

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 27 年度 班会議 プログラム

日時： 平成 28 年 1 月 8 日（金） 10 時 30 分～18 時 00 分

会場： 京都大学 楽友会館

〒 606-8501 京都市左京区吉田二本松町 36-1  
TEL: 075-753-7603

\*\*\*\*\*

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: [shimol24@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:shimol24@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

\*\*\*\*\*

## <交通機関のご案内>



市バス 「近衛通 (このえどおり)」下車 徒歩すぐ

※交通事情等で延着することがありますのでご了承ください。

- JR 「京都駅」から

市バス D2 のりば、206 系統「東山通 北大路バスターミナルゆき」、乗車時間約 30 分

- 阪急「河原町駅」、京阪「四条駅」から

市バス 201 系統、「祇園・百万遍ゆき」、乗車時間約 20 分

市バス 31 系統、「東山通 高野・岩倉ゆき」、乗車時間約 20 分

- 東山三条から

市バス 201 系統「百万遍・千本今出川ゆき」、乗車時間約 10 分

市バス 206 系統「高野 北大路バスターミナルゆき」、乗車時間約 10 分

**駐車場はございませんので、公共交通機関をご利用ください**

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 27 年度 プログラム (敬称略)

日時：平成 28 年 1 月 8 日（金）10 時 30 分～18 時 00 分

会場：京都大学 楽友会館

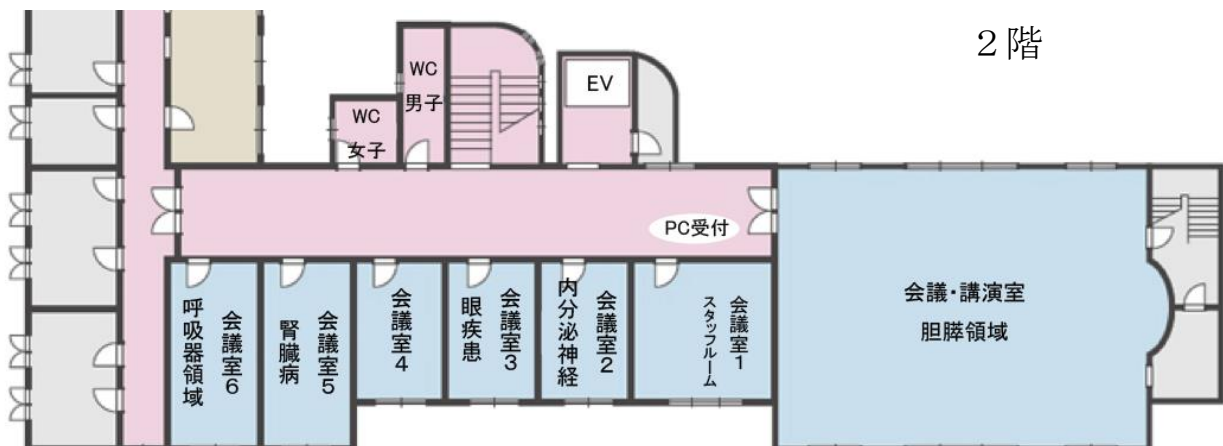
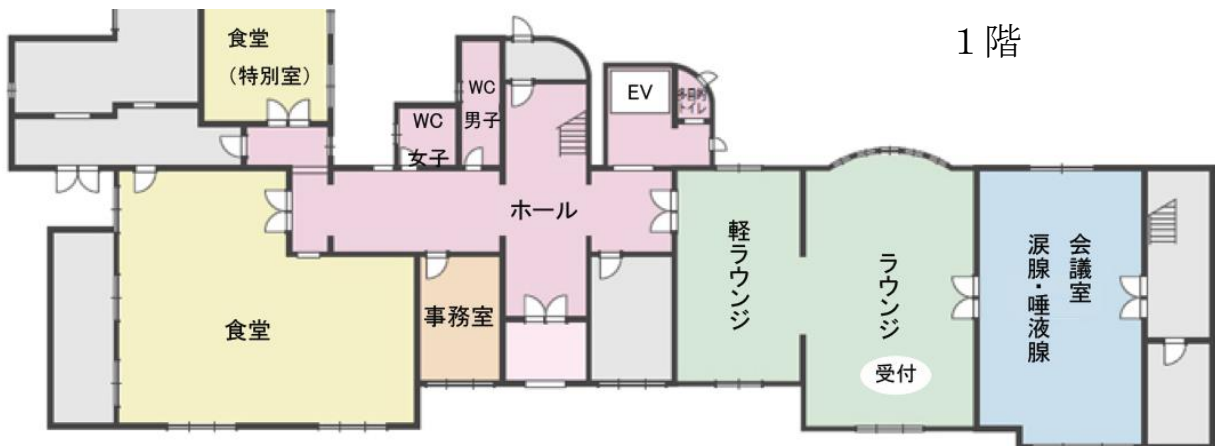
※ 10:00 より【楽友会館 1 階 班会議受付】にて受付開始 ※

【午前】個別分科会 10:30～12:00

→ 「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        | 2 階 | 会議室 2  |
| ② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会 | 1 階 | 会議室    |
| ③ 胆膵領域分科会           | 2 階 | 会議・講演室 |
| ④ IgG4 関連眼疾患分科会     | 2 階 | 会議室 3  |
| ⑤ IgG4 関連腎臓病分科会     | 2 階 | 会議室 5  |
| ⑥ 呼吸器領域分科会          | 2 階 | 会議室 6  |

楽友会館 館内案内図



**休憩・昼食 12:00～13:00 (2階講演・会議室等)**

同上昼食時：研究分担者会議 楽友会館 1階会議室  
→研究分担者の先生方は、1階会議室へお集まりください

**【午後】 合同発表 13:00～18:00**

**(1) 研究代表者挨拶 (13:00～13:05)**

**(2) 分科会報告 (13:05～14:15) 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             | 倉敷中央病院    | 能登原憲司 |

**(3) 指定難病申請について (14:15～14:45)**  
京都大学 千葉 勉

**【 Coffee break 】 (14:45～15:00)**

**(4) 共同研究報告 (15:00～16:00) 司会：川野充弘**

→ これまでに実施されている共同研究を中心に

- |                                          |        |       |
|------------------------------------------|--------|-------|
| ① IgG4 関連疾患に関わる遺伝因子及びバイオマーカーの探索          | 京都大学   | 松田文彦  |
| 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 |
| ③ IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究～病理中央診断後の解析～ | 金沢医科大学 | 正木康史  |
| ④ IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討                 | 金沢大学   | 山田和徳  |

**(5) 一般演題** (16:00~17:10) 司会: 神澤輝実・松井祥子  
→ 診断・治療など臨床面を中心に

⑤ IgG4 関連疾患の頻度; 一市中病院での検討

長岡赤十字病院 佐伯敬子

⑥ IgG4 関連疾患の(大)動脈、後腹膜、縦隔病変についての 病態・予後解明に向けたとくみ

大阪医科大学 石坂信和

⑦ IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性

九州大学 森山雅文

⑧ 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:

分葉状結節性病変の診断的意義について

倉敷中央病院 能登原憲司

⑨ 1型自己免疫性膵炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討

関西医科大学 池浦 司

⑩ IgG4 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析

札幌医科大学 山本元久

⑪ ステロイド治療抵抗性の IgG4-RD に対する免疫抑制療法の可能性

産業医科大学 田中良哉

**(6) 国際臨床試験について** (17:10~18:00) 司会: 千葉勉  
→ Rituximab 国際臨床試験、IgG4-RD responder index などについて

京都大学 三森経世・神戸大学 全陽

**(7) 閉会のあいさつ** (18:00)



# 抄 録

## 1) IgG4 関連疾患に関わる遺伝因子及びバイオマーカーの探索

○松田文彦

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

IgG4 関連疾患の関連遺伝子の同定とバイオマーカーの探索を以下のようにおこなった。

1) 880 例の患者 DNA 検体および臨床情報を 51 施設から収集し、臨床情報とともに一元管理する体制を確立した。オミックス解析では、プロトコルに従って患者検体（血漿、血清、RNA など）及び臨床情報を時系列で収集した。ゲノム情報、オミックス情報、臨床情報を統合するデータベースの構築はほぼ終了した。

2) そのうち 862 例に網羅的 SNP 解析を、634 例に全エクソン解析を実施し、HLA 遺伝子とリンパ球の細胞表面タンパク質が疾患感受性に極めて重要な役割を果たすことを見出した。

3) オミックス解析は AIP 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網羅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ックス解析を実施中である。

## 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

【目的】 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。

【方法】 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。

【結果】 8 例の登録があり、現在までに 6 例の臨床像と 5 例の病理所見を解析した。IgG4-GE 発症時の年齢中央値は 68 歳、男性 5 : 女性 1 である。部位は胃 5、大腸 1、腸間膜 1 で、いずれも IgG4 関連疾患の他臓器病変を合併していた。血中 IgG4 は 4/5 例で上昇し、上昇例は全例 >1000 mg/dl であった。病理学的には、胃病変 3 例で神経叢に沿ったリンパ球、形質細胞浸潤が認められ、全例潰瘍を合併していた。大腸病変は肉眼的に異常なく、ランダム生検で多数の形質細胞が認められた。腸間膜病変はリンパ節の炎症性偽腫瘍を思わせる像であった。全例 IgG4 陽性細胞が著増し、IgG4/IgG 陽性細胞比は高かった。【

結語】 IgG4-GE は活動性の高い症例にみられた。胃病変は病理学的にユニークであった。



### 3) IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究～病理中央診断後の解析～

○正木康史 1), 松井祥子 2), 佐伯敬子 3), 坪井洋人 4), 平田信太郎 5), 宮下賜一郎 6), 折口智樹 7), 藤川敬太 8), 森本尚敬 9), 黒瀬 望 10), 中村栄男 11), 小島 勝 12), 佐藤康晴 13), 吉野 正 13), IgG4 関連疾患研究グループ

1) 金沢医科大学 血液免疫内科, 2) 富山大学 第一内科, 3) 長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科, 4) 筑波大学 膠原病リウマチアレルギー内科, 5) 産業医科大学 第一内科, 6) 長崎医療センター リウマチ科, 7) 長崎大学 第一内科, 8) 健康保険諫早総合病院 リウマチ科, 9) 三豊総合病院 内科, 10) 金沢医科大学 病院病理部, 11) 名古屋大学大学院医学系研究科 病理学, 12) 獨協医科大学 病理学, 13) 岡山大学医学部 病態検査学

【目的】多施設共同前方視的治療研究にてステロイド治療効果を評価した。

【方法】初発 IgG4 関連疾患の包括診断基準確定例が対象。prednisolone 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。

【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、確定例44例、準確定例13例、疑診1例、否定3例であった。確定群では完全寛解率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。

【結論】本邦の本疾患診療に慣れた施設からでさえ少数の誤診例が登録された。IgG4 関連疾患に不慣れで病理診断のみに主眼をおいた欧米からの報告には、懐疑的な症例も多い。今後も治療研究を行う際には、臨床病理学的中央診断による評価が必須である。

### 4) IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討

○山田和徳 1), 山本元久 2), 佐伯敬子 3), 水島伊知郎 1), 松井祥子 4), 高橋裕樹 2), 川野充弘 1), 川茂幸 5)

1) 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科, 2) 札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座, 3) 長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科, 4) 富山大学 保健管理センター, 5) 信州大学 総合健康安全センター

【目的】多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし臨床的特徴を解析することを目的とする。

【方法】2001年から2014年に IgG4 関連疾患と診断された333例について検査値、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。

【結果】男性204例、女性129例、診断時平均年齢は63.8歳。血清 IgG、IgG4 は各々2404 mg/dL、755mg/dL で、95%の症例で IgG4 が高値であった。低補体血症は41.9%で認めた。平均罹患臓器は3.2で、唾液腺(72%)、涙腺(57%)、リンパ節(26%)、膵臓(26%)、大動脈周囲/後腹膜(24%)、腎臓(24%)、肺(23%)であった。プレドニゾロンは79%で投与され、平均投与量は30.5 mg/日であった。糖尿病及び悪性腫瘍の合併は各々34%、17%であった。

【結語】本研究により IgG4 関連疾患の臨床的特徴が明らかとなった。

## 5) IgG4 関連疾患の頻度: 一市中病院での検討

○ 佐伯敬子、伊藤朋之、樺澤秀門、山崎肇、吉川成一

長岡赤十字病院 内科

【目的】市中病院における IgG4-RD の頻度を検討する。【方法】2011 年 1 月から 2014 年 12 月に長岡赤十字病院で IgG4-RD と新規に診断された患者を抽出し、同時期に新規に診断された全身性エリテマトーデス (SLE)、サルコイドーシス、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) の患者数と比較した。

【結果】IgG4-RD の新規患者数は 2011 年 6 例、2012 年 5 例、2013 年 11 例、2014 年 12 例であった。最初の受診科は、耳鼻科が最も多く 12 例 (35%)、以下泌尿器 9 例 (26%)、消化器内科 6 例 (18%) の順であった。他疾患との比較では、IgG4-RD 患者数は SLE の約 7 割、サルコイドーシス、MPA の約 2 倍であった。

【結論】市中病院において IgG4-RD は決して稀な疾患ではない。最初に受診する科は耳鼻科、泌尿器科、消化器内科が多く、IgG4-RD 診療ではこれらの科との連携が重要である。

## 6) IgG4 関連疾患の(大)動脈、後腹膜、縦隔病変についての病態・予後解明に向けたとりくみ

○石坂 信和、川野 充弘、笠島 里美、井上 大、全 陽、能登原 憲司、水島 伊知郎、佐藤 康晴、笠島 史成、松本 康、宮田 哲郎

大阪医科大学 循環器内科

IgG4 関連疾患は、一般的にステロイド反応性が良好であるが、(大)動脈病変は、動脈瘤破裂や虚血性心疾患の合併から、また、胸膜炎・心膜炎は、急速かつ大量の胸水・心膜液貯留から、急速に致死的な転機をたどる可能性がある。そのため、これらの臓器・組織は IgG4 関連疾患の出現臓器としては比較的頻度が低いものの、注意を要する。

一方、(大)動脈病変の診断には、現時点では包括基準が用いられるため、確定診断に病理組織学的所見が必須であり、全貌の解明を難しいものになっている。ステロイド治療後の動脈瘤破裂の報告もあるため、診断について慎重な姿勢が重要である一方、確診例が少ないことは病態分析にはハードルとなっている。

病態・予後の解明のために、(大)動脈、後腹膜、縦隔病変の合併について、諸先生方から経験症例のご提示いただければ、幸いと考えている。

## 7) IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性

○森山 雅文、太田 美穂、三上 友里恵、田中 昭彦、古川 祥子、石黒 乃理子、林田 淳之將、川野 真太郎、中村 誠司

九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

【目的】 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の診断には、病変局所の組織生検が重要であるが、膵臓や腎臓などの深部組織では施行が困難であり、確定診断に苦慮することも少なくない。本研究では、採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検を施行し、その診断能について検討を行った。

【方法】 高 IgG4 血症や臨床所見により IgG4-RD を疑い、当科にて口唇腺生検を施行した 64 例 (最終診断: IgG4-RD 44 例、シェーグレン症候群 (SS) 10 例、SS 疑い 5 例、悪性リンパ腫 2 例、SLE 1 例、ワルチン腫瘍 1 例) を対象とした。

【結果】 口唇腺生検の感度、特異度、正診率はそれぞれ、55.6%、100%、68.8%であった。さらに、大唾液腺病変の有無で比較すると、唾液腺病変を認めない (組織生検が困難な) 症例では、口唇腺生検の感度が有意に低かったが、口唇腺生検で陽性となった症例は陰性となった症例に比べ、血清 IgG4 値や罹患臓器数が有意に高かった。

【考察】 IgG4-RD における口唇腺生検は診断基準を満たす症例が少なく、口唇腺生検による診断は困難であると考えられる。その一方で特異度は高く、他の疾患群と比較して IgG4 陽性形質細胞数と IgG4/IgG 比はともに有意に高値であったことから、罹患臓器の生検が困難な症例でも血清 IgG4 値や罹患臓器数などの臨床所見を組み合わせることにより、口唇腺生検は IgG4-RD の診断の一助になる可能性が示唆された。

## 8) 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:分葉状結節性病変の診断的意義について

○能登原憲司

倉敷中央病院病理診断科

【目的】 IgG4 関連唾液腺炎 (IgG4-SA) の診断に有用な組織学的所見を明らかにする目的で、以下の検討を行った。

【方法】 顎下腺切除術の施行された IgG4-SA 17 例と唾石症 47 例を比較検討した。今回は、分葉状結節性を呈する炎症性病変と、小葉内炎症細胞浸潤のパターン (びまん性あるいは限局性、好中球浸潤の有無) について検討した。

【結果】 分葉状結節性病変は IgG4-SA 全例に認められ、うち 15 例は唾液腺の一部に限局性に形成されていた。唾石症では 1 例のみで類似の病変が認められたが、詳細にみると IgG4-SA とは異なるものであった。小葉内でのびまん性炎症細胞浸潤は IgG4-SA の全例、唾石症の 31 例 (66%) にみられ、このうち好中球浸潤を伴うものは IgG4-SA ではなく、唾石症では 23 例 (74%) に認められた。

【結語】 分葉状結節性病変は IgG4-SA に特異性が高く、診断的意義の高い所見と考えられる。好中球浸潤のない小葉内びまん性細胞浸潤は IgG4-SA の特徴であるが、特異的ではない。

## 9) 1型自己免疫性膵炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討

○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

【目的】炎症の主要なメディエーターである IL-6 が 1 型自己免疫性膵炎 (AIP) の臨床像を反映するバイオマーカーとなり得るかを検証した。

【方法】対象は、ステロイド治療前に血清 IL-6 値を測定し得た AIP27 例である。カットオフ値を 4.0pg/ml とし、IL-6 高値群 6 例、IL-6 正常群 21 例に分けて、年齢、性別、血液検査所見、画像所見、膵外病変や再燃の有無について検討した。

【結果】IgG4 値は IL-6 高値群と IL-6 正常群の間に有意差を認めなかった (IL-6 高値群 795mg/dl vs. IL-6 正常群 441mg/dl、 $p=0.088$ )。IL-6 高値群の CRP 値は IL-6 正常群に比べ有意に高く (IL-6 高値群 1.25mg/dl vs. IL-6 正常群 0.14 mg/dl、 $p=0.024$ )、アルブミン値においても IL-6 高値群では有意に低値を示した (IL-6 高値群 2.88g/dl vs. IL-6 正常群 3.81g/dl、 $p=0.008$ )。膵外胆管の硬化性胆管炎の合併は、IL-6 高値群で有意に認められた (IL-6 高値群 67% vs. IL-6 正常群 9.5%、 $p=0.003$ )。再燃については両群間に有意差は認められなかった。

【結論】血清 IL-6 値は、AIP 発症時の重症度を反映する可能性が示唆された。

## 10) IgG4 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析

○山本 元久、高橋 裕樹

札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座

【目的】近年、microRNA には免疫修飾作用を有することがわかっている。今回、我々は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 患者血清中の microRNA を網羅的に解析し、病態に関わる可能性のある microRNA の探索を実施した。

【方法】対象は IgG4-RD9 例、シェーグレン症候群 (SS)・健常人各 3 例の血清である。東レ社製高感度 DNA チップ 3D-Gene®を使用し、IgG4-RD に特異的な microRNA を抽出し、次にその中から治療前後で変動した microRNA を同定した。

【結果】健常人と比較し、IgG4-RD では 17 個の microRNA の有意な発現亢進を認め、それらは SS と重複しなかった。この中で miR-320c、miR-6501-3p、miR-6750-5p の発現が治療後に低下した。

【結論】血清解析により、IgG4-RD の病態に関わり得る 3 つの microRNA が抽出された。

## 11) ステロイド治療抵抗性の IgG4-RD に対する免疫抑制療法の可能性

○田中良哉、平田信太郎、久保智史、中山田真吾、中野和久、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) では、副腎皮質ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。我々は 8 カラー FACS 解析により、IgG4-RD 患者末梢血では plasmablast の割合が特徴的に増加し、その背景に Tfh 細胞による B 細胞分化誘導の可能性を報告した。今回、アザチオプリン (AZ)、アバタセプト (ABA) が奏効した IgG4-RD の 5 症例を経験した。顎下腺、下垂体、膵臓などを罹患臓器とする 3 例では、PSL 減量中に再燃を認めたが、AZ の追加併用が奏効し PSL 漸減が可能であった。左腎門部腫瘍を認めた 1 例では、PSL 中止後に再燃したが、PSL は使用せず AZ 投与のみで軽快した。RA 合併ミクリッツ病の 1 例では、ステロイドを使用せず ABA を投与し、IgG4 値低下、耳下腺腫脹の縮小を認め、末梢血 plasmablast 4.3% から 0.2%、Tfh 1.4% から 0.8% と著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RD における Tfh 細胞-B 細胞軸の重要性とそれらを標的とした分子標的治療の可能性に重要な示唆を与えた。

— MEMO —