

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

令和元年度 総括分担研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

令和2（2020）年 5月

## 目 次

### 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 ----- 1  
岡崎和一

### II. 分担研究報告

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)英語版作成 ----- 5  
川 茂幸  
(資料) Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune  
Pancreatitis, 2018
2. IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン和文版の作成 ----- 17  
神澤 輝実
3. IgG4 関連消化管病変についての研究 ----- 22  
千葉 勉
4. 自己免疫性膵炎の全国調査 ----- 25  
下瀬川徹、正宗 淳
5. 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 ----- 26  
妹尾 浩、児玉 裕三
6. IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎 全国調査 ----- 28  
滝川 一、田中 篤
7. 多施設共同前向き急性膵炎研究における急性発症自己免疫性膵炎の評価 -- 32  
岩崎 栄典
8. 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 ----- 33  
井戸 章雄
9. 自己免疫性膵炎に関する研究 ----- 35  
仲瀬 裕志、本谷 雅代
10. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の治療方針の検討 ----- 37  
高橋 裕樹、高野 賢一、山本 元久
11. 抗核抗体陽性 IgG4 関連疾患患者の特徴の検討 ----- 39  
三森 経世、吉藤 元、権 淳英
12. IgG4 関連疾患包括診断基準(2011 年)、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準  
(2008 年)、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案(2019 年)の検証 -- 43  
住田 孝之

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 3. 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 ----                                  | 47 |
| 田中 良哉、久保 智史、井上 嘉乃、中山田 真吾                                                    |    |
| 1 4. 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 -----                                     | 50 |
| 正木 康史                                                                       |    |
| 1 5. IgG4関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査および口唇腺生検<br>に関する研究 -----                   | 52 |
| 中村 誠司                                                                       |    |
| 1 6. 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 -----                                    | 56 |
| 後藤 浩                                                                        |    |
| 1 7. 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<br>立を目指す研究 -----                  | 58 |
| 赤水 尚史、竹島 健、                                                                 |    |
| 1 8. IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)診断基準の検証-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキン<br>ググループによる多施設研究 ----- | 62 |
| 川野 充弘、佐伯 敬子、中島 衡、乳原 善文                                                      |    |
| (資料) パブリックコメント 佐伯                                                           |    |
| 1 9. IgG4 関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に関与する因子の差異に関す<br>る研究 -----                      | 70 |
| 川野 充弘、水島 伊知郎                                                                |    |
| 2 0. 無治療の IgG4 関連疾患患者における疾患増悪に関与する因子に関する研究<br>-----                         | 73 |
| 川野 充弘、水島 伊知郎                                                                |    |
| 2 1. IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂に関する作業 -----                                         | 76 |
| 梅原 久範                                                                       |    |
| 2 2. IgG4関連動脈周囲炎および後腹膜線維症の特徴と診断 -----                                       | 78 |
| 石坂 信和                                                                       |    |
| 2 3. 胸郭外病変のない IgG4 関連呼吸器疾患に関する検討 -----                                      | 79 |
| 松井 祥子                                                                       |    |
| 2 4. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性に関する研究 -----                                      | 82 |
| 半田 知宏                                                                       |    |
| 2 5. IgG4関連疾患の包括的除外診断基準の策定 -----                                            | 84 |
| 佐藤 康晴                                                                       |    |

|                                                          |     |
|----------------------------------------------------------|-----|
| 2 6. 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<br>多施設共同研究 ----- | 86  |
| 能登原 憲司<br>(資料) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンス(案)                   |     |
| 2 7. IgG4関連疾患における疫学調査 -----                              | 155 |
| 石川 秀樹                                                    |     |

### III. 分科会報告

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 1. IgG4関連疾患消化器疾患分科会報告 -----  | 158 |
| 2. IgG4関連疾患ミクリツツ病分科会報告 ----- | 187 |
| 3. IgG4関連疾患眼疾患分科会 -----      | 189 |
| 4. IgG4関連疾患呼吸器疾患分科会 -----    | 191 |
| 5. IgG4関連疾患腎臓分科会 -----       | 194 |
| 6. IgG4関連疾患病理分科会 -----       | 202 |
| 7. IgG4関連疾患内分泌神経領域分科会 -----  | 204 |
| 8. 分科会議事録 -----              | 207 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 237 |
|--------------------------|-----|



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究  
研究総括報告書（令和元年度）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究

研究代表者 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究総括要旨：8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、3 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ている。①IgG4 関連疾患：(i) IgG4 関連疾患の包括診断基準の改訂および包括的診療指針について、ワーキンググループを組織して改訂・作成した。(ii) AMED プラットフォームによるレジストリを構築し、運営を開始した。(iii) 各臓器疾患の診断基準も改訂・作成するとともに、疫学中村班と合同の全国調査も施行した。②自己免疫性膵炎：改訂診断基準が日本膵臓学会雑誌および英文誌に公表された。③IgG4 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・英文で公表されるとともに、診断基準の改訂作業を開始した。④IgG4 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。⑤IgG4 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継続した。⑥IgG4 呼吸器疾患：IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症：分科会と関連学会と合同で、IgG4 関連循環器病の臓器特異的診断基準を公表した。⑦IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連脳下垂体疾患、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準案の作成を行った。

分担研究者：

川 茂幸（消化器分科会長：松本歯科大学内科・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. 包括的研究：8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、3 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ている。(i) IgG4 関連疾患の包括診断基準の改訂および包括的診療指針について、ワーキンググループを組織して改訂・作成した。(ii) AMED プラットフォームによるレジストリを構築し、運営を開始した。(iii) 各臓器疾患について、疫学中村班と合同の全国調査も施行し、自己免疫性膵炎は結果を公表した。IgG4 関連硬化性胆管炎、ミクリクツ病

の全国一次調査を行った。

2. 自己免疫性膵炎：改定診断基準 2018 が日本膵臓学会機関誌である「膵臓」と英文誌「Pancreas」に掲載公表された。改訂骨子は以下の 2 点である。① JPS 2011 では、自己免疫性膵炎(AIP)限局性例と膵癌の鑑別において ERP は必須とされているが、昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなったので、限局性例を MRCP 所見や EUS-FNA による癌の否定所見などを組み込むことにより、ERP なしでも診断できるプロセスを策定した。②膵外病変 基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎の 3 つであるが、腎病変を含めても ICDC の考え方と大きく矛盾しないと考えられ、腎病変を加えた。自己免疫性膵炎診療ガイドライン改訂も開始され、改訂案が作成された。
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和文誌と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として、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 関連ミクリクツ病： IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリクツ病）の診断基準改定案が作成された。治療指針に関して、IgG4 関連疾患患者レジストリを利用し、治療開始前の臨床因子に基づいたクラスター分類から、治療反応性を予測し、治療方針決定に有用な因子の抽出を試みた。
5. IgG4 関連眼病変：本研究班の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に関する調査を行い、解析した。
6. 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た。

2012 年 4 月から 2019 年 5 月の間に IgG4-RKD ワーキンググループ関連施設において、何らかの腎障害を認め、血清 IgG4 が測定、あるいは組織で IgG4 染色が施行された症例を後方視的に集積し、その中で担当医が trueIgG4-RKD あるいは mimicker と診断した症例のみ抽出して IgG4-RKD 診断基準 2011 を用いた分類と比較した。なお診断基準の definite と probable を IgG4-RKD、possible と unlikely を非 IgG4-RKD と分類した。14 施設から 116 例が登録され、うち 55 例が trueIgG4-RKD、50 例が mimicker と診断された。IgG4-RKD 診断基準を用いると trueIgG4-RKD 55 例中 40 例が IgG4-RKD に分類され（感度 72.7%）、mimicker 50 例中 45 例が非 IgG4-RKD に分類された（特異度 90%）。

7. 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。IgG4 関連疾患 29 例を収集し、臨床・画像・病理の専門医等による集学的検討を行った。その結果、血清 IgG4 高値で外科的肺生検組織に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う間質性肺疾患が 17 例認められ、呼吸器疾患診断基準に照合すると definite 5 例、possible 10 例であった。しかしこれらの症例は、すりガラス様の陰影はステロイドに反応するものの、線維化病変の治療の反応性が十分ではない症例があり、死亡例など予後不良な症例もあったことから、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーと判断された。すなわち慢性間質性肺炎の中には、血清 IgG4 高値で IgG4 陽性細胞浸潤を伴う病態を認める、IgG4 関連疾患とは異なる病状経過を示す一群が存在することが示唆された。これらの症例を IgG4 関連呼吸器診断基準に照合する際に、確定診断の根拠となった所見が「閉塞性静脈炎」であったが、この所見自体は肺の炎

症でも認められることが議論されたため、次年度には病理を中心に、本所見の検討を重ねて診断基準の改訂の準備を行う予定である。また ACR/EULAR 分類基準にも照合したところ、肺単独の多中心性キャスルマン病などが高得点を得ることから、偽腫瘍タイプ以外の呼吸器単独病変は集学的な検討を行った上での診断が必要と考えられた。

8. 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。分科会メンバーの自施設、あるいは共同研究施設から集められた IgG4 関連（大）動脈周囲炎/後腹膜線維症の症例の病像、予後を含めた特徴を明らかにし、また、どのような治療が行われていたかについて解析した。また、ホームページにアップロードしている IgG4 関連（大）動脈周囲炎/後腹膜線維症の臓器別診断基準について、修正あるいは改訂すべき点についても継続的にディスカッションを行った
9. IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺炎の診断基準（案）について関連学会（日本内分泌学会、日本甲状腺学会）会員に対しパブリックコメント公募を行った。公募コメントを元に IgG4 関連甲状腺炎の診断基準（改訂案）を作成した。

#### D. 考察

8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、3 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ている。

#### E. 結論

3 年目における 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

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（令和元年度）

**抗核抗体陽性 IgG4 関連疾患患者の特徴の検討**

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 特命教授  
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  
権 淳英 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 大学院生

**研究要旨：** IgG4 関連疾患（IgG4-RD）において種々の自己抗体が検出され、臨床的特徴との関連が示唆される。研究分担者らはこれまで、IgG4-RD 患者の 58%に抗核抗体（ANA）を認めることを報告した（Kiyama, BMC Musculoskeletal Dis 2015）。そこで本年度は、ANA 陽性 IgG4-RD 患者の臨床的特徴を検討した。包括診断基準により IgG4-RD と診断された ANA 陽性（40 倍以上）30 例と ANA 陰性 23 例について後方視的に検討した。結果、ANA 陽性群で、血清中の total IgG 濃度と可溶性 IL-2 受容体濃度が有意に高かった。腸管、関節、筋肉、声帯病変は、ANA 陽性例にのみ認めた。ANA が 160 倍以上と高値を示した 9 例中 6 例で、蛍光抗体法以外の特異的自己抗体を認めた。以上より、ANA 陽性 IgG4-RD 例は疾患活動性が高い可能性が示唆され、また IgG4-RD としては非典型的な症状を呈するなどの特徴を認めた。

**A. 研究目的**

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease, IgG4-RD）において、抗アネキシン A11 抗体（Hubers, Gut, 2018）や抗ラミニン 511 抗体（Shiokawa, Sci Transl Med, 2018）が報告され、それぞれ胆管病変および脾病変で検出されるなど、自己抗体と臨床的特徴との関連が示唆される。一方、研究分担者らは IgG4-RD 患者の 58%に抗核抗体（anti-nuclear antibody: ANA, 40 倍以上）を認めることを報告した（Kiyama, BMC Musculoskeletal Dis 2015）。そこで今年度は、ANA 陽性 IgG4-RD 患者の臨床的特徴を検討した。

**B. 研究方法**

京大病院免疫・膠原病内科を受診し、包括診断基準により IgG4-RD と診断された患者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）

観察研究について倫理委員会の承認を得た。

**C. 研究結果**

**1. 臨床的特徴の比較**

包括診断基準により IgG4-RD と診断された 55 例のうち、cytoplasmic pattern を示した 2 例を除外し、ANA 陽性（40 倍以上）が 30 例、ANA 陰性が 23 例であった。ANA 抗体価別の内訳を図 1 に示す。

発症年齢は、ANA 陽性群で 66.4 歳、ANA 陰性群で 55.6 歳と、陽性群で有意に高かった（ $P = 0.006$ ）。一方、障害臓器数、アレルギー性疾患合併率、悪性腫瘍合併率、再燃率、免疫抑制薬併用率に差を認めなかった。

**2. 血清バイオマーカーの比較**

図 2 に患者血清中の免疫グロブリン（IgG）濃度を示す。ANA 陽性群で、total IgG 濃度が有意に高く、IgG4 濃度も高値の傾向を示した。血清中の可溶性 IL-2 受容体濃度（図 3）も ANA 陽性群で有意に高値であった。

図 1. ANA 抗体価別の患者数 (人)

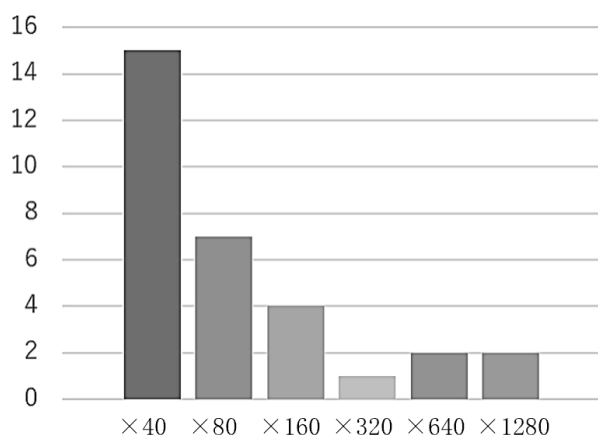
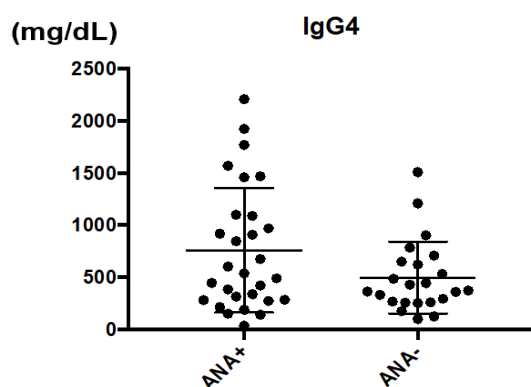
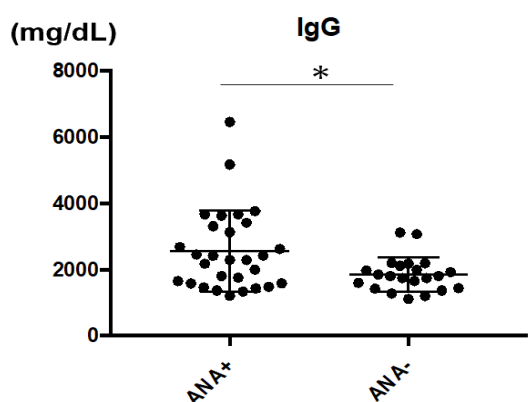


図 2. ANA の有無で層別化した血清 IgG 濃度



\* $P < 0.05$  (Mann-Whitney U)

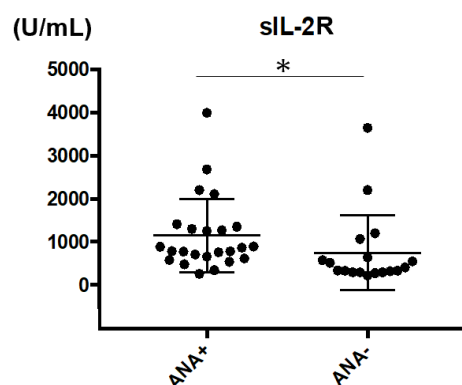
### 3. IgG4-RD 罹患臓器の相違点

ANA 陽性例に比較的多い臓器として、耳下腺、肺、膵、胆管、腎、後腹膜、大動脈、リンパ節などが挙げられた。頻度は小さいながら、腸管、関節、筋肉、声帯病変は ANA 陽性例にのみ認められた。

一方、ANA 陰性例に多い臓器は、眼窩腫瘍、

下垂体、皮膚であり、陽性例と陰性例がほぼ同数であったのは、顎下腺、甲状腺、前立腺であった。

図 3. ANA の有無で層別化した血清 sIL-2R 濃度



### 4. ANA 高値例の臨床的特徴

ANA が 160 倍以上と高値を示した 9 例について検討した。9 例中 6 例で、蛍光抗体法以外の特異的自己抗体を認めた。特に抗 SS-A 抗体、抗 ssDNA 抗体、リウマトイド因子が多かった。また、9 例中 5 例で補体の低下を認めた。

### D. 考察

血清 IgG4 値は、IgG4-RD の重要な活動性マーカーであるが、本検討では ANA 陽性群で IgG4 が高い傾向を示した。また、血清中 sIL-2R が IgG4-RD の活動性マーカーとなることが報告されたが (Handa, Mod Rheumatol, 2018)、本検討の結果と合わせると、ANA 陽性群の方が IgG4-RD の活動性が高いことが示唆された。

今回の解析で ANA のカットオフ値を 40 倍とした理由は、ANA 40 倍と低値でも、稀ながら抗 dsDNA 抗体陽性である例を認めるためである

(Kang, Clin Rheumatol, 2004)。次に、ANA 力価が特に高い症例に注目して検討したところ、特異的自己抗体を有する症例が多かった。当該例の包括基準による IgG4-RD の診断は確かと考えられることから、これらの症例は、IgG4-RD の臨床的特徴を満たしつつ、シェーグレン症候群、SLE、関節リウマチなどの自己免疫疾患に類似した病

態を合併している可能性が考えられる。そのため、これらの症例において、total IgG が有意に高値を示し、低補体血症が多く、関節、筋肉などの IgG4-RD としては非典型的な症状を呈した可能性が示唆された。

## E. 結論

ANA 陽性 IgG4-RD 例は total IgG、sIL-2R が有意に高値であり、疾患活動性が高い可能性が示唆された。また、IgG4-RD としては非典型的な症状を呈するなどの特徴を認めた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Chikashi Terao, Masao Ota, Takeshi Iwasaki, Masahiro Shiokawa, Shuji Kawaguchi, Katsutoshi Kuriyama, Takahisa Kawaguchi, Yuzo Kodama, Izumi Yamaguchi, Kazushige Uchida, Koichiro Higasa, Motohisa Yamamoto, Kensuke Kubota, Shujiro Yazumi, Kenji Hirano, Yasufumi Masaki, Hiroyuki Maguchi, Tomoki Origuchi, Shoko Matsui, Takahiro Nakazawa, Hideyuki Shiomi, Terumi Kamisawa, Osamu Hasebe, Eisuke Iwasaki, Kazuo Inui, Yoshiya Tanaka, Koh-ichi Ohshima, Takashi Akamizu, Shigeo Nakamura, Seiji Nakamura, Takako Saeki, Hisanori Umehara, Tooru Shimosegawa, Nobumasa Mizuno, Mitsuhiro Kawano, Atsushi Azumi, Hiroki Takahashi, Tsuneyo Mimori, Yoichiro Kamatani, Kazuichi Okazaki, Tsutomu Chiba, Shigeyuki Kawa, Fumihiko Matsuda, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide

association study. *Lancet Rheumatol.* 1:e4-22, 2019.

- 2) Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Yoshiya T, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara H: Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease (IgG4-RD): A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2019 May 22:1-17. [Epub ahead of print]
- 3) Mimori T: IgG4-related disease - a new disease entity developed in the 21st century. *Mod Rheumatol.* 29(2):213, 2019.
- 4) Ai Yaku, Kosaku Murakami, Hiroki Mukoyama, Shinsuke Shibuya, Ran Nakashima, Motomu Hashimoto, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Hironori Haga, Tsuneyo Mimori: Long QT syndrome caused by adrenal insufficiency secondary to IgG4-related hypophysitis: a case report and review of the literature. *Mod Rheumatol Case Rep.* 3(2):150-159, 2019.

### 2. 学会発表

- 1) Yoshifuji H, Shirakashi M, 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. Associations between Organ Involvements and Gender, Allergy, and Malignancy in 166 Patients with IgG4-related Disease. 欧州リウマチ学会（マドリッド）. 2019 年 6 月 21 日

- 2) 吉藤元, 白柏魅怜, 権淳英, 三森経世, ほか.  
IgG4 関連疾患各臓器病変の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連. 第 12 回 IgG4 研究会 (富山) . 2019 年 3 月 9 日
- 3) 権淳英, 吉藤元, 三森経世ほか. 抗核抗体陽性 IgG4 関連疾患患者の臨床的特徴. 第 12 回 IgG4 研究会 (富山) , 2019 年 3 月 9 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし



厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
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（令和元年度）

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)英語版作成

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治療指針の確立を目指す研究」班、消化器分科会で改定案を作成した。骨子は以下の2点である。① JPS 2011 では、自己免疫性膵炎(AIP)限局性例と膵癌の鑑別において ERP は必須とされているが、昨今、診断目的の ERP が施行されることが少なくなってきたので、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（膵臓、33 巻6号、902-913、2018）。今年度は英語版を作成し、国際誌 Pancreas に出版し、全世界に公表した（Pancreas, 49(1):e13-e14, 2020）。

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治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 月号に出版し

公表した。令和 1 年度は英語版を作成し、国際誌「Pancreas」2020 年 1 月号に出版し、全世界に公表した(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？
- ① MRCP 所見を診断項目に採用
- MRI 機種の改良により 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。

② 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。

③ 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。

④ 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。1-2) 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。

⑤ 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、能登原憲司を中心に今後検討し、今回の改定には盛り込まないこととした（論文投稿中）。

- 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、硬化性涙腺炎・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、導入しないことと了承された。
- 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. 確定

#### 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 病理組織学的確定

IVa

### II. 準確定

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。今回英文化して全世界に公表することができた。

## 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「膵臓」に出版して公表し、英文化して国際誌「Pancreas」に出版し、全世界に公表した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) **Kawa S**, Kamisawa T, Notohara K, Fujinaga Y, Inoue D, Koyama T, Okazaki K. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas* 49: e13-e4, 2020.
- 2) Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, **Kawa S**, Kawano M. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. *Mod Rheumatol.* 13:1-8, 2020.
- 3) Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, Inoue D, Yamamoto M, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Sato Y, Yamada K, Domoto Y, **Kawa S**, Kawano M, Ishizaka N. Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. *Ann Vasc Dis.* 12:460-472, 2019.
- 4) Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Hamano H, **Kawa S**. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open.* 7(11):E1410-E1418, 2019
- 5) Kuraishi Y, Watanabe T, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Kanai K, Hamano H, **Kawa S**. Effectiveness of steroid therapy for pancreatic cysts complicating autoimmune pancreatitis and management strategy for cyst-related complications. *Scand J Gastroenterol.* 54(6):773-779, 2019.
- 6) **Kawa S**. Immunoglobulin G4-related Disease: An Overview. *JMA J* 2: 11-27, 2019.
- 7) 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.* 26(1):9-42, 2019.
- 8) 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(1):49-54, 2019.
- 9) **Kawa S**, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease. In: NR Rose, IR MacKay eds, *The autoimmune diseases*. 6 ed. Cambridge, Massachusetts: Academic press; 2019:1173-1190
- 10) 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

### 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).29018.11.3 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

# Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018

## *Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011*

### SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT

**SUPPLEMENTAL TABLE 1.** Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011 (The Japan Pancreas Society, the Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor, Health and Welfare of Japan)

#### Disease Concept

Autoimmune pancreatitis (AIP), widely reported in Japan, is suspected to involve an autoimmune mechanism in its pathogenesis, which is the pancreatic lesions of IgG4-related diseases. This disease is commonly seen in middle-aged to older males. Since it is often associated with pancreatic enlargement, mass formation and obstructive jaundice, differentiation from pancreatic or bile-duct cancers becomes necessary. Laboratory data frequently shows elevated levels of serum gammaglobulin, IgG, IgG4, or the presence of positive autoantibodies, and the disease is often associated with extra-pancreatic lesions such as sclerosing cholangitis, sclerosing sialadenitis, or retroperitoneal fibrosis. Histopathological study features lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP), which is characterized by prominent infiltration of lymphocytes and IgG4-positive plasmacytes, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. Although treated effectively by steroid therapy, its long-term prognosis is not clear; relapse occurs often, and some cases are reported to be associated with pancreatic stones.

Meanwhile, besides IgG4 related pancreatitis, the United States and Europe have reported idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) as an autoimmune pancreatitis; the clinical symptoms and pancreatic image findings are similar, but abnormal immunological findings are lacking compared to IgG4-related pancreatitis, and it is characterized by granulocytic epithelial lesions (GEL). It is seen in both genders with no significant differences, also in relatively young patients, and sometimes associated with inflammatory bowel disease. Steroid therapy is effective, and relapse is rare. Internationally, two subtypes of autoimmune pancreatitis have been proposed in the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for Autoimmune Pancreatitis: type 1 related with IgG4 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: LPSP), and type 2 with neutrophil lesions (idiopathic duct-centric pancreatitis: IDCP). Since type 2 is extremely rare in Japan, the diagnostic criteria described here are intended to cover type 1, commonly seen in Japan, with type 2 noted only as reference.

#### Diagnostic Criteria

##### A. Diagnostic items

- I. Enlargement of the pancreas
  - a. Diffuse enlargement
  - b. Segmental/focal enlargement
- II. Image findings showing irregular narrowing of the main pancreatic duct
  - a. ERP (endoscopic retrograde pancreatography)
  - b. MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography)
- III. Serological findings
 

Elevated levels of serum IgG4 ( $\geq 135$  mg/dl)
- IV. Pathological findings: among i)~v) listed below,
  - a. three or more of i)~iv) are observed
  - b. two of i)~iv) are observed
  - c. v) is observed
  - i) Prominent infiltration of lymphocytes and plasma cells along with fibrosis
  - ii) More than ten IgG4-positive plasma cells per high-power microscopic field
  - iii) Storiform fibrosis
  - iv) Obliterative phlebitis
  - v) No neoplastic cells detected by EUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration)
- V. Other organ involvement (OOI): sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis, retroperitoneal fibrosis or kidney lesion

(Continued on next page)

---

**SUPPLEMENTAL TABLE 1. (Continued)**

---

## a. Clinical lesions

Extra-pancreatic sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis (Mikulicz disease), retroperitoneal fibrosis, or kidney lesion can be diagnosed with clinical and image findings.

## b. Pathological lesions

Pathological examination shows characteristic features of sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis, retroperitoneal fibrosis or kidney lesion.

## VI. Effectiveness of steroid therapy

A specialized facility may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or bile duct cancers have been ruled out. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, it is desirable to perform cytological examination using EUS-FNA (IVc). Facile therapeutic diagnosis by steroids should be avoided unless the possibility of malignant tumor has been ruled out by pathological diagnosis. Accordingly, VI includes IVc.

**B. Diagnosis**

## I. Definite diagnosis

## ① Diffuse type

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

## ② Segmental/focal type

Ib + IIa + two or more of <III/IVb/V(a/b)>

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

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

## ③ Definite diagnosis by histopathological study

IVa

## II. Probable diagnosis

## Segmental/focal type

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

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

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

## III. Possible diagnosis\*

## Diffuse type

Ia + II(a/b) + VI

## Segmental type

Ib + II(a/b) + VI

---

\*A case may be possibly type 2, although it is extremely rare in Japan.

”+” refers to “and”, and “/” refers to “or”.

---

**Explanations**

## I. Enlarged pancreas

A diffusely enlarged pancreas with “sausage-like” appearance is highly specific to AIP. However, the problem is how to differentiate a segmentally/focally enlarged pancreas from pancreas cancer. For the definition of enlarged pancreas, many facilities use the criteria suggested by Haaga and consider the pancreas to be enlarged when “the width of the pancreatic head is more than one full transverse diameter of the vertebral body, and the width of the pancreatic tail is more than two-thirds of the transverse diameter of the vertebral body (which are approximately 3cm and 2cm for the pancreatic head and tail respectively).” Precise definition is difficult due to age-related influences; it may be considered as an enlarged pancreas if steroid therapy reduces the pancreas size.

- 1) Abdominal ultrasound: An enlarged pancreas often shows a hypo-echoic area with scattered hyper-echoic spots in it.
- 2) Abdominal CT•MRI: It is recommended to perform dynamic contrast-enhanced CT•MRI with bolus injection of contrast medium wherever possible. Useful findings for differentiation from pancreatic cancer are speckled/dotted enhancement and capsule-like rim at the parenchymal phase as well as delayed homogeneous enhancement. Capsule-like rim is seen as a band-like low intensity area on T2-weighted images. Duct-penetrating sign is another characteristic finding of focal AIP and is rarely seen.

(Continued on next page)



---

**SUPPLEMENTAL TABLE 1. (Continued)**

---

- 3) Even when characteristic findings for AIP can be found, careful diagnostic procedures should be conducted to exclude the possibility of pancreatic cancer if concurrent findings suggestive of cancer are present, such as upstream dilation of the main pancreatic duct, heterogeneous delayed enhancement, or severe stenosis of involved arteries.
- 4) FDG-PET: Abnormal intense uptake is often seen in active lesions; the uptake is reduced after steroid treatment.

## II. Narrowing of the main pancreatic duct

Diffuse or segmental/focal irregular narrowing is seen in the main pancreatic duct (The pancreatic image findings described above may be observed retrospectively from the time of diagnosis).

### ERP findings

Narrowing is referred to as being unlike the obstruction or stenosis, it extends to a certain degree and the duct diameter is smaller than normal, with some irregularities. In a typical case, the narrowing extends over one third (5cm) of the entire pancreatic duct; even when the lesion is segmental, no significant dilation is observed above the narrowed area upstream of the main duct. If the narrowing is short (less than about 3cm), it is difficult to differentiate from pancreatic cancer. The presence of side branches arising from narrowed portions of the main pancreatic duct or multiple skip lesions in the main pancreatic duct are effective in differentiating from pancreatic cancer.

### MRCP findings

Narrowing or invisibleness of the main pancreatic duct is seen on MRCP and is extended to a certain degree, sometimes appearing as a multiple skip lesion. No significant dilation is observed above the narrowed area upstream of the main duct. It is usually difficult to evaluate side branches arising from narrowed portions of the main pancreatic duct. Although image quality of MRCP depends on the MR unit and scan parameters, it is necessary to acquire sufficient good quality images for the detailed evaluation of the pancreatic duct.

## III. Hematological examination

- 1) Patients with AIP often show elevated levels of serum gammaglobulin, IgG, or IgG4 and autoantibodies; an elevated level of serum IgG4 (135mg/dl or higher) is one criterion for the diagnosis. Although the diagnostic criteria defined in this paper reference only IgG4, since elevated levels of IgG4 are also observed in other diseases, including IgG4-related diseases of other organs (e.g. atopic dermatitis, pemphigus, asthma), it is not necessarily specific to AIP. Serum IgG4 is the best serum marker for differentiating from pancreatic cancer in terms of both sensitivity and specificity. However, caution is advised since elevated levels are also observed in some pancreatic or bile-duct cancers, and there are cases of pancreatic cancers associated with AIP. The significance of elevated serum IgG4 in the pathogenesis and pathophysiology of AIP is still not clear.
- 2) Autoantibodies such as antinuclear antibodies or rheumatoid factor become positive in some cases, from which AIP presence may be suspected.

## IV. Pathological findings of the pancreas

AIP shows a specific pathological image, called LPSP, whose typical features are as follows:

- 1) Prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes, and fibrosis are observed. These are often accompanied by eosinophil infiltration, but without neutrophils infiltration in most cases. Lymphoid follicle formation may also be present. Inflammation is prominent in inter- and intra-lobular regions, peripancreatic fatty tissues, and around the epithelial cells of the pancreatic duct, however, infiltration of inflammatory cells into the epithelium of the pancreatic duct is rare.
- 2) Prominent infiltration of IgG4-positive plasmacytes is characteristic of this disease; resected pancreatic specimens show 50 or more positive plasmacytes per high-power microscope field (x400) in most cases. In order to make diagnosis possible for small needle biopsy specimens, the criterion of more than 10 per high-power microscope field has been adopted worldwide. Although this diagnostic criteria has also adopted that guideline, since there are inflammatory lesions or tumors other than AIP which also meet this criteria, IgG4-immunostaining alone is not sufficient for making a definite diagnosis.
- 3) Storiform fibrosis is a lesion comprised of inflammatory cell infiltration (lymphocytes, plasmacytes) and spindle-shaped cell hyperplasia, which presents complex cell arrangements characterized by the expression "storiform", and associated with differing degrees of fibrosis. The storiform fibrosis most often appears in the pancreatic rim and peripancreatic fat tissues.

---

(Continued on next page)

---

**SUPPLEMENTAL TABLE 1. (Continued)**

---

- 4) Obliterative phlebitis is a finding where lesions caused by the infiltration and fibrosis of lymphocytes and plasmacytes in inter-lobular regions and peripancreatic fat tissues extends into a vein to cause venous stenosis or occlusion.
- 5) Although EUS-FNA is a useful tool to exclude cancer, the absence of neoplastic cells alone is insufficient; it is also important to exclude cancer using the image findings shown in I-2). Moreover, the diagnostic process should be done carefully, with comprehensive evaluation of serological findings and other organ involvement.

Either a resected or biopsied pancreatic specimen may be used for the diagnosis. EUS-FNA cytological examination is extremely effective in differentiating AIP from malignant tumors, but is not effective in diagnosing AIP. EUS-FNA histological examination can provide a definite diagnosis of AIP if sufficient sample volume is obtained. Diagnosis of AIP using biopsied specimens requires caution, since pancreatic cancer also shows a large number of IgG4-positive plasmacytes in and around the pancreas in some cases, and pathological findings similar to LPSP in some isolated cases. Careful histological diagnosis is needed when atypical findings for AIP, such as necrosis, granuloma, and abundant neutrophil infiltration, are concurrently observed.

**Notes Type 2 AIP (IDCP)**

IDCP is a pancreatitis of unknown cause which is characterized by the infiltration of neutrophils into the lumen or epithelium of the interlobular pancreatic ducts. As in the case of LPSP, clinical differentiation from pancreatic cancer becomes an issue. Because of its similarity to LPSP in being associated with the infiltration and fibrosis of lymphocytes/plasmacytes around the pancreatic epithelium, IDCP was once thought to be in the same category as LPSP. Currently, IDCP cannot be diagnosed by images or clinical findings, and therefore requires histopathological examinations for the diagnosis. In addition, while resected or necropsied specimens of pancreas are large enough for a definite diagnosis, biopsied specimens are so small that a definite diagnosis is difficult in many cases. If typical pancreatic images of AIP are shown without abnormal hematological evidence, the disease could be either type 1 or type 2. Some of type 2 AIP present clinical symptoms or image findings similar to those of pancreatic cancer, which makes it extremely difficult to differentiate type 2 AIP from pancreatic cancer.

**V. Other organ involvement: OOI**

- 1) Other organ involvement (OOI) observed in AIP refers to the IgG4 related lesions associated with type 1.
- 2) Other organs reported to be affected include the central nervous system, lacrimal/salivary glands, thyroid glands, lungs, biliary duct, liver, gastrointestinal tracts, gallbladder, kidneys, prostate glands, retroperitoneum, and lymph nodes. In the lymph nodes and lacrimal glands, however, fibrosis is scarce; not all of these organs have established concepts of their lesions. If the following conditions are met, there may be a close relation with AIP, although no clear basis is available.
  1. Investigations/reports of many cases show association with AIP.
  2. The histopathological findings feature lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis (often storiform in morphology), obliterative phlebitis, and numerous IgG4-positive plasmacytes.
  3. Steroid therapy is effective; or, the onset and offset of the effect synchronizes between pancreatic lesions and the lesions in question.
  4. There are clear points that differentiate from diseases of each organ.

Diseases that satisfy the above conditions include sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis (Mikulicz disease), retroperitoneal fibrosis, respiratory lesions, and kidney lesion (tubulo-interstitial nephritis). Currently consensus is limited to sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis retroperitoneal fibrosis and kidney lesion. These lesions could present simultaneously or in a metachronous manner with that of AIP.

**3) Sclerosing cholangitis**

1. The sclerosing cholangitis associated with AIP shows lesions over a wide area of the bile duct system; the stenosis of the lower bile duct caused by AIP must be differentiated from that caused by pancreatic cancer or cancer of the lower bile duct, and the stenosis of the intrahepatic and hilar bile ducts caused by AIP must be differentiated from that caused by primary sclerosing cholangitis (PSC) or bile duct cancer. It is necessary to make careful and comprehensive differentiation using not only the bile duct images but also endoscopic ultrasoundscopy (EUS), intraductal ultrasonography (IDUS), cytological and/or histological diagnosis, etc.

---

*(Continued on next page)*

---

**SUPPLEMENTAL TABLE 1. (Continued)**

---

2. PSC is a different entity from the sclerosing cholangitis seen in AIP, because their responses to steroid therapy and prognoses are different. Findings characteristic to PSC are band-like strictures (e.g. short band-like strictures of 1-2mm), a beaded appearance (e.g. alternating short strictures and dilatations), a pruned tree appearance (e.g. a reduced number of intrahepatic duct branches ), and diverticulum-like outpouching.
  3. It is controversial among specialists whether to include cases showing only lower bile duct stenosis within IgG4-related sclerosing cholangitis, or to view them as part of the pancreatic lesions. The findings in bile duct lesions effective in diagnosing AIP are stenosis of the intrahepatic and hilar bile ducts and the sclerosing images or wall thickening of the upper and middle bile ducts.
  4. Most of the pathological studies show a thickened bile duct and prominent transmural infiltration and fibrosis of lymphocytes and plasmacytes. Many IgG4-positive plasmacytes are observed in the lesions. The epithelium of the bile duct remains normal in most cases. Storiform fibrosis and obstructive phlebitis are also observed.
  5. The IgG4 immunostaining of enlarged duodenal papillary biopsy specimens may be useful as a supporting diagnosis, although this enlargement is infrequent. An enlarged duodenal papillary is considered to be spread from lesions of the pancreatic head, and therefore is not in the scope of extra-pancreatic lesions (other organ involvement).
- 4) Sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis
1. Sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis associated with AIP shows no or slight (if any) symptoms of dry eye or dry mouth caused by decreased function of the lacrimal glands. Unlike Sjögren's Syndrome which is often associated with swollen parotid glands, sialadenitis seen in AIP often demonstrates swollen submandibular glands and responds very well to steroid therapy. While most enlargement of the lacrimal and salivary glands is symmetrical, enlargement of the salivary glands is part of the enlarged submandibular, sublingual, or minor salivary glands. Dacryoadenitis/sialadenitis in most cases test negative for anti SS-A antibody and anti SS-B antibody, which is different from Sjögren's Syndrome. The disease can be diagnosed based on the diagnostic criteria of the organs (diagnostic criteria for IgG4-related Mikulicz disease, Japan Sjögren's Syndrome Study Group, 2008), however, if prominent infiltration of IgG4-positive plasmacytes are observed, it may be diagnosed by labial lip biopsy analysis.
  2. Pathological findings show the disappearance of acinar cells in the lobule, prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes, formation of lymphoid follicles, and interlobular fibrosis. In some cases, the lobular structure may be destroyed, and prominent infiltration and fibrosis of lymphocytes and plasmacytes may form diffuse lesions. Many of the plasmacytes are IgG4 positive. Storiform fibrosis and obliterative phlebitis may be observed, although the incidence rate is lower compared with that of AIP.
- 5) Retroperitoneal fibrosis
1. Due to diffuse hyperplasia and the inflammation of fibrous connective tissues on and around the retroperitoneum, abdominal CT/MRI images show soft tissue masses in the retroperitoneum, sometimes around the abdominal aorta. This can cause ureteral obstruction, and subsequent hydrophrosis occasionally provide a clue for diagnosis. In some cases, the disease is associated with dilated lesions of the abdominal aorta and the condition known as inflammatory abdominal aortic aneurysm may be present; however, it is difficult to differentiate said aortic aneurysm from those caused by other etiologies.
  2. Pathological study shows mass lesions formed by prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes with fibrosis. Many IgG4-positive plasmacytes are seen in the lesions. Storiform fibrosis and obliterative phlebitis are also seen very frequently.
- 6) Kidney lesion
1. In the patients who are suspected AIP and undergo abdominal contrast-enhanced CT, decreased enhancement of renal parenchyma, suggesting IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD), is occasionally seen.
  2. IgG4-RKD usually displays histological tubulointerstitial nephritis along with mild urinary findings and hypocomplementemia, but sometimes shows proteinuria when glomerular involvement is present. Although IgG4-RKD typically exhibits normal or only slightly reduced renal function, it can also progress to an advanced stage of severe renal deficiency.

*(Continued on next page)*

---

**SUPPLEMENTAL TABLE 1. (Continued)**

---

3. Characteristic image findings of contrast-enhanced CT include renal parenchymal lesions seen as multiple decreased enhancement areas (small peripheral cortical nodules, round or wedge-shaped lesions), solitary mass (hypo-vascular), or renal pelvic wall thickening without irregular lumen. Non-contrast CT may also disclose diffuse renal enlargement.

VI. Effectiveness of steroid therapy

Targets are the lesions for which image evaluation is possible; clinical conditions or hematological findings are not subject to effect evaluations. If no sufficient effect is seen within 2 weeks, reexamination is necessary. Effort should be made to take biopsies for pathological examination as much as possible, and facile diagnostic treatment with steroids should be strictly avoided. The administration of steroids may be effective in improving malignant lymphoma.

VII. Endocrine and exocrine pancreatic functions

Typical AIP shows impaired exocrine pancreatic functions and diabetes. There are quite a few cases where steroid administration is effective in improving impaired endocrine and exocrine pancreatic functions.

---

From Reference 7. Reprinted with permission.

---

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（令和元年度）

**IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン和文版の作成**

研究分担者 神澤輝実 がん・感染症センター都立駒込病院 院長

**研究要旨：**

IgG4 関連硬化性胆管炎は、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、いくつかの特徴的な所見を組み合わせで診断するが、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、2019 年 1 月に "Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis" のタイトルで、Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences 26 巻 1 号 9-42 ページに掲載された。本ガイドラインを国内で広く普及する目的で、和文版を行い、日本胆道学会誌「胆道」に掲載され、日本胆道学会のホームページに公開した。さらに Minds にも掲載された。

**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、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。

2019 年 1 月に ” Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis ” のタイトルで Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences 26 巻 1 号 9-42 ページに掲載されたガイドラインを、国内で広く普及する目的で、和訳を行った。

## B. 研究方法

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

エビデンス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。

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。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、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(推奨度 1)と低い(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。

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。

英文版の各項目の執筆者に和訳してもらい、全体をガイドライン作成委員長と副委員長が校正し、日本胆道学会誌「胆道」に投稿した。

## C. 研究結果

日本胆道学会誌「胆道」33 巻 2 号 169-210 ページ(2019)に、”IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン”の題名で、報告(secondary publication)として掲載された。

## CQ と推奨の一覧

### I. 診断

CQI-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）。

CQI-2) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に血清 IgG4 値の測定は推奨されるか？

●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）。

CQI-3) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に超音波検査（US、EUS）は推奨されるか？

●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）。

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

CQI-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に CT・MRI 検査は推奨されるか？

●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）。

CQI-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）。

CQI-6) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に ERC は推奨されるか？

●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）。

CQI-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）。

CQI-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）。

CQI-9) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に胆管生検は推奨されるか？

●診断率は低い 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）。

CQI-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）。

CQI-11) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に IDUS（管腔内超音波）は推奨されるか？

●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）。

CQI-12) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に肝生検

は推奨されるか？

●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）。

CQI-13) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に経口胆道鏡(POCS)は推奨されるか？

●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）。

CQ I-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推奨されるか？

●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推奨されるか？

●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）。

CQII-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、その後更なる普及のために、日本胆道学会のホームページに公開された。更



に、日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業  
Minds の審査を受け、Minds にも掲載された。

#### E. 結論

IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドライン  
の和文版を作成した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

神澤輝実、中沢貴宏、田妻進、全陽、田  
中篤、大原弘隆、村木崇、乾和郎、井上  
大、西野隆義、内藤格、糸井隆夫、能登  
原憲司、菅野敦、窪田賢輔、平野賢二、伊  
佐山浩通、清水京子、露口利夫、下瀬川  
徹、千葉勉、岡崎和一、滝川一、木村理、  
海野倫明、吉田雅博。IgG4 関連硬化性胆  
管炎診療ガイドライン。胆道 33(2) 169-  
210, 2019。

##### 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  
分担研究報告書（令和元年度）

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。前年までの本研究で私達は、自己免疫性膵炎 148 例のうち 13 例に消化管病変が存在し、そのうち 5 例に IgG4 関連消化管病変を認めたが、本年は症例数を増加して検討した。その結果自己免疫性膵炎 168 例中、16 例に消化管病変が存在し、そのうち 6 例が IgG4 関連消化管病変であった。これら 6 例のうち 5 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。前年までの本研究で私達は、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、今回はさらに症例数を増やして検討した。

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 168 例（I 型 160 例、II 型 8 例）について消化管病変の有無、さらにその詳細について検討した。

（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) 上下部内視鏡を施行した自己免疫性膵炎 168 例のうち 16 例に消化管病変が存在したが、その内訳は、潰瘍性大腸炎 2 例、大腸ポリープ 8 例、胃ポリープ 3 例、限局性大

腸炎 2 例、好酸球性胃腸症 1 例であった（16/168、9.5%）であった。このうち潰瘍性大腸炎はいずれも II 型自己免疫性膵炎であった。

- 2) 残りの 14 病変のうち、大腸ポリープ 8 例中 3 例は腺腫、2 例は過形成性ポリープで、3 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。一方胃ポリープ 3 例中、2 例は過形成ポリープで、1 例が IgG4 関連ポリープであった。限局性大腸炎 2 例はいずれも IgG4 関連大腸炎と診断された。したがって、I 型自己免疫性膵炎 160 例中 IgG4 関連消化管病変は 6 例でみられた（3.8%）。
- 3) IgG4 関連消化管疾患を有する患者 6 例（胃ポリープ 1 例、大腸ポリープ 3 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) なお本年までに、これら I 型自己免疫性膵炎 160 例の中から 5 例のがん患者が見出された（前立腺がん 2 例、胃がん、大腸がん、DLBL、各 1 例）。

D. 考察

今年度は前年度までの症例を増加させて検討を行ったが、その結果総計として、I型自己免疫性膵炎 160 例のうち 14 例に消化管病変が存在し、そのうち 6 例に IgG4 関連消化管病変を認めた。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。

さらに経過観察中 5 例（3.1%）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 168 例中 16 例に消化管病変が存在した。
- 2) 消化管病変を認めた I 型自己免疫性膵炎 14 例中、6 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）6 例のうち 5 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) Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T,

Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tanaka Y, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara T: Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. **Modern Rheumatol** 2019 Jul 11:1-7. DOI: 10.1080/14397595.2019.1621475

- 2) Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. **Lancet Rheumatology** August 6, 2019

[http://dx.doi.org/10.1016/52665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/52665-9913(19)30006-2)

- 3) Kato Y, Azuma K, Someda H, Shiokawa M, Chiba T. Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by antilaminin 511-E8

antibody: a novel autoantibody in  
patients with autoimmune  
pancreatitis. *Gut* 2020  
Mar;69(3):607-609.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
特になし

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。

B. 研究方法

平成29年6月に全国の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。平成30年6月に一次調査へ回答のあった施設へオンライン入力での二次調査を依頼し、集計を行った。

（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  
(2019-1-490)

C. 研究結果

平成30年3月末までに854診療科より一次調査への回答が得られた（回答率：34.1%）。平成28年の自己免疫性膵炎年間受療患者数は13,436人（95%信頼区間：10,952-15,921人）（うち新規 3,984人）（95%信頼区間：3,218-4,755人）であり、前回調査の約2.3倍であった。平成31年3月末までに得られた二次調査結果の集計により、1,474例の臨床情報が得られた。男女比は2.94であり、男性では70歳代が、女性では60歳代が最多であった。血清IgG4の増加は84.5%の患者で見られた。

多くの症例では膵腫大と主膵管の狭細像を認めた。組織採取が64.0%の患者で行われており、EUS-FNAが最多の採取手技（85.5%）であった。好中球浸潤を伴わないリンパ形質細胞浸潤は60.4%に、IgG4陽性形質細胞（高倍率視野当たり>10個）は33.9%に、花筈状線維化は23.4%に、閉塞性静脈炎は11.9%に認めた。膵外病変は60.0%の症例で合併しており、硬化性胆管炎が最多であった。ステロイド治療が84.4%の患者で行われており、ほぼ全ての症例（98.6%）で良好な反応が得られていた。維持療法は85.0%の患者で実施されていた。再燃は23.4%の患者で発生していた。

E. 結論

自己免疫性膵炎全国調査を実施し、集計結果を原著論文として発表した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Col laborators.

Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016.

J Gastroenterol. 2019  
[Epub ahead of print]

2. 学会発表

該当なし

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

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：IgG4 高値の他疾患、もしくは、IgG4 正常値の自己免疫性膵炎患者が存在する。  
我々の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  
できれば、診断に有用であると考ええる。

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のエピトープと新たな抗原同定、市販用ELISAキットの開発を既存血清を用いて行う。

（倫理面への配慮）

京大内の倫理委員会を通し、患者、健常人から同意を取得後血清を採取している。これらを用いて研究を行っており、倫理面で問題はない。

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、更にラミニン511に生理的に結合するインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ が自己免疫性膵炎の自己抗原であることを同定した。これにより自己免疫性膵炎の約6割でラミニン511、もしくはインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 自己抗体が陽性になった。更に抗原の探索を行い、同時にこれらを用いた診断キットの開発を進めている。

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。引き続き臨床応用を目指し、エピトープの同定、新たな抗原の同定、診断キットの開発を進めていくことが必要。

F. 健康危険情報 該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by anti-laminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis. Kato Y, Azuma K, Someda H, Shiokawa M, Chiba T. Gut. 2020 Mar;69(3):607-609.

2. 学会発表

1. 塩川雅広、桑田威、妹尾浩「自己免疫性膵炎の自己抗原同定とその発展」、第47回日本臨床免疫学会総会、札幌、2019年10月

2. 塩川雅広「自己免疫性膵炎におけるIgGの病原性とその抗原同定」、第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会、徳島、2019年9月

3. 塩川雅広、梶田威、太田彩貴子、  
中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野  
智紀、丸井彩子、曾我部裕子、松森友  
昭、森田敏広、津田喬之、西川義浩、丸  
野貴久、宇座徳光、妹尾浩、シンポジウ  
ム「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関  
する研究」第56回日本消化器免疫学会総  
会、京都、2019年8月
4. 塩川雅広、梶田威、太田彩貴子、中村  
武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、  
丸井彩子、曾我部裕子、垣内伸之、松森  
友昭、森田敏広、津田喬之、美馬淳志、  
西川義浩、上田樹、丸野貴久、宇座徳光、  
児玉裕三、千葉勉、妹尾浩、招待講演(ラ  
ンチョン)「自己免疫性膵炎の抗原同定」、  
第50回日本膵臓学会大会、東京、2019年  
7月
5. Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama,  
Tsutomu Chiba, Application of new  
autoantibodies in patients with aut  
oimmune pancreatitis,第62回日本糖尿  
病学会、仙台、2019年5月
6. Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo,  
Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu. 「Identi  
fying a new antigen of autoimmune p  
ancreatitis」 The 3rd Joint Session b  
etween TDDW-JDDW-KDDW (September 20  
19)
7. Masahiro Shiokawa, Takeshi Kuwada.  
Sakiko Ota, Takeharu Nakamura, Hiro  
yuki Yoshida, Kanako Okamoto, Nobuy  
uki Kakiuchi, Saiko Marui, Yuko Sog  
abe, Toshihiro Morita, Tomoaki Mats  
umori, Atsushi Mima, Yoshihiro Nish  
ikawa, Tatsuki Ueda, Norimitsu Uza,  
Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. 「Dist  
inct autoantibodies of IgG4-related  
sclerosing cholangitis (IgG4-SC) a  
nd primary sclerosing cholangitis

(PSC)」 EASL2019 (March 2019)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

分担研究報告書

IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎 全国調査

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：IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の国内患者総数および有病率を推定することを目的とし、層化無作為抽出法によって国内疫学調査を行った。全国 5,578 施設から調査対象施設 1,180 施設を抽出し（抽出率 21.2%）、2018 年 1 月～12 月中の IgG4-SC・IgG4-AIH 受療者数を尋ねた。回答のあった施設は 532 施設（回収率 45.1%）であった。IgG4-SC は 1,045 例が報告され、国内患者総数は 2,747.2 例（95%信頼区間 2,683.3～2,811.2）、人口 10 万人当たりの有病率は 2.18（2.13～2.23）と推定された。同様に、IgG4-AIH については 65 例が報告され、国内患者総数 399.7 例（95%信頼区間 371.0～428.5）、有病率 0.32（0.29～0.34）と推定された。

#### A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）の有病率は未だ明らかになっていない。そこで、本研究では、IgG4-SC、IgG4-AIH の有病率及びその実態を疫学調査によって明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班（中村班）によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第 3 版）」に基づき、層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。

すなわち、消化器内科、消化器・移植外科を有する全国の病院を、本研究班および「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員の所属する特別階層病院、大学附属病院、それ以外の病院に区分し、それ以外の病院はさらに病床数により細分化した後、それぞれにおいてあらかじめ定めた抽出率により病院を無作為抽出した。特別階層病院、大学附属病院、500 床以上の病院の抽出率は 100%とした。

抽出した病院のうち、前回 2015 年調査において 0～1 症例の IgG4-SC 症例登録の

あった施設に対しては、1 次調査として 2018 年 1 月 1 日～2018 年 12 月 31 日に受療した各疾患の患者数及び性別を郵送法により調査し、記入後返送するよう依頼した。この 1 次調査で症例が 1 例以上存在すると返答のあった施設に対しては、2 次調査として調査票あるいは EDC システムによる症例情報の登録を依頼した。

また抽出した病院のうち、前回 2015 年調査において 2 症例以上の IgG4-SC 症例登録のあった施設に対しては、1 次調査は省略し、直接 2 次調査として EDC システムによる症例情報の登録を依頼した。

以上より 2018 年 1 月～12 月の症例数を集計し、超幾何分布を仮定する計算式により全国患者数を推計した上、2018 年現在の日本の総人口をもとに有病率を推計した。なお依頼に際し、IgG4-SC については「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012」（胆道、26(1): 60, 2012）、IgG4-AIH については「IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準（案）」（Semin Liver Dis. 36: 229-241, 2016）（表 1）を同封し、IgG4-SC については「確診」と「準確診」、IgG4-AIH については「確診」「準確診」「疑診」の症例数を記入するよう依頼した。IgG4-AIH については、自己免疫性肝炎の診断基準を



満たすかどうかについては不問とした。  
(倫理面への配慮)

本研究計画は帝京大学倫理委員会によって承認されている(帝倫 18-237 号)。

### C. 研究結果

#### (1) IgG4-SC

集計結果を表 1 に示す。全国 5,578 施設から抽出された調査対象施設は 1,180 施設であり(抽出率 21.2%)、この施設に対して上記の方法により 2018 年中の IgG4-SC 受療者数を尋ねた。回答のあった施設は 532 施設(回収率 45.1%)であり、報告患者数は 1,045 例であった。これによって推計された国内患者総数は 2,747.2 例(95%信頼区間 2,683.3~2,811.2)であり、人口 10 万人当たりの有病率は 2.18 (2.13~2.23) と推定された。

#### (2) IgG4-AIH

集計結果を表 2 に示す。調査対象施設は 1,180 施設であり(抽出率 21.2%)のうち、2018 年中の IgG4-AIH 受療者の報告患者数は 65 例であった。

これによって推計された国内患者数は 399.7 例(95%信頼区間 371.0~428.5)であり、人口 10 万人当たりの有病率は 0.32 (0.29~0.34) と推定された。

### D. 考察

本研究は IgG4-SC、IgG4-AIH についての国内外においてはじめての疫学研究であり、極めて貴重なものである。IgG4-SC については自己免疫性膵炎のおよそ 90%に合併するという事実に基づき、自己免疫性膵炎の疫学調査結果から国内患者総数は概ね 2,500 例と推定されていたが、今回の推定値はその結果を多少上回っていた。また同じく硬化性胆管炎である原発性硬化性胆管炎の国内患者総数推定値である 2,300 例よりも多く、IgG4-SC が決して稀ではない疾患であることが明らかとなっ

た。今回集積された 1,045 例という症例数は極めて多数であり、これらの臨床情報を解析することによって IgG4-SC の実態がさらに明らかになることが期待される。

一方、過去、IgG4-AIH の文献的報告例はきわめて稀であり、IgG4-AIH 症例の国内患者総数が約 400 例と推定されたことは驚きであった。今回は疫学調査のマニュアルに従い、診断基準案(表 1)を同封し調査を依頼したため、各施設において診断に大きなばらつきがあったとは考えにくいところではあるが、今後実際に集積された 65 例について二次調査を行い、病理組織標本を集積して中央一括診断を行うことによって、IgG4-AIH の実態把握に努めたいと考えている。

### E. 結論

IgG4-SC、IgG4-AIH の国内疫学調査を行い、国内患者総数および人口 10 万人当たりの有病率は、それぞれ IgG4-SC で 2,747.2 例(95%信頼区間 2,683.3~2,811.2)、2.18 (2.13~2.23)、IgG4-AIH で 399.7 例(95%信頼区間 371.0~428.5)、0.32 (0.29~0.34) と推定された。

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他

表1 IgG4 関連自己免疫性肝炎診断基準（案）

|                                       |
|---------------------------------------|
| （１）血清 IgG4 値が 135mg/dL 以上             |
| （２）肝組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤が 10 個以上（強視野） |
| （３）帯状あるいは架橋性壊死を伴う慢性肝炎                 |
| （４）同時性ないし異時性その他臓器 IgG4 関連疾患の合併        |
| 確 診：（１）＋（２）＋（３）＋（４）                   |
| 準確診：（１）＋（２）＋（３）                       |
| 疑 診：（１）～（４）のうち 2 項目                   |

(Nakanuma Y, et al. Histopathology of IgG4-related autoimmune hepatitis and IgG4-related hepatopathy in IgG4-related disease. Semin Liver Dis. 36: 229-241, 2016. より)

表2 IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の集計結果

| 区分        | 対象<br>施設数 | 調査<br>施設数 | 抽出率<br>(%) | 回収<br>施設数 | 回収率<br>(%) | 報告<br>患者数 | 推計<br>患者数 | 標準<br>誤差 | 95%信頼区間 |        |
|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|----------|---------|--------|
|           |           |           |            |           |            |           |           |          | 下限      | 上限     |
| 大学病院      | 101       | 101       | 100.0      | 51        | 50.5       | 191       | 378.3     | 10.5     | 357.8   | 398.7  |
| 500 床以上   | 188       | 188       | 100.0      | 70        | 37.2       | 165       | 443.1     | 9.4      | 424.8   | 461.5  |
| 400～499 床 | 226       | 179       | 79.2       | 75        | 41.9       | 66        | 198.9     | 5.6      | 188.0   | 209.8  |
| 300～399 床 | 359       | 144       | 40.1       | 68        | 47.2       | 55        | 290.0     | 8.8      | 273.1   | 307.6  |
| 200～299 床 | 428       | 86        | 20.1       | 39        | 45.3       | 11        | 120.7     | 8.7      | 103.7   | 137.7  |
| 100～199 床 | 1169      | 117       | 10.0       | 55        | 47.0       | 4         | 85.0      | 8.8      | 67.8    | 102.3  |
| 99 床以下    | 2887      | 145       | 5.0        | 58        | 40.0       | 4         | 199.1     | 20.3     | 159.3   | 238.9  |
| 特別階層      | 220       | 220       | 100.0      | 116       | 52.7       | 549       | 1031.7    | 14.0     | 1004.3  | 1059.1 |
| 合計        | 5578      | 1180      | 21.2       | 532       | 45.1       | 1045      | 2747.2    | 32.6     | 2683.3  | 2811.2 |

表3 IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) の集計結果

| 区分        | 対象<br>施設数 | 調査<br>施設数 | 抽出率<br>(%) | 回収<br>施設数 | 回収率<br>(%) | 報告<br>患者数 | 推計<br>患者数 | 標準誤<br>差 | 95%信頼区間<br>下限 上限 |        |
|-----------|-----------|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|----------|------------------|--------|
| 大学病院      | 101       | 101       | 100.0      | 51        | 50.5       | 191       | 378.3     | 10.5     | 357.8            | 398.7  |
| 500 床以上   | 188       | 188       | 100.0      | 70        | 37.2       | 165       | 443.1     | 9.4      | 424.8            | 461.5  |
| 400～499 床 | 226       | 179       | 79.2       | 75        | 41.9       | 66        | 198.9     | 5.6      | 188.0            | 209.8  |
| 300～399 床 | 359       | 144       | 40.1       | 68        | 47.2       | 55        | 290.0     | 8.8      | 273.1            | 307.6  |
| 200～299 床 | 428       | 86        | 20.1       | 39        | 45.3       | 11        | 120.7     | 8.7      | 103.7            | 137.7  |
| 100～199 床 | 1169      | 117       | 10.0       | 55        | 47.0       | 4         | 85.0      | 8.8      | 67.8             | 102.3  |
| 99 床以下    | 2887      | 145       | 5.0        | 58        | 40.0       | 4         | 199.1     | 20.3     | 159.3            | 238.9  |
| 特別階層      | 220       | 220       | 100.0      | 116       | 52.7       | 549       | 1031.7    | 14.0     | 1004.3           | 1059.1 |
| 合計        | 5578      | 1180      | 21.2       | 532       | 45.1       | 1045      | 2747.2    | 32.6     | 2683.3           | 2811.2 |

## 多施設共同前向き急性膵炎研究における急性発症自己免疫性膵炎の評価

研究分担者 岩崎栄典 慶應大学医学部消化器内科

### 研究要旨

全国急性膵炎レジストリー研究 (SANADASTUDY) の運用をおこない、急性発症の AIP 症例の情報を収集することを目的とする。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎の急性発症症例は稀であることが報告されている。われわれは 2017 年より急性膵炎の前向き多施設コホート研究 (SANADASTUDY) を開始している。本邦では重症膵炎を対象とした横断的な全国調査と、他施設後向き解析がおこなわれてきたが、軽症膵炎を含めた全膵炎症例を高いクオリティで前向きにデータを収集しその予後を評価する all Japan の研究を企画立案し運用している。このデータベースの作成運用とともに、本コホート内での急性発症自己免疫性膵炎の特徴を検討したい。

### B. 研究方法

本研究は前向き他施設コホート研究のサブ研究である。研究組入期間は 2017 年 1 月から 2021 年 12 月の 5 年間で予定し、予定症例数は 2000 例 (軽症 1500 例、重症 500 例) とし、全国のハイボリュームセンター 51 施設に参加いただき現在登録が進んでいる。現在本研究は中間解析を取りまとめている。(倫理面への配慮) UMIN000025468, 倫理審査番号 20160254。

### C. 研究結果

2019 年膵臓学会にて SANADASTUDY の中間報告をおこなった。2019 年 1 月の時点で登録者 716 例中、AIP 症例は 4 例であった。データクリーニング中であり詳細は開示できないが 716 名の APACHEII スコアの平

均は  $7.8 \pm 4.6$ 、重症膵炎は 32.8% であった。

成因別ではアルコール 31.3%、胆石 21.6%、特発性 21.0%、ERCP 後 8.2% であり、入院中死亡率は 3.8% であった。現在 1000 例を超え、中間解析データのクリーニング中であり、2020 年秋には中間報告データを持って論文報告を考えている。D. 考察

本コホート研究において、急性発症の膵炎は稀であることがわかった。中間解析および最終解析において急性発症の自己免疫性膵炎の治療経過、臨床経過についてまとめたい。またサブ解析として研究グループ内で詳細な検討が必要と考えている。

### E. 結論

急性発症の自己免疫性膵炎の急性膵炎に占める割合は少ない。現時点ではデータは不十分であり、今後さらなる評価が必要である。

### F. 健康危険情報

なし (分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

### G. 研究発表

1. 論文発表 未発表
2. 学会発表

岩崎栄典他 膵炎調査研究-急性膵炎調査研究分科会報告 急性膵炎症例前向き多施設コホート進捗状況 2019 年 7 月 12 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

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・学術研究院医歯学域医学系 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 陽性形質細胞やマクロファージの分布が有意に異なっていた。膵がん患者より同様に分離し AIP 患者と比較したところ、IgG4 陽性細胞比率は末梢血では差がないが、AIP 組織中で膵がんよりも有意に高い比率で分布していた。AIP では末梢血・組織中ともに制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞比率は正に相関していたが、膵がんでは相関を認めなかった。AIP では組織中制御性 T 細胞と M2 マクロファージ細胞比率が正に相関していたが、膵がんでは相関を認めなかった。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 鹿児島大学病院  
消化器内科 助教  
橋元 慎一 鹿児島大学病院  
消化器内科 講師

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・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。対照として膵癌患者検体を用いた。  
(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) 末梢血・組織中 IgG4 陽性細胞比率を AIP と膵癌患者で比較したところ、末梢血液では有意差がなかったが膵組織中血液で膵がんよりも AIP で有意に比率が高かった。AIP では末梢血・組織中ともに制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞比率は正に相関したが膵がんでは相関を認めなかった。また、AIP では組織中制御性 T 細胞と M2 マクロファージ細胞比率が正に相関したが膵がんでは相関を認めなかった。

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。また、AIP と膵癌患者ではリンパ球、マクロファージの分布が異なっていた。

#### 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た。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
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（令和元年度）

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)

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。

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。

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。  
本年度4月より登録開始し現在17症例  
(当院10症例) 登録中

D. 考察  
研究継続中

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

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治療指針の確立を目指す研究  
分担研究報告書（令和元年度）

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。当院ではこれまでもEUS-FNAを用いAIPの病理診断を行ってきたが、その成績を後方視的検討に検討した。その結果半数で4項目中3項目が陽性であり、病理所見でのAIPの診断が可能であった。フランシーン型FNA針での陽性率が高く診断に有用であった。

共同研究者：なし

A. 研究目的

当院における1型AIPにおけるEUS-FNAの病理学的診断能を明らかにする。

B. 研究方法

後ろ向き観察研究

（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。

C. 研究結果

主要評価項目：JPS2018 病理所見における各項目の陽性率①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化：85.3%、②強拡1視野当たり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤：55.9%、③花筵状線維化：73.5%、④閉塞性静脈炎：26.5%  
副次的評価項目：各FNA針における病理所見4項目中3項目の陽性率：

フランシーン針が83.3%と陽性率が高かった。

D. 考察

半数で4項目中3項目が陽性であり、病理所見でのAIPの診断が可能であった。フランシーン型FNA針での陽性率が高く診断に有用であった。

E. 結論

以上よりAIPの病理診断のためにはフランシーン型針の使用が有用と考えられるが、今回の検討は後方視的検討であり前向き研究が求められる。

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

JDDW2019

APA・JSP合同会議

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 関連涙腺・唾液腺炎の治療方針の検討

研究分担者 高橋 裕樹（札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 教授）  
高野 賢一（札幌医科大学医学部 耳鼻咽喉科 教授）  
研究協力者 山本 元久（東大医科研病院アレルギー免疫科 准教授）

研究要旨：当科で初診から診療中の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を対象に、発症年齢、治療前臨床検査値などを変数としてクラスター分析したところ、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。また、ステロイド投与後の大腿骨頭壊死抑制効果が期待される治療介入が、IgG4 関連疾患の再燃に影響する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。一方、涙腺・唾液腺病変は IgG4-RD の先行病変であることが多く、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、涙腺・唾液腺炎単独例ではステロイド使用の是非、治療開始時期や減量中止についてはコンセンサスが得られていない。そこで今回、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応用する可能性について検討した。股、大腿骨頭壊死の発症抑制を目的に行った自主臨床試験（承認 23-119, 25-1104）での治療介入が IgG4 関連疾患の自然経過に影響を及ぼす可能性についても検討した。

### 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、IgG4 関連疾患に対して当科で行っている標準プロトコールに準拠した（高橋裕樹：IgG4 関連疾患。GUIDELINE 膠原病・リウマチ 治療ガイドラインをどう読むか、p43-49. 診断と治療社、東京、2010.）。

すなわち、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/日ごとに減量、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、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。また、ステロイド性大腿骨頭壊死発生抑制を目的とした自主臨床研究において、治療薬 LPZ の使用が、IgG4 関連疾患の再燃に及ぼす影響を LPZ 使用群 74 例、非使用群 123 例において検討した。

### （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、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、の 4 群に分類された。

各群と、治療反応・予後の関連を検討したところ、I 群は再燃率が最も高く、ステロイド維持量が PSL 換算 6.7 mg/日と高く、免疫抑制薬併用率も 17% と一番高かった。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、薬剤中止率も高かった。

LPZ 使用有無別の再燃率は、使用群 7.0%に

対して、非使用群 45.6%と有意差 ( $p=0.04$ ) を認めた。両群の治療開始時の血清 IgG4 には差がなく (938 mg/dl vs 937 mg/dl)、ステロイド維持量、免疫抑制薬併用率にも差がなかった。

#### D. 考察

今回の解析により、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の臨床的特徴（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であり、平均 6.7 mg/日以下への PSL 減量が困難なことが推測された。ただし、併行して行った LPZ 併用が再燃率を相加・相乗的に下げることが可能かどうかは、今後の検討は必要である。一方、III 群・IV 群は血清 IgG/IgG4、好酸球数が I・II 群に比して低く、いわゆる活動性が低いと想定できる集団であり、標準的な治療介入や併用は要さない可能性を示唆した。

#### E. 結論

涙腺・唾液腺炎を呈する IgG4 関連疾患であっても、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。また、LPZ が治療反応性・経過に影響を及ぼす可能性についても検証が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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 28 回日本シェーグレン症候群学会で発表 (2019 年 9 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

特記すべきことなし

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（令和元年度）

**IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）、  
IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の検証**

研究分担者 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科 教授

研究要旨： IgG4 関連疾患患者の診断における、IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の感度・特異度、一致率を比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の有用性を明らかにすることを目的とした。2010 年 1 月～2019 年 12 月までに、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎疑いあるいはシェーグレン症候群疑いで当科に入院し、涙腺あるいは顎下腺あるいは口唇唾液腺の生検を施行した 40 例に関して、患者背景、最終臨床診断、生検の病理組織所見、前述の 3 つの診断基準の満足度を後ろ向きに解析した。解析対象症例 40 例中、20 例は最終臨床診断が IgG4 関連疾患、残りの 20 例は非 IgG4 関連疾患（内訳は一次性シェーグレン症候群 15 例、関節リウマチ合併二次性シェーグレン症候群 3 例、全身性エリテマトーデス合併二次性シェーグレン症候群 1 例、悪性リンパ腫 1 例）であった。これら 40 例について、IgG4 関連疾患の診断における IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）の感度 100%（95%信頼区間 91.2-100%）、特異度 100%（91.2-100%）、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）の感度 75%（61.7-79.1%）、特異度 95%（81.7-99.1%）、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の感度 100%（89.9-100%）、特異度 95%（84.9-95%）であった。IgG4 関連疾患包括診断基準と IgG4 関連ミクリッツ病診断基準のカッパ係数は 0.7、IgG4 関連疾患包括診断基準と IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数は 0.95、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数 0.75 であった。以上の結果から、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。

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）

が用いられており、IgG4-RD 患者の指定難病の診断基準にも採用されている。本研究では、ミクリッツ病分科会より提案された IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）（表 3）と従来の 2 つの診断基準の感度・特異度、一致率を比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の有用性を明らかにすることを目的とした。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）の診断に関しては、本邦では IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）（表 1）に加えて、涙腺・唾液腺炎では IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）（表 2）

B. 研究方法

2010 年 1 月～2019 年 12 月までに、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎疑いあるいはシェーグレ

ン症候群疑いで当科に入院し、涙腺あるいは顎下腺あるいは口唇唾液腺の生検を施行した40例に関して、患者背景、最終臨床診断、生検の病理組織所見、IgG4関連疾患包括診断基準（2011年）、IgG4関連ミクリッツ病診断基準（2008年）、IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019年）の満足度を後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」班の参加施設による多施設共同研究として、臨床研究「IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究」の本施設における実施に関して、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（承認日：

2015/3/4）。本研究は多施設共同の後ろ向き観察研究であり、個々の患者さんへの説明と同意に替えて、本研究の目的を含む研究の実施についての情報をホームページ上（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）；

<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/rheumatology/>）で公開し、IgG4-RDの病態、本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを説明し、質問の場を確保した。

### C. 研究結果

解析対象症例40例中、20例は最終臨床診断がIgG4関連疾患、残りの20例は非IgG4関連疾患（内訳は一次性シェーグレン症候群15例、関節リウマチ合併二次性シェーグレン症候群3例、全身性エリテマトーデス合併二次性シェーグレン症候群1例、悪性リンパ腫1例）であった。

これら40例について、IgG4関連疾患の診断におけるIgG4関連疾患包括診断基準（2011年）の感度100%（95%信頼区間

91.2-100%）、特異度100%（91.2-100%）、IgG4関連ミクリッツ病診断基準（2008年）の感度75%（61.7-79.1%）、特異度95%（81.7-99.1%）、IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019年）の感度100%（89.9-100%）、特異度95%（84.9-95%）であった（表4）。

IgG4関連疾患包括診断基準とIgG4関連ミクリッツ病診断基準のカッパ係数は0.7（かなり一致）、IgG4関連疾患包括診断基準とIgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数は0.95（ほとんど一致）、IgG4関連ミクリッツ病診断基準とIgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数0.75（かなり一致）（表5）であった。IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案を満たしたが、IgG4関連ミクリッツ病診断基準を満たさなかったIgG4関連疾患5例は、全例で高IgG4血症、および涙腺もしくは顎下腺生検でIgG4陽性形質細胞浸潤（IgG4/IgG陽性細胞比は40%以上）を伴うリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を認めた（表6）。一方で、これらの5例では涙腺、唾液腺の腫脹は1ペアのみであり、IgG4関連ミクリッツ病診断基準で採用されている2ペア以上の腫脹は認めなかった。

### D. 考察

IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、IgG4関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案では、IgG4関連ミクリッツ病診断基準では診断できない涙腺、唾液腺の1ペアのみの腫脹を有する症例を拾い上げることができ、感度上昇に寄与したと考えられた。

### E. 結論

IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案

は、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.

Pathogenesis of IgG4-related disease.

Comparison with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 30:7-16, 2020

2) Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Asashima H,

Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F,

Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M,

Yokosawa M, Kondo Y, Moriyama M,

Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T.

Upregulation and pathogenic roles of

CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease.

*Mod Rheumatol*, 2019 [Epub ahead of

print]

##### 2. 学会発表

1) 坪井洋人、本田文香、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之、IgG4 関連疾患における

CCL18-CCR8 経路の意義. 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 (2019 年 4 月)

2) 坪井洋人、本田文香、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之、IgG4 関連疾患における CCL18-CCR8 経路

の意義. 第 28 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (2019 年 9 月)

3) 本田文香、坪井洋人、小野由湖、安部沙織、高橋広行、伊藤清亮、山田和徳、川野充弘、近藤裕也、松本功、住田孝之、IgG4 関連疾患モデルマウス (LAT マウス) におけ

る CCL8-CCR8 経路の解析. 第 28 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (2019 年 9 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

表1 IgG4関連疾患包括診断基準 (2011年)

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、腫瘍、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。
  - ①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。
  - ②IgG4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。

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定診断群 (probable)、

1) + 2) のみを満たすものを疑診断群 (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 (Sjögren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など) と鑑別することが重要である。

本基準により診断できない場合にも、各臓器の診断基準によっても診断が可能である。また、包括診断基準で準確定、疑診の場合には、臓器特異的IgG4関連疾患診断基準を併用する。

(*Mod Rheumatol* 22:21-30, 2012)

表2 IgG4関連ミクリッツ病 (IgG4関連涙腺・唾液腺炎) 診断基準 (2008年)

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

2. 血清学的に高IgG4血症 (135mg/dl以上) を認める。

3. 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陽性/IgG陽性細胞が50%以上) を認める。

項目1と、項目2または項目3を満たすものを、IgG4関連ミクリッツ病と診断する。

・全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴うことも多い。

・サルコイドーシス、キャスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌、その他既知の疾患を鑑別する。

(日本臨床免疫学会誌 32:478-483, 2009)

表3 IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案 (2019年)

1. 涙腺、耳下腺あるいは顎下腺の腫脹を持続性 (3ヶ月以上) に認める。  
a. 対称性、2ペア以上  
b. 1箇所以上
2. 血清学的に高IgG4血症 (135 mg/dl以上) を認める。
3. 涙腺、あるいは唾液腺生検組織\*に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤 (IgG4陽性/IgG陽性細胞が40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/hpfをこえる) を認める。

診断は、項目1a＋項目2または項目3を満たすもの、ないしは項目1b＋項目2＋項目3を満たすものを確診とする。  
全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器病変を伴うことも多い。鑑別疾患に、サルコイドーシス、多中心性Castleman病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などがあげられる。従って、項目1a＋項目2で確診とされる場合も可能であれば生検を施行することが望ましい。  
(注釈\*) 生検組織には口唇腺を含む

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  
令和元年度第2回班会議、2019年12月20日

表6 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年) を満たしたが、ミクリッツ病診断基準 (2008年) を満たさなかったIgG4関連疾患5例の臨床的特徴

| 症例 | 発症年齢 | 性別 | 腺腫脹 |     | 血清<br>IgG4 | 生検    |     |                 | 診断基準の満足度     |                   |                   |                       |                        |
|----|------|----|-----|-----|------------|-------|-----|-----------------|--------------|-------------------|-------------------|-----------------------|------------------------|
|    |      |    | 顎下腺 | 耳下腺 | 涙腺         | mg/dl | 部位  | リンパ球・形質細胞浸潤＋線維化 | IgG4陽性形質細胞浸潤 | IgG4/IgG陽性細胞比 (%) | 包括診断基準<br>(2011年) | ミクリッツ病診断基準<br>(2008年) | 涙腺・唾液腺炎診断基準<br>(2019年) |
| 1  | 47   | F  | なし  | なし  | 両側         | 202   | 涙腺  | あり              | あり           | 62                | 確定診               | 非確定                   | 確定                     |
| 2  | 71   | M  | なし  | なし  | 両側         | 381   | 涙腺  | あり              | あり           | 65                | 確定診               | 非確定                   | 確定                     |
| 3  | 66   | M  | 両側  | なし  | なし         | 726   | 顎下腺 | あり              | あり           | 85                | 確定診               | 非確定                   | 確定                     |
| 4  | 49   | F  | なし  | なし  | 両側         | 272   | 涙腺  | あり              | あり           | 80                | 確定診               | 非確定                   | 確定                     |
| 5  | 48   | M  | 両側  | なし  | なし         | 591   | 顎下腺 | あり              | あり           | 40                | 確定診               | 非確定                   | 確定                     |

表4 3つの診断基準の感度・特異度の比較

|      |             | 包括診断基準 (2011年) |       | 合計 |
|------|-------------|----------------|-------|----|
|      |             | 満たす            | 満たさない |    |
| 臨床診断 | IgG4-RD     | 20             | 0     | 20 |
|      | non IgG4-RD | 0              | 20    | 20 |
|      | 合計          | 20             | 20    | 40 |

|      |             | ミクリッツ病診断基準 (2008年) |       | 合計 |
|------|-------------|--------------------|-------|----|
|      |             | 満たす                | 満たさない |    |
| 臨床診断 | IgG4-RD     | 15                 | 5     | 20 |
|      | non IgG4-RD | 1                  | 19    | 20 |
|      | 合計          | 16                 | 24    | 40 |

|      |             | 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年) |       | 合計 |
|------|-------------|---------------------|-------|----|
|      |             | 満たす                 | 満たさない |    |
| 臨床診断 | IgG4-RD     | 20                  | 0     | 20 |
|      | non IgG4-RD | 1                   | 19    | 20 |
|      | 合計          | 21                  | 19    | 40 |

| 診断基準                | 感度 (95%CI)     | 特異度 (95%CI)    |
|---------------------|----------------|----------------|
| 包括診断基準 (2011年)      | 100 (91.2-100) | 100 (91.2-100) |
| ミクリッツ病診断基準 (2008年)  | 75 (61.7-79.1) | 95 (81.7-99.1) |
| 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年) | 100 (89.9-100) | 95 (84.9-95)   |

表5 3つの診断基準の一致率の比較

|                    |       | 包括診断基準 (2011年) |       | 合計 |
|--------------------|-------|----------------|-------|----|
|                    |       | 満たす            | 満たさない |    |
| ミクリッツ病診断基準 (2008年) | 満たす   | 15             | 1     | 16 |
|                    | 満たさない | 5              | 19    | 24 |
|                    | 合計    | 20             | 20    | 40 |

|                     |       | 包括診断基準 (2011年) |       | 合計 |
|---------------------|-------|----------------|-------|----|
|                     |       | 満たす            | 満たさない |    |
| 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年) | 満たす   | 20             | 1     | 21 |
|                     | 満たさない | 0              | 19    | 19 |
|                     | 合計    | 20             | 20    | 40 |

|                     |       | ミクリッツ病診断基準 (2008年) |       | 合計 |
|---------------------|-------|--------------------|-------|----|
|                     |       | 満たす                | 満たさない |    |
| 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年) | 満たす   | 16                 | 5     | 21 |
|                     | 満たさない | 0                  | 19    | 19 |
|                     | 合計    | 16                 | 24    | 40 |

| 診断基準の比較                                   |  | カッパ係数 |
|-------------------------------------------|--|-------|
| 包括診断基準 (2011年) vs ミクリッツ病診断基準 (2008年)      |  | 0.70  |
| 包括診断基準 (2011年) vs 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年)     |  | 0.95  |
| ミクリッツ病診断基準 (2008年) vs 涙腺・唾液腺炎診断基準 (2019年) |  | 0.75  |

## 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 1 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 1 内科学 助教  
研究協力者 氏名 井上嘉乃 産業医科大学医学部第 1 内科学 大学院生  
研究協力者 氏名 中山田真吾 産業医科大学医学部第 1 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 (EGPA) でも高 IgG4 血症は全例で、IgG4 陽性形質細胞の組織内浸潤は 76.9% でみられた。さらに末梢血免疫フェノタイプでも IgG4-RD と同様に Tfh、Plasmablast の上昇がみられたが、EGPA では IgG4-RD ではみられない Activated CD4<sup>+</sup>T 細胞、Activated CD8<sup>+</sup>T 細胞の増加がみられた。IgG4-RD ではグルココルチコイドなどの治療介入により、IgG4 の減少に加え Plasmablast、Tfh 細胞が減少した。EGPA 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) は高 IgG4 血症、臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である、診断に苦慮する例も多く、グルココルチコイドが奏功するが本疾患の病態に免疫系ネットワークがどのように関連するかは未だ不明である。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 産生細胞への分化誘導過程を解明し、診断マーカーとなりうる特異的な異常の検索を行い、さらに治療による免疫フェノタイプの変化を解明することで治療指針の確立を目指すことを目的とする。今年度は、血清 IgG4 値、好酸球数の増多、組織内 IgG4 陽性細胞の浸潤を伴う好酸球性多発血管炎性肉芽腫症患者 (EGPA) との比較検討も行なった。

### 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)、および疾患コントロールとして好酸球性多発血管炎

性肉芽腫症患者 (EGPA; 16 名) から末梢血を採取し、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。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

IgG4-RD 患者の末梢血免疫フェノタイプは、健常人と比較して、T 細胞サブセットでは制御性ヘルパー T 細胞 (Treg) および濾胞性ヘルパー T 細胞 (Tfh) の増加、B 細胞では Plasmablast の著明な上昇がみられ、Plasmablast と Tfh 細胞で正の相関があった。さらに血清 IgG が Plasmablast や Tfh 細胞と相関し、Plasmablast、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。次に EGPA と IgG4-RD の臨床病態、病理所見を比較すると、EGPA でも高 IgG4 血症は全例で認められ、また、IgG4 陽性形質細胞の病態組織内への浸潤は 76.9% でみられた。さらに末

梢血免疫フェノタイプでも IgG4-RD と同様に Tfh、Plasmablast の上昇がみられたが、EGPA では IgG4-RD ではみられない Activated CD4<sup>+</sup>T 細胞、Activated CD8<sup>+</sup>T 細胞の増加がみられた。IgG4-RD ではグルココルチコイドなどの治療介入により、IgG4 の減少に加え Plasmablast、Tfh 細胞が減少した。

#### D. 考察

IgG4-RD 患者末梢血で、B 細胞の分化に関わる Tfh 細胞と形質芽細胞は相関しながら増加しており、臓器障害の進展を反映することが示された。一方 EGPA でも Tfh、plasmablast の増多を伴っており、それらの診断マーカーとしての意義はさらなる検討が必要と考えられる。しかしながら Tfh 細胞-クラススイッチ B 細胞-形質芽細胞軸の制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へつながることが示され、他疾患で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。

#### E. 結論

IgG4-RD の病態形成において Plasmablast および Tfh 細胞と Memory Treg 細胞の重要性を明らかにした。ヒトにおける Tfh 細胞と B 細胞の相互作用に重要な分子の探索が将来的な IgG4-RD に対する病態特異的治療への応用につながると考えられる。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Funada M, Nakano K, Miyata H, Nawata A, Tanaka Y. A case of IgG4 type multiple myeloma with diffuse enlargement of the thyroid requiring differentiation from IgG4-related disease. *Internal Med* (in press)
- Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Tanaka Y, et al (30 人の 21 番目) Impaired expression of

innate immunity-related genes in IgG4-related disease (IgG4-RD): A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol* (in press)

3. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al (11 人の 3 番目). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New Engl J Med* (2020) 382, 211-221
4. Tanaka Y, Oba K, Koike T, et al (24 人の 1 番目). Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial. *Ann Rheum Dis* (2020) 79, 94-102
5. Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, et al (17 人の 1 番目). Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1320-1332
6. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al (12 人の 1 番目). Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-898
7. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Ann Rheum Dis* (2019) 78, 1151-1159
8. Aringer M, Costenbader K, Tanaka Y, et al (64 人の 55 番目). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol* (2019) 71, 1400-1412
9. ○ Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y.



Immunophenotype involved in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* (2019) 29: 226-230

10. ○ 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* (2019) 29: 214-218
11. ○ Terao C, Ota M, Tanaka Y, et al (45 人の 25 番目). A genome wide study of IgG4-related disease in the Japanese people. *Lancet Rheumatol* (2019) 1, e14-e22
12. Smolen JS, Pangan AL, Tanaka Y, et al (12 人の 5 番目). Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet* (2019) 393, 2303-2311
13. Tanaka Y, Fautrel B, Keystone E, et al. Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2019) 78: 890-898
14. ○ Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y, et al (11 人の 3 番目). Correlation of T follicular helper cells and plasmablast with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease. *Rheumatology* (2018) 57: 514-524
15. Ma X, Nakayamada S, Tanaka Y, et al (10 人の 10 番目). 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

## 2.学会発表

1. ○中山田真吾、井上嘉乃、久保智史、田中良哉. IgG4 関連疾患の病態における濾胞性ヘルパーT 細胞の関与. 第 28 回日本シェーグレン症候群学会. 令和元年 9 月 18、19 日 (徳島)

2. ○松永五月、中山田真吾、田中良哉, 他 (12 人の 12 番目). 自己免疫血小板減少症合併 IgG4 関連疾患に対しリツキシマブが著効した 2 例. 第 28 回日本シェーグレン症候群学会. 令和元年 9 月 18、19 日 (徳島)
3. ○船田将史、中野和久、田中良哉, 他 (12 人の 12 番目). びまん性甲状腺腫大を呈し IgG4 関連疾患(IgG4-RD)と鑑別を要した IgG4 型多発性骨髄腫の 1 例. 第 325 回日本内科学会九州地方会. 令和元年 5 月 18 日 (長崎)
4. ○ Ueno M, Nakano K, Tanaka Y, et al (10 人の 10 番目). Five cases of IgG4-related disease in nasal mucosa and sinus lesion. 第 63 回日本リウマチ学会総会. 平成 31 年 4 月 15-17 日 (京都)
5. ○ Inoue Y, Kubo S, Tanaka Y, et al (11 人の 11 番). Characteristic increase in fractalkine receptor (CX3CR1)-positive helper T cells in IgG4-related disease. 第 63 回日本リウマチ学会総会. 平成 31 年 4 月 15-17 日 (京都)
6. ○ Kanda R, Kubo S, Tanaka Y, et al (12 人の 12 番目). Comparison of clinical and pathological characteristics in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and IgG4-related disease. 第 63 回日本リウマチ学会総会. 平成 31 年 4 月 15-17 日 (京都)
7. ○神田龍一郎、久保智史、田中良哉, 他 (12 人の 12 番目). 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA)と IgG4 関連疾患を鑑別できるか? 臨床・病理所見の比較検討. 第 116 回日本内科学会総会. 平成 31 年 4 月 26-28 日 (名古屋)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
該当せず
2. 実用新案登録  
該当せず
3. その他  
該当せず

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（令和元年度）

タイトル ミクリッツ病の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価

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

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

共同研究者

黒瀬 望（金沢医科大学 病理診断学）

河南崇典（金沢医科大学 血液免疫内科学）

A. 研究目的

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

B. 研究方法

ミクリッツ病の診断基準改定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。

C. 研究結果

ミクリッツ病の診断基準について涙腺・唾液腺病変の分化会長である高橋裕樹先生を中心に改訂案が提案された。

前向き治療研究の結果、少なくとも病初期には中等量ステロイドが著効する事を初めて前向き研究で証明した。

D. 考察

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初期のステロイド反応性は重要である。

E. 結論

日本から前向き研究の成果を報告し、IgG4関連疾患に対するステロイド治療のエビデンスを発信できた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masaki Y, et al. 2019 updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAfRO syndrome. Int J Hematol. 111(1), 155-158

2. Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S. Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAfRO syndrome in Japan. J Clin Exp Hematop. 59(4):175-178, 2019

3. Kurose N, Guo X, Shioya A, Mizutani KI, Kumagai M, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Nakamura S, Yamada S.

The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAfRO syndrome. Pathol Res Pract. 2019 Oct;215(10):152563. doi: 10.1016/j.prp.2019.152563.

4. Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shioni H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium. IgG4-related

disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2019 August 6, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2)

5. Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tanaka Y, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara H. Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul 11:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1621475.

6. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y.

Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol*. 2019;94:975-983. doi: 10.1002/ajh.25554.

7. Yamaguchi M, Suzuki R, Miyazaki K, Amaki J, Takizawa J, Sekiguchi N, Kinoshita S, Tomita N, Wada H, Kobayashi Y, Niitsu N, Ando T, Maeda T, Saito B, Matsuoka H, Sakai R, Kubota N, Masaki Y, Kameoka Y, Asano N, Oguchi M, Katayama N. Improved prognosis of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type of nasal origin but not extranasal origin. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1647-1655. 2019 Apr 19. doi: 10.1007/s00277-019-03689-9.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 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「出願年月日 平成22年8月31日」

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査および口唇腺生検に関する研究

研究分担者 中村誠司

九州大学・大学院歯学研究院・教授

### 研究要旨

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断には罹患臓器の病理検査が重要であるが、より侵襲の少ない唾液腺検査（口唇腺生検および顎下腺超音波検査）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。その結果、口唇腺生検および超音波検査の感度・特異度・正診率はそれぞれ 64.5%、83.8%、75.0%と 100%、83.8%、91.2%であった。以上の結果から、IgG4-DS の診断における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。

### A. 研究目的

現在、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）の診断には本邦から提唱された「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器特異的診断基準」を組み合わせ用いられている。しかし近年、IgG4-DS に対する認知度が高まるとともに「血清 IgG4 高値」のみで診断されるケースが散見される。特に、悪性腫瘍（がん、悪性リンパ腫（malignant lymphoma: ML））やキャッスルマン病は「血清 IgG4 高値」を示すこともあることから、IgG4-RD の確定診断には病変局所の組織生検による病理診断が重要であることが再認識されている。

大唾液腺（特に顎下腺）の腫脹から IgG4-DS を疑う場合、腫瘍との鑑別も考慮して全摘出されることが多く、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。そのような背景から、我々は IgG4-DS の診断に対してより低侵襲な手技として、顎下腺部分生検や口唇腺生検の有用性について報告してきた(文献 1,2)。しかし、全身状態や生検に対する同意が得られず、生検自体が困難な症例も認められる。そこで本研究では、非侵襲性の新たな診断方法として顎下腺超音波検査に注目し、その診断能について検討し、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

**対象：**平成 20 年から平成 31 年までに九州大学病院顎顔面口腔外科を受診した患者のうち、腺腫脹（涙腺・耳下腺・顎下腺）もしくは血清 IgG 高値（>1747 mg/dl）により IgG4-DS を疑い、血液検査（血清 IgG4）、顎下腺部分生検に加え、口唇腺生検および顎下腺超音波検査を施行した 68 例（男性 32 例、女性 36 例、平均年齢：59.4 ± 16.0 歳）を対象とした。

**画像検査：**顎下腺超音波検査は診断専用機器である（Logiq 7: GE Healthcare, Tokyo, Japan）にて中心周波数 12 MHz で撮影を行い、顎下腺に対して縦方向の画像とドップラー画像を抽出した。超音波検査にて

IgG4-DS に特徴的な「血流豊富な結節状の低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認めた場合に陽性とした。

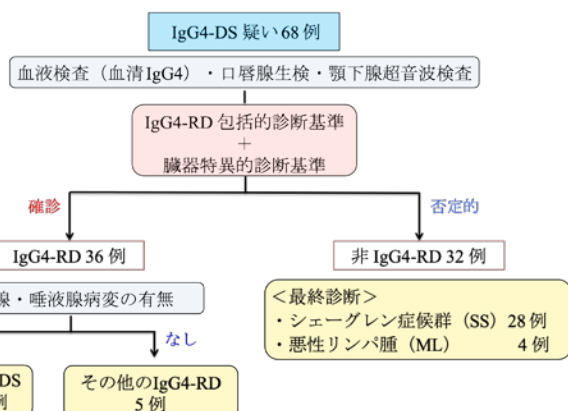
（倫理面への配慮）

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の同意書を得る。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実験責任者が厳重に保管する。

### C. 研究結果

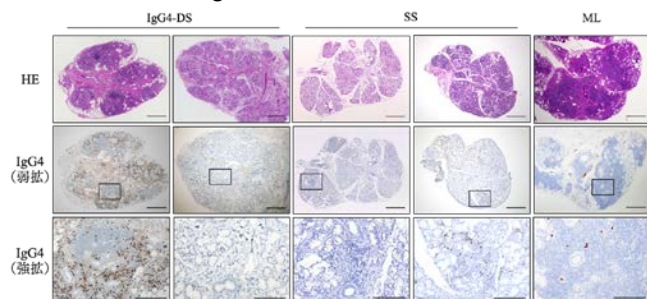
#### 1. 患者内訳

IgG4-DS を疑い、当科にて唾液腺検査（顎下腺部分生検、口唇腺生検、顎下腺超音波検査）を施行した 68 例を対象とした。「IgG4 関連疾患包括診断基準」および「IgG4 関連ミクリッツ病診断基準」に基づき、IgG4-RD の確定診断となった 36 例を、IgG4-DS 患者 31 例と涙腺・唾液腺病変を伴わない IgG4-RD 患者（その他の IgG4-RD）5 例の 2 群に分けて検討を行った。また、IgG4-RD の確定診断に至らなかった患者 37 例の最終診断は、SS が 28 例、ML が 4 例であった。

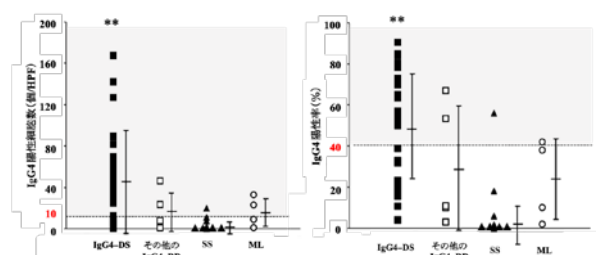


## 2. 口唇腺生検の診断能

各疾患の口唇腺における病理組織学的特徴を把握するために、免疫組織化学染色および HE 染色を行った。IgG4-DS、SS、および ML の代表例の組織像を下図に示す。IgG4-DS 患者では多くの口唇腺で eGC の形成を伴った IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めたが (64.5%)、その他の口唇腺では eGC や IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めず、軽度のリンパ球浸潤を認めたのみであった。一方、SS 患者では全例の口唇腺で導管周囲へのリンパ球浸潤を認めたが、診断基準値 (IgG4 陽性率が 40%以上かつ IgG4 陽性細胞数が 10/HPF 以上) を超える IgG4 陽性細胞を認めたものは 1 割程度であった。ML 患者では 4 例中 1 例で診断基準値を超える IgG4 陽性形質細胞を認めた。

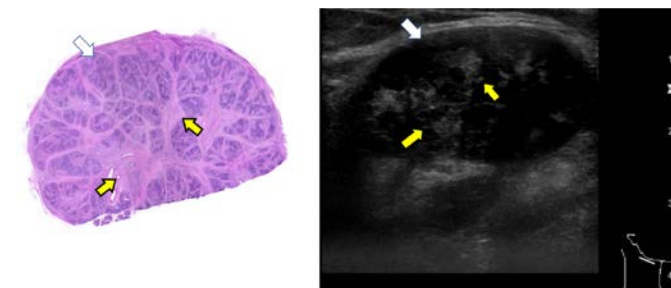
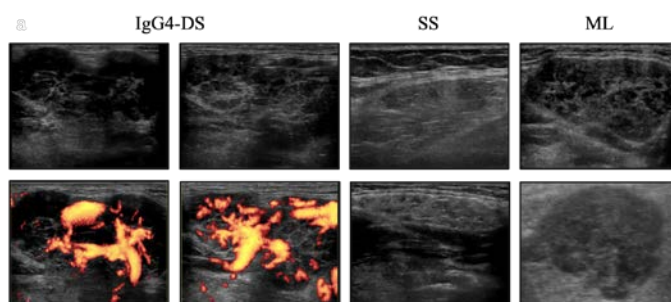


実際に、口唇腺の IgG4 陽性率および陽性細胞数を計測して検討を行った結果を下図に示す。IgG4-DS、その他の IgG4-RD、SS、および ML 患者における口唇腺生検の陽性率は、それぞれ 64.5%、40.0%、10.7%、25.0%であった。



なお、IgG4-DS に特徴的な病理組織学的所見として「異所性胚中心の形成」、「花筈状の線維化」、「閉塞性

静脈炎」があるが、口唇腺で認められる割合はそれぞれ、45.2%、16.1%、0%であった。



## 3. 顎下腺超音波検査の診断能

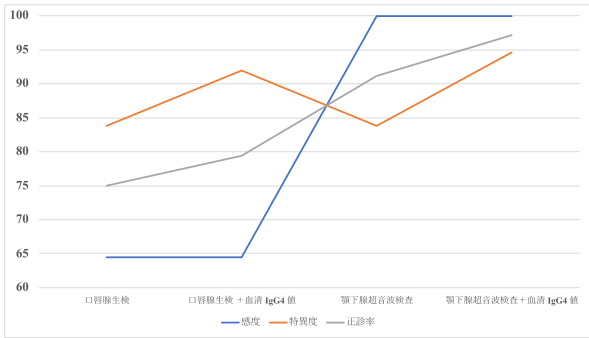
各疾患の顎下腺における超音波検査所見の特徴を把握するために、IgG4-DS、SS、そして ML の代表例の画像を左上図（上段）に示す。IgG4-DS 患者における顎下腺の超音波検査画像では、「血流豊富な結節状低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状低エコー」を認めた。さらに、顎下腺全摘出を行った症例を用いて超音波検査を施行した断面と同一方向に断面を加えた病理像 (HE 染色) を比較したものを左上図（下段）に示す。これらの結果から、IgG4-DS に特徴的な線維化は高エコー領域として (黄矢印)、eGC 形成を伴うリンパ球浸潤は低エコー領域として (白矢印) 超音波所見に反映されていると考えられる。

## 4. 診断能の比較検討

IgG4-DS、その他の IgG4-RD、SS、および ML 患者の臨床および血清学的所見を比較したものを下表に示す。IgG4-RD 患者では、血清 IgG および IgG4 値の高値を示す一方、抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体はほとんどの症例で陰性であった。また、SS に特徴的な唾液分泌量の減少は SS と比較して軽度であった。さらに、IgG4-RD を IgG4-DS とその他の IgG4-RD の 2 群に分けて比較検討すると、平均年齢、性別、血清 IgG および IgG4 値に有意な差は認められなかったが、IgG4-DS の口唇腺生検および超音波検査の陽性率はその他の IgG4-RD と比べて有意に高かった。

最後に、顎下腺超音波検査と口唇腺生検が IgG4-DS 臓器特異的診断基準へ適応できるか検討を行った。2 つの検査単独、または血清 IgG4 値と組み合わせた場合の診断能を次頁の図と表に示す。顎下腺超音波検査と口唇腺生検の感度・特異度・正診率はそれぞれ、

|                      | 感度    | 特異度   | 正診率   |
|----------------------|-------|-------|-------|
| 血清 IgG4 値            | 100%  | 75.7% | 86.8% |
| 口唇腺生検                | 64.5% | 83.8% | 75.0% |
| 口唇腺生検 + 血清 IgG4 値    | 64.5% | 91.9% | 79.4% |
| 顎下腺超音波検査             | 100%  | 83.8% | 91.2% |
| 顎下腺超音波検査 + 血清 IgG4 値 | 100%  | 94.6% | 97.1% |



100%、83.8%、91.2%と 64.5%、83.8%、75.0%であった。さらに、顎下腺超音波検査と口唇腺生検を血清 IgG4 値の結果と組み合わせた診断能はそれぞれ、100%、94.6%、97.1% と 64.5%、91.9%、79.4%となり、顎下腺超音波検査に血清 IgG4 値を組み合わせた場合は、感度・特異度・正診率とも 9 割を超える非常に高い診断能となった。

## D. 考察

現行の IgG4-DS「臓器特異的診断基準」を用いると、臨床所見（3 か月以上続く、涙腺、耳下腺、顎下腺のうち 2 領域以上の対称性の腫脹）と血清 IgG4 高値のみで診断が可能であり、病理組織学的所見は必ずしも確定診断には不可欠ではないとされている。本研究では悪性腫瘍や類似疾患を鑑別するべく、IgG4-DS の診断基準には顎下腺超音波検査も含めたものを提案する。また臨床所見の診断項目（2 領域以上の対称性の腫脹）についても、顎下腺のみを罹患臓器とする IgG4-DS の 1 つであるキョトナ腫瘍がこの項目により除外されるため、新診断基準は下表に示すように、「2 領域以上の対称性の腫脹」の代わりに「1 領域の対称性の腫脹」とすることも提唱する。

## IgG4-DS の臓器特異的診断基準（改定私案） （※ 超音波画像検査を含む）

1. 涙腺、耳下腺、顎下腺の持続性（3 か月以上）、対称性の腫脹を認める。
- AND
2. 血清 IgG4 高値 (135 mg/dl 以上)。
- OR
3. 病理組織学的に以下の所見を認める。
  - ① 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞浸潤と線維化を認める。
  - ② IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比が 40% 以上、かつ 10/HPF を超える。
- OR
4. 超音波検査にて、顎下腺に特徴的な「血流豊富な結節状の低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状の低エコー」を認める。

ただし、サルコイドーシスやキャッスルマン病、ウェゲナー肉芽腫症、リンパ腫、癌などを除外する必要がある。

## E. 結論

本研究の結果から、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。今後は多施設での検証を行い、診断基準への応用も視野に入れ、検討を進める予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohya K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohya 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.
2. 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

|                          | IgG4-DS<br>(n=31) | IgG4-RD LS (-)<br>(n=5) | SS<br>(n=28)    | ML<br>(n=4)    |
|--------------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|----------------|
| 平均年齢 (歳)                 | 63.1 ± 11.8       | 65.8 ± 8.3              | 52.3 ± 19.1     | 72.8 ± 5.7     |
| 性別 (男性 : 女性)             | 21 : 10           | 2 : 3                   | 6 : 22          | 3 : 1          |
| 抗 SS-A 抗体                | 0.0% (0/31)       | 20.0% (1/5)             | 78.6% (22/28)   | 0.0% (0/4)     |
| 抗 SS-B 抗体                | 0.0% (0/31)       | 0.0% (0/5)              | 32.1% (9/28)    | 0.0% (0/4)     |
| 血清 IgG 値 (mg/dl)         | 2632.6 ± 1147.9   | 2211.0 ± 795.8          | 2190.6 ± 1013.5 | 1973.3 ± 614.1 |
| 血清 IgG4 値 (mg/dl)        | 777.8 ± 575.4     | 603.6 ± 380.3           | 73.7 ± 114.6    | 232.3 ± 193.4  |
| 顎下腺超音波検査陽性率 (%)          | 100% (31/31)      | 0.0% (0/5)              | 10.7% (3/28)    | 75.0% (3/4)    |
| 口唇腺生検陽性率 (%)             | 64.5% (20/31)     | 40.0% (2/5)             | 10.7% (3/28)    | 25.0% (1/4)    |
| 顎下腺生検陽性率 (%)             | 100% (31/31)      | 0.0% (0/5)              | 0.0% (0/28)     | 0.0% (0/4)     |
| 唾液分泌量減少率                 | 29.0% (9/31)      | 40.0% (2/5)             | 75.0% (21/28)   | 0.0% (0/4)     |
| <mean ± S.D., ml/10 min> | <12.1 ± 5.4>      | <13.5 ± 7.7>            | <8.3 ± 5.6>     | <11.6 ± 2.4>   |

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、日本医事新報社、2018

3. 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

4. Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review. Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. *Odontology* 107(2):127-132, 2019.
5. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. 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. *Sci Rep* 8:10262, 2018.
6. The expansion in lymphoid organs of IL-4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo. Maehara T, Mattoo H, Mahajan VS, Murphy SJH, Yuen GJ, Ishiguro N, Ohta M, Moriyama M, Saeki T, Yamamoto H, Yamauchi M, Daccache J, Kiyoshima T, Nakamura S, Stone JH, Pillai S. *Life Sci Alliance* 1(1):e201800050, 2018.
7. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, Nakashima H, Tanaka A, Maehara T, Iizuka-Koga M, Tsuboi H, Hayashida JN, Ishiguro N, Yamauchi M, Sumida T, and Nakamura S. *Sci Rep* 7:42413, 2017.
8. Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease. Moriyama M and Nakamura S. *Curr Top Microbiol Immunol* 401:75-83, 2017.
9. Lesional CD4+ IFN- $\gamma$ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai SS. *Ann Rheum Dis* 76(2):377-385, 2017.

→ Highlighted in *Nat Rev Rheumatol* 12(9):500, 2016.

## 2. 学会発表

1. 口唇腺生検と顎下腺超音波検査は IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に有用か？ 坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、鎮守晃、望月敬太、前原隆、石黒乃理子、太田美穂、林田淳之介、中村誠司。第 64 回 日本口腔外科学会総会・学術大会 2019.10.25. 札幌。
2. M2 マクロファージは Toll 様受容体 7-IRAK2 シグナルを介して IgG4 関連疾患における IL-1 誘導型の炎症を惹起する。鎮守晃、森山雅文、石黒乃理子、古庄克宏、前原隆、坂本瑞樹、田中昭彦、古川祥子、山内昌樹、太田美穂、望月敬太、宗村龍祐、林田淳之將、中村誠司。第 73 回 日本口腔科学会 総会・学術集会 2019.04.20. 埼玉
3. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺生検および超音波検査の有用性。坂本瑞樹、森山雅文、清水真弓、鎮守晃、望月敬太、宗村龍佑、

大山恵子、前原隆、緒方謙一、太田美穂、山内昌樹、石黒乃理子、松村万由、中村誠司。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺生検および超音波検査の有用性、第 12 回 IgG4 研究会 2019.03.09. 富山

## 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治療指針の確立を目指す研究に関する研究

研究代表者又は研究分担者 後藤 浩

研究要旨 IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度および視機能障害の頻度を、多施設のデータをもとに明らかにした。

## A. 研究目的

IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度、特に視機能低下例の実態を多施設で調査する。

## 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。

(倫理面への配慮)

該当せず

## C. 研究結果と考按

全国8施設でIgG4関連眼疾患と診断された378例(確定診断軍260例、準確定群45例、疑診群)の解析の結果、患者の平均年齢は $60.6 \pm 13.9$ 歳、男性183例、女性195例、診断確定時の血清IgG4値は $578.9 \pm 569.1$ mg/ml、眼外病変の併発は182例(48%)にみられた。また、涙腺の腫大は86%と最も多くみられた他、外眼筋の腫大が21%、三叉神経の腫大が20%、眼瞼皮下の腫瘍が12%、眼窩内の限局性腫瘍が11%、眼窩内のびまん性病変が8%、視神経周囲病変が8%。強膜の腫瘍性病変が1%と、一定の割合で眼組織に多彩な病変を生じることが確認された。また、ドライアイが22%、眼球運動障害や眼位の異常による複視が20%、視神経障害等による視力低下と視野障害が、それぞれ8%、5%と、やはり一定の割合で視機能障害を来すことが判明した。

## D. 考察

IgG4関連眼疾患にみられる多彩な眼症状とともに、QOLに大きく影響する視機能障害に至る症例の頻度や実態が明らかになった。これらのデータは、今後本症の重症度分類の確立に向けた貴重なデータになると考えられる。実際、視機能障害に至った症例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り、至適な治療方法の確立も含め、今後の検討課題と考えられた。

## E. 結論

IgG4関連眼疾患に見られる多彩な眼症状の実態と視機能障害の実態を明らかにすることができた。

## F. 健康危険情報

特になし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ・後藤 浩：眼病変 検査・診断 最新IgG4関連疾患(改定第2版) 診断と治療社 52-54, 2019
- ・後藤 浩：IgG4関連眼疾患 あたらしい眼科 36:11-15, 2019
- ・上田俊一郎, 後藤 浩：【中途失明の可能性のある疾患 Q&A】最近 IgG4 関連眼疾患という言葉をよく聞きますが、よく知りません。教えてください あたらしい眼科 36:266-269, 2019
- ・臼井嘉彦, 後藤 浩：眼科領域におけるIgG4関連疾患研究の過去・現在・未来 消化器病学サイエンス 3:50-53, 2019
- ・臼井嘉彦：IgG4関連眼疾患 MB OCULI 73:21-29, 2019



## 2. 学会発表

- Yoshifuji H, Shirakashi M, Kodama Y, Goto H, et al.: Associations between organ involvements and gender, allergy and malignancy in 166 patients with IgG4-related disease. European League Against Rheumatism 2019, (June, 12-15) Spain
- Nezu N, Shimizu H, Usui Y, Goto H, et al.: Identification of novel microRNAs for distinguishing orbital-mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from IgG4-related ophthalmic disease. 第184回東京医科大学医学会総会(2019年11月16日)東京
- 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 坪田欣也, 小川麻里奈, 山川直之, 清水広之, 禰津直也, 馬詰和比古, 後藤 浩: RNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第47回日本臨床免疫学会(2019年10月17-19日)北海道
- 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, 黒田雅彦, 後藤 浩: RNAseqによるIgG4関連眼疾患と眼窩MALTリンパ腫の鑑別 第39回日本分子腫瘍マーカー研究会(2019年9月25日)京都
- 後藤 浩: 眼疾患分科会報告 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班 令和元年度第1回班会議(2019年7月27日)京都
- 朝蔭正樹: RNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第98回免疫アレルギー研究会(2019年6月18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: 次世代シーケンサーを用いたRNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第123回日本眼科学会総会(2019年4月21日)東京
- 上田俊一郎, 根本 怜, 安積 淳, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 曾我部由香, 高比良雅之, 古田 実, 後藤 浩: 多施設研究によるIgG4関連眼疾患の臨床像の検討 第123回日本眼科学会総会(2019年4月21日)東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 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

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 1)。

### 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)

更に、2019 年 9 月 19 日、20 日に関連学会 (日本内分泌学会、日本甲状腺学会) 会員に対しパブリックコメント公募を行い、5 件のご意見をいただいた。IgG4 関連甲状腺炎の診断基準 (改訂案) を作成し、2019 年 12 月に行われた令和元年度第 2 回内分泌神経領域分科会で議論し、最終案 (以下) を作成した。

### 「IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準 (改訂案)」

#### 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 ( $135\text{ mg/dL}$  以上)
- IV. 病理組織学的所見: 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、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

#### B. 診断

1. 確診 : I + II + III + IV
2. 準確診 : I + II + III + V
3. 疑診 : I + II + III

### <附記>

- IgG4 関連甲状腺疾患は、甲状腺限病変を呈する IgG4 甲状腺炎、全身臓器病変を伴う Riedel 甲状腺炎、多臓器病変を合併する IgG4 関連疾患に伴う甲状腺病変などを含む疾患群であり、その病態は一部が重複すると推定される。
- 感染、アレルギー性疾患、悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫)、自己免疫性疾患などでも血清 IgG4 高値を呈することがあるため慎重に鑑別する必要がある。
- IgG4 関連甲状腺疾患では、甲状腺エコーで無エコーから顕著な低エコーを呈する領域がびまん性もしくは領域性に見られることが多い。

I I) 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 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) <sup>\*</sup>ヘパタリオン0.5mg <sup>\*\*</sup>他院/月

| 症例 | 年/性  | 初診時            |           |          |               | 増悪時      |           |          |               | 維持期      |           |          |               | 経過              |
|----|------|----------------|-----------|----------|---------------|----------|-----------|----------|---------------|----------|-----------|----------|---------------|-----------------|
|    |      | PSL (mg)       | HbA1c (%) | CHA (mg) | インスリン (U/day) | PSL (mg) | HbA1c (%) | CHA (mg) | インスリン (U/day) | PSL (mg) | HbA1c (%) | CHA (mg) | インスリン (U/day) |                 |
| 1  | 62/F | 30             | 6.8       | —        | 0             | 30       | 10.0      | —        | 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 <sup>*</sup> | 10.5      | —        | 0             | 20       | 9.5       | —        | 2             | 10       | 7.9       | —        | 2             | 22              |
| 4  | 77/M | 30             | 10.3      | —        | 0             | 30       | 10.3      | —        | 14            | 5        | 6.1       | —        | 0             | 16              |
| 5  | 70/F | 25             | 11.9      | —        | 0             | 30       | 11.9      | —        | 30            | 5        | 5.5       | —        | 0             | 10              |
| 6  | 74/F | 0              | 6.4       | —        | 0             | 0        | 6.4       | —        | —             | 0        | 6.4       | —        | 0             | 2 <sup>**</sup> |
| 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       | —        | 2             | 30       | 6.7       | —        | 25            | 20       | 6.6       | —        | 25            | 2 <sup>**</sup> |
| 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

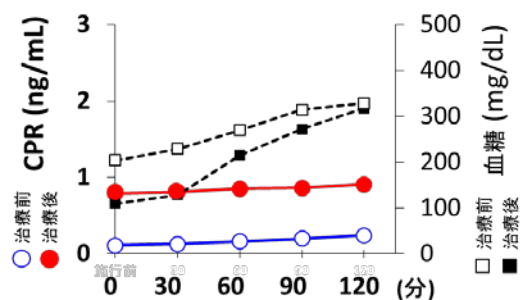
これらの検討では、他科受診のみで内分泌学的評価が十分でない症例が多く存在したため、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている。

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(α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

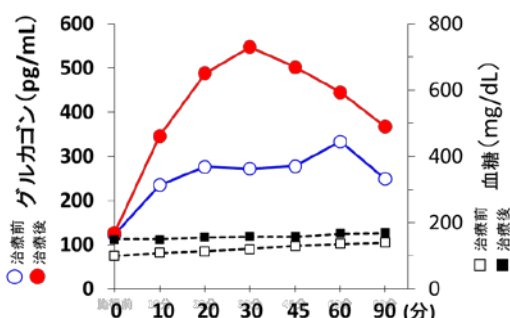


図4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能(上段: β細胞機能、下段: α細胞機能)

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、α細胞がβ細胞に比して優位に残存しており、α細胞機能が優位に改善したこととの関連が示唆された。

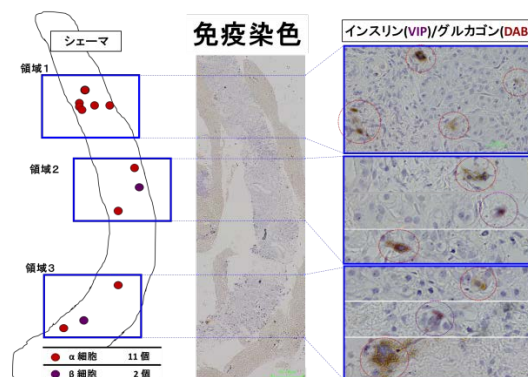


図5) EUS-FNA検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

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。今後、レジストリを用いた検討も考慮していく。

## D. 考察

IgG4関連甲状腺疾患の診断基準(案)についてパブリックコメントを公募し、分科会での討議を経て最終案を作成した。

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。

## 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・回復を図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治療指針の確立を目指す研究」令和元年度第2回岡崎班 内分泌神経領域分科会において経過報告および討議を行った。)

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 79(1):77-87, 2020. Collaborators (66): Akamizu T, Akiyama M, Barra L, et al.
- (2) Terao C, Akamizu T, Matsuda F, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. Lancet Rheumatol 1(1):e14-e22, 2019
- (3) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 78(3):406-412, 2019. Collaborators (79): Akamizu T, Akiyama M, Bateman A, et al.
- (4) 竹島 健、赤水尚史 : テーマ : バセドウ病と IgG4 甲状腺炎、IgG4 関連疾患における甲状腺疾患. 日本甲状腺学会雑誌 Vol.10 No. 1, pp25-29, 2019
- (5) 赤水尚史、竹島 健 : II. 臓器別病変の診断と治療 4. 甲状腺疾患. IgG4 関連疾患 改訂第 2 版 pp. 70-79, 2019

### 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 難治性疾患等克服研究事業

IgG4 関連疾患に関する調査研究

総合研究報告書（分担研究）

### **IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証-**

#### **日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループによる多施設研究**

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院内科 部長  
研究協力者 中島 衡 福岡大学医学部腎・膠原病内科 教授  
研究協力者 乳原善文 虎の門病院腎センター内科 部長

#### 研究要旨：

2011 年に日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) ワーキンググループが提案した IgG4-RKD 診断基準について、多施設共同で後ろ向きに検証した。Expert opinion により trueIgG4-RKD, mimicker と確定診断された症例に対して IgG4-RKD 診断基準を用いたところ、trueIgG4-RKD55 例中 40 例が IgG4-RKD に分類され（感度 72.7%）、mimicker50 例中 45 例が非 IgG4-RKD に分類された（特異度 90%）。IgG4-RKD 診断基準 2011 は特異度にすぐれるが感度が低かったことから今後感度をあげた改定診断基準を作成したい。

#### A. 研究目的

2011 年に発表された IgG4-RKD 診断基準の検証

#### B. 研究方法

2012 年 4 月から 2019 年 5 月の間に IgG4-RKD ワーキンググループ関連施設において、何らかの腎障害を認め、血清 IgG4 が測定、あるいは組織で IgG4 染色が施行された症例を後方視的に集積し、その中で担当医が trueIgG4-RKD あるいは mimicker と確定した症例のみ抽出して IgG4-RKD 診断基準 2011 を用いた分類と比較した。なお診断基準の definite と probable を IgG4-RKD、possible と unlikely を非 IgG4-RKD と分類した。

（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

14 施設から 116 例が登録され、うち 55 例が trueIgG4-RKD、50 例が mimicker と診断された。IgG4-RKD 診断基準を用いると trueIgG4-RKD55 例中 40 例が IgG4-RKD に分類され（感度 72.7%）、mimicker50 例

中 45 例が非 IgG4-RKD に分類された（特異度 90%）。

True IgG4-RKD だが possible に分類された症例の多くは、典型的 IgG4 関連腎外病変を認めていても組織学的診断がなされておらず、腎組織で多数の IgG4 形質細胞浸潤を認めるものの特徴的な線維化を欠くものであった。なお、今回の検討では IgG4-RKD に特徴的な線維化(storiform fibrosis/ Bird' s eye)は true IgG4-RKD の 54.9%、非 IgG4-RKD の 6%に認められた。

Mimicker のうち IgG4-RKD に分類された症例は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 3 例、多中心性キャッスルマン病 1 例、悪性リンパ腫 1 例であった。

#### D. 考察

以前の、13 例の IgG4-RKD と 21 例の非 IgG4-RKD の組織を比較した検討では storiform fibrosis は IgG4-RKD の 92%に認められ、非 IgG4-RKD では認めなかったことから IgG4-RKD 診断基準 2011 ではこの線維化の重みを高く設定し、腎外病変で組織学的に IgG4-RD と確定診断されていない場合、腎組織で多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と storiform fibrosis 両方認められないと IgG4-RKD と診断されない。しかし今回の検討では storiform fibrosis を欠く IgG4-RKD も少なからず存在することが明らかとなった。また組織が得られなくても典型的な臨床徴候（例えばミクリッツ病）、画像所見と血清 IgG4 値の組み合わせは IgG4-RD 診断に非常に有用であることも明らかになってきた。このような点を踏まえ、今後改定案を作成していきたい。

#### E. 結論

IgG4-RKD 診断基準 2011 は特異度にすぐれるが感度が低かった。今後はもっと感度をあげた改定診断基準を作成したい。

#### 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（2020 年リウマチ学会総会、腎学会総会で発表予定）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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（令和元年度）

**IgG4 関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に関与する因子の差異に関する研究**

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 臨床教授  
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

12 ヶ月以上の経過が追跡できた IgG4-RD 患者 86 例を対象に、経過中の既存の臓器病変再燃、新規臓器病変出現について後ろ向きに調査した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、単変量解析にて  $p < 0.10$  であった因子、また既報で関連が指摘されてい

る因子を抽出し、ステップワイズ法による多変量解析を行い、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。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

診断時平均年齢 65.9 歳（41-84）、男性 57 例女性 29 例で、観察期間は平均 63.1



ヶ月（14-150）であった。診断時血清 IgG4 値は平均 718mg/dL（10-3610）、罹患臓器数は平均 2.9 臓器（1-8）であった。71 例（82.6%）に平均 26.5mg/日（5-50mg/日）のプレドニゾロン（PSL）投与が行われた。

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

#### D. 考察

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

られた。

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

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

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ichiro Mizushima, Syunsuke Tsuge, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano. Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2020;59(3):513-518.

## 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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

**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

研究要旨：IgG4 関連疾患、特に IgG4 関連腎臓病でしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。今回我々は、IgG4 関連腎臓病患者 24 例において、各種診断時パラメーターや臨床経過中のそれらの推移を後方視的に解析し、低補体血症に関与する因子を探索した。補体低下群と補体正常群の 2 群間の比較では、前者で有意な血清 IgG 値・IgG-IgG4 値・IgG1 値の上昇を認めた。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清 IgG4 値上昇を認めており、補体低下群では加えて補体価の低下と血清 IgG-IgG4 値の上昇を呈していたが、補体正常群ではそれらはみられなかった。これらの結果を確認するために、多施設共同で収集した IgG4 関連疾患患者 328 症例の臨床データを用いて、低補体血症と関連する診断時パラメーターについて解析したところ、IgG4 関連腎臓病においては血清 IgG-IgG4 値、すなわち IgG4 以外のサブクラスの IgG が低補体血症に独立して関与していた。以上の結果より、IgG4 関連腎臓病において、IgG4 以外の IgG サブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

上記とは別の多施設共同(金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、富山大学、信州大学)で収集した IgG4 関連疾患患者 328 症例の臨床データを用いて、低補体血症に関連する診断時パラメーターを後ろ向きに探索した。

(倫理面への配慮)

B. 研究方法

2005 年 9 月から 2016 年 12 月までに当院で IgG4-RKD と診断された 24 症例を対象とし、補体低下群と補体正常群の 2 群における診断時パラメーター(年齢、性別、血清 IgG 値、血清 IgG 分画、血清 IgE 値、血清 Cr 値、血清 sIL-2R 値、検尿異常、尿中  $\beta$ 2MG 値、尿中 NAG 値、他臓器病変数)、また再燃を含めた臨床経過中のそれらの推移について後方視的に解析した。また、

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。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

平均年齢は 67.9 歳、男性 70.8% (17/24) であった。24 例中 11 例におい

て診断時に低補体血症を認めた。補体低下群と補体正常群の2群間で、血清IgG値 ( $3969 \pm 768$  vs  $2157 \pm 598$ 、 $P < 0.001$ )、血清IgG-IgG4値 ( $3034 \pm 800$  vs  $1482 \pm 445$ 、 $P < 0.001$ )、血清IgG1値 ( $2042 \pm 1025$  vs  $890 \pm 209$ 、 $P = 0.017$ )、年齢 ( $72.5 \pm 6.6$  vs  $64.7 \pm 4.0$ 、 $P = 0.046$ )、他臓器病変数 ( $4.0 \pm 1.1$  vs  $2.8 \pm 1.1$ 、 $P = 0.032$ ) に有意差を認めた。その他の項目については有意差を認めなかった。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清IgG4値上昇を認めていたが、補体低下群では加えて補体価の低下と血清IgG-IgG4値の上昇を呈している一方、補体正常群ではそれらはみられなかった。

これらの結果を確認するために、多施設共同で収集したIgG4関連疾患患者328症例の臨床データを用いて、低補体血症と関連する診断時パラメーターについてロジスティック回帰分析にて解析したところ、IgG4関連腎臓病においては血清IgG-IgG4値、すなわちIgG4以外のサブクラスのIgGが低補体血症に独立して関与していた。

以上の結果より、IgG4関連腎臓病において、IgG4以外のIgGサブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

#### D. 考察

IgG4関連疾患、特にIgG4-RKDでしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。IgG4分子は一般にC1q結合能を欠くとされており、本疾患で血清中、腎病変内で認められる免疫複合体の形成にIgG4分子

は関与していないと考えられていた。一方で、最近ではIgG4関連疾患患者のIgG4分子がC1q結合能を持つことを示唆する報告もみられており、どのIgGサブクラスが補体の活性化、免疫複合体の形成に関与しているのかを明らかにすることは重要な課題と考えられる。

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

さらに、このIgG4-RKDにおけるIgG4以外のIgGサブクラス分子と低補体血症との有意な関連は、多施設より収集した多数のIgG4関連疾患症例の臨床データを用いたロジスティック回帰分析でも認められ、その関連性が確認された。

以上の結果より、IgG4以外のIgGサブクラス、特にIgG1がIgG4-RKDにおける低補体血症に関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

IgG4-RKDにおいて、IgG4以外のIgGサブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. Mod Rheumatol. 2020 Jan 13:1-8. doi: 10.1080/14397595.2019.1709942. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) Yuhei Fujisawa, Ichiro Mizushima, Shunsuke Tsuge, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. EULAR 2017. Madrid. Jun 14-17, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 【令和元年度の研究報告書】

厚生労働科学研究費（厚生労働行政推進調査事業費）

### 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。本年 9 月に、アメリカリウマチ学会（ACR）、ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）から承認される形で、The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria が公表された。それに伴い、本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準を見直す必要が生じた。

#### B. 研究結果

研究結果の概要：2019 IgG4-related disease classification criteria が、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）で承認を受けた事により、今後は、この分類基準が IgG4-RD の国際的な統一分類基準として汎用されるようになる。そのために、本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の内容に齟齬が生じないように改訂が必要となった。そのため、IgG4-RD 研究班内の臓器別ワーキンググループのリーダーを中心に、IgG4 関連疾患包括診断改訂ワーキンググループを結成し、改訂作業に着手した。

#### 研究の経緯：

本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準は、2012 年に日本リウマチ学会国際雑誌である Modern

Rheumatology に「Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011」として発表された。現在まで 1,372 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、本年 9 月、ACR/EULAR 2019 IgG4-RD Classification Criteria として公表された。この状況下において、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」の改訂作業が開始された。

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、領域ごとに消化器、ミクリツ、眼疾患、呼吸器、循環器、腎臓、内分泌、病理の 8 分科会が組織されている。全身性疾患である IgG4 関連疾患の診断基準改定のために、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。

IgG4-RD 包括診断基準 2011 の内容をワーキンググループで詳細に検討を行った。IgG4 研究班で修正案の承認を得た後に、日本内科学会、日本リウマチ学会、日本臓器学会、日本シェーグレン学会、日本 IgG4 関連疾患学会に提出し、各学会会員からのパブリックコメントを求め、「改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準

2020」(表1)を作成した。

C. 健康危険情報  
なし

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2019 Dec 3.
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Dec 2.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Umehara H, Inoue D, Kawano M. The text book of Rheumatology 7th edition. Hochberg MC, editor. Elsevier; Philadelphia, USA: 2018.

E. 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

改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 改定案 (最終案)

【項目1：臨床的、画像的診断】

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、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。(\*リンパ節が単独病変の場合は除く)

【項目2：血清学的診断】

高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上)を認める。

【項目3：病理学的診断】

以下の3項目中2つを満たす

- ① 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 をこえる
- ③ 線維化とくに花びら状線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める

項目1)+2)+3)を満たすもの: 確診群(definite)

項目1)+3)を満たすもの: 準確診群(probable)

項目1)+2)を満たすもの: 疑診群(possible)

【注釈1】臓器別診断基準の併用

本基準で、準確診群(probable)、疑診群(possible)であっても、IgG4 関連臓器別診断基準\*\*で確定診断されたものは、IgG4 関連疾患確診群(definite)と判断する。

\* IgG4 関連臓器別診断基準:

- ①自己免疫性膵炎診断基準、②IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準、③IgG4 関連腎臓病診断基準、④IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準、⑤IgG4 関連眼疾患診断基準、⑥IgG4 関連呼吸器疾患診断基準、⑦IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維化診断基準

【注釈2】除外診断

- 1) 出来る限り組織診断を行い、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(Sjögren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など)を鑑別することが重要である。
- 2) 高熱、高CRP、好中球増多などを呈する場合、感染性・炎症性疾患を除外することが重要である。

【注釈3】病理学的診断

経皮・内視鏡下針生検に比べ、摘出・部分切除標本では、IgG4 陽性細胞数は通常多く認められる。本疾患は共通する病理像が特徴ではあるが、数値にこだわり過ぎない総合的な評価が重要である。

【注釈4】ステロイド反応性

ステロイド治療を積極的に推奨するものではないが、ステロイド治療に全く反応しない場合、診断を再考する必要がある。

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（令和元年度）

IgG4関連動脈周囲炎および後腹膜線維症の特徴と診断

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/動脈周囲炎の臓器別診断基準を策定し、診断の標準化をはかった。同疾患の病像の解析、臨床経過などについて理解を深めるとともに、発症の危険因子についても、画像情報などをもとに検討を加えた。

A. 研究目的

これまでの分科会の活動により、IgG4関連の(大)動脈周囲炎/後腹膜線維症を診断する臓器別診断基準が策定、公表されている。今年度は、この基準をもとに診断された当該病変の特徴や臨床経過を明らかにするとともに、経時的な観察による発症のリスク因子についても解析した。

B. 研究方法

分科会メンバーの施設、あるいは、関連施設から集められたケースについて、病像、どのような治療が行われているか、また、その臨床経過について解析した。

また、IgG4関連疾患のケースの画像的なフォローにより、動脈病変が発生あるいは進行する可能性のあるものについて抽出し、リスク因子を探索した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会からの承認を得るなど、適切な対応を各施設で行っている。

C. 研究結果

臓器別診断基準は、包括基準に比較して当該臓器における確定診断のハードルを下げたと判断しているが、分科会メンバーによるIgG4関連の冠動脈疾患の経験症例数の伸びは限定的であった。しかし、その多くの病変は、治療抵抗性であり、治療後にも病状が進展するケースの割合が多いことから、IgG4関連疾患の罹患臓器の中では、注意を要するものであることが再確認された。

また、日本国内の循環器学会総会、ある

いは地方会で報告されたIgG4関連疾患に関連した演題について集計した結果、27%が大動脈病変であったのに対して、約2倍の48%が冠動脈病変であったことから、冠動脈病変に対する疾患概念の普及や注目度が高いことが理解された。また、1/4の演題が、心膜病変であることもわかり、生検が容易ではなく、また、臓器別診断基準で対応ができない心臓病変であること、ステロイド治療によっても、心不全の改善が得られにくいケースがあることから、症例を収集して、適切な診断、治療について、議論していく必要がある病態であると考えられた。

D. 考察

臓器別診断基準の公開後、それに則って動脈周囲炎/後腹膜線維症が診断されるケースも目にするようになり、疾患概念の普及と、診断の標準化という意味で、一定の効果があつたことが理解される。一方、難治の経過をたどる冠動脈病変に対する、より効果的な治療レジメンの策定や、臓器別診断基準の範囲外である心臓・心膜病変の対応も求められる。

E. 結論

3年間の本班会議期間中の目標は、ほぼ達成されたといえる。他方、未対応の心臓血管病変への対応も今後求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙4参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

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（令和元年度）

胸郭外病変のない IgG4 関連呼吸器疾患に関する検討

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

IgG4 関連呼吸器疾患はこれまでの研究で、鑑別すべき疾患が多いことが判明している。特に文献上、胸郭外病変の無い間質性肺炎の症例において、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例を認める報告があり、IgG4 関連疾患との異同が問題となっていた。そこで、高 IgG4 血症と肺組織への IgG4 陽性細胞浸潤が高度な症例を募り、臨床・画像・病理の専門医らによる集学的な検討を行った。その結果、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例はあるが、病状の経過・予後から IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーである可能性が示唆された。またこれらの症例が確定診断となる根拠として、閉塞性血管炎が認められたことから、IgG4 関連呼吸器疾患の閉塞性血管炎所見についての検討が課題と考えられた。

研究協力者：

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）

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）

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）

早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）

に英語論文で「IgG4 related disease, lung/  
pulmonary」で検索した IgG4 関連疾患の呼吸器  
病変の中で、胸郭外病変が無いびまん性間質性肺  
炎の症例を抽出し、記載内容を検討した。

2) びまん性間質性肺疾患の症例検討

びまん性肺疾患において、①血清 IgG4 高値（>  
135mg/dL）、②外科的肺生検の組織で、IgG4 陽性  
細胞>10/HPF、かつ IgG4 陽性細胞数/IgG 陽性細  
胞数>40%、③単発の結節性陰影のみの症例や腫  
瘍合併例は除く、の3つの条件を満たす症例を全  
国から募集し、研究会にて臨床・画像・病理医ら  
による集学的な検討を行った。（倫理面への配慮；  
信州大学および関連施設の倫理委員会の承認を得て  
行った。）

A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準が病変の診断に  
際しては、鑑別すべき他の呼吸器疾患が多い。特に  
文献上、胸郭外病変の無いびまん性間質性肺炎の  
症例において、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満た  
す症例報告が散見され、IgG4 関連疾患との異同が問  
題となっている。

そこでびまん性間質性肺炎において、IgG4 関連疾  
患の診断基準を満たす症例を収集し、現行の IgG4  
関連呼吸器疾患診断基準に照合して検討し、呼吸器  
病変の診断における問題点を探ることを目的とした。

B. 研究方法

1) びまん性間質性病変の症例報告の検討

PubMed 上において 2008 年から 2019 年の間

C. 研究結果

1) びまん性間質性病変の症例報告の検討

びまん性の肺病変は 13 論文 17 例が報告され  
ていた（8 論文 12 例は本邦からの報告）。その内  
訳は 診断基準では definite 8 例、possible 9 例、  
画像所見は、非特異的間質性肺炎（NSIP）8 例、  
通常型間質性肺炎（UIP）1 例、剥離性間質性肺  
炎（DIP）1 例、器質化肺炎（OP）2 例、その他

5 例であった。また definite 症例においては、病理所見にて「線維化を認める」との記載があるが、診断基準の「(花筈状線維化に準ずる) 特徴的な線維化」の確認はできなかった。また閉塞性血管炎が診断根拠になったものが 3 例あった。

## 2) びまん性間質性肺疾患の症例検討

多施設から条件を満たす 29 症例が収集され、これらを集学的に検討した。他疾患(多中心性キャスルマン病、膠原病肺など)を除外すると、慢性線維化間質性肺炎が 17 例あり、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準に照合すると、15 例(definite 5 例, possible 10 例)が基準を満たした。しかしこれらの症例は、治療で部分的にステロイドに反応するものの、臨床経過として予後不良な症例が存在し、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーとして考えられる可能性が示唆された。また確定診断の根拠としては、1)と同様に病理所見の閉塞性血管炎を伴う症例が多かった。

## D. 考察

既報告の症例調査では、びまん性間質性肺炎を呈する症例は、血清 IgG4 や病理の IgG4 陽性細胞の基準が包括診断基準/呼吸器疾患診断基準を満たすという記載があったが、腫瘍性病変や胸郭外病変が無いことから、IgG4 関連疾患のカテゴリーとしてとらえて良いかどうかが課題であった。

そのため、同様の症例を全国的に収集したところ、閉塞性血管炎の存在により、IgG4 関連呼吸器疾患と診断し得る症例が存在したことが判明した。しかしこれらの症例では、線維化が慢性の経過で進行し、時に予後不良の転帰をとることから、IgG4 関連疾患とは異なる病態と考えられた。

## E. 結論

血清 IgG4 高値を示し、IgG4 陽性細胞浸潤がある間質性肺炎については、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たしうる症例があることが判明した。しかし病状の経過からは、IgG4 関連呼吸器疾患とは異なることが示唆された。今後は、その診断根拠となる閉塞性血管炎などについて、病理の検討を行うこ

とが課題と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

- 1) Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Hori A, Nakajima T, Uehara T, Fujinaga Y, Matsui S, Hanaoka M. Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis: CC-chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Cytokine* 2019;120: 125-129.
- 2) Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol*. 2019; 29:251-256
- 3) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:77-87

## 2.学会発表

- 1) Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Kambara K, Imanishi S, Taka C, Yamada T, Inomata M, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Thoracic paravertebral lesions in patients with IgG4-related respiratory disease ATS 2019 International Conference; 2019 May 17-22; Dallas.
- 2) Yoshifuji H, Shirakashi M, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahash 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. Associations between Organ Involvements and Gender, Allergy, and Malignancy in 166 Patients with IgG4-related Disease. Annual European Congress of Rheumatology 2019; 2019 Jun 12-15; Madrid

- 3) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. WASOG/JSSOG 2019; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 4) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原圭, 市山崇史, 牛木淳人, 花岡正幸, 本田孝行, 松井祥子. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスの BAL 液中各種メディアーターに関する比較検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会; 2019Apr12-14; 東京.
- 5) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

I. 特許取得

なし

J. 実用新案登録

なし

K. その他

なし

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

**IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性に関する研究**

研究分担者 氏名 半田 知宏

所属施設 京都大学大学院医学研究科・呼吸不全先進医療講座 役職 特定准教授

研究要旨：血清 IgG4 高値で外科的肺生検組織に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う間質性肺疾患について、多施設の症例検討を行った。京都大学からは 2 症例を呈示し、いずれも最終診断は多中心性キャッスルマン病であった。診断基準の課題が明らかとなった。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断基準の妥当性を検証する事

B. 研究方法

以下の 3 項目を満たし、びまん性肺疾患 (ILD) と考えられる症例を全国の施設で集積した。① 血清 IgG4 高値 (> 135mg/dL) ② 外科的肺生検の組織で、IgG4 陽性細胞 >10/HPF、かつ IgG4 陽性細胞数/IgG 陽性細胞数 >40% ③ 単発の結節性陰影のみの症例や腫瘍合併例は除く。多職種による検討を行い、各症例を総合的に診断した。京都大学呼吸器内科からは 2 症例を呈示した。

(倫理面への配慮)

京都大学の倫理委員会承認を得ている。

C. 研究結果

自験例 1 例目はサルコイドーシスの既往があり、血清 IgG4 が 1450mg/dl と高値で、肺野に結節と広義間質の陰影を認めた。肺外では顎下線の軽度腫大を認めた。補体の低下は認めなかった。肺生検組織では間質の形質細胞浸潤、IgG4 染色、閉塞性

血管炎の所見を認め、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準は definite であった。ただし、血清 CRP と IL-6 高値、ステロイド反応性不良などの所見があり、総合的に多中心性キャッスルマン病と診断された。

2 例目は喉頭上皮内癌術後に肺結節の増大、間質影の出現、縦隔リンパ節腫脹があり紹介となった症例で、肺外病変は認めなかった。血清 IgG4 212mg/dl と軽度高値だが補体低下は認めなかった。肺組織では広義間質主体にリンパ形質細胞増殖性病変がみられ、一部線維化を認めた。閉塞性血管症所見はみられず、IgG4 呼吸器疾患の診断基準では probable であった。総合的に多中心性キャッスルマン病あるいは早期膠原病肺などが疑われた。

17 施設からの 29 例を検討した結果、IgG4 関連呼吸器疾患 6 例、慢性線維化間質性肺炎 17 例、多中心性キャッスルマン病 2 例、関節リウマチ 1 例、その他 3 例であった。IgG4 陽性細胞浸潤を伴う慢性線維化間質性肺炎：17 例は、IgG4-RRD の診断基準では Definite：5 例、Possible：10 例であった。このうち 7 例が肺線維症の進行を認め、3 例が死亡した。

D. 考察

一般に胸郭外病変を伴った IgG4 関連呼吸器疾患がステロイドによってほぼ病変が消失するのに対して、今回集積した症例は治療反応性が不良で急性増悪症例や死亡例もあり、間質性肺炎として管理すべき疾患と考えられた。IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たす症例の中には多中心性キャスルマン病や慢性線維化間質性肺炎が含まれており、除外診断の重要性が再確認された。

- 2. 実用新案登録  
該当なし
- 3. その他  
なし

#### E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たす症例には治療反応性や予後が異なる種々の疾患が含まれており、十分な除外診断が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Yoshifuji H, Abe H, Matsumoto H, Kodama Y, Chiba T, Seno H, Mimori T, Hirai T. Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern. Mod Rheumatol. 2020 Jan 4:1-6.

##### 2. 学会発表

庭本崇史, 半田知宏, 松井祥子, 山本洋, 松本久子, 吉藤元, 児玉裕三, 渡邊創, 谷澤公伸, 中塚賀也, 千葉勉, 妹尾浩, 三森経世, 平井豊博. 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. 第 116 回日本内科学会総会 ; 2019 Apr 26-28 ; 名古屋.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

## IgG4 関連疾患の包括的除外診断基準の策定

研究分担者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学 教授

研究要旨：IgG4関連疾患は、全身諸臓器に腫瘍や肥厚性病変を形成する疾患である。そのため各臓器毎あるいは包括的に診断基準が設定されているが、その基準を容易に満たすmimickerが数多く存在する。そのため、mimickerを除外するための包括診断基準について検討を行った。その結果、病理所見および臨床所見で信頼性のある除外項目を抽出し包括診断基準を作成した。

共同研究者（病理分科会メンバー）

氏 名 能登原 憲司

氏 名 全 陽

氏 名 佐藤 啓

めて検討を行った。

（倫理面への配慮）

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

### A. 研究目的

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

そこで mimicker を除外する目的で包括的除外診断基準案の策定を行った。

### B. 研究方法

共同研究者が、いわゆる mimicker の病理写真ならびにその臨床データを持ち寄り、臨床医も含

### C. 研究結果

その結果、従来より提唱されている臨床検査所見「CRP の持続高値」「IgA 高値」「IgM 高値」に加えて、3 つの病理所見「成熟型形質細胞のシート状増生」「好中球の浸潤」「高度のヘモジデリン沈着」が除外基準として有用であった。

以上より、病理学的基準として「1.成熟型形質細胞のシート状増生」、「2.高度のヘモジデリン沈着」、「3.好中球の浸潤」、そして臨床的基準として「1.血清 CRP の持続的高値」、「2.血清 IgA の上昇」、「3.血清 IgM の上昇」とした。これらの 6 個の基準項目のうち 1 個でも該当すれば、各診断基準において IgG4 関連疾患と診断されても「確定診断（definite）」としないこととした。

### C. 考察

IgG4 関連疾患の診断において、血清 IgG4 値と病理学的に IgG4 陽性細胞の浸潤が重要な基準となっているが、これらの基準を容易に満たす mimicker が数多く存在する。形質細胞型キャ

ッスルマン病、関節リウマチ、ANCA 関連血管炎、EGPA、好酸球製副鼻腔炎、リウマチ膠原病疾患などである。とくに形質細胞型キャッスルマン病においては、高頻度に IgG4 関連疾患と誤診されている。また、現存の疾患に分類できない mimicker も存在するため、その鑑別診断をされに難しくしている。

そこで上述した臨床所見 3 項目と病理所見 3 項目を満たす症例については、各 IgG4 関連疾患の診断基準を満たしたとしても「確定診断

(definite)」とはしないことを提唱した。とくに CRP については簡便で有用な指標になり得ると考えている。

#### D. 結論

今回提唱した包括的除外診断基準によって、IgG4 関連疾患と誤診される mimicker が減少することを期待したい。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Han Y, Igawa T, Ogino K, Nishikori A, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Hemosiderin deposition in lymph nodes of patients with plasma cell-type Castleman disease. *J Clin Exp Hematop*. 2020 Feb 8. doi: 10.3960/jslrt.19037.
2. Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, **Sato Y**, Gion Y, Minoura A, Haruna SI, Yoshida N, Sakuma Y, Izuhara K, Ono J, Taniguchi M, Haruna T, Higaki T, Kariya S, Koyama T, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kidoguchi M, Nishizaki K, Fujieda S, Okano M. Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic

rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020 Jan 14. pii: S1323-8930(19)30201-1. doi: 10.1016/j.alit.2019.12.004.

3. Koyama T, Kariya S, **Sato Y**, Gion Y, Higaki T, Haruna T, Fujiwara T, Minoura A, Takao S, Orita Y, Kanai K, Taniguchi M, Nishizaki K, Okano M. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Apr; 68(2): 216-224. doi: 10.1016/j.alit.2018.09.002.

#### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業  
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（令和元年度）

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 組織診断の有用性を検討し、「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」を作成した。膵癌 86 例、非腫瘍 89 例の生検組織を集積し、0.5mm 長以上の組織が採取された膵癌 65 例、非腫瘍 76 例について検討したところ、生検診断は主に IgG4 陽性細胞の数の評価(92.1%で>10/HPF)により、国際コンセンサス診断基準、本邦臨床診断基準 2011 での自己免疫性膵炎確診に貢献できた。病理医の間で議論を深め、さらに生検検体の検討結果も加味して「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」を作成した。診断者間診断一致を検討したところ、膵癌と自己免疫性膵炎の鑑別においてこのガイドンスは有効で、特に acinar-ductal metaplasia について解説することにより、膵癌の偽陽性が著しく減少した。しかしながら、自己免疫性膵炎の診断における有効性についてはさらなる検討が必要と考えられた。

共同研究者：

神澤 輝美（都立駒込病院）  
岩崎 栄典（慶應義塾大学 消化器内科）  
菅野 敦（東北大学病院 消化器内科）  
窪田 賢輔（横浜市立大学 がん総合医科学）  
倉石 康弘（信州大学 内科学第二教室）  
児玉 裕三（神戸大学 消化器内科）  
阪上 順一（京都府立医科大学 消化器内科学）  
清水 京子（東京女子医科大学 消化器内科学）  
内藤 格（名古屋市立大学 消化器・代謝内科学）  
仲瀬 裕志（札幌医科大学 消化器内科）  
西野 隆義（東京女子医科大学八千代医療センター）  
本谷 雅代（札幌医科大学 消化器内科）  
川 茂幸（松本歯科大学 内科学）  
上原 剛（信州大学 病態解析診断学）  
笠島 里美（金沢大学医薬保健研究域病態検査学）  
相島 慎一（佐賀大学 診断病理学分野）  
大池 信之（昭和大学藤が丘病院 臨床病理診断科）  
川島 篤弘（金沢医療センター 病理診断科）  
小嶋 基寛（国立がん研究センター東病院）

田尻 琢磨（東海大学八王子病院 病理診断科）  
内藤 嘉紀（久留米大学病院 病理診断科・病理部）  
平林 健一（東海大学 病理診断学）  
福嶋 敬宜（自治医科大学 病理学講座）  
福村 由紀（順天堂大学 人体病理病態学講座）  
古川 徹（東北大学 病理形態学分野）  
三橋 智子（北海道大学病院 病理診断科）  
山口 浩（東京医科大学 人体病理学）  
池浦 司（関西医科大学内科学第三講座）  
岡崎 和一（関西医科大学 内科学第三講座）

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. EUS-FNA の生検組織を解析し、その有用性を検討する。
2. 非腫瘍性疾患の組織標本を複数の病理医間で共有し、診断に際しての問題点を明らか



にし、1 で得られたデータも踏まえて生検診断のためのガイドンスを作成する。

3. 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とともに、ガイドンスの有用性を検証する。

## B. 研究方法

### 1. 研究対象

昨年度までに症例の集積、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）や腫瘍形成性膵炎などの非腫瘍性疾患で間違いない症例

### 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等の弾性線維染色、IgG4免疫染色、IgG免疫染色を収集した。いずれかがない場合や染色不良である場合は後日、依頼状により未染色標本10枚（困難であれば可能な枚数）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。病理医間での共有のため、染色標本からバーチャルスライドを作成した。

### 4. EUS-FNA生検の有用性の検討

病理組織解析責任者が組織学的評価、弾性線維染色、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た。バーチャルスライドのスケールの機能を用い、HE標本の長さを計測した。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陽性細胞数の最大値および平均、IgG4/IgG陽性細胞比を算出した。

### 5. ガイドンス作成

メンバー（5名の病理医）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、弾性線維染色、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カウントしたもの（具体的な数値）を共有した。3回の分科会およびメール審議を行い、問題点を全員で抽出して議論し、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ドンス案を作成し、全員で議論、修正を行った（第1版）。最後に、診断者間診断一致の検討に参加した病理医の意見を反映させて病理分科会案（第2版）とした。最終案はさらに分科会や班会議、メール審議にて岡崎班班員、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委員に提示し、意見を募るとともに、さらに生検の有用性の検討で得られたデータに基づいて修正し、ガイドン

スを完成させた（最終版）。

#### 6. 診断者間診断一致についての検討

ガイドンス作成グループとは別の病理医 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した。参加した病理医は、最初は HE 標本のみで膵癌か非腫瘍かを診断し（第 1 ステップ）、非腫瘍とした症例については特殊染色の評価（弾性線維染色、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した（第 2 ステップ）。第 2 ステップでは花筈状線維化、閉塞性静脈炎等の所見の有無についても回答した。次に、作成した 1 型自己免疫性膵炎生検診断のガイドンス（第 1 版）についてパワーポイントファイルで学習した後、1 回目（第 1 回）とは異なる症例を用いて再度同様に評価を行った（第 2 回）。

第 1 回と第 2 回は標本の質が同じになるよう、膵癌、非腫瘍についてそれぞれ、標本を長さ（バーチャルスライドの計測機能を使用して計測）によって順位付けし、第 1 回の評価には上位から奇数番を、第 2 回の評価には偶数番を使用した。

#### （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

昨年度までに症例の集積（膵癌 86 例、非腫瘍 89 例）、特殊染色、バーチャルスライドの作成を完了した。本年度は結果の解析とガイドンス作成、診断者間診断一致についての検討を行った。

#### 1. EUS-FNA 生検の有用性

膵癌、非腫瘍の組織検体のうち、0.5mm 以上の組織が採取できていた膵癌 65 例、非腫瘍 76 例を検討対象とした。6 例の膵癌症例は炎症細胞浸潤のない線維化のみで、特殊染色は行わなかった。

花筈状線維化（40.8%）、閉塞性静脈炎（31.6%）、膵管上皮周囲への細胞浸潤（25.0%）、神経周囲炎（7.9%）、動脈周囲炎（3.9%）が認められた。花筈状線維化、閉塞性静脈炎、膵管上皮周囲の炎症のある検体はない検体と比較して有意に検体が大きかったが、5mm 長以上の検体に限って検討すると花筈状線維化についてはこの有意差が消失した。IgG4 陽性細胞 >10/HPF は 92.1%、IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% は 88.2% の症例に認められ、3 視野平均でも IgG4 陽性細胞 >10/HPF は 78.9%、IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% は 68.4% の症例で満たされていた。採取時の artifact による形質細胞の破砕が免疫染色標本のバックグラウンド染色になり、生検標本での IgG4 陽性細胞数評価が困難になる、あるいは過少評価される原因であった。IgG4 陽性細胞数と血清 IgG4 値は関連していた。

本邦の自己免疫性膵炎診断基準 2011（JPS 2011）の組織診断項目に基づくと、32 例（42.1%）は組織学的確診（項目 4 つのうち 3 つ以上合致）で、39 例（51.3%）は 2 項目合致であった。画像、臨床情報を含め診断基準に基づく検証を行ったところ、びまん性病変を形成した 23 例はほとんどが血清 IgG4、他臓器病変で確診となり、組織像が確診のために必要であった症例は 1 例のみであったが、

巣状あるいは分節状病変を形成した 53 例のうち国際コンセンサス診断基準 (ICDC) では 15/42 例 (39.4%)、JPS 2011 では 25/42 例 (51.3%) で組織像が診断に必須で、さらにそれ以外の 9 例では ERCP あるいは組織像で診断とできた。

## 2. ガイダンス作成

研究方法で述べたステップを完了し、資料 1 に示す「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンス」を完成した。議論を通じて、EUS-FNA 生検による膵癌との鑑別についても解説することとした。

## 3. 診断者間診断一致についての検討

腫瘍と非腫瘍の鑑別を問う第 1 ステップの  $\kappa$  値は、第 1 回が 0.780 と良好で、さらに第 2 回では 0.851、第 2 回の第 2 ステップで 0.946 と向上がみられた。第 2 回の第 2 ステップでの向上は、異なるスライスの HE 標本を新たに提供したことが診断の向上につながった。膵病理専門の 7 名に絞ると、第 1 回が 0.879、第 2 回が 0.958、第 2 回の第 2 ステップでは 0.986 と極めて良好な結果であった。

第 1 ステップの誤答のうち、非腫瘍を腺癌としたもの (偽陽性) は全回答の中で第 1 回はのべ 10 例、第 2 回は 1 例と減少した。これは acinar-ductal metaplasia (ADM) についてのガイダンスでの解説が有効であったと考えられる。腺癌症例を非腫瘍とした誤答 (偽陰性) は全回答の中で第 1 回はのべ 18 例、第 2 回は 14 例であった。膵病理専門の 7 名に限ると 8 例から 2 例に減少したものの、それ以外の 2 名では 10 例から 12 例に増加した。

一方、第 2 ステップでの花筈状線維化、閉塞性静脈炎、膵管上皮周囲の炎症、多数の IgG4 陽性細胞についての  $\kappa$  値は、第 1 回/第 2 回においてそれぞれ、0/231/0.262、0.457/0.327、0.272/0.097、0.598/0.325 で、

多数の IgG4 陽性細胞を除くと芳しくなく、ガイダンスによる改善も得られなかった。中央診断との一致率を診断者ごとに比較したところ、花筈状線維化は一致率の向上がみられたが、閉塞性静脈炎、膵管上皮周囲の炎症はむしろ低下しており、ガイダンスの記載内容と自身の考えとの間で判断に迷っていることが伺われた。

## D. 考察

1 型自己免疫性膵炎は、全身性疾患である IgG4 関連疾患 (血中 IgG4 高値、病変内 IgG4 陽性細胞増加を特徴とする原因不明の全身性疾患) の膵病変である。膵臓の腫大や腫瘤形成が特徴で、膵癌との鑑別が臨床的に重要である。現在は、画像診断、血清 IgG4 値、組織所見、他臓器病変の有無、ステロイドの有効性の有無をもとに、ICDC あるいは JPS 2011 (現在は改訂されて、JPS 2018) 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や Tru-cut 生検に基づくものであり、EUS-FNA による生検組織は検体量に問題があり、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。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。

EUS-FNA 生検の 1 型自己免疫性膵炎診断における有用性を検討したところ、5mm 以下の症例も含めて解析すると花筈状線維化あり群はなし群よりも優位に組織が大きかったが、5mm 以上の症例に限って検討すると有意差は消失した。これは、大きな検体が採取されていても、特に炎症の消退のため典型的な花筈状線維化が消失することがあるためと考えられる。花筈状線維化は 1 型自己免疫性膵炎の組織学的確診の上で重要な所見で、これが得られないために確診にならないケースも少なからず存在していた。

しかしながら、今回の検討では免疫染色の結果向上により組織診断項目 2 項目合致が 92.1%と過去の報告よりも高頻度で、このことにより ICDC および JPS 2011 に基づいて 1 型自己免疫性膵炎の確診に組織所見が貢献することが明らかになった。免疫染色の向上した理由として、微小検体では形質細胞が採取時に破碎され、免疫染色の評価困難、あるいは IgG4 陽性細胞数の過少評価をきたすのに対し、大きな検体では破碎が乏しいことが理由と考えられた。

EUS-FNA 生検の有用性の検討も踏まえて「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」を完成させたが、これにより組織診断の均てん化、質向上が期待される。

「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」の有用性を検証するため、診断者間診断一致についての検討を行ったところ、特に

非腫瘍症例を膵癌と誤診する偽陽性例が減少し、ガイドンスの中で ADM について詳しく解説した効果と考えられた。一方で、膵癌を非腫瘍と誤診する偽陰性例の減少については、膵病理専門医では有効であったと思われるが、それ以外の病理医では有効でなかった。これは、膵癌診断への慣れの違いによるもので、異型の弱い膵癌を診断するには本ガイドンスのみでなく、偽陰性を減らすためには他の成書での学習、経験が必要と考えられる。ただ、偽陰性を減らすことは本ガイドンスの目的ではなく、これ以上踏み込むことは避けることにした。

自己免疫性膵炎の診断一致については、各所見の診断一致が芳しくない結果となった。ただ、今回の検証は膵病理専門医あるいは IgG4 関連疾患専門の病理医（当研究班班員）によりなされ、ガイドンス使用者として本来想定している一般病理医ではない。そのため、今後は一般病理医を対象とする同様の検証を行う方針である。

## 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行った。EUS-FNA による大きな生検組織の採取は、特に免疫染色の向上により自己免疫性膵炎の確診に貢献できた。

「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」は膵癌との鑑別に有効であったが、自己免疫性膵炎の診断についてはさらなる検証が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, Konno N, Asama H, Sato Y, Irie H, Watanabe K, Nakamura J, Kikuchi H, Takasumi M, Hashimoto M, Kato T, Hikichi T, Notohara K, Ohira H. Can the wet suction technique change the efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosing autoimmune pancreatitis type 1? A prospective single-arm study. *World J Clin Cases*. 2020 Jan 6;8(1):88-96.
2. Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, Fujinaga Y, Inoue D, Koyama T, Okazaki K. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas*. 2020 Jan;49(1):e13-e14.
3. 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*. 2019 Jan;26(1):9-42.
4. 神澤 輝実, 中沢 貴宏, 田妻 進, 全 陽, 田中 篤, 大原 弘隆, 村木 崇, 乾 和郎, 井上 大, 西野 隆義, 内藤 格, 糸井 隆夫, 能登原 憲司, 菅野 敦, 窪田 賢輔, 平野 賢二, 伊佐山 浩通, 清水 京子, 露口 利夫, 下瀬川 徹, 千葉 勉, 岡崎 和一, 滝川 一, 木村 理, 海野 倫明, 吉田 雅博, 川 茂幸, 日本胆道学会, 作成委員会, Delphi 法によ

る専門家委員会, 評価委員会, 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究班」, 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する研究調査班」. IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン. 胆道. 33 巻 2 号, 169-210, 2019.

### 2. 学会発表

1. Notohara K, Kamisawa T, Aishima S, Fukumura Y, Fukushima N, Furukawa T, Hirabayashi K, Kasashima S, Kojima M, Mitsuhashi T, Naito Y, Ohike N, Tajiri T, Uehara T, Yamaguchi H, Kawa S, Okazaki K. Can Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy Accurately Distinguish between Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Tumefactive Pancreatitis? An Interobserver Study. United States and Canadian Academy of Pathology 2020 Annual Meeting. Los Angeles, LA, USA. 2020 年 3 月.
2. 能登原憲司. 病理から見た 1 型自己免疫性膵炎の経過. 第 39 回日本画像医学会. 東京. 2020 年 2 月.
3. 能登原憲司. IgG4 関連疾患における病態解析と今後の展望. 第 66 回日本臨床検査医学会学術集会. 岡山. 2019 年 11 月.
4. Notohara K, Kamisawa T, Iwasaki E, Kanno A, Kasashima S, Kodama Y, Kubota K, Kuraishi Y, Naitoh I, Nakase H, Nishino T, Sakagami J, Shimizu K, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. Efficacy and Limitations of IgG4-immunostaining and the Histological Evaluation for the Diagnosis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) in Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle

Aspiration (EUS-FNA) Biopsy. 50th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society. Maui, HI, USA. 2019 年 11 月.

5. 能登原憲司. IgG4 関連硬化性腸間膜炎 : IgG4 関連他臓器病変の有無による組織像の差異. 第 56 回消化器免疫学会. 京都. 2019 年 8 月.

6. 能登原憲司. 1 型自己免疫性膵炎 病因と組織診断. 日本病理学会総会. 東京. 2019 年 5 月.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし

## IgG4 関連疾患における疫学調査

研究分担者 氏名 石川秀樹 所属先 京都府立医科大学 役職 特任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患について、疾患レジストリ、全国頻度調査の疫学研究を実施するための準備を行い、準備完了後、それらの調査を実施した。

疾患レジストリは、AMED 難病プラットフォームによる実施のための項目等について、班員に対して調査を行い、入力フォーマットを完成させ、倫理審査委員会承認等の手続きを行った。

全国頻度調査については、厚労省難病班「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（研究代表者：中村好一）」と共同でまず、ミクリツ病の一次調査を行い、全国頻度の推計計算を実施した。また、最近、全国頻度調査を実施していない臓器については、班員・班長協力者への診療者数把握アンケートを行った。

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学 消化器肝臓内科）

内田一茂（高知大学 肝・胆膵内科）

池浦 司（関西医科大学 消化器肝臓内科）

AMED プラットフォーム担当施設の京都大学の倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。倫理審査委員会の承認が得られた各施設よりエントリーを開始する。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患について、下記の 2 つの疫学研究の実施体制を構築し、調査を開始する。

- 1) 疾患レジストリ
- 2) 全国頻度調査

### B. 研究方法

- 1) 疾患レジストリ

「IgG4 関連疾患レジストリに関するアンケート」を 8 分野長に対して実施したアンケートの意見を踏まえて、レジストリの入力フォーマットを完成させる。そしてその入力フォーマットを AMED プラットフォームに導入する。また、入力方法等については、手順書および入力細則を整える。さらに、研究代表者施設の関西医科大学と

### 2) 全国頻度調査

厚労省難病班「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（研究代表者：中村好一）」との共同研究として、IgG4 関連疾患全国頻度調査の一次調査、二次調査のためのプロトコルを作成し、研究代表者施設の関西医科大学の倫理審査委員会にて承認を得てから、アンケート調査を実施する。

（倫理面への配慮）

本研究は、関係各省の倫理指針や個人情報保護法などに従いプロトコルを作成し、必要な倫理審査委員会の承認を得てから実施する。個人情報の管理などは十分な対応ができる体制を整え、参加者からの同意が必要な調査については、必ず同意を得てから実施する。

## C. 研究結果

### 1) 疾患レジストリ

8 分野長に対して実施したアンケートの意見を踏まえて、レジストリの入力フォーマットを完成させた。その入力フォーマットを AMED レジストリに導入した。また、入力方法等についての手順書および入力細則を整えた。さらに、関西医科大学と京都大学の倫理審査委員会の承認を得た。各施設の倫理審査委員会の承認が得られた施設よりエントリーを開始した。2019 年 3 月 9 日時点において、52 人が登録されている。

### 2) 全国頻度調査

IgG4 関連疾患の全国頻度調査について、一次調査、二次調査のプロトコルを作成し、関西医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。承認後、まずはミクリツ病の診断基準における 2018 年 1 月～12 月の受診患者数（初診・再診を問わない）を把握する一次調査を実施し、返信のない施設には、催促の連絡を再送した。現在、返信が届きつつあり、その返信結果から、ミクリツ病の全国頻度の推定値を算出する予定である。

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 と、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 による IgG4 関連疾患については、関連研究班や関連学会で全国頻度調査が実施中であるため、それらのデータを参照させて頂く予定とした。それ以外の、最近、全国頻度調査を実施していない 5 臓器疾患（IgG4 関連眼疾患の診断基準、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準、IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断の指針、IgG4 関連腎臓病診療指針、神経・内分泌（IgG4-肥厚性硬膜炎、甲状腺疾患、視床下部・下垂体炎）班会議での診断基準案）については、班員・班長協力者の 55 施設に対して、2018 年 1

月～12 月の受診患者数（初診・再診を問わない）を把握するアンケート調査を実施した。

## 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 疾患としてのレジストリ登録には、数多くの問題点があることが明らかになったが、それらの問題点を含みつつも、AMED プラットフォームによるレジストリを開始することができた。これから、全件の登録ができるかどうか、その後の追跡調査を高精度で実施できるか、などの問題があり、そのシステムを維持するための費用を確保することも重要であると思われた。

また、全国頻度調査も、診断基準が複数あること、関係する診療科が極めて多数あることなどの問題点があったが、診断基準ごとに複数回の調査をすることにより対応できる可能性が示された。ただし、複数臓器に病変を有する患者については、重複登録される可能性があること、いまだ本疾患は臨床医において十分に周知されているとは言えず、臨床現場において適切に診断ができているかどうか不明であることも問題と思われた。

## E. 結論

AMED プラットフォームを用いたレジストリシステムを構築し、エントリーを開始することができた。ミクリツ病の全国頻度調査の一次調査を実施することができた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Medicine, 2019 Nov;98(44), Study Protoco



1 The effect of contact needle therapy on fatigue in patients with cancer in palliative care: a study protocol for a randomized controlled trial, 2019, Ogawa-Ochiai K, Yoshimura K, Takebe T, Iwahashi M, Shirai A, Tsuda M, Ogawa M, Ishikawa H.

2. Gastrointestinal Endoscopy, 19, Analysis of the factors related to the poor outcome after e-learning training in endoscopic diagnosis of early gastric cancer using magnifying narrow-band imaging, 2019, Ikehara H, Doyama H, Nakanishi H, Hatta W, Gotoda T, Ishikawa H, Yao K.

3. Annals of Internal Medicine, in-press, Continuous anticoagulation and cold snare polypectomy versus heparin bridging and hot snare polypectomy in patients on anticoagulants with subcentimeter polyps: A randomized controlled trial, 2019, Takeuchi Y, Mabe K, Shimodate Y, Yoshii S, Yamada S, Iwatate M, Kawamura T, Hotta K, Nagaike K, Ikezawa N, Yamasaki T, Komeda Y, Asai S, Abe Y, Akamatsu T.

4. Esophagus, in-press, Association between macrocytosis and metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection in men with early esophageal squamous cellcarcinomanoma, 2019, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Kubota Y, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Kakushima N, Matsuo Y, Ishikawa H, Yokoyama A, Muto M.

5. Pharmacology, 104(1-2), Utility of mesalazine in familial adenomatous polyposis (FAP): clinical report of reduction of polyp size in patients with ulcerative colitis, and safety examination in FAP patients, 2019, Ishikawa H, Mutoh M, Abe T, Nakajima T, Takeuchi Y, Ezoe Y, Wakabayashi K, Doyama H, Sakai T.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## IgG4 関連消化器疾患分科会報告

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、診断基準、診療ガイドライン、全国調査に関して、令和 01 年度は以下の研究を行った。

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、診断基準、診療ガイドライン、全国調査に関して、令和 01 年度は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

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の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。今年度は改訂版の英語版を作成し、Pancreas に掲載し世界に向けて公表する。

##### (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 3 年目となる。本調査は国内外を通じ最も多くの自己免疫性膵炎症例の最新の情報を収集し、解析することを目指す。本調査により、本疾患の客観的な病態を明らかにし、国内外に情報発信し、本疾患の診療・臨床研究に大きく寄与することができると思う。

##### (3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

自己免疫性膵炎診療ガイドラインについては平成 11 年に初稿を出版し、平成 15 年に第 1 回改訂（自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013）を行った。改訂後 5 年経過し、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）も公表され、治療に関する国際コンセンサスが 2017 年に公表されたので、再改訂を行うこととした。

##### (4) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 では組織像に基づく確定診断が可能であるが切除材料、Trucut 生検による診断を前提にしたもので、超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）では検体採取量が乏しく、診断は困難とされてきた。しかしながら近年、EUS-FNA による組織診検体の採取が可能となり、一般病理医を対象に生検診断の均てん化、精度向上を目的として、自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成することとした。

#### 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については Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis, J Hepatobiliary Pancreat Sci.2019 Jan;26(1);9-42 として掲載した。今年度は、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

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関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こととした。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として公表する。

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準は 2012 年に制定されたが、新たな知見が蓄積され改訂の必要性が生じてきたので IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として改訂を行い、公表することとした。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、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、ステロイドトライアルも、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。以上の事情を勘案して、改訂作業を進めた。

### 3. IgG4 関連消化管病変

#### IgG4 関連消化管病変の実態調査

前年度、厚労省研究班メンバーによる IgG4 関連消化管病変の共同研究の結果を公表したが、IgG4 関連消化管病変の実態は未だ明らかではない。そこで、胃粘膜病変が生検で診断できる可能性に着目し、胃生検検体を用いた解析を行った。

### 4. IgG4 関連肝病変

#### 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 (Umemura 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 (Umemura 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-AIH 実態調査を計画した。

## B. 研究方法

### 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

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 を英文化し、国際誌 *Pancreas* に *Japanesen Clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, 2018, revision of Japanese Clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, 2011* として投稿した。

#### (2) 自己免疫性膵炎全国調査

平成 29 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。平成 30 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得た (回答率 34.1%)。平成 31 年 3 月末までに二次調査を実施し、1474 例の臨床情報を収集した。

#### (3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

編集担当責任者は、I. 概念と診断 (岡崎和一)、II. 膵外病変 (川茂幸)、III. 鑑別診断 (川茂幸)、IV. 治療 (神澤輝実) とし、各改訂委員に原稿作成を依頼した。

#### (3) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

厚労省研究班メンバーから膵癌、非腫瘍の EUS-FNA 生検を集積し、その有用性を検討した。このデータも踏まえて 5 名の病理医を中心にガイダンス案を作成し、以下の如く、3 項目についてまとめ、解説した。

① 基本的事項：検体採取、特殊染色、臨床医・放射線科医・病理医の間のコミュニケーションなど、AIP 生検診断において必要な事項をまとめた。

② AIP の生検診断：AIP 臨床診断基準 2018 に準拠し、個々の組織所見について解説した。最後に診

断書の記載内容を整理し、Type 2 AIP について触れた。

③AIP と腺癌の鑑別：AIP にみられる acinar-ductal metaplasia (ADM)と、高分化型腺癌の鑑別について解説した。

別の9名で診断者間診断一致の検証を行い、実際にガイダンス案を使用してみた。この9名からの意見、さらに厚労省メンバーからの意見を募り、修正のちにガイダンスを完成させた。

## 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については Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis, J Hepatobiliary Pancreat Sci.2019 Jan;26(1):9-42 として掲載した。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

厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班（中村班）によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第3版)」に基づき、層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。平成31年3月28日帝京大学倫理委員会で研究計画が承認され、同年4月に全国の消化器・移植外科を有する1,180施設へ一次調査ハガキを送付、9月には二次調査票を送付およびEDCへの症例情報入力を依頼した。

(3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2012の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2020として公表する。

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と考え、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準改定委員会（委員長 中沢貴宏、副委員長 神澤輝実）の立ち上げを行い、原案を作成した。

### 3. IgG4 関連消化管病変

倉敷中央病院の1年間の胃生検標本を用いて、IgG4 関連消化管病変の bottom-heavy plasmacytosis に相当する症例の有無を検討した。また、倉敷中央病院と信州大学の共同で IgG4 関連疾患患者の胃生検検体を後方視的に解析し、bottom-heavy plasmacytosis が存在するか検討した。

### 4. IgG4 関連肝病変

IgG4 関連肝病変の実態調査を、IgG4-AIH 実態調査として、IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査の1次調査項目の中に 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。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。厚労省難治性疾患政策研究班・疫学班（中村班）によって作成された「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第3版)」に基づき、層化無作為抽出法によって疫学調査を行った。平成31年3月28日帝京大学倫理委員会で研究計画が承認され、同年4月に全国の消化器・移植外科を有する1,180施設へ一次調査ハガキを送付、9月には二次調査票を送付およびEDCへの症例情報入力を依頼した。

## C. 研究結果

### 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

自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 を英文化し、欧文誌 Pancreas に投稿し、掲載された (Pancreas, 49(1):e13-e14, 2020) (表1)。

### (2) 自己免疫性膵炎全国調査

平成31年3月末までに二次調査を実施し、1474例の臨床情報を収集した。これらの結果を解析し集計結果を原著論文として発表した。

(3)自己免疫性膵炎診療ガイドライン20013を改訂する。

9月に素案 Ver1 原稿が完成し、10月より Delphi 法による専門家委員会（委員長 下瀬川徹）により評価を行い、令和2年2月末 素案 Ver 2 作成、3月 素案 Ver 2 第2回目の Delphi 法評価を行っている。今後は、適宜 素案 Ver 3（パブコメ用公表案 Ver. 1）作成、評価委員による評価、公表案 Ver 2 作成、評価委員による2回目評価、公表案作成・ダイジェスト版作成、ダイジェスト版英文作成、日本膵臓学会大会での公聴会、公表案のパブリックコメント、膵臓・Pancreas に公表する予定である。

(4)自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

生検検体の解析から、たとえ大きな検体が採取できても必ずしも組織学的確診とはならないことが明らかになったが、一方で4項目中2項目以上合致する例は90%以上で、そのため診断基準全体のアルゴリズムでは約50%の症例で組織像により確診となった。2項目合致の症例が増加した理由は、免疫染色の向上であった。

この結果も踏まえ、以下のようなガイダンスを作成した。

①基本的事項：適切な検体採取について、AIP の生検診断には可能な限り多くの組織採取が望まれ、アーチファクトの加わった組織では診断困難な場合がある。特殊染色については IgG4 の免疫染色は必須で、そのほか IgG の免疫染色、および弾性線維染色も行うことが望ましい。特に、臨床

医と病理医の情報共有が重要であることを強調した。

②AIP の生検診断：高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化、IgG4 陽性細胞、花筈状線維化、閉塞性静脈炎、その他の所見、診断報告書：所見欄に記載する内容、診断報告書：病理診断、について解説した。参考として、2 型 AIP について触れた。

③AIP と腺癌の鑑別：癌と鑑別を要するような異型腺管が、AIP において出現することがあり、その代表である acinar-ductal metaplasia (ADM) と高分化型腺癌の鑑別について説明した。

## 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については Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis, J Hepatobiliary Pancreat Sci.2019 Jan;26(1);9-42 として掲載し、日本語版は IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、胆道 2019;33(2);169-210 として掲載した。

### (2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

令和 2 年 1 月には最終結果が得られ、日本における IgG4 関連硬化性胆管炎患者総数、人口 100,000 人当たり有病率について解析中である。今後これらの症例のデータベースを班内で共有しガイドラインの改訂その他へ活用することとする。

### (3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2012 の改訂を行い IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 2020 として公表する。

ガイドラインの内容を踏襲し、胆管像、胆管壁の肥厚の状態の把握、ERC を施行せずに診断可能な場合の記載を行った。IgG4 関連硬化性胆管炎は生検による組織診断が難しいため、他の IgG4 関連疾患の合併の有無が診断の参考になる。自己免疫性膵炎の合併の有無のみで診断するか他の IgG4 関連疾患の合併の有無も参考にすべきか議論されたが、自己免疫性膵炎に準じて膵腺嚙液腺炎、腎病変、後腹膜線維症も採用すべきことに決定した。2019 年 10 月 4 日、第 55 会日本胆道学会学術集会で公聴会をおこなった。胆管像分類、乳頭生検の意義、病理所見の組み合わせなどについて意見をいただき診断基準案を修正中である。今後はパブリックコメントをへて公表予定である。(表 2)

## 3. IgG4 関連消化管病変

倉敷中央病院で 1 年間に行われた胃生検 2331 例を検査したが、IgG4 関連消化管病変の bottom-heavy plasmacytosis は同定できなかった。粘膜深部を主体に軽度の形質細胞集簇、好酸球集簇をきたすケースがあり、原因は不明であったが IgG4 関

連消化管病変の mimickers が存在することが分かった。IgG4 関連疾患患者の胃生検を再検討したところ、bottom-heavy plasmacytosis を示す 7 例を見出し、免疫染色にて 3 例では多くの IgG4 陽性細胞 (IgG4+ >10/hpf, IgG4/IgG ratio ≥40%) を認め、1 例では形質細胞の挫滅で評価困難であった。

## 4. IgG4 関連肝病変

IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH) の実態調査 IgG4-AIH 実態調査として、IgG 4 関連疾患の全国実態調査の 1 次調査項目の中に 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。令和 2 年 1 月には最終結果が得られ、日本における IgG4-AIH 患者総数、人口 100,000 人当たり有病率について解析中である。今後これらの症例のデータベースを班内で共有しガイドラインの改訂その他へ活用することとする。

## C. 考察・結論

### 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、さらに欧文誌 Pancreas にも掲載したことにより、全世界に発信することができた。今後、全世界で活用されることが望まれる。

#### (2) 自己免疫性膵炎全国調査

自己免疫性膵炎の全国調査は本邦で継続的に施行され、国内外を通じ本疾患の実態を最も詳細に把握していると考えられる。継続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。特に有病率が調査毎に増加しているが、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。また、本疾患の病態を最も客観的に解析した資料として全世界に発信し、診療・臨床研究に役立てていただけたと考える。

#### (3) 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

今回の改訂は 3 回目となる。診断に関しては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)、治療に関しては国際コンセンサスが 2017 年が新たに公表され、また、病態に関して新たな研究結果が日々公表されている。これらに基づいた最新の診療ガイドラインを公表することにより、本疾患の診療に役立つ情報を提供することが可能になると思われる。

(4)自己免疫性膵炎生検診断のためのガイダンスを作成し公表する。

共同研究の結果、EUS-FNAでもAIPの診断に寄与できることが明らかになった。AIPの生検診断に馴染みのない一般病理医にとっては、今回作成したガイダンスにより、生検診断の均てん化、精度向上が期待される。

## 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は、2017年度より神澤輝実（都立駒込病院）、中沢貴宏（名古屋第2赤十字病院）を中心に開始し、2018年度はClinical QuestionをPICO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。現在Mindsガイドラインライブラリーにも掲載され、広く臨床応用される、本疾患の日常診療に大きく貢献している。今年度は日本語版を作成したが、本疾患の日常診療にさらに寄与することが大きいと考えられる。

### (2)IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

大規模なIgG4 関連硬化性胆管炎全国調査については諸外国においても施行されてなく、本調査は全世界を通じ本疾患の病態を明らかにする最も詳細な調査である。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。従って、調査結果については全世界から公表が期待されており、今後の本疾患の診療・臨床研究に大きく寄与すると考えられる。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 関連硬化性胆管炎診断基準2012の改訂を行いIgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2020として公表する。

IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2012が公表されて7年が経過し、またIgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインは、現在Mindsガイドラインライブラリーにも掲載され、広く臨床応用されるようになった。このような背景を踏まえIgG4 関連硬化性胆管炎診断基準を改定し、IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準2020として公表することになった。ガイドラインの内容を踏襲し、胆管像、胆管壁の肥厚の状態の把握、ERCを施行せずに診断可能な項目、他のIgG4 関連疾患の合併の有無を診断の参考にする項目、などを導入することにより臨床的応用しやすい内容になったと思われる。

## 3. IgG4 関連消化管病変

ルーチンの胃生検ではIgG4 関連消化管病変は極めてまれであること、mimickersが存在することが

明らかとなった。IgG4 関連疾患患者の胃生検を再検討したところ、胃生検で診断可能なbottom-heavy plasmacytosisが存在することが明らかとなった。

## 4. IgG4 関連肝病変

IgG4 関連自己免疫性肝炎(IgG4-AIH)の実態調査を試行した。IgG4 関連肝病変、特にIgG4-AIHについては現在まで報告例は数例のみで、その実態は不明である。それ故、その存在について疑問を呈する研究者も存在する。IgG4-AIHは自己免疫性肝炎(AIH)の診断基準を満たすので、多くはAIHとして包括されていると考えられる。AIHには治療抵抗性の症例も存在するが、一般的にIgG4 関連疾患はステロイド反応性が良好であることより、IgG4-AIHは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る。従って、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。今回の調査によりIgG4-AIHの総数、有病率が明らかになり、同疾患の病態を詳細に検討する今後の調査研究の端緒を開いたと考えられ、非常に意義深いと考えられる。今後は肝臓学会、胆道学会と協力して、専門家による合同ワーキングを組織し、さらに検討を進めていくことが期待される。

## D. 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
- 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) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al: Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 26;9-42;2019
- 4) 神澤輝実, 中沢貴宏, 田妻 進 他, IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン、胆道 33(2);169-210,2019
- 5) Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. Gut Liver. 13(3):300-307, 2019.
- 6) Tanaka A. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review. J Dig Dis. 20(7):357-362, 2019.
- 7) Kawa S. Immunoglobulin G4-related Disease: An Overview. JMA J 2: 11-27,2019.
- 8) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, et al., Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese

Multicenter Analysis of 624 Patients. *Pancreas*. 48(1):49-54,2019.

- 9) Kawa S, Hamano H, Kiyosawa K. Autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease. In: NR Rose, IR MacKay eds, *The autoimmune diseases*. 6 ed. Cambridge, Massachusetts: Academic press; 2019:1173-1190
- 10) Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, et al. Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy. *Endosc Int Open*. 7(11):E1410-E1418, 2019
- 11) Kuraishi Y, Watanabe T, Muraki T, et al., Effectiveness of steroid therapy for pancreatic cysts complicating autoimmune pancreatitis and management strategy for cyst-related complications. *Scand J Gastroenterol*. 54(6):773-779, 2019.
- 12) Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, et al: Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018 Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas* 49(1):e13-e14, 2020
- 13) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 55: 462-470, 2020

なし  
2. 実用新案登録  
なし  
3. その他  
なし

## 2.学会発表

- 1) Current topics on IgG4-related sclerosing cholangitis. 上海国際消化器病学学会大会 (2018.8.4、上海)
- 2) 中沢貴宏、神澤輝実、「IgG4 関連硬化性胆管炎臨床判断基準 2019」公聴会、第 55 回日本胆道学会学術集会、2019 年 10 月 4 日、名古屋市
- 3) Notohara K, Kamisawa T, Iwasaki E, et al: Efficacy and Limitations of IgG4-Immunostaining and the Histological Evaluation for the Diagnosis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy. The 50<sup>th</sup> Anniversary Joint Meeting of APA and Japan Pancreas Society, Nov 8, 2019, Maui, HI, USA.
- 4) Notohara K. Pathogenesis and histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. 第 108 回日本病理学会総会、2019 年 5 月 10 日、東京
- 5) 能登原憲司. IgG4 関連硬化性腸間膜炎：IgG4 関連他臓器病変の有無による組織像の差異. 第 56 回消化器免疫学会. 京都. 2019 年 8 月.
- 6) 能登原憲司. 1 型自己免疫性膵炎 病因と組織診断. 日本病理学会総会. 東京. 2019 年 5 月.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得



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（令和元年度）

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： 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会/学会で提唱された IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（旧基準）を IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準として検討し、改定案を作成した。同学会と協議の結果、①学会員からパブリックコメントを得た上で認知する、②診断基準としての感度・特異度を含む有用性について旧基準と比較検討すること、の方針を確認した。また、今回の改訂診断基準への新たな診断手法（超音波検査、FDG/PET など）の採用について採用は見送ったが、特に顎下腺超音波検査についてはその有用性を多施設で実証するため、研究班参加施設において前向き共同研究を行うこととした。

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。2011 年に厚労省 IgG4 研究班（梅原班・岡崎班）合同で「IgG4 関連疾患包括診断基準」（Umehara H et al: Mod Rheumatol 22: 21, 2011）が作成されるなど、21 世紀にはいり、本邦が世界に先駆けて注目した新規疾患である。しかも、涙腺・唾液腺病変に関しては、1990 年代からシェーグレン症候群との異同が既に日本シェーグレン症候群研究会/学会において議論されており、2008 年に IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準が提唱されていた（正木康史ほか：日臨免誌 32: 478-483, 2009）。涙腺・唾液腺炎（いわゆる“ミクリッツ病”）は IgG4 関連疾患発見の契機になることの多い IgG4 関連疾患の代表的な部分病であると同時に、しばしば単発病変として存在することから、包括診断基準との整合性が検討課題となっていた。さらに、唾液腺病変に対して臨床現場で頻用されるようになっている超音波検査や FDG-PET の診断的意義を検証し、診断基準に取り組むことで侵襲的な検査を軽減する可能性が期待された。また、治療適応・時期・治療内容などの標準化のため、治療反応性や予後に関する情報を集約する必要があると考えられた。以上を踏まえ、従来の旧診断基準（IgG4 関連ミクリッツ病）の改訂を試みた。

B. 研究方法

平成 29～30 年度の検討を踏まえて作成した IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準（新基準）について、旧基準を提唱した日本シェーグレン症

候群学会（提唱当時は同症候群研究会）と討議し、会員からのパブリックコメントを募集する（～2020 年 1/10）。また、顎下腺超音波検査に関する自主臨床研究について検討した。

（倫理面への配慮）

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

（1）IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎診断基準として以下を作成した；

1. 涙腺、耳下腺あるいは顎下腺の腫脹を持続性（3 ヶ月以上）に認める。
  - a. 対称性、2 ペア以上
  - b. 1 箇所以上
2. 血清学的に高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を認める。
3. 涙腺あるいは唾液腺生検組織＊に著明な IgG4 陽性細胞浸潤（IgG4 陽性/IgG 陽性細胞が 40%以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/hpf をこえる）を認める。

診断は、項目 1a+項目 2 または項目 3 を満たすもの、ないしは項目 1b+項目 2+項目 3 を満たすものを確診とする。全身性 IgG4 関連疾患の部分症であり、多臓器病変を伴うことも多い。鑑別疾患に、サルコイドーシス、多中心性 Castleman 病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などがあげられる。従って、項目 1a+項目 2 で確診とされる場合も可能であれば生検を施行することが



望ましい。

(注釈\*) 生検組織には口唇腺を含む。

日本シェーグレン症候群学会の会員対象にパブリックコメントを募集した。また、旧基準との診断精度の比較のため、自主臨床研究を施行し、その結果とともに論文化を予定している。

#### (2) 顎下腺超音波検査の臨床研究

エコーや FDG/PET, 特に顎下腺超音波検査に関しては、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。超音波検査単独での特異性に関しては MALT リンパ腫などの他のリンパ増殖性疾患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が指摘された。そこで当該研究班参加施設において自主臨床研究を施行し、その有用性を検討することとした。

#### D. 考察

新基準において、IgG4 関連疾患の包括診断基準における病理組織学的基準にあわせ、IgG4 陽性細胞比率は 40%とした。また、従来、扱いが不鮮明であった口唇腺生検に関しては、涙腺・唾液腺腫脹がある症例においては、診断根拠として採用することを明記した。原則として病理組織学的確定診断が好ましいものの、従来、“ミクリッツ病”と呼称されていたように、対称性の 2 ペア以上の涙腺・大唾液腺の腫大は IgG4 関連涙腺・唾液腺炎に特徴的であり、病理所見が得られない場合は高 IgG4 血症＋臨床像のみで診断可能であるとした。

生検対象組織を従来の涙腺・大唾液腺に加え、口唇腺を追加したものの、高齢者に罹患率の高い疾患であり、合併症や、適当な医療機関への受診が困難であるなど、生検施行が困難な状況も想定される。そのような場合に、非侵襲的な画像診断、特に超音波検査の有用性が期待される。ただし、悪性リンパ腫との鑑別に関してデータが不足していることから、今回の診断基準への採用は見送り、診断基準において鑑別を要するとされているこれら疾患を対象に顎下腺超音波検査の精度を検証するため、自主臨床研究を行うこととした。

#### E. 結論

IgG4 関連涙腺・唾液腺の診断基準を改定した。包括診断基準との整合性をつけた一方、病理所見が利用できない場合でも診断可能であ

る特徴を残しており、今後、リンパ増殖性疾患などとの鑑別を含む検証が必要である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sakamoto M, et al: 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 2020; 30:379-384.

##### 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

特記すべきことなし

## 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に関する研究

研究代表者又は研究分担者 後藤 浩

研究要旨 IgG4 関連眼疾患の眼症状の頻度および視機能障害の頻度を、多施設のデータをもとに明らかにした。

### A. 研究目的

IgG4関連眼疾患の眼症状の頻度、特に視機能低下例の実態を多施設で調査する。

### 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。

(倫理面への配慮)

該当せず

### C. 研究結果と考按

全国 8 施設で IgG4 関連眼疾患と診断された 378 例(確定診断群 260 例、準確定群 45 例、疑診群)の解析の結果、患者の平均年齢は  $60.6 \pm 13.9$  歳、男性 183 例、女性 195 例、診断確定時の血清 IgG4 値は  $578.9 \pm 569.1$  mg/ml、眼外病変の併発は 182 例(48%)にみられた。また、涙腺の腫大は 86%と最も多くみられた他、外眼筋の腫大が 21%、三叉神経の腫大が 20%、眼瞼皮下の腫瘍が 12%、眼窩内の

限局性腫瘍が 11%、眼窩内のびまん性病変が 8%、視神経周囲病変が 8%。強膜の腫瘍性病変が 1%と、一定の割合で眼組織に多彩な病変を生じることが確認された。また、ドライアイが 22%、眼球運動障害や眼位の異常による複視が 20%、視神経障害等による視力低下と視野障害が、それぞれ 8%、5%と、やはり一定の割合で視機能障害を来することが判明した。

### D. 考察

IgG4 関連眼疾患にみられる多彩な眼症状とともに、QOL に大きく影響する視機能障害に至る症例の頻度や実態が明らかになった。これらのデータは、今後本症の重症度分類の確立に向けた貴重なデータになると考えられる。実際、視機能障害に至った症例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り、至適な治療方法の確立も含め、今後の検討課題と考えられた。

なお、眼症状、特に肥大した涙腺に対しては、外科的にこれを可及的切除することが治療に直結するとともに、再発予防につながる可能性が報告され、今後の検討課題として注目すべきであろう。

## E. 結論

IgG4関連眼疾患に見られる多彩な眼症

状の実態と視機能障害の実態を明らかにすることができた。

## F. 健康危険情報

特になし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Ominato J, Oyama T, Cho H, et al: The natural course of IgG4-related ophthalmic disease after debulking surgery: a single-centre retrospective study. BMJ Open Ophthalmol. 2019 Aug 9; 4: e000295.
- 臼井嘉彦: IgG4関連眼疾患の病因論 眼科 62:137-141, 2020
- 高比良雅之: IgG4関連疾患 眼科61:1151-1157, 2019
- 高比良雅之: IgG4関連疾患 日医雑誌48:909-912, 2019
- 後藤 浩: 眼病変 検査・診断 最新 IgG4 関連疾患(改定第2版) 診断と治療社 52-54, 2019
- 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患 あたらしい眼科 36:11-15, 2019
- 上田俊一郎, 後藤 浩: 【中途失明の可能性のある疾患 Q&A】最近 IgG4 関連眼疾患という言葉をよく聞きますが、よく知りません。教えてください あたらしい眼科 36:266-269, 2019
- 臼井嘉彦, 後藤 浩: 眼科領域における IgG4 関連疾患研究の過去・現在・未来 消化器病学サイエンス 3:50-53, 2019
- 臼井嘉彦: IgG4 関連眼疾患 MB OCULI 73:21-29, 2019

### 2. 学会発表

- Yoshifuji H, Shirakashi M, Kodama Y, Goto H, et al.: Associations between organ involvements and gender, allergy and malignancy in 166 patients with IgG4-related disease. European League Against Rheumatism 2019, (June, 12-15) Spain
- Nezu N, Shimizu H, Usui Y, Goto H, et al.: Identification of novel micro RNAs for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from IgG4-related ophthalmic disease. 第184回東京医科大学医学会総会(2019年11月16日)東京
- 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 坪田欣也, 小川麻里奈, 山川直之, 清水広之, 禰津直也, 馬詰和

比古, 後藤 浩: RNAseqによる IgG4関連眼疾患における遺伝子解析

第47回日本臨床免疫学会(2019年10月17-19日)北海道

- 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, 黒田雅彦, 後藤 浩: RNAseqによるIgG4関連眼疾患と眼窩MALTリンパ腫の鑑別 第39回日本分子腫瘍マーカー研究会(2019年9月25日)京都
- 後藤 浩: 眼疾患分科会報告 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班 令和元年度第1回班会議(2019年7月27日)京都
- 朝蔭正樹: RNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第98回免疫アレルギー研究会(2019年6月18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: 次世代シーケンサーを用いたRNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析 第123回日本眼科学会総会(2019年4月21日)東京
- 上田俊一郎, 根本 怜, 安積 淳, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 曾我部由香, 高比良雅之, 古田 実, 後藤 浩: 多施設研究によるIgG4関連眼疾患の臨床像の検討 第123回日本眼科学会総会(2019年4月21日)東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 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（令和元年度）

**IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎の調査研究  
（H31 年度 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 関連呼吸器疾患の診断基準を 2015 年に厚労班にて公表した。しかし IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たすびまん性肺疾患の存在が文献などにて報告されており、厚労班内でも呼吸器病変で IgG4 関連疾患との鑑別が困難な症例がある問題が提起されていた。とくに他臓器病変が無い肺単独の広義間質病変が問題になるため、包括診断基準を満たすびまん性肺疾患を全国的に募り、IgG4 関連疾患との異同を呼吸器の臨床・画像・病理専門家検討した。その結果、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たすが IgG4 関連疾患とは言えない症例の存在が確認された。これらの症例の後方視的な解析から、①臨床経過などが IgG4 関連呼吸器疾患とは異なること、②病理診断に重要な閉塞性静脈炎所見が、IgG4 関連呼吸器疾患に特異的ではないこと、が判明した。今後はこの結果をふまえて検討し、診断基準改定に反映していく必要があると考えられた。

**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）

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）

**班外協力者：**

小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）

小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター）

**A. 研究目的**

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）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。胸郭外臓器に IgG4 関連疾患の病変が認められる症例においては、呼吸器病変に IgG4 陽性細胞の浸潤がみられれば IgG4 関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）と考えられるが、胸郭外病変が無く、肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がみられる肺単独病変に関しては、IgG4-RRD として良いか

が問題となる。特にびまん性肺疾患では、肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がみられる症例が報告され、IgG4-RRD との異同が問題となっているため、本研究では血清 IgG4 高値、かつ外科的肺生検の組織で IgG4 陽性細胞浸潤が認められた症例を検討した。

**B. 研究方法**

全国の呼吸器専門施設から、血清 IgG4 高値、外科的肺生検の組織で、IgG4<sup>+</sup>細胞＞10/HPF、かつ IgG4<sup>+</sup>細胞数/IgG<sup>+</sup>細胞数＞40%を満たすびまん性肺疾患症例を募集し、東京びまん性肺疾患研究会（代表世話人 小倉高志）の協力を得て、臨床・画像・病理所見の特徴について集学的な後方視的検討を行った。検討は、データ収集後に、臨床・画像・病理の各分野別の検討会を経て、集合的な事前検討会 2 回、呼吸器専門医らによる公開検討会 1 回、総括検討会を 1 回行った。

**C. 研究結果**

IgG4 関連疾患包括診断基準を満たすびまん性

肺疾患 29 例が収集された。専門医等による集学的検討を行った結果、IgG4-RRD 6 例、IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎 17 例、その他 6 例（キャスルマン病、リウマチ肺など）であった。IgG4-RRD とその他を除いて、IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎 17 例について、IgG4-RRD 診断基準を照合したところ、definite 5 例、possible 10 例、deny 2 例であった。

#### D. 考察

上記の結果から、胸郭外病変のない IgG4-RRD は、多中心性キャスルマン病、リウマチなどの膠原病肺、IgG4 陽性細胞を伴う（慢性型）間質性肺炎が、呼吸器専門医にとって IgG4-RD と鑑別困難である可能性が示唆された。また IgG4 陽性細胞を伴う（慢性型）間質性肺炎の治療経過の検討では、ステロイド反応性などが IgG4-RD とは異なることから、IgG4-RD とは異なるカテゴリーの疾患と考えられた。これらの症例が IgG4-RRD 診断基準を満たし確定診断となる診断根拠は、病理所見であるため、病理医らの協力による肺の線維化所見や閉塞性静脈炎所見について検討の上、診断基準に反映させる必要であり、今後の検討課題とすることになった。

#### E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患は、胸郭外病変を伴う全身症状の一つと考えられる。胸郭外病変のない IgG4 関連呼吸器疾患は腫瘍性病変が多いが、一部にはびまん性の線維化を伴って診断基準を満たす症例があり、肺における特徴的な所見（閉塞性血管炎、花筵状線維化）についての検討が今後の課題となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Hori A, Nakajima T, Uehara T, Fujinaga Y, Matsui S, Hanaoka M. Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between

IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis: CC-chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Cytokine* 2019;120: 125-129.

- 8) Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Yoshifuji H, Abe H, Matsumoto H, Kodama Y, Chiba T, Seno H, Mimori T, Hirai T. Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: A multicenter cohort study using cluster analysis. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan 4:1-6. doi: 10.1080/14397595.2019.1703522. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

- 1) Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Kambara K, Imanishi S, Taka C, Yamada T, Inomata M, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Thoracic paravertebral lesions in patients with IgG4-related respiratory disease ATS 2019 International Conference; 2019 May 17-22; Dallas.
- 2) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. WASOG/JSSOG 2019; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 3) 庭本崇史, 半田知宏, 松井祥子, 山本洋, 松本久子, 吉藤元, 児玉裕三, 渡邊創, 谷澤公伸, 中塚賀也, 千葉勉, 妹尾浩, 三森経世, 平井豊博. 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. 第 116 回日本内科学会総会; 2019 Apr 26-28; 名古屋.
- 4) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原圭, 市山崇史, 牛木淳人, 花岡正幸, 本田孝行, 松井祥子. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターに関する比較検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会; 2019 Apr 12-14; 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

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

**無治療の IgG4 関連疾患患者における疾患増悪に関与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

研究要旨：IgG4 関連疾患、特に IgG4 関連腎臓病でしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。今回我々は、IgG4 関連腎臓病患者 24 例において、各種診断時パラメーターや臨床経過中のそれらの推移を後方視的に解析し、低補体血症に関与する因子を探索した。補体低下群と補体正常群の 2 群間の比較では、前者で有意な血清 IgG 値・IgG-IgG4 値・IgG1 値の上昇を認めた。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清 IgG4 値上昇を認めており、補体低下群では加えて補体価の低下と血清 IgG-IgG4 値の上昇を呈していたが、補体正常群ではそれらはみられなかった。これらの結果を確認するために、多施設共同で収集した IgG4 関連疾患患者 328 症例の臨床データを用いて、低補体血症と関連する診断時パラメーターについて解析したところ、IgG4 関連腎臓病においては血清 IgG-IgG4 値、すなわち IgG4 以外のサブクラスの IgG が低補体血症に独立して関与していた。以上の結果より、IgG4 関連腎臓病において、IgG4 以外の IgG サブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

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

上記とは別の多施設共同（金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、富山大学、信州大学）で収集した IgG4 関連疾患患者 328 症例の臨床データを用いて、低補体血症に関連する診断時パラメーターを後ろ向きに探索した。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

2005 年 9 月から 2016 年 12 月までに当院で IgG4-RKD と診断された 24 症例を対象とし、補体低下群と補体正常群の 2 群における診断時パラメーター（年齢、性別、血清 IgG 値、血清 IgG 分画、血清 IgE 値、血清 Cr 値、血清 sIL-2R 値、検尿異常、尿中  $\beta$  2MG 値、尿中 NAG 値、他臓器病変数）、また再燃を含めた臨床経過中のそれらの推移について後方視的に解析した。また、

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。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

平均年齢は 67.9 歳、男性 70.8%（17/24）であった。24 例中 11 例におい

て診断時に低補体血症を認めた。補体低下群と補体正常群の2群間で、血清IgG値 ( $3969 \pm 768$  vs  $2157 \pm 598$ ,  $P < 0.001$ )、血清IgG-IgG4値 ( $3034 \pm 800$  vs  $1482 \pm 445$ ,  $P < 0.001$ )、血清IgG1値 ( $2042 \pm 1025$  vs  $890 \pm 209$ ,  $P = 0.017$ )、年齢 ( $72.5 \pm 6.6$  vs  $64.7 \pm 4.0$ ,  $P = 0.046$ )、他臓器病変数 ( $4.0 \pm 1.1$  vs  $2.8 \pm 1.1$ ,  $P = 0.032$ ) に有意差を認めた。その他の項目については有意差を認めなかった。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清IgG4値上昇を認めていたが、補体低下群では加えて補体価の低下と血清IgG-IgG4値の上昇を呈している一方、補体正常群ではそれらはみられなかった。

これらの結果を確認するために、多施設共同で収集したIgG4関連疾患患者328症例の臨床データを用いて、低補体血症と関連する診断時パラメーターについてロジスティック回帰分析にて解析したところ、IgG4関連腎臓病においては血清IgG-IgG4値、すなわちIgG4以外のサブクラスのIgGが低補体血症に独立して関与していた。

以上の結果より、IgG4関連腎臓病において、IgG4以外のIgGサブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

#### D. 考察

IgG4関連疾患、特にIgG4-RKDでしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。IgG4分子は一般にC1q結合能を欠くとされており、本疾患で血清中、腎病変内で認められる免疫複合体の形成にIgG4分子

は関与していないと考えられていた。一方で、最近ではIgG4関連疾患患者のIgG4分子がC1q結合能を持つことを示唆する報告もみられており、どのIgGサブクラスが補体の活性化、免疫複合体の形成に関与しているのかを明らかにすることは重要な課題と考えられる。

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

さらに、このIgG4-RKDにおけるIgG4以外のIgGサブクラス分子と低補体血症との有意な関連は、多施設より収集した多数のIgG4関連疾患症例の臨床データを用いたロジスティック回帰分析でも認められ、その関連性が確認された。

以上の結果より、IgG4以外のIgGサブクラス、特にIgG1がIgG4-RKDにおける低補体血症に関与している可能性が示唆された。

#### E. 結論

IgG4-RKDにおいて、IgG4以外のIgGサブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. Mod Rheumatol. 2020 Jan 13:1-8. doi: 10.1080/14397595.2019.1709942. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) Yuhei Fujisawa, Ichiro Mizushima, Shunsuke Tsuge, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. EULAR 2017. Madrid. Jun 14-17, 2017.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

IgG4 関連疾患に関する調査研究

総合研究報告書（分担研究）

### **IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証-**

#### **日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループによる多施設研究**

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院内科 部長  
研究協力者 中島 衡 福岡大学医学部腎・膠原病内科 教授  
研究協力者 乳原善文 虎の門病院腎センター内科 部長

#### 研究要旨：

2011 年に日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) ワーキンググループが提案した IgG4-RKD 診断基準について、多施設共同で後ろ向きに検証した。Expert opinion により trueIgG4-RKD, mimicker と確定診断された症例に対して IgG4-RKD 診断基準を用いたところ、trueIgG4-RKD55 例中 40 例が IgG4-RKD に分類され（感度 72.7%）、mimicker50 例中 45 例が非 IgG4-RKD に分類された（特異度 90%）。IgG4-RKD 診断基準 2011 は特異度にすぐれるが感度が低かったことから今後感度をあげた改定診断基準を作成したい。

#### A. 研究目的

2011 年に発表された IgG4-RKD 診断基準の検証

#### B. 研究方法

2012 年 4 月から 2019 年 5 月の間に IgG4-RKD ワーキンググループ関連施設において、何らかの腎障害を認め、血清 IgG4 が測定、あるいは組織で IgG4 染色が施行された症例を後ろ視的に集積し、その中で担当医が trueIgG4-RKD あるいは mimicker と確定した症例のみ抽出して IgG4-RKD 診断基準 2011 を用いた分類と比較した。なお診断基準の definite と probable を IgG4-RKD、possible と unlikely を非 IgG4-RKD と分類した。

（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ろ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

14 施設から 116 例が登録され、うち 55 例が trueIgG4-RKD、50 例が mimicker と診断された。IgG4-RKD 診断基準を用いると trueIgG4-RKD55 例中 40 例が IgG4-RKD に分類され（感度 72.7%）、mimicker50 例

中 45 例が非 IgG4-RKD に分類された（特異度 90%）。

True IgG4-RKD だが possible に分類された症例の多くは、典型的 IgG4 関連腎外病変を認めていても組織学的診断がなされておらず、腎組織で多数の IgG4 形質細胞浸潤を認めるものの特徴的な線維化を欠くものであった。なお、今回の検討では IgG4-RKD に特徴的な線維化(storiform fibrosis/ Bird' s eye)は true IgG4-RKD の 54.9%、非 IgG4-RKD の 6%に認められた。

Mimicker のうち IgG4-RKD に分類された症例は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 3 例、多中心性キャスルマン病 1 例、悪性リンパ腫 1 例であった。

#### D. 考察

以前の、13 例の IgG4-RKD と 21 例の非 IgG4-RKD の組織を比較した検討では storiform fibrosis は IgG4-RKD の 92%に認められ、非 IgG4-RKD では認めなかったことから IgG4-RKD 診断基準 2011 ではこの線維化の重みを高く設定し、腎外病変で組織学的に IgG4-RD と確定診断されていない場合、腎組織で多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と storiform fibrosis 両方認められないと IgG4-RKD と診断されない。しかし今回の検討では storiform fibrosis を欠く IgG4-RKD も少なからず存在することが明らかとなった。また組織が得られなくても典型的な臨床徴候（例えばミクリッツ病）、画像所見と血清 IgG4 値の組み合わせは IgG4-RD 診断に非常に有用であることも明らかになってきた。このような点を踏まえ、今後改定案を作成していきたい。

#### E. 結論

IgG4-RKD 診断基準 2011 は特異度にすぐれるが感度が低かった。今後はもっと感度をあげた改定診断基準を作成したい。

#### 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（2020 年リウマチ学会総会、腎学会総会で発表予定）

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

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 関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に関与する因子の差異に関する研究**

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 臨床教授  
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

12 ヶ月以上の経過が追跡できた IgG4-RD 患者 86 例を対象に、経過中の既存の臓器病変再燃、新規臓器病変出現について後ろ向きに調査した。Cox 比例ハザードモデルを用いて、単変量解析にて  $p < 0.10$  であった因子、また既報で関連が指摘されてい

る因子を抽出し、ステップワイズ法による多変量解析を行い、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。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

診断時平均年齢 65.9 歳（41-84）、男性 57 例女性 29 例で、観察期間は平均 63.1

ヶ月（14-150）であった。診断時血清 IgG4 値は平均 718mg/dL（10-3610）、罹患臓器数は平均 2.9 臓器（1-8）であった。71 例（82.6%）に平均 26.5mg/日（5-50mg/日）のプレドニゾロン（PSL）投与が行われた。

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

#### D. 考察

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

られた。

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

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

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ichiro Mizushima, Syunsuke Tsuge, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano. Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease. Rheumatology (Oxford). 2020;59(3):513-518.

## 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## IgG4 関連疾患の包括的除外診断基準の策定

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

研究要旨：IgG4関連疾患は、全身諸臓器に腫瘤や肥厚性病変を形成する疾患である。そのため各臓器毎あるいは包括的に診断基準が設定されているが、その基準を容易に満たすmimickerが数多く存在する。そのため、mimickerを除外するための包括診断基準について検討を行った。その結果、病理所見および臨床所見で信頼性のある除外項目を抽出し包括診断基準を作成した。

共同研究者（病理分科会メンバー）

氏 名 能登原 憲司

氏 名 全 陽

氏 名 佐藤 啓

めて検討を行った。

（倫理面への配慮）

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

### A. 研究目的

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

そこで mimicker を除外する目的で包括的除外診断基準案の策定を行った。

### B. 研究方法

共同研究者が、いわゆる mimicker の病理写真ならびにその臨床データを持ち寄り、臨床医も含

### C. 研究結果

その結果、従来より提唱されている臨床検査所見「CRP の持続高値」「IgA 高値」「IgM 高値」に加えて、3 つの病理所見「成熟型形質細胞のシート状増生」「好中球の浸潤」「高度のヘモジデリン沈着」が除外基準として有用であった。

以上より、病理学的基準として「1.成熟型形質細胞のシート状増生」、「2.高度のヘモジデリン沈着」、「3.好中球の浸潤」、そして臨床的基準として「1.血清 CRP の持続的高値」、「2.血清 IgA の上昇」、「3.血清 IgM の上昇」とした。これらの 6 個の基準項目のうち 1 個でも該当すれば、各診断基準において IgG4 関連疾患と診断されても「確定診断（definite）」としないこととした。

### C. 考察

IgG4 関連疾患の診断において、血清 IgG4 値と病理学的に IgG4 陽性細胞の浸潤が重要な基準となっているが、これらの基準を容易に満たす mimicker が数多く存在する。形質細胞型キャ

ッスルマン病、関節リウマチ、ANCA 関連血管炎、EGPA、好酸球製副鼻腔炎、リウマチ膠原病疾患などである。とくに形質細胞型キャスルマン病においては、高頻度に IgG4 関連疾患と誤診されている。また、現存の疾患に分類できない mimicker も存在するため、その鑑別診断をされに難しくしている。

そこで上述した臨床所見 3 項目と病理所見 3 項目を満たす症例については、各 IgG4 関連疾患の診断基準を満たしたとしても「確定診断

(definite)」とはしないことを提唱した。とくに CRP については簡便で有用な指標になり得ると考えている。

#### D. 結論

今回提唱した包括的除外診断基準によって、IgG4 関連疾患と誤診される mimicker が減少することを期待したい。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Han Y, Igawa T, Ogino K, Nishikori A, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Hemosiderin deposition in lymph nodes of patients with plasma cell-type Castleman disease. *J Clin Exp Hematop*. 2020 Feb 8. doi: 10.3960/jslrt.19037.
2. Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, **Sato Y**, Gion Y, Minoura A, Haruna SI, Yoshida N, Sakuma Y, Izuhara K, Ono J, Taniguchi M, Haruna T, Higaki T, Kariya S, Koyama T, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kidoguchi M, Nishizaki K, Fujieda S, Okano M. Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic

rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020 Jan 14. pii: S1323-8930(19)30201-1. doi: 10.1016/j.alit.2019.12.004.

3. Koyama T, Kariya S, **Sato Y**, Gion Y, Higaki T, Haruna T, Fujiwara T, Minoura A, Takao S, Orita Y, Kanai K, Taniguchi M, Nishizaki K, Okano M. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019 Apr; 68(2): 216-224. doi: 10.1016/j.alit.2018.09.002.

#### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



## IgG4 関連疾患（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

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。

そこで本研究では、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。

### 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（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

\* 赤字は今回追加項目。

##### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモン<sup>1)</sup>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、自己免疫性肺炎、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、ラケ囊胞、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

更に、IgG4 関連下垂体炎の診療ガイドラインを作成し、これを論文化した (Endocr J 2020)。

### 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、症状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、症状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

自己免疫性疾患 (多発血管炎性肉芽腫症、関節痛性多発血管炎、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、ベーセツト病、再発性多発動脈炎、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、クワウ、深層症候群、トロッサ・ハント症候群など)、腫瘍性疾患 (腫瘍性リンパ腫など)、感染症 (結核性動脈炎、結核性硬膜炎、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、ピロリン酸カルシウム沈着症

#### 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. 肥厚性硬膜は限局・腫瘍形成する例がある
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

#### 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・着衣・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)。

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

更に、2019年9月19日、20日に関連学会 (日本内分泌学会、日本甲状腺学会) 会員に対しパブリックコメント公募を行い、5件のご意見をいただいた。IgG4 関連甲状腺炎の診断基準 (改訂案) を作成し、2019年12月に行われた令和元年度第2回内分泌神経領域分科会で議論し、最終案 (以下) を作成した。

#### 「IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準 (改訂案)」

##### 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 (135 mg/dL 以上)
- IV. 病理組織学的所見: 高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化を認め、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

#### B. 診断

1. 確診 : I + II + III + IV
2. 準確診 : I + II + III + V
3. 疑診 : I + II + III

#### <附記>

- IgG4 関連甲状腺疾患は、甲状腺限局病変を呈する IgG4 甲状腺炎、全身臓器病変を伴う Riedel 甲状腺炎、多臓器病変を合併する IgG4 関連疾患に伴う甲状腺病変などを含む疾患群であり、その病態は一部が重複すると推定される。
- 感染、アレルギー性疾患、悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫）、自己免疫性疾患などでも血清 IgG4 高値を呈することがあるため慎重に鑑別する必要がある。
- IgG4 関連甲状腺疾患では、甲状腺エコーで無エコーから顕著な低エコーを呈する領域がびまん性もしくは領域性に見られることが多い。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患（内分泌神経領域）診療ガイドライン作成に向け、診断・検査・治療に関わる項目について討議した。IgG4 関連関連下垂体炎については診療ガイドラインを作成し論文化した。IgG4 関連甲状腺炎の診断基準（案）についてはパブリックコメントを公募し改定案を作成した。

#### 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の作成と改訂および診療ガイドラインを作成した。

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

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
- (1) Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, Akamizu T, Arima H. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related

hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. Endocr J 2020 [Epub ahead of print] (doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0569).

- (2) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 79(1):77-87, 2020. Collaborators (66): Akamizu T, Akiyama M, Barra L, et al.
- (3) Terao C, Akamizu T, Matsuda F, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. Lancet Rheumatol 1(1):e14-e22, 2019
- (4) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 78(3):406-412, 2019. Collaborators (79): Akamizu T, Akiyama M, Bateman A, et al.
- (5) 竹島 健、赤水尚史：テーマ：バセドウ病と IgG4 甲状腺炎、IgG4 関連疾患における甲状腺疾患. 日本甲状腺学会雑誌 Vol.10 No. 1, pp25-29, 2019
- (6) 赤水尚史、竹島 健：II. 臓器別病変の診断と治療 4. 甲状腺疾患. IgG4 関連疾患 改訂第 2 版 pp. 70-79, 2019

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

研究成果の刊行に関する一覧表(書籍)

| 執筆者氏名                                                                                   | 論文題名                                                          | 書籍全体の編集者名                             | 書籍名                                                  | 出版社名           | 出版地           | ページ                | 出版年        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------|---------------|--------------------|------------|
| 正木康史                                                                                    | 第4章 臨床症状 2 腺外症状<br>1) 血液リンパ増殖性病変<br>第4章 臨床症状 5 IgG4関連疾患 1) 診断 | 日本シェーグレン症候群学会                         | 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            | p117-122, p178-186 | 2018年9月20日 |
| 坪井洋人、 <u>住田孝之</u>                                                                       | 唾液腺病変                                                         | 岡崎和一、川茂幸                              | 臨床医必読 最新IgG4関連疾患 改訂第2版                               | 診断と治療社         | 東京            | 63-66              | 2019年12月   |
| 中島衡、原怜史、長田道夫、西慎一、 <u>川野充弘</u> 、佐伯敬子                                                     | 腎病変・泌尿器病変                                                     | 岡崎和一、川茂幸、神澤輝実、川上純、川野充弘、高橋裕樹、中島衡、能登原憲司 | 最新IgG4関連疾患 改訂第2版                                     | 診断と治療社         | 東京            | pp136-146          | 2019年12月6日 |
| 正木康史                                                                                    | IgG4関連リンパ節症 治療と予後                                             | 岡崎和一、川 茂幸.                            | 臨床医必読最新IgG4関連疾患 改訂第2版                                | 診断と治療社         | 東京            | pp170-172          | 2019年12月6日 |
| 川野充弘                                                                                    | IgG4関連疾患の鑑別：リウマチ・膠原病疾患、リンパ節疾患                                 | 岡崎和一、川茂幸、神澤輝実、川上純、川野充弘、高橋裕樹、中島衡、能登原憲司 | 最新IgG4関連疾患 改訂第2版                                     | 診断と治療社         | 東京            | pp192-197          | 2019年12月6日 |
| <u>佐藤康晴</u> 、吉野 正                                                                       | リンパ節病変                                                        | 岡崎和一、川 茂幸                             | 臨床医必読 最新IgG4関連疾患 改訂第2版                               | 診断と治療社         |               | 167-170            | 2019年12月6日 |
| 正木康史                                                                                    | IgG4関連リンパ節症 治療と予後                                             | 岡崎和一、川 茂幸.                            | 臨床医必読最新IgG4関連疾患 改訂第2版                                | 診断と治療社         | 東京            | pp170-172          | 2019年12月6日 |
| <b>Kawa S</b> , Hamano H, Kiyosawa K                                                    | Autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease | NR Rose, IR MacKay                    | The autoimmune diseases.                             | Academic press | Massachusetts | 1173-1190          | 2019       |
| Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim                                                         | Preface                                                       | Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim       | IgG4-related sclerosing cholangitis                  | Springer       | Singapore     | v-vi               | 2019       |
| Satomi Koizumi, <u>Terumi Kamisawa</u> , Sawako Kuruma, Kazuro Chiba, Masataka Kikuyama | Other organ involvements                                      | Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim       | IgG4-related sclerosing cholangitis                  | Springer       | Singapore     | 99-104             | 2019       |
| Satomi Koizumi, <u>Terumi Kamisawa</u> , Sawako Kuruma, Kazuro Chiba, Masataka Kikuyama | IgG4-related disease                                          | Teresa Kathleen Tarrant               | Rare rheumatic diseases of immunologic dysregulation | Springer       | Switzerland   | 87-104             | 2019       |
| <u>神澤輝実</u>                                                                             | IgG4関連疾患の治療総論                                                 | 岡崎和一、川茂之                              | IgG4関連疾患 改訂第2版                                       | 診断と治療社         | 東京            | 39-42              | 2019       |
| <u>神澤輝実</u>                                                                             | 消化管病変 概念と病態                                                   | 岡崎和一、川茂之                              | IgG4関連疾患 改訂第2版                                       | 診断と治療社         | 東京            | 132-133            | 2019       |
| <u>高橋裕樹</u>                                                                             | 唾液腺病変 治療と予後                                                   | 岡崎和一、川 茂幸                             | 最新 IgG4関連疾患                                          | 診断と治療社         | 東京            | 66-68              | 2019       |
| <u>中村 誠司</u>                                                                            | 2章 全身疾患に関連する口腔顎顔面疾患 IV 口腔乾燥を伴う疾患                              | 山根源之、酒巻裕之、里村一人、野村武史                   | 歯科衛生士のための口腔内科学                                       | 医歯薬出版          | 東京            | 60-66              | 2019       |
| <u>森山 雅文</u> 、 <u>中村誠司</u>                                                              | 第9章 唾液腺疾患 02. IgG4関連疾患                                        | 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       |
| 後藤 浩                                                                                    | 眼病変 検査・診断                                                     | 岡崎和一                                  | 最新IgG4関連疾患 (改定第2版)                                   | 診断と治療社         | 東京            | 52-54              | 2019       |
| 赤水尚史、竹島 健                                                                               | 甲状腺疾患                                                         | 岡崎和一、川 茂幸                             | IgG4関連疾患 改訂第2版                                       | 診断と治療社         | 東京            | 70-79              | 2019       |

|                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                          |                                 |                                 |                                             |           |          |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|-----------|----------|------|
| Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, Zen Y, Inoue D, Yamamoto M, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Sato Y, Yamada K, Domoto Y, Kawa S, Kawano M, Ishizaka N. | Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarthritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis. |                                 | Ann Vasc Dis                    | Elsevier                                    | Amsterdam | 460-472  | 2019 |
| 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.                    | インターナショナルハートジャーナル刊行会                        | Tokyo     | 688-694  | 2019 |
| Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Kawano M, Ishizaka N.                                                                                                                         | IgG4-related periaortitis/periarteritis : An under-recognized condition that is potentially life-threatening.                                            |                                 | Mod Rheumatol                   | Informa Healthcare                          | London    | 240-250  | 2019 |
| 山本 洋, 久保恵嗣, 寺崎泰弘, 川上 聡, 藤永康成, 松井祥子                                                                                                                                                  | 呼吸器病変                                                                                                                                                    | 岡崎和一, 川 茂幸                      | 最新IgG4関連疾患改訂第2版                 | 診断と治療社                                      | 東京        | p81-88   | 2019 |
| 松井祥子                                                                                                                                                                                | IgG4関連呼吸器疾患                                                                                                                                              | 門田淳一, 弦間昭彦, 西岡安彦                | 呼吸器疾患最新の治療2019-2020             | 南江堂                                         | 東京        | p356-358 | 2019 |
| Kenji Notohara                                                                                                                                                                      | Pathology                                                                                                                                                | Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim | IgG4-related sclerosing disease | Springer Science + Business Media Singapore | Singapore | 23-32    | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                              | 唾液腺病変－病理                                                                                                                                                 | 岡崎和一、川茂幸                        | 臨床医必読最新IgG4関連疾患                 | 診断と治療社                                      | 東京        | 59-61    | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                              | 自己免疫性膵炎－病理                                                                                                                                               | 岡崎和一、川茂幸                        | 臨床医必読最新IgG4関連疾患                 | 診断と治療社                                      | 東京        | 93-94    | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                              | 消化管病変－診断                                                                                                                                                 | 岡崎和一、川茂幸                        | 臨床医必読最新IgG4関連疾患                 | 診断と治療社                                      | 東京        | 133-134  | 2019 |

研究成果の刊行に関する一覧表(論文)

| 執筆者氏名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 論文題名                                                                                                                                                               | 雑誌名               | 巻 (号)                                 | ページ                                          | 出版年         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------|-------------|
| Yamaguchi M, Suzuki R, Miyazaki K, Amaki J, Takizawa J, Sekiguchi N, Kinoshita S, Tomita N, Wada H, Kobayashi Y, Niitsu N, Ando T, Maeda T, Saito B, Matsuoka H, Sakai R, Kubota N, <u>Masaki Y</u> , Kameoka Y, Asano N, Oguchi M, Katayama N.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Improved prognosis of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type of nasal origin but not extranasal origin.                                                         | Ann Hematol       | 98(7)                                 | 1647-1655.. doi: 10.1007/s00277-019-03689-9. | 2019年4月19日  |
| Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, <u>Yoshiya T</u> , Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, <u>Mimori T</u> , <u>Umebara H</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease (IgG4-RD): A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. [Epub ahead of print] | Mod Rheumatol     | 22                                    | 1-17                                         | 2019 MAY    |
| Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, <u>Masaki Y</u> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease?                                                                                          | Am J Hematol      | 2019;94                               | 975-983. doi: 10.1002/ajh.25554.             | 2019年6月21日  |
| Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, <u>Masaki Y</u> , Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, <u>Matsui S</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Hamano H</u> , <u>Origuchi T</u> , <u>Hirata S</u> , <u>Tanaka Y</u> , <u>Tsuboi H</u> , <u>Sumida T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Tanaka M</u> , <u>Chiba T</u> , <u>Mimori T</u> , <u>Umebara H</u> .                                                                                                                                                                                                                                                        | Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD.                                 | Mod Rheumatol     | 11                                    | 1-7 (doi: 10.1080/14397595.2019.1621475)     | 2019年7月1日   |
| Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, <u>Masaki Y</u> , Okazaki T, Ishigaki Y, <u>kawano M</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Hamano H</u> , <u>Origuchi T</u> , <u>Hirata S</u> , <u>Tanaka Y</u> , <u>Tsuboi H</u> , <u>Sumida T</u> , <u>Okazaki K</u> , Tanaka M, Chiba T, <u>Mimori T</u> , <u>Umebara H</u> .                                                                                                                                                                                                                                                                          | Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD                                  | Mod Rheumatol     | doi: 10.1080/14397595.2019.1621475    | 1-7                                          | 2019 Jul 11 |
| Hasegawa K, Hanayama Y, Obika M, Miyoshi T, Ogawa H, Kondo E, Kataoka H, Sato Y, Otsuka F.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Clinical and biochemical characteristics of patients having general symptoms with increased serum IgG4.                                                            | Mod Rheumatol.    | doi: 10.1080/14397595.2019.1642291.   |                                              | 2019年8月1日   |
| <u>Terao C</u> , <u>Ota M</u> , Iwasaki T, <u>Shiokawa M</u> , Kawaguchi S, <u>Kuriyama K</u> , Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, <u>Uchida K</u> , Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, <u>Masaki Y</u> , Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, <u>Shiomi H</u> , <u>Kamisawa T</u> , Hasebe O, Iwasaki E, <u>Inui K</u> , Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, <u>Nakamura S</u> , Saeki T, <u>Umebara H</u> , <u>Shimosegawa T</u> , Mizuno N, <u>Kawano M</u> , <u>Azumi A</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Mimori T</u> , Kamatani Y, <u>Okazaki K</u> , Chiba T, <u>Kawa S</u> , Matsuda F, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium. | IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study.                                                                                  | Lancet Rheumatol  | doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2 |                                              | 2019年8月6日   |
| Kurose N, Guo X, Shioya A, Mizutani KI, Kumagai M, Fujimoto S, Kawabata H, <u>Masaki Y</u> , Takai K, Aoki S, Nakamura S, Yamada S.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome.                                      | Pathol Res Pract. | 215(10)                               | 152563 (doi: 10.1016/j.prp.2019.152563)      | 2019年10月1日  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                               |                        |                                                                                     |                                                 |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------|
| Ogawa-Ochiai K, Yoshimura K, Takebe T, Iwahashi M, Shirai A, Tsuda M, Ogawa M, <u>Ishikawa H</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Study Protocol The effect of contact needle therapy on fatigue in patients with cancer in palliative care: a study protocol for a randomized controlled trial | Medicine               | 98(44):e17809                                                                       | doi: 10.1097/MD.0000000001780917809             | 2019. Nov  |
| <u>Masaki Y</u> , Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan.                                                        | J Clin Exp Hematop     | 59(4)                                                                               | 175-178 (doi: 10.3960/jslrt.19021)              | 2019年11月8日 |
| Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, <u>Chiba T</u> , Kawa S, Matsuda F | IgG4-Related Disease Working Consortium: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study.                                    | Lancet Rheumatology    | 1(1)                                                                                | e14-e22 (doi.org/10.1016/52665-9913(19)30006-2) | 2019       |
| Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, Notohara K, Saeki T, <u>Zen Y</u> , Inoue D, Yamamoto M, Kasashima F, Matsumoto Y, Amiya E, Sato Y, Yamada K, Domoto Y, Kawa S, <u>Kawano M</u> , Ishizaka N                                                                                                                                                                                                                                                                       | Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarthritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis       | Ann Vasc Dis           | 12(4)                                                                               | 460-472                                         | 2019       |
| Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Hamano H, Kawa S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy         | Endosc Int Open        | 7(11)                                                                               | E1410-E1418                                     | 2019       |
| Kuraishi Y, Watanabe T, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Kanai K, Hamano H, Kawa S                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Effectiveness of steroid therapy for pancreatic cysts complicating autoimmune pancreatitis and management strategy for cyst-related complications.            | Scand J Gastroenterol. | 54(6)                                                                               | 773-779                                         | 2019       |
| <b>Kawa S.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Immunoglobulin G4-related Disease                                                                                                                             | An Overview            | JMA J2                                                                              | 11-27                                           | 2019       |
| Ito T, <b>Kawa S</b> , 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(1)                                                                               | 49-54                                           | 2019       |
| <b>Kawa S</b> , Hamano H, Kiyosawa K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Autoimmune pancreatitis and Immunoglobulin G4-related disease                                                                                                 | Academic press         | In: NR Rose, IR MacKay eds, The autoimmune diseases. 6 ed. Cambridge, Massachusetts | 1173-1190                                       | 2019       |
| Tanaka A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis                                                                                        | Gut Liver              | 13(3)                                                                               | 300-307                                         | 2019       |
| Tanaka A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review                                                                                                    | J Dig Dis              | 20(7)                                                                               | 357-362                                         | 2019       |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                            |                        |                       |           |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------|------|
| Tetsuya Ito, Shigeyuki Kawa, Akihiro Matsumoto, Kensuke Kubota, Terumi Kamisawa, Kazuichi Okazaki, Kenji Hirano, Yoshiaki Hirooka, Kazushige Uchida, Atsuhiko Masuda, Hirotaka Ohara, Kyoko Shimizu, Norikazu Arakura, Atsushi Masamune, Atsushi Kanno, Junichi Sakagami, Takao Itoi, tetsuhide Ito, Toshiharu Ueki, Takayoshi Nishino, Kazuro Inui, Nobumasa Mizuno, Hitoshi Yoshida, Masanori Sugiyama, Eisuke Iwasaki, Atsushi Irisawa, Tooru Shimosegawa, Tsutomu Chiba | 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     | 2019 |
| Sawako Kuruma, Terumi Kamisawa, Masataka Kikuyama, Kazuro Chiba, Ryoko Shimizuguchi, Satomi Koizumi, Taku Tabata                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Clinical characteristic of autoimmune pancreatitis with IgG4 related kidney disease                                                        | Adv Med Sci            | 64                    | 246-251   | 2019 |
| 神澤 輝実, 中沢 貴宏, 田妻 進, 全陽, 田中 篤, 大原 弘隆, 村木 崇, 乾 和郎, 井上 大, 西野 隆義, 内藤 格, 糸井 隆夫, 能登原 憲司, 菅野 敦, 窪田 賢輔, 平野 賢二, 伊佐山 浩通, 清水 京子, 露口 利夫, 下瀬川 徹, 千葉 勉, 岡崎 和一, 滝川 一, 木村 理, 海野 倫明, 吉田 雅博, 川茂 幸, 日本胆道学会, 作成委員会                                                                                                                                                                                                                                                                              | Delphi法による専門家委員会, 評価委員会, 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究班」, 厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する研究調査班」. IgG4関連硬化性胆管炎診療ガイドライン. | 胆道                     | 33巻2号                 | 169-210   | 2019 |
| 神澤輝実                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | IgG4関連硬化性胆管炎の診療ガイドライン                                                                                                                      | 胆と膵                    | 40 (8)                | 665-669   | 2019 |
| 神澤輝実、来間佐和子、千葉和郎、小泉理美、吉本憲介、菊山正隆、能登原憲司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | IgG4関連消化管病変                                                                                                                                | 胃と腸                    | 54 (13)               | 1709-1714 | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 自己免疫性膵炎の線維化形成機序1型と2型AIPでの差異                                                                                                                | 肝・胆・膵                  | 79 (5)                | 935-940   | 2019 |
| Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016.                                                             | J Gastroenterol        | [Epub ahead of print] |           | 2019 |
| Yamamoto M, Takano KI, Nakase H, Himi T, Takahashi H.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Interleukin 5-producing ST2+ memory Th2 cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.                                             | Mod Rheumatol. 2019    | 29(5)                 | 856-860   | 2019 |
| Iida T, Wagatsuma K, Hirayama D, Yokoyama Y, Nakase H.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | The Etiology of Pancreatic Manifestations in Patients with Inflammatory Bowel Disease.                                                     | J Clin Med. 2019       | 8(7)                  |           | 2019 |
| Yamamoto M, Takahashi H, Tanaka H.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Differences in clinical features of immunoglobulin G4-related disease between older and younger patients.                                  | Geriatr Gerontol Int.  | Jun;19(6)             | 564-565   | 2019 |
| Kamekura R, Takahashi H, Ichimiya S.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | New insights into IgG4-related disease: emerging new CD4+ T-cell subsets.                                                                  | Curr Opin Rheumatol.   | Jan;31(1)             | 9-15      | 2019 |
| Ito F, Kamekura R, Yamamoto M, Takano K, Takaki H, Yabe H, Ikegami I, Shigehara K, Himi T, Takahashi H, Ichimiya S.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IL-10+ T follicular regulatory cells are associated with the pathogenesis of IgG4-related disease.                                         | Immunol Lett           | Mar;207               | 56-63     | 2019 |
| Mimori T                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | IgG4-related disease - a new disease entity developed in the 21st century.                                                                 | Mod Rheumatol          | 29(2)                 | 213       | 2019 |
| Ai Yaku, Kosaku Murakami, Hiroki Mukoyama, Shinsuke Shibuya, Ran Nakashima, Motomu Hashimoto, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Hironori Haga, Tsuneyo Mimori                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Long QT syndrome caused by adrenal insufficiency secondary to IgG4-related hypophysitis: a case report and review of the literature.       | Mod Rheumatol Case Rep | 3(2)                  | 150-159   | 2019 |



|                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                              |                         |                       |           |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------|------|
| Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Asashima H, Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F, Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M, Yokosawa M, Kondo Y, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, <u>Sumida T</u> . | Upregulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease.                                                                                                                                | Mod Rheumatol           | [Epub ahead of print] |           | 2019 |
| <u>Tanaka A</u> , Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, <u>Takikawa H</u> .                                                                                                                 | Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan.                                                 | Hepatol Res             | 49                    | 881-889   | 2019 |
| 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             | 60(3)                 | 688-694   | 2019 |
| <u>Tanaka Y</u> , Takeuchi T, Tanaka S, et al (17人の1番目)                                                                                                                                       | Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). | Ann Rheum Dis           | 78                    | 1320-1332 | 2019 |
| <u>Tanaka Y</u> , Fautrel B, Keystone E, et al (12人の1番目)                                                                                                                                      | Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis.                                          | Ann Rheum Dis           | 78                    | 890-898   | 2019 |
| Aringer M, Costenbader K, <u>Tanaka Y</u> , et al (64人の55番目) .                                                                                                                                | 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.                                                                           | Ann Rheum Dis           | 78                    | 1151-1159 | 2019 |
| Aringer M, Costenbader K, <u>Tanaka Y</u> , et al (64人の55番目) .                                                                                                                                | 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus.                                                                           | Arthritis Rheumatol     | 71                    | 1400-1412 | 2019 |
| Kubo S, Nakayamada S, <u>Tanaka Y</u> .                                                                                                                                                       | Immunophenotype involved in IgG4-related disease.                                                                                                                                                            | Mod Rheumatol           | 29                    | 226-230   | 2019 |
| <u>Kawano M</u> , Saeki T, Nakashima H.                                                                                                                                                       | IgG4-related kidney disease and retroperitoneal fibrosis: An update.                                                                                                                                         | Mod Rheumatol           | 29(2)                 | 231-9     | 2019 |
| Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, <u>Kawano M</u> , Ishizaka N.                                                                                                                           | IgG4-related periaortitis/periarteritis: An under-recognized condition that is potentially life-threatening.                                                                                                 | Mod Rheumatol           | 29(2)                 | 240-50    | 2019 |
| Kawakami T, Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Ito K, Yasuno T, Izui S, Yamagishi M, Huard B, <u>Kawano M</u> .                                                                                  | Abundant a proliferation-inducing ligand (APRIL)-producing macrophages contribute to plasma cell accumulation in immunoglobulin G4-related disease.                                                          | Nephrol Dial Transplant | 34(6)                 | 960-9     | 2019 |
| Takeji A, Yamada K, Inoue D, Mizushima I, Hara S, Ito K, Fujii H, Nakajima K, Mizutomi K, Yamagishi M, <u>Kawano M</u> .                                                                      | A case of IgG4-related kidney disease with predominantly unilateral renal atrophy.                                                                                                                           | CEN Case Rep            | 8(1)                  | 8-13      | 2019 |
| Horita S, Fujii H, Mizushima I, Fujisawa Y, Hara S, Yamada K, Inoue D, Nakajima K, Harada K, <u>Kawano M</u> .                                                                                | A case of IgG4-related tubulointerstitial nephritis and membranous glomerulonephritis during the clinical course of gastric cancer: Imaging features of IgG4-related kidney disease.                         | Mod Rheumatol           | 29(3)                 | 542-6     | 2019 |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                      |                             |                       |                       |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| Inoue D, Yoneda N, Yoshida K, Nuka H, Kinoshita J, Fushida S, Toshima F, Minami T, Takahira M, Hamaoka S, Ikeda H, Gabata T, <u>Kawano M</u> .         | Imaging and pathological features of gastric lesion of immunoglobulin G4-related disease: A case report and review of the recent literature.                                                         | Mod Rheumatol               | 29(2)                 | 377-82                | 2019 |
| Terao C, Ota M, <u>Tanaka Y</u> , et al (45人の25番目) .                                                                                                   | A genome wide study of IgG4-related disease in the Japanese people.                                                                                                                                  | Lancet Rheumatol            | 1                     | e14-e22               | 2019 |
| Smolen JS, Pangan AL, <u>Tanaka Y</u> , et al (12人の5番目) .                                                                                              | Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. | Lancet                      | 393                   | 2303-2311             | 2019 |
| <u>Tanaka Y</u> , Fautrel B, Keystone E, et al.                                                                                                        | Clinical outcomes in patients switched from adalimumab to baricitinib due to nonresponse and/or study design: phase III data in patients with rheumatoid arthritis.                                  | Ann Rheum Dis               | 78                    | 890-898               | 2019 |
| Umetsu S, <u>Notohara K</u> , Nakazawa T, Tsunoda T, Sogo T, Komatsu H, <u>Tanaka A</u> , Tazuma S, <u>Takikawa H</u> , Inui A, Fujisawa T.            | Long-term outcomes of pediatric-onset primary sclerosing cholangitis: A single-center experience in Japan                                                                                            | Hepatol Res                 | 49 (12)               | 1386-1397             | 2019 |
| 森山 雅文、中村 誠司                                                                                                                                            | 第9章 唾液腺疾患 02. IgG4関連疾患、1                                                                                                                                                                             | 「口腔外科のレベルアップ&ヒント」<br>片倉 朗 編 |                       | 92-195                | 2019 |
| Furusho K, Shibata T, Sato R, Fukui R, Motoi Y, Zhang Y, Saitoh S, Ichinohe T, <u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u> , Miyake K.                       | Cytidine deaminase enables Toll-like receptor 8 activation by cytidine or its analogs.                                                                                                               | Int Immunol                 | 31(3)                 | 167-173               | 2019 |
| Maehara T, <u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u> .                                                                                                     | Pathogenesis of IgG4-related disease: a critical review.                                                                                                                                             | Odontology                  | 107(2)                | 127-132               | 2019 |
| Ono Y, Tsuboi H, <u>Moriyama M</u> , Asashima H, Kudo H, Takahashi H, Honda F, Abe S, Kondo Y, Takahashi S, Matsumoto I, <u>Nakamura S</u> , Sumida T. | ROR $\gamma$ t antagonist improves Sjögren's syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25.                                                                                              | Oral Dis                    | in press.             |                       | 2019 |
| 後藤 浩                                                                                                                                                   | 眼病変 検査・診断                                                                                                                                                                                            | 最新IgG4関連疾患 (改定第2版)          |                       | 52-54                 | 2019 |
| 後藤 浩                                                                                                                                                   | IgG4関連眼疾患                                                                                                                                                                                            | あたらしい眼科                     | 36                    | 11-15                 | 2019 |
| 上田俊一郎、後藤 浩                                                                                                                                             | 中途失明の可能性のある疾患Q&A                                                                                                                                                                                     | あたらしい眼科                     | 36                    | 266-269               | 2019 |
| 臼井嘉彦、後藤 浩                                                                                                                                              | 眼科領域におけるIgG4関連疾患研究の過去・現在・未来                                                                                                                                                                          | 消化器病学サイエンス3                 | 3                     | 50-53                 | 2019 |
| 臼井嘉彦                                                                                                                                                   | IgG4関連眼疾患                                                                                                                                                                                            | MB OCULI                    | 73                    | 21-29                 | 2019 |
| Ominato J, Oyama T, Cho H, Shiozaki N, Umezu H, Takizawa J, Fukuchi T.                                                                                 | The natural course of IgG4-related ophthalmic disease after debulking surgery: a single-centre retrospective study.                                                                                  | BMJ Open Ophthalmol         | 2019 Aug 9;4:e000295. | 2019 Aug 9;4:e000295. | 2019 |
| 高比良 雅之                                                                                                                                                 | IgG4関連疾患                                                                                                                                                                                             | 眼科                          | 61                    | 1151-1157             | 2019 |
| 高比良 雅之                                                                                                                                                 | IgG5関連疾患                                                                                                                                                                                             | 日医雑誌                        | 148                   | 909-912               | 2019 |
| 板倉 淳哉, 能登原 憲司                                                                                                                                          | IgG4関連硬化性胆管炎の病理 ガイドラインを中心に                                                                                                                                                                           | 肝臓クリニカルアップデート               | 5 (2)                 | 205-208               | 2019 |

|                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                |                            |                                     |                                                                |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------|
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                                                         | 膵炎の疾患概念と診断基準 膵炎の病理                                                                                                                                                                                             | 胆と膵                        | 40臨増特大                              | 1073-1077                                                      | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                                                         | IgG4関連硬化性胆管炎の病理診断とその問題点                                                                                                                                                                                        | 胆と膵                        | 40 (8)                              | 683-687                                                        | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                                                         | 良性胆管狭窄に対する細胞診、生検診断の意義                                                                                                                                                                                          | 胆と膵                        | 40 (7)                              | 615-621                                                        | 2019 |
| 能登原 憲司                                                                                                                                                                                                         | 非腫瘍性胆管狭窄                                                                                                                                                                                                       | 病理と臨床                      | 37 (5)                              | 418-424                                                        | 2019 |
| Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Collaborators (79): Akamizu T, Akiyama M, Bateman A, et al.                                                                                                           | Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts.                                                                                                         | Ann Rheum Dis              | 78(3)                               | 406-412                                                        | 2019 |
| 竹島 健、赤水尚史                                                                                                                                                                                                      | テーマ：バセドウ病とIgG4甲状腺炎、IgG4関連疾患における甲状腺疾患.                                                                                                                                                                          | 日本甲状腺学会雑誌                  | Vol.10 No.1                         | pp25-29                                                        | 2019 |
| 赤水尚史、竹島 健                                                                                                                                                                                                      | II. 臓器別病変の診断と治療 4. 甲状腺疾患.                                                                                                                                                                                      | IgG4関連疾患                   | 改訂第2版                               | pp. 70-79                                                      | 2019 |
| Cui Y, Masaki K, Zhang X, Yamasaki R, Fujii T, Ogata H, Hayashida S, Yamaguchi H, Hyodo F, Eto H, Koyama S, Iinuma K, Yonekawa T, Matsushita T, Yoshida M, Yamada K, Kawano M, Malissen M, Malissen B, Kira J. | A novel model for treatment of hypertrophic pachymeningitis.                                                                                                                                                   | Ann Clin Transl Neurol.    | 6(3)                                | 431-44                                                         | 2019 |
| Yamada K, Mizushima I, Kawano M.                                                                                                                                                                               | New insights into the pathophysiology of IgG4-related disease and markers of disease activity.                                                                                                                 | Expert Rev Clin Immunol.   | 15(3)                               | 231-9                                                          | 2019 |
| Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al.                                                                                                                                       | The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease.                                                                                 | Arthritis Rheumatol.       | 72                                  | 7-19.                                                          | 2019 |
| 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              | 29(2)                               | 214-8 (DOI 10.1080/14397595.2018.1558519.)                     | 2019 |
| Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Hori A, Nakajima T, Uehara T, Fujinaga Y, Matsui S, Hanaoka M.                                                                                             | Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis: CC-chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis. | Cytokine                   | 120                                 | 125-129                                                        | 2019 |
| Matsui S                                                                                                                                                                                                       | IgG4-related respiratory disease.                                                                                                                                                                              | Mod Rheumatol              | 29                                  | 251-256                                                        | 2019 |
| Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Yoshifuji H, Abe H, Matsumoto H, Kodama Y, Chiba T, Seno H, Mimori T, Hirai T                                                                                       | Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: A multicenter cohort study using cluster analysis.                                                                                       | Mod Rheumatol              | Jan 4                               | 1-6. doi: 10.1080/14397595.2019.1703522. [Epub ahead of print] | 2019 |
| Umehara H, et al.                                                                                                                                                                                              | Response to: 'Serum complement factor C5a in IgG4-related disease' by Fukui et al.                                                                                                                             | Ann Rheum Dis.             | doi:10.1136/annrheumdis-2018-213729 |                                                                | 2019 |
| Ikehara H, Doyama H, Nakanishi H, Hatta W, Gotoda T, Ishikawa H, Yao K.                                                                                                                                        | Analysis of the factors related to the poor outcome after e-learning training in endoscopic diagnosis of early gastric cancer using magnifying narrow-band imaging                                             | Gastrointestinal Endoscopy | 19                                  | 31657-8                                                        | 2019 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                 |                              |                                 |                                              |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|-----------|
| Takeuchi Y, Mabe K, Shimodate Y, Yoshii S, Yamada S, Iwatate M, Kawamura T, Hotta K, Nagaïke K, Ikezawa N, Yamasaki T, Komeda Y, Asai S, Abe Y, Akamatsu T.                                                                                                                          | Continuous anticoagulation and cold snare polypectomy versus heparin bridging and hot snare polypectomy in patients on anticoagulants with subcentimeter polyps:A randomized controlled trial   | Annals of Internal Medicine  | doi: 10.7326/M19-0026           |                                              | 2019      |
| Katada C, Yokoyama T, Yano T, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Kubota Y, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, Kakushima N, Matsuo Y, <u>Ishikawa H</u> , Yokoyama A, Muto M. | Association between macrocytosis and metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus after endoscopic resection in men with early esophageal squamous cellcarcinomanoma                   | Esophagus                    | doi: 10.1007/s10388-019-00685-w |                                              | 2019      |
| <u>Ishikawa H</u> , Mutoh M, Abe T, Nakajima T, Takeuchi Y, Ezoe Y, Wakabayashi K, Doyama H, Sakai T.                                                                                                                                                                                | Utility of mesalazine in familial adenomatous polyposis (FAP): clinical report of reduction of polyp size in patients with ulcerative colitis, and safety examination in FAP patients           | Pharmacology                 | 104(1-2)                        | 51-56<br>doi:10.1159/000500226               | 2019      |
| Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Miura K, Nakamura S, Aoki S & Japanese TAFRO syndrome research team.                                                                                                                                   | 2019 updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome.                                                                                                        | Int J Hematol.               | 111(1)                          | 155-158.<br>doi: 10.1007/s12185-019-02780-1. | 2020年1月1日 |
| Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohya K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohya K, Kiyoshima T, <u>Nakamura S</u>                                                                                                | 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 2020           | 30                              | 379-384                                      | 2020      |
| Han Y, Igawa T, Ogino K, Nishikori A, Gion Y, Yoshino T, <u>Sato Y</u>                                                                                                                                                                                                               | Hemosiderin deposition in lymph nodes of patients with plasma cell-type Castleman disease.                                                                                                      | J Clin Exp Hematop.          | Feb 8.                          | doi: 10.3960/jslrt.19037                     | 2020      |
| Oka A, Ninomiya T, Fujiwara T, Takao S, <u>Sato Y</u> , Gion Y, Minoura A, Haruna SI, Yoshida N, Sakuma Y, Izuhara K, Ono J, Taniguchi M, Haruna T, Higaki T, Kariya S, Koyama T, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Kidoguchi M, Nishizaki K, Fujieda S, Okano M                  | Serum IgG4 as a biomarker reflecting pathophysiology and post-operative recurrence in chronic rhinosinusitis.                                                                                   | Allergol Int.                | Jan 14.<br>pii: S1323-8930(19)  | 30201-1. doi: 10.1016/j.allt.2019.12.004     | 2020      |
| <u>Kawa S</u> , Kamisawa T, Notohara K, Fujinaga Y, Inoue D, Koyama T, Okazaki K.                                                                                                                                                                                                    | Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011.                                   | Pancreas                     | 49                              | e13-e4                                       | 2020      |
| Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Col laborators.                                                                                                                                                                                       | Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016                                                                                                                   | J Gastroenterol              | 55                              | 462-470                                      | 2020      |
| Kato Y, Azuma K, Someda H, Shiokawa M, Chiba T.                                                                                                                                                                                                                                      | Case of IgG4-associated sclerosing cholangitis with normal serum IgG4 concentration, diagnosed by antilaminin 511-E8 antibody: a novel autoantibody in patients with autoimmune pancreatitis.   | Gut                          | 69(3)                           | 607-609                                      | 2020      |
| <u>Nakase H</u> , Ishigami K.                                                                                                                                                                                                                                                        | New paradigm of B-cell biology regarding the elucidation of a new mechanism of tissue fibrosis in IgG4-related disease.                                                                         | J Allergy Clin Immunol. 2020 | Epub ahead of print             | Epub ahead of print                          | 2020      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                        |                       |            |                                                                 |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------|-----------------------------------------------------------------|------|
| Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M.                                                                                                                             | Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease.                                                                               | Mod Rheumatol.        | Jan 4:     | 1-20                                                            | 2020 |
| Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.                                                                                                                                                                                           | Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome.                                                                                                                              | Mod Rheumatol         | 30         | 7-16                                                            | 2020 |
| Ishiguro N, <u>Moriyama M</u> , Furusho K, Furukawa S, Shibata T, Murakami Y, Chinju A, Rafiul Haque ASM, Gion Y, Ohta M, Maehara T, Tanaka A, Yamauchi M, Sakamoto M, Mochizuki K, Ono Y, Hayashida JN, Sato Y, Kiyoshima T, Yamamoto H, Miyake K, <u>Nakamura S</u> . | Activated M2 macrophage contributes to the pathogenesis of IgG4-related disease via TLR7/IL-33 signaling.                                                                                              | Arthritis Rheumatol   | 72(1)      | 166-178                                                         | 2020 |
| Morand EF, Furie R, <u>Tanaka Y</u> , et al (11人の3番目) . T                                                                                                                                                                                                               | Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. New Engl                                                                                                                                  | New Engl J Med        | 382        | 211-221                                                         | 2020 |
| <u>Tanaka Y</u> , Oba K, Koike T, et al (24人の1番目) .                                                                                                                                                                                                                     | Sustained discontinuation of infliximab with a raising-dose strategy after obtaining remission in patients with rheumatoid arthritis: the RRRR study, a randomized controlled trial.                   | Ann Rheum Dis         | 79         | 94-102                                                          | 2020 |
| <u>臼井嘉彦</u>                                                                                                                                                                                                                                                             | IgG4関連眼疾患の病因論                                                                                                                                                                                          | 眼科                    | 62         | 137-141                                                         | 2020 |
| Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. Collaborators (66): <u>Akamizu T</u> , Akiyama M, Barra L, et al.                                                                                                                                                                 | The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease.                                                                         | Ann Rheum Dis         | 79(1)      | 77-87                                                           | 2020 |
| <u>Ichiro Mizushima</u> , Syunsuke Tsuge, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u> , <u>Mitsuhiro Kawano</u> .                                                                                                      | Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease.                                                                                               | Rheumatology (Oxford) | 59(3)      | 513-518                                                         | 2020 |
| Fujisawa Y, <u>Mizushima I</u> , <u>Yamada K</u> , Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, <u>Kawa S</u> , <u>Kawano M</u> .                                                                                             | Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease.                                                                               | Mod Rheumatol         | Jan 13     | 1-8 (doi: 10.1080/14397595.2019.1709942. [Epub ahead of print]) | 2020 |
| Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, <u>Okazaki K</u> , Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, <u>Umehara H</u> , <u>Zen Y</u> , Stone JH                   | Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. | Ann Rheum Dis         | 79         | 77-87                                                           | 2020 |
| Sugimoto M, Takagi T, Suzuki R, Konno N, Asama H, Sato Y, Irie H, Watanabe K, Nakamura J, Kikuchi H, Takasumi M, Hashimoto M, Kato T, Hikichi T, <u>Notohara K</u> , Ohira H                                                                                            | Can the wet suction technique change the efficacy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for diagnosing autoimmune pancreatitis type 1? A prospective single-arm study.                | World J Clin Cases    | Jan 6;8(1) | 88-96                                                           | 2020 |
| <u>Kawa S</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Notohara K</u> , <u>Fujinaga Y</u> , <u>Inoue D</u> , <u>Koyama T</u> , <u>Okazaki K</u>                                                                                                                                         | Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011.                                          | Pancreas              | Jan;49(1)  | e13-e14                                                         | 2020 |

|                                                                               |                                                                                                                                   |              |                       |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|------|
| Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, <u>Akamizu T</u> , Arima H | Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society           | Endocr J     | [Epub ahead of print] | 2020 |
| Funada M, Nakano K, Miyata H, Nawata A, <u>Tanaka Y</u> .                     | A case of IgG4 type multiple myeloma with diffuse enlargement of the thyroid requiring differentiation from IgG4-related disease. | Internal Med | (in press)            | 2020 |

研究成果の刊行に関する一覧表(学会発表)

| 発表者名                                                                                                                                                                                                                                                                               | 演題名                                                                                                                                                    | 学会名                  | 会場      | 日時             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|----------------|
| Masahiro Shiokawa, Takeshi Kuwada, Sakiko Ota, Takeharu Nakamura, Hiroyuki Yoshida, Kanako Okamoto, Nobuyuki Kakiuchi, Saiko Marui, Yuko Sogabe, Toshihiro Morita, Tomoaki Matsumori, Atsushi Mima, Yoshihiro Nishikawa, Tatsuki Ueda, Norimitsu Uza, Tsutomu Chiba, Hiroshi Seno. | 「Distinct autoantibodies of IgG4-related sclerosing cholangitis (IgG4-SC) and primary sclerosing cholangitis                                           | EASL2019             | Austria | 2019 Apr       |
| 坪井洋人、本田文香、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之.                                                                                                                                                                                                                                       | IgG4関連疾患におけるCCL18-CCR8経路の意義.                                                                                                                           | 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会  | 京都      | 2019年4月        |
| 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原圭, 市山崇史, 牛木淳人, 花岡正幸, 本田孝行, 松井祥子.                                                                                                                                                                                                                              | IgG4関連疾患とサルコイドーシスのBAL液中各種メディエーターに関する比較検討                                                                                                               | 第59回日本呼吸器学会学術講演会     | 東京      | 2019Apr12-14   |
| 早稲田優子, 松井祥子, 石塚 全                                                                                                                                                                                                                                                                  | IgG4関連呼吸器疾患の診断確立までの軌跡とモデルマウスの作成                                                                                                                        | 第59回日本呼吸器学会学術講演会     | 東京      | 2019 Apr12-14  |
| 宮永 達人, 水島 伊知郎, 小西正紘, 眞田 創, 鈴木 一如, 濱野 良子, 北島 進, 村本 弘昭, 竹治 明梨, 原 怜史, 伊藤清亮, 川根 隆志, 藤井 博, 山田 和徳, 川野 充弘                                                                                                                                                                                 | 腎盂尿管移行部腫瘍を契機として診断された画像異常所見を伴わないIgG4関連腎臓病の一例                                                                                                            | 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会  | 京都      | 2019年4月15日-17日 |
| 水島 伊知郎, 小西 正紘, 眞田創, 鈴木 一如, 竹治 明梨, 原怜史, 伊藤 清亮, 川根 隆志, 藤井 博, 山田 和徳, 川野 充弘                                                                                                                                                                                                            | 無治療のIgG4関連疾患患者における疾患増悪に関連する因子の検討                                                                                                                       | 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会  | 京都      | 2019年4月15日-17日 |
| 佐伯敬子、伊藤朋之、田村真麻、山崎肇、成田一衛                                                                                                                                                                                                                                                            | IgG4関連腎臓病診断基準の検証                                                                                                                                       | 第63回日本リウマチ学会総会・学術集会  | 京都      | 2019年4月15日-17日 |
| Ueno M, Nakano K, Tanaka Y, et al (10人の10番目)                                                                                                                                                                                                                                       | Five cases of IgG4-related disease in nasal mucosa and sinus lesion                                                                                    | 第63回日本リウマチ学会総会       | 京都      | 平成31年4月15-17日  |
| Inoue Y, Kubo S, Tanaka Y, et al (11人の11番)                                                                                                                                                                                                                                         | Characteristic increase in fractalkine receptor (CX3CR1)-positive helper T cells in IgG4-related disease                                               | 第63回日本リウマチ学会総会       | 京都      | 平成31年4月15-17日  |
| Kanda R, Kubo S, Tanaka Y, et al (12人の12番目)                                                                                                                                                                                                                                        | Comparison of clinical and pathological characteristics in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) and IgG4-related disease | 第63回日本リウマチ学会総会       | 京都      | 平成31年4月15-17日  |
| 神田龍一郎、久保智史、田中良哉、他 (12人の12番目)                                                                                                                                                                                                                                                       | 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)とIgG4関連疾患を鑑別できるか? 臨床・病理所見の比較検討                                                                                                     | 第116回日本内科学会総会        | 名古屋     | 平成31年4月26-28日  |
| 鎮守晃、森山雅文、石黒乃理子、古庄克宏、前原隆、坂本瑞樹、田中昭彦、古川祥子、山内昌樹、太田美徳、望月敬太、宗村龍祐、林田淳之將、中村誠司.                                                                                                                                                                                                             | M2マクロファージはToll様受容体7-IRAK2シグナルを介してIgG4関連疾患におけるIL-1誘導型の炎症を惹起する.                                                                                          | 第73回 日本口腔科学会 総会・学術集会 | 埼玉      | 2019年4月20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 伶, 後藤 一浩                                                                                                                                                                                                                                        | 次世代シーケンサーを用いたRNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析                                                                                                               | 第123回日本眼科学会総会        | 東京      | 2019年4月21日     |

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                              |                                                               |               |                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|
| 上田俊一郎, 根本 怜, 安積 淳, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 曾我部由香, 高比良雅之, 古田 実, 後藤 浩                                                                                                                                                                                                  | 多施設研究によるIgG4関連眼疾患の臨床像の検討                                                                                                                                                     | 第123回日本眼科学会総会                                                 | 東京            | 2019年4月21日          |
| 庭本崇史, 半田知宏, 松井祥子, 山本洋, 松本久子, 吉藤元, 児玉裕三, 渡邊創, 谷澤公伸, 中塚賀也, 千葉勉, 妹尾浩, 三森経世, 平井豊博                                                                                                                                                                                        | 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.                                                                                                                                                | 第116回日本内科学会総会                                                 | 名古屋           | 2019 Apr 26-28      |
| 庭本崇史, 半田知宏, 松井祥子, 山本洋, 吉藤元, 児玉裕三, 千葉勉, 妹尾浩, 三森経世, 平井豊博                                                                                                                                                                                                               | 罹患臓器パターンによるIgG4関連疾患の病型分類                                                                                                                                                     | 第116回 日本内科学会学術講演会                                             | 名古屋国際会議場      | 2019年4月27日          |
| Asakage M, Usui Y, Ogawa M, Yamakawa N, Umazume K, Nemoto R, Goto H, Nezu N, Kuroda M                                                                                                                                                                                | Comprehensive genetic analysis of IgG4-related ophthalmic diseases by RNA sequencing.                                                                                        | The Association for Research in Vision and Ophthalmology 2019 | Canada        | 2019年4月30日          |
| Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama, Tsutomu Chiba                                                                                                                                                                                                                        | Application of new autoantibodies in patients with autoimmune pancreatitis                                                                                                   | 第62回日本糖尿病学会                                                   | 仙台            | 2019年5月             |
| 能登原憲司                                                                                                                                                                                                                                                                | 1型自己免疫性膵炎 病因と組織診断                                                                                                                                                            | 日本病理学会総会                                                      | 東京            | 2019年5月             |
| Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama, Tsutomu Chiba                                                                                                                                                                                                                        | Application of new autoantibodies in patients with autoimmune pancreatitis                                                                                                   | 第62回日本糖尿病学会                                                   | 仙台            | 2019年5月1日           |
| Notohara K                                                                                                                                                                                                                                                           | Pathogenesis and histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis                                                                                                    | 第108回日本病理学会総会                                                 | 東京            | 2019年5月10日          |
| Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Kambara K, Imanishi S, Taka C, Yamada T, Inomata M, Miwa T, Hayashi R, Tobe K.                                                                                                                                                         | Thoracic paravertebral lesions in patients with IgG4-related respiratory disease                                                                                             | ATS 2019 International Conference                             | Dallas        | 2019 May 17-22      |
| 船田将史, 中野和久, 田中良哉, 他 (12人の12番目) .                                                                                                                                                                                                                                     | びまん性甲状腺腫大を呈しIgG4関連疾患 (IgG4-RD) と鑑別を要したIgG4型多発性骨髄腫の1例.                                                                                                                        | 第325回日本内科学会九州地方会                                              | 長崎            | 2019年5月18日          |
| Konishi M, Mizushima I, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Hara S, Ito K, Fujii H, Yamada K, Kawano M.                                                                                                                                                                    | Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. | European Congress of Rheumatology 2019                        | Madrid, Spain | 2019年6月12日-15日      |
| Yoshifuji H, Shirakashi M, 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. | Associations between Organ Involvements and Gender, Allergy, and Malignancy in 166 Patients with IgG4-related Disease.                                                       | Annual European Congress of Rheumatology 2019                 | Madrid        | 2019 Jun 12-15      |
| Yoshifuji H, Shirakashi M, Kodama Y, Goto H, et al.                                                                                                                                                                                                                  | Associations between involvements and gender, allergy and malignancy in 166 patients with IgG4-related disease.                                                              | European League Against Rheumatism                            | Spain         | 2019, (June, 12-15) |
| 朝蔭正樹                                                                                                                                                                                                                                                                 | RNAseqによるIgG4関連眼疾患における遺伝子解析                                                                                                                                                  | 第98回免疫アレルギー研究会                                                | 東京            | 2019年6月18日          |



|                                                                                                        |                                                                                    |                                              |    |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|----|------------|
| 塩川雅広、栗田威、太田彩貴子、中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、丸井彩子、曾我部裕子、垣内伸之、松森友昭、森田敏広、津田喬之、美馬淳志、西川義浩、上田樹、丸野貴久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉、妹尾浩 | 招待講演（ランチョン）「自己免疫性膵炎の抗原同定」                                                          | 第50回日本膵臓学会大会                                 | 東京 | 2019年7月    |
| 塩川雅広、栗田威、太田彩貴子、中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、丸井彩子、曾我部裕子、垣内伸之、松森友昭、森田敏広、津田喬之、美馬淳志、西川義浩、上田樹、丸野貴久、宇座徳光、児玉裕三、千葉勉、妹尾浩 | 招待講演（ランチョン）「自己免疫性膵炎の抗原同定」                                                          | 第50回日本膵臓学会大会                                 | 東京 | 2019年7月1日  |
| 岩崎栄典他                                                                                                  | 急性膵炎症例前向き多施設コホート進捗状況                                                               | 第50回日本膵臓学会大会<br>膵炎調査研究-急性膵炎調査研究分科会報告         | 東京 | 2019年7月12日 |
| 後藤 浩                                                                                                   | 眼疾患分科会報告 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班                | 令和元年度第1回班会議                                  | 京都 | 2019年7月27日 |
| 塩川雅広、栗田威、太田彩貴子、中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、丸井彩子、曾我部裕子、松森友昭、森田敏広、津田喬之、西川義浩、丸野貴久、宇座徳光、妹尾浩                        | シンポジウム「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」                                                       | 第56回日本消化器免疫学会総会                              | 京都 | 2019年8月    |
| 能登原憲司                                                                                                  | IgG4関連硬化性腸間膜炎：IgG4関連他臓器病変の有無による組織像の差異.                                             | 第56回消化器免疫学会                                  | 京都 | 2019年8月1日  |
| 塩川雅広、栗田威、太田彩貴子、中村武晴、吉田裕幸、岡田浩和、平野智紀、丸井彩子、曾我部裕子、松森友昭、森田敏広、津田喬之、西川義浩、丸野貴久、宇座徳光、妹尾浩                        | シンポジウム「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」                                                       | 第56回日本消化器免疫学会総会                              | 京都 | 2019年8月1日  |
| 塩川雅広、栗田威、妹尾浩                                                                                           | 自己免疫性膵炎の自己抗原同定とその発展」                                                               | 第47回日本臨床免疫学会総会                               | 札幌 | 2019年9月    |
| 塩川雅広                                                                                                   | 自己免疫性膵炎におけるIgGの病原性とその抗原同定」                                                         | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                        | 徳島 | 2019年9月    |
| Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu                                            | 「Identifying a new antigen of autoimmune pancreatitis」                             | The 3rd Joint Session between TDDW-JDDW-KDDW |    | 2019年9月    |
| Yamamoto M et al                                                                                       | Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                        | 徳島 | 2019年9月    |
| 坪井洋人、本田文香、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之.                                                                | IgG4関連疾患におけるCCL18-CCR8経路の意義.                                                       | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                        | 徳島 | 2019年9月    |
| 本田文香、坪井洋人、小野由湖、安部沙織、高橋広行、伊藤清亮、山田和徳、川野充弘、近藤裕也、松本功、住田孝之.                                                 | IgG4関連疾患モデルマウス（LATマウス）におけるCCL8-CCR8経路の解析.                                          | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                        | 徳島 | 2019年9月    |
| 塩川雅広、栗田威、妹尾浩                                                                                           | 自己免疫性膵炎の自己抗原同定とその発展」                                                               | 第47回日本臨床免疫学会総会                               | 札幌 | 2019年9月1日  |
| 塩川雅広                                                                                                   | 自己免疫性膵炎におけるIgGの病原性とその抗原同定」                                                         | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                        | 徳島 | 2019年9月1日  |

|                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                         |                     |                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------|
| Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu                                                                                                                 | 「Identifying a new antigen of autoimmune pancreatitis」                                                                                                                                                             | The 3rd Joint Session between TDDW-JDDW-KDDW                                            | Seoul               | 2019年9月1日       |
| 松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 神原健太, 今西信吾, 林 加奈, 勢藤善太, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之                                                                                                          | IgG4関連呼吸器疾患の傍椎体病変                                                                                                                                                                                                  | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                                                                   | 徳島                  | 2019 Sep 13-14  |
| 山野 高弘, 川原 寛之, 日比野真也, 西岡 亮, 蔵島 乾, 原 怜史, 伊藤 清亮, 水島 伊知郎, 藤井 博, 川野 充弘                                                                                                           | 滲出性胸水貯留を認めIgG4関連疾患と黄色爪症候群の症候が混在した胸膜炎の一例                                                                                                                                                                            | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                                                                   | 徳島                  | 2019年9月13日-14日  |
| 川野 充弘                                                                                                                                                                       | IgG4関連疾患の鑑別疾患と治療戦略 ―腎臓・動脈病変を中心に―                                                                                                                                                                                   | 第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会                                                                   | 徳島                  | 2019年9月13日-14日  |
| 中山田真吾, 井上嘉乃, 久保智史, 田中良哉                                                                                                                                                     | IgG4関連疾患の病態における濾胞性ヘルパーT細胞の関与.                                                                                                                                                                                      | 第28回日本シェーグレン症候群学会                                                                       | 徳島                  | 2019年9月18, 19日  |
| 松永五月, 中山田真吾, 田中良哉, 他 (12人の12番目) .                                                                                                                                           | 自己免疫血小板減少症合併IgG 4関連疾患に対しリツキシマブが著効した2例.                                                                                                                                                                             | 第28回日本シェーグレン症候群学会                                                                       | 徳島                  | 2019年9月18, 19日  |
| 朝蔭正樹, 白井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 黒田雅彦, 後藤 浩                                                                                                                            | RNAseqによるIgG4関連眼疾患と眼窩MALTリンパ腫の鑑別                                                                                                                                                                                   | 第39回日本分子腫瘍マーカー研究会                                                                       | 京都                  | 2019年9月25日      |
| 須藤真則, 和田庸子, 長谷川絵里子, 若松彩子, 佐藤弘恵, 小林大介, 中枝武司, 黒田毅, 佐伯敏子, 成田一衛                                                                                                                 | IgG4関連腎臓病が疑われた7例の腎病理組織像の検討                                                                                                                                                                                         | 日本リウマチ学会中部支部学術集会第31回中部リウマチ学会                                                            | 新潟                  | 2019年9月27日-28日  |
| 中沢貴宏, 神澤輝実                                                                                                                                                                  | IgG4 関連硬化性胆管炎臨床判断基準2019                                                                                                                                                                                            | 公聴会、第55回日本胆道学会学術集会                                                                      | 名古屋                 | 2019年10月4日      |
| Yamamoto H.                                                                                                                                                                 | IgG4-related respiratory disease.                                                                                                                                                                                  | WASOG/JSSOG 2019                                                                        | Yokohama            | 2019 Oct 9-11   |
| 白井 嘉彦, 朝蔭正樹, 坪田欣也, 小川麻里奈, 山川直之, 清水広之, 禰津直也, 馬詰和比古, 後藤 浩                                                                                                                     | RNAseqによる IgG4関連眼疾患における遺伝子解析                                                                                                                                                                                       | 第47回日本臨床免疫学会                                                                            | 北海道                 | 2019年10月17-19日  |
| 谷口 義典, 川野 充弘, 寺田典生                                                                                                                                                          | IgG4関連疾患における腎臓・後腹膜病変                                                                                                                                                                                               | 第49回日本腎臓学会西部学術大会                                                                        | 高知                  | 2019年10月18日-19日 |
| 坂本瑞樹, 森山雅文, 清水真弓, 鎮守晃, 望月敬太, 前原隆, 石黒乃理子, 太田美穂, 林田淳之介, 中村誠司.                                                                                                                 | 口唇腺生検と顎下腺超音波検査はIgG4関連涙腺・唾液腺炎の診断に有用か?                                                                                                                                                                               | 第64回 日本口腔外科学会総会                                                                         | 札幌                  | 2019年10月25日     |
| 能登原憲司                                                                                                                                                                       | IgG4関連疾患における病態解析と今後の展望.                                                                                                                                                                                            | 第66回日本臨床検査医学会学術集会                                                                       | 岡山                  | 2019年11月        |
| Notohara K, Kamisawa T, Iwasaki E, Kanno A, Kasashima S, Kodama Y, Kubota K, Kuraishi Y, Naitoh I, Nakase H, Nishino T, Sakagami J, Shimizu K, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. | Efficacy and Limitations of IgG4-immunostaining and the Histological Evaluation for the Diagnosis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis (AIP) in Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration (EUS-FNA) Biopsy. | 50th Anniversary Meeting of American Pancreatic Association and Japan Pancreas Society. | Maui, HI, USA.      | 2019年11月8日      |
| Miyanaga T, Hara S, Zoshima T, Nishioka R, Ito K, Mizushima I, Fujii H, Sato Y, Yanagita M, Kawano M.                                                                       | Early-stage IgG4-related tubulointerstitial nephritis incidentally detected with a tumor lesion of the ureteropelvic junction.                                                                                     | American Society of Nephrology Kidney Week 2019                                         | Washington, DC, USA | 2019年11月5日-10日  |
| ○Masayo Motoya, Hiroshi Nakase                                                                                                                                              | The Usefulness of EUS-guided FNA for Histological Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis : A Single-Center Retrospective Study                                                                                       | APA・JPS合同会議                                                                             | ハワイ                 | 2019年11月8日      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                      |                                                                         |                       |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|
| Nezu N, Shimizu H, <u>Usui Y</u> , <u>Goto H</u> , et al.                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Identification of novel micro RNAs for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from IgG4-related ophthalmic disease.                                       | 第184回東京医科大学医学学会総会                                                       | 東京                    | 2019年11月16日 |
| Asakage M, <u>Usui Y</u> , Ogawa M, Shimizu H, Yamakawa N, Umazume K, Nemoto R, Nezu N, <u>Goto H</u> , Kuroda M                                                                                                                                                                                                                          | Comprehensive genetic analysis of IgG4-related ophthalmic diseases by RNA sequencing.                                                                                                | 第184回東京医科大学医学学会総会                                                       | 東京                    | 2019年11月16日 |
| ○本谷雅代, 仲瀬裕志                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 自己免疫性膵炎（AIP）におけるEUS-FNAの病理学的診断能の検討                                                                                                                                                   | JDDW2019                                                                | 神戸                    | 2019年11月23日 |
| 後藤 浩                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 眼疾患分科会報告                                                                                                                                                                             | 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班 令和元年度第2回班会議 | 京都                    | 2019年12月20日 |
| 能登原憲司                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 病理から見た1型自己免疫性膵炎の経過                                                                                                                                                                   | 第39回日本画像医学会                                                             | 東京                    | 2020年2月     |
| <u>Notohara K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Aishima S</u> , <u>Fukumura Y</u> , <u>Fukushima N</u> , <u>Furukawa T</u> , <u>Hirabayashi K</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Kojima M</u> , <u>Mitsuhashi T</u> , <u>Naito Y</u> , <u>Ohike N</u> , <u>Tajiri T</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Yamaguchi H</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u> . | Can Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Biopsy Accurately Distinguish between Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Tumefactive Pancreatitis? An Interobserver Study. | United States and Canadian Academy of Pathology 2020 Annual Meeting.    | Los Angeles, LA, USA. | 2020年3月     |

研究成果の刊行に関する一覧(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 |
|------------|--------------|-----------|-------|
| なし         |              |           |       |

研究成果の刊行に関する一覧(知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。））

| 種 類 | 受付（識別）番号 | 出願日 |
|-----|----------|-----|
| 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班

令和元年7月29日現

| 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                         | 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  | 慶應義塾大学医学部消化器内科                      | 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医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                   | 特命教授      |
|           | 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   | 東京医科大学臨床医学系眼科学分野                    | 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                     | 副病院長・責任部長 |
|           | 石坂 信和  | 大阪医科大学内科学Ⅲ                          | 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不全先進医療講座              | 特定准教授     |
|           | 佐藤 康晴  | 岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学                 | 教授        |
|           | 能登原 憲司 | 倉敷中央病院病理診断科                         | 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 | 全 陽    | King's College Hospital             | 教授        |
|           | 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                     | 非常勤講師     |
|           | 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   | 国立病院機構九州医療センター 消化器内科                | 医長        |
|           | 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  | 高知大学医学部 消化器内科                       | 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                  | 教授                |
| 梅村 武司  | 信州大学医学部消化器内科                        | 准教授               |
| 増田 充弘  | 神戸大学大学院医学研究科消化器内科                   | 助教                |
| 清水 京子  | 東京女子医科大学消化器内科                       | 教授                |
| 菅野 敦   | 東北大学消化器内科                           | 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                   | 助教                |
| 栗山 勝利  | 滋賀県立総合病院消化器内科                       | 副院長               |
| 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                       | 副部長               |
| 渡邊 貴之  | 信州大学医学部内科学第二教室                      | 助教                |
| 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              | 教授                |
| 木村 理   | 山形大学名誉教授                            | 名誉教授              |
|        | 東都春日部病院                             | 院長                |
| 下瀬川 徹  | 東北大学                                | 名誉教授              |
| 藤田 充   | 新座志木中央総合病院 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  | 東京大学医科学研究所附属病院抗体・ワクチンセンター（アレルギー免疫科） | 特任准教授             |
| 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                |
| 藤川 敬太  | JCHO諫早総合病院リウマチ科                     |                   |
| 山田 和徳  | 金沢医科大学 血液免疫内科学                      | 准教授               |
| 吉藤 元   | 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学                   | 病院講師              |
| 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                   | 教授                |
| 本谷 雅代  | 札幌医科大学医学部消化器内科学講座                   | 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・<br>アセンター長 |
| 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<br>佐伯 敬子<br>木下 秀文<br>笠島 史成<br><br>松本 康<br><br>網谷 英介<br>堂本 裕加子<br>宗宮 浩一<br>早稲田 優子<br>山本 洋<br>黒瀬 望<br>廣川 満良<br>吉良 潤一<br>笠島 里美<br>上原 剛<br>玉木 長良<br>井上 大<br>藤永 康成<br>小山 貴<br>豊田 圭子<br>野村 英樹<br>乳原 善文<br>原 昇<br>南郷 栄秀<br>井川 卓朗<br>祇園 由佳<br>田中 昭彦<br>寺尾 知可史<br>仲野 俊成<br>中村 晃<br>臼井嘉彦<br>入江裕之<br>柁木 喜晴<br>竹島 健<br>高橋 裕<br><br>河内 泉<br><br>真鍋 徳子<br>塩見 英之<br>片岡 仁美<br>古川 徹<br>井上 嘉乃<br>佐藤 啓 | 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科<br>長岡赤十字病院内科<br>関西医科大学泌尿器外科学<br>国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科<br><br>国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科<br><br>東京大学医学部医学系研究科循環器内科<br>東京大学医学部附属病院病理部<br>大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)<br>福井大学医学部病態制御医学講座内科学 (3)<br>信州大学医学部内科学第一教室<br>金沢医科大学臨床病理学<br>医療法人神甲会隈病院 病理診断科<br>九州大学大学院医学研究院神経内科学<br>金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学<br>信州大学医学部 病態解析診断学<br>京都府立医科大学放射線診断治療学<br>金沢大学附属病院放射線科<br>信州大学医学部画像医学教室<br>倉敷中央病院放射線診断科<br>東京慈恵会医科大学附属第三病院 放射線科<br>金沢大学附属病院総合診療科<br>虎の門病院腎センター内科<br>魚沼基幹病院 泌尿器科<br>東京北医療センター総合診療科<br>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学<br>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学<br>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<br>理化学研究所 生命医科学研究センター ゲノム解析応用研究チーム<br>関西医科大学大学情報センター<br>長野市民病院 消化器内科<br>東京医科大学臨床医学系眼科学分野<br>佐賀大学放射線医学教室<br>札幌医科大学医学部 地域医療総合医学講座<br>和歌山県立医科大学 内科学第一講座<br>神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学<br>新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター/医歯学総合病院脳神経内科<br>北海道大学病院 放射線診断科<br>神戸大学医学部附属病院 消化器内科<br>岡山大学 地域医療人材育成講座<br>東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野<br>産業医科大学医学部第1内科学講座<br>愛知医科大学病院 病理診断科 | 教授<br>部長<br>病院教授<br>医長<br>血管病センター<br>外科系診療部長<br><br>助教<br>助教<br>診療准教授<br>助教<br>准教授<br>准教授<br>科長<br>教授<br>准教授<br>准教授<br>教授 (特任)<br>助教<br>教授<br>部長<br>診療部長<br>診療科長<br>部長<br>部長<br>医長<br>助教<br>大学院生<br>助教<br>チームリーダー<br>准教授<br>医長<br>講師<br>教授<br>助教<br>助教<br>准教授<br>准教授<br><br>診療准教授<br>助教<br>教授<br>教授<br>非常勤医師<br>助教 |
| 事務局     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 〒573-1010大阪府枚方市新町2丁目5番1号<br>関西医科大学 内科学第三講座<br>T E L 072-804-0101(内2520)<br>F A X 072-804-2061<br>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<br>関西医科大学 大学事務部研究課 富田典幸<br>T E L 072-804-0101 (内 2216)<br>F A X 072-804-2548<br>e-mail kenkyu@hirakata.kmu.ac.jp                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

平素より日本腎臓学会のご指導に感謝申し上げます。

この度、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班、岡崎和一班長（関西医科大学第三内科教授）より IgG4 関連腎臓病診断基準（2011）の改訂作業を申し受け、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ（中島衡委員長）にて Validation による検討を行ってまいりました。その結果、改訂作業が終了し、厚労省研究班の令和元年第 2 回班会議（令和元年 12 月 20 日、京都大学学友会館）にて改訂案をご審議いただき、最終案をまとめることができました。つきましては、貴学会会員の皆様からパブリックコメントを頂ければと思い、連絡させていただきました。

ご存知の通り、IgG4 関連疾患は今世紀に入って初めて我が国で疾患概念が確立された新規全身疾患です。今日まで、診断には厚生省 IgG4 研究班（梅原班、岡崎班）合同で作成された「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」が全世界で用いられ、一方で、IgG4 関連疾患の腎病変である IgG4 関連腎臓病の診断には、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループで作成された「IgG4 関連腎臓病診断基準（2011）」が、日本のみならず、世界各国の臨床医により用いられ、IgG4 関連疾患の臨床と研究の進歩に寄与してきました。

しかしながら、今年、IgG4 関連疾患の国際的な新しい分類基準として「The 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease」が公表され、それに合わせて旧来の診断基準を見直す機運が高まりました。さらに、IgG4 関連腎臓病の症例の経験が増えるにつれて、特徴的線維化に乏しい症例が当初の予想より多いこと、ANCA 関連血管炎や多中心性キャッスルマン病等において IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う極めて類似した病理像を呈することなどが明らかになり、改訂する必要が生じてまいりました。

そこで、1 年前より、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループで、IgG4 関連腎臓病症例と、鑑別すべき類縁疾患症例を全国から集積し、その中から Expert opinion により真の IgG4 関連腎臓病と判断された 55 例と、類縁疾患（mimicker）と判断された 50 例により Validation study を行い、最終的に作成したものが添付の改訂案でございます。

論文を公表する前に、貴学会会員の皆様にご覧いただき、1 月末までにご意見を賜れば幸甚でございます。

どうぞよろしくお願いいたします。

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

腎臓病分科会長 川野充弘 金沢大学附属病院 病院臨床教授

日本腎臓学会

IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ委員長 中島衡 福岡大学 腎臓・膠原病内科教授

## IgG4 関連腎臓病診断基準改訂案 2020

### A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。 (血清異常)
2. 画像上特徴的な異常所見 (A 腎実質の多発性造影不良域、B びまん性腎腫大、C 単発性腎腫瘤 (hypovascular)、D 腎盂壁肥厚病変) を認める。 (画像異常)
3. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上) を認める。 (IgG4 高値)
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。 (組織所見)
  - a. 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。
  - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎外病変：
  - a. 病理: 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、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。
  - b. 画像・身体所見: 両側涙腺・耳下腺・顎下腺の 1 セット以上の腫脹 or 自己免疫性膵炎に合致する膵画像異常 or 後腹膜線維症。 (IgG4-RD と確認されている腎外病変)

感度 90.9%、特異度 88.0%

<診断のカテゴリー>

Definite :

- ① 1 + 3 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 3 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 3 + 5 a
- ④ 1 + 3 + 4 a + 5 a or 5b

Probable :

- ① 1 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 5 a
- ④ 3 + 4 a + 4 b
- ⑤ 2 + 3 + 5b

Possible :

- ① 1 + 3
- ② 2 + 3
- ③ 1 + 4 a
- ④ 2 + 4 a
- ⑤ 2 + 5b

## IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 (旧診断基準)

### A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。 (血清異常)
2. 画像上特徴的な異常所見 (A 腎実質の多発性造影不良域、B びまん性腎腫大、C 単発性腎腫瘤 (hypovascular)、D 腎盂壁肥厚病変) を認める。 (画像異常)
3. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上) を認める。 (IgG4 高値)
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。 (組織所見)
  - a. 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。
  - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓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。 (IgG4-RD と確認されている腎外病変)

感度 72.7%、特異度 90.0%

### <診断のカテゴリー>

#### Definite :

- ① 1 + 3 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 3 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 3 + 5
- ④ 1 + 3 + 4 a + 5

#### Probable :

- ① 1 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 5
- ④ 3 + 4 a + 4 b

#### Possible :

- ① 1 + 3
- ② 2 + 3
- ③ 1 + 4 a
- ④ 2 + 4 a

## 改訂の概要

**要点 1** : 項目 4b の storiform fibrosis を伴う頻度が低いため、4b を除外して検討したところ、感度は 72.7%から 94.5%に上がりましたが、特異度が 90.0%から 76.0%へと著しく低下してしまいました (A 案)。したがって、storiform fibrosis の項目は残すことになりました。

**要点 2** : 項目 4a の「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」は、他の診断基準では、「かつ」としているものが多く、整合性のため「かつ」に変更することを検討しました (B 案)。しかし、変更後は、特異度は 90%で変わらなかったものの、感度が 72.7%から 62.0%に低下しました。感度が低下した理由は、症例によって IgG 染色ではバックグラウンドの染色が濃くなり正確に陽性細胞数のカウントができない症例があること、IgG4/IgG 比が 30%は超えるが 40%に満たない症例があること等が理由に挙げられました。

これらをふまえ、感度をあげるために腎外病変部分を改訂する検討を行いました。

**要点 3** : 腎外病変の項目に、病理所見に加えて 5b として「画像・身体所見」(両側涙腺・耳下腺・顎下腺の 1 セット以上の腫脹 または 自己免疫性膵炎に合致する膵画像異常 または 後腹膜線維症に合致する膵画像異常) を追加しました。The 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease では、例えば、両側涙腺・耳下腺・顎下腺の 1 セット以上の腫脹は 20 点中 6 点が与えられ、これらの典型臓器の特徴的な画像所見は、診断に有用と考えられるからです。

### 腎外病変の組み合わせ

C 案 1 : ①両側涙腺、耳下腺、顎下腺 1 セット以上、②AIP (画像)、③RPF (画像) のいずれか

C 案 2 : ①2 セット以上、②AIP 、③RPF のいずれか

C 案 3 : ①1 セット以上、②AIP のいずれか

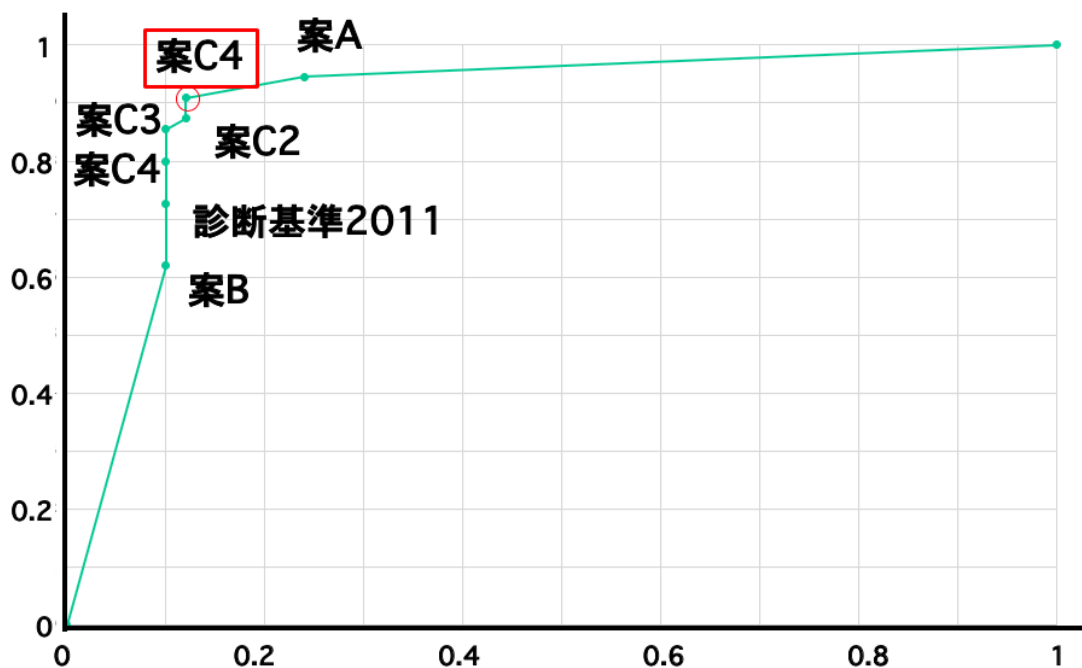
C 案 4 : ①2 セット以上、②AIP のいずれか

|               | 感度 (%) | 特異度 (%) |
|---------------|--------|---------|
| IgG4-RKD 2011 | 72.7   | 90      |
| C 案 1         | 90.9   | 88      |
| C 案 2         | 87.3   | 88      |
| C 案 3         | 85.5   | 90      |
| C 案 4         | 80     | 90      |

案 1-4 の中では C 案 1 が感度、特異度に優れるため案 1 を採用しました。

要点4：\*腎外病変として身体所見、画像所見を用いる場合は組織があるものよりは診断意義を一段下げました（2+3+5a は definite だが 2+3+5b は probable, 2+5a は probable だが 2+5b は possible に一段落とす）。

要点5：ROC 曲線による解析は下記のとおりです。



# 自己免疫性膵炎生検診断のための ガイダンス(案)

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  
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  
日本膵胆道病理研究会 (Pancreatobiliary Pathology Club Japan)

# 背景

1型自己免疫性膵炎(AIP)は特異な組織像を示す疾患で、国際コンセンサス診断基準や本邦のAIP臨床診断基準2018では、組織像に基づく確定診断が可能である。ただしこれは切除材料、Tru-cut生検による診断を前提にしたもので、超音波内視鏡下穿刺吸引法(EUS-FNA)では検体採取量が乏しく、診断は困難とされてきた。しかしながら近年、EUS-FNAでTru-cut生検に匹敵する組織量の採取が可能となり、多くの施設で1型AIPの生検診断が求められている。そこで、生検診断の均てん化、精度向上を目的として、本手引きを作成した。なお、本手引きはAIP臨床診断基準2018に準拠している。

# 目的

- 1型AIP生検診断の均てん化、精度向上を目的とした。
- 活動性の1型AIPの生検診断を的確に行うことを目的としており、炎症の消退したAIPにおいては必ずしも当てはまらない。

本手引きの“AIP”は、断りのない限り、1型AIPを意味する。



# 構成

## 1. 基本的事項[スライド`5-11]

生検診断の特殊性と注意点、臨床医が注意すること、検体採取や特殊染色について考慮すべき事項をまとめた。

## 2. AIPの生検診断[スライド`12-41]

AIP臨床診断基準2018に準拠し、個々の組織所見について解説した。最後に診断書の記載内容、病理医が考慮すべき事項を整理し、さらに2型AIPについて触れた。

## 3. AIPと腺癌の鑑別[スライド`42-62]

AIPにみられるacinar-ductal metaplasia (ADM)と、高分化型腺癌の鑑別について解説した。

# 1. 基本的事項

# 1. 基本的事項

## 1-1. 生検診断の特殊性と注意点

- AIPの診断や腺癌との鑑別において、生検組織だけでは正しい診断を下せない場合がある。臨床医と病理医はそのことを理解し、十分な情報共有のもと、慎重に最終診断を下す必要がある。

### 【解説 1】

- 生検で得られた組織は必ずしも特徴的なAIPの病変部位とは限らない。サンプリング・エラーの可能性や、炎症消退後のAIPは病理診断が難しいことを、病理医も臨床医も認識しておく必要がある。
- 花筵状線維化は、切除検体であれば病変全体を観察することにより比較的容易に診断できるが、生検組織の限られた範囲で評価することは難しく、専門家の間でも見解の相違をきたしやすい。
- 閉塞性静脈炎は、切除検体であれば動脈に並走するはずの静脈が同定できず、かわりに結節状の炎症性病変が存在する場合に疑うことができる。これは比較的大きな静脈の所見で、生検で採取されることは少ない。生検標本ではより小さな静脈病変を同定する必要があり、腓炎に伴う血管障害や器質化血栓との鑑別も問題になりやすい。

# 1. 基本的事項

## 1-1. 生検診断の特殊性と注意点

### 【解説 2】

- IgG4やIgGの免疫染色は生検診断において重要であるが、特に小さな検体においてはバックグラウンド染色のため判定困難となりやすい(1-3参照)。
- 腺癌の生検診断の感度、特異度は高いが、たとえ生検で腺癌が同定できなくても、腺癌の可能性は否定できない。また、腺癌とAIPが合併する症例も報告されており、生検でAIPと診断されても腺癌の存在を完全に否定することにはならない。
- 以上のことから、AIPの最終診断に際しては臨床医と病理医の情報共有、協力が必要である。次項で臨床医の注意事項について、病理診断の項で病理医の注意事項について触れる。

# 1. 基本的事項

## 1-2. 臨床医が注意すること

- 臨床医は、病理医に正確な臨床情報を伝える必要がある。
- 臨床医は病理診断を確定診断とせず、生検診断が臨床像・画像所見に矛盾しないことを確認する必要がある。

### 【解説】

- 臨床医は、以下の点を特に心がける。
  1. 臨床診断その他の臨床情報を病理医に正確に伝える。
  2. 生検の組織所見がAIP臨床診断基準2018の病理組織学的確診に相当しても、臨床像や画像所見が妥当であることを確認して最終診断する。
  3. 臨床的にAIPの可能性があり、病理報告書にコメントがない場合、病理医に特殊染色を含めた再検討を依頼する。
  4. たとえ生検組織に腫瘍が同定できなくても、疑問があれば画像所見、病理所見を再検討する。さらに、AIPと最終診断されても、膵癌の可能性も考慮しながら経過観察する。

# 1. 基本的事項

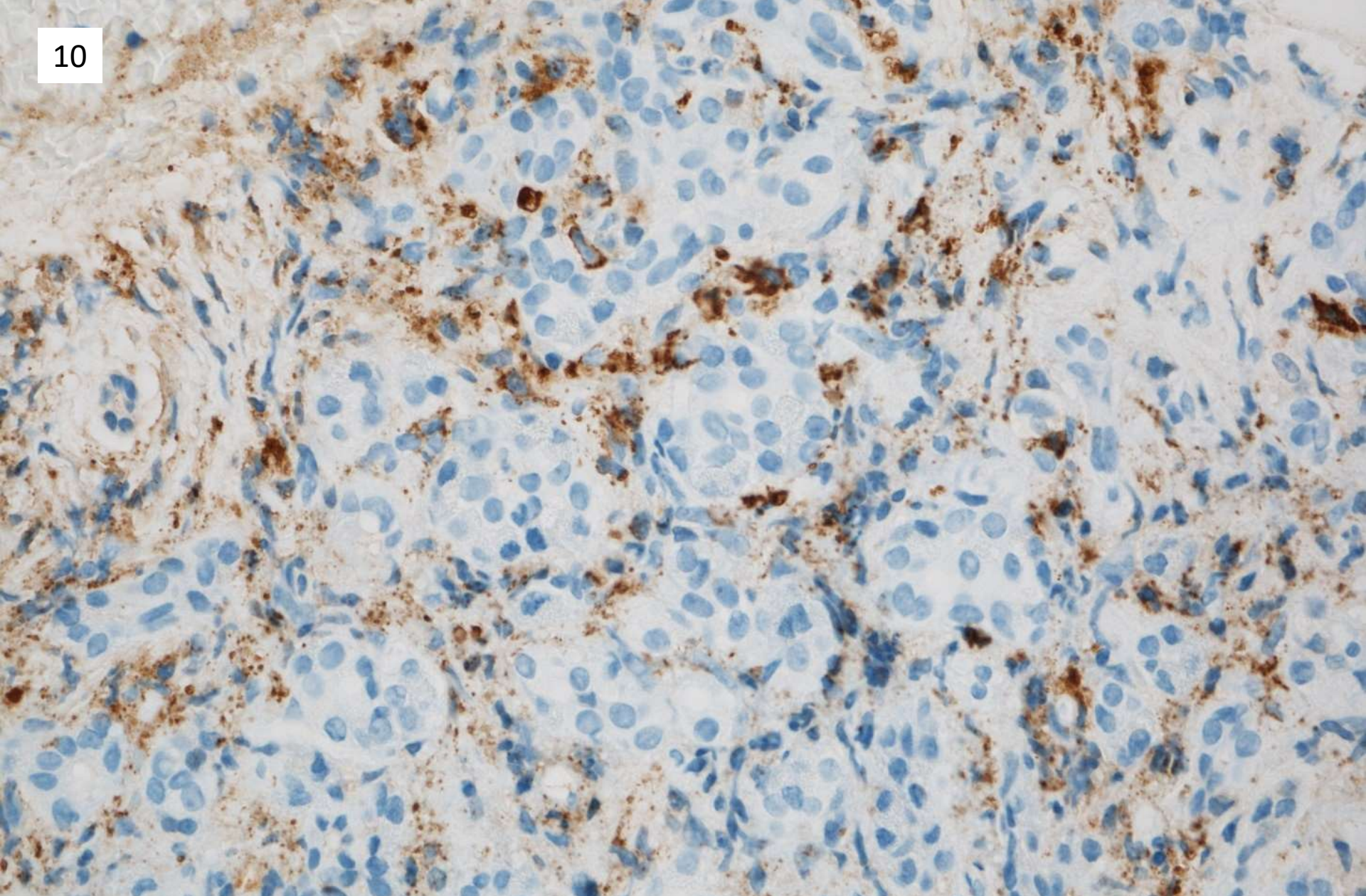
## 1-3. 適切な検体採取

- AIPの生検診断には、可能な限り多くの組織採取が望まれる。
- アーチファクトの加わった組織では診断困難な場合がある。
- セルブロック検体でのAIPの診断は困難なことが多い。

### 【解説】

- 組織採取の量と質は、組織像のみならず、免疫染色の結果も左右する。特に小さな検体の場合、花筈状線維化や閉塞性静脈炎の出現率が低く、さらに採取時に形質細胞の破砕をきたすため、免疫染色の判定が困難となりやすい。
- セルブロック検体について：十分量の組織が含まれていればAIPを診断できる可能性があるが、そのような検体は少なく、AIPの診断は通常困難である。また、周囲に間質を伴わない炎症細胞については、IgG4陽性形質細胞の評価を行ってはいならない。
- 組織標本の質向上のため、臨床医と検査技師、病理医は連携して、院内での検体採取や処理方法の手順を共有、マニュアル化しておくことが望まれる。問題があれば、協力して解決する必要がある。





IgG4免疫染色。採取時に破砕された形質細胞が非特異的なバックグラウンドのように染色され、免疫染色の判定が困難である。

# 1. 基本的事項

## 1-4. 特殊染色

- IgG4の免疫染色は必須で、IgGの免疫染色および弾性線維染色も行うことが望ましい。

### 【解説】

- 閉塞性静脈炎評価の弾性線維染色とHE染色、またIgG4とIgGの免疫染色は、相互の比較が必要なため、連続した切片で行うことを考慮する。特に微小検体の場合、HE標本作製時に特殊染色用の未染標本を同時に作製することが望ましい。



## 2. AIPの生検診断

## 2. AIPの生検診断

### 2-1. 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化

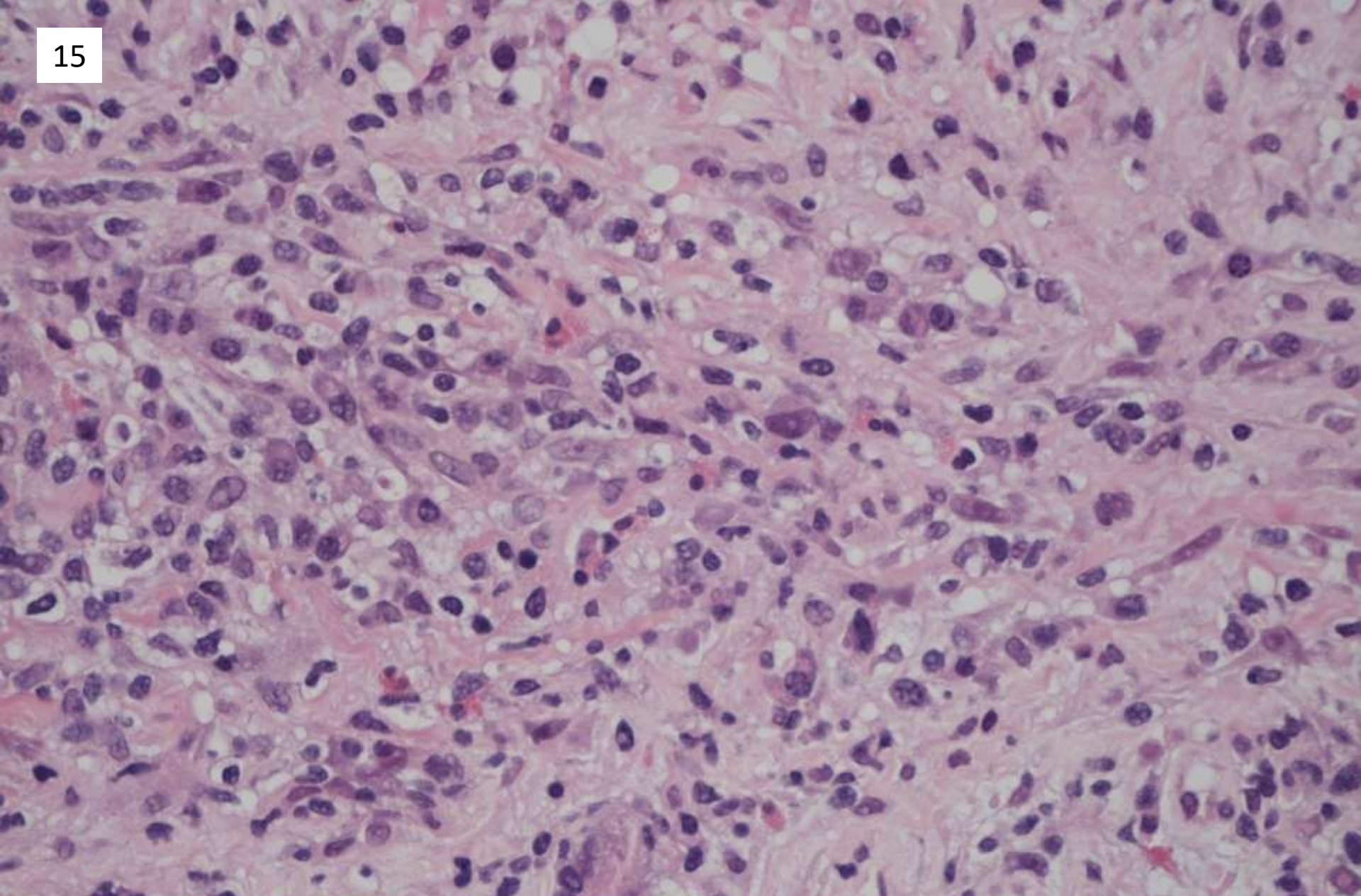
- 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。好酸球浸潤を伴うことがある。
- 以下の所見があれば、AIPとして非典型的である。
  - 壊死巣
  - 多数の泡沫細胞
  - 多数の好中球浸潤
  - 肉芽腫性炎症
  - リンパ球主体で形質細胞の乏しい炎症

## 2. AIPの生検診断

### 2-1. 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化

#### 【解説】

- 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化はAIPの基本像で、線維化巣内や小葉内に認められる。特に形質細胞の浸潤が目立つ。好酸球もしばしば混在する。
- 壊死巣や多数の泡沫細胞、多数の好中球浸潤、肉芽腫性炎症、リンパ球主体で形質細胞の乏しい炎症といった所見を認めた場合、AIPとして非典型的で、たとえリンパ球、形質細胞の浸潤が高度であっても慎重な診断が望まれる。
- 多数の好中球浸潤や微小膿瘍の形成はAIPではまれであるが、小葉内にみられる軽度の好中球浸潤はAIPに矛盾しない。



【高度のリンパ球、形質細胞の浸潤】特に形質細胞の浸潤が目立つ。好酸球浸潤を伴うこともある。

## 2. AIPの生検診断

### 2-2. IgG4陽性形質細胞

- IgG4陽性形質細胞  $> 10/\text{hpf}$  (high-power field)を認める。
- AIPの場合には以下の所見を満たしていることが多い。
  - びまん性のIgG4陽性形質細胞の浸潤(生検では、複数視野でIgG4陽性形質細胞  $> 10/\text{hpf}$ )
  - IgG4/IgG陽性形質細胞比  $> 40\%$

## 2. AIPの生検診断

### 2-2. IgG4陽性形質細胞

#### 【解説】

- AIP臨床診断基準2018に準拠し、 $>10/\text{hpf}$ を多数のIgG4陽性形質細胞としたが、このカットオフ値では非特異的な炎症や膵癌の閉塞性膵炎も含まれてしまう可能性がある。IgG4陽性形質細胞に関して以下の特徴が報告されており、このいずれをも欠く場合には慎重に最終診断を下すことが望まれる。
  - びまん性のIgG4陽性形質細胞の浸潤（生検では、複数視野での $>10/\text{hpf}$ が目安となる）
  - IgG4/IgG陽性形質細胞比 $>40\%$
- 抗体や染色法のスタンダードはなく、本ガイドンスでは特定のものを推奨しない。

## 2. AIPの生検診断

### 2-3. 花筵状線維化

- 以下の両方が明らかな時、AIPの花筵状線維化とする。
  - 紡錘形細胞、炎症細胞の両方を含んだ細胞豊富な病変で、コラーゲンは繊細である。
  - 上記の構成成分が流れるように配列する。

## 2. AIPの生検診断

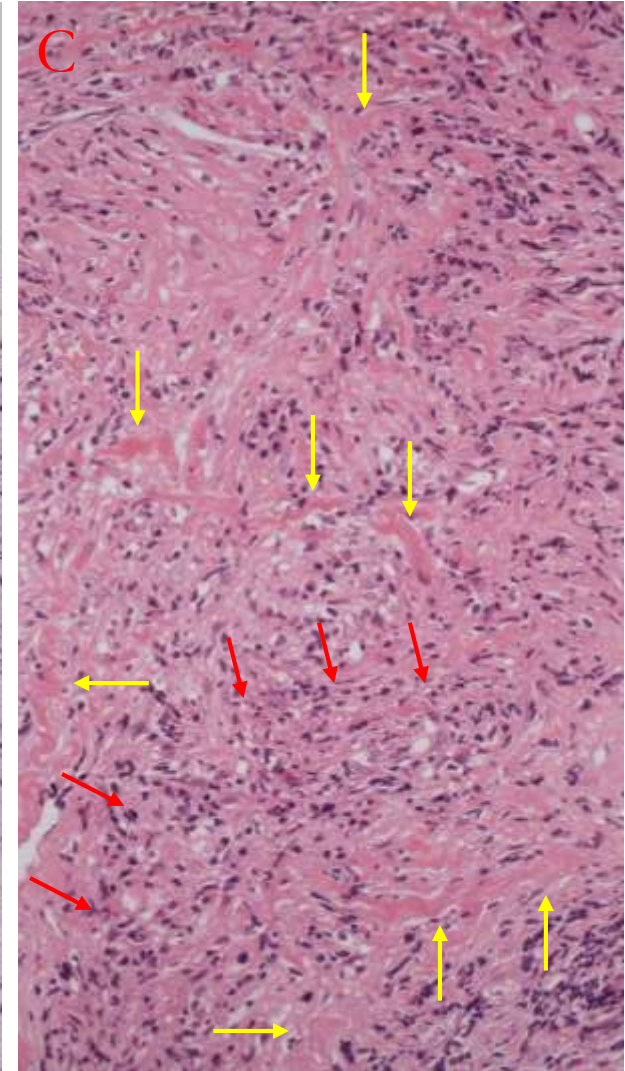
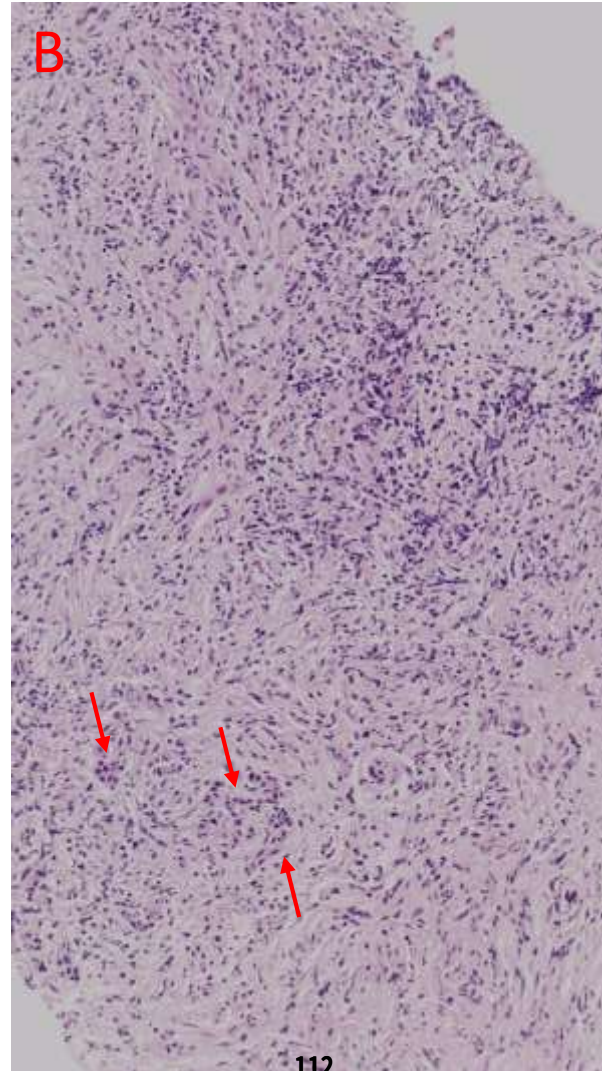
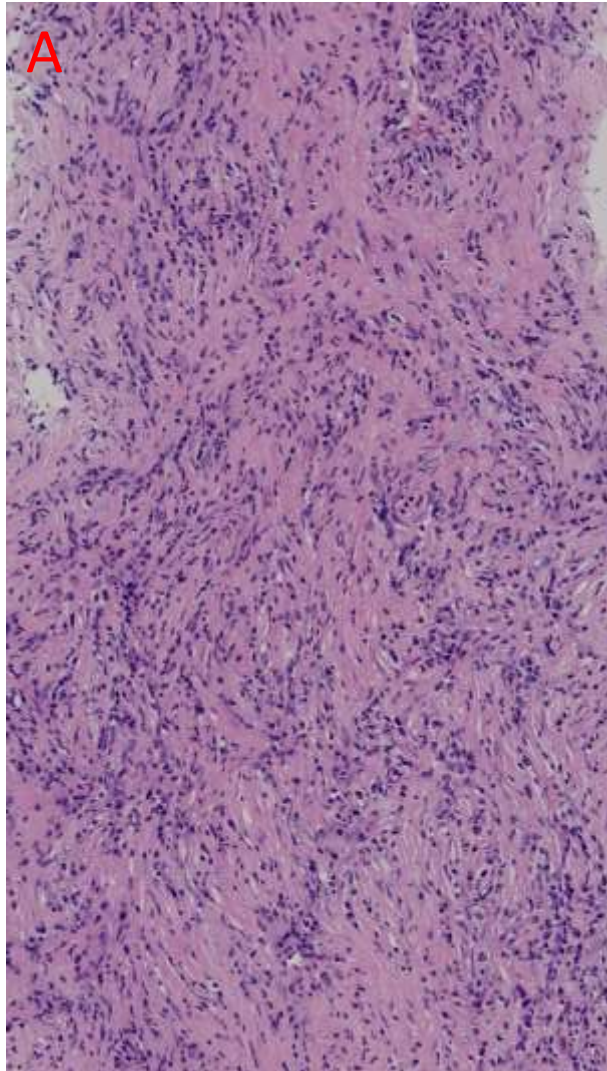
### 2-3. 花筵状線維化

#### 【解説】

- 紡錘形細胞は、肉芽組織の筋線維芽細胞に比べて小型である。炎症細胞は局所的でなく、全体に分布することが必要である。繊細なコラーゲンは、細く均一なコラーゲン索を言う。ただし、太いコラーゲン索があっても、その間に典型像が確認できる場合はAIPの花筵状線維化としてよい。
- 「流れるように配列」: 上記の構成成分が一体となって、流れるように配列する。
- 花筵状線維化にはスペクトラムがあり、炎症が消退すると慢性膵炎の線維化と区別できなくなる。どこまでを花筵状線維化と診断できるか、専門家の間でも意見が相違するが、本ガイドンスでは生検診断の特殊性、診断特異性に配慮し、細胞豊富なもののみにしぼった。たとえ本ガイドンスでは該当しなくても、花筵状線維化のスペクトラムに属する病変は存在する。

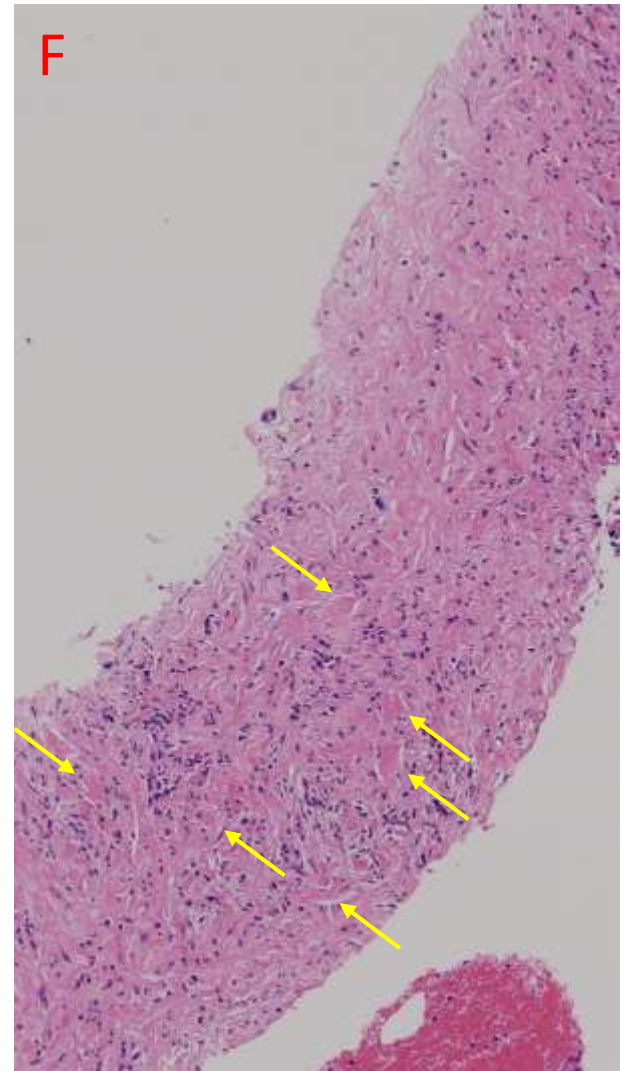
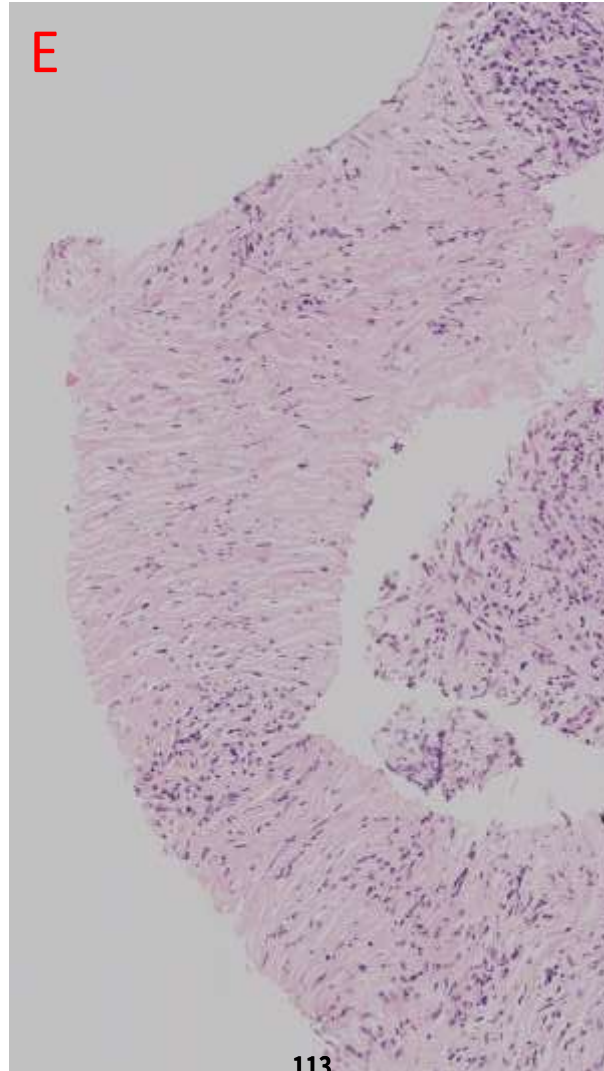
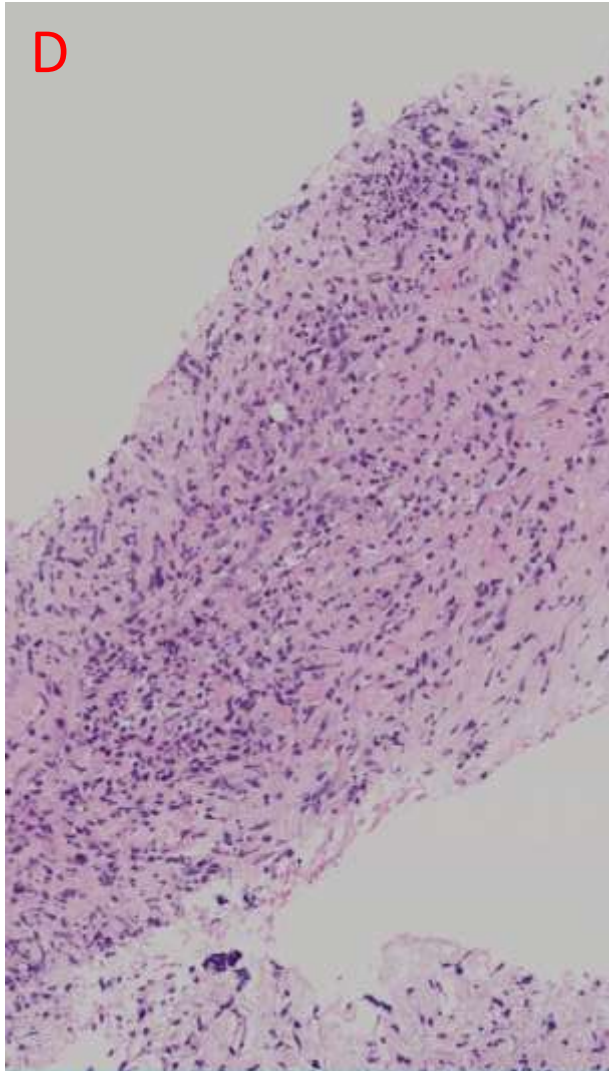


【花筵状線維化】紡錘形細胞、炎症細胞、繊細なコラーゲンが一体となり、流れるように配列している。小葉内に形成されると、後述のacinar-ductal metaplasia (ADM)の腺管(矢印)を伴う(B)。Cでは厚いコラーゲン索(黄矢印)が形成されているが、その間に花筵状線維化(赤矢印)といえる部分を伴っている。





- 21 【花筵状線維化としない病変】D: 細胞浸潤は豊富だが、流れるような配列はない。E: コラーゲンが流れるように配列しているが、細胞浸潤は局所的にしか存在しない。F: 太いコラーゲン索(矢印は代表例)が多数出現し、炎症細胞はまばらである。ただし、D-FはAIPを否定する所見にはならない。



## 2. AIPの生検診断

### 2-4. 閉塞性静脈炎

- 閉塞性静脈炎は、AIPに特徴的な炎症性変化により静脈が閉塞あるいは狭窄した病変である。
- 閉塞部に線維化と炎症細胞浸潤を伴うことが必要で、線維化のみからなるものは閉塞性静脈炎に含めない。

## 2. AIPの生検診断

### 2-4. 閉塞性静脈炎

#### 【解説 1】

- 静脈の閉塞のみでなく、狭窄の場合も閉塞性静脈炎に含まれる。生検材料ではきわめて細い静脈にしか同定できないことが多く、弾性線維染色を行うことが望ましい。
- 弾性線維染色では、慢性膵炎や膵癌にみられる静脈閉塞も検出され、AIPの閉塞性静脈炎との鑑別を要する。閉塞性静脈炎においては、周囲間質と同様、AIPに特徴的な炎症細胞浸潤、線維化がみられ、慢性膵炎や膵癌の静脈閉塞との鑑別点になる。閉塞性静脈炎が陳旧化すると炎症が消退し、鑑別は困難となるが、少なくともactiveなAIPであれば閉塞性静脈炎には炎症細胞浸潤が明瞭である。

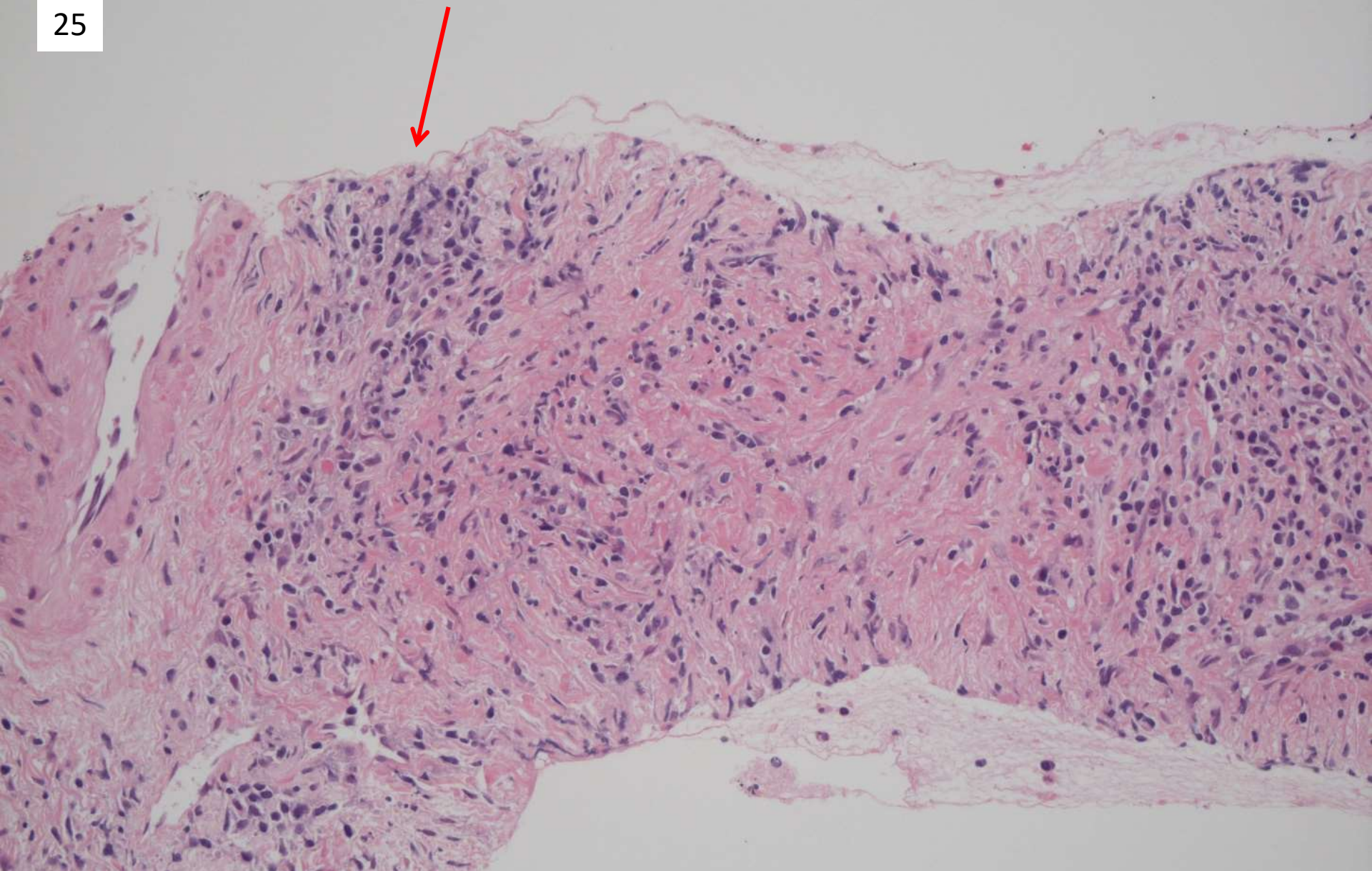
## 2. AIPの生検診断

### 2-4. 閉塞性静脈炎

#### 【解説 2】

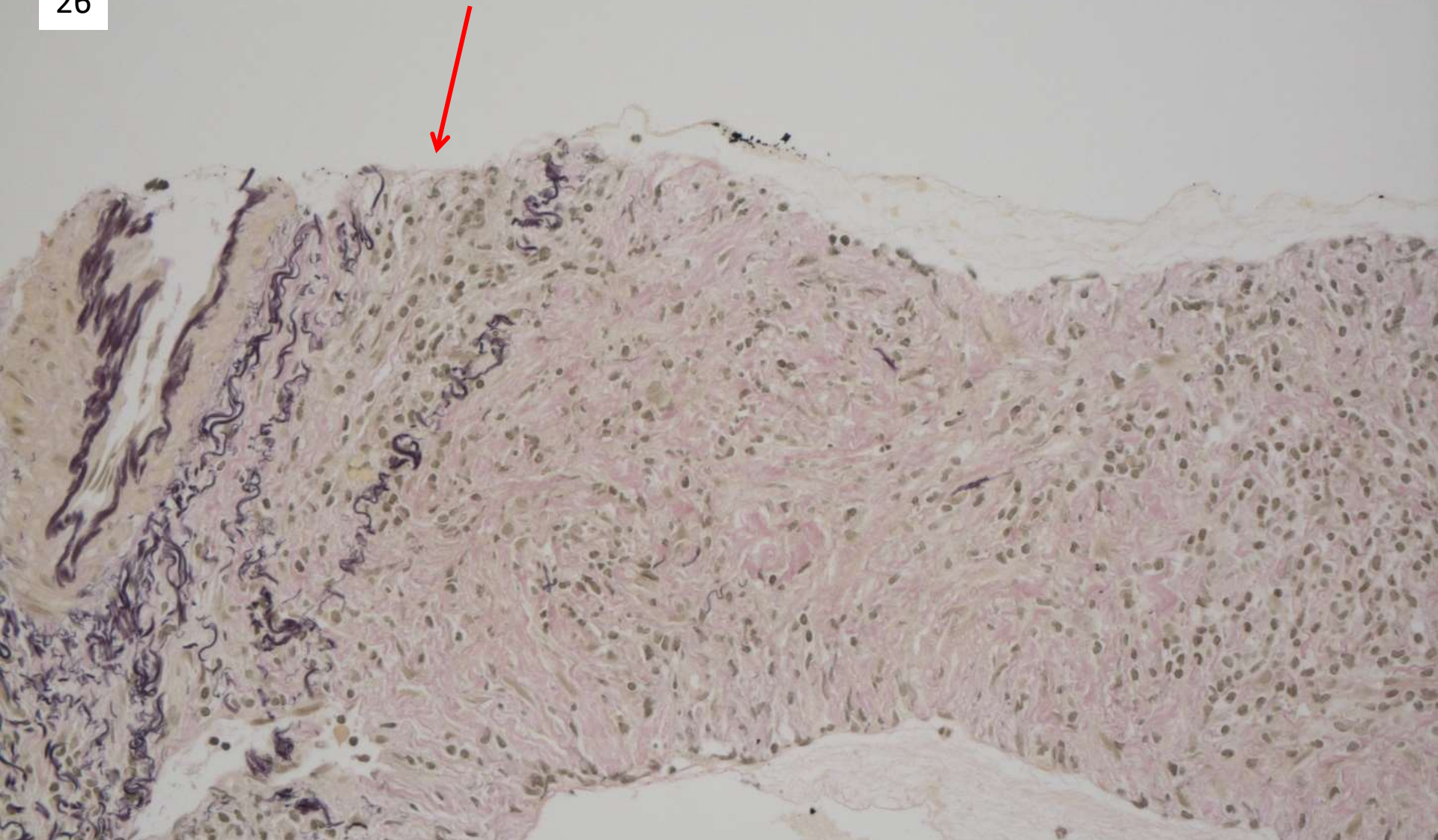
- 腓臓において、弾性線維は血管壁以外にも存在し、それが血管に類似していることがある。特に腓管周囲にみられる弾性線維とは慎重に区別する必要がある。静脈の弾性線維は均一な厚みで全周を取り囲むが、腓管周囲にみられるものは多層化し、必ずしも全周を取り囲まない点が異なる。残存する血管腔が確認されること、並走する動脈が確認されることは、閉塞性静脈炎を強く示唆する所見である。





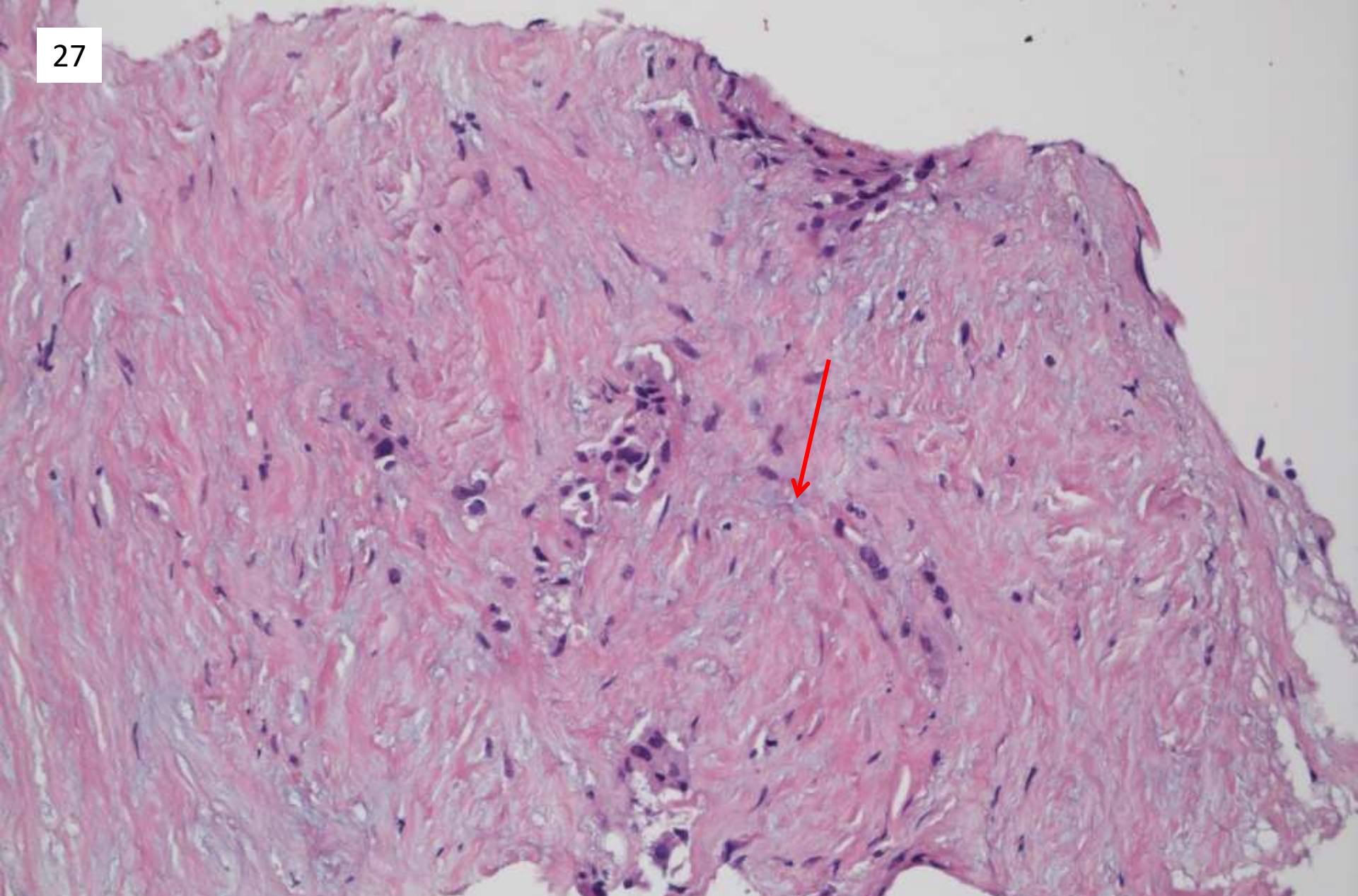
【閉塞性静脈炎】生検組織の場合、HE染色で閉塞性静脈炎を同定することは困難なことが多い。





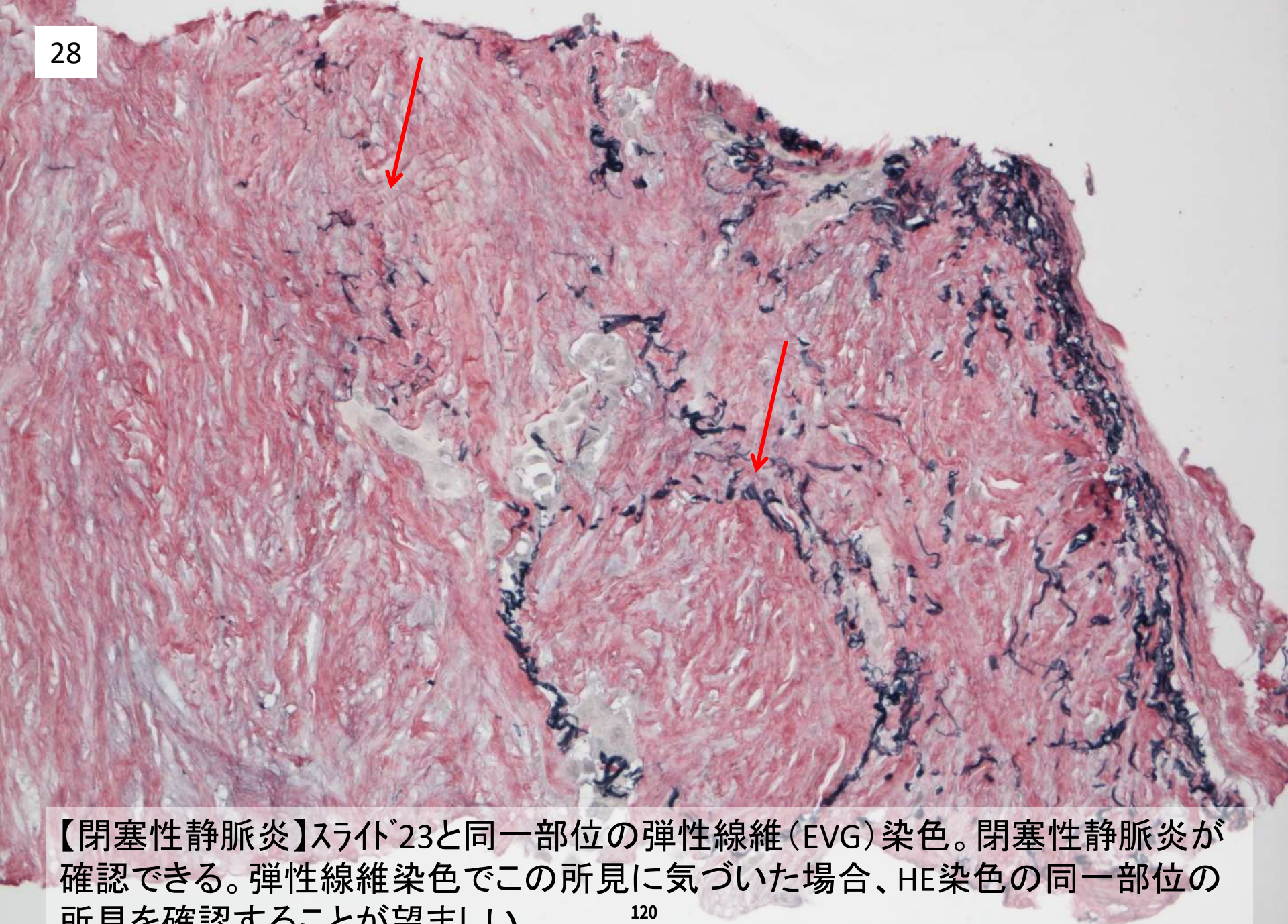
【閉塞性静脈炎】スライド23と同一部位の弾性線維(EVG)染色。閉塞性静脈炎が確認できる。弾性線維染色でこの所見に気づいた場合、HE染色の同一部位の所見を確認することが望ましい。





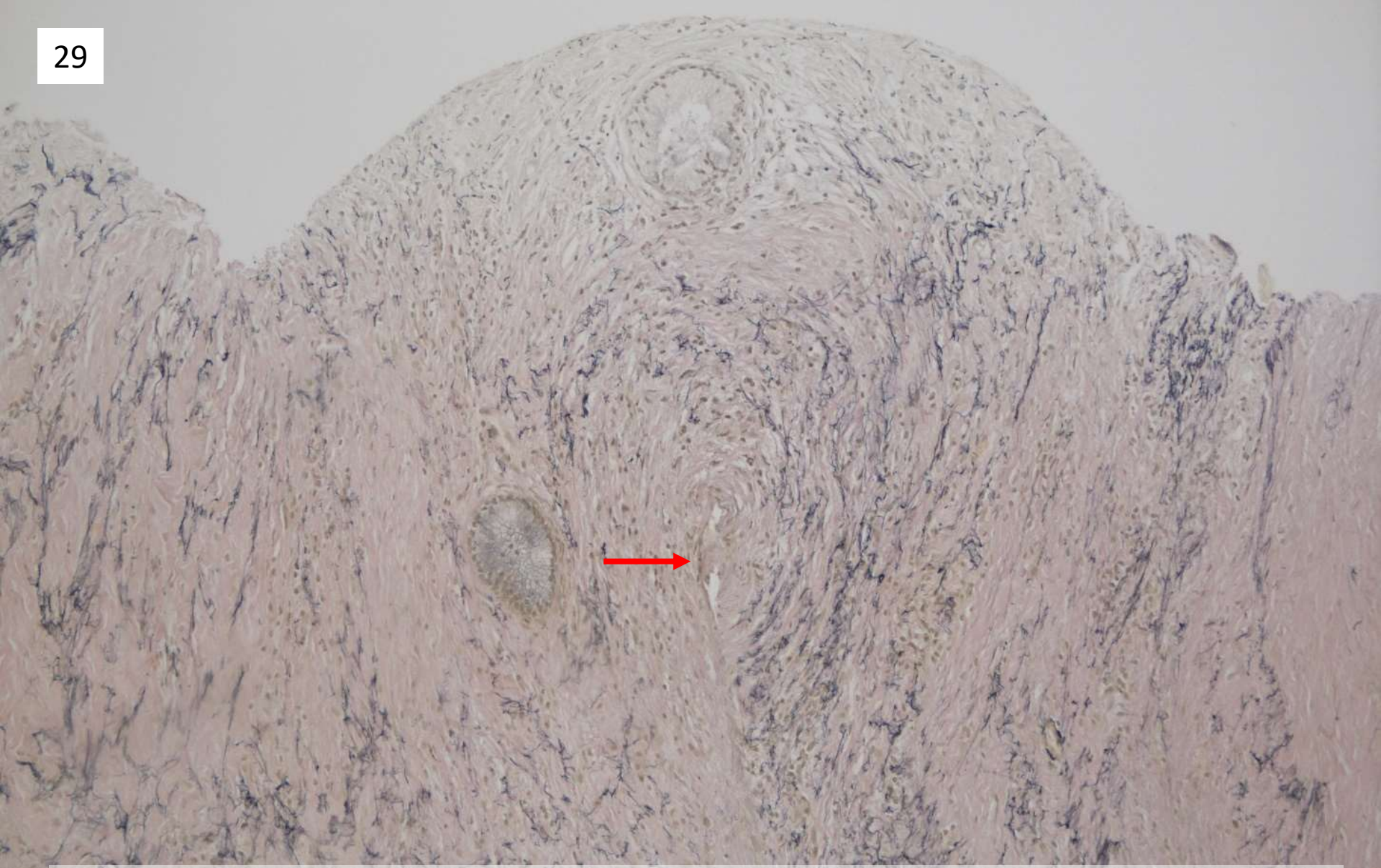
【腭癌にみられる線維性静脈閉塞】矢印が病変部であるが、HE染色で病変を同定することは困難である。周囲には腭癌の浸潤がみられる。





【閉塞性静脈炎】スライド23と同一部位の弾性線維（EVG）染色。閉塞性静脈炎が確認できる。弾性線維染色でこの所見に気づいた場合、HE染色の同一部位の所見を確認することが望ましい。





【閉塞性静脈炎とは異なる例】膵においては錯綜する弾性線維の走行が、特に膵管(矢印)周囲にみられる。このような部分を閉塞性静脈炎と判定してはならない。

## 2. AIPの生検診断

### 2-5. その他の所見

#### 【要点】

- 以下の所見があれば記載する。
  - 膵管上皮周囲の炎症
  - 神経周囲炎
  - 動脈周囲炎

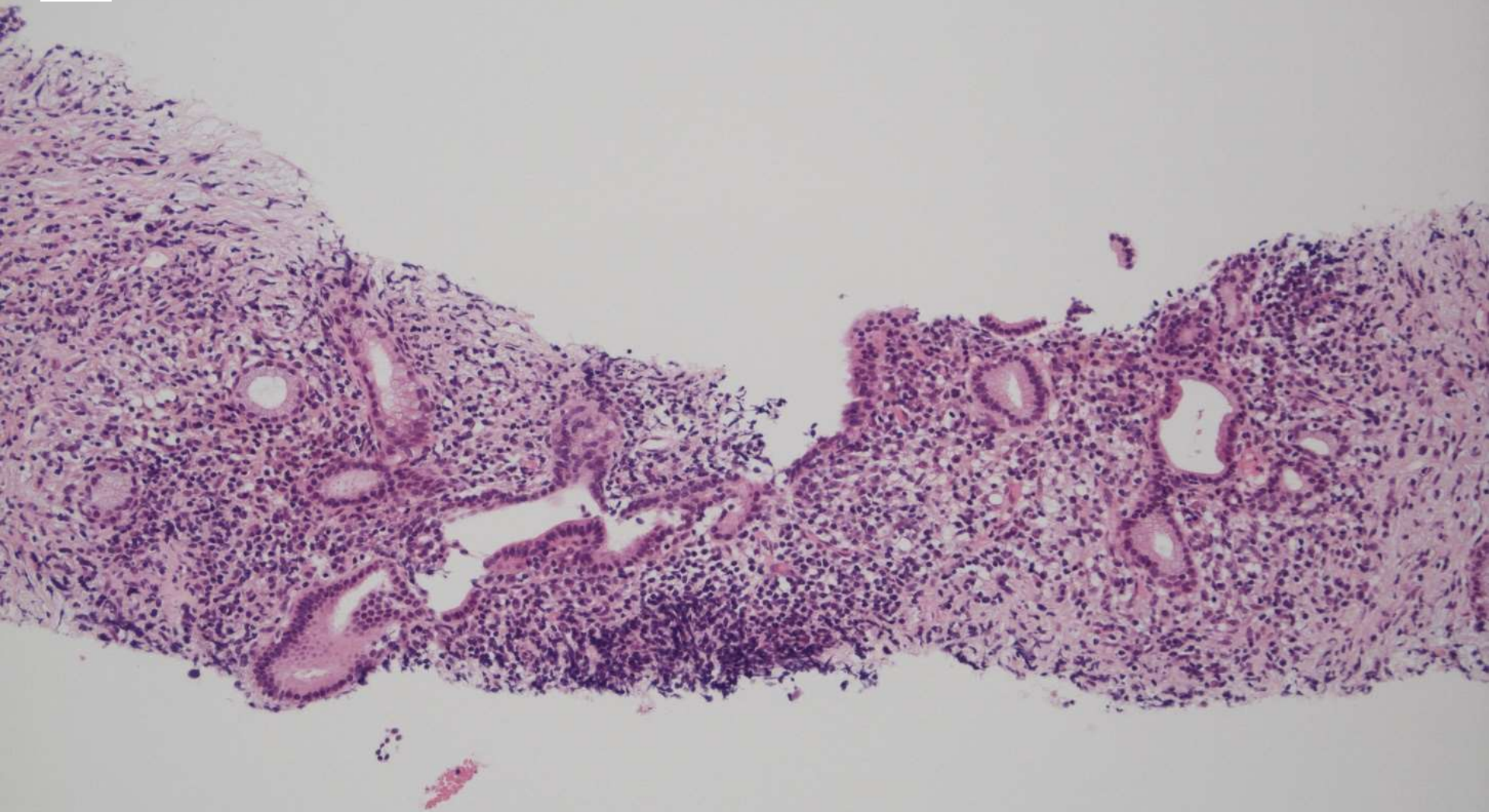
## 2. AIPの生検診断

### 2-5. その他の所見

#### 【解説】

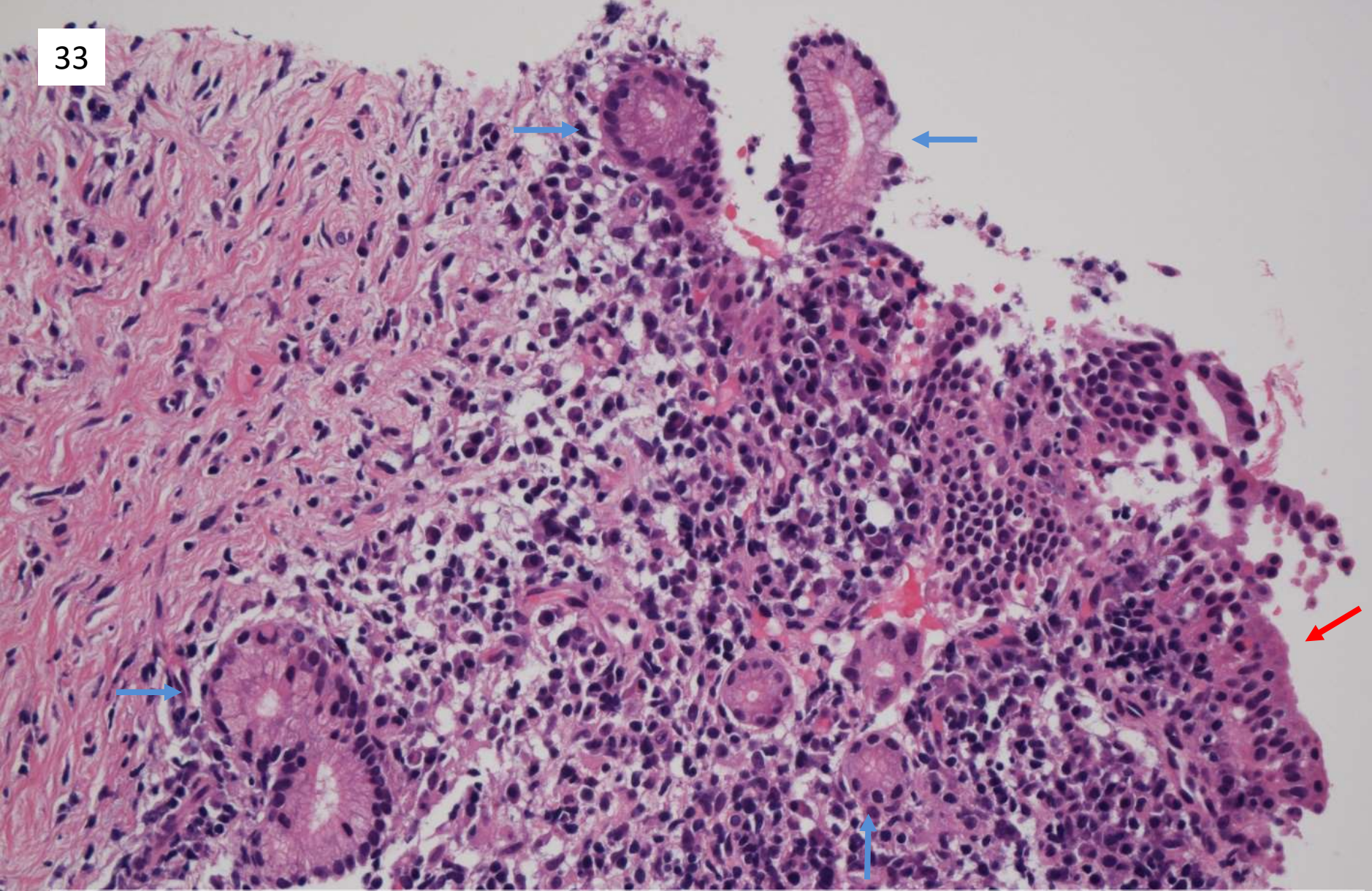
- **膵管上皮周囲の炎症**: AIPでは、膵管上皮を取り巻くような炎症細胞浸潤からなり、上皮には炎症の乏しい膵管病変が出現する。病変部に花筵状線維化を伴うこともある。弾性線維染色を頼りに膵管を同定できるが、膵管周囲炎と断定するためには膵管上皮とその周囲の炎症を確認することが必要である。膵管上皮は、生検組織の表面を被覆していることもあるため注意する(スライド45,46)。
- **神経周囲炎**: 神経を取り巻くように、リンパ球、形質細胞が浸潤する所見である。単なるリンパ球の集簇巣やリンパ濾胞の形成は、神経周囲炎に含めない。
- **動脈周囲炎**: 動脈の外膜に、リンパ球、形質細胞の浸潤をきたしたものである。





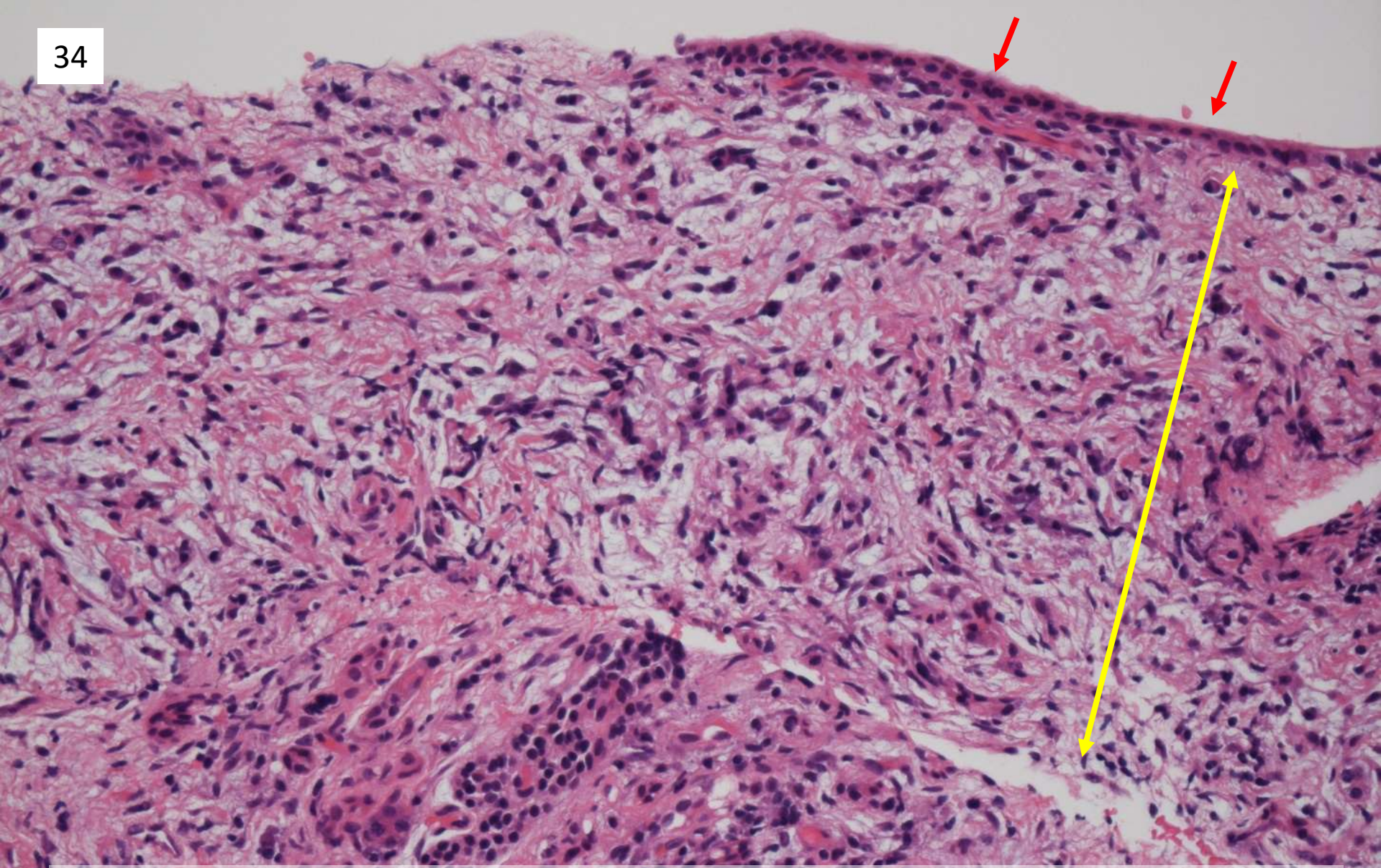
【膵管周囲炎】膵管上皮の周りにリンパ球、形質細胞が浸潤し、上皮に炎症はみられない。





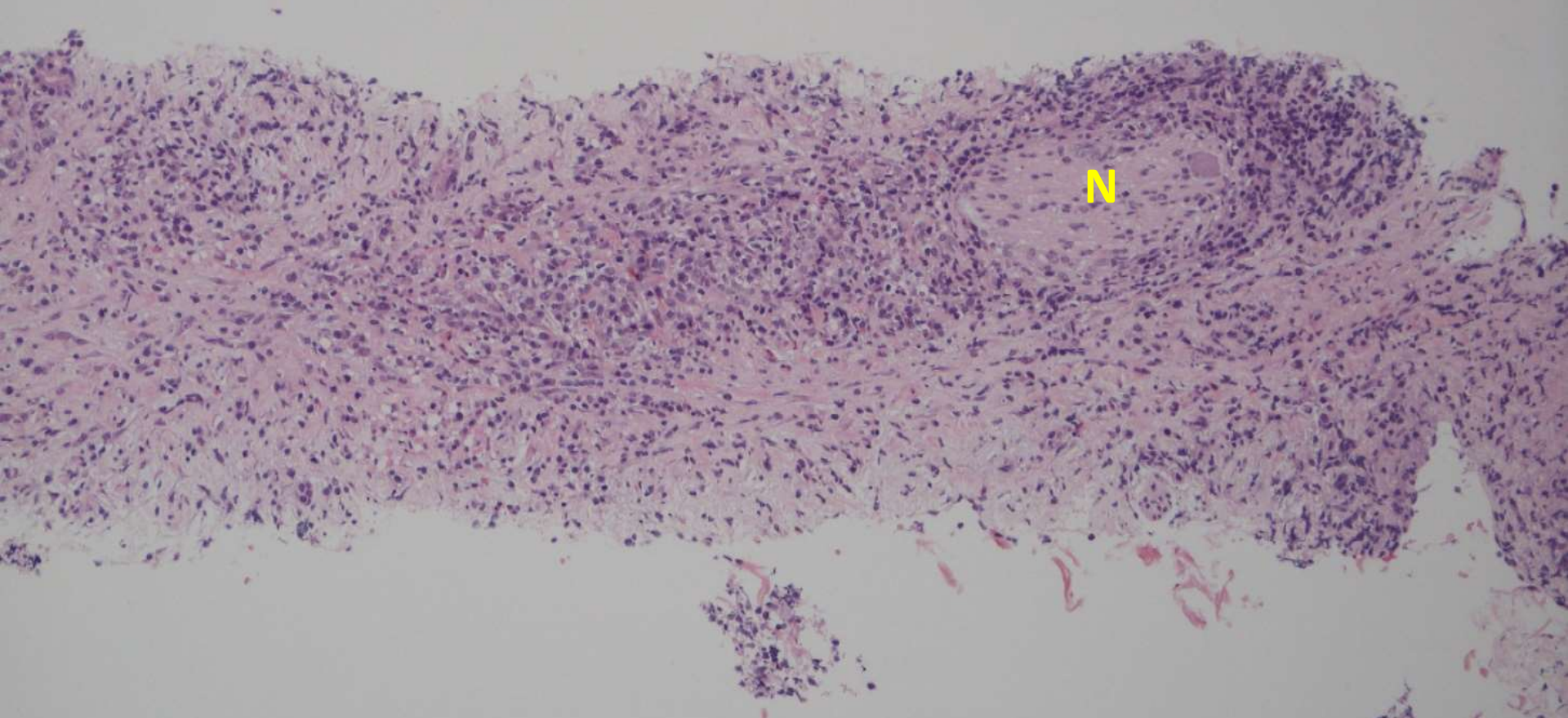
【膵管上皮周囲の炎症】生検組織の端に膵管上皮(赤矢印)が同定され、その周りに炎症細胞浸潤を認める。病変内に、しばしば小型腺管(青矢印)の形成を認める。





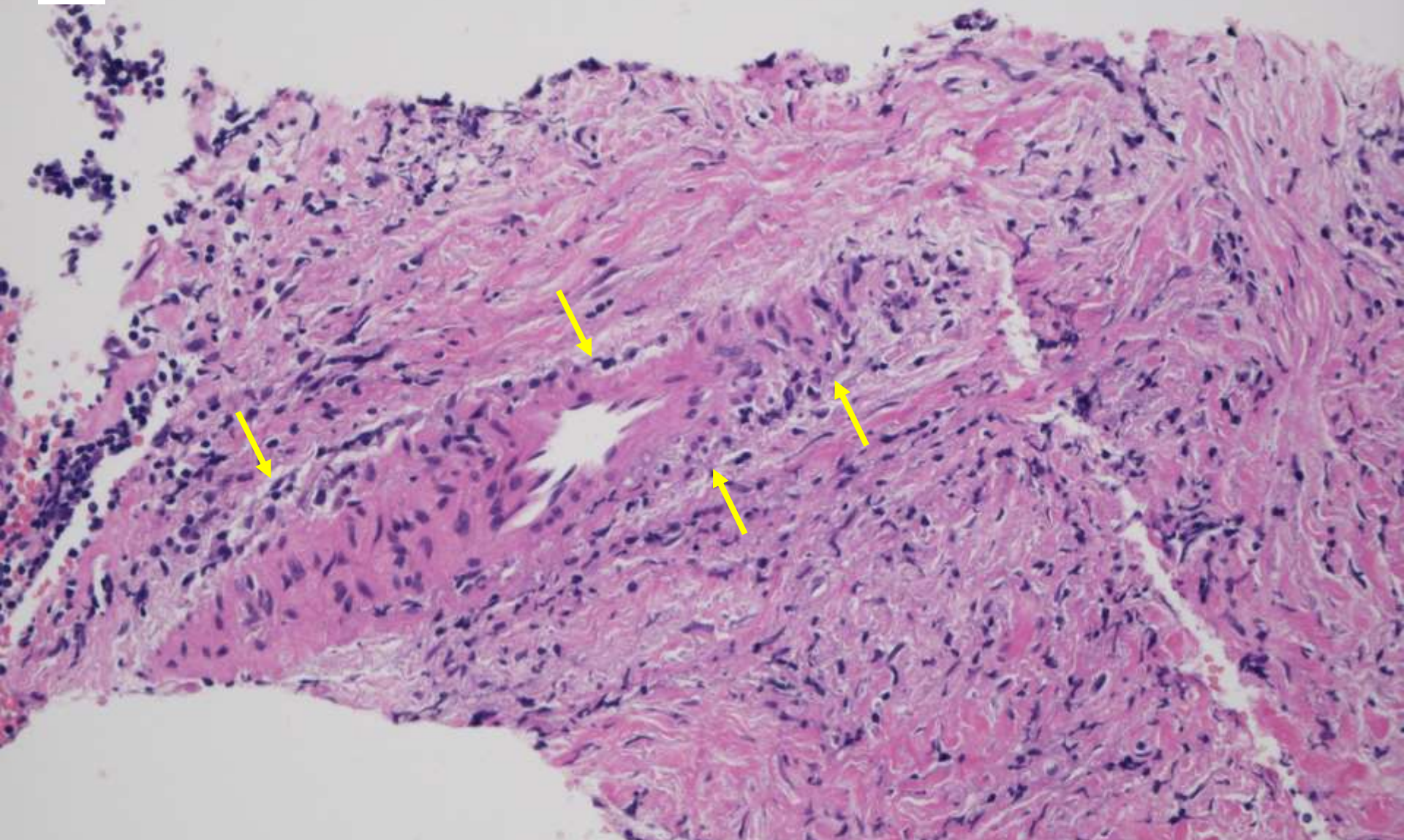
【膵管周囲炎】膵管上皮(赤矢印)の直下に花筵状線維化(双方向矢印)が形成されている。膵管上皮の周囲に本来存在するコラーゲンが消失していることが、膵管周囲炎の花筵状線維化であることの根拠になる。





【神経周囲炎】神経(N)の周囲にリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。





【動脈周囲炎】動脈の外膜にリンパ球、形質細胞の浸潤を認める(矢印)。中膜の障害は乏しい。

## 2. AIPの生検診断

### 2-6. 診断報告書：所見欄に記載する内容

- 検体量の適否、アーチファクトの有無
- 診断基準4項目の所見の有無
  - ✓ 高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化
  - ✓ IgG4陽性形質細胞 > 10/hpf
  - ✓ 花筵状線維化
  - ✓ 閉塞性静脈炎
- その他の所見の記載

膵管上皮周囲の炎症/神経周囲炎/動脈周囲炎

## 2. AIPの生検診断

### 2-7. 診断報告書：病理診断

- 診断基準4項目のうち3項目以上を満たす場合、自己免疫性膵炎臨床診断基準2018では1型AIPの病理組織学的確診となるが、生検診断に当たっては慎重を要する。
- 組織像が非特異的な膵炎であっても、AIPを否定できないことにも配慮して診断する。
- 生検材料で慢性膵炎とは安易に診断しない。

## 2. AIPの生検診断

### 2-7. 診断報告書：病理診断

#### 【解説】

- 花筵状線維化や閉塞性静脈炎の有無は専門家の間でも意見が分かれ、判断が難しいことがある。評価が難しいときにはその旨を記載する。
- 組織像が非特異的な膵炎であっても、AIPを否定できないことにも配慮する。また、腫瘍を疑って採取された生検組織に炎症細胞浸潤や線維化を認めた場合、AIPの可能性にも配慮して検討する必要がある。
- AIPを慢性膵炎に含める考え方もあるが、一般に慢性膵炎は臨床的に不可逆的かつ進行性の疾患と考えられ、臨床像も含めた診断が求められる。そのため、生検材料で慢性膵炎とは安易に診断しない。

## 2. AIPの生検診断

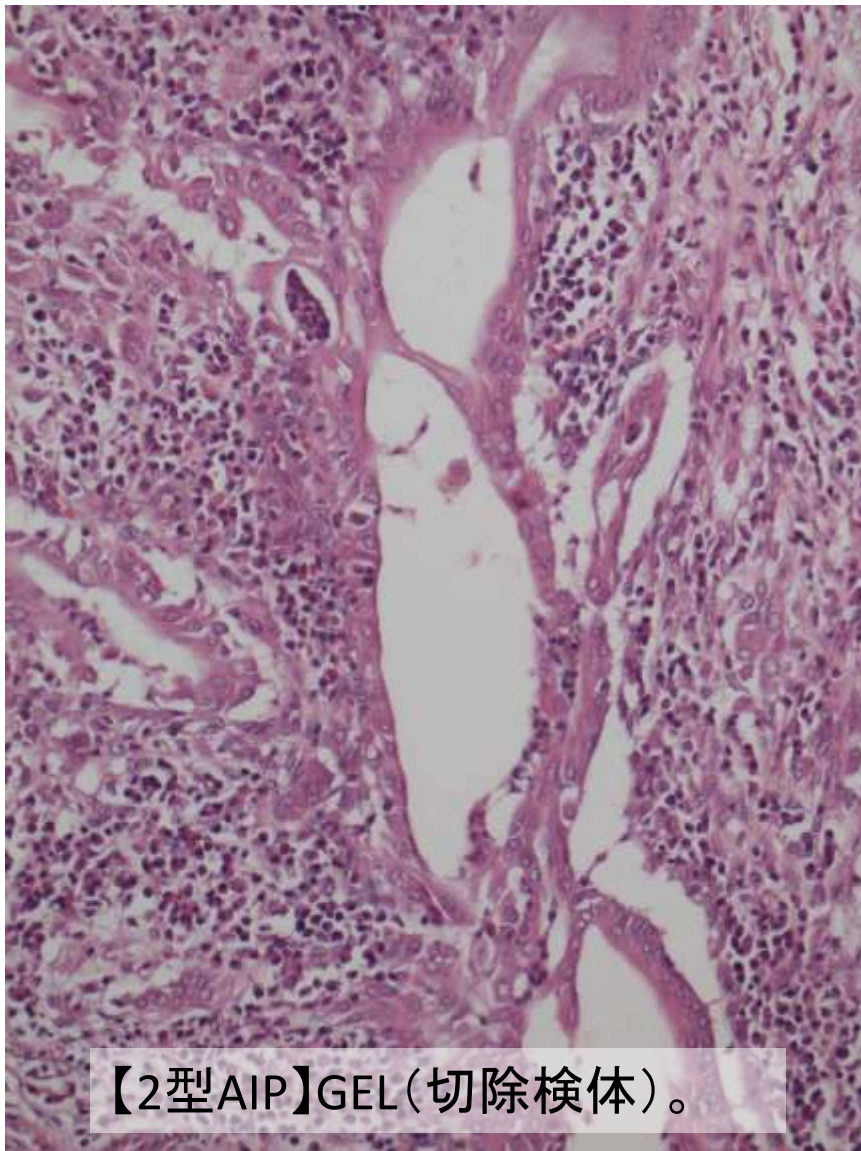
### 【参考】2型AIP

- 真の膵管上皮に好中球浸潤を認めること (granulocytic epithelial lesion; GEL) が特徴である。国際コンセンサス診断基準では、GELがあり、IgG4陽性細胞  $\leq 10/\text{hpf}$  であれば、2型AIPの診断が確定する。しかしながら、生検組織で2型AIPの確診に至ることはまれである。
- 生検組織では、好中球浸潤を伴うADM(後述)が特徴であるが、特異性は低く、確診所見ではない。これは国際コンセンサス診断基準のlevel 2に該当する。
- IgG4陽性形質細胞が少ないことも特徴であり、生検材料ではIgG4免疫染色を行い、確認するのが望ましい。

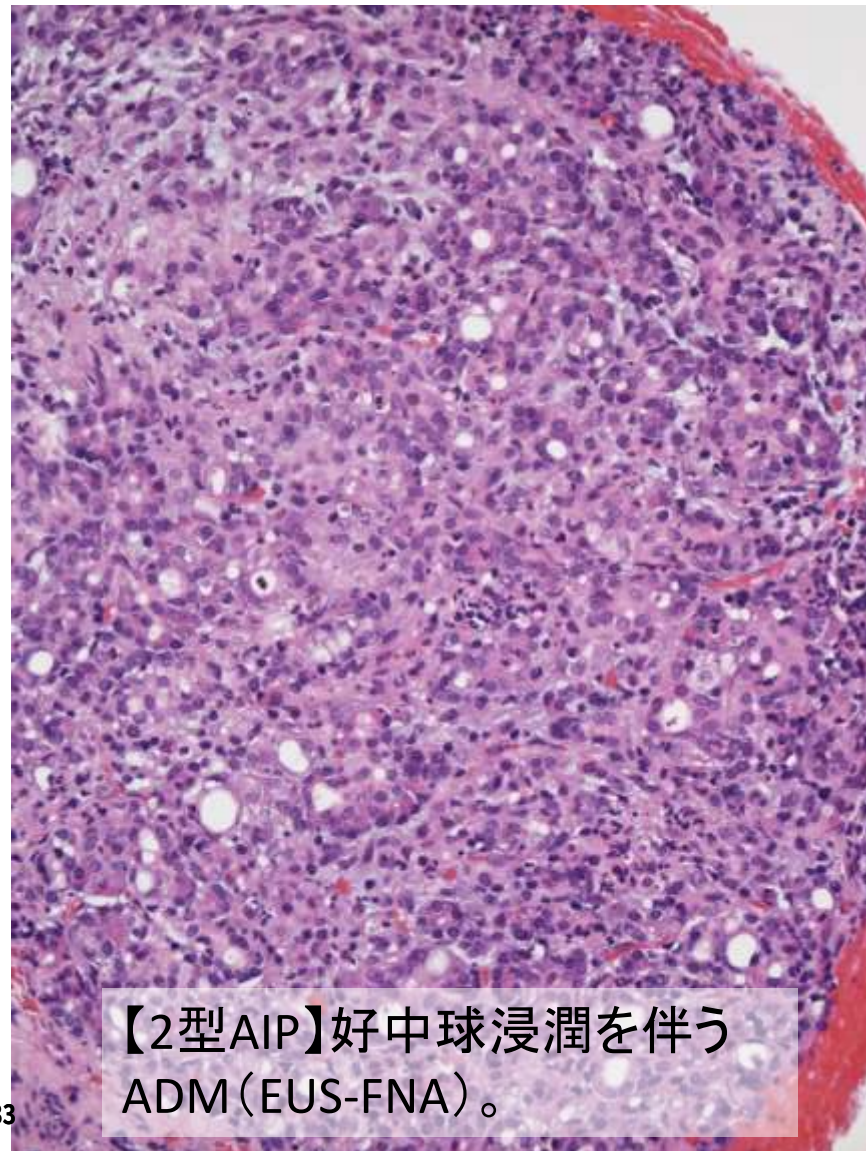


## 2. AIPの生検診断

### 【参考】2型AIP



【2型AIP】GEL(切除検体)。



【2型AIP】好中球浸潤を伴う  
ADM(EUS-FNA)。

### 3. AIPと腺癌の鑑別



### 3. AIPと腺癌の鑑別

- 腺癌と鑑別を要するような異型腺管が、AIPにおいて出現することがある。
- Acinar-ductal metaplasia (ADM)と高分化型腺癌の鑑別が重要である。鑑別点は解説に詳述する。
- 腺癌との鑑別が難しい場合、深切り切片(deeper-cut sections)を作製して検討することが望ましい。

### 3. AIPと腺癌の鑑別

【解説 1:なぜAIPと腺癌の鑑別が議論となるか？】

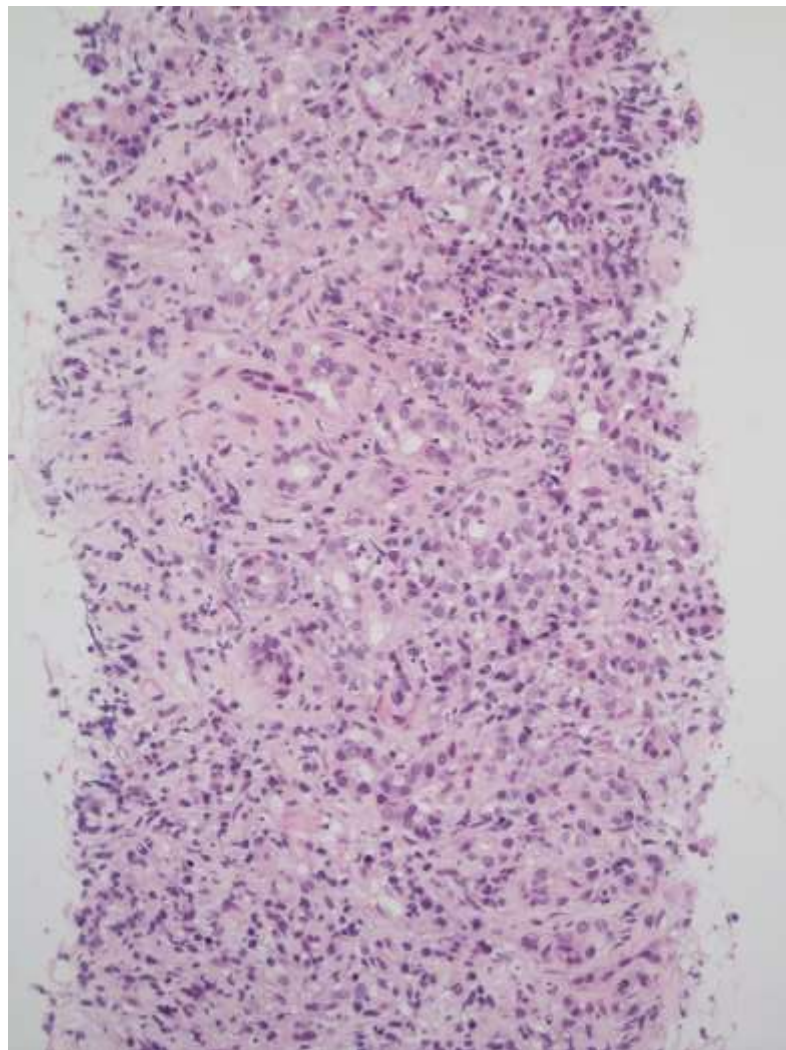
- 臨床的および画像的に、AIPと膵癌の鑑別は困難なことがあり、EUS-FNAの目的の一つはAIPと膵癌の鑑別にある。
- 膵の高分化型腺癌はしばしば異型が軽微で、病理診断が難しい。
- AIPで異型腺管が出現し、高分化型腺癌と誤認することがある。特にADMが問題となる。

### 3. AIPと腺癌の鑑別

【解説 2: Acinar-ductal metaplasia (ADM) とは？】

- 小葉内に導管様化生上皮が増える現象があり、tubular complex、acinar-ductal metaplasia (ADM) などと呼ばれている。ADMはAIP以外に、急性膵炎、慢性膵炎、2型AIP、癌等による閉塞性膵炎でもみられる。

【ADM】小葉内の腺房細胞が減少し、不明瞭な導管様上皮が増えている。

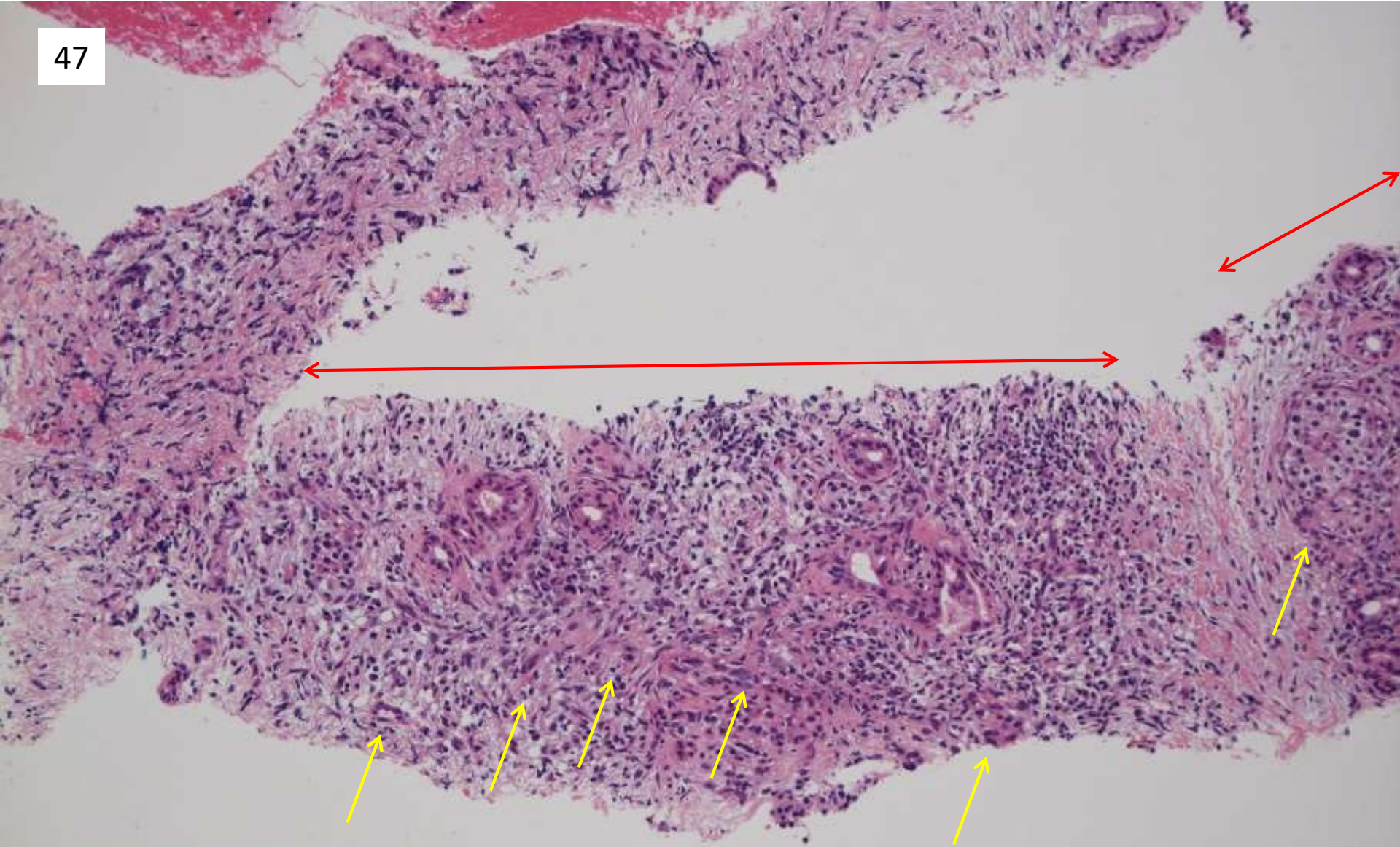


### 3. AIPと腺癌の鑑別

#### 【解説 3: ADMの形態学的特徴】

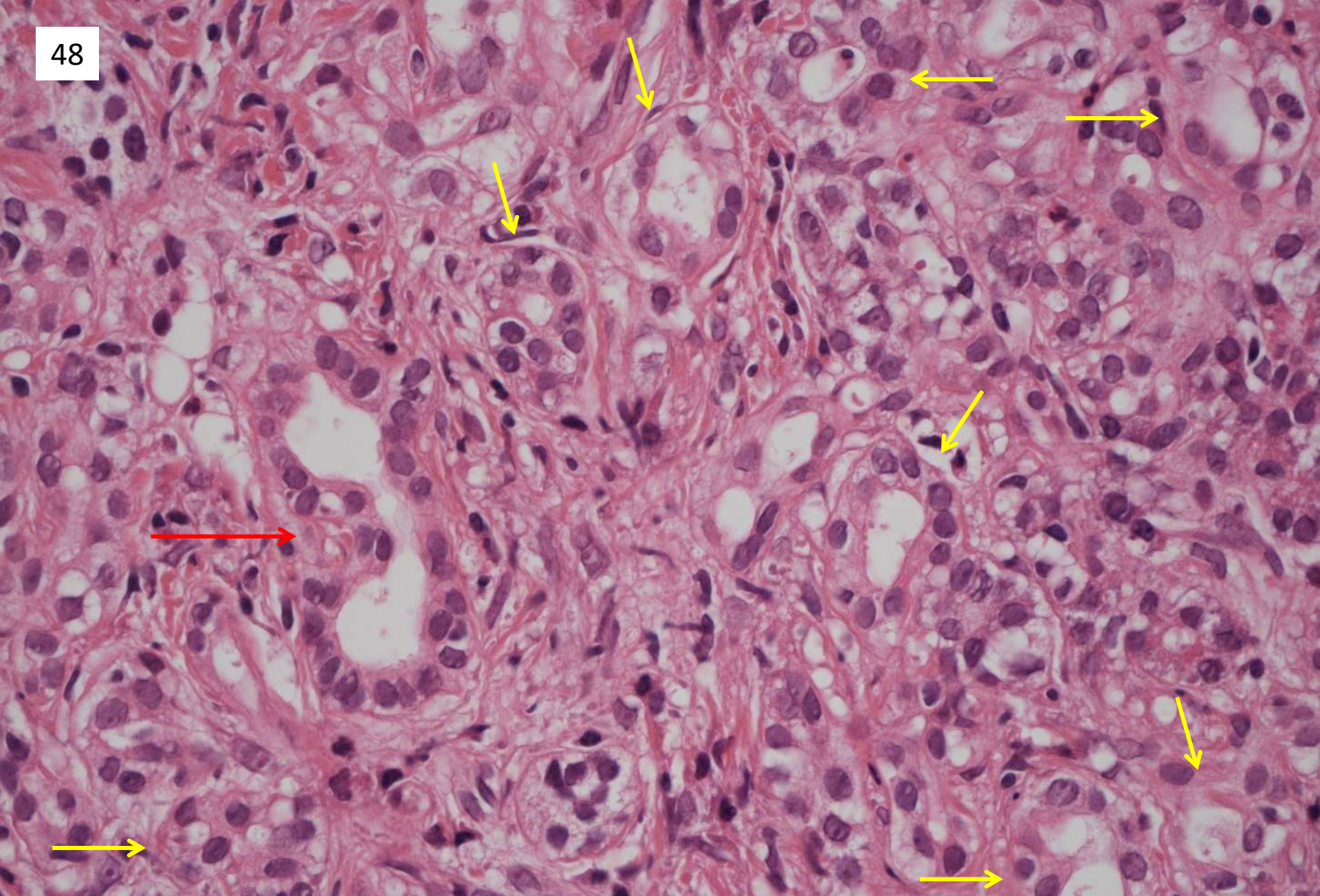
- **局在**: 小葉内に局限している(スライド`47)。
- **腺管形態**: 内腔、輪郭ともに不明瞭な腺管も含まれる(スライド`48)。間質を伴わない細胞集塊で出現することもあるが、通常少数で、結合性がルースである(スライド`62)。
- **細胞形態**: 核は小型円形で均一である(スライド`48)。





【ADM】小葉内(双方向矢印)に局限して、腺管構造が散見される。黄矢印で示す、不明瞭なADMの腺管も混在している。





【ADM】赤矢印は明瞭な腺管であるが、他に不明瞭な腺管も混在する（黄矢印で示す範囲）。両者の細胞形態が類似していること、腺癌にみられる異型がないことも、腺癌を鑑別する上において役立つ。

### 3. AIPと腺癌の鑑別

#### 【解説 4: ADMにみられない高分化型腺癌の特徴】

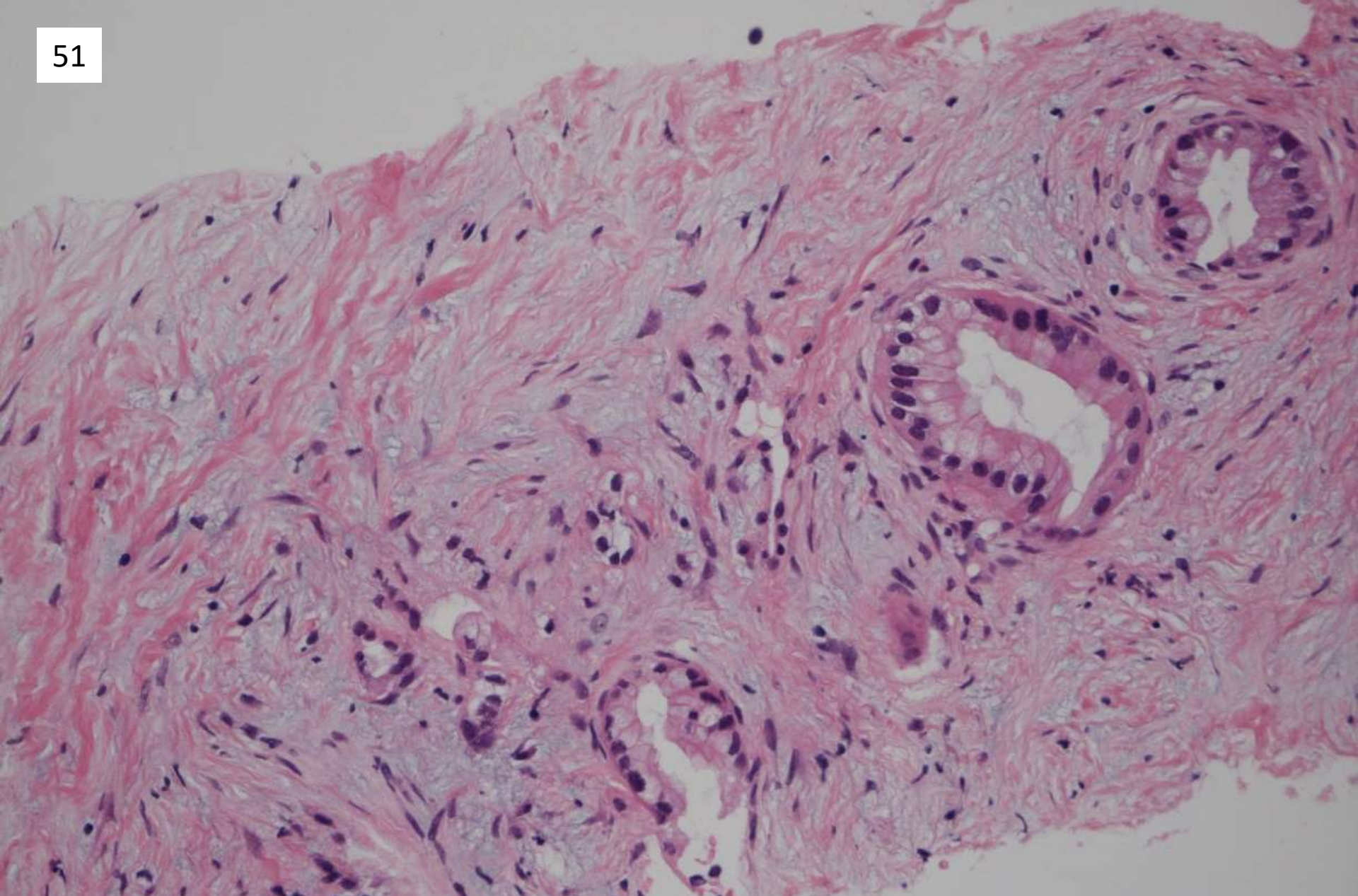
- **局在**: 小葉構造は通常不明瞭である。小葉が残存する場合、小葉のみでなく小葉間にも浸潤する。
- **腺管形態**: 弱拡大で同定可能な、明瞭な腺管を形成する(スライド`51)。間質を伴わない細胞集塊が多数出現することが多く、不整な腺管形成、柵状配列を示し、集塊の形態から腺癌と診断できることがある(スライド`53, 54, 56)。
- **細胞形態**: 核は腫大、濃染、核形不整、大小不同を示す。同一腫瘍内で多彩な異型度を示すことが多い。1) 微小空胞状で明るく、細胞境界が明瞭な好酸性を示す細胞や、2) 多彩な形態を示す細胞質内粘液空胞も、腺癌の特徴である(スライド`52-57)。
- **間質**: Desmoplastic reactionを認める(スライド`51)。
- **免疫染色**: p53やmaspinの免疫染色が有用なことがある。



### 3. AIPと腺癌の鑑別

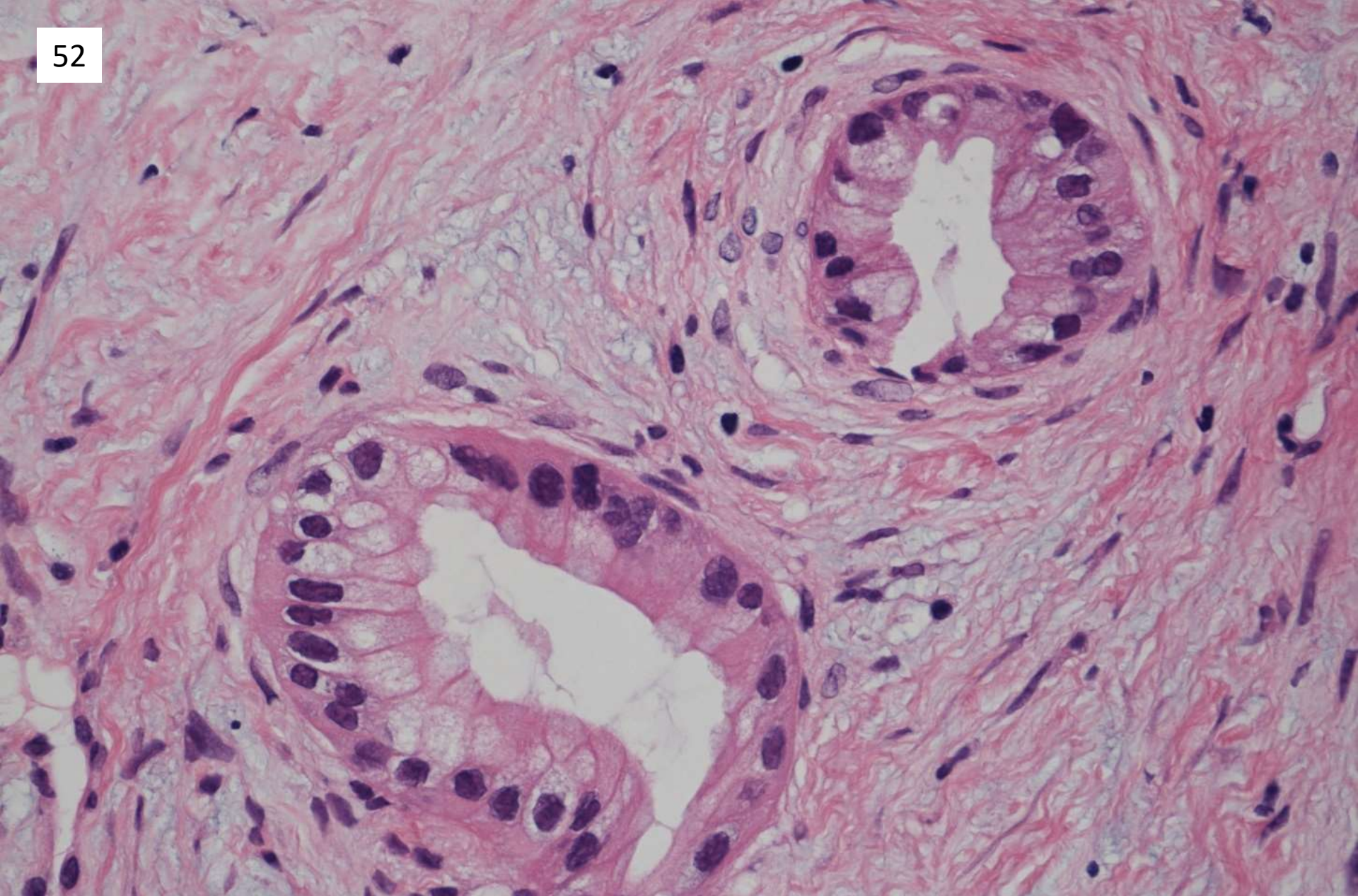
表1. ADMと高分化型腺癌の鑑別点

|                                 | ADM             | 腺癌                 |
|---------------------------------|-----------------|--------------------|
| <u>間質を伴う生検組織</u><br>腺管の分布       | 小葉内に限局          | 小葉構造の消失、あるいは小葉間に浸潤 |
| 腺管の形態<br>Desmoplastic reaction  | 内腔や輪郭が不明瞭<br>なし | 明瞭な腺管<br>あり        |
| <u>遊離した細胞集塊</u><br>集塊数<br>集塊の形態 | 少数<br>結合性ルース    | 多数<br>明瞭な腺管、柵状配列   |
| 細胞核の形態                          | 小型円形で均一         | 腫大、濃染、核形不整、大小不同    |



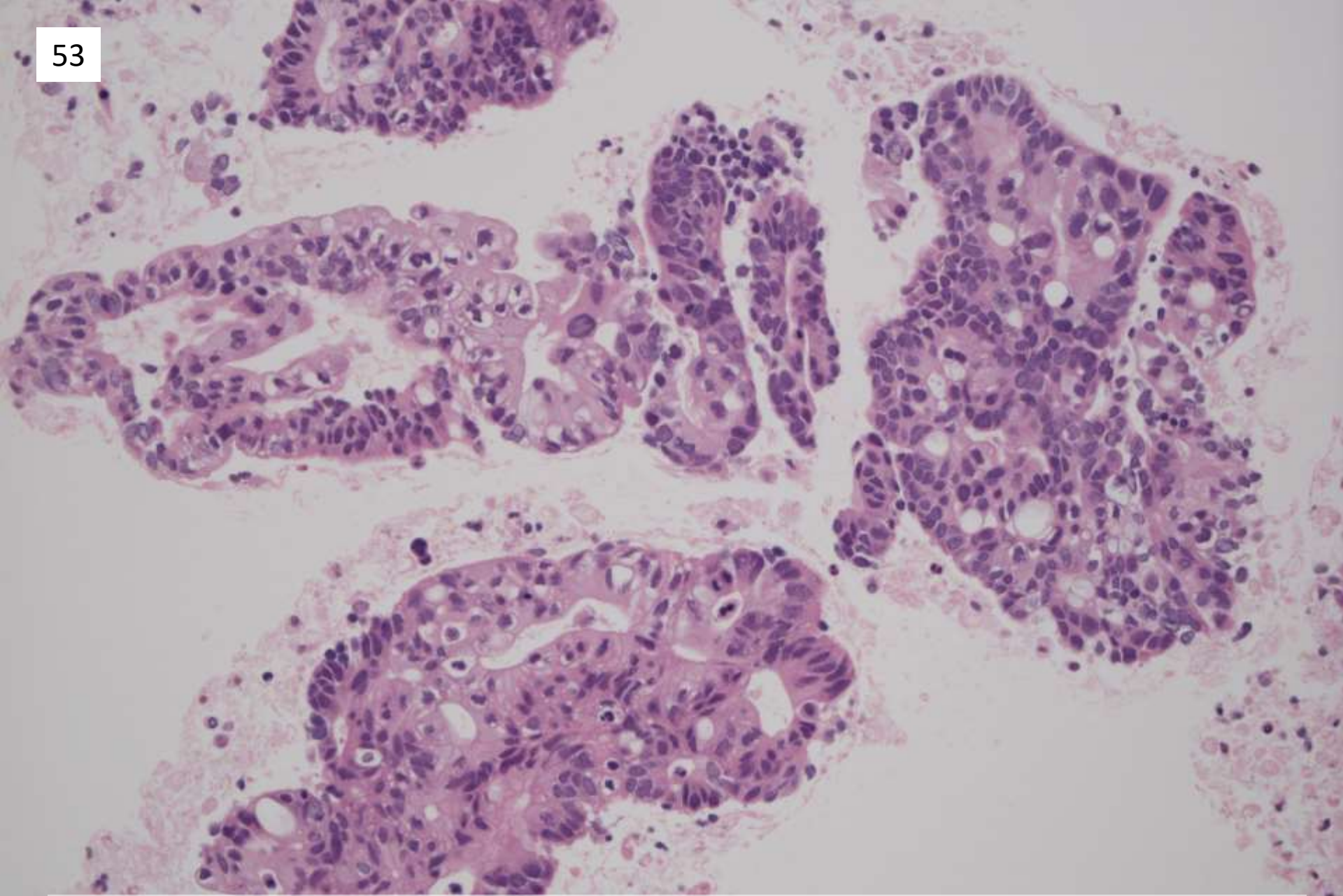
【腺癌】明瞭な腺管が容易に同定でき、周囲の間質にはdesmoplastic reactionを認める。





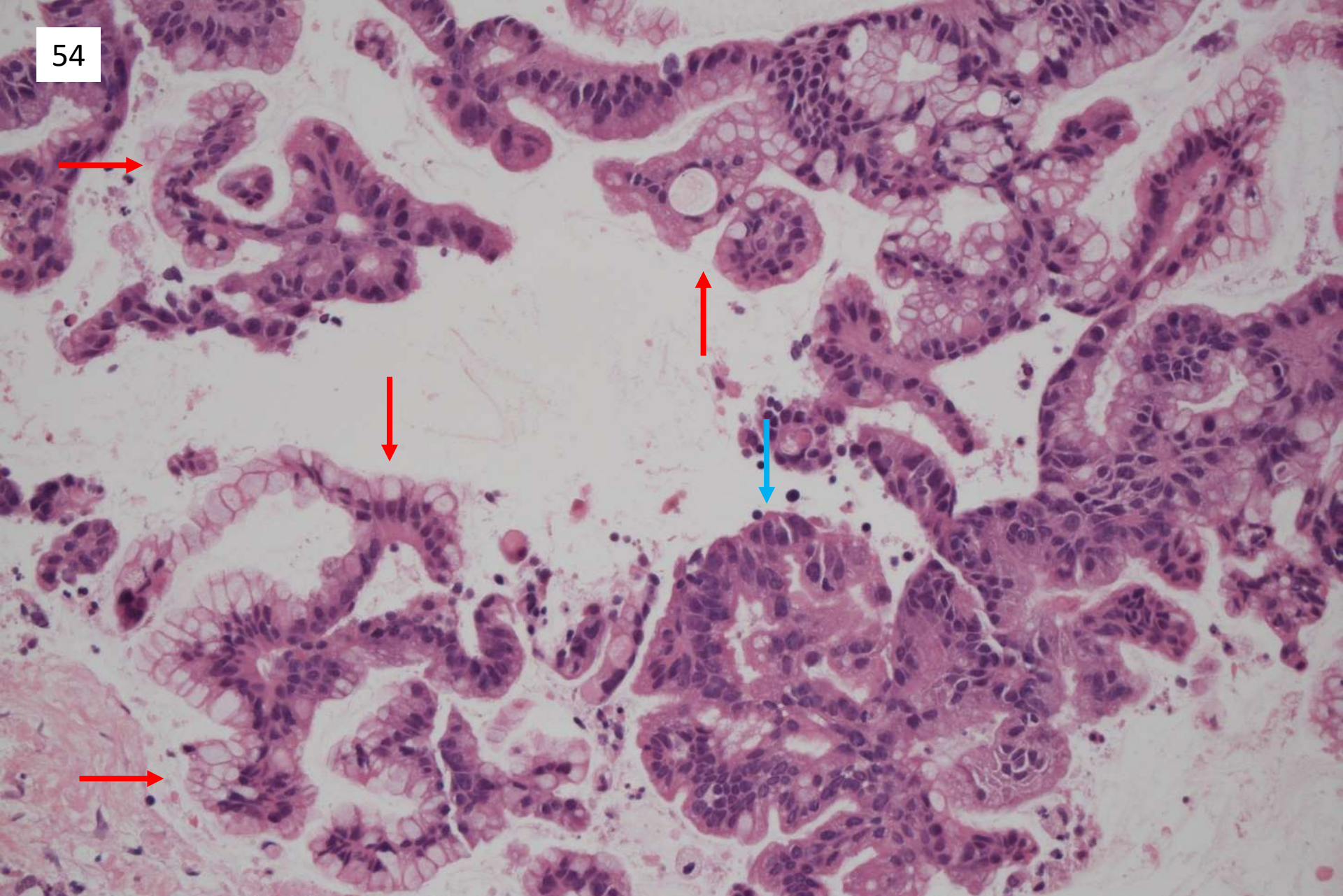
【腺癌】細胞質は微小空胞状で明るく、細胞膜に沿って好酸性が強い。一部は小型の粘液空胞を有する。





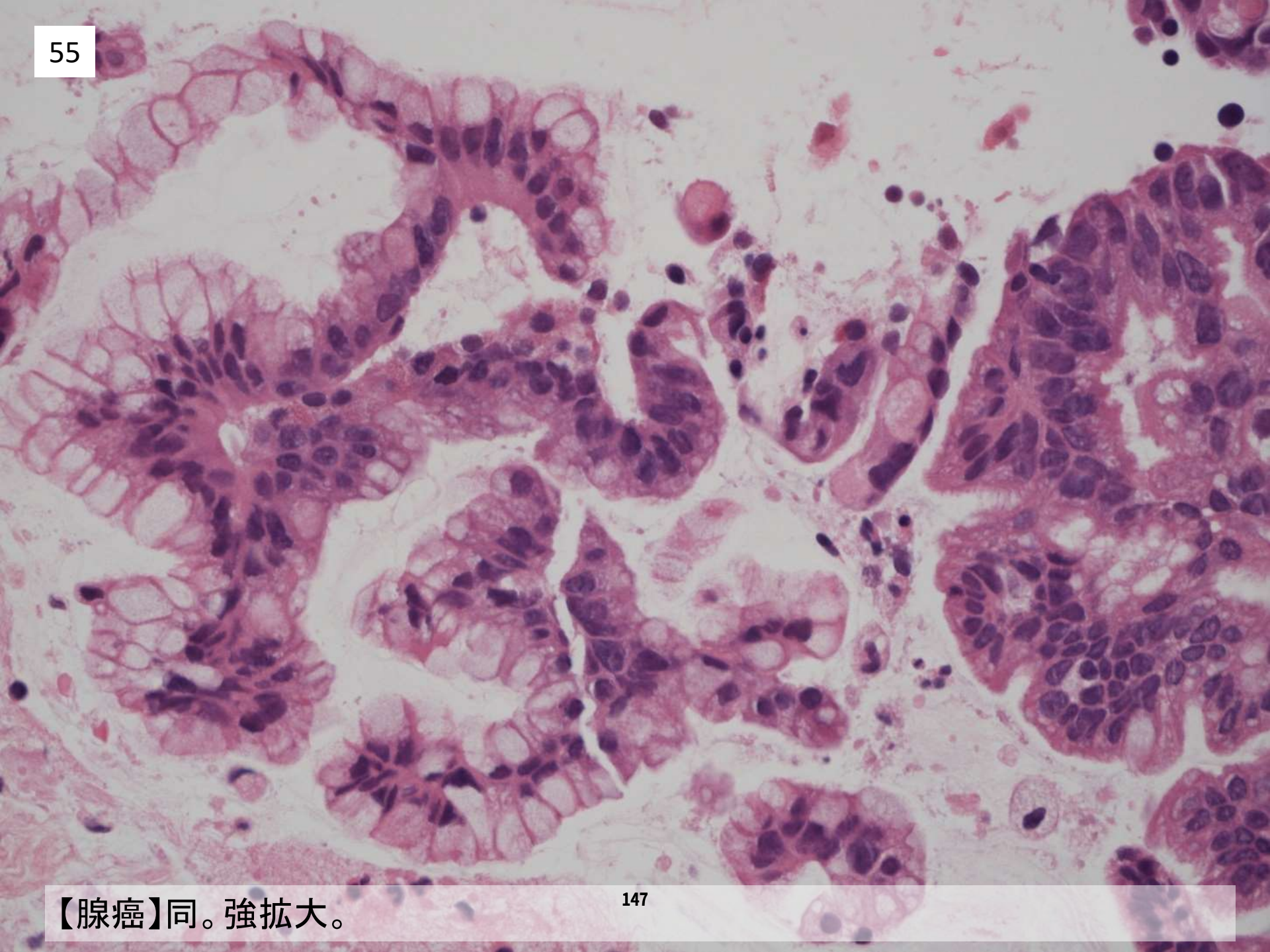
【腺癌】細胞集塊。不整な腺管構造を形成し、構造異型から腺癌と診断できる。  
核の腫大、濃染、大小不同、核形不整<sup>45</sup>を認める。



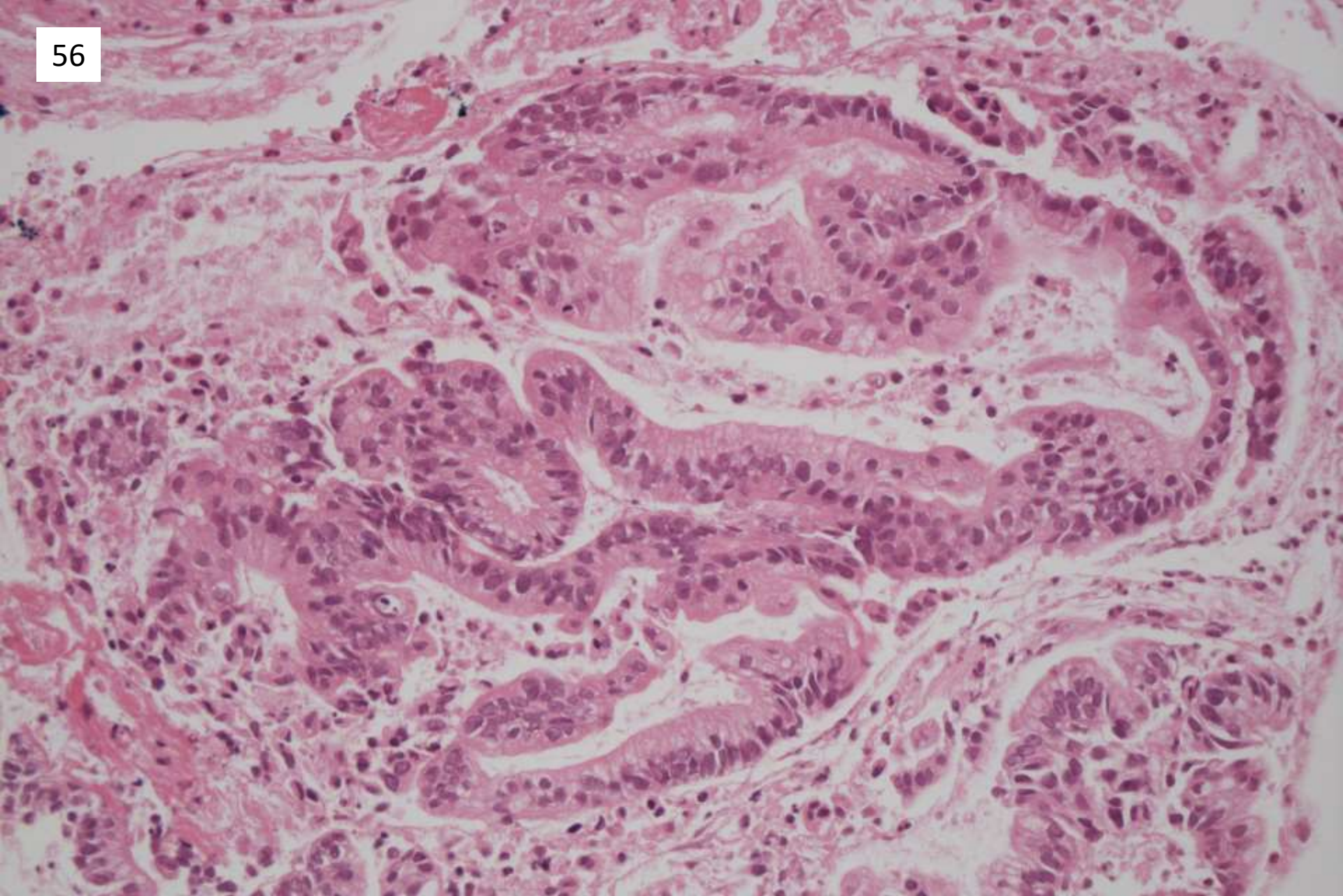


【腺癌】細胞集塊。赤矢印のような異型の弱い腫瘍細胞とともに、青矢印で示すような細胞異型の強い部分も混在する。<sup>146</sup>粘液空胞の形態も多彩である。



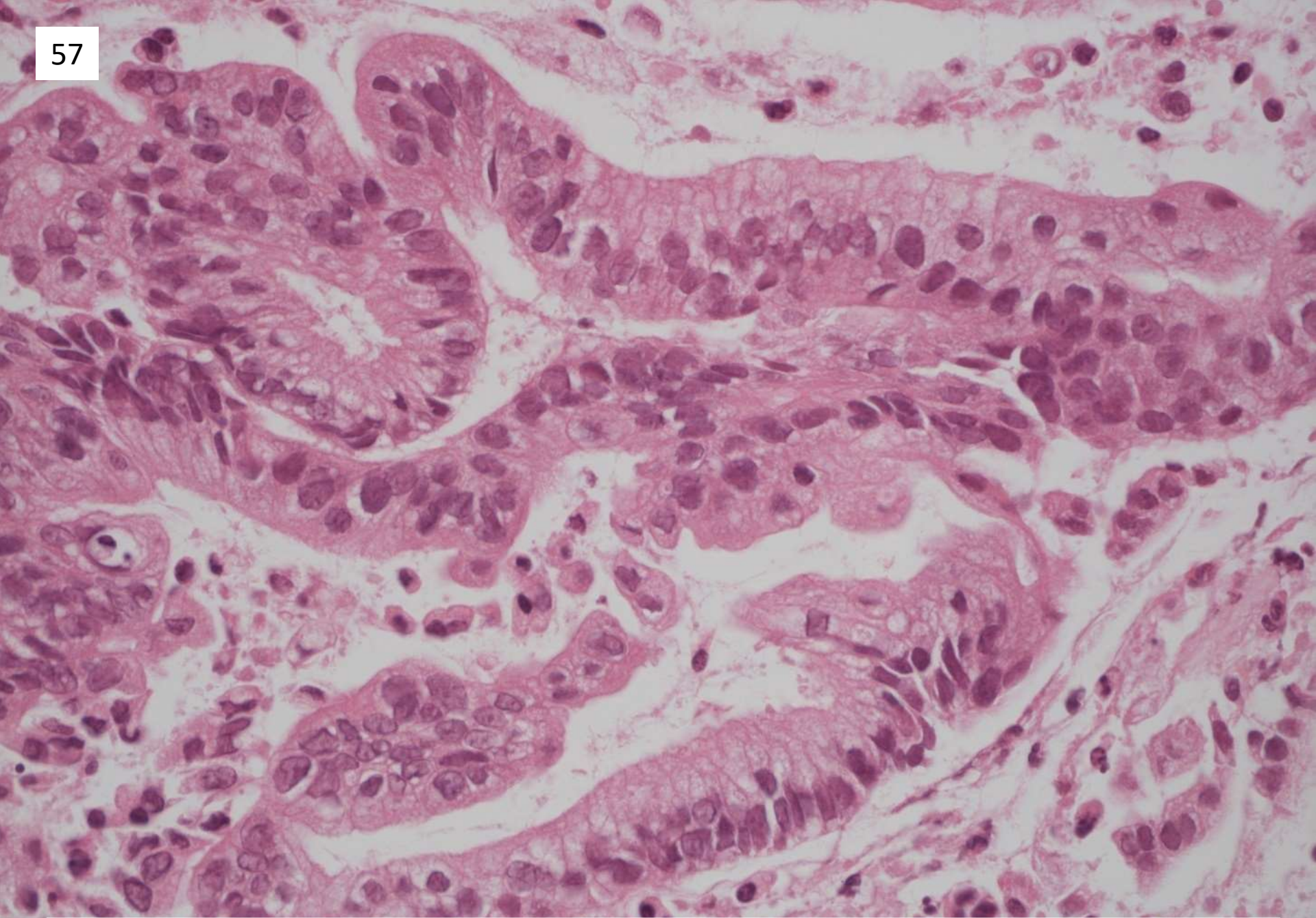






【腺癌】細胞集塊。細胞異型の弱い癌であるが、腺管の不整、微小空胞状で細胞膜に沿って好酸性が強い細胞質、核形不整から腺癌と診断される。



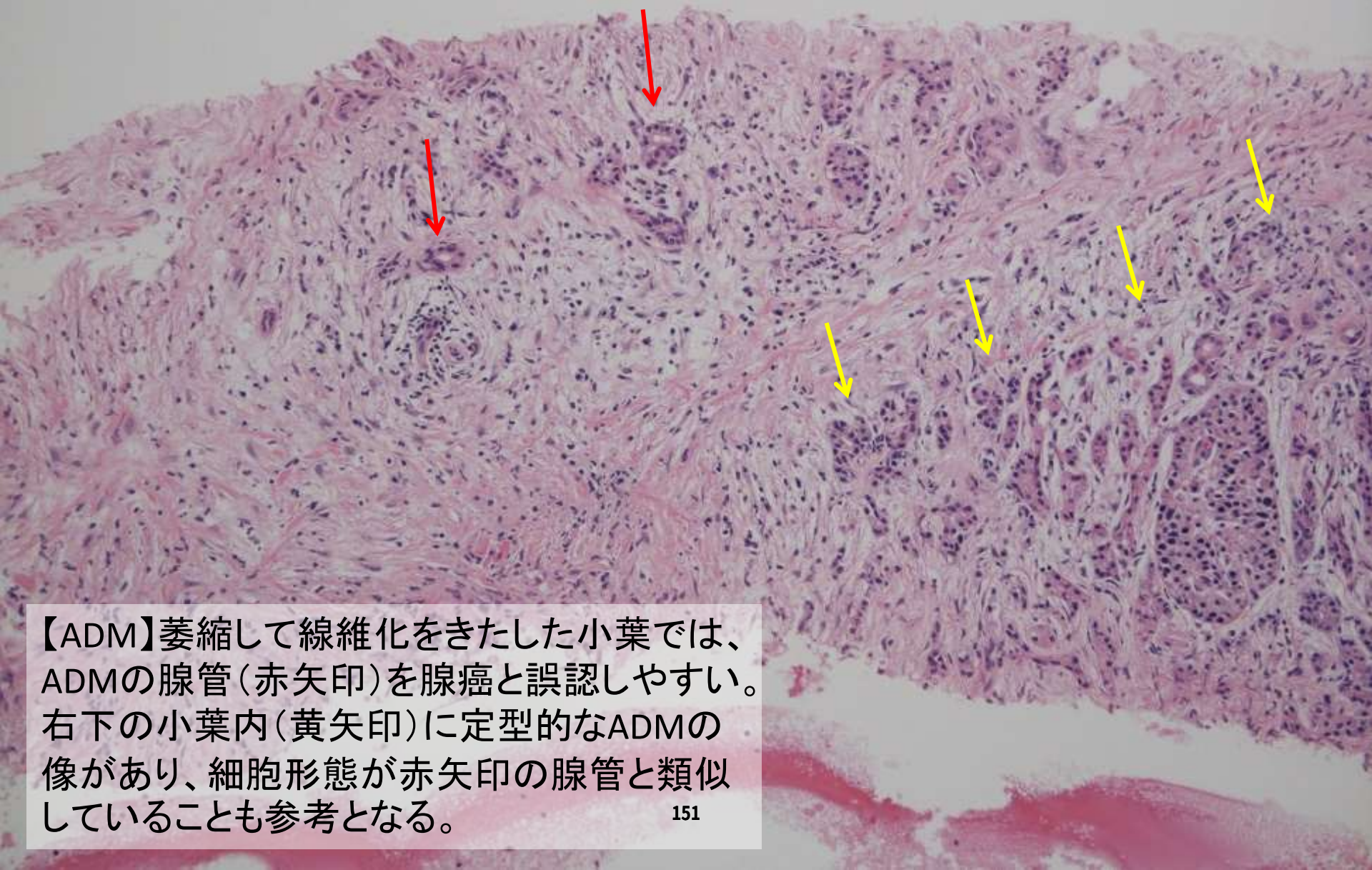


### 3. AIPと腺癌の鑑別

#### 【解説 5: 知っておきたいピットフォール】

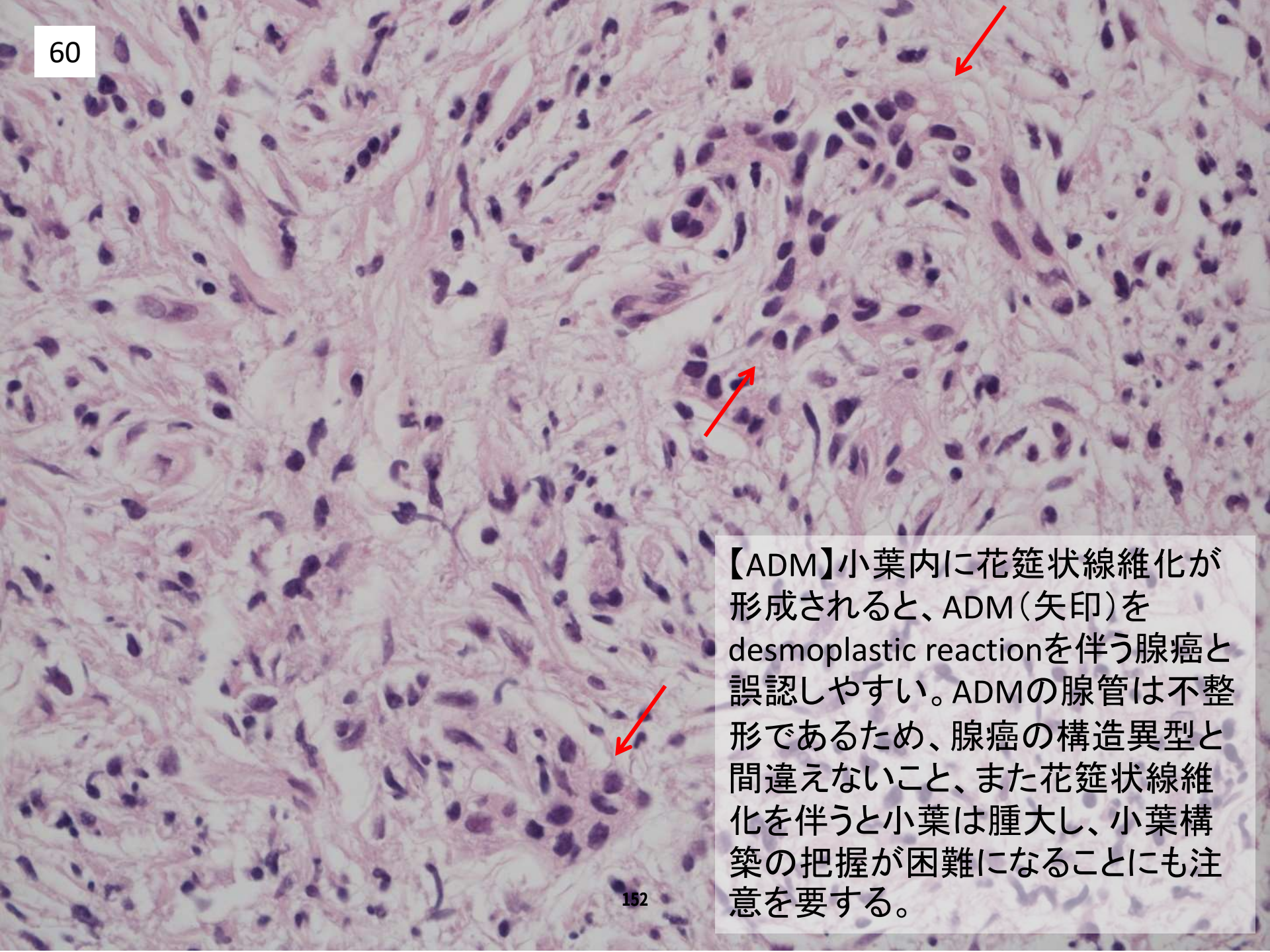
- AIPにおいて小葉の萎縮、線維化をしばしば認める。その場合、残存する少数の腺管をADMと認識し、腺癌としないことが重要である(スライド`59)。
- 周囲に花筵状線維化(スライド`60)や粘液腫状間質(スライド`61)を伴うADMは、desmoplastic reactionを伴う膵癌と紛らわしく、注意深く鑑別する必要がある。
- AIPの膵管周囲炎においては小型腺管が内在し(スライド`33)、腺癌と鑑別する必要がある。





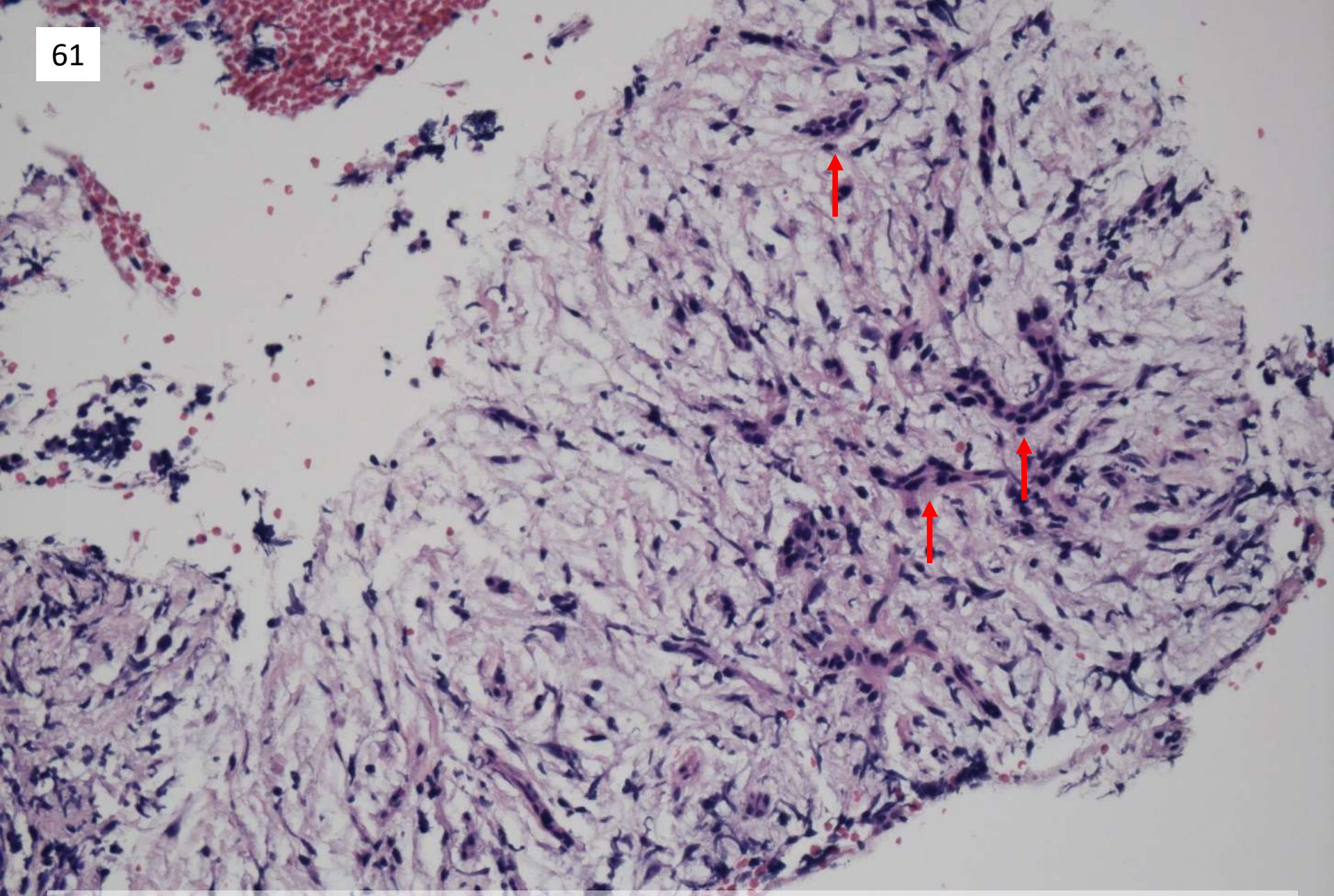
【ADM】萎縮して線維化をきたした小葉では、ADMの腺管(赤矢印)を腺癌と誤認しやすい。右下の小葉内(黄矢印)に定型的なADMの像があり、細胞形態が赤矢印の腺管と類似していることも参考となる。





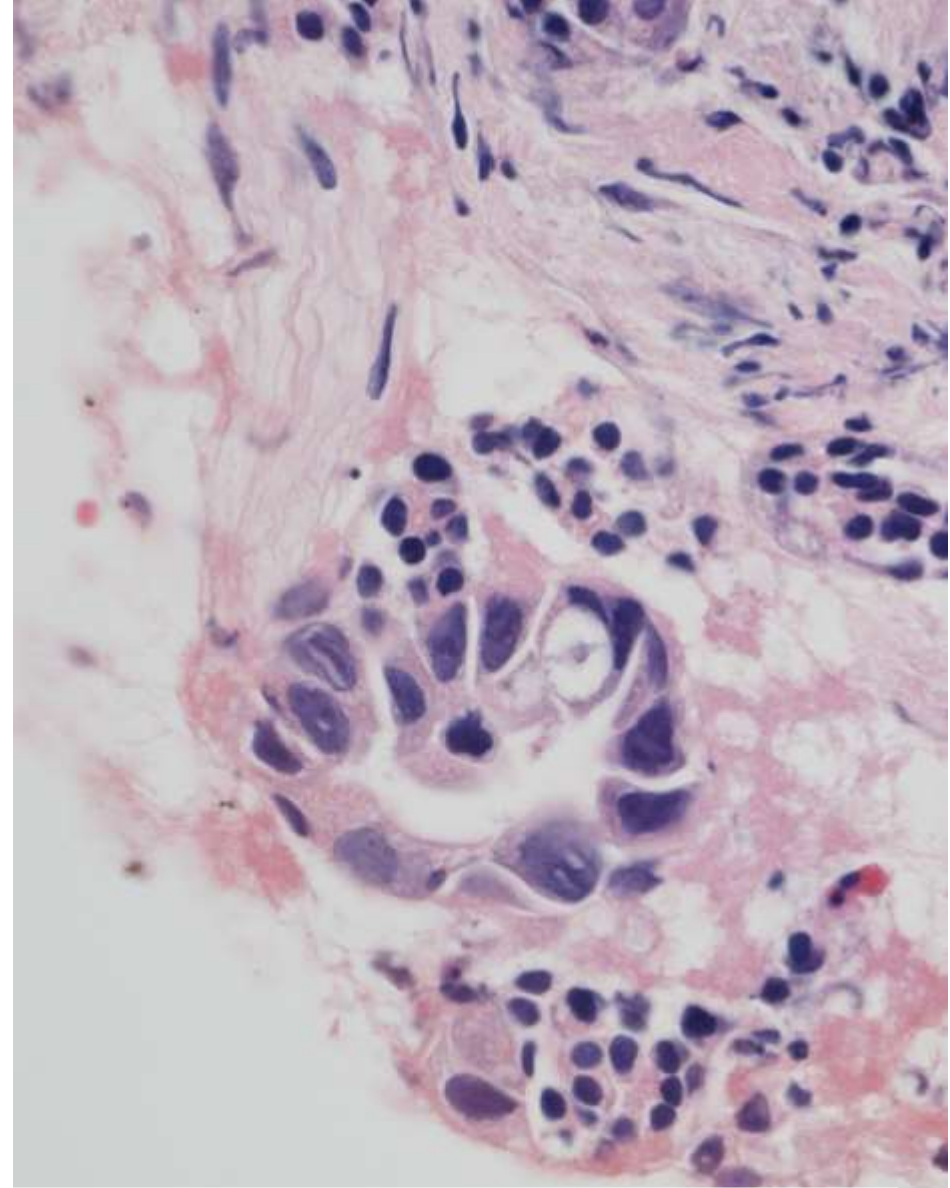
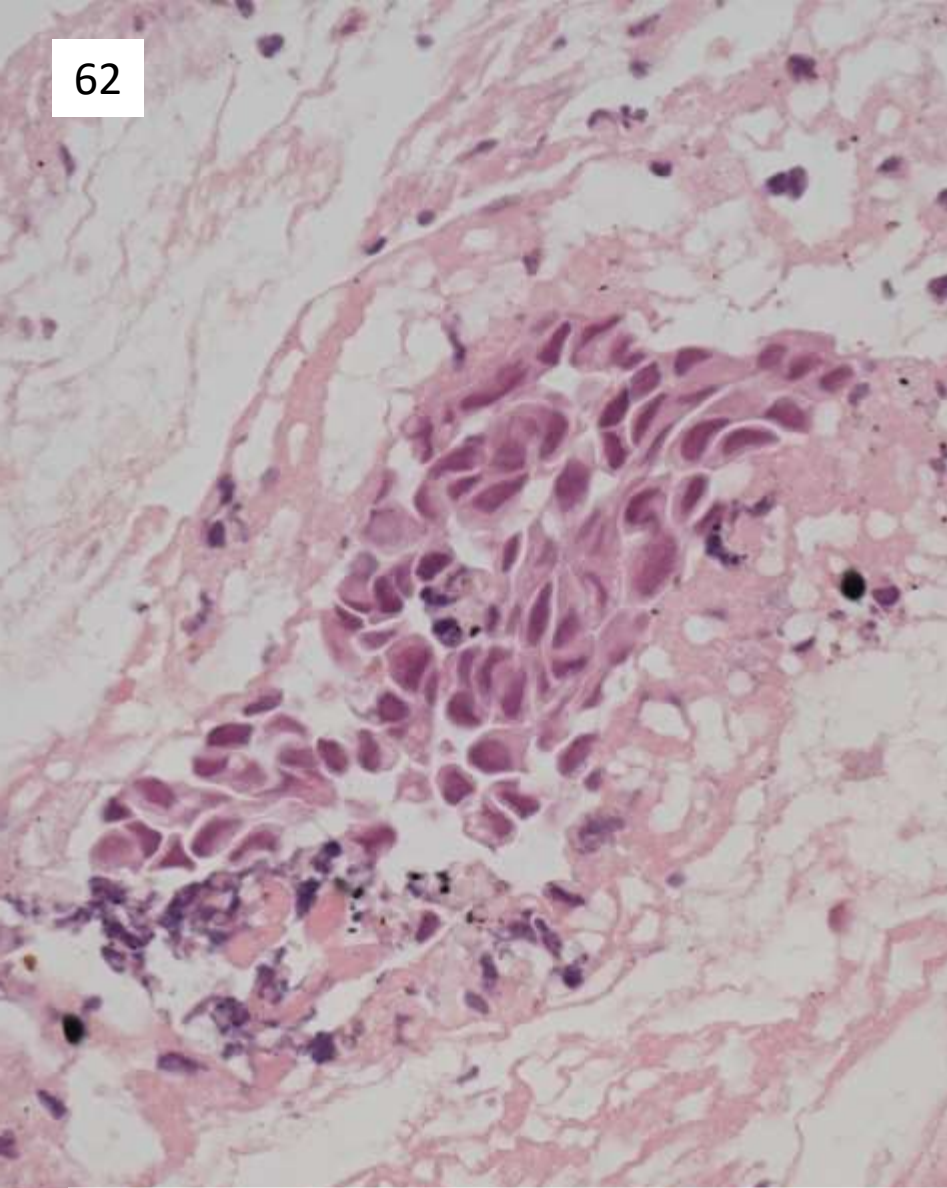
【ADM】小葉内に花筵状線維化が形成されると、ADM(矢印)を desmoplastic reactionを伴う腺癌と誤認しやすい。ADMの腺管は不整形であるため、腺癌の構造異型と間違えないこと、また花筵状線維化を伴うと小葉は腫大し、小葉構築の把握が困難になることにも注意を要する。





【ADM】AIPでは小葉内に粘液腫状変化を伴うことがあり、ADMの腺管（赤矢印）をdesmoplastic reactionを伴う腺癌と誤認しやすい。<sup>153</sup>





少数の細胞集塊だけでは、ADMと高分化型腺癌の鑑別は困難なことがある。左はADMであるが、細胞の結合性がlooseな点で腺癌とはできない。右は腺癌症例で、intracytoplasmic lumenの存在や核の腫大、不整から腺癌が疑われる。



Table 1. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011 (The Japan Pancreas Society, the Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor, Health and Welfare of Japan)

---

【Disease concept】

Autoimmune pancreatitis (AIP), widely reported in Japan, is suspected to involve an autoimmune mechanism in its pathogenesis, which is the pancreatic lesions of IgG4-related diseases. This disease is commonly seen in middle-aged to older males. Since it is often associated with pancreatic enlargement, mass formation and obstructive jaundice, differentiation from pancreatic or bile-duct cancers becomes necessary. Laboratory data frequently shows elevated levels of serum gammaglobulin, IgG, IgG4, or the presence of positive autoantibodies, and the disease is often associated with extra-pancreatic lesions such as sclerosing cholangitis, sclerosing sialadenitis, or retroperitoneal fibrosis. Histopathological study features lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP), which is characterized by prominent infiltration of lymphocytes and IgG4-positive plasmacytes, storiform fibrosis, and obliterative phlebitis. Although treated effectively by steroid therapy, its long-term prognosis is not clear; relapse occurs often, and some cases are reported to be associated with pancreatic stones.

Meanwhile, besides IgG4 related pancreatitis, the United States and Europe have reported idiopathic duct-centric pancreatitis (IDCP) as an autoimmune pancreatitis; the clinical symptoms and pancreatic image findings are similar, but abnormal immunological findings are lacking compared to IgG4-related pancreatitis, and it is characterized by granulocytic epithelial lesions (GEL). It is seen in both genders with no significant differences, also in relatively young patients, and sometimes associated with inflammatory bowel disease. Steroid therapy is effective, and relapse is rare. Internationally, two subtypes of autoimmune pancreatitis have been proposed in the International Consensus of Diagnostic Criteria (ICDC) for Autoimmune Pancreatitis: type 1 related with IgG4 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: LPSP), and type 2 with neutrophil lesions (idiopathic duct-centric pancreatitis: IDCP). Since type 2 is extremely rare in Japan, the diagnostic criteria described here are intended to cover type 1, commonly seen in Japan, with type 2 noted only as reference.

## 【Diagnostic Criteria】

### A. Diagnostic items

- I. Enlargement of the pancreas
  - a. Diffuse enlargement
  - b. Segmental/focal enlargement
- II. Image findings showing irregular narrowing of the main pancreatic duct
  - a. ERP (endoscopic retrograde pancreatography)
  - b. MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography)
- III. Serological findings

Elevated levels of serum IgG4 ( $\geq 135$  mg/dl)
- IV. Pathological findings: among i)~v) listed below,
  - a. three or more of i)~iv) are observed
  - b. two of i)~iv) are observed
  - c. v) is observed
  - i) Prominent infiltration of lymphocytes and plasma cells along with fibrosis
  - ii) More than ten IgG4-positive plasma cells per high-power microscopic field
  - iii) Storiform fibrosis
  - iv) Obliterative phlebitis
  - v) No neoplastic cells detected by EUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration)
- V. Other organ involvement (OOI): sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis, retroperitoneal fibrosis or kidney lesion
  - a. Clinical lesions

Extra-pancreatic sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis (Mikulicz disease), retroperitoneal fibrosis, or kidney lesion can be diagnosed with clinical and image findings.
  - b. Pathological lesions

Pathological examination shows characteristic features of sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis, retroperitoneal fibrosis or kidney lesion.
- VI. Effectiveness of steroid therapy

A specialized facility may include in its diagnosis the effectiveness of steroid

therapy, once pancreatic or bile duct cancers have been ruled out. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, it is desirable to perform cytological examination using EUS-FNA (IVc). Facile therapeutic diagnosis by steroids should be avoided unless the possibility of malignant tumor has been ruled out by pathological diagnosis. Accordingly, VI includes IVc.

## B. Diagnosis

### I. Definite diagnosis

#### ① Diffuse type

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

#### ② Segmental/focal type

Ib + IIa+two or more of < III/IVb/V(a/b)>

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

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

#### ③ Definite diagnosis by histopathological study

Iva

### II. Probable diagnosis

#### Segmental/focal type

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

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

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

### III. Possible diagnosis\*

#### Diffuse type

Ia + II(a/b) + VI

#### Segmental type

Ib + II(a/b) + VI

---

Possible diagnosis\*: A case may be possibly type 2, although it is extremely rare in Japan.  
 ”+” refers to “and”, and “/” refers to “or”.

---

## 【Explanations】

### I. Enlarged pancreas

A diffusely enlarged pancreas with “sausage-like” appearance is highly specific to

AIP. However, the problem is how to differentiate a segmentally/focally enlarged pancreas from pancreas cancer. For the definition of enlarged pancreas, many facilities use the criteria suggested by Haaga and consider the pancreas to be enlarged when “the width of the pancreatic head is more than one full transverse diameter of the vertebral body, and the width of the pancreatic tail is more than two-thirds of the transverse diameter of the vertebral body (which are approximately 3cm and 2cm for the pancreatic head and tail respectively).” Precise definition is difficult due to age-related influences; it may be considered as an enlarged pancreas if steroid therapy reduces the pancreas size.

- 1) Abdominal ultrasound: An enlarged pancreas often shows a hypo-echoic area with scattered hyper-echoic spots in it.
- 2) Abdominal CT·MRI: It is recommended to perform dynamic contrast-enhanced CT·MRI with bolus injection of contrast medium wherever possible. Useful findings for differentiation from pancreatic cancer are speckled/dotted enhancement and capsule-like rim at the parenchymal phase as well as delayed homogeneous enhancement. Capsule-like rim is seen as a band-like low intensity area on T2-weighted images. Duct-penetrating sign is another characteristic finding of focal AIP and is rarely seen.
- 3) Even when characteristic findings for AIP can be found, careful diagnostic procedures should be conducted to exclude the possibility of pancreatic cancer if concurrent findings suggestive of cancer are present, such as upstream dilation of the main pancreatic duct, heterogeneous delayed enhancement, or severe stenosis of involved arteries.
- 4) FDG-PET: Abnormal intense uptake is often seen in active lesions; the uptake is reduced after steroid treatment.

## II. Narrowing of the main pancreatic duct

Diffuse or segmental/focal irregular narrowing is seen in the main pancreatic duct (The pancreatic image findings described above may be observed retrospectively from the time of diagnosis).

### ERP findings

Narrowing is referred to as being unlike the obstruction or stenosis, it extends to a certain degree and the duct diameter is smaller than normal, with some irregularities.

In a typical case, the narrowing extends over one third (5cm) of the entire pancreatic duct; even when the lesion is segmental, no significant dilation is observed above the narrowed area upstream of the main duct. If the narrowing is short (less than about 3cm), it is difficult to differentiate from pancreatic cancer. The presence of side branches arising from narrowed portions of the main pancreatic duct or multiple skip lesions in the main pancreatic duct are effective in differentiating from pancreatic cancer.

#### MRCP findings

Narrowing or invisibleness of the main pancreatic duct is seen on MRCP and is extended to a certain degree, sometimes appearing as a multiple skip lesion. No significant dilation is observed above the narrowed area upstream of the main duct. It is usually difficult to evaluate side branches arising from narrowed portions of the main pancreatic duct. Although image quality of MRCP depends on the MR unit and scan parameters, it is necessary to acquire sufficient good quality images for the detailed evaluation of the pancreatic duct.

### III. Hematological examination

- 1) Patients with AIP often show elevated levels of serum gammaglobulin, IgG, or IgG4 and autoantibodies; an elevated level of serum IgG4 (135mg/dl or higher) is one criterion for the diagnosis. Although the diagnostic criteria defined in this paper reference only IgG4, since elevated levels of IgG4 are also observed in other diseases, including IgG4-related diseases of other organs (e.g. atopic dermatitis, pemphigus, asthma), it is not necessarily specific to AIP. Serum IgG4 is the best serum marker for differentiating from pancreatic cancer in terms of both sensitivity and specificity. However, caution is advised since elevated levels are also observed in some pancreatic or bile-duct cancers, and there are cases of pancreatic cancers associated with AIP. The significance of elevated serum IgG4 in the pathogenesis and pathophysiology of AIP is still not clear.
- 2) Autoantibodies such as antinuclear antibodies or rheumatoid factor become positive in some cases, from which AIP presence may be suspected.

#### IV. Pathological findings of the pancreas

AIP shows a specific pathological image, called LPSP, whose typical features are as follows:

- 1) Prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes, and fibrosis are observed. These are often accompanied by eosinophil infiltration, but without neutrophils infiltration in most cases. Lymphoid follicle formation may also be present. Inflammation is prominent in inter- and intra-lobular regions, peripancreatic fatty tissues, and around the epithelial cells of the pancreatic duct, however, infiltration of inflammatory cells into the epithelium of the pancreatic duct is rare.
- 2) Prominent infiltration of IgG4-positive plasmacytes is characteristic of this disease; resected pancreatic specimens show 50 or more positive plasmacytes per high-power microscope field (x400) in most cases. In order to make diagnosis possible for small needle biopsy specimens, the criterion of more than 10 per high-power microscope field has been adopted worldwide. Although this diagnostic criteria has also adopted that guideline, since there are inflammatory lesions or tumors other than AIP which also meet this criteria, IgG4-immunostaining alone is not sufficient for making a definite diagnosis.
- 3) Storiform fibrosis is a lesion comprised of inflammatory cell infiltration (lymphocytes, plasmacytes) and spindle-shaped cell hyperplasia, which presents complex cell arrangements characterized by the expression “storiform”, and associated with differing degrees of fibrosis. The storiform fibrosis most often appears in the pancreatic rim and peripancreatic fat tissues.
- 4) Obliterative phlebitis is a finding where lesions caused by the infiltration and fibrosis of lymphocytes and plasmacytes in inter-lobular regions and peripancreatic fat tissues extends into a vein to cause venous stenosis or occlusion.
- 5) Although EUS-FNA is a useful tool to exclude cancer, the absence of neoplastic cells alone is insufficient; it is also important to exclude cancer using the image findings shown in I-2). Moreover, the diagnostic process



should be done carefully, with comprehensive evaluation of serological findings and other organ involvement.

Either a resected or biopsied pancreatic specimen may be used for the diagnosis. EUS-FNA cytological examination is extremely effective in differentiating AIP from malignant tumors, but is not effective in diagnosing AIP. EUS-FNA histological examination can provide a definite diagnosis of AIP if sufficient sample volume is obtained. Diagnosis of AIP using biopsied specimens requires caution, since pancreatic cancer also shows a large number of IgG4-positive plasmacytes in and around the pancreas in some cases, and pathological findings similar to LPSP in some isolated cases. Careful histological diagnosis is needed when atypical findings for AIP, such as necrosis, granuloma, and abundant neutrophil infiltration, are concurrently observed.

**【Notes】** Type 2 AIP (IDCP)

IDCP is a pancreatitis of unknown cause which is characterized by the infiltration of neutrophils into the lumen or epithelium of the interlobular pancreatic ducts. As in the case of LPSP, clinical differentiation from pancreatic cancer becomes an issue. Because of its similarity to LPSP in being associated with the infiltration and fibrosis of lymphocytes/plasmacytes around the pancreatic epithelium, IDCP was once thought to be in the same category as LPSP. Currently, IDCP cannot be diagnosed by images or clinical findings, and therefore requires histopathological examinations for the diagnosis. In addition, while resected or necropsied specimens of pancreas are large enough for a definite diagnosis, biopsied specimens are so small that a definite diagnosis is difficult in many cases. If typical pancreatic images of AIP are shown without abnormal hematological evidence, the disease could be either type 1 or type 2. Some of type 2 AIP present clinical symptoms or image findings similar to those of pancreatic cancer, which makes it extremely difficult to differentiate type 2 AIP from pancreatic cancer.

**V. Other organ involvement: OOI**

- 1) Other organ involvement (OOI) observed in AIP refers to the IgG4 related lesions associated with type 1.
- 2) Other organs reported to be affected include the central nervous system,

lacrimal/salivary glands, thyroid glands, lungs, biliary duct, liver, gastrointestinal tracts, gallbladder, kidneys, prostate glands, retroperitoneum, and lymph nodes. In the lymph nodes and lacrimal glands, however, fibrosis is scarce; not all of these organs have established concepts of their lesions. If the following conditions are met, there may be a close relation with AIP, although no clear basis is available.

- 1 Investigations/reports of many cases show association with AIP.
- 2 The histopathological findings feature lymphoplasmacytic infiltration with fibrosis (often storiform in morphology), obliterative phlebitis, and numerous IgG4-positive plasmacytes.
- 3 Steroid therapy is effective; or, the onset and offset of the effect synchronizes between pancreatic lesions and the lesions in question.
- 4 There are clear points that differentiate from diseases of each organ.

Diseases that satisfy the above conditions include sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis (Mikulicz disease), retroperitoneal fibrosis, respiratory lesions, and kidney lesion (tubulo-interstitial nephritis). Currently consensus is limited to sclerosing cholangitis, sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis retroperitoneal fibrosis and kidney lesion. These lesions could present simultaneously or in a metachronous manner with that of AIP.

### 3) Sclerosing cholangitis

- 1 The sclerosing cholangitis associated with AIP shows lesions over a wide area of the bile duct system; the stenosis of the lower bile duct caused by AIP must be differentiated from that caused by pancreatic cancer or cancer of the lower bile duct, and the stenosis of the intrahepatic and hilar bile ducts caused by AIP must be differentiated from that caused by primary sclerosing cholangitis (PSC) or bile duct cancer. It is necessary to make careful and comprehensive differentiation using not only the bile duct images but also endoscopic ultrasoundscopy (EUS), intraductal ultrasonography (IDUS), cytological and/or histological diagnosis, etc.
- 2 PSC is a different entity from the sclerosing cholangitis seen in AIP, because their responses to steroid therapy and prognoses are different. Findings characteristic to PSC are band-like strictures (e.g. short band-like strictures of 1-2mm), a beaded appearance (e.g. alternating short strictures and

dilatations), a pruned tree appearance (e.g. a reduced number of intrahepatic duct branches ), and diverticulum-like outpouching.

3 It is controversial among specialists whether to include cases showing only lower bile duct stenosis within IgG4-related sclerosing cholangitis, or to view them as part of the pancreatic lesions. The findings in bile duct lesions effective in diagnosing AIP are stenosis of the intrahepatic and hilar bile ducts and the sclerosing images or wall thickening of the upper and middle bile ducts.

4 Most of the pathological studies show a thickened bile duct and prominent transmural infiltration and fibrosis of lymphocytes and plasmacytes. Many IgG4-positive plasmacytes are observed in the lesions. The epithelium of the bile duct remains normal in most cases. Storiform fibrosis and obstructive phlebitis are also observed.

5 The IgG4 immunostaining of enlarged duodenal papillary biopsy specimens may be useful as a supporting diagnosis, although this enlargement is infrequent. An enlarged duodenal papillary is considered to be spread from lesions of the pancreatic head, and therefore is not in the scope of extra-pancreatic lesions (other organ involvement).

#### 4) Sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis

1 Sclerosing dacryoadenitis/sialadenitis associated with AIP shows no or slight (if any) symptoms of dry eye or dry mouth caused by decreased function of the lacrimal glands. Unlike Sjögren's Syndrome which is often associated with swollen parotid glands, sialadenitis seen in AIP often demonstrates swollen submandibular glands and responds very well to steroid therapy. While most enlargement of the lacrimal and salivary glands is symmetrical, enlargement of the salivary glands is part of the enlarged submandibular, sublingual, or minor salivary glands. Dacryoadenitis/sialadenitis in most cases test negative for anti SS-A antibody and anti SS-B antibody, which is different from Sjögren's Syndrome. The disease can be diagnosed based on the diagnostic criteria of the organs (diagnostic criteria for IgG4-related Mikulicz disease, Japan Sjögren's Syndrome Study Group, 2008), however, if prominent infiltration of IgG4-positive plasmacytes are observed, it may be diagnosed by labial

lip biopsy analysis.

2 Pathological findings show the disappearance of acinar cells in the lobule, prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes, formation of lymphoid follicles, and interlobular fibrosis. In some cases, the lobular structure may be destroyed, and prominent infiltration and fibrosis of lymphocytes and plasmacytes may form diffuse lesions. Many of the plasmacytes are IgG4 positive. Storiform fibrosis and obliterative phlebitis may be observed, although the incidence rate is lower compared with that of AIP.

#### 5) Retroperitoneal fibrosis

1 Due to diffuse hyperplasia and the inflammation of fibrous connective tissues on and around the retroperitoneum, abdominal CT/MRI images show soft tissue masses in the retroperitoneum, sometimes around the abdominal aorta. This can cause ureteral obstruction, and subsequent hydrophrosis occasionally provide a clue for diagnosis. In some cases, the disease is associated with dilated lesions of the abdominal aorta and the condition known as inflammatory abdominal aortic aneurysm may be present; however, it is difficult to differentiate said aortic aneurysm from those caused by other etiologies.

2 Pathological study shows mass lesions formed by prominent infiltration of lymphocytes and plasmacytes with fibrosis. Many IgG4-positive plasmacytes are seen in the lesions. Storiform fibrosis and obliterative phlebitis are also seen very frequently.

#### 6) Kidney lesion

1 In the patients who are suspected AIP and undergo abdominal contrast-enhanced CT, decreased enhancement of renal parenchyma, suggesting IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD), is occasionally seen.

2 IgG4-RKD usually displays histological tubulointerstitial nephritis along with mild urinary findings and hypocomplementemia, but sometimes shows proteinuria when glomerular involvement is present. Although IgG4-RKD typically exhibits normal or only slightly reduced renal function, it can also progress to an advanced stage of severe renal deficiency.

3 Characteristic image findings of contrast-enhanced CT include renal parenchymal lesions seen as multiple decreased enhancement areas (small peripheral cortical nodules, round or wedge-shaped lesions), solitary mass (hypo-vascular), or renal pelvic wall thickening without irregular lumen. Non-contrast CT may also disclose diffuse renal enlargement.

#### VI. Effectiveness of steroid therapy

Targets are the lesions for which image evaluation is possible; clinical conditions or hematological findings are not subject to effect evaluations. If no sufficient effect is seen within 2 weeks, reexamination is necessary. Effort should be made to take biopsies for pathological examination as much as possible, and facile diagnostic treatment with steroids should be strictly avoided. The administration of steroids may be effective in improving malignant lymphoma.

#### VII. Endocrine and exocrine pancreatic functions

Typical AIP shows impaired exocrine pancreatic functions and diabetes. There are quite a few cases where steroid administration is effective in improving impaired endocrine and exocrine pancreatic functions.

---

## IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 案

(IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 改訂版)

### 【疾患概念】

IgG4 関連硬化性胆管炎とは、血中IgG4 値の上昇、病変局所の線維化とIgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤などを特徴とする原因不明の硬化性胆管炎である。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。1 型自己免疫性膵炎を高率に合併し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病などを合併する症例もあるが、単独で発症する場合もある。臨床的特徴としては高齢の男性に好発し、閉塞性黄疸を発症することが多い。ステロイド治療に良好に反応して臨床徴候、画像所見などの改善を認め、長期予後は良好である。

本症の診断においては胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

### 【診断基準】

#### A. 診断項目

##### I. 胆管狭窄像：



a. ERC

b. MRCP

## II. 胆管壁肥厚像：

a. EUS/IDUS

b. CT/MRI/US

## 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、②、⑤を認める。

b. ⑤を認める。

c. ①、②、⑤のすべてと③、④の少なくとも一つを認める。

①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化

②強拡大視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤

③花筵状線維化 (storiform fibrosis)

④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)

⑤腫瘍細胞を認めない。

## V. 胆管外病変

a. 1 型自己免疫性膵炎

b. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (Mikulicz 病)、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病

## 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胆管生検や胆汁細胞診は必須で、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IVb を包括している。

ステロイド治療開始後2週間以内に ERC または MRCP にて1回評価を行い、効果が得られなければ、病理診断を含めて再検査を考慮する。

## B. 診 断

確診、準確診を IgG4 関連硬化性胆管炎とする。

### I. 確診

#### ① Va あり

Type 1,2    Ia/b + IIa/b + III/VI

Type 3,4    Ia + IIa + IVb + III/VI

#### ② Va なし

Type 1,2,3,4    Ia + IIa + III + IVa/ VI

#### ③ 病理組織学的確診

IVc を認める。

## II. 正確診

### ① Va あり

Type 1,2     Ia/b + IIa/b

Type 3,4     Ia + IIa + IVb

Ia/b + IIb + VI

### ② Va なし

Type 1,2,3,4     Ia + IIa + IVa

Ia + IIa + III + IVb

I b + IIa + III + VI

## III. 疑診

### ① Va あり

Type 3,4     Ia/b + IIa

I b + IIb + III=

### ② Va なし

Type 1,2,3,4     Ia + IIa + III/ Vb/ VI

I b + IIb + III + VI

+ ; かつ, / ; または

## 【解説】

### I. 胆管狭窄像

#### a. ERC

IgG4関連硬化性胆管炎では肝内・肝外胆管にびまん性あるいは限局性に胆管狭窄を認める。

本症の胆管狭窄は、「胆管壁における高度なリンパ球、形質細胞浸潤の浸潤と線維化によるもので」狭窄部位が比較的長いことが特徴である。さらに狭窄胆管の上流の単純拡張 (dilatation after confluent stricture) を多くは伴っている。また、本症に高頻度に合併する 1 型自己免疫性膵炎を伴う症例では遠位胆管 (膵内胆管) の狭窄がほとんどに認められることも本症の胆管像の特徴である。以上の胆管狭窄の所見がERCでは明瞭に描出される。一方、原発性硬化性胆管炎に特徴的な長さ 1-2mm の短い帯状狭窄 (band-like stricture)、狭窄と拡張を交互に繰り返す数珠状所見 (beaded appearance)、剪定したように肝内胆管分枝が減少している剪定状所見 (pruned-tree appearance)、憩室様突出 (diverticulum-like outpouching) を認めることはまれである(図 1)。

経皮経肝胆管造影による直接造影もERCと同様に胆管狭窄像の評価に有用である。

#### b.MRCP

肝内・肝外胆管がある程度の広い範囲に検出できない(欠損像)か比較的長い狭窄像を呈する。特に 1 型自己免疫性膵炎を合併する場合には、胆管像の評価に加えて、膵管像の評価も可能であり、ERC所見を補完することが可能である。但し、現時点では胆管狭窄部の性状に関しては

ERC所見を凌駕するものではない。MRCP は撮像機種や条件により画像のqualityに差を認め、胆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。

c. 鑑別すべき疾患を念頭におき胆管像は4 型に分類される(図 2)。

Type 1 は下部胆管のみに狭窄をきたし、膵癌や慢性膵炎による締め付けまたは下部胆管癌との鑑別を要する。管腔内超音波検査(Intraductal ultrasonography, IDUS)、EUS-FNA、細胞診、胆管生検などにより鑑別診断を行う必要がある。

Type 2 は下部胆管のみならず、肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する。Type 2 はさらに上流胆管の単純拡張を伴う 2a と、肝内末梢胆管への強い炎症細胞浸潤により拡張を伴わない 2b に亜分類される。

Type 3 は下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたし、Type 4 では肝門部胆管のみに狭窄が認められ、いずれも胆管癌との鑑別を要する。超音波内視鏡検査(Endoscopic ultrasonography, EUS)、IDUS、細胞診、胆管生検などにより鑑別を行う。

いわゆる膵内胆管を除く肝外胆管の狭窄は胆管癌との鑑別が重要であり Type 4 に準じて診断する。

## 胆管壁肥厚像

対称性で平滑な内側縁、上皮が保たれた胆管壁肥厚像が特徴的である。また、胆管壁肥厚像は

胆管像における胆管狭窄部のみだけではなく、胆管非狭窄部においても広範囲に認めることが多い。

EUS：内膜面が平滑な壁肥厚を下部胆管から肝門部胆管まで広範囲に認める。

IDUS：全周性で対称性の壁肥厚を呈し、内側縁と外側縁は平滑で、内部は均一なエコーを認めることが多い。また、胆管非狭窄部位においても胆管狭窄部と同様な壁の肥厚を認める。

CT/MRI:全周性、同心円状の胆管壁肥厚として描出され、胆管長軸方向に沿って比較的長い胆管壁肥厚がみられる。壁肥厚部では内腔側は平滑に保たれることが多く、MRI の T2 強調像や MRCP では狭細化した胆管内腔が線状高信号として確認出来ることが多い。また外側でも周囲脂肪組織との境界面は通常明瞭に保たれる。症例によっては非連続な多発胆管壁肥厚がみられることがある。

US：層構造を呈するか低エコーの壁肥厚として描出される。

### III. 血清学的所見

高 IgG4 血症とは 135 mg/dl 以上が一つの基準である。高 IgG4 血症を認めない IgG4 関連硬化性胆管炎の診断には注意を要する。血清 IgG4 は本疾患にとって優れた血清マーカーであるがアレルギー疾患、天疱瘡、寄生虫疾患などでも上昇することがあり、高 IgG4 血症は必ずしも本疾



患に特異的ではない。また胆管癌、原発性硬化性胆管炎、膵癌でも高 IgG4 血症を伴うことがあるため注意が必要である。

#### IV. 病理所見

IgG4 関連硬化性胆管炎の診断において、他疾患、特に胆管癌との鑑別のために胆管生検や細胞診は必要である。しかし、IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管生検による確定診断はしばしば困難である。IgG4 関連硬化性胆管炎の病理像は、胆管の粘膜から漿膜にかけてびまん性のリンパ球と形質細胞浸潤、花筵状線維化、閉塞性静脈炎および好酸球浸潤を特徴とするが、胆管上皮の病理所見はしばしば正常であるためである。

以下の特徴的な組織所見を認める。

- 1) 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。しばしば好酸球浸潤を伴うが、好中球浸潤はまれである。胆管上皮に細胞障害や炎症細胞浸潤はみられない。IgG4 関連硬化性胆管炎の病変の主座は胆管壁内にあり、胆管生検で病変部が採取されることはまれである。上皮障害を伴う炎症を認めた場合には、原発性硬化性胆管炎との慎重な鑑別を要する。IgG4 関連硬化性胆管炎の切除材料においては、胆管上皮への好中球浸潤やびらんの形成を認めるが、これはステント留置に伴う二次的な変化と考えられている。
- 2) 強拡大 1 視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める。ただし、胆管癌や原発性硬化性胆管炎の症例の中にもこのカットオフ値を超えるものがあり、病理診断項目①②の

所見のみで IgG4 関連硬化性胆管炎の確定診断にはならない。IgG4 関連硬化性胆管炎における IgG4 陽性細胞は、病変内にびまん性に浸潤し、切除材料では通常、強拡大 1 視野当たり 50 個を超える。IgG4/IgG 陽性細胞比が高値 (>40%) であることも特徴である。

- 3) 花筵状線維化 (storiform fibrosis) は、不規則な渦巻状を呈する線維化で、内部に炎症細胞 (リンパ球、形質細胞) 浸潤を伴うことが多い。
- 4) 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) は、炎症細胞浸潤と線維化から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ものである。花筵状線維化や閉塞性静脈炎は切除材料では高頻度に認められるものの、生検組織で遭遇することはまれである。
- 5) 胆管癌を除外するため、胆汁細胞診や胆管擦過細胞診、経乳頭的胆管生検を行うことが重要であるが、いずれも胆管癌診断における感度が低いため、陰性 (腫瘍細胞なし) と判定されても腫瘍の可能性を否定するものではない。可能な限り、複数の検査を組み合わせる施行することが望ましく、臨床診断と細胞診・生検診断が異なる場合には、再検も考慮する。
- 6) 病理組織学的確診は通常は外科的手術検体において得られる。生検組織で病理組織学的確診になることはまれである。
- 7) 十二指腸乳頭生検は通常は自己免疫性膵炎の有無を反映するが IgG4 関連硬化性胆管炎の補助診断に有用な場合もある。

V. 胆管外病変 1 型自己免疫性膵炎, IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (Mikulicz 病)、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病

高率に1型自己免疫性膵炎を合併するため、1型自己免疫性膵炎はIgG4関連硬化性胆管炎の診断に最も有用なIgG4関連疾患である。他に多くのIgG4関連疾患を合併するが、コンセンサスの得られているIgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症、IgG4 関連腎臓病を本診断基準における胆管外病変とする。これらの病変はIgG4関連硬化性胆管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。

## 1) 1型自己免疫性膵炎

膵のびまん性腫大や腫瘤状を呈し、主膵管の不整狭細像を特徴とする。自己免疫性膵炎診断基準2018を用いて診断する。

2) IgG4 関連涙腺・唾液腺炎①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、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・唾液腺炎の殆どは抗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結節状病変が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。

3) IgG4 関連後腹膜線維症 ① 後腹膜を中心とする線維性結合組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瘤がみられる。尿管閉塞をきた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瘤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。

4) IgG4 関連腎臓病 ①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。② IgG4 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、単発性腎腫瘤、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。膵内胆管の狭窄もステロイド治療により劇的に改善することが多いが、時に残存することがある。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。しかし、悪性リンパ腫で

もステロイド投与により改善する可能性がある。また、胆道癌においてもステロイド投与により、軽度、狭窄が改善して見える症例がある。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班

平成 31 年度第 1 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：4 月 29 日（月） 13：00～15：00

場所：ダイワロイネット名古屋新幹線口 3F 会議室

参加者：

岡崎和一、竹島健、河内泉、石川秀樹、石坂信和、梅原久範、窪田賢輔、川野充弘、水島  
伊知郎、片岡仁美、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. 昨年 12 月 14 日（金）に開催された IgG4 関連疾患レジストリ委員会の議事録について参加者  
により確認された（資料 1）。

2. IgG4 関連疾患レジストリシステム構築の進捗状況（資料 2）

岡崎班長、石川先生より web 登録システムの入力方法や手順について、web 登録システムを  
提示したうえで説明があった。

石川先生からの説明内容は以下のとおりある。

- 登録に使用できる PC は 1 台のみ、PC は各施設で用意。
- 本レジストリでは、AMED が用意した EDC システムを用いて Web 登録するが、本システム  
は、登録に時間がかかり、使い勝手が悪い。
- 登録手順は以下の通り
  - 1) 登録基準に合致する IgG4 関連疾患患者に確認（対象となる症例は IgG4 関連疾患  
包括診断基準 2011 において IgG4 関連疾患の確定群、準確定群、疑診群と診断さ  
れたもの）。
  - 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
- 本レジストリ研究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。
- 対象となる症例は原則全例登録を目指す。IgG4 関連疾患は多臓器疾患であるため、各施  
設内では全科に呼びかけて登録する。

岡崎班長から以下の追加説明があった。



- データ登録できる PC は 1 施設 1 台のみであることがわかった。登録用 ID を付与するにはコストがかかるため今後 ID 付与については再考が必要(1 施設 1 つの ID とする予定)。
- 本レジストリ研究用のデーターセンターについて外部委託を予定している。
- IgG4 関連疾患全国疫学調査の実施には費用面から継続して実施することはできない。したがって、本レジストリを用いて各年度ごとの推定患者数を算出し、定点調査を実施することは非常に重要。
- 7 月 27 日(土)に開催予定の令和元年度 IgG4 岡崎班会議で班員にアナウンスの後、IRB で承認された施設から順次登録を開始する。

参加者からの以下の質問に対し岡崎班長、石川先生より解答がなされた。

- 個人情報を登録するがセキュリティは十分なのか？(松井先生)
  - 各施設が患者個人情報を事務局に送ることは一切なく、個人情報を含めたデータは、各施設が AMED が用意する EDC システムに web 登録する。今回使用する EDC システムは AMED が用意するセキュリティが十分に担保されたものであり、個人情報の管理についてはきわめて安全である。  
事務局のみ個人情報を閲覧することが可能であり、必要に応じて事務局から被登録者に連絡を取ることもある。
- 血液検体を用いた遺伝子調査を研究内容に加えると、IRB での承認や患者からの同意取得のハードルが上がるので、研究内容から遺伝子調査を省くことはできないか？(松井先生)
  - 本研究は AMED 難病プラットフォームを用いたレジストリ研究である。AMED 難病プラットフォームでは、収集した患者情報やゲノム情報を他の難病研究班と共有するが目的であり、遺伝子調査については省くことはできない。ただし、IgG4 関連疾患については現時点では新たにゲノム解析を行う予定はない。  
遺伝子調査を拒否された患者は、本研究に登録できないものとする。
- 当施設では 200 例ほどの登録を予定しているが、これら被登録者の情報を入力することは膨大な労力を要するが…(高橋先生)
  - 本レジストリ研究は、厚生労働科学研究費補助金をもとに実施されるため、毎年度研究報告書の作成が必要である。そのため、ID 付与された医師以外の医師、秘書の協力を得ながら、初回のデータ入力に同意を取得してから 1 ヶ月以内、また追跡調査(前年のデータ登録)では毎年 5 月～8 月の 4 ヶ月間で入力することを目標としてほしい。

3. 「オールジャパンとしての多施設共同研究テーマ」について資料 3 を用いて参加者において再

確認した（資料 3）

#### 4. 個別研究について（資料 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）」について参加者において再確認した。循環器分科会からは個別研究計画書の提出があった旨が報告され、次回のレジストリ委員会で研究実施の可否について審議することとなった。

#### 5. その他

事務局より以下の連絡があった。

先日、京都大学医の倫理委員会で中央審査を受け承認を得られたが、その後数ヵ所変更すべき点が発覚した。現在、同倫理委員会に対し変更申請を行っているが、変更が承認された際には、再度各施設に研究実施計画書と患者説明文をお送りする。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班

令和元年度第 2 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：令和元年 7 月 27 日（土） 13：05～13：35

場所：京都大学楽友会館

参加者：

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、松井祥子、能登原憲司、池浦 司

（敬称略）

- ・ 石川先生よりレジストリシステムの稼働開始は 9 月 1 日とすると報告があった。登録ページのトップ画面およびマニュアルに事務局代行（レジストリ事務局）の電話番号とメールアドレスを明記するため、登録するうえでの質問はそちらを通して行ってもらおう。

事務局代行連絡先：

メールアドレス [nishiguchi-mi@medical-rs.com](mailto:nishiguchi-mi@medical-rs.com)、電話番号 06-6202-5446

- ・ 岡崎先生より ID 付与の再募集について班員にメールし研究参加を募る（申し込みの締切は 8 月 31 日）。
- ・ IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定（案）と IgG4 関連疾患登録システムを用いた新規研究申請書（案）の内容を出席者で確認し承認された。
- ・ 現在、4 課題の新規研究申請書が提出されているが、これらは 12 月のレジストリ委員会で審査され、研究分担者会議に付議される予定。石川先生より、このような新規研究申請書が提出された場合、レジストリ委員会では研究内容を吟味し同研究に参加する施設での倫理審査の必要性を決定する必要があると説明があった。また、新規研究によって新たに調査項目を増やす場合、EDC システム上の項目追加に対する費用は発生しない。
- ・ 現時点では、遺伝子解析を行う予定はないが、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」の検体で新たに特定の遺伝子を調査したいとなれば、上記研究に参加していた協力者の了解を得たうえで、新たに倫理審査を受ける必要がある。
- ・ 今回のレジストリ研究では、当分の間は検体（末梢血）採取の必要はない。ただし、将来の使用を見込み、各講座研究室で検体（末梢血）を保管することには問題はない。

- ・ 石川先生より被検者に対する受診勧告や研究者に対する欠損データ入力催促などの連絡およびデータ解析については、事務局代行では対応できないことがあると説明があった（追加費用が必要）。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」

令和元年度第 1 回合同会議 議事録

令和元年 7 月 27 日（土）10：00～11：25、14：15～17：30

会場：京都大学楽友会館

1. 研究代表者挨拶と研究全体の進捗状況

岡崎班長より、以下の内容が説明された。

- ・ 本年度中に臓器疾患別指針作成・改訂の完成をとレジストリ稼働と実態調査を目指す。
- ・ 各臓器別の IgG4 関連疾患診断基準は適宜改訂中である。
- ・ レジストリ委員会にてレジストリシステムを構築し本日公開する。
- ・ IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂作業を開始している。

2. IgG4 関連疾患患者レジストリ構築の進捗状況

岡崎班長、石川先生よりレジストリ構築の進捗状況について以下の報告があった。

- ・ 患者登録に使用できる PC は各施設で 1 台のみ、PC は各施設で用意。
- ・ 本レジストリでは、AMED が用意した EDC システムを用いて Web 登録するが、本システムは、登録に時間がかかる。
- ・ 登録対象となる症例は IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 において IgG4 関連疾患の確定群、準確定群、疑診群と診断されたもの。
- ・ 厳しいファイヤーウォールでセキュリティが完全であるため、個人情報も入力する。
- ・ 追跡調査は、5 月から 8 月までの 4 ヶ月間に、前年の 1 月～12 月の診療情報などについて入力し、必須項目は、生存確認有無、生死、再燃有無、発癌有無とする。
- ・ プロトコル内には、検体（末梢血）採取し保存するとなっているが、予算の関係から、現時点では検体採取は必須ではない。
- ・ 京都大学松田先生により行われた「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・自己免疫性脾炎における疾患関連遺伝子の解析」に登録された症例とリンクすることが可能。
- ・ 各施設が入力した登録したデータは、その施設のみ確認できる。
- ・ レジストリの運営は、「IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定」に従いレジストリ委員会を中心に行う。
- ・ 京都大学医の倫理委員会で中央審査が行われ承認を得た。中央倫理審査で研究実施が可能か否かを各施設の倫理審査委員会に確認すること。

3. IgG4 関連疾患全国調査について

石川先生より IgG4 関連疾患全国調査について以下の報告があった。

- ・ 臓器別診断基準ごとに一次アンケートを行うこととなったが、まずはミクリツ病について一次調査を行った。
- ・ 3041 施設に一次調査書類を送付、本年度内に 2 次調査を行う。
- ・ 一次調査の返答では、1266 施設（41.6%）の回答率であり、確定診断は 870 例であった。これをもとに推定患者数を算出する予定である。

平野先生より臓器別診断基準ごとにアンケートを行い、これをもとに IgG4 関連疾患の推定患者数を算出すると、疾患は多臓器に及ぶことが多いため、過大評価にならないかとの質問があった。これに対し

石川先生より二次調査で収集する他臓器病変の情報をもとに患者数を算出するとの回答があった。ミクリツ調査に眼科が入っていないが、今年度眼病変を調査するので涙腺炎はその時に合わせて調査する。

#### 4. IgG4 関連疾患包括診断基準改訂について

梅原先生より現行 IgG4 関連疾患包括診断基準の作成経緯、現在の改定作業の進捗状況について説明があり、出席者で改定案を確認した。

- ・ 三森先生より、改定案内の注釈 4 ステロイド反応性において「ステロイド治療を積極的に推奨するものではないが」となっているが、これはステロイド治療を禁じているように受け取れるため、「診断的治療のためのステロイド使用は避ける」という内容にしたほうがよいとの意見があった。
- ・ 松井先生より、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 に記載されている疾患概念では、IgG4 関連疾患は fibroinflammatory disease とし、fibrosis に重きをおかれていたのに対し、改定案の病理学的診断では③として線維化が独立していることから、改訂版での疾患概念に関する記載も改訂を加える必要があるのではないかと意見があった。
- ・ 岡崎班長より改定案に対し意見があれば、8 月 16 日までに事務局宛まで連絡するよう説明があった。

#### 5. IgG4 関連疾患包括診療ガイドライン作成について

川野先生より主に非専門医に向けた IgG4 関連疾患包括診療ガイドラインの作成作業を行っている旨が説明された。

#### 6. IgG4 測定試薬変更における測定値の高値傾向について

上原先生より、ニッポーメディカル社の IgG4 測定試薬と既存法との比較では、低濃度域では同等の測定値であったが、高濃度になるとニッポーメディカル社の測定値が約 40% 高値となることが報告された。

#### 7. 分科会報告

##### ① 消化器疾患分科会

川分科会長より分科会会議では、IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国調査、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証、自己免疫性膵炎生検診断のガイダンス(案)、IgG 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂、自己免疫性膵炎の全国調査、AIP に合併した炎症性膵嚢胞の全国調査結果、自己免疫性膵炎(AIP)における EUS-FNA の病理学的診断能の検討、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別における新規自己抗体の有用性についての発表があったと報告された。

##### ② ミクリツ病分科会

高橋分科会長より IgG4 関連ミクリツ病の診断基準の改定作業の進捗状況の説明があり、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準の最終案が提示された。九州大学森山先生により報告された IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性について説明があった。

岡崎班長より生検について説明があり、部分生検や針生検でも IgG4 関連ミクリツ病の診断は可能との返答があった。

##### ③ 眼疾患分科会



後藤分科会長より IgG4 関連癌疾患の臨床像や治療内容について他施設後ろ向き検討を行い、その結果が報告された。また、臨床像に男女差があることについても報告があった。

④ 呼吸器疾患分科会

松井分科会長より肺単独のびまん性肺病変を収集し解析を予定していること、肺病変はキャッスルマン病との鑑別が困難であること、膠原病肺との鑑別も可能となるよう IgG4 関連呼吸器診断基準の改訂案を作成すること、レジストリ研究としては IgG4 関連呼吸器疾患の肺野画像解析を予定していることが報告された。

⑤ 循環器疾患分科会

石坂分科会長より分科会審議内容の報告があった。冠動脈造影以外にも冠動脈 CT などでも偶然 IgG4 関連疾患の血管病変が発見されるケースがあることを参加者で認識してほしいと追加コメントがあった。

⑥ 腎臓病分科会

川野分科会長より IgG4 関連腎臓診断基準（2011）の妥当性に関する検討を行ったことが報告された。花筈状線維化が診断感度を低下させていることが判明し、腎外病変をうまく取り入れることで診断率の向上が期待できるとの報告があった。

⑦ 内分泌・神経疾患分科

赤水分科会長より分科会審議内容の報告があった。IgG4 関連甲状腺疾患診断基準（案）が作成され今後パブリックコメントを求めること、IgG4 関連下垂体炎の診断基準の作成を検討していること、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）の妥当性の検証を予定していることが報告された。

⑧ リンパ節・病理分科会

能登原先生より分科会審議内容の報告があった。自己免疫性脾炎生検診断のためのガイダンス（案）内の AIP の生検診断について説明があった。

8. その他

事務局より、令和元年度第 2 回合同会議は令和元年 12 月 20 日（金）に京都大学楽友会館で行われることが報告された。

12 月に中間評価があるので、例年のように直前に連絡がくるので業績を準備しておいてほしい。本年度がこの研究班の最終年度となるので、年度末の報告書は今年度と過去 3 年度の総括報告書の 2 種類作成が必要なので、併せて留意してほしい。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診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：令和元年 7 月 27 日（土）11 時 30 分～13 時 00 分

会場：京都大学楽友会館 2 階 会議・講演室

1. IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国調査、田中篤先生（帝京大学）

田中先生より、2018 年度に受療した IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎の患者数及び性別を一次調査したこと、一次調査の結果は IgG4-SC で 380 例、IgG4-AIH で 35 例であったこと、現在二次調査中であることが報告された。

2. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証：各種診断基準との比較検討、渡邊貴之先生（信州大学）

渡邊先生より、JPS2018 は JPS2011 と比較して診断能は上昇していたことが報告された。今後は MRCP の有用性の検証（川先生からの意見）と JPS2018 の特異度の解析（岡崎先生からの意見）が必要であるとの意見があった。

3. 自己免疫性膵炎生検診断のガイダンス(案)、能登原憲司先生（倉敷中央病院病理）

能登原先生より、自己免疫性膵炎生検診断のガイダンス(案)内の基本的事項について説明があり、病理所見で確定診断が得られたとしても、臨床医による臨床情報の評価も鑑みて総合的に診断を行うことが重要であることが強調された。窪田先生より、FNA 検体では病理基準の①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化、②IgG4 陽性形質細胞浸潤>10/HPF しか評価できないことが多いため、これら 2 つの重み付けを検討してはどうかと意見があった。これに対し、能登原先生より確かに花筈状線維化が少ない症例があるため、IgG4 陽性細胞数の基準を上げることで確診症例となる基準も検討しているとの意見があった。また、本谷先生より、FNA 検体での IgG4 免疫染色の条件について質問があったが、能登原先生より FNA 検体では採取時に形質細胞が破砕され免疫染色の判定困難になるケースがあるので、これを改善できれば IgG4 免疫染色による診断が向上するのではとの回答があった。塩川先生からは、AIP と acinar-ductal metaplasia (ADM) との鑑別を強調してはとの意見があった。

4. IgG 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂、中沢貴宏先生（名古屋市立大学）

中沢先生より、現行の IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準について、自己免疫性膵炎診断基準 2018 および IgG4 関連硬化性胆管炎臨床ガイドラインと整合性がとれた改定作業を

行っていることが報告された。胆管外病変（OOI）は、自己免疫性膵炎だけとするかについては、岡崎先生から国際的な観点からも自己免疫性膵炎診断基準 2018 にある OOI を採用してはとの提案があり、出席者で了解された。今後は日本胆道学会学術集会で公聴会が行われる予定との報告があった。

5. 自己免疫性膵炎の全国調査、正宗淳先生（東北大学）

正宗先生より、自己免疫性膵炎の全国調査の二次調査結果が報告された。今後は膵癌と自己免疫性膵炎との関連性について病理的・遺伝子的に精査していくことが必要との意見があった。

6. AIP に合併した炎症性膵嚢胞の全国調査結果について、窪田賢輔（横浜市立大学）

窪田先生より、AIP に合併した炎症性膵嚢胞の全国調査結果について報告された。解析により AIP に合併した炎症性膵嚢胞は、大きさ 40 mm 以下で、嚢胞内出血がなければ、ステロイドが安全に投与できる可能性が示唆されたと説明があり、この検討結果は 2019 年 11 月の APA/JPS 合同会議で報告されると説明があった。

7. 自己免疫性膵炎（AIP）における EUS-FNA の病理学的診断能の検討、本谷雅代（札幌医科大学）

本谷先生より自己免疫性膵炎（AIP）における EUS-FNA の病理学的診断能の検討について報告があった。フランシーン型 FNA 針では病理所見 4 項目中 3 項目以上の陽性率が高く診断に有用であることが報告された。

8. IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別における新規自己抗体の有用性、栗田威（京都大学）

栗田先生より、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別における新しいバイオマーカー（抗 X 自己抗体）について報告があった。現在、抗 X 自己抗体による新規診断キットを作成中で、2-3 年後の薬事申請・承認を目指していることが説明された。岡崎先生より抗 X 自己抗体がどのように病態発症に関与しているのかについても検討すべきとの意見があった。

## IgG4 眼疾患分科会 議事録 (2019/7/27 11:20-12:45)

出席者： 後藤浩(東京医大)、古田実(福島県立医大)、大島浩一(岡山医療センター)、高比良雅之(金沢大)、小川葉子(慶応大)、臼井嘉彦(東京医大)、坪田欣也(東京医大)

### 1) IgG4 関連眼疾患の診断基準の妥当性について

2015 年に本研究班の眼科分科会のメンバーで作成、発表した IgG4 関連眼疾患の診断基準については、その後、複数の施設から validation に関する学会発表が散見されるが、多数例を対象とした報告はない。本分科会で改めて validation を行うことの是非が討議された。

### 2) IgG4 関連眼疾患の診療ガイドラインの作成について

いわゆる Minds に則ったガイドラインの作成は困難が予想されるが、診断基準が報告されている以上、眼科分科会の次のステップとして治療指針の作成は必要であり、今後、取り組んでいくことが確認された。

### 3) IgG4 関連眼疾患におけるトリアムシノロンアセトニドの局所注射について

眼病変に対するやや特異な治療法である副腎皮質ステロイド薬(トリアムシノロンアセトニド)の局所注射は、確実に効果は期待することができ、ステロイドの全身投与を回避、あるいは投与量の減量に貢献していることは間違いないが、実はその効果に関する臨床報告はほとんどない。エビデンス作りを進めていきたい治療法ではあるが、もともと本症の治療としては適応外使用となるため、前向き研究等を行うにはハードルが高く、実現は困難と思われる。

### 4) 分担研究者へのレジストリ登録のお願い

今後進められていく予定のレジストリ登録であるが、研究分担者の施設で眼科以外の診療科がレジストリの窓口になる可能性がない場合には積極的に参加していただくことを、各分担研究者にお願いした。

### 5) IgG4 関連眼疾患の重症度分類について

重症度分類については既に本分科会で試案が提案され、眼科の分担研究者の間ではほぼコンセンサスが得られているが、今回の班会議において重症度分類については一時、凍結との話が出たため、今回は検討項目から除外した。

### 6) その他

東京医大眼科の坪田欣也先生から、IgG4 関連眼疾患における採血データを用いたクラスター解析の結果についての発表が、また、福島県立医大の古田実先生から、視機能低下を来した IgG4 関連眼疾患の症例についての紹介と、視機能低下のない症例との臨床像や検査データの差異についての報告があった。

また、班会議で今後、作成予定である IgG4 関連疾患のガイドンスについて、記載表現の確認や追加項目の検討が行われた。

2019 年 7 月 岡崎班班会議 呼吸器分科会討議録  
 2019. 7. 27 @ 京大 楽友会館  
 (出席：松井祥子、山本 洋、源 誠二郎、早稲田優子)

<プログラム>

- 1) 診断基準の問題点と鑑別診断について
  - ①臨床現場で頻度の高い鑑別疾患
  - ②文献にある IgG4 関連呼吸器疾患と呼吸器診断基準
  - ③血清 IgG4 高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例の検討
  - ④キャッスルマン病との鑑別
- 2) IgG4-RD レジストリを用いた分科会研究テーマについて
- 3) 全体のまとめ

<検討内容>

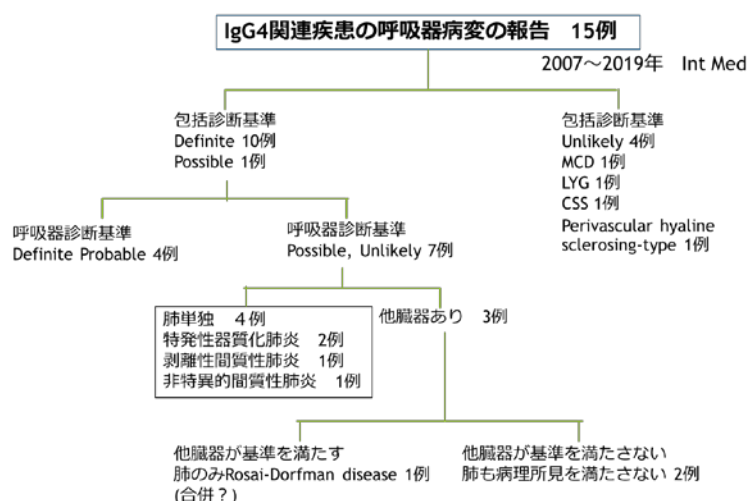
1)ー①臨床現場で頻度の高い鑑別疾患 (源)

IgG4 135mg/dl 以上かつ胸部異常影を呈する 43 例を検討した。その内訳は、EGPA 13 例、好酸球性肺炎 (EP) 10 例、ABPA 5 例、間質性肺炎 9 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)、石綿肺 各 1 例であった。外科的肺生検を試行した間質性肺炎 3 例中 2 例が間質性肺炎、1 例が器質化肺炎であった。間質性肺炎は臨床・画像・病理による総合的な判断が必要と考えられた。

1)ー②文献にある IgG4 関連呼吸器疾患と呼吸器診断基準 (早稲田)

2007 年から 2019 年 6 月までの総合内科系雑誌の「IgG4-RD, lung/ pulmonary」の key words で検索した結果を右図に示す。包括診断基準に照合して合致例は 11/15 例。呼吸器疾患診断基準に合致するものは 4/11 例であった。また他臓器は IgG4-RD だが、呼吸器は他疾患であったものが 1 例あった。呼吸器疾患診断基準に合致しない 7 例中 4 例は肺単独の間質性肺炎であった。

右図の枠内の肺単独病変に関しては、1)ー③参照。





1)ー③血清 IgG4 高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例の検討（山本）

2019 年 10 月開催の東京びまん性肺疾患研究会と共同で、「血清 IgG4 高値、かつ 外科的肺生検で IgG4+細胞>10/HPF かつ IgG4+/IgG+細胞比>40%（結節・腫瘍・キャスルマンは除外）」の症例を募り、MDD（Multidisciplinary discussion：臨床・病理・放射線による多職種の集学的検討）にて検討予定。

現在 28 例を検討中だが、膠原病関連肺疾患、分類不能間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、キャスルマン病などが示唆される病態・所見を有する症例がある。これらをどのように分類するかが課題。

1)ー④IgG4-RRD の画像の特徴（松井）

IgG4 関連呼吸器疾患の画像の特徴について、傍椎体病変を研究。69 例中 5 例に確認。腎・後腹膜病変を合併する例が多かった。一方、特異的とは言えず、文献的には ANCA 関連血管炎（MPO, PR3 どちらも）にも報告がみられていた。

⑤キャスルマン病との鑑別（松井）

現在、梅原 WG 長中心に IgG4-RD 包括診断基準 2019 案が検討されている。この案の病理部分では①リンパ球形質細胞浸潤②IgG4+/IgG+比>40%、③線維化（花筵）or 閉塞性静脈炎 の 3 項目中 2 項目で診断可能となり、線維化のない肺のキャスルマン病が IgG4-RD に包括される懸念がある。呼吸器疾患診断基準での照合による鑑別を普及させる必要がある。

2) IgG4-RD レジストリを用いた研究テーマについて（半田知宏 代：松井）

現在富士フイルムと京都大学が「AI 技術を用いた間質性肺炎の診断支援」技術の共同開発に成功し 2019 年 4 月にプレスリリースした。この技術で肺野陰影（網状陰影、すりガラス陰影、蜂巣肺、コンソリデーション etc）、気管支、血管の自動検出と定量解析が可能になることから、IgG4 関連呼吸器疾患の肺野画像解析にも応用していく。条件設定をした胸部 HRCT を呼吸器関連施設で収集し、臨床症状や呼吸機能、治療の反応性などの特徴を研究する。

5) まとめ

肺単独の病変において包括診断基準を満たすが IgG4-RRD とは特徴が異なる疾患が存在する。現在の IgG4-RRD 診断基準を用いて、これらの症例を評価していく予定である。

lgG4 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  
循環器分科会 議事録

2019 年 7 月 27 日(土) 11 時～13 時

(出席)

笠島里美先生(金沢大学)

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)

網谷英介先生(東京大学)

まず、大阪医科大学 石坂から、lgG4 関連疾患のレジストリー登録についての現状と、各施設における、対応についての説明が行われた。

次に、金沢大学の笠島里美先生より、胃がん、および胃粘膜下腫瘍の手術ケース後の病理学的な検討により、粘膜下層における小動脈レベルの血管において、lgG4 関連動脈周囲炎と判断できる症例についての報告がなされた。

続いて、大阪医科大学 石坂より、lgG4 関連動脈周囲炎に、弁組織に lgG4 陽性細胞浸潤を伴う大動脈弁狭窄症の症例提示と、網羅的検討による、大動脈弁組織への lgG4 陽性細胞浸潤の有所見割合についての報告がなされた。

東京大学の網谷英介先生からは、冠動脈―肺動脈瘻の瘤状拡張に対して手術が行われた症例が提示され、術後の組織学的検討から、shunt 血管が lgG4 関連疾患の特徴を有することが報告された。

最後に、金沢大学の水島伊知郎先生から、lgG4 関連疾患の診療にあたり、非専門医の先生方にどのような点に留意して、相談していただくべきか、今後まとめていく必要があることなどが報告された。

分科会で提示された症例などについては、午後には開催された、各分科会説明において、その概略が紹介された。

## リンパ節・病理分科会 議事録

日 時： 2019 年 7 月 27 日（土） 11：00～13：00

場 所： 京都大学楽友会館

出席者： 佐藤 啓（愛知医科大学），佐藤康晴（岡山大学）

昨年策定した IgG4 関連疾患の除外診断基準案について、内容の再確認を行うとともに英語論文化することを目指し、その作成内容について議論を行った。投稿先については、日本病理学会の公式英文雑誌である「Pathology International」に投稿する方向で、話がまとまった。

**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ならびに診療指針の確立を目指す研究」**  
**研究分担者会議 議事録**

日時：令和元年 12 月 20 日（金） 12 時 15 分～12 時 45 分

会場：京都大学楽友会館 1 階 会議室

- ✓ 岡崎班長より研究班の進捗状況が報告された。特に、IgG4 関連疾患レジストリ研究では、現在 18 施設で倫理審査の承認が得られていることが報告された。本研究では AMED 難病プラットフォームを用いた国のデータとなり得る研究であるゆえ、参加施設においては IgG4 関連疾患患者を全例登録するよう説明があった
  
- ✓ レジストリ委員会において、以下 5 件の IgG4 関連疾患登録システムを用いた新規研究が承認されたことが報告された。
  - 「IgG4 関連動脈周囲炎と動脈硬化との関わりに関する多施設共同観察研究」  
金沢大学附属病院 川野充弘先生
  - 「IgG4 関連血管病変と炎症像との関わりに関する多施設共同観察研究」  
金沢大学 笠島里美先生
  - 「IgG4 関連冠動脈病変の予後予測因子探索」  
北海道大学 真鍋徳子先生
  - 「冠動脈 IgG4 関連動脈周囲炎の治療法確立に関する多施設共同観察研究」  
金沢医療センター 松本康先生
  - 「IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する外科的手術の治療効果に関する多施設共同観察研究」  
国立病院機構金沢医療センター 笠島史成先生これらの研究は、個別研究として行うのか、分科会内のオールジャパン研究として行うかについて分科会で再審議される予定であると報告された。
  
- ✓ 岡崎班長より令和 2 年度以降の次期班長は、九州大学口腔顎顔面病態学講座の中村誠司先生が推薦され、参加研究分担者一同で了承された。
  
- ✓ 岡崎班長より、研究成果申告書の提出について、今年度は最終年度であるため、令和元年分と 3 年間の総括報告の 2 種類の提出が必要であると説明があった。

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ならびに診療指針の確立を目指す研究」  
IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：令和元年12月20日（金） 11時35分～12時10分  
会場：京都大学楽友会館 1階 特別室

IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定第5条に従い、岡崎班長が議長となり以下5件の IgG4 関連疾患登録システムを用いた新規研究申請の審議を行った。

- 「IgG4 関連動脈周囲炎と動脈硬化との関わりに関する多施設共同観察研究」  
金沢大学附属病院 川野充弘先生
- 「IgG4 関連血管病変と炎症像との関わりに関する多施設共同観察研究」  
金沢大学 笠島里美先生
- 「IgG4 関連冠動脈病変の予後予測因子探索」  
北海道大学 真鍋徳子先生
- 「冠動脈 IgG4 関連動脈周囲炎の治療法確立に関する多施設共同観察研究」  
金沢医療センター 松本康先生
- 「IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する外科的手術の治療効果に関する多施設共同観察研究」  
国立病院機構金沢医療センター 笠島史成先生

上記研究は審査の上、患者レジストリのデータを用いて研究が実施されることが許可されたが、以下について付言があった。

- ✓ 本レジストリ委員会では、個別研究を行うにあたり、当該研究の研究責任者、共同研究者が登録したデータをレジストリシステムより抽出してよいかどうかを審査する（岡崎班長）。
- ✓ 個別研究の研究責任者の施設と共同研究者の施設では、当該研究の実施について各施設の倫理審査委員会において審査を受ける必要がある（岡崎班長）。
- ✓ デフォルトにない検査データなどは「自由記載」に記載する。血圧については入力するボックスを設ける（石川先生）。
- ✓ 負荷心電図のデータを全例で入力するとすると侵襲になる可能性がある（侵襲ありとするかどうかは倫理審査委員会の判断）（石川先生）。

- ✓ PET、IL6 など保険適応外検査のデータはどのように収集するのか？（岡崎班長）→研究費等で賄うが、混合診療となる可能性もある。これについては倫理審査委員会の判断に委ねる（石川先生）。
- ✓ 分科会で研究課題を決める際に、個別研究として実施するのか、オールジャパン研究として実施するのかを分科会長が中心となって各分科会で決定していくようお願いします（岡崎班長）
- ✓ IgG4 関連疾患レジストリは AMED プラットフォームを利用したもので収集したデータは国の財産となる（石川先生）。
- ✓ 個別研究について倫理審査委員会に申請する際、必要であれば研究計画書などの内容を確認します（石川先生）。
- ✓ レジストリ研究に参加している施設は全例登録で義務である。レジストリ研究に参加しているにもかかわらず登録せずに個別で研究を行うことはあってはならない。



## 眼科分科会 報告書 (2019 年 12 月 21 日 京都大学楽友会館)

本研究班の眼科分科会のメンバーが中心となって 2015 年に報告した IgG4 関連眼疾患の診断基準は、分科会施設におけるバリデーションの他、既に国内の複数施設で検証が行われ、診断基準として妥当であることが日本臨床眼科学会や日本眼腫瘍学会において報告されてきた。

一方、本研究班の多施設共同研究の結果、IgG4 関連眼疾患では約 1 割の症例が視力低下、視野障害、複視などの視機能障害を来することが明らかとなった。現行の診断基準では視機能障害に関する記述はないため、眼病変の診断基準の中に、そのような症例の存在が認識できるような文言を付記したほうがよいのではとの議論が多く寄せられた。その他にもマイナーチェンジが好ましい表記がいくつか指摘された。

以上の議論の結果、IgG4 関連眼疾患の診断基準を小改変し、下記のように改訂することを眼科分科会として提案することとした(アンダーラインの部分)。

なお、病理組織学的な診断条件として現在は、「著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、ときに線維化がみられる。IgG4 陽性の形質細胞がみられ、IgG4(+)/IgG(+)細胞比が 40%以上、または IgG4 陽性細胞数が強拡大視野内に 50 個以上、を満たすものとする。」と定められているが、今後、包括診断基準や、涙腺・唾液腺病変(ミクリッツ病)の診断基準の改変によっては、整合性を踏るべく小改変を行う可能性も残すことにした(アンダーラインの部分)。

### 改訂版 Ig4 関連眼疾患の診断基準(案)

- 1) 画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大の他、様々な眼組織に腫瘤、腫大、肥厚性病変がみられる。これらの病変で説明可能な視神経障害がみられることがある。
- 2) 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、ときに線維化がみられる。IgG4 陽性の形質細胞がみられ、IgG4(+)/IgG(+)細胞比が 40%以上、かつ IgG4 陽性細胞数が強拡大視野内に 50 個以上、を満たすものとする。  
しばしば胚中心がみられる。
- 3) 血清学的に高 IgG4 血症を認める(>135 mg/dl)

確定診断群(definite): 1)+2)+3)

準確診断群(probable): 1)+2)

疑診断群(possible): 1)+3)

鑑別疾患: Sjogren 症候群, リンパ腫, サルコイドーシス, 多発血管炎性肉芽腫症,

甲状腺眼症, 特発性眼窩炎症, 感染性涙腺炎 や眼窩蜂巣炎

注意: 病理組織学的にリンパ腫では IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり, 慎重な鑑別を要する

## 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」

#### 消化器疾患分科会 議事録

日時：令和1年12月20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疾患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総括が報告された。

- ✓ 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定が行われた。「膵臓」に『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）』として掲載された。英語版は Pancreas の Letter to Editor に掲載された。
- ✓ 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 は改定作業中。
- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準は改定作業中。
- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインが作成され、英語版が J Hepatobiliary Pancreat Sci. に掲載された。
- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査は日本胆道学会・滝川班との共同作業で行われており、令和2年1月には最終結果が得られる予定。
- ✓ IgG4 関連肝病変については日本肝臓学会との合同ワーキングで症例の解析を行い、疾患概念の確立を目指す。

#### 【質疑応答】

- 岡崎班長より、IgG4 関連自己免疫性肝炎や IgG4 hepatopathy の疾患概念の確立は、混乱を回避するために日本肝臓学会、日本胆道学会、滝沢班、中沼先生の考えを聞きながら行う必要があると意見があり、川分科会長からも合同のワーキンググループを作って議論を交わすことが必要であると回答があった。

- ② 能登原先生より EUS-FNA による1型自己免疫性膵炎の病理組織診断：集積症例の解析結果の報告がなされた。

- ✓ 74 例の生検例のうち、36 例 (48.6%) が IVa (組織学的確診)、34 例 (45.9%) が IVb と診断できた。
- ✓ 生検は限局例の診断において有用であり、ICDC では約 50%、JPS2011 では約 80% の症例で組織像を含めて確診に至った。

- ✓ 切除材料と異なり、花筵状線維化の客観的評価は生検では困難であった。また、膵管病変が高頻度に採取された。
- ✓ 膵管癌で IgG4 陽性細胞>10/HPF は極めてまれであった。
- ✓ AIP でも sampling error が起こりうる。

【質疑応答】

- 岡崎班長より膵管病変について質問があり、膵管上皮が確認できその周囲にリンパ球・形質細胞の浸潤が見られたものとしたと回答があった。
- 窪田先生より穿刺針のゲージについて質問があったが、今回はゲージや針の種類については検討していないと回答があった。

③ 田中先生より IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国調査の中間報告がなされた。

- ✓ 2018 年の症例を登録し推計患者数を算出した結果、IgG4 関連硬化性胆管炎患者数は約 2747 例で、人口 100,000 人当たりの有病率は 2.18 と算出された。また、IgG4 関連自己免疫性肝炎患者数は約 399 例で、人口 100,000 人当たりの有病率は 0.32 と算出された。
- ✓ 実際に集計された症例は IgG4 関連硬化性胆管炎 1,045 例、IgG4 関連自己免疫性肝炎 65 例であった。
- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎については、781 例の 2 次調査データが存在するため、今後これを使って解析する予定。

【質疑応答】

- 神澤先生より IgG4 関連硬化性胆管炎に特化したエビデンスが少ないため、今回得られたデータについてはぜひ論文化をお願いしたいとコメントがあった。

④ 中沢先生より IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準改訂について報告があった。

- ✓ 第 55 回日本胆道学会公聴会行った際のパブリックコメントとそれに対する回答と修正された診断基準が報告された。

【質疑応答】

- 神澤先生より、胆管外病変の疾患名について、「1 型 自己免疫性膵炎」とするならば、涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変は「IgG4 関連～」と記載すべきではないかと意見があった。また、ミクリッツ病に胆管癌が合併する症例もあり、その場合「胆管外病変」＋「胆管狭窄像」＋「胆管壁肥厚

像」＋「高 IgG4 血症」で IgG4 関連硬化性胆管炎と診断されてしまうため、正確を期するためには再考が必要ではと意見があった。

- 菅野先生より、「いわゆる中部胆管」の表現について、旧胆道癌取扱い規約の表現を引用し、「中上部胆管」が適しているのではと意見があったが、「いわゆる中部胆管」で膵内胆管を除く肝外胆管と一般的には理解できるのではと回答があった。

⑤ 栗田先生より IgG4 関連硬化性胆管炎における内視鏡的胆道ステント挿入術の実態調査が報告された。

- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎を合併した自己免疫性膵炎 47 例を解析した結果、胆道ドレナージ施行群は、高度黄疸、胆管炎合併が多い傾向にあり、胆道ドレナージ施行の有無に関わらずステロイドによる肝障害、黄疸の改善効果は良好であった。
- ✓ 今後、IgG4 関連硬化性胆管炎における内視鏡的胆道ステント挿入術の実態について全国多施設調査を検討しており、現在横浜市立大学倫理委員会申請中である。

【質疑応答】

- 日本では、胆管狭窄があれば癌の除外および胆管炎予防のために ERCP によりドレナージを行っているため、胆道ドレナージが不要との意見は、胆道ドレナージが IgG4 関連硬化性胆管炎の診断的ストラテジーに関与するという観点からは違うのではとの意見があった。
- 吉田先生より胆管ドレナージの基準を設けるという観点で大変興味深い検討であるとの意見があった。
- 乾先生より、胆道ドレナージが行われた胆管炎合併例では、胆管炎の重症度がどの程度であったなど臨床情報を細かく調べたほうがよいと意見があった。

⑥ 板倉先生より胃生検を用いた IgG4 関連消化管病変の診断について報告があった。

- ✓ IgG4 関連疾患と診断された症例のうち胃生検や胃粘膜切除がなされている 25 例の病理像を見直し、特に形質細胞が多く見られた 7 例を対処に検討した。IgG4/IgG 陽性細胞比が 40%または 10 個以上/HPF を possible IgG4 関連消化管病変と定義したところ 3 例が該当した。
- ✓ 通常内視鏡検査で行われた胃生検において、形質細胞や好酸球が多く見られた症例に対し IgG4 免疫染色を行ったが、IgG4 関連消化管病変といえるもの

はなかった。

【質疑応答】

- 神澤先生より IgG4 陽性細胞を多数認められたからといって IgG4 関連消化管病変とすることには問題があるとコメントがあった。これに対し能登原先生より、粘膜深部に形質細胞のかたまりがみられることがあり、これは通常の慢性胃炎では認められない所見であり、IgG4 関連疾患に関連した消化管病変ではないかと思っているが、通常の生検では粘膜深部まで検体回収できないため、粘膜内の所見で IgG4 関連消化管病変を拾い上げられないかと考え、今回の検討を行ったと回答があった。

⑦ 田ノ上先生より自己免疫性膵炎患者における EUS-FNA にて得られる組織中血液の FACS 解析について報告があった。

- ✓ EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血液を用いて FACS 解析が可能であった。
- ✓ AIP 膵組織と末梢血液を比較し IgG4 陽性形質細胞は末梢血液中より有意に多い割合で分布していた。Treg や M1 分布に有意差はなかったが、M2 の分布は多く分布していた。
- ✓ AIP と膵がんで比較し IgG4 陽性細胞比率は末梢血では差がないか、AIP 組織中で膵がんよりも有意に高い比率で分布していた。AIP では末梢血・組織中ともに制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞比率は正に相関していたが、膵がんでは相関を認めなかった。AIP では組織中制御性 T 細胞と M2 マクロファージ細胞比率が正に相関していたが、膵がんでは相関を認めなかった。
- ✓ 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。



2019年度 第二回 IgG4 関連循環器疾患分科会  
議事録

12月20日 金曜日  
10:00～11:30

会場： 京都大学楽友会館

出席者（敬称略）

伊澤 淳（信州大学）、高橋正明（信州大学）、笠島史成（金沢医療センター）、  
松本康先生（金沢医療センター）、水島伊知郎先生（金沢大学）、  
堂本裕加子（東京大学）、石坂信和（大阪医科大学）

1. 石坂から、動脈病変の臓器別診断基準に関して、フローチャート訂正があること、重症度に関しては、今回の班会議においても、決定されないことが報告された。また、レジストリーが開始されたことについても言及された。
2. 次に、水島から、自験例の集計をもとに、IgG4 関連動脈周囲炎が動脈硬化進行と関連している可能性が示され、また、瘤化の有無に関連する可能性のある臨床的パラメータについての説明がなされた。
3. 伊澤からは、IgG4 関連の心臓血管病変の循環器学会における報告数や、その病変の局在についての集計などを通じて、IgG4 関連の心臓血管病変がどのように認識されてきているかについて説明がなされた。
4. 笠島からは、自験例の検討から、IgG4 関連大動脈瘤に対する外科治療法の選択による予後の差異についての報告とともに、関連する論文のサマリーが提示された。
5. 全体を通じて、心臓血管外科、内科、放射線科、病理診断学など多彩な観点から活発な質疑応答が行われた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」

令和元年度第 2 回班会議

ミクリッツ病分科会議事録

（2019 年 12 月 20 日午前 10 時～11 時 30 分）

1. IgG4 関連ミクリッツ病基準の検証，および改訂についての経緯と現状

1) IgG4 関連ミクリッツ病（以下，旧基準）は 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会で策定された．

2) その後作成された IgG4 関連疾患包括診断基準の病理基準との整合性（IgG4/IgG 陽性細胞比），単発病変へ適用できないこと，生検部位・方法につき，これまでの本分科会の議論で改訂が必要となっていた．

3) 2019 年 7 月の本分科会で以上の点を踏まえた改訂案（以下，新基準）を作成し，了承を得た．

4) 日本シェーグレン症候群学会において認定を受けることとし，2019 年 9 月の理事会にて議題として提案したところ，会員対象にパブリックコ

メントを募集すること，また新基準の感度・特異度などを検証した結果を論文化するよう求められた．

5) パブリックコメントに関しては，日本シェーグレン症候群学会理事長川上純先生の名前で 2019 年 12 月 17 日に同学会会員あてに配信され，2020 年 1 月 10 日までに意見を賜ることとなった．

6) 新基準の有用性の検証のための臨床研究デザインについて，主治医の診断を至適基準（ゴールドスタンダード），対象を涙腺・唾液腺腫脹を有し，IgG4 関連涙腺・唾液腺炎が疑われる症例とすることで了解を得た，エントリーを後ろ向きに症例を集積するか，ないしは前向きに新たに登録するかについては，対象症例が限定されていること，一方で迅速に検証結果を出す必要性を鑑み，後ろ向きに多施設で症例を集積し，1 年程度を目途に結果をまとめることとした．

2. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設共同研究について（九州大学

1) IgG4 関連唾液腺炎は超音波検査で特徴的な「血流豊富な結節状低エコ

ー」「深部にしたがって正常像に移行する網状低エコー」を呈し、超音波検査がほかのモダリティ（CT, MRI など）に比較し、感度・特異度が高いことが報告されている。ただし、リンパ腫に関しては超音波検査のみでは鑑別が困難であることも指摘されている。

2) 九州大学病院顎顔面口腔外科・中村誠司教授により、「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設共同研究」が提案され、特に特異度検定のために、非 IgG4 関連唾液腺炎をエントリーする必要性が強調された。

3) 上記臨床研究を各施設での臨床研究・倫理委員会で審査・認可後、可及的速やかにエントリーを開始することとした。

### 3. IgG4 関連疾患の診断・治療指針確立のためのリンパ球サブセットの解析

1) 産業医大第一内科・井上先生から、診断マーカーの検索などを目的に IgG4 関連疾患患者の末梢血を用いたリンパ球サブセットの解析結果につき報告された。

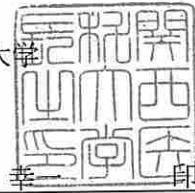
2) IgG4 関連疾患では健常人に比較し、Tfh, 形質芽細胞, Treg の増加が

認められた。一方、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症との比較では、両疾患で Tfh や B 細胞の分化異常がみられたが、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞、Th1/Th17 細胞の活性化は IgG4 関連疾患では乏しいことが判明した。IgG4 関連疾患に特異的な免疫フェノタイプについて、さらに検討を継続することとなった。

令和2年 3月 11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 幸一 印



次の職員の令和元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) 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<br>(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。

2020年5月22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



次の職員の令和元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<br>(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2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京都立駒込病院  
所属研究機関長 職 名 院長  
氏 名 神澤 輝実



次の職員の令和元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) 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<br>(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 病院長

氏 名 千葉 勉



次の職員の令和元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<br>(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。

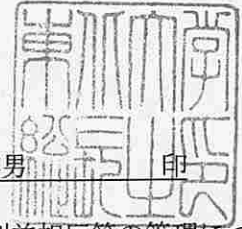
令和 2 年 5 月 7日

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



次の職員の令和元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<br>(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。

令和2年 3月 18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人京都大学

所属研究機関長 職 名 医学研究科長

氏 名 岩井 一宏



次の職員の令和元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<br>(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: )  |

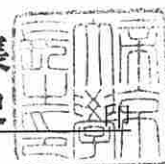
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学  
 所属研究機関長 職名 学 長  
 氏名 冲 永 佳 史



次の職員の令和元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<br>(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

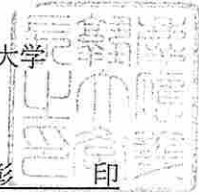
|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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2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 印



次の職員の令和元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) 医学部・専任講師  
(氏名・フリガナ) 岩崎 栄典・イサキ エイスケ

4. 倫理審査の状況

|                                     | 該当性の有無<br>有 無                                                    | 左記で該当がある場合のみ記入 (※1)      |        |                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------|--------------------------|
|                                     |                                                                  | 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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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<br>(指針の名称: ) | <input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 | <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。

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 印



次の職員の令和 元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<br>(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。



2020 年 3 月 16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 佐野 輝 印



次の職員の令和元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<br>(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 2 年 3 月 17 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



次の職員の令和元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) 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<br>(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。

2020年 5月 31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



次の職員の令和元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) 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<br>(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。

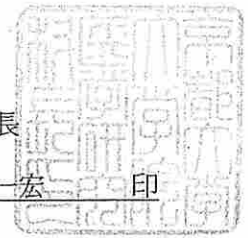
令和2年 3月 31日

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



次の職員の令和元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) 大学院医学研究科・特命教授  
(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<br>(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2年1月10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



次の職員の令和元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・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<br>(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。

2020 年 5 月 7 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 尾辻 豊



次の職員の令和元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<br>(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。

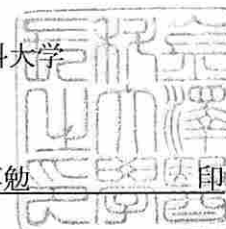
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



2020年 4月 6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



次の職員の令和元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) 金沢医科大学・医学部・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<br>(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2年 2月20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



次の職員の令和元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<br>(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

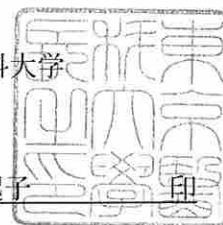
|                          |                                                                                 |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 | 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (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2年3月31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



次の職員の令和元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・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<br>(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2年5月7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

次の職員の令和元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<br>(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。

機関名 国立大学法人金沢大学  
所属研究機関長 職 名 学 長  
氏 名 山崎 光悦 印

次の職員の令和元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<br>(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。

2020年3月13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 院長

氏 名 神田 雄史



次の職員の令和元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) 副院長 兼 リウマチ膠原病内科 責任部長  
(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<br>(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 2 年 2 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



次の職員の令和元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) 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> | 大阪医科大学 | <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<br>(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2年3月11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 学長

氏 名 齋 藤 滋



次の職員の令和元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・疫学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<br>(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。



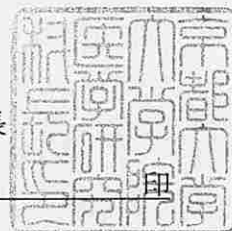
2020年 3月 10日

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



次の職員の令和元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<br>(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。

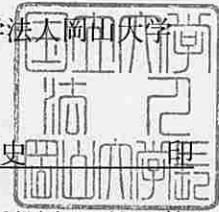
令和 2年 4月 1日

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



次の職員の令和元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) 大学院保健学研究科・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<br>(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2年 3月 9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



次の職員の令和元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<br>(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2年 5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  
所属研究機関長 職名 京都府立医科大学 学長  
氏名 竹中 洋 印

次の職員の令和元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) 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<br>(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。