

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業研究事業

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30年度 総括研究報告書、分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

平成31(2019)年 4月

## 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 31年1月28日現在

区分	氏名	所属等	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
	神澤 輝実	東京都立駒込病院 内科	副病院長
	千葉 勉	関西電力病院	病院長
	正宗 淳	東北大学大学院医学系研究科消化器病態分野	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 医療技術学部	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	神戸大学大学院医学研究科内科学講座 消化器内科学分野	主任教授
	井戸 章雄	鹿児島大学学術研究院歯学域医学系消化器疾患・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講座	教授
	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
	梅原 久範	市立長浜病院リウマチ膠原病内科	責任部長
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	特定准教授	
全 陽	神戸大学医学研究科 病理ネットワーク学	医学研究員	
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	
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	藤田医科大学ばんだね病院 消化器内科	教授
	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院地域医療教育学	教授
	中沢 貴宏	名古屋市立大学 消化器代謝内科	臨床教授
	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	国際医療福祉大学教授 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	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学	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 内科学第三講座	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	臨床教授
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	滋賀県立総合病院消化器内科	副医長
村木 崇	北アルプス医療センターあづみ病院消化器内科	助教
伊藤 哲也	長野赤十字病院 消化器内科	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
下瀬川 徹	みやぎ県南中核病院企業団	名誉教授
藤田 充	東京医科大学消化器内科	助教
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 保健学系	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	
山田 和徳	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科先進的地域医療研究講座	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	札幌禎心会病院 聴覚・めまい医療センター	センター長
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・アイトナー長
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	富山大学 第一内科	診療副科長
島津 章	国立病院機構京都医療センター臨床研究センター	臨床研究 センター長
西原 永潤	医療法人神甲会隈病院	内科副科長
中島 衡	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科	教授

	佐伯 敬子 木下 秀文 笠島 史成 松本 康 網谷 英介 堂本 裕加子 宗宮 浩一 早稲田 優子 山本 洋 黒瀬 望 廣川 満良 吉良 潤一 笠島 里美 上原 剛 玉木 長良 井上 大 藤永 康成 小山 貴 豊田 圭子 野村 英樹 乳原 善文 原 昇 南郷 栄秀 井川 卓朗 祇園 由佳 田中 昭彦 寺尾 知可史 仲野 俊成 中村 晃 臼井嘉彦 入江裕之 榎木 喜晴 竹島 健 高橋 裕 河内 泉 真鍋 徳子 塩見 英之 片岡 仁美 古川 徹	長岡赤十字病院内科 関西医科大学泌尿器外科学 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科 東京大学医学部医学系研究科循環器内科 東京大学医学部附属病院病理部 大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科) 福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (3) 信州大学医学部内科学第一教室 金沢医科大学臨床病理学 医療法人神甲会隈病院 病理診断科 九州大学大学院医学研究院神経内科学 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学 信州大学医学部 病態解析診断学 京都府立医科大学放射線診断治療学 金沢大学附属病院放射線科 信州大学医学部画像医学教室 倉敷中央病院放射線診断科 東京慈恵会医科大学 放射線科医学講座 金沢大学附属病院総合診療科 虎の門病院腎センター内科 新潟大学大学院医歯学総合研究所 腎泌尿器病態学分野 東京北医療センター総合診療科 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野 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 関西医科大学医療情報部 信州大学医学部内科学第二教室 東京医科大学臨床医学系眼科学分野 佐賀大学放射線医学教室 札幌医科大学医学部 消化器内科学講座 和歌山県立医科大学 内科学第一講座 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 新潟大学脳研究所 神経内科 北海道大学病院 放射線診断科 神戸大学医学部附属病院 消化器内科 岡山大学 地域医療人材育成講座 東北大学大学院医学系研究科 病理形態学分野	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 助教 研究員 准教授 大学院 講師 教授 医員 助教 准教授 講師 診療准教授 助教 教授 教授
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 T E L 072-804-0101(内2520) F A X 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 T E L 072-804-0101(内2216) F A X 072-804-2548 e-mail kenkyu@hirakata.kmu.ac.jp	

## 目 次

研究班構成	
目 次	1
I . 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	4
岡崎和一	
II . 分担研究報告	
1 . IgG4関連疾患の全国調査	14
石川秀樹	
(資料) IgG4関連涙腺唾液腺炎のアンケート調査用紙	
2 . 患者レジストリを利用した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	19
石川秀樹	
3 . 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版) の作成	22
川茂幸	
(資料)自己免疫性膵炎臨床診断基準2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版)	
4 . IgG4関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成	34
神澤輝実	
5 . 自己免疫性膵炎の全国調査	39
下瀬川徹、正宗淳	
6 . IgG4 関連消化管病変についての研究	40
千葉勉	
7 . 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	43
能登原憲司	
8 . 自己免疫性膵炎に関する研究	47
仲瀬裕志	
9 . 自己免疫性膵炎の膵外分泌機能に関する研究	48
岩崎栄典	
10 . IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂に関する作業	50
梅原久範	

1 1 . 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 -----	53
妹尾 浩、児玉裕三	
1 2 . 自己免疫性膵炎(AIP)における超音波内視鏡下穿刺吸引生検法 (EUS-FNA) に て得られる組織中血液のFACS解析を用いた診断への応用 -----	55
井戸章雄	
1 3 . 肝・胆道疾患の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価 -----	57
滝川 一	
1 4 . クラスタ解析によるIgG4関連涙腺・唾液腺炎の治療方針の検討 -----	58
高橋裕樹、山本元久	
1 5 . IgG4関連疾患患者における重症度と臨床的特徴の関連解析 -----	61
住田孝之	
1 6 . 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 -----	65
正木康史	
1 7 . IgG4関連涙腺・唾液腺炎の診断における超音波検査の有用性 -----	69
中村誠司	
1 8 . IgG4関連疾患の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連 -----	71
三森経世	
1 9 . 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 -----	74
田中良哉	
2 0 . IgG4関連呼吸器疾患の診断方法の調査 -----	77
松井祥子	
2 1 . IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討 -----	80
半田知宏	
2 2 . 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 -----	82
川野充弘	
2 3 . IgG4関連疾患(内分泌神経領域)の診断基準並びに診療指針の確立を目指す 研究 -----	85
赤水尚史	
2 4 . 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 -----	91
後藤 浩	
2 5 . IgG4関連動脈周囲炎および後腹膜線維症の特異的診断基準の策定 -----	93
石坂信和	

26 . 眼辺縁帯リンパ腫におけるAID発現に関する研究に関する研究	-----	95
佐藤康晴		
27 . IgG4関連肺疾患における病理学的検討で、経気管支的肺生検の有用性が確認された	-----	97
全陽		
28 . IgG4関連血管病変の免疫細胞応答に関する研究	-----	100
笠島里美		
29 . IgG4関連下垂体炎に関する研究	-----	101
高橋裕		
30 . 無治療のIgG4関連疾患患者における疾患増悪に關与する因子に関する研究	-----	102
川野充弘、水島伊知郎、山田和徳		
31 . IgG4関連疾患における線維化バイオマーカーについて	-----	105
折口智樹		
III . 分科会報告		
1 . IgG4関連疾患涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）分科会報告	-----	107
2 . IgG4関連眼疾患分科会報告	-----	109
3 . IgG4関連呼吸器疾患の診断基準の問題点に関する検討（分科会報告）	--	111
4 . IgG4関連消化器疾患分科会報告	-----	114
5 . IgG4関連腎臓病診断基準2011の妥当性の検討	-----	120
6 . IgG4関連疾患（内分泌神経領域）の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究	-----	122
IV . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	129
V . 分科会議事録	-----	165

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 30 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

1. 研究総括要旨：8領域の分科会活動と1回の班会議による議論を経て、2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：IgG4関連疾患の包括診断基準の改訂について、ワーキンググループを組織して議論を開始した。各臓器疾患の診断基準を改訂・作成中であり、疫学中村班と合同で行い全国調査を開始した。難病プラットフォームレジストリを構築した。自己免疫性膵炎：改訂診断基準が日本膵臓学会雑誌に公表された。IgG4関連硬化性胆管炎：診療ガイドラインが日本胆道学会機関誌に和文・英文で公表された。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関連呼吸器疾患の診断に際しては、診断基準2011(CDC)に該当しても、呼吸器疾患診断基準にも照合する必要があることが明らかになった。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関連の動脈周囲炎および後腹膜線維症について、臓器特異的診断基準を策定した。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。各領域において重症度の改訂について提案した。

分担研究者：

川 茂幸（消化器分科会長：松本歯科大学内科・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）、正宗 淳（東北大学消化器病態学・教授）妹尾 浩（京都大学消化器内科学・教授）、滝川 一（帝京大学医療技術学部・学部長）、岩崎 栄典（慶応大学消化器内科学・専任講師）、児玉 裕三（神戸大学消化器内科学・教授）、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）、全 陽（神戸大学病理ネットワーク学・教授）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 1 回の班会議による議論を経て、2 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。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、それぞれワーキンググループを組織して、議論中である。全国調査は疫学中村班と合同で行う予定であり、自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、ミクリック病の全国一次調査中である。レジストリ

委員会(表 1)を組織し、研究計画は京都大学「医の倫理委員会」による中央審査および研究代表者の関西医科大学倫理委員会の承認を得て、難病プラットフォームレジストリを構築した。さらにレジストリ委員会規則(表 2)、運用手順書(表 3)を作成した。

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の公聴会を経て、日本膵臓学会機関誌である「膵臓」に掲載公表された。また、その概要を英文誌でも発表予定である。改訂骨子は以下の 2 点である。 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。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日本胆道学会機関誌の英文誌に掲載公表された。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 関連ミクリック病：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎(ミクリック病)の診断基準改定のため、IgG4/IgG 陽性細胞比率の変更に加え、唾液腺エコーの採用に向けて検討中である。
5. IgG4 関連腎臓病：2011 年に作成した IgG4 関連腎臓病の感度と特異度を検証し、必要な改訂を行うことを目的に、IgG4 関連疾患の国内

ハイボリュームセンターにて、症例を Web 登録する。確実に IgG4 関連腎臓病と診断された症例 50 例と、血清 IgG4 高値や腎組織中に IgG4 陽性細胞の浸潤を認める IgG4 関連疾患の類縁疾患 50 例を集めて Validation を行う。

6. IgG4呼吸器疾患：IgG4関連疾患包括診断基準 2011 ( CDC ) を用いた場合の呼吸器病変診断における問題点を探り、IgG4関連呼吸器疾患とその周辺疾患をどのように鑑別すべきかについて検討した。その結果、呼吸器疾患診断基準を用いることによって、診断率の向上が期待できることが明らかになった。また非特異的間質性肺炎の一部に、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例があり、IgG4 関連疾患との鑑別が難しいことから、両者の鑑別が課題として浮かび上がった。したがって IgG4 関連呼吸器疾患の診断に際しては、診断基準 2011 ( CDC ) に該当しても、呼吸器疾患診断基準にも照合する必要があり、鑑別困難な症例は今後さらに詳細な検討を行うことになった
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関連の動脈周囲炎および後腹膜線維症について、臓器特異的診断基準を策定した
8. IgG4関連神経・内分泌疾患：IgG4関連疾患に合併する内分泌神経疾患の疫学データを集積し、IgG4関連下垂体炎、IgG4関連肥厚性硬膜炎、IgG4関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成中で、さらに IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う予定である。
9. 各領域において重症度の改訂 ( 試案 ) について提案した。(表4、表5)

#### D. 考察

8 領域の分科会活動と 1 回の班会議による議論を経て、2 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全体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

表1 . IgG4 関連疾患レジストリ委員会および登録参加研究施設 (2019年4月1日現在)

A. レジストリ委員会

レジストリ委員/実務委員	氏名	所属
研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座
レジストリ委員長	石川 秀樹	京都府立医科大学 分子標的癌予防医学
レジストリ委員	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科
実務委員	竹島 健	和歌山県立医科大学 内科学第一講座
実務委員	河内 泉	新潟大学脳研究所 神経内科
レジストリ委員/実務委員	石坂 信和	大阪医科大学 循環器内科
レジストリ委員/実務委員	梅原 久範	市立長浜病院 リウマチ膠原病内科
レジストリ委員	川 茂幸	松本歯科大学歯学部 内科学
実務委員	窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院 内視鏡センター
レジストリ委員	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
実務委員	水島 伊知郎	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
レジストリ委員	後藤 浩	東京医科大学 眼科学分野
実務委員	白井 嘉彦	東京医科大学 眼科学分野
レジストリ委員	佐藤 康晴	岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学
実務委員	祇園 由佳	岡山大学大学院 保健学研究科
レジストリ委員/実務委員	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学
レジストリ委員	滝川 一	帝京大学医学部 内科
実務委員	田中 篤	帝京大学医学部 内科
レジストリ委員/実務委員	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科
レジストリ委員	松井 祥子	富山大学 保健管理センター
実務委員	半田 知宏	京都大学大学院医学研究課 呼吸器内科

B. 登録参加研究施設

研究班構成員	責任担当者	施設名
代表/分担研究者	レジストリ委員	レジストリ委員会構成施設 (16施設)
分担研究者	神澤 輝実	東京都立駒込病院 内科
分担研究者	千葉 勉	関西電力病院
分担研究者	正宗 淳	東北大学大学院医学系研究科消化器病態分野
分担研究者	妹尾 浩	京都大学医学研究科消化器内科学講座
分担研究者	岩崎 栄典	慶應義塾大学消化器内科
分担研究者	児玉 裕三	神戸大学大学院 消化器内科学分野

分担研究者	井戸 章雄	鹿児島大学学術研究院 消化器疾患・生活習慣病学
分担研究者	仲瀬 裕志	札幌医科大学医学部消化器内科学講座
分担研究者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
分担研究者	住田 孝之	筑波大学医学医療系 膠原病・リウマチ・アレルギー
分担研究者	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
分担研究者	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学
分担研究者	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
分担研究者	佐藤 康晴	岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学

表2 . IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定（案）

（目的）

第1条

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「指定難病 300 IgG4 関連疾患」を対象とする研究班（以下、本研究班）では、IgG4 関連疾患登録システム（以下、患者レジストリ）にて収集したデータを用いて研究を実施し、IgG4 関連疾患の病態や予後を解明するとともに、診断基準ならびに治療指針の確立を目指す。本規定では、患者レジストリを用いて実施される研究に関連する事項について定めるものである。

（レジストリ委員会）

第2条

本研究班内に患者レジストリを用いた研究を管理するレジストリ委員会を設置する。

2 レジストリ委員会を構成する委員は、以下の者とする。

（1）研究代表者 1名

（2）分科会長（分科会ごとに1名ずつ）

（3）研究代表者が指名する臨床疫学担当分担研究者 1名

（4）研究代表者が指名する分担研究者（若干名）

3 レジストリ委員はその下に実務担当者を1名指名することができる。ただし、実務担当者は委員会審議における議決権は有しないものとする。

4 レジストリ委員の任期は、本研究班の研究期間が終了する日までを原則とするが、本研究班が継続する場合は、再任を妨げない。

（研究の申請者）

第3条

本研究班の研究代表者、分担研究者、研究協力者は、患者レジストリにて収集した情報を用いた研究の実施を申請することができる。

（研究の申請方法）

第4条

研究の実施を希望する者（研究責任者）は、1）研究課題名、2）研究期間、3）研究組織（統計解析責任者や研究分担者など）、4）研究内容（目的、方法、予測される結果、波及効果の見通しなど）を所定申請書類に記入し、本研究班事務局に提出する。

（研究課題の審査）

第5条

本研究班事務局は、提出のあった申請書類をIgG4 関連疾患レジストリ委員会（以下、レジストリ委員会）に送付し、審査を付託する。審査を行う際の議長は、レジストリ委員会の委員の中から研究代表者が指名し決定する。採用が妥当な研究課題については、研究分担者会議に付議する。なお、研究分担者会議の議長は、研究代表者とする。

（データの追加収集）

第6条

研究の実施において、新たにデータの収集が必要な場合は、レジストリ委員会にてその妥当性について審議を行う。レジストリ委員会にて承認が得られた場合は、京都大学「医の倫理委員会」に対し変更手続きを行い、患者レジストリよりデータを収集する。

(研究期間)

第7条

研究期間は原則3年以内とするが、延長が必要な場合には、研究が終了するまでに理由書をレジストリ委員会委員長に提出する。

(データ管理)

第8条

患者レジストリより抽出されたデータは、研究責任者が管理し、データ解析を行う。ただし、研究のためのデータは本研究班に属するものとし、研究責任者および共同研究者が同研究以外の目的で二次使用する際は、レジストリ委員会に申請し承認を得なければならない。

(活動の経過と成果の報告)

第9条

研究責任者は、研究終了まで毎年3月末に研究進捗状況をレジストリ委員会委員長に報告する。研究機関最終年3月末までにレジストリ委員会に活動経過と成果を研究成果報告書として提出する。また、本研究班合同会議においても発表を行うものとする。

論文発表については、研究成果に見合った国際誌をレジストリ委員会で審議の上、決定する。

(Authorship について)

第10条

原則、研究責任者を第一著者とし、第二著者以降は登録症例数の多い施設・診療科より順番に各1名の氏名を記載する。論文責任著者 (Corresponding author) は、レジストリ委員会委員長、またはその研究を発案・企画した申請者の指導者とする。また、本研究班の研究代表者も著者に加えるものとする。

(審査員利害関係の排除)

第11条

レジストリ委員会委員と同じ研究機関・部局に所属する者が、研究責任者として研究の実施を申請した場合、当該委員は第4条に記された研究課題の審査を辞退しなければならない。

(規程変更)

第12条

本規程は、研究分担者会議での議を経て変更することができる。

附則

この規程は、平成31年 月 日から施行する。

---

表3 . IgG4 関連疾患レジストリに関する手順書(案)

#### 環境

- 1) ID、PW は各施設 1 個、使えるパソコンは 1 つ（登録手続きが必要）のみ
- 2) 一時保存はログが残らない、データ入力完了後は修正するとログが残る。  
「Cont + ;」で日付可能  
ラジオボタンは del 可能  
画像貼り付けは 1 ファイルのみ、追加は 5 ファイル（5M）まで
- 3) 本試験に参加している施設間での転院は、事務局で手続きが可能（の予定）本試験に参加していない施設への転院では、毎年、主治医が転院先に電話、手紙などの手段で確認をして、登録施設で入力する。

#### 登録について

登録は、倫理審査委員会承認後、随時可能

登録基準に合致する症例は、全例参加を呼びかけ、同意者を登録する。

- 1) まず、登録基準に合致する IgG4 関連疾患患者に確認。
- 2) 説明文書を渡して参加同意を得る。
- 3) 同意を得た場合、カルテに同意取得を記入し、同意書を各施設で保管する。
- 4) 同意後、なるべく早く（1 ヶ月以内）に登録したパソコンからこれまでの病状等を入力
- 5) 登録後も、随時、追加情報は入力可能

除外基準を除外できない場合は、個人情報と背景のみの入力のみとする（同意取得は必要）  
入力必須項目：できる限り、多くの情報を入力する。

#### 追跡調査について

- 1) 毎年 5 月から 8 月までの 4 ヶ月間に、前年の 1 月～12 月の診療情報等について入力する。
- 2) 登録時に、除外基準において「除外できない」として、個人情報と背景のみの入力としていた患者も再確認し、「除外できる」となれば、その時点で医療情報を追記する。
- 3) 必須項目は：生存確認有無、生死、再燃有無、発癌有無とする。
- 4) 通院されていない患者は、1 回は電話や手紙等にて上記必須項目だけでも確認する。

#### 特別研究について

- 1) 特別研究枠は 3 つ用意している。この特別研究枠の利用を希望する場合は、IgG4 レジストリ委員会に申請する。
- 2) 各臓器別で、入力を必須とする項目の追加を希望する場合には、レジストリ委員会に申請し、承認を得る。

表 4 . IgG4 関連疾患における包括的重症度分類（試案）

<重症度分類>		
● 重症度（*）III と IV を公費助成の対象とする。		
● 治療介入例では治療開始後 6 ヶ月で判断する。		
重症度分類：		
次の 3 項目によるスコアで判定する．		
1 . 臓器病変数（リンパ節は除く，涙腺・唾液腺はどちらか 1 つ）		
1 又は 2 臓器病変		1
3 臓器病変以上		2
2 . 治療（全身ステロイド薬、免疫抑制薬）と難治性		
治療なし		0
治療介入(初回投与量プレドニゾン換算 0.5/kg/日以上)：難治性なし		1
治療介入(初回投与量プレドニゾン換算 0.5/kg/日以上)：難治性あり		2
3 . IgG4 関連疾患に関連する臓器障害（*）		
なし		0
あり		2

\* 合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度 I
合計スコア 2	重症度 II
合計スコア 3 又は 4	重症度 III
合計スコア 5 又は 6	重症度 IV



表5 IgG4 関連疾患における難治性および臓器障害の定義に関する試案

- 難治性：ステロイド治療依存性あるいは抵抗例
  - ◇ ステロイド抵抗性：十分量のステロイド治療(初回投与量(0.5mg/kg以上))を行っても寛解導入できない場合。
  - ◇ ステロイド依存性：十分量のステロイド治療を行い、寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合。
  
- 臓器障害( \*\* )：当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの。
  - ◇ 腎臓：CKD 重症度分類でG3b あるいはA3 以上。
  - ◇ 胆道：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入や、経皮的ドレナージを継続するか外科的手術が必要、または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上。
  - ◇ 膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入や経皮的ドレナージを継続するか外科的手術が必要、重度の肝・膵血流障害で非可逆的線維化を呈し、門亢症・静脈瘤破裂を来すか、炎症性嚢胞を併発しドレナージを要するもの。または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全。
  - ◇ 呼吸器：呼吸器：PaO<sub>2</sub>が60Torr 以下の低酸素血症が持続する、あるいは本疾患に起因する呼吸機能障害(%肺活量(%VC)<80%、もしくは一秒率(FEV<sub>1</sub>/FVC)<70%)が持続する
  - ◇ 後腹膜・血管：尿路の閉塞が持続する、生命に重篤な転機を及ぼしうる動脈瘤(破裂、切迫破裂を含む)破裂あるいはその予防のためのステンティング。
  - ◇ 下垂体：ホルモンの補償療法が必要。本症以外に視床下部・下垂体機能障害(中枢性尿崩症、渴中枢障害、体温調節障害、中枢性肥満症(BMI>30)、中枢性やせ症(BMI<17.5)、睡眠障害など)を合併する。
  - ◇ 眼：矯正視力の低下、視野の狭窄や暗点などの視野障害、眼球運動障害に伴う複視の自覚、重篤なドライアイ症状による視機能低下。あるいは網膜色素変性症の重症度分類が、II、III、IV度の者を対象とする
  - ◇ 神経：modified Rankin Scale (mRS) が、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。あるいは若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が、高度難聴以上を対象とする

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 30 年度）

## IgG4 関連疾患における全国調査

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、全国頻度調査について開始した。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）」と共同で準備し本年度は IgG4 関連涙腺唾液腺炎の全国調査を開始した。次年度より、他の IgG4 関連疾患について開始する予定である。

### 共同研究者

中村好一（自治医科大学 公衆衛生学教室）  
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）

臓器別に診断基準が確立されたものに対して疫学調査を行うのが良いとの結論に至った。

各疾患ごとの疫学調査を行うことを、関西医科大学倫理委員会に申請して承認を得た。

自己免疫性膵炎の全国調査は、本研究班と日本膵臓学会の合同で調査は済み現在解析中であることより、症例数の多い IgG4 関連涙腺唾液腺炎について一次調査を開始した。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患について、全国頻度調査を行い実態を把握することを目的とする。

### B. 研究方法

全国頻度調査（資料）  
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準備を行なった。

#### （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。

### C. 研究結果

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。

### 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 疾患としての頻度調査を行うことが難しいところが問題点であると考えられた。

### E. 結論

次年度より、他の IgG4 関連疾患についても順次一次調査を行う予定である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

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

## 資料

2019年3月1日

診療科 責任者様 ご担当医御侍史

厚生労働科学研究費補助金 難知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した研究」

研究代表者 岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科))

「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」

研究班代表 中村 好一(自治医科大学 公衆衛生学)

### IgG4 関連涙腺唾液腺炎(ミクリツ病)の全国疫学調査 一次調査のお願い

拝啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、厚生労働省「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指した研究」班は「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」班と共同で、IgG4 関連涙腺唾液腺炎(ミクリツ病)の全国調査を実施することになりました。

IgG4 関連涙腺唾液腺炎をはじめとする IgG4 関連疾患は、日本から発信された疾患概念です。治療法の開発や予後の改善のためには患者数と臨床疫学特性について最新の情報の把握が必要です。本調査へのご理解とご協力をお願いいたします。

同封の診断基準を参考に、**2018年1年間(2018年1月1日～2018年12月31日)の貴診療科における IgG4 関連涙腺唾液腺炎(ミクリツ病) 受診患者数(初診・再診を問わず、総ての患者が対象)**を同封の葉書にご記入の上 2019年4月1日までに返送ください。

- 1) 該当する患者がない場合も、全国の患者数推計に必要ですので、「1. なし」に○をつけて返送ください。
- 2) 該当する患者「あり」の場合は、後日個人票をお送りいたします(最近数年間に確定診断された IgG4 関連疾患についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力くださいますようお願い申し上げます。

ご提供をお願いする情報は特定の患者の人数を把握する調査であり、患者個人を対象とした調査ではありません。一次調査は、「特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていない情報のみを用いる研究」に該当し、対象患者からの同意取得および貴施設倫理委員会での審査は必ずしも必要ではありません。本調査は、情報の提供先である、関西医科大学臨床研究等倫理審査委員会の承認を得て実施しています。

ご不明の点がございましたら下記までお問い合わせください。御多忙のところ恐縮ですが、何卒ご協力のほどお願い申し上げます。

敬具

調査に関する問い合わせ先：〒573-1010 大阪府枚方市新町 2-5-1

関西医科大学内科学第三講座(消化器肝臓内科)

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指した研究」班

事務局 内田 一茂

< 診断基準 >

1. 臨床調査個人票 診断基準

診断基準に関する事項

A. 症状・所見

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3 か月以上)、対称性に2 ペア以上の腫脹を認める

1. 該当 2. 非該当 3. 不明

2. 血液学的に高IgG4血症(135mg/dL 以上)を認める

1. 該当 2. 非該当 3. 不明

3. 病理組織診断

1. 施行(生検・手術) 2. 未施行

施行の場合、涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上)を認める

1. 該当 2. 非該当 3. 不明

B. 鑑別診断

以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。

1. 全て除外可 2. 除外不可 3. 不明

シェーグレン症候群 サルコイドーシス キャッスルマン病 多発血管炎性肉芽腫症 悪性リンパ腫 癌

< 診断のカテゴリー >

Definite 1: Aの1+2を満たし、Bの疾患を全て除外できるもの

Definite 2: Aの1+3を満たし、Bの疾患を全て除外できるもの

いずれにも該当しない

2. IgG4関連疾患包括診断基準2011

【臨床診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大, 腫瘤, 結節, 肥厚性病変を認める.

2. 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める.

3. 病理組織学的に以下の2つを認める.

組織所見: 著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化を認める.

IgG4陽性形質細胞浸潤:

IgG4/IgG陽性細胞比40%以上, 且つIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える.

上記のうち, 1)+2)+3)を満たすものを確定診断群(definite), 1)+3)を満たすものを準確診断群(probable),

1)+2)のみをみたすものを疑診群(possible)とする.

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

本基準により確診できない場合にも, 各臓器の診断基準により診断が可能である.

## IgG4 関連涎腺唾液腺炎（ミクリッツ病）の一次調査

記載年月日: 2019 年 \_\_\_\_ 月 \_\_\_\_ 日

訂正がある場合は赤字でご訂正下さい

( NO : \_\_\_\_\_ ID : \_\_\_\_\_ )

貴施設名: \_\_\_\_\_

貴診療科名: \_\_\_\_\_

ご回答医師名: \_\_\_\_\_

**IgG4 関連疾患の包括診断基準  
または臨床個人調査票（臨個票）診断基準  
診断基準で確定診断群または準確定診断の症例  
\*別紙の診断基準を必ずご参照下さい**

1. なし
2. 包括診断基準 確定診断 \_\_\_\_\_ 例 準確定 \_\_\_\_\_ 例
3. 臨個票診断基準確定診断 \_\_\_\_\_ 例

<記入上の注意事項>

1. 貴診療科における **2018 年 1 年間(2018 年 1 月 1 日～12 月 31 日)** の受診患者数(初診・再診を問わず、総ての IgG4 関連唾液腺炎（ミクリッツ病）について、ご記入ください。
2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当する患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。
3. 後日、各症例について二次調査を行います(最近数年間に確定診断された IgG4 関連疾患についてご報告をお願いする予定です)。あわせてご協力下さいますようお願い申し上げます。  
**\* 2019 年 4 月 26 日までにご返送いただければ幸いです。**

## 患者レジストリを利用した 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

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 関連疾患は多くの症例で複数臓器に病変が及び全身疾患であり、これまでは個々の該当科において調査、研究がなされてきており、IgG4 関連疾患の疾患情報が 1 つに集約できておらず、これが病態の解明や治療研究の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の難病研究班を対象とした横断的な情報統合基盤（難病プラットフォーム）を用いて、IgG4 関連疾患患者のレジストリシステムを構築し、多施設・多領域で症例登録を行う。臨床情報の収集は永続的にいき、収集された臨床情報やゲノム情報を用いて IgG4 関連疾患の自然歴や予後因子の解明を目指す。

### 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）

IgG4 関連疾患の確診群、準確診群、疑診群と診断された患者

2) 文書で研究参加への同意が得られた患者

### 【除外基準】

1) 類縁疾患（悪性腫瘍、悪性リンパ腫、Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群）の除外ができない患者\*

研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者

症例の登録は日本医療研究開発機構(AMED)の難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の難病研究班を対象とした横断的な情報統合基盤（難病プラットフォーム）を用いて行われる。

各施設の担当医師は、初回登録時及び追跡調査時の被登録者の診療情報を、EDC システムを用いて Web 登録する。ゲノム解析用の試料（検体）を受けた京都大学ゲノム医学センターは、ゲノム解析を実施する。

本研究は、患者登録時から永年続くレジストリ研究であり、IgG4 関連疾患の患者を可能

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患患者の臨床情報を多施設で持続的・長期的に収集し、以下について検討を行うことで、IgG4 関連疾患の自然歴や予後因子を解明する。

- 1) 診断基準の妥当性を前向き調査する
- 2) 治療の妥当性を前向き調査する
- 3) 再燃因子を前向きに調査する
- 4) 予後・合併症を前向き調査する
- 5) IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を調査する

### B. 研究方法

この多施設共同レジストリ研究は、以下の選択基準および除外基準に従い、症例を登録する。

### 【選択基準】

- 1) IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 において

な限り多く登録することによって、IgG4 関連疾患の患者情報や治療の情報を少しでも多く収集することを目的としているため、目標症例数は設けず、可能な限り該当症例を登録する。

登録項目は以下のとおりである。

- 氏名、連絡先、被る登録者以外の連絡先
- 生年月日、性別
- 各研究機関での診療録 ID
- 過去に行われた「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」での患者登録番号
- 出生地、職種
- 主要 IgG4 関連疾患の診断名、指定難病患者の認定の有無
- 罹患臓器
- 発症年月、診断年月
- 診療医療機関名、診療科
- 身長、体重
- 悪性腫瘍の有無
- アレルギー疾患の有無
- アルコール歴、喫煙歴
- 自己免疫疾患、アレルギー疾患、IgG4 関連疾患の家族歴の有無
- 自覚症状、他覚的所見
- 尿検査所見、眼検査所見、血液検査所見、画像検査所見、病理所見
- 治療内容
- 転帰

(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。

#### C. 研究結果

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会にて中央審査が行われ、平成 31 年 3 月 8 日

に承認された(受付番号: R1892 号)。今後は、各施設での実施体制を整え、平成 31 年 7 月からのAMED 難病プラットフォームを用いた症例登録を目指している。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症の報告を契機として(Hamano H, et al. New England Journal of Medicine, 2001)、わが国より発信された新しい疾患概念といえる。本疾患は、膵(自己免疫性膵炎)、胆管(IgG4 関連硬化性胆管炎)、涙腺・唾液腺(IgG4 関連涙腺・唾液腺病変)、腎(IgG4 関連腎臓病)、後腹膜腔(IgG4 関連後腹膜線維症)、肺(IgG4 関連呼吸器病変)、動脈(IgG4 関連動脈周囲病変)など全身臓器の腫大や肥厚と血中 IgG4 高値に加え、病理組織学的に著しい IgG4 形質細胞浸潤、線維化、閉塞性静脈炎などを認める特異な疾患群と考えられている(Umehara H, et al. Modern Rheumatology, 2012)。

IgG4 関連疾患の治療としてはステロイドが有効であることは多いが、各臓器疾患よりなる全身疾患であるゆえ、各臓器疾患の発症形式や病態が異なるため治療適応や治療法は異なる。平成 24 年度以降の IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指した研究班では、各関連学会とも連携し、専門家による 7 分科会を設置し、各臓器疾患の実態調査や診断基準、重症度分類の策定作業を行ってきた。一方、わが国では難病の法律改定に伴い、平成 27 年度に本 IgG4 関連疾患も指定難病になったが、様々な疾患が集まった概念のため、概念自体も変遷しており、動脈、消化管、内分泌疾患など新領域疾患も明らかにされつつある。また、概念の確立している自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別診断も含めた臓器別診断基準は未完成



な部分もあり、包括診断基準の改訂とともにこれら新領域疾患の診断基準の策定や重症度分類を追加していく必要がある。

なし

上記のように、IgG4 関連疾患は多くの症例で複数臓器に病変が及ぶ全身疾患であり、これまでは個々の該当科において調査、研究がなされてきており、IgG4 関連疾患の疾患情報が1つに集約できておらず、これが病態の解明や治療研究の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、対象患者の登録を幅広く行うため、さまざまな診療科で診療されている IgG4 患者の情報を集約することが可能となり、収集した多くの臨床情報をもとにあらゆる角度から解析ができる。それらの結果をもとにして、IgG4 疾患の自然歴の解明が可能となる。

#### E. 結論

次年度より、AMED 難病プラットフォームを用いたレジストリシステムにおいて症例を登録し、集積した情報をもとに年次報告を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

## 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)の作成

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、いくつか問題点も指摘され、改定の必要性が提案されたので、「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」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てきたので、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現在、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するものではないと思われ、腎病変を加えた。改訂版は自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 として厚労省班会議・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で審議され、パブリックコメントを受けた後、日本膵臓学会機関誌「膵臓」に出版し、公表した。

### 共同研究者

神澤 輝実（都立駒込病院・内科）  
能登腹 憲司（倉敷中央病院・病理）  
藤永 康成（信州大学・画像医学教室）  
井上 大（金沢大学附属病院放射線科）  
小山 貴（倉敷中央病院放射線診断科）  
岡崎 和一（関西医科大学・内科学第三講座）

### 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、①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、②本邦では AIP の診断、膵癌との鑑別に ERCP 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、③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。

## 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診療指針の確立を目指す研究」班(岡崎班) 消化器疾患分科会より、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と厚労省班会議の合同会議で提示し討論し、12月15日(金) 第二回厚労省班会議でさらに検討した。主に膵癌との鑑別について質問・意見が多く提出され、さらに、それを受けて平成30年1月20日に病理(兼・放射線科)分科会(参加者: 能登原憲司、藤永康成、井上大、小山貴)が開催され、画像専門家により、膵癌との鑑別に有用な画像所見について提案された。これらの意見・提案を基に最終訂正案を作成し、3月20日より、合同会議委員に意見を求め、平成30年6月29日、第49回日本膵臓学会大会で本訂正案について上記意見書に対する回答も含めて公聴会を開催し合意され、翌6月30日、同学会中に開催された合同会議でも合意された。その後、日本膵臓学会ホームページでパブリックコメントを求めたが意見が寄せられなかったため、合同会議最終版を自己免疫性膵炎臨床診断基準2018(以下JPS2018)として、日本膵臓学会機関誌「膵臓」12月号に公表した(表1)。

提案・検討された改定内容の骨子は以下の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(OOI)基準については、新規病変の導入を検討すべきではないか？
- 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 所見を診断項目に採用  
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評価は困難なことが多い。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。」を加えた。

MRCP 機種や撮像条件も詳細に規定すべきではないかという意見もあったが、施設によって機種や撮像条件も異なるので統一することは困難と考えられ、「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。」にとどめた。また、欠損像ではなく狭細像に限定すべきであるという意見もあったが、欠損像も MRCP の重要な所見と考えられ、また、MRCP は定常状態の膵管像であり、加圧された状態の ERP 画像とは異なり、スキップ病変として認められる欠損像も AIP の生理的な膵管像を反映している可能性も考えられ、原案のままとした。

EUS-FNA にて癌を否定、について

IV . 病理所見に⑤ EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない、として付け加え、a. ① ~ ④ の所見のうち 3 つ以上を認める、b. ① ~ ④ の所見のうち、2 つを認める、c. ⑤、の項目を記載し、IVc の項目に「EUS-FNA にて癌を否定」を反映させた。改訂案では MRCP は ERP の精度には及ばないと認めたとうえで、ERP を MRCP+IVc に相当するように考慮し、診断能を補完するようにした。

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. ステロイド治療の効果、の項目を設けた。

EUS-FNA で癌を否定について

EUS-FNA で癌を否定することは困難である、という意見が多く出された。しかし、EUS-FNA を施行する時点で、血清 IgG4 値、膵外病変所見などから 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 で腫

瘍細胞を認めない」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 は癌を否定するための重要なツールであるが、癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない。I-2) 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、さらに血清学的所見、膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う。」を加えた。

癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見、を提示病理（兼・放射線科）分科会で検討した癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見を、解説 I. 膵腫大に「腹部 CT・MRI: 可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック撮像が推奨される。膵実質相での斑点状/点状濃染( speckled/dotted enhancement ), 被膜様構造( capsule-like rim ), 後期相での均一かつ遅延性増強パターンは膵癌との鑑別に有用である。T2 強調画像では被膜様構造( capsule-like rim )は低信号として描出される。また、病変内に主膵管貫通像( duct-penetrating sign )がみられることがある。」と記載した。さらに「自己免疫性膵炎に特徴的な所見を認めた場合も、同時に膵癌を示唆する所見( 病変より上流の主膵管の著明な拡張や造影後期相での不均一な濃染、動脈の高度狭窄など)を認めた場合は、膵癌の可能性を考慮し慎重に診断を進めることが推奨される。」と記載した。

- 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) 膵外病変基準に新規に腎病変を導入

膵外病変基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性膵腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症の3つに腎病変を含めても ICDC と矛盾しないと考えられ、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。肺病変も導入すべきではないか、という意見もあったが、画像所見が多彩であり、現状では消化器内科医には診断が困難であり、また頻度も少なく、導入しないことでも了承された。

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 を診断しているので、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。

5) その他

疾患概念の訂正として、自己免疫性膵炎は IgG4 関連疾患の膵病変、と明記し、IDCP の idiopathic duct-centric chronic pancreatitis を chronic を削除し idiopathic duct-centric pancreatitis とした。血清学的所見の説明で、高 IgG 血症は診断基準に含まれないので、説明欄の III、血清学的所見の記載から、高 IgG 血症(1800mg/dl 以上)を削除した。解説 V. 膵外病変の2)の項目の最後に「これら膵外病変は自己免疫性膵炎と同時性のみならず、異時性にも認められることもある。」の文章を加えた。

6) 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

I. 確診

① びまん型

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

② 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

③ 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

D. 考察

JPS2018 は ERP 手技を回避できるので、より容易に自己免疫性膵炎の診断が可能になると考えられる。ただ、良好な MRCP 所見に基づく診断が前提となっているので、今後はその診断能について検証が必要である。また、JPS2018 については英文化して世界に公表する予定である。

E. 結論

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)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) 日本膵臓学会・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

断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版). 膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018

- 2) Ito T, **Kawa S**, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas*. 2019;48:49-54.
- 3) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, **Kawa S**. Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 2018;47:1337-1343.
- 4) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, **Kawa S**, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018 Jul 6;8(1):10262.
- 5) Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, **Kawa S**, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H. Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis *Pathol Res Pract*. 2018;214:492-497.
- 6) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, **Kawa S**, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1671-1678.
- 7) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, 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, Okazaki K, **Kawa S**, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:223-230.
- 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*. 2018;57:1201-1207.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Ota M, Umemura T, **Kawa S**. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;401:35-44.
- 14) **Kawa S**. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2017;401:61-73.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 2.学会発表
- 1) 川茂幸.自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂に向けて、自己免疫性膵炎臨床診断基準改定(案)について公聴会、第 49 回日本膵臓学会. 2018.6.19. 和歌山
- 2) 川茂幸. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂について. ワークショップ 21:胆膵領域における IgG4 関連疾患の研究と診療の進歩. 第 60 回日本消化器病学会大会 (DDW2018).2018.11.3 神戸
- 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 ) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 ( 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版 )

日本膵臓学会・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診療指針の確立を目指す研究」班

(膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018 より引用)

### 【疾患概念】

わが国で多く報告されている自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎で、IgG4 関連疾患の膵病変である。中高年の男性に多く、膵の腫大や腫瘤とともに、しばしば閉塞性黄疸を認めるため、膵癌や胆管癌などとの鑑別が必要である。高  $\gamma$  グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症、あるいは自己抗体陽性を高頻度に認め、しばしば硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変などの膵外病変を合併する。病理組織学的には、著明なリンパ球や IgG4 陽性形質細胞の浸潤、花筵状線維化 (storiform fibrosis)、閉塞性静脈炎を特徴とする lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) を呈する。ステロイドが奏功するが、長期予後は不明であり、再燃しやすく膵石合併の報告もある。

一方、欧米では IgG4 関連の膵炎以外にも、臨床症状や膵画像所見は類似するものの、血液免疫学的異常所見に乏しく、病理組織学的に好中球上皮病変 (granulocytic epithelial lesion ; GEL) を特徴とする idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) が自己免疫性膵炎として報告されている。男女差はなく、比較的若年者にもみられ、時に炎症性腸疾患を伴う。ステロイドが奏功し、再燃はまれである。国際的には IgG4 関連の膵炎 (LPSP) を 1 型、GEL を特徴とする膵炎 (IDCP) を 2 型自己免疫性膵炎として分類し、国際コンセンサス基準 (International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for autoimmune pancreatitis) が提唱されている。しかしながら、2 型はわが国では極めてまれであるため、本診断基準では 1 型を対象とし、2 型は参照として記載するに留めた。

---

### 【診断基準】

#### A. 診断項目

##### I. 膵腫大：

- a. びまん性腫大 (diffuse)
- b. 限局性腫大 (segmental/focal)

##### II. 主膵管の不整狭細像：

- a. ERP
- b. MRCP

##### III. 血清学的所見

高 IgG4 血症 ( $\geq 135\text{mg/dl}$ )

##### IV. 病理所見

- a. 以下の①～④の所見のうち、3 つ以上を認める。
- b. 以下の①～④の所見のうち、2 つを認める。
- c. ⑤を認める

①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化



- ②強拡 1 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 (storiform fibrosis)
- ④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)
- ⑤EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない

## V. 膵外病変：硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変

### a. 臨床的病変

臨床所見および画像所見において、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz 病)、後腹膜線維症あるいは腎病変と診断できる。

### b. 病理学的病変

硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変の特徴的な病理所見を認める。

## VI. ステロイド治療の効果

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。

## B. 診断

### I. 確診

#### ①びまん型

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

#### ②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

#### ③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/IVb/V(a/b) > + VI

### III. 疑診\*

びまん型：Ia + II(a/b) + VI

限局型：Ib + II(a/b) + VI

疑診\*：わが国では極めてまれな2型の可能性もある。

+ ; かつ, / ; または

\*\*\*\*\*

【解説】

I. 膵腫大

“ソーセージ様”を呈する膵のびまん性 (diffuse) 腫大は本症に特異性の高い所見である。しかし限局性 (segmental/focal) 腫大では膵癌との鑑別が問題となる。膵腫大の定義に関してはHaaga 基準「膵頭部で1椎体以上、膵体尾部で2/3椎体以上を膵腫大」(およそ頭部3cm, 体尾部2cm) を使う施設が多い。年齢による影響もあり、厳密な定義は難しく、ステロイドにより膵の大きさが縮小する場合には膵腫大と捉えることもできる。びまん性、限局性の定義に厳密なものはないが、慢性膵炎におけるERP 像のCambridge 分類 (2/3 < diffuse, 1/3 < segmental < 2/3, focal < 1/3) に準ずる場合が多い。

- 1) 腹部超音波検査：腫大部の低エコー像に高エコースポットが散在することが多い。
- 2) 腹部CT・MRI: 可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック撮像が推奨される。膵実質相での斑点状/点状濃染 (speckled/dotted enhancement), 被膜様構造 (capsule-like rim), 後期相での均一かつ遅延性増強パターンは膵癌との鑑別に有用である。T2強調画像では被膜様構造 (capsule-like rim) は低信号として描出される。また、病変内に主膵管貫通像 (duct-penetrating sign) がみられることがある。
- 3) 自己免疫性膵炎に特徴的な所見を認めた場合も、同時に膵癌を示唆する所見 (病変より上流の主膵管の著明な拡張や造影後期相での不均一な濃染, 動脈の高度狭窄など) を認めた場合は、膵癌の可能性を考慮し慎重に診断を進めることが推奨される。
- 4) FDG-PET: 活動性病変にしばしば異常集積を認めるが、ステロイド治療により集積像の陰性化を認める。

II. 主膵管の不整狭細像：主膵管にびまん性、限局性に不整狭細像を認める (膵画像所見は診断時から過去にさかのぼって認めることもある)。

ERP所見

狭細像とは閉塞像や狭窄像と異なり、ある程度広い範囲におよび、膵管径が通常より細くかつ不整を伴っている像を意味する。典型例では狭細像が全膵管長の3分の1以上 (5cm) を占めるが、限局性の病変でも、狭細部より上流側の主膵管には著しい拡張を認めないことが多い。短い膵管狭細像 (およそ3cm 未満) の場合には膵癌との鑑別が困難である。主膵管の狭細部からの分枝の派生 (side branch arising from narrowed portion of the main pancreatic duct) や非連続性の複数の主膵管狭細像 (skip lesions) は、膵癌との鑑別に有用である。

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評価は困難なことが多い。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。

### III．血清学的所見

- 1) 血清 $\gamma$  グロブリン, IgG またはIgG4 の上昇, 自己抗体を認めることが多い. 高IgG4 血症 (135mg/dl 以上) が一つの基準である. 本診断基準に用いられるのはIgG4 のみであるが, IgG4 高値は他臓器のIgG4 関連疾患を含む他疾患 (アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など) にも認められるため, 本疾患に必ずしも特異的ではない. IgG4 は膵癌との鑑別において, 感度, 特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが, 膵癌や胆管癌の一部でも高値を示す例や, AIP に合併する膵癌例もあり, 注意が必要である. 今のところ, 病因や病態生理におけるIgG4 高値の意義は不明である.
- 2) 自己抗体では時に抗核抗体, リウマトイド因子などが陽性になることがあり, 本疾患の存在を疑うことができる.

### IV．病理所見

本疾患はLPSP と呼ばれる特徴的な病理像を示し, 以下はその代表的な所見である.

- 1) 高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化を認める. 好酸球浸潤をしばしば伴うが, 好中球浸潤は欠くことが多い. リンパ濾胞形成のみられることもある. 炎症所見は小葉内, 小葉間, 膵周囲脂肪組織, 膵管上皮周囲で著しいが, 膵管上皮内への炎症細胞浸潤は殆ど認めない.
- 2) 著しいIgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であり, 切除膵による検討では殆どの症例で, 強拡 (400 倍) 1 視野当たり50個以上の陽性形質細胞を認める. しかしながら, サンプルの小さい膵生検組織でも診断を可能にするため, 国際的に強拡1 視野当たり10 個を超える基準が用いられている. 本診断基準もそれに従ったが, AIP 以外の炎症性病変や腫瘍でもこの基準を満たすことはあり, 病理診断項目①②の所見のみでAIP の確定診断とはできない.
- 3) 花筵状線維化 (storiform fibrosis) は, 炎症細胞 (リンパ球, 形質細胞) 浸潤と紡錘形細胞の増生からなる病変で, 花筵状と表現される特徴的な錯綜配列を示し, ささまざまな程度の線維化を伴う. 膵辺縁および周囲脂肪組織に出現しやすい.
- 4) 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) とは, 小葉間, 膵周囲脂肪組織におけるリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変が静脈内に進展し, これを狭窄あるいは閉塞する所見である.
- 5) EUS-FNAは癌を否定するための重要なツールであるが, 癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない. I-2) 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, さらに血清学的所見, 膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う.

診断に用いられる材料は, 切除膵, 膵生検のいずれでも構わない. EUS-FNA 細胞診は, 悪性腫瘍との鑑別に極めて有用な検査であるが, AIP の診断には有用でない. EUS-FNA組織診は検体量が十分採取出来れば, AIP の確定診断に至ることがある. 膵癌では, 内部や周辺部に多数のIgG4 陽性形質細胞を認めることや, まれにはLPSP 類似の組織所見を認めることがあるため, 生検材料で自己免疫性膵炎を診断する際には注意を要する. 壊死や肉芽腫, 強い好中球浸潤, 腫大した線維芽細胞増生等の所見を認めた場合, AIPとしては非典型的で, 慎重な組織診断が求められる.

#### 【参照】2 型自己免疫性膵炎 (IDCP) について

小葉間膵管の内腔あるいは上皮内への好中球浸潤を特徴とする原因不明の膵炎で, LPSP と同様, 臨床的に膵癌との鑑別が問題になる. 膵管上皮の周囲にリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を伴う点はLPSP に類似するため, かつては

LPSPと同じ範疇の疾患と認識されていた。現状では画像や臨床所見では診断できず、診断のためには病理組織学的検査が必須である。しかも、切除膵や剖検膵など大きな標本では確認できるが、生検膵組織での確認は困難なことが多い。典型的なAIPの膵画像所見を認めるものの、血液学的な異常所見を欠く場合には、1型、2型いずれの自己免疫性膵炎の可能性も考えられる。2型自己免疫性膵炎では臨床症状や画像所見が膵癌と類似しているものがあり、膵癌との鑑別が臨床的に困難なことがある。

#### V. 膵外病変 (Other organ involvement : OOI)

1) 自己免疫性膵炎に認められる膵外病変とは1型自己免疫性膵炎に合併するIgG4関連病変を意味する。  
2) 膵以外の罹患臓器には、中枢神経系、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、胆管、肝臓、消化管、胆嚢、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節などの報告がある。しかしながら、リンパ節や唾液腺では線維化に乏しく、これらすべての臓器病変の概念が確立されているわけではない。明確な根拠は存在しないが、以下の条件が満たされれば自己免疫性膵炎との密接な関連性、すなわちIgG4関連疾患であることが推測できる。

- ①多数例の調査・報告で自己免疫性膵炎に合併することが多い。
- ②病理組織所見でリンパ球浸潤と線維化、閉塞性静脈炎、IgG4陽性形質細胞の病変局所への浸潤を認める。
- ③ステロイド治療により改善する。または膵病変と当該病変の治療による出現と消褪が同期している。
- ④各臓器の対応疾患との鑑別点が明確である。

上記の条件を比較的満たしているものとして、硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz病)、後腹膜線維症、呼吸器病変、腎病変などがある。現状では、コンセンサスの得られている硬化性胆管炎、硬化性涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変にとどめる。これら膵外病変は自己免疫性膵炎と同時性のみならず、異時性にも認められることがある。

#### 3) 硬化性胆管炎

- ①自己免疫性膵炎に合併する硬化性胆管炎は胆管系に広範に病変を認め、下部胆管の狭窄は膵癌または下部胆管癌との、肝内・肝門部胆管狭窄は原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) や胆管癌との鑑別を要する。胆管像のみならず、超音波内視鏡 (EUS)、管腔内超音波 (IDUS)、細胞診、組織診などにより総合的に慎重に鑑別する必要がある。
  - ②PSCと本症にみられる硬化性胆管炎はステロイドに対する反応・予後が異なり、別の病態である。PSCでは帯状狭窄 (band-like stricture, 1~2mmの短い帯状狭窄)、数珠状所見 (beaded appearance 短い狭窄と拡張を交互に繰り返す所見)、剪定状所見 (pruned tree appearance ; 剪定したように肝内胆管の分枝が減少している所見)、憩室様所見 (diverticulum-like outpouching) が特徴的である。
  - ③IgG4関連硬化性胆管炎に下部胆管狭窄のみの症例を含めるか、膵病変の一部として捉えるかは専門家の間でも議論が分かれるところである。自己免疫性膵炎を診断するために有用な胆管病変は肝内や肝門部胆管の狭窄、上中部胆管の硬化像や壁肥厚である。
  - ④病理学的には、胆管壁は多くの場合肥厚し、全層性に高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる。病巣内には多数のIgG4陽性形質細胞が認められる。胆管上皮は正常に保たれていることが多い。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も認められる。
- 4) 頻度は少ないものの腫大した十二指腸乳頭部生検のIgG4染色は補助診断として有用である。しかし、あくまでも膵頭部病変の波及によるものであり、膵外病変の範疇には入らない。

## 5) 硬化性涙腺炎・唾液腺炎

①自己免疫性膵炎に合併する涙腺炎・唾液腺炎では涙腺分泌機能低下に起因する乾燥性角結膜炎症状や口腔乾燥症状は認めないか、認めても軽度のことが多い。耳下腺腫大の多いシェーグレン症候群と異なり、自己免疫性膵炎にみられる唾液腺炎は顎下腺が多く、ステロイド治療に良好に反応する。涙腺・唾液腺の腫脹の多くは左右対称性であり、唾液腺腫脹は耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部であることが多い。涙腺炎・唾液腺炎のほとんどは抗SS-A 抗体、抗SS-B 抗体陰性であり、シェーグレン症候群と異なる。臓器診断基準（IgG4 関連Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年）により診断できるが、IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤が認められれば、口唇腺生検により診断できることもある。

②病理学的には、小葉内において腺房細胞の消失、高度のリンパ球、形質細胞浸潤、リンパ濾胞形成をきたし、小葉間には線維化がみられる。小葉の構築が破壊され、高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変がびまん性に形成されることもある。形質細胞の多くはIgG4 陽性である。花筵状線維化や閉塞性静脈炎を認めることがあるが、自己免疫性膵炎に比較するとその頻度は低い。

## 6) 後腹膜線維症

①後腹膜を中心とする線維性結合織のびまん性増殖と炎症により、腹部CT/MRI 画像で腹部大動脈周囲の軟部影や腫瘍がみられる。尿管閉塞を来し水腎症が診断契機のこともある。また、腹部大動脈の拡張病変を伴い、炎症性腹部大動脈瘤と呼ばれる病態を示すことがあるが、他の原因による大動脈瘤との鑑別は困難である。

②病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫瘍状病変が形成される。病巣内には多数のIgG4 陽性形質細胞が認められる。花筵状線維化や閉塞性静脈炎も高頻度に認められる。

## 7) 腎病変

①自己免疫性膵炎の精査の過程で腹部造影CTを施行すると、腎実質の造影不良域を呈するIgG4関連腎臓病の合併を認めることがある。

②IgG4関連腎臓病の多くは尿細管間質性腎炎の病理所見を呈し、尿所見の異常は軽度で、低補体血症を高率に認めるが、糸球体病変を合併すると蛋白尿を認める。通常腎機能は正常もしくは軽度低下であるが、高度低下例に進展することがある。

③画像所見は特徴的で造影CTで腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍、内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚病変、単純CTでびまん性腎腫大を認める。

## VI. ステロイド治療の効果

画像で評価可能な病変が対象であり、臨床症状や血液所見は効果評価の対象としない。2 週間以内に効果不十分の場合には再精査が必要である。できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、ステロイドによる安易な診断的治療は厳に慎むべきである。悪性リンパ腫ではステロイド投与により改善する可能性がある。

## VII. 膵内外分泌機能

典型的な自己免疫性膵炎では、膵外分泌機能障害および糖尿病を認めることが多い。ステロイド投与により膵内外分泌機能障害の改善を認めることも少なくない。

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 30 年度）

**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。IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法と安全で適切な治療法を解説するガイドラインを作成した。しかし、検索したほとんどの関連文献のエビデンスレベルは低いため、modified Delphi 法を用いてコンセンサスに基づくガイドラインとした。診断(14 個)と治療(4 個)に関する 18 個のクリニカルクエスチョンと各クリニカルステートメントを作成し、推奨度は、modified Delphi 法により決定した。

**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、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、正確な診断法と安全で適格な治療法等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。

消化器病を専門とする医師が本ガイドラインの対象とする主な使用者であるが、IgG4 関連硬化性胆管炎はさまざまな IgG4 関連疾患をしばしば合併するので、一般臨床医向けの広い臨床領域の事項もカバーした。IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴を理解するために、疾患概念、病因、疫学や予後に関するバックグラウンドクエスチョンを記載した。ガイドラインの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診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。

関連する文献の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。コンセンサスガイドライン作成のために、本ガイドラインの作成組織としてクリニカルクエスチョンとステートメントを作成するガイドライン作成委員会（膵胆道専門医 16 名、放射線科医 1 名、病理医 2 名）modified Delphi 法によってステートメントを段階評価する専門家委員会（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）の 3 つの委員会を設けた。IgG4 関連疾

患の専門家は極めて少ないので、8 名の作成委員は専門家委員も兼ねた。ただし、これらの専門家委員は自らが関与した項目は評価しなかった。

ガイドライン作成委員会は、PICO(population, intervention, control, outcomes)形式を考慮して、診断(14 個)と治療(4 個)に関する 18 個のクリニカルクエスチョンを作成した。

それぞれのクリニカルクエスチ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。システマティックレビューのエビデンスの評価には、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 のシステムを用いた。エビデンスの質は、A(高い)、B(中等度)、C(低い)、D(とても低い)によって段階評価した。

作成委員がそれぞれの担当のクリニカルクエスチ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修正した。その後、作成委員会において、さらに討議と修正を行った。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、最終的な修正を行った。

作成委員会によって作成された各クリニカルクエスチョン、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。平均 7 点以上のクリニカルステートメントを有効とした。作成委員は、専門家委員との意見交換後、いくつかのステートメントと解説を修正した。修正されたステートメントと解説は、再び段階評価を受けた。Modified Delphi 法の作業を二度繰り返して、ステートメントと解説の原案を作成した。

推奨度の強さは、エビデンスの質、患者の希望、益と害(危険性)、費用の 4 つの評価項目に従って、高い(強い)(推奨度 1)と低い(弱

い)(推奨度 2)に分類した。推奨度は、専門家委員(Delphi 法)の 70%以上の同意をもって決定した。強い推奨の表現として“推奨する”を、弱い推奨の表現として“提案する”を用いた。

Modified Delphi 法による検討により修正された原案は、評価委員会によって AGREE II を用いて評価された。最終案作成後、日本胆道学会のホームページにおいてパブリックコメントを求めた。このパブリックコメントに基づいて、いくつかの解説が修正された。

## C. 研究結果

### CQ と推奨の一覧

#### I. 診断

CQ1-1) IgG4 関連硬化性胆管炎はどのように診断するか？

胆管の特徴的な画像所見、血清 IgG4 値の高値、胆管外の IgG4 関連疾患の合併、胆管壁の病理組織学的所見の 4 項目の組み合わせにより診断することを推奨する(推奨度 1、レベル C)。

上記 4 項目により診断が困難な場合には、胆管生検を含む精密検査のできる施設において、悪性疾患を除外後に、ステロイドの治療効果を含めて診断することを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQ1-2) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に血清 IgG4 値の測定は有用か？

血清 IgG4 値の測定を行うことを推奨する(推奨度 1、レベル C)。

胆管癌との鑑別診断に血清 IgG4 値の測定を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に血清 IgG4 値の測定を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQ1-3) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に超音波検査 (US、EUS)は有用か？

拾い上げ診断に腹部 US を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

鑑別診断に EUS を行うことを提案する(推奨

度 2、レベル D)。

CQ1-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に CT・MRI 検査は有用か？

胆管拡張や狭窄、胆管全体像の把握に造影 CT、MRI/MRCP を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

原発性硬化性胆管炎や胆管癌との鑑別診断に造影 CT、MRI/MRCP を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQ1-5) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に合併疾患の検索は有用か？

最も合併する疾患は自己免疫性膵炎であり約 90%の患者で自己免疫性膵炎が併存している。このほか涙腺・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変、肺病変、リンパ節病変、血管病変(大動脈、冠動脈)などとの関連性が一般的に認められており、これらの IgG4 関連疾患の合併疾患の検索を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQ1-6) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に ERC は有用か？

肝内・肝外胆管にびまん性あるいは限局性に胆管狭窄を認め、診断には ERCP を行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に ERC は有用であり行うことを提案する(推奨度 2、レベル D)。

CQ I-7) IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌との鑑別点は？

血清 IgG4 値、合併疾患、胆管像、造影 CT や管腔内超音波での胆管壁所見、胆道鏡の粘膜所見、胆管生検・擦過細胞診、臨床経過により鑑別診断を行うことを推奨する(推奨度 1、レベル D)。

CQ1-8) 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？

発症年齢、血清 IgG4 値、合併疾患、胆管像、肝生検像、ステロイドに対する反応性、臨床経過により鑑別診断を行うことを推奨する(推奨



度 1、レベル D)。

CQ1-9) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に胆管生検は有用か？

診断率は低いが IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に胆管生検を行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

胆管癌との鑑別診断に胆管生検を行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

CQ1-10) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に乳頭生検は有用か？

IgG4 免疫染色を併用した乳頭生検による病理組織学的検討が補助診断に有用な可能性がある。特に自己免疫性膵炎の膵頭部病変を伴う場合、乳頭生検を行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

CQ1-11) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に IDUS (管腔内超音波) は有用か？

胆管癌、原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に IDUS を行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

CQ1-12) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に肝生検は有用か？

IgG4 関連硬化性胆管炎の病変が肝生検で採取されることがあるが、特異的な組織像を認めることは希である (推奨度 2、レベル D)。

CQ1-13) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に経口胆道鏡(POCS)は有用か？

胆管癌、原発性硬化性胆管炎との鑑別診断に POCS を行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

CQ1-14) 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？

自己免疫性膵炎、膵外病変を伴わない IgG4 関連硬化性胆管炎の診断のように診断が困難な症例に対して、自己免疫性膵炎または IgG4 関連硬化性胆管炎に熟知した専門医が胆管癌の除外診断を行った後、ステロイドトライアルを行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイドトライ

アルの効果判定は、ステロイドを 0.4-0.6 mg/kg/日で投与し、その 1-2 週後に胆管像の改善を MRCP/ERCP で確認することを提案する。改善しない場合、悪性腫瘍を疑い外科切除も含んだ再検討を提案する (推奨度 2、レベル D)。

II 治療

CQII-1) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療の適応は？

IgG4 関連硬化性胆管炎は原則として、ステロイド治療の適応である。特に閉塞性黄疸、急性胆管炎および胆道外の IgG4 関連疾患を有する例ではできるだけ早期の治療を推奨する (推奨度 1、レベル D)。

CQII-2) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療開始前に胆管ドレナージは必要か？

胆管狭窄による閉塞性黄疸例では、胆道ドレナージを行うことを提案する (推奨度 2、レベル D)。

診断が確定的で胆管狭窄への病理学的アプローチが不要な患者で、感染がない軽度の黄疸例では、胆管ドレナージなしでステロイド治療を開始しても良い (推奨度 2、レベル D)。

CQII-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？

初回寛解導入として、経口プレドニゾロンを 0.6 mg/体重 kg/日 (通常 30-40 mg/日) から開始し、2-4 週間継続することを提案する (推奨度 2、レベル D)。

寛解導入後、血液生化学検査、画像検査 (US、CT、MRCP など) でステロイドの効果を確認しながら 1-2 週間毎に 5 mg ずつ減量し、ステロイド開始から 2-3 ヶ月を目安に維持療法まで漸減することを提案する (推奨度 2、レベル D)。

推奨される維持量は 5 mg/日であるが、ステロイドの反応性を参考に投与量を 5 mg/日前後の範囲で調整することを提案する (推奨度 2、レベル D)。

3 年間の寛解維持後、ステロイドの減量や中止を検討することは可能であるが、再燃のリス

クが高いことを念頭に慎重に行うことを提案する(推奨度 2、レベル C)。

ステロイド開始後から治療中止後も定期的に自覚症状、黄疸などの他覚所見、血液生化学検査、血清 IgG、IgG4 値、画像検査を行い、全経過を通して再燃、悪性腫瘍の鑑別、ステロイドの副作用に注意することを推奨する(推奨度 1、レベル D)。

CQ11-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃例の治療はどうするか？

再燃例では、ステロイドの増量や再投与を推奨する(推奨度 1、レベル D)。

ステロイド抵抗性の難治性の IgG4 関連硬化性胆管炎に免疫抑制剤やリツキシマブが有効なことがあるが、日本では保険適応外である(レベル C)。

#### D. 考察

本ガイドラインは、Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences に Open Access で掲載された。今後、和文化し日本胆道学会雑誌「胆道」にも掲載予定である。

#### 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

Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical

practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci, Epub ahead of print

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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

自己免疫性膵炎の全国調査

研究分担者 下瀬川徹 東北大学 名誉教授  
正宗 淳 東北大学大学院 医学系研究科 消化器病態学分野 教授

研究要旨

前回の自己免疫性膵炎全国調査から5年が経過し、現状の把握が必要である。本研究では2016年受療患者を対象とした全国調査を実施した。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患は疾患概念の啓発・普及により新たに診断される症例が増加している。自己免疫性膵炎の実態調査としてこれまでに3回の全国調査が行われており、前回調査から5年が経過した。本研究の目的は第4回目の自己免疫性膵炎全国調査により実態を明らかにすることである。

F. 健康危険情報  
該当なし

B. 研究方法

平成29年末に全国の2502診療科（内科（消化器内科を含む）と外科（消化器外科を含む）を標榜する診療科）へ一次調査票を発送し、集計を行った。

G. 研究発表  
1. 論文発表  
該当なし  
2. 学会発表  
該当なし

(倫理面への配慮)

研究分担者施設倫理委員会にて承認済み  
(2017-1-163)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)  
該当なし

C. 研究結果

平成30年3月末までに854診療科より回答が得られた(回答率: 34.1%)。2016年の自己免疫性膵炎年間受療患者数は13,440人(95%信頼区間: 10,950-15,920人)(うち新規 3,980人)(95%信頼区間: 3,210-4,760人)であり、前回調査の約2.3倍であった。

D. 考察

本邦における自己免疫性膵炎患者数は増加を続けており、現在進行中の二次調査により詳細を明らかにする必要がある。

E. 結論

自己免疫性膵炎全国調査を実施し、平成28年の受療患者数を推定した。

## 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、特に自己免疫性膵炎にはしばしば消化管病変が認められるが、その頻度や病的意義などは不明である。前年の本研究で私達は、自己免疫性膵炎 148 例のうち 13 例に消化管病変が存在することを認めたが、今回はこれら 13 例の消化管病変の経過について検討した。その結果、消化管病変を認めた自己免疫性膵炎 13 例中、5 例に IgG4 関連消化管病変を認めた。これら 5 例（胃ポリープ、大腸ポリープ、限局性大腸炎）のうち 4 例はステロイド治療によって病変は消失していた。以上より、IgG4 関連消化管病変の予後は良好であると考えられた。

### 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が認められるが、その詳細は不明である。前年の本研究で私達は、自己免疫性膵炎 148 例のうち 13 例に消化管病変が存在することを認めたが、今回はこれら 13 例の消化管病変の経過について検討した。

### B. 研究方法

2008 年以降、大阪府下の病院で、消化管の上下部内視鏡を施行された自己免疫性膵炎患者 155 例のうち、潰瘍性大腸炎以外の消化管病変を有していた 13 例について、消化管病変の経過について観察した。

（倫理面への配慮）

本研究については、関西電力病院、医の倫理委員会において承認を得た。

### C. 研究結果

- 1) 消化管病変を指摘された自己免疫性膵炎 15 例のうちわけは、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、好酸球性胃腸炎 1 例

であった。このうち潰瘍性大腸炎の 2 例はいずれも II 型自己免疫性膵炎であった（I 型 13/148 8.8%）。残りの 13 病変のうち、大腸ポリープ 7 例中 3 例は腺腫、2 例は過形成性ポリープで、残りの 2 例が IgG4 陽性形質細胞浸潤をともなう炎症性ポリープであった。一方胃ポリープのうち 2 例は過形成性ポリープで、1 例が IgG4 陽性形質細胞浸潤をともなった炎症性ポリープであった。限局性大腸炎は 2 例とも IgG4 関連大腸炎と診断された。すなわち、IgG4 関連消化管疾患は、I 型自己免疫性膵炎 13 例のうち 5 症例であった（38.5%； IgG4 関連胃ポリープ 1 例、IgG4 関連大腸ポリープ 2 例、IgG4 関連大腸炎 2 例）。

- 2) 3 例の大腸腺腫は内視鏡的切除をされた。2 例の過形成性ポリープは経過観察されていたが、2 年と 3 年の経過中変化はなかった。胃過形成性ポリープ 2 例はそれぞれ 1、2 年経過観察されていたが変化はなかった。好酸球性胃腸炎の 1 例は経過は不明であった。
- 3) IgG4 関連消化管疾患を有する患者 5 例（胃ポリープ 1 例、大腸ポリープ 2 例、限局

性大腸炎 2 例) は、すべてステロイド治療が施行されていたが、1 例の大腸ポリープ症例を除いて、すべて病変は消失した。

- 4) なお本年になって、これら 148 例の中から 4 例のがん患者が見出された(前立腺がん、胃がん、大腸がん、DLBL)。

#### D. 考察

前回の検討で、IgG4 関連自己免疫性膵炎患者 148 例中 13 例に消化管病変が認められたが(8.8%)、そのうち IgG4 関連消化管病変は 5 例であった(3.4%)。病変は胃、大腸のポリープ様病変、さらに大腸の炎症病変であった。その後の経過観察で、これらの症例ではすべてステロイド治療がなされていたが、その結果 1 例の大腸ポリープ病変(縮小傾向)を除いて、すべて病変は消失していた。

一方、残りの消化管病変については、適切に治療されており、また経過観察症例では進行は見られていなかった。

さらに経過観察中 4 例(2.7%)にがんが発症したが、これらの症例の IgG4 関連疾患が paraneoplastic syndrome か否かは今のところ不明である。

以上の結果から、I 型自己免疫性膵炎患者では、時に消化管に IgG4 関連消化管病変が発生すること、さらにその予後は良好でステロイド治療が奏功することが明らかとなった。したがって IgG4 関連消化管病変の治療としては、primary lesion に対するステロイド治療をおこなうことで十分と考えられた。

#### E. 結論

- 1) IgG4 関連自己免疫性膵炎 148 例中 13 例に消化管病変が存在した。
- 2) 消化管病変を認めた自己免疫性膵炎 13 例中、5 例に IgG4 関連消化管病変を認めた。
- 3) IgG4 関連消化管病変(胃ポリープ、大腸ポリープ、限局性大腸炎) 5 例のうち

4 例はステロイド治療によって病変は消失していた。

- 4) IgG4 関連消化管病変の予後は良好であり、ステロイド治療の適応と考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T. Risk factors for pancreatic stone formation in type 1 autoimmune pancreatitis: A long-term Japanese multicenter analysis of 624 patients. *Pancreas* 48:49-54:2018
- 2) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses in IgG4-related disease: a multicenter study *Sci Rep*, 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 3) Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada M, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T,

Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T. Autoimmune pancreatitis (AIP), a major manifestation of immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). *Sci Transl Med* Aug 8;10,453:2018 eaaq0997 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.

- 4) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepato-Biliary Pancreatic Sci*, 2018 Dec 21. doi:10.1002/jhbp.596 (in press).
- 5) Wallace Z, Zhang Y, Perugino C, Naden R, Choi HK, Stone JH, ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals Rheum Dis* 2019 Jan 5(accepted)

#### 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、共同研究を行った。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。膵癌 86 例、非腫瘍 89 例を集積し、必要な特殊染色、バーチャルスライドの作成を完了した。非腫瘍性症例のバーチャルスライドは複数の病理医の間で共有し、問題点の抽出を行った。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中である。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、集積した。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した。

- 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)の貸与を依頼した。HE 標本のほか、EVG 等の弾力線維染色、IgG4 免疫染色、IgG 免疫染色を収集した。いずれ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)の提供、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った。標本からバーチャルスライドを作成した。

### 4. 解析

#### 1) 病理学的解析

病理組織解析責任者が組織学的評価、弾力線維染色、免疫染色の評価を行った。膵癌症例の評価は、1 型自己免疫性膵炎との鑑別の観点から、間質の性状に注目して行った。免疫染色標本は、IgG4 陽性細胞の多い 3 視野で IgG4、IgG 陽性細胞数を計測し、IgG4 陽性細胞数の平均、IgG4/IgG 陽性細胞比を算出した。

#### 2) ガイダンス作成

メンバーの間で、非腫瘍の症例のうち採取量の多いものをバーチャルスライドで共有した。HE 染色、弾力線維染色、IgG4 および IgG 免疫染色の標本を公開した。免疫染色の評価は病理組織解析責任者が行ったものを共有した。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。作成に当たっては、1 回目の診断者間診断一致(次項参照)の結果も参考にする。

#### 2) 診断者間診断一致についての検討

ガイダンス作成とは別の病理医 8 名が、膵

癌、非腫瘍を含む 41 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(弾力線維染色、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した。

### C. 研究結果

本年度は症例集積、追加の染色を完了した。膵癌 86 例、非腫瘍 89 例の組織検体を集積することができた。

バーチャルスライドの公開を開始した。ガイダンス作成グループは 2 回の会議で意見交換を済ませた。今後は追加のデータを共有し、ドラフト作成を行う予定である。診断者間診断一致を検討するグループは、第 1 回のテス



トを今年度中に完了する予定である。

#### 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(本年度改訂を公表)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、従来の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%)が極めて高く、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組織検体で組織像を評価することが必要であるため、診断に足る組織を採取することが困難であった。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実情である。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アプローチが必要となる。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、質向上が期待される。

#### 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。症例集積が完了し、病理学的検討を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2018 Dec 21. doi: 10.1002/jhbp.596.

2. 日本膵臓学会・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診療指針の確立を目指す研究」班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版). 膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018。

3. 能登原憲司. IgG4 関連疾患の病理。日本医師会雑誌。147 巻 2 号、245-248、2018。

## 2. 学会発表

1. Notohara K, Uchino K, Itakura J, Ishii A, Koda H. The role of cytology in diagnosing pancreatic diseases: the past, present and future. 第 57 回日本臨床細胞学会秋季大会。東京。2018 年 11 月。

2. 能登原憲司. 硬化性胆管病変に対する内視鏡診療の現状と問題点 硬化性胆管病変の病理診断とその問題点。第 27 回日本消化器関連学会週間。神戸。2018 年 11 月。

3. 能登原憲司. 硬化性胆管炎の診療ガイドラインを巡って 硬化性胆管炎の生検診断とその問題点。第 54 回日本胆道学会学術集会。千葉県幕張。2018 年 9 月。

4. 能登原憲司. P S C の病理と病態。第 35 回日本小児肝臓研究会。仙台。2018 年 7 月。

5. Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Sakemi R, Naito Y, Kobayashi H, Kawa S, Chiba T, Okazaki K. IgG4-related mesenteritis: histological findings in cases with IgG4-related other organ lesions. 第 107 回日本病理学会総会。札幌。2018 年 6 月。

6. 能登原憲司. 新たな標準治療確立と実践のための病理の貢献 - 難病対策における病理医の役割: IgG4 関連疾患を中心に。第 107 回日本病理学会総会。札幌。2018 年 6 月。

7. 佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司, 澁川悟朗, 阿部洋子, 山部茜子, 荒川典之, 高崎祐

介, 吉田吉継, 牧匠, 五十嵐亮, 山元勝悟, 池田恒彦. 膵腫瘍との鑑別を要する膵炎症性疾患の超音波診断。第 49 回日本膵臓学会大会。和歌山。2018 年 6 月。

8. 佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司. 膵臓 現行膵癌超音波診断基準の見直し: 膵腫瘍との鑑別を要する膵炎症性疾患の超音波診断。神戸。2018 年 6 月。

9. 能登原憲司, 神澤輝実, 岡崎和一, IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療方針の確立を目指す研究班. IgG4 関連消化器疾患における現状と課題 - IgG4 関連消化管病変の臨床病理学的特徴。第 104 回日本消化器病学会総会。東京。2018 年 4 月。

10. Notohara K. The Pathological Findings of Type 2 AIP: What the Clinicians Should Know about the Pathological Diagnosis. Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018. Seoul, Korea. April 2018.

11. Notohara K. Type 1 and Type 2 AIP: Separate Clinical Entities or Different Ends of the Same Disease Spectrum? Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018. Seoul, Korea. April 2018.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
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 30 年度）

自己免疫性膵炎に関する研究

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：1 型 AIP の診断には病理組織学的所見が重要である。近年、組織標本の対象は EUS-FNA による検体が用いられるが、組織診断能は高くない。また、ICDC では core biopsy が推奨されており、より良好な組織検体を採取するための実臨床に則した至適な FNA 針を明らかにするため多施設共同ランダム化非盲検検証的試験を計画した

共同研究者

矢根 圭

（手稲溪仁会病院消化器内科 主任医長）

RB通過したため、当院でのIRB申請を準備し、1月に申請している。現在IRB審査中である。

A. 研究目的

1型AIPを疑いEUS-FNAを予定した症例に対し、19G franseen針の1型AIPに対する病理学的診断における有用性を22G franseen針と比較、検証すること。

D. 考察

研究継続中

B. 研究方法

本研究の参加施設で診療を行い、1型AIPを疑って病理学的診断目的にEUS-FNAを施行予定の者を対象とする。

デザイン：多施設共同ランダム化非盲検検証的試験

（倫理面への配慮）

「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号、平成29年2月28日一部改正）を遵守して実施する。

E. 結論

研究継続中

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

C. 研究結果

本年度研究計画を立案。手稲溪仁会病院を研究事務局として多施設共同ランダム化非盲検検証的試験として研究計画を作成した。1型AIPを疑って行うEUS-FNAの際に、19Gから開始し同一症例で22Gでも施行する群と22Gから開始し19Gでも施行する群の2群にランダム化して検証する。10月に研究事務局である手稲溪仁会病院で1

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 30 年度）

自己免疫性膵炎の膵外分泌機能に関する研究

研究分担者 岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科講師

研究要旨 膵外分泌機能を簡便に評価する事が可能なシネダイナミック MRCP をもちいることで自己免疫性膵炎の治療効果をみる事が可能であった。今後多数例での評価を行う必要がある。

A．研究目的

自己免疫性膵炎治療中の病状の把握は画像上の膵腫大、膵管狭細像の変化やIgG4の数値である。しかしながら実際の膵臓の主たる機能である膵外分泌機能が改善し保たれていることを簡便に評価することにより新たな病状把握が可能となると考えられる。われわれは簡便に膵外分泌機能を測定するシネダイナミックMRCPを用いた膵液流を測定することで自己免疫膵炎の病状を評価した。

B．研究方法

自己免疫膵炎患者を対象とした。膵管が十分描出され胆管と分離されている2D thick-slab coronal MRCP画像上で、20mm厚の反転パルス（TI = 2200msec：水抑制）を膵管走行と直行するように膵頭部に印加し、膵頭部主膵管信号を抑制後に信号収集を行うと、信号抑制範囲外である膵尾部側から流入してきた膵液が、無信号を背景として高信号に描出される。この流入頻度と距離より膵外分泌機能を半定量する。自己免疫膵炎患者の治療前後、寛解状態の患者において長期間の膵液流測定フォローを行った。

（倫理面への配慮）慶應義塾大学倫理審査委員会（番号20150246）

C．研究結果

びまん型の典型的な AIP 患者 12 例を対象として、ステロイド導入前後でシネ MRCP を測定した。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  $16.0 \pm 3.2$  に有意に改善した。また長期経過症例においては線維化と萎縮が進んだ AIP 症例ではステロイド治療後も改善に乏しいなど、AIP の病状によって特徴的な所見が観察された。

D．考察

外来診察で患者さんに説明しながら簡便に膵外分泌機能を半定量することが可能であり、一般的な臨床現場で応用されていくことが期待される。通常MRCPに5分の追加時間で簡便に計測することが可能であり、今後多数施設での共同での研究を企画することで本検査法の一般臨床への応用を考えていきたい。

E．結論

シネダイナミックMRCPを用いることで、AIP の外分泌機能を膵液流の半定量化することで

評価することが可能となった。少数例の検討ではあるが、高度の炎症細胞浸潤による膵実質への障害の程度や、治療介入の時期の遅れにより膵外分泌能が回復しない症例が示された。また、慢性膵炎と異なりAIPではステロイド治療による炎症の改善により外分泌機能が改善することも示された。

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

自己免疫性膵炎における空間選択的インバージョンリカバリーパルス併用 cine dynamic

MRCP をもちいた膵液流の評価（第11回IgG4研究会2018年3月10日）

Cine dynamic MRIを用いた，自己免疫性膵炎患者における治療介入による膵液流の解析（JDDW2017 2018年11月3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

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

IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂に関する作業

研究分担者 梅原 久範 市立長浜病院副病院長

研究要旨

「IgG4-RD 国際統一分類基準」の制定に伴い本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂が必要となった。そのため、ワーキンググループを結成し、改訂作業に着手した。

A. 研究目的：

IgG4 関連疾患(IgG4-RD: IgG4-related disease)は、血清 IgG4 で 21 世紀に正に本邦から発信された疾患概念である。この疾患が広く世界に認知されるようになったのは、2009 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業で 2 つの研究班(金沢医科大学 梅原班、関西医科大学 岡崎班)が専門領域の壁を取り除き、正にオールジャパン体制で「IgG4-RD 包括診断基準 2011」を世界で初めて発表したことによる。今回、世界で共通に使用しうる IgG4 関連疾患の基準が必要となった。それに応じて、従来の日本の診断基準を見直す必要が生じた。

B. 研究結果

研究の経緯：

2012 年に日本リウマチ学会国際雑誌である Modern Rheumatology に発表された

「Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011」は、現在まで 1248 回の多くに渡り世界の論文に引用され、IgG4 関連疾患の世界的な周知に大きく貢献してきた。しかし、IgG4-RD が広く周知されるに従い、診断不確定例や IgG4-RD mimicker と呼ばれる非 IgG4-RD 症例が報告されるようになってきた。より感度・特異度共に優れた診断基準が望まれ、ハーバード大学の Stone 教授の呼びかけで、日本以外にも世界のエキスパートが招集され、「IgG4-RD 国際統一分類基準」の作成が進められた。現在、アメリカリウマチ学会、ヨーロッパリウマチ学会の承認待ちの状態である。この状況下において、日本も加わった「IgG4-RD 国際統一分類基準」と本邦の診断基準の間に齟齬が生じない様に、既報の「IgG4-RD 包括診断基準 2011」の改

訂作業が必要と考えられる。

研究の実施経過：「IgG4-RD 国際統一分類基準」作成エキスパート会議（日本人メンバー 9 名）が 2017 年 ハワイで招集された。このメンバーにより、コンピューター解析をベースにした Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)、Multi-Criteria Additive Points System (MCAPS) という方法で「2019 IgG4-related disease classification criteria」が作成された。この分類基準は、感度が 85.5%、特異度が 99.2%と素晴らしい診断効率である。この成果を、アメリカリウマチ学会(ACR)およびヨーロッパリウマチ学会(EULAR)に同時に投稿中である。

これを受け、日本の「IgG4-RD 包括診断基準 2011」の改訂作業に着手することとなった。

包括診断基準改訂ワーキンググループ

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に病変が生じ得る。そのために、領域を超えた経験や知識の修得が必要である。岡崎和一教授が班長を務める当 IgG4 関連疾患研究班は、IgG4 関連疾患を包括的に解析する目的で、領域ごとに消化器、ミクリッツ、眼疾患、呼吸器、循環器、腎臓、内分泌、病理の 8 分科会組織している。全身性疾患である IgG4 関連疾患の診断基準改訂のために、各分科会のリーダーを中心にワーキンググループを結成した（別表）。

C. 考察

現在、欧米から提唱されている「2019 IgG4-related disease classification criteria」と本邦の「IgG4-RD 包括診断基準 2011」の内容とを詳細に検討中である。

「IgG4-RD 包括診断基準 2011」の改訂作業の後、

関連する学会に公表しパブリックコメントを収集する。その後、Modern Rheumatology 誌を含め関連学会誌に論文公表し世界に周知する。

#### D. 結語

「IgG4-RD 国際統一分類基準」の制定に伴い本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂が必要となったため、ワーキンググループ(表 1)を結成し、改訂作業に着手した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y. The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease-Do autoantibodies cause IgG4-RD? Modern Rheumatology. DOI 10.1080/14397595.2018.1558519. 2019.
2. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; 70(11):1671-8.
3. Umehara H, Kawano M. Response to: 'Serum complement factor C5a in IgG4-related disease' by Fukui et al. Ann Rheum Dis. DOI 10.1136/annrheumdis-2018-213729. 2018.
4. Umehara H, Inoue D, Kawano M. The text book of Rheumatology 7th edition. Hochberg MC, editor. Elsevier; Philadelphia, USA: 2018.
5. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017; 27(3):381-91.
6. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):e46.
7. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1980-5.

##### 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

表 1. IgG4 関連疾患包括診断基準 改訂ワーキンググループ

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
リーダー	梅原 久範	市立長浜病院リウマチ膠原病内科	副院長
消化器分科会長	川 茂幸	松本歯科大学歯学部内科学	特任教授
ミクリッツ病分科会長	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学	教授
眼疾患分科会長	後藤 浩	東京医科大学眼科学分野	主任教授
呼吸器分科会長	松井 祥子	富山大学保健管理センター	教授
循環器分科会長	石坂 信和	大阪医科大学内科学（循環器内科）	教授
腎疾患分科会長	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	講師
内分泌分科会長	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
病理分科会長	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



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 30 年度）

## 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 京都大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授 妹尾 浩  
研究分担者 神戸大学大学院医学研究科 消化器内科学 教授 児玉裕三

研究要旨：自己免疫性膵炎の診断において、血清 IgG4 高値は必ずしも疾患特異的ではない。本研究は、我々の発見した自己免疫性膵炎の新規自己抗体の ELISA 測定計を開発し、臨床的有用性について検討することを目指すものである。

### A．研究目的

我々が発見した自己免疫性膵炎の新規自己抗体を測定するELISAキットを開発し、臨床応用を目指す。

### B．研究方法

ラミニン511のエピトープ同定、および新たな自己抗原同定により、汎用性のあるELISAキットの開発する。

（倫理面への配慮）

京大内の倫理委員会の承認を得た上で行なっている。

### C．研究結果

自己免疫性膵炎の自己抗原ラミニン511を同定し、それに対する自己抗体測定系を樹立した。更に、ラミニン511に関連した新たな自己抗原を同定した。しかし、いまだ4割ほどの患者では抗原が不明であり、さらなる自己抗原の探索を行い、同時にこれらを用いた診断キットの開発を進めている。また、特異度の上昇のためエピトープ同定も進めている。現時点では、自己免疫性膵炎の診断に使用されている血清IgG4と比較し、精度の優位性を示すことはで

きていない。

### D．考察

臨床応用を目指すうえで、さらに精度の向上、新規自己抗体の同定を進める必要がある。

### E．結論

自己免疫性膵炎の診断において、抗ラミニン511自己抗体測定が一定の有用性を持つことが示されたが、さらなる改良が望まれる。

### F．健康危険情報

なし

### G．研究発表

#### 1.論文発表

Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med. 2018, 10 (453).

## 2. 学会発表

(1) 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉「傍腫瘍症候群としての自己免疫性膵炎発症メカニズムの検討」JDDW2018、神戸、2018年11月

(2) 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉、招待講演「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」第27回日本シェーグレン症候群学会学術集会、小倉、2018 9月

(3) 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究 第104回日本消化器病学会総会、東京、2018年4月

## 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(AIP)における超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNA)にて得られる組織中血液のFACS解析を用いた診断への応用

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)、自己免疫性膵炎(AIP)における末梢血液を用いた Flowcytometry(FACS)による免疫細胞分布の解析がその診断・治療へ有用であるとの報告があるが組織中血液の FACS を用いた解析に関する報告はない。今回 AIP に対して EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血液を用いて FACS による組織中免疫細胞の分布などの解析を行った。通常の採血にて採取分離した PBL(peripheral blood lymphocyte)と EUS-FNA にて採取分離した膵組織中 TIL(Tissue infiltrating lymphocyte)を用いて解析を行った。PBL と TIL を同日に採取解析したところ、IgG4 陽性形質細胞、制御性 T 細胞(Treg)、マクロファージ(M1,M2)の分画も解析したところ、Treg や M1 分布に有意差はなかったが、IgG4 陽性形質細胞、M2 の分布は有意に TIL 内で多かった。EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血液を用いた FACS 解析は AIP の診断・病態解析に有用である可能性が示唆された。

### 共同研究者

田ノ上史郎 鹿児島大学大学院  
消化器内科 助教  
橋元慎一 鹿児島大学大学院  
消化器内科 講師

### A . 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)、自己免疫性膵炎(AIP)における末梢血液を用いた Flowcytometry (FACS)による免疫細胞分布の解析がその診断や治療指針設定へ有用であるとの報告があるが組織中血液の FACS を用いた解析に関する報告はない。保険収載以降急速に普及した超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNA)はAIPの膵病理診断及び悪性腫瘍の除外において多くの施設にて行われているが、EUS-FNAのAIPに対する有用性に関しては議論の余地がある。そこ

で今回 AIP に対して EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血液を用いて FACS による組織中免疫細胞の分布などの解析を行った。

### B . 研究方法

当科において経験した AIP 症例より採取し組織中血液末梢血より分離した PBL(peripheral blood lymphocyte)や EUS-FNA にて採取分離した膵組織中 TIL(Tissue infiltrating lymphocyte)を用いて FACS による組織中免疫細胞の分布を解析した。(倫理面への配慮)

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

### C . 研究結果

(1) CD19+IgG+IgG4+ % (PBL:TIL,  $5.5 \pm 0.9\%$ : $31.1 \pm 24.4$ )、gMFI (PBL:TIL,

6258.5 ± 381.6:35862.8 ± 43477.8),  
CD19+CD138+IgG4+ gMFI (PBL:TIL,  
6207.5 ± 1231.7:22695.8 ± 8694.6) はそ  
れぞれ

TIL が PBL よりも有意に高値であった。ま  
た制御性 T 細胞

(Treg; CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>)、マクロファ  
ージ(M1; CD68<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>, M2; CD68<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup>)の分  
画を解析したところ、Treg や M1 分布に有  
意差はなかったが、M2 の分布は有意に TIL  
内で多く、M1/M2 ratio も低値であった。

#### D . 考察

リンパ球、マクロファージの分布は PBL  
と TIL で有意に異なっており、TIL が血管  
穿刺による contamination ではないと考  
えられ、末梢血液と組織中にみられる免  
疫細胞の分布は有意に異なっている可能  
性が示唆された。

#### E . 結論

IgG4-RD (自己免疫性膵炎)において  
EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血  
液を用いた FACS 解析は AIP の診断・病態  
解析に有用である可能性が示唆され、今  
後症例を重ね検討をする。

#### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし.

#### G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

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  
分担研究報告書

肝・胆道疾患の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価

研究分担者 滝川 一 所属施設 帝京大学医療技術学部 役職 学部長  
研究協力者 田中 篤 所属施設 帝京大学医学部内科学講座 役職 教授

研究要旨：研究要旨：厚労省難治性疾患政策研究班の中村班（疫学班）との協働により、全国の病院から抽出した施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎の症例数を尋ねる一次調査を行う。これによって症例が存在すると回答のあった施設を対象として EDC システムを利用した二次調査を行う。あわせて、前回 2015 年の IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査によって登録された 527 例についても追跡調査を行う。

A．研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎の日本における最新の実態を把握するため、IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査を行う。

F．研究発表

1. 論文発表
  2. 学会発表
- なし

B．研究方法

厚労省難治性疾患政策研究班の中村班（疫学班）との協働により、全国の病院から抽出した施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎の症例数を尋ねる一次調査を行う。これによって症例が存在すると回答のあった施設を対象として EDC システムを利用した二次調査を行う。あわせて、前回 2015 年の IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査によって登録された 527 例についても追跡調査を行う。

G．知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む。）

1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他
- なし

（倫理面への配慮）

現在本研究計画について帝京大学倫理委員会へ申請中である。

C．研究結果

D．考察

E．結論

2018 年 7 月から資料集めを行い、12 月に研究計画書の第 1 版を作成。修正を加えて最終版とし、2019 年 2 月帝京大学倫理委員会に研究計画書を申請した。

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（平成 30 年度）

## クラスター解析による IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の治療方針の検討

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：当科で初診から診療中の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 147 例を対象に、発症年齢、治療前臨床検査値などを連続変数としてクラスター解析したところ、4 群に分類された。このうち、IgG・IgG4 高値、低補体血症を有する群はステロイド維持量が高く、免疫抑制薬併用を要する例が多かった。一方、高齢発症で好酸球数が低い群では、ステロイドの減量中止可能割合が高く、治療前因子が治療方針決定に有用な可能性が示唆された。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は涙腺・唾液腺を中心に、複数の臓器に腫瘤形成性病変を呈する慢性疾患である。治療適応を考える場合、黄疸や水腎症などの臓器病変を呈する例はステロイド治療の絶対適応である。涙腺・唾液腺病変はしばしば IgG4-RD の先行病変であり、コスメチックな観点からも相対的治療適応と考えられる。しかし、長期予後は不明であり、ステロイドの副作用とのバランスを勘案した場合、特に涙腺・唾液腺炎単独例では適切な治療開始や減量中止の時期について意見が分かれるところである。当科では IgG4 関連涙腺・唾液腺炎のみの場合、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が、厳密に無作為化で比較対照試験は行って

いない。そこで今回、私たちは当科で治療介入を行った IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の症例を対象に、治療介入前のデータをもとにクラスター解析を行い、各群の治療反応性を治療方針決定に適用する可能性について検討した。

### B. 研究方法

当科で治療を開始した IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 147 例を対象にし、発症年齢、および治療前の臨床検査値 (CRP, IgG, IgG4, IgE, 好酸球数, CH50) に基づき、クラスター解析した。治療内容は、プレドニゾロン (PSL) 換算で 0.5 mg/kg/日以上で治療を開始し、初期治療を 2~4 週間施行後、2 週間で 5 mg/日のペースで減量、唾液腺などの罹患臓器のサイズや血清 IgG4 をモニターしながら、可及的 PSL の減量を進めた。各群の治療経過 (ステロイド維持量、免疫抑制薬の要否、再燃率、寛解

率)とクラスター解析された集団(I~IV群)の関連を解析した。

#### (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

クラスター解析の結果、以下の4群に分類された。各群の特徴は、I群:61歳、著明な高IgG/IgG4血症と低補体血症、II群:57歳、I群よりは低いIgG4血症、好酸球増多と軽度の炎症反応上昇、III群:45歳とほかの群より若年発症の傾向、かつIgG/IgG4も比較的低い、IV群:65歳とやや高齢発症、かつIgG/IgG4も比較的低い。

各群と、治療反応・予後の関連を検討したところ、I群は再燃率が34%と最も高く、ステロイド維持量が一番多く(プレドニゾロン換算6.7mg/日)、免疫抑制薬併用率も17%と一番高かった。一方、IV群は再燃率、ステロイド維持量ともに4群の中で一番低く、また、薬剤中止率も13%と高かった。

#### D. 考察

今回の解析により、病変のサイズと血清IgG4を標的とした、比較的画一的なステロイド治療施行にも関わらず、治療反応性が治療前特徴(クラスター解析)と相関することが示された。I群は4群の中で最も血清IgG/IgG4が高く、低補体血症を有するなど、いわゆるIgG4-RDとして典型的な集団と捉えることができる。この群においても、慎重なステロ

イド治療により、PSL維持量は平均6.7mg/日となっており、決して高用量ではないが、再燃率・免疫抑制薬併用率が高いことは、これ以上のPSL減量が困難なことが予測された。より早期の治療介入で解決できるのか、ステロイド以外の代替治療の開発を要するのかは検討の余地があると思われる。一方、群・群は血清IgG/IgG4、好酸球数がI群に比して低く、臨床検査値の評価から活動性が低いと想定できる集団であり、特にI群は再燃率が最も低く、薬剤中止率も高いことから、従来以上の強力な治療介入や併用は要さない可能性が高いと考えられた。

#### E. 結論

同様の涙腺・唾液腺炎を呈するIgG4-RDであっても、治療反応性が異なっており、治療介入前の臨床的特徴を勘案して、治療適応や免疫抑制薬併用などの治療強化の必要性を選択する必要があると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Yamamoto M et al: Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. Immunological Medicine 41: 30-33, 2018.

##### 2. 学会発表

第27回日本シェーグレン症候群学会  
で発表(2018年9月)

なし

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

3. その他

特記すべきことなし

1. 特許取得



## IgG4 関連疾患患者における重症度と臨床的特徴の関連解析

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  
本田 文香 筑波大学医学医療系内科

研究要旨：IgG4 関連疾患（IgG4-RD）患者の指定難病の重症度分類（ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、いずれにも該当しない）と臨床的特徴の関係を明らかにすることを目的とした。2008 年 7 月から 2017 年 12 月までに当科で入院精査を行い、その後当科でフォロー中の IgG4-RD 患者 24 例に関して、診断時の包括診断基準の満足度、最終観察時の臨床所見、指定難病の重症度分類、治療内容、IgG4-RD Responder Index を後ろ向きに解析した。平均発症年齢は  $62.3 \pm 11.7$  歳、平均罹病期間は  $68.8 \pm 30.8$  カ月、男性 15 例/女性 9 例であった。診断時の包括診断基準の満足度は、Definite が 23 例、Probable が 1 例であり、臓器腫大・結節・肥厚性病変は 24 例、IgG4 135 mg/dL は 23 例、病理組織診断は 24 例が該当した。経過中悪性腫瘍は 5 例（20.8%）、他の自己免疫疾患・炎症性疾患の合併は 1 例（4.2%）、アレルギー歴は 5 例（20.8%）で認められた。最終観察時の病変臓器数は 0 個が 5 例、1 個が 7 例、2 個が 5 例、3 個が 5 例、4 個が 2 例であった。指定難病の重症度分類は、ステロイド依存性（ステロイドの維持投与が必要）22 例（91.7%）、ステロイド抵抗性（ステロイドで寛解導入ができない）0 例（0%）、非該当 2 例（8.3%）であった。重症度分類非該当の 2 例のうち、1 例は診断時涙腺、唾液腺、肺、脾、腎、リンパ節病変を認めたがステロイド開始後病変はすべて消退し、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例、もう 1 例は唾液腺病変に対して無治療経過観察中の症例であった。ステロイド依存性の 22 例では、全例ステロイドの維持投与が行われ、平均投与量はプレドニゾロン換算  $7.0 \pm 2.6$  mg/日、免疫抑制薬は 2 例で併用され、生物学的製剤の使用例はなかった。ステロイド依存性の 22 例中、18 例（81.8%）はステロイドの維持投与下で、重症度分類の臓器障害において、各臓器（腎臓、胆道、脾臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体）固有の機能障害はいずれも認めなかった。IgG4-RD Responder Index は、全体で  $3.8 \pm 2.5$ 、ステロイド依存性の 22 例では  $3.8 \pm 2.6$ 、重症度分類非該当の 2 例では、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例は 3、無治療経過観察中の症例は 4 であった。以上の結果から、当科でフォロー中の IgG4-RD 患者のうち、90%以上の症例はステロイドの維持投与と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われ、それらのうち 80%以上の症例で各臓器の機能障害の残存は認めないことが示された。

### 研究協力者

坪井 洋人（筑波大学医学医療系内科）  
共同研究者  
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）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）の重症度に関しては、本邦では指定難病の重症度分類、国際的には IgG4-RD

Responder Index が用いられているが、その有用性に関して、現時点では十分な validation は行われていない。本研究では、IgG4-RD 患者の指定難病の重症度分類と臨床的特徴の関係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2017年12月までに当科で入院精査を行い、その後当科でフォロー中のIgG4-RD患者(2011年IgG4関連疾患包括診断基準でDefiniteあるいはProbable)24例に関して、1)診断時の包括診断基準の満足度、最終観察時の2)臨床所見、3)指定難病の重症度分類、4)治療内容、5)IgG4-RD Responder Index について、後ろ向きに解析した。

(倫理面への配慮)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「IgG4関連疾患の診断基準並びに診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診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

解析対象例24例の平均発症年齢は $62.3 \pm$

11.7歳、平均罹病期間は $68.8 \pm 30.8$ カ月、男性15例/女性9例であった(表1)。

### 1) 診断時の包括診断基準の満足度

診断時の包括診断基準の満足度は、Definiteが23例、Probableが1例であり、臓器腫大・結節・肥厚性病変は24例、IgG4 135 mg/dLは23例、病理組織診断は24例が該当した(表1)。

### 2) 臨床所見

経過中悪性腫瘍は5例(20.8%)で合併を認め、癌腫の内訳は肝細胞癌1例、胃癌1例、大腸癌1例、腎癌1例、前立腺癌1例であった。他の自己免疫疾患・炎症性疾患の合併は1例(4.2%)で認め、全身性エリテマトーデス(SLE)の合併であった。アレルギー歴は5例(20.8%)で認め、内訳は気管支喘息2例、花粉症1例、薬剤アレルギー2例(ヨード造影剤1例、ST合剤1例)であった。最終観察時の病変臓器数は0個が5例、1個が7例、2個が5例、3個が5例、4個が2例であった(表2)。

### 3) 指定難病の重症度分類

ステロイド依存性(ステロイドの維持投与が必要)22例(91.7%)、ステロイド抵抗性(ステロイドで寛解導入ができない)0例(0%)、非該当2例(8.3%)であった(表3)。ステロイド依存性の22例中、18例(81.8%)はステロイドの維持投与下で、重症度分類の臓器障害において、各臓器(腎臓、胆道、膵臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体)固有の機能障害はいずれも認めなかった(表3)。

### 4) 治療内容

ステロイド依存性の22例では、全例ステロイドの維持投与が行われ、平均投与量はプレドニゾロン換算 $7.0 \pm 2.6$ mg/日、免疫抑制薬は2例で併用され、タクロリムス1例、メトトレキサート1例であり、生物学的製剤の使用例はなかった。重症度分類非該当の2例のうち、1例は診断時涙腺、唾液腺、肺、膵、

腎、リンパ節病変を認めたがステロイド開始後病変はすべて消退し、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例（症例番号 7）もう 1 例は唾液腺病変に対して無治療経過観察中の症例であった（症例番号 23）（表 4）。

#### 5) IgG4-RD Responder Index

全体で  $3.8 \pm 2.5$ 、ステロイド依存性の 22 例では  $3.8 \pm 2.6$ 、重症度分類非該当の 2 例では、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例（症例番号 7）は 3、無治療経過観察中の症例（症例番号 23）は 4 であった（表 3）。

#### D. 考察

現在の IgG4-RD の指定難病の重症度分類では、ステロイド依存性（十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で臓器障害が再燃し、離脱できない場合）あるいはステロイド抵抗性（十分量のステロイド治療 < 初回投与量 (0.5 ~ 0.6mg/kg) > を 6 か月間行っても寛解導入できず、臓器障害が残る場合）が助成対象となっている。

今回の検討では、91.7% (22/24 例) の症例でステロイドの維持投与（平均投与量はプレドニゾロン換算  $7.0 \pm 2.6$ mg/日）と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われていたが、その中の 81.8% (18/22 例) の症例は、各臓器（腎臓、胆道、膵臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体）固有の機能障害の残存はなく、良好な治療経過であったと考えられた。これらの 18 例は、高額な医療の継続が必要なもの以外は現在の重症度分類では助成対象とならないが、長期間のステロイド投与を必要とする症例が含まれており、重症度分類の改訂の際には考慮されるべきであると考えられた。

また IgG4-RD Responder Index は、ステロイドの維持投与を行っていたステロイド依存性の 22 例と、行っていなかった重症度分類非該当の 2 例で明らかな差はなかった。

#### E. 結論

当科でフォロー中の IgG4-RD 患者のうち、90%以上の症例はステロイドの維持投与と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われ、それらのうち 80%以上の症例で各臓器の機能障害の残存は認めないことが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep* 8:10262, 2018
- 2) Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, Abe S, Ono Y, Hirota T, Hirata S, Tanaka Y, Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A, Sano H, Ogawa Y, Tsubota K, Ryo K, Saito I, Tanaka A, Nakamura S, Takamura E, Tanaka M, Suzuki K, Takeuchi T, Yamakawa N, Mimori T, Ohta A, Nishiyama S, Yoshihara T, Suzuki Y, Kawano M, Tomiita M, Tsuboi H. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol* 28:383-408, 2018

##### 2. 学会発表

- 1) 坪井洋人、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之 . IgG4 関連疾患の病変局所における

CCL18-CCR8 シグナルの発現解析 . 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会( 2018 年 4 月、東京 ).

2 )坪井洋人、瀬川誠司、飯塚晃、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、本田文香、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之 . IgG4 関連疾患の新規治療標的開発に向けた CCL18-CCR8 経路の発現と機能解析 . 第 27 回日本シェーグレン症候群学会 ( 2018 年 9 月、小倉 )

表2 最終観察時の臨床所見

症例番号	悪性腫瘍の合併	自己免疫疾患・炎症性疾患の合併	アレルギー歴	IgG4-RDの病変臓器																	
				病変臓器数	病変臓器										その他						
					膵臓	唾液腺	腎臓	呼吸器	後腹膜・血管	下身体	肝臓	胆嚢	膵臓	骨		皮膚					
○あり、×なし、?不明 (カッコ内は具体的内容)				個	○あり、×なし、?不明																
1	x	x	○(気管支喘息)	3	x	x	○	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	○(花粉症)	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
3	x	x	x	4	x	○	○	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
4	○(肝臓腫瘍)	x	○(気管支喘息)	4	x	x	○	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x
5	x	x	x	1	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
6	○(腎臓)	x	x	3	x	○	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
7	x	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
9	x	○(SLE)	x	2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
10	○(大腸癌)	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
11	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
12	○(腎臓)	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
13	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
14	x	x	x	2	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
15	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
16	x	x	x	3	x	x	x	x	x	x	x	x	○	○	x	x	x	x	x	x	x
17	x	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
18	x	x	x	2	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
19	x	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
20	x	x	○(ST合剤)	2	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
21	x	x	x	2	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
22	x	x	○(ヨード造影剤)	3	x	x	○	x	x	○	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
23	○(前立腺腫)	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
24	x	x	x	3	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x	x	x	白血球減少

表3 最終観察時の重症度分類、IgG4-RD Responder Index

症例番号	重症度	指定臓器の重症度分類							IgG4-RD Responder Index		Total Activity Score	
		腎臓	唾液腺	膵臓	呼吸器	後腹膜・血管	下身体	Organ /Site Score	血清IgG4	mg/dL		Score
ステロイド依存性・ステロイド抵抗性・3非該当		○あり、×なし、?不明										
1	x	x	x	x	x	x	x	6	84.7	0	6	
2	1	x	x	x	x	x	x	0	120	2	2	
3	1	x	x	x	x	x	x	8	206	2	10	
4	1	x	x	x	x	x	x	8	318	2	10	
5	1	x	x	x	x	x	x	3	782	3	6	
6	1	x	x	x	x	x	x	6	86.4	0	6	
7	3	x	x	x	x	x	x	0	770	3	3	
8	1	x	x	x	x	x	x	2	140	1	3	
9	1	x	x	x	x	x	x	4	3710	1	5	
10	1	x	x	x	x	x	x	1	638	2	3	
11	1	○	x	x	x	○	x	2	19.8	0	2	
12	1	x	x	x	x	x	x	0	263	2	2	
13	1	x	x	x	x	x	x	1	178	3	4	
14	1	x	x	x	x	x	x	2	56.5	0	2	
15	1	x	x	x	x	x	○	2	64.3	0	2	
16	1	x	x	x	x	○	x	4	97.7	0	4	
17	1	x	x	x	x	x	x	0	126	2	2	
18	1	x	x	x	x	○	x	4	41.8	0	4	
19	1	x	x	x	x	x	x	0	197	1	1	
20	1	x	x	x	x	x	x	2	73.2	0	2	
21	1	x	x	x	x	x	x	2	120	4	6	
22	1	x	x	x	x	x	x	0	250	2	2	
23	3	x	x	x	x	x	x	2	1060	2	4	
24	1	x	x	x	x	x	x	0	64.9	0	0	

表4 最終観察時の治療内容

症例番号	治療内容				
	ステロイド		免疫抑制剤		生物学的製剤
	投与の有無	ありの場合 投与量	投与の有無	ありの場合 具体的薬剤名	
○あり、×なし、?不明					
1	○	9	x		x
2	○	4	x		x
3	○	10	x		x
4	○	6	x		x
5	○	1	x		x
7	x	8	○	アザチオプリン	x
8	○	5	x		x
9	○	10	○	タクロリムス	x
10	○	5	x		x
11	○	8	x		x
12	○	6	x		x
13	○	3	○	メトトレキサート	x
14	○	5	x		x
15	○	5	x		x
16	○	10	x		x
17	○	7	x		x
18	○	7	x		x
19	○	7	x		x
20	○	10	x		x
21	○	11	x		x
22	○	8	x		x
23	x		x		x
24	○	10	x		x

表1 患者背景、診断時の包括診断基準の満足度

症例番号	発症年齢	性別	発症-現在	最終観察時の年齢	診断基準の満足度(診断時)				診断カテゴリー
					包括診断基準				
					臓器腫大・結節肥厚性病変	IgG4 135mg/dL	リンパ球・形質細胞浸潤+線維化、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える	診断カテゴリー	
					○該当、×非該当、?不明	○該当、×非該当、?未実施・不明	○該当、×非該当、?不明	Definite, Probable, Possible, 非該当	
1	47	F	93	54	○	○	○	Definite	
2	56	F	109	64	○	○	○	Definite	
3	47	M	77	53	○	○	○	Definite	
4	59	M	78	65	○	○	○	Definite	
5	60	F	133	70	○	○	○	Definite	
6	64	M	69	72	○	○	○	Definite	
7	62	M	68	68	○	○	○	Definite	
8	52	M	70	56	○	○	○	Definite	
9	61	M	121	71	○	○	○	Definite	
10	66	F	121	81	○	○	○	Definite	
11	82	F	66	87	○	x	○	Probable	
12	70	M	63	75	○	○	○	Definite	
13	74	M	97	79	○	○	○	Definite	
14	67	F	38	70	○	○	○	Definite	
15	79	M	49	82	○	○	○	Definite	
16	78	M	61	81	○	○	○	Definite	
17	45	F	73	48	○	○	○	Definite	
18	57	F	54	60	○	○	○	Definite	
19	56	M	60	58	○	○	○	Definite	
20	73	M	43	75	○	○	○	Definite	
21	71	M	23	72	○	○	○	Definite	
22	33	F	46	37	○	○	○	Definite	
23	71	M	19	72	○	○	○	Definite	
24	66	M	18	67	○	○	○	Definite	

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 30 年度）

## 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）

### 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。

### A. 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効率、有害事象などにつき検討した。

（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。

### B. 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>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)。

#### C. 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。

#### D. 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。

#### E. 健康危険情報

特になし。

#### F. 研究発表

##### 論文発表

1) Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol.28(1) 161-167,2018.

doi: 10.1080/14397595.2017.1366093.

2) Fujimoto S, Kawabata H, Kurose N, Kawanami-Iwao H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Masaki Y. Sjögren's syndrome manifesting as clinicopathological features of TAFRO syndrome. A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(50):e9220. doi: 10.1097/MD.0000000000009220.

- 3) Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Yamada S. The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol.* 2018 Apr 20. pii: S0046-8177(18)30121-7. doi: 10.1016/j.humpath.2018.04.001.
- 4) Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, Masaki Y, Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Science* 2018 DOI:10.1111/cas.13550
- 5) 正木康史. IgG4 関連疾患の治療. 日医雑誌 147(2):255-259,2018
- 6) 正木康史. IgG4 関連疾患：内科の立場から「教育セミナー3 IgG4 関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から」口咽科 31(1) 77-81,2018
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 書籍
- シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社
- 第4章 臨床症状 2 腺外症状 1) 血液リンパ増殖性病変 p117-122
- 第4章 臨床症状 5 IgG4 関連疾患 1) 診断 p178-186
- 2.学会発表
- 1) 正木康史. 第57回日本臨床検査医学会 東海・北陸支部総会、第336回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会「多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4 関連疾患、多中心性 Castleman 病など～」2018年3月11日 金沢
- 2) 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

年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

G. 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む )

1 . 特許取得

1) 正木康史(他 3 名、2 番目). IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用 ( 特許第 5704684 号「出願番号 特願 2010-194326」)・平成 27 年 3 月 6 日「出願

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超音波検査の有用性

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

研究要旨：本研究では、侵襲性の低い顎下腺の超音波検査および口唇腺生検を施行し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断における有用性について検討を行った。その結果、超音波検査は口唇腺生検と比較して感度・特異度が高く、特に感度は 100%であった。以上より、超音波検査は IgG4-DS の診断に有用であり、被曝もないことから診断基準にも応用できる可能性が示唆された。

### 共同研究者

前原 隆 （九州大学大学院歯学研究院）  
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。大唾液腺が罹患している場合、腫瘍との鑑別も考慮して全摘出されることも多く、唾液分泌機能の低下や顔面神経障害などの合併症が生じることがある。そこで本研究では、侵襲性の少ない唾液腺検査（超音波検査および口唇腺生検）における IgG4-DS の診断能について検討を行い、現行の診断基準への適応について検証を行った。

### B. 研究方法

口唇腺生検および超音波検査（腫脹部位）を施行した 68 例を対象とし、超音波検査は「血流豊富な結節状の低エコー、もしくは深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認めた場合を陽性とした。

（倫理面への配慮）

本研究は生体材料を使用するため、主治医

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

### C. 研究結果

最終診断は、IgG4-DS が 31 例、シェーグレン症候群が 28 例、IgG4-DS 以外の IgG4 関連疾患が 5 例、悪性リンパ腫が 4 例であった。口唇腺生検と超音波検査の感度・特異度・正診率は、それぞれ 64.5%, 73.8%, 75.0%と 89.3%・100%, 83.8%, 91.2%であり、超音波検査は口唇腺生検より診断能が高かった。さらに口唇腺生検と超音波検査に血清 IgG4 値（> 135 mg/dl）の結果も組み合わせると、その診断能は、それぞれ 64.5%, 91.9%, 79.4%と 100%, 94.6%, 97.1%であった。

### D. 考察

これらの結果より、IgG4-DS の診断における非侵襲性の超音波検査は極めて有用であり、現行の診断基準の診断項目としても十分に適応できることが示唆された。

森山雅文、中村誠司. ミニレクチャー 22  
「IgG4 関連疾患を正確に診断するに  
は? ~ 唾液腺生検の工夫と画像診断に  
ついて ~」. 第 63 回(公社)日本口腔  
外科学会総会・学術大会、幕張、2018.11.4

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

Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. *Mod Rheumatol*, 2019 in press.

森山雅文、中村誠司 「日本医事新報 No. 4939」 特集 唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患の進歩 3. IgG4 関連疾患の病態形成機序 -涙腺・唾液腺より、44-48 頁、日本医事新報、2018

森山雅文、中村誠司 「口腔外科のレベルアップ&ヒント」片倉 朗 編:第9章 唾液腺疾患 02. IgG4 関連疾患、192-195 頁、デンタルダイヤモンド社、2019

2. 学会発表

森山雅文、清水真弓、坂本瑞樹、鎮守 晃、望月敬太、宗村龍祐、前原隆、山内昌樹、石黒乃理子、中村誠司. シンポジウム 3 「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎(ミクリッツ病)の病態と診断」. 第 27 回 日本シェーグレン症候群学会、福岡、2018.9.15.

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 関連疾患の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連

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 病院講師  
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 研究生

**研究要旨：** IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の各臓器病変に性差があるとの報告が近年なされている。研究班に属する 12 の施設の共同研究により 166 例を集積し、IgG4 関連疾患の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連について後方視的に解析した。男性比率が多かった臓器として甲状腺、後腹膜、大動脈等を、女性比率が多かった臓器として涙腺、肺、顎下腺等を認めた。アレルギー性疾患は 60 例（36%）に認められ、女性に多く、合併率が多かった臓器として甲状腺、顎下腺、涙腺等を認めた。悪性腫瘍は 23 例（14%）に認められ、合併率が多かった臓器として、大動脈、前立腺、後腹膜等を認めた。すなわち、頭頸部病変は、女性・アレルギー性疾患合併例に多く、腹部・後腹膜病変は、男性・悪性腫瘍合併例に多い傾向を認めた。

### 共同研究者

千葉 勉、児玉 裕三（京都大学；調査時）  
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、平田 信太郎（産業医科大学；調査時）  
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）  
柴田 元子、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）の各臓器病変に性差があるとの報告がなされている（Wang, *Rheumatology*, 2018）。また、IgG4 関連疾患自体のアレルギー・悪性腫瘍との関連については議論がなされている。研究分担者らは、これまで、研究班に属する施設の共同研究により、ステロイド

治療実態を解析してきた（Shirakashi: *Sci Rep.* 2018）が、今回、IgG4-RD の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連をサブ解析により検討した。

### B. 研究方法

研究班に属する 12 の施設において IgG4-RD 確定診断のある 166 例を集積し、発症年齢、性別、罹患臓器の別、アレルギーの合併と種類、悪性腫瘍の合併と種類、血清 IgG4 値などの臨床情報を、診療録を用いて後方視的に解析した。

（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ィールを記す。男性 65%、女性 35%であった。平均発症年齢は 61.2 歳で、男性 62.7 歳、女性 58.4 歳と、男性が高かった。罹患臓器は、顎下腺（86 例）、膵（77 例）、涙腺（72 例）、リンパ節（63 例）、胆管（40 例）の順が多かった。

### (1) 各臓器病変から見た女性比率

各臓器別に性差を比較したところ、全体の女性比率 35%よりも多かった臓器として、涙腺(50%)、肺(44%)、顎下腺(43%)、リンパ節(41%)を、女性比率が少なかった臓器として、甲状腺(0%)、後腹膜(17%)、大動脈(19%)、胆管(23%)、眼窩(23%)を認めた(表1)。

表 1. 各標的臓器別の女性比率

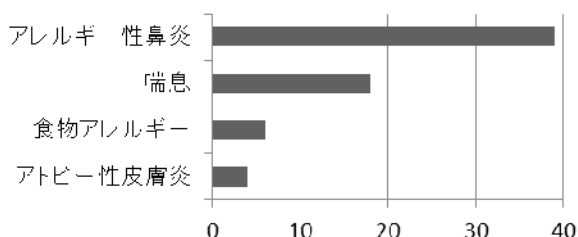
	女性 比率(%)	判定
眼窩	23	L
涙腺	50	H
耳下腺	36	H
顎下腺	43	H
甲状腺	0	L
肺	44	H
脾	31	L
胆管	23	L
腎	40	H
後腹膜	17	L
大動脈	19	L
前立腺	0	L
リンパ節	41	H
全体	35	-

\*全体の女性比率 35%よりも高いものを H, 低いものを L とした。

### (2) アレルギー性疾患の合併

アレルギー性疾患は 60 例(36%)に認められ、内訳はアレルギー性鼻炎 39 例、喘息 18 例、食物アレルギー 6 例、アトピー性皮膚炎 4 例であった(図 1)。

図 1. アレルギー性疾患の合併率



アレルギー合併は、男性 30%、女性 48%と、女性で多かった。

各臓器別に比較したところ、全体のアレルギー

合併率 36%よりも多かった臓器として、甲状腺(50%)、顎下腺(47%)、涙腺(40%)を、少なかった臓器として、大動脈(13%)、前立腺(30%)、後腹膜(31%)を認めた(表 2)。

表 2. 各標的臓器別のアレルギー合併率

	アレルギー 合併率(%)	判定
眼窩	38	H
涙腺	40	H
耳下腺	36	-
顎下腺	47	H
甲状腺	50	H
肺	32	L
脾	32	L
胆管	33	L
腎	36	-
後腹膜	31	L
大動脈	13	L
前立腺	30	L
リンパ節	38	H
全体	36	-

\*全体のアレルギー合併率 36%よりも高いものを H, 低いものを L とした。

表 3. 各標的臓器別の悪性腫瘍合併率

	悪性腫瘍 比率(%)	判定
眼窩	15	H
涙腺	11	L
耳下腺	18	H
顎下腺	13	L
甲状腺	0	L
肺	8	L
脾	18	H
胆管	15	H
腎	8	L
後腹膜	21	H
大動脈	38	H
前立腺	30	H
リンパ節	13	L
全体	14	-

\*全体の悪性腫瘍合併率 14%よりも高いものを H, 低いものを L とした。

### (2) 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍は 23 例(14%)に認められ、内訳は大腸 6 例、肺・甲状腺・前立腺・血液が各 2 例、その他 7 例、重複 2 例であった。

悪性腫瘍合併は、男性 14%、女性 14%と、性差がなかった。

各臓器別に比較したところ、全体の悪性腫瘍合併率 14%よりも多かった臓器として、大動脈（38%）、前立腺（30%）、後腹膜（21%）を、少なかった臓器として、甲状腺（0%）、肺（8%）、腎（8%）、涙腺（11%）を認めた（表 3）。

#### D. 考察

頭頸部病変は、女性・アレルギー疾患合併例に多く、アレルギーを母地として発生する可能性が示唆された。性差は、アレルギー性疾患自体が女性に多いことと関連すると考えられた。

腹部・後腹膜病変は、男性・悪性腫瘍合併例に多く、悪性腫瘍を母地として発生する可能性が示唆された。悪性腫瘍合併率に性差がなかったため、腹部・後腹膜病変が男性に多い理由は説明できなかった。

#### E. 結論

頭頸部病変は、女性・アレルギー性疾患合併例に多く、腹部・後腹膜病変は、男性・悪性腫瘍合併例に多い傾向を認めた。

#### 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*. 2018; 28(5):838-844.
2. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi

Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T: Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018; 10(453):eaaq0997.

3. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):10262.
4. Iguchi T, Takaori K, Mii A, Sato Y, Suzuki Y, Yoshifuji H, Seno H, Ogawa O, Omori K, Bessho K, Kondo S, Yoshizaki T, Nakashima H, Saito T, Mimori T, Haga H, Kawano M, Yanagita M: Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2018; 31(6):890-899.
5. 三森経世: IgG4 関連疾患の病因・病態研究の最前線. 日本医師会雑誌 2018; 147(2):239-243.

##### 2. 学会発表

1. 吉藤 元, 白柏 魅怜, 三森 経世, AMED IgG4 関連疾患の病態解明と新規治療法の確立に関する研究班. 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. IgG4 研究会（松本）, 2018 年 3 月 10 日（口演）

#### 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 産業医科大学医学部第一内科学 教授  
研究協力者 氏名 久保智史 産業医科大学医学部第一内科学 助教  
研究協力者 氏名 中山田真吾 産業医科大学医学部第一内科学 講師

**研究要旨:** IgG4 関連疾患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、形質芽細胞の上昇がみられ、臓器障害や血清学的異常と関連し病態への関与がみられた。一方、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの自己免疫疾患でもいくつかの類似した免疫フェノタイプを伴っていることも判明し、他疾患で使用されている薬剤の本疾患への応用の可能性を理論的に支持した。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の病理所見は IgG4 産生性形質細胞の増多と花筵状の線維化を特徴とする。しかしながら本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は不明であり、IgG4-RD 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開発に貢献できるはずである。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。さらに臨床検査所見では類似点の多い好酸球性多発血管

炎性肉芽腫症(EGPA)や SLE でも同様に評価した。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 細胞では形質芽細胞の著明な上昇がみられた。この傾向はミクリッツ病に限っても同様であった。これら免疫フェノタイプ同士の関連を検討したところ、形質芽細胞と Tfh 細胞が正の相関を認めた。さらに、血清 IgG が 形質芽細胞や Tfh 細胞と相関し、形質芽細胞、Tfh 細胞そして Memory Treg が腺外症状を伴う症例でより増加していた。また末梢血中の Tfh 細胞の増多は、患者病理組織における Tfh 細胞 (CD4<sup>+</sup>Bcl6<sup>+</sup>) の浸潤の程度を反映していた。一方、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、形質芽細胞の減少が認められた。また、本疾患における形質芽細胞の上昇は EGPA や SLE とでも同等にみられ免疫フェノタイプの相同性がみられたが、クラススイッチ B 細胞の増多は

EGPA に比して IgG4-RD でより強く、SLE と同程度であった。

#### 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、殊に、腺外症状を伴う症例でより増加したこと、組織でも増加していたことなどから、Tfh 細胞と形質芽細胞は本疾患の病態形成と臓器障害の進展を反映することが示された。また、Treg が腺外症状を伴う症例でより増加しており、腺外組織の線維化と関連するかもしれない。一方、EGPA や SLE でも形質芽細胞の増多を伴っており、他疾患での使用されている既存治療薬の本疾患への応用も期待される。また、Tfh 細胞-クラススイッチ B 細胞-形質芽細胞軸、および関連する細胞内外のシグナル伝達異常の制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へつながることが期待された。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患患者末梢血では、Treg、Tfh 細胞、形質芽細胞の上昇がみられ、臓器障害や血清学的異常と関連し病態への関与が認められた。一方、SLE や EGPA などの免疫疾患でもいくつかの類似した免疫フェノタイプを有しており、他疾患で使用されている薬剤の本疾患への応用の可能性を理論的に支持した。

#### 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, Tanaka Y. Immunophenotype involved in IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2018 (in press)
2. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y. The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease - Do

autoantibodies cause IgG4-RD? Mod Rheumatol (in press)

3. Kubo S, Nakayamada S, Zhao J et al. Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2018;57(3):514-524.

4. Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Saito K, Tanaka Y. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report. Internal Med (2018) 57, 2251-2257

5. Nakayamada S, Kubo S, Yoshikawa M et al. Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2018;57(1):164-174.

6. Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M et al. Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. Arthritis Rheumatol. 2018; 69: 2029-2037.

7. Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, Tanaka Y. Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors. Ann Rheum Dis (2018) 77: 1354-1361

8. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW. Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Lancet (2018) 392: 222-231

9. Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton s, Gordon D, Roth D, Zheng J, Tanaka Y. A pivotal

Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. Ann Rheum Dis (2018) 77, 355-363

2. 実用新案登録  
該当せず
3. その他  
該当せず

## 2. 学会発表

1. 久保智史、中山田真吾、宮崎佑介、田中良哉. IgG4 関連疾患の病態形成における T 細胞と B 細胞の意義. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
2. 久保智史、中山田真吾、井上嘉乃、田中良哉. IgG4 関連疾患の免疫フェノタイプと治療標的としてのフラクタルカイン. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
3. 上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、河邊明男、宮崎佑介、田中良哉. 鼻粘膜および副鼻腔病変を来した IgG4 関連疾患の 5 例. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
4. 神田龍一郎、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、名和田彩、田中良哉. IgG4 関連腎症 (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. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 2018 年 9 月(北九州)
5. 日下勝秀、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、田中 良哉. 無症候性 IgG4 関連胆嚢炎を伴った IgG4RD の 1 例. 第 56 回九州リウマチ学会. 2018 年 9 月(佐賀)
6. 久保智史、田中 良哉. IgG4 関連疾患では Tfh 細胞-形質芽細胞軸が臓器障害と関連する. 第 67 回日本アレルギー学会. 2018 年 6 月(千葉)

## 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



## IgG4 関連呼吸器疾患の診断方法の調査

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

IgG4 関連呼吸器疾患は、他の臓器に比べて、鑑別が必要な疾患が多い。特に画像所見では、肺門・縦隔リンパ節腫大や気管支壁の肥厚、浸潤影など、特徴的な所見に乏しいことが知られている。今回我々は、呼吸器病変のある IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）の確診例を調査し、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準に照合した。その結果、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準では 25%が確診に、75%は準確診に該当した。呼吸器病変への生検アプローチは 41%に行われており、得られた病理所見は確定診断に寄与していた。したがって、準確診に該当する症例において、悪性疾患を除外し診断を確定するためには、呼吸器科医へのコンサルトが重要と考えられた。

### 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不全先進医療講座）  
早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）  
山本元久（札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学）  
梅田雅孝（長崎大学病院 医療教育開発センター）  
折口智樹（長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻）

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班（岡崎班）に関連する施設において、呼吸器病変の診断・治療経験がある主要施設から得た呼吸器疾患症 122 例のデータを収集し、包括診断基準あるいは自己免疫性診断基準の definite を満たす 116 例を解析した。

本研究は富山大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。

### C. 研究結果

#### 1) 患者プロフィール

IgG4 関連疾患の呼吸器症例 116 例を解析した。背景は、男性 84 症例（72.4%）、女性 32 症例（27.6%）、平均年齢  $64.5 \pm 12.2$  歳であった。診断基準について、包括診断基準の確診群が 115 例、自己免疫性肺炎（AIP）診断基準確診群（CDC では疑診）が 1 例であった。これらの症例を、呼吸器疾患診断基準に照合すると、definite(確診群) 29 例（25%）probable(準確診群) 87 例（75%）であった。また呼吸器診断基準確診群は全例、CDC 確診群に包括されており、AIP 確診例は呼吸器診断基準で

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変につき、2015 年に厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）「IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究」班（三森班）にて、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）による後方視調査を行った。今回は、2015 年に新たに策定された IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の問題点を探る目的で、同診断基準も併用し、協力施設増やして呼吸器疾患を解析した。

### B. 研究方法

は probable ( 準確診 ) に分類された。

## 2) 診断方法

116 例の診断法については、48 例 ( 41% ) が呼吸器からの生検が施行されており、93 例 ( 80% ) は他臓器の生検が行われていた。両者行われたものは 24 例 ( 21% )、呼吸器のみの施行例は 21 例 ( 18% )、他臓器のみのものは 68 例 ( 59% )、生検が行われなかったものは 1 例 ( 1%:AIP 確診例 ) であった。また呼吸器生検のアプローチ法の内訳は、経気管支生検 27/48 例、外科的生検 18/48 例、経皮的生検 3 例であった。

他臓器の生検部位は、唾液腺・顎下腺炎が 49 例、涙腺 11 例、腎 10 例、膵臓 4 例、前立腺 3 例、その他であり、唾液腺からの生検が最も多かった。

呼吸器単独病変は 3/116 例 ( 2.6% ) 有り、いずれも外科的生検が施行され definite と診断されていた。

## 3) 生検材料の陽性率

呼吸器の生検検体において、病理所見での IgG4 陽性細胞が 10cells/hpf 以上認められかつ、IgG4 + 細胞/IgG+ ( もしくは CD138 + ) 細胞比が 40% 以上認められたものは、35/48 例 ( 73% ) であった。アプローチ方法別では、経気管支生検 19/27 例 ( 70% )、外科的生検 15/18 例 ( 83% )、経皮的生検 1/3 例 ( 33% ) であり、外科的生検法が最も陽性率が高かった。

## D. 考察

IgG4 関連疾患の呼吸器病変は、自覚症状に乏しく、他臓器の精査中に画像所見異常などにて指摘される事が多い。

今回の調査では、IgG4 関連呼吸器疾患の診断における呼吸器への生検アプローチは、41% であったことが明らかになった。本調査は、IgG4 関連疾患の診断に熟練した施設 ( 7 施設 ) の研究協力によるものだが、呼吸器への生検アプローチは 7 施設中 5 施設にとどまっていた。

一方、48 例 ( 41% ) に行われた呼吸器生検から得た検体において、呼吸器疾患診断基準の病理所見が 2 項目以上の陽性率は 73% と高く、比較的非侵襲的な

経気管支生検でも陽性率は 70% であった。これは、呼吸器専門医が本疾患の診断に関わり、気管支鏡検査での検体採取が可能と判断すれば、その診断率が高いと理解される。また呼吸器単独病変 3 例は、すべて外科的生検が行われていたことから、鑑別疾患の除外が問題になったことが推察される。

今回の調査の対象は IgG4 関連呼吸器疾患であり、IgG4 関連疾患に合併した肺の悪性腫瘍は含まれていない。しかし臨床の現場では、IgG4 関連疾患がベースにあっても、肺に陰影がある場合は、悪性疾患の可能性の除外が必須である。したがって、腫瘍などとの鑑別が必要な場合には、呼吸器科医にコンサルトし、呼吸器からの生検を行う事が重要と考えられた。

## E. 結論

CDC 確診症例を、呼吸器疾患診断基準に照合した場合、25% のみが確診例となることが判明した。また呼吸器の生検検体では、7 割が診断に寄与する所見が得られていたので、悪性疾患等が十分に除外できない場合は、呼吸器科医へのコンサルトが必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart PA, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Arthritis Care Res (Hoboken).

2018;70:1671-1678.

- 2) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 3) Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov 24:1-10. doi: 10.1080/14397595.2018.1548089. [Epub ahead of print]
- 4) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan 5. pii: annrheumdis-2018-214603. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603. [Epub ahead of print]

## 2.学会発表

- 1) Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD. Malignancies in patients with IgG4-related respiratory disease. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23;San Diego.
- 2) Waseda Y, Matsui S, Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T. Evaluation of Lung Lesions in LAT<sup>Y136F</sup> Mutant Mice. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23;San Diego.

- 3) 松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高 千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之. 診断後に経過観察を行った IgG4 関連疾患の転帰. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2018 Sep 14-15; 小倉.
- 4) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子. サルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターの解析 - IgG4 関連吸器疾患との比較 -. 第 38 回日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会総会; 2018 Nov 2-3; 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

## IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討

研究分担者氏名：半田 知宏 所属先：京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座 役職：特定准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患における罹患臓器のパターンやその特徴は明らかとなっていない。本研究では、IgG4 関連疾患 99 例を対象に階層的クラスター解析を行い、各クラスターの特徴について検討した。その結果、IgG4 関連疾患は 5 つのクラスターに分類され、脾臓優位群では悪性腫瘍の頻度が高かった。また、呼吸器病変は 5 群のなかの 3 群のいずれかに分類された。

共同研究者（班員）

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）、吉藤元（京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科）、児玉裕三（神戸大学医学部附属病院 消化器内科）、妹尾浩（京都大学医学部附属病院 消化器内科）、三森経世（京都大学医学部附属病院 免疫・膠原病内科）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患を罹患臓器のパターンによって分類し、各病型の臨床的特徴を明らかにすること。

### B. 研究方法

国内 3 施設（富山大学、信州大学、京都大学）で IgG4 関連疾患と診断された 99 症例を対象とした。IgG4 関連疾患の診断は CDC 基準と IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準により、診断確定群を対象とした。涙腺、顎下腺、肺、脾、腎、後腹膜線維症/大動脈周囲の病変の有無で階層的クラスター解析を行い、群間で臨床情報を比較した。

### C. （倫理面への配慮）

各研究協力施設の倫理委員会の承認を得て施行した。

### D. 研究結果

階層型クラスター解析にて、IgG4 関連疾患は 5

つのクラスターに分類された。クラスター 1：肺優位 クラスター 2：顎下腺優位 クラスター 3：RPF/Ao 周囲優位 クラスター 4：脾臓優位 クラスター 5：Mikulicz+全身 脾臓優位群では悪性腫瘍の頻度が高かった（37%）。脾臓優位群（95%）、Mikulicz+全身群（89%）で気道アレルギーの罹患率が高かった。

Mikulicz+全身群で有意に年齢が低かった。肺病変を有する症例は、肺優位群、脾臓優位群、Mikulicz+全身のいずれかに属していた。

### E. 考察

IgG4 関連疾患および IgG4 関連呼吸器疾患は、罹患臓器によってクラスター分類することで臨床的特徴の異なる群に分類可能である可能性が示唆された。今後全身治療の有無、再燃や最終転帰との関連について検討する予定である。

### E. 結論

IgG4 関連疾患は、罹患臓器によってクラスター分類することで臨床的特徴の異なる群に分類可能である

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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  
（分担）研究報告書

**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**

研究分担者 氏名 川野充弘 所属施設 金沢大学附属病院 役職 講師  
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教  
研究協力者 氏名 山田和徳 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任准教授  
研究協力者 氏名 佐伯敬子 所属施設 長岡赤十字病院  
研究協力者 氏名 中島衡 所属施設 福岡大学医学部 役職 教授  
研究協力者 氏名 谷口義典 所属施設 高知大学医学部附属病院 役職 助教

研究要旨： IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において、1. ステロイド投与前の腎機能低下速度に症例ごとでどの程度の差があるか、2. 低下速度の差に影響する因子は何か、3. 低下速度の差が最終観察時の腎機能の規定因子となっているかについて、4 施設より集めた 18 例を対象に検討した。

治療開始までの腎機能低下速度がゆっくりの群(A 群 8 例：低下速度 < 4.0)と急速な群(B 群 10 例：低下速度 ≥ 4.0)の 2 群に分けて比較したところ、B 群において低補体血症(CH50 < 30 U/mL)が高頻度であった (A 群 vs B 群:37.5% vs 90.0%) (P = 0.032)。最終的な eGFR の改善量は、B 群で A 群に比し有意に大きかった(A 群 vs B 群：6.4 vs 26.3) (P = 0.001)。

IgG4-TIN の治療開始前の腎機能低下速度は、急速に低下する群とゆっくり低下する群に分類可能であり、低補体血症は急速な腎機能の低下と関係していた。腎機能がゆっくり低下した群では、治療後の腎機能の改善量は、急速に低下する群に比べて小さく、線維化等の不可逆的ダメージが強いものと考えられた。

A . 研究目的

IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において、発症後から治療開始前までの腎機能低下速度に関する検討は少ない。一部の報告では、急性もしくは慢性進行性の腎機能低下を認めるとされているが、別の報告では、症例によっては腎機能低下速度はゆっくりであり、年の単位で少しずつ低下していく症例もあると報告されている。

本研究の目的は、IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において、1. ステロイド投与前の腎機能低下速度に症例ごとで

どの程度の差があるか、2. 低下速度の差に影響する因子は何か、3. 低下速度の差が最終観察時の腎機能の規定因子となっているかについて明らかにすることである。

B . 研究方法

2006 年 7 月から 2017 年 3 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科、長岡赤十字病院 内科、福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科で加療された IgG4-TIN 患者 18 例について、治療前の

eGFR 低下速度により低下速度の遅い群（低下速度 < 4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/月）と速い群（低下速度 ≥ 4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>/月）の2群に分類し、低下速度に影響を与える各種パラメーターを比較検討した。

（倫理面への配慮）

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

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

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

## C . 研究結果

### 1 ) 患者背景

男性16例、女性2例と男性優位であり、平均年齢は69歳（43-81歳）であった。平均血清IgGおよびIgG4は、それぞれ3706 ± 1503 mg/dL、977 ± 623 mg/dLであった。C3 < 50 mg/dLの高度の補体低下は56%に認め、CH50 < 30 U/mLは67%に認めていた。

2 )ステロイド投与前の腎機能低下速度の症例ごとの分布と低下速度の差に影響する因子の検討

治療開始前の平均腎機能低下速度は4.4ml/min/1.73m<sup>2</sup>/月であり、7例は2.0以下、10例は4.0以上であった。全例で

ステロイドは有効であり eGFR は平均で17.4 ml/min/1.73m<sup>2</sup>回復した。治療開始までの腎機能低下速度がゆっくりの群(A群 8例：低下速度< 4.0)と急速な群(B群 10例：低下速度 ≥ 4.0)の2群に分けて比較したところ、B群において低補体血症(CH50 < 30 U/mL)が高頻度であった (A群 vs B群：37.5% vs 90.0%) (P = 0.032)。最終的なeGFRの改善量は、B群でA群に比し有意に大きかった(A群 vs B群：6.4 vs 26.3) (P = 0.001)。治療開始前のeGFR、治療開始前の病理学的な障害度、最終観察時のeGFR、傷害臓器数、血清IgG、IgG4、IgE値には両群で差は認めなかった。

## D . 考察

IgG4-TIN患者18例のステロイド治療開始前の腎機能低下速度を後ろ向きに解析した。本研究の結果は以下のように要約される。1)腎機能の低下速度は2ml/min/1.73m<sup>2</sup>/月以下の比較的ゆっくり腎機能が低下するグループと、4ml/min/1.73m<sup>2</sup>/月以上の比較的急速に腎機能が低下するグループの2群に分類できることが明らかになった。2)腎機能低下が急速な群(B群 10例：低下速度 ≥ 4.0)では、比較的ゆっくりの群に比して高度の低補体血症を合併する頻度が高かった、3)ステロイド投与前の腎機能は2軍で差がないにも関わらず、比較的ゆっくり低下した軍では腎機能の回復が悪い傾向があった。

以上から、低下速度の速い症例では、細胞浸潤の程度が強く、ステロイド反応性が良い可能性が示唆された。一方で、比較的ゆっくりと腎機能が低下する症例では、間質の線維化等による不可逆的なダメージを伴っており、腎機能が十分に回復しない

可能性が示唆された。

今後は、多施設共同研究によるさらに多数例での検討が必要であると考えられた。

#### E . 結論

IgG4-TIN の治療開始前の腎機能低下速度は、急速に低下する群とゆっくり低下する群に分類可能であった。

低補体血症は急速な腎機能の低下と関係しており、ゆっくり低下する群では、治療後の腎機能の改善量は、急速に低下する群に比べて小さかった。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Yoshinori Taniguchi, Takako Saeki, Hitoshi Nakashima, Satoshi Hara, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada. Multicenter study on the rate of renal function deterioration in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego, USA, November 3-8, 2017

2. 川野充弘、水島伊知郎、谷口義典、佐伯敬子、中島衡、原怜史、松永貴弘、藤井博、山田和徳. 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. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 2018 年 4 月 26-28 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（甲状腺領域、耐糖能異常）の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究

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  
研究協力者 竹島 健 和歌山県立医科大学内科学第一講座 助教

研究要旨：IgG4 関連疾患では包括診断基準に加え、自己免疫性膵炎、IgG4 関連膵腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）、IgG4 関連腎臓病などでは臓器毎の診断基準が策定されている。一方、IgG4 関連疾患には甲状腺病変を合併し得るが、これらの実態は未だ不明な点が多く明確な診断基準も作られていない。また、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常や糖尿病についてはその病態やステロイド治療の与える影響について十分な検討がなされていない。

そこで我々は、IgG4 関連疾患に合併する甲状腺疾患、耐糖能異常異常の疫学データを集積し、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成を目指す。加えて、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) では複数臓器の腫大・結節病変を合併する。内分泌神経領域の病変(下垂体炎、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎)を合併すると、さまざまな内分泌機能異常(下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など)や神経症状を発症する。しかし、内分泌神経領域の病変は病態や実態が不明な点もあり、診断基準や重症度分類が未だ策定されていない。また、ステロイド治療が耐糖能異常を含む内分泌機能異常に与える影響も十分検討されていない。

そこで本研究では、

- I )IgG4 関連疾患における甲状腺領域の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定
- II )ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討を行う。

### B. 研究方法

各班員の経験症例、文献検索による情報を

元に IgG4 関連疾患患者に合併した IgG4 関連甲状腺炎の診断基準・重症度分類(案)および診療ガイドラインを作成する。これら診断基準案を元に、各専門学会(日本内分泌学会、日本甲状腺学会、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本神経学会、日本医学放射線学会など)でのシンポジウムでの発表、討議を行うとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集する。最終的には、難治性疾患の登録更新に際し、IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の臓器別診断基準登録を目指す。

一方、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療が内分泌機能異常に与える影響やその治療反応性に関連する因子の検討は、前向きおよび後ろ向きの研究を行う。IgG4 関連疾患に付随する内分泌異常のその頻度と程度について後ろ向きに臨床疫学データを抽出する。同意が得られた患者については、前向き試験にエントリーし、ステロイド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、統計学的手法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。

(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

I) IgG4 関連甲状腺疾患における診断基準や重症度分類の策定

IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ(IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%)を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準および重症度分類(案)を策定した(以下図)。

## IgG4関連甲状腺疾患 診断基準(案)

### A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大がある
- II. 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)
- III. 血清学的所見: 高IgG4血症 ( $\geq 135\text{mg/dl}$ )
- VI. 病理組織学的所見
  - 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
- V. 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

(付記) 腫瘍性疾患を除外する。リーデル甲状腺炎では、画像所見にて甲状腺被膜外への浸潤、後腹膜線維症などの線外病変を伴うことがある。

### B. 診断

- I. 確診: I+II+III+VI①+②
- II. 準確診: (I+II+III+V)
- III. 疑診: (I+II+III)

## IgG4関連甲状腺疾患 重症度分類(案)

<重症>

- ・ステロイド治療依存性もしくは抵抗性の症例  
橋本病急性増悪、バセドウ病眼症、  
リーデル甲状腺炎など

<中等症>

- ・甲状腺機能低下症を呈する症例

指定難病の重症度分類の「臓器障害」に加えていただきたい。

II) ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討(耐糖能異常・糖尿病を中心に。)

我々はこれまで、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てきた。

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例の検討では、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（表 1）。

**治療経過 (AIP合併例)**

\* タマシリン 0.5mg  
\*\* 他院リウ

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	グリセリン 709.12.5	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	グリセリン 799.25	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	グリセリン 799.25	30	5	5.5	-	0	10
6	74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	0	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	グリセリン 709.25	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

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

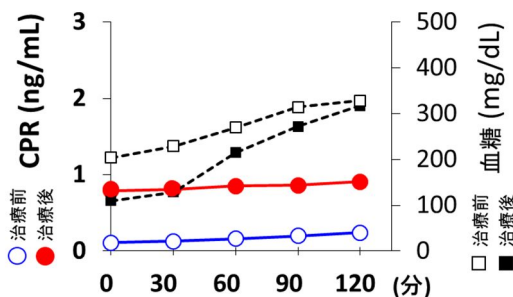
これらの検討では、他科受診のみで内分泌学的評価が十分でない症例が多く存在したため、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている。

更に、膵内分泌機能のうち血糖低下に関わるインスリン分泌と血糖上昇に関わるグルカゴン分泌について検討を開始した。

以下は、耐糖能異常悪化を契機に発見された AIP の 1 例であるが、ステロイド治療後にアルギニン負荷試験によりグルカゴン分泌（細胞機能）が優位に改善していることが示された（Takeshima ら. Diabetes Therapy 2018）。

### 【β細胞機能】

75gOGTT



### 【α細胞機能】

アルギニン負荷試験

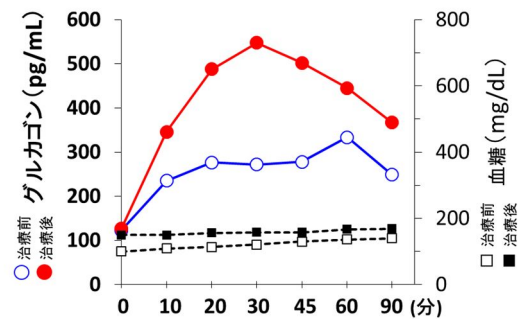


図 4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能（上段：細胞機能、下段：細胞機能）

また、AIP 診断に用いられた EUS-FNA サンプルを用いてインスリン/グルカゴン 2 重染色を行ったところ、細胞が細胞に比して優位に残存しており、細胞機能が優位に改善したこととの関連が示唆された。

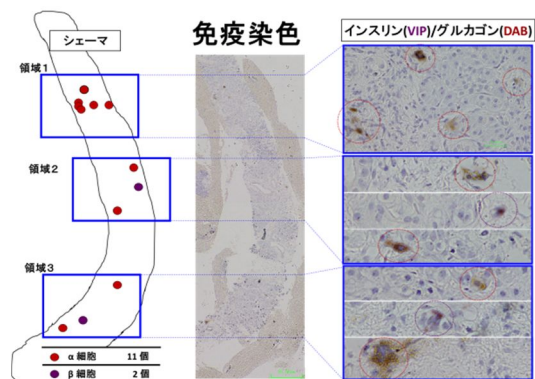


図 5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

今後、AIP の他数例において膵内分泌機能検査に加え免疫組織学的検討を行い、ステロイド治療前後の膵内分泌能改善に与える影響を検討していく方針である。

### D. 考察

IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準および重症度分類（案）を作成した。

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。また、膵・細胞機能回復の程度に違いを認める症例が存在することが示唆された。

#### E. 結論

IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準および重症度分類（案）を作成した。

ステロイド治療により膵内分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

（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診療指針の確立を目指す研究」第3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. Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, Iwakura H, Yamamoto Y, Nishi M, Akamizu T: A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. Intern Med. Jul 15;57(14):2029-2034.
2. Takeshima K, Ariyasu H, Iwakura H, Kawai S, Uraki S, Inaba H, Furuta M, Warigaya K, Murata SI, Akamizu T: Predominant Improvement of Alpha Cell Function after Steroid Therapy in a Patient with Autoimmune Pancreatitis: Case Report.

Diabetes Ther. 2018

Jun;9(3):1385-1395.

3. Ariyasu H, Akamizu T: Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan. Intern Med. 2018 May 15;57(10):1337-1344.
4. Ueda Y, Iwakura H, Bando M, Doi A, Ariyasu H, Inaba H, Morita S, Akamizu T. Differential role of GPR142 in tryptophan-mediated enhancement of insulin secretion in obese and lean mice. PLoS One. 2018 Jun 11;13(6):e0198762.
5. Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, Takeshima K, Morita S, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Ohashi T, Kawago M, Matsuoka N, Okamura S, Tsujii S, Akamizu T. Imbalanced Expression of IGF2 and PCSK4 is Associated with Overproduction of Big IGF2 in SFT with NICTH: A Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2728-2734.
6. 川野充弘、唐島成宙、松井祥子、赤水尚史：IgG4 関連疾患．ここが知りたい！内分泌疾患診療ハンドブック Ver.2、監修：横手幸太郎、編著：龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明、中外医学社、東京 355-363, 2018
7. 赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患．甲状腺専門医ガイドブック 改訂第2版、編集 日本甲状腺学会、診断と治療社、東京 343-346
8. 赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患．日本医師会雑誌 147(2):270, 2018

##### 2. 学会発表

1. 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害．第91回日本内分泌学会学術総会

- 2018年4月26-28日 宮崎市
2. 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史：ミスマッチ修復遺伝子 MSH6, MSH2 発現低下は細胞周期調節機構 ATR-Chk1 経路を介して下垂体腫瘍増殖を促進する。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
  3. 河井伸太郎、有安宏之、浦木進丞、竹島健、土井麻子、川後光正、赤水尚史：非細胞腫瘍性低血糖（NICTH）における big IGF-II 産生のメカニズムに関する検討。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
  4. 上田陽子、岩倉 浩、坂東美佳、土井麻子、有安宏之、稲葉秀文、森田修平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：マウスでのグルコース刺激インスリン分泌における芳香族アミノ酸受容体 GPR142 と CaSR シグナルの果たす役割の検討。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
  5. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、河井伸太郎、芝みちる、上田陽子、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の検討。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
  6. 竹島 健、有安宏之、西 理宏、古田浩人、割栢健史、村田晋一、赤水尚史：ステロイド治療後に 細胞機能優位に隣内分泌機能改善を認めた自己免疫性膵炎の1例。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
  7. 松山雄樹、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、有安宏之、赤水尚史：大型内頸動脈瘤に対するフローダイバータ-を用いた血管腔治療後に視床下部性下垂体前葉機能障害を来した1例。第91回日本内分泌学会学術総会 2018年4月26-28日 宮崎市
  8. 栗本千晶、竹島 健、有安宏之、唐戸嶋麻衣、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、上田弘樹、藤本正数、村田晋一、赤水尚史：悪性褐色細胞腫と鑑別困難であった両側転移性副腎癌の1例。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
  9. 西 伸幸、西 理宏、森田修平、竹島 健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、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：当院におけるベキサロテン投与3症例の検討。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
  10. 児玉真理子、浦木進丞、森田修平、有安宏之、竹島 健、石橋達也、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、田村志宣、古田浩人、西 理宏、園木孝志、赤水尚史：Empty sella にB細胞リンパ腫の転移性下垂体腫瘍が急速に増大した1例。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
  11. 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子。第27回臨床内分泌代謝 Update 2018年11月2-3日 福岡市
  12. 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史：I-123 シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の1例。第61回日本

甲状腺学会学術集会 2018年11月22  
24日 埼玉県川越市

13. 西 理宏、西 伸幸、森田修平、竹島 健、  
浦木進丞、山岡博之、古川安志、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：  
当院におけるベキサロテン投与3症例  
の副作用の検討．第61回日本甲状腺学  
会学術集会 2018年11月22 24日 埼  
玉県川越市
14. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島  
健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩  
倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チエ  
ックポイント阻害剤による甲状腺障害

の予測因子と臨床経過．第61回日本甲  
状腺学会学術集会 2018年11月22 24  
日 埼玉県川越市

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 30 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**

研究分担者 後藤 浩 東京医科大学眼科主任教授

研究要旨：IgG4 関連眼疾患にみられる眼症状ならびに視機能障害の実態を把握すべく、多施設における多数例の解析を計画した。先行して自験例 92 症例について同様の検討を行った。IgG4 関連眼疾患では一定の割合で視力低下や視野障害などの視機能障害を来することが判明し、今後の重症度分類の確立、さらには治療指針の作成に際して反映させていくべき資料と考えられる。

A. 研究目的

IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度、特に視機能低例の実体を多施設で調査し、その結果をもとに重症度分類を確立する。

B. 研究方法

本研究班で編成された眼科部会の研究協力施設に対して、IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度、特に視力低下、視野障害、眼球運動障害(複視)の詳細について調査する。また、治療内容、予後についても調査を行う。これらのデータ収集解析に先立ち、自施設の92症例の解析を行う。全てのデータを整理し、特に視機能障害に繋がる症例の頻度、程度等をもとに重症度分類を作成していく。

(倫理面への配慮)

学内の倫理審査委員会承認済み

C. 研究結果

1997年～2017年に東京医大眼科でIgG4関連眼疾患と診断された92例の平均年齢は58.3歳、男性43例、女性49例、診断時の平均血清IgG4値は595.2mg/dlで、確診群は48例、準確診群は10例、疑診群は33例、平均経過観察期間は27.1か月であった。病変は涙腺腫大

82例(90.1%)、三叉神経腫大7例(7.8%)、外眼筋肥厚11例(12.1%)、眼窩内腫瘍5例(5.5%)、眼窩内びまん性腫瘍9例(9.9%)、眼瞼皮下25例(27.5%)、強膜1例(1.1%)、視神経周囲7例(7.7%)、涙道1例(1.1%)、視神経(周囲)7例(7.7%)で、視力低下が11例(12.1%)、視野障害が5例(5.5%)、複視が11例(12.1%)、ドライアイが25例(27.5%)にみられた。

なお、検索方法に問題点も残されているが、唾液腺腫大が30例(33.0%)、眼・唾液腺以外の病変が59例(64.8%)にみられた。

治療はステロイド内服62例(68.1%)、ステロイド局所注射29例(31.9%)で、経過観察期間中の再発は23例(25.3%)にみられた。

D. 考察

自験例の解析では、生活の質(QOL)に影響を及ぼす視力低下および視野障害は、いずれも全症例の約10%にみられることが明らかとなった。多施設からのデータでもほぼ同様の結果が得られている。これらの中にはステロイドの全身投与によって改善が得られたケースもあれば、恒久的な障害が残った症例もある。一方、眼球運動障害も20%以上の症例で確認されているが、緩徐に進行した眼球運動障害は中枢レベルで視覚の抑制機序等により、必ず霜福祉の自覚

を訴えない症例もあることが判明している。

なお、副次的に調査した治療方法については施設間におけるばらつきも判明した。本症の治療法がステロイド薬の全身投与であることに論は待たないが、長期投与を回避すべく、病変局所へのステロイド懸濁液の注射や、涙腺の腫大であれば、外科的にこれを積極的に可及的に切除する考えもあり、今後、普遍的な治療指針の確立の必要性も認識させられる結果となった。

#### E．結論

IgG4関連眼疾患では一定の頻度、割合で視機能障害を生じる可能性がある。この事実を念頭に置いた重症度分類の確立と、症状や病態に見合った普遍的な治療法の確立が望まれる。

#### F．健康危険情報

特になし

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

・Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicenter study. Sci Rep. 8:10262, 2018.

・後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の診断基準と重症度分類 眼科 60: 443-448, 2018.

・後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の診断と治療 日本医事新報 4939: 34-38, 2018.

##### 2. 学会発表

・後藤 浩: 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 眼疾患分科会, 2018年12月14日, 厚生労働科学研究費補助金

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平成 30 年度班会議, 京都

・根本 怜, 臼井嘉彦, 馬詰和比古, 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患における病変部位とその頻度, 第72回日本臨床眼科学会, 2018年10月12日, 東京

・朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩: RNAseq による IgG4 関連眼疾患における遺伝子解析, 第 33 回日本眼窩疾患シンポジウム, 2018年9月8日, 東京

・臼井嘉彦: IgG4 関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見, 第 122 回日本眼科学会総会, 2018年4月20日, 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、2. 実用新案登録、3. その他 全てなし



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診療指針の確立を目指す研究

分担研究報告書（平成 30 年度）

## IgG4関連動脈周囲炎および後腹膜線維症の特異的診断基準の策定

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関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎に対しては、包括診断基準では、診断が難しいケースが存在する。関連学会と協力しながら、IgG4関連の動脈周囲炎および後腹膜線維症について、臓器特異的診断基準を策定した。

### A．研究目的

IgG4関連の動脈病変について、これまでは臓器特異的診断基準が存在せず、一方、包括診断基準で要請される組織学的所見が得られないケースも多いため、その全体像について、十分な把握が困難であった。今回、研究班メンバーと関連学会のメンバーからなるグループを形成し、臓器特異的診断基準の策定作業を行った。

### B．研究方法

研究班循環器科分科会のメンバーと日本循環器学会から推薦されたメンバーからなる合同ワーキンググループにより、大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断基準策定を行った。

### （倫理面への配慮）

研究班における包括的な倫理申請に加え、必要に応じて大阪医科大学の倫理委員会において研究の承認を得ている。

### C．研究結果

数回のミーティングおよび、メール審議を経て、臓器特異的診断基準の策定が行われ、その結果は、日本循環器学会のホームページに公表された([www.j-circ.or.jp/topics/IgG4\\_doc.pdf](http://www.j-circ.or.jp/topics/IgG4_doc.pdf))。また、この診断基準については、脈管学会誌、日本リウマ

チ学会誌などに投稿された原著、あるいは、総説に掲載(予定)となっている。今後、本診断基準のさらなる周知に加え、本基準により診断される病変について、臨床経過や治療反応性についてデータすべき問題を洗い出すとともに、臨床経過や治療反応性について解析を行い診断基準において、アップデートすべき問題を洗い出すとともに、重症例に対する治療方針について検討する 基盤となるよう活用する。また、大動脈弁疾患や心膜疾患などにおいてもIgG4関連疾患が疑われる、あるいは診断される病変が存在することが、明らかになってきている。IgG4関連疾患がこれらの病態の形成・進行にどのように関与しているか現時点では不明である。

### D．考察

臓器特異的診断基準の策定により、より客観的な基準で血管病変を診断することが可能になった。一方、今回の基準によってもカバーされない、弁膜や心膜などの心臓病変の存在も示唆されている。今後は、それらの病変が実際にIgG4関連疾患と診断されうるものであるか、また、その診断が治療や予後推察に有用であるかどうかについても検討していく必要がある。

### E．結論

関連学会と共同で、(大)動脈周囲炎の診断基準を

策定した。同疾患の頻度、特徴を明らかにするとともに、難治例に対する対応について、さらなる検討が必要である。

F . 健康危険情報  
なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Hourai R, Ozawa H, Sohmiya K, Hirose Y, Katsumata T, Daimon M, Ishizaka N. IgG4-positive plasmacytic infiltration in aortic wall and aortic valve surgical samples and its relation to preoperative serum IgG4 levels. *Int Heart J.* in press.

Ishizaka N, Fujinaga Y, Hourai R, Fujisaka T, Sohmiya K. Prevalence of Elevated Serum IgG4 Level among Patients Diagnosed or Suspected with Cardiovascular Disorders. *Ann Vasc Surg.* in press.

Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M. IgG4-related periaortitis/periarteritis: an under-recognized condition that is potentially life-threatening. *Mod Rheumatol.* 2018;1-28.

Ishizaka N. Diagnosis and Management of IgG4-Related Cardiovascular Lesions. *Int Heart J.* 59(5); 909-10: 2018.

Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Specialty. *Intern Med.* 57(9); 1201-7: 2018.

水島 伊知郎, 笠島 里美, 藤永 康成, 能登原 憲司, 佐伯 敬子, 全 陽, 井上 大, 山本 元久, 笠島 史成, 松本 康, 網谷 英介, 佐藤 康晴, 山田 和徳, 堂本 裕加子, 川 茂幸, 川野 充弘, 石坂 信和. IgG4関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準. *脈管学.* 58(8);

117-29: 2018.

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.* 59(5); 1149-54: 2018.

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.* 29(5); 444-6:2018.

Sohmiya K, Ishizaka N. IgG4-related Coronary Periarteritis - In Search of an Optimal Diagnosis and Management Method. *Intern Med.* 56(18); 2385-6: 2017.

石坂 信和, 藤永 康成, 蓬萊 亮斗, 藤阪 智弘, 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.* 57(6); 91-8: 2017.

Kanzaki Y, Morita H, Ishizaka N. Increased 18F-FDG Uptake in IgG4-related Coronary Periarthral Pseudotumor. *Intern Med.* 56(12); 1603-4:2017.

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

H . 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得、2. 実用新案登録、3. その他 全てなし

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 30 年度）

眼辺縁帯リンパ腫におけるAID発現に関する研究に関する研究

研究分担者 佐藤 康晴 岡山大学大学院・保健学研究科・教授  
研究協力者 祇園 由佳 岡山大学大学院・保健学研究科・助教

研究要旨

AIDはB-cellの免疫グロブリンclass switchにおいて重要な役割を担っているが、その変異原性は癌原遺伝子に対しても認められている。そこで本研究では、IgG4陽性細胞を伴うMZL (IgG4<sup>+</sup>MZL) の発症にAIDが関与しているのではないかと考え、解析を行った。

その結果、眼領域IgG4-RDとIgG4<sup>+</sup>MZLでは、IgG<sup>-</sup>MZLに比べて、統計学的に有意にAID強発現する細胞が存在した。

以上のことより、IgG4<sup>+</sup>MZLの発症にAIDが何らかの関与をしていることが示唆された。

A．研究目的

Activation-induced cytidine deaminase

(AID) は、cytidine deaminase family の 1 つであり、通常、胚中心の活性化 B-cell において発現されている酵素であり、DNA/RNA を修飾し、免疫グロブリンの class switch や somatic hypermutation を誘導するなど B-cell の成熟において重要な役割を担っている。AID 発現は正常な生理学的条件化では、厳密に制御されているが、様々な腫瘍においても AID の異常発現が報告されている。さらに、ウイルス感染などの慢性的な刺激があると、腸管上皮細胞のような胚中心の活性化 B-cell 以外の細胞でも AID の発現が誘導される可能性についても報告がなされていることから、慢性炎症を背景とした AID の過剰発現と発癌性との関連性も示唆されている。我々の研究室においても、IgG4 関連唾液腺炎において、AID-mRNA の発現レベルの上昇と、胚中心外において AID 蛋白が過剰発現していることを確認している。そこで、IgG4 陽性細胞を伴う眼領域濾胞辺縁帯リンパ腫 (IgG4<sup>+</sup>MZL) 発症においても、AID 発現が関与しているのでは

ないかと考え、本研究を行った研究を行った。

B．研究方法

眼領域において、IgG4-RD と診断された症例 17 例、IgG4<sup>+</sup>MZL 症例 11 例、IgG4 陽性細胞の少ない MZL (IgG4<sup>-</sup>MZL) 12 例のパラフィン切片を研究対象とした。

各パラフィン包埋切片に対して、自動免疫組織化学染色装置 Bond III (Leica) を用いて、anti-AID 抗体の免疫組織化学染色を行い、評価を行った。

anti-AID 免疫組織化学染色の評価判定は、胚中心外の AID 陽性細胞の陽性強度により 4 段階 (3+, 2+, 1+, 0) に分類し、比較検討した。

(倫理面への配慮)

IgG4-RDでは、胚中心外の濾胞辺縁部においてAID強陽性を示す症例が多く、これらのAID陽性を示す細胞はリンパ球や形質細胞様細胞であった。IgG4<sup>+</sup>MZLでは腫瘍細胞がAID陽性を示し、IgG4<sup>-</sup>MZLに比べて、IgG4-RDとIgG4<sup>+</sup>MZLでは統計学的に有意にAID強陽性を示す細胞が多く存在した ( $p < 0.01$ )。しかし、IgG4-RDとIgG4<sup>+</sup>MZLを比較した場合、AID陽性強度に有意な差は認められなかった ( $p > 0.05$ )。

#### D. 考察

AIDは、通常、免疫グロブリンのclass switchやsomatic hypermutationに関与している。しかし、過剰なAID発現は、不要なsomatic hypermutationや染色体転座を引き起こし、腫瘍形成を誘発することも知られている。造血器悪性腫瘍では、AIDの過剰発現を有するB細胞リンパ腫は、*MYC*、*PI3K*、*PAX5*などの遺伝子変異ならびに*MYC/IGH*異常も有する割合が高いことが知られている。また、非リンパ球細胞においても、AIDの過剰発現は*TP53*、*CDKN2A*および*MYC*のような遺伝子変異を引き起こし、悪性腫瘍の発生に関与していると考えられている。

#### E. 結論

IgG4-RDでは、胚中心外においてもAIDを強発現する症例が多く存在し、IgG4<sup>+</sup>MZLでも同様に胚中心外の腫瘍細胞がAIDを強発現していた。胚中心外におけるAID過剰発現が、IgG4<sup>+</sup>MZLの発症に関与している可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Gion Y, Takeuchi M, Shibata R, Takata K, Miyata-Takata T, Orita Y, Tachibana T, Yoshino T, Sato Y. Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase and its strong expression in extra-germinal centres in IgG4-related disease. *Sci Rep* in press.

##### 2. 学会発表

田端哲也、佐藤康晴、永喜多敬奈、神農陽子、吉

本研究は岡山大学倫理審査にて承認を受け行った。同意に関しては、包括同意にて取得し、患者の人権や個人情報の保護のため、取得した試料等は、氏名等の個人を特定できる情報を削除し、研究に用いた。

また、本研究は通常診療時の試料・情報を用いた研究であり、研究対象者に直接の不利益は生じない。

C. 研究結果 野正・涙腺腫脹をきたし多数のIgG4陽性細胞浸潤を伴ったRosai-Dorfman diseaseの一例・第107回日本病理学会総会(平成30年6月21日~23日 札幌)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

## IgG4 関連肺疾患における病理学的検討で、経気管支的肺生検の有用性が確認された。

研究分担者 全 陽 神戸大学病理ネットワーク学 医学研究員

研究協力者 井上 大 金沢大学放射線科 助教

研究要旨： IgG4 関連肺疾患は診断が難しい臓器病変で、その理由の一つは病理検査に十分な検体を得るのが難しいからである。経気管支的肺生検（transbronchial lung biopsy: TBLB）は小さな検体しか得られないことが多く、非腫瘍性肺疾患の診断には不十分なことが多い。今回、IgG4 関連肺疾患の診断における TBLB の有用性を検討した。他臓器で IgG4 関連疾患が診断され、肺病変の合併が疑われ TBLB が施行された 20 例を対象とした。20 例中 7 例（35%）はサンプリングエラー、12 例で炎症性変化が確認され、1 例は肉芽腫性変化が見られた。肉芽腫性変化が見られた症例は他の肺疾患と考えられたため、除外した。残りの 19 例中 9 例（47%）で密な炎症所見があり、それら全例で IgG4 関連疾患に必要とされる IgG4 陽性細胞の浸潤が観察された。一方、対照として用いた他の炎症性疾患 43 例では好酸球性肺炎の 2 例（5%）でのみ IgG 陽性形質細胞の浸潤もしくは IgG4/IgG 陽性細胞比の上昇が見られた。本研究により、TBLB は IgG4 関連肺疾患の診断に中等度に感受性が高く、非常に特異性の高い検査であることが明らかとなった。

### 共同研究者

大谷恭子（神戸大学病理）

伊藤智雄（神戸大学病理）

TBLB）の診断における有用性を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

他臓器で IgG4 関連疾患の診断が確定している症例で、TBLB が施行された症例を病理データベースから抽出し、病理検査にて悪性腫瘍が診断された症例は除外した。合計 20 例が対象となり、それらの症例の病理所見、臨床所見を retrospective に解析した。また、2013 年～2014 年に TBLB が施行された、他の非腫瘍性肺疾患患者（正常肺生検が採取された症例は除く）の連続 43 検体を対照として用いた。

なお、本研究は当該施設で倫理委員会によ

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患の診断には、血清学的検査、画像検査、病理検査を含めた総合的な評価が求められる。その中でも病理診断は重要な役割を担い、特に血清 IgG4 の上昇が見られない症例や、単臓器に病態が限局している症例では、病理診断は必須といえる。

IgG4 関連肺疾患は診断が難しい臓器病変で、その理由の一つは病理検査に十分な検体を得るのが難しいからである。本研究は、経気管支的肺生検(transbronchial lung biopsy:

り承認されている。

### C. 研究結果

全例画像的に異常所見が確認され、その病態診断のために TBLB が施行されたが、20 例中 7 例 (35%) ではほぼ正常肺組織が採取されており、サンプリングエラーと考えられた。残りの 13 例 (65%) では組織学的に異常が観察された。そのうち、1 例は多発性の肉芽腫が見られ、サルコイドーシスを含めた他疾患の可能性が考えられたため、対象外とした。よって、これら 8 例を除く 12 例で病理的解析を行った。

12 例の特徴は、年齢は 44 ~ 70 歳、男女比は 7:5 であった。肺病変が指摘された際もしくはそれ以前に確認されていた他臓器病変は、涙腺・唾液腺炎 (10 例、83%)、間質性腎炎 (5 例、42%)、自己免疫性膵炎 (4 例、33%)、リンパ節腫大 (2 例、17%)、大動脈周囲炎 (1 例、8%)、下垂体炎 (1 例、8%) であった。

組織所見では、3 例 (25%) ではごく軽い炎症細胞浸潤を一部でみるのみで、非特異的な炎症像と判断された。一方、9 例 (75%) で密な炎症細胞浸潤が確認され、炎症の分布を観察すると、細胞浸潤は細気管支周囲 (4 例)、肺胞隔壁 (3 例)、充実結節状 (2 例) に認められた。充実結節状の像を示した 2 例では、肺胞腔内肉芽の増生を伴い、基質化肺炎像を呈していた。

IgG4 関連疾患に特徴的とされる花むしる状線維化、閉塞性静脈炎は各 1 例に見られた。密な炎症細胞浸潤を伴っていた 9 例全例で、IgG4 関連肺疾患の診断に必要とされる強拡大 1 視野 20 個以上の IgG4 陽性細胞の浸潤と 40% 以上の IgG4/IgG 陽性細胞比が確認された。

以上より、肉芽腫性疾患の 1 例を除き、サンプリングエラーの症例を含めると、19 例中 9 例 (47%) で IgG4 関連肺疾患に合致する病理所見が得られたことになる。

対照として用いた 43 例の非 IgG4 関連疾患

は、感染性肺炎 (15 例)、特発性肺線維症 (9 例)、膠原病関連肺病変 (5 例)、サルコイドーシス (4 例)、薬剤性肺障害 (3 例)、好酸球性肺炎 (3 例)、過敏性肺臓炎 (1 例)、肺胞蛋白症 (1 例)、放射線性肺病変 (1 例)、無気肺 (1 例) と診断されていた。これら対照症例の年齢は 21 ~ 82 歳、男女比は 1:9 だった。

病理組織学的に強拡大 1 視野に 20 個以上の IgG4 陽性細胞は 2 例 (5%) で見られ、IgG4/IgG 陽性細胞比が 40% 以上だったのは 2 例で、両基準も満たしていたのは 1 例だった。興味深いことに IgG4 陽性細胞数もしくは IgG4/IgG 陽性細胞比の基準を満たした症例はいずれも好酸球性肺炎症例だった。IgG4 関連疾患と好酸球性肺炎の症例を比較すると、好酸球数は優位に好酸球性肺炎症例で多かった。(89 個対 20 個、 $p=0.045$ )

### D. 考察

TBLB は通常小さな組織しか採取できない検査で、非腫瘍性肺疾患の診断には不十分なことが多い。これまでに、今回の検討のような IgG4 関連疾患の診断における TBLB の有用性を系統的に解析した報告はなく、TBLB は検体の小ささから十分に診断できないと想定されてきた。しかし、今回の研究では 47% の症例で IgG4 関連疾患の診断を支持する所見が得られたことになり、考えられていたよりも診断感受性が高いことが明らかとなった。このことは他の炎症性疾患と異なり、IgG4 関連肺疾患では IgG4 陽性細胞というバイオマーカーが存在することが一因であると推定される。

IgG4 関連疾患の診断基準を満たすような IgG4 陽性細胞の浸潤は、好酸球性肺炎で見られなかったことは興味深い。このことは、TBLB における IgG4 陽性細胞の浸潤は高い特異性をもって IgG4 関連疾患を示唆することを示唆している。好酸球性肺炎と IgG4 関連疾患の鑑別に関しては、好酸球性肺炎は好酸球優位

の浸潤を特徴として、好酸球の集簇巣を形成することが多く、HE染色の所見がIgG4関連疾患とは異なっている。実際、これまでに好酸球性肺炎とIgG4関連疾患との鑑別が問題になった症例は多くなく、臨床の現場では両者の鑑別は比較的容易だと想像される。

今回の研究では他臓器でIgG4関連疾患が確定されている症例を対象とした。一般的に、IgG4関連肺病変単独の症例は診断が難しいとされているが、TBLBの診断特異性と感受性が高いことを考えると、今後は肺単独病変が疑われる症例でも積極的にTBLBを考慮できると考えられた。

#### E. 結論

TBLBでは47%の症例でIgG4関連疾患の診断を支持する所見が得られることが明らかとなった。想定されていたよりも診断感受性、特異性が高く、肺病変の診断に有用な検査であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

報告事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(1) Otani K, Inoue D, Itoh T, Zen Y. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease. *Histopathology*. 2018;73:49-58.

(2) Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Vaidehi R, Chowdhary VR, Roberts LR, Chari ST. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Gastroenterology*. 2018;155:990-1003.

(3) Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazai K. Recent advances in IgG4-related

pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:575-85.

(4) Zen Y, Deshpande V. Tumefactive inflammatory diseases of the pancreas. *Am J Pathol*. 2019;189:82-93.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
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

研究報告書（平成 30 年度）

**IgG4関連血管病変の免疫細胞応答に関する研究**

研究協力者 笠島 里美 金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学

研究要旨

IgG4関連血管病変の外膜には、組織学的に制御性T細胞、好酸球、好塩基球、肥満細胞の多数の浸潤があり、その病因・病態に多種の免疫細胞の関与が示唆され、今後のIgG4関連血管病変の診断にも有用であった。

A．研究目的

IgG4関連疾患の病因・病態には多くの免疫細胞の関与が示唆されるが、IgG4関連血管病変での評価は十分ではなく、今回検討した。

B．研究方法

IgG4 関連疾患の診断基準に準拠し選択した IgG4 関連大動脈瘤（IgG4-AAA）19 例、非 IgG4 関連炎症性大動脈瘤（non-IgG4-IAAA）13 例、動脈硬化性大動脈瘤（aAAA）11 例、正常大動脈（解剖例）11 例を対象とした。制御性 T 細胞、好塩基球、肥満細胞、組織球の検討は免疫染色で FOXP-3、IgE、c-kit、CD163/CD68 を好酸球検討は好酸球染色を用い、外膜における強拡大（HPF）1 視野の陽性細胞数平均を計測し、各群間で中央値を比較した。  
（金沢大学倫理審査番号 495-1）

C．研究結果

IgG4-AAAは他3群に比較して、有意に多数の制御性T細胞（66.7個/HPF）、好酸球（6.2個/HPF）、好塩基球（12.2個/HPF）、肥満細胞（13.2個/HPF）を認めた。  
IgG4-AAA、non-IgG4-IAAAの2群間で、CD168陽性組織球数（211個/HPF）は有意差はなかったが、M2組織球（91%）はIgG4-AAAが有意に高値であった。

D．考察および結論

IgG4関連血管病変の病因・病態に、制御性T細胞、

好酸球、好塩基球、肥満細胞等の多種の免疫細胞の関与が示唆された。特に好酸球、好塩基球は他3群では乏しく、外膜に少数でも存在する事がIgG4関連血管病変で特徴的と思われた。

E．健康危険情報

なし

F．研究発表

1. 論文発表

Upregulated Interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in Immunoglobulin G4-Related Aortic Aneurysm Patients. Kasashima S, Kawashima A, Zen Y, et al. J Vasc Surg 2017 Apr 20. pii: S0741-5214(17)30354-3.

2. 学会発表

第 108 回日本病理学会総会  
（2019 年 5 月 9-11 日）

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし



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

研究報告書（平成 30 年度）

## IgG4関連下垂体炎に関する研究

研究協力者 高橋 裕 神戸大学

### 研究要旨

今回自己免疫性膵炎におけるIgG4関連下垂体炎の頻度と病態を明らかにするために本研究を行なった。

#### A．研究目的

IgG4関連疾患は多臓器病変を伴うことが多い。IgG4関連下垂体炎は比較的まれとされているがその頻度は不明である。これまで私たちはいわゆる自己免疫性下垂体炎の中でのIgG4関連下垂体炎の頻度、病態を明らかにし、報告してきた。今回自己免疫性膵炎におけるIgG4関連下垂体炎の頻度と病態を明らかにするために本研究を行なった。

#### B．研究方法

神戸大学附属病院消化器内科でフォロー中の自己免疫性膵炎 27 名を対象にして、IgG4 関連下垂体炎のスクリーニングを行なった。

#### C．研究結果

その結果、18.5%の症例に下垂体形態異常を認め、1 名が典型的な IgG4 関連下垂体炎を呈し、4 名において IgG4 関連下垂体炎の結果生じたと考えられる empty sella を認めた。

#### D．考察

これらのことから自己免疫性膵炎におけるIgG4関連下垂体炎の頻度はまれではないこと、無症状であっても合併している可能性を念頭におく必要があることが示唆された。

本研究は神戸大学医学部倫理委員会の承認のもと患者さんの同意を得て行った。

#### E．結論

自己免疫性膵炎におけるIgG4関連下垂体炎の頻度はこれまで考えられてきたものよりも多い可能

性がある。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

1. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Kohmura E, Takahashi Y. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013 170:161-72

2. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, Takahashi Y. A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis. *Pituitary*. 2015 18 722-730.

3. Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, Takahashi Y. IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis. *Pituitary*. in press

##### 2. 学会発表なし

#### G．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

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ならびに診療指針の確立を目指す研究  
研究報告書

無治療の IgG4 関連疾患患者における疾患増悪に関する因子に関する研究

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

研究要旨：無治療の IgG4 関連疾患(IgG4-RD)患者における疾患増悪に関する因子を明らかにすること目的として、当院で診療中の IgG4 関連疾患患者 107 例において、年齢、性別、血液データ、罹患臓器等の診断時パラメーターと無治療下での疾患増悪との関連について後ろ向きに調査した。

年齢、性別で調整したロジスティック回帰分析により、無治療症例(27 例)、治療症例(80 例)のそれぞれで疾患増悪との関連因子を探索したところ、無治療症例において血清 IgG4 値上昇のみが疾患増悪と有意に関連していた。一方、治療症例では動脈病変、肺病変が疾患増悪に関連し、血清 IgG4 値は有意な関連を認めなかった。また同時に、無治療で経過をみられた症例は、治療症例と比較し診断時の IgG4-RD responder index が低く、罹患臓器数、眼病変・腎実質病変の罹患が少なかった。

罹患臓器数が少なく、IgG4-RD responder index が低値である症例は無治療で経過観察される傾向にあったが、そのような症例の中でも、血清 IgG4 高値例においては経過中の新たな臓器病変出現に注意する必要がある。

A．研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD) において、重要臓器病変が明らかでない場合や、患者から治療の同意が得られなかった場合は、無治療で経過観察されることも少なからずある。無治療下にて疾患活動性が増悪する症例も経験されるが、そのような無治療下の疾患増悪に関連する因子に関する検討は少ない。

本研究の目的は、無治療の IgG4-RD 患者における疾患増悪に関する因子を明らかにすることである。

B．研究方法

2004 年 4 月から 2017 年 12 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科で加療さ

れた IgG4-RD 患者 107 例について、無治療例(27 例)、治療例(80 例)の 2 群の年齢、性別、血液データ、罹患臓器等の診断時パラメーターを比較した。加えて、疾患増悪(既存の臓器病変の再燃もしくは新たな臓器病変の出現)と上記のパラメーターとの関連について、ロジスティック回帰分析を行い、無治療例、治療例のそれぞれで疾患増悪との関連因子を探索した。

(倫理面への配慮)

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

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理

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

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

### C . 研究結果

#### 1 ) 患者背景

男性 73 例女性 34 例で平均年齢 66 歳であった。観察期間は 7 ~ 252 ヶ月(平均 64.1 ヶ月)であり、診断時血清 IgG4 値は、10.7 ~ 3,610 mg/dL(平均 706 mg/dL)であった。  
2 )ステロイド投与前の腎機能低下速度の症例ごとの分布と低下速度の差に影響する因子の検討

治療症例と比較し、無治療症例は有意に診断時の IgG4-RD responder index が低く(10.8 ± 5.1 vs. 13.8 ± 6.6, P=0.048)、罹患臓器数(1.9 ± 1.2 vs. 3.0 ± 1.6, P=0.001)、眼病変・腎実質病変の罹患が少なかった(それぞれ 25.9% vs. 53.8%, P=0.015, 3.7% vs. 26.3%, P=0.012)。

無治療症例のうち、8 例は観察期間中に疾患増悪を認め、全例で新たな臓器病変が出現した。ロジスティック回帰分析では、無治療症例において血清 IgG4 値上昇(OR 1.194, 95% CI 1.017-1.402)のみが疾患増悪と有意に関連していた。一方、治療症例では動脈病変(OR 0.160, 95% CI 0.032-0.806)、肺病変(OR 3.468, 95% CI 1.162-10.354)が疾患増悪に関連し、血清 IgG4 値は有意な関連を認めなかった(OR

0.995, 95% CI 0.921-1.075)。

### D . 考察

IgG4-RD 患者 107 例について、治療の有無で 2 群比較すると、無治療例は罹患臓器数が少なく、IgG4-RD responder index が低値であるなどの特徴を有していた。後ろ向き調査であることから、このような特徴を有する症例においては、主治医の判断も加えられ積極的な治療が控えられた可能性も示唆される。

このような全般的な疾患活動性が低いと考えられる無治療例においては、疾患増悪と血清 IgG4 高値とに有意な関連があることがロジスティック回帰分析にて示唆された。また、この群における疾患増悪は全て新規の臓器病変出現を伴っていた。一方で、治療症例においては、疾患増悪と血清 IgG4 高値とに有意な関連が認められず、両群における重要な差異である可能性が示唆された。

今後は、多施設共同研究によるさらに多数例での検討が必要であると考えられた。

### E . 結論

罹患臓器数が少なく、IgG4-RD responder index が低値である症例は無治療で経過観察される傾向にあったが、そのような症例の中でも、血清 IgG4 高値例においては経過中の新たな臓器病変出現に特に注意する必要がある。

### F . 研究発表

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Nobuhiro Suzuki,  
Misaki Yoshida, Akari Takeji, Takahiro  
Matsunaga, Takeshi Zoshima, Satoshi  
Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii,  
Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano.  
EULAR 2018, Amsterdam, the Netherlands,  
June 13-16, 2018

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 関連疾患における線維化バイオマーカーについて

研究協力者 氏名 折口智樹 所属先 長崎大学生命医科学域（保健学系） 役職 教授  
共同研究者 氏名 川尻真也 所属先 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 役職 講師

### 研究要旨：

【目的】IgG4 関連疾患（IgG4RD）の病態と線維化バイオマーカー関連を検討した。【方法】IgG4RD 患者 72 例および健常人 20 例の治療前保存血清より GDF-15、MCP-1（CCL2）、TIMP-1、ヒアルロン酸（HA）、P3NP 濃度を ELISA 法にて測定した。また、肝線維化マーカー-ELF スコアを算出した。バイオマーカー血清濃度と臓器病変との関連を解析した。【結果】IgG4RD 患者は年齢 66 歳（中央値）血清 IgG4 濃度 457mg/dl（中央値）であった。全てのバイオマーカーは健常人より有意に高値であった。GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA、IgG4、sIL-2R、ELF スコアは各々で有意な正の相関を認めた。臓器病変のうち後腹膜線維症を有する症例において GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA は高値であった。【結論】GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA は IgG4RD 患者において線維化の程度を反映している可能性が示された。

### 共同研究者

川尻真也、川上純（長崎大学大学院先進予防医学共同専攻リウマチ・膠原病内科学）、川野充弘（金沢大学付属病院リウマチ・膠原病内科）、山本元久（札幌医科大学免疫・リウマチ内科学）

にて GDF-15、MCP-1（CCL20）、TIMP-1、HA、PIIINP を測定した。そして、TIMP-1、ヒアルロン酸、PIIINP より肝線維化マーカー-ELF スコアを算出した。さらに、バイオマーカーと各々の関連および IgG4RD 臓器病変との関連を解析した。

（倫理面への配慮）

検体採取に際しては患者より書面にて同意をいただき、検体の採取・利用については本学倫理委員会にて承認済みである。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、血清 IgG4 高値と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性疾患である。血清 IgG4 値は診断には有用であるが、必ずしも病態を反映しない。今回我々は、IgG4-RD の病態の一つの重要な要素である線維化に着目し、IgG4-RD の病態と血清で測定可能な線維化バイオマーカーとの関連を検討した。

### B. 研究方法

無治療 IgG4RD 患者 72 例および健常人 44 例を対象に、保存血清を用いて ELISA 法

### C. 研究結果

IgG4-RD 患者は年齢 66 歳（中央値）、男性 45 名（62.5%）で、罹病期間は平均 11 か月であった。血清 IgG 濃度は 1900mg/dl（中央値）で、血清 IgG4 濃度 457mg/dl（中央値）であった。GDF-15、MCP-1（CCL20）、TIMP-1、HA、PIIINP 全てのバイオマーカーは健常人より有意に高値であった。GDF-15、MCP-1、TIMP-1、HA、

IgG4、sIL-2R、ELF スコアは各々で有意な正の相関を認め、GDF-15 および TIMP-1 は IgG、sIL-2R と正の相関、補体と負の相関を認め、IgG4RD の活動性を反映する可能性が示唆された。また、IgG、IgG4、sIL-2R は各々と正の相関を認め、補体とは負の相関を認めた。線維化マーカーは、臓器病変数とは相関を認めなかったが、IgG、IgG4、sIL-2R は正の相関を認め、補体とは負の相関を認めた。そして、後腹膜線維症のある症例は、後腹膜線維症がない症例と比較して GDF-15 が有意に高値であった。GDF-15 高値は、臓器病変のうち後腹膜線維症および耳下腺腫脹と関連していた。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患においては、罹患臓器に浸潤したマクロファージから産生された GDF-15 が線維化の進展を誘導していることが示唆された。GDF-15 は CCL2 と密接な関係を有している。GDF-15 はマクロファージに CCL2 とそのレセプターである CCR2 の発現を促進し、マクロファージ、特に M2 マクロファージの病変への浸潤に関与している。さらに、その浸潤した M2 マクロファージが線維化に寄与しているものと考えられた。

#### E. 結論

今回測定した線維化マーカーのうち、特に GDF-15 は IgG4-RD における線維化病態を鋭敏に反映することが示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kawashiri SY, Origuchi T, Umeda M, Nishino A, Shimizu T, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M,

Nakamura H, Maeda T, Kawano M, Yamamoto M, Izumi Y, Kawakami A.: Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2018 Dec 14;20(1):277.

2. Fukui S, Fujita Y, Origuchi T, Maeda T, Kawakami A. Serum complement factor C5a in IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* in press.

##### 2. 学会発表

1. 梅田雅孝, 折口智樹, 川尻真也, 古賀智裕, 一瀬邦弘, 石田翠, 藤田雄也, 辻創介, 遠藤友志郎, 高谷亜由子, 清水俊匡, 福井翔一, 住吉玲美, 岩本直樹, 井川敬, 中村英樹, 川上純、IgG4 関連疾患における TARC のバイオマーカーとしての役割、第 11 回 IgG4 研究会、松本、2018.3.10.

2. 福井翔一、藤田雄也、岩本直樹、折口智樹、川上純、IgG4 関連疾患における補体経路の検討、第 55 回九州リウマチ学会、那覇、2018.3.3.

3. 藤田雄也、福井翔一、古谷牧子、浅野智之、佐藤秀三、小林浩子、中島好一、鈴木貴久、寶来吉朗、荒牧俊幸、折口智樹、川上純、渡辺浩志、右田清志、低補体血症を伴う IgG4 関連疾患の臨床的特徴、第 27 回日本シエーグレン症候群学会、小倉、2018.9.14.

#### 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 関連疾患涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）分科会報告

分科会長 氏名 高橋 裕樹  
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

研究要旨： IgG4 関連疾患の臓器毎診断基準の 1 つである IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の改訂のため、課題として、1）IgG4 関連疾患の包括診断基準との整合性、2）より侵襲性の少ない生検手技の採用（口唇腺生検含む）、3）新たな診断手法（エコー、FDG/PET など）の採用、について検討した。重症度分類については、ステロイド治療の有無を含むスコアリング方式を提案した。治療指針に関しては、後方視的ではあるが、本研究班参加施設における IgG4 関連疾患のステロイド治療アンケート成績を参考に、より再燃の低いステロイドの使用方法について提案した。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は涙腺・唾液腺を中心に、複数の臓器に腫瘍形成性病変を呈する慢性疾患である。特に涙腺・唾液腺の解剖学的特性から、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）は IgG4-RD の診断契機となることが多く、医療者のミクリッツ病に関する適切な認知度の向上は IgG4-RD 全体の疾患認識・病態理解の向上につながり、さらに患者への有用な診療提供に結びつくことが期待される。従って、IgG4-RD の包括診断基準（CDC）に加え、第二段階として使用される IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の診断基準の改定、および同病態に対する治療指針の確立は IgG4-RD 診療の入り口として重要な位置付けを有すると考えられる。そこで、既存の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）診断基準の改訂、重症度分類、および治療指針策定に向けた治療適応の決定や、維持・寛解を達成するためのステロイド治療方法について検討を行った。

### B. 研究方法

診断基準の改訂に関する課題として、昨年度までにあげられた 1）IgG4 関連疾患の包括診断基準との整合性、2）より侵襲性の少ない生検手技の採用（口唇腺生検含む）、3）新たな診断手法（エコー、FDG/PET など）の採用について、各施設で検討を行った。また、診療ガイドラインにつながる治療適応や予後予測因子、ステロイド投与スケジュールなどに関する成績の解析を行った。を解析した。

（倫理面への配慮）

アンケートなどの患者個人情報に関わる検

討については、各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

CDC との整合性、特に IgG4/IgG 陽性細胞比率に関しては CDC で定義されている 40%にあわせることが推奨され、改訂予定とした。生検手法に関して、シェーグレン症候群の診断に際して選択されている口唇腺生検は陽性率が 6 割程度と低く、診断基準上の生検方法の代替としては認定せず、検討課題とした。一方、腫脹した唾液腺（特に顎下腺）を対象としたコア針生検や開創生検の有用性が確認され、侵襲性が全摘出よりも低いことから、今後、代替としての採用が勧められた。新しい診断技術、特に超音波エコーや FDG/PET に関しては、非侵襲性であり、ほかのデータと組み合わせることでの有用性も評価された。しかし、FDG/PET は保険適用外であり、またエコーは単独での特異性に関しては特に MALT リンパ腫との鑑別が十分ではなく、定量化・マニュアル化が行われていないことから、検査施行者・施設間誤差を懸念する声もあった。引き続き、汎用化に向けての課題の抽出と各施設での検討を行うこととした。治療指針に関連して、IgG4-RD はステロイド減量・中止による再燃の頻度が高い疾患であることが判明しており、これに影響する因子として、ステロイドによる初期治療はプレドニゾロン(PSL)換算で 0.4 mg/kg/日以上で開始し、減量は 0.4 mg/日未満とすること、維持量 5 mg/日以下での再燃に特に注意することを報告した。また、治療介入前の検査データにおいて、高 IgG/IgG4 血症や低補体血症を有する例は再燃リスクが高いことも指摘した。

#### D. 考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）はその特徴的な臨床像から、IgG4-RD を疑う契機となり、特に特徴的な臨床経過を呈する場合は、IgG4 関連データを欠如していても、しばしば診断可能である。しかしながら、IgG4-RD が指定難病に認定され、また治療適応決定のための前方視的研究やレジスターの構築を考えた場合、より感度・特異度が高い診断基準への改訂が望まれる。既に CDC で 40%とされている IgG4/IgG 陽性細胞比率に関しては、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎においても大規模な検証を行わなくても、合致させる形での改訂に異論はないと考える。シェーグレン症候群で頻用される口唇腺生検は、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎では感度・特異度から、大唾液腺生検の代替としての採用は認められなかった。また、唾液腺エコーはその簡易性と特徴的な画像から、診断における有用性が期待される一方リンパ増殖性疾患との鑑別が不十分なことや、手技・判定が定量化されていないことから、継続検討とした。ステロイド治療中の IgG4-RD の再燃率の高さを回避する治療内容として、初期治療のプレドニゾロン（PSL）の用量や減量速度についての解析は、治療指針の作成に寄与する結果と考えられる。

#### E. 結論

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の診断基準改定のため、IgG4/IgG 陽性細胞比率の変更に加え、唾液腺エコーの採用に向けて検討中である。また、治療指針策定につながる涙腺・唾液腺炎での適応条件の抽出や、寛

解維持するための適切なステロイド治療のスケジュールに関してデータを集積中である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Shirakashi M et al. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.

Takano K et al. Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. *Mod Rheumatol.* 2018 May 9;1-4. doi: 10.1080/14397595.2018.1465665.

Yamamoto M et al. Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. *Immunological Medicine* 41: 30-33, 2018.

##### 2. 学会発表

第 27 回日本シェーグレン症候群学会で発表（2018 年 9 月）

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

特記すべきことなし



## IgG4関連眼疾患分科会報告

分科会長 後藤 浩 東京医科大学眼科主任教授

研究要旨 IgG4関連眼疾患にみられる眼症状ならびに視機能障害の実態を把握すべく、多施設における多数例の解析を計画した。先行して自験例92症例について同様の検討を行った。IgG4関連眼疾患では一定の割合で視力低下や視野障害などの視機能障害を来することが判明し、今後の重症度分類の確立に反映させていく予定である。

### A. 研究目的

IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度、特に視機能低例の実体を多施設で調査し、その結果をもとに重症度分類を確立する。

### B. 研究方法

本研究班で編成された眼科部会の研究協力施設に対して、IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度、特に視力低下、視野障害、眼球運動障害(複視)の詳細について調査を開始するにあたり、まずは自施設の92症例の解析を行う。全てのデータを整理し、特に視機能障害に繋がる症例の頻度、程度等をもとに重症度分類を作成していく。

(倫理面への配慮)

学内の倫理審査委員会承認済み

### C. 研究結果

1997年～2017年に東京医大眼科でIgG4関連眼疾患と診断された92例の平均年齢は58.3歳、男性43例、女性49例、診断時の平均血清IgG4値は595.2 mg/dlで、確診群は48例、準確診群は10例、疑診群は33例、平均経過観察期間は27.1か月であった。病変は涙腺腫大82例(90.1%)、三叉神経腫大7例(7.8%)、外眼筋肥厚11例(12.1%)、眼窩内腫瘍5例(5.5%)、眼窩内びまん性腫瘍9例(9.9%)、眼瞼皮下25例(27.5%)、強膜1例(1.1%)、視神経

周囲7例(7.7%)、涙道1例(1.1%)、視神経(周囲)7例(7.7%)で、視力低下が11例(12.1%)、視野障害が5例(5.5%)、複視が11例(12.1%)、ドライアイが25例(27.5%)にみられた。なお、検索方法に問題点も残されているが、唾液腺腫大が30例(33.0%)、眼・唾液腺以外の病変が59例(64.8%)にみられた。

治療はステロイド内服62例(68.1%)、ステロイド局所注射29例(31.9%)で、経過観察期間中の再発は23例(25.3%)にみられた。

### D. 考察

多施設調査に先立って行った自験例の解析では、生活の質(QOL)に影響を及ぼす視力低下および視野障害は、いずれも全症例の約10%にみられることが明らかとなった。これらの中にはステロイド治療によって改善が得られたケースもあれば、恒久的な障害が残存した症例も存在した。一方、眼球運動障害も20%以上の症例で確認された。これは既報と比較するとかなり高率な結果であるが、その原因として自施設では涙腺腫大を来している症例のほぼ全例に対して眼球運動障害を検出するための精密検査(HESS赤緑試験)を施行していることが考えられる今回、治療方法について改めて後る向きに調査下ところ、全体の76%でステロイドによる治療を施行、換言すれば24%は特に治療を行わずに経過観察のみを継続したことになる。このようなデータも今後は重症度分類の確立に向けた基礎データのひとつと成っていく物と考えられ

る。

## E . 結論

IgG4関連眼疾患では一定の頻度、割合で視機能障害を生じる可能性がある。一方、軽症例も確実に存在するため、重症度分類の確立に向けて考慮すべきと思われる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

・ Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y,

Yoshino T, Mimori T: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicenter study. Sci Rep.8:10262, 2018.

・後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の診断基準と重症度分類 眼科 60: 443-448, 2018.

・後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の診断と治療 日本医事新報 4939: 34-38, 2018.

### 2. 学会発表

・後藤 浩: 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 眼疾患分科会, 2018年12月14日, 厚生労働科学研究費補助金 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平成30年度班会議, 京都

・根本 怜, 臼井嘉彦, 馬詰和比古, 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患における病変部位とその頻度, 第72回日本臨床眼科学会, 2018年10月12日, 東京

・朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古,

根本 怜, 後藤 浩: RNAseq による IgG4 関連眼疾患における遺

伝子解析, 第33回日本眼窩疾患シンポジウム, 2018年9月8日, 東京

・臼井嘉彦: IgG4 関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見, 第122回日本眼科学会総会, 2018年4月20日, 東京

## G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得、2. 実用新案登録、3. その他  
全てなし

## IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の問題点に関する検討（分科会報告）

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

研究分担者 半田知宏 京都大学大学院医学研究科 呼吸不全先進医療講座 特定准教授

IgG4 関連呼吸器疾患は、他の臓器病変に比して鑑別すべき疾患が多い。今回我々は、呼吸器分科会において、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）を用いた場合の呼吸器病変診断における問題点を探り、IgG4 関連呼吸器疾患とその周辺疾患をどのように鑑別すべきかについて検討した。その結果、呼吸器疾患診断基準を用いることによって、診断率の向上が期待できることが明らかになった。また非特異的間質性肺炎の一部に、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例があり、IgG4 関連疾患との鑑別が難しいことから、両者の鑑別が課題として浮かび上がった。したがって IgG4 関連呼吸器疾患の診断に際しては、診断基準 2011（CDC）に該当しても、呼吸器疾患診断基準にも照合する必要があり、鑑別困難な症例は今後さらに詳細な検討を行うことになった。

研究協力者：

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）

早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断に際しては、鑑別すべき他の呼吸器疾患が多い。

今回は、IgG4 関連呼吸器疾患が疑われる症例を、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）と IgG4 関連呼吸器疾患診断基準(2015 年)を用いて検討し、呼吸器病変の診断に際しての問題点を探った。

### B. 研究方法

文献上および分科会内施設から以下の症例を抽出し、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 と IgG4 関連呼吸器疾患診断基準(2015 年)を用いて検討した。

1 )IgG4 関連呼吸器疾患として文献に掲載された症例

2 )血清や画像の所見から IgG4 関連呼吸器疾患が疑われた他疾患症例（分科会施設内）

### C. 研究結果

1 )IgG4 関連呼吸器疾患として掲載された症例報告の検討

「IgG4 related disease, lung/ pulmonary」で検索した 15 論文（2007～2018）を検討した。論文に記載された内容に基づき、診断基準を用いて検討した。その結果、包括診断基準では 60% が definite、6.7% が possible、33.3% が unlikely であった。これらを呼吸器疾患診断基準に照合して検討すると、6.7% が definite、13.3% probable、13.3% possible、60% が unlikely であった。どちらの基準も definite or probable であった 3 例、どちらも unlikely であった 5 例を除いた 7 例は、診断基準を満たす胸郭外臓器がない呼吸器単独病変症例であった。

2 )鑑別が必要な他疾患の検討

IgG4 135mg/dl 以上かつ胸部異常影を呈する 37 例を検討した結果、鑑別すべき疾患名として、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性肺炎、

アレルギー性肺アスペルギルス症、間質性肺炎などが抽出された。

#### D. 考察

1)2)の検討結果からは、血清 IgG4 が上昇し、IgG4 関連呼吸器疾患を疑う症例においては、胸郭外に典型的な臓器病変がある場合は、包括診断基準においても診断可能であった。しかし呼吸器のみの単独病変の場合は、臨床の表現型が類似する他疾患もあるため、鑑別が困難なことがある。文献上においても、definite としての十分な情報が掲載されていないことが、さらに本疾患概念を曖昧にしている可能性が示唆された。

今回の検討から、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例を収集・検討して、IgG4 関連疾患とその他の疾患の輪郭を明確にする必要があると考えられた。

上記から、IgG4 関連呼吸器疾患と類縁疾患との鑑別のための調査研究(松井)を研究協力員の協力の下に行う、IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討(半田)および IgG4 関連肺疾患の胸部画像解析研究(半田)を継続して行うこととした。

#### E. 結論

他臓器病変がない呼吸器単独のIgG4関連疾患は、呼吸器診断基準に照合して診断する必要がある。また呼吸器診断基準において definite/probable に該当しない症例を収集し、その特徴を明らかにすることが課題として残った。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart PA, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M,

Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1671-1678.

2) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.

#### 2. 学会発表

1) Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD. Malignancies in patients with IgG4-related respiratory disease. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23; San Diego.

2) Waseda Y, Matsui S, Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T. Evaluation of Lung Lesions in LAT<sup>Y136F</sup> Mutant Mice. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23; San Diego.

3) 松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之. 診断後に経過観察を行った IgG4 関連疾患の転帰. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2018 Sep 14-15; 小倉.

- 4) 早稲田優子, 松井祥子, 渡辺知志, 佐藤譲之, 杉山光寿, 中嶋康貴, 三ツ井美穂, 島田昭和, 園田智明, 山口牧子, 本定千知, 門脇麻衣子, 重見博子, 梅田幸寛, 森川美羽, 安斎正樹, 石塚全. Lat Y136F knock-in マウス (IgG4 関連肺疾患モデルマウス) の肺病変の解析 (ポスター). 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会; 2018Apr 27-29; 大阪.
- 5) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子. サルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターの解析 - IgG4 関連呼吸器疾患との比較 -. 第 38 回日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会総会; 2018 Nov 2-3; 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

## IgG4 関連消化器疾患分科会報告

分科会長 川 茂幸 松本歯科大学・歯学部内科学・特任教授

消化器疾患分科会として自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連消化管病変、IgG4 関連肝病変の 4 疾患について以下の研究を行った。

### A. 研究目的

#### 1. 自己免疫性膵炎

##### (1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定

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、改定の必要性が提案されたので、「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、消化器疾患分科会で改定することとなった。

##### (2) 自己免疫性膵炎全国調査

我が国における自己免疫性膵炎の実態を把握するために厚労省難治性膵疾患に関する調査研究班が自己免疫性膵炎全国疫学調査を 2003 年、2007 年、2011 年に施行してきた。継続事業として日本膵臓学会膵炎調査研究委員会（委員長：竹山宜典 近畿大学教授）と連携して東北大学消化器内科（承認番号：2016-1-783 研究責任者：正宗淳）が中心となって 2017 年より施行し、今回継続事業として 2 年目となる。

#### 2. IgG4 関連硬化性胆管炎

##### (1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

2017 年度より神澤輝実（都立駒込病院）中沢貴宏（名古屋第 2 日赤）を中心に IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインを作成していたが、今年度は Clinical Question を PICO(P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes)形式によって見直し、デルファイ法に

よる評価後に英文化を完成させる。

##### (2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

本全国調査は胆道学会、滝川班との共同事業として 2015 年に続き今回は 2 回目の調査であり、調査の継続性の観点から前回調査をほぼ同一の項目を登録する。ただ、前回は平均観察期間が 4.1 年と短かったため長期予後の解析が十分ではなく、今回は長期予後の解析と再燃に關与する因子の解析を前回に追加して行う。このため治療開始後の反応性を新たな調査登録項目として追加する。

##### (3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準は 2012 年に制定され、諸般の事情より改訂の必要性が生じてきた。自己免疫性膵炎は超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診（EUS-FNA）の普及により、膵臓癌との鑑別はかなり容易になってきたが、IgG4 関連硬化性胆管炎では細胞学的アプローチが難しく、胆管癌との鑑別が困難な例が存在する。特に IgG4 関連硬化性胆管炎が単独で発症する例、肝門部症例の診断は困難を極める。癌との誤診例は自己免疫性膵炎ではほとんどなくなる一方、IgG4 関連硬化性胆管炎はいまだ存在していると思われる。現行の IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準は自己免疫性膵炎の診断基準にほとんど類似しているが、現在は IgG4 関連硬化性胆管炎の診断過程は自己免疫性膵炎とかなり違っていると思われる、より実用的に変更した方が望ましい。最近策定された IgG4 関連硬化性胆管炎ガイドラインの診断の 4 つのアルゴリズムを加味して診断基準を変更することが必要ではないかと思われる。また、IgG4 関連硬化性胆管炎においては、正診率の低い生検、細胞診より、胆管の管腔内超音波検査（IDUS）所見の方

がより診断価値があるかと思われ、広く普及しているので診断基準に取り入れることも肝要と思われる。さらに、ステロイドトリアルも、自己免疫性膵炎以上に一部の IgG4 関連硬化性胆管炎では必要性があると思われる。2012 の診断基準を作成した岡崎班が中心となって、胆道学会と滝川班と共に診断基準の改訂することが望ましい。

### 3. IgG4 関連消化管病変

#### (1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

これまで IgG4 関連消化管病変としていくつか症例報告があった。報告されている病態は潰瘍、ポリープ、壁肥厚、粘膜下腫瘍、血管炎、瘻孔、IgG4 陽性形質細胞単独など多彩であり、果たして、IgG4 関連消化管病変が独立した疾患概念として存在するか不明であった。IgG4 関連疾患として認定されるためには特徴的組織所見を確認することが重要であり、自己免疫性膵炎では IgG4 陽性細胞浸潤、花筈状線維化、閉塞性静脈炎が特徴的であり、これらが存在するか否か確認することが肝要である。IgG4 関連消化管病変が一つの疾患概念として存在するか否か、また存在するとしてその臨床的特徴は何か、を明らかにするために、能登原憲司（倉敷中央病院病理）が中心となり、厚生省研究班メンバーより IgG4 関連消化管病変と考えられる症例の病理切除標本を収集し、検討することになった。

### 4. IgG4 関連肝病変

#### (1) IgG4 関連肝病変の実態調査

1 型自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎ではしばしば肝機能検査異常がみられ、組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う門脈域炎や胆管病変、小葉炎、胆汁うっ滞等が認められ、IgG4-hepatopathy と呼称された（Umamura T, et al. Gut 2007; 56:1471-2.）。一方、自己免疫性肝炎患者の 3% 程度に、血清 IgG4 値が高値で、組織学的に門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられる症例が存在し、異時性に IgG4 関連硬化性胆管炎や 1 型自己免疫性膵炎を合併する症例もあり、肝固有の IgG4 関連疾患として IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）と呼称されている。治療に関しては、自己免疫性肝炎や他の IgG4 関連疾患と同様に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が第一選択である（Umamura T, et al. Hepatology 2007; 46:463-71.）。中沼安二（静岡県立静岡がんセンター）は肝臓の IgG4 関連疾患として上記、IgG4-hepatopathy と IgG4 AIH を想

定し、IgG4-AIH の診断基準を提唱した（Nakanuma Y, Semin Liver Dis 2016;36:229-241）。これら IgG4 関連肝病変が存在することは明らかであるが、IgG4-AIH についてはこれまで数例の報告例しかなく、その実態は不明である。本研究班では胆道学会、肝臓学会と協力して IgG4 Hepatopathy, IgG4-AIH 実態調査を予定した。

#### 研究結果の概要：

##### 1. 自己免疫性膵炎

##### (1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (JPS 2011) の改定

改定の骨子として、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てきたので、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。膵外病変基準については現在、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するものではないと思われ、腎病変を加えた。

##### (2) 自己免疫性膵炎全国調査

2017 年 6 月末に一次調査を、全国の内科（消化器内科を含む）、外科（消化器外科を含む）、救命救急センター 2502 診療科に送付した。2018 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得（回答率 34.1%）、2016 年の自己免疫性膵炎推計受療患者数が 13400 人と前回 2011 年調査の約 2.3 倍であることを明らかにした。現在 詳細な臨床情報に関する二次調査を実施中である。

##### 2. IgG4 関連硬化性胆管炎

##### (1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

Clinical Question を PICO (P: patients, problem, population, I: interventions, C: comparisons, controls, comparators, O: outcomes) 形式に変更し、PICO 形式になじまない（疫学、分類、病因論、予後など）を Background Question として記載した。Clinical Question は、診断に関しては 14 項目、治療に関しては 4 項目、設定した。さらに Minds 2014、Grade system により evidence level、推奨度の見直し後に 2 回デルファイ法を繰り返し、評価も終了した後、英文原稿を日本胆道学会英文誌 JHBPS (Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science) に投稿し、アクセプトされた。今後、日本語版を作成する予定である。

##### (2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査は、前回の 2012 年には紙ベースの調査票を用いて行ったが、今回は EDC システムを利用してレジストリ構築を行う。現在帝京大学倫理委員会へ倫理審査を申請中であり、2019 年 4 月までには承認および EDC システムの構築を終了する見込みである。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定  
今年度は IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準改定委員会（委員長 中澤貴宏、副委員長 神澤輝実）の立ち上げを行い、原案を作成中である。

### 3. IgG4 関連消化管病変

#### (1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

組織基準の除外項目として、リンパ球形質細胞浸潤の欠如、著明な好中球浸潤もしくは潰瘍周囲以外の肉芽組織、肉芽腫の 3 項目を設定し、選択基準として 1 視野あたり 50 個以上の IgG4 陽性形質細胞、IgG4/IgG 陽性細胞比が 40%以上の 2 項目を設定した。さらに、花筈状線維化、閉塞性静脈炎、神経周囲細胞浸潤が存在すれば IgG4 関連疾患の可能性がさらに高いと規定した。8 例（胃病変 7 例、食道病変 1 例）が最終的に IgG4 関連消化管病変と認定された。年齢中央値 71.5 歳（55-80）、男性 7 例、2 例に腹痛、嚥下困難など消化器症状を呈していた。従って IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は存在し、これらはしばしば潰瘍、癌を伴っていた。組織学的に 2 つのパターン、固有筋層の肥厚性病変、粘膜底部における多数の形質細胞の集簇、が特異的に認められた。前者は画像検査で壁肥厚病変ととらえられ、このような病変があった場合には IgG4 関連消化管病変が鑑別対象となりうる。IgG4 関連炎症性偽腫瘍がこのような組織学的背景の中に発生することもあるが、IgG4 関連疾患ではない腫瘍形成性炎症でも著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるので注意する必要がある。消化管の炎症性偽腫瘍のうち、典型的な花筈状線維化、閉塞性静脈炎、神経周囲炎症細胞浸潤が認められ、臨床像が合致するものについて、IgG4 関連消化管病変と診断することが妥当である。本検討結果は、Notohara K, et al., Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53(7):845-853. として報告、公表した。

### 4. IgG4 関連肝病変

#### (1) IgG4 関連肝病変の実態調査

IgG4 Hepatopathy, IgG4-AIH 実態調査として、IgG4 関連疾患の全国実態調査の 1 次調査項目の中に IgG4hepatopathy と IgG4-AIH の項目（肝生検含む）も入れることとし、調査項目を策定した。

研究の実施経過：

#### 1. 自己免疫性膵炎

(1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定  
改訂版は自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 として厚労省班会議・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で審議され、パブリックコメントを受けた後、日本膵臓学会機関誌「膵臓」に出版し、公表した。

#### (2) 自己免疫性膵炎全国調査

登録項目を作成し、2017 年 6 月末に推計患者数算出のための一次調査を、層化無作為抽出法により抽出した全国の内科（消化器内科を含む）、外科（消化器外科を含む）、救命救急センター 約 2500 診療科に送付した。調査は郵送法により、自己免疫性膵炎のほか急性膵炎、慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には 2016 年 1 年間に受診した自己免疫性膵炎の症例数について、新規症例と継続療養症例数（各々男女の別）の質問項目を設けた。なお、自己免疫性膵炎の診断は、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 に従って行い、一次調査票郵送時に同診断基準を同封した。2018 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得た（回答率 34.1%）。現在 詳細な臨床情報に関する二次調査を実施中である。

#### 2. IgG4 関連硬化性胆管炎

#### (1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

2017 年度より神澤輝実（都立駒込病院）、中沢貴宏（名古屋第 2 日赤）を中心に開始し、2018 年度は Clinical Question を PIC0 形式によって見直し、デルファイ法による評価後、英文化を完成させ、JHBPS (Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science) に投稿し、アクセプトされた。

#### (2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

本全国調査は胆道学会、滝川班との共同事業として 2015 年に続き今回 2 回目の調査であり、今回は長期予後の解析と再燃に関与する因子の解析を前回は追加して行う。このため治療開始後の反応性を新たな調査登録項目として追加する。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定  
今年度、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂が提案され、改訂委員会が構成され、原案を作成中である。

### 3. IgG4 関連消化管病変

#### (1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

IgG4 関連消化管病変が一つの疾患概念として存



在するか否か、また存在するとしてその臨床的特徴は何か、を明らかにするために能登原憲司(倉敷中央病院病理)が中心となり、厚生省研究班メンバーより IgG4 関連消化管病変と考えられる症例の病理切除標本を収集し、検討した。その結果 IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は確かに存在し、これらはしばしば潰瘍、癌を伴い、組織学的に2つのパターン、固有筋層の肥厚性病変、粘膜底部における多数の形質細胞の集簇、が特異的に認められた。検討結果は、Notohara K, et al., Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53(7):845-853. として報告、公表した。

#### 4. IgG4 関連肝病変

##### (1) IgG4 関連肝病変の実態調査

IgG4 Hepatopathy, IgG4-AIH 実態調査として、IgG4 関連疾患の全国実態調査の1次調査項目の中に IgG4hepatopathy と IgG4-AIH の項目(肝生検含む)も入れていただくこととし、調査項目を策定した。

研究により得られた成果の今後の活用・提供:

#### 1. 自己免疫性膵炎

(1)自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定 JPS2018 は ERP 手技を回避できるので、より容易に自己免疫性膵炎の診断が可能になると考えられる。ただ、良好な MRCP 所見に基づく診断が前提となっているので、今後はその診断能について検証が必要である。また、JPS2018 については英文化して世界に公表する予定である。

##### (3) 自己免疫性膵炎全国調査

継時的な全国調査により我が国の自己免疫性膵炎の実態が明らかになってきた。特に有病率が各調査ごとに増加しているが、患者の実数が増えているというよりも、本疾患に対する認識が高まり、診断される患者数が増えてきているためと考えられる。本疾患に対して十分な診療体制を確立するためには今後とも、このような実態調査を継続していく必要がある。

#### 2. IgG4 関連硬化性胆管炎

##### (1) IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの作成

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインが作成され、英文化され International Journal にて世界に発信することができた。本邦で今後、診療に有効に資するためには日本語にて出版、公表する必要があり、次年度の課題として取り組んでいる。

##### (2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

前回調査結果を英文化して公表したが、同様の研究調査は前例が無く、高い評価を受けた。今回、

さらに患者数を増やし、また、長期経過の項目も追加され、より客観性、有用性の高い調査になると期待される。今後、本症の臨床に資するところが大きいと考えられる。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定時代の要請に応じた IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂により、特に、胆道系悪性疾患との鑑別が容易になることが期待される。

#### 3. IgG4 関連消化管病変

##### (1) IgG4 関連消化管病変の実態調査

IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は確かに存在することが判明したので、今後、生検例の中に IgG4 関連消化管病変と診断できるものがあるか、既往の潰瘍や癌の中に IgG4 関連消化管病変を合併したものがあるか、調査を開始した。

#### 4. IgG4 関連肝病変

##### (1) IgG4 関連肝病変の実態調査

IgG4 関連肝病変、特に IgG4-AIH については報告例が少なく、その実態は不明である。多くは AIH として包括されていると考えられるが、AIH と比較してステロイド治療反応性、予後が異なっている可能性があり、AIH と鑑別できればより有効な診療が可能となると考えられる。

#### G. 研究発表

1) 日本膵臓学会・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診療指針の確立を目指す研究」班. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版). 膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018

2) 菅野敦、正宗淳、下瀬川徹 自己免疫性膵炎の内視鏡診断と治療の最前線 日本消化器内視鏡学会雑誌 60 巻 7 号 1295-1308、2018

3) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T. Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A

- Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas*. 2019;48:49-54.
- 4) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, Kawa S. Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 2018;47:1337-1343.
  - 5) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018 Jul 6;8(1):10262.
  - 6) Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, Kawa S, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H. Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis *Pathol Res Pract*. 2018;214:492-497.
  - 7) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:1671-1678.
  - 8) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, 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, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25:223-230.
  - 9) Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 2018;57:1201-1207.
  - 10) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2018 [Epub ahead of print]
  - 11) Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K. Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:575-585.
  - 12) Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, Kikuyama M, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S. Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2018;9:16-21.
  - 13) 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. 2018;53:845-853.

- 14) Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T. Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis. Tohoku J Exp Med. 2018;244:113-117.
- 15) Nakazawa T, Shimizu S, Toyohara T, Araki H, Hayashi K. Overview. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis p1-p8 Springer 2018
- 16) Kobayashi H, Notohara K, 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. 2018 Jan 4;19:13-20.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 . 特許取得

なし

##### 2 . 実用新案登録

なし

##### 3 . その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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  
研究報告書

**IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の妥当性の検討**

研究分担者	氏名	川野充弘	所属施設	金沢大学附属病院	役職	臨床教授
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	長澤将	所属施設	東北大学	役職	助教
研究協力者	氏名	中島衡	所属施設	福岡大学医学部	役職	教授
研究協力者	氏名	乳原善文	所属施設	虎の門病院	役職	部長
研究協力者	氏名	木下秀文	所属施設	関西医科大学	役職	病院教授
研究協力者	氏名	水島伊知郎	所属施設	金沢大学附属病院	役職	特任助教
研究協力者	氏名	山田和徳	所属施設	金沢大学附属病院	役職	特任准教授

研究要旨：2011年に作成したIgG4関連腎臓病の感度と特異度を検証し、必要な改訂を行うことを目的とする。

IgG4関連疾患の経験豊富な施設を日本全国から集め、症例をWeb登録する。確実にIgG4関連腎臓病と診断された症例50例と、血清IgG4高値や腎組織中にIgG4陽性細胞の浸潤を認めるIgG4関連疾患の類縁疾患50例を集めてValidationを行う。

A．研究目的

2011年、厚生労働省班会議と日本腎臓学会IgG4関連疾患ワーキンググループの合同によりIgG4関連腎臓病診断基準が作成された。しかしながら、その際に病理の必須項目とされた花筵状線維化が本当に診断に必須かどうかは、十分に検証されていなかった。

そこで本研究では、何らかの理由でIgG4関連腎臓病を鑑別にあげた症例を集積し、2011年のIgG4関連腎臓病診断基準を用いて診断し、この診断基準の感度と特異度を検証する。

B．研究方法

尿所見、画像所見、血液検査所見（腎機能）などでIgG4関連腎臓病が疑われた患者のうち、以下のいずれかを満たす症例で、IgG4関連腎臓病診断基準発表以降に診断

された症例を対象とした。エントリー基準は以下の通りである。（1）腎生検が施行され、IgG4染色が施行されている。（2）腎生検が施行され、血清IgG4値が測定されている。（3）IgG4関連腎臓病に特徴的な腎の画像所見（腎実質の多発性造影不良域、びまん性腎腫大、単発性腎腫瘍、内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変）があり、血清IgG4値が測定されている。（4）IgG4関連腎臓病に特徴的な腎の画像所見があり、腎以外の病変で病理検査が行われ、IgG4染色が施行されている。症例は、上記に該当すれば、主病変が糸球体にある場合も登録可能とした。また、上記を満たした場合、腎臓の間質にほとんど細胞浸潤がなくても登録可能とした。以上のような条件で、主治医が最終的にIgG4関連腎臓病と診断した症例50例とmimickerと診断し

た症例 50 例を集めて 2011 年の IgG4 関連腎臓病診断基準の Validation を行う。

さらに、次年度中に、IgG4 関連疾患の国際 Classification Criteria が発表されることから、国際分類基準の項目も同時に評価し、両者の感度と特異度を比較検討する。

(倫理面への配慮)

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

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

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

C . 研究結果

本研究は、2019 年 3 月に Web 登録を開始したところであり、次年度に 2011 年の診断基準の感度と特異度を検証し、必要であれば、診断基準を改定する予定である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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 関連疾患（内分泌神経領域）の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

分科会長 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 関連疾患では包括診断基準に加え、自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリツツ病）、IgG4 関連腎臓病などでは臓器毎の診断基準が策定されている。一方、IgG4 関連疾患には様々な内分泌神経領域の病変（下垂体、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎）が合併し得るが、これらの実態は未だ不明な点が多く明確な診断基準も作られていない。また、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常や糖尿病についてはその病態やステロイド治療の与える影響について十分な検討がなされていない。

そこで我々は、IgG4 関連疾患に合併する内分泌神経疾患の疫学データを集積し、IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成を目指す。加えて、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) では複数臓器の腫大・結節病変を合併する。内分泌神経領域の病変(下垂体炎、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎)を合併すると、さまざまな内分泌機能異常(下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など)や神経症状を発症する。しかし、内分泌神経領域の病変は病態や実態が不明な点もあり、診断基準や重症度分類が未だ策定されていない。また、ステロイド治療が耐糖能異常を含む内分泌機能異常に与える影響も十分検討されていない。

そこで本研究では、

I )IgG4 関連疾患における内分泌神経領域の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定

II )ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討を行う。

### B. 研究方法

各班員の経験症例、文献検索による情報を元に IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌神経領域の各疾患 (IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連甲状腺炎) の診断基準・重症度分類 (案) および診療ガイドラインを作成する。これら診断基準案を元に、各専門学会 (日本内分泌学会、日本甲状腺学会、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本神経学会、日本医学放射線学会など) でのシンポジウムでの発表、討議を行うとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集する。最終的には、難治性疾患の登録更新に際し、IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の臓器別診断基準登録を目指す。

一方、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療が内分泌機能異常に与える影響やその治療反応性に関連する因子の検討は、前向きおよび後ろ向きの研究を行う。IgG4 関連疾患に付随する内分泌異常のその頻度と程度について後ろ向きに臨床疫学データを抽出する。同意が得られた患者については、前向き試験にエ

ントリーし、ステロイド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、統計学的手法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。

(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

I) IgG4 関連疾患の内分泌神経領域における診断基準や重症度分類の策定

### I) - 1 . IgG4 関連下垂体炎

IgG4 関連下垂体炎については、厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班による案を元に以下の診断基準および重症度分類(案)を策定した(以下図)。

## IgG4関連下垂体炎の診断基準(案)

### I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

### II. 検査・病理所見

\* 赤字は今回追加項目。

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める(注1)
4. 画像検査で下垂体の対称性腫大または下垂体茎の肥厚を認める。
5. 血清IgG4濃度の増加を認める(注2)
6. 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3)
7. 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4)

### 【診断基準】

確定例: I のいずれかとIIの1、2、4、6またはIIの3、4、6を満たすもの。

ほぼ確定例: I のいずれかとIIの1、2、4、7またはIIの3、4、7を満たすもの。

疑い例: I のいずれかとIIの1、2、4、5またはIIの3、4、5を満たすもの。

(平成30年度改訂:厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班による)

### III. 参考所見

1. 中高年の男性に多い。
2. ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変(注4)が出現することがあるので注意が必要である。

(注1) 続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。

(注2) 135 mg/dl以上。ステロイド投与により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。

(注3) IgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える、またはIgG4/IgG陽性細胞比40%以上。

(注4) 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。

附記:下垂体腺腫、ラケ嚢胞、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性にIgG4陽性細胞浸潤が軽度認められることがあるため慎重に鑑別する必要がある

## 重症度分類について

・「ホルモン補償療法が必要」は、指定難病の重症度分類の「臓器障害」にすでに記載済み。

### I) - 2 . IgG4 関連肥厚性硬膜炎

IgG4 関連肥厚性硬膜炎については、現在議論が行われている肥厚性硬膜炎の診断基準とIgG4 関連疾患包括診断基準・各臓器診断基準を参考とし、本邦・海外での他数例報告を元に、以下の診断基準および重症度分類(案)を策定した(以下図)。

## IgG4RD 肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

< 診断基準 >

Definite・Probableを対象とする

A. 症状

1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害

B. 検査所見

1. 血液所見 高IgG4血症 (135 mg/dL 以上) を認める
2. 画像所見
  - ① MRIもしくはCT検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること
  - ② MRIもしくはCT検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること
3. 病理所見
  - ① 組織所見：硬膜の線維性肥厚、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める
  - ② IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

C. 硬膜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る。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

D. 鑑別診断

自己免疫疾患 (多発性血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発性血管炎、好酸球性多発性血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーセツト病、再発性多発性骨髄炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シメーグレン症候群、強皮症、SAPHO症候群、クローラ深溝症候群、トロサ・ハント症候群など)、腫瘍性疾患 (髄膜腫や悪性リンパ腫など)、感染症 (結核性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など)、海綿動脈瘤、低髄液圧症候群、ピロリ菌感染性髄膜炎

## IgG4関連甲状腺疾患 診断基準 (案)

A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大がある
- II. 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)
- III. 血清学的所見：高IgG4血症 ( $\geq 135 \text{mg/dL}$ )
- VI. 病理組織学的所見
  - 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
- V. 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

(付記) 腫瘍性疾患を除外する。リーデル甲状腺炎では、画像所見にて甲状腺被膜外への浸潤、後腹膜線維症などの線外病変を伴うことがある。

B. 診断

- I. 確診：I+II+III+VI①+②
- II. 準確診：(I+II+III+V)
- III. 疑診：(I+II+III)

## IgG4RD 肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

< 診断のカテゴリー >

Definite

- Aのうち1項目以上 + Bのうち2項目 (2. 画像所見と3. 病理所見) を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable

- Aのうち1項目以上 + Bのうち2項目 (1. 血液所見と2. 画像所見) を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの
- Aのうち1項目以上 + Bのうち1項目 (2. 画像所見) + Cを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

< 参考事項 >

1. 肥厚硬膜は限局・腫瘍形成する例がある
2. 好酸球性多発性硬膜炎を呈する例がある
3. B検査所見のうち、2. 画像所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい
4. B検査所見のうち、3. 病理所見では①と②が必要である
5. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

## IgG4関連甲状腺疾患 重症度分類 (案)

< 重症 >

- ステロイド治療依存性もしくは抵抗性の症例
- 橋本病急性増悪、バセドウ病眼症、リーデル甲状腺炎など

< 中等症 >

- 甲状腺機能低下症を呈する症例

指定難病の重症度分類の「臓器障害」に加えていただきたい。

## IgG4RD 肥厚性硬膜炎の重症度分類 (案)

重症度分類

1. 身体障害：modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害：網膜色素変性症の重症度分類を用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害：若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする
4. ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性 (十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合)、又は②ステロイド抵抗性 (十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合) のものを対象とする

- 特発性肥厚性硬膜炎に関しては、日本神経学会による承認 (2018年5月)
- 特発性肥厚性硬膜炎に関しては、厚生労働省へ新規指定難病要望 (2018年10月)

### I) - 3. IgG4 関連甲状腺疾患

IgG4 関連甲状腺疾患については、IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ (IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%) を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準および重症度分類 (案) を策定した (以下図)。

II) ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討 (耐糖能異常・糖尿病を中心に。)

我々はこれまで、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てきた。

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 例の検討では、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（表 1）。

**治療経過 (AIP合併例)** \*ヘパタリン0.5mg  
\*\*他院リウ

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	799.2	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	799.2	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	799.5	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	799.25	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

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

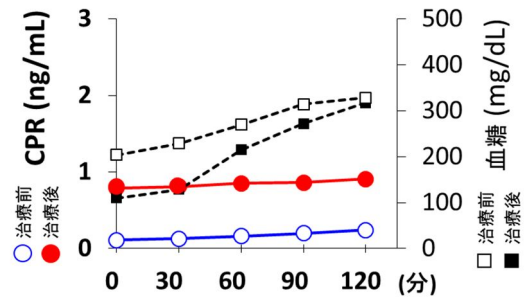
これらの検討では、他科受診のみで内分泌学的評価が十分でない症例が多く存在したため、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている。

更に、膵内分泌機能のうち血糖低下に関わるインスリン分泌と血糖上昇に関わるグルカゴン分泌について検討を開始した。

以下は、耐糖能異常悪化を契機に発見された AIP の 1 例であるが、ステロイド治療後にアルギニン負荷試験によりグルカゴン分泌（細胞機能）が優位に改善していることが示された（Takeshima ら. Diabetes Therapy 2018）。

【β細胞機能】

75gOGTT



【α細胞機能】

アルギニン負荷試験

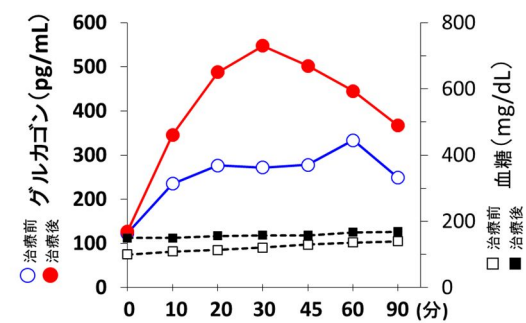


図 4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能（上段：細胞機能、下段：細胞機能）

また、AIP 診断に用いられた EUS-FNA サンプルを用いてインスリン/グルカゴン 2 重染色を行ったところ、細胞が細胞に比して優位に残存しており、細胞機能が優位に改善したこととの関連が示唆された。

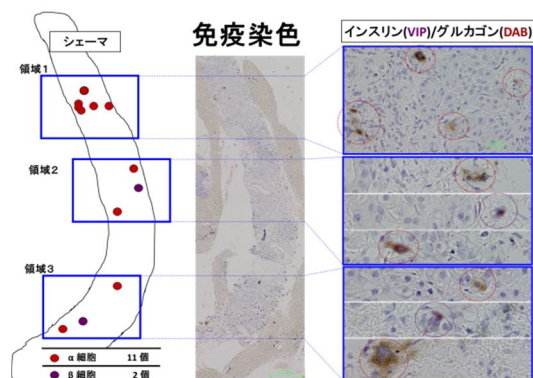


図 5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

今後、AIP の他数例において膵内分泌機能検査に加え免疫組織学的検討を行い、ステロイド治療前後の膵内分泌能改善に与える影響を検討していく方針である。

#### D. 考察

IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連甲状腺炎の診断基準および重症度分類（案）を作成した。

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。また、膵細胞機能回復の程度に違いを認める症例が存在することが示唆された。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の診断基準および重症度分類（案）を作成した。

ステロイド治療により膵内分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

（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診療指針の確立を目指す研究」第3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. Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, Iwakura H, Yamamoto Y, Nishi M, Akamizu T: A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus

Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. Intern Med. Jul 15;57(14):2029-2034.

2. Takeshima K, Ariyasu H, Iwakura H, Kawai S, Uraki S, Inaba H, Furuta M, Warigaya K, Murata SI, Akamizu T: Predominant Improvement of Alpha Cell Function after Steroid Therapy in a Patient with Autoimmune Pancreatitis: Case Report. Diabetes Ther. 2018 Jun;9(3):1385-1395.
3. Ariyasu H, Akamizu T: Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan. Intern Med. 2018 May 15;57(10):1337-1344.
4. Ueda Y, Iwakura H, Bando M, Doi A, Ariyasu H, Inaba H, Morita S, Akamizu T. Differential role of GPR142 in tryptophan-mediated enhancement of insulin secretion in obese and lean mice. PLoS One. 2018 Jun 11;13(6):e0198762.
5. Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, Takeshima K, Morita S, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Ohashi T, Kawago M, Matsuoka N, Okamura S, Tsujii S, Akamizu T. Imbalanced Expression of IGF2 and PCSK4 is Associated with Overproduction of Big IGF2 in SFT with NICTH: A Pilot Study. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Jul 1;103(7):2728-2734.
6. 川野充弘、唐島成宙、松井祥子、赤水尚史：IgG4 関連疾患．ここが知りたい！内分泌疾患診療ハンドブック Ver.2、監修：横手幸太郎、編著：龍野一郎、橋本尚武、岩岡

- 秀明、中外医学社、東京 355-363, 2018
7. 赤水尚史 : IgG4 関連甲状腺疾患 . 甲状腺専門医ガイドブック 改訂第 2 版、編集 日本甲状腺学会、診断と治療社、東京 343-346
  8. 赤水尚史 : IgG4 関連甲状腺疾患 . 日本医師会雑誌 147(2):270, 2018
2. 学会発表
1. 稲葉秀文、有安宏之、赤水尚史 : 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害 . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  2. 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史 : ミスマッチ修復遺伝子 MSH6, MSH2 発現低下は細胞周期調節機構 ATR-Chk1 経路を介して下垂体腫瘍増殖を促進する . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  3. 河井伸太郎、有安宏之、浦木進丞、竹島健、土井麻子、川後光正、赤水尚史 : 非細胞腫瘍性低血糖 (NICTH) における big IGF-II 産生のメカニズムに関する検討 . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  4. 上田陽子、岩倉 浩、坂東美佳、土井麻子、有安宏之、稲葉秀文、森田修平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : マウスでのグルコース刺激インスリン分泌における芳香族アミノ酸受容体 GPR142 と CaSR シグナルの果たす役割の検討 . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  5. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、河井伸太郎、芝みちる、上田陽子、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、赤水尚史 : 免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の検討 . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  6. 竹島 健、有安宏之、西 理宏、古田浩人、割柏健史、村田晋一、赤水尚史 : ステロイド治療後に 細胞機能優位に膵内分泌機能改善を認めた自己免疫性膵炎の 1 例 . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  7. 松山雄樹、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、有安宏之、赤水尚史 : 大型内頸動脈瘤に対するフローダイバータ-を用いた血管腔治療後に視床下部性下垂体前葉機能障害を来した 1 例 . 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 28 日 宮崎市
  8. 栗本千晶、竹島 健、有安宏之、唐戸嶋麻衣、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、上田弘樹、藤本正数、村田晋一、赤水尚史 : 悪性褐色細胞腫と鑑別困難であった両側転移性副腎癌の 1 例 . 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 2018 年 11 月 2 3 日 福岡市
  9. 西 伸幸、西 理宏、森田修平、竹島 健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、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 : 当院におけるベキサロテン投与 3 症例の検討 . 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 2018 年 11 月 2 3 日 福岡市
  10. 児玉真理子、浦木進丞、森田修平、有安宏之、竹島 健、石橋達也、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、田村志宣、古田浩人、西 理宏、園木孝志、赤水尚史 : Empty sella に B 細胞リンパ腫の転移性下垂体腫瘍が急速に増大した 1 例 . 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 2018 年 11 月 2 3 日 福岡市
  11. 山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸

嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子．第 27 回臨床内分泌代謝 Update 2018 年 11 月 2 3 日 福岡市

12. 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史：I-123 シンチグラフィで focal uptake を認めたパセドウ病合併甲状腺髄様癌の 1 例．第 61 回日本甲状腺学会学術集会 2018 年 11 月 22 24 日 埼玉県川越市

13. 西 理宏、西 伸幸、森田修平、竹島 健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、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：当院におけるベキサロテン投与 3 症例の副作用の検討．第 61 回日本甲状腺学会学術集会 2018 年 11 月 22 24 日 埼玉県川越市

14. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩

倉 浩、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過．第 61 回日本甲状腺学会学術集会 2018 年 11 月 22 24 日 埼玉県川越市

#### 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

(研究協力者)

河内 泉 (新潟大学脳研究所神経内科 講師)

豊田圭子 (東京慈恵会医科大学放射線医学講座)

島津 章 (国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長)

高橋 裕 (神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授)

竹島 健 (和歌山県立医科大学 内科学第一講座 助教)

平成30年度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班業績（書籍）

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
内田一茂	自己免疫性膵炎		今日の治療指針	医学書院	東京	576-577	2019
Kazushige Uchida	Treatment: Immunomodulatory Drugs		IgG4-related Sclerosing Cholangitis	SPRINGER	Singapore	109-112	2019
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗	自己免疫性膵炎	下瀬川徹	膵・胆道疾患診療の最前線	中山書店	東京	234-238	2018
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗	IgG4関連疾患	下瀬川徹	膵・胆道疾患診療の最前線	中山書店	東京	324-325	2018
<u>Kamisawa T</u> , Shimosegawa T	Epidemiology of autoimmune pancreatitis	Beger H, Warshaw A, Hruban R, Buchler M, Lerch M, Neoptolemos J, Shimosegawa T, Whitcomb D,	The Pancreas Third Edition	Wiley Blackwell	USA	505-509	2018
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗	自己免疫性膵炎	佐々木裕	消化器疾患 診断・治療指針	中山書店	東京	403-405	2018
<u>Kamisawa T</u> , Kim MH	Preface	Kamisawa T, Kim MH	IgG4-related sclerosing cholangitis	Springer	Korea	v-vi	2018
Satomi K, <u>Kamisawa T</u> , Kuruma S, Chiba K, Kikuyama M	Other organ involvement	Kamisawa T, Kim MH	IgG4-related sclerosing cholangitis	Springer	Korea	99-104	2018

Satomi K, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Kikuyama M	IgG4-related disease	Tarrant TK	Rare Rheumatic Diseases of Immunologic Dysregulation	Springer	USA	87-104	2018
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	岡崎和一	別冊・医学のあゆみ 胆膵疾患診療の進歩	医歯薬出版株式会社	東京	68-72	2018
Kenji Notohara	Pathology	Kamisawa T, Kim MH	IgG4-related sclerosing cholangitis	Springer	Singapore	23-32	2019
Takeshi Kuwada, Masahiro Shiokawa, Teruko Tomono, Norimitsu Uza, Yuzo Kodama	Prognosis of IgG4-related sclerosing cholangitis	Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim	IgG4-related sclerosing cholangitis	Springer	Singapore	119-124	2018
高橋裕樹	IgG4関連疾患	田中良哉	診断と治療のABC139 リウマチ・膠原病	最新医学社	東京	170-178	2018
高橋裕樹・鈴木知佐子・山本元久	IgG4関連疾患治療	竹内勤・川上純・住田孝之	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル第3版	診断と治療社	東京	199-204	2018
正木康史	第4章 臨床症状 5 IgG4関連疾患 1) 診断	竹内勤、ほか	シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル改訂第3版.	診断と治療社	東京	p178-186	2018
森山雅文、中村誠司	特集 唾液腺・涙腺病変からみたIgG4関連疾患の進歩 3. IgG4関連疾患の病態形成機序 -涙腺・唾液腺より		日本医事新報	日本医事新報社	東京	44-48	2018
森山雅文、中村誠司	第9章 唾液腺疾患 02. IgG4関連疾	片倉 朗	口腔外科のレベルアップ&ヒント	デンタルダイヤモンド社	東京	192-195	2019
川野充弘、唐島成宙、松井祥子、赤水尚史.	IgG4関連疾患	龍野一郎, 橋本尚武, 岩岡秀明	内分泌疾患診療ハンドブック Ver. 2	中外医学社	東京	355-363	2018

佐藤康晴、 吉野 正	キャッスルマン病、 TAFRO症候群、IgG4 関連疾患	中村栄 男・他	リンパ腫アトラ ス第5版	文光堂	東京	p325- p328	2018
Takuro Igawa, <u>Yasuharu</u> <u>Sato</u>	TAFRO syndrome	Frits van Rhee, Nikhil C. Munshi, ed	Castleman disease	ELSEVIER	Netherla nds	p107- p118	2018

平成30年度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班業績（論文）

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻（号）	ページ	出版年
光山 俊行, 内田 一茂, 住本 貴美, 福井 由里, 池浦 司, 福井 寿朗, 西尾 彰功, 四方 伸明, 植村 芳子, 里井 壮平, 水野 伸匡, 能登原 憲司, 下瀬川 徹, ジュセッペ・ザンボニー, ルカ・フルローニ, 岡崎 和一	1型自己免疫性膵炎(LPSP)と2型自己免疫性膵炎(IDCP)の好中球浸潤の比較	関西医科大学雑誌	69	7~18	2018
岡崎 和一	自己免疫性膵炎診療ガイドライン	消化器内視鏡	30(97)	1312-1323	2018
岡崎和一, 池浦司, 内田一茂	IgG4関連疾患の疫学と診断—研究班より	日本医師会雑誌	147(2)	233-238	2018
竹山 宜典, 岡崎 和一, 新倉 則和, 池浦 司, 糸井 隆夫, 伊藤 鉄英, 乾 和郎, 井上 大, 入江 裕之, 入澤 篤志, 岩崎 栄典, 植木 敏晴, 上原 剛, 内田 一茂, 大原 弘隆, 神澤 輝実, 川 茂幸, 菅野 敦, 窪田 賢輔, 洪 繁, 児玉 裕三, 阪上 順一, 清水 京子, 全 陽, 多田 稔, 中沢 貴宏, 西野 隆義, 能登原 憲司, 浜野 英明, 平野 賢二, 廣岡 芳樹, 正宗 淳, 増田 充弘, 水野 伸匡, 吉田 仁, 井戸 章雄, 下瀬川 徹, 妹尾 浩, 滝川 一, 千葉 勉, 仲瀬 裕志, 伊佐山 浩通, 伊藤 哲也, 梅村 武司, 太田 正穂, 鎌田 研, 河邊 颯, 木村 理, 栗山 勝利, 小山 貴, 塩川 雅広, 田妻 進, 田中 篤, 玉木 長良, 露口 利夫, 内藤 格, 仲野 俊成, 濱田 晋, 藤永 康成, 村木 崇, 本谷 雅代, 渡邊 貴之, 渡邊 智裕, 日本膵臓学会・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す研究」班, 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂合同委員会, 日本膵臓学会膵炎調査研究委員会	報告 自己免疫性膵炎臨床診断基準2018 自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版	膵臓	33(6)	902-913	2018
柳川 雅人, 内田 一茂, 池浦 司, 高岡 亮, 里井 壮平, 岡崎 和一	【膵炎の基礎研究・病態解明】 1型自己免疫性膵炎における好塩基球の関与	膵臓	33(4)	752-757	2018
Okazaki K, Uchida K.	Current Concept of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related Disease.	The American journal of gastroenterology	113(10)	1412-1416	2018



Ryota H, Ishida M, Satoi S, Yanagimoto H, Yamamoto T, Kosaka H, Hirooka S, Yamaki S, Kotsuka M, Matsui Y, <u>Ikeura T</u> , <u>Uchida K</u> , Takaoka M, Okazaki K, Tsuta K.	Clinicopathological and immunological features of follicular pancreatitis—a distinct disease entity characterized by Th17 activation.	Histopathology	45(12)	1444-1447	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,	Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.	Journal of gastroenterology	53(7)	845-853	2018
<u>Uchida K</u> , Okazaki K.	Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis.	Journal of gastroenterology	53(4)	475-483	2018
<u>Kamisawa T</u> , <u>Nakazawa T</u> , Tazuma S, <u>Zen Y</u> , <u>Tanaka A</u> , <u>Ohara H</u> , <u>Muraki T</u> , <u>Inui K</u> , <u>Inoue D</u> , <u>Nishino T</u> , <u>Naitoh I</u> , <u>Itoi T</u> , <u>Notohara K</u> , <u>Kanno A</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Hirano K</u> , <u>Isayama H</u> , <u>Shimizu K</u> , <u>Tsuyuguchi T</u> , <u>Shimosegawa T</u> , Kawa S, Chiba T, et al.	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences	26(1)	9-42	2018
<u>Kubota K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Hirano K</u> , <u>Hirooka Y</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Ikeura T</u> , Shiomi H, <u>Ohara H</u> , <u>Shimizu K</u> , Arakura N, <u>Kanno A</u> , Sakagami J, <u>Itoi T</u> , <u>Ito T</u> , Ueki T, <u>Nishino T</u> , <u>Inui K</u> , <u>Mizuno N</u> , <u>Yoshida H</u> , Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, et al.	Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients.	Journal of hepatobiliary-pancreatic sciences	25(4)	223-230	2018
<u>Umehara H</u> , Okazaki K, <u>Kawano M</u> , <u>Tanaka Y</u> .	The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease – Do autoantibodies cause IgG4-RD?	Modern rheumatology		1-11	2018
<u>Ito T</u> , <u>Kawa S</u> , Matsumoto A, <u>Kubota K</u> , <u>Kamisawa T</u> , Okazaki K, <u>Hirano K</u> , <u>Hirooka Y</u> , <u>Uchida K</u> , Masuda A, <u>Ohara H</u> , <u>Shimizu K</u> , Arakura N, <u>Masamune A</u> , <u>Kanno A</u> , Sakagami J, <u>Itoi T</u> , <u>Ito T</u> , Ueki T, <u>Nishino T</u> , <u>Inui K</u> , <u>Mizuno N</u> , <u>Yoshida H</u> , Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, <u>Shimosegawa T</u> , <u>Chiba T</u> .	Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients.	Pancreas	48(1)	49-54	2018
Okazaki K, <u>Uchida K</u> .	Current perspectives on autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease.	Proceedings of the Japan Academy Series B	94(10)	412-427	2018

Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, et al.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Scientific reports	8(1)	10262	2018
Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K.	Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases.	The lancet. Gastroenterology & hepatology	3(8)	575-585	2018
日本膵臓学会・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.	自己免疫性膵炎臨床診断基準2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版）	膵臓	33巻6号	902-913	2018
Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T.	Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis	Pancreas	48	49-54.	2018
Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, Kawa S.	Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy.	Pancreas	47	1337-1343	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep.	Jul 6;8(1):10262	Open access	2018
Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, Kawa S, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H.	Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis.	Pathol Res Pract	214	492-497	2018

Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, <u>Kawa S</u> , Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH.	An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	Arthritis Care Res (Hoboken).	70	1671-1678	2018
Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, 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, Okazaki K, <u>Kawa S</u> , Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T.	Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	25	223-230	2018
Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, <u>Kawa S</u> .	IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty.	Intern Med.	57	1201-1207	2018
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, <u>Kawa S</u> , 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 Dec 1
Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K, Hamano H, <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, Okazaki K, <u>Kawa S</u> , 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 Gastroenterology	52	955-964	2017

Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, <u>Kawa S</u> , Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis.	Pancreatolog y	17	1-6	2017
Ota M, Umemura T, <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	401	61-73	2017
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, <u>Kawa S</u> , Okazaki K, Shimosegawa T	Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.	Gut	66	487-494	2017
Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, <u>Kawa S</u>	Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis is based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study.	Arthritis Res Ther	19	223	2017 A13: F17A 12:F 17
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	自己免疫性膵炎の診断基準とその実際	臨床消化器内 科	33巻2号	173-180	2018
Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K	Advances in IgG4-related pancreatobiliary disease	Lancet Gastroentero l Hepatol	3 (8)	575-585	2018
<u>Kamisawa T</u> , Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M.	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis	J Hepatobiliar y Pancreat Sci	Epub ahead of print		2018

Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicenter study	Sci Rep	8 (1)	10262	2018
Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, Kikuyama M, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S.	Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis	World J Gastrointest Pharmacol Ther	9 (2)	16-21	2018
Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, 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, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T.	Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients	J Hepatobiliary Pancreat Sci	25 (4)	223-230	2018
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 study	J Gastroenterol	53 (7)	845-853	2018
Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T.	Risk factors for pancreatic stone formation in type 1 autoimmune pancreatitis: A long-term Japanese multicenter analysis of 624 patients.	Pancreas	48	49-54	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses in IgG4-related disease: a multicenter study	Sci Rep,	8(1)	doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.	2018 Jul 6

Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada M, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T.	Autoimmune pancreatitis (AIP), a major manifestation of immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD).	Sci Transl Med	10(453)	DOI: 10.1126/scitranslmed.aag0997	2018 Aug 8
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepato-Biliary Pancreatic Sci,	in press	doi:10.1002/jhbp.596 (in press).	2018 Dec 21
Wallace Z, Zhang Y, Perugino C, Naden R, Choi HK, Stone JH, ACR/EULAR	IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts.	Annals Rheum Dis	Jan 5(accepted)		2019
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno M, Yoshida M.	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary Pancreat		doi: 10.1002/jhbp.596.	2018 Dec 21
日本膵臓学会・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	自己免疫性膵炎臨床診断基準2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版）	膵臓	33巻6号	902-913	2018
能登原 健司	IgG4関連疾患の病理	日本医師会雑誌	147巻2号	245-248	2018
Kawakita C, Kinomura M, Gon Y, Okita C, Katayama K, Nishikawa M, Shimada N, Notohara K, Fukushima M, Asano K	A case of fatal osteolytic hypercalcemia complicated with IgG4-related ophthalmic disease leading to renal failure.	CEN Case Rep		doi: 10.1007/s13730-018-0358-6.	2018 Aug 14

Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H	PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017.	Gastroentero 1	53 (9)	1006-1034	2018 Sep
Yamamoto T, Ryuzaki H, Kobayashi S, Ohshiro S, Ogawa M, Tanaka N, Gotoda T, Moriyama M, Kinukawa N, Sugitani M, Notohara K.	Suspected Hepatically Localized Granulomatosis with Polyangiitis	Intern Med	57(11)	1583-1590	2018 Jun 1
Suzuki Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, Takikawa H, Sugiyama M.	A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort.	J Gastroentero 1	53(7)	854-860	2018 Jul
水島 伊知郎, 笠島 里美, 藤永 康成, 能登原 憲司, 佐伯 敬子, 全 陽, 井上 大, 山本 元久, 笠島 史成, 松本 康, 網谷 英介, 佐藤 康晴, 山田 和徳, 堂本 裕加子, 川 茂幸, 川野 充弘, 石坂 信和	IgG4関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準.	脈管学	58巻8号	117-129	2018
<u>Umehara H</u> , Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y.	The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease-Do autoantibodies cause IgG4-RD?	Modern Rheumatology	DOI 10.1080/14397595 .2018.1558519		2019
Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al	An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	Arthritis Care Res (Hoboken)	70(11)	1671-8	2018
<u>Umehara H</u> , Kawano M	Response to: 'Serum complement factor C5a in IgG4-related disease' by Fukui et al.	Ann Rheum Dis	DOI 10.1136/annrheum dis-2018-213729		2018
<u>Umehara H</u> , Inoue D, Kawano M	Hochberg MC, editor. Elsevier; Philadelphia, USA	The text book of Rheumatology 7th edition			2018
<u>Umehara H</u> , Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al.	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria.	Mod Rheumatol	27 (3)	381-91	2017

Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T	How to diagnose IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis	76(11)	e46	2017
Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al	Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients.	Ann Rheum Dis	76(12)	1980-5	2017
Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T.	Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis.	Sci Transl Med	10 (453)	doi: 10.1126/scitranslmed.aag0997	2018
塩川雅広、児玉裕三、妹尾 浩、千葉勉.	「自己免疫性膵炎の発症機序」	臨床消化器内科	33巻2号	pp165-pp171	2018
塩川雅広、妹尾 浩、千葉勉	「IgG4関連疾患のIgGの病原性と標的抗原の同定」	アレルギーの臨床	38巻8号	pp771-pp774	2018
Yamamoto M et al	Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis.	Immunological Medicine	41	30-33	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	8:10262		2018
Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, Abe S, Ono Y, Hirota T, Hirata S, Tanaka Y, Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A, Sano H, Ogawa Y, Tsubota K, Ryo K, Saito I, Tanaka A, Nakamura S, Takamura E, Tanaka M, Suzuki K, Takeuchi T, Yamakawa N, Mimori T, Ohta A, Nishiyama S, Yoshihara T, Suzuki Y, Kawano M, Tomiita M, Tsuboi H.	Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017.	Mod Rheumatol	28	383-408	2018



Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, <u>Masaki Y</u> , Yoshizaki K.	Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan.	Mod Rheumatol	28(1)	161-167 doi: 10.1080/ /143975 95.2017 .136609 3.	2018
Fujimoto S, Kawabata H, Kurose N, Kawanami-Iwao H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, <u>Masaki Y</u> .	Sjögren's syndrome manifesting as clinicopathological features of TAFRO syndrome. A case report.	Medicine (Baltimore)	96(50)	e9220. doi10.1 097/MD. 0000000 0000092	2017 Dec
Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, <u>Masaki Y</u> , Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Yamada S.	The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome.	Hum Pathol	pii: S0046- 8177(18) 30121-7.	doi: 10.1016 /j.hump ath.201 8.04.00 1.	2018 Apr 20
Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, <u>Masaki Y</u> , Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K.	Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma.	Cancer Science		DOI:10. 1111/ca s.13550	2018
<u>正木康史</u>	IgG4関連疾患の治療	日医雑誌	147(2)	255-259	2018
<u>正木康史</u>	IgG4関連疾患	内科の立場から「教育セミナー3 IgG4関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から」 口咽科	31(1)	77-81	2018
<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, <u>Kawanami T</u> , Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, <u>Kurose N</u> , 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 Sep
<u>河南崇典</u> 、 <u>河南（岩男）悠</u> 、 <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

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
Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S.	The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria.	Mod Rheumatol	in press		2019
森山雅文、中村誠司	「日本医事新報 No. 4939」 特集 唾液腺・涙腺病変からみたIgG4関連疾患の進歩 3. IgG4関連疾患の病態形成機序 -涙腺・唾液腺より	日本医事新報		44-48頁	2018
森山雅文、中村誠司	第9章 唾液腺疾患 02. IgG4関連疾患	「口腔外科のレベルアップ&ヒント」片倉 朗 編 デンタルダイヤモンド社		192-195 頁	2019
Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, 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	28(5)	838-844	2018
Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, <u>Mimori T</u> , Seno H, Chiba T	Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis.	Sci Transl Med	10(453)	eaaq099 7	2018
Aiso M, <u>Takikawa H</u> , Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, Sato K, Sakisaka S, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Ohmoto K, Takaki A, Torimura T, Matsuzaki Y, Tajiri K, Yoneda M, Ito T, Kato N, Ikejima K, Mochida S, Yasuda H, Sakamoto N	An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan.	Hepatol Res	in press		

Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, <u>Takikawa H</u> , Morimoto T, Chosa M, Sunaya T, Hamada Y, Muro K, Sugihara K	Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical practice setting.	Oncology	in press		
Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, <u>Takikawa H</u>	Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience.	Clin Colorect Cancer	e49-e58		17, 2018
Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, <u>Takikawa H</u>	Japan AIH Study Group (JAIHSG). Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey.	Hepatol Res	48	286-294	2018
Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, <u>Takikawa H</u>	Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan.	Hepatol Res	48	219-224	2018
Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, <u>Takikawa H</u> , Mochida S	Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.	J Gastroenterol	53	752-769	2018
Suzuki, Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, <u>Takikawa H</u> , Sugiyama M	A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort.	J Gastroenterol	53	854-860	2018
<u>Mawatari S</u> , <u>Moriuchi A</u> , <u>Ohba E</u> , <u>Kawano T</u> , <u>Oda K</u> , <u>Takikawa Y</u> , <u>Takikawa H</u> , <u>Ido A</u> , <u>Tsubouchi H</u>	The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury.	J Gastroenterol	53	861-872	2018
Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, <u>Takikawa H</u> , Seki N	Factors influencing cancer patients' choice of end-of-life care place.	J Palliat Med	21	751-765	2018

Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, Takikawa H	Japan AIH Study Group (JAIHSG) . Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis.	JGH Open	2	54-58	2018
Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, Takikawa H, Japna PBC Study Group (JPBCSG)	Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis.	Hepatol Res	48	727-734	2018
Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, Takikawa H ;PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project	The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017	J Gastroenterol	53	1006-1034	2018
oshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, Takikawa H; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG)	Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey.	J Gastroenterol	53	1079-1088	2018
Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, Takikawa H; Japan PBC Study Group (JPBCSG)	Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study.	J Gastroenterol	53	1151-1158	2018
Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, Takikawa H	Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	Sci Rep	22	12542	2018

Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, <u>Takikawa H</u>	Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey.	PLoS One	13	e0204772	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, <u>Mimori T</u>	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	8(1)	10262	2018
Iguchi T, Takaori K, Mii A, Sato Y, Suzuki Y, Yoshifuji H, Seno H, Ogawa O, Omori K, Bessho K, Kondo S, Yoshizaki T, Nakashima H, Saito T, <u>Mimori T</u> , Haga H, Kawano M, Yanagita M	Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease.	Mod Pathol	31(6)	890-899	2018
<u>三森経世</u>	IgG4関連疾患の病因・病態研究の最前線	日本医師会雑誌	147(2)	239-243	2018
○Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y	Immunophenotype involved in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	in press		2018
○Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y	The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease - Do autoantibodies cause IgG4-RD?	Mod Rheumatol	in press		
○Kubo S, Nakayamada S, Zhao J et al	Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease.	Rheumatology (Oxford)	57(3)	514-524	2018
○Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Saito K, Tanaka Y	IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report.	Internal Med	57	2251-2257	2018
Nakayamada S, Kubo S, Yoshikawa M et al	Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	57(1)	164-174	2018

Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M et al	Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients.	Arthritis Rheumatol	69	2029-2037	2018
Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, <u>Tanaka Y</u>	Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors.	Ann Rheum Dis	77	1354-1361	2018
Wallace DJ, Furie RA, <u>Tanaka Y</u> , Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW.	Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.	Lancet	392	222-231	2018
Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton s, Gordon D, Roth D, Zheng J, <u>Tanaka Y</u>	A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea.	Ann Rheum Dis	77	355-363	77
Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart PA, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, <u>Matsui S</u> , Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH.	An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	Arthritis Care Res (Hoboken)	70	1671-1678	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, <u>Matsui S</u> , Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	6;8(1):10262.	doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.	2018 Jul

<u>Matsui S</u>	IgG4-related respiratory disease. Mod Rheumatol.	Mod Rheumatol	[Epub ahead of print]	1-10 doi: 10.1080/ /143975 95.2018 .154808 o	2018 Nov 24
Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH	ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts.	Ann Rheum Dis	[Epub ahead of print]	pii: annrheu mdis- 2018- 214603. doi: 10.1136 /annrheu mdis- 2018- 214603.	2019 Jan 5
Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, Iwakura H, Yamamoto Y, Nishi M, <u>Akamizu T</u>	A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody.	Intern Med	57(14)	2029- 2034	Jul 15
<u>Takeshima K</u> , Ariyasu H, Iwakura H, Kawai S, Uraki S, Inaba H, Furuta M, Warigaya K, Murata SI, <u>Akamizu T</u>	Predominant Improvement of Alpha Cell Function after Steroid Therapy in a Patient with Autoimmune Pancreatitis Case Report.	Diabetes Ther	9(3)	1385- 1395	2018 Jun
Ariyasu H, <u>Akamizu T</u>	Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan.	Intern Med	57(10)	1337- 1344	2018 May 15
Ueda Y, Iwakura H, Bando M, Doi A, Ariyasu H, Inaba H, Morita S, <u>Akamizu T</u>	Differential role of GPR142 in tryptophan-mediated enhancement of insulin secretion in obese and lean mice.	PLoS One	13(6)	e019876 2	2018 Jun 11
Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, <u>Takeshima K</u> , Morita S, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Ohashi T, Kawago M, Matsuoka N, Okamura S, Tsujii S, <u>Akamizu T</u>	Imbalanced Expression of IGF2 and PCSK4 is Associated with Overproduction of Big IGF2 in SFT with NICTH: A Pilot Study.	J Clin Endocrinol Metab	103(7)	2728- 2734	2018 Jul 1

川野充弘、唐島成宙、松井祥子、 赤水尚史		ここが知りたい！内分泌疾患診療ハンドブック Ver.2 監修：横手幸太郎、編著：龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明、中外医学社、東京	Ver.2	355-363	2018
赤水尚史		IgG4関連甲状腺疾患. 甲状腺専門医ガイドブック改訂第2版、編集 日本甲状腺学会、診断と治療社、東京	改訂第2版	343-346	2018
赤水尚史	IgG4関連甲状腺疾患	日本医師会雑誌	147(2)	270	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, <u>Goto H</u> , Sato Y, Yoshino T, Mimori T	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicenter study.	Sci Rep	8	10262	2018
後藤 浩	IgG4関連眼疾患の診断基準と重症度分類	眼科	60	443-448	2018
後藤 浩	IgG4関連眼疾患の診断と治療	日本医事新報	4939	34-38	2018
<u>Gion Y</u> , Takeuchi M, Shibata R, Takata K, Miyata-Takata T, Orita Y, Tachibana T, Yoshino T, <u>Sato Y</u>	Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase and its strong expression in extra-germinal centres in IgG4-related disease.	Sci Rep	in press		
Otani K, Inoue D, Itoh T, Zen Y.	Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease.	Histopathology	73	49-58	2018
Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Vaidehi R. Chowdhary VR, Roberts LR, Chari ST	Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of immunoglobulin G4-related disease.	Gastroenterology	155	990-1003	2018
Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazai K.	Recent advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases.	Lancet Gastroenterol Hepatol	3	575-85	2018



Zen Y, Deshpande V	Tumefactive inflammatory diseases of the pancreas	Am J Pathol	189	82-93	2019
Kasashima S, Kawashima A, Zen Y, et al	Upregulated Interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in Immunoglobulin G4-Related Aortic Aneurysm Patients.	J Vasc Surg	pii: S0741-5214(17)30354-3.		2017 Apr 20
MITSUI Yuta, HONMA Tadashi, SATO Yoshiki, YAMAMIYA Akira, ISHII Yu, NOMOTO Tomohiro, YAMAZAKI Takahisa, YUKAWA Akihiro, KITAMURA Katsuya, IMAMURA Tsunao, IKEGAMI Akitoshi, TANAKA Shigeki, <u>YOSHIDA Hitoshi</u> * * Corresponding Author	Therapeutic Effect of an Immunomodulator on Pancreatic Endocrine Secretion Disorder and Insulinitis in an Animal Model of Autoimmune Pancreatitis	Showa Univ J Med Sci	30 (2)	197~ 210	Aug 31, 2 018
Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Kohmura E, <u>Takahashi Y</u>	The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature.	Eur J Endocrinol.	170	161-72	2013
Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis.	Pituitary	18	722-730	2015
Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, <u>Kodama Y</u> , <u>Ogawa W</u> .	IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis.	Pituitary	in press		
Takano K, Okuni T, Yamamoto K, Kamekura R, Yajima R, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	Mod Rheumatol	in press		
Kawashiri SY, <u>Origuchi T</u> , Umeda M, Nishino A, Shimizu T, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Maeda T, Kawano M, Yamamoto M, Izumi Y, Kawakami A	Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease.	Arthritis Res Ther.	20(1)	277	2018 Dec 14
Fukui S, Fujita Y, <u>Origuchi T</u> , Maeda T, Kawakami A	Serum complement factor C5a in IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis	in press		

Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	8(1)	10262. doi: 10.1038 /s41598 -018- 28405- x.	2018 Jul 6
Takano K, Okuni T, Yamamoto K, Kamekura R, Yajima R, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	Mod Rheumatol	1-4. doi: 10.1080/14397595 .2018.1465665		2018 May 9
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T.	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	8(1)	10262. doi: 10.1038 /s41598 -018- 28405- x.	2018 Jul 6
日本膵臓学会・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	自己免疫性膵炎臨床診断基準2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版）	膵臓	33巻6号	902-913	2018
菅野敦、正宗淳、下瀬川徹	自己免疫性膵炎の内視鏡診断と治療の最前線	日本消化器内視鏡学会雑誌	60巻7号	1295-1308	2018
Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, 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, Chiba T.	Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients.	Pancreas	48	49-54	2019
Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, Kawa S	Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy.	Pancreas	47	1337-1343	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	8(1):	10262	2018 Jul 6

Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, Kawa S, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H	Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis Pathol Res Pract.	Pathol Res Pract	214	492-497.	2018
7) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH	An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	Arthritis Care Res (Hoboken)	70	1671-1678	2018
Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, 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, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	25	223-230	2018
Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S	IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty.	Intern Med	57	1201-1207	2018
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Epub ahead of print		2018
Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K	Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases.	Lancet Gastroenterol Hepatol	3	575-585	2018
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	53	845-853	2018 Jul

Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T	Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis.	Tohoku J Exp Med	244	113-117	2018
Nakazawa T, Shimizu S, Toyohara T, Araki H, Hayashi K	Overview	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis		p1-p8	Springer 2018
Kobayashi H, Notohara K, 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 Jan 4
Ariyasu H, <u>Akamizu T</u>	Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan.	Intern Med	57(10)	1337- 1344	2018 May 15

平成30年度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班業績（学会発表）

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
◎内田一茂、柳川雅人、岡崎和一	IgG4関連消化器疾患における現状と課題 1型自己免疫性膵炎における自然免疫の関与	第104回日本消化器病学会総会	東京	2014年4月20日
◎Kazuichi Okazaki	Type 2 AIP : Is it underdiagnosed or really rare in Japan ?	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018	Korea	2014年4月25日
◎Kazushige Uchida, Masato Yanagawa, Tsukasa Ikeura, Toshihiro Tanaka, Takashi Tomiyama, Takashi Yamaguchi, Yugo Ando, Toshiro Fukui, Nishio Akiyoshi, Sohei Satoi, Kazuichi Okazaki	The role of basophils in the pathogenesis of type 1 autoimmune pancreatitis.	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018	Korea	2014年4月26日
◎Takashi Ito, Tsukasa Ikeura, Satoshi Tsukuda, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki	Analysis of Relapse for Type 1 Autoimmune Pancreatitis After steroid Therapy	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018	Korea	2018年4月
◎池浦司, 高岡亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 光山俊行, 加藤孝太, 堀雄一, 岡崎和一	1型自己免疫性膵炎と慢性膵炎の臨床的・組織学的相違点	第35回日本胆膵病態・生理研究会	名古屋	2014年6月15日
◎岡崎 和一	教育講演 1 自己免疫性膵炎の病態解析と治療の進歩	第49回 日本膵臓学会大会	和歌山市, 和歌山県	2014年6月28日
◎柳川雅人, 内田一茂, 岡崎和一	1型免疫性膵炎 (A I P) の病態生理における自然免疫の反応の役割	第49回 日本膵臓学会大会	和歌山市, 和歌山県	2014年6月28日

Kazuichi Okazaki	Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related disease	Taiwan Digestive Disease Weeek	Taiwan	2014年9月28日
Kazuichi Okazaki	IgG4 Sclerosing Cholangitis-Japanese experience	Taiwan Digestive Disease Weeek	Taiwan	2014年9月29日
Yanagawa M. Uchida K, Okazaki K	Involvement of Basophils with Type1 Autoimmune Pancreatitis	49th Annual Meeting of the American Pancreatic Association	Maiami, USA	2014年11月1日
◎岡崎 和一	IgG4関連疾患の最新の話題	第22回 日本肝臓学会大会 (JDDW)	神戸	2014年11月3日
◎内田一茂, 柳川雅人, 池宗真美, 津久田諭, 田中敏宏, 富山尚, 山口隆志, 安藤祐吾, 池浦司, 福井寿朗, 西尾彰功, 岡崎和一	1型自己免疫性膵炎における好塩基球・M2マクロファージの関与	第48回日本臨床免疫学会総会	長野県	2014年11月7日
Kazuichi Okazaki	Updates on IgG4 related diseases	APDW2018 (Asian Pacific Digestive Week)	Seoul	2014年11月15日
川 茂幸	自己免疫性膵炎臨床診断基準2011の改訂に向けて、自己免疫性膵炎臨床診断基準改定(案)について公聴会	第49回日本膵臓学会	和歌山	2018年6月19日
川 茂幸	自己免疫性膵炎臨床診断基準2011の改訂について. ワークショップ21:胆膵領域におけるIgG4関連疾患の研究と診療の進歩.	第60回日本消化器病学会大会 (DDW2018)	神戸	2018年11月3日
Notohara K, Uchino K, Itakura J, Ishii A, Koda H.	The role of cytology in diagnosing pancreatic diseases: the past, present and future.	第57回日本臨床細胞学会秋季大会	東京	2018年11月
能登原 憲司	硬化性胆管病変に対する内視鏡診療の現状と問題点 硬化性胆管病変の病理診断とその問題点	第27回日本消化器関連学会週間	神戸	2018年11月
能登原 憲司	硬化性胆管炎の診療ガイドラインを巡って 硬化性胆管炎の生検診断とその問題点	第54回日本胆道学会学術集会	千葉県幕張	2018年9月
能登原 憲司	PSCの病理と病態	第35回日本小児肝臓研究会	仙台	2018年7月

Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Sakemi R, Naito Y, Kobayashi H, Kawa S, Chiba T, Okazaki K	IgG4-related mesenteritis: histological findings in cases with IgG4-related other organ lesions.	第107回日本病理学 会総会	札幌	2018年6月
能登原 憲司	新たな標準治療確立と実践 のための病理の貢献－難病 対策における病理医の役 割：IgG4関連疾患を中心に	第107回日本病理学 会総会	札幌	2018年6月
佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司, 澁川 悟朗, 阿部洋子, 山部茜子, 荒川典 之, 高崎祐介, 吉 田吉継, 牧匠, 五 十嵐亮, 山元勝悟, 池田恒彦	膵腫瘍との鑑別を要する膵 炎症性疾患の超音波診断	第49回日本膵臓学 会大会2018年6月	和歌山	2018年6月
佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司	膵臓 現行膵癌超音波診断 基準の見直し：膵腫瘍との 鑑別を要する膵炎症性疾患 の超音波診断	日本超音波医学会 第91回学術集会	神戸	2018年6月
能登原憲司, 神澤 輝実, 岡崎和一	IgG4関連疾患の診断基準並 びに治療方針の確立を目指 した研究班。IgG4関連消化 器疾患における現状と課題 －IgG4関連消化管病変の臨 床病理学的特徴	第104回日本消化器 病学会総会	東京	2018年4月
Notohara K	The Pathological Findings of Type 2 AIP: What the Clinicians Should Know about the Pathological Diagnosis.	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018	Seoul, Korea	April 2018
Notohara K	Type 1 and Type 2 AIP: Separate Clinical Entities or Different Ends of the Same Disease Spectrum?	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018	Seoul, Korea	April 2018

岩崎栄典	自己免疫性膵炎における空間選択的インバージョンリカバリーパルス併用 cine dynamic MRCP をもちいた膵液流の評価	第11回IgG4研究会	松本	2018年3月10日
岩崎栄典	Cine dynamic MRIを用いた、自己免疫性膵炎患者における治療介入による膵液流の解析	JDDW2018	神戸	2018年11月3日
塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉	「傍腫瘍症候群としての自己免疫性膵炎発症メカニズムの検討」	JDDW2018	神戸	2018年11月
塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉	招待講演「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」	第27回日本シェーグレン症候群学会学術集会	小倉	2018年9月
塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉	「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」	第104回日本消化器病学会総会	東京	2018年4月
高橋 裕樹		第27回日本シェーグレン症候群学会	福岡	2018年9月
坪井洋人、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患の病変局所におけるCCL18-CCR8シグナルの発現解析	第62回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2018年4月
坪井洋人、瀬川誠司、飯塚晃、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、本田文香、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患の新規治療標的開発に向けたCCL18-CCR8経路の発現と機能解析	第27回日本シェーグレン症候群学会	小倉	2018年9月
正木康史	第 336回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会「多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4関連疾患、多中心性Castleman病など～」	第57回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会	金沢	2018年3月11日
正木康史	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	2017年9月7日



森山雅文、清水真弓、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、宗村龍祐、前原隆、山内昌樹、石黒乃理子、中村誠司	シンポジウム3 「IgG4関連涙腺・唾液腺炎（ミクリツ病）の病態と診断」	第27回 日本シェーグレン症候群学会	福岡	2018年9月15日
森山雅文、中村誠司	ミニレクチャー 22 「IgG4関連疾患を正確に診断するには？～ 唾液腺生検の工夫と画像診断について～」	第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会	幕張	2018年11月4日
吉藤元、白柏魅怜、三森経世	AMED IgG4関連疾患の病態解明と新規治療法の確立に関する研究班. 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（口演）	IgG4研究会（松本）	松本	2018年3月10日
久保智史、中山田真吾、宮崎佑介、田中良哉	IgG4 関連疾患の病態形成における T 細胞と B 細胞の意義	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
保智史、中山田真吾、井上嘉乃、田中良哉	IgG4関連疾患の免疫フェノタイプと治療標的としてのフラクタルカイン	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、河邊明男、宮崎佑介、田中良哉	鼻粘膜および副鼻腔病変を来したIgG4関連疾患の5例	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
神田龍一郎、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、名和田彩、田中良哉	IgG4関連腎症（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	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
日下勝秀、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、田中良哉	無症候性IgG4関連胆嚢炎を伴ったIgG4RDの1例	第56回九州リウマチ学会	佐賀	2018年9月
久保智史、田中良哉	IgG4関連疾患でTfh細胞-形質芽細胞軸が臓器障害と関連する	第67回日本アレルギー学会	千葉	2018年6月

Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD	Malignancies in patients with IgG4-related respiratory disease.	ATS 2018 International Conference	San Diego	2018 May 18-23
Waseda Y, Matsui S, Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T	Evaluation of Lung Lesions in LAT <sup>Y136F</sup> Mutant Mice.	ATS 2018 International Conference	San Diego	2018 May 18-23
松井祥子, 篠田晃 一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高 千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰 彦, 多喜博文, 戸 邊一之	診断後に経過観察を行った IgG4関連疾患の転帰	第27回日本シェー グレン症候群学会 学術集会	小倉	2018年9月14-15 日
早稲田優子, 松井 祥子, 渡辺知志, 佐藤譲之, 杉山光 寿, 中嶋康貴, 三 ツ井美穂, 島田昭 和, 園田智明, 山 口牧子, 本定千 知, 門脇麻衣子, 重見博子, 梅田幸 寛, 森川美羽, 安 斎正樹, 石塚全	Lat Y136F knock-inマウス (IgG4関連肺疾患モデルマ ウス)の肺病変の解析(ポ スター)	第58回日本呼吸器 学会学術講演会	大阪	2018年4月27-29 日
山本 洋, 安尾将 法, 小松雅宙, 曾 根原 圭, 市山崇 史, 立石一成, 牛 木淳人, 漆畑一 寿, 花岡正幸, 川 上 聡, 堀 敦 詞, 上原 剛, 浜 野英明, 川 茂 幸, 松井祥子	サルコイドーシスのBAL液 中各種メディエーターの解 析-IgG4関連吸器疾患との 比較-	第38回日本サルコ イドーシス/肉芽 腫性疾患学会総会	東京	2018年11月2-3 日

Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Yoshinori Taniguchi, Takako Saeki, Hitoshi Nakashima, Satoshi Hara, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada	Multicenter study on the rate of renal function deterioration in IgG4-related tubulointerstitial nephritis.	2017 ACR/ARHP Annual Meeting	San Diego, USA	November 3-8, 2017
川野充弘、水島伊知郎、谷口義典、佐伯敬子、中島衡、原怜史、松永貴弘、藤井博、山田和徳	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	第62回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2018年4月26-28日
稲葉秀文、有安宏之、 <u>赤水尚史</u>	免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
浦木進丞、有安宏之、土井麻子、中尾直之、井下尚子、山田正三、 <u>赤水尚史</u>	ミスマッチ修復遺伝子MSH6, MSH2発現低下は細胞周期調節機構ATR-Chk1経路を介して下垂体腫瘍増殖を促進する	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
河井伸太郎、有安宏之、浦木進丞、 <u>竹島 健</u> 、土井麻子、川後光正、 <u>赤水尚史</u>	非β細胞腫瘍性低血糖(NICTH)におけるbig IGF-II産生のメカニズムに関する検討	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26-28日
上田陽子、岩倉浩、坂東美佳、土井麻子、有安宏之、稲葉秀文、森田修平、古田浩人、西理宏、 <u>赤水尚史</u>	マウスでのグルコース刺激インスリン分泌における芳香族アミノ酸受容体GPR142とCaSRシグナルの果たす役割の検討	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26-28日
栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、河井伸太郎、芝みちる、上田陽子、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西理宏、 <u>赤水尚史</u>	免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の検討	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
<u>竹島 健</u> 、有安宏之、西理宏、古田浩人、割柏健史、村田晋一、 <u>赤水尚史</u>	ステロイド治療後にα細胞機能優位に膵内分泌機能改善を認めた自己免疫性膵炎の1例	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日

松山雄樹、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、有安宏之、赤水尚史	大型内頸動脈瘤に対するフローダイバーターを用いた血管藍治療後に視床下部性下垂体前葉機能障害を来した1例	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
栗本千晶、竹島健、有安宏之、唐戸嶋麻衣、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、岩倉浩、古田浩人、西理宏、上田弘樹、藤本正数、村田晋一、赤水尚史	悪性褐色細胞腫と鑑別困難であった両側転移性副腎癌の1例	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
西伸幸、西理宏、森田修平、竹島健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、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	当院におけるベキサロテン投与3症例の検討.	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
児玉真理子、浦木進丞、森田修平、有安宏之、竹島健、石橋達也、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉浩、田村志宣、古田浩人、西理宏、園木孝志、赤水尚史	Empty sellaにB細胞リンパ腫の転移性下垂体腫瘍が急速に増大した1例	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉浩、西理宏、赤水尚史	免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
竹島健、有安宏之、岩倉浩、山岡博之、古川安志、西理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史	I-123シンチグラフィでfocal uptakeを認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の1例	第61回日本甲状腺学会学術集会	埼玉県川越市	2018年11月22 - 24日

西 理宏、西 伸幸、森田修平、竹島 健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、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	当院におけるベキサロテン投与 3 症例の副作用の検討	第61回日本甲状腺学会学術集会	埼玉県川越市	2018年11月22 - 24日
栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史	免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過	第61回日本甲状腺学会学術集会	埼玉県川越市	2018年11月22 - 24日
後藤 浩	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 眼疾患分科会	厚生労働科学研究費補助金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 平成30年度班会議	京都	2018年12月14日
根本 怜、臼井嘉彦、馬詰和比古、後藤 浩	IgG4関連眼疾患における病変部位とその頻度	第72回日本臨床眼科学会	東京	2018年10月12日
朝蔭正樹、臼井嘉彦、小川麻里奈、山川直之、馬詰和比古、根本 怜、後藤 浩	RNAseq によるIgG4 関連眼疾患における遺伝子解析	第33回日本眼窩疾患シンポジウム	東京	2018年9月8日
臼井嘉彦	IgG4関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見	第122回日本眼科学会総会	東京	2018年4月20日
田端哲也、佐藤康晴、永喜多敬奈、神農陽子、吉野正	涙腺腫脹をきたし多数のIgG4陽性細胞浸潤を伴ったRosai-Dorfman diseaseの一例	第107回日本病理学会総会	札幌	平成30年6月21日～23日
Ichiro Mizushima, Nobuhiro Suzuki, Misaki Yoshida, Akari Takeji, Takahiro Matsunaga, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano		EULAR 2018, Amsterdam,	the Netherlands,	June 13-16, 2018

梅田雅孝, 折口智樹, 川尻真也, 古賀智裕, 一瀬邦弘, 石田翠, 藤田雄也, 辻創介, 遠藤友志郎, 高谷亜由子, 清水俊匡, 福井翔一, 住吉玲美, 岩本直樹, 井川敬, 中村英樹, 川上純	IgG4関連疾患におけるTARCのバイオマーカーとしての役割	第11回IgG4研究会	松本	2018年3月10日
福井翔一, 藤田雄也, 岩本直樹, 折口智樹, 川上純	IgG4関連疾患における補体経路の検討	第55回九州リウマチ学会	那覇	2018年3月3日
藤田雄也, 福井翔一, 古谷牧子, 浅野智之, 佐藤秀三, 小林浩子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶来吉朗, 荒牧俊幸, 折口智樹, 川上純, 渡辺浩志, 右田清志	低補体血症を伴うIgG4関連疾患の臨床的特徴	第27回日本シェーグレン症候群学会	小倉	2018年9月14日

平成30年度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班業績(特許)

種 類	受付(識別)番号	出願日
特許取得	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	平成22年8月31日

平成30年度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班業績(社会活動)

活動者名(所属施設)	会の名称および講演演題等	会場および新聞名等	活動年月日
千葉 勉(関西電力病院)	「自己免疫性膵炎しくみ解明」	読売新聞	2018年8月9日



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治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

日時：平成30年6月30日（土）6時50分～8時00分  
会場：ホテルアバローム紀の国：3階「孔雀の間」東（第8会場）

出席者（敬称略）：

池浦 司、入澤篤志、植木敏晴、内田一茂、大原弘隆、岡崎和一、川茂幸、菊田和宏、木村理、窪田賢輔、栗山勝利、洪繁、児玉 裕三、阪上順一、塩川雅広、多田稔、田ノ上史郎、内藤格、中沢貴宏、西野隆義、能登原憲司、浜野英明、廣岡芳樹、福原誠一郎（岩崎栄典代理）、藤澤聡郎（伊佐山浩通代理）、藤田充（糸井隆夫代理）、正宗淳、増田充弘、吉田仁、渡邊貴之

- 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の進捗状況**  
岡崎班長・分科会長より、AMED でのプラットフォーム事業を利用したレジストリー構築に関する進捗状況について説明があった。
- 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂案について**  
川先生より前日に行われた公聴会を踏まえ、改訂案では、限局性例を MRCP 所見でも診断できるようにするが ERP を重視していること、膵外病変の異時性、同時性に関する記述を加えることが確認された。改訂案は、7 月末日まで日本膵臓学会のウェブページで公開し、パブリックコメントを求めること、また 10 月に開催される JDDW において公聴会を開くことが報告された。
- 自己免疫性膵炎全国調査の進捗状況**  
菊田先生より自己免疫性膵炎全国調査の経過報告があった。6 月に二次調査票発送開始されたこと、今年度中に二次調査の集計を予定していることが報告された。
- IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン作成の進捗状況**  
中沢先生より IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの英文化を行ったが、JHPBS 編集部の助言にもとづき、①CQ を PICO 形式によって見直したこと、②診断、治療過程のアルゴリズムに沿って CQ の順番を並べ変えたこと、③evidence level を記載したこと、④推奨度の見直しを行ったことが報告された。今後は評価委員会により審査が行われたのち、JHPBS および日本胆道学会機関誌に投稿する予定であると説明があった。
- 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**
- Isolated proximal IgG4-関連硬化性胆管炎の診断と長期予後の全国調査**  
高柳先生、窪田先生より報告があった。岡崎班長より、研究班で疫学調査を行う際は、厚生労働省より難治性疾患等政策研究事業「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」班（中村班）と連携・協力して行うよう指導がある旨の説明があった。そのため、今回のような各個研究では「全国調査」とすると誤解が生じるため、参加施設を限定して行う「多施設合同研究」としてはどうかと提案があり、窪田賢輔先生より了解がなされた。
- EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織学的診断についての多施設共同研究**

能登原先生より研究の進捗状況が説明された。8月末まで症例発送の受付を行いことが報告された。

8. 事務連絡

今回は平成30年12月14日（金）に京都大学楽友会館にて総会が行われることが報告された。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(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治療指針の確立を目指す研究」  
消化器疾患分科会 会議録

日時:平成 30 年12月14 日(金)10時00分～11時30分

会場:京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

- ① 川分科会長より、消化器分科会担当領域の診断基準、ガイドラインや診療指針作成の実施状況と今後の予定について、以下のように説明があった。
  - 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)は、日本膵臓学会雑誌「膵臓」への掲載が決定した。
  - 今後は自己免疫性膵炎ガイドライン 2013 の改訂に取り掛かる予定。
  - 自己免疫性膵炎の全国調査(東北大学正宗先生)が進行中である。
  - IgG4 関連硬化性胆管炎ガイドラインは Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science に accept された。今後は日本胆道学会誌に日本語で投稿予定。
  - IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査は、日本胆道学会、難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班(滝川班)との共同作業で続けられる。
  - IgG4 関連消化管病変、IgG4 関連肝病変の疾患概念の確立を目指す予定。
- ② 中沢先生(名古屋第二赤十字病院)より IgG 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの概要について説明があった。
- ③ 神澤先生(都立駒込病院)から、「IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準改定委員会(案)」の発表があり、病理学的所見、IDUS 所見、ステロイドトライアルを組み入れた IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定をオールジャパン体制で進めていくことが報告された。また、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断・治療に特化したエビデンスレベルの高い論文が少ないため、診断基準改定の際に引用される論文の作成を目指すという説明があった。
- ④ 岡崎班長より IgG4 関連疾患の診断基準、重症度について研究班(専門家)の意見として厚生労働省に提出したとの説明があり、重症度分類案の臓器障害にある胆道・膵の箇所について確認した。重症度のスコア化に向け、渡邊先生(信州大学)により「AIP における重症度評価の簡便な指標の検討」が行われたが、膵石/高度石灰を伴った AIP の重症度評価には Alb, ChE, Amy, Hb は有用でなかったとの結論であった。

⑤ 以下の演題が行われた。

- 窪田賢輔(横浜市立大学)より「自己免疫性膵炎に合併した炎症性膵嚢胞症例の全国調査の進捗状況」の報告があり、現時点で登録されている 99 例の中間解析結果が報告された。現在も症例登録を受け付けていること、来年 5 月までにデータ集積し、ハワイでの日本膵臓学会・米国膵臓学会合同大会で報告を目指していることが説明された。
- 能登原先生(倉敷中央病院)より「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協同研究:進捗状況」の報告があった。12 施設から 175 例(非腫瘍 89 例、腫瘍 86 例)の登録があり、現在ガイドンス作成が終了し、interobserver study を開始する予定であることが報告された。
- 田ノ上先生(鹿児島大学)より「自己免疫性膵炎(AIP)における超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNA)にて得られる組織中血液の FACS 解析を用いた診断への応用」が報告され、AIP の診断・病態解析に有用である可能性が示唆されたため、今後症例を重ね検討をすると説明があった。

## 2018年度 IgG4 関連疾患 研究班会議 眼科分科会 議事録

日時:2018年12月14日

場所:京都大学楽友会館

参加者:大島浩一、小川葉子、北川和子、後藤 浩、曾我部美由紀、高比良雅之

### 主な議題

・IgG4 関連眼疾患の眼症状、特に視機能障害に関するアンケート調査の進捗状況の報告と今後の学会発表予定について

・難治症例に対するステロイド全身投与以外の治療法に付いての情報交換

・分科会の前に金沢大学 川野先生から依頼のあった、「IgG4 関連疾患の診療ガイド」に関して、IgG4 関連眼疾患としてのアンケート調査の項目の最終確認(次項に最終的なアンケート内容を記載)

## 「IgG4 関連疾患の診療ガイド」アンケート回答

(1) どのような症候ないし病態で IgG4-RD を疑うか？

臨床症状？ 眼瞼腫脹(しばしば対称性)、眼球突出、複視(眼球運動障害)、視野障害、視力低下、ドライアイ

臨床検査異常？ (シルマー試験、フルオレセイン染色試験、ヘス赤緑試験)

画像検査異常？ MRI もしくは CT で、涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大、視神経周囲腫瘍、眼窩内腫瘍(限局性・びまん性)、眼瞼皮下腫瘍等

病理検査異常？ 涙腺組織における IgG4 陽性細胞浸潤/閉塞静脈炎や花むしろ様線維化は眼病変では稀

(2) IgG4-RD を疑った場合に収集すべき情報は何か？

スクリーニングのための質問は？ いつ頃から眼瞼腫脹があるか？ 疼痛や圧痛はあるか？ 眼瞼の皮下に硬結を触知するか？

さらに収集すべき病歴は？ (IgG4 関連疾患に関連する)他臓器疾患の既往の有無、アレルギー性疾患の有無

スクリーニングのための臨床検査は？ 視力、視野検査

さらに行うべき臨床検査は？ LDH、sIL-2R 抗体、 $\beta$  ミクロガンマグロブリン(悪性リンパ腫)、ACE、リゾチウム、sIL-2R 抗体(サルコイドーシス)、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核抗体、リウマチ因子(シェーグレン)、MPO-ANCA(多発血管炎性肉芽腫症)

スクリーニングのための画像検査は？ 眼窩 MRI もしくは眼窩 CT(とくに冠状断)

行うべき画像検査は？ 眼窩 MRI もしくは眼窩 CT(とくに冠状断)

行うべき病理検査は？ 眼病変の生検

(3) どのような場合に専門医へ紹介すべきか？

診断の確定(生検を含む)や、治療が必要と判断された場合

(4) どのような場合に紹介を留保して経過観察するか？

諸検査の結果、全身的には問題なく、軽微な眼症状のみがみられる場合

(5) 経過観察の際に何をどの程度の頻度で観察するか？

眼瞼腫脹の程度の評価や視機能検査等を3~6か月毎に行う

ドライアイ等の随伴症状がある場合には経過観察の頻度を適宜、調整する

(6) 非専門医が行って良い治療は？

非専門医が行って良い治療の適応は？

ドライアイの治療

治療効果判定の指標は？

眼瞼腫脹の改善の有無(できれば写真撮影による客観的評価が望ましい)、画像検査(MRI もしくは CT)における眼病変の改善の有無、視機能の改善、ドライアイ症状の改善の有無

(7) どのような場合にレジストリに登録すべきか？

(全例？ それとも視力・視野障害、複視などの視機能障害が遷延する場合？)

(8) 治療後のフォローの頻度は？

眼症状の重症度によって頻度は異なる

治療後のフォローにおける観察項目は？

眼瞼腫脹、視力、視野、眼圧、涙液分泌機能、眼球運動、画像検査

再燃の判断基準は？

眼瞼腫脹などの眼症状の悪化、視機能障害の悪化、画像検査所見の悪化

再燃例の管理方針は？

ステロイドの局所投与、病変の外科的切除、その他

眼病変は一般に重症化することは少ないが、稀に視神経症による視力低下や視野障害を生じる症例がある。治療の開始が遅れると視機能の回復が望めなくなる場合もあるので、速やかな治療の導入が望まれる。

2018 年度岡崎班 班会議 呼吸器分科会討議録

2018.12.14 @ 京大 楽友会館

(出席 分科会 班員全員)

- 1) 演題発表：「IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討」
- 2) 呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準・ガイドライン等について
- 3) IgG4-RD レジストリを用いた研究テーマについて
- 4) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認
- 5) 全体のまとめ

- 1) 演題発表：「IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討」

(京都大学 半田)

階層型クラスター解析にて、IgG4 関連疾患は 5 つのクラスターに分類された。脾臓優位群では悪性腫瘍の頻度が高かった (37%)。脾臓優位群 (95%)、Mikulicz+ 全身群 (89%) で気道アレルギーの罹患率が高かった。肺病変を有する症例は、肺優位群、脾臓優位群、Mikulicz+ 全身のいずれかに属していた。各群に特徴的な臨床所見の存在が示唆された。

- 2) 呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準・ガイドライン等について

- ① IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患に関して (信州大 山本)

特発性間質性肺炎 (IIPs) における IgG4 陽性細胞浸潤に関する検討を 浜松医大が中心となって作成した AMED データベースを利用して行うことを計画し、今後研究予定。また、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例の検討を、2019 年開催予定の東京びまん性肺疾患研究会と共同で行い、肺単独の IgG4 関連疾患の輪郭を明らかにする計画である。

- ② IgG4 関連呼吸器疾患として掲載された症例報告の検討 (福井大 早稻田)

「IgG4 related disease, lung/ pulmonary」で Pubmed の某誌で検索された 15 論文 (2007~2018) を検討した結果、包括診断基準で 9/15 が definite、1/15 が possible、5/15 が unlikely であった。呼吸器疾患診断基準では 1/15 が definite、2/15 が probable、3/15 が possible、9/15 が unlikely であった。これを呼吸器疾患診断基準にて検討すると、1/15 が definite、2/15 が probable、3/15 が possible、9/15 が unlikely であった。どちらの基準も definite or probable であった 3 例、どちらも unlikely であった 5 例を除いた 7 例は、診断基準を満たす胸部外臓器がなく、呼吸器疾患診断基準の病理基準を満たしていなかったが、6/7 例は病理での IgG4/IgG 比基準を満たしていた。

- ③ 鑑別が必要な他疾患について (大阪はびきの医療センター 源)

IgG4 135mg/dl 以上かつ胸部異常影を呈する 37 症例を登録し、検討した。その内訳



は、EGPAにEP所見などの陰影を呈したもの 10例、EP単独 10例、ABPA 5例、間質性肺炎 7例、肺結節影のフォロー 2例、縦隔リンパ節腫大、珪肺+結核、細気管支炎（疑） 各1例であった。35/37症例では外科的肺生検行われていないので、組織診断が不明だが、IgG4-RRDが否定された。2/37症例では外科的肺生検を行い、間質性肺炎と診断された。

④ 呼吸器症例 116例の検討（富山大 松井）

IgG4関連疾患の呼吸器症例 116例を解析した。

背景は、男性 84症例、女性 32症例、平均年齢  $64.5 \pm 12.2$  歳であった。診断基準について、包括診断基準の確診群が 115例、自己免疫性腭炎診断基準確診群（CDC疑診）が 1例であった。これらの症例を、呼吸器疾患診断基準に照合すると、確診群 29例、準確診群 87例であり、呼吸器診断基準確診群は全例 CDC 確診群に包括されていた。

48例（41%）にて、呼吸器からの生検が施行されていた。方法は、気管支生検 27例、外科的生検 18例、その他 3例であった。28例（58%）が生検によって確診できたが、検体不十分な症例も多く、呼吸器からの診断は容易でないと考えられた。

3) IgG4-RD レジストリを用いた研究テーマについて

呼吸器単独病変の特徴を探り、呼吸器領域において鑑別すべき他疾患との鑑別点を探る。

4) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認

呼吸器：PaO<sub>2</sub>が 60Torr 以下の低酸素血症が持続する、あるいは本疾患に起因する呼吸機能障害（%肺活量（%VC）<80%、もしくは一秒率（FEV<sub>1</sub>/FVC）<70%）が持続する ということ意見は位置している。しかし他の呼吸器系厚労班会議では、血液ガス採取が生体にとって侵襲的という議論もあるため、他の呼吸器班会議にも加わり、議論を重ねていく予定。

5) まとめ

現在の IgG4-RRD 診断基準は、鑑別疾患を除外できるかについてが重要な役割であり、今後も本診断基準を用いて単独病変の解析が必要である。

包括診断基準、IgG4-RRD 診断基準、および ARA Classification criteria の内容をふまえた呼吸器病変の解析も必要である。

## 2018 年度 第一回 IgG4 関連循環器疾患分科会議事録

11 月 17 日土曜日

開始: 10 時~14 時

場所: 東大病院 管理研究棟 2 階 第3会議室

### (1)大阪医科大学 石坂

これまでの IgG4 関連動脈疾患への取り組みの報告  
臓器特異的診断基準の策定とアップロード、  
および現状と今後の課題についての説明がなされた。

### (2)北海道大学 真鍋先生

真鍋先生をお呼びして、画像診断の特徴についてのご講演をいただいた。

### (3)金沢大学 笠島先生

胸水中の細胞の病理学的所見  
胸水細胞による診断の可能性、また、胸水の生化学所見上の特徴など、あたらしいアプローチによる診断の可能性についての発表をいただいた。

### (4)金沢大学 水島先生

米国リウマチ学会における議論のサマライズ  
米国リウマチ学会で説明のあったドメインについて説明をいただき、大血管および、末梢血管病変が、どの程度のポイントを獲得できるかについての説明をいただき、議論を行った。

9 名(リストは別添)のご参加をいただいた。

2018 年度 12 月 14 日(土)

京都 楽友会館において

「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」  
循環器分科会 議事録 (案)

水島伊知郎先生(金沢大学)、松本康先生(金沢医療センター)、笠島史成先生(金沢医療センター)、藤永康成先生(信州大学)、笠島里美先生(金沢大学)、真鍋徳子先生(北海道大学)、堂本(新谷)裕加子先生(東京大学)

2018 年度 12 月 14 日(土)

京都 楽友会館において

「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」  
班会議が開催され、  
10:00~11:30 IgG4 関連循環器疾患分科会を行った。

大阪医科大学 石坂からは、これまでの IgG4 関連動脈疾患への取り組みの報告および現状と今後の課題についての説明と、事前にアンケートを行っていた、「診療ガイド」についての、現時点の集計結果について、要点をまとめたものが配布された。

金沢大学 水島先生からは、先日米国リウマチ学会で議論のあった classification criteria の説明と、動脈周囲炎の臓器特異的診断基準との整合性、診断率などについても説明をいただいた。

金沢医療センター 松本先生および、笠島史成先生からは、外科系の Dr にどの程度、IgG4 関連疾患が認知されているか、また、症例経験や、手術、ステロイド治療経験はどうか、など、現状についての、聞き取り、あるいはアンケート集計による結果概略が提示された。

続いて信州大学 藤永先生からは、IgG4 関連動脈疾患の画像所見における特徴と、類縁疾患との鑑別などについて、ご経験例の提示をいただきながら、報告をいただいた。

金沢大学 笠島里美先生からは、IgG4 関連大動脈瘤の病理組織学的

特徴を IgG4 非関連炎症性大動脈瘤，動脈硬化性大動脈瘤，正常大動脈と比較して，検討したご発表をいただいた。

各々のご発表に対して、参加された先生方、全員からのご質疑、ご意見など、をいただき、今後の検討課題などについて確認された。

2018年度 IgG4 関連疾患 研究班会議 腎臓分科会 議事録

2018年12月14日(金) 10:00-11:30

京都大学学友会館 2階 会議室6

参加者：

金沢大学 川野、山田

福岡大学 中島

長岡赤十字病院 佐伯

虎の門病院 乳原

関西医大 木下

書記：山田

①分科会長あいさつ

川野先生より、開会のあいさつがあり、それに引き続き、重症度分類の新たな提案についての説明がなされた。

重症度分類の新たな提案について

診断すぐには申請できない。大きな変化として、スコアリングシステムになった。合計スコア3点以上で申請できる。この改訂が通れば、かなりの患者さんが認定されることになる。

腎臓；CKD重症度分類では、ヒートマップの赤のみ認められていた。しかし、中島先生のご尽力で学会に働きかけ、赤+G3bと申請したが、最終的にはヒートマップ赤のみとなった。

新しい案では、G3bあるいはA3以上という、違和感のある(A3以上について)ものが提案されている。

後腹膜：佐伯先生：ステントに関する文言がないがどうか。ステント入れなくても尿路閉塞がある場合(腎機能が正常など)はどうなるのか？⇒主治医の判断で、尿路閉塞があれば、取れる。この点は同意できる。

川野先生：動脈・後腹膜の文言については、このままで良いのではないかと。

中島先生：A3以上を消した方がよい。ヒートマップ赤に戻す必要あり。

対象臓器は？⇒皮膚なども含めて IgG4-RD で言われている臓器は対象臓器となるのではないかと。

佐伯先生：今までより認定されやすくなり良いと思う。

川野先生：見直しの意義は？もっと広く認定するためか、または多すぎるから減らしたいのかわからない。

中島先生：乳腺などの病変も入るのか⇒包括基準で入る（川野先生）

## ②第18回 IgG4 関連腎臓病ワーキング会議(2018/6/10)の報告（中島先生より）

Validation をするために、mimicker を集める必要あり。

乳原先生の提案で、東北大学長澤先生に加わって頂いた。

組織像のバーチャル化を提案された⇒予算はどうするか？

1 症例で何枚必要か？

久野先生⇒産業医大に転勤

中島先生が来年定年であるため、今後は川野先生に譲りたい。全て福岡大学の上杉先生にお願いするのは負担がある。

ワーキンググループ：発言力のある先生に参加して頂いたが、参加できないことが多い。そのため、組閣のやり直しを行いたい（腎臓学会に働きかけて）。

川野先生：久野先生と上杉先生が協力されるのがよい。

中島先生：1年かけて、組閣のし直しをやりたい。

乳原先生：腎臓学会のワーキンググループは続くと思う。

中島先生：バーチャル化については予算を請求したい

佐伯先生：バーチャル化は必ず必要か。

川野先生：バーチャル化があった方がわかりやすい。

佐伯先生：腎臓学会がやってくれれば、このグループでする必要はないが、時間がかかる。

川野先生、佐伯先生：HE、PAS、PAM の3枚は必要。IgG4 は不要。

中島先生：1症例1万円かどうか。上杉先生には、再来年度から入って頂くのでどう

か⇒OK

中島先生：病理は上杉先生にお願いします。3月までにウェブ登録、4月にワーキング会議を行う。

③IgG4 関連腎臓病診断基準改訂のための validation の実施について（佐伯先生）

佐伯先生より診断基準作成についての経緯の説明がなされた。

問題点として、特徴的な線維化がない症例では **probable** 以上にならない。どの程度の症例に繊維化があるか明らかにする必要がある（診断基準に繊維化はいらないので）。

**IgG4-RKD** と **mimicker** 50 例ずつ。

担当医が **IgG4-RKD** でないと判断した症例を **mimicker** と定義する。

病理標本の確認が必要な症例については、福岡大学病理部でバーチャルスライドを作成する。

尿潜血、腎画像所見など、チェックを入れる方式（タンパク尿などはプルダウン）

**storiform** などについては手引きを作った。

**Dr.Dtone** から分類基準が出る。そこに入っている項目もチェックする。

分類基準にはいるのかどうかも検討が必要。

長澤先生にインターネット上でのアンケートを作成して頂いた（2019年1月より）

佐伯先生：間質性腎炎は全例 **IgG4** を測っている。なお、登録については組織の **IgG4** 染色があれば、登録できる。染色があれば、今までの症例でも登録対象になる。

診断基準で「または」はもう通用しない。**IgG4/IgG**  $\geq 40\%$  が大事。**IgG** または **CD138** 染色がされているかが重要。

中島先生：どうやって始めるのか。

佐伯先生：いつからいつまでオープンするので始めて下さいと連絡すればいい。

中島先生：長澤先生が良いと言われたら、開始できますね。

木下先生：過去の症例で良いのか⇒OK です。

腎臓内科の先生に相談します。

乳原先生：腎臓学会の登録施設に送ることはしないのか

中島先生：しない。腎臓学会の倫理委員会は通していない。

#### ④泌尿器科を中心とした後腹膜線維症の実態調査について

原案に透析導入日、死亡日を追加した。

前回の議論で項目が多すぎるという議論があった。

22-39 までの項目は一般臨床でほとんど取っている項目。

56-67 の項目はチェックしていない方が多いと思うが、取っていないというチェックを簡単にできるようにしている。

木下先生：対象はどうか。

川野先生：泌尿器科の後腹膜線維症を疑った症例。

木下先生：絞ってきれいな症例が良いのか、広く集めた方がよいのか。

川野先生：広く集めた方がよい。

乳原先生：「泌尿器科が後腹膜線維症」と診断した症例。

木下先生：泌尿器科は IgG4 を測定していない可能性が高い。

川野先生：サブグループ化すればよいのではないか（例：測定群、非測定群）。実態調査もできてよい。

木下先生：わかりました。広く集めることにします。

乳原先生：尿蛋白定量が入っていない。測定していないことが多いかもしれないが、項目としては入れておいた方がよいのではないか。

佐伯先生：WBC,RBC は選択式にした方が簡単。数字だとわかりにくい。

川野先生：組織、血清 IgG4 値などはほとんどの症例がないと思いが、施行していないというチェック項目を入れる。

佐伯先生：CT はあり・なしのみでよいのか。

川野先生：画像から拾わせると嫌がられるのではないか。

佐伯先生：他の証拠ありなしはあいまいではないか。⇒やめた方がよいのではないか。

川野先生：発熱は必要。

川野先生：目的をしっかりと書いて、木下先生へお渡しする。



木下先生：52のインターベンション後の転帰については、全てを含んだものか。

中島先生：項目52はいらないのではないか。⇒削除すること

佐伯先生：ステロイドの転帰が欲しい。

川野先生：44と45の間にステロイドの中止（あり・なし）を入れる。さらに再燃（あり・なし）を入れる。

木下先生：ステント再留置がわかりにくい。

川野先生：メールで木下先生へお送りするので修正して頂く。

佐伯先生：ステント再留置はイメージがつかめにくい。対側に入れた場合など様々なパターンがある。

乳原先生：治療の終了はステロイドの終了を意味するのか。⇒そうである。

中島先生：ウェブの予算は4月以降で取れば良いのか。バーチャルスライドのお金とこの後腹膜線維症のエントリーのお金。

乳原先生：これは全国に配布するのでよろしいですね⇒OK

腎臓学会の倫理委員会がある。川野先生が責任者として、腎臓学会として申請する。

木下先生：その場合でも、各施設で倫理委員会を通す必要がある。

⑤IgG4関連疾患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  
(川野先生)

川野先生より IgG4 関連疾患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についての説明がなされた。

稀少疾患では、ガイドラインは作れないので、診療ガイドを作る。

2014年の国際診療ガイダンスについての説明あり。

⇒専門医へ患者さんを遅れるように作ってある

- ・病理が強調されていた。

- ・いつ治療するか

⇒アクティブな症例

- ・ステロイドが **first line**

- ・治療しない患者さんも存在する

日本での診療ガイド

金沢大学野村先生が AIP2013 のガイドラインと他のガイドラインを比較し、どういうものを作れば良いかをリストアップした。

どのような症候又は病態で疑うか？

ほとんどの症例で画像異常から疑っている。

佐伯先生：肥厚性硬膜炎、リンパ節腫脹も入れた方がよい。

川野先生：あまりにも専門的なものを除く必要あり

病理検査異常は×となっているが、意外にあり得る（腫瘍の切除標本などから）。

収集すべき項目は何か？

どのような場合に専門医へ紹介するか？

紹介を留保⇒なしにしたほうがよい

非専門医の治療⇒ないのでは

7) どのような場合にレジストリに登録するべきか？

8) 治療後のフォロー、再燃など

佐伯先生：臓器によってかなり違う

野村先生：公式コンセンサス法

Delphi 法

NGT または Expert Panel

12 人くらいまで

南郷先生のコメント：その方向性で良いですね。

スクリーニングには感度の高い検査を組み合わせる。

野村先生のコメント：このような診療ガイドは 60% 遵守できれば良い。

非専門医がみつづけるのはなし

佐伯先生：一般の先生が気づいてわかるものを入れる（レアなものを入れない方がよい）。イメージとしては、一般内科外来で診られるようなもの。

川野先生：論文化（MR、日本語版）

スクリーニングに引っかかった人は全例登録⇒議論の余地あり

中島先生：この場合の「専門医」の定義は？難しい。

リウマチ学会の専門医が診てくれればよいが・・・⇒実際はそうではない。

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治療指針の確立を目指す研究」

第3回岡崎班 内分泌神経領域分科会

1. 日時：平成30年12月14日（金）10時00分～11時30分
2. 会場：京都大学楽友会館（午後は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) 研究報告

I-1. 甲状腺（発表10分、討論5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. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表10分、討論5分）

○IgG4 関連下垂体炎の重症度分類に関する討議内容、診断と治療の手引き（H30年度案）の紹介  
（神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授 高橋 裕先生 メール連絡にて）

I-3. 肥厚性硬膜炎（発表10分、討論5分）

「肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類」

新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科 河内 泉 先生

I-4. 糖尿病（紹介5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

3) 総合討論（30分）

平成30年度 IgG4 岡崎班からの各分科会での討議依頼事項

- 1) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認（資料1）
- 2) IgG4 関連疾患レジストリを用いた研究テーマの有無
- 3) 各分科会担当領域の診断基準、ガイドラインや診療指針作成について

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（各先生毎にPCを準備いただいても結構です）。  
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

新潟大学脳研究所神経内科 河内 泉

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

<メール討議 等>

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

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授 高橋 裕

## 議事録

### I-1. 甲状腺（発表 10 分、討論 5 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/ 赤水 尚史

#### 発表：

【背景】IgG4 関連疾患と甲状腺疾患（橋本病、バセドウ病、Riedel 甲状腺炎）の一部がオーバーラップし、IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 甲状腺炎とする疾患群があると考えられる。

【目的】IgG4 甲状腺炎の位置づけを確認するため、IgG4 甲状腺炎に関する文献レビューを行った。

【対象と方法】検索サイト：PubMed、検索日：2018/12/10、検索期間：2009 年～2018 年、Keywords: [IgG4 thyroiditis] or [Immunoglobulin G4 thyroiditis] or [Immunoglobulin G4, Graves] or [Riedel thyroiditis]

【結果①】以上のうち、IgG4 と甲状腺疾患の関連を論じた文献は 61 報ある。2009-2010 年 Li 先生、覚道先生らが IgG4 thyroiditis として初めてこれを報告し、2012 年に梅原先生ら IgG4-RD 包括診断基準を提唱し、2014 年に我々がバセドウ病と血清 IgG4 の関連、2015 年に橋本病、Riedel 甲状腺炎と IgG4 の関連を報告し、以後、報告が増えてきている。

【結果②（橋本病）】我々が報告した 2015 年以降、血清 IgG4 高値の橋本病と IgG4 thyroiditis が必ずしも一致しない報告がなされていた（Clin Endocrinol 2018, J Clin Cell Immunol 2018）。

【結果③（バセドウ病）】血清 IgG4 高値症例について我々と同様の報告、病理組織の検討、バセドウ病眼症例が IgG4 高値、眼症重症度と関連するなどの方向が出されている（Clin Endocrinol 2015, PLoS One 2017, Thyroid 2017 etc.）。

【結果④（Riedel 甲状腺炎）】症例報告が多く、症例少ないためか複数例の検討は 6 例の自験例が 2 報のみ。IgG4 陽性形質細胞数、IgG 陽性形質細胞との比が完全に包括診断基準の病理診断基準を満たす症例は多くない点は、我々の報告と同様（Clin Endocrinol 2018, Endocrine 2018）。

#### 【IgG4 関連甲状腺疾患 診断基準（案）】

##### 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

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： V①+②
- II. 準確診： I + II + III + IV+VI
- III. 疑診： V①+②の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満

#### 【IgG4 関連甲状腺疾患 重症度分類（案）】

<重症>ステロイド治療を要する症例：橋本病急性増悪、リーデル甲状腺炎など

手術が必要な症例：頸部痛、気道圧迫症状を伴う

<中等症>甲状腺機能低下症を呈する症例

## 討論

河内：閉塞性静脈炎は肥厚性硬膜炎ではあまり見られないのですが、多いのでしょうか？

竹島：覚道先生、Li 先生らの検討では少ないと言われていました。

赤水：特異性が少ないですね。

竹島：隈病院の廣川先生は、橋本病でも時に見られることがあるといわれていました。

赤水：IgG4 関連疾患診断基準（案）の病理の一項目には追加しないでおいた方がよいですね。

河内：遺伝的背景（HLA など）は何か違いがありますか？

赤水：今、班会議全体で遺伝子解析、オミックス解析など行い投稿中と聞いています。

河内：肥厚性硬膜炎では ANCA ですが、他の抗体の IgG4 への影響はどうでしょうか？

竹島：RF、ANA などの影響が言われていますが、正確な割合は分かりません。

赤水：IgG4 高値症例を見ると、TSBAbs(ブロッキング抗体)の影響や TgAb の影響などが考えられます。

豊田：画像はどうですか？エコーで低エコーの像はどのようになるのでしょうか？

竹島：(IgG4 高値バセドウ病の低エコー領域を提示)

赤水：このように低エコー領域が目立ち、甲状腺は固く腫大しています。通常のエコーではここまでは見られません。

赤水：バセドウ病の症例は、どのくらいリンパ球浸潤するものがあり、そのうちどのくらいが IgG4 陽性形質細胞浸潤なのか、その辺はどうですか？

竹島：正確な割合まで覚えておらずすいません。一桁前半よりも低い%であったと記憶しています。

赤水：そういった点を確認しておくのが重要です。

赤水：診断基準はどうでしょうか？病理診断の border line (IgG4/IgG 比 30-40%) は準確診が分かりにくいですね。覚道先生らの提唱された 30%, 20/HPF に統一してよいのではないのでしょうか？

竹島：そうですね。

赤水：その他は、病理も血清 IgG4 もあるのが確信、血清 IgG4 のみで甲状腺病理がなくて他臓器病変があるのが準確診、病理がなくて臨床像と血清 IgG4 が高いのが疑診ですね。

河内、豊田、竹島：はい。

赤水：重症度についてはどうですか？

竹島：ステロイド治療を要する症例、手術が必要な症例としています。

赤水：ステロイド治療で抵抗するものが、重症なので、ステロイド抵抗性と依存性にしますか。それと、そういった症例が手術になるので、「手術が必要な症例」はいらないでしょう。

### ●付記（以下の質疑内容について、追加で文献確認。）

#### 1. IgG4 関連甲状腺炎の閉塞性静脈炎 obliterative phlebitis(OA) 合併頻度は？

Li ら、覚道らの報告では、**IgG4 thyroiditis 28 例**、non-IgG4 thyroiditis 72 例のいずれにおいても**閉塞性静脈炎は認められなかった** (Mod Pathol 2012;25(8):1086-97, Endocr J 2012;59(4):273-81)。なお、覚道らは Riedel 甲状腺炎で OA が見られる点は、被膜外浸潤する臨床像を反映しているのではと指摘しています。

#### 2. IgG4 thyroiditis の病理像を示したバセドウ病報告では、全体のどのくらいにリンパ球浸潤があったか？

びまん性リンパ球浸潤を認めたバセドウ病は**わずか 11 例 (0.74%)**、そのうち **5 例 (45.5%) が IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた** (PLoS One 2015;10(7):e0134143)。なお、閉塞性静脈炎は 0 例です。

## I-2. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表 10 分、討論 5 分）

○IgG4 関連下垂体炎の重症度分類に関する討議内容、診断と治療の手引き (H30 年度案) の紹介  
(神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授 高橋 裕先生 メール連絡にて)

### 発表：

#### ●IgG4 関連下垂体炎の診断と治療の手引き（平成 30 年度作成）

#### 【IgG4 関連下垂体炎の診断の手引き】

##### I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

##### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの 1 つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める（注 1）
4. 画像検査で下垂体の対称性腫大または下垂体茎の肥厚を認める。
5. 血清 IgG4 濃度の増加を認める（注 2）
6. 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 3）
7. 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 4）

##### III. 参考所見

1. 中高年の男性に多い。
2. ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変（注 4）が出現することがあるので注意が必要である。

#### [診断基準]

確実例：I のいずれかと II の 1、2、4、6 または II の 3、4、6 を満たすもの。

ほぼ確実例：I のいずれかと II の 1、2、4、7 または II の 3、4、7 を満たすもの。

疑い例：I のいずれかと II の 1、2、4、5 または II の 3、4、5 を満たすもの。

（注 1）続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。

（注 2）135 mg/dl 以上。ステロイド投与により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。

（注 3）IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える、または IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上。

（注 4）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。

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性に IgG4 陽性細胞浸潤が軽度認められることがあるため慎重に鑑別する必要がある。



## 討論

赤水：診断基準（案）で前回と異なる点はどこでしょうか？

竹島：前回とは大きく異なる点は、下垂体機能に関する項目 II-(1, 2, 3)が追加となっている点です。

河内：他臓器病変についてはどこまで入るのでしょうか？肥厚性硬膜炎は（注4）にはないですね。

赤水：そうですね。（注4）に肥厚性硬膜炎も入れた方がよいですね。

赤水：重症度はどうでしたか？

竹島：前回の島津先生の案では、「ホルモン補償療法が必要」となっています。

赤水：これは、すでに IgG4RD の指定難病の重症度分類「臓器障害」にすでに記載済みですので、これでよいですね。

いま、補充のみが重症かどうかというのは議論になっていますが。

### I-3. 肥厚性硬膜炎（発表 10 分、討論 5 分）

「肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類」新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科 河内 泉 先生

**発表：** IgG4 関連疾患には、様々な神経内科疾患（肥厚性硬膜炎、炎症性偽腫瘍、外眼筋炎、末梢神経障害など）を伴うことが知られている。中でも、IgG4 関連疾患に伴う肥厚性硬膜炎は、肥厚性硬膜炎全体の 8.8% を占め、肥厚性硬膜炎の主要な原因の一つである。一般に、臨床的に生検材料を得られにくい神経内科疾患では、病理診断を重視する IgG4 関連疾患包括診断基準の特異度と感度は低いため、新たに臓器別診断基準としての IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類の策定が望まれている。そこで本研究では、既に日本神経学会で承認を得ている特発性肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類を参考に、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）と重症度分類（案）を新たに作成した。今後、今回作成した診断基準（案）と重症度分類（案）を検証する作業に移行する必要がある。さらに、長期的視点に立てば、神経内科領域の IgG4 関連疾患に新たな診断バイオマーカーの開発を推進する必要がある。

表. IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）と重症度分類（案）

IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）

Definite、Probable を対象とする

#### A. 症状

1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害

#### B. 検査所見

1. 血液所見 高 IgG4 血症（135 mg/dL 以上）を認める

#### 2. 画像所見

- ① MRI もしくは CT 検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること
- ② MRI もしくは CT 検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること

#### 3. 病理所見

- ① 組織所見：硬膜の線維性肥厚、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める
- ② IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える

C. 硬膜外の臓器には、病理学組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、又は IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える

D. 鑑別診断：自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クローウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など）、腫瘍性疾患（髄膜腫や悪性リンパ腫など）、感染症（細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など）、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症

#### <診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち1項目以上+Bのうち2項目（2. 画像所見と3. 病理所見）を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：

Aのうち1項目以上+Bのうち2項目（1. 血液所見と2. 画像所見）を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの  
Aのうち1項目以上+Bのうち1項目（2. 画像所見）+Cを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

#### <参考事項>

1. 肥厚硬膜は限局・腫瘤形成する例がある
2. 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある
3. B検査所見のうち、2. 画像所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい
4. B検査所見のうち、3. 病理所見では①と②が必要である
5. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

#### 重症度分類（案）

1. 身体障害：modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害：網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害：若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする
4. ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性（十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合）、又は②ステロイド抵抗性（十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合）のものを対象とする

#### 討論

赤水：診断基準についてはどうですか？

河内：下垂体炎でもそうですが、肥厚性硬膜炎では病理がとりにくいため、病理がとれなくても definite にしてよいでしょうか？

赤水：病理がとれない場合は Probable でしょうか。

竹島：画像所見で MRI は必須項目でしょうか？

河内：画像では MRI が第一選択となりますが、MRI がペースメーカー禁忌例ではとれず CT で代用されることもあります。

豊田：画像診断と特発性と IgG4 関連と区別はできるのでしょうか？

河内：画像診断について、IgG4RD では髄膜腫と間違えるような腫瘤を形成します、特発性では均一な硬膜肥厚を呈することが多いので、“腫瘤を形成することもある”、も注意点として追加しても良いかと思います。

赤水：重症度についてはどうでしょうか？

河内：特発性と IgG4RD は類似しているので、代用できると思います。

竹島：IgG4 関連肥厚性硬膜炎で複視が多いのは、ミクリッツ病の合併のためでしょうか？

河内：必ずしもそうではないようです。肥厚性硬膜炎による海綿静脈洞部硬膜肥厚、さらに眼窩先端症候群から眼窩後部腫瘤（外眼筋腫脹を含む）を一連に形成する症例も存在します。複視には、ミクリッツ病の進展によるものだけでなく、肥厚性硬膜炎から眼窩後部腫瘤に至る一連の病変による脳神経障害を原因とすることも多いことが知られています。

#### I-4. 糖尿病（紹介 5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2018年7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44例を対象に耐糖能に関する検討を行った。

【結果】ステロイド治療によりHbA1cの改善、インスリン分泌能の維持・改善を認める症例が存在した。

【考察】早期ステロイド治療によりインスリン分泌能が維持される可能性が示唆された。

なお、膵内分泌機能について、 $\alpha$ 細胞機能（グルカゴン分泌）が改善する症例が存在したため、症例報告を行った。

#### 討論

赤水：糖尿病についても、自己免疫性炎のみならず、ステロイド投与による耐糖能異常悪化の影響もあるため、検討を続けていくことが重要ですね。

竹島：はい。

### 3) 総合討論 (30分)

#### 1) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認 (資料1)

赤水：我々の重症度も治療依存性、抵抗性を入れて同じように。甲状腺は「補充が必要」を中等症としてもらえるかも。

#### 2) IgG4 関連疾患レジストリを用いた研究テーマの有無

豊田：画像を集めて検討できるのであれば、過去の症例報告レベルではなくまとまった症例数で IgG4 関連疾患の画像の特徴が神経・内分泌疾患として得られるのではないかと期待できます。特に IgG4 関連肥厚性硬膜炎では、特発性肥厚性硬膜炎とはやや異なるように、髄膜腫と間違ふような腫瘤を形成するものもあります。さらにその他頭蓋内に下垂体病変、血管周囲病変を合併する報告例があります。近傍で眼窩病変も多いです（これはバセドウ病とも関連するのではないのでしょうか）。他疾患（特発性肥厚性硬膜炎、ANCA 関連肥厚性硬膜炎、GPA、悪性リンパ腫）を画像診断で鑑別できるか、IgG4 関連肥厚性硬膜炎や下垂体炎の画像の検討を行っていきたいと思っています。

河内：IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連眼窩後部腫瘤（炎症性偽腫瘍）、IgG4 関連末梢神経障害（三叉神経障害を含む）などのこれまで神経系で重要視されてこなかった IgG4 病変について、詳細な臨床的免疫病理学的検討ができると期待しています。さらに神経系は生検しにくい臓器であることから、リンパ腫と早期に鑑別するための手法、リキッド・バイオプシー（髄液および血液）の開発に向け、何らかのメッセージを受け取ることができる可能性も秘めていると期待しています。

赤水：甲状腺関連（ステロイド治療前後の甲状腺エコー所見、甲状腺機能、TgAb, TPOAb, TRAb-3rd）、糖尿病関連（ステロイド治療前後の FBS, HbA1c, IRI, CPR など）についてもデータを合わせて集積してもらった方がよいですね。

#### 3) 各分科会担当領域の診断基準、ガイドラインや診療指針作成について

各診断基準案を再度確認し、最終調整を行った

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
「IgG4 関連疾患の診断基準並びに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 31 年 1 月 19 日（土）13 時～15 時

会場：イオンコンパス東京八重洲会議室

参加者：能登原憲司、古川徹（東北大学）、福嶋敬宜（自治医科大学）、山口浩（東京医科大学）

進行：能登原憲司

1. 「EUS-FNA による 1 型 AIP の病理組織診断についての多施設共同研究」進捗報告

【報告】

- 非腫瘍 89 例、膵癌 86 例を集積できた。非腫瘍はほとんどが 1 型 AIP。
- Interobserver study、ガイドンス作成の両グループにバーチャルスライドを公表中。
- 第 1 回 interobserver study：6 名が 1st step を終了、うち 5 名が 2nd step まで完了。
- 6 名の 1st step 暫定結果：41 例のうち、複数名誤答であった症例は、acinar ductal metaplasia (ADM) を癌（遊離した ADM の集塊が癌とされた）、腫瘍の量が極めて少ない腺癌症例を非腫瘍（バーチャルスライドでは診断困難なケース）とされた 2 例であった。他は良好な結果。

2. AIP 生検診断のためのガイドンス：作成方針についての討論

1) 癌との鑑別について

- Interobserver study（暫定）の結果は良好。ADM との鑑別はガイドンスに付記する。

【腺癌と ADM の鑑別点】

- ADM はきちんとした腺管にならないか、なっても一部（細胞形態は周囲の ADM と同じ）。
- ADM は小葉内の病変であることが基本。ただし、AIP の小葉は大きく上皮が少ない傾向で、生検組織で小葉と認識するのは困難（腺癌は小葉消失）。CK の免疫染色が有用かもしれない。
- ばらけた細胞集塊での癌との鑑別：癌では明瞭な腺管・柵状配列（消化管粘膜の鑑別は必要）、ADM では loose な集塊。多数の集塊が出現するときは癌の可能性を考慮。
- ADM で核の大型化・濃染をきたすことはあるが、張りはなく均一で、核小体は不明瞭。

2) 免疫染色の問題点

- 染色不良の問題あり（特に IgG）
- 採取時の artifact で形質細胞の破碎が起こり（CD38 や CD138 も陽性であることが破碎の根拠）、background 染色やカウント困難の原因になる。
- IgG の染色は不要ではないか（多数意見）。かわりに IgG1、CD138 を使用する、という意見もあり。
- 組織が大きいと、染色性良好な傾向であった。
- びまん性に IgG4 陽性細胞の浸潤があれば、IgG4/IgG 比は不要かもしれない。
- 非腫瘍 42 例、膵癌 42 例（大きな組織だけの暫定データ）を比較すると、IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 比に明らかな差がみられた。
- 殆どの症例で IgG4 陽性細胞 >30/hpf で、>50/hpf の症例も多かった。

- IgG4 陽性細胞数の cut-off 10/hpf は低すぎる。(福島)
- IgG4/IgG 比は、記載がないと臨床医から依頼がくることもある(特に IgG4 関連疾患のまれな臓器)。(山口)

### 3) 花筵状線維化の定義、診断者間の診断一致率

- Type 1 AIP 確診例のバーチャルスライドから 30 視野を選び、全員で花筵状線維化か否かを評価した。結果は後日解析。
- 公開済のバーチャルスライドを用いて、花筵状線維化についての意見交換。定型例 (A01) や細胞浸潤消退例 (A02) については意見の合致をみたが、その中間的な A03 では意見が割れた(福島・古川あり、山口なし、能登原一部あり)。

#### 【花筵状線維化の診断根拠】

- 線維の流れが錯綜し、炎症細胞浸潤があるもの、多少の膠原線維化は可。(福島)
- つむじ状で線維が繊細、細胞密度はある程度高い。腺房が残っている部分は線維が複雑に見えるので評価対象としない。(山口)
- 線維束の厚さ(厚いものはとらない)、方向、密度、および炎症細胞浸潤の度合いで評価する。(古川)
- 流れるような構造があり、炎症細胞浸潤を伴う。(田尻;注:別の機会に意見聴取)

#### 【方針】

- 炎症細胞浸潤、細胞の豊富さは必要だろう。線維化だけでは花筵状線維化にはしない。(全員の合意)
- 事前に 15 例についての評価をしているので、データを集計し共有することにした。

### 4) 閉塞性静脈炎の定義、問題点

- Mimicker が存在する(特に脾臓の血管周囲にみられる、血管を包み込むような弾力線維)。また微妙なものが多数存在する。
- 閉塞しているか狭窄しているだけかは問題でない(全員の合意)。
- 周囲と同じ炎症で静脈が閉塞することを重視。炎症細胞のないものは含めない。(山口)
- 動脈と並走していると、閉塞性静脈炎にしやすい。(全員の合意)
- 問題点はあるものの、全員が共通で認識している内容であった。

### 5) その他の診断上有用な所見

- 膵管周囲炎: AIP の基本的所見。
- 神経周囲炎
- 動脈周囲炎: 生検ではまれ。

### 6) Capsule-like rim や小葉病変の診断的意義

- 小葉構造の輪郭が残ることが AIP の基本。
- 小葉間・capsule-like rim には AIP の典型像がみられる。
- 小葉の炎症所見は特徴的であるが、現行の診断基準ではこれだけで確診とはできない。
- 小葉の間質に特徴はあるが、難しい内容になるためガイドランスに記述はしない。

- Capsule-like rim の認識は、一般病理医には難しいかもしれない。

#### 7) 診断基準 2018 とガイドランスの整合性

- IgG4 陽性細胞数など、整合性に問題がある点もあるが、「多くの症例では>30/hpf。10/hpf をわずかに超える程度であれば注意しておく」といった記述にとどめ、診断基準に矛盾する記載は避ける。
- 適切な検体採取が重要であることも記載しておく。

#### 8) その他

- Follicular pancreatitis との異同について議論があった。

### 3. 今後のスケジュール

- 4月上旬～ ガイドランスのドラフト完成、メール審議
- 5月（病理学会時） ガイドランスの最終決定（2回目の interobserver study の前にパワーポイントで要点をまとめる）
- 7月（膵臓学会時） 報告会・意見交換会（interobserver study group のメンバーも含めて）



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

日時：平成 30 年 6 月 21 日（木）14 時～16 時 30 分

会場：北海道中小企業会館（北海道札幌市）

議事録(2) 「EUS-FNA による 1 型 AIP の病理組織診断についての多施設共同研究」

病理研究協力者ガイダンス作成グループ・キックオフ ミーティング

参加者：能登原憲司、全陽、福島敬宜、古川徹、田尻琢磨、山口浩、本谷雅代（オブザーバー）

進行：能登原憲司

## 1) 本研究の概要説明と質疑応答

- 本研究の概要について能登原から全員に説明した。
- 1 回目の画像をオープンした後、たたき台をガイダンス作成グループのメンバーに送付する予定。メール審議の後、1 月ごろに班会議を東京で開催、来年の病理学会での公聴会を予定。

### 【質疑応答】

- 今度 IgG4 関連疾患の国際分類基準が出るときに、IgG の免疫染色の代わりに CD138 を受け入れる予定であるが、それについてのコメントが必要である（全）。
- 特殊染色も含めた診断を検証するのがいいのでは？（福島）：  
バーチャルスライドが増えると大変なため、データとして提供することにした。第一段階で特殊染色のバーチャルを並べると、それが診断のバイアスとなりうる点も問題。（能登原）
- Equivocal な診断を認めてはどうか？（田尻）：  
疑い診断は可能にすることを検討する。（能登原）
- 検体がしっかり採れたものに限定するのは実臨床に即していないのでは？（福島）：  
よく採取されたものに限定した study にする。小さい材料を含めると、なぜ診断がつかないのか、解釈が難しくなる。検体のサイズについては施設間の格差もあるし、今後は生検針の改良で良好な検体採取が容易となる。（能登原）
- 現行診断基準を説明するガイダンスか？他の要素をガイダンスに加えるのか？（古川）：  
診断基準の説明を目標とするが、場合によっては診断基準にない項目も視野に入れる。（能登原）
- 現行の診断基準を説明するガイダンスか、生検に特化したガイダンスか？（山口）：  
後者に近い。（能登原）

## 2) 花筈状線維化について、文献の写真を供覧して意見交換（付図参照）

- A：花筈状線維化といってもよい（2 名）。ただ、軟部腫瘍の鑑別が必要だろう。
- B：言わない。
- C：言わない。
- D：言う（2 名；IgG4 とは考えないが）。言わない（2 名）。

- E:微妙。強拡大と弱拡大の両方を考慮することが重要で、強拡大だけだと言ってもよいか(山口)。
- F:言う(2名)。
- G:これは言ってもよい。
- H:微妙。Cellular などところはよいか。
- I:言う。これはIgG4 関連疾患ではない腸間膜炎の例。脂肪組織の炎症はしばしば、原因に係らず花筵状線維化になる。

【質疑応答】

- 花筵状線維化か否かを決める際に、花筵状を呈する線維化をすべてそう呼ぶか、IgG4-RD に特異的なものだけをそう呼ぶかで立場が変わるといえる。(全員の合意)
- 強拡大だけでなく、弱拡大も判断材料として重要。
- 閉塞性静脈炎についても同じ問題がある。
- 花筵状線維化や閉塞性静脈炎を、特異性が増すように正確に定義するのか、IgG4 関連疾患に特異的でないことを認め、AIP における花筵状線維化や閉塞性静脈炎を解説するのか？前者は受け入れられにくいかもしれない。(能登原)：  
後者に近い意見(福嶋)。生検診断では免疫染色のウェートが大きいので、後者に近い(全)。
- 非腫瘍については、AIP かそうでないかを診断するのがいいのでは。(全)
- 診断を断定するか、疑い、矛盾しないにとどめるのかは、個人のスタンスもあり検討が難しい(全員の合意)。臨床診断に生検診断が左右される面もある。

3) 生検診断の方向性についての意見交換

- 生検組織に採取されるのは小葉と capsule-like rim がほとんど。それぞれの特徴をガイドンスで解説し、採取されている組織が小葉か capsule-like rim かをまず判断して、ガイドンスに基づいて評価してはどうか。(能登原)
- ゴールはどこにおくか。癌が否定できたらいい、と臨床医に言われることもある。

文責：能登原憲司

以上

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治療指針の確立を目指す研究」班

第 1 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：平成 30 年 8 月 10 日（金）10：00～14：00

場所：京都大学東京オフィス会議室

出席者：岡崎和一、石川秀樹、高橋裕樹、臼井嘉彦、赤水尚史、竹島健、川野充弘  
水島伊知郎、石坂信和、松井祥子、谷澤公伸、能登原憲司、内田一茂、池浦 司  
欠席者：川茂幸、窪田賢輔、滝川一、田中篤、後藤浩、山本元久、佐藤康晴、祇園由佳  
梅原久範

（敬称略）

1. 第 1 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会会議を開催するにあたり、岡崎班長より以下の説明があった。
  - ・ AMED 難病プラットフォームを使った IgG4 関連疾患レジストリの構築の概要
  - ・ IgG4 関連疾患レジストリ委員会の設置の目的とその構成委員
2. 難病プラットフォーム事務局との個別相談（7 月 27 日（金）、於：京都アカデミアフォーラム）の内容を確認した。概要は以下のとおりである。
  - ・ 今回のレジストリに関する倫理審査は、京都大学での中央倫理審査委員会で行われ、承認されれば各施設での倫理審査は原則不要。
  - ・ 患者からは文書で同意を取得する（同意書は難病プラットフォームが提供する）。
  - ・ 同意説明文書には、過去のデータを利用できることが記載されているため、これまで蓄積してきた IgG4 関連疾患患者の情報も登録される。
  - ・ 収集予定情報は、臨床情報、生体試料、ゲノム情報である。
  - ・ 難病プラットフォームに入力したデータの主な利用目的は、IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立、改訂である。
  - ・ 蓄積されたデータは、厚労省 IgG4 研究班や関連する国内学会・研究会のメンバーが中心となって開催される国際共同治験や多施設共同国際研究などにも使用される。
  - ・ 登録する項目は、国際連携を意識して作成する必要がある、ハーバード大学リウマチ学 John Stone 教授が中心となり行われた IgG4 関連疾患診断基準に関する研究を参考にして検討する。
  - ・ 松田班と実施しているゲノム解析に係る共同研究は継続予定である。
  - ・ 登録するためには、ID が必要。ID は機関ごとではなく、医師ごとに付与される。
  - ・ 同意書などの文書の著作権は難病プラットフォームに帰属しており、各標準文書は

難病班と難病プラットフォーム間のみで利用するものとし、転載禁止である。

### 3. 出席者からの意見や質問

- AMED 難病プラットフォームを使ったレジストリの長所、短所は？（赤水先生）  
→主な長所は、患者の個人情報（住所、電話番号、マイナンバーなど）を登録できること。これにより、転居などによる追跡調査中断がなくなる。主な短所は、高価であること。レジストリ項目数に応じて金額が増える。（石川先生）
- レジストリのデータが登録した班員の許可なく、抽出、解析、論文化されることはないのか？（川野先生）  
→そうならないようにデータの抽出や解析するには IgG4 関連疾患レジストリ委員会での審査、承認を必要とする。データを抽出、解析する際の規定については12月に開催される IgG4 研究班合同会議で議論する。（岡崎班長、石川先生）
- IgG4 関連疾患レジストリ委員会には放射線科医の参加も必要ではないか？（川野先生）  
→委員会への放射線科医参加を検討する。また、分科会についても「放射線科分科会」の設立が必要かを8月30日(木)に金沢で開催される病理（兼放射線）分科会で議論していただく。（岡崎班長）
- 症例登録できるのは誰になるのか？  
→登録できる ID を持つものだけ。ID は IgG4 研究班の班員でレジストリに協力いただける医師に付与される。（岡崎班長）
- 患者への謝金があるのか？（石坂先生）  
→謝金は予定していない。（岡崎班長）
- 現行の臨床調査個人票との関係は？（石坂先生、松井先生）  
→臨床調査個人票は、行政において医療費助成の対象を決める情報のみしか含まれていない。したがって、臨床調査個人票に記入しているデータは研究には使えない。また、今回のレジストリでは日本国内の IgG4 関連疾患全例を調査することが目的ではなく、IgG4 研究班の班員が登録適正基準を適切に評価したうえで登録し、IgG4 関連疾患の病態を解明するものである。（岡崎班長、石川先生）
- 個人情報を登録することが、同意取得の障害にならないか？（高橋先生）  
→個人情報は、法律に準じて国が匿名化した状態で管理することを説明すれば障害

にならないと考える。これについて記載された同意書は難病プラットフォームが用意する。個人情報登録することにおける患者側のメリットは、新しい治療薬や治験の情報が患者に直接伝えることができる。(石川先生)

4. 石川先生より、レジストリ構築の実務を担当するワーキンググループについて説明があり、ワーキンググループへの参加希望者は岡崎班事務局まで連絡するよう伝えられた。

5. レジストリ対象者、登録項目、オーサiershipなどについて議論がなされた。

① 症例登録基準について

- ・ 包括診断基準の確定診断症例に加え、Mimicker 症例 (Castleman 病、ANCA 関連疾患) のデータを蓄積することが重要ではないか。(川野先生)
- ・ 類似疾患のひとつである Castleman 病は難病指定されているので、レジストリが重複する可能性があり、他の班との議論が必要である。(岡崎班長)
- ・ 将来的には診断基準の改訂に反映されるデータに使うため、包括診断基準の確診、準確診、疑診を対象とすべきである。(岡崎班長)
- ・ 包括診断基準にある「除外あるいは鑑別すべき疾患」名を羅列し、登録する際にチェックできるようにする。(松井先生)
- ・ 多くの研究者は、治療より診断に興味があるため、症例は広く登録できるほうがよい。(能登原先生)
- ・ 以上の議論より、確診、準確診、疑診で登録することで草案を作成する。(石川先生)

② 過去に診断されている症例の登録について

- ・ 過去の症例も、包括診断基準の確診、準確診、疑診を対象に登録する。
- ・ 過去の症例は、診断時のデータを登録することが重要。(川野先生)
- ・ 過去の症例で現在追跡不可能となっている症例は登録しない。
- ・ 過去の症例を登録する際、他施設で診断されていても登録は可とする (ただし、登録の際はこのことがわかるようにする)。

③ 登録項目について

- ・ 消化器分科会のアンケート結果の項目を参考に作成する (川野先生、岡崎班長)。
- ・ 予後調査の登録項目は、疾患の重症度、治療内容、再燃 (臓器名)、発癌 (臓器名)、死亡とする。
- ・ 追跡調査では遺伝情報や家族の疾患情報は調査しない。(石川先生)
- ・ 生体試料の保存有無についても登録する。

- ④ 研究結果発表の際のオーサーシップについて
- ・最も多く登録した登録者（施設）が持つ研究が多いが、レジストリ委員会で決定する。
- ⑤ 各個研究について
- ・各分科会内で計画した研究は、分科会において承認された時にかぎり、レジストリからのデータ抽出、解析は許可する。できるだけ単施設の研究は認めず多施設共同研究を原則とするが、自験例や単独グループの症例解析まで認めないとなると登録に協力が得られない可能性があるため、多施設共同研究でオールジャパン研究としてふさわしい内容を最初によく議論して決めておく必要がある。（岡崎班長）
  - ・オールジャパンとして行う研究テーマについて、班員に対しアンケートを行い、12月のIgG4研究班合同会議で審議する。オールジャパンとして行う研究については、各個研究では行わない。（岡崎班長）アンケート結果を鑑みて、早急にレジストリ項目を決める。（石川先生）
  - ・ガイドラインのCQが決まっていれば、併せて連絡してほしい（石川先生）

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治療指針の確立を目指す研究」班

IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：平成 30 年 12 月 14 日（金）11：40～12：15

場所：京都大学楽友会館 1 階 特別室

出席者：岡崎和一、石川秀樹、赤水尚史、石坂信和、梅原久範、川茂幸、川野充弘、後藤浩  
佐藤康晴、高橋裕樹、滝川一、能登原憲司、松井祥子、内田一茂、池浦 司  
(敬称略)

1. 岡崎班長よりレジストリシステム構築の進捗状況の説明があり、レジストリシステムは来年 4 月に稼働予定であることが伝えられた。
2. アンケートをもとに事務局が作成した調査項目リストを確認した。  
岡崎班長、石川先生より以下の説明があった。
  - ・ 本レジストリシステムは AMED プラットフォームを用いたものである。
  - ・ レジストリ（前向き登録）は全国調査（既存資料を利用）とは別である。
  - ・ 倫理審査については京都大学で中央審査が行われる。
  - ・ 登録項目には自由記載欄も用意しており、データ入力においては自由度が高くしている。
  - ・ 同じ症例を複数の医師が登録した場合も個人情報をもとに名寄せが可能。
  - ・ 将来的には指定難病の臨床調査個人票ともリンクする予定。
  - ・ 調査項目はすべて登録する必要はない。指定された必須項目以外の登録は自由（必要に応じて分科会ごとに登録必須項目の設定する）。
  - ・ 本レジストリは、京都大学松田文彦先生で行われた「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」の情報ともリンクする。
  - ・ 調査項目は John Stone 教授の IgG4 関連疾患診断基準をほぼ網羅している。
  - ・ 追加が必要な調査項目があれば今年末までに事務局に連絡すること。
  - ・ IgG4 関連疾患の類似疾患と鑑別できない場合も初回データを登録するが、そこで追跡調査は終了となる。

以下、質疑応答。

同じ症例を別の医師が患者情報を登録できるのか？別の医師のデータが登録したデータは確認できるのか？

→登録方法など、今後本委員会でルールを決めていく。

転居した場合は？

→登録している個人情報をもとに事務局が患者に直接連絡するという方法もあるが、対応法は本委員会でルールを作っていく必要がある。

3. オールジャパンで行うべき研究に関するアンケート結果を出席者で確認した。  
以下、岡崎班長から追加コメントがあった。  
オールジャパンで行う研究テーマは、個別研究での実施を避ける。  
オールジャパンで行う研究テーマについては来年 7 月の班会議での各分科会で決めてもらう。
4. IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定（案）を出席者で確認した。  
以下、岡崎班長、石川先生から追加コメントがあった。  
第 2 条（レジストリ委員会）2 項の「③臨床疫学担当分担研究者 1 名」を「③研究代表者が指名する臨床疫学担当分担研究者 1 名」に修正する。  
レジストリ委員の任期については「本研究班の終了までの研究期間」としているが、研究班に研究期間から原則 3 年である。  
規定（案）に関する意見があれば、本年末までに事務局まで連絡する。
5. 研究実施のながれを確認した。



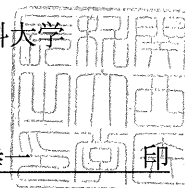
平成31年 4月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 友田 幸



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）医学部 教授  
（氏名・フリガナ）岡崎 和一・オカザキ カズイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	関西医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

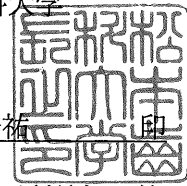
2019年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 松本歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 川原 一祐



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 歯学部・特任教授

(氏名・フリガナ) 川 茂幸 (カワ シゲユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



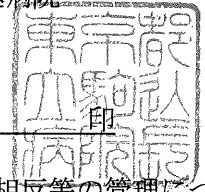
国立保健医療科学院長 殿

平成31年2月27日

機関名 東京都立駒込病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 薦巢 賢一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 東京都立駒込病院 副院長  
（氏名・フリガナ） 神澤 輝実 （カミサワ テルミ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	駒込病院倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

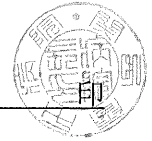
（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 関西電力病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 千葉 勉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 （所属部局・職名） 関西電力病院・病院長  
（氏名・フリガナ） 千葉 勉 （チバ ツトム）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

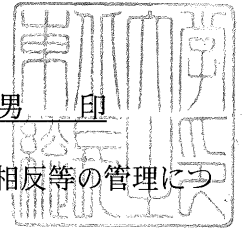
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

- （留意事項）
- ・ 該当する□にチェックを入れること。
  - ・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和元年 5月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学  
所属研究機関長 職名 総長  
氏名 大野 英男 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・名誉教授  
(氏名・フリガナ) 下瀬川 徹・シモセガワ トオル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

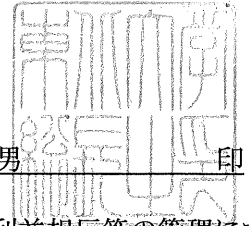
平成31年 4月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 正宗 淳・マサムネ アツシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容：研究実施の際の留意点を示した )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

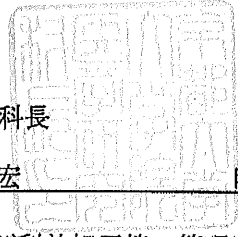
平成30年3月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 妹尾 浩・セノオ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

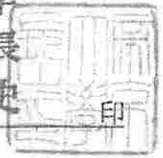
(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること

2019年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名  
所属研究機関長 職名  
氏名

帝京大学  
学長  
冲永佳史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医療技術学部 ・ 教授

(氏名・フリガナ) 滝川 一 ・ タキカワ ハジメ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



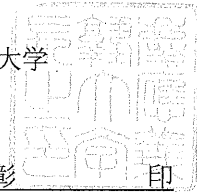
平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 慶應義塾大学医学部・専任講師  
（氏名・フリガナ） 岩崎 栄典・イワサキ エイスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

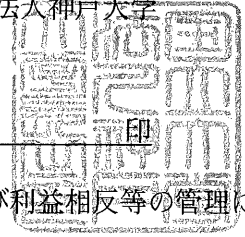
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 児玉 裕三・コダマ ユウゾウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019 年 3 月 8 日

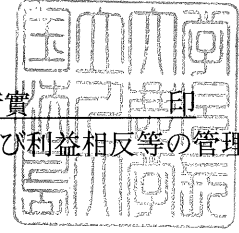
国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 前田 芳實 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。



1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 学術研究院医歯学域医学系・教授

(氏名・フリガナ) 井戸 章雄・イド アキオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学病院臨床研究倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

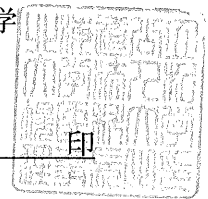
2019年5月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本 泰司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部 消化器内科学講座・教授  
（氏名・フリガナ） 仲瀬 裕志・ナカセ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	札幌医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

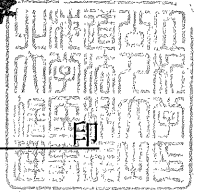
2019年5月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本泰司



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 免疫・リウマチ内科学 教授  
(氏名・フリガナ) 高橋裕樹・タカハシ ヒロキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	札幌医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

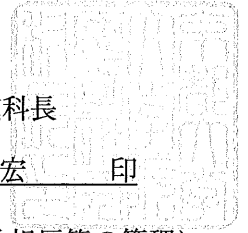
平成31年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・教授  
（氏名・フリガナ）三森 経世・ミモリ ツネヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

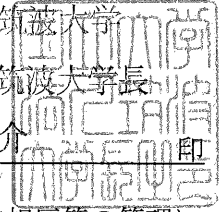
平成31年 1月21日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人筑波大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人筑波大学長

氏名 永田 恭介



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）・教授  
（氏名・フリガナ）住田 孝之・スミダ タカユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

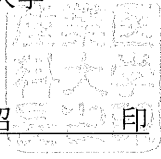
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月14日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 産業医科大学  
 所属研究機関長 職名 学長  
 氏名 東 敏昭



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部第1内科学講座・教授  
 (氏名・フリガナ) 田中良哉・タナカヨシヤ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	産業医科大学 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

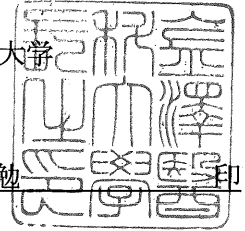
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



平成31年 3月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 神田 享勉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 血液免疫内科学・教授  
(氏名・フリガナ) 正木 康史・マサキ ヤスフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

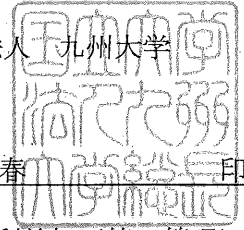
平成31年3月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保 千春 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院歯学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 中村 誠司 (ナカムラ セイジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 林 由起子



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）医学部医学科・主任教授  
（氏名・フリガナ）後藤 浩・ゴトウ ヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 宮下 和久

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授

(氏名・フリガナ) 赤水 尚史 (アカミズ タカシ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

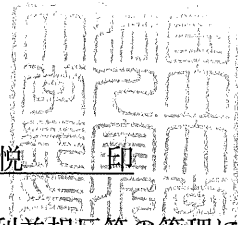
平成31年 2月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 附属病院リウマチ・膠原病内科・講師  
（氏名・フリガナ） 川野 充弘・カワノ ミツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 市立長浜病院

所属研究機関長 職 名 病院長

氏 名 神 田 雄 史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) リウマチセンター・センター長  
(氏名・フリガナ) 梅原 久範 (ウメハラ ヒサノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	市立長浜病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 大阪医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 大槻 勝紀 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大阪医科大学 医学部 教授  
（氏名・フリガナ） 石坂 信和 （イシザカ ノブカズ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

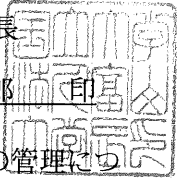
平成31年3月8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人富山大学長

氏名 遠藤 俊郎



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 保健管理センター・教授  
(氏名・フリガナ) 松井 祥子 (マツイ・ショウコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	富山大学臨床・研究等に関する倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



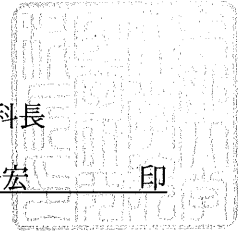
2019年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都大学

所属研究機関長 職名 医学研究科長

氏名 岩井 一宏 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科 特定准教授  
（氏名・フリガナ）半田 知宏（ハンダ トモヒロ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	京都大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

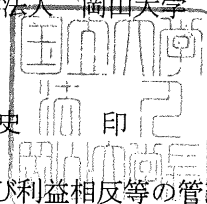
平成31年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 岡山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 榎野 博史



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 佐藤 康晴・サトウ ヤスハル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岡山大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

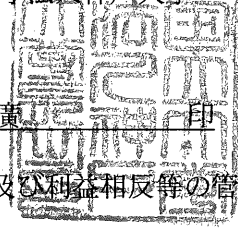
令和元年 5月 16日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 武田 廣



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）大学院医学研究科・医学研究員  
(氏名・フリガナ) 全 陽・ゼン ヨウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神戸大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 5日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 倉敷中央病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 山形 専



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 病理診断科・主任部長

(氏名・フリガナ) 能登原憲司 (ノトハラケンジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	倉敷中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

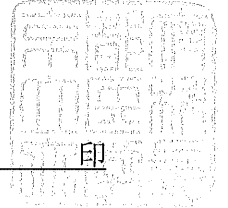
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人  
京都府立医科大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 竹中 洋 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）分子標的癌予防医学・特任教授  
（氏名・フリガナ）石川 秀樹 （イシカワ ヒデキ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。