

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「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 年度 班会議 プログラム

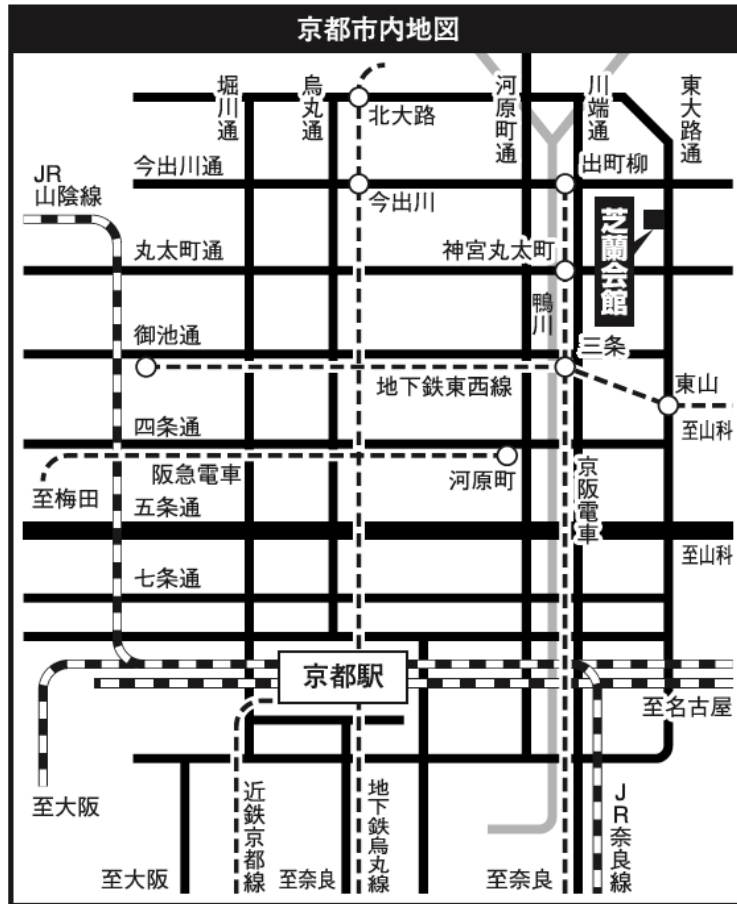
日時： 平成 27 年 1 月 9 日（金）10 時 30 分～17 時 30 分(予定)

会場： 京都大学 芝蘭会館

〒 606-8315 京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学部構内
TEL: 075-753-9336

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「IgG 4 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」
京都大学医学研究科消化器内科 事務局
TEL:075-751-4302 FAX:075-751-4303
E-mail: maogawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

交通機関のご案内



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「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 年度 プログラム （敬称略）

日時：平成 27 年 1 月 9 日（金）10 時 30 分～17 時 30 分

会場：京都大学 芝蘭会館

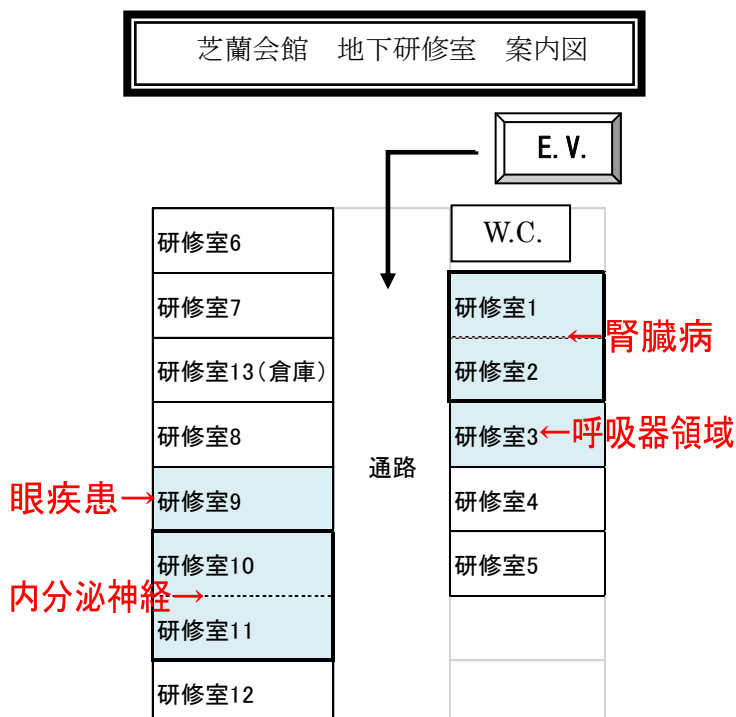
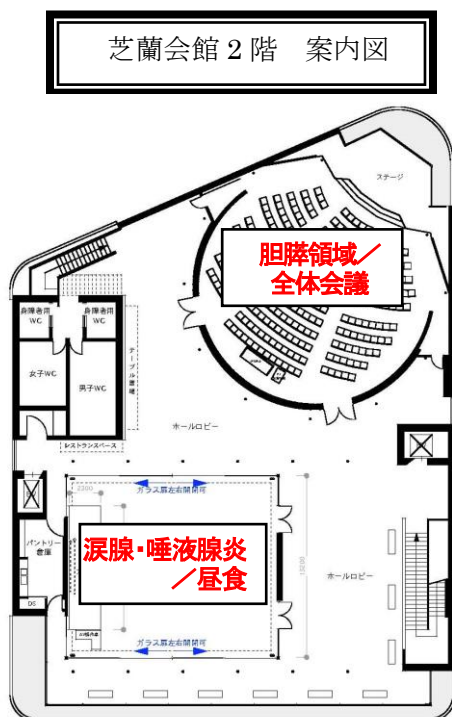
※ 10:00 より【芝蘭会館 1 階 班会議受付】にて受付開始 ※

【午前】個別分科会 10:30～12:00

→ 難病指定患者を特定するための臓器別「診断基準」、医療費助成の対象となる重症患者を特定するための「重症度分類」の策定を中心に。

- ① 内分泌神経領域分科会
- ② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会
- ③ 胆膵領域分科会
- ④ IgG4 関連眼疾患分科会
- ⑤ IgG4 関連腎臓病分科会
- ⑥ 呼吸器領域分科会

地下研修室 10
2 階山内ホール
2 階稲盛ホール
地下研修室 9
地下研修室 1
地下研修室 3



休憩・昼食 12:00～13:00（2 階 山内ホール）

同上昼食時：

研究分担者会議 芝蘭会館別館・会議室

→研究分担者の先生方は、芝蘭会館別館へお集まりください

【午後】 合同発表 **13 : 00 ~ 17 : 30**

(1) 研究代表者挨拶 **(13 : 00 ~ 13 : 05)**

(2) 分科会報告 **(13 : 05 ~ 14 : 50)** 司会：岡崎和一
→ 午前に各領域の分科会で議論された診断基準・重症度分類・治療法を中心に

- | | | |
|---------------------|-----------|------|
| ① 内分泌神経領域分科会 | 和歌山県立医科大学 | 赤水尚史 |
| ② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会 | 京都大学 | 三森経世 |
| ③ 胆膵領域分科会 | 関西医科大学 | 岡崎和一 |
| ④ IgG4 関連眼疾患分科会 | 東京医科大学 | 後藤 浩 |
| ⑤ IgG4 関連腎臓病分科会 | 金沢大学 | 川野充弘 |
| ⑥ 呼吸器領域分科会 | 富山大学 | 松井祥子 |
| ⑦ 病理分科会 | 岡山大学 | 佐藤康晴 |

(3) 一般演題 1 (治療に関する各個研究発表)
(14 : 50 ~ 15 : 05) 司会：神澤輝実

- | | | |
|------------------------------------|--------|------|
| ① IgG4 関連疾患に対する第 II 相多施設共同前方視的治療研究 | 金沢医科大学 | 正木康史 |
| ② ステロイド維持療法中止後の自己免疫性膵炎の予後 | 東京高輪病院 | 平野賢二 |

(4) 難病指定のための IgG4-RD 診断基準・重症度分類の策定
(15 : 05 ~ 15 : 40)

【 Coffee break 】

(5) 一般演題 2 (新規共同研究の提案および各個研究発表)
(16 : 00 ~ 17 : 00) 司会：川野充弘・三森経世
→ 重症症例（再燃例・難治例など）の治療方針、新規共同研究の提案など

- | | | |
|--|----------|-------|
| ③ IgG4 関連消化管病変の実態調査 | 東京都立駒込病院 | 神澤輝実 |
| ④ 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 | 井戸章雄 |
| ⑤ IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討 | 倉敷中央病院 | 能登原憲司 |
| ⑥ 自己免疫性膵炎は長期経過で、膵機能障害を呈する慢性膵炎に移行するか？ | 信州大学 | 金井圭太 |
| ⑦ IgG4 関連疾患患者末梢血の 8 カラー-FACS 解析を用いた治療指針設定への応用 | 産業医科大学 | 田中良哉 |

(6) 国際臨床試験について **(17 : 00 ~ 17 : 30)**
→ International Treatment Consensus をふまえた Rituximab 国際臨床試験について

(7) 閉会のあいさつ **(17 : 30)**

抄 録

1) IgG4 関連疾患に対する第 II 相多施設共同前方視的治療研究

○正木康史、松井祥子、佐伯敬子、坪井洋人、岩男 悠、中島章夫、佐藤智美、藤川敬太、土橋浩章、川野充弘、和田庸子、平田信太郎、宮下賜一郎、折口智樹、森本尚敬、高木和貴、梅原久範

金沢医科大学・血液免疫内科学

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業研究奨励分野 旧「新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾(IgG4+MOLPS)の確立のための研究」班

【目的】IgG4 関連疾患にはステロイドが著効する事が経験的に知られているが、前方視研究によるエビデンスが存在しなかった。そのため本邦における前方視研究を行った。

【方法】「IgG4 関連疾患のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的臨床研究 (UMIN :000002311)」は、5 年間で 57 例の目標登録症例数で開始した。20 施設の IRB 承認を受け、うち 12 施設から予想を上回る積極的な症例登録があり、4 年間で 61 例にて登録終了となった。CRF は全て回収され、今後病理中央診断の後に最終データとする予定である。

【結果】施設診断に基づく、完全寛解率は 60.7% (37/61)、奏効率は 82.0% (50/61) であった。一方、不変+無効が 13.1% (8/61) あり、これらの症例も含めて診断妥当性を病理中央診断会にて検討予定である。

最も多い有害事象は耐糖能異常であり 27.9% (17/61) で、新たな糖尿病の出現が 16.4%、元々の糖尿病の増悪 11.5%で、うち 5 例にインスリン投与を要した。その他、様々な感染症 16.4%、脂質異常 24.6%、病的骨折 13.1%、神経症 3.3%、緑内障 3.3%、筋力低下 3.3%、大腿骨頭壊死 1.6%、白内障 1.6%を認めた。予期せぬ有害事象として、血栓性血小板減少性紫斑病、振戦 (パーキンソン様症状)、がん再発、アロプリノールによる薬剤起因性過敏症候群を各々 1 例ずつ認めた。prednisolone 維持量の中央値は 7mg、維持投与後の再発再増悪は 12%に認めた。

【結語】IgG4 関連疾患に対するステロイド治療は優れた寛解導入率および奏効率を認めたが、ステロイド治療に伴う有害事象、減量維持後の再発再燃が問題となる。欧米で汎用されている rituximab を含め、再発再燃例に対する二次治療につき本邦でも多施設共同研究の検討が必要である。国際的な共同研究も重要であるが、海外の症例は診断やデータの信用性などを検証する必要がある。

2) ステロイド維持療法中止後の自己免疫性膵炎の予後

○平野賢二 1,2)、多田稔 2)、伊佐山浩通 2)、小池和彦 2)

1)東京高輪病院消化器内科、2)東京大学消化器内科

【研究目的】AIP の維持療法期間はガイドラインに記載されている 3 年で十分か否かを検証する。【患者と方法】3 年以上維持療法を継続している患者のうち 1)臨床再燃歴がない 2)IgG<1600mg/dl を直近 1 年以上維持している、1 型 AIP21 症例を対象とした。ステロイドを徐々に減量、中止し前向きに経過を追った。症状、画像所見からステロイド再開が必要と判断したものを臨床再燃、無症状ながら IgG>1600mg/dl を示したものを血液学的再燃と定義した。【結果】平均 27 カ月の観察で臨床再燃が 10 例 (膵 4 例、冠動脈 2 例、他 4 例) にみられた。無再燃は 6 例であった。血液学再燃は 12 例に認められ、臨床再燃と同時が 3 例、臨床再燃に先行が 4 例、血液再燃のみが 5 例であった。中止前のステロイド投与期間が有意な非再燃予測因子であった (ハザード比 0.969/月、95%信頼区間 0.940-0.998、P=0.038)。【結論】3 年以上の維持療法を行っても中止後の臨床再燃率は高く、維持療法中止は基本的には推奨できない。

3) IgG4 関連消化管病変の実態調査

○神澤輝実¹⁾、能登原憲司²⁾、岡崎和一³⁾、児玉裕三⁴⁾、千葉 勉⁴⁾

¹⁾東京都立駒込病院内科、²⁾倉敷中央病院病理診断科、³⁾関西医科大学消化器肝臓内科、⁴⁾京都大学消化器内科

IgG4 関連消化管病変が IgG4 関連疾患の一つの entity として認められるかを明らかにするために、本研究班の施設等より IgG4 に関連する消化管病変と思われる症例を集積し、それらの病理組織像および臨床像について検討する。さらに IgG4 関連消化管病変が存在するのであれば、その診断基準も提唱したい。病理組織標本（手術検体あるいは診断可能な内視鏡切除材料）の利用可能な IgG4 関連消化管病変と思われる症例を対象とする。対象とする IgG4 関連消化管病変は、食道、胃、十二指腸、小腸、大腸、腸間膜等に腫瘤、著しい壁肥厚、狭窄、ポリープ、潰瘍などの病変を呈し、病理組織標本において、多数（少なくとも 10/hpf 以上）の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める例である。組織検体解析施設において、収集された組織スライド（HE, EVG 染色、IgG 染色、IgG4 染色）の組織学的検討を行う。病理組織学的な診断に従い、臨床情報解析施設において収集された臨床情報を解析する。

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

井戸章雄、藤田俊浩、○小田耕平、橋元慎一、上村修司、沼田政嗣、宇都浩文

鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学

アポトーシス抑制因子 (Apoptosis inhibitor of Macrophage ; AIM) はマクロファージのアポトーシスを抑制する分子であるが、我々は、AIM が C 型慢性肝炎や非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の肝線維化と関連する可能性を明らかにしている。

一方、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態にはマクロファージが関与する可能性が報告されており、IgG4-RD において組織の線維化進展は重要な要素である。しかし、IgG4-RD における AIM の意義については未だ明らかにされていない。本研究では IgG4-RD と AIM との関連を明らかにすることを目的とする。

5) IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討

○能登原憲司

倉敷中央病院病理診断科

IgG4 関連唾液腺炎 (IgG4-SA)、唾石症、Sjogren 症候群 (SjS) の組織学的鑑別点を明らかにする目的で、1) 顎下腺切除術の施行された IgG4-SA 17 例と唾石症 26 例、および 2) 口唇腺生検で口唇腺が採取できた IgG4-SA 10 例と SjS 18 例を比較検討した。1) 小葉内を主体に高度の細胞浸潤をきたす IgG4-SA と、導管の炎症が高度で小葉内では炎症の弱い唾石症の鑑別は、大多数の症例で容易であった。小葉内にリンパ濾胞の形成が顕著で、IgG4-SA に類似した唾石症が 2 例あった。2) 免疫染色 (IgG4+ >10/hpf、かつ IgG4+/IgG+ >40%) を併用することにより 4 例の IgG4-SA を診断することが可能であった。SjS は 7 例 (39%) で導管上皮にリンパ球浸潤、破壊がみられ、診断可能であったが、それ以外の症例は形質細胞浸潤のみで IgG4-SA と差がなかった。【結語】 IgG4-SA、唾石症、SjS は組織学的に鑑別可能なことが多いが、例外もある。口唇腺生検の診断には免疫染色が必須である。

6) 自己免疫性膵炎は長期経過で、膵機能障害を呈する慢性膵炎に移行するか？

○金井 圭太、浅野 純平、小口 貴也、伊藤 哲也、浜野 英明、新倉 則和、川 茂幸

信州大学医学部附属病院 消化器内科

【背景】自己免疫性膵炎 (AIP) は長期経過で通常の慢性膵炎 (CP) と同様に膵石灰化を呈することがあるが、AIP の膵機能が CP と同様に低下するか否かは十分に検討されていない。【目的】AIP が長期経過で CP 同様膵機能低下を来すかどうかを明らかにする。【方法】1992 年～2014 年の間に 3 年以上経過観察が可能であった AIP 確診例を、慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たす膵石灰化群と非石灰化群の 2 群に分け、CP 群、正常コントロール群を対照とし、便中エラスターゼ値測定による膵外分泌機能を評価した。【結果】AIP 膵石灰化群 (n=9) の便中エラスターゼ濃度は CP 群 (n=27) に次いで低く、AIP 非石灰化群 (n=33) よりも低い傾向にあった。AIP 非石灰化群の便中エラスターゼ濃度は、CP 群に比し有意に保たれていた ($p<0.005$)。【結論】AIP は、長期経過で膵機能低下を呈する CP に移行しうる。他の IgG4 関連疾患についても長期経過で機能障害を呈する慢性期の病態に移行しうるか検討する必要があると思われる。

7) IgG4 関連疾患患者末梢血の 8 カラーFACS 解析を用いた治療指針設定への応用

○田中良哉、平田信太郎、久保智史、中山田真吾、齋藤和義

産業医科大学医学部第 1 内科学講座

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の浸潤と線維化を特徴とする全身性疾患であるが、末梢血リンパ球の細胞分類は未検討である。そこで当科で治療導入前の IgG4-RD 8 例、原発性 Sjögren 症候群 (pSS) 4 例、健常人 (HC) 8 名の末梢血単核細胞を用い Human Immunology Project に基づく 8 カラーFACS 分類を試みた。Umehara 基準にて診断した IgG4-RD 患者 8 例の背景 (平均) は、年齢 56 歳、罹病期間 16.3 ヶ月、血清 IgG4 628 mg/dl。IgG4-RD では他群と比べ B 細胞中の CD19⁺IgD⁺CD27⁺ IgM memory B 細胞の割合が低く (IgG4-RD 9.9%, pSS 20.3%, HC 27.9%, $p=0.0065$)、CD19⁺CD20⁻CD38⁺ plasmablasts の割合が高かった (各 19.5%, 3.5%, 4.6%, $p=0.0085$)。クラスター解析により、plasmablasts の割合は CD3⁺CD4⁺CCR7⁻ effector memory T 細胞の割合と相関した。以上より IgG4-RD では、末梢での effector memory T 細胞による B 細胞の分化誘導が示唆され、B 細胞標的療法の妥当性、及び、末梢血 FACS 解析の治療方針設定への有用性が示された。