

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の 確立を目指した研究

**平成 26 年度～平成 28 年度
総合研究報告書**

研究代表者 千葉 勉

平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

I . 研究班名簿

. 総合研究報告

IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究

千葉 勉 ----- 1

. 分担研究報告

1-1 **1 型自己免疫性膵炎の重症度における血清 IL-6 値に関する検討**

岡崎和一 ----- 15

1-2 **胆膵（消化器）分科会における研究活動報告**

岡崎和一 ----- 21

3 **IgG4 関連消化管病変の実態調査**

神澤 輝実・能登原 憲司 ----- 47

4 **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 ----- 55

5 **自己免疫性膵炎の長期経過と膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究**

川 茂幸 ----- 59

6 **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（口唇腺生検および顎下腺部分生検の有用性について）**

中村 誠司 ----- 73

7 **IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準作成と疾患活動性指標の検討**

半田 知宏 ----- 77

8 **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 ----- 81

9 **IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準作成のための検討**

能登原 憲司 ----- 83

10 **本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態**

滝川 一 ----- 87

11 **IgG4 関連疾患ウェブデータベースの作成**

岩崎 栄典 ----- 91

12	IgG4 関連疾患診療における新規バイオマーカーの探索 児玉 裕三	----- 95
13	IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化と新規治療法確立に関する研究 三森 経世	----- 99
14	IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証と IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析 住田 孝之	----- 105
15	IgG4 関連疾患の病理学的解析 佐藤 康晴	----- 115
16	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	----- 121
17-1	自己免疫性膵炎を画像上認めない IgG4 関連疾患の膵内分泌機能に関する研究 川野充弘	----- 133
17-2	IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究 川野充弘	----- 137
17-3	IgG4 関連腎臓病に類似した尿細管間質性腎炎を伴う多中心性キャスルマン病 3 例の検討 川野充弘	----- 141
17-4	IgG4 関連疾患における抗核抗体の意義 川野充弘	----- 145
17-5	IgG4 関連疾患患者 334 例の臨床像の解析 川野充弘	----- 147
17-6	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關与する因子の検討 川野充弘	----- 151
17-7	IgG4 関連疾患における APRIL の解析 川野充弘	----- 153
17-8	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	----- 155

18	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	----- 159
19	IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準の検証と診断に繋がる microRNA の探索 高橋裕樹	----- 165
20	IgG4 関連眼疾患の診断基準と十初度分類の確立に向けた取り組み 後藤 浩	----- 171
21	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の確立と鑑別疾患に関する研究 松井祥子	----- 175
22	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	----- 179
23	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	----- 183
	. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 189
	. 学会発表に関する一覧表	----- 219
	. 社会活動報告	----- 247
	. 研究事業報告	
1	平成 26 年度 班会議プログラム	----- 249
2	平成 27 年度 班会議プログラム	----- 259
3	平成 28 年度 班会議プログラム	----- 273

H26年度 IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
研究分担者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	下瀬川 徹	東北大学病院	病院長・教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院内科	部長
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター	教授
	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座	教授
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	井戸 章雄	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学	教授
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	滝川 一	帝京大学内科学講座	主任教授
	金井 隆典	慶應義塾大学消化器内科	教授
	児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教授
	住田 孝之	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	教授
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	教授
	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学内科学第一講座	准教授
	後藤 浩	東京医科大学眼科	教授
	松井 祥子	富山大学保健管理センター杉谷支所	准教授
佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学分野	教授	
研究協力者	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	准教授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	佐藤 康晴	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学	講師
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院 病理診断科	科長
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	特任准教授
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科（眼腫瘍、眼窩疾患）	講師
	小川 葉子	慶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	金沢大学附属病院呼吸器内科	助教
	山本 元久	札幌医科大学内科学第一講座	講師
	折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻	教授
	坪井 洋人	筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）	講師
	山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	助教
	吉藤 元	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助教
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
	横山 仁	金沢医科大学医学部腎臓内科学	教授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	助教(学内講師)
	八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学	講師
	井上 大	金沢大学附属病院放射線科	医員
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所	准教授
	菅井 進	久藤総合病院	名誉院長
	島津 章	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター	臨床研究センター長
	乾 和郎	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科	教授

大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
中沢 貴宏	名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学	准教授
太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	准教授
西野 隆義	東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科	講師
伊藤 鉄英	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	准教授
浜野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務	准教授
洪 繁	慶応義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座	専任講師
吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門	教授
内田 一茂	関西医科大学内科学第三講座	講師
長谷部 修	長野市民病院 消化器内科	副院長・部長
平野 賢二	東京高輪病院消化器内科	部長
水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部	医長
渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院内視鏡センター	准教授
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝血液免疫呼吸器内科	講師
山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講師
田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
覚道 健一	神戸常盤大学保健科学部	教授
氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科	教授
吉原 俊雄	東京女子医科大学耳鼻咽喉科	教授
寺尾知可史	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	特定助教
梅村 武司	信州大学内科学第二教室	准教授
鈴木 則宏	慶應義塾大学医学部神経内科	教授
塩見 英之	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	特定助教
吉良 潤一	九州大学神経内科	教授
西原 永潤	医療法人神甲会隈病院	医長
清水 京子	東京女子医科大学	准教授
藤永 康成	信州大学放射線科	講師
塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長・ 診療教授
松田 文彦	京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター	教授
木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門	教授
菅野 敦	東北大学消化器内科	助教
濱田 晋	東北大学消化器内科	助教
田中 篤	帝京大学内科	教授
笠島 里美	金沢医療センター臨床検査科・病理科	臨床検査科長
中沼 安二	静岡県立静岡がんセンター病理診断科	参与
石坂 信和	大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)	教授
全 陽	神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学	特命教授
塩川 雅広	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医員
栗山 勝利	京都大学医学研究科消化器内科学講座	医師
下川 佳苗 小川真由美	京都大学医学研究科消化器内科学講座 〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町5-4 TEL 075-751-4302 FAX 075-751-4303 e-mail shimo124@kuhp.kyoto-u.ac.jp	事務補佐員
高野 公志	京都大学医学・病院構内共通事務部 経理・研究協力課補助金掛 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 TEL 075-753-4686 FAX 075-753-4347 e-mail a40hojokin@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	経理事務担当者

平成27年度 IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班 班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	千葉 勉	京都大学医学研究科消化器内科学講座	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
	三嶋 理晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教授
	井戸 章雄	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学	教授
	能登原憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長
	滝川 一	帝京大学医学部内科	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
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学（腫瘍病理）	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
佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科医療統計学分野	教授	
研究協力者	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教授
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	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
	渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
	窪田 賢輔	横浜市立大学医学部 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
	田中耕太郎	富山大学附属病院神経内科	教授
	高橋 良輔	京都大学医学研究科神経内科学講座	教授
	覚道 健一	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
	石坂 信和	大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)	教授
	全 陽	神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学	特命教授
	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所 腎泌尿器病態学分野	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5-4 TEL 075-751-4302 FAX 075-751-4303 e-mail shimol24@kuhp.kyoto-u.ac.jp	事務補佐員
	高野 公志	京都大学医学・病院構内共通事務部 経理・研究協力課補助金掛 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 TEL 075-753-4686 FAX 075-753-4347 e-mail a40hojokin@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp	経理事務担当者

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所研究領域	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
	渡邊 智裕	京都大学医学研究科消化器内科学講座	准教授
	窪田 賢輔	横浜市立大学医学部 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	慶応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	東京大学医学部附属病院 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5-4 TEL 075-751-4302 FAX 075-751-4303 e-mail shimol24@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

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、以前から継続して行ってきた臓器別診断基準の策定を行った。その結果、従来の「胆道疾患 (IgG4 硬化性胆管炎)」、「膵疾患 (自己免疫性膵炎)」、「ミクリクツ病 (IgG4 関連涙腺唾液腺炎)」、「IgG4 関連腎疾患」の診断基準に加えて、新たに「IgG4 関連眼疾患」、「IgG4 関連呼吸器疾患」について診断基準を策定し、論文発表した。また「IgG4 関連下垂体炎」、「IgG4 関連甲状腺疾患」について暫定的な診断基準と重症度分類を作成した。また新たに「IgG4 関連心・動脈・後腹膜病変分科会」を設けて、その臨床調査、病態分析を行い、診断基準策定の準備をおこなった。同時に臓器別重症度分類の策定を行い、これと臓器別診断基準をもとに、国の指定難病患者の認定用の診断基準、重症度分類を策定した。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。また、IgG4 関連疾患の特異的な診断マーカーの開発のため、疾患特異的自己抗体の検索を行い、50%の患者血中に ECM に対する自己抗体の存在を明らかにした。一方、治療指針確立のためにステロイド投与の臨床試験を行った。その結果、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在した。このためアメリカと共同、及び日本単独でのリツキサンによる臨床試験を計画立案中である。特に国際臨床試験のための「治療効果判定の基準 (IgG4-RD responder index)」の策定をアメリカと共同で試みた。以上の研究は、厚労省による 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 (28
年度のみ)
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 (27,28 年度のみ)
 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 (28 年度のみ)
 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 ・教授 (28 年度のみ)
 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 (28 年度のみ)
 妹尾 浩 : 京都大学大学院医学研究科消化器内科学・教授 (28 年度のみ)
 佐藤 俊哉 : 京都大学医学研究科医療統計学分野・教授
 三嶋 理晃 : 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学講座 教授 (26,27 年度のみ)
 吉野 正 : 岡山大学医歯薬学総合研究科 病理学 教授 (26,27 年度のみ)
 金井 隆典 : 慶応義塾大学・医学部内科・教授 (26 年度のみ)

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。そしてこうした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・大動脈・後腹膜病変の存在が明らかになってきたことから、その臨床調査ならびに診断基準確立のための作業をおこなうこととした。また本疾患の治療指針は未だ完全には確立されていないためにステロイド投与の臨床試験を継続した。さらに、診断基準の精度をあげるために、厚労省の遺伝子研究班(松田班)と共同で、関連遺伝子同定のためのゲノムワイドな遺伝子検索を継続しておこなうこととした。さらに診断のための特異的マーカー開発のための研究を計画した。また、ステロイド抵抗例の治療法開発のためにアメリカと共同で、リツキサンによる共同臨床試験を計画した。そして症例のリクルートのための、より感度の高い診断基準 (IgG4 Responder Index) の策定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・動脈、病理学) による 8 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・動脈疾患) について、臓器別診断基準の策定・改訂を試みた。特に内分泌疾患、心・動脈疾患については未だ診断基準が策定されていないために、その策定及び改訂を可能な限り試みた。一方臓器別重症度分類の策定については、全分野について十分策定されていないため、策定を試みた。

2) IgG4 関連心・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

本研究班では以前から 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 H27 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。

3) IgG4 関連疾患の患者認定のための診断基準、重症度分類の策定

上記の臓器別診断基準、臓器別重症度分類をもとに、厚労省の指定難病制度における、患者の難病指定のための診断基準、重症度分類の策定をおこなった。

4) 病因病態解明のための遺伝子、蛋白解析

病因病態解明のため、厚労省の遺伝子解析研究拠点 (京都大学松田文彦班) と連携して、多数の症例について、遺伝子、蛋白解析をおこなった。倫理委員会承認を受けた全国の施設より、約 900 例の DNA サンプルが収集された。また正常コントロールとして、京都大学の長浜コホートから、年齢と性をマッチさせた約 2,000 検体を用いた。この DNA サンプルについて次世代シーケンサーによって遺伝子多型解析をおこない、疾患特異的

遺伝子の同定を行った。さらに症例を絞って、ステロイド治療前後において、MALDI-MS/MS (AXIMA-TOF/TOF、島津)を用いプロテオミクス解析を行い、治療抵抗性、逆に感受性因子の同定、及び治療効果予測因子の同定を試みた。

5) IgG4 関連疾患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、最終的に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。

6) IgG4 関連疾患標準治療法の確立

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、最終的に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。

7) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

IgG4 関連疾患はステロイドが比較的奏功するが、ステロイド抵抗例が少なからず存在する。また治療を中断すれば30-50%の確立で再発がみられており、ステロイドの長期投与を余儀なくされる。このためステロイドに代わる効果的な治療法の開発が必要である。そこで、アメリカのリウマチ学会(代表 Prof. John Stone; ハーバード大学リウマチ

科)と共同で、アメリカで使用され始めている、抗 CD20 抗体(リツキサン)による臨床試験の立案をおこなった。その過程で、国際的な患者のリクルートのためには、IgG4 関連疾患としての特異度を高める必要があるため、より特異性の高い国際基準(IgG4 Responder Index)の制定をアメリカと協議しながらおこなった。本作業についてはH29年2月にハワイで、わが国とアメリカの研究者が中心となっておこなった、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。

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 関連腎疾患: 平成 23 年 11 月策定済」の診断基準について、再検討をおこなった。また「IgG4 関連眼疾患」について H26 年度に策定された診断基準を、H27 年度に論文として発表し、日本眼科学会の承認をえた。また重症度分類については、暫定案を策定した。眼科的には視機能障害をきたした場合を「重症」扱いする点に異論はなかったが、例えば眼瞼腫脹などの整容的な問題が主体となる症例をすべて「軽症」としてよいのか、他臓器病変とのバランスはどのように図るべきであるのかなど、なお調整が必要であった。また「IgG4 関連呼吸器疾患」についても H26 年 11 月に診断基準の策定を完成させた。

一方「IgG4 関連内分泌疾患」については、「IgG4 関連甲状腺疾患」、「IgG4 関連下垂体炎」について、その特徴を明らかとする作業をおこない、橋本病(4%)

Riedel 甲状腺炎の中に一定程度本疾患患者が存在すること (IgG4 陽性細胞の存在) が明らかとなった。その後、こうした基礎データをもとに、IgG4 関連甲状腺疾患の概念確立、診断基準の策定を継続中である (暫定的な診断基準、重症度分類は策定した)。またこれらの臓器別診断基準について、完成されたものについては各関連学会 (日本消化器病学会、日本リウマチ学会、日本眼科学会、日本腎臓病学会、日本呼吸器学会) の承認を得た。なお重症度分類については、策定とともに、各臓器別疾患間の整合性について検討をおこなった。

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 H27 年度後半にたちあげた。平成 28 年 1 月の研究班会議の「動脈病変・後腹膜線維症」分科会プレミーティングでは、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。そしてその後、最終的な診断基準策定にむけた作業を行った。その間、常に日本循環器病学会と連携を取りながら作業を行っている。

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を、指定難病患者の認定用の資料として、厚労省に提出した。最終的な「指定難病」のため

の診断基準として、「基本的には、包括診断基準によるものとするが、比較的生検困難な臓器病変（膵、胆、中枢神経、後腹膜、血管病変など）で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難な場合には、各臓器病変の診断基準を用いて診断できる」とした。さらにこれらの診断基準に基づいて、「IgG4関連疾患全体の重症度分類」を策定した。

内容は下記のとおりである。

重症度は基本的に治療開始6ヶ月で判定する。

軽症：治療を要しないもの

中等症：ステロイド治療を必要とするもの

重症：

ステロイド治療抵抗性；十分量のステロイド治療でも寛解導入できない場合（初回投与量0.5-0.6 mg/kg/日）

ステロイド依存性；十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し離脱できない場合

臓器障害：当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓：CKD重症度分類でG3bあるいは3A以上

胆道：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

重度の肝硬変（Child-Peugh B以上）

膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

膵石を伴う重度の膵外分泌機能不全

呼吸器：PaO₂が60 Torr以下の低酸素血症が持続する

後腹膜・血管：尿路の閉塞が持続する、

血管破裂あるいはその予防のためのステントインゲ

下垂体：ホルモンの補償療法が必要

4) 病因病態解明のための、遺伝子、蛋白解析

最終的にIgG4関連疾患患者880例のDNA検体及び臨床情報を51施設から収集した。このうち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（FcRIIb）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FcRIIb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-FcRIIb経路の活性化、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。

一方、オミクス解析については自己免疫性膵炎のみに着目し、現在までに42例（治療介入直前、介入後30, 180, 360, 720日）の時系列検体の収集が進んでいる。まずはGC-MSによる血漿中の水溶性低分子化合物の望来的測定を介入前の検体を用いて実施し、対照群に比較して有意に血中濃度が高い/低い代謝物を複数同定した。

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

5) IgG4 関連疾患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、最終的に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 などによって、ECM(extracellular matrix)に対する自己抗体の存在を明らかにした。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) IgG4 関連疾患標準治療法の確立

標準治療法の確立については、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎について、個別に研究をおこなった。その結果、自己免疫性膵炎では初回プレドニゾン投与量 0.5-0.6mg/kg/日から開始し、以後漸減、維持量約 5-10 mg/日にて 1 年間継続した場合、80-90%の症例で寛解がえられた。しかしながら治療中断例については、1 年後には 30-50%の症例で再発が見られた。

一方、涙腺唾液腺疾患を中心に多施設共同前方視的治療研究をおこないステロイド治療効果を評価した。初発症例についてプレドニゾン 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、2 週間毎に 10%ずつ漸減、10mg/日を維持量とし、その後の減量は各主治医判断に委ねた。その結果、4 年間で 61 例の登録を受け終了。臨床病理中央診断の結果、確診 44 例、準確

診 13 例、疑診 1 例、否定 3 例であった。確診群では完全寛解率 65.9%、奏効率 90.9%であり、脱落以外の増悪は 1 例のみであった。維持投与量の中央値は 7mg/day で、維持投与量中に 10%の再増悪を認めた。

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

6) ステロイド抵抗例、再発例に対する新しい治療法開発のこころみ

今回スポット的な検討において、ステロイド治療開始 6 ヶ月以上経過した IgG4-RD の確診例 25 例を後ろ向きに解析し、再燃の有無、再燃例の臨床的特徴を検討したところ、4 例(16.0%)で再燃を認め、再燃例では非再燃例と比較して、有意に年齢が若く、発症から治療開始までの期間が短かった。アメリカでは、こうしたステロイド抵抗例のみならず、初回治療例にも抗 CD20 抗体(リツキサン)投与をおこなっている。このためアメリカと共同でリツキサンによる臨床試験を計画中である。ただし、対象症例、初回投与量、維持投与量、期間など、両国でかなりの隔たりがあるため様々な調整をおこなった。またこうした臨床試験を遂行するにあたっては、IgG4 関連疾患の確診例をリクルートする必要がある。このため、より特異性の高い診断基準、及びその効果判定基準を兼ね備え

た「インデックス (IgG4 Responder Index)」の策定を試み、H29年2月にハワイで、わが国の班員とアメリカリウマチ学会の専門家が中心となって開催した、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。さらにその際、IgG4 関連疾患の診断例の中には、多くの誤診例 (IgG4 mimicker) が含まれていることが判明したため、同国際会議において、IgG4 関連疾患、及び IgG4 mimicker 症例をアメリカと日本からもちより、それぞれの症例について相互に意見を交換した。その結果特にアメリカにおいて IgG4 関連疾患の中に mimicker (特に multicentric Castlemans disease) が含まれていることが判明した。

一方、リツキサンの国際臨床試験については、多くの関門が想定されたため、三森班と共同で、わが国独自のリツキサンによる臨床試験を計画した(下記)

臨床試験 1：オープンラベルシングルアーム試験 (0~24 週)

- 1) 診断基準：IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)
包括診断基準 (Umehara, Mod Rheum 22:21-30, 2012) または自己免疫性膵炎診断基準 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、2011年) により確定診断された患者。
- 2) 対象：既存のステロイド治療 (表 1, 2) を 4 週以上用いて寛解基準 (表 3) に達したが漸減中に再燃 (表 5) した患者。
《除外基準》以下を除外できる患者。
リツキシマブ投与歴がある患者。
活動性の感染症を合併する患者。
潜在性結核を有する患者。HBV の

感染既往または潜在感染を有する患者。

3) 薬剤：

(1) リツキシマブ

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

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

(2) ステロイド (daily dose)

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

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

《分服方法》ステロイドの分服方法 (分 1~3) は問わない。

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

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

(3) 免疫抑制薬

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

4) エンドポイント :

主要エンドポイント

- a) 観察期間(治験介入~介入後24週間)における寛解の達成と維持(表3、表4)仮説: リツキシマブによる寛解維持率 > Historical control における寛解維持率
- b) Historical control の統計値は、AMED IgG4 関連疾患病因病態解明研究班(三森班)で行った全国12施設約160例の解析に基づいて計算する
- c) 治験介入後第0週、第4週、第24週に末梢血フローサイトメトリー(%CD19⁺/PBMC、その他、検査会社に外注)を行う。
- d) 治験介入前と介入後第24週に画像検査(エコー・CT・MRI・X線など)・機能検査を行う(図1)(タイミングのずれは±2週間まで許容)。介入前にIgG4-RDによる臓器腫大や腫瘤があった場合は、その追跡に適した画像検査を選択する。機能検査は、症例の臓器病変によって必要なものを行う。たとえば、介入前に涙液、唾液分泌低下などの機能障害があった例ではそれぞれシルマー、サクソンテストを行う(表3)。
- e) 診察および適切な検査により、日和見感染のスクリーニングに努める。

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 関連呼吸器疾患」「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。これらの臓器別診断基準について、各関連学会(日本消化器病学会、日本リウマチ学会、日本眼科学会、日本腎臓病学会、日本呼吸器学会)の承認を得た後、指定難病患者の認定用の資料として、厚労省に提出した。これら各臓器の診断基準では、臨床症状、血中IgG4の高値、に加えて病理診断で確定することとなっているが、隣疾患や後腹膜繊維症、さらに大動脈炎に代表されるように病理組織の採取が困難な症例が存在する。以上より、その診断基準として、「基本的には、包括診断基準によるものとするが、それが困難な場合は、それぞれの臓器別診断基準により診断する」とした。これらに加えて今回、「IgG4 関連甲状腺疾患」「IgG4 関連下垂体炎」について、臨床例の調査、解析をおこない、暫定的な診断基準、重症度分類を策定した。これらについては今後さらに改訂を加えた上で正式の基準案を策定したい。また近年IgG4 関連の心・動脈疾患の存在が明らかとなり注目を集めているが、このため今回新たに「心・動脈・後腹膜病変」の分科会をもうけて、これら疾患の特徴を明らかにするとともに、その診断基準、重症度分類策定に向けた作業をおこなっている。

本研究では、これらの診断基準に基づいて、さらに「IgG4 関連疾患全体の重症度分類」を策定し、厚労省に提出した。IgG4 関連疾患は一般的にステロイド治療が奏功する例が多いため、その重症度分類(特に重症例)は治療前には決定しがたい。このため重症度判定(中等症と重症の判別)は最終的に初期治療の終了後(6ヶ月後)に判定することとした。実際には: 軽症: 治療を要しないもの、中等症: ステロイド治療を必要とするもの、重症: ステロイド治療抵抗性; 十分量のステロイド治療でも寛解導入でき

ない場合（初回投与量 0.5-0.6 mg/kg/日）ステロイド依存性；十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合、とし、具体的には、当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るものとした。今後は、この重症度基準について、他の指定難病の重症度との比較、整合性について検討を加える必要があると思われる。

一方、IgG4 関連疾患の病因病態は不明のままである。したがって、診断基準や重症度分類の精度を高めるためには、本疾患の病因病態の解明は必須である。そこで本研究では、IgG4 関連疾患 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 Fc 受容体 IIb に強い相関が認められた。HLA は各種自己免疫性疾患の関連遺伝子として同定されているが、本疾患でも HLA が関連遺伝子として見出されたことは、本疾患が自己免疫性疾患である可能性を示唆している。一方、Fc R-IIb が関連疾患と関連して、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 Fc R-IIb に親和性が最も強いことが明らかとなっている。さらに形質細胞は本 Fc 受容体のみを発現している。したがって今回同定された Fc RIIb の多型が IgG4 の結合やその作用にどのような影響があるのか、極めて興味を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もたれる。すなわち本疾患の多型は Fc RIIb の発現が上昇に向くと考えられるので、IgG4-Fc RIIb 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。

上述のように 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、最終的に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、免疫沈降法、ELISA などによって、ECM(extracellular matrix)に対する自己抗体の存在を明らかにした。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、逆に对照群では、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。本自己抗体は、今後まちがいなく診断基準の最も重要な要素となるものと期待される。

さらに今回ステロイド治療の臨床試験を涙腺唾液腺炎、自己免疫性膵炎でおこなったが、いずれにおいても、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在することが明らかとなった。とくに再発例について、今後、長期にわたってステロイド治療を継続すべきなのか、それとも免疫抑制薬など他の薬剤に変更すべきなのか、は解決されるべき問題である。この点アメリカでは、こうした例に抗 CD20 抗体（リツキサン）を使用して良好な成績を報告している。リツキサンはわが国では本疾患に対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高めて、診断の特異度を強化して、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、重症度分類の策定を開始した。
- (3). IgG4関連疾患の臓器別重症度分類の策定を通して、IgG4関連疾患全体の重症度分類を策定した。
- (4). これら1)3)について、各関連学会の承認を得て、厚労省に指定難病の認定用の資料として提出した。
- (5). IgG4関連疾患患者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関連疾患の特異的診断マーカーとして、ECMに対する自己抗体を同定した。本自己抗体は本疾患の特異的な診断マーカーとなりうると期待される。

- (7). IgG4関連涙腺唾液腺炎、自己免疫性膵炎について、ステロイド治療の臨床試験をおこなった。その結果、ステロイド抵抗例、再発例が少なからず存在することが明らかとなった。なおこれらの治療抵抗例についての予後予測因子をオミックス解析にて同定する作業をおこなっている。
- (8). 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、国際臨床試験のためには、IgG4関連疾患の確診例のリクルートが必要であるため、より特異度の高い診断・効果判定基準である、IgG4 Responder Indexの策定をアメリカと共同でおこなった。また誤診例を減らすために、アメリカと日本の研究者が誤診例をもちよって、互いに意見を交換した(第3回国際IgG4関連疾患シンポジウム、日米共同開催、H29年2月)

F. 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 disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 (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.
 8. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67:1688-99,2015
 9. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T. Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN- α production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis. *J Immunol.* 195:3033-3044.2015
 10. Watanabe T, Sadakane Y, Yamaga N, Sakurai T, Ezoe H, Kudo M, Chiba T, Strober W. Nucleotide-binding oligomerization domain 1 acts in concert with the cholecystokinin receptor agonist, cerulein, to induce IL-33-dependent chronic pancreatitis. *Mucosal Immunol.* (in press)
 11. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chiba T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut* (in press)
 12. Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, Kodama Y, Chiba T. Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis. *Biomed Res Int* 2015 in press.
 13. Ikeda A, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Chiba T, Watanabe N. Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice. *Hepatology.* 60:224-236.2014
 14. Takai A, Marusawa H, Chiba T. Aberrant AID expression by pathogen infection. *Molecular Biology of B Cells* (2nd edition). Academic press. 389-397.2014
- 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. J D D W 2016 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、佐久間洋二郎、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
8. 渡邊智裕、千葉勉. 腸内細菌により活性化される NOD1 が膵炎の発症に果たす役割. 第 23 回日本消化器関連学会週間・ワークショップ 2015 年 10 月 東京
9. 辻喜久、児玉裕三、千葉勉. 早期壊死診断および入院時臓器不全に基づいた重症急性膵炎診断予測. 第 101 回日本消化器病学会総会・シンポジウム. 2015 年 4 月 仙台
10. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015 年 4 月 11 日.
11. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎患者の IgG の病原性. 第 51 回日本消化器免疫学会総会 2014 年 7 月 京都
12. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 2014 年 7 月 京都
13. 新井康之、渡邊智裕、山下浩平、高折晃史、千葉勉. Neutrophil extracellular traps による Plasmacytoid dendritic cell の活性化と IgG4 関連疾患. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 2014 年 7 月 京都
以下、研究分担者報告書参照。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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 26 28 年度 分担総合研究報告書
1 型自己免疫性膵炎の重症度における血清 IL-6 値に関する検討
研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

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

研究協力者

池浦 司、柳川雅人、池旨真美、内田一茂
（関西医科大学内科学第三講座）

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

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

血清 IL-6 値と血清 CRP 値の間には有意

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

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

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

D．考察

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

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

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

E . 結論

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

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

F . 研究発表

1. 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, Sato 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.
 14. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44: 1006-16.
 15. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44: 1072-7
 16. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid

- arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463; 968-74
17. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One.* 2015;10; e0126582.
 18. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 2015;15; 271-80.
 19. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 2015;44; 535-9.
 20. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. 2015;50; 805-15.
2. 学会発表
- 海外学会
- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. *DDW 2015.* Washington, DC, USA. 2015/5
 - 2) K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. *Annual Meeting of American*

Pancreatic Association.San Diego,
USA. 2015/11

- 3) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. Asian Pasific Digestive Week 2015. Taipei, Taiwan. 2015/12
- 4) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. PCCA & IAP 2015. Shanghai, China. 2015/08.

国内学会

- 1) 内田一茂、岡崎和一 IgG4 関連疾患(特に1型自己免疫性膵炎)におけるB細胞の役割 第43回日本臨床免疫学会総会 神戸、2015/10
- 2) 内田一茂、福井由理、光山俊行、柳川雅人、住本喜美、楠田武生、三好秀明、小藪雅樹、池浦 司、島谷昌明、高岡亮、岡崎和一 1型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与 第32回日本胆膵病態生理研究会 東京、2015/06
- 3) 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第46回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
- 4) 内田一茂、高岡亮、岡崎和一 当院に

おける IgG4 関連硬化性胆管炎の治療
第101回日本消化器病学会総会 仙台
2015/04

- 5) 内田一茂、福井由理、岡崎和一 1型自己免疫性膵炎における M2 マクロファージとTLRについて 第101回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04

H . 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
- 3.その他 なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

平成 26 年 - 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

平成 26 年 - 28 年度 分担総合研究報告書

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 准教授)、藤永 康成(信州大学医学部附属病院放射線部 准教授)、内田 一茂(関西医科大学内科学第三講座 講師)、洪 繁(慶應義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座 専任講師)、平野 賢二(高輪病院消化器内科 部長)、水野 伸匡(愛知県がんセンター中央病院消化器内科 部長)、塩見 英之(神戸大学大学院医学研究科消化器内科 助教)、菅野 敦(東北大学消化器内科 院内講師)、濱田

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

A．研究目的

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

B．研究方法

胆膵分科会を構成して重症度とともに診断・治療について分科会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に含まれていない。

C．研究結果

平成 26 年度研究結果

平成 26 年 10 月 23 日日本消化器関連学会週

間期間中と平成27年1月9日IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究第2回班会議当日に胆膵（消化器）分科会を開催した。

胆道病変の治療については自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずるものとなった。

再燃については、臨床所見、画像所見、IgG4を含む血液所見により総合的に判断するという事で同意を得た。

重症度については、軽症は治療介入不要、中等症以上は要治療介入、重症はステロイド抵抗性（10mg以上の維持療法が必要もしくは免疫抑制薬併用）

再発例（5mg以上維持療法にも関わらず）臓器機能障害をコントロールできないものと定義することで同意を得た。

IgG4が関連する消化器病変の実態について調査することとなった。

平成27年度研究結果

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

1) IgG4-SCの疫学・病態診断

IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

われわれは2015年にIgG4関連硬化性胆管炎に関する全国調査を行った。全国の211施設へ調査票を送付し、521症例についての調査票を回収した。このうち解析可能であった495例について検討を行った。性別は男性・女性=408/87、診断時平均年齢は66.1歳[23-89歳]であった。診断時の症状としては、黄疸が最も多く全体の31%、次いで皮膚掻痒12%であったが、無症状で診断された症例が27%存在した。診断時血清ALP値が基準値上限の2倍を超えていた症例

は55%、IgG4が基準値上限（135 mg/dl）超の症例は84%であった。胆道造影上の所見はType 1が304例と最も多かった。AIPの合併は419例（87%）であった。治療としては89%の症例で副腎皮質ステロイドが使用され、初期投与量は30-40mg/日が最多であった。平均観察期間は4.2+/-3.2年であり、3年・5年生存率はそれぞれ97.1%、95.2%であった。胆道癌の合併は3例にみられた。経過中に胆管狭窄の悪化が98例（21%）にみられ、1年、3年、5年の再狭窄率は1.9%、7.0%、15.6%であった。

膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

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

膵内胆管狭窄のないIgG4-関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC)について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断に有用な所見を明らかにすることを目的とした。当院ならびに関連病院にてIgG4-SCと診断され、胆管造影ならびにMRCPで、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した10例（男性9例・女性1例、診断時年齢[中央値]71.5歳(54-84歳)について、胆管像の分類を試み、また胆管癌との鑑別能について画像所見、病理所見、ステロイド反応性について検討した。胆管狭窄が肝内・肝外に広範に存在；2例、肝外胆管に限局；3例、肝内胆管に限局；3例、肝外胆管に閉塞；2例であり、8例が胆管癌と鑑別を要する所見であった。IDUSを10例中9例に施行し、内8例に非狭窄部の全周性の壁肥厚を認め、中央値は0.85(0.7-1.25)mmであった。全10例中9例

に胆管生検を施行し、5例でIgG4免疫染色を施行した結果、強拡大視野でIgG4陽性細胞数が10個を超えるのは2例のみであった。ステロイド治療を行い、短期経過を追えた2例ではいずれも胆管像の改善を認めた。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCと胆管癌との鑑別において非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用と考えられた。

2) IgG4関連消化管病変の実態調査

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

¹ 倉敷中央病院病理診断科、² 東京都立駒込病院消化器内科、³ 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、⁴ 山近記念総合病院外科、⁵ 金沢医療センター臨床検査科、⁶ 山口大学医学部保健学科、⁷ 京都大学附属病院消化器内科、⁸ 関西医科大学消化器肝臓内科、⁹ 京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、¹⁰ 神戸大学病理ネットワーク学、¹¹ 京都大学

IgG4関連消化管病変 (IgG4-GE) の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GEと思われる2001年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説明があり発表の詳細は別途された。

3) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試薬・多施設共同研究の提案

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

この度ニッポーメディカル株式会社 (以下、N社) は、汎用自動分析機用試薬の開発を行い、信州大学医学部附属病院 臨床検査部 (以下、信大病院検査部) と共同研究を行った。現在、IgG4を測定するための試薬として

The Bindingsite Inc.社 (以下、BS社) と Siemens Healthcare GmbH社 (以下、S社) から専用自動分析機用試薬が発売されている。結果、現状の測定試薬に以下の事実が判明した。

- ・既存 2 社測定値の相関は S 社測定値が BS 社測定値の約 2 倍の値となる

- ・BS 社試薬のロット間差は ± 25% 程度存在する

- ・専用自動分析機の機構上、BS 社の測定範囲外の測定値は真値より高くなる可能性がある

3 社の IgG4 測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考に ROC 解析によりカットオフ値を算出する。

介入を伴わない前向き研究 (前向き観察研究) 研究のアウトライン

各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施

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

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理

臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送

各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

5) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示

池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一 (関西医科大学内科学第三講座)

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

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

6)患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容(岡崎和一)
診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか?

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

YES (27) NO (0)

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

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

治療については

1)胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES (29) NO (1) 人

2)どのような症例を治療対象としているか?

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

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

3)初回ステロイドの開始量は?

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

4)黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか?

原則全例(16) 中等度(TB.5mg/dl~)以上のみ(6)

感染合併や恐れのある例のみ (0)

施行しない (0)

(肝門部病変だけしかないものはしない。)

5)糖尿病合併例で血糖コントロールの基準におけるHbA1c(国際基準)は?

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

その他(多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している)

6)ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

適応:副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例(25) 原則しない(0) 症例により施行(2)

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

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

血中IgG4モニター測定間隔

毎月(2) 2~3ヶ月(26) 4~6ヶ月(2) 6ヶ月~(0)

平成28年度研究結果

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

この度ニッポ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。ニッポ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、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。

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報告された。すなわち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>

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

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。

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。

4. 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

東北大学 正宗 淳先生

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5mg以上がいいとこ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>

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
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。

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.
 14. Okazaki K, Uchida K. Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future. *Pancreas*. 2015;44; 1006-16.
 15. Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas*. 2015;44; 1072-7
 16. Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K,

- Okazaki K, Kinashi T. Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmune pancreatitis and rheumatoid arthritis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;463; 968-74
17. Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One.* 2015;10; e0126582.
 18. Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K. Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2015;15; 271-80.
 19. Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 2015;44; 535-9.
 20. Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. 2015;50; 805-15.
2. 学会発表
- 海外学会
- 1) Ikeura T, Takaoka M, Uchida K, Shimatani M, Miyoshi H, Okazaki K. Photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatobiliary lesions. DDW 2015. Washington, DC, USA. 2015/5
 - 2) K Uchida, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, N Mizuno, K Notohara, G Zamboni, L Frulloni, T Shimosegawa, K Okazaki. The Difference in Mechanisms of Neutrophil Infiltration between Type 1 and Type2 Autoimmune Pancreatitis. Annual Meeting of American Pancreatic Association. San Diego, USA. 2015/11
 - 3) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, H Miyoshi, T Ikeura, M Shimatani, T Fukui, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. The Pathophysiological Role of Toll-like Receptor Signaling in Type 1

Autoimmune Pancreatitis. Asian Pasific Digestive Week 2015. Taipei, Taiwan. 2015/12

- 4) K Uchida, Y Fukui, T Mitsuyama, M Yanagawa, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, M Shimatani, T Fukui, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki. Analysis of Innate Immune Response in Type 1 Autoimmune Pancreatitis. PCCA & IAP 2015. Shanghai, China. 2015/08.

国内学会

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

型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与 第 32 回日本胆膵病態生理研究会 東京、2015/06

- 3) 内田一茂、高岡 亮、岡崎 和一 自己免疫性膵炎治療の現状と課題 当院における自己免疫性膵炎の治療 第 46 回日本膵臓学会大会 名古屋 2015/06
- 4) 内田一茂、高岡亮、岡崎和一 当院における IgG4 関連硬化性胆管炎の治療 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04
- 5) 内田一茂、福井由理、岡崎和一 1 型自己免疫性膵炎における M2 マクロファージと TLR について 第 101 回日本消化器病学会総会 仙台 2015/04

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

平成 26-28 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

胆膵分科会議事録

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」班

胆膵（消化器）分科会第一回議事録

平成 26 年 10 月 23 日（木） ポートピアホテル本館地下一階 生田

出席者：清水京子（東京女子医科大学消化器内科）、西野隆義（東京女子医大八千代医療センター消化器内科）、井戸章雄（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、上村修司（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、小田耕平（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、藤田俊浩（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、沼田政嗣（鹿児島大学消化器疾患生活習慣病学）、菅野敦（東北大学消化器内科）、濱田晋（東北大学消化器内科）、正宗淳（東北大学消化器内科）、栗山勝利（京都大学消化器内科）、児玉裕三（京都大学消化器内科）、塩川雅広（京都大学消化器内科）、友野輝子（京都大学消化器内科）、岩崎栄典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、金井隆典（慶應義塾大学消化器内科）、大原弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、中沢貴宏（名古屋市立大学消化器代謝内科学）、伊藤鉄英（九州大学病態制御内科）、塩見英之（神戸大学医学部附属病院消化器内科）、能登原憲司（倉敷中央病院病理診断科）、田妻進（広島大学総合内科・総合診療科）、神澤輝実（東京都立駒込病院内科）、滝川一（帝京大学医学部消化器内科）、田中篤（帝京大学医学部消化器内科）、伊藤哲也（信州大学内科学第二講座）、梅村武司（信州大学内科学第二講座）、川茂幸（信州大学内科学第二講座）、新倉則和（信州大学医学部附属病院内視鏡センター）、内田一茂（関西医科大学内科学第三講座）、岡崎和一（関西医科大学内科学第三講座）

1) 分科会長 岡崎和一 挨拶

2) 重症度判定について

H24 年度胆膵分科会議にてなされた胆膵領域 IgG4 関連疾患の重症度分類 重症度の定義（重症、中等症）軽症）の定義。

AIP で実際にステロイドが効かないのは 2% 程度であり、患者数にするとステロイドの効かない患者は AIP 3000 人中 60 人、IgG4 全体も AIP と同じ頻度と仮定すると 1~2 万人中 200~400 人程度がステロイドの効かない患者数となる。ステロイド治療歴のある患者の再燃率は AIP では 1 年以内が 30%、3 年以内が 90% 程度といのが日本のデータなのでこれらはほぼ全員ステロイド再投与となり中等症以上ということになるが、重症患者は実質上あまり増えないと思われることより

軽症：治療介入不要

中等症以上：要治療介入

重症：ステロイド治療依存性あるいはステロイド抵抗性、治療しても臓器機能障害がのこる（ステロイド抵抗性、再発例、臓器機能障害をコントロールできない）ということになったことについて意見を再度募った。

ステロイド依存性について、再燃し維持療法を継続する症例についてはステロイド依存性となることが確認された。

神澤先生より中等症については、もともと体尾部の軽度の腫大のみだった症例が経過中頭部にでて

きたら軽症から中等症になるというのはどうかという意見がでた。

3) IgG4 関連硬化性胆管炎の治療

特に治療導入、治療期間、再燃への対応については、帝京大学の田中先生より、前回の全国調査では PSL 30-40mg から開始し減量していきおり治療期間は自己免疫性膵炎と同じであった。

胆管病変については症状が無くても肝胆道系酵素の上昇があるだけで治療適応となるが、基本的には AIP に準ずるといふことには反対意見はでなかった。

IgG4-SC 独自に治療ガイドラインが必要かどうかという問題については、ガイドラインを作成するには何らかの根拠となる論文を調査して作成する必要があるが自己免疫性膵炎と overlap してしまい難しいのではないかと(神澤先生)。自己免疫性膵炎とは違う視点での調査は必要だと思うが自己免疫性膵炎と IgG4-SC と別々なガイドラインが非現実的ではないかと(大原先生)。肝門部胆管病変など対象を絞って行う必要があるのではないかと(川先生)。IgG4-SC は原則治療適応だと考えるが本当の予後は誰も知らないのだから調査をする必要はあると思う(大原先生)。最終的には IgG4-SC のガイドライン作成は自己免疫性膵炎のガイドラインと使い分けが困難であることより作成は難しいという意見となったが、もう一度滝川班と胆道学会と相談することとなった。

治療内容については、欧米では再燃時は免疫調節薬やリツキシマブなど使われているが、日本では自己免疫性膵炎に準じてステロイド再導入ということに反対意見はなかった。閉塞性黄疸を呈した症例については日本では胆道ドレナージが行われているが欧米では行われていないがその点はどうかと(川先生)という意見がでたが、現時点では自己免疫性膵炎に準じてドレナージをするということになった。

4) IgG4 関連消化器病変について

都立駒込病院 内科 神澤輝実先生より共同研究の提案

現状では sporadic case report のみなので、日本の手術例もしくは生検後ステロイド症例を対象として英文化するのはどうかとの提案があった。

Deshpande は IgG4 関連疾患の消化管病変はアメリカにはないと言っているが、1型自己免疫性膵炎もはじめはないと言っていたのに今はアメリカでも認められていることから、このような仕事は日本からすることが重要である(能登原先生)という意見がでた。神澤先生からは線維化については必ずしも storiform fibrosis と限る必要はないのではないかと意見があった。IgG4 関連消化管病変については膵臓学会の自己免疫性膵炎委員会にも範囲を広げて症例を集める方向でまとまった。

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

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 井戸章雄先生に代わり藤田俊浩先生より各個研究の発表がなされた。また共同研究として症例数を増やしたいことが提案された。

6) IgG4 関連疾患全体会議 平成 27 年 1 月 9 日(10:30~17:30) 京大芝蘭会館で行われることが報告された。

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」班

平成 26 年度第 2 回胆膵（消化器）分科会議事録

平成 27 年 1 月 9 日（金） 午前 10:00～ 京都大学 芝蘭会館

出席者：源 誠二郎（大阪府立呼吸器アレルギー医療センター）、井戸 章雄（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）、小田 耕平（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）、橋元 慎一（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学）、光山 俊行（関西医科大学内科学第三講座）、柳川 雅人（関西医科大学内科学第三講座）、岡崎 和一（関西医科大学内科学第三講座）、内田 一茂（関西医科大学内科学第三講座）、栗山 勝利（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、塩川 雅広（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、渡邊 智裕（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、半田 知宏（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）、児玉 裕三（京都大学医学研究科消化器内科学講座）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科）、洪 繁（慶應義塾大学医学部坂口記念 システム医学講座）、岩崎 栄典（慶應義塾大学消化器内科）、塩見 英之（神戸大学大学院医学研究科消化器内科）、田中 篤（帝京大学内科）、清水 京子（東京女子医科大学消化器内科）、西野 隆義（東京女子医科大学八千代医療センター消化器内科）、神澤 輝実（東京都立駒込病院内科）、平野 賢二（東京高輪病院消化器内科）、濱田 晋（東北大学消化器内科）、正宗 淳（東北大学消化器内科）、本間 直（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）、吉田 仁（昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門）、山本 洋（信州大学）、伊藤 哲也（信州大学消化器内科）、金井 圭太（信州大学消化器内科）、上原 剛（信州大学臨床検査医学）、藤永 康成（信州大学医学部附属病院放射線部）、浜野 英明（信州大学医学部附属病院医療情報部、内科兼務）、太田 正穂（信州大学医学部法医学教室）、川 茂幸（信州大学総合健康安全センター）、梅村 武司（信州大学内科学第二教室）、堀 寧（名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学）、中沢 貴宏（名古屋市立大学大学院医学研究科消化器・代謝内科学）、大原 弘隆（名古屋市立大学大学院地域医療教育学）、窪田 賢輔（横浜市立大学附属病院内視鏡センター）

1) 分科会長岡崎和一より IgG4 関連疾患の現状について説明。

診断基準については包括診断基準と各臓器診断基準がある場合はそれとの二段構えにする。

神澤先生より臓器によりかなり疾患が異なるので臓器診断基準がある場合はそちらを重視する形でどうかという意見がでた。

ステロイドトライアルについては膵臓ではあくまでオプションなのでその立場をとる。

ステロイド治療については胆膵ともに自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 に準ずる。対象は閉塞性黄疸など有症状例、無症状でも他臓器病変合併例や胆道病変があり胆道系酵素上昇例とする。胆道ドレナージは今後の検討事項として現時点ではドレナージをする。糖尿病がある場合は血糖コントロールをする。漸減のペース、維持療法の投与量期間はガイドライン 2013 に従う。平野先生からは無症状では早期に治療介入した方がいいという意見がでた。

再燃の定義については臨床所見と画像所見により判断し IgG4 など血液検査のみでは再燃とはしな

い。中沢先生から胆道系酵素の上昇は早期に画像上も再燃が認められるので血液検査のみで再燃と言わないというにはどうかとの意見がでた。浜野先生から血液検査も含めて総合的に判断するというにすることはどうかという意見がでて決着した。

重症度判定について H2 4 年度胆膵分科会議事録より、胆膵領域 IgG4 関連疾患の重症度分類 重症度の定義（重症、（中等症） 軽症）については、軽症：治療介入不要、中等症以上：要治療介入、重症：ステロイド治療依存性、ステロイド抵抗性、治療しても臓器機能障害がのこるとなっている。ステロイド治療依存性は維持療法を 3 年してもやめたらまた再燃するような場合維持療法を続けたら重症なのかということになるので、ステロイド抵抗性に、再発例、臓器機能障害をコントロールできないに変更するのはどうかと提案された。神澤先生からは再再発例は本当に重症例だと思いがこのままでいいのではないかと意見。川先生からは依存性の方がよく、再発例とはいれない方がいい。また臓器障害が残るということも含めて前のものでいいのではないかと意見。吉田先生より再燃の定義の確認が必要ではないかと意見がでた。神澤先生から臓器機能障害がコントロールできないという症例が本当にあるのかとの意見。浜野先生からはステロイド抵抗性、再発例にするのがいいのではと。大原先生からステロイドを 10 mg 以上必要な例、免疫調整薬併用例などにしてはどうかとの意見がでた。平野先生から再発例とするのではなく 5 mg の維持量を投与しても再発する例、10 mg 以上の維持療法が必要な症例としてはどうかと。神澤先生から免疫抑制薬は使用例が少ないが使用せざるをえない例は重症と思う。田中先生から、滝川班の例では重症についてはきちっと定義した方がいい。

3) IgG4 関連消化器病変の調査について都立駒込病院 内科 神澤輝実先生から研究計画を説明がなされた。

窪田先生より十二指腸乳頭を含めるのかとの質問があり、含むということだと神澤先生から回答があった。正宗先生から過去何年ということが明記されていないと IRB が通らないとの意見があり過去 20 年とすることとなった。

4) IgG4 関連胃病変？-興味ある組織像を呈した 1 例の紹介

倉敷中央病院病理診断科能登原憲司先生より発表。

IgG4 関連の消化器疾患では stolliform fibrosis を示さない可能性があること、神経周囲の変化が重要である可能性があること、他臓器病変が重要であること、潰瘍形成は IgG4 関連疾患によるものではないと思われたことを考えさせられた症例について提示。窪田先生から Hp はいたのかという質問。はっきり聞いていないが Hp 関連の胃炎を示唆する所見は認めなかったが確認すると。神澤先生から他臓器病変は重要であるが消化器のみで診断できるようにしないといけないのではないかと意見。浜野先生から IgG4 陽性細胞の浸潤部位について質問。岡崎より擬腫瘍との関連はどうかとの質問。全先生から病変の主座は漿膜に主座があるのではないかと質問。粘膜病変ではなく subserosa からの病変だと思うとのこと。

5) 限局性自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT 所見に関する検討

信州大学医学部附属病院放射線部藤永康成先生より発表。抄録は下記のとおり。

限局性自己免疫性膵炎と膵癌との鑑別に有用な CT 所見に関する検討

信州大学医学部附属病院放射線部 藤永康成

国立病院機構まつもと医療センター放射線科 古川智子

信州大学医学部画像医学教室 高橋正明, 藤田 顕, 藤田幸恵, 柳沢 新, 角谷眞澄

信州大学医学部附属病院医療情報部, 消化器内科 浜野英明

信州大学健康安全センター 川 茂幸

目的：限局性自己免疫性膵炎（AIP）と膵癌との鑑別に有用な造影 CT 所見を明らかにする。

対象および方法：病変の長径がそれぞれ 4cm 以下の AIP 20 例, 27 病変および膵癌 60 例, 60 病変を対象とし, これまで報告されている AIP の診断に有用な画像所見, 1) 造影早期斑状濃染(PEA), 2) 膵周囲被膜様構造(CLL), 3) 造影後期相における均一な濃染(HDE), 4) 膵管の病変貫通像(DPS), 5) 膵管濃染像(EDS), 6) 末梢主膵管非拡張(NMD)に関して, 造影 CT における限局性 AIP と膵癌の鑑別能を検討した。

結果：所見の有無に関して限局性 AIP と膵癌とに統計学的有意差を認めた所見は, 1) PEA, 2) CLL, 3) HDE, 6) NMD で, それぞれの感度(%) / 特異度(%) / 正診率(%) は, 1) 96.3/83.3/87.4, 2) 11.1/100/72.4, 3) 92.6/81.7/85.1, 6) 100/89.6/92.8 であった。

結論：造影 CT による限局性 AIP と膵癌との鑑別に際しては, PEA, HDE, NMD が特に有用と考えられた。

PEA は何を表しているのかと質問があり、正常に近い組織が染まっているのではないかと答えられた。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

平成27年度「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」班

胆膵（消化器）分科会会議録

日時：平成28年1月8日（金）10時30分～12時00分

会場：京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

1) 分科会長挨拶 関西医科大学 岡崎和一

2) IgG4-SCの疫学・病態診断

IgG4関連硬化性胆管炎の全国調査

田中 篤、田妻 進、乾 和郎、岡崎和一、千葉 勉、滝川 一

帝京大学医学部内科学講座

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

（討論）

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

そここのところは分かっていないので今後さらに検討外必要。

予後に関わることだがチャイルド分類で言うとどうなのか？

BはわずかでCはいない。

腹痛の原因は膵炎は関わっていないのか？

原因は調べていないが多分差は出ないと予想される。

膵内胆管病変を伴わないIgG-SCの臨床的研究

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

膵内胆管狭窄のないIgG4-関連硬化性胆管炎 IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) について胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断に有用な所見を明らかにする

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

(討論)

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

3カ所程度で以前のももそれほど多くない

IDUS像で全周性壁肥厚があるものがあるが

癌はやはり不整があると思う。

膵病変がない病変は

3例含まれている

胆管癌の生検の陽性率はどれぐらいか？

正確な数字はわからないが、最終的にステロイドトライアルした症例はある。

3) IgG4関連消化管病変の実態調査

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

¹倉敷中央病院病理診断科、²東京都立駒込病院消化器内科、³金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、⁴山近記念総合病院外科、⁵金沢医療センター臨床検査科、⁶山口大学医学部保健学科、⁷京都大学附属病院消化器内科、⁸関西医科大学消化器肝臓内科、⁹京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、¹⁰神戸大学病理ネットワーク学、¹¹京都大学

IgG4関連消化管病変(IgG4-GE)の臨床病理像を明らかにすること。病理組織標本が入手可能な、IgG4-GEと思われる2001年以降の症例を集積した進捗状況につき簡単に説明があり発表の詳細は午後に行うこととされた。

4) 国内初の汎用自動分析機用IgG4試薬・多施設共同研究の提案

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

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

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

3社のIgG4測定試薬間の測定値の乖離を、臨床検体を用いて確認する。基準範囲を算出する。各検体の測定値、臨床情報を参考にROC解析によりカットオフ値を算出する。

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

研究のアウトライン

各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施

信州大学医学部附属病院 臨床検査部にて3社の測定試薬によるIgG4の測定

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理

臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送

各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送

検体提出時点で確定診断がついていないことを考慮し、後依頼としています

信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施

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

(討論)

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

10施設というのはすぐ埋まるのではないか。

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

5) 診断とIL-6の重症度に関する症例提示

池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一(関西医科大学内科学第三講座)

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

た。高IL-6血症を伴うtype 1 AIP/IgG4-SC症例2例(70歳女性、63歳女性)の症例提示がなされた。

(討論)

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

症例2は高かったが症例1はあまり高くはなかった。

IL-6の供給はどこからなのか。

胆管病変があるものが優位であった。

キャスルマンはCRPがもっと高い印象があるが、この2例は膵臓が通常とは違うのでどちらかというところオーバーラップだと考えるので、この2例は別なものとして分けておいた方がいいと思う。2例目はIgG4-AIHと診断された症例であるがもう一度中沼先生のご意見は。

IgG4-AIHにcompatibleと考える。

能登原先生からは1例目はLPSPとは違う印象である。

IgG、IgG4はIL-6の相関はどうか？

いずれもなかった。

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

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

6) 患者認定用の申請書の診断基準と重症度内容 (岡崎和一)

診断基準と重症度について分科会メンバーの意見調整が行われた。

以下質問形式で進められた。

各臓器でのIgG4-RDの診断について、どのようになされているか？

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

YES (27) NO (0)

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

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

治療については

1) 胆膵ともにほぼ自己免疫性膵炎診療ガイドライン2013に準ずる

YES (29) NO (1) 人

2) どのような症例を治療対象としているか？

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

YES (27) NO (2) 人

(長期予後を考え原則全例治療を勧めている)

3) 初回ステロイドの開始量は?

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

4) 黄疸例ではステロイド前に胆道ドレナージを施行するか?

原則全例 (16) 中等度 (TB.5mg/dl~) 以上のみ (6)

感染合併や恐れのある例のみ (0) 施行しない (0)

(肝門部病変だけしかないものはしない。)

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

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

その他 (多くのメンバーはインスリンを導入して治療開始している)

6) ステロイド維持療法の適応・投与量・期間

適応: 副作用がないか認容できる範囲内であれば

原則全例 (25) 原則しない (0) 症例により施行 (2)

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

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

血中IgG4モニター測定間隔

毎月 (2) 2~3ヶ月 (26) 4~6ヶ月 (2) 6ヶ月~ (0)

以上分科会メンバー施設での実態が明らかとなった。

(文責: 胆膵分科会事務局 関西医科大学内科学第三講座 内田一茂)

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

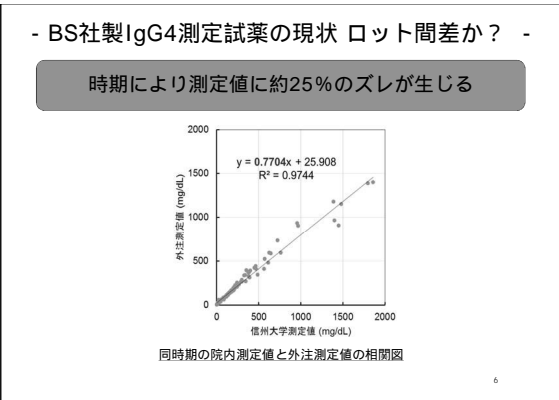
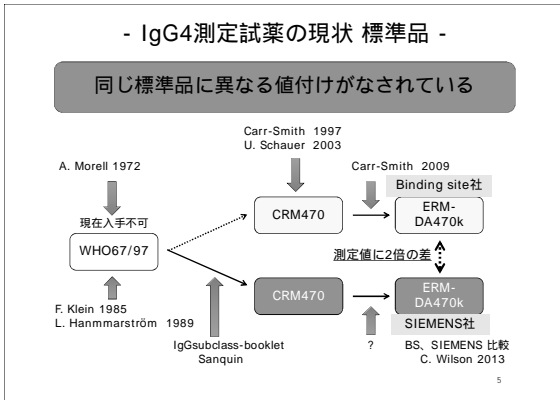
1. 委員長挨拶（関西医科大学 岡崎和一）

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
 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）	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 <i>相対的定量から絶対的定量へさら grade up!</i> 5. プロゾーン回避能が高い																														
各社IgG4試薬 性能比較 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>メーカー</th> <th>Binding Site (MBL)</th> <th>SIEMENS</th> <th>ニッポー</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>抗体種</td> <td>ヒツジ ポリクローナル抗体</td> <td>ヒツジ ポリクローナル抗体</td> <td>マウス モノクローナル抗体</td> </tr> <tr> <td>測定法</td> <td>免疫比濁法 (NIA)</td> <td>ラテックス ネフェロメトリー法</td> <td>リバース ラテックス法</td> </tr> <tr> <td>測定機種</td> <td>専用自動分析機</td> <td>専用自動分析機</td> <td>汎用自動分析機</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">再現性</td> <td>低域</td> <td>中央値 49.7 mg/dL 変動係数 4.5%</td> <td>中央値 19.7 mg/dL 変動係数 2.3%</td> </tr> <tr> <td>中域</td> <td>-</td> <td>中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%</td> </tr> <tr> <td>高域</td> <td>中央値 523.1 mg/dL 変動係数 1.9%</td> <td>中央値 162 mg/dL 変動係数 4.7%</td> </tr> <tr> <td>測定範囲</td> <td>3~384 mg/dL</td> <td>5.2~330 mg/dL</td> <td>6~1000 mg/dL</td> </tr> </tbody> </table> 変動係数 = (標準偏差 / 平均値) x 100 (%)	メーカー	Binding Site (MBL)	SIEMENS	ニッポー	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	免疫比濁法 (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	汎用自動分析機	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%	中域	-	中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%	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%	測定範囲	3~384 mg/dL	5.2~330 mg/dL	6~1000 mg/dL	- 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 Binding site社 (BS社) 測定試薬 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
メーカー	Binding Site (MBL)	SIEMENS	ニッポー																												
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	免疫比濁法 (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	汎用自動分析機																												
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%																												
	中域	-	中央値 72.9 mg/dL 変動係数 1.0%																												
	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%																												
測定範囲	3~384 mg/dL	5.2~330 mg/dL	6~1000 mg/dL																												



医薬品医療機器総合機構

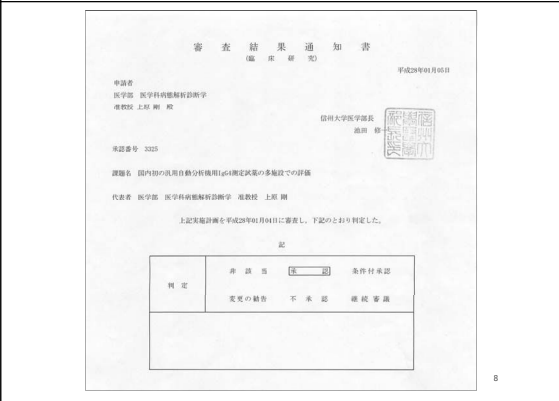
--対面助言準備面談における相談結果より--

- 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
- 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



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
藤田保健衛生大学成文種痘総合病院 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 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

- 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。
- 基準範囲を算出する。
- 各校体の測定値、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（自己免疫性肺炎を含む）患者、
脾がんその他の疾患患者および健康人を対象とする。

□ 適格性の基準

- IgG4関連疾患（新規症例・再燃症例）
- 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）
- 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）
- その他（上記に該当しない例、他疾患例、悪性疾患も含む）
- 健康人

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）

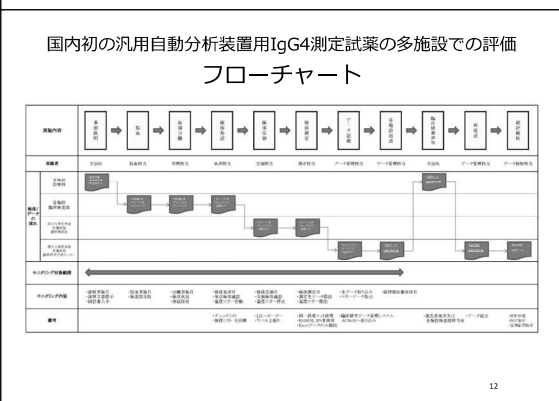
□ 研究のアウトライン

- 各医療機関での対象患者の選択、同意取得及び採血の実施。
- 信州大学医学部附属病院 臨床検査部ににてIgG4の測定。
- 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにて測定データを管理。
- 臨床研究支援センターより測定データ記載済みの症例報告書を各施設へ返送。
- 各施設より臨床情報記載済みの症例報告書を臨床研究支援センターに再返送。
(※) 検体提出時点で確定診断がついていないことを考慮し、後依頼としています
- 信州大学医学部附属病院 臨床研究支援センターにてデータ解析の実施。

□ 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

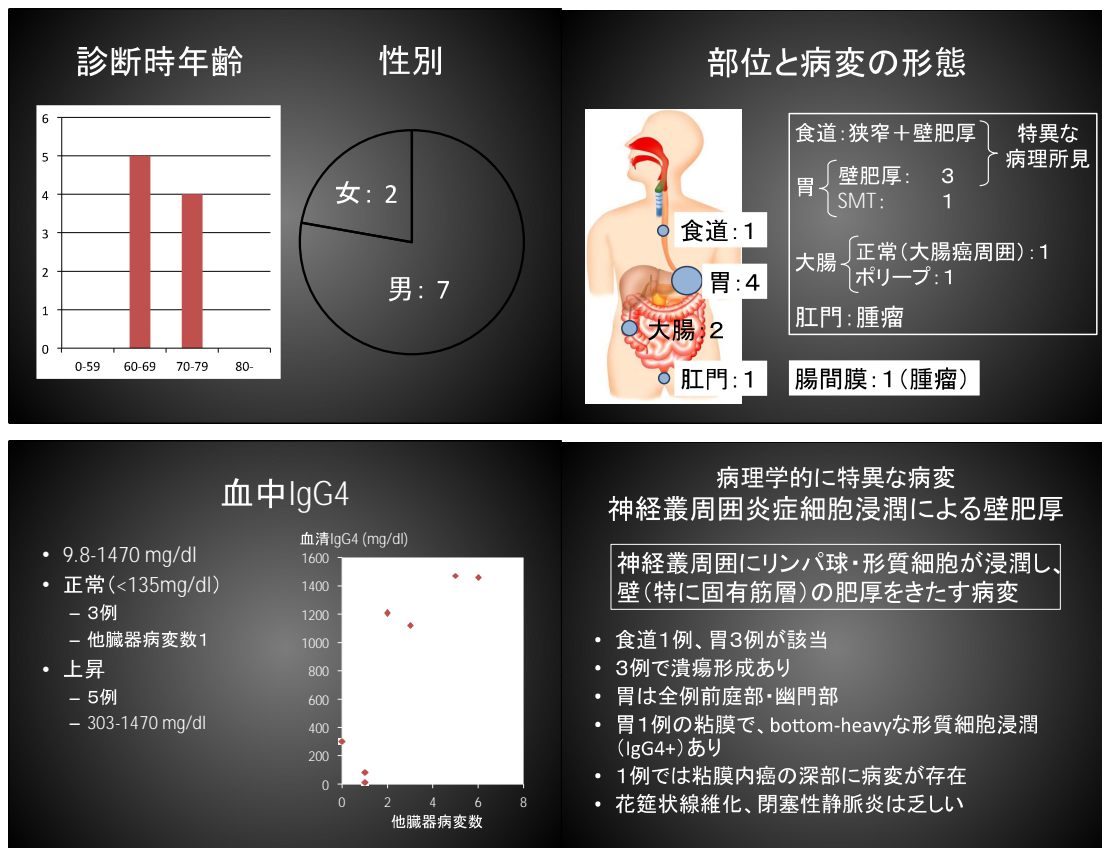


ニッターボーにて多くの病院で採用されている汎用測定器にて IgG4 が測定できる試薬が開発されたので、その精度確認のために各施設にて臨床研究に参加して血清を提供してもらえらる被検者の登録をはじめ臨床研究の概要が発表された。

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。

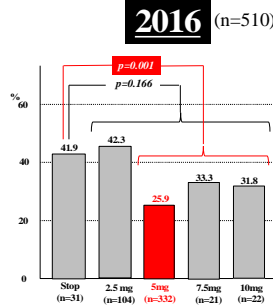
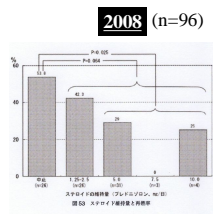
<治療 WG>

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)

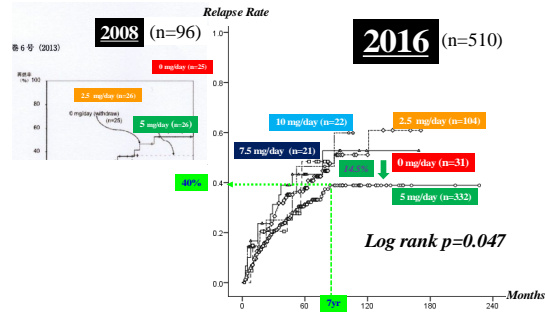


Table 4 Relapse in AIP with steroid treatment (n=510)

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 \geq 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	
Maintenance steroid treatment \geq 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5mg以上がいいとこ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

総合研究報告書 (分担研究)

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) とされる症例を集積し, 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.

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.

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

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。

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

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。

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 例で粘膜下腫瘍を指摘されていた。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

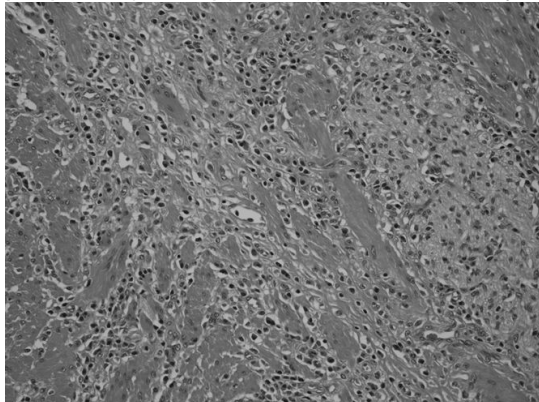


図1 . SIL-mp

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。

SIL-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。

IPT

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。

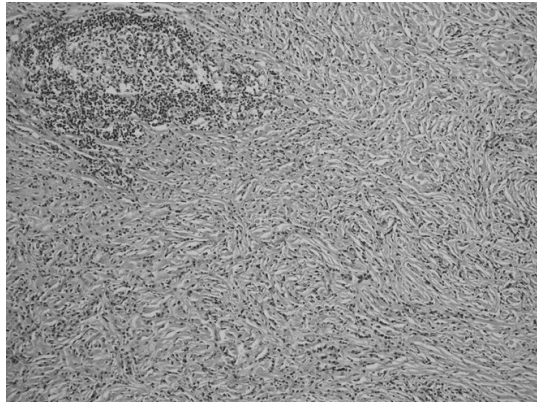


図2 . IPT (IgG4-related)

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。

BHP-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。

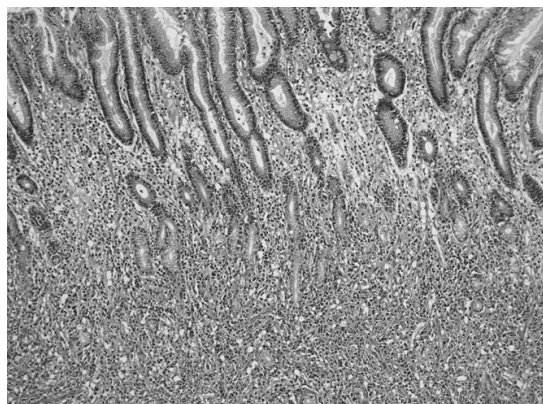


図3 . BHP-m

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

*事務局で記載 *症例番号()

厚生労働省難治性疾患政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班

IgG4 関連消化管病変の実態調査 臨床調査票

施設名：

記載者：

貴施設での通し番号：

出生年：昭和・平成 年

性別：

診断時年齢： 歳

罹患臓器：

臓器形態： ポリープ， 腫瘍， 壁肥厚， 狭窄， その他()

血液検査 (消化管病変診断時)

赤血球数 : $\times 10^4 / \mu\text{L}$

末梢白血球数 : $/ \mu\text{L}$

好酸球 : % , ($/ \mu\text{L}$)

血中総蛋白 : g/dL

T-bil : mg/dL

AST : U/L

ALT : U/L

ALP : U/L

Creatinine : mg/dL

BUN : mg/dL

Amylase : mg/dL

p-amylase : mg/dL

IgG : mg/dL

IgG4 : mg/dL

IgE : IU/mL

抗核抗体 : 陽性 (\times 倍) 陰性

リウマチ因子 : 陽性 (\times 倍) 陰性

既往歴

：

症状

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

現病歴

：

画像所見 (CT, MRI など)

：

内視鏡所見

：

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

：

明らかな糖尿病の合併 有り 無し

術前診断と診断に至った経過

：

施行した治療

切除：外科手術 (術式：) 内視鏡的
切除 (術式：)
その他 ()

摘出標本肉眼所見 (部位, 性状, 大きさなど)

:

病理組織所見

多数のリンパ球・形質細胞浸潤

線維化

閉塞性静脈炎

浸潤 IgG4 陽性形質細胞数 (個/強拡大)

IgG4/IgG 陽性細胞 (%)

その他の所見 (

その後の経過 (ステロイド治療, 再燃など)

最終診断

:

本例が既に論文にされている症例でしたら, その論文の情報を記載ください.

:

ご協力ありがとうございました.

厚生労働省難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班
班長: 千葉 勉
(京都大学医学研究科消化器内科)

本調査全般についての問い合わせ先:
神澤 輝実

〒113-8677 東京都文京区本駒込 3 - 18 - 22

東京都立駒込病院内科

Tel : 03-3823-2101; Fax: 03-3824-1552

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

自己免疫性膵炎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. *Pancreatol* . 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* . 44:535-539 . 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 26-28 年度 総合分担研究報告書

自己免疫性膵炎の長期経過と膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

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、小口貴也、金井圭太 信州大学医学部消化器内科 一般大学院生
伊藤哲也 信州大学医学部消化器内科 特任助教
村木崇 信州大学医学部消化器内科 助教
浜野英明 信州大学医学部附属病院医療情報部 准教授
新倉則和 信州大学医学部附属病院内視鏡センター 准教授
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(AIP)は長期経過で約 20%の症例が慢性膵炎診断基準を満たす高度な石灰化をきたす。本研究では著明な膵石灰化画像を呈する AIP 例の長期経過で外分泌機能低下が生じているかを検討した。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り検討した。多くの IgG4 関連硬化性胆管炎(IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC)は AIP を合併し、膵内胆管狭窄(下部胆管狭窄)を呈する。しかし、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管病変のみを呈する IgG4-SC では合併する AIP を手掛かりとした診断が困難で、胆道系悪性腫瘍と鑑別困難例が存在するので、胆管像所見の詳細を検討し有用な鑑別法を検討した。<方法> 対象は3年以上経過観察が可能であった AIP 92 例で、膵外分泌機能検査は便中エラスターゼ濃度(FEC)と PFD (BT-PABA) 試験で評価した。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。膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した IgG4-SC 10 例について、胆管像の分類、胆管癌との鑑別能について検討した。<結果> 92 名の内 17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たす高度な石灰化、severe calcification (SC) を呈していた。FEC は Control に比較して、AIP without SC, AIP with SC, CP でいずれも有意に低値であった。CP は AIP without SC に比較して有意に低値であったが、AIP with SC と CP とでは有意差を認めず、AIP with SC は AIP without SC に比較して低値の傾向を示した。FEC <200 μ g/g の外分泌不全症例の割合は、AIP with SC 群で 56%、AIP without SC 群で 39%と両群間に有意差は認めなかったが、AIP with SC 群に多く認めた。CP 群の 74%は AIP without SC 群に比べ有意に高かったが、AIP with SC 群と有意差は認めなかった。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。膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄の分布により、

(1)肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型：2例、(2)肝外胆管に局限する肝外胆管限局性狭窄型：3例、(3)肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型：2例、(4)肝内胆管に局限する肝内胆管限局性狭窄型：3例の4型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。IDUSによる非狭窄部胆管壁は壁肥厚は鑑別に有用であったが、胆管生検の有用性は乏しかった。ステロイド反応性については2例で良好な反応が得られ鑑別に有用であった。＜結論＞ AIPは長期経過で膵石の有無にかかわらず外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の石灰化により、より高度な障害をきたすと。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である。膵内胆管狭窄のないIgG4-SCは胆管癌との鑑別が肝要であり、非狭窄部の胆管壁肥厚およびステロイド反応性は従来通り有用である。

A．研究目的

自己免疫性膵炎（AIP）は本邦より提唱された疾患概念で、近年一般臨床医に広く浸透し、患者数は増加傾向にある¹⁻³⁾。AIPは画像所見、組織所見、ステロイド反応性より急性期の病態であると考えられてきたが、長期経過で通常の慢性膵炎（CP）と同様に膵石灰化を呈する症例が存在することが明らかとなってきた^{4),5)}。

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

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

の膵石灰化画像を呈するAIP例で外分泌機能低下が生じているか、長期経過で高度な膵機能低下を伴う慢性膵炎に移行するかを検討した。

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⁹⁾。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⁹⁻¹⁴⁾。しかし、AIP IgG4陰性例の長期予後については不明であるので長期予後を検討した。

多くのIgG4関連硬化性胆管炎（IgG4-related sclerosing cholangitis: IgG4-SC）はAIPを合併し、膵内胆管狭窄（下部胆管狭窄）を呈する。従って、膵内胆管狭窄（下部胆管狭窄）を呈する症例は、AIPの合併が強く疑われ、これによりIgG4-SCの診断が容易になる¹⁵⁾。しかし、膵内胆管狭窄を認めず、膵外胆管病変のみを呈するIgG4-SCでは合併するAIPを手掛かりとした診断が困難である。従って、その診断は胆管狭窄所見の特徴に大きく依存する¹⁶⁾。しかし、その胆管像所見の詳細については十分に検討されていない。本研究では膵内胆管狭窄のないIgG4-SCについて胆管像所見の詳細を検討し、胆道系悪性腫瘍との鑑別診断¹⁷⁾に有用な所見を検討した。

B．研究方法

AIPの長期経過と膵機能に関する研究対象は3年以上経過観察が可能であったAIP 92例（観察期間中央値112月、範

図 42~262 ヲ月)。男性は 71 名、女性は 22 名(年齢中央値 76 歳、範囲 57~90 歳)である。膵石灰化などの画像所見は腹部 CT 所見で判定した。AIP 92 例を、慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たす高度な石灰化を有する AIP with severe calcification (SC)群と、それ以外の AIP without SC 群の 2 群に分け、CP 群と正常コントロール群を対照として膵外分泌機能を評価した。

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

IgG4 陰性 AIP の長期経過の検討

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

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

対象は当院ならびに関連病院にて IgG4-SC と診断され、胆管造影ならびに MRCP で、膵内胆管狭窄を認めず膵外胆管のみに狭窄、狭細ならびに閉塞などの異常所見を呈した 10 例(男性 9 例・女性 1 例、診断時年齢[中央値]71.5 歳(54-84 歳)である。

1) 胆管像の狭窄像の分布により分類を試みた。

2) 胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

従来、胆管癌と IgG4-SC との鑑別において非狭窄部の壁肥厚が有用と報告されているので、¹⁸⁾ 管腔内超音波検査法 (IDUS) で非狭窄部の壁厚を計測した。

(2) 胆管生検

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

(3) ステロイド反応性

ステロイド治療による胆管像の改善の有無について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会で承認を得た(受付番号:950、1973、2602)。

C. 研究結果

AIP の長期経過と膵機能に関する研究
AIP 患者 92 名の内、17 名が慢性膵炎臨床診断基準 2009 の画像所見の基準を満たしていた。膵管内結石例は 9 名、膵内びまん性膵石灰化例は 16 名であった。この群を AIP with severe calcification (SC) 群とし、それ以外の 75 名を AIP without SC 群とした。

アルコール多飲などによる通常の CP 群を含めた各群間の臨床的背景の比較では、観察期間は AIP with SC 群は AIP without SC に比較して有意に長かった。AIP 群は CP 群に比べ有意に高齢であり、CP 群では有意に男性が多かった。AIP with SC 群で AIP without SC 群に比べ PSL 投与期間が有意に長かった。直近の各種 AIP 活動性マーカー (IgG, IgG4, C3, C4, sIL-2r, CIC) の値からは、AIP with SC は AIP without SC と比較して活動性が低い傾向を認めたが、有意差は認めなかった。

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

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

IgG4 陰性 AIP の長期経過の検討

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。

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。

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。

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 2)。

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。

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

胆管像の分類

狭窄の存在部位より以下の 4 型に分類可能であった(図 3)。

- (1) 広範な胆管狭窄型 (肝内・肝外にあり): 2 例
- (2) 肝外胆管限局性狭窄型 (肝外胆管に限局): 3 例
- (3) 肝外胆管閉塞型 (肝外胆管に閉塞): 2 例
- (4) 肝内胆管限局性狭窄型 (肝内胆管に限局): 3 例

上記の(1) (2) (3) (4)の 7 例と(4)の 1 例、計 8 例が胆管癌と鑑別を要し、(4)の 2 例は原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis: PSC) と鑑別を要した。従って、膵内胆管狭窄を伴わない IgG4-SC は胆管癌との鑑別を要することが多く、各種方法による鑑別能について検討した。

胆管癌との鑑別能

(1) 画像所見

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

(2) 胆管生検

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

(3) ステロイド反応性

短期経過を追えた 2 例とも胆管像の改善を認めた。

D. 考察

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

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

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

AIP の外分泌機能はステロイド治療後に改善すると報告されているが、長期経過を調べた報告は少ない。便中エラスターゼを用いた外分泌機能の検討は、慢性膵炎の高度機能低下例の評価に有用とされ、慢性膵炎石灰化例では <200 μ g/g の機能低下を 76.5% に認めると報告され¹⁹⁾、本研究の 74% とほぼ同等であった。ステロイド治療前後の検討では、Frulloni らはステロイド

治療前に 21 例中 17 例が <200 μ g/g であったが、ステロイド後には <200 μ g/g の症例は 9 例に減少し、改善したと報告した²⁰⁾。長期経過については、Maire らは type 1 AIP 28 例を中央値 41 ヶ月 (範囲 5-130 ヶ月) 経過観察し、<200 μ g/g の外分泌機能不全を 10 例(36%)で認めた²¹⁾。本研究では、便中エラスターゼを測定した AIP 42 例中 18 例 (42%)が <200 μ g/g の外分泌機能低下であり、経過観察期間が長いことを考慮すれば、ほぼ同様の結果と考えられる。さらに、AIP with SC 56%、AIP without SC 39% であり、AIP は石灰化が進行することにより機能障害がさらに進行していた。

一方、BT-PABA test で評価した今回の膵外分泌機能では、各群間で有意差を認めず、評価方法として BT-PABA test はいくつかの問題点をかかえ、詳細な検討には適さないと考えられる。しかし、Uchida らはステロイド治療 6 か月後に 21 例中 10 例で BT-PABA 試験が改善し、その後経過を追えた 10 例では 4 例で改善、6 例で機能低下が進行したと報告している。さらに、3 年間の経過を追えた 6 例中 4 例は経過で機能低下が進行していた²²⁾。従って、AIP は長期経過で膵石の有無にかかわらず、外分泌障害が進行し、慢性膵炎の診断基準を満たすような高度の膵石形成により、より高度な障害をきたすと考えられた。

IgG4 陰性 AIP の長期経過の検討

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^{9),11),13),14)}。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¹¹⁾。

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⁹⁾。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^{10),12)}。

膵内胆管病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎に関する研究

膵内胆管狭窄のない IgG4-SC は胆管狭窄が (1) 肝内・肝外に広範に存在する広範な胆管狭窄型、(2) 肝外胆管に局限する肝外胆管限局性狭窄型、(3) 肝外胆管に閉塞を認める肝外胆管閉塞型型、(4) 肝内胆管に局限する肝内胆管限局性狭窄型の 4 型に分類可能で、多くが胆管癌との鑑別が必要であった。¹⁷⁾

胆管癌との鑑別方法として、既報の如く IDUS による非狭窄部胆管壁の全周性肥厚は鑑別に有用であった。¹⁸⁾しかし、胆管生検による IgG4 陽性細胞数 > 10(個/HPF) を満たす症例は少なく、有用性は乏しかった。ステロイド反応性については、ステロイド治療を施行した 2 例で良好な反応が得られ、鑑別に有用であった。

E . 結論

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

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。

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

文献

1. 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. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359;1403-1404:2002
 3. Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. In: Rose N, MacKay I eds, *The autoimmune diseases*. 5th ed. St Louis: Academic Press; 2013:935- 949
 4. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al: Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. *Am J Gastroenterol* 99;932-937:2004
 5. Kawa S, Hamano H, Ozaki Y, et al: Long-term follow-up of autoimmune pancreatitis: characteristics of chronic disease and recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 7;S18-22:2009
 6. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al: Risk factors for pancreatic stone formation in autoimmune pancreatitis over a long-term course. *J Gastroenterol* 47;553-560:2012
 7. Maruyama M, Arakura N, Ozaki Y, et al: Type 1 Autoimmune Pancreatitis Can Transform into Chronic Pancreatitis: A Long-Term Follow-Up Study of 73 Japanese Patients. *International Journal of Rheumatology* 2013;8:2013
 8. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, et al: Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis* 9;77:2014
 9. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T, et al: Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 46;108-116:2011
 10. Kahn A, Yadav AD, Harrison ME: IgG4-Seronegative Autoimmune Pancreatitis and Sclerosing Cholangitis. *Case Rep Gastrointest Med* 2015;591360:2015
 11. Matsubayashi H, Sawai H, Kimura H, et al: Characteristics of autoimmune pancreatitis based on serum IgG4 level. *Dig Liver Dis* 43;731-735:2011
 12. Nakano E, Kanno A, Masamune A, et al: IgG4-unrelated type 1 autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol* 21;9808-9816:2015
 13. 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
 14. 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
 15. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al: Endoscopic evaluation of factors contributing to intrapancreatic biliary stricture in autoimmune pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 71;85-90:2010
 16. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al: Mechanisms of lower bile duct stricture in autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 43;255-260:2014

17. Hamano H, Kawa S, Uehara T, et al: Immunoglobulin G4-related lymphoplasmacytic sclerosing cholangitis that mimics infiltrating hilar cholangiocarcinoma: part of a spectrum of autoimmune pancreatitis? *Gastrointest Endosc* 62;152-157:2005
18. Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, et al: Endoscopic transpapillary intraductal ultrasonography and biopsy in the diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* 44;1147-1155:2009
19. Naruse S, Ishiguro H, Ko SB, et al: Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency. *J Gastroenterol* 41;901-908:2006
20. Frulloni L, Scattolini C, Katsotourchi AM, et al: Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment. *Pancreatology* 10;129-133:2010
21. Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, et al: Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 106;151-156:2011
22. Uchida K, Yazumi S, Nishio A, et al: Long-term outcome of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 44;726-732:2009
- F . 研究発表
1. 論文発表
- 1) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S. Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:255-260
- 2) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2014;49:567-88.
- 3) Kawa S, Okazaki K, Kamisawa T, Kubo K, Ohara H, Hasebe O, Fujinaga Y, Irisawa A, Notohara K, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 II. Extrapaneatic lesions, differential diagnosis. *J Gastroenterol*. 2014;49(5):765-84.
- 4) Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa

- T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:961-70.
- 5) Uehara T, Hamano H, Suga T, Kawa S, Yoshizawa A, Kobayashi Y, Murata K, Oki K, Sano K, Onodera R, Ota H. Inflammation of colon adenoma in the setting of type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:67-74.
- 6) Uehara T, Hamano H, Kawa S, Kobayashi Y, Yoshizawa A, Oki K, Nakata R, Kobayashi A, Sano K, Ota H. Comparison of histopathological features of pancreatic carcinoma and type 1 autoimmune pancreatitis. *Pathol Int.* 2014;64:51-7.
- 7) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Autoimmune pancreatitis can develop into chronic pancreatitis. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 21;9(1):77.(on line journal)
- 8) Watanabe T, Muraki T, Arakura N, Kawa S. Reply to Intrapancreatic Biliary Stricture in Autoimmune Pancreatitis Should Not Be Included in IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Pancreas.* 2014;43:1123.
- 9) Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishi H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, Kawa S, Suzuki S. Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4 bearing plasma cell infiltration during steroid therapy. *Intern Med.* 2014;53:753-7.
- 10) 渡邊貴之、村木 崇、川 茂幸：PSC と IgG4 関連疾患、小俣政男（監）、椎名秀一郎、坂本直哉、丸澤宏之（編）、Pp 74-79 肝疾患 Review 2014-2015、日本メデイカルセンター、2014
- 11) 川 茂幸: IgG4 関連疾患と腎臓病研究の流れ、1) 1 型自己免疫性膵炎の立場から、斉藤喬雄、西 慎一、Pp 2-4、IgG4 関連腎臓病のすべ、南江堂、2014
- 12) Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2015;50:805-15.
- 13) Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research

- Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 50:805-15, 2015
- 14) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 67:1688-99,2015
- 15) Kanno A, Masamune A, Okazaki K, Kamisawa T, Kawa S, Nishimori I, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas.* 44:535-9,2015
- 16) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S. Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Mar 10;15(1):28.
- 17) Oguchi T, Ota M, Ito T, Hamano H, Arakura N, Katsuyama Y, Meguro A, Kawa S. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *PLoS One.* 2015 May 18;10(5):e0127078.
- 18) Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T. Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey. *Pancreas.* 44:1072-7. 2015
- 19) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol.* 42:2135-42. 2015
- 20) 新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸 自己免疫性膵炎の長期予後 膵臓 30:94-100,2015
- 21) 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
- 22) Kawa S: The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*:2016
- 23) Kawa S: Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP). *Semin Liver Dis* 36;257-73:2016
- 24) 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*:2016
- 25) 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
- 26) Ota M, Umemura T, Kawa S: Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*:2016
- 27) 丸山真弘, 金井圭太, 浅野純平, 小口貴也, 渡邊貴之, 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
- 28) 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
- 29) 川茂幸:自己免疫性膵炎(AIP). *診断と治療* 104;453-9:2016
- 30) 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) Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S. Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
- 2) Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Long Term Outcomes of Type 1 Autoimmune Pancreatitis: Development to Pancreatic Stone Formation and Chronic Pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
- 3) Oguchi T, Kawa S, Hamano H, Ota M. Association studies to identify susceptible genes for lachrymal/salivary gland lesions in type I autoimmune pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th,

- Hawaii (Honolulu)
- 4) Kanai K, Maruyama M, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S. Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
 - 5) Ota M, Kawa S, Oguchi T, Watanabe T, Maruyama M, Kanai K, Muraki T, Hamano H, Arakura N. Risk HLA allele for predisposition to type 1 autoimmune pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
 - 6) Kawa S. The Recognition of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. International Symposium IgG4-RD and associated conditions. Feb 16-19th, Hawaii (Honolulu)
 - 7) Kawa S, IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline. 45th Annual Meeting for Japan Pancreas Society, 2014 July 11th Kokura.
 - 8) Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kawa S. Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up. 45th Anniversary Meeting for JPA and APA, 2014 Nov.5-8th Hawaii
 - 9) 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10 : AIP-概念、診断、治療の update-、第 100 会日本消化器病学会総会、(東京) 2014.4.24
 - 10) 丸山真弘、新倉則和、川茂幸、「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14 : 慢性膵炎とその進展予防、第 56 回日本消化器病学会大会、(神戸) 2014.10.25
 - 11) Kawa S, Maruyama M, Arakura N. International Session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliar diseases. Prognosis and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. JDDW2015, Tokyo, Grand Prince Hotel, New Takanawa. October 8, 2015.
 - 12) 小口貴也、伊藤哲也、川茂幸。「膵外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎の検討」、パネルディスカッション 12 : PSC と IgG4-SC:わが国の現状と最適治療を目指して、第 101 日本消化器病学会総会、(仙台) 2015.4.25
 - 13) 伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴也、金井圭太、新倉則和、川茂幸。「自己免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化の要因」、パネルディスカッション 1 : 自己免疫性膵炎治療の現状と課題、第 46 回日本膵臓学会大会、(名古屋) 2015.6.19
 - 14) 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
 - 15) 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

- 16) 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

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

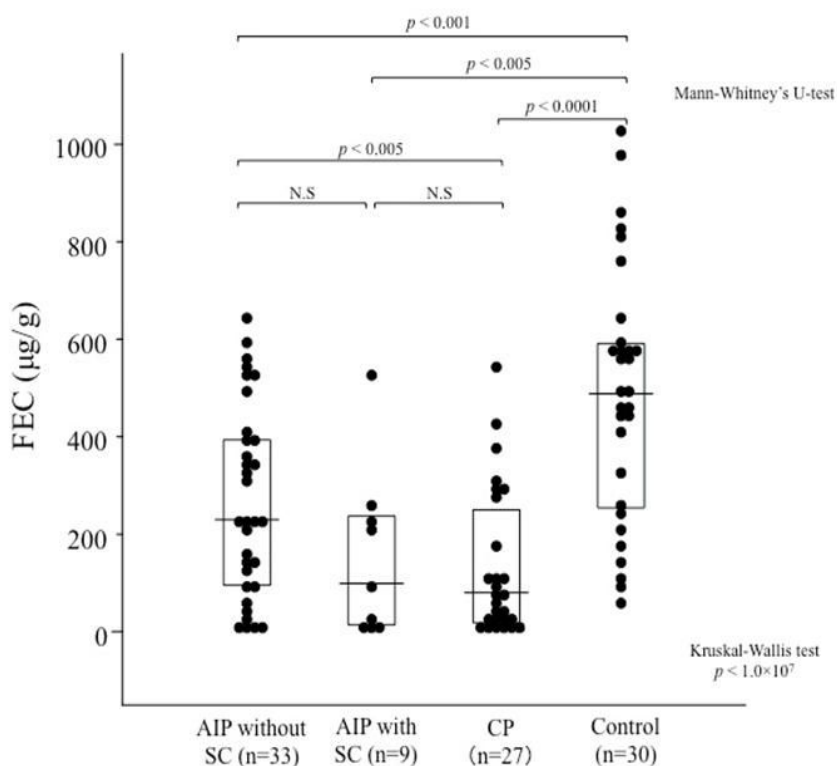


図1. 各群の便中エラスターゼ濃度

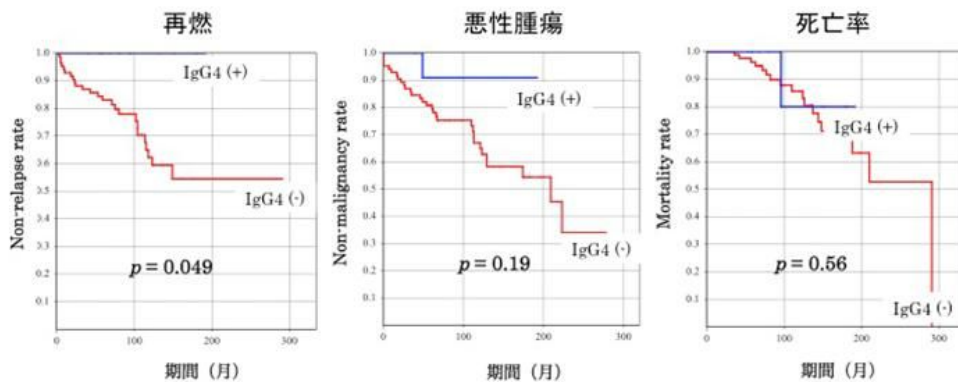
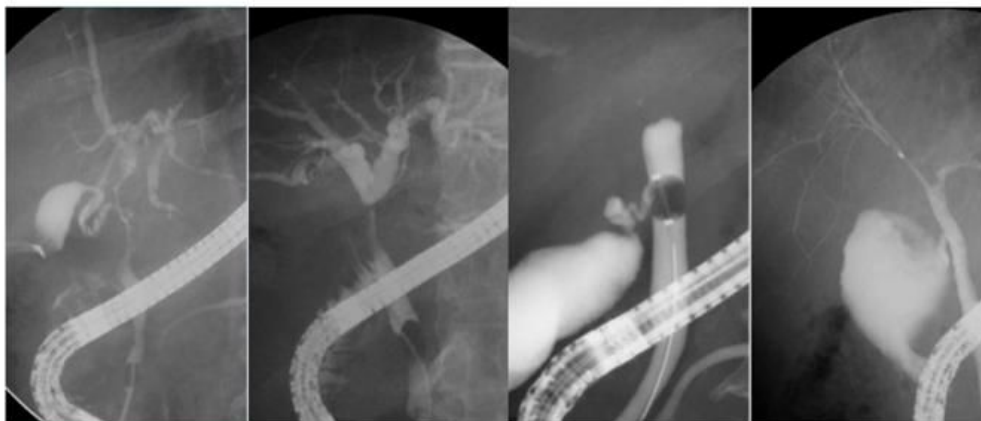


図2. Kaplan-Meier 法による、再燃、悪性腫瘍、死亡率に関する長期経過の比較



広範な胆管狭窄 肝外胆管限局性狭窄 肝外胆管閉塞 肝内胆管限局性狭窄

図3. 膵内胆管狭窄を伴わないIgG4-SCの胆管像の分類

表1. 膵外分泌機能の比較

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

* $p < 0.01$ vs. AIP without SC

^Φ $p < 0.005$ vs. AIP without SC, AIP with SC, CP

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 26-28 年度 総合研究報告書（分担研究）

**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
（口唇腺生検および顎下腺部分生検の有用性について）**

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 関連疾患（IgG4-RD）は悪性リンパ腫などの鑑別すべき疾患が誤診される報告が散見される。そこで本研究では、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）患者における唾液腺生検（口唇腺生検および顎下腺部分生検）の有用性について検討を行った。その結果、腫脹部位である顎下腺生検の感度・特異度はいずれも 100%であったのに対し、口唇腺生検の感度は 60%程度と低かった。これらの結果から、IgG4-DS の診断には腫脹部位である部位からの生検が推奨される。また、口唇腺生検も血清 IgG4 値や罹患臓器数などの他の臨床所見を組み合わせることで、有用であることが示唆された。

A．研究目的

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

B．研究方法

高 IgG4 血症や臨床所見により IgG4-RD を疑い、当科にて口唇腺生検を施行した 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情報は実験責任者が厳重に保管する。

C．研究結果

感度・特異度・正診率はそれぞれ顎下腺部分生検が 100%、100%、100%で、口唇腺生検が 55.6%、100%、71.0%であった。口唇腺生検で陽性となった症例でも、採取した口唇腺すべてが陽性ではなく、69.8%（59 個中 40 個）が陽性であり、他の口唇腺では IgG4 陽性形質細胞の浸潤は、診断基準（IgG4+/IgG+比が 0.5 以上）を満たさない軽度なものか、もしくは全く認めなかった。また、口唇腺生検で陰性となった症例の中で SS と診断されたものはなかった。顎下腺部分生検後の顔面神経麻痺や唾腫、唾液分泌量の減少は全例認めなかった。

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

D．考察

顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して、感度・正診率とも高く、術後の合併症や唾液分泌量の低下を認めなかったことから、IgG4-RD の診断に有用であり、生検の手技としても適当であることが示唆さ

れた。一方、口唇腺生検は口唇腺自体が腫脹しているかどうか臨床的に判断しにくく、口唇腺が病変(腫脹)部位とは限らないために感度が低いことから、IgG4-RDの診断には顎下腺などの明らかな腫脹部位からの組織生検が必要と考えられる。

口唇腺生検は前述のように、診断基準を満たす症例が少なく、口唇腺生検による診断は困難であると考えられるが、その一方で、特異度は高く、他の疾患群と比較してIgG4陽性形質細胞数とIgG4/IgG比はともに有意に高値であったことから、罹患臓器の生検が困難な症例でも他の臨床所見(血清IgG4値や罹患臓器数など)を組み合わせることにより、診断率を上げることが可能であった。

E . 結論

顎下腺部分生検はIgG4-DSの診断に極めて有用である。また、口唇腺生検も罹患臓器の生検が困難な症例では血清IgG4値や罹患臓器数などの臨床所見を組み合わせることにより、診断の一助になる可能性が示唆された。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. 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- + 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, Ohya Y, Kiyoshima T, **Nakamura S**. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 3:1-5, 2016.
6. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohya Y, Furukawa S, **Nakamura S**, Yoshiura K. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. *Arthritis Res Ther* 17:223, 2015.
7. Hayashi Y, Moriyama M, M Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, **Nakamura S**. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *World J Surg Oncol* 13:225, 2015.

8. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *World J Surg Oncol* 13:67, 2015.
 9. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Oral Dis* 21:257-262, 2015.
 10. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol* 156:9-18, 2014.
 11. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 66(10):2892-9, 2014.
 12. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Nakamura S. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Int J Oral Maxillofac Surg* 43(10):1276-81, 2014.
 13. Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S. T helper subsets in Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review. *J Autoimmun* 51:81-88, 2014.
 14. 森山 雅文「分子リウマチ治療 第9巻第1号 2016」住田 孝之 編：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 1-4 頁、先端医学社、2016
 15. 森山 雅文、中村 誠司 「IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ」中村 誠司、住田 孝之 編：Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾患 (1) 144-149 頁、前田書店、2015
 16. 森山 雅文、中村 誠司 「臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患」岡崎 和一、川 茂幸 編：3. 唾液腺病変 52-54 頁、診断と治療社、2015
2. 学会発表
 1. 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.
4. 森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、
三上 友理恵、山内 昌樹、石黒 乃理
子、川野 真太郎、大山 順子、清島 保
、**中村 誠司** 一般口演「IgG4 関連
疾患の診断における口唇腺生検の有
用性」第 60 回 日本口腔外科学会学
術集会・総会 名古屋、2015.10.17
 5. **中村 誠司** シンポジウム「IgG4 関連
疾患の病態形成に関わる T 細胞サブ
セットとその活性化機構」第 24 回 日
本シェーグレン症候群学会 東京
2015.9.18
 6. 森山 雅文、太田 美穂、古川 祥子、
三上 友理恵、田中 昭彦、前原 隆、
山内 昌樹、石黒 乃理子、林田 淳之
將、川野 真太郎、大山 順子、清島 保
、**中村 誠司** 一般口演「IgG4 関連
疾患の診断における口唇腺生検の有
用性」第 24 回 日本シェーグレン症
候群学会東京、2015.9.19
 7. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古
川 祥子、太田美穂、**中村 誠司** シ
ンポジウム「IgG4 関連疾患の唾液腺
病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の
活性化機構～」第 25 回 日本口腔内
科学会・第 28 回 日本口腔診断学会
合同学術大会 大阪、2015.9.18
 8. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古
川 祥子、太田 美穂、**中村 誠司** シ
ンポジウム「IgG4 関連疾患の病態形
成における Th 細胞および自然免疫
細胞の関与」第 55 回 日本神経学会
学術大会 福岡、2014.5.21
 9. 森山 雅文、田中 昭彦、前原 隆、古
川 祥子、**中村 誠司** シンポジウム
「IgG4 関連涙腺・唾液腺の疾患概念
と免疫学的特徴」第 24 回 日本口腔
内科学会・第 27 回 日本口腔診断学
会 合同学術大会 福岡、2014.9.20

なし
3.その他
特記事項なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録

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

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準作成と疾患活動性指標の検討

研究分担者 氏名 半田 知宏¹ (H28 年度)、三嶋 理晃² (H26-27 年度)
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¹、教授²

研究要旨：IgG4関連疾患の呼吸器病変（IgG4関連呼吸器疾患）の後方視調査の結果をもとに、診断基準を作成した。診断項目は、画像所見・血液検査所見・病理所見・胸郭外臓器病変の存在、の4項目とし、診断を、確定診断群（definite）・準確定診断群（probable）・疑診群（possible）の3つに分類した。新しい診断基準は、他の呼吸器疾患の鑑別において高い精度を示した。次に、IgG4 関連疾患の病勢評価におけるFDG-PET と血清マーカーの有用性について検討を行った。FDG の全身への取り込みの指標である total lesion glycolysis (TLG) および血中 IgG4、可溶性 IL-2 受容体は IgG4 関連疾患の疾患活動性や治療反応性の指標となる可能性を示した。

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）、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）

ステロイド治療前後での血液マーカー（WBC, CRP, IgG, IgG4, CH50, sIL-2R）の変化を検討した。

（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含まれていない。

A．研究目的

IgG4関連疾患の呼吸器病変の診断基準を作成すること、およびIgG4関連疾患の疾患活動性を反映する臨床指標について検討する事を目的とした。

B．研究方法

IgG4 関連呼吸器病変の後方視調査結果をもとに、診断基準案を作成した。また、京都大学で FDG-PET を施行した IgG4 関連疾患において、1 .FDG の総取り込み（total lesion glycolysis; TLG）と血液マーカーの相関 2 . ステロイド治療による FDG の総取り込みの変化について検討した。さらに、IgG4 関連呼吸器疾患を対象に、ス

C．研究結果

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、診断を、確定診断例（definite）・組織学的確定診断例（definite, histological）・準確定診断例（probable）・疑診例（possible）の4つに分類した。鑑別を要する疾患を列挙し、解説とアルゴリズムを付記した（文献1,3）。新しく作成した診断基準は他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

FDG-PET の評価は、17 例を対象とした。罹患臓器に高頻度に取り込みが見られた。TLG と血清 IgG4 に有意相関はなく、TLG と sIL-2R ($\rho = 0.627$, $p = 0.029$) に有

意相関を認めた。ステロイド治療例では3例全例で TLG の低下が認められた(文献2)。血液マーカーの検討は、45例のステロイド治療例を対象とした。各種血清マーカーの治療前後での動きは、WBC(P<0.003)、CH50(P<0.0003, n=26)で有意に上昇、CRP(P<0.006)、IgG(P<0.0001)、IgG4(P<0.0001)、sIL-2(P<0.0001, n=30)は有意に低下、IgE(p=0.3, n=23)は有意差なしであった。さらに、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

新しく作成した IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準は、他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

FDG-PET は IgG4 関連疾患の罹患臓器検出において高い感度を有する事が確認された。FDG-PET の指標である TLG および血清 IgG、IgG4、sIL-2 などの血清マーカーは、IgG4 関連疾患の疾患活動性、治療反応性の指標になり得る可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成した。FDG-PET の指標 TLG や血中 IgG4、sIL-2R は疾患の病勢を反映する指標である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig.* 54 (2) : 130-132:2016.

2. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol* 25 (4) : 579-584:2015.

3. 松井 祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 三嶋 理晃, 久保 惠嗣 第54回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準 *日呼吸誌*, 4 (1) :129-132:2015.

2. 学会発表

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.

該当なし

3.その他

4 . Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.

該当なし

5 . Handa T, Nakatsuka Y, Nakamoto Y, Yoshihujii H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai K, Nobashi T, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M. Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in IgG4 related disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions, Honolulu, USA, 2014.2.16

6 . Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions, Honolulu, USA, 2014.2.17

7 . 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

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
総合研究報告書（分担研究）

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關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 は腫瘍性病変との鑑別や治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

A . 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) を含む IgG4 関連疾患は、高 IgG4 血症と病変腺組織中の著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である。血清 IgG4 は IgG4 関連疾患の活動性指標として有用であるが、臓器特異性がない。膵病変の評価には、侵襲性の高い内視鏡下の造影や組織採取などが必要であり、AIP の簡便な診断法の確立が望まれる。

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關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、肝線維化進展に關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關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 との關連を明らかにする事を目的とした。

B . 研究方法

当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 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

IgG4-RD において、血清 AIM 濃度は他の膵疾患、特に膵腫瘍性病変 (IPMN や膵癌) 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 . 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

Tanoue S, Hashimoto S, Ido A, The 3rd

International Symposium on IgG4-Related Diseases & Fibrosis (Maui, USA) Feb.15-18, 2017.

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 難治性疾患等克服研究事業
IgG4 関連疾患に関する調査研究
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準作成のための検討

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長

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

研究分担者：

吉野 正(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 教授)

研究協力者：

佐藤康晴(岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学 准教授)

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

IgG4-SA 27 例、唾石症 34 例の IgG4、IgG 免疫染色標本をカウントした。カウ

トは IgG4 陽性細胞の多い強拡大 (hpf) 3 視野でそれぞれ行い、IgG4 陽性細胞数はその平均値とした。IgG4/IgG 陽性細胞比は、3 視野の陽性細胞数の合計から算出した。

2) 組織学的特徴の検討

IgG4-SA 17 例、唾石症 47 例を対象とし、花筵状線維化、閉塞性静脈炎、被膜炎、小葉内炎症細胞浸潤、リンパ濾胞形成、好中球浸潤、導管の炎症・拡張、炎症に伴う導管上皮の変化、さらに我々が注目した分葉状結節性病変 (図 1) の有無を検討した。分葉状結節性病変の定義は、「単一あるいは複数の小葉が厚い結合組織に覆われて円形を呈するもの」とした。

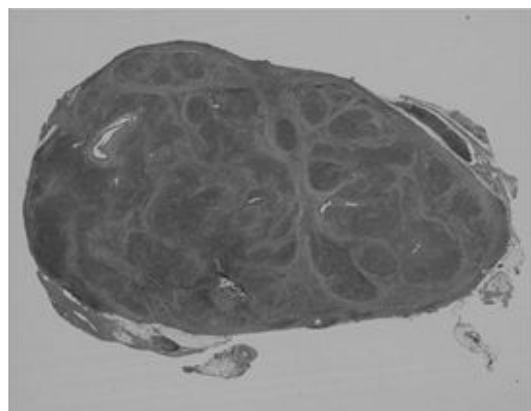


図 1. 分葉状結節性病変

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果

1) IgG4 陽性細胞の評価基準の検討

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

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

一方、唾石症の 3 例は 100/hpf 前後の IgG4 陽性細胞数で、IgG4/IgG 陽性細胞比も 0.5 前後であった。これらは導管周囲に高度の炎症細胞浸潤をきたしており、同部に限局して極めて多数の IgG4 陽性細胞が出現していた。この炎症巣に、花筵状線維化や閉塞性静脈炎は認められなかった。

2) 組織学的特徴の検討

高度の小葉内炎症が小葉間線維化により分葉化される像は、IgG4-SA の特徴的所見であった。さらに IgG4-SA では、花筵状線維化 (76%) , 被膜炎 (71%) が高頻度にみられた。唾石症の小葉内炎症はより軽度で、好中球浸潤、導管周囲へのリンパ球・形質細胞浸潤、導管周囲への好中球浸潤、導管周囲の線維化、導管拡張、導管上皮の変性あるいは再生が高頻度にみられた。リンパ濾胞は IgG4-SA でより多い傾向があったが、唾石症の約半数でも認められた。また、閉塞性静脈炎は IgG4-SA の 1 例に認められるのみであった。小葉内の炎症巣で比較すると、好中球浸潤は IgG4-SA では 1 例もなく、唾石症では 23 例 (74%) に認められた。IgG4-SA の中で消退傾向の強い症例や線維化を伴わない部分は、組織像だけでの診断が困難であった。

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

IgG4/IgG 陽性細胞比

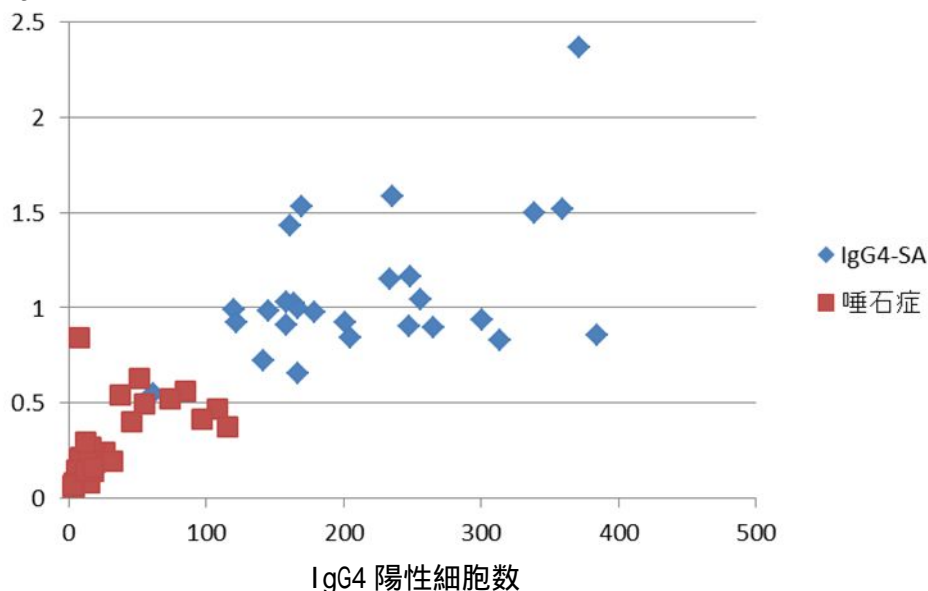


図 2 . IgG4 陽性細胞数と IgG4/IgG 陽性細胞比の散布図

D . 考察

多数の IgG4 陽性細胞の浸潤は IgG4-SA の特徴であることが確認された . 特に IgG4 陽性細胞 > 100/hpf , かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 は IgG4-SA に特異性の高い基準であると思われる . しかしながら , 消退傾向にある IgG4-SA の 1 例では IgG4 陽性細胞は 100/hpf を下回り , この基準では診断できないことになる . そこで , IgG4 免疫染色の評価基準を , 1) IgG4 陽性細胞 > 100/hpf , かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.5 を highly suggestive , 2) IgG4 陽性細胞 > 50/hpf , かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 > 0.4 を possible , と二段建てにするのが 1 つの解決策である .

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

分葉状結節性病変は , IgG4-SA に特異的な組織所見で , さらに検討症例の全例に認められ , 診断に有用である . 花筈状線維化も診断に有用ではあるが , 診断者間に不一致が存在している可能性が指摘され , 客観的評価は難しいかもしれない . それに比べ , 分葉状結節性病変の認識はより容易で , 客観的評価が可能と考えられる . 好中球浸潤は唾石症の際に認められ , IgG4-SA では 1 例もみられず , 鑑別に有用ではあるが , 唾石症においても全例にみられるわけではなく , また好中球が少数で検索が容易でない場合もある . そのため , 診断への応用には限界があると思われる .

E . 結論

IgG4-SA を診断する際の IgG4 免疫染色

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

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S. Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol. 156(1): 9-18, 2015.

2. 学会発表

1. 能登原憲司 . IgG4 関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異 . 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 . 新潟市 . 2014 年 11 月 .
2. 能登原憲司 . IgG4 関連疾患における病理診断の問題点 . 第 103 回日本病理学会総会 . 広島市 . 2014 年 4 月 .
3. 能登原憲司 , 内野かおり . IgG4 関連唾液腺炎の病理 . 第 104 回日本病理学会総会 . 名古屋 . 2015 年 5 月 1 日 .

H . 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
総合研究報告書（分担研究）

本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態

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）は IgG4 関連疾患の胆道における表現型であり、その実態はいまだ明確ではなかった。われわれは 2015 年に全国 211 施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎についての全国調査を実施し、527 例を集計して、本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎の実態を明らかにした。これほどの多数例を集積した報告は世界にも類がなく、貴重なものである。

A．研究目的

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

B．研究方法

本調査は、本研究班、および日本胆道学会、厚生労働科学研究費補助金「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班の協力を得、日本胆道学会評議員、上記研究班研究分担者・協力者の勤務する施設、計 211 施設を対象としたアンケート調査によって行った。2012 年の調査とは異なり、今回は、各施設で診断されたすべての IgG4-SC 症例についての症例をご提供いただくよう依頼し、さらに前回 2012 年の調査において登録していただいた症例についてはその後の追跡情報の提供を合わせて依頼した。調査票を 2015 年 6 月に送付、同年 10 月までに調査票を回収した。この結果、211 施設中 165 施設から回答が得られ、527 例の IgG4-SC 症例が登録された。

（倫理面への配慮）

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

C．研究結果

（1）診断時情報

男性 436 例（83%）に対して、女性は 91 例（17%）であった。年齢分布は PSC と異なり、男女ともに 60 歳代にピークがある一峰性であり、最年少は 23.0 歳で小児発症例の報告はない。年齢中央値は 66.2 歳であった。診断時症状は PSC 同様黄疸が最多で 164 例（35%）、次いで皮膚掻痒感 63 例（13%）であったが、同時に調査を行った原発性硬化性胆管炎（primary sclerosing cholangitis; PSC）と比較すると腹痛で発症した症例が多いこと、無症状で診断された症例が 133 例（28%）と PSC と比較して少ないこと、また食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどないことが特徴的である。診断時血液検査値では、血清 ALP 値が基準値範囲内の症例が 108 例（21 例）存在した。血清 IgG4 については基準値（135 mg/dl）範囲内の症例が 15.6%であった。

（2）胆管像

中沢らの胆道所見分類に基づいた胆管像では、遠位胆管に病変が存在する Type 1 が 330 例と最も多く、全体の 64%を占めていた。Type2～Typ4 4 はほぼ同数であった

が、現在の分類では「分類不能・その他」とされた症例が20例存在した。組織学的検査として、肝生検が63例、胆管生検は225例で施行されており、診断確定のため積極的に胆管生検が行われていることが推測される。

(3) 合併症

今回の調査では、他のIgG4関連疾患の合併についてAIP、涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症について記入を依頼したが、AIPは合併の有無について記載のあった519例中449例(87%)に合併していた。同様に涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症はそれぞれ72例(15%)、38例(7%)で合併がみられた。AIPの合併率87%はやや低い印象を受けるが、その理由として前回の調査ではAIP非合併例のみ43例を集積したことの影響が推測される。

また、胆管細胞癌は4例に合併していた。このうち診断時期の明確であった3例において、2例ではIgG4-SC診断とほぼ同時期に診断されており、1例では診断後4年を経過した時点であった。

(4) 治療

IgG4-SCにステロイドが著効することはよく知られている。今回の検討でも、ステロイドは458例(88%)で使用されていた。初期投与量は30~40mgが全体の88.0%を占めていたが、メチルプレドニゾン125~500mgによるミニパルスを行っている症例も見受けられた。ミニパルスの有効性については今後多施設における前向きな検討が必要と思われる。全体として治療効果は良好であり、治療前と比較してALP値が50%以上低下した症例が386例(87%)、画像上胆管狭窄が改善した症例がやはり377例(90%)であった。

(5) 予後

平均観察期間は 4.1 ± 3.1 年であった。最終観察時にステロイドが継続されている症例は309例、中止されていた症例が180例であり、全体のおよそ3分の2の症例でステロイドの維持投与が行われていた。全症例の予後は死亡例26例であり、5年および10年生存率は94.5%、81.0%、肝関連死以外の死亡を除いた5年および10年生存率は98.9%、97.7%と、PSCに比べて

極めて良好であった。肝移植に至った症例はなかった。死因の中で原疾患を含む肝胆道系疾患としては胆管癌2例、ミクリッツ病・肝不全2例のみであり、明らかな原疾患の進行による死亡はみられなかったが、感染症(肺炎、偽膜性腸炎、敗血症)による死亡が5例みられ、これらは上記のようなステロイドの長期投与と何らかの関連がある可能性が示唆される。また、経過中の胆管再狭窄が104例(19%)と少なからぬ症例で生じており、1年、3年、5年の再狭窄率はそれぞれ1.6%、7.6%、16.5%であったが、再狭窄を起こした症例と起こさなかった症例との間に生存率の有意な差はみられなかった。

D. 考察

今回の全国調査によりわれわれは527例のIgG4-SCを集積し、解析を行うことができた。各施設により診断のばらつきがある可能性や、症例の集積が一部の施設に偏っている可能性はあるものの、これほどの多数例を集積した報告は世界にも類がなく、貴重なものと考えられる。

今回の調査では、男性優位、60歳代の発症のピーク、ステロイド治療への良好な反応性など、概ね従来報告を確認する結果が得られたが、興味深い点が2つ挙げられる。1つは経過中の胆道癌合併頻度の低さである。4.1年の平均観察期間において、胆管細胞癌を合併した症例はわずか4例のみであり、しかもそのうち2例はIgG4-SC診断とほぼ同時期に診断された症例であって、IgG4-SCの診断後に胆管癌を発症した症例はわずか1例のみであった。IgG4-SCと胆道癌との関連については未だ結論が得られていないものの、少なくとも現段階においては、IgG4-SCの経過中に胆道癌を合併することはきわめて稀であると推定される。

もう1点是非代償性肝硬変・肝不全へ進展することがほとんどないという点である。診断後の経過において、肝不全へ至った症例はわずか1例であり、肝移植を必要とした症例は皆無であった。もちろん、この経過をステロイドへの良好な反応性によって説明することは可能である。しかし

その一方、診断時の症状には食道・胃静脈瘤、腹水など非代償性肝硬変症状で発症する症例がほとんどない。IgG4-SCは高齢者に好発する疾患であり、長期にわたって未治療のまま経過していた症例が多数存在する可能性があるにもかかわらず、進行した肝硬変・肝不全症状で発症する症例がほとんどないことはきわめて興味深く、IgG4-SCはPSCとは異なり、未治療でも肝不全を極めて起こしにくい疾患である可能性が示唆される。

E . 結論

以上より、本邦におけるIgG4-SCの特徴として、以下の内容が挙げられる。

- 男性優位、60歳以上で発症
- 診断時の症状は黄疸が最多；腹痛例が9%
非代償性肝硬変症状はほとんどない
- 血清IgG4値正常例：15%
- 胆管造影：Type 1が最多
- 合併症：AIP 87%、経過中の胆管細胞癌発症はまれ
- PSL治療の治療効果も良好
- 生命予後は良好だが感染症による死亡例がみられる

F . 健康危険情報

なし

G . 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].

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].

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

Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4):1334-43, 2015.

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly *J Hepatobiliary Pancreat Sci Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22(3):230-6.

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)

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

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦における PSC と IgG4 関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」 第 18 回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション 4 「自己免疫性肝胆疾患：病態解明と治療の工夫」(神戸、2014.10.23)

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状」 第 51 回消化器免疫学会総会 (京都、2014.7.10)

田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「IgG4 高値の原発性硬化性胆管炎の検討」 第 100 回日本消化器病学会総会 (東京、2014.4.26)

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

総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連疾患ウェブデータベースの作成

研究分担者 岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科 講師

研究要旨：最近世界的にも各希少疾患について前向きに症例を登録するレジストリー研究が行われ、その中から多くの知見をえている。自己免疫性膵炎、IgG4 関連疾患について前向きデータベース作成について当大学を含めた有志の施設で前向きのウェブデータベースを作成し登録を開始した。今後全国規模での症例集積・前向きデータベース作成に向けてのパイロットスタディとなることが期待される。

A．研究目的

自己免疫性膵炎に対するウェブを用いたデータベースの作成。

B．研究方法

当大学では急性膵炎の臨床データを全国規模で集積する前向き観察研究（UMIN000025468）を開始している。本研究ではNCD(National Clinical Database)、JACVSD(成人心臓血管外科手術データベース)などのデータベースの作成の中心的な役割を果たしてきた当大学医療政策・管理学教室の宮田裕章教授との共同研究のもとに研究立案・運用を行っている。本研究同様に IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎に関するウェブデータベースを作成した。（倫理面への配慮）慶應義塾大学倫理委員会（承認番号 20160038）および協力施設での倫理委員会での承認を得て研究を開始している。

C．研究結果

IgG4 関連疾患、自己免疫性膵炎に関する多くの臨床研究ならびに調査研究における臨床情報パラメーターを集積し、実際に運用するにあたっての入力する医師の負担などを鑑みて必要な項目数を 100 項目程度まで減らした。診断に至るまでの過程を十分配慮し、治療・再燃の内容、糖尿病との関連データの入力により、厚生労働省診断基準、Mayo 診断基準などが自動計算される工夫をした。データベースの作成

にあたって、宮田教授を含めた共同研究者とともに数回の修正を経て、現在当大学と有志施設で症例登録を開始している。本データベースの有用性を示し、今後の全国規模のデータベース作成の礎になることを期待している。

D．考察

現在は closed の施設でパイロットスタディとしているが、今後さらに内容の改善・討論を経て全国規模の多施設での集積が可能となれば将来的に非常に有用なデータベースになることが期待される。

E．結論

IgG4 関連疾患、自己免疫性膵炎のウェブデータベースを作成し運用を開始した。

F．健康危険情報

なし

G．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, Itoi 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 patient

- ts 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, Masao 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. (Digital 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「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、讃井将満、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月13日)

14. 堀部昌靖、佐々木満仁、讃井将満、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ムティックレビュー (一般演題 日本集中治療医学会 2016年2月13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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連疾患診療における新規バイオマーカーの探索

研究分担者 児玉裕三 京都大学大学院医学研究科消化器内科学 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。しかし、その病態を反映するバイオマーカーは未だ確立されていない。本研究では、同疾患の自己抗原の同定し、その自己抗体の測定系の確立を目指す。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。同疾患に特徴的な血清 IgG4 も、その病的意義には不明な点が多く、必ずしも IgG4 関連疾患に特異的ではないことが問題となっている。本研究では、IgG4 関連疾患の自己抗原・自己抗体の同定を目指し、同疾患の診断や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 IgG1 および IgG4 を新生児マウスに投与すると、マウス膵に障害が誘導されること観察してきた。本研究では、患者 IgG に特異的に結合するマウス膵タンパク質を免疫沈降法や Western blot 法でスクリーニングし、Mass Spectrometry を用いて同定することにより、IgG4 関連疾患の自己抗原を探索する。候補抗原については、同疾患の患者血清における自己抗体の検討や（ELISA 法）候補抗原をマウスへ免疫し病態の再現を検討することにより、同抗原が病因を成す自己抗原であるか否かについて検証する。（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、京都大学医の倫理委員会の承認を得たうえで行っている。

C . 研究結果

マウス膵タンパク質のスクリーニングにより、IgG4 関連疾患患者の IgG に特異的に結合する自己抗原候補 X が検出された。次に、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ところ、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自己免疫性膵炎の病理像に合致する病変が誘導された。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、同自己抗原は IgG4 関連疾患患者自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。同自己抗原に対する自己抗体の測定は、IgG4 関連疾患の診断や病型分類、治療効果判定などにおいて、有用なバイオマーカーとなるものと期待される。

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法の確立は、同疾患の診療に寄与する可能性がある。

F . 健康危険情報

なし

G . 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. Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chib T: Pathogenicity of immunoglobulin G in patients with IgG4-related disease. *Gut.* 65(8);1322-1332;2016.

3. Kimura Y, Kikuyama M, Kodama Y. Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection. *Intern Med.* 54(17);2109-2114;2016.
4. Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, Kodama Y, Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, Chiba T, Watanabe T: Plasmacytoid Dendritic Cell Activation and IFN- Production Are Prominent Features of Murine Autoimmune Pancreatitis and Human IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *J Immunol.* 195(7); 3033-3044;2015.
5. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7); 1688-1699;2015.

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.
4. 栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉. 本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴. 第 112 回日本内科学会. 京都. 2015年4月11日.
5. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎患者の IgG の病原性. シンポジウム. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 京都. 2014年7月10日.
6. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉. 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係. ポスター. 第 51 回日本消化器免疫学会総会. 京都. 2014年7月10日.

H. 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
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と新規治療法確立に関する研究

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ある。

我々は、多施設共同による後方視的調査により IgG4-RD におけるステロイド投与の最適化を検討するとともに、再燃例に対するリツキシマブの医師主導治験プロトコルを、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究」(研究開発代表者：三森経世)

との共同で作成した。

B . 研究方法

1 . IgG4-RD 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

当研究班の 13 施設で、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。

2 . IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ医師主導治験のプロトコル作成

IgG4-RD の包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準を満足し、標準的ステロイド治療後に再燃する症例を対象として、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細

胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコル案を作成した。

(倫理面への配慮)

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」のプロトコルが、十分な倫理的配慮の元にヘルシンキ宣言が言明する諸原則の範囲内で作成され認可を得ている。これらのプロトコルには、IgG4 関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコルも含まれている。

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

C. 研究結果

1. 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

1)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。

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 ($0.40 \sim 0.69$ 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 $43 \sim 50\%$ と高かった (図 1)。

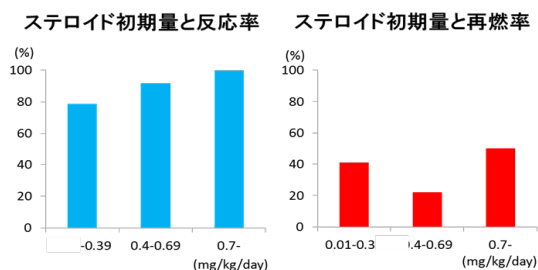


図 1. ステロイド初期量と再燃の関係

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 2)。

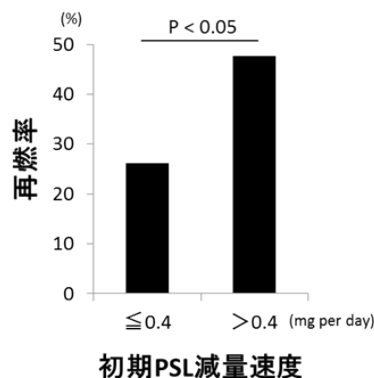


図 2. 初期ステロイド減量速度と再燃の関係

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 3 に示す。5 年で約 30% に再燃がみられた。

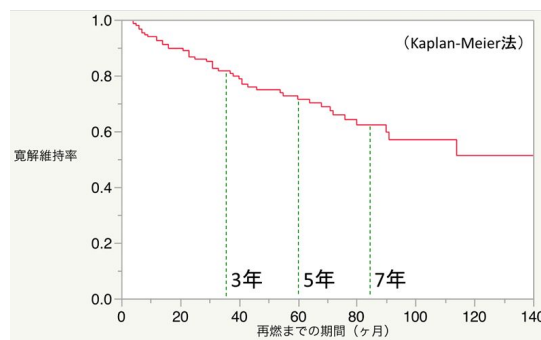


図 3. 治療開始後の再燃率 (寛解維持率)

最終観察時点でステロイド治療中だった 133 例のうち、直近 1 年間における再燃例は 10 例 (8%)、ステロイド維持量による寛解維持例は 84 例 (63%)、ステロイド off による寛解維持例は 32 例 (24%)、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。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)。

2. IgG4-RD におけるリツキシマブ医師主導治験の protocols 作成

「IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画(案)」を作成した(図 4)。

その要旨は、以下の通りである。

1) 臨床試験 1: オープンラベルシングルアーム試験

- 1) コントロールを置かないシングルアームの open-label 試験(第 I 相)である。
- 2) ステロイド治療後に再燃した IgG4-RD 患者を対象とする。
- 3) リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を 1 コース行う。治験介入開始時、ステロイドを増量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは減量プロトコルに従って漸減する。
- 4) 目標症例数は、32 例を予定する。
- 5) 治験期間: 24 週間。
- 6) 主要エンドポイント
観察期間(治験介入～介入後 24 週間)に

おける寛解の達成と維持寛解達成率。

7) 副次エンドポイント

- a. 12 週目の寛解達成率
- b. 効果不十分によるプロトコル逸脱
- c. 有害事象の発生
- d. 治験介入 24 週後のステロイド投与量(治験介入前からの変化率)
- e. 治験介入 24 週後の血清 IgG4 濃度(治験介入前からの変化率)
- f. 治験介入 24 週後の IgG4-RD responder index

8) 中止基準

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

2) 臨床試験 2: 長期観察試験

オープンラベルシングルアーム試験(0~24 週)に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験 2: 長期観察試験(24~100 週)に組み入れる。6 カ月ごとにリツキシマブ 375 mg/m²/週を 1 回から 4 回行い、最長 24 か月まで(試験 1 の開始より)延長投与する。

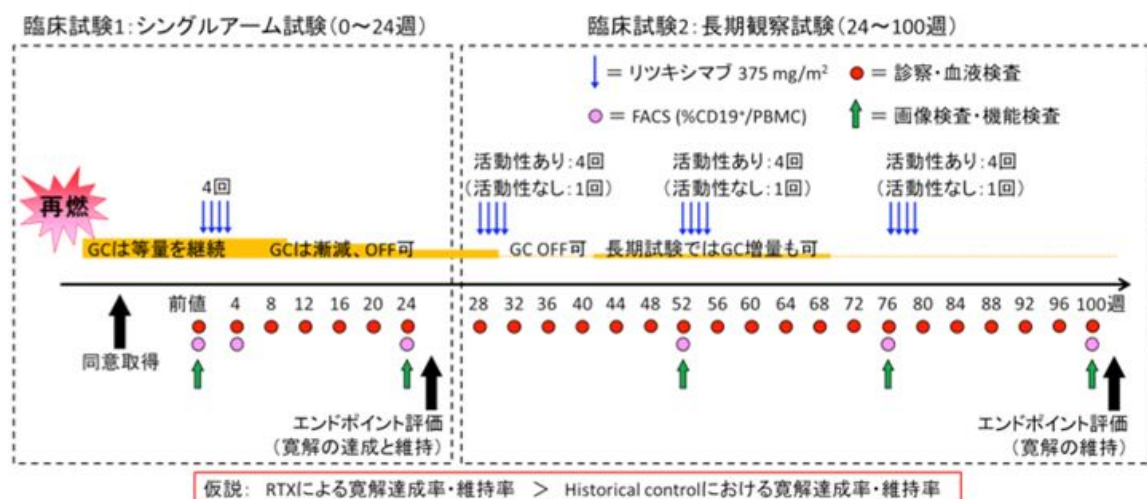


図 4. IgG4-RD 再燃例におけるリツキシマブの効果検証に関する医師主導治験計画案

D. 考察

1. 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

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れた。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 5-7.5 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 の腫瘍効果・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。

2. IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ 医師主導治験のプロトコル

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

IgG4-RD に対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、未だ本疾患におけるエビデンスは少ない。そこでわが国独自の適応拡大を目指すプロトコルを作成することとした。

今後、このプロトコル案の brush up を

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

E. 結論

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。

ステロイド難治性・再発性の IgG4-RD にたいするリツキシマブの医師主導治験プロトコル案を作成した。今後、遂行に必要な資金を獲得できれば実現可能な医師主導治験を目指す。

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.

5) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 67(7):1688-1699, 2015.

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

7) Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for

IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.

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

4) 白柏 魅怜, 吉藤 元, 三森 経世. IgG4 関連疾患のステロイド療法に関する多施設共同調査. IgG4 研究会 (博多), 2015 年 3 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 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
総合研究報告書（分担研究）

**IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証と IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の
再燃例に関する解析**

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
萩原晋也
筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）病院講師
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：

【IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証（平成 26 年度）】

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

【IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析（平成 27～平成 28 年度）】

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-RD の確定診断例（CCD 基準で definite）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例 25 例を解析した。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 ヶ月、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 関連ミクリッツ病診断基準の検証

(平成26年度)

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

【IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析 (平成27～平成28年度)】

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

【IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証】

唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4-RD または IgG4-RD の疑いで2008年8月から2013年6月までに当科を受診した21例を後ろ向きに解析した。2011年の IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (definite) を診断のゴールドスタンダードとして、IgG4-MD 診断基準の感度・特異度、および CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率を、係数を用いて検討した。

【IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析】

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 CCD 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 (腫瘍の増大など) 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

【IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証】

対象症例21例の患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清 IgG4 値、病理組織学的所見、最終臨床診断、CCD 基準・IgG4-MD 診断基準の満足度を表1、表2に示した。21例の平均年齢は 59.6 ± 10.7 歳、性別は男性12例/女性9例であった。血清 IgG4 値は、95.2% (20/21例) で 135mg/dl 以上であった。CCD 基準の満足度は、definite が 66.7% (14/21例)、possible が 28.6% (6/21例)、probable が 4.8% (1/21例) であった。一方で、IgG4-MD 診断基準の満足度は 61.9% (13/21例) であった (表2)。23.8% (5/21例) は CCD 基準の definite、IgG4-MD 診断基準のいずれも満たさなかった (表1、2)。

CCD 基準 (definite) を診断のゴールド

スタンダードとした場合、IgG4-MD 診断基準の感度は 78.6% (11/14)、特異度は 71.4% (5/7) であった。また 係数による、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の診断の一致率は 0.483 (中等度の一致) であった (表 3)。23.8% (5/21 例) で、CCD 基準 (definite) と IgG4-MD 診断基準の診断の不一致が認められた (表 3)。

【IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析】

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 4)。

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 4)。

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 カ月 vs 16.7 ± 15.3 カ月、P=0.03) (表 5)。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 5)。

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 カ月、再燃時のプレドニゾン (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、腎盂腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎) であった (表 6)。

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、腎盂腫瘍、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 関連ミクリッツ病診断基準の検証】

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

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

【IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析】

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 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。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、PSL 10 mg/日未滿まで減量後は、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 関連ミクリツ病診断基準の検証】

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

【IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例に関する解析】

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 ヶ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日、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 . 健康危険情報

なし

G . 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
- 4) Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T. FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. *Rheumatol (Oxford)* 54, 1113, 2015
- 5) Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S. Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin Immunol* 156, 9-18, 2015
- 6) Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, Sumida T. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod Rheumatol* 25, 105-9, 2015
- 7) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa

- T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H. Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. *PLoS One*, 10, e0126582, 2015
- 8) Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol* 66, 2892-9, 2014
- 9) Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Takai C, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Oshika T, Sumida T. Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements. *Mod Rheumatol* 24, 471-6, 2014
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、高橋広行、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
- 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

表1 患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清IgG4

症例	年齢(歳)	性別	涙腺腫大		耳下腺腫大		顎下腺腫大		血清IgG4 (mg/dl)
			右.	左.	右.	左.	右.	左.	
1	56	F							773
2	47	M							478
3	59	M					-	-	1590
4	55	M							1090
5	60	F							1710
6	77	F							1990
7	64	M			-	-			951
8	74	M			-	-	-	-	1500
9	52	M			-	-			1060
10	61	M	-	-					3710
11	52	F							1030
12	69	M			-	-			1500
13	47	F			-	-	-	-	304
14	62	M			-	-	-	-	4570
15	66	F							1450
16	77	F							586
17	47	M	-	-	-	-			342
18	36	M			-	-	-	-	530
19	66	M	-	-	-	-			323
20	68	F			-	-	-	-	29
21	57	F	-	-			-	-	335
平均±SD 頻度	59.6±10.7	M12/F9	81.0% (17/21)	81.0% (17/21)	52.4% (11/21)	57.1% (12/21)	66.7% (14/21)	66.7% (14/21)	1231±1117.9

表2 病理組織学的所見、最終臨床診断、診断基準の満足度

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

表3 CCD基準とIgG4-MD診断基準の満足度の比較

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

CCD基準をゴールドスタンダードとした場合
 IgG4-MD診断基準の感度: $11/14 \times 100 = 78.6\%$
 IgG4-MD診断基準の特異度: $5/7 \times 100 = 71.4\%$

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

表4
 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5 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

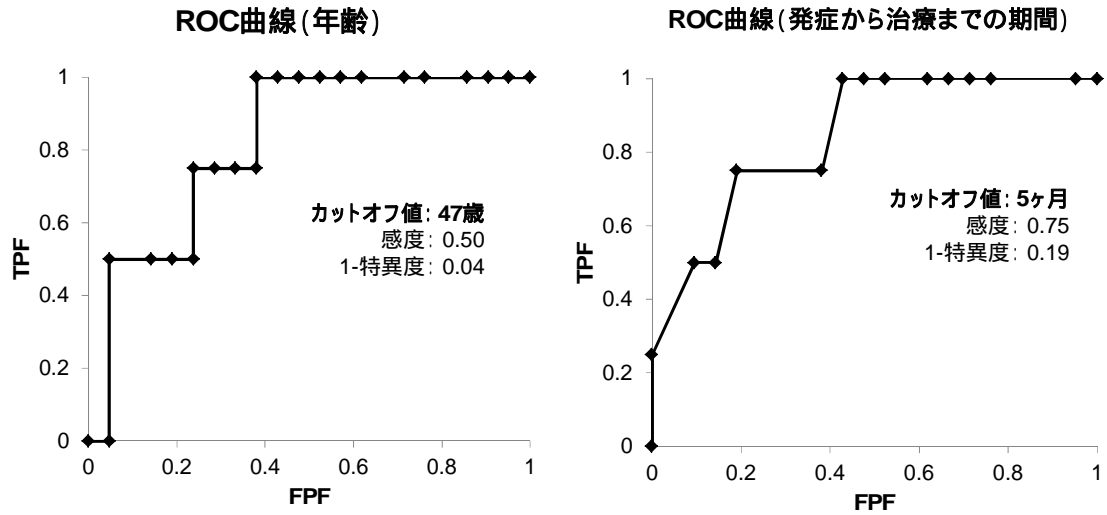
1, 2: データ欠損のため、それぞれ19例、20例で解析
 PSL; prednisolone
 IgG4-RD RI; IgG4-related disease Responder Index

表6 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 83	1363	涙腺 涙腺
症例2	47	M	48	5	30	3	26	9	478 186	1965	涙腺・唾液腺 腎腫瘍 腎腫瘍
症例3	62	M	40	3	35	3	10	10	4570 572	7696	涙腺 自己免疫性膵炎 リンパ節腫大
症例4	57	F	26	2	30	2	21	0	154 135	1285	自己免疫性膵炎 後腹膜線維症 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) 244 (±192)	3077 (±2679)	

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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連疾患の病理学的解析

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

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

研究 : 鑑別上問題となる形質細胞型キャスルマン病では、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 関連疾患と形質細胞型キャスルマン病について、組織中の IgA 発現を免疫組織化学の有用性を検討した。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。

A . 研究目的

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

今回の研究において、IgG4-RD、背景に多数の IgG4 陽性細胞を伴う MZL (IgG4-associated MZL) および背景に IgG4 陽性細胞を伴わない MZL

(IgG4-negative MZL) の 3 群を対象とし、Th2 と Treg に関連する各種サイトカイン mRNA の発現パターンについてリアルタイム PCR 法を用いて解析を行った。

研究 : IgG4 関連疾患と形質細胞型キャスルマン病の鑑別において、IgA 免疫染色の有用性について検討した。

B . 研究方法

研究 : 眼付属器に発生した病変から採取した IgG4-RD 11 例、IgG4-negative MZL 11

例、IgG4-associated MZL6 例の生検組織を用いて検討を行った。採取した MZL の病変は全て原発巣であり、他臓器への浸潤は認めなかった。

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

研究 : 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スルマン病患者 11 例のリンパ節病変の FFPE をもちいて検討した。

(倫理面への配慮)

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

C . 研究結果

研究 : IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、TGF 1、FOXP3 と β -actin の mRNA 発現についてリアルタイム PCR 法を用いて検討を行った。IgG4-RD と IgG4-associated MZL では IgG4-negative MZL と比較して IL-4、IL-10、IL-13、FOXP3 の発現が有意に亢進していた($p < 0.05$)。IL-5 の発現については有意な発現の亢進は認めなかった。

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

研究 : 非常に多くの形質細胞浸潤が

IgG4 関連疾患とキャスルマン病のリンパ節で観察された。IgG4 関連疾患とキャスルマン病の 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

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

近年、IgG4-RD に Th2 サイトカイン(IL-4、IL-5、IL-13)と Treg サイトカイン(IL-10、Treg)が関連していることが報告されている。IL-4 と IL-10 は IgG4 へのクラススイ

ッチを誘導し、IL-5 や IL-13 は好酸球浸潤に、TGF は線維化に関与していると考えられている。今回の研究では IgG4-RD、IgG4-associated MZL において、IgG4-negative MZL と比較し Th2 サイトカインと Treg サイトカインの発現亢進が認められた。

MZL の発生するメカニズムは現在明らかにされていないが、最近の報告では *Chlamydia psittaci* 感染が関与している可能性が指摘されている。我々は過去に多数の IgG4 陽性細胞を背景に伴う眼付属器 MZL の症例を報告し、MZL が IgG4-RD を背景に発生する可能性を指摘した。IgG4-RD 患者は悪性腫瘍発生のリスクがあるとされており、IgG4-RD 患者の 10.4%に肺癌、大腸癌、悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の発生し、一般集団と比較して約 3.5 倍の悪性腫瘍発生リスクがあるとされている。IgG4-RD を背景として腫瘍の発生する機序は不明であるが、近年 IgG4 抗体が IgG1 抗体による抗腫瘍活性を阻害することが示されており、IgG4 抗体そのものが腫瘍の発生に関与している可能性が考えられる。また、今回の研究では IgG4-associated MZL と IgG4-RD では IgG4-negative MZL と比較し、Treg のマスターレギュレーターである FOXP3 の発現が亢進が認められた。Treg は、抗腫瘍免疫の抑制に関与する要因として近年注目されており、IgG4-RD における腫瘍の発生に関与している可能性が考えられる。

ステロイドによる治療は IgG4-RD の治療に有効である。一方、IgG4-associated MZL に対して最も効果的な治療法は明らかになっていないが、現段階では化学療法、放射線療法が必要であると考えられる。そ

のため、眼周囲領域の IgG4 関連疾患の診断においては、MZL の成分の有無について考慮する必要がある。

研究 : 過去の報告と同様に、形質細胞型キャ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。

E . 結論

研究 : IgG4-associated MZL では IgG4-negative MZL と比較して、IgG4-associated MZL は IgG4-negative MZL と異なるサイトカイン mRNA 発現パターンを示しており、IgG4-RD と同様に Th2、Treg サイトカインの発現が亢進していることが示された。この結果から、一部の

MZL は IgG4-RD を背景に発生し、この MZL は IgG4-negative MZL と異なる機序で発生する可能性が示唆された。

研究 : 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 . 健康危険情報

なし

G . 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.

4. Ohno K, **Sato Y**, Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, **Yoshino T**. A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease. *Sci Rep*. 2015; 5: 13539.
5. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, **Yoshino T**, **Sato Y**. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. *Sci Rep* 2015 Jan 9; 5: 7696.

2. 学会発表

1. 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)
4. 西田賢司、**佐藤康晴**、**吉野正**. リンパ節における IgG4 関連疾患. 第 104 回日本病理学会総会シンポジウム. 平成 27 年 4 月 30 日~5 月 2 日. 於・

名古屋.

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

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
総合研究報告書 (分担研究)

IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究

研究分担者 赤水 尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

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

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

A . 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、全身臓器においてリンパ球・IgG4 陽性形質細胞の浸潤や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。

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

C. 研究結果

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

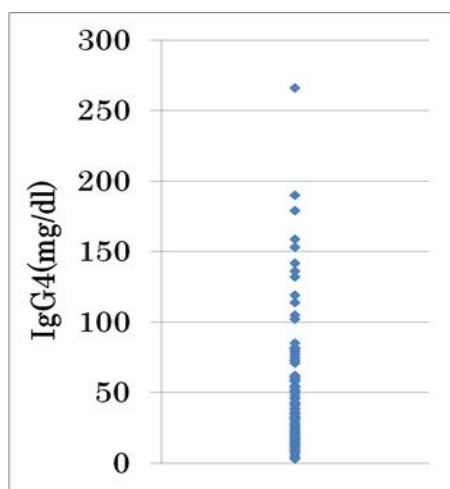


図1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

さらに、高 IgG4 血症を認める群と正常 IgG4 値群 (135mg/dl 未満、102 名) に分類し検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群では有意に高年齢、甲状腺エコーで低エコー領域の増加を認めた (表 1, 2)。

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

	Normal-IgG4 (N=102, 93.6%)		High-IgG4 (N=7, 6.4%)		P values
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Gender (male/female)	14/88		1/6		0.967 ^a
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102		2/7		0.852 ^a
Familial history of ATD	28/102		1/7		0.445 ^a
Own smoking history	31/102		2/7		0.919 ^a
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	1162.1	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

	IgG4非高値群 (n=102, 93.6%)		IgG4高値群 (n=7, 6.4%)		P value
	Mean ± SD (range)	n	Mean ± SD (range)	n	
甲状腺サイズ (mm ²)	962.7 ± 788.9 (279-4358)	54	946.1 ± 622.3 (315-1689)	5	0.957
低エコー領域	0.61 ± 0.89 (0-3)	56	1.66 ± 0.81 (1-3)	6	0.005
血流増加	1.33 ± 0.88 (0-3)	56	1.00 ± 1.09 (0-3)	6	0.293

表2. 血清 IgG4 高値および非高値バセド

ウ病患者における甲状腺エコー所見

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

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

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。

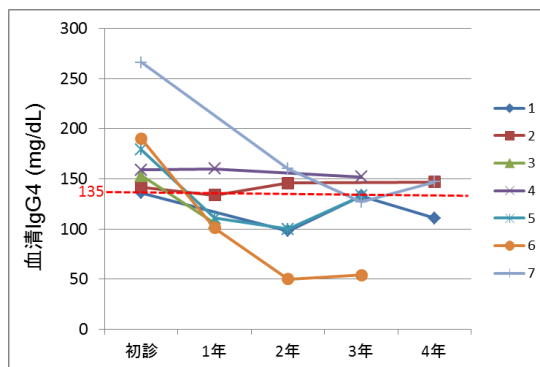


図2. 血清 IgG4 高値バセドウ病 7 症例における血清 IgG4 推移

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。

いずれの症例も IgG4-RD に合併しう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 3)。

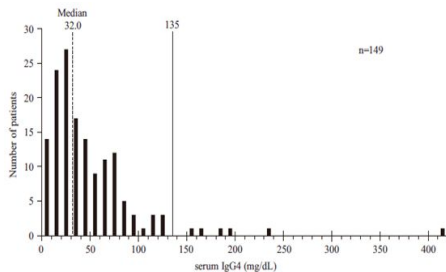


図 3. 橋本病患者の血清 IgG4 値の分布

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 3)。

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齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた (表 4)。

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 5)。

	Non-elevated IgG4 (≤ 135 mg/dL, n=143, 96%)		Elevated IgG4 (>135 mg/dL, n=6, 4%)		p-Value
	Median (interquartile range)	n	Median (interquartile range)	n	
Sex (male/female)	33/110		3/3		0.152*
Familial history of AITD [n (%)]	11 (7.7%)		2 (33.3%)		0.087*
Smoking history [n (%)]	20 (14.0%)		2 (33.3%)		0.265*
Age (years)	60.0 (42.0-71.0)	143	75.5 (71.0-77.8)	6	0.009*
IgG4 (mg/dL)	31.0 (19.0-62.0)	143	189.5 (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*
IgG4/IgG (%)	2.5 (1.5-4.4)	143	12.0 (11.5-13.1)	6	0.012*
Thyroid size on ultrasound (mm ³) ^f	537.6 (380.8-798.1)	117	488.2 (304.4-905.3)	5	0.755*
Degree of hypoechoogenicity ^g	1.0 (0-3.0)	116	2.0 (1.0-3.0)	5	0.014*
Increase of color Doppler flow	0.0 (0-1.0)	116	0.0 (0-0)	5	0.426*
TSH (μ U/mL)	2.5 (1.3-4.3)	141	2.3 (1.3-23.5)	6	0.829*
FT3 (pg/mL)	2.8 (2.5-3.0)	92	2.7 (2.1-3.1)	5	0.583*
FT4 (ng/dL)	1.1 (1.1-1.2)	141	1.1 (1.0-1.3)	6	0.537*
TRAb (IU/L)	1.0 (1.0-1.0)	102	1.0 (1.0-1.0)	6	0.478*
TgAb (IU/mL)	313.4 (83.0-531.8)	134	370.2 (181.0-842.3)	6	0.707*
TPOAb (IU/mL)	142.2 (16.9-390.5)	136	71.6 (20.7-126.9)	6	0.487*
L-T4 (μ g/day) ^f	0.0 (0-50.0)	129	37.5 (0-93.8)	6	0.288*

表 4. 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 (μ U/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	0.80	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 ³)	1400	304	905	488	288	N.D.
Hypoechoogenicity on US	3	2	1	1	3	N.D.
L-T4 (μ g/day)	100	150	0	0	100	0
Follow-up (years)	2.5	3.1	2.2	1.9	1.8	1.0
Extra-thyroidal organ involvement	-	-	-	Lacrimal glands	Pinacry	-
Follow-up IgG4 (mg/dL), periods after first admission	165, 2yr	N.D.	208, 8mo	N.D.	205, 1.5yr	N.D.

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

表 5. 橋本病における血清 IgG4 高値 6 例の臨床的特徴

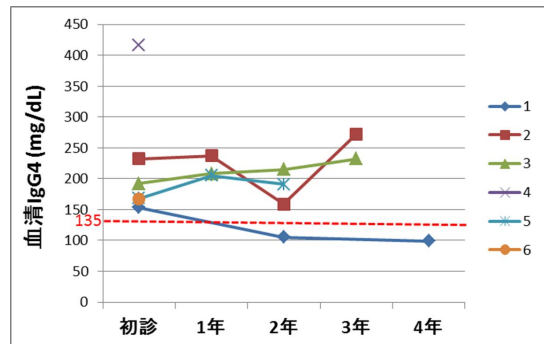


図 5. 血清 IgG4 高値橋本病 6 例の血清 IgG4 推移

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。

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。

以上を踏まえ、本検討における血清 IgG4 高値橋本病と既報における IgG4 thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎との関連を比較検討すると、IgG4 高値 HT は、IgG4-thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎のいずれにも共通した臨床像を呈し、これらを包含する疾患群と考えられた（図 6）。

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

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

図 6. 本検討集団と既報における IgG4 thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎との比較

なお、解析を開始して 4 年の経過で血清 IgG4 高値を示した橋本病 6 例のうち、経過観察が可能であったのは 4 例で、血清 IgG4ha は 1 例が上昇、3 例が横ばいであった。血清 IgG4 が上昇した 1 例について、明らかな甲状腺外病変の出現は示唆されておらず、甲状腺自己抗体も横ばいであるが、慎重な経過観察を行っている。

Riedel 甲状腺炎に関しては 2012 年 2 月

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

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

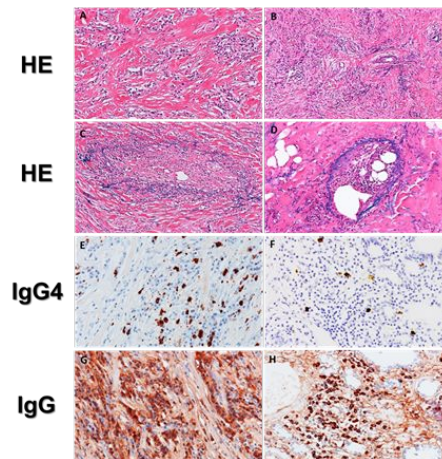


図 7. 症例 1(左列)、症例 2(右列)における HE 染色、IgG4、IgG 免疫染色

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 . 健康危険情報 なし

G . 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 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, Iburu 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
- Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. Endocrinology 157(2):692-704, 2016
- Ariyasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. Endocr J. 62(11):953-63, 2015.
- Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. Endocr J. 62(8):725-31, 2015.
- Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. Endocr J. 62(8):711-7, 2015.
- Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y: Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. Diabetologia. 58(8):1868-76, 2015.
- Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. Endotext [Internet], 2015.
- Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. Arthritis Rheumatol. 67(7):1688-99, 2015.
- Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Matsumura S, Inoue K, Kangawa K, Nakao K, Akamizu T: Reduction in circulating ghrelin concentration after maturation does not affect food intake. Endocr J. 61(10):1041-52, 2014
- Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N, Akamizu T: Bartter syndrome type 3 in an elderly complicated with adrenocorticotropin-deficiency. Endocr J. 61(9):855-60, 2014
- Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T Jr, Akamizu T: Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. Endocr J. 61(8):751-8, 2014
- Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T: Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. Endocr J. 61(7):697-704, 2014
- Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, Yoshimura K, Teramukai S, Ito T, Shimizu A, Yonezawa A, Kangawa K, Mimori T, Akamizu T: Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. Endocr J. 61(7):735-42, 2014
- 赤水尚史: IgG4 関連甲状腺疾患に関する最近の展開. 内分泌・糖尿病・代謝内科 42(1):63-67, 2016
- 赤水尚史: 第7章 その他の指定・難治性内分泌疾患「6 IgG4 関連疾患」. 難治性内

分泌代謝疾患 Update、編集 成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代、診断と治療社、東京 143-145, 2016

赤水尚史：臓器別病変の診断と治療「4 甲状腺疾患 病態」。臨床医必読最新 IgG4 関連疾患、編集主幹 岡崎和一・川茂幸、診断と治療社、東京 64-66, 2015
赤水尚史：IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」。日本内科学会雑誌 104(9):1844-1847, 2015

2. 学会発表

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

Akamizu T: Symposium4 Thyroid Symposium “IgG4-Related Thyroid Diseases”. 37th Annual Meeting of The Endocrine Society and The Diabetes Association of the R.O.C. (Taiwan). Taipei Veterans General Hospital. March 19-20, 2016

Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015

Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H,

Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015

Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015

Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015

Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens(Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015

Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population,

75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center(Boston, USA). June 5-9, 2015

Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015

Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Arita M, Nishi M, Furuta H, Nanjio K, Akamizu T: Needs of pharmaceutical pain therapy in Japanese diabetic patients might be higher than physicians' expectation. 10th IDF-WPR Congress 2014 / 6th AASD Scientific Meeting. Suntec Singapore Convention and Exhibition Centre (Singapore). November 21-24, 2014

Ohoshi T, Kanamoto J, Hiromine Y, Niwano F, Kishitani Y, Ogawa K, Akamizu T, Nanjo K: Clinical Results of Hospitalization according to A Two-week Clinical Path in Diabetic Patients with Visceral Fat Accumulation. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress. Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan). September 12-14, 2014

Akamizu T: Diagnosis and Management of Thyroid Storm. ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.

Ishibashi T, Doi A, Nishi M, Furukawa Y, Ota T, Matsutani N, Inaba H, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Nakao T, Furuta H, Sasaki H, Akamizu T: Nicotine's Effects on Insulin Secreting MIN6 Cell Line. ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.

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、船橋友美、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．

南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上元、赤水尚史：IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値．第 25 回臨床内分泌代謝 Update．東京国際フォーラム．2015 年 11 月 27～28 日

河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英 肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：非 細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討．第 25 回臨床内分泌代謝 Update．東京国際フォーラム．2015 年 11 月 27～28 日

竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史：甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討．第 58 回日本甲状腺学会学術集会．福島県文化センター（福島市）．2015 年 11 月 5～7 日．

太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例．第 58 回日本甲状腺学会学術集会．福島県文化センター（福島市）．2015 年 11 月 5～7 日．

山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：ニボルマブ（抗 PD-1 抗体）により甲状腺機能異常を呈した一例

．第 58 回日本甲状腺学会学術集会．福島県文化センター（福島市）．2015 年 11 月 5～7 日．

河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西理宏、赤水尚史：Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例．第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会．奈良県文化会館．2015 年 10 月 17 日．

若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西理宏、赤水尚史：糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例．第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会．奈良県文化会館．2015 年 10 月 17 日．

杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典：橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例．第 209 回日本内科学会近畿地方会．大阪国際交流センター．2015 年 9 月 12 日．

竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 関連疾患（IgG4-RD）におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討．第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会．海峡メッセ下関、他．2015 年 5 月 21～24 日．

赤水尚史：シンポジウム IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」．第 112 回日本内科学会講演会．みやこめっせ（京都市）．2015 年 4 月 10～12 日．

赤水尚史：甲状腺クリーゼの診療と予後改善．第 24 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシティ．2014 年 11 月 28～29 日．

太田敬之、山野井亮太、山岡博之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、松野正平、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：産褥期に診断された褐色細胞腫の一例．第 24 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシテ

イ . 2014 年 11 月 28 ~ 29 日 .

浦木進丞、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 中毒性多結節性甲状腺腫を合併した先端巨大症の一例 . 第 24 回臨床内分泌代謝 Update . 大宮ソニックシティ . 2014 年 11 月 28 ~ 29 日 .

林田直美、今泉美彩、志村浩己、大久保礼由、浅利 靖、二川原健、緑川早苗、小谷和彦、中路重之、大津留晶、赤水尚史、貴田岡正史、鈴木眞一、谷口信行、山下俊一、高村 昇 : 小児の甲状腺超音波検査における有所見率 ; 3 県調査の結果 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

山岡博之、西 理宏、石橋達也、太田敬之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、若崎久生、古田浩人、赤水尚史 : 当院における低 T3 症候群の実態 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

有安宏之、浦木進丞、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 術前に皮機能性下垂体腺腫と診断されていた橋本病合併 TSH 産生下垂体腺腫の一例 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

栗本千晶、稲葉秀文、岡村順平、船橋友美、浦木進丞、河井伸太郎、竹島 健、唐戸嶋麻衣、稲垣優子、山岡博之、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : APTT 延長とループスアンチコアグラント陽性を認めた橋本病の一例 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .

奥 あや、竹島 健、石橋達也、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 著名な高 Ca 血症で発症し、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症が疑われた機能性副甲状腺嚢胞の 1 例 .

第 15 回日本内分泌学会近畿支部学術集会 . 兵庫医科大学 (西宮市) . 2014 年 11 月 8 日 .

桑原智子、有安宏之、山田 豪、寒川賢治、中尾一和、赤水尚史、稲垣暢也 : グレリン過剰分泌 Tg マウスの解析を通じた、中鎖脂肪酸の摂食に与える影響の解析 . 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会 . 都道府県会館 (東京) . 2014 年 10 月 31 日 ~ 11 月 2 日 .

竹島 健、栗本千晶、岡村順平、河井伸太郎、船橋友美、浦木進丞、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : IgG4 関連疾患におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討 . 第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会 . 大阪国際会議場 . 2014 年 10 月 25 日 .

稲葉秀文、竹島 健、赤水尚史 : IgG4 関連甲状腺疾患について . 第 87 回日本内分泌学会学術総会 . 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市) . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 .

竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、船橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : IgG4 高値を示すバセドウ病と橋本病のサイトカイン・ケモカイン値 . 第 87 回日本内分泌学会学術総会 . 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市) . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 .

浦木進丞、小池 諒、早川佳奈、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、谷 眞至、山上裕機、臼井 健、島津章、赤水尚史 : 高 PRL・ACTH 血症を伴った下垂体腺腫を認めた MEN1 型の一例 . 第 87 回日本内分泌学会学術総会 . 福岡国際会議場、福岡サンパレス (福岡市) . 2014 年 4 月 24 ~ 26 日 .

太田敬之、稲葉秀文、宮田佳穂里、山岡博之、竹島 健、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、川嶋弘道、有安宏之、若崎久生、中尾大成、西 理宏、古田浩人、赤水尚史、児玉芳季、原 勲 : 右副腎腫瘍にコルチゾ

ール産生腺腫とアルドステロン症(腺腫および微小結節)合併が疑われた一例．第87回日本内分泌学会学術総会．福岡国際会議場、福岡サンパレス(福岡市)．2014年4月24～26日．

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

総合研究報告書（分担研究）

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

研究分担者 氏名 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究協力者 氏名 八木邦公 金沢大学大学院医薬保健研究域医学系 医学教育センター
准教授

研究協力者 伊藤直子 石川県立中央病院 糖尿病・内分泌内科 医長

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

AIP 非合併 IgG4 関連疾患の症例背景は、年齢 62.1 ± 9.9 歳、男 15 例/女 13 例、BMI $24.4 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$ 、IgG $2182 \pm 877 \text{ mg/dL}$ 、IgG4 $603 \pm 437 \text{ mg/dL}$ 、IgE $476 \pm 1112 \text{ IU/mL}$ 、HbA1c $6.6 \pm 1.0\%$ 、糖尿病家族歴あり 9 例、なし 16 例、不明 3 例。

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

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

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

D . 考察

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

E . 結論

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

F . 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究

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

A．研究目的

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

B．研究方法

金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、虎の門病院、富山大学、金沢医科大学より 40 例の IgG4 関連動脈周囲炎症例を集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。
（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C．研究結果

症例は男性 37 例、女性 3 例で平均年齢 66.4 歳（44-75 歳）であった。患者は、自覚症状に乏しく（発熱 10.0%、胸腹部痛 12.5%）、血液検査での炎症反応上昇（CRP >1.0 mg/dL）を呈していたのは 6 例（15.0 %）のみであった。主要な罹患動脈は腹部大動脈と腸骨動脈であった。画像所見の推移を含めて臨床経過がフォローできた 33 症例中、30 例がステロイド単独

治療を受け、動脈周囲病変は1-2ヶ月の経過で明らかな改善を認めた。ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大のみられていた症例4例中2例(50.0%)に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例26例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられなかった(0.0%)。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichiro Mizushima, Dai Inoue,

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

2. 学会発表

1) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Motohisa Yamamoto, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Yasufumi Masaki, Takashi Wada, Satomi Kasashima, Kenichi Harada, Hiroki Takahashi, Kenji Notohara, Yasuni Nakanuma, Hisanori Umehara, Masakazu Yamagishi, Mitsuhiro Kawano. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions. Hawaii. Feb 16-19, 2014.

2) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Yasunori Suzuki, Hiroshi Fujii, Masami Matsumura, Masakazu Yamagishi, Kenji Notohara, Mitsuhiro Kawano. Clinical characteristics and the course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis. *EULAR* 2013. Madrid. Jun 12-15, 2013.

3) 水島伊知郎、山田和徳、山本元久、佐伯敬子、乳原善文、松井祥子、正木康文、和田隆志、梅原久範、山岸正和、川野充弘。IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究。第58回

日本リウマチ学会総会・学術集会．東京．
2014年4月24-26日．

G．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし

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

IgG4 関連腎臓病に類似した尿細管間質性腎炎を伴う多中心性キャスルマン病 3 例の検討

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

研究要旨：多中心性キャスルマン病（MCD）はまれな良性リンパ増殖性疾患であるが、高 IgG4 血症と、リンパ節などの組織中に IgG4 陽性形質細胞（IgG4+PC）浸潤を認める例があり、組織学的所見のみでは IgG4 関連疾患（IgG4-RD）との鑑別が困難な例がある。MCD の腎組織所見はアミロイドーシスが最多で、尿細管間質性腎炎（TIN）も 6.3%程度に報告されているが、腎組織への IgG4+PC 浸潤はこれまでに検討されていない。我々は、TIN を伴う、リンパ節生検で診断された MCD 3 例について検討した。3 例とも高 IgG4 血症、腎機能障害、検尿異常を呈し、腎生検で多数の IgG4+PC (>50/HPF) を伴う TIN を認めた。3 例とも線維化に乏しく、間質に境界明瞭な炎症細胞浸潤を認め、2 例は被膜を超え、1 例は髄質に浸潤を認めた。好酸球は認めなかった。1 例はメサンギウム増殖を認めたが、2 例は糸球体に大きな異常を認めなかった。線維化を除くと IgG4 関連腎臓病（IgG4-RKD）の基準を満たした。3 例ともステロイドに抵抗性で、2 例はトシリズマブ、そのうち 1 例はさらにシクロホスファミドやリツキシマブを併用し、炎症反応や腎機能の改善を認めた。IgG4-RKD は多数の IgG4+PC 浸潤を伴う TIN が典型的であるが、MCD は IgG4-RKD に類似した腎病変を呈しうる。IgG4-RD に類似した組織所見を有しても、炎症反応上昇やステロイド抵抗性の場合、組織学的所見と臨床所見を合わせて MCD を鑑別する必要性が示唆された。

A．研究目的

多中心性キャスルマン病（MCD）の腎病変と IgG4 関連腎臓病（IgG4-RKD）との類似性とその鑑別に関して、当院での症例データを用いて検討する。

B．研究方法

当院で診断された MCD 3 例の臨床データ、腎生検で得られた組織の光顕（HE、PAS、PAM、マッソントリクローム染色）、免疫染色（IgG4、CD138 染色）所見を後方視的に解析した。
（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

症例は男性 1 例、女性 2 例で、平均年齢は 61.0 歳 (53-66 歳) であった。3 例とも頸部リンパ節生検で形質細胞型キャスルマン病と診断された。PET-CT 検査で FDG の集積を有する多発リンパ節腫脹を認め、MCD と診断された。3 例とも血清 CRP と IL-6 の上昇を認め { 各平均 9.8 mg/dl (5.4-16.9 mg/dl) 47.3 pg/ml (13-113 pg/ml) } 高 IgG4 血症を随伴した { 平均 IgG4 615 mg/dl (235-987 mg/dl) 平均 IgG4/IgG 11.6% (4.9-22.4%) } 低補体血症は認めなかった。腎機能障害 { 平均血清 Cr 1.33 mg/dl (0.99-1.96 mg/dl) 平均 eGFR 38.3 ml/min/1.73m² (28-44 ml/min/1.73 m²) } と尿検査異常 { 平均尿蛋白 2.3 g/gCr (0.76-5.1 g/gCr) 血尿あり、平均尿中 2MG 41143 ng/ml (18358-69077 ng/ml) 平均尿中 NAG 35.1 IU/l (16.3-52.4 IU/l) } を認めた。腎生検では 3 例とも線維化に乏しく、間質に境界明瞭な炎症細胞浸潤を認めた。2 例は被膜を超え、1 例は髄質に浸潤を認めた。IgG4+PC 浸潤は平均 88.3/HPF (50-161 /HPF) で、平均 IgG4/CD138 は 39.8% (32.0-55.2%) だった。好酸球は認めなかった。1 例はメサングウム増殖を認めたが、2 例は糸球体に大きな異常を認めなかった。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着は認めなかった。治療は 3 例ともステロイドに抵抗性で、トシリズマブを併用した。1 例はさらにシクロホスファミドやリツキシマブを併用し、炎症反応や腎機能の改善を認めた。

D . 考察

MCD の腎病変は IgG4+PC 浸潤を伴う plasma cell-rich な TIN を呈しうることを示した。高 IgG4 血症を随伴し、組織学的には線維化以外は IgG4-RKD の診断基準を満たした。IgG4+PC 浸潤を伴う plasma cell-rich な TIN は ANCA 関連血管炎などでも報告され、IgG4-RKD に特異的な所見ではないが、被膜を超えた炎症細胞浸潤という IgG4-RKD の特徴的所見を併せ持った腎組織の報告は乏しい。組織学的には線維化が MCD における plasma cell-rich TIN と IgG4-RKD との鑑別に有用であった。これまで MCD では高 IgG4 血症を随伴し、リンパ節、肺、皮膚に IgG4+PC 浸潤を認める例が報告され、組織学的所見のみでは IgG4-RD との鑑別が困難であるとされている。今回の検討で、MCD は腎臓でも IgG4-RD に非常に類似した組織所見を呈することが明らかとなった。

一方、炎症反応の上昇や、ステロイド抵抗性の経過といった臨床所見は IgG4-RD よりも MCD を強く支持した。IgG4-RD と MCD の鑑別には組織学的所見と臨床所見とを合わせて検討する必要があると考えられた。

E . 結論

MCD の腎病変は IgG4-RKD に類似した組織所見を呈しうる。炎症反応上昇やステロイド抵抗性といった臨床所見と組織学的所見を合わせて MCD を鑑別する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

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. 2016 Apr;40(4):495-501.

2. 学会発表

Takeshi Zoshima, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano. A Case of Multicentric Castleman's Disease with IgG4 Related Disease Like Multiorgan Lesions Including Tubulointerstitial Nephritis. ASN 2014. Philadelphia. Nov.11-16, 2014

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

総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連疾患における抗核抗体の意義

研究分担者 川野 充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

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

A . 研究目的

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

B . 研究方法

1996 年 4 月から 2014 年 10 月までに自施設において診断された IgG4RD 70 症例の ANA (蛍光抗体法)の抗体価と染色パターンについて、全身性エリテマトーデス

(Systemic lupus erythematosus: SLE)65 例、抗 SS-A 抗体陽性シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)20 例、健常人(Healthy controls: HC) 341 例を対照に後方視的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

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

ANA の抗体価の分布は、IgG4RD では 40 倍以上が 30.0%、160 倍以上が 10.0%であったのに対し、SLE では 40 倍以上が 100%、160 倍以上が 86.4%、SS では 40 倍以上が 95.5%、160 倍以上が 86.4%、HC では 40 倍以上が 30.9%、160 倍以上が 1.5%であった。最大の染色パターンは IgG4RD では Homogenous(79.1%)であり、SLE や SS では Speckled(それぞれ 31.7, 47.8%)であった。IgG4RD 症例を ANA の高い群 (ANA 160 倍; n=7)と低い群 (ANA<160 倍;61)の 2 群に分類し、臨床像を比較した。その結果、ANA 高値群では低値群と比較して低補体血症が有意に多かったが、その他には自己免疫疾患の合併を含めて臨床像に差は認められなかった。

D . 考察

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

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

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

E . 結論

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

F . 研究発表

1. 論文発表

欧文誌へ投稿準備中

2. 学会発表

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

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

総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連疾患患者 334 例の臨床像の解析

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
研究分担者	氏名	高橋裕樹	所属施設	札幌医科大学医学部	役職	准教授
研究分担者	氏名	松井祥子	所属施設	富山大学	役職	教授
研究分担者	氏名	川 茂幸	所属施設	信州大学	役職	教授
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	山本元久	所属施設	札幌医科大学医学部	役職	講師
研究協力者	氏名	佐伯敬子	所属施設	長岡赤十字病院	役職	部長
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：多施設共同研究により、IgG4 関連疾患患者の臨床的特徴を解析することを本研究の目的とする。金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、富山大学、信州大学で、1996 年から 2015 年に診断された IgG4 関連疾患患者 334 例。血清 IgG、IgG4、補体、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。

男性 61.4%と男性優位で、診断時平均年齢は 63.8 ± 11.5 歳であった。糖尿病および悪性腫瘍はそれぞれ、34.4%、17.1%に合併した。平均血清 IgG、IgG4 は各々 2403 ± 1204 、 755 ± 642 mg/dL と高値であり、95.5%の症例で IgG4 が高値であった。平均血清 CRP は 0.42mg/dL で、90.2%の症例で 1 mg/dL であった。血清 C3 値の低下は 34.7%で認められた。腎、膵臓、肺の 3 臓器が低補体血症に影響を与える独立した因子であった。副腎皮質ステロイド治療は、78.8%で施行された。プレドニゾロンの平均初期量および維持量は、それぞれ 30.5 mg/日、4.1 mg/日であった。副腎皮質ステロイドは全例で効果を認め、再燃は 21.3%で認められた。

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

A．研究目的

多施設共同研究により、多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし、臨床的特徴を解析することを本研究の目的とする。

B．研究方法

金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、富山大学、信州大学で、1996 年から 2015 年に診断された IgG4 関連疾患患者 334 例。血清 IgG、IgG4、補体、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。

IgG4 関連疾患の診断は、IgG4 関連疾患

の包括診断基準または臓器特異的診断基準を用い、最終的な判断は各施設の IgG4 関連疾患の診療に習熟した医師が行った。

統計学的解析は、SPSS software (version 22)を用い、chi-square test or Mann-Whitney U test を施行した。低補体血症の解析において、logistic regression analysis を行った。

（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つ
た。

C. 研究結果

1) 患者背景

男性 205 例、女性 129 例(男性 61.4%)
診断時平均年齢は 63.8 ± 11.5 歳 (25-91
歳)であった。平均観察期間は 4.2 年であ
った。糖尿病は 34.4%に合併し、自己免疫
性膵炎を有する患者は有しない患者と比
較して有意に糖尿病罹患率が高かった
(46.2% vs. 30.0%, $p=0.005$)。

2) 罹患臓器

平均罹患臓器は、3.2(1-11)であった。
頻度の高い罹患臓器は、唾液腺(72.7%)
涙腺(57.1%)、リンパ節(56.5%)、膵臓
(25.5%)、後腹膜/大動脈周囲(24.9%)
腎臓(23.7%)、肺(23.4%)であった。単
一臓器病変は、11.4%で認められた。男性
に多い罹患臓器は、後腹膜/大動脈周囲、
肺、腎臓(であり、女性に多い罹患臓器は
涙腺であった。

3) 血液検査所見

平均血清 IgG、IgG4 は各々 2403 ± 1204 、
 755 ± 642 mg/dL と高値であり、95.5%の症
例で IgG4 が高値であった。平均血清 IgE
は、 611 ± 1198 IU/mL であり、51.1%の症

例で上昇していた。血清 CRP の平均値およ
び中央値はそれぞれ 0.42、0.10 mg/dL、
であり、90.2%の症例で 1 mg/dL であった。

血清 C3 および C4 値の低下は、それぞれ
34.7%、33.7%の患者で認められた。腎、膵
臓、肺の各病変を有する患者は有しない患
者と比較して、有意に低 C3 血症を認めた
(腎臓: 55.4% vs. 27.8%, $p<0.000$ 、膵臓:
46.8% vs. 30.3%, $p=0.009$ 、肺: 47.2% vs.
30.7%, $p=0.015$)。

我々は、低補体血症(低 C3 血症)に影
響を与える独立した因子について、多変量
解析を行った。その結果、腎臓、膵臓、肺
は低補体血症に影響する独立した因子で
あった(オッズ比 腎臓: 2.602, 膵臓:
1.844、肺: 1.830)。

次に、血清 IgG4 および IgG4 以外のサブ
クラス(IgG1、IgG2、IgG3)と血清 C3 値
の関連について検討した。その結果、全患
者での解析において、血清 C3 値は血清
IgG4 値および IgG4 以外の IgG サブクラス
(IgG-IgG4)とともに逆相関を示した。一方
で、腎病変を有する患者のみで解析したと
ころ、血清 C3 値は、IgG4 とは相関せず、
IgG4 以外の IgG サブクラスと逆相関した。
この結果から、IgG4 は少なくとも腎病変
においては、C3 の沈着に関与していない
ことが示された。

4) 診断方法

IgG4 関連疾患の診断において、CT(全
体)および造影 CT はそれぞれ、99.4%、
93.1%の症例で施行された。MRI、PET、Ga
シンチグラフィはそれぞれ、30.2%、
45.5%、35.1%で施行された。

頻度の高い生検臓器は、唾液腺(49.0%)、
腎臓(37.5%)、涙腺(35.1%)、肺(33.8%)、
膵臓(12.8%)、後腹膜/大動脈周囲(1.2%)

であった。

5) 治療

副腎皮質ステロイド治療は、314 例中 245 例 (78.8%) で施行された。プレドニゾロンの平均初期量および維持量は、それぞれ 30.5 mg/日、4.1 mg/日であった。副腎皮質ステロイドは全例で効果を認めた。再燃は、314 例中 67 例 (21.3%) で認められた。再燃した 67 例中 23 例 (34.3%) において、再燃時にはステロイドを投与されていないかった。初回の再燃時の平均プレドニゾロン投与量は、7.1 mg/日であった。

6) 悪性腫瘍

悪性腫瘍は、334 例中 57 例 (17.1%) で認められた。2 例および 6 例でそれぞれ、3 および 2 種類の悪性腫瘍を認め、合計で 67 の悪性腫瘍が認められた。

悪性腫瘍と IgG4 関連疾患の診断時期について検討した結果、31 例の悪性腫瘍は IgG4 関連疾患診断前に認めた (平均 6.1 年前)。また、36 例の悪性腫瘍は IgG4 関連疾患の診断と同時にまたは診断後に発見された (平均 2.7 年後)。

D. 考察

本研究は、IgG4 関連疾患の臨床像を明らかにするための多施設共同後ろ向き研究である。本研究の特徴として、IgG4 関連疾患の診療に習熟した施設で行った研究である点と、リウマチ・膠原病内科、消化器内科、腎臓内科、呼吸器内科の様々な専門医で行った研究である点である。

本研究の結果は以下のように要約される。1) 血清 IgG4 値の上昇は、95% の患者でみられた。2) 血清 CRP の平均値および中央値はそれぞれ 0.42、0.10 mg/dL、であり、90.2% の症例で 1 mg/dL であった。

3) 低 C3 血症を示す患者は、34.7% であり、その頻度は罹患臓器によって異なった。低補体血症に影響する独立した因子は、腎臓、膵臓、肺病変であった。4) 腎病変を有する患者においては、血清 C3 値は血清 IgG4 値とは相関せず、IgG4 以外の IgG サブクラスと逆相関した。5) 主要な罹患臓器は、唾液腺、涙腺、リンパ節、膵臓、後腹膜/大動脈周囲、腎臓、肺であった。6) 糖尿病および悪性腫瘍の合併頻度は、それぞれ 34.0%、17.1% であった。

過去に報告された比較的大規模なコホート研究において、罹患臓器の頻度に大きな違いが認められる。Wallace らの報告では、生検を施行された症例のみ解析されている。この方法においては、膵病変など生検が困難な臓器の罹患率が比較的低くなる。Inoue らの報告では、病理学的に評価された症例と自己免疫性膵炎の診断基準を満たす症例を評価した。その結果、自己免疫性膵炎の頻度が 61% と高く、後腹膜や大動脈周囲病変は 4% と低かった。一方、本研究においては、自己免疫性膵炎以外にも臓器特異的診断基準を満たした症例に関しては、エントリーされている。すなわち、我々の研究では日常診療で遭遇する患者群に比較的近いと考えられた。

本研究においては、95% の症例において血清 IgG4 レベルの上昇が認められた。本邦から報告された Inoue らの報告や中国からの報告においても、それぞれ 88%、97.5% の患者で血清 IgG4 値の上昇を認めた。一方、Wallace らの報告では血清 IgG4 高値は 51% であった。本研究では、白人は 76% であり、アジア人は 8.8% であった。このように人種の違いが原因の 1 つと考えられた。他の重要な要因としては、単一臓器病変患者の比率が挙げられる。我々の

研究においては、単一臓器病変患者は11%であるが、Wallaceらの報告では、38%と高かった。人種や患者背景の違いが、血清IgG4値の相違に影響していると考えられた。

本研究において、血清CRP値の中央値は、0.1mg/dLであり、90.2%の症例で血清CRP値は1.0mg/dL以下であった。この結果から、IgG4関連疾患では血清CRPは正常範囲か軽度上昇に留まると考えられた。Multicentric Castleman disease、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの血清IgG4高値でかつIgG4関連疾患と類似した組織を示す疾患が知られている。しかしながら、これらの疾患では一般的には、血清CRP高値である。従って、血清CRP値はIgG4関連疾患とこれらの疾患の鑑別に有用なマーカーの1つであると考えられた。

低補体血症は、IgG4関連疾患(特にIgG4関連腎臓病)における重要な血清マーカーのひとつである。IgG4関連疾患では、30%、IgG4関連腎臓病においては50%の患者で低補体血症が認められる。我々の検討では、低C3およびC4血症を示す症例が33-34%で認められた。この結果は、過去の報告と矛盾しない結果であった。

興味深いことに、腎病変を有する症例においては、血清C3値は血清IgG4値とは相関せず、IgG4以外のIgサブクラス(IgG1、IgG2およびIgG3の総和)と逆相関した。IgG4は補体結合能を有しない。既報では、IgG4だけでなくIgG1も腎の尿細管基底膜に沈着していたことが報告された。我々の結果は、これらの研究を指示する結果と考えられた。我々の知る限り、IgG4関連腎臓病においてIgG4以外のIgサブクラスが低補体に関与していることを示した初めての報告である。

多臓器病変を呈するIgG4関連疾患の臨床像を正確に評価することは、様々なバイ

アスの影響で難しいと考えられる。我々は様々な分野の専門家による多施設共同研究を行うことで、現時点で最大規模のコホート研究を行い、IgG4関連疾患の臨床像を明らかにした。今後、国際的なIgG4関連疾患分類基準を用いたより大規模なコホート研究を行うことで、さらにIgG4関連疾患の臨床像が明らかになると考えられる。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. 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 Apr.15-17,2016(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

総合研究報告書（分担研究）

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關与する因子の検討

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/1.73m²、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/1.73m² (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關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/1.73m²(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
総合研究報告書（分担研究）

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)、B cell activating factor (BAFF)に着目した。今回の検討では、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 APRIL、BAFF の役割について検討した。腎臓、唾液腺病変において、可溶性・膜型 APRIL に対する抗体を用いた免疫染色により APRIL 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、CD163 陽性 M2 マクロファージが主な APRIL 産生細胞であることが確認された。さらに、ステロイド治療前後の腎組織を用いて APRIL 発現の変化を評価し、ステロイド治療後に APRIL 産生細胞数の有意な減少(29.3 /hpf vs 8.4 /hpf, P=0.028)、可溶性 APRIL 発現の減少がみられた。一方、BAFF については、同様に腎臓、唾液腺病変の免疫染色において BAFF 高発現を認めた。しかし、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た BAFF 発現の評価では、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、病変局所の浸潤 M2 マクロファージにより産生される APRIL が病変局所の形質細胞の集簇・生存、IgG4 や IgE 産生亢進という特徴的な病像形成により強く関与してい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、間質性腎炎合併 Sjögren 症候群患者 3 例の腎生検組織、また IgG4 関連唾液腺炎患者 7 例、唾石症患者 3 例の唾液腺組織を用いて、可溶性・膜型 APRIL に対する抗体、抗 BAFF 抗体を用いた免疫染色により APRIL、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 APRIL、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 APRIL、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

腎組織の免疫染色において、IgG4 関連腎臓病は Sjögren 症候群の間質性腎炎と比較し、浸潤する APRIL 産生細胞数が有意に多く(34.4 /hpf vs 9.1 /hpf, P=0.016)、また可溶性 APRIL の発現も増加していた。また、唾液腺組織においても IgG4 関連唾液腺炎は唾石症と比較し、浸潤する APRIL 産生細胞数が有意に多かった(68.6 /hpf vs 3.3 /hpf, P=0.017)。腎組織、唾液腺

組織において、二重染色により CD163 陽性 M2 マクロファージが主な APRIL 産生細胞であり、T 細胞、B 細胞、形質細胞は APRIL を産生していないことが確認された。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 APRIL 産生細胞数の有意な減少(29.3 /hpf vs 8.4 /hpf, P=0.028)、可溶性 APRIL 発現の減少がみられた。

一方で、IgG4 関連腎臓病の腎組織、IgG4 関連唾液腺炎の唾液腺組織の抗 BAFF 抗体による免疫染色において、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 発現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。

今回の検討により、APRIL が IgG4 関連疾患の病変部位に高発現していることが明らかになり、その主な産生細胞として M2 マクロファージが同定された。さらに、ステロイド治療により臨床的な改善、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 発現も有意に減少していることが示唆された。

さらに、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、IgG4 関連疾患の病変部位における形質細胞の集簇に関して、M2 マクロファージが主に産生する APRIL が病変

部位の形質細胞の生存を促し、病変局所での IgG4 や IgE 産生亢進に寄与し、特徴的な臨床像の形成に関与していることが推察された。

E . 結論

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。

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, Kiyooki 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
総合研究報告書（分担研究）

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 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：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れている IgG4 関連疾患患者につ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、年齢、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、年齢、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 . 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

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

IgG4 関連疾患患者末梢血の 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、末梢血リンパ球のフェノタイプは殆ど不詳である。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。一方、その治療は副腎皮質ステロイドが中心であるが、ステロイド治療により、血清 IgG4 値の減少に加え末梢血中の Th17、Tfh、Plasmablast の減少が認められた。また、ステロイド減量中に再燃した症例では、アザチオプリンの追加併用が奏効し、1 例では CTLA4-Ig アパタセプト単独療法が奏功した。アパタセプトにより、IgG4 値低下、耳下腺腫脹縮小、末梢血 plasmablast と Tfh が著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RD における Tfh 細胞-B 細胞軸の重要性とそれらを標的とした分子標的治療の可能性に重要な示唆を与える。

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。我々は、8 カラーフ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。また、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た。さらに、副腎皮質ステロイドや CTLA4-Ig アパタセプト

等を用いた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。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

(1) IgG4-RDの患者背景(平均±SD)は、年齢60 ± 18歳、罹病期間1.6 ± 2.6年、血清IgG4 693 ± 546 mg/dl、CRP 0.7 ± 1.8 mg/dl、全例で血清IgG4が上昇し、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た。全例で病変部位の生検を施行し、組織中のIgG4比率の上昇を確認したうえで確定診断した。

(2) 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。

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

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

D. 考察

IgG4-RDの病態は、Th2細胞やB細胞を起点とする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、病態形成への中心的な関与が示唆された。一方、IgG4-RD の治療は副腎皮質ステロイドが中心であるが、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。今回の検討により、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効したステロイド治療抵抗性の IgG4-RD の 5 症例を経験した。殊に、関節リウマチ合併ミクリツ病の 1 例では、アバタセプトにより IgG4 値低下、耳下腺腫脹が縮小し、末梢血 plasmablast や Tfh 細胞が著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RD の病態形成過程における 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。

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、アザチオプリン、CTLA4-Ig アバタセプト等の治療介入により、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-controlled, 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
11. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* (2015) 74, 389-395
12. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 63-73
13. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
14. Tanaka Y, Martin Mola E. IL-6 targeting compared to TNF targeting in rheumatoid arthritis: studies of olokizumab, sarilumab and sirukumab.

- Ann Rheum Dis (2014) 73, 1395-1397
15. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, Yamagata K, Zhao J, Iwata S, Tanaka Y. The JAK inhibitor tofacitinib reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2192-2198
 16. Wang S-P, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Yamaoka K, Tanaka Y. Tofacitinib, a Jak inhibitor, inhibits human B cell activation in vitro. Ann Rheum Dis (2014) 73, 2213-2215

2.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
6. 久保 智史、中山田 真吾、中野 和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析. 第 43 回日本臨床免疫学会, 神戸, 2015.10.22-24
7. 佐藤友梨恵、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉. 遷延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
8. 吉成紘子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉. ステロイド減量中止後 IgG4 関連疾患(IgG4RD)再燃にアザチオプリン(AZ)単剤が奏功した一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
9. S Hirata, S Nakayamada, S Kubo, N Yunoue, M Yoshikawa, K Nakano, K Yamaoka, K Saito, Y Tanaka.

Characteristic phenotype of peripheral blood lymphocytes in patients with IgG4-related disease, comparing to primary Sjögren syndrome and healthy donors. 2014 American College of Rheumatology Annual Meeting, Boston, USA, 平成 26 年 11 月 14 - 19 日

10. 平田信太郎、中山田真吾、久保智史、湯之上直樹、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患患者における末梢血免疫細胞サブセットの解析: 原発性シェーグレン症候群患者および健常人との比較検討. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会, 長崎, 平成 26 年 9 月 12 - 13 日
11. 鳥本桂一、岡田洋右、新生忠司、黒住旭、成澤 学、山本 直、森 博子、田中良哉. Basedow 病型 IgG4 甲状腺炎の臨床的特徴に関する検討. 第 14 回日本内分泌九州地方会, 佐賀, 平成 26 年 8 月 23 日

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準の検証と診断に繋がる microRNA の探索

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 関連涙腺・唾液腺炎の診断に際しては現在、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（日本シェーグレン症候群研究会、2008）と、IgG4 関連疾患包括診断基準（厚労科研究班 2011）が利用可能である。そこで、当院での IgG4 関連疾患レジスターを利用し、診断基準の妥当性を検証したところ、病理組織診断を必須としない IgG4 関連ミクリッツ病診断基準においても、2 年間以上の観察期間では、偽陽性例が認められず、ミクリッツ病でみられる特徴的な臨床像から適切な診断が可能であることを確認した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の疾患概念が確立し、10 年が経過しようとしている。一般の臨床医にも認知されるようになり、日常診療においても遭遇する機会が増えつつある。特に涙腺・唾液腺腫脹を呈する IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（いわゆるミクリッツ病）は耳鼻咽喉科医・眼科医のみならず、内科医が経験することが多く、IgG4 関連疾患診断の入り口となることが多い。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に際しては、従来、日本シェーグレン症候群研究会が策定した IgG4 関連ミクリッツ病（2008）に準拠することが多かったが、2011 年に厚労科研究班が IgG4 関連疾患包括診断基準（2011、以下包括診断基準）を作成したため、前者（以下、ミクリッツ病診断基準）の存在意義について再検討を要する時期を迎えている。そこで、札幌医科大学が構築した IgG4 関連疾患患者登録システム（SMART レジストリー）を用い、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像・長期予後を参考に、ミクリッツ病診断基準、および包括診断基準の有用性の検証を行った。また、さらに血清 IgG4 以外の新しい診断マーカーを探索するために、患者血清中から網羅的に microRNA を解析し、疾患特異的な microRNA の抽出を試みた。

B. 研究方法

札幌医科大学を中心に構築した患者登録システム（以下、SMART レジストリー）を用い、192 名の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像を解析した。

次に 2012 年 3 月までにミクリッツ病診断基準で診断され、2 年以上フォローし得た IgG4 関連涙腺・唾液腺症例を対象に、包括診断基準に照らし合わせ、各項目の実施率、陽性率を検討した。

最後に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 9 例の血清を対象に、3D-Gene miRNA Oligo chips® (Toray Industries, Tokyo, Japan) を使用し、健常人と比較し、有意に高発現している microRNA を抽出した。

（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

SMART レジストリーから、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の性差はほぼ同等で、好発年齢は 60 歳以上であった。涙腺・唾液腺炎からみて他臓器病変を合併している割合は約 6 割であった。自己免疫性膵炎、IgG4 関連腎臓病、後腹膜線維症が主な臓器病変

であった。

次に両診断基準の実施率・陽性率を検討した。包括診断基準が作成される以前は、ミクリッツ病診断基準により診断が行われており、組織診断が口唇腺診断である場合、あるいは患者の同意が得られず組織診断が未施行の例があり、このためミクリッツ病診断基準で診断した64例を包括診断基準に照らし合わせたところ、包括診断基準で確定診断となったのは48例(75.0%)、準確定診断は1例、疑診例は15例(23.4%)であった。ただし、準確定・疑診となった症例を2年以上、経過観察しているが、臨床経過を踏まえて、IgG4関連疾患以外への診断の変更を要した症例は認められなかった。

疾患特異的なmicroRNAの抽出に関して、健常人と比較した場合、IgG4関連涙腺・唾液腺炎は、17個のmicroRNAが抽出された。ステロイド治療後に有意に発現が低下したmicroRNAは、miR-6501-3p、miR-6750-5p、miR-320cの3つであった。

D. 考察

当科で診療中に典型的なIgG4関連疾患例を対象にミクリッツ病診断基準とIgG4関連疾患包括診断基準を検討した。ミクリッツ病診断基準の特徴は、涙腺・耳下腺・顎下腺のうち、最低2カ所が対称性に3カ月以上、腫脹していれば、病理組織検査が未施行であっても、診断可能としている点である。言い換えると、ミクリッツ病診断基準は特徴的な臨床像と血清IgG4高値、さらに付随する病理組織検査以外の臨床情報から他疾患を除外することで、IgG4関連疾患のみを抽出できているかどうかの検証が必要であった。今回の検討では、ミクリッツ病診断基準で確定診断されたものの、包括診断基準では準確定・疑診に留まった症例の経過をフォローしても、診断名の変更を要する症例は認められなかった。今後、さらに症例数を増加し、観察期間を延長すること、また診断確定時にミクリッツ病らしくないとして除外した臨床判断の根拠を明らかにする必要があるが、いわゆる“ミクリッツ病”に関しては、その特徴的な臨床像から、適切な診断が可能

であると考えられた。

また、IgG4関連疾患はその名称が示すとおり、IgG4(高IgG4血症、IgG4陽性細胞の浸潤)により規定される疾患概念である。一方、IgG4の病因性が確定していないこと、IgG4陰性でありながら、典型的なIgG4関連疾患類似症例が散見されることから、IgG4関連疾患に特異的なマーカーの候補として、血清中のmicroRNAの検討を行い、関連性が示唆されるmicroRNAが3つ抽出された。今後、検索症例数を増やし、診断的意義はもちろん、活動性との関連性を含め検証する必要がある。

E. 結論

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、60歳以上に好発し、臓器病変合併率は約6割であった。この典型例を対象にし、ミクリッツ病診断基準と包括診断基準の有用性を検討したが、両診断基準に差がないことが明らかにされた。またIgG4関連涙腺・唾液腺炎と関連する可能性があるmicroRNAが抽出された。

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.

Yamamoto M, Takahashi H, Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. Seasonal allergies and serial changes of serum levels of

IgG4 in cases treated with maintenance therapy for IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.*26 (19): 161-162, 2016.

Yajima H, Yamamoto M, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y, Takahashi H. Loss of interleukin-21 leads to atrophic germinal centers in multicentric Castleman ' s disease. *Ann Hematol.*95 (1): 35-40, 2016.

Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Murakami R, Honda S, Abe T, Himi T, Mukai M, Takahashi H. Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry. *Mod Rheumatol.*26 (2): 310-312, 2016.

Ohyama K, Baba M, Tamai M, Yamamoto M, Ichinose K, Kishikawa N, Takahashi H, Kawakami A, Kuroda N. Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes isolated from patients with IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis. *Mod Rheumatol.*26 (2): 248-250, 2016.

Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Are Sjögren' s syndrome and IgG4-related disease able to coexist? *Mod Rheumatol.*25 (6): 970-971, 2015.

Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Himi T, Imai K, Shinomura Y. Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment. *Rheumatology (Oxford)*.54 (1): 45-49, 2015.

Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K-I, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, Imai K, Shinomura Y. Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol*.25 (2): 199-204, 2015.

Yamamoto M, Shimizu Y, Takahashi H, Yajima H, Yokoyama Y, Ishigami K, Tabeya T, Suzuki C, Matsui M, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y. CCAAT/enhance binding protein (C/EBP)+ M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related disease? *Mod Rheumatol*.25 (3): 484-486, 2015.

Kawakami Y, Yamamoto M, Tabeya T, Yajima H, Shimizu Y, Ishigami K, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Shinomura Y. IgG4-related orbital tumor with eye

enucleation - infra-orbital nerve enlargement (IONE). *Rheumatology (Oxford)*.53 (4): 510, 2014.

Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kamishima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakamura Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*.16 (4): R156, 2014.

Takano K, Yajima R, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. A study of infraorbital nerve swelling associated with immunoglobulin G4 Mikulicz ' s disease. *Mod Rheumatol*.24 (5): 798-801, 2014.

Abe A, Takano K, Seki N, Jitsukawa S, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. The clinical characteristics of patients with Igg4-related disease with infiltration of labial salivary gland by IgG4-positive cells. *Mod Rheumatol*.24 (6): 949-952, 2014.

Tabeya T, Yamamoto M, Naishiro Y, Ishigami K, Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Seki N, Takano K, Himi T, Imai K, Takahashi H, Shinomura

Y. The role of cytotoxic T cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, the so-called Mikulicz's disease. Mod Rheumatol.24 (6): 953-960, 2014.

Takano K, Keira Y, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease. Mod Rheumatol.24 (6): 1023-1025, 2014.

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, 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. 2017.2.18.

Yamamoto M, Yajima H, Shimizu Y, Suzuki C, Naishiro Y, Okazaki S, Nagoya S, Takahashi H, Shinomura Y.

Occurrence of glucocorticoid-induced avascular necrosis of the femoral heads in IgG4-related disease and the roles of interferon to the pathogenesis.13th International Symposium on Sjögren's syndrome. Bergen, Norway, 2015.5.22.

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.

山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患におけるステロイド

フリー寛解例の臨床的特徴とその治療前予測因子の解析. 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 2016.4.20.

山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 桜井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患における寛解休薬例の臨床的特徴と、その治療前予測因子の解析. 第9回 IgG4 研究会. 岡山, 2016.3.19.

Takahashi H. IgG4-related disease: historical background, clinical features and treatment. Annual Meeting for Taiwan Rheumatology Association 2015. Kaohsiung, Taiwan, 2015 Nov 27-29.

山本元久, 矢島秀教, 清水悠以, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析. 第43回日本臨床免疫学会総会. 神戸, 2015.10.22.

Takahashi H, Yamamoto M. IgG4-related disease Where do we stand today? 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress 2015. Chennai, India, 2015 Sep 6-9.

山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 篠村恭久. IgG4 関連疾患の前向き観察研究「SMART」レジストリー2014を

用いた臨床的解析. 第65回日本体質医学会総会. 2015.7.4.

Yamamoto M, Takahashi H. Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so called Mikulicz's disease. Super-global symposium on Sjögren's syndrome and autoimmunity. 札幌, 2015.2.4.

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

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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連眼疾患の診断基準と十初度分類の確立に向けた取り組み
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：2012年に本邦から報告された包括診断基準を踏まえつつ、眼病変の特性を考慮した IgG4 関連眼疾患の診断基準を報告した。また、IgG4 関連眼疾患の重症度分類につき、その試案を作成した。

A．研究目的

IgG4 関連疾患の診断については2012年に世界に先駆けて本邦から包括診断基準が報告されているが、眼病変に特化した診断基準はなかったため、これを策定することを第1の目的とした。また、2016年度に IgG4 関連疾患が難病の指定を受けたことに伴い、治療指針を確立する上でも眼病変の重症度分類の確立が望まれることから、その試案を作成することを第2の目的とした。

B．研究方法

眼病変の診断基準については研究分担者である後藤(東京医大・眼科)のほか、高比良雅之(金沢大・眼科)、安積 淳(神戸海星病院・眼科)を中心として、「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」をもとに、眼病変の臨床的ならびに病理組織学的な特性を考慮しつつ、眼病変における診断基準の確立に向けた議論を重ねた。

同時に、新たに確立された眼病変の診断基準が妥当であるか否かについて、診断基準の作成には関わらなかった国内5施設の117症例を対象に validation を実施した。

重症度分類については本研究班の眼科分科会の構成員と日本眼腫瘍学会のコアメンバーを中心として、まずはアンケート形式で重症度の分類に関する意見を募った。その後、試案を作成し、数度のブラッシュアップを行った後、実際に視機能障害を生じた症例を中心に収集し、眼科分科会で個々の症例を検討しつつ、作成された重症度分類との整合性について確認作業を行った。最終的に眼科分科会全員の合意を

得て、3段階から構成される重症度分類を作成した。

(倫理面への配慮)
特に該当せず。

C．研究結果

IgG4 関連眼疾患の診断基準を以下のように定めた。

- 1)画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大など、眼関連組織に腫瘤、腫大、肥厚性病変がみられる。眼窩内にびまん性の病変を示すこともある。
- 2)病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、また、線維化がみられることがある。IgG4 陽性の形質細胞がみられ、その基準は IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上、かつ IgG4 陽性細胞数が強拡大視野内に50個以上を満たすものとする。しばしば胚中心がみられる。
- 3)血清学的に高 IgG4 血症を認める(>135 mg/dl)。

上記のうち、1)2)3)の3項目を満たした場合を確定診断群、1)2)を満たした場合を準診断群、1)と3)を満たした場合を疑診群とした。

鑑別すべき疾患として、Sjögren 症候群、リンパ腫、サルコイドーシス、多発性血管炎性肉芽腫症、甲状腺眼症、特発性眼窩炎症、細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂窩織炎を挙げ、さらに付帯事項として「MALT リンパ腫は IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重に鑑別する必要がある。」の一文を添え、注意喚起を促した。

国内5施設で過去に IgG4 関連眼疾患と診断された117症例を対象に、上記の診断基準について診療録をもとにして照会し

た結果、1)確定診断群は78%、2)準確定群は2%、3)疑診群は18%に該当し、全体の98%が本診断基準に該当することが判明し、本診断基準の妥当性が確認された。

次に IgG4 関連眼疾患にみられる症状やステロイドに対する反応性を、重症、中等症、軽症の3つに分け、それぞれの定義付けを行った。その概要を以下に示す。

重症

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。

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

中等症

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。

重篤ではないが視機能障害やドライアイ症状がみられる場合。

軽症

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。

眼瞼腫脹等の軽度の眼症状に対してステロイド内服による標準的な治療を行ったところ改善し、中止後も再発がみられない場合

D . 考察

IgG4 関連眼疾患の診断基準については 'IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011' をもとに、眼病変の特異性を反映させた内容とした。117 例と限られた症例を対象とした validation の結果からも本診断基準は妥当性が確認された。準確定診断群が比較的少なかった理由としては、病理組織学的な基準としての「IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上、かつIgG4 陽性細胞数が強拡

大視野内に50個以上」の条件を満たさない症例が少なくなかったためと考えられる。また、確定診断群の中にはMALTリンパ腫に矛盾しない症例が少なからず混在していた影響が考えられた。「IgG4 陽性細胞を含むMALTリンパ腫」の位置づけ、また治療方針に関しては引き続き検討が必要であろう。

また、今回作成した診断基準をもとにして今後は治療指針を作成していく必要性があるが、その前段階として眼病変を対象とした重症度分類を確立していくことが急務である。眼病変の場合、明らかな視機能傷害を呈さず、眼瞼腫脹などの整容的な問題にとどまる症例も多く、全例に画一的なステロイド全身投与による治療を行うことは実臨床の上では問題もある。整容的な変化とともに、眼球運動障害や視力・視野障害などの視機能へも影響も加味した重症度分類を確立したうえで、次なる治療指針が定まっていくものと考えられる。また、IgG4 関連眼疾患の特徴のひとつとしてステロイドの全身投与に対する反応性が挙げられる。すなわち、一部の例外を除き、発症初期の症例であればそのほとんどはプレドニゾン 0.5mg/Kg/日程度からの内服治療に反応し、臨床的改善が得られる。しかし、ステロイドの減量ないしは中止後に再発を繰り返すことが多いのも本疾患の特徴であり、難治性疾患とされる所以でもある。重症度分類に作成においては、この点についても考慮した内容となっている。今後は他臓器病変の重症度分類なども考慮した上で、整合性のある基準の確立が求められるであろう。

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

E . 結論

眼病変に主眼を置いて新たに確立されたIgG4 関連眼疾患の診断基準は、実臨床に即した内容と考えられる。

重症度分類については他臓器病変における分類と整合性を調整していく必要があるが、生活の質に大きく影響する眼病変を考慮した新たな重症度分類の確立が期待される。

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)Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-Related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol.* 59: 1-7, 2015.
- 4)A.Khosroshahi, Z. S. Wallace, J. L. Crowe, T. Akamizu, A. Azumi, M. N. Carruthers, S. T. Chari, E. Della-Torre, L. Frulloni, H. Goto, P. A. Hart, T. Kamisawa, S. Kawa, M. Kawano, M. H. Kim, Y. Kodama, K. Kubota, M. M. Lerch, M. Löhr, Y. Masaki, S. Matsui, T. Mimori, S. Nakamura, T. Nakazawa, H. Ohara, K. Okazaki, J.H. Ryu, T.Saeki, N. Schleinitz, A. Shimatsu, T. Shimosegawa, H. Takahashi, M. Takahira, A. Tanaka, M. Topazian, H. Umehara, G. J. Webster, T. E. Witzig, M. Yamamoto, W. Zhang, T. Chiba, J. H. Stone: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-Related disease. *Arthritis & Rheumatology* 67: 1688-1699, 2015.
- 5)Haradome K, Haradome, H, Usui Y, Ueda S, Kwee T.C, Saito K, Tokuyue K, Matsubayashi J, Nagao T, Goto H: Orbital lymphoproliferative disorders (OLPDs): Value of MR imaging for differentiating orbital lymphoma from benign OPLDs. *AJNR Am J Neuroradiol.* 35:1976-1978, 2014
- 6)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.
- 7)後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立 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 26 年度 総括・分担研究報告書 95-96, 2015.
- 8)後藤 浩: 結膜 MALT リンパ腫における IgG4 陽性細胞に関する研究 厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業 IgG4 関連眼疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究 平成 26 年度 委託業務成果報告書 21-22, 2015.
- 9)後藤 浩: IgG4 関連疾患としての眼症状の病名ならびに診断基準の確立 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 IgG4 関連疾患に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 113-114, 2014.
- 10)後藤 浩: IgG4 関連疾患としての眼症状の病名ならびに診断基準の確立 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 IgG4 関連疾患に関する調査研究 平成 24・25 年度総合研究報告書 219-221, 2014.

2. 学会発表

- 1)Shunichiro U, Goto H, Kimura K, Umazume K, Shibata M: A clinicopathological study of IgG4-related ophthalmic disease. June

- 19, 2015. The International Society of Ocular Oncology (ISOO) 2015, Paris, France.
- 2)Goto H, Ueda S: IgG4-related ophthalmic disease mimicking intraocular tumor: report of one case. June 17, 2015. The International Society of Ocular Oncology (ISOO) 2015, Paris, France
- 3)Ueda S, Goto H, Usui Y, Kimura K, Umazume K, Matsubayashi J, Nagao T: IgG4-related ophthalmic disease: A clinicopathological study of 40 cases. May 8, 2014. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2014, Orlando, U.S.A.
- 4)臼井 嘉彦, 山川 直之, 後藤 浩: 次世代シーケンサーによる IgG4 関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変異 2017 年 1 月 7 日 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 京都
- 5)臼井嘉彦, 山川直之, 坪田欣也, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩: 次世代シーケンサーを用いた IgG4 関連眼疾患の遺伝子解析:パイロットスタディ 2016 年 9 月 10 日 第 31 回日本眼窩疾患シンポジウム, 福島
- 6)後藤 浩: 知っていて欲しい IgG4 関連眼疾患 2016 年 2 月 28 日 第 9 回東京眼科アカデミー 東京
- 7)臼井嘉彦, 後藤 浩: Multiplex および Broad-range PCR 法を用いた IgG4 関連眼疾患における病原体遺伝子の網羅的解析 2016 年 1 月 9 日 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 関連疾患の病態解明と新規治療法の確立に関する研究 平成 27 年度班会議, 京都
- 8)後藤 浩: IgG4 関連眼疾患分科会 眼病変の重症度分類 2016 年 1 月 8 日 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究, 平成 27 年度班会議, 京都
- 9)上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子: 結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無 2015 年 3 月 21 日 第 8 回 IgG4 研究会, 福岡
- 10)上田俊一郎, 臼井嘉彦, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子, 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の病理組織学的検査 2015 年 2 月 5 日第 784 回東京眼科集談会, 東京
- 11)後藤 浩: IgG4 関連眼疾患分科会 2015 年 1 月 9 日 「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」平成 26 年度班会議 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 京都
- 12)後藤 浩, 馬詰和比古, 上田俊一郎: 長期経過の後に重篤な眼症状を呈した IgG4 関連眼疾患の 2 症例 2014 年 7 月 13 日 第 29 回日本眼窩疾患シンポジウム, 浜松
- 13)後藤 浩, 上田俊一郎, 小竹 聡, 松林 純, 長尾俊孝, 関 文治: 15 年間にわたり眼内腫瘍と診断されていた IgG4 関連眼疾患 2014 年 7 月 11 日 第 32 回日本眼腫瘍学会, 浜松
- 14)後藤 浩: 新しい疾患概念 IgG4 関連眼疾患 2014 年 6 月 29 日 平成 26 年度九州ブロック眼科講習会, 久留米
- 15)上田俊一郎, 後藤 浩: IgG4 陽性細胞の浸潤がみられた結膜 MALT リンパ腫の 1 例 2014 年 6 月 3 日 第 91 回東京医科大学・東京薬科大学免疫アレルギー研究会, 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 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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の確立と鑑別疾患に関する研究

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：呼吸器分科会において、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案を作成し、日本呼吸器学会のシンポジウムにて意見交換を行い、最終的な IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を日本呼吸器学会雑誌に公表した。また呼吸器領域におけるを検討し、本疾患の特徴および他疾患との鑑別点を検討した。

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 恵嗣（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案を提唱し、日本呼吸器学会を通じて公表することを目的とする。

またその検証において、鑑別が重要と考えられる疾患を選別し、IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別点を研究する。

B．研究方法

1) 診断基準の作成：厚生労働省難治性疾患克服研究事業 旧梅原班・岡崎班、および千葉班に所属する施設、および研究協力施設において IgG4-関連疾患の呼吸器病変症例の後方視調査を行い、解析する。

2) 解析を元に、診断に必要な項目を選別し、診断基準素案を作成。案に対しての呼吸器学会会員からの意見を募ったあと、修正し、呼吸器学会誌の査読を経て、学会誌に公表する。

3) 診断基準において鑑別が必要とされる呼吸器疾患と IgG4 関連呼吸器疾患との

鑑別点を研究する

（倫理面への配慮）

後方視調査については、すべて富山大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。

C．研究結果

1) IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の作成

A. 診断項目

1. 画像所見上、下記の所見のいずれかを含む胸郭内病変を認める。

肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変

2. 血清IgG4 高値（135 mg/dl 以上）を認める

3. 病理所見上、呼吸器の組織において以下の ~ の所見を認める。

a：3 項目以上、b：2 項目

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

IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40%、かつ

IgG4 陽性細胞 > 10 cells/HPF

閉塞性静脈炎、もしくは閉塞性動脈炎
浸潤細胞周囲の特徴的な線維化*

4. 胸郭外臓器にて、IgG4 関連疾患の診断基準を満たす病変# がある

参考所見 低補体血症

B. 診断

- | |
|---|
| 1. 確定診断：1 + 2 + 3a , 1 + 2 + 3b + 4
組織学的確定診断：1 + 3 ~ すべて |
| 2. 準確定：1 + 2 + 4, 1 + 2 + 3b + 参考所見 |
| 3. 疑診：1 + 2 + 3b |

なお、本診断基準の感度・特異度は、各々90.2%、100%であった。

2) 鑑別疾患との鑑別点

IgG4 関連呼吸器疾患および、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 (ANCA 関連血管炎、好酸球性肺炎/気管支炎、リンパ増殖性疾患/リンパ腫、間質性肺炎、サルコイドーシス、膠原病関連肺疾患、肺炎、肺悪性疾患) との比較検討を行った。

その結果、血清 IgG4 は IgG4 関連呼吸器疾患において高値であり [cut off 値 614mg/dl、感度 0.860 特異度 0.662 (AUC 0.802 95%CI 0.719 - 0.885)]、CRP は低値であった。 [cut off 値 1.00、感度 0.587 特異度 0.879 (AUC 0.760 95%CI 0.666 - 0.854)]

また低補体血症は IgG4 関連呼吸器疾患 44%、非 IgG4 関連呼吸器疾患 5% に認められた。

D. 考察

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の感度・特異度は、各々90.2%、100%であり、本診断基準は良好な結果であった。しかし、他臓器に病変を認めない呼吸器疾患単独症例は、確定診断が難しいため、専門家による臨床・病理・画像の総合的な検討 (Multidisciplinary Discussion) により、診断する必要があると考えられた。

また低補体血症は、鑑別すべき疾患においてほぼ認められないことから、有用な参考所見と考えられた。

E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準は呼吸器病編の診断に有用であり、その普及が望まれる。また IgG4 関連呼吸器疾患を類似する疾患と鑑別するには、血清 IgG4 > 600 mg/dl、血清 CRP < 1.0 mg/dl、低補体血症の存在が、有用な所見と考えられた。

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;54:130-2.
2. 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*. 2017 Feb 16. doi: 10.1111/his.13186
3. 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;66:23-8.
4. 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 ;18:273.
5. 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.
6. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688-99.
 7. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三島理晃、久保惠嗣. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準. *日呼吸会誌* 4:129-131;2015.
 2. 学会発表
 1. Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. IgG4-related respiratory disease and its mimickers. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. Feb. 15-18, 2017; Maui.
 2. 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*; 2016 May 13-18; San Francisco.
 3. 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.
 4. 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 .
 5. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *ATS 2015 International Conference*; 2015 May 16-20; Denver.
 6. Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Allergic manifestations in IgG4-related disease. *ATS 2014 International Conference*; 2014 May 17-21; San Diego.
 7. 久保惠嗣, 松井祥子. シンポジウム「IgG4 関連疾患における最近の進歩～IgG4 関連呼吸器疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会; 2015 Apr 10-12; 京都 .
 8. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案 (シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患について～診断基準の作成は可能か～). 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会; 2014 Apr 27; 大阪.
 9. 松井祥子. シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患の診断について. 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会; 2014 Nov 2; 新潟 .
 - G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
 1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

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

IgG4 関連疾患の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員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いかった。

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、脾臓では、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脾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, -Klotho, and cardiac abnormalities 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、神崎裕美子、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

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%)、全奏成功率 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%)、全奏成功率 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(+) Th1 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 金倉讓 . 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関連疾患と間違っではない疾患. 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 謙編集(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 International 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

- 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-TAFRO 症候群-」. 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

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
Moriyama M, Nakamura S.	<Imaging> Salivary glands in Mikulicz's disease	Umehara H, Stone J	IgG4-related disease	Springer 社	USA	85-92	2014
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
森山雅文、中 村誠司	Th2 細胞・制御性 T 細胞と IgG4 関連疾 患	中村誠司、住田 孝之	IgG4 関連疾患 実践的臨床か ら病因へ	前田書店	金沢	144-149	2015
森山雅文、中 村誠司	3. 唾液腺病変	岡崎和一、川 茂幸	臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患	診断と治療 社	東京	52-54	2015
能登原憲司	膝疾患の病理－炎 症	下瀬川徹	新膝臓病学	南江堂	東京都	47-57	2016
能登原憲司	膝炎・膝がんにおけ る膝の組織学的変 化：病態と画像所見 の理解のために	岡崎和一	膝炎・膝癌	最新医学社	大阪市	51-58	2016
能登原憲司	自己免疫性膝炎 病理	岡崎和一、他	最新 IgG4 関 連疾患	診断と治療 社	東京	83-84	2015
能登原憲司	唾液腺病変 病理	岡崎和一、他	最新 IgG4 関 連疾患	診断と治療 社	東京	54-56	2015
能登原憲司	自己免疫性膝炎	鬼島宏・福嶋敬 宜	腫瘍病理鑑別 診断アトラス 胆道癌・膝癌	文光堂	東京	188-193	2015
能登原憲司	自己免疫性膝炎 (autoimmune pancreatitis; AIP)	公益社団法人 日本臨床細胞 学会	細胞診ガイド ライン 5. 消 化器	金原出版	東京	291-292, 311	2015
Notohara K	Pathology	Kamisawa T, Chung JB	Autoimmune pancreatitis	Springer	New York	23-30	2014
竹内真衣, 佐 藤康晴, 吉野 正	IgG4 関連疾患とり んパ腫の発症	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

赤水尚史	Ⅱ 臓器別病変の診断と治療「4 甲状腺疾患 病態」	岡崎和一、川茂幸	臨床医必読最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	東京	64-66	2015
川茂幸、川野充弘	実践的臨床編 オナービュー	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	11-14	2015
川野充弘、梅原久範、岡崎和一	IgG4 関連疾患診断の基本	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	15-24	2015
水島伊知郎、井上大、佐伯敬子、川野充弘	腎疾患の鑑別	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	78-88	2015
濱口儒人、川野充弘	皮膚病変の鑑別疾患	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	89-95	2015
水島伊知郎、山田和徳、川野充弘	APRIL と IgG4 関連疾患	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	186-190	2015
山田和徳、塚正彦、川野充弘	IgG4 関連疾患のモデル動物	川茂幸、川野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床から病因へ	前田書店	金沢	198-202	2015
川野充弘	Ⅱ. 臓器別病変の診断と治療 8. 腎病変・泌尿器病変 診断	岡崎和一、川茂幸	臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	東京	117-120	2015
川野充弘	Ⅲ. IgG4 関連疾患の鑑別 2. リウマチ・膠原病関連, リンパ節疾患	岡崎和一、川茂幸	臨床医必読 最新 IgG4 関連疾患	診断と治療社	東京	162-166	2015
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), 46 9-475	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/Periaort itis 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 Tubulointerstitia l 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
松井祥子	呼吸器病変: 治療と 予後	岡崎和一, 川 茂幸	最新 IgG4 関連 疾患	診断と治療 社	東京	78-79	2015
山本 洋、松井 祥子、能登原 憲司.	呼吸器系の鑑別疾 患 (1)	川 茂幸, 川 野充弘	IgG4 関連疾患 実践的臨床か ら病因へ	前田書店	金沢	61-70	2015
松井祥子	IgG4 関連疾患の肺 病変	杉山幸比古	全身性疾患の 肺病変	最新医学社	大阪	119-125	2014
石坂信和	動脈病変～病態、治 療と予後～	岡崎和一 川 茂幸	最新 IgG4 関連 疾患	診断と治療 社	東京都	131-2 、 136-9	2015
石坂信和	IgG4 関連疾患と心 血管病変	堀正二 永井良三	循環器疾患最 新の治療 2014-2015	南江堂	東京都	51-4	2014
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	岡崎和一、川 茂幸編集主幹	臨床医必読最 新 IgG4 関連 疾患.	診断と治療 社		pp143-145	2015

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.	Gastrointestinal 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, <u>Okazaki K</u> , Kawano M, <u>Mimori T</u> , <u>Chiba T</u> .	How to diagnose IgG4-related disease. (doi:10.1136/annrheumdis-2017-211330.)	Ann Rheum Dis.	in press	in press	2017
Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, <u>Akamizu T</u> , Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Kawano M</u> , Kim MH, <u>Kodama Y</u> , Kubota K, Lerch MM, Löhr M, <u>Masaki Y</u> , Matsui S, <u>Mimori T</u> , Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, <u>Okazaki K</u> , Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, <u>Chiba T</u> , Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease	International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease	Arthritis Rheumatol	67 (7)	1688-1699	2015
Arai Y, Yamashita K, Kuriyama K, Shiokawa M, <u>Kodama Y</u> , Sakurai T, Mizugishi K, Uchida K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A, Kudo M, Okazaki K, Strober W, <u>Chiba T</u> , Watanabe T	Plasmacytoid dendritic cell activation and IFN- α production are prominent features of murine autoimmune pancreatitis and human IgG4-related autoimmune pancreatitis.	J Immunol	195	3033-3044	2015

Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, <u>Kodama Y, Chiba T</u>	Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis.	Biomed Res Int	(in press)		2015
Ikeda A, Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, <u>Chiba T, Watanabe N</u>	Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice.	Hepatology	60	224-236	2014
Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Sato S, Yamada H, <u>Okazaki K.</u>	Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis. (doi: 10.1016/j.pan.2017.02.009)	Pancreatol		in press	2017
Umehara H, <u>Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T.</u>	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	2017
Tanaka A, Tazuma S, <u>Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H.</u>	Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis. (doi: 10.1016/j.cgh.2016.12.038.)	Clin Gastroenterol Hepatol.		in press	2017
<u>Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T.</u>	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis.	Pancreatol	17		2017
Ikeura T, Miyoshi H, Shimatani M, Uchida K, Takaoka M, <u>Okazaki K.</u>	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, <u>Okazaki K.</u>	IgG4-related Disease Involving Multiple Organs with Elevated Serum Interleukin-6 Levels.	Intern Med.	55 (18)	2623-2628	2016
日本膵臓学会	自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013	Minds ガイドライン オンライン			
<u>Okazaki K.</u> , Uchida K.	Autoimmune Pancreatitis: The Past, Present, and Future.	Pancreas.	44	1006-16	2015
Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, <u>Okazaki K.</u> , Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T.	Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey	Pancreas.	44 (7)	1072-7	2015
Fukuhara T, Tomiyama T, Yasuda K, Ueda Y, Ozaki Y, Son Y, Nomura S, Uchida K, <u>Okazaki K.</u> , Kinashi T.	Hypermethylation of MST1 in IgG4-related autoimmunity pancreatitis and rheumatoid arthritis.	Biochem Biophys Res Commun.	463 (4)	968-74	2015
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, <u>Hamada S.</u> , <u>Kawa S.</u> , <u>Okazaki K.</u> , 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 at 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
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	44	535-539	2015
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
Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T	Endoscopic approaches for the diagnosis of autoimmune pancreatitis	Digestive Endoscopy	27	250-258	2015

Kamisawa T, Ohara H, Kim MH, <u>Kanno A</u> , Okazaki K, Fujita N	Role of endoscopy in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis	Digestive Endoscopy	26 (5)	627-635	2014
Kamisawa T, Okazaki K, <u>Kawa S</u> , Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, <u>Notohara K</u> , Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, <u>Shimosegawa T</u>	Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013ol III. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis	J Gastroenterol	49 (6)	961-970	2014
<u>菅野 敦</u> 、 <u>正宗 淳</u> 、 <u>下瀬川 徹</u>	【PSC・IgG4-SC】 PSC・IgG4-SC治療 IgG4-SCの治療の現状	肝・胆・膵	68	69-75	2014
<u>菅野 敦</u> 、 <u>正宗 淳</u> 、 <u>下瀬川 徹</u>	自己免疫性膵炎の疫学調査	消化器内科	59 (5)	456-461	2014
Kanai K, Maruyama M, Kameko F, Kawasaki K, Asano J, Oguchi T, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Matsumoto A, Arakura N, <u>Kawa S</u>	Autoimmune Pancreatitis Can Transform Into Chronic Features Similar to Advanced Chronic Pancreatitis With Functional Insufficiency Following Severe Calcification.	Pancreas	45	1189-95	2016
<u>Kawa S</u>	Current Concepts and Diagnosis of IgG4-Related Pancreatitis (Type 1 AIP).	Semin Liver Dis	36	257-73	2016
<u>Kawa, S</u>	The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol.			2016
Ota M, Umemura T, <u>Kawa S</u> .	Immunogenetics of IgG4-related IgG4.	Curr Top Microbiol Immunol.			2016

Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol.	50	805-15	2015
Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Uehara T, Kawa S.	Extracorporeal shock wave lithotripsy treatment of pancreatic stones complicated with advanced stage autoimmune pancreatitis.	BMC Gastroenterol.	open access journal	Mar 10;15(1):28.	2015
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.	open access journal	May 18;10(5)	2015
Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S.	Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup.	J Rheumatol.	42	2135-42	2015
新倉 則和, 丸山 真弘, 渡邊 貴之, 伊藤 哲也, 金井 圭太, 小口 貴也, 浅野 純平, 浜野 英明, 川 茂幸	自己免疫性膵炎の長期予後	膵臓	30	94-100	2015

<p>Kawa S, Okazaki K, Notohara K, Watanabe M, Shimosegawa T; Study Group for Pancreatitis Complicated with Inflammatory Bowel Disease organized by The Research Committee for Intractable Pancreatic Disease (Chairman: Tooru Shimosegawa) and The Research Committee for Intractable Inflammatory Bowel Disease (Chairman: Mamoru Watanabe), both of which are supported by the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.</p>	<p>Autoimmune pancreatitis complicated with inflammatory bowel disease and comparative study of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>50</p>	<p>805-15</p>	<p>2015</p>
<p>Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Maruyama M, Muraki T, Hamano H, Hasebe O, Kawa S.</p>	<p>Mechanisms of Lower Bile Duct Stricture in Autoimmune Pancreatitis.</p>	<p>Pancreas</p>	<p>43</p>	<p>255-260</p>	<p>2014</p>
<p>Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ito T, Inui K, Irie H, Nishino T, Notohara K, Nishimori I, Tanaka S, Nishiyama T, Suda K, Shiratori K, Tanaka M, Shimosegawa T; The Working Committee of the Japan Pancreas Society and the Research Committee for Intractable Pancreatic Disease supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.</p>	<p>Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013</p> <p>I. Concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>49</p>	<p>567-88</p>	<p>2014</p>

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

Ohkubo Y, Sekido T, Takeshige T, Ishio H, Takei M, Nishio S, Yamazaki M, Komatsu M, <u>Kawa S</u> , Suzuki S.	Occurrence of IgG4-related hypophysitis lacking IgG4-bearing plasma cell infiltration during steroid therapy.	Intern Med	53	753-7	2014
Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, <u>Sumida T</u> , <u>Nakamura S</u> .	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, <u>Nakamura S</u> , 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, <u>Nakamura S</u> .	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, <u>Sumida T</u> , <u>Nakamura S</u> .	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, <u>Nakamura S</u> .	The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	3	1月5日	2016

Shimizu M, Okamura K, Kise Y, Takeshita Y, Furuhashi H, Weerawanich W, Moriyama M, Ohyama Y, Furukawa S, Nakamura S, Yoshiura K.	Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography.	Arthritis Res Ther	17	223	2015
Hayashi Y, Moriyama M, Moriyama M, Takashi, Goto Y, Kawano S, Ohta M, Tanaka A, Furukawa S, Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Chikui T, Nakamura S.	A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease.	World J Surg Oncol	13	225	2015
Ohta M, Moriyama M, Goto Y, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, J Hayashida JN, Kiyoshima T, Shimizu M, Arinobu Y, Nakamura S.	A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis.	World J Surg Oncol	13	67	2015
Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Goto Y, Kiyoshima T, Shiratsuchi H, Ohyama Y, Ohta M, Imabayashi Y, Nakamura S.	Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis.	Oral Dis	21	257-262	2015
Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Nakamura S.	Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease.	Clin Immunol	156	9-18	2014

Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, Goto Y, Kiyoshima T, Tanaka A, Maehara T, Hayashida JN, Ohta M, Nakamura S.	The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz' s disease.	Int J Oral Maxillofac Surg	43(10)	1276-1281	2014
Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Furukawa S, Nakashima H, Nakamura S.	T helper subsets in Sjögren' s syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis: A critical review.	J Autoimmun	51	81-88	2014
Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M.	Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker.	Mod Rheumatol	25(4)	579-584	2015
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
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
Notohara K, Nishimori I, Mizuno N, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Egawa S, Kihara Y, Kanno A, Masamune A, Shimosegawa T	Clinicopathological Features of Type 2 Autoimmune Pancreatitis in Japan: Results of a Multicenter Survey	Pancreas	44(7)	1072-7	2015
Mitsuyama T, Uchida K, Sumimoto K, Fukui Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Shikata N, Uemura Y, Satoi S, Mizuno N, Notohara K, Shimosegawa T, Zamboni G, Frulloni L, Okazaki K	Comparison of neutrophil infiltration between type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis	Pancreatol	15(3)	271-80	2015

Miyabe K, <u>Notohara K</u> , Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Shimizu S, Kondo H, Yoshida M, Yamashita H, Umemura S, Hori Y, Kato A, Takahashi S, Ohara H, Joh T	Comparison study of immunohistochemical staining for the diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis	J Gastroenterol	50 (4)	455-66	2015
<u>能登原憲司</u>	IgG4 関連疾患の病理	Modern Physician	35 (11)	1301-5	2015
<u>能登原憲司</u>	AIP 膵病変の病理	肝胆膵	70 (2)	221-226	2015
Kuroda N, Nao T, Fukuhara H, Karashima T, Inoue K, Taniguchi Y, Takeuchi M, Zen Y, Sato Y, <u>Notohara K</u> , Yoshino T.	IgG4-related renal disease: clinical and pathological characteristics	Int J Clin Exp Pathol	7 (9)	6379-6385	2014
Miyabe K, <u>Notohara K</u> , Nakazawa T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Shimizu S, Yoshida M, Yamashita H, Takahashi S, Ohara H, Joh T.	Histological evaluation of obliterative phlebitis for the diagnosis of autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol	49 (4)	715-726	2014
Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, <u>Takikawa H</u>	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.2017.08.016		2017
<u>田中 篤</u> , <u>滝川 一</u>	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
Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, <u>Tanaka A</u>	Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis.	World J Gastroenterol	21 (4)	1334-43	2015
<u>Tanaka A</u> , Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, <u>Takikawa H</u> .	Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Nov 19. doi: 10.1002/jhb.p.194.		2014

Horibe M, Nishizawa T, Suzuki H, Minami K, Yahagi N, <u>Iwasaki E</u> , Kanai T	Timing of oral refeeding in acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis.	United European Gastroenterology Journal . 4(6) 725-732, 2016. <i>ePub ahead of printing.</i>			
Kimura Y, Kikuyama M, <u>Kodama Y.</u>	Acute Pancreatitis as a Possible Indicator of Pancreatic Cancer: The Importance of Mass Detection.	Intern Med.	54(17)	2109-2114	2015
Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, <u>Mimori T</u> , Chiba T	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria.	Mod Rheumatol. [Epub ahead of print]			2017
Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, Sasai R, <u>Mimori T</u> , 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
Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, <u>Mimori T</u> , 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)	80-86	2016
Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, <u>Mimori T</u>	Screening for IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease.	BMC Musculoskeletal Dis.	16(1)	129	2015
Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, <u>Sumida T.</u>	FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease.	Rheumatol. (Oxford)	54(6)	1113	2015

Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida JN, Ohta M, Saeki T, Notohara K, <u>Sumida T</u> , Nakamura S.	Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz' s disease.	Clin Immunol.	156(1)	9-18	2015
Asanuma YF, Mimura T, Tsuboi H, Nomura H, Miyoshi F, Yamamoto K, <u>Sumida T</u> .	Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still' s disease in Japan.	Mod Rheumatol.	25(3)	393-400	2015
Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, <u>Sumida T</u> .	Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions.	Mod Rheumatol.	25(1)	105-9	2015
Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, <u>Sumida T</u> .	DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren' s syndrome.	Arthritis Rheumatol.	66(10)	2892-99	2014
Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Takai C, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Oshika T, <u>Sumida T</u> .	Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements.	Mod Rheumatol.	24(3)	471-6	2014

Nakajima A, <u>Masaki Y</u> , Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, <u>Kawano M</u> , Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, <u>Sumida T</u> , Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.	Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease.	PLoS One	10 (5)	e0126582	2015
Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, <u>Sato Y</u> .	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, <u>Yoshino T</u> , <u>Sato Y</u> .	Ocular adnexal marginal zone lymphoma arising in a patient with IgG4-related ophthalmic disease.	Mod Rheumatol.	2016 Aug 11 online	DOI: 10.1080/14 397595.201 6.1216733	2016
Igawa T, Hayashi T, Ishiguro K, Maruyama Y, Takeuchi M, Takata K, <u>Yoshino T</u> , <u>Sato Y</u> .	IgG4-producing lymphoma arising in a patient with IgG4-related disease.	Med Mol Morphol.	49 (4)	243-249	2016
Ohno K, <u>Sato Y</u> , Ohshima K, Takata K, Miyata-Takata T, Takeuchi M, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Ito T, Swerdlow SH, <u>Yoshino T</u> .	A subset of ocular adnexal marginal zone lymphomas may arise in association with IgG4-related disease.	Scientific Reports	5	13539	2015

Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y.	Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis.	Scientific Reports	5	7696	2015
Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T.	T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease.	Mod Pathol	27(8)	1126-1136	2014
Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T.	Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease.	Am J Surg Pathol	38(7)	946-955	2014
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
Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T	Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan.	Endocr J	62(8)	725-31	2015
Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T	Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels	Endocr J	62(8)	711-7	2015
赤水尚史	IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」	日本内科学会雑誌	104(9)	1844-1847	2015

Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, <u>Takahashi H</u> , <u>Notohara K</u> , Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, <u>Kawano M</u>	Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study.	Arthritis Res Ther	16(4)	R156	2014
Umehara H, Nakajima A, Nakamura T, Kawanami T, Tanaka M, Dong L, <u>Kawano M</u>	IgG4-related disease (IgG4-RD) and its pathogenesis—Crosstalk between Innate and Acquired immunity.	Int Immunol	26(11)	585-95	2014
Ito N, Yagi K, <u>Kawano M</u> , Mori Y, Okazaki S, Chujo D, Takeda Y, Kobayashi J, Yamagishi M	Analysis of pancreatic endocrine function in patients with IgG4-related diseases, in whom autoimmune pancreatitis was ruled out by diagnostic imaging.	Endocr J	61(8)	765-72	2014
Aga M, Kondo S, Yamada K, Wakisaka N, Yagi-Nakanishi S, Tsuji A, Endo K, Murono S, Ito M, Muramatsu M, <u>Kawano M</u> , Yoshizaki T	Immunoglobulin class switching to IgG4 in Warthin tumor and analysis of serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cells in the tumor.	Hum Pathol	45(4)	793-801	2014
<u>Kawano M</u> , Saeki T	IgG4-related kidney disease – an update.	Curr Opin Nephrol Hypertens	24(2)	193-201	2015
Mori K, Yamada K, Konno T, Inoue D, Uno Y, Watanabe M, Okuda M, Oe K, <u>Kawano M</u> , Yamagishi M	Pericardial Involvement in IgG4-related Disease.	Intern Med.	54(10)	1231-5	2015
Buelli S, Perico L, Galbusera M, Abbate M, Morigi M, Novelli R, Gagliardini E, Tentori C, Rottoli D, Sabadini E, Saito T, <u>Kawano M</u> , Saeki T, Zoja C, Remuzzi G, Benigni A	Mitochondrial-dependent Autoimmunity in Membranous Nephropathy of IgG4-related Disease.	EBioMedicine	2(5)	456-66	2015

Hara S, <u>Kawano M</u> , 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, <u>Kawano M</u> , Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Ubara Y, Nakashima H, Ito T, Yamazaki H, Narita I, Saito T	Recovery of renal function after glucocorticoid therapy for IgG4-related kidney disease with renal dysfunction	Clin Exp Nephrol	20(1)	87-93	2016
Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, <u>Kawano M</u>	Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports.	Am J Surg Pathol	40(4)	495-501	2016
Hara S, <u>Kawano M</u> , 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
<u>Kawano M</u> , 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, <u>Matsui S</u> , Yasuno T, Nakashima H, <u>Takahashi H</u> , Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, <u>Kawano M</u>	Factors related to renal cortical atrophy development 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, <u>Takahashi H</u> , 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, <u>Takahashi H</u>	IgG4-related disease in organs other than the hepato-biliary-pancreatic system.	Semin Liver Dis.	36 (3)	274-282	2016
Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , 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, Ichimiyama S, <u>Takahashi H</u> , 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, <u>Takahashi H</u> , Imai K, Shinomura Y.	Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission.	Mod Rheumatol.	26 (3)	391-397	2016
Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Shimizu Y, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y.	Seasonal allergies and serial changes of serum levels of IgG4 in cases treated with maintenance therapy for IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.	26 (1)	161-162	2016
Yajima H, Yamamoto M, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y, <u>Takahashi H</u> .	Loss of interleukin-21 leads to atrophic germinal centers in multicentric Castleman ' s disease.	Ann Hematol.	95 (1)	35-40	2016
Yamamoto M, Shimizu Y, Yajima H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Murakami R, Honda S, Abe T, Himi T, Mukai M, <u>Takahashi H</u> .	Validation of the comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease in a SMART registry.	Mod Rheumatol.	26 (2)	310-312	2016

Ohyama K, Baba M, Tamai M, Yamamoto M, Ichinose K, Kishikawa N, Takahashi H, Kawakami A, Kuroda N.	Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes isolated from patients with IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis.	Mod Rheumatol.	26 (2)	248-250	2016
Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y.	Are Sjögren's syndrome and IgG4-related disease able to coexist?	Mod Rheumatol.	25 (6)	970-971	2015
Yamamoto M, Nojima M, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Yajima H, Shimizu Y, Tabeya T, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K, Himi T, Imai K, Shinomura Y.	Identification of relapse predictors in IgG4-related disease using multivariate analysis of clinical data at the first visit and initial treatment.	Rheumatology (Oxford).	54 (1)	45-49	2015
Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, Yokoyama Y, Ishigami K, Shimizu Y, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Takano K-I, Yamashita K, Hashimoto M, Keira Y, Honda S, Abe T, Suzuki Y, Mukai M, Himi T, Hasegawa T, Imai K, Shinomura Y.	Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database.	Mod Rheumatol.	25 (2)	199-204	2015
Yamamoto M, Shimizu Y, Takahashi H, Yajima H, Yokoyama Y, Ishigami K, Tabeya T, Suzuki C, Matsui M, Naishiro Y, Imai K, Shinomura Y.	CCAAT/enhance binding protein α (C/EBP α)+ M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related disease?	Mod Rheumatol.	25 (3)	484-486	2015
Kawakami Y, Yamamoto M, Tabeya T, Yajima H, Shimizu Y, Ishigami K, Matsui M, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H.	IgG4-related orbital tumor with eye enucleation - infra-orbital nerve enlargement (IONE).	Rheumatology (Oxford).	53 (4)	510	2014

Takano K, Yajima R, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	A study of infraorbital nerve swelling associated with immunoglobulin G4 Mikulicz' s disease.	Mod Rheumatol.	24 (5)	798-801	2014
Abe A, Takano K, Seki N, Jitsukawa S, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	The clinical characteristics of patients with Igg4-related disease with infiltration of labial salivary gland by IgG4-positive cells.	Mod Rheumatol.	24 (6)	949-952	2014
Tabeya T, Yamamoto M, Naishiro Y, Ishigami K, Simizu Y, Yajima H, Suzuki C, Seki N, Takano K, Himi T, Imai K, Takahashi H, Shinomura Y.	The role of cytotoxic T cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, the so-called Mikulicz' s disease.	Mod Rheumatol.	24 (6)	953-960	2014
Takano K, Keira Y, Seki N, Abe A, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	Evaluation of submandibular versus labial salivary gland fibrosis in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.	24 (6)	1023-1025	2014
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	
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

松井祥子	IgG4 関連疾患	日サ会誌	35	47-49	2015
久保恵嗣, 松井祥子, 山本 洋	IgG4 関連呼吸器疾患	日内会誌	104	1848-52	2015
松井祥子、山本洋、源 誠二郎、早稲田優子、三嶋理晃、久保恵嗣	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準	日本呼吸器学会誌	4	129-132	2015
Hourai R, Kasashima S, Sohmiya K, Yamauchi Y, Ozawa H, Hirose Y, Ogino Y, Katsumata T, Daimon M, Fujita SI, Hoshigami M, <u>Ishizaka N.</u>	IgG4-positive cell infiltration in various cardiovascular disorders - results from histopathological analysis of surgical samples.	BMC Cardiovasc Disord.	17(1)	52	2017
Terasaki F, <u>Ishizaka N.</u>	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, <u>Ishizaka N.</u>	Association between FGF23, α -Klotho, and cardiac abnormalities among patients with various chronic kidney disease stages.	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, <u>Kawano M</u> , Sato Y, Hirose Y, <u>Ishizaka N.</u>	A case of IgG4-related lymphadenopathy, pericarditis, coronary artery periarteritis and luminal stenosis.	Heart Vessels.	31(10)	1709-13.	2016
Sakamoto A, <u>Ishizaka N</u> , 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, <u>石坂信和</u>	特集～IgG4 関連疾患の胸部内病変をめぐって～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
Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Uehara M, Ando J, Nagai R, Komuro I.	Association between serum IgG4 concentrations and the morphology of the aorta in patients who undergo cardiac computed tomography.	J Cardiol.	65(2)	150-6.	2015
Ishizaka N, Tanigawa J, Suzuki S.	Sudden Cardiac Death Due To IgG4-Related Disease.	Arch Pathol Lab Med.	139(5)	571	2015
石坂信和、笠島里美	IgG4 関連疾患	循環器内科	78(4)	390-5	2015
Ishizaka N.	A suspected case of coronary periarteritis due to IgG4-related disease as a cause of ischemic heart disease.	Forensic Sci Med Pathol.	10(3)	475-6.	2014
Sakamoto A, Ishizaka N, Imai Y, Ando J, Nagai R, Komuro I.	Association of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptor levels with epicardial adipose tissue and coronary artery calcification.	Clin Chim Acta.	428	:63-9.	2014
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	15-Dec	1-6	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 関連疾患と間違っではない疾患	肝胆膵	73(4)	585-590	2016
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.	Biomed Res (Tokyo)	36(2)	143-153	2015
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
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	9(4)	212-217	2015
正木康史	IgG4 関連疾患の鑑別診断.	Modern Physician	35(11)	1312-1317	2015

学会発表に関する一覧表

発表者名	演題名	学会名	会場	発表年月日
塩川雅広、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 1 0 2 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、佐久間洋二郎、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	J D D W 2016 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
渡邊智裕、千葉勉	腸内細菌により活性化されるNOD1が膵炎の発症に果たす役割	第23回日本消化器関連学会週間・ワークショップ	東京	2015/10/8
辻喜久、児玉裕三、千葉勉	早期壊死診断および入院時臓器不全に基づいた重症急性膵炎診断予	第101回日本消化器病学会総会・シンポジウム	仙台	2015/4/24
栗山勝利、塩川雅広、児玉裕三、千葉勉	本邦におけるIgG4関連疾患の臨床的特徴	第112回日本内科学会講演会	京都	2015/4/11
塩川雅弘、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉	自己免疫性膵炎患者のIgGの病原性	第51回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム	京都大学医学部芝蘭会館	2014/7/10
塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉	自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係	第51回日本消化器免疫学会総会	京都大学医学部芝蘭会館	2014/7/10
新井康之、渡邊智裕、山下浩平、高折晃史、千葉勉	Neutrophil extracellular trapsによるPlasmacytoid dendritic cellの活性化とIgG4関連疾患	第51回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム	京都大学医学部芝蘭会館	2014/7/10
Kimi Sumimoto, Kazushige Uchida, Toshiyuki Mitsuyama, Yuri Fukui, Takeo Kusuda, Hideaki Miyoshi, Norimasa Fukata, Masanori Koyabu, Yutaku Sakaguchi, Tsukasa Ikeura, Masaaki Shimatani, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Makoto Takaoka, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki.	Regulatory B Cells in Type 1 Autoimmune Pancreatitis.	DDW2014	McCormick Place	2014年5月3日

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, Mitsuyama, 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.	T Analysis of M Neutrophil Infiltration in Type 1 and Type 2 M Autoimmune N 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
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 19-20 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 8-11 日
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

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
Kawa S, Maruyama M, Arakura N.	International Session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliar diseases. Prognosis and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis.	JDDW2015	Tokyo, Grand Prince Hotel, New Takanawa.	October 8, 2015.
小口貴也、伊藤哲也、川茂幸.	「膵外胆管病変を有する IgG4 関連硬化性胆管炎の検討」、パネルディスカッション 12: PSC と IgG4-SC: わが国の現状と最適治療を目指し	第 101 日本消化器病学会総会	仙台	2015.4.25
伊藤哲也、丸山真弘、浅野順平、小口貴也、金井圭太、新倉則和、川茂幸.	「自己免疫性膵炎長期経過例における膵石灰化の要因」、パネルディスカッション 1: 自己免疫性膵炎治療の現状と課題	第 46 回日本膵臓学会大会	名古屋	2015.6.19
Watanabe T, Maruyama M, Ito T, Fujinaga Y, Ozaki Y, Maruyama M, Kodama T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Kadoya M, Suzuki S, Komatsu M, Shimojo H, Notohara K, Uchida M, Kawa S.	Clinical Features of a New Disease Concept, IgG4-related Thyroiditis.	International Symposium IgG4-RD and associated conditions	Honolulu	2014.Feb 16th

Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, <u>Kawa S</u>	Long Term Outcomes of Type 1 Autoimmune Pancreatitis: Development to Pancreatic Stone Formation and Chronic Pancreatitis.	International Symposium IgG4-RD and associated conditions	Honolulu	2014.Feb 16th
Oguchi T, <u>Kawa S</u> , Hamano H, Ota M	Association studies to identify susceptible genes for lachrymal/salivary gland lesions in type I autoimmune pancreatitis.	International Symposium IgG4-RD and associated conditions	Honolulu	2014.Feb 16th
Kanai K, Maruyama M, Oguchi T, Asano J, Ito T, Ozaki Y, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, <u>Kawa S</u> .	Two siblings with type 1 autoimmune pancreatitis.	International Symposium IgG4-RD and associated conditions	Honolulu	2014.Feb 16th
Ota M, <u>Kawa S</u> , Oguchi T, Watanabe T, Maruyama M, Kanai K, Muraki T, Hamano H, Arakura N.	Risk HLA allele for predisposition to type 1 autoimmune pancreatitis.	International Symposium IgG4-RD and associated conditions	Honolulu	2014.Feb 16th
<u>Kawa S</u>	The Recognition of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis.	International Symposium IgG4-RD and associated conditions	Honolulu	2014.Feb 16th
<u>Kawa S</u>	IgG4-related disease of AIP, International teleconference I, Autoimmune pancreatitis in Asian countries and its diagnostic guideline	45th Annual Meeting for Japan Pancreas Society	Kokura	2014. Jul 11th
Asano J, Oguchi T, Kanai K, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, <u>Kawa S</u> .	Close association between IgG4 related disease and malignancy: An analysis of 158 patients with long-term follow-up.	45th Anniversary Meeting for JPA and APA	Hawaii	2014. Nov 5th

丸山真弘、新倉則和、川茂幸	「自己免疫性膵炎の新たな病態と概念-膵石形成と慢性膵炎への移行-」、パネルディスカッション 10：AIP-概念、診断、治療の update-	第 100 会日本消化器病学会総会	東京	2014.4.24
丸山真弘、新倉則和、川茂幸	「自己免疫性膵炎の慢性膵炎進展に対する治療的介入の有用性の検討」、ワークショップ 14：慢性膵炎とその進展予防	第 56 回日本消化器病学会大会	神戸	2014.10.25
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.
森山雅文、太田美穂、古川祥子、三上友理恵、山内昌樹、石黒乃理子、川野真太郎、大山順子、清島保、中村誠司	IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性	第 60 回 日本口腔外科学会学術集会・総会	名古屋	2015.10.17
中村誠司	IgG4 関連疾患の病態形成に関わる T 細胞サブセットとその活性化機構	第 24 回 日本シェーグレン症候群学会	東京	2015.9.18
森山雅文、太田美穂、古川祥子、三上友理恵、田中昭彦、前原隆、山内昌樹、石黒乃理子、林田淳之將、川野真太郎、大山順子、清島保、中村誠司	IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性	第 24 回 日本シェーグレン症候群学会	東京	2015.9.19

森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、 <u>中村誠司</u>	IgG4 関連疾患の唾液腺病変 ～病態形成に関わる Th 細胞の活性化機構～	第 25 回 日本口腔内科学会・第 28 回 日本口腔診断学会 合同学術大会	大阪	2015.9.18
森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、 <u>中村誠司</u>	IgG4 関連涙腺・唾液腺の疾患概念と免疫学的特徴	第 24 回 日本口腔内科学会・第 27 回 日本口腔診断学会 合同学術大会	福岡	2014.9.20
森山雅文、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、 <u>中村誠司</u>	IgG4 関連疾患の病態形成における Th 細胞および自然免疫細胞の関与	第 55 回 日本神経学会学術大会	福岡	2014.5.21
Handa T, <u>Matsui S</u> , 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-Related Conditions.	Westin Maui Hotel. Lahaina, USA.	2017.2.15.
Kadoba K, <u>Handa T</u> , 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-Related Conditions.	Westin Maui Hotel. Lahaina, USA.	2017.2.15.
<u>Matsui S</u> , Yamamoto H, <u>Handa T</u> , 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
<u>Matsui S</u> , Yamamoto H, <u>Handa T</u> , Minamoto S, Waseda Y, <u>Mishima M</u> , Kubo K.	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease.	American Thoracic Society 2015 International Conference	Denver	2015.5.16-20
<u>Handa T</u> , Nakatsuka Y, Nakamoto Y, Yoshihujii H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai K, Nobashi T, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, <u>Mishima M</u> .	Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in IgG4 related disease.	International symposium on IgG4-Related Conditions	Sheraton Waikiki Hotel, Honolulu, USA	2014.2.16
<u>Matsui S</u> , Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, <u>Mishima M</u> , Kubo K.	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease.	International symposium on IgG4-Related Conditions	Sheraton Waikiki Hotel, Honolulu, USA	2014.2.17

Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease.	ATS International Conference 2016	San Francisco, USA	2016.5.13-18
松井祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 半田知宏, 三嶋理晃, 久保恵嗣.	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準	第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2014.9.12-13
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 ultrasonography-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 自己免疫性膵炎の新しい知見 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
Notohara K, Nakazawa T, Uehara T, Kawa S	Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) Confined to the Pancreatic Duct System with Massive Lobular Effacement: A Type of AIP That Causes Pancreatic Atrophy after Steroid Treatment?	United States and Canadian Academy of Pathology	Seattle	2016 年 3 月 14 日
能登原憲司	話題の疾患・自己免疫性膵炎：病理	第 35 回日本画像医学学会	東京	2016 年 2 月 27 日
能登原憲司	病理形態像から迫る IgG4 関連疾患	第 27 回北陸病理集談会	金沢	2015 年 11 月 14 日
Notohara K	Role of biopsy for the diagnosis of IgG4-SC and PSC	第 51 回日本胆道学会学術集会	宇都宮	2015 年 9 月 17 日
能登原憲司、内野かおり	IgG4 関連唾液腺炎の病理	第 104 回日本病理学会総会	名古屋	2015 年 5 月 1 日

能登原憲司、實平悦子、香田浩美、原田美香、小寺明美、和田裕貴、中村香織、堀田真知子、藤澤真義	充実性髄様を呈するまれな腓腫瘍・炎症性腫瘤	第 53 回日本臨床細胞学会秋季大会	下関市	2014.11.8.
能登原憲司	IgG4 関連疾患の病理所見 - 臓器間での類似性と差異	第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	新潟市	2014.11.2.
能登原憲司	自己免疫性膵炎の病理：臨床・画像所見の理解のために	第 15 回臨床消化器病研究会	東京都	2014.7.26.
能登原憲司	1 型自己免疫性膵炎にみられるマクロファージ・樹状細胞の免疫表現型と分布の検討	第 51 回日本消化器免疫学会	京都市	2014.7.10.
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
Tanaka A, Tazuma S, Takikawa H	Present status of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan - a nationwide survey-	International session (symposium) 2: Recent progress in IgG4-related pancreatobiliary diseases. 第 57 回日本消化器学会大会	東京	2015.10.8
田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一	本邦における PSC と IgG4 関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態	第 18 回日本肝臓学会 大会	神戸	2014.10.23
田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一	本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状	第 51 回消化器免疫学会総会	京都	2014.7.10

田中 篤、田妻 進、 岡崎和一、坪内博仁、 乾 和郎、 <u>滝川 一</u>	IgG4 高値の原発性硬化 性胆管炎の検討	第 100 回日本消化器病 学会総会	東京	2014.4.26
Matsushita M, <u>Iwasaki</u> E, Yamagishi Y, Hozawa S, Kanai T.	Cases of Asian Pacific IgG4-related disease following pulmonary arterial hypertension.	Digestive Week; APDW2016	神戸	2016/11/5
岩崎栄典, 南一洋, 上 田真裕, 片山正, 川崎 慎太郎, 清野隆史, 松 下美紗子, 堀部昌靖, 松崎潤太郎, 山岸由 幸, 樋口肇, 鈴木秀和, 緒方晴彦, <u>金井隆典</u>	潰瘍性大腸炎に合併し た自己免疫性膵炎 3 例 の臨床的検討	日本消化器病学会週間 JDDW	東京	2015/10/9
Horibe M, <u>Iwasaki E</u> , Kanai T et al	Continuous regional arterial infusion of protease inhibitors for severe acute pancreatitis: A propensity matched analysis with a large retrospective cohort	World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine.	ソウル	2015/8/30
Minami K, Horibe M, <u>Iwasaki E</u> , Kanai T.	Comparison of the mortality rate with the kind of invasive treatment for infected acute necrotic collection (ANC) or walled-off necrosis (WON): A retrospective multi-center study	World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine.	ソウル	2015/8/30
洪繁, <u>岩崎栄典</u> , 金井 隆典	自己免疫性膵炎治療の 現状と課題 膵機能か ら見た自己免疫性膵炎 に対するステロイド治 療法	第 46 回膵臓学会総会	名古屋	2015/6/19
洪繁, <u>岩崎栄典</u> , 金井 隆典	膵疾患の分子病態 Basics and Applications 膵導管 細胞機能からみた膵炎 の分子病態	第 46 回膵臓学会総会	名古屋	2015/6/19

Iwasaki E, Yamagishi Y, Kawasaki S, Seino T, Matsushita M, Higuchi H, Matsuzaki J, Hosoe N, Kashiwagi K, Naganuma M, Suzuki H, Kanai T and Ogata H.	Endoscopic transluminal drainage and necrosectomy for walled off pancreatic necrosis after severe necrotizing pancreatitis: report of 3 cases.	Asian Pacific Digestive Week; APDW2014	インドネシア	2014/11/23
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-RD and ANCA-associated vasculitis.	The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis	Maui	Feb. 15, 2017
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 関連腎炎を併発した 1 例.	日本シェーグレン症候群学会	東京	2016年9月9日
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
白柏 魅怜, 吉藤 元, 三森 経世	IgG4 関連疾患のステロイド療法に関する多施設共同調査.	IgG4 研究会	博多	2015年3月21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、高橋広行、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, <u>Sumida T.</u>	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、 <u>住田孝之</u>	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、 <u>住田孝之</u>	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, <u>Sumida T.</u>	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、 <u>吉野正.</u>	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、 <u>吉野正、佐藤康晴.</u>	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、 <u>佐藤康晴、高田尚良、吉野正</u>	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

佐藤康晴、吉野 正	IgG4 関連疾患の病理	第 104 回日本病理学会 総会コンパニオンミ ーティング	名古屋国際会議場	2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日
竹内真衣、佐藤康晴、 祇園由佳、吉野 正	IgG4 関連疾患の病態形 成における樹状細胞に よる抗原提示の関与	第 104 回日本病理学会 総会	名古屋国際会議場	2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日
荻野恭平、佐藤康晴、 吉野 正	多数の IgG4 陽性細胞 を伴ったびまん性大細 胞型 B 細胞リンパ腫の 1 例	第 104 回日本病理学会 総会	名古屋国際会議場	2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日
表 梨華、佐藤康晴、高 田尚良、吉野 正	IgG4 関連疾患と鑑別が 困難だった上眼瞼腫瘍 の 1 例	第 104 回日本病理学会 総会	名古屋国際会議場	2015 年 4 月 30 日～5 月 2 日
佐藤康晴、吉野 正	IgG4 関連疾患 vs リン パ増殖性疾患	第 103 回日本病理学会 総会	広島市	2014 年 4 月 24 日～26 日
大野京太郎、佐藤康晴、 吉野 正	IgG4 関連疾患は発癌リ スクになり得るか？	第 103 回日本病理学会 総会	広島市	2014 年 4 月 24 日～26 日
竹内真衣、佐藤康晴、 吉野 正	IgG4 関連疾患：病態形 成メカニズム解明への アプローチ	第 103 回日本病理学会 総会	広島市	2014 年 4 月 24 日～26 日
竹内真衣、佐藤康晴、 安井 寛、小沢広明、大 野京太郎、高田尚良、 浅野直子、中村栄男、 吉野 正	IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus(EBV)の再活性化 についての検討	第 103 回日本病理学会 総会	広島市	2014 年 4 月 24 日～26 日
明井孝弘、佐藤康晴、 大野京太郎、竹内真衣、 吉野 正	IgG4 関連疾患リンパ節 症におけるサイトカイ ン陽性細胞の分布	第 103 回日本病理学会 総会	広島市	2014 年 4 月 24 日～26 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

Akamizu T	IgG4 related disease in the Endocrine field.	Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society	Lotte Hotel Busan, Korea	October 29-31, 2015
Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T	Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan.	15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA	Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA)	October 18-23, 2015
Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T	An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease.	15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA	Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA)	October 18-23, 2015
南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史	IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値	第 25 回臨床内分泌代謝 Update	東京国際フォーラム	2015 年 11 月 27 ~ 28 日
竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史	甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討	第 58 回日本甲状腺学会学術集会	福島県文化センター（福島市）	2015 年 11 月 5 ~ 7 日
杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典	橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例	第 209 回日本内科学会近畿地方会	大阪国際交流センター	2015 年 9 月 12 日
竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史	IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討	第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会	海峽メッセ下関、他	2015 年 5 月 21 ~ 24 日
赤水尚史	内分泌領域における IgG4 関連疾患	第 112 回日本内科学会講演会	みやこめっせ（京都市）	2015 年 4 月 10 ~ 12 日

竹島 健、栗本千晶、岡村順平、河井伸太郎、船橋友美、浦木進丞、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、 <u>赤水尚史</u>	IgG4 関連疾患におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討	第 51 回日本糖尿病学会近畿地方会	大阪国際会議場	2014 年 10 月 25 日
稲葉秀文、竹島 健、 <u>赤水尚史</u>	IgG4 関連甲状腺疾患について	第 87 回日本内分泌学会学術総会	福岡サンパレス	2014 年 4 月 24 日
竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、船橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、 <u>赤水尚史</u>	IgG4 高値を示すバセドウ病と橋本病のサイトカイン・ケモカイン値	第 87 回日本内分泌学会学術総会	福岡国際会議場	2014 年 4 月 24 日
Yamada K, Mizushima I, Nomura H, <u>Kawano M</u>	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, <u>Kawano M</u> , 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, <u>Kawano M</u> , 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, <u>Kawano M</u> , 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, <u>Kawano M</u>	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, <u>川野充弘</u> , 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, <u>川野充弘</u>	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, <u>川野充弘</u>	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与える因子の検討	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, 柘植俊介, 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, 中崎聡, 川上純, 玉井慎美, 中島裕史, 池田啓, <u>川野充弘</u>	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, <u>川野充弘</u>	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, 柘植俊介, 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 - 病態を中心に -	第 80 回日本皮膚科学会 東部支部学術集会	浜松	2016.10.30
佐伯敬子, 川野充弘, 水島伊知郎, 乳原善文, 中島衛, 和田庸子, 伊藤朋之, 山崎肇, 成田一衛, 斉藤喬雄	IgG4 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎機能の長期経過	第 58 回日本腎臓学会学術総会	名古屋	2015.6.5-7
蔵島乾, 原怜史, 堀田成人, 額裕海, 伊藤清亮, 會津元彦, 藤井博, 山田和徳, 川野充弘	IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う尿細管間質性腎炎を認めた多中心性キヤッスルマン病の 3 例	第 58 回日本腎臓学会学術総会	名古屋	2015.6.5-7
川野充弘	IgG4 関連疾患の多彩な臨床 - リウマチ性疾患との鑑別 -	第 25 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会	金沢	2015.10.10
川野充弘	教育講演: IgG4 関連腎臓病 Update	第 45 回日本腎臓学会西部学術大会	金沢	2015.10.24
高比良雅之, 濱岡祥子, 川野充弘, 山田和徳, 杉山和久	緑内障との鑑別が困難であった IgG4 関連眼視神経症の 1 症例	第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2015.9.18-19
水島伊知郎, 川野充弘	シンポジウム 1-3: IgG4 関連腎臓病の診断と治療 (最新の話)	第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2015.9.18-19

Kawano M	IgG4-related tubulointerstitial nephritis - an update	2nd International Renal Pathology Conference	Tsukuba	Mar. 7, 2015
Zoshima T, Hara S, Mizushima I, Yamada K, Yamagishi M, Kawano M	Multicentric Castleman disease with tubulointerstitial nephritis mimicking IgG4-related kidney disease: Two case reports	2nd International Renal Pathology Conference	Tsukuba	Mar. 7, 2015
Kawano M	Historical overview of IgG4-related disease	IgG4-related disease Asian ARVO 2015 meeting	Yokohama	Feb. 16, 2015
水島伊知郎, 柘植俊介, 山田和徳, 蔵島乾, 伊藤清亮, 中島昭勝, 川野充弘	IgG4 関連疾患の臨床経過における新規臓器病変出現に関する検討	第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会	名古屋	2015.4.23-25
佐伯敬子, 川野充弘, 水島伊知郎, 山本元久, 乳原善文, 中島衛, 和田庸子, 伊藤朋之, 山後崎肇, 成田一衛, 斉藤喬雄	腎機能低下に対しステロイド治療を行った IgG4 関連腎臓病の腎予後	第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会	名古屋	2015.4.23-25
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M, Kawa S	Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 333 cases	ACR/ARHP Annual Meeting San Francisco 2015	San Francisco, USA	Nov.7-11, 2015
Horita S, Fujii H, Fujisawa Y, Hara S, Suzuki Y, Yamada K, Kawano M	A case of advanced IgG4-related tubulointerstitial nephritis complicating multiple lymphadenopathy and intrathracic nodule mimicking malignant lymphoma	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2015	San Diego, USA	Nov.3-8, 2015

Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Yamada K, Ubara Y, Matsui S, Nakashima H, Nishi S, Kawano M	Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study	Annual European Congress of Rheumatology	Roma, Italy	Jun.10-13, 2015
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Takahashi H, Kawano M, Kawa S	Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases	Annual European Congress of Rheumatology	Roma, Italy	Jun.10-13, 2015
水島伊知郎, 山田和徳, 藤澤雄平, 北田欽也, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 濱野良子, 藤井博, 川野充弘	IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤の病変局所におけるマクロファージ、APRIL の関与	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014.4.24-26
水島伊知郎, 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 乳原善文, 松井祥子, 正木康史, 和田隆志, 梅原久範, 川野充弘	IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014.4.24-26
山田和徳, 藤澤雄平, 水島伊知郎, 北田欽也, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 濱野良子, 藤井博, 川野充弘	頭蓋内血管病変を合併した IgG4 関連疾患の 1 例	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014.4.24-26
佐伯敬子, 川野充弘, 水島伊知郎, 山本元久, 乳原善文, 中島衛, 伊藤朋之, 山崎肇, 成田一衛, 齊藤喬雄	IgG4 関連腎臓病におけるステロイド初期投与量の検討	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014.4.24-26
川野充弘	IgG4 関連腎臓病の診断と治療	第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2014.9.14

山田和徳, 早稲田優子, 塚正彦, 渡辺知志, 伊藤清亮, 林龍二, 川野充弘, 松井祥子	IgG4 関連肺疾患モデルマウスの確立 ~ LatY136F knock-in マウスの肺病変の解析 ~	第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2014.9.14
柘植俊介, 水島伊知郎, 山田和徳, 蔵島乾, 伊藤清亮, 中島昭勝, 川野充弘	IgG4 関連疾患の臨床経過における新規臓器病変発症に関する検討	第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2014.9.14
山田和徳, 蔵島乾, 伊藤清亮, 堀田成人, 額裕海, 濱野良子, 藤井博, 川野充弘	IgG4 関連疾患の経過中に微小変化型ネフローゼ症候群を発症した 1 例	第 26 回中部リウマチ学会	新潟	2014.8.29-30
水島伊知郎, 川野充弘, 佐伯敬子, 乳原善文, 大原信哉, 佐藤康晴, 山田和徳, 中島 衡, 西 慎一, 山口 裕, 久野 敏, 山中宣昭, 長田道夫, 斉藤喬雄	剖検腎における IgG4 関連腎臓病の病理組織学的解析	第 57 回日本腎臓学会・学術総会	横浜	2014.7.4-6
Hara S, Nagata M, Mizushima I, Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Ohara N, Sato Y, Yamada K, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Saito T	Components and distribution of interstitial fibrosis in IgG4-related kidney disease; an autopsy series of 5 cases	2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions	Hawaii, USA	Feb 16-19, 2014
Yamada K, Zuka M, Ito K, Suzuki Y, Kakuchi Y, Onoe T, Yamagishi M, Kawano M	Inhibition of APRIL suppresses disease progression: Analysis from a novel mouse model for IgG4-related disease	2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions	Hawaii, USA	Feb 16-19, 2014
Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, Yamada K, Saeki T, Ubara Y, Matsui S, Masaki Y, Wada T, Kasashima S, Harada K, Takahashi H, Notohara K, Nakanuma Y, Umehara H, Yamagishi M, Kawano M	Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periarteritis and periarteritis: a retrospective multicenter study	2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions	Hawaii, USA	Feb 16-19, 2014

Zoshima T, Yamada K, Kawano M	A case of multicentric Castleman's disease with IgG4-related disease. Like multiorgan lesions including tubulointerstitial nephritis	American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2014	Philadelphia, USA	Nov.11-16, 2014
Mizushima I, Kasashima S, Yamada K, Harada K, Nakanuma Y, Yamagishi M, Kawano M	Involvement of macrophages and proliferation-inducing ligand (APRIL) in IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm	Annual European Congress of Rheumatology	Paris, France	June 11-14, 2014
Mitsuhiro Kawano	Overview of New Entities within the IgG4-RD spectrum	2nd International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions	Hawaii, USA	Feb 16-19, 2014
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形 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
石川雄一、中野和久、宮川一平、澤向範文、佐藤友梨恵、轟泰幸、久保智史、平田信太郎、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉	異なる程度の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた肥厚性硬膜炎の 3 症例	第 51 回九州リウマチ学会	宮崎	2016 年 3 月 5-6 日
上野匡庸、中野和久、宮川一平、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、齋藤和義、田中良哉	鼻粘膜および副鼻腔病変を来した IgG4 関連疾患の 2 症例	第 51 回九州リウマチ学会	宮崎	2016 年 3 月 5-6 日
久保智史、中山田真吾、平田信太郎、宮崎祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉	IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析	第 44 回日本免疫学会	札幌	2015 年 11 月 18-20 日
久保智史、中山田真吾、中野和久、平田信太郎、宮崎祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉	IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析	第 43 回日本臨床免疫学会	神戸	2015 年 10 月 22-24 日
吉成紘子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、宮川一平、久保智史、齋藤和義、田中良哉	ステロイド中止後に再増大を来した腎盂尿管移行部腫瘤に対しアザチオプリン(AZ)単剤にて縮小が得られた IgG4 関連疾患(IgG4RD)の一例	第 50 回九州リウマチ学会	鹿児島	2015 年 9 月 5-6 日
佐藤友梨恵、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉	遷延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎、涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例	第 50 回九州リウマチ学会	鹿児島	2015 年 9 月 5-6 日

鳥本桂一、岡田洋右、 新生忠司、黒住旭、成 澤学、山本直、森博子、 田中良哉	Basedow 病型 IgG4 甲状 腺炎の臨床的特徴に関 する検討	第 88 回日本内分泌学 会総会	東京	2015 年 4 月 23- 25 日
平田信太郎、中山田真 吾、久保智史、湯之上 直樹、好川真衣子、齋 藤和義、田中良哉	IgG4 関連疾患患者にお ける末梢血免疫細胞サ ブセットの解析：原発 性シェーグレン症候群 患者および健常人との 比較検討	第 23 回日本シェーグ レン症候群学会	長崎	2014 年 09 月 12-13 日
Yamamoto M, <u>Takahashi</u> H.	Clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: 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, <u>Takahashi H</u> , 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
<u>Takahashi H.</u>	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, <u>高橋裕樹</u>	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, <u>Takahashi H.</u>	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
山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, <u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連疾患における ステロイドフリー寛解 例の臨床的特徴とその 治療前予測因子の解析	第 60 回日本リウマチ 学会総会・学術集会	横浜	2016.4.20
山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, <u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連疾患における 寛解休薬例の臨床的特 徴と、その治療前予測 因子の解析	第 9 回 IgG4 研究会	岡山	2016.3.19

山本元久, 矢島秀教, 清水悠以, 櫻井のどか, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹	IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析	北大・部局横断シンポジウム「生体防御システムとその破綻」	札幌	2016.3.7
山本元久, 矢島秀教, 清水悠以, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹	IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析	第 43 回日本臨床免疫学会総会	神戸	2015.10.22
山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 篠村恭久	IgG4 関連疾患の前向き観察研究「SMART」レジストリー2014 を用いた臨床的解析	第 65 回日本体質医学学会総会	札幌	2015.7.4
高橋裕樹	IgG4 関連疾患	第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会	名古屋	2015.4.25
山本元久, 矢島秀教, 清水悠以, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 岡崎俊一郎, 名越智, 篠村恭久	IgG4 関連疾患におけるステロイド性大腿骨頭壊死の発生と IFN の関与の検討	第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会	名古屋	2015.4.23
Yamamoto M, Takahashi H	Sjögren's syndrome and IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so called Mikulicz's disease.	Super-global symposium on Sjögren's syndrome and autoimmunity.	札幌	2015.2.4
山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 篠村恭久	IgG4 関連疾患の臨床病型 (限局型・全身型) とサイトカイン環境	第 24 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会	札幌	2014.11.22
山本元久, 清水悠以, 矢島秀教, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹, 篠村恭久	IgG4 関連疾患における血清 IgG4 値の季節性変動	第 64 回日本体質医学学会総会	大阪	2014.9.7
Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	IgG4-related respiratory disease and its mimickers.	The 3 rd 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 3 rd 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 International Conference	2016 San Francisco	2016 May 13-18
Wallace Z, Arezoukhosroshahi 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, Perugini 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, 戸邊一之, 小池勤, 村上純, 三輪重治, 井村穰二, 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 回日本シェークレン症候群学会学術集会	東京	2016 Sept. 8-9
Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K.	Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease.	ATS International Conference	2015 Denver	2015 May 16-20
久保恵嗣, 松井祥子	シンポジウム「IgG4 関連疾患における最近の進歩～IgG4 関連呼吸器疾患」	第 112 回日本内科学会講演会	京都	2015 Apr 10-12

正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 平田信太郎, 宮下賜一郎, 折口智樹, 藤川敬太, IgG4 関連疾患研究グループ	IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究	第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2014 Sep 18-19
Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K.	Allergic manifestations in IgG4-related disease.	ATS 2014 International Conference	San Diego	2014 May 17-21
中村拓路, 正木康史, 山本元久, 松井祥子, 佐伯敬子, 折口智樹, 平田信太郎, 佐藤智美, 岩男悠, 中島章夫, 梅原久範	IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎(いわゆるミクリッツ病を含む)とその疑い症例における、IgG4 関連包絡診断基準(厚生労働省、2011 年)および IgG4 関連ミクリッツ病診断基準(日本シェーグレン症候群研究会、2008 年)の感度、特異度の多施設共同後方視的検証.	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014 Apr 24-26
正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 宮下賜一郎, 平田信太郎, 折口智樹, 土橋浩章	IgG4 関連疾患に対するステロイド治療の多施設共同前方視研究	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014 Apr 24-26
水島伊知郎, 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 乳原善文, 松井祥子, 正木康史, 和田隆志, 梅原久範, 川野充弘.	IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究.	第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2014 Apr 24-26
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案(シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患について~診断基準の作成は可能か~)	第 54 回日本呼吸器学会学術講演会	大阪	2014 Apr 27
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	第 26 回中部リウマチ学会	新潟	2014 Aug 30
松井祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 半田知宏, 三嶋理晃, 久保恵嗣.	IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準	第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会	長崎	2014 Sep 12-13
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患の診断について	第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	新潟	2014 Nov 2

山本 洋, 安尾将法, 堀内俊道, 濱 峰幸, 市山崇史, 立石一成, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保惠嗣, 川上 聡, 吉澤明彦, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子	IgG4 関連疾患の呼吸器病変と BAL 液中サイトカイン濃度 - サルコイドーシスとの比較 -	第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会	新潟	2014 Nov 2
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, 神崎裕美子, 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
石坂信和, 谷川淳	~ シンポジウム 4 / 希少心血管疾患を見直す ~ IgG4 関連疾患の心血管病変の診断・治療とその課題	第 63 回日本心臓病学会学術集会	パシフィコ横浜	2015 年 9 月 18 日
石坂信和	駆出率の保たれた心不全における IgG4 関連自己免疫の関与についての検討	第 56 回日本老年医学会学術集会	福岡国際会議場	2014 年 6 月 12 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
神澤輝実	第 25 回城東肝臓カンファレンス "慢性膵炎診療の最近の動向"	東武ホテルバント東京	2016年 3月 19日
神澤輝実	第 323 回山梨肝胆膵勉強会講演会 "IgG4 関連疾患 up-to-date"	アーバンヴィラ古名屋ホテル	2016年 2月 5日
神澤輝実	医学講座 "IgG4 関連疾患の診断と治療"	ラジオ NIKKEI	2016年 1月 14日
神澤輝実	医療ルネサンス "IgG4 関連疾患"	読売新聞	2015年 12月 3日
神澤輝実	膵臓癌と誤診されやすい自己免疫性膵炎とは	DOCTOR'S MAGAZINE	2015年 11月 20日
神澤輝実	第 53 回岡山胃腸研究会 "IgG4 関連疾患-up to date-"	岡山コンベンションセンター	2015年 11月 5日
神澤輝実	第 19 回新都心胆膵カンファレンス "膵・胆道疾患診療の最近の話題"	東京医科大学病院	2015年 9月 15日
神澤輝実	葛飾膵炎フォーラム "慢性膵炎の診断・治療"	葛飾区医師会館	2015年 8月 6日
神澤輝実	自己免疫性膵炎治療・国際調査 ステロイド維持療法の再燃予防効果を示唆	Medical Tribune	2015年 7月 9日
神澤輝実	"偽りにがん" 自己免疫性膵炎	夕刊フジ	2015.2.11
神澤輝実	がんか炎症性疾患か判別法定着	朝日新聞	2015.1.22
神澤輝実	IgG4 関連疾患にはステロイド、適切な鑑別を	日経メディカル(オンライン)	2015.1.9
神澤輝実	鑑別難しい IgG4 関連疾患	Medical Tribune	2014.12.25
神澤輝実	IgG4 関連疾患	都政新報	2014.12.16
神澤輝実	特別講演 "IgG4 関連疾患の臨床"	第 5 回いわき肝胆膵疾患研究会	2014.8.29
神澤輝実	特別講演 "開業医が遭遇する日常診療の中での IgG4"	第 7 回相楽免疫疾患カンファレンス	2014.7.12
神澤輝実	すい炎を見逃すな	NHKE テレ チョイス@病気になったとき	2014.7.5

神澤輝実	特別講演 "自己免疫性膵炎の診断・治療戦略"	第 269 回青森市消化器病集談会	2014.6.13
神澤輝実	特別講演 "IgG4 関連疾患の臨床"	最新画像診断ゼミナー in Gifu	2014.4.19
川 茂幸 (信州大学)	ラジオ日経「医学講座」、「IgG4 関連疾患」	日経ラジオ社	2014.2.4
滝川 一 (帝京大学医学部内科学講座)	肝・胆道分野難病の現状と未来	ステーションコンファランス東京	2015年3月15日
川野充弘	IgG4 関連疾患 腎機能障害 静かに進行	読売新聞	2015.11.30
松井祥子 (富山大学)	IgG4 関連疾患	読売新聞	2015年12月1日
松井祥子 (富山大学)	富山県難病相談・支援センター 講演会および交流会	サンシップとやま	2015年9月12日
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、寺崎文生 (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
石坂信和 (大阪医科大学)	金沢医科大学 医学研究セミナー「心臓・血管をターゲットにする IgG4 関連疾患」	金沢医科大学	2015年12月4日
石坂信和 (大阪医科大学)	循環器内科・院内講演会 「IgG4 関連疾患の心血管病変について」	市立ひらかた病院	2015年1月20日
宮村昌利、田崎龍之介、岩田朋子、武田義弘、柴田兼作、神崎裕美子、谷川淳、星賀正明、石坂信和 (大阪医科大学)	第 8 回 IgG4 研究会 「冠動脈狭窄を合併した IgG4 関連心膜炎の 1 例」	福岡リーセントホテル	2015年3月21日

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

平成 26 年度 班会議 プログラム

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

会場： 京都大学 芝蘭会館

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

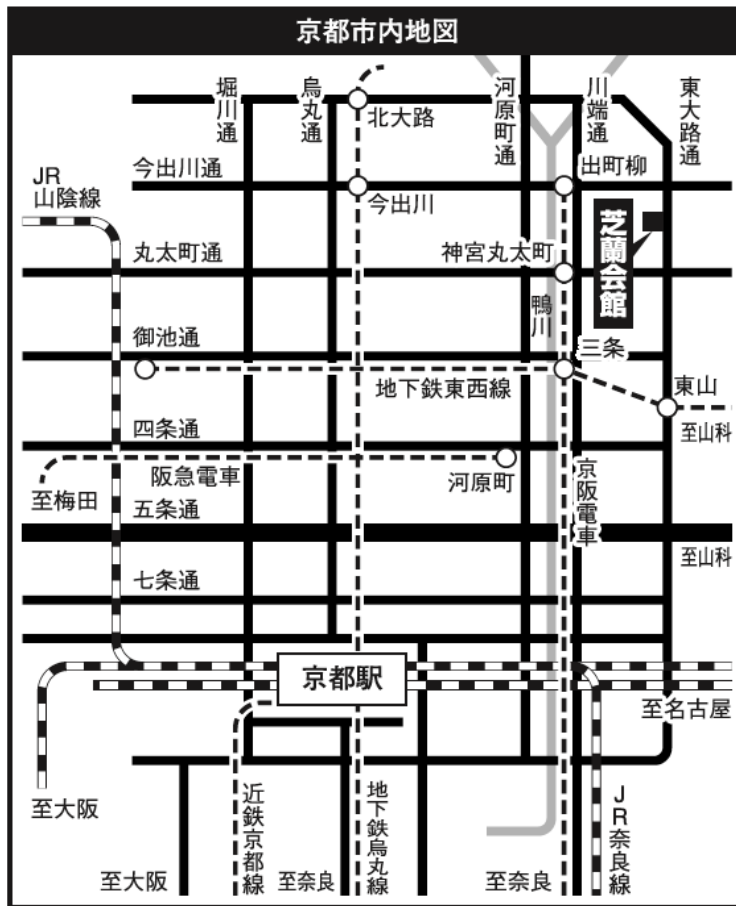
「IgG 4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」

京都大学医学研究科消化器内科 事務局

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

E-mail: maogawa@kuhp.kyoto-u.ac.jp

交通機関のご案内



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

平成 26 年度 プログラム (敬称略)

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

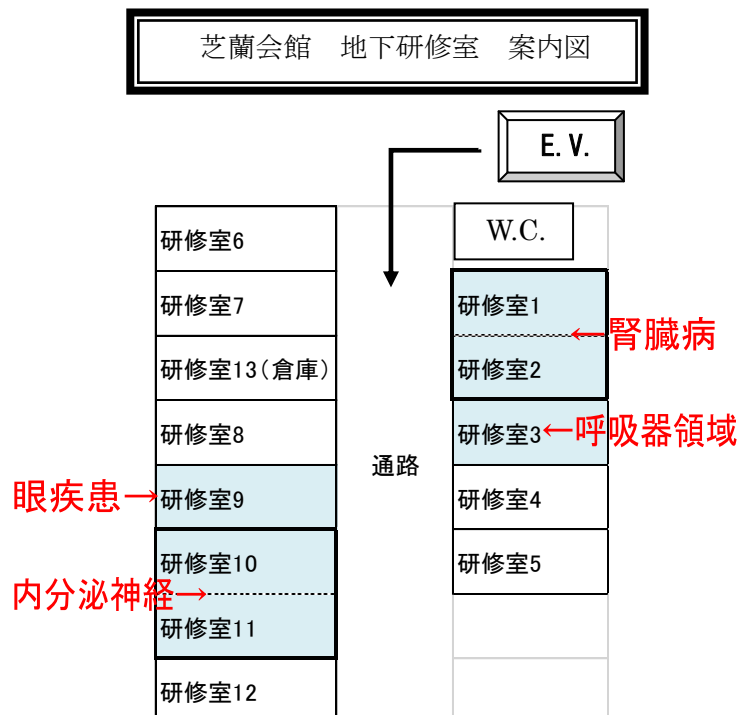
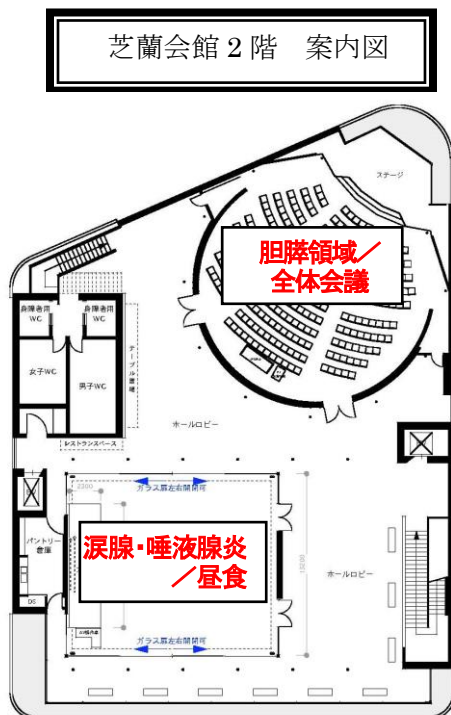
会場：京都大学 芝蘭会館

※ 10:00 より【芝蘭会館 1 階 班会議受付】にて受付開始 ※

【午前】個別分科会 10:30～12:00

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

- | | |
|---------------------|----------|
| ① 内分泌神経領域分科会 | 地下研修室 10 |
| ② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会 | 2 階山内ホール |
| ③ 胆膵領域分科会 | 2 階稲盛ホール |
| ④ IgG4 関連眼疾患分科会 | 地下研修室 9 |
| ⑤ IgG4 関連腎臓病分科会 | 地下研修室 1 |
| ⑥ 呼吸器領域分科会 | 地下研修室 3 |



休憩・昼食 12:00～13:00 (2階 山内ホール)

同上昼食時：

研究分担者会議 芝蘭会館別館・会議室

→研究分担者の先生方は、芝蘭会館別館へお集まりください

【午後】 合同発表 13:00~17:30

(1) 研究代表者挨拶 (13:00~13:05)

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

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

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

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

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

【 Coffee break 】

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

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

(6) 国際臨床試験について (17:00~17:30)

→ International Treatment Consensus をふまえた Rituximab 国際臨床試験について

(7) 閉会のあいさつ (17:30)

抄 録

1) IgG4 関連疾患に対する第 II 相多施設共同前方視的治療研究

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

金沢医科大学・血液免疫内科学

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

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

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

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

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

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

2) ステロイド維持療法中止後の自己免疫性膵炎の予後

○平野賢二 1,2)、多田稔 2)、伊佐山浩通 2)、小池和彦 2)

1)東京高輪病院消化器内科、2)東京大学消化器内科

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

3) IgG4 関連消化管病変の実態調査

○神澤輝実¹⁾、能登原憲司²⁾、岡崎和一³⁾、児玉裕三⁴⁾、千葉 勉⁴⁾

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

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

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

井戸章雄、藤田俊浩、○小田耕平、橋元慎一、上村修司、沼田政嗣、宇都浩文

鹿児島大学大学院 消化器疾患・生活習慣病学

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

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

5) IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討

○能登原憲司

倉敷中央病院病理診断科

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

6) 自己免疫性膵炎は長期経過で、膵機能障害を呈する慢性膵炎に移行するか？

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

信州大学医学部附属病院 消化器内科

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

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

○田中良哉、平田信太郎、久保智史、中山田真吾、齋藤和義

産業医科大学医学部第 1 内科学講座

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

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

平成 27 年度 班会議 プログラム

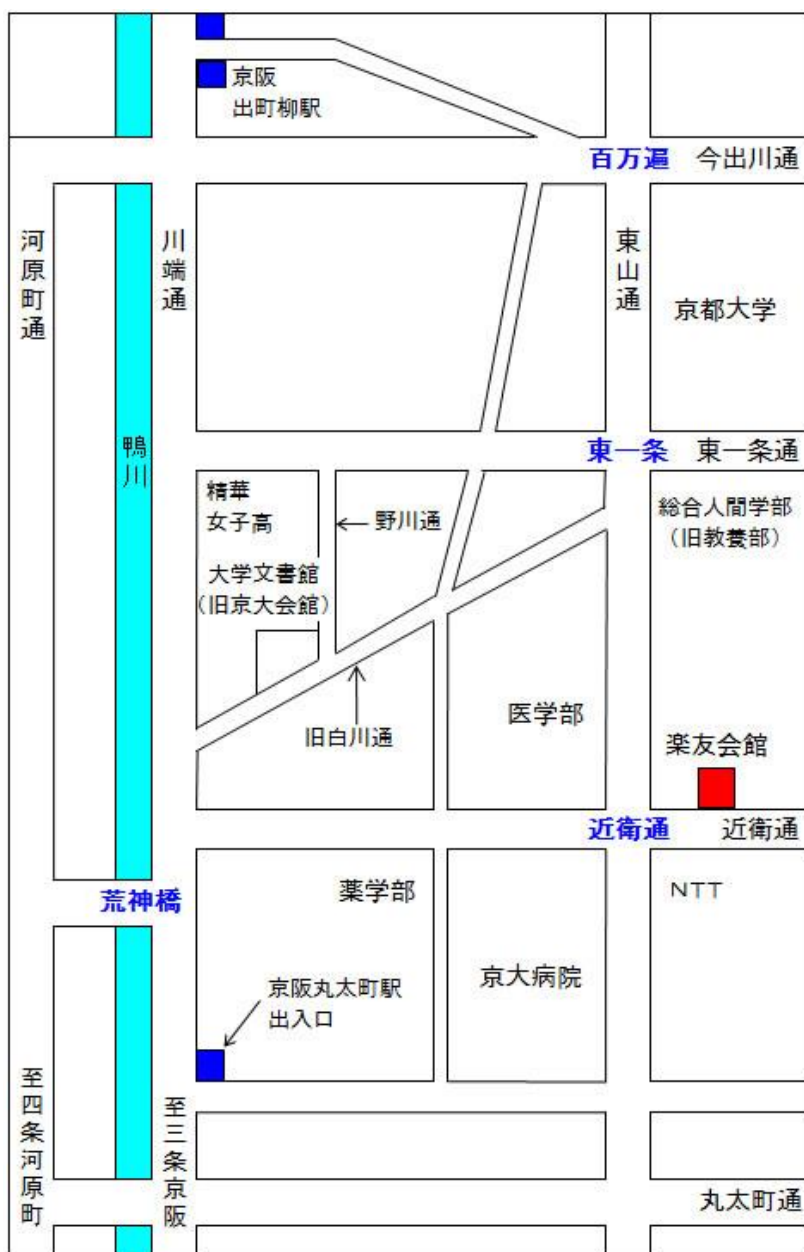
日時： 平成 28 年 1 月 8 日（金） 10 時 30 分～18 時 00 分

会場： 京都大学 楽友会館

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「IgG 4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」
京都大学医学研究科消化器内科 事務局
TEL:075-751-4302 FAX:075-751-4303
E-mail: shimol24@kuhp.kyoto-u.ac.jp

<交通機関のご案内>



市バス 「近衛通 (このえどおり)」下車 徒歩すぐ

※交通事情等で延着することがありますのでご了承ください。

- JR 「京都駅」から

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

- 阪急「河原町駅」、京阪「四条駅」から

市バス 201 系統、「祇園・百万遍ゆき」、乗車時間約 20 分

市バス 31 系統、「東山通 高野・岩倉ゆき」、乗車時間約 20 分

- 東山三条から

市バス 201 系統「百万遍・千本今出川ゆき」、乗車時間約 10 分

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

駐車場はございませんので、公共交通機関をご利用ください

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

平成 27 年度 プログラム（敬称略）

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

会場：京都大学 楽友会館

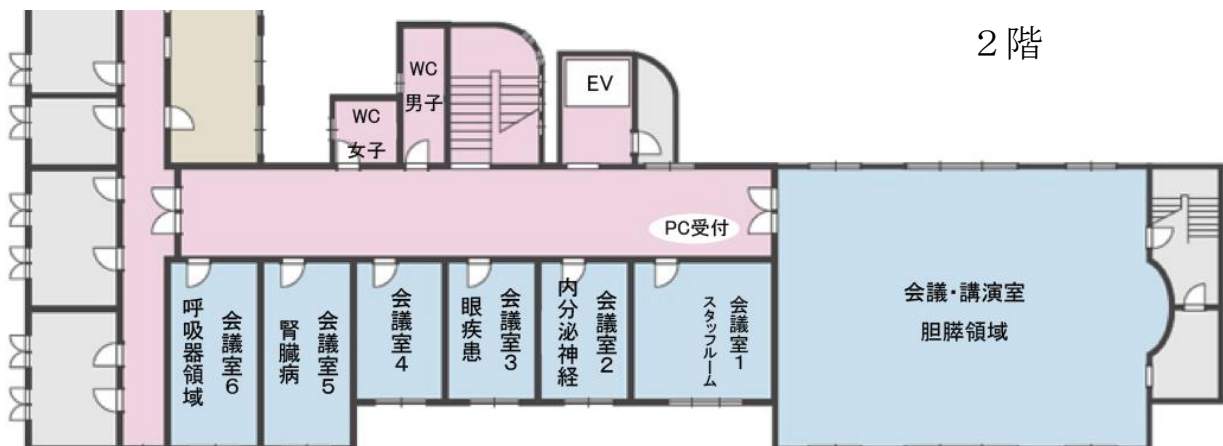
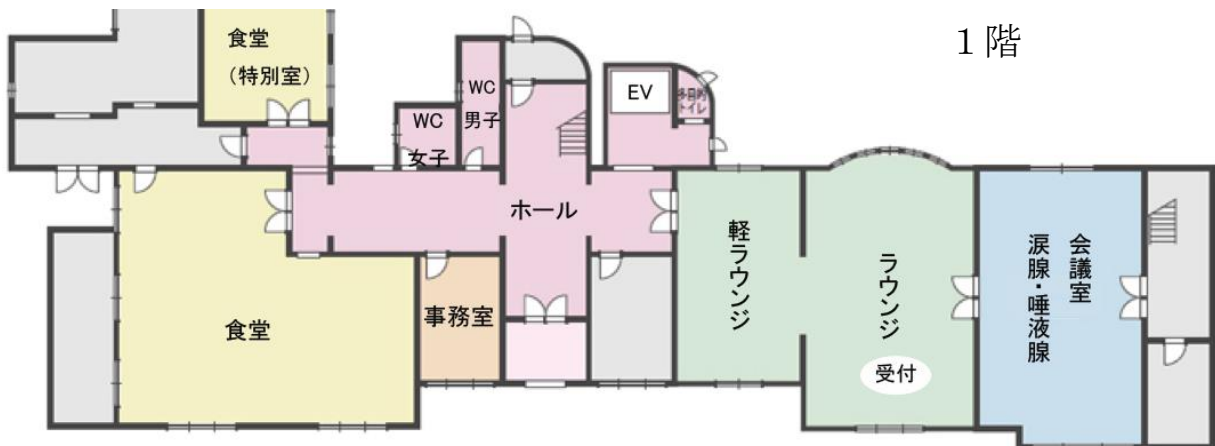
※ 10:00 より【楽友会館 1 階 班会議受付】にて受付開始 ※

【午前】個別分科会 10:30～12:00

→ 「診断基準」「重症度分類」「治療法」を中心に

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

楽友会館 館内案内図



休憩・昼食 12:00～13:00 (2階講演・会議室等)

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

【午後】 合同発表 13:00～18:00

(1) 研究代表者挨拶 (13:00～13:05)

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

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

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

【 Coffee break 】 (14:45～15:00)

(4) 共同研究報告 (15:00～16:00) 司会：川野充弘
→ これまでに実施されている共同研究を中心に

- | | | |
|--|--------|-------|
| ① IgG4 関連疾患に関わる遺伝因子及びバイオマーカーの探索 | 京都大学 | 松田文彦 |
| ② IgG4 関連消化管病変の実態調査 | 倉敷中央病院 | 能登原憲司 |
| ③ IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究～病理中央診断後の解析～ | 金沢医科大学 | 正木康史 |
| ④ IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討 | 金沢大学 | 山田和徳 |

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

⑤ IgG4 関連疾患の頻度; 一市中病院での検討

長岡赤十字病院 佐伯敬子

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

大阪医科大学 石坂信和

⑦ IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性

九州大学 森山雅文

⑧ IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討:

分葉状結節性病変の診断的意義について

倉敷中央病院 能登原憲司

⑨ 1型自己免疫性膵炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討

関西医科大学 池浦 司

⑩ IgG4 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析

札幌医科大学 山本元久

⑪ ステロイド治療抵抗性の IgG4-RD に対する免疫抑制療法の可能性

産業医科大学 田中良哉

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

京都大学 三森経世・神戸大学 全陽

(7) 閉会のあいさつ (18:00)

抄 録

1) IgG4 関連疾患に関わる遺伝因子及びバイオマーカーの探索

○松田文彦

京都大学医学研究科附属ゲノム医学センター

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

- 1) 880 例の患者 DNA 検体および臨床情報を 51 施設から収集し、臨床情報とともに一元管理する体制を確立した。オミックス解析では、プロトコルに従って患者検体（血漿、血清、RNA など）及び臨床情報を時系列で収集した。ゲノム情報、オミックス情報、臨床情報を統合するデータベースの構築はほぼ終了した。
- 2) そのうち 862 例に網羅的 SNP 解析を、634 例に全エクソン解析を実施し、HLA 遺伝子とリンパ球の細胞表面タンパク質が疾患感受性に極めて重要な役割を果たすことを見出した。
- 3) オミックス解析は AIP に着目し、現在までに 42 例（治療介入直前、介入後 30、180、360、720 日）の時系列検体の収集が進んでいる。まずは GC-MS による血漿中の水溶性低分子化合物の網羅的測定を介入前の検体を用いて実施し、対照群に比較して有意に血中濃度が高い／低い代謝物を複数同定した。また末梢血 RNA の発現アレイを用いた解析で、診断や予後予測のバイオマーカー同定を目指した統合オミックス解析を実施中である。

2) IgG4 関連消化管病変の実態調査

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

1) 倉敷中央病院病理診断科、2) 東京都立駒込病院消化器内科、3) 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、4) 山近記念総合病院外科、5) 金沢医療センター臨床検査科、6) 山口大学医学部保健学科、7) 京都大学附属病院消化器内科、8) 関西医科大学消化器肝臓内科、9) 京都大学大学院内科学講座臨床免疫学、10) 神戸大学病理ネットワーク学、11) 京都大学

【目的】 IgG4 関連消化管病変 (IgG4-GE) の臨床病理像を明らかにすること。

【方法】 病理組織標本が入手可能な、IgG4-GE とと思われる 2001 年以降の症例を集積した。

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

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

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

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

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

【目的】多施設共同前方視的治療研究にてステロイド治療効果を評価した。

【方法】初発 IgG4 関連疾患の包括診断基準確定例が対象。prednisolone 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、2週間毎に10%ずつ漸減、10mg/日を維持量とし、その後の減量は各主治医判断に委ねた。

【結果】4年間で61例の登録を受け終了。臨床病理中央診断の結果、確定例44例、準確定例13例、疑診1例、否定3例であった。確定群では完全寛解率65.9%、奏効率90.9%であり、脱落以外の増悪は1例のみであった。維持投与量の中央値は7mg/dayで、維持投与量中に10%の再増悪を認めた。

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

4) IgG4 関連疾患 333 例の臨床像の検討

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

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

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

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

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

【結語】本研究により IgG4 関連疾患の臨床的特徴が明らかとなった。

5) IgG4 関連疾患の頻度: 一市中病院での検討

○ 佐伯敬子、伊藤朋之、樺澤秀門、山崎肇、吉川成一

長岡赤十字病院 内科

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

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

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

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

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

大阪医科大学 循環器内科

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

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

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

7) IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の有用性

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

九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座 顎顔面腫瘍制御学分野

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

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

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

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

8) IgG4 関連唾液腺炎の組織学的診断基準確立に向けた鑑別診断の検討:分葉状結節性病変の診断的意義について

○能登原憲司

倉敷中央病院病理診断科

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

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

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

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

9) 1型自己免疫性膵炎の臨床像と血清 IL-6 値との関連性に関する検討

○池浦 司、内田一茂、柳川雅人、岡崎和一

関西医科大学内科学第三講座

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

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

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

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

10) IgG4 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析

○山本 元久、高橋 裕樹

札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座

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

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

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

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

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

○田中良哉、平田信太郎、久保智史、中山田真吾、中野和久、齋藤和義

産業医科大学医学部第 1 内科学講座

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

— MEMO —



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

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

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



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
Hirosi 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

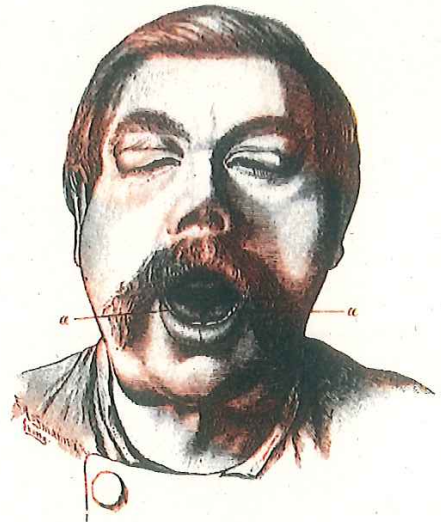
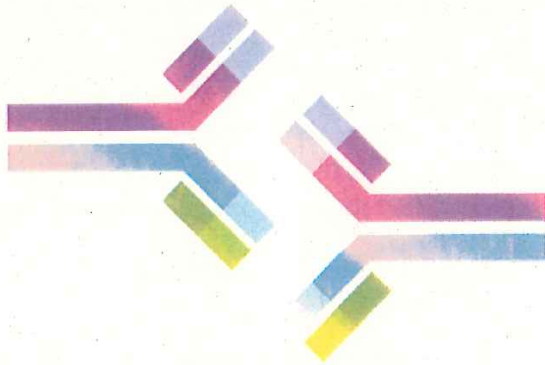


Fig. A.

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 AM	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, <u>ticket required</u>)	Speaker: Frank Buttgerit (Charite Hospital, Berlin)

Saturday, February 18

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

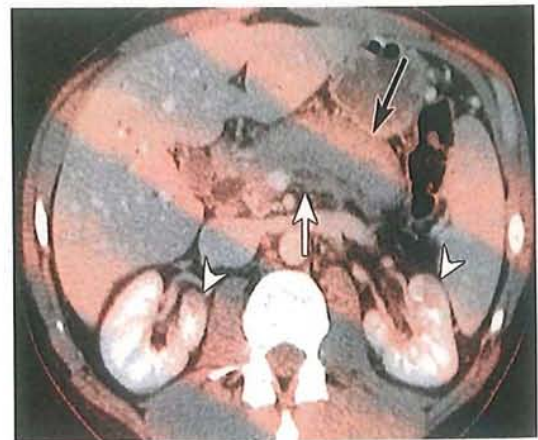
We would like to thank you all for your interesting and thought-provoking abstracts, and also thank the Abstract Review Committee members for their excellent effort in evaluating the many submitted abstracts.

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



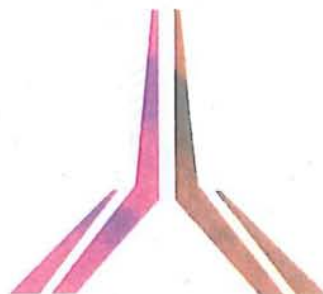
Poster Presentations

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 ultrasonography-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

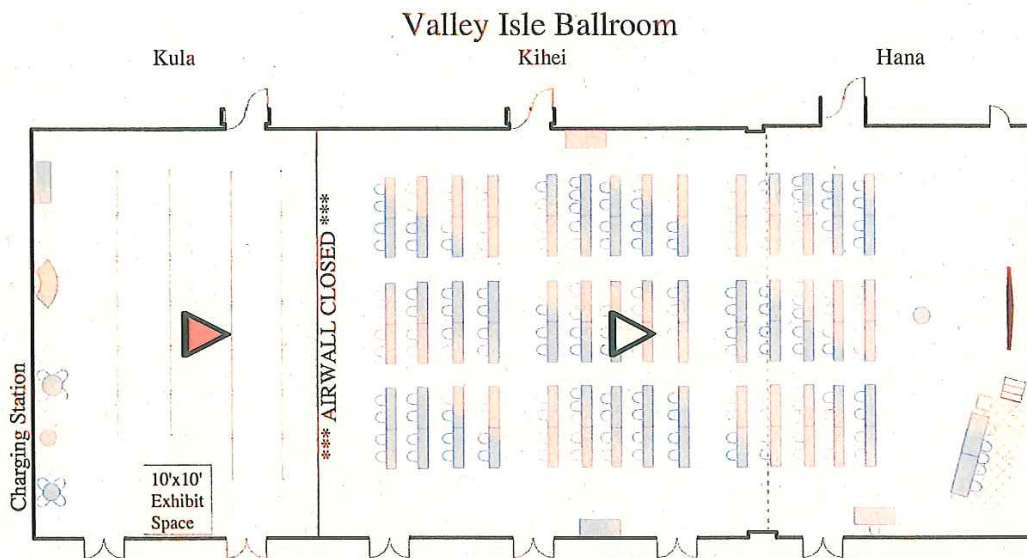
	Presenter Name	Abstract Title	Topic	Category
P-36	Evgeniya Sokol	Prevalence of B-cell clonal disorders in patients with IgG4-related disease: single-center experience	Clinical Aspects & Treatment	Investigator initiated
P-37	Masayuki Takahira	Clinical aspects of IgG4-related optic neuropathy	Clinical 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

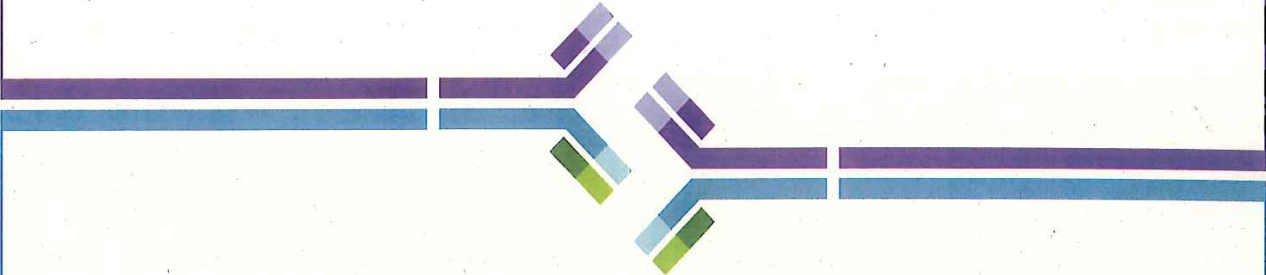


▶ Registration desk



▶ Poster presentation, Exhibit and mingling areas

▶ Main plenary



www.internationalsymposium.net