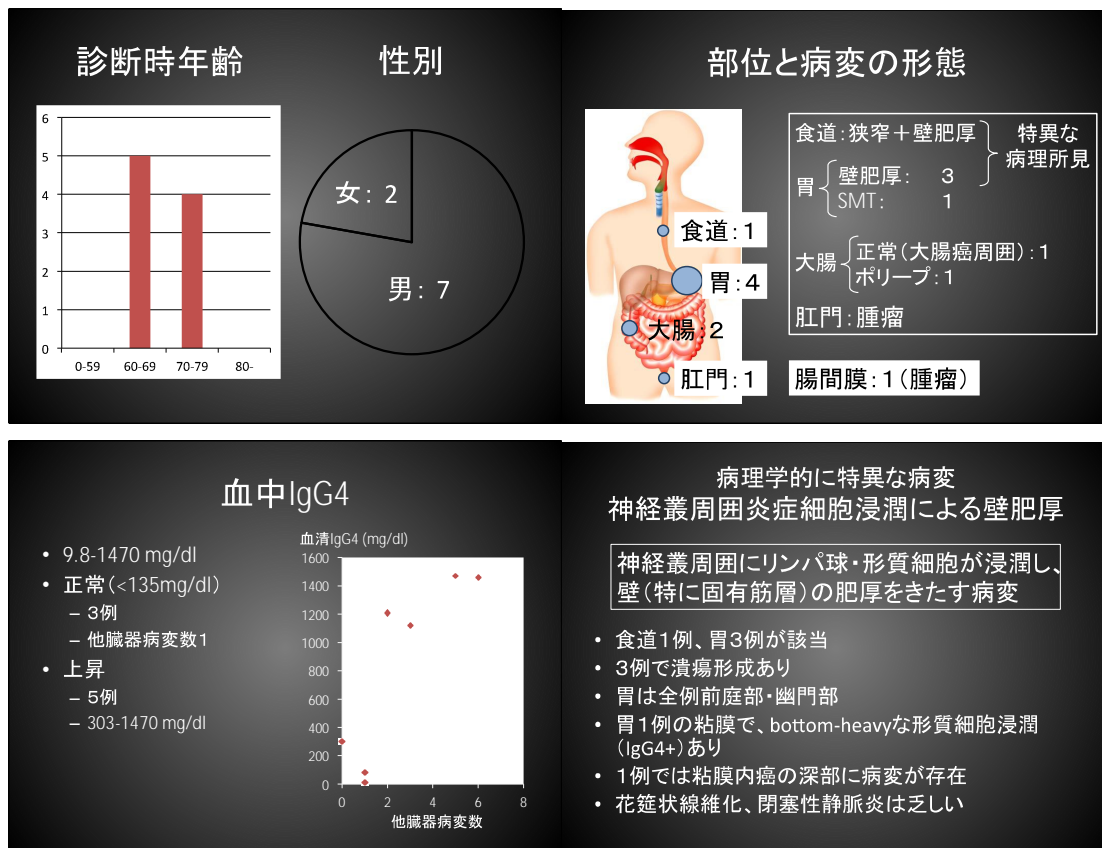


ニッターボーにて多くの病院で採用されている汎用測定器にて IgG4 が測定できる試薬が開発されたので、その精度確認のために各施設にて臨床研究に参加して血清を提供してもらえらる被検者の登録をはじめ臨床研究の概要が発表された。

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)

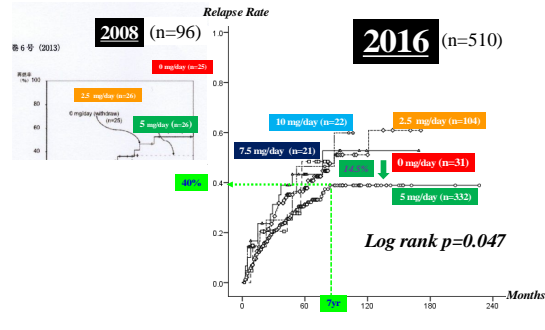
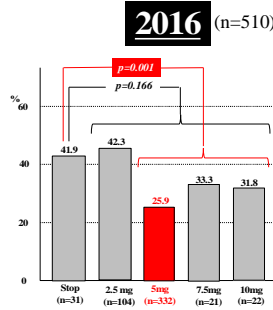
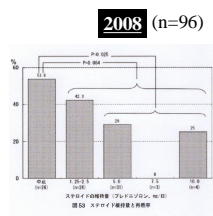


Table 4 Relapse in AIP with steroid treatment (n=510)

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		Stepwise multivariate analysis	
	Hazard ratio (95% CI)	p value	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5mg以上がいいとこのことが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。