

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
総合研究報告書 (分担研究)

IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究

研究分担者 赤水 尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：近年注目されている全身疾患である IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) においては、各臓器の病態解析や臨床像の評価方法や治療法の開発が大きな課題となっている。当研究は、IgG4-RD の臓器症状の一つとして甲状腺における IgG4 関連甲状腺疾患を提唱し、臨床的並びに基礎的に研究を行うものである。臨床的には、IgG4 関連甲状腺疾患として橋本病、リーデル甲状腺炎、バセドウ病などの甲状腺疾患を対象に IgG4-RD との関連を検討する。基礎的研究においては甲状腺の免疫機構に着目し、IgG4 関連甲状腺疾患における IgG4 の分子活性や免疫サイトカイン動態を始めとした病態を解明する。将来的には、適切な臨床的診断を行い、迅速かつ正確な治療を行うために IgG4 関連甲状腺疾患ガイドライン作成を目標とする。

本年度は、橋本病の症例数を増やして解析を行い、リーデル甲状腺炎とともにその検討結果を論文報告した (Endocr J 2015)。また、研究開始後 4 年の経過における血清 IgG4 の推移と甲状腺関連検査および臨床経過についても検討を加えた。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、全身臓器においてリンパ球・IgG4 陽性形質細胞の浸潤や繊維化を中心とする臓器障害と血清 IgG4 の高値を特徴とする。2002 年に自己免疫性膵炎の患者において血清 IgG4 値が高値を示すという本邦の報告を端緒に涙腺、唾液腺、甲状腺、肺、腎臓、後腹膜、尿管、前立腺等の各臓器障害と血清 IgG4 値異常が報告されている。自己免疫性膵炎の頻度は約 5000 人中 1 人とされているが、今後検査技術の向上や血清 IgG4 値測定が昨年保険収載されたことより発見率が上昇するものと考えられる。

一方、甲状腺は甲状腺濾胞上皮細胞が甲状腺ホルモンを産生し全身代謝を司る臓器である。自己免疫性甲状腺疾患は、橋本病とバセドウ病が代表的である。自己免疫

性甲状腺疾患は、最も患者数の多い自己免疫疾患であり、人口の約一割が罹患する。橋本病においては、Th1 作用が甲状腺濾胞上皮細胞を障害し甲状腺機能低下症が惹起される。バセドウ病は、TSH (甲状腺刺激ホルモン) 受容体に対する抗体 (TRAb) が TSH 受容体を刺激することにより、甲状腺機能亢進症がもたらされる疾患である。

IgG4-RD と甲状腺との関わりについては、激しい炎症所見と他臓器への浸潤を特徴とする Riedel 甲状腺炎が IgG4-RD の一部であるとされてきた。それに加え、2010 年には Kakudo らにより橋本病の繊維化亜型の 10-30% が IgG4-RD の可能性があることが病理学的に提唱された。我々は彼らと協力しその仮説を臨床的ならびに分子生物学的に検討し、Riedel 甲状腺炎、橋本病に加えて、バセドウ病やバセドウ病眼症やそれ以外の甲状腺疾患において IgG4 関連甲状腺疾患の可能性を考え研究を行う。

B. 研究方法

1. Riedel 甲状腺炎、橋本病に加えて、バセドウ病やバセドウ病眼症やそれ以外の甲状腺疾患において血清 IgG4 値を測定し、高 IgG4 血症を呈する群の頻度、家族歴、喫煙歴、臨床所見、甲状腺エコー所見等を評価する。特に Riedel 甲状腺炎に関しては症例数が限られているため、その疑い例も含めて医中誌、学会発表、出版書籍、Pubmed を検索し症例を検討し関係施設と協力し組織標本の検討も行う。なお当計画は本学倫理委員会の承認(当学倫理委員会承認 1082 号)を経てヘルシンキ宣言に則り研究を行う。

2. IgG4-RD では Th1<Th2 の偏位が特徴的とされ、制御性 T 細胞(Treg)の産生が亢進するとともに過剰産生された TGF- β が組織の繊維化を促進し、同じく過剰産生された IL-10 が B 細胞から形質細胞への転化を促進するとともに IgG4 の産生を促す。自己免疫性甲状腺疾患の一部にて Th2 作用が亢進する状態が認められるが血清 IgG4 値との関連や病態における意義は不明である。よって我々は自己免疫性甲状腺疾患(橋本病、バセドウ病)やバセドウ眼症に加えて Riedel 甲状腺炎やそれ以外の甲状腺疾患において血清 IgG4 濃度や Th1, Th2, Th17, Treg に関するサイトカインの測定、血清 IgG 濃度、血清 IgE 濃度、甲状腺超音波検査、眼科的検査等を行い、IgG4 の臨床的意義を明らかにする。なお当計画は本学倫理委員会の承認(当学倫理委員会承認 1082 号)を得ている。

3. IgG4 の Fab 部位の変異や他の IgG サブタイプとの相互作用が IgG4-RD において臓器機能に阻害的役割を果たしていることが報告されている。そこで我々はバ

セドウ病における TRAb のサブクラスに関する検討を計画した。すなわち、TRAb のサブクラス IgG4 の Fab 部位や他の IgG との相互作用にて 1) TSH 結合抑制、2) TSH 受容体に対する活性化抑制、あるいは 3) 甲状腺細胞増殖抑制に関わるのではないかという仮説を立てた。研究方法としては、放射性物質にて標識した IgG の各サブタイプ分子を用いて免疫沈降ならびにウエスタンブロットを行い相互の結合作用を観察し、ラット甲状腺細胞を用いそれぞれの IgG 添加時の cAMP や細胞増殖能を測定する。さらに TSAb アッセイ等により活性化部位の解析を行う。また TRAb 内にて阻害型 TRAb 活性を有する部位を同定し、変異 IgG4 ペプチドを合成し添加した際に甲状腺細胞への影響の変化を観察し治療応用の可能性を探求する。

4. 将来的には IgG4RD モデルマウスの開発とその甲状腺病変に関する検討、橋本病の自然発症モデル動物について血清 IgG4 濃度の検討等を予定している。

C. 研究結果

我々は、昨年度までに 109 名のバセドウ病患者につき血清 IgG4 値測定及び関連項目に対する評価を行いその臨床的特徴について検討を行った。その結果、109 名のバセドウ病患者のうち 7 名にて高 IgG4 血症(135mg/dl 以上)を認めた(図 1)。

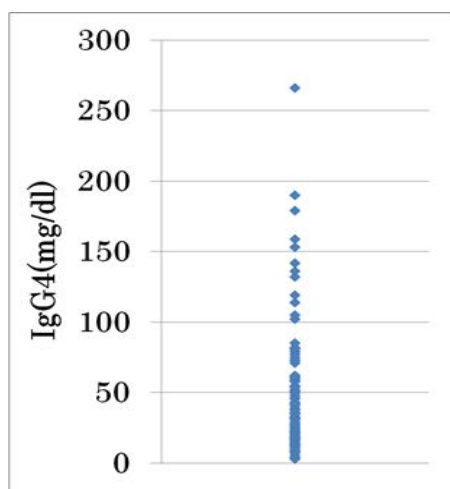


図1 バセドウ病患者的血中 IgG4 濃度

さらに、高 IgG4 血症を認める群と正常 IgG4 値群 (135mg/dl 未満、102 名) に分類し検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群では有意に高年齢、甲状腺エコーで低エコー領域の増加を認めた (表 1, 2)。

Table 1. Comparison of clinical characteristics and serum IgG4 value in patients with GD.

	Normal-IgG4 (N=102, 93.6%)		High-IgG4 (N=7, 6.4%)		P values
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Gender (male/female)	14/88		1/6		0.967 ^a
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102		2/7		0.852 ^a
Familial history of ATD	28/102		1/7		0.445 ^a
Own smoking history	31/102		2/7		0.919 ^a
Age (Year)	43.4	15.4	57.4	8.5	0.003
Thyroid size in ultrasound (mm ²)	962.7	788.9	1150.7	340.1	0.456
Degree of low echogenicity (0, 1, 2, 3)	0.50	0.76	2.00	0.82	0.031
Increase of color doppler flow (0, 1, 2, 3)	1.33	0.88	1.25	1.26	0.816
Serum IgG4 (mg/dL)	39.6	27.6	182.1	42.3	<0.001
Serum IgG (mg/dL)	1227.0	237.8	1421.0	391.7	0.334
TSH (mIU/L)	0.67	3.19	7.69	17.58	0.315
FT3 (pg/mL)	9.05	7.40	8.54	10.56	0.904
FT4 (ng/dL)	2.42	1.59	1.86	1.57	0.392
TRAb (IU/L)	16.1	27.5	176.7	443.8	0.370
TgAb (IU/mL)	387.6	852.3	1162.1	1666.0	0.347
TPOAb (IU/mL)	211.7	213.1	181.7	249.1	0.805

表1. 血清 IgG4 高値および非高値バセドウ病における臨床的特徴

	IgG4非高値群 (n=102, 93.6%)		IgG4高値群 (n=7, 6.4%)		P value
	Mean ± SD (range)	n	Mean ± SD (range)	n	
甲状腺サイズ (mm ²)	962.7 ± 788.9 (279-4358)	54	946.1 ± 622.3 (315-1689)	5	0.957
低エコー領域	0.61 ± 0.89 (0-3)	56	1.66 ± 0.81 (1-3)	6	0.005
血流増加	1.33 ± 0.88 (0-3)	56	1.00 ± 1.09 (0-3)	6	0.293

表2. 血清 IgG4 高値および非高値バセド

ウ病患者における甲状腺エコー所見

これらの血清 IgG4 高値バセドウ病患者は抗甲状腺薬に対する良好な反応を認め、少量の抗甲状腺薬やレボサイロキシン補充療法に陥った症例がほとんどであった (表 3)。

症例	年齢	性別	MMI (mg/day)	PTU (mg/day)	LT4 (μg/day)
1	54	F	5		
2	52	F	5		
3	49	F			25
4	68	M	2.5		
5	51	F		50	
6	53	F			100
7	56	F	5		25

表3. 高 IgG4 血症を呈するバセドウ病患者の治療状況 (治療開始 1 年後)

次に、血清 IgG4 高値を示したバセドウ病 7 症例について、その臨床的特徴と血清 IgG4 を含むパラメーターの変動を検討した。

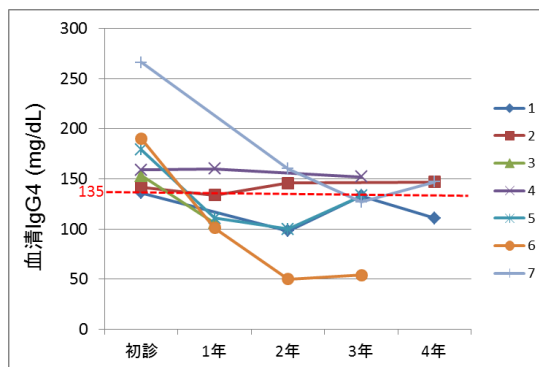


図2. 血清 IgG4 高値バセドウ病 7 症例における血清 IgG4 推移

4 年間の経過で甲状腺機能、バセドウ病の病勢が改善するとともに血清 IgG4 は同様の傾向で低下症例が見られる一方、横ばいのまま推移する症例も認められた (図 2)。血清 IgG4 と TRAb、TSAb 抗体価は並行

して推移する傾向があったが、症例によっては一致しない症例も認められた。

いずれの症例も IgG4-RD に合併しうる甲状腺外病変の出現は認めていないが、今後、更に長期の経過で臨床像を注意深く観察していく。

また、橋本病についても血清学的観点から、同時期に当科を受診した橋本病患者を対象に前向きに血清 IgG4 を測定し、その臨床的特徴を解析した。以下に橋本病患者 149 名の血清 IgG4 値の分布を下記に示す (図 3)。

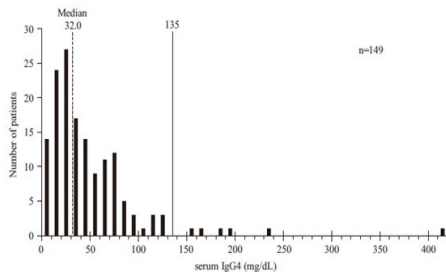


図 3. 橋本病患者の血清 IgG4 値の分布

橋本病患者の血清 IgG4 は、1 峰性の非正規分布を示し、149 名中 6 名が高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認めた (図 3)。

さらに、血清 IgG4 高値群と非高値群 (135mg/dl 未満、143 名) に分類し、検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群では有意に高齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた (表 4)。

血清 IgG4 高値橋本病 6 症例を抽出すると、全体の傾向と同様に中高齢の男性が多く、低エコーが目立った。自己抗体はいずれかが陽性であったが、血清 IgG4 とは必ずしも一致していなかった。6 例中 2 例で涙腺、下垂体などの IgG4-RD で認められる甲状腺外病変を確認した (表 5)。

	Non-elevated IgG4 (≤ 135 mg/dL, n=143, 96%)		Elevated IgG4 (>135 mg/dL, n=6, 4%)		p-Value
	Median (interquartile range)	n	Median (interquartile range)	n	
Sex (male/female)	33/110		3/3		0.152*
Familial history of AITD [n (%)]	11 (7.7%)		2 (33.3%)		0.087*
Smoking history [n (%)]	20 (14.0%)		2 (33.3%)		0.265*
Age (years)	60.0 (42.0-71.0)	143	75.5 (71.0-77.8)	6	0.009*
IgG4 (mg/dL)	31.0 (19.0-62.0)	143	189.5 (172.8-222.0)	6	NA
IgG (mg/dL)	1339.0 (1149.0-1564.0)	143	1399.0 (1325.0-1584.0)	6	0.352*
IgG4/IgG (%)	2.5 (1.5-4.4)	143	12.0 (11.5-13.1)	6	0.012*
Thyroid size on ultrasound (mm ³) ^f	537.6 (380.8-798.1)	117	488.2 (304.4-905.3)	5	0.755*
Degree of hypoechoogenicity ^g	1.0 (0-3.0)	116	2.0 (1.0-3.0)	5	0.014*
Increase of color Doppler flow	0.0 (0-1.0)	116	0.0 (0-0)	5	0.426*
TSH (μ U/mL)	2.5 (1.3-4.3)	141	2.3 (1.3-23.5)	6	0.829*
FT3 (pg/mL)	2.8 (2.5-3.0)	92	2.7 (2.1-3.1)	5	0.583*
FT4 (ng/dL)	1.1 (1.1-1.2)	141	1.1 (1.0-1.3)	6	0.537*
TRAb (IU/L)	1.0 (1.0-1.0)	102	1.0 (1.0-1.0)	6	0.478*
TgAb (IU/mL)	313.4 (83.0-531.8)	134	370.2 (181.0-842.3)	6	0.707*
TPOAb (IU/mL)	142.2 (16.9-390.5)	136	71.6 (20.7-126.9)	6	0.487*
L-T4 (μ g/day) ^f	0.0 (0-50.0)	129	37.5 (0-93.8)	6	0.288*

表 4. 橋本病における血清 IgG4 高値群と非高値群の比較

Patients	1	2	3	4	5	6
Age (years) / Sex	61 / M	77 / M	70 / F	78 / F	74 / M	82 / F
TSH (μ U/L) ^a	96.4	30.5	2.4	2.7	1.1	1.9
FT3 (pg/mL) ^a	2.05	1.56	2.88	2.66	N.D.	3.06
FT4 (ng/dL) ^a	0.80	1.03	1.11	0.98	1.30	1.32
TRAb (IU/L) ^a	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
TSAb (%) ^a	N.D.	N.D.	123	118	N.D.	N.D.
TgAb (IU/mL) ^a	553	>4000	251	179	939	93
TPOAb (IU/mL) ^a	600.0	311.0	14.3	138.0	93.4	49.8
IgG4 (mg/dL)	153	232	192	416	168	187
IgG (mg/dL)	1312	4532	1434	1470	1364	1634
IgG4/IgG (%)	11.7	5.1	13.4	28.3	12.3	11.4
Thyroid size on US (mm ³)	1400	304	905	488	288	N.D.
Hypoechoogenicity on US	3	2	1	1	3	N.D.
L-T4 (μ g/day)	100	150	0	0	100	0
Follow-up (years)	2.5	3.1	2.2	1.9	1.8	1.0
Extra-thyroid organ involvement	-	-	-	Lacrimal glands	Pinacry	-
Follow-up IgG4 (mg/dL), periods after first admission	165, 2yr	N.D.	208, 8mo	N.D.	205, 1.5yr	N.D.

^aThyroid function was tested on their first visit to our hospital. M, male; F, female; N.D., not determined.

表 5. 橋本病における血清 IgG4 高値 6 例の臨床的特徴

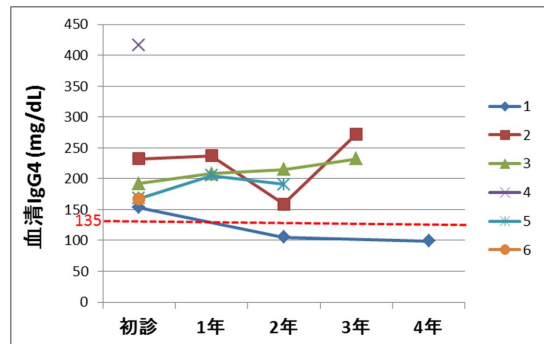


図 5. 血清 IgG4 高値橋本病 6 例の血清 IgG4 推移

次に、血清 IgG4 高値を示した橋本病 6 症例について、その臨床的特徴と血清 IgG4 を含むパラメーターの変動を検討した。4 年間の経過で血清 IgG4 が f/u できた 4/6 症例では、血清 IgG4 値は大きな変動を認めなかった (図 5)。TgAb/TPOAb 抗体価は概ね横ばいで、わずかな変動では血清 IgG4 に明らかな変動は見られなかった。

いずれの症例も IgG4-RD に合併する甲状腺外病変の出現は認めていないが、今後、更に長期の経過で臨床像を注意深く観察していく。

以上を踏まえ、本検討における血清 IgG4 高値橋本病と既報における IgG4 thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎との関連を比較検討すると、IgG4 高値 HT は、IgG4-thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎のいずれにも共通した臨床像を呈し、これらを包含する疾患群と考えられた (図 6)。

本検討では、手術に至ることがないごく早期の橋本病症例が多く含まれており、手術症例を検討した IgG4 thyroiditis とは異なる背景の集団を対象としたことが原因と考えられた。今後、更なる症例の蓄積と病理組織学的検討が必要と考えられた。

	血清IgG4高値HT (本検討)	IgG4 thyroiditis	IgG4関連甲状腺炎
性別	男>女	男>女	男>女
年齢(平均)	75 (IgG4高値群 > 非高値群)	52.4 (IgG4 < non-IgG4 thyroiditis)	65
低エコー領域	IgG4高値群 > 非高値群	diffuse low > coarse (IgG4 > non-IgG4 thyroiditis)	N.D
甲状腺外病変	2/6 (33%)	なし	しばしば

図 6. 本検討集団と既報における IgG4 thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎との比較

なお、解析を開始して 4 年の経過で血清 IgG4 高値を示した橋本病 6 例のうち、経過観察が可能であったのは 4 例で、血清 IgG4ha は 1 例が上昇、3 例が横ばいであった。血清 IgG4 が上昇した 1 例について、明らかな甲状腺外病変の出現は示唆されておらず、甲状腺自己抗体も横ばいであるが、慎重な経過観察を行っている。

Riedel 甲状腺炎に関しては 2012 年 2 月

より医中誌、学会抄録集、出版書籍、Pubmed、を Riedel あるいは Riedel 's のキーワードにて検索し、98 件が該当した。そのうち、重複を除き Riedel 甲状腺炎との関連があると思われた 26 件について検討を行った。各筆頭著者に対し、臨床研究への協力を紙面で要請した。

臨床病理組織学的に Riedel 甲状腺炎が強く疑われた 10 症例のうち、病理組織標本が得られた 2 症例において IgG4 免疫染色を行ったところ、いずれの症例についても IgG4 陽性形質細胞の浸潤 (症例 1; 43 個/HPF, 症例 2; 13 個/HPF) を認めた (図 7)。しかし、IgG4-RD 包括診断基準と照らし合わせると、いずれの症例も IgG4>10/HPF ながら IgG4/IgG<40% であり部分的に合致にとどまった。

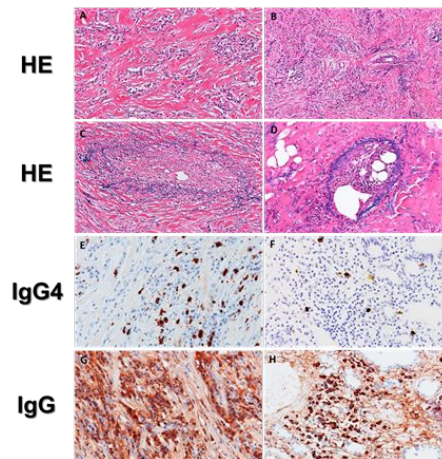


図 7. 症例 1 (左列)、症例 2 (右列) における HE 染色、IgG4、IgG 免疫染色

一方、IgG4-RD で認められる他臓器病変として後腹膜線維症の合併を伴い、ステロイド治療が奏功した症例が含まれ、Riedel 甲状腺炎と IgG4-RD に類似した病態を伴う症例が存在することが示唆された。

今後この結果を踏まえて、橋本病、バセドウ病における血清 IgG4 と臨床像を長期

に観察し関連性を検討するとともに、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準作成に向け検討を行っていく方針である。

D . 考察

バセドウ病患者においても血清 IgG4 高値を呈する集団が存在し、甲状腺エコーにおける低エコー領域拡大や抗甲状腺薬に対する良好な反応性など特徴的な臨床像から新たな疾患群の存在が示唆された。

橋本病においては、血清 IgG4 高値群は既報における IgG4-thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎を包含する疾患群と考え、2 例で全身病変の合併を認めた。

Riedel 甲状腺炎では、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が確認され、臨床病理学的特徴から IgG4-RD との関連が示唆された。

E . 結論

血清 IgG4 高値を示すバセドウ病、橋本病の臨床的意義が示された。Riedel 甲状腺炎と IgG4-RD の臨床病理組織学的類似性を示唆する症例が存在した。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Wakasaki H, Matsumoto M, Tamaki S, Miyata K, Yamamoto S, Minaga T, Hayashi Y, Komukai K, Imanishi T, Yamaoka H, Matsuno S, Nishi M, Akamizu T: Resistance to Thyroid Hormone Complicated with Type 2 Diabetes and Cardiomyopathy in a Patient with a TR Mutation. Intern Med. 55(22):3295-3299, 2016

Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease.

Front Endocrinol (Lausanne). 7:120, 2016

Bando M, Iwakura H, Koyama H, Hosoda H, Shigematsu Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: High incorporation of long-chain fatty acids contributes to the efficient production of acylated ghrelin in ghrelin-producing cells. FEBS Lett. 590(7):992-1001, 2016

Minamino H, Inaba H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Yoshimasu T, Nishikawa A, Nakanishi M, Tsuchihashi S, Kojima F, Murata S, Inoue G, Akamizu T: A novel immunopathological association of IgG4-RD and vasculitis with Hashimoto's thyroiditis. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2016:160004, 2016

Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 194(6):729-38, 2016

Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H, Sato H, Kodaka Y, Gudis K, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. Neurogastroenterol Motil. 28(7):1037-47, 2016

Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburu 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). 84(6):912-8, 2016
- Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu 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
- Ariyasu 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.
- Takeshima K, Inaba H, Ariyasu 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.
- Takeshima K, Ariyasu 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.
- 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.
- Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. Endotext [Internet], 2015.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, 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, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 67(7):1688-99, 2015.
- Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Matsumura S, Inoue K, Kangawa K, Nakao K, Akamizu T: Reduction in circulating ghrelin concentration after maturation does not affect food intake. Endocr J. 61(10):1041-52, 2014
- Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Akamizu T: Bartter syndrome type 3 in an elderly complicated with adrenocorticotropin-deficiency. Endocr J. 61(9):855-60, 2014
- Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T Jr, Akamizu T: Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. Endocr J. 61(8):751-8, 2014
- Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T: Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. Endocr J. 61(7):697-704, 2014
- Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, Yoshimura K, Teramukai S, Ito T, Shimizu A, Yonezawa A, Kangawa K, Mimori T, Akamizu T: Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. Endocr J. 61(7):735-42, 2014
- 赤水尚史: IgG4 関連甲状腺疾患に関する最近の展開. 内分泌・糖尿病・代謝内科 42(1):63-67, 2016
- 赤水尚史: 第7章 その他の指定・難治性内分泌疾患「6 IgG4 関連疾患」. 難治性内

分泌代謝疾患 Update、編集 成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代、診断と治療社、東京 143-145, 2016

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
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

2. 学会発表

Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016

Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016

Inaba H, Takeshima K, Doi A, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Immunogenicity of TSH Receptor and Thyroglobulin in HLA-DR3 Transgenic Mice. Endo2016. Boston Convention and Exhibition Center. April 1-4, 2016

Akamizu T: Symposium4 Thyroid Symposium “IgG4-Related Thyroid Diseases”. 37th Annual Meeting of The Endocrine Society and The Diabetes Association of the R.O.C. (Taiwan). Taipei Veterans General Hospital. March 19-20, 2016

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. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015

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. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015

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. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015

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. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015

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. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens(Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015

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,

75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center(Boston, USA). June 5-9, 2015

Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015

Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Arita M, Nishi M, Furuta H, Nanjio K, Akamizu T: Needs of pharmaceutical pain therapy in Japanese diabetic patients might be higher than physicians' expectation. 10th IDF-WPR Congress 2014 / 6th AASD Scientific Meeting. Suntec Singapore Convention and Exhibition Centre (Singapore). November 21-24, 2014

Ohoshi T, Kanamoto J, Hiromine Y, Niwano F, Kishitani Y, Ogawa K, Akamizu T, Nanjo K: Clinical Results of Hospitalization according to A Two-week Clinical Path in Diabetic Patients with Visceral Fat Accumulation. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress. Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan). September 12-14, 2014

Akamizu T: Diagnosis and Management of Thyroid Storm. ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.

Ishibashi T, Doi A, Nishi M, Furukawa Y, Ota T, Matsutani N, Inaba H, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Nakao T, Furuta H, Sasaki H, Akamizu T: Nicotine's Effects on Insulin Secreting MIN6 Cell Line. ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.

竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、岩倉 浩、西理宏、古田浩人、赤水尚史: 甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ(さいたま市). 2016 年 11 月 18~19 日.

浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、井下尚子、中尾直之、山田正三、赤水尚史: 下垂体腫瘍におけるミスマッチ修復遺伝子と腫瘍増殖の関わり. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ(さいたま市). 2016 年 11 月 18~19 日.

太田敬之、古田浩人、船橋友美、林 幸祐、竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、川嶋弘道、西理宏、赤水尚史: ニボルマブとイピリムマブで甲状腺と下垂体機能異常を呈した一例. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ(さいたま市). 2016 年 11 月 18~19 日.

浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史: Lynch 症候群合併異型性下垂体腫瘍の解析を通じたミスマッチ修復遺伝子と下垂体腫瘍増殖の関わり. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル(和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.

松川仁登美、栗栖清悟、岸本祥平、山根木美香、小河健一、田中寛人、上谷光作、佐々木秀行、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 骨粗鬆症治療薬により高カルシウム血症と腎障害を来した高齢者の 2 症例. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル(和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.

玉川えり、英 肇、巽 邦浩、荒古道子、重里政信、河井伸太郎、有安宏之、赤水尚史: 重症低血糖を伴った non-islet cell tumor hypoglycemia(NICTH) の 1 例. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル(和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.

竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: IgG4 関連甲状腺疾患. 第 89 回日本内分泌学会学術総会 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 21~23 日.

稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、古川安志、太田敬之、土井麻子、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおける TSH 受

容体とサイログロブリンの免疫原性．第 89 回日本内分泌学会学術総会．国立京都国際会館．2016 年 4 月 21～23 日．

浦木進丞、有安宏之、松野正平、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、井下尚子、山田正三、赤水尚史：Metyrapone 投与後に下垂体卒中を呈した Cushing 病の 1 例．第 89 回日本内分泌学会学術総会．国立京都国際会館．2016 年 4 月 21～23 日．

河井伸太郎、有安宏之、宮田佳穂里、石橋達也、浦木進丞、竹島 健、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：当科に通院する GAD 抗体価 10U/mL 未満の糖尿病患者における抗体価の推移．第 89 回日本内分泌学会学術総会．国立京都国際会館．2016 年 4 月 21～23 日．

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．2015 年 11 月 27～28 日

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．2015 年 11 月 27～28 日

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）．2015 年 11 月 5～7 日．

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）．2015 年 11 月 5～7 日．

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）．2015 年 11 月 5～7 日．

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．2015 年 10 月 17 日．

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．2015 年 10 月 17 日．

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碎血管炎を発症した 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．2015 年 9 月 12 日．

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．2015 年 5 月 21～24 日．

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）．2015 年 4 月 10～12 日．

赤水尚史：甲状腺クリーゼの診療と予後改善．第 24 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシティ．2014 年 11 月 28～29 日．

太田敬之、山野井亮太、山岡博之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、松野正平、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：産褥期に診断された褐色細胞腫の一例．第 24 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシテ

イ . 2014 年 11 月 28 ~ 29 日 .

浦木進丞、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 中毒性多結節性甲状腺腫を合併した先端巨大症の一例 . 第 24 回臨床内分泌代謝 Update . 大宮ソニックシティ . 2014 年 11 月 28 ~ 29 日 .

林田直美、今泉美彩、志村浩己、大久保礼由、浅利 靖、二川原健、緑川早苗、小谷和彦、中路重之、大津留晶、赤水尚史、貴田岡正史、鈴木眞一、谷口信行、山下俊一、高村 昇 : 小児の甲状腺超音波検査における有所見率 ; 3 県調査の結果 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

山岡博之、西 理宏、石橋達也、太田敬之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、若崎久生、古田浩人、赤水尚史 : 当院における低 T3 症候群の実態 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

有安宏之、浦木進丞、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 術前に皮機能性下垂体腺腫と診断されていた橋本病合併 TSH 産生下垂体腺腫の一例 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

栗本千晶、稲葉秀文、岡村順平、船橋友美、浦木進丞、河井伸太郎、竹島 健、唐戸嶋麻衣、稲垣優子、山岡博之、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : APTT 延長とループスアンチコアグラント陽性を認めた橋本病の一例 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

奥 あや、竹島 健、石橋達也、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 著名な高 Ca 血症で発症し、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症が疑われた機能性副甲状腺嚢胞の 1 例 .

第 15 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 . 兵庫医科大学 (西宮市) . 2014 年 11 月 8 日 .

桑原智子、有安宏之、山田 豪、寒川賢治、中尾一和、赤水尚史、稲垣暢也 : グレリン過剰分泌 Tg マウスの解析を通じた、中鎖脂肪酸の摂食に与える影響の解析 . 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会 . 都道府県会館 (東京) . 2014 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日 .

竹島 健、栗本千晶、岡村順平、河井伸太郎、船橋友美、浦木進丞、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : IgG4 関連疾患におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討 . 第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会 . 大阪国際会議場 . 2014 年 10 月 25 日 .

稲葉秀文、竹島 健、赤水尚史 : IgG4 関連甲状腺疾患について . 第 87 回日本内分泌学会学術総会 . 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市) . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 .

竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、船橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : IgG4 高値を示すバセドウ病と橋本病のサイトカイン・ケモカイン値 . 第 87 回日本内分泌学会学術総会 . 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市) . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 .

浦木進丞、小池 諒、早川佳奈、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、谷 眞至、山上裕機、臼井 健、島津章、赤水尚史 : 高 PRL・ACTH 血症を伴った下垂体腺腫を認めた MEN1 型の一例 . 第 87 回日本内分泌学会学術総会 . 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市) . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 .

太田敬之、稲葉秀文、宮田佳穂里、山岡博之、竹島 健、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、川嶋弘道、有安宏之、若崎久生、中尾大成、西 理宏、古田浩人、赤水尚史、児玉芳季、原 勲 : 右副腎腫瘍にコルチゾ

ール産生腺腫とアルドステロン症(腺腫および微小結節)合併が疑われた一例．第87回日本内分泌学会学術総会．福岡国際会議場、福岡サンパレス(福岡市)．2014年4月24～26日．

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし