

# **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 27 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 千葉 勉**

**平成 28 ( 2016 ) 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

- 1-1 1型自己免疫性脾炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討  
岡崎和一 ----- 35
- 1-2 胆脾（消化器）分科会における研究活動報告  
岡崎和一 ----- 39
- 2 IgG4 関連消化管病変の実態調査  
神澤 輝実 ----- 49
- 3 脾内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床的研究  
川 茂幸 ----- 51
- 4 IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性  
中村誠司 ----- 57
- 5 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準  
三嶋理晃 ----- 59
- 6 IgG4 関連疾患(IgG4-RD)における血清 Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM)  
濃度の意義について  
井戸章雄 ----- 61
- 7 IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準作成のための検討  
能登原憲司 ----- 63
- 8 IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査  
滝川 一 ----- 67
- 9 炎症性腸疾患に合併した自己免疫性脾炎症例の検討  
岩井 宗典 ----- 71

10	IgG4 関連疾患の診断・治療における新規バイオマーカーの探索 児玉裕三	----- 73
11	IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ医師主導治験のプロトコル作成 三森経世	----- 75
12	IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の解析 住田孝之	----- 91
13	多数の IgG4 陽性細胞を伴う眼付属器濾胞辺縁帯リンパ腫における サイトカイン mRNA の発現解析 吉野 正	----- 95
14	IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究 赤水尚史	----- 99
15-1	IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎萎縮出現に関与する 因子の検討 川野充弘	----- 107
15-2	IgG4 関連疾患における抗核抗体の意義 川野充弘	----- 109
15-3	IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討 川野充弘	----- 111
16	IgG4 関連疾患患者末梢血の 8 カラーFACS 解析を用いた治療指針設定への応用 田中良哉	----- 113
17	IgG4 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析 高橋裕樹	----- 117
18	IgG4 関連眼疾患の重症度分類の確立 後藤 浩	----- 119
19	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の確立とその普及 松井祥子	----- 121

. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	123
. 学会発表に関する一覧表	-----	133
. 社会活動報告	-----	139
. 研究事業報告	-----	141
. 研究成果の刊行物・別刷	-----	155

平成 27 年度 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班  
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	名誉教授
研究分担者	岡崎 和一 下瀬川 徹 神澤 輝実 川 茂幸 中村 誠司 三嶋 理晃 井戸 章雄 能登原憲司 滝川 一 岩崎 栄典 児玉 裕三 三森 経世 住田 孝之 吉野 正 赤水 尚史 川野 充弘 田中 良哉 高橋 裕樹 後藤 浩 松井 祥子 佐藤 俊哉	関西医科大学内科学第三講座 東北大学病院 東京都立駒込病院内科 信州大学総合健康安全センター 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 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 倉敷中央病院病理検査科 帝京大学医学部内科 慶應義塾大学消化器内科 京都大学医学研究科消化器内科学講座 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学（腫瘍病理） 和歌山県立医科大学第一内科 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 産業医科大学第一内科学講座 札幌医科大学内科学第一講座 東京医科大学眼科学分野 富山大学保健管理センター 京都大学大学院医学研究科医療統計学分野	教授 医学研究科長・医学部長 教授 副院長 教授 教授 教授 教授 教授 主任部長 教授 講師 助教 教授 教授 教授 教授 教授 教授 教授 教授 教授 准教授 主任教授 教授 教授
研究協力者	正木 康史 中村 栄男 小島 勝 黒瀬 望 佐藤 康晴 廣川 満良 安積 淳 尾山 徳秀 高比良雅之 小川 葉子	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学 名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学 獨協医科大学病理学形態 金沢医科大学病態診断医学 岡山大学大学院保健学研究科検査技術科学分野 医療法人神甲会隈病院 病理診断科 神戸海星病院 新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成 金沢大学附属病院眼科（眼腫瘍、眼窩疾患） 慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授 教授 教授 講師 准教授 科長 副病院長 特任准教授 講師 特任准教授

	北川 和子 源 誠二郎 早稲田優子 山本 元久 折口 智樹 坪井 洋人 山田 和徳 吉藤 元 西山 進 横山 仁 佐伯 敬子 松本 洋典 八木 邦公 井上 大 伊藤 邦彦 石垣 靖人 菅井 進 島津 章 乾 和郎 大原 弘隆 中沢 貴宏	金沢医科大学感覚機能病態学 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 地域医療機能推進機構 金沢病院 呼吸器内科 札幌医科大学内科学第一講座 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 リハビリテーション科学講座 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー） 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 倉敷成人病センターリウマチ科 金沢医科大学医学部腎臓内科学 長岡赤十字病院内科 京都府立医科大学血液・腫瘍内科 金沢大学医薬保健研究域 医学系医学教育研究センター 内分泌代謝内科 金沢大学附属病院放射線科 静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野 金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域 久藤総合病院 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 名古屋市立大学大学院地域医療教育学 名古屋第二赤十字病院 消化器内科	教授 主任部長 部長 講師 教授 講師 特任准教授 院内講師 部長 教授 部長 講師（学内） 准教授 助教 教授 教授 名誉院長 臨床研究 センター長 教授 教授 部長
	太田 正穂 西野 隆義 伊藤 鉄英 浜野 英明 洪 繁 吉田 仁 内田 一茂 長谷部 修 平野 賢二 水野 伸匡 渡邊 智裕 窪田 賢輔	信州大学医学部法医学教室 東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務 慶應義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座 昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 関西医科大学内科学第三講座 長野市民病院 消化器内科 東京高輪病院消化器内科 愛知県がんセンター中央病院消化器内科部 京都大学医学研究科消化器内科学講座 横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学	准教授 准教授 准教授 准教授 専任講師 教授 講師 副院長・部長 部長 医長 准教授 教授

	土橋 浩章 山本 洋 田中耕太郎 高橋 良輔 覚道 健一 氷見 徹夫 吉原 俊雄 寺尾知可史 梅村 武司 鈴木 則宏 塙見 英之 吉良 潤一 西原 永潤 清水 京子 藤永 康成 塙本 憲史 松田 文彦 木梨 達雄 菅野 敦 濱田 晋 田中 篤 笠島 里美 中沼 安二 石坂 信和 全 陽 宮田 哲郎 笠島 史成 松本 康 網谷 英介 原 昇 塙川 雅広 栗山 勝利	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科 信州大学医学部内科学第一講座 富山大学附属病院神経内科 京都大学医学研究科神経内科学講座 近畿大学医学部病理学教室 札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科 東京女子医科大学耳鼻咽喉科 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター 信州大学内科学第二教室 慶應義塾大学医学部神経内科 神戸大学大学院医学研究科消化器内科 九州大学神経内科 医療法人神甲会隈病院 東京女子医科大学消化器内科学 信州大学医学部附属病院 放射線部 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター 京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター 関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門 東北大学消化器内科 東北大学消化器内科 帝京大学内科 金沢医療センター臨床検査科・病理科 静岡県立静岡がんセンター病理診断科 大阪医科大学内科学 (循環器内科) 神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学 山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科 国立病院機構金沢医療センター 心臓外科 東京大学医学部附属病院 循環器内科 新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎泌尿器病態学分野 京都大学医学研究科消化器内科学講座 京都大学医学研究科消化器内科学講座	講師 准教授 教授 教授 教授 教授 教授 主任教授 特定助教 准教授 教授 助教 教授 内科副科長 准教授 准教授 センター長 診療教授 教授 教授 院内講師 助教 教授 臨床検査科長 参与 教授 特命教授 センター長 医長 部長 助教 講師 医員 医師
	下川 佳苗 安本 雅美	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 T E L 0 7 5 - 7 5 1 - 4 3 0 2 F A X 0 7 5 - 7 5 1 - 4 3 0 3 e-mail shimo124@kuhp.kyoto-u.ac.jp	事務補佐員

高野 公志	<p>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</p>	経理事務担当者
-------	--	---------

## 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

H27 年度 総括研究報告書

### 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 名誉教授

#### 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」、「IgG4 関連呼吸器疾患」の診断基準に加えて、新たに「IgG4 関連眼疾患」について診断基準を策定し、論文発表した。また「IgG4 関連下垂体炎」「IgG4 関連甲状腺疾患」について暫定的な診断基準と重症度分類を作成した。同時に臓器別重症度分類の策定を行い、これと臓器別診断基準とともに、国の指定難病患者の認定用の診断基準、重症度分類を策定した。また新たに「IgG4 関連動脈・後腹膜病変分科会」を設けて、その臨床調査、病態分析を行い、診断基準策定の準備をおこなった。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）と共に、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、本疾患に特有の関連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に、及び日本単独でのリツキサンによる臨床試験を計画立案中である。特に国際臨床試験のための「治療効果判定の基準 (IgG4-RD responder index)」の策定をアメリカと共に試みた。以上の研究は、IgG4 関連疾患患者の医療費助成の円滑な運用、及び治療法の向上、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 内科学第三座  
教授

下瀬川 徹：東北大学大学院医学系研科  
消化器病態学 教授

神澤 輝実：東京都立駒込病院 副院長  
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 恵司：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 教授

岩崎 栄典：鹿児島大学消化器内科 講師  
児玉 裕三：京都大学医学研究科消化器内科  
学講座 助教

**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 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、世界中で注目をあ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。このため本研究班では、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。

一方、わが国の難病の法律改定に伴い、H27 年度には全部で 306 疾患が指定難病となったが、IgG4 関連疾患も H27 年 7 月 1 日に指定難病としての施行が開始された。そのため本疾患患者の難病指定の作業が適切に行われるための、診断基準、重症度分類の策定が必要となった。

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、まず、わが国での臓器別診断基準、臓器別重症度分類の策定を可能な限り行うこととした。そしてその結果、IgG4 関連疾患患者の難病指定のための、診断基準、重症度分類を策定し、厚労省に提出して、国の難病患者の支援事業に貢献することを目的とした。また近年 IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変の存在が明らかになってきたことから、その臨床調査ならびに診断基準確立のための作業をおこなうこととした。また本疾患の治療指針は未だ完全には確立されていないために ステロイド投与の臨床試

験を継続した。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。

## 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・改訂を試みた。特に内分泌疾患については未だ診断基準が策定されていないために、その策定及び改訂を可能な限り試みた。一方臓器別重症度分類の策定については、全分野について十分策定されていないため、策定を試みた。

### 2) IgG4 関連心臓・動脈・後腹膜病変の臨床調査、病態の分析及び診断基準の策定

本研究班ではすでに7分科会を設けて、臓器別の診断基準、重症度分類の策定をおこなってきたが、近年これらに加えて「IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変」の存在が明らかとなってきた。このために本年度は新たに「IgG4 関連心臓・大動脈・後腹膜病変」分科会を設置して、その臨床調査、病態の分析、及び診断基準策定の作業を開始した。

### 3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

上記の臓器別診断基準、臓器別重症度分類をもとに、患者の難病指定のための診断基準、重症度分類の策定をおこなった。

### 4) 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、蛋白解析を一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例以上の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。

### 5) 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、前向き臨床試験を昨年度に引き続いて行った。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。

### 6) 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（リツキサン）による臨床試験の立案を継続中である。実際には治療効果の評価のための国際基準（IgG4 Responder Index）の制定をアメリカと協議しながらおこなっている。本作業についてはH28年4月にボストンで、わが国とアメリカを中心とした国際会議を行って、最終的な合意を得る予定となっている。

なおこの研究は、IgG4関連疾患の治療開発班（三森班）と共同でおこなっているが、アメリカとの共同研究とともに、わが国独自の臨床治験の計画もおこないつつある。

#### 7) IgG4関連疾患の新しい診断法の確立

IgG4関連疾患のより精度の高い診断法の確立に向けて、各分科会で検討した。

#### 8) 広報活動、社会活動

さまざまな広報活動、社会活動を行うように研究班内で推奨した。

##### （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・自己免疫性腎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クス解析」「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」のプロトコールが、十分な倫理的配慮の元にヘルシンキ宣言が表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」「腎疾患（自己免疫性腎炎）：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。

「IgG4 関連眼疾患」について H26 年度に策定された診断基準を、今年度論文として発表し、日本眼科学会の承認をえた。また重症度分類については、暫定案を策定した。眼科的には視機能障害をきたした場合を「重症」扱いする点に異論はなかったが、例えば眼瞼腫脹などの整容的な問題が主体となる症例をすべて「軽症」としてよいのか、他臓器病変とのバランスはどのように図るべきであるのかなど、なお調整が必要であった。

一方「IgG4 関連内分泌疾患」については、「IgG4 関連甲状腺疾患」「IgG4 関連下垂体炎」について、その特徴を明らかとする作業をおこない、橋本病(4%) Riedel 甲状腺炎の中に一定程度本疾患患者が存在すること(IgG4 陽性細胞の存在)が明らかとなった。現在こうした基礎データをもとに、IgG4 関連甲状腺疾患の概念確立、診断基準の策定を継続中である(暫定的な診断基準、重症度分類は策定した)。またこれらの臓器別診断基準について、完成されたものについては各関連学会(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。

## 2) IgG4 関連心臓・動脈・後腹膜病変の臨床調査、病態の分析及び診断基準の策定

IgG4 関連疾患において、(大)動脈病変は、内腔の狭窄・閉塞、壁の破綻(瘤破裂)などが、重篤な転機に直結するという点で注意喚起が必要な病態である。一方、その診断には、包括基準が使用され、病理所見が診断確定に必須であるため、確定診断はしばしば困難である。それをうけて、IgG4 関連の「心臓・動脈・後腹膜病変」の診断・治療のありかたについて、包括的に検討する分

科会をたちあげることとなった。平成28年1月の研究班会議の「動脈病変・後腹膜線維症」分科会プレミーティングでは、エキスパートから報告された症例を基に、「動脈病変・後腹膜線維症」の臓器(組織)特異的な診断基準の策定にむけた作業が開始された。また、最終的な診断基準策定にむけた process を加速させるため、次年度のみならず、2015 年度の残る期間においても、その作業の継続が確認された。全体集会においては、動脈病変・後腹膜線維症の特徴や問題点が、他の分科会の先生方にも提示され、広く議論ができるプラットフォーム形成への期待が述べられた。

## 3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

1) で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、比較的生検困難な臓器病変(肺、胆、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、充分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難な場合には、各臓器病変の診断基準を用いて診断できる」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 6 ヶ月で判定する。

**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トレント挿入などが必要

重度の肝硬変 (Child-Pugh B 以上)

**脾臓:**閉塞性黄疸が解除できずストレント挿入などが必要

脾石を伴う重度の脾外分泌機能不全

**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テイング

**下垂体:**ホルモンの補償療法が必要

#### 4) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

最終的に IgG4 関連疾患患者 880 例の DNA 検体及び臨床情報を 51 施設から収集した。このうち 862 例に網羅的 SNP 解析、634 例に全エクソン解析、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 領域と、リンパ球細胞表面たんぱく質 (FcRIIb) に強い相関が認められた。このうち HLA 領域については、涙腺唾液腺炎、自己免疫性脾炎に共通していた。一方、FcRIIb は涙腺唾液腺炎のみに特異的な関連性が見出された。一方、オミクス解析については自己免疫性脾炎のみに着目し、現在までに 42 例(治療介入直前、介入後 30, 180, 360, 720 日)の時系列検体の収集が進んでいる。まずは GC-MS による血漿中の水溶性低分子化合物の望來的測定を介入前の検体

を用いて実施し、対照群に比較して有意に血中濃度が高い／低い代謝物を複数同定した。

また末梢血 RNA の発現アレイを用いた解析で、診断や予後予測のバイオマーカー同定を目指した統合オミクス解析を実施中である。症例数は全部で 63 例、2 年間のフォローが終了: 1 例、継続中: 15 例、途中で打ち切りとなつたもの(何らかの原因): 11 例、再燃したために、再燃時採血をして終了になったもの: 6 例、初回のみの採血(プロトコール通りのステロイド投与無し): 30 例

#### 5) 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、自己免疫性脾炎、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、自己免疫性脾炎では初回プレドニゾロン投与量 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。

一方、涙腺唾液腺疾患を中心に多施設共同前方視的治療研究をおこないステロイド治療効果を評価した。初発症例についてプレドニゾロン 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、2 週間毎に 10%ずつ漸減、10mg/日を維持量とし、その後の減量は各主治医判断に委ねた。その結果、4 年間で 61 例の登録を受け終了。臨床病理中央診断の結果、確診 44 例、準確診 13 例、疑診 1 例、否定 3 例であった。確診群では完全寛解率 65.9%、奏功率 90.9%であり、脱落以外の増悪は 1 例のみであった。維持投与量の中央値は 7mg/day で、維持投与量中に 10%の再増悪を認めた。

本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態についてはこれまで明らかと

なっていなかった。2015 年、国内 211 施設に調査票を送付し、IgG4 関連硬化性胆管炎の実態調査を行い、495 例を集積した。その結果、本邦の IgG4 関連硬化性胆管炎は、男性に多く 60-70 歳の高齢者に好発すること、黄疸とならび腹痛で発症する症例が多いこと、ステロイド治療が有効で 5 年生存率は 97.1% と良好であり、肝不全・肝移植に至る症例はわずか 1 例のみであったことなどが明らかとなり、今後の本疾患に対する政策立案上重要な結果が得られた。

#### 6) 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

今回スポット的な検討において、ステロイド治療開始 6 カ月以上経過した IgG4-RD の確診例 25 例を後ろ向きに解析し、再燃の有無、再燃例の臨床的特徴を検討したところ、4 例 (16.0%) で再燃を認め、再燃例では非再燃例と比較して、有意に年齢が若く、発症から治療開始までの期間が短かった。アメリカでは、こうした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（IgG4 Responder Index）」について、両国で調整中である。

一方新しい治療の試みとして、本疾患患者 4 名に対して免疫抑制薬アザチオプリン投与、1 名に対して CTLA4-Ig 製剤アバタセプトを投与してその効果を検討した。その結果、ステロイド治療抵抗性の症例に対しては、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig

製剤アバタセプトがともに奏効した。

一方、わが国単独のリツキサン投与の臨床治験のプロトコールを三森班と共同で立案した。

#### 臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験（0~24 週） 資料参照

- 1) 診断基準:IgG4 関連疾患( IgG4-RD )  
包括診断基準 ( Uehara, Mod Rheum 22:21-30, 2012 ) または自己免疫性  
膵炎診断基準 ( 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  
された患者。
- 2) 対象：既存のステロイド治療（表  
1, 2 ) を 4 週以上用いて寛解基準( 表  
3 ) に達したが漸減中に再燃( 表 5 )  
した患者。  
《除外基準》以下を除外できる患者。  
リツキシマブ投与歴がある患者。  
活動性の感染症を合併する患者。  
潜在性結核を有する患者。HBV の  
感染既往または潜在感染を有する  
患者。
- 3) 薬剤：
  - (1) リツキシマブ  
リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 ×  
4 回を 1 コース行う。《既存の適  
応疾患へのプロトコルと同じ》  
《前投薬》投与時反応予防のた  
め、リツキシマブ投与直前にメ  
チルプレドニゾロン 125 mg を  
静注または点滴投与する。
  - (2) ステロイド ( daily dose )  
治験介入開始時、ステロイドを  
增量せずに、リツキシマブを  
add on する。以後、ステロイド

は表2の規定に従って漸減する。ただし、ステロイド副作用等の理由があれば、担当医の判断で表2の規定を上回る速度での減量や中止をしてよい(表2の附則)。ステロイド off の状態でエントリーした症例では、リツキシマブ単独治療を行う。

《ステロイドの種類》プレドニゾロンを標準として用いるが、力価(表7)を等しく合わせた他のステロイド剤に変更してもよい。

《分服方法》ステロイドの分服方法(分1~3)は問わない。

《内服の原則》ステロイドは内服を原則とするが、内服が困難な場合は、1日量の力価(表7)を等しく合わせた点滴ステロイド剤を投与することにより治験継続が可能である。

ステロイド(daily dose)に、リツキシマブ前投薬用のメチルプレドニゾロン125mgは含まれない。

### (3) 免疫抑制薬

免疫抑制薬(表6)は投与しない。MTX, CPAは治験介入の4週以上前より、その他は治験介入の2週以上前より中止する。

## 4) エンドポイント:

### 主要エンドポイント

a) 観察期間(治験介入~介入後24週間)における寛解の達成と維持(表3、表4)仮説:リツキシマブによる寛解維持率 > Historical controlにおける寛解維持率

b) Historical controlの統計値は、AMED IgG4関連疾患病因病態解明研究班(三森班)で行った全国12施設約160例の解析に基

づいて計算する

- c) 治験介入後第0週、第4週、第24週に末梢血フローサイトメトリー(%CD19<sup>+</sup>/PBMC、その他、検査会社に外注)を行う。
- d) 治験介入前と介入後第24週に画像検査(エコー・CT・MRI・X線など)・機能検査を行う(図1)(タイミングのずれは±2週間まで許容)。介入前にIgG4-RDによる臓器腫大や腫瘍があった場合は、その追跡に適した画像検査を選択する。機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。たとえば、介入前に涙液、唾液分泌低下などの機能障害があった例ではそれぞれシルマー、サクソンテストを行う(表3)。
- e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

## 7) IgG4関連疾患の新しい診断法の確立

診断が困難な、膵内胆管狭窄のないIgG4関連硬化性胆管炎患者10名に対して、胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との有用な鑑別法検討した。その結果狭窄の存在部位より肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型、肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型、肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型の4型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要で、既報の如く管腔内超音波検査法(IDUS)による非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別の一助となることが分かった。

IgG4関連疾患の診断には組織生検が重要であるが、膵臓や腎臓などは生検の施行が困難であり、確定診断に苦慮する場合も少なくない。そこで採取が

より容易で侵襲の少ない口唇生検を64例に施行してその診断能を検討した。その結果その感度、特異度、正診率はそれぞれ、55.6, 100, 68.8%であった。以上より口唇生研による診断は困難と考えられたが、一方で特異度は高いことが判明した。

一方、IgG4 関連眼疾患では組織にヘルペスウィルス DNA が高率に検出されることが判明し、疾患との関連が示唆されるとともに、診断の一助になる可能性が示唆された。

#### 8) 広報活動、社会活動

読売新聞「医療ルネッサンス」(No 196 - 6201)において、「IgG4 関連疾患」として6回にわたって特集が組まれた。また北九州市で開催された「膠原病友の会」での講演をはじめ、全国数か所で、IgG4 関連疾患について一般住民に向けた講演(市民公開講座)を行った。

#### 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)」、「胰疾患(自己免疫性胰炎)」、「ミクリクツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎)」、「IgG4 関連腎疾患」[IgG4 関連呼吸器疾患]に加えて、「IgG4 関連眼疾患」について新たに診断基準を策定し、論文発表をおこなった。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、胰疾患や後腹膜纖維症、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。

これらに加えて今回、「IgG4 関連甲状腺疾患」「IgG4 関連下垂体炎」について、臨床例の調査、解析をおこない、暫定的な診断基準、重症度分類を策定した。これらについては今後さらに改訂を加えた上で正式の基準案を策定したい。また今近年 IgG4 関連の心臓・動脈疾患の存在が明らかとなり注目を集めているが、このため今回新たに「心臓・動脈・後腹膜病変」の分科会をもうけて、これら疾患の特徴を明らかにするとともに、その診断基準、重症度分類策定に向けて作業をおこなう予定である。

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(6ヶ月後)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。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た。

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、全ゲノムシークンシング、並びに候補遺伝子についてダイレクトシークンシングを行った。その結果、IgG4 関連疾患全体として HLA 領域に強い相関が認められた。さらに涙腺唾液腺炎のみにおいて Fc 受容体 IIb に強い相関が認められた。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。本領域は SLE にも感受性を示すことが報告されているが、その感受性がまったく逆方向となっている点は非常に興味がもたれる。

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。さらに形質細胞は本 Fc 受容体のみを発現している。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、極めて興味が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、自己免疫性肺炎でおこなったが、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。このため、これら両国間での問題を解決する方法として、わが国独自の臨床治験の計画を三森班と共同でおこなった。

## 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 関連眼疾患の診断基準を策定し発表した。
- (2). IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連下垂体炎の暫定的な診断基準、重症度分類を策定した。また新たに「心臓・大動脈・後腹膜病変」分科会を設けて、その病態の解析、診断基準、重症度分類の策定を開始した。
- (3). 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。
- (4). 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。
- (5). IgG4 関連疾患患者約 900 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、自己免疫性肺炎に特有の遺伝子が同定された。
- (6). IgG4 関連涙腺唾液腺炎、自己免疫性肺炎について、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。なおこれらの治療抵抗例についての予後予測因子をオミックス解析にて同定する作業をおこなっている。

- (7). アメリカと共同、及びわが国单独で、リツキサンによる国際共同臨床試験、臨床治験を計画中である。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### [論文発表]

1. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, 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, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67:1688-99, 2015
2. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadokawa N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T. Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN- $\alpha$  production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J Immunol.* 195:3033-3044, 2015
3. Watanabe T, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol.* (in press)
4. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* (in press)
5. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas.* 2015;44: 1006-16.
6. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463: 968-74.
7. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Sato S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2015;15: 271-80.
8. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 2015;44: 535-9.
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.* 50:805-15, 2015
10. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28. doi: 10.1186/s12876-015-0255-9.
  11. Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.
  12. Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42. 2015
  13. 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 脳臓 30:94-100,2015
  14. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 17:223, 2015.
  15. Hayashi Y, Moriyama M, Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, Nakamura S. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol* 13:225, 2015.
  16. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *World J Surg Oncol* 13:67, 2015.
  17. 森山 雅文、中村 誠司 「IgG4  
関連疾患 実践的臨床から病因  
へ」中村 誠司、住田 孝之 編:  
Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4  
関連疾患 (1) 144-149 頁、前田  
書店、2015
  18. 森山 雅文、中村 誠司 「臨床  
医必読 最新 IgG4 関連疾患」岡  
崎 和一、川 茂幸 編: 3. 唾液  
腺病変 52-54 頁、診断と治療社、  
2015
  19. 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* 25( 4 ): 579-584:2015.
  20. 松井 祥子, 山本 洋, 源 誠  
二郎, 早稲田優子, 三嶋 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 誌 , 4  
( 1 ) :129-132:2015.
  21. Kawano H, Ishii A, Kimura T,  
Takahashi T, Hironaka H, Kawano  
M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo  
M, Matsui S, Notohara K, Ikeda E.  
IgG4-related disease manifesting  
the gastric wall thickening. *Pathol  
Int* 66(1): 23-8, 2016.
  22. Notohara K, Nishimori I, Mizuno  
N, Okazaki K, Ito T, Kawa S,  
Egawa S, Kihara Y, Kanno A,  
Masamune A, Shimosegawa T.  
Clinicopathological Features of  
Type 2 Autoimmune Pancreatitis in  
Japan: Results of a Multicenter  
Survey. *Pancreas*. 44(7): 1072-7,  
2015.
  23. 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* 50(4): 455-66, 2015.
24. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理. *Modern Physician* 35(11): 1301-5, 2015.
  25. 田中篤、滝川一 「硬化性胆管炎の疫学」胆道、in press
  26. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y: Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. *Intern Med*, 54: 2109-2114, 2015
  27. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 26(1):80-6, 2016.
  28. Kiyama K, Yoshifiji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.
  29. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.: Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One* 10(5):e0126582, 2015
  30. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)* 54(6):1113, 2015
  31. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S.: Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol* 156(1):9-18, 2015
  32. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Ueda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, Sumida T: Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod Rheumatol* 25(1):105-9, 2015
  33. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, Yoshino T. A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2015; 5: 13539.
  34. 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 Jan 9; 5: 7696.
  35. Kovama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Arivasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology* 157(2):692-704, 2016
  36. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of

- diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Epub ahead of print]
37. Arivasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J*. 62(11):953-63, 2015.
38. Takeshima K, Inaba H, Arivasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J*. 62(8):725-31, 2015.
39. Takeshima K, Arivasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J*. 62(8):711-7, 2015.
40. Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y: Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia*. 58(8):1868-76, 2015.
41. Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext* [Internet], 2015.
42. 赤水尚史: 腸器別病変の診断と治療「4 甲状腺疾患 病態」. 臨床医必読最新 IgG4 関連疾患、編集主幹 岡崎和一・川茂幸、診断と治療社、東京 64-66, 2015
43. 赤水尚史: IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 日本内科学会雑誌 104(9):1844-1847, 2015
44. Kubo S, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S, Fukuyo S, Miyagawa I, Hanami K, Saito K, Tanaka Y: Comparison of efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by a propensity score-matching. *Ann Rheum Dis* (in press)
45. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ: Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* (in press)
46. Zhao J, Kubo S, Nakayamada S, Shimajiri S, Zhang X, Yamaoka K, Tanaka Y: Association of plasmacytoid dendritic cells with B cell infiltration in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* (in press)
47. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, Macias W: Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebocontrolled study. *J Rheumatol* (in press)
48. 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* (2015) 74, 389-395
49. 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* (2015) 67, 63-73
50. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y: IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chodrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
51. Wang SP, Iwata S, Nakayamada S, Niilo H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kondo M, Kubo S, Yoshikawa M, Tanaka Y: Amplification of IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human

- B cell activation. *Rheumatology* (2015) 54, 1488-1497
52. Iwata S, Yamaoka K, Niiro 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* (2015) 24: 695-704
  53. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chodrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
  54. 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.
  55. Takahashi H, Usui Y, Ueda S, Yamakawa N, Sato-Otsubo A, Sato Y, Ogawa S, Goto H: Genome-Wide Analysis of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders Using High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Array. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 56:4156-4165, 2015.
  56. 後藤 浩:IgG4 関連疾患とミクリツツ病.日本的眼科 86:598-599, 2015.
  57. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest* DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.002>
  58. 松井祥子. IgG4 関連疾患. 日サ会誌. 2015 ; 35 : 47-49.
  59. 久保惠嗣, 松井祥子, 山本洋. IgG4 関連呼吸器疾患 . 日内会誌. 2015 ; 104 : 1848-1852
- 期壊死診断および入院時臓器不全に基づいた重症急性膵炎診断予測. 第 101 回日本消化器病学会総会・シンポジウム. 2015 年 4月 仙台
3. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.
  4. Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreaticobiliary lesions. DDW 2015. Washington, DC, USA. 2015/5
  5. K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American Pancreatic Association.San Diego, USA. 2015/11
  6. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Asian Pasific Digestive Week 2015. Taipei, Taiwan. 2015/12
  7. K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. PCCA & IAP 2015. Shanghai, China. 2015/08.
  8. 内田一茂、岡崎和一 IgG4 関連疾患(特に 1 型自己免疫性膵炎)における B 細胞の役割 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸、2015/10
  9. 内田一茂、福井由理、光山俊行、柳川雅人、住本喜美、楠田武生、三好秀明、小藪雅樹、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与 第 32 回日本胆膵病態生理研究会 東京、

## [学会発表]

1. 渡邊智裕、千葉勉. 腸内細菌により活性化される NOD1 が膵炎の発症に果たす役割. 第 23 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ 2015 年 10 月 東京
2. 辻 喜久、児玉裕三、千葉 勉. 早

2015/06

10. 内田一茂、高岡亮、岡崎和一「自己免疫性膵炎治療の現状と課題」当院における自己免疫性膵炎の治療 第46回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
11. 内田一茂、高岡亮、岡崎和一「当院におけるIgG4関連硬化性胆管炎の治療」第101回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
12. 内田一茂、福井由理、岡崎和一「1型自己免疫性膵炎におけるM2マクロファージとTLRについて」第101回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
13. Kawa S, Maruyama M, Arakura N. International Session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. Prognosis and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand Prince Hotel, New Takanawa. October 8, 2015.
14. 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸、「膵外胆管病変を有するIgG4関連硬化性胆管炎の検討」、パネルディスカッション12:PSCとIgG4-SC:わが国の現状と最適治療を目指して、第101日本消化器病学会総会、(仙台)、2015.4.25
15. 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴也、金井圭太、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化の要因」、パネルディスカッション1:自己免疫性膵炎治療の現状と課題、第46回日本膵臓学会大会、(名古屋) 2015.6.19
16. 第60回日本口腔外科学会学術集会・総会 一般口演「IgG4関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」森山雅文、太田美穂、古川祥子、三上友理恵、山内昌樹、石黒乃理子、川野真太郎、大山順子、清島保、中村誠司 名古屋、2015.10.17
17. 第24回日本シェーグレン症候群学会 シンポジウム「IgG4関連疾患の病態形成に關わるT細胞サブセットとその活性化機構」中村誠司 東京、2015.9.18
18. 第24回日本シェーグレン症候群学会 一般口演「IgG4関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」森山雅文、太田美穂、古川祥子、三上友理恵、田中昭彦、前原隆、山内昌樹、石黒乃理子、林田淳之将、川野真太郎、大山順子、清島保、中村誠司 東京、2015.9.19
19. 第25回日本口腔内科学会・第28回日本口腔診断学会 合同学術大会 シンポジウム「IgG4関連疾患の唾液腺病変～病態形成に關わるTh細胞の活性化機構～」森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、中村誠司 大阪、2015.9.18
20. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.
21. Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment? United States and Canadian Academy of Pathology. Seattle. March 14, 2016.
22. 能登原憲司. 話題の疾患・自己免疫性膵炎:病理. 第35回日本画像医学会. 東京. 2016年2月27日.
23. 能登原憲司. 病理形態像から迫るIgG4関連疾患. 第27回北陸病理集談会. 金沢. 2015年11月14日.
24. Notohara K. Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC. 第51回日本胆道学会学術集会. 宇都宮. 2015年9月17日.
25. 能登原憲司、内野かおり. IgG4関連唾液腺炎の病理. 第104回日本病理学会総会. 名古屋. 2015年5月1日.
26. Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H. Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan –a nationwide survey-. International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. 第57回日本消化器学会大会.(2015.10.8、東京)
27. 岩崎栄典、南一洋、上田真裕、片山正、川崎慎太郎、清野隆史、松下美紗子、堀部昌靖、松崎潤

- 太郎 山岸由幸 橋口肇 鈴木秀和 緒方晴彦 金井隆典・潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性脾炎 3 例の臨床的検討・JDDW2015・グランドプリンスホテル新高輪・2015年10月9日
28. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.
29. 西田賢司、佐藤康晴、吉野 正. リンパ節における IgG4 関連疾患. 第 104 回日本病理学会総会シンポジウム. 平成 27 年 4 月 30 日 ~5 月 2 日. 於・名古屋.
30. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患の病理. 第 104 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 27 年 4 月 30 日 ~5 月 2 日. 於・名古屋.
31. 竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、吉野 正. IgG4 関連疾患の病態形成における樹状細胞による抗原提示の関与. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日 ~5 月 2 日. 於・名古屋.
32. 萩野恭平、佐藤康晴、吉野 正. 多数の IgG4 陽性細胞を伴ったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日 ~5 月 2 日. 於・名古屋.
33. 表梨華、佐藤康晴、高田尚良、吉野 正. IgG4 関連疾患と鑑別が困難だった上眼瞼腫瘤の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日 ~5 月 2 日. 於・名古屋.
34. Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
35. Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
36. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
37. Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
38. Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens(Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
39. Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center(Boston, USA). June 5-9, 2015
40. Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual

- Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
41. 南野寛人、稻葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史：IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update. 東京国際フォーラム. 平成 27 年 11 月 27~28 日
42. 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英 肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：非 細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update. 東京国際フォーラム. 平成 27 年 11 月 27~28 日
43. 竹島 健、有安宏之、稻葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史：甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター（福島市）. 平成 27 年 11 月 5~7 日.
44. 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稻葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター（福島市）. 平成 27 年 11 月 5~7 日.
45. 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稻葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：ニボルマブ（抗 PD-1 抗体）により甲状腺機能異常を呈した一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター（福島市）. 平成 27 年 11 月 5~7 日.
46. 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 奈良県文化会館. 平成 27 年 10 月 17 日.
47. 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史：糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 奈良県文化会館. 平成 27 年 10 月 17 日.
48. 杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稻葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典：橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例. 第 209 回日本内科学会近畿地方会. 大阪国際交流センター. 平成 27 年 9 月 12 日.
49. 竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稻葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 海峡メッセ下関、他. 平成 27 年 5 月 21~24 日.
50. 赤水尚史：シンポジウム IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会. みやこめっせ（京都市）. 平成 27 年 4 月 10~12 日.
51. Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Mitsuhiro Kawano. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. EULAR 2015. Roma. Jun 10-13, 2015.
52. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and Shigeyuki Kawa. Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases. EULAR 2015, Roma, June 10-13, 2015.
53. Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Shoko Matsui, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and

- Shigeyuki Kawa. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases. The 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, November 7-11, 2015
54. 原 怜史、堀田成人、額 裕海、  
咸島 乾、伊藤清亮、會津元彦、  
藤井 博、山田和徳、川野充弘 .  
IgG4 関連疾患における抗核抗体  
の意義 . 第 59 回日本リウマチ学  
会総会学術集会 . 名古屋国際会  
議場 . 平成 27 年 4 月 23 日 .
55. 久保 智史、中山田 真吾、中野  
和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、  
好川真以子、齋藤和義、田中良  
哉 . IgG4 関連疾患における末梢  
血リンパ球フェノタイプの解析 .  
第 43 回日本臨床免疫学会 , 神戸 ,  
2015.10.22-24
56. 佐藤友梨恵、中野和久、宮川一  
平、中山田真吾、澤向範文、平  
田信太郎、久保智史、齋藤和義、  
田中良哉 . 遷延する頭痛を契機  
に診断された大動脈周囲炎・涙  
腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎  
の一例 . 第 50 回九州リウマチ学  
会 , 鹿児島 , 2015.9.5-6
57. 吉成紘子、中野和久、平田信太  
郎、中山田真吾、澤向範文、久  
保智史、宮川一平、齋藤和義、  
田中良哉 . ステロイド減量中止  
後 IgG4 関連疾患 (IgG4RD) 再燃に  
アザチオプリン (AZ) 単剤が奏功  
した一例 . 第 50 回九州リウマチ  
学会 , 鹿児島 , 2015.9.5-6
58. 山本元久、矢島秀教、清水悠以、  
鈴木知佐子、苗代康可、高橋裕  
樹 . IgG4 関連疾患症例血清中の  
マイクロ RNA の網羅的解析 . 第  
43 回日本臨床免疫学会総会 , 神  
戸国際会議場 2015.10.23
59. Ueda S, Goto H, Kimura K,  
Umazume K, Shibata M: A  
clinicopathological study of  
IgG4-related ophthalmic disease.  
The International Society of Ocular  
Oncology (ISOO) Paris,  
France. (2015 年 6 月 19 日)
60. Goto H, Ueda S: IgG4-related  
ophthalmic disease mimicking  
intraocular tumor: report of one  
case. The International Society of  
Ocular Oncology (ISOO), Paris,  
France. (2015 年 6 月 17 日)
61. 上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介,  
馬詰和比古 , 柴田元子 :
- 結膜リンパ増殖性疾患における  
IgG4 陽性細胞の有無. 第 8 回  
IgG4 研究会. 福岡(2015 年 3 月  
21 日)
62. 上田俊一郎, 白井嘉彦, 木村圭  
介, 馬詰和比古 , 柴田元子 , 後  
藤 浩: IgG4 関連眼疾患の病理  
組織学的検査. 第 784 回東京眼  
科集談会. 東京(2015 年 2 月 5 日)
63. Matsui S, Yamamoto H, Handa T,  
Minamoto S, Waseda Y, Mishima  
M, Kubo K. Proposal for diagnostic  
criteria for IgG4-related respiratory  
disease. ATS 2015 International  
Conference; 2015 May 16-20;  
Denver.
64. 久保惠嗣, 松井祥子. シンポジ  
ウム「 IgG4 関連疾患における最  
近の進歩 ~ IgG4 関連呼吸器疾  
患」. 第 112 回日本内科学会講演  
会 ; 2015 Apr 10-12 ; 京都 .
65. 正木康史, 松井祥子, 川野充弘,  
佐伯敬子, 坪井洋人, 平田信太  
郎, 宮下賜一郎, 折口智樹 , 藤  
川敬太 , IgG4 関連疾患研究グル  
ープ . IgG4 関連疾患に対する前  
方視的多施設共同治療研究 . 第  
24 回日本シェーグレン症候群学  
会学術集会 ; 2014 Sep 18-19 ;  
東京.

## [社会活動]

1. 神澤輝実: 「葛飾膵炎フォーラム  
"慢性膵炎の診断・治療"」 葛飾  
区医師会館, 2015/8/6
2. 神澤輝実: 「第 19 回新都心胆膵力  
ンファレンス "膵・胆道疾患診療  
の最近の話題"」 東京医科大学病  
院, 2015/9/15
3. 神澤輝実: 「第 53 回岡山胃腸研究  
会 "IgG4 関連疾患 -up to  
date-"」 岡山コンベンションセン  
ター, 2015/11/5
4. 神澤輝実: 「第 323 回山梨肝胆膵  
勉強会講演会 "IgG4 関連疾患  
up-to-date"」 アーバンヴィラ古  
名屋ホテル, 2016/2/5
5. 神澤輝実: 「第 25 回城東肝臓カン  
ファレンス "慢性膵炎診療の最  
近の動向"」 東武ホテルバント東  
京, 2016/3/19
6. 神澤輝実: 「自己免疫性膵炎治  
療・国際調査 ステロイド維持療  
法の再燃予防効果を示唆」 Medical Tribune, 2015/7/9
7. 神澤輝実: 「膵臓癌と誤診されや

- すい自己免疫性膵炎とは」  
DOCTOR'S MAGAZINE, 2015/11/20
8. 神澤輝実:「医療ルネサンス  
"IgG4 関連疾患"」読売新聞,  
2015/12/3
9. 神澤輝実:「医学講座 "IgG4 関連  
疾患の診断と治療"」ラジオ  
NIKKEI, 2016/1/14
10. 川野充弘:「IgG4 関連疾患 腎機  
能障害 静かに進行」読売新聞、  
2015.11.30
11. 松井祥子:「IgG4 関連疾患」読売  
新聞, 2015/12/1
12. 松井祥子:「第 53 回 O.I.D.  
Conference IgG4 関連呼吸器疾  
患の呼吸器病変について」グラ  
ンフロント大阪, 2015/10/3
13. 松井祥子:「第 2 回検査と診療  
関西フォーラム IgG4 関連呼吸  
器疾患」新大阪ワシントンホテ  
ルプラザ, 2015/7/1
14. 松井祥子:「富山県難病相談・支  
援センター 講演会および交流  
会」サンシップとやま ,  
2015/9/12

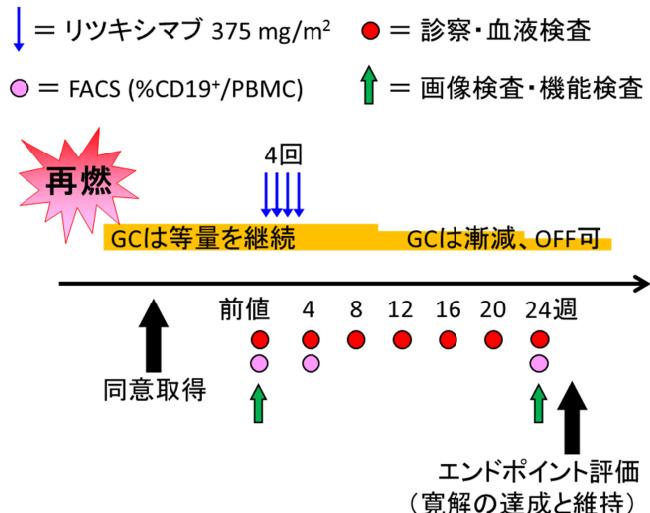
#### H. 知的財産権の出願・登録状況(予定 を含む)

該当なし



IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画  
臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24 週）

図 1. シングルアーム試験（0～24 週）のプロトコル



仮説： RTXによる寛解達成率・維持率 > Historical controlにおける寛解達成率・維持率

## I. 対象患者

以下の 1)～3)のすべてを満たす、各分担研究者・協力者が所属する施設に通院中の患者。

- 1) 《診断基準》 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 包括診断基準 (Umebara, Mod Rheum 22:21-30, 2012) または自己免疫性腎炎診断基準 (日本腎臓学会・厚生労働省難治性腎疾患に関する調査研究班、2011 年) により確定診断された患者。
- 2) 《対象》既存のステロイド治療 (表 1, 2) を 4 週以上用いて寛解基準 (表 3) に達したが漸減中に再燃 (表 5) した患者。
- 3) 《除外基準》以下を除外できる患者。 リツキシマブ投与歴がある患者。 活動性の感染症を合併する患者。 潜在性結核を有する患者。 HBV の感染既往または潜在感染を有する患者。
  - a) 《再燃反復例》直近のステロイド治療で 2)の基準を満たせばよく、過去に複数回のステロイド增量を反復していてもかまわない。
  - b) 《免疫抑制薬の wash out》免疫抑制薬 (表 6) の使用歴があってもかまわないが、MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

## II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

## III. 治験介入プロトコル

- 1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を 1 コース行う。《既存の適応疾患へのプロトコルと同じ》

《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。

2) ステロイド ( daily dose )

治験介入開始時、ステロイドを增量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは表 2 の規定に従って漸減する。ただし、ステロイド副作用等の理由があれば、担当医の判断で表 2 の規定を上回る速度での減量や中止をしてよい（表 2 の附則）。

ステロイド off の状態でエントリーした症例では、リツキシマブ単独治療を行う。

《ステロイドの種類》プレドニゾロンを標準として用いるが、力価（表 7）を等しく合わせた他のステロイド剤に変更してもよい。

《分服方法》ステロイドの分服方法（分 1～3）は問わない。

《内服の原則》ステロイドは内服を原則とするが、内服が困難な場合は、1 日量の力価（表 7）を等しく合わせた点滴ステロイド剤を投与することにより治験継続が可能である。

ステロイド ( daily dose ) に、リツキシマブ前投薬用のメチルプレドニゾロン 125 mg は含まない。

3) 免疫抑制薬

免疫抑制薬（表 6）は投与しない。MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

#### IV. エンドポイント

1) 主要エンドポイント

a) 観察期間（治験介入～介入後 24 週間）における寛解の達成と維持（表 3、表 4）

仮説：リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率

b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）で行った全国 12 施設約 160 例の解析に基づいて計算する。

2) 副次エンドポイント

a) 12 週目の寛解達成率（表 3）

b) 効果不十分によるプロトコル逸脱（VI. 中止基準参照）

c) 有害事象の発生

リツキシマブによる有害事象：投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など

ステロイド副作用：糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、

肝障害、活動性の感染症など

d) 治験介入 24 週後のステロイド投与量（治験介入前からの変化率）

e) 治験介入 24 週後の血清 IgG4 濃度（治験介入前からの変化率）

f) 治験介入 24 週後の IgG4-RD responder index（図 3）

g) 治療介入 24 週後の転帰（生存）

#### V. 観察項目と評価項目

1) 観察期間

## 治験介入後 24 週間

### 2) 評価項目

a) 治験介入前と介入後 4週毎に、臨床症状の評価を行う。

身長（治療介入前のみ） 体重、バイタルサイン

IgG4-RD responder index ( 図 3 )

Patient's general VAS ( 10 cm 線を使用 )

Physician's general VAS ( 10 cm 線を使用 )

b) 治験介入前と介入後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う（図 1）。

末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50

c) 治験介入後第 0 週、第 4 週、第 24 週に末梢血フローサイトメトリー(%CD19<sup>+</sup>/PBMC、その他、検査会社に外注)を行う。

d) 治験介入前と介入後第 24 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 1）（タイミングのずれは±2 週間まで許容）。介入前に IgG4-RD による臓器腫大や腫瘍があった場合は、その追跡に適した画像検査を選択する。機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。たとえば、介入前に涙液、唾液分泌低下などの機能障害があった例ではそれぞれシルマー、サクソンテストを行う（表 3）。

e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

### 3) 基準となる計測値の記録（固定）

a) 《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。

b) 《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

c) 《初寛解時の計測値記録》治療介入後、上記の寛解定義を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

## VI. 中止基準

1) 《介入後の再燃》観察期間（治験介入後 24 週間）内に再燃（表 5）した場合

2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》

a) ステロイド（daily dose）の增量

b) ステロイド off の状態でエントリーした症例では、ステロイドの開始・再開

c) 免疫抑制薬（表 6）の開始

a), b)に前投薬用のメチルプレドニゾロン 125 mg は含まない

3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》

本治験では、リツキシマブを 1 コースあたり 4 回投与する（375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4 回）が、重篤な（=再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（=入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる

4) 上記 1)-3)により治験を中止した場合

最善の診療（ステロイド増量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、治験介入後 24 週まで、本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。

5) 観察期間（治験介入後 24 週間）を満了した場合

臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に移行する。

## VII. 目標症例数

### 32 例

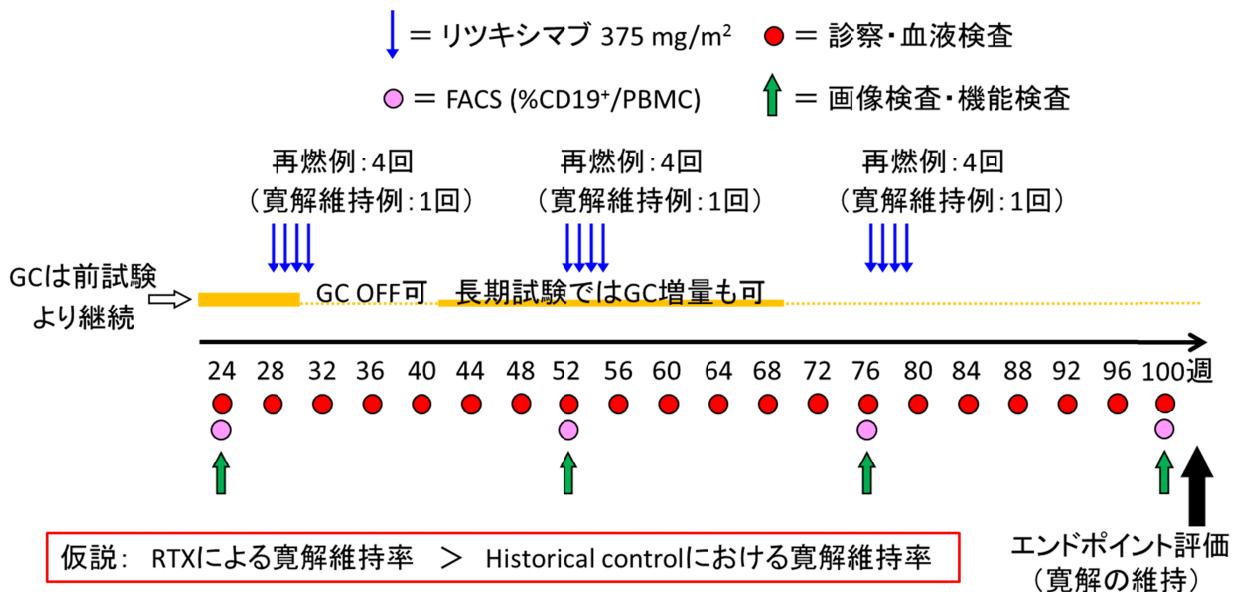
（統計デザインは、医学統計生物情報学 森田 智視 教授より再度助言をもらう予定。例えば、ステロイド療法の historical control データを基準とし、閾値維持率 60%、期待維持率 80%の下、 $\alpha$  エラー（片側）5%、検出力 80%で必要症例数 32 例と計算する。希少難病が対象でありシングルアーム試験も正当化可）

## VIII. 治験の体制

- 1) AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 2) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との連携をとる。
- 3) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する。
- 4) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（=京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

## IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画 臨床試験 2：長期観察試験（24～100週）

図2. 長期観察試験（24～100週）のプロトコル



### I. 対象患者

臨床試験1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24週）に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験2：長期観察試験（24～100週）に組み入れる。

### II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

### III. 治験介入プロトコル

#### 1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4回を、臨床試験1の第0週から起算した第28週、第52週、第76週に行う。投与タイミングのズレは±2週間まで許容する。

《寛解継続例の場合》既存の適応疾患へのプロトコルであるリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4回が1コースであるが、前試験（0～24週）から寛解（定義は表4の通り）継続中の場合は、投与量を減じて 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 1回のみとする。

《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。

#### 2) ステロイド (daily dose)

長期観察試験では、ステロイド投与量の調節は、担当医に委ねられる。

#### 3) 免疫抑制薬

長期観察試験でも、免疫抑制薬（表6）は投与不可とする。必要性があり投与した場合はプロトコル

の逸脱による治験中止とする。

#### IV. エンドポイント

##### 1) 主要エンドポイント

- a) 観察期間（治験介入後 24～100 週）内における寛解状態維持（表 4）

仮説：リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率

- b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）で行った全国 12 施設約 160 例の解析に基づいて計算する。

##### 2) 副次エンドポイント

- a) 観察期間（治験介入後 24～100 週）内における再燃（表 5）

- b) 効果不十分による免疫抑制薬使用

- c) 有害事象の発生

リツキシマブによる有害事象：投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など

ステロイド副作用：糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など

- d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週のステロイド（daily dose）投与量（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）

- e) 第 52 週、第 76 週、第 100 週の血清 IgG4 濃度（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）

- f) IgG4-RD responder index の改善（図 3, Carruthers, Int J Rheum, 2012）

#### V. 観察項目と評価項目

##### 1) 観察期間

治験介入後 24～100 週

##### 2) 評価項目

- a) 第 24 週以後 4 週毎に、臨床症状の評価を行う。

身長（第 24 週のみ）、体重、バイタルサイン

IgG4-RD responder index（図 3）

Patient's general VAS（10 cm 線を使用）

Physician's general VAS（10 cm 線を使用）

- b) 第 24 週以後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う（図 2）

末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50

- c) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に末梢血フローサイトメトリー（%CD19<sup>+</sup>/PBMC、その他、検査会社に外注）を行う。

- d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 2）（タイミングのずれは±2 週間まで許容）。画像検査・機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。

- e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

## VI. 中止基準

- 1) 《再燃でも継続》再燃（表 5）した場合でも、治験中止とはならない。担当医が、適宜、ステロイド投与量を調節する。
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
  - a) ステロイド（daily dose）の增量・再開をしても、治験中止とはならない。
  - b) 免疫抑制薬（表 6）を開始した場合は、治験を中止する。
- 3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》  
重篤な（＝再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（＝入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる
- 4) 上記 2b), 3)により治験を中止した場合  
最善の診療（ステロイド増量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、観察期間（治験介入後 24 ~ 100 週）本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。
- 5) 観察期間（治験介入後 24 ~ 100 週）を満了した場合  
終了時点でリツキシマブの保険適用が得られていれば、以後はその範囲内でリツキシマブを投与可能

## VII. 目標症例数

最大 32 例（臨床試験 1 の中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者）

## VIII. 治験の体制

- 5) AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 6) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との連携をとる。
- 7) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する。
- 8) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（＝京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

## 付録（図表）

表1. 症例選別に用いる「従来ステロイド治療」の定義

初期量として PSL 換算 0.5 mg/kg/day 以上を 2週以上継続したのち、症状と検査所見をみながら漸減する。漸減速度は下記の別表に準ずる。

《付記》一般的なガイドラインは PSL 換算 0.6 mg/kg/day であるが、ここでは 0.5 mg/kg/day 以上としている。その理由は、実臨床において平均で 0.6 mg/kg/day よりやや少ない量が使われており( AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班で行った全国 13 施設調査 ) 0.6 mg/kg/day 以上と定義すると過半数例が漏れてしまうため。

表2. ステロイド漸減の規定

- 1) 症状と検査所見を参考とし、再燃の有無を確認しつつ、原則、下記 2)-5)に従って漸減する。
- 2) PSL 換算 15 mg/day を超える時：週当たり 5 mg ( 4 週当たり 20 mg ) よりも速い減量とならないこと。
- 3) PSL 換算 10 mg/day を超え、かつ、15 mg/day 以下の時：週当たり 2.5 mg ( 4 週当たり 10 mg ) よりも速い減量とならないこと。
- 4) PSL 換算 10 mg/kg/day 以下の時：週当たり 1 mg ( 4 週当たり 4 mg ) よりも速い減量とならないこと。
- 5) 上記漸減の末に PSL を off にしてもよい。
- 6) 《急速な減量中止オプション》ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5)よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止してもよい。

《附記》本表を症例選別に用いる場合：ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5)よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止しているうちに再燃した例もエントリー可とする。

表3. 治療介入後の「寛解」の定義

《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。

《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

《寛解の定義》事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-4)を満たし、5)の新出病変がないこと。

- 1) 臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・脾・腎・前立腺など）の判定  
改善の定義：治験介入前と比べて介入後に臓器の径（注1）がほぼ正常サイズ（注2）に縮小
- 2) リンパ節病変または新生生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定  
改善の定義：治験介入前と比べて介入後に「腫瘍積和」（注3、図5）が 50%以上縮小
- 3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定  
改善の定義：治験介入前と比べて治療介入後に下記 a)-e)を満たすこと  
a) 眼乾燥：シルマーテストの正常化または発症前レベルへの改善

- b) 口腔乾燥：サクソントストの正常化または発症前レベルへの改善
  - c) 腹痛：消失または自制範囲内となる
  - d) 黄疸：血清ビリルビン値の正常化または発症前レベルへの改善（注 4）
  - e) 水腎症：エコー・CT で腎孟拡大がなくなるか、発症前レベルへの改善（注 4）かつ、血清クレアチニン値の正常化または発症前レベルへの改善
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定  
 改善の定義：治療介入前に比べ治療介入後に血清 IgG4 濃度が 30%以上減少するか 135 mg/dL 以下になる
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変がないこと

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。脾の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 2：ほぼ正常サイズとは「正常 or 正常ではないが正常に近い」と担当医が判断するサイズ。

注 3：腫瘍積和 ( $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ) の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) の Partial Response (PR, 50%) 以上縮小とする。

a：長径（最大径，cm），b：横径（a に直交する最大径，cm），a 1.5 cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

注 4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表 4. 治療介入後の「寛解維持」の定義

《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A, 臓器 B, 臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。

《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソントスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

《初寛解時の計測値記録》表 3 で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

《寛解維持の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-3) を満たし、5) の新出病変がないこと。寛解後に 4) の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。

- 1) 臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・脾・腎・前立腺など）の判定  
 改善維持の定義：臓器の径（注 1）が初寛解時に記録したサイズ以下にとどまる
- 2) リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定  
 改善維持の定義：「腫瘍積和」（注 3、図 5）が治験介入前の 50%以下にとどまる
- 3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定  
 改善維持の定義：下記 a)-e)について正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
  - a) 眼乾燥：シルマーテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること

- b) 口腔乾燥：サクソントストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
  - c) 腹痛：消失または自制範囲内にとどまること
  - d) 黄疸：血清ビリルビン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること（注4）
  - e) 水腎症：エコー・CTで腎孟拡大がないか、初寛解時に記録した計測値にとどまること（注4）  
かつ、血清クレアチニン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準）  
改善維持の定義：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下か 135 mg/dL 以下にとどまること
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変がないこと

注1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注3：腫瘍積和 ( $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ) の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) の Partial Response (PR, 50%) 以上縮小とする。

a：長径（最大径, cm），b：横径（a に直交する最大径, cm），a > 1.5 cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

注4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表5. 治療介入後の「再燃」の定義

《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器A、臓器B、臓器Cである」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。

《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソントスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

《初寛解時の計測値記録》表3で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

《再燃の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変の1つ以上について下記の1)-3) のうち1つ以上を満たすこと、または、5)の新出病変が出現すること。寛解後に4)の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。

- 1) 治療介入前に臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・膵・腎・前立腺など）があったが寛解した場合  
再燃の定義：臓器の径（注1）が初寛解時に記録したサイズを維持できず増大
- 2) 治療介入前にリンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）があつたが寛解した場合  
再燃の定義：「腫瘍積和」（注3、図5）が治験介入前の 50%以下を維持できず増大
- 3) 治療介入前に症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）があったが寛解した場合  
再燃の定義：下記 a)-e)について正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化

- f) 眼乾燥：シルマーテストが正常上限 or 初対解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
- g) 口腔乾燥：サクソンテストが正常上限 or 初対解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
- h) 腹痛：自制範囲内を維持できず悪化
- i) 黄疸：血清ビリルビン値が正常上限 or 初対解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
- j) 水腎症：エコー・CT で腎孟最大径が初対解時に記録した計測値を維持できず悪化、または、血清クレアチニン値が正常上限 or 初対解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準）  
再燃の参考所見：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70% 以下または 135 mg/dL 以下を維持できず上昇
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変の出現  
治療介入前に認めなかつた IgG4 関連疾患の新出病変の出現を認めた場合は、再燃とする

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。膵の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 3：腫瘍積和 ( $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ) は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) に基づく。

a : 長径（最大径, cm）, b : 横径 (a に直交する最大径, cm), a > 1.5 cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

表 6. 免疫抑制薬の wash out

メトトレキサート (MTX) シクロホスファミド (CPA): 治験介入 4 週以上前より中止。
アザチオプリン (AZP) シクロスボリン (CSP) タクロリムス (TAC) ミゾリビン (MZR) ミコフェノール酸モフェチル (MMF): 治験介入 2 週以上前より中止。

表 7. ステロイド投与量の換算

- |   |
|---|
| 1) プレドニゾロン (mg)   |
| 2) メチルプレドニゾロン (mg): プレドニゾロン投与量 (mg) ÷ 1.25                          |
| 3) ベタメタゾン (mg): プレドニゾロン投与量 (mg) ÷ 7.5<br>それぞれの注射製剤を使う際は、割増せずに等量を用いる |

体重で計算した投与量を四捨五入する時の単位：半錠を単位とする

- |                         |
|-------------------------|
| 1) プレドニゾロン : 2.5 mg 刻み  |
| 2) メチルプレドニゾロン : 2 mg 刻み |
| 3) ベタメタゾン : 0.25 mg 刻み  |

図3. IgG4-RD responder index ( IgG4-RD の臨床スコア )

**IgG4-RD responder index**

Date form completed:	Case number:																																																								
<p><b>Scoring rules</b>          Scoring refers to manifestations of disease activity present in the <u>last 28 days</u>          Scoring:          0 Normal or resolved          1 Improved          2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)          3 New / recurrence          4 Worsened despite treatment</p> <p><b>Definitions</b>          Organ/site score: The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system          Symptomatic: Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)          Urgent disease: Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)          (presence of urgent disease within an organ leads to doubling of that organ system score)          Damage: Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)</p>																																																									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">Organ/site</th> <th style="width: 25%;">Activity</th> <th style="width: 25%;">Damage</th> </tr> <tr> <th>Organ/site score (0-4)</th> <th>Symptomatic (Yes/No)</th> <th>Present (Yes/No)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Pachymeninges</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Pituitary gland</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Orbits and lacrimal glands</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Salivary glands</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Thyroid</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Lymph nodes</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Lungs</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Aorta and large blood vessels</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Pancreas</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Bile duct and liver</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Kidney</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Skin</td><td></td><td></td></tr> <tr><td>Other sclerosis/mass formation</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Descriptor</th> <th style="width: 33%;">Level mg/dl</th> <th style="width: 33%;">Score (0-4)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Serum IgG4 concentration</td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	Organ/site	Activity	Damage	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Present (Yes/No)	Pachymeninges			Pituitary gland			Orbits and lacrimal glands			Salivary glands			Thyroid			Lymph nodes			Lungs			Aorta and large blood vessels			Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery			Pancreas			Bile duct and liver			Kidney			Skin			Other sclerosis/mass formation			Descriptor	Level mg/dl	Score (0-4)	Serum IgG4 concentration			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"> <p>Steroid dose at the time of assessment:  <input type="text"/> mg/day prednisone equivalent</p> <p>Cumulative steroid dose in the past 28 days:  <input type="text"/> mg prednisone equivalent</p> </td> <td style="width: 50%;"> <p><b>Total activity score</b>  <math>\text{Organ/sites} (\times 2 \text{ if urgent}) + \text{serum IgG4 score}</math>: <input type="text"/></p> <p>Total number of urgent organs: <input type="text"/></p> <p>Total number of damaged organs: <input type="text"/></p> </td> </tr> </table>	<p>Steroid dose at the time of assessment:  <input type="text"/> mg/day prednisone equivalent</p> <p>Cumulative steroid dose in the past 28 days:  <input type="text"/> mg prednisone equivalent</p>	<p><b>Total activity score</b>  <math>\text{Organ/sites} (\times 2 \text{ if urgent}) + \text{serum IgG4 score}</math>: <input type="text"/></p> <p>Total number of urgent organs: <input type="text"/></p> <p>Total number of damaged organs: <input type="text"/></p>
Organ/site	Activity	Damage																																																							
Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Present (Yes/No)																																																							
Pachymeninges																																																									
Pituitary gland																																																									
Orbits and lacrimal glands																																																									
Salivary glands																																																									
Thyroid																																																									
Lymph nodes																																																									
Lungs																																																									
Aorta and large blood vessels																																																									
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery																																																									
Pancreas																																																									
Bile duct and liver																																																									
Kidney																																																									
Skin																																																									
Other sclerosis/mass formation																																																									
Descriptor	Level mg/dl	Score (0-4)																																																							
Serum IgG4 concentration																																																									
<p>Steroid dose at the time of assessment:  <input type="text"/> mg/day prednisone equivalent</p> <p>Cumulative steroid dose in the past 28 days:  <input type="text"/> mg prednisone equivalent</p>	<p><b>Total activity score</b>  <math>\text{Organ/sites} (\times 2 \text{ if urgent}) + \text{serum IgG4 score}</math>: <input type="text"/></p> <p>Total number of urgent organs: <input type="text"/></p> <p>Total number of damaged organs: <input type="text"/></p>																																																								

(参考文献 : Carruthers, Int J Rheum, 2012, doi:10.1155/2012/259408 )

図4. 症例エントリー方法の模式図

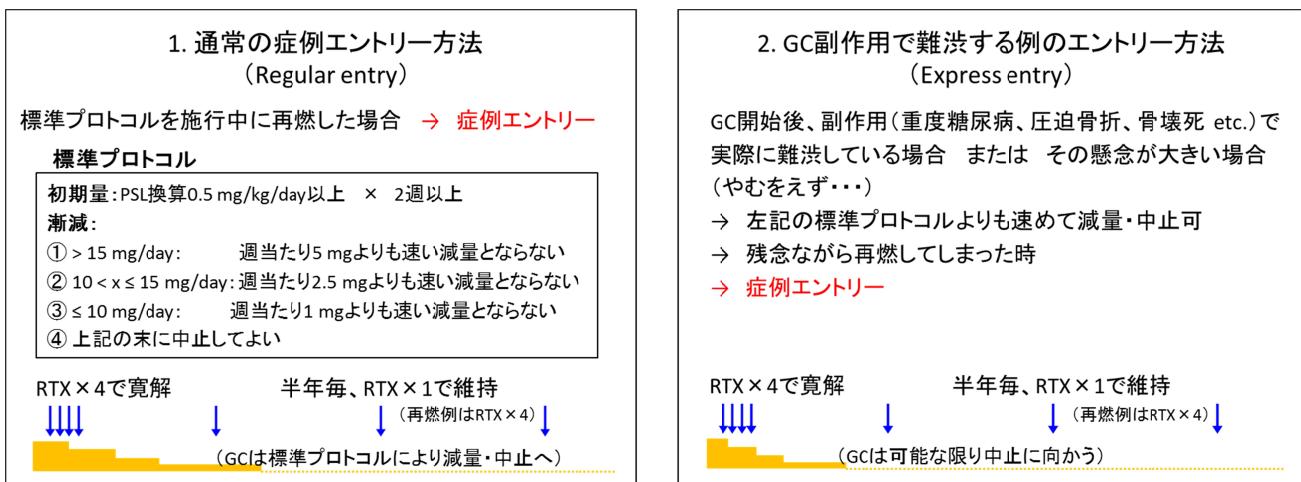
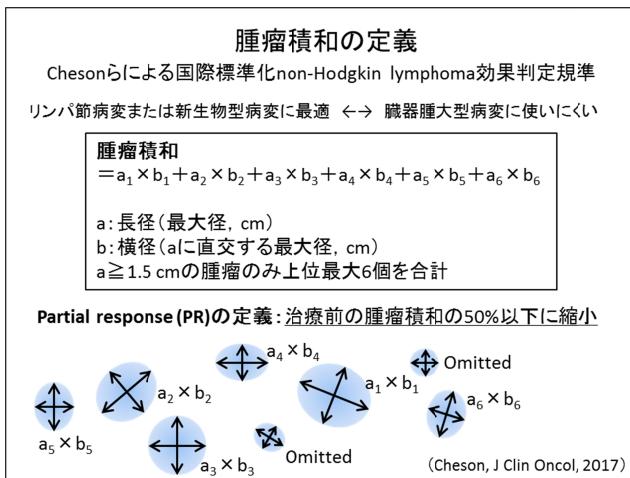


図5. 腫瘍積和の定義



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

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

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：1型自己免疫性膵炎（AIP）の血清 IL-6 値と臨床データとの関連について検討した。血清 IL-6 値は、1型 AIP 発症時の重症度を反映していたが、膵外病変の合併や再燃の予測因子とはならなかった。

**研究協力者**

池浦 司、柳川雅人、池眞真美、内田一茂  
(関西医科大学内科学第三講座)

**A . 研究目的**

IgG4 関連疾患の膵病変である 1型自己免疫性膵炎（AIP）の多くは、ステロイド治療が奏功し短期的な予後は良好と考えられている。これまで筆者の施設では、通常より過剰な炎症反応を示す 1型 AIP 症例やステロイド抵抗性で再燃を繰り返す 1型 AIP 症例に対し、IL-6 を測定したところ高値を示す症例を経験してきた。本研究では、炎症の主要なメディエーターである IL-6 が 1型 AIP の臨床像を反映するバイオマーカーとなり得るかを検証した。

**B . 研究方法**

ステロイド治療前に血清 IL-6 値を測定し得た 1型 AIP 28 例を対象に、血清 IL-6 値と血液検査所見、画像所見、膵外病変の有無などの臨床データとの関連について検討した。

**(倫理面への配慮)**

研究は関西医科大学の倫理委員会にて審査されており、データには患者個人情報は含まれていない。

**C . 研究結果**

対象となった 1型 AIP 28 例のうち 7 例 (25%) で血清 IL-6 値が 4pg/ml 以上の高 IL-6 血症を認めた。

血清 IL-6 値と血清 CRP 値の間には有意な

関連性を認めたが ( $r=0.767, p<0.001$ ) 血清 IL-6 値と血清 IgG4 値、血清 IL-6 値と膵外病変の総数には相関はなかった。

4pg/ml をカットオフ値とし、IL-6 高値群 7 例、IL-6 正常群 21 例に分けて、年齢、性別、血液検査所見、画像所見、膵外病変や再燃の有無について検討した。血清 IgG4 値は IL-6 高値群と IL-6 正常群の間に有意差を認めなかった (IL-6 高値群 706.7mg/dl vs. IL-6 正常群 441mg/dl,  $p=0.175$ )。IL-6 高値群の血清 CRP 値は IL-6 正常群に比べ有意に高く (IL-6 高値群 1.61mg/dl vs. IL-6 正常群 0.14 mg/dl,  $p=0.005$ ) アルブミン値においても IL-6 高値群で低値を示した (IL-6 高値群 2.8g/dl vs. IL-6 正常群 3.8g/dl,  $p=0.002$ )。膵外病変の合併に関しては、膵外胆管の硬化性胆管炎を IL-6 高値群で有意に認められた (IL-6 高値群 57.1% vs. IL-6 正常群 9.5%,  $p=0.008$ )。ステロイド投与後の再燃については両群間に有意差は認められなかった (IL-6 高値群 28.6% vs. IL-6 正常群 42.1%,  $p=0.529$ )。

年齢・性別で調整し多変量解析を行ったが、治療前の高 IL-6 血症は、膵外病変の合併と再燃の予測因子にはなり得なかった (膵外病変の合併 : Odds Ratio 2.8, 95%CI 0.4-18.4,  $p$  value 0.278、再燃 : Odds Ratio 0.5, 95%CI 0.1-43.6,  $p$  value 0.521)。

**D . 考察**

IL-6 は炎症における主要なサイトカインであり、多中心性 Castleman 病、関節リウマチやその他の自己免疫性疾患などでその血清値が上昇することが知られているが、IgG4 関連疾患での報告は非常に少ない。Yamamoto ら (Rheumatology

2009;48:860-862)が IgG4 関連疾患 27 例のうち 5 例が高 IL-6 血症を呈し、これらの症例は多中心性 Castleman 病とオーバーラップしている可能性を提議している。

今回の IL-6 高値群と IL-6 正常群の比較において、IL-6 高値群では血清 CRP 値は有意に高く、また低アルブミン血症を呈することが多かった。このことから、血清 IL-6 値は 1 型 AIP の発症時における重症度を反映する可能性が示唆された。しかし、血清 IL-6 値が膵外病変や再燃からみた重症度を反映するかについてはさらなる検討が必要である。

#### E . 結論

血清 IL-6 値は、1 型 AIP 発症時の重症度(貧血、CRP 上昇、低アルブミン血症)を反映していたが、膵外病変の合併と再燃の予測因子にはならなかった。

1 型 AIP を含めた IgG4 関連疾患にみられる高 IL-6 血症の臨床的意義については、さらなる検証が必要である。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44; 1006-16.
- 2) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44; 1072-7
- 3) Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;463; 968-74
- 4) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui

S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One*. 2015;10; e0126582.

- 5) Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2015;15; 271-80.
- 6) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas*. 2015;44; 535-9.
- 7) Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *2015;50; 805-15*.

##### 2. 学会発表

##### 海外学会

- 1 ) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani

- M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. DDW 2015. Washington, DC, USA. 2015/5
- 2) K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American Pancreatic Association. San Diego, USA. 2015/11
- 3) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Asian Pasific Digestive Week 2015. Taipei, Taiwan. 2015/12
- 4) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. PCCA & IAP 2015. Shanghai, China. 2015/08.
- 自然免疫の関与 第 32 回日本胆膵病態生理研究会 東京、2015/06
- 3) 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第 46 回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
- 4) 内田一茂、高岡亮、岡崎和一 当院における IgG4 関連硬化性胆管炎の治療 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
- 5) 内田一茂、福井由理、岡崎和一 1型自己免疫性膵炎における M2 マクロファージと TLR について 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(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

## 国内学会

- 1) 内田一茂、岡崎和一 IgG4 関連疾患(特に 1型自己免疫性膵炎)における B 細胞の役割 第 43 回日本臨床免疫学会総会 神戸、2015/10
- 2) 内田一茂、福井由理、光山俊行、柳川雅人、住本喜美、楠田武生、三好秀明、小藪雅樹、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、岡崎和一 1型自己免疫性膵炎における

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

**胆膵(消化器)分科会における研究活動報告**

研究分担者・胆膵分科会会长 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究分担者

下瀬川 徹(東北大学大学院消化器病態学 教授) 神澤 輝実(東京都立駒込病院内科副院長)、川 茂幸(信州大学大学総合健康安全センター 教授)、井戸 章雄(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 教授)、滝川 一(帝京大学医学部内科 教授)、能登原 憲司(倉敷中央病院病理検査科 部長)、岩崎 栄典(慶應義塾大学消化器内科 講師)、児玉 裕三(京都大学医学研究科消化器内科学講座 助教)

**研究要旨：**消化器領域における IgG4 関連疾患について当該領域を専門とする研究分担者・研究協力者で胆膵分科会を組織して、当該領域疾患の重症度とともに診断・治療について討議して意見を集約した。

研究協力者

乾 和郎(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科 教授) 全 陽(神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学 特命教授) 田中 篤(帝京大学内科 教授) 中沼 安二(静岡県立静岡がんセンター病理診断科 参与) 窪田 賢輔(横浜市立大学医学部 肝胆膵消化器病学 教授) 吉田 仁(昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門 教授) 太田 正穂(信州大学医学部法医学教室 准教授) 正宗 淳(東北大学消化器内科 准教授) 伊藤鉄英(九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 准教授) 中沢 貴宏(名古屋第二赤十字病院 消化器内科 部長) 西野 隆義(東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科 准教授) 浜野 英明(信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務 准教授) 清水 京子(東京女子医科大学消化器内科学准教授) 藤永 康成(信州大学医学部附属病院 放射線部 准教授) 内田 一茂(関西医科大学内科学第三講座 講師) 洪 繁(慶應義塾大学医学部坂口記念システム医学講座 専任講師) 平野 賢二(高輪病院消化器内科 部長) 水野 伸匡(愛知県がんセンター中央病院消化器内科 部長) 塩見 英之(神戸大学大学院医学研究科消化器内科 助教) 菅野 敦(東北大学消化器

内科 院内講師) 濱田 晋(東北大学消化器内科 助教) 塩川 雅広(京都大学医学研究科消化器内科学講座) 栗山 勝利(京都大学医学研究科消化器内科学講座)

A . 研究目的

消化器領域における IgG4 関連疾患について当該領域を専門とする研究分担者・研究協力者で胆膵分科会を組織して、当該領域疾患の重症度とともに診断・治療について意見を集約する。

B . 研究方法

胆膵分科会を構成して重症度とともに診断・治療について分(科)会議を開催して討論する。

(倫理面への配慮)

各研究は参加施設の倫理委員会にて審査されており、データには患者個人情報は含まれていない。

C . 研究結果

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

## 1 ) IgG4-SCの疫学・病態診断

### IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、  
千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

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

## 2 ) 膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

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

膵内胆管狭窄のないIgG4-関連硬化性胆管

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

## 2 ) IgG4関連消化管病変の実態調査

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

<sup>1</sup> 倉敷中央病院病理診断科、<sup>2</sup> 東京都立駒込病院消化器内科、<sup>3</sup> 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、<sup>4</sup> 山近記念総合病院外科、<sup>5</sup>

金沢医療センター臨床検査科、<sup>6</sup>山口大学医学部保健学科、<sup>7</sup>京都大学附属病院消化器内科、<sup>8</sup>関西医科大学消化器肝臓内科、<sup>9</sup>京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、<sup>10</sup>神戸大学病理ネットワーク学、<sup>11</sup>京都大学 IgG4関連消化管病変( IgG4-GE )の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GEと思われる2001年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説明があり発表の詳細は別途された。

### 3 ) 国内初の汎用自動分析機用 IgG4試

#### 薬・多施設共同研究の提案

浜野英明(信州大学医学部附属病院 医療情報部 消化器内科) 上原 剛、菅野光俊(信州大学医学部附属病院 臨床検査部)  
この度ニットーボーメディカル株式会社(以下、N社)は、汎用自動分析機用試薬の開発を行い、信州大学医学部附属病院 臨床検査部(以下、信大病院検査部)と共同研究を行った。現在、IgG4を測定するための試薬としてThe Binding site Inc.社(以下、BS社)とSiemens Healthcare GmbH社(以下、S社)から専用自動分析機用試薬が発売されている。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

- ・既存2社測定値の相関はS社測定値がBS社測定値の約2倍の値となる
  - ・BS社試薬のロット間差は±25%程度存在する
  - ・専用自動分析機の機構上、BS社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある
- 3社の IgG4 測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考に ROC 解析によりカットオフ値を算出する。

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

#### 研究のアウトライン

各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施

信州大学医学部附属病院 臨床検査部にて3社の測定試薬による IgG4 の測定

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理

臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送

各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

5 ) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示  
池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

胆膵領域におけるIgG4関連疾患(1型自己免疫性膵炎: type 1 AIP、IgG4関連硬化性胆管炎: IgG4-SC)の多くは、診断時には症状に乏しいことが多くステロイド治療が奏功し短期的な予後は良好と考えられている。しかし、我々は、発熱・消耗を伴い通常より過剰な炎症反応を伴う type 1 AIP/IgG4-SC症例やステロイド抵抗性で再燃する type 1 AIP/IgG4-SC症例に対し、炎症の主要なメディエーターである IL-6 を測定したところ、高値を示す症例があることを経験した。ちなみに IL-6 を測定した IgG4 関連疾患は28例中7例(25%)であり、IgG4値とIL-6値には相関は認めなかった。高IL-6血症を伴う type 1 AIP/IgG4-SC症例 2例(70歳女性、63歳女性)の症例提示がなされた。

6 ) 患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容 (岡崎和一)

診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか？

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

YES ( 27 ) NO ( 0 )

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

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

治療については

1) 胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガ  
イドライン2013に準ずる

YES ( 29 ) NO ( 1 ) 人

2) どのような症例を治療対象としている  
か？

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

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

3) 初回ステロイドの開始量は？

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

4) 黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナ  
ージを施行するか？

原則全例 ( 16 ) 中等度 ( TB.5mg/dl~ )

以上ののみ ( 6 )

感染合併や恐れのある例のみ ( 0 )

施行しない ( 0 )

（肝門部病変だけしかないものはしない。）

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

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

その他（多くのメンバーはインスリンを導  
入して治療開始している）

6) ステロイド維持療法の適応・投与量・  
期間

適応：副作用がないか認容できる範囲内  
であれば

原則全例 ( 25 ) 原則しない

( 0 ) 症例により施行 ( 2 )

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

3月以内 ( 0 ) 半年以内 ( 2 ) 1年以内 ( 2 )

2年以内 ( 0 ) 3年以内 ( 17 ) 3年以上 ( 7 )

血中IgG4モニター測定間隔

毎月 ( 2 ) 2~3ヶ月 ( 26 ) 4  
~6ヶ月 ( 2 ) 6ヶ月~ ( 0 )

#### E. 結論

以上、分科会メンバー施設での研究が発  
表されるとともに、治療における現状があ  
きらかになった。

#### F. 研究発表 なし

#### 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」班  
胆膵（消化器）分科会会議録

日時：平成28年1月8日（金）10時30分～12時00分

会場：京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

1) 分科会長挨拶 関西医科大学 岡崎和一

2) IgG4-SCの疫学・病態診断

IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

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

（討論）

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

そのところは分かっていないので今後さらに検討外必要。

予後に関わることだがチャイルド分類で言うとどうなのか？

BはわずかでCはいない。

腹痛の原因は膵炎は関わっていないのか？

原因是調べていないが多分差は出ないと予想される。

膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

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

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

#### ( 討論 )

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

3 力所程度で以前のものもそれほど多くない  
IDUS像で全周性壁肥厚があるものがあるが

癌はやはり不整があると思う。

膵病変がない病変は

3 例含まれている

胆管癌の生検の陽性率はどれくらいか？

正確な数字はわからないが、最終的にステロイドトライアルした症例はある。

#### 3 ) IgG4関連消化管病変の実態調査

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

<sup>1</sup> 倉敷中央病院病理診断科、<sup>2</sup> 東京都立駒込病院消化器内科、<sup>3</sup> 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、<sup>4</sup> 山近記念総合病院外科、<sup>5</sup> 金沢医療センター臨床検査科、<sup>6</sup> 山口大学医学部保健学科、<sup>7</sup> 京都大学附属病院消化器内科、<sup>8</sup> 関西医科大学消化器肝臓内科、<sup>9</sup> 京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、<sup>10</sup> 神戸大学病理ネットワーク学、<sup>11</sup> 京都大学  
IgG4関連消化管病変 ( IgG4-GE ) の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GEと思われる2001年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説明があり発表の詳細は午後に行うこととされた。

#### 4 ) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試薬・多施設共同研究の提案

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

この度ニットーボーメディカル株式会社(以下、N社)は、汎用自動分析機用試薬の開発を行い、信州大学医学部附属病院 臨床検査部(以下、信大病院検査部)と共同研究を行った。現在、IgG4を測定するための試薬としてThe BindingSite Inc.社(以下、BS社)とSiemens Healthcare GmbH社(以下、S社)から専用自動分析機用試薬が発売されている。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

- ・既存2社測定値の相関はS社測定値がBS社測定値の約2倍の値となる
- ・BS社試薬のロット間差は±25%程度存在する
- ・専用自動分析機の機構上、BS社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある

3社のIgG4測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考にROC解析によりカットオフ値を算出する。  
介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

#### 研究のアウトライン

各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施

信州大学医学部附属病院 臨床検査部にて3社の測定試薬によるIgG4の測定

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理

臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送

各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送

検体提出時点で確定診断がついていないことを考慮し、後依頼としています

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

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

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

10施設というのはすぐ埋まるのではないか。

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

#### 5) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示

池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

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

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

(討論)

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

症例2は高かったが症例1はあまり高くはなかった。

IL-6の供給はどこからなのか。

胆管病変があるものが優位であった。

キャッスルマンはCRPがもっと高い印象があるが、この2例は脾臓が通常とは違うのでどちらかというとオーバーラップだと考えるので、この2例は別なものとして分けておいた方がいいと思う。

2例目はIgG4-AIHと診断された症例であるがもう一度中沼先生のご意見は。

IgG4-AIHにcompatibleと考える。

能登原先生からは1例目はLPSPとは違う印象である。

IgG、IgG4はIL-6の相関はどうなのか？

いずれもなかった。

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

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

## 6) 患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容 (岡崎和一)

診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が行われた。

以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか？

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

YES ( 27 ) NO ( 0 )

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

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

治療については

### 1) 胆脾ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES ( 29 ) NO ( 1 ) 人

2) どのような症例を治療対象としているか?

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

YES ( 27 ) NO ( 2 ) 人

(長期予後を考え原則全例治療を勧めている)

3) 初回ステロイドの開始量は?

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

4) 黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか?

原則全例 ( 16 ) 中等度 ( TB.5mg/dl~ ) 以上のみ ( 6 )

感染合併や恐れのある例のみ ( 0 ) 施行しない ( 0 )

(肝門部病変だけしかないものはしない。)

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

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

その他(多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している)

6) ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

適応: 副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例 ( 25 ) 原則しない ( 0 ) 症例により施行 ( 2 )

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

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

血中IgG4モニター測定間隔

毎月 ( 2 ) 2~3ヶ月 ( 26 ) 4~6ヶ月 ( 2 ) 6ヶ月~ ( 0 )

以上分科会メンバー施設での実態が明らかとなった。

(文責:胆膵分科会事務局 関西医科大学内科学第三講座 内田一茂)

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 副院長  
研究協力者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 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。現在、8 施設から送付された、病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された 8 病変( 胃 4 、大腸 2 、食道 1 、腸間膜 1 )に関して、病理組織学的再検討を加え、さらに臨床的検討を行っている。

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。

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、腸間膜等に腫瘍、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

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一次調査表をメールで 90 施設に送付した。

症例を有する返事を頂いた 8 施設に臨床調査票をメールで送り、病理組織スライド切片送付用のフォルダーを郵送した。

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。

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）を検討中である。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し、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した。

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中である。

（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

8 施設から送付された、病理組織学的に IgG4 関連消化管病変と診断された 8 病変（胃 4 、大腸 2 、食道 1 、腸間膜 1 ）に関して、病理組織学的再検討を加え、さらに臨床的検討を行っている。

#### D . 考察

IgG4 関連疾患の罹患臓器は、脾臓、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。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ある。

自己免疫性脾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、線維化を生じて腫瘍を形成することは通常ない。一方、自己免疫性脾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はわかっていない。

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 に関連する消化管病変と思われる 8 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中である。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、現在 8 病変を解析中である。

#### 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

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

**膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床的研究**

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 小口貴也、中村晃、浅野順平、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 一般大学院生  
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教  
浜野英明 信州大学医学部付属病院医療情報部 准教授  
新倉則和 信州大学医学部付属病院内視鏡センター 准教授  
太田正穂 信州大学医学部法医学教室 准教授

研究要旨：多くの IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC)は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)を合併し、その膵頭部病変に関連して膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する。従って、膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する症例は、AIP の合併が強く疑われ、これにより IgG4-SC の診断が容易になる。それに対し、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難である。本研究の目的は膵内胆管狭窄のない IgG4-SC について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との有用な鑑別法を明らかにすることである。膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例(男性 9 例・女性 1 例、診断時年齢[中央値]71.5 歳(54-84 歳)について、胆管像の分類、胆管癌との鑑別能について検討した。膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄の分布により、肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型：2 例、肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型：3 例、肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型：2 例、肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型：3 例の 4 型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。胆管癌との鑑別方法として、IDUS による非狭窄部胆管壁は壁肥厚は鑑別に有用であったが、胆管生検による IgG4 陽性細胞数 > 10(個/HPF)を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については 2 例で良好な反応が得られ鑑別に有用であった。

A . 研究目的

多くの IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-SC)は自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)を合併し、その膵頭部病変に関連して膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する。従って、膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する症例は、AIP の合併が強く疑われ、これにより IgG4-SC の診断が容易になる。<sup>1)</sup> それに対し、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難である。従って、その診断は胆管狭窄所見の特徴に大きく依存する。<sup>2)</sup>

しかし、その胆管像所見の詳細については充分に検討されていない。上記を踏まえ、本研究の目的は膵内胆管狭窄のない IgG4-SC について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断<sup>3)</sup> に有用な所見を明らかにすることである。

B . 研究方法

対象は 1992 年～2015 年 8 月までの間、当院ならびに関連病院にて IgG4-SC と診断され、胆管造影ならびに MRCP で、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例(男

性9例・女性1例、診断時年齢[中央値]71.5歳(54-84歳)である。

1) 全10例の胆管像について、狭窄像の分布により、分類を試みた。

2) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

従来、胆管癌と IgG4-SC との鑑別において非狭窄部の壁肥厚が有用と報告されているので、<sup>4)</sup> 管腔内超音波検査法( Intraductal ultrasonography: IDUS )で非狭窄部の壁厚を計測した。

(2) 胆管生検

腺癌との鑑別目的に狭窄部を中心に施行し、同部での IgG4 陽性 細胞数を検討した。

(3) ステロイド反応性

ステロイド治療による胆管像の改善の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会で承認を得た(受付番号: 950)。

### C. 研究結果

1) 胆管像の分類

狭窄の存在部位より以下の4型に分類可能であった(図1)。

広範な胆管狭窄型(肝内・肝外にあり):

2例

肝外胆管限局性狭窄型(肝外胆管に限局): 3例

肝外胆管閉塞型(肝外胆管に閉塞):

2例

肝内胆管限局性狭窄型(肝内胆管に限局): 3例

上記の の7例と の1例、計8例が胆管癌と鑑別を要し、 の2例は原発性硬化性胆管炎( primary sclerosing cholangitis: PSC)と鑑別を要した。従って、 脇内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC は胆管癌との鑑別を要することが多く、各種方法による鑑別能について検討した。

3) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

IDUS は10例中9例に施行した。内8例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は0.85(0.7-1.25)mmで、0.8mm未満であったのは1例のみであった。

(2) 胆管生検

全10例中9例に胆管生検を施行し、5例で IgG4 免疫染色を施行した。強拡大1視野で IgG4 陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。

(3) ステロイド反応性(図2)

短期経過を追えた2例とも胆管像の改善を認めた。

### D. 考察

脇内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄が 肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、 肝外胆管に限局する肝外胆管限局性狭窄型、 肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型型、 肝内胆管に限局する肝内胆管限局性狭窄型の4型に分類可能で、 多くが胆管癌との鑑別が必要であった。<sup>3)</sup> 胆管癌との鑑別方法として、既報の如く IDUS による非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別の一助となった。<sup>4)</sup> しかし、胆管生検による IgG4 陽性細胞数 > 10(個/HPF) を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については、ステロイド治療を施行した2例で良好な反応が得られ、鑑別に有用であった。

### E. 結論

脇内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管癌との鑑別が肝要であり、 非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

### 文献

1. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al: Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 71;85-90:2010
2. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al: Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. Pancreas 43;255-260:2014
3. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating

- hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 62:152-157:2005
4. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al: Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44:1147-1155:2009
- F. 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.* 50:805-15, 2015
    - 2) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, 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, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67:1688-99, 2015
    - 3) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 44:535-9, 2015
    - 4) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28. doi: 10.1186/s12876-015-0255-9.
    - 5) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lacrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.
    - 6) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas.* 44:1072-7, 2015
    - 7) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42, 2015
    - 8) 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 膵臓 30:94-100, 2015
2. 学会発表
- 1) Kawa S, Maruyama M, Arakura N.

International Session (symposium) 2:  
Recent progress in IgG4-related  
pancreatobiliar diseases. Prognosis  
and long-term outcomes of autoimmune  
pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand  
Prince Hotel, New Takanawa. October 8,  
2015.

- 2) 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸. 「脾外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎の検討」、パネルデスカッション 12 : PSC と IgG4-SC: わが国の現状と最適治療を目指して、第 101 日本消化器病学会総会、(仙台) 2015.4.25
- 3) 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴也、金井圭太、新倉則和、川茂幸. 「自己免疫性脾炎長期経過例における脾石灰化の要因」、パネルデスカッション 1 : 自己免疫性脾炎治療の現状と課題、第 46 回日本脾臓学会大会、(名古屋) 2015.6.19

#### 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

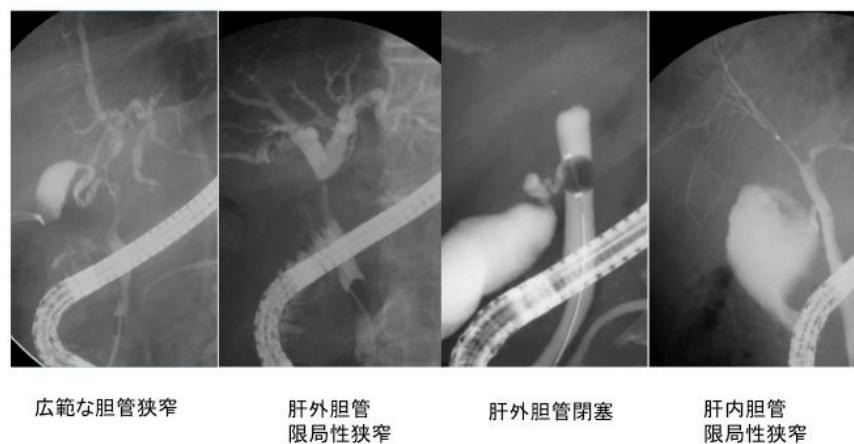


図1) 膵内胆管狭窄を伴わないIgG4-SCの  
胆管像の分類

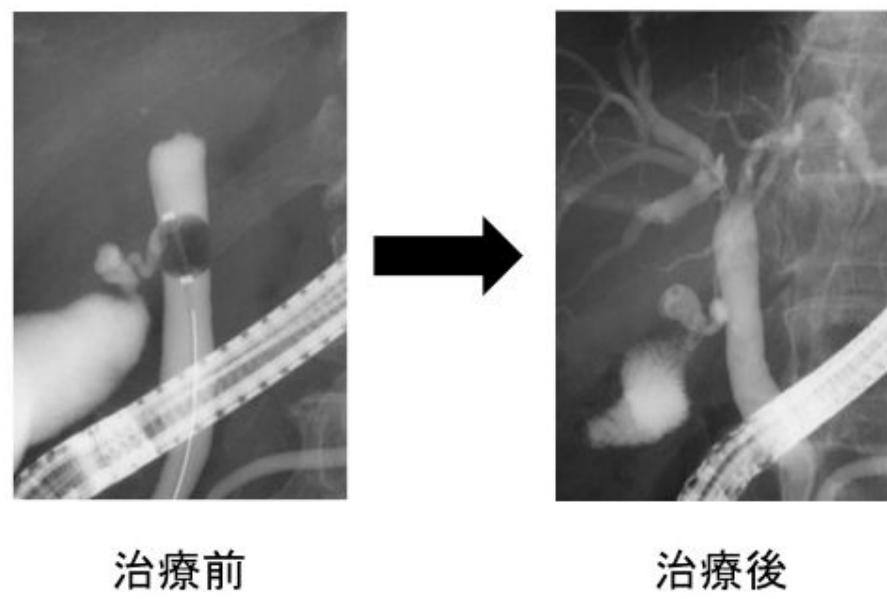


図2) 膵内胆管狭窄を伴わないIgG4-SCの  
ステロイド治療の効果

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 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性

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) の確定診断を得るために、病变局所の組織生検による病理診断が重要であるが、深部組織では施行が困難であり、診断に苦慮することも少なくない。そこで、本研究では採取がより容易で侵襲が少ない口唇腺生検を施行し、口唇腺生検の有用性について検討を行った。その結果、口唇腺生検結果のみで約半数の IgG4-RD を診断することができ、また非 IgG4-RD 患者を除外することができた。その一方、大唾液腺病変を伴わない IgG4-RD 患者では、口唇腺生検結果のみで診断することが困難な場合もあった。しかし、血清 IgG4 値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、口唇腺生検は IgG4-RD 診断に有用であることが示唆された。

A . 研究目的

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

B . 研究方法

高 IgG4 血症や臨床所見により IgG4-RD を疑い、当科にて口唇腺生検を施行した 66 例（最終診断：IgG4-RD 44 例、シェーグレン症候群 (SS) 12 例、SS 疑い 4 例、悪性リンパ腫 3 例、SLE 1 例、ワルチン腫瘍 1 例）を対象とした。

（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は実験責任者が厳重に保管する。

C . 研究結果

口唇腺生検の感度、特異度、正診率はそれぞれ、55.6%、100%、70.0% であった。さらに、大唾液腺病変の有無で比較すると、唾

液腺病変を認めない（組織生検が困難な）症例では、口唇腺生検の感度が有意に低かったが、口唇腺生検で陽性となった症例は陰性となった症例に比べ、血清 IgG4 値や罹患臓器数が有意に高かった。

D . 考察

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

E . 結論

IgG4-RD の診断に口唇腺生検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

- Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis

- (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 17:223, 2015.
2. Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, Nakamura S. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol* 13:225, 2015.
  3. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *World J Surg Oncol* 13:67, 2015.
  4. **森山 雅文、中村 誠司** 「IgG4関連疾患 実践的臨床から病因へ」中村 誠司、住田 孝之 編 : Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4関連疾患 (1) 144-149 頁、前田書店、2015
  5. **森山 雅文、中村 誠司** 「臨床医必読 最新 IgG4関連疾患」岡崎 和一、川 茂幸 編 : 3. 唾液腺病変 52-54 頁、診断と治療社、2015

## 2. 学会発表

1. 第 60 回 日本口腔外科学会学術集会・総会 一般口演「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」  
森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、山内 昌樹、石黒 乃理子、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、**中村 誠司** 名古屋、2015.10.17
2. 第 24 回 日本シェーグレン症候群学会 シンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形成に関わる T 細胞サブセットとその活性化機構」**中村 誠司** 東京、2015.9.18
3. 第 24 回 日本シェーグレン症候群学会 一般口演「IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性」**森山 雅文**、太

田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、田中 昭彦、前原 隆、山内 昌樹、石黒 乃理子、林田 淳之将、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、**中村 誠司** 東京、2015.9.19

4. 第 25 回 日本口腔内科学会・第 28 回 日本口腔診断学会 合同学術大会 シンポジウム「IgG4 関連疾患の唾液腺病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の活性化機構～」**森山 雅文**、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田美穂、**中村 誠司** 大阪、2015.9.18

## 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  
特記事項なし

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た。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、診断を、確定診断群（definite）・準確定群（probable）・疑診群（possible）の3つに分類した。

**A . 研究目的**

2011年、厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班（厚労班）から、IgG4関連疾患包括診断基準が公表され、広く使用されている。一方で、IgG4関連疾患の呼吸器病変の診断においては診断精度が十分でない可能性がある。本研究では、IgG4関連疾患の呼吸器病変の診断基準を作成することを目的とした。

**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。

（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。

**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、確定診断例（definite）・組織学的確定診断例（definite, histological）・準確定診断例（probable）・疑診例（possible）の4つに分類した（論文3）。鑑別を要する疾患を列挙し、解説とアルゴリズムを付記した。

**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。

**E . 結論**

IgG4関連呼吸器疾患の診断基準を作成した。本診断基準の普及が望まれる。

**F . 研究発表**

1. 論文発表

1 . Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig.* in press

2 . 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* 25 ( 4 ) : 579-584:2015.

3 . 松井 祥子，山本 洋，源 誠二郎，早稲田優子，三嶋 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  
日呼吸誌，4 ( 1 ) :129-132:2015.

2. 学会発表

Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto

S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal  
for diagnostic criteria for IgG4-related  
respiratory disease. ATS 2015  
International Conference; 2015 May  
16-20; Denver.

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

研究分担者 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

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)では罹患組織における形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞浸潤と纖維化が特徴的である。マクロファージから分泌される Apoptosis inhibitor of Macrophage(AIM)はC型慢性肝炎における肝線維化進展に関与することから、IgG4-RD(自己免疫性胰炎)における血清 AIM 濃度の意義を明らかにするために、当科において経験した IgG4-RD(自己免疫性胰炎) 20 例とその他の胰疾患(健常コントロール含む) 64 例について血清 AIM 濃度を測定した。IgG4-RD(自己免疫性胰炎)群では、健常コントロール群および慢性胰炎群に比較して血清 AIM 濃度が上昇し、IgG4-RD 例ではステロイド治療によって血清 AIM 濃度が低下した。IgG4-RD ではマクロファージがB細胞の IgG4へのクラススイッチや線維形成に関与していることが報告されており、マクロファージから分泌される AIM の血清濃度は IgG4-RD の病態および治療反応性を評価する有用なバイオマーカーになる可能性が考えられた。

共同研究者

上村修司 鹿児島大学医学部・歯学部附属病院光学医療診療部・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

線維化などの病態進展に関与することが報告されている。我々は、C型肝炎患者において肝線維化の進展に伴って血清 AIM 値が上昇することを報告したが、本来、肝線維化は傷害肝の再生・修復過程のひとつであり、その線維形成および吸収には組織修復に関わる抗炎症性のマクロファージ、いわゆる M2 マクロファージが重要な役割を果たしている。

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は高 IgG4 血症と著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化を特徴とし、その過剰な IgG4へのクラススイッチ機構および線維形成に自然免疫機構が関与する可能性が報告されている。本研究の目的は IgG4-RD 患者における血清 AIM 濃度を測定し、IgG4-RD の診断や治療反応性との関連を明らかにすることである。

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、非アルコール性脂肪肝炎や動脈硬化などの炎症や

B . 研究方法

当科において経験した IgG4-RD(自己免疫性胰炎) 20 例と胰疾患 42 例(慢性胰炎 6 例、胰管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN 6 例、胰癌 30 例)ならびに健常コントロール 22 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 8 例については治療前後の血清 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 20 例( 平均年齢  $68.7 \pm 8.9$  歳、男性 17 例 ) 慢性膵炎 6 例 ( 平均年齢  $57.3 \pm 6.9$  歳、男性 6 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 13 例 ) 健常コントロール 22 例 ( 平均年齢  $66.2 \pm 9.3$  歳、男性 13 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  $1861.0 \pm 885.2$  ng/mL、慢性膵炎  $1670.4 \pm 767.6$  ng/mL、IPMN  $1822.4 \pm 543.2$  ng/mL、膵癌  $1740.1 \pm 1471.2$  ng/mL、健常コントロール  $1313.1 \pm 631.0$  ng/mL であった。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 8 例において、血清 AIM 濃度は治療後に低下した。( 治療前 AIM  $2035.0 \pm 964.6$  ng/mL、治療後 AIM  $994.5 \pm 372.6$  ng/mL )

### D . 考察

本研究では、IgG4-RD、慢性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍、慢性膵炎および健常者の血清 AIM 濃度を測定した。IgG4-RD 患者 (N-20) の血清 AIM 濃度は他の膵疾患および健常者に比して高値を呈しており、血清 AIM 濃度は他の膵疾患、特に膵癌との鑑別に有用となる可能性が考えられた。

AIM は肝疾患において、組織の線維化進展に関与している。最近、IgG4-RD の病理組織学的検討から、IgG4-RD では制御性 T 細胞に加えて M2 マクロファージが浸潤していることが報告されている。M2 マクロファージは IL-4、IL-10、TGF- $\beta$  を産生し、抗炎症、B 細胞の IgG4 へのクラススイッチ

および線維化に重要な役割を果たしていることから、マクロファージから分泌される AIM は IgG4-RD の病態を反映する有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

一方、ステロイドが投与された IgG4-RD 症例では投与後に血清 AIM 濃度が低下しており、血清 AIM 濃度は治療反応性のマーカーとなる可能性が考えられる。しかし、IgG4-RD ではステロイド依存性あるいは抵抗性の症例も存在することから、今後、これらの症例を蓄積して治療前後の血清 AIM 濃度の変化を検討し、その意義を確立する必要性が考えられる。

### E . 結論

IgG4-RD( 自己免疫性膵炎 ) における血清 AIM 濃度は、他の膵疾患と比較して高値を示し、さらにステロイド治療によって低下したことから、血清 AIM 濃度は IgG4-RD の有用なバイオマーカーとなる可能性が考えられた。今後さらに症例を蓄積し、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作成のための検討

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 関連唾液腺炎の組織学的診断基準を作成するため、IgG4 免疫染色の評価基準、特異的組織像を切除材料にて検討した。対照は唾石症とした。IgG4 陽性細胞 > 100/hpf、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 は、唾石症( n=34 )と比較して IgG4-SA( n=27 )に特異性が高かったが、消退傾向の強い IgG4-SA を診断するためには、IgG4 陽性細胞 > 50/hpf、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.4 を probable として併用する必要があった。唾石症で導管周囲の強い炎症細胞浸潤がみられる場合には、前記の基準を満たすものがあり、これを IgG4-SA の所見としないよう啓蒙することも重要である。組織所見としては、分葉状結節性病変が IgG4-SA ( n=17 ) の全例にみられたが、唾石症 ( n=47 ) では全く認められず、IgG4-SA の診断に有用であった。

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）

A . 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は、涙腺、唾液腺腫脹を特徴とする IgG4 関連疾患で、左右対称性に病変をきたし、血中 IgG4 高値であることが特徴である。そのため臨床所見から診断を下すことが可能な場合が多いが、1 臓器に単発する症例では組織診断が必要となる。

IgG4 関連唾液腺炎 ( IgG4-SA ) の病理診断は容易とされ、今まで十分な議論がなされていない。診断基準を作成するに当たっては、鑑別すべき疾患と比較しながら、IgG4 陽性細胞数の評価基準や IgG4-SA に特異的な組織像を検討しておく必要がある。本研究では IgG4-SA と唾石症の切除材料を用いて、以上の検討を行った。

B . 研究方法

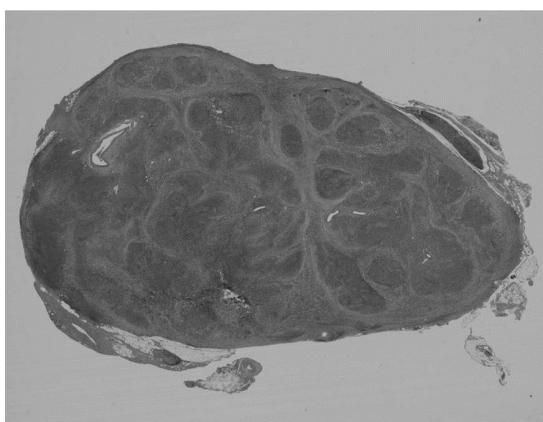
1 ) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA 27 例、唾石症 34 例の IgG4、IgG 免疫染色標本をカウントした。カウントは IgG4 陽性細胞の多い強拡大 ( hpf ) 3 視野でそれぞれ行い、IgG4 陽性細胞数はその平均値とした。IgG4/IgG 陽性細胞比は、3 視野の陽性細胞数の合計から算出した。

2 ) 組織学的特徴の検討：分葉状結節性病変の診断的意義

IgG4-SA 17 例、唾石症 47 例を対象とし、分葉状結節性病変（図 1 ）の有無、小葉内

図 1 . 分葉状結節性病変



炎症細胞浸潤のパターン（びまん性あるいは

は限局性、好中球浸潤の有無)を検討した。分葉状結節性病変の定義は、「単一あるいは複数の小葉が厚い結合組織に覆われて円形を呈するもの」とした。いくつかの結節が癒合して、新たな大きな結節になることも特徴である。

### (倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得た上で行った。

### C. 研究結果

### 1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA の IgG4 陽性細胞数は  $218 \pm 84/\text{hpf}$ 、IgG4/IgG 陽性細胞比は  $1.08 \pm 0.37$  で、いずれも唾石症( それぞれ、 $29 \pm 32/\text{hpf}$ 、 $0.27 \pm 0.19$  ) と比較して有意に高値であった。

IgG4 陽性細胞数を横軸に、IgG4/IgG 陽性細胞比を縦軸にして散布図にしたものが図 2 である。IgG4 陽性細胞数 100/hpf、IgG4/IgG 陽性細胞比 0.5 で区切ると、IgG4-SA と唾石症の鑑別は概ね可能と思われる。ただし、この基準だと炎症が消退傾向にあった IgG4-SA の 1 例が診断できないという問題もあった。

も 0.5 前後であった。これらは導管周囲に高度の炎症細胞浸潤をきたしており、同部に限局して極めて多数の IgG4 陽性細胞が出現していた。この炎症巣に、花鍵状線維化や閉塞性靜脈炎は認められなかつた。

## 2) 組織学的特徴の検討：分葉状結節性病変の診断的意義

分葉状結節性病変は、IgG4-SA の 17 例全例に認められ、唾石症では 1 例も認められなかった。消退化傾向の強い IgG4-SA の 1 例でも、線維化巣の中に分葉状結節性病変の残存する部分があり、診断に有用であることが示唆された。

小葉内炎症細胞浸潤がびまん性であったものは、IgG4-SAで17例全例、唾石症で31例(66%)であった。好中球浸潤はIgG4-SAでは1例もなく、唾石症では23例(74%)に認められた。

D. 考察

多数の IgG4 陽性細胞の浸潤は IgG4-SA の特徴であることが確認された。特に IgG4 陽性細胞 > 100/hpf、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 は IgG4-SA に特異性の高

#### IgG4/IgG 陽性細胞比

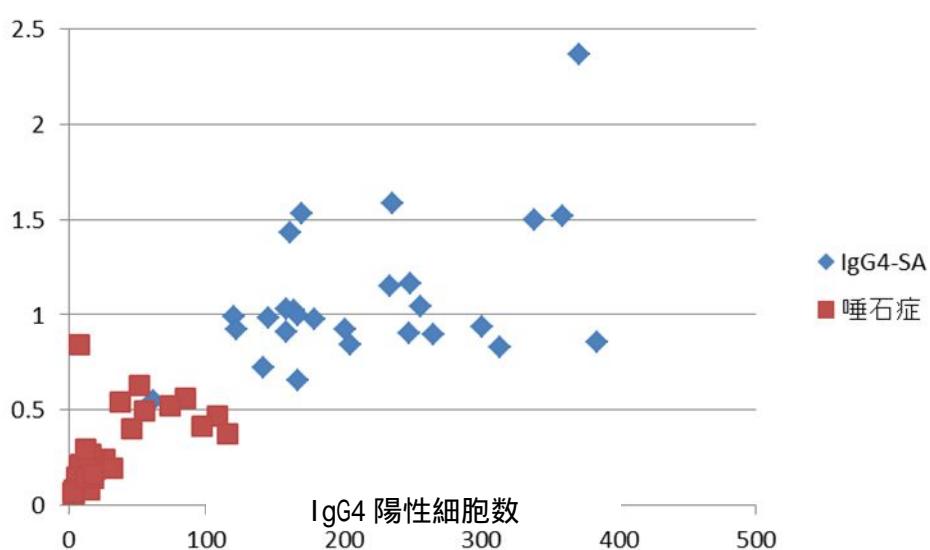


図2. IgG4陽性細胞数とIgG4/IgG陽性細胞比の散布図

一方、唾石症の3例は100/hpf前後のIgG4陽性細胞数で、IgG4/IgG陽性細胞比

い基準であると思われる。しかしながら、消退傾向にある IgG4-SA の 1 例では IgG4 陽

性細胞は 100/hpf を下回り、この基準では診断できないことになる。そこで、IgG4 免疫染色の評価基準を、1) IgG4 陽性細胞 > 100/hpf、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 を highly suggestive、2) IgG4 陽性細胞 > 50/hpf、かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.4 を possible、と二段建てにするのが 1 つの解決策である。

唾石症においてこれを満たす、あるいはこれに近い数値を示す症例があることも明らかとなつた。これらに共通してみられる組織学的特徴は、唾液腺導管周囲に形質細胞を含む高度の炎症細胞浸潤をきたし、この部位に一致して多数の IgG4 陽性細胞を認めることであった。この所見は大変興味深い現象であるが、花篠状線維化や閉塞性静脈炎といった組織学的特徴はなく、また IgG4-SA では導管周囲の炎症はむしろ乏しいことが特徴であるため、IgG4 関連疾患とは考えにくい。このような所見が唾石症にみられることを認識し、これを IgG4-SA とする根拠は乏しいことを啓蒙するべきであろう。

分葉状結節性病変は、IgG4-SA に特異的な組織所見で、診断に有用である。好中球浸潤は唾石症の際に認められ、IgG4-SA では 1 例もみられず、鑑別に有用ではあるが、唾石症においても全例にみられるわけではなく、また好中球が少数で検索が容易でない場合もある。そのため、診断への応用には限界があると思われる。

#### E. 結論

IgG4-SA を診断する際の IgG4 免疫染色の評価基準を提案した。導管周囲の炎症巣を評価の対象としないことも重要なポイントである。分葉状結節性病変は、これ自体が IgG4-SA の確診とできる、診断的意義の高い所見と考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawano H, Ishii A, Kimura T, Takahashi T, Hironaka H, Kawano M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo M, Matsui S, Notohara K, Ikeda E. IgG4-related disease manifesting the gastric wall I thickening. Pathol Int 66(1): 23-8, 2016.

2. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. Pancreas. 44(7): 1072-7, 2015.
3. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. Pancreatology 15(3): 271-80, 2015.
4. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 50(7): 805-815, 2015.
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 50(4): 455-66, 2015.
6. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理 . Modern Physician 35(11): 1301-5, 2015.

#### 2. 学会発表

1. Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S. Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment? United States and

- Canadian Academy of Pathology.  
Seattle. March 14, 2016.
2. 能登原憲司. 話題の疾患・自己免疫性  
膵炎：病理. 第 35 回日本画像医学会.  
東京. 2016 年 2 月 27 日.
  3. 能登原憲司. 病理形態像から迫る IgG4  
関連疾患. 第 27 回北陸病理集談会.  
金沢. 2015 年 11 月 14 日.
  4. Notohara K. Role of biopsy for the  
diagnosis of IgG4-SC and PSC. 第 51  
回日本胆道学会学術集会. 宇都宮.  
2015 年 9 月 17 日.
  5. 能登原憲司、内野かおり. IgG4 関連唾  
液腺炎の病理. 第 104 回日本病理学会  
総会. 名古屋. 2015 年 5 月 1 日.

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

IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査

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：われわれは 2015 年に IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC) を対象とした全国調査を行い、521 例を集積し、うち 495 例を対象として解析を行った。本邦における IgG4-SC は、男性優位で 60 歳以上で発症する症例が多く、診断時の症状としては黄疸が最多である一方非代償性肝硬変症状はほとんどなかった。血清 IgG4 値正常例が 15% に存在し、胆管造影では Type 1 が最多であった。合併症としては、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) が 87% に存在し、胆道癌は 3 例 (0.6%) のみであった。副腎皮質ステロイド治療が 89% で施行され生命予後は良好だが、感染症による死亡例が 5 例みられた。

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-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC) は全身性 IgG4 関連疾患の胆道における表現型である。われわれは 2012 年、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; AIP) を合併していない IgG4-SC 症例を対象とした全国調査を行い、43 例を集積したが、IgG4-SC の大半は AIP を合併した症例であり、この時の調査では本邦における IgG4-SC の臨床像をあきらかにすることができなかった。今回われわれは、あらためて IgG4-SC 全症例を対象とした全国調査を行った。

B . 研究方法

本調査は、本研究班、および日本胆道学会、厚生労働科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の協力を得、日本胆道学会評議員、上記研究班研究分担者・協力者の勤務する施設、計 211 施設を対象としたアンケート調査によって行った。2012 年の調査とは異なり、今回は、各施設で診断されたすべての IgG4-SC 症例についての症例をご提供いただくよう依頼し、さらに前回 2012 年の調査において登録していただいた症例についてはその後の追跡情報の提供を合わせて依頼した。調査票を 2015 年 6 月に送付、同年 10 月までに調査票を回収した。これにより、今回の全国

調査では新規登録症例として IgG4-SC は 37 施設から 478 例が追加され、全体で IgG4-SC 521 例の症例情報が登録された。このうち、性別・生年月日の何れかないし両方が未記載であった 26 例以外の 495 例を解析対象とした。

( 倫理面への配慮 )

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守しており、帝京大学倫理委員会の審査・承認を得ている（帝倫 15-001 号）

C . 研究結果

( 1 ) 診断時情報

男性 408 例 (82.4%) に対して、女性は 87 例 (17.6%) であった（図 1）。年齢分布は PSC と異なり、男女ともに 60 歳代にピークがある一峰性であり、最年少は 23.0 歳で小児発症例の報告はない（図 1）。診断時症状は PSC 同様黄疸が最多で 155 例 (31.3%)、次いで皮膚搔痒感 57 例 (11.5%) であったが、同時に調査を行った原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis; PSC) と比較すると腹痛で発症した症例が多いこと、無症状で診断された症例が 133 例 (26.9%) と PSC と比較して少ないと、また食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどないことが特徴的である（図 2）。診断時血液検査値では、血清 ALP 値が基準値上限 2 倍以上の症例が 54.9%、2 倍未満の症例が 45.1% と、PSC 同様 2 倍未満の症例が半数未満であつ

た。血清 IgG4 については基準値( 135 mg/dl )範囲内の症例が 16.1% であった。

#### ( 2 ) 胆管像

胆管造影については PSC 同様、記載のあった 515 例中 ERCP 施行例は 453 例 ( 88.0% ) MRC 施行例 82 例 ( 15.9% ) であった。病変部位については肝内のみ 51 例、肝内外 113 例に対し、肝外のみの症例が 335 例を占め最も多かった。中沢らの胆道所見分類に基づいて胆管像を分類した結果を図 3 に示す。AIP を除外した前回調査と異なり、今回は AIP 合併例も含むすべての IgG4-SC 症例を集積したため、遠位胆管に病変が存在する Type 1 が 304 例と最も多く、全体の 64.0% を占めていた。Type2 ~ Typ4 はほぼ同数であったが、現在の分類では「分類不能・その他」とされた症例が 19 例存在した。肝生検は 63 例 ( 12.1% ) 胆管生検は 222 例 ( 42.6% ) で施行されており、診断確定のため積極的に胆管生検が行われていることが推測される。

#### ( 3 ) 合併症

今回の調査では、他の IgG4 関連疾患の合併について AIP、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症について記入を依頼したが、AIP は合併の有無について記載のあった 498 例中 435 例 ( 87.3% ) に合併していた。同様に涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症はそれぞれ 65 例 ( 14.1% ) 31 例 ( 6.4% ) で合併がみられた。AIP の合併率 87.3% はやや低い印象を受けるが、その理由として前回の調査では AIP 非合併例のみ 43 例を集積したことの影響が推測される。

また、肝胆膵悪性腫瘍については、8 例で合併の報告があった。内訳は胆管細胞癌 3 例 ( 0.6% ) 膵癌 2 例、および十二指腸乳頭部癌、十二指腸癌、肝細胞癌それぞれ 1 例である。胆管細胞癌 3 例の診断時期をみると、2 例では IgG4-SC 診断とほぼ同時期に診断されており、1 例では診断後 4 年を経過した時点であった。

#### ( 4 ) 治療

IgG4-SC にステロイドが著効することはよく知られている。今回の検討でも、ステロイドは回答のあった 488 例中 432 例 ( 88.5% ) で使用されていた。初期投与量は 30 ~ 40 mg が全体の 88.0% を占めていたが、

メチルプレドニゾロン 125 ~ 500 mg によるミニパルスを行われている症例も見受けられた。ミニパルスの有効性については今後多施設における前向きの検討が必要と思われる。全体として治療効果は良好であり、治療前と比較して ALP 値が 50% 以上低下した症例が 361 例 ( 86.3% ) 画像上胆管狭窄が改善した症例がやはり 361 例 ( 89.1% ) であった。

#### ( 5 ) 予後

今回解析対象となった 495 例の平均観察期間は  $4.2 \pm 3.2$  年であった。最終観察時にステロイドが継続されている症例は 215 例、中止されていた症例が 119 例であり、全体のおよそ 3 分の 2 の症例でステロイドの維持投与が行われていた。全症例の予後は死亡例 24 例、生存例 489 例であり、3 年および 5 年生存率は 97.1%、95.2% と、PSC に比べて極めて良好であった ( 図 4 )。肝移植に至った症例はなかった。死因の中で原疾患を含む肝胆道系疾患としては胆管癌 2 例、ミクリッツ病・肝不全 1 例のみであり、明らかな原疾患の進行による死亡はみられなかつたが、感染症 ( 肺炎、偽膜性腸炎、敗血症 ) による死亡が 5 例みられ、これらは上記のようなステロイドの長期投与と何らかの関連がある可能性が示唆される。また、経過中の胆管再狭窄が 98 例 ( 21% ) と少なからぬ症例で生じており、1 年、3 年、5 年の再狭窄率はそれぞれ 1.9%、7.0%、15.6% であったが、再狭窄を起こした症例と起こさなかつた症例との間に生存率の有意な差はみられなかつた。

#### D . 考察

今回の全国調査によりわれわれは 521 例の IgG4-SC を集積し、495 例について解析を行うことができた。各施設により診断のばらつきがある可能性や、症例の集積が一部の施設に偏っている可能性はあるものの、これほどの多数例を集積した報告は世界にも類がなく、貴重なものと考えられる。

今回の調査では、男性優位、60 歳代の発症のピーク、ステロイド治療への良好な反応性など、概ね従来の報告を確認する結果が得られたが、興味深い点が 2 つ挙げられる。1 つは経過中の胆道癌合併頻度の低さ

である。4.2 年の平均観察期間において、胆管細胞癌を合併した症例はわずか 3 例のみであり、しかもそのうち 2 例は IgG4-SC 診断とほぼ同時期に診断された症例であって、IgG4-SC の診断後に胆管癌を発症した症例はわずか 1 例のみであった。IgG4-SC と胆道癌との関連については未だ結論が得られていないものの、少なくとも現段階においては、IgG4-SC の経過中に胆道癌を合併することはきわめて稀であると推定される。

もう 1 点は非代償性肝硬変・肝不全へ進展することがほとんどないという点である。診断後の経過において、肝不全へ至った症例はわずか 1 例であり、肝移植を必要とした症例は皆無であった。もちろん、この経過をステロイドへの良好な反応性によって説明することは可能である。しかしその一方、診断時の症状には食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどない。IgG4-SC は高齢者に好発する疾患であり、長期にわたって未治療のまま経過していた症例が多数存在する可能性があるにもかかわらず、進行した肝硬変・肝不全症状で発症する症例がほとんどないことはきわめて興味深く、IgG4-SC は PSC とは異なり、未治療でも肝不全を極めて起こしにくい疾患である可能性が示唆される。

#### E . 結論

以上より、本邦における IgG4-SC の特徴として、以下の内容が挙げられる。

- 男性優位、60 歳以上で発症
- 診断時の症状は黄疸が最多；腹痛例が 9%
- 非代償性肝硬変症状はほとんどない
- 血清 IgG4 値正常例：15%
- 胆管造影 : Type 1 が最多
- 合併症 : AIP 87%、肝胆膵悪性腫瘍 1.6%
- PSL 治療は 89% で施行され治療効果も良好
- 生命予後は良好だが感染症による死亡例がみられる

#### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Khosroshahi, A; Wallace, ZS; Crowe, JL; Akamizu, T; Azumi, A; Carruthers, MN; Chari, ST; Della-Torre, E; Frulloni, L; Goto, H; Hart, PA; Kamisawa, T; Kawa, S; Kawano, M; Kim, MH; Kodama, Y; Kubota, K; Lerch, MM; Löhr, M; Masaki, Y; Matsui, S; Mimori, T; Nakamura, S; Nakazawa, T; Ohara, H; Okazaki, K; Ryu, JH; Saeki, T; Schleinitz, N; Shimatsu, A; Shimosegawa, T; Takahashi, H; Takahira, M; Tanaka, A; Topazian, M; Umebara, H; Webster, GJ; Witzig, TE; Yamamoto, M; Zhang, W; Chiba, T; Stone, JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.), 67(7): 1688-99, 2015.

2. 田中篤、滝川一「硬化性胆管炎の疫学」胆道、in press

#### 2. 学会発表

1. Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H. Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan –a nationwide survey-. International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. 第 57 回日本消化器学会大会。(2015.10.8、東京)

#### 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  
**炎症性腸疾患に合併した自己免疫性脾炎症例の検討**  
研究分担者 岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科 講師

研究要旨：本邦では 2 型自己免疫性脾炎はまれであり、当院は多数の炎症性腸疾患者を加療しており、炎症性腸疾患を合併した自己免疫性脾炎の症例を検討した。炎症性腸疾患非合併に比較して若年、初発症状は腹痛が多く、IgG、IgG4 は低値を示し、IgG4 の脾外病変は合併していなかった。ステロイド治療効果は高く、維持療法中止後に再燃を認めなかった。

#### A . 研究目的

2013 年の国際調査において本邦では好中球上皮病変を特徴とする 2 型自己免疫性脾炎は 3.4% とまれであることが報告されている (Gut, 2013, 1771)。2 型自己免疫性脾炎は炎症性腸疾患との合併が多いことが知られている。当院消化器内科は免疫統括センターと連携することで、多数の炎症性腸疾患患者（潰瘍性大腸炎 1500 例以上、クローン病 500 例以上）のデータベースを作成している。今回潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性脾炎症例を抽出し、その特徴を潰瘍性大腸非合併例と比較した。

#### B . 研究方法

当大学病院へ通院中の患者を対象とした後ろ向き観察研究。2005 年より 2015 年までの期間に自己免疫性脾炎と診断された患者の診療情報より、炎症性腸疾患を合併している症例を抽出し、その臨床経過を検討した。患者背景性別、年齢、BMI、発症時の症状（黄疸、腹痛）、脾外病変（胆管、唾液腺、後腹膜線維症、炎症性腸疾患）、糖尿病合併率、治療前 IgG、IgG4、ステロイド導入率、治療効果、導入後の維持療法継続率について検討した。

（倫理面への配慮）後ろ向き観察研究であり、当科の胆脾内視鏡（20150245）および脾炎患者（20150412）に対する包括的な倫理委員会の承認を得ている。

#### C . 研究結果

自己免疫性脾炎 47 例中 3 例が潰瘍性大腸炎を合併していた。非合併例と比較し年

齢は若年 ( $43.7 \pm 11.7$  vs  $67.6 \pm 11.9$ ) であり、腹痛を主訴として発症する率が高く (100% vs 18.4%)、黄疸は認めなかつた (0% vs 26.3%)。初診時の IgG ( $1364 \pm 449$  vs  $2091 \pm 1116$  mg/dl)、IgG4 ( $86.6 \pm 88.1$  vs  $568 \pm 523$  mg/dl) は有意に低値を示した。潰瘍性大腸炎非合併例では胆管病変 39.5%、唾液腺炎 39.5%、後腹膜線維症 13.9% の合併があつたが、潰瘍性大腸炎合併例では IgG4 関連脾外病変の合併は認めなかつた。糖尿病の合併は認めなかつた (0% vs 47.3%)。治療としては潰瘍性大腸炎もありステロイド導入率は高く (100% vs 74%) またその治療効果は高く (100% vs 95%)、導入後 1 年以上の維持療法継続率も低かつた (0% vs 80%)。

潰瘍性大腸炎合併の 3 例については残念ながら脾臓の病理組織採取からの確定診断に至つておらず、薬剤性、アルコール性を含めた他の要因を除外したうえで、画像と臨床経過から診断した。（症例 1）44 歳男性。腹痛と脾のびまん性の腫大にて紹介、胆道狭窄からの胆管生検にて好中球の高度の浸潤をみとめ、準確診としてステロイド治療を開始し奏功、11 年後の CT にて脾萎縮をきたしている。（症例 2）41 歳男性。画像上の脾全体腫大と脾管狭細化で組織採取なしで準確診、PSL 奏功しその後 4 年間再発なし。（症例 3）31 歳男性。脾腫大と脾管狭細化で準確診。潰瘍性大腸炎重症化にともない脾生検前にステロイド開始、治療開始後の脾生検では炎症細胞浸潤はあるものの、確定診断には至らず。その後はステロイド中止して 1 年間安定している。

#### D . 考察

当院での潰瘍性大腸炎を合併した自己免疫性膵炎は病理組織所見を得られず、準確診であったものの、既報同様に2型自己免疫性膵炎の特徴を呈していた。3例とも比較的若年発症であり、腹痛や急性膵炎様の発症形式で、IgG、IgG4低値、糖尿病非合併、ステロイド有効で再燃を認めなかつた。現在慶應義塾大学と関連病院内において各種希少疾患の観察研究プラットフォームを作成し、慶應関連病院における200症例ほどのIgG4関連疾患、自己免疫性膵炎患者をデータベースに登録を開始しており、今後自己免疫性膵炎と炎症性腸疾患との関与が明確になることが期待される。

#### E . 結論

炎症性腸疾患患者のhigh volume centerである当院においても潰瘍性大腸炎合併の自己免疫性膵炎はまれであり、今後さらなる症例の蓄積を要すると考えられた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

岩崎栄典 南一洋 上田真裕 片山正  
川崎慎太郎 清野隆史 松下美紗子 堀  
部昌靖 松崎潤太郎 山岸由幸 樋口肇  
鈴木秀和 緒方晴彦 金井隆典・潰瘍性大  
腸炎に合併した自己免疫性膵炎 3例の臨  
床的検討・JDDW2015・グランドプリンスホ  
テル新高輪・2015年10月9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

IgG4 関連疾患の診断・治療における新規バイオマーカーの探索

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、臓器の腫大や肥厚・血清 IgG4 高値・病理組織像により診断される。しかし、その病態を反映し、診断・治療に寄与するバイオマーカーは、未だ確立されていない。本研究では、IgG4 関連疾患の患者血清あるいは IgG を用いた実験により、その自己抗原・自己抗体の同定を目指す。IgG4 関連疾患に特異的な自己抗体測定法の開発は、同疾患の診断・治療効果判定へ貢献することが期待される。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患は、罹患臓器の腫大や肥厚・血清 IgG4 高値・IgG4 陽性細胞形質細胞浸潤を特徴とする全身性の自己免疫疾患である。しかし、これまでにその病因となる自己抗原や自己抗体は同定されていない。同疾患に特徴的な血清 IgG4 も、その病的意義には不明な点が多く、必ずしも IgG4 関連疾患に特異的ではないことが問題となっている。本研究では、IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体の同定を目指し、同疾患の診断や治療効果判定に寄与するバイオマーカーを探索することを目的とする。

B . 研究方法

我々はこれまでに、IgG4 関連疾患患者の血清から分離した IgG あるいはそのサブクラス( IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 )の解析により、患者 IgG1 および IgG4 が自己抗体としての活性を持つことを明らかにしてきた。すなわち、患者 IgG1 および IgG4 を新生児マウスに投与することにより、IgG1 および IgG4 がマウス脾および唾液腺に障害を誘導することを観察してきた。本研究では、患者 IgG が反応するマウス脾タンパク質を免疫沈降法や Western blot 法でスクリーニングし、Mass Spectrometry を用いて同定することにより、IgG4 関連疾患患者の自己抗原を探索する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、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

マウス脾タンパク質のスクリーニングにより、IgG4 関連疾患患者の IgG 特異的に結合する自己抗原候補が検出された。現在、これらの自己抗原候補について、その自己抗体の有無を患者血清およびコントロール血清において ELISA 法により解析することにより、検証を行っている。今回検出された自己抗原候補のなかで、抗原 X に対する抗 X 抗体は、コントロール血清 10 例中全てにおいて cutoff 以下であるのに対し、IgG4 関連患者血清 10 例中 7 例において陽性を示した。これらの結果より、抗原 X および抗 X 抗体は自己抗原・自己抗体の有力候補と考えている。

D . 考察

IgG4 関連疾患における自己抗原のスクリーニングにより、有力な候補タンパクが検出された。これまでにも、IgG4 関連疾患患者において、いくつかの自己抗体についての報告がなされてきたが、今回の研究では、病原性を持つ抗体のターゲットとして自己抗原のスクリーニングを行っている点が特徴的と言えよう。今後、これらの候補抗原のなかで真の自己抗原を同定する必要がある。IgG4 関連疾患の自己抗原を同定し、その自己抗体の検出システムを開発することは、同疾患の病態解明に加え、診断や治療方針の決定、さらには治療効果の判定など、

臨床の場に大きく寄与する可能性が期待される。

#### E . 結論

IgG4関連疾患の自己抗原の有力候補が検出されてきた。今後、同疾患の真の自己抗原の同定を明らかにし、自己抗体の検出システムを開発したい。

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chib T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. Gut (in press)
2. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y: Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. Intern Med, 54: 2109-2114, 2015
3. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadokawa N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T: Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- $\alpha$  Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. J Immunol. 195: 3033-3044, 2015

##### 2. 学会発表

1. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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 関連疾患におけるリツキシマブ医師主導治験のプロトコル作成**

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 京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科 院内講師

**研究要旨：**IgG4 関連疾患 ( IgG4-RD ) の治療には中等度～高用量ステロイドが奏功するが、再燃例が多く、時にステロイド難治例も経験される。また本疾患は高齢者が多いことからステロイドの長期投与による副作用も大きな問題となる。難治例・再燃例に対するリツキシマブ ( 抗 CD20 抗体 ) の有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されてはいない。本研究では我国における標準的ステロイド治療後の再燃例を対象として、リツキシマブによる B 細胞除去療法の有効性と安全性を検討する臨床試験プロトコルを作成した。今後、本研究班の分担施設および協力施設で実現可能な医師主導治験を目指す。

#### 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。治療には中等度～高用量ステロイドが奏功するが、易再燃性であり、高齢者が多いことからステロイドの長期投与による副作用も大きな問題となる。難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が国内外で報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、いまだエビデンスとして確立されてはいない。

日本医療研究開発機構 ( AMED ) 難治性疾患実用化研究事業「 IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究」 ( 研究開発代表者 : 三森経世 ) では、標準的ステロイド治療の再燃例を対象として、リツキシマブ ( 抗 CD20 抗体 ) による B 細胞除去療法の有効性と安全詩を検討する研究プロトコルを作成し、有効性と安全性を検証する医師主導治験を行うことを目指している。この研究は厚生労働省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」 ( 千葉勉班長 ) との共同体制で進める予定であり、分担研究として報告する。

#### B . 研究方法

本年度は、 IgG4-RD の包括診断基準または自己免疫性腎炎診断基準を満足し、標準的ステロイド治療後に再燃する症例を対象として、リツキシマブ ( 抗 CD20 抗体 ) による B 細胞除去療法の有効性と安全詩を検討する研究プロトコル案を作成した。

##### ( 倫理面への配慮 )

プロトコルが確立すれば、 PMDA 事前相談、対面助言を経て、研究代表施設および研究協力施設における IRB の認可を得る。

#### C . 研究結果

添付資料の通り、「 IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画 ( 案 ) 」を作成した。

その要旨は、以下の通りである。

#### 1. 臨床試験 1: オープンラベルシングルアーム試験

- 1) コントロールを置かないシングルアームの open-label 試験 ( 第 / 相 ) である。
- 2) ステロイド治療後に再燃した IgG4-RD 患者を対象とする。
- 3) リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4 回を 1 コース行う。治験介入開始時、ステロイドを增量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは減量プロトコールに従って漸減する。

- 4) 目標症例数は、32例を予定する。
- 5) 治験期間： 24週間。
- 6) 主要エンドポイント  
観察期間(治験介入～介入後24週間)における寛解の達成と維持寛解達成率。
- 7) 副次エンドポイント
  - a. 12週目の寛解達成率
  - b. 効果不十分によるプロトコル逸脱
  - c. 有害事象の発生
  - d. 治験介入24週後のステロイド投与量(治験介入前からの変化率)
  - e. 治験介入24週後の血清IgG4濃度(治験介入前からの変化率)
  - f. 治験介入24週後のIgG4-RD responder index

- 8) 中止基準
  - a. 観察期間(介入後24週間)内に再燃した場合
  - b. 効果不十分によるプロトコル逸脱(ステロイドの增量、免疫抑制薬使用)
  - c. リツキシマブによる重篤な有害事象

## 2. 臨床試験2：長期観察試験

オープンラベルシングルアーム試験(0～24週)に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験2：長期観察試験(24～100週)に組み入れる。6カ月ごとにリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>/週を1回から4回行い、最長24か月まで(試験1の開始より)延長投与する。

## D. 考察

リツキシマブ(リツキサン®)はキメラ型抗CD20モノクローナル抗体であり、当初B細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後さまざまな自己免疫疾患にも適応が拡大され、わが国では難治性ANCA関連血管炎、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、難治性ネフローゼ症候群に公知申請により適応が認可された。海外では関節リウマチにも適応が認められているが、わが国での適応はない。

IgG4-RDに対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少數例のケースシリーズにとどまり、未だ本疾患に

おけるエビデンスは少ない。

この治験プロトコル作成に先立ち、米国から日米共同臨床研究のオファーがなされたが、その内容は「二国間の多施設共同プラセボ対照(Double dummy)二重盲検第II相試験」であり、未治療のIgG4-RD患者にリツキシマブとステロイドを無作為に割り付け(互いのプラセボを用いる)、1年後の寛解導入・維持を比較するというものであった。しかし、新規患者への第一選択薬としてリツキシマブを用いるというプロトコルと、日米の体格差による投与量の違いなどから、わが国でこのプロトコルは受け入れがたいとする意見が多く、わが国独自の適応拡大を目指すプロトコルを作成することとした。

今後、このプロトコル案のbrush upを図り、PMDAとの相談を経て、最終的なプロトコルを完成させ、IRBの承認を得て、医師主導治験を目指す予定である。

## E. 結論

ステロイド難治性・再発性のIgG4-RDにたいするリツキシマブの医師主導治験プロトコル案を作成した。今後、PMDA事前相談、対面助言を経て、本研究班の分担施設および協力施設で実現可能な医師主導治験を目指す。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 26(1):80-6, 2016.
  - 2) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, 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, Löhr M,

Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7):1688–1699, 2015.

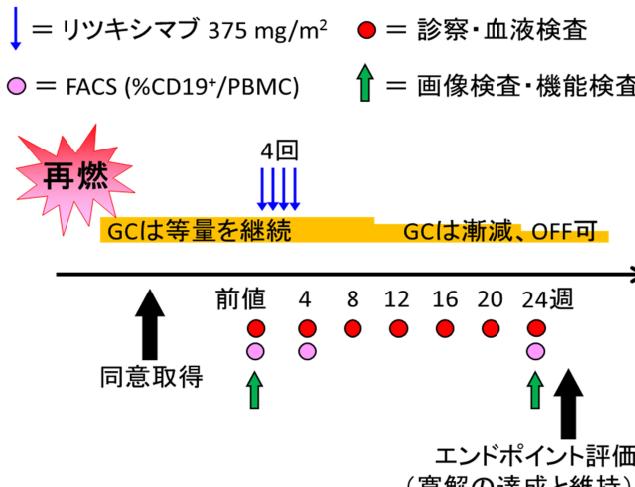
3) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol.* 25(4):579-84, 2015.

4) Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.

#### H . 知的財産権の出願・登録状況 なし

**(資料) IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画  
臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験 (0~24 週)**

図 1. シングルアーム試験 (0~24 週) のプロトコル



仮説： RTXによる寛解達成率・維持率 > Historical controlにおける寛解達成率・維持率

### I. 対象患者

以下の 1) ~ 3)のすべてを満たす、各分担研究者・協力者が所属する施設に通院中の患者。

- 1) 《診断基準》 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 包括診断基準 (Umebara, Mod Rheum 22:21-30, 2012) または自己免疫性臍炎診断基準 (日本臍臍学会・厚生労働省難治性臍疾患に関する調査研究班、2011 年) により確定診断された患者。
- 2) 《対象》既存のステロイド治療 (表 1, 2) を 4 週以上用いて寛解基準 (表 3) に達したが漸減中に再燃 (表 5) した患者。
- 3) 《除外基準》以下を除外できる患者。 リツキシマブ投与歴がある患者。 活動性の感染症を合併する患者。 潜在性結核を有する患者。 HBV の感染既往または潜在感染を有する患者。
  - a) 《再燃反復例》直近のステロイド治療で 2)の基準を満たせばよく、過去に複数回のステロイド增量を反復していてもかまわない。
  - b) 《免疫抑制薬の wash out》免疫抑制薬 (表 6) の使用歴があってもかまわないが、MTX, CPA は治験介入の 4 週以上前より、その他は治験介入の 2 週以上前より中止する。

### II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

### III. 治験介入プロトコル

#### 1) リツキシマブ

リツキシマブ  $375 \text{ mg/m}^2/\text{週} \times 4 \text{ 回}$  を 1 コース行う。《既存の適応疾患へのプロトコルと同じ》《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。

#### 2) ステロイド (daily dose)

治験介入開始時、ステロイドを增量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは表 2 の規定に従って漸減する。ただし、ステロイド副作用等の理由があれば、担当医の判断で

表2の規定を上回る速度での減量や中止をしてもよい(表2の附則)。

ステロイドoffの状態でエントリーした症例では、リツキシマブ単独治療を行う。

《ステロイドの種類》プレドニゾロンを標準として用いるが、力価(表7)を等しく合わせた他のステロイド剤に変更してもよい。

《分服方法》ステロイドの分服方法(分1~3)は問わない。

《内服の原則》ステロイドは内服を原則とするが、内服が困難な場合は、1日量の力価(表7)を等しく合わせた点滴ステロイド剤を投与することにより治験継続が可能である。

ステロイド(daily dose)に、リツキシマブ前投薬用のメチルプレドニゾロン125mgは含まれない。

### 3) 免疫抑制薬

免疫抑制薬(表6)は投与しない。MTX, CPAは治験介入の4週以上前より、その他は治験介入の2週以上前より中止する。

## IV. エンドポイント

### 1) 主要エンドポイント

a) 観察期間(治験介入~介入後24週間)における寛解の達成と維持(表3、表4)

仮説: リツキシマブによる寛解維持率 > Historical controlにおける寛解維持率

b) Historical controlの統計値は、AMED IgG4関連疾患病態解明研究班(三森班)で行った全国13施設168例の解析に基づいて計算する。

### 2) 副次エンドポイント

a) 12週目の寛解達成率(表3)

b) 効果不十分によるプロトコル逸脱(VI. 中止基準参照)

c) 有害事象の発生

リツキシマブによる有害事象: 投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など

ステロイド副作用: 糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など

d) 治験介入24週後のステロイド投与量(治験介入前からの変化率)

e) 治験介入24週後の血清IgG4濃度(治験介入前からの変化率)

f) 治験介入24週後のIgG4-RD responder index(図3)

g) 治療介入24週後の転帰(生存)

## V. 検査項目と評価項目

### 1) 観察期間

治験介入後24週間

### 2) 評価項目

a) 治験介入前と介入後4週毎に、臨床症状の評価を行う。

身長(治療介入前のみ)、体重、バイタルサイン

IgG4-RD responder index(図3)

Patient's general VAS(10cm線を使用)

Physician's general VAS(10cm線を使用)

b) 治験介入前と介入後4週毎に、血液検査と血清保存を行う(図1)。

末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50

c) 治験介入後第0週、第4週、第24週に末梢血フローサイトメトリー(%CD19<sup>+</sup>/PBMC、その他、検査会社に外注)を行う。

- d) 治験介入前と介入後第 24 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 1）（タイミングのずれは±2 週間まで許容）。介入前に IgG4-RD による臓器腫大や腫瘍があった場合は、その追跡に適した画像検査を選択する。機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。たとえば、介入前に涙液、唾液分泌低下などの機能障害があった例ではそれぞれシルマー、サクソンテストを行う（表 3）。
  - e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。
- 3) 基準となる計測値の記録（固定）
- a) 《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A、臓器 B、臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。
  - b) 《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。
  - c) 《初寛解時の計測値記録》治療介入後、上記の寛解定義を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

## **VI. 中止基準**

- 1) 《介入後の再燃》観察期間（治験介入後 24 週間）内に再燃（表 5）した場合
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
  - a) ステロイド（daily dose）の增量
  - b) ステロイド off の状態でエントリーした症例では、ステロイドの開始・再開
  - c) 免疫抑制薬（表 6）の開始
    - a), b)に前投薬用のメチルプレドニゾロン 125 mg は含まない
- 3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》  
本治験では、リツキシマブを 1 コースあたり 4 回投与する（ $375 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{週} \times 4 \text{ 回}$ ）が、重篤な（=再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（=入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる
- 4) 上記 1)-3)により治験を中止した場合  
最善の診療（ステロイド增量・再開や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、治験介入後 24 週まで、本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。
- 5) 観察期間（治験介入後 24 週間）を満了した場合  
臨床試験 2：長期観察試験（24～100 週）に移行する。

## **VII. 目標症例数**

32 例

（統計デザインは、医学統計生物情報学 森田 智視 教授より再度助言をもらう予定。例えば、ステロイド療法の Historical control データを基準にし、閾値維持率 60%、期待維持率 80%の下、 $\alpha$  エラー（片側）5%、検出力 80%で必要症例数 32 例と計算。希少難病が対象でありシングルアーム試験も正当化可）

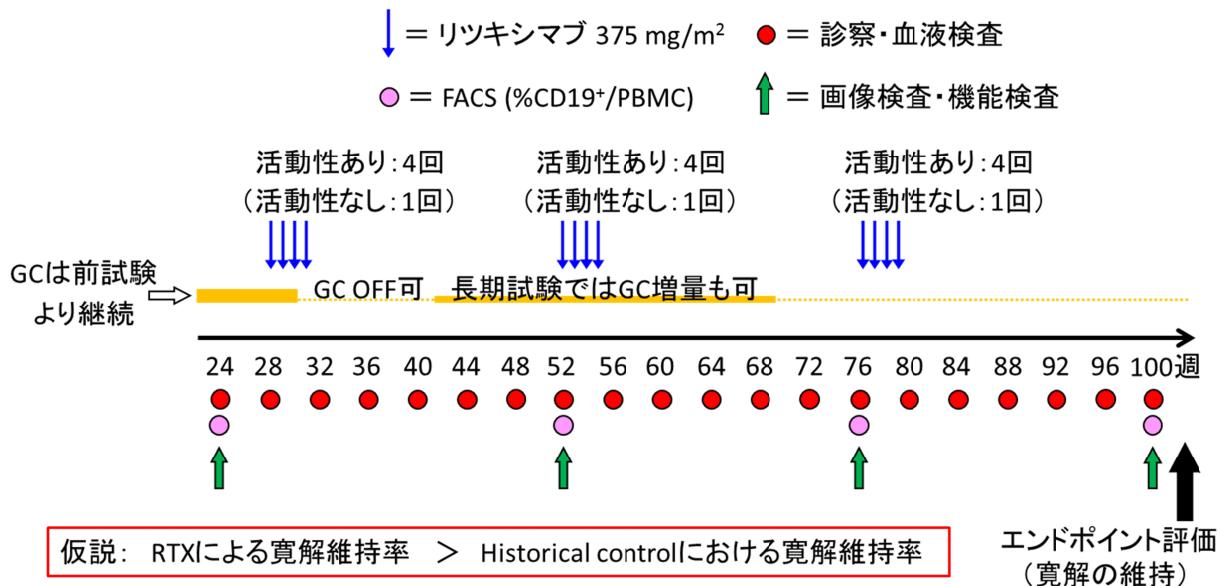
## **VIII. 治験の体制**

- 1) AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 2) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との共同で行う。
- 3) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する（交渉中）。

- 4) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（＝京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

## IgG4関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画 臨床試験2：長期観察試験（24～100週）

図2. 長期観察試験（24～100週）のプロトコル



### I. 対象患者

臨床試験1：オープンラベルシングルアーム試験（0～24週）に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験2：長期観察試験（24～100週）に組み入れる。

### II. インフォームドコンセント

エントリー基準を満たす患者に本治験の説明を行い、本治験に参加する自由意思および文書同意を得る。

### III. 治験介入プロトコル

#### 1) リツキシマブ

リツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4回を、臨床試験1の第0週から起算した第28週、第52週、第76週に行う。投与タイミングのずれは±2週間まで許容する。

《寛解継続例の場合》既存の適応疾患へのプロトコルであるリツキシマブ 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 4回が1コースであるが、前試験（0～24週）から寛解（定義は表4の通り）継続中の場合は、投与量を減じて 375 mg/m<sup>2</sup>/週 × 1回のみとする。

《前投薬》投与時反応予防のため、リツキシマブ投与直前にメチルプレドニゾロン 125 mg を静注または点滴投与する。

#### 2) ステロイド (daily dose)

長期観察試験では、ステロイド投与量の調節は、担当医に委ねられる。

#### 3) 免疫抑制薬

長期観察試験でも、免疫抑制薬（表6）は投与不可とする。必要性があり投与した場合はプロトコルの逸脱による治験中止とする。

### IV. エンドポイント

#### 1) 主要エンドポイント

- a) 觀察期間（治験介入後 24～100 週）内における寛解状態維持（表 4）  
仮説：リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率
  - b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）で行った全国 13 施設 168 例の解析に基づいて計算する。
- 2) 副次エンドポイント
- a) 觀察期間（治験介入後 24～100 週）内における再燃（表 5）
  - b) 効果不十分による免疫抑制薬使用
  - c) 有害事象の発生
    - リツキシマブによる有害事象：投与時反応、発熱、皮疹、血圧低下、活動性の感染症など
    - ステロイド副作用：糖尿病の発症、既存の糖尿病の悪化、骨壊死、圧迫骨折、脂質代謝異常、肝障害、活動性の感染症など
  - d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週のステロイド（daily dose）投与量（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）
  - e) 第 52 週、第 76 週、第 100 週の血清 IgG4 濃度（臨床試験 1 の第 0 週からの変化率）
  - f) IgG4-RD responder index の改善（図 3, Carruthers, Int J Rheum, 2012）

## V. 観察項目と評価項目

- 1) 観察期間  
治験介入後 24～100 週
- 2) 評価項目
  - a) 第 24 週以後 4 週毎に、臨床症状の評価を行う。  
身長（第 24 週のみ）、体重、バイタルサイン  
IgG4-RD responder index（図 3）  
Patient's general VAS（10 cm 線を使用）  
Physician's general VAS（10 cm 線を使用）
  - b) 第 24 週以後 4 週毎に、血液検査と血清保存を行う（図 2）。  
末梢血一般・分画、生化学一般、CRP, IgG, IgG4, IgE, IgM, IgA, C3, C4, CH50
  - c) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に末梢血フローサイトメトリー（%CD19<sup>+</sup>/PBMC、その他、検査会社に外注）を行う。
  - d) 第 52 週、第 76 週、第 100 週に画像検査（エコー・CT・MRI・X 線など）・機能検査を行う（図 2）（タイミングのズレは±2 週間まで許容）。画像検査・機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。
  - e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

## VI. 中止基準

- 1) 《再燃でも継続》再燃（表 5）した場合でも、治験中止とはならない。担当医が、適宜、ステロイド投与量を調節する。
- 2) 《効果不十分によるプロトコル逸脱》
  - a) ステロイド（daily dose）の增量・再開をしても、治験中止とはならない。
  - b) 免疫抑制薬（表 6）を開始した場合は、治験を中止する。
- 3) 《リツキシマブによる重篤な有害事象》  
重篤な（=再投与不可と判断される）投与時反応、または、重篤な（=入院加療を要する）感染症等によりリツキシマブの毎週投与が継続できない場合は中止し、治験も中止となる
- 4) 上記 2b), 3)により治験を中止した場合

最善の診療（ステロイド増量・再燃や免疫抑制薬使用も含む）を継続し、観察期間（治験介入後 24～100 週）本治験のプロトコルに可及的に準じて臨床情報および検査データを収集する。

5) 観察期間（治験介入後 24～100 週）を満了した場合

終了時点でリツキシマブの保険適用が得られていれば、以後はその範囲内でリツキシマブを投与可能

## VII. 目標症例数

最大 32 例（臨床試験 1 の中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者）

## VIII. 治験の体制

- 5) AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班（三森班）の各研究分担者が属する施設（そのうち臨床関連施設）は、IgG4 関連疾患患者を専門的に診療している施設であり、治験参加患者が集積されている。研究協力者が属する施設も可能であれば組み入れる。
- 6) 厚労省 IgG4 関連疾患ガイドライン策定研究班（千葉班）との連携をとる。
- 7) 販売元である全薬工業株式会社は、本治験に必要なリツキシマブを無償供与する（交渉中）。
- 8) 予算：検体輸送・検体保存の経費、保険診療がカバーしない検査の費用、FACS（検査会社に外注）の費用、治験情報の記録・文書作成のための諸経費、事務局（=京都大学に置く）運営費・人件費・CRC 人件費、損害保険の掛金、PMDA 相談費用、出張費、会合用の経費、論文作成費用など。

## 付録（図表）

表 1. 症例選別に用いる「従来ステロイド治療」の定義

初期量として PSL 換算  $0.5 \text{ mg/kg/day}$  以上を 2 週以上継続したのち、症状と検査所見をみながら漸減する。漸減速度は下記の別表に準ずる。

《付記》一般的なガイドラインは PSL 換算  $0.6 \text{ mg/kg/day}$  であるが、ここでは  $0.5 \text{ mg/kg/day}$  以上としている。その理由は、実臨床において平均で  $0.6 \text{ mg/kg/day}$  よりやや少ない量が使われており（AMED IgG4 関連疾患病態解明研究班で行った全国 13 施設調査）、 $0.6 \text{ mg/kg/day}$  以上と定義すると過半数例が漏れてしまうため。

表 2. ステロイド漸減の規定

- 1) 症状と検査所見を参考とし、再燃の有無を確認しつつ、原則、下記 2)-5)に従って漸減する。
- 2) PSL 換算  $15 \text{ mg/day}$  を超える時：週当たり  $5 \text{ mg}$ （4 週当たり  $20 \text{ mg}$ ）よりも速い減量とならないこと。
- 3) PSL 換算  $10 \text{ mg/day}$  を超え、かつ、 $15 \text{ mg/day}$  以下の時：週当たり  $2.5 \text{ mg}$ （4 週当たり  $10 \text{ mg}$ ）よりも速い減量とならないこと。
- 4) PSL 換算  $10 \text{ mg/kg/day}$  以下の時：週当たり  $1 \text{ mg}$ （4 週当たり  $4 \text{ mg}$ ）よりも速い減量とならないこと。
- 5) 上記漸減の末に PSL を off にしてもよい。
- 6) 《急速な減量中止オプション》ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5)よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止してもよい。

《付記》本表を症例選別に用いる場合：ステロイド副作用等の理由により、担当医の判断で上記 2)-5)よりも速いペースでステロイドを減量あるいは中止しているうちに再燃した例もエントリー可とする。

表3. 治療介入後の「寛解」の定義

<p>《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A、臓器 B、臓器 C である」というように治療標的病変を指定し記録する（複数可）。</p> <p>《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。</p> <p><u>《寛解の定義》事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-4)を満たし、5)の新出病変がないこと。</u></p>	
1)	臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・脾・腎・前立腺など）の判定 改善の定義：治験介入前と比べて介入後に臓器の径（注1）がほぼ正常サイズ（注2）に縮小
2)	リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定 改善の定義：治験介入前と比べて介入後に「腫瘍積和」（注3）が 50%以上縮小
3)	症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定 改善の定義：治験介入前と比べて治療介入後に下記 a)-e)を満たすこと a) 眼乾燥：シルマーテストの正常化または発症前レベルへの改善 b) 口腔乾燥：サクソンテストの正常化または発症前レベルへの改善 c) 腹痛：消失または自制範囲内となる d) 黄疸：血清ビリルビン値の正常化または発症前レベルへの改善（注4） e) 水腎症：エコー・CT で腎孟拡大がなくなるか、発症前レベルへの改善（注4）、かつ、血清クレアチニン値の正常化または発症前レベルへの改善
4)	血清 IgG4 濃度の判定 改善の定義：治療介入前に比べ治療後に血清 IgG4 濃度が 30%以上減少するか 135 mg/dL 以下になる
5)	IgG4 関連疾患の新出病変がないこと

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。脾の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 2：ほぼ正常サイズとは「正常 or 正常ではないが正常に近い」と担当医が判断するサイズ。

注 3：腫瘍積和 ( $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ) の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) の Partial Response (PR, 50%) 以上縮小とする。

a：長径（最大径 cm），b：横径（a に直交する最大径 cm），a 1.5 cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

注 4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表4. 治療介入後の「寛解維持」の定義

<p>《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A、臓器 B、臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。</p> <p>《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。</p> <p><u>《初寛解時の計測値記録》表 3 で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。</u></p> <p><u>《寛解維持の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変のすべてについて下記の 1)-3)を満たし、5)の新出病変がないこと。寛解後に 4) の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。</u></p>	
1)	臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・脾・腎・前立腺など）の判定 改善維持の定義：臓器の径（注1）が初寛解時に記録したサイズ以下にとどまる
2)	リンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）の判定 改善維持の定義：「腫瘍積和」（注3）が治験介入前の 50%以下にとどまる

- 3) 症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）の判定  
改善維持の定義：下記 a)-e)について正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
- 眼乾燥：シルマーテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
  - 口腔乾燥：サクソンテストが正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
  - 腹痛：消失または自制範囲内にとどまること
  - 黄疸：血清ビリルビン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること（注4）
  - 水腎症：エコー・CTで腎孟拡大がないか、初寛解時に記録した計測値にとどまること（注4）、かつ、血清クレアチニン値が正常範囲内または初寛解時に記録した計測値にとどまること
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準）  
改善維持の定義：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下か 135 mg/dL 以下にとどまること
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変がないこと

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。脾の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 3：腫瘍積和 ( $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ) の寛解基準は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) の Partial Response (PR, 50%) 以上縮小とする。

a：長径（最大径 cm），b：横径（a に直交する最大径 cm），a 1.5 cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

注 4：胆管ステント・尿管カテーテルなどの恩恵による症状改善があった場合も、他項目が寛解基準を満たせば、寛解とする。

表5. 治療介入後の「再燃」の定義

《治療標的病変の事前指定》治療介入前に、担当医が「治療標的是、臓器 A、臓器 B、臓器 C である」というように治療標的病変（複数可）を指定し記録する。

《介入前計測値の事前記録》治療介入前の血清 IgG4 濃度と、指定した標的臓器に応じて血清ビリルビン、血清クレアチニン、シルマーテスト、サクソンテスト等の測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）する。

《初寛解時の計測値記録》表3で、治療介入後、上記の寛解条件を満たしたと初めて認めた時に、血清 IgG4 濃度と、標的臓器に応じて各測定値、エコー・CT 画像の計測値（腫瘍積和等）を記録（固定）し、以後の寛解維持・再燃判定の基準とする。

《再燃の定義》別表の基準に拠り一旦寛解した後、事前指定した病変の 1 つ以上について下記の 1)-3) のうち 1 つ以上を満たすこと、または、5) の新出病変が出現すること。寛解後に 4) の血清 IgG4 濃度のみ基準を超えて上昇してきた場合はあくまで「寛解維持」と定義する（治療強化はせず、慎重な経過観察を行う）。

- 治療介入前に臓器腫大型病変（涙腺・唾液腺・脾・腎・前立腺など）があったが寛解した場合  
再燃の定義：臓器の径（注1）が初寛解時に記録したサイズを維持できず増大
- 治療介入前にリンパ節病変または新生物型病変（眼窩腫瘍、胸腔内腫瘍、尿管偽腫瘍など）があったが寛解した場合  
再燃の定義：「腫瘍積和」（注3）が治験介入前の 50%以下を維持できず増大
- 治療介入前に症状・機能障害（眼・口腔乾燥、腹痛、黄疸、水腎症など）があったが寛解した場合  
再燃の定義：下記 a)-e)について正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
  - 眼乾燥：シルマーテストが正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
  - 口腔乾燥：サクソンテストが正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
  - 腹痛：自制範囲内を維持できず悪化
  - 黄疸：血清ビリルビン値が正常上限 or 初寛解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化

- j) 水腎症：エコー・CT で腎孟最大径が初対解時に記録した計測値を維持できず悪化、または、血清クレアチニン値が正常上限 or 初対解時に記録した計測値の悪い方の値を維持できず悪化
- 4) 血清 IgG4 濃度の判定（参考基準）  
再燃の参考所見：血清 IgG4 濃度が治療介入前の 70%以下または 135 mg/dL 以下を維持できず上昇
- 5) IgG4 関連疾患の新出病変の出現  
治療介入前に認めなかつた IgG4 関連疾患の新出病変の出現を認めた場合は、再燃とする

注 1：臓器の径：原則「最大径」で評価する。肺の場合は頭体移行部前後径で評価する。管腔型臓器（胆管、尿管、気管支など）の場合は壁厚で評価する。

注 3：腫瘍積和 ( $a_1 \times b_1 + a_2 \times b_2 + a_3 \times b_3 + \dots$ ) は、Cheson らによる国際標準化 non-Hodgkin lymphoma 効果判定規準 (J Clin Oncol, 2017) に基づく。

a：長径（最大径，cm），b：横径（a に直交する最大径，cm），a 1.5 cm の腫瘍のみ上位最大 6 個を合計する。

表 6. 免疫抑制薬の wash out

メトトレキサート (MTX)、シクロホスファミド (CPA) :	治験介入 4 週以上前より中止。
アザチオブリン (AZP)、シクロスボリン (CSP)、タクロリムス (TAC)、ミゾリビン (MZR)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) :	治験介入 2 週以上前より中止。

表 7. ステロイド投与量の換算

- 1) プレドニゾロン (mg)  
2) メチルプレドニゾロン (mg) : プレドニゾロン投与量 (mg) ÷ 1.25  
3) ベタメタゾン (mg) : プレドニゾロン投与量 (mg) ÷ 7.5  
それぞれの注射製剤を使う際は、割増せずに等量を用いる

体重で計算した投与量を四捨五入する時の単位：半錠を単位とする

- 1) プレドニゾロン : 2.5 mg 刻み  
2) メチルプレドニゾロン : 2 mg 刻み  
3) ベタメタゾン : 0.25 mg 刻み

図 3. IgG4-RD responder index (IgG4-RD の臨床スコア)

## IgG4-RD responder index

Date form completed:	Case number:
----------------------	--------------

**Scoring rules**

Scoring refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days

**Scoring:**

- 0 Normal or resolved
- 1 Improved
- 2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)
- 3 New / recurrence
- 4 Worsened despite treatment

**Definitions**

Organ/site score: The overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system

Symptomatic: Is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)

Urgent disease: Disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)  
(presence of urgent disease within an organ leads to doubling of that organ system score)

Damage: Organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/site	Activity			Damage
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score (0-4)
Serum IgG4 concentration		

Steroid dose at the time of assessment:

\_\_\_\_\_ mg/day prednisone equivalent

Cumulative steroid dose in the past 28 days:

\_\_\_\_\_ mg prednisone equivalent

**Total activity score**

Organ/sites ( $\times 2$  if urgent) + serum IgG4 score: \_\_\_\_\_

Total number of urgent organs: \_\_\_\_\_

Total number of damaged organs: \_\_\_\_\_

(参考文献：Carruthers, Int J Rheum, 2012, doi:10.1155/2012/259408 )

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治療後の再燃例の解析

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  
柳下 瑞希 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）

研究要旨：ステロイド治療後の IgG4 関連疾患の再燃例の臨床的特徴を明らかにするため、2008 年 7 月から 2015 年 3 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite）のうち、治療開始から 6 カ月以上経過した症例 25 例を解析した。25 例の平均年齢は  $64.3 \pm 10.9$  歳、男性 14 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は  $1074 \pm 1054$  mg/dl であった。4 例で再燃を認め、再燃率は 16.0% であった。再燃例（4 例）は、非再燃例（21 例）と比較して、有意に年齢が若く（ $53.3 \pm 6.5$  歳 vs  $66.4 \pm 10.3$  歳、 $P < 0.05$ ）発症から治療開始までの期間が短かった（ $4.5 \pm 2.2$  カ月 vs  $16.7 \pm 15.3$  カ月、 $P < 0.05$ ）。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には 2 群間で有意差はなかった。再燃時期はステロイド開始後  $26.5 \pm 14.2$  カ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は  $6.5 \pm 3.9$  mg/日、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎孟腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった。以上の結果から、IgG4 関連疾患ではステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短く、治療開始後平均 26.5 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）について、ステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴、再燃の予測因子は明らかになっていない。本研究では、ステロイド治療後の IgG4-RD の再燃例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

2008 年 7 月から 2015 年 3 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4-RD の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 カ月以上経過した症例を対象とした。1) 再燃の有無、2) 再燃例と非再燃例

での臨床像・治療内容の比較、3) 再燃例の臨床経過、について後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

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」班の参加施設による多施設共同研究として、臨床研究「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」の本施設における実施について、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（承認日；2015/3/4）。本研究は多施設共同の後ろ向き観察研究であり、個々の患者さんへの説明と同意に替えて、本研究の目的を含む

研究の実施についての情報をホームページ上（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）；<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/rheumatology/>）で公開し、IgG4-RD の病態、本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを説明し、質問の場を確保した。

### C . 研究結果

解析対象症例は 25 例で、平均年齢  $64.3 \pm 10.9$  歳、男性 14 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は  $1074 \pm 1054$  mg/dl であった。

#### 1) 再燃の有無

25 例中、4 例で再燃を認め、再燃率は 16.0% であった。

#### 2) 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

再燃例（4 例）では、非再燃例（21 例）と比較して、有意に年齢が若く（ $53.3 \pm 6.5$  歳 vs  $66.4 \pm 10.3$  歳、 $P < 0.05$ ）発症から治療開始までの期間が短かった（ $4.5 \pm 2.2$  カ月 vs  $16.7 \pm 15.3$  カ月、 $P < 0.05$ ）（表 1）。一方で、性別、観察期間、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間に、2 群間で有意差はなかった（表 1）。

#### 3) 再燃例の臨床経過

再燃例 4 例の再燃時期はステロイド開始後  $26.5 \pm 14.2$  カ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は  $6.5 \pm 3.9$  mg/日、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎孟腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった（表 2）。

### D . 考察

ステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短かった。治療開始後平均 26.5 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日で、初診時に認めた病変に再燃を認めた。

以上の結果より、発症から早期にステロイド治療介入を要した若年例、ステロイド開始後 3 年以内、PSL10mg/日未満まで減量後は、特に発症時に認められた臓器病変の

再燃に注意が必要と考えられた。

### E . 結論

IgG4-RD ではステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短く、治療開始後平均 26.5 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めた。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

- (1) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umebara H.: Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One* 10(5):e0126582,2015
- (2) Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. *Rheumatology (Oxford)* 54(6):1113,2015
- (3) Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, 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
- (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, Sumida T: Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. Mod Rheumatol 25(1):105-9,2015

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 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較**

	再燃例 (N=4)	非再燃例 (N=21)	P値
性別	男2:女2	男12:女9	0.79
年齢(歳)	53.3 ± 6.5	66.4 ± 10.3	0.04
観察期間(month)	43.2 ± 12.0	36.6 ± 23.5	0.39
治療前IgG4値(mg/dl)	1376 ± 1847	1017 ± 807	0.5
治療前IgG値(mg/dl)	3077 ± 2679	2925 ± 1476	0.29
治療前の臓器病変数	3.0 ± 1.2	3.4 ± 1.5	0.62
発症から治療開始までの期間 (month)	4.5 ± 2.2	16.7 ± 15.3	0.03
初期PSL投与量(mg/day)	31.2 ± 2.1	32.1 ± 3.9	0.88
PSL初期量投与期間(week)	2.5 ± 0.5	2.7 ± 0.8	0.68

PSL; prednisolone

**表2 再燃例の臨床像**

症例	年齢	性別	観察期間 (month)	治療前IgG4 (mg/dl)	発症から治療開始までの期間 (month)	初期PSL 投与量 (mg/day)	初期量 投与期間 (week)	再燃時期 (治療開始後) (month)	再燃時 PSL投与量 (mg/day)	初発臓器病変	再燃臓器病変
1	47	F	59	304	8	30	2	49	7	涙腺	涙腺
2	47	M	48	478	5	30	3	26	9	涙腺、唾液腺、 腎孟腫瘍	腎孟腫瘍
3	62	M	40	4570	3	35	3	10	10	涙腺、自己免 疫性脾炎、多 発リンパ節腫 大	リンパ節腫大
4	57	F	26	154	2	30	2	21	0	自己免疫性脾 炎、後腹膜線 維症	自己免疫性脾 炎
平均	53.3		43.2	1376	4.5	31.2	2.5	26.5	6.5		
SD	6.5		12.0	1847	2.2	2.1	0.5	14.2	3.9		

F; female, M; male, PSL; prednisolone, SD; standard deviation

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

**多数の IgG4 陽性細胞を伴う眼付属器濾胞辺縁帯リンパ腫における  
サイトカイン mRNA の発現解析**

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

研究要旨：背景に IgG4 陽性細胞を伴う濾胞辺縁帯リンパ腫 (IgG4-associated MZL) についてのサイトカイン発現パターンは報告されていない。今回の研究において、IgG4-RD、IgG4-associated MZL、および背景に IgG4 陽性細胞を伴わない濾胞辺縁帯リンパ腫 (IgG4-negative MZL) の 3 群を対象とし、Helper 2 (Th2) と regulatory T-cell (Treg) に関する各種サイトカイン mRNA の発現を解析したところ、IgG4-RD と IgG4-associated MZL は同様のサイトカイン発現パターンを示しており、MZL の一部は IgG4-RD を背景として発生する可能性が示唆された。

#### A . 研究目的

近年、我々は背景に多数の IgG4 陽性細胞を伴い、IgG4-RD の組織学的な診断基準を満たす眼付属器に発生した濾胞辺縁帯リンパ腫 (MZL) の 1 例を報告し、IgG4-RD を背景に MZL が発生する可能性を指摘したが、この炎症性背景については明らかにしていなかった。

今回の研究において、IgG4-RD、背景に多数の IgG4 陽性細胞を伴う MZL (IgG4-associated MZL)、および背景に IgG4 陽性細胞を伴わない MZL (IgG4-negative MZL) の 3 群を対象とし、Th2 と Treg に関する各種サイトカイン mRNA の発現パターンについてリアルタイム PCR 法を用いて解析を行った。

#### B . 研究方法

眼付属器に発生した病変から採取した IgG4-RD11 例、IgG4-negative MZL11 例、IgG4-associated MZL6 例の生検組織を用いて検討を行った。採取した MZL の病変は全

て原発巣であり、他臓器への浸潤は認めなかつた。

パラフィン包埋された材料から miRNeasy FFPE Kit (QIAGEN) を用いて RNA の抽出を行い、cDNA を作成した。リアルタイム PCR は TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems) を用いて行い、以下のプライマーを使用した：FOXP3、TGF-1、interleukin (IL)-4、IL-5、IL-10、IL-13、-actin。

#### (倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、データについても個人が特定できないようにしている。

#### C . 研究結果

IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、TGF-1、FOXP3 と -actin の mRNA 発現についてリアルタイム PCR 法を用いて検討を行った。IgG4-RD と IgG4-associated MZL では IgG4-negative MZL と比較して IL-4、IL-10、IL-13、FOXP3 の発現が有意に亢進していた

( $p < 0.05$ )。IL-5 の発現については有意な発現の亢進は認めなかった。

すなわち IgG4-RD と IgG4-associated MZL は同じサイトカインの発現パターンを示していた。

#### D . 考察

Th1/Th2 のバランスは正常な免疫応答に必須であり、Th1/Th2 のバランスの崩れがさまざまな疾患の原因とされている。Th1 優位の免疫反応はリウマチ、1 型糖尿病、多発性硬化症に関連している一方、Th2 優位の免疫反応は 1 型アレルギーに関連しているとされている。節外性 MZL は慢性炎症を背景として発生すると考えられており、多くは Th1 型の免疫反応が存在することが報告されている。一方、皮膚 MZL の背景には Th2 型の免疫反応が存在し、39% は IgG4 陽性であることが報告されている。

近年、IgG4-RD に Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13) と Treg サイトカイン (IL-10、Treg) が関連していることが報告されている。IL-4 と IL-10 は IgG4 へのクラススイッチを誘導し、IL-5 や IL-13 は好酸球浸潤に、TGF は線維化に関与していると考えられている。今回の研究では IgG4-RD、IgG4-associated MZL において、IgG4-negative MZL と比較し Th2 サイトカインと Treg サイトカインの発現亢進が認められた。

MZL の発生するメカニズムは現在明らかにされていないが、最近の報告では *Chlamydia psittaci* 感染が関与している可能性が指摘されている。我々は過去に多数の IgG4 陽性細胞を背景に伴う眼付属器 MZL の症例を報告し、MZL が IgG4-RD を背景に発生する可能性を指摘した。IgG4-RD 患者

は悪性腫瘍発生のリスクがあるとされており、IgG4-RD 患者の 10.4% に肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の発生し、一般集団と比較して約 3.5 倍の悪性腫瘍発生リスクがあるとされている。IgG4-RD を背景として腫瘍の発生する機序は不明であるが、近年 IgG4 抗体が IgG1 抗体による抗腫瘍活性を阻害することが示されており、IgG4 抗体そのものが腫瘍の発生に関与している可能性が考えられる。また、今回の研究では IgG4-associated MZL と IgG4-RD では IgG4-negative MZL と比較し、Treg のマスターレギュレーターである FOXP3 の発現が亢進が認められた。Treg は、抗腫瘍免疫の抑制に関する要因として近年注目されており、IgG4-RD における腫瘍の発生に関与している可能性が考えられる。

ステロイドによる治療は IgG4-RD の治療に有効である。一方、IgG4-associated MZL に対して最も効果的な治療法は明らかになっていないが、現段階では化学療法、放射線療法が必要であると考えられる。そのため、眼周囲領域の IgG4 関連疾患の診断においては、MZL の成分の有無について考慮する必要がある。

#### E . 結論

IgG4-associated MZL では IgG4-negative MZL と比較して、IgG4-associated MZL は IgG4-negative MZL と異なるサイトカイン mRNA 発現パターンを示しており、IgG4-RD と同様に Th2、Treg サイトカインの発現が亢進していることが示された。この結果から、一部の MZL は IgG4-RD を背景に発生し、この MZL は IgG4-negative MZL と異なる機序で発生する可能性が示唆された。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohno K, Sato Y, Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, Yoshino T. A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Sci Rep.* 2015; 5: 13539.
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 Jan 9; 5: 7696.

### 2. 学会発表

1. 西田賢司、佐藤康晴、吉野 正. リンパ節における IgG4 関連疾患. 第 104 回日本病理学会総会シンポジウム. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
2. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患の病理. 第 104 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
3. 竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、吉野 正. IgG4 関連疾患の病態形成における樹状細胞による抗原提示の関与. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
4. 萩野恭平、佐藤康晴、吉野 正. 多数の IgG4 陽性細胞を伴ったびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例. 第 104 回日本病理学会総会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日. 於・名古屋.
5. 表 梨華、佐藤康晴、高田尚良、吉野 正. IgG4 関連疾患と鑑別が困難だった上眼瞼腫瘍の 1 例. 第 104 回日本病理学会総

会. 平成 27 年 4 月 30 日～5 月 2 日.  
於・名古屋.

## 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 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究

研究分担者 赤水 尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

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

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

A . 研究目的

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

一方、甲状腺は甲状腺濾胞上皮細胞が甲状腺ホルモンを産生し全身代謝を司る臓器である。自己免疫性甲状腺疾患は、橋本病とバセドウ病が代表的である。自己免疫性甲状腺疾患は、最も患者数の多い自己免疫疾患であり、人口の約一割が罹患する。橋本病においては、Th1 作用が甲状腺濾胞上皮細胞を障害し甲状

腺機能低下症が惹起される。バセドウ病は、TSH(甲状腺刺激ホルモン)受容体に対する抗体(TRAb)が TSH 受容体を刺激することにより、甲状腺機能亢進症がもたらされる疾患である。

IgG4-RD と甲状腺との関わりについては、激しい炎症所見と他臓器への浸潤を特徴とする Riedel 甲状腺炎が IgG4-RD の一部であるとされてきた。それに加え、2010 年には Kakudo らにより橋本病の纖維化亜型の 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產生された TGF- $\beta$  が組織の纖維化を促進し、同じく過剰產生された 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 の产生を促す。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プロットを行い相互の結合作用を観察し、ラット甲状腺細胞を用いそれぞれの IgG 添加時の cAMP や細胞増殖能を測定する。さらに TSAb アッセイ等により活性化部位の解析を行う。また TRAb 内にて阻害型 TRAb 活性を有する部位を同定し、変異 IgG4 ペプチドを合成し添加した際に甲状腺細胞への影響の変化を観察し治療応用の可能性を探求する。

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

### C . 研究結果

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

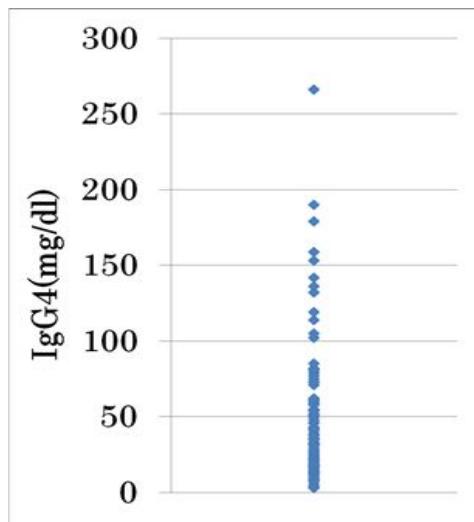


図 1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

さらに、高 IgG4 血症を認める群と正常 IgG4 値群（135mg/dl 未満、102 名）に分類し検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群

では有意に高年齢、甲状腺エコーで低エコー領域の増加を認めた（表1,2）。

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

	Normal-IgG4 (N=102, 93.6%)	High-IgG4 (N=7, 6.4%)	P values
Gender (male/female)	14/88	1/6	0.967 <sup>a</sup>
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102	2/7	0.852 <sup>a</sup>
Familial history of ATTD	28/102	1/7	0.445 <sup>a</sup>
Own smoking history	31/102	2/7	0.919 <sup>a</sup>
	AVG.	SD.	AVG.
Age (Year)	43.4	15.4	57.4
Thyroid size in ultrasound (mm <sup>2</sup> )	962.7	788.9	1150.7
Degree of low echogenicity (0, 1, 2, 3)	0.50	0.76	2.00
Increase of color doppler flow (0, 1, 2, 3)	1.33	0.88	1.25
Serum IgG4 (mg/dL)	39.6	27.6	182.1
Serum IgG (mg/dL)	1227.0	237.8	1421.0
TSH (mIU/L)	0.67	3.19	7.69
FT3 (pg/mL)	9.95	7.40	8.54
FT4 (ng/dL)	2.42	1.59	1.86
TRAb (mU/L)	16.1	27.5	176.7
TgAb (IU/ml)	387.6	852.3	1182.1
TPOAb (IU/ml)	211.7	213.1	181.7

表1. 血清 IgG4 高値および非高値バセドウ病における臨床的特徴

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

	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	P value
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

表2. 血清 IgG4 高値および非高値バセドウ病患者における甲状腺エコー所見

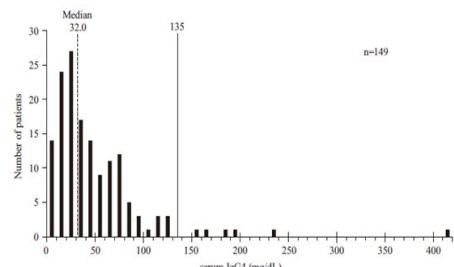
症 例	年 齢	性 別	MMI (mg/day)	PTU (mg/day)	LT4 (mg/day)
1	54	F	5		

2	52	F	5			25
3	49	F				
4	68	M	2.5			
5	51	F		50		
6	53	F			100	
7	56	F	5			25

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

現在、解析を開始して 4 年で血清 IgG4 高値を示したバセドウ病 7 症例について、その臨床的特徴と血清 IgG4 を含むパラメーターの変動を経過観察している。4 年の経過では、7 例中 2 例が横ばい、5 例は低下傾向であるがそのうち 1 例を除いては血清 IgG4 100 以上で変動している。血清 IgG4 が顕著に低下した 1 例は、合わせて TSAb の低下が認められ、IgG4 サブクラスの関与が疑われた。今後、更に長期の経過で抗体価、臨床像を注意深く観察していく。

また、橋本病についても血清学的観点から、同時期に当科を受診した橋本病患者を対象に前向きに血清 IgG4 を測定し、その臨床的特徴を解析した。以下に橋本病患者 149 名の血清 IgG4 値の分布を下記に示す（図2）。



(135mg/dl未満、143名)に分類し、検討を行った。その結果、高IgG4血症を認める群では有意に高年齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた(図3)。

血清IgG4高値橋本病6症例を抽出すると、全体の傾向と同様に中高齢の男性が多く、低エコーが目立った。自己抗体はいずれかが陽性であったが、血清IgG4とは必ずしも一致していないかった。6例中2例で涙腺、下垂体などのIgG4-RDで認められる甲状腺外病変を確認した(図4)。

	Non-elevated IgG4 (≤135mg/dL, n=143, 90%)		Elevated IgG4 (>135mg/dL, n=6, 4%)		p-Value
	Median (interquartile range)	n	Median (interquartile range)	n	
Sex (male/female)	33/110		3/3		0.152*
Familial history ofAITD [n (%)]	11 (7.7%)		2 (33.3%)		0.087†
Smoking history [n (%)]	20 (14.0%)		2 (33.3%)		0.265†
Age (years)	60.0 (42.0-71.0)	143	75.5 (71.0-77.8)	6	0.009*
IgG4 (mg/dL)	31.0 (19.0-62.0)	143	189.5 (72.8-222.0)	6	NA
IgG (mg/dL)	1339.0 (1149.0-1564.0)	143	1399.0 (1325.0-1584.0)	6	0.352†
IgG4/IgG (%)	2.5 (1.5-4.4)	143	12.0 (11.5-13.1)	6	0.032*
Thyroid size in ultrasound (mm <sup>2</sup> ) <sup>a</sup>	537.6 (389.8-798.1)	117	488.2 (304.4-905.3)	5	0.755†
Degree of hypoechogenicity <sup>a</sup>	1.0 (0-3.0)	116	2.0 (0-3.0)	5	0.014*
Increase of color Doppler flow	0 (0-1.0)	116	0 (0-0)	5	0.426†
TSH (μU/mL)	2.5 (1.3-4.3)	141	2.3 (1.3-23.5)	6	0.829†
FT1 (pg/mL)	2.8 (2.5-3.0)	92	2.7 (1.1-3.1)	5	0.585†
FT4 (ng/dL)	1.1 (1.1-1.2)	141	1.1 (1.0-1.3)	6	0.537†
TRAb (IU/L)	1.0 (1.0-1.0)	102	1.0 (1.0-1.0)	6	0.478†
TgAb (IU/mL)	313.8 (83.0-531.8)	134	370.2 (181.0-842.3)	6	0.707†
TPoAb (IU/mL)	142.2 (16.9-390.5)	136	71.6 (20.7-126.9)	6	0.487†
L-T4 (μg/day) <sup>b</sup>	0 (0-50.0)	129	37.5 (9.9-83.8)	6	0.288†

図3. 橋本病における血清IgG4高値群と非高値群の比較

Patients	1	2	3	4	5	6
Age (years) / Sex	61 / M	77 / M	70 / F	78 / F	74 / M	82 / F
TSH (μU/L) <sup>a</sup>	96.4	30.5	2.4	2.7	1.1	1.9
FT1 (pg/mL) <sup>a</sup>	2.05	1.56	2.88	2.66	N.D.	3.06
FT4 (ng/dL) <sup>a</sup>	0.80	1.03	1.11	0.98	1.30	1.32
TRAb (IU/L) <sup>a</sup>	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
TsAb (%) <sup>a</sup>	N.D.	N.D.	123	118	N.D.	N.D.
TgAb (IU/mL) <sup>a</sup>	553	>4000	251	179	939	93
TPoAb (IU/mL) <sup>a</sup>	600.0	311.0	14.3	138.0	93.4	49.8
IgG4 (mg/dL)	153	232	192	416	168	187
IgG (mg/dL)	1312	4532	1434	1470	1364	1634
IgG4/IgG (%)	11.7	5.1	13.4	28.3	12.3	11.4
Thyroid size on US (mm <sup>2</sup> )	1400	304	905	488	288	N.D.
Hypoechogenicity on US	3	2	1	1	3	N.D.
L-T4 (μg/day)	100	150	0	0	100	0
Follow-up (years)	2.5	3.1	2.2	1.9	1.8	1.0
Extra-thyroid organ involvement	-	-	-	Lacrimal glands	Pituitary	-
Follow-up IgG4 (mg/dL), periods after first admission	105, 2yr	N.D.	208, 8mo	N.D.	205, 15yr	N.D.

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

図4. 橋本病における血清IgG4高値6例の臨床的特徴

以上を踏まえ、本検討における血清IgG4高値橋本病と既報におけるIgG4 thyroiditis、IgG4関連甲状腺炎との関連を比較検討すると、IgG4高値HTは、IgG4-thyroiditis、IgG4関連甲状腺炎のいずれにも共通した臨床像を呈し、これらを包含する疾患群と考えられた(図5)。

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

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

図5. 本検討集団と既報におけるIgG4 thyroiditis、IgG4関連甲状腺炎との比較

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

Riedel甲状腺炎に関しては2012年2月より医中誌、学会抄録集、出版書籍、Pubmed、をRiedelあるいはRiedel'sのキーワードにて検索し、98件が該当した。そのうち、重複を除きRiedel甲状腺炎との関連があると思われた26件について検討を行った。各筆頭著者に対し、臨床研究への協力を紙面で要請した。

臨床病理組織学的にRiedel甲状腺炎が強く疑われた10症例のうち、病理組織標本が得られた2症例においてIgG4免疫染色を行ったところ、いずれの症例についてもIgG4陽性形質細胞の浸潤(症例1; 43個/HPF, 症例2; 13

個/HPF)を認めた(図6)。しかし、IgG4-RD 包括診断基準と照らし合わせると、いずれの症例も IgG4>10/HPF ながら IgG4/IgG<40%であり部分的に合致にとどまった。

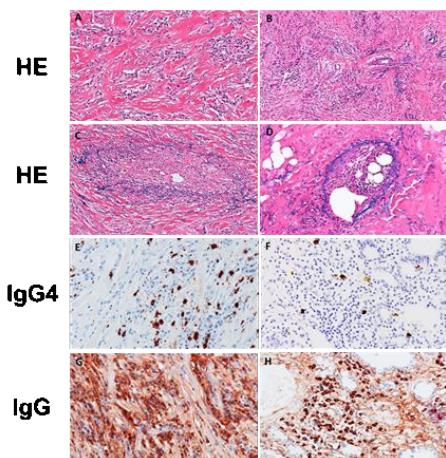


図6. 症例1(左列)、症例2(右列)におけるHE染色、IgG4、IgG免疫染色

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

今後この結果を踏まえて、橋本病、バセドウ病における血清 IgG4 と臨床像を長期に観察し関連性を検討するとともに、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準作成に向け検討を行っていく方針である。

#### D. 考察

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

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

の合併を認めた。

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報 なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology* 157(2):692-704, 2016
2. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Epub ahead of print]
3. Ariyasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J.* 62(11):953-63, 2015.
4. Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 62(8):725-31,

- 2015.
5. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 62(8):711-7, 2015.
  6. Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y : Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia.* 58(8):1868-76, 2015.
  7. Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. Endotext [Internet], 2015.
  8. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umebara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH : International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7):1688-99, 2015.
  9. 赤水尚史：臓器別病変の診断と治療「4甲状腺疾患 病態」.臨床医必読最新 IgG4 関連疾患、編集主幹 岡崎和一・川 茂幸、診断と治療社、東京 64-66, 2015
  10. 赤水尚史：IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 日本内科学会雑誌 104(9):1844-1847, 2015
- 2. 学会発表**
1. Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
  2. Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
  3. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  4. Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  5. Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain

- Konferens(Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
6. Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center(Boston, USA). June 5-9, 2015
  7. Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
  8. 南野寛人、稻葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史 : IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値 . 第 25 回臨床内分泌代謝 Update . 東京国際フォーラム . 平成 27 年 11 月 27 ~ 28 日
  9. 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 非細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討 . 第 25 回臨床内分泌代謝 Update . 東京国際フォーラム . 平成 27 年 11 月 27 ~ 28 日
  10. 竹島 健、有安宏之、稻葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史 : 甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討 . 第 58 回日本甲状腺学会学術集会 . 福島県文化センター(福島市) . 平成 27 年 11 月 5 ~ 7 日 .
  11. 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稻葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史 : 妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例 . 第 58 回日本甲状腺学会学術集会 . 福島県文化センター(福島市) . 平成 27 年 11 月 5 ~ 7 日 .
  12. 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦 、松野正平、稻葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史 : ニボルマブ(抗 PD-1 抗体)により甲状腺機能異常を呈した一例 . 第 58 回日本甲状腺学会学術集会 . 福島県文化センター(福島市) . 平成 27 年 11 月 5 ~ 7 日 .
  13. 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例 . 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 . 奈良県文化会館 . 平成 27 年 10 月 17 日 .
  14. 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史 : 糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例 . 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 . 奈良県文化会館 . 平成 27 年 10 月 17 日 .
  15. 杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稻葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典 : 橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例 . 第 209 回日本内科学会近畿地方会 . 大阪国際交流センター . 平成 27 年 9 月 12 日 .
  16. 竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稻葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討 . 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 . 海峡メッセ下関、他 . 平成 27 年 5 月 21 ~ 24 日 .
  17. 赤水尚史 : シンポジウム IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」 . 第 112 回日本内科学会講演会 . みやこめっせ ( 京都市 ) . 平成 27 年 4 月 10 ~ 12 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

IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎萎縮出現に関する因子の検討

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：IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)において、ステロイド治療に対する初期反応は良好であるが、長期臨床経過では比較的高率に慢性の腎機能障害を呈することが報告されている。また、不可逆的な腎障害の存在を示す腎萎縮もやはり比較的高率に局所的もしくはびまん性に認められる。今回の検討では、本疾患のステロイド治療後長期経過における腎萎縮の出現頻度、またその関連因子について検討するために、多施設より IgG4-RKD 症例 23 例の臨床データを集積し、治療開始前の臨床所見や、ステロイド治療後の臨床経過を後方視的に解析した。症例は高齢男性優位で、全例に他臓器病変、血清 IgG4 値上昇などを認め、典型的 IgG4-RKD 症例であった。初期のステロイド治療反応性は良好であったが、観察期間(平均 54.9 ヶ月)中 60.9% の症例に腎萎縮の出現を認めた。腎萎縮出現群は非出現群と比較し、治療開始前の eGFR が有意に低く( $P=0.023$ )、ROC 曲線による解析から治療前 eGFR が腎萎縮出現の予測に有用である(AUC 0.786,  $P=0.023$ )ことが示唆された。また、最適なカットオフ値として eGFR 69.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (感度 71.4%、特異度 77.8%)、特異度の高いカットオフ値として eGFR 56.3(感度 56.3%、特異度 100%)が抽出され、腎萎縮出現の予防のためには eGFR 60-70 に至る前の治療開始が望ましいことが示唆された。

共同研究者

水島伊知郎，山田和徳

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病  
内科

含めた長期経過データの揃った 23 例の IgG4-RKD 症例を集め、治療後の腎機能、腎画像所見の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 関連腎臓病(IgG4-RKD)における、ステロイド治療経過中の局所的もしくはびまん性の腎萎縮出現に関連する因子について検討する。

B . 研究方法

金沢大学、札幌医科大学、高知大学、神戸大学、虎の門病院、富山大学、福岡大学より、ステロイド治療後の画像検査所見を

C . 研究結果

症例は男性 17 例、女性 6 例で平均年齢 62.0 歳(34-77 歳)であった。診断時平均 eGFR は 65.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>(20.8-121.8) で、10 例は 60 未満であり、全例が造影 CT にて多発造影不良域を認めていた。全例に平均 35.7mg/日(20-50) のプレドニゾロン投与が行われ、造影不良域の消失もしくは縮小を認め、初期の治療反応は良好であつ

た。14例(A群)は治療経過中に一部もしくはびまん性の腎萎縮に至り、9例(B群)は腎萎縮のない完全な回復を認めた。A群はB群に比べ有意に治療前のeGFRが低く(56.9 vs 79.0, P=0.023)、eGFR 69.5をカットオフ値とすると感度71.4%、特異度77.8%で、eGFR 56.3をカットオフ値とすると感度56.3%、特異度100%でステロイド治療後の腎萎縮の予測に有用であった。他の因子においては両群間に有意差はみられなかった。

#### D. 考察

IgG4-RKDを含むIgG4関連疾患全般において、ステロイド治療に対する初期反応は良好であることが知られている。しかしながら、近年の長期臨床経過の検討により、腎・睥・唾液腺病変などで稀ならず慢性の臓器機能障害を呈することが報告されている。

本検討では、IgG4-RKDにおいて不可逆的な慢性腎障害の存在を示す腎萎縮の出現について検討し、60%を超える症例で長期経過中に腎萎縮を呈することを明らかにした。さらに、腎萎縮出現の関連因子についても解析し、治療開始前の血清IgG4値や罹患臓器数、治療時のステロイド初期投与量などではなく、治療前の腎機能にのみ有意な関連を認めることを示した。ROC曲線を用いた解析では、AUC 0.786とmoderate accuracy (P=0.023)を示し、eGFR 69.5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>が予測に最も適したカットオフ値(感度71.4%、特異度77.8%)として抽出された。また特異度の高いカットオフ値として56.3 mL/min/1.73m<sup>2</sup>(感度56.3%、特異度100%)が抽出され、腎萎縮出現の予防のためにはeGFR 60-70 mL/min/1.73m<sup>2</sup>に至る前の治療開始が望ましいことが示唆され

た。

#### E. 結論

IgG4-RKDのステロイド治療経過中の腎萎縮出現は治療開始前の腎機能障害の有無が関連していることが示唆された。今後、腎機能障害出現前の早期治療介入の有効性について、さらなる検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

論文化し投稿中

##### 2. 学会発表

1) Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Mitsuhiko Kawano. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. EULAR 2015. Roma. Jun 10-13, 2015.

#### 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 関連疾患における抗核抗体の意義

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：抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)は自己免疫疾患において幅広く検出される自己抗体であるが、本研究は IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4RD)における臨床的意義を検討した。方法として IgG4RD 70 症例の ANA(蛍光抗体法)の抗体価と染色パターンについて、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)65 例、抗 SS-A 抗体陽性シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)20 例、健常人(Healthy controls: HC) 341 例を対照に後方視的に比較検討した。その結果、ANA の抗体価(160 倍以上)の分布は、IgG4RD では 10.0% であったのに対し SLE では 86.4%、SS では 6.4%、HC では 1.5% であった。最多の染色パターンは IgG4RD では Homogenous(79.1%) であり、SLE や SS では Speckled(それぞれ 31.7, 47.8%) であった。さらに、IgG4RD 症例を ANA 高値群(ANA 160 倍; n=7)と低値群(ANA<160 倍; 61)の 2 群に分類し、臨床像を比較した。その結果、ANA 高値群では低値群と比較して低補体血症が有意に多かったが、その他には自己免疫疾患の合併を含めて臨床像に差は認められなかった。これら IgG4RD における ANA の抗体価とパターンは SLE や SS とは異なり、HC に類似していることから、IgG4RD において ANA は臨床的に有用ではないと考えられた。

共同研究者

原 怜史，水島伊知郎，山田和徳

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病  
内科

について、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)65 例、抗 SS-A 抗体陽性シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)20 例、健常人(Healthy controls: HC) 341 例を対照に後方視的に比較検討した。

(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

ANA の抗体価の分布は、IgG4RD では 40 倍以上が 30.0%，160 倍以上が 10.0% であったのに対し、SLE では 40 倍以上が 100%，160 倍以上が 86.4%、SS では 40 倍以上が 95.5%，160 倍以上が 86.4%、HC では 40 倍以上が 30.9%，160 倍以上が 1.5% であった。最多の染色パターンは IgG4RD では Homogenous(79.1%) であり、SLE や SS では Speckled(それぞれ 31.7, 47.8%) であった。

IgG4RD 症例を ANA の高い群(ANA 160 倍; n=7)と低い群(ANA<160 倍; 61)の 2 群に分類し、臨床像を比較した。その結果、ANA 高値群では低値群と比較して低補体血症が有意に多かったが、その他には自己免

A . 研究目的

抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)は自己免疫疾患において幅広く検出される自己抗体であるが、IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4RD)においても検出されることがある。このことから IgG4RD は自己免疫疾患に分類される可能性があるという説があるが、本疾患における ANA の意義は明らかでない。本研究は IgG4RD における ANA の抗体価と染色パターンの特徴を明らかにすることで、臨床的に意義のあるものかについて検討することを目的とした。

B . 研究方法

1996 年 4 月から 2014 年 10 月までに自施設において診断された IgG4RD 70 症例の ANA(蛍光抗体法)の抗体価と染色パターンに

疫疾患の合併を含めて臨床像に差は認められなかった。

#### D . 考察

これまでに IgG4RD における ANA の陽性率は 15-69%と報告されてきたが、ANA 陽性を何倍とするのかについて明確な定義がこれまでになく、バラツキが生じていた。最近報告された ANA の international consensus recommendation によると ANA 陽性が 160 倍以上とされたことから、本研究では 160 倍以上を ANA 陽性としたところ、約 10% の陽性率であった。これは代表的な自己免疫疾患である SLE や SS とは異なり、HC に類似していることから、IgG4RD において ANA は有意に検出しやすいものとは言えないと考えられる。

また、抗核抗体の染色パターンに関しても、非特異的なパターンである homogenous が最も多いことから、有意な染色パターンではない。

さらに、IgG4-RD のなかで ANA 高値であった場合に臨床像に違いがあるかどうかについて検討した結果、自己免疫性疾患の合併は増えなかった。低補体血症がおこりやすいという結果は、IgG4RD の活動性がより高いという可能性があるものの、他のアレルギーの合併や血清 IgG4 値自体には有意差がなく、より症例を増やして検討する必要がある。

#### E . 結論

IgG4RD における ANA の抗体価とパターンは SLE や SS とは異なり、HC に類似していることから、IgG4RD において ANA は臨床的に有用ではないと考えられる。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

欧文誌へ投稿準備中

##### 2. 学会発表

1. 原 怜史、堀田成人、額 裕海、蔵島 乾、  
伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、  
川野充弘 . IgG4 関連疾患における抗核抗体

の意義 . 第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会 . 名古屋国際会議場 . 平成 27 年 4 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

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 333 例の臨床像の検討

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：IgG4 関連疾患の病変は多臓器にわたるため、本疾患の臨床的特徴を評価する際、施設間バイアスを避けることが難しいと考えられる。そこで、多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし、本疾患の臨床的特徴を解析することを目的とする。IgG4 関連疾患と診断された 333 例について血清 IgG、IgG4、補体、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。平均血清 IgG4 値は 755 mg/dL で、95% の症例で IgG4 高値を認めた。低補体血症は 41.9% で認め、腎病変を有する症例で高頻度だった。平均罹患臓器数は 3.2 で、主な罹患臓器は唾液腺、涙腺、リンパ節、脾臓、大動脈周囲/後腹膜、腎臓、肺であった。単一臓器症例は 11.4% と低率であった。プレドニゾロンは 79% で投与され、平均投与量は 30.5 mg/日 であった。糖尿病及び悪性腫瘍の合併は各々 34%、17% であった。これらのデータより、IgG4 関連疾患の臨床像が明らかとなった。また、糖尿病および悪性腫瘍を高率に合併するため、注意が必要と考えられた。

共同研究者

山田和徳、水島伊知郎  
所属 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科  
山本元久、高橋裕樹  
所属 札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座  
佐伯敬子  
所属 長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科  
松井祥子  
所属 富山大学 保健管理センター  
川茂幸  
所属 信州大学 総合健康安全センター

B . 研究方法

金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、富山大学、信州大学で診断された IgG4 関連疾患 333 例について、血清 IgG、IgG4、補体、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。  
(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

男性 204 例、女性 129 例(男性 61.3%)、診断時平均年齢は 63.8 歳(25-91 歳) であった。血清 IgG、IgG4 は各々 2404 mg/dL、755 mg/dL で、95% の症例で IgG4 が高値であった。血清 CRP は平均 0.42 mg/dL で、中央値は 0.10 mg/dL であった。また、90.2% の症例では、CRP 値は 1 mg/dL 以下であった。

低補体血症は 41.9% で認め、腎病変を有する症例で高頻度だった(60% vs. 36%, p<0.001)。また、高度の低補体血症(C3<50) は腎病変を有する患者で優位に高率であった。平均罹患臓器は 3.2 で、唾液腺(72%)、涙腺(57%)、リンパ節(26%)、脾臓(26%)、大

A . 研究目的

IgG4 関連疾患の病変は多臓器にわたるため、IgG4 関連疾患の臨床的特徴を評価する際、施設間バイアスを避けることが難しいと考えられる。そこで、多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし、本疾患の臨床的特徴を解析することを目的とする。

動脈周囲/後腹膜(24%)、腎臓(24%)、肺(23%)であった。単一病変症例は11.4%であった。

プレドニゾロンは79%で投与され、平均投与量は30.5 mg/日であった。

糖尿病及び悪性腫瘍の合併は各々34%、17%であった。

#### D . 考察

本研究により、IgG4関連疾患患者の95%で血清IgG4高値を認めており、血清IgG4値は診断に有用なマーカーであることが、再確認された。また、CRPは多くの症例で陰性または低値であることから、CRP高値例では、感染症の合併や他の疾患を鑑別する必要があると考えられた。

低補体血症を約40%と高率に認めた。腎病変は、低補体血症の頻度および程度に影響を与える因子であった。

平均罹患臓器数は3.2であり、唾液腺、涙腺が高頻度であった。また、20%以上の高頻度で罹患しうる臓器としてリンパ節、脾臓、大動脈周囲/後腹膜、腎臓、肺が挙げられた。単一病変は11.4%と低率であり、単一病変症例においては、他の疾患との鑑別を確実に行う必要があると考えられた。

これまで、Wallaceら、Inoueらからそれぞれ、125例、235例のIgG4関連疾患の臨床的特徴についての報告がなされている。これらの先行研究と比較して、特筆すべき点として、本研究では単一臓器病変症例が少ない点、血清IgG4高値例が多い点が挙げられる。これらは、データ収集の方法の違いによると考えられた。

糖尿病および悪性腫瘍の合併頻度が高値であった。IgG4関連疾患と診断した際には、これらの疾患のスクリーニングが重要であると考えられた。

#### E . 結論

本研究によりIgG4関連疾患の検査値、罹患臓器、治療法、合併症等の臨床的特徴が明らかとなった。

#### 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

- 1) Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Hiroki Takahashi, Mitsuhiko Kawano, and Shigeyuki Kawa. Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases. EULAR 2015, Roma, June 10-13, 2015.
- 2) Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Shoko Matsui, Hiroki Takahashi, Mitsuhiko Kawano, and Shigeyuki Kawa. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases. The 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, November 7-11, 2015

#### 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、その治療は副腎皮質ステロイドを中心である。しかし、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。我々は 8 カラー FACS 解析により、IgG4-RD 患者末梢血では plasmablast の割合が特徴的に増加し、その背景に Tfh 細胞による B 細胞分化誘導の可能性を報告した。今年度は、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効した IgG4-RD の 5 症例を経験した。頸下腺、下垂体、脾臓などを罹患臓器とする 3 例では、ステロイド減量中に再燃を認めたが、アザチオプリンの追加併用が奏効し、ステロイド漸減が可能であった。左腎門部腫瘍を認めた 1 例では、ステロイド中止後に再燃したが、アザチオプリン投与のみで軽快した。関節リウマチ合併ミクリッツ病の 1 例では、ステロイドを使用せずアバタセプトを投与し、IgG4 値低下、耳下腺腫脹の縮小を認め、末梢血 plasmablast 4.3%から 0.2%、Tfh 1.4%から 0.8%と著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RD における Tfh 細胞-B 細胞軸の重要性とそれらを標的とした分子標的治療の可能性に重要な示唆を与えるものである。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、多臓器における IgG4 產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 產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 26 年度までに、我々は、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細胞表面形質を解析してきた。その結果、IgG4 関連疾患患者では、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。一方、IgG4 関連疾患の治療は副腎皮質ステロイドを中心である。しかし、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。今年度は、ステロイド抵抗性の症例に対して、免疫抑制薬の使用を試み、さらに、8 カラーフォローサイトメトリーを用いたリンパ球表面形質との関連性を検討することを目的とした。

B . 研究方法

健常人 (HD; 23 名)、IgG4 関連疾患患者 (IgG4-RD; 16 名)、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類を試み、リンパ球表面形質の相違と患者背景、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。また、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効した IgG4-RD の 5 症例を経験し、治療前後で 8 カラーフローサイトメトリーを用いたリンパ球表面形質の変化を検討した。

#### (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。患者の個人情報が所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) IgG4-RD の患者背景 (平均  $\pm$  SD) は、年齢 60  $\pm$  18 歳、罹病期間 1.6  $\pm$  2.6 年、血清 IgG4 693  $\pm$  546 mg/dl、CRP 0.7  $\pm$  1.8 mg/dl、全例で血清 IgG4 が上昇し、肺、腎、後腹膜、唾液腺などの臓器病変が存在した。全例で病変部位の生検を施行し、組織中の IgG4 比率の上昇を確認したうえで確定診断した。
- (2) 健常人、IgG4-RD、SjS 患者末梢血での古典的ヘルパー T 細胞 (Th1, Th2, Th17) のサブセット割合は差を認めなかった。一方 IgG4-RD 患者末梢血では、CD3+CD4+CCR7-CD45RA+エフェクター T 細

胞、CD3+CD4+CXCR5+ICOS+ Tfh 細胞、および CD19+CD27+CD20-CD38+抗体産生性形質芽細胞の割合が有意に高く、さらに Tfh は plasmablast の割合と相關していた。

(3) 涙腺・唾液腺以外に病変を有する重症度の高い群では、CD19+CD27+CD20-CD38+抗体産生性形質芽細胞と CD3+CD4+CXCR5+ICOS+ Tfh 細胞の割合の上昇が顕著であった。

(4) 免疫抑制薬アザチオプリンが奏効した IgG4-RD の 4 症例を経験した。頸下腺、下垂体、脾臓などを罹患臓器とする 3 例では、ステロイド減量中に再燃を認めたが、アザチオプリンの追加併用が奏効し、ステロイド漸減が可能であった。左腎門部腫瘍を認めた 1 例では、ステロイド中止後に再燃したが、アザチオプリン投与のみで軽快した。

(5) 関節リウマチ合併ミクリッツ病の 1 例では、ステロイドを使用せず、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトを投与し、IgG4 値低下、耳下腺腫脹の縮小を認め、末梢血 plasmablast 4.3% から 0.2%、Tfh 1.4% から 0.8% と著明に低下し良好な経過を辿った。

### D. 考察

IgG4-RD の病態は、Th2 細胞や B 細胞を起始とする IgG4 産生性形質細胞の関与が想定されてきたが、その詳細は不明であった。今回の検討により、IgG4-RD 患者末梢血では、エフェクター T 細胞や Tfh 細胞、抗体産生性形質芽細胞の割合が増加しており、これらの細胞群が相互に作用しながら、重症度や臓器障害の進展に関与することが示唆された。一方、IgG4-RD の治療は副腎皮質ステロイドが中心であるが、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。今回の検討により、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効したステロ

イド治療抵抗性の IgG4-RD の 5 症例を経験した。殊に、関節リウマチ合併ミクリツ病の 1 例では、アバタセプトにより IgG4 値低下、耳下腺腫脹が縮小し、末梢血 plasmablast や Tfh 細胞が著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RD における Tfh 細胞-B 細胞軸の重要性とそれらを標的とした分子標的治療の可能性に重要な示唆を与えるものである。現在、このような末梢血中の細胞集団の増加が、実際の病変局所においても増加しているかを病理組織の免疫染色によって検討中である。

## E . 結論

IgG4-RD の治療は副腎皮質ステロイドを中心であるが、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効したステロイド治療抵抗性の IgG4-RD の 5 症例を経験した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kubo S, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S, Fukuyo S, Miyagawa I, Hanami K, Saito K, Tanaka Y. Comparison of efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by a propensity score-matching. Ann Rheum Dis (in press)
2. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y. Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Rheum Dis (in press)
3. Zhao J, Kubo S, Nakayamada S, Shimajiri S, Zhang X, Yamaoka K, Tanaka Y. Association of plasmacytoid dendritic cells with B cell infiltration in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. Mod Rheumatol (in press)
4. Tanaka Y., Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebocontrolled study. J Rheumatol (in press)
5. 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 (2015) 74, 389-395
6. 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 (2015) 67, 63-73
7. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chodrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis Rheum (2015) 67, 1250-60
8. Wang SP, Iwata S, Nakayamada S, Niilo H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kondo M, Kubo S, Yoshikawa M, Tanaka Y. Amplification of

IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human B cell activation.	(予定を含む。)
Rheumatology (2015) 54, 1488-1497	なし
9. Iwata S, Yamaoka K, Niiro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, <u>Tanaka, Y.</u> Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus (2015) 24: 695-704	1. 特許取得 なし
10. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u> IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis Rheum (2015) 67, 1250-60	2. 実用新案登録 なし 3.その他 なし

## 2.学会発表

1. 久保 智史、中山田 真吾、中野 和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、齋藤 和義、田中良哉. IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析. 第 43 回 日本臨床免疫学会, 神戸, 2015.10.22-24
2. 佐藤友梨恵 、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉. 遅延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例. 第 50 回 九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
3. 吉成絃子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉. ステロイド減量中止後 IgG4 関連疾患(IgG4RD)再燃にアザチオプリン(AZ)単剤が奏功した一例. 第 50 回 九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6

## G .知的財産権の出願・登録状況

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 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析  
研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学 准教授

研究要旨:近年, microRNA には免疫修飾作用を有することがわかっている。今回、我々は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 患者血清中の microRNA を網羅的に解析し、病態に関わる可能性のある microRNA の探索を実施した。対象は IgG4-RD 9 例、シェーグレン症候群 (SS)・健常人各 3 例の血清である。東レ社製高感度 DNA チップ 3D-Gene®を使用し、IgG4-RD に特異的な microRNA を抽出し、次にその中から治療前後で変動した microRNA を同定した。健常人と比較し、IgG4-RD では 17 個の microRNA の有意な発現亢進を認め、それらは SS と重複しなかった。この中で miR-320c、miR-6501-3p、miR-6750-5p の発現が治療後に低下した。血清解析により、IgG4-RD の病態に関わり得る 3 つの microRNA が抽出された。

#### A . 研究目的

IgG4 関連疾患の病態は未だ不明であるが、Fukui らは、自己免疫性膵炎の組織では、TLR7 の過剰な発現を見出し、その TLR7 を発現している細胞は M2 マクロファージであることを報告している (Fukui Y, et al. J Gastroenterol. 50: 435-44, 2015.)。TLR7 のリガンドは 1 本鎖 RNA であることが知られており、近年、様々な病態で注目されている microRNA もリガンドになり得ることが判明している (Gantier MP, et al. J Immunol. 180: 2117-24, 2008.)。このことから、今回、私たちは、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (ミクリッツ病) の患者血清を使用し、本疾患の病因、病態に関わる microRNA の網羅的探索を行った。

#### B . 研究方法

対象は、2008 年 4 月から 2014 年 11 月までに、札幌医科大学附属病院を受診した IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 9 例、シェーグレン症候群 3 例、および健常コントロール 3 名とした。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断は、IgG4 関連疾患包括診断基準 (2011) (Umeshara H, et al. Mod Rheumatol. 22: 21-30, 2012.) で確定診断であること、

およびシェーグレン症候群は、アメリカ・ヨーロッパシェーグレン症候群改訂診断基準 (Vitali C, et al. Ann Rheum Dis. 61: 554-558, 2002.) に基づき、行われた。IgG4 関連疾患、シェーグレン症候群の未治療時の血清、健常人の血清を、3D-Gene miRNA Oligo chips® (Toray Industries, Tokyo, Japan) を使用し、健常人、シェーグレン症候群に比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎で有意に高発現している microRNA を抽出した。次に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 3 名のステロイド治療前後の血清を用いて、有意な変化を示した microRNA を抽出した。

#### (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

患者背景であるが、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎症例の性差 (男:女) は 1.3:1、平均年齢は  $58.1 \pm 15.2$  歳 (S.D.) であった。一方、シェーグレン症候群症例は全例女性で、平均年齢は  $56.3 \pm 13.6$  歳であった。健常人は全例男性で、 $28.0 \pm 2.6$  歳であつ

た。血清 IgG4 濃度は IgG4 関連涙腺唾液腺炎は  $1063 \pm 382$  mg/dL、シェーグレン症候群は  $48 \pm 18$  mg/dL、健常人は  $41 \pm 32$  mg/dL であった。

疾患特異的な microRNA の抽出に関して、健常人と比較した場合、IgG4 関連涙腺唾液腺炎では、17 個の microRNA が抽出された。一方、シェーグレン症候群では 15 個の microRNA が抽出された。これらの中で互いに重複して抽出されたものは存在しなかった。IgG4 関連涙腺唾液腺炎で抽出された 17 個の microRNA の中で、ステロイド治療後に有意に発現が低下した microRNA は、miR-6501-3p、miR-6750-5p、miR-320c の 3 つであった。

#### D . 考察

microRNA は、転写後レベルで複数の標的遺伝子の発現を調節し、細胞および発生の様々なプロセスに関与するとされる非コード RNA 小分子である (Tilie E, et al. Nat Clin Pract Rheumatol. 4: 534-541, 2008.)。近年、血清、血漿中に存在する microRNA 解析の手法が開発され、癌や神経疾患領域の研究において実用化されつつある (Konishi H, et al. Br J Cancer. 106: 740-747, 2012.)。microRNA が免疫応答を多彩に修飾することも判明し、治療標的になり得ることが予想されている (Kroesen BJ, et al. Immunology. 144: 1-10, 2015.)。

自己免疫性膵炎における疾患特異性 microRNA の解析では、miR-150-5p が着目されている。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎でも miR-150-5p が高発現であったが、有意差はつかなかった (Hamada S, et al. Digestion. 91: 263-271, 2015.)。本検討では、3 つの microRNA が疾患特異的、かつ活動性を反映するマーカーとして抽出された。miR-6501-3p、miR-6750-5p に関しては既報がないため、それ自体の機能解析については今後の課題である。miR-320c は、線維化との関連が指摘されている。ADAMTS5 発現低下を介し、TGF シグナルを入れ、線維化を進める可能性がある (Ukai T, et al. J Orthop Res. 30: 1915-1922, 2012.)。今後、症例数を増や

し、検討を継続していく予定である。

#### E . 結論

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の患者血清中では、miR-320c、miR-6501-3p、miR-6750-5p が、健常人に比較し有意に高発現していることが明らかになった。これらの microRNA 濃度はステロイド治療後に低下した。これらの 3 つの microRNA は、IgG4 関連疾患における新しい血清バイオマーカーになり得る可能性が示唆された。

#### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし

#### 2. 学会発表

1. 山本元久、矢島秀教、清水悠以、鈴木知佐子、苗代康可、高橋裕樹。IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析。第 43 回日本臨床免疫学会総会、神戸国際会議場 2015.10.23

#### 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 関連眼疾患の重症度分類の確立

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学 主任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患にみられる眼病変（IgG4 関連眼疾患）の重症度分類の案を作成した。眼病変は涙腺の腫大のみならず、眼窩病変の部位や程度によっては視力低下、視野障害、眼球運動障害を来す可能性があるため、これらの視機能障害を重視した分類とした。また、ステロイド治療に対する反応性と転帰についても重症度分類に反映させた。

A . 研究目的

IgG4 関連眼疾患にみられる眼病変は涙腺の腫大がよく知られているが、それ以外にも眼窩神経（三叉神経）の腫大や外眼筋の肥厚、さらに眼窩組織内の腫瘍形成も一定の頻度で存在し、特に眼窩先端部における外眼筋の肥厚や腫瘍の形成は視神経に対する圧迫による視野欠損や視力低下などの視機能障害を来す可能性がある。また、外眼筋の著しい肥厚や眼窩の腫瘍性病変の存在は眼球運動障害を来し、複視の原因となることがある。さらに、シェーゲレン症候群ほどではないが涙液の分泌障害によるドライアイ症状を生じる可能性もある。

以上の眼病変に伴う諸症状を勘案し、今後の治療指針作成の基礎とすべく、IgG4 関連眼疾患の重症度分類について議論を重ね、下記のような試案を作成した

B . 研究方法

本研究班（千葉班）の眼科分科会の構成員と、IgG4 関連眼疾患に関する学術演題が多い日本眼腫瘍学会の有志により、まずはアンケート形式で重症度の分類に関する意見を募った。その後、試案を作成し、数度のブラッシュアップを行った。また、実際に視機能障害を生じた症例をリストアップし、眼科分科会で個々の症例を供覧し

つつ、作成された重症度分類との整合性について確認作業を行った。最終的に眼科分科会全員の合意を得て、3段階の重症度分類を作成した。  
(倫理面への配慮)  
とくに該当せず。

C . 研究結果

以下のように IgG4 関連眼疾患を、重症、中等症、軽症の 3 つに分類した。

重症

(1) 眼球突出、眼球偏位、眼瞼腫脹などの眼症状とともに重篤な視機能障害、すなわち、矯正視力の低下、中心暗点等の視野障害、高度な眼球運動障害がみられ、画像検査で説明可能な所見が確認される場合。

(2)(1)に対して副腎皮質ステロイド（ステロイド）の全身投与による標準的な治療に反応を示すも、減量途中あるいは投与中止後に再発による視機能障害等を繰り返し、長期にわたるステロイド維持療法、もしくはステロイド以外の何らかの治療を必要とする場合。

中等症

(1) 重篤な視機能障害をきたすもステロイド内服により回復し、中止後も再発がみられない場合。

(2) 重篤ではないが視機能障害やドライア

イ症状がみられる場合。

#### 軽症

- (1)特に治療を必要とするほどの自覚的および他覚的眼症状がない場合。
- (2)眼瞼腫脹等の軽度の眼症状に対してステロイド内服による標準的な治療を行ったところ改善し、中止後も再発がみられない場合

#### D . 考察

IgG4 関連眼疾患については、2012 年に本邦から報告された包括診断基準を踏まえつつ、本研究班の眼科分科会によって眼病変の特性を考慮した診断基準を 2015 年に報告した (Goto H, et al.: Jpn J Ophthalmol 59, 2015.)。この IgG4 関連眼疾患の特徴のひとつとして、ステロイドの全身投与に対する反応性が挙げられる。すなわち、ごく一部の例外を除き、発症初期はプレドニゾロン 0.5mg/Kg/日程度の内服治療が奏功し、臨床的改善が得られる。しかし、ステロイドの減量ないしは中止後に再発を繰り返すことが多いのも本疾患の特徴であり、難治性疾患とされる所以である。

2015 年に作成された IgG4 関連疾患の、いわば包括的な重症度分類には眼症状に関する記載はないが、生活の質(QOL)に著しい悪影響をもたらす可能性のある IgG4 関連疾患の眼症状については、近い将来、重症度分類に反映されることになることを期待したい。

#### E . 結論

視力低下、視野障害、眼球運動障害などの視機能障害とともに、ステロイド治療に対する治療効果の評価を加味した IgG4 関連眼疾患の重症度分類を提案した。

#### 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.: Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. Jpn J Ophthalmol. 59:1-7, 2015.

2. Takahashi H, Usui Y, Ueda S, Yamakawa N, Sato-Otsubo A, Sato Y, Ogawa S, Goto H: Genome-Wide Analysis of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders Using High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Array. Invest Ophthalmol Vis Sci. 56:4156-4165, 2015.
3. 後藤 造: IgG4 関連疾患とミクリツ病. 日本の眼科 86:598-599, 2015.

#### 2. 学会発表

1. Ueda S, Goto H, Kimura K, Umazume K, Shibata M: A clinicopathological study of IgG4-related ophthalmic disease. The International Society of Ocular Oncology (ISOO), Paris, France. (2015 年 6 月 19 日)
2. Goto H, Ueda S: IgG4-related ophthalmic disease mimicking intraocular tumor: report of one case. The International Society of Ocular Oncology (ISOO), Paris, France. (2015 年 6 月 17 日)
3. 上田俊一郎, 後藤 造, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子: 結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無. 第 8 回 IgG4 研究会. 福岡(2015 年 3 月 21 日)
4. 上田俊一郎, 白井嘉彦, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子, 後藤 造: IgG4 関連眼疾患の病理組織学的検査. 第 784 回東京眼科集談会. 東京(2015 年 2 月 5 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

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の確立とその普及  
研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

研究要旨：呼吸器分科会では、H26 年度に最終的な IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案を提唱し、日本呼吸器学会のシンポジウムにおいて討論の上、日本呼吸器学会雑誌にて公表した。その診断基準の普及を目的として、分科会内で、鑑別疾患をふまえた評価を行う一方で、呼吸器診断基準の普及をめざして、日本呼吸器学会雑誌の英文誌にて公表した。

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）  
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）

A . 研究目的

「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 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を H26 年度に作成し、日本呼吸器学会誌に公表した。分科会内では、その検証を行う一方で、本診断基準の普及と検証を広く求めるために、英文にて公表を行う事を目的とした。

B . 研究方法

1 ) IgG4 関連呼吸器疾患 51 例および血清 IgG4 135mg/dl 以上でかつ胸部異常陰影を有する他疾患 25 例において、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を用いた検討を行った。

2 ) IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を英文雑誌に投稿し、査読を経た後に公表した。  
( 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 ) IgG4 関連呼吸器疾患 51 例を IgG4 関連呼吸器疾患診断基準における基準に照合すると、確定診断 46 例、準確診 2 例、疑診 0 名 否定 3 例となった。また他疾患 25 例は、すべて否定になった。感度・特異度は、各々 90.2%、100% であり、本診断基準は良好な結果であった。しかし、専門家による臨床・病理・画像の検討 ( Multidisciplinary Discussion ) により、IgG4 関連呼吸器疾患と考えられる呼吸器疾患単独症例は、確定診断ができない場合があることから、今後症例を重ねた検討が必要と考えられた。

2 ) 本診断基準の確立をめざし、前記 1 ) の結果をふまえた診断基準を英文雑誌 Respiratory Investigation に投稿し、受諾された。

D . 考察

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準は、まだ公表されたばかりであり、今後の普及と検証が望まれる。

E . 結論

呼吸器分科会において提案し、日本呼吸器学会会員における公開討論の後、改訂した「IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」を、日本呼吸器学会英文雑誌 ( Respiratory Investigation ) の査読を経て公表した。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

1. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest DOI:* <http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.002>
2. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:1688-99.
3. 松井祥子. IgG4 関連疾患. 日サ会誌. 2015 ; 35 : 47-49.
4. 久保惠嗣, 松井祥子, 山本 洋. IgG4 関連呼吸器疾患 . 日内会誌. 2015 ; 104 : 1848-1852.

### 2. 学会発表

1. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.
2. 久保惠嗣, 松井祥子. シンポジウム 「IgG4 関連疾患における最近の進歩～ IgG4 関連呼吸器疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会 ; 2015 Apr 10-12 ; 京都 .

3. 正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 平田信太郎, 宮下賜一郎, 折口智樹, 藤川敬太, IgG4 関連疾患研究グループ. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究 . 第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 ; 2014 Sep 18-19 ; 東京.

## 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
Chiba T, Shiokawa M, Kodama Y	Future perspective .	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmune Pancreatitis	Springer	米国	207-209	2015
Watanabe T, Strober W, Chiba T	Immune mechanisms of pancreatitis.	Mestecky J, Strober W, Russell MW, Kelsall BL, Cheroutre H, Lambrecht BN	Mucosal Immunology	Elsevier	米国	1719-1736	2015
神澤輝実、来間佐和子	IgG4 関連疾患の治療総論	岡崎和一、川茂幸	最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	東京	36 - 38	2015
神澤輝実、千葉和朗	IgG4 関連疾患の鑑別。消化器系	岡崎和一、川茂幸	最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	東京	158-161	2015
<u>Shigeyuki Kawa,</u> Takayuki Watanabe, and Takashi Muraki.	Serology.	Terumi Kamisawa, Jae Bock Chung	Autoimmune pancreatitis	Springer Korea	Seoul	pp61-68	2015
Masahiro Maruyama, Norikazu Arakura, <u>Shigeyuki Kawa.</u>	Developmen to chronic pancreatitis.	Terumi Kamisawa, Jae Bock Chung	Autoimmune pancreatitis	Springer Korea	Seoul	pp164-174	2015
川 茂幸、川野充弘	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	2015

丸山真弘、新倉則和、 <u>川 茂幸</u>	IgG4 関連疾患の長期経過(自己免疫性膵炎を例に)	川 茂幸、川野充弘	IgG5 関連疾患実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp10 6-11 4	2015
<u>川 茂幸</u>	IgG4 の特異な性質:Fab-arm exchange, RF 様活性	川 茂幸、川野充弘	IgG6 関連疾患実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	pp13 2-13 6	2015
川 茂幸, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 新倉 則和	自己免疫性膵炎の長期予後	竹原徹郎、金井 隆典、下瀬川 徹、島田光生	Annual Review 2015 消化器	中外医学社	東京	pp16 9-17 5	2015
<u>川 茂幸</u>	発見の経緯	岡崎和一、川茂幸(監)、神澤輝実、川上純、川野充弘、全陽、高橋裕樹、中島衛(編)	最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	東京	pp13 -18	2015
新倉則和、 <u>川 茂幸</u>	自己免疫性膵炎-予後-特に慢性膵炎への移行について	岡崎和一、川茂幸(監)、神澤輝実、川上純、川野充弘、全陽、高橋裕樹、中島衛(編)	最新 IgG5 関連疾患	診断と治療社	東京	pp92 -95	2015
太田正穂、 <u>川 茂幸</u>	自己免疫性膵炎-病因-免疫遺伝学的背景	岡崎和一、川茂幸(監)、神澤輝実、川上純、川野充弘、全陽、高橋裕樹、中島衛(編)	最新 IgG6 関連疾患	診断と治療社	東京	pp96 -101	2015

森山 雅文、中 村 誠司	Th2 細胞・制 御性 T 細胞 と IgG4 関連 疾患 (1)	中村 誠司、住 田 孝之	IgG4 関連疾患 実践的臨床から 病因へ	前田書店	金沢	144- 149	2015
森山 雅文、中 村 誠司	3. 唾液腺病 変	岡崎 和一、川 茂幸	臨床医必読 最 新 IgG4 関連疾患	診断と治 療社	東京	52-5 4	2015
能登原憲司	自己免疫性 膵炎 病理	岡崎和一、他	最新 IgG4 関連 疾患	診断と治 療社	東京	83-8 4	2015
能登原憲司	唾液腺病变 病理	岡崎和一、他	最新 IgG4 関連 疾患	診断と治 療社	東京	54-5 6	2015
能登原憲司	自己免疫性 膵炎	鬼島宏・福嶋敬 宣	腫瘍病理鑑別診 断アトラス 胆 道癌・膵癌	文光堂	東京	188- 193	2015
能登原憲司	自己免疫性 膵炎 ( autoimmun e pancreatiti s; AIP )	公益社団法人 日本臨床細胞 学会	細胞診ガイドラ イン 5. 消化 器	金原出版	東京	291- 292, 311	2015
赤水尚史	臓器別病 変の診断と 治療「4 甲状 腺疾患 病 態」	岡崎和一、川 茂幸	臨床医必読最新 IgG4 関連疾患	診断と治 療社	東京	64-6 6	2015
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 - IgG4 研究会モノグラ フー	前田書店	金沢	11-1 4	2015
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 - IgG4 研究会モノグラ フー	前田書店	金沢	15-2 4	2015

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 - IgG4 研究会モノグラ フー	前田書店	金沢	78-8 8	2015
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 - IgG4 研究会モノグラ フー	前田書店	金沢	89-9 5	2015
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 - IgG4 研究会モノグラ フー	前田書店	金沢	186- 190	2015
山田和徳、塙 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 - IgG4 研究会モノグラ フー	前田書店	金沢	198- 202	2015
川野充弘	. 臓器別 病変の診断 と治療 8. 腎病変・ 泌尿器病変 診断	岡崎和一、川茂 幸	臨床医必読 最 新 IgG4 関連疾患	診断と治 療社	東京	117- 120	2015
川野充弘	. IgG4 関 連疾患の鑑 別 2. リ ウマチ・膠原 病関連, リン パ節疾患	岡崎和一、川茂 幸	臨床医必読 最 新 IgG4 関連疾患	診断と治 療社	東京	162- 166	2015
後藤 浩	眼病変 検 査・診断	岡崎和一 川 茂幸	臨床医必読 最 新 IgG4 関連疾患	診断と治 療社	東京	47-4 9	2015
松井祥子	呼吸器病 変: 治療と予 後	岡崎和一, 川 茂幸	最新 IgG4 関連疾 患	診断と治 療社	東京	78-7 9	2015

## 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
Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, <u>Akamizu T</u> , Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Kawano M</u> , Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, <u>Mimori T</u> , Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, <u>Chiba T</u> , Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease	International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease	Arthritis Rheumatol	67 (7)	1688-1699	2015
Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, <u>Kodama Y</u> , Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, <u>Chiba T</u> , Watanabe T	Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN-production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis.	J Immunol	195	3033-3044	2015

Watanabe T*, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, <u>Chiba T</u> , Strober W	Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis.	Mucosal Immunol	in press		2016
Shiokawa M, <u>Kodama Y</u> , Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, <u>Chib T</u>	Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease.	Gut	in press		2016
日本臓学会	自己免疫性胰炎診療ガイドライン 2013	Minds ガイドラインオンライン			
<u>Okazaki K</u> , Uchida K.	Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future.	Pancreas.	44	1006-16	2015
Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, <u>Okazaki K</u> , Kinashi T.	Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis.	Biochem Biophys Res Commun.	463(4)	968-74	2015

Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, <u>Notohara K</u> , <u>Shimosegawa T</u> , Zamboni G, Frulloni L, <u>Okazaki K</u> .	Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis.	Pancreatology	15(3)	271-80	2015
Kanno A, Masamune A, <u>Shimosegawa T</u> .	Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis.	Dig Endosc	27	250-258	2015
Nakano E, Kanno A, Masamune A, Yoshida N, Hongo S, Miura S, Takikawa T, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Hirota M, Nakayama K, Fujishima F, <u>Shimosegawa T</u> .	IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis.	World J Gastroenterol	21	9808-9816	2015
Kanno A, Masamune A, <u>Okazaki K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Nishimori I</u> , <u>Tsujii I</u> , <u>Shimosegawa T</u> ; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas.	Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011.	Pancreas	44	535-539	2015
Hamada S, Masamune A, Kanno A, <u>Shimosegawa T</u> .	Comprehensive Analysis of Serum microRNAs in Autoimmune Pancreatitis.	Digestion	91	263-271	2015
正宗 淳, 菅野 敦, <u>下瀬川 徹</u> .	【自己免疫性膵炎 20 年の軌跡】AIP の実態 わが国における実態 2011 年全国疫学調査の結果を中心に	肝・胆・膵	70	185-192	2015
正宗 淳, 西野 隆義, 多田 稔, 全 陽.	【自己免疫性膵炎 20 年の軌跡】自己免疫性膵炎 20 年の軌跡	肝・胆・膵	70	307-319	2015

菅野 敦, 正宗 淳, 下瀬川 徹.	【自己免疫性膵炎の up-to-date】自己免疫性膵炎の全国調査	膵臓	30	54-61	2015
菅野 敦, 正宗 淳, 吉田 直樹, 本郷 星仁, 中野 絵里子, 三浦 晋, 濱田 晋, 菊田 和宏, 条潔, 廣田 衛久, 下瀬川 徹.	若手に役立つ議論・オピニオンリーダーからのメッセージ 胆管狭窄をどのように診断するか? IgG4 関連硬化性胆管炎の診断	肝臓クリニックアップデート	1	215-22	2015
神澤輝実、来間佐和子、田畠拓久、千葉和朗、岩崎 将、小泉理美、瀬戸口京吾	IgG4 関連疾患の消化器病変	リウマチ科	53(5)	453-459	2015
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 and Liver	9	113-17	2015
Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH	IgG4-related disease	Lancet	385	1460-1471	2015
Iwasaki S, Kamisawa T, Koizumi S, Chiba K, Tabata T, Kuruma S, Kishimoto Y, Igarashi Y	Assessment in steroid trial for IgG4-related sclerosing cholangitis	Advances in Medical Sciences	60	211-215	2015
Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki S, Kuwata G, Fujiwara T, Fujiwara J, Arakawa T, Koizumi K, Momma K	Organ Correlation in IgG4-Related Diseases	J Korean Med Sci	30 (6)	743-748	2015
神澤輝実	自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別診断のポイント	Medical Practice	32 (7)	1226	2015
神澤輝実、来間佐和子、田畠拓久、千葉和朗、小泉理美	オーバービュー：IgG4 関連疾患の発見から現在まで	Modern Physician	35 (11)	1285-1289	2015

神澤輝実、千葉和朗、来間佐和子、中西泰一、古賀文隆	後腹膜線維症	別冊日本臨床免疫症候群(第2版)	34	578-5 81	2015
Mori E, Kamisawa T, Tabata T, Shibata S, Chiba K, Kuruma S, Kuwata G, Onishi T, Fujiwara T, Fujiwara J, Arakawa T, Momma K, Koizumi K, Matsumoto H, Horiguchi S	A case of IgG4-related mesenteritis	Clin J Gastroenterol	8	400-4 05	2015
神澤輝実、大原弘隆、Kim MH, 菅野 敦、岡崎和一、藤田直孝	自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎の診断における内視鏡の役割	Gastroenterol Endosc	58 (1)	40-49	2016
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	50	805-1 5	2015

Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, <u>Kawa S.</u>	Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis.	BMC Gastroenterol.	open access journal	Mar 10;15 (1):28.	2015
Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, <u>Kawa S.</u>	Investigation of susceptibility genes triggering lacrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis.	PLoS One.	open access journal	May 18;10 (5)	2015
Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, <u>Kawa S.</u>	Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup.	J Rheumatol.	42	2135-42	2015
新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸	自己免疫性膵炎の長期予後	膵臓	30	94-100	2015
Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K.	Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography.	Arthritis Res Ther	17	223	2015

Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi , Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, <u>Nakamura S.</u>	A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease.	World J Surg Oncol	13	225	2015
Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, <u>Nakamura S.</u>	A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	World J Surg Oncol	13	67	2015
Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, <u>Mimori T</u> , <u>Mishima M.</u>	Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker.	Mod Rheumatol	25(4)	579-5 84	2015
<u>松井 祥子</u> , 山本 洋 , 源 誠二郎 ,早稲田優子 , <u>三嶋 理晃</u> ,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	日呼吸誌	4(1)	129-1 32	2015
Kawano H, Ishii A, Kimura T, Takahashi T, Hironaka H, Kawano M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo M, <u>Matsui S</u> , <u>Notohara K</u> , Ikeda E	IgG4-related disease manifesting the gastric wall thickening	Pathol Int	66(1)	23-8	2016
<u>Notohara K</u> , Nishimori I, <u>Mizuno N</u> , Okazaki K, Ito T, <u>Kawa S</u> , Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, <u>Shimosegawa</u> T	Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey	Pancreas	44(7)	1072- 7	2015

Miyabe K, <u>Notohara K</u> , Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, <u>Ohara H</u> , Joh T	Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis	J Gastroenterol	50(4)	455-6	2015
<u>能登原憲司</u>	IgG4 関連疾患の病理	Modern Physician	35(11)	1301-5	2015
Kimura Y, Kikuyama M, <u>Kodama Y</u>	Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection.	Intern Med.	54(17)	2109-2114	2015
Kiyama K, Yoshifuchi H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, <u>Mimori T</u>	Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease.	BMC Musculoskeletal Dis.	16(1)	129	2015
Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	[18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease.	Rheumatology (Oxford)	54(6)	1113	2015
Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, Ohta M, Saeki T, Notohara K, <u>Sumida T</u> , 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

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, <u>Sumida T.</u>	Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions.	Mod Rheumatol	25(1)	105-9	2015
Ohno K, <u>Sato Y</u> , Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, <u>Yoshino T.</u>	A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease.	Scientific Reports	5	13539	2015
Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, <u>Yoshino T</u> , <u>Sato Y.</u>	Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis.	Scientific Reports	5	7696	2015
Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T	Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan.	Endocr J	62(8)	725-3 1	2015
Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, <u>Akamizu T</u>	Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels	Endocr J	62(8)	711-7	2015
赤水尚史	IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」	日本内科学会雑誌	104(9)	1844-1847	2015

Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, <u>Kawano M</u> , Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, <u>Okazaki K</u> , <u>Kamisawa T</u> , Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, <u>Sumida T</u> , Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.	Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease.	PLoS One.	10(5)	e0126 582.	2015
Mori K, Yamada K, Konno T, Inoue D, Uno Y, Watanabe M, Okuda M, Oe K, <u>Kawano M</u> , Yamagishi M.	Pericardial Involvement in IgG4-related Disease.	Intern Med.	54(10)	1231- 5.	2015
Buelli S, Perico L, Galbusera M, Abbate M, Morigi M, Novelli R, Gagliardini E, Tentori C, Rottoli D, Sabadini E, Saito T, <u>Kawano M</u> , Saeki T, Zoja C, Remuzzi G, Benigni A.	Mitochondrial-dependent Autoimmunity in Membranous Nephropathy of IgG4-related Disease.	EBioMedicin e.	2(5)	456-6 6.	2015
Saeki T, <u>Kawano M</u> , Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Ubara Y, Nakashima H, Ito T, Yamazaki H, Narita I, Saito T.	Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG4-related kidney disease with renal dysfunction.	Clin Exp Nephrol.	[Epub ahead of print]		2015

Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, Harada K, Kawano M.	IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	[Epub ahead of print]		2015
Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, <u>Kawano M.</u>	Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports.	Am J Surg Pathol.	[Epub ahead of print]		2015
Yamamoto M, Yajima H, <u>Takahashi H</u> , Yokoyama Y, Ishigami I K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, 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	25 (2)	199-204	2015
Yamamoto M, Awakawa T, <u>Takahashi H</u> .	Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years.	Ann Rheum Dis	74 (8)	e46	2015
Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Murakami R, Honda S, Abe T, Himi T, Mukai M, <u>Takahashi H</u> .	Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry.	Mod Rheumatol	E-pub		2015

Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, <u>Takahashi H</u> , Imai K, Shinomura Y.	Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission.	Mod Rheumatol	E-pub		2015
Yajima H, Yamamoto M, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y, <u>Takahashi H</u> .	Loss of interleukin-21 leads to atrophic germinal centers in multicentric Castleman's disease.	Ann Haematol	E-pub		2015
<u>Goto H</u> , 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
Takahashi H, Usui Y, Ueda S, Yamakawa N, Sato-Otsubo A, Sato Y, Ogawa S, <u>Goto H</u>	Genome-Wide Analysis of Ocular Adnexal Lymphoproliferative Disorders Using High-Resolution Single Nucleotide Polymorphism Array.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	56	4156-4165	2015
Haradome K, Haradome, H, Usui Y, Ueda S, Kwee T.C, Saito K, Tokuyue K, Matsubayashi J, Nagao T, <u>Goto H</u>	Orbital lymphoproliferative disorders (OLPDs): Value of MR imaging for differentiating orbital lymphoma from benign OPLDs.	AJNR Am J Neuroradiol.	35	1976-1978	2014
後藤 浩	IgG4 関連疾患とミクリツツ病	日本の眼科	86	598-5 99	2015

Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, <u>Mishima M</u> , Kubo K.	Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease	Respiratory Investigation	DOI: <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.002">http://dx.doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.002</a>		2015
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	別冊日本臨床新領域別症候群シリーズ 免疫症候群(第2版)	34(別冊)	422-4 25	2015
松井祥子	IgG4 関連疾患	日サ会誌	35	47-49	2015
久保惠嗣, <u>松井祥子</u> , 山本 洋	IgG4 関連呼吸器疾患	日内会誌	104	1848- 52	2015
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	Modern Physician	35	1339- 42	2015
松井祥子	IgG4 関連疾患の病因・病態を考える - IgG4 関連呼吸器疾患から	先端医学社	9	13-16	2016

## 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
渡邊智裕、 <u>千葉勉</u>	腸内細菌により活性化される N O D 1 が膵炎の発症に果たす役割	第 23 回日本消化器関連学会週間・ワークショッピ	東京	2015/10/8
辻 喜久、 <u>児玉裕三、千葉 勉</u>	早期壊死診断および入院時臓器不全に基づいた重症急性膵炎診断予測	第 101 回日本消化器病学会総会・シンポジウム	仙台	2015/4/24
栗山勝利、塩川雅広、 <u>児玉裕三、千葉 勉</u>	本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴	第 112 回日本内科学会講演会	京都	2015/4/11
Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Maguchi H, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyagawa H, Mikata R, Irisawa A, Notohara K, Shimosegawa T.	Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study	DDW	Washington D.C.	5月 16-20 日
菅野敦 正宗淳 <u>下瀬川徹</u>	IgG4 関連胆膵疾患における内視鏡の役割 22G 針を用いた EUS-FNA による自己免疫性膵炎の病理組織学的検討-多施設共同観察研究-	第 89 回日本消化器内視鏡学会総会	名古屋	5月 29-31 日
菅野敦 正宗淳 <u>下瀬川徹</u>	自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当科における自己免疫性膵炎の現状	第 46 回日本膵臓学会大会	名古屋	6月 19-20 日
Kanno A, Masamune A, <u>Shimosegawa T.</u>	The histological diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA	JDDW2015	東京	10月 8-11 日

神澤輝実、岡崎和一、川茂幸、清水京子、下瀬川徹	自己免疫性膵炎の治療に関する国際調査	第 46 回日本膵臓学会大会	名古屋	2015 年 6 月 19 日
Kamisawa T, Okazaki K	Recent progress in the treatment of IgG4-related pancreatitis -Experience from Japan-	JDDW2015	東京	2015 年 10 月 8 日
Kawa S, Maruyama M, Arakura N.	International Session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliar diseases. Prognosis and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis.	JDDW2015	Tokyo, Grand Prince Hotel, New Takanawa .	October 8, 2015.
小口貴也、伊藤哲也、川 茂幸.	「膵外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎の検討」、パネルディスカッション 12 : PSC と IgG4-SC: わが国の現状と最適治療を目指して、	第 101 日本消化器病学会総会	仙台	2015.4.25
伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴也、金井圭太、新倉則和、川茂幸.	「自己免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化の要因」、パネルディスカッション 1 : 自己免疫性膵炎治療の現状と課題	第 46 回日本膵臓学会大会	名古屋	2015.6.19
森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、山内 昌樹、石黒 乃理子、川野 真太郎、大山 順子、清島 保、中村 誠司	IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性	第 60 回 日本口腔外科学会学術集会・総会	名古屋国際会議場	2015.10.17
中村 誠司	IgG4 関連疾患の病態形成に関わる T 細胞サブセットとその活性化機構	第 24 回 日本シェーグレン症候群学会	京王プラザ	2015.9.18

森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、三上 友理恵、田中 昭彦、前原 隆、山内昌樹、石黒 乃理子、林田 淳之将、川野真太郎、大山 順子、清島 保、 <u>中村 誠司</u>	IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性	第 24 回 日本シェーグレン症候群学会	京王プラザ	2015.9.19
森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田美穂、 <u>中村 誠司</u>	IgG4 関連疾患の唾液腺病変～病態形成に関わる Th 細胞の活性化機構～	第 25 回 日本口腔内科学会・第 28 回 日本口腔診断学会 合同学術大会	大阪大学	2015.9.18
Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, <u>Mishima M</u> , Kubo K.	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease.	American Thoracic Society 2015 International Conference	Denver	2015 May 16-20
<u>Notohara K</u> , Nakazawa T, Uehara T, <u>Kawa S</u>	Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment?	United States and Canadian Academy of Pathology	Seattle	2016 年 3 月 14 日
<u>能登原憲司</u>	話題の疾患・自己免疫性膵炎：病理	第 35 回日本画像医学会	東京	2016 年 2 月 27 日
<u>能登原憲司</u>	病理形態像から迫る IgG4 関連疾患	第 27 回北陸病理集談会	金沢	2015 年 11 月 14 日
<u>Notohara K</u>	Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC	第 51 回日本胆道学会学術集会	宇都宮	2015 年 9 月 17 日
<u>能登原憲司</u> 、内野かおり	IgG4 関連唾液腺炎の病理	第 104 回日本病理学会総会	名古屋	2015 年 5 月 1 日

Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H	Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan -a nationwide survey-	International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. 第57回日本消化器学会大会	東京	2015.10.8
岩崎栄典 南一洋 上田真裕 片山正 川崎慎太郎 清野 隆史 松下美紗子 堀部昌靖 松崎潤 太郎 山岸由幸 樋口肇 鈴木秀和 緒方晴彦 金井隆 典	潰瘍性大腸炎に合併した自己免疫性膵炎3例の臨床的検討	JDDW2015	グランドプリンスホテル新高輪	2015年10月9日
洪繁, <u>岩崎栄典</u> , 金井隆典	自己免疫性膵炎治療の現状と課題 膵機能から見た自己免疫性膵炎に対するステロイド治療法	第46回日本膵臓学会	名古屋国際会議場	2015年6月19日
西田賢司、 <u>佐藤康晴</u> 、吉野 正	リンパ節におけるIgG4関連疾患	第104回日本病理学会総会シンポジウム	名古屋国際会議場	2015年4月30日～5月2日
<u>佐藤康晴</u> 、吉野 正	IgG4関連疾患の病理	第104回日本病理学会総会コンパニオンミーティング	名古屋国際会議場	2015年4月30日～5月2日
竹内真衣、 <u>佐藤康晴</u> 、祇園由佳、吉野 正	IgG4関連疾患の病態形成における樹状細胞による抗原提示の関与	第104回日本病理学会総会	名古屋国際会議場	2015年4月30日～5月2日
荻野恭平、 <u>佐藤康晴</u> 、吉野 正	多数のIgG4陽性細胞を伴ったびまん性大細胞型B細胞リンパ腫の1例	第104回日本病理学会総会	名古屋国際会議場	2015年4月30日～5月2日

表 梨華、佐藤康晴、高田尚良、吉野 正	IgG4 関連疾患と鑑別が困難だった上眼瞼腫瘍の 1 例	第 104 回日本病理学会総会	名古屋国際会議場	2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日
Akamizu T	IgG4 related disease in the Endocrine field.	Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society	Lotte Hotel Busan, Korea	October 29-31, 2015
Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T	Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan.	15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA	Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA)	October 18-23, 2015
Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T	An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease.	15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA	Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA)	October 18-23, 2015
南野寛人、稻葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水 尚史	IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値	第 25 回臨床内分泌代謝 Update	東京国際フォーラム	2015 年 11 月 27～28 日

竹島 健、有安宏之、稻葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、 <u>赤水尚史</u>	甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討	第 58 回日本甲状腺学会学術集会	福島県文化センター（福島市）	2015 年 11 月 5~7 日
杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稻葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、 <u>赤水尚史</u> 、西川彰則、中西正典	橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例	第 209 回日本内科学会近畿地方会	大阪国際交流センター	15 年 9 月 12 日土曜日
竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稻葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、 <u>赤水尚史</u>	IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討	第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会	海峡メッセ下関、他	2015 年 5 月 21~24 日
<u>赤水尚史</u>	内分泌領域における IgG4 関連疾患	第 112 回日本内科学会講演会	みやこめつせ（京都都市）	2015 年 4 月 10~12 日
Kazunori Yamada、Motohisa Yamamoto、Takako Saeki、Ichiro Mizushima、Shoko Matsui, Hiroki Takahashi、 <u>Mitsuhiko Kawano</u> 、Shigeyuki Kawa	Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases	ACR/ARHP Annual Meeting San Francisco 2015	San Francisco, USA	Nov.7-11, 2015

Shigeto Horita, Hiroshi Fujii, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Yasunori Suzuki, Kazunori Yamada, <u>Mitsuhiko</u> Kawano	A case of advanced IgG4-related tubulointerstitial nephritis complicating multiple lymphadenopathy and intrathracic nodule mimicking malignant lymphoma	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015	San Diego, USA	Nov. 3-8, 2015
Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, <u>Mitsuhiko Kawano</u>	Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study	Annual European Congress of Rheumatology	Roma, Italy	Jun. 10-13, 2015
Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Hiroki Takahashi, <u>Mitsuhiko Kawano</u> , Shigeyuki Kawa	Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases	Annual European Congress of Rheumatology	Roma, Italy	Jun. 10-13, 2015
<u>Mitsuhiko Kawano</u>	IgG4-related tubulointerstitial nephritis -an update	2nd International Renal Pathology Conference	Tsukuba	Mar. 7, 2015
Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Ichiro Mizushima, Kazunori Yamada, Masakazu Yamagishi, <u>Mitsuhiko Kawano</u>	Multicentric Castleman disease with tubulointerstitial nephritis mimicking IgG4-related kidney disease: Two case reports	2nd International Renal Pathology Conference	Tsukuba	Mar. 7, 2015

<u>Mitsuhiko Kawano</u>	Historical overview of IgG4-related disease	IgG4-related disease Asian ARVO 2015 meeting	Yokohama	Feb. 16, 2015
水島伊知郎、柘植俊介、山田和徳、藏島乾、伊藤清亮、中島昭勝、 <u>川野充弘</u>	IgG4 関連疾患の臨床経過における新規臓器病変出現に関する検討	第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会	名古屋	2015.4.23-25
佐伯敬子、 <u>川野充弘</u> 、水島伊知郎、山本元久、乳原善文、中島衡、和田庸子、伊藤朋之、山崎肇、成田一衛、斎藤喬雄	腎機能低下に対しステロイド治療を行った IgG4 関連腎臓病の腎予後	第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会	名古屋	2015.4.23-25
佐伯敬子、 <u>川野充弘</u> 、水島伊知郎、乳原善文、中島衡、和田庸子、伊藤朋之、山崎肇、成田一衛、斎藤喬雄	IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎機能の長期経過	第 58 回日本腎臓学会学術総会	名古屋	2015.6.5-7
藏島 乾、原 怜史、堀田成人、額裕海、伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、 <u>川野充弘</u>	IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う尿細管間質性腎炎を認めた多中心性キャッスルマン病の 3 例	第 58 回日本腎臓学会学術総会	名古屋	2015.6.5-7
<u>川野充弘</u>	IgG4 関連疾患の多彩な臨床—リウマチ性疾患との鑑別—	第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会	金沢	2015.10.10
<u>川野充弘</u>	教育講演：IgG4 関連腎臓病 Update	第 45 回日本腎臓学会西部学術大会	金沢	2015.10.24
高比良雅之、濱岡祥子、 <u>川野充弘</u> 、山田和徳、杉山和久	縲内障との鑑別が困難であった IgG4 関連眼視神経症の 1 症例	第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2015.9.18-19
水島伊知郎、 <u>川野充弘</u>	シンポジウム I-3:IgG4 関連腎臓病の診断と治療（最新の話題）	第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2015.9.18-19

久保 智史、中山田 真吾、中野 和久、 平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、 齋藤和義、 <u>田中良哉</u> 。	IgG4 関連疾患における末梢血 リンパ球フェノタイプの解析.	第 43 回日本臨床 免疫学会	神戸国際 会議場 ( 神戸 市 )	2015.10.22- 24
佐藤友梨恵 、中野 和久、宮川一平、中 山田真吾、澤向範 文、平田信太郎、久 保智史、齋藤和義、 <u>田中良哉</u> .	遷延する頭痛を契機に診断さ れた大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例.	第 50 回九州リウ マチ学会	鹿児島県 医師会館 ( 鹿児島 市 )	2015.9.5-6
吉成絃子、中野和 久、平田信太郎、中 山田真吾、澤向範 文、久保智史、宮川 一平、齋藤和義、 <u>田 中良哉</u> .	ステロイド減量中止後 IgG4 関 連疾患(IgG4RD)再燃にアザチ オプリン(AZ)単剤が奏功した 一例.	第 50 回九州リウ マチ学会	鹿児島県 医師会館 ( 鹿児島 市 )	2015.9.5-6
Yamamoto M, Yajima H, Shimizu Y, Suzuki C, Naishiro Y, Okazaki S, Nagoya S, <u>Takahashi H</u> , Shinomura Y	Occurrence of glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral heads in IgG4-related disease and the roles of interferon $\alpha$ to the pathogenesis	13th International Symposium on Sjögren's syndrome	Bergen, Norway	2015.5.20
Yajima H, Yamamoto M, Shimizu Y, Suzuki C, Naishiro Y, <u>Takahashi H</u> , Shinomura Y.	Possible involvement of Toll-like receptor 7-interferon alpha axis modified with interleukin-21 and thymic stromal lymphopoietin in IgG4-related disease.	13th International Symposium on Sjögren's syndrome	Bergen, Norway	2015.5.20
<u>Takahashi H</u> , Yamamoto M.	IgG4-related disease Where do we stand today?	17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress 2015	Chennai , India	2015.9.6-9

<u>Takahashi H</u>	IgG4-related disease: historical background, clinical features and treatment.	Annual Meeting for Taiwan Rheumatology Association 2015	Kaohsiung, Taiwan	2015.11.27- 29
<u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連涙腺・唾液腺炎	第 112 回日本内 科学会	京都	2015.4.10
<u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連疾患	第 59 回日本リウ マチ学会	名古屋	2015.4.24
山本元久 , 矢島秀 教 , 清水悠以 , 鈴木 知佐子 , 苗代康可 , 岡崎俊一郎 , 名越 智 , <u>高橋裕樹</u> , 今井 浩三 , 篠村恭久	IgG4 関連疾患におけるステロ イド性大腿骨頭壊死の発生と IFN の関与の検討	第 59 回日本リウ マチ学会	名古屋	2015.4.24
清水悠以 , 山本元 久 , 矢島秀教 , 鈴木 知佐子 , 苗代康可 , <u>高橋裕樹</u>	ステロイド剤により寛解し腔 薬し得た IgG4 関連疾患の組織 学的検討	第 24 回日本シェ ーグレン症候群 学会	東京	2015.9.18
<u>山本元久 , 高橋裕樹</u>	IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断 と治療	第 24 回日本シェ ーグレン症候群 学会	東京	2015.9.18
山本元久 , 矢島秀 教 , 清水悠以 , 鈴木 知佐子 , 苗代康可 , <u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連疾患症例血清中のマ イクロ RNA の網羅的解析	第 43 回日本臨床 免疫学会	神戸	2015.10.23
<u>Goto H, Ueda S</u>	IgG4-related ophthalmic disease mimicking intraocular tumor: report of one case.	The International Society of Ocular Oncology (ISOO)	Paris, France.	2015 年 6 月 17 日
<u>Ueda S, Goto H,</u> Kimura K, Umazume K, Shibata M	A clinicopathological study of IgG4-related ophthalmic disease.	The International Society of Ocular Oncology (ISOO)	Paris, France.	2015 年 6 月 19 日

上田俊一郎 , <u>後藤浩</u> , 木村圭介 , 馬詰和比古 , 柴田元子	結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無	第 8 回 IgG4 研究会	福岡	2015 年 3 月 21 日
上田俊一郎 , <u>臼井嘉彦</u> , 木村圭介 , 馬詰和比古 , 柴田元子 , <u>後藤 浩</u>	IgG4 関連眼疾患の病理組織学的検査	第 784 回東京眼科集談会	東京	2015 年 2 月 5 日
Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease.	ATS 2015 International Conference	Denver	May 16-20
久保惠嗣 , <u>松井祥子</u>	シンポジウム「IgG4 関連疾患における最近の進歩 ~ IgG4 関連呼吸器疾患」	第 112 回日本内科学会講演会	京都	2015 Apr 10-12
正木康史 , <u>松井祥子</u> , 川野充弘 , 佐伯敬子 , 坪井洋人 , 平田信太郎 , 宮下賜一郎 , 折口智樹 , 藤川敬太 , IgG4 関連疾患研究グループ	IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究	第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2014 Sep 18-19

## 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)	葛飾膵炎フォーラム "慢性膵炎の診断・治療"	葛飾区医師会館	2015年8月6日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	第19回新都心胆膵カンファレンス "膵・胆道疾患診療の最近の話題"	東京医科大学病院	2015年9月15日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	第53回岡山胃腸研究会 "IgG4関連疾患 -up to date -"	岡山コンベンションセンター	2015年11月5日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	第323回山梨肝胆膵勉強会講演会 "IgG4関連疾患 up-to-date"	アーバンヴィラ古名屋ホテル	2016年2月5日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	第25回城東肝臓カンファレンス "慢性膵炎診療の最近の動向"	東武ホテルバンクト東京	2016年3月19日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	自己免疫性膵炎治療・国際調査 ステロイド維持療法の再燃予防効果を示唆	Medical Tribune	2015年7月9日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	膵臓癌と誤診されやすい自己免疫性膵炎とは	DOCTOR'S MAGAZINE	2015年11月20日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	医療ルネサンス "IgG4関連疾患"	読売新聞	2015年12月3日
神澤輝実(東京都立駒込病院)	医学講座 "IgG4関連疾患の診断と治療"	ラジオ NIKKEI	2016年1月14日
川野充弘(金沢大学)	IgG4関連疾患 腎機能障害 静かに進行	読売新聞	2015年11月30日
松井祥子(富山大学)	IgG4関連疾患	読売新聞	2015年12月1日
松井祥子(富山大学)	第53回 O.I.D. Conference IgG4関連呼吸器疾患の呼吸器 病変について	グランフロント大阪	2015年10月3日
松井祥子(富山大学)	第2回検査と診療 関西フォーラム IgG4関連呼吸器疾患	新大阪ワシントンホテルプラザ	2015年7月1日
松井祥子(富山大学)	富山県難病相談・支援センター 講演会および交流会	サンシップヒヤマ	2015年9月12日

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」**

**平成 27 年度 班会議 プログラム**

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

**会場： 京都大学 楽友会館**

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

\*\*\*\*\*

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「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」**

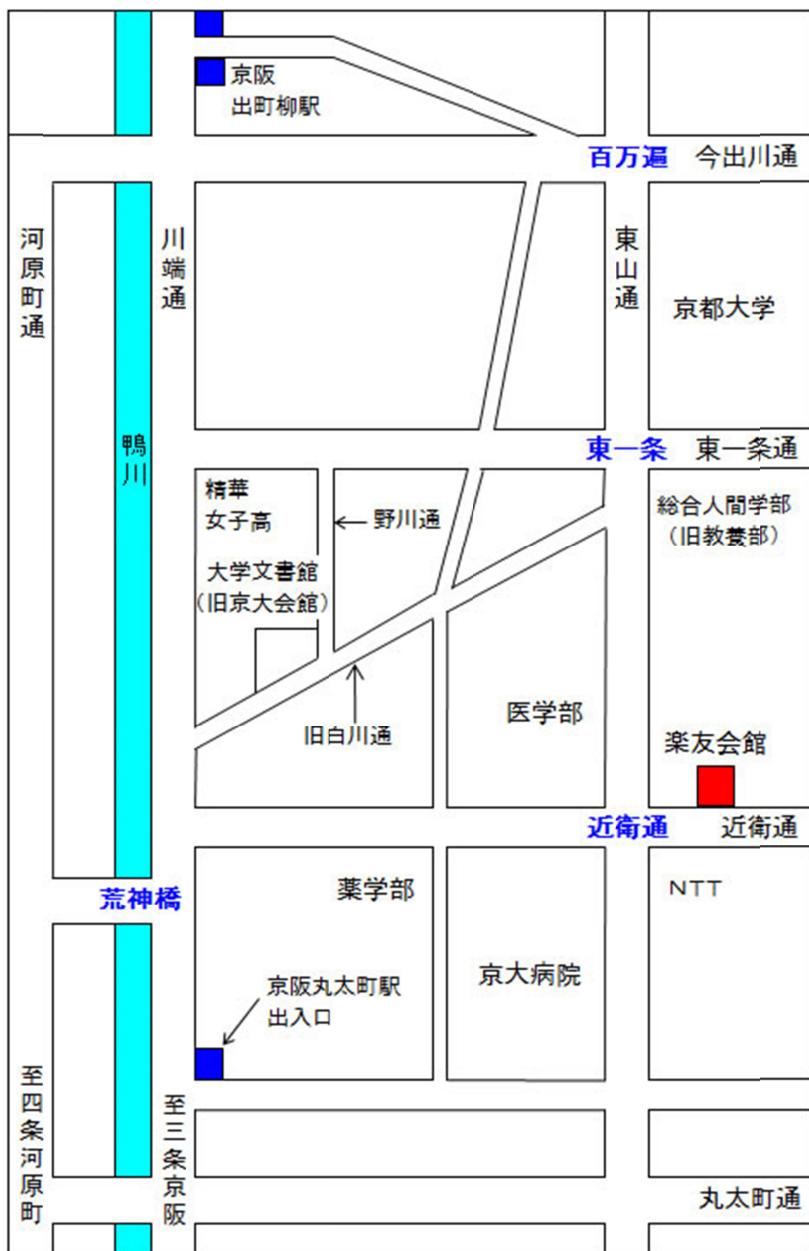
京都大学医学研究科消化器内科 事務局

TEL:075-751-4302 FAX:075-751-4303

E-mail: [shimo124@kuhp.kyoto-u.ac.jp](mailto:shimo124@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

\*\*\*\*\*

## <交通機関のご案内>



市バス「近衛通（このえどおり）」下車 徒歩すぐ

交通事情等で延着する事がありますのでご了承願います。

• JR「京都駅」から

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

• 阪急「河原町駅」、京阪「四条駅」から

市バス 201 系統、「祇園・百万遍ゆき」、乗車時間約 20 分

市バス 31 系統、「東山通 高野・岩倉ゆき」、乗車時間約 20 分

• 東山三条から

市バス 201 系統「百万遍・千本今出川ゆき」、乗車時間約 10 分

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

**駐車場はございませんので、公共交通機関をご利用ください**

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」**

**平成27年度 プログラム (敬称略)**

日時：平成28年1月8日（金）10時30分～18時00分

会場：京都大学 楽友会館

10:00より【楽友会館1階 班会議受付】にて受付開始

**【午前】個別分科会 10:30～12:00**

「診断基準」「重症度分類」「治療法」を中心に

内分泌神経領域分科会

2階 会議室2

IgG4関連涙腺・唾液腺炎分科会

1階 会議室

胆嚢領域分科会

2階 会議・講演室

IgG4関連眼疾患分科会

2階 会議室3

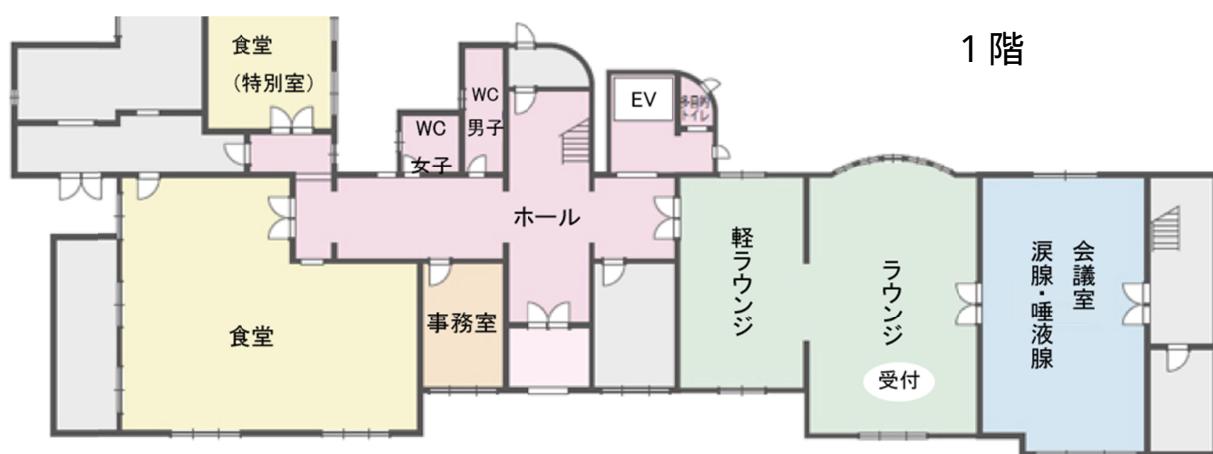
IgG4関連腎臓病分科会

2階 会議室5

呼吸器領域分科会

2階 会議室6

樂友会館 館内案内図



2階



**休憩・昼食 12:00~13:00 (2階講演・会議室等)**

**同上昼食時：研究分担者会議 楽友会館 1階会議室**

研究分担者の先生方は、1階会議室へお集まりください

**【午後】合同発表 13:00~18:00 (2階講演・会議室)**

**(1) 研究代表者挨拶**

**(13:00~13:05)**

**(2) 分科会報告**

**(13:05~14:15) 司会：岡崎和一  
午前に各領域の分科会で議論された診断基準・重症度分類・治療法を中心に**

内分泌神経領域分科会

和歌山県立医科大学 赤水尚史

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会

京都大学 三森経世

胆膵領域分科会

関西医科大学 岡崎和一

IgG4 関連眼疾患分科会

東京医科大学 後藤 浩

IgG4 関連腎臓病分科会

金沢大学 川野充弘

呼吸器領域分科会

富山大学 松井祥子

病理分科会

倉敷中央病院 能登原憲司

**(3) 指定難病申請について**

**(14:15~14:45)**

京都大学 千葉 勉

**【 Coffee break 】**

**(14:45~15:00)**

**(4) 共同研究報告**

**(15:00~16:00) 司会：川野充弘**

**これまでに実施されている共同研究を中心に**

IgG4 関連疾患に関わる遺伝因子及びバイオマーカーの探索

京都大学 松田文彦

IgG4 関連消化管病変の実態調査

倉敷中央病院 能登原憲司

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

金沢医科大学 正木康史

IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討

金沢大学 山田和徳

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

IgG4 関連疾患の頻度: 一市中病院での検討

長岡赤十字病院 佐伯敬子

IgG4 関連疾患の(大)動脈、後腹膜、縦隔病変についての 病態・予後解明に向けたとりくみ  
大阪医科大学 石坂信和

IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性

九州大学 森山雅文

IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討:

分葉状結節性病変の診断的意義について  
倉敷中央病院 能登原憲司

1型自己免疫性膵炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討

関西医科大学 池浦 司

IgG4 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析

札幌医科大学 山本元久

ステロイド治療抵抗性の IgG4-RD に対する免疫抑制療法の可能性

産業医科大学 田中良哉

**(6)国際臨床試験について** (17:10~18:00) 司会: 千葉勉  
Rituximab 国際臨床試験、IgG4-RD responder index などについて  
京都大学 三森経世・神戸大学 全陽

**(7)閉会のあいさつ** (18:00)

