

**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診療指針の確立を目指す研究**

**平成 29 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 岡崎 和一**

**平成 30(2018)年 3 月**

# 目 次

研究班名簿	
総括研究報告	
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究 (岡崎和一)	1
分担研究報告	
1 IgG4 関連疾患における疫学調査 (石川秀樹)	4
2 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂 (川 茂幸)	9
3 IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成 (神澤輝実)	14
4 IgG4 関連消化管病変についての研究 (千葉 勉)	17
5 EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織診断についての多施設共同研究 (能登原憲司)	20
6 自己免疫性膵炎患者 (仲瀬 裕志)	23
7 自己免疫性膵炎における非侵襲的な膵外分泌機能評価法の開発 (岩崎栄典)	24
8 IgG4 関連肝病変の検討 (梅村武司)	26
9 自己免疫性膵炎の診療における新規自己抗体測定の有用性 (児玉裕三、妹尾 浩)	28
10 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)	30
11 IgG4 硬化性胆管炎全国調査 (2018) (滝川 一、田中 篤)	32
12 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎に対する治療適応の検討 (高橋裕樹)	33
13 IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴と再燃後の治療経過に 関する解析 (住田孝之)	35
14 ミクリッツ病の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価 (正木康史)	39
15 IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性 (中村誠司)	41
16 IgG4 関連疾患における臓器別ステロイド使用実態とステロイド不使用例の特徴 (三森経世)	43
17 IgG4 関連疾患の治療指針確立のためのリンパ球サブセットの解析 (田中良哉)	46
18 IgG4 関連呼吸器疾患における Classification Criteria の考察 (松井祥子)	48
19 IgG4 関連呼吸器疾患の胸部画像解析 (半田知宏)	51
20 複数の典型的臓器病変を有する IgG4 関連疾患患者における浸潤 IgG4 陽性細胞数、 IgG4/IgG 陽性細胞比のカットオフ値に関する検討 (川野充弘)	53
21 IgG4 関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に關与する因子の差異に関する検討 (川野充弘)	56
22 IgG4 関連腎臓病と低補体血症についての臨床的検討 (川野充弘)	58
23 IgG4 関連疾患患者における低補体血症の臨床的特徴の解析 (川野充弘)	60
24 IgG4 関連疾患における内分泌異常の病態解明と治療反応性予測因子に関する研究 (赤水尚史)	63
25 IgG4 関連眼疾患の重症度分類の確立を目指す研究 (後藤 浩)	70
26 IgG4 関連疾患の循環器病変の診断はどのようにあるべきか (石坂信和)	72
27 IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別 (佐藤康晴)	75
28 IgG4 関連疾患と idiopathic multicentric Castleman 's disease との比較研究 (全 陽)	78
分科会議事録	81
研究成果の刊行に関する一覧表	119

## **. 研究班構成**

## IgG4関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班

平成 30年1月22日現?

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
研究分担者	川 茂幸	松本歯科大学歯学部内科学	特任教授
	千葉 勉	関西電力病院	病院長
	下瀬川 徹	東北大学	名誉教授
	妹尾 浩	京都大学医学研究科消化器内科学講座	教授
	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	専任講師
	児玉 裕三	京都大学医学研究科消化器内科学講座	助教
	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
	仲瀬 裕志	札幌医科大学医学部消化器内科学	教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院	副病院長
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学	教授
	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
	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座	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
	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
	後藤 浩	東京医科大学眼科学分野	主任教授
	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
	石坂 信和	大阪医科大学内科学Ⅲ（循環器内科）	教授
松井 祥子	富山大学保健管理センター	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	
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	
全 陽	神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学	特命教授	
能登原 憲司	倉敷中央病院病理検査科	主任部長	
石川 秀樹	京都府立医科大学・分子標的癌予防医学	特任教授	
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
	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	信州大学医学部内科学第2	特任教授
	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	国際医療福祉大学福岡山王病院 肝胆膵内科・神経内分泌腫瘍センター	教授・センター長
	河邊 顕	九州大学病院 肝臓・膵臓・胆道内科	助教
	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 消化器肝臓内科学講座（地域医療学）	准教授
	池浦 司	関西医科大学 内科学第三講座	講師
	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	近畿大学医学部消化器内科	准教授
	鎌田 研	近畿大学医学部消化器内科	助教

窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院 内視鏡センター	センター長
梅村 武司	信州大学医学部消化器内科	准教授
増田 充弘	神戸大学大学院医学研究科消化器内科	助教
清水 京子	東京女子医科大学消化器内科	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
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	滋賀県立成人病センター消化器内科	副医長
村木 崇	信州大学医学第二内科	助教
伊藤 哲也	信州大学医学第二内科	助教
渡邊 貴之	信州大学医学第二内科	医員
田妻 進	広島大学総合内科・総合診療科	教授
内藤 格	名古屋市立大学大学院消化器・代謝内科学	講師
糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科	教授
伊佐山 浩通	順天堂大学医学部大学院医学研究科消化器内科学講座	先任准教授
露口 利夫	千葉大学大学院医学研究院消化器内科学	講師
木村 理	山形大学医学部外科学第一講座	教授
正宗 淳	東北大学大学院医学系研究科消化器病態分野	准教授
藤田 充	東京医科大学消化器内科	助教
梅原 久範	市立長浜病院リウマチ膠原病内科	責任部長
源 誠二郎	大阪はびきの医療センターアレルギー内科	主任部長
山本 元久	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学	講師
折口 智樹	長崎大学生命医科学域	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
久保 智史	産業医科大学第一内科学講座	助教
藤川 敬太	JCHO諫早総合病院リウマチ科	医長
山田 和徳	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科先進の地域医療研究講座	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
土橋 浩章	香川大学医学部血液免疫呼吸器内科	講師
氷見 徹夫	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座	教授
高野 賢一	札幌医科大学医学部耳鼻咽喉科学講座	准教授
本谷 雅代	札幌医科大学医学部消化器内科	助教
水島 伊知郎	金沢大学附属病院 リウマチ膠原病内科	特任助教
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
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	金沢医科大学眼科	嘱託教授
安積 淳	神戸海星病院眼科	副院長・部長・アソシエイト長
大島浩一	国立病院機構岡山医療センター眼科	医長
鈴木茂伸	国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科	科長
曾我部 由香	三豊総合病院眼科	部長
辻 英貴	がん研究有明病院眼科	部長
古田 実	福島県立医科大学眼科学講座	准教授
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
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

	<p>西原 永潤 医療法人神甲会隈病院  中島 衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科  佐伯 敬子 長岡赤十字病院内科  木下 秀文 関西医科大学泌尿器外科学  笠島 史成 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科  松本 康 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科  網谷 英介 東京大学医学部医学系研究科循環器内科  堂本 裕加子 東京大学医学部附属病院病理部  宗宮 浩一 大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)  早稲田 優子 福井大学医学部病態制御医学講座内科学(3)  山本 洋 信州大学医学部内科学第一教室  黒瀬 望 金沢医科大学臨床病理学  廣川 満良 医療法人神甲会隈病院 病理診断科  吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学  笠島 里美 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学  上原 剛 信州大学医学部 病態解析診断学  玉木 長良 京都府立医科大学放射線診断治療学  井上 大 金沢大学附属病院放射線科  藤永 康成 信州大学医学部画像医学教室  小山 貴 倉敷中央病院放射線診断科  豊田 圭子 帝京大学医学部放射線科学講座  野村 英樹 金沢大学附属病院総合診療科  乳原 善文 虎の門病院腎センター内科  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  南郷 栄秀 東京北医療センター総合診療科  井川 卓朗 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学  祇園 由佳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学  田中 昭彦 九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座  寺尾 知可史 理化学研究所 統合生命医科学研究センター 統計解析研究チーム  仲野 俊成 関西医科大学医療情報部  中村 晃 信州大学医学部内科学第二教室  臼井嘉彦 東京医科大学臨床医学系眼科学分野  入江裕之 佐賀大学放射線医学教室</p>	<p>内科副科長  教授  部長  病院教授  医長  部長  助教  助教  診療准教授  助教  准教授  講師  科長  教授  准教授  准教授  教授(特任)  助教  准教授  部長  准教授  診療科長  部長  講師  医長  助教  大学院生  医員  研究員  准教授  大学院  講師  教授</p>
事務局	〒573-1010大阪府枚方市新町2丁目5番1号 関西医科大学 内科学第三講座 TEL 072-804-0101(内2520) FAX 072-804-2061 e-mail igg4@hirakata.kmu.ac.jp	
経理事務担当者	〒573-1010大阪府枚方市新町2丁目5番1号 関西医科大学 大学事務部研究課 富田典幸 TEL 072-804-0101(内2216) FAX 072-804-2548 e-mail kenkyu@hirakata.kmu.ac.jp	

# . 總括研究報告

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診療指針の確立を目指す研究  
研究総括報告書（平成 29 年度）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

研究代表者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究総括要旨：8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、1 年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成されつつある。 IgG4 関連疾患：包括的疾患名の IgG4 関連疾患に関する包括診断基準・ガイドラインは各臓器疾患の診断基準作成と改訂に従って改訂・作成する予定であり、全国調査は疫学中村班と合同で行う準備中である。 自己免疫性膵炎膵炎：診断基準は改定案が策定され H30 年 7 月日本膵臓学会大会で公聴会が開催される予定である。 IgG4 関連硬化性胆管炎：診療ガイドラインは本年度日本胆道学会学術集会での公聴会を終え、デルファイ法を用いた評価委員会による評価が開始されている。 IgG4 関連ミクリッツ病：診断基準の検証を行い、診断基準改訂案の作成がされた。 IgG4 関連腎臓病：CKD 重症度分類ヒートマップにおける GFR 区分 G3b かつ蛋白尿区分 A1（オレンジ）の重症度について予後の観点から見直し議論を行った。 IgG4 呼吸器疾患：IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症：分科会と関連学会と合同ワーキングを設置し、IgG4 関連循環器病の臓器特異的暫定診断基準について、一定の合意を得た。 IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連脳下垂体疾患、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準案の作成を行った。

分担研究者：

川 茂幸（消化器分科会長：松本歯科大学内科学・教授）、神澤 輝実（都立駒込病院・消化器内科部長）、千葉 勉（関西電力病院・病院長）、下瀬川 徹（東北大学・名誉教授）、妹尾 浩（京都大学消化器内科学・教授）、滝川 一（帝京大学内科学・教授）、岩崎 栄典（慶応大学消化器内科学・専任講師）、児玉 裕三（京都大学消化器内科学・助教）、井戸 章雄（鹿児島大学消化器内科学・生活習慣病学・教授）、仲瀬 裕志（札幌医科大学消化器内科学・教授）、高橋 裕樹（ミクリッツ病分科会長：札幌医科大学免疫リウマチ内科学・教授）、三森 経世（京都大学臨床免疫学・教授）、住田 孝之（筑波大学・膠原病・リウマチ・アレルギー学・教授）、田中 良哉（産業医科大学第一内科学・教授）、正木 康史（金沢医科大学血液免疫内

科学・教授）、中村 誠司（九州大学口腔顎顔面病態学・教授）、後藤 浩（眼疾患分科会長：東京医科大学眼科学・教授）、赤水 尚史（内分泌・神経疾患分科会長：和歌山医科大学第一内科学・教授）、川野 充弘（腎疾患分科会長：金沢大学リウマチ・膠原病内科学・講師）、石坂 信和（循環器疾患分科会長：大阪医科大学第三内科・循環器病学・教授）、松井 祥子（呼吸器疾患分科会長：富山大学保健管理センター・教授）、半田 知宏（京都大学呼吸器内科学・助教）、佐藤 康晴（病理・リンパ節分科会長：岡山大学保健学研究科病態情報科学教授）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科・部長）、石川 秀樹（生物統計学担当：京都府立医科大学特任教授）

A. 研究目的

関連 8 領域における分科会により各臓器疾患別

診断基準・治療指針を改訂・完成させ、さらに関連学会やAMED医療開発研究班とも連携して包括的診断基準の改訂や診療ガイドラインの作成を行うとともに実態調査を目的としたレジストリ制度を構築する。特に本疾患の標準的治療法は未だ確立されていないことから、その確立のために、指定難病の患者認定・重症度判定のための診断基準、重症度分類案の改善をめざす。以上により、難病行政と患者QOLの向上に貢献できる。

## B. 研究方法

関連8領域における分科会により各臓器疾患別診断基準・治療指針を改訂・完成させ、さらに関連学会やAMED医療開発研究班とも連携して包括的診断基準の改訂や診療ガイドラインの作成を行うとともに実態調査を目的としたレジストリ制度を構築する。特に本疾患の標準的治療法は未だ確立されていないことから、その確立のために、指定難病の患者認定・重症度判定のための診断基準、重症度分類案の改善をめざす。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および個人情報保護法に準拠している。

## C. 研究結果

1. 8領域の分科会活動と2回の班会議による議論を経て、1年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成されつつある(資料1-1)。包括的疾患名のIgG4関連疾患に関する包括診断基準・ガイドラインは各臓器疾患の診断基準作成と改訂に従って改訂・作成する予定であり、全国調査は疫学中村班と合同で行う準備中である。
2. 自己免疫性膵炎：診断基準は改定案が策定されH30年7月日本膵臓学会大会で公聴会が開催される予定である。骨子は以下の2点である。  
① JPS 2011では、自己免疫生膵炎(AIP)限局性例と膵癌の鑑別においてERP

は必須とされているが、昨今、診断目的のERPが施行されることが少なくなったので、限局性例をMRCP所見やEUS-FNAによる癌の否定所見などを組み込むことにより、ERPなしでも診断できるプロセスを策定した。  
②膵外病変基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎の3つであるが、腎病変を含めてもICDCの考え方と大きく矛盾しないと考えられ、腎病変を加えた。

3. IgG4関連硬化性胆管炎：診療ガイドラインは本年度日本胆道学会学術集会での公聴会を終え、デルファイ法を用いた評価委員会による評価が開始されている。本ガイドラインでは、正確な診断法、安全なステロイド治療の実践、再燃を考慮した経過観察などを消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説した。尚、エビデンスに乏しい文献がほとんどであり、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することにし、専門家の意見をより客観的に反映できるDelphi法を採用した。
4. IgG4関連ミクリッツ病：診断基準の検証を行い、IgG4関連涙腺・唾液腺炎における治療介入群146例の再燃率と経過観察群49例の増悪率を検討した。2017年の1年間に、治療介入群(平均観察期間：約6年)の再燃率は2.7%、経過観察群(平均観察期間：約3年)の増悪率は10.2%であった。
5. IgG4関連腎臓病：CKD重症度分類ヒートマップにおけるGFR区分G3bかつ蛋白尿区分A1(オレンジ)の重症度について予後の観点から見直し議論を行った。また2011年診断基準の問題点について議論し、改訂案を提案した。Inclusion criteriaとして、腎生検が施行され、IgG4染色が施行されている、腎生検が施行され、血清IgG4が測定されている、IgG4-RKDに特徴的な画像異常があり、血清IgG4が測定されている、IgG4-RKDに特徴的な画像異常があり、腎外組織で

IgG4 染色が施行されている。を検討した。

6. IgG4呼吸器疾患：IgG4関連呼吸器疾患においては、レジストリ構築にむけての登録項目が検討されているが、鑑別すべき疾患が多く、特異的な所見が少ない。本研究では、日米両国で検討されているIgG4-RD Classification Criteriaの中で、呼吸器領域に関連する2項目の所見について、特異性の高い所見に該当するか否かを検討した。膠原病関連間質性肺炎においては、IgG4 関連疾患を疑わせる他臓器所見がない限りは、肺単独で診断基準を満たしていても、IgG4 関連肺疾患とは診断できないとの結論を得て、改訂の必要性があることが示唆され、次年度以降に検討することとなった。
7. IgG4関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症：分科会と関連学会と合同ワーキンググループを設置し、IgG4関連循環器病の臓器特異的暫定診断基準について、一定の合意を得た。IgG4関連疾患は原因不明の全身性の疾患であり、包括診断基準による確診のためには、画像、血清、病理の点で、基準をクリアする必要がある。一方、瘤破裂などから生命予後に直結する循環器領域には、生検はリスクを伴うため、組織学的所見が得られにくい。そこで、脾、腎、眼などと同様に、循環器領域においても、IgG4関連疾患の臓器特異的診断の策定をするための活動がなされてきた。今後、分科会で議論されてきた診断基準案について、循環器診療に従事する医療スタッフとも、診断基準のブラッシュアップを行い、また、循環器および脈管疾患関連の学会とも連携し、広く利用していただき、ひいては、適切な難病診療につなげられることを目指した活動を行っていくこととなった。
8. IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連脳下垂体疾患、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準案の作成を行った。IgG4 関連疾患では脾、下垂体、甲状腺など様々な

内分泌臓器病変が合併し得るが、ステロイド治療により耐糖能異常・糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など内分泌機能の温存や治療反応性を予測する指標は未だ示されていない。今後、IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌機能異常の疫学データを集積するとともに、内分泌機能温存に関わる因子を検討することとなった。

#### D. 考察

8領域の分科会活動と2回の班会議による議論を経て、1年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成されつつある。

#### E. 結論

8領域の分科会活動と2回の班会議による研究成果を報告した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

各分担研究者、研究協力者の業績を別掲載

##### 2. 学会発表

各分担研究者、研究協力者の業績を別掲載

#### 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

# **. 分担研究報告**

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診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

## IgG4 関連疾患における疫学調査

研究分担者 氏名 石川秀樹 所属先 京都府立医科大学 役職 特任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患について、疾患レジストリ、全国頻度調査、前向き登録追跡研究の疫学研究の実施可能性について調査した。疾患レジストリは、AMED 難病プラットフォームによる実施のための項目等について、班員に対して調査を行った。全国頻度調査については、厚労省難病班「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（研究代表者：中村好一）」と共同で実施するための準備を行った。前向き登録追跡研究については、「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究（研究代表者：石川秀樹）」と共同で、コンセプトシートの作成を行った。次年度より、これらの疫学調査の臨床試験計画書を作成し、倫理審査委員会などの承認を得て実際に開始する予定である。

### 共同研究者

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）  
仲野俊成（関西医科大学 大学情報センター）  
池浦 司（関西医科大学 内科学第三講座）

### 2) 全国頻度調査

厚労省難病班「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（研究代表者：中村好一）」のアンケートに回答し、班会議に出席し、IgG4 関連疾患の中村班と共同での全国頻度調査の実施可能性について検討する。

### 3) 前向き登録追跡研究

厚労省難病班「消化管良性多発腫瘍好発疾患の医療水準向上及び均てん化のための研究（研究代表者：石川秀樹）」と共同で、希少疾患における前向き登録追跡研究のワーキンググループを倫理学者、法律学者、統計学者などの協力を得て構築した。数回の会議を実施してコンセプトシートを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究は、関係各省の倫理指針や、臨床研究法、個人情報保護法などに従い実施する。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患について、下記の 3 つの疫学研究の実施可能性を調査する。

- 1) 疾患レジストリ
- 2) 全国頻度調査
- 3) 前向き登録追跡研究

### B. 研究方法

#### 1) 疾患レジストリ

「IgG4 関連疾患レジストリに関するアンケート（参考資料 1）」を作成し、8 分野長に対してアンケートを実施した。

2018 年 4 月より指定難病のレジストリとして稼働する予定の AMED 難病プラットフォームについて、厚労省や AMED の担当者 と面談し、情報を収集する。

### C. 研究結果

### 1) 疾患レジストリ

8分野長よりアンケートを収集し、その内容を集計した(参考資料2)。それぞれの臓器において、レジストリに対する考えに大きな相違があることが判明した。

### 2) 全国頻度調査

中村班に出席し、IgG4 関連疾患のこれまでの全国頻度調査についての結果を報告、IgG4 関連疾患の特徴及び全国調査実施における問題点を提示した。

班会議において、中村班の班員より、下記のコメントがあった。

- ・診断基準は確定しているのか、疫学記述調査では、誰が見てもぶれないで確実に診断できる基準を定めることが大切である。

- ・疾患スペクトラムを見る質的研究も大切であろう

- ・IgG4 血症の測定系は安定しているのか。

- ・硬膜 IgG4 疾患だけでも 300 例程度集計した研究がある。岡崎班で把握できていない疾患を研究している研究グループにも声をかける必要があるのではないか。

- ・頻度調査は、「Definite」だけでなく、「Probable」「Possible」も集計に入れて、それぞれのカテゴリー別に頻度をみるのはどうだろうか。

- ・アミロイドーシス全身疾患としてよく似ているため、その全国調査の方法を参考にするのはどうか。

これらのコメントを参考に、中村班と共同で全国頻度調査を行うことを検討することになった。

### 3) 前向き登録追跡研究

数回の会議ののち、前向き登録追跡研究のコンセプトシートを作成した。そのコンセプトシートに従い、まず、Cowden 症候群について、徳島大学消化器内科教授の高山哲治先生を研究代表者として臨床

研究計画書を作成し、徳島大学の倫理審査委員会に申請することにした。

## D. 考察

IgG4 関連疾患の診断基準がそれぞれの臓器により異なるため、1 疾患としての登録、集計、頻度調査、コホート研究することに問題点が多いと考えられた。

### 1) 疾患レジストリ

IgG4 関連疾患は、全身の種々の臓器に特異的な所見を呈する疾患であり、それを診療する科も多岐にわたるため、それぞれの専門分野において重要と考える点は異なるため、全体として所見等とまとめて1つの登録システムで登録することの困難さが明らかになった。

AMED 難病プラットフォームは、高い質が担保されたシステムであり、書類のひな形なども豊富に用意されており利用価値は高いと考えるが、継続的使用における費用負担、追跡データの把握、入力、維持などについての人的サポートを継続的に支援してもらえる仕組みになることを期待する。

指定難病において利用価値が高いと考えられる臨床個人票とのリンクの実現も期待するが、本疾患における指定難病の要件が極めて重症例に限られるため、臨床個人票のみでは IgG4 関連疾患全体像の把握は困難と考える。

### 2) 全国頻度調査

全国頻度調査については、自己免疫性膵炎調査とも連携しつつ行う必要があると思われる。IgG4 関連疾患全体での全国頻度調査については、集計する対象の診断基準を明確にする必要があり、それが決まってから実施するか、各臓器別の頻度調査を行うかを決める必要があると考えられた。

### 3) 前向き登録追跡研究

石川班と共同で検討した希少疾患を対象とした前向き登録追跡研究については、IgG4 関連疾患全体を対象とするには患者数が多いため、本システムはそぐわない可能性がある。IgG4 関連疾患のなかでも、嚴重な追跡を行い、発癌や予後を把握する必要のある病態に限定すれば、本システムを用いることにより有用な知見が得られると考える。今後、どのような病態を嚴重に追跡することが望ましいかについて検討すべきと考える。

### E. 結論

次年度より、これらの疫学調査の臨床試験計画書を作成し、倫理審査委員会などの承認を得て実際に開始する予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

##### 【書籍】

石川秀樹. 大腸がん化学予防介入試験 - アスピリンを中心に. *がん転移学 上 - がん転移のメカニズムと治療戦略: その基礎と臨床* 日本臨牀 東京 112-116, 2017

牟礼佳苗, 石川秀樹. アスピリンの大腸がん予防効果. 今井眞一郎, 吉野純, 鍋島陽一編 *実験医学増刊号* 羊土社 東京 124-129, 2017

##### 【論文】

1. 石川秀樹. 大腸がんの化学予防. *診断と治療* 106:25-28, 2018.
2. Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, Ikematsu H, Kobayashi N, Hozawa A, Kushima R, Murakami Y, Ishikawa H,

Nakajima T, Otake Y, Sakamoto T, Matsumoto M, Abe S, Mori M, Fujii T, Saito Y. Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study. *Jpn J Clin Oncol* 13:118-122, 2017.

3. Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, Ishikawa H. Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution. *Fam Cancer* 16:91-98, 2017.
4. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer* 20:28-38, 2017.
5. Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, Yoshida N, Hisada T, Kiriya S, Matsuda K, Hayashi Y, Matsuda T, Osera S, Kaneko K, Utano K, Naito Y, Ishihara H, Kato M, Yoshimura K, Ishikawa H, Yamamoto H, Saito S. Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 86:386-394, 2017.
6. Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Konishi K, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T,

- Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Ishikawa H, Muto M. Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer. *PLoS One* e0175182, 2017.
7. 中島健, 石川秀樹, 斎藤豊. 腺腫性ポリポーシス 遺伝性大腸癌診断ガイドラインの解説と実臨床での対応 . 日本消化器病学会雑誌 114:413-421, 2017.
  8. 柚木崎紘司, 村上雅也, 松本裕子, 菊池珠希, 山崎之良, 宮本勇人, 内橋孝史, 井上祐真, 川端一美, 田村公祐, 李兆亮, 杉田光司, 宮崎純一, 田中弘教, 石川秀樹, 阿部孝. MG-P(クエン酸マグネシウム製剤)準高張液を用いた大腸内視鏡検査前処置法の評価 非高齢者における有用性と安全性の評価 . 新薬と臨床 66:918-925, 2017.
  9. Nakanishi H, Doyama H, Ishikawa H, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Hori S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K. Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study. *Endoscopy* 49:957-967, 2017.
  10. Yamazaki H, Fujieda M, Shimizu M, Shiotani A, Shimabukuro M, Mure K, Takeshita T, Ishikawa H. Effects of meat intake frequency and polymorphic cytochrome P450 2A6 activity on individual colorectal tumour risk in a Japanese cohort. *Journal of cancer therapy* 8:645-652, 2017.
  11. 工藤豊樹, 斎藤豊, 池松弘朗, 堀田欣一, 竹内洋司, 石川秀樹, 森悠一, 前田康晴, 工藤進英. 通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超高角視野内視鏡 a. *FUSE. INTESTINE* 21:421-428, 2017.
  12. 浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 緒方晴彦, 矢作直久, 石川秀樹, 田尻久雄. 通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超高角視野内視鏡 b. オリンパス. *INTESTINE* 21:429-433, 2017.
  13. 浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 田尻久雄, 緒方晴彦, 矢作直久, 石川秀樹. 広角内視鏡 Extra-wide-angle-view colonoscope の開発と有用性 (第二報) . 胃と腸 52:1200-1204,

- 2017.
14. Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, Ishikawa H, Matsuda T. Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection. *Dig Dis Sci* 62:3325-3335, 2017.
15. 石川秀樹. 大腸癌罹患と死亡の減少を目指した先制医療の現状と将来展望. *臨床消化器内科* 32:1597-1601, 2017.
16. 武藤倫弘, 石川秀樹. 介入研究からのがん予防のエビデンス *医学のあゆみ* 261:879-882, 2017.

## 2. 学会発表

1. 石川秀樹 Probiotics and Prevention of Colorectal Cancer Southeast Asia Public Health Nutrition Conference Kuala Lumpur, Malaysia 2017/5/18.
2. 石川秀樹 がん予防情報発信のあり方に関して 第24回日本がん予防学会認定セミナー 大阪 2017/6/17.
3. 石川秀樹、内野眞也、道倉雅仁、宮内昭、吉田輝彦、菅野康吉、江副康正、酒井敏行 甲状腺乳頭癌篩型亜型手術3年後に転移性肺癌を認めた家族性大腸腺腫症の1症例 第5回日本家族性大腸腺腫症研究会 東京 2017/9/8.
4. 石川秀樹 先制医療による大腸癌予防開発 広島消化管フォーラム 2017 広島 2017/10/4.
5. 石川秀樹 大腸癌予防研究の進捗状況 第9回 OKAYAMA GUT STUDY GROUP(O-GUTS) 岡山 2017/11/11.

6. 石川秀樹 大腸がん対策 ~今後の方向性~ 大阪内視鏡カンファレンス 大阪 2017/12/20.

## 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

## 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂

研究分担者 川 茂幸 松本歯科大学・歯学部内科学 特任教授

### 研究要旨：

International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC)に基づき自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011(JPS 2011)が提案、施行され、5 年経過し日常診療に広く受け入れられている。しかし、いくつかの問題点も指摘されてきたので、「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班、消化器分科会で改定案を作成した。骨子は以下の 2 点である。① JPS 2011 では、自己免疫性膵炎(AIP)限局性例と膵癌の鑑別において ERP は必須とされているが、昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなったので、限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスを策定した。②膵外病変基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎の 3 つであるが、腎病変を含めても ICDC の考え方と大きく矛盾しないと考えられ、腎病変を加えた。

### 共同研究者

神澤 輝実（都立駒込病院・内科）  
能登原 憲司（倉敷中央病院・病理）  
藤永 康成（信州大学・画像医学教室）  
岡崎 和一（関西医科大学・内科学第三講座）

診断体系に沿った形に変えることを認めているので、本邦臨床家が日常臨床で使用しやすい自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011(JPS 2011)が提案された。JPS2011 は一般医家向けの実用性の高い内容となっているが本邦の診断体系に沿うように、膵実質所見（P）以外の主要所見の重み付け（レベル 1, 2）を外し簡略化し、本邦では AIP の診断、膵癌との鑑別に ERP による膵管像を重視することを考慮し、非典型例には ERP による膵管像を必須とし、本邦の AIP は大部分が type 1 であり、type 2 は極めてまれであることから、type 1 診断を視野に入れた内容とした。JPS 2011 は施行後 5 年経過し、日常診療に広く受け入れられているが、いくつかの問題点も指摘されてきていて、改定の必要性が提案されてきた。

### A. 研究目的

International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis (ICDC) が 2011 に提案され、国際基準で自己免疫性膵炎 (AIP)が診断可能となった。ICDC は 1 型、2 型自己免疫性膵炎(type 1, type 2 autoimmune pancreatitis)、以下 type 1, type 2 AIP、いずれも診断可能で、国際的な比較検討を目的とした専門家向けの詳細な内容である。一方、本邦の AIP は IgG4 が関連した type 1 AIP がほとんどであり、また ICDC は一般医家が使用するにはやや煩雑である。ICDC はこれを基本として、各国の

### B. 研究方法

平成 29 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ならびに治療指針の確立を目指す研究」班 (岡崎班) 消化器分科会より、川茂幸 (分科会長) 神澤輝実 (分担研究者) 能登原憲司 (病理担当) 藤永康成 (画像担当) 岡崎和一 (班長) の 5 名で討論の上、画像の専門家である井上大 (金沢大学放射線科) の意見も参考にして改定案を作成。10 月 13 日 (金) DDW 時に自己免疫性膵炎委員会と厚労省班会議の合同会議で提示し討論し、12 月 12 月 15 日 (金) 第二回厚労省班会議でさらに検討し、最終案を策定した。改定内容の提案の骨子は以下の 4 点である。

- 1) ICDC では ERP なしでも限局性例を診断可能である。昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなってきた。限局性例と膵癌の鑑別における ERP の重要性は十分に理解できるが、上記の背景もあり、限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスが組めないか？
- 2) 現在の組織による診断のクライテリアは、主に切除標本を対象にしていると思われる。FNA では閉塞性静脈炎の採取は困難である。FNA 検体を対象とした組織診断クライテリアは作れないか？
- 3) 膵外病変 (001) 基準については、新規病変の導入を検討すべきでは？
- 4) Type 2 AIP の診断基準を追加で作成できないか？

(倫理面への配慮)

本研究では個人情報扱うことはなく、倫理面への配慮、特に倫理委員会での承認は必要ないと判断した。

## C. 研究結果

- 1) 限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスが組めないか？

MRCP 所見について

MRI 機種改良により MRCP 画像、特に 3T MRCP 画像が ERP 画像に近づいてきたので診断項目に追加して、ERP 所見を補完することも可能と考えられた。具体的には、II. 主膵管の不整狭細像を a. ERP、b. MRCP に分け、解説に「MRCP 所見：主膵管がある程度の広い範囲にわたり検出できないか狭細像を呈し、これら病変のスキップを認めることもある。病変部の上流主膵管の異常拡張は認められない。狭細部からの分枝膵管の派生は確認できないことが多いが、認められることもある。MRCP は撮像機種や条件により画像の quality に差を認め、膵管像を詳細に評価するに耐えうる画像を撮像することが必要である。」を加える。

EUS-FNA にて癌を否定、について

IV. 病理所見に EUS-FNA で癌細胞を認めない、として付け加え、a. ~ の所見のうち 3 つ以上を認める、b. ~ の所見のうち、2 つを認める、c. ~ の項目を記載する。つまり、IVc の項目に「EUS-FNA にて癌を否定」を反映させた。

ステロイド反応性について

ステロイド反応性については、従来オプションとして、「専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる、」とされていた。オプションという名称はアジア診断基準作成時に導入されたものであり、より具体的に記載すべきであり、現状では必ずしも適切な表現とは考えられない。診断項目として、新たに、VI. ステロイド治療の項目を設け、「専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が

難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引 (EUS-FNA) 細胞診は必須で (上記 IVc), 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。したがって VI は IVc を包括している。」とした。

EUS-FNA を施行する時点で、血清 IgG4 値、001 所見などから AIP を強く疑える状況である場合もあり、EUS-FNA で癌を否定することは困難であるとしても、「EUS-FNA で癌細胞を認めない」ことから、AIP であることを強く支持する根拠となりうると考えられる。したがって、解説 IV 病理所見に 5) を設けて、「EUS-FNA で癌細胞を認めない場合には、EUS-FNA で癌を否定することは困難であっても血清学的所見、膵外病変などの所見も総合的に判断して、AIP である可能性を強く支持しうる。しかし、I-4) で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要である。」を加えた。

解説 1. 膵腫大 のところに 4) を設け、井上先生、藤永先生に膵癌との鑑別に有用な画像所見を分かりやすく、簡潔に記載していただく。現状では「内部の造影パターン[膵実質相での speckled enhancement や後期相での均一な濃染 (薄いスライスで撮像すると索状濃染を呈することがある)]、辺縁性状も膵癌との鑑別に有用とされている。」となっているが、この部分を改編していただくこととした。

診断手順、各項目の組み合わせ

上記の項目を組み合わせ、以下のような診断項目を提案した。

## B. 診断

### 1. 確診

びまん型

$Ia + < III/IVb/V(a/b) >$

限局型

$Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) >$  の 2 つ以上

または

$Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) > + VI$

または

$Ib + IIb + < III/V(a,b) > + IVb + VI$

病理組織学的確診

IVa

### II. 準確診

限局型:  $Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) >$

または

$Ib + IIb + < III/V(a/b) > + IVc$

または

$Ib + < III/V(a/b) > + VI$

### III. 疑診\*

びまん型:  $Ia + II(a/b) + VI$

限局型:  $Ib + II(a/b) + VI$

- 2) 現在の組織による診断のクライテリアは、主に切除標本を対象にしていると思われる。FNA 検体を対象とした組織診断クライテリアは作れないか？

組織の基準については病理分科会により今後検討されていくと思われるが、IgG4/IgG 比を含めることも検討に値すると思われる。今回の改定には盛り込まないこととした。

- 3) 膵外病変 (001) 基準については、新規病変の導入を検討すべきでは？

膵外病変 (001) 基準については現在、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性膵腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz 病) の 3 つであるが、腎病変を含めても ICDC の考え方と大きく矛盾するものではないと考えられ、V. 膵外病変ならびにその解説に腎病変を加え、反映させた。肺病変も入れるべきではないか、という意見もあったが、画像所見が多様であり現状では消化器内科医には診断が困難であるので、導入しないことで了承された。

- 4) Type 2 AIP の診断基準を追加で作成できないか？

Type 2 AIPの基準は、もう少し概念が固まってからでいいのではないかと考えられる。現在、本邦ではICDCでType 2 AIPを診断可能であるので、本邦の基準が無くても診断は可能である。もし作成しても、本邦では例数が少ないので十分な解析は難しく、ICDC以上のものは出来ない可能性が大きいと思われ、追加しないこととした。

#### D. 考察

上記改訂案については、平成30年6月29日(金)第49回膵臓学会大会で公聴会を開催し、その後パブリックコメントを求め、公表する。

#### E. 結論

自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂案を作成した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K, Hamano H, Kawa S, Kadoya M. Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:567-571.
2. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno 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, Takeyama Y, Chiba T. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol*. 2017;52:955-964.
3. 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*. 2017;17:1-6.
4. Ota M, Umemura T, Kawa S. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:35-44.
5. Kawa S. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017;401:61-73.
6. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, Okazaki K, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2017;66:487-494.
7. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Kawa S. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on

the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study.

Arthritis Res Ther. 2017;19:223.

8. Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. Intern Med. 2017 Dec 27.

## 2. 学会発表

1. Yasunari Fujinaga, Makiko Kitano, Akira Yamada, Masahiro Kurozumi, Satoshi Kawakami, Hideaki Hamano, Shigeyuki Kawa, Masumi Kadoya. CT characteristics of periaortic/periarteric lesions associated with IgG4-related disease. 28th annual meeting of European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology. Athens, Greece. 2017年6月20～23日
2. 能登原憲司. 胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診. 第58回日本臨床細胞学会総会. 2017年5月27日. 大阪市.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

## IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院 副院長

### 研究要旨：

IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 が関連する全身性疾患である IgG4 関連疾患の胆管病変と考えられている。IgG4 関連硬化性胆管炎は、高率に自己免疫性膵炎に合併し、高齢の男性に多く発症し、特徴的な病理組織像を呈し、ステロイドが奏効する。IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、いくつかの特徴的な所見を組み合わせで診断する。しかし、原発性硬化性胆管炎(PSC)や胆管癌と類似の胆管像を呈する例があり、これらの疾患との鑑別が重要である。本ガイドラインでは、正確な診断法、安全なステロイド治療の実践、再燃を考慮した経過観察などを消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説した。尚、エビデンスに乏しい文献がほとんどであり、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することにし、専門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法を採用した。

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学）

川 茂幸（松本歯科大学）

千葉 勉（関西電力病院）

下瀬川 徹（東北大学）

滝川 一（帝京大学）

全 陽（神戸大学）

能登原憲司（倉敷中央病院）

乾 和郎（藤田保健衛生大学 坂文種報徳会病院）

大原弘隆（名古屋市立大学）

村木 崇（信州大学）

西野隆義（東京女子医科大学 八千代医療センター）

中沢貴宏（名古屋第二赤十字病院）

窪田賢輔（横浜市立大学）

平野賢二（東京高輪病院）

清水京子（東京女子医科大学）

菅野 敦（東北大学）

田中 篤（帝京大学）

田妻 進（広島大学）

内藤 格（名古屋市立大学）

糸井 隆夫（東京医科大学）

伊佐山 浩通（順天堂大学）

露口利夫（千葉大学）

木村 理（山形大学）

井上 大（金沢大学）

海野倫明（東北大学）

吉田雅博（国際医療福祉大学市川病院）

### A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎は、自己免疫の関与が示唆される硬化性胆管炎で、IgG4 が関連する全身性疾患である IgG4 関連疾患の胆管病変と考えられている。IgG4 関連硬化性胆管炎は、高率に自己免疫性膵炎に合併し、高齢の男性に多く発症し、特徴的な病理組織像を呈し、ステロイドが奏効する。

IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、いくつ

かの特徴的な所見を組み合わせで診断する。しかし、原発性硬化性胆管炎(PSC)や胆管癌と類似の胆管像を呈する例があり、これらの疾患との鑑別が重要である。本ガイドラインでは、正確な診断法、安全なステロイド治療の実践、再燃を考慮した経過観察などを消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説した。

本ガイドラインは、消化器病を専門とする医師を主な対象としたが、IgG4 関連硬化性胆管炎はさまざまな IgG4 関連疾患を合併するので、広い臨床領域の医師にも役立つように配慮した。尚、診療対象は成人の患者で、小児は除外した。

## B. 研究方法

本ガイドラインは、日本胆道学会、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究班」、厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究班」の合同体制で作成された。

エビデンスの評価を行ったが、エビデンスに乏しい文献がほとんどであり、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することにし、専門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法を採用した。本ガイドラインの作成組織として、19 人からなる作成委員会(膵胆道専門医 17 名、放射線科医 1 名、病理医 1 名)、専門家委員会(膵胆道専門医 9 名、病理医 1 名)と評価委員会(膵胆道専門内科医 2 名、膵胆道専門外科医 2 名、消化器内科医 1 名、ガイドライン作成方法の専門家 1 名)を設けた。

クリニカルクエッション(Clinical Question: CQ)形式を採用し、全体を 3 分野 (I 概念・病因・疫学(4CQs)、II 診断(17CQs)、III 治療・予後(6CQs)) に分け、27 の CQ を作成した。それぞれのクリニカルクエッションからキーワードを抽出し、学術論文を収集した。論文検索には原則として、英文論文は MEDLINE、

Cochrane Library を用い、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。

作成委員がそれぞれの担当のクリニカルクエッションのステートメントと解説を作成し、それを全作成委員により校正した。その後、作成委員会において、さらに討議と校正を行った。2017 年 9 月 29 日に開催された第 53 回日本胆道学会学術集会において公聴会を兼ねたシンポジウムにて、広く本領域に係る医師の意見を拝聴し、最終的な校正を行った。

作成委員会によって作成された各クリニカルクエッション、ステートメントと解説に対して、専門家委員会が 1~9 点までの 9 段階評価を行った。作成委員会は、専門家委員会の意見を反映した修正案を作成し、再度専門家委員会の意見を求める作業を繰り返し、最終的に平均 7 点以上のクリニカルクエッション、ステートメントと解説が専門家のコンセンサスが得られたものとした。

専門家のコンセンサスに基づいた推奨度を一部の診断と治療に対して設定し、Delphi 法で 70%以上の賛成をもって決定した。

評価委員により、AGREE II に基づく作成方法の評価と内容に対する意見を頂き、これらの得られた点について修正予定である。

## C. 研究結果

### CQ と推奨の一覧

#### 1. 概念・病因・疫学

CQ1-1) IgG4 関連硬化性胆管炎とは？

CQ1-2) 硬化性胆管炎における IgG4 関連硬化性胆管炎の位置づけは？

CQ1-3) IgG4 関連硬化性胆管炎の病因は？

CQ1-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の疫学は？

#### 2. 診断

CQII-1) IgG4 関連硬化性胆管炎はどのように診断するか？(推奨度有)

CQII-2) IgG4 関連硬化性胆管炎はどのように分類するか？

CQII-3) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に血液

学検査は有用か？（推奨度有）

CQII-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に超音波検査所見(US,EUS)は有用か？（推奨度有）

CQII-5) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に CT・MRI 検査は有用か？（推奨度有）

CQII-6) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に ERCP は有用か？（推奨度有）

CQII-7) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に IDUS（管腔内超音波）は有用か？（推奨度有）

CQII-8) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に経口胆道鏡(POCS)は有用か？（推奨度有）

CQII-9) IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な病理組織学的所見はあるか？

CQII-10) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に胆管生検は有用か？（推奨度有）

CQII-11) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に肝生検は有用か？

CQII-12) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に乳頭生検は有用か？（推奨度有）

CQII-13) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に合併疾患の検索は有用か？（推奨度有）

CQII-14) IgG4 関連硬化性胆管炎と肝炎症性偽腫瘍との関連は？

CQ I-15) IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎との鑑別点は？（推奨度有）

CQ I-16) IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌との鑑別点は？（推奨度有）

CQ II-17) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断にステロイドトライアルは有用か？（推奨度有）

### 3. 治療・予後

CQIII-1) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療の適応は？（推奨度有）

CQIII-2) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療開始前にドレナージは必要か？（推奨度有）

CQIII-3) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療はどのようにするか？（推奨度有）

CQIII-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃例の治療はどうするか？（推奨度有）

CQIII-5) IgG4 関連硬化性胆管炎の予後は良好か？

CQIII-6) IgG4 関連硬化性胆管炎は胆管癌を合併するか？

### D. 考察

上記案については、今後、日本胆道学会のホームページ上にてパブリックコメントを募集し、その後公表予定である。

### E. 結論

IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインを作成した。

### 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

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

## IgG4 関連消化管病変についての研究

研究分担者 千葉 勉 関西電力病院 病院長

研究要旨：IgG4 関連疾患の消化管病変について検討した。1) 自己免疫性膵炎で消化管病変を有する症例について、その特徴を検討した。また 2) 炎症性腸疾患 135 例について、IgG4 関連疾患合併の有無を検討した。その結果 1) 自己免疫性膵炎患者 15 例で消化管病変が認められたが（潰瘍性大腸炎 2 例、大腸ポリープ 7 例、胃ポリープ 3 例、限局性大腸炎 2 例、好酸球性胃腸症 1 例）、炎症性腸疾患 2 例以外は、いずれも I 型自己免疫性膵炎に合併していた。一方、2) 炎症性腸疾患 135 例中自己免疫性膵炎症例が 2 例認められたが（上記 1 の 2 例）、いずれも II 型自己免疫性膵炎であった。以上、I, II 型自己免疫性膵炎では消化管病変のパターンは異なっており、炎症性腸疾患は特に II 型に合併すると考えられた。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患、特に自己免疫性膵炎にはしばしば消化管病変の合併が認められるが、その詳細は不明である。一方自己免疫性膵炎では炎症性腸疾患の合併が時にみられるが、その関連性も分かっていない。そこで本研究では、この 1) 2) についての検討をおこなった。

### B. 研究方法

- 1) 2008 年以降、大阪府下の病院で、消化管の上下部内視鏡検査を施行された自己免疫性膵炎患者 155 例（I 型 148 例、II 型 7 例）について、その病変について retrospective に検討した。
- 2) 同様に、炎症性腸疾患患者 135 例について、自己免疫性膵炎の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

上記研究は関西電力病院、並びに協力機関の倫理委員会の承認を得た上で、広報研究として行った。

### C. 研究結果

- 1) 上下部内視鏡を施行された自己免疫性膵炎 155 例（I 型 148 名、II 型 7 名）のうち 15 例で消化管病変が存在していたが、その内訳は、潰瘍性大腸炎 2 例、大腸ポリープ 7 例、胃ポリープ 3 例、限局性大腸炎 2 例、好酸球性胃腸症 1 例であった。このうち潰瘍性大腸炎 2 例はいずれも II 型自己免疫性膵炎であったが、それ以外はすべて I 型自己免疫性膵炎であった（13/148、8.8%）。
- 2) 炎症性腸疾患 135 例中自己免疫性膵炎症例が 2 例認められたが（上記 1）の 2 例）（1.5%）いずれも II 型自己免疫性膵炎であった（2/7 例、28.6%）。なお大腸ポリープ 7 例のうち 3 例は腺腫であり、残り 4 例は IgG4 陽性形質細胞の浸潤が著明な病変であった。また胃ポリープ 3 例も同様に IgG4 陽性形質細胞の浸潤が著明であった。2 例の限局性腸炎も IgG4 陽性形質細胞の浸潤が認められた（9/148、

6.1%)。消化管病変が認められた 15 例のうち、14 例が男性であった。

#### D. 考察

今回の検討で、IgG4 関連自己免疫性膵炎 148 例中 13 例 (8.8%) に消化管病変が認められた。そのうち腺腫の 3 例と好酸球性胃腸症 1 例を除くと、全体として 9 例に IgG4 陽性形質細胞陽性の病変であった。以上 IgG4 関連 (I 型) 自己免疫性膵炎の約 6.1% に IgG4 関連消化管病変が存在していた。

一方、自己免疫性膵炎 155 例中、2 例で炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎) の合併が認められたが、2 症例とも II 型自己免疫性膵炎症例であり、IgG4 関連 (I 型) 自己免疫性膵炎ではなかった。すなわち II 型自己免疫性膵炎の 28.6% に潰瘍性大腸炎が合併していたことになる。以上より、IgG4 関連 (I 型) 自己免疫性膵炎では炎症性腸疾患の合併はまれであること、逆に II 型自己免疫性膵炎では潰瘍性大腸炎の合併がかなりの症例で認められることが明らかとなった。これらのことから、IgG4 関連疾患は自己免疫疾患と考えられるが、その発症機序は潰瘍性大腸炎などの発症機序とは異なるものと考えられた。このことは、IgG4 関連疾患では原発性硬化性胆管炎 (PSC) の合併はまれであり、胆管病変のほとんどが IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) である事実と合致しており、PSC と IgG4-SC の発症機序が異なることと合致していた。

なお本研究においては、症例数が必ずしも多くない点を考慮すると、これらの点については、症例数を増やしてさらに検討する必要があると考えられた。

#### E. 結論

1) IgG4 関連自己免疫性膵炎 (I 型) の 8.8% に消化管病変が合併していたが、IgG4 形質細胞の浸潤を伴う、IgG4 関連消化管病変の合併例は 6.1% であった。

2) 自己免疫性膵炎 155 例中 2 例で潰瘍性大腸炎が合併していたが (1.3%)、いずれも II 型自己免疫性膵炎症例であり (2/7, 28.6%)、IgG4 関連 (I 型) 自己免疫性膵炎での合併例はなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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* 15:920-926:2017.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* e46. Doi:10.1136/annrheumdis-2017-211330:2017.
- 3) 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.
- 4) Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, Chiba T: Early

diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 52:1330-1335:2017.

- 5) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, YUoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T: Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* 52:955-964:2017.
- 6) Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, Okazaki K, Chiba T: Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *J Gastroenterol* doi:10.1007/s00535-017-1420-4, 2017.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特になし

## EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織診断についての 多施設共同研究

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院 主任部長

研究要旨：EUS-FNA 組織診断の有用性の検討と、自己免疫性膵炎の組織診断ガイドラインの作成を目的に、共同研究を開始した。対象は、2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに EUS-FNA が行われ、組織診断に足る十分な材料が採取された、臨床的に間違いのない膵癌症例、または非腫瘍性疾患である。非腫瘍性症例を複数の病理医の間で共有し、問題点を抽出して組織診断のためのガイダンスを作成する。また、異なる病理医のグループにブラインドで腫瘍、非腫瘍の症例を供覧し、膵癌・非腫瘍の鑑別能、自己免疫性膵炎の診断能、さらに作成したガイダンスの有用性を検証する。この研究により、EUS-FNA による組織検査が膵癌を除外する上で有用な検査か否かを明らかにするとともに、1 型自己免疫性膵炎の生検診断の指針を示すことにより組織診断の均てん化が期待される。

### A. 研究目的

EUS-FNA(超音波内視鏡下穿刺吸引法)で得られた、1 型自己免疫性膵炎を含む非腫瘍性疾患ならびに膵癌症例の組織標本を集積し、以下の点を明らかにする。

1. 同一の組織標本を複数の病理医が診断し、膵癌と非腫瘍性病変、さらには 1 型自己免疫性膵炎と他の非腫瘍性疾患を正しく鑑別できるか検証する。
2. 非腫瘍性疾患の組織標本を病理医間で共有し、診断に際しての問題点を明らかにし、議論を通じて診断のための指針を作成する。

### B. 研究方法

#### 1. 研究対象

2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに EUS-FNA が行われ、組織診断に足る十分な材料が採取された次の 2 つの患者群を対象とし、集積する。いずれの患者群も、EUS-FNA で正しい病理診断が得られたか否かは問わな

い。

- 1) 他の病理学的アプローチ、あるいは臨床経過から膵癌(膵管癌)で間違いのない症例
- 2) 臨床所見、経過から自己免疫性膵炎(1 型、2 型)や腫瘤形成性膵炎などの非腫瘍性疾患で間違いのない症例

#### 2. 臨床データの収集

以下の項目についてのデータを収集する。

- 1) 臨床所見(年齢、性別)
- 2) 臨床診断
- 3) 血液所見(IgG4)
- 4) 画像所見(膵病変の局在部位・病変分布、他臓器病変の有無と部位)
- 5) 病理所見(細胞診断、組織診断)
- 6) ステロイド治療の有無と効果
- 7) EUS-FNA の生検針(針の種類、大きさ)と穿刺回数

#### 3. 組織検体の収集

各施設の研究協力者、ならびに病理診断科/

検査室の責任者に、依頼状により病理標本(スライドグラス)の貸与を依頼する。HE 標本のほか、EVG(あるいはビクトリアブルー)染色、IgG4 免疫染色、IgG 免疫染色を集積する。いずれかがない場合や染色不良である場合は後日、依頼状により未染色標本 10 枚(困難であれば可能な枚数)あるいはパラフィン・ブロックの貸与を依頼し、病理組織解析施設にて標本作製を行う。

#### 4. 解析

##### 1) ガイダンス作成

非腫瘍の症例すべてをバーチャルスライドで共有する。EVG 染色(またはビクトリアブルー染色)免疫染色の評価は病理組織解析責任者が行い、そのデータを研究に参加する病理医の間で共有するとともに、必要なケースでは写真やバーチャルスライドで画像データを共有する。問題点を全員で抽出し、議論の後、病理組織解析責任者が 1 型自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンス案を作成。さらに全員で議論を行い、修正する。1 回目の診断者間診断一致の検討(次項参照)の後、成績が芳しくない場合には膵癌との鑑別についての提言も行う。

##### 2) 診断者間診断一致についての検討

膵癌、非腫瘍を含む 40 症例をバーチャルスライドで診断する。最初は HE のみで診断し、非腫瘍とした症例については特殊染色の評価(EVG 染色、IgG4 染色はバーチャルスライドで提供、IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 比は数値で提供)の後に 1 型自己免疫性膵炎か否かを回答する。花筈状線維化、閉塞性静脈炎等の重要な所見の有無についても回答する。次に、作成した 1 型自己免疫性膵炎生検診断のガイダンスについて解説を受けた後、1 回目とは異なる症例を用いて再度同様に評価する。

1 回目と 2 回目は標本の質が同じになるように、すべての標本を長さ(バーチャルスライドの計測機能を使用)によって順位付けし、1 回目の評価には上位から奇数番を、2 回目の評価には偶数番を使用する。

##### (倫理面への配慮)

研究実施に係る情報・試料を取扱う際は、特定の個人を直ちに判別できる情報(氏名、住所、診療録番号等)は利用せず、研究対象者とは無関係の番号(研究対象者識別コード)を付して匿名化として管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。本研究は関西医科大学(番号 1017207)、倉敷中央病院(同 2778)の倫理委員会で承認され、研究協力施設においても倫理委員会の審査を依頼する。

#### C. 研究結果

研究組織を確立し、関西医科大学、倉敷中央病院の倫理委員会にて承認が得られ、研究協力施設に倫理委員会への申請を依頼した。

#### D. 考察

1 型自己免疫性膵炎は、全身性疾患である IgG4 関連疾患(血中 IgG4 高値、病変内 IgG4 陽性細胞増加を特徴とする原因不明の全身性疾患)の膵病変である。膵臓の腫大や腫瘤形成が特徴で、膵癌との鑑別が臨床的に重要である。現在は、画像診断、血清 IgG4 値、組織所見、他臓器病変の有無、ステロイドの有効性の有無をもとに、国際コンセンサス診断基準(international consensus diagnostic criteria)あるいは本邦の自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 に基づいて診断が行われている。組織所見は特徴的で、条件を満たせば組織所見のみから 1 型自己免疫性膵炎の診断が確定するが、従来検討は主に切除材料に基

づくものであり、近年普及してきた EUS-FNA による生検組織についてはあまり議論されていない。

従来の EUS-FNA は十分な組織採取が困難であり、細胞診標本とセル・ブロック標本を併用し、特に細胞診検査を重視した診断が行われてきた。細胞形態から診断が可能である膵癌については、感度(85~89%)、特異度(96~98%)は極めて高く、膵癌を診断あるいは除外するための重要な検査と位置づけられてきたが、1型自己免疫性膵炎の診断にはある程度大きな検体を組織標本にして観察し、組織パターンを評価することが必要で、診断に足る検査材料を採取することは困難であった。そのため、Tru-cut 針(現在は使用されていない)や 22 ゲージの生検針で生検診断の有用性を報告している論文はあるものの、病理医による生検組織の解析は十分に行われていないのが現状である。近年、穿刺針の改良で EUS-FNA においても大きな組織検体の採取が可能となっており、生検診断可能なレベルに到達しつつあるが、一方で病理診断に当たっては従来とは異なるストラテジーが必要とされている。さらに、1型自己免疫性膵炎が疑われる症例においては検体のすべてあるいは多くを組織検査に回すことがあるが、膵癌の診断および除外が組織標本のみで可能か、今まで検討は行われていない。

本研究により、1型自己免疫性膵炎を疑われる患者において、EUS-FNA による組織検査が膵癌を除外する上で有用な検査か否かを明らかにすることが出来る。また、1型自己免疫性膵炎の生検診断の指針を示すことにより、組織診断の均てん化が期待される。

#### E. 結論

EUS-FNA 組織診断の有用性の検討と、自己免疫性膵炎の組織診断ガイドラインの作成

を目的に、研究を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 能登原憲司、内野かおり. 1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの細胞数と形態学的特徴についての検討. 第 48 回日本膵臓学会大会. 京都. 2017 年 7 月.

2) 能登原憲司. 胆膵領域の IgG4 関連疾患と細胞診. 第 58 回日本臨床細胞学会総会. 大阪. 2017 年 5 月.

#### 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

## 自己免疫性膵炎

研究分担者 氏名 仲瀬 裕志 所属先 札幌医大消化器内科 役職 教授  
研究協力者 氏名 本谷 雅代 所属先 札幌医大消化器内科 役職 助教

研究要旨：当院では自己免疫性膵炎を IgG4 関連疾患の一臓器病変として消化器内科および免疫・リウマチ内科にて診療している。今回それぞれの科における症例の病態について検討した。消化器内科で取り扱う症例に比し免疫・リウマチ内科症例は多臓器病変が多く診断時血清 IgG4 も高値が明らかとなった。以上の結果を踏まえて関連する診療科横断的なコホートが今後の IgG4-RD の病態解明・治療方針研究に必要であると考えられた。

### 共同研究者

高橋 裕樹（札幌医大免疫・リウマチ内科）  
山本 元久（同上）

### A. 研究目的

消化器内科、免疫・リウマチ内科それぞれに診療している自己免疫性膵炎について病態・臨床経過を明らかにする。

### B. 研究方法

2002 年から 2016 年までに当院で膵病変を含む IgG4 関連疾患と診断した 48 例を後方視的に検討した。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（世界医師会）および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省）を遵守する。

### C. 研究結果

対象は 48 例（消化器内科 10 例（A 群）、免疫リウマチ内科 38 例（B 群））。平均臓器病変数は A 群で 2、B 群で 4 病変であった。治療前血清 IgG4 中央値は A 群で 229.5 mg/dl、B 群で 739.0mg/dl であり B 群で有意に高いことが示された。

### D. 考察

過去の膠原病内科医のコホートと B 群は類似点が多く、より全身性の病態を反映していることが示唆された。

### E. 結論

診療医師の専門領域により、集積される病態に偏りが見られることから、消化器内科・膠原病内科のみならず、関連する診療科横断的なコホートが今後の IgG4-RD の病態解明・治療方針研究に必要であると考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

第 48 回日本膵臓学会大会ワークショップ 4 にて報告した

### 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

## タイトル 自己免疫性膵炎における非侵襲的な膵外分泌機能評価法の開発

研究分担者 氏名岩崎栄典 所属先慶應義塾大学医学部消化器内科 役職専任講師

### 研究要旨：

自己免疫性膵炎の病態の一つとして、膵管、膵実質への炎症波及により膵外分泌能が低下することが報告されている。今回はシネ MRI を用いた膵液分泌の流速を測定することで、実際に臨床症状（脂肪便や栄養状態の悪化）を呈する高度膵外分泌能低下をきたす前に簡便に非侵襲的に外分泌能のを推測する方法を応用した。自己免疫性膵炎患者において治療介入による外分泌能が有意に改善することを示した。MRI に 5 分ほどの追加撮影で評価可能であり、今後の自己免疫性膵炎の病勢評価に活用されることが期待される。

### 共同研究者

なし

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎患者では膵内分泌能の低下とともに外分泌能低下をきたすことが報告されている（Gastroenterol. 2010,1988-1996）。膵外分泌能については BT-PABA 試験、セクレチン負荷試験などが行われるが、煩雑で再現性にも問題があり新たな検査方法が期待されてきた。空間選択的インバージョンリカバリーパルスを用いた cine dynamic MRCP は非侵襲的かつ簡便な外分泌能検査の一つとして報告されている（Eur Radiol 2016, 4339-4344）。cine dynamic MRI を用いた自己免疫性膵炎の膵液流、外分泌能の評価は今までに報告されていない。今回は自己免疫性膵炎症例におけるプレドニゾン治療前後の外分泌能の変化を評価した。

### B. 研究方法

当院で 2015 年 1 月より 1 年間の間に診断し、ステロイド治療を初回導入した 1 型自己免疫性膵炎 7 例の治療前後に cine dynamic

MRI を施行した。膵頭部主膵管を 2cm の幅で信号抑制し、4 秒後に高信号の膵液が同部に流入する頻度と程度を半定量的に評価した。4 秒で 1 回の撮像を 15 秒間隔で繰り返し、20 回連続撮像を行った。評価項目は、膵液流入頻度(0-20 回)と膵液流入距離を 5 段階(0-4)で測定し平均値とした。

（倫理面への配慮）慶應義塾大学倫理承認番号 20150246、UMIN000020620 に基づき、説明と同意のうえで参加頂いている。

### C. 研究結果

対象となる 7 例は男性 5 例、平均年齢は  $71 \pm 2.6$  歳、体重  $54 \pm 10.9$ kg であった。PSL 初期投与量は  $27.9 \pm 6.4$ mg であり全例治療経過は良好であり、治療後画像評価は平均 6.4 ヶ月後であり、同時点での PSL 維持量は  $5.4 \pm 0.9$ mg であった。分泌頻度は  $6.3 \pm 5.5$  から  $16.0 \pm 3.2$  に ( $p < 0.001$ ) 改善し、流入距離も  $0.4 \pm 0.3$  から  $1.4 \pm 0.5$  に上昇した ( $p < 0.001$ )。

### D. 考察

今回の検討では本研究期間中に自己免疫性膵炎の診断となり、初回ステロイド導入をおこなった患者を対象として、治療により有意

に膵液の流出量の改善することを示した。治療後に膵外分泌能が早期に改善することを示した報告は少ない。シネ MRI を用いて非侵襲的に測定することで簡便に自己免疫性膵炎の病態を把握することが可能であった。今後は上記検査方法を自己免疫性膵炎の病態の把握、あるいは膵石形成などの膵機能予後との関連などを検討していくことを計画している。

#### E. 結論

空間選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP による自己免疫性膵炎外分泌能の病勢評価は、いまだ検討の余地はあるものの、有用である可能性が示唆された。今後はさらなる症例を集積し、実臨床への応用を検討したい。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

APDW2016

JDDW2017

#### 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政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

## IgG4 関連肝病変の検討

研究協力者 氏名 梅村武司 所属先 信州大学医学部消化器内科 役職 准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は全身疾患である。しかし、肝臓における病態についての報告は少ない。本年は既報のまとめを行い IgG4 関連肝病変の有無についての検討を行った。少数例の 4 編の報告があり肝病変の存在を示唆する所見であった。今後は全国規模での肝病変の検討が必要である。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患は全身性疾患である特に自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎は臨床的病態が明らかにされているが肝病変についての詳細な検討はほとんどされていないのが現状である。本研究では現時点での IgG4 関連肝病変についての検討をされている報告についてまとめた。

### B. 研究方法

現在までに IgG4 関連疾患（自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎）における肝病変の病理学的検討が行われた報告について検討を行うこととした。  
（倫理面への配慮） 倫理上の問題はない。

### C. 研究結果

4 編の論文の報告があり、8 例から 19 例の肝内の病理学的特徴を表 1 にまとめた。

### D. 考察

IgG4 関連肝病変は存在する。

### E. 結論

IgG4 関連肝病変の全国調査が必要である。

### 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

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 IgG4 関連肝病変のまとめ

	Umemura (n =17)	Nishino (n =8)	Deshpande (n = 10)	Naitoh (n = 19)
Portal inflammation	6 (35)	8 (100)	7 (70)	7 (37)
Interface hepatitis	4 (24)	0 (0)	7 (70)	-
Lobular hepatitis	7 (41)	-	7 (70)	10 (53)
Plasma cells	6 (35)	-	9 (90)	5 (26)
Eosinophils	4 (24)	-	9 (90)	4 (21)
Ductal proliferation	10 (59)	8 (100)	-	-
Bile duct damage	10 (59)	-	-	6 (32)
Canalicular cholestasis	9 (53)	-	-	6 (32)
Fibrosis $\geq 3$	7 (41)	0 (0)	1 (10)	-
IgG4-positive cells	9.5 (0-55)	2.2	60 (0-140)	7.2 (0-25)

## 自己免疫性膵炎の診療における新規自己抗体測定の有用性

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  
研究分担者 妹尾 浩 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患の膵病変である自己免疫性膵炎は、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、その診断に特異的なバイオマーカーは未だ確立されていない。我々はこれまでに、自己免疫性膵炎の自己抗原 X を同定し、患者血清中には抗 X 自己抗体の存在を確認してきた。本研究では、自己免疫性膵炎の診断に有用な新規自己抗体の ELISA 測定系を開発し、その臨床的有用性について検討を目指すものである。

### 共同研究者

塩川雅広（京都大学大学院 消化器内科）  
栗山勝利（滋賀県立総合病院 消化器内科）  
友野輝子（京都大学大学院 消化器内科）  
栗田威 （京都大学大学院 消化器内科）

検証する。

（倫理面への配慮）

本研究は、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。

### 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。しかし、血清 IgG4 は必ずしも IgG4 関連疾患に特異的ではないことから、新たな疾患バイオマーカーの確立が求められている。本研究では、我々が自己免疫性膵炎の自己抗体として同定した抗 X 自己抗体の ELISA 測定系を開発し、その臨床的有用性について検討することを目的とする。

### B. 研究方法

我々はこれまでに、ヒト recombinant 蛋白 X を用いた ELISA 法により、血清中の抗 X 自己抗体を測定する方法を確立してきた。本研究では、同法を用いた抗 X 自己抗体の測定の自己免疫性膵炎の診断における有用性について、後ろ向き、および前向きな検討により

### C. 研究結果

これまでに集積した自己免疫性膵炎 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 例の血清を用い、新たに確立した ELISA 法による抗 X 自己抗体測定の診断能について検討を行った。その結果、感度 51%、特異度 98%との結果が得られた。一方、同じ条件下にて別のコントロール群 60 例を用いた検討では、特異度が約 90%であった。

### D. 考察

我々がこれまでに確立した ELISA 法による測定では、2つのコホートによる検証にて異なった特異度の結果が得られ、未だ改善の余地があると考えられた。偽陽性例の検証により、健常人の血清中にも我々が用いた recombinant 蛋白 X に反応する抗体が存在する可能性が考えられた。臨床的に有用な ELISA 法の確立には、さらなる自己抗原の工

ピトープの絞り込みを行い、特異度の高い測定法を確立する必要があると思われた。既にエピトープの絞り込みを目指した研究を開始しており、これまでの予備的検討では特異度の上昇が得られている。

AIP pathogenic? Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, Feb. 2017.

#### E. 結論

臨床応用を視野にいれた抗 X 自己抗体測定 ELISA キットの確立のためには、エピトープの絞り込みによる特異度の改善が必要と考えられる。特異性の高い ELISA 法を確立し、その有用性について、引き続き後ろ向き、および前向きな検討により検証する予定である。

#### 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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉 「自己免疫性膵炎の抗原同定」, 第 48 回日本膵臓学会大会、京都、2017 年 7 月
2. Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease. “ IPRF 2017 ” , Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
3. Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. “ IPRF 2017 ” , Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
4. Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Is serum IgG in patients with

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診療指針の確立を目指す研究

分担研究報告書（平成 29 年度）

**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)の病態には形質細胞やマクロファージ等の炎症細胞が関与し、膵や唾液腺組織などの繊維化が特徴的である。マクロファージから分泌される Apoptosis inhibitor of Macrophage (AIM)は C 型肝炎患者の肝繊維化に関与する。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、これまで AIM 値が他の膵疾患との鑑別や治療効果判定に役立つ可能性を報告してきた。今回 IgG4-RD と悪性腫瘍との関連性の検討を加えたところ、悪性腫瘍の既往をもつ IgG4-RD 症例においては血清 AIM 値が有意に高値であった。IgG4-RD における AIM の意義については、悪性腫瘍合併との関連や他の膵疾患、特に膵腫瘍との鑑別に有用となる可能性が考えられた。

共同研究者

田ノ上 史郎	鹿児島大学病院 消化器内科 助教
橋元 慎一	鹿児島大学病院 消化器内科 講師
佐々木 文郷	鹿児島大学病院 消化器内科 助教
那須 雄一郎	鹿児島大学病院 消化器内科 助教
有馬 志穂	鹿児島大学病院 消化器内科 助教
上村 修司	鹿児島大学病院 光学医療診療部 講師

マクロファージから分泌される蛋白で、非アルコール性脂肪肝炎や動脈硬化などの炎症が病態進展に関与する事が報告されている。われわれはマクロファージから分泌される AIM が C 型肝炎において、肝線維化進展に関与する事を報告した。

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

B . 研究方法

当科において経験した IgG4-RD (自己免疫性膵炎) 42 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。IgG4-RD 患者の悪性腫瘍合併と AIM との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

A . 研究目的

アポトーシス抑制因子 AIM (Apoptosis inhibitor of Macrophage ; AIM) は、マク

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 42 例 (平均年齢 64.8±10.3 歳、男性 28 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。血清 AIM 濃度は ELISA Kit を用いて測定した。

(2) IgG4-RD 患者の 29%(12 例(15 病変)/42 例)に悪性腫瘍合併があり、93%(14/15 病変)は IgG4-RD 発症前後 5 年以内に合併していた。悪性腫瘍の種類は乳癌、前立腺癌、子宮癌、肝癌、肺癌、大腸癌、胃癌、悪性リンパ腫と様々であった。膵癌は認めなかった。悪性腫瘍を合併した症例で年齢・性別・IgG4 値に差はなかったが、血糖・HbA1c・好酸球数・AIM 値が有意に高値であった。

(3)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。

#### D . 考察

IgG4-RD において、血清 AIM 濃度は悪性腫瘍合併との関連や他の膵疾患、特に膵腫瘍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・線維化進展に AIM が関与する可能性が考えられた。

#### E . 結論

IgG4-RD (自己免疫性膵炎) において悪性腫瘍合併症例や他膵疾患と比較し、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、更なる検討が必要と考えられた。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

Tanoue S, Hashimoto S, Ido A, UEGW 25<sup>th</sup> (Barcelona, Spain) Oct.28-Nov.1, 2017.

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

IgG4 硬化性胆管炎全国調査（2018）

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：われわれは過去、2012 年・2015 年と 2 回、全国 211 施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の全国調査を行い、2012 年には 43 例、2015 年には 534 例を集積して、日本における IgG4-SC の実態を報告した（Clin Gastroenterol Hepatol, 2017; 15: 920-926）。今回、これらの症例のその後の経過を把握し、加えて新規例を新たに登録するため、2018 年の全国調査を計画した。

A．研究目的

われわれは過去、2012 年・2015 年と 2 回、全国 211 施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の全国調査を行い、2012 年には 43 例、2015 年には 534 例を集積した（Clin Gastroenterol Hepatol, 2017; 15: 920-926）。これらの症例のその後の経過を把握し、加えて新たに新規例を登録するため、2018 年の全国調査を計画した。

B．研究方法

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

（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」を遵守し、近々帝京大学倫理委員会の審査を申請する予定である。

C．研究結果

D．考察

現在調査準備中であり結果は得られていない。

E．結論

2018 年全国調査を行うことにより、新規症例も含めさらに多くの症例が集積され、既登録症例の長期経過を知ることができ、我が国における IgG4-SC の実態がさらに明らかになることが期待される。

F．研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G．知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）

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

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎に対する治療適応の検討

研究分担者／研究協力者 氏名 高橋 裕樹、山本 元久  
所属先 札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 役職 教授・講師

研究要旨： IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における治療介入群 146 例の再燃率と経過観察群 49 例の増悪率を検討した。2017 年の 1 年間に、治療介入群（平均観察期間：約 6 年）の再燃率は 2.7%、経過観察群（平均観察期間：約 3 年）の増悪率は 10.2%であった。

### A. 研究目的

近年、IgG4 関連疾患の臨床的、基礎的研究が進行している。診断に関しては、IgG4 関連疾患包括診断基準をはじめ、臓器別診断基準も策定され、容易になってきた。しかし治療に関しては、ステロイド薬が第一選択であるが、その開始基準についてはまだ混沌としている。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎のみの場合、現在、当科では腺機能温存や IgG4 関連病変の腺外臓器への拡大抑制を期待して、比較的早期からの治療開始を行っている。しかし、後者に関しては、まだエビデンスはなく、最終判断は患者と相談し、決定しているのが実状である。そこで今回、私たちは IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の症例を対象に治療介入群（治療群）、無治療経過観察群（無治療群）の長期経過について検討した。

### B. 研究方法

SMART レジストリーに登録されている IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 202 例を対象にした。2017 年の 1 年間における治療群の再燃率、臨床的寛解によりステロイド休薬した群の再燃率、及び無治療経過群の増悪率（限局型から全身型への移行：他臓器病変の新規出現）を解析した。

### （倫理面への配慮）

札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

治療群は 146 例、ステロイド休薬群は 7 例、無治療群は 49 例であった。各群の平均観察期間は  $5.83 \pm 4.08$  (S. D.) 年、 $7.76 \pm 4.66$  年、 $2.67 \pm 2.46$  年、であった。治療群の再燃率は 2.74%、休薬群の再燃率は 0%、無治療群の増悪率は 10.2%であった。

### D. 考察

今回の解析により、無治療群は、約 3 年で 10.2%が新規に他臓器病変を呈することが明らかになった。治療群の観察期間を補正しても高い値である。これらのデータとともに、再燃・増悪しやすい臨床病型を明らかにし、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎に対する治療適応を再考していかなければならない。

### E. 結論

SMART レジストリーに登録されている IgG4 涙腺・唾液腺炎症例を検討した結果、2017 年の 1 年間に、治療群（約 6 年の観察期間）で

2.7%、無治療群で（約 3 年の観察期間）で 10.2%が増悪（他臓器病変の新規出現）を示した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿中

2. 学会発表

第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会  
で発表予定。

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

特記すべきことなし

## IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴と 再燃後の治療経過に関する解析

研究分担者 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科 教授  
研究協力者 坪井 洋人 筑波大学医学医療系内科 講師  
柳下 瑞希 筑波大学医学医療系内科  
本田 文香 筑波大学医学医療系内科

研究要旨：ステロイド治療後の IgG4 関連疾患の再燃例の臨床的特徴と再燃後の治療経過を明らかにするため、2008 年 7 月から 2016 年 6 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例 27 例を解析した。27 例の平均年齢は  $64.3 \pm 10.8$  歳、男性 16 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は  $1029 \pm 1030$  mg/dl であった。5 例で再燃を認め、再燃率は 18.5% であった。再燃例 5 例は、非再燃例 22 例と比較して、有意に年齢が若かった（ $53.0 \pm 5.8$  歳 vs  $66.9 \pm 9.9$  歳、 $P=0.004$ ）。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には 2 群間で有意差はなかった。再燃時期はステロイド開始後  $31.0 \pm 15.6$  ヶ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は  $5.2 \pm 4.4$  mg/日（5 例中 2 例は PSL 中止後）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、腎腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎、唾液腺）であった。再燃例 5 例全例で再燃後に治療強化が行われ、治療強化の内訳は、PSL 増量が 2 例、PSL 再開が 2 例、アザチオプリン追加が 1 例であった。治療強化後、5 例中 4 例は再燃病変（涙腺、腎腫瘍、自己免疫性膵炎、唾液腺）の改善が得られた。アザチオプリンの追加が行われた 1 例では、再燃病変（リンパ節腫大）は不変であった。以上の結果から、IgG4 関連疾患ではステロイド治療後 18.5%（5/27 例）で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/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 5 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、4 例で再燃病変は改善し、1 例は不変であった。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）に関して、ステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴、再燃の予測因子、再燃例に対する治療戦略は十分に解明されていない。本研究では、ステロイド治療後の IgG4-RD の再燃例の臨床的特徴と再燃後の治療経過を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

2008 年 7 月から 2016 年 6 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4-RD の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 ヶ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）。本研究は多施設共同の後ろ向き観察研究であり、個々の患者さんへの説明と同意に替えて、本研究の目的を含む研究の実施についての情報をホームページ上（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）；<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/rheumatology/>）で公開し、IgG4-RDの病態、本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを説明し、質問の場を確保した。

## C. 研究結果

解析対象症例は27例で、平均年齢  $64.3 \pm 10.8$  歳、男性16例/女性11例、ステロイド開始前のIgG4値は  $1029 \pm 1030$ mg/dlであった（表1）。

### 1) 再燃の有無

27例中、5例で再燃を認め、再燃率は18.5%であった（表1）。累積再燃率のカプラン・マイヤー法では、再燃はステロイド開始後10ヵ月から50ヵ月の間にほぼ均等に発生していた（図1）。

### 2) 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

再燃例5例では、非再燃例22例と比較して、

年齢が有意に若かった（ $53.0 \pm 5.8$  歳 vs  $66.9 \pm 9.9$  歳、 $P=0.004$ ）（表2）。一方で性別、治療前のIgG4値、IgG値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には2群間で有意差はなかった（表2）。

### 3) 再燃例の臨床経過

再燃例5例の再燃時期はステロイド開始後  $31.0 \pm 15.6$  ヵ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は  $5.2 \pm 4.4$  mg/日（5例中2例はPSL中止後）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、腎腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎、唾液腺）であった（表3）。

### 4) 再燃後の治療と治療反応性

再燃例5例全例で再燃後に治療強化が行われ、治療強化の内訳は、PSL増量が2例、PSL再開が2例、アザチオプリン追加が1例であった（表4）。治療強化後、5例中4例は再燃病変（涙腺、腎腫瘍、自己免疫性膵炎、唾液腺）の改善が得られた（表4）。アザチオプリンの追加が行われた1例では、再燃病変（リンパ節腫大）は不変であった（表4）。再燃に対する治療強化後は、5例全例で再度PSLの漸減が行われ、アザチオプリンの追加が行われた1例ではPSLは中止され、アザチオプリン単剤で維持投与が行われた（表4）。

## D. 考察

IgG4-RDではステロイド治療後18.5%（5/27例）で再燃を認め、再燃例は若年（平均53.0歳）で、治療開始後平均31.0ヵ月、平均PSL投与量5.2mg/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5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、4例で再燃病変は改善し、1例は不変であった。

以上の結果より、若年例、ステロイド開始後3年以内、PSL5mg/日前後まで減量後は、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あるいは再開を考慮する必要があると考えられた。

#### E. 結論

IgG4-RD ではステロイド治療後 18.5% で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/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あるいは再開が有効であり、改善後は再度ステロイドの減量が可能であった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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. 27(5):849-854,2017

##### 2. 学会発表

1) 高橋広行、坪井洋人、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、森山雅文、松本功、中村誠司、住田孝之 DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjogren's syndrome: comparison with IgG4-related disease. 第 61 回日本リウマチ

学会総会・学術集会 (2017 年 4 月、福岡)

2) 坪井洋人、飯塚麻菜、高橋広行、浅島弘充、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、松本功、住田孝之。IgG4 関連疾患の病因・病態の解明：シェーグレン症候群との比較から見てきたもの。2017 年第 4 回日本リウマチ学会、ベーシックリサーチカンファレンス、次世代リーダーセッション 2 (2017 年 10 月、東京)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

表1  
対象症例の患者背景・再燃率・初期治療・検査所見・臨床所見

全症例数	27例	
再燃症例数	5例 (18.5%)	
性別	男16:女11	
診断時年齢 (歳)	64.3 ± 10.8	
観察期間 (month)	48.6 ± 24.2	
初期治療	発症～治療開始までの期間 (month)	15.8 ± 14.8
	初期PSL投与量 (mg/day)	32.6 ± 4.2
	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)	1029 ± 1030
	治療前血清IgG値 (mg/dl)	2891 ± 1676
	初期病変数 (個)	3.3 ± 1.5

PSL: prednisolone

表2 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

	再燃例 (N=5)	非再燃例 (N=22)	p値	
性別	男2:女3	男14:女8	0.33	
年齢(歳)	53.0 ± 5.8	66.9 ± 9.9	0.004	
観察期間 (month)	60.0 ± 12.1	49.5 ± 25.4	0.11	
初期治療	発症～治療開始までの期間 (month)	10.8 ± 12.7	16.9 ± 15.0	0.43
	初期PSL投与量 (mg/day)	31.0 ± 2.0	33.0 ± 4.4	0.18
	PSL初期量投与期間 (week)	2.4 ± 0.5	2.8 ± 0.8	0.25
治療前の検査所見・臨床所見	治療前血清IgG4値 (mg/dl)	1307 ± 1658	966 ± 809	0.52
	治療前血清IgG値 (mg/dl)	2962 ± 2408	2875 ± 1458	0.94
	初期病変数 (個)	3.6 ± 1.6	3.1 ± 1.5	0.65

PSL: prednisolone

図1 累積再燃率(カプラン・マイヤー法) (N=27)

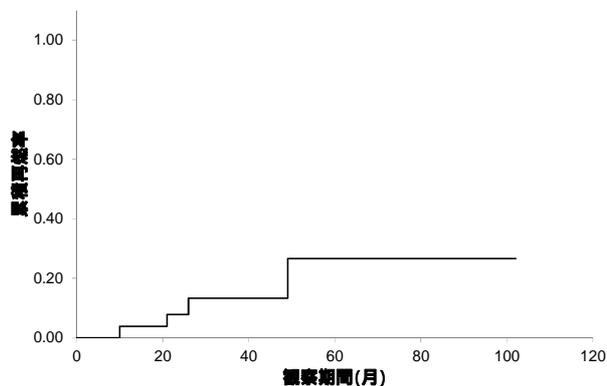


表3 再燃例の患者背景・臨床所見

再燃例	年齢	性別	観察期間 (month)	発症から 治療まで (month)	初期PSL 投与量 (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)	初発臓器 再燃臓器
症例1	47	F	73	8	30	2	49	7	304 83	涙腺 涙腺
症例2	47	M	62	5	30	3	26	9	478 186	涙腺・唾液腺 腎臓腫瘍
症例3	62	M	54	3	35	3	10	10	4570 572	自己免疫性膵炎 リンパ節腫大
症例4	57	F	40	2	30	2	21	0	154 135	自己免疫性膵炎 後腰腿線維症
症例5	52	F	71	36	30	2	49	0	1030 600	涙腺・唾液腺 腎臓腫瘍
平均 (±SD)	53.0 (±5.8)		60.0 (±12.1)	10.8 (±12.8)	31.0 (±2.0)	2.4 (±0.5)	31.0 (±15.6)	5.2 (±4.4)	1307 (±1658) 315 (±224)	

PSL: prednisolone

表4 再燃後の治療経過

再燃例	再燃時PSL (mg/day)	再燃後の治療強化	再燃後の治療強化に対する反応性	最終観察時PSL (mg/day)
症例1	7	PSL 20 mg/dayに増量	涙腺腫大改善	9
症例2	9	PSL 20 mg/dayに増量	CT上で腎臓腫瘍縮小	10
症例3	10	アザチオプリン 50 mg/day追加	リンパ節腫大は不変	0 (アザチオプリン単剤継続)
症例4	0	PSL 30 mg/dayで再開	膵酵素上昇改善、CRP低下	5
症例5	0	PSL 30 mg/dayで再開	唾液腺腫大改善	6

PSL: prednisolone

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診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

**タイトル** ミクリッツ病の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価

研究分担者 / 研究協力者 氏名 正木康史 所属先 金沢医科大学 血液免疫内科学  
役職 教授

研究要旨：ミクリッツ病の診断基準は 2008 年に公表されているが、ミクリッツ病分科会で議論し改訂作業を進行中である。ミクリッツ病を含む IgG4 関連疾患症例に対する多施設共同前方視的治療研究を行った。IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、中等量ステロイドは初期には全例に奏功する事が確認できた。鑑別診断を除外する目的でも、初期のステロイド反応性は重要である。

共同研究者

黒瀬 望（金沢医科大学 病理診断学）  
河南崇典（金沢医科大学 血液免疫内科学）

（倫理面への配慮）

前方視治療研究について、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した。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した。

A. 研究目的

IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価を行う。

B. 研究方法

ミクリッツ病の診断基準については、日本シェーグレン症候群学会より 2008 年に公表したものがあ（J Rheumatol 2010;37:1380）。この基準は、組織中 IgG4 陽性細胞比率が IgG4 包括診断基準（Mod Rheumatol 2012;22:21）と齟齬がある、本来生検のしやすい部位の涙腺・唾液腺病変について、病理生検なしでも診断できてしまうなどの問題点があった。この点について、ミクリッツ病分化会内で議論を行なった。

治療法については、これまで前方視的研究のデータがなかったため、多施設共同前方視治療研究を行い、ミクリッツ病を含む IgG4 関連疾患のステロイド治療の奏成功率、有害事象などにつき検討した。

C. 研究結果

ミクリッツ病の診断基準の生検部位については「腫大した涙腺・唾液腺」と明記する、診断基準に画像検査（超音波、<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT など）を組み込むかどうかなど、涙腺・唾液腺病変の分化会長である高橋裕樹先生（札幌医科大学）を中心に改訂案が提案され、議論中である。

治療研究では、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。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。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。本試験の結果を論文化した (Mod Rheumatol 2017;27:849)。

#### D. 考察

治療としては、ミクリッツ病(涙腺・唾液腺)のみでは絶対的な治療適応ではないが、乾燥症状、味覚・嗅覚異常、美容上および機能の問題などを説明した上で、患者希望により治療の是非が決定される傾向にある。他の重要臓器病変があれば、ステロイド治療の適応となる。

中等量ステロイド治療は、IgG4関連疾患の診断が確実であれば、初期には確実に有効である。鑑別診断を除外する目的でも、初期のステロイド反応性は重要である。

#### E. 結論

日本から前向き研究の成果を報告し、IgG4関連疾患に対するステロイド治療のエビデンスをようやく発信できた。日本と欧米ではステロイド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. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 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. 2017 Sep;27(5):849-854.

2) 河南崇典、河南(岩男)悠、正木康史. IgG4関連疾患のプロテオーム解析. 臨床免疫・アレルギー科 67(4):343-348, 2017

3) 正木康史、藤本信乃、河南(岩男)悠、坂井知之、河南崇典、藤田義正、川端 浩、福島俊洋. IgG4関連疾患に対する治療: 前方視的臨床研究を中心に. 臨床リウマチ 29:140-146, 2017

##### 2. 学会発表

1) 正木康史. 第30回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会 教育セミナー「IgG4関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から 2. 内科の立場から」2017年9月7日 金沢

#### H. 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

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性

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

研究要旨：本研究では、顎下腺部分生検および口唇腺生検も同時に施行し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断における生検の有用性について検討を行った。その結果、顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して感度・特異度が高かった。以上より、顎下腺部分生検は IgG4-DS の診断に有用であり、生検の手技としても適当であることが示唆された。

### 共同研究者

前原 隆 （九州大学大学院歯学研究院）  
田中 昭彦 （九州大学大学院歯学研究院）  
石黒 乃理子（九州大学大学院歯学研究院）  
坂本 瑞樹 （九州大学大学院歯学研究院）

### A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の確定診断には悪性腫瘍や類似疾患を除外するために、病変局所からの組織生検が推奨されている。腫脹部位が顎下腺である場合、顎下腺摘出が一般的だが、当科では術後の合併症や唾液分泌機能を考慮して、局所麻酔下にて顎下腺部分生検（open biopsy）を施行している。そこで本研究では、顎下腺部分生検に加え、さらに口唇腺生検も同時に施行し、IgG4-DS の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性について検討を行った。

### B. 研究方法

高 IgG4 血症と両側顎下腺腫脹を認め、当科にて口唇腺および顎下腺部分生検を施行した患者 23 例を対象とした（最終診断：IgG4-DS 21 例、悪性リンパ腫 2 例）。これらの症例の口唇腺および顎下腺部分生検におけ

る感度・特異度および病理所見について検討を行った。また、顎下腺部分生検の合併症および術前後の唾液量の変化について検索を行った。最後に、口唇腺生検の結果（陽性・陰性）で 2 群に分けて、臨床所見について比較検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は生体材料を使用するため、主治医が説明文書を使用して患者に説明し、患者及び家族から書面で同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報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 71.4%、100%、73.3%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、69.4%（118 個中 82 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 が 10/HPF 以上かつ IgG4+/IgG+比が 0.4 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、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、口唇腺生検で陽性であった症例と陰性で症例の2群に分けて比較すると、陽性の症例が平均血清 IgG4 値、平均罹患臓器数が有意に多かった。

#### D. 考察

これらの結果より、顎下腺部分生検は口唇腺生検と比較して、感度・正診率とも高く、術後の合併症や唾液分泌量の低下を認めなかったことから、IgG4-DS の診断に有用であり、生検の手技としても適当であることが示唆された。一方、口唇腺生検は口唇腺自体が腫脹しているかどうか臨床的に判断しにくく、口唇腺が病変（腫脹）部位とは限らないために感度が低いことから、IgG4-DS の診断には慎重を要するが、臨床所見（罹患臓器数や血清 IgG4 値）を加味すれば有用であると考えられる。

#### E. 結論

IgG4-DS の診断基準の改訂に向けて、今後は多施設でも検討を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Moriyama M and Nakamura S. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. Curr Top Microbiol Immunol 401:75-83, 2017  
森山 雅文、中村 誠司 IgG4 関連疾患の病態形成における自然免疫活性化機構. 臨床免疫・アレルギー科 第 67 巻 第 4 号 337-342 頁、科学評論社、2017

##### 2. 学会発表

石黒乃理子、森山雅文、古庄克宏、祇園由佳、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、佐藤康晴、三宅健介、中村誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における TLR7 陽性 M2 マクロファージの関与. 第 26 回 日本シェーグレン症候群学会、東京、2017.9.8.  
石黒乃理子、森山雅文、古庄克宏、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、山内昌樹、坂本瑞樹、小野由湖、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、中村誠司. IgG4 関連疾患の病態形成における Toll 様受容体 (TLR) の関与 ～TLR7 を介した Th2 活性化機構～. 第 71 回 NPO 法人日本口腔科学会学術集会、愛媛、2017.4.27  
Noriko Ishiguro, Masafumi Moriyama, Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, Jun-Nosuke Hayashida, and Seiji Nakamura. Possible involvement of toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. The 2017 American Academy of Oral Medicine (AAOM) Annual Meeting. Orlando, Florida. 2017.4.6.

#### 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

## IgG4 関連疾患における臓器別ステロイド使用実態とステロイド不使用例の特徴

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

研究要旨： IgG4 関連疾患（IgG4-RD）におけるステロイド（GC）治療実態を明らかにするため、多施設共同で IgG4-RD 確定診断 166 例を集積し、臓器別の GC 使用状況と、GC 不使用例の特徴を解析した。臓器別の GC 投与量は 0.55 mg/kg/day 前後で大きな差はなかったが、涙腺・顎下腺に対してやや少ない傾向を示した。14 例（8.4%）がコスメティックの問題のみであるなどの理由で、GC 投与を受けていなかった。GC 不使用例の罹患臓器は涙腺・顎下腺病変が多く、6 例が単一臓器病変を有し、平均発症年齢は 65 歳と全体の 61 歳より高かった。24 か月後でも全例が GC 未使用であった。結果、原則的に臓器の違いによる治療プロトコルの差はないが、高齢、単一臓器病変、ミクリッツ症状、コスメティックな症状を示す症例では、初期 GC 量の減量や GC の不使用が選択されていた。

### 共同研究者

児玉 裕三、千葉 勉（京都大学）  
山本 元久、高橋 弘樹（札幌医科大学）  
内田 一茂、岡崎 和一（関西医科大学）  
伊藤 哲哉、川 茂幸（信州大学）  
山田 和徳、川野 充弘（金沢大学）  
田中 良哉（産業医科大学）  
森山 雅文、中村 誠司（九州大学）  
神澤 輝美（都立駒込病院）  
松井 祥子（富山大学）  
坪井 洋人、住田 孝之（筑波大学）  
後藤 浩（東京医科大学）  
佐藤 康晴、吉野 正（岡山大学）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、ステロイド（GC）が有効であるが再燃が多く、GC 副作用も問題となる。研究分担者らは、これまで GC 反応性や再燃に寄与する因子を、多施設共同による症例調査により検討してきた。本年度は、（1）各標的臓器

別の GC 使用状況と、（2）GC 不使用例に焦点を当て、治療実態をサブ解析した。

### B. 研究方法

12 の協力施設で IgG4-RD 確定診断 166 例を集積し、後方視的に解析した。治療反応性は、GC 開始後 1 カ月間の臨床症状、血清 IgG4 値、画像所見の変化から判定し、再燃は、寛解後に臨床症状、血清 IgG4 値、画像所見が増悪し GC を 20% 以上増量した場合と定義した。12, 24 か月後に転帰を再調査した。

（倫理面への配慮）

観察研究について、各施設の倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

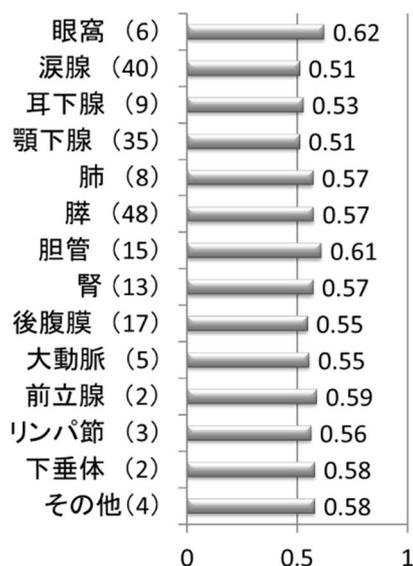
まず 166 例全体の臨床プロファイルを示す。平均発症年齢 61 歳、男性 64%、女性 36%。罹患臓器は、顎下腺（86%）、膵（77%）、涙腺（72%）、リンパ節（63%）、腎（44%）の順に多く、1 患者

あたり平均 3.3 の臓器に病変を有し、21%の症例が単一臓器病変を有していた。152 例 (92%) が GC で治療され、投与量はプレドニゾン(PSL)換算で平均 0.55 mg/kg/day、GC 反応率は 81%、再燃率は 30%であった。初回調査からの 24 か月間における死亡は 2 例 (1.2%) と少なかった。

### (1) 各標的臓器別の GC 使用状況

臓器別の GC 投与量 (図 1) を調べたところ、0.55 mg/kg/day 前後で大きな差はなかったものの、涙腺と顎下腺を標的とする場合に 0.51 mg/kg/day とやや少ない傾向を、胆管と眼窩腫瘍を標的とする場合に 0.61 ~ 0.62 mg/kg/day とやや多い傾向を示した。各標的臓器別の再燃率 (図 2) を調べたところ、同様に大きな差はなかったものの、リンパ節と眼窩で再燃率が高い傾向にあり、肺、大動脈、前立腺の再燃例は認めなかった。

図 1. 各標的臓器別の GC 投与量

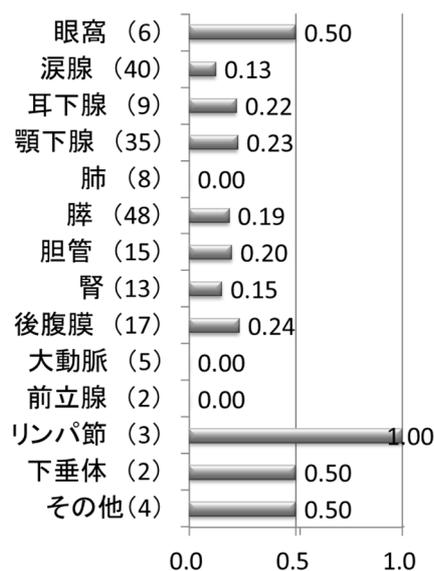


### (2) GC 不使用例の特徴

166 例中 14 例 (8.4%) は GC 投与を受けていなかった。平均発症年齢 65 歳、男性 43%、女性 57%であった。未使用の理由は、1 例で腫瘍性病変を手術で摘除できたため、13 例でコスメティックな問題のみであったためであった。主な罹患臓

器は、顎下腺 (延べ数) 9 例、涙腺 4 例、脾 4 例、リンパ節 4 例であった。6 例 (43%) が単一臓器病変を有していた。24 か月後の調査では、全例が生存し、GC 未使用にとどまっていた。

図 2. 各標的臓器別の再燃率



## D. 考察

(1) IgG4-RD の標的臓器が異なっても、特に投与 GC 量には大きな差がないことがわかった。涙腺・唾液腺炎 (ミクリッツ病) を標的とする場合に、やや少ない量が投与されていたのは、涙腺・唾液腺病変はコスメティックな問題と捉えられて減量された可能性が考えられた。再燃率については、リンパ節病変と眼窩腫瘍で高かったが、臓器別のサンプルサイズが小さいため、有意な傾向は認めなかった。

(2) GC 不使用例は、全症例の平均と比較すると、単一臓器病変を有する例が多く、また、発症がやや高齢で女性が多い傾向にあったが、GC 副作用を懸念され減量された可能性も考えられた。これらの症例は治療せずとも増悪しなかった。

## E. 結論

原則的には、標的臓器の違いによっても、治療プロトコルに差はないことがわかった。その中で、

高齢者、単一臓器病変、ミクリッツ症状、コスメティックな症状を示す症例の一部では、初期GC量を減じたり、GC投与なしで経過観察を選択したりという対応がとられていたが、アウトカムの悪化を認めなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Iguchi T, Yoshifuji H, Mimori T, et al: Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol*. (accepted, Jan. 17, 2018)

2) Nakayama Y, Yoshifuji H, Mimori T, et al: A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. Published online: Dec 08, 2017.

3) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M: Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017 Dec 18:1-21. doi: 10.1080/14397595.2017.1416739. [Epub ahead of print]

4) 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*. 27(3):381-391, 2017.

5) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 6(11):e46, 2017.

### 2. 学会発表

1) 吉藤元, 白柏魅怜, 三森経世, ほか: IgG4 関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討. 第 11 回 IgG4 研究会 (松本). 2018 年 3 月 10 日

2) Gon Y, Yoshifuji H, Kitagori K, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T: Invention and phenotypic evaluation of human IgG4-knock-in mice. American College of Rheumatology, San Diego, 2017 年 11 月 6 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

## IgG4 関連疾患の治療指針確立のためのリンパ球サブセットの解析

研究分担者 氏名 田中良哉 所属先 産業医科大学医学部第一内科 教授  
研究協力者 氏名 久保智史 所属先 産業医科大学医学部第一内科 助教  
研究協力者 氏名 中山田真吾 所属先 産業医科大学医学部第一内科 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患における免疫系ネットワークがどのように病態に関連するかを検討するため、患者末梢血の免疫フェノタイピングを実施した。IgG4 関連疾患では Treg および Tfh 細胞の増加と Plasmablast の著明な上昇が認められ、末梢血中の Tfh 細胞の増多は組織 Tfh 細胞の浸潤の程度を反映していた。以上より Tfh 細胞が Plasmablast の分化誘導と臓器障害の進展を反映することが示唆された。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患は IgG4 産生性形質細胞と線維化による多臓器障害を特徴とするが、免疫系ネットワークがどのように病態に関連するかは不明である。IgG4RD における免疫異常の解明は、未だに疾患特異的な治療法が存在しない本疾患に対する新規治療法の探求に貢献できる。本研究では、T 細胞、B 細胞サブセットのバランス異常を介して IgG4 産生細胞への分化の偏向を誘導する過程を解明するとともに、治療による免疫フェノタイプの変化を解明し、疾患活動性や治療抵抗性に関わる細胞群を明らかにし、治療指針の確率を目指すとともに、病態に応じた precision medicine の実践を最終目標とする

### B. 研究方法

IgG4 関連疾患患者 (IgG4-RD; 16 名) および、性別・年齢をマッチした健常人 (HD; 26 名) より末梢血を採取し、NIH/FOCIS によるヒト免疫プロジェクト標準化プロトコールに準じた網羅的な末梢血免疫フェノタイピングを実施し、臨床病態および病理所見との関連性を検討した。なお、本研究は産業医科大学倫理委員会承認のもと施行された。

### C. 研究結果

IgG4RD 患者の末梢血免疫フェノタイプは、健常人と比較して、T 細胞のサブセットにおいて、制御性ヘルパー T 細胞 (Treg) および濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) の増加がみられた。また、B 細胞では Plasmablast の著明な上昇がみられた。これら免疫フェノタイプ同士の関連を検討したところ、Plasmablast と Tfh 細胞が正の相関を認めた。

臨床データに関しては血清 IgG が Plasmablast や Tfh 細胞と相関し、他の T 細胞サブセットとの関連は見られなかった。さらに、IgG4RD 患者を腺外症状を伴う症例と伴わない症例に分けると、免疫フェノタイプの中で Plasmablast、Tfh 細胞そして Memory Treg が腺外症状を伴う症例で増加していた。

組織における Tfh 細胞 (CD4<sup>+</sup>Bcl6<sup>+</sup>) を検討したところ、実際の病変局所における Tfh 細胞の浸潤が明らかとなり、末梢血中の Tfh 細胞の増多は病理における Tfh 細胞の浸潤の程度を反映していた。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 細胞、Tfh 細胞、Plasmablast の減少が認められた。

#### D. 考察

IgG4-RD 患者末梢血では、B 細胞の分化に関わる Tfh 細胞と形質芽細胞は相関しながら増加しており、臓器障害の進展を反映することが示された。さらに、IgG4-RD 患者の病変局所には、Tfh 細胞の浸潤が末梢血の割合と相関して検出され、Tfh 細胞-形質芽細胞軸の制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へつながることが期待された。

#### E. 結論

患者末梢血における網羅的な免疫フェノタイプングは、Tfh 細胞、形質芽細胞、Treg 細胞の病態形成における重要性を明らかとした。Tfh 細胞/形質芽細胞の機能的連関を媒介する細胞内外のシグナル伝達異常が特定されることで、そのシグナル制御による新規治療法の開発が期待される。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kubo S, Nakayamada s, Zhao J, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Nawata A, Hirata S, Nakano K, Saito K, Tanaka Y. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. *Rheumatology*. 2017 [Epub ahead of print]

2. Tanaka Y, Kubo S, Iwata S et al. B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol*. 2017 pii: S1521-6616(17)30537-5. [Epub ahead of print]

3. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M et al.

Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 2029-2037.

4. 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* (2017) 1, 43-48

5. Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, Narisawa M, Arao T, Tanaka Y. Features of Patients with Basedow's Disease and High Serum IgG4 Levels. *Internal Med* (2017) 56, 1009-1013

6. Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Fukuyo S, Saito K, Tanaka Y. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report. *Internal Med* (in press)

#### 2. 学会発表

1. 神田龍一郎、中野和久、河邊明男、名和田彩、岩田慈、福與俊介、久保智史、宮川一平、玉城泰太郎、中山田真吾、田中良哉. IgG4 関連疾患腎症(IgG4-RKD)の併存が疑われた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の1例. 九州リウマチ学会. 2017年9月(北九州)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

該当せず

## IgG4 関連呼吸器疾患における Classification Criteria の考察

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: IgG4 関連呼吸器疾患においては、レジストリ構築にむけての登録項目が検討されているが、鑑別すべき疾患が多く、特異的な所見が少ない。本研究では、日米両国で検討されている IgG4-RD Classification Criteria の中で、呼吸器領域に関連する 2 項目の所見について、特異性の高い所見に該当するか否かを検討した。

### 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（大阪府立病院機構はびきの医療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（福井大学附属病院呼吸器内科）

（倫理面への配慮）

本後方視調査については、富山大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。

### A. 研究目的

岡崎班では IgG4 関連疾患のレジストリ構築が検討されている。一方米国では、Prof. Stone の元で、IgG4-RD Classification Criteria の検討が進んでおり、その中で呼吸器に関しては、Chest & Thoracic Aorta の項で、1) Peribronchovascular and septal thickening 2) Paravertebral band-like soft tissue in thorax の 2 つの所見が、Inclusion Criteria に含まれている。今後のレジストリ構築に向けた準備のために、呼吸器領域における 2 項目所見につき検討を行った。

### B. 研究方法

IgG4 関連疾患包括診断基準、および IgG4 関連呼吸器疾患診断基準に基づいて診断された富山大学附属病院の IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) 30 例を検討した。

### C. 研究結果

IgG4-RRD では、1) Peribronchovascular and septal thickening の所見は、23/30 例 (76.7%) に認められ、2) Paravertebral band-like soft tissue in thorax の所見は 3/30 例 (10.0%) に認められた。これらの所見を、IgG4-RRD と同様に肺門縦隔リンパ節腫大をきたすサルコイドーシス 33 例を対照として検討すると、1) は 75.8%、2) は 0% であり、2) は IgG4-RRD に特異性の高い所見であると考えられた。2) の所見を認めた 3 例は、いずれも複数臓器に病変があり、また血清 IgG4、可溶性 IL-2R も高値であった。この 2) の所見は IgG4-RD 疑診群 2 例にも認められていた。これら 5 例の特徴は、腎もしくは後腹膜病変を合併していた。

### D. 考察

Classification Criteria の胸郭病変を検討した結果、傍椎体病変は 10% の出現率であり、サルコイドーシスには認めなかったこと

から特異性の高い所見と考えられた。腎・後腹膜所見の併発については、症例数が少ないことから、今後の検討課題と考えられた。

#### E. 結論

傍胸椎（椎体）病変は、サルコイドーシスに比して優位に IgG4-RRD に認められたことから、本所見をレジストリ項目に含めて調査・検討をする必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec 1;19(1):262 doi:

10.1186/s13075-017-1467-x.

2) Mizushima I, Yamada K, Harada K, Matsui S, Saeki T, Kondo S, Takahira M, Waseda Y, Hamaguchi Y, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Jun 22:1-7. doi:

10.1080/14397595.2017.1332540.

3) 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; Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology.* 2017 Jun;70(7):1114-1124.

4) Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Sep;27(5):849-854

5) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* Jan 8:1-7. doi:

10.1080/14397595.2017.1416739.

##### 2. 学会発表

1) Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. IgG4-related respiratory disease and its mimickers. *ATS 2017 International Conference*; 2017 May 19-24; Washington D.C.

2) 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. ATS 2017 International Conference; 2017 May 19-24; Washington D.C.

3) Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Allergy in IgG4-RD. 2018 AAAI/WAO Joint Congress. 2018 Mar 1-5; Orlando.

4) 松井祥子. IgG4 関連疾患 up to date-IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別診断. 第 61 回日本リウマチ学会学術集会. 2017 Apr 20-22; 福岡.

5) 松井祥子, 篠田晃一郎, 徳井宏太郎, 岡澤成祐, 神原健太, 猪又峰彦, 山田徹, 林龍二, 多喜博文, 戸邊一之, 柚木達也, 牧野輝彦, 中島隆彦, 井村穰二. 類似した経過を呈した IgG4 関連疾患例. 第 26 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2017 Sep 8-9; 東京.

#### 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

## IgG 4 関連呼吸器疾患の胸部画像解析

研究分担者氏名：半田 知宏 所属先：京都大学医学部附属病院呼吸器内科 役職：助教

研究要旨：IgG4 関連呼吸器疾患の胸部画像所見は多彩であるが、その定量化を行った報告はなく、画像所見と呼吸機能や予後の関連も明らかとなっていない。本研究では、産学連携による、胸部 CT の各陰影パターンを自動認識、定量化するソフトを利用し、画像解析による指標と IgG4 関連呼吸器疾患の臨床所見の関連について明らかにすることを目的とする。これまでの研究で肺野陰影のパターン認識が可能であることが示され、今後再現性や汎用性の評価を予定している。

### 共同研究者

松井祥子（富山大学保健管理センター）  
山本洋（信州大学第一内科）  
源誠二郎（大阪はびきの医療センター）  
早稲田優子（福井大学病院呼吸器内科）

### （倫理面への配慮）

既存データを用いる後ろ向き研究としてホームページでオプトアウト予定。現在京都大学医の倫理委員会にて審査中であり、その後共同研究施設の追加を予定している。

### A. 研究目的

胸部 CT 画像の陰影をパターン認識し、定量化するソフトを用いて、IgG4 関連呼吸器疾患の胸部画像を解析し、臨床指標との関連について検討する。

### B. 研究方法

京都大学呼吸器内科と企業の産学連携により、人工知能（AI）を用いた胸部 HRCT の陰影をパターン認識、定量化するソフト（以下「画像解析ソフト」）が開発されている。本研究の共同研究施設 5 施設で診療行った IgG4 関連呼吸器疾患を対象として、胸部 HRCT 画像情報、および呼吸器症状、呼吸機能、治療反応性、予後を含む臨床情報を集積する。胸部 HRCT 画像を視覚的および画像解析ソフトによって定量化し、それらと臨床所見の関連について検討する。

### C. 研究結果

京都大学呼吸器内科と企業の産学連携による画像解析ソフトを用いて、肺野、気道、血管の認識、スリガラス陰影、結節影、粒状影などの基本陰影のパターン認識と定量化が可能となった。今後再現性や汎用性の評価を予定している。

### D. 考察

現在汎用されている胸部画像解析ソフトは肺気腫の定量において有用であるが、間質性肺疾患の病変認識や定量化ができるものは普及していない。本研究で用いられる画像解析ソフトは間質性肺疾患を対象にしており、IgG4 関連呼吸器疾患を含むびまん性肺疾患全般の評価にも活用できる可能性がある。IgG4 関連呼吸器疾患では、肺野の病変に加えて縦隔リンパ節腫大や気管支血管束の肥厚といった所見が高頻度に見られるが、それらの定量化も今後の課題である。

## E. 結論

京都大学呼吸器内科と企業の産学連携による画像解析ソフトを用いて、肺野の陰影をパターン認識し、定量化が可能であった。今後多施設で症例を集積し、胸部画像所見と臨床所見の関連について検討をすすめる予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. Mod Rheumatol. 1-7, 2018.

2. Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T. A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. Mod Rheumatol Case Rep in press.

### 2. 学会発表

Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M. Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease. American Thoracic Society Annual meeting 2017. Washington, USA.

## 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

## タイトル：複数の典型的臓器病変を有する IgG4 関連疾患患者における浸潤 IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 陽性細胞比のカットオフ値に関する検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：罹患臓器における浸潤 IgG4 陽性細胞数や IgG4/IgG 陽性細胞比は、IgG4 関連疾患の診断において重要な所見である。しかしながら、IgG4 関連疾患病理診断に関する国際コンセンサスステートメントの診断基準におけるそれらのカットオフ値は比較的少数の症例のデータをもとに設定されている。今回我々は、複数の典型的臓器病変を有し、かつそれらの臓器に対して生検が行われた IgG4 関連疾患患者 18 名の臓器検体を用いて、上記の診断基準におけるカットオフ値の診断感度について検討した。18 名の患者から得られた 39 の臓器検体（顎下腺 12、涙腺・眼窩病変 12、皮膚 6、腎 5、膵 2、気管支 1、前立腺 1）について、IgG4 陽性細胞数、IgG4/CD138 陽性細胞比について評価した。IgG4 陽性細胞数について、涙腺・眼窩病変（91.7%）、腎（100%）、膵（100%）で高率にカットオフ値を満たしたが、顎下腺（50.0%）、皮膚（0%）では多くの標本でカットオフ値を満たさなかった。また、各症例において、生検臓器全てでカットオフ値を満たした症例は 7 例、満たさなかった症例は 3 例であり、臓器によってカットオフ値を満たす臓器と満たさない臓器がみられた症例は 8 例であった。一方で、IgG4/CD138 陽性細胞比は、評価しえた全ての検体でカットオフ値である 40%を満たしていた。以上の結果より、国際コンセンサスステートメントの診断基準は罹患臓器によりその診断感度が異なり、顎下腺や皮膚など感度の低い臓器に関してはより適切なカットオフ値を再検討する必要性が示唆された。

### 共同研究者：

水島伊知郎（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
山田和徳（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
藤井博（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
柘植俊介（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患病理診断に関する国際コンセンサスステートメントの診断基準（CS 基準）における IgG4 陽性細胞数、IgG4/CD138 陽性細胞比のカットオフ値の妥当性を、明らかな腫大や肥厚、結節病変を呈する典型的 IgG4 関連疾患病変を複数有する症例の組織標本において検討する。

### B. 研究方法

臨床的に明らかな腫大・肥厚・結節病変を認める 2 つ以上の臓器について組織学的検討が行えた IgG4 関連疾患患者 18 例を対象とし、各組織標本を IgG4、CD138 にて免疫染色を行い強拡大 3 視野において陽性細胞数を測定した。

（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

18 症例 39 検体（顎下腺 12 検体、涙腺・眼窩病変 12 検体、皮膚 6 検体、腎 5 検体、膵 2 検体、気管支・前立腺がそれぞれ 1 検体）を

評価した。18 症例は、全例が血清 IgG4 上昇を認め、理学所見や画像所見で明らかな罹患臓器の腫大・肥厚・結節病変を呈しており、良好なステロイド反応性も確認された典型的な症例であった。

1 強視野あたりの IgG4 陽性細胞数 (3 視野の平均) に関して、涙腺・眼窩病変 11 検体 (91.7%)、腎 5 検体 (100%)、膵 2 検体 (100%)、気管支 1 検体 (100%) で高率にカットオフ値を満たしたが、顎下腺では 6 検体 (50.0%) でのみカットオフ値を満たし、皮膚ではカットオフ値を満たしたのは 0 検体 (0%) であった。また、各症例において、生検臓器全てでカットオフ値を満たした症例は 7 例、満たさなかった症例は 3 例であり、臓器によってカットオフ値を満たす臓器と満たさない臓器がみられた症例は 8 例であった。

IgG4/CD138 陽性細胞比に関しては、評価しえた 38 検体全てで CS 基準のカットオフ値である 40%を超えていた。

#### D. 考察

今回検討した症例は、血清学的、画像的、また治療反応性からも典型例と考えられたが、そのような症例においても、顎下腺、皮膚組織に対する CS 基準のカットオフ値は多くの症例で満たされなかった。唾液腺病変、皮膚病変に関する既報においても、CS 基準のカットオフ値を満たす症例の頻度は比較的低く、カットオフ値の再検討が望まれる。一方で、IgG4 関連疾患以外の様々な疾患の組織検体において IgG4 陽性細胞の浸潤がみられたとの報告もあり、診断の特異性も担保するために、対照疾患群も設けたより多数例での検討が望まれる。

#### E. 結論

浸潤 IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 陽性細胞比のカットオフ値に関して、CS 基準は罹患臓

器によりその診断感度が異なり、一部の感度の低い臓器に関しては、より適切なカットオフ値を再検討する必要性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ichiro Mizushima, Kazunori Yamada, Kenichi Harada, Shoko Matsui, Takako Saeki, Satoru Kondo, Masayuki Takahira, Yuko Waseda, Yasuhito Hamaguchi, Hiroshi Fujii, Masakazu Yamagishi, and Mitsuhiro Kawano. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/ CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Jun 22 [Epub ahead of print].

##### 2. 学会発表

1) Shunsuke Tsuge, Ichiro Mizushima, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *EULAR 2017. Madrid.* Jun 14-17, 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

## タイトル：IgG4 関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に關与する因子の 差異に関する検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：いくつかの報告において IgG4 関連疾患の臨床経過中の再燃に關連する因子が検討されているが、既報において疾患の再燃には既存の臓器病変の再増悪と新たな臓器病変の出現と両方が含まれており、それぞれに關連した因子を検討した報告はない。今回我々は、12 ヶ月以上の経過が追跡できた IgG4 関連疾患患者 86 例を対象に、経過中の既存の臓器病変再燃、新規臓器病変出現について後ろ向きに調査し、それぞれの關連因子を探索した。観察期間中に既存の病変再燃は 20 例、新規病変出現は 15 例にみられ、既存の病変再燃時は 20 例中 4 例（20.0%）で、新規病変出現時は 15 例中 8 例（53.3%）でステロイドが投与されていなかった。Cox 回帰分析では、単変量解析にて  $p < 0.10$  であった因子、また既報で關連が指摘されている因子を抽出しステップワイズ法による多変量解析を行い、新規病変出現には好酸球数（per 100/ $\mu$ L、HR 1.072、95%CI 1.018-1.129、 $p = 0.008$ ）経過中のステロイド投与継続（vs ステロイド投与中止もしくは未投与、HR 0.245、95%CI 0.076-0.793、 $p = 0.019$ ）が、既存の病変再燃には年齢（per year、HR 0.942、95%CI 0.899-0.986、 $p = 0.011$ ）ANA 陽性（vs 陰性、HR 6.632、95%CI 1.892-23.255、 $p = 0.003$ ）が有意な關連因子として同定された。以上の結果より、既存の臓器病変再燃と新規臓器病変出現とは關連するリスク因子が異なり、特に、ステロイド非投与下ではより新規病変出現に留意すべきであることが示唆された。

### 共同研究者

水島伊知郎（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
山田和徳（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）

単変量解析にて  $p < 0.10$  であった因子、また既報で關連が指摘されている因子を抽出し、ステップワイズ法による多変量解析を行い、關連因子を探索した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）における、既存の臓器病変再燃に關与する因子、新規臓器病変出現に關与する因子について、一つの患者集団において検討する。

### C. 研究結果

診断時平均年齢 65.9 歳（41-84）、男性 57 例女性 29 例で、観察期間は平均 63.1 ヶ月（14-150）であった。診断時血清 IgG4 値は平均 718mg/dL（10-3610）、罹患臓器数は平均 2.9 臓器（1-8）であった。71 例（82.6%）に平均 26.5mg/日（5-50mg/日）のプレドニゾ

### B. 研究方法

12 ヶ月以上の経過が追跡できた IgG4-RD 患者 86 例を対象に、経過中の既存の臓器病変再燃、新規臓器病変出現について後ろ向きに調査した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、

ロン (PSL) 投与が行われた。観察期間中に既存の病変再燃は 20 例、新規病変出現は 15 例にみられ、既存の病変再燃時は 20 例中 4 例 (20.0%) で、新規病変出現時は 15 例中 8 例 (53.3%) で PSL が投与されていなかった。Cox 回帰分析では、新規病変出現には好酸球数 (per 100/ $\mu$ L、HR 1.072、95%CI 1.018-1.129、 $p=0.008$ ) 経過中のステロイド投与継続 (vs ステロイド投与中止もしくは未投与、HR 0.245、95%CI 0.076-0.793、 $p=0.019$ ) が、既存の病変再燃には年齢 (per year、HR 0.942、95%CI 0.899-0.986、 $p=0.011$ ) ANA 陽性 (vs 陰性、HR 6.632、95%CI 1.892-23.255、 $p=0.003$ ) が有意な関連因子として同定された。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患の臨床経過中の再燃に関連する因子を検討した既報において、性別、発症年齢、診断時の血清 IgG・IgG4・IgE 値や好酸球数の関連が指摘されている。これらの既報では、疾患の再燃とは既存の臓器病変の再増悪と新たな臓器病変の出現と両方を含んでいた。今回の検討では、両者を分けてそれぞれについて関連因子を探索したところ、若年齢や好酸球増多は既報と一致する因子であったが、前者は既存病変再燃と関連し、後者は新規病変出現と関連しており、それぞれに関連する因子に差異がみられた。

加えて、今回の検討において、診断後にステロイド非導入や導入後中止された群が、ステロイド治療導入・維持治療継続された群と比較し新規病変出現頻度が有意に高く、Cox 回帰分析においても後者の治療方針が有意に低い新規病変出現のリスク、長い新規病変出現までの期間と関連することが示された。ステロイド維持投与中の症例と比較し、ステロイド非投与下にある症例ではより新規病変出現に留意すべきであることが示唆された。

#### E. 結論

既存の臓器病変再燃と新規臓器病変出現とは関連するリスク因子が異なることが示唆された。特に、新規臓器病変出現にはステロイド投与の有無が関連していることが示唆され、ステロイド非投与下ではより新規病変出現に留意すべきである。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
論文執筆中

#### 2. 学会発表

1) Ichiro Mizushima, Shunsuke Tsuge, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Different factors are related to recurrence of existing organ involvement and new development of organ involvement in IgG4-related disease. EULAR 2017. Madrid. Jun 14-17, 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

## タイトル：IgG4 関連腎臓病と低補体血症についての臨床的検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患、特に IgG4 関連腎臓病でしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。今回我々は、IgG4 関連腎臓病患者 24 例において、各種診断時パラメーターや臨床経過中のそれらの推移を後方視的に解析し、低補体血症に関与する因子を探索した。補体低下群と補体正常群の 2 群間の比較では、前者で有意な血清 IgG 値・IgG-IgG4 値・IgG1 値の上昇を認めた。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清 IgG4 値上昇を認めており、補体低下群では加えて補体価の低下と血清 IgG-IgG4 値の上昇を呈していたが、補体正常群ではそれらはみられなかった。以上の結果より、IgG4 関連腎臓病において、IgG4 以外の IgG サブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

### 共同研究者

水島伊知郎（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
山田和徳（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
藤井博（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
藤澤雄平（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）

めた臨床経過中のそれらの推移について後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

### A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病(以下、IgG4-RKD)において、低補体血症は高頻度に認められる。補体正常群と補体低下群との間で臨床的特徴を比較し、低補体血症に関与する因子を明らかにする。

### B. 研究方法

2005 年 9 月から 2016 年 12 月までに当院で IgG4-RKD と診断された 24 症例を対象とし、補体低下群と補体正常群の 2 群における診断時パラメーター（年齢、性別、血清 IgG 値、血清 IgG 分画、血清 IgE 値、血清 Cr 値、血清 sIL-2R 値、検尿異常、尿中 2MG 値、尿中 NAG 値、他臓器病変数）また再燃を含

### C. 研究結果

平均年齢は 67.9 歳、男性 70.8%（17/24）であった。24 例中 11 例において診断時に低補体血症を認めた。補体低下群と補体正常群の 2 群間で、血清 IgG 値（ $3969 \pm 768$  vs  $2157 \pm 598$ 、 $P < 0.001$ ）血清 IgG-IgG4 値（ $3034 \pm 800$  vs  $1482 \pm 445$ 、 $P < 0.001$ ）血清 IgG1 値（ $2042 \pm 1025$  vs  $890 \pm 209$ 、 $P = 0.017$ ）年齢（ $72.5 \pm 6.6$  vs  $64.7 \pm 4.0$ 、 $P = 0.046$ ）他臓器病変数（ $4.0 \pm 1.1$  vs  $2.8 \pm 1.1$ 、 $P = 0.032$ ）に有意差を認めた。その他の項目については有意差を認めなかった。

臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清 IgG4 値上昇を認めていたが、補体低下群では加えて補体価

の低下と血清 IgG-IgG4 値の上昇を呈している一方、補体正常群ではそれらはみられなかった。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患、特に IgG4-RKD でしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。IgG4 分子は一般に C1q 結合能を欠くとされており、本疾患で血清中、腎病変内で認められる免疫複合体の形成に IgG4 分子は関与していないと考えられていた。一方で、最近では IgG4 関連疾患患者の IgG4 分子が C1q 結合能を持つことを示唆する報告もみられており、どの IgG サブクラスが補体の活性化、免疫複合体の形成に関与しているのかを明らかにすることは重要な課題と考えられる。

今回我々は IgG4-RKD 症例の診断時、また臨床経過中の各種パラメーターを評価し、補体正常群と比較し、補体低下群は血清 IgG4 値に有意な差を認めないにもかかわらず、IgG4 以外の IgG サブクラス分子を示す血清 IgG-IgG4 値、また血清 IgG1 値が有意に高値であることを示した。また、臨床経過中の再燃において、補体低下群では低補体血症の増悪、血清 IgG4 値の上昇に加え血清 IgG-IgG4 値の上昇も認めていたが、補体正常群では血清 IgG4 値の上昇を認めるものの、補体価の低下や血清 IgG-IgG4 値の上昇は認められなかった。以上の結果より、IgG4 以外の IgG サブクラス、特に IgG1 が IgG4-RKD における低補体血症に関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

IgG4-RKD において、IgG4 以外の IgG サブクラスが血清補体価の低下に関与してい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

論文投稿予定

##### 2. 学会発表

1) Yuhei Fujisawa, Ichiro Mizushima, Shunsuke Tsuge, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. EULAR 2017. Madrid. Jun 14-17, 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政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

## IgG4 関連疾患患者における低補体血症の臨床的特徴の解析

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	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 関連疾患患者における低補体血症の臨床的特徴を解析することを本研究の目的とする。対象は、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。低補体血症の臓器別頻度、血清 IgG4 および IgG4 以外の IgG サブクラス（IgG-IgG4: non-IgG4 IgG）について後ろ向きに解析した。

血清 C3 および C4 値の低下は、それぞれ 34.7%、33.7%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。ロジスティック回帰分析の結果、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。

血清 IgG4 または non-IgG4 IgG が低補体血症と関連しているか検討した結果、対象患者全体で解析したところ、血清 C3 値は有意に血清 IgG4 および non-IgG4 IgG と逆相関した。この結果から、低 C3 血症は、血清 IgG4 および non-IgG4 IgG 値高値の患者で起こりやすいと考えられた。一方、腎病変を有する患者のみで解析した結果、低 C3 血症は non-IgG4 IgG のみと逆相関した。すなわち、IgG4 は腎組織における C3 沈着に影響を与えていないと推定された。

本研究により IgG4 関連疾患で認められる低補体血症の臨床的特徴が明らかとなった。

### 共同研究者

野村英樹（金沢大学附属病院）

原 怜史（金沢大学附属病院）

藤澤雄平（金沢大学附属病院）

### 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、IgG4 関連疾患患者で見られる低補体血症の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

対象は、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。低補体血症の臓器別頻度、血清 IgG4 および IgG4 以外の IgG サブクラス（IgG-IgG4: non-IgG4 IgG）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。また、血清 IgG4 および non-IgG4 IgG の関連について、相関分析を行った。有意差は  $p < 0.05$  と規定した。

(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う。

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う。個人情報の厳重な管理を行うために、すべての資料(診療情報等)から個人識別情報を除去して符号化(連結可能匿名化)を行い、匿名化後に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科に収集し解析を行う。匿名化符号と個人識別情報との対応表や、匿名化された診療情報はネットワークから切り離されたコンピュータの内蔵ハードディスクドライブに保存し情報管理課が厳重に管理する。必要な場合の対応表の閲覧は、個人情報管理者のもとでのみ可能である。このように個人情報を厳重に管理し、漏洩することのないようにその保護については万全を期する。

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・不参加の自由語るものとする。

## 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  $63.8 \pm 11.5$  歳 (25-91 歳) であった。平均観察期間は 4.2 年であった。

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。

3) 検査所見

平均血清 IgG、IgG4 は各々  $2403 \pm 1204$ 、 $755 \pm 642$  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、 $611 \pm 1198$  IU/mL であり、51.1%の症例で上昇していた。

4) 低補体血症

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、ロジスティック回帰分析を行った。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(腎臓:オッズ比 2.60, 95% CI 1.47-4.59,  $p = 0.001$ 、膵臓:オッズ比 1.84, 95% CI 1.04-3.26, 肺:オッズ比 1.83, 95% CI 1.04-3.21)。

C3 50 mg/dL 未満で規定される重篤な低補体血症は、10.1%で認められた。ロジスティック回帰分析の結果、腎臓、肺、糖尿病が重篤な低補体血症に与える独立した因子であった。

5) 低補体血症と IgG4 または non-IgG4 IgG の関係

我々は、血清 IgG4 または non-IgG4 IgG が低補体血症と関連しているか検討した。対象患者全体で解析した結果、血清 C3 値は有意に血清 IgG4 および non-IgG4 IgG と逆相関した (Pearson's product-moment correlation

coefficient -0.298,  $p < 0.001$  and -0.352,  $p < 0.001$ , respectively)。この結果から、低 C3 血症は、血清 IgG4 および non-IgG4 IgG 値高値の患者で起こりやすいと考えられる。一方、腎病変を有する患者のみで解析した結果、低 C3 血症は non-IgG4 IgG のみと逆相関した。すなわち、IgG4 は腎組織における C3 沈着に影響を与えていないと推定された。

#### D. 考察

本研究は、IgG4 関連疾患における低補体血症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。

本研究は以下のように要約される。1) 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、低 C3 血症の頻度は罹患臓器によって異なった。2) 低補体血症に影響する独立した因子は、腎臓、脾臓、肺病変であった。3) 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 (non-IgG4 IgG) と逆相関した。

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たと報告されている。本研究では、低 C3 および C4 血症を示す症例が 34%前後で認められた。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 IgG 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ため、IgG4 は腎組織に

おける C3 沈着に関与していない可能性が推測された。既報においては、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、これらの研究を支持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 IgG 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。

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 関連疾患の低補体血症の病態が明らかになることが期待される。

#### E. 結論

本研究により IgG4 関連疾患で認められる低補体血症の臨床的特徴が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. Arthritis Res Ther. 2017 Dec 1;19(1):262.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## IgG4 関連疾患における内分泌異常の病態解明と 治療反応性予測因子に関する研究

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：IgG4 関連疾患では膵、下垂体、甲状腺など様々な内分泌臓器病変が合併し得るが、ステロイド治療により耐糖能異常・糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など内分泌機能の温存や治療反応性を予測する指標は未だ示されていない。そこで我々は、IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌機能異常の疫学データを集積するとともに、内分泌機能温存に関わる因子を検討する。

共同研究者 竹島 健  
(和歌山県立医科大学内科学第一講座)

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患では複数臓器の腫大・結節病変を合併するが、膵、下垂体、甲状腺などの病変においては、それぞれ耐糖能異常・糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症などの内分泌機能異常を合併する。しかし、内分泌機能障害の程度や特徴、ステロイド治療による内分泌機能温存や改善を予測する指標などは未だ示されていない。

本研究では、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) に合併した内分泌異常について、ステロイド治療介入前後の臨床検査データ、血清サイトカイン、末梢血および組織のフローサイトメトリーによるリンパ球解析を用い、内分泌臓器病変の発症に関わる免疫学的機序の解明、

ステロイドに対する内分泌臓器病変の治療反応性および内分泌機能温存に関わる予測因子の探索を行う。

### B. 研究方法

IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌機能異常の頻度と程度について臨床疫学データを

抽出し、同意が得られた患者について治療前後の患者血清を用いたサイトカインプロファイル、FACS によるリンパ球解析、免疫染色を用いた病理組織学的特徴などのデータを集積し、統計解析ソフト (JMP pro) を用いて重回帰分析により治療反応性および内分泌機能温存に影響する因子を検討する (以下パラメーター候補を参照)。

<パラメーター候補>

1) 臨床疫学データ：患者情報、血液・尿検査、画像所見、病理所見、臨床経過、治療の有無など。

2) 血清サイトカインプロファイル、FACS (末梢血・組織) によるリンパ球解析。

3) 病理組織学的検討：HE 染色による組織障害の程度、形態学的評価に加え、下記免疫染色を行い、各内分泌細胞障害の程度を明らかにする。

視床下部・下垂体：下垂体ホルモン

膵：細胞、細胞、細胞、腺房細胞の免疫染色

甲状腺：サイログロブリン、TTF-1

免疫担当細胞：IgG4/IgG、リンパ球・形質細胞表面マーカー

(倫理面への配慮)

本研究では、血液、病理組織などの患者検体を用いるに当たり、すでに和歌山県立医科大学倫理委員会に対し倫理申請を行い、「IgG4 関連疾患における内分泌異常の病態解明と治療反応性予測因子に関する前向きコホート研究(受付番号 2115)」として実施の許可を得ている。研究の実施にあたっては、当院倫理委員会の倫理規定を遵守する。また、個人情報の管理に当たっては、個人情報管理者をおくこととする。本研究の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言(2008年10月修正)」および「臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)」を遵守し、患者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。

C. 研究結果

我々は今回、IgG4-RD(特に自己免疫性膵炎、以下 AIP)に合併した耐糖能異常・糖尿病について検討を行った。

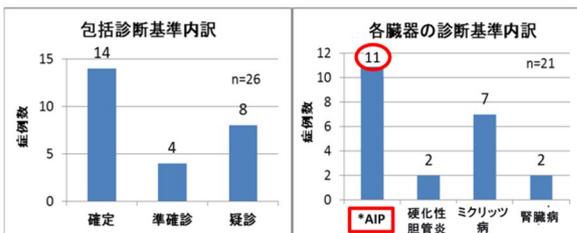
まず、2012年5月から2014年11月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例を対象に耐糖能に関する検討を行った。

その結果、包括診断基準で確定 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎(以下 AIP)確定 11 例であった(図 1)。

図 1) IgG4-RD 臓器別疾患内訳

AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めしたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食

IgG4関連疾患の診断内訳



事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった(表 1)。

表 1) ステロイド治療前後の投薬・インスリン必要量と膵内分泌機能の推移

これらの検討では、他科受診のみで内分泌

治療経過(AIP合併例) <sup>△</sup>タダミン0.5mg <sup>△</sup>他院t/u

症例	年/性	初診時				増悪時				維持期				観察期間(M)
		PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	
1	62/F	30	6.8	-	0	30	10.0	タダミン 7709.12.5	0	0	5.9	-	0	19
2	68/M	20	6.7	-	0	20	7.0	-	38	4	5.8	-	0	19
3	61/M	0*	10.5	タダミン 7709.12.5	0	20	9.5	-	2	10	7.9	-	2	22
4	77/M	30	10.3	-	0	30	10.3	-	14	5	6.1	-	0	16
5	70/F	25	11.9	-	0	30	11.9	タダミン 7709.12.5	30	5	5.5	-	0	10
6	74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	-	0	6.4	-	0	2**
7	76/M	0	7.0	-	12	3.5	11.5	-	26	4	10.4	-	18	52
8	69/M	0	5.7	-	0	0	7.0	-	11	0	5.0	-	0	20
9	78/M	0	6.7	タダミン 7709.12.5	2	30	6.7	-	25	20	6.6	-	25	2**
10	75/M	0	7.7	-	0	30	7.7	-	16	5	5.7	-	0	15
11	63/M	0	6.5	-	0	30	6.9	-	0	5	6.6	-	0	9

学的評価が十分でない症例が多く存在し、十分な膵内分泌機能を検討するには更なる症例の蓄積が考えられた。

そこで、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている(図 2、3)。

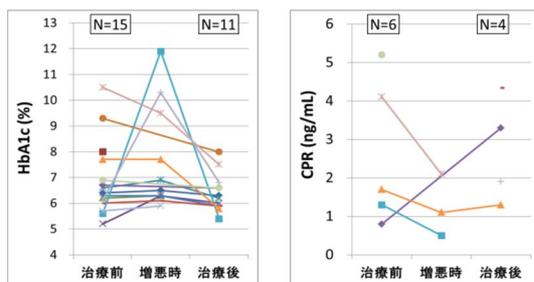


図 2) ステロイド治療前後の膵内分泌機能推移(協力依頼前)

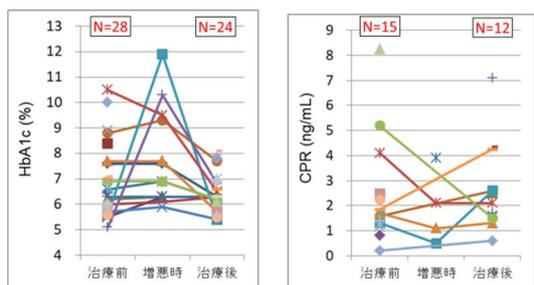


図 3) ステロイド治療前後の膵内分泌機能

推移（協力依頼後）

今後、更なる症例の蓄積を図るとともにステロイド治療後の長期経過においてもデータ収集を行っていく。

また、甲状腺、下垂体病変についても併せて症例の蓄積を図っていく。

#### D. 考察

IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたと、減量に伴い耐糖能異常は軽快する症例が存在した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

#### E. 結論

早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。ステロイド治療に対する反応性や内分泌機能温存に関わる因子を検討するため、更なる症例の蓄積が必要と考えられた。

（以上の検討結果について、「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」第2回岡崎班 内分泌神経領域分科会において経過報告を行った。）

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Akamizu T: Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid*. 2018 28(1):32-40
2. Hadjidaniel MD, Muthugounder S, Hung LT, Sheard MA, Shirinbak S, Chan RY, Nakata R, Borriello L, Malvar J, Kennedy RJ, Iwakura H, Akamizu T, Sposto R, Shimada H, DeClerck YA,

Asgharzadeh S: Tumor-associated macrophages promote neuroblastoma via STAT3 phosphorylation and up-regulation of c-MYC. *Oncotarget*. 2017 8(53):91516-91529

3. Hashimoto S, Futagami S, Yamawaki H, Kaneko K, Kodaka Y, Wakabayashi M, Sakasegawa N, Agawa S, Higuchi K, Akimoto T, Ueki N, Kawagoe T, Sato H, Nakatsuka K, Gudis K, Kawamoto C, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Epigastric pain syndrome accompanying pancreatic enzyme abnormalities was overlapped with early chronic pancreatitis using endosonography. *J Clin Biochem Nutr* 2017 61(2):140-145
4. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Sugano K, Inoshita N, Nakao N, Yamada S, Akamizu T: Atypical pituitary adenoma with MEN1 somatic mutation associated with abnormalities of DNA mismatch repair genes; MLH1 germline mutation and MSH6 somatic mutation. *Endocr J*. 2017 64(9):895-906
5. Ueda Y, Uraki S, Inaba H, Nakashima S, Ariyasu H, Iwakura H, Ota T, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Intern Med*. 2017 56(10):1169-1173
6. Kawai S, Ariyasu H, Furukawa Y, Yamamoto R, Uraki S, Takeshima K, Warigaya K, Nakamoto Y, Akamizu T: Effective localization in tumor-induced osteomalacia using <sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT, venous sampling and 3T-MRI. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017 Apr

- 19;2017. pii: 16-0005. doi:  
10.1530/EDM-17-0005. eCollection 2017
7. Uraki S, Ariyasu H, Doi A, Furuta H, Nishi M, Usui T, Yamaue H, Akamizu T: Hypersecretion of ACTH and PRL from pituitary adenoma in MEN1, adequately managed by medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017 Apr 6;2017. pii: 17-0027. doi:  
10.1530/EDM-17-0027. eCollection 2017
  8. Bando M, Iwakura H, Ueda Y, Ariyasu H, Inaba H, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: IL-1 directly suppress ghrelin mRNA expression in ghrelin-producing cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 447:45-51
2. 学会発表
1. 上田陽子、古川安志、平田桂資、竹島 健、山岡博之、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: 治療に苦慮した甲状腺クリーゼの一例 第27回臨床内分泌代謝Update 2017年11月24-25日 神戸市
  2. 西 伸幸、竹島 健、上田陽子、河合伸太郎、浦木進丞、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: SDHB 変異の表現型を呈し、悪性リスクを伴った SDHD 変異 HPPS の1例 .第27回臨床内分泌代謝Update 2017年11月24-25日 神戸市
  3. 赤水尚史: 甲状腺臨床における最近の進歩と課題 . 第18回日本内分泌学会近畿支部学術集会 2017年11月4日 大阪市
  4. 栗本千晶、有安宏之、浦木進丞、河合伸太郎、竹島 健、赤松弘朗、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 尿崩症・汎下垂体前葉機能低下症から診断された肺腺癌下垂体転移の一例 . 第18回日本内分泌学会近畿支部学術集会 2017年11月4日 大阪市
  5. 脇野 修、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、手良向聡、金本巨哲、古川安志、三宅吉博、南谷幹史、井口守丈: 臨床重要課題「Minds に基づいた甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの作成」. 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
  6. 西 理宏、山西一輝、上田陽子、河合伸太郎、船橋友美、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史: 前縦隔腫瘍と sIL-2R 高値を認め悪性リンパ腫が疑われたバセドウ病の1例 . 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
  7. 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、太田敬之、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: バセドウ病治療後に甲状腺機能低下症に陥り著明なびまん性甲状腺腫が継続した IgG4 甲状腺炎の1例 . 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
  8. 栗本千晶、太田敬之、船橋友美、玉川えり、山岡博之、竹島 健、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: スクリーニング心電図検査を契機に診断されたプランマー病の一例 . 第60回日本甲状腺学会学術集会 2017年10月5-7日 別府市
  9. 太田敬之、西 理宏、古川安志、山岡博之、竹島 健、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏

- 之、古田浩人、赤水尚史：副腎性クッシング症候群における TSH 日内変動．第 60 回日本甲状腺学会学術集会 2017 年 10 月 5 7 日 別府市
10. 橘 祐里、山岡博之、河井伸太郎、上田陽子、竹島 健、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：薬剤熱と細菌性耳下腺炎を合併した甲状腺クリーゼの 1 例．第 217 回日本内科学会近畿地方会 2017 年 9 月 16 日 大阪市
  11. 西 理宏、山西一輝、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：パセドウ病と胸腺、sIL-2R．第 67 回日本体質医学会総会 2017 年 9 月 2 3 日 松山市
  12. 有安宏之、赤水尚史：免疫阻害薬による下垂体障害．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  13. 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、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 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  14. 古川安志、赤水尚史：甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの樹立と多施設前向きレジストリー研究の実施．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  15. 稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、土井麻子、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：変異 TSH 受容体ペプチドによるパセドウ病の高原特異的治療．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  16. 稲垣優子、竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、松野正平、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、宇都宮智子、西 理宏、赤水尚史：女性不妊症における甲状腺機能と自己免疫の妊娠経過に及ぼす影響．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  17. 中島咲子、上田陽子、稲葉秀文、浦木進丞、河井伸太郎、太田敬之、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：パセドウ病を合併した 22q11.2 欠失症候群の 2 例に関する考察．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  18. 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：下垂体腫瘍においてミスマッチ修復遺伝子 MSH6 発現低下は腫瘍増殖に関与する．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  19. 山本怜佳、有安宏之、浦木進丞、河井伸太郎、上田陽子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：抗 PD-1 抗体ニボルマブ投与中に ACTH 単独欠損症を呈した肺小細胞癌の 1 例．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  20. 古田浩人、島田 健、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、西 理宏、赤水尚史：非アシル化グレリンの細胞保護作用とサーチュイン 1 経路との関係．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  21. 坂東美佳、岩倉 浩、上田陽子、赤水尚史：グレリン発現調節への炎症性サイトカインの影響の検討．第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 22 日 京都市
  22. 河井伸太郎、有安宏之、古川安志、山本怜佳、割栢健史、中本裕士、赤水尚史：<sup>68</sup>Ga-DOTATOC-PET/CT、全身静脈サンプリング、3T-MRI によって局在診断が確定し、

- 根治に至った腫瘍性骨軟化症の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
23. 竹島 健、有安宏之、石橋達也、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：多彩な内分泌異常を伴った筋強直性ジストロフィー1型(DM1)の1例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
24. 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉 浩、西理宏、古田浩人、赤水尚史：バセドウ病(GD)治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの1例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
25. 山西一輝、西 理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、船橋友美、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、松谷紀彦、古川安志、太田敬之、石橋達也、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：甲状腺ホルモン値低下とともに胸線種・sIL-2R高値が改善したバセドウ病の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
26. 山岡博之、石橋達也、竹島 健、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：当院におけるニボルマブによる内分泌障害の現状．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
27. 辻 智也、岡村順平、田中宏典、中島 強、浦木進丞、那須鉄史、川嶋弘道、河島 明、近藤 溪、中尾大成、赤水尚史：SIADH様の病像を呈した下垂体前葉機能低下症の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
28. 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋 彩、廣畠知直、井上 元、稲葉秀文、赤水尚史：妊娠後期まで治療を要した妊娠甲状腺機能亢進症の1例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
29. 船橋友美、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：高トリグリセリド血症を伴うバセドウ病眼症における抗TSH受容体抗体測定法の検討．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
30. 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、前田眞範、垣本信幸、上田美奈、熊谷 健、宮脇正和、稲葉秀文、赤水尚史：コントロール不良のBasedow病合併妊娠母体から出生した胎児甲状腺腫の一例．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
31. 上田陽子、岩倉 浩、坂東美佳、土井麻子、稲葉秀文、有安宏之、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：芳香族アミノ酸受容体GPR142の発現分布と発現調節機構の検討．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
32. 太田敬之、竹島 健、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、稲葉秀文、松野正平、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：褐色細胞腫診断におけるMRI拡散強調画像の有用性．第90回日本内分泌学会学術総会 2017年4月20日 22日 京都市
- 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政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

**IgG4 関連眼疾患の重症度分類の確立を目指す研究**

研究分担者 / 研究協力者 氏名 後藤 浩 所属先 東京医科大学眼科 役職 主任教授

研究要旨：本研究班（眼科部会）における課題を以下のように定めた。すなわち、IgG4 関連眼疾患にみられる多彩な眼症状について多施設で調査し、なかでも日常生活に支障を来す可能性のある視機能障害発生の実態を、その頻度を含め明らかにし、同時に治療に対する反応や予後についても調査する。本調査で集積されるデータをもとにして、IgG4 関連疾患における眼病変の重要性について提言していく。

共同研究者

安積 淳（神戸海星病院眼科）  
大島浩一（岡山医療センター眼科）  
小川葉子（慶應義塾大学眼科）  
尾山徳秀（新潟大学眼科）  
北川和子（金沢医科大学眼科）  
鈴木茂伸（国立がん研究センター中央病院眼科）  
曾我部雅之（三豊総合病院眼科）  
高比良雅之（金沢大学眼科）  
辻 英貴（がん研究会有明病院眼科）  
古田 実（福島県立医科大学眼科）

A. 研究目的

IgG4 関連眼疾患は、典型例では両側唾液線の腫大とともに両側涙腺の対称性の腫大を来す、所謂ミクリツ病としての臨床症状を呈することが知られている。一方、IgG4 関連眼疾患は症例の蓄積と詳細な画像診断検査により、従来考えられてきた症状よりも多彩な眼症状を呈する可能性が明らかになってきた。なかでも眼球運動障害による複視や、視神経障害に起因する視力・視野障害は、日常生活に大きな支障を与える可能性があるが、その実態については不明である。IgG4 関連疾患は 2015 年から指定難病のひとつに加えられたが、難病に該当する‘重症’症例は、ステロイド依存性もしくはステロイド抵抗性であるとともに病変が腎臓、胆道、膵臓などの臓器に限られてお

り、重篤な視機能障害を生じたとしても眼病変をもとに難病の指定を受けることはできないのが現状である。

以上の背景を鑑み、多施設の IgG4 関連眼疾患を対象に眼症状の詳細な内容と頻度を明らかにするとともに、他臓器病変の合併頻度も併せて調査し、重篤な眼症状を有する症例の実態を明らかにすることによって、近い将来、指定難病の対象としていくための基礎的資料を準備することを目的とする。

B. 研究方法

自験例ならびに上記の共同研究施設における IgG4 関連眼疾患症例について、診療録ベースで後方視的に調査を行う。実際の調査項目についてはメール会議ならびに本研究班の班会議で十分に議論し、合意のもとで決定していくこととした。

（倫理面への配慮）

今回の調査では特に倫理面への配慮を必要とする内容は含まれていない。

C. 研究結果

患者背景(年齢・性別・診断基準分類・他)と、臨床所見ならびに画像診断検査の結果に基づいた眼病変の部位(涙腺・三叉神経・外眼筋・眼瞼・結膜・涙道、その他)、視機能障害の有無(視力低下・視野障害・複視・他)を調査する。さらに治療内容(ステロイド

内服、局所ステロイド注射、外科的切除)と再発の有無を含めた予後についても調査することとした。

#### D. 考察

本研究班で解析の対象となる症例数は250例余りと推定される。この数が十分であるか否かは議論のあるところではあるが、画像診断検査に基づいた病変の有無や局在等の調査については一定以上の経験のある施設で調査を行わない限り、正確なデータは望むべくもない。したがって、敢えて全国調査のような方法は採用せず、本研究班で検討していくこととした。

IgG4関連眼疾患は再発を繰り返すことが多く、治療の評価、予後の調査についてはその調査期間が問題となるが、今回は少なくとも1年以上の経過観察が可能であった症例を組み入れることとした。

予備調査の段階では、今回の目的である重篤な視機能障害に至った症例の数は左程多くはないことが判明しているが、そのような症例にこそ公的支援が得られるようにすることをひとつの目標としていきたい。

#### E. 結論

本研究班の眼科部会においてIgG4関連眼疾患の眼症状の実態を調査し、なかでも視機能障害に至る症例の頻度や程度を明らかにすることによって、原因不明で再発を繰り返すことも多い本疾患における眼症状の重要性について明らかにしていくことが確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・ Ueda S, Usui Y, Nagai T, Diaz-Aguilar D, Nagao T, Goto H: Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated

lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors. Jpn J Ophthalmol.61: 354-360, 2017.

##### 2. 学会発表

・小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 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質. ポスター, 第180回東京医科大学医学会総会, 2017年11月4日, 東京, 国内

・臼井嘉彦, 上田俊一郎, 坪田欣也, 後藤 浩: IgG4関連眼疾患とMALTリンパ腫における表面抗原の解析とその意義. ポスター 第45回日本臨床免疫学会 2017年9月28日 - 30日 東京, 国内

・臼井嘉彦, 山川直之, 小川麻里奈, 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. 口頭, 第32回日本眼窩疾患シンポジウム, 2017年5月27日, 沖縄, 国内

・Ogawa M, Usui Y, Yamakawa N, Umazume K, Tsubota K, Nemoto R, Goto H: Genetic alterations in IgG4-related ophthalmic disease identified using next-generation sequencing. (Poster) The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology2017, May 8, 2017, Baltimore, U.S.A, 海外

#### 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診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 29 年度）

## IgG4 関連疾患の循環器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 所属先 大阪医科大学 役職 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患は原因不明の全身性の疾患である。包括診断基準による確診のためには、画像、血清、病理の点で、基準をクリアする必要がある。一方、瘤破裂などから生命予後に直結する循環器領域では、生検はリスクを伴うため、組織学的所見が得られにくい。そこで、脾、腎、眼などと同様に、循環器領域においても、IgG4 関連疾患の臓器特異的診断の策定をするための活動がなされてきた。今後、分科会で議論されてきた診断基準案について、循環器診療に従事する医療スタッフとも、診断基準のブラッシュアップを行い、また、循環器および脈管疾患関連の学会とも連携し、広く利用していただき、ひいては、適切な難病診療につなげられることを目指した活動を行っていく。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、心血管系には動脈の瘤・拡張、心膜炎などの表現型で現れてくることが知られている。IgG4 関連の循環器病に対する臓器特異的診断基準の策定を目指した活動を行った。

### B. 研究方法

研究班の分科会において、IgG4 関連循環器病の診断基準案を策定し、また、日本循環器学会との合同ワーキンググループ(以下 WG)とともに、診断基準および重症度についての議論を行い、診断基準をブラッシュアップすると同時に、関連学会の合意に向けたミーティングを行った。

### 研究結果

合同 WG は、班会議メンバー 7 名と日本循環器学会推薦の 9 名で構成されている。第一回合同 WG は平成 29 年 10 月 20 日に 12 名の参加で行われ、班会議での議論と、提出された問題点が提示され、日本循環器病学会推薦のメンバーからも、多くの質疑がなされた。

その後、出席できなかったメンバも含めて、診断基準について、その対象とする領域、および、診断基準案の妥当性についてアンケート調査を行った。

対象とする領域は、「(大)動脈+後腹膜線維症」で、また、診断基準案については、班会議から提出されたものが妥当である、という意見が多数を占めた。現時点では、すべての委員からの合意が得られていないため、調整を行っている。

また、第 2 回合同 WG ミーティングは、平成 29 年 11 月 18 日に 4 名の合同 WG メンバが藤永先生の画像提示を中心に行い、画像所見のみから、他の血管炎や動脈硬化性疾患を完全に除外することは困難であることが提示された。

### C. 考察

IgG4 関連疾患研究班の分科会で議論された、動脈病変の診断基準の暫定案について、日本樹幹機学会推薦メンバーとの合同 WG で、当該領域の専門医とともに、詳細を詰めた。その結果、対象とする疾患の局在や、基準の内容に

ついて、妥当であるという意見が多かった。一方、助成に密接にかかわる、「重症度」に関しては、あまり厳密な表現にすると誤解を生じる可能性があることなどが指摘されており、さらなる意見の集約が必要である。

世界的にみても、循環器領域を対象にした、明瞭な臓器特異的診断基準は存在しない。組織学的検討が行われることなく、画像所見のみから、IgG4 関連の動脈病変と診断され報告されているケースも少なくなく、またその少なからぬケースにおいて、ステロイド治療が導入されている。今後、適切な基準のもとで診断されたケースの臨床経過や治療反応性などの解析を通じて、生命予後にかかわる IgG4 関連動脈病変の適切な治療のあり方を探るとともに、将来的な診断基準のバージョンアップを視野に入れた活動を行っていくことが望まれる。

#### D. 結論

厚労省の研究班員と日本循環器学会推薦のメンバーからなる合同 WG で、IgG4 関連動脈病変の診断基準についてディスカッションを行った。一定の合意が得られたのち、日本循環器学会の学術委員会を通じて、オールジャパンで策定された基準案の公表に向けた活動を行う。

#### E. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hourai R, Kasashima S, Fujita S, Sohmiya K, Daimon M, Hirose Y, Katsumata T, Kanki S, Ozeki M, Ishizaka N.  
A Case of aortic stenosis with serum IgG4 elevation, and IgG4-positive plasmacytic infiltration in the aortic

valve, epicardium, and aortic adventitia. *Int Heart J*, 2018, in press.

- 2) Sakane K, Hourai R, Daimon M, Sohmiya K, Kuwabara H, Katsumata T, Ozeki M, Hirose Y, Ishizaka N.  
Coronary periarteritis associated with multivessel coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2017 Nov 10.  
doi: 10.1097/MCA.0000000000000585.
- 3) Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S.  
IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 2017 Dec 27. doi: 10.2169/internalmedicine.9533-17. [Epub ahead of print]
- 4) Sohmiya K, Ishizaka N.  
IgG4-related Coronary Periarteritis - In Search of an Optimal Diagnosis and Management Method. *Intern Med*. 2017;56(18):2385-6.
- 5) Kanzaki Y, Morita H, Ishizaka N.  
Increased <sup>18</sup>F-FDG Uptake in IgG4-related Coronary Periarterial Pseudotumor. *Intern Med*. 2017;56(12):1603-4.
- 6) 石坂信和、藤永康成、蓬萊亮斗、藤阪智弘、藤田修一、星賀正明、宗宮浩一.  
網羅的測定による循環器症例における血清 IgG4 値の検討.  
*脈管学会誌*.2017;57(6):91-8.

##### 2. 学会発表

- 1) 石坂信和. IgG4 関連疾患の動脈病変 .第 58 回日本脈管学会総会 (名古屋国際会議場 :平成 29 年 10 月 20 日)
- 2) 児玉昂己、蓬萊亮斗、大関道薫、坂根和志、宗宮浩一、星賀正明、石坂信和、神吉佐智子、小澤英樹、大門雅広、勝

間田敬弘.非IgG4 関連炎症性冠動脈周  
囲炎に合併した重症三枝病変の1例.  
第 124 回日本循環器学会近畿地方会  
(ナレッジキャピタル コングレコンベ  
ンションセンター：平成 29 年 11 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

## IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別

研究分担者 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

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

### 共同研究者

氏 名（岡山大学）真鍋明広  
氏 名（岡山大学）井川卓朗  
氏 名（岡山大学）西田賢司  
氏 名（岡山大学）祇園由佳

### A. 研究目的

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

性細胞浸潤や血清 IgG4 値上昇をしばしば伴い IgG4 関連リンパ節症の診断基準を満たすことがあるため、IgG4 関連リンパ節症との鑑別が特に重要となる。

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

しかしながら、形質細胞型キャッスルマン病と IgG4 関連疾患における組織中の IgA 発現の検討

はこれまで報告されていない。今回我々は、IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャスルマン病における組織中の IgA 発現を検索した。

## B. 研究方法

### 患者と材料

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

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

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

### 免疫組織化学

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

### 統計処理

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

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

IgG4 関連疾患とキャスルマン病の IgG 陽性細胞は  $926 \pm 315$  cells/3HPFs (539-1472 cells/3HPFs) 及び  $1735 \pm 361$  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 ( $589 \pm 295$  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 ( $756 \pm 481$  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 ( $303 \pm 238$  個/3HPFs) は、IgG4 関連疾患では有意差をもって少数であった ( $31 \pm 37$  個/3HPFs) ( $P < 0.001$ )。

## C. 考察

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。

形質細胞型キャスルマン病は血清 IL-6 の増加により引き起こされていることが知られている。IL-6 は、B 細胞を形質細胞へと成熟させ、多クローン性免疫グロブリン産生を導く。このことは、IgG4 を含む IgG のみならず、IgA を含む他のクラスの免疫グロブリンをも増加させることに

寄与する。形質細胞型キャスルマン病のリンパ節でみられた多数のIgA陽性細胞は、これらの機序で増加した血清IgAを反映しているものと考えられる。また、血清IL-6の増加は、IL-6が肝細胞及び多機能造血幹細胞の主な刺激因子になっているため、血清CRP値上昇や血小板値の増加といった血清学的異常値にも関連している。

#### D. 結論

IgA免疫染色による陽性細胞数のカウントは、IgG4関連疾患とキャスルマン病との病理学的鑑別の指標として有用である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. *Med Mol Morphol*. 2017; 50(1): 34-41.
2. Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, **Sato Y**. A possible new morphological variant of mantle cell lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features. *Pathol Res Pract* Nov;213(11):1378-1383. doi: 10.1016/j.prp.2017.09.015. Epub 2017 Sep 18.

##### 2. 学会発表

1. 竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、林詠子、吉野正. IgG4関連唾液腺炎の上皮におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞を介した抗原提示の可能性. 第106回日本病理

学会総会(平成29年4月27日~29日 東京)

2. 井川卓朗、佐藤康晴、吉野正. 免疫染色によるIgAの発現検索はIgG4関連疾患と形質細胞型キャスルマン病の鑑別を可能にする. 第106回日本病理学会総会(平成29年4月27日~29日 東京)
3. 祇園由佳、竹内真衣、吉野正、佐藤康晴. IgG4関連疾患におけるAIDの発現解析. 第106回日本病理学会総会(平成29年4月27日~29日 東京)
4. 佐藤康晴、吉野正. IgG4関連リンパ節症;細胞診の可能性と限界を見極める. 第58回日本臨床細胞学学会総会シンポジウム(平成29年5月26日~28日大阪)

#### 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

## IgG4 関連疾患と idiopathic multicentric Castleman's disease との比較研究

研究分担者 全 陽 神戸大学病理ネットワーク学 特命教授  
研究協力者 井上 大 金沢大学放射線科 助教

研究要旨:本研究は IgG4 関連疾患( IgG4-RD )と idiopathic multicentric Castleman's disease( iMCD )の鑑別に有用な所見を明らかにすることを目的とした。IgG4-RD26 例と iMCD22 例の臨床像、血液検査成績、リンパ節および肺生検の組織像の比較したところ、iMCD は IgG4-RD に比して優位に若年であった。また、罹患臓器に違いがあり、肝脾腫は iMCD で、膵炎や涙腺・唾液腺炎は IgG4-RD で有意に高率に見られた。血液検査では、IgG4 上昇は両疾患で見られ鑑別には有用でないが、IgG4/IgG 比が IgG4-RD で有意に高かった。組織像も同様で、IgG4 陽性細胞数でなく、IgG4/IgG 陽性細胞比が、鑑別に有用であることが明らかとなった。IL-6 の in situ hybridization や real-time PCR を行ったが、iMCD の組織中での有意な過剰産生はなく、iMCD では IL-6 は罹患臓器の外で産生されている可能性が示唆された。

### 共同研究者

大谷恭子（神戸大学病理）  
藤倉航平（神戸大学病理）  
阿部志保（神戸大学病理）  
伊藤智雄（神戸大学病理）  
小森隆弘（金沢大学放射線科）  
田尻琢磨（東海大学八王子病院病理）

とが知られているが、生検組織での IL-6 発現の検討が診断に有用か否かも検討した。

### B. 研究方法

我々の施設でこれまで iMCD と診断され、生検検体が解析可能な 22 例を対象とした。これらの症例では全例でリンパ節もしくは肺生検が施行されており、リンパ節か肺生検が施行された IgG4-RD 症例 26 例を対照とした。これらの症例の臨床像、治療経過、病理組織像を retrospective に検討した。また、IL-6 mRNA に対する in situ hybridization（RNAscope）と real-time PCR を用いて、組織中での IL-6 mRNA 発現を解析した。

なお、本研究は当該施設で倫理委員会により承認されている。

### C. 研究結果

臨床的に、iMCD 患者は IgG4-RD 患者に比して優位に若年であった。罹患臓器に関して

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4RD）は組織学的に著明な形質細胞浸潤を特徴とした全身疾患で、多くの症例で診断に際して病理検査が施行される。Idiopathic multicentric Castleman's disease（iMCD）も複数臓器が侵される原因不明の疾患で、組織学的にびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤を特徴とし、臨床的に IgG4 関連疾患と鑑別になることが多い。本研究では、これら 2 つの疾患の臨床的および病理学的特徴がどのように異なるのか比較検討した。また、iMCD では血清 IL-6 濃度が上昇するこ

はオーバーラップが大きかったが、肝脾腫は iMCD でしかみられず、一方、膵炎と涙腺・唾液腺炎は IgG4-RD にしか認められなかった。発熱、体重減少、全身倦怠感はいMCD でしか見られなかった。iMCD で寛解が得られたのは tocilizumab 治療が行われた症例だけであり、ステロイド単剤では寛解は得られなかった。一方、IgG4-RD は治療された全例で、ステロイドに良好な反応が見られた。

血液検査成績では、IgG 濃度は iMCD で有意に高かった。IgG4 濃度はほとんどの症例で基準値以上に上昇し、2 群間で有意な違いは見られなかったが、IgG4/IgG 比は IgG4-RD で有意に高値であった。

リンパ節の組織像では、plasmacytosis が iMCD でより顕著に見られ、形質細胞がシート状に配列していたが、IgG4-RD は形質細胞の間にリンパ球が混在していた。また、好酸球浸潤が IgG4-RD の 40% で見られたが、iMCD では見られなかった。IgG4 陽性細胞数には有意な違いはなかったが、IgG4/IgG 陽性細胞比は IgG4-RD で有意に高値であった。特に 40% 以上の上昇は IgG4-RD の 100% で見られたが、iMCD では 36% であった。

肺生検でもシート状に配列する形質細胞浸潤はいMCD に特徴的で、88%に見られたが、IgG4-RD では 6%に見られるのみであった。また、iMCD ではアミロイド様の硝子化した線維化が高頻度に見られた。リンパ節生検と同様に IgG4 陽性細胞の浸潤に違いは見られず、一方で IgG4/IgG 陽性細胞比が IgG4-RD で有意に上昇していた。

iMCD の組織切片で IL-6 mRNA の in situ hybridization を行うと、1 例で血管内皮に発現が見られたが、他の症例は全例陰性であった。そこで、IL-6 mRNA に対する real-time PCR を行ったが、IL-6 の発現量は両疾患で差は見られなかった。

#### D. 考察

今回の比較研究で、IgG4-RD と iMCD の鑑別に有用な臨床病理所見が明らかとなった。患者年齢、罹患臓器の種類が臨床的には重要である。組織学的にはシート状の形質細胞浸潤が iMCD ではほとんどの症例で見られるのに対し、IgG4-RD では形質細胞の間にリンパ球が介在していた。この所見は背景にある病態の違いを反映していると考えられる。

IgG4-RD では plasmablast の expansion が指摘されており、組織中でもリンパ球と形質細胞の各成熟段階の細胞が増加していると考えられた。一方、iMCD は IL-6 により形質細胞分化が誘導されていると考えられており、形質細胞まで完全に成熟する傾向が強いと思われる。

血清 IgG4 の上昇は両者の鑑別に有用でないことが明らかとなった。血清 IgG4 濃度よりも IgG4/IgG 比の方が鑑別に有用である。また、組織でも同様で、IgG4 陽性細胞の浸潤は両疾患で見られるが、IgG4/IgG 陽性細胞比が両疾患の鑑別に有用であることが明らかとなった。

iMCD では IL-6 の上昇が見られるが、その産生細胞はこれまで明らかになっていない。今回の研究では 1 例で、血管内皮に IL-6 の発現が見られたが、組織中の IL-6 の発現量は両疾患で違いはなく、iMCD では IL-6 は罹患臓器外で産生されている可能性が示唆された。血液で循環している IL-6 がリンパ節や肺でリンパ組織の過形成を誘導しているのかもしれない。

#### E. 結論

IgG4-RD と iMCD の鑑別には年齢、罹患臓器の種類、血清 IgG4/IgG 比、シート状の形質細胞浸潤、IgG4/IgG 陽性細胞比が有用であると考えられた。iMCD では IL-6 は局所では過剰産生されておらず、循環するサイトカイ

ンが肺やリンパ節でリンパ組織の過形成を促している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

報告事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Otani K, Inoue D, Fujikura K, Komori T, Abe-Suzuki S, Tajiri T, Itoh T, Zen Y. Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. Oncotarget (in press).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## . 分科会議事録

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」消化器分科会  
日本膵臓学会膵炎 調査研究委員会 自己免疫性膵炎分科会  
合同会議 議事録

平成 29 年 10 月 13 日（金）7：00～8：30  
福岡サンパレスホテル「第 5 会議室」

出席者

岡崎和一、新倉則和、入澤篤志、植木敏晴、阪上順一、能登原憲司、多田稔、廣岡芳樹、岩崎 栄典  
児玉 裕三、井戸 章雄、仲瀬 裕志、大原 弘隆、中沢 貴宏、西野 隆義、浜野 英明、吉田 仁、内田 一茂  
池浦 司、平野 賢二、水野 伸匡、鎌田 研、窪田 賢輔、増田 充弘、清水 京子、菅野 敦、濱田 晋  
伊藤 哲也、内藤 格、糸井 隆夫、木村 理、本谷 雅代、上原 剛、井上 大、菅野光俊、田ノ上史郎  
宇佐美陽子、佐藤悦基、石川秀樹、辻 喜久

1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定案の提案

岡崎和一班長/分科会委員長より、川茂幸先生（松本歯科大学）、神澤輝実先生（東京都立駒込病院）、能登原憲司先生（倉敷中央病院）が中心となって作成された改定案の説明があった。この改定案はあくまでもたたき台であり、今後は分科会委員からの意見を集約し改定作業を進めていく。

提案された改定の主なポイントを以下のとおりである。

- （1）主膵管の不整狭細像の診断モダリティーに MRCP を加える。
- （2）FNA 検体での病理診断を考慮し、病理所見項目に「癌を否定」を加える。
- （3）ICDC と同様に、膵外病変に「腎病変」を加える。
- （4）ステロイド治療の効果は「オプション」とはせず、診断項目に新たに「VI. ステロイド治療の効果」を設ける。

[出席者からの質問・意見]

- ・腎病変を加えるのであれば、呼吸器病変も加えてはどうか？  
今回の改定案では、AIP における合併頻度や特異性などを考慮して、腎病変を新規膵外病変として提案した。今後の研究や調査の結果によって、呼吸器病変のみならず眼病変なども膵外病変への追加を検討してく（岡崎和一班長/分科会委員長、能登原憲司先生）
- ・「ステロイド治療の効果」において「悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）細胞診は必須」とあるが、EUS-FNA が施行できない施設もあるため「必須」ではなく「必要」などの文言に変更すべきではないか？  
また、悪性疾患除外の検査法は EUS-FNA に限定せず、ERCP を用いた細胞診も加えるべきではないか？  
これらの意見をよく考慮して改定作業を行う（岡崎和一班長/分科会委員長）

改定案は、本年 12 月開催予定の厚労省 IgG4 研究班消化器分科会/日本膵臓学会膵炎 AIP 分科会合同会議で改定案の完成を目指し、来年 6 月の第 49 回日本膵臓学会大会にて公聴会の開催を予定する。

2. EUS-FNA による自己免疫性膵炎 1 型の病理組織学的診断要件の作成に関する検討

能登原憲司先生より説明がなされた。参加希望施設は能登原憲司先生または事務局まで連絡を頂く。

[出席者からの質問・意見]

- ・ 組織採取法はEUS-FNAのみか？経皮的穿刺によって採取された組織は含まれるのか？  
本研究はEUS-FNAによって採取した組織のみを対象とする（能登原憲司先生）
- ・ 研究終了後、検体は貸し出された施設に返却するのか？  
施設からの希望があれば返却する。希望がなければ倉敷中央病院で一定期間保管し、その後破棄する（能登原憲司先生）
- ・ 無染プレパラートの提出とあるが、パラフィンブロックでの提出も受け付けてもらえるのか？  
施設の事情で無染プレパラートの用意が不可能であれば、パラフィンブロックでも受け付ける（能登原憲司先生）。無染プレパラートを作成する際に費用が発生した場合は、厚労省 IgG4 研究班で補助する（岡崎和一班長/分科会委員長）

### 3. 「国内初の汎用自動分析機用 IgG4 測定試薬の多施設での評価」についての結果報告

上原剛先生と菅野光俊先生（信州大学）から研究結果が報告された。検討用 IgG4 測定試薬（ニッポーメディカル）と既存法（BS 社）との相関関係は良好で、高濃度になるほど傾きが大きくなり、ニッポーメディカルの測定値が約 40% 高値となっていたことが報告された。今後は次回委員会では、基準範囲、カットオフ値の報告を行う予定である。

### 4. 自己免疫性膵炎・慢性膵炎全国調査の途中報告および IgG4 関連疾患全国調査の準備状況

正宗淳先生に代わり内田一茂先生より説明がなされた。AIP 全国調査は 1 次調査が締め切れ、今後は提出があった施設に対し 2 次調査を行う予定で、1 次調査の途中解析結果では、AIP 患者数は増加傾向にあることが示された。IgG4 関連疾患全国調査については現在準備中である。

### 5. IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン作成の進捗状況

神澤輝実先生に代わり岡崎和一班長/分科会委員長により説明がなされた。第 53 回日本胆道学会学術集会にてガイドラインに関する公聴会が行われた。今後は Delphi 法委員会、評価委員会による評価を行い、パブリックコメントを求めたのち、来春には「胆道」Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences」に投稿する予定である。

### 6. IgG4 関連疾患レジストリの構築について

岡崎和一班長/分科会委員長と石川秀樹先生により説明がなされた。川茂幸先生および主要メンバーにより作成されたレジストリ登録項目原案を、参加者により確認を行った。原案は患者レジストリ作成委員会（石川秀樹先生）に提出する予定である。

### 7. 事務局からの連絡

12 月 15 日に京都大学楽友会館にて厚労省 IgG4 研究班消化器分科会/日本膵臓学会膵炎 AIP 分科会合同会議が開かれる予定である。

その他

本会議の討議内容に関して意見等があれば、事務局までメール（igg4@hirakata.kmu.ac.jp）で連絡を頂く。情報共有を目的に、厚労省「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」消化器分科会と日本膵臓学会膵炎自己免疫性膵炎分科会の合同メーリングリストを作成する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））  
「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」消化器疾患分科会  
日本膵臓学会膵炎 膵炎調査研究委員会 自己免疫性膵炎分科会  
合同会議 議事録

平成 29 年 12 月 15 日（金）10：00～12：00

会場：京都大学楽友会館

1. 川分科会長より自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂案に関する説明があった。  
これに対する参加者からの主な意見は以下のとおりである。

- ・神澤先生

体尾部の限局性病変に対して ERCP 像がなくても診断できるよう EUS-FNA による癌の否定所見を診断基準に組み込んだが、一方では病変が膵癌であった場合、EUS-FNA による播種の可能性も懸念される。したがって、画像検査所見や IgG4 値で AIP が疑わしい症例に対してのみ EUS-FNA を行うべきである。このような内容を、解説等に加えてはどうか。

- ・菅野先生

病変が癌であっても EUS-FNA で偽陰性となる症例もある。さまざまな膵腫瘍を考慮して「EUS-FNA で癌を否定する」は言い過ぎの印象がある。

- ・能登原先生

「EUS-FNA で癌を否定する」はあくまでも EUS-FNA で回収した組織検体のなかに癌細胞がないということであり、EUS-FNA では癌を完全に否定することはできないと認識している。画像所見と病理所見を合わせて診断することが重要。EUS-FNA での細胞診が陰性であっても、腫瘍の可能性を考慮しながら診療を行うことを解説に加えるべきである。

- ・吉田先生

膵管腺癌の症例では、desmoplastic reaction などにより、EUS-FNA で偽陰性になることが少なくない。したがって、膵局所性病変の場合、膵癌の否定よりも「AIP が否定できない」などにとどめるのが妥当と考えられる。

- ・岡崎班長

「EUS-FNA で癌を否定する」より「EUS-FNA で癌細胞を認めない」の方がより良い表現ではないか。

- ・井上先生

膵癌の典型的な画像所見（内部壊死、神経周囲浸潤、動脈狭小化など）を追記し、これらを認めた場合は、膵癌を疑うよう解説に加えてはどうか。

以上の意見を踏まえて改訂案を再考することとなった。

また、膵外病変に肺病変を含めないことに対しては参加者より了承が得られた。

今回の改訂において、腎病変が膵外病変に加わることに對し、腎病変を加えることで AIP 診断の感度、特異度がどう改善するのかについて可能であれば解説に加えてはどうかと意見があった（神澤先生）。

2. 自己免疫性膵炎に合併した炎症性嚢胞形成症例の全国調査の提案（窪田先生）

現在、正宗先生がされている日本膵臓学会での全国調査のデータを活用することを検討する。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査 (2018 年)(田中先生)
4. Proximal type IgG4 関連硬化性胆管炎(AIP 非合併)の診断と長期予後の全国調査  
田中先生から提案があった「IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査」で集積されたデータを活用してはとの意見があった。
5. 自己免疫性膵炎のステロイド治療後の再燃予測因子の検討(清水先生)  
今後、全国調査での検証を計画しているが報告された。
6. 自己免疫性膵炎に対する経口ステロイド維持療法3年以後の再燃予測因子について(中村先生)
7. IgG4-SC ガイドラインの作成進捗状況について中沢先生より説明があった。
8. 指定難病 300. IgG4 関連疾患の 自己免疫性膵炎の診断基準、重症度分類の見直しについて、岡崎班長より説明があった。そのなかで、診断基準での「possible」は指定難病の対象としないこと、「我が国では極めてまれな2型の可能性もある。」の文言は削除することになった。また、膵臓の重症度分類に関しては、これでの記載にある「膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全」で問題はないが、「重度の膵外分泌機能不全」は「重度の」を削除し「膵外分泌機能不全」のみの記載に修正することで了承が得られた。

腎学会のワーキングの報告

中島先生より日本腎臓学会・IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ会議の報告

- a) IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の見直し
- b) 腎臓のみを標的臓器とする IgG4 - RKD について
- c) 泌尿器科の医師を対象とした後腹膜線維症の臨床研究について
- d) ガイドラインをどう作るか
- e) ANCA 関連血管炎合併例が疑われる症例について、浸潤している細胞を検討する研究の立ち上げについての提案

診断基準改定のための validation

2011 年の IgG4 関連腎臓病診断基準作成の経緯の説明

IgG4 関連腎臓病（金沢大、新潟大、長岡赤十字、札幌医大、福岡大）41 例

コントロールは似ているが IgG4 関連疾患とは異なる症例 9 例

これらを元に IgG4-RKD の診断基準を作成した

< 2011 年診断基準の問題点 >

IgG4 高値でなければ、definite にならない definite に血清 IgG4 は必要か？

IgG4 高値でなければ準確定診断になる（確定診断にはならない）というのは包括診断基準との整合性をとっているため

国際基準（International classification criteria）では A（多発性造影不良域）、腎盂病変、低補体が採用されている（国際基準を意識した診断基準の見直し）

特徴的な線維化（storiform fibrosis）がない症例もあるのではないかと（4b）

4a があっても腎外病変がない場合は、4b がないと疑診にしかならない

改訂案

何らかの理由で IgG4-RKD を鑑別診断に入れた症例を集積し、2011 年の診断基準を用いて診断し、感度、特異度を検証する。

Inclusion criteria

腎生検が施行され、IgG4 染色が施行されている

腎生検が施行され、血清 IgG4 が測定されている

IgG4-RKD に特徴的な画像異常があり、血清 IgG4 が測定されている

IgG4-RKD に特徴的な画像異常があり、腎外組織で IgG4 染色が施行されている

これらの症例を集積し、アルゴリズム、診断基準を用いて、definite, probable, possible, unlikely, not diagnostic に分類する

最終的に IgG4-RKD かどうかの判断は expert opinion による

泌尿器科を中心とした後腹膜線維症の実態調査

問題点：後腹膜線維症の多くは、IgG4-RD 専門医の診断を受けていないのではないか？

目的：泌尿器科より水腎症を合併した後腹膜線維症の症例を集積し、後方視的に解析を行う（水腎症を入れた方がよい 血管班との棲み分け）

実態調査なら、泌尿器科学会で広く集める必要がある

倫理委員会の書類を金沢で通す 泌尿器科学会の理事会に依頼する

腎臓のみを標的とする IgG4-RD の存在とその特徴の解析について

多臓器病変をもつ IgG4-RKD と腎臓のみの症例 (single organ involvement) ではどのような違いがあるか

IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討

治療前の腎機能低下速度を 2 群にわけて検討

ゆっくり低下 (A ; 8 例)

急速に低下 (B : 10 例)

ゆっくり落ちた症例は腎機能改善の程度が悪い

急速に腎機能が低下する群では低補体血症の頻度が高かった

IgG4-RD を稀少疾患として専門医に確実に送り届けるための診療ガイド作り

稀少疾患であり十分なエビデンスがなく、ランダム化比較試験も無く専門医の意見のみ

これらをもとに診療ガイドを作る (南郷先生：稀少疾患ではガイドライン作成は難しい)

# 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ならびに診療指針の確立を目指す研究」

### 第 2 回岡崎班 内分泌神経領域分科会

1. 日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）10 時 00 分～12 時 00 分
2. 会場：京都大学楽友会館（午後は 13:30-17:30 に全体会議の合同発表が予定されています。）
3. プログラム
  - 1) 分科会代表者挨拶 和歌山県立医科大学内科学第一講座 赤水 尚史
  - 2) 発表：
    - I. 内分泌領域
      - I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連甲状腺疾患」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健  
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史
      - I-2. 糖尿病（発表 15 分、討論 10 分）

「自己免疫性膵炎に合併した膵内分泌異常」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健  
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史
      - I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連視床下部下垂体炎」

（研究協力者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長 島津 章 先生より資料拝受）
    - II. 画像診断（発表 15 分、討論 10 分）

「神経内分泌疾患の画像診断の検討-特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変につき」

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生
  - 3) 総合討論（30 分）
4. ご発表の留意点
  - 1) 事前配布資料がある場合は当分科会事務局までお知らせ下さい。
  - 2) 発表用の PC については当分科会事務局にて準備いたします。
  - 3) 発表形式は Windows Office PowerPoint 2003・2007・2010 による PC プレゼンテーションに限定いたします。USB メモリにファイルを保存の上、お持ちください。MAC 等のお持込みも可能ですが、その際には外部モニター接続端子 (D-sub 15 ピン) をご確認の上、コネクタや AC アダプターを必要とする場合はご持参ください。
5. 参加者（敬称略）

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子  
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

## 議事録

### I. 内分泌領域

#### I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 分）「IgG4 関連甲状腺疾患」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

**発表：** IgG4-RD の約 19% に甲状腺機能低下症が合併し甲状腺サイズ増大と甲状腺自己抗体陽性率高値が報告される。また、橋本病の亜型として IgG4 甲状腺炎、多臓器の硬化性線維化と甲状腺外浸潤を特徴とするリーデル甲状腺炎と IgG4-RD の関連性も示唆されている。一方、甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義は不明であり、本邦におけるリーデル甲状腺炎と IgG4-RD の関連について報告がなかった。そこで我々は、バセドウ病、橋本病患者における血清 IgG4 高値者の臨床的特徴について検討し、本邦報告例におけるリーデル甲状腺炎について検証した。その結果、IgG4 高値群は非高値群に比して、高年齢 ( $p=0.026$ ) であり、超音波検査で低エコー領域の拡大 ( $p=0.005$ ) を認めた。橋本病では 6 名 (4.0%) が血清 IgG4 高値であり、超音波検査で低エコー領域の拡大 ( $p=0.014$ ) を認めた。そのうち 2 名は IgG4-RD で侵される腺外病変 (唾液腺炎、下垂体腫大) を有していた。免疫染色を行えた 2 症例において、IgG4 陽性形質細胞浸潤 (43/HPF, 13/HPF) IgG4/IgG 陽性形質細胞比 (20%, 5%) を認めた。

これまでの班会議の議論も踏まえ、IgG4 関連甲状腺疾患 診断基準 (案) として、以下を提示する。

#### A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大がある
- II. 自己免疫性甲状腺疾患と診断されている。
- III. 画像所見 (超音波検査における甲状腺内の低エコー領域拡大)
- IV. 血清学的所見： 高 IgG4 血症 ( $\geq 135\text{mg/dl}$ )
- V. 病理組織学的所見  
高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化  
強拡 1 視野あたり 20 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤かつ  
IgG4/IgG 陽性細胞比 30% 以上
- VI. 甲状腺外病変：甲状腺以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える、あるいは IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上である

#### B. 診断

- I. 確診： V +
- II. 準確診： I + II + III + IV + VI
- III. 疑診： V + の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30% 以上 40% 未満

今後の方針については、以下検討して参ります。

- IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準 (案) の評価
  - IgG4 関連甲状腺疾患に関する国内報告例の集積
  - 臨床経過を含めた詳細な二次調査依頼
- IgG4 関連疾患における甲状腺病変の位置づけ
  - IgG4 関連疾患における甲状腺病理組織を検討し得た国内報告例の集積
  - 全身病変を伴う IgG4 関連甲状腺疾患の国内報告例の集積

## 討論

赤水: IgG4/HPF, IgG4/IgG 比はどうでしたでしょうか?

竹島: これまでの覚道先生、Li 先生らの検討で、包括診断基準できると、通常の橋本病が IgG4/IgG 比 >40% で 2 例誤って入ってくるとのことでした。ですから、IgG4 > 20/HPF と厳しくなっています。また、IgG4/IgG 比 40% をカットオフとすると一部に IgG4 thyroiditis が落ちてしまうため、IgG4/IgG 比 30-40% を疑診としています。

赤水: 診断はどうでしょうか? 他の診断基準と比較してみると、病理診断の border line (IgG4/IgG 比 30-40%) は準確診に入るのではないのでしょうか?

竹島: そうですね。

豊田: 甲状腺エコーはどうですか?

赤水: 甲状腺腫大は確診に必要な項目で入れた方が、他の診断基準とも会いますね。あと、甲状腺腫大、全身病変と血清 IgG4 で診断できるものも必要ですね。すると、以下のようになるでしょうか?

- I. 確診: I + IV + V +
- II. 準確診: (V + ) or (I + IV + VI) or (I + IV + V の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)
- III. 疑診: (I + II + III + IV + VI) or (I/II/ III/ IV + V の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

赤水: 重症度についてはどうですか? 甲状腺機能低下症だけでは、重症というより中等症でしょうか?

竹島: 確かに通常の橋本病でも甲状腺機能低下があります。

赤水: すでにある指定難病の重症度分類の「臓器障害」に加えていただきましょう。

## 1-2. 糖尿病 (発表 15 分、討論 10 分) 「自己免疫性膵炎に合併した膵内分泌異常」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

### 発表:

【背景】自己免疫性膵炎 (以下、AIP) の約 6 割に糖尿病を合併するとされる。一方、ステロイド治療後に耐糖能異常が改善するという報告と悪化するとの報告があり、未だ定まった治療指針がない。【目的】AIP のステロイド治療前後における膵内分泌能の変化を明らかにする。【方法】2012 年 5 月から 2014 年 11 月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例を対象に耐糖能に関する検討を行った。【結果】包括診断基準で確診 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎 (以下 AIP) 確診 11 例であった。AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食事療法のみで HbA1c 6% 以下のコントロールであった。

【考察】IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたが、減量に伴い耐糖能異常は軽快した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。2017 年までに消化器内科、外科に研究協力依頼を行い、症例数の増加とともに膵内分泌能に関わるデータの蓄積が図れている。今後、過去の文献によるシステマティックレビューを行い、AIP に伴う耐糖能異常に関する治療指針 (案) を作成する。糖尿病専門領域の先生方にも、改めてご意見をいただく。また、AIP 治療前の膵画像所見から、治療後の膵内分泌残存に関わる因子があるかも検

討していきたい。

## 討論

赤水：順調に症例は蓄積できているということですが、どうですか？

豊田：MRIであれば、確かにT2やdiffusionのintensityは指標になるかもしれませんね。

竹島：MRCPのみの撮影では、必要な情報がない場合もあるのでしょうか？

豊田：放射線科にdiffusionなども依頼しておいたらよいのではないのでしょうか？

竹島：今後検討していきます。

### I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表15分、討論10分）

（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長 島津 章より資料を拝受いただき、赤水リーダーが代読・検討した。）

#### 発表：

・IgG4関連(漏斗)下垂体炎の診断基準(案)

- (1) MRIにおいて下垂体腫大あるいは茎肥厚を認める
- (2) 下垂体生検組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める(注1)
- (3) 他臓器病変組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める(注2)
- (4) 血清IgG4濃度の増加を認める(注3)

確実例：(1)，(2)または(3)，(4)のすべてを満たすもの（ステロイド投与後では(4)を満たさないことがある）

疑い例：(1)，(4)を満たすもの

注1) リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性細胞 10cells/HPF、IgG4+細胞/IgG+細胞比 > 40%を目安とする。

注2) 後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

注3) 135mg/dl以上、補充量のステロイド投与でも低下することがあり 投与前に測定することが望ましい。  
血清IgE濃度が増加することがある。

附記：下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症などで二次的にIgG4陽性細胞浸潤が認められることがあるため、鑑別が必要である。

・自己免疫性視床下部下垂体炎 治療の手引き

下垂体の腫大が著明で、腫瘤による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、グルココルチコイドの薬理量（プレドニン換算で1mg/kg 体重/日、高齢の場合や病態に応じて0.6-1.0mg/kg 体重/日で調節する）を投与し、症状の改善が認められれば漸減する。病態によってはステロイドパルスあるいはミニパルス療法を検討する。症状の改善が認められない場合は生検とともに腫瘤の部分切除による減圧を試みる。ステロイド抵抗性あるいは依存性の場合には免疫抑制剤の併用を考慮する。

下垂体の腫大による圧迫症状が認められない場合で、下垂体-副腎系の機能低下（や尿崩症）が認められる場合は、グルココルチコイドの補充療法を試みる。急性期であれば、薬理量を試みることも勧められるが、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。

下垂体腫大による圧迫症状がなく下垂体機能の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘤の形態学的変化を経過観察する。

下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。

リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似病変を示す諸疾患の鑑別が重要であり、ステロイド治療前に病変部の組織学的検索が望まれる。

(平成 26 年度改訂：厚労省難治性疾患克服研究事業 研究班による)

- ・「IgG4 関連疾患に関する研究班」内分泌神経領域分科会 研究プロジェクト
- IgG4 関連下垂体炎の診断基準(案)の評価
- IgG4 関連下垂体炎に関する国内報告例の集積
- 臨床経過を含めた詳細な二次調査
- 視床下部・下垂体領域の炎症性疾患における IgG4 関連疾患の位置づけ(鑑別診断)
- 日本間脳下垂体腫瘍学会の会員施設(脳外科・内分泌内科)
- 調査テンプレートによるデータ集積(全国疫学調査)
- 下垂体生検組織の病理診断(中央判定)

## 討論

赤水：我々の IgG4 関連甲状腺炎の診断と比較すると、MRI と血清 IgG4 上昇で 1) + 4) が疑いになりますね。

竹島：甲状腺では擬陽性がないよう少し厳しい方がよいでしょうか。

豊田：そうですね。

竹島：組織が取れにくい臓器の為、3) or 4) ということですね。

赤水：重症度については、今回の添付資料にはありませんが、全体の資料には「ホルモンの補充療法が必要」となっていますね。この点については、再度島津先生に確認してみましょう。

## II. 画像診断(発表 15 分、討論 10 分)

### 「神経内分泌疾患の画像診断の検討-特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変につき」

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生

#### 発表：

IgG4 関連疾患における神経・内分泌病変は多岐にわたり、下垂体病変、硬膜病変、脳神経病変、頭蓋内血管周囲の病変が知られている。頭蓋内炎症性偽腫腫瘍も稀な型として症例報告がみられる。これらの領域は体幹に比べると罹患の頻度は多くないが、内分泌症状、頭痛など症状きたし重要である。また全身の病変と関連するとともに、近傍の眼窩、頭頸部病変とも関連する。神経・内分泌病変の多くは下垂体病変および脳神経病変で、特徴的な画像所見も報告されている。また脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変は日常臨床の場で読影する放射線診断医からの報告がなされ、画像診断の役割は大きいと考える。今回の目的は、神経・内分泌病変に関する画像報告論文のレビューを行い、自験例とともにその特徴的な画像所見を検討することである。特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変の MRI や CT 所見につき検討し、画像診断の役割につきその有用性を考えたので報告する(既報の画像検査について、肥厚性硬膜炎、神経炎を中心に実際の MRI 写真などの特徴を供覧いただいた)。

#### 討論

赤水：(肥厚性硬膜炎では) ANCA 関連と比較して IgG4 関連肥厚性硬膜炎に特徴的な MRI 画像所見はないでしょうか？  
例えば、甲状腺エコーでの線維化やリンパ球浸潤を反映する低エコーなどのような所見はないでしょうか？

豊田：同じ肥厚性硬膜炎では、画像で鑑別することは困難です。

竹島：例えば、部位の違いはないでしょうか？ IgG4 関連肥厚性硬膜炎に起こりやすい部位などあるでしょうか？

豊田：ANCA 関連も含めて、そのような場所の違いはなさそうです。

赤水：

竹島：今回の検討症例は病理診断にまで至っていた症例はどれほどあったでしょうか？

赤水：症例報告まで至っている症例なので、基本病理所見があるのではないのでしょうか？

豊田：そうですね。

竹島：視神経炎の合併はなかったでしょうか？

豊田：今回の検討の中にはなかったです。

赤水：神経炎の病変の主座はどこでしょうか？

豊田：神経周囲でいわゆる perineuritis の所見です。

赤水：神経周囲と言うと、(組織学的には) どうでしょうか？

豊田：神経上膜というところです。

### 3) 総合討論 (30分)

\* 各診断基準案を再度確認し、最終調整を行った。

## 呼吸器分科会 討議録

2017 年度岡崎班 班会議 呼吸器分科会 1 回目 討議録 2017.8.26 @ 京大 芝蘭会館  
(出席 分科会 班員全員)

### 1) 岡崎班呼吸器分科会で行うことの協議

- ・呼吸器病変の重症度分類について

重症 (PO<sub>2</sub> 60Torr) はだれもない

- ・症例収集は、倫理審査の進捗にも左右されるので、まずは班内で行う。

### 2) 肺単独病変の収集をどのように行うか

びまん班に協力依頼?

特発性間質性肺炎に対する多施設共同前向き観察研究 (JIPS Registry) にも IgG4 測定項目があるが、前方視研究のため、結果は 5 年以上かかる。

今後の検討課題とした。(後にメール会議で山本・早稲田を窓口、JIPS 登録症例の中にどのくらい IgG4-RRD があるか、というテーマを JIPS Registry に応募。)

2017 年度岡崎班 班会議 呼吸器分科会 2 回目 討議録 2017.12.13 @ 京大 楽友会館  
(出席 分科会 班員全員)

- 1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価
- 2) 診療指針の確立に寄与する因子の探索

### 1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価

IgG4 関連呼吸器疾患は、鑑別すべき疾患が多いことが問題

#### 1-1) 主たる疾患とその鑑別点の研究

サルコイドーシス (山本)

BHL (両側肺門・縦隔リンパ節腫脹) を伴った IgG4-RD とサルコイドーシスの FDG-PET 所見を比較検討すると、IGG4-RD では、涙腺・顎下腺・膵臓・血管周囲に FDG の集積が高率にあり、サルコイドーシスでは、軟部組織への集積が高率にあった。また肺門・縦隔リンパ節の SUVmax を比較すると、IgG4-RD に比してサルコイドーシスが高値であった。

EGPA (源)

IGG4-RD に比して、EGPA では、喘息などを含むアレルギーが 100% と高率に認められ、WBC や好酸球数が多い傾向にあった。EGPA の病態は血管炎による症状と好酸球増多によって起こされる症状であり、基本的に IgG4-RRD とは異なる。多発性単神経障害などの血管炎による症状を参考に、まず呼吸器以外の症状からの鑑別が必要。

間質性肺炎 (早稲田)

膠原病関連間質性肺炎患のうち、血清 IgG4 を測定した 16 例中、IgG4 > 135 mg/dl を満たした 4 例を検討。IgG4 関連疾患を疑わせる他臓器病変はく、画像所見は UIP pattern 2 例、NSIP pattern 2 例で肺組織がある症例では IgG4 が強く染色されたが、IgG4 関連呼吸器疾患の組織診断基準は満たさなかった。最終診断は関節リウマチ 3 例、全身性強皮症 1 例であった。

また Internal Medicine にて「IgG4 related disease, lung」「IgG4 related disease, pulmonary」で検索した 16 報の論文中、IgG4 関連肺疾患で矛盾しないものは 6 報、残りの 10 例は、MCD、LYG、CSS などが含まれており、今後要検討。

#### 1-2) 診断基準評価にむけたレジストリ構築 (松井)

100 例を目標に、多施設から IgG4 関連呼吸器疾患および鑑別呼吸器疾患の集積を行い、レジストリを構築する。IgG4 関連呼吸器疾患用の CRF に傍椎体病変を追加する必要あり。また非 IgG4 関連呼吸器疾患の CRF にも、MCD や EGPA などに必要な項目 (発熱・呼吸器症状などの臨床症状) 検査項目 (RBC, Hb, PLT, T.cho, 胸郭外臓器病変など) の追加を検討。

#### 2) 診療指針の確立に寄与する因子の探索 (半田)

産学協同研究 (京大) のオリジナル画像解析ソフトによる画像の定量化を IgG4 関連呼吸器疾患にも応用する。症状と関連する画像所見、難治例の特徴の検出、および予後との関連を検討項目に加えて、今後の診療指針の確立に向けてのデータ収集を行う予定。

## 第1回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会 議事録 (案)

1. 日時:平成 29 年 10 月 20 日(金) 午前 8 時 30 分～午前 11 時
2. 会場:ANA クラウンプラザホテルグランコート名古屋 6 階「とき」の間

### 3. 出席者

網谷 英介 先生	東京大学
伊澤 淳 先生	信州大学
笠島 史成 先生	金沢医療センター
加藤 貴雄 先生	京都大学
坂田 則行 先生	福岡大学
椎谷 紀彦 先生	浜松医科大学
志水 秀行 先生	慶應義塾大学
田辺 健吾 先生	三井記念病院
能登原 憲司 先生	倉敷中央病院
水島 伊知郎 先生	金沢大学
百村 伸一 先生	自治医科大学附属さいたま医療センター

石坂 信和 先生	大阪医科大学
宗宮 浩一 先生	大阪医科大学

### 4. 発言内容

> 石坂 信和先生

分科会にご参加の先生方と日循からご推薦の先生方で、合同ワーキンググループを開催させていただきます。よろしくお願いいたします。

前半では、いままでの厚労省の分科会での話し合いの概要について、診断基準の部分を水島先生に、また、病理学的所見について能登原先生にお話しをいただく予定です。

後半では、症例を三井記念病院の田辺先生、京都大学の加藤先生、東京大学の網谷先生にお話しをいただく予定です。

ところで、合同 WG が開催された経緯について、概略をご説明したいと思います。

IgG4 関連疾患全体に関する調査研究班は、京都大学消化器内科学の千葉勉先生が研究代表者をされている研究班が、2017 年までございました。そのあとを継いで、現在は、関西医科大学の岡崎先生が研究代表者となっております。

岡崎班の目標は、IgG4 関連疾患の概念・診断・治療法を確立すること、と謳われています。臓器特異的な IgG4 関連疾患の診断基準というものが、循環器領域以外では大体整備されている現状ですので、循環器領域としては、遅ればせながら臓器別の診断基準を確定する必要が求められています。

なお、患者登録レジストリーについては、研究班全体で行う予定です。ただし、循環器病変につきましても、どのような項目をレジストリーに up するかということにつきましては、合同 WG の先生方にも意見を伺いまとめていく必要がでてくるとおもいます。

「関係学会と連携が取れた、オールジャパン体制」

「学会や HP などによる普及」

が求められている現在、日本循環器学会からご推薦いただいた先生方と、IgG4 関連疾患の動脈周囲炎/後腹膜線維症の分科会の先生方が参加されている合同 WG は、大変重要な役割を担っているといえます。

> 水島 伊知郎先生

金沢大学でリウマチ内科をしております水島です。  
これまでの話し合いに関わってきましたので、簡単にご紹介させていただきます。

動脈病変や後腹膜病変の診断基準を策定するにあたり、すでに確立されている診断基準に沿ったもので議論が進められてきました。

多くの臓器の診断基準では、画像、血清、組織という3つの要素に加えて、他臓器の病変という要素も含めて検討し、診断の確度について、確診、準確診、疑診というグレードで判定されています。

(スライド提示しながら)

膵臓の確診はどのようなものを採用しているのかといいますと、(1)(2)というのは画像所見の違いによるのですけれども、

(1)の**びまん性に膵臓が腫大している画像所見**、というのは**特異度が高い**だろうということで、これがある症例に関しては、血清・病理・他臓器のどれか1つ、合計2つの項目を満たせば**確診**となっています。

(2)の**限局型で膵臓の一部が腫れているような場合には**、これだけでは膵癌など他の鑑別疾患が入ってくるだろうということで、画像の確度のグレードは低くて、代わりに、血清・病理・他臓器、3つの要素のうち2つを含んだ合計3つの項目を満たせば**確診**でいいだろうということです。

限局型の場合も、びまん型の場合も、組織所見はランクの低いグレードであるIVbを満たせばよいことになっています。組織所見のなかでも厳しい基準であるIVaを満たした場合には、病理所見だけで確定していいだろうということになっています。

病理の基準については、

- (1)高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化、
- (2)強拡大視野当たり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤、
- (3)花筵状線維化、
- (4)閉塞性静脈炎

のうち、3つ以上を満たすのがIVa、2つだけでいいというのがIVbです。

IVaとするには、3つのうち必ず(3)と(4)を含むこととされています。

先ほどの石坂先生のお話にもありましたように、(1)(2)だけでは、いろんな疾患で満たしてしまう可能性があるため、その場合にはIVbという低いグレードになります。厳しい病理の基準を満たしたものについては、病理単独でOKというのが膵臓のスタンスです。一方、ある程度の画像所見があると、組織がなくとも診断できるような作りになっています。

胆管も同様に、画像・血清・組織・他臓器という4つのコンポーネントから診断します。画像所見の特異度が高いと判断されているのだと思いますが、画像と他臓器の2つで**確診**になります。病理所見が甘い基準を満たすという場合は、画像と血清を伴って**確診**、病理の厳しい基準を満たせば**病理**だけで診断できるという形になっています。

一方、包括診断基準では、組織基準がリンパ球と形質細胞がいてIgG4陽性細胞がいればそれでOKという**甘い基準**であるためか、画像と血清を含めた3つすべてがないと確診にならないという形になっています。

今回、動脈周囲炎/後腹膜線維症の診断基準を策定するにあたって、これらの既存の診断基準をある程度参考にして作りました。

最初に、対象にする臓器は(大)動脈周囲の病変、腎盂・尿管周囲病変、骨盤内病変を含んだ診断基準にしようという話し合いがこれまでに進められてきました。ただし、このなかで動脈周囲病変と他のものは異質なので分けるべきだというご意見もあると思いますので、ご相談いただきたいと思っています。

動脈周囲炎/後腹膜線維症を診断するにあたって、

- (1)画像所見、
- (2)血清学的所見、
- (3)病理所見、
- (4)他臓器病変、

の4つのコンポーネントを使うこととすること、そして、それぞれの診断項目はどのような要件で陽性とするかを話し合いました。

各項目の要件が大体定まったところで、どういう組み合わせであれば確診、どういう組み合わせであれば準確診にするかということをお話し合ってきました。

リウマチ内科側からすると、組織を得られることが少ないので、画像所見があって他の臓器で IgG4 関連疾患が確定診断されているところからのとっかかりが多くて、この場合に、どういう所見が加われば確診とできるのか、それとも組織がなければ確診とまではいえないのか、そういった議論をしてきました。

画像所見に関しては、ある程度はっきりした動脈周囲の所見があれば、他臓器病変が確定診断されていれば IgG4 関連の動脈病変ではないかなと考えてきましたが、一方で、先ほど石坂先生の指摘の通り、他の疾患でも類似の画像所見を呈することがあり、それほど顕著な壁肥厚とはいえないけれども、他の臓器で IgG4 関連疾患が確定している人にみられた場合に、動脈病変ととるかどうかが問題になります。

一方で、顕著な画像所見であれば、IgG4 関連疾患とっていいのかと申しますと、いろんな先生方のご報告をスライドに示しますが、癌に関連した大動脈周囲の病変、Erdheim-Chester 病での腎盂の病変、PR3-ANCA 陽性血管炎での腸骨動脈周囲の病変などは、(非常に IgG4 関連疾患に類似しているように見えますが)、実は別な疾患である、というものもあります。

一方、後腹膜と動脈周囲炎に関する Lancet の review において、いろんな鑑別疾患が挙げられています。感染症であれば結核、悪性疾患であれば悪性リンパ腫、薬剤ということも書かれていますのですが、厚生省班会議では「薬剤性はほとんど経験したことがないね」という話となっています。

われわれが経験した症例では、発熱と全身倦怠感という IgG4 関連疾患としては稀な manifestation かなという患者さんです。CRP もすごく高いです。動脈周囲がちょっと厚いかなと、骨盤に mass lesion があって、腎盂にも病変があって水腎症を呈しています。画像だけをみると IgG4 関連疾患らしくみえて、血清 IgG4 も少し上昇しているんですけども、組織診断としてはキャスルマン病という炎症性の疾患で、こういうものも類似の所見をとります。画像に詳しい先生にお聞きしますと、画像所見だけで他の鑑別疾患と IgG4 関連疾患を区別する所見は、今のところないということなので、画像のコンポーネントとしては典型的な画像病変を記載しつつ、鑑別疾患を列記して注意を促すということが必要になります。

2 番目の血清所見に関しては、135mg/dL が本当に妥当かということが問題になるんですけども、他の臓器の診断基準が軒並み 135mg/dL を採用しているという経緯もありまして、特異度は怪しいかもしれませんがこのまま採用しています。

3 番目の病理所見についても議論があります。この後、能登原先生からお話しただけだと思いますけども、典型的には外膜の肥厚があって、炎症細胞浸潤があって、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎といった厳しい項目にあたるような病理所見を備え、さらに IgG4 陽性細胞が浸潤しているということであれば、IgG4 関連疾患と診断していいだろう、ということですが。しかし、リンパ球・形質細胞が浸潤しているだけ、IgG4 陽性細胞がいるだけでは感染性大動脈炎ということもある。そのため、動脈病変においても、脾臓とか胆管にならって包括診断基準の甘い診断基準ではなくて、2 段階の 3a、3b というグレーディングをして、厳しい基準も含んだような病理の項目にしています。

最後に、「他臓器病変がある」場合に、これを、どこまで重要視する要件とするかがポイントになります。動脈病変・後腹膜病変は組織をとりにくいので、例えば唾液腺が腫れていて疑わしいからと、それでもって他臓器ありとして、血管の組織もとらずに確診にもっていこうとすると、偽物が紛れ込むんじゃないかというご意見が大勢を占めまして、動脈病変の診断基準での他臓器病変ありの要件は、包括診断基準、あるいは、各臓器の特異的診断基準で確診になっているものを他臓器病変ありとしましょう、というのが分科会でのコンセンサスになっています。

これら 4 つの項目に関して、分科会ではコンセンサスかなというところに到達したと思います。じゃあ、分科会の各施設で診断した 99 症例が、各項目をどれくらい満たしているかということを検討

しました。画像所見は、各ご施設 100%あります、血清も 9 割方陽性だということでしたが、組織がなかなか難しく、30%くらいしか組織の評価はできていないということでした。他臓器病変に関しては 6 割弱くらいの方に診断されていましたが、4 割が(動脈)単独病変での診断でした。

どうい組み合わせで確診・準確診とするかについても議論をしました。厚労省の分科会のなかで、概ね妥当とされた案がお示した通りで、確定診断に関しては、病理の厳しい基準と画像所見があれば血清の有無を問わず、他臓器病変の有無を問わず、確定診断でいいのではないかと。一方、組織が得られにくくなっているのが現状だと思うので、そんな場合は、画像があって、血清 IgG4 の上昇があって、他臓器が既存の診断基準で確定診断しているような場合に、確定診断でいいんじゃないかというふうになっています。準確診、疑診に関してはお示した通りです。

(注) 準確診: 3a or 1+3b or 1+4、疑診: 3b or 1+2

確診に比べると少しずつ条件が緩和されて緩くなっています。その分偽物が紛れるかもしれないということで、診断グレードを落としています。

この基準で 99 症例を評価してみますと、74 例が確診に含まれ、準確診は 5 例と少なく、多かったのが疑診した。傾向としては、IgG4 関連疾患の患者さんをたくさん診ていて、診療経験が豊富なご施設ほど、案外とれそうな組織をとっていないため、疑診に該当しているケースもありました。もう少し組織をとるということを徹底してもいいのかもしれない。

最後に、繰り返しになりますが、画像、血清、組織、他臓器、これら 4 つの要件に関しては、先ほど提示した中身で考えておまして、組み合わせとしてはこれでいいのかなというのが、これまでの話し合いであります。これについて、皆様のご意見をお伺いしたいと思います。以上になります。

> 石坂 信和先生  
水島先生ありがとうございました。  
ご質問ありますでしょうか。

> 加藤 貴雄先生  
今回の指針では、動脈周囲炎だけを診断するのか、動脈周囲炎と後腹膜線維症をセットにして考えていくのか疑問に思いました。後腹膜線維症だけの診断基準はあるのでしょうか。

> 水島 伊知郎先生  
まさに先生にご指摘いただいた通り、厚労省の研究班の暫定基準としては、最初の文言のなかに、スラッシュで後腹膜線維症の診断基準ということ盛り込んで、対象とする病変として、腎盂・尿管周囲病変・骨盤内病変というものも記載をしています。  
ですから、このフォーマットでいくのであれば、動脈周囲炎と後腹膜線維症の両者を診断するためのものということになります。

> 百村 伸一先生  
組織の 3a、3b に該当しないもののなかには、組織診が行われていないものと、組織診をやったけども所見が十分でない、と両方あると思いますが、3a、3b に該当しない場合に、否定する材料になるのか、1 つでもあると意義を持ってくるのか、いかがでしょうか。

> 水島 伊知郎先生  
針生検などでは、サンプリングエラーが往々にしてあると思います。金沢大学病理の笠島先生も、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎という所見は、ある程度の組織のボリュームがないとみられないとおっしゃっています。分科会の話し合いでは、所見が得られなくても「否定の材料」にはしませんでした。

> 百村 伸一先生  
positive な診断価値のみをとるということになると、組織診をやったけども条件を満たさない症例とは区別した方がいいのでは。

> 伊澤 淳先生  
この領域の生検が難しいということはよくわかりました。  
そうすると、他臓器病変の診断がポイントになるかと思えます。今までの議論では、診断された他臓器の数に関しては、1 か所でもあれば、基準を満たすということでしょうか。

> 水島 伊知郎先生

2つだからグレードが高い、3つだからグレードが高いというふうには、考えていません。「他臓器」は何でもいいということではなくて、涙腺・眼病変、唾液腺、脾臓、胆管、腎臓、肺という、最近 100 例 200 例の review がいくつかでいる、代表的な病変のみを想定しています。たとえば、「根拠となる他臓器」のなかにはリンパ節は入っていないですし、もっと minor な下垂体とか甲状腺といった、まだ頻度がわからないようなものは含んでおりません。

頻度が多く代表的な臓器のどれかの確診を満たしたら他臓器ありとしようというのが現状です。ただ、先生がおっしゃる通り、数が多ければ多いほど診断確度は上がりますから、そういうグレーディングを取り入れるという案もありかな、と思います。

> 椎谷 紀彦先生

血清値とか病理の細胞数というものは、病勢によって変動するものでしょうか。それを踏まえた上で、これがないと IgG4 関連疾患とは言いたくないな、あるいは、これがあれば言ってもいいなという、コアな部分というのはどこにあるのかという、2 点を教えてください。

> 水島 伊知郎先生

個人的な意見が入るかもしれませんが、病理所見はあるとかなり診断確度としては高くなると思いますし、他臓器病変がメジャーな臓器で確定診断されているというのも大きな情報ではないかなと思います。

それに比べると、血清 >135mg/dL 確度としては劣ると思いますし、欧米等の基準によっては 135mg/dL ではなくて倍の 270mg/dL とかもっと高い値をカットオフ値にすると特異度が上がる、という意見もある。一方、感度は落ちるの。画像に関しては、きちっとした他疾患との比較をした検討があまりされておりませんので、この診断確度に関しても、少なくとも既存の報告をみる限りは、画像だけで診断するのは問題があるだろうということで、病理所見と他臓器の確診が強いのかなと思います。

> 椎谷 紀彦先生

病理のなかにも(3)(4)に重きを置いた方がいいのかどうかということ、やっぱり病勢の影響をある程度受けるのかなという気がするものですから、それで 3a と 3b が分けられているのかなと拝聴したものですから。

> 水島 伊知郎先生

これに関しては、特異度はこれで上がると思いますが、例えば、初期の単一臓器で軽い所見があってそれをとった時には、軽症な症例ではこれがみられにくいかどうかについては、私の知る範囲ではデータがないような気がします。

> 椎谷 紀彦先生

特異度と言われますと、「概念がしっかりあって、それを検出するための能力」ということになると思うが、今やっているのは、むしろ概念を決めている作業のような気がします。

> 水島 伊知郎先生

リウマチ膠原病領域では、あまり診断基準という言葉はなくて、分類基準という言葉で、あくまで基準は専門家が診断したものを gold standard として分類基準を決めるというプロセスが、リウマチ膠原病領域ではよく使われます。

確実にこの病気だというふうに病態なりが明らかになっていて、そこから診断基準を作るのではなくて、病態も全部わかっていないような免疫病を、何となくカテゴライズする。そのときのプロセスは、他領域の先生方からすると、不可解だとよくご指摘を受けます。

この病気に関しても、はっきりと病態が明らかにされているわけではないので、どちらかというリウマチ膠原病寄りの、立ち位置がフラフラしたような形で、診断基準の作成が進んでいるのが現状です。

> 石坂 信和先生。

動脈周囲炎あるいは後腹膜線維症だけが臓器別基準がないんですが、他の臓器もある程度エイヤなところがありますかね。135mg/dL というのも、自己免疫性脾炎で 135mg/dL だったからそう言ってるわけで、SRL では正常値は 112mg/dL くらいですか、135mg/dL の根拠が他の臓器にあるわけではない。水島先生、その理解でよろしいでしょうか。

> 水島 伊知郎先生  
はい。

> 百村 伸一先生  
さっき冠動脈病変を伴った症例もありましたけれど、冠動脈病変自体が common disease なので、動脈硬化が IgG4 関連動脈炎に合併している場合もあると思うんですが、IVUS や angio 上の特徴はあるんでしょうか。

> 水島 伊知郎先生  
動脈硬化の冠動脈病変と IgG4 の病変部にある狭窄を IVUS で比較したという検討は見たことはありません。

> 石坂 信和先生  
大動脈周囲のサンプリングで IgG4 関連疾患が診断されて、冠動脈についても周囲炎や瘤がある、ということで、冠動脈周囲そのものはサンプリングされていないけれど冠動脈周囲炎とされている論文のなかに、IVUS を行っているものもあるようでした。  
次に、「病理診断の現状と問題点」ということで、倉敷中央病院の能登原先生にご講演をいただきます。

> 能登原 憲司先生  
私からは病理診断の現状・問題点ということでお話しをさせていただきたいと思います。

病理学的特徴は、まず最初に、多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を特徴としてお考えだと思います。しかし、それ以外に、特徴的な組織像が見られるということがございますし、最近、特に認識し強調していますのは、**特異な病変分布を示す**ということがあります。

上の段に 1 型自己免疫性膵炎、下の段にミクリツ病の画像と IgG4 の免疫染色を示しています。

いずれの疾患におきましても、IgG4 陽性細胞が強拡大視野のほぼ全体を占めるような形で分布するというのがこの疾患の特徴で、典型的な症例であれば、こういう focus が必ず見つかります。先ほど、自己免疫性膵炎の診断基準で、強拡大視野に 10 個という話がありましたけど、これは正直甘い診断基準で、切除材料であれば 100 個を超える症例が多いです。  
**ただ、IgG4 陽性細胞が多いということが、即 IgG4 関連疾患の診断につながるかということについては No であります。**なぜかといいますと、この症例では非常に多くの IgG4 陽性細胞があつて、なおかつ、IgG4 と IgG の陽性細胞比をみましても 100% 近く IgG4 陽性細胞であるという症例ですが、実は組織像は IgG4 関連疾患とは全く異なる。この部分にはっきりと壊死があつて、その部分に好中球がたくさん浸潤していて、周囲には granuloma の形成があるというような疾患です。これは実は Granulomatosis with polyangiitis(GPA)、昔は Wegener と呼ばれていた疾患の組織であります。Wegener におきましてはこのように非常に多くの IgG4 陽性細胞があります。

ということで、**多数の IgG4 陽性細胞浸潤は必ずしも特異的ではない**ということです。では、**どういうところに注意をして診断するべきか。**  
**IgG4 陽性細胞がびまん性にみられるということがまず 1 点であります。**私たちは腫瘍をみるのが非常に多いんですけど、腫瘍の辺縁で one focus IgG4 陽性細胞が 1 視野 100 個を超えるというようなものをみることは多くあります。  
**もう一つは IgG4/IgG 陽性細胞比をみるのが重要です。**ただし、40% を越えるという目安でも GPA ではこれすらも満たしてしまう。

まず「**特徴的な組織像**」です。

今日の自己免疫性膵炎に相当する病理像を最初に報告したのは 1990 年の日本人の川口先生達とされています。川口先生達は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis(LPSP)という言葉が使われていますけども、これが今日の 1 型自己免疫性膵炎の典型的な組織像です。一方、ヨーロッパからは 1997 年に、non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis(NDCP)という疾患概念が提唱されました。これは一見 LPSP とよく似た組織像でありまして、この 2 つは自己免疫性膵炎の組織像である

ということで、1つにまとめられて、しばらくの間議論されてきました。  
しかし、2003年頃から、いくつかのグループから、今まで1つにまとめられていたけれど、実は組織学的に異なるものを包括しているんじゃないかという話しが出てきて、その1つはLPSPで、これは川口先生達が報告されているそのものの組織像でありますので、以後もLPSPと呼ばれていますが、もう1つはIdiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)という名前と呼ばれています。  
実はこの名前をつけたのは私ですが、あるstudyをやりまして別の名前にしました。何でNDPCにしなかったのかということなんです、NDPCの多くの症例は、私たちがIDCPと呼んでいる症例と一致していましたが、論文を詳細に検討した結果、NDPCの中にLPSPが入っているということに気がきました。そこで、この名前をそのまま使うわけにはいかないだろうということで、別の名前を使ったということです。今日におきましては、LPSPはType 1 AIP、IDCPはType 2 AIPと呼ばれて、LPSPがIgG4関連疾患、IDCPはIgG4関連疾患ではないということが明らかになっています。

私たちがLPSPを診断するのに用いたcriteriaは特徴的な組織像でありまして、今日、花筵状線維化と呼ばれている組織像です。私自身の定義は、炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなり、花筵状の錯綜配列を示し、様々な程度の線維化を伴う病変ということで、線維化という名前がついているんですけども細胞成分をたくさん含んだ炎症性病変であります。  
線維化のように見えるもののなかにmacrophageがたくさん含まれていて、コラーゲンはあまりないような部分もあることがわかってきておりまして、これは単なる線維化ではないと認識しています。時間が経ちますと本当の線維化に移行します。最終的に細胞成分がなくなってくると、ただの線維化になってくるんだと思いますけども、いろんな段階を示す、肉芽組織が癒痕になっていくような過程と同じような経過をとるような病変なんだと理解しています。

もう1つが閉塞性静脈炎で、これは炎症性に小静脈が閉塞する所見であります。  
右側の矢印で示したように、周囲と境界を持っていて、クリッと炎症細胞の塊のようなものが見えますが、すぐ右側には動脈があります。動脈のすぐ横に結節状の炎症の塊が出てくる場合に、動脈と静脈は併走していますので、これがつぶれた静脈だろうと判断して、閉塞性静脈炎と診断するということがあります。  
この2つが特徴的な所見です。問題点はこれらの定義が不明確であるということ。人によっては違ったものを花筵状線維化と呼んでいるというのが現状です。

先ほどご質問をいただきました、消退したらどうなるかということですが、花筵状線維化というのは細胞成分に富んだものでありますので、消退するとそういう細胞がなくなってきます。  
炎症が消退すると、特徴的な組織像が消退するということです。では閉塞性静脈炎はどうかということですが、これもいろんな意味で使われている言葉だと理解してしまっていて、例えば膵臓での話をしますと、静脈が閉塞していること自体は、膵臓においても膵炎においても非常によくあることです。  
膵炎ではエラスターゼが活性化されますので、動脈や静脈の弾性線維が傷害され、その結果血栓ができて、血栓が古くなると器質化して線維化して、静脈が閉塞する像が出てくるということになります。そういうたぐいの静脈性病変を閉塞性静脈炎と呼んでいるものが結構あります。自己免疫性膵炎が古くなってくると、閉塞性静脈炎はやがては器質化してきますので、結局同じような像になってきます。その段階では血栓が古くなったものなのか、閉塞性静脈炎だったのか区別するのは難しいと思います。線維性に閉塞した静脈は閉塞性静脈炎には含めないという方向で考えております。

この2つの特徴的な組織像というのは、実は炎症が消退するとなくなってしまうということが言える。

もう1つの問題は、臓器によって所見の違いがあるということ。  
腹部におきましては線維化という所見が特徴的ですが、頭頸部の病変ではむしろリンパ増殖性病変のような形態を呈することが多く、線維化が弱い症例がたくさんあります。唾液腺におきましては、線維化することもあるんですけど、このようにただの炎症細胞浸潤だけで、線維化が全くないという病変が出てくる場合がありますが、膵臓ではこういうことを経験することはありません。恐らく後腹膜線維症でもこういう病変はないのではないかと思います。

こういう問題をどう解決していくか。「定義」についてのコンセンサス作りが重要ですが、これは非常に難しい。  
自己免疫性膵炎では、何とかやろうということで、今、自己免疫性膵炎の診断基準を改訂していて、組織の検討をスタートしています。診断できるものだけを診断するというのが基本だろうと思います。

病変が古くなってくると細胞浸潤はなくなるし、特徴的な組織像もないし、それから、IgG4 陽性細胞も減ってしまいます。そういう状態のものを IgG4 関連疾患と診断するのは非常に難しいと思います。

もう1つ重要なのは鑑別疾患を認識しておくということで、自己免疫性膵炎がなぜこれだけコンセンサスができているかという、実は膵臓には大した鑑別疾患がないからなのです。これだけ細胞浸潤があって、何の疾患を考えるかといったら、自己免疫性膵炎以外にない。たとえば、肺では鑑別疾患が非常に broad ですので、診断基準がまとまりにくい。

次に「特異な病変分布」です。

1 型自己免疫性膵炎の画像所見として、被膜様構造というのが有名であり、膵臓の実質を取り巻くような形で炎症層が形成されるというのが特徴で、時間が経ってくるとだんだん造影されます。造影後に造影されるのが特徴であります。病理ではマクロで矢印で示している部分です、やや赤っぽい部分が膵臓の実質なんですけど、その外側の白い部分が被膜様構造に相当する部分です。組織でどう見えるかといいますと、赤の矢印で示したところが被膜様構造の部分ですが、ここには細胞浸潤が強くて、なお且つ線維化を伴うような病変が形成されています。なぜこの部分に線維化が強いと言ったかといいますと、実はここは元々脂肪があったところで、脂肪が炎症を起こすと線維化を起こしやすいというのが、病因にかかわらず共通してみられる特徴です。したがって、この病変については線維化が強くなっていくというのが自己免疫性膵炎の特徴であります。

IgG4 関連疾患の特徴というのは、臓器の腫大であるとか、肥厚性病変、腫瘤の形成ですけれど、自己免疫性膵炎で個々の構造物を観察してみますと、その構造物ごとにこういう特徴がみられるということに最近気がついてきました。

これは膵管の病変で、膵管の壁にできる肥厚性病変という解釈が可能です。この通り非常にきれいに膵臓の小葉が残っています。この辺が慢性膵炎と違うところなんですけど、小葉が腫大しているというのが特徴で、これも腫大性病変になります。

自己免疫性膵炎で、膵臓の動脈の周りに動脈周囲炎が起きることがあります。これはいろいろな場所で経験することで、実は動脈病変というのは、ミクロのレベルでも起こっています。また、動脈だけではなくて神経の周囲にも細胞浸潤があって、肥厚性病変を作ってくるといふものを組織学的に確認することができます。先ほどの静脈の病変にしましても、静脈の内膜の周囲にできた肥厚性病変という解釈をすることもできるわけで、このようにいろんな構造物の肥厚・腫大、そういうものが集まってできたものが自己免疫性膵炎の膵臓の腫大であるという言い方ができると思います。こういうものが診断をする時の参考になると考えています。

病理診断に当たっては、画像所見と対比をすることが重要で、生検だけの症例については、私たちは自分で画像所見を review することにしています。マクロでどう見えるかということを確認させてもらっています。鑑別疾患を認識しておくということも非常に重要なので、こういう所見が特徴とお話ししましたけれども、特に動脈周囲炎の場合はそうですが、似たような像を呈する鑑別すべき疾患があるということです。膵臓の場合にはそれがあまりないというラッキーなところがあります。

自己免疫性膵炎では閉塞性静脈炎や花筵状線維化が、一番よく見えるといっても過言ではない。だからこの組織像が重要であるという認識をしていたので、生検診断のことも考えて10個にしたという経緯があります。この当時 Mayo Clinic が生検診断を開始しておりましたので、Mayo がぜひ10個にとどめておいて欲しい、生検診断ができなくなるからということで10個にしたという経緯があります。本邦の診断基準も基本的には ICDC という国際診断基準を踏襲しておりますので、この部分はあえてさわらなかつたということです。

これは IgG4 関連疾患の病理診断に関します Consensus statement と呼ばれるもので、全臓器の IgG4 関連疾患の病理診断を扱ったものです。

やはり線維化、通常は花筵状、閉塞性静脈炎という組織所見が重要であるという診断基準です。IgG4 陽性細胞の数は、本邦の AIP の診断基準よりはかなり多い基準に設定されています。なお且つ臓器ごとにこの数が違うというのが特徴であります。さらに、IgG4 と IgG の陽性細胞比が 40% を越えるという免疫染色の基準を必須にしています。これはなぜかと言うと、全身臓器を扱っていますので、臓器によって鑑別診断が異なってきます。そういうことを鑑みると、こういう基準は厳しくしておく必要がありますし、組織像についても、組織像の特徴を兼ね備えているということを重視しなければいけないという考え方のもとにできた診断基準です。

この診断基準の作成に関与した人の多くは消化器病理をやっている先生です。自己免疫性膵炎の病理を日頃から見ている人がこれに関与しているので、花筵状線維化と閉塞性静脈炎を外さなかったということです。もし、眼領域の IgG4 関連疾患をやっている人が多ければ、これは外そうという話になったんじゃないかなと思います。

最後に後腹膜線維症の組織学的特徴をお話しをさせていただこうと思います。

**基本的な組織学的特徴は自己免疫性膵炎と何ら変わるところはないと思います。**

実は腹部の病変というのは、共通しているところが多くて、どれもよく似た組織像であります。これが典型的な IgG4 関連の大動脈周囲炎であります。たいてい内膜には粥状硬化の高度なものがあります。粥状硬化がない血管病変というのは、大動脈に関してはあまり見たことがないです。中膜が残っていてその外側の壁が非常に厚くなって、そこに細胞浸潤が dense に起こってくるというのが基本的な組織像です。

**元々脂肪があったところですので、非常に強い線維化が起こっているというのが大動脈周囲炎の組織像であります。**花筵状線維化も認められますが、結構線維化が強くなっているものを見ることが多いです。

切除材料であれば、そういう focus を探してここにありますがという写真が撮れるんですけど、生検組織ではそうはいかないということです。

IgG4 陽性細胞はこの通り多いです。強拡大視野 50 個を越えていると思います。ただ多くの場合、数が少なくなります。従って、先ほどの Consensus statement では、後腹膜線維症だけは IgG4 陽性細胞の基準を 30 個にしています。これは生検例なんですけども、残念ながら生検例では、どういうところに病変があるかという特徴が失われているということです。その時は画像を参考にさせていただくということです。

これは花筵状線維化とギリギリ言っていけないかなという所見なんですけども、こういう所見があって IgG4 関連疾患だろうと。IgG4 陽性細胞もかろうじて 50 個を越えているんですけども、ratio も高かったので、これは IgG4 関連疾患だろうと、画像所見も含めて確定診断をしました。ところが生検組織ではこんな像になることがあります。先ほどの症例と比較していただきますと、細胞浸潤が少なくなって線維化が主体になってきています。こうなってくると、とても花筵状線維化とは呼べないという状態です。IgG4 陽性細胞は 50 個を越えなかったです。こういうケースというのは、恐らく後腹膜線維症や動脈周囲炎の生検材料ではよく遭遇するのではないかと思います。

ということで、問題点として、**病変全体の観察が困難なことが多い症例が多いこと、炎症が消退してしまつと病理での診断は難しくなることなどが挙げられます。**

また、**鑑別疾患の全体像が明確でないというのが、動脈領域の診断上の問題点。**

鑑別として悪性リンパ腫がまず頭に浮かぶんですけども、その他にも Erdheim-Chester 病、それから私達は Rosai-Dorfman 病というのも経験していて、こういうものが似た画像の所見になるということがありますし、ひょっとしたら私達が気がついていない疾患で似たような画像所見を呈するものがあるのではないかと、いつも心配しているところであります。

まとめさせていただきますと、基本的には組織像は特徴的で、組織診断が有用であると考えられますが、一方で診断困難な症例がかなり多いんじゃないかと予想しています。

そうすると、**組織診断は、確実に診断できる症例のみを拾い上げる手段、**と位置づけるのが妥当ではないかと考えます。鑑別診断についての議論が今後ますます必要になるだろうと思います。

> 石坂 信和先生

能登原先生、ありがとうございました。

> 坂田 則行先生

花筵状線維化と閉塞性静脈炎は、いろんな炎症の stage で変化するし、また、いろんな炎症病変で起こりうるものだから、非常に consensus が難しいと思います。

それにもかかわらず、これらの所見は、非常に重要視されています。**consensus が得られないのに重要性が高いというのは問題かな**と思いながら聞かせていただきました。

> 能登原 憲司先生

細胞浸潤が多い時期の花筵状線維化は、病理医のなかで consensus ができると思います。

> 坂田 則行先生

そういう時はいいが、だんだん収束していて、でも診断しなきゃいけない、こういう事態があるだろうか。

> 能登原 憲司先生

そうですね。自己免疫性膵炎については、そういうことが現にありますので、そういう診断基準を残しておこうかなと思ったんですけど、動脈周囲炎の場合には、それは重みが違ってくるのかなと思います。といっても、全くないわけではないと思いますので、残しておく方がいいのかなと思います。

> 坂田 則行先生

今後のWGのなかで、その辺の位置づけを決めるべき。他の画像診断とか、病理のなかでの位置づけというのを、はっきりさせていければいいのかなと思いつつ聞かせてもらいました。ぜひ今後の課題として考えてください。

> 能登原 憲司先生

ありがとうございます。非常に重要な課題であると認識しています。

> 坂田 則行先生

それから、免疫染色でIgG4の診断基準が40%ですかね、「びまん性」とおっしゃったと思うが、私はhot spotでやってしまう、びまん性ということはhot spotではいけないということでしょうか。

> 能登原 憲司先生

Consensus statementは、hot spotで数えようということになっています。ただこれがベストなカウントの仕方ではないと私は思っています。一応、国際的なconsensusはhot spotで数えるということになっています。ただ、IgG4関連疾患ではない疾患でIgG4が染まってきた場合に、3 focusぐらいは多いところを認めることがあるんですが、4 focus目を数えると基準を満たすような数値にならないということがあるわけです。こういうものはきちんと除外した方がいいと思います。以前私達が論文で提案した数え方は、任意の10視野でIgG4陽性細胞を数えてみます。そのなかで1視野10個を越える視野をカウントします。これが、簡便で鑑別に有効であるという検討をしたことがあります。

> 坂田 則行先生

今のところ、hot spotでまとめられているのですね。

> 能登原 憲司先生

それは違うよ、とはなかなか言いにくいのが現状だと思います。

> 坂田 則行先生

動脈性疾患が動脈周囲炎を引き起こしてしまうケース、逆に、動脈周囲炎が起こると二次的に粥状硬化もできてくるケースもある。動脈疾患は鑑別疾患のなかには入るんでしょうか。

> 能登原 憲司先生

その通りだと思います。今日はその辺りのことはご存じの先生が多いかと思います。以前、動脈の切除材料でIgG4を染めて検討したことがあるんですけど、実にいろんな疾患でIgG4がよく染まってくるという経験をしました。そういうことがありますので、動脈疾患は重要な鑑別疾患になってくると思います。

> 坂田 則行先生

どうもありがとうございました。

> 石坂 信和先生

能登原先生、どうもありがとうございました。

> 水島 伊知郎先生

第二部の座長を務めさせていただきます水島です。よろしくお願いいたします。

最初の症例を、三井記念病院の田辺先生、よろしくお願いいたします。

> 田辺 健吾先生

経験症例についてお話しします。

57歳の男性で、症状なし。

2014年に健診で右肺異常陰影を指摘され、当院の膠原病内科を受診。CT検査で右肺門リンパ節腫大・両側腎盂拡大・血清 IgG4 2680mg/dL と高値を認め、IgG4 関連疾患を疑い、プレドニゾン 40mg/day が開始され、外来で漸減されていたという状況でした。

2年後の2016年4月に7mg/dayまで減量したところで、また右肺門リンパ節が腫れてきたということ、冠動脈周囲の軟部組織陰影と腹部大動脈瘤を指摘されまして、精査加療目的に入院となりました。既往に高血圧と喘息があります。

身体所見には特記事項はなく、白血球は正常、CRPは0.66mg/dL、今回入院時はIgG4は549mg/dL、心電図には特に変化はなく、胸部レントゲンも2年前と大きな変わりはありません。

ステロイド開始2年後のCTでは、腎動脈下の瘤は径が40mm前後で、まだ手術適応はないという状況でした。振り返ってCTをみてみますと、冠動脈周囲にモヤッとした軟部陰影がありました。

2015年に腹部CTで瘤はありません。

すなわち、PSL40mg/dayからテーパ中に、大動脈が拡大してきたということです。PETでは、冠動脈に集積があり、大動脈瘤では、壁に少し集積があるかなという感じ。

生検はリスクが高いということで、腹部大動脈瘤は経過観察としました。冠動脈周囲は、周囲に軟部陰影はあるが、内腔は保たれ、また、運動負荷シンチ陰性。血行再建は不要と判断しました。

ステロイドを40mg/dayに増量し、セルセプト 2000mg/dayを開始。ステロイドは2週間に5mgずつ漸減の方針としました。その後、**冠動脈周囲の軟部陰影は、ステロイドをテーパしても変化ないものの、大動脈瘤の径が55×57mmまで拡大。開腹のY graft置換術が行われました。**

病理所見は、写真がなくて申し訳ないんですけども、1視野あたり10個以上のIgG4陽性細胞、IgG4/IgG比が50%を越えるということで、IgG4関連疾患に伴う動脈瘤で矛盾なしという病理のレポートでした。

術後からIgG4は135mg/dLを越えない程度になりまして、ステロイドは7mg/dayくらいで、冠動脈周囲は変わりなくて、graftの両端や他の動脈には病変がでてきていないという状況です。

まとめますと、IgG4関連疾患にステロイドを40mg/dayから開始して漸減中に、冠動脈周囲の軟部陰影には変化ないが、腹部大動脈瘤が拡大し手術を要した、という症例です。

> 水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

治療経過中に、腹部大動脈の拡張がみられたという症例でした。

> 笠島 史成先生

貴重な症例をありがとうございました。腹部瘤の出現はどのように考えればいいか。最初のCTでも若干拡張しているように見える。ステロイド投与により脆弱化して膨れていったのか、それとも、異時性に多発性に生じる病気ですから、後で腹部大動脈にIgG4関連疾患が生じて、そのために拡張したのか。

> 田辺 健吾先生

ステロイドをいくと大きくなったという過去の報告もありますし、先生がおっしゃたようなこともあるのかもかもしれません。

この患者さんは高血圧があって、大動脈瘤のCT像は、よく遭遇するタイプのもので、ということで、冠動脈周囲病変はIgG4関連かもしれないが、腹部大動脈の病変は、通常の動脈硬化性の病変と考えていたのです。

ところが、切除した腹部大動脈の病理所見ではIgG4陽性細胞の浸潤を認め、IgG4関連疾患に矛盾しない所見、ということだった。

> 笠島 史成先生  
冠動脈の内腔は拡張してませんね。

> 田辺 健吾先生

外側の軟部陰影がモヤッとみえるというだけです。

> 笠島 史成先生  
腹部は最初から少し拡張していますか。

> 田辺 健吾先生  
普通だったら気にしな程度だと思います。

> 坂田 則行先生  
とても暗示的な症例だと思いながら聞かせていただきました。  
通常、IgG4 関連大動脈瘤の場合は、狭窄か瘤か、もう一つは何といても、後腹膜に線維化があるか壁が肥厚しているかです。  
ところが、今回の症例は、最初は後腹膜の肥厚や線維化は認められていなかった。だが、ステロイドを投与後に瘤になっています。  
高血圧があるので動脈硬化性の大動脈瘤と考えていいのかが、問題となります。

> 田辺 健吾先生  
循環器内科と心臓外科のカンファレンスでは、(普通の大動脈瘤だから)、普通のオペでよい、と考えていましたが、病理サンプルは採っておこうと。

> 坂田 則行先生  
(通常の変態と思っていた)ところが IgG4 が多かったということ。  
やはり、IgG4 関連の動脈瘤と、動脈硬化性の大動脈瘤との鑑別が必要であることを示した貴重な症例だと思います。

> 田辺 健吾先生  
1 年前の CT で石灰化があるので、動脈硬化はあると思います。今後、吻合部瘤などに注意しなければいけないなと思っていますが、今のところは大丈夫です。

> 伊澤 淳先生  
確定診断に至ったときの他臓器病変はいかがでしたでしょうか。

> 田辺 健吾先生  
右肺門リンパ節の腫大と、最近では、尿管周囲に陰影がでてきています。

> 伊澤 淳先生  
典型的なところに病変がないということもポイントの症例だと思いました。

> 田辺 健吾先生  
ディスカッションを通じて、鑑別や細かい CT チェックの必要性を感じました。

> 水島 伊知郎先生  
大変貴重な症例をありがとうございました。  
2 番目の症例を、京都大学の加藤先生、よろしくお願いいたします。

> 加藤 貴雄先生  
6-7 年前の症例になりますけれども、慢性動脈周囲炎の 2 例をお話させていただきます。

最初の症例は、68 歳の男性で、主訴は突然の下腹部痛。  
平成 22 年 8 月、就寝中に左下腹部に鈍い痛みがあり、救急外来を受診。発熱なく炎症反応は陰性、造影 CT 上も特記事項なく帰宅。しかし、下腹部の張りと不快感が持続したため、2 か月後の 10 月に

受診し、その際に、8月のCTの読影所見と10月のCT所見を合わせて、感染性腹部大動脈瘤を疑い、循環器内科に紹介となりました。

高血圧はありません。左下腹部に鈍痛があり、反跳痛や筋性防御は認めず。CRPが8.53mg/dLと上昇、血液培養は陰性。IgGは1590mg/dL、IgG4は43.6mg/dLでした。

8月の画像で、腎動脈直下から総腸骨動脈分岐部まで大動脈の拡大と不整な壁肥厚を認めます。10月に再度CTを撮られた時にはそれが増大していて、後腹膜の軟部陰影まで拡大している状況でした。造影のMRIでは、動脈周囲の組織はT2で低信号、diffusionで高信号でしたので、何らかの炎症性、水分richな病変ではないかと推察されました。

この時点で、後腹膜線維症を合併した大動脈周囲炎、悪性リンパ腫、その他の悪性疾患の転移などを鑑別として考えました。生検の病理組織において、腫瘍の所見は認めず、吸引が困難なhardな組織であって、脂肪織や結合組織から構成されていて、炎症性細胞浸潤に富むという所見でした。花筵状線維化のような所見はありません。

本症例では、後腹膜線維症を合併した大動脈周囲炎という診断のもと、ステロイドを1mg/kgで2週間投与、2週間ごとに10mgずつ漸減、3週目に腹部大動脈周囲の軟部陰影は著明に縮小しました。

次の症例は42歳の男性、吸気時の胸痛と発熱、CRP高値。なんらかの感染症として抗生剤が処方されていました。しかし軽快せず、肝障害の出現で抗生剤は中止。発熱が続き前胸部の痛みがあるため、当院に紹介されました。

既往歴と身体所見に特記すべき事項はなく、白血球の上昇、CRP9.3mg/dL、IgG1706mg/dL、IgG4は195mg/dLでした。血液培養は陰性、ANCAがやや高値でした。造影CTで、大動脈弓部壁の異常陰影、縦隔脂肪組織の濃度上昇を認めました。MRIでは、T1とT2が低信号、diffusionで高信号でしたので、炎症もしくは水分richな病変を疑いました。

鑑別診断として、縦隔線維症を合併した動脈周囲炎、肉芽腫性の疾患、腫瘍性の疾患。胸腔鏡で組織診では、腫瘍性増殖は明らかではなく、IgG4陽性細胞は目立たず、非特異的な炎症像でありました。特発性の動脈周囲炎と診断しまして、ステロイドを1mg/kgで2週間投与、2週間ごとに10mgずつ漸減して、大動脈弓部近傍の軟部組織影は消失しました。

慢性動脈周囲炎を診断していくながれとしては、感染性大動脈瘤、血腫、脂肪腫、肉芽腫性病変、悪性リンパ腫、癌を画像や組織診で鑑別するべきだと考えています。

(ベン図を示して)症例2ではIgG4が高かったですので、IgG4陽性細胞はありませんでしたけれども、ちょうどこの辺縁にあるのかなと思います。症例1はここに位置すると思いました。

今回の症例は、包括診断基準を満たすということはありませんでした。次に、分科会から提案された動脈周囲炎の臓器特異的診断基準に照らしますと、症例1ではIgG4染色を行っていませんが、もし染色を行って陽性であれば正確診、症例2は疑診に該当するかと考えます。

> 水島 伊知郎先生

私どもも動脈周囲炎を画像で見つけることが多いですが、1例目のように急速に病変が瘤径が拡張するということは、われわれの経験ではなかったので、とても貴重な症例だと思いました。フロアの先生方で、このように急速に病変が進行する症例のご経験はいかがでしょうか。

> 笠島 史成先生

月単位で明らかに増大してくるような方はいました。その症例では、ステロイド投与後に瘤が破裂してしまいました。急なステロイドの減量で壁の破綻をきたしやすいのかなと思って、注意しなくちゃいけないと思いました。この症例のIgG4はどうでしたでしょうか。

> 加藤 貴雄先生

血清は上昇していませんでした。組織のIgG4染色は行っていません。

> 笠島 史成先生

先ほど病勢の話がありましたが、病勢が活発な時でも血清の IgG4 が上がらない症例があるのか、それとも、本当にまったく、IgG4 関連疾患と根本的に違う疾患なのか、どうなのかなと思いました。

> 加藤 貴雄先生

大動脈周囲炎が特発性でも IgG4 関連でも、治療としてはステロイドで、うまくいったのでよかったと思うんですけど、今回のように、難病の指定とか公的補助のために峻別しないといけないという点では、IgG4 染色で鑑別も必要となってくるのかもしれませんが。

> 伊澤 淳先生

ステロイドの維持量とその後の経過についてはいかがでしょうか。

> 加藤 貴雄先生

ステロイドの維持量は 5mg で、再発はありません。

> 椎谷 紀彦先生

IgG4 関連疾患という概念が出る前の経験ですが、この症例のように壁が薄くなって正常径になる人と、壁が薄くなるときに急激に大きくなる人がいます。それが病勢の問題なのか、本質的に違う疾患なのかということを含めて考えなきゃいけないと思いました。overview で治療についても触れられていましたけれど、三井記念病院の患者さんと、この患者さんでは**ステロイドに全く逆の反応を示している**ので、そういったことも含めて、診断基準の組み立てに参考にしていかなければいけないと思います。

> 水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

最後のご発表を、IgG4 血管拡張病変とステロイド治療ということで網谷先生にお話しをいただきます。

> 網谷 英介先生

症例 1 は 75 歳の男性。

自己免疫性膵炎既往がありますが、治療はせずフォローされていました。糖尿病があります。

狭心症で当科を受診、精査のために入院。血清 IgG 3566mg/dL、IgG4 が 2510mg/dL。耳下腺の腫脹があり、PET で集積を認めました。

冠動脈造影で、右冠動脈に瘤状の拡張があり、左冠動脈には拡張と狭窄を認めました。CT で冠動脈周囲に軟部陰影の増強がありまして、IgG4 関連の病変だろうと考えました。PET で右冠動脈に一致して集積の増加があり、耳下腺部の集積増加、膵臓にびまん性の集積を認めました。まず、PSL30mg で開始。左冠動脈の狭窄が高度であったため、ステント治療をしました。

ステロイド治療により、冠動脈外側の軟部陰影は改善を認めました。内腔の病変はどうかというと、右冠動脈の 3 番あたりまではほとんど変化はないんですが、その末梢の冠動脈瘤は、血栓の状態とも関連があるかもしれませんが、少し縮小している状況でありました。CT でみても右冠動脈末梢の瘤状の拡張は改善していました。左冠動脈はほとんど変わりませんでした。

ところが、ステント治療半年後のフォローアップのために冠動脈造影を行いますと、**右冠動脈末梢の瘤は拡大していて、結局、瘤の切除と回旋枝のバイパス手術をいしました。**

手術所見では、心外膜に線維性肥厚があり真っ白で、冠動脈瘤の組織では、外膜に IgG4 陽性リンパ球の多数の浸潤を認めました。ステロイド治療の功罪についてはいろいろ言われていると思いますが、外膜が菲薄化・脆弱化してしまい、むしろ瘤を悪化させてしまうのか、逆に使用する用量がアンダーだったおののか。そこがわからないと**治療戦略のステロイドの適否の判断についての答えが出にくい**と思います。

症例 2 は 69 歳の男性。リウマチ性多発筋痛症の診断で、ステロイドを 15mg 隔日で服用していました。複数の部位に拍動性腫瘍を自覚したため、循環器内科を受診。

唾液腺の組織で IgG4 陽性細胞の浸潤を確認し、IgG4 関連疾患と診断。IgG4 が 2390mg/dL、IgE が 9716mg/dL とかなり高値でした。CT では、腹部大動脈は軽度の拡大、総肝動脈瘤が 86mm、脾動

**脈瘤が 57mm、右鎖骨下動脈瘤が 42mm** でした。冠動脈周囲にも炎症所見があり、左前下行枝の周囲に、先ほどの症例以上の軟部組織の肥厚があり、右冠動脈と左回旋枝周囲にも同様の所見が認められます。冠動脈造影では左前下行枝に 90%の狭窄があり、血行再建が必要と考えられました。一方で、かなりの拡張病変もあるため、何らかの外科治療も必要ではないかと考えられました。しかし手術リスクも高いと考え、ステロイド治療を先行。60mg からスタートして漸減しました。**血清 IgG4 は、2040mg/dL から 173mg/dL まで低下しました。**

ステロイド治療後に肝動脈瘤と脾動脈瘤には大きな変化はありませんが、冠動脈周囲の軟部陰影や心外膜の陰影は消失しておりました。この症例は、血行再建を検討しながらリハビリを行っていた時に、脾動脈の破裂をきたして亡くなりました。ステロイドの反応性は、罹患する動脈の部位による病変の多様さがあるのかもしれませんが、また、**すでに拡張してしまっている病変はステロイド治療が、拡大を助長する可能性もある。**一方、狭窄病変はどうなのかという問題があります。複数の部位に生じてしまった場合に、どういふふうに対応するかというのがなかなか難しいかなと、拡張がひどい場合には、外科手術を先行した方がいいのかなという印象ではありますが、なかなか難しいと思います。

症例 3 は 50 歳代の女性。顎下線の腫脹があり、増悪してきたということで顎下線生検が行われ、IgG4 陽性細胞の浸潤から IgG4 関連疾患の診断がついた症例です。**造影 CT で、胃、リンパ節、胸膜、腎盂、大動脈、冠動脈などの多臓器に腫脹や肥厚性病変を認めました。**

冠動脈 CT と冠動脈造影検査では、**主幹部-前下行枝から瘻の血管が 2 本出ていて、肺動脈に fistula を作り、また、fistula は瘤状に拡大**していました。PET では冠動脈に沿って集積が認められ、fistula は元々あったものかと思いますが、IgG4 関連の病変が関与したと考えられる症例です。実は本日、手術をしているところです。切除した fistula の IgG4 を調べるのと、冠動脈瘤についてはステロイド治療を行って経過をみるという方針です。

まとめです。拡張病変にステロイド治療を行った方がいいかどうか。症例により shrink する場合もあれば、破裂するケースもある。はっきりさせるためにも、症例の蓄積が必要だと思います。

> 水島 伊知郎先生  
ありがとうございました。

> 笠島 史成先生  
1 例目ですけど、冠動脈瘤があんなに小さくなって、また大きくなるのかなという気もします。網谷先生のおっしゃるように血栓形成で一時的に内腔が狭くなったのかなということも考えます。ところで、冠動脈周囲の病変も並行して大きくなったり小さくなったりしているのでしょうか。

> 網谷 英介先生  
**冠動脈周囲の肥厚性病変は、縮小傾向を維持**していました。

> 笠島 史成先生  
血栓形成で内腔が小さくなっている可能性はいかがでしょうか。

> 網谷 英介先生  
血栓で内腔が少し縮小したように見える可能性はあるかもしれません。

> 坂田 則行先生  
診断基準ということに関連して、暗示的な症例だと思います。2 例目は解剖をなさっているのでぜひ聞きたいんですが、系統的血管病変が別にあると考えてもいいわけなんです。ですから、IgG4 関連疾患は確かににあるんですが、これとは別に**系統的血管病変をもっていた患者さん**ではないかと、解剖されてその辺りを検討されていますでしょうか。

> 網谷 英介先生  
病理診断としては別の診断はついていません。確かに、IgG4 の血管病変としてはあまりに分布が広いので、違う血管病変があってもおかしくはないか

なと思います。

> 坂田 則行先生

3 例目も同じで、冠動脈-肺動脈瘻はいわゆる anomaly の 1 つとして比較のみられます。それに伴って血行動態が変わりますので、冠動脈瘤ができることがあるということも聞いています。ですから、これも IgG4 とは別に anomaly があつた患者さんととらえてもいいと思います。

あくまで、拡張病変とステロイドとの関連で紹介されましたので、先生を批判しているつもりは決してございません。病理学的な立場からいうと、今後、他の多くの臓器に明らかな IgG4 関連病変があつて、加えて、血管病変があつた時にどう考えるか、という問題提起の症例ということで、勉強になりました。

> 網谷 英介先生

今手術している症例は、PET で少し集積があるとはいえ、IgG4 関連の病態が、どこまで関与しているのか、わかりません。病理をみて再考したいと思います。

> 田辺 健吾先生

周囲の軟部陰影が増えるとか改善したというのは、切る断面とかに影響されると思うので、自分がスライドを作っていて主観的かなと思ったところもありまして、客観的な定量化による評価できればいいかなと思いました。

手術したときに IgG4 が下がるので、とおっしゃったんですけど、それは開心術で体外循環をまわしたケースということですか。

> 石坂 信和先生

体外循環の手術です。

> 田辺 健吾先生

1 例目の症例で、on pump 手術の後、IgG4 が下がったかどうかと、他の病勢については抑えられたでしょうか。

> 網谷 英介先生

病勢は手術の時点である程度抑えられていて、その後増悪はしていません。IgG4 が下がったかどうかは確認していません。

> 田辺 健吾先生

ステロイドの治療がいいのかどうかかわからないとすると、冠動脈に関しては早く外科の先生にバイパスしてもらって、今は off pump の時代ですけれども、on pump でやってもらって、その後の経過をみるというのはどうなのかなと思った次第です。

> 笠島 史成先生

動脈瘤がある患者さんにステロイド治療、というのにすごい抵抗があります。手術前提で癒着を軽減するためとか、強い炎症所見がある、というときにはステロイドを使うこともあるんですけど…  
冠動脈の狭窄病変ではなくて拡張病変にステロイドを使うとすると、何が期待できるのでしょうか。

> 網谷 英介先生

それ以上の拡張を防いでくれる可能性、でしょうか。ステロイドを使うことによる拡張のリスクもあるので、どちらの効果が大きいかという議論にはなるかなと思います。

> 笠島 史成先生

手術適応のない程度の拡張病変であれば、ステロイドでそれ以上拡張しなければ、今後手術しなくてすむのではないかと、という期待でしょうか。

> 網谷 英介先生

そのように考えています。

> 笠島 史成先生

報告を見ますと、狭窄も拡張もなくして周囲病変に対してステロイドが使われたケースもありますが。

> 網谷 英介先生  
そのような場合の治療の意義についてはよくわかりません。

> 水島 伊知郎先生  
3人の先生方に、非常にバラエティーに富んだ症例をご紹介いただきました。  
以上で第二部を終わりたいと思います。ありがとうございました。

> 石坂 信和先生  
今日は大変有意義な discussion ができたものと思います。  
本日は、お忙しいところ大変ありがとうございました。

## 第2回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会

### 議事録(案)

1. 日時:平成 29 年 11 月 18 日(土) 午後1時～午後 2 時 40 分
2. 会場:TKP 東京駅前カンファレンスセンター 9F ミーティングルーム 9A
3. 出席者  
網谷 英介 東京大学  
藤永 康成 信州大学  
百村 伸一 自治医科大学附属さいたま医療センター  
石坂 信和 大阪医科大学  
(事務局 宗宮 浩一 大阪医科大学)

#### 4. 発言内容

> 石坂 信和

第2回のWGを開催させていただきます。

藤永先生はIgG4 関連動脈病変の画像診断におけるリーダーです。では、よろしく願います。

> 藤永 康成先生

「IgG4 関連疾患および非 IgG4 関連疾患における動脈病変:CT 所見に関する検討」についてお話しする前に、バックグラウンドの overview をさせていただきます。この論文は、血管病変の臨床像の報告になります。IgG4 関連疾患では、腹部大動脈から腸骨動脈領域が圧倒的に多く、1 割くらい弓部も含めて胸部大動脈に合併します。他臓器、血管周囲病変以外の臓器と関係で腎だけが有意差がありそうです。

(画像の説明のため中略)

今回、IgG4 関連疾患群と、非 IgG4 関連疾患群を CT 所見で鑑別できる手がかりとなるようなものはないかということを検討しました。IgG4 関連疾患群は高齢で男性が多く、非 IgG4 関連疾患は比較的若く、大動脈炎症候群が 16 例、血管ベーチェットが 4 例でした。

当院では、CT は 2.5mm 厚もしくは 1.25mm 厚で撮っていて、比較的薄いスライスで評価できていると思っています。100 mL 以上の造影剤を使って、2 相以上の造影 CT が施行されているもので評価しました。

IgG4 関連病変では、腹部、総腸骨、内外腸骨が圧倒的に多く、パラパラと、上行大動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈にも起こっています。かたや、非 IgG4 関連病変では、頭頸部から胸部に圧倒的に多くて、腹部は少ないという分布になっています。平均の壁厚を統計学的に検討してみると、胸部下行大動脈と腹部大動脈で有意差がありました。

どの部位に病変があると鑑別できるかをみてみると、腹部大動脈病変のあり・なしで IgG4 関連疾患といえるかということ、感度 xx%、特異度 xx%、陽性的中率は xx%と、この程度の診断能になります。「腹部のいずれかがあって鎖骨下動脈または総頸動脈にない」とすると、感度は xx%くらいで、特異度 85%、陽性的中率は xx%で、これがもしかしたら一番いい組み合わせなのかもしれません。

壁肥厚の程度による鑑別ですが、腹部大動脈で閾値を xxmm に設定すると、感度は xx%、特異度は xx%、閾値を xxmm にすると、感度は xx%、特異度は xx%ですから、腹部大動脈に xxmm 以上の壁肥厚があれば、ほぼ IgG4 関連疾患とっていいだろうという結果でした。

この結果が論文になって、ちょっとしたエビデンスになるということになれば、文言に入れていただくと、血管炎みたいなものは除外していける可能性はあるのではないかと思います。

> 網谷 英介先生

活動性を評価する場合、血管炎では PET などに合わせて評価すると思います。IgG4 関連疾患で活動性を評価することの意義については難しいところもあるかもしれませんが、CT の画像では mass の volume が IgG4 関連疾患の活動性を予測するような指標になるのでしょうか。

> 藤永 康成先生

たぶん、画像上は volume になるでしょうし、血清学上は IgG4 の値になるという気がします。

> 網谷 英介先生

血管炎の種類によって、ステロイド治療後の反応が違うということはあるのでしょうか。

> 藤永 康成先生

今、私が一番疑問に思っていることは、IgG4 関連疾患の血管病変には動脈硬化が合併することが多くて、IgG4 関連疾患が高齢者に起こりやすいので動脈硬化の合併が多いのか、それにしても、同じ年齢の人と比べても、動脈硬化が強い人が多いのではないかという印象を持っていて、それを今調査中です。逆に血管炎ですと、年齢の違いもあって、ほとんど動脈硬化がありません。ベースの血管の状態が違いますので、なかなか難しいと思います。

> 百村 伸一先生

IgG4 関連血管炎をもっている高齢者の動脈硬化の危険因子についてのデータはありますか。

> 藤永 康成先生

今調べているところです。粥状硬化に抗原抗体反応を起こして、という論文はいくつかあります。循環器内科の先生に、動脈硬化と免疫反応について研究していただくと、IgG4 関連疾患のすべてではないと思うんですけど、疾患の 1 つの trigger が判明するのではないかと思います。

> 百村 伸一先生

動脈硬化自体が炎症という考えが強くなってきています。

> 藤永 康成先生

腹部大動脈は瘤の好発部位なので、関連があってもおかしくないと思います。

> 網谷 英介先生

腹部大動脈周囲の病変と後腹膜線維症の区別が難しいというお話しでしたが、腹部の動脈とは関連がなさそうな後腹膜線維症のご経験はありますか。

> 藤永 康成先生

あります。たぶん、病理所見は同じなのでしょうけど。

> 網谷 英介先生

下腸間膜動脈まで巻き込んだ病変になってしまうものと、そうでないものがありますが、悪性度というか、炎症の強さは千差万別ですか。

> 藤永 康成先生

腫瘍が大きくなっても、他の臓器に悪さをすることはあまりなくて、この症例では、たまたま腎盂から病

変があって、水腎症になってステントが入っていますが、これくらいの大きな病変があっても水腎症にならない方が半分くらいおられます。基本は柔らかい病変なのかなと思います。

> 網谷 英介先生

冠動脈、肺動脈の病変はいかがでしょうか。

> 藤永 康成先生

大動脈瘤以外で IgG4 関連疾患が原因で瘤になったという報告はあまりないと思います。IgG4 陽性形質細胞が血管にあるからといって、IgG4 関連疾患と断定していいかといわれると、それは別問題だと思います。

> 石坂 信和

先ほど、IgG4 関連疾患では他の血管炎に比べて厚いということでしたが、実際に非常に厚い病変があったときに、悪性疾患ということはあるでしょうけど、血管炎に関係したものとして鑑別に挙がるような疾患はありますか。

> 藤永 康成先生

そこまで激しいものとなると、Eldheim-Chester 病くらいしか挙がってこないと思います。悪性リンパ腫ではこういう像にはならないと思います。

> 石坂 信和

そうすると、「何 mm 以上ある場合にはかなり確からしい」などと考えるのがいいでしょうか。

> 藤永 康成先生

付則としてもかまわないと思います。中項目のなかの小項目みたいに作っていただいて、病理の項目と同じようにしていただければいいと思います。

> 百村 伸一先生

そこが知りたいところです。狭窄があれば血行再建を考えないといけませんし、瘤になれば手術を考えないといけませんけども、そうでなければ経過観察になるのでしょうか。うかつにステロイドは使えないです。

> 藤永 康成先生

お勧めはしないですね。

網谷 英介先生

ある程度初期の段階であったら、ステロイドをうまく使えば拡張を防げるかもしれないというレポートもあったと思いますが、じゃあどの時点までが安全かというのが大事で、できれば、治療をして瘤にならないようにできるといいと思います。

> 藤永 康成先生

今、自己免疫性膵炎の診断基準を改定しているんですけど、自己免疫性膵炎の場合には、膵癌の鑑別や治療に直結するんですけど、この領域で診断基準を作るときに、最終的にどこをゴールにするのかというのが大事。

> 石坂 信和

ステロイドを使って瘤が大きくなるということですけども、そもそも動脈硬化があるから動脈瘤ができてくるのかもしれない。自己免疫性膵炎で治療した症例のなかに、最初は気がつかないような動脈周

囲炎だったのだけど、どんどん動脈瘤が大きくなる症例、そのような経験はありますか。AIPを治療する時でも、動脈の拡張等には留意すべきであるということですね。

> 藤永 康成先生

そう思います。

診断基準の方向性にも関わることなのですが、血管周囲の病変でわかっていないことはいっぱいある。それをはっきりさせるためにこういう病変をまず集めましょうということであれば、とにかく集める方向のような診断基準を作って、集めたものでどうだったかと、次の検討をするための診断基準というのもありなんじゃないかなと思っています。ぜひ検討していただければと思います。

> 石坂 信和

百村先生、他の血管炎と比べて何かありますか。

> 百村 伸一先生

少し話がそれますが、今循環器学会が中心になって、血管炎のガイドラインを磯部先生が班長でまとめています。

> 網谷 英介先生

高安病の診断の時に、「IgG4 関連疾患とかその他の血管炎でない」とその一言で示すしかなくてですね、今日は、高安を含めて決定的にこれがあったら診断できるというものはないかなと思って聞かせていただいたんですけど、好発部位や、狭窄・拡張といった形態を参考にして、何となく予想するしかないのかなと思いました。

そうするとやっぱり最終的にはそういう文言に落ち着かざるを得ないのかなと思いました。この血管炎だ、といたい気持ちがあるんですけども、組織をとらずにそれをやるのはまだまだ難しいのかなと思いますが、いかがですか。

> 藤永 康成先生

確認ですけど、血管炎のガイドラインですか。

> 百村 伸一先生

循環器学会が他の学会と協力して、いろんなガイドラインを出しているんですけど、血管炎のガイドラインは3月に発表になります。

> 石坂 信和

IgG4 関連血管炎だけでガイドラインを作成することにはならないと思いますので、そういうものが注目されていて、割と多くあるのだということを匂わせていただくのがいいのではないかと思います。

> 百村 伸一先生

一応、コメントを書いております。

(中略)

> 石坂 信和

集めていく段階では、他臓器病変がなければ、慎重にした方がいいということですね。逆にいうと、AAAで腫れていて、血中IgG4が高くなくても、そういうIgG4関連疾患があるかも知れません。そこら辺のところは、情報収集の入り口ということであって、非IgG4関連とかあまり言い切らないで。

> 藤永 康成先生

そう思います。ぜひ、そこは調べていただくのがいいと思います。

> 石坂 信和  
網谷先生、いかがでしょうか。

> 網谷 英介先生  
データをもっともっと蓄積していかないと。まだよくわかっていないところがあると思います。

> 石坂 信和  
(ポイントは)局在と厚さですね。また、おうかがいさせていただきたいと思います。  
今日はお忙しいところどうもありがとうございました。

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診療指針の確立を目指す研究」班

病理（兼・放射線科）分科会議事録

日時：平成 30 年 1 月 20 日（土）14 時～16 時 30 分

会場：金沢大学附属病院放射線科医局

参加者：能登原憲司、藤永康成、井上大、小山貴

1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂について 進行：藤永康成（信州大学）

- 改定の経緯についての説明（藤永）
- 膵癌を示唆する所見を認めた場合の注意喚起が重要（病理組織の採取、専門家への紹介などの重要性を強調）（藤永、井上）
- 4cm 以下の AIP と膵癌を比較すると、capsule-like rim は実は出現頻度が低いが、特異度が高いため重要性を強調してもよい（藤永）
- 膵病変のみに注目すると Lymphoma との鑑別は難しいことがある（藤永）

診断基準の文言の修正

- MRCP: 現在の draft に大きな修正は不要。狭細部からの分枝膵管の評価は困難なことが多い、という記述がよい（井上、小山）
- Dynamic MRI の扱いについて：推奨される（井上、藤永）。Speckled enhancement を確認するには dynamic が必須。CT でも細かい撮影条件で施行されていればきれいに認められる（藤永）
- CT, MRI はまとめて記載し（capsule-like rim も CT だけでみられるわけではない）可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック 撮像を推奨する（全員の合意）。単純 MRI は CT よりも病変を明瞭に描出、については膵癌との検討が十分でないため記載しない（全員の合意）。主膵管貫通像は実際には頻度が低いため、みられることがある、が誤解のない表現である（藤永）。T2 強調で capsule-like rim が低信号であることは重要で（小山）記載しておく。
- 膵癌を示唆する所見について：動脈の変化は、自己免疫性膵炎ではあっても壁の不整で、高度狭窄は膵癌に特徴的（井上）。神経周囲浸潤は特殊な撮像が必要なので記載しない（藤永）。“膵癌に特異的”という表現は相応しくなく、“膵癌を示唆する所見”とする。改定案では、EUS-FNA による組織診断は限局性病変で ERCP を行わない場合には必要とされ、癌が疑わしい場合に強調して推奨することには矛盾があるかもしれないので、“膵癌の可能性を考慮し慎重に診断を進める”という表現にする。
- 少し時間を置いて、3 人で再度内容を審議し、川先生に報告する。

2) 自己免疫性膵炎・放射線診断のためのガイダンス作り 進行：能登原憲司（倉敷中央病院）

方針

- 目的：放射線科医のための診断ガイドの作成

- ガイドラインはこの場合、そぐわない(全員の合意)。ただし、現時点で名称は決められず、“ガイドダンス(仮称)”とする。
- 自己免疫性膵炎の疑われる所見を紹介し、見逃すことがないように啓蒙することも重要(井上)。
- 一般の放射線科医を対象とする(藤永先生の質問への能登原の回答)。
- アトラス的な内容にすることも検討。
- Specificity を重視するべきか、sensitivity か(小山)? 最大公約数の specificity (藤永)。
- 文献検索は行う。
- 専門家委員会には、角谷先生、蒲田先生、入江先生に入ってください。

#### 作成の進め方

- 作成委員(藤永、小山、井上)による分担執筆、その後、全員でチェック。必要であれば、放射線関連の学会の際に分科会を開催。
- 症例検討会の開催を検討する。
- 専門家委員会による評価:メンバーは角谷先生、蒲田先生、入江先生。
- 班会議の活動の一環として行われる。報告書を作成し、英文誌に報告(日本の学会誌を想定)。2年後までに完成させる。
- 委員長は藤永先生にお願いする。

#### 3) 症例検討

時間の都合で今回は割愛。

来年 8 月 31 日から開催される消化器画像診断研究会(金沢)の際、サテライトで症例検討会を行うことを検討する。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班  
病理分科会議事録

日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）12 時 30 分～

会場：金沢大学附属病院放射線科医局

参加者：能登原憲司、全 陽、佐藤康晴

#### 1) 目的： IgG4 関連疾患と mimicker との鑑別診断

形質細胞型キャスルマン病をはじめとする様々な炎症性疾患において、病理学的ならびに血清学的に IgG4 関連疾患の診断基準を満たすことがある。ある程度の経験を積んだ病理医や臨床医であれば一定のレベルで鑑別することは可能であるが、多くは各個人の主観によるところが大きい。

現在のところ、客観的に両者を鑑別する鋭敏なバイオマーカーや病理所見は確立されていない。そこで、病理分科会では客観的に mimicker との鑑別に有用な指標を見出すことを目標とした。

#### 2) 方 法

まずは、病理分科会のメンバーが mimicker と診断した病理標本ならびに臨床データを持ち寄り、標本を観察しながら検討することとした。

病理分科会メンバーのみならず、多くの病理医が参加する、平成 30 年 6 月 21 日～23 日に札幌市で開催される第 107 回日本病理学会総会において、その検討会を行うこととした。

行う際には事前に岡崎班を通じて、開催日時をアナウンスし出来る限り多くの参加者を募ることとした。

## **. 研究成果の刊行に関する一覧**

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Okazaki K, Umehara H	Current concept of IgG4-related disease	Okazaki K, Honji T	IgG4-related disease. Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer	Switzerland	401:1-17	2017
Uchida K, Okazaki K	Roles of regulatory T and B cells in IgG4-related disease	Okazaki K, Honji T	IgG4-related disease. Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer	Switzerland	401:93-114	2017
Kamisawa T, Okazaki K	Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease.	Okazaki K, Honji T	IgG4-related disease. Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer	Switzerland	401:19-33	2017
桑田剛、神澤輝実	Autoimmune pancreatitis and other organ involvement	Baumgart DC	Crohn's Diseases and Ulcerative Colitis	Springer	Germany	549-556	2017
神澤輝実	IgG4関連疾患	下瀬川徹	新臓腑病学	南江堂	東京	347-351	2017
神澤輝実、岡崎和一	Diagnosis and treatment of IgG4-related disease	Okazaki K	Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer		19-33	2017
森山雅文、中村誠司	IgG4関連疾患の病態形成における自然免疫活性化機構		臨床免疫・アレルギー科	科学評論社	東京	337-342	2017
川野充弘	内科臨床の立場から	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 2-27	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 1 胃潰瘍の精査中に画像検査で偶然発見された1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 50-59	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 2 原因不明の視力障害で発症した1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 60-73	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 3 長期の寛解経過中にステロイドの自己中断で腎病変が再燃した1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 74-88	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 4 1型自己免疫性膵炎に対してステロイド維持療法中に大動脈病変が増悪し外科的治療を要した1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 89-101	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 5 IgG4関連涙腺・唾液腺炎の経過中に膵臓の悪性リンパ腫を発症した1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 102-111	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 6 高齢発症の糖尿病の精査中に発見された1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 112-121	2017

川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 7 血清IgG4値が正常値を示したIgG4関連唾液腺炎の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 122-130	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 10 原因不明の高IgG血症、高IgG4血症で経過観察中にリンパ節病変と腎機能低下が出現した多中心性キャスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 142-152	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 11 腎盂病変や腎周囲の後腹膜病変、腎実質病変を伴った多中心性キャスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 153-162	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 12 多クローン性高ガンマグロブリン血症を伴う特発性形質細胞性リンパ節症(IPL)の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 163-175	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 13 間歇熱と体重減少、全身倦怠感にて発症し後腹膜線維症による水腎症を併発した多中心性キャスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 176-185	2017
佐藤康晴	1. IgG4関連疾患 Case 9 悪性リンパ腫との鑑別を要したIgG4関連リンパ節症の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p136-p141	2017
佐藤康晴	2. 類縁疾患 Case 16 IgG4高値を示した形質細胞型キャスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p198-p203	2017
佐藤康晴	2. 類縁疾患 Case 17 IgG4高値を示した肺キャスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p204-p209	2017
佐藤康晴	2. 類縁疾患 Case 18 IgG4関連疾患との鑑別を要した涙腺MALTリンパ腫の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p210-p214	2017
石川秀樹	大腸がん化学予防介入試験ーアスピリンを中心に。		がん転移学 上ーがん転移のメカニズムと治療戦略：その基礎と臨床	日本臨牀	東京	112-116	2017
牟礼佳苗、石川秀樹	アスピリンの大腸がん予防効果。	今井眞一郎、吉野純、鍋島陽一	実験医学増刊号	羊土社	東京	124-129	2017

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Tanaka A, Tazuma S, <u>Okazaki K</u> , Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H	Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis.	Clinical gastroenterology and hepatology	15(6)	15(6):920-926	2017
Umehara H, <u>Okazaki K</u> , Kawano M, Mimori T, Chiba T	How to diagnose IgG4-related disease	Annals of the Rheumatic Diseases	76(11)	UNSP e46	2017
Wallace ZS, Sato Y, <u>Okazaki K</u> , Ferry J, Umehara H, Sohani A, Kawano M, Harris N, Tanaka Y, Perugino CA, Kubo S, Stone J, Colvin R, Chiba T, Stone JH, Zen Y	A Multi-Organ Inflammatory Condition with Features of Idiopathic Multicentric Castleman's Disease and IgG4-Related Disease: An Unrecognized Mimicker of IgG4-RD	Arthritis & Rheumatology	69(suppl.10)	1179	2017
Hart PA, Krishna SG, <u>Okazaki K</u>	Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis.	Current treatment options in gastroenterology	15(4)	538-547	2017

<p>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, <u>Okazaki K</u>, Shimosegawa T</p>	<p>Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.</p>	<p>Gut</p>	<p>66(3)</p>	<p>487-494</p>	<p>2017</p>
<p>Mori S, Tahashi Y, Uchida K, Ikeura T, Danbara N, Wakamatsu T, Kusuda T, Takahashi Y, Yanagawa M, <u>Okazaki K</u></p>	<p>Sclerosing Esophagitis with IgG4-positive Plasma Cell Infiltration: A Case Report.</p>	<p>Internal medicine</p>	<p>56(22)</p>	<p>3023-3026</p>	<p>2017</p>
<p>Yanagawa M, Uchida K, Ando Y, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Uemura Y, Miyara T, Okamoto H, Satoi S, <u>Okazaki K</u></p>	<p>Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>in press</p>		

<p>Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, <u>Okazaki K</u>, Chiba T</p>	<p>Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>in press</p>		
<p>Arakura N, Kanno 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, Takeyama Y, Chiba T</p>	<p>Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>52(8)</p>	<p>955-964</p>	
<p>Umehara H, <u>Okazaki K</u>, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T</p>	<p>Organ-Specific Criteria.</p>	<p>Modern rheumatology</p>	<p>27(3)</p>	<p>381-391</p>	
<p>Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Satoi S, Yamada H, <u>Okazaki K</u></p>	<p>Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis.</p>	<p>Pancreatology</p>	<p>17(3)</p>	<p>403-410</p>	
<p><u>Okazaki K</u></p>	<p>IgG4-Related Disease Preface</p>	<p>Curr Top Microbiol Immunol</p>	<p>401:V</p>		
<p>Uchida K, <u>Okazaki K</u></p>	<p>Roles of Regulatory T and B Cells in IgG4-Related Disease.</p>	<p>Curr Top Microbiol Immunol</p>	<p>401</p>	<p>93-114</p>	

<u>Okazaki K</u> , Umehara H	Current Concept of IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol	401	1-17	
Hart PA, Krishna SG, <u>Okazaki K</u>	Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis.	Curr Treat Options Gastroenterol	15(4)	538-547	
Umehara H, <u>Okazaki K</u> , 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	27(3)	381-391	
内田一茂、 <u>岡崎和一</u>	IgG4関連疾患における病態生理の新知見	医学のあゆみ	258(3)	213-216	
内田一茂、 <u>岡崎和一</u>	IgG4関連疾患の自然免疫を中心とした病態研究の進歩	血液内科	75(5)	635-629	
内田一茂、 <u>岡崎和一</u>	自己免疫性膵炎の病態と臨床的課題	胆膵の病態生理	33(1)	1-5	
<u>岡崎和一</u> , 北野 雅之	IgG4関連疾患の病因・病態 病因不明。病態はリンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化、多臓器腫大・結節・肥厚性病変	日本医事新報	4875	57-58	

Yanagisawa S, <u>Fujinaga Y</u> , Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K, <u>Hamano H</u> , <u>Kawa S</u> , Kadoya M	Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis.	Pancreatology	17	567-571	2017
Kubota K, Kamisawa T, <u>Okazaki K</u> , Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno 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, Takeyama Y, Chiba T	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.	J Gastroenterol.	52	955-964	2017
<u>Okazaki K</u> , Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, <u>Shimosegawa T</u>	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis.	Pancreatology.	17	1-6	2017
<u>Ota M</u> , <u>Umemura T</u> , <u>Kawa S</u> .	Immunogenetics of IgG4-Related AIP.	Curr Top Microbiol Immunol.	401	35-44	2017
<u>Kawa S</u>	The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol.	402	61-73	2017

<p><u>Masamune A</u>, <u>Nishimori I</u>, <u>Kikuta K</u>, <u>Tsuji I</u>, <u>Mizuno N</u>, <u>Iiyama T</u>, <u>Kanno A</u>, <u>Tachibana Y</u>, <u>Ito T</u>, <u>Kamisawa T</u>, <u>Uchida K</u>, <u>Hamano H</u>, <u>Yasuda H</u>, <u>Sakagami J</u>, <u>Mitoro A</u>, <u>Taguchi M</u>, <u>Kihara Y</u>, <u>Sugimoto H</u>, <u>Hirooka Y</u>, <u>Yamamoto S</u>, <u>Inui K</u>, <u>Inatomi O</u>, <u>Andoh A</u>, <u>Nakahara K</u>, <u>Miyakawa H</u>, <u>Hamada S</u>, <u>Kawa S</u>, <u>Okazaki K</u>, <u>Shimosegawa T</u></p>	<p>Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.</p>	<p>Gut</p>	<p>66</p>	<p>487-494</p>	<p>2017</p>
<p><u>Ozawa M</u>, <u>Fujinaga Y</u>, <u>Asano J</u>, <u>Nakamura A</u>, <u>Watanabe T</u>, <u>Ito T</u>, <u>Muraki T</u>, <u>Hamano H</u>, <u>Kawa S</u></p>	<p>Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study.</p>	<p>Arthritis Res Ther</p>	<p>19</p>	<p>223</p>	<p>2017</p>
<p><u>Hamano H</u>, <u>Tanaka E</u>, <u>Ishizaka N</u>, <u>Kawa S</u></p>	<p>IgG4-related disease - A systemic disease that deserves attention regardless of one's subspecialty</p>	<p>Intern Med</p>	<p>26-Dec</p>		<p>2017</p>
<p><u>Tanaka A</u>, <u>Tazuma S</u>, <u>Okazaki K</u>, <u>Nakazawa T</u>, <u>Inui K</u>, <u>Chiba T</u>, <u>Takikawa H</u>.</p>	<p>Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis.</p>	<p>Clin Gastroenterol Hepatol</p>	<p>15</p>	<p>920-926</p>	<p>2017</p>
<p><u>Umehara H</u>, <u>Okazaki K</u>, <u>Kawano M</u>, <u>Mimori T</u>, <u>Chiba T</u></p>	<p>How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence).</p>	<p>Ann Rheum Dis</p>	<p>76(11)</p>	<p>e46. doi: 10.1136</p>	<p>2017</p>

<p>Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, <u>Chiba T</u></p>	<p>Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria.</p>	<p>Mod Rheum</p>	<p>27(3)</p>	<p>381-391</p>	<p>2017</p>
<p>Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, <u>Chiba T</u></p>	<p>Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>52</p>	<p>1330-1335</p>	<p>2017</p>
<p>Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, YUoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, <u>Chiba T</u></p>	<p>Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.</p>	<p>J Gastroenterol</p>	<p>52</p>	<p>955-964</p>	<p>2017</p>

<p>Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, Okazaki K, <u>Chiba T</u></p>	<p>Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.</p>	<p>J Gastroenterology</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2017</p>
<p>Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, Sugimoto S, <u>Iwasaki E</u>, Takagi J, Itoi T, Kitago M, Kitagawa Y, Kanai T, Sato T</p>	<p>Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression.</p>	<p>Cell Stem Cell</p>	<p>in press</p>		<p>2018</p>

<p>Kitamura, Katsuya, Horibe, Masayasu, Sanui, Masamitsu, Sasaki, Mitsuhito, Yamamiya, Akira, Ishii, Yu, Yoshida, Hitoshi, Sawano, Hirotaka, Goto, Takashi, Ikeura, Tsukasa, Hamada, Tsuyoshi, Oda, Takuya, Yasuda, Hideto, Ogura, Yuki, Miyazaki, Dai, Hirose, Kaoru, Chiba, Nobutaka, Ozaki, Tetsu, Yamashita, Takahiro, Koinuma, Toshitaka, Oshima, Taku, Yamamoto, Tomonori, Hirota, Morihisa, Azumi, Yoshinori, Nagata, Keiji, Saito, Nobuyuki, Sato, Mizuki, Miyamoto, Kyohei, <u>Iwasaki, Eisuke</u>, Kanai, Takanori, Mayumi, Toshihiko</p>	<p>The Prognosis of Severe Acute Pancreatitis Varies According to the Segment Presenting With Low Enhanced Pancreatic Parenchyma on Early Contrast-Enhanced Computed Tomography A Multicenter Cohort Study</p>	<p>Pancreas</p>	<p>46(7)</p>	<p>867</p>	<p>2017</p>
<p>Ikeura, Tsukasa, Horibe, Masayasu, Sanui, Masamitsu, Sasaki, Mitsuhito, Kuwagata, Yasuyuki, Nishi, Kenichiro, Kariya, Shuji, Sawano, Hirotaka, Goto, Takashi, Hamada, Tsuyoshi, Oda, Takuya, Yasuda, Hideto, Ogura, Yuki, Miyazaki, Dai, Hirose, Kaoru, Kitamura, Katsuya, Chiba, Nobutaka, Ozaki, Tetsu, Yamashita, Takahiro, Koinuma, Toshitaka, Oshima, Taku, Yamamoto, Tomonori, Hirota, Morihisa, Yamamoto, Satoshi, Oe, Kyoji, Ito, Tetsuya, <u>Iwasaki, Eisuke</u>, Kanai, Takanori, Okazaki, Kazuichi, Mayumi, Toshihiko</p>	<p>Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: A large multicenter study</p>	<p>UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL</p>	<p>5(3)</p>	<p>389</p>	

<p>Horibe Masayasu, Sasaki Mitsuhito, Sanui Masamitsu, Sugiyama Daisuke, <u>Iwasaki Eisuke</u>, Yamagishi Yoshiyuki, Sawano Hirotaka, Goto Takashi, Ikeura Tsukasa, Hamada Tsuyoshi, Oda Takuya, Yasuda Hideto, Shinomiya Wataru, Miyazaki Dai, Hirose Kaoru, Kitamura Katsuya, Chiba Nobutaka, Ozaki Tetsu, Yamashita Takahiro, Koinuma Toshitaka, Oshima Taku, Yamamoto Tomonori, Hirota Morihisa, Moriya Takashi, Shirai Kunihiro, Mayumi Toshihiko, Kanai Takanori</p>	<p>Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis</p>	<p>Pancreas</p>	<p>46(4)</p>	<p>510</p>	<p>2017</p>
<p>Yamamoto M, Takano K, Kamekura R, Suzuki C, Ichimiya S, Himi T, <u>Nakase H</u>, Takahashi H.</p>	<p>Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>23:1-5.</p>	<p>doi: 10.1080/14397595</p>	<p>2018</p>
<p>Kamekura R, Takano K, Yamamoto M, Kawata K, Shigehara K, Jitsukawa S, Nagaya T, Ito F, Sato A, Ogasawara N, Tsubomatsu C, Takahashi H, <u>Nakase H</u>, Himi T, Ichimiya S.</p>	<p>A Critical Role of Lesional T Follicular Helper Cells in the Pathogenesis of IgG4-Related Disease.</p>	<p>J Immunol</p>	<p>15;199(8)</p>	<p>2624-2629</p>	<p>2017</p>

Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, <u>Kamisawa T</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Hamano H</u> , Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, <u>Inui K</u> , Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Shimosegawa T</u>	Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.	Gut	66	487-494	2017
<u>Okazaki K</u> , Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , Kim MH, Lévy P, <u>Masamune A</u> , Webster G, <u>Shimosegawa T</u>	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis	Pancreatology	17	1~6	2017
<u>Kubota K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Hirano K</u> , Hirooka Y, <u>Uchida K</u> , Shiomi H, <u>Ohara H</u> , <u>Shimizu K</u> , Arakura N, <u>Kanno A</u> , Sakagami J, <u>Itoi T</u> , Ito T, Ueki T, <u>Nishino T</u> , <u>Inui K</u> , Mizuno N, <u>Yoshida H</u> , Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, <u>Shimosegawa T</u> , Takeyama Y, <u>Chiba T</u>	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.	J Gastroenterology	52	955-964	2017
Hanaoka M, <u>Kamisawa T</u> , Koizumi S, Kuruma S, Chiba K, Kikuyama M, Shirakura S, Sugimoto T, Hishima T	Clinical features of IgG4-related rhinosinusitis	Advances in Medical Sciences	62	393-397	2017
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	自己免疫性膵炎に合併する胆管狭窄の内視鏡治療の位置づけ	胆と膵	38	191-194	2017
神澤輝実	ガイドラインからみた自己免疫性膵炎の治療の進歩	医学の歩み	261	69-73	2017

神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆、服部藍、白倉聡、杉本太郎	他科に学ぶ自己免疫疾患「自己免疫性膵炎」	日本耳鼻咽喉科学会会報	120	677-684	2017
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	自己免疫性膵炎	臨床と研究	94	673-679	2017
神澤輝実	自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別診断	Modern Physician	37	900	2017
Kamekura R, Takano K, Yamamoto M, Kawata K, Shigehara K, Jitsukawa S, Nagaya T, Ito F, Sato A, Ogasawara N, Tsubomatsu C, <u>Takahashi H</u> , Nakase H, Himi T, Ichimiya S	Cutting Edge: A Critical Role of Lesional T Follicular Helper Cells in the Pathogenesis of IgG4-Related Disease.	J Immunol	199	2624-2629	2017
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	7-17	2017
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, <u>Takahashi H</u> , Nomura H, Kawa S, Kawano M	New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases.	Arthritis Res Ther	19	262	2017

Takano K, Yamamoto M, Ichimiya S, <u>Takahashi H</u> , Himi T	Assessing the usefulness of salivary gland biopsy for diagnosis of type-1 autoimmune pancreatitis.	Mod Rheumatol	27	548-550	2017
Takano K, Yajima R, Kamekura R, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Yama N, Hatakenaka M, Himi T	Clinical utility of 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis.	Laryngoscope	in press		2017
Taku Iguchi, Koji Takaori, Akiko Mii, Yuki Sato, Yasunori Suzuki, <u>Hajime Yoshifuji</u> , Hiroshi Seno, Osamu Ogawa, Koichi Omori, Kazuhisa Bessho, Satoru Kondo, Tomokazu Yoshizaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, <u>Tsunevo Mimori</u> , Hironori Haga, Mitsuhiro Kawano, Motoko Yanagita	Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease.	Mod Pathol	Accepted, Jan. 17, 2018		2018
Nakayama Y, <u>Yoshifuji H</u> , Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura I, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, <u>Mimori T</u>	A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report.	Mod Rheumatol Case Rep	(Epub)	doi: 10.1080/24725625.2017.1408551	2017
Umehara H, Okazaki K, Kawano M, <u>Mimori T</u> , Chiba T	How to diagnose IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis	76(11)	e46	2017
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	27(3)	381-391	2017

Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami 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, <u>Sumida T</u>	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.	27(5)	849-854	2017
Nagayasu A, <u>Kubo S</u> , Nakano K, <u>Nakayamada S</u> , Iwata S, Miyagawa I, Fukuyo S, Saito K, <u>Tanaka Y</u>	IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report.	Internal Med.	(in press)		
Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, Narisawa M, Arao T, <u>Tanaka Y</u>	Features of Patients with Basedow's Disease and High Serum IgG4 Levels.	Internal Med.	56	1009-1013	2017
Ishikawa Y, Miyagawa I, Nakano K, Satoh Y, Todoroki Y, Kubo S, Nawata A, <u>Nakayamada S</u> , Saito K, <u>Tanaka Y</u>	The occurrence of hypertrophic pachymeningitis with infiltration of IgG4-positive plasma cells and with different etiology: Report of three cases.	Mod Rheumatol Case Reports.	1	43-48	2017
<u>Kubo S</u> , <u>Nakayamada S</u> , Yoshikawa M et al	Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients.	Arthritis Rheumatol.	69	2029-2037	2017
<u>Tanaka Y</u> , <u>Kubo S</u> , Iwata S et al	B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus.	Clin Immunol.	pii: S1521-6616(17)30537-5		2017

○ <u>Kubo S</u> , <u>Nakayamada S</u> , Zhao J, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Nawata A, Hirata S, Nakano K, Saito K, <u>Tanaka Y</u>	Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease.	Rheumatology	[Epub ahead of print]		2017
<u>Masaki Y</u> , 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	27(5)	849-854	2017
河南崇典、河南（岩男）悠、 <u>正木康史</u>	IgG4関連疾患のプロテオーム解析.	臨床免疫・アレルギー科	67(4)	343-348	2017
<u>正木康史</u> 、藤本信乃、河南（岩男）悠、坂井知之、河南崇典、藤田義正、川端 浩、福島俊洋	IgG4関連疾患に対する治療：前方視的臨床研究を中心に.	臨床リウマチ	29	140-146	2017
<u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u>	Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol	401	75-83	2017
Ueda S, Usui Y, Nagai T, Diaz-Aguilar D, Nagao T, <u>Goto H</u>	Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors.	Jpn J Ophthalmol	61(4)	354-360	2017

<p><u>Yamada K</u>, <u>Yamamoto M</u>, <u>Saeki T</u>, <u>Mizushima I</u>, <u>Matsui S</u>, <u>Fujisawa Y</u>, <u>Hara S</u>, <u>Takahashi H</u>, <u>Nomura H</u>, <u>Kawa S</u>, <u>Kawano M</u></p>	<p>New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases.</p>	<p>Arthritis Res Ther</p>	<p>19(1)</p>	<p>262</p>	<p>2017</p>
<p><u>Umehara H</u>, <u>Okazaki K</u>, <u>Nakamura T</u>, <u>Satoh-Nakamura T</u>, <u>Nakajima A</u>, <u>Kawano M</u>, <u>Mimori T</u>, <u>Chiba T</u></p>	<p>Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>27(3)</p>	<p>381-391</p>	<p>2017</p>
<p><u>Umehara H</u>, <u>Okazaki K</u>, <u>Kawano M</u>, <u>Mimori T</u>, <u>Chiba T</u></p>	<p>How to diagnose IgG4-related disease.</p>	<p>Ann Rheum Dis</p>	<p>76(11)</p>	<p>e46</p>	<p>2017</p>
<p><u>Nakashima H</u>, <u>Kawano M</u>, <u>Saeki T</u>, <u>Ubara Y</u>, <u>Hisano S</u>, <u>Nagata M</u>, <u>Zen Y</u>, <u>Yanagita M</u>, <u>Yamaguchi Y</u>, <u>Nishi S</u>, <u>Saito T</u></p>	<p>Estimation of the number of histological diagnosis for IgG4-related kidney disease referred to the data obtained from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) questionnaire and cases reported in the Japanese Society of Nephrology Meetings.</p>	<p>Clin Exp Nephrol</p>	<p>21(1)</p>	<p>97-103</p>	<p>2017</p>

<p><u>Masaki Y</u>, <u>Matsui S</u>, <u>Saeki T</u>, <u>Tsuboi H</u>, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, <u>Kawano M</u>, 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, <u>Sato Y</u>, <u>Tanaka Y</u>, Sugai S, <u>Sumida T</u></p>	<p>A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>27(5)</p>	<p>849-854</p>	<p>2017</p>
<p><u>Yamada K</u>, Zoshima T, Ito K, <u>Mizushima I</u>, Hara S, Horita S, Nuka H, Hamano R, Fujii H, Yamagishi M, <u>Kawano M</u></p>	<p>A case developing minimal change disease during the course of IgG4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>27(4)</p>	<p>712-715</p>	<p>2017</p>
<p>Taniguchi Y, <u>Kawano M</u>, <u>Zen Y</u>, Aoyama N, Suehiro F, Terada Y</p>	<p>Immunoglobulin G4-related disease associated with extensive granulomatous changes.</p>	<p>Rheumatology (Oxford)</p>	<p>56(8)</p>	<p>1430-1433</p>	<p>2017</p>
<p>Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, Harada K, <u>Kawano M</u></p>	<p>IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>28(1)</p>	<p>188-192</p>	<p>2018</p>

Hourai R, Kasashima S, Fujita S, Sohmiya K, Daimon M, Hirose Y, Katsumata T, Kanki S, Ozeki M, <u>Ishizaka N</u>	A Case of aortic stenosis with serum IgG4 elevation, and IgG4-positive plasmacytic infiltration in the aortic valve, epicardium, and aortic adventitia.	Int Heart J	in press		2018
Sakane K, Hourai R, Daimon M, Sohmiya K, Kuwabara H, Katsumata T, Ozeki M, Hirose Y, <u>Ishizaka N</u>	Coronary periarteritis associated with multivessel coronary artery disease.	Coron Artery Dis.	doi: 10.1097/MCA.0000000000000585		2017
Hamano H, Tanaka E, <u>Ishizaka N</u> , Kawa S	IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty.	Intern Med	doi: 10.2169/internalmedicine.9533-17. [Epub ahead of print]		2017
Sohmiya K, <u>Ishizaka N</u>	IgG4-related Coronary Periarteritis - In Search of an Optimal Diagnosis and Management Method.	Intern Med	56(18)	May-81	2017
Kanzaki Y, Morita H, <u>Ishizaka N</u>	Increased 18F-FDG Uptake in IgG4-related Coronary Periarterial Pseudotumor.	Intern Med	56(12)	1603-4	2017
石坂信和、藤永康成、蓬萊亮斗、藤阪智弘、藤田修一、星賀正明、宗宮浩一	網羅的測定による循環器症例における血清IgG4値の検討	脈管学会誌	57(6)	Jul-87	2017

<p>Mizushima I, Yamada K, Harada K, <u>Matsui S</u>, Saeki T, Kondo S, Takahira M, Waseda Y, Hamaguchi Y, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M</p>	<p>Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>22</p>	<p>1-7</p>	<p>2017</p>
<p>Terasaki Y, Ikushima S, <u>Matsui S</u>, 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; Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group</p>	<p>Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease.</p>	<p>Histopathology</p>	<p>70(7)</p>	<p>1114-1124</p>	<p>2017</p>
<p>Masaki Y, <u>Matsui S</u>, 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.</p>	<p>A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>27(5)</p>	<p>849-854</p>	<p>2017</p>

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, <u>Matsui S</u> , Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M	New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases.	Arthritis Res Ther	19(1)	262	2017
<u>Handa T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Yoshifuji H</u> , Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, <u>Sato Y</u> , Kubo K, <u>Mimori T</u> , Chiba T, Hirai T, Mishima M	Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease.	Mod Rheumatol	8	1-7	2018
Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, <u>Handa T</u> , Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T	A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report.	Modern Rheumatology Case Reports	in press		2018
<u>Notohara K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Zen Y</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Sato Y</u> , <u>Shiokawa M</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Yoshifuji H</u> , Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, <u>Okazaki K</u> , <u>Chiba T</u>	Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.	J Gastroenterol	2017 Dec 18. <a href="https://doi.org/10.1007/s00535-017-1420-4">https://doi.org/10.1007/s00535-017-1420-4</a>		2017
Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, <u>Sato Y</u>	A possible new morphological variant of mantle cell lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features.	Pathol Res Pract	213(11)	1378-1383	2017

Otani K, <u>Inoue D</u> , Fujikura K, Komori T, Abe-Suzuki S, Tajiri T, Itoh T, Zen Y.	Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease	Oncotarget	in press		
Hong SA, Sung YN, Kim HJ, Lee SS, Lee JH, Ahn CS, Hwang S, Yu E, <u>Zen Y</u> , Kim MH, Hong SM	Xanthogranulomatous cholecystitis shows overlapping histological features with IgG4-related cholecystitis.	Histopathology	in press		
Kasashima S, Kawashima A, <u>Zen Y</u> , Ozaki S, Kasashima F, Endo M, Matsumoto Y, Kawakami K	Upregulated interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in immunoglobulin G4-related aortic aneurysm patients.	J Vasc Surg	in press		
Kobayashi H, <u>Notohara K</u> , Otsuka T, Kobayashi Y, Ujita M, Yoshioka Y, Suzuki N, Aoyagi R, Ohashi R, Suzuki T	An Autopsy Case of Mesenteric Panniculitis with Massive Pleural Effusions.	Am J Case Rep	19	13-20	2018
<u>能登原憲司</u>	病理からみた自己免疫性膵炎—その発生機序を含めて	臨床消化器内科	33(2)	157-164	2018
<u>能登原憲司</u>	原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の病理	胆と膵	38(6)	547-552	2017
<u>石川秀樹</u>	大腸がんの化学予防	診断と治療	106	25-28	2018
Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, Ikematsu H, Kobayashi N, Hozawa A, Kushima R, Murakami Y, <u>Ishikawa H</u> , Nakajima T, Otake Y, Sakamoto T, Matsumoto M, Abe S, Mori M, Fujii T, Saito Y	Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study.	Jpn J Clin Oncol	13	118-122	2017

Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, <u>Ishikawa H</u>	Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution.	Fam Cancer	16	91-98	2017
Yao K, Uedo N, Muto M, <u>Ishikawa H</u>	Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection.	Gastric Cancer	20	28-38	2017
Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, Yoshida N, Hisada T, Kiriya S, Matsuda K, Hayashi Y, Matsuda T, Osera S, Kaneko K, Utano K, Naito Y, Ishihara H, Kato M, Yoshimura K, <u>Ishikawa H</u> , Yamamoto H, Saito S	Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial.	Gastrointest Endosc	86	386-394	2017
Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Konishi K, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, <u>Ishikawa H</u> , Muto M	Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer.	PLoS One		e0175182	2017

<p>Nakanishi H, Doyama H, <u>Ishikawa H</u>, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Hori S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K.</p>	<p>Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study.</p>	<p>Endoscopy</p>	<p>49</p>	<p>957-967</p>	<p>2017</p>
<p>Yamazaki H, Fujieda M, Shimizu M, Shiotani A, Shimabukuro M, Mure K, Takeshita T, <u>Ishikawa H</u></p>	<p>Effects of meat intake frequency and polymorphic cytochrome P450 2A6 activity on individual colorectal tumour risk in a Japanese cohort.</p>	<p>Journal of cancer therapy</p>	<p>8</p>	<p>645-652</p>	<p>2017</p>
<p>Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, <u>Ishikawa H</u>, Matsuda T</p>	<p>Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection.</p>	<p>Dig Dis Sci</p>	<p>62</p>	<p>3325-3335</p>	<p>2017</p>
<p>中島健, <u>石川秀樹</u>, 齋藤豊</p>	<p>腺腫性ポリポース—遺伝性大腸癌診断ガイドラインの解説と実臨床での対応—</p>	<p>日本消化器病学会雑誌</p>	<p>114</p>	<p>413-421</p>	<p>2017</p>

<p>柚木崎紘司, 村上雅也, 松本裕子, 菊池珠希, 山崎之良, 宮本勇人, 内橋孝史, 井上祐真, 川端一美, 田村公祐, 李兆亮, 杉田光司, 宮崎純一, 田中弘教, <u>石川秀樹</u>, 阿部孝</p>	<p>MG-P(クエン酸マグネシウム製剤)準高張液を用いた大腸内視鏡検査前処置法の評価—非高齢者における有用性と安全性の評価—</p>	<p>新薬と臨牀</p>	<p>66</p>	<p>918-925</p>	<p>2017</p>
<p>工藤豊樹, 斎藤豊, 池松弘朗, 堀田欣一, 竹内洋司, <u>石川秀樹</u>, 森悠一, 前田康晴, 工藤進英</p>	<p>通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超广角視野内視鏡 a. FUSE.</p>	<p>INTESTINE</p>	<p>21</p>	<p>421-428</p>	<p>2017</p>
<p>浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 緒方晴彦, 矢作直久, <u>石川秀樹</u>, 田尻久雄</p>	<p>通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超广角視野内視鏡 b. オリンパス</p>	<p>INTESTINE</p>	<p>21</p>	<p>429-433</p>	<p>2017</p>
<p>浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 田尻久雄, 緒方晴彦, 矢作直久, <u>石川秀樹</u></p>	<p>広角内視鏡Extra-wide-angle-view colonoscopeの開発と有用性(第二報)</p>	<p>胃と腸</p>	<p>52</p>	<p>1200-1204</p>	<p>2017</p>
<p><u>石川秀樹</u></p>	<p>大腸癌罹患と死亡の減少を目指した先制医療の現状と将来展望.</p>	<p>臨床消化器内科</p>	<p>32</p>	<p>1597-1601</p>	<p>2017</p>
<p>武藤倫弘, <u>石川秀樹</u></p>	<p>介入研究からのがん予防のエビデンス</p>	<p>医学のあゆみ</p>	<p>261</p>	<p>879-882</p>	<p>2017</p>

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
<u>Kazuichi Okazaki</u>	Immunologic abnormality in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis	22nd Yonsei Institute of Gastroenterology Symposium	soul	2014年1月12日
Kazushige Uchida, <u>Kazuichi Okazaki</u>	Immunological Aspects in Type 1 Autoimmune Pancreatitis.	International Pancreatic Research Forum 2017	Matsumoto	2013年10月27日
<u>Kazuichi Okazaki</u> , Myung-Hwan Kim	Epidemiology and pathogenesis of autoimmune pancreatitis	International Pancreatic Research Forum 2017	Matsumoto	2013年10月27日
Kazushige Uchida and <u>Kazuichi Okazaki</u>	Immunological Aspects in Type 1 Autoimmune Pancreatitis.	第103回日本消化器病学会総会	東京	2013年4月27日
内田一茂、柳川雅人、池宗真美、津久田諭、三好秀明、池浦司、島谷昌明、福井寿朗、高岡亮、西尾彰功、 <u>岡崎和一</u>	1型自己免疫性膵炎の膵組織・末梢血における好塩基球の検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
加藤 孝太, 池浦司, 柳川 雅人, 三好 秀明, 島谷昌明, 内田 一茂, 高岡 亮, 西尾 彰功, <u>岡崎和一</u>	慢性膵炎と1型自己免疫性膵炎における膵内神経システムの免疫組織化学的検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
<u>岡崎和一</u>	私と自己免疫性膵炎研究	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
柳川雅人, 内田一茂, <u>岡崎和一</u>	1型自己免疫性膵炎における活性化好塩基球の検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日

内田一茂、柳川雅人、池宗真美、津久田諭、池浦司、山口隆志、富山尚、安藤祐吾、福井寿朗、西尾彰功、三好秀明、島谷昌明、高岡亮、里井壮平、岡崎和一	1型自己免疫性膵炎における好塩基球の検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
<u>Yasunari Fujinaga</u> , Makiko Kitano, Akira Yamada, Masahiro Kurozumi, Satoshi Kawakami, <u>Hideaki Hamano</u> , <u>Shigevuki Kawa</u> , Masumi Kadoya	CT characteristics of periaortic/periarteric lesions associated with IgG4-related disease	28th annual meeting of European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology	Athens, Greece	2017年6月20～23日
<u>能登原憲司</u>	胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診	第58回日本臨床細胞学会総会	大阪	2013年5月26日
Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease	IPRF 2017	HotelBuenaVista, Matsumoto	2013年10月27日
Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis	IPRF 2017	HotelBuenaVista, Matsumoto	2013年10月27日

Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Is serum IgG in patients with AIP pathogenic ?	Third International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis 2017	Westin Maui Resort & Spa, Hawaii	2013年2月17日
塩川雅広、 <u>児玉裕三</u> 、 <u>妹尾浩</u> 、千葉勉	自己免疫性膵炎の抗原同定	第48回 日本膵臓学会大会	京都みやこめっせ	2013年7月13日
南一洋、 <u>岩崎栄典</u> 、 <u>金井隆典</u>	自己免疫性膵炎における空間選択的IRパルス併用cine dynamic MRCPの有用性の検討	JDDW2017 WS15 胆膵領域における advanced imaging		2014年10月12日
<u>Eisuke Iwasaki</u> , Kazuhiro Minami, Seichiro Fukuhara, Youichi Takimoto, Hiroki Tamagawa, Tadashi Katayama, Masahiro Ueda, Shintaro Kawasaki, Misako Matsushita, Takashi Seino, Masayasu Horibe, Shigeo Okuda, Haruhiko Ogata and Takanori Kanai	Evaluation of pancreatic secretory flow in autoimmune pancreatitis using cine-dynamic MRCP with selective inversion recovery pulse.	APDW Poster		2013年8月24日
南一洋、 <u>岩崎栄典</u> 、福原誠一郎、堀部昌靖、川崎慎太郎、清野隆史、片山正、玉川空樹、瀧本洋一、町田雄二郎、緒方晴彦、 <u>金井隆典</u> 、	当院における自己免疫性膵炎に対するEUS-FNAの現況	膵臓学会 一般演題		2013年7月13日

Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease	IPRF 2017	HotelBuenaVista, Matsu moto	2013年10月27日
Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis	IPRF 2017	HotelBuenaVista, Matsu moto	2013年10月27日
Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Is serum IgG in patients with AIP pathogenic ?	Third International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis 2017	Westin Maui Resort & Spa, Hawaii	2013年2月17日
塩川雅広、 <u>児玉裕三</u> 、 <u>妹尾浩</u> 、 <u>千葉勉</u>	自己免疫性膵炎の抗原同定	第48回 日本膵臓学会大会	京都みやこめッセ	2013年7月13日
Tanoue S, Ido A	Utility of serum apoptosis inhibitor of macrophage for differentiating IgG4-related disease from malignant disease	UEGW 25th	Barcelona	2013年10月29日
本谷雅代、 <u>仲瀬裕志</u>	当科における自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患の検討	第48回 日本膵臓学会大会	京都みやこめッセ	2013年7月13日
<u>吉藤元</u> 、 <u>白柏魅怜</u> 、 <u>三森経世</u> 、ほか	IgG4関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討	第11回IgG4研究会	松本	2014年3月9日

Gon Y, <u>Yoshifuji H</u> , Kitagori K, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, <u>Mimori T</u>	Invention and phenotypic evaluation of human IgG4-knock-in mice.	米国リウマチ学会	サン ディエ ゴ	2013年11月5日
高橋広行、坪井 洋人、浅島弘 充、廣田智哉、 近藤裕也、森山 雅文、松本功、 中村誠司、 <u>住田 孝之</u>	DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjogren' s syndrome: comparison with IgG4- related disease.	第61回日本リウマ チ学会総会・学術 集会	福岡国 際会議 場	2013年4月19日
坪井洋人、飯塚 麻菜、高橋広 行、浅島弘充、 工藤華枝、小野 由湖、安部沙 織、近藤裕也、 中井雄治、阿部 啓子、田中昭 彦、森山雅文、 中村誠司、松本 功、 <u>住田孝之</u>	IgG4関連疾患の病因・病態 の解明：シェーグレン症候 群との比較から見えてきた もの	第4回日本リウマチ 学会、ベーシック リサーチカンファ レンス	アキバ プラザ	2013年10月7日
神田龍一郎、中 野和久、河邊明 男、名和田彩、 岩田慈、福與俊 介、 <u>久保智史</u> 、 宮川一平、玉城 泰太郎、 <u>中山田 真吾</u> 、 <u>田中良哉</u> 。	IgG4関連疾患腎症(IgG4- RKD)の併存が疑われた好酸 球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)の1例。	九州リウマチ学会	北九州	2013年9月2日
<u>正木康史</u>	教育セミナー「IgG4関連疾 患 耳鼻咽喉科と内科の立 場から 2. 内科の立場か ら」	第30回 日本口 腔・咽頭科学会総 会・学術講演会	金沢	2013年9月6日

<p>石黒乃理子、<u>森山雅文</u>、古庄克宏、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、山内昌樹、坂本瑞樹、小野由湖、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、<u>中村誠司</u></p>	<p>IgG4関連疾患の病態形成におけるToll様受容体 (TLR) の関与 ~TLR7を介したTh2活性化機構~</p>	<p>第71回 NPO法人日本口腔科学会学術集会</p>	<p>ひめぎんホール (愛媛)</p>	<p>2013年4月26日</p>
<p>Noriko Ishiguro, <u>Masafumi Moriyama</u>, Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, Jun-Nosuke Hayashida, and <u>Seiji Nakamura</u></p>	<p>Possible involvement of toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis</p>	<p>The 2017 American Academy of Oral Medicine (AAOM) Annual Meeting</p>	<p>Orlando, Florida</p>	<p>2013年4月5日</p>
<p>石黒乃理子、<u>森山雅文</u>、古庄克宏、<u>祇園由佳</u>、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、<u>佐藤康晴</u>、三宅健介、<u>中村誠司</u></p>	<p>IgG4関連疾患の病態形成におけるTLR7陽性M2マクロファージの関与</p>	<p>第26回 日本シェーグレン症候群学会</p>	<p>ステーションコンファレンス (東京)</p>	<p>2013年9月7日</p>

小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 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質	第180回東京医科大学医学学会総会	東京	2013年11月3日
臼井嘉彦, 上田俊一郎, 坪田欣也, 後藤 浩	IgG4関連眼疾患とMALTリンパ腫における表面抗原の解析とその意義	第45回日本臨床免疫学会	東京	2017年9月28日 -30日
M Ogawa, Y Usui, Yamakawa, K Umazume, K Tsubota, R Nemoto, H Goto	Genetic alterations in IgG4-related ophthalmic disease identified using next-generation sequencing.	The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology2017	米国	2017年5月7日 -11日
小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 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	第121回日本眼科学会	東京	2017年4月6日 -9日
竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、太田敬之、岩倉浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史	バセドウ病治療後に甲状腺機能低下症に陥り著明なびまん性甲状腺腫が継続したIgG4 甲状腺炎の 1 例	第60回日本甲状腺学会学術集会	別府国際コンベンションセンター	2013年10月6日

<p>竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史</p>	<p>バセドウ病（GD）治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの1例</p>	<p>第90回日本内分泌学会学術総会</p>	<p>みやこめっせ</p>	<p>2013年4月20日</p>
<p>竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、岩倉浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史</p>	<p>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</p>	<p>第90回日本内分泌学会学術総会</p>	<p>みやこめっせ</p>	<p>2013年4月21日</p>
<p><u>Ichiro Mizushima</u>, Syunsuke Tsuge, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u>, <u>Mitsuhiro Kawano</u></p>	<p>Different factors are related to recurrence of existing organ involvement and new development of organ involvement in IgG4-related disease</p>	<p>Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain</p>	<p>Madrid, Spain</p>	<p>2017年6月14日-17日</p>
<p>Shunsuke Tsuge, <u>Ichiro Mizushima</u>, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u>, <u>Mitsuhiro Kawano</u></p>	<p>Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease</p>	<p>Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain</p>	<p>Madrid, Spain</p>	<p>2017年6月14日-17日</p>

<p>Yuhei Fujisawa, <u>Ichiro Mizushima</u>, Syunsuke Tsuge, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u>, <u>Mitsuhiro Kawano</u></p>	<p>Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease</p>	<p>Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain</p>	<p>Madrid, Spain</p>	<p>2017年6月14日-17日</p>
<p><u>Ichiro Mizushima</u>, <u>Kazunori Yamada</u>, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Shoko Matsui, Satoshi Hara, Hiroki Takahashi, Hideki Nomura, Shigeyuki Kawa, <u>Mitsuhiro Kawano</u></p>	<p>Hypocomplementemia is Closely Related to IgG Subclasses Other than IgG4 in IgG4-Related Disease.</p>	<p>ACR/ARHP Annual Meeting San Diego 2017</p>	<p>San Diego, USA</p>	<p>2017年11月 3日-8日</p>
<p><u>Mitsuhiro Kawano</u>, <u>Ichiro Mizushima</u>, Yoshinori Taniguchi, Takako Saeki, Hitoshi Nakashima, Satoshi Hara, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u></p>	<p>Multicenter study on the rate of renal function deterioration in IgG4-related tubulointerstitial nephritis.</p>	<p>ACR/ARHP Annual Meeting San Diego 2017</p>	<p>San Diego, USA</p>	<p>2017年11月 3日-8日</p>

水島伊知郎、川野充弘	IgG4関連腎症・血管炎・後腹膜線維症	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017. 4. 20-22
水島伊知郎、柘植俊介、藤澤雄平、原 怜史、鈴木華恵、伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、川野充弘	IgG4関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に関する因子の差異	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017年4月20日-22日
藤澤雄平、水島伊知郎、柘植俊介、原 怜史、鈴木華恵、伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、川野充弘	低補体血症を合併したIgG4関連腎臓病についての臨床的検討	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017年4月20日-22日
和田 明梨、山田和徳、水島 伊知郎、原 怜史、伊藤 清亮、藤井 博、水富 一秋、川野 充弘	自己免疫性膵炎の維持療法中に片腎優位の萎縮を来したIgG4関連腎臓病の1例	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017年4月20日-22日
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関連腎臓病と低補体血症についての臨床的検討	第60回日本腎臓学会学術総会	仙台	2017年5月26日-28日

鈴木康倫、蔵島乾、原 怜史、水島伊知郎、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ャスルマン病の4例	第26回日本シェーグレン症候群学会 学術集会	東京	2017年9月8日-9日
鈴木康倫、蔵島乾、原 怜史、水島伊知郎、藤井 博、山田和徳、川野充弘	尿細管間質性腎炎を伴うシェーグレン症候群とIgG4関連腎臓病におけるM2マクロファージの臨床病理学的検討	第26回日本シェーグレン症候群学会 学術集会	東京	2017年9月8日-9日
児玉昂己、蓬萊亮斗、大関道薫、坂根和志、宗宮浩一、星賀正明、石坂信和、神吉佐智子、小澤英樹、大門雅広、勝間田敬弘	非IgG4 関連炎症性冠動脈周囲炎に合併した重症三枝病変の1例	第124回日本循環器学会近畿地方会	ナレッジキャピタル コングレコンベンションセンター	2013年11月24日
石坂信和	IgG4関連疾患の動脈病変	第58回日本脈管学会総会	名古屋国際会議場	2013年10月19日
Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K	IgG4-related respiratory disease and its mimickers.	ATS 2017 International Conference	Washington D. C.	2013年5月20日

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.	ATS 2017 International Conference	Washington D. C.	2013年5月20日
<u>Matsui S</u> , Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K.	Allergy in IgG4-RD	2018 AAAI/WAO Joint Congress	Orlando	2014年3月4日
<u>松井祥子</u>	IgG4関連疾患up to date-IgG4関連呼吸器疾患と鑑別診断	第61回日本リウマチ学会学術集会	福岡	2013年4月19日
<u>松井祥子</u> , 篠田晃一郎, 徳井宏太郎, 岡澤成祐, 神原健太, 猪又峰彦, 山田徹, 林龍二, 多喜博文, 戸邊一之, 柚木達也, 牧野輝彦, 中島隆彦, 井村穰二	類似した経過を呈したIgG4関連疾患例	第26回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2013年9月7日

<p>松井祥子, 猪又峰彦, 岡澤成祐, 田中宏明, 下川一生, 徳井宏太郎, 高千紘, 神原健太, 山田徹, 三輪敏郎, 林龍二, 篠田晃一郎, 多喜博文, 戸邊一之</p>	<p>IgG4関連疾患とアレルギー</p>	<p>第11回IgG4研究会</p>	<p>松本</p>	<p>2014年3月9日</p>
<p>Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M</p>	<p>Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease</p>	<p>American Thoracic Society Annual meeting 2017.</p>	<p>Washington</p>	<p>2013年5月19日</p>
<p>竹内真衣、佐藤康晴、祇園由佳、林詠子、吉野正</p>	<p>IgG4関連唾液腺炎の上皮におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞を介した抗原提示の可能性</p>	<p>第106回日本病理学会総会</p>	<p>東京</p>	<p>2017年4月27日～29日</p>
<p>井川卓朗、佐藤康晴、吉野正</p>	<p>免疫染色によるIgAの発現検索はIgG4関連疾患と形質細胞型キャスルマン病の鑑別を可能にする</p>	<p>第106回日本病理学会総会</p>	<p>東京</p>	<p>2017年4月27日～29日</p>
<p>祇園由佳、竹内真衣、吉野正、佐藤康晴</p>	<p>IgG4関連疾患におけるAIDの発現解析</p>	<p>第106回日本病理学会総会</p>	<p>東京</p>	<p>2017年4月27日～29日</p>
<p>佐藤康晴、吉野正</p>	<p>IgG4関連リンパ節症；細胞診の可能性と限界を見極める</p>	<p>第58回日本臨床細胞学学会総会シンポジウム</p>	<p>大阪</p>	<p>2017年5月26日～28日</p>

竹内真衣、祇園由佳、林詠子、井川卓朗、 <u>佐藤康晴</u> 、吉野正	IgG4関連疾患におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞による抗原提示の可能性	第57回日本リンパ網内系学会総会	東京	2017年6月30日～7月1日
井川卓朗、 <u>佐藤康晴</u> 、吉野正	IgA immunostaining differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease	第57回日本リンパ網内系学会総会	東京	2017年6月30日～7月1日
<u>能登原憲司</u>	Recent advances in type 2 autoimmune pancreatitis. Pathology-diagnostic accuracy of EUS-FNA biopsy	The International Pancreatic Research Forum 2017	松本	2013年10月27日
<u>能登原憲司</u>	IgG4関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成に向けてー病理	第53回日本胆道学会	山形	2013年9月28日
<u>能登原憲司</u>	病理からみた膵病変ー炎症	第67回日本消化器画像診断研究会	札幌	2013年9月14日
<u>能登原憲司</u> 、内野かおり	1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの細胞数と形態学的特徴についての検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月13日
<u>能登原憲司</u>	胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診	第58回日本臨床細胞学会総会	大阪	2013年5月26日
田中弘之、秋山裕、賀本敏行、 <u>能登原憲司</u> 、片岡寛章	腎臓に発生したRosai-Dorfman病の一例	第106回日本病理学会総会	東京	2013年4月26日
<u>石川秀樹</u>	Probiotics and Prevention of Colorectal Cancer	Southeast Asia Public Health Nutrition Conference	Kuala Lumpur, Malaysia	2013年5月17日
<u>石川秀樹</u>	がん予防情報発信のあり方に関して	第24回日本がん予防学会認定セミナー	大阪	2013年6月16日

石川秀樹、内野真也、道倉雅仁、宮内昭、吉田輝彦、菅野康吉、江副康正、酒井敏行	甲状腺乳頭癌篩型亜型手術 3年後に転移性肺癌を認めた家族性大腸腺腫症の1症例	第5回日本家族性大腸腺腫症研究会	東京	2013年9月7日
石川秀樹	先制医療による大腸癌予防 開発	広島消化管フォーラム2017	広島	2013年10月3日
石川秀樹	大腸癌予防研究の進捗状況	第9回OKAYAMA GUT STUDY GROUP (O-GUTS)	岡山	2013年11月10日
石川秀樹	大腸がん対策 ～今後の方向性～	大阪内視鏡カンファレンス	大阪	2013年12月19日