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 28 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　千葉　勉

平成 29（2017）年　3 月

目　　次

Ⅰ．研究班名簿

Ⅱ．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

Ⅲ．分担研究報告
1　**胆膵（消化器）分科会における研究活動報告**
岡崎和一 -------- 11

2　**自己免疫性膵炎ステロイド維持療法の無作為ランダム化比較試験**
下瀬川　徹 -------- 21

3　**IgG4 陰性自己免疫性膵炎の長期経過に関する研究**
川　茂幸 -------- 25

4　**IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針に関する研究　（鑑別疾患との臨床病理学相違について）**
中村　誠司 -------- 31

5　**IgG4 関連呼吸器疾患における血液バイオマーカーの検討**
半田　知宏 -------- 33

6　**IgG4 関連疾患(IgG4-RD)における血清 Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM) の意義について**
井戸　章雄 -------- 35

7　**IgG4 関連消化管病変の実態調査**
神澤　輝実・能登原　憲司 -------- 37

8　**レジストリデータからみた IgG4 硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別**
滝川　一 -------- 43

9　**自己免疫性膵炎患者への cine-dynamic MRI によるインバージョンリカバリー(IR)パルスを用いた膵液流の評価と実用化**
岩崎　栄典 -------- 47

10　**IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体の探索**
児玉　裕三 -------- 51

11　**IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化に関する多施設共同実態調査**
三森　経世 -------- 53

12 **IgG4関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴と再燃後の治療に関する解析**
住田　孝之 -------- 57

13 **病理学的鑑別診断におけるIgA免疫染色の有用性**
佐藤　康晴 -------- 63

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 -------- 67

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 -------- 75

15-2 **IgG4関連疾患患者84例における悪性腫瘍合併例に関する検討**
川野充弘 -------- 77

15-3 **IgG4関連疾患におけるAPRILの解析**
川野充弘 -------- 81

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 -------- 83

17 **IgG4関連涙腺・唾液腺炎における臨床像の解析**
高橋裕樹 -------- 87

18 **IgG4関連眼疾患の重症度分類の確立**
後藤　浩 -------- 91

19 **IgG4関連呼吸器疾患と類似疾患との鑑別**
松井祥子 -------- 93

20 **IgG4関連疾患の心臓血管病変の診断はどのようにあるべきか**
石坂　信和 -------- 97

21 **IgG4関連疾患に対する多施設共同前方視的治療研究**
正木　康史 -------- 101

Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----------------------- 107

Ⅴ. 学会発表に関する一覧表 ----------------------- 119

Ⅵ. 社会活動に関する一覧表 ----------------------- 131

Ⅶ. 研究事業報告 ----------------------- 133

平成28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	関西医科大学内科学第三講座	教授
	下瀬川　徹	東北大学病院	医学研究科長・医学部長 教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	副院長
	川　茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座	教授
	半田　知宏	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	助教
	井戸 章雄	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学	教授
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	滝川　一	帝京大学医学部内科	教授
	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
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授
	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
	佐藤　康晴	岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学	教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学内科学第一講座	准教授
	後藤　浩	東京医科大学眼科学分野	主任教授
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	教授
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教授
	石坂　信和	大阪医科大学内科学Ⅲ（循環器内科）	教授
	妹尾　浩	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
	佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学分野	教授
研究協力者	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
	小島　勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬　望	金沢医科大学病態診断医学	講師
	佐藤 康晴	岡山大学大学院保健学研究科検査技術科学分野	准教授
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院　病理診断科	科長
	安積　淳	神戸海星病院	副病院長
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	特任准教授
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科（眼腫瘍、眼窩疾患）	講師
	小川 葉子	慶応義塾大学医学部眼科学教室	特任准教授
	北川 和子	金沢医科大学感覚機能病態学	教授
	源　誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センターアレルギー内科	主任部長
	早稲田優子	地域医療機能推進機構　金沢病院　呼吸器内科	部長
	山本 元久	札幌医科大学内科学第一講座	講師
	折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　リハビリテーション科学講座	教授
	坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師
	山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	特任准教授
	吉藤　元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	院内講師
	西山　進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
	横山　仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	教授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	講師（学内）
	八木 邦公	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	准教授
	井上　大	金沢大学附属病院放射線科	助教
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域	教授
	菅井　進	久藤総合病院	名誉院長
	島津 章	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター	臨床研究 センター長
	乾　和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	教授
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
	中沢 貴宏	名古屋第二赤十字病院　消化器内科	部長

	太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
	西野 隆義	東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科	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
	浜野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務	准教授
	洪　繁	慶応義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座	専任講師
	吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	教授
	内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座	講師
	長谷部 修	長野市民病院　消化器内科	副院長・部長
	平野 賢二	東京高輪病院消化器内科	部長
	水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部	医長
	渡邉 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
	窪田 賢輔	横浜市立大学医学部　肝胆膵消化器病学	教授
	土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科	講師
	山本　洋	信州大学医学部内科学第一講座	准教授
	高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
	覚道 健一	近畿大学医学部病理学教室	教授
	氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
	吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	主任教授
	寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
	梅村 武司	信州大学内科学第二教室	准教授
	鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科	教授
	塩見 英之	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	助教
	吉良 潤一	九州大学神経内科	教授
	西原 永潤	医療法人神甲会隈病院	内科副科長
	清水　京子	東京女子医科大学消化器内科大学	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
	塚本　憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長 診療教授
	松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
	木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門	教授
	菅野　敦	東北大学消化器内科	院内講師
	濱田　晋	東北大学消化器内科	助教
	田中　篤	帝京大学内科	教授
	笠島　里美	金沢医療センター臨床検査科・病理科	臨床検査科長
	中沼　安二	静岡県立静岡がんセンター病理診断科	参与
	全　陽	神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学	特命教授
	宮田　哲郎	山王病院・山王メディカルセンター　血管病センター	センター長
	笠島　史成	国立病院機構金沢医療センター　心臓血管外科	医長
	松本　康	国立病院機構金沢医療センター　心臓外科	部長
	網谷　英介	東京大学医学部附属病院　循環器内科	助教
	原　昇	新潟大学大学院医歯学総合研究科　腎泌尿器病態学分野	講師
	新谷　裕加子	東京大学医学部付属病院　病理部	助教
	塩川　雅広	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医員
	栗山　勝利	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医師
	下川　佳苗 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５４ ＴＥＬ　０７５－７５１－４３０２ ＦＡＸ　０７５－７５１－４３０３ e-mail　shimo124@kuhp.kyoto-u.ac.jp	事務補佐員
	芳倉　清紀	京都大学医学・病院構内共通事務部 経理・研究協力課補助金掛 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 ＴＥＬ　０７５－７５３－４６８６ ＦＡＸ　０７５－７５３－４３４７ e-mail　a40hojokin@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	経理事務担当者

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業
平成 28 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。今年度は特に「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について、各臓器間での整合性の点検をおこなった。また今回、昨年度後半に設けられた「IgG4 関連心・動脈・後腹膜病変分科会」の活動を加速させ、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）と共同で、関連遺伝子同定のためのゲノムワイドな遺伝子検索をおこなった。その結果、本疾患に特有の関連遺伝子が同定された。さらに、IgG4 関連疾患では、特異的な診断マーカーが存在しないため、特異的な血清マーカーを検索した結果、本疾患患者の約 50%に ECM に対する自己抗体が存在することが明らかとなった。本自己抗体は対照群では 1/120 例と極めて特異性が高く、有用な診断ツールとなることが期待される。また治療については、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在するため、アメリカと共同、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。特に国際臨床試験において、リクルートする患者の特異度を上げるための「治療効果判定の基準（IgG4-RD responder index)」の策定をアメリカと共同で試み、H29 年 2 月に日米が中心となって行った、第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムにて最終案を決定した。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、及び診断法、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　:東北大学病院・医学研究科長
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
半田　知宏　:京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座・助教
井戸　章雄　:鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学分野 ・教授
能登原　憲司　:倉敷中央病院病理検査科主任部長
滝川　一　:帝京大学内科学講座・教授
岩崎　栄典　:慶応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・講師
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
佐藤　康晴 :岡山大学大学院保健学研究科・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
石坂　信和 :大阪医科大学内科学III・教授
正木　康史 :金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学・教授
妹尾　浩 :京都大学大学院医学研究科消化器内科学・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を目的とした。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・改訂し、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、特に今年度は、新た

な分化会を設け（心臓・動脈・後腹膜）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、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研究を継続することとした。さらに、本疾患研究の進展により、上記 H26 年 2 月に策定した国際診断基準を改訂する必要が生じてきたために、本班とアメリカリウマチ学会が中心となって、H29 年 2 月に国際シンポジウムを開催し、改訂作業を行うとともに、IgG4 関連疾患治療法開発のための、IgG4 Responder Index 作成の作業をおこなうこととした。

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、心臓・動脈、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、IgG4 関連肺疾患、IgG4 関連眼疾患、IgG4 関連心・血管病変）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、心・動脈病変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・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・大動脈・後腹膜病変」の存在が明らかとなってきた。このために昨年度から新たに「IgG4 関連心・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。本年度は本研究班の作業を本格化させた。。

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

昨年度は、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が、今年度は、これら診断基準、重症度分類の精度を上げる作業をおこなった。

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 2,000 検体を用いた（実際の解析対照は患者 850 例、対照 2,082 例）。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る検討を昨年度から継続した。

5) 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

法の確立を各分科会で検討した。特に新しい診断マーカーとしての、自己抗体の同定作業を中心に行った。

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高率に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三森班と共同で継続中である。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い、H29 年 2 月に行われる第 3 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウムにて最終案を策定する予定とした。

7) 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・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」「IgG4関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「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言明する諸原則の範囲内で作成されている。これらの プロトコールには、全IgG4関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコールも含まれており、今後の研究においても、これを継続的に適応させる。
2. これらのプロトコールおよび患 者 本人への同意文書には、患者へのインフォームドコンセントの取得方法、患者により同意の撤回が可 能であること、得られた臨床情報、臨床検体の匿名化による個人情報の保護システム、および予想される患者の利益と不利益などについて明記されている。
3. 各施設の担当医は患者本人に対し、同意文書および必要に応じそ の他の資料に基づき十分な説明を行い、当研究に参加の同意を本人から文書で得る。同意文書には、担当医または説明を行った医師、および患者本人が署名し、その日付をそれ ぞれが記入し、施設研究責任医師は診療録等とともに保管管理する。主医は、得られた同意文書の写しおよび説明文書を患者本人に手渡す。

C. 研究結果

1）IgG4 関連疾患の各臓器別診断基準の策定

「胆道疾患（IgG4 硬化性胆管炎）：平成２４年１月策定済」、「膵疾患（自己免疫性膵炎）:平成２５年３月策定済」、「ミクリクツ病（IgG4 関連涙腺唾液腺炎）：平成２０年１２月策定済」、「IgG4 関連眼疾患：平成 26 年 11 月策定済」「IgG4 関連腎疾患:平成２３年１１月策定済」、「IgG4 関連呼吸器疾患：平成 26 年 11 月策定済」の診断基準について、再検討をおこなった。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、昨年度には、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（IgG41 陽性細胞の存在）が明らかとなったが、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した（暫定的な診断基準、重症度分類は策定した）。さらに心・大動脈疾患については、来年度の前半を目途に、診断基準の策定作業をおこなっている。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、その診断確定には、病理所見が必須であるため、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・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た。平成 28 年 1 月の班会議の「心・動脈病変・後腹膜線維症」分科会プレミーティングでは、主として症例報告を基に、「心・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。今年度はそれを受けて、最終的な策定作業を行った。その間、常に日本循環器病学会と連携を取りあっている。

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は、指定難病患者の認定用の資料として、平成 27 年度に、厚労省に提出した。また、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。この重症度分類については、実際の患者認定の運用において、各臓器別の IgG4 関連疾患間で、若干の不整合があることが判明したため、今年度はその改定作業を行った。

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 850 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（HLA-DRB1,HLA-A） と、リンパ球細胞表面たんぱく質（FcγRIIb）に強い相関が認められた。このうち HLA-DRB1 は、関節リウマチと共通の危険因子であり、逆に SLE とは逆向きの（protective）多型であることが判明した。また FcγRIIb については、その発現を増加させる多型であることから、IgG4-FcγRIIb 径路の活性化、それによる免疫反応（特に B 細胞反応）の抑制、が本疾患の特徴であることが示唆された。

5）IgG4 関連疾患の新しい診断法の確立

IgG4 関連疾患の診断は、臨床所見に加えて血中 IgG4 の高値が重要であるが、最終的な診断は生検による病理診断によってなされている。しかしながら膵臓や心・血管系では病理検体を得ることが困難な例が少なくない。このため、より特異性の高い血清マーカーの発見、開発が期待される。今回、本疾患が自己免疫性疾患の特徴を強くもつことから自己抗体の検索をおこなった。その結果、まず患者 IgG のマウスへの投与で、IgG4 関連疾患類似の病変を引き起こすことが明らかとなった。そこで、患者血清中に病原性をもった自己抗体の存在を疑い、免疫沈降法、ELISA などを行った結果、ECM(extracellular matrix)に対する自己抗体の存在が明らかとなった。本抗体の陽性率は自己免疫性膵炎患者の

50%をしめており、逆に対照群では、120例中１例のみであり、極めて特異性の高いものであった。

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

アメリカではステロイド抵抗例のみならず、初回治療例に対しても抗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（三森班と共同）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、両国で検討を行い、H29年２月にハワイで行われた第３回国際IgG4関連疾患シンポジウム（本研究班のメンバーとアメリカリウマチ学会のメンバーが中心）において、その大筋を決定した。本インデックスは、臨床試験用に、IgG4関連疾患患者の確診例を選定することを目的としているために、現行の国際診断基準、またわが国の包括診断基準に比べて、その特異性が非常に高いものとなっている。

一方、IgG4関連疾患の鑑別診断では、しばしば多中心性キャッスルマン病（multicentric Castleman disease）が問題となる。この点について、今年度、アメリカと日本から、IgG4関連疾患あるいは類似疾患(IgG4 mimicker)を30例ずつ持ちよって、相互の診断の相違について検討した。その結果、特にアメリカではIgG4関連疾患診断例の中に、多くのキャッスルマン病が混入していることが判明した。

D. 考察

今回すでに診断基準が策定されている臓器別疾患に加えて、「IgG4関連内分泌疾患（甲状腺疾患、下垂体炎）」「IgG4関連心・動脈疾患」について新たに診断基準をこころみ、一部論文発表をおこなった。また、これらの臓器別診断基準について、各関連学会の承認を得た。 これらについては今後さらに検討を加えて最終案としたい。

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基準」を策定しているが、今年度は、この重症度基準について、各臓器別の重症度の比較、整合性について検討を加えて、厚労省と相談した。

一方、IgG4関連疾患の病因病態は不明のままであるが、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850例について、全ゲノムシーケンシング、並びに候補遺伝子についてダイレクトシーケンシングを行った。その結果、HLA領域（DRB1, A領域)、及びFcγ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。一方、FcγR-IIbと関連して、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FcγR-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FcγRIIb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。本領域はRA,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RAと同じである一方、SLEとは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。すなわち本疾患の多型はFcγRIIbの発現が上昇に向くと考えられるので、IgG4-FcγRIIbシグナルが増強

し、特にB細胞への抑制が増強されている可能性がある。

今回の研究で、IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）患者の約50%に、ECMに対する特異的な抗体が存在することが明らかとなった。本抗体は、対照群では120例1例のみであり、本疾患に極めて特異的と考えられた。本抗体検査は今後本疾患診断のGold Standardになるものと期待される。

アメリカでは、本疾患のステロイド抵抗例に対して抗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して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、今回アメリカとのリツキサン治療の共同臨床試験を三森班と共同で計画した。なお、本国際臨床試験においては、IgG4 関連疾患の確診例のみをリクルートする必要がある。このため今回、本疾患の診断の特に特異度を高めるための、新しい診断基準（IgG4 Responder Index）の策定をアメリカと共同でおこなった。またその際、IgG4 関連疾患には多くの類似例（IgG4 mimicker）が含まれている可能性があるため、日本とアメリカの研究者がそれぞれ IgG4 関連疾患症例、IgG4 mimicker を30例ずつ持ちよって、H29年2月に、第3回国際IgG4関連疾患シンポジウムを両国が中心となって開催した際、それぞれの症例を相互に検討した。その結果、特にアメリカ側の症例には IgG4 mimicker (特にmulticentric Castleman disease)が含まれていることが判明した。今後はこうした国際連携をさらに強化し、診断の特異度を高めて、臨床試験に臨む予定である。

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った。

(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、重症度分類の策定作業をおこなった。

(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、さらに臓器別の重症度分類の整合性を点検した。

(4). これら１）２）について、各関連学会の承認を得た。

(5). IgG4関連疾患患者850症例による遺伝子解析をおこなった。その結果、IgG4関連疾患に特有の遺伝子が同定された。

(6). IgG4関連疾患（自己免疫性膵炎）患者の約50%に、ECMに対する特異的抗体が存在することを明らかとした。本抗体検査は、今後本疾患診断の Gold standard となりうると期待される。

(7). アメリカと共同、及びわが国単独で、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。その際、両国でより確実な症例をリクルートするために、より特異度の高い診断基準（IgG4 Responder Index）の策定をおこなった。さらに誤診例（IgG4 mimicker）の検討を日米共同でおこなった。

(8). IgG4関連疾患の国際診断基準の見直しのための国際会議（第3回国際IgG4関連疾患シンポジウム）を、わが国の本班のメンバーとアメリカ・リウマチ学会のメンバー（代表、J Stone ハーバード大学教授）が中心となって開催した（H29年2

月)。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

[論文発表]

1. Koyasu et al. Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models. Radiology 2016 Mar;278(3):734-41.
2. Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T:Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer. Gastrointest Endoscopy 2016 (in press)
3. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, 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* 65:1322-1332:2016.
4. 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 9:1234-1249:2016
5. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017 (in press).
6. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disaease (Correspondence). Ann Rheum Dis2017 (in press).
7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheum doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911:2017.

以下、研究分担者報告書参照。

[学会発表]

1. Shiokawa M. Is Serum IgG In Patients With AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. 2017/2/18. Hawaii
2. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉．IgG4関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明． ＪＤＤＷ2016 第 24 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ．2016/11/5．神戸
3. 塩川雅広、児玉裕三、垣内伸之、友野輝子、松森友昭、上田樹、津田喬之、西川義浩、山内雄揮、佐久間洋二朗、栗山勝利、宇座徳光、妹尾浩、千葉勉．自己免疫性膵炎における IgG の病原性と抗原同定．第 33 回日本胆膵病態・生理研究会．2016/6/11.大阪
4. Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Tomono T, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Biphasic Role of Hes1 in Pancreatic Development.. Digestive Disease Week 2016' 口演 . 2016/5/22. San Diego, California, USA
5. Sakuma Y, Kodama Y,

Matsumori T, Tomono T, Kakiuchi N, Mima A, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Kuriyama K, Maruno T, Ota Y, Shiokawa M, Tsuji Y, Uza N, Watanabe T, Nakase H, Seno H, Chiba T. Chemokine CXCL16 Plays a Critical Role in the Development of Severe Acute Pancreatitis. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA

6. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. Digestive Disease Week 2016・ポスター. San Diego, California, USA
7. 塩川雅広、児玉裕三、千葉勉．IgG4関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明．第１０２回日本消化器病学会総会・ワークショップ．2016/4/21 東京

以下、研究分担者報告書参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

平成 28 年度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・胆膵分科会会長　　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、当該領域疾患における消化管病変の概念や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大学　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（慶応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 4 月 23 日（土）京王プラザホテルにおいて委員会を開催した。議事次第は

添付文書に記す。
今年度は診断WG,治療WG,予後WGについてそれぞれ活動を行った。
<診断 WG>
１.国内初の汎用自動分析装置用 IgG4 測定試薬の多施設共同研究
信州大学　浜野英明
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が、3社のIgG4測定試薬間の測定値の乖離を、介入を伴わない前向き研究（前向き観察研究）研究により検討する。
① 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
② 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
③ 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
④ 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
⑤ 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
⑥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

２. IgG4 関連消化管病変の実態調査
倉敷中央病院　能登原憲司
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。

<治療 WG>
３. 自己免疫性膵炎における維持療法の長期成績
横浜市立大学　窪田賢輔

４. 多施設共同観察研究「自己免疫性膵炎の前向き追跡調査」
東北大学　正宗　淳

<予後 WG>
５. 自己免疫性膵炎における膵石形成および萎縮のリスク因子に関する検討」
信州大学消化器内科　伊藤哲也
信州大学総合健康安全センター　川　茂幸

7.　その他

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

1. Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Shimatani M, Takaoka M, **Okazaki K**. Clinical and pathophysiological issues associated with type 1 autoimmune pancreatitis. Clin J Gastroenterol. 2016 Feb;9(1):7-12. doi: 10.1007/s12328-016-0628-9.
2. Kamisawa T, **Okazaki K**. Role of endoscopic retrograde cholangiography in autoimmune pancreatitis. Pancreatology.

2016 Sep-Oct;16(5):798-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.06.003.

3. Uchida K, Tanaka T, Gershwin ME, **Okazaki K**. The Geoepidemiology and Clinical Aspects of IgG4-Related Disease. Semin Liver Dis. 2016 Aug;36(3):187-99. doi: 10.1055/s-0036-1584323.
4. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, **Okazaki K**, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan.. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut. 2016 Aug 19. pii: gutjnl-2016-312049. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312049. [Epub ahead of print]
5. Ikeura T, Horitani S, Masuda M, Kasai T, Yanagawa M, Miyoshi H, Uchida K, Takaoka M, Miyasaka C, Uemura Y, **Okazaki K**. IgG4-related Disease Involving Multiple Organs with Elevated Serum Interleukin-6 Levels. Intern Med. 2016;55(18):2623-8. doi: 10.2169/internalmedicine.55.6919.
6. Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, **Okazaki K**. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol. 2016 Sep 14;22(34):7760-6. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7760.
7. Uchida K, **Okazaki K**. Roles of Regulatory T and B Cells in IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2016 Nov 6. [Epub ahead of print]
8. **Okazaki K**, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. Pancreatology. 2016 Dec 12. pii: S1424-3903(16)31250-9. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003
9. Tanaka A, Tazuma S, **Okazaki K**, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.
10. Umehara H, **Okazaki K**, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. Mod Rheumatol. 2017 Feb 6:1-30. doi: 10.1080/14397595.2017.1290911.
11. Kamisawa T, **Okazaki K**. Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/82_2016_36
12. Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Satoi S, Yamada H, **Okazaki K** Morphological and

immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis. Pancreatology. 2017 Feb 20. pii: S1424-3903(17)30034-0. doi: 10.1016/j.pan.2017.02.009

13. Umehara H, **Okazaki K**, Kawano M, Mimori T, Chiba T.How to diagnose IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2017 Mar 10. pii: annrheumdis-2017-211330. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211330.

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

平成28年度　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・平成 28 年度第 1 回自己免疫性膵炎委員会　合同プログラム
平成 28 年 4 月 23 日（土）京王プラザホテル本館 43 階コメット

1.委員長挨拶
関西医科大学　岡崎和一

<診断 WG>
2.国内初の汎用自動分析装置用 IgG4 測定試薬の多施設共同研究（案）
信州大学　浜野英明

3．IgG4 関連消化管病変
倉敷中央病院　能登原憲司

<治療 WG>
4．自己免疫性膵炎における維持療法の長期成績
横浜市立大学　窪田賢輔

5．多施設共同観察研究「自己免疫性膵炎の前向き追跡調査」（案）
東北大学　正宗　淳

<予後 WG>
6．自己免疫性膵炎における膵石形成および萎縮のリスク因子に関する検討」
信州大学消化器内科　　　　　　伊藤哲也
信州大学総合健康安全センター　川　茂幸

7．　その他

平成 28 年度日本膵臓学会第 1 回自己免疫性膵炎委員会
平成 28 年度厚生労働省難治性疾患「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
合同議事録
平成 28 年 4 月 23 日（土）京王プラザホテル本館 43 階コメット

出席者：岡崎 和一、糸井 隆夫、伊藤 鉄英、乾 和郎、入澤 篤志、植木 敏晴、大原 弘隆、神澤 輝実、川 茂幸、菅野 敦、窪田 賢輔、洪 繁、阪上 順一、塩見　英之、清水 京子、杉山 政則、中沢 貴宏、西野 隆義、西野 博一、能登原 憲司、濱野 英明、平野 賢二、廣岡 芳樹、正宗 淳、増田 充弘、水野 伸匡、山口 幸二、吉田 仁、内田一茂
同席者：上原　剛、菅野光俊

1.委員長挨拶（関西医科大学　岡崎和一）
前の週に行われた Boston での IgG4-RD Kick off meeting についての簡単な報告とともに挨拶がなされた。

<診断 WG>
2．国内初の汎用自動分析装置用 IgG4 測定試薬の多施設での評価　進捗状況について、信州大学　浜野英明先生より報告がなされた。

自己免疫性膵炎委員会　2016.4.23
国内初の
汎用自動分析機用IgG4試薬
---多施設共同研究---
進捗 状況のご報告
信州大学医学部附属病院
医療情報部 消化器内科
浜野英明
臨床検査部
上原　剛（代表研究責任者）
菅野光俊（研究事務局代表）
1

開発した汎用自動分析機用IgG4試薬の特徴
1．国内市場の上位を占める*４社の汎用自動分析機で使用可能
*日立　日本電子　東芝　ベックマン・コールター
2．広いダイナミックレンジを有する（6～1000 mg/dL）
3．特異性の高いモノクローナル抗体を使用しており、ロット間差が小さい
4．質量分析計を用い、科学的根拠に基づいた値付け
相対的定量から絶対的定量へさらにgrade up!
5．プロゾーン回避能が高い
2

各社IgG4試薬　性能比較

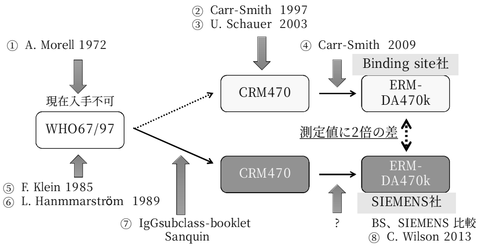
メーカー		Binding Site（MBL）	SIEMENS	ニットーボー
抗体種		ヒツジ ポリクローナル抗体	ヒツジ ポリクローナル抗体	**マウス モノクローナル抗体**
測定法		免疫比朧法（NIA）	ラテックス ネフェロメトリー法	リバース ラテックス法
測定機種		専用自動分析機	専用自動分析機	**汎□□動分析機**
再現性	低域	中央値 49.7 mg/dL 変動係数 4.5%	中央値 19.7 mg/dL 変動係数 2.3%	中央値 37.9 mg/dL **変動係数 2.1%**
	中域	-	中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%	中央値 136.8 mg/dL **変動係数 0.9%**
	高域	中央値 523.1 mg/dL 変動係数 1.9%	中央値 162 mg/dL 変動係数 4.7%	中央値 392.1 mg/dL **変動係数 1.0%**
測定範囲		3～384 mg/dL	5.2～330 mg/dL	**6～1000 mg/dL**

変動係数=（標準偏差／平均値）x 100 （%）
3

- IgG4測定試薬の現状 -
現状販売されている測定試薬は2試薬存在
① Binding site社（BS社）　測定試薬
② SIEMENS社（S社）　測定試薬
本試薬の開発過程で判明した既存試薬の問題点
・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
4

- IgG4測定試薬の現状 標準品 -

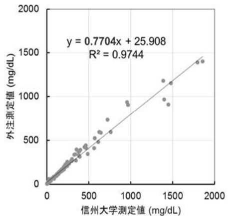
同じ標準品に異なる値付けがなされている



5

- BS社製IgG4測定試薬の現状 ロット間差か？ -

時期により測定値に約25%のズレが生じる



同時期の院内測定値と外注測定値の相関図

6

医薬品医療機器総合機構
--対面助言準備面談における相談結果より--

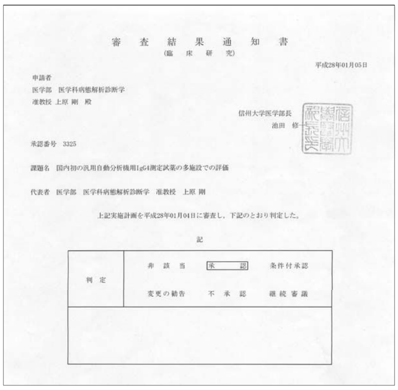
1. 既存2社測定値の相関はS社測定値がBS社測定値の約2倍の値となる
   ⇒ 認証基準不適合のために承認申請が必要

2. BS社試薬は時期により測定値に約25%のズレが生じる
   ⇒ BS社試薬による値の変動を予測することはできない
   （国内市場はBS社が独占し、診断基準もこの試薬を用いて作成）

新たにカットオフ値を新規開発試薬にて確認することが望ましい

臨床性能試験に相当する試験の実施が必要と助言頂きました。

7


審　査　結　果　通　知　書
（臨　床　研　究）

平成28年01月05日

申請者
医学部　医学科病態解析診断学
准教授 上原 剛　殿

信州大学医学部長
池田　修一

承認番号　3325

課題名　国内初の汎用自動分析機用IgG4測定試薬の多施設での評価

代表者　医学部　医学科病態解析診断学　准教授　上原 剛

上記実施計画を平成28年01月04日に審査し、下記のとおり判定した。

記

判　定	非 該 当	承　認	条件付承認
	変更の勧告	不 承 認	継 続 審 議

8

国内初の汎用自動分析装置用IgG4測定試薬の多施設での評価

信州大学医学部附属病院と下記21施設の合計22施設

関西医科大学附属枚方病院 消化器内科
藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 消化器内科
名古屋市立大学病院 総合内科・総合診療科
東京女子医科大学八千代医療センター 消化器内科
名古屋大学医学部附属病院 光学医療診療部
名古屋第二赤十字病院 第一消化器内科
倉敷中央病院 病理診断科
神戸大学医学部附属病院 消化器内科
京都大学医学部附属病院 消化器内科
札幌医科大学附属病院 消化器・免疫・リウマチ内科
長岡赤十字病院 内科
東京高輪病院 消化器内科
東京女子医科大学病院 消化器内科
九州大学病院 顎口腔外科
東北大学病院 消化器内科
国立病院機構金沢医療センター 臨床検査科・病理診断科
東京医科大学病院 消化器内科
福岡大学筑紫病院 消化器内科
慶応義塾大学病院 消化器内科
金沢医科大学病院 血液・リウマチ膠原病科
富山大学 保健管理センター　（以上、順不同）

9

国内初の汎用自動分析装置用IgG4測定試薬の多施設での評価
目的と対象等

❑ 目的
1. IgG4測定試薬間の測定値の乖離を臨床検体を用い確認する。
2. 基準範囲を算出する。
3. 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。

❑ 対象者
IgG4関連疾患（自己免疫性膵炎を含む）患者、
膵がんその他の疾患患者および健常人を対象とする。

❑ 適格性の基準
1. IgG4関連疾患（新規症例・再燃症例）
2. IgG4関連疾患疑い（新規症例・確定診断前や再燃症例疑いも含む）
3. フォロー中のIgG4関連疾患（経過観察例、治療の有無を問わない）
4. その他（上記に該当しない例、他疾患例、悪性疾患も含む）
5. 健常人

10

国内初の汎用自動分析装置用IgG4測定試薬の多施設での評価
研究デザイン等

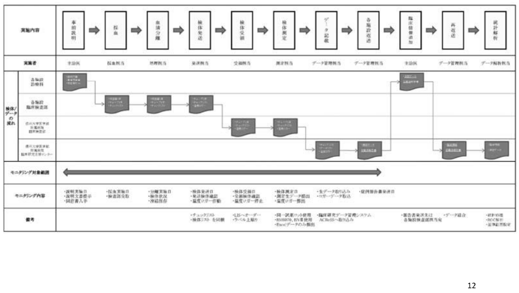
❑ 研究の種類・デザイン
介入を伴わない前向き研究（前向き観察研究）

❑ 研究のアウトライン
①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。
②信州大学医学部附属病院 臨床検査部にてIgG4の測定。
③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。
④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。
⑤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
⑥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。

❑ 症例登録
登録期間：医倫理審査委員会承認後～2017年1月
研究期間：医倫理審査委員会承認後～2018年1月
必要症例数がそろった場合、登録期間を前倒しする可能性がある。

11

国内初の汎用自動分析装置用IgG4測定試薬の多施設での評価
フローチャート

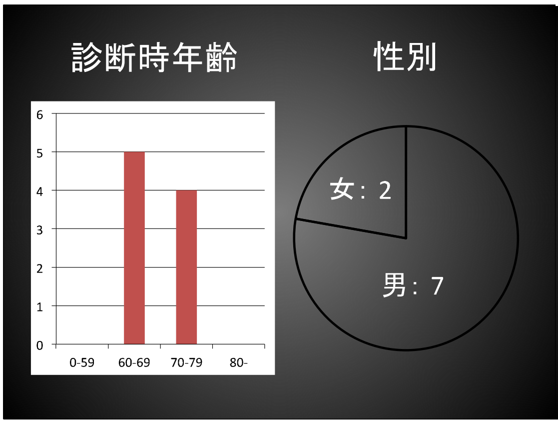


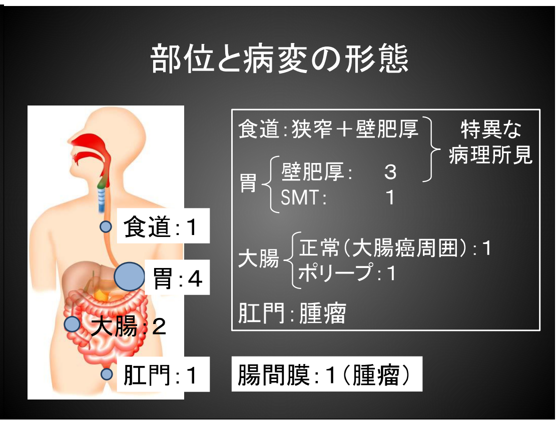
12

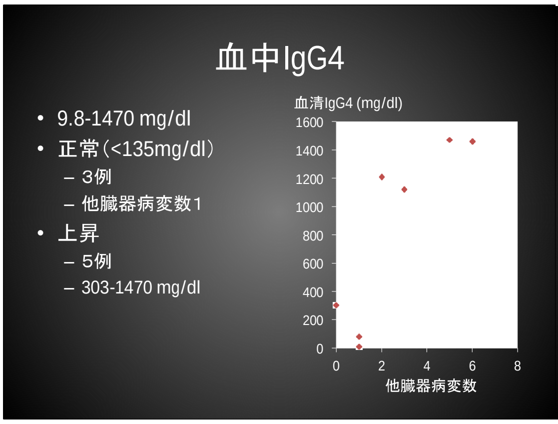
ニットーボーにて多くの病院で採用されている汎用測定器にて IgG4 が測定できる試薬が開発されたので、その精度確認のために各施設にて臨床研究に参加して血清を提供してもらえる被検者の登録をはじめ臨床研究の概要が発表された。

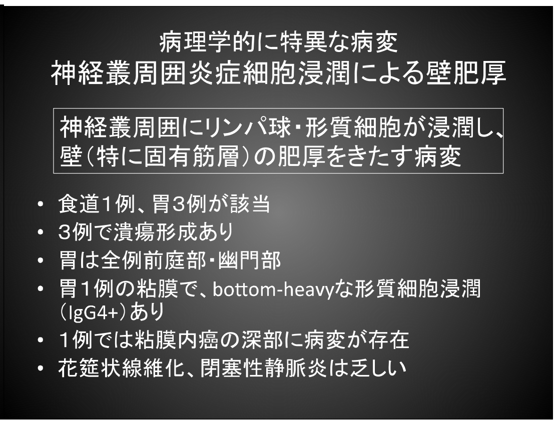
BS 社の測定誤差が 25%あるというのは、１施設における測定では問題があるのではないかという意見が出た。
今後膵臓学会の膵疾患臨床研究にも申請され、膵臓学会と厚生労働省の研究班とも連携して研究を進めて行くことが確認された。

3．IgG4 関連消化管病変の全国調査について、倉敷中央病院　能登原憲司先生より報告。





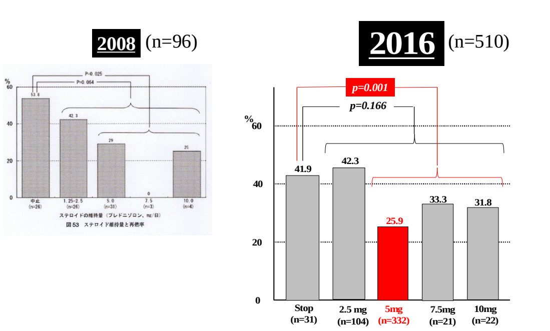




現在までに登録された消化器病変は食道１例、胃４例、大腸２例、肛門１例、腸間膜１例の９例であった。このうち食道と胃の３例は、壁肥厚は、神経叢周囲に形質細胞、リンパ球が浸潤し固有筋層が飛行するという病理学的な特徴があることが報告された。

<治療 WG>
4．自己免疫性膵炎における維持療法の長期成績
横浜市立大学　窪田賢輔先生より報告
22 施設 540 症例を対象として後ろ向きに維持療法と再燃についての長期成績の解析結果が報告された。

Relapse in AIP with steroid treatment (n=510)



Relapse in AIP with maintenance steroid treatment (n=510)

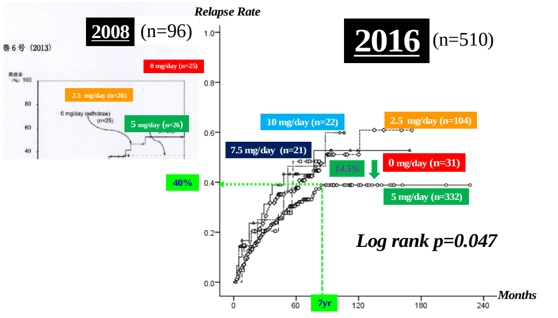


Table 4　Relapse in AIP with steroid treatment (n=510)

Factors	Relapse+ (n=158)	Relapse- (n=352)	*p-value*
Age (> 65year-old)	86/72 (54.4%)	201/151 (57.1%)	0.642
Sex (Male/Female)	126/32 (79.7%)	267/85 (75.9%)	0.394
Jaundice (+/-)	94/64 (59.5%)	171/181 (48.6%)	0.029
New onset DM (+/-)	45/113 (28.5%)	94/258 (26.7%)	0.757
Serum IgG4 (> 270 mg/dl)	103/55 (65.2%)	233/119 (66.2%)	0.905
Diffuse pancreas swelling (+/-)	115/43 (72.8%)	213/139 (60.5%)	0.010
Proximal type sclerosing cholangitis (+/-)	33/125 (20.9%)	55/297 (15.6%)	0.185
Dacryoadenitis and sialadenitis (+/-)	31/127 (19.6%)	73/279 (20.7%)	0.864
Retroperitoneal fibrosis (+/-)	22/136 (13.9%)	37/315 (10.5%)	0.335
Maintenance steroid treatment ≧5mg/day	102/55 (65%)	275/77 (78.1%)	0.002

Table 5　Predictive factors for relapse of AIP with steroid treatment

Variables	Univariate analysis Hazard ratio (95% CI)	p value	Stepwise multivariate analysis Hazard ratio (95% CI)	p value
Age (> 65year-old)	0.887 (0.615 – 1.309)	0.574		
Sex (Male)	1.254 (0.793 – 1.982)	0.333		
Jaundice	1.555 (1.063 – 2.274)	0.023		
New onset DM	1.093 (0.719 – 1.661)	0.677		
Diffuse pancreas swelling	1.451 (1.090 – 1.931)	0.007	1.745 (1.158 – 2.631)	0.008
Proximal type sclerosing cholangitis	1.426 (0.883 – 2.303)	0.146		
Dacryoadenitis and sialadenitis	0.933 (0.583 – 1.492)	0.772		
Retroperitoneal fibrosis	1.377 (0.783 – 2.422)	0.265		
Serum IgG4 (> 270mg/dl)	0.956 (0.644 – 1.426)	0.825		
Maintenace steroid treatment≧5mg/day	0.659 (1.278 – 2.924)	0.002	0.483 (0.320 – 0.784)	0.001

解析の結果としては、5mg 以上のプレドニゾロンによるステロイド維持療法が行われた症例では、再燃は有意に減少することがわかった。また再燃因子については、びまん性膵腫大が統計学的に有意なものとして上がった。

5．自己免疫性膵炎に対するステロイド維持療法の多施設RCT-結果報告-につき、東北大学　正宗　淳先生よりなされた。
投稿前であったため詳細なデータの記録はしないよう希望があったため概略のみ。
2009 年より 2012 年までに 131 症例の登録があったが、82 例が規定などにより除外され、最終的に維持療法群 30 例と 19 例が非維持療法群に割り付けられた。
維持療法群は 7 例(23.3%)が、非維持療法群は 11 例(57.9%)が再燃した。3 年後の推計非再燃率は維持療法群で 76.2%、非維持療法群で 39.1%となり維持療法の有用性が証明された。
ITP は再燃ではないのかとの質問が出たが、ITP と IgG4 関連疾患の関係はまだ明らかになっていないので再燃には入れなかったと説明があった。
後ろ向き解析で 5 mg 以上がいいとのことが報告されたが前向きではどうだったのかとの質問がなされたが、　2.5mg では差は出なかったとのことだった。

<予後 WG>
6．自己免疫性膵炎における膵石形成および萎縮のリスク因子に関する検討
信州大学消化器内科　伊藤哲也先生より報告があった。
1991 年 9 月から 2015 年 1 月までの間に全国 21 施設にて診断され、ステロイド治療もしくは経過観察された自己免疫性膵炎 624 例を対象として、経過中に石灰化が出現した症例を

膵石形成群、それ以外の症例を非形成群と定義し、両群間で各種血清マーカー、他臓器を含む画像所見、治療法、再燃の有無などについて石灰化に関連する因子を後ろ向きに検討した。
膵石形成を認めた症例は 31 例（5%）であった。
１）膵石形成症例は有意に観察期間が長く、膵萎縮や膵機能低下を伴う症例が多く認められた。
２）膵頭部に病変の主座をもつ症例が膵石を形成する傾向が強く、膵頭部病変による膵液流出障害が膵石形成の一因であることが示唆された。
３）肝門もしくは肝内胆管狭窄を有する AIP 症例で膵石形成症例が有意に多く認められており、新たな知見として今後更なる検討を行っていく。
以前信州大学より報告された、膵頭部病変による体部の主膵管拡張がある病変に膵石ができやすいという話は、今回の調査ではどうだったのかという質問が出たが、アンケートの調査項目には入っていないためわからないとのことだった。
HbA1c に差がなかったのはどうしてかとの質問が出たが、HbA1c の測定時期が不明であることただし発症前の糖尿病については差はないことは確認できたとのことだった。

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
平成 28 年度　分担研究報告書

自己免疫性膵炎ステロイド維持療法の無作為ランダム化比較試験

研究分担者　下瀬川徹　所属施設　東北大学大学院消化器病態学分野　役職　教授

研究要旨：AIP はステロイド治療が奏功するため、寛解導入のための初期治療の第一選択が経口ステロイド剤投与であることについては、大きな異論はない。しかしながら寛解導入後のステロイド維持療法については世界的なコンセンサスの形成には至っていない。維持療法の有用性評価を目的として実施した本研究の結果、長期のステロイド維持療法が自己免疫性膵炎の再燃を予防することが明らかとなった。

A．研究目的

本研究の目的は自己免疫性膵炎の寛解導入後にステロイド剤の投与を長期にわたり継続する群と中止する群の 2 群間で再燃を比較する多施設無作為ランダム化比較試験を実施し、ステロイド維持療法の有用性を明らかにすることである。

B．研究方法

対象とした患者は日本膵臓学会自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 で自己免疫性膵炎の基準を満たし、前治療歴のないものとした。経口 PSL 0.6mg/kg/day 投与により寛解導入を実施し、5-7.5mg/day の維持量まで漸減したのち、26 週まで短期維持療法を実施。その後、維持療法群では 3 年後まで 5-7.5mg/day の長期維持療法を実施し、中止群では 26 週で維持療法を中止とした。

プライマリーエンドポイントは 3 年間の間の再燃とし、ステロイド投与に伴う重大な副作用をセカンダリーエンドポイントとした。東北大学大学院医学系研究科公衆衛生学分野における中央登録方式にてランダム化を実施し、施設、性別、年齢により患者を層別化した。全ての解析は当初の割り付けに基づいて行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究統括施設である東北大学をはじめ、全参加施設の倫理委員会の承認のもと行われた（大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）試験 ID：000001818）。

C．研究結果

2012 年 3 月 31 日までに、参加施設にて受療した 131 例の AIP 症例について適格性が検討され、このうち 82 例が基準または不同意を理由として除外された。残りの 49 例がランダム化され、30 例が維持療法群に、19 例が中止群に割り付けられた。維持療法群と中止群間で患者背景に有意差は認めなかった。

初期治療により全例で寛解が得られた。3 年間の経過観察中、維持療法群の 30 例中 7 例、中止群の 19 例中 11 例に再燃を認めた。再燃の部位は膵病変と膵外病変が同程度の頻度でみられた。経過観察 1 年後、2 年後、3 年後の累積再燃率は維持療法群でそれぞれ 30 例中 2 例（7%）、5 例（17%）、7 例（23%）、中止群で 19 例中 3 例（16%）、9 例（47%）、11 例（58%）であり、3 年間における再燃率は維持療法群で有意に低いとの結果であった。経過観察中にステロイド投与中止が必要となる重篤な副作用は認めなかった。

D．考察

本研究では登録症例数が少ないことや、試験の性格上盲検化が不可能であるなどの limitation が存在する。しかしながら本研究によって長期のステロイド維持療法が AIP の再燃を予防するエビデンスが得られた。実臨床においては、自己免疫性膵炎の再燃予防というベネフィットとステロイド長期投与による重篤な副作用のリスクを、病勢に応じて慎重に検討する必

要がある。今後、再燃の予測因子の解明やバイオマーカーの同定が進むことで治療の個別化・最適化が期待される。

E．結論

自己免疫性膵炎寛解導入後のステロイド維持療法は再燃を有意に抑制する。

F．研究発表

1．　論文発表

□Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T・Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis・Gut・66 (3)・487-494・2016

□Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T.・Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study.・Gastrointest Endosc・84 (5)・797-804・2016

□Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T.・International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis・Pancreatology・17 (1)・1-6・2017

□Atsushi Kanno, Atsushi Masamune and Tooru Shimosegawa・Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis・Dig Endosc・27・250-258・2015

□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・1072-1077・2015

□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・44535-539・2015

□Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T・Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis・Digestive Endoscopy・27・250-258・2015

□岡崎和一、内田一茂、柳川雅人、池宗真美、池浦司、新倉則和、糸井隆夫、伊藤鉄英、乾和郎、入澤篤志、植木敏晴、大原弘隆、神澤輝実、川茂幸、菅野敦、久津見弘、窪田賢輔、洪繁、阪上順一、塩見英之、清水京子、杉山政則、全陽、多田稔、中沢貴宏、西野隆義、西野博一、西森功、能登原憲司、浜野英明、平野賢二、廣岡芳樹、正宗淳、増田充弘、水野伸匡、山口幸二、吉田仁、竹山宜典、光山俊行・自己免疫性膵炎の診断と治療の実態調査・「難治性膵疾患に関する調査研究」平成27年度総括・分担研究報告書・113-118・2016

□神澤 輝実，岡崎 和一，川 茂幸，菅野敦，大原 弘隆，久津見 弘，正宗　淳，窪田 賢輔・自己免疫性膵炎の最適治療法の確立・「難治性膵疾患に関する調査研究」平成 27 年度総括・分担研究報告書・119-120・2016

□正宗 淳，岡崎 和一，安藤 朗，伊藤鉄英，伊佐山 浩通，糸井 隆夫，乾　和郎，入澤 篤志，大原 弘隆，神澤 輝実，川 茂幸，菅野 敦，北野 雅之，木原 康

之，児玉 裕三，阪上 順一，清水 京子，田口 雅史，能登原 憲司，花田 敬士，廣岡 芳樹，下瀬川 徹，菊田 和宏，竹山 宜典・自己免疫性膵炎の前向き予後調査・「難治性膵疾患に関する調査研究」平成27年度総括・分担研究報告書・121-123・2016

□正宗 淳，西森 功，菊田 和宏，下瀬川 徹・【IgG4 関連疾患:全身から肝胆膵の病態に迫る】治療戦略 自己免疫性膵炎の再燃予防にステロイド維持療法は有効か? 世界初の無作為ランダム化比較試験・肝・胆・膵・73（4）・591-598・2016

□正宗 淳，菅野 敦，下瀬川 徹・【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（2）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（2）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(解説/特集)・膵臓・30（1）・54-61・2015

2．学会発表

□Hamada S, Masamune A, Kanno A and Shimosegawa T・Comprehensive analysis of serum miRNA in autoimmune pancreatitis・International Symposium on IgG4-RD and Associated Conditions・ハワイ・2014 年 2 月 16 日

□Atsushi Masamune, Isao Nishimori, Kazuhiro Kikuta, Kazuichi Okazaki, Tooru Shimosegawa, Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan・IAP International Consensus: Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis　Randomized controlled trial of maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.・The joint meeting of 47th JPS/ 20th IAP/ 6th AOPA・仙台・2016 年 8 月 4 日～7 日

□菅野敦　正宗淳　下瀬川徹・パネルディスカッション　自己免疫性膵炎治療の現状と課題　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・2015 年 6 月 19 日～20 日

□Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T・International poster session　The histological diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-FNA・JDDW2015・東京・2015 年 10 月 8 日～11 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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 陰性自己免疫性膵炎の長期経過に関する研究

研究分担者　川　茂幸　信州大学総合健康安全センター　教授
研究協力者　中村晃、浅野順平　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
村木崇　信州大学医学部消化器内科　助教
浜野英明　信州大学医学部付属病院医療情報部　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：<背景・目的>自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)は血中 IgG4 が特徴的に高値となるが、陰性例を 20%に認め、活動性は低いと考えられている。しかし、長期予後は不明である。本研究では IgG4 陰性例の長期予後を検討した。<方法>IgG4 陽性 AIP 84 例と陰性 12 例の臨床所見、検査所見、長期経過を比較検討した。<結果>IgG4 陰性例では女性比率、糖尿病の合併頻度が高かった。また、活動性マーカーの値は低く、活動性が低いと考えられ、ステロイド治療例も有意に少なかった。しかし、長期経過で悪性腫瘍の発生頻度や生命予後は IgG4 陽性群との間で差を認めなかった。<結論>IgG4 陰性例は活動性が低いと考えられるが、長期経過で悪性腫瘍の発生には IgG4 陽性例と差を認めず、長期にわたる注意深い観察が必要と考えられた。

A．研究目的

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP)ではIgG4が特徴的に高値となる[1]。しかし、約 20%に低値（陰性）例を認める[2]。IgG4 陰性例は女性比率が高く、一般的に活動性が低いと考えられ,また、2 型 AIP が包括されている可能性がある[2-7]。しかし、AIP IgG4 陰性例の長期予後については不明である。

本研究の目的はAIP IgG4陰性例の長期予後を明らかにすることである。

B．研究方法

IgG4 陰性 AIP は診断時 IgG4 値が 135 mg/dl 以下とした。

AIP と診断された IgG4 陽性 84 例と陰性 12 例の臨床所見、検査所見を比較検討した。

再燃、悪性腫瘍合併、生存期間について、長期経過を Kaplan-Meier 法で比較検討した。同様の検討をステロイド治療未施行例についても検討した。

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：2602）。

C．研究結果

臨床像では IgG4 陰性群で女性、糖尿病の比率が有意に高く、IgG4 陽性群で膵外病変、ステロイド治療例が有意に多かった。発症年齢、アルコール摂取量、喫煙歴には両群間で差を認めなかった(表１)。

IgG4 陽性群で IgG4, IgG, immune complex (IC), soluble IL2 receptor などの活動性マーカーの値が陰性群に比較して有意に高かった(表２)。

長期経過の比較では IgG4 陽性群で再燃と C ペプチド(CPR)値が有意に高かった。膵石、悪性腫瘍、死亡には両群間で有意差を認めなかった（表３）。

Kaplan-Meier 法による長期経過の解析では、IgG4 陽性群で再燃が陰性群に比較して有意に多かった。悪性腫瘍発生、死亡率については両群間で差を認めなかった。(図１)。

ステロイド非治療群での比較では、悪性腫瘍発生が IgG4 陽性群で有意に高かった（図２）。

D．考察

IgG4 陰性例は女性に多かったが、発症年齢やアルコール摂取歴、喫煙歴には IgG4 陽性例と有意差を認めなかった。IgG4 陰性例では IgG4 などの活動性マーカーの値は有意に低く、また長期経過で再燃率も低く、活動性が低いと考えられ、ステロイド治療例が少なかった。しかし、悪性腫瘍発生、死亡率については IgG4 陽性例と有意差を認めず、長期にわたる注意深い経過観察が必要と考えられた。

IgG4 陰性 AIP 例は閉塞性黄疸、膵外病変などの合併が少なく、限局性腫大例が多いと報告されていて、活動性が低いと考えられる[2),4),6),7)]。また、本研究で示された如くステロイド治療施工例も少ないと考えられる。[4)]

AIP は１型、２型に分類され、IgG4 陰性例に２型 AIP が包括されている可能性がある[2)]。本研究の対象症例は年齢、臨床所見から１型 AIP と考えられるが、組織学的検索がなされておらず、２型 AIP が IgG4 陰性例に包括されている可能性は否定できない。高齢者 IgG4 陰性例も存在し、組織学的検索がなされない状況では２型 AIP との鑑別は困難であった[3),5)]。

E．結論

IgG4 陰性例は活動性が低いと考えられるが、長期経過で悪性腫瘍の発生には IgG4 陽性例と差を認めず、長期にわたる注意深い観察が必要と考えられた。

文献

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. New Engl J Med 344;732-738:2001
2. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, et al: Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 46;108-116:2011
3. Kahn A, Yadav AD, Harrison ME: IgG4-Seronegative Autoimmune Pancreatitis and Sclerosing Cholangitis. Case Rep Gastrointest Med 2015;591360:2015
4. Matsubayashi H, Sawai H, Kimura H, et al: Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. Dig Liver Dis 43;731-735:2011
5. Nakano E, Kanno A, Masamune A, et al: IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 21;9808-9816:2015
6. Paik WH, Ryu JK, Park JM, et al: Clinical and pathological differences between serum immunoglobulin G4-positive and -negative type 1 autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 19;4031-4038:2013
7. Zhang MM, Zou DW, Wang Y, et al: Contrast enhanced ultrasonography in the diagnosis of IgG4-negative autoimmune pancreatitis: A case report. J Interv Gastroenterol 1;182-184:2011

F．研究発表

1． 論文発表

1） Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S: Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following

Severe Calcification. Pancreas 45;1189-95:2016

2) Kawa S: The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol:2016

3) Kawa S: Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). Semin Liver Dis 36;257-73:2016

4) 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 11;e0146738:2016

5) Ota M, Umemura T, Kawa S: Immunogenetics of IgG4-Related AIP. Curr Top Microbiol Immunol:2016

6) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T: Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. Gut:66:487-494:2017

7) 伊藤哲也，新倉則和，川茂幸，村井健太郎，大森栄：呼吸器系・消化器系の病気とくすり　消化器系疾患　膵炎．薬局 67;1232-50:2016

8) 丸山真弘，金井圭太，浅野純平，小口貴也，渡邉貴之，伊藤哲也，尾崎弥生，村木崇，浜野英明，新倉則和，川茂幸：肝胆膵病変UPDATE　IgG4関連自己免疫性膵炎の長期予後．肝・胆・膵 73;525-32:2016

9) 山本洋，浅香志穂，上原剛，川上聡，浜野英明，川茂幸：知っておくべき他臓器病変と鑑別疾患　肺病変はどこまで明らかになったのか? 肝・胆・膵 73;567-76:2016

10) 川茂幸：IgG4関連疾患の発見と臨床スペクトラムの拡がり．NEUROINFECTION 21;4-9:2016

11) 川茂幸:自己免疫性膵炎(AIP)．診断と治療 104;453-9:2016

12) 川茂幸：IgG4関連疾患の長期予後における新知見．医学のあゆみ 258;223-7:2016

2.　学会発表

1) Kawa S. IAP International Consensus 1. Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. Prediction of long-term outcome for autoimmune pancreatitis. Sendai, Japan, Augst 4th. 2016,

2) Asano J, Ito T, Nakamura A, Oguchi T, Kanai K, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis with low serum IgG4. IAP 2016, 2016 August 4th. Sendai, Japan

3) 浅野純平、伊藤哲也、川茂幸、「自己免疫性膵炎の長期予後」、ワークショップ16:消化器領域におけるIgG4関連疾患の病態、第58回日本消化器病学会大会、(神戸)、2016.11.4

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．臨床像の比較

	IgG4 (-)	IgG4 (+)	P value
Sex, F/M	6/6 (50%)	15/69 (18%)	0.021
Age, median (range) years	65 (38-85)	68 (50-81)	0.56
Diabetes mellitus, +/−	7/5 (58%)	22/62 (26%)	0.040
Alcohol, +/−	3/7 (30%)	29/52 (36%)	0.75
Smoking, +/−	3/7 (30%)	51/31 (62%)	0.086
Extra-pancreatic lesions, median (range) n	1 (0-3)	2 (0-5)	0.0055
PSL, +/−	5/7 (42%)	71/13 (85%)	0.0026

表2．活動性マーカーの比較

	IgG4 (-)	IgG4 (+)	P value
IgG4, median	82	678	<0.0001
IgG, median	1288	2236	<0.0001
Immune complexes, median	2.5	6.2	0.0036
sIL-2R, median	613	920	0.0096

表3．長期経過の比較

	IgG4 (-)	IgG4 (+)	P value
再燃, +/−	0/12 (0%)	25/59 (30%)	0.032
膵石, +/−	1/11 (8.3%)	14/70 (17%)	0.68
CPR value, median	0.3	2.5	0.0076
悪性腫瘍, +/−	1/11 (8.3%)	31/53 (37%)	0.097
死亡, +/−	1/11 (8.3%)	17/67 (20%)	0.45

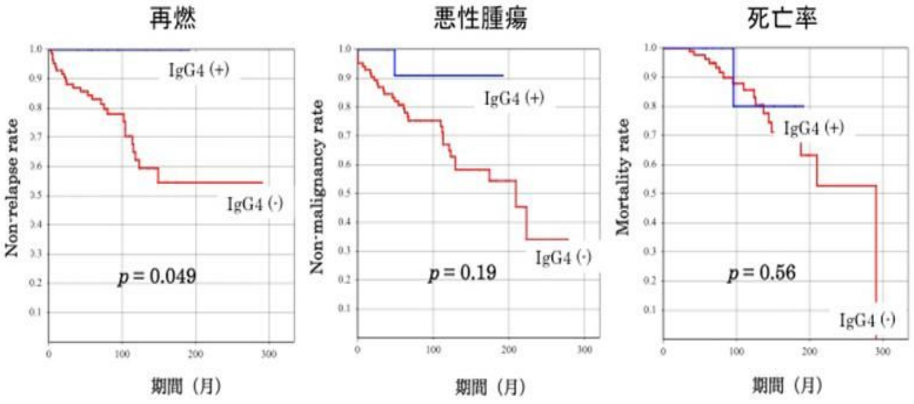


図1．Kaplan-Meier 法による、再燃、悪性腫瘍、死亡率に関する長期経過の比較

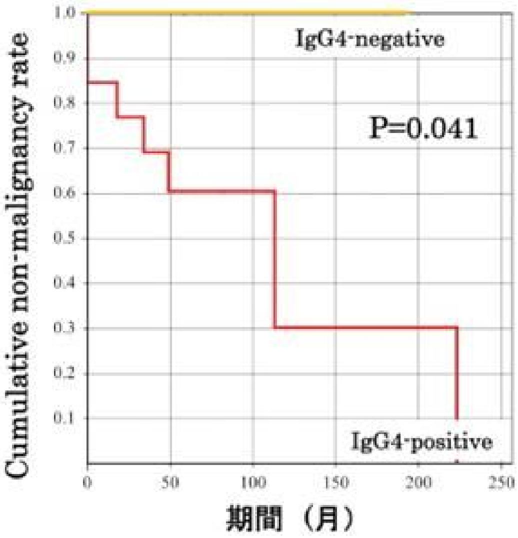


図2．Kaplan-Meier 法によるステロイド非使用例での、
悪性腫瘍に関する長期経過の比較

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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針に関する研究（鑑別疾患との臨床病理学相違について）

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 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）は、涙腺・唾液腺の両側性・持続性の腫脹が臨床的特徴だが、節外性の悪性リンパ腫（ML）も同様の特徴を有することが多い。さらにその中には、高 IgG4 血症や病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める症例も散見される。そこで本研究では、当科で経験した高 IgG4 血症もしくは病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた ML と IgG4-DS との臨床像を比較し、その臨床病理学的相違点について検討を行った。

A．研究目的

生検における IgG4-DS の診断能を検証するため、鑑別困難な ML（高 IgG4 血症もしくは病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を呈する）と IgG4-DS との臨床像を比較し、その臨床病理学的相違点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 69 例（最終診断：IgG4-RD 45 例、シェーグレン症候群（SS）13 例、SS 疑い 5 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での公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報は実験責任者が厳重に保管する。

C．研究結果

生検組織における IgG4 陽性細胞数が 10（/HPF）を基準とすると、IgG4-RD 群では基準を満たす症例が非 IgG4-RD 群と比較して有意に多かった。一方で、SS および閉塞性唾液腺炎群では全ての症例において基準を満たさなかった。しかし、大唾液腺に病変を伴う節外性の ML 2 例（66.7%）は、基準を満たした。

しかし、IgG4 陽性率が 40%を基準とすると、IgG4-RD 群では基準を満たす症例が非 IgG4-RD 群と比較して有意に多かった。一方で、非 IgG4-RD 群では全ての症例において基準を満たさなかった。

生検組織における IgG4 陽性率および陽性細胞数をあわせて、確定診断と比較を行うと、IgG4-RD 群の症例のみが、組織における IgG4 陽性率が 40%以上かつ IgG4 陽性細胞数が 10（/HPF）以上の基準を満たした。血清 IgG4 値は ML 2 例（66.7%）で基準値である 135mg/dl を超えていた。

D．考察

以上より、血清 IgG4 値または組織の IgG4 陽性細胞数のみで診断すると、ML 2 例（66.7%）は IgG4-RD と鑑別が困難であった。このことからも、IgG4 陽性率および陽性細胞数の 2 つの基準を用いることで非 IgG4-RD 症例を除外できる可能性が示された。

E．結論

IgG4-RD と ML の鑑別には組織生検が必

須であり、生検困難な場合は、慎重に臨床所見を検討し、安易なステロイドによる治療効果の判定は避けるべきである。

F．研究発表
1． 論文発表
1. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, Nakamura S.Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. Sci Rep 7:42413, 2017
2. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai SS. Lesional CD4+ IFN-γ+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Ann Rheum Dis 76(2):377-385, 2017.
3. Moriyama M, Nakamura S. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol 2016 in press
4. Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida JN, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, Nakamura S. DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease indicates a role for MARCO and other innate immune related proteins. Medicine 95(7):e2853, 2016.
5. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Kawano S, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Mod Rheumatol 3:1-5, 2016.

2． 学会発表
1. Nakamura S, Moriyama M, Ishiguro N, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN. Symposium「Possible involvement of innate immunity in the Pathogenesis of IgG4-RD」International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis Hawaii, 2017.2.15-18.
2. Moriyama M, Tanaka A, Ohta M, Furukawa S, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Nakamura S. Oral Abstracts Session II「Diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease」The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM) Atlanta, 2016.4.5-9
3. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古川 祥子、太田 美穂、石黒 乃理子、中村 誠司 特別企画「IgG4関連疾患の世界トップレベル IgG4関連疾患の病因 – 免疫学的アプローチ –」第31回日本臨床リウマチ学会 東京 2016.10.30.

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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患における血液バイオマーカーの検討

研究分担者　　氏名　半田　知宏
所属施設　京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学　役職　助教

研究要旨：IgG4 関連呼吸器疾患の疾患活動性を反映する血清マーカーの探索目的で、ステロイド治療前後での血清マーカーの比較検討を行った。その結果、血清 IgG、IgG4、sIL-2 が、ステロイド治療に反応して、有意に低下していることが判明した。

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）、三嶋　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）、佐伯敬子（長岡赤十字病院内科）
共同研究者：松井祥子（富山大学保健管理センター）

A．研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患の疾患活動性を反映する血清マーカーを探索する目的で、ステロイド治療を行った症例を対象に、治療前後での血清マーカーの比較検討を行った。

B．研究方法

IgG4 関連呼吸器疾患の確定診断例で、ステロイド治療が施行され、咳などの臨床症状および画像所見の改善が得られた 45 例を対象に、治療前後での血液マーカー（WBC，CRP，IgG，IgG4，CH50，sIL-2R）を後ろ向きに検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究施設の倫理審査委員会にて審査されており、データなどに個人情報は含まれていない。

C．研究結果

平均年齢　63.8 歳(男 34 例、女 11 例)。全例にステロイド治療が行われた。ステロイドの初期投与量中央値:35mg(25－60mg)/日、維持量中央値：5mg（0－12.5mg）/日、観察期間中央値：72 ヶ月（8－156 カ月）であった。各種血清マーカーの治療前後での動きは以下のごとくであった。

１）有意に上昇：WBC（P<0.003)、CH50（P<0.0003，n=26)、
２）有意に低下：CRP（P<0.006)、IgG（P<0.0001)、IgG4（P<0.0001)、sIL-2（P<0.0001，n=30）
３）有意差なし：IgE(p=0.3，n=23)

これらの結果から、ステロイド治療により臨床症状および画像所見の改善を得られた症例においては、血清 IgG、 IgG4、sIL-2 が有意に低下していた。

さらに検討を加えたところ、血清 sIL-2R（Rs=0.543，p<0.001）と IgG4（Rs=0.458，p<0.01）は、診断時の罹患臓器数と有意な相関を認めていた。

D．考察

IgG4 関連呼吸器疾患においては、ステロイド治療の前後で、血清 IgG、 IgG4、sIL-2 が有意に低下し、CH50 の上昇が認め

られ、これらの血清マーカーは、IgG4 関連呼吸器疾患の治療反応性の指標になり得る可能性が示唆された。

また血清 sIL-2R、IgG4 は IgG4 関連疾患診断時の罹患臓器数とも相関が認められ、疾患活動性を反映する指標と考えられた。

今後は、再燃例などにおいて、これらのマーカーの変化率などを検討する必要がある。

E．結論

IgG4 関連呼吸器疾患においては、血清 IgG,IgG4、sIL-2、CH50 が、治療反応性の指標になることが示唆された。

F．研究発表

1．論文発表

該当なし

2．学会発表

1. Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Tanizawa K, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Ikezoe K, Chin K, Hirai T, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Mishima M. Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Westin Maui Hotel. Lahaina, USA. 2017.2.15.

2. Kadoba K, Handa T, Gotoh S, Nagao M, Yoshizawa A, Okutani R, Sato S, Ito I, Ichiyama S, Hirai T. Lung Actinomycosis with Elevated Serum IgG4 and IgG4-positive Plasma Cell Infiltration. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Westin Maui Hotel. Lahaina, USA. 2017.2.15.

3. Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. IgG4-related respiratory disease and its mimickers. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Westin Maui Hotel. Lahaina, USA. 2017.2.15.

4. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease. American Thoracic Society 2016 International Conference. San Francisco, USA. 2016.5.13-18.

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
平成 28 年度　分担研究報告書

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

研究分担者　井戸　章雄
鹿児島大学大学院　消化器疾患･生活習慣病学　教授

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病態に、形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞し、膵や唾液腺組織で繊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 型肝炎患者の肝繊維化に関与することから今回、IgG4-RD（自己免疫性膵炎）における血清 AIM の意義について検討した。当科において経験した IgG4-RD（自己免疫性膵炎） 38 例とその他の膵疾患（健常コントロール含む） 64 例について血清 AIM 濃度を測定したところ、健常コントロール群や IPMN 群と比較して IgG4-RD（自己免疫性膵炎）群において血清 AIM 値は高値であった。また、IgG4-RD のステロイド治療の前後で血清 AIM 値の改善がみられた。IgG4-RD における AIM の病的意義については、今後更なる検討が必要と考えられた。

共同研究者
田ノ上史郎　鹿児島大学大学病院　消化器内科　助教
橋元慎一　鹿児島大学大学病院　消化器内科　助教
佐々木文郷　鹿児島大学大学病院　消化器内科　助教
那須雄一郎　鹿児島大学大学病院　消化器内科　助教
有馬志穂　鹿児島大学大学病院　消化器内科　特任助教
上村修司　鹿児島大学大学病院　光学医療診療部　講師

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が病態進展に関与する事が報告されている。われわれはマクロファージから分泌される AIM が C 型肝炎において、肝線維化進展に関与する事を報告した。

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の病態にはマクロファージが関与する可能性が報告されており、IgG4-RD において組織の線維化進展は重要な要素である。本研究では IgG4-RD と AIM との関連を明らかにする事を目的とし、昨年度より症例数を追加し、検討を行った。

B．研究方法

当科において経験した IgG4-RD（自己免疫性膵炎）38 例と膵疾患 42 例(慢性膵炎 6 例、膵管内乳頭粘液性腫瘍 IPMN 6 例、膵癌 30 例）ならびに健常コントロール 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 17 例については血清 AIM 濃度の変化についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は鹿児島大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。患者情報は匿

名化し､同意文書を用い患者本人の同意を得たうえで血清を使用した。

C．研究結果

(1) IgG4-RD 38例（平均年齢 64.8±10.3歳、男性25例)、慢性膵炎 6例（平均年齢 57.3±6.9歳､男性6例)､IPMN 6例(平均年齢 68.3±7.4歳､男性4例)､膵癌 30例(平均年齢 69.5±7.7歳､男性13例)､健常コントロール 22例（平均年齢 66.2±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 3876.9±3772.3 ng/mL､慢性膵炎 1670.4±767.6 ng/mL、IPMN 1822.4±543.2 ng/mL、膵癌 1740.1±1471.2 ng/mL､健常コントロール 1313.1±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17例において、血清AIM濃度は治療後に低下した。（治療前AIM 5076.1±11272.2 ng/mL、治療後AIM 1865.1±882.0 ng/mL）

D．考察

今年度は、昨年度の症例に、新症例18症例(IgG4-RD18例)を追加して新たに解析を行った。IgG4-RDにおいて、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ある。またAIMは肝疾患において､組織の線維化進展に関与している可能性が示唆されていることから、IgG4-RDにおける組織の線維化にも関与することが予想される。IgG4-RDにおいて血清AIMが高値であったことや､治療に伴い血清AIM濃度の改善が得られたことから、IgG4-RDにおける炎症・繊維化進展にAIMが関与する可能性が考えられた。

E．結論

IgG4-RD（自己免疫性膵炎）において他膵疾患と比較し､血清AIM値が高値であった。その病態に対する意義については、今後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

Tanoue S, Hashimoto S, Ido A, The 3rd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Fibrosis (Maui, USA) Feb.15-18, 2017.

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
平成28年度　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
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消化管病変（IgG4-GID）が概念として認められるか否かを明らかにする目的で，全国調査を行った．当研究班に所属する施設，ならびに医学中央雑誌でIgG4-GIDを報告している施設に，可能性がある症例について臨床調査票の記入，ならびに組織標本の貸与を依頼した．合計19例が集積され，その中で病理学的に，1）びまん性のリンパ球・形質細胞の浸潤あり，2）多数の好中球浸潤や肉芽組織の形成なし，3）肉芽腫なし，をすべて満たす8例の臨床例（胃7例，食道1例の切除例）と，1例の剖検例を検討対象とした．臨床例8例の年齢の中間値は71.5歳，男性6例で，組織学的には，1) striated inflammatory lesion in the muscularis propria (SIL-mp; 5例)，2) inflammatory pseudotumor（IPT；3例)，3) bottom-heavy plasmacytosis of the mucosa（BHP-m; 3例)の3つのパターンが認められ，全例で多数（>50/hpf）のIgG4陽性細胞，IgG4/IgG陽性細胞比高値（>40%）を認めた．SIL-mp（5例；胃4例，食道1例）は肥厚した固有筋層内の細胞浸潤からなり，神経叢周囲にも炎症を伴い，全例でIgG4関連疾患（IgG4-RD）の他臓器病変が認められた．3例は潰瘍，2例は粘膜内癌を伴っていた．類似の組織所見は程度は弱いながら，剖検例の腸管壁にも認められた．IPT（3例；すべて胃）のうち1例では典型的なIgG4-RDの組織像と，他臓器病変，血清IgG4高値が認められたが，残り2例はreactive nodular fibrous pseudotumor, nodular lymphoid hyperplasiaの像で他臓器病変はなかった．BHP-mは胃粘膜深部を主体とする細胞浸潤が特徴であった．IgG4-GIDの概念は存在し，SIL-mpならびにBHP-mはこれに該当すると考えたが，IPTは不均一な疾患の集合であり，典型的な病理像，臨床像を示すもののみをIgG4-GIDとするのが妥当である．

A．研究目的

IgG4関連消化管病変（IgG4-related gastrointestinal disease; IgG4-GID）と思われる症例を集積し，その臨床病理像を検討することにより，IgG4-GIDがIgG4関連疾患（IgG4-related disease; IgG4-RD）の一つの概念として認められるか否かを明らかにする．

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-GIDと思われる症例で，以下の二項目のいずれをも満たすもの．

①食道，胃，十二指腸，小腸，大腸に腫瘤，著しい壁肥厚，狭窄，ポリープ，潰瘍等の病変を呈する．

②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-GIDと診断できるか否かを検討する．

IgG4-RDの他臓器病変の有無は問わなかった．また，IgG4-RD剖検例があれば，消化管を組織学的に検討することとした．

２）調査方法

①一次調査

メールにより, 上記の条件に該当する症例数, 手術症例と内視鏡的切除症例の内訳を調査した.

②二次調査

該当症例を有する共同研究施設に臨床調査票（表）をメールで, 病理組織標本用のケースを郵便で発送した.

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してもらった.

病理組織標本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った後, 各施設の共同研究者が組織検体解析施設へ送付した. なお, 各施設の病理検査室の責任者には, 別途, 依頼状により病理組織標本の貸与をお願いした.

なお, 二次調査の段階でさらに症例を集積するため, 医学中央雑誌にて IgG4-GID として報告されている症例を検索し, その著者に当研究への協力を依頼し, 承諾が得られた施設には臨床調査票, 病理組織標本用のケースを送付した.

３）解析

①組織学的検討

組織検体解析施設において, 組織スライド（HE, EVG 染色, IgG 染色, IgG4 染色）の検討を行った. 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, 厳重に保管した. 病理組織標本は組織学的評価が終了後, 速やかに元の施設に返送した.

対象患者選定基準を満たす症例の中で, さらに以下の組織学的基準をすべて満たすものを最終的に検討対象とした.

1) 弱拡大で同定可能な, びまん性のリンパ球, 形質細胞浸潤.

2) 多数の好中球浸潤や肉芽組織の形成を欠くこと.

3) 類上皮細胞・巨細胞からなる肉芽腫を欠くこと.

②臨床的検討

病理学的解析の結果, 検討対象となった症例について, 臨床情報を解析して病理所見との対比を行った.

（倫理面への配慮）

京都大学, 都立駒込病院, 倉敷中央病院の倫理委員会に臨床研究の申請を行い, 承認が得られた. 共同研究施設の担当医は連結可能匿名化処理を行い, 対応表は各施設の個人情報管理者が厳重に管理した. 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した.

C. 研究結果

一時調査票を 90 施設に送付し, 10 施設から症例ありの返事があった. さらに, IgG4-GID の症例報告を行っている 6 施設から協力が得られ, 最終的に 16 施設から 17 症例を集積することができた.

17 症例のうち, 切除検体なし, 免疫染色標本なしといった, 対象患者選定基準を満たさない症例 3 例を除外した. また, 腸間膜病変 1 例については別途解析することとし, 消化管病変の解析からは除外した. 残り 13 例のうち, 組織学的基準を満たすものは 9 例(8 例の臨床例と 1 例の剖検例)であった.

１）臨床的特徴

臨床例 8 例の特徴は以下の通りである. 年齢の中間値は 71.5 歳（分布：55-80), 男性 6 例であった. 病変部位は胃 7 例, 食道 1 例で, いずれも外科切除が行われていた. 症状は増悪する腹痛, 嚥下困難が 1 例ずつで, 残りの 6 例は無症状であった.

IgG4-RD の他臓器病変は 6 例で認められた. 他臓器病変を有する 6 例のうち, 血清 IgG4 は 5 例で測定され, 4 例では著明高値（>1000mg/dL）であった. 他臓器病変のない 1 例においても, 血清 IgG4 は軽度高値であった.

CT により, 3 例で消化管壁肥厚を, 3 例で粘膜下腫瘤を指摘されていた. 残りの 2 例は, 胃癌切除材料の病理学的検討ではじめて病変を指摘された.

術後経過(平均3.3年)は6例で判明し, 消化管病変の再発はない. 他臓器病変の出現が 2 例に認められた.

２）病理学的特徴

臨床例 8 例は病理学的に, 1) striated

inflammatory lesion in the muscularis propria (SIL-mp)と，2) inflammatory

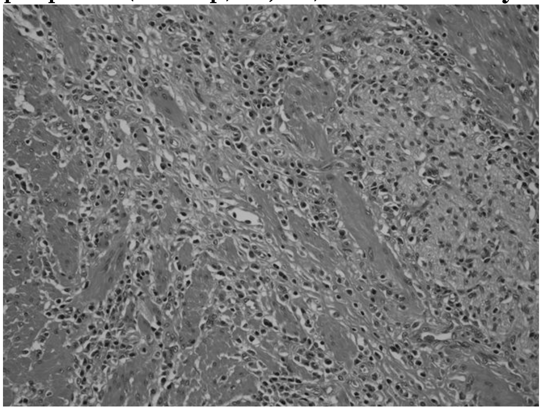


図1．SIL-mp

pseudotumor (IPT)に分類できた．SIL-mpとIPTを合併する1例はIPTに分類して検討した．さらに，3) bottom-heavy plasmacytosis in the mucosa (BHP-m)と我々が名づけた粘膜病変が，3例で認められた．全例で，多数（>50/hpf）のIgG4陽性細胞とIgG4/IgG陽性細胞比の増大（>40%）が認められた．

①SIL-mp

5例（胃4例，食道1例）がこれに該当した．組織学的にはいずれも，肥厚した固有筋層内に筋状のリンパ球，形質細胞の浸潤が認められた（図1）．好酸球の浸潤，リンパ濾胞の形成も全例で認められた．細胞浸潤は既存の平滑筋の隙間に認められ，平滑筋の障害はみられなかった．また，全例で神経叢およびその周囲への炎症細胞浸潤が認められた．花筵状線維化は，1例のごく一部で小さな結節を形成して認められるのみで，閉塞性静脈炎はみられなかった．IgG4陽性細胞は平均213/hpf（分布：149-269）で，IgG4/IgG陽性細胞比の平均は87%（分布：64-115）であった．

3例（うち1例は食道例）では表面に潰瘍が形成されていた．2例ではSIL-mpの上部に，粘膜内に限局する腺癌（高分化管状腺癌1例，印環細胞癌1例）が存在していた．

SIL-mp症例の全例でIgG4-RDの他臓器病変が認められ，血清IgG4は検索された4例のうち3例で著明高値であった．

②IPT

3例の胃病変がこれに該当し，組織像にはそれぞれ違いがみられた．

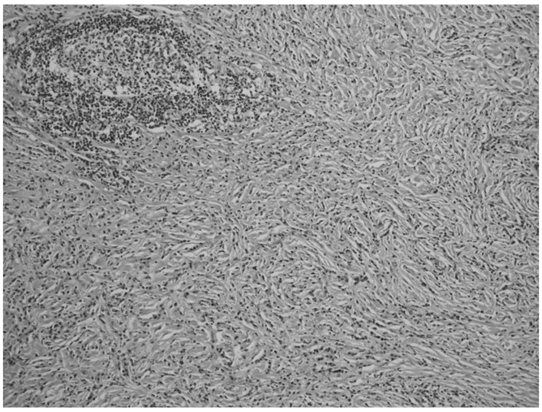


図2．IPT (IgG4-related)

1例は，花筵状線維化からなる不明瞭な結節が癒合した組織形態で，多数のリンパ球，形質細胞，好酸球の浸潤が認められた（図2）．閉塞性静脈炎も同定された．辺縁にはSIL-mpの像を伴っていた．IgG4陽性細胞は345/hpf，IgG4/IgG陽性細胞比は79%で，臨床的には多発する他臓器病変，血清IgG4の著明高値が認められた．本例は典型的なIgG4-RDと考えられた．

2例目は，貫壁性に認められるkeloidal fibrosis，部分的なリンパ球，形質細胞の浸潤とリンパ濾胞の形成からなり，reactive nodular fibrous pseudotumorに相当する像であった．IgG4陽性細胞は87/hpfで，IgG4/IgG陽性細胞比は44%であった．花筵状線維化，閉塞性静脈炎は認められなかった．本例は臨床的に，他臓器病変を欠いていた．

3例目は，nodular lymphoid hyperplasiaの症例で，病変は厚い線維化により分葉状を呈し，貫壁性に認められた．濾胞間には形質細胞が豊富であった．IgG4陽性細胞は266/hpf，IgG4/IgG陽性細胞比は84%であった．他臓器病変はなく，血清IgG4は215mg/dlであった．

③BHP-m

SIL-mpあるいはIPTを有する症例のうち，3例の胃に認められた．*H.pylori*に伴う慢性胃炎とは異なり，胃粘膜の深部で形質細胞の密度が高く，2例では多数の好酸球浸潤を伴っていた（図3）．1例では，粘膜表層にみられる印環細胞癌に接して，深

部側にBHP-mが形成されていた.

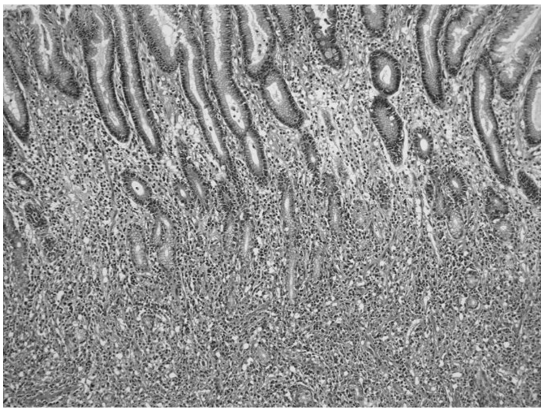


図３．BHP-m

④剖検例

全身性に病変の認められたIgG4-RDの１例である.消化管の組織標本を再検討すると,外科切除材料に比べて程度は弱いものの，固有筋層内にSIL-mpの像が認められた．この病変は臨床的，肉眼的には指摘できなかった.

D．考察

検討された臨床例８例のうち,花筵状線維化,閉塞性静脈炎の認められたIPT症例がもっとも典型的なIgG4-GIDであると考えられた．さらに，花筵状線維化，閉塞性静脈炎は必ずしも認められなかったものの，SIL-mpもIgG4-GIDである可能性が高いと結論した．その理由として，1）神経に沿って炎症が広がることは，IgG4-RDの組織学的特徴の1つであること,2) SIL-mpとIgG4関連IPTはスペクトラムを形成していると考えられ，IPT症例の辺縁にはSIL-mpが，またSIL-mpの１例で花筵状線維化からなる小さな結節が認められたこと，3）全例がIgG4-RDと考えられる他臓器病変を有し，検索された4例のうち3例で血清IgG4が著明高値であったこと，4）程度の弱い類似の所見が剖検例の腸管壁で認められたこと，があげられる.

SIL-mp 5例のうち3例では潰瘍を合併していた．潰瘍とSIL-mpの因果関係は不明であるが,類似の症例は少数ながら報告がある.自己免疫性膵炎において胃潰瘍の合併が多いことが報告され，そのうちの１例では硬癌を思わせるような壁肥厚を伴っていたことが記載されている.組織像は検索されていないが，これはSIL-mpをみている可能性がある．また，食道に潰瘍と壁肥厚を来たし,嚥下障害のために切除された１例は,我々の食道病変に非常に類似している.

SIL-mpの2例は胃癌を伴い,癌はSIL-mpの直上に認められた．胃癌とSIL-mpの因果関係もまた不明ではあるが,一つの仮説として癌がSIL-mpを誘発した可能性がある.

IPTのうちの１例はreactive nodular fibrous pseudotumorに相当する．この概念がIgG4-RDであるとする報告もあるが,この疾患にみられるkeloidal fibrosisはIgG4-RDでは殆どみられない所見とされ,さらに今までにIgG4-RDの他臓器病変を合併したreactive nodular fibrous pseudotumorは報告されておらず，本例をIgG4-GIDであるとは現時点で断定できない.

残り１例のIPTは組織学的に,特に肺に好発するnodular lymphoid hyperplasiaに類似していた.この概念もまた,IgG4-RDであるとする説があるが，IgG4-RDの他臓器病変を合併した症例は報告がない.

IPTはIgG4-RDに伴ってしばしば認められるが,消化管のIPTは文献的にも臨床病理像が不均一で，たとえ多数のIgG4陽性細胞が認められたとしても，IgG4-GIDと即断してはならない.現時点において，花筵状線維化や閉塞性静脈炎を有する典型的な組織像と適切な臨床像からなる症例のみをIgG4関連IPTと呼ぶのが妥当である.

BHP-mは,Ueharaらが自己免疫性膵炎患者で報告した胃粘膜病変に類似する.この像は胃生検でも評価することが可能であり，IgG4-RDを診断するうえでも有用である可能性がある.

8例にみられた臨床所見は，IgG4-RDとして矛盾のないものであった.臨床像のみからIgG4-GIDを診断することは困難と考えられるが，SIL-mpの全例でみられた潰瘍あるいは癌の所見が診断のきっかけとなる可能性がある．他臓器病変のないIPT

の2症例について，IgG4-RDを否定する臨床的所見はなかった.

E．結論

IgG4-GIDは概念たりうると結論した. SIL-mpとBHP-mはIgG4-GIDに該当するが,IPTの中にはIgG4-RDとは異なるものも含まれる可能性があり,典型的な組織像と臨床像を示す症例に限ってIgG4-GIDと呼ぶのが妥当である.

F．研究発表

1． 論文発表

英文論文投稿中

2． 学会発表

K. Notohara, T. Kamisawa, K. Uchida, Y. Zen, M. Kawano, S. Kasashima, Y. Sato, M. Shiokawa, T. Uehara, H. Yoshifuji, K. Okazaki, T. Chiba. The gastrointestinal manifestation of IgG4-related disease: a pathological study with 8 cases. 3rd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Fibrosis. Maui, HI, USA. Feb, 2017.

能登原憲司, 神澤輝実, 岡崎和一. IgG4関連消化管病変の臨床病理学的特徴:壁肥厚の原因についての考察. JDDW 2016. 神戸. 2016年11月.

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む.）

1．特許取得

該当なし

2．実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
平成 28 年度　分担研究報告書

レジストリデータからみた IgG4 硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別

研究分担者　　滝川　一　帝京大学医学部内科学講座　主任教授
研究協力者　　田中　篤　帝京大学医学部内科学講座　教授

研究要旨：IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）と原発性硬化性胆管炎（PSC）とは治療法が大きく異なることから、治療開始前に鑑別することが重要である。今回われわれは 2015 年の全国調査によって登録された IgG4-SC 534 例、PSC 428 例を対象とし、両者の診断時の臨床的差異について検討した。その結果、IgG4-SC は PSC と比較して、より男性優位である、小児発症は皆無、診断時に非代償性肝硬変で発症する症例はきわめて少ない、障害胆管の分布は肝外胆管に多い、などの特徴がみられた。血清 IgG4 値のみによる鑑別は困難と考えられ、これらの臨床的特徴を総合的に判断し胆管像を入念に読み込んで鑑別診断を行うことが望ましいと考えられた。

A．研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis; IgG4-SC）は IgG4 関連疾患の胆道における表現型であり、2012 年診断基準が作成されている。しかし、時に原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）との鑑別が困難な症例に遭遇する。IgG4-SC はステロイド治療が奏功することから、両者の鑑別は重要である。

われわれは昨年度の本研究において、PSC ならびに IgG4-SC の全国調査を行い、それぞれ 428 例、534 例を登録した。今回はこのレジストリデータを用い、IgG4-SC と PSC との診断時の情報による鑑別診断について検討した。

B．研究方法

既報のごとく、PSC および IgG4-SC 全国調査は、本研究班班員、厚労省難治性疾患等政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員、および日本胆道学会評議員を対象として、全国 211 施設に調査票を送付し、該当症例について記載を依頼した。2015 年 6 月に調査票を送付、同年 10 月までに調査票を回収した。

（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、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

SC は 57 施設から 428 例、IgG4-SC は 45 施設から 534 例が登録された。まず、性別については、男女比が IgG4-SC でおよそ 4:1、PSC でおよそ 3:2 であり、IgG4-SC はより男性優位な疾患である。診断時年齢については、既報の通り PSC は 30 歳代および 60 歳代と 2 つのピークがみられる一方、IgG4-SC は 60 歳代が好発年齢であり、最年少が 23.0 歳で小児発症例の報告はない（図 1）。診断時症状では、有症状で診断された症例が PSC、IgG4-SC それぞれ 38%、73%であり、IgG4-SC では有症状で診断された症例が PSC の倍近く存在していた。その一方、胃食道静脈瘤・腹水など非代償性肝硬変症状で診断された症例が PSC では 10%弱存在したのに対し、IgG4-SC では皆無であった。血清 IgG4 値は、カットオフ値 135 mg/dl 以上の症例が PSC では 12.9%、IgG4-SC では 83.9%であった（図 2）。病変部位の分布をみると、肝内のみ・肝内外・肝外のみが、PSC では 37%/57%/6%、IgG4-SC では 10%/23%/67%であり、PSC では肝外のみという症例が、IgG4-SC では肝内のみと

いう症例が少なかった（図3）。合併症としてはよく知られている通り、炎症性腸疾患の合併がPSC、ことに若年発症例では69%にみられたのに対しIgG4-SCでは皆無である一方、IgG4-SCではAIPが87%、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症がそれぞれ14%、6%にみられた。胆道癌の合併はPSCでは5.0±4.1年の観察期間中31例（7.2%）に出現したが、IgG4-SCでは4.2±3.2年の観察期間中3例（0.6%）のみであり、しかもそのうち2例はIgG4-SCとほぼ同時期に診断された症例で、IgG4-SCの経過中に胆道癌と診断されたのはわずかに1例のみであった。

D．考察

IgG4-SCとPSCとの鑑別に最も有用なバイオマーカーは血清IgG4値であるが、ここでみたようにIgG4-SCでもIgG4基準値範囲内の症例が17%存在する一方、PSCでもIgG4高値の症例が13%程度存在することから、血清IgG4値だけで鑑別することはできない。年齢の点からみると、IgG4-SCでは小児発症例がなく、ほとんどが40歳代以降の発症であるのに対し、PSCでは小児・若年発症が多くみられる。また臨床症状では、IgG4-SC・PSCともに無症状で診断される症例が多いが、IgG4-SCではPSCと異なり非代償性肝硬変症状で発症することはほとんどないことが特徴である。障害胆管の分布をみると、IgG4-SCでは中沢らの分類によるType 1（肝外胆管のみに病変が限局）している症例が最も多いが、PSCでは肝内外に分布している症例が最も多い。これらの特徴をよく踏まえた上で胆道造影像をよく確認し、鑑別を行うべきであると考えられる。

E．結論

IgG4-SCとPSCの鑑別には血清IgG4値だけではなく、年齢や性別、症状、胆管像などを勘案して総合的に判断することが重要である。

F．研究発表

1．論文発表

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H. Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print].

2．学会発表

Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, and Japan-sclerosing cholangitis consortium. Demographics, clinical features, treatment and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis -experiences of 495 cases in Japan-. The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (2016.4.15, Barcelona).

田中　篤、岡崎和一、滝川　一「本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎の実態～重症例はどのような症例か～」ワークショップ18「消化器領域におけるIgG4関連疾患の病態」第58回日本消化器病学会大会（2016.11.4、神戸）

田中　篤、滝川　一「疾患レジストリからみたPSCとIgG4-SCとの鑑別診断」パネルディスカッション1「PSCとIgG4-SCの診断-より正確な診断法の確立を目指して」第51回日本胆道学会学術集会.（2016.9.30、横浜）

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　PSC・IgG4-SC の診断時年齢の分布

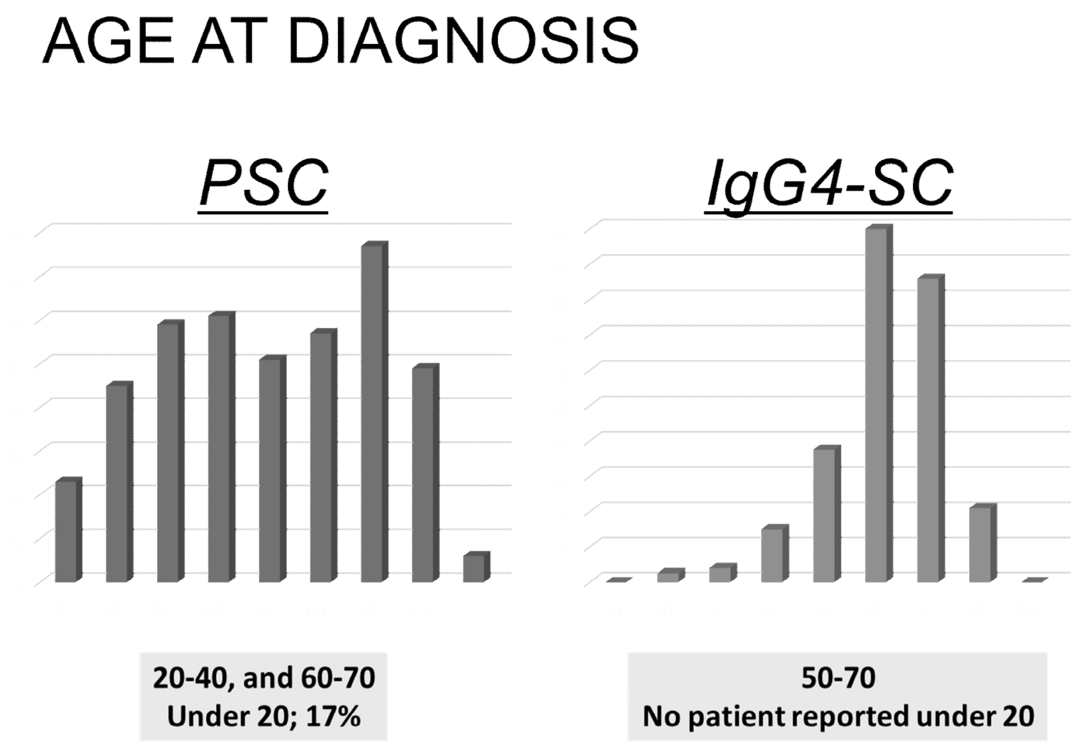


図２　PSC・IgG4-SC の診断時血清 IgG4 値の分布

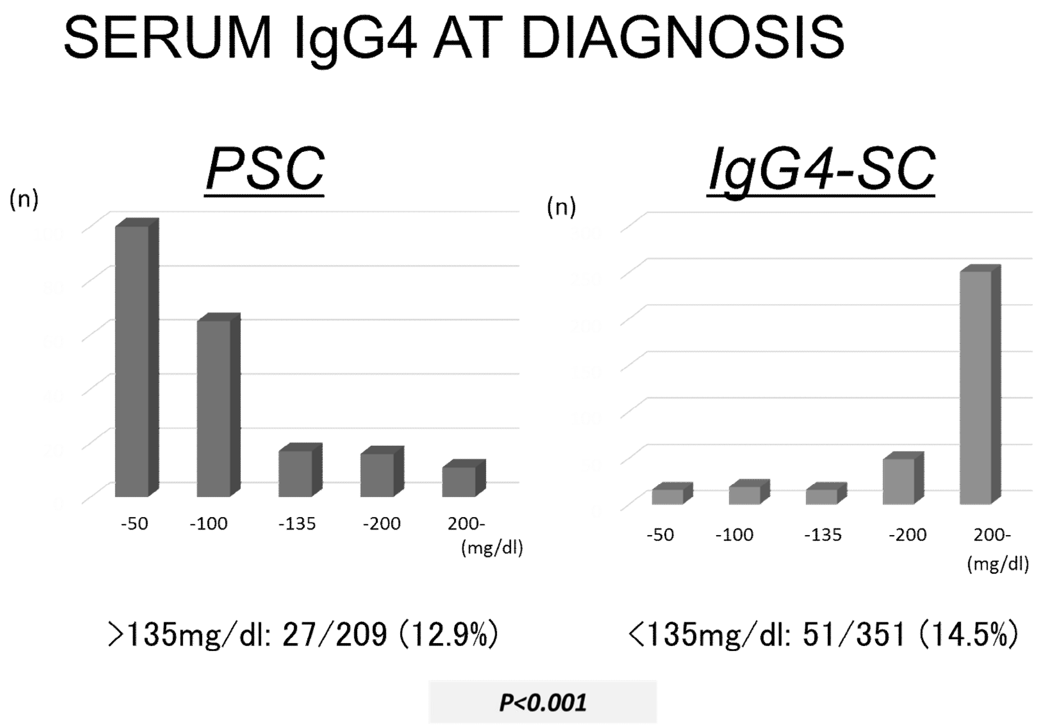
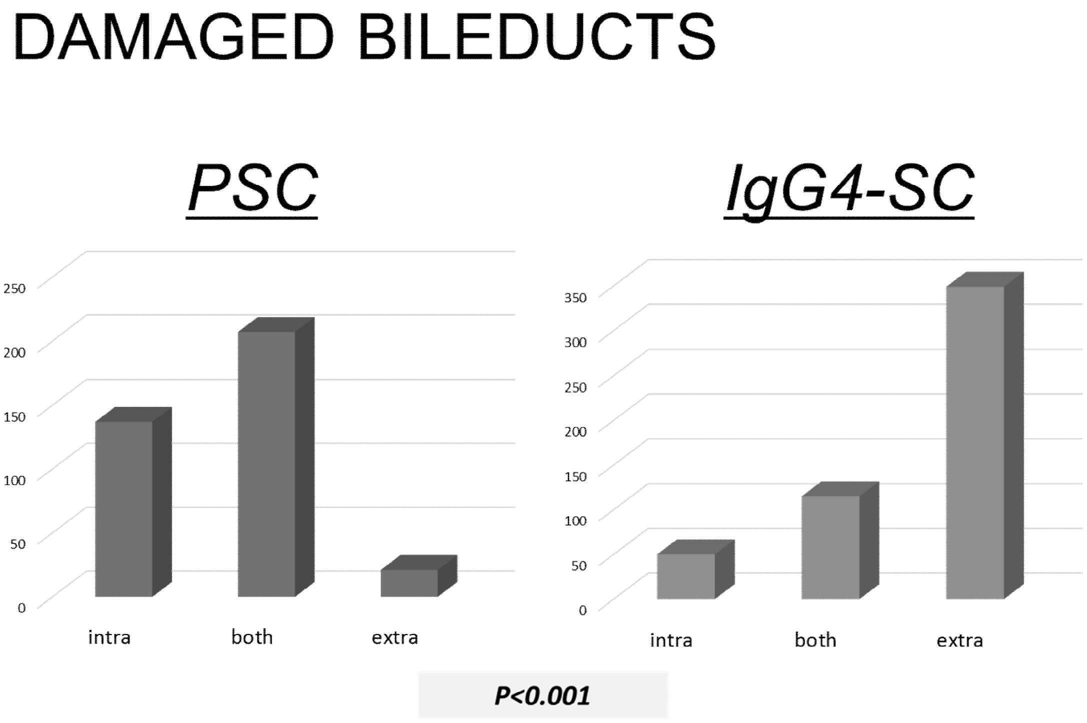


図３　PSC・IgG4-SC における障害胆管の比較



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
平成28年度　分担研究報告書

自己免疫性膵炎患者へのcine-dynamic MRIによるインバージョンリカバリー(IR)パルスを用いた膵液流の評価と実用化

研究分担者　　氏名　岩崎栄典　　所属施設　慶應義塾大学医学部　役職　講師

研究要旨：自己免疫性膵炎（Autoimmune pancreatitis）の外分泌機能を、cine-dynamic MRIによるインバージョンリカバリー(IR)パルスを用いた膵液流の計測を用いて評価した。少数例での検討であるが、自己免疫性膵炎患者における無症状であるものの膵外分泌能の低下及びステロイド治療による改善が示された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(AIP)患者における膵内外分泌機能への影響とステロイド治療による改善についての報告なされてきている(Gastroenterology 138,1988-, 2010)。膵外分泌能の評価についてはBT-PABA試験、やセクレチン負荷試験などが行われるが、再現性の低さや、セクレチンの販売中止により実臨床での評価は困難となっている。最近、空間選択的インバージョンリカバリー(IR)パルスを用いて繰りかえし撮像を行うcine dynamic MRCP（cine-MRI）を利用した膵液流の測定をもちいて膵外分泌能を測定する方法が報告されている(Am J Roentgenol, 202 2014, 1022; J Magn Reson Imaging, 42, 2015, 1266)。そこで、AIP患者における膵外分泌能をcine-MRIを用いて評価することとした。

B. 研究方法

当院で2016年の1年間にcine-MRIを施行したAIP16症例(ステロイド開始済:7例、ステロイド未投与:9例)について患者背景および治療経過について検討した。cine-MRIの撮像方法は、既報の通りに膵頭部の主膵管の信号を抑制して欠損像として描出し、膵液の流出があった際には高信号として描出されるよう設定した。4秒間で1回の撮像を15秒間隔で繰り返し, 5分間で20回の連続撮像を行った。評価する項目は、膵液の流入が描出された回数(Frequency)と膵液の流入距離を5段階に分類したSecretion grade(0-4)の平均値とした。同一症例のステロイド治療開始前後での数値変化を比較した。また、全症例をMRIを施行した時期によりステロイド治療前(A)、治療開始半年以内(B)、半年以降(C)の3群に分け、上述した2項目に関して比較検討した。

（倫理面への配慮）　同意の得られた成人患者を対象とし、院内倫理委員会の承認を得ている。（承認番号20150246、UMIN20620）

C. 研究結果

16症例は、男性13例(81.3%)、平均年齢は66.9(±7.4)歳であった。全症例で膵外分泌機能低下を示す臨床症状はなかった。ステロイド治療開始の前後で撮像が可能であったのは4症例であった。MRI所見として膵腫大は全例改善した。cine-MRIの所見として、Frequencyは7.5から15.5 (p=0.14)に、Secretion gradeは0.44から1.5 (p=0.14)に改善したが、有意差は認めなかった。又、Frequencyは A群･B群間(p=0.03)、A群･C群間(p=0.005)で有意差を認め、平均Secretion gradeにおいてはA群･C群間(p=0.009)で有意差を認めた。

D. 考察

少数例での検討であるが、自己免疫性膵炎患者における無症状であるものの膵外分泌能の低下及びステロイド治療による改善が示された。

E. 結論

空間選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP による AIP の病勢評価は、いまだ検討の余地はあるものの、有用である可能性が示唆された。今後はさらなる症例を集積し、実臨床への応用を検討する。

F．研究発表

1．論文発表

1.Kubota K, Kamisawa T, Okaszaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda M, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kannno A, Sakagami J, Ioti T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Chiba T. Low dose Maintenance Steroid Treatment could reduce relapse rate in patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 510 patients. J Gastroenterol. 2017. ePub ahead of printing.

2.Horibe M, Sasaki M, Sanui M, Sugiyama D, Iwasaki E , Yamagishi Y , Sawano H , Goto T , Ikeura T, Hamada T , Oda T, Yasuda H, Shinomiya W, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Moriya T, Shirai K, Kanai T, Mayumi T. Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis A Retrospective Multicenter Cohort Study. Pancreas. 2017. ePub ahead of printing

3.Kitamura K, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Yamamiya A, Ishii Y, Yoshida H, Sawano H, Goto T, Ikeura T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Azumi Y, Nagata K, Saito N, Sato M, Miyamoto K, Iwasaki E, Kanai T, Mayumi T. The Prognosis of Severe Acute Pancreatitis Varies According to the Segment Presenting With low Enhanced Pancreatic Parenchyma on Early Contrast-Enhanced Computed Tomography: A Multi-Center Cohort Study. Pancreas. 2017. in press

4.Ikeura T, Horibe M, Sanui M, Sasaki M, Kuwagata Y, Nishi K, Kariya S, Sawano H, Goto T, Hamada T, Oda T, Yasuda H, Ogura Y, Miyazaki D, Hirose K, Kitamura K, Chiba N, Ozaki T, Yamashita T, Koinuma T, Oshima T, Yamamoto T, Hirota M, Yamamoto S, Oe K, Ito T, Iwasaki E, Kanai K, Okazaki K, Mayumi T. Validation of the Efficacy of the Prognostic Factor Score in the Japanese Severity Criteria for Severe Acute Pancreatitis: A Large Multicenter Study. United European Gastroenterology Journal. 2017. in press

5.Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Yahagi N, Iwasaki E, Kanai T. Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. United European Gastroenterology Journal. 4(6) 725-732, 2016. ePub ahead of printing.

6.Ueda M, Iwasaki E, Suzuki H. Profile of acotiamide in the treatment of functional dyspepsia. Clin Exp Gastroenterol. 9:83-8, 2016.

7.Iwasaki E, Itoi T, Kanai T. Metal stent for refractory post-ES bleeding: Is this the ultimate treatment modality? Endosc Int Open. 4(12):E1265-E1266, 2016 (Editorial)

8.Horibe M, Kaneko T, Yokogawa N, Yokota T, Okawa O, Nakatani Y, Ogura Y, Matsuzaki J, Iwasaki E, Hosoe N, Masaoka T, Inadomi JM, Suzuki H, Kanai T, Namiki S. A simple scoring system to assess the need for an endoscopic intervention in suspected upper gastrointestinal bleeding: A prospective cohort study. Dig Liver Dis. 48(10):1180-6, 2016

2．学会発表

1.Matsushita M, Iwasaki E, Yamagishi Y, Hozawa S, Kanai T. Cases of IgG4-

related disease following pulmonary arterial hypertension. (Degital poster session. Asian Pacific Digestive Week; APDW2016)

1.　　福原誠一郎、岩崎栄典、清野隆史、緒方晴彦、金井隆典　十二指腸を中心とした悪性消化管狭窄に対する当院におけるステント挿入の成績と工夫 （ビデオワークショップ「悪性消化管狭窄に対するステント治療のコツとトラブルシューティング」 第103回日本消化器内視鏡学会関東地方会　2016年12月17日東京）

2.　　岩崎栄典、緒方晴彦、金井隆典 EST 後出血に対する当院での経験を基にしたトラブルシューティング （ワークショップ18「こんな時どうする？ ERCP・EUS関連手技におけるトラブルシューティング」 JDDW2016　2016年11月5日　神戸）

3.　　瀧本洋一、岩崎栄典、玉川空樹、南一洋、片山正、川崎慎太郎、松下美紗子、清野隆史、堀部昌靖、福原誠一郎、緒方晴彦、金井隆典　内視鏡的乳頭括約筋切開術で症状改善し得た膵型乳頭括約筋機能不全症の一例 （第103回日本消化器内視鏡学会関東地方会　2016年12月17日東京）

4.　　南一洋、岩崎栄典、堀部昌靖、松下美紗子、清野隆史、川崎慎太郎 片山正 上田真裕 玉川空樹 瀧本洋一、阿部雄太、北郷実、福原誠一郎、緒方晴彦、相馬 宏光、金井隆典　SEMS を留置した悪性胆道狭窄症例の傾向と長期予後の検討 （一般演題　JDDW2016　2016年11月5日　神戸）

5.　　瀧本洋一、岩崎栄典、玉川空樹、上田真裕、片山正、南一洋、川崎慎太郎、清野隆史,堀部昌靖， 松下美紗子， 阿部雄太， 北郷実， 樋口肇， 緒方晴彦、金井隆典　他臓器悪性腫瘍の膵転移 6 例における臨床的特徴　（一般演題 JDDW2016　2016年11月3日　神戸）

6.　　片山正，岩崎栄典，瀧本洋一，玉川空樹，上田真裕，南一洋，川崎慎太郎，松下美紗子，清野隆史，堀部昌靖,阿部雄太，北郷実，篠田昌弘，板野理，北川雄光，緒方晴彦、金井隆典　　成人生体肝移植後の胆管・胆管吻合部狭窄に対する内視鏡治療の成績　（一般演題 JDDW2016　2016年11月3日　神戸）

7.　　岩崎栄典，北郷実、金井隆典　胆道内視鏡のトラブルシューティング 内視鏡的乳頭切開術・乳頭切除術に合併した出血に対する止血処置　（第52回日本胆道学会 2016年9月29日　横浜）

8.　　南 一洋，岩崎栄典，松下 美紗子，緒方 晴彦，金井 隆典　膵胆道内視鏡　安全で確実な治療法の工夫 膵管内乳頭粘液性腫瘍症例における安全確実な ERCP をめざして（ワークショップ４「膵胆道内視鏡　安全で確実な治療法の工夫」消化器内視鏡学会関東地方会　2016 年 6月12日　東京）

9.　　岩崎栄典、緒方晴彦、金井隆典 膵型乳頭括約筋機能不全症に対する EST 治療後の長期成績　（ワークショップ 10「機能性消化管障害の内視鏡診療」　第91回日本消化器内視鏡学会総会 2016年5月13日　東京）

10.　南一洋　岩崎栄典　上田真裕, 片山正, 川崎慎太郎, 清野隆史, 松下美紗子, 玉川空樹, 瀧本洋一, 堀部昌靖, 金井隆典　悪性胆道狭窄に対し、EUSガイド下胆管ドレナージを施行した 2 例　ポスター「ERCP 治療 2」 第91回日本消化器内視鏡学会総会 2016年5月12日　東京）

11.　堀部昌靖，西澤俊宏，鈴木秀和，南一洋，矢作直久，岩崎栄典 金井隆典 急性膵炎における経口摂取開始時期によるメタアナリシス一般演題口演膵炎 （第102回消化器病学会総会 2016年4月22日 東京）

12.　岩崎栄典　細江 直樹，瀧本 洋一，玉川 空樹，上田 真裕，片山 正，南一洋，川崎 慎太郎，清野 隆史，松下 美紗子，堀部 昌靖，樋口 肇，阿部 雄太，北郷 実，緒方 晴彦，金井 隆典　術後再建腸管におけるショートタイプシングルバルーン小腸内視鏡補助 ERCP の成績　第102 回日本消化器病学会総会　一般演題 2016年4月21日

13.　堀部 昌靖，佐々木 満仁，讃井將満，杉山 大典，岩崎 栄典，澤野 宏隆，後藤 隆司，池浦 司，金井 隆典，真弓

俊彦 プロテアーゼインヒビターの持続的局所動注療法は重症急性膵炎に対して効果を認めなかった （一般演題　日本集中治療医学会　2016 年 2 日 13 日）

14.　　堀部 昌靖，佐々木 満仁，讃井將満，杉山 大典，岩崎 栄典，澤野 宏隆，後藤 隆司，池浦 司，金井 隆典，真弓俊彦重症急性膵炎における蛋白分解酵素阻害薬の動注療法に関するシステマティックレビュー （一般演題　日本集中治療医学会　2016 年 2 日 13 日）

G．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体の探索

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　講師

研究要旨：IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする自己免疫性疾患であるが、その自己抗原・自己抗体は明らかにされていない。本研究では、同疾患の患者 IgG が特異的に結合する膵タンパク質のスクリーニングにより、自己抗原の同定を目指す。IgG4 関連疾患に特異的な自己抗体の測定法の開発は、同疾患の病態解明に加え、診断・病型分類・治療効果判定などに寄与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疾患である。その特徴的な臨床像や、ステロイド治療への良好な反応性により、自己免疫性疾患と考えられているが、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。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、同疾患の診断や病型分類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（自己免疫性膵炎）患者の IgG に特異的に結合するマウス膵タンパク質のスクリーニングを行い、自己抗原候補 X を同定してきた。本研究では、同疾患の患者血清における抗 X 自己抗体の有無についての検討（ELISA 法）、および抗原 X をマウスへ免疫することによる病態再現についての検討を行い、抗原 X が病因をなす自己抗原であるか否かについて検証する。また、IgG4 関連疾患患者において抗 X 自己抗体が検出された場合には、同自己抗体の陽性症例と陰性症例の臨床像について比較検討を行い、IgG4 関連疾患の診療における抗 X 自己抗体の臨床的意義について検討する。

（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

ヒト血清中の抗 X 自己抗体を検出するために、ヒト recombinant 蛋白 X を用いた ELISA 法を確立した。これを用い、IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）症例 51 例、および各種の膵疾患・自己免疫性疾患・健常人を含むコントロール例 102 例について検討を行った。その結果、抗 X 自己抗体はコントロール血清102例中1例のみにおいて陽性であったのに対し、IgG4 関連患者血清では 51 例中 26 例（51%）において陽性を示した。また、ヒト recombinant 蛋白 X をマウスへ免疫したところ、全身臓器の中で膵臓にのみ病変が誘導された。膵病変は、膵腺房の萎縮、線維化、リンパ球・形質細胞浸潤など、自己免疫性膵炎の病理像に合致するものであった。さらに、抗 X 自己抗体陽性自己免疫性膵炎症例 26 例と陰性の 25 例について比較検討を行なったところ、陽性例では膵がびまん性に障害される例が多く、また悪性腫瘍やアレルギー疾患の合併が少ない傾向を認めた。

D．考察

IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎）の病因となる自己抗原の有力な候補蛋白質を同定した。自己免疫性膵炎症例では同抗原に対する自己抗体を高率に有すること、同抗原をマウスへ免疫することにより自己免疫性膵炎と同様の膵病変が誘導される

こと、さらには自己免疫性膵炎患者のなかで、同自己抗体陽性例と陰性例では臨床像がことなることなどの観察より、本自己抗原はIgG4関連疾患患者己抗原の病因を成す真の自己抗原である可能性が高いと考えている。

E. 結論

IgG4関連疾患（自己免疫性膵炎）の自己抗原の有力候補を同定した。同抗原に対する自己抗体の検出は、同疾患の診断・病型分類に寄与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by endoscopic ultrasonography -guided fine-needle aspiration using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study. Gastrointest Endosc. 84(5);797-804;2016.

2. 学会発表

1. Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu. Is Serum IgG in Patients with AIP Pathogenic? International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Maui, USA. 2017年2月18日.
2. Shiokawa Masahiro, Ota Yuji, Tanabe Wataru, Maruno Takahisa, Kurita Akira, Sawai Yugo,Uza Norimitsu, Kodama Yuzo, Chiba Tsutomu. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice. American Gastroenterological Association, DDW 2016. San Diego, USA. 2016年5月21日.
3. 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉. IgG4関連疾患におけるIgGの病原性と標的抗原の解明. 第102回日本消化器病学会総会. 東京. 2016年4月21日.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

特願 2016-142701 出願中.出願日 2016年7月19日

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
平成 28 年度　分担研究報告書

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

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

研究要旨：IgG4 関連疾患（IgG4-RD）はステロイドが有効だが易再燃性であり、副作用で難渋する例も見られる。現在用いられている標準治療（PSL 0.6 mg/kg/day より漸減）が妥当かどうか検討するため多施設共同による症例調査を行った。包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準により確定診断された IgG4-RD 計 166 例の臨床情報を後方視的に解析した。152 例（92%）にステロイドが投与されていた。臓器別で再燃率に大きな差はなかった。初回最大ステロイド量は PSL で 0.51±0.21 mg/kg/日、89% がステロイドへの Responder、初期治療による改善後の再燃率は 30%だった。PSL 中等量（0.40～0.69 mg/kg/日）で治療された例の再燃率が 22%だったのに対し、低用量（0.39 mg/kg/日以下）または高用量（0.70 mg/kg/日以上）で治療された例の再燃率は 43～50%と高かったため、ステロイド初期投与量は 0.40～0.69 mg/kg/日が妥当と考えられた。PSL 初期減量速度 0.4 mg/日以上での再燃率 52%に比べ、0.4 mg/日未満での再燃率は 25%と有意に低かった（p=0.024）ため、治療初期の慎重なステロイド漸減が重要と考えられた。

A．研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease: IgG4-RD）は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変部への 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。ステロイドが有効だが易再燃性が問題となる。高齢に多い疾患でありステロイド副作用で苦しむ例も見られるが、ステロイドの有効率・再燃率・転帰などの臨床情報集積はいまだ不十分で、現在、標的臓器に関わりなく一律に定められている標準治療（プレドニゾロン：PSL 0.6 mg/kg/日より漸減）が妥当かどうか、また漸減速度や維持量はどうあるべきかを検討するため、多施設共同による後方視的調査を行った。

B．研究方法

当研究班の 13 施設（表 1）で、包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準により確定診断された IgG4-RD 166 例の臨床情報を後方視的に集積して解析した。さらに、IgG4-RD の長期経過を評価するため、初期調査から 1 年後および 2 年後の転帰を調査した。

表 1．協力施設一覧

施設	診療科	分担研究者	症例数
京都大学	臨床免疫学	吉藤元	21
札幌医科大学	内科学第一講座	高橋裕樹	19
京都大学	消化器内科学	千葉勉・児玉裕三	19
関西医科大学	内科学第三講座	岡崎和一	15
信州大学	総合健康安全センター	川 茂幸	14
産業医科大学	第一内科	田中良哉	13
金沢大学	リウマチ・膠原病内科	川野充弘	13
都立駒込病院	内科	神澤輝実	10
富山大学	保健管理センター	松井祥子	10
九州大学	顎顔面腫瘍制御学	中村誠司	10
筑波大学	膠原病・ﾘｳﾏﾁ・ｱﾚﾙｷﾞｰ内科	住田孝之	10
東京医科大学	眼科	後藤浩	8
岡山大学	腫瘍病理学	吉野正・佐藤康晴	4
			166

（倫理面への配慮）

当研究班の各施設において、研究計画「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言明する諸原則の範囲内で作成され認可を得ている。これらのプロトコールには、IgG4 関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコールも含まれている。

C．研究結果

1．患者背景

発症年齢 61.2±11.8 歳、やや男性に多く 64.5%だった。152 例（92%）にステロイドが投与されていた。初回最大ステロイド量は PSL で 0.51±0.21 mg/kg/日、89%がステロイドへの Responder、初期治療により改善した後の再燃率は 30%だった（図 1）。

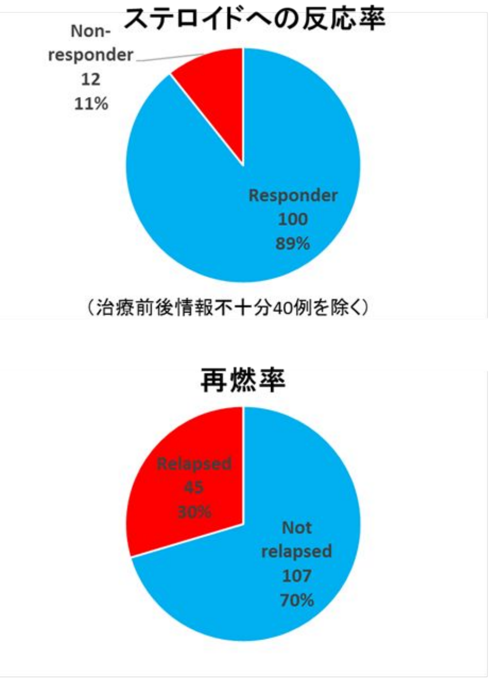


図 1．ステロイドへの反応率と再燃率

2．再燃と相関する因子の検討

臓器別で再燃率に大きな差はなかった（data not shown）。PSL 中等量（0.40～0.69 mg/kg/日）で治療された例の再燃率が 22%だったのに対し、低用量（0.39 mg/kg/日以下）または高用量（0.70 mg/kg/日以上）で治療された例の再燃率は 43～50%と高かった（図 2）。

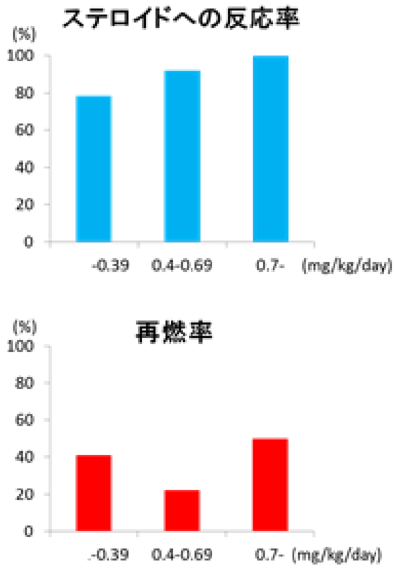


図 2．ステロイド初期量と再燃の関係

PSL 初期減量速度 0.4 mg/日以上での再燃率 52%に比べ、0.4 mg/日未満での再燃率は 25%と有意に低かった（p=0.024）（図 3）。

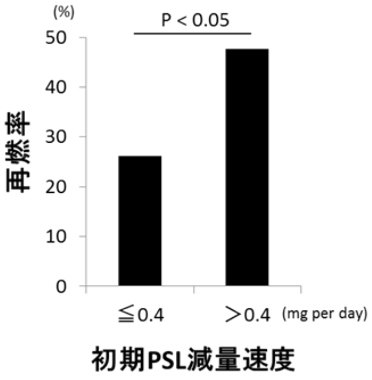


図 3．初期ステロイド減量速度と再燃の関係

再燃例のうち、再燃時にステロイドが off となっていたのは 35.6%、PSL 5 mg 以下となっていたのは 62.2%、平均 PSL 投与量は 2.9 ± 3.2 mg/day だった。

3．長期経過と転帰の評価

長期フォローにおける再燃率曲線（寛解維持率、Kaplan-Meier 法）を図 4 に示す。5 年で約 30%に再燃がみられた。

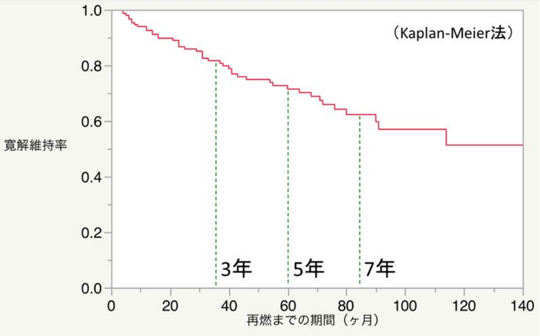


図4．治療開始後の再燃率（寛解維持率）

最終観察時点でステロイド治療中だった133例のうち、①直近1年間における再燃例は10例（8%）、②ステロイド維持量による寛解維持例は84例（63%）、③ステロイドoffによる寛解維持例は32例(24%)、④免疫抑制薬のみによる寛解維持例が5例（3%）ですべてアザチオプリンを使用していた。②のステロイド維持量による寛解維持例の平均PSL投与量は4.7 mg/dayだった。

転帰については、死亡例は初回調査時2例だったが、1年後、2年後に1例ずつが死亡した(死因は突然死だが心疾患が疑われた)。

D．考察

IgG4-RDはステロイドが有効であるが再燃率が高い（5年で約30%が再発）ことが再確認された。これらの結果は、過去のSMART Studyなどの結果とほぼ同様であった。

標準治療の初回ステロイド量は0.4～0.69 mg/kg/日であれば有効性に遜色がなく、臓器別で再燃率に大きな差がないことから初期投与量の設定に罹患臓器を考慮する必要はないと考えられた。再燃を抑制する因子として、初期減量速度を0.4 mg/kg/日より遅くすることが重要と考えられた。再燃は、ステロイドoff中および主に内服PSL 5 mg/day以下の時に起こっていた。一方で、長期観察において約25%がステロイドoffにでき、約60%がPSL平均4.7 mg/dayで寛解を維持できていた。したがって、PSL 5 mg/day以下に減量する際には再燃の兆候に十分留意する必要があると考えらえた。IgG4-RDの臓器病変の一つである自己免疫性膵炎において、PSL 5 mgまたは5-7.5 mgで維持した症例と、PSLを中止した症例では後者が有意に再燃しやすいとする報告があり、我々の検討と合致する。

IgG4-RDの腫瘤効果・臓器肥大などは直接死亡につながらず、患者の死因は間接的要因(感染、腫瘍、心疾患等)が主であり、IgG4-RDの生命予後はよいと考えられた。

E．結論

IgG4-RD治療において、ステロイド初期投与量は0.40～0.69 mg/kg/日が妥当と考えられる。再燃を阻止するために、緩徐な漸減（初期減量速度<0.4 mg/kg/日）が推奨される。大部分の症例では、PSL平均5mg/dayの維持量によって寛解維持可能と考えられ、5 mg以下への減量時は慎重な観察が必要である。一方、約4分の1の例においてステロイドoffで寛解維持可能であることから、ステロイド中止可能例の予見法を確立することが今後の課題と考えられる。

F．研究発表

1．論文発表

1) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar 10. [Epub ahead of print]
2) Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T: Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol.* 2017 Feb 6:1-30. [Epub ahead of print]
3) Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, Sasai R, Mimori T, Hirata M, Kataoka TR, Murata Y, Otsuka A, Kabashima K: Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31(2):e124-e125,

2017.

4) 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．学会発表

1) Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Handa T, Yokoi H, Mimori T. A case with both biopsy-proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, Feb. 15, 2017.

2) 中山洋一，吉藤元，森将人，蔵本伸生，村上孝作，笹井蘭，井村嘉孝，大村浩一郎，半田知宏，横井秀基，三森経世. IgG4関連肺疾患とANCA関連腎炎を合併した１例. 日本シェーグレン症候群学会(東京），2016年9月9日

3) 白柏魅怜，吉藤元，三森経世. 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班. 多施設共同調査によるIgG4 関連疾患におけるステロイド投与方法と再燃率の関連の解析. 日本リウマチ学会（横浜），2016年4月22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
平成 28 年度　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臨床的特徴と再燃後の治療に関する解析

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と再燃後の治療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 ヵ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±10.9 歳、男性 14 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1074±1054mg/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（53.2±6.4 歳 vs 66.4±10.3 歳、P=0.04）、発症から治療開始までの期間が短かった（4.5±2.2 ヵ月 vs 16.7±15.3 ヵ月、P=0.03）。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、IgG4 関連疾患 Responder Index の総活動性スコア、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±14.2 ヵ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は 6.5±3.9mg/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、腎盂腫瘤、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった。再燃との関連が示唆された年齢、発症から治療開始までの期間の間には有意な相関は認められなかった（P=0.52）。ROC 解析では、年齢 47 歳以下、発症から治療開始までの期間 5 ヶ月以下が再燃を予測するカットオフ値として抽出され、いずれかを満たす場合の再燃のオッズ比は 27.00（95%信頼区間 1.24 – 585.74）であった。再燃例 4 例中、3 例で PSL の増量あるいは再開が行われ、再燃病変（涙腺、腎盂腫瘤、自己免疫性膵炎）の改善が得られた。残りの 1 例ではアザチオプリンが追加され、再燃病変（リンパ節腫大）の増悪はみられなかった。以上の結果から、IgG4 関連疾患ではステロイド治療後 16.0%（4/25 例）で再燃を認め、再燃例は若年（47 歳以下）で発症から治療開始までの期間が短く（5 ヶ月以下）、治療開始後平均 26.5 ヵ月、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。再燃例 4 例に対する治療強化（PSL 増量あるいは再開、アザチオプリンの追加）により、3 例で再燃病変は改善し、1 例で増悪はみられなかった。

A．研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）に関して、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、再

燃例に対する治療戦略は十分に解明されていない。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と再燃後の治療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ヵ月以上経過した症例を対象とした。1）再燃の有無、2）再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較、3）再燃例の臨床経過、4）再燃の予測因子、5）再燃後の治療と治療反応性、について後ろ向きに解析した。なお、本研究における「再燃」とは、CT等の画像上で確認できるIgG4-RDによる病変の悪化（腫瘤の増大など）あるいは新出と定義した。

（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関して、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、研究期間：2017/3/31まで）。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±10.9歳、男性14例/女性11例、ステロイド開始前のIgG4値は1074±1054mg/dlであった（表1）。

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（表1）。

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（53.2±6.4歳 vs 66.4±10.3歳、P=0.04）、発症から治療開始までの期間が短かった（4.5±2.2ヵ月 vs 16.7±15.3ヵ月、P=0.03）（表2）。一方で、性別、観察期間、治療前のIgG4値、IgG値、IgE値、可溶性IL-2受容体、臓器病変数、IgG4-RD Responder Indexの総活動性スコア、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2）。

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±14.2ヵ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は6.5±3.9mg/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、腎盂腫瘤、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった（表3）。

4）再燃の予測因子

上記2）で、再燃との関連が示唆された年齢、発症から治療開始までの期間の間には有意な相関は認められなかった（スピアマン順位相関検定、P=0.52）。Receiver Operating Characteristic（ROC）解析では、年齢47歳以下、発症から治療開始までの期間5ヶ月以下が再燃を予測するカットオフ値として抽出され（図1）、いずれかを満たす場合の再燃のオッズ比は27.00（95%信頼区間1.24 – 585.74）であった。

5）再燃後の治療と治療反応性

再燃例4例中、3例でPSLの増量あるいは再開が行われ、再燃病変（涙腺、腎盂腫瘤、自己免疫性膵炎）の改善が得られた。残りの1例ではアザチオプリンが追加され、再燃病変（リンパ節腫大）の増悪はみられなかった。

D．考察

IgG4-RDではステロイド治療後16.0%（4/25例）で再燃を認め、再燃例は若年（47歳以下）で発症から治療開始までの

期間が短く（5ヶ月以下）、治療開始後平均26.5ヵ月、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。再燃例4例に対する治療強化（PSL増量あるいは再開、アザチオプリンの追加）により、3例で再燃病変は改善し、1例で増悪はみられなかった。

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、PSL10 mg/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。再燃病変に対しては、まずはステロイドの増量を考慮する必要があると考えられた。

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ヵ月、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。再燃病変に対してはステロイドの増量が有効と考えられた。

F．研究発表

1．論文発表

1) Furukawa S, Moriyama N, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, Nakamura S. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. Sci Rep 7, 42413, 2017

2) Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami HI, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol, Epub ahead of print, 2016

3) Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida JN, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, Nakamura S. DNA Microarray Analysis of Submandibular Glands in IgG4-Related Disease Indicates a Role for MARCO and Other Innate Immune-Related Proteins. Medicine (Baltimore) 95, e2853, 2016

2．学会発表

1）坪井洋人、飯塚麻菜、浅島弘充、高橋広行、廣田智哉、近藤裕也、松本功、住田孝之. IgG4関連疾患の病変局所における CCL18-CCR8 シグナルの発現亢進. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜. 2016.4.22

2）柳下瑞希、坪井洋人、本田文香、高橋秀典、藏田泉、大山綾子、安部沙織、江辺広志、髙橋広行、横澤将宏、廣田智哉、浅島弘充、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、松本功、住田孝之. IgG4関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の検討. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜. 2016.4.22

3）Takahashi H, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Moriyama M, Furukawa S, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara Y, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome: comparison with IgG4-related disease. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. パシフィコ横浜. 2016.4.23

4）坪井洋人、高橋広行、飯塚麻菜、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、吉原俊雄、松本功、住田孝之. IgG4関連疾患 vs シェーグレン症候群：遺伝子発現比較からみた病因・病態の違い. 第25回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 京王プラザホテル. 2016.9.8

5）坪井洋人、飯塚麻菜、高橋広行、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、吉原俊雄、松本功、住田孝之. IgG4関連疾患の病因-分子生物学的アプローチ-. 第31回日本臨床リウマチ学会. 京王プラザホテル. 2016.10.30

6）Takahashi H, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome: comparison with IgG4-related disease. The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology. 沖縄コンベンションセンター. 2016.12.6

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
対象症例の患者背景・再燃率・初期治療・検査所見・臨床所見

全症例数		25例
再燃症例数		4例（16.0%）
性別		男14：女11
診断時年齢（歳）		64.3 ± 10.9
観察期間（month）		37.3 ± 22.2
初期治療	発症〜治療開始までの期間（month）	14.7 ± 14.7
	初期PSL投与量（mg/day）	32.0 ± 3.7
	初期PSL投与量（mg/kg）	0.56 ± 0.06
	PSL初期量投与期間（week）	2.7 ± 0.8
治療前の検査所見・臨床所見	治療前血清IgG4値（mg/dl）	1074 ± 1054
	治療前血清IgG値（mg/dl）	2949 ± 1726
	治療前血清IgE値（U/ml） ※1	592 ± 616
	治療前可溶性IL-2受容体（U/ml） ※2	1250 ± 902
	初期病変数（個）	3.3 ± 1.5
	治療前IgG4-RD RI 総活動性スコア	11.8 ± 4.8

※1、2：データ欠損のため、それぞれ23例、24例で解析
PSL; prednisolone
IgG4-RD RI; IgG4-related disease Responder Index

表2 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）		53.2 ± 6.4	66.4 ± 10.3	0.04
観察期間（month）		43.2 ± 12.0	36.6 ± 23.5	0.39
初期治療	発症〜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
	初期PSL投与量（mg/kg）	0.53 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.41
	PSL初期量投与期間（week）	2.5 ± 0.5	2.7 ± 0.8	0.68
治療前の検査所見・臨床所見	治療前血清IgG4値（mg/dl）	1376 ± 1847	1017 ± 807	0.50
	治療前血清IgG値（mg/dl）	3077 ± 2679	2925 ± 1476	0.29
	治療前血清IgE値（U/ml）	409 ± 352	630 ± 652 ※1	0.41
	治療前可溶性IL-2受容体（U/ml）	1328 ± 1000	1236 ± 881 ※2	0.88
	初期病変数（個）	3.0 ± 1.2	3.4 ± 1.5	0.62
	治療前IgG4-RD RI 総活動性スコア	11.3 ± 4.4	11.9 ± 4.9	0.83

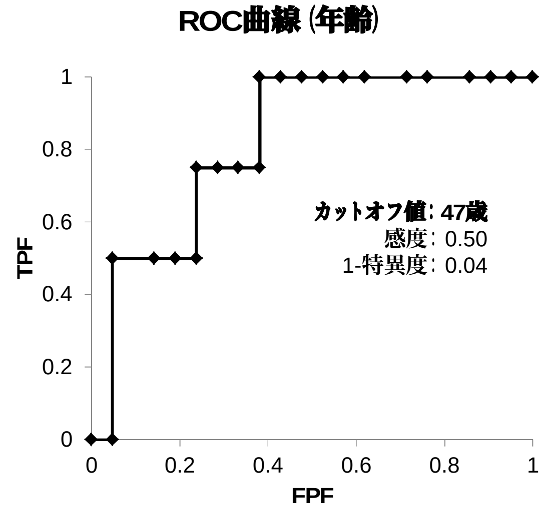
※1、2：データ欠損のため、それぞれ19例、20例で解析
PSL; prednisolone
IgG4-RD RI; IgG4-related disease Responder Index

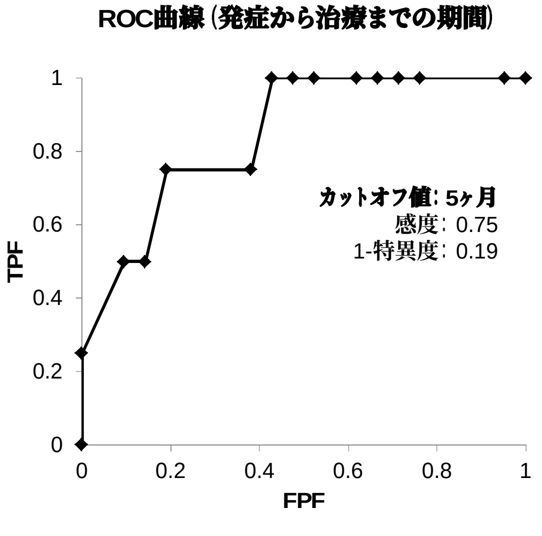
表3 再燃例の患者背景･臨床所見

再燃例	年齢	性別	観察期間 (month)	発症から治療まで (month)	初期PSL (mg/day)	初期PSL投与期間 (week)	再燃時期 (month)	再燃時PSL (mg/day)	治療前IgG4 / 再燃時IgG4 (mg/dl)	治療前IgG (mg/dl)	初発臓器 / 再燃臓器
症例1	47	F	59	8	30	2	49	7	304	1363	涙腺
									83		涙腺
症例2	47	M	48	5	30	3	26	9	478	1965	涙腺･唾液腺 腎腫瘤
									186		腎腫瘤
症例3	62	M	40	3	35	3	10	10	4570	7696	涙腺 自己免疫性膵炎 ﾘﾝﾊﾟ節腫大
									572		ﾘﾝﾊﾟ節腫大
症例4	57	F	26	2	30	2	21	0	154	1285	自己免疫性膵炎 後腹膜線維症
									135		自己免疫性膵炎
平均 (±SD)	53.2 (±6.4)		43.2 (±12.0)	4.5 (±2.2)	31.2 (±2.1)	2.5 (±0.5)	26.5 (±14.2)	6.5 (±3.9)	1376 (±1847)	3077 (±2679)	
									244 (±192)		

PSL; prednisolone

図1
再燃の予測に関するReceiver Operating Characteristic (ROC) 解析





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
平成 28 年度　分担研究報告書

病理学的鑑別診断における IgA 免疫染色の有用性

研究分担者　　佐藤康晴　　岡山大学大学院保健学研究科　教授

研究要旨：IgG4 関連疾患では，血清 IgG4 の上昇を伴って，リンパ節を含む全身諸臓器に腫瘤形成がみられる。鑑別上問題となる形質細胞型キャッスルマン病では，IgG4 関連疾患と比較して血清 IgA が著明に高値を示すため，血清 IgA の値は両者の鑑別に有用であるとされている。今回，IgG4 関連疾患患者 12 名及び形質細胞型キャッスルマン病患者 11 名のリンパ節病変を用いて，組織中の IgA 発現を免疫組織化学を用いて検索した。採血データが得られた IgG4 関連疾患 8 例で血清 IgA 値は 157±81 mg/dl であったのに対して，キャッスルマン病では 621±192 mg/dl と有意に高値であった (P<0.001)。組織学的検索では、キャッスルマン病で多く認められた IgA 陽性細胞（303±238 個/3HPFs）は，IgG4 関連疾患では少数であった（31±37 個/3HPFs）(P<0.001)。したがって，病理学的に免疫染色で IgA 発現の差異を調べることは、両者の鑑別に有用であることが示唆された。IgG4 関連疾患の診断にあたっては，臨床情報だけでなく病理所見や血清 IgG4 値を含む検査所見を基に総合的に行われる必要がある。本研究により得られた IgA 免疫染色による知見は IgG4 関連疾患の新たな診断基準作成の一助となると考える。

A．研究目的

IgG4 関連疾患は，血清 IgG4 の上昇を伴って，リンパ節を含む全身諸臓器に腫瘤あるいは肥厚性病変を形成する近年確立された新しい疾病である。病変部では,線維化を伴って IgG4 陽性細胞が著明に浸潤しているが，リンパ節病変では他臓器で特徴とされる線維化や静脈炎をしばしば欠くことが知られている。IgG4 関連疾患はステロイド治療に対する反応が良好なため，悪性リンパ腫，他のリンパ増殖性疾患，及びキャッスルマン病や関節リウマチといった高 IL-6 症候群との鑑別が重要である。特に，高 IL-6 症候群は IgG4 陽性細胞浸潤や血清 IgG4 値上昇をしばしば伴い IgG4 関連リンパ節症の診断基準を満たすことがあるため，IgG4 関連リンパ節症との鑑別が特に重要となる。

キャッスルマン病は稀なリンパ増殖性疾患で，組織学的に硝子血管型と形質細胞型の二つに大別される。形質細胞型キャッスルマン病では，萎縮した胚中心間に著明なリンパ形質細胞浸潤が認められる。また，発熱，寝汗，及び体重減少を伴うことが多く(いわゆる多中心性キャッスルマン病)，貧血，低アルブミン血症，C 反応蛋白(CRP)の上昇，及び多クローン性高ガンマグロブリン血症などの検査値異常を伴う。形質細胞型キャッスルマン病では，IgG4 関連疾患と比較して血清 IgA が著明

に高値を示すため，血清 IgA の値は両者の鑑別に有用であるとされている。

しかしながら，形質細胞型キャッスルマン病と IgG4 関連疾患における組織中の IgA 発現の検討はこれまで報告されていない。今回我々は，IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病における組織中の IgA 発現を検索した。

B．研究方法

患者と材料

自施設における検体ファイルから，IgG4 関連疾患患者 12 例及び形質細胞型キャッスルマン病患者 11 例のリンパ節病変を抽出して検討した。

IgG4 関連リンパ節症は,IgG4 関連疾患の診断基準(血清 IgG4 値≧135mg/dl，組織での IgG 陽性細胞/IgG4 陽性細胞比≧40%)を満たしていた。IgG4 関連疾患は，9 例が男性で 3 例が女性であった。年齢は 36 歳から 73 歳まで分布していた（中央値 64.5 歳)。3 例は多発リンパ節腫脹を認めた。リンパ節外病変が 3 例に認められた。

形質細胞型キャッスルマン病は，臨床症状，血液検査値，及び病理学的所見から総合的に診断した。8 例が男性で 3 例が女性であった。年齢は 35 歳から 67 歳まで分布していた（中央値 54 歳)。10 例は全身のリンパ節腫脹を示し，1 例は病変が後頸部リンパ節に限局していた。

免疫組織化学

組織はホルマリン固定及び パラフィン包埋後，4 μm の厚さに薄切した。 免疫染色は BOND-MAX 自動染色装置を用いて行った。一次抗体として，IgG (1:20,000; Dako,Glostrup, Denmark)，IgG4 (HP6025, 1:400; The Binding Site, Birmingham, UK)， IgA(1:20,000; Dako, Glostrup, Denmark)を使用した。2012 年に公開された IgG4 関連疾患の診断基準に基づき，400 倍の強拡大視野 3 視野(3HPFs)で IgG, IgG4，IgA 陽性細胞数を計測した。

統計処理

データは，中央値±標準偏差値で提示する。統計処理は Mann-Whitney U-test を用いた。P 値が 0.05 未満のものを有意と判定した。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

臨床検査結果

IgG4 関連疾患では貧血(3/12 例)，低アルブミン血症(2/11 例)，CRP 上昇(2/11 例)，血小板高値(0/12 例)は稀であったが，キャッスルマン病では貧血(11/11 例, P=0.002)，CRP 上昇(11/11 例，P <0.001)，低アルブミン血症(9/10，P <0.005)，血小板高値(6/11，P <0.001)が高頻度で認められた。

血清 IgG，IgG4 及び IgA の値

IgG4 関連疾患の血清 IgG は 2078±1856 mg/dl (1149-6715 mg/dl)で，キャッスルマン病の IgG 値は 5254±1498 mg/dl (2955-7148 mg/dl)であった。IgG4 関連疾患と多中心性キャッスルマン病の血清 IgG4 値はそれぞれ ,596±689 mg/dl (141-2070 mg/dl) と 465±478 mg/dl

(150-1500 mg/dl)であり両群に統計学的な差は認められなかった(P=0.740)。採血データが得られた IgG4 関連疾患の 8 例いずれも血清 IgA 値は 157±81 mg/dl (85-325 mg/dl)であり，キャッスルマン病では 621±192 mg/dl(299 to 807 mg/dl)と有意に高値であった(P<0.001)。

免疫染色における IgG，IgG4 及び IgA の発現

非常に多くの形質細胞浸潤が IgG4 関連疾患とキャッスルマン病のリンパ節で観察された。IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の IgG 陽性細胞は 926±315 cells/3HPFs(539-1472 cells/3HPFs)及び 1735±361 cells/3HPFs(1269-2591 cells/3HPFs)であった。IgG4 関連疾患の IgG 陽性細胞のほとんどが IgG4 を発現しており(589±295 cells/3HPFs)，全例で IgG4 関連疾患の診断基準を満たしていた。一方，キャッスルマン病でも多くの症例で多数の IgG4 陽性細胞が浸潤しており (756±481 cells/3HPFs)，11 例中 8 例で IgG4 関連疾患の組織学的診断基準を満たしていた。

キャッスルマン病で非常に多く認められた IgA 陽性細胞（303±238 個/3HPFs）は，IgG4 関連疾患では有意差をもって少数であった(31±37 個/3HPFs) (P<0.001)。

D．考察

過去の報告と同様に，形質細胞型キャッスルマン病において，血清 IgA 値の上昇，貧血，低アルブミン血症，血小板高値，及び CRP 上昇などの検査値異常がみられた。さらに，形質細胞型キャッスルマン病の症例のうち 72.7%が IgG4 関連疾患の診断基準(血清 IgG4 値≧135mg/dl，組織での IgG 陽性細胞/IgG4 陽性細胞比≧40%)を満たしていた。したがって，IgG4 関連疾患に特徴的とされる組織中の IgG4 陽性細胞数の増加は，IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の組織学的な鑑別点としては不十分であり，血清学的所見，病理学的所見，及び臨床所見を含む包括的な診断手順が必要とされる。IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病を形態像のみで鑑別するのは困難であるが，免疫組織化学的に検出された組織中の IgA 発現の違いは両者の鑑別に有用であることが示唆された。生検時に有効な血清学的情報が得られなかった際にも，免疫組織化学的に IgA の発現を検索することで両者の鑑別に有用な情報が得られる可能性がある。

2001 年に初めてその存在が提唱されて以来，IgG4 関連疾患の病態生理はさかんに研究されているが，IgG4 関連疾患において選択的に血清 IgG4 の上昇や IgG4 陽性細胞浸潤がみられる理由は明らかになっていない。それに対し，形質細胞型キャッスルマン病は血清 IL-6 の増加により引き起こされていることが知られている。IL-6 は，B 細胞を形質細胞へと成熟させ，多クローン性免疫グロブリン産生を導く。このことは，IgG4 を含む IgG のみならず，IgA を含む他のクラスの免疫グロブリンをも増加させることに寄与する。形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節でみられた多数の IgA 陽性細胞は，これらの機序で増加した血清 IgA を反映しているものと考えられる。また，血清 IL-6 の増加は，IL-6 が肝細胞及び多機能造血幹細胞の主な刺激因子になっているため，血清 CRP 値上

昇や血小板値の増加といった血清学的異常値にも関連している。

E．結論

IgG4 関連疾患の診断にあたっては，臨床情報，病理所見や血清 IgG4 値を含む検査所見を組み合わせて総合的に行われる必要がある。本研究により得られた IgA 免疫染色による知見は IgG4 関連疾患の新たな診断基準作成の一助となると考える。

F．研究発表

1．論文発表

1．Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. ***Med Mol Morphol.*** 2017; 50(1): 34-41.

2．Nishida K, Sogabe Y, Makihara A, Senoo A, Morimoto H, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Ocular adnexal marginal zone lymphoma arising in a patient with IgG4-related ophthalmic disease. ***Mod Rheumatol***. 2016 Aug 11 online, DOI: 10.1080/14397595.2016.1216733

3．Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, Yoshino T, **Sato Y**. IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease. ***Med Mol Morphol***. 2016; 49(4): 243-249.

2．学会発表

1．柴田嶺、佐藤康晴、丸中秀格、折田頼尚、高田尚良、吉野正．IgG4 関連疾患に発症した diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)の一例．第 105 回日本病理学会総会（平成 28 年 5 月 12 日～14 日　仙台）

2．西田賢司、竹内真衣、片岡竜貴、井川卓朗、吉野正、佐藤康晴．IgG4 関連リンパ腫節症におけるマスト細胞の IgE 発現とその意義．第 105 回日本病理学会総会（平成 28 年 5 月 12 日～14 日　仙台）

3．井川卓朗、佐藤康晴、高田尚良、吉野正．IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease．第 105 回日本病理学会総会（平成 28 年 5 月 12 日～14 日　仙台）

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
平成 28 年度　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。昨年度は、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)。今年度は、個々の症例における血清 IgG4 の推移と各種抗体価、甲状腺機能および臨床経過について検討を加えた。

A．研究目的

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

一方、甲状腺は甲状腺濾胞上皮細胞が甲状腺ホルモンを産生し全身代謝を司る臓器である。自己免疫性甲状腺疾患は、橋本病とバセドウ病が代表的である。自己免疫性甲状腺疾患は、最も患者数の多い自己免疫疾患であり、人口の約一割が罹患する。橋本病においては、Th1 作用が甲状腺濾胞上皮細胞を障害し甲状腺機能低下症が惹起される。バセドウ病は、TSH(甲状腺刺激ホルモン)受容体に対する抗体(TRAb)が TSH 受容体を刺激することにより、甲状腺機能亢進症がもたらされる疾患である。

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

やそれ以外の甲状腺疾患において IgG4 関連甲状腺疾患の可能性を考え研究を行う。

B．研究方法

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

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

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

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）。

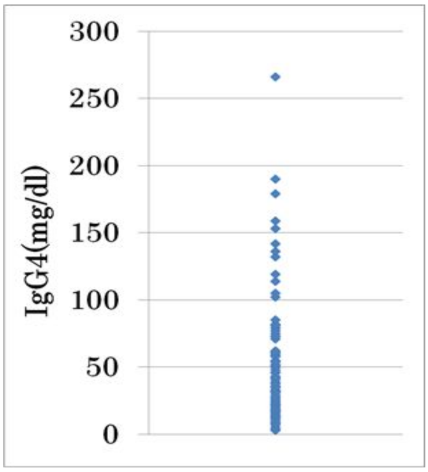


図１　バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

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）。

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[A]
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102		2/7		0.852[A]
Familial history of AITD	28/102		1/7		0.445[A]
Own smoking history	31/102		2/7		0.919[A]
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Age (Year)	43.4	15.4	57.4	8.5	**0.003**
Thyroid size in ultrasound (mm^2)	962.7	788.9	1150.7	340.1	0.456
Degree of low echogenicity (0, 1, 2, 3)	0.50	0.76	2.00	0.82	**0.031**
Increase of color doppler flow (0, 1, 2, 3)	1.33	0.88	1.25	1.26	0.816
Serum IgG4 (mg/dL)	39.6	27.6	182.1	42.3	**<0.001**
Serum IgG (mg/dL)	1227.0	237.8	1421.0	391.7	0.334
TSH (mIU/L)	0.67	3.19	7.69	17.58	0.315
FT3 (pg/mL)	9.05	7.40	8.54	10.56	0.904
FT4 (ng/dL)	2.42	1.59	1.86	1.57	0.392
TRAb (IU/L)	16.1	27.5	176.7	443.8	0.370
TgAb (IU/mL)	387.6	852.3	1182.1	1666.0	0.347
TPOAb (IU/mL)	211.7	213.1	181.7	249.1	0.805

表 1. 血清 IgG4 高値および非高値バセドウ病における臨床的特徴

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

表 2. 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)
MMI：メチマゾール、PTU：プロピオチオウラシル、LT4：レボチロキシン Na

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 2）。

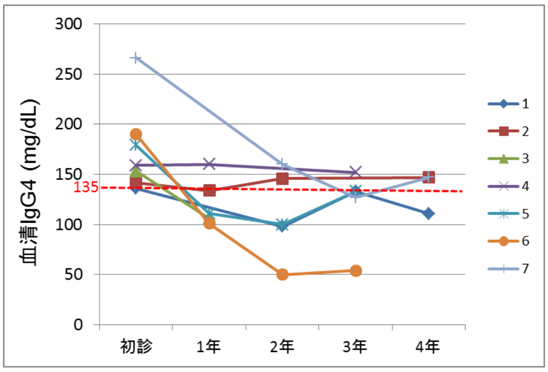


図 2. 血清 IgG4 高値バセドウ病 7 症例における血清 IgG4 推移

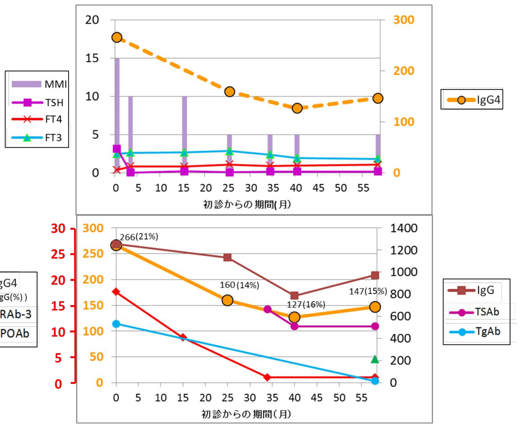


図 3. 症例 7 における血清 IgG4、各種抗体価、甲状腺機能の推移

次に、血清 IgG4 高値を示したバセドウ病 7 症例について、その臨床的特徴と血清 IgG4 を含むパラメーターの変動を検討した。4 年間の経過で甲状腺機能、バセドウ病の病勢が改善するとともに血清 IgG4 は同様の傾向で低下症例が見られる一方、横ばいのまま推移する症例も認められた（図 2）。血清 IgG4 と TRAb、TSAb 抗体価は並行して推移する傾向があったが、症例によっ

ては一致しない症例も認められた。抗体価と血清 IgG4 が比較的並行して推移した症例 7 の経過を示す（図 3）。

症例 7 は、56 才女性。バセドウ病に対する MMI 15mg 開始後、速やかに甲状腺機能低下に陥り、当科を受診。以後、block & replace (MMI 5mg＋LT4 25ug)で euthyroid を維持している。甲状腺機能の改善とともに、各自己抗体は低下傾向となり、合わせて血清 IgG4 も低下傾向となった。各種自己抗体、特に TSAb は比較的血清 IgG4 と並行推移した。

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

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 4）。

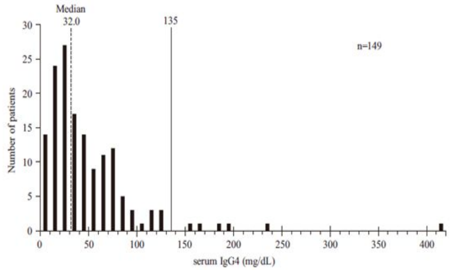


図 4．橋本病患者の血清 IgG4 値の分布

橋本病患者の血清 IgG4 は、1 峰性の非正規分布を示し、149 名中 6 名が高 IgG4 血症（135mg/dl 以上）を認めた（図 4）。

さらに、血清 IgG4 高値群と非高値群（135mg/dl 未満、143 名）に分類し、検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群では有意に高年齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた（表 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かった。6 例中 2 例で涙腺、下垂体などの IgG4-RD で認められる甲状腺外病変を確認した（表 4）。

	Non-elevated IgG4 (≤ 135mg/dL, n=143, 96%)		Elevated IgG4 (>135mg/dL, n=6, 4%)		
	Median (interquartile range)	n	Median (interquartile range)	n	p-Value
Sex (male/female)	33/110		3/3		0.152[a]
Familial history of AITD [n (%)]	11 (7.7%)		2 (33.3%)		0.087[a]
Smoking history [n (%)]	20 (14.0%)		2 (33.3%)		0.265[a]
Age (years)	60.0 (42.0-71.0)	143	75.5 (71.0-77.8)	6	**0.009**[b]
IgG4 (mg/dL)	31.0 (19.0-62.0)	143	189.5 (172.8-222.0)	6	NA
IgG (mg/dL)	1339.0 (1149.0-1564.0)	143	1399.0 (1325.0-1584.0)	6	0.352[b]
IgG4/IgG (%)	2.5 (1.5-4.4)	143	12.0 (11.5-13.1)	6	**0.032**[b]
Thyroid size in ultrasound (mm^2)[c]	537.6 (389.8-798.1)	117	488.2 (304.4-905.3)	5	0.755[b]
Degree of hypoechogenicity[d]	1.0 (0-3.0)	116	2.0 (1.0-3.0)	5	**0.014**[b]
Increase of color Doppler flow	0 (0-1.0)	116	0 (0-0)	5	0.426[b]
TSH (μU/mL)	2.5 (1.3-4.3)	141	2.3 (1.3-23.5)	6	0.829[b]
fT3 (pg/mL)	2.8 (2.5-3.0)	92	2.7 (2.1-3.1)	5	0.585[b]
fT4 (ng/dL)	1.1 (1-1.2)	141	1.1 (1.0-1.3)	6	0.537[b]
TRAb (IU/L)	1.0 (1.0-1.0)	102	1.0 (1.0-1.0)	6	0.478[b]
TgAb (IU/mL)	313.4 (83.0-531.8)	134	370.2 (181.0-842.3)	6	0.707[b]
TPOAb (IU/mL)	142.2 (16.9-390.5)	136	71.6 (20.7-126.9)	6	0.487[b]
L-T4 (μg/day)[e]	0 (0-50.0)	129	37.5 (0-93.8)	6	0.288[b]

表 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 (μIU/L)[a]	96.4	30.5	2.4	2.7	1.1	1.9
fT3 (pg/mL)[a]	2.05	1.56	2.88	2.66	N.D.	3.06
fT4 (ng/dL)[a]	0.60	1.03	1.11	0.98	1.30	1.32
TRAb (IU/L)[a]	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
TSAb (%)[a]	N.D.	N.D.	123	118	N.D.	N.D.
TgAb (IU/mL)[a]	553	>4000	251	179	939	93
TPOAb (IU/mL)[a]	600.0	311.0	14.3	138.0	93.4	49.8
IgG4 (mg/dL)	153	232	192	416	168	187
IgG (mg/dL)	1312	4532	1434	1470	1364	1634
IgG4/IgG (%)	11.7	5.1	13.4	28.3	12.3	11.4
Thyroid size on US (mm^2)	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
Follw-up (years)	2.5	3.1	2.2	1.9	1.8	1.0
Extra-thyroid organ involvement	-	-	-	Lacrimal glands	Pituitary	-
Follw-up IgG4 (mg/dL), periods after first admission	105, 2yr	N.D.	208, 8mo	N.D.	205, 1.5yr	N.D.

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

表 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（表 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

表 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

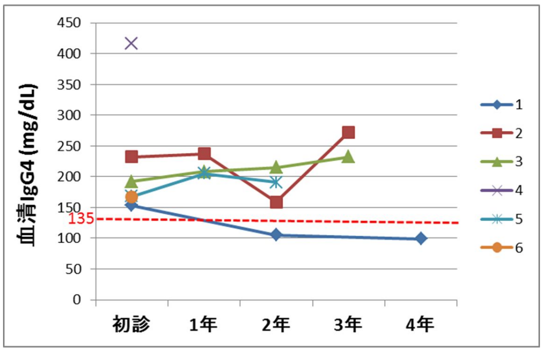


図 5．血清 IgG4 高値橋本病 6 例の血清 IgG4 推移

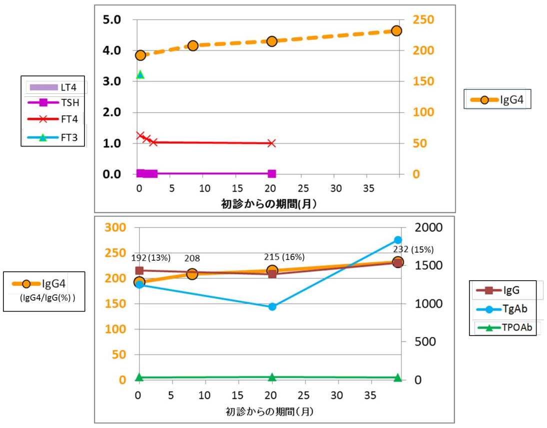


図 6．症例 3 における血清 IgG4、各種抗体価、甲状腺機能の推移

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

血清 IgG4 高値橋本病の 1 例として、4 年間の経過を終えた症例 3 における抗体価と血清 IgG4 の推移を示す（図 6)。甲状腺機能は euthryoid を維持し、血清 IgG4 値は不変～緩やかな上昇を認める。TgAb も若干変動あるが､概ね横ばい～緩やかな上昇を示した。

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

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

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

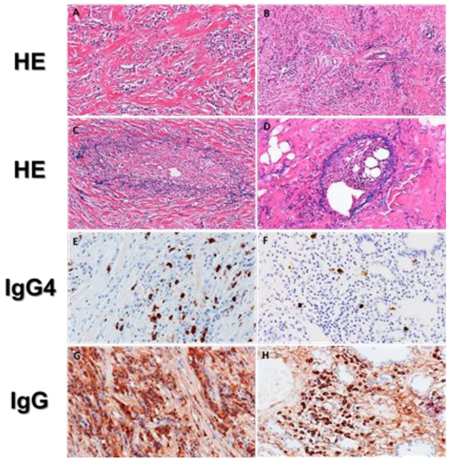


図7．症例1(左列)、症例2（右列）における HE 染色、IgG4、IgG 免疫染色

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

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

D．考察

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

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

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

E．結論

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

F．研究発表

1． 論文発表

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

Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 7:120, 2016

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

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

Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga

T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 194(6):729-38, 2016

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

Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, 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). 84(6):912-8, 2016

2. 学会発表

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

稲葉秀文、山岡博之、竹島　健、古川

安志、太田敬之、土井麻子、有安宏之、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：HLA-DR3トランスジェニックマウスにおける TSH 受容体とサイログロブリンの免疫原性．第 89 回日本内分泌学会学術総会．国立京都国際会館．2016 年 4 月 21～23 日．

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

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

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
平成 28 年度　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与する因子の検討

研究分担者　　氏名　川野充弘　所属施設　　金沢大学附属病院　役職　講師
研究協力者　　氏名　水島伊知郎　所属施設　金沢大学附属病院　役職　特任助教
研究協力者　　氏名　山田和徳　所属施設　金沢大学附属病院　役職　特任准教授

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、治療開始 24 ヶ月後に 47.8%の症例に腎萎縮の出現を認めた。24 ヶ月時点での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=0.036)、血清 IgE 値が優位に高かった(P=0.008)。ロジスティック回帰分析において、年齢、性別、治療前血清 IgG4 値で調整した腎萎縮出現に対するオッズ比は eGFR が 0.520(per 10 mL/min/1.73m^2、95%CI 0.273-0.993)、血清 IgE 値が 1.090(per 10 IU/mL、95%CI 1.013-1.174)で有意な関連を認めた。ROC 曲線による解析から、治療前 eGFR 71.0 mL/min/1.73m^2 (感度 63.6%、特異度 100.0%)、血清 IgE 値 436.5 IU/mL (感度 90.9%、特異度 75.0%)が腎萎縮出現の予測に有用なカットオフ値として抽出された。以上より、治療前の腎機能障害、血清 IgE 値上昇が腎萎縮出現の予測に有用であることが示唆された。

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含めた長期経過データの揃った 23 例の IgG4-RKD 症例を集積し、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。

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(CKD-EPI equations により算出)は 81.7 mL/min/1.73m^2(20.8-121.8)で、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った。11 例(A 群)は治療開始 24 ヶ月後に一部もしくはびまん性の腎萎縮を認めており、12 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(68.9 vs 93.5, P=0.036)、血清IgE値が高かった(587 vs 284, P=0.008)。ロジスティック回帰分析において、年齢、性別、治療前血清IgG4値で調整した腎萎縮出現に対するオッズ比はeGFRが0.520(per 10 mL/min/1.73m², 95%CI 0.273-0.993, P=0.048)、血清IgE値が1.090(per 10 IU/mL, 95%CI 1.013-1.174, P=0.022)で有意な関連を認めた。ROC曲線による解析では、治療前のeGFR(AUC 0.758±0.111, 95% CI 0.539-0.976, P=0.036)、血清IgE値(0.826±0.091, 95% CI 0.647-1.000, P=0.008)ともに治療後腎萎縮の予測に有用であり、治療前eGFR 71.0 mL/min/1.73m² (感度63.6%、特異度100.0%)、血清IgE値436.5 IU/mL (感度90.9%、特異度75.0%)が予測に有用なカットオフ値として抽出された。

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・膵・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、50%近くの症例で治療開始24ヶ月後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 また血清IgE値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、eGFR 71.0 mL/min/1.73m2 (感度63.6%、特異度100.0%)、血清IgE値436.5 IU/mLが予測に最も適したカットオフ値として抽出された。

治療後の腎機能障害残存を防ぐための早期治療介入の可能性についてはこれまでにも報告があるが、早期治療介入は腎萎縮出現予防にも有用である可能性が確認された。また、血清IgE値上昇にはIL-4やIL-13などのTh2サイトカインの関与が知られており、特にIL-13は線維化への関与が指摘されている。そのため、血清IgE上昇はIL-13などのprofibroticなサイトカインの亢進を反映し、線維化・萎縮進行のリスクを推測するのに有用であるのかもしれない。

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、高IgE血症と関連していることが示唆された。

F．研究発表

1． 論文発表

1) Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Shinichi Nishi, Yoshinori Taniguchi, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Tetsuhiko Yasuno, Hitoshi Nakashima, Hiroki Takahashi, Kazunori Yamada, Hideki Nomura, Masakazu Yamagishi, Takao Saito, Mitsuhiro Kawano. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther. 18(1):273, 2016.

2． 学会発表

1) 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.

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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連疾患患者 84 例における悪性腫瘍合併例に関する検討

研究分担者　氏名　川野充弘　　所属施設　金沢大学附属病院　役職　講師
研究協力者　氏名　山田和徳　　所属施設　金沢大学附属病院　役職　特任准教授
研究協力者　氏名　水島伊知郎　所属施設　金沢大学附属病院　役職　特任助教

研究要旨：本研究の目的は、IgG4 関連疾患患者における悪性腫瘍合併例について臨床的解析を行うことである。
2004 年 11 月から 2015 年 9 月に当科で加療された IgG4 関連疾患患者 84 例について、悪性腫瘍の頻度、時期、癌腫、関連因子について検討した。また、悪性腫瘍合併例と非合併例の 2 群間において、関連する因子がないか検討した。さらに、IgG4 関連疾患診断後に悪性腫瘍を診断された症例について、標準化罹患率(standardized incidence rate: SIR）を算出した。
悪性腫瘍は 22.6%で認められた。IgG4 関連疾患の診断前および診断後に悪性腫瘍を発症した症例は、それぞれ 41%、59%であった。IgG4 関連疾患の診断 1 年以内に悪性腫瘍の診断がなされた症例は全体の 27%と高頻度であった。癌腫については、IgG4 関連疾患の診断前では、大腸癌、肺癌がそれぞれ 2 例認められた。。一方、IgG4 関連疾患の診断後に認められた悪性腫瘍は、悪性リンパ腫が 3 例、大腸癌、前立腺癌、腎癌がそれぞれ 2 例認められた。IgG4 関連疾患の病変部位と同部位に悪性腫瘍を発症した症例は 19 例中 2 例（10.5%）であった。
悪性腫瘍合併例と非合併例における臨床像の比較を行ったが、年齢、性別、臨床検査、IgG4 関連疾患の罹患臓器、治療歴のいずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。
標準化罹患比は 2.49（95%信頼区間：1.14-3.84）であり、IgG4 関連疾患患者では有意に悪性腫瘍を合併することが示された。
IgG4 関連疾患においては、悪性腫瘍を高率に合併し、さらに悪性腫瘍に関連する因子が認められないことから、IgG4 関連疾患を診断した際には、注意深く、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要であると考えられた。

A．研究目的

近年、IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連についての報告がなされている。しかしながら、各々の報告において、罹患臓器や人種などの患者背景は様々である。さらに、既報では自己免疫性膵炎患者における解析が多くなされているが、リウマチ内科で加療さている IgG4 関連疾患患者においての報告は少ない。

本研究の目的は、当院リウマチ・膠原病内科で治療歴のある 84 例の IgG4 関連疾患患者における悪性腫瘍合併例について臨床的解析を行うことである。

B．研究方法

2004 年 11 月から 2015 年 9 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科で加療された IgG4 関連疾患患者 84 例について、悪性腫瘍の頻度、IgG4 関連疾患の診断と悪性腫瘍発症の時期の関係、癌腫、関連因子

について検討した。さらに、悪性腫瘍合併例と非合併例の2群間において、年齢、性別、臨床検査、IgG4関連疾患の罹患臓器、治療歴について比較検討した。また、IgG4関連疾患診断後に悪性腫瘍を診断された症例について、標準化罹患率（standardized incidence rate: SIR）を算出した。

（倫理面への配慮）

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1)　患者の個人情報・機密の保護と管理

研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2)　インフォームド・コンセントの手順

本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

C．研究結果

1）患者背景

男性53例、女性31例と男性優位であり、平均年齢は64.9歳(41-81歳)であった。53.6%の患者で糖尿病の合併が認められた。平均血清IgGおよびIgG4は、それぞれ2324 ± 1040 mg/dL、704 ± 644 mg/dLであった。

罹患臓器は、唾液腺（53.6%）、涙腺（48.8%）、肺(36.9%)、リンパ節(29.8%)、大動脈周囲/後腹膜(29.8%)、腎臓(23.8%)、膵臓（21.4%）であり、涙腺・唾液腺炎の多い患者群であった。

2）悪性腫瘍の合併率と診断時期および癌腫

悪性腫瘍は84例中19例（22.6%）で認められた。IgG4関連疾患の診断前および診断後に悪性腫瘍を発症した症例は、それぞれ41%、59%であった。IgG4関連疾患の診断1年以内に悪性腫瘍の診断がなされた症例は全体の27%と高頻度であった。

我々は、IgG4関連疾患患者に認められた悪性腫瘍の種類について、IgG4関連疾患の診断前と診断後に分けて検討した。その結果、IgG4関連疾患の診断前では、大腸癌、肺癌がそれぞれ2例認められた。また、胃癌、前立腺癌、腎癌、乳癌、膀胱癌、尿管癌がそれぞれ1例認められた。一方、IgG4関連疾患の診断後に認められた悪性腫瘍は、悪性リンパ腫が3例、大腸癌、前立腺癌、腎癌がそれぞれ2例、肺癌、甲状腺癌、胆管癌、膀胱癌がそれぞれ1例であった。

IgG4関連疾患の病変部位と同部位に悪性腫瘍を発症した症例は19例中2例（10.5%）であった。

3）悪性腫瘍合併例と非合併例における臨床像の比較

我々は、悪性腫瘍合併例における関連因子を探索するため、悪性腫瘍合併例と非合併例の2群間において、年齢、性別、臨床検査、IgG4関連疾患の罹患臓器、治療歴について比較検討した。その結果、いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

4）標準化罹患比

標準化罹患比は2.49（95%信頼区間：

1.14-3.84）であり、IgG4関連疾患患者では有意に悪性腫瘍を合併することが示された。

D．考察

我々は、IgG4関連疾患患者84例を後ろ向きに解析した。本研究の結果は以下のように要約される。1）悪性腫瘍は22.6%で認められた。特に27%の症例で、IgG4関連疾患の診断1年以内に認めた。2）癌腫に関しては、IgG4関連疾患診断後に悪性リンパ腫を3例認めた。また、IgG4関連疾患の罹患部位と同部位に発症した悪性腫瘍は10.5%であった。3）悪性腫瘍合併群と非合併群で比較検討したが、齢、性別、臨床検査、IgG4関連疾患の罹患臓器、治療に関して、いずれも有意差を認めなかった。4）IgG4関連疾患における標準化罹患比は2.49であった。

IgG4関連疾患と悪性腫瘍の関連について、本邦および海外から報告がなされている。Yamamotoらは2012年にIgG4関連疾患患者の10.4%に悪性腫瘍を合併し、標準化罹患比は3.83と報告した。その後、Shiokawaら（2013年）、Hiranoら（2014年）、Asanoら（2015年）がIgG4関連疾患と悪性腫瘍の関連について報告した。本研究および過去に報告されたこれらの研究より、IgG4関連疾患における悪性腫瘍合併率は、10.4-22.6%と高頻度である。Shiokawa, Hirano, Asanoらの報告は自己免疫性膵炎患者が主体の解析である。一方、Yamamotoらと我々は、IgG4関連涙腺・唾液腺炎患者が多い患者群での解析であるという相違があるが、標準化罹患比は1.04-3.83であり、Hiranoらの報告を除くと、IgG4関連疾患患者においては、有意に悪性腫瘍の頻度が高いといえる。

悪性腫瘍に関連した因子については、我々の研究においては、齢、性別、臨床検査、IgG4関連疾患の罹患臓器、治療に関して、いずれも有意差を認めなかった。一方、既報においては、IgG4関連疾患の発症または診断時年齢、血清IgG4レベル、後腹膜線維症、糖尿病、IgG,IgG4、sIL2Rなどの検査値などが関連因子として報告されているが、いまだ一定した見解はない。これらの点から、IgG4関連疾患を診断した際には、注意深く、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要であると考えられた。

IgG4関連疾患と悪性腫瘍の関連について、多施設共同研究による多数例での検討が必要であると考えられた。

E．結論

我々は、IgG4関連疾患患者において、22.6%と高率に悪性腫瘍を合併することを明らかにした。しかしながら、悪性腫瘍合併例に関連する明らかな因子は認められなかった。したがって、IgG4関連疾患を診断した際には、注意深く、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要であると考えられた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1. Mitsuhiro Kawano. Malignancy and IgG4-RD: What do we know now?

Data from three continents: Europa, Asia, North America. International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Maui, Hawaii, USA. February 15-18, 2017

2. Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hideki Nomura, Masahiko Zuka and Mitsuhiro Kawano. Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy. International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Maui, Hawaii, USA. February 15-18, 2017
3. Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hideki Nomura and Mitsuhiro Kawano. Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy. ACR/ARHP Annual Meeting, Washington, DC, USA, November 11-16, 2016
4. 山田和徳, 水島伊知郎, 川野充弘. IgG4関連疾患85例における悪性腫瘍合併例の臨床的解析. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 2016年4月21-23日

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3.その他

なし

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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連疾患における APRIL の解析

研究分担者　　氏名　川野充弘　所属施設　　金沢大学附属病院　役職　講師
研究協力者　　氏名　水島伊知郎　所属施設　金沢大学附属病院　役職　特任助教
研究協力者　　氏名　山田和徳　所属施設　金沢大学附属病院　役職　特任准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患における病変組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤の機序は明らかとなっておらず、我々は B 細胞及び形質細胞の生存に関与する分子である A proliferation-inducing ligand (APRIL)に着目した。これまでの検討では、IgG4 関連疾患の臓器病変において、主に CD163 陽性 M2 マクロファージにより産生される APRIL 高発現を明らかにした。また、ステロイド治療前後の組織を用いた評価にてステロイド治療後に病変自体の改善とともに APRIL 産生細胞数の有意な減少、可溶性 APRIL 発現の減少がみられ、病変局所の浸潤 M2 マクロファージにより産生される APRIL が IgG4 関連疾患の病態形成に関与していることが示唆された。今回の検討では、APRIL と相同性を有する B cell activating factor (BAFF)についての役割について検討した。腎臓、唾液腺病変において、BAFF に対する抗体を用いた免疫染色により BAFF 高発現を認めた。また、各細胞表面マーカーとの二重染色により、二重陽性細胞はマクロファージのみならず B 細胞や T 細胞にもみられ、APRIL 産生細胞との差異がみられた。さらに、ステロイド治療前後の腎組織を用いて BAFF 発現の変化の評価を行い、治療後に発現低下傾向はみられたが、APRIL と比較し相当の発現が残存していた。以上の結果より、病変局所に高発現する BAFF による IgG4 関連疾患の病態への関与も示唆されたが、APRIL と BAFF の果たす役割は異なることが示唆された。

A．研究目的

IgG4 関連疾患患者の臓器病変組織を用いて、IgG4 関連疾患における A proliferation-inducing ligand (APRIL)、B cell activating factor (BAFF)の役割について検討する。

B．研究方法

金沢大学附属病院で診療を受けた IgG4 関連腎臓病患者 11 例の腎生検組織、また IgG4 関連唾液腺炎患者 7 例の唾液腺組織を用いて、抗 BAFF 抗体を用いた免疫染色により BAFF 発現を評価した。また、各細胞表面マーカーとの二重染色により BAFF 産生細胞について検討し、さらに、ステロイド治療前後の腎組織を用いて BAFF 発現の変化を評価した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C．研究結果

IgG4 関連腎臓病の腎組織、IgG4 関連唾液腺炎の唾液腺組織の免疫染色において、BAFF 産生細胞の顕著な浸潤を認めた。腎組織、唾液腺組織における二重染色により、二重陽性細胞は CD68 陽性マクロファージ、CD163 陽性 M2 マクロファージに加え、CD4・CD8 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞にもみられた。ステロイド治療前後の腎組織の評価から、ステロイド治療後に BAFF 産生細胞の減少傾向を認めたが、治療後も相当の発現の残存がみられた。

D．考察

APRILはこれまでにB細胞及び形質細胞の生存に関与する分子であることが明らかにされている。

これまでの検討で、APRILがIgG4関連疾患の病変部位に高発現し、その主な産生細胞はM2マクロファージであり、さらに、ステロイド治療による臨床的な改善、また病変部の形質細胞を含む炎症細胞浸潤の消退とともに病変局所のAPRIL発現も顕著に減少していることが確認された。

今回の検討では、APRILと相同性を有するBAFFのIgG4関連疾患の病態への関与について検討した。APRILと同様に、病変部位でのBAFF高発現が明らかになったが、二重免疫染色の結果からはその産生細胞は複数の細胞種にわたることが示唆された。さらに、ステロイド治療による臨床的な改善、また病変部のIgG4陽性形質細胞を含む炎症細胞浸潤の消退にもかかわらず、病変局所のBAFF発現は残存しており、APRILとの差異が示唆された。

以上より、BAFFのIgG4関連疾患の病態への関与は、APRILのそれとは異なり、病変部位における形質細胞の集簇 また形質細胞の生存を促すことによる病変局所でのIgG4やIgE産生亢進に関しては、APRILの関与が強い可能性が推察された。

E．結論

IgG4関連疾患における病変局所の形質細胞の集簇 また形質細胞の生存を促すことによるIgG4やIgE産生亢進には、BAFFよりもAPRILがより関与していることが示唆された。

F．研究発表

1．　論文発表

論文執筆中

2．　学会発表

1) Takahiro Kawakami, Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hiroshi Fujii, Kiyoaki Ito, Shozo Izui, Bertrand Huard, and Mitsuhiro Kawano. Abundant APRIL-Producing Macrophages in IgG4-related Kidney Disease. ASN 2012. San Diego. October 30-November 4, 2012.

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
平成 28 年度 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 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が中心である。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 follicular helper T 細胞 (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、IgG4 関連疾患患者の病理組織を検討したところ、Tfh の浸潤が明らかとなり、末梢血中の Tfh の増多は病理における Tfh の浸潤の程度を反映していた。また、ステロイド薬などの治療介入により、血清 IgG4 値の減少に加えて末梢血中の Th17、Tfh、Plasmablast の減少が認められた。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 産生形質細胞浸潤とその式の線維化を特徴とする炎症性疾患である。IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生形質細胞の集積が特徴的に認められる。その過程には Th2 細胞や B 細胞の関与が報告されるが、多くは不詳である。平成 27 年度までに、8 カラーフォローサイトメトリーを用いて 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、質的異常を解析してきた。その結果、IgG4 関連疾患患者では、末梢血において effector memory T 細胞と CD19^{+}B 細胞に於ける plasmablast の割合が特徴的に高いことが示された。さらに、副腎皮質ステロイドや CTLA4-Ig アバタセプトを用いた治療によって、末梢血のリンパ球の量的、質的異常が改善されるとの予備的成績が得られた。今年度は、末梢血に於ける T 細胞異常が組織でも見られるかを検討し、さらに、ステロイド等の治療が末梢血のリンパ球フェノタイプへの及ぼす影響を検討し、治療指針設定の根拠を示す事を目的とした。

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、リンパ球フェノタイプと

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、ステロイド等の治療前後で 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の変化を検討した。さらに、生検組織に於けるリンパ球異常を免疫染色により検討し。

(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 の患者背景は、年齢 60 歳、罹病期間 19 ヶ月、血清 IgG 2735 mg/dl、CRP 0.7 mg/dl で、腺症状のみが 7 例、腺外症状を 9 例、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、病変部位の生検組織中の IgG4 比率の上昇を確認した。

(2) IgG4RD のリンパ球フェノタイプに関して健常人と比較したところ、T 細胞のサブセットにおいて、Treg および Tfh の増加が認められた。また B 細胞では Plasmablast の著明な上昇が認められた。これらリンパ球フェノタイプ同士の関連を検討したところ、Plasmablast と Tfh がクラスターを形成し、実際に T 細胞サブセットの中で Plasmablast と Tfh は正の相関を認めた。

(3) 臨床像との関連を検討すると、血清 IgG が Plasmablast や Tfh と相関し、他の T 細胞フェノタイプとの関連は見られなかった。また Plasmablast は血清 IgG4 とも相関傾向を示し、Naive T 細胞が血清 IgG4 と逆相関した。

(4) 病理組織を検討したところ、病態部位における Tfh の浸潤が明らかで、末梢血中の Tfh の増多は組織における Tfh の浸潤の程度を反映していた。

(5) 治療前後での検討では、ステロイド薬などの治療介入により、IgG4 の減少に加えて Th17、Tfh、Plasmablast の減少が認められた。

D. 考察

IgG4-RD の病態は、Th2 細胞や B 細胞を起点とする 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、B 細胞の分化に関わる Tfh 細胞と抗体産生性形質芽細胞は相互に相関しながら増加しており、重症度や臓器障害の進展および治療反応性を反映することが示された。さらに、IgG4-RD 患者の病変局所には、Tfh 細胞の浸潤が末梢血の割合と相関して検出され、Tfh 細胞 - 形質芽細胞軸の制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へつながることが期待された。

E. 結論

IgG4-RD 患者末梢血では Tfh 細胞と plasmablast の割合が特徴的に増加し、末梢血中の Tfh の増多は病理組織における Tfh の浸潤の程度を反映していた。また、ステロイド薬などの治療介入により、血清 IgG4 値の減少に加えて末梢血中の Th17、Tfh、Plasmablast の減少が認められた。以上、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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishikawa Y, Miyagawa I, Nakano K, Satoh Y, Todoroki Y, Kubo S, Nawata A, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. The occurrence of hypertrophic pachymeningitis with infiltration of IgG4-positive plasma cells and with different etiology: Report of three cases. Mod Rheumatol (in press)
2. Aletaha D, Bingham III CO, Tanaka Y, Agarwal P, Kurrasch R, Tak PP, Popik S. Efficacy and safety of sirukumab, an anti–IL-6 cytokine monoclonal antibody, in patients with active rheumatoid arthritis despite anti-TNF therapy: results from the randomized, double-blind, placebo-controll, global, phase 3 SIRROUND-T study. Lancet (in press)
3. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, Curtis JR, Lee EB, Nash P, Winthrop KI, Charles-Schoeman C, Thirunavukkarasu K, DeMasi R, Geier J, Kwok K, Wang L, Riese R, Wollenhaupt J. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials Ann Rheum Dis (in press)
4. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Camen Morales L, Gonzaga JR, Yakushin s, Ishii T, Emoto K, Veatie S, Arora V, Rooney T, Schlichting D, Macias WL, de Bono S, Tanaka Y. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. New Engl J Med (2017) 376, 652-662
5. 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 (2016) 75, 1321-7
6. 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 (2016) 75, 323-331
7. Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Ishikura H, Saeki S, Kaneko Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in moderate to severe rheumatoid arthritis patients in Japan: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Ann Rheum Dis (2016) 75, 1057-1064
8. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda Y, Ohira T, Okuno N, Hennant HK, van der Heijde D. Effect of Denosumab on Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Dose-response Study of AMG 162 (Denosumab) in Patients with RheumatoId Arthritis on Methotrexate to Validate Inhibitory Effect on Bone Erosion (DRIVE) -A Twelve-Month, Multicenter, Randomized,

Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Clinical Trial- Ann Rheum Dis (2016) 75, 983-990
9. Winthrop K, Park SH, Gui A, Cardiel MH, Gomez-Reino JJ, Tanaka Y, Kwok K, Lukic T, Mortensen E, Ponce de Leon D, Riese R, Valdez H. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis (2016) 75, 1133-1138
10. Schett G, Emery P, Tanaka Y, Burmester G, Pisetsky DS, Naredo E, Fautrel B, van Vollenhoven R. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis - Current evidence and future directions. Ann Rheum Dis (2016) 75, 1428-1437

2.学会発表

1. 永安 敦、中野 和久、久保 智史、中山田 真吾、岩田 慈、平田 信太郎、宮川 一平、花見 健太郎、齋藤 和義、田中 良哉. ADA 上昇を伴う両側胸水を呈し, 外科的胸膜生検で診断し得た IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の1例. 第316回日本内科学会九州地方会. 平成 29 年 1 月. 福岡
2. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Zhao J, Miyagawa I, Iwata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. Characterization of peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with IgG4-related disease. 2016 ACR Annual Meeting 第 82 回米国リウマチ学会年次総会. 平成 28 年 11 月. ワシントン D.C.
3. 佐藤友梨恵、中野和久、平田信太郎、宮川一平、久保智史、中山田真吾、齋藤和義、野口紘嗣, 栗田大輔, 田中良哉. IgG4 関連疾患との鑑別を要した血管免疫芽球性 T リンパ腫の一例. 第 314 回日本内科学会九州地方会. 平成 28 年 8 月. 宮崎
4. 佐藤友梨恵、中野和久、平田信太郎、宮川一平、久保智史、澤向範文、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患呼吸器疾患との鑑別を要した肺クリプトコッカス症の一例. 第 52 回九州リウマチ学会. 平成 28 年 9 月. 熊本
5. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Zhao J, Miyagawa I, Iwata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease. 第 60 回日本リウマチ学会. 平成 28 年 4 月横浜

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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における臨床像の解析

研究分担者　　氏名　高橋　裕樹　　所属施設　札幌医科大学　役職　准教授
研究協力者　　氏名　山本　元久　　所属施設　札幌医科大学　役職　講師

研究要旨：IgG4 関連疾患症例登録システム SMART レジストリー2016 より、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像を明らかにした。性差はほぼ同等で、平均年齢は 65.6 歳、他臓器病変は約 6 割の症例で認められた。合併する三大病変は膵、後腹膜腔、腎病変であった。寛解導入のためのステロイド治療反応性は非常に良好であるが、ステロイド休薬率は低く、多くの症例で維持療法が継続されていた。本疾患では再燃率が高く、再燃を繰り返す場合、免疫抑制剤が併用される症例もあった。

A．研究目的

IgG4 関連疾患の疾患概念が確立し、約 10 年が経過しようとしている。疾患の認知度が上がり、更に指定難病に認定され、通常診療の中で遭遇する機会が増えてきている。しかし単施設ではそれほど症例が多くなく、まとまった臨床像がなかなか見えないのが現状である。そこで札幌医科大学で構築した IgG4 関連疾患症例登録システム（SMART レジストリー）を用いて、その臨床像を明らかにすることを目的とした。

B．研究方法

現在、SMART レジストリーに登録されている IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 192 名の臨床像、治療内容を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（2013 年フォルタレザ改訂）及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年 12 月 22 日）を遵守し、適切に実施された。また本研究は既に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いる。

C．研究結果

192 名の内訳は、男性 102 名、女性 90 名、性差はほぼ同等であった。現在の平均年齢は 65.6 歳であり、60 歳以上が全体の約 3/4 を占めた。発症時年齢分布は 50 歳代から 70 歳代に多かったが、若年発症例も認められた。涙腺・唾液腺炎からみた場合の他臓器病変合併率は約 6 割であった。全身の様々な臓器に病変を認めたが、膵、後腹膜、腎が特に多かった。寛解導入療法として、グルココルチコイド（GC）が使用され、その治療反応性は非常に良好であった。しかし GC 休薬寛解率は 4.7%しかなく、更に再燃率も高かった。8%の症例で経口免疫抑制剤、生物学的製剤（リツキシマブやアバタセプト）が使用されていた。

D．考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を有する IgG4 関連疾患は 60 歳以上の高齢者に発症することが多く、涙腺・唾液腺炎以外の IgG4 関連疾患に比べ、女性例が多く、性比はほぼ同等であることが明らかになった。また、合併する腺外病変は約 6 割にみられ、膵臓、後腹膜、腎が三大病変であった。ただし、ここ１，2 年の登録例では腺外病変合併率が上昇しており、画像診断を含む検索の精度が向上していることが推測された。

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は、身体所見や容貌変化から診断の契機となることが多く、また高 IgG4 血症を示すことから、包括診断基準、ないしは IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準を使用すれば、典型例の診断は困難ではないと考えられる。ただし、

若年発症例の存在も少なからず認識すべきであると考えられた。また、従来、報告されていた以上に涙腺・唾液腺以外の病変の存在を念頭に置いて全身を精査する必要があることが示唆された。

今後はGC主体の現在の治療法を検証し治療方針のエビデンスレベルを上げていく必要があると思われた。また、再燃例で使用されている免疫抑制薬などの治療効果に関する情報は、GCに依存しない治療法の可能性を示唆するかもしれない。また、休薬できる症例と維持療法が必要な群との差異が個々の疾患特性なのか（予測因子）、使用した薬剤や介入時期などの治療に左右されるのかを、さらに症例数を増やして検討を予定したい。

E．結論

IgG4関連疾患症例登録システム（SMARTレジストリー2016）より、IgG4関連涙腺・唾液腺炎の性差はほぼ同等、平均年齢は65.6歳、膵、後腹膜、腎を三大病変として他臓器病変は約6割の症例で認められた。寛解導入のためのステロイド治療反応性は非常に良好であるが、ステロイド休薬率は低く、多くの症例で維持療法が継続されていた。今後も同解析を継続するとともに、治療面を含めた臨床的疑問の解決に取り組んでいく必要がある。

F．研究発表

1．論文発表

Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. Auris Nasus Larynx.44 (1): 7-17, 2017.

Yamamoto M, Takahashi H. IgG4-related disease in organs other than the hepato-biliary-pancreatic system. Semin Liver Dis.36 (3): 274-282, 2016.

Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther.18 (1): 273, 2016.

Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Awakawa T, Himi T, Nakase H. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over eight months. Ann Rheum Dis.75 (8): 1576-1578, 2016.

Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichmiya S, Takahashi H, Himi T. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. Acta Otolaryngol.136 (7): 717-721, 2016.

Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y,Takahashi H, 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.26 (3): 391-397, 2016.

2．学会発表

Yamamoto M, Takahashi H. Clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and siaadenitis: results from the SMART registry. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis. Maui, Hawaii, USA.2017.2.18.

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T、Mizushima I, Matsui S, Nomura H, Takahashi H, Kawano M,Kawa S. Baseline clinical and laboratory

features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 334 cases. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis.Maui, Hawaii, USA. 2017.2.18.

Takahashi H. IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. 第25回日本シェーグレン症候群学会総会 東京, 2016.9.9.

山本元久、櫻井のどか、鈴木知佐子、高橋裕樹. IgG4関連疾患の病態におけるIL-32の意義. 第44回日本臨床免疫学会総会. 東京、 2016.9.8.

山本元久、櫻井のどか、鈴木知佐子、高橋裕樹. 特異的IgE抗体の有無からみたIgG4関連疾患の臨床的特徴と病態. 第20回北海道アレルギー研究会. 札幌 2016.6.25.

Yamamoto M、 Shimizu Y、 Yajima H、 Sakurai N、 Suzuki C、 Naishiro Y、 Takahashi H. Analysis of clinical features and pathogenesis of IgG4-related disease from the perspective of presence or absence of specific IgE antibodies. 第65回日本アレルギー学会学術集会. 東京、 2016.6.17.

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
平成 28 年度　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　氏名　後藤 浩　所属施設　東京医科大学眼科　役職　主任教授

研究要旨：IgG4 関連眼疾患の重症度分類を確立すべく、生活の質(QOL)ならびに視覚の質(QOV)に対する影響を考慮した試案を作成した。具体的には、視機能や眼症状とともに治療の主体となる副腎皮質ステロイド薬に対する反応も考慮した分類を作成した。今後は、この重症度分類をもとにした治療指針の確立が望まれる。

A．研究目的

IgG4 関連眼疾患の診断基準は 2015 年に報告済みであるが、今後、より適切な治療ならびに公的支援を供給していくために不可欠な、疾患としての重症度分類を確立することを目的とした。

B．研究方法

本研究班の癌か分科会のメンバーを中心にして重症度分類の素案を作成、その後、典型例ならびに非典型例と思われる具体例をメンバー間で提示し、議論を重ねつつ、より実臨床に即した重症度分類を作成していった。とくに視機能への影響と治療の中心となる副腎皮質ステロイド薬に対する反応性を重症度に反映させていくことに留意した。

（倫理面への配慮）

特に該当せず

C．研究結果

眼病変の重症度を下記の 3 段階に分けた分類を作成した。

<u>重症</u>

(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.

<u>中等症</u>

(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.

<u>軽症</u>

(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

今回作成した重症度分類は､あくまで眼科分科会での試案であり､全身疾患であるIgG4 関連疾患としての他臓器病変の有無や多寡、重症度、血清 IgG4 値などを考慮に入れた分類とはなっていない。

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､さらに眼窩組織内での腫瘤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瘤の形成は視神経に対する圧迫による視野の欠損や視力の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瘤性病変は眼球運動障害を来し､福祉の原因となることがある。さらに、シェーグレ

ン症候群ほどではないにしろ、涙液の分泌障害により、ドライアイ症状を来す可能性もある。

以上の眼病変に伴う諸症状を勘案し、治療の指標とすべく、IgG4 関連眼疾患の重症度分類について議論を重ね、前述の如く試案を作成した。今は、後この重症度分類が適切なものであるのか、バリデーションが必要であり、適宜改定も加えられるべきとは思われるが、IgG4 関連眼疾患の臨床において現時点における一定の方向性を示すことができたものと考えられる。

E．結論

視機能への影響や副腎皮質ステロイド薬による治療に対する反応性を考慮したIgG4 関連眼疾患の重症度分類を作成した。

F．研究発表

1． 論文発表

1) Goto H, Ueda S: Immunoglobulin G4-Related ophthalmic disease involving the sclera misdiagnosed as intraocular tumor: Report of one case. Ocul Oncol Pathol 2:285-288, 2016.

2) Usui Y, Rao NA, Takase H, Tsubota K, Umazume K, Diaz-Aguilar D, Kezuka T, Mochizuki M, Goto H, Sugita S: Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. Sci Rep. 2016; 6: 36621.

3)後藤　浩:IgG4 関連眼疾患の重症度分類の確立　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　平成 27 年度　総括・分担研究報告書 119－120, 2016.

3) 後藤　浩, 高比良雅之, 安積　淳；日本 IgG4 関連眼疾患研究グループ:IgG4 関連眼疾患の診断基準．日眼 120: 365-368, 2016.

2． 学会発表

1) 臼井嘉彦, 山川直之, 後藤 浩:次世代シークエンサによる IgG4 関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変異, 口頭, 日本医療研究開発機構（AMED)研究委託費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の確立に関する研究」, 平成 28 年度第 1 回班会議　2017 年 1 月 7 日,京都

2) 後藤　浩:IgG4 関連眼疾患を考える, 口頭, the 9th iseminar x forum, 2016 年 8 月 28 日, 東京

3)後藤　浩:知っていて欲しい IgG4 関連眼疾, 口頭, 第 9 回東京眼科アカデミー, 2016 年 2 月 28 日, 東京

4)後藤　浩:IgG4 関連眼疾患分科会　眼病変の重症度分類, 口頭, 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, 2016 年 1 月 8 日, 京都

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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患と類似疾患との鑑別

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：呼吸器分科会で提唱した IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案の中で、IgG4 との鑑別がきわめて重要な疾患がいくつか存在する。本研究では、血清 IgG4>135mg/dl があり、画像所見において IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別を要した非 IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別点を検索した。

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）
半田　知宏（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）
早稲田優子（JCHO 金沢病院内科）
共同研究者：
久保　惠嗣（長野県立病院機構）
三島　理晃（大阪府済生会野江病院）

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 年度に提唱し、日本呼吸器学会誌（和文・英文）を通じて公表した。その検証において、鑑別が重要と考えられる疾患を中心に、IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別点を追求した。

B．研究方法

呼吸器分科会内の施設において収集した IgG4 関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）66 名と血清 IgG4　135mg/dl 以上でかつ胸部異常陰影を有する非 IgG4 関連呼吸器疾患（non-TgG4-RRD）46 例の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本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

Non-IgG4-RRD　46 例の最終診断は以下である：ANCA 関連血管炎　15、好酸球性肺炎/気管支炎　8、リンパ増殖性疾患/リンパ腫　7、間質性肺炎　4、サルコイドーシス　2、膠原病関連肺疾患　2、肺炎 1、肺悪性疾患　7。これらの疾患と IgG4-RRD を比較検討した結果、血清 IgG4 中央値　IgG4-RRD　874 (IQR 439-1600）vs　Non-IgG　327(IQR 219-501) mg/dl (Wilcoxon rank test P<0.01)、血清 CRP　0.1 (0.055-0.5)　vs　1.23 (0.2-5.26) mg/dl (P<0.01) であった。これらの ROC 曲線では、IgG4 は cut off 値 614mg/dl で感度 0.860 特異度 0.662（AUC 0.802　95%CI 0.719 - 0.885)、CRP は 1.00 で感度 0.587 特異度 0.879（AUC 0.760　95%CI 0.666 - 0.854）であった。また血清補体価を検討したところ、低補体血症（CH50 ＜30）を認めたのは、IgG4-RRD　44% 、Non-IgG 5%であり、IgG4-RRD では有意に補体が低下していた（Fisher exact probability P=0.000007)。

D．考察

非 IgG4 関連呼吸器疾患においては、IgG4 関連呼吸器疾患に比して、有意に血清 CRP の上昇を認め、血清 IgG4 値は 600mg/dl 以下にとどまる傾向があった。また低補体血症は稀であった。

E．結論

IgG4 関連呼吸器疾患と類似疾患との鑑別には、血清 IgG4＞600 mg/dl、血清 CRP ＜1.0 mg/dl、低補体血症の存在が重要と考えられた。

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 2016 Mar;54(2):130-2.
2. 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. 2016 Jan;66(1):23-8.
3. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther. 2016 ;25;18:273
4. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2016 Dec 15:1-6.

2. 学会発表

1. Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. IgG4-related respiratory disease and its mimicskers. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017 Feb. 15-18; Maui.
2. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M and Kawa K. Baseline Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Disease: Retrospective Japanese Multicenter Study of 333 Cases. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017 Feb. 15-18; Maui.
3. Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Tanizawa K, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Ikezoe K, Chin K, Hirai T, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Mishima M. Serum soluble IL-2 receptor as a biomarker in IgG4 related disease. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017 Feb. 15-18; Maui.
4. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease. ATS 2016 International Conference; May 13-18, 2016;San Francisco.
5. Wallace Z, Arezou Khosroshahi A, Carruthers M, Corrado C, Choi HK, Culver E, Cortazar F, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Perugino C, Okazaki K, Hart P, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W and Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; 2016 Sept. 28; Washington DC.
6. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M and Kawa K. Baseline Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Disease: Retrospective Japanese Multicenter Study of 333 Cases. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; 2016 Sept. 28; Washington DC.

7. 松井祥子, 徳井宏太郎, 岡澤成祐, 神原健太, 猪又峰彦, 山田徹, 林龍二, 津田玲奈, 朴木博幸, 篠田晃一郎, 多喜博文, 戸邉一之, 小池　勤, 村上　純, 三輪重治, 井村穣二, 濱島　丈, 笹原正清. IgG4 関連疾患の経過中にリンパ腫を発症した 2 例. 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会；2016 Sep 8-9；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
平成 28 年度　分担研究報告書

IgG4 関連疾患の心臓血管病変の診断はどのようにあるべきか

研究分担者　　氏名　石坂信和　　所属施設　大阪医科大学　役職　教授

研究要旨：心臓血管領域においても、IgG4 関連疾患が包括診断基準において診断され得るものが存在する一方、血清値は上昇しているものの生検が施行できない、手術症例などのように組織所見があるが、術前の血清 IgG4 値の評価ができていないなどのケースも散見する。一方で、心臓血管疾患において、血清 IgG4 上昇や IgG4 陽性細胞の組織浸潤が、どの程度 IgG4 関連疾患に特異的な所見であるか明らかではない。われわれは、血清 IgG4 高値は循環器症例全体の 4%強に認められること、心臓血管手術症例では組織への IgG4 陽性細胞浸潤が約 10%に認められることを明らかにした。循環器領域では血清値や組織所見は単独では IgG4 関連疾患を強く示唆する所見ではなく、画像、臨床所見、他臓器の状況、より詳細な組織所見などを加味した診断が求められる。

A．研究目的

IgG4 関連疾患は、全身のさまざまな臓器に同時的､あるいは異時的に出現する疾患である。炎症性大動脈瘤や後腹膜線維症において、その一部が、臨床的あるいは病理組織学的に IgG4 関連疾患としての特徴を有することが明らかになってきた。一方、現時点において､動脈周囲炎や後腹膜線維症をふくむ心臓血管領域の IgG4 関連疾患の診断には､包括診断基準を用いる必要があり､組織学的な所見が必須となる｡一方､心臓血管組織は､その生検に大きなリスクが伴うため､現実的に可能ではないことも少なくない。そのため、心臓血管領域の IgG4 関連疾患は過少診断されている可能性がある一方、不十分な根拠のまま過剰、あるいは不適切な診断に陥っているケースも存在すると考えられる。IgG4 関連疾患が難病指定されたことから､心臓血管領域においても臓器特異的な診断基準の策定が求められる。一方、血清値、組織所見が単独で、どの程度、心血管領域の IgG4 関連疾患に特異的であったのかについては明らかではなかった。

今回の検討では、研究 1 では、循環器症例において、血清 IgG4 値がどのように分布しているのかについて解析した。また、研究 2 では､手術サンプルの組織学的な解析から、どのような心臓血管疾患において、IgG4 陽性細胞の組織内浸潤が存在するのかについて解析を行った。

B．研究方法

研究 1．循環器症例における血清 IgG4 値の分布の検討

循環器内科の入院症例、および、心電図同期造影 CT が施行された症例の血清 IgG4 値を､基礎疾患の内容にかかわらず網羅的に測定した。

研究 2．心血管手術サンプルにおける IgG4 陽性細胞浸潤

2014 年度に当院心臓血管外科において心血管の手術が行われ､病理標本が存在するものを対象とし、HE 染色、IgG4 染色、IgG4(または CD138 染色)を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は､大阪医科大学の研究倫理委会により承認されており､書面で承諾がいただけた方をエントリーした。

C．研究結果

研究 1．循環器症例における血清 IgG4 値の分布の検討

循環器内科の入院症例 477 例、および心電図 CT により冠動脈評価が施行された 401 例を対象とした。IgG4 高値(135 mg/dL 以上)を、入院症例 23 例(4.8%)、CT 症例 17 例(4.2%)に認めた。IgG4 高値の症例について詳細な検討を行ったところ、入院症例において、IgG4 関連冠動脈周囲炎と包括診断基準で診断された症例、他科で、ミクリッツ病と診断されていた症例が各 1 例ずつ存在していたが、それ以外に事前に IgG4 関連疾患と診断されている症例は存在しなかった。入院症例で最も血清 IgG4 値が高値の症例(IgG4 1240 mg/dL)では、同時期に行った腹部 CT にて、右腎盂尿管移行部付近、腹部大動脈から腸骨動脈周囲、骨盤底左側壁に軟部濃度陰影を認めていたが、生検サンプリングは行われておらず、IgG4 関連疾患の確診とはっていなかった。

研究 2．心血管手術サンプルにおける IgG4 陽性細胞浸潤

98 例(103 心血管部位)からの心血管サンプルについて、免疫組織学的な解析を行った。組織のうちわけは、大動脈狭窄症の大動脈弁(22 サンプル)、大動脈解離(20 サンプル)、僧帽弁逆流症(11 サンプル)のほか、大動脈瘤、大動脈弁逆流症の大動脈弁など、さまざまな心血管疾患のはばひろい局在を含んでいた。

軽度な程度なものも含めた場合、103 サンプル中 10 サンプルに、IgG4 陽性細胞浸潤を認めた。5 つは大動脈弁狭窄症の大動脈弁に、のこりの 5 つは、大動脈瘤からの大動脈壁サンプルであった。また、IgG4 陽性細胞浸潤を 101/HPF、IgG4/IgG 比 75%で認めた大動脈瘤のケースでは、閉塞性静脈炎や花筵状線維化を思わせる線維化などの所見も認められることから、IgG4 関連疾患の可能性が高いと考えられた。一方、術前に血清 IgG4 が測定されていたものは、その症例も含め、存在しなかった。

D．考察

研究 1 では、800 例以上の IgG4 値の網羅的な測定から、血清 IgG4 が 135 mg/dL 以上の高値をとるものは、循環器症例において 4%以上存在することが示された。詳細な全身スクリーニングは行っていないものの、3 例を除いて、IgG4 関連疾患と診断されるべき、あるいは同病態が疑われる所見を認めていなかった。2001 年の Hamano らの報告によると、膵臓では、IgG4>135 mg/dL のカットオフにより、感度 95%、特異度 97%で、自己免疫性疾患と悪性疾患や他の炎症性膵疾患の鑑別ができたと報告されているが、循環器症例においては、IgG4 高値は単独では、IgG4 関連疾患を強く示唆するとまではいえないと考えられる。

また、心血管疾患に対して手術療法が行われた症例の組織サンプルの検討では、大動脈弁狭窄症や大動脈瘤において、10 サンプル(10%)に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めることが明らかになった。大動脈瘤の一例においては、その組織像において閉塞性静脈炎や花筵状線維化などのが、IgG4 関連疾患の特徴を有していることから、それまで認識されていなかった IgG4 関連疾患の存在も示唆される一方、他の 9 サンプルは、IgG4 関連疾患とは異なる組織像であると考えられた。頻度や組織像の解析こなどから、組織への IgG4 陽性細胞浸潤は、単独では、心血管領域における IgG4 関連疾患を強く疑わせる、とまでは言えない所見であることが確認されたと考えられた。なお、外科症例においては、術前の血清 IgG4 値は測定されておらず、包括診断基準による確診はできない状況であった。

E．結論

循環器内科症例を対象にした検討では、血清 IgG4 値の上昇は、全症例の 4%以上を占め、また、心血管手術症例において、組織への IgG4 陽性細胞の浸潤は 103 サンプルのうち、10 サンプルに認められていたことより、心臓血管領域において、これら

の単独の所見のみでは、IgG4 関連疾患の特異度は低いと考えられた。一方、血清値、組織所見の双方が存在するケースがほとんど存在しないことから、包括診断基準による診断が困難であることも事実である。より適切な診断のために、心臓血管領域においても、今回の知見を考慮した臓器特異的な IgG4 関連疾患の診断基準の策定の必要性が認識された。

F．研究発表

1．論文発表

1) Hourai R, Kasashima S, Sohmiya K, Yamauchi Y, Ozawa H, Hirose Y, Ogino Y, Katsumata T, Daimon M, Fujita SI, Hoshiga M, Ishizaka N. IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders - results from histopathological analysis of surgical samples. BMC Cardiovasc Disord. 2017 Feb 3;17(1):52

2) Terasaki F, Ishizaka N. Reversal of cardiac remodeling after treatment of IgG4 related cholangitis- Possibility of IgG4-related heart disease? Int J Cardiol. 2016 Nov 5;223:477-478.

3)Tanaka S, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Ishizaka N. Association between FGF23, α-Klotho, and cardiac bnormalities among patients with various chronic kidney disease stages. PLoS One. 2016 Jul 11;11(7):e0156860.

4) Hourai R, Miyamura M, Tasaki R, Iwata A, Takeda Y, Morita H, Hanaoka N, Tanigawa J, Shibata K, Takeshita A, Kawano M, Sato Y, Hirose Y, Ishizaka N.A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarteritis and luminal stenosis. Heart Vessels. 2016 Oct;31(10):1709-13.

5) Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I. Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography. J Cardiol. 2016 Mar;67(3):254-61.

6) 石坂信和, 笠島里美. 循環器疾患領域における IgG4 関連疾患の新知見 医学のあゆみ.2016;258(3):245-6.

7) 鈴木秀治, 石坂信和. 特集～IgG4 関連疾患の胸郭内病変をめぐって～縦隔病変（大動脈、冠動脈、心膜を含む）について．日本胸部臨床．2016;75(3)：278-86.

8) 石坂信和.あの病態ってもしや….？ダイジェスト”IgG4 関連疾患”後腹膜線維症～病態・病理・検査、診断、治療、予後～.診断と治療．2016; 104(4) :482-8.

9) 石坂信和.IgG4 関連疾患：全身から肝胆膵の病態に迫る～知っておくべき他臓器病変と鑑別疾患～.肝胆膵. 2016;73(4): 559-65.

2．学会発表

1) 石坂信和
Cardiovascular Manifestations of IgG4 related Disease.第 81 回日本循環器学会学術集会（金沢都ホテル：平成 29 年 3 月 17 日予定）

2) 石坂信和
心血管領域における IgG4 関連疾患：最近の知見より.第 57 回日本脈管学会（ホテル日航奈良：平成 28 年 10 月 13 日）

3) 宮村昌利、宗宮浩一、星賀正明、小澤英樹、大門雅広、勝間田敬弘、廣瀬善信、笠島里美、石坂信和
心血管の手術組織サンプルの IgG4 染

色による「認識されない IgG4 関連疾患」の検出に関する検討.第 64 回日本心臓病学会学術集会(東京国際フォーラム：平成 28 年 9 月 25 日)

4）宮村昌利、藤田修一、柴田兼作、藤阪智弘、武田義弘、谷川淳、森田英晃、神﨑裕美子、宗宮浩一、星賀正明、石坂信和
循環器症例における血清 IgG4 値の分布と潜在的な IgG4 関連疾患の頻度.第 64 回日本心臓病学会学術集会（東京国際フォーラム：平成 28 年 9 月 25 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

タイトル　IgG4 関連疾患に対する多施設共同前方視的治療研究

研究分担者　　氏名　正木康史
所属施設　金沢医科大学　　役職　教授

研究要旨：【目的】IgG4 関連疾患にはステロイドが有効だが前方視的研究のエビデンスが無かったため、多施設共同前方視的治療研究にて検証した。【方法】12 施設より症例登録を受け、初発 IgG4 関連疾患包括診断基準確診例を対象とした。中等量ステロイド prednisolone 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、２週間毎に 10%漸減、その後は各主治医判断で症状や臨床データの推移から維持量を決定した。完全寛解率を主要評価項目とし、副次評価項目としてはステロイド維持量、再発再燃率、有害事象を観察した。【結果】５年間で 57 例の登録予定であったが、４年間で 61 例の登録あり終了。臨床病理中央診断の結果、確診群は 44 例、準確診１例、疑診 13 例、否定３例であった。３例の脱落例を認めた。確診群では完全寛解 29 例（65.9%)、全奏功率 93.2%で、脱落以外の全例にステロイドが奏功した。維持投与量中央値は 7mg/day で、維持投与量中に 6 例（14.6%）の再増悪を認めステロイド再増量又はその他の薬剤の追加投与を要した。主な有害事象は耐糖能異常（41%）であった。【結論】IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、初期のステロイドは有効である。ステロイド治療抵抗例に対する二次治療として、欧米では rituximab が汎用されているが、ステロイド治療抵抗例では、画像検査や病理再生検など再評価が必要である。

A．研究目的

IgG4 関連疾患にはステロイドが有効な事が知られているが、前方視的研究によるエビデンスが無かったため、多施設共同前方視的治療研究にて検証した。

B．研究方法

初発 IgG4 関連疾患包括診断基準確診例を対象とした。中等量ステロイド prednisolone 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、２週間毎に 10%漸減、その後は各主治医判断で症状や臨床データの推移から維持量を決定した。完全寛解率を主要評価項目とし、副次評価項目としてはステロイド維持量、再発再燃率、有害事象を観察した。

（倫理面への配慮）

インフォームド・コンセントはプロトコール添付の説明文書および同意書を用いて口頭で十分に説明した上で、文書での同意を取得する。個人情報保護のため匿名化し、診療番号登録管理者が情報を管理する。

C．研究結果

５年間で 57 例の登録予定で開始したが、４年間で 61 例の登録があり終了となった。臨床病理中央診断の結果、確診群は 44 例であり、準確診１例、疑診 13 例、否定３例であった。３例の脱落例を認めた。確診群 44 例では、完全寛解 29 例（65.9%)、全奏功率 93.2%であった（表 1)。特筆すべきは脱落以外の全例 100%でステロイドが奏功した事である。prednisolone 維持投与量の中央値は 7mg/day（平均 6.8mg）であった。維持投与量中にも係わらず 6 例（14.6%）において再増悪を認めステロイド再増量あるいはその他の薬剤の追加投与を要した（図 1)。主な有害事象は耐糖能異常であり 41%に認め、９例ではインスリン投与を要したが、ステロイド漸減に伴い改善し長期投与を要したのは４例のみであった。

D．考察

IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、初期のステロイドは通常有効である事が確認された。IgG4 関連疾患の診療経験の豊富な施設からでさえ、疑診例の登録があった。病理診断のみに主眼をおいた欧米からの報告例には、懐疑的な症例も含まれている。ステロイド治療抵抗例に対する二次治療として、欧米では rituximab が汎用されているが、ステロイド治療抵抗例には誤診例も多いことを念頭におき、画像検査や病理再生検も含め厳密な再評価が必要である。今後も治療研究を行う際には、臨床病理学的中央診断による評価が必須である。

E．結論

日本から前向き研究の成果が報告し、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療のエビデンスがようやく発信された。日本と欧米ではステロイド治療の使い方や二次治療（rituximab）に対する考え方が異なっている。今後に公表される国際的な IgG4 関連疾患分類基準により、国際的な共同研究が進むことが期待される。

F．研究発表

1．論文発表

1)Masaki Y, et al.（他 34 名、筆頭）A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 15:1-6,2016.

2) Masaki Y, et al.（他 28 名、筆頭） Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. Int J Hematol.103(6):686-92, 2016.

3) Fujita Y, Masaki Y, et al.（他 14 名、12 番目）. Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+)αβTh1 clones that induce pulmonary vasculitis in MRL/Mp-Fas(+/+) mice. Cell Immunol. 303:50-4.2016.

4) 正木康史、ほか（他 10 名、筆頭)平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）新規疾患；TAFRO 症候群の確立のための研究班．新規疾患；TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針．臨床血液.第 78 回日本血液学会学術集会「教育講演」号.臨床血液 57；195-203（2029−2037）2016

5) 吉崎和幸、正木康史、ほか.（他 17 名、6 番目） 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業)キャッスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班．キャッスルマン病診療の参照ガイド．臨床血液 58(2):97−107,2017

6) 正木康史、藤本信乃．TAFRO 症候群．臨床免疫・アレルギー科 65(6):604-607,2016

7) 正木康史. 藤本信乃. 川端　浩. TAFRO 症候群の診断と治療. EMB 血液疾患の治療 2017−2018　金倉譲. 木崎昌弘. 鈴木律朗. 神田善伸編.（中外医学社）2016 年 10 月 15 日発行　p385−390

8)正木康史．新たな指定難病としての IgG4関連疾患．臨床免疫・アレルギー科 65(1):28-34,2016

9)正木康史．（特集； IgG4 関連疾患の病因・病態を考える）IgG4 関連リンパ節炎から　分子リウマチ治療 9(1):17-20,2016

10)正木康史．IgG4 関連疾患の管理と治療における国際コンセンサス -日本人臨床医にも妥当で有用か？- リウマチ科 55(2):221-226,2016

11) 正木康史．II 章 薬物療法の実践．B.

リンパ腫．33.免疫不全に続発するリンパ増殖性疾患 p278-282．白血病・リンパ腫薬物療法ハンドブック松村到編集.2016年6月25日発行（南江堂）
12)正木康史．不明熱の理解のために知っておくべきエビデンスとアート．不明熱の原因疾患pick up．血管内リンパ腫．Modern Practice 33(7):1105-1107,2016
13) 正木康史．IgG4関連疾患の治療の最前線− 日米における診断と治療の違いを中心に．医学のあゆみ 258(3)217-222,2016
14)正木康史、黒瀬 望．IgG4関連疾患と間違ってはいけない疾患．肝胆膵 73(4):585-590,2016
15)正木康史、ほか.（他7名、筆頭、7番目)IgG4 関連疾患の診断と治療.金沢医科大学雑誌
16)正木康史、ほか.（他4名、筆頭）シェーグレン症候群とリンパ増殖性疾患.リウマチ科 56(5):452-457,2016.
17)正木康史.IgG4関連疾患をどのように治療しているか．アレルギーの臨床 36(13):(1255)41-(1258)44,2016
18)正木康史、ほか.（他7名、筆頭）IgG4関連疾患の診断と治療．金医大誌 41:67-72,2016
19)正木康史．白血病やリンパ腫の治療緊急性．Medical Practice 34(2);335, 2017
20)正木康史．血管内リンパ腫．血液疾患最新の治療2017−2019, pp177-179． 小澤敬也、中尾眞二、松村 到編（南江堂）2017年2月25日発行
21) Satoh-Nakamura T, Masaki Y.（他10名、最終） CD14+ follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease. Biomedical Res (Tokyo) 36(2) 143-153,2015
22）Khosroshahi A, Masaki Y. （他40名、20番目） International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheum67(7):1688-99,2015.
23）Nakajima A, Masaki Y.（他30名、2番目） Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. PLoS One. 14;10(5): e0126582. doi:10.1371/journal.pone. 0126582. eCollection,2015.
24）Sakai T , Masaki Y. （他17名、2番目）Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma from the Hokuriku Hematology Oncology Study Group. Medical Oncol 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9,2015
25）Yoshida H, Masaki Y. （他8名、9番目） A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol 31:193-198,2015
26）正木康史. （他10名、筆頭） IgG4関連疾患の診断と治療～IgG4関連皮膚病変も含めて～．日本皮膚アレルギー接触性皮膚炎学会雑誌 Vol.9 No.4(Serial No.42):212-217,2015
27）正木康史. （他1名、筆頭） III 治療の実際 1.病型別治療方針 -標準的治療，研究的治療 L.治療上特別な配慮を要する疾患 8)中枢神経系のリンパ腫 pp201-203．悪性リンパ腫治療マニュアル.

改訂第４版．飛内賢正、木下朝博、塚崎邦彦編（南江堂）2015年９月30日発行
28）正木康史．II．臓器別病変の診断と治療　11.リンパ節病変　治療と予後 pp143-145．臨床医必読最新 IgG4関連疾患．岡崎和一、川　茂幸編集主幹（診断と治療社）2015年10月９日発行
29）正木康史．４章.疾患の理解と治療／リンパ腫．医原性免疫不全状態に伴うリンパ増殖性疾患．pp434-438．最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断･治療指針．金倉　譲編集（中山書店）2015年10月30日発行
30）正木康史．（他4名、筆頭） X.節外リンパ腫の臓器別特徴と治療．唾液腺リンパ腫．pp627-631．日本臨床　73巻増刊号８ リンパ腫学 -最新の研究動向-（日本臨床社）2015年10月20日発行
31）正木康史．（他4名、筆頭）XI.特論．TAFRO症候群.pp674-678．日本臨床　73巻増刊号８　リンパ腫学 -最新の研究動向-（日本臨床社）2015年10月20日発行
32）正木康史．IgG4関連疾患の鑑別診断.Modern Physician 11 特集　全身疾患としてのIgG4関連疾患　2015 Vol.35 No.11 p1312-1317（新興医学出版社）
33)正木康史．Question；不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か（p30） Answer;不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か（p97-98）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫 「一発診断！　一目瞭然！目で診る症例から瞬時に診断！」一般社団法人　日本内科学会専門医部会編　2015年４月10日　一般社団法人日本内科学会発行（ヤマノ印刷株式会社）
34)北川　泉、正木康史．「特集　関節が痛いんです！-コモンからレアものまでの診断と治療」関節痛・関節炎へのアプローチ　病因で診る関節痛･関節炎．総合診療 25(4).330-332, 2015

2． 学会発表

1) Masaki Y.　Retrospective analysis of patients with a novel Japanese variant of multicentric Castleman disease associated with anasarca and thrombocytopenia; TAFRO syndrome. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋. 2015年4月25日

2) Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated IgG4-related disease. 13th Internatinal Sjögren’s syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015年5月21日

3) 正木康史. IgG4関連疾患の診断と治療. 北陸皮膚免疫セミナー. 金沢. 2015年6月27日

4) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する第II相多施設共同前方視的治療研究. 第55回日本リンパ網内系学会総会. 岡山. 2015年7月11日

5) 正木康史. 21世紀に本邦より発信された疾患概念；IgG4関連疾患とTAFRO症候群. Meet the Expert in Hematology. 横浜. 2015年7月18日

6) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 日本シェーグレン症候群学会.岡山. 2015年9月19日

7) 正木康史. IgG4関連疾患の診断と治療. 日本内科学会信越支部 第53回信越支部生涯教育講演会. 新潟. 2015年10月11

日
8) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療～シェーグレン症候群との違いを中心に～. 平成 27 年度　東海・北陸地区リウマチ教育研修会. 福井.2015 年 11 月 11 日
9) 正木康史. IgG4 関連疾患；21 世紀に入り本邦より発信された新たな疾患概念. 第 70 回　岐阜呼吸器疾患研究会. 岐阜. 2015 年 11 月 7 日（土）
10) 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 北國健康生きがい支援事業. 平成２７年度・第２回金沢医科大学プログラム　※がんプロ、がん拠点病院運営委員会共催◇テーマ：がん治療の進歩と患者・家族のサポートを知ろう. 金沢. 2016 年 1 月１７日（日）
11) 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 市民公開講座「血液の病気と共に生きていくために」主催；のと血液疾患地域包括ケア研究会. 能登. 2016 年 2 月 14 日（日）
12) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 第 5 回兵庫・大阪シェーグレンフォーラム. 大阪.
2016 年 3 月 12 日（土）
13) 正木康史. 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～ 第 60 回　日本リウマチ学会総会・学術集会 Workshop 49「IgG4 関連疾患 3」
2016 年 4 月 22 日.横浜
14) 正木康史. 特別講演　新規疾患：TAFRO 症候群の診断基準と治療指針の作成. 第 31 回悪性リンパ腫治療研究会. 富山. 2016 年 4 月 23 日
15) 正木康史. 集中治療管理が必要となりそうな血免の病気　～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～. 第 21 回金沢医科大学麻酔科同門会. 金沢. 2016 年 5 月 21 日（土）
16) 正木康史. 血液の病気～貧血の話～. 平成28年度　シェーグレンの会　中部ブロックミニ集会.（金沢）2016 年 7 月 9 日（土）
17) 正木康史. TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成. 第 56 回日本リンパ網内系学会総会. 熊本. 2016 年 9 月 3 日（土）
18) 正木康史. イブニングセミナー講演「指定難病としての SS&IgG4～患者さんとともに～」第 25 回日本シェーグレン症候群学会. 東京. 2016 年 9 月 9 日（金）
19) 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患；IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. 札幌シェーグレン勉強会. 札幌. 2016 年 9 月 16 日（金）
20) 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患概念；IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. 第 12 回 日本橋血液交流会 NEXT（Nihonbashi Exchange Meeting on Hematology T）東京. 2016 年 9 月 29 日（木）
21) 正木康史. 教育講演「新たな疾患概念ーTAFRO 症候群ー」. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜. 2016 年 10 月 14 日（金）
22) 正木康史. ベーチェット病の病態と治療について. ベーチェット病の講演会と療養相談会. 富山. 2016 年 10 月 29 日
23) 正木康史. 世界の診断基準とスタンダード治療. 第 31 回日本臨床リウマチ学会. 特別企画「IgG4 関連疾患の世界トップレベル」. 東京. 2016 年 10 月 30 日（日）
24) 正木康史. キャッスルマン病と TAFRO 症候群の診断と治療. 北日本血液研究会学術集会. 札幌. 2016 年 11 月 25 日（金）

G．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1．特許取得
1)正木康史(他 3 名、2 番目)．IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用（特許第 5704684 号「出願番号　特願 2010-194326」)・平成 27 年 3 月 6 日「出願年月日　平成 22 年 8 月 31 日」

2．実用新案登録
なし

3.その他
なし

別紙４

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	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
Kawa, Shigeyuki	History and overview.	Saito, T., Stone, J.H., Nakashima, H., Saeki, T., Kawano, M.	IgG4-Related Disease	Springer Japan	Tokyo	pp3-24	2016
森山雅文	特集 IgG4 関連疾患の病因・病態を考える IgG4 関連涙腺・唾液腺炎から	住田 孝之	分子リウマチ治療	先端医学社	東京	1-4	2016
能登原憲司	膵疾患の病理ー炎症	下瀬川徹	新膵臓病学	南江堂	東京都	47-57	2016
能登原憲司	膵炎・膵がんにおける膵の組織学的変化：病態と画像所見の理解のために	岡崎和一	膵炎･膵癌	最新医学社	大阪市	51-58	2016
竹内真衣, 佐藤康晴, 吉野　正	IgG4 関連疾患とリンパ腫の発症	竹屋元裕	別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患(Vol.5 No.1)	北隆館	東京	43-47	2016
川野充弘	特集「IgG4 関連疾患の病因・病態を考える」3)IgG4 関連腎臓病から	「分子リウマチ治療」編集委員会	分子リウマチ治療	(株)先端医学社	東京	9(1),8-12	2016
水島伊知郎､川野充弘	あの病態ってもしや…？ダイジェスト"IgG4 関連疾患" 腎病変･泌尿器病変(前立腺病変など)	岡崎和一	診断と治療	診断と治療社	東京	104(4),469-475	2016
水島伊知郎､川野充弘	IgG4 関連疾患による水腎症	宮坂信之	リウマチ科	科学評論社	東京	56(2),157-164	2016
Saeki T, Kawano M	Does IgG4-Related Disease Have an Autoimmune Basis?	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	55-63	2016

Inoue D, Zen Y, Kawano M, Matsui O, Gabata T	Imaging Findings	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	97-104	2016
Mizushima I, Inoue D, Kawano M	Retroperitoneal Fibrosis/Periaortitis and Hydronephrosis	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	159-171	2016
Hara S, Kawano M, Mizushima I, Harada K, Takata T, Saeki T, Ubara Y, Sato Y, Nagata M	Characteristic Distribution of Inflammatory Lesions in IgG4-Related Kidney Disease: Findings from Autopsy Case Series	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	187-191	2016
Kawano M, Yamada K	Diagnosis of IgG4-Related Kidney Disease	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	193-201	2016
Yamaguchi Y, Hara S, Kawano M	Differential Diagnosis of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: An Overview	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	237-250	2016
Kawano M, Hara S, Ubara Y	Differential Diagnosis (1): ANCA Associated Vasculitis	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	251-260	2016
Zoshima T, Kawano M, Hara S, Nagata M	Differential Diagnosis (2): Castleman Disease	Takao Saito, John H. Stone, Hitoshi Nakashima, Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano	IgG4-related Kidney Disease	Springer	Tokyo	261-269	2016

松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	杉山幸比古，門田淳一，弦間昭彦	呼吸器疾患最新の治療 2016-2018	南江堂	東京	337-340	2016
松井祥子	IgG4 関連疾患はどこまで解明されどう治療すべきか	永井厚志監修．一ノ瀬正和，井上義一，舘田一博，弦間昭彦編集	EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017	中外医学社	東京	176-180	2016

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Koyasu S, Tsuji Y, Harada H, Nakamoto Y, Nobashi T, Kimura H, Sano K, Koizumi K, Hamaji M, Togashi K.	Evaluation of tumor-associated stroma and its relationship with tumor hypoxia using dynamic contrast-enhanced CT and 18F-misonidazole PET in murine tumor models.	Radiology	278(3)	734-741	2016
Kurita A, Kodama Y, Nakamoto Y, Isoda H, Minamiguchi S, Yoshimura K, Kuriyama K, Sawai Y, Uza N, Hatano E, Uemoto S, Togashi K, Haga H, Chiba T	Impact of EUS-FNA for preoperative para-aortic lymph node staging in patients with pancreatobiliary cancer.	Gastrointest Endoscopy	in press		2016
Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, 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 IgG in patients with IgG4-related disease	Gut	65(8)	1322-32	2016

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	9	1234-1249	2016
Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T.	How to diagnose IgG4-related disease.(doi:10.1136/annrheumdis-2017-211330.)	Ann Rheum Dis.	in press	in press	2017
Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T.	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease- Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria.(doi: 10.1080/14397595.2017.1290911)	Mod Rheumatol.	in press	in press	2017
Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Satoi S, Yamada H, Okazaki K.	Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis. (doi: 10.1016/j.pan.2017.02.009)	Pancreatology.	in press	in press	2017
Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H.	Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis.(doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.)	Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan 19. pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.	in press	in press	2017
Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T.	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis	Pancreatology	17 (1)	S1424-3903(16)31250-9	2017

Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, Okazaki K.	Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis.	World J Gastroenterol.	22(34)	7760- 7766	2016
Ikeura T, Horitani S, Masuda M, Kasai T, Yanagawa M, Miyoshi H, Uchida K, Takaoka M, Miyasaka C, Uemura Y, Okazaki K.	IgG4-related Disease Involving Multiple Organs with Elevated Serum Interleukin-6 Levels.	Intern Med.	55(18)	2623-2628	2016
Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan	Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis	Gut	66 (3)	487-494	2016
Kanno A, Masamune A, Fujishima F, Iwashita T, Kodama Y, Katanuma A, Ohara H, Kitano M, Inoue H, Itoi T, Mizuno N, Miyakawa H, Mikata R, Irisawa A, Sato S, Notohara K, Shimosegawa T.	Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle: a prospective multicenter study.	Gastrointest Endosc	84 (5)	797-804	2016
正宗 淳, 西森 功, 菊田 和宏, 下瀬川 徹	【IgG4 関連疾患:全身から肝胆膵の病態に迫る】 治療戦略 自己免疫性膵炎の再燃予防にステロイド維持療法は有効か? 世界初の無作為ランダム化比較試験	肝・胆・膵	73 (4)	591-598	2016

Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, Kawa S	Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following Severe Calcification.	Pancreas	45	1189-95	2016
Kawa S	Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP).	Semin Liver Dis	36	257-73	2016
Kawa,S	The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol.			2016
Ota M, Umemura T, Kawa S.	Immunogenetics of IgG4-related IgG4.	Curr Top Microbiol Immunol.			2016
Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, Nakamura S.	Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease.	Sci Rep	7	42413	2017
Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai SS.	Lesional CD4+ IFN-γ+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis.	Ann Rheum Dis	76(2)	377-385	2017
Moriyama M, Nakamura S.	Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol		in press	2016
Ohta M, Moriyama M, Maehara T, Gion Y, Furukawa S, Tanaka A, Hayashida JN, Yamauchi M, Ishiguro N, Mikami Y, Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Kawano S, Sato Y, Kiyoshima T, Sumida T, Nakamura S.	DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related disease indicates a role for MARCO and other innate immune related proteins.	Medicine	95(7)	e2853	2016

Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, Mikami Y, Tanaka A, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Kawano S, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S.	The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	3	1-5	2016
Yamabe A, Irisawa A, Notohara K, Shibukawa G, Fujisawa M, Sato A, Yoshida Y, Arakawa N, Ikeda T, Igarashi R, Maki T, Yamamoto S.	A case of autoimmune pancreatitis effectively treated with an immunosuppressant (azathioprine)	Clin J Gastroenterol	9(5)	324-8	2016
能登原憲司	硬化性胆管炎（原発性硬化性胆管炎・IgG4 関連硬化性胆管炎）	病理と臨床	35(3)	249-256	2017
Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H	Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis.	Clin Gastroenterol Hepatol	pii: S1542-3565(17)30055-1. doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038. [Epub ahead of print]		2017
田中　篤、滝川　一	原発性硬化性胆管炎・IgG4 関連硬化性胆管炎の疫学	胆道	30	304-11	2016
Furukawa S, Moriyama N, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, Nakamura S.	Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease.	Sci Rep.	7	42413	2017

Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami HI, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T.	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	15-Dec	1-6	2016
Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, Sato Y.	Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease.	Med Mol Morphol.	50 (1)	34-41	2016
Nishida K, Sogabe Y, Makihara A, Senoo A, Morimoto H, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, Sato Y.	Ocular adnexal marginal zone lymphoma arising in a patient with IgG4-related ophthalmic disease.	Mod Rheumatol.	2016 Aug 11 online	DOI: 10.1080/14397595.2016.1216733	2016
Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, Yoshino T, Sato Y.	IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease.	Med Mol Morphol.	49(4)	243-249	2016
Minamino H, Inaba H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Yoshimasu T, Nishikawa A, Nakanishi M, Tsuchihashi S, Kojima F, Murata S, Inoue G, Akamizu T	A novel immunopathological association of IgG4-RD and vasculitis with Hashimoto's thyroiditis.	Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	2016	160004	2016

Hara S, Kawano M, Mizushima I, Yamada K, Fujita K, Harada K, Matsumura M, Yamagishi M, Sato Y, Yamaguchi Y, Nakanuma Y, Nagata M	A condition closely mimicking IgG4-related disease despite the absence of serum IgG4 elevation and IgG4-positive plasma cell infiltration.	Mod Rheumatol	26(5)	784-9	2016
Saeki T, Kawano M, 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	20(1)	87-93	2016
Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, Kawano M	Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports.	Am J Surg Pathol	40(4)	495-501	2016
Hara S, Kawano M, Mizushima I, Harada K, Takata T, Saeki T, Ubara Y, Sato Y, Nagata M	Distribution and components of interstitial inflammation and fibrosis in IgG4-related kidney disease: analysis of autopsy specimens	Hum Pathol	55	164-73	2016
Kawano M, Yamada K	IgG4-Related Kidney Disease and IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis	Semin Liver Dis	36(3)	283-90	2016
Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M	Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study	Arthritis Res Ther	18(1)	273	2016
Ishikawa Y, Miyagawa I, Nakano K, Satoh Y, Todoroki Y, Kubo s, Nawata A, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y.	The occurrence of hypertrophic pachymeningitis with infiltration of IgG4-positive plasma cells and with different etiology: Report of three cases.	Mod Rheumatol Case Reports	in press		
Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease.	Auris Nasus Larynx.	44 (1)	7-17	2017

Yamamoto M, Takahashi H	IgG4-related disease in organs other than the hepato-biliary-pancreatic system.	Semin Liver Dis.	36 (3)	274-282	2016
Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Awakawa T, Himi T, Nakase H.	Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over eight months.	Ann Rheum Dis.	75 (8)	1576-1578	2016
Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichmiya S, Takahashi H, Himi T.	Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease.	Acta Otolaryngol.	136 (7)	717-721	2016
Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y,	Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive	Mod Rheumatol.	26 (3)	391-397	2016
Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T.	Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease.	Histopathology	Feb 16. doi: 10.1111/his.13186		2017
Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease	Respir Invest	54	130-2	2016

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	23-28	2016
Hourai R, Kasashima S, Sohmiya K, Yamauchi Y, Ozawa H, Hirose Y, Ogino Y, Katsumata T, Daimon M, Fujita SI, Hoshiga M, Ishizaka N.	IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders - results from histopathological analysis of surgical samples.	BMC Cardiovasc Disord.	17(1)	52	2017
Terasaki F, Ishizaka N.	Reversal of cardiac remodeling after treatment of IgG4 related cholangitis- Possibility of IgG4-related heart disease?	Int J Cardiol.	223	477-8	2016
Tanaka S, Fujita S, Kizawa S, Morita H, Ishizaka N.	Association between FGF23, α-Klotho, and cardiac bnormalities among patients with various chronic kidney	PLoS One.	11(7)	e0156860	2016
Hourai R, Miyamura M, Tasaki R, Iwata A, Takeda Y, Morita H, Hanaoka N, Tanigawa J, Shibata K, Takeshita A, Kawano M, Sato Y, Hirose Y, Ishizaka N.	A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarteritis and luminal stenosis.	Heart Vessels.	31(10)	1709-13.	2016
Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.	Relationship between serum IgG4 concentrations and atherosclerotic coronary plaques assessed by computed tomographic angiography.	J Cardiol.	67(3)	254-61.	2016
鈴木秀治, 石坂信和	特集～IgG4 関連疾患の胸郭内病変をめぐって～縦隔病変（大動脈、冠動脈、心膜を含む）について	日本胸部臨床	75(3)	278-86	2016

石坂信和，笠島里美	循環器疾患領域における IgG4 関連疾患の新知見	医学のあゆみ	258(3)	245-6	2016
石坂信和	IgG4 関連疾患：全身から肝胆膵の病態に迫る～知っておくべき他臓器病変と鑑別疾患～	肝胆膵	73(4)	559-65	2016
石坂信和	あの病態ってもしや….？　ダイジェスト”IgG4 関連疾患” 後腹膜線維症	診断と治療	104(4)	482-8	2016
Masaki Y, et al.（他 28 名、筆頭）	Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version.	Int J Hematol	103(6)	686-92	2016
正木康史	新たな指定難病としての IgG4 関連疾患.	臨床免疫・アレルギー科	65(1)	28-34	2016
正木康史	（特集； IgG4 関連疾患の病因・病態を考える）IgG4 関連リンパ節炎から	分子リウマチ治療	9(1)	17-20	2016
正木康史	IgG4 関連疾患の管理と治療における国際コンセンサス -日本人臨床医にも妥当で有用か？	リウマチ科	55(2)	221-226	2016
正木康史	IgG4 関連疾患の治療の最前線–日米における診断と治療の違いを中心に.	医学のあゆみ	258(3)	217-222	2016
正木康史、黒瀬　望	IgG4 関連疾患と間違ってはいけない疾患	肝胆膵	73(4)	585-590	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
塩川雅広、児玉裕三、千葉勉	IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明	第１０２回日本消化器病学会総会・ワークショップ	東京	2016/4/21
Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T	Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease on Neonatal Mice.	Digestive Disease Week 2016・ポスター	San Diego, California, USA	2016/5/22
Sakuma Y, Kodama Y, Matsumori T, Tomono T, Kakiuchi N, Mima A, Yamauchi Y, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Kuriyama K, Maruno T, Ota Y, Shiokawa M, Tsuji Y, Uza N, Watanabe T, Nakase H, Seno H, Chiba T	Chemokine CXCL16 Plays a Critical Role in the Development of Severe Acute Pancreatitis.	Digestive Disease Week 2016・ポスター	San Diego, California, USA	2016/5/22
Kuriyama K, Kodama Y, Shiokawa M, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Tomono T, Nishikawa Y, Tsuda M, Ueda T, Yamauchi Y, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Uza N, Seno H, Chiba T	Biphasic Role of Hes1 in Pancreatic Development.	Digestive Disease Week 2016・口演	San Diego, California, USA	2016/5/22
塩川雅広、児玉裕三、垣内伸之、友野輝子、松森友昭、上田樹、津田喬之、西川義浩、山内雄揮、佐久間洋二朗、栗山勝利、宇座徳光、妹尾浩、千葉勉	自己免疫性膵炎における IgG の病原性と抗原同定	第 33 回日本胆膵病態・生理研究会	大阪	2016/6/11
塩川雅広、児玉裕三、千葉勉	IgG4 関連疾患における IgG の病原性と標的抗原の解明	ＪＤＤＷ2016 第 24 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ	神戸	2016/11/5

Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba T	Is Serum IgG in Patients with AIP Pathogenic?	International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis	Maui,USA	2017 年 2 月 18 日
Masato Yanagawa, Kazushige Uchida, Manami Ikemune, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Sohei Satoi, Kazuichi Okazaki	The role of basophil via TLR signaling in patients with type 1 autoimmune pancreatitis	第 47 回日本膵臓学会大会	仙台国際会議場	2016年8月1日
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.	Analysis of Neutrophil Infiltration in Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis	IAP & JPS & AOPA 2016	仙台国際会議場	2016年8月1日
Atsushi Masamune, Isao Nishimori, Kazuhiro Kikuta, Kazuichi Okazaki, Tooru Shimosegawa, Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan	IAP International Consensus: Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis Randomized controlled trial of maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.	The joint meeting of 47th JPS/ 20th IAP/ 6th AOPA	仙台	2016 年 8 月 4-7 日
Kawa S	Consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. Prediction of long-term outcome for autoimmune pancreatitis.	International Association of Pancreatology (IAP)2016	Sendai	Augst 4th. 2016
Asano J, Ito T, Nakamura A, Oguchi T, Kanai K, Watanabe T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S.	Long-term outcome of autoimmune pancreatitis with low serum IgG4.	International Association of Pancreatology (IAP)2016	Sendai	Augst 4th. 2016

浅野純平、伊藤哲也、川茂幸	「自己免疫性膵炎の長期予後」、ワークショップ 16:消化器領域における IgG4 関連疾患の病態	第 58 回日本消化器病学会大会	神戸	2016.11.4
Nakamura S, Moriyama M, Ishiguro N, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Ohta M, Yamauchi M, Sakamoto M, Hayashida JN.	Possible involvement of innate immunity in the Pathogenesis of IgG4-RD	International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis	Hawaii	2017.2.16.
Moriyama M, Tanaka A, Ohta M, Furukawa S, Maehara T, Yamauchi M, Ishiguro N, Hayashida JN, Nakamura S.	Diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease	The Annual Meeting of American Academy of Oral Medicine (AAOM)	Atlanta	2016.4.6.
森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、石黒乃理子、中村誠司	IgG4 関連疾患の世界トップレベル IgG4 関連疾患の病因 － 免疫学的アプローチ－	第 31 回日本臨床リウマチ学会	東京	2016.10.30.
Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Tanizawa K, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Ikezoe K, Chin K, Hirai T, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Mishima M.	Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease.	International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions.	Westin Maui Hotel. Lahaina, USA.	2017.2.15.
Kadoba K, Handa T, Gotoh S, Nagao M, Yoshizawa A, Okutani R, Sato S, Ito I, Ichiyama S, Hirai T.	Lung Actinomycosis with Elevated Serum IgG4 and IgG4-positive Plasma Cell Infiltration.	International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions.	Westin Maui Hotel. Lahaina, USA.	2017.2.15.
Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease.	American Thoraic Society 2016 International Conference	San Francisco, USA.	2016.5.13-18
Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Okazaki K, Chiba T	The gastrointestinal manifestation of IgG4-related disease: a pathological study with eight cases	3rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis	Maui, HI, USA	2017 年 2 月 15 日

Uchino K, Notohara K	The Relationship between CD205/CD163 coexpression of macrophages and the histologic features in type 1 autoimmune pancreatitis	3rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis	Maui, HI, USA	2017年2月15日
Koyama T, Notohara K, Uchino K, Ishisaka Y, Yoshihara K, Nakatani K	The efficacy of ulgrasonography-guided biopsy of the submandibular glands in establishing the diagnosis of IgG4-related disease	3rd International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis	Maui, HI, USA	2017年2月15日
Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S	Histological features of pancreatic duct lesions correlate with the degree of lobular injuries in type 1 autoimmune pancreatitis (AIP)	International Association of Pancreatology 2016	仙台市	2017年8月4日
Uchino K, Notohara K	Role of CD205+ cells in type 1 autoimmune pancreatitis (AIP): an immunohistochemical analysis	International Association of Pancreatology 2016	仙台市	2017年8月4日
能登原憲司	膵臓病理のトピックス①自己免疫性膵炎の新しい知見②充実性髄様を呈する膵腫瘍の病理	第51回東北膵臓研究会	仙台市	2017年2月3日
能登原憲司、神澤輝実、岡崎和一	消化器領域におけるIgG4関連疾患の病態 IgG4関連消化管病変の臨床病理学的特徴 壁肥厚の原因についての考察	JDDW 2016	神戸市	2016年11月5日
石坂幸雄、澤田欣也、本田茉也、吉原桂一、奥村明、中谷航也、藤原俊孝、中下悟、天羽賢樹、小山貴、能登原憲司	IgG4関連疾患における顎下腺の超音波画像所見および針生検の有用性	第52回日本医学放射線学会秋期臨床大会	東京都	2016年9月16日

河野裕夫、石井文彩、木村徳宏、能登原憲司、池田栄二	胃 IgG4 関連疾患の一例	第105回日本病理学会	仙台市	2016年5月13日
Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H, and Japan-sclerosing cholangitis consortium	Demographics, clinical features, treatment and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis - experiences of 495 cases in Japan-	The International Liver Congress, the annual meeting of the European Association for the Study of the Liver	Barcelona, Spain	2016.4.15
田中　篤、滝川　一	疾患レジストリからみたPSCとIgG4-SCとの鑑別診断	第51回日本胆道学会学術集会	横浜	2016.9.30
田中　篤、岡崎和一、滝川　一	本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎の実態～重症例はどのような症例か～	第58回日本消化器病学会大会	神戸	2016.11.4
Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu	Is Serum IgG in Patients with AIP Pathogenic?	International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis	Maui,USA	2017年2月18日
坪井洋人、飯塚麻菜、浅島弘充、高橋広行、廣田智哉、近藤裕也、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患の病変局所におけるCCL18-CCR8シグナルの発現亢進	第60回日本リウマチ学会総会・学術集会	パシフィコ横浜	2016.4.22
柳下瑞希、坪井洋人、本田文香、高橋秀典、藏田泉、大山綾子、安部沙織、江辺広志、髙橋広行、横澤将宏、廣田智哉、浅島弘充、萩原晋也、梅田直人、近藤裕也、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の検討	第60回日本リウマチ学会総会・学術集会	パシフィコ横浜	2016.4.22
Takahashi H, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Moriyama M, Furukawa S, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara Y, Sumida T.	DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjögren’s syndrome: comparison with IgG4-related disease.	第60回日本リウマチ学会総会・学術集会	パシフィコ横浜	2016.4.23

坪井洋人、高橋広行、飯塚麻菜、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、吉原俊雄、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患 vs シェーグレン症候群：遺伝子発現比較からみた病因・病態の違い	第25回日本シェーグレン症候群学会学術集会	京王プラザ	2016.9.8
坪井洋人、飯塚麻菜、高橋広行、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、吉原俊雄、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患の病因-分子生物学的アプローチ-	第31回日本臨床リウマチ学会	京王プラザ	2016.10.30
Takahashi H, Tsuboi H, Asashima H, Hirota T, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.	DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjögren's syndrome: comparison with IgG4-related disease.	The 45th Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology	沖縄コンベンションセンター	2016.12.6
柴田嶺、佐藤康晴、丸中秀格、折田頼尚、高田尚良、吉野正.	IgG4関連疾患に発症した diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)の一例.	第105回日本病理学会総会	仙台市	平成28年5月12日～14日
西田賢司、竹内真衣、片岡竜貴、井川卓朗、吉野正、佐藤康晴.	IgG4関連リンパ腫節症におけるマスト細胞のIgE発現とその意義.	第105回日本病理学会総会	仙台市	平成28年5月12日～14日
井川卓朗、佐藤康晴、高田尚良、吉野正	IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease.	第105回日本病理学会総会	仙台市	平成28年5月12日～14日
竹島　健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、岩倉　浩、西　理宏、古田浩人、赤水尚史	甲状腺疾患における血清IgG4の臨床的意義とIgG4関連疾患との関連性	第26回臨床内分泌代謝Update	大宮ソニックシティ（さいたま市）	2016年11月18～19日
竹島　健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西　理宏、赤水尚史	IgG4関連甲状腺疾患	第89回日本内分泌学会学術総会	国立京都国際会館	2016年4月21～23日

Yamada K, Mizushima I, Nomura H, Kawano M	Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy	American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting	Washington, DC, USA	Nov. 11-16, 2016
Mizushima I, Kasashima S, Yamamoto M, Saeki T, Yamada K, Inoue D, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Notohara K, Sato Y, Zen Y, Kawa S, Kawano M, Ishizaka N	Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Retroperitoneal Fibrosis/Periarteritis in Japan: Retrospective Multicenter Study of 99 Cases	American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting	Washington, DC, USA	Nov. 11-16, 2016
Wallace Z, Khosroshahi A, Carruthers M, Corrado C, Choi HK, Culver E, Cortazar F, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Perugino C, Okazaki K, Hart P, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH	An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index	American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting	Washington, DC, USA	Nov. 11-16, 2016
Inotani S, Taniguchi Y, Kawano M, Maeda N, Nishikawa H, Matsuura M, Inoue K, Horino T, Fujimoto S, Terada Y	The Relationship Between Serum Cholinesterase, Number of Organ Involvement and Fibrotic Markers in Japanese Patients with IgG4-Related Disease	American College of Rheumatology 2016 Annual Meeting	Washington, DC, USA	Nov. 11-16, 2016
Wada A, Yamada K, Mizushima I, Hara S, Ito K, Fujii H, Mizutomi K, Kawano M	A Case of IgG4-Related Kidney Disease with Predominantly Unilateral Renal Atrophy	ASN Kidney Week 2016	Chicago, USA	Nov. 17-20, 2016
山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 水島伊知郎, 松井祥子, 高橋裕樹, 山岸正和, 川野充弘, 川茂幸	IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討	第 113 回日本内科学会総会・講演会	東京	2016.4.15-17

山田和徳, 水島伊知郎, 川野充弘	IgG4 関連疾患 85 例における悪性腫瘍合併例の臨床的解析	第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会	横浜	2016.4.21-23
水島伊知郎, 山本元久, 山田和徳, 谷口義典, 乳原善文, 松井祥子, 中島衡, 西慎一, 川野充弘	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	第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会	横浜	2016.4.21-23
藤井博, 額裕海, 和田明梨, 高橋芳徳, 堀田成人, 藤澤雄平, 栢植俊介, 蔵島乾, 原怜史, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 會津元彦, 濱野良子, 水島伊知郎, 山田和徳, 中﨑聡, 川上純, 玉井慎美, 中島裕史, 池田啓, 川野充弘	石川県の一般人口における血清 IgG4 値と疾患の関連についての検討	第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会	横浜	2016.4.21-23
水島伊知郎, 山本元久, 山田和徳, 谷口義典, 乳原善文, 中島衡, 西慎一, 川野充弘	IgG4 関連腎臓病においてステロイド治療前の腎機能障害が治療後腎萎縮出現に与える影響	第 59 回日本腎臓学会学術総会	横浜	2016.6.17-19
藤澤雄平, 水島伊知郎, 栢植俊介, 原怜史, 鈴木華恵, 伊藤清亮, 藤井博, 山田和徳, 川野充弘	IgG4 関連腎臓病における低補体血症についての臨床的検討	第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2016.9.8-9
水島伊知郎, 笠島里美, 山本元久, 佐伯敬子, 山田和徳, 井上大, 笠島史成, 松本康, 網谷英介, 能登原憲司, 佐藤康晴, 全陽, 川茂幸, 川野充弘, 石坂信和	IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像に関する多施設共同研究：99 例の解析	第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2016.9.8-9
水島伊知郎, 川野充弘	IgG4 関連心血管病変の臨床像と診断基準, 内科的治療	第 57 回日本脈管学会総会	奈良	2016.10.13-15
和田明梨, 山田和徳, 高橋芳徳, 額裕海, 原怜史, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 藤井博, 川野充弘	片腎優位に萎縮を来した IgG4 関連腎臓病の 1 例	第 46 回日本腎臓学会西部学術大会	宮崎	2016.10.14-15
川野充弘	全身疾患としての IgG4 関連疾患 ー病態を中心にー	第 80 回日本皮膚科学会 東部支部学術集会	浜松	2016.10.30

Satoshi Kubo, Shingo Nakayamada, Maiko Yoshikawa, Yusuke Miyazaki, Jidong Zhao, Ippei Miyagawa, Shigeru Iwata, Kazuhisa Nakano, Kazuyoshi Saito, Yoshiya Tanaka	Characterization of peripheral blood lymphocyte phenotype in patients with IgG4-related disease	2016 ACR Annual Meeting 第82回米国リウマチ学会年次総会	ワシントンD.C.	2016年11月11- 16日
永安　敦、中野　和久、久保　智史、中山田真吾、岩田　慈、平田信太郎、宮川　一平、花見　健太郎、齋藤和義、田中　良哉	ADA 上昇を伴う両側胸水を呈し，外科的胸膜生検で診断し得たIgG4関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）の１例	第 53 回九州リウマチ学会	別府	2017 年 3 月 11-12 日
永安　敦、中野　和久、久保　智史、中山田真吾、岩田　慈、平田信太郎、宮川　一平、花見　健太郎、齋藤和義、田中　良哉	ADA 上昇を伴う両側胸水を呈し，外科的胸膜生検で診断し得たIgG4関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）の１例	第 316 回日本内科学会九州地方会	福岡	2017 年 1 月 21 日
佐藤友梨恵、中野和久、平田信太郎、宮川一平、久保智史、澤向範文、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉	IgG4関連疾患呼吸器疾患との鑑別を要した肺クリプトコッカス症の一例	第 52 回九州リウマチ学会	熊本	2016 年 9 月 3-4 日
佐藤友梨恵、中野和久、平田信太郎、宮川一平、久保智史、中山田真吾、齋藤和義、野口紘嗣，栗田大輔,田中良哉	IgG4関連疾患との鑑別を要した血管免疫芽球性Tリンパ腫の一例	第 314 回日本内科学会九州地方会	宮崎	2016年8月6日
Satoshi Kubo,Shingo Nakayamada,Maiko Yoshikawa, Yusuke Miyazaki,Jidong Zhao, Kazuhisa Nakano,Shintaro Hirata,Kazuyoshi Saito,Yoshiya Tanaka	Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease	第 60 回日本リウマチ学会	横浜	2016 年 4 月 21-23 日
Yamamoto M, Takahashi H.	Clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and siaadenitis: results from the SMART registry.	3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis	Maui, Hawaii, U.S.A.	2017.2.18

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Nomura H, Takahashi H, Kawano M, Kawa S.	Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 334 cases.	3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis	Maui, Hawaii, U.S.A.	2017.2.16
Takahashi H.	IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	第 25 回日本シェーグレン症候群学会総会	東京	2016.9.9
山本元久, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 高橋裕樹	IgG4 関連疾患の病態における IL-32 の意義	第 44 回日本臨床免疫学会総会	東京	2016.9.8
Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H.	Analysis of clinical features and pathogenesis of IgG4-related disease from the perspective of presence or absence of specific IgE antibodies.	第 65 回日本アレルギー学会学術集会	東京	2016.6.17
Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	IgG4-related respiratory disease and its mimicskers.	The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis.	Maui	2017 Feb. 15-18
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M and Kawa K.	Baseline Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Disease: Retrospective Japanese Multicenter Study of 333 Cases.	The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis.	Maui	2017 Feb. 15-18
Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease.	ATS 2016 International Conference	San Francisco	2016 May 13-18
Wallace Z, Arezou Khosroshahi A, Carruthers M, Corrado C, Choi HK, Culver E, Cortazar F, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Perugino C, Okazaki K, Hart P, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W and Stone JH.	An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	2016 ACR/ARHP Annual Meeting	Washington DC	2016 Sept. 28

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M and Kawa K.	Baseline Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Disease: Retrospective Japanese Multicenter Study of 333 Cases.	2016 ACR/ARHP Annual Meeting	Washington DC	2016 Sept. 28
松井祥子, 徳井宏太郎, 岡澤成祐, 神原健太, 猪又峰彦, 山田徹, 林龍二, 津田玲奈, 朴木博幸, 篠田晃一郎, 多喜博文, 戸邉一之, 小池　勤, 村上　純, 三輪重治, 井村穣二, 濱島　丈, 笹原正清	IgG4関連疾患の経過中にリンパ腫を発症した2例	第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2016 Sept. 8-9
石坂信和	Cardiovascular Manifestations of IgG4 related Disease.	第 81 回日本循環器学会学術集会	金沢都ホテル	2017 年 3 月 17 日
石坂信和	心血管領域における IgG4 関連疾患：最近の知見より.	第 57 回日本脈管学会	ホテル日航奈良	2016 年 10 月 13 日
宮村昌利、宗宮浩一、星賀正明、小澤英樹、大門雅広、勝間田敬弘、廣瀬善信、笠島里美、石坂信和	心血管の手術組織サンプルの IgG4 染色による「認識されない IgG4 関連疾患」の検出に関する検討.	第 64 回日本心臓病学会学術集会	東京国フォーラム	2016 年 9 月 25 日
宮村昌利、藤田修一、柴田兼作、藤阪智弘、武田義弘、谷川淳、森田英晃、神﨑裕美子、宗宮浩一、星賀正明、石坂信和	循環器症例における血清 IgG4 値の分布と潜在的な IgG4 関連疾患の頻度.	第 64 回日本心臓病学会学術集会	東京国フォーラム	2016 年 9 月 25 日
正木康史.	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～	第 60 回　日本リウマチ学会総会・学術集会	横浜	2016 年 4 月 22 日
正木康史.	イブニングセミナー講演「指定難病としてのSS&IgG4～患者さんとともに～」	第 25 回日本シェーグレン症候群学会.	東京	2016年9月9日
正木康史.	世界の診断基準とスタンダード治療.	第 31 回日本臨床リウマチ学会. 特別企画「IgG4関連疾患の世界トップレベル」	東京.	2016/10/30

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	第 16 回荻窪肝胆膵カンファレンス　「IgG4 関連疾患」	順天堂大学練馬病院	2016.6.22
石坂信和（大阪医科大学）	第 2 回 IgG4 関連血管・後腹膜病変分科会	東京大学医学部附属病院	2016 年 12 月 3 日
石坂信和、藤田修一、寺﨑文生（大阪医科大学）	第 38 回心筋生検研究会　どのような心血管疾患で IgG4 陽性細胞の浸潤を認めるかー病理組織学的検討	都立広尾病院	2016 年 11 月 26 日
石坂信和（大阪医科大学）	第 1 回 IgG4 関連血管・後腹膜病変分科会	奈良ホテル	2016 年 10 月 14 日
石坂信和（大阪医科大学）	第 29 回大阪ハートクラブ医学研究助成成果発表会 「さまざまな心血管・大動脈疾患における IgG4 陽性細胞の組織浸潤についての免疫組織学的検討」	ホテルグランヴィア大阪	2016 年 7 月 28 日
石坂信和（大阪医科大学）	第 19 回北大阪循環器研究会 「IgG4 関連疾患について」	ホテルグランヴィア大阪	2016 年 7 月 2 日
石坂信和、藤田修一、宮村昌利、宗宮浩一、森田英晃（大阪医科大学）	第 9 回 IgG4 研究会 「循環器症例における網羅的血清 IgG4 測定からの知見」	ピュアリティまきび	2016 年 3 月 19 日

INTERNATIONAL SYMPOSIUM on IgG4-RD & Fibrosis

SYLLABUS

February 15-18, 2017

Westin Maui Resort & Spa, Ka'anapali

Maui, Hawaii

Table of Contents

Welcome	Page 1
Letter from the Co-chairs	Page 2
Symposia History	Page 3
Objectives and Accreditation Statement	Page 4
Disclosure Declarations	Page 5
Organizing Committee	Page 6
Scientific & Abstract Review Committees	Page 7
Scientific Program	Page 8
Abstracts	Page 12
Conference Map	Page 16
Note Pages	Page 17
Welcome to Maui: Visitor Information	Page 24
Useful Language	Page 26
Certificate of Attendance	Page 27
Evaluation	Page 29

INTERNATIONAL SYMPOSIUM on IgG4-RD & Fibrosis

Welcome to Maui and the Third International Symposium on IgG4-Related Disease and Fibrosis

We are delighted to welcome you to Maui and to the Third International Symposium on IgG4-Related Disease (IgG4-RD) and Fibrosis.

Since the first International Symposium held in Boston in 2011, the field of IgG4-RD research and clinical care has expanded enormously and, indeed, nearly been turned on its head! New publications about IgG4-RD are now appearing on a daily basis, and the extent to which knowledge of these conditions touches so many aspects of medicine have become clear.

The Third International Symposium will focus on advances in understanding of the pathophysiology of IgG4-RD impacts broader insights into human immunology and is beginning to have direct relevance to patient care and the development of new treatments. We are expecting worldwide attendance from most sub-specialties, including investigators and experts from all areas of IgG4-RD research and related disciplines.

This Third International Symposium occurs at a time of significant change in IgG4-RD. It is safe to say that the clinical "descriptive" period of IgG4-RD is now over. Up until not long ago, it was a common occurrence to read, yet again, about another clinical manifestation of IgG4-RD – a new organ system manifestation detected; a novel radiology feature identified; another seemingly disparate, organ-specific syndrome pulled under the IgG4-RD umbrella. Although interesting clinical, radiology, and pathology reports continue to emerge and contribute to our nuanced understanding of this condition, we now witness the entry of new types of investigators into the field – immunologists, geneticists, cell biologists, and others. Their skills, melded with expertise from clinical disciplines, have pushed the pace of progress ahead quickly.

The field of IgG4-RD investigation is fortunate to originate in a time when a wealth of new scientific tools are available to help shine new light on this clinical area. We believe the collaborations between clinicians (including pathologists and radiologists) and an array of investigators with basic science expertise will unlock many of the mysteries surrounding IgG4-RD, lead to new questions and conundrums, and have implications for fields that are now regarded as tangential to IgG4-RD. The fruit of such collaborations, we hope, will lead to broader understanding of the issues fundamental to IgG4-RD, important hypotheses to test in the clinic, and better ways to diagnose, follow, and treat our patients.

It has been a pleasure to organize the Maui Symposium. This meeting is truly an international collaboration, not only in the sense of attracting investigators from around the world, but also a Symposium that has been international in its organization. Our Organizing Committee symbolizes confluences of interest in IgG4-RD from Europe, North America, Asia, and other continents, as well. The Scientific Committee represents the worldwide interest and expertise that have contributed to pulling together the Second International Symposium.

We hope that you thoroughly enjoy the scientific proceedings of the Third International Symposium and have a marvelous time in Maui.

Yours truly,
The Symposium Committee

INTERNATIONAL SYMPOSIUM on IgG4-RD & Fibrosis

Dear Colleagues,

The Third International Symposium will again provide a unique opportunity for the exchange of scientific and clinical information. It will be an opportunity to facilitate interactions between physicians, researchers and scientists from around the world. In addition, we will unveil the results of a study designed to create the first-ever Classification Criteria for IgG4-RD.

We are very happy to bring the Symposium to Maui for the first time. This site of renowned beauty will provide an excellent background for scientific and clinical exchanges, international collaborations, and the renewal of friendships. We hope your stay in Maui will be informative, educational and enjoyable!

We would like to give special thanks to our Symposium funders:

- Xencor
- Zenyaku
- Chugai
- Abpro

Finally, we wish to acknowledge the outstanding organization support of PINNACLE Marketing & Education Inc., based in Montréal, Canada. Our colleagues at PINNACLE have performed marvellous work in helping to put together the *Third International Symposium on IgG4-Related Disease & Fibrosis*.

Kind regards,

John H. Stone, MD, MPH – *Co-chair*
Professor of Medicine Harvard Medical School
Director, Clinical Rheumatology
Massachusetts General Hospital
jhstone@partners.org

千葉 勉

Tsutomu Chiba, MD, PhD – *Co-chair*
Professor and Chief Department of
Gastroenterology and Hepatology
Graduate School of Medicine
Kyoto University
chiba@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Symposia History

In 2011, the first International Symposium on IgG4-related disease was held in Boston, Massachusetts. The organizing committee, comprising 35 experts on IgG4-related disease from Japan, Korea, Hong Kong, the UK, Germany, Italy, The Netherlands, Canada, and the US, included clinicians, pathologists, radiologists, and basic scientists. This group represents broad subspecialty expertise in pathology, rheumatology, gastroenterology, allergy, immunology, nephrology, pulmonary medicine, oncology, ophthalmology, and surgery. Nomenclature was a specific focus of a portion of the symposium. The recommendations of the organizing committee related to terminology for the overall disease, with an emphasis on the individual organ system manifestations were published in ***Arthritis & Rheumatology*** in October 2012.

Attendees are shown in front of the Bulfinch Building (Massachusetts General Hospital)

In 2014, the second International Symposium on IgG4-related disease focused on what was learned since 2011 and on discussing pathology, pathophysiology, individual organ manifestations, epidemiology and clinical assessment, treatment, IgG4-SC differences from other biliary pathologies and diagnostic criteria. The International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease was published in *Arthritis & Rheumatism* in July 2015.

The Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis

Mission Statement:

The purpose of the Third International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis are to gather together the world's investigators who have the expertise to define and address the most important questions confronting the field in 2017, and to conduct a scientific meeting in a collegial, cooperative, but rigorous environment that fosters the finest possible future international collaboration on IgG4-RD and related fields.

Symposium Objectives:

- To gather an international panel of experts with an interest in IgG4-RD and its associated conditions.
- To highlight fibrosis as a major complication of IgG4-RD and to explore the lessons for fibrosis derived from IgG4-RD and associated conditions.
- To present the latest information about the pathophysiology, clinical and pathology features, and treatment of IgG4-RD and its associated conditions.
- To create a forum at which new research avenues can be discussed and developed.

Meeting Themes:

Some of the topics we will cover during this symposium will include:

- The pathology of IgG4-RD
- The roles of individual cellular mediators of inflammation
- Challenging individual organ manifestations
- Pathophysiology
- Clinical assessment
- Treatment

Accreditation:

This activity has been planned and implemented in accordance with the Essential Areas and policies of the Accreditation Council for Continuing Medical Education through the joint sponsorship of the Hawai'i Consortium for Continuing Medical Education and PINNACLE Marketing and Education Inc. The Hawai'i Consortium for Continuing Medical Education is accredited by the ACCME to provide continuing medical education for physicians.

The Hawai'i Consortium for Continuing Medical Education designates this live activity for a maximum of **19** AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Disclosure Declaration:

The following have no relevant financial relationships with any commercial interest:

Mitsuhiro Akiyama, MD
Matthew Baker, MD
Ulrich Beuers, MD
Daniel Blockmans, MD
Francesco Boin, MD
Kyle Bradley, MD
Suresh Chari, MD
Tsutomu Chiba, MD
Hyon Choi, MD
Emma Culver, MD
Mikael Ebbo, MD
Luca Frulloni, MD
James Garrity, MD
Dai Inoue, MD
Xin Kai, MD
Mitsuhiro Kawano, MD
Arezou Khosroshahi, MD
Yuzo Kodama, MD
Kensuke Kubota, MD
Vinay Mahajan, MD
Shoko Matsui, MD
Hamid Mattoo, MD
Ray Naden, MD
Seiji Nakamura, DDS
Kazuichi Okazaki, MD
Cory Perugino, DO
Shiv Pillai, MD
Takako Saeki, MD
Yasuharu Sato, MD
Nicolas Schleinitz, MD
Hiroshi Seikiguchi, MD
Vijay Shah, MD
Amita Sharma, MD
James Stone, MD
Naoki Takahashi, MD
Hisanori Umehara, MD
Augusto Vaglio, MD
Zachary Wallace, MD
George Webster, MD
Thomas Witzig, MD
Takako Saeki, MD
Yoh Zen, MD

The following have relevant financial relationships to disclose:

Frank Buttgereit, MD

- Consultant: Pfizer, Salapagos

Emanuel Della Torre, MD

- Consultant/Advisory Committee: Roche

Phil A. Hart, MD

- Grant/Research: NIH, Abbott Nutrition; Consultant: KC Specialty Therapeutics LLC; Speaker: AbbVie Inc

Matthias Löhr, MD

- Grant/Research: Molecular Health; Consultant: Pharmacyte, Centogene; Speaker Bureau: Mylan, Abbott

Takashi Maehara, MD

- Grant/Research: Japanese Society for the Promotion of Science (JSPS) Postdoctoral Fellowships for Research Abroad

Alberto Mantovani, MD

- Grant/Research: Novartis; Consultant: Efranat, Novartis, Astra Zeneca, Compugen; Advisory Committee: Efranat, Pierre Fabre, Biosynth

Ami Shah, MD

- Advisory Committee: Data safety monitoring board for Sanofi clinical trial *(no relation to talk or session material)*

John H. Stone, MD

- Grant/Research: Roche/Genentech, Xencor; Consultant: Roche/Genentech, Xencor

Motohisa Yamamoto, MD

- Grant/Research: Research on Measures for Intractable Disease Project matching fund subsidy from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and Japan Agency for Medical Research and Development

Organizing Committee

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director, Clinical Rheumatology
Massachusetts General Hospital

Tsutomu Chiba, MD, PhD
Professor and Chief
Department of Gastroenterology and Hepatology
Graduate School of Medicine
Kyoto University

Arezou Khosroshahi, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Emory University

Kazuichi Okazaki, MD
Chairman and Professor
The Third Department of Internal Medicine
Division of Gastroenterology and Hepatology
Kansai Medical University

Hisanori Umehara, MD, PhD
Professor and Chairman
Department of Hematology and Immunology
Kanazawa Medical University

Emanuel Della Torre, MD
Università Vita-Salute San Raffaele
Unit of Medicine, Allergy and Clinical Immunology
San Raffaele Scientific Institute

Yoh Zen, MD, PhD, FRC Path
Department of Pathology
Kobe University

Phil A. Hart, MD
Assistant Professor of Medicine
Director, Section of Pancreatic Disorders
Division of Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition
Ohio State University Wexner Medical Center

Dai Inoue, MD, PhD
Department of Radiology
Kanazawa University Graduate School of Medical Science

Seiji Nakamura, DDS, PhD
Professor & Chairman
Vice-Director of Kyushu University Hospital

Cory Adam Perugino, DO
Graduate Assistant in Medicine
Rheumatology Division
Massachusetts General Hospital

Zachary Wallace, MD
Instructor in Medicine
Harvard Medical School
Rheumatology Unit
Massachusetts General Hospital

Takako Saeki, MD, PhD
Department of Internal Medicine
Nagaoka Red Cross Hospital

George Webster, BSc, MD, FRCP
Clinical Lead for HPB Medicine
University College London Hospitals

Scientific Committee

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director, Clinical Rheumatology
Massachusetts General Hospital

Tsutomu Chiba, MD, PhD
Professor and Chief
Department of Gastroenterology and Hepatology
Graduate School of Medicine
Kyoto University

Abstract Review Committee

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director, Clinical Rheumatology
Massachusetts General Hospital

Arezou Khosroshahi, MD
Assistant Professor of Medicine
Division of Rheumatology
Emory University

Kyle T. Bradley, MD
Assistant Professor, Hematopathology
Department of Pathology & Laboratory Medicine
Emory University School of Medicine

Zachary Wallace, MD
Instructor in Medicine
Harvard Medical School
Rheumatology Unit
Massachusetts General Hospital

Cory Adam Perugino, DO
Graduate Assistant in Medicine
Rheumatology Division
Massachusetts General Hospital

Scientific Program

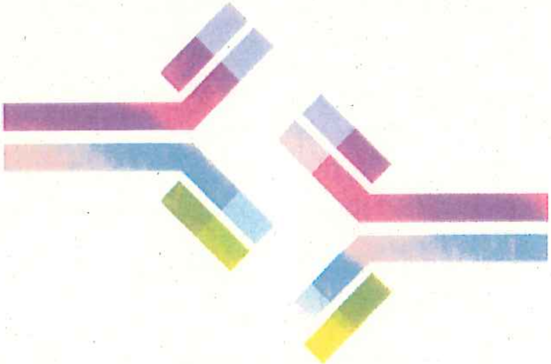


Fig. A.

Wednesday, February 15

1:00 – 5:00 PM **Registration**

		Invited Presenters
5:00 PM	Poster Session	
7:00 PM	Welcome	John Stone *(MGH/Boston)*
7:15 PM	A Genome-Wide Association Study in IgG4-RD	Speaker: Chikashi Terao *(Kyoto)* Moderator: Tsutomu Chiba *(Kyoto)*
7:45 PM	Macrophages, Humoral Innate Immunity, and Orchestration of Tissue Repair	Speaker: Alberto Mantovani *(Milan)* Moderator: Emanuel Della Torre *(Milan)*
8:45 PM	*CLOSE*	

Thursday, February 16

6:30 AM	*CONTINENTAL BREAKFAST*	*(Provided by Symposium)*
7:20 AM	Welcome	Tsutomu Chiba *(Kyoto)*
	Focus: IgG4-RD	
7:30 AM	Understanding the Pathophysiology of IgG4-RD	Speaker: Shiv Pillai *(MGH/Boston)* Moderator: Seiji Nakamura *(Kyushu)*
8:00 AM	Basophils in Immune-Mediated Disease	Speaker: Hajime Karasuyama *(Tokyo)* Moderator: Shiv Pillai *(MGH/Boston)*
8:30 AM	Molecular Characterization of Plasmablasts in IgG4-RD	Speaker: Vinay Mahajan *(MGH/Boston)* Moderator: Emanuel Della Torre *(Milan)*
9:00 AM	*BREAK*	*(Provided by Symposium)*
	T cells: Cytotoxic T cells and T Follicular Helper Cells	
9:15 AM	CD4+ Cytotoxic T lymphocytes in IgG4-RD	Speaker: Hamid Mattoo *(MGH/Boston)* Moderator: Tsutomu Chiba *(Kyoto)*
9:45 AM	Analysis of T Follicular Helper Cells & IgG4 Class-Switching	Speaker: Takashi Maehara *(MGH/Boston)* Moderator: Hajime Karasuyama *(Tokyo)*
10:15 AM	Follicular Helper T cells in the Pathophysiology of IgG4-RD	Speaker: Mitsuhiro Akiyama *(Keio University)* Moderator: Takashi Maehara *(MGH/Boston)*
	Innate Immunity	
10:45 AM	Possible Involvement of Innate Immunity in the Pathogenesis of IgG4-RD	Speaker: Seiji Nakamura *(Kyushu)* Moderator: Vinay Mahajan *(MGH/Boston)*
11:15 AM	Role of Innate immunity in type 1 AIP	Speaker: Kazushige Uchida *(Hirakata)* Moderator: Hamid Mattoo *(MGH/Boston)*
11:45 AM	*BREAK*	*(Provided by Symposium)*
	ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-RD	*Moderator:* John Stone *(MGH/Boston)*
12:15 PM	What are Classification Criteria? What are they not?	Speaker: Ray Naden *(McMaster)*
12:30 PM	The 2016 ACR/EULAR Classification Criteria for IgG4-RD	Speaker: John Stone *(MGH/Boston)*
1:00 PM	IgG4-RD Cases & Mimickers: A Summary	Speaker: Emanuel Della Torre *(Milan)*
1:20 PM	Radiology Considerations in the Development of Classification Criteria: What do the Key Exclusion Criteria & Relative Criteria Look Like?	Speaker: Dai Inoue *(Kanazawa/Mayo)*
1:40 PM	Pathology Considerations in the Development of Classification Criteria	Speaker: Yoh Zen *(Kobe)*
2:00 PM	*CLOSE*	

Friday, February 17

7:00 AM	CONTINENTAL BREAKFAST	*(Provided by Symposium)*
	IgG4-RD: Fibrosis, Malignancy, Autoimmunity	
7:30 AM	The Balance of Cancer and Autoimmunity	Speaker: Ami Shah *(Johns Hopkins)* Moderator: Shiv Pillai *(MGH/Boston)*
8:30 AM	Malignancy and IgG4-RD: What do we know now? Data from three continents: Europe, Asia, North America	Speakers: Emma Culver *(Oxford)* Mitsuhiro Kawano *(Kanazawa)* Zachary Wallace *(MGH/Boston)* Moderator: Ami Shah *(Johns Hopkins)*
9:30 AM	IgG4-RD: A blue-collar disease?	Speaker: Ulrich Beuers *(Amsterdam)* Moderator: Matthias Löhr *(Stockholm)*
10:00 AM	BREAK	*(Provided by Symposium)*
10:30 AM	Management of IgG4-related Sclerosing Cholangitis	Speaker: George Webster *(London)* Moderator: Kensuke Kubota *(Yokohama)*
11:00 AM	Assessing Hepatic Fibrosis and its Effect on Liver Function	Speaker: Vijay Shah *(Mayo)* Moderator: Kazuichi Okazaki *(Osaka)*
11:30 PM	Advances in the Assessment of Pulmonary Fibrosis	Speaker: Francesco Boin *(UCSF)* Moderator: Hiroshi Sekiguchi *(Mayo)*
12:00 PM	Advances in the Treatment of Pulmonary Fibrosis: Nintendanib, IL-6 blockade, B cell depletion	Speaker: Francesco Boin *(UCSF)* Moderator: Vijay Shah *(Mayo)*
12:30 PM	Factors Predictive of Relapse and Long-Term Outcomes in type1 AIP	Speaker: Kazuichi Okazaki *(Osaka)* Moderator: Phil Hart *(Ohio State)*
1:00 PM	LUNCH	*(Light lunch will be provided by Symposium)*
	A Japanese/U.S. Collaboration & Slide Swap:	
1:30 PM	Multi-Centric Castleman's Disease & IgG4-RD: Are they the same thing? An East/West Case Swap	Speakers: Yoh Zen *(Kobe)* & Zachary Wallace *(MGH/Boston)* Moderator: Yasuharu Sato *(Okayama)*
2:15 PM	Differentiating Multi-Centric Castleman's Disease & IgG4-RD	Speaker: Takanori Sasaki *(Keio University)* Moderator: Yasuharu Sato *(Okayama)*
2:45 PM	CLOSE	
6:30 PM SYMPOSIUM DINNER	Glucocorticoids in IgG4-RD *(non-accredited, ticket required)*	Speaker: Frank Buttgereit *(Charite Hospital, Berlin)*

Saturday, February 18

6:30 AM	*HOT BREAKFAST*	*(Provided by Symposium)*
	B Cells / Plasmablasts / Other	
7:30 AM	IgG4-Related Disease Of The Bile Ducts And Pancreas: The Great Imitator	Speaker: Ulrich Beuers *(Amsterdam)* Moderator: Emma Culver *(Oxford)*
8:00 AM	Is Serum IgG In Patients With Aip Pathogenic?	Speaker: Masahiro Shiokawa *(Kyoto)* Moderator: Cory Perugino *(MGH/Boston)*
8:30 AM	Analysis Of Known Autoantigens In IgG4-RD	Speaker: Cory Perugino *(MGH/Boston)* Moderator: Arezou Khosroshahi *(Emory)*
9:00 AM	IgG4-Related Dacryoadenitis & Sialadenitis: Clinical Features, Treatment, And Prognosis	Speaker: Motohisa Yamamoto *(Sapporo)* Moderator: Takako Saeki *(Nagaoka)*
	The Treatment Of IgG4-RD	
9:30 AM	Xmab5871: Mechanistic Considerations	Speakers: Xin Kai, John Stone *(MGH/Boston)* Moderator: Hisanore Umehara *(Kanazawa)*
10:15 AM	Management Of Orbital Inflammatory Disease / Orbital Pseudotumor	Speaker: James Garrity *(Mayo Clinic)* Moderator: Nicolas Schleinitz *(Marseilles)*
10:40 AM	*BREAK*	*(Provided by Symposium)*
11:00 AM	Glucocorticoid Maintenance Therapy For AIP: The Japanese Experience	Speaker: Atsushi Masamune *(Sendai)* Moderator: Daniel Blockmans *(Leuwen)*
11:30 PM	Rituximab Treatment Of IgG4-RD: An Oncologist's View	Speaker: Thomas Witzig *(Mayo)* Moderator: Marco Lanzillotta *(Milan)*
12:00 PM	Treatment Of AIP In The Clinic In 2017 And Beyond	Speaker: Phil Hart *(Ohio State)* Moderator: Emma Culver *(Oxford)*
12:30 PM	Using The IgG4-RD Responder Index In Clinical Trials	Speakers: Zachary Wallace *(MGH)* Moderator: Arezou Khosroshahi *(Emory)*
1:00 PM	**CONCLUDING REMARKS**	John Stone *(MGH/Boston)*
1:15 PM	**ALOHA & MAHALO**	

Abstract Submissions

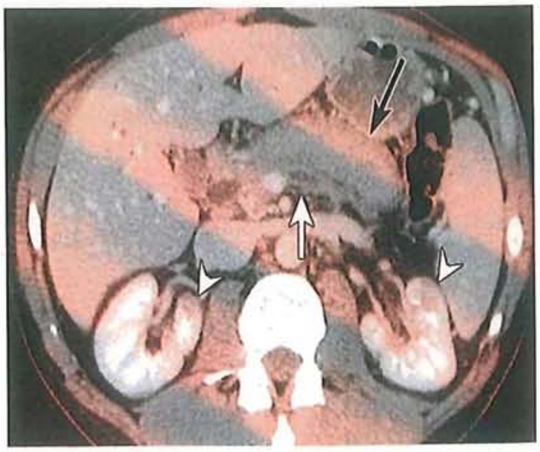
We received well over 50 outstanding abstracts from around the globe for the Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. All the abstracts were evaluated by the Abstract Review Committee and accepted for either oral or poster presentations. This not only speaks to the growing interest in the area of IgG4-RD, but also the quality of data that is being produced.
We would like to thank you all for your interesting and thought-provoking abstracts, and also thank the Abstract Review Committee members for their excellent effort in evaluating the many submitted abstracts.

We are looking forward to both the poster presentations on the opening night of our Symposium, and the oral presentations during the meeting. The abstracts can be found on the Symposium's website at www.internationalsymposium.net.

Oral Abstract Presentations

Abstracts that were accepted for oral presentation will be presented throughout our meeting agenda. See the meeting agenda to follow for more details.

Presenter Name	Abstract Title	Topic	Category
Takashi Maehara	Human BATF IL-4 T follicular helper cells are linked to a polarized IgG4 switching event and accumulate primarily outside ger	Pathology	Investigator initiated
Seiji Nakamura	Possible involvement of innate immunity in the pathogenesis of IgG4-RD	Pathology	Investigator initiated
Chikashi Terao	Genome-wide association study revealed multiple associated loci with IgG4-related disease.	Pathophysiology	Investigator initiated



Poster Presentations

The poster presentation session will be taking place on Wednesday February 15th from 5:00 to 6:30 p.m. in the Valley Isle Ballroom. Below you will find a list of all poster numbers, presenters, and topics. Posters may be installed from 1:00-4:00 p.m. on Wednesday, February 15. If you are presenting a poster, please ensure that the poster has been installed prior to 4:00 p.m. Posters are to be left and taken down on Friday, February 17th between 2:00-3:30 p.m.

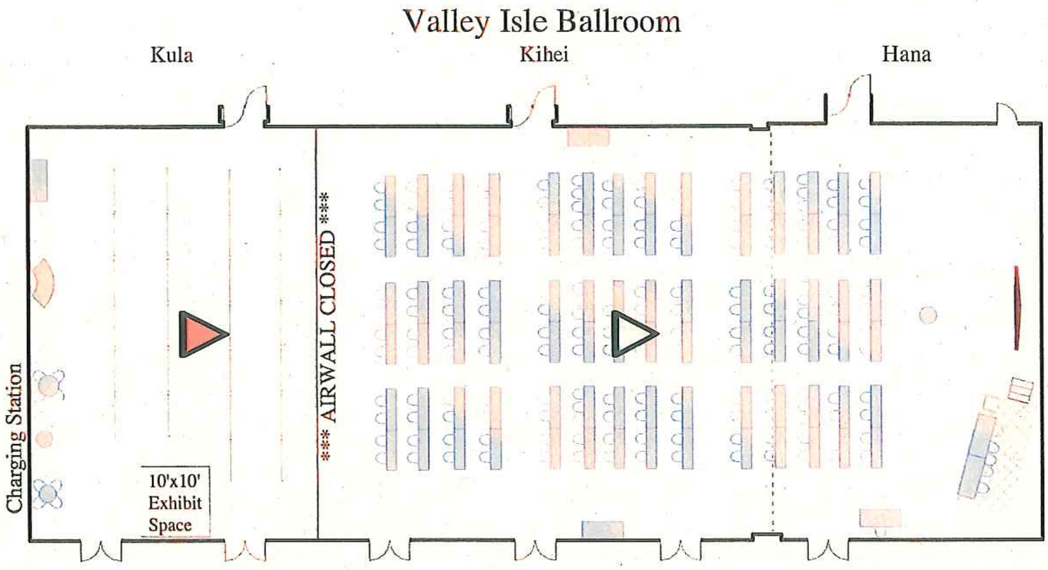
	Presenter Name	Abstract Title	Topic	Category
P-01	Jason Kolfenbach	Adding a Feather to Your Cap: Expanding the Differential for Suspected Infiltrative Disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-02	Kyle Bradley	IgG4-Related Disease with Negative IgG4 Immunohistochemistry	Pathology	Investigator initiated
P-03	Mollie Carruthers	Utility of Serum IgG4 Levels in a Multi-Ethnic Population	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-04	Mollie Carruthers	Resolution of Spurious Immunonephelometric IgG Subclass Measurement Discrepancies by LC-MS/MS	Pathology	Investigator initiated
P-05	Emanuel Della Torre/ Marco Lanzillotta	A unique case of IgG4-related pachymeningitis treated with intrathecal rituximab.	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-06	Emanuel Della Torre/ Marco Lanzillotta	Quantitative measurement of 18F-FDG PET/CT uptake reflects the expansion of circulating plasmablasts in IgG4-Related Disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-07	Emanuel Della Torre/ Marco Lanzillotta	Methotrexate as induction of remission therapy for localized manifestations of IgG4-Related Disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-08	Emanuel Della Torre/ Marco Lanzillotta	Effects of glucocorticoids and methotrexate-based therapeutic regimens on B cell subpopulations in patients with IgG4-related d	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-09	Andreu Fernandez	Treatment and outcomes in Spanish patients with IgG4-related disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-10	Tomohiro Handa	Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-11	Satoshi Ikeda	Abundant IgG4-positive plasma cells in interstitial pneumonia without extrathoracic lesions of IgG4-related disease: Is this fi	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-12	Noriko Ishiguro	Activating mechanism of innate immunity via toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS)	Pathology	Investigator initiated
P-13	Keiichiro Kadoba	Lung Actinomycosis with Elevated Serum IgG4 and IgG4-positive Plasma Cell Infiltration	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-14	Takahiro Nakazawa	The efficacy of endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography in the differential	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-15	Fuminori Kasashima	Clinical outcome of IgG4-related abdominal aortic aneurysm: Open versus endovascular repair	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-16	Shigeyuki Kawa	Long-term outcome of autoimmune pancreatitis	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated

	Presenter Name	Abstract Title	Topic	Category
P-17	Arezou Khosroshahi	Circulating IgG4 Antibody Secreting Cells is a Better Biomarker of Disease Activity compared to Serum IgG4 Level in Patients wi	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-18	Takashi Koyama	The efficacy of ulgrasonography-guided biopsy of the submandibular glands in establishing the diagnosis of IgG4-related disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-19	Satoshi Kubo	Correlation of T follicular helper cells and plasmablast with the development of organ involvement in patients with IgG4-relate	Pathophysiology	Investigator initiated
P-20	Shoko Matsui	IgG4-related respiratory disease and its mimickers	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-21	Ramona Mihu	Cardiac Involvement with IgG4-Related Disease, Report of Two Cases	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-22	Ichiro Mizushima	Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-23	Masafumi Moriyama	Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease	Pathology	Investigator initiated
P-24	Yoichi Nakayama	A case with both biopsy-proven IgG4-RD and ANCA-associated vasculitis	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-25	Kenji Notohara	The gastrointestinal manifestation of IgG4-related disease: a pathological study with 8 cases	Pathology	Investigator initiated
P-26	Miho Ohta	DNA microarray analysis of submandibular glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis (IgG4-DS) indicates a role for	Pathology	Investigator initiated
P-27	Jovan Popovich	Sclerosing Mesenteritis - IgG4 Related Mesenteric Pseudotumor or Idiopathic Sclerosing Mesenteritis?	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-28	Takako Saeki	Comparison of clinical and laboratory features of patients with and without allergic conditions in IgG4-related disease: a sing	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-29	Mizuki Sakamoto	The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-30	Nicolas Schleinitz	Rituximab retreatment for relapse and maintenance therapy in IgG4-related disease	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-31	Nicolas Schleinitz	IgG4-related Disease in Monozygotic Twins	Pathophysiology	Investigator initiated
P-32	Markus Skold	Validation of The Binding Site latex IgG4 immunoassay antigen excess parameters	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-33	Markus Skold	Quantification of IgG4 concentrations across multiple platforms	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-34	Markus Skold	Analytical performance of IgG subclass assays for use on the Optilite turbidimetric analyser	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-35	Evgeniya Sokol	Can cyclophosphamide be used as a first line therapy in IgG4-RD without oral glucocorticoids?	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated

	Presenter Name	Abstract Title	Topic	Category
P-36	Evgeniya Sokol	Prevalence of B-cell clonal disorders in patients with IgG4-related disease: single-center experience	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-37	Masayuki Takahira	Clinical aspects of IgG4-related optic neuropathy	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-38	Shiro Tanoue	Usefulness of serum apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) in patients with IgG4-related disease.	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-39	Hideki Tsuji	IgG4 related ophthalmic disease mimicking eyelid sebaceous carcinoma.	Pathology	Investigator initiated
P-40	Kaori Uchino	The relationship between CD205/CD163 coexpression of macrophages and the histologic features in type 1 autoimmune pancreatitis.	Pathology	Investigator initiated
P-41	Tomohiro Watanabe	Plasmacytoid dendritic cells producing both IFN-alpha and IL-33 mediate chronic fibro-inflammatory responses in IgG4-related di	Pathophysiology	Investigator initiated
P-42	Kazunori Yamada	Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-43	Kazunori Yamada	Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 334 cases	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-44	Joanne Yi	IgG4-related lung disease associated with concomitant adenocarcinoma of the lung	Pathology	Investigator initiated
P-45	Wen Zhang	Efficacy of Cyclophosphamide treatment for immunoglobulin G4-related disease with addition of glucocorticoids	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-46	Pingchuan Zhang	Plasma Cell-Rich Tubulointerstitial Nephritis (TIN) without Increased IgG4 Positive Plasma Cells Resembling IgG4-TIN: a Report	Pathology	Investigator initiated
P-47	Tahara Junko	Risk of malignancy and pathological study of malignant neoplasms in autoimmune pancreatitis patients	Pathology	Investigator initiated
P-48	Yanying Liu	RNA sequencing reveals specific modulation in gene signatures from patients with IgG4-related diseases	Pathology	Investigator initiated
P-49	Takayoshi Nishino	Incidence of Cancer and Risk Factors for Complication by Cancer in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis	Clinical Aspects & Treatment	Investigator Initiated

Conference Map

Registration desk



Poster presentation, Exhibit and mingling areas

Main plenary

1

INTERNATIONAL SYMPOSIUM
on IgG4-RD & Associated Conditions

www.internationalsymposium.net