

別添 1.

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業研究事業

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

平成 29 年度～令和元年度 総合研究報告書

研究代表者 岡崎 和一

令和 2 (2 0 2 0) 年 5 月

Ⅲ. 分科会報告

IV. 分科会議事録

目 次

I . 総括研究報告	
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究-----	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)作成 -----	5
川 茂幸	
(資料)・自己免疫性膵炎臨床診断基準2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版)	
・Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis,2018	
2 . IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成 -----	24
神澤 輝実	
3 . IgG4 関連消化管病変についての研究 -----	29
千葉 勉	
4 . 自己免疫性膵炎の全国調査 -----	33
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 -----	34
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 -----	37
滝川 一、田中 篤	
7 . 自己免疫性膵炎における非侵襲的な膵外分泌機能評価法の開発 -----	41
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 -----	43
井戸 章雄	
9 . 自己免疫性膵炎に関する研究 -----	45
仲瀬 裕志、本谷 雅代	
10 . IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準改定と治療方針の検討 -----	46
高橋 裕樹、高野 賢一、山本 元久	
11 . IgG4 関連疾患の再燃因子およびサブカテゴリの検討 -----	48
三森 経世、吉藤 元、白柏 魅怜	

別添 2 .

1 2 . IgG4 関連疾患の再燃例の解析と重症度基準および診断基準の検証 ---	52
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 ---	58
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 -----	62
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 に関する研究 -----	65
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に関する研究 -----	69
後藤 浩	
1 7 . IgG4 関連疾患（内分泌神経領域）の診断基準並びに治療指針の確立を目指 す研究 -----	72
赤水 尚史	
1 8 . IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速 度の検討 -----	78
川野 充弘、水島 伊知郎、山田 和徳、佐伯 敬子、中島 衡、谷口 義典	
1 9 . IgG4 関連疾患の既存病変再燃、新規病変出現に關与する因子の差異に關 する研究 -----	81
川野 充弘、水島 伊知郎	
2 0 . 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 -----	84
川野 充弘、佐伯 敬子、中島 衡、乳原 善文	
2 1 . 無治療のIgG4関連疾患患者における疾患増悪に關与する因子に關する研究 -----	86
川野 充弘、水島 伊知郎	
2 2 . IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂に關する作業 -----	89
梅原 久範	
2 3 . IgG4関連動脈周囲炎および後腹膜線維症の特異的診断基準の策定 ---	92
石坂 信和	
2 4 . IgG4 関連呼吸器疾患と類縁疾患との鑑別のための調査研究 -----	94
松井 祥子	

別添 2 .

2 5 . IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性とバイオマーカーに関する研究 -----	98
半田 知宏	
2 6 . IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別 -----	101
佐藤 康晴	
2 7 . EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織診断についての 多施設共同研究 -----	104
能登原 憲司	
(資料) 自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス(案)	
2 8 . IgG4関連疾患における疫学調査 -----	173
石川 秀樹	

III . 分科会報告

1 . IgG4関連消化器疾患分科会報告 -----	177
2 . IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎(ミクリッツ病)分科会報告 -----	216
3 . IgG4関連眼疾患分科会報告 -----	220
4 . IgG4関連呼吸器疾患分科会報告 -----	223
5 . IgG4関連腎臓病分科会報告 -----	228
6 . IgG4関連疾患病理分科会報告 -----	239
7 . IgG4関連内分泌・神経疾患分科会報告 -----	242

IV . 分科会議事録

-----	245
. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	315

別添 3.

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
(総合)研究報告書 (平成 29 年度～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班会議による 3 年間の議論を経て、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)

別添 3.

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。

- 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。
- 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。
- 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ーを利用し、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。
- 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。
- 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。

別添 3.

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と確診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-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%)。

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definite5例、possible10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。

別添 3.

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（平成 29～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)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：

【平成 29、30 年度】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、いくつかの問題点も指摘され、改定の必要性が提案されたので、「IgG4 関連疾患の診断基準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、硬化性膵腺炎・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）。
【令和 1 年度】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）

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

A. 研究目的

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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

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, 30 年度】

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ので、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(表.1)。

【令和1年度】

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.2)。

【平成29年度～令和1年度】

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

【平成29年度～令和1年度】

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

MRCP 所見を診断項目に採用

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

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

EUS-FNA にて癌を否定、について

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

ステロイド反応性について

ステロイド反応性については、従来オプションとされていた。オプションという名称はアジア診断基準作成時に導入されたものであり、より具体的に記載すべきであり、現状では必ずしも適切な表現とは考えられない。診断項目として、新たに、VI. ステロイド治療の効果、の項目を設けた。

EUS-FNA で癌を否定について

EUS-FNA で癌を否定することは困難である、という意見が多く出された。しかし、EUS-FNA を施行する時点で、血清 IgG4 値、膵外病変所見などから AIP を強く疑える状況である場合もあり、EUS-FNA で癌を否定することは困難であるとしても、「EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない」ことから、AIPであることを強く支持する根拠となりうると思われる。したがって、解説 IV 病理所見に5)を設けて、「EUS-FNA は癌を否定するための重要なツールであるが、癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない。I-2)で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要で、さらに血清学的所見、膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う。」を加えた。癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見、を提示病理(兼・放射線科)分科会で検討した癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見を、解説 I. 膵腫大に「腹部 CT・MRI: 可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック撮像が推奨される。膵実質相での斑点状/点状濃染 (speckled/dotted enhancement), 被膜様構造 (capsule-like rim), 後期相での均一かつ遅延性増強パターンは膵癌との鑑別に有用である。T2 強調画像では被膜様構造 (capsule-like rim) は低信号として描出される。また、病変内に主膵管貫通像 (duct-penetrating sign) がみられることがある。」と記載した。さらに「自己免疫性膵炎に特徴的な所見を認めた場合も、同時に膵癌を示唆する所見(病変より上流の主膵管の著明な拡張や造影後期相で

の不均一な濃染，動脈の高度狭窄など）を認められた場合は，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、硬化性膵腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症の3つに腎病変を含めても ICDC と矛盾しないと考えられ、V . 膵外病変ならびにその解説に、腎病変を加え反映させた。肺病変も導入すべきではないか、という意見もあったが、画像所見が多彩であり、現状では消化器内科医には診断が困難であり、また頻度も少なく、導入しないことと了承された。

- 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. 確診

① びまん型

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

② 限局型

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

または

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

または

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

③ 病理組織学的確診

IVa

II. 準確診

限局型：Ib + IIa + < III/IVb/ V(a/b) >

または

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

または

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

III . 疑診*

びまん型：Ia + II(a/b) + VI

限局型：Ib + II(a/b) + VI

D. 考察

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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

【平成 29 年度～令和 1 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) 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
- 11) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, **Kawa S**. Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 47:1337-1343, 2018.
 - 12) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, **Kawa S**, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 8(1):10262, 2018.
 - 13) Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, **Kawa S**, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H. Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis *Pathol Res Pract*. 214:492-497, 2018.
 - 14) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, **Kawa S**, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 70:1671-1678, 2018.
 - 15) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Okazaki K, **Kawa S**, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 25:223-230, 2018.
 - 16) Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, **Kawa S**. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 57:1201-1207, 2018.
 - 17) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, **Kawa S**, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther*. 19(1):262,2017.
 - 18) Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K, Hamano H, **Kawa S**, Kadoya M. Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. *Pancreatol*. 17:567-571,2017.
 - 19) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, **Kawa S**, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol*. 52:955-964,2017.
 - 20) Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, **Kawa S**, Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, Shimosegawa T. International consensus for the treatment of

autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 17:1-6,2017.

- 21) Ota M, Umemura T, **Kawa S**. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol*. 401:35-44,2017.
- 22) **Kawa S**. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 401:61-73,2017.
- 23) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, **Kawa S**, Okazaki K, Shimosegawa T; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut*. 66:487-494,2017;.
- 24) Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, **Kawa S**. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 19:223,2017;.

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

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 29 年度～令和元年度（3 年間の総括）研究報告書）

IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成

研究分担者 神澤輝実 東京都立駒込病院 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、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、いくつかの特徴的な所見を組み合わせで診断する。しかし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌と類似の胆管像を呈する例があり、これらの疾患との鑑別が重要である。IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法と安全で適切な治療法を解説するガイドラインを作成した。しかし、検索したほとんどの関連文献のエビデンスレベルは低いため、modified Delphi 法を用いてコンセンサスに基づくガイドラインとした。診断(14 個)と治療(4 個)に関する 18 個のクリニカルクエスションと各クリニカルステートメントを作成し、推奨度は、modified Delphi 法により決定した。

共同研究者

岡崎和一（関西医科大学）
川 茂幸（松本歯科大学）
千葉 勉（関西電力病院）
下瀬川 徹（東北大学）
滝川 一（帝京大学）
全 陽（神戸大学）
能登原憲司（倉敷中央病院）
乾 和郎（藤田保健衛生大学坂文種報徳会病院）
大原弘隆（名古屋市立大学）
村木 崇（信州大学）
西野隆義（東京女子医科大学八千代医療センター）
中沢貴宏（名古屋第二赤十字病院）
窪田賢輔（横浜市立大学）
平野賢二（東京高輪病院）
清水京子（東京女子医科大学）
菅野 敦（東北大学）
田中 篤（帝京大学）

田妻 進（広島大学）
内藤 格（名古屋市立大学）
糸井 隆夫（東京医科大学）
伊佐山 浩通（順天堂大学）
露口利夫（千葉大学）
木村 理（山形大学）
井上 大（金沢大学）
海野倫明（東北大学）
吉田雅博（国際医療福祉大学市川病院）

A. 研究目的

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

IgG4 関連硬化性胆管炎は、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、いくつかの特徴的な所見を組み合わせで診断する。し

かし、原発性硬化性胆管炎や胆管癌と類似の胆管像を呈する例があり、これらの疾患との鑑別が重要である。本ガイドラインでは、正確な診断法と安全で適格な治療法等を消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説した。

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

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。

関連する文献のエビデンスの評価を行ったが、エビデンスに乏しい文献がほとんどであり、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することにし、専門家の意見をより客観的に反映できる Delphi 法を採用した。コンセンサスガイドライン作成のために、本ガイドラインの作成組織としてクリニカルクエスチョンとステートメントを作成するガイドライン作成委員会（膵胆道専門医 16 名、放射線科医 1 名、病理医 2 名）modified Delphi 法によってステートメントを段階評価する専門家委員会（膵胆道専門医 9 名、病理医 1 名）と評価委員会（膵胆道専門内科医 2 名、膵胆道専門外科医 2 名、消化器内科医 1 名、ガイドライン作成方法の専門家 1 名）の 3 つの委員会を設けた。IgG4 関連疾患の専門家は極めて少ないので、8 名の作成委員は専門家委員も兼ねた。ただし、これらの専門家委員は自らが関与した項目は評価しなかつ

た。

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

それぞれのクリニカルクエスチョンからキーワードを抽出し、学術論文を収集した。論文検索には原則として、英文論文は MEDLINE、Cochrane Library を用い、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。システムティックレビューのエビデンスの評価には、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 のシステムを用いた。エビデンスの質は、A(高い)、B(中等度)、C(低い)、D(とても低い)によって段階評価した。

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

作成委員会によって作成された各クリニカルクエスチョン、ステートメントと解説に対して、専門家委員会が 1~9 点までの 9 段階評価を行った。平均 7 点以上のクリニカルステートメントを有効とした。作成委員は、専門家委員との意見交換後、いくつかのステートメントと解説を修正した。修正されたステートメントと解説は、再び段階評価を受けた。Modified Delphi 法の作業を二度繰り返して、ステートメントと解説の原案を作成した。

推奨度の強さは、エビデンスの質、患者の希望、益と害(危険性)、費用の 4 つの評価項目に従って、高い(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。強い推奨の表現として“推奨する”を、弱い推奨の表現

として“提案する”を用いた。

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

C. 研究結果

CQ と推奨の一覧

I. 診断

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？

診断率は低いが IgG4 関連硬化性胆管炎の診

断に胆管生検を行うことを提案する（推奨度 2、レベル D）。

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

CQ1-10) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に乳頭生検は有用か？

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

CQ1-11) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断に IDUS（管腔内超音波）は推奨されるか？

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）。

CQ1-12) 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）。

CQ1-13) 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 1-14) 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。改善しない場合、悪性腫瘍を疑い外科切除も含んだ

再検討を提案する（推奨度 2、レベル D）。

II 治療

CQ11-1) 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）。

CQ11-2) 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）。

CQ11-3) IgG4 関連硬化性胆管炎のステロイド治療はどのようにするか？

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

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

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

3 年間の寛解維持後、ステロイドの減量や中止を検討することは可能であるが、再燃のリスクが高いことを念頭に慎重に行うことを提案する（推奨度 2、レベル C）。

ステロイド開始後から治療中止後も定期的に自覚症状、黄疸などの他覚所見、血液生化学

検査、血清 IgG、IgG4 値、画像検査を行い、全経過を通して再燃、悪性腫瘍の鑑別、ステロイドの副作用に注意することを推奨する（推奨度 1、レベル D）。

CQ11-4) IgG4 関連硬化性胆管炎の再燃例の治療はどうするか？

再燃例では、ステロイドの増量や再投与を推奨する（推奨度 1、レベル D）。

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

D. 考察

本ガイドラインは、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。国内で広く普及する目的で和訳を行い、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。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。さらに、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を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T,

Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 33 (2); 9-42, 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。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

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。そこで本研究では自己免疫性膵炎の消化管病変について、その頻度、特徴について検討した。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。一方 1 6 例中 2 例が潰瘍性大腸炎であったが、いずれも II 型自己免疫性膵炎患者であった（2/8 例）。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。そこで本研究では、自己免疫性膵炎で、上下部内視鏡を施行した症例について、消化管病変の頻度、その特徴について検討した。また自己免疫性膵炎に潰瘍性大腸炎がしばしば合併するとの報告があるため、炎症性腸疾患と自己免疫性膵炎の関係についても検討を加えた。

B. 研究方法

2008-2019 年の間に、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。

また新規の炎症性腸疾患 135 例について、自己免疫性膵炎の有無を検討した。

（倫理面への配慮）

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）。
- 5) 炎症性腸疾患 135 例中自己免疫性膵炎症例が 2 例認められたが（上記 1）の 2 例）いずれも II 型自己免疫性膵炎であった（2/8 例、25.0%）。

D. 考察

自己免疫性膵炎の消化管病変についての検討をおこなった。その結果、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。

一方、本研究で潰瘍性大腸炎が 2 例認められたが、いずれも II 型自己免疫性膵炎に合併していた。このように今回の成績は、従来から言われている成績と合致していた。

さらに経過観察中 5 例（3.1%）にがんが発症したが、2 例が前立腺がんであるのが特徴的であった。これらの症例の自己免疫性膵炎が paraneoplastic syndrome か否かは今のところ不明であるが、その可能性は大きいと考えられた。

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。
- 5) 自己免疫性膵炎の一部は paraneoplastic syndrome である可能性が考えられた。
- 6) 潰瘍性大腸炎は、特に II 型自己免疫性膵炎に合併しうると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H: Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15:920-926:2017.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence). *Ann Rheum Dis* 2017 Nov;76(11):e46. Doi:10.1136/annrheumdis-2017-211330.
- 3) Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease –Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheum* 2017 May;27(3):381-391.doi.org/10.1080/14397595.2017.1290911.
- 4) Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi

- K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, Chiba T: Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis. *J Gastroenterol* 2017 Oct;52(10):1130-1139.
- 5) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, YUoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T: Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* 2017 Aug;52(8):955-964.
- 6) Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, Okazaki K, Chiba T: Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. *J Gastroenterol* 2018 Jul;53(7) :845-853.doi:10.1007/s00535-017-1420-4.
- 7) Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Chiba T. Risk factors for pancreatic stone formation in type 1 autoimmune pancreatitis: A long-term Japanese multicenter analysis of 624 patients. *Pancreas* 2019 Jan;48(1):49-54.
- 8) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses in IgG4-related disease: a multicenter study *Sci Rep*, 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 9) Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada M, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med* 2018 Aug 8;10(453).pii: eaaq0997 DOI: 10.1126/scitranslmed.aaq0997.
- 10) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K,

- Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M. Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepato-Biliary Pancreatic Sci* 2019 Jan;26(1):9-42.DOI: 10.1002/jhbp.596
- 11) Wallace Z, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: An analysis of two international cross-sectional cohorts. *Annals Rheum Dis* 2019 Mar;78(3):406-412. DOI:10.1136/annrheumdis-2018-214603
- 12) 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.
- 13) 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 immunityrelated 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
- 14) 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)
- 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 laboratorors.

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

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

血清 IgG4 は必ずしも IgG4 関連疾患に特異的ではないことから、新たな疾患バイオマーカーの確立が求められている。本研究では、我々が自己免疫性膵炎の自己抗体として同定した自己抗体の臨床応用可能な ELISA 測定系を開発する。

B. 研究方法

我々はこれまでに、血清中の抗ラミネン 511 自己抗体を測定する方法を確立してきた。本研究では、同法を用いた自己免疫性膵炎の診断における有用性について検証する。また、新たな抗原同定とその有用性を検証する。

C. 研究結果

自己免疫性膵炎 51 例、コントロール例 102 例の血清を用い、新たに確立した ELISA 法による抗ラミネン 511 自己抗体測定の診断能について検討を行った。その結果、感度 51%、特異度 98% との結果が得られた。一方、同じ条件下にて別のコントロール群 60 例を用いた検討では、特異度が約 90% であった。

更にラミネン 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 割でラミネン 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。

D. 考察

これまでに確立した ELISA 法による測定では、2 つのコホートによる検証にて異なった特異度の結果が得られ、未だ改善の余地があると考えられた。偽陽性例の検証により、健康人の血清中にも我々が用いたラミネン 511 に反応する抗体が存在する可能性が考えられた。臨床的に有用な ELISA 法の確立には、さらなる自己抗原のエピトープの絞り込みを行い、特異度の高い測定法を確立する必要があると思われた。またインテグリン $\alpha 6 \beta 1$ 自己抗体の有用性も数を増やしての検討が必要である。

E. 結論

臨床応用を視野にいれた抗ラミネン 511 自己抗体測定 ELISA キットの確立のためには、エピトープの絞り込みによる特異度の改善が必要と考えられる。引き続き臨床応用を目指し診断キットの開発を進めていくことが必要と考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018, 10 (453). doi: 10.1126/scitranslmed.aag0997.

2. 学会発表

- ① 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、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
- ④ 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

- ⑤ 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
- ⑥ Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu. 「Identifying a new antigen of autoimmune pancreatitis」The 3rd Joint Session between TDDW-JDDW-KDDW (September 2019)
- ⑦ 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 (PSC)」EASL2019 (March 2019)
- ⑧ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉「傍腫瘍症候群としての自己免疫性膵炎発症メカニズムの検討」JDDW2018、神戸、2018年11月
- ⑨ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉、招待講演「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」第27回日本シェーグレン症候群学会学術集会、小倉、2018 9月
- ⑩ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉

「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究 第104回日本消化器病学会総会、東京、2018年4月

- ⑪ 塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉
「自己免疫性膵炎の抗原同定」、第48回日本膵臓学会大会、京都、2017年7月
- ⑫ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease. “IPRF 2017”, Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
- ⑬ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4-Related Disease. “IPRF 2017”, Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
- ⑭ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis. “IPRF 2017”, Matsumoto, Japan, Oct. 2017.
- ⑮ Shiokawa M, Kodama Y, Seno H, Chiba Tsutomu. Is serum IgG in patients with AIP pathogenic? Third International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, Feb. 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

（総合）分担研究報告書 平成 29 年度～令和元年度

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。今後、これらの症例について解析を行う予定である。

A. 研究目的

われわれは過去、2012 年・2015 年と 2 回、全国 211 施設を対象として IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）の全国調査を行い、2012 年には 43 例、2015 年には 534 例を集積した（Clin Gastroenterol Hepatol, 2017; 15: 920-926）。しかしこれらの調査は疫学的手法によったものではなく、有病率を明らかにすることはできなかった。また、近年注目されている新たな疾患概念である IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）については日本の実態は全く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初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。今後、今回集積された症例を詳細に解析ないし二次調査を行うことによって、日本における実態を明らかにしたいと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

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 施設数	調査 施設数	抽出率 (%)	回収 施設数	回収率 (%)	報告 患者数	推計 患者数	標準 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 施設数	調査 施設数	抽出率 (%)	回収 施設数	回収率 (%)	報告 患者数	推計 患者数	標準誤 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

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(平成 29 ~ 令和元年度)

自己免疫性膵炎における非侵襲的な膵外分泌機能評価法の開発
研究分担者 岩崎栄典慶應義大学医学部消化器内科講師

研究要旨 膵外分泌機能を簡便に評価する事が可能なシネダイナミックMRCPをもちいることで自己免疫性膵炎の治療効果をみる事が可能であった。膵液流の変化から病態を把握することが可能であった。

A . 研究目的

自己免疫性膵炎治療中の病状の把握は画像上の膵腫大、膵管狭細像の変化や IgG4 の数値などである。しかしながら実際の膵臓の主たる機能である膵外分泌能が改善し保たれていることを簡便に評価することにより新たな病状把握および治療介入の長期的な意義の評価が可能となる。われわれは簡便に膵外分泌機能を測定するシネダイナミック MRCP を用いた膵液流を定期的に測定することで自己免疫膵炎の病状を評価した。

B . 研究方法

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

(倫理面への配慮)慶應義塾大学倫理審査委員会による承認 (番号 20150246)

C. 研究結果

AIP 患者 16 例を対象として、ステロイド導入前後でシネ MRCP を測定したところ、分泌頻度は 8.47 ± 5.94 から 16.47 ± 4.32 に有意に改善した。

また、治療開始後に萎縮が進行した症例は同時に膵液流も減少しており、AIP 患者において萎縮による膵外分泌機能の低下を評価することができた。

D . 考察

外来診察で簡便に膵外分泌機能を半定量することが可能であり、一般的な臨床現場で応用されていくことが期待される。

E . 結論

シネダイナミック MRCP を用いることで、AIP の外分泌機能を膵液流の半定量化することで評価することが可能となった。高度の炎症細胞浸潤による膵実質への障害の程度や、治療介入の時期の遅れにより膵外分泌能が回復しない症例が示された。また、慢性膵炎と異なり AIP ではステロイド治療による炎症の改善により外分泌機能が改善することも示された。その一方で、治療後に一時的に膵腫大や膵液流が改善するも急速に萎縮し慢性膵炎に移行した症例も有り、ステロイド投与量をふくめた、治療導入方法の解析に有用ではないかと考える。

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

Usefulness of cine-dynamic MRCP using spatially selective IR pulse for autoimmune pancreatitis (第11回 IgG4 研究会 2019年11月6日)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

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

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。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

(1) CD19+IgG+IgG4+ %(PBL:TIL, $5.5 \pm 0.9\%:31.1 \pm 24.4$)、gMFI (PBL:TIL, $6258.5 \pm 381.6:35862.8 \pm 43477.8$)、CD19+CD138+IgG4+ gMFI (PBL:TIL, $6207.5 \pm 1231.7:22695.8 \pm 8694.6$) はそれぞれ TIL が PBL よりも有意に高値であった。また制御性 T 細胞(Treg; CD3⁺CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺)、マクロファージ(M1; CD68⁺CD86⁺, M2; CD68⁺CD206⁺)の分画を解析したところ、Treg や M1 分布に有意差はなかったが、M2 の分布は有意に TIL 内で多く、M1/M2 ratio も低値であった。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

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
(総合)分担研究報告書 (平成 29～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：当院では自己免疫性膵炎をIgG4関連疾患の一臓器病変として消化器内科および免疫・リウマチ内科にて診療している。今回それぞれの科における症例の病態について検討した。消化器内科で取り扱う症例に比し免疫・リウマチ内科症例は多臓器病変が多く診断時血清IgG4も高値が明らかとなった。以上の結果を踏まえて関連する診療科横断的なコホートが今後のIgG4-RDの病態解明・治療方針研究に必要であると考えられた。

共同研究者

高橋 裕樹(札幌医大免疫・リウマチ内科)
山本 元久(同上)

D. 考察

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

A. 研究目的

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

E. 結論

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

B. 研究方法

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

F. 健康危険情報

なし

(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。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第48回日本膵臓学会大会ワークショップ4にて報告した。

C. 研究結果

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

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・唾液腺炎の診断基準改定と治療方針の検討

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: IgG4 関連疾患の包括診断基準に先行して作成されていた IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の改定を行うため、従来の項目の妥当性や新しい画像診断の有用性、臨床経過について検討した。病理組織学的基準については包括診断基準と合致させる一方、涙腺・唾液腺炎の特徴である対称性 2 ペア以上の腫大所見は高 IgG4 血症存在下であれば、病理所見を欠いても診断可能とした。また、超音波所見・FDG-PET に関しては有用性が指摘されるものの、リンパ腫との鑑別についてエビデンスが不十分であり、検討課題とした。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は涙腺・唾液腺を中心に、複数の臓器に腫瘤形成性病変を呈する慢性疾患である。2011年に厚生省IgG4研究班(梅原班・岡崎班)合同で「IgG4関連疾患包括診断基準」(Umebara 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変であると同時に、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く超音波検査や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。また、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前因子の解析を行い、治療方針決定に応用する可能性を検討した。

B. 研究方法

当院で涙腺・唾液腺炎を有した IgG4 関連疾患として診療中の症例を解析対象とし、発症年齢や治療前の臨床検査値(CRP, IgG, IgG4, IgE, 好酸球数, CH50) 画像診断(CT, MRI, FDG-PET) 病理組織学的解析、ステロイド、免疫抑制薬含む治療反応性、腺外病変・生命予後、悪性腫瘍の合併などにつき検討した。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.)。

(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

病理組織所見を欠くものの、対称性・2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹のみで診断することの妥当性: 特徴的な“ミクリッツ所見”と高 IgG4 血症を呈し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎と診断された 64 例中、組織所見なしで診断された 15 例の診断を検証したが、全例、IgG4 関連疾患との診断名から変更を要さなかった。

口唇腺生検の診断的有用性: 口唇腺・顎下腺生検両方を施行しえた IgG4 関連疾患 33 例における感度を検討した。IgG4 陽性細胞 40% 以上を基準とすると、口唇腺生検は 57.6%、顎下腺生検は 100%であった。

FDG-PET の診断的有用性
顎下腺腫脹から IgG4 関連疾患が疑われた症例に対して、血清 IgG4 と FDG-PET 陽性所見 (SUV 3 以上) をもとに病理学的確定診断との一致率を検討した。感度は 85.9%、特異度 80.0%であり、リンパ腫・キャスルマン病との完全な識別はできなかった。

新しい診断基準の提案

以上の結果などを踏まえ、改訂診断基準を提案し、日本シェーグレン症候群学会会員を対象にパブリックコメントを募っている(2020年1月まで)。

FDG-PET の診断的有用性

顎下腺腫脹から IgG4 関連疾患が疑われた症例に対して、血清 IgG4 と FDG-PET 陽性所見 (SUV 3 以上) をもとに病理学的確定診断との一致率を検討した。感度は 85.9%、特異度 80.0% であり、リンパ腫・キャッスルマン病との完全な識別はできなかった。

新しい診断基準の提案

以上の結果などを踏まえ、改訂診断基準を提案し、日本シェーグレン症候群学会会員を対象にパブリックコメントを募っている (2020 年 1 月まで)。

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。

D. 健康危険情報

なし

E. 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.

Takano K et al: Clinical utility of 18 F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope. 28: 1120-1125, 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)。

F. 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（平成 29 年度-令和元年度）

IgG4 関連疾患の再燃因子およびサブカテゴリの検討

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
白柏 魅怜 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 研究生

研究要旨： IgG4 関連疾患（IgG4-RD）におけるステロイド（GC）治療実態を明らかにするため、多施設共同で IgG4-RD 確定診断 166 例を集積し、GC 使用状況と再燃因子を解析した（Shirakashi, Sci Rep 2018）。2017-2019 年度にかけてサブ解析を行い、(1) 166 例全体のプロフィールとして、男性 65%、女性 35%であり、平均発症年齢は 61.2 歳、152 例（92%）が GC で治療されていた。(2) GC が投与された症例（平均 PSL 0.55mg/kg/day）における GC への反応率は 81%、再燃率は 30%であった。再燃因子として、罹患期間、GC 初期減量速度、GC 初期量が検出された。各標的臓器別の再燃率を解析したところ、リンパ節と眼窩病変で高い傾向にあり、肺、大動脈、前立腺では再燃を認めなかった。(3) アレルギー性疾患の合併は、甲状腺、顎下腺、涙腺等の頭頸部病変症例で多く、悪性腫瘍の合併は、大動脈、前立腺、後腹膜等の腹部臓器病変症例が多かった。(4) 悪性腫瘍合併率は男性 14%、女性 14%と、性差がなかったが、アレルギー性疾患の合併率は男性 30%、女性 48%と、女性が多かった。以上の検討により、IgG4-RD は GC が有効であるが再燃が多いことを示し、臓器別に再燃率の違いがある可能性が示唆された。また、アレルギー性疾患の合併率について臓器病変や性差によって異なることを見出し、IgG4-RD は単一ではなく 2 つ以上のサブカテゴリからなる可能性が推論された。

研究協力者

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

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease, IgG4-RD）は、ステロイド（glucocorticoid: GC）が有効であるが再燃が多く、GC 副作用も問題と

なる。我々は、これまで IgG4-RD における GC 反応性や再燃に寄与する因子を多施設共同による症例調査により検討してきた（Shirakashi: Sci Rep 2018）が、2017-2019 年度にかけて、そのサブ解析を行った。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

観察研究について、各施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

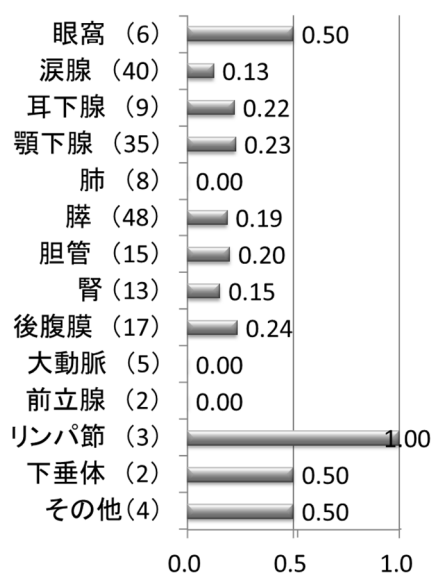
1. 166 例全体のプロフィール

男性 65%、女性 35%であった。平均発症年齢は 61.2 歳で、男性 62.7 歳、女性 58.4 歳と、男性が高かった。罹患臓器は、顎下腺 (86 例)、膵 (77 例)、涙腺 (72 例)、リンパ節 (63 例)、胆管 (40 例) の順に多かった。152 例 (92%) が GC で治療され、投与量はプレドニゾロン (PSL) 換算で平均 0.55 mg/kg/day であった。初回調査からの 24 か月間における死亡は 2 例 (1.2%) と少なかった。

2. 再燃率に影響する因子の検討〔2017 年度〕

GC が投与された症例における GC への反応率は 81%、再燃率は 30%であった。重回帰分析により、再燃因子として、罹患期間、GC 初期減量速度、GC 初期量が検出された。サブ解析として、各標的臓器別の GC 投与量を調べたところ、0.55 mg/kg/day 前後で大きな差はなかった。一方、各標的臓器別の再燃率(図 1)を解析したところ、リンパ節と眼窩病変で再燃率が高い傾向にあり、肺、大動脈、前立腺については、再燃を認めなかった。

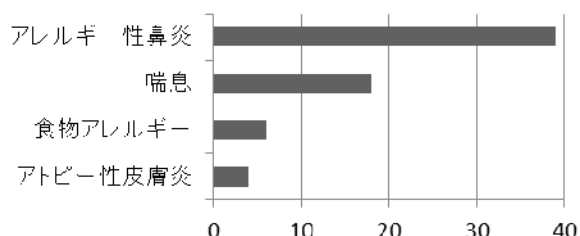
図 1. 各標的臓器別の再燃率



3. アレルギー・悪性腫瘍合併の検討〔2018 年度〕

アレルギー性疾患は 60 例 (36%) に認められた。その内訳を 図 2 に示す。罹患臓器として甲状腺、顎下腺、涙腺等の頭頸部病変を持つ症例で、アレルギー性疾患の合併率が多かった。

図 2. アレルギー性疾患の合併率 (%)

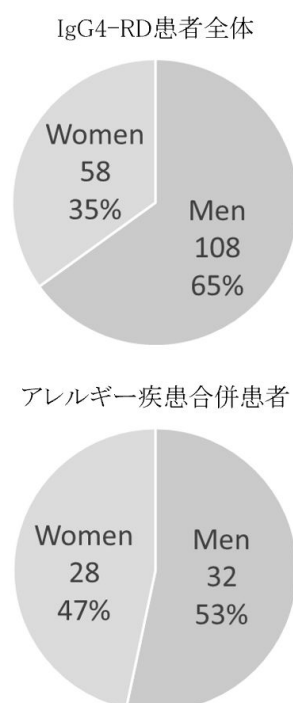


悪性腫瘍は 23 例 (14%) に認められた。大動脈、前立腺、後腹膜等の腹部臓器病変を持つ症例で、悪性腫瘍合併率が多い傾向を認めた。

4. 性差の検討〔2019 年度〕

悪性腫瘍合併率は、男性 14%、女性 14%と、性差がなかった。アレルギー性疾患の合併率は、男性 30%、女性 48%と、女性が多かった。 図 3 に示すように、166 例全体では男女比約 2:1 で男が多いが、アレルギー性疾患合併患者に絞ってみると、男女比は約 1:1 と女性の割合が増加した。

図 3. IgG4-RD の性差



D. 考察

IgG4-RD は GC 治療への反応性は良好だが、再燃が多い。再燃因子として、罹患期間、GC 初期減量速度、GC 初期量が抽出された。

各標的臓器別でステロイド投与量に差はなかったが、眼窩、リンパ節病変で再燃率が高い傾向にあった。アレルギー性疾患の合併は、甲状腺、顎下腺、涙腺等の頭頸部病変を有する症例で多く、悪性腫瘍の合併は、大動脈、前立腺、後腹膜等の腹部臓器病変を持つ症例で多いことから、IgG4-RD は単一ではなく 2 つ以上のサブカテゴリからなる可能性が推論された。アレルギー性疾患の合併率が女性で多い理由は不明であるが、一般にアレルギー性疾患の女性比率が高いことが関与している可能性が考えられた。

E. 結論

166 例の後方視的解析により、IgG4-RD は、GC が有効であるが再燃が多いことを確認し、再燃に関与する因子を明らかにした。サブ解析により、アレルギー性疾患の合併率について、臓器病変や性差と関連があることが明らかになった。

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, Toru 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.* Published online: 18 Feb 2019
- 5) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M: Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* 28(5):838-844, 2018.
- 6) Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K,

- Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T: Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med.* 10(453):eaaq0997, 2018.
- 7) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 8(1):10262, 2018
- 8) Iguchi T, Takaori K, Mii A, Sato Y, Suzuki Y, Yoshifuji H, Seno H, Ogawa O, Omori K, Bessho K, Kondo S, Yoshizaki T, Nakashima H, Saito T, Mimori T, Haga H, Kawano M, Yanagita M: Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 31(6):890-899, 2018.
- 9) 三森経世: IgG4 関連疾患の病因・病態研究の最前線. 日本医師会雑誌 147(2):239-243, 2018.
- 10) Nakayama Y, Yoshifuji H, Mimori T, et al: A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* Published online: Dec 08, 2017.
- 11) Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T: Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol.* 27(3):381-391, 2017.
- 12) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 6(11):e46, 2017.
- ## 2. 学会発表
- 1) 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
- 4) 吉藤元, 白柏魅怜, 三森経世, ほか. IgG4 関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討. 第11回 IgG4 研究会(松本). 2018年3月10日
- ## 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 関連疾患の再燃例の解析と重症度基準および診断基準の検証

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：

【平成 29 年度】2008 年 7 月から 2016 年 6 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。再燃の有無、再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較、再燃例の臨床経過、再燃後の治療と治療反応性、について後ろ向きに解析した。ステロイド治療後 18.5%（5/27 例）で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。再燃例 5 例に対する治療強化（PSL 増量あるいは再開、アザチオプリンの追加）により、4 例で再燃病変は改善し、1 例は不変であった。

【平成 30 年度】2008 年 7 月から 2017 年 12 月までに当科で入院精査を行い、その後当科でフォロー中の IgG4 関連疾患患者 24 例に関して、診断時の包括診断基準の満足度、最終観察時の臨床所見、指定難病の重症度分類、治療内容、IgG4-RD Responder Index を後ろ向きに解析した。当科でフォロー中の IgG4 関連疾患患者のうち、90%以上の症例はステロイドの維持投与と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われ、それらのうち 80%以上の症例で各臓器の機能障害の残存は認めないことが示された。

【令和元年度】2010 年 1 月から 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 例を対象とした。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。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）

【平成 30 年度】IgG4 関連疾患患者の指定難病の重症度分類（ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、いずれにも該当しない）と臨床的特徴の関係を明らかにする。

【令和元年度】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

A. 研究目的

【平成 29 年度】ステロイド治療後の IgG4 関連疾患の再燃例の臨床的特徴と再燃後の治療経過を明らかにする。

にする。

B. 研究方法

【平成 29 年度】2008 年 7 月から 2016 年 6 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。再燃の有無、再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較、再燃例の臨床経過、再燃後の治療と治療反応性、について後ろ向きに解析した。

【平成 30 年度】2008 年 7 月から 2017 年 12 月までに当科で入院精査を行い、その後当科でフォロー中の IgG4 関連疾患患者 24 例に関して、診断時の包括診断基準の満足度、最終観察時の臨床所見、指定難病の重症度分類、治療内容、IgG4-RD Responder Index を後ろ向きに解析した。

【令和元年度】2010 年 1 月から 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 例を対象とした。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

【平成 29 年度】解析対象症例 27 例の平均年齢は 64.3 ± 10.8 歳、男性 16 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1029 ± 1030 mg/dl であった。5 例で再燃を認め、再燃率は 18.5% であった。再燃例 5 例は、非再燃例 22 例と比較して、有意に年齢が若かった（ 53.0 ± 5.8 歳 vs 66.9 ± 9.9 歳、 $P=0.004$ ）。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には 2 群間で有意差はなかった（表 1）。再燃時期はステロイド開始後 31.0 ± 15.6 ヶ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は 5.2 ± 4.4 mg/日（5 例中 2 例は PSL 中止後）、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎腫瘤、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎、唾液腺）であった（表 2）。再燃例 5 例全例で再燃後に治療強化が行われ、治療強化の内訳は、PSL 増量が 2 例、PSL 再開が 2 例、アザチオプリン追加が 1 例であった。治療強化後、5 例中 4 例は再燃病変（涙腺、腎腫瘤、自己免疫性膵炎、唾液腺）の改善が得られた。アザチオプリンの追加が行われた 1 例では、再燃病変（リンパ節腫大）は不変であった（表 3）。

【平成 30 年度】解析対象症例 24 例の平均発症年齢は 62.3 ± 11.7 歳、平均罹病期間は 68.8 ± 30.8 カ月、男性 15 例/女性 9 例であっ

た。診断時の包括診断基準の満足度は、**Definite** が 23 例、**Probable** が 1 例であり、臓器腫大・結節・肥厚性病変は 24 例、**IgG4** ≥ 135 mg/dL は 23 例、病理組織診断は 24 例が該当した。経過中悪性腫瘍は 5 例

(20.8%)、他の自己免疫疾患・炎症性疾患の合併は 1 例 (4.2%)、アレルギー歴は 5 例 (20.8%) で認められた。最終観察時の病変臓器数は 0 個が 5 例、1 個が 7 例、2 個が 5 例、3 個が 5 例、4 個が 2 例であった。指定難病の重症度分類は、ステロイド依存性 (ステロイドの維持投与が必要) 22 例

(91.7%)、ステロイド抵抗性 (ステロイドで寛解導入ができない) 0 例 (0%)、非該当 2 例 (8.3%) であった。重症度分類非該当の 2 例のうち、1 例は診断時涙腺、唾液腺、肺、膵、腎、リンパ節病変を認めたがステロイド開始後病変はすべて消退し、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例、もう 1 例は唾液腺病変に対して無治療経過観察中の症例であった。ステロイド依存性の 22 例では、全例ステロイドの維持投与が行われ、平均投与量はプレドニゾロン換算 7.0 ± 2.6 mg/日、免疫抑制薬は 2 例で併用され、生物学的製剤の使用例はなかった。ステロイド依存性の 22 例中、18 例 (81.8%) はステロイドの維持投与下で、重症度分類の臓器障害において、各臓器 (腎臓、胆道、膵臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体) 固有の機能障害はいずれも認めなかった。**IgG4-RD Responder Index** は、全体で 3.8 ± 2.5 、ステロイド依存性の 22 例では 3.8 ± 2.6 、重症度分類非該当の 2 例では、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例は 3、無治療経過観察中の症例は 4 であった (表 4)。

【令和元年度】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) (表 5) の感度 100%

(89.9-100%)、特異度 95% (84.9-95%) であった (表 6)。**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 (表 7)。

D. 考察

【平成 29 年度】若年例、ステロイド開始後 3 年以内、PSL 5 mg/日前後まで減量後は、特に発症時に認められた臓器病変の再燃に注意が必要と考えられた。再燃病変に対しては、まずはステロイドの増量あるいは再開を考慮する必要があると考えられた。

【平成 30 年度】91.7% (22/24 例) の症例でステロイドの維持投与 (平均投与量はプレドニゾロン換算 7.0 ± 2.6 mg/日) と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われていたが、その中の 81.8% (18/22 例) の症例は、各臓器 (腎臓、胆道、膵臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体) 固有の機能障害の残存はなく、良好な治療経過であったと考えられた。

【令和元年度】**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 ペアのみで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

【平成 29 年度】ステロイド治療後 18.5% で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/日 で、初診時にみられた病変に再燃を認めた。再燃病変に対してはステロイドの増量あるいは再開が有効であり、改善後は再度ステロイドの減量が可能であった。

【平成 30 年度】当科でフォロー中の IgG4 関連疾患患者のうち、90%以上の症例はステロイドの維持投与と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われ、それらのうち 80%以上の症例で各臓器の機能障害の残存は認めないことが示された。

【令和元年度】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]

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

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

4) Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A

multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 27:849-854, 2017

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、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之。IgG4 関連疾患の病変局所に

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【平成29年度】

表2 再燃例の患者背景-臨床所見

再燃例	年齢	性別	観察期間 (month)	発症から 治療まで (month)	初期PSL (mg/day)	初期PSL 投与期間 (week)	再燃時期 (month)	再燃時PSL (mg/day)	治療前IgG4 再燃時IgG4 (mg/dl)	初発臓器 再燃臓器
症例1	47	F	73	8	30	2	49	7	304 83	涙腺 涙腺
症例2	47	M	62	5	30	3	26	9	478 186	涙腺・唾液腺 腎臓癌 腎臓癌
症例3	62	M	54	3	35	3	10	10	4570 572	涙腺 自己免疫性肺炎 リンパ節腫大
症例4	57	F	40	2	30	2	21	0	154 135	自己免疫性肺炎 後縦骨髄腫症 自己免疫性肺炎
症例5	52	F	71	36	30	2	49	0	1030 600	涙腺・唾液腺 腎臓癌 唾液腺
平均 (±SD)	53.0 (±5.8)		60.0 (±12.1)	10.8 (±12.8)	31.0 (±2.0)	2.4 (±0.5)	31.0 (±15.6)	5.2 (±4.4)	1307 (±1658) 315 (±224)	

PSL: prednisolone

【平成29年度】

表3 再燃後の治療経過

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

PSL: prednisolone

【平成29年度】

表1 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

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

PSL: prednisolone

【平成30年度】表4 最終観察時の重症度分類、IgG4-RD Responder Index

症例 番号	重症度	指定臓器の重症度分類								IgG4-RD Responder Index		
		腎臓 CKD ヒートマップ 赤	眼瞼 閉塞性黄斑、 Child B以上	唾液腺 唾液腺機能不全	呼吸器 肺炎、ステ ント挿入、肺外分 泌機能不全	腸臓 PaO2 60 以下	後腹膜・血管 狭窄、ステ ント挿入	下身体 腔、肺、心 臓	Organ Site Score	血清IgG4 mg/dL	Score	Total Activity Score
1	1	x	x	x	x	x	x	6	84.7	0	6	
2	1	x	x	x	x	x	x	0	120	2	2	
3	1	x	x	x	x	x	x	8	206	2	10	
4	1	x	x	x	x	x	x	8	318	2	10	
5	1	x	x	x	x	x	x	3	782	3	6	
6	1	x	x	x	x	x	x	6	86.4	0	6	
7	3	x	x	x	x	x	x	0	770	3	3	
8	1	x	x	x	x	x	x	2	140	1	3	
9	1	x	x	x	x	x	x	4	3710	1	5	
10	1	x	x	x	x	x	x	1	638	2	3	
11	1	○	x	x	x	○	x	2	19.8	0	2	
12	1	x	x	x	x	x	x	0	263	2	2	
13	1	x	x	x	x	x	x	1	178	3	4	
14	1	x	x	x	x	x	x	2	56.5	0	2	
15	1	x	x	x	x	x	○	2	64.3	0	2	
16	1	x	x	x	x	○	x	4	97.7	0	4	
17	1	x	x	x	x	x	x	0	126	2	2	
18	1	x	x	x	x	○	x	4	41.8	0	4	
19	1	x	x	x	x	x	x	0	107	1	1	
20	1	x	x	x	x	x	x	2	73.2	0	2	
21	1	x	x	x	x	x	x	2	120	4	6	
22	1	x	x	x	x	x	x	0	250	2	2	
23	3	x	x	x	x	x	x	2	1060	2	4	
24	1	x	x	x	x	x	x	0	64.9	0	0	

【令和元年度】

表5 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

【令和元年度】

表6 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)

【令和元年度】

表7 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。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。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、末梢血免疫フェノタイプでも Tfh、Plasmablast の上昇がみられたが、腫瘍病変は認めなかった。EGPA などの自己免疫疾患でも類似した免疫フェノタイプを伴うことが判明し、腫瘍形成の機序解明が IgG4-RD の病態解明につながる可能性、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が示唆された。

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。IgG4-RD は IgG4 産生形質細胞と線維化による多臓器障害を特徴とするが、免疫系ネットワークがどのように病態に関連するかは不明である。本疾患における免疫異常の解明は、未だに疾患特異的な治療法が存在しない本疾患に対する新規治療法の探求に貢献できる。本研究では、T 細胞、B 細胞サブセットのバランス異常を介して、IgG4 産生細胞への分化誘導過程を解明し、診断マーカーとなりうる特異的な異常の検索を行い、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。さらに、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）との比較検討し、本疾患の病態、疾患活動性や治療抵抗性に関わる細胞群を明らかにし、病態に応じた precision medicine の実践を目指す。

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

- (1) 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。
- (2) 臨床データに関しては血清 IgG が Plasmablast や Tfh 細胞と相関し、他の T 細胞サブセットとの関連は見られなかった。さらに、IgG4RD 患者を腺外症状を伴う症例と伴わない症例に分けると、免疫フェノタイプの中で Plasmablast、Tfh 細胞そして Memory Treg が腺外症状を伴う症例で増加していた。
- (3) 組織における Tfh 細胞（CD4⁺Bcl6⁺）を検討したところ、実際の病変局所における Tfh 細

胞の浸潤が明らかとなり、末梢血中の Tfh 細胞の増多は病理における Tfh 細胞の浸潤の程度を反映していた。治療前後での検討では、ステロイド薬などの治療介入により、IgG4 の減少に加えて Th17 細胞、Tfh 細胞、Plasmablast の減少が認められた。

- (4) 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⁺T 細胞、Activated CD8⁺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。

一方、EGPA でも、高 IgG4 血症は全例に、約 80% で IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤がみられ、多くの症例で IgG4-RD 包括診断基準の 3 項目中 2 項目を満たした。しかし、IgG4-RD の特徴である腫瘍性病変は EGPA には存在せず、腫瘍形成の機序解明が IgG4-RD の病態解明につながる可能性が示唆された。

以上より、IgG4-RD においては、Tfh 細胞-クラススイッチ B 細胞-形質芽細胞軸が病態形成に中心的に関与するものと考えられ、その制御が IgG4-RD の新たな治療戦略へ繋がることを示され、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

1. 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)
2. 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
 16. Nagayasu A, Kubo S, Tanaka Y, et al (8人の8番目). IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report. *Internal Med* (2018) 57, 2251-2257
 17. Nakayamada S, Kubo S, Tanaka Y, et al (10人の10番目). Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2018;57(1):164-174.
 18. Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y, et al (8人の8番目). Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 69: 2029-2037.
 19. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al (17人の3番目). Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Lancet* (2018) 392: 222-231
 20. Zhang F, Bae S, Tanaka Y, et al (9人の9番目). A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea. *Ann Rheum Dis* (2018) 77, 355-363

2. 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 fractalkin 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)
8. 久保智史、中山田真吾、宮崎佑介、田中良哉. IgG4 関連疾患の病態形成における T 細胞と B 細胞の意義. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 平成 30 年 9 月(北九州)
9. 久保智史、中山田真吾、井上嘉乃、田中良哉. IgG4 関連疾患の免疫フェノタイプと治療標的としてのフラクタルカイン. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 平成 30 年 9 月(北九州)
10. 上野匡庸、中野和久、田中良哉, 他(10 人の 10 番目). 鼻粘膜および副鼻腔病変を来した IgG4 関連疾患の 5 例. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 平成 30 年 9 月(北九州)
11. 神田龍一郎、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). IgG4 関連腎症(IgG4-RKD)の併存が疑われた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の 1 例. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会. 平成 30 年 9 月(北九州)
12. 日下勝秀、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). 無症候性 IgG4 関連胆嚢炎を伴った IgG4RD の 1 例. 第 56 回九州リウマチ学会. 平成 30 年 9 月(佐賀)
13. 久保智史、田中良哉. IgG4 関連疾患では Tfh 細胞-形質芽細胞軸が臓器障害と関連する. 第 67 回日本アレルギー学会. 平成 30 年 6 月(千葉)
14. 神田龍一郎、中野和久、田中良哉, 他(12 人の 12 番目). IgG4 関連疾患腎症(IgG4-RKD)の併存が疑われた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)の 1 例. 九州リウマチ学会. 平成 29 年 9 月(北九州)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

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行った。ミクリッツ病を含む IgG4 関連疾患症例に対する多施設共同前方視的治療研究を行った。IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、中等量ステロイドは初期には全例に奏功する事が確認できた。鑑別診断を除外する目的でも、初期のステロイド反応性は重要である。

共同研究者

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

研究目的

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

A. 研究方法

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

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ル添付の説明文書および同意書を用いて口頭で十分に説明した上で、文書での同意を取得した。個人情報保護のため匿名化し、診療番号登録管理者が情報を管理した。

B. 研究結果

ミクリッツ病の診断基準の生検部位については「腫大した涙腺・唾液腺」と明記する、診断基準に画像検査(超音波、¹⁸F-FDG-PET/CT など)を組み込むかどうかなど、涙腺・唾液腺病変の

分化会長である高橋裕樹先生(札幌医科大学)を中心に改訂案が提案され、議論中である。

治療研究では、5年間で57例の登録予定で開始したが、4年間で61例の登録があり終了となった。臨床病理中央診断の結果、確診群は44例であり、準確診1例、疑診13例、否定3例であった。3例の脱落例を認めた。確診群44例では、完全寛解29例(65.9%)、全奏効率93.2%であった。特筆すべきは脱落以外の全例100%でステロイドが奏功した事である。

prednisolone 維持投与量の中央値は7mg/day(平均6.8mg)であった。維持投与量中にも係わらず6例(14.6%)において再増悪を認めステロイド再増量あるいはその他の薬剤の追加投与を要した。主な有害事象は耐糖能異常であり41%に認め、9例ではインスリン投与を要したが、ステロイド漸減に伴い改善し長期投与を要したのは4例のみであった。本試験の結果を論文化した(Mod Rheumatol 2017;27:849)。

また、多中心性 Castleman 病、TAFRO 症候群など類縁疾患との鑑別について、疾患特異的なバイオマーカーを確立すべく、臨床研究を継続している。

C. 考察

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

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

D. 結論

日本から前向き研究の成果を報告し、IgG4関連疾患に対するステロイド治療のエビデンスを初めて発信した。日本と欧米ではステロイドの使い方や二次治療(rituximab)に対する考え方が異なっている。今後公表される国際的なIgG4関連疾患分類基準により、国際的な共同研究が進むことが期待される。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

論文発表

1. 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, 2019.
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, Shiomi 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.
 8. Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. *Mod Rheumatol.* 28 (1) 161-167, 2018. doi: 10.1080/14397595.2017.1366093.
 9. Fujimoto S, Kawabata H, Kurose N, Kawanami-Iwao H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Masaki Y. Sjögren's syndrome manifesting as clinicopathological features of TAFRO syndrome. A case report. *Medicine (Baltimore).* 96(50):e9220. doi: 10.1097/MD.0000000000009220.
 10. Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Yamada S. The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol.* 2018 Apr 20. pii:

S0046-8177(18)30121-7.doi:

10.1016/j.humpath.2018.04.001.

11. Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, Masaki Y, Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Science* 2018 DOI:10.1111/cas.13550

12. 正木康史. IgG4 関連疾患の治療. *日医雑誌* 147(2):255-259, 2018

13. 正木康史. IgG4 関連疾患: 内科の立場から「教育セミナー3 IgG4 関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から」*口咽科* 31(1)77-81, 2018

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

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

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

書籍

1. 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). 編集主幹; 岡崎和一、川茂幸. 正木康史. 11-13. IgG4 関連リンパ節症 治療と予後. pp170-172

2. シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第 3 版. 診断と治療社 第 4 章 臨床症状 2 腺外症状 1) 血液リンパ増殖性病変 p117-122 第 4 章 臨床症状 5 IgG4 関連疾患 1) 診断 p178-186

2. 学会発表

1) 正木康史. 第 57 回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会、第 336 回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会「多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4 関連疾患、多中心性 Castlemann 病など～」2018 年 3 月 11 日 金沢

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

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

1) 正木康史(他 3 名、2 番目). IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用(特許第 5704684 号「出願番号 特願 2010-194326」)・平成 27 年 3 月 6 日「出願年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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。

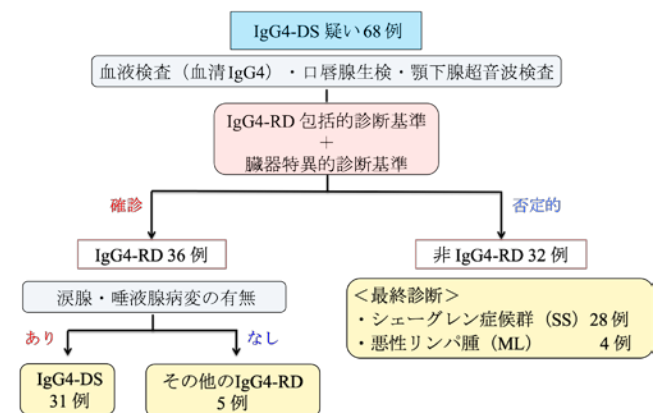
（倫理面への配慮）

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同意書を得る。解析結果の論文などでの公表に際しては、患者の個人を識別できる情報は公表しない。個人情報保護のため、検体は符号により匿名化し、符号を結びつける対応表および個人情報情報は実験責任者が厳重に保管する。

C. 研究結果

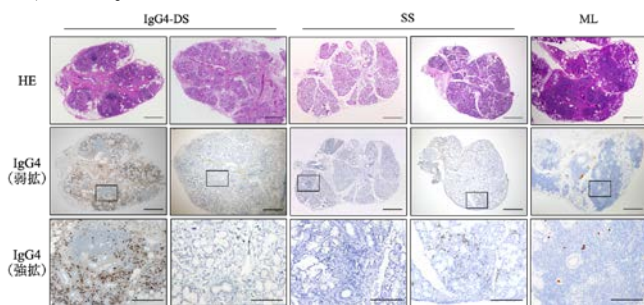
1. 患者内訳

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。

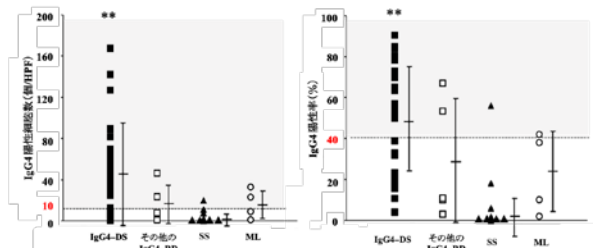


2. 口唇腺生検の診断能

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。

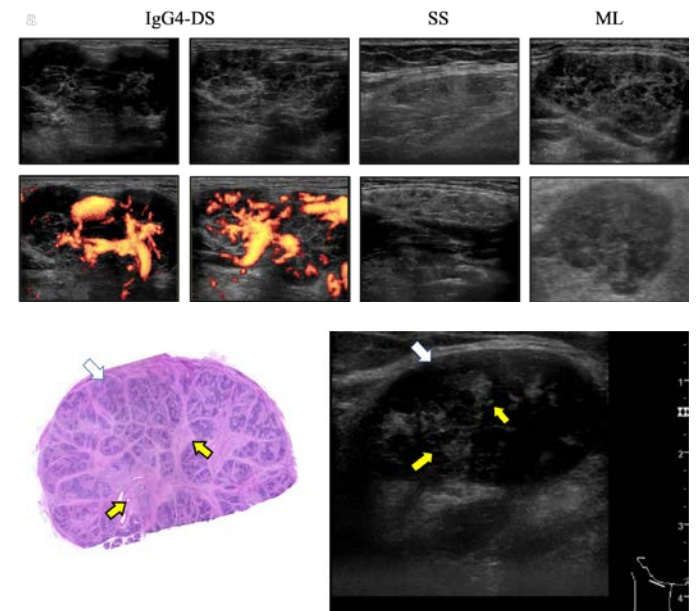


なお、IgG4-DSに特徴的な病理組織学的所見として「異所性胚中心の形成」、「花筵状の線維化」、「閉塞性静脈炎」があるが、口唇腺で認められる割合はそれぞれ、45.2%、16.1%、0%であった。

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

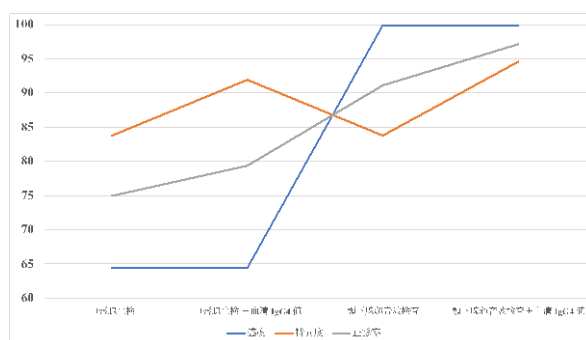
IgG4-DS、その他のIgG4-RD、SS、およびML患者の臨床および血清学的所見を比較したものを下表に示す。IgG4-RD患者では、血清IgGおよびIgG4値の高値を示す一方、抗SS-A抗体および抗SS-B抗体はほとんどの症例で陰性であった。また、SSに特徴的な唾液分泌量の減少はSSと比較して軽度であった。さらに、IgG4-RDをIgG4-DSとその他のIgG4-RDの2群に分けて比較検討すると、平均年齢、性別、血清IgGおよびIgG4値に有意な差は認められなかったが、IgG4-DSの口唇腺生検および超音波検査の陽性率はその他のIgG4-RDと比べて有意に高かった

	IgG4-DS (n=31)	IgG4-RD LS (+) (n=5)	SS (n=28)	ML (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)	73.6%(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	2196.6±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>

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、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。

	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%



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つであるキョトナー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(135mg/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。
 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- γ + 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 東京医科大学眼学分野主任教授

研究要旨 IgG4関連眼疾患の診断基準の評価を行いつつ、今後の重症度分類の確立に向けて多施設のデータをもとに眼症状の頻度および視機能障害の頻度を明らかにした。また、眼症状に対する治療の実態を明らかにした。

A. 研究目的

IgG4関連眼疾患にみられる多彩な眼症状ならびに視力低下などの視機能障害を来す症例の頻度を明らかにする。

施設間で微妙に異なる治療方針の実態を明らかにする。

2015年に報告した眼症状に関する診断基準について再評価する。

された計 378 例の調査結果、涙腺腫大は 86%、外眼筋の腫大は 21%、三叉神経の腫大は 20%、眼瞼皮下の腫瘍は 12%、眼窩内の限局性腫瘍は 11%、眼窩内のびまん性病変は 8%、視神経周囲の病巣は 8%、強膜の腫瘍形成は 1%にみられた。

視機能低下に関わる症状として、ドライアイが 22%、複視が 20%、視力低下が 8%、視野障害が 5%にみられた。

B. 研究方法

本研究班の癌か分科会の施設を対象として、IgG4関連眼疾患の眼症状をレトロスペクティブに解析し、頻度を明らかにした。視機能障害の種類、頻度についても同様に調査した。

また、各施設で実際に行われている治療についてアンケート調査を行った。現行の診断基準の改訂については専門家の意見を集約し、反映させる試みを行った。

(倫理面への配慮)

該当せず

治療については副腎皮質ステロイドの内服が全体の 81%に、ステロイドの局所注射が 27%に行われていた、また、腫大した涙腺に対する外科的切除（容量減少主手術）が 28%に行われていた。

2015年に報告された IgG4 関連眼疾患の診断基準は眼科領域においては広く認知されるようになり、複数の施設から報告のあった validation study の結果も申し分のないものであった。ただし、今後、重症度分類の確立も視野に入れ、本疾患は一定の割合で視機能障害を来す可能性があることを明記すること、鑑別新患として最も重要なのは頻度的にも低悪性度の MALT リンパ腫であるが、他のより悪性度の高いリンパ腫との鑑別が問題となることもあるので、これらを反映させた診断基準の改定が望ましいとの結論に至った。

C. 研究結果と考按

全国 8 施設で IgG4 関連眼疾患と診断

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。これらのデータは、今後必要となる可能性のある眼症状の重症度分類の作成の基礎データになる考えられる。

IgG4関連眼疾患に対する治療の基本はステロイドの内服であることに論は待たないが、眼病変に対する独特な治療戦略、すなわちステロイド薬の局所注射と病巣の切除については明確な適応基準や手技が明らかにされてはいないため、今後はこれらの治療法を含めた本症に対する治療の標準化の確立が必要である。

現行の診断基準については、実臨床においては問題なく運用されていると考えられるが、一部に改定が望ましい標記があり、今後、具体化して行く必要がある。

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

- ・臼井嘉彦：IgG4関連眼疾患の病因論 眼科62:137-141, 2020
- ・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
- ・Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Goto H, et al: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease:a multicenter study. Sci Rep. 8:10262, 2018.
- ・後藤 浩：IgG4 関連眼疾患の診断基準と重症度分類. 眼科 60:443-448, 2018
- ・後藤 浩：IgG4 関連眼疾患の診断と治療 日本医事新報 4939:34-38, 2018.
- ・Ueda S, Usui Y, Nagai T, Goto H, et al: Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors. Jpn J Ophthalmol. 61:354-360, 2017
- 2. 学会発表
 - ・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
 - ・後藤 浩：IgG4関連眼疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究 眼疾患分科会, 厚生労働科学研究費補助金IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究平成30年度班会議,(2018年12月14日)京都
 - ・根本 怜, 臼井嘉彦, 馬詰和比古, 後藤 浩：IgG4関連眼疾患における病変部位とその頻度, 第72回日本臨床眼科学会,(2018年10月12日), 東京
 - ・朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩：RNAseq によるIgG4 関連眼疾患における遺伝子解析, 第33回日本眼窩疾,(2018年9月8日), 東京

- ・臼井嘉彦：IgG4関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見, シンポジスト, 第122回日本眼科学会総会, (2018年4月20日), 東京
- ・M Ogawa , Y Usui , N Yamakawa, K Umazume, K Tsubota , R Nemoto , H Goto: Genetic alterations in IgG4-related ophthalmic disease identified using next-generation sequencing. (Poster)The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology2017, (May 8, 2017), Baltimore, U. S.
- ・小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 後藤 浩：次世代シーケンサーによるIgG4関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変質, 第180回東京医科大学医学会総会, (2017年11月4日), 東京
- ・臼井嘉彦, 上田俊一郎, 坪田欣也, 後藤 浩：IgG4関連眼疾患とMALTリンパ腫における表面抗原の解析とその意義 第45回日本臨床免疫学会 (2017年9月28日-30日) 東京
- ・臼井嘉彦, 山川直之, 小川麻里奈, 坪田欣也, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩：次世代シーケンサーを用いたIgG4 関連眼疾患の遺伝子解析, 第32回日本眼窩疾患シンポジウム, (2017年5月27日) 沖縄

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（内分泌神経領域）の診断基準並びに治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

II. 検査・病理所見

* 赤字は今回追加項目。

1. 血中下垂体前葉ホルモン¹の1つ以上の基礎値および標的ホルモンの低下を認める。
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「厚生労働省難治性疾患克服研究事業 取組班による

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、自己免疫性脾炎、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、ラクテ嚢胞、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症などで二次性にIgG4陽性形質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、症候に関連していること
 - ② MRIもしくはCT検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること
3. 病理所見
 - ① 組織所見：硬膜の線維性肥厚・著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認める
 - ② IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

C. 硬膜外の臓器の病理学組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

D. 鑑別診断

自己免疫疾患(多発血管炎性肉芽腫症、線維性多発血管炎、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、クワシム、深部真菌症、トロンボシトシス症候群など)、感染症疾患(梅毒螺旋体や慢性リンパ腫など)、膠原病(線維性硬皮症、結核性硬皮症、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と

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と
- 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と

<参考事項>

1. 肥厚硬膜は限局・腫瘍形成する例がある
2. 岩腫形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
4. 腫瘍穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腫瘍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・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害：網膜色素変性症の重症度分類を用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害：若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする
4. ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性(十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合)、又は②ステロイド抵抗性(十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合)のものを対象とする

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

I) - 3. IgG4 関連甲状腺疾患

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

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. 確定 : I + II + III + IV
2. 準確定 : 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。

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. Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, Iwakura H, Yamamoto Y, Nishi M, [Akamizu T](#): A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody. *Intern Med.* Jul 15;57(14):2029-2034.
 6. Takeshima K, Ariyasu H, Iwakura H, Kawai S, Uraki S, Inaba H, Furuta M, Warigaya K, Murata SI, [Akamizu T](#): Predominant Improvement of Alpha Cell Function after Steroid Therapy in a Patient with Autoimmune Pancreatitis: Case Report. *Diabetes Ther.* 2018 Jun;9(3):1385-1395.
 7. Ariyasu H, [Akamizu T](#): Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan. *Intern Med.* 2018 May 15;57(10):1337-1344.
 8. Ueda Y, Iwakura H, Bando M, Doi A, Ariyasu H, Inaba H, Morita S, [Akamizu T](#). Differential role of GPR142 in tryptophan-mediated enhancement of insulin secretion in obese and lean mice. *PLoS One.* 2018 Jun 11;13(6):e0198762.
 9. Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, Takeshima K, Morita S, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Ohashi T, Kawago M, Matsuoka N, Okamura S, Tsujii S, [Akamizu T](#). Imbalanced Expression of IGF2 and PCSK4 is Associated with Overproduction of Big IGF2 in SFT with NICTH: A Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Jul 1;103(7):2728-2734.
 10. 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
 11. [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
 12. 川野充弘、唐島成宙、松井祥子、[赤水尚史](#) : IgG4 関連疾患. *ここが知りたい! 内分泌疾患診療ハンドブック Ver.2*、監修: 横手幸太郎、編著: 龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明、中外医学社、東京 355-363, 2018
 13. [赤水尚史](#) : IgG4 関連甲状腺疾患. *甲状腺専門医ガイドブック 改訂第 2 版*、編集 日本甲状腺学会、診断と治療社、東京 343-346
 14. [赤水尚史](#) : IgG4 関連甲状腺疾患. *日本医師*

2. 学会発表

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

- 剤による甲状腺有害事象の発症予測因子. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update 2018 年 11 月 2 - 3 日 福岡市
12. 竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史 : I-123 シンチグラフィで focal uptake を認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の 1 例. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 2018 年 11 月 22 - 24 日 埼玉県川越市
13. 西 理宏、西 伸幸、森田修平、竹島健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史 : 当院におけるベキサロテン投与 3 症例の副作用の検討. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 2018 年 11 月 22 - 24 日 埼玉県川越市
14. 栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史 : 免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会 2018 年 11 月 22 - 24 日 埼玉県川越市
15. 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、太田敬之、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史 : バセドウ病治療後に甲状腺機能低下症に陥り著明なびまん性甲状腺腫が継続した IgG4 甲状腺炎の 1 例. 第 60 回日本甲状腺学会学術集会 2017 年 10 月 5 - 7 日 別府市
16. 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史 : 甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性. 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 - 22 日 京都市
17. 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史 : バセドウ病 (GD) 治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴った IgG4 甲状腺炎疑いの 1 例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会 2017 年 4 月 20 - 22 日 京都市
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

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

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

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

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

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

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

A. 研究目的

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

本研究の目的は、IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において、1. ステロイド投与前の腎機能低下速度に症例ごとでどの程度の差があるか、2. 低下速度の差

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

B. 研究方法

2006 年 7 月から 2017 年 3 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科、長岡赤十字病院 内科、福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科で加療された IgG4-TIN 患者 18 例について、治療前の eGFR 低下速度により低下速度の遅い群 (低下速度 < 4 ml/min/1.73m²/月) と速

い群（低下速度 ≥ 4 ml/min/1.73m²/月）の2群に分類し、低下速度に影響を与える各種パラメーターを比較検討した。

（倫理面への配慮）

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

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

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

C. 研究結果

1) 患者背景

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

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

治療開始前の平均腎機能低下速度は4.4ml/min/1.73m²/月であり、7例は2.0以下、10例は4.0以上であった。全例でステロイドは有効でありeGFRは平均で17.4ml/min/1.73m²回復した。治療開始ま

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

D. 考察

IgG4-TIN患者18例のステロイド治療開始前の腎機能低下速度を後ろ向きに解析した。本研究の結果は以下のように要約される。1) 腎機能の低下速度は2ml/min/1.73m²/月以下の比較的ゆっくり腎機能が低下するグループと、4ml/min/1.73m²/月以上の比較的急速に腎機能が低下するグループの2群に分類できることが明らかになった。2) 腎機能低下が急速な群(B群10例：低下速度 ≥ 4.0)では、比較的ゆっくりの群に比して高度の低補体血症を合併する頻度が高かった、3) ステロイド投与前の腎機能は2軍で差がないにも関わらず、比較的ゆっくり低下した軍では腎機能の回復が悪い傾向があった。

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

今後は、多施設共同研究によるさらに多

数例での検討が必要であると考えられた。

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

2. 川野充弘、水島伊知郎、谷口義典、佐伯敬子、中島衡、原怜史、松永貴弘、藤井博、山田和徳. IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 2018 年 4 月 26-28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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、新規病変出現に關与する因子の差異に關する研究
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關連する因子が検討されているが、既報において疾患の再燃には既存の臓器病変の再増悪と新たな臓器病變の出現と両方が含まれており、それぞれに關連した因子を検討した報告はない。今回我々は、12 ヶ月以上の経過が追跡できた IgG4-関連疾患患者 86 例を対象に、経過中の既存の臓器病變再燃、新規臓器病變出現について後ろ向きに調査し、それぞれの關連因子を探索した。観察期間中に既存の病變再燃は 20 例、新規病變出現は 15 例にみられ、既存の病變再燃時は 20 例中 4 例 (20.0%) で、新規病變出現時は 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、単變量解析にて $p < 0.10$ であった因子、また既報で關連が指摘されている因子を抽出しステップワイズ法による多變量解析を行い、新規病變出現には好酸球数 (per 100/ μ 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、既存の病變再燃には年齢 (per year、HR 0.942、95%CI 0.899-0.986、 $p=0.011$)、ANA 陽性 (vs 陰性、HR 6.632、95%CI 1.892-23.255、 $p=0.003$) が有意な關連因子として同定された。以上の結果より、既存の臓器病變再燃と新規臓器病變出現とは關連するリスク因子が異なり、特に、ステロイド非投与下ではより新規病變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、既存の臓器病變再燃に關与する因子、新規臓器病變出現に關与する因子について、一つの患者集団において検討する。

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變再燃、新規臓器病變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、単變量解析にて $p < 0.10$ であった因子、また既報で關連が

指摘されている因子を抽出し、ステップワイズ法による多變量解析を行い、關連因子を探索した。

(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關する倫理指針」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/ μ 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, Kiyooki 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-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%)。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 と確診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-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%)。

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

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 β 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±768 vs 2157±598、P<0.001)、血清 IgG-IgG4 値(3034±800 vs 1482±445、P<0.001)、血清 IgG1 値(2042±1025 vs 890±209、P=0.017)、年齢(72.5±6.6 vs 64.7±4.0、P=0.046)、他臓器病変数(4.0±1.1 vs 2.8±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, Kiyooki 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

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。これまでの多くの IgG4 関連疾患の症例報告や研究論文は、この診断基準に添って行われたものである。一方、2019 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)両学会から承認される形で、世界統一の基準として、The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria が公表された。それを受け、本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準が世界の趨勢と齟齬を生じないように見直す必要が生じた。

B. 研究結果

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 回も IgG4-RD 論文に引用されてきた。IgG4 関連疾患が世界的に周知されることに大きく貢献した。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。それ故に、感度・特異度共により優れた診断基準が望まれるようになった。ハーバード大学の

Stone 教授の呼びかけで、日本人 9 人を含む世界の IgG4-RD 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、当研究班でも、既報の「IgG4-RD 包括診断基準 2011」に齟齬が生じない様に改訂作業が開始された。

IgG4-RD Classification Criteria

IgG4-RD 国際統一分類基準を作成するために世界のエキスパート(日本人メンバー 9 名含む)が 2011 年 ポストンで集まった。IgG4-RD に習熟したメンバーが、IgG4-RD を疑うきっかけとなる兆候(Entry Criteria)を抽出した。一方、これが存在すれば IgG4-RD を否定する根拠となる Exclusion Criteria を定めた。その上で、より IgG4-RD 診断に近づく項目としての Relative criteria を抽出した。さらに、この Relative criteria を、Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)、Multi-Criteria Additive Points System (MCAPS) という方法でコンピューター解析し、各項目を得点化した。各症例の総合点で IgG4-RD を診断するカットオフを 20 に設定した。こうして作成された 2019 IgG4-related disease classification criteria は、感度が 85.5%、特異度が 99.2%と素晴らしい診断効率であった。

包括診断基準改訂ワーキンググループ

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に病変が生じ得る。そのために、領域を超えた経験や知識の修得が必要である。岡崎和一教授が班長を務める当 IgG4 関連疾患研究班は、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(表1)。

「2019 改訂 IgG4-RD 包括診断基準」(別紙)

新たに公表された The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria を詳細に検討し、当ワーキンググループ内で IgG4 関連疾患包括診断基準の項目を詳細に再検討した。

1. 血清 IgG4 値 > 135mg/dl について

Classification criteria では、IgG4 のカットオフ値を、正常値の倍数で表示しているが、その根拠となるエビデンスがない。本邦の包括診断基準では、膵臓学会で承認されている 135mg/dl 以上を踏襲することとした。

2. 病理診断項目について

a) IgG4 関連疾患に特徴的な病理像である、花筵様線維化と血栓性静脈炎を独立の診断項目とした。その上で病理3項目中、2項目を満たす事を病理所見陽性とした。

b) IgG4/IgG 比 > 40% について

眼科領域では、IgG4 関連疾患と眼腫瘍との鑑別には IgG4>50% が適切であると報告されている。また、甲状腺疾患では、感度・特異度の面から 30% 以上が適切であると言われている。一方で、腎臓領域では、10% 程度しか IgG4 陽性細胞を示さない症例が 1 割程度存在すると報告されている。結局、各臓器で最適比が異なるために、その判断は臓器別診断基準に委ねる事とした。包括診断基準では IgG4/IgG 比 > 40% を踏襲することとした。

c) 同様に、IgG4 陽性細胞数 > 10/HPF に関して、腎臓、甲状腺、膵臓など針生検が主体の臓器と、耳下腺・顎下腺、リンパ節の様に摘出が主体の臓器では、明らかに IgG4 陽性細胞数は異なる。従って、採取方法や臓器の相違については考慮せず、IgG4 陽性細胞数 > 10/HPF を踏襲した。

3. 臓器別診断基準について

包括診断基準では、準確診群または疑診群と判定された症例を詳細に検討できる臓器別診断基準として、IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準が新たに公表された。これに加え、自己免疫性膵炎診断基準、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診

断基準、IgG4 関連腎臓病診断基準、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準、IgG4 関連眼疾患診断基準、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の7つを臓器別診断基準として明記した。

4. 除外診断について

a) 従来 of Wegner 肉芽腫症を多発血管炎性肉芽腫症に、Churg-Strauss 症候群を好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と改めた。

b) また、IgG4 関連疾患類似病態を除外するために高熱、高 CRP および好中球増多症に注意を要する事を明記した。

c)

5. 関連領域学会の承認

上記の変更を加えた「改訂 IgG4-RD 包括診断基準 2020」を、日本内科学会、日本リウマチ学会、日本膵臓学会、日本シェーグレン学会、日本 IgG4 関連疾患学会に提示し、会員からのパブリックコメントを求めた。各学会からのコメント検討し最終案として、「改訂 IgG4-RD 包括診断基準 2020」を完成させた(別紙)。

C. 考察

本邦の IgG4 関連疾患解析の実績と概念を継承しつつ、今後、世界的に使用されると予測される The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria と矛盾が生じない改訂を行った。今後、Classification Criteria が IgG4-RD の診断に広く用いられる可能性があるが、その作成の基礎となったのは、これまで日本が成し遂げて来た研究成果と IgG4 関連疾患包括診断基準であることを改めて確信した。

現在、本改訂基準公表のために、日本内科学会誌、Modern Rheumatology に論文を執筆中である。

D. 結語

The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria の公表に伴い本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂を行い、「改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 2020」を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 (表1)

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.
7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017; 27(3):381-91.
8. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):e46.
9. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1980-5.

2. 学会発表

梅原久範。IgG4 関連疾患診断の日米の取り組み。第 61 回日本リウマチ学会総会、シンポジウム IgG4 関連疾患 up to date。博多。2017 年 4 月、福岡サンパレスホテル

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 関連疾患包括診断基準 改訂ワーキンググループ

研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
リーダー	梅原 久範	市立長浜病院リウマチ膠原病内科	副院長
消化器分科会長	川 茂幸	松本歯科大学歯学部内科学	特任教授
ミクリツ病分科会長	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部免疫リウマチ内科	教授
眼疾患分科会長	後藤 浩	東京医科大学眼科学分野	主任教授
呼吸器分科会長	松井 祥子	富山大学保健管理センター	教授
循環器分科会長	石坂 信和	大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)	教授
腎疾患分科会長	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	臨床教授
内分泌分科会長	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
病理分科会長	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態情報科学	教授
病理オブザーバー	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科	主任部長
病理オブザーバー	中村 栄男	名古屋大学医学部・病理組織医学	教授
病理オブザーバー	吉野 正	岡山大学大学院病態情報科学	副学長

IgG4 関連疾患包括診断基準 (2019) 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 線維化とくに花籃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：確定群(definite)

項目 1) + 3) を満たすもの：準確定群(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、準確定群(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 関連疾患確定群(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症診断基準

【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(Sjogren 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。

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
(総合) 分担研究報告書 (平成 29～令和元年度)

IgG4 関連動脈周囲炎および後腹膜線維症の特異的診断基準の策定

研究分担者 氏名 石坂信和 所属先 大阪医科大学 役職 教授

研究要旨: IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎に対しては、包括診断基準では、診断が難しいケースが存在するため、関連学会と連携して臓器別診断基準を策定した。また、症例を集積し、その臨床経過や組織学的な特徴について、より詳細な解析を行った。

A. 研究目的

IgG4関連疾患の(大)動脈病変は、生命予後が比較的良好なIgG4関連疾患のなかでも、生命やA DL低下にかかわる可能性のある病変局在である。一方、従来の包括診断基準では、確診のために組織診断が必須であるため、生検が困難な動脈病変の診断は、不正確なものになりがちであった。そのため、動脈疾患を扱う関連学会と連携し、臓器別診断基準を策定した。

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

分科会メンバーが、臓器別診断基準策定前に、「IgG4関連である」と判断していた(大)動脈/後腹膜病変の99例をこの診断基準に照らし合わせて、改めて評価を行うと、73例は確診、6例が準確診と、約8割が準確診以上となっており、研究班員の意見ともおおむね整合的なものであることが確認

された。ちなみに、包括診断では、99例のうち、確診は24例、準確診が5例と、診断の整合性が低かった基準の策定と併行して、分科会では、IgG4関連の動脈病変についての症例集積を継続し、病像や手術やステロイド投与などの治療後の経過について、理解を深めた。その結果、大動脈の瘤化病変に対しては、open surgeryとステントグラフト留置のいずれもが、治療として有効であるが、術後の経過や、炎症の持続という観点からは、両者の効果が必ずしも同等であるとは言えないことも明らかになってきた。冠動脈病変については、ステロイド治療後も、新たな瘤化が生じるなど、治療に難渋するケースや突然死するケースもあり、適切な管理について、さらに議論していく必要性があると考えられた。循環器学会の発表症例の検索では、約半数が冠動脈病変であり、注目度が高いことが推察された。また、約1/4が心膜炎であり、同病変は、難治化しやすさのみならず、臓器別診断基準の対応外であることから、診断の在り方についても今後検討される必要があるものと考えられる。

D. 考察

策定された臓器別診断基準は日本循環器学会を介してホームページにアップロードされた。なお、重症の定義についてはペンディングとなっている。

E. 結論

臓器別診断基準の策定を遂行したが、今後、治療

法ごとの比較、冠動脈病変の管理、心膜病変など
診断基準外の心臓・血管病変の対応が求められる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙4参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IgG4 関連呼吸器疾患と類縁疾患との鑑別のための調査研究

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、2015 年に診断基準を公表しているが、この平成 29 年度からの 3 年間の研究は主として、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価（IgG4 関連呼吸器疾患と類縁疾患との鑑別のための調査研究）を中心に行ってきた。研究協力者による鑑別疾患の症例収集、全国的な研究会開催による症例収集、Pubmed での文献検索を行い、診断基準における問題点の抽出・検討を行った。それにより、胸郭外病変を有する IgG4 関連呼吸器疾患症例は、現行の診断基準で診断可能だったが、胸郭外病変のない症例では、病理所見の解釈や臨床経過から IgG4 関連疾患とは異なると考えられる疾患が、IgG4 関連疾患と診断されてしまう可能性が示唆された。診療指針については、多施設共同で IgG4 関連疾患の血清バイオマーカーの有用性に関する調査・検討を行い、血清 IgG4 及び可溶性 IL-2 レセプターが有用であること、特に可溶性 IL-2 レセプターは罹患臓器数やステロイド治療に関連し、活動性を表す有用なバイオマーカーであることを示した。

研究協力者：

源 誠二郎（大阪府立病院機構はびきの医療センターアレルギー内科）

早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）

班外協力者：

小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）

庭本崇史（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科）

探求することを目的とした。

B. 研究方法

以下の 3 つの方法により、IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別疾患を収集し、診断基準における問題点を抽出した。

IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患を班内で収集し検討する。

Pubmed 上で、2007～2018 年の文献から IgG4 関連呼吸器疾患を抽出し、診断基準に照合して問題点を検討する。

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⁺細胞 > 10/HPF、かつ IgG4⁺細胞数/IgG⁺細胞数 > 40% を満たすびまん性肺疾患症例を募集し、研究会にて、集学的な検討を行う。

C. 研究結果

では、多施設共同後方視調査にて IgG4 関連疾患を収集集した結果、呼吸器病変は胸郭外病変を有する症例が 80%以上に認められた。また罹患臓器に基づいたクラスター解析でも呼吸器病変

1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価に関する研究

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断に際しては、鑑別すべき他の呼吸器疾患が多い。研究班では、IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患を収集して、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）と IgG4 関連呼吸器疾患診断基準（2015 年）を用いて検討し、呼吸器病変の診断に際しての問題点を

は全身性病変の一部に分類されることが判明し、IgG4 関連呼吸器疾患は、その特徴として胸郭外病変を伴うことが確認された。しかし時間的空間的多様性のある IgG4 関連疾患では、呼吸器のみの病変の場合があり、その際は ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病が、鑑別すべき疾患であると考えられた。

では、“ IgG4 related disease, lung/pulmonary ” で検索した 85 論文 105 例の呼吸器のみの病変の症例報告を、記載された内容に基づき、包括診断基準を用いて検討したところ definite 25 例、probable 10 例、possible 34 例、unlikely もしくは判定不能(情報不足)36 例であった。報告症例の多くは結節性～腫瘤性病変(偽腫瘍型)であったが、報告内容から他疾患と判断可能な症例(多中心性キャスルマン病、ANCA 関連血管炎、リンパ腫肉芽腫など)があった。しかし胸郭外病変のないびまん性肺疾患において、閉塞性血管炎を伴い診断基準を満たす症例報告があり、IgG4 関連疾患との異同が問題として挙げられた。

上記の結果より、包括診断基準を満たすびまん性肺疾患 29 例を全国から募り、専門医等による集学的検討を行った。その結果、慢性間質性肺疾患症例 17 例において IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例(definite 5 例、possible 10 例)があったが、ステロイドの反応性や予後不良の病状経過から、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーと考えられた。

D. 考察

の結果から、胸郭外病変のない IgG4 呼吸器疾患は、ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病との鑑別が問題になった。またびまん性間質性肺炎の一部に呼吸器疾患診断基準を満たす症例があることが判明したが、ステロイド反応性などが IgG4 関連疾患とは異なることから、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーであることが示唆された。したがって、その診断根拠となる病理所見、特に線維化所見や閉塞性静脈炎所見に関して、病理医らによるコンセンサスを得た上で現在の診断基準に反映さ

せる必要があり、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瘤性病変が多いが、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、花筈状線維化)についての検討が今後の課題となった。

2) 診療指針の確立に寄与する因子(バイオマーカー)に関する研究

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の診療において有用なバイオマーカーを同定し、診断および治療の指針としての因子を探求する。

B. 研究方法

多施設共同後方視調査にて IgG4 関連疾患 59 例を対象に 血液マーカーと臨床所見の関連を検討した。

C. 研究結果

血清 IgG4 および可溶性 IL-2 受容体が IgG4 関連疾患の罹患臓器数と相関したが、特に可溶性 IL-2 受容体がステロイド治療の介入の判断に有用であり、また治療後も正常化したことから、ステロイド治療必要性を予測する有用なマーカーとなりえることが判明した。

D. 考察

IgG4 関連疾患において、呼吸器疾患は多臓器病変も有することが多く、診断時の血清 IgG4 や可溶性 IL-2 受容体が高値のことが多い、なかでも可溶性 IL-2 受容体の値がステロイドによる治療介入や維持にも有用であると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連疾患の治療介入において血清可溶性 IL-2 受容体は有用なマーカーと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec 1;19(1):262 doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.
- 2) Mizushima I, Yamada K, Harada K, Matsui S, Saeki T, Kondo S, Takahira M, Waseda Y, Hamaguchi Y, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Jun 22:1-7. doi: 10.1080/14397595.2017.1332540.
- 3) Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T; Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology.* 2017 Jun;70(7):1114-1124.
- 4) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2018;28:838-844.
- 5) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart PA, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70:1671-1678.
- 6) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 7) 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, Yamamoto H, Handa T, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD. Malignancies in patients with IgG4-related respiratory disease. ATS 2018 International Conference; 2018 May 18-23; San Diego.
- 2) Waseda Y, Matsui S, Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T. Evaluation of Lung Lesions in LAT^{Y136F} Mutant Mice. ATS 2018 International Conference; 2018 May 18-23; San Diego.
- 3) 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.
- 4) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. WASOG/JSSOG 2019; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 3) 松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高 千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之. 診断後に経過観察を行った IgG4 関連疾患の転帰. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2018 Sep 14-15; 小倉.
- 4) 早稲田優子, 松井祥子, 渡辺知志, 佐藤譲之, 杉山光寿, 中嶋康貴, 三ツ井美穂, 島田昭和, 園田智明, 山口牧子, 本定千知, 門脇麻衣子, 重見博子, 梅田幸寛, 森川美羽, 安斎正樹, 石塚全. Lat Y136F knock-in マウス (IgG4 関連肺疾患モデルマウス) の肺病変の解析 (ポスター). 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会; 2018 Apr 27-29; 大阪.
- 5) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭,

市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子. サルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターの解析 - IgG4 関連吸器疾患との比較 -. 第 38 回日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会総会; 2018 Nov 2-3; 東京.

- 6) 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.

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 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書（平成 29～令和元年度）

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性とバイオマーカーに関する研究

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：IgG4 関連呼吸器疾患における血清バイオマーカーの意義、罹患臓器のパターンによる特徴の違い、診断基準の妥当性について検証し、血清可溶性 IL-2 受容体が疾患活動性や治療必要性のマーカーとなる事、罹患臓器のパターンによりアレルギーや悪性腫瘍の罹患率が異なる事、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たす間質性肺炎症例には予後不良例が存在する事などを明らかにした。また、産学連携で肺野の病変を自動定量化するソフトを開発した。

A. 研究目的

研究 1：IgG4 関連疾患の診療において有用なバイオマーカーを同定する事。研究 2：IgG4 関連疾患を罹患臓器のパターンによって分類し、各病型の臨床的特徴を明らかにすること。研究 3：IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性を検証する事 研究 4 胸部 CT 画像の肺野陰影を定量化するソフトを開発する。解析ソフトを用いて IgG4 関連呼吸器疾患の胸部画像を解析し、臨床指標との関連について検討する事。

B. 研究方法

研究 1 59 症例の IgG4 関連疾患を対象に血液マーカー(白血球, CRP, sIL-2R, IgG, IgG4, IgE, 補体)と臨床所見の関連を検討した。研究 2 108 症例の IgG4 関連疾患を対象に罹患臓器に基づく階層型クラスター解析を行い、臨床所見や併存症、予後との関連を検討した。研究 3 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。

研究 4 産学連携で人工知能を用いた胸部 CT 肺野病変の認識、定量化ソフトを開発した。

(倫理面への配慮)

京都大学の倫理委員会承認を得て行った。

C. 研究結果

研究 1：血清可溶性 IL-2 受容体が IgG4 関連疾患の罹患臓器数を反映し、ステロイド治療必要性を予測する有用なマーカーであることを示した。研究 2：階層型クラスター解析にて、IgG4 関連疾患は 5 つのクラスターに分類された。脾臓優位群では悪性腫瘍の頻度が高かった (37%)。脾臓優位群 (95%)、Mikulicz+全身群 (89%) で気道アレルギーの罹患率が高かった。肺病変を有する症例は、肺優位群、脾臓優位群、Mikulicz+全身のいずれかに属していた。各群に特徴的な臨床所見の存在が示唆された。研究 3：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、多施設の症例を集積

して臨床、画像、病理学的に診断を行った。京都大学呼吸器内科からは 2 症例を呈示し、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準ではそれぞれ definite と possible であったが、いずれも最終診断は多中心性キャスルマン病であった。全施設 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、多中心性キャスルマン病 2 例、関節リウマチ関連間質性肺炎 1 例、その他 3 例であった。これらの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、臨床経過が通常の IgG4 関連呼吸器疾患と異なるため、間質性肺炎として管理すべき疾患カテゴリーと考えられた。研究 4：特発性肺線維症の肺野病変をすりガラス陰影、網状陰影、蜂巣肺、粒状影、コンソリデーション、透過性亢進肺などの肺野パターンと血管陰影、気管支に分類し、それぞれを定量化した。特発性肺線維症 103 例で検証した結果、それらの指標は肺活量や拡散能と有意に相関した。すりガラス陰影、網状陰影、蜂巣肺の総和とコンソリデーションは独立した予後因子であった。今後は複数の CT 機種で性能を確認し、多施設の IgG4 関連呼吸器疾患での解析を予定している。

D. 考察

IgG4 関連呼吸器疾患において、IgG4 自体の病的意義は明らかとなっていない。一方可溶性 IL-2 受容体は T 細胞の活性化マーカーであると同時に制御性 T 細胞由来の可能性があり、今回の検討で IgG4 関連疾患におけるバイオマーカーとしての意義が確認された。クラスター解析で抽出された 5 つの罹患臓器パターンは異なる臨床的特徴と関連しており、原因抗原や病因の違いを反映している可能性があるため、今後の検討を要する。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、研究 3 で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。研究 4 は今後多施設の IgG4 関連呼吸器疾患で検証を行っていく予定である。

E. 結論

IgG4 関連疾患において、可溶性 IL-2 受容体は疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーである。

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

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし

IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別

研究分担者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患では、血清 IgG4 の上昇を伴って、リンパ節を含む全身諸臓器に腫瘍形成がみられる。鑑別上問題となる形質細胞型キャッスルマン病では、IgG4 関連疾患と比較して血清 IgA が著明に高値を示すため、血清 IgA の値は両者の鑑別に有用であるとされている。また、IL-6 が病態形成に関与していることからヘプシジンが活性化され、貧血を引き起こすと考えられる。そこで IgG4 関連疾患と形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節病変を用いて、組織中の IgA 発現を免疫染色ならびにヘモジデリン沈着の検索を行った。その結果、形質細胞型キャッスルマン病において優位に IgA 陽性細胞の増加と高度のヘモジデリン沈着を認めた。病理学的に免疫染色で IgA 発現の差異、さらにヘモジデリン沈着の有無を検索することは両者の鑑別に有用であることが示唆された。IgG4 関連疾患の診断にあたっては、病理所見や臨床検査所見を基に総合的に行われる必要がある。本研究により得られた知見は IgG4 関連疾患の新たな診断基準作成の一助となると考える。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 の上昇を伴って、リンパ節を含む全身諸臓器に腫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 関連リンパ節症の診断基準を満たすことがあるため、IgG4 関連リンパ節症との鑑別が特に重要となる。

キャッスルマン病は稀なリンパ増殖性疾患で、組織学的に硝子血管型と形質細胞型の二つに大別される。形質細胞型キャッスルマン病では、萎

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

しかしながら、形質細胞型キャッスルマン病と IgG4 関連疾患における組織中の IgA 発現の検討はこれまで報告されていない。またヘモジデリン沈着についても検討がなされていない。そこで今回我々は、IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病における組織中の IgA 発現を検索した。

B. 研究方法

自施設における検体ファイルから、IgG4 関連疾患患者と形質細胞型キャッスルマン病のリンパ

節病変を抽出して検討した。

免疫組織化学

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

統計処理

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

またヘモジデリンについても、形質細胞型キャ

ッスルマン病の方がIgG4関連リンパ節症よりも優位にヘモジデリン沈着を認めた。

C. 考察

IgG4関連疾患とキャッスルマン病の組織学的な鑑別点としては不十分であり、血清学的所見、病理学的所見、及び臨床所見を含む包括的な診断手順が必要とされる。IgG4関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病を形態像のみで鑑別するのは困難であるが、免疫組織化学的に検出された組織中のIgA発現の違いは両者の鑑別に有用であることが示唆された。生検時に有効な血清学的情報が得られなかった際にも、免疫組織化学的にIgAの発現を検索することで両者の鑑別に有用な情報が得られる可能性がある。また、ヘモジデリン沈着が目立つ場合もIgG4関連疾患を否定する重要な所見になり得ると考えられる。

形質細胞型キャッスルマン病は血清IL-6の増加により引き起こされていることが知られている。IL-6は、B細胞を形質細胞へと成熟させ、多クローン性免疫グロブリン産生を導く。このことは、IgG4を含むIgGのみならず、IgAを含む他のクラスの免疫グロブリンをも増加させることに寄与する。形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節でみられた多数のIgA陽性細胞は、これらの機序で増加した血清IgAを反映しているものと考えられる。また、血清IL-6の増加は、IL-6が肝細胞及び多機能造血幹細胞の主な刺激因子になっているため、血清CRP値上昇や血小板値の増加といった血清学的異常値にも関連している。また、IL-6は鉄代謝のnegative regulatorであるヘプシジンを活性化するため、これによってマクロファージに時による鉄代謝が滞り、高度にヘモジデリン沈着が起こるものと考えられる。

D. 結論

IgA免疫染色による陽性細胞数のカウントならびにヘモジデリン沈着の所見は、IgG4関連疾患とキャッスルマン病との病理学的鑑別の指標として有用である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
4. Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. *Med Mol Morphol*. 2017; 50(1): 34-41.
5. Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, **Sato Y**. A possible new morphological variant of mantle cell

lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features. *Pathol Res Pract* Nov;213(11):1378-1383. doi: 10.1016/j.prp.2017.09.015. Epub 2017 Sep 18.

2. 学会発表

1. 竹内真衣、**佐藤康晴**、祇園由佳、林詠子、吉野正. IgG4 関連唾液腺炎の上皮におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞を介した抗原提示の可能性. 第 106 回日本病理学会総会 (平成 29 年 4 月 27 日~29 日 東京)
2. 井川卓朗、**佐藤康晴**、吉野正. 免疫染色による IgA の発現検索は IgG4 関連疾患と形質細胞型キャスルマン病の鑑別を可能にする. 第 106 回日本病理学会総会 (平成 29 年 4 月 27 日~29 日 東京)
3. 祇園由佳、竹内真衣、吉野正、**佐藤康晴**. IgG4 関連疾患における AID の発現解析. 第 106 回日本病理学会総会 (平成 29 年 4 月 27 日~29 日 東京)
4. **佐藤康晴**、吉野正. IgG4 関連リンパ節症; 細胞診の可能性と限界を見極める. 第 58 回日本臨床細胞学会総会シンポジウム(平成 29 年 5 月 26 日~28 日大阪)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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。2010 年 1 月から 2017 年 12 月までに EUS-FNA が行われ、組織診断に足る十分な材料が採取された、臨床的に間違いのない膵癌症例、または非腫瘍性疾患を集積した。膵癌 86 例、非腫瘍 89 例を集積し、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

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）や腫瘤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

1. EUS-FNA 生検の有用性

膵癌 86 例、非腫瘍 89 例の組織検体を集積し、そのうち 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碎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 値は相関していた。

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%）で組織像が確診に必須で、さらにそれ以外の 9 例では ERCP あるいは組織像で確診とできた。

2. ガイドンス作成

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

ガイドンス」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 κ 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)についてのガイド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ステップでの花筵状線維化、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 κ 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、ガイド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、花筵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、ガイド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筵状線維化あり

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診断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砕され、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、大きな検体では破砕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, 太原 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.

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

2. 学会発表

1. Notohara K, 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. 7. 赤池 瑤子, 能登原 憲司, 寺田 和弘, 石井 文彩, 板倉 淳哉, 内野 かおり, 小山 貴. IgG4 陰性 IgG4 関

- 連疾患を疑った1例. 第12回IgG4研究会. 富山. 2019年3月.
7. Notohara K, Uchino K, Itakura J, Ishii A, Koda H. The role of cytology in diagnosing pancreatic diseases: the past, present and future. 第57回日本臨床細胞学会秋季大会. 東京. 2018年11月.
8. 能登原憲司. 硬化性胆管病変に対する内視鏡診療の現状と問題点 硬化性胆管病変の病理診断とその問題点. 第27回日本消化器関連学会週間. 神戸. 2018年11月.
9. 能登原憲司. 硬化性胆管炎の診療ガイドラインを巡って 硬化性胆管炎の生検診断とその問題点. 第54回日本胆道学会学術集会. 千葉県幕張. 2018年9月.
10. 能登原憲司. PSCの病理と病態. 第35回日本小児肝臓研究会. 仙台. 2018年7月.
11. Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Sakemi R, Naito Y, Kobayashi H, Kawa S, Chiba T, Okazaki K. IgG4-related mesenteritis: histological findings in cases with IgG4-related other organ lesions. 第107回日本病理学会総会. 札幌. 2018年6月.
12. 能登原憲司. 新たな標準治療確立と実践のための病理の貢献—難病対策における病理医の役割: IgG4関連疾患を中心に. 第107回日本病理学会総会. 札幌. 2018年6月.
13. 佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司, 澁川悟朗, 阿部洋子, 山部茜子, 荒川典之, 高崎祐介, 吉田吉継, 牧匠, 五十嵐亮, 山元勝悟, 池田恒彦. 膵腫瘍との鑑別を要する膵炎症性疾患の超音波診断. 第49回日本膵臓学会大会. 和歌山. 2018年6月.
14. 佐藤愛, 入澤篤志, 能登原憲司. 膵臓 現行膵癌超音波診断基準の見直し: 膵腫瘍との鑑別を要する膵炎症性疾患の超音波診断. 神戸. 2018年6月.
15. 能登原憲司, 神澤輝実, 岡崎和一, IgG4関連疾患の診断基準並びに治療方針の確立を目指した研究班. IgG4関連消化器疾患における現状と課題—IgG4関連消化管病変の臨床病理学的特徴. 第104回日本消化器病学会総会. 東京. 2018年4月.
16. Notohara K. The Pathological Findings of Type 2 AIP: What the Clinicians Should Know about the Pathological Diagnosis. Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018. Seoul, Korea. April 2018.
17. Notohara K. Type 1 and Type 2 AIP: Separate Clinical Entities or Different Ends of the Same Disease Spectrum? Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association (AOPA), the Korean Pancreatobiliary Association, and the Korean Pancreas Surgery Club 2018. Seoul, Korea. April 2018.
18. 能登原憲司, 内野かおり. 1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの細胞数と形態学的特徴についての検討. 第48回日本膵臓学会大会. 京都. 2017年7月.
19. 能登原憲司. 胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診. 第58回日本臨床細胞学会総会. 大阪. 2017年5月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

自己免疫性膵炎生検診断のための 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。

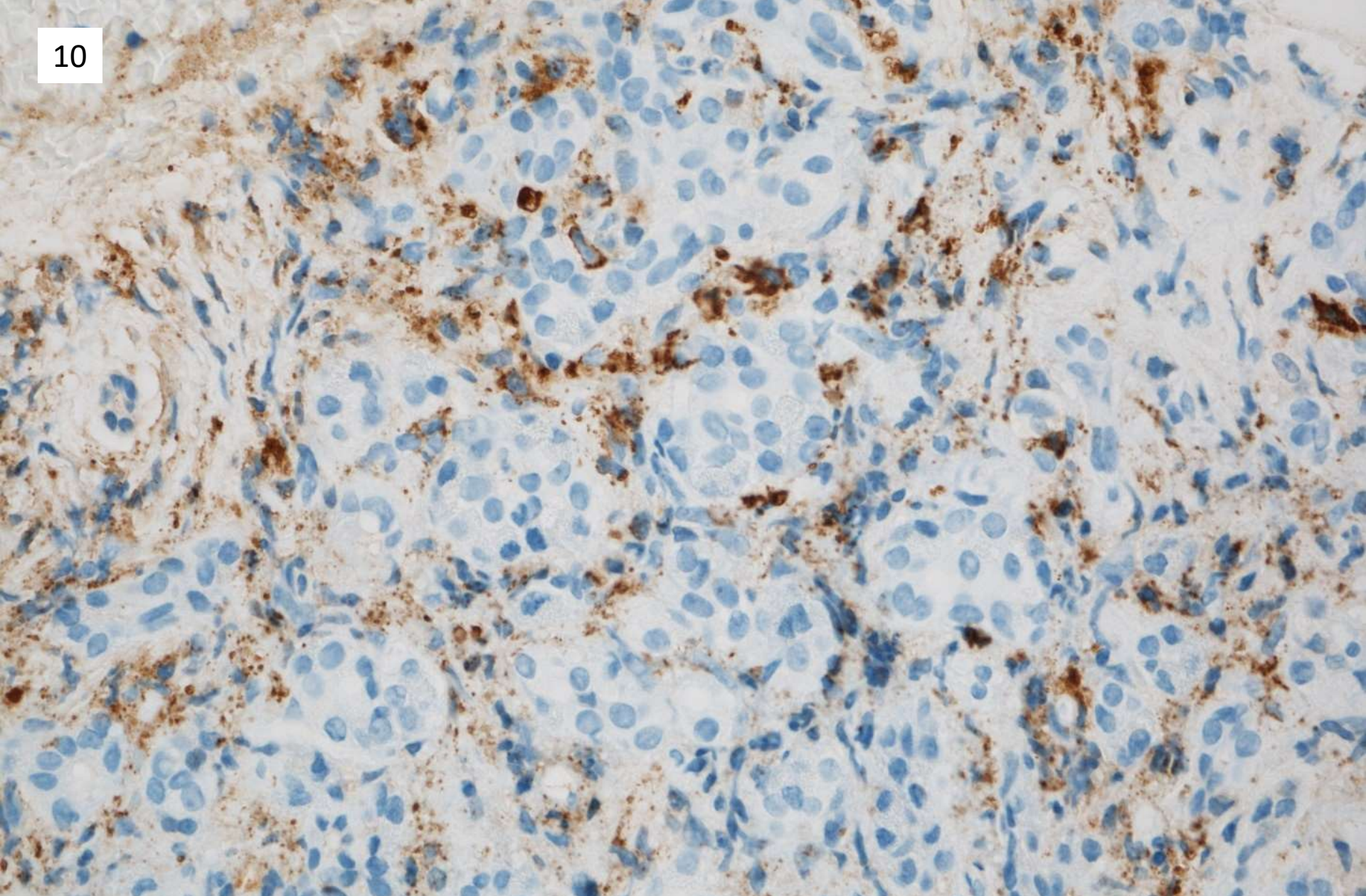
1. 基本的事項

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碎をきたすため、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。採取時に破碎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

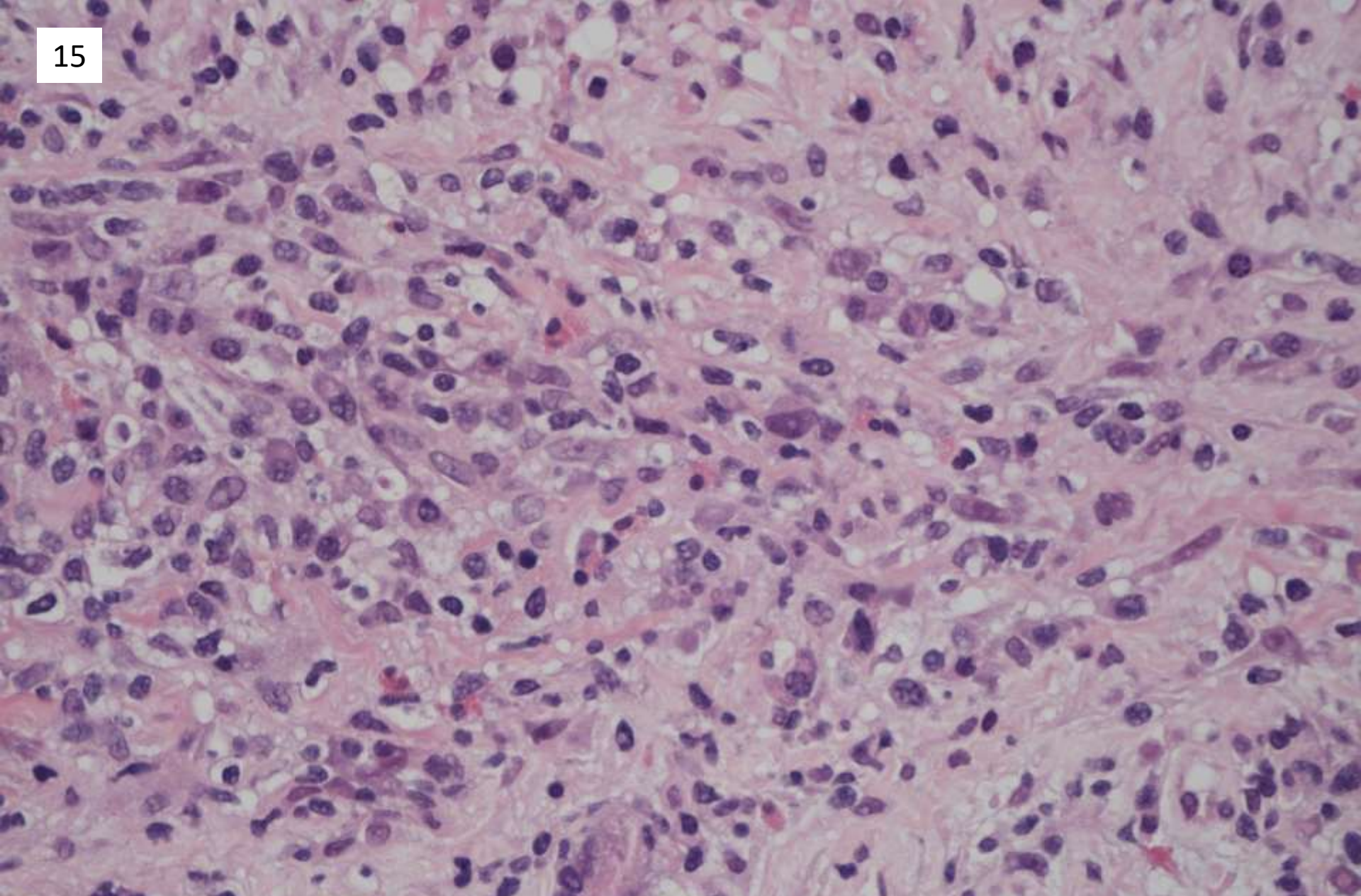
- 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。好酸球浸潤を伴うことがある。
- 以下の所見があれば、AIPとして非典型的である。
 - 壊死巣
 - 多数の泡沫細胞
 - 多数の好中球浸潤
 - 肉芽腫性炎症
 - リンパ球主体で形質細胞の乏しい炎症

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、本ガイダンスでは特定のを推奨しない。

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。

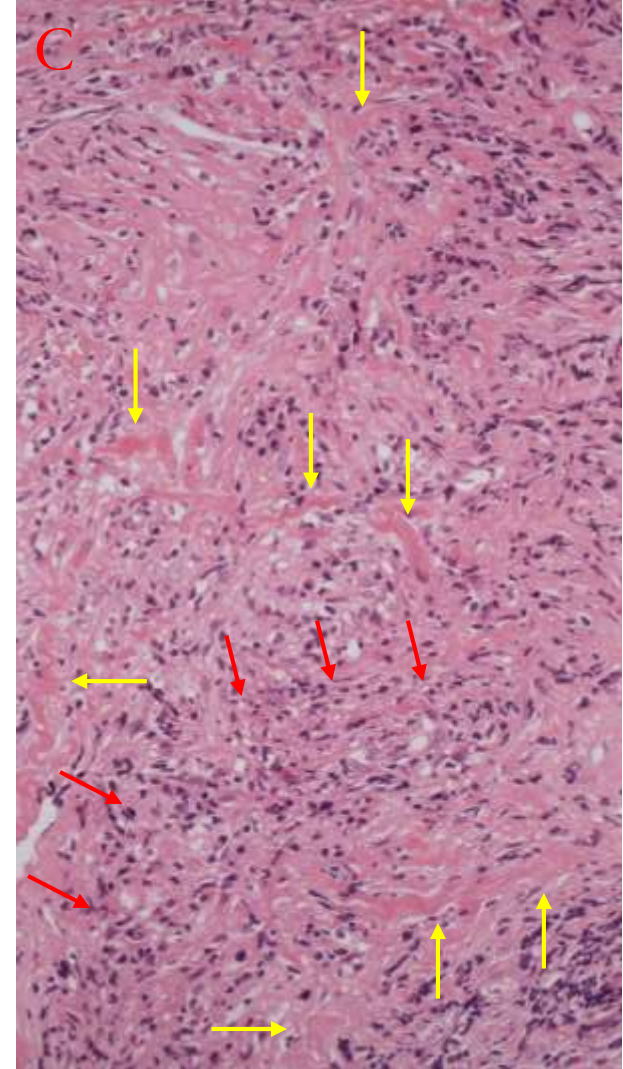
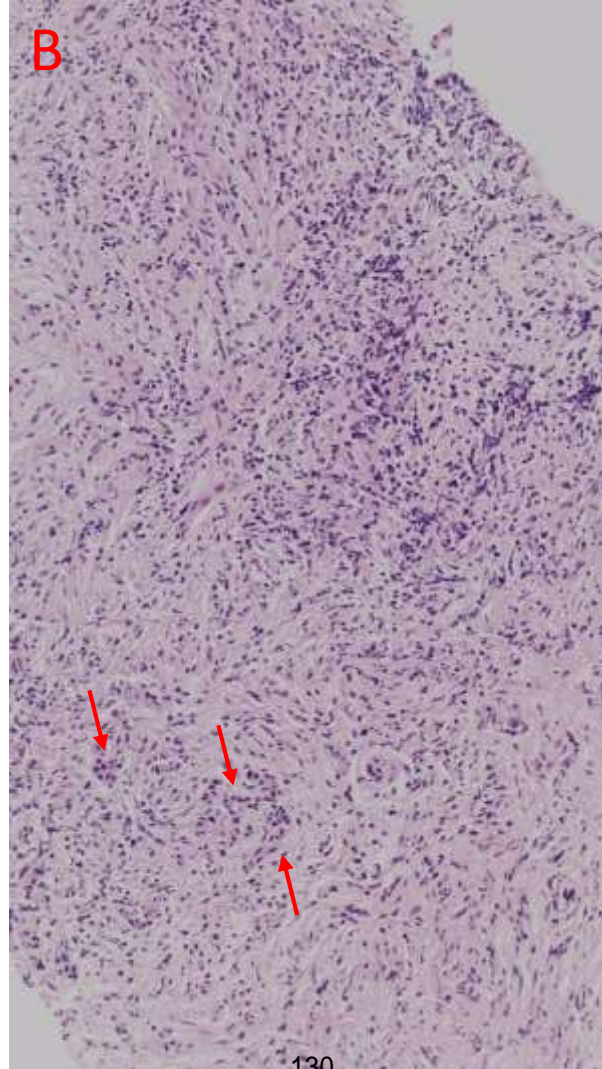
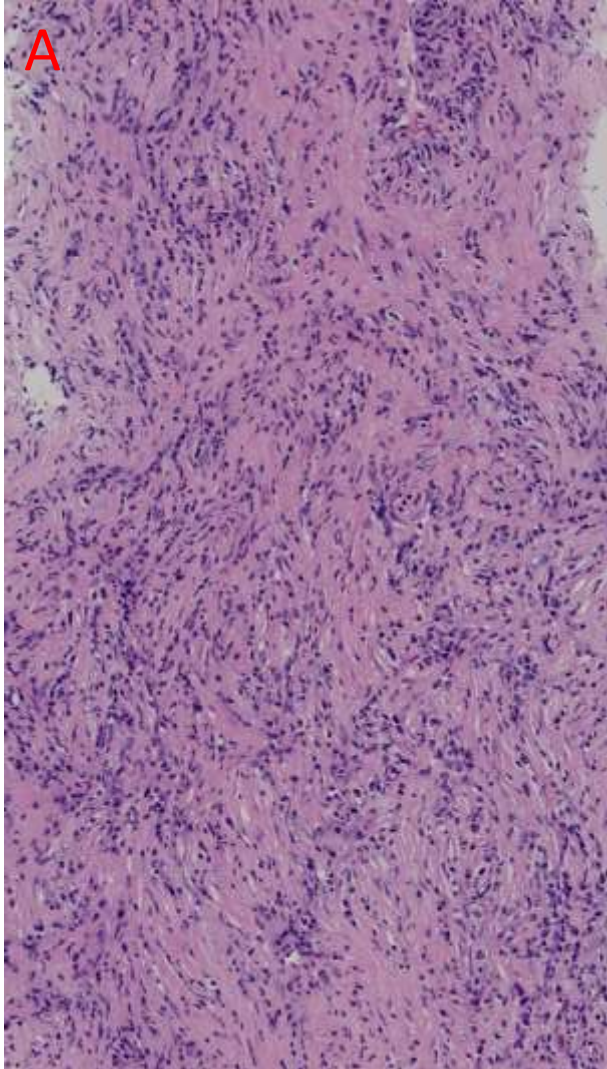
2. AIPの生検診断

2-3. 花筵状線維化

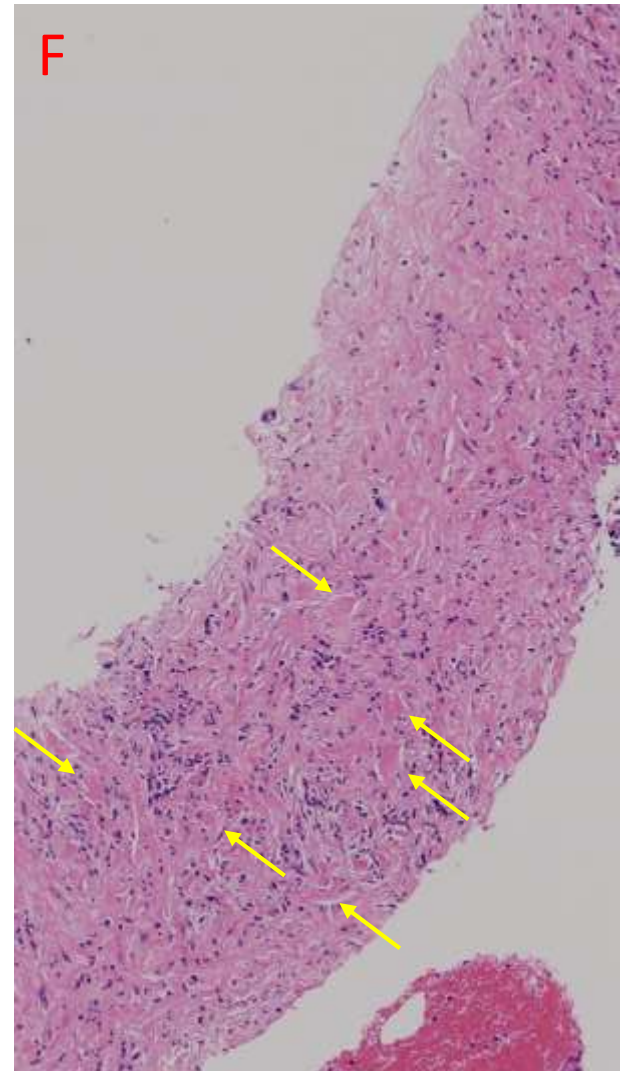
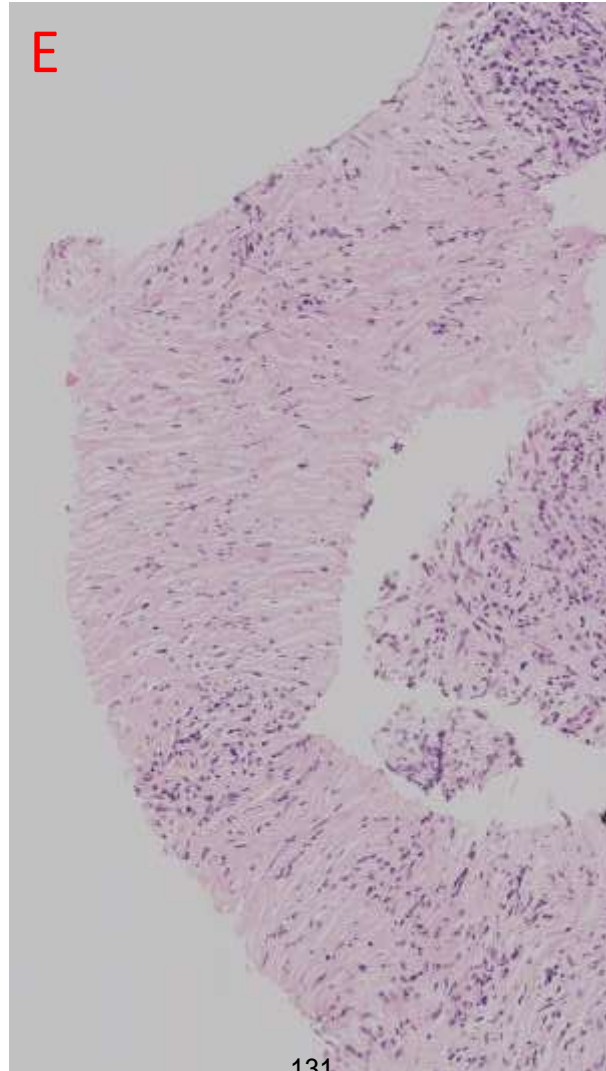
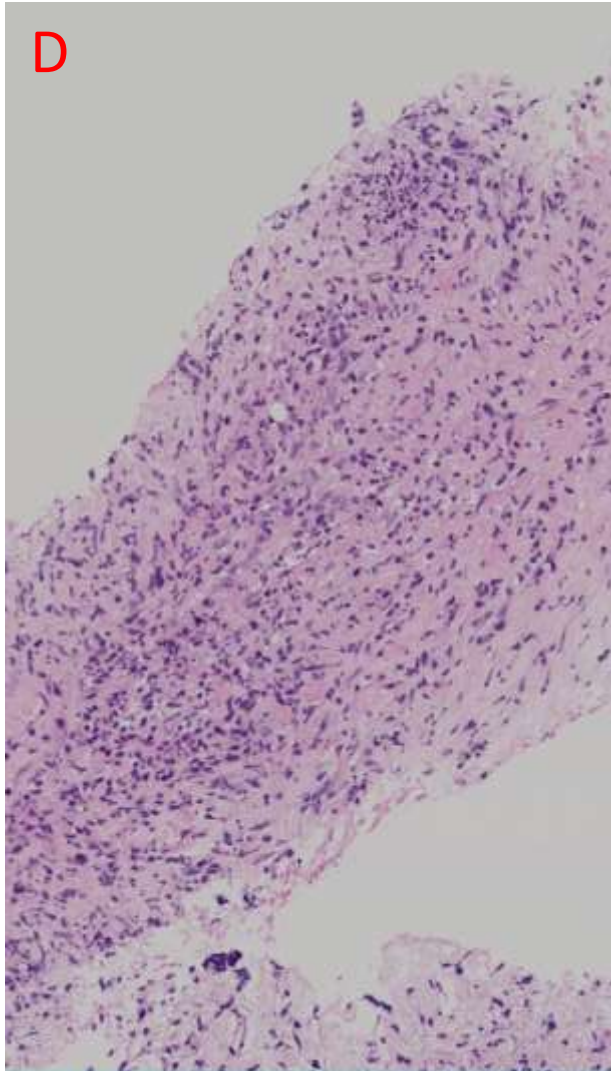
【解説】

- 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】

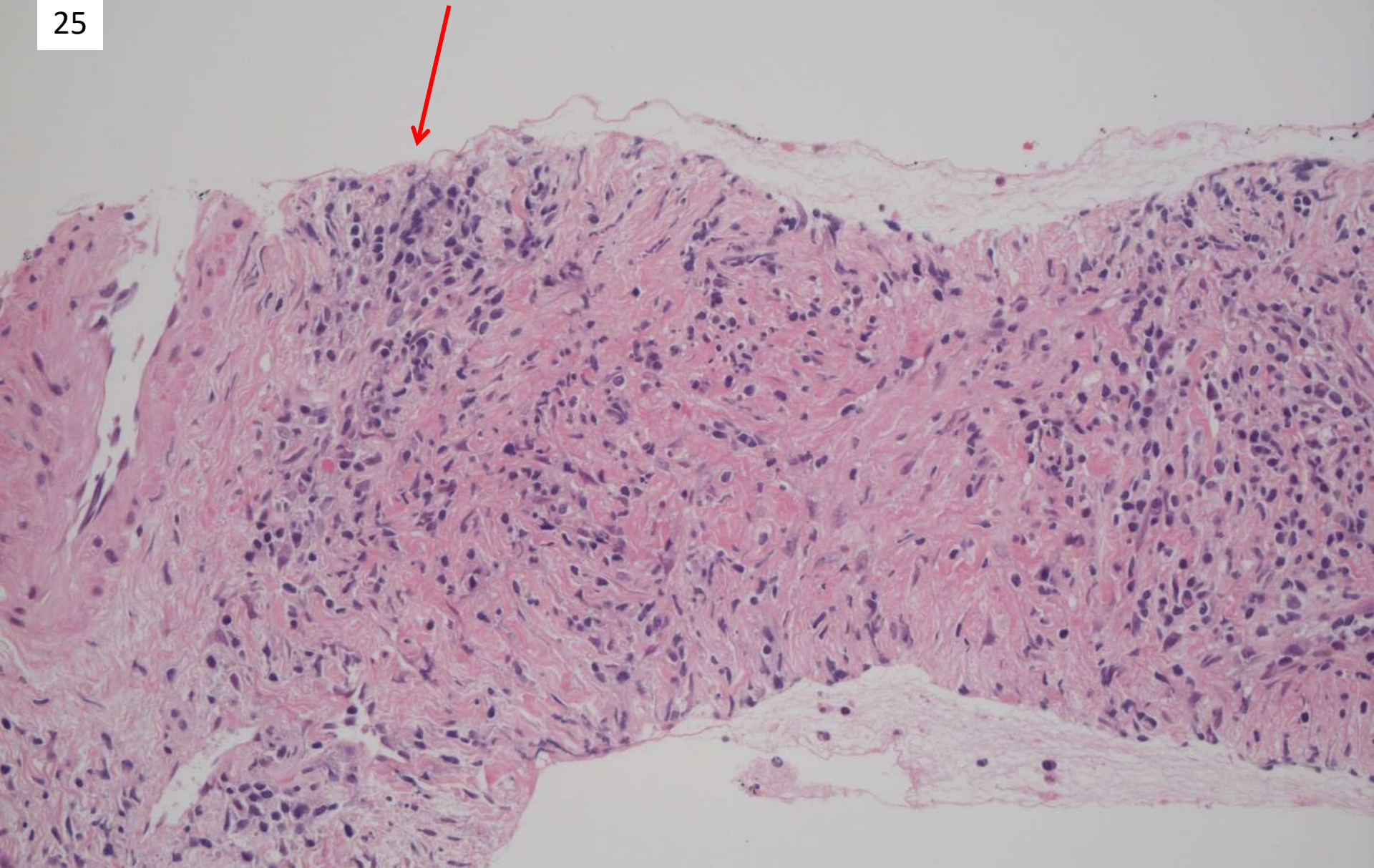
- 静脈の閉塞のみでなく、狭窄の場合も閉塞性静脈炎に含まれる。生検材料ではきわめて細い静脈にしか同定できないことが多く、弾性線維染色を行うことが望ましい。
- 弾性線維染色では、慢性膵炎や膵癌にみられる静脈閉塞も検出され、AIPの閉塞性静脈炎との鑑別を要する。閉塞性静脈炎においては、周囲間質と同様、AIPに特徴的な炎症細胞浸潤、線維化がみられ、慢性膵炎や膵癌の静脈閉塞との鑑別点になる。閉塞性静脈炎が陳旧化すると炎症が消退し、鑑別は困難となるが、少なくともactiveなAIPであれば閉塞性静脈炎には炎症細胞浸潤が明瞭である。

2. AIPの生検診断

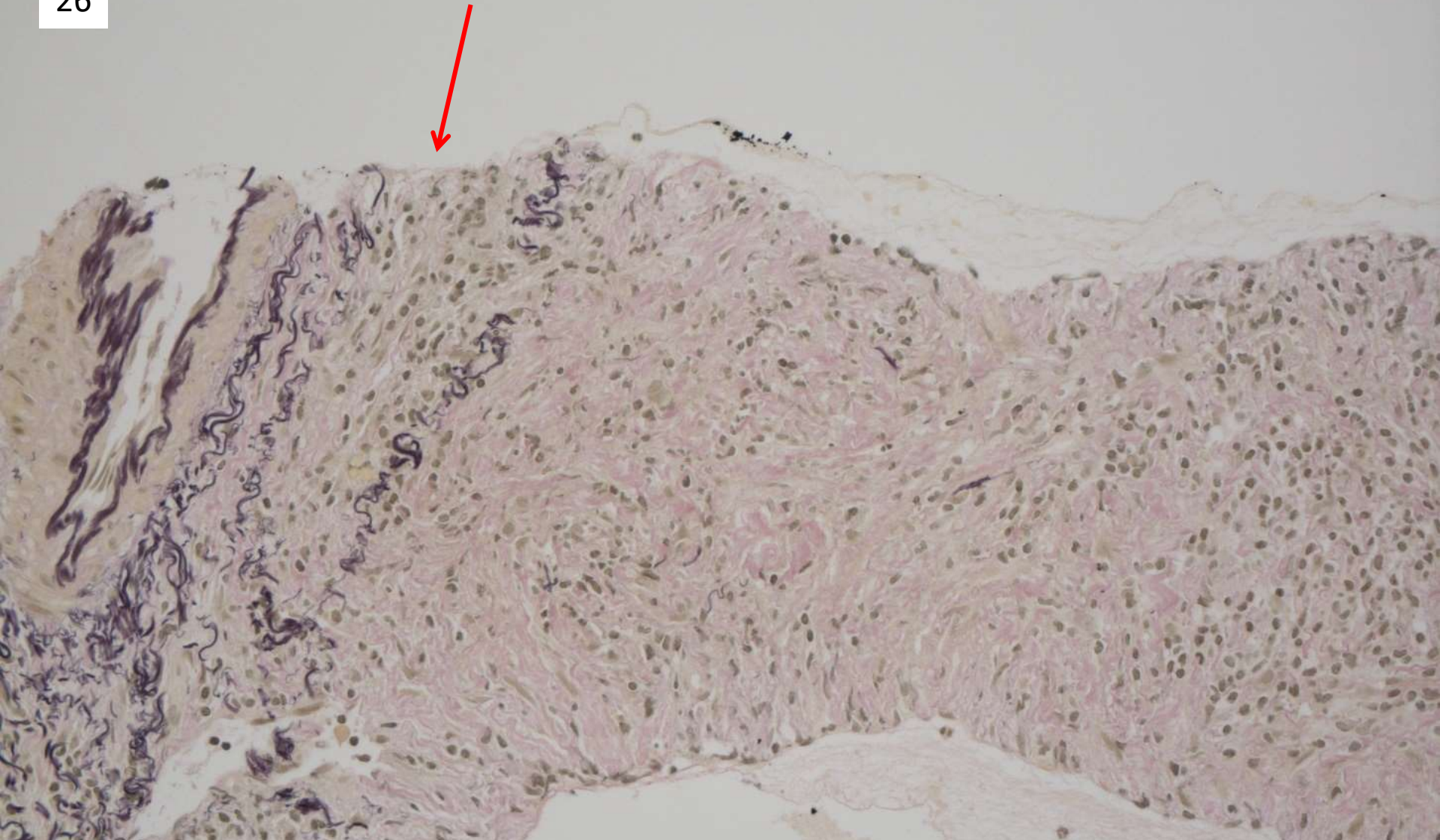
2-4. 閉塞性静脈炎

【解説 2】

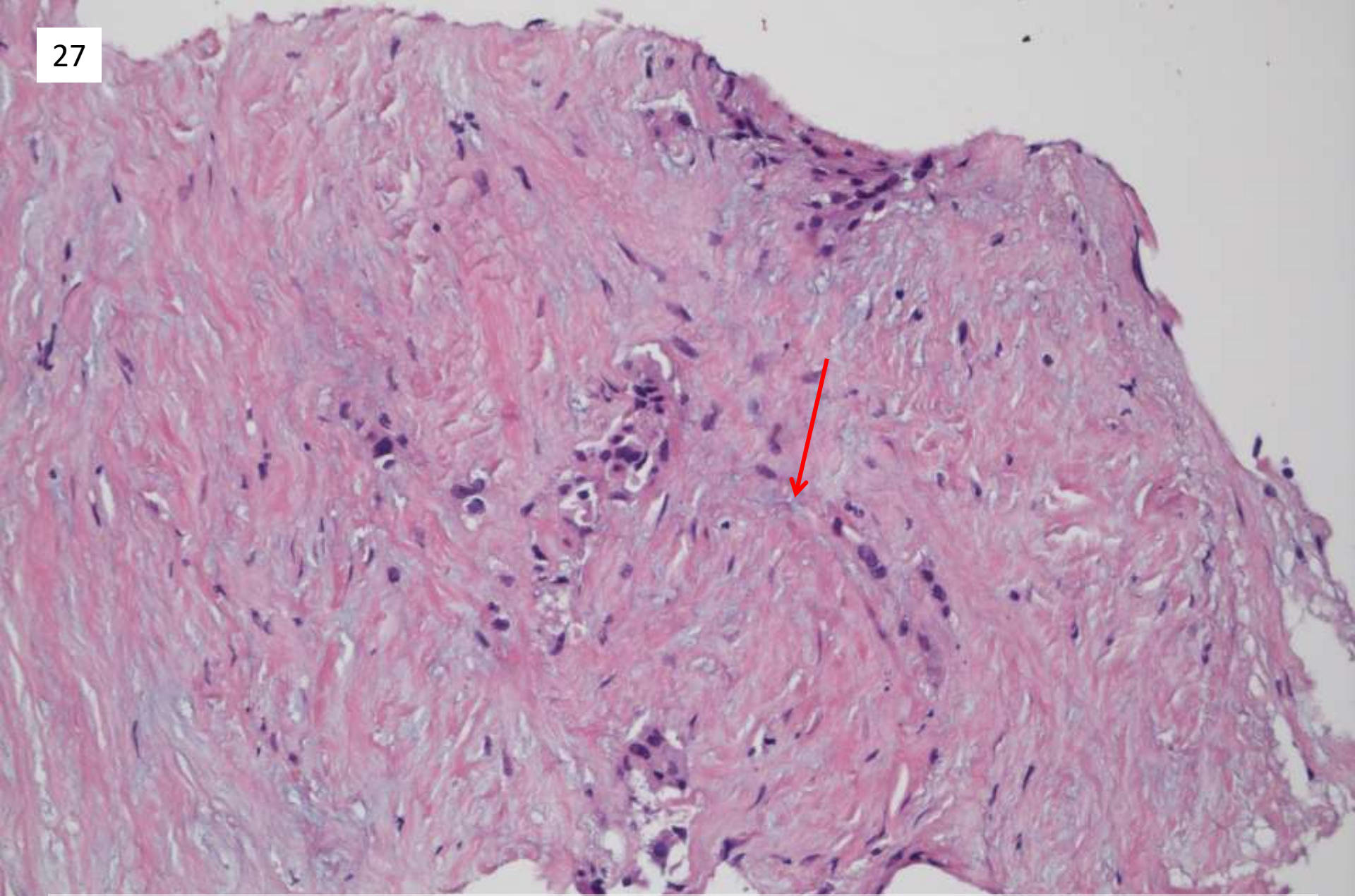
- 腓臓において、弾性線維は血管壁以外にも存在し、それが血管に類似していることがある。特に腓管周囲にみられる弾性線維とは慎重に区別する必要がある。静脈の弾性線維は均一な厚みで全周を取り囲むが、腓管周囲にみられるものは多層化し、必ずしも全周を取り囲まない点異なる。残存する血管腔が確認されること、並走する動脈が確認されることは、閉塞性静脈炎を強く示唆する所見である。



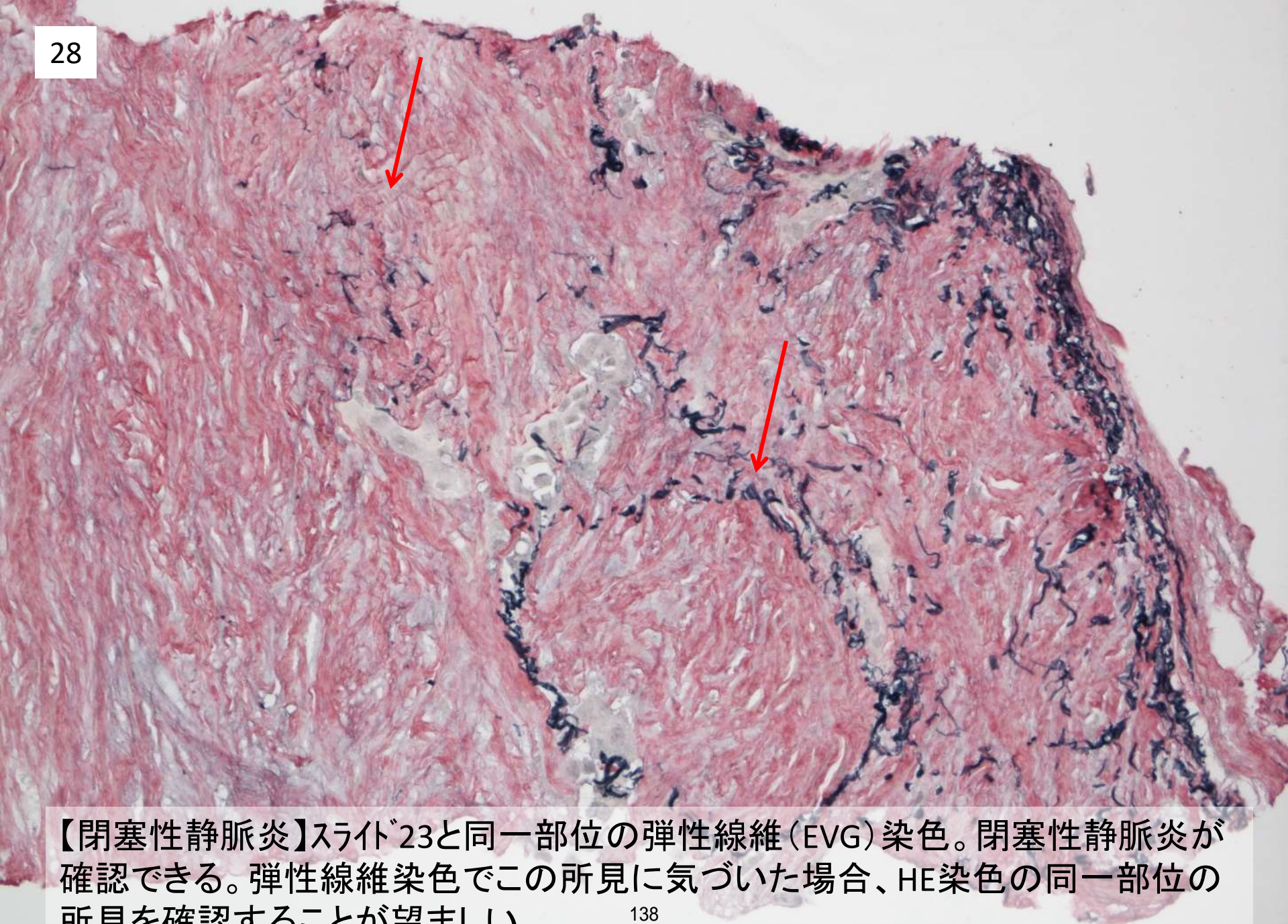
【閉塞性静脈炎】生検組織の場合、HE染色で閉塞性静脈炎を同定することは困難なことが多い。



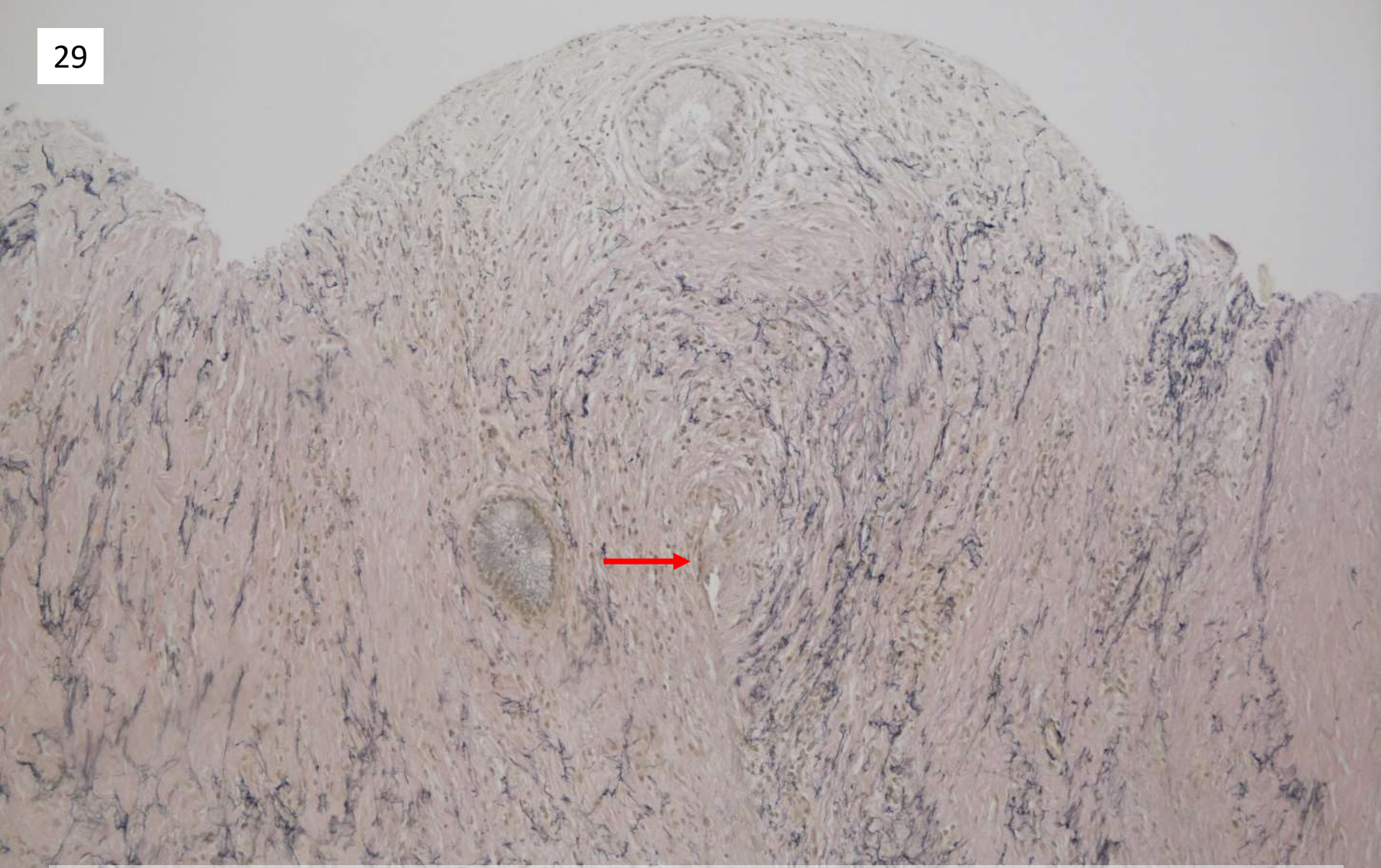
【閉塞性静脈炎】スライド23と同一部位の弾性線維(EVG)染色。閉塞性静脈炎が確認できる。弾性線維染色でこの所見に気づいた場合、HE染色の同一部位の所見を確認することが望ましい。



【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】腓においては錯綜する弾性線維の走行が、特に腓管(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】

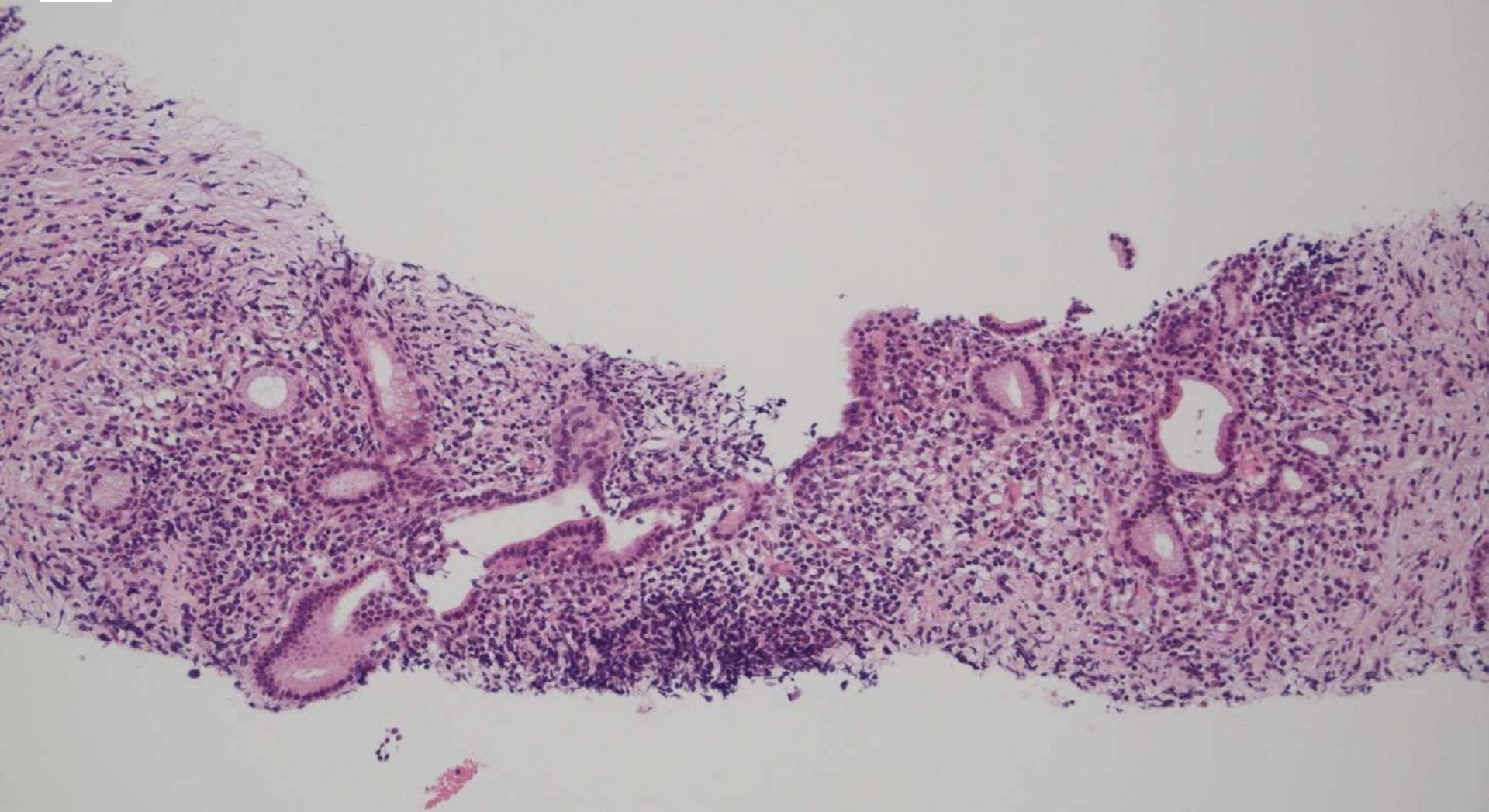
- 以下の所見があれば記載する。
 - 膵管上皮周囲の炎症
 - 神経周囲炎
 - 動脈周囲炎

2. AIPの生検診断

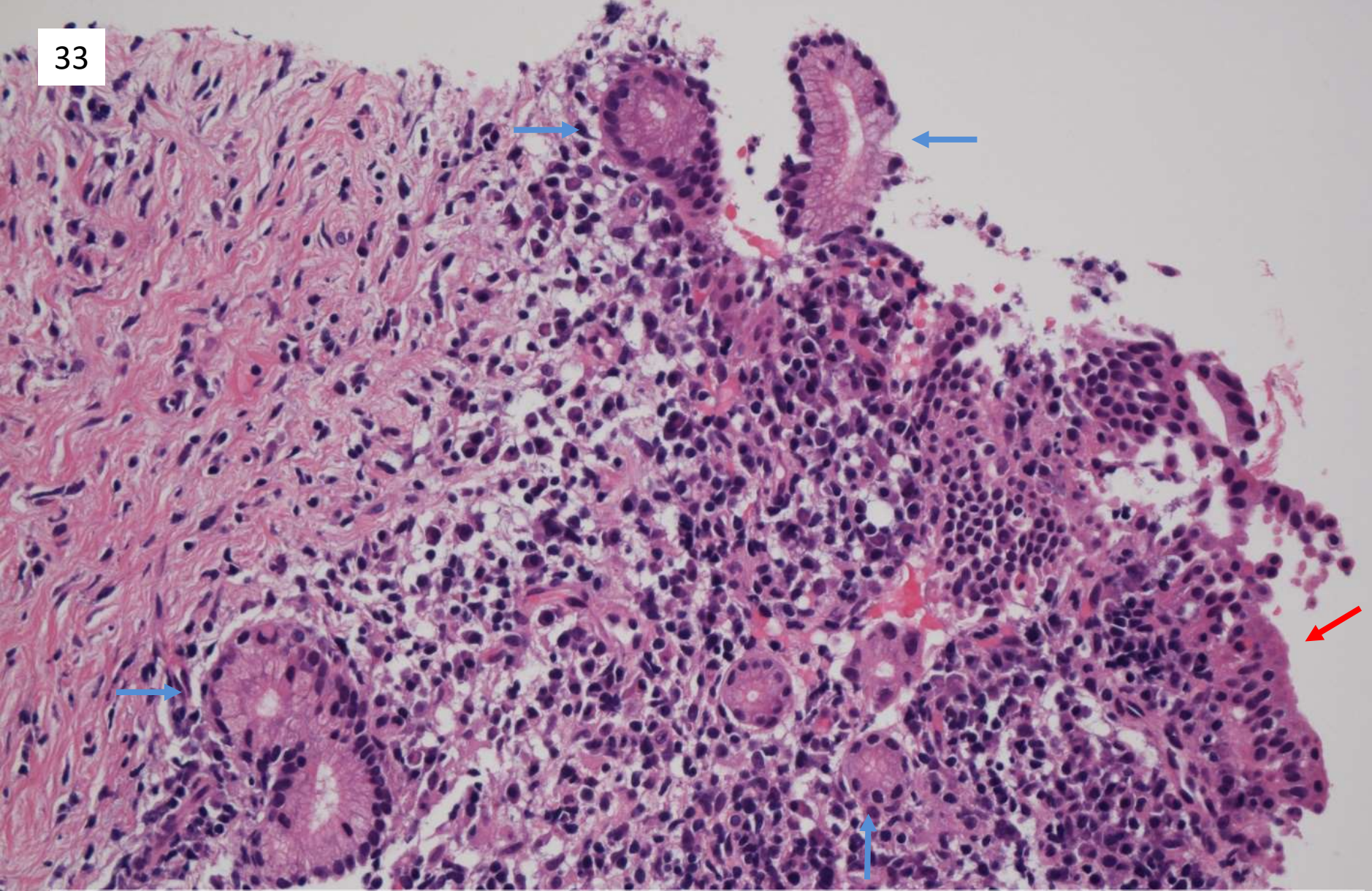
2-5. その他の所見

【解説】

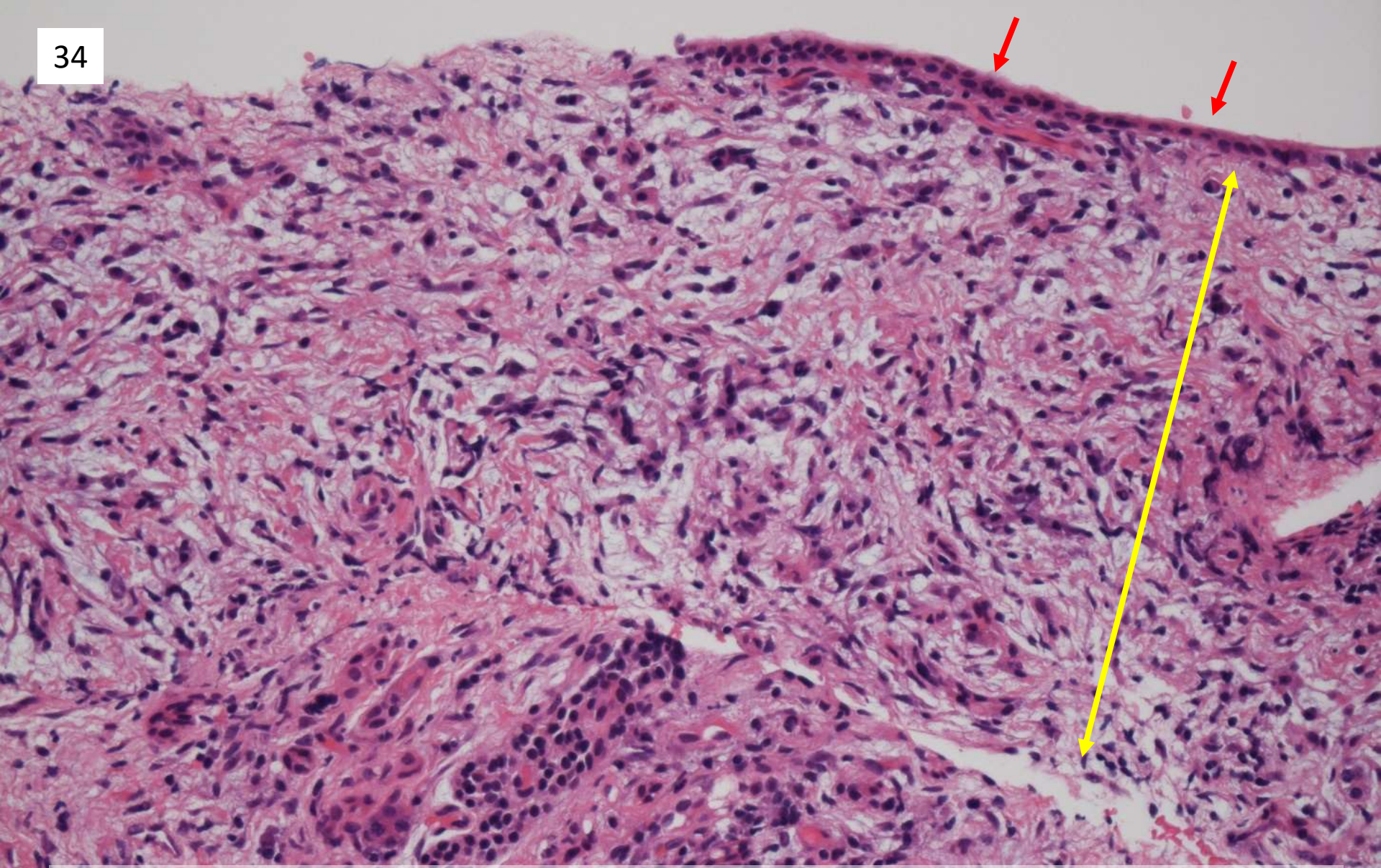
- **膵管上皮周囲の炎症**: AIPでは、膵管上皮を取り巻くような炎症細胞浸潤からなり、上皮には炎症の乏しい膵管病変が出現する。病変部に花筵状線維化を伴うこともある。弾性線維染色を頼りに膵管を同定できるが、膵管周囲炎と断定するためには膵管上皮とその周囲の炎症を確認することが必要である。膵管上皮は、生検組織の表面を被覆していることもあるため注意する(スライド45,46)。
- **神経周囲炎**: 神経を取り巻くように、リンパ球、形質細胞が浸潤する所見である。単なるリンパ球の集簇巣やリンパ濾胞の形成は、神経周囲炎に含めない。
- **動脈周囲炎**: 動脈の外膜に、リンパ球、形質細胞の浸潤を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



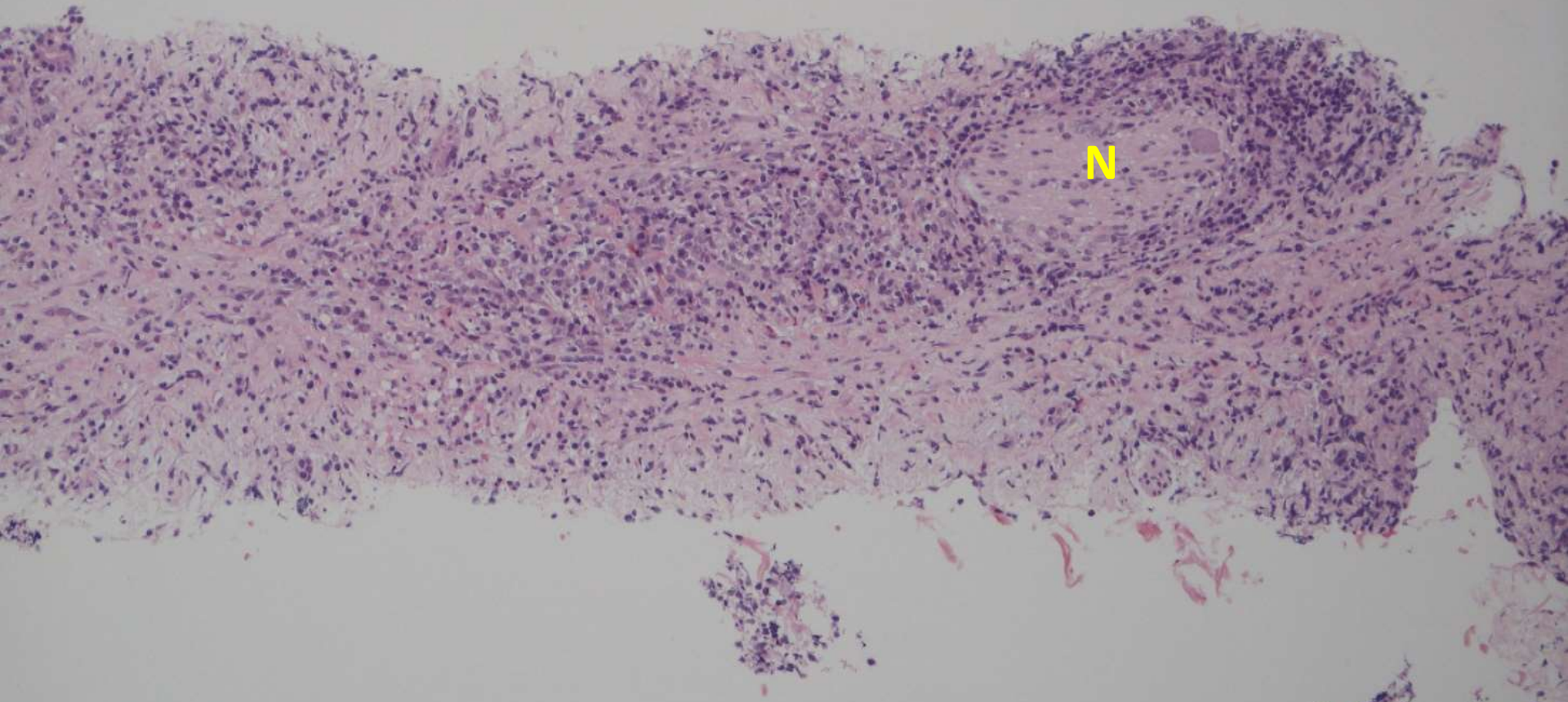
【膵管周囲炎】膵管上皮の周りにリンパ球、形質細胞が浸潤し、上皮に炎症はみられない。



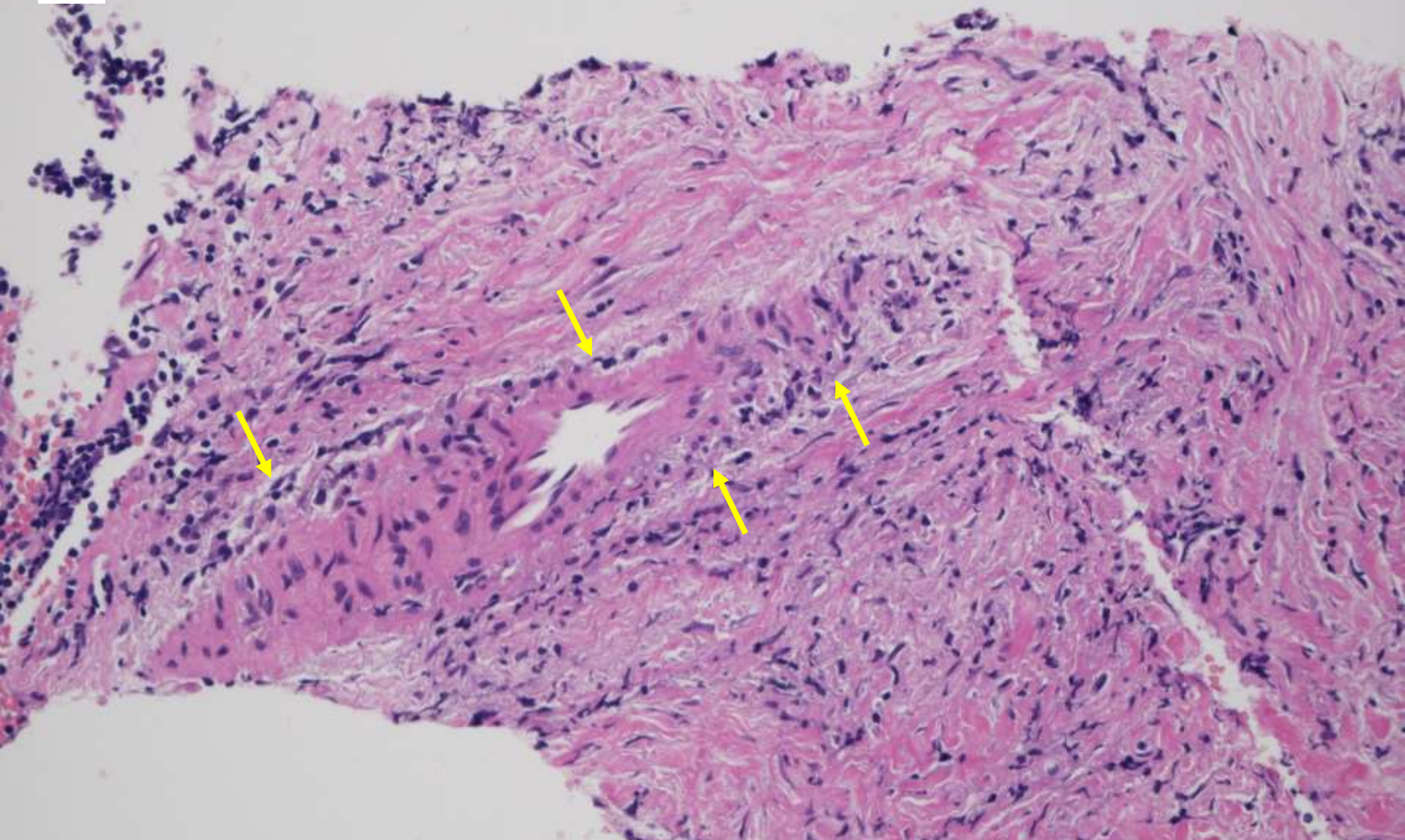
【膵管上皮周囲の炎症】生検組織の端に膵管上皮(赤矢印)が同定され、その周りに炎症細胞浸潤を認める。病変内に、しばしば小型腺管(青矢印)の形成を認める。



【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。

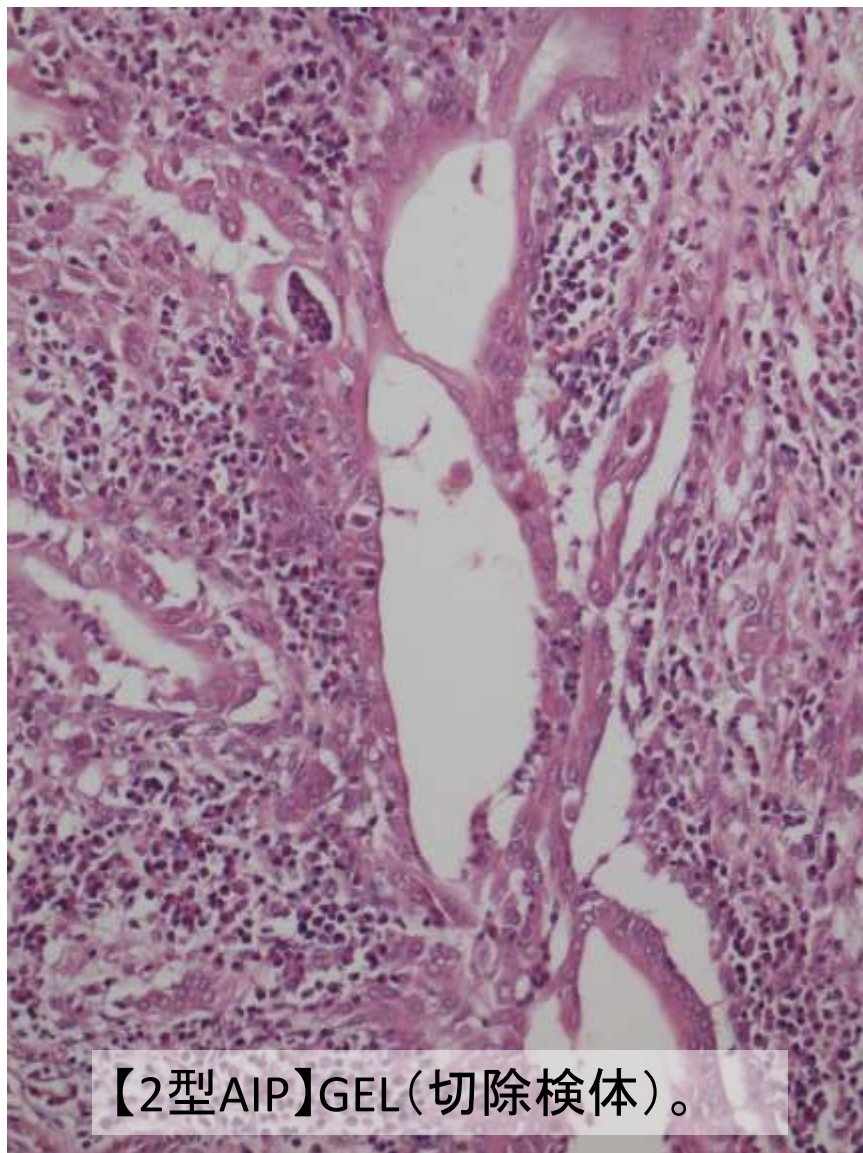
2. AIPの生検診断

【参考】2型AIP

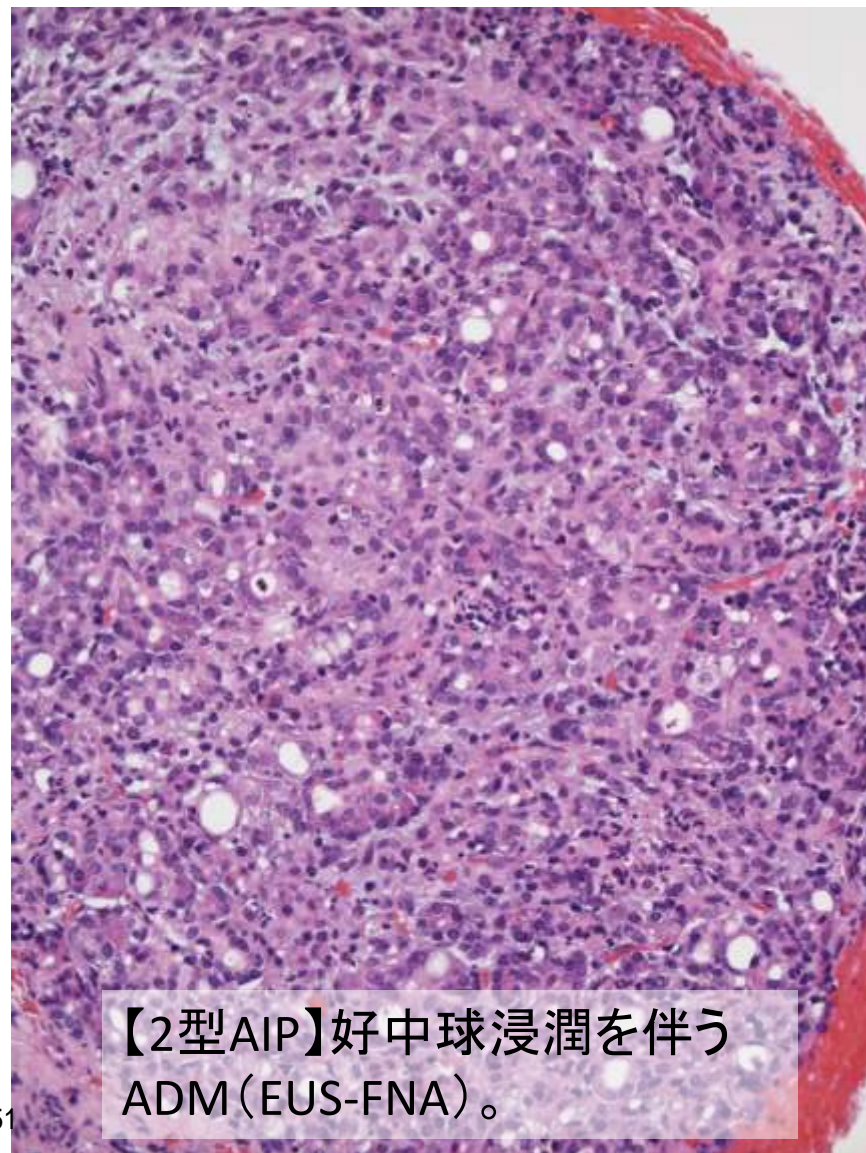
- 真の膵管上皮に好中球浸潤を認めること (granulocytic epithelial lesion; GEL) が特徴である。国際コンセンサス診断基準では、GELがあり、IgG4陽性細胞 ≤ 10 /hpfであれば、2型AIPの診断が確定する。しかしながら、生検組織で2型AIPの確診に至ることはまれである。
- 生検組織では、好中球浸潤を伴うADM(後述)が特徴であるが、特異性は低く、確診所見ではない。これは国際コンセンサス診断基準のlevel 2に該当する。
- IgG4陽性形質細胞が少ないことも特徴であり、生検材料ではIgG4免疫染色を行い、確認するのが望ましい。

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？】

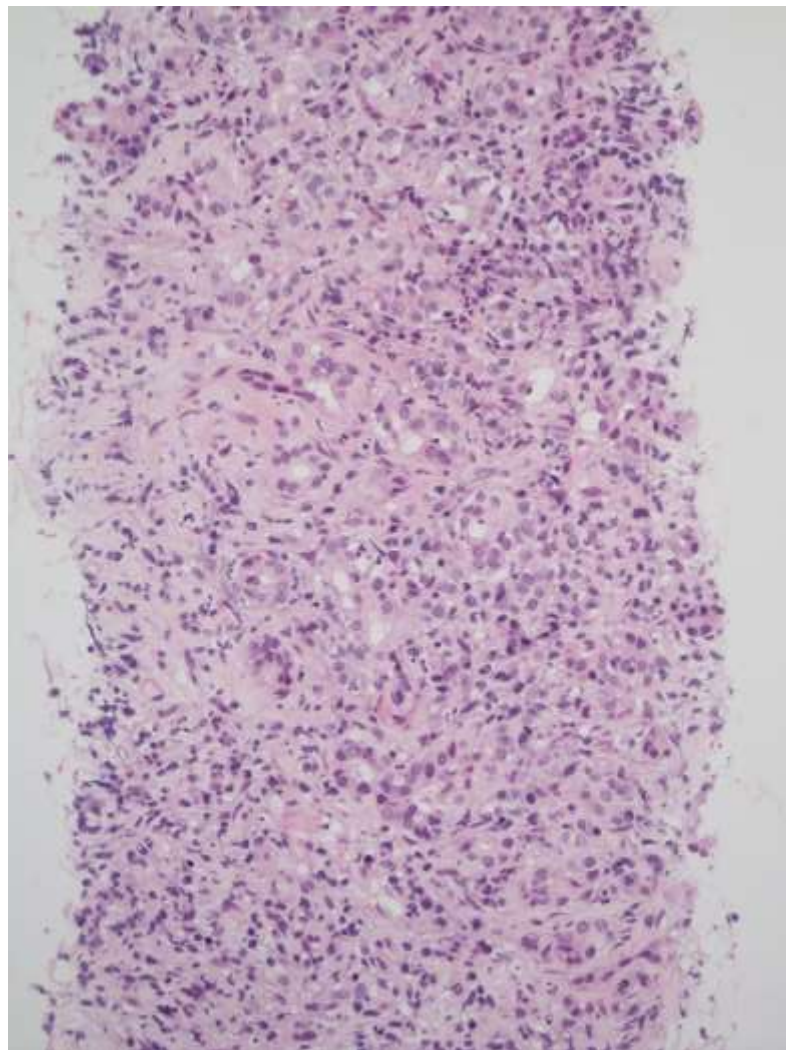
- 臨床的および画像的に、AIPと膵癌の鑑別は困難なことがあり、EUS-FNAの目的の一つはAIPと膵癌の鑑別にある。
- 膵の高分化型腺癌はしばしば異型が軽微で、病理診断が難しい。
- AIPで異型腺管が出現し、高分化型腺癌と誤認することがある。特にADMが問題となる。

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。

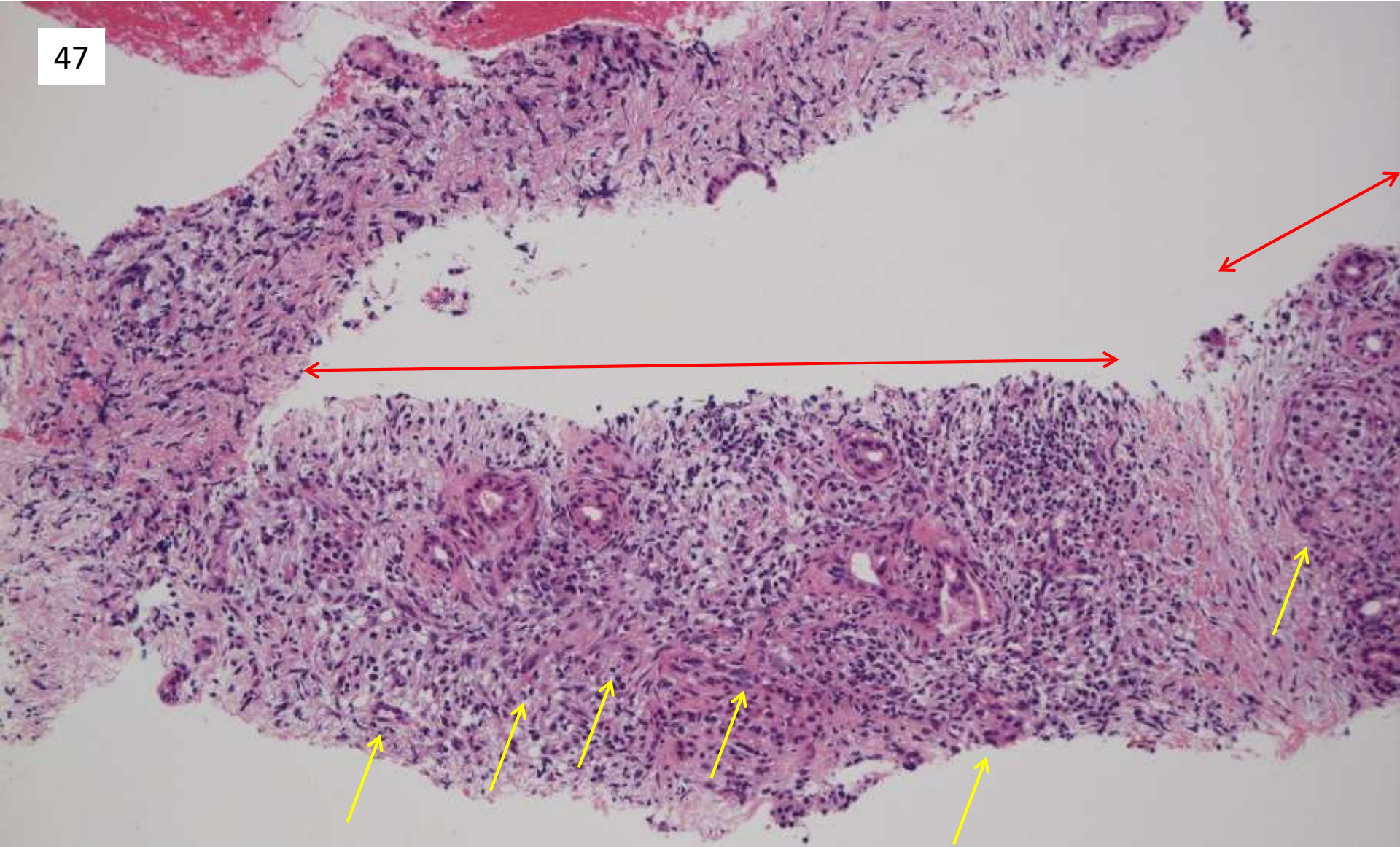
【ADM】小葉内の腺房細胞が減少し、不明瞭な導管様上皮が増えている。



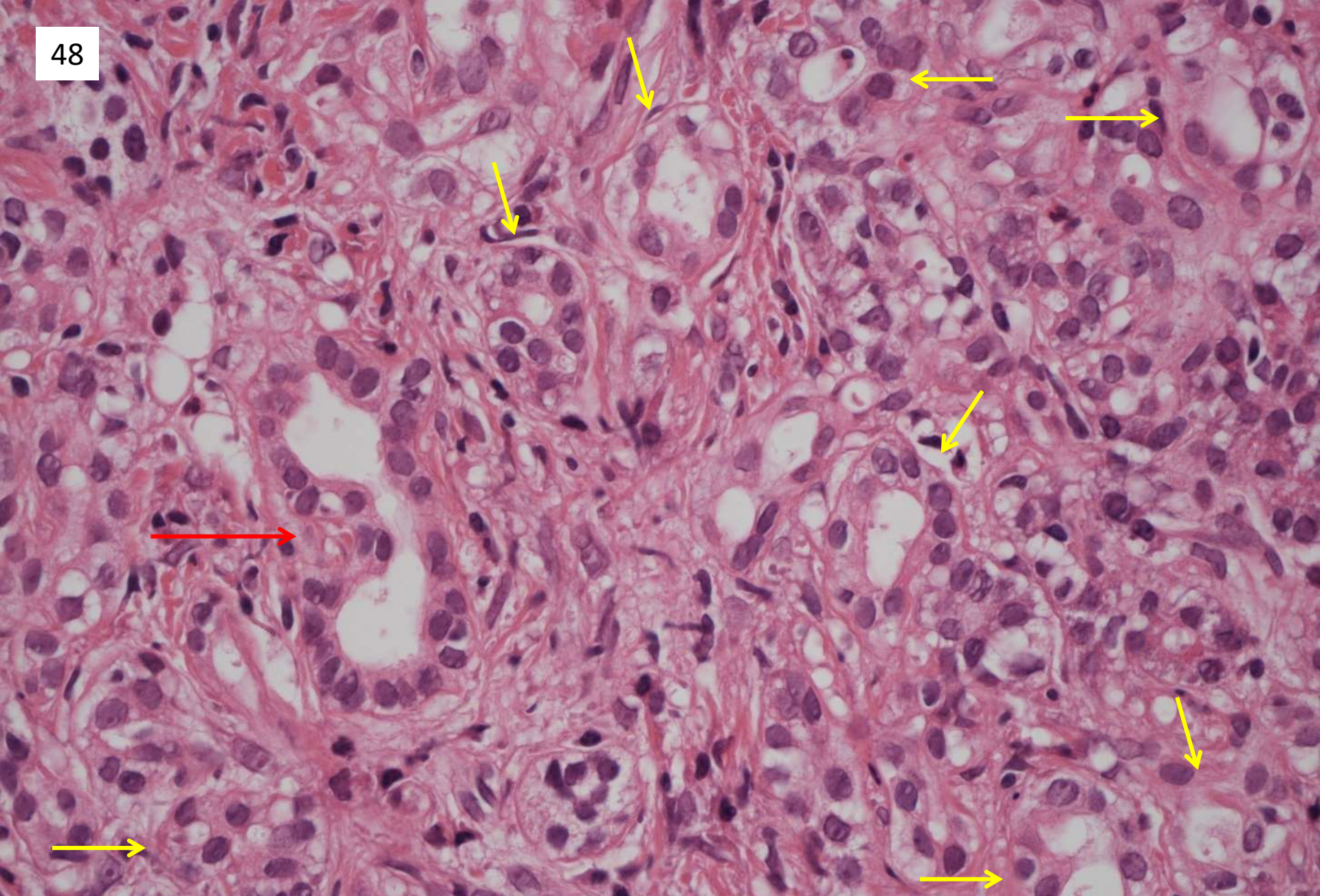
3. AIPと腺癌の鑑別

【解説 3: ADMの形態学的特徴】

- **局在**: 小葉内に限局している(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)に限局して、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

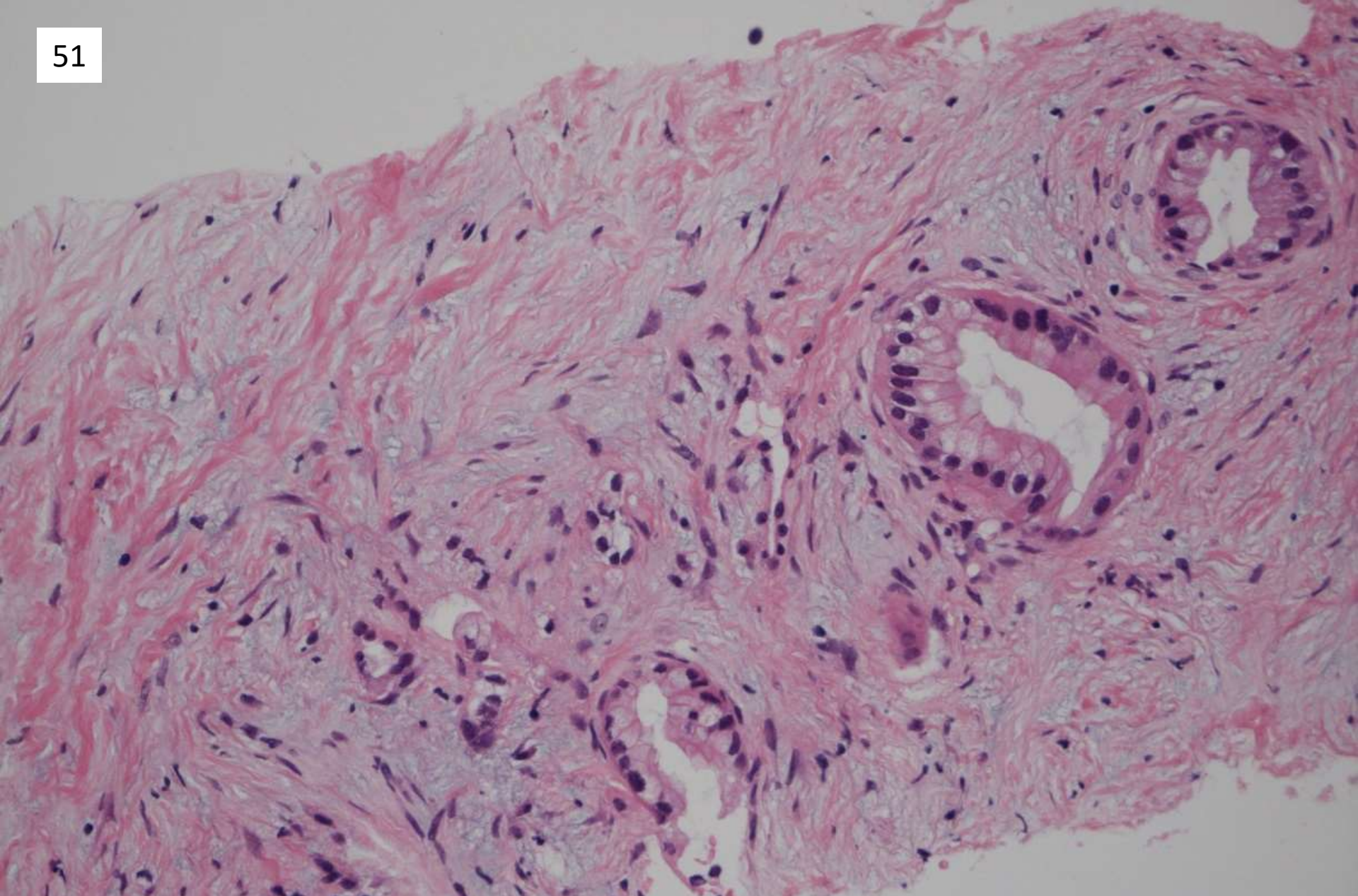
【解説 4: ADMにみられない高分化型腺癌の特徴】

- **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。

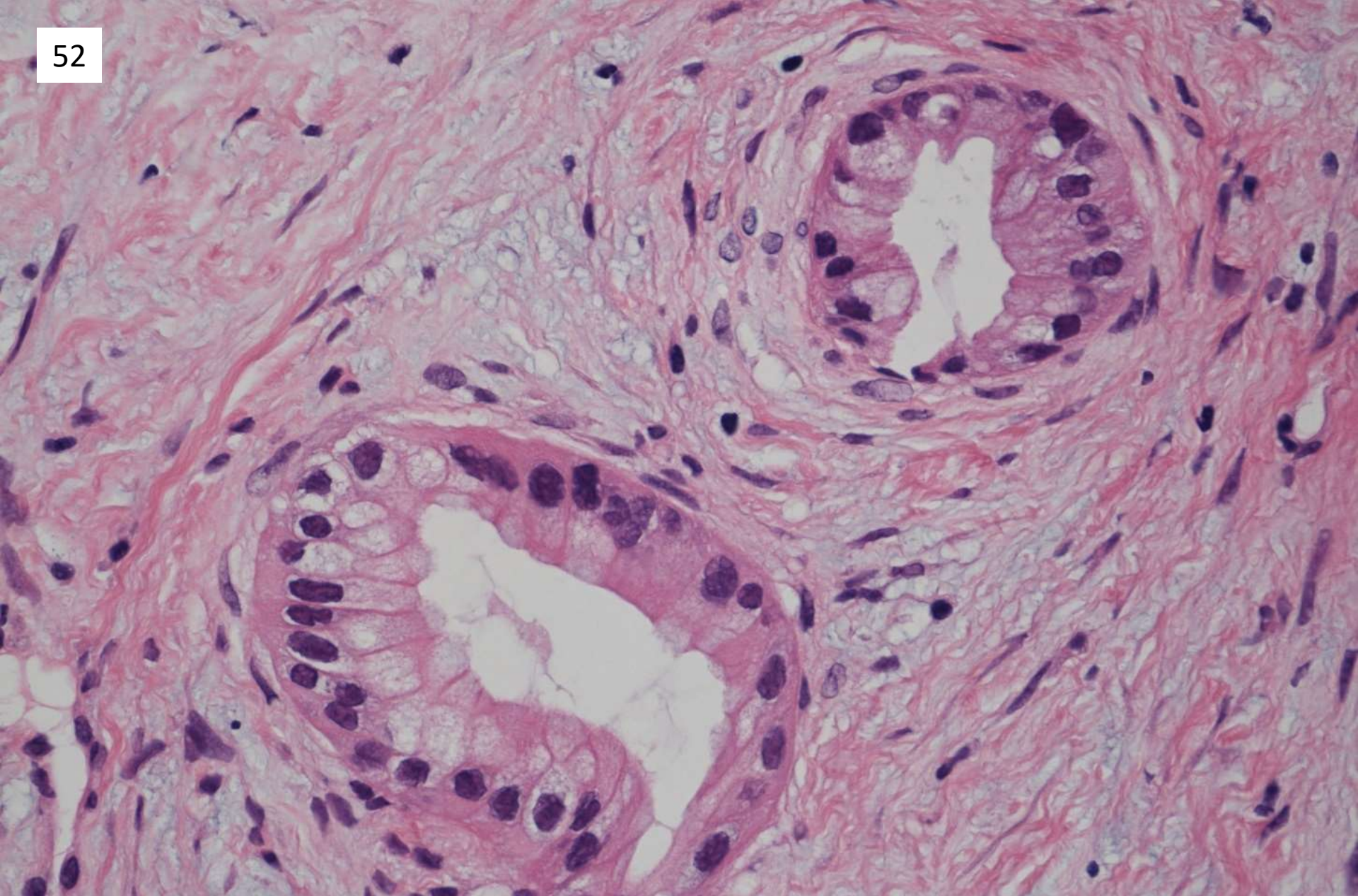
3. AIPと腺癌の鑑別

表1. ADMと高分化型腺癌の鑑別点

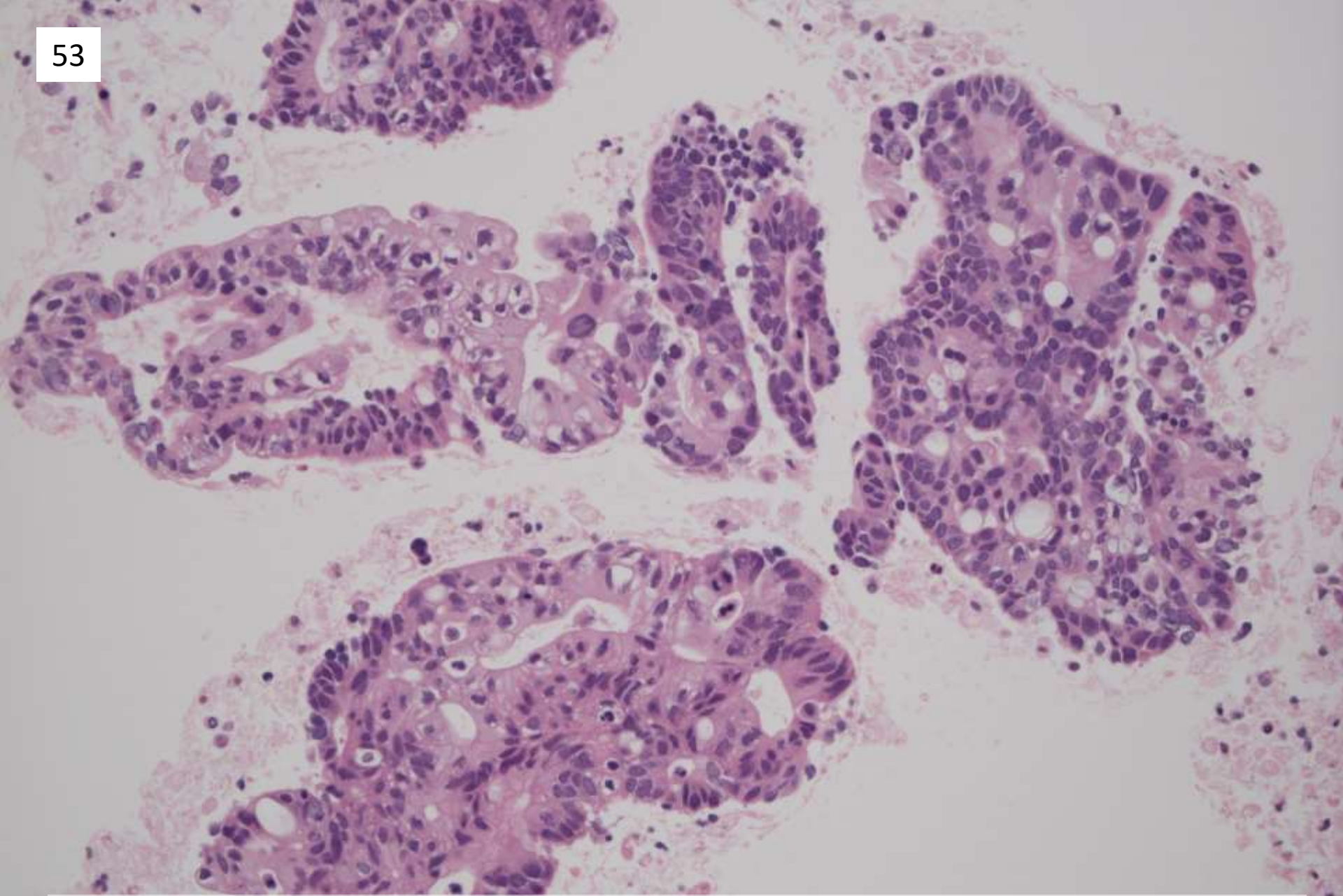
	ADM	腺癌
<u>間質を伴う生検組織</u> 腺管の分布	小葉内に限局	小葉構造の消失、あるいは小葉間に浸潤
腺管の形態 Desmoplastic reaction	内腔や輪郭が不明瞭 なし	明瞭な腺管 あり
<u>遊離した細胞集塊</u> 集塊数 集塊の形態	少数 結合性ルース	多数 明瞭な腺管、柵状配列
細胞核の形態	小型円形で均一	腫大、濃染、核形不整、大小不同



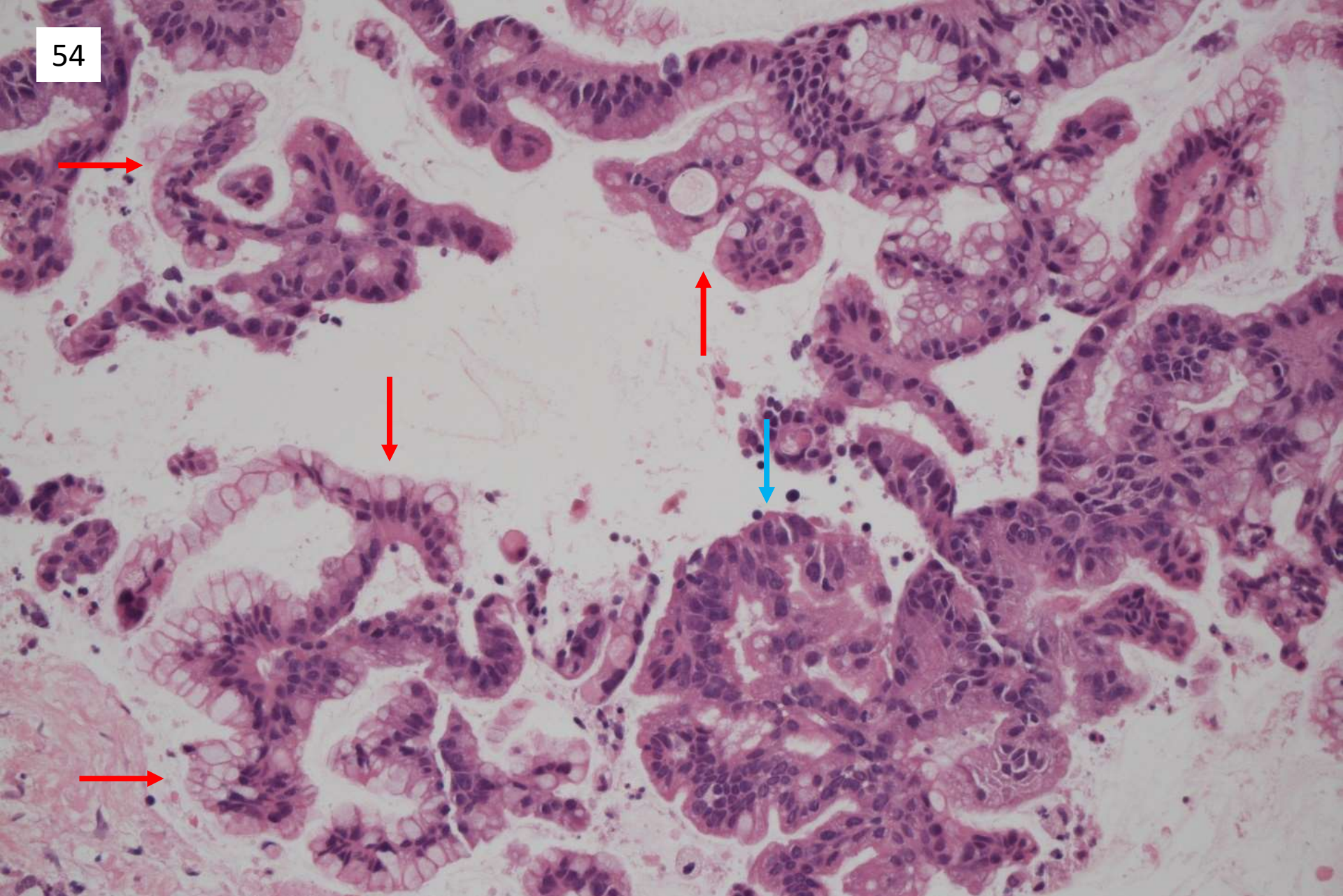
【腺癌】明瞭な腺管が容易に同定でき、周囲の間質にはdesmoplastic reactionを認める。



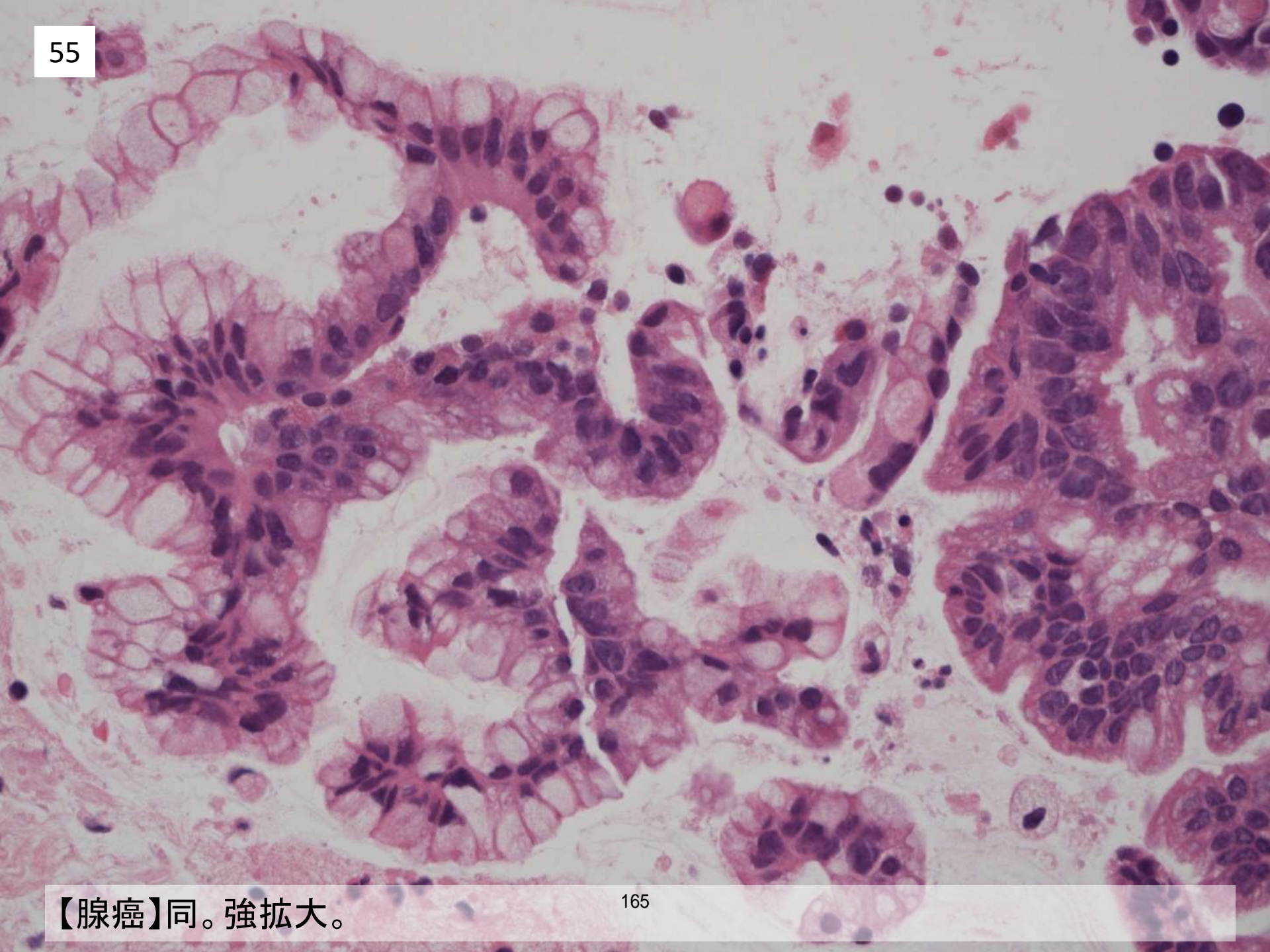
【腺癌】細胞質は微小空胞状で明るく、細胞膜に沿って好酸性が強い。一部は小型の粘液空胞を有する。

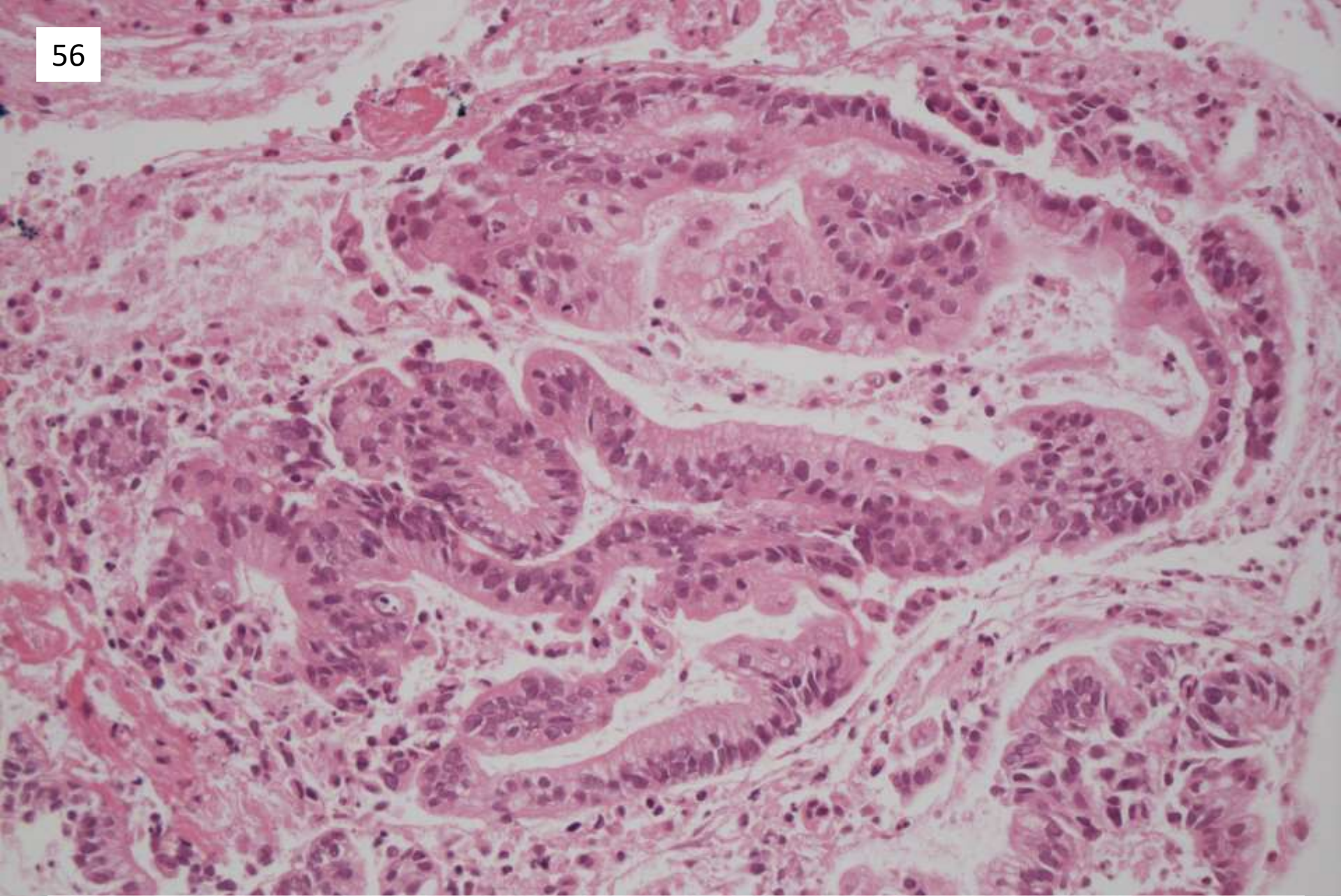


【腺癌】細胞集塊。不整な腺管構造を形成し、構造異型から腺癌と診断できる。核の腫大、濃染、大小不同、核形不整¹⁶³を認める。

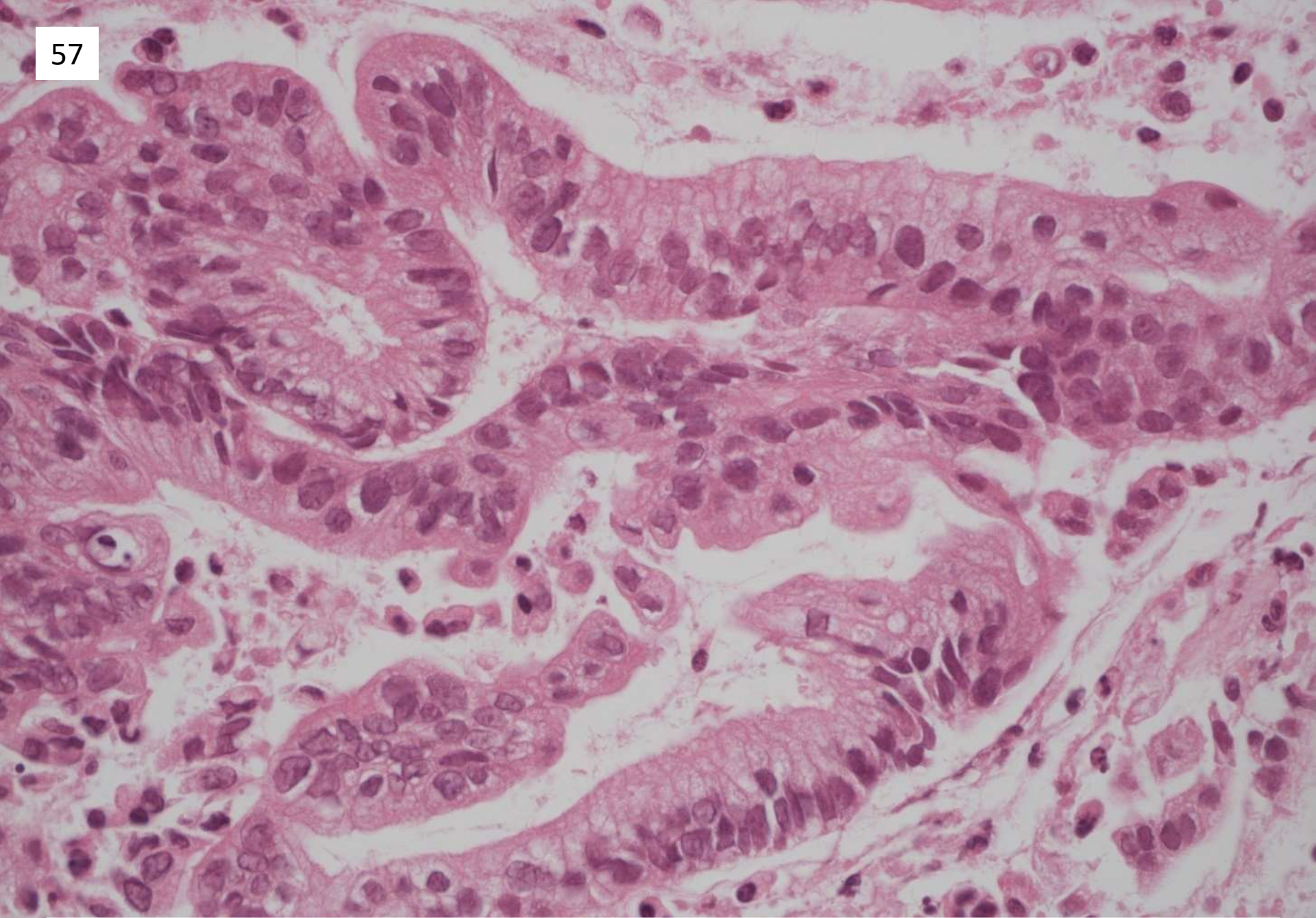


【腺癌】細胞集塊。赤矢印のような異型の弱い腫瘍細胞とともに、青矢印で示すような細胞異型の強い部分も混在する。¹⁶⁴粘液空胞の形態も多彩である。





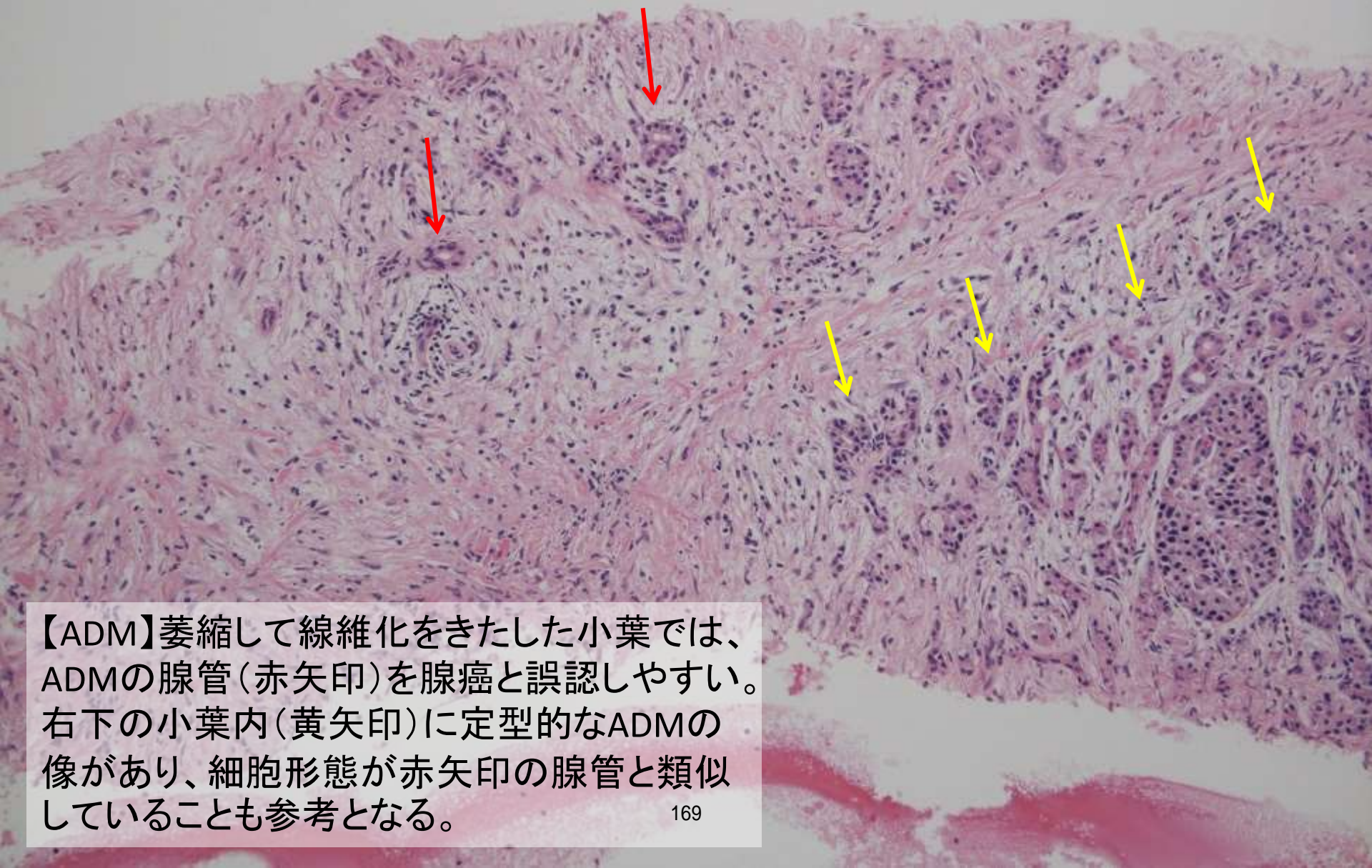
【腺癌】細胞集塊。細胞異型の弱い癌であるが、腺管の不整、微小空胞状で細胞膜に沿って好酸性が強い細胞質、核形不整から腺癌と診断される。



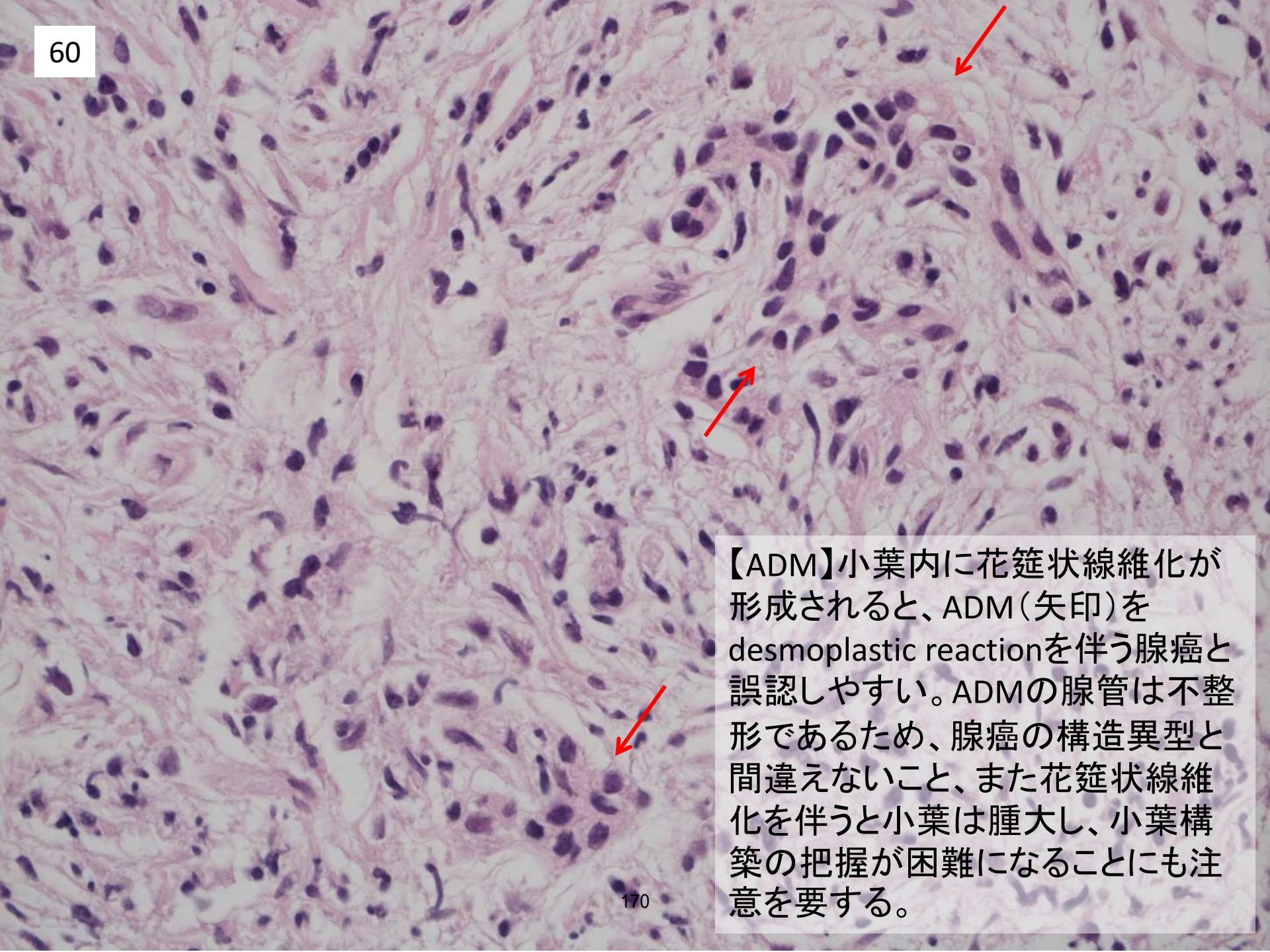
3. AIPと腺癌の鑑別

【解説 5: 知っておきたいピットフォール】

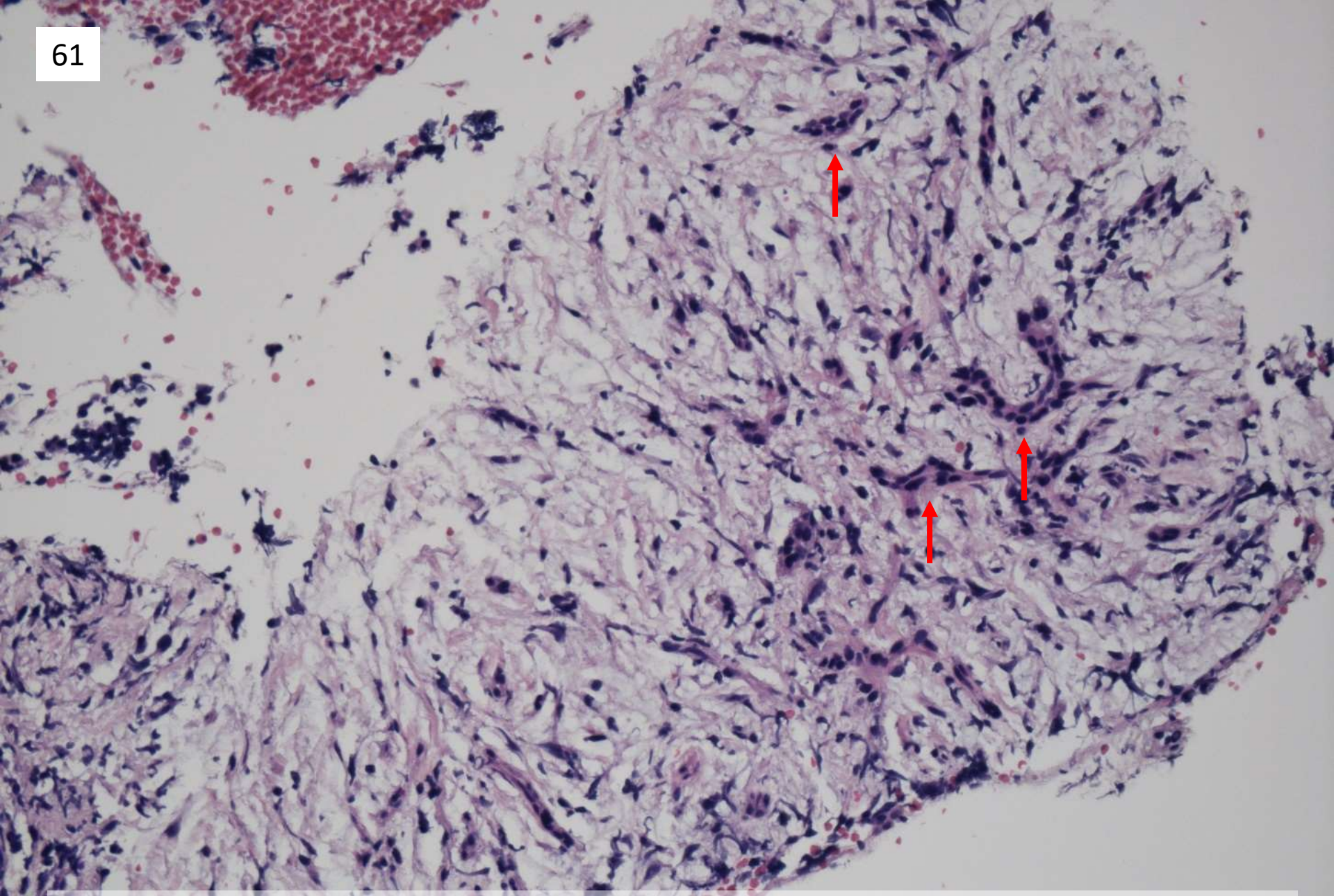
- AIPにおいて小葉の萎縮、線維化をしばしば認める。その場合、残存する少数の腺管をADMと認識し、腺癌としないことが重要である(スライド`59)。
- 周囲に花筵状線維化(スライド`60)や粘液腫状間質(スライド`61)を伴うADMは、desmoplastic reactionを伴う膵癌と紛らわしく、注意深く鑑別する必要がある。
- AIPの膵管周囲炎においては小型腺管が内在し(スライド`33)、腺癌と鑑別する必要がある。



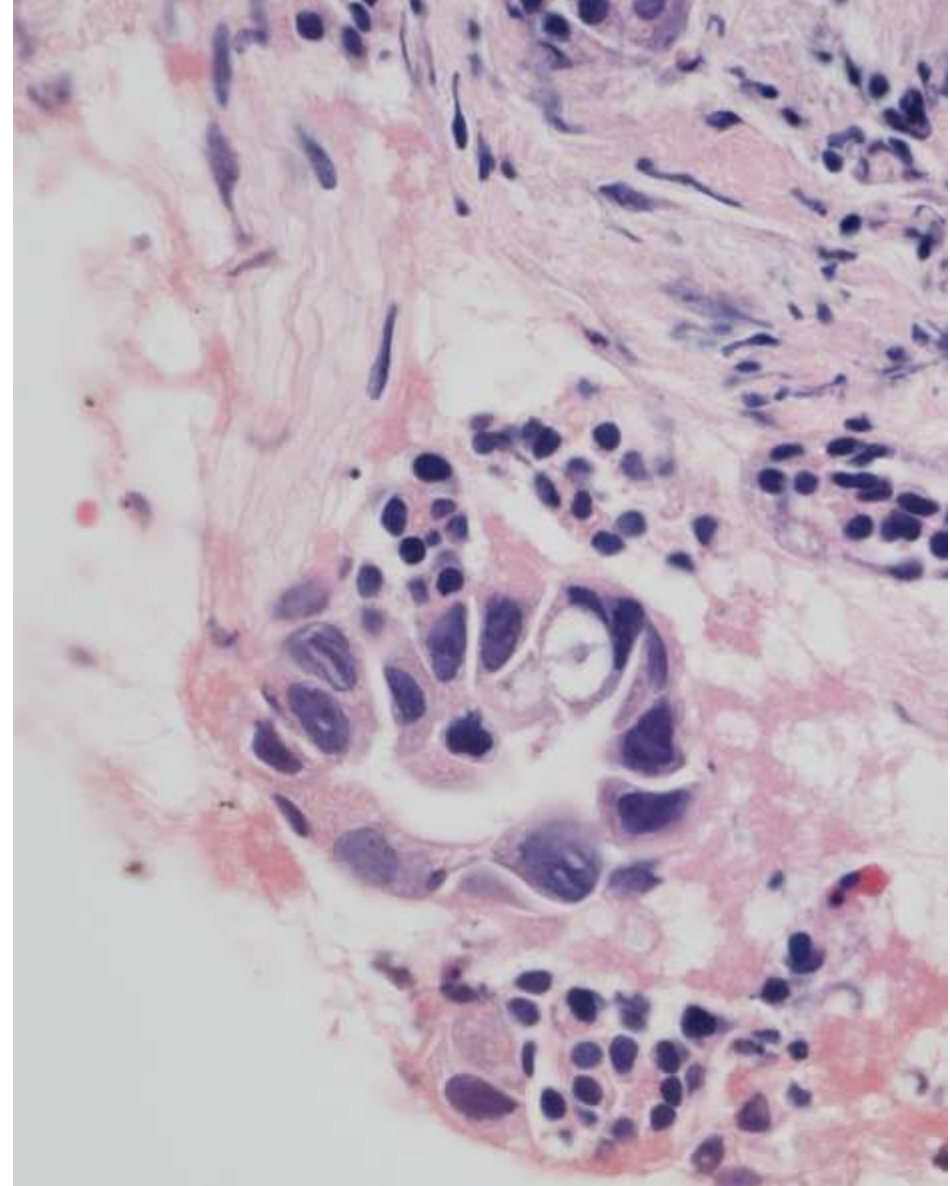
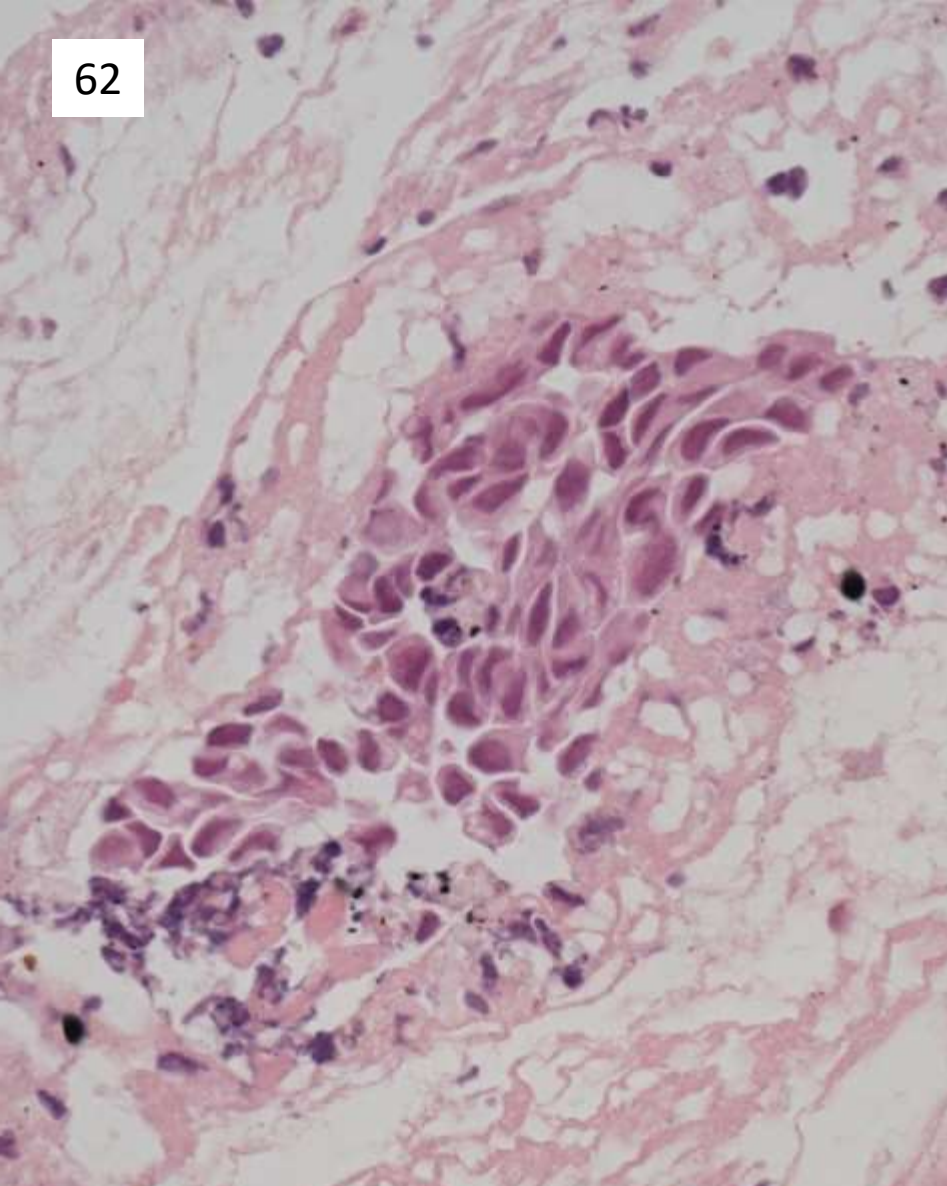
【ADM】萎縮して線維化をきたした小葉では、ADMの腺管(赤矢印)を腺癌と誤認しやすい。右下の小葉内(黄矢印)に定型的なADMの像があり、細胞形態が赤矢印の腺管と類似していることも参考となる。



【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。¹⁷⁴



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。

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ールを作成し、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ない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 cell carcinoma, 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担当する IgG4 関連疾患は自己免疫性膵炎、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 疾患である。これらについて、診断基準、診療ガイドライン、全国調査に関して、平成 29～令和 01 年度に以下の研究を行った。

消化器疾患分科会として担当する IgG4 関連疾患は自己免疫性膵炎、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 疾患である。これらについて、診断基準、診療ガイドライン、全国調査に関して、平成 29～令和 01 年度に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

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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。

【令和 1 年度】

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 20013) 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、これらを考慮して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。

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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ドラ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

【平成 29,30 年度】

IgG4 関連硬化性胆管炎は、血中 IgG4 値の上昇と、胆管壁における IgG4 陽性形質細胞とリンパ球の密な浸潤と線維化と閉塞性静脈炎を特徴とする胆管炎である。IgG4 関連硬化性胆管炎は、しばしば自己免疫性膵炎を合併し、IgG4 関連疾患という名称の全身性疾患の胆管病変と現在考えられている。IgG 関連硬化性胆管炎は、IgG 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 を用いて、画像、血清学的、病理組織学的所見、他の IgG4 関連疾患の併存およびステロイド治療の有効性の組み合わせにより診断する。肝門部や肝内胆管の IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像は、肝門部胆管癌や原発性硬化性胆管炎の胆管像と類似しており、しばしば胆管癌と誤診され不要な外科的手術が施行されてきた。原発性硬化性胆管炎は、予後不良の進行性の慢性疾患で、ステロイド治療に反応しない。従って、IgG4 関連硬化性胆管炎は、これら二つの疾患と鑑別する必要がある。しかし、IgG4 関連硬化性胆管炎に関する診療ガイドラインは、今までに作成されていない。従って、IgG4 関連硬化性胆管炎の正確な診断法、安全で適切な治療法に関して、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、消化器病を専門とする医師を対象とし、さらに、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うるガイドラインを作成することを計画した。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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、今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。

【令和 1 年度】

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、諸般の事情により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、ステロイドトリアルも、自己免疫性膵炎以上に一部の IgG4 関連硬化性胆管炎では必要性があると思われる。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

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連消化管病変の実態調査

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

心とする解析を行うことになった。

4. IgG4 関連肝病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連肝病変の実態調査

1 型自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎ではしばしば肝機能検査異常がみられ、組織学的に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う門脈域炎や胆管病変、小葉炎、胆汁うっ滞等が認められ、IgG4-hepatopathy と呼称された (Umamura T, et al. Gut 2007; 56:1471-2.)。一方、自己免疫性肝炎患者の 3% 程度に、血清 IgG4 値が高値で、組織学的に門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられる症例が存在し、異時性に IgG4 関連硬化性胆管炎や 1 型自己免疫性膵炎を合併する症例もあり、肝固有の IgG4 関連疾患として IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH) と呼称されている。治療に関しては、自己免疫性肝炎や他の IgG4 関連疾患と同様に副腎皮質ステロイドによる免疫抑制療法が第一選択である (Umamura T, et al. Hepatology 2007; 46:463-71.)。中沼安二 (静岡県立静岡がんセンター) は肝臓の IgG4 関連疾患として上記、IgG4-hepatopathy と IgG4 AIH を想定し、IgG4-AIH の診断基準を提唱した (Nakanuma Y, Semin Liver Dis 2016;36:229-241)。これら IgG4 関連肝病変が存在することは明らかであるが、IgG4-AIH についてはこれまで数例の報告例しかなく、その実態は不明である。本研究班では胆道学会、肝臓学会と協力して IgG4-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

【平成 29, 30 年度】

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 月号に出版し公表することとした。

改定に関して提案・検討された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。

【令和 1 年度】

英語版を作成し、国際誌「Pancreas」2020 年 1 月号に出版し、全世界に公表することとした。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

【平成 29 年度】

登録項目を作成し、平成 29 年 6 月末に推計患者数算出のための一次調査を、層化無作為抽出法により抽出した全国の内科 (消化器内科を含む)、外科 (消化器外科を含む)、救命救急センター 2502 診療科に送付した。本研究は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、研究統括施設である東北大学医学部倫理委員会の承認 (承認番号: 2016-1-783 研究責任者: 正宗 淳) のもと実施している。調査は郵送法により、自己免疫性膵炎のほか急性膵炎、慢性膵炎の調査も同時に行った。一次調査票には 2016 年 1 年間に受診した自己免疫性膵炎の症例数について、新規症例と継続療養症例数 (各々男

女の別)の質問項目を設けた。なお、自己免疫性膵炎の診断は、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 に従って行い、一次調査票郵送時に同診断基準を同封した。一次調査の回答がまとまり次第、平成 30 年度に詳細な臨床情報に関する二次調査を予定している。

【平成 30 年度】

平成 30 年 3 月末までに 854 診療科より回答を得(回答率 34.1%)、2016 年の自己免疫性膵炎推計受療患者数が 13,436 人と前回 2011 年調査の約 2.3 倍であることを明らかにした。現在 詳細な臨床情報に関する二次調査を実施中である。

【令和 1 年度】

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。現在調査結果につき論文投稿中である。

(倫理面への配慮)

東北大医学部倫理委員会の承認(承認番号: 2016-1-783 研究責任者: 正宗 淳)のもと実施している。

(3)自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 を改訂する。

【令和 1 年度】

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

(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。

(3)自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドランスを作成し公表する。

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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ドランス案を作成し、以下の如く、3 項目についてまとめ、解説した。

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。

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。

AIP 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、実際にガイドラ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、

修正ののちにガイドランスを完成させた。

(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)を付して匿名化して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮した。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経て行った。

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

【平成 29,30 年度】

本ガイドラインの作成組織として、ガイドライン作成委員会、modified Delphi 法による専門委員会と評価委員会の 3 つの委員会を設けた。IgG4 関連硬化性胆管炎の特徴を理解するために、診断と治療に関する 18 個のクリニカルクエスションと各クリニカルステートメントを作成した。各ステートメントの推奨度は、modified Delphi 法により決定した。本ガイドラインでは、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した。ガイドラインの診療対象は成人の患者で、小児は除外した。本ガイドラインは現在認められている標準的な診療を記載したものであり、実際の診療行為を強制するものではない。患者の適切な診療は、それぞれの施設と患者の状況に応じて行われるべきである。

(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。

(2) IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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。

(倫理面への配慮)

帝京大学医学部倫理委員会の承認(承認番号 帝倫 18 237 号、研究責任者: 田中 篤)のもと実施している。

(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 とし公表する。

【令和 1 年度】

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。

（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。

3. IgG4 関連消化管病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

IgG4 関連消化管病変の実態調査: IgG4 関連疾患として認定されるためには特徴的組織所見を確認することが重要であり、IgG4 関連消化管病変の組織基準の除外項目として、①リンパ球形質細胞浸潤の欠如、②著明な好中球浸潤もしくは潰瘍周囲以外の肉芽組織、③肉芽腫の 3 項目を設定し、選択基準として①1 視野あたり 50 個以上の IgG4 陽性球形質細胞、②IgG4/IgG 陽性細胞比が 40% 以上の 2 項目を設定した。さらに、IgG4 関連疾患の特徴的な組織像や他臓器病変があれば、IgG4 関連疾患の可能性がさらに高いと規定した。

次に、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との共同で 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 が存在するか検討する。（倫理面への配慮）

班研究は、京都大学、都立駒込病院、倉敷中央病院の倫理委員会に臨床研究の申請を行い、承認を得て行った。倉敷中央病院と信州大学での研究は双方の倫理委員会の承認を得て行った。いずれも連結可能匿名化処理を行い、個人を特定できる情報は記載せず、プライバシーを保護した。

4. IgG4 関連肝病変

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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。厚生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。

（倫理面への配慮）

帝京大学医学部倫理委員会の承認（承認番号：帝倫 18 237 号、研究責任者：田中 篤）のもと実施している。

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

【平成 29, 30 年度】

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

MRCP 所見を診断項目に採用

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

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

EUS-FNA にて癌を否定、について

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

考慮し、診断能を補完するようにした。

ステロイド反応性について

ステロイド反応性については、従来オプションとされていた。オプションという名称はアジア診断基準作成時に導入されたものであり、より具体的に記載すべきであり、現状では必ずしも適切な表現とは考えられない。診断項目として、新たに、VI. ステロイド治療の効果、の項目を設けた。

EUS-FNA で癌を否定について

EUS-FNA で癌を否定することは困難である、という意見が多く出された。しかし、EUS-FNA を施行する時点で、血清 IgG4 値、膵外病変所見などから AIP を強く疑える状況である場合もあり、EUS-FNA で癌を否定することは困難であるとしても、「EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない」ことから、AIP であることを強く支持する根拠となりうると考えられる。したがって、解説 IV 病理所見に 5) を設けて、「EUS-FNA は癌を否定するための重要なツールであるが、癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない。I-2) で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要で、さらに血清学的所見、膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う。」を加えた。

癌との鑑別に有用な CT・MRI 所見、を提示

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

2) 現在の組織による診断のクライテリアは、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。

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、導入しないことで了承された。4) Type 2 AIP の診断基準を追加で作成できないか?

Type 2 AIP の基準は、もう少し概念が固まってからでいいのではないかと考えられる。現在、本邦では ICDC で Type 2 AIP を診断しているので、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る、追加しないこととした。

5) その他

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

6) 診断手順、各項目の組み合わせ

上記の項目を組み合わせ、以下のような診断項目を提案した。

B. 診断

I. 確診

① びまん型

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

② 限局型

Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) > の 2 つ以上

または

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

または

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

③ 病理組織学的確診

IVa

II. 準確診

限局型: Ib + IIa + < III/IVb/V(a/b) >

または

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

または

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

III. 疑診*

びまん型: Ia + II(a/b) + VI

限局型：Ib + II(a/b) + VI

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(膵臓、33 巻6号、902-913、2018)(表1)。

【令和1年度】

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2)。

(2) 自己免疫性膵炎全国調査

【平成29年度～令和1年度】

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2013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 Ver2 作成、3月 素案 Ver2 第2回目の Delphi 法評価を行っている。今後は、適宜 素案 Ver3 (パブコメ用公表案 Ver.1) 作成、評価委員による評価、公表案 Ver2 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。

【平成29年度～令和1年度】

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。

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。

AIP 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。

AIP 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

【平成29,30年度】

IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインを作成し、原文については Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis, J Hepatobiliary Pancreat Sci.2019;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

【平成29年度～令和1年度】

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。

【令和1年度】

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涙腺唾液腺炎、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3)

3. IgG4 関連消化管病変

【平成29年度～令和1年度】

IgG4 関連消化管病変の実態調査:8例(胃病変7例、食道病変1例)が最終的に IgG4 関連消化管病変の確診および可能性例と認定された。年齢中央値71.5歳(55-80)、男性7例、2例に腹痛、嚥下困難など消化器症状がみられた。6例には IgG4 関連疾患の他臓器病変があり、組織学的には2つのパターン、①神経周囲炎を伴う固有筋層の肥厚性病変、

②bottom heavy plasmacytosis(粘膜底部における多数の形質細胞の集簇) が特異的に認められた。これらのケースは IgG4 関連消化管病変の確診例と考えられた。組織像 は画像検査で壁肥厚病変ととらえられており、このような病変があった場合には IgG4 関連消化管病変が鑑別対象となりうる。また、潰瘍や癌に伴ってみられる症例が多いことも特徴であった。IgG4 関連炎症性偽腫瘍がこのような組織学的背景の中に発生することもあるが、IgG4 関連疾患ではない腫瘍形成性炎症でも著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることがあるので注意する必要がある。本検討結果は、Notohara K, et al., Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey. J Gastroenterol. 2018;53(7):845-853. として報告、公表した。次に、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

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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。

D. 考察・結論

【平成 29 年度～令和 1 年度】

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。自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 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。継時的な全国調査により我が国の自己免疫性膵炎の実態が明らかになってきた。特に有病率が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ら考える。

(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 日赤) 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、本疾患の日常診療に大きく貢献している。令和 1 年度に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

では諸外国においても施行されていなく、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、E R C 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

IgG4 関連疾患として IgG4 関連消化管病変は確かに存在することが判明した。さらに、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、IgG4 関連疾患患者の胃生検には、胃生検で診断可能な bottom-heavy plasmacytosis が存在することが分かった。今後はさらに多数の症例を検討し、疾患概念の確立、診断基準の設定、診療ガイドラインの策定に発展することが望まれる。

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) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al.. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 19(1):262,2017.
- 2) Yanagisawa S, Fujinaga Y, Watanabe T, et al., Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 17:567-571,2017.
- 3) Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al., Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol.* 52:955-964,2017.
- 4) Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, et al., International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology.* 17:1-6,2017.
- 5) Ota M, Umemura T, Kawa S. Immunogenetics of IgG4-Related AIP. *Curr Top Microbiol Immunol.* 401:35-44,2017.
- 6) Kawa S. The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease. *Curr Top Microbiol Immunol.* 401:61-73,2017.
- 7) Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, et al.,; Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* 66:487-494,2017.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, et al., Predictive Factors for Autoimmune

- Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy. *Pancreas*. 47:1337-1343, 2018.
- 11) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, et al., Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 8(1):10262, 2018.
 - 12) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al., An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 70:1671-1678, 2018.
 - 13) Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, et al., Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 25:223-230, 2018.
 - 14) Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S. IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty. *Intern Med*. 57:1201-1207, 2018.
 - 15) 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
 - 16) 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.
 - 17) Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, et al: Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 26;9-42:2019
 - 18) 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
 - 19) Tanaka A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut Liver*. 13(3):300-307, 2019.
 - 20) Tanaka A. Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: A review. *J Dig Dis*. 20(7):357-362, 2019.
 - 21) Kawa S. Immunoglobulin G4-related Disease: An Overview. *JMA J* 2: 11-27,2019.
 - 22) 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.
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. *J Gastroenterol* 55: 462-470, 2020
- ## 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
 - 3) 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)
 - 4) 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
 - 5) 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 50th Anniversary Joint Meeting of APA and Japan Pancreas Society, Nov 8, 2019, Maui, HI, USA.
 - 6) 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
- ## 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

表 1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)

日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班

【疾患概念】

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

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

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大：

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

II. 主膵管の不整狭細像：

- a. ERP
- b. MRCP

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)

IV. 病理所見

- a. 以下の①～④の所見のうち、3 つ以上を認める。
 - b. 以下の①～④の所見のうち、2 つを認める。
 - c. ⑤を認める
- ①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
 - ②強拡大視野当たり 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)

⑤EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない

V. 膵外病変：硬化性胆管炎，硬化性涙腺炎・唾液腺炎，後腹膜線維症、腎病変

a. 臨床的病変

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

b. 病理学的病変

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

VI. ステロイド治療の効果

専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）細胞診は必須で（上記 IVc），病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく，ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。したがって VI は IVc を包括している。

B. 診断

I. 確診

①びまん型

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

②限局型

Ib + IIa + <III/IVb/ V(a/b)> の 2 つ以上

または

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

または

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

③病理組織学的確診

IVa

II. 準確診

限局型：Ib + IIa + <III/IVb/ V(a/b)>

または

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

または

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

III. 疑診*

びまん型：Ia + II(a/b) + VI

限局型：Ib + II(a/b) + VI

疑診*：わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある。

+；かつ， /；または

【解説】

I. 膵腫大

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

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

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

ERP所見

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

MRCP所見

主膵管がある程度の広い範囲にわたり検出できないか狭細像を呈し、これら病変のスキップを認めることもある。病変部の上流主膵管の異常拡張は認められない。狭細部からの分枝膵管の評価は困難なことが多い。MRCPは撮像機種や条件により画像の quality に差を認め、膵管像を詳細に評価するに耐えうる画像を撮像することが必要である。

III. 血清学的所見

- 1) 血清 γ グロブリン, IgG またはIgG4の上昇, 自己抗体を認めることが多い。高IgG4血症 (135mg/dl 以上) が一つの基準である。本診断基準に用いられるのはIgG4のみであるが、IgG4高値は他臓器のIgG4関連疾患を含む他疾患 (アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など) にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。IgG4は膵癌との鑑別において、感度、特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが、膵癌や胆管癌の一部でも高値を示す例

や、AIP に合併する膵癌例もあり、注意が必要である。今のところ、病因や病態生理におけるIgG4 高値の意義は不明である。

2) 自己抗体では時に抗核抗体、リウマトイド因子などが陽性になることがあり、本疾患の存在を疑うことができる。

IV. 病理所見

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

1) 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化を認める。好酸球浸潤をしばしば伴うが、好中球浸潤は欠くことが多い。リンパ濾胞形成のみられることもある。炎症所見は小葉内、小葉間、膵周囲脂肪組織、膵管上皮周囲で著しいが、膵管上皮内への炎症細胞浸潤は殆ど認めない。

2) 著しいIgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であり、切除膵による検討では殆どの症例で、強拡（400 倍）1 視野当たり50個以上の陽性形質細胞を認める。しかしながら、サンプルの小さい膵生検組織でも診断を可能にするため、国際的に強拡1 視野当たり10 個を超える基準が用いられている。本診断基準もそれに従ったが、AIP 以外の炎症性病変や腫瘍でもこの基準を満たすことはあり、病理診断項目①②の所見のみでAIP の確定診断とはできない。

3) 花筵状線維化 (storiform fibrosis) は、炎症細胞（リンパ球、形質細胞）浸潤と紡錘形細胞の増生からなる病変で、花筵状と表現される特徴的な錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化を伴う。膵辺縁および周囲脂肪組織に出現しやすい。

4) 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) とは、小葉間、膵周囲脂肪組織におけるリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変が静脈内に進展し、これを狭窄あるいは閉塞する所見である。

5) EUS-FNAは癌を否定するための重要なツールであるが、癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない。I-2) で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要で、さらに血清学的所見、膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う。

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

【参照】2 型自己免疫性膵炎 (IDCP) について

小葉間膵管の内腔あるいは上皮内への好中球浸潤を特徴とする原因不明の膵炎で、LPSP と同様、臨床的に膵癌との鑑別が問題になる。膵管上皮の周囲にリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を伴う点はLPSP に類似するため、かつてはLPSPと同じ範疇の疾患と認識されていた。現状では画像や臨床所見では診断できず、診断のためには病理組織学的検索が必須である。しかも、切除膵や剖検膵など大きな標本では確診できるが、生検膵組織での確診は困難なことが多い。典型的なAIP の膵画像所見を認めるものの、血液学的な異常所見を欠く場合には、1 型、2 型いずれの自己免疫性膵炎の可能性も考えられる。2 型自己免疫性膵炎では臨床症状や画像所見が膵癌と類似しているものがあり、膵癌との鑑別が臨床的に困難なことがある。

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

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

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

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

3) 硬化性胆管炎

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

4) 頻度は少ないものの腫大した十二指腸乳頭部生検のIgG4 染色は補助診断として有用である。しかし、あくまでも膵頭部病変の波及によるものであり、膵外病変の範疇には入らない。

5) 硬化性涙腺炎・唾液腺炎

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

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

6) 後腹膜線維症

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

②病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫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。

7) 腎病変

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

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

③画像所見は特徴的で造影CTで腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤、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。できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、ステロイドによる安易な診断的治療は厳に慎むべきである。悪性リンパ腫ではステロイド投与により改善する可能性がある。

VII. 膵内外分泌機能

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

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 (≥ 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 invisibility 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 dacryoadeniti/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ことで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。

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改定案を作成した。病理組織学的基準については包括診断基準と合致させる一方、涙腺・唾液腺炎の特徴である対称性 2 ペア以上の腫大所見は高 IgG4 血症存在下であれば、病理所見を欠いても診断可能とした。また、超音波所見・FDG-PET に関しては有用性が指摘されるものの、リンパ腫との鑑別についてエビデンスが不十分であり、検討課題とした。同学会と協議の結果、学会員からパブリックコメントを得た上で認知する、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、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、複数の臓器に腫瘤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焼であると同時に、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。

また、一般医家が涙腺・唾液腺炎を含む IgG4 関連疾患を診療する際の手引き作成において利用可能な診療情報を収集するとともに、

患者末梢血中のリンパ球サブセットを解析し、病態解明や新たなバイオマーカーとしての可能性を検討した。

B. 研究方法

診断基準の改訂に関する課題として、1) IgG4 関連疾患の包括診断基準との整合性、2) より侵襲性の少ない生検手技の採用（口唇腺生検含む）、3) 新たな診断手法（エコー、FDG/PET など）の採用について、H29～H30 にわたり各施設で検討を行った。また、診療の手引きにつながる治療適応や予後予測因子、ステロイド投与スケジュールなどに関する成績の解析を行った。また、末梢血中リンパ球サブセットは IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を対象にフローサイトメトリーで解析された。（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

IgG4 関連疾患の包括診断基準（CDC）との整合性、特に IgG4/IgG 陽性細胞比率に関

しては CDC で定義されている 40%にあわせることが推奨され改訂とした。

生検手法・対象組織に関して、シェーグレン症候群の診断に際して頻用されている口唇腺生検も代替として採用した。ただし、従来の顎下腺生検（陽性率 100%）に比べ、陽性率が 6 割程度と低いことが指摘された。一方、腫脹した唾液腺（特に顎下腺）を対象としたコア針生検や開創生検の有用性が確認され、侵襲性が全摘出よりも低く、今後、代替としての採用が勧められた。

新しい診断技術、特に超音波検査や FDG/PET に関しては、非侵襲性であり、ほかのデータと組み合わせることでの有用性も評価された。しかし、FDG/PET は保険適用外であり、また顎下腺超音波検査は単独での特異性に関しては特に MALT リンパ腫との鑑別が十分ではなく、定量化・マニュアル化が行われていないことから、検査施行者・施設間誤差を懸念する声もあった。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。汎用化に向けての課題の抽出と各施設での検討を行うこととした。

治療指針に関連して、IgG4-RD はステロイド減量・中止による再燃の頻度が高い疾患であることが判明しており、これに影響する因子として、ステロイドによる初期治療はプレドニゾン（PSL）換算で 0.4 mg/kg/日以上で開始し、減量は 0.4 mg/日未満とすること、維持量 5 mg/日以下での再燃に特に注意することを報告した。また、治療介入前の検査データにおいて、高 IgG/IgG4 血症や低補体血症を有する例は再燃リスクが高いことが指摘された。

末梢血リンパ球サブセットの解析から、Treg 細胞、Tfh 細胞、形質芽細胞が増加・臓器障害と関連していること、Treg 細胞は治療に反応しないことなどが明らかとなった。

以上を踏まえて、IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎診断基準を作成した；

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。

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.

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

Takano K et al: Clinical utility of 18 F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope. 28: 1120-1125, 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

研究要旨 IgG4 関連眼疾患の診断基準の評価を行いつつ、今後の重症度分類の確立に向けて多施設のデータをもとに眼症状の頻度および視機能障害の頻度を明らかにした。また、眼症状に対する治療の実態を明らかにした。

A．研究目的

IgG4関連眼疾患にみられる多彩な眼症状ならびに視力低下などの視機能障害を来す症例の頻度を明らかにする。

施設間で微妙に異なる治療方針の実態を明らかにする。

2015年に報告した眼症状に関する診断基準について再評価する。

B．研究方法

本研究班の眼科分科会の施設を対象として、IgG4関連眼疾患の眼症状をレトロスペクティブに解析し、頻度を明らかにした。視機能障害の種類、頻度についても同様に調査した。

また、各施設で実際に行われている治療についてアンケート調査を行った。

現行の診断基準の改訂については専門家の意見を集約し、反映させる試みを行った。

(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計 378 例の調査結果、涙腺腫大は 86%、外眼筋の腫大は 21%、三叉神経の腫大は 20%、眼瞼皮下の腫瘍は 12%、眼窩内の限局性腫瘍は 11%、眼窩内のびまん性病変は 8%、視神経周囲の病巣は 8%、強膜の腫瘍形成は 1%にみられた。

視機能低下に関わる症状として、ドライアイが 22%、複視が 20%、視力低下が 8%、視野障害が 5%にみられた。

治療については副腎皮質ステロイドの内服が全体の 81%に、ステロイドの局所注射が 27%に行われていた、また、腫大した涙腺に対する外科的切除(容量減少主手術)が 28%に行われていた。

2015年に報告された IgG4 関連眼疾患の診断基準は眼科領域においては広く認知されるようになり、複数の施設から報告のあった validation study の結果も申し分のないものであった。ただし、今後、重症度分類の確立も視野に入れ、本疾患は一定の割合で視機能障害を来す可能性があることを明記すること、鑑別新患として最も重要なのは頻度的にも低悪性度の MALT リンパ腫であるが、他のより悪性度の高いリンパ腫との鑑別が問題となることもあるので、これらを反映させた診断基準の改定が望ましいとの結論に至った。

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。これらのデータは、今後必要となる可能性のある眼症状の重症度分類の作成の基礎データになる考え

られる。

IgG4関連眼疾患に対する治療の基本はステロイドの内服であることに論は待たないが、眼病変に対する独特な治療戦略、すなわちステロイド薬の局所注射と病巣の切除については明確な適応基準や手技が明らかにされてはいないため、今後はこれらの治療法を含めた本症に対する治療の標準化の確立が必要である。

現行の診断基準については、実臨床においては問題なく運用されていると考えられるが、一部に改定が望ましい標記があり、今後、具体化して行く必要がある。

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

- 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 Aug9;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
- Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Goto H, et al: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicenter study. Sci Rep.8:10262, 2018
- Mizushima I, Yamada K, Harada K, Takahira M, et al: Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. Mod Rheumatol 28:293-299, 2018
- 後藤 浩 : IgG4 関連眼疾患の診断と治療 日本医事新報 4939:34-38, 2018.
- 高比良雅之 : IgG4関連Mikulicz病からIgG4関連眼疾患への変遷 臨眼72:358-361, 2018
- 高比良雅之 : IgG4 関連眼疾患 日医雑誌 147: S325-S326, 2018
- 曾我部由香 : IgG4関連眼疾患としての三叉神経腫大 眼科60:467-472, 2018
- 高比良雅之 : IgG4関連眼疾患の臨床像 眼科60:459-465, 2018
- 後藤 浩 : IgG4関連眼疾患の診断基準と重症度分類 眼科60:443-448, 2018
- 曾我部由香 : IgG4関連疾患の眼球運動障害 あたらしい眼科35:327-332, 2018
- Ueda S, Usui Y, Nagai T, Goto H, et al: Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors. Jpn J Ophthalmol. 61:354-360, 2017

2. 学会発表

- 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
- 後藤 浩: IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究眼疾患分科会, 厚生労働科学研究費補助金IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究平成30年度班会議,(2018年12月14日)京都
- 根本 怜, 臼井嘉彦, 馬詰和比古, 後藤 浩: IgG4関連眼疾患における病変部位とその頻度, 第72回日本臨床眼科学会,(2018年10月12日), 東京
- 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩: RNAseq によるIgG4 関連眼疾患における遺伝子解析, 第33回日本眼窩疾患シンポジウム,(2018年9月8日), 東京
- 臼井嘉彦: IgG4関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見, シンポジスト, 第122回日本眼科学会総会,(2018年4月20日), 東京
- 高比良雅之: IgG4関連眼疾患の疫学と治療成績, シンポジスト, 第122回日本眼科学会総会,(2018年4月20日), 東京
- M Ogawa, Y Usui, N Yamakawa, K Umazume, K Tsubota, R Nemoto, H Goto: Genetic alterations in IgG4-related ophthalmic disease identified using next-generation sequencing. (Poster) The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2017, (May 8, 2017), Baltimore, U.S.A
- 小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 後藤 浩: 次世代シーケンサーによるIgG4関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変質, 第180回東京医科大学医学学会総会,(2017年11月4日), 東京
- 臼井嘉彦, 上田俊一郎, 坪田欣也, 後藤 浩: IgG4関連眼疾患とMALTリンパ腫における表面抗原の解析とその意義 第45回日本臨床免疫学会(2017年9月28日 - 30日)東京

・白井嘉彦，山川直之，小川麻里奈，坪田欣也，馬詰和比古，根本 怜，後藤 浩：次世代シーケンサーを用いたIgG4 関連眼疾患の遺伝子解析，第32回日本眼窩疾患シンポジウム，(2017年5月27日) 沖縄

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 関連呼吸器疾患診断基準の評価と診療指針の確立に寄与する因子の研究 （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

平成 29 年度からの 3 年間の呼吸器分科会の研究は、1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価（IgG4 関連呼吸器疾患と類縁疾患との鑑別のための調査研究）、2) 診療指針の確立に寄与する因子の研究、3) 多臓器病変を有する IgG4 関連呼吸器疾患の特徴の解析、を中心に行ってきた。1) は、厚労班内および全国的な研究会開催による症例収集と Pubmed での文献検索により、現行の呼吸器診断基準における問題点の抽出・検討を行った。その結果、肺のみの呼吸器病変にて、IgG4 関連疾患とは異なる疾患が、診断基準を満たす症例があり、診断基準の再検討の必要性が示唆された。2) については、IgG4 関連疾患の血清バイオマーカーに関する検討を行い、可溶性 IL-2 レセプターが罹患臓器数やステロイド治療に関連し、活動性を表す有用なバイオマーカーであることを示した。また 3) IgG4 関連呼吸器疾患の特徴を把握するために、収集した症例で階層型クラスター解析を行った。その結果 5 つのクラスターに分類されたが、肺病変を有する症例は、肺優位群、Mikulicz 優位、膵炎 + 全身群、のいずれかに属し、気道アレルギーや悪性疾患は膵炎 + 全身群に多いことを示した。

研究協力者：

源 誠二郎（大阪府立病院機構はびきの医療センターアレルギー内科）

早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）

班外協力者：

小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）

庭本崇史（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科）

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準(2015 年)を用いて検討し、呼吸器病変の診断に際しての問題点を探求することを目的とした。

B. 研究方法

以下の 3 つの方法により、IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別疾患を収集し、診断基準における問題点を抽出した。

IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患を班内で収集し検討する。

Pubmed 上で、2007～2018 年の文献から IgG4 関連呼吸器疾患を抽出し、診断基準に照合して問題点を検討する。

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⁺細胞 > 10/HPF、かつ IgG4⁺細胞数/IgG⁺細胞数 > 40%を満たすびまん性肺疾患症例を募集し、研究会に

1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価に関する研究

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断に際しては、鑑別すべき他の呼吸器疾患が多い。研究班では、IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患を収集して、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）と

て、集学的な検討を行う。

C. 研究結果

では、多施設共同後方視調査にて IgG4 関連疾患を収集集した結果、呼吸器病変は胸郭外病変を有する症例が 80%以上に認められた。また罹患臓器に基づいたクラスター解析でも呼吸器病変は全身性病変の一部に分類されることが判明し、IgG4 関連呼吸器疾患は、その特徴として胸郭外病変を伴うことが確認された。しかし時間的空間的多様性のある IgG4 関連疾患では、呼吸器のみの病変の場合があり、その際は ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病が、鑑別すべき疾患であると考えられた。

では、“IgG4 related disease, lung/pulmonary”で検索した 85 論文 105 例の呼吸器のみの病変の症例報告を、記載された内容に基づき、包括診断基準を用いて検討したところ definite 25 例、probable 10 例、possible 34 例、unlikely もしくは判定不能(情報不足)36 例であった。報告症例の多くは結節性～腫瘤性病変(偽腫瘍型)であったが、報告内容から他疾患と判断可能な症例(多中心性キャスルマン病、ANCA 関連血管炎、リンパ腫用肉芽腫など)があった。しかし胸郭外病変のないびまん性肺疾患において、閉塞性血管炎を伴い診断基準を満たす症例報告があり、IgG4 関連疾患との異同が問題として挙げられた。

上記の結果より、包括診断基準を満たすびまん性肺疾患 29 例を全国から募り、専門医等による集学的検討を行った。その結果、慢性間質性肺疾患症例 17 例において IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例(definite 5 例、possible 10 例)があったが、ステロイドの反応性や予後不良の病状経過から、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーと考えられた。

D. 考察

の結果から、胸郭外病変のない IgG4 呼吸器疾患は、ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病との鑑別が問題になった。またびまん性間質性肺炎の一部に呼吸器疾患診断基準を満たす症例

があることが判明したが、ステロイド反応性などが IgG4 関連疾患とは異なることから、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーであることが示唆された。したがって、その診断根拠となる病理所見、特に線維化所見や閉塞性静脈炎所見に関して、病理医らによるコンセンサスを得た上で現在の診断基準に反映させる必要があり、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瘤性病変が多いが、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。

2) 診療指針の確立に寄与する因子(バイオマーカー)に関する研究

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の診療において有用なバイオマーカーを同定し、診断および治療の指針としての因子を探求する。

B. 研究方法

多施設共同後方視調査にて IgG4 関連疾患 59 例を対象に血液マーカーと臨床所見の関連を検討した。

C. 研究結果

血清 IgG4 および可溶性 IL-2 受容体が IgG4 関連疾患の罹患臓器数と相関したが、特に可溶性 IL-2 受容体がステロイド治療の介入の判断に有用であり、また治療後にも正常化したことから、ステロイド治療必要性を予測する有用なマーカーとなりえることが判明した。

D. 考察

IgG4 関連疾患において、呼吸器疾患は多臓器病変も有することが多く、診断時の血清 IgG4 や可溶性 IL-2 受容体が高値のことが多い、なかでも可溶性 IL-2 受容体の値がステロイドによる治

療介入や維持にも有用であると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連疾患の治療介入において血清可溶性 IL-2 受容体は有用なマーカーと考えられた。

3) 多臓器病変を有する IgG4 関連呼吸器疾患の特徴の解析

A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患は、多臓器病変を伴い気道アレルギー症状を呈することが多い。本疾患の特徴を探る目的で、罹患臓器のパターンによる群分けを行い、臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

多施設共同にて IgG4 関連疾患 108 例を対象に涙腺、顎下腺、肺、膵、腎、後腹膜線維症/大動脈周囲病変の 6 臓器にてクラスター解析を行った。

C. 研究結果

患者は 5 群 (肺優位、後腹膜/大動脈炎優位、唾液腺限局、Mikulicz+全身、膵炎+全身群) に分類された。呼吸器病変はのいずれかに属しており、また気管支喘息や気道アレルギー、および悪性疾患は 群が有意に多かった。

D. 考察

呼吸器病変を有する症例は、全身性疾患の一部であることが多く、また膵+全身病変を有する群では、アレルギーや悪性疾患の合併に注意が必要と考えられた。

E. 結論

膵臓病変を有し、かつ呼吸器を含む全身病変のある群では、アレルギーと悪性疾患の合併に注意が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin

G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec 1;19(1):262 doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.

2) Mizushima I, Yamada K, Harada K, Matsui S, Saeki T, Kondo S, Takahira M, Waseda Y, Hamaguchi Y, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Jun 22:1-7. doi: 10.1080/14397595.2017.1332540.

3) Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T; Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology.* 2017 Jun;70(7):1114-1124.

4) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2018;28:838-844.

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

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

- 6) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 7) 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, Yamamoto H, Handa T, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD. Malignancies in patients with IgG4-related respiratory disease. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23;San Diego.
- 2) Waseda Y, Matsui S, Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T. Evaluation of Lung Lesions in LAT^{Y136F} Mutant Mice. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23;San Diego.
- 3) 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.
- 4) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. *WASOG/JSSOG 2019*; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 3) 松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之. 診断後に経過観察を行った IgG4 関連疾患の転帰. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2018 Sep 14-15; 小倉.
- 4) 早稲田優子, 松井祥子, 渡辺知志, 佐藤譲之, 杉山光寿, 中嶋康貴, 三ツ井美穂, 島田昭和, 園田智明, 山口牧子, 本定千知, 門脇麻衣子, 重見博子, 梅田幸寛, 森川美羽, 安斎正樹, 石塚全. Lat Y136F knock-in マウス (IgG4 関連肺疾患モデルマウス) の肺病変の解析 (ポスター). 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会; 2018Apr 27-29; 大阪.
- 5) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野

英明，川 茂幸，松井祥子．サルコイドーシスのBAL液中各種メディエーターの解析 - IgG4関連呼吸器疾患との比較 - ．第38回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会；2018 Nov 2-3；東京．

6) 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

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。

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 β 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、

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)

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±768 vs 2157±598、P<0.001)、血清 IgG-IgG4 値(3034±800 vs 1482±445、P<0.001)、血清 IgG1 値(2042±1025 vs 890±209、P=0.017)、年齢(72.5±6.6 vs 64.7±4.0、P=0.046)、他臓器病変数(4.0±1.1 vs 2.8±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 (難治性疾患政策研究事業)
IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究
(分担) 研究報告書

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

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

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

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

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

A. 研究目的

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

本研究の目的は、IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において、1. ステロイド投与前の腎機能低下速度に症例ごとでどの程度の差があるか、2. 低下速度の差

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

B. 研究方法

2006 年 7 月から 2017 年 3 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科、高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科、長岡赤十字病院 内科、福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科で加療された IgG4-TIN 患者 18 例について、治療前の eGFR 低下速度により低下速度の遅い群 (低下速度 < 4 ml/min/1.73m²/月) と速

い群（低下速度 ≥ 4 ml/min/1.73m²/月）の2群に分類し、低下速度に影響を与える各種パラメーターを比較検討した。

（倫理面への配慮）

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

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

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

C. 研究結果

1) 患者背景

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

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

治療開始前の平均腎機能低下速度は4.4ml/min/1.73m²/月であり、7例は2.0以下、10例は4.0以上であった。全例でステロイドは有効でありeGFRは平均で17.4ml/min/1.73m²回復した。治療開始ま

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

D. 考察

IgG4-TIN患者18例のステロイド治療開始前の腎機能低下速度を後ろ向きに解析した。本研究の結果は以下のように要約される。1) 腎機能の低下速度は2ml/min/1.73m²/月以下の比較的ゆっくり腎機能が低下するグループと、4ml/min/1.73m²/月以上の比較的急速に腎機能が低下するグループの2群に分類できることが明らかになった。2) 腎機能低下が急速な群(B群10例：低下速度 ≥ 4.0)では、比較的ゆっくりの群に比して高度の低補体血症を合併する頻度が高かった、3) ステロイド投与前の腎機能は2軍で差がないにも関わらず、比較的ゆっくり低下した軍では腎機能の回復が悪い傾向があった。

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

今後は、多施設共同研究によるさらに多

数例での検討が必要であると考えられた。

E. 結論

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

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

2. 川野充弘、水島伊知郎、谷口義典、佐伯敬子、中島衡、原怜史、松永貴弘、藤井博、山田和徳. IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 2018 年 4 月 26-28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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、新規病変出現に關与する因子の差異に關する研究
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關連する因子が検討されているが、既報において疾患の再燃には既存の臓器病変の再増悪と新たな臓器病變の出現と両方が含まれており、それぞれに關連した因子を検討した報告はない。今回我々は、12 ヶ月以上の経過が追跡できた IgG4-関連疾患患者 86 例を対象に、経過中の既存の臓器病變再燃、新規臓器病變出現について後ろ向きに調査し、それぞれの關連因子を探索した。観察期間中に既存の病變再燃は 20 例、新規病變出現は 15 例にみられ、既存の病變再燃時は 20 例中 4 例 (20.0%) で、新規病變出現時は 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、単變量解析にて $p < 0.10$ であった因子、また既報で關連が指摘されている因子を抽出しステップワイズ法による多變量解析を行い、新規病變出現には好酸球数 (per 100/ μ 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、既存の病變再燃には年齢 (per year、HR 0.942、95%CI 0.899-0.986、 $p=0.011$)、ANA 陽性 (vs 陰性、HR 6.632、95%CI 1.892-23.255、 $p=0.003$) が有意な關連因子として同定された。以上の結果より、既存の臓器病變再燃と新規臓器病變出現とは關連するリスク因子が異なり、特に、ステロイド非投与下ではより新規病變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、既存の臓器病變再燃に關与する因子、新規臓器病變出現に關与する因子について、一つの患者集団において検討する。

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變再燃、新規臓器病變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、単變量解析にて $p < 0.10$ であった因子、また既報で關連が

指摘されている因子を抽出し、ステップワイズ法による多變量解析を行い、關連因子を探索した。

(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關する倫理指針」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/ μ 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, Kiyooki 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 と確診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

IgG4 関連疾患とキャッスルマン病の病理学的鑑別

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 関連疾患では、血清 IgG4 の上昇を伴って、リンパ節を含む全身諸臓器に腫瘍形成がみられる。鑑別上問題となる形質細胞型キャッスルマン病では、IgG4 関連疾患と比較して血清 IgA が著明に高値を示すため、血清 IgA の値は両者の鑑別に有用であるとされている。また、IL-6 が病態形成に関与していることからヘプシジンが活性化され、貧血を引き起こすと考えられる。そこで IgG4 関連疾患と形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節病変を用いて、組織中の IgA 発現を免疫染色ならびにヘモジデリン沈着の検索を行った。その結果、形質細胞型キャッスルマン病において優位に IgA 陽性細胞の増加と高度のヘモジデリン沈着を認めた。病理学的に免疫染色で IgA 発現の差異、さらにヘモジデリン沈着の有無を検索することは両者の鑑別に有用であることが示唆された。IgG4 関連疾患の診断にあたっては、病理所見や臨床検査所見を基に総合的に行われる必要がある。本研究により得られた知見は IgG4 関連疾患の新たな診断基準作成の一助となると考える。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 の上昇を伴って、リンパ節を含む全身諸臓器に腫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 関連リンパ節症の診断基準を満たすことがあるため、IgG4 関連リンパ節症との鑑別が特に重要となる。

キャッスルマン病は稀なリンパ増殖性疾患で、組織学的に硝子血管型と形質細胞型の二つに大別される。形質細胞型キャッスルマン病では、萎

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

しかしながら、形質細胞型キャッスルマン病と IgG4 関連疾患における組織中の IgA 発現の検討はこれまで報告されていない。またヘモジデリン沈着についても検討がなされていない。そこで今回我々は、IgG4 関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病における組織中の IgA 発現を検索した。

B. 研究方法

自施設における検体ファイルから、IgG4 関連疾患患者と形質細胞型キャッスルマン病のリンパ

節病変を抽出して検討した。

免疫組織化学

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

統計処理

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

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

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

またヘモジデリンについても、形質細胞型キャ

ッスルマン病の方がIgG4関連リンパ節症よりも優位にヘモジデリン沈着を認めた。

C. 考察

IgG4関連疾患とキャッスルマン病の組織学的な鑑別点としては不十分であり、血清学的所見、病理学的所見、及び臨床所見を含む包括的な診断手順が必要とされる。IgG4関連リンパ節症と形質細胞型キャッスルマン病を形態像のみで鑑別するのは困難であるが、免疫組織化学的に検出された組織中のIgA発現の違いは両者の鑑別に有用であることが示唆された。生検時に有効な血清学的情報が得られなかった際にも、免疫組織化学的にIgAの発現を検索することで両者の鑑別に有用な情報が得られる可能性がある。また、ヘモジデリン沈着が目立つ場合もIgG4関連疾患を否定する重要な所見になり得ると考えられる。

形質細胞型キャッスルマン病は血清IL-6の増加により引き起こされていることが知られている。IL-6は、B細胞を形質細胞へと成熟させ、多クローン性免疫グロブリン産生を導く。このことは、IgG4を含むIgGのみならず、IgAを含む他のクラスの免疫グロブリンをも増加させることに寄与する。形質細胞型キャッスルマン病のリンパ節でみられた多数のIgA陽性細胞は、これらの機序で増加した血清IgAを反映しているものと考えられる。また、血清IL-6の増加は、IL-6が肝細胞及び多機能造血幹細胞の主な刺激因子になっているため、血清CRP値上昇や血小板値の増加といった血清学的異常値にも関連している。また、IL-6は鉄代謝のnegative regulatorであるヘプシジンを活性化するため、これによってマクロファージに時による鉄代謝が滞り、高度にヘモジデリン沈着が起こるものと考えられる。

D. 結論

IgA免疫染色による陽性細胞数のカウントならびにヘモジデリン沈着の所見は、IgG4関連疾患とキャッスルマン病との病理学的鑑別の指標として有用である。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
4. Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, **Sato Y**. Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease. *Med Mol Morphol*. 2017; 50(1): 34-41.
5. Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, **Sato Y**. A possible new morphological variant of mantle cell

lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features. *Pathol Res Pract*

Nov;213(11):1378-1383. doi:

10.1016/j.prp.2017.09.015. Epub 2017 Sep 18.

2. 学会発表

1. 竹内真衣、**佐藤康晴**、祇園由佳、林詠子、吉野正. IgG4 関連唾液腺炎の上皮におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞を介した抗原提示の可能性. 第 106 回日本病理学会総会 (平成 29 年 4 月 27 日~29 日 東京)
2. 井川卓朗、**佐藤康晴**、吉野正. 免疫染色による IgA の発現検索は IgG4 関連疾患と形質細胞型キャッスルマン病の鑑別を可能にする. 第 106 回日本病理学会総会 (平成 29 年 4 月 27 日~29 日 東京)
3. 祇園由佳、竹内真衣、吉野正、**佐藤康晴**. IgG4 関連疾患における AID の発現解析. 第 106 回日本病理学会総会 (平成 29 年 4 月 27 日~29 日 東京)
4. **佐藤康晴**、吉野正. IgG4 関連リンパ節症; 細胞診の可能性と限界を見極める. 第 58 回日本臨床細胞学会総会シンポジウム(平成 29 年 5 月 26 日~28 日大阪)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連疾患（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

II. 検査・病理所見

* 赤字は今回追加項目。

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

【診断基準】

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

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

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

(平成30年度改訂「厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班」による)

Ⅲ. 参考所見

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

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

(注2) 135 mg/dl以上。ステロイド投与により低下することがあり投与前に測定することが望ましい。血清IgE濃度が増加することがある。

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

(注4) 後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膀胱炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

附記:下垂体腺腫、ラケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症などで二次性にIgG4陽性細胞浸潤が軽度認められることがあるため慎重に鑑別する必要がある

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. 眼輪下重、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学組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

D. 鑑別診断

副鼻腔炎(多発血管炎性肉芽腫症、鼻眼瞼的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、肉芽腫性鼻炎、サルコイドーシス、パーフェット病、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、クワフ・深層症候群、トロッサ・ハント症候群など)、線維性筋炎(膠原病や悪性リンパ腫など)、感染性動脈炎、結核性動脈炎、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)、海綿状静脈瘤、低髄液圧症候群、ピロリ菌感染による炎症

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

- ・ 特異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)
- ・ 特異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 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. 確定 Ⅰ + Ⅱ + Ⅲ + Ⅳ
2. 準確定 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・治療に関す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）【平成29年度】

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
Okazaki K, Umehara H	Current concept of IgG4-related disease	Okazaki K, Honji T	IgG4-related disease. Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer	Switzerland	401:1-17	2017
Uchida K, Okazaki K	Roles of regulatory T and B cells in IgG4-related disease	Okazaki K, Honji T	IgG4-related disease. Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer	Switzerland	401:93-114	2017
Kamisawa T, Okazaki K	Diagnosis and Treatment of IgG4-Related Disease.	Okazaki K, Honji T	IgG4-related disease. Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer	Switzerland	401:19-33	2017
桑田剛、 神澤輝実	Autoimmune pancreatitis and other organ involvement	Baumgart DC	Crohn's Diseases and Ulcerative Colitis	Springer	Germany	549-556	2017
神澤輝実	IgG4関連疾患	下瀬川徹	新臓腑病学	南江堂	東京	347-351	2017
神澤輝実、岡崎和一	Diagnosis and treatment of IgG4-related disease	Okazaki K	Current Topics in Microbiology and Immunology	Springer		19-33	2017
森山雅文、中村誠司	IgG4関連疾患の病態形成における自然免疫活性化機構		臨床免疫・アレルギー科	科学評論社	東京	337-342	2017
川野充弘	内科臨床の立場から	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 2-27	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 1 胃潰瘍の精査中に画像検査で偶然発見された1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 50-59	2017
川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 2 原因不明の視力障害で発症した1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 60-73	2017

川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 3 長期の寛解 経過中にステロイド の自己中断で腎病変 が再燃した1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 74- 88	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 4 1型自己免疫 性膵炎に対してステ ロイド維持療法中に 大動脈病変が増悪し 外科的治療を要した 1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 89- 101	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 5 IgG4関連涙 腺・唾液腺炎の経過 中に膵臓の悪性リン パ腫を発症した1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 102- 111	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 6 高齢発症の 糖尿病の精査中に発 見された1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 112- 121	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 7 血清IgG4値 が正常値を示した IgG4関連唾液腺炎の 1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 122- 130	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 10 原因不明の 高IgG血症、高IgG4 血症で経過観察中に リンパ節病変と腎機 能低下が出現した多 中心性キャッスルマ ン病の1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 142- 152	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 11 腎盂病変や 腎周囲の後腹膜病 変、腎実質病変を 伴った多中心性 キャッスルマン病の 1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 153- 162	2017
川野充 弘、全 陽、井上 大、吉田 耕太郎	Case 12 多クローン 性高ガンマグロブリ ン血症を伴う特発性 形質細胞性リンパ節 症(IPL)の1例	川野充 弘、全 陽、佐藤 康晴、井 上大	よくわかるIgG4 関連疾患	中外医 学社	東京	p. 163- 175	2017

川野充弘、全陽、井上大、吉田耕太郎	Case 13 間歇熱と体重減少、全身倦怠感にて発症し後腹膜線維症による水腎症を併発した多中心性キャッスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大	よくわかるIgG4関連疾患	中外医学社	東京	p. 176-185	2017
佐藤康晴	IgG4関連疾患 Case 9 悪性リンパ腫との鑑別を要したIgG4関連リンパ節症の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p136-p141	2017
佐藤康晴	類縁疾患 Case 16 IgG4高値を示した形質細胞型キャッスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p198-p203	2017
佐藤康晴	類縁疾患 Case 17 IgG4高値を示した肺キャッスルマン病の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p204-p209	2017
佐藤康晴	縁疾患 Case 18 IgG4関連疾患との鑑別を要した涙腺MALTリンパ腫の1例	川野充弘、全陽、佐藤康晴、井上大・編集	よく分かるIgG4関連疾患	中外医学社	東京都	p210-p214	2017
石川秀樹	大腸がん化学予防介入試験 -アスピリンを中心に.		がん転移学 上ーがん転移のメカニズムと治療戦略：その基礎と臨床	日本臨牀	東京	112-116	2017
牟礼佳苗、石川秀樹	アスピリンの大腸がん予防効果.	今井眞一郎、吉野純、鍋島陽一	実験医学増刊号	羊土社	東京	124-129	2017
高橋裕樹	IgG4関連疾患	猿田享男、北村惣一郎	1336の専門家による私の治療	日本医事新報社	東京	2017	851-852

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）【平成30年度】

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

Satomi K, Kamisawa T, Kuruma S, Chiba K, Kikuyam a M	IgG4-related disease	Tarrant TK	Rare Rheumatic Diseases of Immunolog ic Dysregula tion	Spring er	USA	87-104	2018
神澤輝実	ガイドラインか らみた自己免疫 性膵炎の治療の 進歩	岡崎和一	別冊・医学のあゆ み 胆膵 疾患診療 の進歩	医歯薬 出版株式 会社	東京	68-72	2018
Kenji Notohara	Pathology	Kamisawa T, Kim MH	IgG4- related sclerosin g cholangit is	Spring er	Singapo re	23-32	2019
Takeshi Kuwada, Masahiro Shiokawa, Teruko Tomono, Norimitsu Uza, Yuzo Kodama	Prognosis of IgG4-related sclerosing cholangitis	Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim	IgG4- related sclerosin g cholangit is	Spring er	Singapo re	119-124	2018
高橋裕樹	IgG4関連疾患	田中良哉	診断と治 療の ABC139 リ ウマチ・ 膠原病	最新医 学社	東京	170-178	2018
高橋裕 樹・鈴木 知佐子・ 山本元久	IgG4関連疾患 治療	竹内勤・川 上純・住田 孝之	シェーグ レン症候 群の診断 と治療マ ニュアル 第3版	診断と 治療社	東京	199-204	2018
正木康史	第4章 臨床症状 5 IgG4関連疾患 1) 診断	竹内 勤、 ほか	シェーグ レン症候 群の診断 と治療マ ニュアル 改訂第3版	診断と 治療社	東京	p178- 186	2018

森山雅文、中村誠司	特集 唾液腺・涙腺病変からみたIgG4関連疾患の進歩 3. IgG4関連疾患の病態形成機序 -涙腺・唾液腺より		日本医事新報	日本医事新報社	東京	44-48	2018
森山雅文、中村誠司	第9章 唾液腺疾患 02. IgG4関連疾患	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
川野充弘、唐島成宙、松井祥子、赤水尚史.	IgG4関連疾患	龍野一郎, 橋本尚武, 岩岡秀明	内分泌疾患診療ハンドブックVer. 2	中外医学社	東京	355-363	2018
佐藤康晴、吉野正	キャッスルマン病、TAFRO症候群、IgG4関連疾患	中村栄男・他	リンパ腫アトラス第5版	文光堂	東京	p325-p328	2018
Takuro Igawa, Yasuharu Sato	TAFRO syndrome	Frits van Rhee, Nikhil C. Munshi, ed	Castleman disease	ELSEVIER	Netherlands	p107-p118	2018
正木康史	第4章 臨床症状 2 腺外症状 1) 血液リンパ増殖性病変 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

研究成果の刊行に関する一覧表（書籍）【令和元年度】

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 1) 血液リンパ増殖 性病変 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、住 田孝之	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、 川野充弘、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

佐藤康晴, 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
Kawa S, 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, Terumi Kamisawa, 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, Terumi Kamisawa, Sawako Kuruma, Kazuro Chiba, Masataka Kikuyama	IgG4-related disease	Teresa Kathleen Tarrant	Rare rheumatic diseases of immunologic dysregulation	Springer	Switzerland	87-104	2019
神澤輝実	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

神澤輝実	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
高橋裕樹	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
中村 誠司	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
森山 雅文、 中村誠司	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 Health care	London	240-250	2019
山本 洋, 久保惠嗣, 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
<u>Kenji Notohara</u>	Pathology	Terumi Kamisawa, Myung-Hwan Kim	IgG4- related sclerosi ng disease	Spring er Scienc e + Busine ss Media Singua pore	Singua pore	23-32	2019
能登原 憲司	唾液腺病変一病理	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	自己免疫性膵炎一病理	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	消化管病変一診断	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）【平成29年度】

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Tanaka A, Tazuma S, <u>Okazaki K</u> , Nakazawa T, Inui K, Chiba T, Takikawa H	Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-related Sclerosing Cholangitis.	Clinical gastroenterology and hepatology	15(6)	15(6):920-926	2017
Umehara H, <u>Okazaki K</u> , Kawano M, Mimori T, Chiba T	How to diagnose IgG4-related disease	Annals of the Rheumatic Diseases	76(11)	UNSP e46	2017
Wallace ZS, Sato Y, <u>Okazaki K</u> , Ferry J, Umehara H, Sohani A, Kawano M, Harris N, Tanaka Y, Perugino CA, Kubo S, Stone J, Colvin R, Chiba T, Stone JH, Zen Y	A Multi-Organ Inflammatory Condition with Features of Idiopathic Multicentric Castleman's Disease and IgG4-Related Disease: An Unrecognized Mimicker of IgG4-RD	Arthritis & Rheumatology	69(sup pl. 10)	1179	2017
Hart PA, Krishna SG, <u>Okazaki K</u>	Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis.	Current treatment options in gastroenterology	15(4)	538-547	2017
Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, Kamisawa T, Uchida K, Hamano H, Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, Inui K, Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, Kawa S, <u>Okazaki K</u> , Shimosegawa T	Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.	Gut	66(3)	487-494	2017
Mori S, Tahashi Y, Uchida K, Ikeura T, Danbara N, Wakamatsu T, Kusuda T, Takahashi Y, Yanagawa M, <u>Okazaki K</u>	Sclerosing Esophagitis with IgG4-positive Plasma Cell Infiltration: A Case Report.	Internal medicine	56(22)	3023-3026	2017

Yanagawa M, Uchida K, Ando Y, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Uemura Y, Miyara T, Okamoto H, Satoi S, <u>Okazaki K</u>	Basophils activated via TLR signaling may contribute to pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterology	in press		
Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, <u>Okazaki K</u> , Chiba T	Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.	J Gastroenterology	in press		
Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune	J Gastroenterology	52(8)	955-964	
Umehara H, <u>Okazaki K</u> , Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T	Organ-Specific Criteria.	Modern rheumatology	27(3)	381-391	
Kato K, Ikeura T, Yanagawa M, Tomiyama T, Fukui T, Uchida K, Takaoka M, Nishio A, Uemura Y, Satoi S, Yamada H, <u>Okazaki K</u>	Morphological and immunohistochemical comparison of intrapancreatic nerves between chronic pancreatitis and type 1 autoimmune pancreatitis.	Pancreatolog y	17(3)	403-410	
<u>Okazaki K</u>	IgG4-Related Disease Preface	Curr Top Microbiol Immunol	401:V		
Uchida K, <u>Okazaki K</u>	Roles of Regulatory T and B Cells in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol	401	93-114	
<u>Okazaki K</u> , Umehara H	Current Concept of IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol	401	1-17	

Hart PA, Krishna SG, <u>Okazaki K</u>	Diagnosis and Management of Autoimmune Pancreatitis.	Curr Treat Options Gastroenterology	15 (4)	538-547	
Umehara H, <u>Okazaki K</u> , Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease- Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria.	Mod Rheumatol	27 (3)	381-391	
内田一茂、 <u>岡崎和一</u>	IgG4関連疾患における病態生理の新知見	医学のあゆみ	258 (3)	213-216	
内田一茂、 <u>岡崎和一</u>	IgG4関連疾患の自然免疫を中心とした病態研究の進歩	血液内科	75 (5)	635-629	
内田 一茂, <u>岡崎 和一</u>	自己免疫性膵炎の病態と臨床的課題	胆膵の病態生理	33 (1)	1-5	
<u>岡崎 和一</u> , 北野 雅之	IgG4関連疾患の病因・病態 病因不明。病態はリンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化、多臓器腫大・結節・肥厚性病変	日本医事新報	4875	57-58	
Yanagisawa S, <u>Fujinaga Y</u> , Watanabe T, Maruyama M, Muraki T, Takahashi M, Fujita A, Fujita S, Kurozumi M, Ueda K, <u>Hamano H</u> , <u>Kawa S</u> , Kadoya M	Usefulness of three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography with partial maximum intensity projection for diagnosing autoimmune pancreatitis.	Pancreatology	17	567-571	2017

Kubota K, Kamisawa T, <u>Okazaki K</u> , Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.	J Gastroenterology.	52	955-964	2017
<u>Okazaki K</u> , Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , Kim MH, Lévy P, Masamune A, Webster G, <u>Shimosegawa T</u>	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis.	Pancreatology.	17	1-6	2017
<u>Ota M</u> , <u>Umemura T</u> , <u>Kawa S</u> .	Immunogenetics of IgG4-Related AIP.	Curr Top Microbiol Immunol.	401	35-44	2017
<u>Kawa S</u>	The Immunobiology of Immunoglobulin G4 and Complement Activation Pathways in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol.	402	61-73	2017
<u>Masamune A</u> , <u>Nishimori I</u> , <u>Kikuta K</u> , <u>Tsuji I</u> , <u>Mizuno N</u> , <u>Iiyama T</u> , <u>Kanno A</u> , <u>Tachibana Y</u> , <u>Ito T</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Hamano H</u> , <u>Yasuda H</u> , <u>Sakagami J</u> , <u>Mitoro A</u> , <u>Taguchi M</u> , <u>Kihara Y</u> , <u>Sugimoto H</u> , <u>Hirooka Y</u> , <u>Yamamoto S</u> , <u>Inui K</u> , <u>Inatomi O</u> , <u>Andoh A</u> , <u>Nakahara K</u> , <u>Miyakawa H</u> , <u>Hamada S</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Shimosegawa T</u>	Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.	Gut	66	487-494	2017
<u>Ozawa M</u> , <u>Fujinaga Y</u> , <u>Asano J</u> , <u>Nakamura A</u> , <u>Watanabe T</u> , <u>Ito T</u> , <u>Muraki T</u> , <u>Hamano H</u> , <u>Kawa S</u>	Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study.	Arthritis Res Ther	19	223	2017
<u>Hamano H</u> , <u>Tanaka E</u> , <u>Ishizaka N</u> , <u>Kawa S</u>	IgG4-related disease - A systemic disease that deserves attention regardless of one's subspecialty	Intern Med	26-Dec		2017

Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Nakazawa T, Inui K, <u>Chiba T</u> , Takikawa H.	Clinical features, treatment response, and outcome of IgG4-related sclerosing cholangitis.	Clin Gastroenterol Hepatol	15	920-926	2017
Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, <u>Chiba T</u>	How to diagnose IgG4-related disease (Correspondence).	Ann Rheum Dis	76(11)	e46. doi: 10.1136	2017
Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Nakamura-Satoh T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, <u>Chiba T</u>	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria.	Mod Rheum	27(3)	381-391	2017
Tsuji Y, Takahashi N, Isoda H, Koizumi K, Koyasu S, Sekimoto M, Imanaka Y, Yazumi S, Asada M, Nishikawa Y, Yamamoto H, Kikuchi O, Yoshida T, Inokuma T, Katsushima S, Esaka N, Okano A, Kawanami C, Kakiuchi N, Shiokawa M, Kodama Y, Moriyama I, Kajitani T, Kinoshita Y, <u>Chiba T</u>	Early diagnosis of pancreatic necrosis based on perfusion CT to predict the severity of acute pancreatitis.	J Gastroenterol	52	1330-1335	2017
Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, YUoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Takeyama Y, <u>Chiba T</u>	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.	J Gastroenterol	52	955-964	2017

<p>Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, Okazaki K, <u>Chiba T</u></p>	<p>Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.</p>	<p>J Gastroentero 1</p>	<p>Epub ahead of print</p>		<p>2017</p>
<p>Seino T, Kawasaki S, Shimokawa M, Tamagawa H, Toshimitsu K, Fujii M, Ohta Y, Matano M, Nanki K, Kawasaki K, Takahashi S, Sugimoto S, <u>Iwasaki E</u>, Takagi J, Itoi T, Kitago M, Kitagawa Y, Kanai T, Sato T</p>	<p>Human Pancreatic Tumor Organoids Reveal Loss of Stem Cell Niche Factor Dependence during Disease Progression.</p>	<p>Cell Stem Cell</p>	<p>in press</p>		<p>2018</p>
<p>Kitamura, Katsuya, Horibe, Masayasu, Sanui, Masamitsu, Sasaki, Mitsuhito, Yamamiya, Akira, Ishii, Yu, Yoshida, Hitoshi, Sawano, Hirotaka, Goto, Takashi, Ikeura, Tsukasa, Hamada, Tsuyoshi, Oda, Takuya, Yasuda, Hideto, Ogura, Yuki, Miyazaki, Dai, Hirose, Kaoru, Chiba, Nobutaka, Ozaki, Tetsu, Yamashita, Takahiro, Koinuma, Toshitaka, Oshima, Taku, Yamamoto, Tomonori, Hirota, Morihisa, Azumi, Yoshinori, Nagata, Keiji, Saito, Nobuyuki, Sato, Mizuki, Miyamoto, Kyohei, <u>Iwasaki, Eisuke</u>, Kanai, Takanori, Mayumi, Toshihiko</p>	<p>The Prognosis of Severe Acute Pancreatitis Varies According to the Segment Presenting With Low Enhanced Pancreatic Parenchyma on Early Contrast-Enhanced Computed Tomography A Multicenter Cohort Study</p>	<p>Pancreas</p>	<p>46 (7)</p>	<p>867</p>	<p>2017</p>

<p>Ikeura, Tsukasa, Horibe, Masayasu, Sanui, Masamitsu, Sasaki, Mitsuhito, Kuwagata, Yasuyuki, Nishi, Kenichiro, Kariya, Shuji, Sawano, Hirotaka, Goto, Takashi, Hamada, Tsuyoshi, Oda, Takuya, Yasuda, Hideto, Ogura, Yuki, Miyazaki, Dai, Hirose, Kaoru, Kitamura, Katsuya, Chiba, Nobutaka, Ozaki, Tetsu, Yamashita, Takahiro, Koinuma, Toshitaka, Oshima, Taku, Yamamoto, Tomonori, Hirota, Morihisa, Yamamoto, Satoshi, Oe, Kyoji, Ito, Tetsuya, <u>Iwasaki, Eisuke</u>, Kanai, Takanori, Okazaki, Kazuichi, Mayumi, Toshihiko</p>	<p>Validation of the efficacy of the prognostic factor score in the Japanese severity criteria for severe acute pancreatitis: A large multicenter study</p>	<p>UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY JOURNAL</p>	<p>5 (3)</p>	<p>389</p>	
<p>Horibe Masayasu, Sasaki Mitsuhito, Sanui Masamitsu, Sugiyama Daisuke, <u>Iwasaki Eisuke</u>, Yamagishi Yoshiyuki, Sawano Hirotaka, Goto Takashi, Ikeura Tsukasa, Hamada Tsuyoshi, Oda Takuya, Yasuda Hideto, Shinomiya Wataru, Miyazaki Dai, Hirose Kaoru, Kitamura Katsuya, Chiba Nobutaka, Ozaki Tetsu, Yamashita Takahiro, Koinuma Toshitaka, Oshima Taku, Yamamoto Tomonori, Hirota Morihisa, Moriya Takashi, Shirai Kunihiro, Mayumi Toshihiko, Kanai Takanori</p>	<p>Continuous Regional Arterial Infusion of Protease Inhibitors Has No Efficacy in the Treatment of Severe Acute Pancreatitis</p>	<p>Pancreas</p>	<p>46 (4)</p>	<p>510</p>	<p>2017</p>
<p>Yamamoto M, Takano K, Kamekura R, Suzuki C, Ichimiya S, Himi T, <u>Nakase H</u>, Takahashi H.</p>	<p>Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>23:1-5.</p>	<p>doi: 10.1080/14397595</p>	<p>2018</p>

Kamekura R, Takano K, Yamamoto M, Kawata K, Shigehara K, Jitsukawa S, Nagaya T, Ito F, Sato A, Ogasawara N, Tsubomatsu C, Takahashi H, <u>Nakase H</u> , Himi T, Ichimiya S.	A Critical Role of Lesional T Follicular Helper Cells in the Pathogenesis of IgG4-Related Disease.	J Immunol	15;199 (8)	2624-2629	2017
Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, Kanno A, Tachibana Y, Ito T, <u>Kamisawa T</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Hamano H</u> , Yasuda H, Sakagami J, Mitoro A, Taguchi M, Kihara Y, Sugimoto H, Hirooka Y, Yamamoto S, <u>Inui K</u> , Inatomi O, Andoh A, Nakahara K, Miyakawa H, Hamada S, <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Shimosegawa T</u>	Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis.	Gut	66	487-494	2017
<u>Okazaki K</u> , Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , Kim MH, Lévy P, <u>Masamune A</u> , Webster G, <u>Shimosegawa T</u>	International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis	Pancreatolog y	17	1~6	2017
<u>Kubota K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Hirano K</u> , Hirooka Y, <u>Uchida K</u> , Shiomis H, <u>Ohara H</u> , <u>Shimizu K</u> , Arakura N, <u>Kanno A</u> , Sakagami J, <u>Itoi T</u> , Ito T, Ueki T, <u>Nishino T</u> , <u>Inui K</u> , Mizuno N, <u>Yoshida H</u> , Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, <u>Shimosegawa T</u> , Takeyama Y, <u>Chiba T</u>	Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients.	J Gastroentero l	52	955-964	2017
Hanaoka M, <u>Kamisawa T</u> , Koizumi S, Kuruma S, Chiba K, Kikuyama M, Shirakura S, Sugimoto T, Hishima T	Clinical features of IgG4-related rhinosinusitis	Advances in Medical Sciences	62	393-397	2017
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	自己免疫性膵炎に合併する胆管狭窄の内視鏡治療の位置づけ	胆と膵	38	191-194	2017
<u>神澤輝実</u>	ガイドラインからみた自己免疫性膵炎の治療の進歩	医学の歩み	261	69-73	2017

神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆、服部藍、白倉聡、杉本太郎	他科に学ぶ自己免疫疾患「自己免疫性膵炎」	日本耳鼻咽喉科学会会報	120	677-684	2017
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	自己免疫性膵炎	臨床と研究	94	673-679	2017
神澤輝実	自己免疫性膵炎と膵臓癌との鑑別診断	Modern Physician	37	900	2017
Kamekura R, Takano K, Yamamoto M, Kawata K, Shigehara K, Jitsukawa S, Nagaya T, Ito F, Sato A, Ogasawara N, Tsubomatsu C, <u>Takahashi H</u> , Nakase H, Himi T, Ichimiya S	Cutting Edge: A Critical Role of Lesional T Follicular Helper Cells in the Pathogenesis of IgG4-Related Disease.	J Immunol	199	2624-2629	2017
Takano K, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Himi T	Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease.	Auris Nasus Larynx	44	7-17	2017
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, <u>Takahashi H</u> , Nomura H, Kawa S, Kawano M	New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases.	Arthritis Res Ther	19	262	2017
Takano K, Yamamoto M, Ichimiya S, <u>Takahashi H</u> , Himi T	Assessing the usefulness of salivary gland biopsy for diagnosis of type-1 autoimmune pancreatitis.	Mod Rheumatol	27	548-550	2017

Takano K, Yajima R, Kamekura R, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Yama N, Hatakenaka M, Himi T	Clinical utility of 18F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis.	Laryngoscope	in press		2017
Nakayama Y, <u>Yoshifuji H</u> , Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura I, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, <u>Mimori T</u>	A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report.	Mod Rheumatol Case Rep	(Epub)	doi: 10.1080/24725625.2017.1408551	2017
Umehara H, Okazaki K, Kawano M, <u>Mimori T</u> , Chiba T	How to diagnose IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis	76(11)	e46	2017
Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, <u>Mimori T</u> , Chiba T	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria.	Mod Rheumatol	27(3)	381-391	2017
Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, <u>Sumida T</u>	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.	27(5)	849-854	2017
Nagayasu A, <u>Kubo S</u> , Nakano K, <u>Nakayamada S</u> , Iwata S, Miyagawa I, Fukuyo S, Saito K, <u>Tanaka Y</u>	IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report.	Internal Med.	(in press)		

Torimoto K, Okada Y, Kurozumi A, Narisawa M, Arao T, <u>Tanaka Y</u>	Features of Patients with Basedow's Disease and High Serum IgG4 Levels.	Internal Med.	56	1009-1013	2017
Ishikawa Y, Miyagawa I, Nakano K, Satoh Y, Todoroki Y, Kubo S, Nawata A, <u>Nakayamada S</u> , Saito K, <u>Tanaka Y</u>	The occurrence of hypertrophic pachymeningitis with infiltration of IgG4-positive plasma cells and with different etiology: Report of three cases.	Mod Rheumatol Case Reports.	1	43-48	2017
<u>Kubo S</u> , <u>Nakayamada S</u> , Yoshikawa M et al	Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients.	Arthritis Rheumatol.	69	2029-2037	2017
<u>Tanaka Y</u> , <u>Kubo S</u> , Iwata S et al	B cell phenotypes, signaling and their roles in secretion of antibodies in systemic lupus erythematosus.	Clin Immunol.	pii: S1521-6616(17)30537-5		2017
○ <u>Kubo S</u> , <u>Nakayamada S</u> , Zhao J, Yoshikawa M, Miyazaki Y, Nawata A, Hirata S, Nakano K, Saito K, <u>Tanaka Y</u>	Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease.	Rheumatology	[Epub ahead of print]		2017
<u>Masaki Y</u> , Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	27(5)	849-854	2017

河南崇典、河南（岩男）悠、 <u>正木康史</u>	IgG4関連疾患のプロテオーム解析.	臨床免疫・アレルギー科	67(4)	343-348	2017
<u>正木康史</u> 、藤本信乃、河南（岩男）悠、坂井知之、河南崇典、藤田義正、川端 浩、福島俊洋	IgG4関連疾患に対する治療：前方視的臨床研究を中心に.	臨床リウマチ	29	140-146	2017
<u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u>	Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease.	Curr Top Microbiol Immunol	401	75-83	2017
Ueda S, Usui Y, Nagai T, Diaz-Aguilar D, Nagao T, <u>Goto H</u>	Immunophenotypic profiles for distinguishing orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma from benign lymphoproliferative tumors.	Jpn J Ophthalmol	61(4)	354-360	2017
<u>Yamada K</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Mizushima I</u> , <u>Matsui S</u> , Fujisawa Y, Hara S, <u>Takahashi H</u> , <u>Nomura H</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Kawano M</u>	New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases.	Arthritis Res Ther	19(1)	262	2017
<u>Umehara H</u> , <u>Okazaki K</u> , Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, <u>Kawano M</u> , <u>Mimori T</u> , <u>Chiba T</u>	Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria.	Mod Rheumatol	27(3)	381-391	2017
<u>Umehara H</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Mimori T</u> , <u>Chiba T</u>	How to diagnose IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis	76(11)	e46	2017

<u>Nakashima H</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Ubara Y</u> , Hisano S, Nagata M, <u>Zen Y</u> , Yanagita M, Yamaguchi Y, Nishi S, Saito T	Estimation of the number of histological diagnosis for IgG4-related kidney disease referred to the data obtained from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) questionnaire and cases reported in the Japanese Society of Nephrology Meetings.	Clin Exp Nephrol	21(1)	97-103	2017
<u>Masaki Y</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Tsuboi H</u> , Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, <u>Kawano M</u> , Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, <u>Sato Y</u> , <u>Tanaka Y</u> , Sugai S, <u>Sumida T</u>	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	27(5)	849-854	2017
<u>Yamada K</u> , Zoshima T, Ito K, <u>Mizushima I</u> , Hara S, Horita S, Nuka H, Hamano R, Fujii H, Yamagishi M, <u>Kawano M</u>	A case developing minimal change disease during the course of IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	27(4)	712-715	2017
Taniguchi Y, <u>Kawano M</u> , <u>Zen Y</u> , Aoyama N, Suehiro F, Terada Y	Immunoglobulin G4-related disease associated with extensive granulomatous changes.	Rheumatology (Oxford)	56(8)	1430-1433	2017
Inoue K, Okubo T, Kato T, Shimamura K, Sugita T, Kubota M, Kanaya K, Yamachika D, Sato M, Inoue D, Harada K, <u>Kawano M</u>	IgG4-related stomach muscle lesion with a renal pseudotumor and multiple renal rim-like lesions: A rare manifestation of IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	28(1)	188-192	2018

Hourai R, Kasashima S, Fujita S, Sohmiya K, Daimon M, Hirose Y, Katsumata T, Kanki S, Ozeki M, <u>Ishizaka N</u>	A Case of aortic stenosis with serum IgG4 elevation, and IgG4-positive plasmacytic infiltration in the aortic valve, epicardium, and aortic adventitia.	Int Heart J	in press		2018
Sakane K, Hourai R, Daimon M, Sohmiya K, Kuwabara H, Katsumata T, Ozeki M, Hirose Y, <u>Ishizaka N</u>	Coronary periarteritis associated with multivessel coronary artery disease.	Coron Artery Dis.	doi: 10.1097/MCA.0000000000000585		2017
Hamano H, Tanaka E, <u>Ishizaka N</u> , Kawa S	IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty.	Intern Med	doi: 10.2169/internalmedicine.9533-17. [Epub ahead of print]		2017
Sohmiya K, <u>Ishizaka N</u>	IgG4-related Coronary Periarteritis - In Search of an Optimal Diagnosis and Management Method.	Intern Med	56(18)	May-81	2017
Kanzaki Y, Morita H, <u>Ishizaka N</u>	Increased 18F-FDG Uptake in IgG4-related Coronary Periarterial Pseudotumor.	Intern Med	56(12)	1603-4	2017
石坂信和、藤永康成、蓬萊亮斗、藤阪智弘、藤田修一、星賀正明、宗宮浩一	網羅的測定による循環器症例における血清IgG4値の検討	脈管学会誌	57(6)	Jul-87	2017

Mizushima I, Yamada K, Harada K, <u>Matsui S</u> , Saeki T, Kondo S, Takahira M, Waseda Y, Hamaguchi Y, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M	Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	22	1-7	2017
Terasaki Y, Ikushima S, <u>Matsui S</u> , Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T; Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group	Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease.	Histopathology	70(7)	1114-1124	2017
Masaki Y, <u>Matsui S</u> , Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T.	A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	27(5)	849-854	2017
Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, <u>Matsui S</u> , Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M	New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases.	Arthritis Res Ther	19(1)	262	2017

Handa T, <u>Matsui S</u> , <u>Yoshifuji H</u> , Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, <u>Sato Y</u> , Kubo K, <u>Mimori T</u> , Chiba T, Hirai T, Mishima M	Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease.	Mod Rheumatol	8	1-7	2018
Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, <u>Handa T</u> , Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T	A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report.	Modern Rheumatology Case Reports	in press		2018
<u>Notohara K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Zen Y</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Sato Y</u> , <u>Shiokawa M</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Yoshifuji H</u> , Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, <u>Okazaki K</u> , <u>Chiba T</u>	Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.	J Gastroenterol	2017 Dec 18. https://doi.org/10.1007/s00535-017-1420-4		2017
Igawa T, Omote R, Sato H, Taniguchi K, Miyatani K, Yoshino T, <u>Sato Y</u>	A possible new morphological variant of mantle cell lymphoma with plasma-cell type Castleman disease-like features.	Pathol Res Pract	213(11)	1378-1383	2017
Otani K, <u>Inoue D</u> , Fujikura K, Komori T, Abe-Suzuki S, Tajiri T, Itoh T, Zen Y.	Idiopathic multicentric Castleman's disease: A clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease	Oncotarget	in press		
Hong SA, Sung YN, Kim HJ, Lee SS, Lee JH, Ahn CS, Hwang S, Yu E, <u>Zen Y</u> , Kim MH, Hong SM	Xanthogranulomatous cholecystitis shows overlapping histological features with IgG4-related cholecystitis.	Histopathology	in press		

Kasashima S, Kawashima A, <u>Zen Y</u> , Ozaki S, Kasashima F, Endo M, Matsumoto Y, Kawakami K	Upregulated interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in immunoglobulin G4-related aortic aneurysm patients.	J Vasc Surg	in press		
Kobayashi H, <u>Notohara K</u> , Otsuka T, Kobayashi Y, Ujita M, Yoshioka Y, Suzuki N, Aoyagi R, Ohashi R, Suzuki T	An Autopsy Case of Mesenteric Panniculitis with Massive Pleural Effusions.	Am J Case Rep	19	13-20	2018
<u>能登原憲司</u>	病理からみた自己免疫性膵炎－その発生機序を含めて	臨牀消化器内科	33(2)	157-164	2018
<u>能登原憲司</u>	原発性硬化性胆管炎とIgG4関連硬化性胆管炎の病理	胆と膵	38(6)	547-552	2017
<u>石川秀樹</u>	大腸がんの化学予防	診断と治療	106	25-28	2018
Hotta K, Matsuda T, Kakugawa Y, Ikematsu H, Kobayashi N, Hozawa A, Kushima R, Murakami Y, <u>Ishikawa H</u> , Nakajima T, Otake Y, Sakamoto T, Matsumoto M, Abe S, Mori M, Fujii T, Saito Y	Regional colorectal cancer screening program using colonoscopy on an island: a prospective Nii-jima study.	Jpn J Clin Oncol	13	118-122	2017
Watanabe Y, Ishida H, Baba H, Iwama T, Kudo A, Tanabe M, <u>Ishikawa H</u>	Pancreas-sparing total duodenectomy for Spigelman stage IV duodenal polyposis associated with familial adenomatous polyposis: experience of 10 cases at a single institution.	Fam Cancer	16	91-98	2017

<p>Yao K, Uedo N, Muto M, <u>Ishikawa H</u></p>	<p>Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection.</p>	<p>Gastric Cancer</p>	<p>20</p>	<p>28-38</p>	<p>2017</p>
<p>Ikematsu H, Sakamoto T, Togashi K, Yoshida N, Hisada T, Kiriya S, Matsuda K, Hayashi Y, Matsuda T, Osera S, Kaneko K, Utano K, Naito Y, Ishihara H, Kato M, Yoshimura K, <u>Ishikawa H</u>, Yamamoto H, Saito S</p>	<p>Detectability of colorectal neoplastic lesions using a novel endoscopic system with blue laser imaging: a multicenter randomized controlled trial.</p>	<p>Gastrointest Endosc</p>	<p>86</p>	<p>386-394</p>	<p>2017</p>
<p>Yokoyama A, Katada C, Yokoyama T, Yano T, Kaneko K, Oda I, Shimizu Y, Doyama H, Koike T, Takizawa K, Hirao M, Okada H, Yoshii T, Konishi K, Yamanouchi T, Tsuda T, Omori T, Kobayashi N, Suzuki H, Tanabe S, Hori K, Nakayama N, Kawakubo H, <u>Ishikawa H</u>, Muto M</p>	<p>Alcohol abstinence and risk assessment for second esophageal cancer in Japanese men after mucosectomy for early esophageal cancer.</p>	<p>PLoS One</p>		<p>e0175182</p>	<p>2017</p>

<p>Nakanishi H, Doyama H, <u>Ishikawa H</u>, Uedo N, Gotoda T, Kato M, Nagao S, Nagami Y, Aoyagi H, Imagawa A, Kodaira J, Mitsui S, Kobayashi N, Muto M, Takatori H, Abe T, Tsujii M, Watari J, Ishiyama S, Oda I, Ono H, Kaneko K, Yokoi C, Ueo T, Uchita K, Matsumoto K, Kanesaka T, Morita Y, Katsuki S, Nishikawa J, Inamura K, Kinjo T, Yamamoto K, Yoshimura D, Araki H, Kashida H, Hosokawa A, Mori H, Yamashita H, Motohashi O, Kobayashi K, Hirayama M, Kobayashi H, Endo M, Yamano H, Murakami K, Koike T, Hirasawa K, Miyaoka Y, Hamamoto H, Hikichi T, Hanabata N, Shimoda R, Hori S, Sato T, Kodashima S, Okada H, Mannami T, Yamamoto S, Niwa Y, Yashima K, Tanabe S, Satoh H, Sasaki F, Yamazato T, Ikeda Y, Nishisaki H, Nakagawa M, Matsuda A, Tamura F, Nishiyama H, Arita K, Kawasaki K, Hoppo K, Oka M, Ishihara S, Mukasa M, Minamino H, Yao K.</p>	<p>Evaluation of an e-learning system for diagnosis of gastric lesions using magnifying narrow-band imaging: a multicenter randomized controlled study.</p>	<p>Endoscopy</p>	<p>49</p>	<p>957-967</p>	<p>2017</p>
<p>Yamazaki H, Fujieda M, Shimizu M, Shiotani A, Shimabukuro M, Mure K, Takeshita T, <u>Ishikawa H</u></p>	<p>Effects of meat intake frequency and polymorphic cytochrome P450 2A6 activity on individual colorectal tumour risk in a Japanese cohort.</p>	<p>Journal of cancer therapy</p>	<p>8</p>	<p>645-652</p>	<p>2017</p>
<p>Nakamura F, Saito Y, Haruyama S, Sekiguchi M, Yamada M, Sakamoto T, Nakajima T, Yamamoto S, Murakami Y, <u>Ishikawa H</u>, Matsuda T</p>	<p>Short-term Prospective Questionnaire Study of Early Postoperative Quality of Life after Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection.</p>	<p>Dig Dis Sci</p>	<p>62</p>	<p>3325-3335</p>	<p>2017</p>
<p>中島健, 石川秀樹, 齋藤豊</p>	<p>腺腫性ポリポーシス—遺伝性大腸癌診断ガイドラインの解説と実臨床での対応—</p>	<p>日本消化器病学会雑誌</p>	<p>114</p>	<p>413-421</p>	<p>2017</p>

柚木崎紘司, 村上雅也, 松本裕子, 菊池珠希, 山崎之良, 宮本勇人, 内橋孝史, 井上祐真, 川端一美, 田村公祐, 李兆亮, 杉田光司, 宮崎純一, 田中弘教, <u>石川秀樹</u> , 阿部孝	MG-P(クエン酸マグネシウム製剤)準高張液を用いた大腸内視鏡検査前処置法の評価—非高齢者における有用性と安全性の評価—	新薬と臨牀	66	918-925	2017
工藤豊樹, 斎藤豊, 池松弘朗, 堀田欣一, 竹内洋司, <u>石川秀樹</u> , 森悠一, 前田康晴, 工藤進英	通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超高角視野内視鏡 a. FUSE.	INTESTINE	21	421-428	2017
浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 緒方晴彦, 矢作直久, <u>石川秀樹</u> , 田尻久雄	通常内視鏡における存在診断能向上の検討 超高角視野内視鏡 b. オリンパス	INTESTINE	21	429-433	2017
浦岡俊夫, 田中信治, 松本主之, 斎藤豊, 斎藤彰一, 松田尚久, 岡志郎, 森山智彦, 田尻久雄, 緒方晴彦, 矢作直久, <u>石川秀樹</u>	広角内視鏡Extra-wide-angle-view colonoscopeの開発と有用性(第二報)	胃と腸	52	1200-1204	2017
<u>石川秀樹</u>	大腸癌罹患と死亡の減少を目指した先制医療の現状と将来展望.	臨床消化器内科	32	1597-1601	2017
武藤倫弘, <u>石川秀樹</u>	介入研究からのがん予防のエビデンス	医学のあゆみ	261	879-882	2017
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	Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease	Sci Rep	7	42413	2017
Moriyama M and Nakamura S	Th1/Th2 immune balance and other T helper subsets in IgG4-Related Disease	Curr Top Microbiol Immunol	401	75-83	2017

Maehara T, Mattoo H, Ohta M, Mahajan VS, Moriyama M, Yamauchi M, Drijvers J, Nakamura S, Stone JH, Pillai SS	Lesional CD4+ IFN-g+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis	Pillai SS. Ann Rheum Dis	76(2)	377-385	2017
Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T	Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease	Histopathology	70(7)	1114-1124	2017
Manabe A, Igawa T, Takeuchi M, Gion Y, Yoshino T, Sato Y.	Immunohistochemical analysis of IgA expression differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease	Med Mol Morphol	50(1)	34-41.	2017
Taku Iguchi, Koji Takaori, Akiko Mii, Yuki Sato, Yasunori Suzuki, <u>Hajime Yoshifuji</u> , Hiroshi Seno, Osamu Ogawa, Koichi Omori, Kazuhisa Bessho, Satoru Kondo, Tomokazu Yoshizaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, <u>Tsuneyo Mimori</u> , Hironori Haga, Mitsuhiro Kawano, Motoko Yanagita	Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease.	Mod Pathol	Accepted, Jan. 17, 2018		2018
<u>Yamamoto M</u> , Takano KI, <u>Nakase H</u> , <u>Takahashi H</u> , et. al.	Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis.	Immunol Med. 2018	41(1)	30-33	2018

研究成果の刊行に関する一覧表（論文）【平成30年度】

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, <u>Mimori T</u> , Seno H, Chiba T	Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis.	Sci Transl Med	10 (453)	eaaq099 7	2018
Aiso M, <u>Takikawa H</u> , Tsuji K, Kagawa T, Watanabe M, Tanaka A, Sato K, Sakisaka S, Hiasa Y, Takei Y, Ohira H, Ayada M, Hashimoto E, Kaneko S, Ueno Y, Ohmoto K, Takaki A, Torimura T, Matsuzaki Y, Tajiri K, Yoneda M, Ito T, Kato N, Ikejima K, Mochida S, Yasuda H, Sakamoto N	An analysis of 307 cases with drug-induced liver injury between 2010 and 2018 in Japan.	Hepatol Res		in press	
Yamaguchi K, Komatsu Y, Satoh T, Uetake H, Yoshino T, Nishida T, Yamazaki N, <u>Takikawa H</u> , Morimoto T, Chosa M, Sunaya T, Hamada Y, Muro K, Sugihara K	Large-scale, prospective observational study of regorafenib in Japanese patients with metastatic colorectal cancer in a real-world clinical practice setting.	Oncology		in press	
Uetake H, Sugihara K, Muto K, Sunaya T, Horiuchi-Yamamoto Y, <u>Takikawa H</u>	Clinical features of regorafenib-induced liver injury in Japanese patients from postmarketing experience.	Clin Colorect Cancer		e49-e58	17, 2018

Sogo T, Takahashi A, Inui A, Fujisawa T, Ohira H, <u>Takikawa H</u>	Japan AIH Study Group (JAIHSG). Clinical features of pediatric autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey.	Hepatol Res	48	286-294	2018
Mochida S, Nakayama N, Ido A, Inoue K, Genda T, Takikawa Y, Sakaida I, Terai S, Yokosuka O, Shimizu M, <u>Takikawa H</u>	Proposed Diagnostic Criteria for Acute-On-Chronic Liver Failure in Japan.	Hepatol Res	48	219-224	2018
Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Tomiya T, Ido A, Sakaida I, Yokosuka O, Takikawa Y, Inoue K, Genda T, Shimizu M, Terai S, Tsubouchi H, <u>Takikawa H</u> , Mochida S	Nationwide survey for acute liver failure and late-onset hepatic failure in Japan.	J Gastroentero 1	53	752-769	2018
Suzuki, Y, Mori T, Yokoyama M, Kim S, Momose H, Matsuki R, Kogure M, Nakazato T, Abe N, Isayama H, Nakazawa T, Notohara K, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Tazuma S, <u>Takikawa H</u> , Sugiyama M	A proposed severity classification system for hepatolithiasis based on an analysis of prognostic factors in a Japanese patient cohort.	J Gastroentero 1	53	854-860	2018
<u>Mawatari S</u> , <u>Moriuchi A</u> , <u>Ohba F</u> , <u>Kawano T</u> , <u>Oda K</u> , <u>Takikawa Y</u> , <u>Takikawa H</u> , <u>Ido A</u> , <u>Tsubouchi H</u>	The recovery of the PT-INR to less than 1.3 predicts survival in patients with severe acute liver injury.	J Gastroentero 1	53	861-872	2018
Natsume M, Watanabe K, Matsumoto S, Naruge D, Hayashi K, Furuse J, Kawamura M, Jinno H, Sano K, Fukushima R, Osawa C, Aruga E, Hashiguchi Y, Tanaka A, <u>Takikawa H</u> , Seki N	Factors influencing cancer patients' choice of end-of-life care place.	J Palliat Med	21	751-765	2018

<p>Takahashi A, Arinaga-Hino T, Ohira H, Abe K, Torimura T, Zeniya M, Abe M, Yoshizawa K, Takaki A, Suzuki Y, Kang J-H, Nakamoto N, Fujisawa T, Tanaka A, <u>Takikawa H</u></p>	<p>Japan AIH Study Group (JAIHSG) . Nonalcoholic fatty liver disease in patients with autoimmune hepatitis.</p>	<p>JGH Open</p>	<p>2</p>	<p>54-58</p>	<p>2018</p>
<p>Tanaka A, Hirohara J, Nakano T, Yagi M, Namisaki T, Yoshiji H, Hakanuma Y, <u>Takikawa H</u>, Japna PBC Sutdy Group (JPBCSG)</p>	<p>Effect of deferred or no treatment with ursodeoxycholic acid in patients with early primary biliary cholangitis.</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>48</p>	<p>727-734</p>	<p>2018</p>
<p>Isayama H, Tazuma S, Kokudo N, Tanaka A, Tsuyuguchi T, Nakazawa T, Notohara K, Mizuno S, Akamatsu N, Serikawa M, Naitoh I, Hirooka Y, Wakai T, Itoi T, Ebata T, Okaniwa S, Kamisawa T, Kawashima H, Kanno A, Kubota K, Tabata M, Unno M, <u>Takikawa H ;PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project</u></p>	<p>The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Clinical Guidelines for Primary Sclerosing Cholangitis 2017</p>	<p>J Gastroentero 1</p>	<p>53</p>	<p>1006-1034</p>	<p>2018</p>
<p>oshita S, Yoshizawa K, Umemura T, Ohira H, Takahashi A, Harada K, Hiep NC, Tsuneyama K, Kage M, Nakano M, Kang JH, Koike K, Zeniya M, Yasunaka T, Takaki A, Torimura T, Abe M, Yokosuka O, Tanaka A, <u>Takikawa H</u>; Japan Autoimmune Hepatitis Study Group (JAIHSG)</p>	<p>Clinical features of autoimmune hepatitis with acute presentation: a Japanese nationwide survey.</p>	<p>J Gastroentero 1</p>	<p>53</p>	<p>1079-1088</p>	<p>2018</p>

Yagi M, Tanaka A, Namisaki T, Takahashi A, Abe M, Honda A, Matsuzaki Y, Ohira H, Yoshiji H, <u>Takikawa H</u> ; Japan PBC Study Group (JPBCSG)	Is patient-reported outcome improved by nalfurafine hydrochloride in patients with primary biliary cholangitis and refractory pruritus? A post-marketing, single-arm, prospective study.	J Gastroenterol	53	1151-1158	2018
Yagi M, Tanaka A, Abe M, Namisaki T, Yoshiji H, Takahashi A, Ohira H, Komori A, Yamagiwa S, Kikuchi K, Yasunaka T, Takaki A, Ueno Y, Honda A, Matsuzaki Y, <u>Takikawa H</u>	Symptoms and health-related quality of life in Japanese patients with primary biliary cholangitis.	Sci Rep	22	12542	2018
Takahashi A, Moriya K, Ohira H, Arinaga-Hino T, Zeniya M, Torimura T, Abe M, Takaki A, Kang JH, Inui A, Fujisawa T, Yoshizawa K, Suzuki Y, Nakamoto N, Koike K, Yoshiji H, Goto A, Tanaka A, Younossi ZM, <u>Takikawa H</u>	Health-related quality of life in patients with autoimmune hepatitis: A questionnaire survey.	PLoS One	13	e0204772	2018
Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, <u>Matsui S</u> , Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, <u>Mimori T</u>	Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study.	Sci Rep	8(1)	10262 (doi: 10.1038/s41598-018-28405-x)	2018

Iguchi T, Takaori K, Mii A, Sato Y, Suzuki Y, Yoshifuji H, Seno H, Ogawa O, Omori K, Bessho K, Kondo S, Yoshizaki T, Nakashima H, Saito T, <u>Mimori T</u> , Haga H, Kawano M, Yanagita M	Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease.	Mod Pathol	31(6)	890-899	2018
<u>三森経世</u>	IgG4関連疾患の病因・病態研究の最前線	日本医師会雑誌	147(2)	239-243	2018
○Kubo S, Nakayamada S, Tanaka Y	Immunophenotype involved in IgG4-related disease.	Mod Rheumatol	in press		2018
○Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y	The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease - Do autoantibodies cause IgG4-RD?	Mod Rheumatol	in press		
○Kubo S, Nakayamada S, Zhao J et al	Correlation of T follicular helper cells and plasmablasts with the development of organ involvement in patients with IgG4-related disease.	Rheumatology (Oxford)	57(3)	514-524	2018
○Nagayasu A, Kubo S, Nakano K, Nakayamada S, Iwata S, Miyagawa I, Saito K, Tanaka Y	IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion: A case report.	Internal Med	57	2251-2257	2018
Nakayamada S, Kubo S, Yoshikawa M et al	Differential effects of biological DMARDs on peripheral immune cell phenotypes in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	57(1)	164-174	2018
Kubo S, Nakayamada S, Yoshikawa M et al	Peripheral immunophenotyping identifies three subgroups based on T cell heterogeneity in lupus patients.	Arthritis Rheumatol	69	2029-2037	2018

Ma X, Nakayamada S, Kubo S, Sakata K, Yamagata K, Miyazaki Y, Yoshikawa M, Kitanaga Y, Zhang M, <u>Tanaka Y</u>	Expansion of T follicular helper-T helper 1 like cells through epigenetic regulation by signal transducer and activator of transcription factors.	Ann Rheum Dis	77	1354-1361	2018
Wallace DJ, Furie RA, <u>Tanaka Y</u> , Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, Dorner T, Cardiel MH, Bruce IN, Gomez E, Carmack T, DeLozier AM, Janes JM, Linnik MD, do Bono S, Silk ME, Hoffman RW.	Baricitinib for Systemic Lupus Erythematosus: Results from a Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.	Lancet	392	222-231	2018
Zhang F, Bae S, Bass D, Chu M, Egginton s, Gordon D, Roth D, Zheng J, <u>Tanaka Y</u>	A pivotal Phase III, randomised, placebo-controlled study of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus located in China, Japan and South Korea.	Ann Rheum Dis	77	355-363	77
Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart PA, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, <u>Matsui S</u> , Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH.	An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	Arthritis Care Res (Hoboken)	70	1671-1678	2018
<u>Matsui S</u>	IgG4-related respiratory disease. Mod Rheumatol.	Mod Rheumatol	[Epub ahead of print]	1-10 doi: 10.1080/14397595.2018.1548089.	2018 Nov 24

Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH	ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts.	Ann Rheum Dis	[Epub ahead of print]	pii: annrheumdis-2018-214603. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.	2019 Jan 5
Shiba M, Inaba H, Ariyasu H, Kawai S, Inagaki Y, Matsuno S, Iwakura H, Yamamoto Y, Nishi M, <u>Akamizu T</u>	A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Accompanied by Positive Conversion of Anti-insulin Antibody after the Administration of Anti-CTLA-4 Antibody Following the Discontinuation of Anti-PD-1 Antibody.	Intern Med	57(14)	2029-2034	Jul 15
<u>Takeshima K</u> , Ariyasu H, Iwakura H, Kawai S, Uraki S, Inaba H, Furuta M, Warigaya K, Murata SI, <u>Akamizu T</u>	Predominant Improvement of Alpha Cell Function after Steroid Therapy in a Patient with Autoimmune Pancreatitis Case Report.	Diabetes Ther	9(3)	1385-1395	2018 Jun
Ariyasu H, <u>Akamizu T</u>	Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan.	Intern Med	57(10)	1337-1344	2018 May 15
Ueda Y, Iwakura H, Bando M, Doi A, Ariyasu H, Inaba H, Morita S, <u>Akamizu T</u>	Differential role of GPR142 in tryptophan-mediated enhancement of insulin secretion in obese and lean mice.	PLoS One	13(6)	e0198762	2018 Jun 11

Kawai S, Ariyasu H, Uraki S, <u>Takehima K</u> , Morita S, Inaba H, Iwakura H, Doi A, Ohashi T, Kawago M, Matsuoka N, Okamura S, Tsujii S, <u>Akamizu T</u>	Imbalanced Expression of IGF2 and PCSK4 is Associated with Overproduction of Big IGF2 in SFT with NICTH: A Pilot Study.	J Clin Endocrinol Metab	103(7)	2728-2734	2018 Jul 1
川野充弘、唐島成宙、松井祥子、 <u>赤水尚史</u>		ここが知りたい！内分泌疾患診療ハンドブック Ver.2 監修：横手幸太郎、編著：龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明、中外医学社、東京	Ver. 2	355-363	2018
<u>赤水尚史</u>		IgG4関連甲状腺疾患. 甲状腺専門医ガイドブック改訂第2版、編集 日本甲状腺学会、診断と治療社、東京	改訂第2版	343-346	2018
<u>赤水尚史</u>	IgG4関連甲状腺疾患	日本医師会雑誌	147(2)	270	2018
<u>後藤 浩</u>	IgG4関連眼疾患の診断基準と重症度分類	眼科	60	443-448	2018
<u>後藤 浩</u>	IgG4関連眼疾患の診断と治療	日本医事新報	4939	34-38	2018
<u>Gion Y</u> , Takeuchi M, Shibata R, Takata K, Miyata-Takata T, Orita Y, Tachibana T, Yoshino T, <u>Sato Y</u>	Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase and its strong expression in extra-germinal centres in IgG4-related disease.	Sci Rep	in press		

Otani K, Inoue D, Itoh T, Zen Y.	Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease.	Histopathology	73	49-58	2018
Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Vaidehi R, Chowdhary VR, Roberts LR, Chari ST	Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of immunoglobulin G4-related disease.	Gastroenterology	155	990-1003	2018
Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazai K.	Recent advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases.	Lancet Gastroenterol Hepatol	3	575-85	2018
Zen Y, Deshpande V	Tumefactive inflammatory diseases of the pancreas	Am J Pathol	189	82-93	2019
Kasashima S, Kawashima A, Zen Y, et al	Upregulated Interleukins (IL-6, IL-10, and IL-13) in Immunoglobulin G4-Related Aortic Aneurysm Patients.	J Vasc Surg	pii: S0741-5214(17)30354-3.		2017 Apr 20
MITSUI Yuta, HONMA Tadashi, SATO Yoshiki, YAMAMIYA Akira, ISHII Yu, NOMOTO Tomohiro, YAMAZAKI Takahisa, YUKAWA Akihiro, KITAMURA Katsuya, IMAMURA Tsunao, IKEGAMI Akitoshi, TANAKA Shigeki, <u>YOSHIDA Hitoshi</u> * * Corresponding Author	Therapeutic Effect of an Immunomodulator on Pancreatic Endocrine Secretion Disorder and Insulinitis in an Animal Model of Autoimmune Pancreatitis	Showa Univ J Med Sci	30 (2)	197~210	Aug 31, 2018
Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Yamamoto M, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Kohmura E, <u>Takahashi Y</u>	The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature.	Eur J Endocrinol.	170	161-72	2013

Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Taniguchi M, Kawano S, Saitoh M, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Morinobu A, Kohmura E, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	A diagnostic pitfall in IgG4-related hypophysitis: Infiltration of IgG4-positive cells in the pituitary of granulomatosis with polyangiitis.	Pituitary	18	722-730	2015
Kanie K, Bando H, Iguchi G, Shiomi H, Masuda A, Fukuoka H, Nishizawa H, Fujita Y, Sakai A, Kobayashi T, Shiomi Y, Yoshida K, Matsumoto R, Suda K, Kodama Y, Ogawa W, <u>Takahashi Y</u>	IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis.	Pituitary	in press		
Takano K, Okuni T, Yamamoto K, Kamekura R, Yajima R, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T.	Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	Mod Rheumatol	in press		
Kawashiri SY, <u>Origuchi T</u> , Umeda M, Nishino A, Shimizu T, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Maeda T, Kawano M, Yamamoto M, Izumi Y, Kawakami A	Association of serum levels of fibrosis-related biomarkers with disease activity in patients with IgG4-related disease.	Arthritis Res Ther.	20(1)	277	2018 Dec 14
Fukui S, Fujita Y, <u>Origuchi T</u> , Maeda T, Kawakami A	Serum complement factor C5a in IgG4-related disease.	Ann Rheum Dis	in press		
Takano K, Okuni T, Yamamoto K, Kamekura R, Yajima R, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Himi T.	Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	Mod Rheumatol	1-4. doi: 10.1080/14397595.2018.1465665		2018 May 9

日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「IgG4関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班	自己免疫性膵炎臨床診断基準2018（自己免疫性膵炎臨床診断基準2011改訂版）	膵臓	33巻6号	902-913	2018
菅野敦、正宗淳、下瀬川徹	自己免疫性膵炎の内視鏡診断と治療の最前線	日本消化器内視鏡学会雑誌	60巻7号	1295-1308	2018
Ito T, Kawa S, Matsumoto A, Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Masuda A, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Masamune A, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Shimosegawa T, Chiba T.	Risk Factors for Pancreatic Stone Formation in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Long-term Japanese Multicenter Analysis of 624 Patients.	Pancreas	48	49-54	2019
Nakamura A, Ozawa M, Watanabe T, Ito T, Muraki T, Hamano H, Koinuma M, Kawa S	Predictive Factors for Autoimmune Pancreatitis Relapse After 3 Years of Maintenance Therapy.	Pancreas	47	1337-1343	2018
Kinugawa Y, Uehara T, Matsuda K, Kobayashi Y, Nakajima T, Hamano H, Kawa S, Higuchi K, Hosaka N, Shiozawa S, Ishigame H, Nakamura T, Maruyama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Sano K, Ota H	Promoter hypomethylation of SKI in autoimmune pancreatitis Pathol Res Pract.	Pathol Res Pract	214	492-497.	2018

7) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart P, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH	An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index.	Arthritis Care Res (Hoboken)	70	1671-1678	2018
Kubota K, Kamisawa T, Hirano K, Hirooka Y, Uchida K, Ikeura T, Shiomi H, Ohara H, Shimizu K, Arakura N, Kanno A, Sakagami J, Itoi T, Ito T, Ueki T, Nishino T, Inui K, Mizuno N, Yoshida H, Sugiyama M, Iwasaki E, Irisawa A, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Takeyama Y, Chiba T	Clinical course of type 1 autoimmune pancreatitis patients without steroid treatment: a Japanese multicenter study of 97 patients.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	25(4)	223-230	2018
Hamano H, Tanaka E, Ishizaka N, Kawa S	IgG4-related Disease - A Systemic Disease that Deserves Attention Regardless of One's Subspecialty.	Intern Med	57	1201-1207	2018
Kamisawa T, Nakazawa T, Tazuma S, Zen Y, Tanaka A, Ohara H, Muraki T, Inui K, Inoue D, Nishino T, Naitoh I, Itoi T, Notohara K, Kanno A, Kubota K, Hirano K, Isayama H, Shimizu K, Tsuyuguchi T, Shimosegawa T, Kawa S, Chiba T, Okazaki K, Takikawa H, Kimura W, Unno T, Yoshida M	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	Epub ahead of print		2018
Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazaki K	Advances in IgG4-related pancreatobiliary diseases.	Lancet Gastroenterology Hepatol	3	575-585	2018

Notohara K, Kamisawa T, Uchida K, Zen Y, Kawano M, Kasashima S, Sato Y, Shiokawa M, Uehara T, Yoshifuji H, Hayashi H, Inoue K, Iwasaki K, Kawano H, Matsubayashi H, Moritani Y, Murakawa K, Oka Y, Tateno M, Okazaki K, Chiba T.	Gastrointestinal manifestation of immunoglobulin G4-related disease: clarification through a multicenter survey.	J Gastroenterol	53	845-853	2018 Jul
Hamada S, Masamune A, Nabeshima T, Shimosegawa T	Differences in Gut Microbiota Profiles between Autoimmune Pancreatitis and Chronic Pancreatitis.	Tohoku J Exp Med	244	113-117	2018
Nakazawa T, Shimizu S, Toyohara T, Araki H, Hayashi K	Overview	IgG4-Related Sclerosing Cholangitis		p1-p8	Springer 2018
Kobayashi H, Notohara K, Otsuka T, Kobayashi Y, Ujita M, Yoshioka Y, Suzuki N, Aoyagi R, Ohashi R, Suzuki T	An Autopsy Case of Mesenteric Panniculitis with Massive Pleural Effusions.	Am J Case Rep	19	13-20	2018 Jan 4
Ariyasu H, <u>Akamizu T</u>	Current Status and Issues Regarding Transitional Health Care for Adults and Young Adults with Special Health Care Needs in Japan.	Intern Med	57(10)	1337-1344	2018 May 15
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	自己免疫性膵炎の診断基準と実際	臨床消化器内科	33巻2号	173-180	2018
Shimizuguchi R, Kamisawa T, Endo Y, Kikuyama M, Kuruma S, Chiba K, Tabata T, Koizumi S.	Hypothyroidism in patients with autoimmune pancreatitis	World J Gastrointest Pharmacol Ther	9 (2)	16-21	2018
神澤輝実	IgG4関連疾患 -2世紀に生まれた新たな全身性疾患	日本医師会雑誌	147巻2号	213	2018

神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、菊山正隆	自己免疫性膵炎の診断と治療	Current Therapy	36巻6号	68-74	2018
神澤輝実、来間佐和子、千葉和朗、田畑拓久、小泉理美、菊山正隆	自己免疫性膵炎	臨床消化器内科	33巻7号	211-217	2018
神澤輝実	IgG4関連疾患	ドクターサロン	62巻7号	2020/12/16	2018
塩川雅広、妹尾浩、千葉勉	IgG4関連疾患のIgGの病原性と標的抗原の同定	アレルギーの臨床	38巻	771-774	2018
塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉	自己免疫性膵炎の発症機序	臨床消化器内科	33巻	165-171	2018
Ishigami K, Yamamoto M, Motoya M, Takahashi H, Takemasa I, Nakase H, et al.	Ectopic relapse of IgG4-related disease presenting as IgG4-related sclerosing cholecystitis: A case report and review of literature.	Medicine (Baltimore).	97 (52)	e13868	2018
Yamaoto M et al	Clinical questions and an inquiring mind for patients with IgG4-related disease.	Intern Med	17-Oct		2018
Yamaoto M et al	Early therapeutic intervention for IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: the balance between risk of observation only and therapeutic adverse effects.	J Rheumatol	45	1339-1340	2018
Kamekura R et al	Circulating PD-1+CXCR5-CD4+ T cells underlying the immunological mechanisms of IgG4-related disease.	Rheumatol Adv Pract	18-Oct		2018

Yamamoto M et al	Interleukin 5-producing ST2+ memory Th2 cells in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis.	Mod Rheumatol	25-Oct		2018
Yamaoto M et al	Clinical Questions and an Inquiring Mind for Patients with IgG4-related Disease.	Intern Med	17-Oct		2018
Yano T et al	Successful transcatheter diagnosis and medical treatment of right atrial involvement in IgG4-related disease.	Int Heart J	59	1155-1160	2018
Yamamoto M et al	Stage classification of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis by the serum cytokine environment.	Mod Rheumatol	28	1004-1008	2018
Takano K et al	Clinical utility of 18 F-fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis.	Laryngoscope	128	1120-1125	2018
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, <u>Nakamura S</u> , Stone JH, Pillai S	The expansion in lymphoid organs of IL-4+ BATF+ T follicular helper cells is linked to IgG4 class switching in vivo	Life Sci Alliance	1(1)	e201800050	2018

Shiboski, C. H. et al.	Natural History and Predictors of Progression to Sjogren's Syndrome Among Participants of the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance Registry	Arthritis Care Res (Hoboken)	70	284-294	2018
Nakamura T, et al.	Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD	Mod Rheumatol		10.1080/14397595.2019.1621475	
Umehara H, et al.	Response to: 'Serum complement factor C5a in IgG4-related disease' by Fukui et al.	Ann Rheum Dis.		10.1136/annrheumdis-2018-213729	2018
Ishizaka N.	Diagnosis and Management of IgG4-Related Cardiovascular Lesions.	Int Heart J.	59(5)	909-10	2018
水島 伊知郎, 笠島 里美, 藤永康成, 能登原 憲司, 佐伯 敬子, 全 陽, 井上 大, 山本 元久, 笠島 史成, 松本 康, 網谷 英介, 佐藤 康晴, 山田 和徳, 堂本 裕加子, 川 茂幸, 川野 充弘, 石坂 信和	IgG4関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準	脈管学	58(8)	117-29	2018
Hourai R, Kasashima S, Fujita S, Sohmiya K, Daimon M, Hirose Y, Katsumata T, Kanki S, Ozeki M, Ishizaka N.	A Case of aortic stenosis with serum IgG4 elevation, and IgG4-positive plasmacytic infiltration in the aortic valve, epicardium, and aortic adventitia.	Int Heart J.	59(5)	1149-54	2018

<p>Sakane K, Hourai R, Daimon M, Sohmiya K, Kuwabara H, Katsumata T, Ozeki M, Hirose Y, Ishizaka N.</p>	<p>Coronary periarteritis associated with multivessel coronary artery disease.</p>	<p>Coron Artery Dis.</p>	<p>29(5)</p>	<p>444-6</p>	<p>2018</p>
<p>Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M.</p>	<p>Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>		<p>1月7日</p>	<p>2018</p>

研究成果の刊行に関する一覧表（論文）【令和元年度】

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
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>Umehara 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
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
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>Umehara H</u> .	Impaired expression of innate immunityrelated 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

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	
<u>Terao C</u> , <u>Ota M</u> , <u>Iwasaki T</u> , <u>Shiokawa M</u> , <u>Kawaguchi S</u> , <u>Kuriyama K</u> , <u>Kawaguchi T</u> , <u>Kodama Y</u> , <u>Yamaguchi I</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Higasa K</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Yazumi S</u> , <u>Hirano K</u> , <u>Masaki Y</u> , <u>Maguchi H</u> , <u>Origuchi T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Nakazawa T</u> , <u>Shiomi H</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Hasebe O</u> , <u>Iwasaki E</u> , <u>Inui K</u> , <u>Tanaka Y</u> , <u>Ohshima K</u> , <u>Akamizu T</u> , <u>Nakamura S</u> , <u>Nakamura S</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Umehara H</u> , <u>Shimosegawa T</u> , <u>Mizuno N</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Azumi A</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Mimori T</u> , <u>Kamatani Y</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Chiba T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Matsuda F</u> , 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	
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
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.00000000000017809	2019
<u>Masak 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

<p>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</p>	<p>IgG4-Related Disease Working Consortium: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study.</p>	<p>Lancet Rheumatology</p>	<p>1(1)</p>	<p>e14-e22 (doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2)</p>	<p>2019</p>
<p>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</p>	<p>Clinical and Pathological Characteristics of IgG4-Related Periaortitis/Periarteritis and Retroperitoneal Fibrosis Diagnosed Based on Experts' Diagnosis</p>	<p>Ann Vasc Dis</p>	<p>12(4)</p>	<p>460-472</p>	<p>2019</p>
<p>Kuraishi Y, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Watanabe T, Ito T, Hamano H, Kawa S</p>	<p>Validity and safety of endoscopic biliary stenting for biliary stricture associated with IgG4-related pancreatobiliary disease during steroid therapy</p>	<p>Endosc Int Open</p>	<p>7(11)</p>	<p>E1410-E1418</p>	<p>2019</p>
<p>Kuraishi Y, Watanabe T, Muraki T, Ashihara N, Ozawa M, Nakamura A, Kanai K, Hamano H, Kawa S</p>	<p>Effectiveness of steroid therapy for pancreatic cysts complicating autoimmune pancreatitis and management strategy for cyst-related complications.</p>	<p>Scand J Gastroenterol.</p>	<p>54(6)</p>	<p>773-779</p>	<p>2019</p>

Kawa S.	Immunoglobulin G4-related Disease	An Overview	JMA J2	11-27	2019
<u>Kamisawa T</u> , <u>Nakazawa T</u> , <u>Tazuma S</u> , <u>Zen Y</u> , <u>Tanaka A</u> , <u>Ohara H</u> , <u>Muraki T</u> , <u>Inui K</u> , <u>Inoue D</u> , <u>Nishino T</u> , <u>Naitoh I</u> , <u>Itoi T</u> , <u>Notohara K</u> , <u>Kanno A</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Hirano K</u> , <u>Isayama H</u> , <u>Shimizu K</u> , <u>Tsuyuguchi T</u> , <u>Shimosegawa T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Chiba T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Takikawa H</u> , <u>Kimura W</u> , <u>Unno M</u> , <u>Yoshida M</u>	Clinical practice guidelines for IgG4-related sclerosing cholangitis	J Hepatobiliary Pancreat Sci	26(1)	9-42	2019
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
Kawa S , 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, Yoshiki 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
<u>Yamamoto M</u> , Takano KI, <u>Nakase H</u> , Himi T, <u>Takahashi H</u> .	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, <u>Nakase H</u> .	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
<u>Mimori T</u>	IgG4-related disease - a new disease entity developed in the 21st century.	Mod Rheumatol	29(2)	213	2019

<p>Ai Yaku, Kosaku Murakami, Hiroki Mukoyama, Shinsuke Shibuya, Ran Nakashima, Motomu Hashimoto, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Hironori Haga, <u>Tsunevo Mimori</u></p>	<p>Long QT syndrome caused by adrenal insufficiency secondary to IgG4-related hypophysitis: a case report and review of the literature.</p>	<p>Mod Rheumatol Case Rep</p>	<p>3(2)</p>	<p>150-159</p>	<p>2019</p>
<p>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></p>	<p>Upregulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>[Epub ahead of print]</p>		<p>2019</p>
<p><u>Tanaka A</u>, Mori M, Matsumoto K, Ohira H, Tazuma S, <u>Takikawa H.</u></p>	<p>Increase trend in the prevalence and male-to-female ratio of primary biliary cholangitis, autoimmune hepatitis, and primary sclerosing cholangitis in Japan.</p>	<p>Hepatol Res</p>	<p>49</p>	<p>881-889</p>	<p>2019</p>
<p>Hourai R, Ozawa H, Sohmiya K, Hirose Y, Katsumata T, Daimon M, Ishizaka N.</p>	<p>IgG4-Positive Plasmacytic Infiltration in Aortic Wall and Aortic Valve Surgical Samples and Its Relation to Preoperative Serum IgG4 Levels.</p>	<p>Int Heart J</p>	<p>60(3)</p>	<p>688-694</p>	<p>2019</p>
<p><u>Tanaka Y</u>, Takeuchi T, Tanaka S, et al (17人の1番目)</p>	<p>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).</p>	<p>Ann Rheum Dis</p>	<p>78</p>	<p>1320-1332</p>	<p>2019</p>

<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、 <u>中村 誠司</u>	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」 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 γ t antagonist improves Sjögren's syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25.	Oral Dis	in press.		2019
<u>後藤 浩</u>	眼病変 検査・診断	最新IgG4関 連疾患 (改 定第2版)		52-54	2019
<u>後藤 浩</u>	IgG4関連眼疾患	あたらしい 眼科	36	11-15	2019
上田俊一郎、 <u>後藤 浩</u>	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
<u>臼井嘉彦</u> 、 <u>後藤 浩</u>	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
<u>臼井嘉彦</u>	IgG4関連眼疾患	MB OCULI	73	21-29	2019
Ominato J, Oyama T, Cho H, Shiozaki N, Umezumi 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:e000 295.	2019 Aug 9;4:e000 295.	2019
<u>高比良 雅之</u>	IgG4関連疾患	眼科	61	1151- 1157	2019
<u>高比良 雅之</u>	IgG5関連疾患	日医雑誌	148	909-912	2019
板倉 淳哉, <u>能登原 憲司</u>	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
<u>能登原 憲司</u>	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

<u>Umehara H</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Tanaka Y</u> .	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
<u>Yamamoto H</u> , Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, <u>Hamano H</u> , Hori A, Nakajima T, <u>Uehara T</u> , <u>Fujinaga Y</u> , <u>Matsui S</u> , 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
<u>Matsui S</u>	IgG4-related respiratory disease.	Mod Rheumatol	29	251-256	2019
<u>Niwamoto T</u> , <u>Handa T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Yamamoto H</u> , <u>Yoshifuji H</u> , Abe H, <u>Matsumoto H</u> , <u>Kodama Y</u> , <u>Chiba T</u> , <u>Seno H</u> , <u>Mimori T</u> , 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, <u>Ishikawa H</u> , 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, Nagaike 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, Horii 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 doi:10.159/000500226	2019

<u>Masaki Y</u> , 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.. doi: 10.1007/s12185-019-02780-1.	2019
Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, <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. pii: S1323-8930(19)	30201-1. doi: 10.1016/j.alit.2019.12.004	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	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, <u>Takahashi H</u> , 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, <u>Sumida T</u> .	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, <u>Takahashi H</u> , 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

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

研究成果の刊行に関する一覧表（学会発表）【平成29年度】

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Is serum IgG in patients with AIP pathogenic ?	Third International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis 2017	Westin Maui Resort & Spa, Hawaii	2013年2月17日
Shiokawa Masahiro, <u>Kodama Yuzo</u> , <u>Seno Hiroshi</u> , Chiba Tsutomu	Is serum IgG in patients with AIP pathogenic ?	Third International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis 2017	Westin Maui Resort & Spa, Hawaii	2013年2月17日
Noriko Ishiguro, <u>Masafumi Moriyama</u> , Sachiko Furukawa, Akihiko Tanaka, Takashi Maehara, Miho Ohta, Masaki Yamauchi, Mizuki Sakamoto, Jun-Nosuke Hayashida, and <u>Seiji Nakamura</u>	Possible involvement of toll-like receptors in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis	The 2017 American Academy of Oral Medicine (AAOM) Annual Meeting	Orlando, Florida	2013年4月5日
高橋広行、坪井洋人、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、森山雅文、松本功、中村誠司、 <u>住田孝之</u>	DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjogren's syndrome: comparison with IgG4-related disease.	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡国際会議場	2013年4月19日
<u>松井祥子</u>	IgG4関連疾患up to date-IgG4関連呼吸器疾患と鑑別診断	第61回日本リウマチ学会学術集会	福岡	2013年4月19日
竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、 <u>赤水尚史</u>	バセドウ病（GD）治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの1例	第90回日本内分泌学会学術総会	みやこめっせ	2013年4月20日

竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、岩倉 浩、西理宏、古田浩人、 <u>赤水尚史</u>	甲状腺疾患における血清IgG4の臨床的意義とIgG4関連疾患との関連性	第90回日本内分泌学会学術総会	みやこめっせ	2013年4月21日
石黒乃理子、 <u>森山雅文</u> 、古庄克宏、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、山内昌樹、坂本瑞樹、小野由湖、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、 <u>中村誠司</u>	IgG4関連疾患の病態形成におけるToll様受容体 (TLR) の関与 ～TLR7を介したTh2活性化機構～	第71回 NPO法人日本口腔科学会学術集会	ひめぎんホール (愛媛)	2013年4月26日
田中弘之、秋山裕、賀本敏行、 <u>能登原憲司</u> 、片岡寛章	腎臓に発生したRosai-Dorfman病の一例	第106回日本病理学会総会	東京	2013年4月26日
Kazushige Uchida and <u>Kazuichi Okazaki</u>	Immunological Aspects in Type1 Autoimmune Pancreatitis.	第103回日本消化器病学会総会	東京	2013年4月27日
<u>石川秀樹</u>	Probiotics and Prevention of Colorectal Cancer	Southeast Asia Public Health Nutrition Conference	Kuala Lumpur, Malaysia	2013年5月17日
<u>Handa T</u> , Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M	Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease	American Thoracic Society Annual meeting 2017.	Washington	2013年5月19日
<u>Matsui S</u> , Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K	IgG4-related respiratory disease and its mimickers.	ATS 2017 International Conference	Washington D.C.	2013年5月20日

Handa T, <u>Matsui S</u> , Yoshifuji H, Tanizawa K, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Ikezoe K, Chin K, Hirai T, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Mishima M	Serum Soluble IL-2 Receptor as a Biomarker in IgG4 Related Disease.	ATS 2017 International Conference	Washington D. C.	2013年5月20日
<u>能登原憲司</u>	胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診	第58回日本臨床細胞学会総会	大阪	2013年5月26日
<u>能登原憲司</u>	胆膵領域のIgG4関連疾患と細胞診	第58回日本臨床細胞学会総会	大阪	2013年5月26日
<u>石川秀樹</u>	がん予防情報発信のあり方に関して	第24回日本がん予防学会認定セミナー	大阪	2013年6月16日
<u>塩川雅広</u> 、 <u>児玉裕三</u> 、 <u>妹尾浩</u> 、 <u>千葉勉</u>	自己免疫性膵炎の抗原同定	第48回 日本膵臓学会大会	京都みやこめっせ	2013年7月13日
南一洋, <u>岩崎栄典</u> , 福原誠一郎, 堀部昌靖, 川崎慎太郎, 清野隆史, 片山正, 玉川空樹, 瀧本洋一, 町田雄二郎, 緒方晴彦, 金井隆典,	当院における自己免疫性膵炎に対するEUS-FNAの現況	膵臓学会 一般演題		2013年7月13日
<u>塩川雅広</u> 、 <u>児玉裕三</u> 、 <u>妹尾浩</u> 、 <u>千葉勉</u>	自己免疫性膵炎の抗原同定	第48回 日本膵臓学会大会	京都みやこめっせ	2013年7月13日
本谷雅代、 <u>仲瀬裕志</u>	当科における自己免疫性膵炎を含むIgG4関連疾患の検討	第48回 日本膵臓学会大会	京都みやこめっせ	2013年7月13日
<u>能登原憲司</u> 、 <u>内野かおり</u>	1型自己免疫性膵炎におけるマクロファージの細胞数と形態学的特徴についての検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月13日

内田一茂、柳川雅人、池宗真美、津久田諭、三好秀明、池浦 司、島谷昌明、福井寿朗、高岡 亮、西尾彰功、 <u>岡崎和一</u>	1型自己免疫性膵炎の膵組織・末梢血における好塩基球の検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
加藤 孝太、池浦司、柳川 雅人、三好 秀明、島谷 昌明、内田 一茂、高岡 亮、西尾 彰功、 <u>岡崎 和一</u>	慢性膵炎と1型自己免疫性膵炎における膵内神経システムの免疫組織化学的検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
<u>岡崎和一</u>	私と自己免疫性膵炎研究	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
内田一茂、柳川雅人、池宗真美、津久田諭、池浦司、山口隆志、富山尚、安藤祐吾、福井寿朗、西尾彰功、三好秀明、島谷昌明、高岡亮、里井壮平、 <u>岡崎和二</u>	1型自己免疫性膵炎における好塩基球の検討	第48回日本膵臓学会大会	京都	2013年7月14日
<u>Eisuke Iwasaki</u> , Kazuhiro Minami, Seiichiro Fukuhara, Youichi Takimoto, Hiroki Tamagawa, Tadashi Katayama, Masahiro Ueda, Shintaro Kawasaki, Misako Matsushita, Takashi Seino, Masayasu Horibe, Shigeo Okuda, Haruhiko Ogata and Takanori Kanai	Evaluation of pancreatic secretory flow in autoimmune pancreatitis using cine-dynamic MRCP with selective inversion recovery pulse.	APDW Poster		2013年8月24日

神田龍一郎、中野和久、河邊明男、名和田彩、岩田慈、福與俊介、久保智史、宮川一平、玉城泰太郎、中山田真吾、田中良哉。	IgG4関連疾患腎症 (IgG4-RKD) の併存が疑われた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の1例。	九州リウマチ学会	北九州	2013年9月2日
正木康史	教育セミナー「IgG4関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から 2. 内科の立場から」	第30回 日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会	金沢	2013年9月6日
石黒乃理子、森山雅文、古庄克宏、祇園由佳、田中昭彦、前原隆、古川祥子、太田美穂、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、林田淳之將、佐藤康晴、三宅健介、中村誠司	IgG4関連疾患の病態形成におけるTLR7陽性M2マクロファージの関与	第26回 日本シェーグレン症候群学会	ステーションコンファレンス (東京)	2013年9月7日
松井祥子、篠田晃一郎、徳井宏太郎、岡澤成祐、神原健太、猪又峰彦、山田徹、林龍二、多喜博文、戸邊一之、柚木達也、牧野輝彦、中島隆彦、井村穰二	類似した経過を呈したIgG4関連疾患例	第26回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2013年9月7日
石川秀樹、内野眞也、道倉雅仁、宮内昭、吉田輝彦、菅野康吉、江副康正、酒井敏行	甲状腺乳頭癌篩型亜型手術3年後に転移性肺癌を認めた家族性大腸腺腫症の1症例	第5回日本家族性大腸腺腫症研究会	東京	2013年9月7日
能登原憲司	病理からみた膵病変－炎症	第67回日本消化器画像診断研究会	札幌	2013年9月14日
能登原憲司	IgG4関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインの作成に向けて－病理	第53回日本胆道学会	山形	2013年9月28日

石川秀樹	先制医療による大腸癌予防 開発	広島消化管フォー ラム2017	広島	2013年10月3日
竹島 健、有安宏 之、山岡博之、古 川安志、稲葉秀 文、太田敬之、岩 倉 浩、西 理 宏、古田浩人、赤 水尚史	バセドウ病治療後に甲状腺 機能低下症に陥り著明なび まん性甲状腺腫が継続した IgG4 甲状腺炎の 1 例	第60回日本甲状腺 学会学術集会	別府国 際コン ベン ション セン ター	2013年10月6日
坪井洋人、飯塚麻 菜、高橋広行、浅 島弘充、工藤華 枝、小野由湖、安 部沙織、近藤裕 也、中井雄治、阿 部啓子、田中昭 彦、森山雅文、中 村誠司、松本功、 住田孝之	IgG4関連疾患の病因・病態 の解明：シェーグレン症候 群との比較から見えてきた もの	第4回日本リウマチ 学会、ベーシック リサーチカンファ レンス	アキバ プラザ	2013年10月7日
石坂信和	IgG4関連疾患の動脈病変	第58回日本脈管学 会総会	名古屋 国際会 議場	2013年10月19日
Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki	Immunological Aspects in Type 1 Autoimmune Pancreatitis.	International Pancreatic Research Forum 2017	Matsumot o	2013年10月27日
Kazuichi Okazaki, Myung-Hwan Kim	Epidemiology and pathogenesis of autoimmune pancreatitis	International Pancreatic Research Forum 2017	Matsumot o	2013年10月27日
Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu	Pathogenic Role of IgG in Patients With IgG4- Related Disease	IPRF 2017	HotelBu enaVist a, Matsu moto	2013年10月27日
Shiokawa Masahiro, Kodama Yuzo, Seno Hiroshi, Chiba Tsutomu	Risk of cancer in patients with autoimmune pancreatitis	IPRF 2017	HotelBu enaVist a, Matsu moto	2013年10月27日

<u>能登原憲司</u>	Recent advances in type 2 autoimmune pancreatitis. Pathology-diagnostic accuracy of EUS-FNA biopsy	The International Pancreatic Research Forum 2017	松本	2013年10月27日
Tanoue S, Ido A	Utility of serum apoptosis inhibitor of macrophage for differentiating IgG4-related disease from malignant disease	UEGW 25th	Barcelona	2013年10月29日
小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 後藤 浩	次世代シーケンサーによるIgG4関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変質	第180回東京医科大学医学学会総会	東京	2013年11月3日
Gon Y, <u>Yoshifuji H</u> , Kitagori K, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, <u>Mimori T</u>	Invention and phenotypic evaluation of human IgG4-knock-in mice.	米国リウマチ学会	サンディエゴ	2013年11月5日
<u>石川秀樹</u>	大腸癌予防研究の進捗状況	第9回OKAYAMA GUT STUDY GROUP (O-GUTS)	岡山	2013年11月10日
児玉昂己、蓬萊亮斗、大関道薫、坂根和志、宗宮浩一、星賀正明、 <u>石坂信和</u> 、神吉佐智子、小澤英樹、大門雅広、勝間田敬弘	非IgG4 関連炎症性冠動脈周囲炎に合併した重症三枝病変の1例	第124回日本循環器学会近畿地方会	ナレッジキャピタルコングレクションセンター	2013年11月24日
<u>石川秀樹</u>	大腸がん対策 ～今後の方向性～	大阪内視鏡カンファレンス	大阪	2013年12月19日
<u>Kazuichi Okazaki</u>	Immunologic abnormality in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis	22nd Yonsei Institute of Gastroenterology Symposium	soul	2014年1月12日

Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K.	Allergy in IgG4-RD	2018 AAAI/WAO Joint Congress	Orlando	2014年3月4日
吉藤元, 白柏魅怜, 三森経世, ほか	IgG4関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討	第11回IgG4研究会	松本	2014年3月9日
松井祥子, 猪又峰彦, 岡澤成祐, 田中宏明, 下川一生, 徳井宏太郎, 高千紘, 神原健太, 山田徹, 三輪敏郎, 林龍二, 篠田晃一郎, 多喜博文, 戸邊一之	IgG4関連疾患とアレルギー	第11回IgG4研究会	松本	2014年3月9日
南一洋, 岩崎栄典, 金井隆典	自己免疫性膵炎における空間選択的IRパルス併用cine dynamic MRCPの有用性の検討	JDDW2017 WS15 胆膵領域における advanced imaging		2014年10月12日
小川麻里奈, 臼井嘉彦, 山川直之, 馬詰和比古, 坪田欣也, 根本 怜, 後藤 浩	次世代シーケンサーによるIgG4関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変異	第121回日本眼科学会	東京	2017年4月6日-9日
水島伊知郎, 川野充弘	IgG4関連腎症・血管炎・後腹膜線維症	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017. 4. 20-22
水島伊知郎, 柘植俊介, 藤澤雄平, 原 怜史, 鈴木華恵, 伊藤清亮, 會津元彦, 藤井博, 山田和徳, 川野充弘	IgG4関連疾患の既存病変再燃, 新規病変出現に關与する因子の差異	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017年4月20日-22日
川尻 真也, 折口智樹, 中村 英樹, 川野 充弘, 山本 元久, 和泉泰衛, 川上 純	IgG4関連疾患における線維化バイオマーカーの検討	第61回日本リウマチ学会総会・学術集会	福岡	2017年4月20日-22日

猪谷 哲司、谷口 義典、青山 夏 希、 <u>川野 充弘</u> 、 全 陽、寺田 典 生	顕著な肉芽腫性病変を来し たIgG4関連疾患の1例	第61回日本リウマ チ学会総会・学術 集会	福岡	2017年4月20日- 22日
藤澤雄平、 <u>水島伊 知郎</u> 、柘植俊介、 原 怜史、鈴木華 恵、伊藤清亮、會 津元彦、藤井 博、 <u>山田和徳</u> 、 <u>川 野充弘</u>	低補体血症を合併したIgG4 関連腎臓病についての臨床 的検討	第61回日本リウマ チ学会総会・学術 集会	福岡	2017年4月20日- 22日
和田 明梨、 <u>山田 和徳</u> 、 <u>水島 伊知 郎</u> 、原 怜史、伊藤 清亮、藤井 博、水 富 一秋、 <u>川野 充 弘</u>	自己免疫性膵炎の維持療法 中に片腎優位の萎縮を来し たIgG4関連腎臓病の1例	第61回日本リウマ チ学会総会・学術 集会	福岡	2017年4月20日- 22日
高橋 義徳、平田 昌義、藤澤 雄 平、原 怜史、藤 井 博、川野 充 弘	腎硬化症と診断されていた が、4年後にIgG4関連腎臓 病と診断された1例	第61回日本リウマ チ学会総会・学術 集会	福岡	2017年4月20日- 22日
竹内真衣、 <u>佐藤康 晴</u> 、 <u>祇園由佳</u> 、林 詠子、吉野正	IgG4関連唾液腺炎の上皮に おけるランゲルハンス細胞 様樹状細胞を介した抗原提 示の可能性	第106回日本病理学 会総会	東京	2017年4月27日 ～29日
井川卓朗、 <u>佐藤康 晴</u> 、吉野正	免疫染色によるIgAの発現 検索はIgG4関連疾患と形質 細胞型キャスルマン病の 鑑別を可能にする	第106回日本病理学 会総会	東京	2017年4月27日 ～29日
<u>祇園由佳</u> 、竹内真 衣、吉野正、 <u>佐藤 康晴</u>	IgG4関連疾患におけるAID の発現解析	第106回日本病理学 会総会	東京	2017年4月27日 ～29日
M Ogawa, Y Usui, N Yamakawa, K Umazume, K Tsubota, R Nemoto, <u>H Goto</u>	Genetic alterations in IgG4-related ophthalmic disease identified using next-generation sequencing.	The annual meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology2017	米国	2017年5月7日 -11日

佐藤康晴、吉野正	IgG4関連リンパ節症；細胞診の可能性と限界を見極める	第58回日本臨床細胞学学会総会シンポジウム	大阪	2017年5月26日～28日
藤澤 雄平、水島伊知郎、柘植 俊介、原 怜史、鈴木華恵、伊藤 清亮、藤井 博、山田 和徳、川野 充弘	IgG4関連腎臓病と低補体血症についての臨床的検討	第60回日本腎臓学会学術総会	仙台	2017年5月26日-28日
<u>Ichiro Mizushima</u> , Syunsuke Tsuge, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u> , <u>Mitsuhiro Kawano</u>	Different factors are related to recurrence of existing organ involvement and new development of organ involvement in IgG4-related disease	Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain	Madrid, Spain	2017年6月14日-17日
Shunsuke Tsuge, <u>Ichiro Mizushima</u> , Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u> , <u>Mitsuhiro Kawano</u>	Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease	Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain	Madrid, Spain	2017年6月14日-17日
Yuhei Fujisawa, <u>Ichiro Mizushima</u> , Syunsuke Tsuge, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u> , <u>Mitsuhiro Kawano</u>	Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease	Annual European Congress of Rheumatology, Madrid, Spain	Madrid, Spain	2017年6月14日-17日

Yasunari Fujinaga, Makiko Kitano, Akira Yamada, Masahiro Kurozumi, Satoshi Kawakami, Hideaki Hamano, Shigeyuki Kawa, Masumi Kadoya	CT characteristics of periaortic/periarteric lesions associated with IgG4-related disease	28th annual meeting of European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology	Athens, Greece	2017年6月20～23日
竹内真衣、祇園由佳、林詠子、井川卓朗、佐藤康晴、吉野正	IgG4関連疾患におけるランゲルハンス細胞様樹状細胞による抗原提示の可能性	第57回日本リンパ網内系学会総会	東京	2017年6月30日～7月1日
井川卓朗、佐藤康晴、吉野正	IgA immunostaining differentiates IgG4-related disease from plasma cell-type Castleman disease	第57回日本リンパ網内系学会総会	東京	2017年6月30日～7月1日
鈴木康倫、蔵島乾、原 怜史、水島伊知郎、藤井博、山田和徳、川野充弘	IgG4陽性形質細胞浸潤を伴う尿細管間質性腎炎を認めた多中心性キャスルマン病の4例	第26回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2017年9月8日-9日
鈴木康倫、蔵島乾、原 怜史、水島伊知郎、藤井博、山田和徳、川野充弘	尿細管間質性腎炎を伴うシェーグレン症候群とIgG4関連腎臓病におけるM2マクロファージの臨床病理学的検討	第26回日本シェーグレン症候群学会学術集会	東京	2017年9月8日-9日
吉田 美咲、伊藤清亮、鈴木 信博、松永 貴弘、蔵島 乾、原 怜史、水島 伊知郎、藤井 博、山田 和徳、川野 充弘	リウマチ性多発筋痛症様の症状を伴ったIgG4関連疾患の1例	日本リウマチ学会中部支部学術集会 第29回中部リウマチ学会	金沢	2017年9月8日-9日
臼井嘉彦、上田俊一郎、坪田欣也、後藤 浩	IgG4関連眼疾患とMALTリンパ腫における表面抗原の解析とその意義	第45回日本臨床免疫学会	東京	2017年9月28日-30日

<u>Ichiro Mizushima,</u> <u>Kazunori Yamada,</u> Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Shoko Matsui, Satoshi Hara, Hiroki Takahashi, Hideki Nomura, Shigeyuki Kawa, <u>Mitsuhiro</u> <u>Kawano</u>	Hypocomplementemia is Closely Related to IgG Subclasses Other than IgG4 in IgG4-Related Disease.	ACR/ARHP Annual Meeting San Diego 2017	San Diego, USA	2017年11月 3日 -8日
<u>Mitsuhiro Kawano,</u> <u>Ichiro Mizushima,</u> Yoshinori Taniguchi, Takako Saeki, Hitoshi Nakashima, Satoshi Hara, Hiroshi Fujii, <u>Kazunori Yamada</u>	Multicenter study on the rate of renal function deterioration in IgG4- related tubulointerstitial nephritis.	ACR/ARHP Annual Meeting San Diego 2017	San Diego, USA	2017年11月 3日 -8日

研究成果の刊行に関する一覧表（学会発表）【平成30年度】

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
◎ <u>内田一茂</u> 、 <u>柳川</u> <u>雅人</u> 、 <u>岡崎和一</u>	IgG4関連消化器疾患におけ る現状と課題 1型自己免 疫性膵炎における自然免疫 の関与	第104回日本消化器 病学会総会	東京	2014年4月20日
◎Kazuichi Okazaki	Type 2 AIP : Is it underdiagnosed or really rare in Japan ?	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018	Korea	2014年4月25日

研究成果の刊行に関する一覧表（学会発表）【平成29年度】	The role of basophils in the pathogenesis of type 1 autoimmune pancreatitis.	Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018	Korea	2014年4月26日
◎池浦司, 高岡亮, 内田一茂, 島谷昌明, 三好秀明, 光山俊行, 加藤孝太, 堀雄一, 岡崎和一	1型自己免疫性膵炎と慢性膵炎の臨床的・組織学的相違点	第35回日本胆膵病態・生理研究会	名古屋	2014年6月15日
能登原憲司	難病対策における病理医の役割－IgG4関連疾患を中心に	第107回日本病理学会	札幌	2014年6月21日
◎岡崎 和一	教育講演1 自己免疫性膵炎の病態解析と治療の進歩	第49回 日本膵臓学会大会	和歌山市, 和歌山県	2014年6月28日
◎柳川雅人, 内田一茂, 岡崎和一	1型免疫性膵炎（AIP）の病態生理における自然免疫の反応の役割	第49回 日本膵臓学会大会	和歌山市, 和歌山県	2014年6月28日
Kazuichi Okazaki	Autoimmune Pancreatitis and IgG4-related disease	Taiwan Digestive Disease Weeek	Taiwan	2014年9月28日
Kazuichi Okazaki	IgG4 Sclerosing Cholangitis-Japanese experience	Taiwan Digestive Disease Weeek	Taiwan	2014年9月29日
Yanagawa M. Uchida K, Okazaki K	Involvement of Basophils with Type1 Autoimmune Pancreatitis	49th Annual Meeting of the American Pancreatic Association	Maiami, USA	2014年11月1日

能登原憲司	IgG4関連疾患の病理診断とその問題点	第36回日本眼腫瘍学会	金沢	2014年11月2日
◎岡崎 和一	IgG4関連疾患の最新の話題	第22回日本肝臓学会大会 (JDDW)	神戸	2014年11月3日
◎内田一茂, 柳川雅人, 池宗真美, 津久田諭, 田中敏宏, 富山尚, 山口隆志, 安藤祐吾, 池浦司, 福井寿朗, 西尾彰功, 岡崎和一	1型自己免疫性膵炎における好塩基球・M2マクロファージの関与	第48回日本臨床免疫学会総会	長野県	2014年11月7日
Kazuichi Okazaki	Updates on IgG4 related diseases	APDW2018 (Asian Pacific Digestive Week)	Seoul	2014年11月15日
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	2015年3月8日
正木康史	教育セミナー「IgG4関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から 2. 内科の立場から」	第30回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会	金沢	2017年9月7日
Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Yoshinori Taniguchi, Takako Saeki, Hitoshi Nakashima, Satoshi Hara, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada	Multicenter study on the rate of renal function deterioration in IgG4-related tubulointerstitial nephritis.	2017 ACR/ARHP Annual Meeting	San Diego, USA	November 3-8, 2017
福井翔一, 藤田雄也, 岩本直樹, 折口智樹, 川上純	IgG4関連疾患における補体経路の検討	第55回九州リウマチ学会	那覇	2018年3月3日

梅田雅孝, 折口智樹, 川尻真也, 古賀智裕, 一瀬邦弘, 石田翠, 藤田雄也, 辻創介, 遠藤友志郎, 高谷亜由子, 清水俊匡, 福井翔一, 住吉玲美, 岩本直樹, 井川敬, 中村英樹, 川上純	IgG4関連疾患におけるTARCのバイオマーカーとしての役割	第11回IgG4研究会	松本	2018年3月10日
岩崎栄典	自己免疫性膵炎における空間選択的インバージョンリカバリーパルス併用cine dynamic MRCP をもちいた膵液流の評価	第11回IgG4研究会	松本	2018年3月10日
吉藤 元, 白柏 魅怜, 三森 経世	AMED IgG4関連疾患の病態解明と新規治療法の確立に関する研究班. IgG4関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討(口演)	IgG4研究会 (松本)	松本	2018年3月10日
正木康史	第 336回日本臨床化学会 東海・北陸支部例会 連合大会「多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4関連疾患、多中心性Castleman病など～」	第57回日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会	金沢	2018年3月11日
臼井嘉彦	IgG4関連眼疾患の現状と今後の課題 ゲノム・分子生物学的知見	第122回日本眼科学会総会	東京	2018年4月20日
川野充弘, 水島伊知郎, 谷口義典, 佐伯敬子, 中島 衡, 原怜史, 松永貴弘, 藤井博, 山田和徳	IgG4関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討	第62回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2018年4月26-28日

稲葉秀文、有安宏之、 <u>赤水尚史</u>	免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
浦木進丞、有安宏之、 <u>土井麻子</u> 、中尾直之、 <u>井下尚子</u> 、 <u>山田正三</u> 、 <u>赤水尚史</u>	ミスマッチ修復遺伝子 MSH6, MSH2発現低下は細胞周期調節機構ATR-Chk1経路を介して下垂体腫瘍増殖を促進する	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
河井伸太郎、有安宏之、 <u>浦木進丞</u> 、 <u>竹島 健</u> 、 <u>土井麻子</u> 、 <u>川後光正</u> 、 <u>赤水尚史</u>	非β細胞腫瘍性低血糖 (NICTH) におけるbig IGF-II産生のメカニズムに関する検討	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26-28日
上田陽子、 <u>岩倉浩</u> 、 <u>坂東美佳</u> 、 <u>土井麻子</u> 、有安宏之、 <u>稲葉秀文</u> 、 <u>森田修平</u> 、 <u>古田浩人</u> 、 <u>西 理宏</u> 、 <u>赤水尚史</u>	マウスでのグルコース刺激インスリン分泌における芳香族アミノ酸受容体GPR142とCaSRシグナルの果たす役割の検討	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26-28日
栗本千晶、 <u>山岡博之</u> 、 <u>唐戸嶋麻衣</u> 、 <u>河井伸太郎</u> 、 <u>芝みちる</u> 、 <u>上田陽子</u> 、 <u>松野正平</u> 、 <u>稲葉秀文</u> 、 <u>岩倉 浩</u> 、有安宏之、 <u>西 理宏</u> 、 <u>赤水尚史</u>	免疫チェックポイント阻害剤による内分泌副作用の検討	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日

竹島 健、有安宏之、西 理宏、古田浩人、割柏健史、村田晋一、赤水尚史	ステロイド治療後に α 細胞機能優位に膵内分泌機能改善を認めた自己免疫性膵炎の1例	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
松山雄樹、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、有安宏之、赤水尚史	大型内頸動脈瘤に対するフローダイバーターを用いた血管藍治療後に視床下部性下垂体前葉機能障害を来した1例	第91回日本内分泌学会学術総会	宮崎市	2018年4月26 - 28日
猪谷 哲司、谷口義典、川野 充弘、小笠原 真実、西川 浩文、松本 竜季、大出佳寿、井上 紘輔、堀野 太郎、寺田 典生	高度な味覚障害を来したIgG4関連疾患の1例	第62回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2018年4月26日 - 28日
水島 伊知郎、山田 和徳、山本元久、佐伯 敬子、松井 祥子、谷 悠紀子、原怜史、伊藤 清亮、藤井 博、山田 和徳、川野 充弘	大規模コホートデータを用いたIgG4関連疾患における低補体血症に関連する因子の検討	第62回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2018年4月26日 - 28日

<p>藤井 博、玉井 慎美、吉田 美咲、鈴木 信博、高橋 義徳、竹治 明梨、堀田 成人、藤澤 雄平、拓殖 俊介、松永 貴弘、蔵島 乾、額 裕海、原 怜史、谷 悠紀子、鈴木 康倫、伊藤 清亮、水島 伊知郎、山田 和徳、中崎 聡、川尻 真也、池田 啓、中島 裕史、川上 純、川野 充弘</p>	<p>環境要素および併存疾患が血清IgG4およびIgG4関連疾患に与える影響について</p>	<p>第62回日本リウマチ学会総会・学術集会</p>	<p>東京</p>	<p>2018年4月26日-28日</p>
<p>早稲田優子, 松井 祥子, 渡辺知志, 佐藤讓之, 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</p>	<p>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)</p>	<p>第58回日本呼吸器学会学術講演会</p>	<p>大阪</p>	<p>2018年4月27-29日</p>
<p>©Takashi Ito, Tsukasa Ikeura, Satoshi Tsukuda, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki</p>	<p>Analysis of Relapse for Type 1 Autoimmune Pancreatitis After steroid Therapy</p>	<p>Joint Meeting of the Asian-Oceanic Pancreatic Association, the Korean Pancreatobiliary Association, and Korean Pancreas Surgery Club 2018</p>	<p>Korea</p>	<p>2018年4月</p>

能登原憲司, 神澤輝実, 岡崎和一	IgG4関連疾患の診断基準並びに治療方針の確立を目指した研究班。IgG4関連消化器疾患における現状と課題－IgG4関連消化管病変の臨床病理学的特徴	第104回日本消化器病学会総会	東京	2018年4月
塩川雅広, 児玉裕三, 妹尾浩, 千葉勉	「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」	第104回日本消化器病学会総会	東京	2018年4月
坪井洋人, 浅島弘充, 高橋広行, 工藤華枝, 小野由湖, 安部沙織, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之	IgG4関連疾患の病変局所におけるCCL18-CCR8シグナルの発現解析	第62回日本リウマチ学会総会・学術集会	東京	2018年4月
Notohara K	The Pathological Findings of Type 2 AIP: What the Clinicians Should Know about the Pathological Diagnosis.	第47回日本臨床免疫学会総会	Seoul, Korea	April 2018
Notohara K	Type 1 and Type 2 AIP: Separate Clinical Entities or Different Ends of the Same Disease Spectrum?	第28回日本シェーグレン症候群学会学術集会	Seoul, Korea	April 2018

<u>Matsui S,</u> <u>Yamamoto H,</u> <u>Handa T,</u> Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD	Malignancies in patients with IgG4- related respiratory disease.	ATS 2018 International Conference	San Diego	2018 May 18-23
<u>Waseda Y,</u> <u>Matsui S,</u> Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T	Evaluation of Lung Lesions in LAT ^{Y136F} Mutant Mice.	ATS 2018 International Conference	San Diego	2018 May 18-23
Wallace ZS, Okazaki K, Perugino C, Umehara H, Saeki T, <u>Kawano M,</u> Zen Y, Naden R, Stone JH	IgG4-related disease manifestations differ between Asian and non- Asian subjects.	European Congress of Rheumatology 2018	Amster- dam, Nether- land	2018年6月13日- 16日
Mizushima I, Suzuki N, Yoshida M Takeji A, Matsunaga T, Zoshima T, Hara S, Ito K, Fujii H, Yamada K, <u>Kawano M.</u>	Serum IgG4 levels at diagnosis can predict the outcomes of untreated patients with IgG4-related disease: a retrospective study	European Congress of Rheumatology 2018	Am, Net	2018年6月13日- 16日
川 茂幸	自己免疫性膵炎臨床診断 基準2011の改訂に向け て、自己免疫性膵炎臨床 診断基準改定（案）につ いて公聴会	第49回日本膵臓学 会	和歌山	2018年6月19日
田端哲也、 <u>佐藤康 晴、永喜多敬奈、 神農陽子、吉野正</u>	涙腺腫脹をきたし多数の IgG4陽性細胞浸潤を伴っ たRosai-Dorfman diseaseの一例	第107回日本病理 学会総会	札幌	平成30年6月21 日～23日

<p><u>Notohara K,</u> <u>Kamisawa T,</u> Uchida K, Sakemi R, Naito Y, Kobayashi H, Kawa S, Chiba T, Okazaki K</p>	<p>IgG4-related mesenteritis: histological findings in cases with IgG4-related other organ lesions.</p>	<p>第107回日本病理学会総会</p>	<p>札幌</p>	<p>2018年6月</p>
<p><u>能登原 憲司</u></p>	<p>新たな標準治療確立と実践のための病理の貢献ー難病対策における病理医の役割：IgG4関連疾患を中心に</p>	<p>第107回日本病理学会総会</p>	<p>札幌</p>	<p>2018年6月</p>
<p>佐藤愛，入澤篤志，<u>能登原憲司</u>，澁川悟朗，阿部洋子，山部茜子，荒川典之，高崎祐介，吉田吉継，牧匠，五十嵐亮，山元勝悟，池田恒彦</p>	<p>脾腫瘍との鑑別を要する脾炎症性疾患の超音波診断</p>	<p>第49回日本脾臓学会大会2018年6月</p>	<p>和歌山</p>	<p>2018年6月</p>
<p>佐藤愛，入澤篤志，<u>能登原憲司</u></p>	<p>脾臓 現行脾癌超音波診断基準の見直し：脾腫瘍との鑑別を要する脾炎症性疾患の超音波診断</p>	<p>日本超音波医学会第91回学術集会</p>	<p>神戸</p>	<p>2018年6月</p>
<p>久保智史、田中 良哉</p>	<p>IgG4関連疾患では Tfh細胞-形質芽細胞軸が臓器障害と関連する</p>	<p>第67回日本アレルギー学会</p>	<p>千葉</p>	<p>2018年6月</p>
<p>能登原 憲司</p>	<p>P S Cの病理と病態</p>	<p>第35回日本小児肝臓研究会</p>	<p>仙台</p>	<p>2018年7月</p>
<p>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</p>	<p>RNAseq によるIgG4 関連眼疾患における遺伝子解析</p>	<p>第33回日本眼窩疾患シンポジウム</p>	<p>東京</p>	<p>2018年9月8日</p>

松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之	診断後に経過観察を行ったIgG4関連疾患の転帰	第27回日本シェーグレン症候群学会 学術集会	小倉	2018年9月14-15日
森山雅文、清水真弓、坂本瑞樹、鎮守晃、望月敬太、宗村龍祐、前原隆、山内昌樹、石黒乃理子、中村誠司	シンポジウム3 「IgG4関連涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）の病態と診断」	第27回 日本シェーグレン症候群学会	福岡	2018年9月15日
能登原 憲司	硬化性胆管炎の診療ガイドラインを巡って 硬化性胆管炎の生検診断とその問題点	第54回日本胆道学会学術集会	千葉県幕張	2018年9月
坪井洋人、瀬川誠司、飯塚晃、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、本田文香、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之	IgG4関連疾患の新規治療標的の開発に向けたCCL18-CCR8経路の発現と機能解析	第27回日本シェーグレン症候群学会	小倉	2018年9月
塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉	招待講演「自己免疫性膵炎の自己抗原同定に関する研究」	第27回日本シェーグレン症候群学会 学術集会	小倉	2018年9月
久保智史、中山田真吾、宮崎佑介、田中良哉	IgG4 関連疾患の病態形成における T 細胞と B 細胞の意義	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
保智史、中山田真吾、井上嘉乃、田中良哉	IgG4関連疾患の免疫フェノタイプと治療標的としてのフラクタルカイン	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月

上野匡庸、中野和久、宮川一平、中山田真吾、岩田慈、福與俊介、久保智史、河邊明男、宮崎佑介、田中良哉	鼻粘膜および副鼻腔病変を来したIgG4関連疾患の5例	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
神田龍一郎、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、名和田彩、田中良哉	IgG4関連腎症（IgG4-RKD）の併存が疑われた好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の1例	第27回日本シェーグレン症候群学会	北九州	2018年9月
日下勝秀、中野和久、久保智史、中山田真吾、岩田慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、河邊明男、宮崎佑介、田中良哉	無症候性IgG4関連胆嚢炎を伴ったIgG4RDの1例	第56回九州リウマチ学会	佐賀	2018年9月
藤田雄也、福井翔一、古谷牧子、浅野智之、佐藤秀三、小林浩子、中島好一、鈴木貴久、寶来吉朗、荒牧俊幸、折口智樹、川上純、渡辺浩志、右田清志	低補体血症を伴うIgG4関連疾患の臨床的特徴	第27回日本シェーグレン症候群学会	小倉	2018年9月14日
根本 怜、臼井嘉彦、馬詰和比古、後藤 浩	IgG4関連眼疾患における病変部位とその頻度	第72回日本臨床眼科学会	東京	2018年10月12日

Mizushima I, Yamada K, Hara S, Ito K, Fujii H, Kawano M.	Factors related to differentiation of IgG4-related disease in untreated patients with IgG4-related disease.	2018 ACR/ARP annual meeting	Chicago, USA	2018年10月20日 - 24日
栗本千晶、竹島健、有安宏之、唐戸嶋麻衣、松谷紀彦、河井伸太郎、浦木進丞、岩倉浩、古田浩人、西理宏、上田弘樹、藤本正数、村田晋一、 <u>赤水尚史</u>	悪性褐色細胞腫と鑑別困難であった両側転移性副腎癌の1例	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
西伸幸、西理宏、森田修平、竹島健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉浩、有安宏之、古田浩人、 <u>赤水尚史</u>	当院におけるベキサロテン投与3症例の検討.	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
児玉真理子、浦木進丞、森田修平、有安宏之、竹島健、石橋達也、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉浩、田村志宣、古田浩人、西理宏、園木孝志、 <u>赤水尚史</u>	Empty sellaにB細胞リンパ腫の転移性下垂体腫瘍が急速に増大した1例	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日

山岡博之、栗本千晶、河井伸太郎、唐戸嶋麻衣、上田陽子、竹島 健、古川安志、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西理宏、赤水尚史	免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺有害事象の発症予測因子	第27回臨床内分泌代謝Update	福岡市	2018年11月2 - 3日
川 茂幸	自己免疫性膵炎臨床診断基準2011の改訂について。ワークショップ21：胆膵領域におけるIgG4関連疾患の研究と診療の進歩。	第60回日本消化器病学会大会 (DDW2018)	神戸	2018年11月3日
岩崎栄典	Cine dynamic MRIを用いた、自己免疫性膵炎患者における治療介入による膵液流の解析	JDDW2018	神戸	2018年11月3日
山本 洋、安尾将法、小松雅宙、曾根原 圭、市山崇史、立石一成、牛木淳人、漆畑一寿、花岡正幸、川上 聡、堀 敦詞、上原 剛、浜野英明、川 茂幸、松井祥子	サルコイドーシスのBAL液中各種メディエーターの解析ーIgG4関連吸器疾患との比較ー	第38回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会	東京	2018年11月2-3日
森山雅文、中村誠司	ミニレクチャー 22 「IgG4関連疾患を正確に診断するには？～ 唾液腺生検の工夫と画像診断について ～」	第63回（公社）日本口腔外科学会総会・学術大会	幕張	2018年11月4日
竹島 健、有安宏之、岩倉 浩、山岡博之、古川安志、西 理宏、割栢健史、村田晋一、赤水尚史	I-123シンチグラフィで focal uptakeを認めたバセドウ病合併甲状腺髄様癌の1例	第61回日本甲状腺学会学術集会	埼玉県川越市	2018年11月22 - 24日

西 理宏、西 伸幸、森田修平、竹島 健、浦木進丞、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史	当院におけるベキサロテン投与3症例の副作用の検討	第61回日本甲状腺学会学術集会	埼玉県川越市	2018年11月22 - 24日
栗本千晶、山岡博之、唐戸嶋麻衣、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、岩倉 浩、西 理宏、赤水尚史	免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害の予測因子と臨床経過	第61回日本甲状腺学会学術集会	埼玉県川越市	2018年11月22 - 24日
Notohara K, Uchino K, Itakura J, Ishii A, Koda H.	The role of cytology in diagnosing pancreatic diseases: the past, present and future.	第57回日本臨床細胞学会秋季大会	東京	2018年11月
能登原 憲司	硬化性胆管病変に対する内視鏡診療の現状と問題点 硬化性胆管病変の病理診断とその問題点	第27回日本消化器関連学会週間	神戸	2018年11月
塩川雅広、児玉裕三、妹尾浩、千葉勉	「傍腫瘍症候群としての自己免疫性膵炎発症メカニズムの検討」	JDDW2018	神戸	2018年11月
後藤 浩	IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究 眼疾患分科会	厚生労働科学研究費補助金IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究 平成30年度班会議	京都	2018年12月14日

研究成果の刊行に関する一覧表（学会発表）【令和元年度】

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, <u>Tsutomu Chiba,</u> <u>Hiroshi Seno.</u>	「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	2019Apr 12-14
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 Apr 12-14
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、太田美穂、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 怜、後藤 造	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, <u>Usui Y</u> , Ogawa M, Yamakawa N, Umazume K, Nemoto R, <u>Goto H</u> , 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
<u>Masahiro Shiokawa</u> , <u>Yuzo Kodama</u> , <u>Tsutomu Chiba</u>	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
<u>能登原憲司</u>	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
<u>Masahiro Shiokawa</u> , <u>Yuzo Kodama</u> , <u>Tsutomu Chiba</u>	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
<u>Notohara K</u>	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

<u>Matsui S</u> , 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, <u>Kawano M</u> .	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
<u>Yoshifuji H</u> , Shirakashi M, <u>Kodama Y</u> , <u>Chiba T</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Ito T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Yamada K</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Hirata S</u> , <u>Tanaka Y</u> , <u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Tsuboi H</u> , <u>Sumida T</u> , <u>Shibata M</u> , <u>Goto H</u> , <u>Sato Y</u> , <u>Yoshino T</u> , <u>Mimori T</u> .	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, <u>Kodama Y</u> , <u>Goto H</u> , 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 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
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, 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	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、佐伯敬子、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
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	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、 <u>森山雅文</u> 、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、 <u>中村誠司</u> 。	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
<u>能登原憲司</u>	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
<u>Notohara K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Iwasaki E</u> , <u>Kanno A</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Kodama Y</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Kuraishi Y</u> , <u>Naitoh I</u> , <u>Nakase H</u> , <u>Nishino T</u> , <u>Sakagami J</u> , <u>Shimizu K</u> , <u>Ikeura T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u> .	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, <u>Kawano M</u> .	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
<u>○Masayo Motoya</u> , <u>Hiroshi Nakase</u>	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
○ <u>本谷雅代</u> , <u>仲瀬裕志</u>	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
<u>後藤 浩</u>	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
<u>能登原憲司</u>	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表（社会活動）平成29年度】

活動者名（所属施設）	会の名称および講演演題等	会場および新聞名等	活動年月日
神澤輝実（東京都立駒込病院）	解明が進むIgG4関連疾患	Care Net 希少疾患ライブラリー	2013年3月31日
松井祥子（富山大学保健管理センター）	富山呼吸器学術研究会 演題名：IgG4関連疾患と呼吸器病変	ANAクラウンプラザホテル	2013年4月28日
佐藤康晴（岡山大学）	第48回神戸免疫・膠原病懇話会「キャスルマン病に埋もれていた新規疾患単位～IgG4関連疾患とTAFRO症候群～」	神戸市産業振興センター	2014年1月26日
佐藤康晴（岡山大学）	第29回膠原病臨床病理研究会「キャスルマン病に埋もれていた新規疾患単位～IgG4関連疾患とTAFRO症候群～」	日本赤十字社医療センター	2014年2月8日

研究成果の刊行に関する一覧表（社会活動）【平成30年度】

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

研究成果の刊行に関する一覧表（社会活動）【令和元年度】

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表（知的財産権）【平成29年度】

種 類	受付（識別）番号	出願日
特許取得	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」）	2006年8月30日

研究成果の刊行に関する一覧表（知的財産権）【平成30年度】

種 類	受付（識別）番号	出願日
特許取得	正木康史(他3名、2番目) IgG4関連疾患診断用マーカー及びその利用（特許第5704684号「出願番号 特願2010-194326」）・平成27年3月6日	平成22年8月31日

研究成果の刊行に関する一覧表（知的財産権）【令和元年度】

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 正徳	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	慶應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	副医長
村木 崇	北アルプス医療センターあづみ病院消化器内科	助教
伊藤 哲也	長野赤十字病院 消化器内科	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・ アテンション長
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
西原 永潤	医療法人神甲会隈病院	内科副科長

	<p>中島 衡 福岡大学医学部腎臓・膠原病内科</p> <p>佐伯 敬子 長岡赤十字病院内科</p> <p>木下 秀文 関西医科大学泌尿器外科学</p> <p>笠島 史成 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科</p> <p>松本 康 国立病院機構金沢医療センター 心臓血管外科</p> <p>網谷 英介 東京大学医学部医学系研究科循環器内科</p> <p>堂本 裕加子 東京大学医学部附属病院病理部</p> <p>宗宮 浩一 大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)</p> <p>早稲田 優子 福井大学医学部病態制御医学講座内科学(3)</p> <p>山本 洋 信州大学医学部内科学第一教室</p> <p>黒瀬 望 金沢医科大学臨床病理学</p> <p>廣川 満良 医療法人神甲会隈病院 病理診断科</p> <p>吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学</p> <p>笠島 里美 金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学</p> <p>上原 剛 信州大学医学部 病態解析診断学</p> <p>玉木 長良 京都府立医科大学放射線診断治療学</p> <p>井上 大 金沢大学附属病院放射線科</p> <p>藤永 康成 信州大学医学部画像医学教室</p> <p>小山 貴 倉敷中央病院放射線診断科</p> <p>豊田 圭子 東京慈恵会医科大学附属第三病院 放射線科</p> <p>野村 英樹 金沢大学附属病院総合診療科</p> <p>乳原 善文 虎の門病院腎センター内科</p> <p>原 昇 魚沼基幹病院 泌尿器科</p> <p>南郷 栄秀 東京北医療センター総合診療科</p> <p>井川 卓朗 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学</p> <p>祇園 由佳 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学</p> <p>田中 昭彦 鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科 顎顔面機能再建学講座 顎顔面疾患制御学分野</p> <p>寺尾 知可史 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</p> <p>仲野 俊成 関西医科大学大学情報センター</p> <p>中村 晃 長野市民病院 消化器内科</p> <p>白井嘉彦 東京医科大学臨床医学系眼科学分野</p> <p>入江裕之 佐賀大学放射線医学教室</p> <p>柁木 喜晴 札幌医科大学医学部 地域医療総合医学講座</p> <p>竹島 健 和歌山県立医科大学 内科学第一講座</p> <p>高橋 裕 神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学</p> <p>河内 泉 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</p> <p>真鍋 徳子 北海道大学病院 放射線診断科</p> <p>塩見 英之 神戸大学医学部附属病院 消化器内科</p> <p>片岡 仁美 岡山大学 地域医療人材育成講座</p> <p>古川 徹 東北大学大学院医学系研究科 病態病理学分野</p> <p>井上 嘉乃 産業医科大学医学部第1内科学講座</p> <p>佐藤 啓 愛知医科大学病院 病理診断科</p>	<p>教授</p> <p>部長</p> <p>病院教授</p> <p>医長</p> <p>血管病センター 外科系診療部長</p> <p>助教</p> <p>助教</p> <p>診療准教授</p> <p>助教</p> <p>准教授</p> <p>准教授</p> <p>科長</p> <p>教授</p> <p>准教授</p> <p>准教授</p> <p>教授(特任)</p> <p>助教</p> <p>教授</p> <p>部長</p> <p>診療部長</p> <p>診療科長</p> <p>部長</p> <p>部長</p> <p>医長</p> <p>助教</p> <p>大学院生</p> <p>助教</p> <p>チームリーダー</p> <p>准教授</p> <p>医長</p> <p>講師</p> <p>教授</p> <p>助教</p> <p>助教</p> <p>准教授</p> <p>准教授</p> <p>診療准教授</p> <p>助教</p> <p>教授</p> <p>教授</p> <p>非常勤医師</p> <p>助教</p>
事務局	〒573-1010大阪府枚方市新町2丁目5番1号 関西医科大学 内科学第三講座 TEL 072-804-0101(内2520) FAX 072-804-2061 e-mail igg4@hirakata.kmu.ac.jp	
経理事務担当者	〒573-1010大阪府枚方市新町2丁目5番1号 関西医科大学 大学事務部研究課 富田典幸 TEL 072-804-0101(内2216) FAX 072-804-2548 e-mail kenkyu@hirakata.kmu.ac.jp	

表1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)

日本膵臓学会・厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」班

(膵臓、33 巻 6 号、902-913、2018 より引用)

【疾患概念】

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

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

【診断基準】

A. 診断項目

I. 膵腫大：

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

II. 主膵管の不整狭細像：

- a. ERP
- b. MRCP

III. 血清学的所見

高 IgG4 血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)

IV. 病理所見

- a. 以下の①～④の所見のうち、3 つ以上を認める。
 - b. 以下の①～④の所見のうち、2 つを認める。
 - c. ⑤を認める
- ①高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
 - ②強拡大視野当たり 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)

⑤EUS-FNA で腫瘍細胞を認めない

V. 膵外病変：硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変

a. 臨床的病変

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

b. 病理学的病変

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

VI. ステロイド治療の効果

専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引 (EUS-FNA) 細胞診は必須で (上記 IVc)，病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。したがって VI は IVc を包括している。

B. 診断

I. 確診

①びまん型

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

②限局型

Ib + IIa + <III/IVb/ V(a/b)> の 2 つ以上

または

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

または

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

③病理組織学的確診

IVa

II. 準確診

限局型：Ib + IIa + <III/IVb/ V(a/b)>

または

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

または

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

III. 疑診*

びまん型：Ia + II(a/b) + VI

限局型：Ib + II(a/b) + VI

疑診*：わが国では極めてまれな 2 型の可能性もある。

+ ;かつ, / ;または

【解 説】

I. 膵腫大

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

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

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

ERP所見

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

MRCP所見

主膵管がある程度の広い範囲にわたり検出できないか狭細像を呈し, これら病変のスキップを認めることもある。病変部の上流主膵管の異常拡張は認められない。狭細部からの分枝膵管の評価は困難なことが多い。MRCP は撮像機種や条件により画像の quality に差を認め, 膵管像を詳細に評価するに耐えうる画像を撮像することが必要である。

III. 血清学的所見

- 1) 血清 γ グロブリン, IgG またはIgG4 の上昇, 自己抗体を認めることが多い。高IgG4 血症 (135mg/dl 以上) が一つの基準である。本診断基準に用いられるのはIgG4 のみであるが, IgG4 高値は他臓器のIgG4 関連疾患を含む他疾患 (アトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 喘息など) にも認められるため, 本疾患に必ずしも特異的ではない。IgG4 は膵癌との鑑別において, 感度, 特異度ともに最も優れた血清マーカーであるが, 膵癌や胆管癌の一部でも高値を示す例

や、AIP に合併する膵癌例もあり、注意が必要である。今のところ、病因や病態生理におけるIgG4 高値の意義は不明である。

2) 自己抗体では時に抗核抗体、リウマトイド因子などが陽性になることがあり、本疾患の存在を疑うことができる。

IV. 病理所見

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

1) 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化を認める。好酸球浸潤をしばしば伴うが、好中球浸潤は欠くことが多い。リンパ濾胞形成のみられることもある。炎症所見は小葉内、小葉間、膵周囲脂肪組織、膵管上皮周囲で著しいが、膵管上皮内への炎症細胞浸潤は殆ど認めない。

2) 著しいIgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であり、切除膵による検討では殆どの症例で、強拡（400 倍）1 視野当たり50個以上の陽性形質細胞を認める。しかしながら、サンプルの小さい膵生検組織でも診断を可能にするため、国際的に強拡1 視野当たり10 個を超える基準が用いられている。本診断基準もそれに従ったが、AIP 以外の炎症性病変や腫瘍でもこの基準を満たすことはあり、病理診断項目①②の所見のみでAIP の確定診断とはできない。

3) 花筵状線維化（storiform fibrosis）は、炎症細胞（リンパ球、形質細胞）浸潤と紡錘形細胞の増生からなる病変で、花筵状と表現される特徴的な錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化を伴う。膵辺縁および周囲脂肪組織に出現しやすい。

4) 閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）とは、小葉間、膵周囲脂肪組織におけるリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる病変が静脈内に進展し、これを狭窄あるいは閉塞する所見である。

5) EUS-FNAは癌を否定するための重要なツールであるが、癌細胞を認めないことが必ずしも癌を否定することにはならない。I-2) で述べた画像所見などにより癌との鑑別を積極的に行うことも肝要で、さらに血清学的所見、膵外病変などの所見を総合的に判断して慎重に診断を行う。

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

【参照】2 型自己免疫性膵炎（IDCP）について

小葉間膵管の内腔あるいは上皮内への好中球浸潤を特徴とする原因不明の膵炎で、LPSP と同様、臨床的に膵癌との鑑別が問題になる。膵管上皮の周囲にリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を伴う点はLPSP に類似するため、かつてはLPSPと同じ範疇の疾患と認識されていた。現状では画像や臨床所見では診断できず、診断のためには病理組織学的検索が必須である。しかも、切除膵や剖検膵など大きな標本では確診できるが、生検膵組織での確診は困難なことが多い。典型的なAIP の膵画像所見を認めるものの、血液学的な異常所見を欠く場合には、1 型、2 型いずれの自己免疫性膵炎の可能性も考えられる。2 型自己免疫性膵炎では臨床症状や画像所見が膵癌と類似しているものがあり、膵癌との鑑別が臨床的に困難なことがある。

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

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

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

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

3) 硬化性胆管炎

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

4) 頻度は少ないものの腫大した十二指腸乳頭部生検のIgG4 染色は補助診断として有用である。しかし、あくまでも膵頭部病変の波及によるものであり、膵外病変の範疇には入らない。

5) 硬化性涙腺炎・唾液腺炎

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

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

6) 後腹膜線維症

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

②病理学的には、高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化よりなる腫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。

7) 腎病変

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

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

③画像所見は特徴的で造影CTで腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘤、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。できる限り病理組織を採取する努力をすべきであり、ステロイドによる安易な診断的治療は厳に慎むべきである。悪性リンパ腫ではステロイド投与により改善する可能性がある。

VII. 膵内外分泌機能

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

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 (≥ 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
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

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

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

出席者

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

1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定案の提案

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

提案された改定の主なポイントを以下のとおりである。

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

[出席者からの質問・意見]

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

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

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

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

[出席者からの質問・意見]

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

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

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

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

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

5. IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン作成の進捗状況

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

6. IgG4 関連疾患レジストリの構築について

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

7. 事務局からの連絡

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

その他

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

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

平成 29 年 12 月 15 日（金）10：00～12：00

会場：京都大学楽友会館

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

- ・神澤先生

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

- ・菅野先生

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

- ・能登原先生

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

- ・吉田先生

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

- ・岡崎班長

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

- ・井上先生

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

以上の意見を踏まえて改訂案を再考することとなった。

また、膵外病変に肺病変を含めないことに対しては参加者より了承が得られた。

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

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

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

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

①腎学会のワーキングの報告

中島先生より日本腎臓学会・IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ会議の報告

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

②診断基準改定のための validation

2011 年の IgG4 関連腎臓病診断基準作成の経緯の説明

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

コントロールは似ているが IgG4 関連疾患とは異なる症例 9 例

これらを元に IgG4-RKD の診断基準を作成した

<2011 年診断基準の問題点>

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

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

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

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

4a があっても腎外病変がない場合は、4b がないと疑診にしかならない

改訂案

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

Inclusion criteria

- ①腎生検が施行され、IgG4 染色が施行されている
- ②腎生検が施行され、血清 IgG4 が測定されている
- ③IgG4-RKD に特徴的な画像異常があり、血清 IgG4 が測定されている
- ④IgG4-RKD に特徴的な画像異常があり、腎外組織で IgG4 染色が施行されている

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

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

③泌尿器科を中心とした後腹膜線維症の実態調査

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

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

実態調査なら、泌尿器科学会で広く集める必要がある

倫理委員会の書類を金沢で通す→泌尿器科学会の理事会に依頼する

④腎臓のみを標的とする IgG4-RD の存在とその特徴の解析について

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

⑤IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討

治療前の腎機能低下速度を 2 群にわけて検討

ゆっくり低下 (A ; 8 例)

急速に低下 (B : 10 例)

ゆっくり落ちた症例は腎機能改善の程度が悪い

急速に腎機能が低下する群では低補体血症の頻度が高かった

⑥IgG4-RD を稀少疾患として専門医に確実に送り届けるための診療ガイド作り

稀少疾患であり十分なエビデンスがなく、ランダム化比較試験も無く専門医の意見のみこれらをもとに診療ガイドを作る (南郷先生: 稀少疾患ではガイドライン作成は難しい)

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

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」

第 2 回岡崎班 内分泌神経領域分科会

1. 日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）10 時 00 分～12 時 00 分
2. 会場：京都大学楽友会館（午後は 13:30-17:30 に全体会議の合同発表が予定されています。）
3. プログラム

1) 分科会代表者挨拶 和歌山県立医科大学内科学第一講座 赤水 尚史

2) 発表：

I. 内分泌領域

I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連甲状腺疾患」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

I-2. 糖尿病（発表 15 分、討論 10 分）

「自己免疫性膵炎に合併した膵内分泌異常」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連視床下部下垂体炎」

（研究協力者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長 島津 章 先生より資料拝受）

II. 画像診断（発表 15 分、討論 10 分）

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

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生

3) 総合討論（30 分）

4. ご発表の留意点

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

5. 参加者（敬称略）

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

議事録

I. 内分泌領域

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

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

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

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

A. 診断項目

I. 甲状腺腫大がある

II. 自己免疫性甲状腺疾患と診断されている。

III. 画像所見（超音波検査における甲状腺内の低エコー領域拡大）

IV. 血清学的所見： 高 IgG4 血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)

V. 病理組織学的所見

① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化

② 強拡大視野あたり 20 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤かつ

IgG4/IgG 陽性細胞比 30% 以上

VI. 甲状腺外病変：甲状腺以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える、あるいは IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上である

B. 診断

I. 確診： V①+②

II. 準確診： I + II + III + IV+VI

III. 疑診： V①+②の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30% 以上 40% 未満

今後の方針については、以下検討して参ります。

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

討論

赤水：IgG4/HPF、IgG4/IgG 比はどうでしたでしょうか？

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

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

竹島：そうですね。

豊田：甲状腺エコーはどうですか？

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

I. 確診： I + IV + V①+②

II. 準確診：(V①+②) or (I + IV + VI) or (I + IV + V②)の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

III. 疑診：(I + II + III + IV + VI) or (I/II/ III/ IV + V②)の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

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

竹島：確かに通常の橋本病でも甲状腺機能低下があります。

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

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

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

発表：

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

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

討していきたい。

討論

赤水：順調に症例は蓄積できているということですが、どうですか？

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

竹島：MRCPのみの撮影では、必要な情報がない場合もあるのでしょうか？

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

竹島：今後検討していきます。

I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表15分、討論10分）

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

発表：

・IgG4関連（漏斗）下垂体炎の診断基準（案）

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

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

疑い例：(1)，(4)を満たすもの

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

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

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

血清IgE濃度が増加することがある。

附記：下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症などで二次的に

IgG4陽性細胞浸潤が認められることがあるため、鑑別が必要である。

・自己免疫性視床下部下垂体炎 治療の手引き

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

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

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

下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。

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

(平成 26 年度改訂：厚労省難治性疾患克服研究事業 研究班による)

・「IgG4 関連疾患に関する研究班」内分泌神経領域分科会 研究プロジェクト

●IgG4 関連下垂体炎の診断基準(案)の評価

IgG4 関連下垂体炎に関する国内報告例の集積

臨床経過を含めた詳細な二次調査

●視床下部・下垂体領域の炎症性疾患における IgG4 関連疾患の位置づけ(鑑別診断)

日本間脳下垂体腫瘍学会の会員施設(脳外科・内分泌内科)

調査テンプレートによるデータ集積(全国疫学調査)

下垂体生検組織の病理診断(中央判定)

討論

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

竹島：甲状腺では擬陽性がないよう少し厳しい方がよいでしょうか。

豊田：そうですね。

竹島：組織が取れにくい臓器の為、3) or 4) ということですね。

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

II. 画像診断(発表 15 分、討論 10 分)

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

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生

発表：

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

討論

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

豊田：同じ肥厚性硬膜炎では、画像で鑑別することは困難です。

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

豊田：ANCA 関連も含めて、そのような場所の違いはなさそうです。

赤水：

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

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

豊田：そうですね。

竹島：視神経炎の合併はなかったのでしょうか？

豊田：今回の検討の中にはなかったです。

赤水：神経炎の病変の主座はどこでしょうか？

豊田：神経周囲でいわゆる perineuritis の所見です。

赤水：神経周囲と言うと、(組織学的には) どうでしょうか？

豊田：神経上膜というところです。

3) 総合討論 (30分)

* 各診断基準案を再度確認し、最終調整を行った。

呼吸器分科会 討議録

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

1) 岡崎班呼吸器分科会で行うことの協議

- ・呼吸器病変の重症度分類について

→重症 ($PO_2 \leq 60\text{Torr}$) はだれもない

- ・症例収集は、倫理審査の進捗にも左右されるので、まずは班内で行う。

2) 肺単独病変の収集をどのように行うか

→びまん班に協力依頼？

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

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

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

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

1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価

IgG4 関連呼吸器疾患は、鑑別すべき疾患が多いことが問題

1-1) 主たる疾患とその鑑別点の研究

① サルコイドーシス (山本)

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

② EGPA (源)

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

③ 間質性肺炎 (早稲田)

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

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

1-2) 診断基準評価にむけたレジストリ構築 (松井)

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

2) 診療指針の確立に寄与する因子の探索 (半田)

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

第1回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会 議事録 (案)

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

3. 出席者

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

石坂 信和 先生	大阪医科大学
宗宮 浩一 先生	大阪医科大学

4. 発言内容

>石坂 信和先生

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

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

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

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

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

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

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

「関係学会と連携が取れた、オールジャパン体制」

「学会や HP などによる普及」

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

>水島 伊知郎先生

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

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

多くの臓器の診断基準では、①画像、②血清、③組織という3つの要素に加えて、④他臓器の病変という要素も含めて検討し、診断の確度について、①確診、②準確診、③疑診というグレードで判定されています。

(スライド提示しながら)

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

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

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

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

病理の基準については、

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

のうち、3つ以上を満たすのがIVa、2つだけでいいというのがIVbです。

IVaとするには、3つのうち必ず(3)と(4)を含むこととされています。

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

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

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

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

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

動脈周囲炎/後腹膜線維症を診断するにあたって、

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3 番目の病理所見についても議論があります。

この後、能登原先生からお話しいただけると申しますが、典型的には外膜の肥厚があつて、炎症細胞浸潤があつて、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎といった厳しい項目にあたるような病理所見を備え、さらに IgG4 陽性細胞が浸潤しているということであれば、IgG4 関連疾患と診断していいだろう、ということですね。

しかし、リンパ球・形質細胞が浸潤しているだけ、IgG4 陽性細胞がいるだけでは感染性大動脈炎ということもある。そのため、動脈病変においても、脾臓とか胆管にならなくて包括診断基準の甘い診断基準ではなくて、2 段階の 3a、3b というグレーディングをして、厳しい基準も含んだような病理の項目にしています。

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

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

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

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

(注)準確診:3a or 1+3b or 1+4、疑診:3b or 1+2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>水島 伊知郎先生

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

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

>椎谷 紀彦先生

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

>水島 伊知郎先生

個人的な意見が入るかもしれませんが、病理所見はあるとかなり診断確度としては高くなる と思いますし、他臓器病変がメジャーな臓器で確定診断されているというのも大きな情報 ではないかなと思います。それに比べると、血清>135mg/dL 確度としては劣る と思いますし、欧米等の基準によっては 135mg/dL ではなくて倍の 270mg/dL とかもっと高い値をカットオフ値にすると特異度が上がる、という意見もある。一方、感度は落ちるの。画像に関しては、きちっとした他疾患との比較をした検討があまりされておりませんので、これの診断確度に関して、少なくとも 既存の報告をみる限りは、画像だけで診断するのは問題があるだろう ということで、病理所見と他臓器の確診が強い のかなと思います。

>椎谷 紀彦先生

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

>水島 伊知郎先生

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

>椎谷 紀彦先生

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

>水島 伊知郎先生

リウマチ膠原病領域では、あまり診断基準という言葉はなくて、分類基準という言葉で、あくまで基準は専門家が診断したものを gold standard として分類基準を決めるというプロセスが、リウマチ膠原病領域ではよく使われます。確実にこの病気だというふうに病態なりが明らかになっていて、そこから診断基準を作るのではなくて、病態も全部わかっていないような免疫病を、何となくカテゴライズする。そのときのプロセスは、他領域の先生方からすると、不可解だとよくご指摘を受けます。この病気に関して、はっきりと病態が明らかにされているわけではないので、どちらかというとリウマチ膠原病寄りの、立ち位置がフラフラしたような形で、診断基準の作成が進んでいる のが現状です。

>石坂 信和先生。

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

>水島 伊知郎先生
はい。

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

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

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

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

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

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

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

ということで、**多数の IgG4 陽性細胞浸潤は必ずしも特異的ではない**ということですが、

では、どういうところに注意をして診断するべきか。

IgG4 陽性細胞がびまん性にみられるということがまず 1 点であります。私たちは腫瘍をみるのが非常に多いんですけど、腫瘍の辺縁で one focus IgG4 陽性細胞が 1 視野 100 個を超えるというようなものをみることは多くあります。

もう一つは IgG4/IgG 陽性細胞比をみるのが重要です。ただし、40%を超えるという目安でも GPA ではこれすらも満たしてしまう。

まず「**特徴的な組織像**」です。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

次に「**特異な病変分布**」です。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

最後に後腹膜線維症の組織学的特徴をお話しをさせていただこうと思います。

基本的な組織学的特徴は自己免疫性膵炎と何ら変わるところはないと思います。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>石坂 信和先生

能登原先生、ありがとうございました。

>坂田 則行先生

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

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

>能登原 憲司先生

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

>坂田 則行先生

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

>能登原 憲司先生

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

>坂田 則行先生

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

>能登原 憲司先生

ありがとうございます。非常に重要な課題であると認識しています。

>坂田 則行先生

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

>能登原 憲司先生

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

>坂田 則行先生

今のところ、**hot spot**でまとめられているのですね。

>能登原 憲司先生

それは違うよ、とはなかなか言いにくいのが現状だと思います。

>坂田 則行先生

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

>能登原 憲司先生

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

>坂田 則行先生

どうもありがとうございました。

>石坂 信和先生

能登原先生、どうもありがとうございました。

>水島 伊知郎先生

第二部の座長を務めさせていただきます水島です。よろしくお願いいたします。

最初の症例を、三井記念病院の田辺先生、よろしくお願いいたします。

>田辺 健吾先生

経験症例についてお話しします。

57歳の男性で、症状なし。

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

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

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

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

2015年に腹部CTで瘤はありません。

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

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

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

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

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

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

>水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

治療経過中に、腹部大動脈の拡張がみられたという症例でした。

>笠島 史成先生

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

>田辺 健吾先生

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

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

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

> 笠島 史成先生
冠動脈の内腔は拡張してませんね。

> 田辺 健吾先生

外側の軟部陰影がモヤッとみえるというだけです。

> 笠島 史成先生
腹部は最初から少し拡張していますか。

> 田辺 健吾先生
普通だったら気にしな程度だと思います。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

既往歴と身体所見に特記すべき事項はなく、白血球の上昇、CRP9.3mg/dL、**IgG 1706mg/dL、IgG4は195mg/dL**でした。血液培養は陰性、ANCAがやや高値でした。造影CTで、大動脈弓部壁の異常陰影、縦隔脂肪組織の濃度上昇を認めました。MRIでは、T1とT2が低信号、diffusionで高信号でしたので、炎症もしくは水分richな病変を疑いました。

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

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

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

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

>水島 伊知郎先生

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

>笠島 史成先生

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

>加藤 貴雄先生

血清は上昇していませんでした。組織のIgG4染色は行っていません。

> 笠島 史成先生

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

> 加藤 貴雄先生

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

> 伊澤 淳先生

ステロイドの維持量とその後の経過についてはいかがでしょうか。

> 加藤 貴雄先生

ステロイドの維持量は 5mg で、再発はありません。

> 椎谷 紀彦先生

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

> 水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

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

> 網谷 英介先生

症例 1 は 75 歳の男性。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

>水島 伊知郎先生
ありがとうございました。

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

>網谷 英介先生
冠動脈周囲の肥厚性病変は、縮小傾向を維持していました。

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

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

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

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

なと思います。

>坂田 則行先生

3 例目も同じで、冠動脈-肺動脈瘻はいわゆる anomaly の 1 つとして比較のみられます。それに伴って血行動態が変わりますので、冠動脈瘤ができることもあるということも聞いています。ですから、これも **lgG4 とは別に anomaly があつた患者さんにとらえてもいいと思います**。

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

>網谷 英介先生

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

>田辺 健吾先生

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

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

>石坂 信和先生

体外循環の手術です。

>田辺 健吾先生

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

>網谷 英介先生

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

>田辺 健吾先生

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

>笠島 史成先生

動脈瘤がある患者さんにステロイド治療、というのにすごい抵抗があります。手術前提で癒着を軽減するためとか、強い炎症所見がある、というときにはステロイドを使うこともあるんですけど…

冠動脈の狭窄病変ではなくて拡張病変にステロイドを使うとすると、何が期待できるのでしょうか。

>網谷 英介先生

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

>笠島 史成先生

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

>網谷 英介先生

そのように考えています。

>笠島 史成先生

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

> 網谷 英介先生

そのような場合の治療の意義についてはよくわかりません。

> 水島 伊知郎先生

3人の先生方に、非常にバラエティーに富んだ症例をご紹介いただきました。

以上で第二部を終わりたいと思います。ありがとうございました。

> 石坂 信和先生

今日は大変有意義な discussion ができたものと思います。

本日は、お忙しいところ大変ありがとうございました。

第2回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会

議事録(案)

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

4. 発言内容

>石坂 信和

第2回のWGを開催させていただきます。

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

>藤永 康成先生

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

(画像の説明のため中略)

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

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

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

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

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

この結果が論文になって、ちょっとしたエビデンスになるということになれば、文言に入れていただくと、

血管炎みたいなものは除外していける可能性はあるのではないかと思います。

> 網谷 英介先生

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

> 藤永 康成先生

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

> 網谷 英介先生

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

> 藤永 康成先生

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

> 百村 伸一先生

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

> 藤永 康成先生

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

> 百村 伸一先生

動脈硬化自体が炎症という考えが強くなってきています。

> 藤永 康成先生

腹部大動脈は瘤の好発部位なので、関連があってもおかしくないと思います。

> 網谷 英介先生

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

> 藤永 康成先生

あります。たぶん、病理所見は同じなのでしょうけど。

> 網谷 英介先生

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

> 藤永 康成先生

腫瘍が大きくなっても、他の臓器に悪さをすることはあまりなくて、この症例では、たまたま腎盂から病変があって、水腎症になってステントが入っていますが、これくらいの大きな病変があっても水腎症にならない方が半分くらいおられます。基本は柔らかい病変なのかなと思います。

> 網谷 英介先生
冠動脈、肺動脈の病変はいかがでしょうか。

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

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

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

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

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

> 百村 伸一先生
そこが知りたいところですね。狭窄があれば血行再建を考えないといけませんし、瘤になれば手術を考えないといけませんけども、そうでなければ経過観察になるのでしょうか。うかつにステロイドは使えないですし。

> 藤永 康成先生
お勧めはしないですね。

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

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

> 石坂 信和
ステロイドを使って瘤が大きくなるということですけども、そもそも動脈硬化があるから動脈瘤ができてくるのかもしれない。自己免疫性膵炎で治療した症例のなかに、最初は気がつかないような動脈周囲炎だったのだけど、どんどん動脈瘤が大きくなる症例、そのような経験はありますか。
AIP を治療する時でも、動脈の拡張等には留意すべきであるということですね。

>藤永 康成先生

そう思います。

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

>石坂 信和

百村先生、他の血管炎と比べて何かありますか。

>百村 伸一先生

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

>網谷 英介先生

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

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

>藤永 康成先生

確認ですけど、血管炎のガイドラインですか。

>百村 伸一先生

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

>石坂 信和

IgG4 関連血管炎だけでガイドラインを作成することにはならないと思いますので、そういうものが注目されていて、割と多くあるのだということを匂わせていただくのがいいのではないかと思います。

>百村 伸一先生

一応、コメントを書いております。

(中略)

>石坂 信和

集めていく段階では、他臓器病変がなければ、慎重にした方がいいということですね。逆にいうと、AAA で腫れていて、血中 IgG4 が高くなくても、そういう IgG4 関連疾患があるかも知れませんし。そこら辺のところは、情報収集の入り口ということであって、非 IgG4 関連とかあまり言い切らないで。

>藤永 康成先生

そう思います。ぜひ、そこは調べていただくのがいいと思います。

>石坂 信和

網谷先生、いかがでしょうか。

>網谷 英介先生

データをもっともっと蓄積していかないと。まだよくわかっていないところがあると思います。

>石坂 信和

(ポイントは)局在と厚さですね。また、おうかがいさせていただきたいと思います。

今日はお忙しいところどうもありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班
病理（兼・放射線科）分科会議事録

日時：平成 30 年 1 月 20 日（土）14 時～16 時 30 分

会場：金沢大学附属病院放射線科医局

参加者：能登原憲司、藤永康成、井上大、小山貴

1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂について 進行：藤永康成（信州大学）

- 改定の経緯についての説明（藤永）
- 膵癌を示唆する所見を認めた場合の注意喚起が重要（病理組織の採取、専門家への紹介などの重要性を強調）（藤永、井上）。
- 4cm 以下の AIP と膵癌を比較すると、capsule-like rim は実は出現頻度が低い、特異度が高いため重要性を強調してもよい（藤永）。
- 膵病変のみに注目すると Lymphoma との鑑別は難しいことがある（藤永）。

診断基準の文言の修正

- MRCP: 現在の draft に大きな修正は不要。狭細部からの分枝膵管の評価は困難なことが多い、という記述がよい（井上、小山）。
- Dynamic MRI の扱いについて：推奨される（井上、藤永）。Speckled enhancement を確認するには dynamic が必須。CT でも細かい撮影条件で施行されていればきれいに認められる（藤永）。
- CT, MRI はまとめて記載し（capsule-like rim も CT だけでみられるわけではない）、可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック 撮像を推奨する（全員の合意）。単純 MRI は CT よりも病変を明瞭に描出、については膵癌との検討が十分でないため記載しない（全員の合意）。主膵管貫通像は実際には頻度が低いため、みられることがある、が誤解のない表現である（藤永）。T2 強調で capsule-like rim が低信号であることは重要で（小山）、記載しておく。
- 膵癌を示唆する所見について：動脈の変化は、自己免疫性膵炎ではあっても壁の不整で、高度狭窄は膵癌に特徴的（井上）。神経周囲浸潤は特殊な撮像が必要なので記載しない（藤永）。“膵癌に特異的”という表現は相応しくなく、“膵癌を示唆する所見”とする。改定案では、EUS-FNA による組織診断は限局性病変で ERCP を行わない場合には必要とされ、癌が疑わしい場合に強調して推奨することには矛盾があるかもしれないので、“膵癌の可能性を考慮し慎重に診断を進める”という表現にする。
- 少し時間を置いて、3 人で再度内容を審議し、川先生に報告する。

2) 自己免疫性膵炎・放射線診断のためのガイドンス作り 進行：能登原憲司（倉敷中央病院）

方針

- 目的：放射線科医のための診断ガイドの作成

- ガイドラインはこの場合、そぐわない（全員の合意）。ただし、現時点で名称は決められず、“ガイドダンス（仮称）”とする。
- 自己免疫性膵炎の疑われる所見を紹介し、見逃すことがないように啓蒙することも重要（井上）。
- 一般の放射線科医を対象とする（藤永先生の質問への能登原の回答）。
- アトラス的な内容にすることも検討。
- Specificity を重視するべきか、sensitivity か（小山）？ 最大公約数の specificity（藤永）。
- 文献検索は行う。
- 専門家委員会には、角谷先生、蒲田先生、入江先生に入ってください。

作成の進め方

- 作成委員（藤永、小山、井上）による分担執筆、その後、全員でチェック。必要であれば、放射線関連の学会の際に分科会を開催。
- 症例検討会の開催を検討する。
- 専門家委員会による評価：メンバーは角谷先生、蒲田先生、入江先生。
- 班会議の活動の一環として行われる。報告書を作成し、英文誌に報告（日本の学会誌を想定）。2年後までに完成させる。
- 委員長は藤永先生にお願いする。

3) 症例検討

時間の都合で今回は割愛。

来年 8 月 31 日から開催される消化器画像診断研究会（金沢）の際、サテライトで症例検討会を行うことを検討する。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班
病理分科会議事録

日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）12 時 30 分～

会場：金沢大学附属病院放射線科医局

参加者：能登原憲司、全 陽、佐藤康晴

1) 目的： IgG4 関連疾患と mimicker との鑑別診断

形質細胞型キャスルマン病をはじめとする様々な炎症性疾患において、病理学的ならびに血清学的に IgG4 関連疾患の診断基準を満たすことがある。ある程度の経験を積んだ病理医や臨床医であれば一定のレベルで鑑別することは可能であるが、多くは各個人の主観によるところが大きい。

現在のところ、客観的に両者を鑑別する鋭敏なバイオマーカーや病理所見は確立されていない。そこで、病理分科会では客観的に mimicker との鑑別に有用な指標を見出すことを目標とした。

2) 方 法

まずは、病理分科会のメンバーが mimicker と診断した病理標本ならびに臨床データを持ち寄り、標本を観察しながら検討することとした。

病理分科会メンバーのみならず、多くの病理医が参加する、平成 30 年 6 月 21 日～23 日に札幌市で開催される第 107 回日本病理学会総会において、その検討会を行うこととした。

行う際には事前に岡崎班を通じて、開催日時をアナウンスし出来る限り多くの参加者を募ることとした。

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 関連疾患の確診群、準確診群、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は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、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 関連疾患の確診群、準確診群、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ーが完全であるため、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・自己免疫性膵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の意見があった。
- ・ 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。自己免疫性膵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筵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、葉田威 (京都大学)

葉田先生より、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>

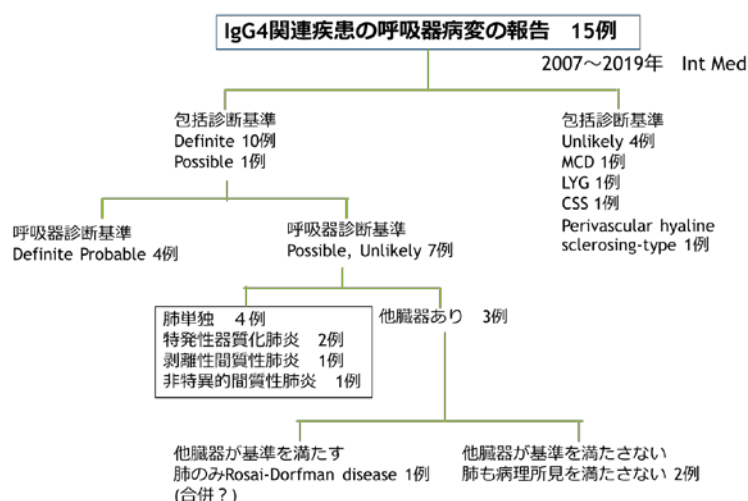
1)ー①臨床現場で頻度の高い鑑別疾患 (源)

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・キャッスルマンは除外)」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、キャッ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キャッ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ッスルマン病が 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、冠動脈一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、午後で開催された、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する（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、整合性を諮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, 様々な眼組織に腫瘍, 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)

準確定診断群(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ます, 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。