

# 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（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 総括・分担研究報告書**

研究代表者 千葉 勉

平成 27 ( 2015 ) 年 3 月

# 目 次

## I . 研究班名簿

### . 総括研究報告

#### **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**

千葉 勉 -----1

### . 分担研究報告

#### 1 **胆膵分科会報告**

岡崎和一 -----19

#### 2 **IgG4 関連消化管病変の実態調査**

神澤輝実 -----33

#### 3 **自己免疫性膵炎の長期経過と膵機能障害に関する研究**

川 茂幸 -----39

#### 4 **IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重度分類・治療指針に関する研究**

中村誠司 -----45

#### 5 **IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準**

三嶋理晃 -----47

#### 6 **IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) における血清 Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) の意義について**

井戸章雄 -----49

#### 8 **IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確率に向けた鑑別診断の検討**

能登原憲司 -----51

#### 8 **本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状**

滝川 一 -----55

#### 9 **自己免疫性膵炎患者における抹消血 B 細胞の臨床的意義**

金井隆典 -----59

#### 10 **本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴についての研究**

児玉裕三 -----61

11	<b>IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化に関する 多施設共同実態調査</b> 三森経世	-----63
12	<b>IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証</b> 住田孝之	-----67
13	<b>IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞に関する研究</b> 吉野 正	-----71
14	<b>IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究</b> 赤水尚史	-----75
15 -1	<b>自己免疫性膵炎を画像上認めない IgG4 関連疾患の 膵内分泌機能に関する研究</b> 川野充弘	-----81
15 -2	<b>IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究</b> 川野充弘	-----83
16	<b>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</b> 田中良哉	-----87
17	<b>IgG4 関連ミクリッツ病診断基準(2008)の検証</b> 高橋裕樹	-----91
18	<b>IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立</b> 後藤 浩	-----95
29	<b>IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準</b> 松井祥子	-----97

. 研究成果の刊行に関する一覧表 (書籍)-----	101
. 研究成果の刊行に関する一覧表 (論文) -----	103
. 学会発表に関する一覧表 -----	113
. 社会活動報告 -----	119

H26 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 班員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
研究分担者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	下瀬川 徹	東北大学病院	病院長・教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座	教授
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	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
	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	主任教授
	金井 隆典	慶應義塾大学消化器内科	教授
	児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	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
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	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	教授	
松井 祥子	富山大学保健管理センター杉谷支所	准教授	
佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学分野	教授	
研究協力者	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	准教授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	佐藤 康晴	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	講師
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院 病理診断科	科長
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	特任准教授
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科(眼腫瘍、眼窩疾患)	講師
	小川 葉子	慶應義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授

北川 和子	金沢医科大学感覚機能病態学	教授
源 誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センターアレルギー内科	主任部長
早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科	助教
山本 元久	札幌医科大学内科学第一講座	講師
折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻	教授
坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)	講師
山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	助教
吉藤 元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教
西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	教授
佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	助教(学内講師)
八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学	講師
井上 大	金沢大学附属病院放射線科	医員
伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所	准教授
菅井 進	久藤総合病院	名誉院長
島津 章	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター	臨床研究センター長
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
大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
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	准教授
太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
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	講師
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
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
洪 繁	慶応義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座	専任講師
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
内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座	講師
長谷部 修	長野市民病院 消化器内科	副院長・部長
平野 賢二	東京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	医長
渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科	講師

山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講師
田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
覚道 健一	神戸常盤大学保健科学部	教授
氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	教授
寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
梅村 武司	信州大学内科学第二教室	准教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科	教授
塩見 英之	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	特定助教
吉良 潤一	九州大学神経内科	教授
西原 永潤	医療法人神甲会隈病院	医長
清水 京子	東京女子医科大学	准教授
藤永 康成	信州大学放射線科	講師
塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長・ 診療教授
松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門	教授
菅野 敦	東北大学消化器内科	助教
濱田 晋	東北大学消化器内科	助教
田中 篤	帝京大学内科	教授
笠島 里美	金沢医療センター臨床検査科・病理科	臨床検査科長
中沼 安二	静岡県立静岡がんセンター病理診断科	参与
石坂 信和	大阪医科大学内科学（循環器内科）	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
塩川 雅広	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医員
栗山 勝利	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医師
下川 佳苗 小川真由美	京都大学医学研究科消化器内科学講座 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町5-4 TEL 075-751-4302 FAX 075-751-4303 e-mail shimo124@kuhp.kyoto-u.ac.jp	事務補佐員
高野 公志	京都大学医学・病院構内共通事務部 経理・研究協力課補助金掛 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 TEL 075-753-4686 FAX 075-753-4347 e-mail a40hojokin@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	経理事務担当者

## 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 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、まず、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た。同時に臓器別重症度分類の策定を行い、臓器別診断基準とともに、国の指定難病患者の認定用の資料として厚労省に提出した。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、IgG4 関連疾患全体に特有の関連遺伝子、自己免疫性膵炎に特有の遺伝子が同定された。また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で、リツキサンによる臨床試験を計画立案中である。以上の研究は、IgG4 関連疾患患者の治療法の向上、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 内科学第三講座  
教授  
下瀬川 徹：東北大学大学院医学系研究科  
消化器病態学 教授  
神澤 輝実：東京都立駒込病院 内科  
内科部長  
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  
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

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  
部長  
滝川 一：帝京大学内科学講座 主任教授  
金井 隆典：慶応義塾大学消化器内科 教授  
児玉 裕三：京都大学医学研究科消化器内科学  
講座 助教  
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



**吉野 正**：岡山大学医歯薬学総合研究科  
病理学 教授

**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  
准教授

**佐藤 俊哉**：京都大学医学研究科  
医療統計学分野 教授

## A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、世界中で注目を浴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。このため現研究班では、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。そしてこれら現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。

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、わが国での、臓器別診断基準・治療指針の改定あるいは策定を行った。さらに臓器別重症度分類の策定を行い、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。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。

## 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、病理学) による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 (血管病変)、IgG4 関連肺疾患、IgG4 関連眼疾患) について、臓器別診断基準の策定を試みた。

## 2) 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、蛋白解析を昨年から継続しておこなった。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 1000 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。

## 3) IgG4 関連疾患標準治療法の確立

本疾患は多くの例でステロイド治療が著効するが、標準的治療法は未だに確立していない。そこで、ステロイドによる標準治療法を確立するための、前向き臨床試験を開始した。具体的には、初期ステロイド量 0.5-0.6mg/kg 体重、2 週間ごとに 10%減量で、10mg/日の維持量を目指す前向き研究をおこなった。同時に、登録症例の検体を用いて、上記 2) のように松田班と連携して、治療抵抗性因子の同定、治療効果、予測因子の同定を行った。

## 4) 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(リツキシサン)による臨床試験の立案をおこなった。またこの国際臨床試験のために、治療効果を判定する国際的な基準の立案をおこなった。なおこの研究は、IgG4 関連疾患の治療開発班(三森班)と共同でおこなった。

### (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」の両プロトコールが、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。主治医は、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」、「IgG4 関連呼吸器疾患」について、新たに診断基準を策定した。残り、「IgG4 関連内分泌疾患」については現在作業中である。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。これら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、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。

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後に判定する。

**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:** PaO<sub>2</sub> 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グ

**下垂体:** ホルモンの補償療法が必要

#### 2) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

IgG4 関連疾患約 900 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 領域に強い相関が認められた。さらに Fc 受容体 IIb に強い相関が認められた。これらは自己免疫性膵炎、ミクリクツ病に

共通して認められた。これとは別に自己免疫性膵炎にのみ特異的な関連遺伝子が見出された。一方、プロテオミクス解析については現在進行中である。

### 3) 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、初回投与量 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。

### 4) 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

アメリカでは、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現在調整中である。また臨床試験の効果判定のための国際的な「治療効果判定インデックス」について、両国で調整中である。

## D. 考察

今回すでに診断基準が策定されている「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」に加えて、「IgG4 関連眼疾患」、「IgG4 関連呼吸器疾患」について新たに診断基準を策定した。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、膵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。

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 (1 年後) に判定することとした。具体的には：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 (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：PaO<sub>2</sub> 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ディング、下垂体：ホルモンの補償療法が必要。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。

今後は、こうした診断基準、重症度分類の精度の向上を行う必要がある。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 関連疾患約 900 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 領域に強い相関が認められた。さらに Fc

受容体 IIb に強い相関が認められた。これらは自己免疫性膵炎、ミクリクツ病に共通して認められた。これとは別に自己免疫性膵炎にのみ特異的な関連遺伝子が見出された。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のかも知れない。また今回 Fc R-IIb が関連疾患として同定された。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。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。

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する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、今回アメリカとリツキサン治療の共同臨床試験を計画した。本計画については、投与量、投与期間などが、両国で異なっているため、その計画、立案については、その評価方法も含めて慎重に行う必要があると考えられた。

## 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い、あらたに IgG4 関連眼疾患、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を策定した。
- (2). 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。
- (3). これら 1) 2) 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。
- (4). IgG4 関連疾患患者約 1000 症例による遺伝子解析をおこなった。その結果、IgG4 関連疾患に共通の関連遺伝子、自己免疫性膵炎に特有の遺伝子が同定された。
- (5). 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。

- (6). アメリカと共同で、リツキサンによる国際共同臨床試験を計画中である

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### [論文発表]

1. 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.
2. 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
3. Takai A, Marusawa H, Chiba T. Aberrant AID expression by pathogen infection. Molecular Biology of B Cells (2nd edition). Academic press.389-397.2014
4. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Nov 19.
5. Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, Okazaki K. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. Pancreatology. 2014 Sep-Oct;14(5):373-9.
6. Okazaki K, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. Gut Liver. 2014 Sep;8(5):462-470.
7. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. J Hepatol. 2014 Sep;61(3):690-5.
8. Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, Okazaki K. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]
9. Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Calio A, Colletta G, Gabbrielli A, Benini L, Okazaki K, Vantini I, Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. United European Gastroenterol J. 2013 Aug;1(4):276-84.
10. Ikeura T, Detlefsen S, Zamboni G, Manfredi R, Negrelli R, Amodio A, Vitali F, Gabbrielli A, Benini L, Klöppel G, Okazaki K, Vantini I, Frulloni L. Retrospective Comparison Between Preoperative Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria And Histological Diagnosis in Patients With Focal Autoimmune Pancreatitis Who Underwent Surgery With Suspicion of Cancer. Pancreas. 2014 Jul;43(5): 698-703.
11. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2014 Jun;49(6):961-70.
12. Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune

- pancreatitis. *Pancreatology*. 2014 May-Jun;14(3):193-200.
13. Okazaki K, Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 May;5(3):104-11.
  14. Okazaki K, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev*. 2014 April - May;13(4-5):451-458.
  15. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc*. 2014 Apr 8.
  16. Okazaki K. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med*. 2014 Apr;105(2):109-19.
  17. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 49(4):567-88.
  18. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S. Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:255-260
  19. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):765-84..
  20. Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int*. 2014;64:67-74.
  21. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int*. 2014;64:51-7.
  22. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 21;9(1):77.(on line journal)
  23. Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas*. 2014;43: 1123.
  24. 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. *J Gastroenterol.* 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]
25. Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. *Intern Med.* 2014;53:753-7.
  26. 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸：PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男（監）椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之（編）Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
  27. 川 茂幸：IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014.
  28. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Nakamura S. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43(10):1276-81, 2014. IF: 1.280
  29. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 2014, in press.
  30. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. *J Autoimmun* 51:81-88, 2014
  31. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 2014 in press.
  32. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三嶋理晃：IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 日本呼吸器学会雑誌 . 2014 in press (短報)
  33. Notohara K. Pathology. Kamisawa T and Chung JB (ed): *Autoimmune pancreatitis.* Springer, pp23-30, 2014.
  34. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(9): 6379-85, 2014.
  35. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]
  36. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 16(4): R156, 2014.
  37. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(4): 715-26, 2014.
  38. 能登原憲司 . AIP 膵病変の病理 . 肝胆膵 . 70(2): 221-226, 2015.
  39. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic



- IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4):1334-43, 2015.
40. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.
  41. Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathol.* 37(1); 47-55, 2014 年 Nov.
  42. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR $\gamma$ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 20(10); 1820-7, 2014 年 Oct.
  43. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2); 130-6, 2014 Oct.
  44. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med.* 29(4); 409-15, 2014 Jul.
  45. Khosroshahi A, Wallace ZS, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, 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, Lohr 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 T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthr Rheum* 2015 (in press)..
  46. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 2014 Dec 1. [Epub ahead of print]
  47. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda, N., Kondo, Y., Suzuki, T., Matsumoto I, and Sumida T. FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. *Rheumatol.* (in press).
  48. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J-N, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, and Nakamura S. Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clini. Immunol.* (in press)
  49. Funakubo Y, Mimura T, Tsuboi H, Noma, H, Miyoshi F, Yamamoto K, and Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod. Rheumatol.* Nov 10:1-8,2014. [Epub ahead of print]
  50. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki, T, Chino Y, Matsumoto I, and Sumida T. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod. Rheumatol.* 25(1):105-9,2015.
  51. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, and Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with

- Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 66(10):2892-9,2014
52. Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Takai C, Hirota T, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Osika T, and Sumida T. Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements. *Mod. Rheumatol.* 24:471-476,2014.
  53. Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T. T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2014; 27(8): 1126-1136.
  54. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep* 2015; 5: 7696.
  55. Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol.* 2014; 38(7): 946-955.
  56. 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.* 2014;61(10):1041-52.
  57. 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.* 2014;61(9):855-60
  58. 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.* 2014;61(8):751-8
  59. 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.* 2014;61(7):697-704
  60. 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.* 2014;61(7):735-42
  61. Naoko Ito, Kunimasa Yagi, Mitsuhiro Kawano, Yukiko Mori, Satoko Okazaki, Daisuke Chujo, Yoshiyu Takeda, Junji Kobayashi and Masakazu Yamagishi. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. *Endocrine J.* 61(8), 765-772, 2014,
  62. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum* [Epub ahead of print]
  63. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* (in press)
  64. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* [Epub ahead of print]
  65. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N,

- Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* [Epub ahead of print]
66. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y. Low complements and high titer of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* [Epub ahead of print]
  67. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 1395-1397
  68. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 2192-2198
  69. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. *Ann Rheum Dis* (2014) 73, 2213-2215
  70. Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. *Jpn J Ophthalmol* 59:1-7, 2015.
  71. 松井祥子, 山本 洋, 源誠二郎, 早稻田優子, 三島理晃, 久保恵嗣. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準. *日呼吸会誌* 4:129-131;2015.
- [学会発表]**
1. 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
  2. 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
  3. 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
  4. Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Regulatory B Cells in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. DDW2014 • Chicago, IL, USA 2014/05
  5. Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Fukui Y, Sumimoto K, Okazaki K. Which has a higher risk for developing pancreatic cancer, autoimmune pancreatitis or ordinary chronic pancreatitis? The 4th International Forum at the 100th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. Tokyo. 2014/04
  6. 岡崎和一. 消化器領域における IgG4 関連疾患. 第 115 回日本消化器病学会 第 109 回日本消化器内視鏡学会 北海道支部例会, 札幌, 2014/09
  7. 内田一茂、住本貴美、岡崎和一. 自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案. 第 100 回日本消化器病学会総会, 東京, 2014/04
  8. 内田一茂、住本貴美、光山俊行、塩見圭佑、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一. 当院におけ

- る1型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討。第111回日本内科学会講演会。東京、2014/04
9. 松原揚典、内田一茂、南川健、住本貴美、光山俊行、池浦司、島谷昌明、高岡亮、岡崎和一 アザチオプリンにて加療したIgG4関連硬化性胆管炎の1例 第203回日本内科学会近畿地方会 2014/03
  10. 堀谷俊介、内田一茂、光山俊行、住本貴美、三好秀明、池浦司、島谷昌明、高岡亮、関寿人、岡崎和一 多臓器に病変を認め胆管病変が急速に進行したIgG4関連疾患の1例 第203回日本内科学会近畿地方会 2014/03
  11. Kawa S, IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline. 45<sup>th</sup> Annual Meeting for Japan Pancreas Society, 2014 July 11<sup>th</sup> Kokura.
  12. Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up. 45<sup>th</sup> Anniversary Meeting for JPA and APA, 2014 Nov.5-8<sup>th</sup> Hawaii
  13. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10: AIP-概念、診断、治療のupdate-、第100回日本消化器病学会総会、(東京) 2014.4.24
  14. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14: 慢性膵炎とその進展予防、第56回日本消化器病学会大会、(神戸)、2014.10.25
  15. 第55回日本神経学会学術大会シンポジウム「IgG4関連疾患の病態形成におけるTh細胞および自然免疫細胞の関与」森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、中村誠司 福岡、2014.5.21
  16. 第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会 合同学術大会シンポジウム「IgG4関連膵腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴」森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、中村誠司 福岡、2014.9.20
  17. 能登原憲司、實平悦子、香田浩美、原田美香、小寺明美、和田裕貴、中村香織、堀田真知子、藤澤真義 充実性髄様を呈するまれな膵腫瘍・炎症性腫瘍 第53回日本臨床細胞学会秋季大会 下関市 2014年11月
  18. 能登原憲司 .IgG4関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異 第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 新潟市 2014年11月
  19. 能登原憲司 .IgG4関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異 第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 新潟市 2014年11月
  20. 能登原憲司 .1型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討 第51回日本消化器免疫学会 京都市 2014年7月
  21. 能登原憲司 .igG4関連疾患における病理診断の問題点 第103回日本病理学会総会 広島市 2014年4月
  22. 能登原憲司 .自己免疫性膵炎:1型と2型の鑑別 第103回日本病理学会総会 広島市 2014年4月
  23. 田中篤、田妻進、岡崎和一、坪内博仁、乾和郎、滝川一 「本邦におけるPSCとIgG4関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」 第18回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション4 「自己免疫性肝胆疾患:病態解明と治療の工夫」(神戸、2014.10.23)
  24. 田中篤、田妻進、岡崎和一、坪内博仁、乾和郎、滝川一 「本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎に対する治療の現状」 第51回消化器免疫学会総会 (京都、2014.7.10)
  25. 田中篤、田妻進、岡崎和一、坪内博仁、乾和郎、滝川一 「IgG4高値の原発性硬化性胆管炎の検討」 第100回日本消化器病学会総会 (東京、2014.4.26)
  26. 金井隆典、長沼誠、久松理一、

- 渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討. 平成 26 年度第 2 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 22-23 日.
27. 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗, 長沼 誠, 久松理一, 三枝慶一郎, 竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴, 新井万里, 大山 学, 天谷雅行. 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析. 平成 26 年度第 2 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 23 日.
  28. 南木康作, 三好 潤, 大野恵子, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢, 竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠, 矢島知治, 久松理一, 金井隆典. 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果 - アダリムマブ有効性の高い患者背景 -. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 23 日.
  29. Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H, Tokutake M, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai T. Inflammatory macrophages response to stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and may contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 第 43 回日本免疫学会学術集会. 国立京都国際会場, 京都. 2014 年 12 月 10-12 日.
  30. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 7 月 24 日-25 日.
  31. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義 ~ 多施設共同研究にむけて ~. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 7 月 24 日-25 日.
  32. 佐藤康晴, 吉野 正. IgG4 関連疾患 vs リンパ増殖性疾患. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日 ~ 26 日. 於・広島
  33. 竹内真衣, 佐藤康晴, 吉野 正. IgG4 関連疾患: 病態形成メカニズム解明へのアプローチ. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日 ~ 26 日. 於・広島
  34. 大野京太郎, 佐藤康晴, 吉野 正. IgG4 関連疾患は発がんリスクになり得るか? 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日 ~ 26 日. 於・広島
  35. 竹内真衣, 佐藤康晴, 安井 寛, 小沢広明, 大野京太郎, 高田尚良, 浅野直子, 中村栄男, 吉野 正. IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus (EBV) の再活性化についての検討. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日 ~ 26 日. 於・広島
  36. 明井孝弘, 佐藤康晴, 大野京太郎, 竹内真衣, 吉野 正. IgG4 関連疾患リンパ節症におけるサイトカイン陽性細胞の分布. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日 ~ 26 日. 於・広島
  37. 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. 10<sup>th</sup> IDF-WPR Congress 2014 / 6<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting. Suntec Singapore Convention and Exhibition Centre (Singapore). November 21-24, 2014
  38. 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. 9<sup>th</sup> Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress. Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan). September 12-14, 2014
  39. Akamizu T : Diagnosis and Management of Thyroid Storm . ICE/ENDO 2014. McCormick

- Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
40. Ishibashi T, Doi A, Nishi M, Furukawa Y, Ota T, Matsutani N, Inaba H, Kawashima H, Arivasu 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.
  41. 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.
  42. 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. 大宮ソニックシティ. 2014 年 11 月 28 ~ 29 日.
  43. 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.
  44. 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.
  45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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.
  51. 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.
  52. 竹島 健, 稲葉秀文, 小池 諒,

- 浦木進丞、舩橋友美、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。
53. 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、白井健、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。
54. 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。
55. S Hirata, S Nakayamada, S Kubo, N Yunoue, M Yoshikawa, K Nakano, K Yamaoka, K Saito, Y Tanaka. Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease, comparing to primary Sjögren syndrome and healthy donors. 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, USA, 平成 26 年 11 月 14 - 19 日
56. 平田信太郎、中山真吾、久保智史、湯之上直樹、好川真以子、齋藤和義、田中良哉。IgG4 関連疾患患者における末梢血免疫細胞サブセットの解析：原発性シェーグレン症候群患者および健常人との比較検討。第 23 回日本シェーグレン症候群学会，長崎，平成 26 年 9 月 12 - 13 日
57. 鳥本桂一、岡田洋右、新生忠司、黒住旭、成澤学、山本直、森博子、田中良哉。Basedow 病型 IgG4 甲状腺炎の臨床的特徴に関する検討。第 14 回日本内分泌九州地方会，佐賀，平成 26 年 8 月 23 日
58. 清水悠以、田邊谷徹也、矢島秀教、鈴木知佐子、山本元久、苗代康可、高橋裕樹、篠村恭久。IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008）の検証。日本リウマチ学会総会・学術集会 2014.4.24-26，東京
59. 上田俊一郎、後藤浩、木村圭介、馬詰和比古、栗田元子、長尾俊孝。結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無。第 32 回日本眼腫瘍学会，浜松市プレスタワー。2014 年 7 月 11 日。
60. 後藤浩、上田俊一郎、小竹聡、松林純、長尾俊孝、関文治。15 年間にわたり眼内腫瘍と診断されていた IgG4 関連眼疾患。第 32 回日本眼腫瘍学会，浜松市プレスタワー。2014 年 7 月 11 日。
61. 後藤浩、馬詰和比古、上田俊一郎：長期経過の後に重篤な眼症状を呈した IgG4 関連眼疾患の 2 症例。第 29 回日本眼窩疾患シンポジウム，浜松市プレスタワー。2014 年 7 月 12 日。
62. Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Allergic manifestations in IgG4-related disease. ATS 2014 International Conference; 2014 May 17-21; San Diego.
63. 中村拓路、正木康史、山本元久、松井祥子、佐伯敬子、折口智樹、平田信太郎、佐藤智美、岩男悠、中島章夫、梅原久範。IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎（いわゆるミクリッツ病を含む）とその疑い症例における、IgG4 関連包括診断基準（厚生労働省、2011 年）および IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（日本シェーグレン症候群研究会、2008 年）の感度、特異度の多施設共同後方視的検証。第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会；2014 Apr 24-26；東京。
64. 正木康史、松井祥子、川野充弘、佐伯敬子、坪井洋人、宮下賜一郎、平田信太郎、折口智樹、土橋浩章。IgG4 関連疾患に対するステロイド治療の多施設共同前方視研究。



- 第 58 回日本リウマチ学会総会・  
学術集会；2014 Apr 24-26；東京。
65. 水島伊知郎，山田和徳，山本元久，  
佐伯敬子，乳原善文，松井祥子，  
正木康史，和田隆志，梅原久範，  
川野充弘．IgG4 関連動脈周囲炎の  
臨床経過に関する多施設共同後  
方視的研究．第 58 回日本リウ  
マチ学会総会・学術集会；2014 Apr  
24-26；東京．
  66. 松井祥子．IgG4 関連呼吸器疾患の  
診断基準案（シンポジウム：IgG4  
関連呼吸器疾患について～診断  
基準の作成は可能か～）．第 54 回  
日本呼吸器学会学術講演会；2014  
Apr 27；大阪．
  67. 松井祥子．IgG4 関連呼吸器疾患．  
第 26 回中部リウマチ学会；2014  
Aug 30；新潟．
  68. 松井祥子，山本 洋，源 誠二郎，  
早稲田優子，半田知宏，三嶋理晃，  
久保惠嗣．IgG4 関連呼吸器疾患の  
診断基準．第 23 回日本シェーグ  
レン症候群学会学術集会；2014  
Sep 12-13；長崎．
  69. 松井祥子．IgG4 関連呼吸器疾患の  
診断について．第 34 回日本サル  
コイドーシス/肉芽腫性疾患学  
会；2014 Nov 2；新潟．
  70. 山本 洋，安尾将法，堀内俊道，  
濱 峰幸，市山崇史，立石一成，  
小林信光，牛木淳人，漆畑一寿，  
花岡正幸，久保惠嗣，川上 聡，  
吉澤明彦，浜野英明，川 茂幸，  
松井祥子．IgG4 関連疾患の呼吸器  
病変と BAL 液中サイトカイン濃度  
- サルコイドーシスとの比較 - ．  
第 34 回日本サルコイドーシス/肉  
芽腫性疾患学会；2014 Nov 2；新  
潟．
6. 神澤輝実：「特別講演 "IgG4 関連疾  
患の臨床"」第 5 回いわき肝胆膵疾  
患研究会，2014.8.29
  7. 神澤輝実：「特別講演 "開業医が遭  
遇する日常診療の中での IgG4"」第  
7 回相模免疫疾患カンファレンス，  
2014.7.12
  8. 神澤輝実：「すい炎を見逃すな」  
NHKE テレ チョイス@病気になっ  
たとき，2014.7.5
  9. 神澤輝実：「特別講演 "自己免疫性  
膵炎の診断・治療戦略"」第 269 回  
青森市消化器病集談会，2014.6.13
  10. 神澤輝実：「特別講演 "IgG4 関連疾  
患の臨床"」最新画像診断ゼミナ  
ー in Gifu，2014.4.19
  11. 川茂幸：「ラジオ日経「医学講座」  
「IgG4 関連疾患」」日経ラジオ社
  12. 滝川一：「肝・胆道分野難病の現状  
と未来」ステーションコンファ  
ランス東京，2015.3.15
  13. 金井隆典：「知られざる腸の世界  
2」TBS ラジオ，2015.1.4
  14. 金井隆典：「第 51 回日本内科学会  
近畿支部生涯教育講演会 「炎症  
性腸疾患の診断と治療  
Up-to-Date」メルパルク京都，  
2014.12.6
  15. 金井隆典：「続・腸寿のすすめ 健  
康人の便を移植するという試み」  
サンデー毎日，2014.9.28

#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を 含む)

該当なし

#### [社会活動]

1. 神澤輝実：「"偽りにがん" 自己免  
疫性膵炎」夕刊フジ，2015.2.11
2. 神澤輝実：「がんか炎症性疾患か判  
別法定着」朝日新聞，2015.1.22
3. 神澤輝実：「IgG4 関連疾患にはステ  
ロイド、適切な鑑別を」日経メデ  
ィカル(オンライン)，2015.1.9
4. 神澤輝実：「鑑別難しい IgG4 関連  
疾患」Medical Tribune，  
2014.12.25
5. 神澤輝実：「IgG4 関連疾患」都政新





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  
分担研究報告書

**胆膵分科会報告**

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は全身臓器に渡る疾患であることが知られている。その膵病変と考えられている 1 型自己免疫性膵炎を中心として胆膵（消化器）領域について 2 回の分科会を開催した。

**A．研究目的**

IgG4 関連疾患は広く全身臓器に渡る疾患であることが知られている。そこでその膵病変と考えられている 1 型自己免疫性膵炎を中心として胆膵（消化器）領域に詳しい消化器内科医が重症度について検討し今後の研究方向について議論することを目的として 2 回の分科会を開催した。

**B．研究方法**

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。

（倫理面への配慮）

討議内容は症例に関するものは個人情報をも明かさず個人が特定されないことがないようにした。

**C．研究結果**

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ことが同意を得た。

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。

**D．考察**

IgG4 関連の胆膵病変について重症度についてコンセンサスが得られたことは重要であると考えられた。

また IgG4 関連の消化器病変は散発的な報告を見るのみであるので、1 型自己免疫性膵炎を始めとする IgG4 関連疾患が本邦より発信された疾患概念であるという歴史的背景より、消化器病変についても本邦よりその概念が提唱されることは大変重要であると考えられた。

**E．結論**

胆膵（消化器）領域について 2 回の分科会を開催し、その重症度と今後の研究方向について検討した。

**F．健康危険情報**  
なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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. *J Gastroenterol.* 2014 DOI 10.1007/s00535-014-1012-5 Nov 16.
2. Tanaka A, Tazuma S, **Okazaki K**, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.
3. Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, **Okazaki K**. Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience. *Pancreatology.* 2014 Sep-Oct;14(5):373-9. doi: 10.1016/j.pan.2014.04.029.
4. **Okazaki K**, Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K. Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System. *Gut Liver.* 2014 Sep;8(5):462-470.
5. **Okazaki K**, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M. IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol.* 2014 Sep;61(3):690-5. doi: 10.1016/j.jhep.2014.04.016
6. Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, **Okazaki K**. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Jul 9. [Epub ahead of print]
7. Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Caliò A, Colletta G, Gabbrielli A, Benini L, **Okazaki K**, Vantini I, Frulloni L. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. *United European Gastroenterol J.* 2013 Aug;1(4):276-84. doi: 10.1177/2050640613495196.
8. Ikeura T, Detlefsen S, Zamboni G, Manfredi R, Negrelli R, Amodio A, Vitali F, Gabbrielli A, Benini L, Klöppel G, **Okazaki K**, Vantini I, Frulloni L. Retrospective Comparison Between Preoperative Diagnosis by International Consensus Diagnostic Criteria And Histological Diagnosis in Patients With Focal Autoimmune Pancreatitis Who Underwent Surgery With Suspicion of Cancer. *Pancreas.* 2014 Jul;43(5):698-703. doi: 10.1097/MPA.000000000000114.
9. Kamisawa T, **Okazaki K**, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Jun;49(6):961-70. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z.
10. Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, **Okazaki K**. The role of

CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2014 May-Jun;14(3):193-200. doi: 10.1016/j.pan.2014.02.004

11. **Okazaki K**, Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M. Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis*. 2014 May;5(3):104-11. doi: 10.1177/2040622314527120.
12. Kawa S, **Okazaki K**, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 2014 May;49(5):765-84. doi: 10.1007/s00535-014-0944-0
13. **Okazaki K**, Tomiyama T, Mitsuyama T, Sumimoto K, Uchida K. Diagnosis and classification of autoimmune pancreatitis. *Autoimmun Rev*. 2014 April - May;13(4-5):451-458. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.010.
14. Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, **Okazaki K**, Fujita N. Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis. *Dig Endosc*. 2014 Apr 8. doi: 10.1111/den.12289.
15. **Okazaki K**. Current concept, diagnosis and pathogenesis of autoimmune pancreatitis as IgG4-related disease. *Minerva Med*. 2014 Apr;105(2):109-19.
16. **Okazaki K**, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable

Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014 49(4):567-88. doi: 10.1007/s00535-014-0942-2.

## 2. 学会発表 海外学会

- 1) Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Regulatory B Cells in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. DDW2014・Chicago, IL, USA 2014/05
- 2) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Fukui Y, Sumimoto K, Okazaki K. Which has a higher risk for developing pancreatic cancer, autoimmune pancreatitis or ordinary chronic pancreatitis? The 4th International Forum at the 100th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. Tokyo. 2014/04

## 国内学会

- 1) 岡崎和一. 消化器領域におけるIgG4関連疾患. 第115回日本消化器病学会 第109回日本消化器内視鏡学会 北海道支部例会, 札幌, 2014/09
- 2) 内田一茂、住本貴美、岡崎和一。自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案。第100回日本消化器病学会総会、東京、2014/04
- 3) 内田一茂、住本貴美、光山俊行、塩見圭佑、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一。当院における1型自己免疫性膵炎の診断ア

ルゴリズムと各種診断基準についての検討。  
第 111 回日本内科学会講演会。東京、2014/04

司、島谷昌明、高岡亮、関寿人、岡崎和一、  
第 203 回日本内科学会近畿地方会 2014/03

- 4) 松原揚典、内田一茂、南川健、住本貴美、  
光山俊行、池浦司、島谷昌明、高岡亮、岡  
崎和一 アザチオプリンにて加療した IgG4  
関連硬化性胆管炎の 1 例 第 203 回日本内  
科学会近畿地方会 2014/03
- 5) 多臓器に病変を認め胆管病変が急速に進行  
した IgG4 関連疾患の 1 例堀谷俊介、内田一  
茂、光山俊行、住本貴美、三好秀明、池浦

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

**「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  
第1回胆膵(消化器)分科会  
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**

**プログラム**

**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)

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AIP3000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)

**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

AIP に準ずることでもいいのか?

IgG4-SC 独自に治療ガイドラインが必要か?

**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

**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

**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**

**「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AIP3000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%程度という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 PSL30-40mg から開始し減量していき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 に準ずるという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い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いかがでしょ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に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  
第2回胆膵(消化器)分科会  
平成27年1月9日(金) 午前 10:00 ~ 京都大学 芝蘭会館**

**プログラム**

**1)分科会長 岡崎和一 挨拶**

**2)重症度判定について(参照:前回議事録)**

**3)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

**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

**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

## **「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** H24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こととなっている。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の意見。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の意見。吉田先生より再燃の定義の確認が必要ではないかとの意見がでた。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10mg 以上必要な例、免疫調整薬併用例などに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5mgの維持量を投与しても再発する例、10mg 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、含むということで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 stolidiform 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の意見。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の質問。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  
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  
分担研究報告書

**IgG4 関連消化管病変の実態調査**

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨: 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、病理組織標本の利用可能な 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。対象は、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、潰瘍等の病変を呈し、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。病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された症例に関して、収集された臨床情報を解析し、さらに IgG4 関連消化管病変の診断基準を提唱したい。

A. 研究目的

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、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。

B. 研究方法

1) 対象

病理組織標本(手術検体あるいは診断可能な内視鏡的切除材料)の利用可能な IgG4 関連消化管病変と思われる症例で、以下の二項目を満たす。

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、潰瘍等の病変を呈する。

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。(明らかな線維化、閉塞性静脈炎を伴わない例も集積し、IgG4 関連消化管病変と診断できるか否かを検討する。)

他の IgG4 関連疾患の合併の有無は問わない。

2) 調査方法

一次調査:

メールにより、上記の条件に該当する症

例数、手術症例と内視鏡的切除症例の内訳を調査する。

二次調査

該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票(表1)をメールで送り、病理組織スライド切片送付用のフォルダーを郵送する。

臨床調査票は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が調査票に臨床情報を記入し、臨床情報解析施設に返送する。

病理組織スライド切片は個人情報管理者の管理のもと各共同研究施設において連結可能匿名化を行なった後、各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付する。なお、各施設の病理検査室の責任者には、別途、依頼状により病理組織標本の貸与をお願いする。

3) 解析

組織学的検討

組織検体解析施設において、組織スライド(HE, EVG 染色、IgG 染色、IgG4 染色)の検討を行う。代表的なスライドについては組織検体解析施設でバーチャルスライド(デジタル化組織標本)を作成し厳重に保管する。病理組織スライド切片は組織学的評価が終了後、速やかに元の施設に返送する。

## 臨床的検討

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。

(倫理面への配慮)

各施設の担当医は連結可能匿名化処理を行なったうえで、調査票に記入し、対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理する。調査票には個人を特定できる情報は記載せず、プライバシーを保護する。

## C. 研究結果

病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された症例に関して、収集された臨床情報を解析する。また、IgG4 関連消化管病変の診断基準を提唱したい。

## D. 考察

IgG4 関連疾患は、我が国から発信された新しい疾患概念で、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変など認める原因不明の疾患である。病変は複数臓器の場合も、単一臓器病変の場合ある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大や肥厚による閉塞、圧迫症状や、細胞浸潤や線維化に伴う臓器機能低下などを起こすことがある。多くの例で血中 IgG4 値が上昇し、ステロイドが奏効する。診断には、各臓器の診断基準や IgG4 関連包括診断基準が用いられている。病変の罹患臓器は、膵臓、胆管、涙腺、唾液腺、肺、腎臓、後腹膜、リンパ節など全身の諸臓器にわたる。しかし、消化管病変に関しては、文献上数件の症例報告があるのみで、現状では IgG4 関連疾患の一つの entity としては認められていない。

IgG4 関連疾患の病理組織像としては、著明なリンパ球と IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化および閉塞性静脈炎が挙げられる。IgG4 陽性形質細胞浸潤に関しては、IgG4 陽性形質細胞数が 10/HPF 以上と IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上が目安とされ、線維化は花筵状線維化(storiform fibrosis)が典型的とされている<sup>2)</sup>。しかし、浸潤する IgG4 陽性形質細胞の数は臓

器により異なり、また涙腺やリンパ節では花筵状線維化や閉塞性静脈炎はみられないことが多い。

自己免疫性膵炎患者では胃や大腸粘膜に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるが、線維化を生じて腫瘤を形成することは通常ない。一方、自己免疫性膵炎患者において多数の IgG4 陽性形質細胞から構成される胃や大腸ポリープの報告が数件なされている。また、多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化により食道や胃に著しい壁肥厚や狭窄を生じた例が IgG4 関連硬化性食道炎や IgG4 関連胃病変として報告されている。しかしこれらの報告は極少数であり、IgG4 関連消化管病変が本当に存在するのかわかっていない。

本研究では、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、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。本研究は、既存のデータやサンプルのみを用いる観察研究である。

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。

## E. 結論

IgG4 関連消化管病変の実態調査を実施し、その診断基準を提唱する。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

該当なし

表 1

\*事務局で記載 \*症例番号

( )

厚生労働省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班

### IgG4 関連消化管病変の実態調査

#### 臨床調査票

施設名：

記載者：

貴施設での通し番号：

出生年：昭和・平成 年

性別：

診断時年齢： 歳

罹患臓器：

臓器形態： ポリープ、 腫瘍、 壁肥厚、 狭窄、 その他( )

#### 血液検査 (消化管病変診断時)

赤血球数 :  $\times 10^4 / \mu\text{L}$

末梢白血球数 :  $/ \mu\text{L}$

好酸球 : %、 (  $/ \mu\text{L}$  )

血中総蛋白 :  $\text{g/dL}$

T-bil :  $\text{mg/dL}$

AST :  $\text{U/L}$

ALT :  $\text{U/L}$

ALP :  $\text{U/L}$

Creatinine :  $\text{mg/dL}$

BUN :  $\text{mg/dL}$

Amylase :  $\text{mg/dL}$

p-amylase :  $\text{mg/dL}$

IgG :  $\text{mg/dL}$

IgG4 :  $\text{mg/dL}$

IgE :  $\text{IU/mL}$

抗核抗体 : 陽性 (  $\times$  倍 ) 陰性

リウマチ因子 : 陽性 (  $\times$  倍 ) 陰性

**既往歴**

：

**症状**

腹痛	あり	なし	不明	背部痛	あり	なし	不明
黄疸	あり	なし	不明	体重減少	あり	なし	不明
発熱	あり	なし	不明	下痢	あり	なし	不明
その他	( )						

**現病歴**

：

**画像所見 (CT、MRI など)**

：

**内視鏡所見**

：

**合併する他の IgG4 関連疾患 (診断した診断基準およびその疾患の病理組織学的所見に  
関しても)**

：

**明らかな糖尿病の合併**    有り    無し

**術前診断と診断に至った経過**

：

**施行した治療**

切除: 外科手術(術式: )

内視鏡的切除(術

式: )



その他( )

**摘出標本肉眼所見(部位、性状、大きさなど)**

:

**病理組織所見**

多数のリンパ球・形質細胞浸潤

線維化

閉塞性静脈炎

浸潤 IgG4 陽性形質細胞数 ( 個/強拡大)

IgG4/IgG 陽性細胞 ( %)

その他の所見(

**その後の経過(ステロイド治療、再燃など)**

**最終診断**

:

本例が既に論文にされている症例でしたら、その論文の情報を記載ください。

:

ご協力ありがとうございます

た。

厚生労働省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班  
班長：千葉 勉  
(京都大学医学研究科消化器内科)

本調査全般についての問い合わせ先：  
神澤 輝実

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3 - 18 - 22  
東京都立駒込病院内科  
Tel : 03-3823-2101; Fax: 03-3824-1552  
e-mail: [kamisawa@cick.jp](mailto:kamisawa@cick.jp)

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  
分担研究報告書

**自己免疫性膵炎の長期経過と膵機能障害に関する研究**

研究分担者 川茂幸 信州大学総合健康安全センター 教授  
研究協力者 浅野順平、小口貴也、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 大学院生  
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教  
村木崇 信州大学医学部消化器内科 助教  
浜野英明 信州大学医学部附属病院医療情報部 准教授  
新倉則和 信州大学医学部附属病院内視鏡センター 准教授

研究要旨：我々は自己免疫性膵炎(AIP)の長期経過で、約 20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたすことを明らかにした。本研究では著明な膵石灰化画像を呈する AIP 例で、長期経過で実際に膵機能低下、特に外分泌機能低下が生じているかを検討した。対象は 3 年以上経過観察が可能であった Type1 AIP 92 例で、膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度(FEC)と PFD (BT-PABA) 試験で評価した。その結果、92 名の内 17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たす高度な石灰化、severe calcification (SC) を呈していた。FEC は Control に比較して、AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した。FEC <200 $\mu$ g/g の外分泌不全症例の割合は、AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった。BT-PABA 試験では各群間に有意差は認めなかった。以上の結果より、AIP は長期経過で膵石の有無にかかわらず外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

A . 研究目的

自己免疫性膵炎 ( AIP ) は本邦より提唱された疾患概念で、病理組織学的にリンパ球・形質細胞浸潤を伴った線維化 lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP)を特徴とし、病態形成には自己免疫学的機序の関与が疑われている。膵腫大や血清 IgG4 の上昇、ステロイド治療が奏功するといった特徴を有し、2011 年に自己免疫性膵炎臨床診断基準、2013 年には自

己免疫性膵炎診療ガイドラインが日本膵臓学会より発表されたことにより、近年疾患概念が一般臨床医に広く浸透し、患者数は増加傾向にある。<sup>1-3)</sup> これまで AIP は、上記の画像所見、組織所見、ステロイド反応性より急性期の病態であると考えられてきた。しかし長期経過において、通常の慢性膵炎 ( CP ) と同様に膵石灰化を呈する症例が存在することが明らかとなってきた。<sup>4,5)</sup>

我々は AIP の長期経過で膵石灰化が 37% の高頻度に認められ、再燃と密接に関連すること、診断時の膵頭部腫大、膵頭部の Wirsung 管と Santorini 管両方の狭細所見が膵石形成と有意に関連していることを明らかにしてきた。<sup>6)</sup> また約 20% の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたし、膵頭部腫大と体部主膵管非狭細化が有意に関連していることを明らかにした。<sup>7)</sup> これらの事実は、AIP は長期経過で膵管系の後遺的狭窄病変により膵液うっ滞をきたし、高度な膵石灰化をきたしうる病態であることを示している。従って、われわれの検討からは AIP は長期経過で、CP の画像所見を呈する病態に移行しうると考えられる。<sup>8)</sup>

アルコール性慢性膵炎など通常の CP では、膵石灰化、膵管不整拡張、膵萎縮など特徴的な画像所見を呈する症例では膵内外分泌機能の高度の低下を認める。従って画像上高度な石灰化を呈し CP の診断基準を満たす AIP 例では、高度な膵機能低下が生じていると予想されるが、十分に検討されていない。

AIP ではステロイド治療により膵内外分泌機能が改善する場合、悪化する場合がありますとの報告があるが、ステロイド治療後の比較的短期間の評価であり、数年にわたる長期経過で膵機能低下を来す CP へ移行するかどうか明らかにされていない。本研究の目的は上記の疑問点を明らかにすることであり、長期経過で CP の膵石灰化画像を呈する AIP 例で実際に膵機能低下、特に外分泌機能低下が生じているか、長期経過で高度な膵機能低下を伴う慢性膵炎に移行するか、を明らかにすることである。

## B . 研究方法

対象は 1992 年～2014 年 8 月の間に、3 年以上経過観察が可能であった Type1 AIP 92 例（観察期間中央値 112 月、範囲 42～262 ヶ月）。男性は 71 名、女性は 22 名（年齢中央値 76 歳、範囲 57～90 歳）である。膵石灰化などの画像所見は腹部 CT 所見で判定した。AIP 92 例を、慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たす高度な石灰化を有する AIP with severe calcification (SC) 群と、それ以外の AIP without SC 群の 2 群に分け、

CP 群と正常コントロール群を対照として膵外分泌機能を評価した。

膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度 (FEC) と PFD (BT-PABA) 試験を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会承認を得た (受付番号: 1973)。

## C . 研究結果

3 年以上当院へ通院している AIP 患者 92 名の内、17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たしていた。膵管内結石を示す者は 9 名、膵内にびまん性に膵石灰化を示す者は 16 名であった。この群を AIP with severe calcification (SC) 群とし、それ以外の 75 名を AIP without SC 群とした。アルコール多飲などが原因である通常の CP 群を含めた各群間の臨床的背景の比較では、観察期間は AIP with SC 群は AIP without SC に比較して有意に長かった。AIP 群は CP 群に比べ有意に高齢であり、CP 群では有意に男性が多かった。AIP with SC 群で AIP without SC 群に比べ PSL 投与期間が有意に長かった (表 1)。直近の各種 AIP 活動性マーカー (IgG、IgG4、C3、C4、sIL-2r、CIC) の値からは、AIP with SC は AIP without SC と比較して活動性が低い傾向を認めしたが、有意差は認めなかった (表 2)。

表 1. 臨床的背景

	AIP without SC (n=75)	AIP with SC (n=17)	CP (n=45)	p value
	Median (range)			
観察期間 (月)	78 (36-301)	148 (42-211) *	105 (6-402)	*p < 0.05 vs. AIP without SC
年齢	74 (55-90) *	74 (60-88) *	63 (39-81)	*p < 0.05 vs. CP
性 (男/女)	57/18	14/3	42/3 *	*p < 0.05 vs. AIP without SC
アルコール歴 (+/-)	35/40	8/9		NS
PSL 使用 (+/-)	61/14	13/4		NS
PSL 投与期間 (月)	80 (2-1375)	157 (38-209)		p < 0.05
再燃 (+/-)	23/52	7/10		NS

表 2. 最終受診時血液検査所見

	AIP without SC	AIP with SC	p value
	Median (range)		
IgG	1458 (315-3240) (n=45)	1276 (683-1894) (n=12)	NS
IgG4	228 (3-1330) (n=48)	163 (42-632) (n=12)	NS
C3	98 (59-178) (n=45)	99.5 (72-132) (n=12)	NS
C4	22.1 (11.2-40.3) (n=45)	23.6 (16.9-30.5) (n=12)	NS
sIL-2r	455 (129-1625) (n=45)	376 (171-909) (n=11)	NS
CIC	3.2 (2.0-9.9) (n=36)	2.2 (2.0-5.9) (n=11)	NS

便中エラストラーゼ濃度は Control に比較して AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した(図1)。FEC が 200 $\mu\text{g/g}$  以下の外分泌不全症例の割合は AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意にその割合が高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった(図1、表3)。

BT-PABA 試験では AIP with SC や CP は AIP without SC に比較して低値の傾向を示したが、各群間に有意差は認めなかった(図2)。

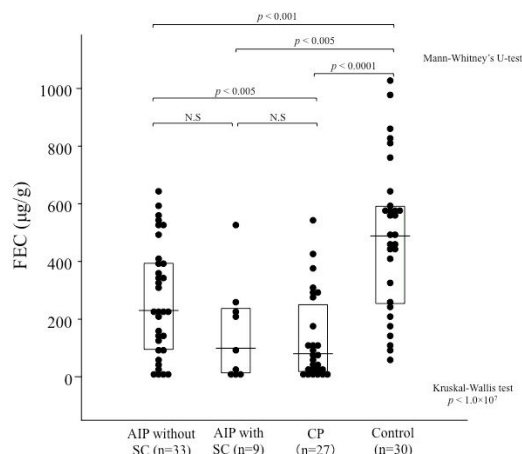


図1. 各群の便中エラストラーゼ濃度

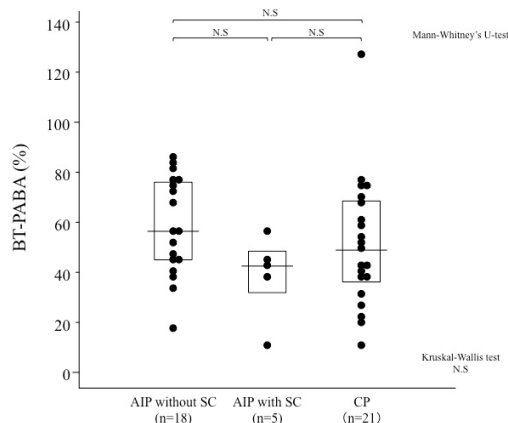


図2. 各群のBT-PABA値。AIP with SCやCPは低い傾向はあったが、有意差なし。

表3. 膵外分泌機能の比較

	AIP without SC	AIP with SC	CP	Control
	Median (range)			
FEC ( $\mu\text{g/g}$ )	229.9 (7.7-642.1) (n=33)	99.0 (5.1-520.3) (n=9)	80.2 (3.6-542.5)* (n=27)	488.2 (66.0-1031.7)* (n=30)
FEC < 200 $\mu\text{g/g}$ (%)	13/33 (39%)	5/9 (56%)	20/27 (74%)*	5/30 (17%)*

\* $p < 0.01$  vs. AIP without SC

\* $p < 0.005$  vs. AIP without SC, AIP with SC, CP

## D. 考察

本邦の慢性膵炎診断基準 2009 の画像所見を満たす 高度な膵石灰化を呈した AIP with severe calcification (SC) は 17 名 (18%) であったが、AIP with SC はこれ以外の AIP without SC 群と比較して観察期間が有意に長く、膵石灰化形成には長期の時間が必要と考えられた。またステロイド治療の期間も有意に長く認められ、活動性の高い時期が長期に持続していたことが推察され、このことも膵石灰化形成に寄与していたのではないかと考えられる。通常の CP との比較では、AIP に共通する特徴として、より高齢であったが、男性比率は CP 群より少なく、これは CP 群でアルコール性が多いことに起因すると考えられた。

AIP with SC では、AIP without SC に比較して最終受診時の活動性マーカーの値から、活動性が低い傾向を認めたが、これは AIP with SC ではより経過が長いことより、膵実質が障害により Burn out しているためではないかと考えられる。また、前述の如く、ステロイドの使用期間が長かったので活動性の高い期間は長期に持続していたのではないかと推測される。

長期経過の外分泌機能を使中エラストラーゼで評価したが、AIP 群は膵石の有無にかかわらず健常コントロールと比較して有意に低下していた。しかし、AIP without SC 群は CP 群と比較して有意に高値であり、AIP with SC 群は CP 群、AIP without SC 群と有意差を認めなかったことより、AIP AIP with SC 群群の外分泌低下の程度は、AIP without SC 群と CP 群の中間に位置し、軽度～中等度と考えられた。

AIP の外分泌機能はステロイド治療後に改善すると報告されているが、長期経過を調べた報告は少ない。便中エラストラーゼを用いた外分泌機能の検討は、慢性膵炎の高度機能低下例の評価に有用とされ、慢性

膵炎石灰化例では<200 $\mu$ g/g の機能低下を76.5%に認めると報告され、<sup>9)</sup> 本研究の74%とほぼ同等であった。ステロイド治療前後の検討では、Frulloniらはステロイド治療前に21例中17例が<200 $\mu$ g/gであったが、ステロイド後には<200 $\mu$ g/gの症例は9例に減少し、改善したと報告した。<sup>10)</sup> 長期経過については、Maireらはtype 1 AIP 28例を中央値41ヶ月(範囲5-130ヶ月)経過観察し、<200 $\mu$ g/gの外分泌機能不全を10例(36%)で認めた。<sup>11)</sup> 本研究では、便中エラスターゼを測定したAIP 42例中18例(42%)が<200 $\mu$ g/gの外分泌機能低下であり、経過観察期間が長いことを考慮すれば、ほぼ同様の結果と考えられる。さらに、AIP with SC 56%、AIP without SC 39%であり、AIPは石灰化が進行することにより機能障害がさらに進行していた。

一方、BT-PABA testで評価した今回の膵外分泌機能では、各群間で有意差を認めず、評価方法としてBT-PABA testはいくつかの問題点をかかえ、詳細な検討には適さないと考えられる。しかし、Uchidaらはステロイド治療6か月後に21例中10例でBT-PABA試験が改善し、その後経過を追えた10例では4例で改善、6例で機能低下が進行したと報告している。さらに、3年間の経過を追えた6例中4例は経過で機能低下が進行していた。<sup>12)</sup> 従って、AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石形成により、より高度な障害をきたすと考えられた。

## E . 結論

AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石灰化により、より高度な障害をきたすと考えられた。

## 文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi H. et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344: 732-8.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y. et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and

- sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002; 359: 1403-4.
- 3) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K, *Pancreatitis in The autoimmune diseases*, Rose N and MacKay I, Editors. 2006, Academic Press: St Louis.
- 4) Takayama M, Hamano H, Ochi Y. et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 932-7.
- 5) Kawa S, Hamano H, Ozaki Y. et al. Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: S18-22.
- 6) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol*. 2012; 47: 553-60.
- 7) Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al. Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *International Journal of Rheumatology*. 2013; 2013: 8.
- 8) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, et al. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 21;9:77.(on line journal)
- 9) Naruse S, Ishiguro H, Ko S, et al. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 2006; 41:901-908
- 10) Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM et al. Exocrine and endocrine pancreatic function in patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology* 2010;10:129-133
- 11) Maire F, Le Baleur Y, Rebours V. et al. Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:151-156
- 12) Uchida K, Yazumi S, Nishio A. et al. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2009;44:726-732



## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S. Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:255-260
2. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:567-88.
3. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 2014;49(5):765-84.
4. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:961-70.
5. Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:67-74.
6. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:51-7.
7. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 21;9(1):77.(on line journal)
8. Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas.* 2014;43:1123.
9. 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. J Gastroenterol. 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]

10. Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. Intern Med. 2014;53:753-7.
11. 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸 : PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男 ( 監 ) 椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之 ( 編 ) Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
12. 川 茂幸: IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014

## 2. 学会発表

1. Kawa S, IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline. 45<sup>th</sup> Annual Meeting for Japan Pancreas Society, 2014 July 11<sup>th</sup> Kokura.
2. Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa

S. Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up. 45<sup>th</sup> Anniversary Meeting for JPA and APA, 2014 Nov.5-8<sup>th</sup> Hawaii

3. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10 : AIP-概念、診断、治療の update-、第 100 会日本消化器病学会総会、( 東京 ) 2014.4.24
4. 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14 : 慢性膵炎とその進展予防、第 56 回日本消化器病学会大会、( 神戸 ) 2014.10.25

## G . 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

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針に関する研究**

研究分担者 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 教授  
研究協力者 森山 雅文 九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 助教

**研究要旨：** IgG4 関連疾患 ( IgG4-RD ) は近年の関心の高まりと認知度の向上により、IgG4-RD と診断される症例数も年々増加しているが、それと同時に鑑別診断の重要性が指摘されている。特に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 ( IgG4-DS ) では、悪性リンパ腫などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4-DS 患者における唾液腺生検 ( 口唇腺生検および顎下腺部分生検 ) の有用性について検討を行った。その結果、腫脹部位である顎下腺生検の感度・特異度はいずれも 100%であったのに対し、口唇腺生検の感度は 60%程度と低かった。これらの結果から、IgG4-DS の診断には腫脹部位である部位からの生検が推奨される。

**A . 研究目的**

IgG4 関連疾患 ( IgG4-RD ) は近年の関心の高まりと認知度の向上により、IgG4-RD と診断される症例数も年々増加しているが、それと同時に鑑別診断の重要性が指摘されている。その背景には、血清 IgG4 値の上昇や罹患臓器での IgG4 陽性形質細胞を最重要視してしまい、その他の臨床所見や病理組織学的特徴を軽視することが考えられる。その背景には、血清 IgG4 値の上昇や罹患臓器での IgG4 陽性形質細胞を最重要視してしまい、その他の臨床所見や病理組織学的特徴を軽視することが考えられる。特に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 ( IgG4-DS ) の診断基準では、病理検査を施行しなくても確定診断が可能であり、悪性リンパ腫やシェーグレン症候群などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4-DS 患者における唾液腺生検 ( 顎下腺部分生検および口唇腺生検 ) の有用性について検討を行った。

**B . 研究方法**

高 IgG4 血症と両側顎下腺腫脹を認め、当科にて口唇腺および顎下腺部分生検を施行した患者 14 例を対象とした ( 最終診断 : IgG4-DS 13 例、悪性リンパ腫 1 例 ) 。顎下腺部分生検は、下顎下縁より 2 横指下

方の顎下部に 4 cm 程度の横切開を加え、広頸筋を切離した後、顎下腺の後下方を 1 cm 大の紡錘形に切除している。切除後は顎下腺被膜を吸収糸にて縫合し、皮膚を閉創している。これらの症例の口唇腺および顎下腺部分生検における感度・特異度について比較検討を行った。また、顎下腺部分生検の合併症および術前後の唾液量の変化について検索を行った。

( 倫理面への配慮 )

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報には実験責任者が厳重に保管する。

**C . 研究結果**

感度・特異度・正診率はそれぞれ顎下腺部分生検が 100%、100%、100%で、口唇腺生検が 69.2%、100%、71.4%であった。口唇腺生検で陽性となった症例でも、採取した口唇腺すべてが陽性ではなく、69.8% ( 59 個中 40 個 ) が陽性であり、他の口唇腺では IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、診断基準 ( IgG4+ / IgG+ 比が 0.5 以上 ) を満たさない軽度なものか、もしくは全く認めなかった。



また、口唇腺生検で陰性となった症例の中でSSと診断されたものはなかった。顎下腺部分生検後の顔面神経麻痺や唾腫、唾液分泌量の減少は全例認めなかった。

#### D . 考察

これらの結果より、顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して、感度・正診率とも高く、術後の合併症や唾液分泌量の低下を認めなかったことから、IgG4-DSの診断に有用であり、生検の手技としても適当であることが示唆された。一方、口唇腺生検は口唇腺自体が腫脹しているかどうか臨床的に判断しにくく、口唇腺が病変(腫脹)部位とは限らないために感度が低いことから、IgG4-DSの診断には顎下腺などの明らかな腫脹部位からの組織生検が必要であると考えられる。

#### E . 結論

今回の研究は唾液腺病変を有したIgG4-RD患者のみでの検討だが、自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など罹患臓器が深部である場合、病理検査が困難であり確定診断に難渋することが多い。そこで今後は侵襲が極めて低い口唇腺生検で唾液腺病変を認めないIgG4-RD患者での診断における有用性を検討するとともに、唾液を用いた経時的な評価(病態進展の評価)についても検索を行う予定である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, **Nakamura S**. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156:9-18, 2014.
2. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, **Nakamura S**, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease.

Comparison with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 66(10):2892-9, 2014.

3. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, **Nakamura S**. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Int J Oral Maxillofac Surg 43(10):1276-81, 2014. **IF: 1.280**
4. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, **Nakamura S**. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Oral Dis 2014, in press.
5. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, **Nakamura S**. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. J Autoimmun 51:81-88, 2014

##### 2. 学会発表

1. 第55回日本神経学会学術大会シンポジウム「IgG4関連疾患の病態形成におけるTh細胞および自然免疫細胞の関与」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田 美穂、**中村 誠司** 福岡、2014.5.21
2. 第24回日本口腔内科学会・第27回日本口腔診断学会 合同学術大会シンポジウム「IgG4関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴」森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、**中村 誠司** 福岡、2014.9.20

#### G . 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

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  
分担研究報告書

## IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準

研究分担者 三嶋 理晃

京都大学大学院医学研究科・京都大学附属病院呼吸器内科 教授

研究要旨： IgG4 関連疾患の呼吸器病変（IgG4 関連呼吸器疾患）の後方視調査の結果をもとに診断基準を作成し、診断を、診断確実例（definite）・診断ほぼ確実例（probable）・臨床診断例（clinical）・病理診断例（histological）の4つに分類した。  
IgG4 関連疾患の病勢評価における FDG-PET と血清マーカーの有用性について検討を行った。

### A．研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断基準を作成すること。IgG4 関連疾患の診断や病勢評価の上で有用な臨床マーカーを見出すこと。

### B．研究方法

厚労班に所属する施設および研究協力施設において、IgG4 関連疾患の呼吸器病変症例の後方視調査を行った。その調査結果を厚労班呼吸器分科会において検討の後、診断基準案を作成した。京都大学で FDG-PET を施行した IgG4 関連疾患において、1．FDG の総取り込み（total legion glycolysis; TLG）と血液マーカーの相関  
2．ステロイド治療による FDG の総取り込みの変化について検討した。

（倫理面への配慮）

富山大学、京都大学、および参加施設の倫理委員会承認を経て行った。京都大学の倫理委員会の承認を得た。

### C．研究結果

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、診断を、診断確実例（definite）・診断ほぼ確実例（probable）・臨床診断例（clinical）・病理診断例（histological）の4つに分類した（論文2）。診断の疑陽

性を減らすためには、組織診断基準4項目のうち、他臓器で診断がついている場合には2項目、そうでない場合は3項目以上満たす必要があると結論した。鑑別を要する疾患を列挙し、IgG4 関連呼吸器疾患を疑う参考所見として低補体血症を付記した。

PET は罹患臓器に高頻度に取り込みが見られた。TLG と血清 IgG4 に有意相関はなく、TLG と sIL-2R ( $\rho = 0.627$ ,  $p = 0.029$ ) に有意相関を認めた。ステロイド治療例では3例全例で TLG の低下が認められた。一方、無治療例では2例で TLG の上昇が認められ、1例では低下が認められた。

### D．考察

IgG4 関連呼吸器疾患の診断においては他疾患の鑑別が重要であるが、新しく作成した診断基準は他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

FDG-PET は IgG4 関連疾患の罹患臓器検出において高い感度を有する事が確認された。FDG-PET の指標である TLG や血中 sIL-2R は IgG4 関連疾患の活動性の指標となりうると考えられた。

### E．結論

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成した。FDG-PET の指標 TLG や血中 sIL-2R

は疾患の病勢を反映する指標である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujii H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. Mod Rheumatol. 2014 in press.
2. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三嶋理晃: IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 日本呼吸器学会雑誌. 2014 in press (短報)

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患(IgG4-RD)における血清  
Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) の意義について**

研究分担者 井戸 章雄  
鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学 教授

研究要旨：マクロファージから分泌される Apoptosis inhibitor of Macrophage(AIM) は C 型肝炎患者の肝繊維化に関与する。一方、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病態にマクロファージが関与する可能性が報告されており、自己免疫性膵炎の病理組織でも花筵状繊維化が特徴的である。今回、IgG4-RD (自己免疫性膵炎) における血清 AIM の意義について検討した。当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 14 例とその他の膵疾患 (健常コントロール含む) 53 例について血清 AIM 濃度を測定したところ、健常コントロール群や慢性膵炎群と比較して IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 群において血清 AIM 値は高値であった。また、IgG4-RD のステロイド治療の前後で血清 AIM 値の改善がみられた。IgG4-RD における AIM の病的意義については、今後更なる検討が必要と考えられた。

共同研究者

宇都浩文 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・准教授

上村修司 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・講師

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・助教

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

藤田俊浩 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

A . 研究目的

アポトーシス抑制因子 AIM (Apoptosis inhibitor of Macrophage ; AIM) は、マクロファージから分泌される蛋白で、メタボリック症候群の病態に深く関与する事が報告されている。われわれはマクロファージから分泌される AIM が C 型肝炎において、肝線維化進展に関与する事を報告した。

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。本研究では IgG4-RD と AIM との関連を明らかにする事を目的とした。

B . 研究方法

当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 14 例と膵疾患 43 例 (慢性膵炎 7 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN 6 例、膵癌 30 例) ならびに健常コントロール 10 例の血清 AIM 濃度を測定した。また、

IgG4-RD においてステロイド治療前後の血清が評価可能であった 6 例については血清 AIM 濃度の変化についても検討した。  
(倫理面への配慮)

本研究は鹿児島大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。患者情報は匿名化し、同意文書を用い患者本人の同意を得たうえで血清を使用した。

#### C . 研究結果

(1) IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 14 例 (平均年齢  $69.8 \pm 7.9$  歳、男性 10 例)、慢性膵炎 7 例 (平均年齢  $57.0 \pm 6.4$  歳、男性 7 例)、IPMN 6 例 (平均年齢  $68.3 \pm 7.4$  歳、男性 4 例)、膵癌 30 例 (平均年齢  $69.5 \pm 7.7$  歳、男性 11 例)、健常コントロール 10 例 (平均年齢  $64.2 \pm 9.2$  歳、男性 7 例) を対象とした。

(2) 血清 AIM 濃度は ELISA Kit を用いて測定した。血清 AIM 濃度は、IgG4-RD  $1575.4 \pm 700.9$  ng/mL、慢性膵炎  $1154.9 \pm 414.8$  ng/mL、IPMN  $1343.2 \pm 347.1$  ng/mL、膵癌  $1333.6 \pm 807.9$  ng/mL、健常コントロール  $955.0 \pm 447.3$  ng/mL と、IgG4-RD では他膵疾患および健常コントロールと比較して血清 AIM 値が高値であった

(3) ステロイド治療前後において血清 AIM 濃度が評価可能であった 6 例において、血清 AIM 濃度は治療後で低値であった。

(治療前 AIM  $1717.8 \pm 767.0$  ng/mL、治療後 AIM  $1036.8 \pm 387.9$  ng/mL)

#### D . 考察

今回、IgG4-RD (自己免疫性膵炎) において、血清 AIM 濃度は他の膵疾患と比較して高値であった。AIM は肝疾患において、組織の線維化進展に関与している可能性が示唆されている。また、自己免疫性膵炎の病理組織でも花筵状線維化が特徴的な所見であり、IgG4-RD においても組織の線維化は病態に関連する重要な因子である。IgG4-RD において血清 AIM が高値であった事や、治療に伴い血清 AIM 濃度の改善が得られたことから、IgG4-RD における炎症・線維化進展に AIM が関与する可能性が考

えられた。

#### E . 結論

IgG4-RD (自己免疫性膵炎) において他膵疾患と比較し、血清 AIM 値が高値であった。その病態に対する意義については、今後、症例を蓄積し更なる検討が必要と考えられた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### G . 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

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  
分担研究報告書

**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**

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長

研究要旨：IgG4 関連唾液腺炎（IgG4-SA）の組織学的診断基準を作成する上での問題を明らかにすべく，自験例（IgG4-SA 切除例 17 例，唾石症切除例 26 例，口唇腺生検 28 例）の組織学的検討を行った．IgG4-SA の切除検体での特徴は，高度の小葉内炎症とそれを取り巻く小葉間線維化で，花筵状線維化，被膜炎も高頻度に認められた．唾石症は導管およびその周囲の炎症が高度であった．口唇生検での IgG4-SA および Sjogren 症候群の診断はそれぞれ，10 例中 4 例（40%），18 例中 7 例（39%）で可能で，前者の診断には免疫染色が必須であった．IgG4-SA のうち，線維化の強い消退傾向の病変や口唇生検に多い線維化の乏しい病変は，組織像のみでの診断が困難で，免疫染色が重要となる．今後は IgG4 免疫染色の評価基準の確立が必要と思われる．

A．研究目的

IgG4 関連唾液腺炎（IgG4-related sialadenitis; IgG4-SA）の病理診断に際して，本邦では IgG4 関連疾患（IgG4-related disease; IgG4-RD）包括診断基準にある“1）リンパ球・形質細胞の浸潤と線維化，2）IgG4 陽性細胞>10/強拡大（high power field; HPF）かつ IgG4/IgG 陽性細胞比≥40%”や，Mikulicz 病診断基準にある“HPF 5 視野における IgG4/IgG 陽性細胞比≥50%”が用いられる．一方，IgG4-RD の consensus document では，1）リンパ球・形質細胞の浸潤，2）花筵状線維化，3）閉塞性静脈炎といった組織学的特徴に加え，4）IgG4 陽性細胞>100/hpf かつ IgG4/IgG 陽性細胞比>40% に基づく診断が推奨されている．IgG4-RD の組織像は臓器により異なることも知られるが，IgG4-SA の組織学的特徴を考慮した診断基準はいまだ提唱されていない．

そこで，唾液腺の代表的炎症性疾患である IgG4-SA，唾石症，Sjogren 症候群の組織学的特徴を明らかにし，組織像に基づく IgG4-SA の診断基準作成の可能性を模索する目的で，自験例に基づく検討を行った．

B．研究方法

1）症例

当科で経験した IgG4-SA の切除検体 17

例と，2009 年以降に当科で診断を行った唾石症切除検体 26 例，口唇生検 28 例（臨床診断は IgG4-SA 10 例，Sjogren 症候群 18 例）を用いた．

2）検討項目

切除検体については，花筵状線維化，閉塞性静脈炎，被膜炎，小葉内炎症細胞浸潤，リンパ濾胞形成，好中球浸潤，導管の炎症・拡張，炎症に伴う上皮の変化について，有無を検討した．生検検体については，診断能を検討した．

（倫理面への配慮）

この研究は倉敷中央病院病理診断科で，個人情報保護に配慮を払いながらすべて匿名で行われた．この研究は診断目的で過去に得られた検査データを用いる後向き研究で，研究対象者に与える不利益，危険性は最小限であり，また被験者の権利を脅かす危険性も低い．倫理面の問題はないと考える．

C．研究結果

1）切除材料における検討

高度の小葉内炎症が小葉間線維化により分葉化される像は，IgG4-SA の特徴的所見であった（図 1a）．さらに IgG4-SA では，

花筵状線維化 (76%), 被膜炎 (71%) が高頻度にみられた。唾石症の小葉内炎症はより軽度で、好中球浸潤 (35%), 導管周囲へのリンパ球・形質細胞浸潤 (62%), 導管周囲への好中球浸潤 (58%), 導管周囲の線維化 (92%), 導管拡張 (65%), 導管上皮の変性あるいは再生 (54%) が高頻度にみられた (図 1b)。リンパ濾胞は IgG4-SA でより多い傾向があったが、唾石症の約半数でも認められた。また、閉塞性静脈炎は IgG4-SA の 1 例に認められるのみであった。IgG4-SA の中で消退傾向の強い症例や線維化を伴わない部分は、組織像だけの診断が困難であった。

#### 2) 口唇生検による検討

IgG4-SA は 4 例 (40%) で診断可能であったが、小葉内への形質細胞浸潤がみられるのみで特徴的組織像を欠き、診断には IgG4 免疫染色が必須であった。

Sjogren 症候群の 7 例 (39%) では特徴的な導管破壊像があり、生検診断可能であった。それ以外の症例では小葉内へのリンパ球、形質細胞の浸潤がみられるのみで、IgG4-SA にみられる所見と大差なかった。

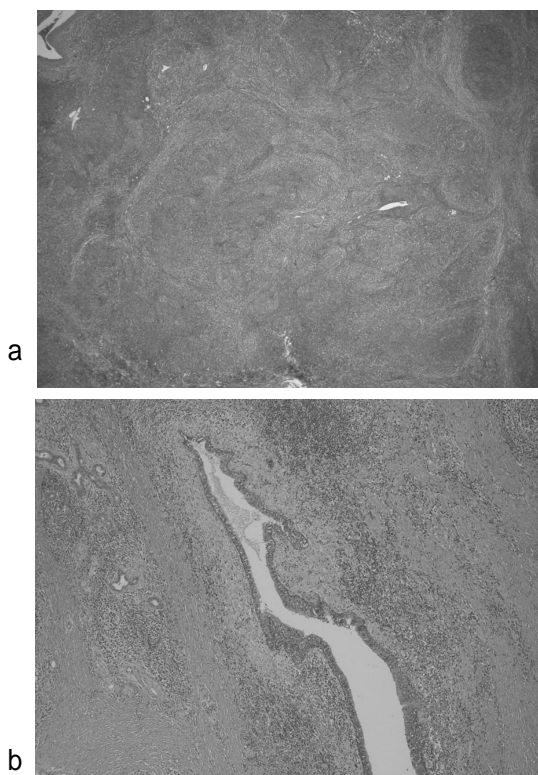


図 1. IgG4-SA の高度の小葉内炎症 (a) と唾石症の導管にみられる炎症 (b)。

#### D. 考察

従来、IgG4-SA の組織診断は IgG4 免疫染色に比重を置いて行われていたが、IgG4-SA には小葉内の高度のリンパ球、形質細胞浸潤と小葉間線維化の存在、導管中心性の炎症の欠如といった組織学的特徴があり、これ自体が診断的意義を有すると考えられる。なかでも花筵状線維化や被膜炎は IgG4-SA に特異的で、診断上重要な所見である。しかしながら、炎症が消退して線維化が強くなった症例や、口唇腺によくみられる線維化のない病変は診断が難しく、免疫染色の評価が重要となる。今後はこのような症例の集積、解析とともに、より特異性の高い IgG4 免疫染色の評価基準が必要になる。

#### E. 結論

IgG4-SA の組織像は特徴的で、組織像のみでの診断も可能である。しかしながら、口唇腺生検のように特徴的組織像を欠き、IgG4 免疫染色が必須となる場合もある。IgG4-SA の診断基準を作成する上で、特に IgG4 免疫染色の評価基準が重要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Notohara K. Pathology. Kamisawa T and Chung JB (ed): Autoimmune pancreatitis. Springer, pp23-30, 2014.
2. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K., Sumida T, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol. 156(1): 9-18, 2015.
3. 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. *J Gastroenterol.* 2014 Nov 16. [Epub ahead of print]
4. Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, Notohara K, Yoshino T. IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics. *Int J Clin Exp Pathol.* 7(9): 6379-85, 2014.
  5. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014 Aug 10. [Epub ahead of print]
  6. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/peri-aortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 16(4): R156, 2014.
  7. Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol.* 49(5): 765-84, 2014.
  8. Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(6): 961-70, 2014.
  9. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 49(4): 567-88, 2014.
  10. Miyabe K, Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F,



Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 49(4): 715-26, 2014.

11. 能登原憲司 . AIP 膵病変の病理 . 肝胆膵 . 70(2): 221-226, 2015.

## 2. 学会発表

1. 能登原憲司, 實平悦子, 香田浩美, 原田美香, 小寺明美, 和田裕貴, 中村香織, 堀田真知子, 藤澤真義 . 充実性髄様を呈するまれな膵腫瘍・炎症性腫瘤 . 第 53 回日本臨床細胞学会秋季大会 . 下関市 . 2014 年 11 月 .
2. 能登原憲司 . IgG4 関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異 . 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 . 新潟市 . 2014 年 11 月 .
3. 能登原憲司 . 自己免疫性膵炎の病理 - 臨床・画像所見の理解のために - . 第 15 回臨床消化器病研究会 . 東京 . 2014 年 7 月 .
4. 能登原憲司 . 1 型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討 . 第 51 回日本消化器免疫学会 . 京都市 . 2014 年 7 月 .
5. 能登原憲司 . IgG4 関連疾患における病理診断の問題点 . 第 103 回日本病理学会総会 . 広島市 . 2014 年 4 月 .
6. 能登原憲司 . 自己免疫性膵炎 : 1 型と 2 型の鑑別 . 第 103 回日本病理学会総会 . 広島市 . 2014 年 4 月 .

## G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

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  
分担研究報告書

**本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状**

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究要旨:2012 年に行った硬化性胆管炎全国調査では 43 例の IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) が集積された。今回われわれはこれら症例に対する治療の現状について検討した。43 例中 36 例でステロイド投与についての記載があり、27 例で PSL 投与、9 例では PSL 非投与であった。非投与例は有意に高齢であった ( $p=0.004$ )。初期投与例は 30mg が最多で、治療効果は記載のあった 23 例全例で「効果あり」とされていた。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) にはステロイドが奏功することが知られているが、初期投与量やステロイドの減量方法、維持投与の適否など治療の詳細についてはコンセンサスが得られていない。今回、われわれは 2012 年に行った全国調査の結果を基に、IgG4-SC に対する本邦における治療の現状についてまとめた。

B. 研究方法

2012 年の全国調査は、日本胆道学会評議員、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員、「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班班員の所属する 144 施設にアンケートを送付し、2005 年 1 月 1 日以降自己免疫性膵炎 (AIP) を合併していない IgG4-SC と診断された症例について、詳細情報の記入を依頼するというアンケート方式によって行った。144 施設中 46 施設から回答をいただいた。

これら 43 例を対象として、

- 1) ステロイド投与の有無・初期投与量
- 2) ステロイド投与例・非投与例の比較
- 3) ステロイドの減量方法・中止の有無
- 4) 治療効果・併用薬
- 5) 最終転帰

について検討した。

(倫理面への配慮)

本調査研究は帝京大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た。

C. 研究結果

既報のごとく、今回の全国調査により 43 例 (男性 33 例、女性 10 例) の IgG4-SC が集計された。このうち、ステロイド投与「あり」と記載された症例は 27 例 (63%)、「なし」9 例 (21%)、記載なしが 7 例であった。ステロイドの初期投与量は 30mg が最多で 20 例、次いで 40mg 5 例、15mg とミニパルスが各 1 例であった。

ステロイド投与例・非投与例の診断時プロフィールの比較を表に示す。年齢は投与例が有意に若年であり (投与例  $68.5 \pm 7.5$  歳、非投与例  $76.8 \pm 6.2$  歳、 $p=0.004$ )、血小板数が投与例で有意に高値であった (投与例  $25.4 \pm 6.5$  万、非投与例  $18.2 \pm 2.3$  万、 $p=0.005$ )。IgG4 値は投与例で  $700 \pm 487$ mg/dl、非投与例で  $324 \pm 306$ mg/dl であり、投与例で高い傾向がみられた ( $p=0.044$ )。ステロイドの減量方法としては、5mg/4 週が 3 例、5mg/2 週が 11 例、5mg/週が 3 例であり、その他「IgG4 値/血液データを参考に」「ゆっくり」などと記載されていた。ステロイド中止の有無については、ステロイド投与 27 例中、明確に「中止」と記載されていた症例は初期投与量が 15mg と比較的少量であった 1 例のみであ

り、大多数の症例では中止されていなかった。

治療効果としては、治療効果「あり」が23例、「なし」0例、不明が4例であり、治療効果が明確に記載されていたすべての症例で効果があった。併用薬としてはウルソデオキシコール酸が7例、アザチオプリンが1例で使用されていた。

今回の症例は2005年以降の診断例のみであり、平均観察期間は $2.3 \pm 1.9$ 年と予後を検討するには短い、全症例の3年生存率は90.0%であった(図)。経過観察中の死亡例は3例であり、死因は感染症(詳細不明)、膵癌、乳房外Paget病であった。

#### D. 考察

本邦のIgG4-SC症例では63%の症例でステロイドが投与されていた。投与例との比較において、非投与例では高齢、血小板数が低値であったが、年齢と血小板数の間には相関があり( $r=0.362$ ,  $p=0.017$ )、実際には高齢のためステロイドが投与されていないのではと推測された。ステロイドの投与効果は良好であるが、中止例はなく、5mg程度の投与量で維持されている傾向がみられた。このステロイド治療が長期予後を改善しているかどうかについては今回の調査では明らかではなく、今後このコホートについて追跡調査を行っていく必要がある。

#### E. 結論

本邦におけるIgG4-SCに対するステロイド治療は、初期投与量は30~40mgで、1~2週に5mg程度減量し、中止されず維持投与が行われている症例が多かった。高齢者、あるいはIgG4値が比較的低い症例ではステロイド投与が行われない傾向がみられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic IgG4-related

sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4):1334-43, 2015.

2. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.

##### 2. 学会発表

1. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦におけるPSCとIgG4関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」第18回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション4「自己免疫性肝胆疾患：病態解明と治療の工夫」(神戸、2014.10.23)
2. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎に対する治療の現状」第51回消化器免疫学会総会 (京都、2014.7.10)
3. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「IgG4高値の原発性硬化性胆管炎の検討」第100回日本消化器病学会総会 (東京、2014.4.26)

#### G. 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

## ステロイド投与例・非投与例の比較

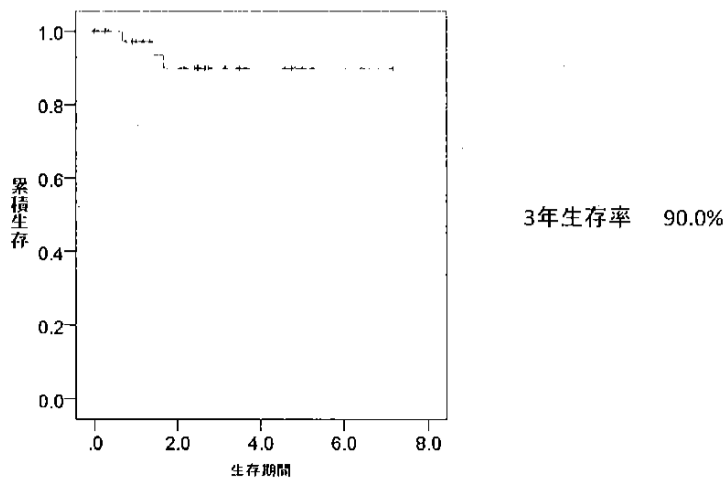
	ステロイド		P
	投与	非投与	
年齢	68.5±7.5	76.8±6.2	0.004
性別(男/女)	21/6	6/3	NS
症状(有/無)	16/11	5/4	NS
PLT (/mm <sup>3</sup> )	25.4±6.5	18.2±2.3	0.005
Alb (g/dl)	3.4±0.5	3.6±0.3	NS
T.Bil (mg/dl)	3.2±6.1	1.2±1.4	NS
ALP (xULN)	2.1±1.1	3.0±2.2	NS
GGT (IU/l)	359±314	569±446	NS
IgG4 (mg/dl)	700±487	324±306	0.044

(mean±SD)

(年齢 vs PLT,  $r=-.362$ ,  $p=0.017$ ; 年齢 vs IgG4,  $r=-.153$ ,  $p=.358$ )

## 最終転帰

(平均観察期間 2.3±1.8年)



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  
分担研究報告書

**自己免疫性膵炎患者における末梢血 B 細胞の臨床的意義**

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎における IgG4 産生 B 細胞、形質細胞の関与についての詳細な研究が報告されてきている。我々は AIP 患者末梢血中の B 細胞分画を検討したところ CD19 陽性 CD27(high) CD38(high) IgD 陰性形質細胞の有意な増加がみられ、すべての膵疾患において CD27 陽性 IgD 陽性メモリー B 細胞の減少が認められた。また、IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ代謝され、B 細胞の免疫生理学的意義の可能性が示唆された。

A . 研究目的

自己免疫性膵炎(以下 AIP)、とくに 1 型 AIP では血清 IgG4 上昇を特徴とし、診断項目の一つともなっている。ステロイドが奏功することから自己免疫機序の関与が推察されているが自己抗原、自己抗体の直接的な証明はされておらず現在も研究がすすめられている。今回我々は AIP 患者末梢血中の B 細胞分画を用いて検討し、その臨床的意義につき検討した。

B . 研究方法

当院における AIP 患者 16 名、慢性膵炎 3 名、膵癌 3 名、健常人 6 名の末梢血を文書による同意のもと採取し比重遠心法によりリンパ球を分離後 Flow Cytometry で解析した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認の元実施されている(2009-251)。

C . 研究結果

AIP 患者では CD19 陽性 CD27(high) CD38(high) IgD 陰性形質細胞の有意な増加がみられ、すべての膵疾患において CD27 陽性 IgD 陽性メモリー B 細胞の減少が認められた。そこで各膵疾患における CD19 陽性細胞中形質細胞割合をプロットし AUC 曲線を描くと、cut off を 0.90% として自己免疫性膵炎では感度 81.25%、特異度 88.89%であった。次に B 細胞の IgG

染色を行うと、細胞表面 IgG はほとんど染色されないが、AIP 患者では血清 IgG4 濃度依存的に末梢血 B 細胞内 IgG4 が染色され、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞が認められた。In vivo の検討では IgG4 を含めた IgG タンパクは Endocytosis により細胞内に取り込まれるが、その後細胞外に排泄されることなく経時的に代謝され消失した。また、AIP 患者ではステロイド治療により、末梢血形質細胞は有意に減少するが、臨床的寛解期にあっても健常人と比して有意な形質細胞増加がみられた。

D . 考察

AIP は局所の形質細胞浸潤を特徴とするため、病態生理への関与をみるために末梢 B 細胞より検討を行った。本研究において、AIP 患者では B 細胞および形質細胞比率の変化を認め、炎症局所の組織のみならず、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞の著明な増加を認めた。また、産生された IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ、B 細胞の免疫生理学的意義の可能性が示唆された。形質細胞により過剰に産生された IgG4 は Endocytosis を介した代謝により免疫応答を調整している可能性が示唆された。

E . 結論

AIP 患者では他の膵疾患と比べ有意に末梢血形質細胞増加がみられ、診断的に有

用であり特にステロイド治療後の効果判定指標となりうる可能性が示唆された。現在慶應大学および関連病院におけるIgG4関連疾患患者の臨床的背景について詳細な検討を行っている。来年度は診断基準策定に向けて臨床研究による貢献を予定している。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathol.* 37(1); 47-55, 2014 年 Nov.
2. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR $\gamma$ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 20(10); 1820-7, 2014 年 Oct.
3. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2); 130-6, 2014 Oct.
4. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med.* 29(4); 409-15, 2014 Jul.

### 2. 学会発表

1. 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺 憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討. 平成 26 年度第 2 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 22, 23 日.
2. 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗, 長沼

誠, 久松理一, 三枝慶一郎, 竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴, 新井万里, 大山 学, 天谷雅行. 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析. 平成 26 年度第 2 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 23 日.

3. 南木康作, 三好 潤, 大野恵子, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢, 竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠, 矢島知治, 久松理一, 金井隆典. 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果 - アダリムマブ有効性の高い患者背景 -. 第 6 回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 味の素本社, 東京. 2015 年 1 月 23 日.
4. Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H, Tokutake M, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai T. Inflammatory macrophages response to stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and may contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 第 43 回日本免疫学会学術集会. 国立京都国際会場, 京都. 2014 年 12 月 10-12 日.
5. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 7 月 24 日-25 日.
6. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義 ~ 多施設共同研究にむけて ~. 平成 26 年度第 1 回総会. 味の素本社, 東京. 2015 年 7 月 24 日-25 日.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

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  
分担研究報告書

**本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴についての研究**

研究分担者 児玉裕三 京都大学大学院医学研究科消化器内科学 助教

研究要旨：IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と種々の臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とするが、罹患臓器ごとの臨床的特徴は不明である。本研究では、多数の IgG4 関連疾患症例の発症年齢・性別・血清 IgG4 値・再燃などの臨床的特徴を解析した。その結果、自己免疫性膵炎と IgG4 関連涙腺唾液腺炎では明らかに異なる傾向を示すことが明らかとなり、罹患病変により臨床像が異なることが明らかとなった。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と種々の臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性疾患であり、各種の臓器病変は時間的・空間的に多発することが明らかとなってきた。本研究では、IgG4 関連疾患の全体像を把握したうえで、個々の臓器病変の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

B . 研究方法

本研究班に登録された 903 症例のなかで、IgG4 関連疾患包括診断基準により確定診断された 678 症例を対象とし、性別・年齢・診断時の血清 IgG4 値について検討した。またこれらの検討項目と再燃との関連について、自己免疫性膵炎群(323 例)、IgG4 関連涙腺唾液腺炎群(233 例) および両者を合併する群(79 例)において比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人体試料を用いない観察研究であり、疫学研究に関する倫理指針に沿って京都大学医の倫理委員会の承認を得たうえで行っている。

C . 研究結果

IgG4 関連疾患全症例の性別毎の患者

数・平均年齢・血清 IgG4 値は、男性 492 人・64.9 歳・702.3mg/dl、女性 186 人・60.4 歳・577.4mg/dl と、男性の方が高齢で血清 IgG4 が高値であった。一方、自己免疫性膵炎群と IgG4 関連涙腺唾液腺炎群との比較では、自己免疫性膵炎群において有意に男性の割合が高く(82.4% vs 55.8%,  $P<0.01$ )、高齢であり(65.5 歳 vs 60.9 歳,  $P<0.01$ )、血清 IgG4 値が低かった(562.2mg/dl vs 772.3mg/dl,  $P<0.01$ )。一方、両者を合併する群ではそれぞれの間となる傾向が見られた。さらに、再燃の有無が判明している 512 例の解析では、自己免疫性膵炎群では血清 IgG4 値が低い方が再燃し(再燃 77 例、489.8mg/dl vs 非再燃 180 例、879.6mg/dl,  $P<0.01$ )、IgG4 関連涙腺唾液腺炎群では血清 IgG4 値が高い方が再燃する傾向がみられた(再燃 37 例、857.3mg/dl vs 非再燃 123 例、596.5mg/dl,  $P=0.02$ )。

D . 考察

IgG4 関連疾患は全身性疾患であるが、その罹患病変により、発症年齢・性別・血清 IgG4 値などの臨床的特徴が異なることが示唆された。また、血清 IgG4 値は、罹患臓器ごとに特徴的な関与が示唆された。今後、さらなる検討により、罹患臓器別の

臨床像が明らかとなり、各臓器病変が全身性疾患としての IgG4 関連疾患に占める位置づけが解明されるものと期待される。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患では、罹患病変により発症年齢・性別・血清 IgG4 値・再燃などの臨床像が異なることが明らかとなった。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Khosroshahi A, Wallace ZS, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, 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, Lohr 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 T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthr Rheum* 2015 (in press).
2. 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.

##### 2. 学会発表

1. 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. シンポジウム. 第 51 回 日本消化器免疫学会

総会 2014 年 7 月 京都

2. 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. ポスター. 第 51 回 日本消化器免疫学会総会. 2014 年 7 月 京都

#### 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



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  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化に関する多施設共同実態調査**

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授  
研究協力者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 院内講師  
研究協力者 白柏 魅怜 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

**研究要旨**

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) はステロイドが有効だが易再燃性であり、副作用で難渋する例も見られる。ステロイドの有効率・再燃率・副作用などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、標的臓器に関わりなく一律に定められている標準治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) が妥当かどうか検討するため多施設共同による症例調査を行った。包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準により確定診断された IgG4-RD 計 134 例の臨床情報を後方視的に集積し解析した。122 例 (91%) でステロイド療法が行われ、初回最大量 (PSL 換算) は、 $31.1 \pm 6.8$  mg/day ( $0.54 \pm 0.15$  mg/kg/day) であった。初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、28% が再燃した。初回ステロイド投与量で層別化して再燃率を比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった。初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を見直せる可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変局所への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の多臓器硬化性疾患である。日常診療では、ステロイドが有効だが易再燃性であり問題となる。高齢に多い疾患でありステロイド副作用で苦しむ例も見られるが、ステロイドの有効率・再燃率・副作用・免疫抑制薬の使用状況・転帰などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、現在、我々が標的臓器に関わりなく一律に行っている治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) がリスク・ベネフィット比において真に妥当かどうか、検討を要する。今回、当研究班で、多施設共同による症例調査を行った。

**B. 研究方法**

当研究班の 12 施設 (京都大学、札幌医科大学、東京医科大学、都立駒込病院、信州大学、関西医科大学、産業医科大学、岡山大学、富山大学、九州大学、筑波大学、金沢大学) で、包括診断基準 (2011 年) または自己免

表1. 協力施設一覧

施設	診療科	分担研究者	症例数
札幌医科大学	内科学第一講座	高橋裕樹	10
東京医科大学	眼科	後藤浩	9
京都大学	臨床免疫学	吉藤元	17
都立駒込病院	内科	神澤輝実	10
信州大学	総合健康安全センター	川 茂幸	15
関西医科大学	内科学第三講座	岡崎和一	11
産業医科大学	第一内科	田中良哉	9
岡山大学	腫瘍病理学	吉野正	4
富山大学	保健管理センター	松井祥子	10
京都大学	消化器内科学	千葉勉	10
九州大学	顎顔面腫瘍制御学	中村誠司	9
筑波大学	膠原病・リウマチ・アレルギー-内科	住田孝之	10
金沢大学	リウマチ・膠原病内科	川野充弘	10
			134

疫性膵炎の診断基準 (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 IgG4-RD 134 例の臨床情報を後方視的に集積し、治療・効果・副作用・転帰等を調査した。各施設で経過が追える最も古い症例から serial に約 10 例ずつを収集した。

### 【倫理面への配慮】

前年度までの IgG4 関連疾患研究班において、「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」の両プロトコルが、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認可を得ている。これらのプロトコルには、IgG4 関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコルも含まれている

## C. 研究結果

### (1) 疫学

男性 86 例 (64%)、女性 48 例 (36%) と男性の発症率は女性の約 2 倍だった (図 1)。発症年齢のピークは 60 代 (60 ± 12 歳) (図 2)。観察期間は 5.5 ± 3.7 年だった。

図1. 性別

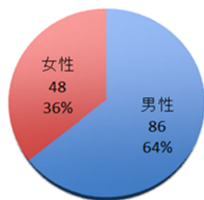
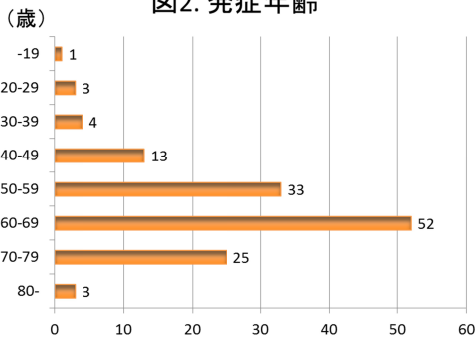


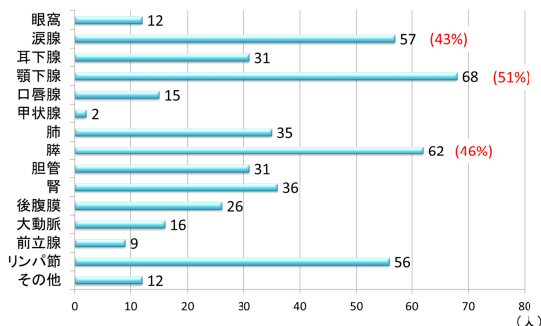
図2. 発症年齢



### (2) 病型

罹患臓器 (延べ数) は、顎下腺 68 例 (51%)、涙腺 57 例 (43%)、膵 62 例 (46%)、リンパ節 56 例 (42%) が多かった (図 3)。

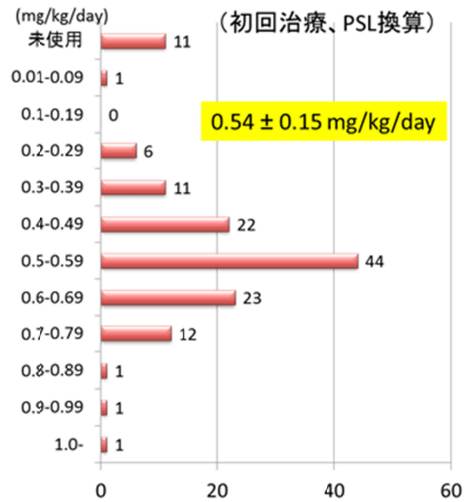
図3. 罹患臓器(延べ数)、N = 134



### (3) ステロイド治療の実態

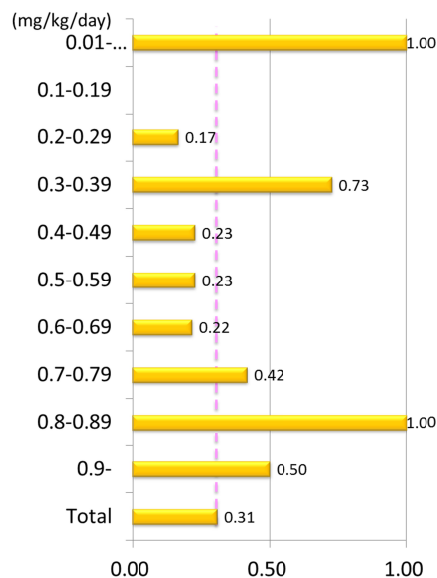
初回最大ステロイド量 (すべて PSL 換算) は、31.1 ± 6.8 mg/day (0.54 ± 0.15 mg/kg/day) と 0.6 mg/kg/day よりやや少なかった (図 4)。

図4. 体重換算最大ステロイド量



独自の定義を用いて検討したところ、初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、再燃率も 28% と高かった。初回ステロイド投与量で層別化して再燃率を比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった (図 5)。治療標的臓器別に再燃率を解析したところ、眼窩 (50%)、下垂体 (50%) で高い傾向にあった。

図5. 初回ステロイド量で層別化した再燃率



33 例中 31 例で、再燃直前のステロイド量 (PSL 換算) は 10 mg/day 未満であった。約半数の症例でステロイド維持量を 5 mg/day 未満に減量できており、17%の症例でステロイドを中止できていた。

免疫抑制薬は 134 例中 9 例 (7%)、すなわち、再燃 33 例の 27%に併用され、おおむね有効であった。最も使われていたのはアザチオプリンだった。

#### D. 考察

IgG4-RD 症例のステロイド使用量を調べたところ、一般的に現在、標的臓器に関わりなく一律に行われている PSL 0.6 mg/kg/day よりもやや少ないステロイド初期投与量が使われており、ステロイドの有効率は高い (90%) が、再燃も多い (約 30%) 傾向にあった。再燃例には、AZA などの免疫抑制薬の併用がオプションになると考えられた。

今回の検討で、初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を 0.4 mg/kg/day まで引き下げられる可能性が示唆された。

33 例中 31 例で、再燃直前のステロイド量 (PSL 換算) は 10 mg/day 未満であったことから、ステロイド維持量が「少ない」ことは IgG4-RD 再燃のリスク因子となりうる可能性がある。ほかに、ステロイド減量の「速さ」も再燃のリスク因子となりうるかもしれないが、未検討であり、追加調査をする予定である。

#### E. 結論

12 施設共同による IgG4-RD 確定診断 134 例の後ろ向き調査を行った。IgG4-RD はステロイドの有効率が高く、生命予後は良いが、再燃率が高く、高齢発症が多いこともあって、ステロイド糖尿病などの副作用が問題となる。今回の検討で、初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を見直せる可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. Mod Rheumatol. 2014 Dec 1. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証**

研究分担者 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  
研究協力者 坪井洋人 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師  
萩原晋也 筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 病院長

研究要旨：2008年に日本シェーグレン症候群学会において提唱されたIgG4関連ミクリッツ病(IgG4-MD)診断基準を検証することを目的とした。唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4関連疾患(IgG4-RD)またはIgG4-RDの疑いで2008年8月から2013年6月までに筑波大学附属病院膠原病・リウマチ・アレルギー内科を受診した21例を後ろ向きに解析した。2011年のIgG4-RD包括臨床診断基準(CCD基準)(definite)を診断のゴールドスタンダードとして、IgG4-MD診断基準の感度・特異度、およびCCD基準とIgG4-MD診断基準の一致率を、係数を用いて検討した。IgG4-MD診断基準の感度は78.6%、特異度は71.4%、係数による診断の一致率は0.483(中等度の一致)であった。以上より、IgG4-RDのCCD基準とIgG4-MD診断基準の一致率は中等度であり、23.8%(5/21例)で診断の不一致が認められた。

**A. 研究目的**

IgG4関連唾液腺炎・涙腺炎は、IgG4関連疾患(IgG4-RD)の主要病変の1つである。IgG4関連唾液腺炎・涙腺炎の診断には、2011年に提唱されたIgG4-RD包括臨床診断基準(CCD基準)(表1)と、2008年に日本シェーグレン症候群学会において提唱されたIgG4関連ミクリッツ病(IgG4-MD)診断基準(表2)が用いられている。本研究では、IgG4-MD診断基準の有用性を検証することを目的とした。

**B. 研究方法**

唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4-RDまたはIgG4-RDの疑いで2008年8月から2013年6月までに筑波大学附属病院膠原病・リウマチ・アレルギー内科を受診した21例を後ろ向きに解析した。2011年のIgG4-RD包括臨床診断基準(CCD基準)(表1)(definite)を診断のゴールドスタンダ

ードとして、IgG4-MD診断基準(表2)の感度・特異度、およびCCD基準とIgG4-MD診断基準の一致率を、係数を用いて検討した。

**C. 研究結果**

対象症例21例の患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清IgG4値、病理組織学的所見、最終臨床診断、CCD基準・IgG4-MD診断基準の満足度を表3、表4に示した。21例の平均年齢は $59.6 \pm 10.7$ 歳、性別は男性12例/女性9例であった。血清IgG4値は、95.2%(20/21例)で135mg/dl以上であった。CCD基準の満足度は、definiteが66.7%(14/21例)、possibleが28.6%(6/21例)、probableが4.8%(1/21例)であった。一方で、IgG4-MD診断基準の満足度は61.9%(13/21例)であった(表4)。23.8%(5/21例)はCCD基準のdefinite、IgG4-MD診断基準のいずれも満たさなかった(表4、5)。

CCD 基準 (definite) を診断のゴールドスタンダードとした場合、IgG4-MD 診断基準の感度は 78.6% (11/14)、特異度は 71.4% (5/7) であった。また、係数による、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の診断の一致率は 0.483 (中等度の一致) であった (表 5)。23.8% (5/21 例) で、CCD 基準 (definite) と IgG4-MD 診断基準の診断の不一致が認められた (表 5)。

#### D . 考察

CCD 基準 (definite) は満たさなかったが、IgG4-MD 診断基準を満たした症例は 9.5% (2/21 例) であった。これらの 2 症例 (症例 15、症例 16) は、いずれも 2 ペア以上の腺腫大と血清 IgG4 の上昇を認めしたが、病理組織学的には IgG4-RD の基準を満たさなかった症例 (症例 16)、もしくは組織学的検討が行われなかった症例 (症例 15) であった。

また、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準では、採用されている IgG4 + / IgG + のカットオフが異なるが (CCD 基準は >40%、IgG4-MD 診断基準は >50%)、今回の検討では、IgG4-MD 診断基準のカットオフを >40% に変更しても、診断基準の満足度に影響した症例はなかった。

#### E . 結論

IgG4-RD の CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率は中等度であり、23.8% (5/21 例) で診断の不一致が認められた。2 ペア以上の腺腫大と血清 IgG4 の上昇を認めるが、病理組織学的には IgG4-RD の基準を満たさない症例、もしくは組織学的検討が施行できない症例では、IgG4-MD 診断基準が有用である可能性が示唆された。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, and Sumida T. FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related

disease. *Rheumatol.* (in press).

2. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J-N, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, and Nakamura S. Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin. Immunol.* (in press)
  3. Funakubo Y, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, and Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod. Rheumatol.* Nov 10:1-8,2014. [Epub ahead of print]
  4. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, and Sumida T. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod. Rheumatol.* 25(1):105-9,2015.
  5. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, and Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 66(10):2892-9,2014.
  6. Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Takai C, Hirota T, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Osika T, and Sumida T. Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements. *Mod. Rheumatol.* 24:471-476,2014.
2. 学会発表  
なし

G. 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

**表1 IgG4関連疾患包括臨床診断基準2011**

Comprehensive clinical diagnostic criteria for IgG4-RD 2011 (CCD criteria)

- (1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは局所性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
- (2) 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
- (3) 病理組織学的に以下の2つを認める。  
組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。  
IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比>40%、かつ>10/HPF。

確定診断群(definite): (1) + (2) + (3)  
準確定群(probable): (1) + (3)  
疑診群(possible): (1) + (2)

\* 但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜リンパ腫、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など)と鑑別することが重要である。

\* CCD criteriaを満たさない場合には、IgG4関連疾患の臓器特異的診断基準(IgG4関連ミグレット病診断基準、自己免疫性膵炎診断基準、IgG4関連腎疾患診断基準、IgG4関連硬化性胆管炎診断基準)で診断される。

(Mod Rheumatol 22: 21-30, 2012)

**表2 IgG4関連ミグレット病診断基準2008**

- (1) 涙腺・耳下腺・顎下腺の特異性(3ヵ月以上)、対称性に2ペア以上の腫瘍を認める。
- (2) 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
- (3) 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(増大で5視野でIgG4+/IgG+>50%)を認める。

(1)と、(2)または(3)を満たすものをIgG4関連ミグレット病とする。

全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴うことも多い。

鑑別疾患: サルコイドーシス、Castleman病、Wegener肉芽腫、悪性リンパ腫、癌、その他既知の疾患

(日本シェーグレン症候群学会、2008年9月)

**表3 患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清IgG4**

症例	年齢(歳)	性別	涙腺腫大		耳下腺腫大		顎下腺腫大		血清IgG4 (mg/dl)
			右	左	右	左	右	左	
1	56	F							773
2	47	M							478
3	59	M							1590
4	55	M							1090
5	80	F							1710
6	77	F							1990
7	64	M							951
8	74	M							1500
9	52	M							1060
10	61	M							3710
11	52	F							1030
12	69	M							1500
13	47	F							304
14	62	M							4570
15	66	F							1450
16	77	F							586
17	47	M							342
18	36	M							530
19	66	M							323
20	68	F							29
21	57	F							335
平均±SD 頻度	59.6±10.7	M12/F9	81.0% (17/21)	81.0% (17/21)	52.4% (11/21)	57.1% (12/21)	66.7% (14/21)	66.7% (14/21)	1231±1117.9

**表4 病理組織学的所見、最終臨床診断、診断基準の満足度**

症例	病理組織学的所見		最終臨床診断	CCD基準の満足度 (. . . definite)	IgG4-MD基準の満足度 (満足した項目)
	ratio of IgG4+ / IgG+ cells (%)	IgG4+ plasma cells / HPF			
1	80	>10	IgG4-RD		( . . . )
2	60	>10	IgG4-RD		( . . . )
3	95	>10	IgG4-RD		( . . . )
4	80	>10	IgG4-RD		( . . . )
5	95	>10	IgG4-RD		( . . . )
6	80	>10	IgG4-RD		( . . . )
7	80	>10	IgG4-RD		( . . . )
8	80-90	>10	IgG4-RD		x ( . . . )
9	>40	30	IgG4-RD		( . . . )
10	>50	>10	IgG4-RD		( . . . )
11	>50	>10	IgG4-RD		( . . . )
12	>50	>10	IgG4-RD		( . . . )
13	62	110	IgG4-RD		x ( . . . )
14	80	>700	IgG4-RD		x ( . . . )
15	未検	未検	MD	x (possible)	( . . . )
16	<40	<10	IgG4-RD、自己免疫性膵炎	x (possible)	( . . . )
17	未検	未検	IgG4-RD susp.	x (possible)	x ( . . . )
18	30	未測定	IgG4-RD susp.	x (possible)	x ( . . . )
19	未検	未検	IgG4-RD susp.	x (possible)	x ( . . . )
20	<40	未測定	膵臓内炎症	x (possible)	x ( . . . )
21	<40	<10	IgG4-RD susp.	x (possible)	x ( . . . )
頻度				66.7%(14/21)	61.9%(13/21)

**表5 CCD基準とIgG4-MD診断基準の満足度の比較**

CCD基準 (definite)	IgG4-MD診断基準		合計
	+	-	
+	11	3	14
-	2	5	7
合計	13	8	21

CCD基準をゴールドスタンダードとした場合  
IgG4-MD診断基準の感度: 11/14X100 = 78.6%  
IgG4-MD診断基準の特異度: 5/7X100 = 71.4%

CCD基準とIgG4-MD診断基準の一致率  
κ係数 = 0.483 (中等度の一致)

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞に関する研究**

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 教授  
研究協力者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科 病態情報科学 准教授

**研究要旨:** IgG4 関連疾患の病変部において Th2 および Treg サイトカインの発現が亢進している事が知られており、病態形成機序に重要な役割を果たしていると考えられている。これらサイトカインが、リンパ球や形質細胞の浸潤、IgG4 産生、線維化、好酸球浸潤、高 IgE 血症などの特徴的な所見を形成していると推測されている。従来は T 細胞自体がこれらのサイトカインを産生していると考えられていたが、近年では様々な細胞がサイトカインを産生する候補として挙げられている。我々の研究において、これらサイトカインがマスト細胞によって産生されている可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

IgG4 関連疾患の病変部では IL-4 や IL-13 といった Th2 系サイトカインと IL-10 や TGFbeta といった Treg 系サイトカインが発現亢進していることが知られている。これらサイトカインは T 細胞から産生されていると考えられているが、T 細胞のみがこれらサイトカインを産生しているとするには説明がつかない現象が多々ある。さらには、現時点において T 細胞がこれらサイトカインを産生していると明らかにした報告は見受けられない。そこでサイトカイン産生細胞を同定する目的で解析を行った。

**B. 研究方法**

IgG4 関連顎下腺炎を対象とし、そのコントロール群として唾石症および口腔癌等で廓清された正常顎下腺をもちいた。これらのサンプルを免疫染色、パラフィン材料から RNA を抽出し RT-PCR にて既述の Th2 および Treg 系サイトカインの定量およびコントロール群との比較検討をおこなった。

今回の研究で用いたサンプルは、すべて病理検査用に採取され診断後の残余検体をもちいた。加えて岡山大学倫理審査委員会にて審査、承認後に研究を開始した。

**C. 研究結果**

IgG4 関連顎下腺炎においては、IL-4, IL-10, IL-13 および TGFbeta の各種サイトカイン陽性細胞がコントロール群に比して統計学的に有意に増加していた。また、RT-PCR による各種サイトカインの mRNA の定量を行ったところ、免疫染色結果と同様に有意差をもってコントロール群よりも高い傾向にあった。

免疫蛍光二重染色において、いずれのサイトカイン陽性細胞も c-kit に陽性を示しており、マスト細胞が産生していると考えられた。

今回の研究では意義は明らかにすることは出来なかったが、IgG4 関連顎下腺炎において、これまでの報告と同様に統計学的に有意に Treg 細胞の増加が認められた。

**D. 考察**

マスト細胞は従来 1 型アレルギーに関与することで有名であり、IgE と結合する事でヒスタミンを放出する事がよく知られているが、近年では各種のサイトカインを産生する役割も広く知られるようになり、幅広い免疫反応の経路で重要な役割を果たしていると考えられている。我々の検討では、IgG4 関連疾患の病態形成機序において重要と考えられる IL-4, IL-10,

IL-13, TGF  $\beta$  1 といった Th2 あるいは Treg 系サイトカインの産生をマスト細胞が行っている可能性が示唆された。主に IgG4 関連疾患の罹患者に花粉症、喘息あるいはアトピーなどのアレルギー疾患の多い事や高 IgE 血症が多い事がこれまで知られており、これらのアレルギー反応や高 IgE 血症がマスト細胞の Th2 あるいは Treg 系サイトカイン産生を亢進させる原因となる可能性が考えられる。興味深い事に IgG4 関連疾患で IgE の免疫染色を行うとマスト細胞の細胞膜のみでなく細胞質にも陽性に見えるような強陽性細胞が多く見られる事が分かり、これはコントロール群では全く見られない現象であった。これは IgG4 関連疾患においてマスト細胞が IgE を介する過剰な刺激を受けている可能性を示唆する結果と考えられる。IgG4 関連疾患とアレルギー反応の関連性については現在 controversial な状態であるが、少なくとも今回の結果ではマスト細胞がこれらのアレルギー反応とサイトカイン産生を繋ぐ役割を果たしている可能性が示唆された。

## E. 結論

今回の研究において、IgG4 関連疾患の病態形成に重要とされている Th2 あるいは Treg 系サイトカイン産生にマスト細胞が大きく関与している可能性が強く示唆された。今後は T 細胞とマスト細胞の関連性やアレルギーを引き起こす抗原の関与、T 細胞自体のサイトカイン産生について検討する必要があると考える。

## F. 健康危険情報

特記すべきものなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T. T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2014; 27(8): 1126-1136.

2. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep* 2015; 5: 7696.
3. Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease. *Am J Surg Pathol*. 2014; 38(7): 946-955.

## 2. 学会発表

1. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患 vs リンパ増殖性疾患. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
2. 竹内真衣、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患：病態形成メカニズム解明へのアプローチ. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
3. 大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患は発がんリスクになり得るか？ 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
4. 竹内真衣、佐藤康晴、安井 寛、小沢広明、大野京太郎、高田尚良、浅野直子、中村栄男、吉野 正. IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus (EBV) の再活性化についての検討. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島
5. 明井孝弘、佐藤康晴、大野京太郎、竹内真衣、吉野 正. IgG4 関連疾患リンパ節症におけるサイトカイン陽性細胞の分布. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日~26 日. 於・広島



**H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)**

**1. 特許取得**

特記すべきものなし

**2. 実用新案登録**

特記すべきものなし

**3. その他**

特記すべきものなし

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  
分担研究報告書

**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、バセドウ病眼症、それ以外の甲状腺疾患を評価対象と考え、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、バセドウ病とリーデル甲状腺炎について検討した。

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、甲状腺機能亢進症を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- $\beta$  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. 遺伝因子に関しては、自己免疫性膵炎において日本人では HLA-DRB1\*0405 の関与が示唆されているが、IgG4 関連疾患においては更に人種間における発症頻度の相違や特定の HLA の関与につき発展的解析が必要とされている。我々は自己免疫性甲状腺疾患に関して HLA-DR との関連に関する研究を行ってきたが、今回 IgG4 関連甲状腺疾患における HLA-DR タイピングを行い、可能であれば HLA-class I と他の Class II 分子にも対象を広げ臨床的データを収集し疾患との関連を検討する。

5. 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 (Table 1)。

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)	43/48		1/6		0.967 <sup>A</sup>
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102		2/7		0.852 <sup>A</sup>
Familial history of AITD	28/102		1/7		0.445 <sup>A</sup>
Own smoking history	31/102		2/7		0.919 <sup>A</sup>
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Age (Year)	43.4	15.4	57.4	8.5	0.003
Thyroid size in ultrasound (mm <sup>3</sup> )	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)	59.6	27.6	152.1	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	1182.1	1666.0	0.347
TPOAb (IU/mL)	211.7	213.1	181.7	249.1	0.805

この結果、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)。

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、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた (Table 2 P=0.003, P=0.031, respectively)。また、これらの患者群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 (Table 3)。

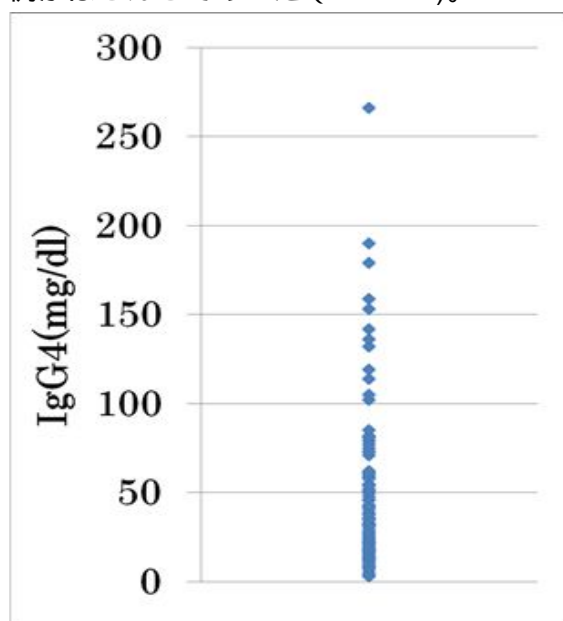


図 1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

	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 <sup>2</sup> )	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

Table 2. バセドウ病患者甲状腺エコー所見

今後、血清 IgG4 高値バセドウ病患者の手術症例における病理組織学的検討、長期経過での血清 IgG4 と治療経過との関連性も含め検討を加えていく。

症例	年齢	性別	MMI (mg/day)	PTU (mg/day)	LT4 (mg/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

Table 3 高 IgG4 血症を呈するバセドウ病患者の治療状況

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、その臨床的特徴および IgG4-RD と関連性に関し解析を進めている。

以下に橋本病患者 118 名の血清 IgG4 値の分布を下記に示す (図 2)。

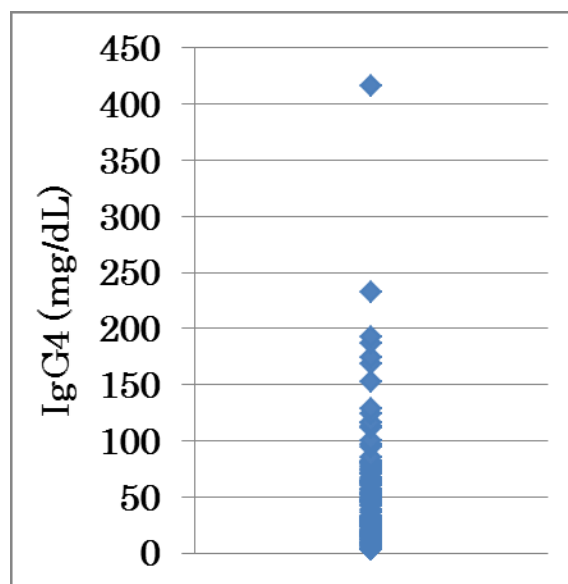


図 2. 橋本病患者の血清 IgG4 値の分布

橋本病患者 118 名のうち、7 名にて高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認めた (図 2)。一方で、

血清 IgG4 の分布は 2 峰性を示すと思われたが、1 峰性の非正規分布であり、新たな血清 IgG4 高値の疾患群を見出すには至っていない。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る。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。

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 件がヒットした。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 件につき検討した。その内訳は以下の通りである。

#### 症例報告 19 件

Riedel 甲状腺炎	14 例
亜急性甲状腺炎	7 例
MALToma	1 例
橋本病線維亜型	1 例
診断変更	2 例
悪性リンパ腫	1 例
甲状腺乳頭癌	1 例

#### レビュー 7 件

以上 26 件の筆頭著者（不在の場合は、その他担当者）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を認めた。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するのみであった。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、Riedel 甲状腺炎を含む各甲状腺疾患における臨床的解析を進めるとともに、全身検索において IgG4 関連疾患との関係を解析する方針である。

#### D . 考察

バセドウ病患者においてもコントロール群に比して平均血清 IgG4 値が高値を示す群を認め、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加と抗甲状腺薬に対する良好な反応を認めた。

橋本病においては、血清 IgG4 高値群に関する検討を加えるため、引き続き症例の蓄積と解析を行っている。

Riedel 甲状腺炎において、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、IgG4-RD と類似した臨床病理学的特徴を呈する症例が認められた。

#### E . 結論

バセドウ病の研究では一部で血清 IgG4 高値を示すことが示され、特異的な臨床像を有することが示唆された。

Riedel 甲状腺炎と IgG4-RD の臨床病理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

#### F . 研究発表

- 論文発表
  - 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. 2014;61(10):1041-52.
  - 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.* 2014;61(9):855-60
3. 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.* 2014;61(8):751-8
  4. 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.* 2014;61(7):697-704
  5. 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.* 2014;61(7):735-42
2. 学会発表
1. 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. 10<sup>th</sup> IDF-WPR Congress 2014 / 6<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting. Suntec Singapore Convention and Exhibition Centre (Singapore). November 21-24, 2014
  2. 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
  3. Akamizu T : Diagnosis and Management of Thyroid Storm . ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
  4. 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.
  5. 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 .
  6. 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 . 大宮ソニックシティ 2014 年 11 月 28 ~ 29 日
  7. 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 .
  8. 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 .
  9. 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 .
  10. 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 .
  11. 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。
12. 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。
  13. 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。
  14. 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。
  15. 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。
  16. 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。
  17. 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。
  18. 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。

#### G. 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

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  
分担研究報告書

**自己免疫性膵炎を画像上認めない IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する研究**

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 八木邦公 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系 医学教育センター 准教授  
伊藤直子 石川県立中央病院 糖尿病・内分泌内科 医長

研究要旨：IgG4 関連疾患の中で膵病変を有するものは自己免疫性膵炎（AIP）とされ、他の病変と同様ステロイドが奏功する。一方、AIP 以外の IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する報告はない。そこで我々は、画像上 AIP を否定しえた IgG4 関連疾患の膵内分泌機能を評価した。耐糖能異常・糖尿病合併の頻度は、日本人一般人口に比して有意に高率であった。アルギニン負荷試験では、インスリン分泌は保持され、グルカゴン過大反応がみられた。ステロイド治療前後における耐糖能は、治療後 3 ヶ月及び 6 ヶ月には一時的な HbA1c 上昇がみられるものの、12 ヶ月後には治療前値に服した。AIP 非合併 IgG4 関連疾患においても AIP と同等の耐糖能異常を高率に合併することが確認された。AIP ではインスリンとグルカゴン両者の分泌障害が惹起される。一方、今回の検討より、AIP 非合併 IgG4 関連疾患では、インスリン分泌は保持され、グルカゴンが過大反応を呈することが特徴であり、AIP とは異なる仕組みで耐糖能異常が惹起される可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と IgG4 陽性形質細胞の臓器浸潤を特徴とする全身性疾患である。膵、涙腺、唾液腺、肺、腎、後腹膜、前立腺の障害を呈し、それらはステロイドによって改善する。IgG4 関連疾患の中で膵病変を有するものは自己免疫性膵炎（AIP）とされ、他の病変と同様ステロイドが奏功する。一方、AIP 以外の IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する報告はない。そこで今回、画像上 AIP を否定しえた IgG4 関連疾患の膵内分泌機能を評価した。

B. 研究方法

2000 年 1 月から 2011 年 4 月に金沢大学附属病院において IgG4 関連疾患診断基準等により IgG4 関連疾患と診断された 36 例中のうち、AIP を認めない 28 例を対象とした糖負荷試験及びアルギニン負荷試験にて膵内分泌機能を評価した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

AIP 非合併 IgG4 関連疾患の症例背景は、年齢  $62.1 \pm 9.9$  歳、男 15 例/女 13 例、BMI  $24.4 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、IgG  $2182 \pm 877 \text{ mg/dL}$ 、IgG4  $603 \pm 437 \text{ mg/dL}$ 、IgE  $476 \pm 1112 \text{ IU/mL}$ 、



HbA1c  $6.6 \pm 1.0\%$  糖尿病家族歴あり 9 例，なし 16 例，不明 3 例。

1. 耐糖能異常・糖尿病合併の頻度：28 例中 23 例に糖負荷試験を行い，糖尿病型 12 例，境界型 4 例，正常型 7 例であった。残り 5 例は既に糖尿病薬で治療中であった。2007 年の厚生労働省の統計と比較すると，日本人一般人口に比して耐糖能異常及び糖尿病の頻度は有意に高かった。

2. 膵内分泌機能の評価：28 例中 19 例にアルギニン負荷試験を行った。インスリン分泌能は全例で保持され，グルカゴン過大反応が 10 例で認められた。

3. ステロイド治療前後の耐糖能：28 例中 22 例にステロイド治療を行い 12 ヶ月間観察した 22 例の HbA1c は治療前  $6.4 \pm 0.8\%$ ，3 ヶ月後  $6.8 \pm 1.0\%$  ( $p=0.0368$ )，6 ヶ月後  $6.7 \pm 0.8\%$  ( $p=0.0417$ )，12 ヶ月後  $6.5 \pm 0.8\%$  ( $p=0.3422$ ) であり，12 ヶ月後には治療前値に復した。22 例中 11 例は糖尿病治療を要さず，残り 11 例は糖尿病薬の継続あるいは新規投薬を要した。

#### D. 考察

本研究では AIP 非合併 IgG4 関連疾患の膵内分泌機能を報告した AIP 非合併 IgG4 関連疾患においても AIP と同等の耐糖能異常を高率に合併することが確認された。AIP ではインスリンとグルカゴン両者の分泌障害が惹起される。一方，今回の検討より，AIP 非合併 IgG4 関連疾患では，インスリン分泌は保持され，グルカゴンが過大反応を呈することが特徴であり，AIP とは異なる仕組みで耐糖能異常が惹起される可能性が示唆された。

#### E. 結論

AIP 非合併 IgG4 関連疾患において，耐糖能異常を高頻度に合併することを初めて報告した。AIP 非合併 IgG4 関連疾患では，インスリン分泌は保持され，グルカゴンが過大反応を呈し，ステロイド治療後に耐糖能悪化がみられないことが特徴と考えられた。

#### F. 健康危惧情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Naoko Ito, Kunimasa Yagi, Mitsuhiro Kawano, Yukiko Mori, Satoko Okazaki, Daisuke Chujo, Yoshiyu Takeda, Junji Kobayashi and Masakazu Yamagishi. Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging. *Endocrine J.* 61(8), 765-772, 2014,

##### 2. 学会発表

なし

#### G. 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

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究**

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：炎症性腹部大動脈瘤 (IAAA) は動脈壁肥厚や炎症細胞浸潤が特徴的である腹部大動脈瘤の一亜型であり、近年、IAAA の約半数が IgG4 関連 IAAA であることが明らかとなった。その後、瘤化のみられない動脈周囲病変も含めて IgG4 関連動脈周囲炎という疾患概念が病理学的・画像学的に確立したが、その臨床像の特徴やステロイド治療後の経過について多数例での解析はなされていない。また、本疾患では臨床経過中の瘤形成・破裂の危険性が推測されており、そのような致命的合併症の頻度や危険因子についての検討も必要である。今回、多施設より IgG4 関連動脈周囲炎症例を 40 例集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。診断時には、発熱、疼痛、倦怠感などの自覚症状や、血清 CRP 値上昇などの客観的な炎症所見にも乏しく、本疾患は潜在的に存在・進行している可能性が示唆された。ステロイド治療反応性は他臓器と同様に良好であったが、ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大がみられていた症例 4 例中 2 例に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、ステロイド治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例 26 例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられなかった。これらの結果から、本疾患診療にあたっては、無症候患者であっても瘤化・破裂のリスクを見落とさないためのスクリーニング検査の必要性、また治療対象症例、特に治療前に既に血管内腔径の拡大を認めている症例における慎重な治療後画像フォローの必要性が示唆された。

共同研究者

水島伊知郎，笠島里美，山田和徳

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病  
内科

病院、虎の門病院、富山大学、金沢医科大学より 40 例の IgG4 関連動脈周囲炎症例を集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

A. 研究目的

IgG4 関連動脈周囲炎の臨床的特徴、臨床経過中の治療反応性や罹患血管の瘤化・破裂のリスクについて明らかにする。

B. 研究方法

金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字

C. 研究結果

症例は男性 37 例、女性 3 例で平均年齢 66.4 歳(44-75 歳)であった。患者は、自覚症状に乏しく(発熱 10.0%、胸腹部痛 12.5%)、血液検査での炎症反応上昇(CRP

>1.0 mg/dL)を呈していたのは6例(15.0%)のみであった。主要な罹患動脈は腹部大動脈と腸骨動脈であった。画像所見の推移を含めて臨床経過がフォローできた33症例中、30例がステロイド単独治療を受け、動脈周囲病変は1-2ヶ月の経過で明らかな改善を認めた。ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大のみられていた症例4例中2例(50.0%)に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例26例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられなかった(0.0%)。

#### D . 考察

IgG4 関連動脈周囲炎において、患者は自覚症状や血液検査での客観的な炎症所見に乏しく、潜在性に病変が出現・進展する可能性が示唆された。ステロイドによる治療経過においては、他臓器と同様の良好なステロイド反応性が確認されたが、ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大を認める症例の50%にステロイド治療後のさらなる血管内腔径拡大がみられた。これらの結果から、IgG4 関連動脈周囲炎の診療にあたって、無症候患者であっても瘤化・破裂のリスクを見落とさないためのスクリーニング検査の必要性、治療対象症例、特に治療前に既に血管内腔径の拡大を認めている症例における慎重な治療後画像フォローの必要性が示唆された。また血管内腔拡大のみられる前に早期に治療介入を行う有用性も示唆されたが、治療方針確立のためには今後他の治療法も含めて大規模な前向き試験による有効性・安全性の検証が

必要である。

#### E . 結論

IgG4 関連動脈周囲炎の診療にあたって、無症候患者であっても瘤化・破裂のリスクを見落とさないためのスクリーニング検査が必要であること、また治療対象症例、特に治療前に既に血管内腔径の拡大を認めている症例においては慎重な治療後画像フォローが必要であることが示唆された。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Motohisa Yamamoto, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Yasufumi Masaki, Takashi Wada, Satomi Kasashima, Kenichi Harada, Hiroki Takahashi, Kenji Notohara, Yasuni Nakanuma, Hisanori Umehara, Masakazu Yamagishi, and Mitsuhiro Kawano. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 2014;16(4):R156.

##### 2 . 学会発表

- 1) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Yasunori Suzuki, Hiroshi Fujii, Masami Matsumura, Masakazu Yamagishi, Kenji Notohara, Mitsuhiro

Kawano. Clinical characteristics and the course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis. EULAR 2013. Madrid. Jun 12-15, 2013.

- 2) 水島伊知郎、山田和徳、山本元久、佐伯敬子、乳原善文、松井祥子、正木康文、和田隆志、梅原久範、山岸正和、川野充弘. IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 2014 年 4 月 24-26 日.

#### 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

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  
分担研究報告書

**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**

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授  
研究協力者 中山田真吾 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師  
研究協力者 平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師  
研究協力者 久保智史 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

研究要旨: 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 NIH/FOCIS による 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<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> effector memory T 細胞の割合と相関した。以上より IgG4-RD では、CD19<sup>+</sup>B 細胞に於ける plasmablast の割合が特徴的に高いことが示され、その背景に末梢での effector memory T 細胞による B 細胞の分化誘導が示唆された。これらの結果は、B 細胞標的療法の妥当性において重要な示唆を与えるものである。

**A . 研究目的**

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、多臓器における IgG4 産生形質細胞浸潤を特徴とする炎症性疾患である。IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生形質細胞の集積が特徴的に認められる。その過程には Th2 細胞や B 細胞の関与が報告されるが、多くは不詳である。平成 24 年度は、我々は、B 細胞受容体の下流に存在し、BCR や共刺激分子、サイトカインを介するシグナルを集約するハブキナーゼである Btk に着目し、IgG4 関連疾患の病態形成過程への関与を解析してきた。平成 25 年度は、IgG4 関連疾患患者の末梢血の B 細胞、及び、T 細胞の量的、及び、質的異常を明らかにするため、

8 カラーフォローサイトメトリーを用いてサブセット分類を試み、その誘導機構と病的意義を検討した。

**B . 研究方法**

健常人(8 例)、Umehara 基準で診断した IgG4-RD 患者(8 例)、原発性シェーグレン症候群患者 (pSS; 4 名)より末梢血を採取し、NIH/FOCIS による Human Immunology Project Consortium (HIPC)に基づく、8 カラーフォローサイトメトリー (FACSVerse)解析を実施し、T 細胞、B 細胞のケモカイン受容体による細分画を試み、リンパ球フェノタイプと患者背景、血清 IgG、IgG4、CRP などの臨床的パラメータとの関連性を検討した。

### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

### C. 研究結果

- (1) 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 であった。
- (2) IgG4-RD では他群と比べ B 細胞中の CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> IgM memory B 細胞の割合が低かった(IgG4-RD 9.9%, pSS 20.3%, HC 27.9%, p=0.0065)。一方、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts の割合が特徴的に高かった(各 19.5%, 3.5%, 4.6%, p=0.0085)。
- (3) クラスタ解析により、plasmablasts の割合は CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> effector memory T 細胞の割合と相関した。

### D. 考察

IgG4-RD 患者末梢血では CD19<sup>+</sup>B 細胞中の CD19<sup>+</sup>IgD<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup> IgM memory B 細胞の割合が有意に低く、CD19<sup>+</sup>CD20<sup>-</sup>CD38<sup>+</sup> plasmablasts の割合が特徴的に高く、また、クラスタ解析により、plasmablasts の割合は CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CCR7<sup>-</sup> effector memory T 細胞の割合と相関した。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し、斯様な症例には B 細胞除去療法である抗 CD20 抗体リツキシマブの使用

が提案されている。しかし、IgG4-RD では CD20 を高発現する memory B 細胞が少なく、CD20 を発現しない plasmablasts の割合が高いことが示され、CD20 抗体が必ずしもベストの選択薬ではないことを示唆する。さらに、plasmablast の増加の背景には、末梢での effector memory T 細胞による B 細胞の分化誘導が示された。これらの結果は、IgG4-RD における B 細胞標的療法の妥当性において重要な示唆を与えるものである。

### E. 結論

IgG4-RD 患者では、末梢血 CD19<sup>+</sup>B 細胞に於ける plasmablast の割合が特徴的に高いことが示され、その背景に末梢での effector memory T 細胞による B 細胞の分化誘導が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. Arthritis Rheum [Epub ahead of print]
2. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka, Y. Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus (in press)
3. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis Rheum [Epub ahead of print]

4. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. Ann Rheum Dis [Epub ahead of print]
  5. Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y. Low complements and high titer of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology [Epub ahead of print]
  6. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab. Ann Rheum Dis (2014) 73, 1395-1397
  7. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2192-2198
  8. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2213-2215
2. 平田信太郎、中山田真吾、久保智史、湯之上直樹、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患患者における末梢血免疫細胞サブセットの解析：原発性シェーグレン症候群患者および健常人との比較検討. 第23回日本シェーグレン症候群学会, 長崎, 平成26年9月12 - 13日
  3. 鳥本桂一、岡田洋右、新生忠司、黒住旭、成澤学、山本直、森博子、田中良哉. Basedow病型IgG4甲状腺炎の臨床的特徴に関する検討. 第14回日本内分泌九州地方会, 佐賀, 平成26年8月23日

## G. 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

## 2. 学会発表

1. S Hirata, S Nakayamada, S Kubo, N Yunoue, M Yoshikawa, K Nakano, K Yamaoka, K Saito, Y Tanaka. Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease, comparing to primary Sjögren syndrome and healthy

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008）の検証**

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学内科学第一講座 准教授

研究要旨：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断においては、本邦では 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会で作成された「IgG4 関連ミクリッツ病」診断基準と、2011 年に厚生労働省研究班で作成された「IgG4 関連疾患」包括診断基準の両方が使用可能である。「IgG4 関連ミクリッツ病」の診断基準は必ずしも病理組織学的所見を必要条件としていないが、悪性腫瘍などの腫瘤形成性病変との厳密な鑑別を要する IgG4 関連疾患において、組織診断を施行せずに診断を行うことに関する不安点も指摘されている。そこで 2 年以上の長期観察例 64 例を対象に、後ろ向きに両基準の整合性を検討したところ、組織診断なしに「IgG4 関連ミクリッツ病」診断基準に基づいて診断された症例においても診断の変更を要する例はなく、「IgG4 関連ミクリッツ病」診断基準の妥当性、有用性が示唆された。

A．研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆる“ミクリッツ病”）の診断において、本邦では 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会で作成された IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（MDDC）<sup>1)</sup>、および 2011 年に厚生労働省研究班で作成された IgG4 関連疾患包括診断基準（CDC）<sup>2)</sup>が使用されている。この 2 つの診断基準の一番の差異は MDDC では組織学的所見を必須条件としていないが、CDC では組織学的所見を充足しないと確定診断にならないことである。しかも組織学的評価の基準も両基準は同一ではない。そこで私たちは、両診断基準の問題点を明らかにするために、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における両診断基準の整合性を評価した。

B．研究方法

2012 年 3 月までに MDDC で診断され、2 年以上フォローした IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の患者を対象とし、CDC の各診断項目について実施率と陽性率を検討した。またこれらの症例が CDC の確定診断群、準確定診断群、疑診群のいずれに該当するか検討した。

（倫理面への配慮）

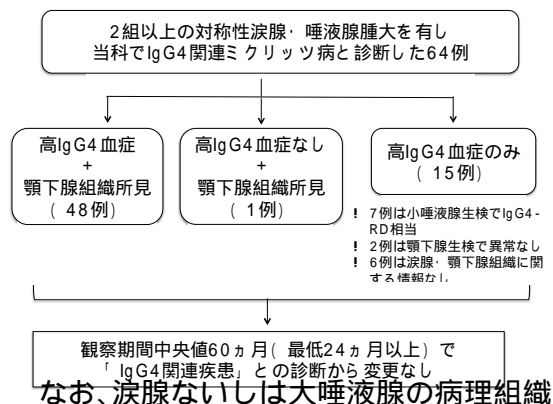
本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て、実施した。

C．研究結果

MDDC を充足し、対象となった患者は 64 例（男性 29 例）で、診断時年齢中央値は 63 歳であった。観察期間の中央値は 60 か月、血清 IgG4 値の中央値は 576 mg/dL、腺外病変合併は 44 例であった。画像検査は全例で施行されており、陽性率（涙腺、唾液腺腫大）は 100%であった。血液検査



もすべての症例で実施されており、高IgG4血症を呈したのは98.4%であった。組織学的検査は79.7%で実施されており、陽性率は96.1%であった。MDDCの組織学的基準を充足した標本はすべて、IgG4/IgG陽性細胞比が50%以上であったため、MDDCおよびCDCのいずれの診断基準も満たした。MDDCで診断した64例をCDCに照らし合わせたところ、CDCで確定診断となったのは48例(75.0%)、準確定診断は1例、疑診例は15例(23.4%)であった(図)。



なお、涙腺ないしは大唾液腺の病理組織学的基準を充足しないか、口唇腺生検所見を代用し、対称性で2組以上、3ヵ月以上の腫脹を呈することからMDDCで確定診断された13例(CDCで疑診群相当)は、その後の2年以上のフォローで診断に変更は生じることにはなかった。

#### D. 考察

IgG4関連疾患は高IgG4血症と、罹患臓器のIgG4陽性細胞の浸潤と線維化を特徴とする全身性疾患である<sup>3)</sup>。涙腺・唾液腺と腭を代表とする全身諸臓器の腫瘤性・結節性・肥厚性病変を呈するため、同様の病変をきたしうる腫瘍性病変、特に悪性腫瘍との鑑別を慎重に行う必要がある。このため、CDCにおいては組織診断を重視して

おり、組織診断できないものは全て疑診群となる。ただし、侵襲的な組織学的検査が困難である腭臓においては、「自己免疫性腭炎」に特化した診断基準<sup>4)</sup>を用いての確定診断が可能となっている。同様に、IgG4関連涙腺・唾液腺炎においても、MDDCを用いると、病理組織診断を欠いても、IgG4関連涙腺・唾液腺炎の確定診断が可能となっている。これは涙腺・大唾液腺の何らかの腫脹を呈する原因は感染症、自己免疫性疾患、腫瘍性疾患など多様であるが、長期的に対称性・同時に腫大する病態はIgG4関連涙腺・唾液腺炎を除くと非常に限られており、経験上、および文献的に悪性疾患の報告はほとんどないことに基づいて、2008年に日本シェーグレン症候群研究会でMDDCとして作成された。しかしながら、これまで検証が行われてこなかったことから、今回、2年以上の長期観察例における診断の再評価を行ったが、悪性腫瘍などへの診断変更を要する例はなかった。もちろんIgG4関連疾患の診断においては可及的、病理組織診断を行うことが望ましいが、涙腺・唾液腺炎の場合、2組以上の対称性・慢性の腫脹が認められれば、血液検査や画像検査などでの評価とあわせて、病理組織検査がなくてもIgG4関連涙腺・唾液腺炎の診断は可能と考えられた。なお、生検組織におけるIgG4/IgG陽性細胞率はそれぞれ、MDDCにおいて50%、CDCにおいて40%とされているが、大唾液腺生検組織ではIgG4陽性細胞が稠密に観察されることが多く、どちらの基準を用いても診断に相違が生じることにはなかった。

以上から、各症例についての慎重なフォローアップと、症例数を増やしての検証を

継続して行い、MDDC の妥当性を今後も確認する必要があると考えられたが、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断のために、MDDC は有用な基準であると考えられた。

(文献)

1. Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 22: 21-30, 2012.
2. 高橋裕樹ら . シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 診断と治療社 ,東京 , pp172-184 , 2009.
3. Yamamoto M, Takahashi H, et al. Nat Rev Rheumatol. 10: 148-159, 2014.
4. Okazaki K, et al. J Gastroenterol. 49: 567-588, 2014.

E . 結論

病理組織診断を欠く場合、CDC では疑診群に留まるが、MDDC を充足していれば、IgG4 関連涙腺・唾液腺の診断は可能であると考えられた。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表

清水悠以 , 田邊谷徹也 , 矢島秀教 , 鈴木知佐子 , 山本元久 , 苗代康可 , 高橋裕樹 , 篠村恭久 . IgG4 関連ミクリツ病診断基準 (2008) の検証 . 日本リウマチ学会総会・学術集会 2014.4.24-26 , 東京

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

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立**

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学眼科 主任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患のうち、眼症状に特化した IgG4 関連眼疾患の診断基準を作成し、英文誌に総説として紹介した。昨年度に試案として作成された病理組織学的所見に関する IgG4 陽性細胞数の条件を若干変更したことにより、より実臨床に即した診断基準となった。

A．研究目的

IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立。

B．研究方法

IgG 関連疾患(眼病変)の専門家間の議論をもとに、昨年度、本研究班眼科部会で試案として作成された「IgG4 関連眼疾患の診断基準」の最終調整を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理面への配慮を要する内容ではない。

C．研究結果

最終的に作成された診断基準は、

- 1) 画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大など、眼関連組織に腫瘤、腫大、肥厚性病変等がみられる。
  - 2) 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、線維化を伴うこともある。しばしば胚中心がみられる。IgG4 陽性の形質細胞浸潤は IgG4(+)/IgG(+) 細胞比 40%以上、または強拡大視野内に 50 個以上を満たすものとする。
  - 3) 血清学的に高 IgG4 血症を認める (> 135 mg/dl )
- の 3 項目から構成され、1) 2) 3) の 3 項

目を満たした場合は確定診断群、1) と 2) の 2 項目を満たした場合は準確定群、1) と 3) の 2 項目を満たした場合は疑診群、と定めた。

鑑別すべき疾患として Sjögren 症候群、悪性リンパ腫、サルコイドーシス、Wegener 肉芽腫症、甲状腺眼症、特発性眼窩炎症、細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂窩織炎を挙げた。さらに注記として「MALT リンパ腫は IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重に鑑別する必要がある。」の一文を付記した。

(以上の診断基準の詳細については、Jpn J Ophthalmol 誌の 2015 年 1 月号に IgG4 関連眼疾患のレビューの中で紹介した。)

D．考察

当初、試案として作成された診断基準では、病理組織学的所見として「IgG4 陽性の形質細胞浸潤は IgG4(+)/IgG(+) 細胞比 40%以上」、かつ「強拡大視野内に 50 個以上を満たす」と定めていたが、この条件で行った validation (全国の 6 施設で過去に IgG4 関連眼疾患と診断された 117 症例を対象とした検証)の結果は、確定診

断群 78%、準確診群 2%、疑診群 18%、いずれにも該当しない症例は 3%であった。疑診群が 18%と高率を占めた理由のほとんどは、上記の 2 つの病理組織学的所見のいずれかが合致しないためであった。実際、免疫組織化学による IgG および IgG4 の染色と評価については、染色条件などによっては一定せず、判断に迷う場合もあり得る。そこで複数の病理医の意見も交えて再度検討し、最終的には 2 つの免疫組織化学にもとづく IgG4 の陽性細胞に関する条件については、どちらか一方を満たせば十分であるとの結論に至り、診断基準の改定を行った。今回の改定によって IgG4 関連眼疾患の診断のハードルが格段に低くなったとは考えにくい、改めて多数例を対象とした評価を行っていくことが重要である。

なお、本研究班眼科部会の構成メンバーが中心となって行われた多施設調査研究 (Japanese Study Group: Jpn J Ophthalmol 57: 573-579, 2013) によって、眼窩におけるリンパ増殖性疾患 1,014 症例の中で IgG4 関連眼疾患は 219 例 (21.6%) を占め、さらに IgG4 陽性細胞の浸潤が上記の条件を満たす MALT リンパ腫が 44 例 (4.3%) 存在することが明らかにされている。新しく作成された IgG4 関連眼疾患の診断基準にも、MALT リンパ腫との鑑別については注意喚起を促すべく、別途、記載を加えたが、治療法が根本的に異なる 2 つの病態の混在については、サザンプロットによる免疫グロブリン遺伝子再構成の確認やフローサイトメトリーなども駆使して、慎重に鑑別していく必要がある。

#### E . 結論

今回、改めて定められた IgG4 関連眼疾

患の診断基準は、より臨床に即した内容と考えられる。一方、眼病変で問題となる MALT リンパ腫との鑑別については、サザンプロットによる免疫グロブリン遺伝子再構成などによる確認が必要であり、今後もさらなる注意喚起が必要と考えられる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Jpn J Ophthalmol 59:1-7, 2015.

##### 2. 学会発表

1. 上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子. 長尾俊孝結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無. 第 32 回日本眼腫瘍学会, 浜松市プレスタワー. 2014 年 7 月 11 日.
2. 後藤 浩, 上田俊一郎, 小竹 聡, 松林 純, 長尾俊孝, 関 文治. 15 年間にわたり眼内腫瘍と診断されていた IgG4 関連眼疾患. 第 32 回日本眼腫瘍学会, 浜松市プレスタワー. 2014 年 7 月 11 日.
3. 後藤 浩, 馬詰和比古, 上田俊一郎: 長期経過の後に重篤な眼症状を呈した IgG4 関連眼疾患の 2 症例. 第 29 回日本眼窩疾患シンポジウム, 浜松市プレスタワー. 2014 年 7 月 12 日.

#### G . 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

特になし。

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  
分担研究報告書

**IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準**

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)とは、高 IgG4 血症と病理組織学的にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とする特異な疾患群である。2011 年、IgG4-RD の概念とその包括診断基準(CDC2011)が提唱され、広く用いられているが、一方では、各臓器において類縁疾患との鑑別が困難な症例も散見されるようになった。そこで呼吸器分科会では、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、日本呼吸器学会のシンポジウムにおいて討論の上、最終的な診断基準とした。

研究協力者：

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）  
源 誠二郎（大阪府立呼吸器アレルギーセンターアレルギー内科）  
三島 理晃（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）  
早稲田優子（金沢大学付属病院呼吸器内科）

肺門・縦隔リンパ節腫大、間質性肺炎、炎症性偽腫瘍など、胸郭内に多様な形をとることが報告されており、脾臓や腎臓などの臓器とは異なり鑑別すべき疾患が多い。また血清 IgG4 が保険適応になり、IgG4 関連疾患以外にも高 IgG4 血症を呈する呼吸器病変が報告されるようになった

共同研究者：

半田 知宏（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）  
久保 恵嗣（長野県立病院機構）

そのため、千葉班呼吸器分科会では、CDC 2011 に準拠した形で IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、提案することを目的とした。

**A . 研究目的**

IgG4 関連疾患とは、高 IgG4 血症と病理組織学的にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とする特異な疾患群である。2011 年、IgG4-RD の概念とその包括診断基準(CDC2011)が日本から提唱され(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 梅原班・岡崎班の合同班)、現在では国内外に広く認知されている。

しかし IgG4 関連疾患の呼吸器病変は、

**B . 研究方法**

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 旧梅原班・岡崎班、および千葉班に所属する施設、および研究協力施設において IgG4-RD の呼吸器病変症例の後方視調査を行った。その結果を、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」班呼吸器分科会において検討後、診断基準案を作成した。診断基準案は第 54 回日本呼吸器学会学術

講演会のシンポジウムにおいて討論し、出席した会員との意見交換後、全員の同意を得て最終的な診断基準を作成し、さらに日本呼吸器学会誌に投稿し、査読者の意見も踏まえて最終的な診断基準とした。

(倫理面への配慮)

後方視調査については、富山大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。

### C. 研究結果

#### 1) 呼吸器病変の名称について

IgG4 関連疾患の呼吸器病変は、2011 年のボストン国際会議で「IgG4 関連肺疾患 (IgG4-related lung disease)」と「IgG4 関連胸膜疾患 (IgG4-related pleural disease)」という 2 つの個別の名称が採択された。しかし呼吸器病変は広義間質病変であることが報告されたことから、厚労班呼吸器分科会では、胸郭内の呼吸器および附属器の病変を包括して「IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-related respiratory disease)」と呼称することとした。

#### 2) 診断基準について

診断項目は、画像所見・血液検査所見・病理所見・胸郭外臓器病変の存在、の 4 項目とした。

#### A. 診断

1. 画像所見上、下記の所見のいずれかを含む胸郭内病変を認める。  
肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変
2. 血清 IgG4 高値 (135 mg/dl 以上) を認める
3. 病理所見上、呼吸器の組織において以下の ~ の所見を認める。

a : 3 項目以上, b : 2 項目

気管支血管束周囲, 小葉間隔壁, 胸膜などの広義間質への著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤

IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40%, かつ IgG4 陽性細胞 > 10 cells/HPF

閉塞性静脈炎, もしくは閉塞性動脈炎

浸潤細胞周囲の特徴的な線維化\*

4. 胸郭外臓器にて, IgG4 関連疾患の診断基準を満たす病変# がある

参考所見 低補体血症

\* 自己免疫性膵炎診断基準の花筵状線維化に準ずる線維化所見

# 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 自己免疫性膵炎, IgG4 関連硬化性胆管炎, IgG4 関連腎臓病, 後腹膜線維症

#### B. 診断

1. 確定診断 (definite) : 1 + 2 + 3a, 1 + 2 + 3b + 4

組織学的確定診断 [definite (histological)] : 1 + 3 ~ すべて

2. 準確診 (probable) : 1 + 2 + 4, 1 + 2 + 3b + 参考所見

3. 疑診 (possible) : 1 + 2 + 3b

診断は、IgG4 関連疾患包括診断基準に準じて確定診断 (definite)、準確診 (probable)、疑診 (possible) とした。しかし、IgG4 関連疾患の概念が形成される以前に他疾患と診断され、治療が行われている場合には、血清値が確認できないため、病理組織所見が典型的であれば診断可能として、組織学的確定診断 [definite (histological)] の項を設けた。

また上記の解説とアルゴリズムを診断基準に付記し、診断の指針を示した。

#### D. 考察

本診断基準は胸部画像に異常所見があり、血清 IgG4 135mg/dl 以上を示す IgG4 関連呼吸器疾患以外の症例を含めた検証結果において、感度・特異度とも良好であったが、本診断基準は、公表されたばかりであり、今後さらなる検証の必要がある。特に呼吸器単独病変の場合の診断には、慎重な検討が必要と考えられた。

#### E. 結論

呼吸器病変は、発症時に胸郭外病変を伴うことが多い。しかし胸郭外病変を伴わない症例では、Castleman 病や悪性疾患との鑑別が困難な事がある。正確な診断のためには、本診断基準の普及と、今後生じうる問題点等の継続的な検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三島理晃、久保恵嗣。第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準。日呼吸会誌 4:129-131;2015.

##### 2. 学会発表

1. Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Allergic manifestations in IgG4-related disease. ATS 2014 International Conference; 2014 May 17-21; San Diego.

2. 中村拓路, 正木康史, 山本元久, 松井祥子, 佐伯敬子, 折口智樹, 平田信太郎, 佐藤智美, 岩男 悠, 中島章夫, 梅原久範. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎(いわゆるミクリツ病を含む)とその疑い症例における、IgG4 関連包括診断基準(厚生

労働省、2011 年)および IgG4 関連ミクリツ病診断基準(日本シェーグレン症候群研究会、2008 年)の感度、特異度の多施設共同後方視的検証. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会; 2014 Apr 24-26; 東京.

3. 正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 宮下賜一郎, 平田信太郎, 折口智樹, 土橋浩章. IgG4 関連疾患に対するステロイド治療の多施設共同前方視研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会; 2014 Apr 24-26; 東京.

4. 水島伊知郎, 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 乳原善文, 松井祥子, 正木康史, 和田隆志, 梅原久範, 川野充弘. IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会; 2014 Apr 24-26; 東京.

5. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案(シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患について~診断基準の作成は可能か~). 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会; 2014 Apr 27; 大阪.

6. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患. 第 26 回中部リウマチ学会; 2014 Aug 30; 新潟.

7. 松井祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 半田知宏, 三嶋理晃, 久保恵嗣. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2014 Sep 12-13; 長崎.

8. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患の診断について. 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会; 2014 Nov 2; 新潟.

9. 山本 洋, 安尾将法, 堀内俊道, 濱 峰幸, 市山崇史, 立石一成, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保恵嗣,

川上 聡，吉澤明彦，浜野英明，川 茂  
幸，松井祥子．IgG4 関連疾患の呼吸器病  
変と BAL 液中サイトカイン濃度 - サルコ  
イドーシスとの比較 - .第 34 回日本サル  
コイドーシス/肉芽腫性疾患学会；2014  
Nov 2；新潟．

#### G．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



## 研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Takai A, Marusawa H, Chiba T	Aberrant AID expression by pathogen infection.	Frederick Alt, Honjo T, Radbruch A, Reth M	Molecular Biology of B Cells (2nd edition)	Academic press	米国	389- 397	2014
Chung JB, Kamisawa T	Preface	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmun e Pancreati tis	Springer	Heide lberg	v	2014
Kamisawa T, Takeuchi T, Shiratori K	Overview of Type 1 and Type 2 AIP	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmun e Pancreati tis	Springer	Heide lberg	3-8	2014
Chiba K, Kamisawa T, Tabata T, Iwasaki S	Retroperitoneal fibrosis	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmun e Pancreati tis	Springer	Heide lberg	117- 119	2014
Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S	IgG4-related gastrointestinal lesion	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmun e Pancreati tis	Springer	Heide lberg	143- 146	2014
Kamisawa T, Kim MH, Chung JB	International survey of autoimmune pancreatitis	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmun e Pancreati tis	Springer	Heide lberg	183- 188	2014
神澤輝実、岩 崎将	- 慎重な診断が必要！ 自己免疫性膵炎 - 膵以 外の臓器で何か徴候は起 こるのでしょうか？それ はどんな所見ですか？	花田敬士	これだけ は知って おきたい 膵疾患診 療の手引 き	中外医学社	東京	196 - 200	2014
渡邊貴之、村 木 崇、川 茂幸	PSC と IgG4 関連疾患	小俣政男 (監)、椎 名秀一郎、 坂本直哉、 丸澤宏之	肝疾患 Review 2014-2015	日本メデ ィカルセ ンター	東京	74-7 9	2014
川 茂幸	IgG4 関連疾患と腎臓病研 究の流れ、1) 1型自己免 疫性膵炎の立場から	斉藤喬雄、 西 慎一	IgG4 関連 腎臓病の すべて	南江堂	東京	2-4	2014
Moriyama M, Nakamura S	<Imaging> Salivary glands in Mikulicz 's disease	Umehara H, Stone J	IgG4-rela ted disease	Springer	米国	85-9 2	2014

森山 雅文、中村 誠司	ミクリッツ病 / IgG4 関連疾患とシェーグレン症候群の新しい理解	後閑 武彦	臨床放射線	金原出版株式会社	東京	1033-1043	2014
Notohara K.	Pathology	Kamisawa T and Chung JB	Autoimmune pancreatitis	Springer	米国	23-30	2014
久松理一 (日比紀文, 金井隆典 監修)	外来で診る消化管疾患		Medical Science Digest	北隆館	国内	p51-53	2014
三森経世	膠原病および類縁疾患最近の動向	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療方針 私はこう治療している 2015	医学書院	東京	794-797	2015
Yasuharu Sato, Tadashi Yoshino	Lymph node lesions	Umehara H, Okazaki K, Stone JH, Kawa S, Kawano M	IgG4-related disease	Springer	米国	129-134	2014
川茂幸、川野充弘	実践的臨床編 オーバービュー	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp11-14	2014
川野充弘、梅原久範、岡崎和一	IgG4 関連疾患診断の基本	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp15-24	2014
水島伊知郎、井上大、佐伯敬子、川野充弘	腎疾患の鑑別	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp78-88	2014
濱口儒人、川野充弘	皮膚病変の鑑別疾患	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp89-95	2014
水島伊知郎、山田和徳、川野充弘	APRIL と IgG4 関連疾患	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp186-190	2014
山田和徳、塚正彦、川野充弘	IgG4 関連疾患のモデル動物	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp198-202	2014
松井祥子	IgG4 関連疾患の肺病変	杉山幸比古	全身性疾患の肺病変	最新医学社	大阪	119-125	2014

## 研究成果の刊行に関する一覧表（論文）

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	発行年
Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, <u>Kodama Y</u> , <u>Chiba T</u>	Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis.	Biomed Res Int	(in press)		2015
Ikeda A, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, <u>Chiba T</u> , 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
Ikeura T, Miyoshi H, Uchida K, Fukui T, Shimatani M, Fukui Y, Sumimoto K, Matsushita M, Takaoka M, <u>Okazaki K</u> .	Relationship between autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: A single-center experience.	Pancreatology	14(5)	373-9	2014
<u>Okazaki K</u> , Yanagawa M, Mitsuyama T, Uchida K.	Recent Advances in the Concept and Pathogenesis of IgG4-Related Disease in the Hepato-Bilio-Pancreatic System.	Gut Liver	8(5)	462-470	2014
<u>Okazaki K</u> , Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M.	IgG4 cholangiopathy - current concept, diagnosis, and pathogenesis.	J Hepatol	61(3)	690-695	2014
Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Sakaida N, Uemura Y, Satoi S, <u>Okazaki K</u> .	Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	[Epub ahead of print]		2014
Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, Negrelli R, Capelli P, Amodio A, Caliò A, Colletta G, Gabbriellini A, Benini L, <u>Okazaki K</u> , Vantini T, Frulloni L.	Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. United European	J Gastroenterol	1(4)	276-84	2013
Sumimoto K, Uchida K, Kusuda T, Mitsuyama T, Sakaguchi Y, Fukui T, Matsushita M, Takaoka M, Nishio A, <u>Okazaki K</u> .	The role of CD19+ CD24high CD38high and CD19+ CD24high CD27+ regulatory B cells in patients with type 1 autoimmune pancreatitis.	Pancreatology.	14(3)	193-200	2014
<u>Okazaki K</u> , Uchida K, Sumimoto K, Mitsuyama T, Ikeura T, Takaoka M.	Autoimmune pancreatitis: pathogenesis, latest developments and clinical guidance.	Ther Adv Chronic Dis.	5(3)	104-11	2014
<u>Okazaki K</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Kamisawa T</u> , Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori T, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, <u>Shimosegawa T</u> .	The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	49(4)	567-88	2014
Kanno A, Masamune A, <u>Shimosegawa T</u> .	Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis.	Dig Endosc	27(2)	250-8	2015

正宗 淳、濱田 晋、 菊田和宏、廣田衛久、 下瀬川徹。	膵炎の疫学-全国調査より-	胆と膵	35	1011-4	2014
菅野 敦、正宗 淳、 下瀬川徹。	自己免疫性膵炎の疫学調査	消化器内科	59	456-461	2014
Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH.	IgG4-related disease	Lancet	on-line first	on-line first	2014
Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, Chiba K, Tabata T, Kuruma S, Kuwata G, Fujiwara T, Koizumi K, Arakawa T, Momma K, Hara S, Igarashi Y.	Characteristic findings of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in autoimmune pancreatitis.	Gut Liver	9 (1)	113-117	2015
Song TJ, Kim MH, Kim MJ, Moon SH, Han JM, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kim MH, Lee JK, Lerch MM, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Shimosegawa T.	Clinical validation of the international consensus diagnostic criteria and algorithms for autoimmune pancreatitis: combined IAP and KPBA meeting 2013 report.	Pancreatology	14 (4)	233-237	2014
Chiba K, Kamisawa T, Kuruma S, Iwasaki S, Tabata T, Koizumi S, Endo Y, Kuwata G, Fujiwara T, Arakawa T, Koizumi K, Momma K.	Major and minor duodenal papillae in autoimmune pancreatitis.	Pancreas	43 (8)	1299-130 2	2014
Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, Kanno A, Okazaki K, Fujita.	Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis.	Dig Endosc	26 (5)	627-635	2014
Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Tnui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	49 (6)	961-970	2014
Kuruma S, Kamisawa T, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Fujiwara T, Kuwata G, Egarashira H, Koizumi K, Koizumi S, Endo Y, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K.	Allergen-specific IgE antibody serologic assays in patients with autoimmune pancreatitis	Intern Med	53 (6)	541-543	2014
Kamisawa T, Chari ST, Lerch MM, Kim MH, Gress TM, Shimosegawa T.	Republished: recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2	Postgrad Med J	90 (1059)	18-25	2014

神澤輝実、来間佐和子、田畑拓久、千葉和朗、岩崎将、小泉理美	自己免疫性膵炎の膵内外分泌 相関 - 組織・機能から -	胆と膵	35 (4)	361-364	2014
神澤輝実、来間佐和子、田畑拓久、千葉和朗、岩崎将、小泉理美	自己免疫性膵炎の概念	消化器内科	59 (5)	451-455	2014
神澤輝実、田畑拓久、来間佐和子、千葉和朗、岩崎将、小泉理美	IgG4 関連硬化性胆管炎の進展 と改善	肝胆膵	68 (5)	689-694	2014
神澤輝実、来間佐和子、田畑拓久、千葉和朗、岩崎将、小泉理美	PSC と IgG4 関連硬化性胆管炎との鑑別	臨床消化器内科	29 (11)	1435-144 1	2014
Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S.	Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis.	Pancreas	43	255-260	2014
Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.	Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapancreatic lesions, differential diagnosis.	J Gastroenterol	49	765-84	2014
Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H.	Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis.	Pathol Int	64	67-74	2014
Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H.	Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis.	Pathol Int	64	51-7	2014
Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S.	Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis.	Orphanet J Rare Dis	21	77(on line journal)	2014
Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S.	Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis.	Pancreas	43	1123	2014

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.	J Gastroenterol	16-Nov	s00535-014-1012-5	2014
Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S.	Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy.	Intern Med	53	753-7	2014
Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S.	Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz 's disease.	Clin Immunol	156	9-18	2014
Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Nakamura S.	The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz 's disease.	Int J Oral Maxillofac Surg	43	1276-81	2014
Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S.	Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis.	Oral Dis		in press	2014
Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S.	T helper subsets in Sjögren 's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review.	J Autoimmun	51	81-88	2014

Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujii H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, <u>Mimori T, Mishima M.</u>	Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker.	Mod Rheumatol.	in press		2014
Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, <u>Notohara K, Yoshino T.</u>	IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics.	Int J Clin Exp Pathol	7 (9)	6379-6385	2014
Miyabe K, <u>Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Horii Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T.</u>	Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	Epub ahead of print		2014
Miyabe K, <u>Notohara K, Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T.</u>	Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	49 (4)	715-726	2014
能登原憲司	AIP 膵病変の病理	肝胆膵	70 (2)	221-226	2015
Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, <u>Tanaka A</u>	Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis.	World J Gastroenterol	21(4)	1334-43	2015
<u>Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H.</u>	Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Nov 19. doi: 10.1002/jhb p.194.		2014
Matsuoka K, <u>Kanai T.</u>	Gut microbiota and inflammatory bowel disease.	Seminars in Immunopathol.	37(1)	47-55	2014
Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, <u>Kanai T.</u>	Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR t-expressing T cells in experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis.	20(10)	1820-7	2014
Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, <u>Kanai T.</u>	Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease.	Digestion	90(2)	130-6	2014

Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T.	Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods.	Korean J Intern Med.	29(4)	409-15	2014
Khosroshahi A, Wallace ZS, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, 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, Lohr 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 T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH.	International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease.	Arthr Rheum	(in press)		2015
<u>三森 経世</u>	ステロイドの副作用と対策	臨床と研究	91	73-78	2014
Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, and <u>Sumida T.</u>	FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease.	Rheumatol. (Oxford)		in press	
Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, and <u>Sumida T.</u>	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan.	Mod. Rheumatol.	10-Nov	1-8	2014
Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, and <u>Sumida T.</u>	Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions.	Mod. Rheumatol.	25(1)	105-9	2015



Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki, S., Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, and Sumida T.	DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome.	Arthritis Rheum.	66(10)	Sep-92	2014
Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Takai C, Hirota T, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Osika T, and Sumida T.	Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements.	Mod. Rheumatol.	24(3)	471-6	2014
Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T.	T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease.	Mod Pathol.	27(8)	1126-1136	2014
Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T.	Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease.	Am J Surg Pathol.	38(7)	946-955	2014
Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y.	Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis.	Sci Rep	5	7696	2015
Kawano M, Saeki T.	IgG4-related kidney disease - an update.	Curr Opin Nephrol Hypertens	24(2)	193-201	2015
Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M.	Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study.	Arthritis Res Ther	16(4)	R156	2014
Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, Kawanami T, Tanaka M, Dong L, Kawano M.	IgG4-related disease (IgG4-RD) and its pathogenesis-Crosstalk between Innate and Acquired immunity.	Int Immunol	26(11)	585-95	2014

Ito N, Yagi K, Kawano M, Mori Y, Okazaki S, Chujo D, Takeda Y, Kobayashi J, Yamagishi M	Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging.	Endocr J	61(8)	765-72	2014
Hara S, Kawano M, Mizushima T, Yamada K, Fujita K, Harada K, Matsumura M, Yamagishi M, Sato Y, Yamaguchi Y, Nakanuma Y, Nagata M.	A condition closely mimicking IgG4-related disease despite the absence of serum IgG4 elevation and IgG4-positive plasma cell infiltration.	Mod Rheumatol	online first		2014
Aga M, Kondo S, Yamada K, Wakisaka N, Yagi-Nakanishi S, Tsuji A, Endo K, Murono S, Ito M, Muramatsu M, Kawano M, Yoshizaki T.	Immunoglobulin class switching to IgG4 in Warthin tumor and analysis of serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cells in the tumor.	Hum Pathol	45(4)	793-801	2014
Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y.	Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy.	Arthritis Rheum	[Epub ahead of print]		2014
Iwata S, Yamaoka K, Niino H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, Tanaka Y.	Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Lupus	(in press)		2014
Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y.	IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells.	Arthritis Rheum	[Epub ahead of print]		2014
Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K.	Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study.	Ann Rheum Dis	[Epub ahead of print]		2014
Ishizaki J, Saito K, Nawata M, Mizuno Y, Tokunaga M, Sawamukai N, Tamura M, Hirata S, Yamaoka K, Hasegawa H, Tanaka Y.	Low complements and high titer of anti-Sm antibody as predictors of histopathologically proven silent lupus nephritis without abnormal urinalysis in patients with systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	[Epub ahead of print]		2014
Tanaka Y, Martin Mola E.	IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab.	Ann Rheum Dis	73	1395-1397	2014
Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y.	The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells.	Ann Rheum Dis	73	2192-2198	2014

Wang S-P, Iwata S, Nakayama S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y.	Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro.	Ann Rheum Dis	73	2213-2215	2014
Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Himi T, Imai K, Shinomura Y.	Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment.	Rheumatology (Oxford)	54(1)	45-49	2015
Takano K, Yajima R, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	A study of infraorbital nerve swelling associated with immunoglobulin G4 Mikulicz ' s disease.	Mod Rheumatol .	24 ( 5 )	798-801	2014
Abe A, Takano K, Seki N, Jitsukawa S, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	The clinical characteristics of patients with IgG4-related disease with infiltration of labial salivary gland by IgG4-positive cells.	Mod Rheumatol .	24 ( 6 )	949-952	2014
Tabeya T, Yamamoto M, Naishiro Y, Ishigami K, Simizu Y, Yajima H, Suzuki C, Seki N, Takano K, Himi T, Imai K, Takahashi H, Shinomura Y.	The role of cytotoxic T cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, the so-called Mikulicz ' s disease.	Mod Rheumatol .	24(6)	953-960	2014
Takano K, Keira Y, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol .	24 ( 6 )	1023-1025	2014
Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y.	Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist.	Nat Rev Rheumatol .	10 ( 3 )	148-159	2014
Yamamoto M, Hashimoto M, Takahashi H, Shinomura Y.	IgG4 Disease.	J Neuroophthalmol	34 ( 4 )	393-399	2014
山本元久, 清水悠以, 高橋裕樹, 篠村恭久 .	IgG4 関連疾患における早期治療の必要性 .	リウマチ科	51 ( 3 )	314-319	2014
高橋裕樹, 山本元久 .	IgG4 関連疾患の臨床的意義 .	日本医事新報	4694	18-21	2014
高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久	IgG4 関連疾患 .	細胞	46 ( 10 )	464-468	2014
高橋裕樹, 山本元久, 篠村恭久 .	IgG4 関連疾患 .	日本内科学会雑誌	103 ( 10 )	2520-2526	2014
山本元久, 高橋裕樹, 篠村恭久 .	IgG4 関連疾患における血清 IgG4 値の有用性 .	Rheumatology Clinical Research	3 ( 3 )	202-2016	2014
Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y.	Are Sjögren ' s syndrome and IgG4-related disease able to coexist?	Mod Rheumatol .	online first		2014

Yamamoto M, Shimizu Y, Takahashi H, Yajima H, Yokoyama Y, Ishigami K, Tabeya T, Suzuki C, Matsui M, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y.	CCAAT/enhance binding protein (C/EBP )+ M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related disease?	Mod Rheumatol.	online first		2014
Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K-I, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, Imai K, Shinomura Y.	Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database.	Mod Rheumatol.	online first		2014
Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease.	Diagnostic criteria for IgG4 related ophthalmic disease.	Jpn J Ophthalmol	59	1-7	2015
松井祥子、山本 洋、源 誠三郎、早稲田 優子、三嶋理晃、久保恵嗣	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準	日本呼吸器学会誌	4	129-132	2015

## 学会発表に関する一覧表

発表者名	演題名	学会名	会場	発表年月日
塩川雅弘、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・シンポジウム	京都大学医学部芝蘭会館	2014/7/10
塩川雅弘、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	京都大学医学部芝蘭会館	2014/7/10
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・シンポジウム	京都大学医学部芝蘭会館	2014/7/10
Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki.	Regulatory B Cells in Type 1 Autoimmune Pancreatitis.	DDW2014	McCormick Place	2014年5月3日
Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Fukui Y, Sumimoto K, Okazaki K.	Which has a higher risk for developing pancreatic cancer, autoimmune pancreatitis or ordinary chronic pancreatitis?	The 4th International Forum at the 100th General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology.	Tokyo International Forum	2014年4月23日-26日
岡崎和一	消化器領域におけるIgG4関連疾患	第115回日本消化器病学会 第109回日本消化器内視鏡学会 北海道支部例会	札幌コンベンションセンター	2014年9月6日-7日
内田一茂、住本貴美、岡崎和一	自己免疫性膵炎の各種診断基準の評価に基づく診断アルゴリズムの提案	第100回日本消化器病学会総会	東京国際フォーラム	2014年4月23日-26日
内田一茂、住本貴美、光山俊行、塩見圭佑、池浦司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一	当院における1型自己免疫性膵炎の診断アルゴリズムと各種診断基準についての検討	第111回日本内科学会講演会	東京国際フォーラム	2014年4月11日-13日
松原揚典、内田一茂、南川健、住本貴美、光山俊行、池浦司、島谷昌明、高岡亮、岡崎和一	アザチオプリンにて加療したIgG4関連硬化性胆管炎の1例	第203回日本内科学会近畿地方会	大阪国際交流センター	2014年3月1日
堀谷俊介、内田一茂、光山俊行、住本貴美、三好秀明、池浦司、島谷昌明、高岡亮、関寿人、岡崎和二	多臓器に病変を認め胆管病変が急速に進行したIgG4関連疾患の1例	第203回日本内科学会近畿地方会	大阪国際交流センター	2014年3月1日

菅野 敦, 正宗 淳, 下瀬川 徹	パネルディスカッション 自己免疫性膵炎の疫学調査	第100回日本消化器病学会総会	東京	4月23-26日
Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T	International topic conference. A nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan	第45回日本膵臓学会	北九州	7月11-12日
神澤輝実	Treatment of AIP	第45回日本膵臓学会大会 International Teleconference 1	小倉	2014.7.11-12
神澤輝実	History and clinical overview of IgG4-RD	12th Shinano River&Lake Hamana International Pathology Seminar	Hamamatsu	2014.10.11-12
神澤輝実	Recent therapeutic modality for autoimmune pancreatitis	History and clinical overview of IgG4-RD	Hamamatsu	2014.10.11-12
千葉和朗, 神澤輝実, 遠藤佑香, 小泉理美, 岩崎将, 田畑拓久, 来間佐和子	主題セッション "自己免疫性膵炎患者における栄養状態についての検討"	第45回日本消化器病学会総会	東京	2014.11.22
神澤輝実	特別講演 "自己免疫性膵炎と性差"	第10回消化器病における性差医学・医療研究会	東京	2014.7.26
神澤輝実	パネルディスカッション 基調講演 "自己免疫性膵炎の概念、診断、治療の Update"	第100回日本消化器病学会総会	東京	2014.4.23-26
神澤輝実	教育講演 22 "腹部領域の IgG4 関連疾患"	第33回日本画像医学会	東京	2014.2.21-22
Kawa S	IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline	45th Annual Meeting for Japan Pancreas Society	Kokura	2014. Jul 11th
Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S.	Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up.	45th Anniversary Meeting for JPA and APA	Hawaii	2014. Nov 5th
丸山真弘, 新倉則和, 川茂幸	「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10: AIP-概念、診断、治療の update-	第100回日本消化器病学会総会	東京	2014.4.24
丸山真弘, 新倉則和, 川茂幸	「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14: 慢性膵炎とその進展予防	第56回日本消化器病学会大会	神戸	2014.10.25
森山雅文, 田中昭彦, 前原隆, 古川祥子, 太田美穂, 中村誠司	IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞および自然免疫細胞の関与	第55回日本神経学会学術大会	福岡国際会議場	2014.5.21

森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、中村誠司	IgG4 関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴	第 24 回 日本口腔内科学会・第 27 回 日本口腔診断学会 合同学術大会	九州大学百年講堂	2014.9.20
能登原憲司、實平悦子、香田浩美、原田美香、小寺明美、和田裕貴、中村香織、堀田真知子、藤澤真義	充実性髄様を呈するまれな腭腫瘍・炎症性腫瘍	第53回日本臨床細胞学会秋季大会	下関市	2014.11.8.
能登原憲司	IgG4 関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異	第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	新潟市	2014.11.2.
能登原憲司	自己免疫性膵炎の病理：臨床・画像所見の理解のために	第15回臨床消化器病研究会	東京都	2014.7.26.
能登原憲司	1型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討	第51回日本消化器免疫学会	京都市	2014.7.10.
田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾和郎、滝川 一	本邦における PSC と IgG4 関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態	第18回日本肝臓学会大会	神戸	2014.10.23
田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾和郎、滝川 一	本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状	第51回消化器免疫学会総会	京都	2014.7.10
田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾和郎、滝川 一	IgG4 高値の原発性硬化性胆管炎の検討	第100回日本消化器病学会総会	東京	2014.4.26
金井隆典、長沼 誠、久松理一、渡辺憲治、松岡克善、竹内 健、鈴木康夫	潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討	平成26年度第2回総会	味の素本社	2015年1月22.23日
金井隆典、林 篤史、佐藤俊朗、長沼 誠、久松理一、三枝慶一郎、竹下梢、森 清人、清原裕貴、新井万里、大山 学、天谷雅行	腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析	平成26年度第2回総会	味の素本社	2015年1月23日
南木康作、三好 潤、大野恵子、新井万里、清原裕貴、杉本真也、森 清人、三枝慶一郎、武下達矢、竹下 梢、中里圭宏、長沼 誠、矢島知治、久松理一、金井隆典	早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果 - アダリムマブ有効性の高い患者背景 -	第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会	味の素本社	2015年1月23日
Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H, Tokutake M, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai T.	Inflammatory macrophages response to stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and may contributes to the pathogenesis of inflammatory bowel disease.	第43回日本免疫学会学術集会	国立京都国際会場	2014年12月10-12日
緒方晴彦、細江直樹、長沼 誠、松岡克善、久松理一、金井隆典、小林拓、日比紀文、鈴木康夫	潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み	平成26年度第1回総会	味の素本社	2014年7月24-25日

緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫	潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義~多施設共同研究にむけて~	平成 26 年度第 1 回総会	味の素本社	2014 年 7 月 24-25 日
佐藤康晴、吉野 正	IgG4 関連疾患 vs リンパ増殖性疾患 (口演)	第 103 回日本病理学会総会	広島	2014 年 4 月 24 ~ 26 日
竹内真衣、佐藤康晴、吉野 正	IgG4 関連疾患: 病態形成メカニズム解明へのアプローチ	第 103 回日本病理学会総会	広島	2014 年 4 月 24 ~ 26 日
大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正	IgG4 関連疾患は発がんリスクになり得るか?	第 103 回日本病理学会総会	広島	2014 年 4 月 24 ~ 26 日
竹内真衣、佐藤康晴、安井 寛、小沢広明、大野京太郎、高田尚良、浅野直子、中村栄男、吉野 正	IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus (EBV) の再活性化についての検討	第 103 回日本病理学会総会	広島	2014 年 4 月 24 ~ 26 日
大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正	IgG4 陽性細胞を伴う眼窩 MALT リンパ腫のサイトカイン発現解析	第 54 回日本リンパ網内系学会	山形	2014 年 6 月 19 ~ 21 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	福岡サンパレス	2014 年 4 月 24 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	2014 年 4 月 24 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
Takeshi Zoshima, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano	A case of multicentric Castleman's disease with IgG4-related disease. Like multiorgan lesions including tubulointerstitial nephritis	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2014	Philadelphia, USA	Nov.11-16, 2014
I. Mizushima, S. Kasashima, K. Yamada, K. Harada, Y. Nakanuma, M. Yamagishi, M. Kawano	Involvement of macrophages and a proliferation-inducing ligand (APRIL) in IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm	Annual European Congress of Rheumatology	Paris, France	June 11-14, 2014
Mitsuhiro Kawano	Overview of New Entities within the IgG4-RD spectrum	2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions	Hawaii, USA	Feb 16-19, 2014



川野充弘	IgG4 関連腎臓病の診断と治療	第23回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2018年9月14日
山田和徳、早稲田優子、塚正彦、渡辺知志、伊藤清亮、林龍二、川野充弘、松井祥子	IgG4 関連肺疾患モデルマウスの確立～Lat Y136F knock-in マウスの肺病変の解析～	第23回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2018年9月14日
柘植俊介、水島伊知郎、山田和徳、蔵島乾、伊藤清亮、中島昭勝、川野充弘	IgG4 関連疾患の臨床経過における新規臓器病変発症に関する検討	第23回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2018年9月14日
山田和徳、蔵島乾、伊藤清亮、堀田成人、額裕海、濱野良子、藤井博、川野充弘	IgG4 関連疾患の経過中に微小変化型ネフローゼ症候群を発症した1例	第26回中部リウマチ学会	新潟	2014年8月29-30日
水島伊知郎、川野充弘、佐伯敬子、乳原善文、大原信哉、佐藤康晴、山田和徳、中島 衛、西 慎一、山口 裕、久野 敏、山中宣昭、長田道夫、斉藤喬雄	剖検腎における IgG4 関連腎臓病の病理組織学的解析	第57回日本腎臓学会・学術総会	横浜	2014年7月4-6日
水島伊知郎、山田和徳、藤澤雄平、北田欽也、鈴木康倫、伊藤清亮、濱野良子、藤井博、川野充弘	IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤の病変局所におけるマクロファージ、APRIL の関与	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014年4月24-26日
水島伊知郎、山田和徳、山本元久、佐伯敬子、乳原善文、松井祥子、正木康史、和田隆志、梅原久範、川野充弘	IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014年4月24-26日
山田和徳、藤澤雄平、水島伊知郎、北田欽也、鈴木康倫、伊藤清亮、濱野良子、藤井博、川野充弘	頭蓋内血管病変を合併した IgG4 関連疾患の1例	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014年4月24-26日
佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、山本元久、乳原善文、中島衛、伊藤朋之、山崎肇、成田一衛、斉藤喬雄	IgG4 関連腎臓病におけるステロイド初期投与量の検討	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014年4月24-26日
S Hirata, S Nakayama, S Kubo, N Yunoue, M Yoshikawa, K Nakano, K Yamaoka, K Saito, Y Tanaka.	Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease, comparing to primary Sjögren syndrome and healthy donors.	2014 American College of Rheumatology Annual Meeting,	Boston, USA	平成26年11月14-19日
平田信太郎、中山山真吾、久保智史、湯之上直樹、好川真以子、齋藤和義、田中良哉.	IgG4 関連疾患患者における末梢血免疫細胞サブセットの解析：原発性シェーグレン症候群患者および健康人との比較検討.	第23回日本シェーグレン症候群学会	長崎県	平成26年9月12-13日
鳥本桂一、岡田洋右、新生忠司、黒住 旭、成澤学、山本 直、森 博子、田中良哉.	Basedow 病型 IgG4 甲状腺炎の臨床的特徴に関する検討.	第14回日本内分泌九州地方会	佐賀県	2014年8月23日

Takahashi H	IgG4-related disease. The historical background and clinical spectrum.	Annual Meeting for American College of Rheumatology 2014	Boston, USA	2014.11.19
清水悠以, 田邊谷徹也, 矢島秀教, 鈴木知佐子, 山本元久, 苗代康可, 高橋裕樹, 篠村恭久.	IgG4 関連ミクリッツ病診断基準 (2008) の検証.	日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014.4.24-26
Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K.	Allergic manifestations in IgG4-related disease.	ATS 2014 International Conference	San Diego	2014 May 17-21
中村拓路, 正木康史, 山本元久, 松井祥子, 佐伯敬子, 折口智樹, 平田信太郎, 佐藤智美, 岩男悠, 中島章夫, 梅原久範.	IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎 (いわゆるミクリッツ病を含む) とその疑い症例における、IgG4 関連包括診断基準 (厚生労働省、2011年) および IgG4 関連ミクリッツ病診断基準 (日本シェーグレン症候群研究会、2008年) の感度、特異度の多施設共同後方視的検証.	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014 Apr 24-26
正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 宮下賜一郎, 平田信太郎, 折口智樹, 土橋浩章	IgG4 関連疾患に対するステロイド治療の多施設共同前方視研究	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014 Apr 24-26
水島伊知郎, 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 乳原善文, 松井祥子, 正木康史, 和田隆志, 梅原久範, 川野充弘.	IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究.	第58回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014 Apr 24-26
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案 (シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患について ~ 診断基準の作成は可能か ~)	第54回日本呼吸器学会学術講演会	大阪	2014 Apr 27
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	第26回中部リウマチ学会	新潟	2014 Aug 30
松井祥子, 山本 洋, 源誠二郎, 早稲田優子, 半田知宏, 三嶋理晃, 久保恵嗣.	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準	第23回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2014 Sep 12-13
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患の診断について	第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	新潟	2014 Nov 2
山本 洋, 安尾将法, 堀内俊道, 濱 峰幸, 市山崇史, 立石一成, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保恵嗣, 川上 聡, 吉澤明彦, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子	IgG4 関連疾患の呼吸器病変と BAL 液中サイトカイン濃度 - サルコイドーシスとの比較 -	第34回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	新潟	2014 Nov 2

## 社会活動に関する一覧表

活動者名（所属施設）	会の名称および講演演題等	会場および新聞名等	活動年月日
神澤輝実（東京都立駒込病院）	”偽りにがん”自己免疫性膵炎	夕刊フジ	2015.2.11
神澤輝実（東京都立駒込病院）	がんか炎症性疾患か判別法定着	朝日新聞	2015.1.22
神澤輝実（東京都立駒込病院）	IgG4 関連疾患にはステロイド、適切な鑑別を	日経メディカル(オンライン)	2015.1.9
神澤輝実（東京都立駒込病院）	鑑別難しい IgG4 関連疾患	Medical Tribune	2014.12.25
神澤輝実（東京都立駒込病院）	IgG4 関連疾患	都政新報	2014.12.16
神澤輝実（東京都立駒込病院）	特別講演 "IgG4 関連疾患の臨床"	第 5 回いわき肝胆膵疾患研究会	2014.8.29
神澤輝実（東京都立駒込病院）	特別講演 "開業医が遭遇する日常診療の中での IgG4"	第 7 回相楽免疫疾患カンファレンス	2014.7.12
神澤輝実（東京都立駒込病院）	すい炎を見逃すな	NHKE テレ チョイス@病気になる時	2014.7.5
神澤輝実（東京都立駒込病院）	特別講演 "自己免疫性膵炎の診断・治療戦略"	第 269 回青森市消化器病集談会	2014.6.13
神澤輝実（東京都立駒込病院）	特別講演 "IgG4 関連疾患の臨床"	最新画像診断ゼミナー in Gifu	2014.4.19
川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）	ラジオ日経「医学講座」、 「IgG4 関連疾患」	日経ラジオ社	
滝川 一（帝京大学）	肝・胆道分野難病の現状と未来	ステーションコンファレンス東京	2015年3月15日
金井 隆典（慶應義塾大学）	知られざる腸の世界 2	TBS ラジオ	2015年1月4日
金井 隆典（慶應義塾大学）	第 51 回日本内科学会近畿支部生涯教育講演会 「炎症性腸疾患の診断と治療 Up-to-Date	メルパルク京都	2014年12月6日
金井 隆典（慶應義塾大学）	続・腸寿のすすめ 健康人の便を移植するという試み	サンデー毎日	2014年9月28日