

別添1

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

令和2年度～4年度 総合研究報告書

研究代表者 中村 誠司

令和5年(2023)年 3月

目次

I. 構成員名簿	6
II. 総合研究報告	11
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究	
研究代表者 中村 誠司	
九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野	
III. 分担研究報告	
1. IgG4 関連消化器疾患分科会報告	18
正宗 淳	
東北大学大学院医学系研究科 消化器病態学分野	
2. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に関する研究	
新たな唾液腺病変としての“耳管腺”の検討	26
高橋 裕樹	
札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学	
3-1. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2011 改訂版 (2020) の作成	
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	29
3-2. 日本人腎患者における 2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準の検証 :	
日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) による後方視的多施設研究	31
3-3. IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究	33
3-4. 2019ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患診断における	
疾患特異的自己抗体陽性の意義に関する研究	35
3-5. IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子に関する研究	37

- 3-6. IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)における補体系の役割
日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ(WG)による多施設研究-----39
- 3-7. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における 2 対以上の腺罹患の臨床的意義に関する研究---41
川野 充弘
金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科
4. 2022 年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の作成-----43
松井 祥子
富山大学 保健管理センター
5. IgG4 関連血管病変の血管濾胞内の T 細胞亜分画の解明に関する研究-----47
笠島 里美
金沢大学医薬保健学類保健学系 病体検査学講座
6. 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---49
赤水 尚史
和歌山県立医科大学 医学部
7. IgG4 関連眼疾患の診断基準、診療ガイドランス、疾患活動性に関する研究-----53
高比良 雅之
金沢大学医学部 眼科
8. IgG4 関連疾患の mimicker 鑑別基準に関する研究-----57
佐藤 康晴
岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学
9. IgG4 関連疾患レジストリに関する研究-----59
石川 秀樹
京都府立医科大学医学部 分子標的予防医学

IV. 分科会報告

1. IgG4 関連消化器疾患分科会報告	63
2. IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）分科会報告	71
3. IgG4 関連腎臓病分科会報告	74
4. IgG4 関連呼吸器疾患分科会報告	78
5. IgG4 関連循環器疾患分科会報告	80
6. IgG4 関連内分泌・神経疾患分科会報告	82
7. IgG4 関連眼疾患分科会報告	86
8. IgG4 関連疾患病理分科会報告	90

V. 分科会議事録

1. IgG4 関連消化器疾患分科会議事録	93
2. IgG4 関連疾患涙腺・唾液腺炎（ミクリッツ病）分科会議事録	99
3. IgG4 関連腎臓病分科会議事録	109
4. IgG4 関連呼吸器疾患分科会議事録	121
5. IgG4 関連循環器疾患分科会議事録	123
6. IgG4 関連内分泌・神経疾患分科会議事録	137
7. IgG4 関連眼疾患分科会議事録	143
8. IgG4 関連疾患病理分科会議事録	146

VI. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌	令和2年度	148
	令和3年度	162
	令和4年度	171
書籍	令和2年度	183
	令和3年度	185
	令和4年度	187
学会発表	令和2年度	189
	令和3年度	194
	令和4年度	203

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
統括研究報告書（令和 2 年度～令和 4 年度）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

研究代表者 中村 誠司
九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 教授

研究要旨

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は本邦から提唱された新しい疾患概念であり、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。診断基準については、改訂された包括診断基準をはじめとし、罹患臓器別に 8 領域の分科会に分けて各臓器別診断基準の検証を進めている。包括的診療ガイドランスについては、修正 Delphi 法によるコンセンサス形成にて 38 の推奨文と解説を作成し、評価委員による評価を行い、パブリックコメントを募集中である。また、患者レジストリについては、2023 年 3 月 31 日時点で参加施設は 64 施設、登録患者数も 800 例となり、当初の目標登録数（500 例）は大きく超えて、稀少疾患の難病プラットフォームの登録数としては本邦でも有数であり、検体数（血液）も 270 例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いた 5 つのゲノム・臨床研究も進めており、京都大学ゲノム医学センターおよび国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）国土班との連携については、採択されたゲノム活用ファンドを活用して、IgG4 関連疾患の予後因子解明を進めている。社会への啓発として、第 4 回 IgG4 関連疾患国際シンポジウムとの併催で市民公開講座（現在もオンデマンド配信）を行っており、患者の会の発足に向けて準備を進めている。3 年間の 8 領域の分科会活動と、計 6 回の班会議による報告と議論を経て、それぞれの領域における研究は概ね予定通りに進んだが、重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準および診療ガイドランスについては現在作成中であり、令和 5 年度を目処に完了させる予定とした。

A. 研究目的

罹患臓器別に分けた 8 領域の分科会により、各臓器疾患について検討し、必要に応じて全体班会議で取りまとめをすることにより、診断基準の確立、重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の新規策定、患者レジストリによる大規模かつ正確な情報収集、全国頻度調査による正確な患者数の把握、診療ガイドラインの作成、社会への啓発活動などを実施することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) 8 領域の分科会で各臓器疾患別診断基準・治療指針を検証した。
- 2) 関連学会や AMED 研究班（国土班）とも連携して、予後因子の抽出などを開始した。
- 3) 実態調査を目的としたレジストリの症例登録数を増した。
- 4) 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、全国調査・重症度判定のための診断基準、重症度分類案、包括的診療ガイドランスの作成を行った。
- 5) 市民公開講座のオンデマンド配信、ホームページの作成、患者の会設立等により、社会への啓発活動を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

3 年間の 8 領域の分科会活動と 6 回の班会議・レジストリ委員会（WEB）による議論を経て、概ね予定通り達成された。

研究の結果は以下の通りである。

① IgG4 関連疾患（包括疾患名）について

(1) IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂・検証

2020 年に IgG4 関連疾患に関する包括診断基準を改訂し、その改訂包括診断基準を日本リウマチ学会の国際誌に掲載し、さらに翌年には日本語版も日本内科学会に掲載した。改訂包括診断基準については検証を進め、旧包括診断基準より感度、特異度も向上していることが実証され、多施設での前向きな検証を進めた。

(2) 診療ガイドランスの作成

令和 2 年 12 月に開催された全体会議（Web 会議）にて、包括的診療ガイドランスの作成についての方向性が検討された。その後、「包括的診療ガイドランス作成 WG」を設置し、川野充弘（腎臓病分科会長）を中心に WG 委員の選出を行った。その WG で 38 の推奨文と解

説を作成しており、草案は完成間近である。令和4年度第2回全体班会議の協議で班員の了解を得て、パブリックコメントを募集している。

(3) 重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定

重症度分類(疾患活動性指標)の作成のため、令和3年度から令和4年度に「重度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けたワーキンググループ」を3回開催し、臓器ごとの治療介入の必要性を3段階程度にグレーディングすることで、包括的な指標を作成することとなり、各分科会での検討を開始した。

(4) 患者レジストリの構築とデータ収集

患者レジストリの参加施設は64施設となり、登録患者数も800例(令和5年3月31日時点)と、目標登録数(500例)を大きく上回っており、希少疾患の難病プラットフォームの登録数としては、本邦でも有数である。また、検体数(血液)も270例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いた5つのゲノム・臨床研究も進められている。

(5) 社会に対する啓発(市民講座開催や患者の会設立)

患者の会発足のためにキックオフミーティングを行い、患者の会HP(研究班のHPともリンク)も作成を開始した。また、令和3年12月に北九州で第4回IgG4-RD国際シンポジウムとの併催で市民公開講座を行ったが、現在もオンデマンド配信(https://yab.yomiuri.co.jp/adv/IgG4_2021/)を行っており、本疾患に対する社会への啓発を継続して行った。

② 自己免疫性膵炎(AIP)について

(1) AIP診療ガイドライン2013改訂

2020年8月から9月に日本膵臓学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020として、「膵臓」誌で発表した。

(2) AIP臨床診断基準2018の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並び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委員を対象にAIP臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行い、36名より回答があった。診断基準2018の検証すべき項目として、MRCP所見を診断項目に採用したこと(22/36)、EUS-FNAによる癌の否定(14/36)、ステロイド治療の効果(12/36)などが挙げられた。診断基準2018で診断できなかった経験が36名中12名にあった。今後、FNA検体を対象とした組織診断基準の検討の必要性ありと回答したのは36名中29名であった。2型AIPの診断基準の追加の検討が必要と回答したのは36名中20名であった。その他、次の改訂に向けての検討項目として、国際コンセンサス診断基準との整合性、他の膵外病変、バイオマーカーなどの回答があった。23施設より、1型AIP 1606例、2型AIP 42例が集積された。

JPS2018で確診が1301例、準確診が223例、JPS2011で確診が1261例、準確診が101例、ICDCで1型確診が1429例、1型準確診が71例、2型確診が15例、2型準確診が27例であった。JPS2018の診断率向上に寄与した項目は、MRCPが107例、腎病変が4例、ステロイド反応性が60例、FNAによる癌の除外が28例であった。JPS2018で診断できずICDCで診断できた症例は48例、2型は42例、その他が6例であった。膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例も少数認められた。手術によって診断された症例は、2型AIPの1例と1型AIP限局型13例であった。

(3) AIPに合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

115例の嚢胞性病変症例について解析した。大きさによらず静脈瘤形成など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。J Hepatobiliary Pancreat Sci誌で発表した。

(4) AIPに対するアザチオプリン(AZA)の寛解維持効果の有効性・安全性に関するsystematic review/meta-analysis

EMBASE/Medline/SCOPUSから論文を検討しメタ分析を行なった。今回のメタ解析では、再発したAIPに対してAZAを投与した患者のうち、14/99人(14.1%)が再燃した。一方、AZAを使用しなかった患者では、20/72(27.8%)が再燃した。AZAを使用した患者の再燃リスクの統合Odds比は、Pet法による固定効果モデルを用いて0.32($p=0.01$ 、異質性(I^2)=53.2%)と推定された。今回のシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、AZAのAIPの再燃防止効果が初めて示され、ステロイド治療の中止で再燃するAIP患者の維持療法としてAZAを使用することが支持された。J Gastroenterol誌で発表した。

(5) AIPにおけるthiopurine製剤使用の臨床研究

「AZAによるAIPのステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画しAMED「臨床研究・治験推進研究事業」に応募するも不採択となった。特定臨床研究「1型AIPを対象としたAZAによるsteroid free寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」の計画を進めた。

(6) AIPの長期予後に関する後ろ向き疫学研究

20施設から1555症例を集積した。解析対象1378例中64例(4.6%)に死亡を認めた。主な死因は悪性腫瘍(39.1%)、感染症(23.4%)であった。AIP診断からの膵癌有病率は3年後で0.6%、5年後で0.9%、10年後で2.5%であった。

(7) 免疫染色によるAIPのADMと膵癌の鑑別

研究プロトコルの作成を進めた。

(8) 免疫チェックポイント阻害薬によるirAE膵炎の実態調査

1次調査を行い35施設96例を集積し、2次調査の準備を進めている。

(9) 炎症性腸疾患患者に合併するAIPの実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」

のうち 23 施設が参加予定となった。倫理委員会での一括審査は終了した。各施設において研究実施許可手続きを進めた。

③ IgG4 関連硬化性胆管炎について

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

日本胆道学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で IgG4-SC 臨床診断基準 2020 を発表した。IgG4-SC 診療ガイドライン、AIP 臨床診断基準 2018 との整合性を重視し、疫学的調査の結果をもとに予後は”unclear”から”良好”に変更した。胆管像、胆管壁肥厚の把握、ERC を施行せずに診断可能な場合を記載した。合併疾患として腎病変を追加した。これまでオプションとなっていたステロイド治療の効果を診断項目に追加した。IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査を行うため、研究計画の倫理審査の準備を進めた。

(2) 全国疫学調査の結果解析

解析結果を J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌、Dig Liver Dis 誌、J Gastroenterol Hepatol 誌で発表した。

(3) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

①病理組織学的に診断されたびまん型 10 例、②病理組織学的に診断された限局型 7 例、③ステロイドに反応したびまん型 149 例、④ステロイドに反応した限局型 4 例、AIP あるいは IgG4-SC に合併した胆嚢癌 3 例が集積された。アンケート調査の結果に基づき、ワーキンググループを立ち上げる予定となった。

④ IgG4 関連涙腺・唾液腺炎について

涙腺・唾液腺病変は IgG4 関連疾患の好発病変の 1 つであり、2020 年には主にエキスパートオピニオンをもとに IgG4 涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) 診断基準を改訂した (以下、改訂基準 2020)。ただし、非侵襲的な項目として「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」(ミクリッツパターン) が採用されているが、この項目の精度はこれまで検証されていなかった。そこで「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」の妥当性を中心に、改訂基準 2020 を検証するため、後方視的ではあるが、涙腺・唾液腺病変を有する症例を集積し、検討した。改訂基準 (2020) の感度・特異度・陽性的中率は、生検施行例を対象にした場合、91.7%・100%・93.3%、さらにミクリッツパターンのみであっても、84.4%・97.6%・98.5%を示し、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」を含む改訂基準 (2020) は臨床診断基準として適当であると考えられた。さらなる改善のため、顎下腺エコーや耳管腺生検など新たなモダリティについても検討中である。

⑤ IgG4 関連腎臓病について

(1) IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の検証 (validation) と改訂

多施設より IgG4 関連腎臓病 55 例、mimicker 50 例を集めて 2011 年に作成した診断基準の validation を行い、改訂診断基準 2020 を作成した。旧基準の感度は 72.7%、特異度は 90.0%であったが、診断基準を改訂した結果、感度 90.9%、特異度 90.0%と特異度を下げることなく、感度が大幅に上昇した。主な改訂点は、腎外病変に病理所見 (5a) に加えて 4 つの臨床・画像所見 (1. 両側涙腺腫脹、2. 両側顎下腺あるいは耳下腺腫脹、3. 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、4. 後腹膜線維症の画像所見) を 5b として 5a と併記し、IgG4 関連疾患に特徴的な腎外病変が、臨床・画像所見で認められた場合には、腎外病変の IgG4 関連疾患に特徴的な病理所見と同等に扱うことができるようにした点である。成果は、日本腎臓学会誌 (2021 年 63 巻 2 号) 並びに Clin Exp Nephrol (2021;25:99-109) に発表した。

(2) IgG4 関連疾患診療ガイドラインの作成

IgG4 関連疾患に関する臨床疫学的エビデンスの蓄積は未だ乏しく、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの策定は现阶段では困難なため、IgG4 関連疾患を専門としていない医師が日常診療の中でこの疾患を疑い、診断ならびに治療方針決定のために専門家への紹介が必要か否かを検討する際に役立つガイドとして、IgG4 関連疾患診療ガイドラインの作成を計画した。

① IgG4 関連疾患を鑑別疾患として想起する契機となり得る情報、および② 鑑別疾患として挙げられた IgG4 関連疾患の疑いを強める・弱める根拠となり得る情報の推奨文を 38 項目作成し、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定する作業を進めており、95%程度が完成している。

(3) IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の長期予後調査

多施設共同で、95 例の長期予後を検討した (観察期間中央値 71 ヶ月)。最終観察時に 68%の症例が CKD となっていたが、末期腎不全もしくはクレアチニンが倍化した症例は 3 例のみであり、死亡は 11 例で一般人口に比して死亡率の増加はなかった。ステロイドの有害事象に関しては、心血管イベントは 9 例に認め、発症率は 1.61/100 人・年、椎体骨折は 0.88/100 人・年であった。ほとんどの患者でステロイドの維持療法が必要であること、腎臓の長期予後は比較的良好であること、ステロイドの長期投与による有害事象に注意が必要であることが明らかとなった。

⑥ IgG4 関連呼吸器疾患について

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準は、包括診断基準にて IgG4 関連疾患と鑑別が困難な呼吸器疾患を除外するために作成したが、専門医でも鑑別困難な症例 (IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎、多中心性キャスルマン病など) との鑑別が問題であった。そこで線維化や血管炎の病理所見やステロイド治療の反応性などを調査し、これらの疾患は IgG4 関連呼吸器疾患とは異なるカテゴリーであることを明らかにした。また米国・欧州リウマチ学会 (ACR/EULAR) の分類基準の

呼吸器に関する Inclusion criteria などとも参照して検討し、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の改訂案を作成した。この「2022 年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」は本研究班で承認を得た後、呼吸器学会の追認を得て、日本呼吸器学会和文雑誌に投稿・受理された。同一内容を英文学会誌 Respiratory Investigation にも投稿中である。改訂呼吸器疾患診断基準の主な改訂箇所は、I) 画像所見に傍椎体帯状軟部陰影を追記、II) 付記にステロイド治療の反応性を記載、III) 典型的な花筈状線維化と閉塞性血管炎の病理写真を添付し解説等である。この内容は 2023 年 4 月の呼吸器学会学術集會にて学会員にも報告する予定である。

⑦ IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症について

平成 30 年に提唱された IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準の有用性について、関連施設より新たに IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症及びその mimicker を 202 例収集し検討したところ、感度がやや低い (58.5%) ものの特異度が高いこと (100%) が明らかになった。新診断基準には、画像項目に心膜を追加し、病理項目に、好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見に IgG4/IgG 比 8%以上を追加することにより、診断精度がより高められることが推察された。偽陰性 IgG4-RD の特徴としては、血清 IgG、IgG4、IgE 低値は、C3・C4 高値、血管単独病変が多かった。血管単独病変は、瘤形成などは重症度かつ緊急性のある病変であり、診断基準については今後の更なる検討が必要であると思われた。

IgG4 関連腹部大動脈瘤 (IgG4-AAA) 症例は、非 IgG4-AAA 症例 及び 動脈硬化性大動脈瘤 (aAAA) 症例と比較して、EVAR 前に血清 IL-6 が高く、EVAR 後には血清 MMP-9 が高く、術前術後の動脈瘤径が大きいことが示された。IgG4-AAA の場合、EVAR 後 24 カ月経過しても IgG4 関連疾患としての活動性が持続し、血清 IgG4 が高いことは予後にとって重要である事が推測された。

IgG4-AAA 症例の中で、術前では、IgG4-AAA-up 群は IgG4-AAA-down 群に比べて単球数および好酸球数が多く、IgG4/IgG 比も高かった。術前血清 IgG4 値は両群間に差はなかった。術後では、IgG4-AAA-up 群は動脈瘤径が大きく、PAF が厚くなり、MMP-9 と IL-6 が増加した。特に EVAR 後では、IgG4-AAA-up 群の大部分では動脈瘤径を増大したが、IgG4-AAA-down 群では全ての症例において動脈瘤径は縮小し対症的であった。IgG4-AAA-up 群は EVAR の前後で一貫して IgG4/IgG 比が有意に高値を示した。

⑧ IgG4 関連神経・内分泌疾患について

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

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。

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案および重症度分類案を策定し、診断基準案については Endocr J. 2021;68(1):1-6. に proposal として報告した。IgG4 関連疾患 (内分泌神経領域) 診療ガイドライン作成に関する質問表の内分泌神経領域分科会案を作成した。

⑨ IgG4 関連眼疾患について

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改訂案として、「視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」との記載を追加した。また、鑑別すべき疾患として、MALT リンパ腫に限らずに、「眼窩に発症するリンパ腫」とする記載に改めた。これらの改定案を日本眼腫瘍学会において公表したが、改変点を指摘する議論は無かった。

IgG4 関連眼疾患の重症度分類については、視神経症により視力低下 (両眼とも矯正視力が 0.7 未満、あるいは片眼が 0.5 未満) をきたす病態を重度、一方でステロイド内服治療を要さない程度の病態を軽度とする案を本年度の日本眼腫瘍学会において報告した。

IgG4 関連疾患の診療ガイドランスについて、眼疾患に関連する項目を検討し、その解説文を作成した。疾患活動性指標の作成にあたり、眼疾患に関連する項目につき討議した。

D. 考察

3 年間の本研究班の活動から得られた研究成果から、包括的診断基準および臓器別診断基準の改訂および検証が進められ、全国頻度調査も 1 次調査から 2 次調査に移行している。

採択されたゲノム活用ファンドを活用し、京都大学ゲノム医学センターおよび AMED (国土班) と連携しており、患者サンプルを収集した患者レジストリの臨床データと結合し、IgG4 関連疾患の予後因子解明を進める。

第 4 回 IgG4-RD 国際シンポジウムと併催した市民公開講座のオンデマンド配信を続けるとともに、一般向けの HP も開設しており (<http://igg4.jp/>)、本疾患の解説を掲載して難病情報センターとリンクさせることで、社会への啓発を継続する。

患者の会も設立に向け、患者の中から世話人を選出して内諾を得ており、今後はパンフレットの作成を予定している。

重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準および診療ガイドランスについては、引き続き活動を継続し、

令和5年度にはその作成を終える予定である。

E. 結論

関連8領域の分科会活動と計6回の班会議による報告と議論を行っており、3年間においてそれぞれの領域における研究は概ね予定通りに進んだが、重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準および診療ガイドラインについては現在作成中であり、令和5年度中の完成を目指すこととした。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi Y, Kimura S, Yano E, Yoshimoto S, Saeki A, Yasukochi A, Hatakeyama Y, Moriyama M, Nakamura S, Jimi E, Kawakubo-Yasukochi T.: Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1870(2):119404, 2023.
- 2) Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, Rafiul Haque ASM, Furusho K, Sakamoto M, Kai K, Kibe K, Hatakeyama-Furukawa S, Ito-Ohta M, Maehara T, Nakamura S.: CD163+ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF κ B signaling. *Arthritis Rheumatol.* 74(5):892-901, 2022.
- 3) Munemura R, Maehara T, Murakami Y, Koga R, Aoyagi R, Kaneko N, Doi A, Perugino CA., Della-Torre E, Saeki T, Sato Y, Yamamoto H, Kiyoshima T, Stone JH., Pillai S, Nakamura S.: Distinct disease-specific Tfh cell population in two different fibrotic disease: IgG4-related disease and Kimura's disease. *J Allergy Clin Immunol.* 150(2):440-455. e172022, 2022.
- 4) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K, and the Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease: Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 37(6):1022-1033, 2022.
- 5) Kaneko N, Moriyama M, Maehara T, Chen H, Miyahara Y, Nakamura S.: Orchestration of Immune Cells Contributes to Fibrosis in IgG4-Related Disease. *Immuno.* 2(1):170-1842022, 2022.
- 6) Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Notohara K, Satou A, Moriyama M, Nakamura S, Sato Y.: CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *Pathol Int.* 72(1):43-52, 2022.
- 7) Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A.: The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol.* 56:869-880, 2021.
- 8) Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K: Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Digest Liver Dis.* 53(10):1308-1314, 2021.
- 9) Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Liu H, Della-Torre E, Murphy SJH, Ghebremichael M, Wallace ZS, Bolster MB, Harvey LM, Mylvaganam G, Tuncay Y, Liang L, Montesi SB, Zhang X, Tinju A, Mochizuki K, Munemura R, Sakamoto M, Moriyama M, Nakamura S, Yosef N, Stone JH, Pillai S.: CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 147(1):368-82, 2021.
- 10) 前原 隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司: IgG4 関連疾患の病態. *臨床免疫・アレルギー科* 75(4):443-446, 2021.
- 11) Ishiguro N, Moriyama M, 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, Nakamura S.: Activated M2 macrophage contributes to the pathogenesis of IgG4-related disease via TLR7/IL-33 signaling. *Arthritis Rheumatol.* 72(1):166-178, 2020.

- 12) Higashioka K, Ota Y, Maehara T, Moriyama M, Ayano M, Mitoma H, Akahoshi M, Arinobu Y, Horiuchi T, Nakamura S, Akashi K, Niiro H. : Association of circulating SLAMF7⁺ Tfh1 cells with IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. BMC Immunol. 21(1):31, 2020.
- 13) 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. : Up-regulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 30(4):729-737, 2020.
- 14) Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. : The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. Mod Rheumatol. 30(2):379-384, 2020.

他、各分担研究報告書参照

2. 学会発表

各分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

各分担研究報告書参照

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和 2 年度～令和 4 年度）

IgG4 関連消化器疾患分科会報告

分科会長 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

研究分担者

内田一茂 高知大学医学部消化器内科 教授
田中篤 帝京大学医学部内科学講座 教授
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 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
能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長
岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究協力者

中沢貴宏 名古屋市立大学消化器代謝内科学 非常勤講師
窪田賢輔 横浜市立大学付属病院内視鏡センター 教授

研究要旨

消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、検討を行った。令和 2 年度～4 年度は、AIP については、診療ガイドライン 2013 の改訂、臨床診断基準 2018 の検証、AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査、AIP に対する AZA の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究、AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究、免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査が進められた、IgG4-SC については、全国疫学調査の結果が解析され、臨床診断基準 2020 の検証、IgG4 関連胆嚢炎の病態解明を進められた。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIH については、病理標本のレビューによりその実態が明らかになり、IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながる事が期待される。IgG4 関連消化管病変については、症例の集積が進んでおり、今後の解析が待たれる。

A. 研究目的

本邦から新しい疾患概念として提唱された IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、他の分科会と連携し、(1) 診断基準の検証と改訂、(2) 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定、(3) 患者レジストリの継続実施とデータの解析、(4) 全国頻度調査結果の解析と評価、(5) 診療ガイドラインの作成、(6) AMED 難病実用化研究事業との連携、(7) 社会への啓発活動を進める。

B. 研究方法

令和 2 年度～令和 4 年度は以下の研究を計画した。

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

ワーキンググループを組織し、重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

2. 自己免疫性膵炎（AIP）

(1) AIP 診療ガイドライン 2013 改訂

パブリックコメントを募集し、改訂作業を進める。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並び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委員を対象に AIP 臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(3) AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

AIP に合併する嚢胞性病変の実態とステロイド治療の有効性を明らかにするためにアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(4) AIP に対するアザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis

AIP の再発予防および寛解維持に対する AZA の有効性が報告されているが、その多くはケースシリーズであり、無作為化対照試験は行われていない。AIP 患者の維持療法としての AZA の臨床効果を明らかにするために、このテーマに関する既存の文献のシステマティックレビューとメタアナリシスを行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(5) AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究

「アザチオプリン(AZA)による AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画し、AMED「臨床研究・治験推進研究事業」に応募する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(6) AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者と日本膵臓学会 AIP 分科会委員を対象に、AIP の長期予後に関する調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(7) 免疫染色による AIP の acinar-ductal metaplasia と膵癌の鑑別

AIP と膵癌の切除材料を用いて免疫染色を行う。Acinar-ductal metaplasia (ADM) と膵癌の鑑別のために、CD56、CD13、CK7、CK19、MUC6、MUC1、Bcl-10 c-terminal portion、Nestin、Notch1、 β -catenin、p16 (INK4a)、Pdx1、SOX9、Gata6、Nkx6.1 の発現を検討予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(8) 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査

1 次調査では 2016 年 1 月～2022 年 7 月の期間において irAE 膵炎が疑われた症例数を調査する。2 次調査では症例調査票を用いて irAE 膵炎の臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(9) 炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」の班員が所属する施設を 2017～2021 年に受領した 16 歳以上の IBD 患者を対象とした調査を行う。IBD 患者における AIP (1 型、2 型) の合併率、IBD 患者における AIP の特徴、AIP の有無による IBD の特徴を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

パブリックコメントを募集し、改訂作業を進める。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) 全国疫学調査の結果解析

全国疫学調査の結果を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(3) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

IgG4 関連胆嚢炎の臨床像を明らかにするためアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

(1) 全国実態調査

IgG4-SC 全国調査における、IgG4 関連肝病変と IgG4-AIH の項目(肝生検含む)を調査する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

5. IgG4 関連消化管病変

(1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変が疑われる症例について、研究班を対象にアンケート調査を行う。文献検索を行い、これまでに報告された IgG4 関連消化管病変を拾い上げる。二次調査では、消化管病変の臨床情報、病理検体、画像データの収集、併存する IgG4 関連疾患についての調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

令和2年度は、消化器疾患分科会の研究分担者・研究協力者9名からなるワーキンググループを組織し、重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標について検討を進めた。臓器横断的な検討が必要と考えられたため、令和3年度より分科会横断的なワーキンググループで検討されることになり、消化器疾患分科会としての作業は終了した。

2. 自己免疫性膵炎

(1) AIP 診療ガイドライン 2013 改訂

2020年8月から9月に日本膵臓学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020として、「膵臓」誌で発表した。

(2) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並び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委員を対象に AIP 臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行い、36名より回答があった。診断基準 2018 の検証すべき項目として、MRCP 所見を診断項目に採用したこと(22/36)、EUS-FNA による癌の否定(14/36)、ステロイド治療の効果(12/36)などが挙げられた。診断基準 2018 で診断できなかった経験が36名中12名にあった。今後、FNA 検体を対象とした組織診断基準の検討の必要性ありと回答したのは36名中29名であった。2型 AIP の診断基準の追加の検討が必要と回答したのは36名中20名であった。その他、次の改訂に向けての検討項目として、国際コンセンサス診断基準との整合性、他の膵外病変、バイオマーカーなどの回答があった。23施設より、1型 AIP 1606例、2型 AIP 42例が集積された。JPS2018 で確診が1301例、準確診が223例、JPS2011 で確診が1261例、準確診が101例、ICDC で1型確診が1429例、1型準確診が71例、2型確診が15例、2型準確診が27例であった。JPS2018 の診断率向上に寄与した項目は、MRCP が107例、腎病変が4例、ステロイド反応性が60例、FNA による癌の除外が28例であった。JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例は48例、2型は42例、その他が6例であった。膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例も少数認められた。手術によって診断された症例は、2型 AIP の1例と1型 AIP 限局型

13例であった。

(3) AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

115例の嚢胞性病変症例について解析した。大きさによらず静脈瘤形成など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。J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で発表した。

(4) AIP に対するアザチオプリン(AZA)の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis

EMBASE/Medline/SCOPUS から論文を検討しメタ分析を行なった。今回のメタ解析では、再発した AIP に対して AZA を投与した患者のうち、14/99人(14.1%)が再燃しました。一方、AZA を使用しなかった患者では、20/72(27.8%)が再燃した。AZA を使用した患者の再燃リスクの統合 Odds 比は、Pet 法による固定効果モデルを用いて 0.32 ($p=0.01$ 、異質性 (I^2) =53.2%) と推定された。今回のシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、AZA の AIP の再燃防止効果が初めて示され、ステロイド治療の中止で再燃する AIP 患者の維持療法として AZA を使用することが支持された。J Gastroenterol 誌で発表した。

(5) AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究

「AZA による AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画し AMED「臨床研究・治験推進研究事業」に応募するも不採択となった。特定臨床研究「1型 AIP を対象とした AZA による steroid free 寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」の計画を進めた。

(6) AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究

20施設から1555症例を集積した。解析対象1378例中64例(4.6%)に死亡を認めた。主な死因は悪性腫瘍(39.1%)、感染症(23.4%)であった。AIP 診断からの膵癌有病率は3年後で0.6%、5年後で0.9%、10年後で2.5%であった。

(7) 免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別

研究プロトコールの作成を進めた。

(8) 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査

1次調査を行い35施設96例を集積し、二次調査の準備を進めている。

(9) 炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」のうち23施設が参加予定となった。倫理委員会での一括審査は終了した。各施設において研究実施許可手続きが進められた。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

日本胆道学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で IgG4-SC 臨床診断基準 2020 を発表した。IgG4-SC 診療ガイドライン、AIP 臨床診断基準 2018 との整合性を重視し、疫学的調査の結果をもとに予後は”unclear”から”良好”に変更した。胆管像、胆管壁肥厚の把握、ERC を施行せずに診断可能な場合を記載した。合併疾患として

腎病変を追加した。これまでオプションとなっていたステロイド治療の効果を診断項目に追加した。IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査を行うため、研究計画の倫理審査の準備を進めた。

(2) 全国疫学調査の結果解析

解析結果を J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌、Dig Liver Dis 誌、J Gastroenterol Hepatol 誌で発表した。

(3) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

①病理組織学的に診断されたびまん型 10 例、②病理組織学的に診断された限局型 7 例、③ステロイドに反応したびまん型 149 例、④ステロイドに反応した限局型 4 例、AIP あるいは IgG4-SC に合併した胆嚢癌 3 例が集積された。アンケート調査の結果に基づきワーキンググループを立ち上げる予定となった。

4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

(1) 全国実態調査

IgG4-SC 全国調査で、IgG4 関連肝病変と IgG4-AIH の項目 (肝生検含む) も調査し、65 例の IgG4-AIH 確診・準確診・疑診が報告され、IgG4-SC1096 例中 61 例で肝生検の記載があった。

これらのうち IgG4 免疫染色が評価できた 38 例を対象とした。AIH と診断された症例は 8 例 (薬物性肝障害と要鑑別 1 例を含む) で、5 例が IgG4 陽性細胞 >10/HPF を満たし、IgG4/IgG 比は評価できた 2 例中 1 例で >100% となった (IgG4-AIH 可能性例)。組織学的には通常の AIH と差はなく、花筈状線維化や閉塞性静脈炎はなかった。IgG4-HP 可能性例は 10 例 (形質細胞破碎をきたした 1 例を含む) で、評価可能であった 9 例中 7 例で IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% であった。花筈状線維化や閉塞性静脈炎はなかった。中沢分類の記載があった 8 例中、1 型 : 1 例、2a 型 : 3 例、2b 型 : 1 例、3 型 : 2 例、4 型 : 1 例であった。胆汁うっ滞性変化のみで炎症細胞浸潤の乏しい肝生検が 12 例あり、中沢分類の記載があった 6 例中 5 例は 1 型であった。

5. IgG4 関連消化管病変

(1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変が疑われる症例について研究班を対象にアンケート調査を行い、43 症例 (11 施設) が集積された。文献検索もを行い、研究班以外の施設から論文報告された 28 症例を拾い上げた。令和 5 年 3 月時点で、27 症例の臨床情報、放射線画像、内視鏡画像、病理画像を集積し、データ解析を進めた。

D. 考察

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

AIP の重症度は、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、臓器障害により判定されている。ワーキンググループでの検討では、ステロイド反応性に基づく場合は重症度診断を疾患診断時には行うことができないことや、嚢胞ドレナージや外科手術を要する症例の扱いな

どが今後の課題と考えられた。疾患活動性指標については、臓器固有の活動性指標を作成する場合、全身疾患としての活動性をどのように反映させるかについて他分科会の動向にあわせて進める必要があると考えられた。

2. 自己免疫性膵炎 (AIP)

2018 年に AIP 臨床診断基準が、2020 年に AIP 診療ガイドラインが改訂された。臨床診断基準の検証では、MRCP、腎病変、ステロイド反応性、FNA による癌の除外は診断率向上に寄与していた。一方、JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例や、膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例、手術によって診断された症例の扱いなどが今後の課題である。

AIP における嚢胞性病変症例については、大きさによらず静脈瘤形成など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。

AIP は、ステロイド反応性は良好であるものの再燃が多くステロイド依存性が問題となる。本邦では、チオプリン製剤 (AZA) はステロイド依存性のクローン病の寛解導入・維持、ステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持、治療抵抗性リウマチ性疾患 (膠原病) などに保険適応があるが、AIP に対する適応はない。AIP については海外での薬事承認がなく、公知申請もできない状況である。今回論文報告した meta-analysis の結果から、AIP における AZA の再燃予防効果が示唆された。AZA による AIP の寛解維持の効能効果追加承認に向けて、特定臨床研究「1 型 AIP を対象とした AZA による steroid free 寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」を計画中である。

AIP の長期予後については、死亡まで通院していた症例が少ないことから、一般人口との比較は正確でないものの、標準化死亡比は 0.53 と算出され、生命予後は良好と考えられた。一方、膵癌の標準罹患比は 3.21 と算出され、AIP は膵癌を合併しやすい可能性が示唆された。

免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別については、鑑別における有用性が明らかになるだけでなく、ADM の病態に関する知見も得られることが期待される。

irAE 膵炎については、本邦では大規模な調査は行われておらず、本調査によりその実態が明らかになることが期待される。

IBD における AIP については、Kawa ら (J Gastroenterol 2015) や Ueki ら (Pancreas 2015) による報告があるが、IBD、AIP ともに患者数が年々増加しており、本実態調査を行うことにより、本邦における IBD と AIP の現況が明らかになることが期待される。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

2020 年に IgG4-SC 臨床診断基準 2020 が報告された。今後、より診断能に優れた診断基準への改訂を進める必要がある

IgG4 関連胆嚢炎にはびまん型と限局型がある。病理組織学的に診断された症例に関する検討が今後必要である。

4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-

AIH)

IgG4-AIH、IgG4-SC の病理標本のレビューにより、その実態が明らかになった。IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながる事が期待される。

5. IgG4 関連消化管病変

IgG4 関連消化管病変については、研究班研究者施設に対する調査と文献検索による症例を拾い上げの後、二次調査が進められた。今後、消化管病変の臨床情報、病理検体、放射線画像、内視鏡画像の解析を進めることにより IgG4 関連消化管病変の疾患概念の確立や診断基準の策定につながる事が期待される。

E. 結論

AIP については、診療ガイドライン 2013 の改訂、臨床診断基準 2018 の検証、AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査、AIP に対する AZA の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究、AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究、免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査が進められた、IgG4-SC については、全国疫学調査の結果が解析され、臨床診断基準 2020 の検証、IgG4 関連胆嚢炎の病態解明を進められた。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIH については、病理標本のレビューによりその実態が明らかになり、IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながる事が期待される。IgG4 関連消化管病変については、症例の集積が進んでおり、今後の解析が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 日本膵臓学会・厚生労働省 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究班。自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020。膵臓 2020; 35: 465-550.
- 2) Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021; 28: 235-242.
- 3) Tanaka A, Mori M, Kubota K, Naitoh I, Nakazawa T, Takikawa H, Unno M, Kamisawa T, Kawa S, Okazaki K. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020; 27: 598-603.
- 4) Nakase H, 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; 145: 785-787.
- 5) Kawakami Y, Takada Y, Ishigami K, Hirano T, Wagatsuma K, Masaki Y, Murota A, Motoya M, Tsujiwaki M, Takahashi H, Nakase H. Idiopathic retroperitoneal fibrosis diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy. JGH Open 2020; 5: 151-152.
- 6) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020; 55: 462-470.
- 7) Matsumoto R, Miura S, Kanno A, Ikeda M, Sano T, Tanaka Y, Nabeshima T, Hongou S, Takikawa T, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Masamune A. IgG4-related Sclerosing Cholangitis Mimicking Cholangiocarcinoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration. Intern Med 2020; 59: 945-950.
- 8) 中沢貴宏, 神澤輝実, 岡崎和一, 川茂幸, 田妻進, 西野隆義, 井上大, 内藤格, 渡邊貴之, 能登原憲司, 窪田賢輔, 大原弘隆, 田中篤, 滝川一, 正宗淳, 海野倫明. IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 (IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 改定版) 胆道 2021; 35: 593-601.
- 9) Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; collaborators. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. Dig Liver Dis 2021; 53: 1308-1314.
- 10) Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A. The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol 2021; 56: 869-880.
- 11) Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and

- clinical perspective. *Hepatol Res* 2021; 51: 850-859.
- 12) Tanaka Y, Takikawa T, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Miura S, Yoshida N, Hongo S, Matsumoto R, Sano T, Ikeda M, Unno M, Masamune A. IgG4-related diaphragmatic inflammatory pseudotumor. *Intern Med* 2021; 60: 2067-2074.
 - 13) Ikemune M, Uchida K, Tsukuda S, Ito T, Nakamaru K, Tomiyama T, Ikeura T, Naganuma M, Okazaki K. Serum free light chain assessment in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2021;21: 658-665.
 - 14) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol.* 2021;57: 225-245.
 - 15) Takeo M, Nishio A, Masuda M, Aoi K, Okazaki T, Fukui T, Uchida K, Naganuma M, Okazaki K. Repeated Stimulation of Toll-Like Receptor 2 and Dectin-1 Induces Chronic Pancreatitis in Mice Through the Participation of Acquired Immunity. *Dig Dis Sci.* 2022; 67: 3783-3796.
 - 16) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022; 37: 1022-1033.
 - 17) Sano T, Kikuta K, Takikawa T, Matsumoto R, Hamada S, Sasaki A, Kataoka F, Ikeda M, Miura S, Kume K, Masamune A. The M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score is useful for predicting relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2023; 23: 112-119.
 - 18) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Kurita Y, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022. Online ahead of print.
 - 19) Ren H, Mori N, Sato S, Mugikura S, Masamune A, Takase K. American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease: an update for radiologists. *Jpn J Radiol.* 2022; 40: 876-893.
 - 20) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. Steroid therapy still plays a crucial role and could serve as a bridge to the next promising treatments in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis: Results of a Japanese Nationwide Study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022. Online ahead of print.
 - 21) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y, Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol.* 2022; 57: 225-245.
 - 22) Hayashi H, Miura S, Fujishima F, Kuniyoshi S, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Takikawa T, Matsumoto R, Ikeda M, Sano T, Kataoka F, Sasaki A, Sakano M, Masamune A. Utility of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Biopsy for Histological Diagnosis of Type 2 Autoimmune Pancreatitis. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12: 2464.
 - 23) Kubota K, Oguchi T, Fujimori N, Yamada K, Naitoh I, Okabe Y, Iwasaki E, Masamune A, Ikeura T, Kamisawa T, Inoue D, Kumagi T, Ogura T, Kodama Y, Katanuma A, Hirano K, Inui K, Isayama H, Sakagami J, Nishino T, Kanno A, Kurita Y, Okazaki K, Nakamura S;

- Collaborators. Steroid therapy has an acceptable role as the initial treatment in autoimmune pancreatitis patients with pancreatic cyst formation: Based on a Japanese nationwide study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022. Online ahead of print.
- 24) Notohara K. Biopsy diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: Does it bring a conclusion or confusion? *DEN Open* 2022, doi: 10.1002/deo2.82.
 - 25) Notohara K, Kamisawa T, Furukawa T, Fukushima N, Uehara T, Kasashima S, Iwasaki E, Kanno A, Kawashima A, Kubota K, Kuraishi Y, Motoya M, Naitoh I, Nishino T, Sakagami J, Shimizu K, Tomono T, Aishima S, Fukumura Y, Hirabayashi K, Kojima M, Mitsuhashi T, Naito Y, Ohike N, Tajiri T, Yamaguchi H, Fujiwara H, Ibuki E, Kobayashi S, Miyaoka M, Nagase M, Nakashima J, Nakayama M, Oda S, Taniyama D, Tsuyama S, Watanabe S, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. Concordance of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis and its distinction from pancreatic ductal adenocarcinoma with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy specimens: an interobserver agreement study. *Virchows Arch* 480: 565-575.
 - 26) 能登原憲司. Acinar-ductal metaplasia の形態学的特徴と CD56 免疫染色の有用性に関する病理学的検討. *膵臓* 38: 51-59, 2023.
 - 27) Kurita Y, Kubota K, Suzuki K, Yagi S, Hasegawa S, Sato T, Hosono K, Kobayashi N, Endo I, Nakajima A. Request for biliary drainage for IgG4-SC could be waived before steroid administration? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023; 30: 392-400.
 - 28) Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 695-708.
 - 29) Okazaki K, Ikeura T, Uchida K. Recent Progress on the Treatment of Type 1 Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Mod Rheumatol*. 2023; 33: 237-241.
 - 2) 菊田和宏, 岡崎和一, 正宗淳. 全国調査からみた自己免疫性膵炎の現状. 第106回日本消化器病学会総会.
 - 3) 佐野貴紀, 菊田和宏, 鍋島立秀, 本郷星仁, 濱田晋, 糸潔, 正宗淳. 自己免疫性膵炎の前向き追跡調査. 第51回日本膵臓学会.
 - 4) 内田一茂. 自己免疫性膵炎における診断基準の変遷と自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の評価. 第53回日本膵臓学会.
 - 5) Takanori Sano, Kazuhiro Kikuta, Atsushi Masamune. The M-ANNHEIM-AiP-Activity Score is useful for predicting relapse of type 1 autoimmune pancreatitis. The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases.
 - 6) 佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳. 前向き追跡調査からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有効性と有害事象の現況. 第107回日本消化器病学会総会.
 - 7) Tanaka A. Current topics on IgG4-related sclerosing cholangitis. Shanghai International Conference of Gastroenterology 2021. (Invited lecture) (2021.1.14, online)
 - 8) Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. Immunological mechanisms in Pathophysiology of Type 1 Autoimmune Pancreatitis. 第107回日本消化器病学会総会 The 3rd JSGE Asian Session
 - 9) Kazushige Uchida. The immunological mechanisms involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development.
 - 10) 正宗淳, 糸潔, 菊田和宏, 濱田晋, 滝川哲也, 三浦晋, 松本諒太郎, 池田未緒, 佐野貴紀, 片岡史弥, 佐々木滉, 坂野美紗子, 林秀大. 治療に難渋した当院の1型自己免疫性膵炎症例. 第14回 IgG4 関連疾患学会学術集会.
 - 11) 佐野貴紀, 菊田和宏, 糸潔, 濱田晋, 滝川哲也, 三浦晋, 松本諒太郎, 池田未緒, 片岡史弥, 佐々木滉, 坂野美紗子, 林秀大, 正宗淳. 1型自己免疫性膵炎における M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score と IgG4-RD Responder Index の比較. 第14回 IgG4 関連疾患学会学術集会.
 - 12) Takanori Sano, Kazuhiro Kikuta, Akira Sasaki, Fumiya Kataoka, Mio Ikeda, Yu Tanaka, Ryotaro Matsumoto, Naoki Yoshida, Tetsuya Takikawa, Shin Miura, Shin Hamada, Kiyoshi Kume, Atsushi Masamune. Monitoring of serum IgG4 levels is useful in the follow-up of patients

2. 学会発表

- 1) 高田夢実, 川上裕次郎, 平野雄大, 我妻康平, 沼田泰尚, 石上敬介, 柁木喜晴, 室田文子, 阿久津典之, 本谷雅代, 佐々木茂, 木村康利, 高橋裕樹, 仲瀬裕志. 異所性再燃で診断された IgG4 関連胆嚢炎の2例. 第128回日本消化器病学会北海道支部例会 2021年3月6日(土)

- with type 1 autoimmune pancreatitis. 第26回国際膵臓学会/第53回日本膵臓学会大会.
- 13) 佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳. M-ANNHEIM-AIP-Activity-Score による1型自己免疫性膵炎の活動性評価の有用性の検証. 第108回日本消化器病学会総会.
 - 14) 榎木喜晴, 仲瀬裕志, 正宗淳. 自己免疫性膵炎の維持療法としてのアザチオプリンの有用性. 第108回日本消化器病学会総会.
 - 15) Kenji Notohara, Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki. Interobserver agreement study on biopsy-based diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. 26th International Association of Pancreatology Meeting.
 - 16) Kenji Notohara, Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Takeshi Uehara, Satomi Kasashima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki. Concordance of the histological diagnosis of autoimmune pancreatitis with EUS-FNB specimens. 第111回日本病理学会総会.
 - 17) 権田真知, 増田充弘, 児玉裕三. 自己免疫性膵炎の長期経過における再燃・ステロイド依存のリスク因子および悪性腫瘍の発症に関する検討. 第108回日本消化器病学会総会
 - 18) 辻前正弘, 増田充弘, 児玉裕三. 自己免疫性膵炎診断におけるEUS-FNAの位置づけに関する多機関共同研究. 第103回日本消化器内視鏡学会総会.
 - 19) Masahiro Tsujimae, Atsuhiko Masuda, Yuichi Hirata, Keisuke Furumatsu, Takashi Nakagawa, Seiji Fujigaki, Takao Iemoto, Yosuke Yagi, Takuya Ikegawa, Takashi Kobayashi, Arata Sakai, Yuzo Kodama. Predictive factors for relapse of autoimmune pancreatitis in multicenter study. 第26回国際膵臓学会・第53回日本膵臓学会大会.
 - 20) 辻前正弘, 増田充弘, 重里徳子, 児玉裕三. 2型自己免疫性膵炎が疑われた2例. 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に関する研究 新たな唾液腺病変としての“耳管腺”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
研究協力者 神田真聡 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学 講師

研究要旨

涙腺・唾液腺病変は IgG4 関連疾患の好発病変の 1 つであり、より精度の高い IgG4 涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) 診断基準の作成を目的に改訂基準 (2020) を作成したが、従来の基準同様、非侵襲的な項目として「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」が採用されている。同改訂基準は診断を簡便にしている一方、病理組織検査が必須になっていないことから、悪性疾患などの除外されない懸念が指摘されている。近年、耳管開口部に新たな唾液腺として、tubarial salivary gland (耳管腺) が注目されており、同部位が IgG4-RD における標的病変であれば、生検部位の可能性を含め診断に寄与する可能性が想定されたため、主に [¹⁸F] FDG PET/CT 検査での耳管腺集積を判定要素として、IgG4-RD との関連性、臨床的な意義について検討した。コントロールとした頭頸部疾患 (舌癌など) では耳管腺への集積はみられなかったが、涙腺・唾液腺病変を有する IgG4-RD では SUV-MAX が高く、集積ありの IgG4-RD では頭頸部病変の罹患数が多く、血清 IgG4 レベルが高いなど、活動性を反映している可能性が示唆された。また、同部位の生検にて IgG4 陽性細胞の浸潤を確認しており、耳管腺が IgG4-RD における病変部位の 1 つであると考えられた。今後、IgG4-RD 診断における生検部位候補・臨床的意義についてさらに検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の中で最も罹患頻度が高い病変の 1 つであり、またその解剖学的特性から腫脹が肉眼的・触診上発見されやすく、IgG4-RD の早期診断につながる場所が大きいと考えられる。特に両側涙腺・唾液腺の 2 組以上の持続性 (3 ヶ月以上) の腫脹 (いわゆるミクリツパターン) は IgG4-DS に特徴的とされ、高 IgG4 血症との組み合わせで早期診断を可能としている。ただし、涙腺・唾液腺腫大を生じる疾患は IgG4-RD 以外にも知られており、悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患や、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患、結核などの感染症が鑑別診断として上げられ、IgG4-DS の診断基準はこれら疾患を適切に識別できる特異性も求められる。特に病理組織学的検査は悪性疾患の除外に有用であり、従来、涙腺・大唾液腺をその対象としてきたが、IgG4-DS 改定基準 (2020) では口唇腺 (小唾液腺) も選択部位として採用した。

頭頸部の IgG4-RD では、唾液腺・涙腺が共通した標的臓器として想定されているが、近年、新たに唾液腺機能を有し、口腔乾燥症状との関連性が注目されている器官として、tubarial salivary gland (以下、耳管腺) がある。そこで、IgG4-DS においてこの耳管腺も病変として侵されている可能性が推測された。もしそうであれば、耳管腺病変が IgG4-RD での唾液腺機能低下の原因と関連し、また診断において新たな生検部位として考えられることから、IgG4-DS での耳管腺病変につ

いて検討した。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院にて 2009 年から 2020 年の間に IgG4-RD と診断され、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査の施行を受けた 48 例 (男性 27 例:女性 21 例, 平均 64 歳) を対象とした。耳管腺は鼻咽頭後外側壁の耳管開口部に位置しており、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査上、同部位での集積の有無、および両群での臨床的特徴などを検討した。また、コントロールとして 16 例 (甲状腺癌、舌癌など) においても解析を行った。

なお、IgG4-DS の改訂基準 (2020) は以下のとおり;

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. 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 1 a+項目 2 または項目 3 を満たすもの、ないしは項目 1 b+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 1 a+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

(倫理面への配慮)

患者個人情報に関わる検討については、札幌医科大学病院の臨床研究・審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

① [¹⁸F] FDG PET/CT 検査における耳管腺への集積：耳管腺での SUV-Max はコントロールに比し、明らかに IgG4-RD において高値であり、その中でも、涙腺・唾液腺炎あり群がなし群に比べ、有意に耳管腺での SUV-Max が高値であった (4.54 vs 2.49, 図)。

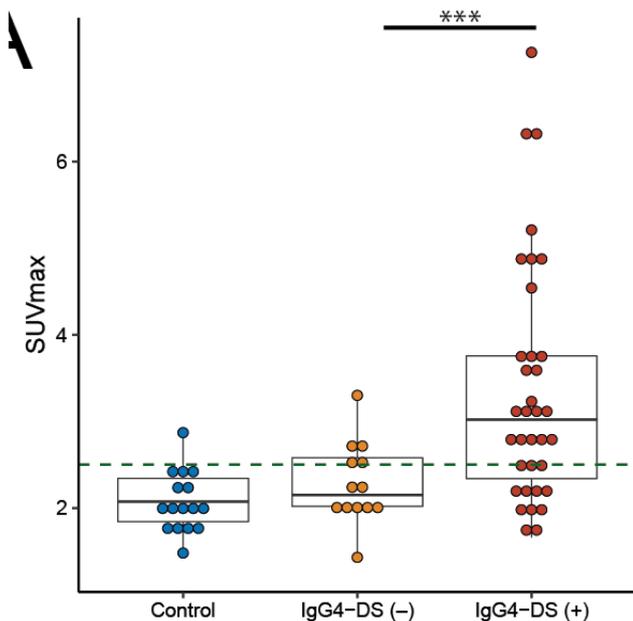


図 コントロール, および IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) の有無での耳管腺での SUV-Max の比較

② IgG4-RD における耳管腺への集積の有無による臨床的特徴の差異：集積あり群はなし群に比べ、若く (55 歳 vs 66 歳), 頭頸部病変の罹患数が多く (2 個 vs 1 個), 血清 IgG4 レベルが高かった (890 mg/dL vs 489 mg/dL)。

③ 耳管腺病変の病理組織学的検査：耳管腺部位の腫脹を認めた症例での生検において、IgG4 陽性細胞の著明な浸潤 (>10 個/HPF, IgG4/IgG 陽性細胞比 >40%) を認めた。

D. 考察

本邦における IgG4-RD の診断は原則、包括診断基準に照らし合わせ、条件を満足しない場合はさらに臓器毎に作成されている診断基準に照合する二段階で行われている。特に IgG4-RD での罹患頻度が高い IgG4-DS と自己免疫性膵炎の診断基準においては、病理組織学的

な所見がなくても、特徴的な臨床像を重視し、診断可能な基準となっている。IgG4-DS の場合はミクリッツパターンであり、涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹が 3 ヶ月以上持続する場合は、生検未施行であっても高 IgG4 血症がみられれば、確定診断とされているが、稀に非 IgG4-RD においても、ミクリッツパターンを呈し、さらに高 IgG4 血症を伴う報告がある。従って、改定基準 (2020) においては、「～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」と明記されている。今回の IgG4-RD における耳管腺病変の検討により、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査における耳管腺への集積は頭頸部の IgG4 関連病変の存在を示唆することから、IgG4-DS の診断に有用な情報を提供するものと考えられた。また、同部位の生検は耳鼻咽喉科医であれば通常の診療範囲内で施行可能であることから、より容易なアプローチにより病理組織学的な所見を入手可能となることが期待できる。

本研究から IgG4-RD における耳管腺病変の意義を考察する上でのリミテーションとしては、症例数が少なく、特にコントロールが限定されており、特異度に関してはさらなる検討が必要である。また、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査は保険診療では適用外であり、診断基準への採用に関しては汎用性の面から、まだ困難であると考えられたが、IgG4-RD の診断や疾患活動性・罹患臓器の評価における [¹⁸F] FDG PET/CT 検査の有用性は認識されつつあり、今後の臨床応用を期待したい。

E. 結論

新たに発見された耳管腺は、IgG4-RD においても標的臓器の 1 つと想定され、[¹⁸F] FDG PET/CT 検査での同部位への集積は診断のみならず、疾患活動性を反映している可能性が示唆された。また、新たな生検部位として選択可能であることが期待され、今後、非特異的病変の有無、臨床的意義についての検討が望まれる

F. 研究発表

1. 論文発表

Nagahata K, Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, Yama N, Suzuki C, Takano K, Hatakenaka M, Takahashi H. Abnormal [¹⁸F] fluorodeoxyglucose accumulation to tori tubarius in IgG4-related disease. *Ann Nucl Med* 36: 200-207, 2022.

Takano K, Kurose M, Kamekura R, Kanda M, Yamamoto M, Takahashi H. Tubarial gland involvement in IgG4-related diseases. *Acta Otolaryngol* 142: 616-619, 2022.

2. 学会発表

永幡 研ほか. IgG4 関連疾患における tubarial salivary glands 病変に関する検討. 第 65 回日本リウマチ学会 (神戸), 2022 年 4 月.

高野賢一ほか. IgG4 関連疾患における Tubarial

glands の臨床的意義. 第 30 回日本シェーグレン症候
群学会 (金沢), 2022 年 9 月.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2011 改訂版 (2020) の作成
- 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	長澤 将	東北大学病院 腎高血圧内分泌科	講師
研究協力者	乳原善文	虎の門病院腎センター内科	部長
研究協力者	谷口 義典	高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科	講師
研究協力者	柳田素子	京都大学医学研究科腎臓内科学	教授
研究協力者	野村英樹	金沢大学附属病院総合診療科	診療科長
研究協力者	中島 衡	医療法人・相生会	

研究要旨

昨年度日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) ワーキンググループ (WG) は IgG4-RKD 診断基準 2011 版の検証を行い、特異度は優れるものの (90.0%)、感度が低い (72.7%) という結果を得た。感度が落ちる原因を分析した後改定案をいくつか作成し、その中で診断能が最も優れた案を IgG4-RKD 診断基準 2020 として発表した (感度 90.9%, 特異度 90.0%)。また日常診療に使いやすいように診断アルゴリズム 2020 も新たに作成した。

A. 研究目的

昨年の検証結果より IgG4-RKD 診断基準 2011 は腎組織に花筈状線維化を欠く場合、組織学的に証明された腎外病変がないと possible (非 IgG4-RKD) に分類されてしまい、感度が低下する点などが課題として挙げられた。今回改訂版作成を目的とした。

B. 研究方法

2011 版の課題について WG で各項目の修正や新たな項目追加の提案を行い、それぞれの変更を行った時の感度・特異度から陽性尤度比および陰性尤度比を算出し、最も診断性能に優れていたものを改訂版とする。

(倫理面への配慮)

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

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理

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

2) インフォームド・コンセントの手順

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

C. 研究結果

修正案として A 案) 花筈状線維化を組織項目からはずす、B 案) 腎組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤について、

IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40% “and/or” IgG4 陽性細胞 > 10/hpf、を “and” とする、が提案されたがいずれも 2011 版より劣るため却下した。C 案) 腎外病変として組織で証明された病変以外に IgG4 関連疾患に特徴的な臨床・画像所見を追加する、についてはいくつかの組み合わせを検討した結果、1. 両側涙腺腫脹、2. 両側顎下腺腫脹、3. 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、4. 後腹膜線維症に合致する画像所見のいずれかがあった場合腎外病変あり、とする案が感度 90.9%、特異度 90.0%、陽性尤度比 9.09、陰性尤度比 0.10 と最も優れていたためそれを採用した。(2011 版は各々 72.7%、90.0%、7.27、0.30)

D. 考察

IgG4-RD の診断については 2019 年に ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準が発表され、IgG4-RD を強く示唆する臨床、画像所見が示された。IgG4-RKD の診断においても腎外病変の診断にあたり生検結果のみを重んじるのではなく、IgG4-RD に特徴的な臨床、画像所見を取り入れることにより特異度を落とさずに感度をあげることができた。

E. 結論

新たな腎外病変の項目 (臨床・画像所見) 追加により IgG4-RKD 診断基準 2011 版より診断性能に優れた改訂版 (2020 版) を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Nomura H, Saito T, Nakashima H. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. Clin Exp Nephrol. 2021;25(2):99-109.
- 2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、野村英樹、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病診断基準 2020 (IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 改訂版). 日腎会誌 2021 ; 63 (2) : 187-197.

2. 学会発表

- 1) 佐伯敬子、川野充弘、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡. 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 (WG) による多施設研究. 第 64 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2020, 8, 17-9, 15 (WEB)
- 2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、斉藤喬雄、中島衡. 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. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市
- 3) Kawano M, Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H. A revised version of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease 2011. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 Late breaking session 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市
- 4) 佐伯敬子、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2020 (2011 改訂版) : 日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループ (WG) 報告. 第 65 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2021, 4, 26-4, 28, (ハイブリッド開催) 神戸市 (発表予定)

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

日本人腎患者における2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準の検証：

日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ(WG)による後方視的多施設研究

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 長澤 将 東北大学病院 腎高血圧内分泌科 講師
 研究協力者 乳原善文 虎の門病院腎センター内科 部長
 研究協力者 谷口 義典 高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科 講師
 研究協力者 柳田素子 京都大学医学研究科腎臓内科学 教授
 研究協力者 中島 衡 医療法人・相生会

研究要旨

2019年にアメリカリウマチ学会(ACR)、ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)に承認されたIgG4 関連疾患(IgG4-RD)分類基準の診断能を日本人腎患者コホートで検証した。結果、感度 90.9%、特異度 98.0%、陽性的中率 98.0%、陰性的中率 90.7%であり、2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準は日本人 IgG4 関連腎臓病の診断に極めて有用であることが示された。

A. 研究目的

2019年 IgG4-RD 分類基準の日本人の IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断における有用性を検討する。

B. 研究方法

IgG4-RKD 診断基準 2020 作成のため日本腎学会 IgG4-RKD ワーキンググループ(WG) 関連施設で後方視的に集積した 105 例 (IgG4-RKD 55 例、Mimicker 50 例) を IgG4-RD 分類基準で IgG4-RD か否かに分類し、その結果を WG による診断と比較した。

(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

IgG4-RKD は Mimicker に比べ血清 IgG4 が高値で低補体血症、腎画像異常、腎外病変の頻度が高かった。腎生検は IgG4-RKD 92.7%、Mimicker 100%に施行され、腎間質の IgG4 陽性形質細胞浸潤は IgG4-RKD の 94.1%、Mimicker の 32.5%に認められた。IgG4-RD 分類基準を

用いると除外基準により IgG4-RKD 55 例中 4 例(7%)、Mimicker 50 例中 24 例(48%)が除外された (IgG4-RKD ; 疾患特異抗体 3、著明な好酸球増多 1。Mimicker ; 発熱、ステロイド無効、疾患特異抗体、壊死性血管炎等)。残りの IgG4-RKD 51 例中 50 例は、組織、免疫染色、腎外病変の各項目の総点数が 20 点以上で IgG4 関連疾患と分類された。Mimicker 26 例では 1 例のみ IgG4 関連疾患と分類された (感度 90.9%、特異度 98.0%、陽性的中率 98.0%、陰性的中率 90.7%)。

D. 考察

日本人 IgG4-RKD は血清 IgG4 がほぼ全例高値であり、また高率に腎外病変を伴う。腎画像異常、低補体血症も頻度が高く、結果 ACR/EULAR 分類基準では高得点となるものが多い。一方 IgG4-RKD の鑑別として重要な ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病などは除外基準できちんと除外されていた。今後日本以外での検証も必要である。

E. 結論

2019 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準は日本人の IgG4-RKD 診断に極めて有用である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H, Kawano M. Validation of the 2019 ACR/EULAR criteria for IgG4-related

disease in a Japanese kidney disease cohort: a multicentre retrospective study by the IgG4-related kidney disease working group of the Japanese Society of Nephrology. Ann Rheum Dis. 2021;23:annrheumdis-2020-219510.

2. 学会発表

1) Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Tanigaki Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguti Y, Saito T, Nakashima H. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multi-center retrospective study by the IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) working group of the Japanese Society of Nephrology. EULAR 2020 e-congress 2020, 6, 5-9, 1

2) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準 (IgG4-RD 分類基準) は日本人の IgG4 関連腎臓病診断に有用である。第 64 回日本腎臓学会学術総会 2021, 6, 18-20 (ハイブリッド開催), 横浜市 (発表予定)

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

令和 2-4 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究

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 臨床教授
研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨 : IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)は、良好な初期のステロイド治療反応性を認めるが、遷延性腎機能障害や不可逆的腎萎縮をきたす症例も多いことが報告されている。一方で、長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患などについては十分に検討されておらず、日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループにおいて、IgG4-RKD 症例 95 例の診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド毒性を後方視的に調査した。診断時の eGFR 中央値 46 mL/min/1.73m² (四分位範囲 29-69)の症例集団の 97%にステロイド治療が行われ、治療初期に腎機能の改善(Δ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m²)を認めた。中央値 71 ヶ月の観察期間において、CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4%の症例が CKD の状態に至り、3 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において、治療導入時の eGFR 低値、既存の高血圧、腎組織における広範な線維化が CKD 到達の関連因子であった。また、本邦の疫学統計を用いて算出した悪性腫瘍の標準化罹患比は 1.52 (95%信頼区間 0.88-2.43)と高い傾向を示し、一方で標準化死亡比は 0.94 (95%信頼区間 0.45-1.72)と一般人口と同等であった。死亡や重篤感染症罹患に対して、診断時腎機能よりも治療開始後 3 か月以内の腎機能最良値が有意な影響を与えていた。IgG4-RKD において CKD に至る症例は多いが、早期診断・早期治療により治療開始後 3 か月以内の良好な腎機能を達成することで、腎予後・生命予後改善が期待でき、また、維持治療により末期腎不全への進行は稀であると考えられた。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4 関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)の長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患の実態を明らかにし、それらの関連因子を探索する。

B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RKD 患者 95 例を対象に、診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド(GC)毒性を後方視的に調査した。年齢性別調整 Cox 回帰分析を行い、CKD 到達の関連因子を探索した。本邦の疫学統計を用いて悪性腫瘍の標準化罹患比(SIR)、標準化死亡比(SMR)を算出した。

(倫理面への配慮)

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

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

IgG4-RKD 95 例は高齢(中央値 69 歳)で男性優位(79%)であり、診断時の eGFR 中央値は 46 mL/min/1.73m² (四分位範囲 29-69)であった。92 例(97%)が GC 治療を受け、治療初期の腎機能改善(Δ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m²)を認めた。eGFR <60 mL/min/1.73m²の CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4%の症例が CKD の状態に至り、3 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において CKD 到達の関連因子を探索したところ、治療導入時の eGFR 低値(per 10 mL/min/1.73m², hazard ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.63-0.80),既存の高血圧(HR 1.81, 95% CI 1.08-3.04),腎組織における広範な線維化(>50% vs. <5%, HR 2.58, 95% CI 1.10-6.02)が有意に関連していた。

10 例が観察期間中に死亡し、悪性腫瘍、重症

感染症、脳出血、心筋梗塞などが死因であった。粗死亡率は1.68/100人年であり、SMRは0.94 (95% CI 0.45-1.72)であった。Cox 回帰分析にて抽出された死亡の関連因子は、診断時年齢(HR 1.16, 95% CI 1.06-1.28)と治療開始後3か月以内のeGFR最良値(HR 0.67, 95% CI 0.45-0.99)であった。

16例において観察期間中に悪性腫瘍罹患がみられ、発症率は2.93/100人年、SIR 1.52 (95% CI 0.88-2.43)であった。

GC毒性の発生率は、重篤感染症1.80/100人年、心血管イベント1.61/100人年、椎体骨折0.88/100人年などであった。重篤感染症の関連因子として、治療開始後3か月以内のeGFR最良値(HR 0.63, 95% CI 0.46-0.88)が抽出された。

D. 考察

IgG4-RKDの長期予後を観察した本検討において、高齢者が多いIgG4-RKDでは高率にCKDに至ることが確認されたが、CKD到達に対して治療開始前のeGFR低下、また腎生検における広範な線維化が有意に関連しており、早期診断・早期治療により腎予後改善が期待できると考えられた。また、治療開始後3か月以内に良好な腎機能を達成することにより、生命予後改善や重篤感染症のリスク低下が得られる可能性も示唆された。CKDには到達しても10年以上の経過でそのeGFRを維持している症例が多く認められ、維持治療により末期腎不全への進行を抑制できている可能性も示唆された。

一般人口と比較し、IgG4-RKDにおける死亡率の上昇は明らかでなく、死因では悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などがみられ、原疾患であるIgG4関連疾患が死因とはなっていない。一方で、IgG4関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患率は一般人口よりも高く、定期的スクリーニングの実施が推奨される。悪性腫瘍の早期発見と治療により、IgG4-RKD症例の予後改善が期待できることが示唆された。

E. 結論

IgG4-RKDは高率にCKDに至るが、維持治療により末期腎不全への進行は稀である。また、早期診断・早期治療により治療開始後3か月以内に良好な腎機能を達成することで、生命予後の改善も期待できることが示唆された。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Takako Saeki, Daisuke Kobayashi, Hiroki Hayashi, Yoshinori Taniguchi, Hirosuke Nakata, Shoko Matsui, Tasuku Nagasawa, Motoko Yanagita, Mitsuhiro Kawano. Immunoglobulin G4-related kidney disease's predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan. EULAR 2022. Jun 1-4, 2022. In submission

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

2019ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患診断における
疾患特異的自己抗体陽性の意義に関する研究研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 臨床教授
研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨：臨床試験や観察研究におけるより均一な対象者の選定を主な目的として、ACR/EULAR による IgG4 関連疾患(IgG4-RD)分類基準が 2019 年に公表された。同基準は極めて高い特異度(97.8~99.2%)を示していたが、実臨床における同基準の精度、特に感度については十分検証されていない。今回我々は、専門医が診断を下した IgG4-RD 患者 162 例、mimicker 患者 130 例を対象に、2019 ACR/EULAR 分類基準の感度、特異度を算出した。また、偽陰性例の特徴について、IgG4-RD 群において群間比較、ロジスティック回帰分析を行った。ACR/EULAR 分類基準の感度は 72.8%、特異度は 100%であった。44 例の偽陰性例の中で、20 例は除外基準に抵触し、27 例は inclusion point が基準に満たなかった。真陽性例と比較し、偽陰性例は罹患臓器数が少なく、血清 IgG4 値が低く、生検率が低かった。年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析においても、IgG4-RD 例における真陽性には罹患臓器数(OR 2.062,)と生検施行の有無(OR 2.303)が有意に関連していた。18 例が疾患特異的自己抗体陽性のために除外基準に抵触したが、そのうち 2 例のみが自己抗体に関連した自己免疫疾患を発症した。疾患特異的自己抗体陽性の偽陰性例の臨床像は、真陽性例のものと差異を認めなかった。以上の結果より、日常臨床における同基準の優れた特異性が示された。疾患特異的自己抗体陽性は同基準の感度を下げの一因であったが、患者の臨床像への影響は小さく、日常臨床における診断に与える影響は限定的であることが示唆された。

A. 研究目的

日常診療における 2019 ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患(IgG4-RD)診断の精度を検証し、偽陰性例の特徴を明らかにする。

B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RD 患者 162 例、mimicker 患者 130 例を対象に、2019 ACR/EULAR 分類基準の感度、特異度、またそれぞれの項目の充足度を算出した。mimicker 症例は、担当医の判断により血清 IgG4 値測定が行われ、血清 IgG4 > 105 mg/dL であり、かつ最終診断が非 IgG4-RD とされた症例とした。偽陰性例の特徴に関して、IgG4-RD 群において真陽性例と偽陰性例との群間比較を行った。また、ロジスティック回帰分析により真陽性例に関連する因子を探索した。

(倫理面への配慮)

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

配慮を行った。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

IgG4-RD 例、mimicker 例いずれも高齢(中央値それぞれ 67 歳、60 歳)で男性優位(それぞれ 67%、60%)であった。mimicker 例の最終診断は主に悪性腫瘍(31 例)、血管炎(6 例)、サルコイドーシス(5 例)、動脈瘤(27 例)であった。

ACR/EULAR 分類基準の感度は 72.8%、特異度は 100%であった。44 例の偽陰性例の中で、20 例は除外基準に該当し、27 例は inclusion point が基準に満たなかった。真陽性例と比較し、偽陰性例は罹患臓器数が少なく、血清 IgG4 値、生検率が低かった。年齢・性別調整ロジスティック回帰分析においても、IgG4-RD 例における真陽性には罹患臓器数(OR 2.062)と生検施行(OR 2.303)が有意に関連していた。

18 例が疾患特異的自己抗体陽性により除外基準に該当したが、うち 2 例のみが自己抗体に関

連した自己免疫疾患と診断された。17例は Inclusion criteria score ≥ 20 であった。また、特異的自己抗体陽性 18 例の血清 IgG4 値、罹患臓器数や inclusion point は真陽性例のものと差異を認めなかった。

D. 考察

2019 ACR/EULAR 分類基準の作成の際に、検証に用いられた 2 つのコホートでは感度が 82.0 ~ 85.5%、特異度が 97.8% ~ 99.2% であったと報告されており、極めて高い特異度を有する基準であった。この良好な特異度は、今回の日常臨床で診療する症例における検討においても同様であり、mimicker 症例は比較的血清 IgG4 値が高かったにもかかわらず、偽陽性例は認められなかった。単施設の検討ではあるが、日常臨床における本分類基準の優れた特異度が示唆される。

一方で、今回の検討における感度は 72.8% であり、特異度と比較し劣っていた。偽陰性例は、既報と同様に罹患臓器数が少なく、生検施行の頻度が少ないという特徴を有していた。さらに今回の検討では、偽陰性例のうち疾患特異的自己抗体陽性により除外された症例の割合 (41%) が既報 (11%) より高く、感度を低下させた要因の一つであった。しかしながら、疾患特異的自己抗体陽性例のほとんどは抗体に対応する自己免疫疾患を発症せず、また分類基準の inclusion point も十分に高値であった。したがって、日常臨床における IgG4-RD 診断では、疾患特異的自己抗体陽性のみをもって必ずしもその診断を除外しなくてよいと考えられる。

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-RD の 2019 ACR/EULAR 分類基準は日常臨床においても優れた特異性を有する。疾患特異的自己抗体陽性は本分類基準の感度を下げる一因であったが、患者の臨床像への影響は小さく、日常臨床における診断に与える影響は限定的なものと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Ichiro Mizushima, Takahiro Yamano, Hiroyuki Kawahara, Shinya Hibino, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Hideki Nomura, Mitsuhiro Kawano. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical

significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 12; keaa783. doi: 10.1093/rheumatology/keaa783. Online ahead of print.

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Takahiro Yamano, Hiroyuki Kawahara, Shinya Hibino, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Hideki Nomura, Mitsuhiro Kawano. Positive disease specific autoantibodies lower diagnostic sensitivity but have little clinical significance in diagnosing IgG4-related disease using the 2019 ACR/EULAR classification criteria in daily clinical practice. EULAR 2020. E-Congress. Jun 3-6, 2017.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

令和 2-4 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子に関する研究

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 臨床教授
研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨：自己免疫性膵炎においては、生命予後についての検討がいくつか行われているが、他の臓器病変を含む IgG4 関連疾患全体においては未だ十分な検討が行われていない。今回我々は、IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子について明らかにすることを目的とし、単施設における IgG4 関連疾患症例の診療情報を後方視的に検討した。粗死亡率に加え、本邦の死亡統計を参照し標準化死亡比(SMR)を算出した。また死因についても調査し、さらに Cox 回帰分析にて死亡関連因子を探索した。男性割合 69.3%，年齢中央値 68 歳(四分位範囲[IQR] 60-75)の 179 例が解析され、観察期間中央値は診断から 47 ヶ月(IQR 17-84)であった。10 人(5.6%)が観察期間中に死亡し、5 例は悪性腫瘍による死亡であった。粗死亡率は 11.1/1,000 人年であり、本邦の死亡統計を使用して算出した標準化死亡比は 0.86(95%信頼区間[CI] 0.41-1.59)であった。単変量 Cox 回帰分析では、診断時の罹患臓器数(ハザード比 [HR] 1.45, 95% CI 1.02-2.05), eGFR <45 mL/min/1.73m²(vs. ≥45, HR 8.48, 95% CI 2.42-29.79), および観察期間内の悪性腫瘍の併存(HR 3.93, 95% CI 1.10-14.02)が生存期間に有意に関連した。以上の結果より、IgG4 関連疾患において、診断時の多臓器罹患や腎機能障害に加え、臨床経過中の悪性腫瘍の合併が死亡に関連することが示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子について明らかにする。

B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)患者 179 例を対象に、診療情報を後方視的に検討した。粗死亡率に加え、本邦の死亡統計を参照し標準化死亡比(SMR)を算出した。また死因についても調査し、さらに Cox 回帰分析にて死亡関連因子を探索した。

(倫理面への配慮)

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

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

解析対象者は 179 症例であった。うち 124 人 (69.3%)が男性で、年齢の中央値は 68 歳(四分位範囲[IQR] 60-75), 観察期間の中央値は診断から 47 ヶ月(IQR 17-84)であった。うち 10 人(5.6%)

が観察期間中に死亡し、5 例は悪性腫瘍による死亡であった。粗死亡率は 11.1/1,000 人年であった。

本邦の死亡統計を参照し年齢と性別を調整すると、今回の患者集団において観察期間中に 11.6 人の死亡が予期され、標準化死亡比は 0.86(95%信頼区間[CI] 0.41-1.59)であった。

単変量 Cox 回帰分析では、診断時の罹患臓器数(ハザード比[HR] 1.45, 95% CI 1.02-2.05), eGFR <45 mL/min/1.73m²(vs. ≥45, HR 8.48, 95% CI 2.42-29.79), および観察期間内の悪性腫瘍の併存(HR 3.93, 95% CI 1.10-14.02)が生存期間に有意に関連した。

D. 考察

今回の検討では、自己免疫性膵炎症例を中心とする既報と異なり、唾液腺・涙腺罹患症例を中心に様々な臓器病変を有する IgG4-RD 症例について、生命予後を検討した。その結果、一般人口と比較した明らかな死亡率の上昇は認められなかったものの、本疾患における死亡には多臓器罹患、腎機能障害、悪性腫瘍の合併が有意に関連していることが示唆された。

悪性腫瘍と IgG4-RD との関連は多くの研究で

検証されているが、未だその結論は得られていない。今回の検討では、解析された IgG4-RD 症例において悪性腫瘍の標準化罹患比は有意に高く、さらに観察期間中の悪性腫瘍罹患が死亡と有意な関連を有していた。これらの結果から、定期的な悪性腫瘍スクリーニングは、腫瘍の早期診断・治療の契機となり、予後改善に寄与する可能性が示唆された。

一方で、多臓器罹患や腎機能障害も IgG4-RD における死亡と関連していた。多臓器罹患は高疾患活動性を反映するものとしても捉えられている。また、一般に腎機能障害は生命予後を悪化させることが知られている。これらのリスク因子を早期に同定するためにも、定期的な全身スクリーニングは重要であると考えられる。一方で、これらのリスク因子に対するどのような治療介入が予後改善につながるのかは今後の検討で明らかにされる必要がある。

E. 結論

IgG4 関連疾患の死亡率は、年齢と性別にて調整した本邦の一般人口の死亡率と比して有意差を認めなかった。診断時の多臓器罹患や腎機能障害に加え、臨床経過中の悪性腫瘍の合併が死亡に関連することが示唆された。死亡関連因子を早期に探知し介入することで IgG4 関連疾患の予後を改善する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Hiroyuki Kawahara, Takahiro Yoshinobu, Seung Shin, Ryohei Hoshiba, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Yasunori Suzuki, Kiyooki Ito, Mitsuhiro Kawano. Mortality and its related factors in patients with IgG4-related disease: A Japanese single-center study. EULAR 2021. E-Congress. Jun 2-5, 2021.

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 関連腎臓病 (IgG4-RKD) における補体系の役割
— 日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) 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	長澤 将	東北大学病院 腎高血圧内分泌科	講師
研究協力者	乳原善文	虎の門病院腎センター内科	部長
研究協力者	谷口 義典	高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科	講師
研究協力者	柳田素子	京都大学医学研究科腎臓内科学	教授
研究協力者	中島 衡	医療法人・相生会	

研究要旨

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) は 50-70% に低補体血症を認めるがその意義は不明である。今回 IgG4-RKD60 例について低補体血症の有無により臨床、病理学的差異を検討したところ、低補体血症群は血清 IgG-IgG4 値が有意に高く、その値は補体値と逆相関しており、さらに腎間質炎症の広がりにより高度で尿細管基底膜に C1q 沈着を認めた。IgG4-RKD では IgG4 以外の IgG サブクラスが主に古典的経路により補体を活性化し、腎間質の炎症の広がりに関与している可能性が示された。

A. 研究目的

IgG4-RKD における補体系の役割を検討する。

B. 研究方法

2012年4月から2019年5月の間に IgG4-RKDWG 関連施設において IgG4-RKD と診断された症例を低補体血症あり (L 群)、なし (N 群) に分け両群の臨床、腎組織所見を後方視的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

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

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

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

C. 研究結果

60 例中 42 例 (70%) が L 群だった。L 群の多くは C3, C4, CH50 すべて低下しており、CH50 著減 (10U/ml 以下) を 46% に認めた。年齢、性別、腎外病変は両群で差はなかった。治療前 eGFR は L 群で低い傾向にあったが有意差はなかった ($p=0.076$)。IgG4 以外の血清 IgG

サブクラス (IgG-IgG4) 値 (mg/dl) は L 群で有意に高値であり ($p=0.000$)、その値は C3, C4, CH50 値と各々逆相関していた ($p<0.01$)。血清 IgG4 値は両群で差はなく、補体値とも相関はなかった。53 例で腎組織が得られ (70% は L 群)、全例で IgG4 陽性細胞浸潤を伴う尿細管間質の炎症を認めた。光学顕微鏡では L 群は N 群に比して腎間質の炎症の広がりにより有意に高度であり ($p=0.035$)、C3, CH50 値は腎間質の炎症の広がりとは逆相関していた。腎間質の浸潤 IgG4 陽性細胞数、IgG4 陽性細胞/IgG 陽性細胞比に差はなかった。蛍光抗体法では尿細管基底膜 (TBM) の IgG と補体 (C3, C1q) の沈着頻度は L 群で高い傾向だったが有意差はなかった。TBM の C1q の沈着は L 群にのみ認められた (40% vs. 0%)

D. 考察

既報 (Fujiwara ら, Mod Rheumatol, 2021) と同様、IgG4-RKD において低補体血症は IgG4 以外の IgG サブクラス高値と関連していることが今回の多数例の検討で確認された。また腎組織では低補体は腎間質炎症のより広範囲の広がりとは TBM の C1q 沈着に関与していることが新たに示された。山口らは IgG4-RKD の TBM では IgG4 以外のサブクラス (主に IgG1) も同時に沈着していることを報告しており (Hum Pathol 2012)、これらが主に古典的経路により補体の活性化に関与している可能性が考えられる。今後低補体血症が IgG4-RKD の臨床経過、予後に及ぼす影響も含め、さらなる大規模コホートでの検討が望まれる。

E. 結論

IgG4-RKD においては IgG4 以外の IgG サブクラスが、主に古典的経路により補体を活性化し、腎間質の炎症の広がりに関与している可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H, Kawano M. Comparison of clinicopathological features between patients with and without hypocomplementemia in IgG4-related kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2022;Dec 1, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac317>

2. 学会発表

- 1) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。低補体血症の有無による IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の臨床・腎病理所見の違い-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) による多施設研究 第 66 回日本リウマチ学会総会学術集会 2022, 4, 25-27 横浜市 (ハイブリッド開催)
- 2) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。低補体血症の有無による IgG4 関連腎臓病の臨床、病理学的差異。第 65 回日本腎臓学会学術総会。2022, 6, 10-12. 神戸市 (ハイブリッド開催)
- 3) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘。IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) における補体系の役割。第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 2023, 3, 4-5 金沢市

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における 2 対以上の腺罹患の臨床的意義に関する研究

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 臨床教授

研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) において、2 対以上の涙腺・大唾液腺の罹患は診断的価値の高い本疾患特異的な所見とされているが、同所見の有無による臨床的特徴の差異については明らかにされていない。今回我々は、IgG4-DS 患者における 2 対以上の腺罹患が臨床像に与える影響を明らかにするため、IgG4-DS 症例全体もしくは涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例において、2 対以上の腺罹患の有無により各種診断時パラメーターや臨床経過中の再発について比較した。IgG4-DS 症例全体 (n=97) において、2 対以上の罹患あり群 (n=44) は、なし群 (n=53) と比較し有意に罹患臓器数が多く、血清補体値が低かった。また、血清 IgG 値や IgG4-RD responder index が高値の傾向がみられた。一方で、他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 (n=33) においては、2 対以上の罹患あり群 (n=14) となし群 (n=19) とで各パラメーターに有意な差異は認めなかった。以上の結果より、IgG4-DS において 2 対以上の腺罹患は、より多くの臓器が罹患することによる高疾患活動性と関連することが示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (以下、IgG4-DS) における 2 対以上の涙腺・大唾液腺の罹患が、本疾患患者の臨床像に与える影響を明らかにする。

B. 研究方法

2004 年 1 月から 2018 年 12 月までに当院で IgG4-DS と診断された 97 症例を対象とし、2 対以上の腺罹患あり群となし群の 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 IgE 値、血清補体値、血清 Cr 値、自己抗体、好酸球数、罹患臓器、罹患臓器数、IgG4-RD responder index)、また臨床経過中の再燃の有無について比較した。

罹患臓器数や特定の臓器病変の存在が他のパラメーターに及ぼす影響を除くために、涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例においても、同様に 2 対以上の腺罹患あり群となし群との比較を行った。

(倫理面への配慮)

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

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

IgG4-DS 患者 97 例の年齢の中央値は 65 歳、男性 61.9% (60/97) であった。44 例に 2 対以上の腺罹患を認めた。2 対以上の罹患あり群 (n=44) となし群 (n=53) の 2 群間で、罹患臓器数 (中央値 (四分位範囲): 3 (2, 5) vs. 2 (1, 4), P=0.010)、血清 CH50、C3、C4 値 (それぞれ 43 (25, 53) vs. 53 (42, 60) U/mL, P=0.003、82 (72, 96) vs. 98 (79, 111) mg/dL, P=0.018、18 (7, 24) vs. 23 (16, 27) mg/dL, P=0.034) に有意差を認めた。また、血清 IgG 値 (2,124 (1,763, 3,408) vs. 1,924 (1,498, 2,406) mg/dL, P=0.075)、IgG4-RD responder index (15 (9, 18) vs. 12 (6, 17), P=0.050)、腎の罹患率 (30 vs. 13%, P=0.076) は 2 対以上の腺罹患あり群で高値の傾向であった。

他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例における同様の比較では、2 対以上の腺罹患あり群 (n=14) となし群 (n=19) との間にはいずれのパラメーターにも有意差を認めなかった。

D. 考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) において、2 対以上の涙腺・大唾液腺の罹患は診断的価値の高い本疾患特異的な所見とされており、我が国の IgG4 関連ミクリッツ病診断基準や

ACR/EULAR の IgG4 関連疾患分類基準に重要な診断項目として含まれている。しかしながら、同所見の有無による臨床像の差異については明らかにされていない。

今回我々は IgG4-DS 症例の診断時、また臨床経過中の再燃などの各種パラメーターを評価した。2 対以上の腺罹患あり群となし群とを比較したところ、前者は罹患臓器数が有意に多く、また血清補体値が有意に低値であり、全身的な疾患活動性が高いことが示唆された。

一方で、罹患臓器数や特定の臓器病変の存在の影響を除くために他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例において同様の比較を行ったところ、両群の各種パラメーターには有意な差を認めなかった。このことから、IgG4-DS 全例における 2 群比較で認められた差異は、罹患臓器数や腎などの特定の臓器病変の存在の影響があったのだと考えられる。

以上の結果より、2 対以上の腺罹患を有する IgG4-DS 症例は、より多くの臓器が罹患することにより全身的な疾患活動性が高く、適切な全身スクリーニングにより諸臓器の罹患の有無を評価する必要がある可能性が示唆された。

E. 結論

2 対以上の腺罹患を有する IgG4-DS 症例は、より多くの臓器が罹患することにより全身的な疾患活動性が高い。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, Kawahara H, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Hara S, Ito K, Fujii H, Kawano M. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. *Mod Rheumatol*. 2021 Feb 11:1-10. doi: 10.1080/14397595.2021.1878623. Online ahead of print.

2. 学会発表

1) Masahiro Konishi, Ichiro Mizushima, Hajime Sanada, Kazuyuki Suzuki, Akari Takeji, Satoshi Hara, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano. 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. *EULAR 2019*. Madrid. Jun 12-15, 2019.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

2022年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の作成

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

研究要旨

肺は含気量が多い臓器のため、IgG4 関連疾患としての特徴的な所見に乏しく、鑑別すべき疾患が多い。2015年に公表された IgG4 関連呼吸器疾患診断基準は、特に IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別が困難な多中心性キャッスルマン病等との鑑別点をふまえて作成された。その後、米国・欧州リウマチ学会から 2019 年 ACR/EULAR 分類基準、及び本厚労班から 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準が公表されたため、これらとの整合性を図るために呼吸器疾患診断基準を再検討し、2022 年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を作成したので報告する。

研究協力者：

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）
源 誠二郎（大阪府立病院機構はびきの医療センターアレルギー内科）
早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）
蛇澤 晶（国保旭中央病院臨床病理科）
小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）
岡澤成祐（富山大学附属病院第一内科）
能登原憲司（倉敷中央病院 病理診断科）
班外協力者：
岩澤多恵（神奈川県立循環器呼吸器病センター放射線科）
上甲剛（関西労災病院 放射線科）

した。その後、2020 年改訂包括診断基準と照合して呼吸器診断基準の改訂案を作成し、厚労班（中村班）にて承認を受けた後、呼吸器学会からの意見を得て、最終的な改訂版とした。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがい、主研究施設（富山大学：26-459、京都大学：R0829-2、信州大学：4465）での倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 の特徴を示す間質性呼吸器病変 29 症例を収集し、集学的検討にて呼吸器病変を診断した結果、集学的検討による最終診断と 2015 年の呼吸器疾患診断基準の確診例はほぼ一致した。しかし肺単独症例の検討では、判断材料である肺生検部位の炎症所見が一様でないこと、他臓器からの参考所見が得られないこと等から、診断医による判断にばらつきがでる可能性が示唆された。そこで呼吸器疾患診断基準の改訂に際しては、臨床経過・ステロイド治療の反応性・病理所見の解釈などについての説明が必要と考えられた。また ACR/EULAR 分類基準を用いる場合は、IgG4-RRD と表現型が類似する肺の多中心性キャッスルマン病は、Exclusion criteria のステップにおいて除外が困難なため、IgG4 関連疾患と診断されてしまう結果となった（令和2年、令和3年分担報告書）。

これらの結果をふまえて、2015 年呼吸器疾患診断基準を下記のように変更し、最終的な「2022 年改訂

A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準は、包括診断基準にて IgG4 関連疾患と鑑別が困難な呼吸器疾患を除外するために 2015 年に作成されたが、その後公表された 2019 年 ACR/EULAR 分類基準や 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準との整合性を図り、IgG4-RRD へのさらなる理解と診断基準の普及を目的に、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を改訂する。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 の特徴所見を示す呼吸器病変を収集し、2015 年の呼吸器診断基準と 2019 年 ACR/EULAR 分類基準を用いて集学的に検討し各基準における呼吸器病変診断の問題点を抽出

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」とした。(変更・追加部分を下線にて示す。)

A. 診断基準

1. 画像所見上、下記の所見のいずれかの胸郭内病変を認める。
肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変、傍椎体带状軟部影
2. 血清 IgG4 高値 (135mg/dl 以上) を認める。
3. 病理所見上、呼吸器の組織において以下の①-④の所見を認める。
 - a. 3 項目以上 b. 2 項目
 - ①気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜などの広義間質への著明なリンパ球、形質細胞の浸潤
 - ②IgG4/IgG 陽性細胞比>40%、かつ IgG4 陽性細胞>10 cells/HPF
 - ③閉塞性静脈炎、もしくは閉塞性動脈炎
 - ④浸潤細胞周囲の特徴的な線維化^{註1)}
4. 胸郭外臓器にて、IgG4 関連疾患の臓器別診断基準^{註2)}で確定診断された病変がある。

<参考所見> 低補体血症

註1) 自己免疫性肺炎診断基準の花筈状線維化に準ずる線維化所見

註2) 自己免疫性肺炎診断基準、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準、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 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準

B. 診断

1. 確定診断 definite: 1+2+3a, 1+2+3b+4, 組織学的確定診断 definite (histological): 1+ 3①-④すべて
2. 準確定診断 probable: 1+2+4, 1+2+3b+低補体血症, 1+3a
3. 疑診 possible: 1+2+3b, 1+3b+低補体血症

C. 鑑別診断

特発性多中心性キャスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、サルコイドーシス、呼吸器感染症、Rosai-Dorfman 病、Inflammatory myofibroblastic tumor、リンパ腫様肉芽腫症、悪性リンパ腫、肺癌 など

- ・気管支壁の肥厚もしばしば見られる。
- ・小葉間隔壁や胸膜、気管支血管束の肥厚など、いわゆる広義の間質に病変を認める。
- ・肺や胸膜の結節、腫瘍や浸潤影として認められることがある。
- ・網状影、牽引性細気管支・気管支拡張、蜂巢肺等、慢性線維化を伴う間質性肺炎の所見があれば、本疾患以外の可能性を考慮する。

2. 臨床所見・検査所見

- ・アレルギー性鼻炎や気管支喘息などのアレルギー症状の既往や合併を伴うことがある。
- ・高 IgG 血症、高 IgE 血症を伴うことが多いが、血清 IgA および IgM が同時に上昇することは稀である。
- ・抗核抗体陽性、リウマチ因子陽性、低補体血症を認めることがある。
- ・白血球増加や CRP 上昇などの炎症所見は認めないか、もしくは軽度異常にとどまる。

3. 病理所見

- ・胸膜、小葉間隔壁、気道・血管周囲の間質、気道壁、血管壁、およびこれら構造に接する肺胞に、形質細胞、リンパ球の浸潤を伴う線維化を認める。
 - ・花筈様線維化は、紡錘形細胞、炎症細胞を含んだ細胞豊富な病変で、背景の繊細なコラーゲンと一体となって流れるように配列したものである(図1)。
 - ・著明な細胞浸潤と線維化のため、肺胞腔を埋めるような腫瘍性病変が形成されることがある。
 - ・閉塞性静脈炎や閉塞性動脈炎では内膜が肥厚し、リンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる(図2)。内皮の障害や好中球浸潤を欠く点で血管炎症候群とは区別される。
 - ・好酸球浸潤もめだつ症例が時に経験されるが、好中球浸潤や肉芽腫は通常認めず、存在してもわずかである。
 - ・IgG4 関連呼吸器疾患の病理診断には、肺・胸膜病変などの外科的生検材料が望ましい。
 - ・リンパ節病変のみでは診断しない。
- #### 4. その他
- ・ステロイド治療に良好な反応性を示すが、診断的治療を積極的に推奨するものではない。一方、ステロイド治療に対する反応性が乏しい病変では診断を再考する必要がある。

また診断基準の解説は以下の内容とした。

1. 画像所見

- ・肺門・縦隔リンパ節腫大は頻度の高い所見である。

なお、この「2022年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」は2023年の日本呼吸器学会雑誌に掲載予定である。

D. 考察

IgG4 関連疾患における診断の困難さは、時間的・空間的に病変が生じることである。我々はこれまでの厚労班における研究から、呼吸器病変は胸郭内のリンパ路に沿って多様な病変を形成すること、複数の臓器病変を同時に発症することが多いこと、等を報告してきた。しかし肺炎性偽腫瘍や後縦隔線維症のように単独で生じる呼吸器病変も存在するため、包括診断基準と補完して診断ができるように、2015年に呼吸器疾患診断基準を公表した。その後、診断基準の普及も相まって、国内外から多くの症例が報告された。その中で、特に呼吸器単独病変の診断における課題（組織にIgG4陽性細胞を認める間質性肺炎等との鑑別）が浮上したため、IgG4 関連疾患の包括診断基準を満たす間質性肺病変を検討し、厚労班内外からの意見も取り入れた改訂版を作成した。

本改訂版診断基準は、呼吸器学会誌に受理され掲載予定であるが、公表後はこの改訂版を呼吸器科医や一般医に用いてもらい、再評価を行う必要がある。また診断をより正確に行うためには、症例の集積をさらにすすめるとともに、人工知能等を用いた画像・病理所見の解析研究も必要と考えている。

E. 結論

2022年改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準を作成した。今後は呼吸器疾患の診断のさらなる向上を目指して学会などを通じて周知をはかる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2021;31:235-240.
- 2) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G₄-positive interstitial pneumonia. *ERJ Open Res.* 2021;7:00317-2021.
- 3) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, et al. Respiratory lesions in IgG4-related disease: classification using 2019

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *ERJ Open Res.* 2022;8:00120-2022.

2. 学会発表

- 1) Matsui S, Okazawa S, Tokui K, et al. Outcome of IgG4-related disease patients that did not receive glucocorticoid therapy. *ATS 2020 Virtual;* 2020 Aug 5-9.
- 2) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii Y, Waseda Y, Hebisawa A, et al. Seventeen cases of “IgG4-positive interstitial pneumonia” characterized by elevated serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cell infiltrations in the lungs. *ERS international virtual congress 2020;* 2020 Sept 7-9
- 3) Matsui S. Involvement of circulatory and respiratory organs in IgG4-RD. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease. The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease. 2021 Dec2-4; Kitakyushu. (Hybrid)
- 4) Waseda Y, Handa T, Yamamoto H, Minamoto S, Matsui S, Ishizuka T, et al. A case of anti-synthetase syndrome requiring differentiation from IgG4-related disease with interstitial lung disease alone. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease. The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease. 2021 Dec2-4; Kitakyushu. (Hybrid)
- 5) Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Komatsu M, Kawakami S, Fujinaga Y, Waseda Y, Minamoto S, Tanizawa K, Mori R, Yoshifuji H, et al. Quantitative chest analysis of igG4-related respiratory disease, multicentric Castleman’s disease, and sarcoidosis. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease. The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease. 2021 Dec2-4; Kitakyushu. (Hybrid)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書 (令和2年度～令和4年度)

IgG4 関連血管病変の血管濾胞内の T 細胞亜分画の解明に関する研究

研究分担者 笠島 里美 金沢大学医薬保健学類保健学系病体検査学講座 教授

研究要旨

正常血管では血管3次性リンパ組織(ATLOs)は乏しいが、何らかの血管病変においてATLOsが形成される。IgG4-AAAでは、ATLOsは大型で多数であり、不整形を示すといった特徴があった。濾胞内外のT細胞亜分画の不均衡分布がATLOs形成に関係する事より、IgG4-AAAはTfr, Tfh2が有意に高値であり、それに伴うATLOs形成異常を示す外膜炎主体の血管炎と位置づけられる。

A. 研究目的

IgG4 関連血管病変 (IgG4-VD) は血清 IgG4 高値、動脈外膜主体の IgG4 陽性細胞浸潤を特徴とする炎症性動脈病変であり、病因病態は未だ不明である。IgG4 関連疾患では Type 1 helper T cell (Th1) に比較し regulatory T cell (Treg) 及び Type 2 helper T cell Th2 な T 細胞亜分画が病因として注目されてきた。近年、リンパ濾胞内の T 細胞亜分画がリンパ濾胞の形成及び発達に関わる事が明らかになった。異所性リンパ組織 (三次性リンパ組織; TLOs) のうち、動脈外膜に形成されるもの (ATLOs) は、IgG4-VD に存在することは報告されてきたが、その意義は不明であった。本研究では ATLOs 内外の T 細胞亜分画に注目し、IgG4-VD の病態と ATLOs 形成及び T 細胞亜型の関連性の解明を試みる。

B. 研究方法

IgG4-VD として IgG4 関連腹部大動脈瘤 (IgG4-AAA) 症例を選択し、炎症性大動脈瘤の内、IgG4 関連疾患診断基準合致例を IgG4-AAA (19 例)、非合致例を non-IgG4-AAA (13 例) とした。濾胞リンパ球、T 細胞亜型 (Treg, Th1, Th2, Th17) の免疫組織化学標本をバーチャルスキャナで読み込み全標本解析を行い、画像解析にて、ATLOs 内の T 細胞亜型を Tfr, Tfh1, Tfh2, Tfh17, ATLOs 外の T 細胞亜型を ifTreg, ifTh1, ifTh2, ifTh17 とした。ATLOs の数、面積、正円率を計測した。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意 (インフォームド・コンセント) について、斑会議に準じた倫理申請を行い、承認後に症例収集を行った。

C. 研究結果

non-IgG4-AAA に比し、IgG4-AAA では ATLOs は有意に形状不整であり、数は多数で大型傾向であった。IgG4-AAA では、Tfr, Th2, Tfh17 が有意に多数であり、Tfr/ifTreg, Tgh17/ifTf17 が高かった。IgG4 の活動性指標 (血清 IgG4 値、組織 IgG4 陽性細胞数、血管外膜肥厚) と Tfr, Th2, Tfh17, Tfr/ifTreg, Tfh17/ifTf17 が相関を示した。ifTreg, Tfr, ifTh2 は ATLOs の数、面積と、Tfh17/ifTf17 は ATLOs 不整形と相関した。

D. 考察

正常血管において ATLOs は乏しく、何らかの血管病変において ATLOs が形成されるが、IgG4-AAA では、ATLOs は大型で多数であり、不整形を示すといった特徴があった。濾胞内外の T 細胞亜分画の不均衡分布が ATLOs 形成に関係する事より、血管病変において、IgG4-AAA は Tfr, Tfh2 が有意に高値であり、それに伴う ATLOs 形成異常を示す外膜炎主体の血管炎と位置づけられる。

E. 結論

ATLOs 形状異常、ATLOs 内外の T 細胞亜型の不均衡と IgG4-AAA の活動性との関連性が示唆された

F. 研究発表

1. 論文発表

- The disturbance of the distribution of T helper cell subsets in the mantle area surrounding germinal centers in immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. Kasashima S, Kawashima A, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K. Virchows Archiv 2022.481 (5)767-777.
- Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin

G4-related sialadenitis. Kasashima S, Kawashima A, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K. Virchows Archiv 2021. 479.1221-1232

2. 学会発表

1. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学術集会 (2021 年 3 月 4, 5 日) IgG4 関連硬化性唾液腺炎における 3 次性リンパ濾胞形成異常及び濾胞性ヘルパーT 細胞サブセット不均衡. 笠島里美, 黒瀬望, 川島篤弘
2. 第 112 回日本病理学会総会 (2023 年 4 月 16-17 日) IgG4 関連血管病変の血管濾胞内 T 細胞亜分画の解明. 笠島里美, 黒瀬望, 川島篤弘

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

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学医学部 特別顧問

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。

また、ステロイド治療が耐糖能異常を含む内分泌機能異常に与える影響も十分検討されていない。

そこで本研究では、

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

B. 研究方法

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

一方、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療が内分泌機能異常に与える影響やその治療反応性に関連する因子の検討は、前向きおよび後ろ向きの研究を行う。IgG4

関連疾患に付随する内分泌異常のその頻度と程度について後ろ向きに臨床疫学データを抽出する。同意が得られた患者については、前向き試験にエントリーし、ステロイド治療前後の患者血清を用いたサイトカインプロファイル、FACS によるリンパ球解析、免疫染色を用いた病理組織学的特徴などのデータを集積し、統計学的手法により治療反応性および内分泌機能温存に影響する因子を検討する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

I) IgG4 関連疾患の内分泌神経領域における診断基準や重症度分類の策定

I) - 1. IgG4 関連下垂体炎

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

IgG4関連下垂体炎の診断の手引き

間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班(平成30年度改訂)

- I. 主症候
 - 1, 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
 - 2, 中枢性尿崩症による症候
- II. 検査・病理所見
 - 1, 血中下垂体前葉ホルモン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
 - 4, 画像検査で下垂体のびまん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(135mg/dl以上)
 - 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
 - 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
- III. 参考所見
 - 1, 中高年の男性に多い。
 - 2, ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変(注4)が出現することがあるので注意が必要である

【診断基準】

確定例: 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。

IgG4関連下垂体炎重症度分類(案)

軽症 :下垂体前葉機能、後葉機能いずれも正常
中等症:下垂体前葉機能あるいは後葉機能が障害されている
重症 :下垂体前葉機能および後葉機能が障害されている

●疾患活動性指標

- 1, 下垂体腫大が持続している。
- 2, 血清IgG4値高値が持続している。
- 3, 多臓器病変の合併を認める。

●寛解基準

- 1, 下垂体が形態的に正常あるいは萎縮している。
- 2, 血清IgG4値が正常範囲。
- 3, 多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

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. 眼輪下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚔下障害、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・顆粒状多発血管炎・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・関節リウマチ・サルコイドシス、ベーチェット病、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、クワウ・深溝症候群、トロサ・ハント症候群など)、腫瘍性疾患(髄膜腫や悪性リンパ腫など)、感染症(細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など)、海綿動脈瘤、低髄液圧症候群、ヒ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
4. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

IgG4RD 肥厚性硬膜炎の重症度分類(案)

重症度分類

1. 身体障害: modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害: 網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害: 若年発症型両側性感音難聴の重症度分類用いて、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 関連甲状腺疾患における診断基準や重症度分類の策定

IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ(IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%)を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準案および重症度分類案を策定し、診断基準案については Endocr J. 2021;68(1):1-6. に proposal として報告した(以下)。

IgG4関連甲状腺疾患 診断基準

< 診断項目 >

- I. 甲状腺腫大
- II. 甲状腺エコーでの低エコー域
- III. 血清IgG4値の上昇(≥135 mg/dL)
- IV. 甲状腺病変における病理組織学的所見:
甲状腺における顕著なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化(IgG4⁺ 形質細胞 >20/HPF、IgG4⁺/IgG⁺ 形質細胞比 >30%)
- V. 他臓器病変:
他臓器における顕著なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化(IgG4⁺ 形質細胞 >10/HPF、IgG4⁺/IgG⁺ 形質細胞比 >40%)

< 診断 >

- 確定 : I + II + III + IV
- 準確定 : (I + II + IV) or (I + III + V)
- 疑診 : I + II + III

IgG4関連甲状腺疾患重症度分類(案)

軽症 : 甲状腺機能が正常(ホルモン補充療法が不要)
中等症 : 甲状腺機能が障害される
 (ステロイド治療もしくはホルモン補充療法が必要)
重症 : 甲状腺機能以外の甲状腺病変に伴う機能障害がある
 (気道狭窄や嚥下障害など)

●疾患活動性指標

- 1、甲状腺腫大が持続している。
- 2、血清IgG4値高値が持続している。
- 3、多臓器病変の合併を認める。

●寛解基準

- 1、甲状腺が形態的に正常あるいは萎縮している。
- 2、血清IgG4値が正常範囲。
- 3、多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

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

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

2012年5月から2014年11月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例の検討では、包括診断基準で確認 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎 (以下 AIP) 確認 11 例であった。AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった (表 1)。

治療経過 (AIP 合併例)

症年性例	初診時				増悪時				維持期				観察期間 (M)
	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	NGSP HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	
1 62/F	30	6.8	-	0	30	10.0	9792 7097.12.5	0	0	5.9	-	0	19
2 68/M	20	6.7	-	0	20	7.0	-	38	4	5.8	-	0	19
3 61/M	0*	10.5	9792 99725	0	20	9.5	-	2	10	7.9	-	2	22
4 77/M	30	10.3	-	0	30	10.3	-	14	5	6.1	-	0	16
5 70/F	25	11.9	-	0	30	11.9	9795	30	5	5.5	-	0	10
6 74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	-	0	6.4	-	0	2**
7 76/M	0	7.0	-	12	3.5	11.5	-	26	4	10.4	-	18	52
8 69/M	0	5.7	-	0	0	7.0	-	11	0	5.0	-	0	20
9 78/M	0	6.7	70925 ヒキフ 15	2	30	6.7	-	25	20	6.6	-	25	2**
10 75/M	0	7.7	-	0	30	7.7	-	16	5	5.7	-	0	15
11 63/M	0	6.5	-	0	30	6.9	-	0	5	6.6	-	0	9

表 1) ステロイド治療前後の投薬・インスリン必要量と膵内分泌機能の推移

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

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

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

【β細胞機能】

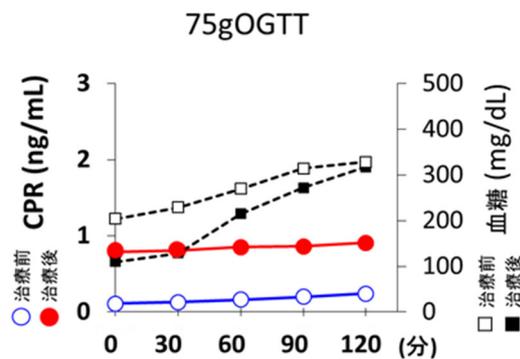


図 4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能 (上段: β 細胞機能、下段: α 細胞機能)

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

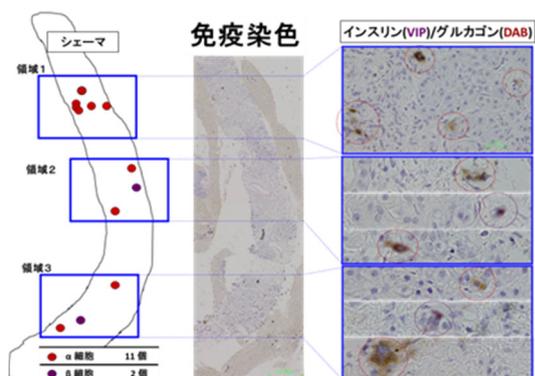


図 5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

今後、AIP の他数例において膵内分泌機能検査に加え免疫組織学的検討を行い、ステロイド治療前後の膵内

分泌能改善に与える影響を検討していく方針である。

D. 考察

IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連甲状腺炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、前 2 者については論文化を行った。

各 IgG4 関連疾患病変（内分泌神経領域）について、重症度分類（案）を再検討し作成した。

IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたが、減量に伴い耐糖能異常は軽快する症例が存在した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。また、膵 α ・ β 細胞機能回復の程度に違いを認める症例が存在することが示唆された。

E. 結論

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

ステロイド治療により膵内分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. Mod Rheumatol. 2021 May;31(3):529-533.
2. Favorable outcomes of papillary thyroid microcarcinoma concurrent with Graves' disease after radioactive iodine therapy. Nishihara E, Ito Y, Kudo T, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A. Endocr J. 2021 Jun 28;68(6):649-654.
3. 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD 梅原 久範, 岡崎 和一, 川 茂幸, 高橋 裕樹, 後藤 浩, 松井 祥子, 石坂 信和, 赤水 尚史, 佐藤 康晴, 川野 充弘, 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班 日本内科学会雑誌 10 巻 5 号 Page962-969(2021. 05)

2. 学会発表

1. 赤水尚史：甲状腺分野における過去 30 年の進歩と未来. 第 31 回臨床内分泌代謝 Update 2021 年 11 月 26～27 日（大阪）
2. 竹島 健, 稲垣優子, 西 理宏, 有安宏之, 岩倉 浩, 宇都宮智子, 赤水尚史：TPOAb 抗体価上昇は不妊治療女性の流産リスク因子である. 第 94 回日本内分泌学会総会 2021 年 4 月（群馬）
3. 岩倉 浩, 赤水尚史：AI in Thyroid AI 甲状腺専門医開発における医療者の役割. 第 94 回日本内分泌学会総会 2021 年 4 月（群馬）
4. 古川安志, 赤水尚史, 佐藤哲郎, 磯崎 収, 鈴木敦詞, 飯降直男, 坪井久美子, 脇野 修, 手良向聡, 金本巨哲, 三宅吉博, 田中景子, 木村映善, 南谷幹史, 井口守丈：甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 多施設前向きレジストリー研究の中間報告. 第 94 回日本内分泌学会総会 2021 年 4 月（群馬）

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

(研究協力者)

河内 泉（新潟大学脳研究所神経内科 講師）

豊田圭子（東京慈恵会医科大学放射線医学講座）

島津 章（国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長）

高橋 裕（神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授、現 奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座 教授）

竹島 健（和歌山県立医科大学 内科学第一講座 講師）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

IgG4 関連眼疾患の診断基準、診療ガイドランス、疾患活動性に関する研究

研究分担者	高比良雅之	金沢大学医学部眼科 講師
研究協力者	安積淳	神戸海星病院眼科 副院長、部長
研究協力者	臼井嘉彦	東京医科大学眼科 准教授
研究協力者	大島浩一	国立病院機構岡山医療センター、非常勤講師
研究協力者	小川葉子	慶應義塾大学医学部眼科 特任准教授
研究協力者	尾山徳秀	新潟大学医学部眼科 特任准教授
研究協力者	北川和子	金沢医科大学医学部眼科 教授
研究協力者	後藤浩	東京医科大学医学部眼科 主任教授
研究協力者	鈴木茂伸	国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科 科長
研究協力者	曾我部由香	三豊総合病院眼科、部長
研究協力者	辻英貴	がん研究有明病院眼科、部長
研究協力者	古田実	相馬中央病院、副院長

研究要旨

本邦から2014年に公表されたIgG4関連眼疾患の診断基準の改訂案を検討し、重度の病態である視神経症について言及すること、また鑑別すべき疾患をMALTリンパ腫に限らない「リンパ腫」とすることで決議した。また、IgG4関連疾患診療ガイドランスの眼疾患に関連する項目を検討し、その解説文を作成した。IgG4関連疾患の疾患活動指標の策定にあたり、そのスコア化に必要な眼疾患に関連する項目とその重症度について提示した。

A. 研究目的

本邦より2014年に公表されたIgG4関連眼疾患の診断基準では、その3大病変として涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋肥大を挙げている。しかし、そこでは視機能障害として最も重度である視神経症についての記載が無い。そこで本研究では視神経症の記載を加えた眼疾患の診断基準の改正案を作成することを目的とする。また、IgG4関連疾患の診療ガイドランスについて、眼疾患に関連する項目とその解説文についての検討を行う。IgG4関連疾患の疾患活動指標の策定については、そのスコア化に必要な眼疾患の重症度について検討する。

B. 研究方法

IgG4関連眼疾患の診断基準の改定案について眼疾患班会議で討議してその草案を作成し、日本眼腫瘍学会において報告し、審議を得た。IgG4関連疾患の診療ガイドランスの眼疾患に関連する項目とその解説文については、眼疾患分科会で討議し、また日本眼腫瘍学会の演題として報告し、審議した。IgG4関連疾患の疾患活動指標の策定に関する眼疾患の重症度について分科会で検討した。

（倫理面への配慮）

討議する内容のうち、個々の症例のデータに関するも

のではない。またそのデータを参考とすることはあっても、全て介入のない過去の症例の後ろ向き検討である。

C. 研究結果

IgG4関連眼疾患の診断基準の最終の改訂案として、眼疾患で最も重度の視神経症とその症状に言及し、「注意：I）視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」との注釈を追加した。また、MALTリンパ腫併発の注釈に関して、MALTリンパ腫以外のリンパ腫の併発例の既報があることに鑑み、「II）Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)などの眼窩に発症するリンパ腫ではIgG4陽性細胞を多く含むことがあり、慎重な鑑別が必要。」とする記載に改めた。

また、診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容については、「1-2-2 MRIで（両側性もしくは片側性の）三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる（B）」という当初の案につき、眼疾患分科会の総意として、これは「強く疑う（A）」に相当するとする意見を進言し、エキスパートパネルでの検討にてそのように変更された。また「パート3：病理診断」の項目「3-1-1 涙腺、唾液腺、または腎に腫大性病変が認められる場合、確定診断のためにその臓器の生検を行

う」の解説案を作成した。

「疾患活動性指標」のスコア化に必要な項目に関しては、「グルココルチコイド (GC) 治療開始の判断に必要な評価項目」のうち眼疾患に関する項目として、① GC 治療開始の判断に必要な項目、② GC 治療中の再燃/治療強化の判断に必要な項目、③ GC 治療の必要性のない項目、の3段階の内容を分科会で討議して作成し、ワーキングにおいて報告した。

D. 考察

現行の IgG4 関連眼疾患の診断基準 (2014 年に公表) には重篤な視力障害についての言及がない。そこでこの度、その改定案として、「視神経症」による視力・視野障害に関する記載を追加した案を作成した。今後、その論文としての公表を進める予定である。診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容について、三叉神経腫大は IgG4 関連疾患にかなり特異的な症状として提案した。疾患活動性指標については、眼疾患としての評価項目を検討したので、今後、全体としてのスコア化に関する評価が行われる予定である。尚、IgG4 関連疾患の重症度分類については、目下、指定難病全体としての重症度分類の評価が進行中であり、その結果を待って審議を再開する必要がある。

E. 結論

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案として、最も重度の視神経症に言及し、またリンパ腫併発に関する項目を改変した。今後、論文としての公表を予定している。診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容について討議し、また病理診断に関する解説案を作成した。「疾患活動性指標」に関して、眼疾患としてのグルココルチコイド治療開始の判断に必要な評価項目を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 後藤浩. 眼疾患のガイドラインと診療指針解説とアップデート IgG4 関連眼疾患の診断基準. 眼科 64, 1325-1328, 2022.

2) 後藤浩. IgG4 関連疾患大全-自己免疫性腭炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に- その他の IgG4 関連疾患の病態, 診断と治療 IgG4 関連眼疾患. 胆と腭 43, 1265-1270, 2022.

3) Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K, Ito K, Okuda T, Hatake S, Malissen M, Malissen B, Sugiyama K. Lacrimal Gland and Orbital Lesions in LatY136F Knock-in Mice, a Model for Human IgG4-Related Ophthalmic Disease. *Curr Eye Res.* 2022 Oct;47(10):1405-1412.

4) 高比良雅之. どのような場合に IgG4 関連眼疾患を疑い, どのような検査を行って診断すべきでしょうか? *臨床眼科* 76, 310-314, 2022.

5) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, Sugiura T, Terada K, Yoneda N, Toshima F, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, Takahira M, Kawano M, Kobayashi S, Gabata T. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Mod Rheumatol.* 2022 Aug 20;32(5):986-993.

6) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;37(6):1022-1033.

7) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb 28. doi: 10.1111/jgh.15809. Epub ahead of print. PMID: 35229347.

8) Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K, Inoue D, Okuda T, Sugiyama K. Cases with IgG4-related ophthalmic disease with mass lesions surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 Jan 25;25:101324.

9) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, Sugiura T, Terada K, Yoneda N, Toshima F, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, Takahira M, Kawano M, Kobayashi S, Gabata T. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Mod Rheumatol.* 2021 Oct 16:roab063.

10) Goto H, Yamakawa N, Komatsu H, Asakage M, Tsubota K, Ueda SI, Nemoto R, Umazume K, Usui Y, Mori H. Clinico-epidemiological analysis of 1000 cases of orbital tumors. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Sep;65(5):704-723.

11) Goto H, Ueda SI, Nemoto R, Ohshima KI, Sogabe Y, Kitagawa K, Ogawa Y, Oyama T, Furuta M, Azumi A, Takahira M. Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Sep;65(5):651-656.

- 1 2) Nishikori A, Nishimura Y, Shibata R, Ohshima KI, Gion Y, Ikeda T, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y. Upregulated Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma with IgG4-Positive Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 15;22(8):4083.
- 1 3) Shimizu H, Usui Y, Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, Goto H. Differential Tissue Metabolic Signatures in IgG4-Related Ophthalmic Disease and Orbital Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jan 4;62(1):15.
- 1 4) Shimizu H, Usui Y, Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, Goto H. Differential Tissue Metabolic Signatures in IgG4-Related Ophthalmic Disease and Orbital Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jan ;62(1):15.
- 1 5) 臼井嘉彦, 坪田欣也, 禰津直也, 清水広之, 朝蔭正樹, 脇田 遼, 成松明知, 馬詰和比古, 馬詰朗比古, 嶺崎輝海, 小川麻里奈, 根本 怜, 山川直之, 國見敬子, 柳田千紘, 松島亮介, 川上摂子, 小松紘之, 丸山勝彦, 毛塚剛司, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩, 黒田雅彦, 梨正勝, 斎藤 彰, 杉本昌弘, 山口剛史, 富田洋平, 栗原俊英, Friedlander M, Smith L E. H. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで *日眼会誌* 125 230-264, 2021
- 1 6) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of Markers Predicting Clinical Course in Patients with IgG4-Related Ophthalmic Disease by Unbiased Clustering Analysis. *J Clin Med.* 2020 Dec 17;9(12):4084.
- 1 7) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Umezu T, Suwanai H, Kuroda M, Goto H. Comprehensive Gene Analysis of IgG4-Related Ophthalmic Disease Using RNA Sequencing. *J Clin Med.* 2020 Oct 27;9(11):3458.
- 1 8) Nezu N, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Narimatsu A, Umazume K, Yamakawa N, Ohno SI, Takanashi M, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. *J Clin Med.* 2020 Aug 5;9(8):2530.
- 1 9) 後藤浩. IgG4 関連眼疾患の診断と治療. *カレントセラピー* 38, 705-709, 2020
- 2 0) 高比良雅之. 眼窩の良性腫瘍・腫瘍性病変と神

経眼科. *神経眼科* 37, 370-377, 2020

2 1) 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の概念と画像診断のポイントについて教えてください. *あたらしい眼科* 37, 381-386, 2020

2. 学会発表

1. 深井亮祐, 臼井嘉彦, 脇田 遼, 朝蔭政樹, 清水広之, 禰津直也, 山川直之, 杉本昌弘, 後藤 浩. IgG 4 関連眼疾患の生検組織を用いたトランスオミックス解析. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 (2023. 03. 4-5, 金沢)
2. 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の難治性病態とその治療戦略. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 (2023. 03. 4-5, 金沢)
3. 高比良雅之. 眼球運動障害をきたした IgG4 関連眼疾患の 2 症例. 第 36 回日本眼窩疾患シンポジウム (2022, 11, 05, 大阪府府中市)
4. 高比良雅之, 安積淳, 臼井嘉彦, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 鈴木茂伸, 曾我部由香, 辻英貴, 古田実, 後藤浩. IgG4 関連疾患診察ガイドランスにおける眼科関連項目の検討. 第 39 回日本眼腫瘍学会 (2022, 09, 17 東京)
5. 高比良雅之. IgG4 関連疾患・シェーグレン症候群の眼病変とその治療. 第 30 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (2022. 09. 16, 金沢)
6. 曾根久美子, 馬詰和比古, 後藤 浩, 林 映, 片桐誠一郎. IgG4 関連眼疾患の治療経過中に複数の悪性リンパ腫を発症した 1 例. 第 189 回東京医科大学医学会総会 (2022. 06. 18, 東京)
7. 脇田 遼, 臼井嘉彦, 朝蔭政樹, 清水広之, 禰津直也, 山川直之, 杉本昌弘, 後藤 浩. IgG4 関連眼疾患の生検組織を用いた統合オミックス解析による検討. 第 126 回日本眼科学会総会 (2022. 4. 14-17, 東京)
8. Goto H. Demography, clinical manifestations and differential diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
9. Usui Y, Nezu N, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
- 1 0) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of markers predicting clinical course in patients with IgG4-related ophthalmic disease by unbiased clustering analysis. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
- 1 1) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Umazume K, Yamakawa N, Umezu T, Kuroda M, Goto H. Co

mprehensive Gene Analysis of IgG4-related ophthalmic disease using RNA Sequencing. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

1 2) Wakita R, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Nezu N, Yamakawa N, Sugimoto M, Goto H. Leveraging multilayered omics data for IgG4-related ophthalmic disease. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

1 3) Shimizu H, Usui Y, Sugimoto M, Tsubota K, Nezu N, Asakage M, Wakita R, Goto H. Metabolic profiles of IgG4-related ophthalmic disease and orbital MALT lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

1 4) Takahira M, Hamaoka S, Yamada Y, Nakazawa K, Sugiyama K. Cases of IgG4-positive orbital MALT lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

1 5) 高比良雅之、安積淳、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実、後藤浩. IgG4関連眼疾患の診断基準の改定ならびに重症度分類の策定について第38回日本眼腫瘍学会 (2021年9月4日-5日 福岡市 ハイブリッド開催)

1 6) 山田祐太郎、高比良雅之、濱岡祥子、杉山和久. 光覚なしから視力が改善したIgG4関連視神経症の1例. 第38回日本眼腫瘍学会 (2021年9月4日-5日 福岡市 ハイブリッド開催)

1 7) 高比良雅之. IgG4関連眼疾患の鑑別疾患. 第29回日本シェーグレン症候群学会 (2021年9月24日-25日 WE開催)

1 8) 朝蔭正樹、臼井嘉彦、小川麻里奈、禰津直也、清水広之、坪田欣也、山川直之、馬詰和比古、根本怜、梅津知宏、黒田雅彦、後藤浩. RNAシーケンスによるIgG4関連眼疾患と反応性リンパ組織過形成の比較検討. 第125回日本眼科学会総会 (2021年4月8-11日 大阪市 ハイブリッド開催)

1 9) 臼井嘉彦. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで第124回日本眼科学会総会, (2020年4月27日-5月28日 Web開催)

2 9) 禰津直也, 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤浩. 眼窩リンパ増殖性疾患におけるmiRNAの網羅的解析. 第124回日本眼科学会総会, (2020年4月27日-5月28日 Web開催)

2 1) 濱岡祥子, 高比良雅之, 杉山和久. 視神経周囲に腫瘍がみられたIgG4関連眼疾患の検討 第74回日本臨床眼科学会 (2020年11月5日~12月6日 Web開催)

(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

G. 知的財産権の出願・登録状況

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

IgG4 関連疾患の mimicker 鑑別基準に関する研究

研究分担者	佐藤 康晴	岡山大学学術研究院保健学域	分子血液病理学	教授
研究協力者	西村 碧フィリーズ	岡山大学学術研究院保健学域	分子血液病理学	講師
研究協力者	錦織 亜沙美	岡山大学学術研究院保健学域	分子血液病理学	助教

研究要旨

特発性多中心性キャスルマン病 IPL type (iMCD-IPL) は、しばしば IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の診断基準を満たす症例がしばしば存在し、IgG4-RD の最大の mimicker といっても過言ではない。しかし両者は治療法が異なるため正確に鑑別することは重要である。臨床および病理学的に両者の解析を行った。その結果、臨床検査データでは、iMCD-IPL は有意差をもって血小板数、CRP 値、IgA が高値であった。また病理学的にも形態所見が異なっており、IL-6 免疫染色においても iMCD-IPL が有意に高発現していた。

A. 研究目的

iMCD-IPL は、しばしば IgG4-RD の診断基準を満たすことがある。IgG4-RD はステロイドに反応を示すが、iMCD-IPL はステロイドに反応しない例が多い。そのため iMCD-IPL と IgG4-RD を病理学的に鑑別することは重要である。

しかしながら、IgG4-RD と診断されたにもかかわらず、ステロイドの効果が乏しく、最終的に iMCD-IPL と診断が修正させることも少なくない。これは両者の病理学的特徴が類似しており、さらには IgG4-RD の診断基準を容易に満たす iMCD-IPL が存在するためである。

そこで今回我々は、両者の鑑別の指標となる所見を見出す目的で臨床病理学的に解析した。

B. 研究方法

岡山大学で診断された iMCD-IPL と IgG4-RD を対象とし、それぞれの臨床像、病理形態所見および免疫染色結果について評価を行った。

(倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、後ろ向き研究であるため患者への侵襲は伴わない。さらに使用したデータについても個人が特定できないように配慮している。

C. 研究結果

臨床的には、iMCD-IPL が有意に若年者に多く、肺の他にリンパ節病変を伴っており、その他に脾臓、皮膚、肝臓などがあり、IgG4-RD では認められなかった。これに対して IgG4-RD では、膵臓や唾液腺に病変を伴っており、明らかな有意差が認められた。

臨床検査データでは、iMCD-IPL は、有意差をもって血小板数、CRP 値、IgA が高値であった。なお、IgE 値には有意差は認められなかった。

病理形態学的には、iMCD-IPL は成熟型形質細胞のシート状増生を特徴としており、これに対して IgG4-RD は幼弱から成熟型形質細胞の増生で小リンパ球や好酸球を伴っていた。これ以外には有意な形態学的な相違は認められなかった。

免疫組織学的には、IgA 陽性細胞数が iMCD-IPL で有意に高値を示していた。さらに IL-6 免疫染色では、iMCD-IPL が有意に強陽性を示していた。

D. 考察

IgG4-RD の mimicker として iMCD-IPL の存在が以前から指摘されていた。リンパ節病変においては、その鑑別基準が多く報告されてきたが、肺病変については客観的な evidence は確立されていなかった。実際に IgG4-RD と診断され、ステロイドを投与しても効果がなく、後に iMCD-IPL として診断されるケースも少なくない。実際に iMCD-IPL と診断され、ステロイドに抵抗を示す例では、IL-6 阻害剤が著効することが知られており、今回の study でも IL-6 阻害剤が効果を示していた。

iMCD-IPL は IL-6 の異常産生による病態であり、それに伴った臨床データ異常を呈する。感染を伴わない CRP の持続高値、IgA や IgM の上昇、血小板増多などがあり、これらは IgG4-RD では認められない所見である。

我々の検討では、iMCD-IPL では IL-6 免疫染色で増生している形質細胞が強陽性を示すのに対して、IgG4-RD では陰性または弱陽性であり、明らかに異なっていた。この所見は両者の鑑別に有用であると考えられた。さらに IgA 陽性細胞数の増加も鑑別に有用であった。

また病変分布も特徴的で、iMCD-IPL では肺とリン

パ節がメインであり、それに続いて皮膚や脾臓などに病変が認められた。これに対して、IgG4-RD では、肺とリンパ節以外に膵臓、唾液腺、涙腺といった IgG4-RD に特徴的な臓器分布を示していた。加えて iMCD-IPL は肺とリンパ節に限局する例が多いのに対して、IgG4-RD では多くの他臓器病変を合併していた。この点も両者の鑑別をするうえで重要な所見の一つであると考えられる。

E. 結論

iMCD-IPL と IgG4-RD は共通する部分も認められるが、形質細胞の増生パターン、IL-6 と IgA 免疫染色パターンは異なっていた。さらに臨床的には、CRP 値と IgA 値および罹患臓器の分布パターンも有意差が認められ、鑑別の指標として重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Nishimura MF**, Igawa T, Gion Y, Tomita S, Inoue D, Izumozaki A, Ubara Y, Nishimura Y, Yoshino T, **Sato Y**. Pulmonary manifestations of plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: a clinicopathological study in comparison with IgG4-related disease. *J Pers Med*. 2020; 10, 269; doi:10.3390/jpm10040269
2. **Asami Nishikori**, **Midori Filiz Nishimura**, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, **Yasuharu Sato**. Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. *Pathol Int*. 2022 Jan;72(1):43-52.

2. 学会発表

1. **Midori Filiz Nishimura**, Takuro Igawa, Tadashi Yoshino, **Yasuharu Sato**. Clinicopathological analysis of lung lesions in plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease and IgG4-related disease. 第 109 回日本病理学会総会（令和 2 年 7 月 1 日～7 月 31 日 Web 開催）
2. **Asami Nishikori**, **Midori Filiz Nishimura**, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, **Yasuharu Sato**. Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment

development(令和 3 年 12 月 2 日～12 月 4 日 ハイブリッド開催)

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

論文業績 #2 は、日本病理学会公式英文雑誌である *Pathology International* において、2022 年の Top Cited Article に選出された。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和 2 年度～令和 4 年度）

IgG4 関連疾患レジストリに関する研究

研究分担者 石川秀樹 京都府立医科大学医学部 分子標的予防医学 特任教授

研究要旨

難病プラットフォーム（Rare Disease Data Registry of Japan; RADDAR-J）にデータを集約することにより、永続的にデータを管理、保管する体制を構築した。IgG4 関連疾患の診断基準の妥当性、治療の妥当性、再燃因子、予後・合併症、IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を前向きに調査するために、構築した RADDAR-J を用いて IgG4 関連疾患のレジストリ運用を実施した。2019 年 12 月からエントリーを開始し、2023 年 1 月までに 784 人のエントリーが行われ、年 1 回の追跡調査も順調に実施中である。

A. 研究目的

これまで厚生労働省難病班などの研究者グループは、難病疾患の患者集団の情報を収集し、名簿などの作成を行い、疾患によっては長期の追跡調査なども実施してきた。これらの情報は、国民の重要な財産であるが、班長の交代や、班の終了などにより、これらの情報が散逸することが問題とされてきた。

そこで、日本医療研究開発機構（AMED）は、AMED および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤として難病プラットフォーム（Rare Disease Data Registry of Japan; RADDAR-J）を組織し、そこにデータを集約することにより、永続的にデータを管理、保管する体制を構築し平成 31 年から運用が開始された。

各難病研究班が RADDAR-J を活用することで、情報収集の効率化や品質保証、情報へのアクセス向上、共同研究や国際連携の促進等につながり、その結果、診断や治療技術の研究が加速し、最終的には難病患者の生活の質の向上につながることが期待されている。

厚生労働省や AMED の難病班などにおける公的資金にて収集された患者データは、原則、この RADDAR-J を用いて登録することが強く推奨されている。

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症の報告を契機として、わが国より発信された新しい疾患概念である。本疾患は、膵 (自己免疫性膵炎)、胆管 (IgG4 関連硬化性胆管炎)、涙腺・唾液腺 (IgG4 関連涙腺・唾液腺病変)、腎 (IgG4 関連腎臓病)、後腹膜腔 (IgG4 関連後腹膜線維症)、肺 (IgG4 関連呼吸器病変)、動脈 (IgG4 関連動脈周囲病変) など全身臓器の腫大や肥厚と血中 IgG4 高値に加え、病理組織学的に著しい IgG4 形質細胞浸潤、線維化、閉塞性静脈炎などを認める特異な疾患群と考えられているが、未だ、その原因や長期予後などは不明のままである。

本症は、平成 21-23 年度の厚生労働省難治性疾患奨励分野の「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」(岡崎班)と「新規疾患

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」(梅原班)により「疾患名統一」と「包括診断基準」が策定された。その後、平成 24 年度から旧 2 研究班が合体した「IgG4 関連疾患に関する調査研究班」を経て「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 (岡崎班)」(平成 26-31 年度)に引き継がれた。

これらの研究班活動において、IgG4 関連疾患の患者情報が収集されて研究がされてきたが、組織的に長期間に渡って追跡を行うレジストリは構築されていなかった。

疾患の原因の解明、治療法の開発やその評価、重症度の評価、予後の把握などを行うためには患者集団を前向きに長期間、経過を観察することが不可欠のため、岡崎班において、AMED プラットフォームを用いたレジストリの構築を行った。

B. 研究方法

本レジストリは、IgG4 関連疾患における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、IgG4 関連疾患の自然歴や予後因子を解明し、以下の内容を検討することである。

- 1) 診断基準の妥当性を前向き調査する
 - 2) 治療の妥当性を前向き調査する
 - 3) 再燃因子を前向きに調査する
 - 4) 予後・合併症を前向き調査する
 - 5) IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を調査する
- IgG4 関連疾患は厚生労働省が定める指定難病になっているが、まだ、新しい疾患であり、動脈、消化管、内分泌疾患など新領域疾患も明らかにされつつある。また、ある程度概念が確立している自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎も含め臓器別診断基準は未完成的な部分もあり、包括診断基準の改訂とともに概念は変遷していく可能性が高い。そのため、疑い疾患の含め、なるべく幅広く登録を行い、その中で、疾患の診断基準の精度管理ができるようにしている。

選択・除外基準は下記の通りである。

【選択基準】

- 1) IgG4 関連疾患包括診断基準において IgG4 関連疾患の確診群、準確診群、疑診群と診断された患者
- 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者

【除外基準】

- 1) 類縁疾患（悪性腫瘍、悪性リンパ腫、Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群）の除外ができない患者としているが、選択基準を満たすものの類縁疾患の除外ができない症例は、同意取得日までの臨床データを登録し、その時点で研究の終了とする。

- 2) 研究者等の判断により対象として不適当と判断された患者

指定難病においては、重症度分類の規定が重要であるが、そのためには予後の把握が不可欠であるため、高精度に追跡ができるように個人情報もすべて把握したレジストリを構築している。

IgG4 関連疾患と発癌の関係についても不明な点が多いため、発癌情報の把握も確実にできるようなアンケート内容にしている。

このように多臓器の多くの情報を入力する必要があるため、本レジストリは下記のような特徴を持たせた。

- ・全身臓器にわたる膨大な入力項目を用意した。
- ・同一検査を複数回の入力も可能とした。
- ・多くの場所で自由記載が可能になるようにした。
- ・レントゲン画像や組織写真などの画像も複数、保管できるようにした。

カルテのすべての情報をレジストリに保管することも可能なシステムにしたが、膨大な情報をすべて入力する必要はないため、班内にレジストリ委員会を設置して、入力に関して必須項目を運用規則で決めるようにした。また、「特別研究」として、この仕組みを用いて、特別なコホート研究ができるような枠も用意した。

また、生殖細胞系列の遺伝子検査のための血液検体の採取も同意を得るようにしており、遺伝子検査の測定の予算が獲得できた時点で、検体を採取することができるようにしている。検体は京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターに搬送され、オミックス解析、ゲノム解析を行うこととしている。

さらに過去に行われた「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」での患者登録番号も把握し、それらの研究で把握した臨床データ、解析結果もリンクすることができるようにしている。

目標症例数は、例数制限を設けず、可能な限り多数を登録することとした。

各施設に 1 台ずつ RADDAR-J で認証された登録のできるパソコンを定め、そのパソコンにて随時登録を行う。患者が来院した場合、対象者全員に説明文書を用いて参加を呼びかけ、参加同意を得た患者を登録する。エントリー数の集計は、毎月、モニタリングレポートとして共同研究者の先生方にメールで報告する。

毎年、夏の時点で、エントリーされた患者全員の 1

年前の 1 月～12 月の診療情報をレジストリに追記し、3 年ごと、追跡調査の結果を報告する予定とした。

C. 研究結果

関西医科大学と京都大学の倫理審査委員会にて審査を受けて承認を得た。本レジストリに参加する施設には京都大学に審査を委任することも推奨した。京都大学の倫理審査委員会に審査を委任しなかった施設は、各施設の倫理審査委員会の承認を得た。各施設の施設長の承認を得て、エントリーは開始された。

2023 年 1 月 5 日時点において、京都大学医の倫理委員会にて 30 施設が一括審査を受けて承認されている。時施設審査を選択した施設は 30 施設あり、それらの施設においては、各施設にて倫理審査がされている。

2019 年 12 月より、倫理審査委員会の承認および施設長の承認が得られた施設からエントリーが開始された。

2022 年 12 月末時点において、784 人の患者がレジストリに登録された。また、年に 1 回の追跡調査が行われている。

入力項目等については、レジストリ委員会を設置して、項目の選定や見直しを実施している。

今後、レジストリ委員会により、本レジストリデータの利活用を定期的に検討する予定である。

（倫理面への配慮）

開始当初は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（旧指針）が施行されていたため、京都大学医の倫理委員会での一括審査と、各施設の倫理審査委員会のどちらでも審査が可能としていたが、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（新指針）が施行後、Ver. 1.26 からは研究を新指針に切り替え、なるべく京大医の倫理委員会での一括審査をするように参加施設に説明している。

倫理審査委員会承認後、UMIN に公開し、各施設の機関の長の実施許可を得て、説明文書を用いて文書による同意を取得している。

各施設での承認状況などは研究事務局にて把握し、毎月、メールによるモニタリングレポートにて、情報共有をしている。

D. 考察

国が作成した公的で永続性のあるレジストリシステムを用いて多数の患者のレジストリをすることが可能であった。今後、さらにエントリー数が増加し、質の高い追跡が行われることにより、IgG4 関連疾患の病態が解明され、より優れた治療法、予防法が開発されることが期待される。

E. 結論

IgG4 関連疾患のレジストリシステムは順調に運営されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川秀樹, 池浦司, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の最前線 コラム②: IgG4 関連疾患患者レジストリ. 胆と膵. 41, 10, 1031-1035, 2020.
- 2) 石川秀樹. 難病のレジストリ. 疫学の事典 (朝倉書店). 第 10 章 難病の疫学 10-4, 218-219, 2023.

2. 学会発表

吉藤 元, 石川 秀樹, 中村 誠司. 【シンポジウム 20 難病レジストリ研究の進捗状況】 IgG4 関連疾患のレジストリ研究. 日本リウマチ学会 (横浜・オンライン), 2022 年 4 月 27 日 (口演)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（令和2年度～令和4年度）

IgG4 関連消化器疾患分科会報告

分科会長 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

研究分担者

内田一茂 高知大学医学部消化器内科 教授
田中篤 帝京大学医学部内科学講座 教授
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 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
能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長
岩崎栄典 慶應義塾大学医学部消化器内科 専任講師

研究協力者

中沢貴宏 名古屋市立大学消化器代謝内科学 非常勤講師
窪田賢輔 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授

研究要旨

消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、検討を行った。令和2年度～4年度は、AIPについては、診療ガイドライン2013の改訂、臨床診断基準2018の検証、AIPに合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査、AIPに対するAZAの寛解維持効果の有効性・安全性に関するsystematic review/meta-analysis AIPにおけるthiopurine製剤使用の臨床研究、AIPの長期予後に関する後ろ向き疫学研究、免疫染色によるAIPのADMと膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬によるirAE膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併するAIPの実態調査が進められた、IgG4-SCについては、全国疫学調査の結果が解析され、臨床診断基準2020の検証、IgG4 関連胆嚢炎の病態解明を進められた。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIHについては、病理標本のレビューによりその実態が明らかになり、IgG4-AIH/hepatopathyの診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながることを期待される。IgG4 関連消化管病変については、症例の集積が進んでおり、今後の解析が待たれる。

A. 研究目的

本邦から新しい疾患概念として提唱されたIgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、高IgG4血症と多臓器へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、他の分科会と連携し、(1)診断基準の検証と改訂、(2)重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定、(3)患者レジストリの継続実施とデータの解析、(4)全国頻度調査結果の解析と評価、(5)診療ガイドラインの作成、(6)AMED難病実用化研究事業との連携、(7)社会への啓発活動を進める。

B. 研究方法

令和2年度～令和4年度は以下の研究を計画した。

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

ワーキンググループを組織し、重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

2. 自己免疫性膵炎（AIP）

(1) AIP 診療ガイドライン2013改訂

パブリックコメントを募集し、改訂作業を進める。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) AIP 臨床診断基準2018の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並び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委員を対象にAIP臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(3) AIPに合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

AIP に合併する嚢胞性病変の実態とステロイド治療の有効性を明らかにするためにアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(4) AIP に対するアザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis

AIP の再発予防および寛解維持に対する AZA の有効性が報告されているが、その多くはケースシリーズであり、無作為化対照試験は行われていない。AIP 患者の維持療法としての AZA の臨床効果を明らかにするために、このテーマに関する既存の文献のシステマティックレビューとメタアナリシスを行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(5) AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究

「アザチオプリン(AZA)による AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画し、AMED「臨床研究・治験推進研究事業」に応募する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(6) AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者と日本膵臓学会 AIP 分科会委員を対象に、AIP の長期予後に関する調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(7) 免疫染色による AIP の acinar-ductal metaplasia と膵癌の鑑別

AIP と膵癌の切除材料を用いて免疫染色を行う。Acinar-ductal metaplasia (ADM) と膵癌の鑑別のために、CD56、CD13、CK7、CK19、MUC6、MUC1、Bcl-10 c-terminal portion、Nestin、Notch1、 β -catenin、p16 (INK4a)、Pdx1、SOX9、Gata6、Nkx6.1 の発現を検討予定である。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(8) 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査

1次調査では2016年1月～2022年7月の期間におい

て irAE 膵炎が疑われた症例数を調査する。2次調査では症例調査票を用いて irAE 膵炎の臨床像を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(9) 炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」の班員が所属する施設を2017～2021年に受領した16歳以上のIBD患者を対象とした調査を行う。IBD患者におけるAIP(1型、2型)の合併率、IBD患者におけるAIPの特徴、AIPの有無によるIBDの特徴を明らかにする。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

パブリックコメントを募集し、改訂作業を進める。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) 全国疫学調査の結果解析

全国疫学調査の結果を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(3) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

IgG4 関連胆嚢炎の臨床像を明らかにするためアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

(1) 全国実態調査

IgG4-SC 全国調査における、IgG4 関連肝病変と IgG4-AIH の項目(肝生検含む)を調査する。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

5. IgG4 関連消化管病変

(1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変が疑われる症例について、研究班を対象にアンケート調査を行う。文献検索を行い、これまでに報告された IgG4 関連消化管病変を拾い上げる。二次調査では、消化管病変の臨床情報、病理検体、画像データの収集、併存する IgG4 関連疾患についての調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省)に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

令和2年度は、消化器疾患分科会の研究分担者・研究協力者9名からなるワーキンググループを組織し、重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標について検討を進めた。臓器横断的な検討が必要と考えられたため、令和3年度より分科会横断的なワーキンググループで検討されることになり、消化器疾患分科会としての作業は終了した。

2. 自己免疫性膵炎

(1) AIP 診療ガイドライン 2013 改訂

2020年8月から9月に日本膵臓学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020として、「膵臓」誌で発表した。

(2) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並び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委員を対象に AIP 臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行い、36名より回答があった。診断基準 2018 の検証すべき項目として、MRCP 所見を診断項目に採用したこと(22/36)、EUS-FNA による癌の否定(14/36)、ステロイド治療の効果(12/36)などが挙げられた。診断基準 2018 で診断できなかった経験が36名中12名にあった。今後、FNA 検体を対象とした組織診断基準の検討の必要性ありと回答したのは36名中29名であった。2型 AIP の診断基準の追加の検討が必要と回答したのは36名中20名であった。その他、次の改訂に向けての検討項目として、国際コンセンサス診断基準との整合性、他の膵外病変、バイオマーカーなどの回答があった。23施設より、1型 AIP 1606例、2型 AIP 42例が集積された。JPS2018 で確診が1301例、準確診が223例、JPS2011 で確診が1261例、準確診が101例、ICDC で1型確診が1429例、1型準確診が71例、2型確診が15例、2型準確診が27例であった。JPS2018 の診断率向上に寄与した項目は、MRCP が107例、腎病変が4例、ステロイド反応性が60例、FNA による癌の除外が28例であった。JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例は48例、2型は42例、その他が6例であった。膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例も少数認められた。手術によって診断された症例は、2型 AIP の1例と1型 AIP 限局型13例であった。

(3) AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

115例の嚢胞性病変症例について解析した。大きさによらず静脈瘤形成など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。J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で発表した。

(4) AIP に対するアザチオプリン(AZA)の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis

EMBASE/Medline/SCOPUS から論文を検討しメタ分析を行なった。今回のメタ解析では、再発した AIP に対して AZA を投与した患者のうち、14/99人(14.1%)が再燃した。一方、AZA を使用しなかった患者では、20/72(27.8%)が再燃した。AZA を使用した患者の再燃リスクの統合 Odds 比は、Pet 法による固定効果モデルを用いて 0.32 ($p=0.01$ 、異質性 $I^2=53.2\%$) と推定された。今回のシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、AZA の AIP の再燃防止効果が初めて示され、ステロイド治療の中止で再燃する AIP 患者の維持療法として AZA を使用することが支持された。J Gastroenterol 誌で発表した。

(5) AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究

「AZA による AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験」を計画し AMED「臨床研究・治験推進研究事業」に応募するも不採択となった。特定臨床研究「1型 AIP を対象とした AZA による steroid free 寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」の計画を進めた。

(6) AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究

20施設から1555症例を集積した。解析対象1378例中64例(4.6%)に死亡を認めた。主な死因は悪性腫瘍(39.1%)、感染症(23.4%)であった。AIP 診断からの膵癌有病率は3年後で0.6%、5年後で0.9%、10年後で2.5%であった。

(7) 免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別

研究プロトコルの作成を進めた。

(8) 免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査

1次調査を行い35施設96例を集積し、二次調査の準備を進めている。

(9) 炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査

「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班:久松班」のうち23施設が参加予定となった。倫理委員会での一括審査は終了した。各施設において研究実施許可手続きが進められた。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

日本胆道学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で IgG4-SC 臨床診断基準 2020 を発表した。IgG4-SC 診療ガイドライン、AIP 臨床診断基準 2018 との整合性を重視し、疫学的調査の結果をもとに予後は“unclear”から“良好”に変更した。胆管像、胆管壁肥厚の把握、ERC を施行せずに診断可能な場合を記載した。合併疾患として腎病変を追加した。これまでオブションとなっていた

ステロイド治療の効果を診断項目に追加した。IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査を行うため、研究計画の倫理審査の準備を進めた。

(2) 全国疫学調査の結果解析

解析結果を J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌、Dig Liver Dis 誌、J Gastroenterol Hepatol 誌で発表した。

(3) IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査

①病理組織学的に診断されたびまん型 10 例、②病理組織学的に診断された限局型 7 例、③ステロイドに反応したびまん型 149 例、④ステロイドに反応した限局型 4 例、AIP あるいは IgG4-SC に合併した胆嚢癌 3 例が集積された。アンケート調査の結果に基づきワーキンググループを立ち上げる予定となった。

4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

(1) 全国実態調査

IgG4-SC 全国調査で、IgG4 関連肝病変と IgG4-AIH の項目 (肝生検含む) も調査し、65 例の IgG4-AIH 確診・準確診・疑診が報告され、IgG4-SC1096 例中 61 例で肝生検の記載があった。

これらのうち IgG4 免疫染色が評価できた 38 例を対象とした。AIH と診断された症例は 8 例 (薬物性肝障害と要鑑別 1 例を含む) で、5 例が IgG4 陽性細胞 >10/HPF を満たし、IgG4/IgG 比は評価できた 2 例中 1 例で >100% となった (IgG4-AIH 可能性例)。組織学的には通常の AIH と差はなく、花筈状線維化や閉塞性静脈炎はなかった。IgG4-HP 可能性例は 10 例 (形質細胞破碎をきたした 1 例を含む) で、評価可能であった 9 例中 7 例で IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% であった。花筈状線維化や閉塞性静脈炎はなかった。中沢分類の記載があった 8 例中、1 型 : 1 例、2a 型 : 3 例、2b 型 : 1 例、3 型 : 2 例、4 型 : 1 例であった。胆汁うっ滞性変化のみで炎症細胞浸潤の乏しい肝生検が 12 例あり、中沢分類の記載があった 6 例中 5 例は 1 型であった。

5. IgG4 関連消化管病変

(1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変が疑われる症例について研究班を対象にアンケート調査を行い、43 症例 (11 施設) が集積された。文献検索も行い、研究班以外の施設から論文報告された 28 症例を拾い上げた。令和 5 年 3 月時点で、27 症例の臨床情報、放射線画像、内視鏡画像、病理画像を集積し、データ解析を進めた。

D. 考察

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

AIP の重症度は、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、臓器障害により判定されている。ワーキンググループでの検討では、ステロイド反応性に基づく場合は重症度診断を疾患診断時には行うことができないことや、嚢胞ドレナージや外科手術を要する症例の扱いなどが今後の課題と考えられた。疾患活動性指標につい

ては、臓器固有の活動性指標を作成する場合、全身疾患としての活動性をどのように反映させるかについて他分科会の動向にあわせて進める必要があると考えられた。

2. 自己免疫性膵炎 (AIP)

2018 年に AIP 臨床診断基準が、2020 年に AIP 診療ガイドラインが改訂された。臨床診断基準の検証では、MRCP、腎病変、ステロイド反応性、FNA による癌の除外は診断率向上に寄与していた。一方、JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例や、膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例、手術によって診断された症例の扱いなどが今後の課題である。

AIP における嚢胞性病変症例については、大きさによらず静脈瘤形成など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。

AIP は、ステロイド反応性は良好であるものの再燃が多くステロイド依存性が問題となる。本邦では、チオプリン製剤 (AZA) はステロイド依存性のクローン病の寛解導入・維持、ステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持、治療抵抗性のリウマチ性疾患 (膠原病) などに保険適応があるが、AIP に対する適応はない。AIP については海外での薬事承認がなく、公知申請もできない状況である。今回論文報告した meta-analysis の結果から、AIP における AZA の再燃予防効果が示唆された。AZA による AIP の寛解維持の効能効果追加承認に向けて、特定臨床研究「1 型 AIP を対象とした AZA による steroid free 寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同研究」を計画中である。

AIP の長期予後については、死亡まで通院していた症例が少ないことから、一般人口との比較は正確でないものの、標準化死亡比は 0.53 と算出され、生命予後は良好と考えられた。一方、膵癌の標準罹患比は 3.21 と算出され、AIP は膵癌を合併しやすい可能性が示唆された。

免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別については、鑑別における有用性が明らかになるだけでなく、ADM の病態に関する知見も得られることが期待される。

irAE 膵炎については、本邦では大規模な調査は行われておらず、本調査によりその実態が明らかになることが期待される。

IBD における AIP については、Kawa ら (J Gastroenterol 2015) や Ueki ら (Pancreas 2015) による報告があるが、IBD、AIP ともに患者数が年々増加しており、本実態調査を行うことにより、本邦における IBD と AIP の現況が明らかになることが期待される。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

2020 年に IgG4-SC 臨床診断基準 2020 が報告された。今後、より診断能に優れた診断基準への改訂を進める必要がある

IgG4 関連胆嚢炎にはびまん型と限局型がある。病理組織学的に診断された症例に関する検討が今後必要である。

4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH)

IgG4-AIH、IgG4-SC の病理標本のレビューにより、その実態が明らかになった。IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながることを期待される。

5. IgG4 関連消化管病変

IgG4 関連消化管病変については、研究班研究者施設に対する調査と文献検索による症例を拾い上げの後、二次調査が進められた。今後、消化管病変の臨床情報、病理検体、放射線画像、内視鏡画像の解析を進めることにより IgG4 関連消化管病変の疾患概念の確立や診断基準の策定につながることを期待される。

E. 結論

AIP については、診療ガイドライン 2013 の改訂、臨床診断基準 2018 の検証、AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査、AIP に対する AZA の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究、AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究、免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査が進められた、IgG4-SC については、全国疫学調査の結果が解析され、臨床診断基準 2020 の検証、IgG4 関連胆嚢炎の病態解明を進められた。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIH については、病理標本のレビューによりその実態が明らかになり、IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成につながることを期待される。IgG4 関連消化管病変については、症例の集積が進んでおり、今後の解析が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 30) 日本膵臓学会・厚生労働省 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究班。自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020。膵臓 2020; 35: 465-550.
- 31) Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021; 28: 235-242.
- 32) Tanaka A, Mori M, Kubota K, Naitoh I, Nakazawa T, Takikawa H, Unno M, Kamisawa T, Kawa S, Okazaki K. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020; 27: 598-603.
- 33) Nakase H, 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; 145: 785-787.
- 34) Kawakami Y, Takada Y, Ishigami K, Hirano T, Wagatsuma K, Masaki Y, Murota A, Motoya M, Tsujiwaki M, Takahashi H, Nakase H. Idiopathic retroperitoneal fibrosis diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy. JGH Open 2020; 5: 151-152.
- 35) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020; 55: 462-470.
- 36) Matsumoto R, Miura S, Kanno A, Ikeda M, Sano T, Tanaka Y, Nabeshima T, Hongou S, Takikawa T, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Masamune A. IgG4-related Sclerosing Cholangitis Mimicking Cholangiocarcinoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration. Intern Med 2020; 59: 945-950.
- 37) 中沢貴宏, 神澤輝実, 岡崎和一, 川茂幸, 田妻進, 西野隆義, 井上大, 内藤格, 渡邊貴之, 能登原憲司, 窪田賢輔, 大原弘隆, 田中篤, 滝川一, 正宗淳, 海野倫明. IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 (IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 改定版) 胆道 2021; 35: 593-601.
- 38) Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; collaborators. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. Dig Liver Dis 2021; 53: 1308-1314.
- 39) Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A. The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol 2021; 56: 869-880.
- 40) Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. Hepatol Res 2021; 51:

- 850-859.
- 41) Tanaka Y, Takikawa T, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Miura S, Yoshida N, Hongo S, Matsumoto R, Sano T, Ikeda M, Unno M, Masamune A. IgG4-related diaphragmatic inflammatory pseudotumor. *Intern Med* 2021; 60: 2067-2074.
 - 42) Ikemune M, Uchida K, Tsukuda S, Ito T, Nakamaru K, Tomiyama T, Ikeura T, Naganuma M, Okazaki K. Serum free light chain assessment in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2021;21: 658-665.
 - 43) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol*. 2021;57: 225-245.
 - 44) Takeo M, Nishio A, Masuda M, Aoi K, Okazaki T, Fukui T, Uchida K, Naganuma M, Okazaki K. Repeated Stimulation of Toll-Like Receptor 2 and Dectin-1 Induces Chronic Pancreatitis in Mice Through the Participation of Acquired Immunity. *Dig Dis Sci*. 2022; 67: 3783-3796.
 - 45) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 37: 1022-1033.
 - 46) Sano T, Kikuta K, Takikawa T, Matsumoto R, Hamada S, Sasaki A, Kataoka F, Ikeda M, Miura S, Kume K, Masamune A. The M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score is useful for predicting relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatology*. 2023; 23: 112-119.
 - 47) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Kurita Y, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022. Online ahead of print.
 - 48) Ren H, Mori N, Sato S, Mugikura S, Masamune A, Takase K. American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease: an update for radiologists. *Jpn J Radiol*. 2022; 40: 876-893.
 - 49) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. Steroid therapy still plays a crucial role and could serve as a bridge to the next promising treatments in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis: Results of a Japanese Nationwide Study. *J Gastroenterol Hepatol* 2022. Online ahead of print.
 - 50) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y, Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 225-245.
 - 51) Hayashi H, Miura S, Fujishima F, Kuniyoshi S, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Takikawa T, Matsumoto R, Ikeda M, Sano T, Kataoka F, Sasaki A, Sakano M, Masamune A. Utility of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Biopsy for Histological Diagnosis of Type 2 Autoimmune Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12: 2464.
 - 52) Kubota K, Oguchi T, Fujimori N, Yamada K, Naitoh I, Okabe Y, Iwasaki E, Masamune A, Ikeura T, Kamisawa T, Inoue D, Kumagi T, Ogura T, Kodama Y, Katanuma A, Hirano K, Inui K, Isayama H, Sakagami J, Nishino T, Kanno A, Kurita Y, Okazaki K, Nakamura S; Collaborators. Steroid therapy has an

- acceptable role as the initial treatment in autoimmune pancreatitis patients with pancreatic cyst formation: Based on a Japanese nationwide study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2022. Online ahead of print.
- 53) Notohara K. Biopsy diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: Does it bring a conclusion or confusion? *DEN Open* 2022, doi: 10.1002/deo2.82.
- 54) Notohara K, Kamisawa T, Furukawa T, Fukushima N, Uehara T, Kasashima S, Iwasaki E, Kanno A, Kawashima A, Kubota K, Kuraishi Y, Motoya M, Naitoh I, Nishino T, Sakagami J, Shimizu K, Tomono T, Aishima S, Fukumura Y, Hirabayashi K, Kojima M, Mitsuhashi T, Naito Y, Ohike N, Tajiri T, Yamaguchi H, Fujiwara H, Ibuki E, Kobayashi S, Miyaoka M, Nagase M, Nakashima J, Nakayama M, Oda S, Taniyama D, Tsuyama S, Watanabe S, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. Concordance of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis and its distinction from pancreatic ductal adenocarcinoma with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy specimens: an interobserver agreement study. *Virchows Arch* 480: 565-575.
- 55) 能登原憲司. Acinar-ductal metaplasia の形態学的特徴と CD56 免疫染色の有用性に関する病理学的検討. *膵臓* 38: 51-59, 2023.
- 56) Kurita Y, Kubota K, Suzuki K, Yagi S, Hasegawa S, Sato T, Hosono K, Kobayashi N, Endo I, Nakajima A. Request for biliary drainage for IgG4-SC could be waived before steroid administration? *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2023; 30: 392-400.
- 57) Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2022; 57: 695-708.
- 58) Okazaki K, Ikeura T, Uchida K. Recent Progress on the Treatment of Type 1 Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Mod Rheumatol*. 2023; 33: 237-241.
- 22) 菊田和宏, 岡崎和一, 正宗淳. 全国調査からみた自己免疫性膵炎の現状. 第106回日本消化器病学会総会.
- 23) 佐野貴紀, 菊田和宏, 鍋島立秀, 本郷星仁, 濱田晋, 糸潔, 正宗淳. 自己免疫性膵炎の前向き追跡調査. 第51回日本膵臓学会.
- 24) 内田一茂. 自己免疫性膵炎における診断基準の変遷と自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の評価. 第53回日本膵臓学会.
- 25) Takanori Sano, Kazuhiro Kikuta, Atsushi Masamune. The M-ANNHEIM-AiP-Activity Score is useful for predicting relapse of type 1 autoimmune pancreatitis. The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases.
- 26) 佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳. 前向き追跡調査からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有効性と有害事象の現況. 第107回日本消化器病学会総会.
- 27) Tanaka A. Current topics on IgG4-related sclerosing cholangitis. Shanghai International Conference of Gastroenterology 2021. (Invited lecture) (2021.1.14, online)
- 28) Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. Immunological mechanisms in Pathophysiology of Type 1 Autoimmune Pancreatitis. 第107回日本消化器病学会総会 The 3rd JSGE Asian Session
- 29) Kazushige Uchida. The immunological mechanisms involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development.
- 30) 正宗淳, 糸潔, 菊田和宏, 濱田晋, 滝川哲也, 三浦晋, 松本諒太郎, 池田未緒, 佐野貴紀, 片岡史弥, 佐々木滉, 坂野美紗子, 林秀大. 治療に難渋した当院の1型自己免疫性膵炎症例. 第14回 IgG4 関連疾患学会学術集会.
- 31) 佐野貴紀, 菊田和宏, 糸潔, 濱田晋, 滝川哲也, 三浦晋, 松本諒太郎, 池田未緒, 片岡史弥, 佐々木滉, 坂野美紗子, 林秀大, 正宗淳. 1型自己免疫性膵炎における M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score と IgG4-RD Responder Index の比較. 第14回 IgG4 関連疾患学会学術集会.
- 32) Takanori Sano, Kazuhiro Kikuta, Akira Sasaki, Fumiya Kataoka, Mio Ikeda, Yu Tanaka, Ryotaro Matsumoto, Naoki Yoshida, Tetsuya Takikawa, Shin Miura, Shin Hamada, Kiyoshi Kume, Atsushi Masamune. Monitoring of serum IgG4 levels is useful in the follow-up of patients

2. 学会発表

- 21) 高田夢実, 川上裕次郎, 平野雄大, 我妻康平, 沼田泰尚, 石上敬介, 柁木喜晴, 室田文子, 阿久津典之, 本谷雅代, 佐々木茂, 木村康利, 高橋裕樹, 仲瀬裕志. 異所性再燃で診断された IgG4 関連胆嚢炎の2例. 第128回日本消化器病学会北海道支部例会 2021年3月6日(土)

- with type 1 autoimmune pancreatitis. 第26回国際膵臓学会/第53回日本膵臓学会大会.
- 33) 佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳. M-ANNHEIM-AIP-Activity-Score による1型自己免疫性膵炎の活動性評価の有用性の検証. 第108回日本消化器病学会総会.
- 34) 榎木喜晴, 仲瀬裕志, 正宗淳. 自己免疫性膵炎の維持療法としてのアザチオプリンの有用性. 第108回日本消化器病学会総会.
- 35) Kenji Notohara, Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki. Interobserver agreement study on biopsy-based diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis. 26th International Association of Pancreatology Meeting.
- 36) Kenji Notohara, Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Takeshi Uehara, Satomi Kasashima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki. Concordance of the histological diagnosis of autoimmune pancreatitis with EUS-FNB specimens. 第111回日本病理学会総会.
- 37) 権田真知, 増田充弘, 児玉裕三. 自己免疫性膵炎の長期経過における再燃・ステロイド依存のリスク因子および悪性腫瘍の発症に関する検討. 第108回日本消化器病学会総会
- 38) 辻前正弘, 増田充弘, 児玉裕三. 自己免疫性膵炎診断におけるEUS-FNAの位置づけに関する多機関共同研究. 第103回日本消化器内視鏡学会総会.
- 39) Masahiro Tsujimae, Atsuhiko Masuda, Yuichi Hirata, Keisuke Furumatsu, Takashi Nakagawa, Seiji Fujigaki, Takao Iemoto, Yosuke Yagi, Takuya Ikegawa, Takashi Kobayashi, Arata Sakai, Yuzo Kodama. Predictive factors for relapse of autoimmune pancreatitis in multicenter study. 第26回国際膵臓学会・第53回日本膵臓学会大会.
- 40) 辻前正弘, 増田充弘, 重里徳子, 児玉裕三. 2型自己免疫性膵炎が疑われた2例. 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 改訂診断基準（2020）に関する研究 （IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会 報告）

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

研究要旨

涙腺・唾液腺病変は IgG4 関連疾患の好発病変の 1 つであり、より精度の高い IgG4 涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）診断基準の作成を目的に改訂基準（2020）を作成した。ただし、非侵襲的な項目として「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」（ミクリッツパターン）が採用されているが、この項目の精度はこれまで検証されていなかった。そこで「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」の有用性を検証するため、後方視的ではあるが、涙腺・唾液腺病変を有する症例を集積し、包括診断基準、IgG4-DS 旧基準・改訂基準、および ACR/EULAR 分類基準と照合し、その精度を比較検討した。改訂基準（2020）の感度・特異度・陽性的中率は、生検施行例を対象にした場合、91.7%・100%・93.3%、さらにミクリッツパターンのみであっても、84.4%、97.6%、98.5%を示し、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」を含む改訂基準（2020）は臨床診断基準として適当であると考えられた。さらなる改善のためには、新たな画像診断の応用や生検部位の検討などを検討する必要がある。

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）は IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の中でも最も罹患頻度が高い病変の 1 つであり、また解剖学的特性から、しばしば自覚症状ともなり、IgG4-RD の早期診断につながることも多い病態である。特に両側涙腺・唾液腺の 2 組以上の持続性腫脹はミクリッツパターンとも呼称され、IgG4-DS に特徴的とされている。実際、エキスパートオピニオンの IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（以下、旧基準）、および IgG4-DS 改訂診断基準 2020（以下、改訂基準 2020）の 1 項目に採用され、高 IgG4 血症との併存が確認されれば、病理組織検査が未施行であっても IgG4-DS の診断が可能である。ただし、涙腺・唾液腺腫大を生じる疾患は IgG4-RD 以外にも数多く知られており、リンパ増殖性疾患や、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患、あるいは結核含む感染症が鑑別診断として上げられる。持続性（3 ヶ月以上）、対称性であることをもって、これら非 IgG4-RD を除外可能かどうかは検証が行われておらず、特に悪性腫瘍との鑑別に関しては懸念も指摘されている。そこで IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会（以下、当分科会）では日常診療に照らし合わせて、IgG4-DS 改訂診断基準（2020）が適切な感度・特異度をもって、IgG4-DS を含む涙腺・唾液腺病変の鑑別に有用であるかどうか、また、今後、臨床応用可能な画像診断などについても検討を行った。

B. 研究方法

1) 主に札幌医科大学附属病院にて診療された涙腺・唾液腺病変を有する症例を対象に、IgG4-RD 包括診断基準（以下、CDC）、旧基準、改訂基準 2020、さらに ACR/EULAR 分類基準（2019）の感度・特異度などを解析した。
2) 涙腺・唾液腺病変の診断における顎下腺超音波検

査（以下、エコー）の有用性を検討するため、多施設共同での前方視的研究を施行し、診断向上への寄与度を解析した。

なお、改訂基準（2020）は以下のとおり；

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. 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 1 a+項目 2 または項目 3 を満たすもの、ないしは項目 1 b+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 1 a+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

（倫理面への配慮）

患者個人情報に関わる検討については、各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

- 1) 改定基準（2020）の検証
 - ① 2019 年 1 月から 2020 年 12 月までの 2 年間、涙腺・唾液腺病変のため、生検/摘出術が施行された 30 例を抽出し、病理所見（最終診断）を CDC、IgG4-DS 旧基準・改訂基準（2020）に照合し、感度、特異度、診

断効率（精度）を算出した。なお、最終診断は IgG4-DS 24 例、非 IgG4-DS 6 例（MALToma 2 例、顎下腺癌 1 例、耳下腺腫瘍 1 例、涙腺炎 1 例、顎下腺炎 1 例）であった。感度・特異度・精度は、CDC 100%・100%・100%、旧基準 79.2%・100%・83.2%、改訂基準（2020）91.7%・100%・93.3%であった。なお、ミクリツパターンを示し、かつ高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を示した 19 例は全て IgG4-RD と診断された。

② IgG4-RD の診療に習熟した担当医が IgG4-RD と診断した 49 例を対象に、CDC、旧基準・改訂基準 2020 に加え、ACR/EULAR 分類基準に照合し比較した。CDC では確診 30 例、准確診 4 例、疑診 12 例、その他 3 例と診断されたが、ACR/EULAR 分類基準スコア（20 点以上で診断可能）は、確診 38 点、准確診 20 点、疑診 25 点に相当した。旧基準・改訂基準（2020）に照らし合わせると、陽性率は 44.9%・61.2%であった。

③2017 年 6 月から 2022 年 6 月の間に涙腺・唾液腺疾患を疑われ、涙腺・唾液腺エコーを施行された 118 例を抽出し、主治医判断を最終診断とし、「対称性の涙腺・唾液腺腫脹の存在（ミクリツパターン）」の感度・特異度・陽性的中率を評価した。2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹の IgG4-RD における感度は 84.4%、特異度は 97.6%、陽性的中率は 98.5%であった。なお、悪性腫瘍例でミクリツパターンを示した症例はなかった。

2) IgG4-DS 診断における顎下腺エコー有用性の検討九州大学病院臨床倫理委員会承認下で九州大学口腔顎顔面病態学講座・顎顔面腫瘍制御学分野中心に施行中である。共同研究施設 5 施設、49 例を対象、顎下腺エコーの感度・特異度・正診率は 89.1%、75.0%、83.7%、高 IgG4 血症（135 mg/dL 以上）を加えると、89.1%、100%、91.8%と、特に特異度の上昇を認めた。

D. 考察

本邦における IgG4-RD の診断は原則、CDC に従い、確定診断とならない場合はさらに臓器毎に作成されている診断基準に照合する二段階で行われている。特に IgG4-RD での罹患頻度が高い IgG4-DS と自己免疫性膵炎の診断基準においては、病理組織学的な所見がなくても、特徴的な臨床像を重視し、診断可能な基準となっている。IgG4-DS の場合は、シェーグレン症候群から分離された最たる特徴がミクリツパターンであり、エキスパートオピニオンに従い、涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹が 3 ヶ月以上持続する場合は、生検未施行であっても高 IgG4 血症がみられれば、確定診断とされていた。しかしながら、逸話的ではあるが、非 IgG4-RD による涙腺・唾液腺病変においも、ミクリツパターンを呈し、さらに高 IgG4 血症を伴う報告が

ある (Ohta M, Surg Oncol 2015)。また、IgG4-RD の ACR/EULAR 分類基準を策定する際に世界中から収集された IgG4-RD 類似症例 (mimicker) 324 例の中には、詳細は不明であるがミクリツパターンを示す症例が約 1 割含まれていた (Wallace ZS. Ann Rheum Dis 2019)。

当分科会において、改定基準（2020）の検証を行うにあたって、特に、病理診断を伴わない、ミクリツパターンと血清所見（IgG4 135 mg/dL 以上）のみでの診断の確からしさ、特に悪性リンパ腫などが除外可能かどうかについて懸念が上げられていた。そこで、当初、前向きに涙腺・唾液腺病変をエントリーし、ミクリツパターンを呈する非 IgG4-RD の頻度などを解析することを予定したが、先行研究で行った札幌医科大学附属病院での検討でも症例数が稀少であることが推測された。このため、後方視的に涙腺・唾液腺病変を有する症例（生検施行例、あるいはエコー対象例）を抽出し、既存の診断・分類基準、および改定基準 2020 の有用性を検討した。いずれも、ミクリツパターンは IgG4-RD の診断において特異性の高さを示し、引き続き、診断基準の 1 項目として採用することが適当と思われた。ただし、特に臨床像（発熱などの全身症状、短い罹病期間など）や検査データ（CRP 上昇など）に IgG4-RD らしくない点がみられる場合は、生検を施行し、病理裡組織学的に悪性疾患などの除外を行うのが望ましいのは言うまでもない。今後、顎下腺エコーや [¹⁸F] FDG PET/CT 検査の意義が確立することで、さらに非侵襲的に診断が可能になることを念頭に、診断基準の改定が必要である。

E. 結論

改訂基準 2020 の検証を後方視的に涙腺・唾液腺病変例を対象に施行し、感度・特異度・陽性的中率いずれも高いことを確認した。特に、改定基準において持続性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹と、高 IgG4 血症の組み合わせで IgG4-DS を診断することは診断基準として妥当であると判断した。また、より非侵襲的な診断方法として顎下腺エコーなどの他のモダリティの有用性についても検証中である。

F. 研究発表

なし

1. 論文発表

・Nagahata K, Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, Yama N, Suzuki C, Takano K, Hatakenaka M, Takahashi H. Abnormal [¹⁸F] fluorodeoxyglucose accumulation to tori tubarius in IgG4-related disease. Ann Nucl Med 36: 200-207, 2022.

・Takano K, Kurose M, Kamekura R, Kanda M,

Yamamoto M, Takahashi H. Tubarial gland involvement in IgG4-related diseases. Acta Otolaryngol 142: 616-619, 2022.

2. 学会発表

永幡 研ほか. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における 2 ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹は IgG4 関連疾患の診断を支持するのか. 第 32 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 (札幌) 2022 年 9 月

森山雅文ほか. 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～Mimicker との鑑別～. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会 (金沢) 2023 年 3 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2011 改訂版 (2020) の作成
-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
(腎臓病分科会 報告)

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨

昨年度日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)ワーキンググループ(WG)は IgG4-RKD 診断基準 2011 版の検証を行い、特異度は優れるものの(90.0%)、感度が低い(72.7%)という結果を得た。感度が落ちる原因を分析した後改定案をいくつか作成し、その中で診断能が最も優れた案を IgG4-RKD 診断基準 2020 として発表した(感度 90.9%, 特異度 90.0%)。また日常診療に使いやすいように診断アルゴリズム 2020 も新たに作成した。

A. 研究目的

昨年の検証結果より IgG4-RKD 診断基準 2011 は腎組織に花筈状線維化を欠く場合、組織学的に証明された腎外病変がないと possible (非 IgG4-RKD) に分類されてしまい、感度が低下する点などが課題として挙げられた。今回改訂版作成を目的とした。

B. 研究方法

2011 版の課題について WG で各項目の修正や新たな項目追加の提案を行い、それぞれの変更を行った時の感度・特異度から陽性尤度比および陰性尤度比を算出し、最も診断性能に優れていたものを改訂版とする。

(倫理面への配慮)

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

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理

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

2) インフォームド・コンセントの手順

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

C. 研究結果

修正案として A 案)花筈状線維化を組織項目からはずす、B 案)腎組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤について、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40% “and/or” IgG4 陽性細胞 >10/hpf、を “and” とする、が提案されたがいずれも 2011 版より劣るため却下した。C 案)腎外病変として組織で証明された病変以外に IgG4 関連疾患に特徴的な臨床・画像所見を追加する、についてはいくつかの

組み合わせを検討した結果、1. 両側涙腺腫脹、2. 両側顎下腺腫脹、3. 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、4. 後腹膜線維症に合致する画像所見のいずれかがあった場合腎外病変あり、とする案が感度 90.9%、特異度 90.0%、陽性尤度比 9.09、陰性尤度比 0.10 と最も優れていたためそれを採用した。(2011 版は各々 72.7%、90.0%、7.27、0.30)

D. 考察

IgG4-RD の診断については 2019 年に ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準が発表され、IgG4-RD を強く示唆する臨床、画像所見が示された。IgG4-RKD の診断においても腎外病変の診断にあたり生検結果のみを重んじるのではなく、IgG4-RD に特徴的な臨床、画像所見を取り入れることにより特異度を落とさずに感度をあげることができた。

E. 結論

新たな腎外病変の項目(臨床・画像所見)追加により IgG4-RKD 診断基準 2011 版より診断性能に優れた改訂版(2020 版)を作成した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Nomura H, Saito T, Nakashima H. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. Clin Exp Nephrol. 2021;25(2):99-109.

2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、野村英樹、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病診断基準 2020 (IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 改訂版). 日腎会誌 2021 ; 63 (2) : 187-197.

2. 学会発表

1) 佐伯敬子、川野充弘、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡. 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 (WG) による多施設研究. 第 64 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2020, 8, 17-9, 15 (WEB)

2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、斉藤喬雄、中島衡. 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. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市

3) Kawano M, Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H. A revised version of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease 2011. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 Late breaking session 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市

4) 佐伯敬子、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2020 (2011 改訂版) : 日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループ (WG) 報告. 第 65 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2021, 4, 26-4, 28, (ハイブリッド開催) 神戸市 (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

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 関連腎臓病における長期予後に関する研究 (腎臓病分科会 報告)

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨: IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)は、良好な初期のステロイド治療反応性を認めるが、遷延性腎機能障害や不可逆的腎萎縮をきたす症例も多いことが報告されている。一方で、長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患などについては十分に検討されておらず、日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループにおいて、IgG4-RKD 症例 95 例の診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド毒性を後方視的に調査した。診断時の eGFR 中央値 46 mL/min/1.73m² (四分位範囲 29-69)の症例集団の 97%にステロイド治療が行われ、治療初期に腎機能の改善(Δ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m²)を認めた。中央値 71 ヶ月の観察期間において、CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4%の症例が CKD の状態に至り、3 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において、治療導入時の eGFR 低値、既存の高血圧、腎組織における広範な線維化が CKD 到達の関連因子であった。また、本邦の疫学統計を用いて算出した悪性腫瘍の標準化罹患比は 1.52 (95%信頼区間 0.88-2.43)と高い傾向を示し、一方で標準化死亡比は 0.94 (95%信頼区間 0.45-1.72)と一般人口と同等であった。死亡や重篤感染症罹患に対して、診断時腎機能よりも治療開始後 3 か月以内の腎機能最良値が有意な影響を与えていた。IgG4-RKD において CKD に至る症例は多いが、早期診断・早期治療により治療開始後 3 か月以内の良好な腎機能を達成することで、腎予後・生命予後改善が期待でき、また、維持治療により末期腎不全への進行は稀であると考えられた。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4 関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)の長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患の実態を明らかにし、それらの関連因子を探索する。

B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RKD 患者 95 例を対象に、診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド(GC)毒性を後方視的に調査した。年齢性別調整 Cox 回帰分析を行い、CKD 到達の関連因子を探索した。本邦の疫学統計を用いて悪性腫瘍の標準化罹患比(SIR)、標準化死亡比(SMR)を算出した。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫

理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

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

IgG4-RKD 95 例は高齢（中央値 69 歳）で男性優位（79%）であり、診断時の eGFR 中央値は 46 mL/min/1.73m² (四分位範囲 29-69)であった。92 例(97%)が GC 治療を受け、治療初期の腎機能改善(Δ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m²)を認めた。eGFR <60 mL/min/1.73m² の CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4%の症例が CKD の状態に至り、3 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において CKD 到達の関連因子を探索したところ、治療導入時の eGFR 低値(per 10 mL/min/1.73m², hazard

ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.63-0.80),既存の高血圧(HR 1.81, 95% CI 1.08-3.04),腎組織における広範な線維化(>50% vs. <5%, HR 2.58, 95% CI 1.10-6.02)が有意に関連していた。

10例が観察期間中に死亡し、悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などが死因であった。粗死亡率は1.68/100人年であり、SMRは0.94(95% CI 0.45-1.72)であった。Cox回帰分析にて抽出された死亡の関連因子は、診断時年齢(HR 1.16, 95% CI 1.06-1.28)と治療開始後3か月以内のeGFR最良値(HR 0.67, 95% CI 0.45-0.99)であった。

16例において観察期間中に悪性腫瘍罹患がみられ、発症率は2.93/100人年、SIR 1.52(95% CI 0.88-2.43)であった。

GC毒性の発生率は、重篤感染症1.80/100人年、心血管イベント1.61/100人年、椎体骨折0.88/100人年などであった。重篤感染症の関連因子として、治療開始後3か月以内のeGFR最良値(HR 0.63, 95% CI 0.46-0.88)が抽出された。

D. 考察

IgG4-RKDの長期予後を観察した本検討において、高齢者が多いIgG4-RKDでは高率にCKDに至ることが確認されたが、CKD到達に対して治療開始前のeGFR低下、また腎生検における広範な線維化が有意に関連しており、早期診断・早期治療により腎予後改善が期待できると考えられた。また、治療開始後3か月以内に良好な腎機能を達成することにより、生命予後改善や重篤感染症のリスク低下が得られる可能性も示唆された。CKDには到達しても10年以上の経過でそのeGFRを維持している症例が多く認められ、維持治療により末期腎不全への進行を抑制できている可能性も示唆された。

一般人口と比較し、IgG4-RKDにおける死亡率の上昇は明らかでなく、死因では悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などがみられ、原疾患であるIgG4関連疾患が死因とはなっていない。一方で、IgG4関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患率は一般人口よりも高く、定期的スクリーニングの実施が推奨される。悪性腫瘍の早期発見と治療により、IgG4-RKD症例の予後改善が期待できることが示唆された。

E. 結論

IgG4-RKDは高率にCKDに至るが、維持治療により末期腎不全への進行は稀である。また、早

期診断・早期治療により治療開始後3か月以内に良好な腎機能を達成することで、生命予後の改善も期待できることが示唆された。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Takako Saeki, Daisuke Kobayashi, Hiroki Hayashi, Yoshinori Taniguchi, Hirosuke Nakata, Shoko Matsui, Tasuku Nagasawa, Motoko Yanagita, Mitsuhiro Kawano. Immunoglobulin G4-related kidney disease's predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan. EULAR 2022. Jun 1-4, 2022. In submission

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 関連呼吸器疾患診断基準の改訂に関する検討 (分科会 報告)

分科会長 松井祥子 富山大学 保健管理センター

研究要旨

2019年にACR/EULAR分類基準が公表され、2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準が公表された。これらを受けて、呼吸器分科会でも診断基準の改訂作業が行われてきた。特にACR/EULAR分類基準における「傍椎体の帯状軟部陰影」および改訂包括診断基準に言及された「ステロイドの反応性」について呼吸器の立場から検討し、新たな改訂基準に追記することにして、2019年ACR/EULAR分類基準および、2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準との整合性を図りながら、新たな改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準を作成した。

A. 研究目的

2019年にACR/EULAR分類基準(American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease)が欧米から発表され、また2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準が公表された。そこで呼吸器分科会では2015年に公表したIgG4関連呼吸器疾患(IgG4-RRD)診断基準について、これらの整合性をふまえた改訂案の作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) ACR/EULAR分類基準における呼吸器に該当する項目の頻度などの調査を行い、改訂案に反映させる。
2) 2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準に記載され、2015年のIgG4関連呼吸器疾患診断基準に記載されていない項目の抽出を行い、それらについて検討し、新改訂案に反映させる。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがい、主たる研究施設(富山大学:26-459,京都大学:R0829-2,信州大学:4465)での倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) ACR/EULAR分類基準における呼吸器の該当項目の調査

ACR/EULAR分類基準の胸部のIncrusion criteriaは①気管支血管束や隔壁の肥厚、②傍椎体の帯状軟部陰影、の2項目が掲げられている。そのうち①はすでにIgG4-RRD診断基準に記載されているが、②に関しては診断基準への記載が無かった。そこで厚労班(岡崎班・中村班)内にて呼吸器症例を収集し、IgG4-RRD症例における傍椎体帯状軟部陰影の頻度調査を行った。その結果、画像所見における傍椎体帯状陰影は80例中9例(11.3%)に認められた。一方、血清

IgG4上昇を伴う呼吸器疾患57例(間質性肺炎8,好酸球性肺炎11,好酸球性多発血管炎性肉芽腫症16,アレルギー性肺アスペルギルス症6,じん肺3,キャッスルマン病2,サルコイドーシス2,その他)の調査では、傍椎体帯状軟部陰影所見は認められなかった。この結果から②の項目を改訂診断基準に入れることにした。

2) 2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準との整合性の検討

2020年改訂包括診断基準における主な変更点の中で、呼吸器領域にも関連する項目は、ステロイドへの良好な反応性が記載されたことであった。呼吸器分科会では、ステロイド治療を行った94例のIgG4-RRDの検討を行い、平均観察期間66ヶ月において、改善85,不変4,悪化5(悪化は悪性疾患罹患3,漸減中再燃1,維持療法中再燃1)の結果を得た。一方、間質性陰影のある呼吸器疾患においてIgG4関連疾患との鑑別が問題になる症例が多いことから、東京びまん性肺疾患研究会の協力を得て、2019年に「IgG4関連疾患包括診断基準を満たすびまん性肺疾患」29例を全国的に収集し、臨床・画像・病理の専門家で集学的に検討を行った。その結果、IgG4陽性細胞を伴う間質性肺炎17例は、ステロイドの反応性や予後などの疾患挙動がIgG4-RRDとは異なっていたことからIgG4-RDとは異なるカテゴリーと捉え、「IgG4陽性間質性肺炎」と呼称して報告した(平成31年度岡崎班分担研究報告書,ERJ Open Res. 2021;7:00317-2021)。また同検討において病理での鑑別が難しい多中心性キャッスルマン病もステロイド反応不良であった。これらの結果をもとに、改訂診断基準の鑑別診断には「特発性間質性肺炎」を追加し、解説にはステロイドの反応性を記することとした。一方で比較的特異性が高い所見とされる閉塞性静脈炎は、IgG4-RRDに特異的ではなく、包括診断

基準を満たす mimicker の、特に血管炎を伴う膠原病疾患においても認められたことから、病理所見の解説の部分には典型的な病理画像を掲載し、病理上の鑑別点をふまえた解説を記することとした。

(改訂内容の詳細は令和2-4年度中村班分担研究報告書「2022年改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準の作成」に報告した。)

D. 考察

ACR/EULAR分類基準の胸部のIncrusion criteriaに記載されている、傍椎体帯状軟部影は、呼吸器分科会が収集した呼吸器症例80例の11%に認められていた。一方でIgG4関連疾患を疑う呼吸器疾患57例において、同所見は認められなかったことから、特異性が高いと判断し、改訂診断基準に記載した。しかし文献的には後縦隔線維症やANCA関連血管炎においても類似所見の症例報告があるため(Clin Rev Allerg Immunol 2017, Semin Arth Rheum 2016)、継続的な症例収集による検討が必要と考えられる。一方、ステロイドの反応性については、これまでに自己免疫性膵炎ガイドラインにて有用性が示されていること、および呼吸器疾患の調査でも、同様に良好な反応性を確認できたこと等から、ステロイドの反応性は良好と結論した。また我々が以前報告した、鑑別が困難な類似疾患であるIgG4陽性間質性肺炎では、ステロイド反応性が異なることから(ERJ Open Res 2021)、改訂版の解説には「ステロイドの反応性に乏しい病変は診断を再考する」と記載することで、2020改訂IgG4関連疾患包括診断基準や自己免疫性膵炎診断基準と同様に、鑑別が困難な症例でも治療の反応性で判断が出来るようにした。

E. 結論

2015年に作成したIgG4関連呼吸器疾患の診断基準を、ACR/EULAR分類基準および2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準に準拠した改訂を行い、2022年改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準に反映させることとした。本診断基準は日本呼吸器学会誌にて掲載予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Yoshizawa A, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T. Clinical characteristics of immunoglobulin G₄-positive interstitial pneumonia. ERJ Open Res. 2021 Aug 31;7(3):00317-2021.

2) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, et al. Respiratory lesions in IgG4-related disease: classification using 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. ERJ Open Res. 2022;8:00120-2022.

3) Komatsu M, Yamamoto H, Uehara T, et al. Prognostic implication of IgG4 and IgG1-positive cell infiltration in the lung in patients with idiopathic interstitial pneumonia. Sci Rep. 2022;12:9303.

2. 学会発表

1) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Yoshizawa A, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T, the Tokyo Diffuse Lung Disease Study Group. Respiratory lesions of IgG4-related disease classified by 2019 ACR/EULAR criteria. ERS Congress; 22 Sept4-6; Barcelona. (Hybrid)

2) 松井祥子, 山本 洋, 半田知宏, 早稲田優子, 源 誠二郎, 蛇澤 晶, 小松雅宙, 岡澤成祐, 山本元久, 高橋裕樹, 梅田雅孝, 折口智樹, 佐伯敬子. IgG4関連呼吸器疾患115例の臨床的検討. 第30回日本シェーグレン症候群学会. 2022. Sept 16-17;金沢(ハイブリッド).

3) 松井祥子. シンポジウム IgG4関連疾患 Update: IgG4関連疾患の診断基準について. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 2022. Oct 7-8;軽井沢(ハイブリッド).

4) 小松雅宙. シンポジウム IgG4関連疾患 Update: IgG4関連呼吸器疾患 特徴と鑑別すべき疾患. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 2022. Oct 7-8;軽井沢(ハイブリッド).

5) 小松雅宙. シンポジウム IgG4関連疾患呼吸器疾患の新しい診断基準: IgG4関連呼吸器疾患(主に臨床的見地から) 第42回日本画像医学会学術集会

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 関連循環器病変, 後腹膜繊維症の診断基準 validation study の 症例登録とその解析による新診断基準確立に関する研究 (IgG4 循環器分科会 報告)

分科会長 笠島 里美 金沢大学医薬保健学類保健学系病体検査学講座 教授

研究要旨

平成30年に提唱されたIgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準の有用性について、関連施設より新たにIgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症及びそのmimickerを202例収集し検討した所、感度がやや低い(58.5%)ものの特異度が高いこと(100%)が明らかになった。新診断基準には、画像項目に心膜の追加、病理項目に、好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見にIgG4/IgG比8%以上を追加することにより、診断精度をより高められると推察された。偽陰性IgG4-RDの特徴としては、血清IgG, IgG4, IgE低値, C3・C4高値, 血管単独病変が多かった。血管単独病変は、瘤形成など重症度、緊急性のある病変であり、診断基準については今後の更なる検討が必要である。

A. 研究目的

2011年に報告されたIgG4関連疾患(IgG4-RD)の包括的診断基準は有用であったが、発生する臓器により臨床的、画像的、組織学的な特徴を有したため、臓器特異的な診断基準が様々な臓器で設定されている。大動脈周囲炎及び動脈周囲炎及び後腹膜線維症は、生検が困難な部位であり、病理診断ができず確定診断に至らない場合があり問題であった。平成30年に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指針が日本循環器学会・IgG4関連疾患研究班合同ワーキンググループより提唱された。近年、症例の蓄積が進み、IgG4-RDの血管単独病変では血清IgG4値が低く、術前に診断が困難な一方で、術後の増悪例の報告等が続き、臨床的に問題視されている。また、生命予後に関係する弁や心膜などの稀な部位でのIgG4-RDの発生報告も増加しているが、現状では適切な診断が困難である。今回、新たにIgG4-RD及びmimicker症例を収集し、前回診断基準(旧診断基準)の有用性を検討し、現状に適した診断基準(新診断基準)の構築を目指す。

B. 研究方法

循環器分科会及び斑会議メンバーの所属施設より、IgG4-RD及びmimicker症例を収集し、全202例中、確定診断された症例について診断基準の適応を検討した。

(倫理面への配慮)

循環器分科会及び斑会議メンバーの施設において、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)について、斑会議に準じた倫理申請を行い、承認後に症例収集を行った。

C. 研究結果

収集した202例中、各施設の診断をgolden standardとした場合、IgG4-RDの確定診断は110例、mimickerは73例であり、この183症例を無作為に、診断基準作製のderivation cohort88例とその確認用のvalidation cohort95例に分けた。derivation cohort88例において、旧診断基準でのdefiniteとprobableをIgG4-RD、それ以外をnon-IgG4-RDとした場合、旧診断基準では感度31/53(58.5%)、特異度35/35(100%)であった。血清IgG4値のcut off値が135.5mg/dLでは、感度85.6%、特異度90.9%、125mg/dLでは、感度87.6%、特異度88.6%であった。血管単独病変では血清IgG4値が低い傾向があり再検討した所、血管単独病変75例では血清IgG4値のcut off値が135.5mg/dLでは感度87.5%、特異度93.7%、94.7mg/dLでは、感度87.5%、特異度81.2%、組織像のある血管単独病変27例の解析では、血清IgG4値のcut off値が78.6mg/dLの場合、感度77.8%、特異度83.3%であった。血清IgG4/IgG比は8.8以上で感度87.5%、特異度81.2%であった。好酸球数は178個/ μ L以上で感度51.9%、特異度75.8%であった。血管壁の不均一性、発熱の有無、アレルギーの有無に両群に有意差はあったが、感度或いは特異度のいずれかが低値であった。偽陰性IgG4-RDの特徴としては、血清IgG, IgG4, IgE低値, C3・C4高値, 血管単独病変が多かった。

これを踏まえ、Revision案として、画像項目に心膜の追加、病理項目に、好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見にIgG4/IgG比8%以上を加える新診断基準案が提唱された。validation cohort95例で検討したところ、旧診断基準では感度68.4%、特異度100%、新診断基準案では、感度75.4%、特異度97.4%であった。

D. 考察

心膜発生の IgG4-RD は近年注目されており，新診断基準の対象臓器に含め，診断が可能となったのは意義深い。

IgG4-RD の血管単独病変は偽陰性と評価されやすく鑑別点が探索された。mimicker と比較した場合に壁の厚さの不均一傾向があるものの画像及び血清の特徴が乏しく，組織診断も部位的に困難であるため，IgG4-RD の血管単独病変について，感度及び特異度の高い診断基準を提案する事は困難であった。然し乍ら，IgG4-RD の血管単独病変は，瘤形成など重症度，緊急性のある病変であり，特異度を下げてもスクリーニングに努める必要性があり，今後の検討を行う。

E. 結論

新たな症例の検討から，IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準は，感度がやや低いものの特異度が高いことが明らかになった。新診断基準には，画像項目に心膜の追加，病理項目に，好酸球浸潤，リンパ濾胞形成，血清所見に IgG4/IgG 比 8%以上を追加することにより，診断精度をより高められると推察される。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

EULAR 2023. 2023.June 1st-4th. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and the Japanese organ-specific diagnostic criteria in a Japanese IgG4-related periaortitis/retroperitoneal fibrosis cohort: a nationwide multicenter study. Mizushima I*, Morikage N, Ito E, Kasashima F, Matsumoto M, Sawa N, Yoshifuji H, Saeki T, Domoto Y, Shimada S, Takayama T, Amiya E, Takahashi H, Kawano M, Kasashima S.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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 （分科会 報告）

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学医学部 特別顧問

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。

また、ステロイド治療が耐糖能異常を含む内分泌機能異常に与える影響も十分検討されていない。

そこで本研究では、

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

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

B. 研究方法

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

一方、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療が内分泌機能異常に与える影響やその治療反応性に関連する因

子の検討は、前向きおよび後ろ向きの研究を行う。IgG4 関連疾患に付随する内分泌異常のその頻度と程度について後ろ向きに臨床疫学データを抽出する。同意が得られた患者については、前向き試験にエントリーし、ステロイド治療前後の患者血清を用いたサイトカインプロファイル、FACS によるリンパ球解析、免疫染色を用いた病理組織学的特徴などのデータを集積し、統計学的手法により治療反応性および内分泌機能温存に影響する因子を検討する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

I) IgG4 関連疾患の内分泌神経領域における診断基準や重症度分類の策定

I) - 1. IgG4 関連下垂体炎

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

IgG4関連下垂体炎の診断の手引き

間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班(平成30年度改訂)

I. 主症候

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

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモン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
4. 画像検査で下垂体のびまん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(135mg/dl以上)
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
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

III. 参考所見

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

[診断基準]

確定例: 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。

IgG4関連下垂体炎重症度分類(案)

軽症 :下垂体前葉機能、後葉機能いずれも正常
中等症:下垂体前葉機能あるいは後葉機能が障害されている
重症 :下垂体前葉機能および後葉機能が障害されている

●疾患活動性指標

1. 下垂体腫大が持続している。
2. 血清IgG4値高値が持続している。
3. 多臓器病変の合併を認める。

●寛解基準

1. 下垂体が形態的に正常あるいは萎縮している。
2. 血清IgG4値が正常範囲。
3. 多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

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・顆粒球性多発血管炎・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・ベーチェット病・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・深溝症候群・トロサ・ハント症候群など)、腫瘍性疾患(髄膜腫や悪性リンパ腫など)、感染症(細菌性髄膜炎・結核性髄膜炎・ライム病・神経梅毒・クリプトコッカス症・アスペルギルス症・カンジダ症・トキソプラズマ症など)、海綿動脈瘤・低髄液圧症候群・ヒ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
4. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

IgG4RD 肥厚性硬膜炎の重症度分類(案)

重症度分類

1. 身体障害: modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害: 網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害: 若年発症型両側性感音難聴の重症度分類用いて、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 関連甲状腺疾患における診断基準や重症度分類の策定

IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ(IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%)を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準案および重症度分類案を策定し、診断基準案については Endocr J. 2021;68(1):1-6. に proposal として報告した(以下)。

IgG4関連甲状腺疾患 診断基準

<診断項目>

- I. 甲状腺腫大
- II. 甲状腺エコーでの低エコー域
- III. 血清IgG4値の上昇(≥135 mg/dL)
- IV. 甲状腺病変における病理組織学的所見:
甲状腺における顕著なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化(IgG4⁺形質細胞 >20/HPF、IgG4⁺/IgG⁺形質細胞比 >30%)
- V. 他臓器病変:
他臓器における顕著なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化(IgG4⁺形質細胞 >10/HPF、IgG4⁺/IgG⁺形質細胞比 >40%)

<診断>

- 確定 : I + II + III + IV
- 準確定 : (I + II + IV) or (I + III + V)
- 疑診 : I + II + III

IgG4関連甲状腺疾患重症度分類(案)

軽症 : 甲状腺機能が正常(ホルモン補充療法が不要)
中等症 : 甲状腺機能が障害される
 (ステロイド治療もしくはホルモン補充療法が必要)
重症 : 甲状腺機能以外の甲状腺病変に伴う機能障害がある
 (気道狭窄や嚥下障害など)

●疾患活動性指標

- 1、甲状腺腫大が持続している。
- 2、血清IgG4値高値が持続している。
- 3、多臓器病変の合併を認める。

●寛解基準

- 1、甲状腺が形態的に正常あるいは萎縮している。
- 2、血清IgG4値が正常範囲。
- 3、多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

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

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

2012年5月から2014年11月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例の検討では、包括診断基準で確定 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎 (以下 AIP) 確定 11 例であった。AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった (表 1)。

治療経過 (AIP 合併例)

症年性例	初診時				増悪時				維持期				観察期間 (M)
	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	NGSP HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	
1 62/F	30	6.8	-	0	30	10.0	9792	0	0	5.9	-	0	19
2 68/M	20	6.7	-	0	20	7.0	-	38	4	5.8	-	0	19
3 61/M	0*	10.5	9792	0	20	9.5	-	2	10	7.9	-	2	22
4 77/M	30	10.3	-	0	30	10.3	-	14	5	6.1	-	0	16
5 70/F	25	11.9	-	0	30	11.9	9795	30	5	5.5	-	0	10
6 74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	-	0	6.4	-	0	2**
7 76/M	0	7.0	-	12	3.5	11.5	-	26	4	10.4	-	18	52
8 69/M	0	5.7	-	0	0	7.0	-	11	0	5.0	-	0	20
9 78/M	0	6.7	70925	2	30	6.7	-	25	20	6.6	-	25	2**
10 75/M	0	7.7	-	0	30	7.7	-	16	5	5.7	-	0	15
11 63/M	0	6.5	-	0	30	6.9	-	0	5	6.6	-	0	9

表 1) ステロイド治療前後の投薬・インスリン必要量と膵内分泌機能の推移

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

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

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

【β細胞機能】

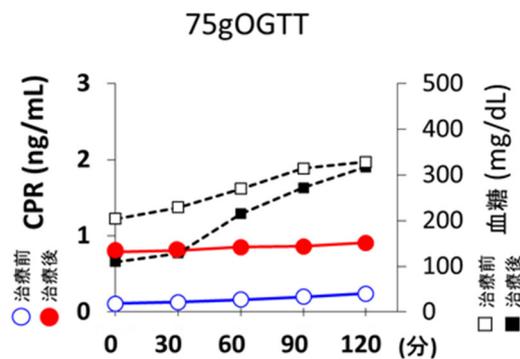


図 4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能 (上段: β細胞機能、下段: α細胞機能)

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

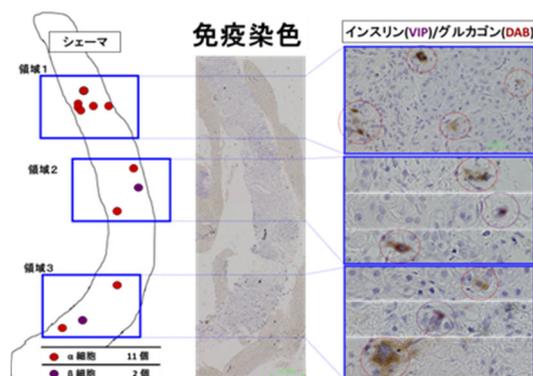


図 5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

今後、AIP の他数例において膵内分泌機能検査に加え免疫組織学的検討を行い、ステロイド治療前後の膵内

分泌能改善に与える影響を検討していく方針である。

D. 考察

IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連甲状腺炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、前 2 者については論文化を行った。

各 IgG4 関連疾患病変（内分泌神経領域）について、重症度分類（案）を再検討し作成した。

IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたが、減量に伴い耐糖能異常は軽快する症例が存在した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。また、膵 α ・ β 細胞機能回復の程度に違いを認める症例が存在することが示唆された。

E. 結論

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

ステロイド治療により膵内分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. Mod Rheumatol. 2021 May;31(3):529-533.
2. Favorable outcomes of papillary thyroid microcarcinoma concurrent with Graves' disease after radioactive iodine therapy. Nishihara E, Ito Y, Kudo T, Ito M, Fukata S, Nishikawa M, Akamizu T, Miyauchi A. Endocr J. 2021 Jun 28;68(6):649-654.
3. 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD 梅原 久範, 岡崎 和一, 川 茂幸, 高橋 裕樹, 後藤 浩, 松井 祥子, 石坂 信和, 赤水 尚史, 佐藤 康晴, 川野 充弘, 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班 日本内科学会雑誌 10 巻 5 号 Page962-969(2021.05)

学会発表

1. 赤水尚史：甲状腺分野における過去 30 年の進歩と未来. 第 31 回臨床内分泌代謝 Update 2021 年 11 月 26～27 日（大阪）
2. 竹島 健, 稲垣優子, 西 理宏, 有安宏之, 岩倉浩, 宇都宮智子, 赤水尚史：TPOAb 抗体価上昇は不妊治療女性の流産リスク因子である. 第 94 回日本内分泌学会総会 2021 年 4 月（群馬）
3. 岩倉 浩, 赤水尚史：AI in Thyroid AI 甲状腺専門医開発における医療者の役割. 第 94 回日本内分泌学会総会 2021 年 4 月（群馬）
4. 古川安志, 赤水尚史, 佐藤哲郎, 磯崎 収, 鈴木敦詞, 飯降直男, 坪井久美子, 脇野 修, 手良向聡, 金本巨哲, 三宅吉博, 田中景子, 木村映善, 南谷幹史, 井口守丈：甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 多施設前向きレジストリー研究の中間報告. 第 94 回日本内分泌学会総会 2021 年 4 月（群馬）

執筆

竹島 健, 赤水 尚史【IgG4 関連疾患大全-自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に-】その他の IgG4 関連疾患の病態, 診断と治療 IgG4 関連甲状腺疾患(解説)、胆と膵(0388-9408) 43 巻、臨増特大 Page1271-1275(2022.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

2. 特許取得

なし

3. 実用新案登録

なし

4. その他

なし

(研究協力者)

河内 泉(新潟大学脳研究所神経内科 講師)

豊田圭子(東京慈恵会医科大学放射線医学講座)

島津 章(国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長)

高橋 裕(神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授、現 奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座 教授)

竹島 健(和歌山県立医科大学 内科学第一講座 講師)

IgG4 関連眼疾患の診断基準、診療ガイドンス、疾患活動性に関する研究 (眼疾患分科会 報告)

分科会長 高比良雅之 金沢大学医学部眼科 講師

研究要旨

現行の IgG4 関連眼疾患の診断基準は 2014 年に本邦から公表されたものであるが、その改訂案として、重度の病態である視神経症について言及すること、また鑑別すべき疾患を MALT リンパ腫に限らない「リンパ腫」とすることを提唱した。また、IgG4 関連疾患診療ガイドンスの眼疾患に関連する項目を検討し、その解説文を作成した。IgG4 関連疾患の疾患活動指標の策定にあたり、そのスコア化に必要な眼疾患に関連する重症度について提示した。

A. 研究目的

IgG4 関連眼疾患の診断基準は本邦より 2014 年に公表され、その 3 大病変として涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋肥大を挙げている。しかし、その診断基準には視機能障害として最も重度である視神経症についての記載が無い。そこで本研究では、視神経症の記載を加えた眼疾患診断基準の改正案を作成することを目的とした。また、IgG4 関連疾患の診療ガイドンスについて、眼疾患に関連する項目とその解説文についての検討を行った。IgG4 関連疾患の疾患活動指標の策定については、そのスコア化に必要な眼疾患の重症度についてその項目を検討した。

B. 研究方法

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案について眼疾患分科会で討議してその草案を作成した。IgG4 関連疾患の診療ガイドンスの眼疾患に関連する項目について眼疾患分科会で討議し、その解説文を作成した。IgG4 関連疾患の疾患活動指標の策定に関する眼疾患の重症度について分科会で検討した。

(倫理面への配慮)

討議する内容のうち、個々の症例のデータに関するものはない。またそのデータを参考とすることはあっても、全て介入のない過去の症例の後ろ向き検討である。

C. 研究結果

IgG4 関連眼疾患診断基準の改訂案として、眼疾患で最も重度の視神経症とその症状に言及し、「注意：

I) 視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」との注釈を追加した。また、MALT リンパ腫併発の注釈に関して、MALT リンパ腫以外のリンパ腫の併発例の既報があることに鑑み、「II) Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) などの眼窩に発症するリンパ腫では IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重な鑑別が必要。」とする記載に改めた。

また、診療ガイドンスにおける眼疾患に関連する内

容については、「1-2-2 MRI で (両側性もしくは片側性の) 三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる (B)」という当初の案につき、眼疾患分科会の総意として、これは「強く疑う (A)」に相当するとする意見を進言した。また、「パート 3：病理診断」の項目「3-1-1 涙腺、唾液腺、または腎に腫大性病変が認められる場合、確定診断のためにその臓器の生検を行う」の解説案を作成した。

「疾患活動性指標」のスコア化に必要な項目に関しては、「グルココルチコイド (GC) 治療開始の判断に必要な評価項目」のうち眼疾患に関する項目として、① GC 治療開始の判断に必要な項目、② GC 治療中の再燃/治療強化の判断に必要な項目、③ GC 治療の必要性のない項目、の 3 段階の内容を分科会で討議して作成し、ワーキングにおいて報告した。

D. 考察

現行の IgG4 関連眼疾患の診断基準 (2014 年に公表) には重篤な視力障害についての言及がない。そこでこの度、その改定案として、「視神経症」による視力・視野障害に関する記載を追加した案を作成した。今後、その論文としての公表を進める予定である。診療ガイドンスの眼疾患に関連する内容について、三叉神経腫大は IgG4 関連疾患にかなり特異的な症状として提案した。疾患活動性指標については、眼疾患としての評価項目を検討した。

E. 結論

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案として、最も重度の視神経症に言及し、またリンパ腫併発に関する項目を改変した。診療ガイドンスの眼疾患に関連する内容について討議し、また病理診断に関する解説案を作成した。「疾患活動性指標」に関して、眼疾患としてのグルココルチコイド治療開始の判断に必要な評価項目を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 後藤浩. 眼疾患のガイドラインと診療指針解説とアップデート IgG4 関連眼疾患の診断基準. 眼科 64, 1325-1328, 2022.

2) 後藤浩. IgG4 関連疾患大全-自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に- その他の IgG4 関連疾患の病態, 診断と治療 IgG4 関連眼疾患. 胆と膵 43, 1265-1270, 2022.

3) Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K, Ito K, Okuda T, Hatake S, Malissen M, Malissen B, Sugiyama K. Lacrimal Gland and Orbital Lesions in LatY136F Knock-in Mice, a Model for Human IgG4-Related Ophthalmic Disease. *Curr Eye Res.* 2022 Oct;47(10):1405-1412.

4) 高比良雅之. どのような場合に IgG4 関連眼疾患を疑い, どのような検査を行って診断すべきでしょうか? 臨床眼科 76, 310-314, 2022.

5) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, Sugiura T, Terada K, Yoneda N, Toshima F, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, Takahira M, Kawano M, Kobayashi S, Gabata T. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Mod Rheumatol.* 2022 Aug 20;32(5):986-993.

6) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jun;37(6):1022-1033.

7) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Feb 28. doi: 10.1111/jgh.15809. Epub ahead of print. PMID: 35229347.

8) Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K, Inoue D, Okuda T, Sugiyama K. Cases with IgG4-related ophthalmic disease with mass lesions surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2022 Jan 25;25:101324.

9) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, Sugiura T, Terada K, Yoneda N, Toshima F, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, Takahira M, Kawano M, Kobayashi S, Gabata T. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Mod Rheumatol.* 2021 Oct 16:roab063.

1 0) Goto H, Yamakawa N, Komatsu H, Asakage M, Tsubota K, Ueda SI, Nemoto R, Umazume K, Usui Y, Mori H. Clinico-epidemiological analysis of 1000 cases of orbital tumors. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Sep;65(5):704-723.

1 1) Goto H, Ueda SI, Nemoto R, Ohshima KI, Sogabe Y, Kitagawa K, Ogawa Y, Oyama T, Furuta M, Azumi A, Takahira M. Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol.* 2021 Sep;65(5):651-656.

1 2) Nishikori A, Nishimura Y, Shibata R, Ohshima KI, Gion Y, Ikeda T, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y. Upregulated Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma with IgG4-Positive Cells. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 15;22(8):4083.

1 3) Shimizu H, Usui Y, Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, Goto H. Differential Tissue Metabolic Signatures in IgG4-Related Ophthalmic Disease and Orbital Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jan 4;62(1):15.

1 4) Shimizu H, Usui Y, Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, Goto H. Differential Tissue Metabolic Signatures in IgG4-Related Ophthalmic Disease and Orbital Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jan ;62(1):15.

1 5) 白井嘉彦, 坪田欣也, 禰津直也, 清水広之, 朝蔭正樹, 脇田 遼, 成松明知, 馬詰和比古, 馬詰朗比古, 嶺崎輝海, 小川麻里奈, 根本 怜, 山川直之, 國見敬子, 柳田千紘, 松島亮介, 川上撰子, 小松紘之, 丸山勝彦, 毛塚剛司, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩, 黒田雅彦, 梨正勝, 斎藤 彰, 杉本昌弘, 山口剛史, 富田洋平, 栗原俊英, Friedlander M, Smith L E. H. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで 日眼会誌 125 230-264, 2021

1 6) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of Markers Predicting Clinical

Course in Patients with IgG4-Related Ophthalmic Disease by Unbiased Clustering Analysis. J Clin Med. 2020 Dec 17;9(12):4084.

17) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Umezumi T, Suwanai H, Kuroda M, Goto H. Comprehensive Gene Analysis of IgG4-Related Ophthalmic Disease Using RNA Sequencing. J Clin Med. 2020 Oct 27;9(11):3458.

18) Nezu N, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Narimatsu A, Umazume K, Yamakawa N, Ohno SI, Takanashi M, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. J Clin Med. 2020 Aug 5;9(8):2530.

19) 後藤浩. IgG4 関連眼疾患の診断と治療. カレントセラピー 38, 705-709, 2020

20) 高比良雅之. 眼窩の良性腫瘍・腫瘍性病変と神経眼科. 神経眼科 37, 370-377, 2020

21) 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の概念と画像診断のポイントについて教えてください. あたらしい眼科 37, 381-386, 2020

2. 学会発表

1. 深井亮祐、臼井嘉彦、脇田 遼、朝蔭政樹、清水広之、禰津直也、山川直之、杉本昌弘、後藤 浩. IgG 4 関連眼疾患の生検組織を用いたトランスオミックス解析. 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会 (2023.03.4-5, 金沢)

2. 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の難治性病態とその治療戦略. 第14回日本IgG4関連疾患学会学術集会 (2023.03.4-5, 金沢)

3. 高比良雅之. 眼球運動障害をきたしたIgG4関連眼疾患の2症例. 第36回日本眼窩疾患シンポジウム (2022, 11, 05, 大阪府府中市)

4. 高比良雅之, 安積淳, 臼井嘉彦, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 鈴木茂伸, 曾我部由香, 辻英貴, 古田実, 後藤浩. IgG4 関連疾患診察ガイドランスにおける眼科関連項目の検討. 第39回日本眼腫瘍学会 (2022, 09, 17 東京)

5. 高比良雅之. IgG4 関連疾患・シェーグレン症候群の眼病変とその治療. 第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (2022.09.16, 金沢)

6. 曾根久美子, 馬詰和比古, 後藤 浩, 林 映, 片桐誠一郎. IgG4 関連眼疾患の治療経過中に複数の悪性リンパ腫を発症した1例. 第189回東京医科大学医学会総会 (2022.06.18, 東京)

7. 脇田 遼, 臼井嘉彦, 朝蔭政樹, 清水広之, 禰津直也, 山川直之, 杉本昌弘, 後藤 浩. IgG4 関連眼疾患の生検組織を用いた統合オミックス解析による検討. 第126回日本眼科学会総会 (2022.4.14-17, 東

京)

8. Goto H. Demography, clinical manifestations and differential diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

9. Usui Y, Nezu N, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

10) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of markers predicting clinical course in patients with IgG4-related ophthalmic disease by unbiased clustering analysis. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

11) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Umazume K, Yamakawa N, Umezumi T, Kuroda M, Goto H. Comprehensive Gene Analysis of IgG4-related ophthalmic disease using RNA Sequencing. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

12) Wakita R, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Nezu N, Yamakawa N, Sugimoto M, Goto H. Leveraging multilayered omics data for IgG4-related ophthalmic disease. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

13) Shimizu H, Usui Y, Sugimoto M, Tsubota K, Nezu N, Asakage M, Wakita R, Goto H. Metabolic profiles of IgG4-related ophthalmic disease and orbital MALT lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

14) Takahira M, Hamaoka S, Yamada Y, Nakazawa K, Sugiyama K. Cases of IgG4-positive orbital MALT lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

15) 高比良雅之, 安積淳, 臼井嘉彦, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 鈴木茂伸, 曾我部由香, 辻英貴, 古田実, 後藤浩. IgG4関連眼疾患の診断基準の改定ならびに重症度分類の策定について第38回日本眼腫瘍学会 (2021年9月4日-5日 福岡市 ハイブリッド開催)

16) 山田祐太郎, 高比良雅之, 濱岡祥子, 杉山和久. 光覚なしから視力が改善したIgG4関連視神経症の1例. 第38回日本眼腫瘍学会 (2021年9月4日-5日 福岡市 ハイブリッド開催)

17) 高比良雅之. IgG4関連眼疾患の鑑別疾患. 第29回日本シェーグレン症候群学会 (2021年9月24日-25日 WE開催)

18) 朝蔭正樹, 臼井嘉彦, 小川麻里奈, 禰津直也, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 馬詰和比古, 根本 怜, 梅津知宏, 黒田雅彦, 後藤浩. RNAシーケンスによるIgG4関連眼疾患と反応性リンパ組織過形成の比

較検討. 第125回日本眼科学会総会 (2021年4月8-11日 大阪市 ハイブリッド開催)

1 9) 臼井嘉彦. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで第124回日本眼科学会総会, (2020年4月27日-5月28日 Web開催)

2 9) 禰津直也, 臼井嘉彦, 朝蔭正樹, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 浩. 眼窩リンパ増殖性疾患における miRNA の網羅的解析. 第124回日本眼科学会総会, (2020年4月27日-5月28日 Web開催)

2 1) 濱岡祥子, 高比良雅之, 杉山和久. 視神経周囲に腫瘍がみられた IgG4 関連眼疾患の検討 第74回日本臨床眼科学会 (2020年11月5日~12月6日 Web開催)

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 関連疾患の除外診断基準に関する研究 (リンパ節・病理分科会 報告)

分科会長 佐藤 康晴 岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学 教授

研究要旨

IgG4 関連疾患には臨床組織学的に類似した所見を示す複数の鑑別疾患があり、診断に苦慮する場合がある。中でも、特発性多中心性キャスルマン病, IPL type (iMCD-IPL) は、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) とはステロイド反応性や治療方針が異なるにも関わらず、しばしば IgG4 関連疾患の診断基準を満たし、鑑別が困難であるという問題がある。

この問題点を踏まえ、2020 年に当研究班から「IgG4-RD の類似疾患除外基準」が提唱された。この基準では、既報文献をもとに IgG4-RD として非典型的な臨床・組織所見がまとめられ、基準を満たす場合には IgG4-RD の診断を見直す必要があることが記されているが、症例ベースでの有用性は未検証であった。

本研究では、iMCD-IPL 57 例 (リンパ節病変 39 例・肺病変 19 例) と IgG4-RD 29 例 (リンパ節病変 22 例、肺病変 7 例) について除外基準を当てはめ検証した。結果、iMCD-IPL 症例すべてが基準を満たし IgG4-RD から適切に除外された。一方、IgG4-RD 症例の 6.9% に除外基準を満たす症例が存在し、その場合には疾患の臓器分布やステロイド治療への反応性、詳細な病理学的所見などを総合し診断する必要があることがあった。本研究により、「類似疾患除外基準」には一定の有用性があることが示された。

A. 研究目的

IgG4-RD の最も重要な鑑別疾患として iMCD-IPL がある。両疾患はステロイド反応性や治療方針が異なるにも関わらず、類似した組織所見を示すため鑑別が重要である。iMCD-IPL はしばしば IgG4-RD の診断基準を満たすことが指摘されてきたが、実際に iMCD-IPL の組織でどの程度の IgG4 陽性細胞がみられ、どの程度の頻度で IgG4-RD の診断基準を満たすかは報告がなく、本研究ではまずこの点を明らかにすることを目的とした。それに加え、2020 年に当研究班から提唱された「IgG4 関連疾患の類似疾患除外基準」(Satou A, et al. Pathol. Int. 2020) について、症例ベースでの有用性は未検証であったため、iMCD-IPL との鑑別におけるこの基準の有用性の検証を目的とした。

B. 研究方法

岡山大学で、1996 年から 2021 年の間に診断された iMCD-IPL 57 例 (リンパ節病変 39 例・肺病変 19 例) および IgG4-RD 29 例 (リンパ節病変 22 例、肺病変 7 例) について検証した。

(倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、後ろ向き研究であるため患者への侵襲は伴わない。さらに使用したデータについても個人が特定できないように配慮している。

C. 研究結果

iMCD-IPL における IgG4 陽性細胞数と IgG4/IgG 陽性細胞数比について

iMCD-IPL における IgG4 陽性細胞数の平均値はリン

パ節と肺でそれぞれ 124/HPF、103/HPF と高値であった。IgG4 関連疾患の組織診断基準 (IgG4 陽性細胞数 >50/HPF かつ IgG4/IgG 陽性細胞数比 >40%) を満たす iMCD-IPL 症例は、リンパ節で 20.5%、肺で 42.1% みられた。

「IgG4-RD 類似疾患除外基準」の有用性の検証

IgG4-RD の組織基準を満たした iMCD-IPL の全例 (57 例) が、同基準で有効に除外された。

逆に、IgG4-RD の肺病変 7 例のうち 2 例が、除外基準の項目を 1 つずつ満たした。IgG4-RD のリンパ節病変 (39 例) の中には、除外基準を満たす症例はなかった。結果として、この除外基準の感度と特異度はそれぞれ 100%、93.1% であった。

D. 考察

本研究で、リンパ節と肺病変とで差があるものの、iMCD-IPL の約 20-40% において IgG4-RD の組織診断基準を満たすことが明らかになり、従来の診断基準だけではやはり両者の鑑別が困難であることが示された。

IgG4-RD の類似疾患除外基準について、iMCD-IPL との鑑別における感度は 100% で、この除外基準を 1 項目でも満たす場合には IgG4-RD の診断を見直す必要があると考えられた。逆に、IgG4-RD の肺病変では 2 例

(IgG4-RD 全体の 6.9%) でこの除外基準を満たし、特異度は 93.1% であった。この 2 例についてはそれぞれ、軽度 CRP 上昇 (1.8 mg/dL) と、形質細胞のシート状増生の項目で除外基準を満たしたが、いずれも IgG4-RD に特徴的な病変分布 (唾液腺、涙腺、腭臓)

がみられたことや、組織中に好酸球浸潤が目立つこと、IgA や IL-6 の有意な陽性所見がみられないことなどを総合し、IgG4-RD の診断に至ることが可能であった。今後、除外基準の項目内容(特に形質細胞のシート状増生などの組織学的評価)に、より具体的な指標を設け病理医の主観によるブレを最小限にすることで、除外基準の精度が向上すると考えられた。

3. その他

本研究成果である論文業績は、日本病理学会公式英文雑誌である *Pathology International* において、2022 年の Top Cited Article に選出された。

E. 結論

本研究では、IgG4-RD と iMCD-IPL の鑑別において、「IgG4 関連疾患の類似疾患除外基準」は一定の有用性があることが示された。この基準を参照することは、臨床医と病理医の双方にとって誤診を避けるために役立つと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Asami Nishikori, Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, Yasuharu Sato.
Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. *Pathol Int.* 2022 Jan;72(1):43-52.

2. 学会発表

Asami Nishikori, Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, Yasuharu Sato.
Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment development(令和3年12月2日～12月4日 ハイブリッド開催)

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

IgG4 中村班消化器疾患分科会
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 Web 会議 議事要旨

日時：2020 年 12 月 10 日 18:00～20:00
会場：Web 会議 (Zoom)

- 1) 札幌医科大学の仲瀬先生より、IgG4-RD (特に AIP) における thiopurine 製剤の寛解維持効果の検証のため、meta-analysis の作成、医師主導臨床試験による有効性・安全性の検証が進められることが報告された。横浜市立大学の窪田先生より thiopurine 製剤の使用による悪性腫瘍の発現リスクに関する検討も必要との意見が述べられた。
- 2) 高知大学の内田先生より、重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成についての WG での議論が報告された。分科会の先生方のご意見を広く集めて、消化器以外の領域の分科会との擦り合わせを行っていく。ご意見は 12 月 17 日 17 時まで消化器疾患分科会事務局までお寄せいただく。
- 3) 名古屋市立大学の中沢先生より、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 について報告された。2020 年 5 月胆道学会でのパブリックコメントを経て、論文発表に向けて進行中である (JHBPS 誌、胆道学会誌)。今後はバイオマーカーの検討や診断能の検証を進めていく。
- 4) 帝京大学の田中先生より、IgG4 関連自己免疫性肝炎全国二次調査について報告された。126 例の調査対象が集積され、臨床情報・病理組織所見を検討予定。将来的に、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成を目指す。
- 5) 神戸大学の児玉先生より IgG4 関連消化管病変について報告された。アンケートを行い、11 施設より 43 例が集計された。班員の施設以外からの論文報告が 28 報あり。症例のある施設の班員を中心に working group を形成し、検討を進めていく。
- 6) 事務局の菊田 (東北大学) より、委員の先生方を対象に実施された AIP 臨床診断基準 2018 の検証と改訂に関するアンケート結果が報告された。倉敷中央病院の能登原先生より、EUS-FNA 検体の病理像について、花筈状線維化に拘らないという方向性もあるのではないかとの意見が述べられた。その他、様々な論点があり、必要によりテーマによっては新しい WG を設けるなどして議論を進めていく。
- 7) 正宗分科会長 (東北大学) より、自己免疫性膵炎の全国調査の付随研究として、膵癌を合併した AIP 症例の集積を進めていくことが示された。

その他：AIP 臨床診療ガイドライン 2020 が近日 JG 誌、膵臓学会誌で publish される。IgG4 レジストリ登録を進めていただきたい。

IgG4 中村班消化器疾患分科会
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 Web 会議 議事メモ

2021 年 4 月 19 日 16-17 時 Zoom 会議

(敬称略)

正宗淳 (東北大学)

1. 膵炎全国調査 2021 準備のお願い
2. AIP 臨床診断基準 2018 の検証
3. AIP (IgG4-SC) 症例の発癌、生命予後 (死亡年齢、死因) の調査
4. AIP と膵癌

内田一茂 (高知大学)

5. 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の作成について

児玉裕三 (神戸大学)

6. IgG4 関連消化管病変について

仲瀬裕志 (札幌医科大学)

7. 自己免疫性膵炎における thiopurine 製剤使用の臨床研究について

上記について意見交換を行った

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班
消化器疾患分科会
議事メモ

2021年11月24日 18:30~20:00 Zoom 会議

(敬称略)

1. 分科会長あいさつ

正宗 淳（東北大学）

2. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証

内田一茂（高知大学）

IgG4 中村班消化器疾患分科会を中心に 2018 年に改訂された自己免疫性膵炎臨床診断基準の検証を行なっていく。本研究の実施については 2021 年 10 月に高知大学医学部の倫理委員会で承認された。今後各施設に調査票を送付し、年度内の調査票回収を目指す。

3. IgG4 関連自己免疫性肝炎全国二次調査

田中 篤（帝京大学）

IgG4-AIH/hepatopathy 症例の臨床情報・病理組織を集積し、一括して検討する。IgG4-AIH/hepatopathy の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの作成（AIH 診療ガイドラインの改訂）を目指す。IgG4-AIH19 例、IgG4-SC+肝組織 18 例のバーチャルスライドは収集済み。今後、臨床・病理の専門家が集まって一括討議を行う予定。

4. IgG4 関連消化管病変に関する調査研究

児玉裕三（神戸大学）

アンケート調査により 43 例、文献検索により 28 例の IgG4 関連消化管病変を拾い上げた。ワーキンググループでの討議により、mimicker も含めて収集する方針となった。参加施設はワーキンググループを含め 22 施設となり、近日神戸大学による倫理申請（一括審査）を開始する。

5. IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準

中沢貴宏（名古屋市立大学）

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 が second publication として日本語で胆道学会雑誌に掲載された。検証作業は来年度に始める見込み。2018 年 IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査の結果を疫学、診断について英文雑誌に掲載された。現在、治療に関する論文を投稿中である。IgG4 胆嚢炎については症例が少ないことが見込まれ、まずはアンケート調査などで症例の有無を確認するところから始めて、病理組織の収集も検討する。

6. IgG4-RD(特に AIP)における thiopurine 製剤使用の臨床研究について

仲瀬裕志（札幌医科大学）

メタ解析を行い、自己免疫性膵炎におけるアザチオプリンの再燃予防効果が示した。医師主導型臨床治験については AMED 令和 4 年度「臨床研究・治験推進研究事業」に係る公募【準備（ステップ 1）】に応募予定である。

7. 自己免疫性膵炎に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査、ほか

窪田賢輔（横浜市立大学）

2021 年 11 月までデータ収集・解析を進め、2022 年 1 月に論文投稿予定である。その他、IgG4-SC の治療、遠隔成績、isolated IgG4-SC に関するデータ解析を進めている。

8. 自己免疫性膵炎の長期予後に関する多施設共同後ろ向き疫学調査

菊田和宏（東北大学）

自己免疫性膵炎の長期予後に関する多施設共同後ろ向き疫学調査を計画し、2021年9月に東北大学の倫理委員会で承認された。現在、20施設の倫理委員会手続きを進めている。2022年1月末を目標にデータ収集を進め、来年度データをまとめる予定である。

9. 連絡事項

正宗 淳（東北大学）

1) 報告書作成について、2) 12月5日のIgG4中村班会議について、3) IgG4国際学会についての連絡がなされた。

厚労省「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班消化器疾患分科会
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 Web 会議 議事メモ

日時：2022 年 6 月 28 日 18:30-20:00
Zoom 会議

- 1) 正宗淳先生（東北大学）より、日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎（AIP）分科会に研究協力者が追加になり、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（IgG4 中村班）の調査研究にも今後ご協力いただくことについて説明があった。
- 2) 内田一茂先生（高知大学）より、AIP 臨床診断基準の検証に関する調査の進捗について説明があった。調査の実施について高知大学での一括審査が完了し、現時点で 1 型 AIP294 例、2 型 AIP8 例についての情報集積が進んでいることが報告された。
- 3) 分科会事務局より、日本膵臓学会の膵炎全国調査一次調査が 2022 年 7 月より開始になることについて情報提供があった。
- 4) 児玉裕三先生（神戸大学）より、IgG4 関連消化管病変の症例集積状況について説明があった。一次調査により 43 例、文献検索により 28 例が確認された。二次調査の実施について、神戸大学での一括審査が終了し、今後、症例集積を進めていく。
- 5) 榎木喜晴先生（札幌医科大学）より、AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究の進捗について報告があった。アザチオプリンによる AIP のステロイドフリー寛解維持効果および安全性を評価するための医師主導治験（多施設共同ランダム化非盲検比較試験）について、AMED 臨床研究・治験推進研究事業への再申請を予定している。
- 6) 能登原憲司先生（倉敷中央病院）より、免疫染色による AIP の acinar-ductal metaplasia と膵癌の鑑別に関する検討を予定していることについて説明があった。既存検体（非腫瘍 25 例、膵癌 59 例）を活用できるように倫理申請の準備が進んでいる。
- 7) 免疫チェックポイント阻害薬による AIP 類似の IRAE 膵炎に関する検討、AIP 切除標本における PanIN、p16、TP53、SMAD 発現に関する検討をこの分科会で進めていくことについて、正宗淳分科会長より提案があった。児玉裕三先生より、胆道の IRAE については既に別の研究班の枠組みで進行中であることについて説明があった。
- 8) 中沢貴宏先生（名古屋市立大学）より、IgG4 関連硬化性胆管炎と癌の関連に関する論文を投稿中であることが報告された。IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査、IgG4 関連胆嚢炎に関する検討を準備中であることについて説明があった。
- 8) 栗田裕介先生（横浜市立大学）より、AIP に合併した炎症性膵嚢胞性病変の全国調査の結果を JHBPS 誌に投稿し、revise 中であることが報告された。
- 9) 滝川哲也先生（東北大学）より、AIP における炎症性腸疾患の実態調査を、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（久松班）と合同で進めていくことについて説明があった。
- 10) 菊田和宏（東北大学）より、AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究の進捗について説明があった。これまで 19 施設より 1530 例を集積した。間も無く症例登録を完了しデータ解析を進めていく。
- 11) IgG4 関連自己免疫性肝炎全国二次調査については、8 月に金沢で会議を予定している。

厚労省「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班消化器疾患分科会
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 Web 会議 議事メモ

日時：2022 年 12 月 15 日 18:00-20:00

Zoom 会議

- 1) 内田一茂先生（高知大学）より、自己免疫性膵炎（AIP）臨床診断基準 2018 の検証に関する調査について報告があった。これまで、type1 AIP 1609 例、type2 AIP 42 例が集積された。Type1 AIP については、AIP 臨床診断基準 2011 では 1284 例（79.8%）が、国際コンセンサス診断基準（ICDC）では 1497 例（93.0%）が診断可能であったが、2018 では 1522 例（94.6%）が可能であった。Type2 AIP は ICDC で 42 例（100%）が診断可能であった。今後、膵臓学会での発表や論文発表を予定している。
- 2) 仲瀬裕志先生（札幌医科大学）より、AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究の進捗について説明があった。特定臨床研究「1 型 AIP を対象としたアザチオプリンによる steroid free 寛解維持効果および安全性と忍容性を検証する多施設共同試験」を計画している。京都大学での特定臨床研究審査手続きを進行中であり、その後 PMDA 事前面談、対面助言を経て、臨床研究計画書・プロトコールを完成させる予定である。
- 3) 田中篤先生（帝京大学）より、IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）全国二次調査の進捗について報告があった。集積した 40 例のレビューが行われ、IgG4-AIH19 例のうち病理学的診断で確診と診断できたのは 1 例、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）21 例のうち IgG4-hepatopathy の確診は 5 例、疑い症例は 4 例であり、偽腫瘍が 2 例存在した。今後、IgG4-AIH 診断基準の策定を進めていく。
- 4) 増田充弘先生（神戸大学）より、IgG4 関連消化管病変に関する調査研究の進捗について報告があった。これまで 9 例が集積され、引き続き症例を集積中である。これまでに集積された症例の病理学的特徴について能登原憲司先生（倉敷中央病院）から説明があった。
- 5) 中沢貴宏先生（名古屋市立大学）より、IgG4-SC の予後について論文がまとめられたことが報告された。また IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査の準備を進めていることが報告された。
- 6) 内藤格先生（名古屋市立大学）より、IgG4 関連胆嚢炎に関するアンケート調査の結果が示された。29 施設から症例が集積された。今後、病理組織学的に診断された症例を中心に集積し検討を進める。
- 7) 能登原憲司先生（倉敷中央病院）より、免疫染色による AIP の ADM と膵癌の鑑別について報告があった。今後、AIP と膵癌の切除材料、生検材料（既存検体）を用いて、免疫染色を行い、検討を進める。
- 8) 岩崎栄典先生（慶應義塾大学）より、免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査の進捗について報告があった。がん拠点病院、AIP 分科会、IgG4 中村班消化器疾患分科会を対象に一次調査が開始された。今後、症例がある施設に対して二次調査を進める。
- 9) 滝川哲也先生（東北大学）より AIP の長期予後に関する多施設共同後ろ向き疫学研究の進捗について報告があった。20 施設より 1555 例の症例を集積した。観察期間 1 年未満を除く 1378 例を解析対象として検討したところ 64 例（6.4%）の死亡例を認めた。また 1370 例中 18 例（1.3%）に膵癌の合併を認めた。更なる検討を進める。
- 10) 滝川哲也先生（東北大学）より、炎症性腸疾患患者に合併する自己免疫性膵炎の実態調査について説明があった。まずは、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班（久松班）の班員が所属する施設を対象に、潰瘍性大腸炎、クローン病における 1 型 AIP、2 型 AIP、急性膵炎の合併について調査を行う。現在、研究計画について倫理委員会に申請中である。AIP における炎症性腸疾患の合併については膵炎全国調査二次調査での情報収集を検討する。
- 11) 2023 年 1 月 8 日の IgG4 中村班全体会議では、本日の報告内容を正宗淳分科会長（東北大学）より報告する予定である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」涙腺・唾液腺炎分科会
議事録

■ （2020年12月10日午後6時～7時）

出席者：出席者：中村誠司，森山雅文，吉藤元，坪井洋人，田中良哉，梅原久範，三森経世，山本元久，折口智樹，土橋浩章，梅田雅孝，井上嘉乃，坂本瑞樹，亀倉隆太，高橋裕樹（敬称略，順不同）

1. 重症度分類について

- 1) 唾液腺・涙腺炎に起因する病態・機能障害で中等症以上の重症度に相当する候補としては，ステロイド治療を要するもの，容貌変化の著しいもの，口渇・唾液分泌低下の強いもの，味覚・嗅覚異常を呈するものがあげられる．ただし，重症度判定のためには客観性が求められるので，容貌変化に関しては唾液腺・涙腺のサイズで規定する（例：径3 cm以上），乾燥症状に関しては，シェーグレン症候群で現在検討されている ESSPRI と，涙腺（シルマー・vBS）・唾液腺機能（サクソン）評価を組み合わせる方法が提案された．味覚・嗅覚に関しては客観的評価が難しいと判断された．既存の仕組みの中に涙腺・唾液腺炎としての機能障害を提案する場合は，上記2つを提示することとした．
- 2) IgG4 関連疾患全体の重症度分類の候補として，サルコイドーシスの重症度分類に準じた案を提案する．

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 中村誠司教授）

- 1) 「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（許可番号：2020-357）」として九州大学病院臨床倫理委員会で認可され，現在，承認2施設，申請中3施設という状況．
- 2) 今後は症例数の増やすとともに，シェーグレン症候群や悪性リンパ腫等を含めた IgG4-DS 以外の症例も追加をどうやって増やすかが課題．

3. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎（IgG4-DS）改訂基準の検証について

- 1) 2019年7月の厚労科研研究班・分科会で IgG4-DS 分類基準改訂案（以下，改訂基準）を作成し，了承を得た．
- 2) 改訂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，前回の分科会にお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し，後ろ向きに多施設で症例を集積する方向で検討することとした．しかし，改訂基準で最も懸念されるのは，生検診断なし（ミクリッツパターン＋高 IgG4 血症）での IgG4-DS の診断がどの程度，実臨床で問題になるかである．その点を検証するためにエントリーが必要であるリンパ増殖性疾患やキャッスルマン病が十分選択されない危険性が指摘された．
- 3) そこで単一施設において，2年間（2019年1月～2020年12月）涙腺・唾液腺の腫瘍性病変で生検を行われた症例を全て登録し，登録時点のデータを用いて IgG4-DS の包括基準・旧基準・改訂基準をあてはめ，最終診断（病理診断＋アルファ）により，それぞれの感度・特異度・陽性/陰性的中度を算出する方法を提案した（札幌大高橋）．
- 4) 実際，札幌医大病院において2019年1月から2020年12月の2年間に施行された涙腺・唾液腺生検は30例（小唾液腺生検は除く）であり，病理診断から，IgG4 関連疾患 24例，非 IgG4 関連疾患 6例（MALToma 2例，顎下腺癌 1例，耳下腺腫瘍 1例，涙腺炎 1例，顎下腺炎 1例）であった．包括基準・旧基準・改定基準の感度/特異度はそれぞれ，100%/100%，79.2%/100%，91.7%/100%であった．MALToma 2例とリンパ増殖性疾患例は少ないものの，ミクリッツパターン症例においても特異度は100%であった．

- 5) 症例の集積期間を 5 年程度に伸ばして症例を再度解析を行い、妥当な結果が推測される場合には多施設共同研究として行うことで同意を得た.

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診療指針の確立を目指す研究」涙腺・唾液腺炎分科会
議事録

■ （2021年07月11日午前11時～12時）

出席者：中村誠司，森山雅文，吉藤元，坪井洋人，田中良哉，正木康史，梅原久範，三森経世，山本元久，折口智樹，土橋浩章，梅田雅孝，井上嘉乃，坂本瑞樹，亀倉隆太，神田真聡，永幡 研，高橋裕樹（敬称略，順不同）

1. IgG4 関連疾患ガイドンス作成について

金沢大学野村先生・川野先生中心に作成されている IgG4 関連疾患ガイドンスについて，推奨文が出来上がったことから，関連分科会それぞれに解説の作成依頼があり．IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会（以下，本会）には：

- ◇ 1-1-1 上眼瞼、顎下腺、もしくは耳下腺の無痛性の対称性腫脹が 1 ペア以上、かつ 4 週間以上持続する場合、本疾患を強く疑う (A)
- ◇ 1-1-2 上眼瞼、顎下腺、もしくは耳下腺の無痛性の片側性腫脹が 1 腺以上、かつ 4 週間以上持続する場合、本疾患を鑑別に挙げる (B)
- ◇ 1-2-2 MRI で（両側性もしくは片側性の）三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる (B)
- ◇ 2-1-3 過去に上眼瞼、顎下腺、もしくは耳下腺の対称性腫脹が 1 ペア以上、かつ 12 週間以上持続したことがある場合、本疾患の可能性が上昇する (b)
- ◇ 2-2-1 腫脹した両眼瞼（下眼瞼も含む）の皮下に硬結が触れる場合、本疾患の可能性が上昇する (b)

以上，5 つの推奨文につき，作成担当となり，1-1-1，2-1-3 に関しては札医大・高橋，1-1-2 に関しては九大・森山先生，札医大・高野先生，1-2-2 に関しては札医大・高野先生が作成の上，会員にメール回覧し意見を加えて提出することとした．2-2-1 については担当は検討中．

2. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎（IgG4-DS）改訂基準の検証について

- 1) 2019 年 7 月の厚労科研研究班・分科会で IgG4-DS 分類基準改訂案（以下，改訂基準）を作成し，了承を得ているが，論文化するための検証方法について検討中である．
- 2) 改訂基準のメリットとして，涙腺・顎下腺病変のうち単一病変でも診断可能，口唇腺生検でも診断可能，IgG4/IgG 陽性細胞比が 40%～50%でも診断可能，対称性・2 組以上の腫脹＋高 IgG4 血症があれば，生検なしで診断可能があり，感度の向上が期待される．
- 3) 改定基準のデメリットとして，生検なしで，ミクリッツパターンと高 IgG4 血症のみで診断されることでの誤診，および口唇腺生検（10%程度の偽陽性）に起因する誤診が懸念され，特異性の低下が予測．
- 4) 生検診断なし（ミクリッツパターン＋高 IgG4 血症）での IgG4-DS の診断がどの程度，実臨床で問題になるかについては，札医大病院の過去 5 年間の症例（生検により病理診断が確定したもの）を対象に後ろ向きに検討中である．ただし，すでに IgG4 関連疾患分類基準（ACR/EULAR2019）にて対称性 2 組以上の涙腺・唾液腺病変がある場合，高 IgG4 血症があれば，感度 88%，特異度 98%で病理所見を欠いても診断可能とされており，見逃しは 2%程度と推測される．
- 5) 改訂基準において，注釈として「口唇腺生検を含む」とされている．IgG4 関連疾患の診断における口唇腺生検の感度は 58～68%と報告されており，偽陰性は 40%前後発生すること，一方，シェーグレン症候群やその他の口腔内疾患において，IgG4 関連疾患相当の IgG4 陽性細胞浸潤を呈する割合は 10%程度と報告されており，比較的偽陽性が高いことに注意を払う必要があることが指摘．このため，次の改訂に際しては，口唇腺生検が侵襲性は少ないものの，生検部位としては第一選択ではないこと，また一定の偽陽性・偽陰性を念頭に選択することを付記することが適当と判断された．

3. 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 中村誠司教授）
- 1) 「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（許可番号：2020-357）」として九州大学病院臨床倫理委員会で認可され、現在、承認5施設において継続中、期間は令和2年9月9日~令和5年3月31日。
 - 2) 令和3年7/10時点で、九大病院での検討では登録症例数21例（男性9例、女性11例、平均年齢 61.5 ± 13.2 歳）、最終診断：確診17例、否定3例、生検結果待ち1例となっている。今後、さらに症例数を増やすとともに、シェーグレン症候群や悪性リンパ腫等を含めたIgG4-DS以外の症例数を増やす必要があり、引き続き、研究班施設に研究への参加を促す予定。
 - 3) IgG4 関連疾患における画像診断については、金沢大学放射線科井上大先生が Mod Rheumatol に論文を発表予定であり、参考の上、解析項目・方法などにつき、検討を要するとの意見があり。
4. 新しい唾液腺病変の可能性“耳管腺病変”について（札幌医大免疫・リウマチ内科：永幡 研先生）
- 近年、新たな唾液腺組織として報告された tubarial salivary glands (TSG：耳管腺) がIgG4 関連疾患において病変として存在しているかどうかの解析結果について報告された。
- 1) ^{18}F -FDG-PET において耳管開口近傍に集積を認めた症例において、同部位の生検を施行したところ、舌下腺類似の唾液腺構造を有する組織を確認し、またIgG4陽性細胞の有意な浸潤を認めたことから、耳管腺もIgG4 関連疾患における標的臓器となる可能性が示唆された。
 - 2) 次に札幌医大病院でフォロー中の48例において、後ろ向きに ^{18}F -FDG-PET を検討したところ、約30%に同部位への有意な集積が確認された。
 - 3) 今後、同部位が診断のための生検部位として有用かどうか、同病変を有する症例がIgG4-DSの中で何らかの臨床的特性を有するのかどうか（乾燥症状の程度、治療反応性など）について検討を進める。

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」涙腺・唾液腺炎分科会
議事録

■ （2021年11月23日午後6時～7時 オンラインで開催）

出席者：中村誠司，森山雅文，前原 隆，吉藤元，坪井洋人，田中良哉，正木康史，三森経世，山本元久，折口智樹，土橋浩章，梅田雅孝，井上嘉乃，坂本瑞樹，亀倉隆太，神田真聡，高橋裕樹（敬称略，順不同）

1. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎（IgG4-DS）改訂基準の検証について

- 1) 2019年7月の厚労科研研究班・分科会で IgG4-DS 分類基準改訂案（以下，改訂基準）を作成し，その後，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り，了承を得ているが，論文化するための検証方法について検討中である。
- 2) 旧基準と比較し，改訂基準のメリットとして，涙腺・顎下腺病変のうち単一病変でも診断可能，口唇腺生検でも診断可能，IgG4/IgG 陽性細胞比が 40%～50%でも診断可能，対称性・2組以上の腫脹＋高 IgG4 血症があれば，生検なしで診断可能があり，感度の向上が期待される。
- 3) 改定基準のデメリットとして，生検なしで，ミクリッツパターンと高 IgG4 血症のみで診断されることでの誤診，および口唇腺生検（10%程度の偽陽性）に起因する誤診が懸念され，特異性の低下が予測。
- 4) 札幌医大病院で主治医判断で IgG4 関連疾患と診断された 49 例（62 歳，血清 IgG4 411 mg/d）を対象に，本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準（2020），ミクリッツ病診断基準（旧基準），IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準（改訂基準）を照合し，陽性率などを検証した。また，ACR/EULAR の IgG4 関連疾患分類基準のスコアについても検討した。涙腺・唾液腺炎としての確定診断率は旧基準で 44.9%，改訂基準で 61.2%であり，感度の向上が示された。ただし，多くの症例が包括診断基準のみで診断可能であり，臓器別としての涙腺・唾液腺炎基準でレスキューされたのは 6 例に留まった。また，2 ペア以上の病変を有さない涙腺・唾液腺炎の場合，高 IgG4 血症を伴わないと包括診断基準では probable に留まり，涙腺・唾液腺炎基準でも診断確定できないことが改めて認識された。49 例中 4 例と少数例ではあるが，これらを拾い上げるために基準を改定する必要があるかどうかについては継続審議とし，実際の症例数などを各施設において検討してもらうこととした。

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ついて

- 1) 「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（許可番号：2020-357）」として九州大学病院臨床倫理委員会で認可され，現在，承認 5 施設において継続中，期間は令和 2 年 9 月 9 日～令和 5 年 3 月 31 日。
- 2) IgG4 関連疾患における画像診断については，金沢大学放射線科井上大先生が Mod Rheumatol に論文を発表（in print）。井上先生のご厚意により，論文内容につき，提供を受けたので，要旨を報告し，エコー検査の有用性などに関して情報を共有した。金沢大学における IgG4 関連疾患を対象にしたレトロスペクティブな解析であり，症状・身体所見の有無に関わらず，エコー検査を施行された 54 例において涙腺・顎下腺ともに所見あり（陽性率）は 70%であった。非 IgG4 関連疾患例は対象に含まれておらず，特異度の検証のために，IgG4 関連疾患ミミッカーでの検討の重要性が確認された。

3. 新しい唾液腺病変の可能性 “耳管腺病変” について

- 1) 前回の分科会において報告された IgG4 関連疾患における“耳管領域病変”に関する解析結果が論文化されたことが報告された（Nagahata K et al: Ann Nucl Med. 2021 Nov 8. doi: 10.1007/s12149-021-01691-8. Online ahead of print）。要旨としては対象は IgG4 関連疾患 48 例，FDG-PET で集積ありは 15 例（31.3%），全例頭頸部病変ありであること，腫脹している同部位の生検にて腺房細胞と IgG4 陽性細胞を確認され，IgG4 関連疾患において FDG-PET で耳管領域に集積が認められることが確認された。

- 2) 札幌医科大学耳鼻咽喉科・亀倉先生から、追加情報として、耳管領域の生検により、30%程度の陽性率でIgG4関連病変が病理組織学的に確認されることが報告された。今後、新たな生検部位としての可能性が示唆された。
- 3) 従来から報告のある鼻粘膜生検について、複数の施設で診断的意義などが検討中であることがコメントされた。耳管領域の病変との関連性に関しては、今後の検討課題とした。

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診療指針の確立を目指す研究」涙腺・唾液腺炎分科会
議事録

■ （2022年7月7日午後6時30分～7時40分 オンラインで開催）

出席者：中村誠司，森山雅文，前原 隆，坂本瑞樹，吉藤元，坪井洋人，正木康史，三森経世，山本元久，土橋浩章，梅田雅孝，井上嘉乃，亀倉隆太，高橋裕樹（敬称略，順不同）

1. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎（IgG4-DS）改訂基準の検証について

- 1) 2019年7月の厚労科研研究班・分科会で IgG4-DS 分類基準改訂案（以下，改訂基準）を作成し，その後，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り，了承を得ているが，論文化するための検証方法について検討中である。
- 2) 旧基準から採用されている涙腺・唾液腺炎の「対称性・2組以上の腫脹」という病像が，IgG4 関連疾患の診断においてどの程度特異的であるか，エビデンスがなく，論文化にあたって何らかの検証が必要である。
- 3) IgG4 関連疾患での罹患率は，涙腺炎 12.3～57.1%，唾液腺炎 28.0～72.7%，そのうち対称性は涙腺で 38.1～48.3%，唾液腺炎（2ペア以上）は 45.4～61.3%と報告されている。一方，対称性の涙腺炎・唾液腺炎における IgG4 関連疾患の割合は不詳であり，特に対称性・2組以上の腫脹がどの程度特有かは報告がない。
- 4) ACR/EULAR 分類基準（Wallace ZS. *Ann Rheum Dis* 2019）で使用された Validation Cohort には 2ペア以上の唾液腺炎を有する IgG4 関連疾患のミミッカーが 32例含まれている。このデータを用いると，2ペア以上の唾液腺炎が存在することの特異度は，IgG4 関連疾患全体では 90.1%，IgG4 関連唾液腺炎で 59.0%と概算される。
- 5) 唾液腺病変の疑いにて札幌医大病院にて頸部エコー検査が施行された 118例（2017/6月から2022/6月）を解析したところ，涙腺・唾液腺の対称性・2ペアの腫脹を有する症例は 67例含まれていた。うち，66例は IgG4 関連疾患と診断（病理組織診あり 60例，高 IgG4 血症のみ 6例），唾石症での 1例のみが非 IgG4 関連疾患であり，日常診療において対称性・2ペアの涙腺・唾液腺炎は IgG4 関連疾患に特異性の高い病像であることが支持された。

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ついて

- 1) 「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（許可番号：2020-357）」として九州大学病院臨床倫理委員会で認可され，現在，承認5施設において継続中，期間は令和2年9月9日～令和5年3月31日。
- 2) 登録症例は現在，46例（男性 18例，女性 28例，平均年齢 63.9±11.8歳）であり，最終診断は確診 34例，否定 12例（うち2例は最終診断検討中），このうち，顎下腺超音波検査で「陽性」だが，IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断に至らない症例を 4例認めた。症例について供覧。
- 3) エコー検査のみでの感度/特異度は 88.2%/66.7%，高 IgG4 血症有りを加えると感度/特異度は 88.2%/100%であり，IgG4 関連疾患の診断における高 IgG4 血症併用でのエコー検査の有用性が示された。
- 4) 引き続きを症例数を蓄積するとともに，今後は施設間における診断者のバイアスに着目した検証が必要。

3. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の疾患活動性指標について

- 1) 「治療介入（ステロイド治療）の必要性」を判断するための基準となる「疾患活動性指標」の策定を目標とし，疾患活動性指標（＝治療介入の判断）に必要な項目とその評価方法を各分科会から提案してもらい，スコア化に必要な項目を検討，そのうえで，疾患全体を包括するスコアリングシステムの作成を目指す，というワーキンググループの方針に従い，涙腺・唾液腺炎の疾患活動性を評価するための指標を議論した。
- 2) 各メンバーから提案された項目を整理し，①自覚症状（患者 VAS やコスメティックな要

素), 医師 VAS, ②病変の大きさ・数 (エコー・PET を含む画像での評価を含む), ③血清マーカー (IgG4, 可溶性 IL-2 レセプター) を選択した.

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診療指針の確立を目指す研究」涙腺・唾液腺炎分科会
議事録

■ （2022年11月30日午後7時00分～7時30分 オンラインで開催）

出席者：中村誠司，森山雅文，折口智樹，坂本瑞樹，吉藤元，坪井洋人，正木康史，三森経世，土橋浩章，梅田雅孝，井上嘉乃，高野賢一，神田真聡，高橋裕樹（敬称略，順不同）

1. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎（IgG4-DS）改訂基準の検証について

1) 涙腺・唾液腺炎の「持続性（3ヶ月以上）、対称性・2組以上の腫脹」の診断特異性について：IgG4-DS分類基準改訂案（以下，改訂基準）においても，旧基準から採用されている涙腺・唾液腺炎の「持続性（3ヶ月以上）、対称性・2組以上の腫脹」を1項目として採用している。高IgG4血症とあわせて認められれば，包括診断基準と異なり，必ずしも病理組織学所見がなくても，IgG4関連疾患として診断可能としているが，IgG4関連疾患の診断においてどの程度特異的であるか，検証されていない。例えば，ACR/EULAR分類基準（Wallace ZS. Ann Rheum Dis 2019）で使用された validation cohort には2組以上の唾液腺炎を有するIgG4関連疾患のミミッカーが，ミミッカー324例中32例（10%）含まれており，2組以上の唾液腺病変を有する症例の24%（32/137例）がミミッカーに相当する。ただし，このうち，高IgG4血症を呈する症例の割合は不明であり，また，症例選択において実臨床とは異なったバイアスが存在することが推測される。以前より，この点に関して臨床試験の必要性，およびデザインに関しては当分科会で検討してきたが，実際の臨床例において，涙腺・唾液腺炎の「持続性（3ヶ月以上）、対称性・2組以上の腫脹」を有するIgG4関連疾患が稀有であることが指摘され，症例報告レベルと認識される（Ohta M et al. World J Surg Oncol. 2015 Feb 21）。札幌医大病院において，2017年6月から2022年6月の間に涙腺・唾液腺疾患を疑われ，涙腺・唾液腺エコーを施行された118例を対象に，対称性涙腺・唾液腺腫脹数のIgG4-RDの診断に対する感度・特異度・陽性的中率を検討した。2組以上の腫脹を示した66例中65例がIgG4関連疾患（1例のみ，シェーグレン症候群）と診断されており，高IgG4血症の有無に関わらず，「持続性（3ヶ月以上）、対称性・2組以上の腫脹」のIgG4関連疾患診断における感度・特異度・陽性的中率は，それぞれ，84.4%，97.6%，98.5%と高いことから，診断項目としての蓋然性は高く，当分科会参加者の合意として症例を蓄積して検証する必要性はないものとした。

2) 改訂基準の次の改訂における課題：

- ① 顎下腺超音波検査の有用性について：「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（許可番号：2020-357）」として九州大学病院臨床倫理委員会で認可され，現在，承認5施設において継続中（期間は令和2年9月9日～令和5年3月31日）であるが，客観的評価のため，各施設で施行した超音波検査所見を中央審査とするために計画を一部改訂中である。
- ② 涙腺・顎下腺腫脹の厳密な定義付けについて：現行の改訂基準では涙腺・唾液腺腫脹の有無について特に定義は行っておらず，一般的には身体所見（視診・触診）により医師が腫脹と判断したものと解釈される。しかし，超音波・CT・MRI・PETなどの画像診断を利用したの検出される機会も増えており，今後，腫脹の有無については具体的な数値設定が望ましいとの指摘があった。また，超音波検査での血流状態やPETでの集積と強さなども病変の程度を反映する可能性もあり，2) ①とあわせて今後の課題とした。

2. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の疾患活動性指標について

2022年11/8に当分科会として「第4回重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けたワーキンググループ」に向けて検討を行い，以下の内容を報告している。

- a. GC治療開始の判断に必要な評価項目

- 1) コスメティックな問題（特に涙腺腫大）
- 2) 視機能の障害（視神経障害，上眼瞼下垂による視野制限）
- 3) 自覚的な乾燥症状，嗅覚・味覚低下

*GC 導入の基準としては適さないとの意見もあり

なお，GC 反応性予測のために，涙腺・顎下腺のサイズ，あるいはエコーでの血流評価も候補．また，腫脹数やサイズ，患者・医師 VAS をコンポーネントとした総合的指標も検討．

- b. GC 治療中の再燃/治療強化の判断に必要な評価項目
基本的には 1. と同様.
- c. GC 治療の必要がない評価項目
症状を伴わない腫脹のみ（特に顎下腺）の場合

*乾燥症状のみの場合も不要との意見あり

なお，顎下腺腫大/乾燥症状出現からの期間，あるいはエコーでの活動性評価（血流など）を治療適応の決定に利用できる可能性も指摘．

ワーキンググループ（WG）では各分科会からの報告事項を踏まえ、臓器ごとの治療介入の必要性を 3 段階程度にグレーディングするなどして、それらの重みづけを考慮した疾患活動性のスコア化を目指すことが提案されたこと、また、今後、分科会ごとにグレーディングマトリックスの作成を行い、WG での検討を重ねる方針となったことを報告した。

厚生労働科学研究費補助金 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 IgG4 関連腎臓病分科会・日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ合同会議

日時：2020年10月31日（土） 17:00-18:30

形式：Zoom 会議

議事録：

1) 川野分科会長の挨拶、メンバー紹介

2) 川野分科会長より本日のミーティングの議題についての説明

議題：

(1) IgG4 関連腎臓病の長期予後調査

(2) IgG4 関連腎臓病の病理標本で TLT を調べる際のネットワークづくり

3) 水島先生：議題1（IgG4 関連腎臓病の長期予後調査）についてのプレゼンテーション

目的：IgG4 関連腎臓病の観察研究は、これまでに20~40名の症例を対象にいくつか行われており、ESKDが稀であることが示唆されているが、死亡も含めたハードアウトカム、またCKDに至る率といったアウトカムについては報告されていない。既報でも言及のある再燃や腎萎縮などのアウトカムも副次項目に含め、また悪性腫瘍や心血管イベントなどの死因についての情報収集・解析も含んだIgG4-RKDの長期経過を明らかにする観察研究を行いたい。

4) ディスカッション

(1) 対象について

基本的に日本のIgG4-RKDの診断、準診断例をエントリーする。将来英文誌に発表することも見据え、2019ACR/EULAR基準も入れる。

・除外基準として、腎疾患に寄与しない病態をどうするか（エントリーするか除外するか）

(2) Primary end point, Secondary end point について

・水島先生より、primary end pointとして、eGFR<60, Cr倍化、ESKD、死亡、Secondary end pointとして、腎病変の再燃、腎萎縮の出現、最終観察時点でのeGFR ≥60 mL/min/1.73m²、最終観察時点のeGFR変化割合、IgG4-RKD診断後の悪性腫瘍の合併腎萎縮、再燃などの提示があった。

・~~それに対し~~、IgG4-RKDではESKDになることはほとんどなく、ESKDやCr倍化などの腎機能をprimary end pointにするとアウトカムに到達するcaseを一定数集積するのに困難が生じる。一方、心血管イベントや悪性腫瘍での死亡例の経験が蓄積されつつあり、死亡が重要であるという意見が多数出た。

⇒eGFR<60やベースラインからの30%の変化といったサロゲートアウトカムとの複合も含めて今後議論を継続する。

・腎萎縮については、定義が難しい。一方、定義をしっかりとった上で、入れた方がよいという意見もいただいた。

・（萎縮について）しっかりとった定義がないと、アンケートにおいては（あり・なし）だけになってしまう。

⇒検討課題

・再燃の定義が難しいという意見あり。

・過去の論文に倣うと、機能的、画像的、組織学的に再燃と判断するとあり。

⇒現実的には、主治医が治療強化すると判断したことをもって、「再燃」と判断することになるのではないか。

⇒再燃については、さらに詰めていく必要あり。

- ・死亡理由は、悪性腫瘍や心血管イベントが多い。

⇒ステロイドの維持療法の功罪についても検討

- ・死亡例の検討には、同様のステロイド投与量、投与期間である、対照疾患との比較が必要。ヒストリカルコホートなどを用いる必要あり。

(3) 症例数について

- ・100例（3年以上の観察）、50例（5年以上の観察）などが提示された。
- ・それに対し複数の参加者より、新たにエントリーしなくても、すでに集積した症例を用いることにより、5年以上経過した症例が相当数あり、これを使えばいいのではないかという意見がでた。
- ・川野分科会長より、これまでの症例を用いるとともに、加えて新規に症例を収集してはどうかという案が出た。理由として、腎ワーキングに広く呼びかける意味はあるのではないか。これまでの施設以外にも是非登録したいという施設がある可能性も十分ある。また、診断の質についても腎ワーキング参加施設であれば、担保できるのではないか。

(4) 統計解析の方法について

- ・解析方法について特に意見はなかった。
- ・上記記載のヒストリカルコホートデータを設定、収集することが望ましい。

5) 川野分科会長：議題2（IgG4関連腎臓病の病理標本でTLTを調べる際のネットワークづくり）についてプレゼンテーション

目的：IgG4関連尿細管間質性腎炎（IgG4-TIN）では、造影CTやMRIにおいて、他の間質性腎炎ではほとんど認めることのない病変部と非病変部の境界の明らかな病変分布や被膜を超え被膜外に進展する病変が特徴である。このような特異な病変分布が腎臓での3次リンパ組織（TLT）の形成・進展部位と酷似していることから、他の間質性腎炎に比してIgG4-TINではどのくらい高頻度でTLTが認められるかを検討し、TLTの形成から見たIgG4-TINの特異な病理像形成機序を検討する研究を行う。

6) ディスカッション

- ・リンパ濾胞があれば、TLTといえるのかという質問あり
- ⇒非リンパ組織に濾胞があった場合は、TLTと考えて良い。さらに、濾胞がなくてもTLTが存在する可能性があるが、これらは染色しないとわからない。

- ・TLTの豊富な臓器と少ない臓器がある。その理由の1つとして、TLTには抗原が関与していると考えられる。抗原量の多い組織はTLTができやすい。また、レジデントfibroblast（要確認）の性質にもよる。※レジデントfibroblastからFDCができやすいかどうか。

- ・他の臓器の話題も出たが、腎臓学会のワーキングでの活動のため、腎臓にしぼって集積する必要あり。

- ・間質性腎炎症例だけでよいか？

⇒間質性腎炎症例でよい。腎盂病変はTLTが豊富であるが、手術例など症例に限られる（偏る）。

⇒ただ、腎盂病変にも興味があるので、可能なら集めたいという意見あり。

胎生期に入ってくる細胞・・・（確認できず）

- ・対象疾患の候補：シェーグレン症候群、サルコイドーシスなど。
- ・未染スライドの枚数については、TLTだけを確認するのであれば、2枚でよい。

厚生労働科学研究費補助金 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 IgG4 関連腎臓病分科会・日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ合同会議

日時：2020年12月24日（木） 19:00-19:50

形式：Zoom 会議

議事録：

1) 川野分科会長の挨拶

2) 川野分科会長：議題（重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定）についてプレゼンテーション

目的：現在、重症度分類については臓器障害を根拠に判定しているが、腎臓においてはヒートマップ赤に G3bA1 を加える修正を提案したい。疾患活動性については IgG4-RD responder index を使用するのはいかがでしょうか？寛解基準については、腎臓の画像所見の完全な消失、などはどうか。

3) ディスカッション

以下のような意見が出された。

(1)重症度分類について

- ・「eGFR 30-44mL/min/1.73m²で蛋白尿陰性」のカテゴリーも重症に含まれる改定案を再度提案したい。

(2)疾患活動性指標について

- ・現在は主に臓器機能障害の有無・程度によって「重症（=公費助成あり）」の認定が行われているが、この疾患活動性指標が設定されることにより公費助成の認定の根拠として使用され得るのか？

- ・公費助成対象患者の人数によっては使用される可能性もある。

- ・全身性エリテマトーデス(SLE)では、疾患活動性指標の SLEDAI が公費助成認定の根拠に使用されている一方で、ANCA 関連血管炎では活動性は考慮されず臓器障害の有無・程度が公費助成認定の根拠とされている。

- ・IgG4-RD responder index を疾患活動性指標として利用するのでよいのではないか。一方で、オリジナルの IgG4-RD responder index の算定は煩雑であり、改変して使用しやすい形にする必要がある。また、幅広い臓器・領域にまたがって使用しやすいものを策定する必要がある。

- ・高額な医療費がかかる場合に特定疾患認定のメリットがある。多発性嚢胞腎 (ADPKD) ではサムスカ使用の際にメリットがある。IgA 腎症ではエリスロポエチン製剤使用の際ぐらしかメリットがない。シェーグレン症候群で認定を受けた場合に、合併する関節リウマチ治療もカバーしてもらえるとといったメリットも考えられる。

- ・IgG4 関連唾液腺・涙腺炎では、コスメティックな問題で治療を必要とすることがあり、再燃のためにステロイドが減量できない場合には、合併する糖尿病などに対する薬剤費もかかってしまう。臓器障害のみでの公費助成認定では対応できないので、疾患活動性指標によりこのようなケースも助成されるようになるのが望ましい。

- ・重症、軽症などの判定のために、IgG4-RD responder index のカットオフ値を設定する必要がある。

- ・IgG4-RD responder index の評価には、活動性のスコアと臓器障害の有無の判定とが含まれており、臓器障害の部分に現行の重症度分類に用いられている臓器障害を反映させるような工夫が必要と思われる。

(3) 寛解基準について

- ・ IgG4-RKD については、例えば、画像所見の完全な消失が基準になり得るか。
- ・ 寛解基準の設定が必要な理由をまず明らかにする必要がある。

上記のディスカッションを経て、「公費助成対象の患者数を増やす」「全領域にとって使いやすい評価基準」ということを目標に、IgG4-RD responder index を修正して重症度分類、疾患活動性評価に充てる方針となった。

会議名：「IgG4 関連腎臓病 WG・厚労省研究班腎疾患分科会合同会議」

議題：IgG4 関連腎臓病の長期予後調査

時間：2021年6月30日（水曜日）19:00~20:30

参加者：川野充弘、佐伯敬子、清水章、長澤将、長田道夫、水島伊知郎、乳原善文、山田和徳、坂本瑞樹（九州大学）（敬称略、順不同）

（1）開会の挨拶

川野委員長より開会の挨拶と本日の会議内容の説明がなされた。

（2）IgG4 関連腎臓病の長期予後調査についての説明

水島先生より、IgG4 関連腎臓病の長期予後調査についてスライドを用いて説明あり。腎病変の再発のデータについては、これまでも報告があるが、生命予後の報告はない。今回、より多数例での腎予後、生命予後を明らかにすることが本調査の目的である。

（3）質疑応答

1) 全体を通しての質疑応答

・診断について：診断の部分で、IgG4-RKD とそれ以外とあるが、対象がそもそも IgG4-RKD のため、この意味はないのではないかという意見あり。今回は、mimicker が入るのはおかしいので、IgG4-RKD 以外は削除する。

・診断時期について：IgG4-RD の診断と IgG4-RKD の診断時期が異なるため、IgG4-RD の診断時期が別途に必要と考えられるので、両者の診断時期を記載する。

・腎病変の定義について：腎実質病変に限って入れる。腎盂単独は除く。

・入力について：一時中断可能なかたちにする。

・ステロイドの投与量について：累積ステロイド投与量がわかるように、ステロイドの投与量を月単位で記載した方がよいのではないかという意見があったが、入力の負担が大きいため困難である。議論の結果、Cr の入力時にその際のステロイド投与量も併せて入力する方針となった。

・他臓器の再燃について：直接関係がない涙腺なども含め、再燃については他臓器も含める方針となった。

2) 各論についての質疑応答

エントリー基準について：3年以上という意見が多数あり、「3年以上」に決定した。

症例基本情報について

・患者生年月の記載→OK

・糖尿病や高血圧の定義：薬物療法をしている症例に限る

・「担当医の診断」は除く

・診断時腎機能：IgG4-RD 診断時と IgG4-RKD 診断時と両方必要かという質問あり
→ステロイド累積量の解析のみで必要だが。腎病変診断時の腎機能のみでOK

・検尿所見：尿中白血球も含める（ただし、明かな感染症の際は除くと記載しておく）

・自己抗体：抗核抗体を追加し、記載の自己抗体は全て含める。

・腎生検：細かすぎるという意見もあったが、入力自体は難しくはないので、そのまま残す。

花筵様線維化などの入力は、診断を疑っているようにも受け取られかねないという意見があったが、腎機能をみる際にどのような組織であったか対比できるので、あった方がよいという意見があり、そのまま残す方針となった。入力はさほど手間ではない。

・腎外病変：IgG4-RKD の診断時

治療について

Q109 IgG4-RKD と診断して以後の観察期間に変更

Q113→削除

Cr の値を入れる際に、ステロイド投与量を入れるようにする（全体を通じての質疑参照）

Q115 の表現がわかりにくい：IgG4-RKD 診断後〇〇ヶ月でよい。

治療開始年月は必要

アウトカムについて

- ・腎病変の再燃有無に加え、腎外病変の再燃の有無も入れる
- 感染症と同等に繰り返し入力できるように
- ・血管イベントの定義は？→心臓、脳、大型/末梢
- ・悪性腫瘍が2回あった場合は、追加でできるようにする。
- ・大腿骨頸部骨折はいらぬかという意見があった。
- 他の研究でどのようなものを取り上げているかを参考にする方針となった。
- ・Q188 は不要
- ・自由記載：診断ではなく、経過に関する付記に変更

3) Damage の評価

- ・臓器では Damage の検討が既にされており評価項目は設定しやすいが、他の臓器では項目設定が難しい。→全身臓器の Damage については、今回評価を見送る。
- ・GTI は前向きでないと無理
- ステロイドの有害事象はすでに収集しているので不要

4) 参加施設について

藤田医科大学にお願いして参加していただくのはどうか？→OK。林先生にお願いする。

新潟大学：成田先生にお願いする

他にも候補施設があれば、連絡して頂く。

5) 入力期間：

学会等で忙しくない期間の2ヶ月程度で。

9-10月にデータ入力とする。(ワーキングの締め切りが12月)

あらかじめ書類を配布するなどして、準備しておく。

6) オーサーシップ

ワーキンググループの全員、厚労省（澤先生、山田）、統計で野村先生
他の施設にお願いするときは、各参加施設から一人とする。

3) その他

川野委員長より、7月11日の厚労省でのレジストリについて説明あり。

- ・血清を集める。
- ・各分科会でレジストリを使ってやりたいことがあれば、連絡して頂く。

会議名：「第2回 IgG4 関連腎臓病 WG・厚労省研究班腎疾患分科会合同会議」

議題: IgG4 関連腎臓病の長期予後調査

時間: 2021年11月20日（土曜日）19:00~20:00

参加者：川野充弘、長澤将、小林大介、升谷耕介、高橋裕樹、林宏樹、松井祥子、澤 直樹、清水章、柳田素子、水島伊知郎、木下秀文、中田紘介、伊藤清亮(書記)
(敬称略、順不同)

(1) 開会の挨拶

川野委員長より開会の挨拶と、前回の会議内容の振り返りがなされた。

(2) IgG4 関連腎臓病の長期予後調査についての説明

水島先生より、IgG4 関連腎臓病の長期予後調査についてスライドを用いて説明あり。
具体的な症例登録の流れにつき説明があった。

(3) 質疑応答

- ・ Cr 入力のために、最終観察 Cr を入力。Q130,131 を忘れないように。
- ・ もともと腎機能が2回連続 eGFR 60 以下のとき。いつをセンサーするのか。開始時なのか。
- ・ ステロイド有害事象について：レトロスペクティブの検索で、「あり」か「なし」なのか、わからないとき。「不明」にするのか、「なし」にするのか。
→ BMI など わからなければ「不明」
あれば医療機関を受診するような事項 なければ「なし」
- ・ 入力について、一時保存可能なのか：同じパソコンであれば可能
- ・ 入力について、修正可能なのか：入力後間違いに気づいた場合、事務局まで連絡
- ・ プライマリエンドポイントは何か：CKD 遷延
- ・ セカンダリーエンドポイントは何か：Cr の倍化、end stage renal disease
- ・ 一定期間 eGFR 60 未満の「一定期間」という表現があいまいではないか
→ ディスカッションの結果、CKD 定義に則して3か月以上連続して eGFR 60 未満とすることに決定。
- ・ 3年以内に亡くなった例をどうするか
→ 登録したほうがいだろう
つまり IgG4-RKD 全例
- ・ 現時点での登録状況：22例済み。入力に要した時間は最初40分くらいかかっているが、その後15分程度の短縮しているよう。
→ 水島先生からはデータ収集にまず30分くらいかかっているという事例を出していただいた。

(4) 閉会の挨拶

川野委員長より閉会の挨拶と今後の予定のアナウンスがなされた。

IgG4 関連腎臓病ミーティング議事録

日時：2022年6月14日（火曜日）18:00～19:00

参加者：川野充弘、柳田素子、佐伯敬子、清水章、長澤将、長田道夫、乳原善文、斉藤喬雄、山口裕、澤直樹、林宏樹、正木康史、松井祥子、水島伊知郎、山田和徳（順不同、敬称略）

議題:

- (1) IgG4 関連腎臓病の長期予後調査の集計結果報告
- (2) 後腹膜線維症の症例の臨床的特徴と予後調査（仮題）
- (3) 重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定

- 1) 川野分科会長より開会の挨拶と IgG4 関連腎臓病長期予後調査に 95 例のエントリーがあった点に対するお礼の言葉があった。
- 2) 議題 1 の IgG4 関連腎臓病の長期予後調査の集計結果報告について水島先生よりスライドを用いて提示された。その結果を踏まえて、以下のディスカッションがなされた。

・10年以上経過した症例についての解析結果を提示されたが、10年前には IgG4-RKD の認識が不十分であり、発症から診断までに時間がかかったという解釈はできないか？
→今回のアンケートでは、発症から診断までの時間については、はっきりしないこともあり、上記のような解釈も十分あり得る。

・95例のうち、維持療法はどのくらいの症例でされているのか？
→5%前後の症例（実際には3例）では、ステロイドを中止されていた。最終観察時のステロイド投与量については、平均 5.689 ± 4.7793 mg/日、中央値 5.0 mg/日（IQR 3.0-6.0）だった。

・Persistent renal insufficiency の定義は何か？
→eGFR 60 まで一度も達成していない症例は、治療開始後速やかに persistent renal insufficiency に含まれる。eGFR 60 未満までの回復は persistent renal insufficiency の判定には加味されていない。

・Best eGFR からの decline slope の解析をしてはどうか。例えば、ピークからの eGFR 30 低下や、decline slope によって 2 群間に分けての解析などの解析方法も検討してはどうか。
→ご提案に沿って解析する。

・腎単独病変の症例はどの程度いるか？また、腎単独病変では臨床像に違いはあるか？
→腎単独病変例は3例であった。単独病変例はごく少数例のため、他臓器病変のある症例との比較については今のところ行っていない。

・ESKD に至った 3 例については、どの程度の期間で起こったか？
→4ヶ月、43ヶ月、96ヶ月であった。
→早期に腎機能をレスキューできなかった症例もある。

上記を踏まえて、解析方法について再検討し、再度ミーティングで皆さんと検討したい。

- 3) 後腹膜線維症の症例の臨床的特徴と予後調査の進め方について、水島先生より提示された。要点は以下の通り
 - ① IgG4 関連疾患以外の後腹膜線維症もエントリーする。
 - ② 診断根拠をどうするか。どのようなカテゴリーの症例を入れるか。
 - ③ 評価項目についても検討する必要あり。

④ 既報の後腹膜線維症についてのレビュー

これらを踏まえて、以下のディスカッションがなされた。

・参加施設をどうするか？

→IgG4 関連疾患を専門にしている施設と後腹膜線維症をよく診ている泌尿器科施設 5-10 施設くらいに参加して頂いたら良いのではないかと。

・IgG4 関連の後腹膜線維症では、生検がなされず、possible にしかならない症例が多い。他臓器病変があり、後腹膜線維症も認めるような症例は、水腎症まで至っていない症例が多い印象がある。他方で、IgG4 関連疾患以外の後腹膜線維症は、直接泌尿器科にいくため、我々の目には入らない。このような状況でどう進めていくべきか。

・IgG4 関連の後腹膜線維症には、水腎症を呈する症例、典型的な IgG4 関連疾患の病変を有しかつ水腎症も呈する症例、他臓器病変はないが血清 IgG4 は高い症例など様々なパターンがある。これらについて解析していけばどうか。

上記のディスカッションを踏まえ、泌尿器科の中でも IgG4 関連疾患の他臓器病変をしっかり評価ができる施設を選んで 5 施設程度に参加して頂ければどうかという意見が出た。

・デザインについては、あとからデータを加えるのが困難であることから、最初にエントリー基準を明確にした方が良いという意見が出された。

・動脈グループの責任者には、話をあらかじめ通しておいた方がよいという意見が出された。

4) 重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定について

川野分科会長より、「重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定」ワーキンググループ委員会での報告がなされた（添付資料参照）。

その上で、腎臓グループとして、次回 6 月 22 日のワーキングにどのような意見を出すかについて、以下のディスカッションがなされた。

・腎臓では、Cr の上昇や補体の低下で再燃を疑い、画像で確認するというプロセスが必要ではないか。

・Cr の低下がある程度の段階で止まることがある。このような場合、腎臓専門医では、まだ活動性病変があると考えられるのではなく、「ダメージ」ととらえる。しかし、他のグループではまだ病変が残っていると判断されてしまうのではないかと。

→腎臓グループとして、方針を作る必要があるのではないかと。

・腎臓に活動性という言葉はなじまない。従って、腎臓グループとしては、腎臓以外の IgG4 関連疾患の専門家に、このようにフォローアップしましょうという提案をした方が良いのではないかとという意見が出された。

・eGFR のスロープに着目し、年にどの程度 eGFR が低下すれば、腎専門医との連携が必要かを示す必要があるのではないかと。年に eGFR 1 程度なら、加齢性変化で良いが、4-5 下がるようであれば、連携が必要。

・腎機能の低下については、年単位で長期的な視点で見る必要がある点にいても、腎グループとして示した方がよい。

会議名：「IgG4 関連腎臓病 WG・厚労省研究班腎疾患分科会合同会議 2022.11」

日時: 2022 年 11 月 8 日 (火曜日) 19:00~20:00

開催方式: Web

参加者: 川野充弘、乳原善文、斉藤喬雄、澤 直樹、清水 章、佐伯敬子、林 宏樹、長澤将、柳田素子、水島伊知郎、山田和徳 (順不同、敬称略)

議題: 重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定

(IgG4 関連腎臓病について以下の項目について検討)

(1) ステロイド治療開始の判断に必要な評価項目 (緊急性を要する項目も挙げる)

病変を 3 つに大きく分けて考える必要がある。

- 1) 間質性病変
- 2) 糸球体病変 (膜性腎症)
- 3) 腎盂壁の肥厚

1) 間質性病変に関して

IgG4-RKD と診断したらステロイドの禁忌がなければ基本的に治療するという意見がある一方で、症例によっては経過を診て良い場合もあるため、不要なステロイド投与は避ける必要があるという意見も出た。どのような症例で治療するかを判断する必要がある。

ディスカッションの結果、腎機能が低下する尿細管間質性腎炎は治療するが、画像所見のみで、腎機能の悪化が明らかでない症例は少し待てるため、経過をみて判断する。

2) 糸球体病変 (膜性腎症)

TIN が無い膜性腎症は通常膜性腎症としての対応となる。今回議論するのは、TIN を伴った膜性腎症についてである。

TIN を伴った膜性腎症では、腎機能の低下やネフローゼ (高度蛋白尿) を認める場合、治療する。

3) 腎盂壁の肥厚

腎盂壁の肥厚のみでは治療対象としない。腎盂癌など他疾患との鑑別が必要。

(2) ステロイド治療中の再燃/治療強化の判断に必要な評価項目

ステロイドの減量に伴い、数ポイントで Cr が上昇 (腎機能が低下) する症例において、IgG4 値上昇、補体低下を伴う場合、画像検査 (場合によっては腎生検) を含めて、慎重に吟味して再燃の有無を判断し治療強化する。

Cr の上昇を伴わず、偶然画像で新たに出現した造影不良域などを認めた場合はどうするかという意見がでた。それに対して、再燃と治療強化は分けて考える必要がある。再燃が疑われた場合でも、腎機能障害の進行を伴わなければ必ずしも治療強化とはならず経過をみて判断するという意見が出された。

(3) ステロイド治療の必要がない評価項目 (ダメージとして評価すべき項目も挙げる)

萎縮した病変は治療の対象とならない。

IgG4 値のみ高い症例は治療もしくは治療強化の対象とはしない。

IgG4 値のみ高い場合、Mimicker も含まれている可能性がある。

→Mimicker を含めるとややこしくなるため、しっかりと IgG4-RD と診断された症例についてのみ、議論する

必要がある。Mimicker については、診断により別の治療となるため、しっかりと鑑別する必要がある。

また、治療強化は腎臓だけでは決められない。Cr が上昇しなくても、他の病変の悪化があれば、治療が必要である。他の病変も加味して治療を行う必要あり。

全体を通して

IgG4-RD では、RA に対する DAS28 や SLE に対する SLEDAI のように、疾患活動性指標に落とし込むことは難しい。

今回は、腎臓についてのみ、腎臓側からの提言を行うこととする。

IgG4-RD では、病態が多岐にわたる疾患のため、ステロイド治療は病態に応じて行う必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」呼吸器疾患分科会
議事録

1) 令和2年7月31日（金）（Web会議）18:00～19:30

出席者：松井祥子,山本 洋,源 誠二郎,早稲田優子,蛇澤 晶,半田知宏,小松宙雅

1. 改訂包括診断基準と各臓器疾患診断基準の検証と改訂
 - ・ IgG4陽性間質性肺炎の解析（山本・蛇澤）
 - ・ IgG4-RDと多中心性キャスルマン病の鑑別（山本）
 - ・ IgG4-RDと膠原病関連肺疾患の鑑別（早稲田・源）
 - ・ IgG4-RRD診断基準における特徴的な病理所見の検討（松井・蛇澤・山本・能登原）
 2. 重症度分類, 疾患活動性指標, 寛解基準の検討と策定
 - ・ 胸部CTの定量化AI技術による線維化等の疾患活動性指標の解析（半田）
 - ・ IgG4-RDの各種線維化マーカーの検討（半田）
- 上記について意見交換を行った。

2) 令和2年12月27日（日）（Web会議）10:00～12:00

出席者：松井祥子,山本 洋,源 誠二郎,早稲田優子,蛇澤 晶,半田知宏,小松宙雅

1. IgG4関連呼吸器疾患診断基準の検証と改訂
 - 1) 呼吸器疾患診断基準の検証
 - ・ 血清IgG4高値で肺組織にIgG4陽性細胞浸潤のある間質性肺疾患（ILD）に関する検討（山本・小松・蛇澤）→IgG4陽性間質性肺炎の解析とIgG4-RDの鑑別点の考察
 - ・ IgG4-RDと間質性肺疾患の鑑別（早稲田）→間質性肺疾患はIgG4RD診断基準（包括・呼吸器）をどれだけ満たすのか, 福井大学13例の解析
 - ・ IgG4-RRDの類似疾患の検討（源）→IgG4 135mg/dl以上かつ胸部異常影を呈する47症例を登録して検討。
 - 2) 呼吸器疾患診断基準の改訂の課題点
 - ・ IgG4-RRD診断基準改訂の課題点の整理（松井）
 2. 重症度分類, 疾患活動性指標, 寛解基準の検討と策定
 - 1) 疾患活動性指標の検討
 - ・ 胸部CTの定量化AI技術による線維化等の疾患活動性指標の解析（半田）
 - ・ IgG4-RDの各種線維化マーカーの検討（半田）
- 上記について意見交換を行った。

3) 令和3年7月5日（月）（Web会議）19:00～20:00

出席者：松井祥子,山本 洋,源 誠二郎,早稲田優子,蛇澤 晶,半田知宏,小松宙雅

1. IgG4関連呼吸器疾患診断基準の検証と改訂
 - 1) 呼吸器疾患診断基準の検証（全員）→東京びまん性肺疾患研究会症例のACR/EULAR分類基準との比較検討
 - 2) 呼吸器疾患診断基準の改訂（全員）
 - ・ 今の呼吸器疾患診断基準の再検討・評価・改訂についての案の検討
 - ・ 2020包括診断基準に準拠した改訂案の検討→病理所見の具体例（蛇澤）
2. 重症度分類, 疾患活動性指標, 寛解基準の検討と策定
 - 1) 疾患活動性指標の検討
 - ・ 胸部CTの定量化AI技術による線維化等の疾患活動性指標の解析報告（半田）
 - 2) 重症度分類についての議論と課題の整理（半田・全員）

上記について、意見交換を行い、メールにて継続検討とした。

4) 令和3年11月25日(木)(Web会議) 18:00~19:00

出席者: 松井祥子, 山本 洋, 早稲田優子, 蛇澤 晶, 半田知宏, 小松宙雅

(源 誠二郎・能登原健司はメール会議での参加)

1. IgG4関連呼吸器疾患診断基準の検証と改訂(全員)

- ・改訂に向けての課題のまとめ(松井)
診断基準に関するこれまでのQ&Aと治療反応性
- ・病理所見の判断基準の検討(蛇澤・能登原)
- ・ACR/EULAR分類基準との整合性の検討

2. 改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準の素案作成(全員)

上記について意見交換し、改訂診断基準案についてはメールにて意見交換を続ける予定とした。

5) 令和4年6月27日(月)および6月30日(木)((Web会議) 19:00~19:45

出席者: 松井祥子, 山本 洋, 早稲田優子, 蛇澤 晶, 半田知宏, 小松宙雅, 岡澤成祐

(源 誠二郎はメール会議での参加)

1. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の改訂について(全員)

- ・鑑別すべき疾患, 画像所見の表現, 病理所見の問題点の整理と素案の検討→最終案作成
- ・特に新たな鑑別疾患としてのIgG4陽性細胞のある間質性肺炎の位置づけの検討の意見交換
- ・画像と病理所見の専門家への照会后 最終案の作成

2. 重症度分類, 疾患活動性指標の検討(全員)

- ・ワーキンググループ(松井・半田)での検討報告と分科会内での意見交換

上記について意見交換して、改訂基準案の最終案を作成し、画像・病理の班外専門医も入れての最終案を作成、投稿予定(半田)とした。

6) 令和4年12月20日(火)((Web会議) 19:30~20:30

出席者: 松井祥子, 山本 洋, 早稲田優子, 蛇澤 晶, 半田知宏, 小松宙雅, 岡澤成祐

(源 誠二郎はメール会議での参加)

1. 改訂IgG4関連呼吸器疾患の診断基準の投稿内容(半田)と呼吸器学会での発表予定(松井)についての報告

2. レジストリを用いた研究テーマの検討(全員)

3. 重度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けた呼吸器関連項目の検討の意見交換(全員)→ワーキンググループにて報告

上記について意見交換を行った。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（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」循環器疾患分科会
議事録

令和 3 年度第一回 IgG4 循環器分科会 zoom meeting 会議録（最終）

2021.10.3 15:00

参加メンバー 伊沢，笠島里，笠島史，高橋，新谷，川野，松本，真鍋，水島
（五十音順 敬称略）

1) はじめに（笠島里）

斑会議からの指示として、今年度の分科会としての活動は、7 月時点では validation と重症度分類であったが、8 月に重症度分類は斑会議の方針待ちとなり、validation を先ず進める事になった。また、前分科会長石坂先生は IgG4 関連循環器病変の認知度が低い事による弊害を憂慮しており、IgG4 関連循環器病変の周知、啓蒙を目指す（その為にも活動性の高い分科会メンバーを増やす）。

2) validation の考え方（水島）

(1) heterologous なリウマチ・膠原病疾患では、診断基準と分類基準は異なり、確実な診断基準が作製できない以上、特異度の高い分類基準を作る事が重要となる。その際、診断しているリウマチ医の最終診断が golden standard となる。最近 validation の終了した IgG4 関連腎疾患でもこの点に相違なかった（Saeki et al. Clin Exp Nephrol 2021）。

(2) validation では前回作製した診断基準について、

・前回の項目の吟味

・項目の組み合わせの吟味

を行い、より感度、特異度の高い診断基準を検討する。病理診断のみの subgroup 検討も可能である。

(3) validation 項目の設定の際に、mimicker の特徴や今後の重症度分類に対して、今回新たな項目を追加しておくという option もある。

例；病理：壁肥厚の程度，好酸球，リンパ濾胞，壊死，肉芽腫など

血液データ；CRP, MMPs, sIL2R, CCL18 (ACR/EULAR 分類の項目)

(4) mimicker の条件は、IgG4 血管病変／後腹膜線維症を疑い、IgG4 測定、組織診断を行ったにも関わらず、最終的に非 IgG4-RD となるような症例（動脈硬化症等、何でもいければよい訳ではない、よい mimicker の選定が診断基準の精度を高める）

（笠島里）前回の診断基準では全例で 99 例であり、validation はこれ以上の数が推奨される。また validation 対象症例は確定診断例半数、mimicker 半数程度が望ましい。

< 討論 >

*（伊沢，松本）心臓，冠動脈病変，心膜病変などが現在の診断基準に反映されていない。

→（川野）Validation では前回の項目に無かった項目は評価できない。心臓，冠動脈病変，心膜病変を含んだ症例を入れた上で、前回の診断基準では十分ではないので、この項目が必要というような考察，記載を行うのが望ましい。

冠動脈病変は、血管周囲病変として診断基準に入れる事ができる。

*（真鍋）画像診断は CT が中心になっているが、FDG-PET は血管炎の診断に有用。診断基準には記載できないか。

→（川野）保険適応外である FDG-PET の追加は難しいが、岡崎先生，千葉先生等に相談したい。

*（笠島里）期間についてはどのように決めるのか

→入力期間については、検討項目を決めて、実際には 1-2 ヶ月で終了し、集計する。症例選択については、前回使用した症例のある施設はその後の症例、今迄症例の無い施設はもう少し長くてよい。

*（笠島史）IgG4 関連循環器病変としては、炎症性大動脈瘤が最も多い。これは単独病変が多く、血清 IgG4 値が低いことも多いため、切除材料で診断される場合が多い（画像と血清だけでは確定診断に至らない）。これを解決する為に、病理像のある切除された炎症性大動脈瘤の画像，血清像の特徴をもっと明らかにする必要がある。

→ (笠島里) 今回の validation にはすぐに反映できないかもしれないが、コメントなどで参照にしたい。
IgG4 関連炎症性大動脈瘤は、血管破裂、解離など致命的合併症を起こしうるので、これを防ぐような内容は診断基準に必要だと思う。

3) validation の症例の集積

* (笠島里) 国立循環器病センターの DPC データがあり、それを利用するという案 (網谷先生より) はどうか。ただし、利用する際には倫理審査が問題になるかもしれない。

→ (水島, 伊沢) 倫理審査の考え方が緩和され、データを使用するだけなら中央で倫理審査が通っていれば、協力のような形で簡易にデータが使えるようになった。

(笠島里) 各施設の症例が足りないと判断された時に、国立循環器病センターの DPC データの使用も考えることにする。

4) 追加メンバー

申請のあった追加メンバーを加える事に異論はなかった。

5) 問題例の提示

* (松本) 粘液腫との鑑別が問題となった 1 例の症例報告

* (高橋) 冠動脈病変は motion artifact があり、見落としの原因になっているのではないか

* (高橋) 大動脈の肥厚は画像診断では、どこを cut off とすべきか

→ (真鍋) 3mm, 5mm など (笠島里) 病理では少なくとも 2mm

* (水島) 外膜の肥厚は石灰化の外側でよいか

→ (真鍋) 動脈硬化は内膜から起こるので、それでよい

6) 終わりに (笠島里)

今後 1 ヶ月に 1 回くらいの頻度で zoom meeting を行って行きたい。日程は平日も含めて調整する。次回は 11 月前半を予定。

7) まとめと次回までの検討事項 (アンケートでの意見収集の予定) (笠島里)

* 具体的な validation 症例の選択を進める

(追加) validation 症例は、前回の診断基準作製の時の症例でなければ、既に論文になっていてもよい。

* validation 症例の検討項目

前回の項目は必須 他に希望する option 項目の抽出

* どのような症例を mimicker とするか

血管の部位、後腹膜など、部位別でもよい。血管炎、悪性リンパ腫などが先ず考えられる。

<会議録への追記>

* 重症度 WG には水島先生、笠島史先生を推挙した (笠島里)

* 追加メンバーへの交渉担当の御願い (笠島里) (交渉の進捗は次回 meeting で報告)

信州大学小澤先生; 高橋先生

三井記念病院の田辺先生; 網谷先生

心臓血管外科 4 施設; 笠島史先生

* 追加メンバー候補 (笠島里)

国立病院機構福岡医療センター居石克夫先生 (血管病理); 笠島里

* 動脈壁の肥厚のカットオフは 3mm (真鍋)

MRI での動脈硬化研究では大動脈壁自体の厚に加えて + プラーク部分の突出 (>1mm) としており、背景の動脈硬化を考慮するとカットオフは 2mm か 3mm が妥当 (CT では分離困難なので)

<その後の mail discussion>

* Validation on validation 問題, 確定診断とはなにか (笠島史)

* 血管単独病変の是非 (笠島史)

→この2点は森山先生にご相談したところ、他分科会長のご意見も伺い、斑会議として共有する方向
(笠島里)

* 冠動脈病変の治療法の相談(水島)→過去症例からの提案(真鍋, 石坂, 松本)

→皆様の意見も踏まえて冠動脈病変の重症度, 治療方針をWGとしてまとめる事を提案(笠島里)
(文責 笠島里 2021.10.9)

令和3年度第二回 IgG4 循環器分科会 zoom meeting 会議録 (最終) 2021.11.5 18:00

出席 ; 伊澤, 伊藤, 小櫃, 笠島里, 笠島史, 高橋, 堂本, 藤永, 松本 (ゲスト ; 芳澤)

欠席 ; 石坂, 小澤, 網谷, 川野, 高山, 真鍋, 水島, 森景

(五十音別, 敬称略)

1) 新規メンバー紹介 (五十音別) 伊藤先生, 小櫃先生からご挨拶

伊藤先生 (東京慈恵医科大附属柏病院 血管外科)

小澤先生 (長野県立病院 内科)

小櫃先生 (国際医療福祉大学三田病院 血管外科)

高山先生 (東京大学 血管外科)

森景先生 (山口大学 血管外科)

2) validation 項目検討

* (笠島史) 後腹膜の討議は循環器分科会でよいのか

炎症像 (発熱, 腹痛, IL-6, CRP など) より血管を伴う IgG4-RD は後腹膜病変とは異なる。

(IgG4-related vascular disease ; IgG4-VD) の提唱

(資料提示 ; Kasashima S, et al. Heart Vessels. 2018;33(12):1471-1481.)

後腹膜病変は腎臓分科会でもよいのではないか。

(笠島里) 腎臓分科会 (川野, 水島) より, 腎盂病変は水腎症等, 重症度評価からも腎臓分科会担当でもよい。真の後腹膜病変は実際は含まれるところがないので, 診断は包括的診断基準でもよいのではないかとコメントを頂いている。

(伊藤) 後腹膜病変と血管周囲病変の移行像はあるのか?

(笠島里) 移行像はそれほど多くないと思う。IgG4-RD は多発病変なので, 両部位の発生はありうる。どの科が治療を行うか (血管外科か, 腎臓内科か, 泌尿器科か) が実際問題では問題。

(小櫃) 尿管や血管に接していなくても水腎症を起こす例もある。

(伊澤) 病変が連続する例は, 両方の分科会で共有する等の情報交換 (連携) があると良い。

<方針> すぐに移動は難しいが, 幸い, 川野先生, 水島先生は腎臓分科会と循環器分科会の両方に所属されているので, 今後調整を進める。

* (笠島史) 動脈瘤は壁菲薄化しているので画像で壁肥厚 2-3mm でも IgG4-RD の所見として意義があるが, 他臓器病変に合併した正常径動脈の軽度の壁肥厚 (PA) は意味が無いのではないかと?

(伊藤) 当院例で 6 例の IgG4-AAA を検索したが, 手術を行った症例が 3 例で, うち 2 例が再手術例 (EVAR 後 1 例, OSR 後 1 例) であった。その内, 1 例が初回は腸骨動脈瘤に対して手術を施行し, 10 年後に腹部大動脈が動脈瘤化していた。10 年前の時点では腹部大動脈瘤はなかったが, 長期経過で増悪する場合がある。

(藤永) 薄い壁肥厚の PA を拾い上げる事は診断基準としては意味がある。治療対象でないと意義がないというのは重症度や治療法の考え方で, まずは validation には含めるべき。

(伊藤) 薄い壁肥厚の PA の長期経過 (5 年以上) はまだ不明なので, 別のコホートとして検証が必要。

(松本) 薄い壁肥厚の PA は診断基準 4) 他臓器での診断での確定診断である事が多い。

Criteria on criteria の問題。

<方針> 薄い壁肥厚の PA は validation では評価する。その意義については, 長期経過例をまとめ, 重症度分類で評価する。

* (笠島里) 心膜病変の追加

胸膜病変は, 呼吸器診断基準でも明記されている。(呼吸器診断基準参照)

心膜病変は症例報告のみで今迄 30 例程であるが, 全身レビューでは心膜が既に記載されている。

IgG4 関連心膜病変は, 閉塞性心膜炎など致命的合併症を起こすので, 重要。

(松本) 現在, 心膜病変を論文作製中。

* (松本) 冠動脈病変の追加

(藤永) 心臓は同期画像でない場合, art fact が強く, 冠動脈病変を見落としている可能性

がある。見直してみる。

<方針>心膜、冠病変を validation で見直し、次回の診断基準には追加する方向で進める。

* (笠島里) 病理組織評価項目に、リンパ濾胞の追加の提案

リンパ濾胞は花筵状変化に比較しても評価しやすい項目。現在、リンパ濾胞内の T 細胞 subset の異常が IgG4-RD の病因病態に関わる事も報告されている。

<方針>リンパ濾胞の有無などを validation で評価し、次回の診断基準には追加する方向で進める。

* (笠島里) 病理確定診断の導入 (参考; 呼吸器疾患診断基準)

画像、血清値が基準を満たさなくても、組織での確定診断を可能になる考え方。AAA など壁非薄が前面に出る場合にも切除材料から診断できる。前回、水島先生も病理での確定診断を分けて validation し評価するという案も出されていたので、それで検討したい。

<方針>特に意見はなく、病理項目のみの確定診断例を validation で評価し、次回の診断基準には追加する方向で進める。

* (提案; 水島) ACR/EULAR IgG4-RD classification criteria を検討できる項目の追加

(当日はご都合により不参加であったが、後日メールで説明の説明があった)

<方針>特に意見はなく、ACR/EULAR IgG4-RD classification criteria を検討できる項目を validation で評価し、次回の診断基準には追加する方向で進める。

3) validation の対象症例の各施設の数

(笠島里) 金沢大学は病理での確認例は 30 例程。臨床像について、水島先生と検討中。

(高橋) 信州大は IgG4-AAA 疑い例はあったが、病理では否定された。

→ (笠島里) mimic でもよいので登録を御願いたい。

(笠島史) 金沢医療センターは EVAR 例が年間数例ほど

(伊藤) 慈恵医科大柏病院は、IgG4 陽性の病理がある例は 2 例。本院でも検索可能

(伊澤) golden standard の議論の際に、冠動脈病変など生検組織のない例の扱いが課題と思われる。心臓サルコイドーシスのように、病理診断による他臓器の診断を含んで良いのではないか。

(笠島里) validation の際に、多臓器での診断例もまとめて評価し、検討する。他臓器で診断する際は、別の臨床項目 (発熱、腹痛等の IAAA の特徴項目) の加味も鑑みたらどうか

<方針>validation 症例登録 100 例をめざす。

4) 組織診断のない例における IgG4 値カットオフ値は低いのではないか

(笠島里) EVAR 治療後の IgG4-AAA は半数が PAF 増悪/瘤径拡大などの増悪例がある。

(資料提示; Kasashima S, et al. J Endovasc Ther. 2017;24(6):833-845 より)

そのため、術前の IgG4-AAA の診断は重要。IgG4 値 80-135 mg/dL の例は、OSR での病理像、EVAR での予後検討などでは、IgG4 値 135 mg/dL 以上の例と同様であり、IgG4 値 80 mg/dL 程度でも IgG4-AAA の可能性は否定はせず、慎重な経過観察が必要ではないか

(伊藤) その検討を行う場合には再手術や瘻形成など endpoint を検討する必要がある。再手術例や術前のステロイドの影響などもあるため、後ろ向き研究の場合に症例数は稼げるがデータが不均一になる可能性があるため研究デザインを練る必要がある。NCD データを利用すれば数を集めることは可能。

(小櫃) 単独病変では 135 mg/dL 以下の例が 確かにある。

(藤永) IgG4 値 135 mg/dL より下げる事は特異度を下げる。石坂先生の報告で正常血管でも 135 mg/dL 以上も数例あるとしていた。IgG4 値 135 mg/dL より下げるとしても特異度を確保する項目が必要。

(伊藤) 血清 IgG4/IgG 比は参考にならないか。

(藤永) 自己免疫性膵炎の検討の際に、血清 IgG4/IgG の検討もあったが、参考にならないという結果だった。

(笠島史) EVAR 後の瘤の縮小について瘤壁の造影効果に関係あるという論文を伊藤先生は書かれていたが、それは参考にならないか。

(伊藤) 造影のある部分は毛細血管の増生であったので、IgG4-AAA の活動性のある組織像とは

異なる

(笠島里) 再発例の IgG4-AAA の内膜も毛細血管の増生があり、器質化が進んでいたが、通常 AAA の EVAR 後の再発例では、器質化はなく、特徴的と考えられた。内膜からのサイトカイン産生が IgG4-AAA の活動性を高め再発に繋がると考えている。

<方針> (笠島里) 明記はできないが、単独病変の場合は血清 IgG4 値が低い場合もあり、留意するといったようなコメントなどを加えたい
追加として 6) へ

5) 冠動脈病変の WG 設置

(笠島里) メンバーは石坂、松本、真鍋先生、WG 長を松本先生に依頼していた。

(松本) 今回、伊澤先生も追加メンバーで御願いたい。

<方針> 分科会メンバーで、症例を蓄積し、診断や治療をまとめていく。

6) EVER 例の予後調査の提案

(笠島里) IgG4-AAA では EVAR 後に増悪例があると報告し、同様の予後不良例があるという報告や、或いは、更に通常の AAA が EVAR 後に IgG4-AAA となった等報告もあり、EVAR が IgG4-AAA の増悪因子或いは trigger という意見もある。OSR での予後不良例はないように思う。

(小櫃) OSR での局所再発例の 1 例経験がある。画像での再発診断だが。

(藤永) IgG4-AAA の EVAR 後をまとめた例はないのか

<方針> (笠島里) 多施設での多数の検討例はないので、今後のテーマとしたい。

7) 問題例提示

* ゲスト参加浜松医科大学 放射線科 芳澤暢子先生から冠動脈周囲炎の症例提示

血清 IgG4 値 2600. 両側涙腺腫脹. 顎下リンパ節腫脹. リンパ節の切除検体で IgG4-RD の確定診断. ステロイド投与後に、両側冠動脈周囲の軟部陰影が発見. 左右冠動脈は蛇行と拡張、狭窄あり. ステロイド継続と冠動脈病変に対し、アスピリン投与開始したばかり. 12 月に FDG-PET-CT(心臓サルコイド条件), MRI の撮影予定.

(藤永) 心機能の低下はどうか. 動脈硬化性による変化と IgG4-RD による変化は違うのか.

(松本) 狭窄病変は信じていない. 血栓か動脈硬化の内膜肥厚と考えている.

(笠島里) IgG4 血管病変は外膜中心なので、内膜にまで変化が起こるとは考えにくい. しかし、大動脈と異なり、冠動脈のような中小動脈では内径に対し外膜肥厚の影響が出る可能性がある.

冠動脈以外の中小動脈では狭窄病変の経験がないが、そういった例を収集する必要がある.

<方針> 5) へ

8) 本日のまとめ

(笠島里) 12/5 の班会議には是非参加を. 次回 meeting は 1 月後半の予定.

<その後の mail discussion>

(水島) ACR/EULAR IgG4-RD classification criteria の説明の追加

(石坂; 意見のスライドを送付) IgG 関連動脈周囲炎に他の血管炎を区別できる冬季的な画像所見はなく、一方で画像所見として、鑑別すべき疾患に悪性腫瘍の転移や感染性大動脈瘤がある、また血清 IgG4 値 135 以上や組織への IgG4 陽性細胞浸潤は循環器入院患者の 5-10% で認められ、稀ではない. IgG4-RD で 3-4 割に合併するとされる動脈周囲炎は (本来の意味の) 炎症性大動脈瘤とはおよそ異なるものである. 今後の本質的な問題点として、IgG4-RD の 3-4 割に合併するとされる PA に臨床的意義はあるのか、本格的な大血管病変に進展するのか、ステロイド使用後に動脈瘤化、破裂するのかがあげられる. つまり、IgG4-RD は血管病変と合併する (が多くはごく軽度の血管周囲の肥厚)、破裂はある (が、頻度は低く単独病変が多い) というのではないか. 真に臨床的に問題となる大動脈 (冠動脈) 病変を収集し、どのような診断の道筋が必要かを検討することが重要なのではないか. 根拠のない、或いはよく見積もって他の臓器では「やや良さそうな」基準を設定し、大動脈病変についてもそれに合致するものを探す、というやりかたは、ヒト難病を対象とした研究班という立ち位置を考えると不十分なスタンスなのではないか

(笠島里) 病理像については、私自身も IgG4 陽性細胞浸潤、IgG4/IgG 比は参考になるが、基準値も恣

意的であり、IgG4-RDの診断には不十分だと考えている。allergicな細胞（好酸細胞、肥満細胞）

（Kasashima S. J Vasc Surg 2017. 66(6) 1918-1919），制御性T細胞，リンパ濾胞の形成（Kasashima S, Vasc Surgery Vasc Sci. 2020 (1)151-165），濾胞内T細胞バランス異常など，免疫異常を確認する所見を加味しないと，組織でもmimickerを除外し，十分に評価できない。ただ，実際には，これらの項目を診断基準に全て入れるのは難しいので，今回，リンパ濾胞を提唱した。

今までのPAの経過例（Mizushima I, Arthritis Res Ther. 2014 23:16(4):R156.）に関して，水島先生に確認した。

（水島）以前の40例ほどの解析では，軟部陰影の肥厚の程度によるステロイドの効き方の差異ははっきりせず，同様に改善していた，瘤への移行は2例でみられ，ステロイド治療開始前に（瘤の定義は満たさない程度の）血管内腔拡張が既にある症例でみられていた，瘤への移行のあった症例はEVARが施行された。

（川野）リウマチ及び腎臓内科で見ている症例の問題点は、「水腎症による腎機能の低下の早期発見と治療介入」と「動脈の瘤化によるrupture riskに対する血管外科への早期コンサルトによる治療」水腎症による腎機能の低下と腎萎縮も重要なテーマであり，検討項目に加えてほしい。

<方針>画像の他臓器に合併したPA症例の長期観察例のとりまとめのWG（PAの程度，PA時の動脈径，PA時の腎機能，ステロイド投与の程度などによるPAの長期予後の検討）を提案したい，

<今までの2回のmeetingからの循環器分科会の今後の方針のまとめ>（）は担当，下線はWG長，責任者

*IgG4関連循環器病変のvalidation項目，症例（全メンバー，必須事項）

*後腹膜病変，少なくとも腎盂病変は腎臓分科会へ譲渡（班会議に提案，笠島里）

*validationの際に病理像症例のサブ検討（水島，笠島里）

*冠動脈症例のWG（石坂，伊澤，松本，真鍋）

*心膜病変の検討（笠島里，松本）

*IgG4-AAAのEVARの予後検討（血管外科メンバーを中心にWGを検討）

*PAの予後検討（放射線科，腎臓内科メンバーを中心にWGを検討）

（文責 笠島里美 2021. 11. 11）

出席；網谷，石坂，伊澤，伊藤，小澤，笠島里，笠島史，勝間田，嶋田，高山，高橋，堂本，
藤永，松本，水島，森景 (ゲスト；芳澤)
欠席；小櫃，真鍋 (五十音別，敬称略)

1) 新規メンバーのご紹介，ご挨拶 (五十音別，敬称略)

小澤真希子 (長野県立木曾病院 内科)

勝間田敬弘 (大阪医科薬科大学 医学部 外科学講座 胸部外科学教室，
大阪医科薬科大学病院 心臓血管外科)

嶋田正吾 (東京大学 心臓外科)

高山利夫 (東京大学 血管外科)

森景則保 (山口大学 器官病態外科学)

2) 診断基準の検証と改訂

(1) Validation 項目

*Validation 項目 (案) (メールに添付し検討を依頼済み) の説明 (笠島里)

*ACR/EULAR IgG4-RD classification criteria の解説 (水島)

(2) アンケートツールの利用の提案 (水島)

腎分科会の作製したアンケートツールの契約は 2022 年 9 月 13 日まで，継続可能

アンケートページの作成には数週間必要

ページ公開の後，入力期間は 2 ヶ月間ほど設定

(3) 倫理申請 (笠島里) (斑会議に確認済み)

前回の診断基準作成時の利用など京大の倫理申請を使用し申請済みの施設

→そのまま継続可能

新規施設→京大の倫理申請を使用し，今後，各施設での申請が必要

必要な施設には京大の倫理申請を配布

(高山) entry criteria と inclusion criteria の違いは？

(水島) entry criteria には 10 程度の main 臓器を含み，major 臓器の窓口，minor 臓器を外す目的 (診断を否定する訳ではない)，inclusion criteria は各臓器の専門家が細かく評価する。

(笠島里) entry criteria には大血管しか含まれず，中小血管，心膜は外れる

(伊澤) 診断を迷うような症例では診断した先生の判断で Validation 対象にしてよいのか。

(川野) mimicker も必要。適切な mimicker の設定，症例数は診断基準の精度，特異度を挙げる。腎臓では ANCA 関連血管炎などを mimicker とした。

少なくとも診断した先生が IgG4-RD を疑うという根拠のある例を Validation 対象とすべき。軽度の動脈硬化症性瘤などの疑いの低いものは入れないなど。

(石坂) 他臓器 IgG-RD に合併して見つかった下行大動脈の軽度肥厚などは臨床的意義に乏しい。循環器疾患として見つけたものを窓口にしたほうがいいのではない？炎症性瘤，壁肥厚のある動脈硬化症性瘤など広く対象をとった方がよい。

(川野) 他臓器で IgG4-RD と診断された動脈病変のステロイド効果等も意味がある。

(石坂) 他臓器で IgG4-RD と診断された動脈病変は subgroup として評価し直す等，対象症例が多い程，解析に多様性が期待できる。

(川野) アンケートツールを利用した場合，後から項目を足すのは煩雑で，多数の項目を設定し，回答無しとした方が後々使いやすい。多数項目，多数症例も解析でき，subgroup での評価も可能

(笠島里) 伊藤先生から感染瘤との鑑別が時に難しいという意見もあった。感染瘤は mimicker として重要。炎症性瘤の半数は non-IgG4 と想定されるので，炎症性瘤を全ていれれば半数が mimicker となる。

<方針（笠島里）>

対象症例を選択する際の循環器病変における mimicker の設定（案）を笠島，水島で作製し，メンバーでの検討する。

アンケートツールを使用すると， subgroup の解析が簡便化される．多数項目，多数症例を収集する方向がよいのではないか。

3) WG 活動について

(1) 病理像のある例を subgroup として検証（WG 代表；水島，笠島里）

validation 症例蓄積し，その中で subgroup 検討を行う

(2) 冠動脈病変の検討（WG 代表；松本）

心臓 WG メンバーとして，勝間田先生，嶋田先生にご参加いただいた病理像のある冠動脈病変は多施設で 9 例あり，論文化を進める

(3) 心膜，大動脈弁などへの対応（WG 代表；笠島里，松本）

（松本）心膜症例報告が論文として publish された

（笠島里）心膜症例をシリーズで収集し，解析中．IgG4 呼吸器診断基準では，呼吸器病変として胸膜を対象にしている．同様に循環器分科会でも，循環器病変を扱う以上，心膜を含めたい。

（川野）現在の診断基準に含まれていない臓器は validation 対象にならない．稀な臓器は診断基準で診断するよりもコメント程度の方が診断精度が上がる。

（石坂）冠動脈，心膜などは積極的に入れるべき。

（笠島里）冠動脈，心膜単独病変なども validation 対象症例として収集し，必要に応じて検討する．稀な部位の発症であるが，虚血性心疾患，再発性心嚢水に苦しむ患者や拘束性心膜炎による死亡など，循環器では無視できない病態である．論文化を進め，周知していく。

(4) 炎症性大動脈瘤の外科的治療例のデータ蓄積（WG 代表；笠島史）

血管外科メンバーの各施設の症例とりまとめを進めたところ，単一施設での症例数は限られているので，多施設共同研究で進めている．NCD の活用等も提案されており，使用方法を検討中。

(5) 他臓器から指摘された軽度の動脈周囲炎の意義（WG 代表；藤永）

高橋先生より信州大の過去症例のまとめの報告と実例の提示

（高橋）腹部大動脈症例に絞った．どの程度から動脈周囲炎なのか 3mm？なのかが難しい。

（笠島史）ステロイド使用で血管径拡大はステロイドの影響なのか，ステロイド使用の有無で比較したら違いはあるのか

（高橋）多くは AIP があり，AIP に対してのステロイド使用．最初から動脈瘤の症例はない．寛解，再燃を繰り返す例の方が，血管径拡大が進むような印象がある。

（笠島里）治療後の IgG4 値や他臓器には何が有るのか，などのデータとも比較してみたい

（水島）ステロイド未使用で冠動脈病変が悪化した例の経験有り

（勝間田）IAAA には hot な時期と cool な時期があり，時相の差がある。

IAAA では perivasicular な肥厚が大事．造影後期相での評価が必要．内腔側の 3mm 肥厚は atheroma とする．画像解析には期待できる。

4) 問題例の提示，相談（実際には冒頭で提示）

前回ゲスト；芳澤先生からのその後の経過の報告

MRI で心筋に delayed enhancement があったため，今後，この部分心筋生検の予定

5) まとめ（笠島里）

*次回までに，メンバーの皆様 Validation 項目（案），アンケートツール使用の是非を確認し，Validation 項目，集計方法を決定する。

*次回テーマとして対象症例の選択．その為の mimicker(案)を作製し，意見を求める。

（文責；笠島里美 2022. 2. 23）

第四回 IgG4 循環器分科会 zoom meeting 会議録(最終) 2022. 6. 8 18:00

出席；網谷，石坂，伊澤，伊藤，小澤，笠島里，笠島史，勝間田，嶋田，高山，高橋，堂本，藤永，松本，水島，森景
欠席；小櫃，菅野，真鍋 (五十音別，敬称略)

1) Validation 項目の web 登録方法について demonstration と説明 (水島)

* 多数項目の入力の煩雑さを削減する工夫

システム側；項目により不必要な項目が予め削減できる設定にする

入力者側；予め別紙に入力項目を記載して準備しておく

* 基本的に，情報のやり取りのみ (詳細記載の必要な病理症例は中央診断も検討)

2) Validation の各項目

(1) 動脈のどこを測定するのか？ (高橋)

(笠島史，森景，高山，松本) 動脈瘤ガイドラインでは最大短径の外径。ただし，これは一般的な動脈瘤の場合。外膜肥厚強い IAAA では外径では外膜分が入ってしまい，治療により径が縮小する言う事態もおきる。動脈瘤として意味のあるのは内腔径，外膜肥厚も必要
血栓などの評価は難しいが

→測定部位 (案)

- ・ 最大短径の外径，内腔径 (石灰化が有る症例，石灰化部分の中心を内膜と評価)
- ・ 外膜肥厚

(2) inclusion criteria 項目の③の取扱い

①30mm 以上の腹部大動脈の拡張

②3mm 以上の動脈壁肥厚

③造影 CT で動脈肥厚部の濃度上昇 (単純 CT と比較して、造影 CT での動脈壁の enhancement)

③について，単純 CT をとらない例もあり，評価をどうするのか (真鍋；メールより)

(松本) 「単純 CT と比較して」を外し，CT での動脈壁の enhancement とすれば回避可能

(水島) 各項目は独立(or)なのか，それとも且つ(and)なのかの確認

(笠島史) ①だけだと動脈硬化性動脈瘤ばかり対象になる。

①かつ②，①かつ③が必要では？ ②は単独でも inclusion criteria として意義がある。

(高橋) ③単独の意義は？ → (森景) 少数例だがある。

(高橋) 確実ではない症例を増やすだけでは？

(笠島里) 確診度と組み合わせて統計のところで処理 (藤永) 感度と特異度問題

→inclusion criteria 血管 (案)

③の記載は「CT での動脈肥厚部の濃度上昇」

①の場合は，①かつ②，①かつ③

②，③は単独でも登録する (③単独は症例の蓄積，統計などから再考もありうる)

(3) 必須項目の設定はどうか (例えば腎臓分科会では血清 IgG4 などを必須項目にしている。(笠島里)

(水島) 病理症例のみの症例もあり，血清 IgG4 測定のない例もある，血清 O_gG4 は必須項目にしなくてもよいのではないか

→ (笠島里) 循環器分科会では，必須項目はなしとする

(4) 病理記載項目の詳細について (堂本；メールより)

(笠島里) 詳細記載が難しい場合は，標本を中央診断も可能とする (注 1)

3) (笠島里) 今後の validation 検討のタイムスケジュール

6 月中旬；今回の内容を踏まえ，記入項目を決定

(各施設で症例のとりまとめを進める)

7 月初旬；アンケート入力開始

9 月末；アンケート終了
10 月末；統計，解析
11 月末；validation たたき台作製
12 月；分科会での討論

症例数は全体で，IgG4-RD100 例 mimic 100 例をとりあえず目指す

- 4) (笠島里) 7 月の斑会議では分科会の進捗について報告する
循環器 WG の進捗も報告したい．循環器 WG 長は 6 月半ば迄に進捗のまとめを送ってほしい．
- 5) (水島) 6 月末に斑会議全体での重症度 WG がある．循環器として必要な事項について意見があれば
意見をお願いしたい（現在想定されるのは，動脈瘤の外科的介入，水腎症の尿管内ステント挿入，有症
状（発熱，腹痛など）へのステロイドなどの薬剤治療など）
（伊澤）診断時，経過のいずれの時点での重症度なのか
（水島）経過中，登録時も含む

<meeting 時にはコメントできなかった案件>

* 高山（メールより）評価項目は大体すっきりまとめておりよい．項目 64、66 が複数項目選択ができるとよい．項目 113 に外部リンクがあるよい．

<メール討論>

- * 笠島里（注 1）；所見の記入詳細について，菅野先生に確認し提示
→特に反対なく，病理所見の追加項目を採用とする
- * 伊藤，水島；動脈厚は最も厚い部位の測定値か？最大径の場所とずれていてもよいのか？
→動脈瘤径と IgG4 病変（外膜肥厚部）は別なので，ずれてよい
- * 小澤（メールより）動脈壁（外膜）の厚さの不均一性の記載の追加
→不均一性がこの疾患の特徴，不均一性の定義が難しいが項目には追加
- * 石坂（メールより）
A. 登録者の専門分野；
血管外科、心臓外科、循環器内科、腎臓膠原病内科、放射線科、病理診断科
B. 発見の契機；
(1) 他臓器の IgG4-RD の診断からの精査
(2) 検診で偶然発見
(3) 発熱，腹痛等による受診，精査
(4) 手術後の病理像から
→B に (5) その他，自由記載を追加する

(文責 笠島里美 2022. 6. 17)

第五回 IgG4 循環器分科会 zoom meeting 会議録 (最終) 2022. 12. 2 18:30

出席；網谷，笠島里，笠島史，川野，嶋田，菅野，高山，高橋，堂本，藤永，松本，真鍋，水島，森景

欠席；石坂，伊澤，伊藤，小澤，小櫃，勝間田，
(五十音別，敬称略)

1) 次回斑会議の報告内容について (笠島里)

中村班が本年度最終年度であることより，次回1月の全体斑会議では3年間の総括がある．循環器分科会は validation の解析と新診断基準案について報告の予定．但し当初は R4 年3月に validation 症例登録終了，解析の予定であったため，進捗が遅れている．

次年度以降もおそらく継続されるので，分科会の活動も進める

2) validation の登録状況 (水島)

11 月末時点で 185 症例登録

他施設より 10-20 症例追加予定 (12/10 締め切り)

3) 今後の解析方法について (水島)

腎臓分科会の報告を参考に説明

(★) は分科会メンバーの意見を求め，今後討議する

(1) 診断の golden standard をどこにおくか (★)

腎臓分科会では WG expert (=各施設の登録者)

(2) どこまでを IgG4-RD とするのか (★)

現在の診断基準では IgG4-RD は definite/probable/possible

(3) 前回の診断基準を用いて，登録症例を診断した場合の感度特異度を算定

(4) より感度特異度の高い新診断基準を作製するための plan を当てはめる (★)

(5) 最も感度，特異度の高い plan を新診断基準とする

(6) 新たな基準作成根拠となるコホート (Derivation cohort) と

Validation cohort とを分けて基準を作成 (★)

4) 重症度 WG からの報告 (水島)

ステロイドを投与する必要の有る症例 その緊急性について

今後点数化作業の予定 (グレーティングマトリックス)

問題となる事例 (★)

血管内径拡大なく 進行する症例

血管内径拡大があり，進行する症例

(文責 笠島里美 2022. 12. 5)

第六回 IgG4 循環器分科会 zoom meeting 会議録 (最終) 2023. 2. 2 18:30

出席；網谷，伊澤，小櫃，笠島里，笠島史，川野，嶋田，菅野，高橋，藤永，松本，真鍋，水島
欠席；石坂，伊藤，小澤，勝間田，高山，堂本，森景
(五十音別，敬称略)

1) validation のとりまとめと解析，新診断基準案、EULAR との比較 (水島)

概要；現在の診断基準でも感度 64.9%，特異度 100%

心膜の追加，血清 IgG4/IgG 比の追加，他臓器での診断基準を possible 以上とすると，感度特異度が上昇する

EULAR では unclassified cases が 53 例 此れに対して各項目を調整しても，感度が下がり，特異度は変化が少ない．循環器病変では他臓器が無い事が不利

笠島里；今回の検討では，画像，血清での診断に特徴が出せないかということで，血管壁厚さ不均一にも注目したが，有意な結果は得られなかった．

藤永；画像では典型例では問題はないが，厚さ不均衡は評価が難しい．寧ろどこに分布しているかの方の意義がある．

川野；診断基準で感度が低いのは他臓器の合併例が少ないため

possible まで入れる事は他臓器の診断基準では少ない．1 症例毎の内容の吟味が必要ではないか．

2) validation 症例の中で病理像がある例のまとめ (笠島里)

概要；

* 組織診断には IgG4 陽性細胞数 30/HPF 以上，IgG4/IgG 比 40%以上が感度，特異度が高い．閉塞性静脈炎の存在は有意に IgG4-VD で高く，感度・特異度もよい．花筵状線維化の存在に有意差はない．

好酸球浸潤，リンパ濾胞形成は閉塞性静脈炎と同様の高い陽性率，感度，特異度であり，意義が高い

* 血管と，血管を含まない病変（後腹膜，尿管周囲など）の組織診断基準には差異があり，血管を含まない病変の症例数を増やして再考すべきでは

菅野；IgG4 陽性細胞数は最も多い場所か？

笠島里；強拡大 1 視野で少なくとも 3 カ所以上の平均値を比較している．

川野；後腹膜は腎臓分科会で泌尿器グループの解析が始まっている．内科が集める後腹膜病変と泌尿器が集める後腹膜病変にも差があるようであり，その比較にも今後期待している．

井澤；臓器による切除材料と生検での採取の違いは？

笠島里；血管病変，心膜は大部分は手術による切除検体，後腹膜は生検が多い．但し，血管傍組織の生検提出があり，これは血管か後腹膜かは提出した先生の記載による．

藤永；血管傍以外の後腹膜とは？椎体前病変ではなくて？

笠島里；骨盤底の板状の場合がある．

まとめと今後の方針

診断基準に関して，病理を含め幾つかの有意義な組み合わせを検討し，再度討議する．

1) 2) の資料，討論の動画をメンバーに配信し，メール討議でも意見を伺う．

<会議後メール討議の追加コメント>

真鍋；過去の我々の検討では，画像（これは造影 CT を指す）の壁厚や不整で動脈硬化との鑑別は難しく，血管炎の活動性（動脈硬化も炎症）含め FDG PET が有用（大動脈炎では保険適応だが，IgG4 関

連血管炎では保険適応出ないのが問題)。ちなみに動脈硬化も腹部腎動脈下以降に多い傾向がある。今後本会としてそちらへの働きかけを希望する。

伊藤：画像では、動脈壁の不均一な肥厚も個人的には関係がありそうな印象がある。一方でステントグラフト術後の血栓と動脈壁の区別が非常に難しい。動脈壁肥厚の評価は CT でなく、MRI が良いのではないか。

藤永；壁のどこまでが動脈硬化性変化でどこからが IgG4 関連大動脈周囲炎なのか、造影 CT では厳密に線引きが難しい例も存在する。MRI は血栓の信号を良好に描出できるので、CT よりも細かい解析が可能ではあるが、MRI でも多彩な信号を呈するため、両者の境界が難しい例も存在する。CT および MRI を含めても、1 時相だけでの解析には限界があると感じており、経過を併せての評価が重要ではないか。

(文責 笠島里美 2023. 2. 14)

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」内分泌神経領域分科会
議事録

R2年度 メール会議 議事録 2020年12月2日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

第2回 IgG4 関連疾患班会議が12/27（日）に全体会議がリモートで行われます。

分科会については、全体会議までに各分科会で行う方針となったため、担当者の先生方に議題をメールにてお問い合わせさせていただいた次第です（今回は、本メールでのやり取りをもって分科会での討議とさせていただきます）。

11/27に分科会長らによる zoom 会議で分科会の討議事項が検討され、以下の2点につき各分科会担当者が検討を行う方針となりました。

<検討事案>

1. 重症度分類をまず検討し策定する。疾患活動性指標、寛解基準については、可能な範囲で検討する。
2. 重症度分類は、従来とおり軽症、中等症、重症に分類する。考慮する点として、「不可逆性」、「機能不全」を参考とする。

また、治療対象を中等症以上とし、患者さんへの経済的援助も考慮するのは適切と考えられる。

つきましては、上記に御留意いただき、IgG4 関連下垂体炎の重症度分類案をご検討いただけますでしょうか？

疾患活動性指標、寛解基準についてもご意見がありましたら、宜しくお願い致します。

御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

奈良県立医科大学

糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

お世話になっております。

IgG4 関連下垂体炎重症度分類案を添付いたします。

ご査収のほどどうぞよろしくお願い申し上げます。

IgG4 関連下垂体炎重症度分類

軽症 下垂体前葉機能、後葉機能いずれも正常

中等症 下垂体前葉機能あるいは後葉機能が障害されている

重症 下垂体前葉機能および後葉機能が障害されている

疾患活動性指標

- 1、下垂体種大が持続している。
- 2、血清 IgG4 値高値が持続している。
- 3、多臓器病変の合併を認める。

寛解基準

- 1、下垂体が形態的に正常あるいは萎縮している。
- 2、血清 IgG4 値高値が正常範囲。
- 3、多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

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

河内 泉 先生

いつもお世話になっております。早速のご連絡ありがとうございます。また建設的なご意見をいただき、大変、ありがとうございます。

現在の基準は、特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類と同じものを使用しています。

・一般に他の神経系疾患の指定難病を見ていただくとよいと思われませんが、mRSを採用しています。特定疾患・指定難病の歴史からもご理解いただけますように、神経内科領域の指定難病は非常に多くありますので、すぐにお探しになれると思います。神経内科領域の殆どの指定難病は mRS で対応しています。しかし、国際基準がある稀な場合は異なります。例えば、多発性硬化症は EDSS を使っています。しかし、これも、EDSS の重症度分類では、mRS でどの程度に該当するので、という研究を行った上で、難病法での重症度の基準を EDSS で設定しています。

・特発性肥厚性硬膜炎は今回も指定難病を申請します（先般、厚生労働省から連絡がありましたので、準備をしています）。神経免疫班では、全国施設から拠点施設を選定し、validation を行う予定です（これは1年かけて行う予定です）。特発性と同じ基準を IgG4RD のスライドに入れております。わかりやすいように、重症の部位を、赤字に記載しなおしました。現在、指定難病で求められているのは「重症」と「それ以外」の区切りだと理解しております。IgG4RD の基準に合わせれば、軽症は治療介入不要例ですので、軽症の該当事例は肥厚性硬膜炎ではなく、肥厚性硬膜炎がある時点で、中等症以上と考えられると思います。

・将来的には、多くの班会議で分野横断的な基準をどう組み立てるかを合同で議論すべきときにあると感じています。厚生労働省は、まず「小児慢性と成人」を共通化しようと動いています。実際に、神経免疫班で私が幹事をつとめております「肥厚性硬膜炎」「自己免疫介在性脳炎・脳症」グループでは、小児慢性の皆様と議論を開始する形を模索しはじめました。IgG4RD は全身疾患ですので、是非、赤水先生のお力で、分野横断的な動きを加速していただきたいと感じております。しかし実際にはそれぞれの班には歴史があり、その歴史に基づいて動いているので、難しいとは推測します。

1. 特発性 HP に準じた基準は、昨日のスライドの通りです。（昨日、送付したスライドに重症部位を赤字に色変化させております）

2. IgG4RD 指定難病の重症度分類に寄せるとしたら、肥厚性硬膜炎の「臓器障害」を定義することです。肥厚性硬膜炎の中核症状は「頭痛」という機能的なものですので、法律に基づく指定難病ではフィットしません。そこで発生し得る症候別に、1. 運動機能障害（mRS）、2. 視覚障害（網膜色素変性症のスコアに準じる）、3. 聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴のスコアに準じる）、4. ステロイド不応性（IgG4RD の基準と同じです）としてあります。

3. IgG4RD 指定難病の重症度分類に寄せて、軽症・中等症・重症を設けるとしますと、IgG4RD の基準に準じ、軽症を治療介入不要例とするならば、肥厚性硬膜炎は全例を治療すべきと考えておりますので、軽症は非該当であり、中等症と重症に全例を分類する形になります。（但し、validation を要しますので、これから1年かけて進めてまいります。）

以上、希少疾患の中でも極めて稀な疾患ですので、症例の集積データの解析をさらに進め、エビデンスのあるものに上げる工夫をしてまいります。引き続き、ご指導をお願い申し上げます。

R3年度 第1回メール会議 議事録 2021年7月5日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

ご無沙汰しております。

7月11日に行われる予定の令和3年度 第1回全体班会議に関するお問い合わせです。

班会議当日、赤水先生から内分泌神経分科会の報告（15分程度）が予定されています。

前回の班会議から IgG4 関連肥厚性硬膜炎に関する進捗状況はいかがでしょうか？

何か報告できそうな点がございましたら、ご教示いただけましたら幸いです。

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

河内 泉 先生

いつも大変、お世話になっております。

大変、遅くなりまして、申しわけありません。

【1】特発性肥厚性硬膜炎について、下記の班会議から、指定難病の新規追加の申請を2020年12月～に行っております。

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイド

ラインの妥当性と患者QOLの検証」研究班（神経免疫班）（班長 桑原聡教授 千葉大学）

【2】同班会議において、続発性肥厚性硬膜炎（IgG4RDを含む）の検討を開始したところでございます。本IgG4RDの班会議と連携した動きをしてみたいと考えております。

以上でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

R3年度 第2回メール会議 議事録 2021年7月5日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

IgG4 関連疾患「内分泌神経領域分科会」諸先生方 各位

令和3年度 第2回 IgG4 関連疾患班会議が令和3年12月5日（日）にハイブリッド開催されます。

当分科会は多臓器であることも考慮しメール会議での対応といたしました。

班会議全体は以下の研究計画となっており、分科会では主に1を中心に討議をとのことでした（2についてはWGで検討）。

つきましては、ご担当いただいている各臓器疾患診断基準に関し検証や改訂などございましたらご報告いただけますでしょうか？

また、現状と進捗状況についてご教示いただけますと幸いです。

御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

<全体会での研究計画>

1. 改訂包括診断基準と各臓器疾患診断基準の検証と改訂
2. 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定
3. 患者レジストリの継続実施とデータの解析
4. 全国頻度調査結果の解析と評価
5. 診療ガイドラインの作成
6. AMED 難病実用化研究事業（研究代表者：国立国際医療研究センター・國土典宏）との連携
7. 社会への啓発活動

奈良県立医科大学

糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

お世話になっております。

IgG4 関連下垂体炎の診断基準の検証や改訂はありません。

IgG4 関連下垂体炎に関して私が神戸大学で最近（といっても2019年ですが）行った解析結果を添付いたします。あいにく当日は私自身は他の会があり出席できませんので、大変恐縮ですが必要に応じてご発表をお願いいたします。

もちろん、IgG4 関連下垂体炎について発表されるかどうか、スライドを使用されるかどうか、どのスライドを使用されるか（場合によっては背景とまとめだけでも結構かと思えます）についてもお任せいたします。

もしよろしければ内分泌神経領域分科会の発表内容を後日で結構ですので、ご教示頂けましたら幸いです。

ご不明な点がございましたら、お気軽にご連絡ください。

お手数をおかけいたしますが、どうぞよろしくお願いいたします。

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

河内 泉 先生

いつも大変、お世話になっております。

ご連絡が遅くなりましたこと、大変、申し訳なく、感じております。

肥厚性硬膜炎については進捗はございません。

*単一臓器（肥厚性硬膜炎）での IgG4RD の存在の確認が急務と考えております。現在、症例を集積の方向で動いておりますが、可能であれば、レジストリー研究での解析があると幸いです。

*免疫性神経疾患班会議では、肥厚性硬膜炎の全国調査は現時点では行わない方向です。

R4年度 第1回メール会議 議事録 2022年6月22日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

IgG4 関連疾患「内分泌神経領域分科会」

諸先生方 各位

令和4年度 第1回 IgG4 関連疾患班会議が令和4年7月17日（日）にハイブリッド開催されます。

当分科会は多臓器であることも考慮し、前回同様にメール会議での対応といたしました。

つきましては、ご担当いただいている各臓器疾患診断基準に関し検証や改訂などございましたらご報告いただけますでしょうか？

また、進捗状況について前回ご報告いただいた時点から変わった点がございましたら、合わせてご教示いただけますと幸いです。

御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

奈良県立医科大学

糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

いつもお世話になっております。

ご連絡ありがとうございます。

IgG4 関連下垂体炎については前回から特に追加すべき内容はございません。どうぞよろしくご報告申し上げます。

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

河内 泉 先生

ご連絡ありがとうございます。

特発性肥厚性硬膜炎についての診断基準は、日本神経学会、免疫性神経疾患班会議で確定しております。

IgG4 関連肥厚性硬膜炎については、きわめてまれであるため、症例蓄積（もしくは症例レジストリー）の後、validation が必要と考えており、今年度中に、IgG4RD 班会議の皆様からご協力いただきながら、行なう可能性を模索しております。赤水先生のご意見をいかがでしょうか。ご教授いただければ幸いです。

<<<河内泉先生

ご返信、有難うございます。

先生のお考え通りで良いと思います。

今年度中に、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準を行なう方針でよろしくお願ひします。

内田先生にはそのように返答しておきます。

赤水 尚史

R4年度 第2回メール会議 議事録 2022年12月19日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

IgG4 関連疾患「内分泌神経領域分科会」

諸先生方 各位

令和4年度 第2回 IgG4 関連疾患班会議が令和5年1月8日（日）にハイブリッド開催されます。

当分科会は多臓器であることも考慮し、前回同様にメール会議での対応といたしました。つきましては、ご担当いただいている各臓器疾患診断基準に関し検証や改訂などございましたらご報告いただけますでしょうか？
また、進捗状況について前回ご報告いただいたところから変わった点がございましたら、合わせてご教示いただけますと幸いです。
御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

奈良県立医科大学

糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

大変お世話になっております。

IgG4 関連下垂体炎について、島津先生、金沢大学の川野先生が中心になっておまとめ頂き、私も内容を確認させて頂いた IgG4 関連疾患ガイドライン「画像検査異常」の項目がございますので、添付いたします。

どうぞよろしくお願ひいたします。

1-2 画像検査異常

1-2-3 MRI で下垂体腫大を認める場合、本疾患も念頭に置く (c)

[解説]

IgG4 関連下垂体炎(Shimatsu ら,2009; Leporati ら,2011; AbdelRazek ら,2018; Takagi ら,2021)では、MRI 画像における下垂体腫大および/または下垂体茎肥厚が診断の契機となる。典型的な下垂体炎の画像所見(Caranci ら,2020)として、左右対称で鞍上部に突出した下垂体腫大、側方偏位がない下垂体茎の肥厚、T1 強調画像における下垂体後葉高信号域の消失(尿崩症合併例)、カドリニウムによる造影 MRI にて均一な造影効果が認められることが挙げられる。炎症収束後は下垂体は萎縮し、トルコ鞍内のくも膜腔が拡大することにより、いわゆるトルコ鞍空洞症候群を呈する。一部の例で、腫大した下垂体内に嚢胞形成(Yuen ら,2018)や不均一な造影効果、隣接硬膜の増強を呈する場合がある。他の原因による下垂体炎と鑑別できる画像所見は明らかでない。

MRI 画像で下垂体炎と鑑別を要する疾患には、下垂体腫大および下垂体茎肥厚をきたす数多くの疾患が挙げられる(Langios ら,2022)。病変がトルコ鞍内に限局する場合には下垂体腫瘍(機能性および非機能性下垂体腺腫)、下垂体への転移性腫瘍、ラトケ嚢胞、下垂体卒中、生理的下垂体過形成などとの鑑別が問題となる。下垂体腺腫で見られるトルコ鞍の変形は下垂体炎では認められない。ラトケ嚢胞、下垂体卒中では造影効果が認められないため、これらの病態との鑑別には造影 MRI が有用である。鞍上部腫瘍としては頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、髄膜腫、転移性腫瘍、リンパ腫などが鑑別となる。下垂体茎の周囲に進展する腫瘍が認められる場合にはこれらの腫瘍性病変の可能性が疑われるが、鞍上部の腫瘍により二次的にリンパ球性または肉芽腫性下垂体炎が生じうることに留意しておきたい。画像所見が類似する疾患として特に視床下部に好発するランゲルハンス細胞組織球症、サルコイドーシスが挙げられる。また稀に肉芽腫性多発血管炎、結核もこの領域に肉芽腫性下垂体炎を生じうる。これらの炎症性病変との鑑別は画像のみからは困難であることも多く、それぞれの疾患に特徴的な他の臨床所見や検査所見を利用して鑑別を行う必要がある。頭蓋咽頭腫、ラトケ嚢胞、多発血管炎性肉芽腫症などでは病理所見で IgG4 陽性形質細胞を多数認める場合があり(Nishioka ら,2010)、特に下垂体単独病変の場合には慎重な鑑別診断が必要である。

[背景情報]

間脳下垂体における炎症性疾患は稀であり、病変の首座によって下垂体前葉炎(主に下垂体機能低下、視野障害を呈する)、漏斗下垂体後葉炎(中枢性尿崩症を呈する)または汎下垂体炎(下垂体機能低下と尿崩症を呈する)に分類される(Caturegli ら,2005)。病理学的所見によって、リンパ球性下垂体炎が主体の原発性下垂体炎、下垂体局所病変および全身性疾患に併発する続発性下垂体炎に分けられている。

下垂体疾患における IgG4 関連下垂体炎の発症頻度はまだ十分に明らかではない。Bndo ら(2013)は、下垂体機能低下症や尿崩症を呈した 140 例のうち、IgG4 関連下垂体炎を 7 例(4%)に認め、下垂体炎の 30%を占めていた。また原発性下垂体炎と病理診断された 33 例中 13 例(39%)が IgG4 関連下垂体炎と再診断された(Wambier ら,2022)。

IgG4 関連下垂体炎 115 例の報告をまとめた総説(Amirbaigloo ら,2021)では、男性 72 例(中央値 62 歳)、女性 43 例(38 歳)と性差が見られ、視野障害 31 例、下垂体前葉機能低下 86 例、中枢性尿崩症

70例であり、下垂体前葉障害と尿崩症が合併する汎下垂体炎例が多い。下垂体の単独障害40例(36%)、他臓器のIgG4関連疾患合併75例(64%)であった。合併しやすい他臓器病変として間質性肺炎(28%)、後腹膜線維症(26%)、ミクリッツ病(25%)、自己免疫性膵炎(24%)などがある。自己免疫性膵炎でフォロー中27例のコホートの前向き調査では、4%にIgG4関連下垂体炎、19%にトルコ鞍空洞を認め、IgG4関連下垂体炎の潜在性の合併が比較的多い可能性が示唆されている。特にステロイドで治療中には前葉機能低下症がマスクされうるため、注意が必要である(Kanieら,2019)。

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

河内 泉 先生

いつも大変、御世話になっております。

第4回重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けたワーキンググループでの討議を超えて、検証、改訂はございません。

どうぞよろしくお願い申し上げます。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（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」眼疾患分科会
議事録

令和2年7月21日（火曜）眼疾患分科会メーリングでの報告と討論

出席者

高比良雅之、安積 淳、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、後藤 浩、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実

- 1) 2014年に公表したIgG4関連眼疾患の診断基準の再確認：視神経症の記載がなく、指定難病と認定される臓器障害にも眼疾患の記載がない。
- 2) 前回の厚労科研研究班（岡崎班）で作成した重症度分類の改定案を確認し、その改定案について討議した。
- 3) 全国頻度調査の問題点の抽出に関して、重篤な視機能障害をチェックする項目を確認する。

令和2年12月13日（月曜日）18：00～（WEB会議）

出席者

高比良雅之、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、後藤 浩、鈴木茂伸、曾我部由香、古田実

- 1) 2020年11月27日の分科会長会議での審議事項の報告
 - ① 重症度分類（軽症、中等度、重度の分類基準など）
 - ② 疾患活動性については全体会議で摺り合わせ
 - ③ IgG4関連疾患の全国頻度調査における二次調査票の項目の確認
 - ④ レジストリ登録のお願い

2) 眼科分科会としての審議事項

① IgG4関連眼疾患の診断基準の改訂

以前にメール上で審議した内容も踏まえ改訂案を提示した。特に訂正・追加すべき項目はなかった。今後は、日本眼腫瘍学会での審議などを経て承認をいただく。論文として掲載する場合には、以前に東京医大が中心となって行ったIgG4関連眼疾患の症例群を検討したデータを含めると論文の形としやすい。

② 重症度分類（軽症、中等度、重度の分類基準など）の作成

「重症」の定義について、やはり、眼疾患からは「視神経症」に限るのがよいとの意見で異論はなかった。分科会長会議でも意見があったように、眼科で治療が必要な時期は診断時の視力低下の時期が中心となるので、やはりその時点のカバーする指定難病の診断基準であるべきとの意見が出た。重症の視力の数値を考える際に、「有害事象共通用語基準CTCAE第5版」を基準とするのは一案で、ひとつのボーダーはいずれか片眼が0.5未満となる。ただし、普通運転免許は両眼で0.7ないとパスしないため、その基準も設けてはどうかとの意見がでた。

令和3年7月9日（金曜）眼疾患分科会メーリングでの報告と討論

出席者

高比良雅之、安積 淳、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、後藤 浩、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実

1) IgG4関連眼疾患の診断基準の改訂

改訂案として、新たな注意書きとして「： I) 上記1) 3大病変の他に、視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。 II) Mucosa-associated lymphoid tissue

(MALT) などの眼窩に発症するリンパ腫ではIgG4陽性細胞を多く含むことがあり、慎重な鑑別が必要。」に変更する。この案は次回の日本眼腫瘍学会にて報告し、討議する。

2) 重症度分類（軽症、中等度、重度の分類基準など）の改定

重症は視神経症の発生に限り、「矯正視力が両眼とも 0.7 未満、あるいは片眼が 0.5 未満に低下し、視野異常、限界フリッカー値低下などの眼科検査、血清 IgG4 値や画像所見から IgG4 関連視神経と診断できる場合。」とした。一方で、軽症は「ステロイド内服による標準的な治療を必要とするほどの自覚的および他覚的眼症状がない場合。」と定義し、重症にも軽症にも該当しない症例群を中等症とした。

令和 3 年 1 1 月 2 2 日（月曜日）18：00～（WEB 会議）

出席者

高比良雅之、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、後藤 浩、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実

1) IgG4 関連眼疾患の診断基準の改訂

昨年度の眼疾患分科会で審議した IgG4 関連眼疾患の診断基準の改訂案は、本年度の日本眼腫瘍学会（2021 年 9 月）において公表し、特に質問や訂正などはなかった。ただし、WEB とのハイブリッド開催であり、十分な討議が行えなかったことは否めない。その改訂案のひとつの検証ともなり得る、IgG4 関連眼疾患 378 症例（9 施設）のデータ解析において、視神経症の頻度が提示された。この改定案はそれらの検証とともに来年度の日本眼腫瘍学会においても提示し、また ACR/EULAR が示した classification criteria for IgG4-related disease 2019 との比較検討も含めてコンセンサスを得て、論文の形式で公表する予定である。

2) 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定

重症度分類については、昨年度の眼疾患分科会において、その「重症」のカテゴリーを「視神経症」に限る改定案を提示し、異論がなかったが、その後重症度分類や研究班全体として、重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準を策定する予定となったので、先の改定案はそのまま保留とした。

3) 診療ガイドラインの作成

目下作成中である診療ガイドラインの原案に関して、眼科分科会の担当に相当する 2 つの項目につき検討した。まず第 1 段階の項目である「1-2-2 MRI で（両側性もしくは片側性の）三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる（B）」に関して、その参考文献集を提示し意見を募ったところ、この項目はそもそも「これは強く疑う（A）」に該当すべきではないかとの意見があり、全会一致であった。また、第 1 段階の項目である「2-2-1 腫脹した両眼瞼（下眼瞼も含む）の皮下に硬結が触れる場合、本疾患の可能性が上昇する（b）」に関して、腫脹した両眼瞼とはほとんどの場合に両側涙腺腫大を意味し、「（下眼瞼も含む）」の文章は削除すべきではないかとの意見が出て、これも賛同を得た。参考文献集についての追加の意見は無かった。この件については、依頼先に変更の可否、要否に関して伝えることとした。

4) 第 4 回 IgG4-RD 国際シンポジウムについて

R3 年 12 月に北九州で開催される第 4 回 IgG4-RD 国際シンポジウムでは、眼疾患分科会からは後藤浩先生がシンポジウムを担当することとなっている。改めて分科会員にも開催を周知した。

令和 4 年 6 月 2 2 日（月曜日）18：00～（WEB 会議）

出席者

高比良雅之、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、後藤 浩、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実

1) 診療ガイドラインの作成

目下、検討中の診療ガイドラインのうち、眼疾患分科会に関連する推奨文は、2 つである。まずは第 1 段階として、1-2-2 「MRI で（両側性もしくは片側性の）三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる」という項目を疑いのレベルを（B）として挙げている。また第 2 段階として、2-2-1 「腫脹した両眼瞼（下眼瞼も含む）の皮下に硬結が触れる場合、本疾患の可能性が上昇する（b）」という項目を挙げている。まずは、第 1 段階の 1-2-2 推奨文について、これは、その疑いのレベルを、やはり強く疑う（A）に挙げるべきではないか、との意見がでた。その「特異度」が判るとよいので、それを検証した論文がないか検索する。また、第 2 段階の 2-2-1 推奨文については、両眼瞼腫脹についてのほとん

どの報告はやはり涙腺腫大に関するものであり、あえて「下眼瞼を含むという」注釈は省いてもよいのではないかという提案を改めて確認した。参考文献にあるように、IgG4 関連眼疾患のなかで、涙腺病変が占める割合は80%以上と高率であることが既報で報告されている。これら「IgG4 関連疾患診療ガイドランスにおける眼科関連項目の検討」については、本年9月17～18日に開催される日本眼腫瘍学会で発表する予定である。

2) 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定の第3回ワーキングでの討論・決議内容の報告

本年6月22日(水曜)にZOOMで開催された重症度分類、疾患活動性指標などの策定に関するワーキングの内容を報告した。眼疾患分科会からは、臼井、高比良が委員として出席した。今後は、全身ステロイド治療開始の判断に必要な項目としての「疾患活動性指標」の策定を目標として、各分科会でそのスコア化に必要な項目を検討する予定となった。

3) 「IgG4 関連眼疾患診断基準」の改訂案の公表について

昨年度には、その改定案について、関連学会のひとつである日本眼腫瘍学会で報告した。その改定案の要点は、1) 最も重篤な症状である視神経症の記載を注意書きとして加えたことと、2) 鑑別に重要なリンパ腫はMALTリンパ腫に限らないことも付け加えたことである。この診断基準の改定案を論文として公表することについて意見を募った。マイナーな改訂であるが、その案としては、例えば典型的なIgG4 関連視神経症の症例を提示し、それに加えて過去の論文をレビューするような形はどうかとの意見が出た。その案に基づいて、論文の作成を検討する方針で同意を得た。

令和4年12月23日(金曜日) 18:00～ (WEB会議)

出席者

高比良雅之、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、北川和子、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実

1) 診療ガイドランスの作成

診療ガイドランスの眼疾患分科会に関連する推奨文のうち、1-2-2 「MRIで(両側性もしくは片側性の)三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる」という項目に関して、当初、疑いのレベルを(B)として挙げていたが、その疑いのレベルを、強く疑う(A)に挙げるべきではないか、との意見をエキスパートパネル(川野班長)に戻して合意をいただいた。また、2-2-1 「腫脹した両眼瞼の皮下に硬結が触れる場合、本疾患の可能性が上昇する(b)」についての解説文について、涙腺・唾液腺疾患分科会(高橋裕樹先生)の案との擦り合わせを行った。さらに、パート3:病理診断の項目である「3-1-1 涙腺、唾液腺、または腎に腫大性病変が認められる場合、確定診断のためにその臓器の生検を行う」についての解説文を作成した。

2) 疾患活動性指標の検討

患活動性指標に必要な項目とその評価方法に関し、各分科会に対してグルココルチコイド(GC)の治療適応についてのアンケート調査が実施された。眼疾患に関して、①GC治療開始の判断に必要な項目、②GC治療中の再燃/治療強化の判断に必要な項目、③GC治療の必要性のない項目、を作成した。

3) 「IgG4 関連眼疾患診断基準」の改訂案の公表について

IgG4 関連眼疾患診断基準の改訂案に関して、注意書き「注意: I) 上記1)の3大病変の他に、視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」は、病変と症状が混在した記載になっているので、「注意: I) 視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」に改める案が出され、合意を得た。その論文の作成に関して討議し、2014年のIgG4 関連眼疾患診断基準と同様にJapanese Journal of Ophthalmologyに投稿する案が出された。

4) 包括診断基準の病理に関する記載について

改訂された包括診断基準の病理に関する記載によれば、確定診断には線維化が必須である。しかしIgG4 関連眼疾患で最も多く実施される涙腺生検の病理では時に線維化を見ないので、その場合には確定診断には至らない。この件については全体会議で報告する予定とした。

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診療指針の確立を目指す研究」リンパ節・病理分科会
議事録

リンパ節・病理分科会

2020年7月30日（木）メール会議

出席者：能登原憲司、佐藤 啓、佐藤康晴

内容：IgG4-RD exclusion criteria の validation study について

2020年12月18日（金）web会議

出席者：能登原憲司、佐藤 啓、西村碧フィリーズ、錦織亜沙美、佐藤康晴

内容：

- ・IgG4-RD exclusion criteriaのvalidation studyの途中経過報告
- ・班会議での分科会報告内容

2021年12月9日（木）web会議

出席者：能登原憲司、佐藤 啓、西村碧フィリーズ、錦織亜沙美、佐藤康晴

内容：

- ・IgG4-RD exclusion criteriaのvalidation studyの報告
- ・班会議での分科会報告内容

2022年6月23日（木）web会議

出席者：能登原憲司、佐藤 啓、西村碧フィリーズ、錦織亜沙美、佐藤康晴

内容：

- ・iMCD-IPLにおけるIgG4陽性細胞の検討について
- ・班会議での分科会報告内容

2022年12月16日（金）メール会議

出席者：能登原憲司、佐藤 啓、西村碧フィリーズ、錦織亜沙美、佐藤康晴

内容：

- ・iMCD-IPLにおけるIgG4陽性細胞の検討結果報告
- ・班会議での分科会報告内容

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakamoto M, <u>Moriyama M</u> , Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, <u>Machara T</u> , 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.	<i>Mod Rheumatol</i>	30(2)	379-384	2020
<u>Machara T</u> , <u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u> .	A novel disease entity IgG4-related disease, including so-called Mikulicz's disease and Küttner's tumor.	<i>J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg</i>	46(1)	3-11	2020
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.	RORγt antagonist improves Sjögren's syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25.	<i>Oral Dis</i>	26	766-777	2020
Perugino CA, Kaneko N, <u>Machara T</u> , Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Liu H, Della-Torre E, Murphy SJH, Ghebremichael M, Wallace ZS, Bolster MB, Harvey LM, Mylvaganam G, Tuncay Y, Liang L, Montesi SB, Zhang X, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Sakamoto M, <u>Moriyama M</u> , <u>Nakamura S</u> , Yosef N, Stone JH, Pillai S.	CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	147(1)	368-382	2021
Nakazawa T, <u>Kamisawa T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawa S</u> , Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Naitoh I, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M	Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012)	<i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i>	28(3)	235-242	2021
Floreani A, <u>Okazaki K</u> , <u>Uchida K</u> , Gershwin ME	IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease	<i>J Transl Autoimmun</i>	4	100074	2020

<u>Umehara H</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Goto H</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Ishizaka N</u> , <u>Akamizu T</u> , <u>Sato Y</u> , <u>Kawano M</u>	The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD	<i>Mod Rheumatol</i>	28	1-10	2021
<u>Notohara K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Fukushima N</u> , <u>Furukawa T</u> , <u>Tajiri T</u> , <u>Yamaguchi H</u> , <u>Aishima S</u> , <u>Fukumura Y</u> , <u>Hirabayashi K</u> , <u>Iwasaki E</u> , <u>Kanno A</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Kawashima A</u> , <u>Kojima M</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Kuraishi Y</u> , <u>Mitsuhashi T</u> , <u>Naito Y</u> , <u>Naitoh I</u> , <u>Nakase H</u> , <u>Nishino T</u> , <u>Ohike N</u> , <u>Sakagami J</u> , <u>Shimizu K</u> , <u>Shiokawa M</u> , <u>Uehara T</u> , <u>Ikeura T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u>	Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues	<i>Pathol Int</i>	70(10)	699-711	2020
<u>Zhang J</u> , <u>Lian M</u> , <u>Li B</u> , <u>Gao L</u> , <u>Tanaka T</u> , <u>You Z</u> , <u>Wei Y</u> , <u>Chen Y</u> , <u>Li Y</u> , <u>Li Y</u> , <u>Huang B</u> , <u>Tang R</u> , <u>Wang Q</u> , <u>Miao Q</u> , <u>Peng Y</u> , <u>Fang J</u> , <u>Lian Z</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Xiao X</u> , <u>Zhang W</u> , <u>Ma X</u>	Interleukin-35 Promotes Th9 Cell Differentiation in IgG4-Related Disorders: Experimental Data and Review of the Literature	<i>Clin Rev Allergy Immunol</i>	60(1)	132-145	2021
<u>Notohara K</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Kanno A</u> , <u>Naitoh I</u> , <u>Iwasaki E</u> , <u>Shimizu K</u> , <u>Kuraishi Y</u> , <u>Motoya M</u> , <u>Kodama Y</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Nishino T</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Sakagami J</u> , <u>Ikeura T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u>	Efficacy and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts	<i>Pancreatology</i>	20(5)	834-843	2020
<u>Tanaka A</u> , <u>Mori M</u> , <u>Kubota K</u> , <u>Naitoh I</u> , <u>Nakazawa T</u> , <u>Takikawa H</u> , <u>Unno M</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u>	Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan	<i>J Hepatobiliary Pancreat Sci</i>	27(9)	598-603	2020
<u>Ito T</u> , <u>Tanaka T</u> , <u>Nakamaru K</u> , <u>Tomiyama T</u> , <u>Yamaguchi T</u> , <u>Ando Y</u> , <u>Ikeura T</u> , <u>Fukui T</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Nishio A</u> , <u>Okazaki K</u>	Interleukin-35 promotes the differentiation of regulatory T cells and suppresses Th2 response in IgG4-related type 1 autoimmune pancreatitis	<i>J Gastroenterol</i>	55(8)	789-799	2020
<u>Satou A</u> , <u>Notohara K</u> , <u>Zen Y</u> , <u>Nakamura S</u> , <u>Yoshino T</u> , <u>Okazaki K</u> , <u>Sato Y</u>	Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4-related	<i>Pathol Int</i>	70(7)	391-402	2020

	disease				
Takahashi M, <u>Fujinaga Y</u> , <u>Notohara K</u> , <u>Koyama T</u> , <u>Inoue D</u> , Irie H, Gabata T, Kadoya M, <u>Kawa S</u> , <u>Okazaki K</u> ; Working Group Members of The Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor, Welfare of Japan	Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis	<i>Jpn J Radiol</i>	38(7)	591-612	2020
Tsukuda S, Ikeura T, Ito T, Nakamaru K, Masuda M, Hori Y, Ikemune M, Yanagawa M, Tanaka T, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ando Y, <u>Uchida K</u> , Fukui T, Nishio A, Terasawa R, Tanigawa N, <u>Okazaki K</u>	Clinical implications of elevated serum interleukin-6 in IgG4-related disease	<i>PLoS One</i>	15(1)	e0227479	2020
<u>Masamune A</u> , <u>Kikuta K</u> , <u>Hamada S</u> , Tsuji I, Takeyama Y, <u>Shimosegawa T</u> , <u>Okazaki K</u> ; Collaborators.	Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016	<i>J Gastroenterol</i>	55(4)	462-470	2020
Kakiuchi K, Yoshida K, Uchino M, Kihara T, Kawada K, Akaki K, Yokoyama A, Yamamoto S, Matsuura M, Horimatsu T, Hirano T, Goto N, Inoue Y, Takeuchi Y, Ochi Y, Shiozawa Y, Kogure Y, Watatani Y, Fujii Y, Kim SK, Ko N, Keisuke Kataoka, Tetsuichi Yoshizato1, 7 Masahiro M. Nakagawa, Akinori Yoda1, Yasuhito Nanya, Hideki Makishima1, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Masashi Sanada, Eiji Sugihara, Taka-aki Sato, Takashi Maruyama, Hiroyuki Miyoshi, Shinya Okamoto, Hideaki Okajima, Yoshiharu Sakai, Takaki Sakurai, Hironori Haga, Seiichi Hirota8, Hiroki Ikeuchi, Hiroshi Nakase, Hiroyuki Marusawa, <u>Tsutomu Chiba</u> , Osamu Takeuchi, Satoru Miyano, Hiroshi	Clonal selection in inflammatory bowel disease.	<i>Nature</i>	577	260-265	2020

Seno, Seishi Ogawa.					
Shiokawa M, <u>Seno H</u> , Kodama Y, <u>Chiba T</u> .	Different frequencies of antibody responses in IgG4-related disease.	Arthritis Rheumatol	72(9)	1584-1585	2020
Matsumoto R, Miura S, <u>Kanno A</u> , Ikeda M, Sano T, Tanaka Y, Nabeshima T, Hongou S, Takikawa T, <u>Hamada S</u> , Kume K, <u>Kikuta K</u> , <u>Masamune A</u> .	IgG4-related Sclerosing Cholangitis Mimicking Cholangiocarcinoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration.	Intern Med	59	945-950	2020
Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, <u>Kawa S</u> , Nakamura S, Okazaki K	Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort.	Dig Liver Dis.		Mar 1:S1590-8658(21)00061-X. doi: 10.1016/j.dld.2021.02.009.	2021
Kuraishi Y, Uehara T, Watanabe T, Ashihara N, Ozawa M, Kanai K, <u>Kawa S</u> .	Corticosteroids prevent the progression of autoimmune pancreatitis to chronic pancreatitis.	Pancreatology.	20	1062-1068	2020
Nakata R, Uehara T, Iwaya M, Asaka S, Kobayashi S, Sugano M, Higuchi K, Kusama Y, Nakazawa K, Nakaguro M, Kobayashi M, Tateishi A, Makino M, Kawaguchi K, Maejima T, Ishii K, Sano K, Shimojo H, Hori A, Otsuki T, Hamano H, <u>Kawa S</u> , Ota H.	Immunostaining With Immunoglobulin G Subclass Antibody Cocktail for Diagnosis of Type 1 Autoimmune Pancreatitis.	Int J Surg Pathol.	28	844-849	2020
Ozawa Y, Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Uehara T, Kawakami S, Fujita A, Fujinaga Y, Oguchi K, <u>Kawa S</u> , Hanaoka M.	A comparison of the features of fluorine-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) between IgG4-related disease with bilateral hilar lymphadenopathy and sarcoidosis.	Nagoya J Med Sci.	82	101-111	2020
Fujisawa Y, <u>Mizushima I</u> , <u>Yamada K</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Matsui S</u> , Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, <u>Takahashi H</u> , <u>Nomura H</u> , <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.	31(1)	241-248	2021
<u>Kawa S</u> , Kamisawa T, Notohara K, Fujinaga Y,	Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune	Pancreas.	49	e13-e14	2020

Inoue D, Koyama T, Okazaki K.	Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011.				
<u>Niwamoto T</u> , <u>Handa T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Yamamoto H</u> , <u>Yoshifuji H</u> , Abe H, Matsumoto H, <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	<i>Mod Rheumatol</i>	31(1)	235-240	2021
Yamada Y, Masuda A, Sofue K, Ueshima E, Shiomi H, Sakai A, Kobayashi T, Ikegawa T, Tanaka S, Nakano R, Tanaka T, Kakihara M, Ashina S, Tsujimae M, Yamakawa K, Abe S, Gonda M, Masuda S, Inomata N, Kutsumi H, Itoh T, Murakami T, <u>Kodama Y</u> .	Prediction of pancreatic atrophy after steroid therapy using equilibrium-phase contrast computed tomography imaging in autoimmune pancreatitis.	<i>JGH Open.</i>	4	677-683	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.	<i>J Allergy Clin Immunol</i>	145	785-787	2020
Kawakami Y, Takada Y, Ishigami K, Hirano T, Wagatsuma K, Masaki Y, Murota A, Motoya M, Tsujiwaki M, <u>Takahashi H</u> , <u>Nakase H</u> .	Idiopathic retroperitoneal fibrosis diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy.	<i>JGH Open.</i>	5 (1)	151-152	2020
<u>Kanno A</u> , Ikeda E, Ando K, Nagai H, Miwata T, Kawasaki Y. et al.	The Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis Using Endoscopic Ultrasonography.	<i>Diagnostics</i>	10	on line	2020
Nakamaru K, Tomiyama T, Kobayashi S, Ikemune M, Tsukuda S, Ito T, Tanaka T, Yamaguchi T, Ando Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Takaoka M, <u>Uchida K</u> , Leung PSC, Gershwin ME, <u>Okazaki K</u> .	Extracellular vesicles microRNA analysis in type 1 autoimmune pancreatitis: Increased expression of microRNA-21.	<i>Pancreatology.</i>	20	318-324	2020
<u>Tsuboi H</u> , Iizuka-Koga M, Asashima H, Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F, Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M, Yokosawa	Upregulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease	<i>Mod Rheumatol</i>	30(4)	729-737	2020

M, Kondo Y, Moriyama M, Matsumoto I, <u>Nakamura S</u> , Sumida T.					
Okamoto S, <u>Tsuboi H</u> , Sato R, Terasaki M, Terasaki T, Toko H, Shimizu M, Honda F, Yagishita M, Ohyama A, Kurata I, Abe S, Takahashi H, Osada A, Hagiwara S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T.	IgG4-related pleural disease with aortitis and submandibular glands involvement successfully treated with corticosteroid: case-based review	<i>Rheumatol Int</i>	40(10)	1725-1732	2020
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, <u>Matsui S</u> , Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, <u>Tanaka Y</u> , <u>Tsuboi H</u> , 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	<i>Mod Rheumatol</i>	30(3)	551-557	2020
Funada M, Nakano K, Miyata H, Nawata A, <u>Tanaka Y</u> .	A case of IgG4 type multiple myeloma with diffuse enlargement of the thyroid requiring differentiation from IgG4-related disease.	<i>Internal Med</i>	59	711-714	2020
Kanda R, Kubo S, Nakano K, Kawabe A, Nawata A, Hanami K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y</u> .	A case of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis as a mimicker of IgG4-related diseases.	<i>Mod Rheumatol Case Reports</i>	4	278-282	2020
Ueno M, Nakano K, Miyagawa I, <u>Tanaka Y</u> .	Five cases of IgG4-related diseases with nasal mucosa and sinus involvements.	<i>Internal Med</i>	59	1905-1911	2020
Fujimoto S, Kawabata H, Sakai T, Yanagisawa H, Nishikori M, Nara K, Ohara S, Tsukamoto N, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, <u>Masaki Y</u> .	Optimal treatments for TAFRO syndrome: a retrospective surveillance study in Japan.	<i>Int J Hematol</i>	2021 Sep24; 113:	73-80	2021
Shiroshita K, Kikuchi T, Okayama M, Kasahara H, Kamiya T, Shimizu T, Kurose N, <u>Masaki Y</u> , Okamoto S.	Interleukin-6-producing Intravascular Large B-cell Lymphoma with Lymphadenopathy Mimicking the Histology of Multicentric	<i>Intern Med.</i>	59(23)	3061-3065	2020

	Castleman Disease.				
Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Sacki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. ; Akamizu T, Akiyama M, Barra L, Bateman A, Blockmans D, Brito-Zeron P, Campochiaro C, Carruthers M, Chiba T, Cornell L, Culver E, Darabian S, Deshpande V, Dong L, Ebbo M, Fernández-Codina A, Ferry JA, Fragkoulis G, Frost F, Frulloni L, Hernandez-Molina G, Ji H, Keat K, Kamisawa T, Kawa S, Kobayashi H, Kodama Y, Kubo S, Kubota K, Leng H, Lerch M, Liu Y, Liu Z, Löhr M, Martin-Nares E, Martinez-Valle F, Marvisi C, <u>Masaki Y</u> , Matsui S, Mizushima I, Nakamura S, Nordeide J, Notohara K, Paira S, Popovic J, Ramos-Casals M, Rosenbaum J, Ryu J, Sato Y, Sekiguchi H, Sokol EV, Stone JR, Sun W, Takahashi H, Takahira M, Tanaka Y, Vaglio A, Villamil A, Wada Y, Webster G, Yamada K, Yamamoto M, Yi J, Yi Y, Zamboni G, Zhang W.	The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease.	<i>Ann Rheum Dis</i>	79(1)	77-87	2020
Shimada K, Yamaguchi M, Atsuta Y, Matsue K, Sato K, Kusumoto S, Nagai H, Takizawa J, Fukuhara N, Nagafuji K, Miyazaki K, Ohtsuka E, Okamoto M, Sugita Y, Uchida T, Kayukawa S, Wake A, Ennishi D, Kondo Y, Izumi T, Kin Y, Tsukasaki K, Hashimoto	Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone combined with high-dose methotrexate plus intrathecal chemotherapy for newly diagnosed intravascular large B-cell lymphoma (PRIMEUR-IVL): a multicentre, single-arm, phase	<i>Lancet Oncol</i>	21(4)	593-602	2020

D, Yuge M, Yanagisawa A, Kuwatsuka Y, Shimada S, <u>Masaki Y</u> , Niitsu N, Kiyoi H, Suzuki R, Tokunaga T, Nakamura S, Kinoshita T.	2 trial.				
<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.	<i>Int J Hematol.</i>	111(1)	155-158	2020
Miura K, Tsujimura H, <u>Masaki Y</u> , Iino M, Takizawa J, Maeda Y, Yamamoto K, Tamura S, Yoshida A, Yagi H, Yoshida I, Kitazume K, Masunari T, Choi I, Kakinoki Y, Suzuki R, Yoshino T, Nakamura S, Hatta Y, Yoshida T, Kanno M.	Consolidation with Yttrium-ibritumomab tiuxetan after bendamustine and rituximab for relapsed follicular lymphoma.	<i>Hematol Oncol.</i>	39(1)	51-59	2020
Ohmachi K, Kinoshita T, Tobinai K, Ogawa G, Mizutani T, Yamauchi N, Fukuhara N, Uchida T, Yamamoto K, Miyazaki K, Tsukamoto N, Iida S, Utsumi T, Yoshida I, Imaizumi Y, Tokunaga T, Yoshida S, <u>Masaki Y</u> , Murayama T, Yakushijin Y, Suehiro Y, Nosaka K, Dobashi N, Kuroda J, Takamatsu Y, Maruyama D, Ando K, Ishizawa K, Ogura M, Yoshino T, Hotta T, Tsukasaki K, Nagai H; Japan Clinical Oncology Group.	A randomized phase II/III study of R-CHOP versus CHOP combined with dose-dense rituximab for DLBCL: JCOG0601.	<i>Blood Adv</i>	5(4)	984-993	2020
Shimizu H, <u>Usui Y</u> , Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, <u>Goto H</u> .	Differential tissue metabolic signatures in IgG4-related ophthalmic disease and orbital mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma.	<i>Invest Ophthalmol Vis Sci.</i>	2021 Jan 4;62(1)	15	2021
Tsubota K, <u>Usui Y</u> , Nemoto R, <u>Goto H</u> .	Identification of markers predicting clinical course in patients with IgG4-related ophthalmic disease by unbiased clustering analysis.	<i>J Clin Med.</i>	2020 Dec 17;9(12):4084-4088	2020 Dec 17;9(12):4084. doi:10.3390/jcm91240	2020

				84.	
Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Umezu T, Suwanai H, Kuroda M, <u>Goto H.</u>	Comprehensive gene analysis of IgG4-related ophthalmic disease using RNA sequencing.	<i>J Clin Med.</i>	2020 Oct 27;9(11):3458.	2020 Oct 27;9(11):3458. doi:10.3390/jcm9113458.	2020
Nezu N, <u>Usui Y.</u> , Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Narimatsu A, Umazume K, Yamakawa N, Ohno SI, Takanashi M, Kuroda M, <u>Goto H.</u>	Distinctive tissue and serum microRNA profile of IgG4-related ophthalmic disease and MALT lymphoma.	<i>J Clin Med.</i>	2020 Aug 5;9(8):2530.	2020 Aug 5;9(8):2530. doi:10.3390/jcm9082530.	2020
<u>Takeshima K.</u> , Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, Takahashi Y, <u>Akamizu T.</u>	Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease.	<i>Endocr J.</i>	68(1)	1-6	2021
Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, <u>Takahashi Y.</u> , Oki Y, <u>Akamizu T.</u> , Arima H	Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society	<i>Endocr J</i>	67(4)	373-378	2020
<u>Takahashi Y</u>	MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights.	<i>Eur J Endocrinol.</i>	182(4)	R59-R66	2020
Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, <u>Kawano M.</u> , <u>Yamada K.</u> , Matsui S, <u>Saeki T.</u> , 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.	<i>Mod Rheumatol.</i>	12(4)	460-72	2020
Miyana T, Mizuguchi K, Hara S, Zoshima T, Inoue D, Nishioka R, <u>Mizushima I.</u> , Ito K, Fuji H, <u>Yamada K.</u> , Sato Y, <u>Yanagita M.</u> , <u>Kawano M.</u>	Tertiary lymphoid tissue in early-stage IgG4-related tubulointerstitial nephritis incidentally detected with a tumor lesion of the ureteropelvic junction: a case report.	<i>BMC Nephrol.</i>	22(1)	34	2021

<u>Kawano M</u> , Hara S, Yachie A, Inoue D, <u>Sato Y</u> , Fajgenbaum DC.	HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease.	<i>Rheumatology (Oxford).</i>	60(1)	e3-e4	2021
<u>Saeki T</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Nagasawa T</u> , <u>Ubara Y</u> , <u>Taniguchi Y</u> , <u>Yanagita M</u> , Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, <u>Nomura H</u> , Saito T, <u>Nakashima H</u> .	Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version.	<i>Clin Exp Nephrol.</i>	25(2)	99-109	2021
Ohtsubo K, Yamashita K, Yanagimura N, Suzuki C, Tanimoto A, Nishiyama A, Takeuchi S, Iwaki N, <u>Kawano M</u> , Izumozaki A, Inoue D, Gabata T, Ikeda H, Watanabe M, Yano S.	Multiple Malignant Lymphomas of the Bile Duct Developing after Spontaneous Regression of an Autoimmune Pancreatitis-like Mass.	<i>Intern Med.</i>	60(3)	409-415	2021
<u>Kawano M</u> , Sato Y, Fajgenbaum DC.	Comment on: HHV-8-negative multicentric Castleman disease patients with serological, histopathological and imaging features of IgG4-related disease: reply.	<i>Rheumatology (Oxford).</i>	60(2)	e76-e77	2021
<u>Waseda Y</u> , <u>Yamada K</u> , Mizuguchi K, <u>Ito K</u> , Watanabe S, Zuka M, Ishizuka T, Malissen M, Malissen B, <u>Kawano M</u> , <u>Matsui S</u> .	The pronounced lung lesions developing in LATY136F knock-in mice mimic human IgG4-related lung disease.	<i>PLoS One.</i>	16(3)	e0247173	2021
Hamada-Ode K, Yoshida M, Terada Y, <u>Taniguchi Y</u> .	Is serum cholinesterase level predictor of the extent of organ involvement in IgG4-related disease?	<i>Rheumatol Adv Pract.</i>	4(2)	rkaa031	2020
Kasashima F, Kasashima S, Kawashima A, Matsumoto Y, Yamamoto Y.	Predictors of the progression of immunoglobulin-G4-related abdominal aortic aneurysms after endovascular therapy	<i>Vasc Dis Ther</i>	5	1-7	2020
Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Matsumoto Y, Yamamoto Y, Ozaki S, Takemura H.	Adventitial matrix metalloproteinase production and distribution of immunoglobulin G4-related abdominal aortic aneurysms.	<i>J Vasc Surgery Vasc Sci</i>	1	151-165	2020
Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Matsumoto Y, Yamamoto	Exacerbation of immunoglobulin G4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm after	<i>Pathology Int</i>	70(10)	812-819	2020

Y, Ozaki S. P	endovascular repair.				
Oyama-Manabe N, Manabe O, Tsuneta S, <u>Ishizaka N.</u>	RadioGraphics Update: IgG4-related Cardiovascular Disease from the Aorta to the Coronary Arteries	Radiographics	40	E29-E32	2020
Komatsu M, <u>Yamamoto H.</u> , Yasuo M, Ushiki A, Nakajima T, Uehara T, Kawakami S, Hanaoka M.	The utility of serum C-C chemokine ligand 1 in sarcoidosis: A comparison to IgG4-related disease.	Cytokine	133	155123	2020
Matsuo T, Tanaka T, <u>Sato Y.</u> , Kataoka H, Uka M, Ennishi D, Yano T.	Follow-up with serum IgG4-monitoring in 8 patients with IgG4-related disease diagnosed by a lacrimal gland mass.	J Clin Exp Hematop.	61 (1)		2021
Nishimura MF, Igawa T, Gion Y, Tomita S, Inoue D, Izumozaki A, Ubara Y, Nishimura Y, Yoshino T, <u>Sato Y.</u>	Pulmonary manifestations of plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: a clinicopathological study in comparison with IgG4-related disease.	J Pers Med.			2020
Tachibana T, Orita Y, Wani Y, Komatsubara Y, Kuroda K, Naoi Y, Gion Y, Makino T, Nishizaki K, <u>Sato Y.</u>	Application of lip biopsy for the histological diagnosis of immunoglobulin G4-related disease.	Ear Nose Throat J.			2020
Takahashi M, Oka A, Kariya S, Gion Y, <u>Sato Y.</u> , Iwasaki S, Oyamada S, Matsubara A, Okano M.	IgG4 expression in patients with eosinophilic otitis media.	ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.			2021
Uchino K, <u>Notohara K.</u> , <u>Uehara T.</u> , Kuraishi Y, Itakura J, Matsukawa A	Utility of gastric biopsy in diagnosing IgG4-related gastrointestinal disease	Pathol Int	71(2)	124-134	2021
Toyohara T, <u>Nakazawa T.</u> , Zakharia K, Shimizu S, Miyabe K, Harada K, <u>Notohara K.</u> , Yamada T, Hayashi K, <u>Naitoh I.</u> , Hayashi K, Kataoka H	IgG4-related Sclerosing Cholangitis Complicated with Cholangiocarcinoma and Detected by Forkhead Box P3 Immunohistochemical Staining	Intern Med	60(6)	859-866	2021
Suzuki R, Okada R, Muto M, Takagi T, Sugimoto M, Irie H, Nakamura J, Takasumi M, Kato T, Hashimoto M, <u>Notohara K.</u> , Suzuki O, Hashimoto Y, Hikichi T, Marubashi S, Ohira H	Rare coincidence of intraductal papillary mucinous neoplasm and type 1 autoimmune pancreatitis	Clin J Gastroentero	13(6)	1315-1321	2020

神澤輝実、千葉和郎、 菊山正隆	自己免疫性膵炎	medicina	58(3)	516-521	2021
神澤輝実、千葉和郎、 菊山正隆	自己免疫性膵炎の最前線： 序文	胆と膵	41(10)	917-919	2020
神澤輝実	自己免疫性膵炎の画像診断 のためのガイドンス作成に 向けて	Current Therapy	38(7)	736	2020
神澤輝実	自己免疫性膵炎と IgG4 関 連硬化性胆管炎	肝胆膵治療研究 会誌	16(1)	5-13	2020
神澤輝実	IgG4 関連硬化性胆管炎	SRL 宝函	41(1)	41-44	2020
岡崎 和一, 川 茂幸, 神 澤 輝実, 池浦 司, 糸井 隆夫, 伊藤 鉄英, 乾 和 郎, 入澤 篤志, 内田 一 茂, 大原 弘隆, 窪田 賢 輔, 児玉 裕三, 清水 京 子, 殿塚 亮祐, 中沢 貴 宏, 西野 隆義, 能登原 憲司, 藤永 康成, 正宗 淳, 山本 洋, 渡辺 貴之, 下瀬川 徹, 乾 和郎, 岡 崎 和一, 神澤 輝実, 川 茂幸, 窪田 賢輔, 清水 京子, 中沢 貴宏, 能登 原 憲司, 正宗 淳, 白鳥 敬子, 川野 充弘, 西山 利正, 竹山 宜典, 井上 大, 入江 裕之, 岩崎 栄 典, 植木 敏晴, 上原 剛, 菅野 敦, 洪 繁, 阪上 順一, 新倉 則和, 多田 稔, 濱野 英明, 平野 賢 二, 廣岡 芳樹, 増田 充 弘, 水野 伸匡, 吉田 仁,	自己免疫性膵炎診療ガイド ライン 2020(解説)	膵臓	35 巻 6 号	465-550	2020
吉藤 元	IgG4 関連疾患のモデル動物 と病因	炎症と免疫	28(4)	315-20	2020
田中良哉	IgG4 関連疾患の治療	リウマチ科	63	305-312	2020
中山田真吾、田中良哉	IgG4 関連疾患の末梢血リン パ球フェノタイプ	Current Therapy	38	737	2020
田中良哉、久保智史、 井上嘉乃、中山田真吾	IgG4 関連疾患における免疫 細胞とサイトカイン	炎症と免疫	28	304-309	2020

臼井嘉彦, 坪田欣也, 禰津直也, 清水広之, 朝蔭正樹, 脇田 遼, 成松明知, 馬詰 和比古, 馬詰 朗比古, 嶺崎輝海, 小川麻里奈, 根本 怜, 山川直之, 國見敬子, 柳田千紘, 松島亮介, 川上撰子, 小松紘之, 丸山勝彦, 毛塚剛司, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩, 黒田雅彦, 高梨正勝, 斎藤 彰, 杉本昌弘, 山口剛史, 富田洋平, 栗原俊英, Friedlander M, Smith L E.H..	炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで	日眼会誌	125	230-264	2021
後藤 浩	IgG4 関連眼疾患の診断と治療	カレントセラピー	38	705-709	2020
高比良 雅之	眼窩の良性腫瘍・腫瘍性病変と神経眼科	神経眼科	37	370-377	2020
高比良 雅之	IgG4 関連眼疾患の概念と画像診断のポイントについて教えてください	あたらしい眼科	37	381-386	2020
佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、野村英樹、斉藤喬雄、中島衡	IgG4 関連腎臓病診断基準 2020(IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 改訂版)	日腎会誌	63(2)	187-197	2021
水島伊知郎、川野充弘	IgG4 関連疾患の後腹膜・大動脈病変	リウマチ科	63(3)	298-304	2020
山本 洋, 小松 雅宙, 小沢 陽子, 安尾 将法, 上原 剛, 川上 聡, 小口和浩, 川 茂幸, 久保 恵嗣, 松井 祥子	【サルコイドーシス:最新の話題-世界サルコイドーシス・肉芽腫性疾患学会(WASOG)2019-】IgG4 関連呼吸器疾患(解説/特集)	呼吸器内科	38 巻 6号	525-531	2020
小松 雅宙, 山本 洋, 曾根原 圭, 町田 良亮, 市山 崇史, 牛木 淳人, 安尾 将法, 本田 孝行, 花岡 正幸	サルコイドーシス、IgG4 関連疾患における血清 CCL1 の検討	日本呼吸器学会誌	9 巻増刊	205	2020
早稲田優子、西 耕一	IgG4 関連疾患とアレルギー	日本医事新報	5028	51-52	2020

	Th2 優位の免疫反応 さらなる病態解明が求められる (Q&A)				
<u>松井祥子</u>	IgG4 関連呼吸器疾患の診断と治療	Current Therapy	38	32-38	2020
<u>松井祥子</u>	IgG4 関連呼吸器疾患 最新の話	日本内科学会誌	109	1595 – 1601	2020
<u>能登原憲司</u> , <u>檜垣浩一</u>	IgG4 関連疾患の消退像—実症例に基づく病理学的考察	医学のあゆみ	276(2)	141-146	2021
<u>能登原憲司</u>	硬化性胆管炎の病理	胆道	34(5)	282-839	2020
<u>高橋正明</u> , <u>藤永康成</u> , <u>能登原憲司</u> , <u>小山貴</u> , <u>井上大</u> , <u>入江裕之</u> , <u>蒲田敏文</u> , <u>角谷真澄</u> , <u>川茂幸</u> , <u>岡崎和一</u>	自己免疫性膵炎の診断における画像診断のためのガイドダンス	胆と膵	41(10)	985-997	2020
<u>能登原憲司</u>	自己免疫性膵炎の生検診断のためのガイドダンス	胆と膵	41(10)	973-977	2020
<u>能登原憲司</u>	1 型自己免疫性膵炎の病理生検診断のための再評価	膵臓	35(4)	272-279	2020
<u>能登原憲司</u>	IgG4 関連リンパ節疾患の鑑別診断	カレントセラピー	38(7)	710-715	2020
<u>能登原憲司</u>	【胆膵疾患における病理診断の up to date～形態学から分子病理まで～】自己免疫性膵炎	胆と膵	41(6)	535-540	2020
<u>能登原憲司</u>	【消化器領域における IgG4 関連疾患】IgG4 関連消化管病変	消化器内科	2(4)	99-106	2020
<u>内野かおり</u> , <u>能登原憲司</u>	【免疫組織化学 実践的な診断・治療方針決定のために】(第4部)非腫瘍性・全身性疾患への応用 IgG4 関連疾患	病理と臨床	38 巻臨増	325-329	2020
<u>石川秀樹</u> , <u>池浦司</u> , <u>岡崎和一</u>	自己免疫性膵炎の最前線、コラム②: IgG4 関連疾患患者レジストリ.	胆と膵	41, 10	1031-1035	2020

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	Pub Med ID
Fujita Y, Iwata S, Nakano K, Nakayamada S, Miyzaki Y, Kawabe A, Korekoda-Yoshinari H, Nawata A, Tanaka Y.	A case of simultaneous onset of highly active systemic lupus erythematosus and IgG4-related renal disease.	Mod Rheumatol Case Reports	2022 Jun 24;6(2)	178-182	2022	35084041
Nagahata K, Kanda M, Kamekura R, Sugawara M, Yama N, Suzuki C, Takano K, Hatakenaka M, Takahashi H.	Abnormal [18F] fluorodeoxyglucose accumulation to tori tubarius in IgG4-related disease	Ann Nucl Med	36 (2)	200-207	2022年 2月	34748155
Atsushi Kanno, Ichiro Yasuda, Atsushi Irisawa, Kazuo Hara, Reiko Ashida, Takuji Iwashita, Mamoru Takenaka, Akio Katanuma, Tetsuya Takikawa, Kensuke Kubota, Hironari Kato, Yousuke Nakai, Shomei Ryozaawa, Masayuki Kitano, Hiroyuki Isayama, Hideki Kamada, Yoshinobu Okabe, Keiji Hanada, Koushiro Ohtsubo, Shinpei Doi, Hiroyuki Hisai, Goro Shibukawa, Hiroo Imazu, Atsushi Masamune,	Adverse events of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for histologic diagnosis in Japanese tertiary centers: Multicenter retrospective study.	Dig Endosc.	November 2021 33 (7)	1146-57	2021	33284491
Notohara K	Biopsy diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis: Does it bring a conclusion or confusion?	DEN Open doi: 10.1002/deo2.82	2021 Dec 7;2(1)	e82	2021	35310716
Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K, Inoue D, Okuda T, Sugiyama K.	Cases with IgG4-related ophthalmic disease with mass lesions surrounding the optic nerve.	Am J Ophthalmol Case Rep.	Volume 25, March 2022	1013-24	2022	35146198
Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, Rafiul Haque ASM, Furusho K, Sakamoto M, Kai K, Kibe K, Hatakeyama-Furukawa S, Ito-Ohta M, Maehara T, <u>Nakamura S.</u>	CD163+ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NFκB signaling.	Arthritis Rheumatol.	Volume74, Issue5 May 2022	892-901	2022	34907668
Kohei Yamakawa, Arata Sakai, Masato Komatasu, Yuzo Kodama	Changes in imaging features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholecystitis	Dig Liver Dis.	Volume 53, Issue 11, November 2021	1511-1512	2021	32900646

Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Yoshizawa A, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T.	Clinical characteristics of immunoglobulin G4-positive interstitial pneumonia	ERJ Open Res.	2021 Aug 31;7(3)	0031 7- 2021	2021	34476246
Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, <u>Nakamura S</u> , Okazaki K	Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort	Digest Liver Dis	2021 Oct;53(10)	1308 - 1314	2021	33664004
Goto H, Ueda SI, Nemoto R, Ohshima KI, Sogabe Y, Kitagawa K, Ogawa Y, Oyama T, Furuta M, Azumi A, Takahira M.	Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study.	Jpn J Ophthalmol.	2021 Sep;65(5)	651- 656	2021	34146222
Goto H, Yamakawa N, Komatsu H, Asakage M, Tsubota K, Ueda SI, Nemoto R, Umazume K, Usui Y, Mori H.	Clinico-epidemiological analysis of 1000 cases of orbital tumors.	Jpn J Ophthalmol.	2021 Sep;65(5)	704- 723	2021	34313901
Yoshida, N., Y. Mano, T. Matsuda, Y. Sano, K. Inoue, R. Hirose, O. Dohi, Y. Itoh, A. Goto, T. Sobue, Y. Takeuchi, T. Nakayama, M. Muto and H. Ishikawa	Complications of colonoscopy in Japan: An analysis using large-scale health insurance claims data.	J Gastroenterol Hepatol	2021 October 36(10)	2745 - 2753	2021	33913562
Notohara K, Kamisawa T, Furukawa T, Fukushima N, Uehara T, Kasashima S, Iwasaki E, Kanno A, Kawashima A, Kubota K, Kuraishi Y, Motoya M, Naitoh I, Nishino T, Sakagami J, Shimizu K, Tomono T, Aishima S, Fukumura Y, Hirabayashi K, Kojima M, Mitsuhashi T, Naito Y, Ohike N, Tajiri T, Yamaguchi H, Fujiwara H, Ibuki E, Kobayashi S, Miyaoka M, Nagase M, Nakashima J, Nakayama M, Oda S, Taniyama D, Tsuyama S, Watanabe S, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K,	Concordance of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis and its distinction from pancreatic ductal adenocarcinoma with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy specimens: an interobserver agreement study.	Virchows Arch.	2022 Mar;480(3)	565- 575	2022	34820715

Yasuki Hori, Suresh T Chari, Yoshihisa Tsuji, Naoki Takahashi, Dai Inoue, Phil A Hart, Takeshi Uehara, Masayasu Horibe, Satoshi Yamamoto, Akira Satou, Lizhi Zhang, Kenji Notohara, Itaru Naitoh, Takahiro Nakazawa	Diagnosing Biliary Strictures: Distinguishing IgG4-Related Sclerosing Cholangitis From Cholangiocarcinoma and Primary Sclerosing Cholangitis	Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.	2021 Jun 10;5(3)	535-541	2021	34195545
Haruma, K., M. Kato, K. Kawada, T. Murao, S. Ono, M. Suehiro, S. Hori, F. Sasaki, T. Koike, S. Kitamura, O. Dohi, H. Kanzaki, N. Yagi, K. Hashiguchi, S. Oka, K. Katada, R. Shimoda, K. Mizukami, T. Takeuchi, S. Katsuki, M. Tsuda, Y. Naito, T. Kawano, K. Mori and H. Ishikawa	Diagnostic ability of linked color imaging in ultraslim endoscopy to identify neoplastic lesions in the upper gastrointestinal tract.	Endosc Int Open	2022 Jan 14;10(1)	E88-E95	2022	35047338
Pierson SK, Shenoy S, Oromendia AB, Gorzewski AM, Langan Pai RA, Nabel CS, Ruth JR, Parente SAT, Arenas DJ, Guilfoyle M, Reddy M, Weinblatt M, Shadick N, Bower M, Pria AD, Masaki Y, Katz L, Mezey J, Beineke P, Lee D, Tandler C, Kambayashi T, Fosså A, van Rhee F, Fajgenbaum DC..	Discovery and validation of a novel subgroup and therapeutic target in idiopathic multicentric Castleman disease.	Blood Advances	2021 Sep 14;5(17)	3445 - 3456.	2021	34438448
Ogawa-Ochiai, K., K. Osuga, T. Nozaki, Y. Tazuke, S. Sakai, S. Uehara, R. Hoshi, H. Ishikawa, K. Yoshimura and H. Okuyama	Effect of Japanese Kampo medicine, eppikajutsuto, in patients with lymphatic malformation: A retrospective observational study.	Medicine (Baltimore)	2021 Dec 23;100(51)	e28420	2021	34941189
Ren H, Mori N, Hamada S, Takasawa C, Mugikura S, Masamune A, Takase K	Effective apparent diffusion coefficient parameters for differentiation between mass-forming autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma	Abdom Radiol (NY)	2021 Apr;46(4)	1640 - 1647	2021	33037891

Hashimoto, D., S. Sato, H. Ishikawa, Y. Kodera, K. Kamei, S. Hirano, T. Fujii, K. Uemura, A. Tsuchida, S. Yamada, T. Yamamoto, K. Hirota and M. Sekimoto	Efficacy of active hexose correlated compound on survival of patients with resectable/borderline resectable pancreatic cancer: a study protocol for a double-blind randomized phase II study.	Trials	2022 Feb 12;23(1)	135	2022	35151367
Kanno A, Tamada K, Fukushima N, Lefor AK, Yamamoto H.	Endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition for the histopathological diagnosis of autoimmune pancreatitis.	J Med Ultrason	2021 Oct;48(4)	555-563	2021	34669069
Kanno A, Miwata T, Nagai H, Ikeda E, Ando K, Kawasaki Y, Tada Y, Yokoyama K, Tamada K, Fukushima N, Kawarai Lefor A, Yamamoto H.	Endoscopic ultrasound-guided pancreatic sampling for the histopathological diagnosis of autoimmune pancreatitis.	Dig Endosc.	2022 Mar;34(3)	420-427	2022	34233051
Kubo S, Kanda R, Nawata A, Miyazaki Y, Kawabe A, Hanami K, Nakatsuka K, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y.	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis exhibits T cell activation and IgG4 immune response in the tissue.	RMD Open	2022 Mar;8(1)	e002086	2022	35260476
Watanabe K, Kamisawa T, Chiba K, Kikuyama M, Nakahodo J, Igarashi Y	Gallbladder wall thickening in patients with IgG4-related diseases, with special emphasis on IgG4-related cholecystitis	Scand J Gastroenterol	2021 Dec;56(12)	1456 - 1461	2021	34486468
Sakaguchi, T., S. Sato, D. Hashimoto, T. Yamamoto, S. Yamaki, S. Hirooka, M. Ishida, T. Ikeura, K. Inoue, M. Naganuma, H. Ishikawa and M. Sekimoto	High tumor budding predicts a poor prognosis in resected duodenal adenocarcinoma.	Surg Today	2022 Jun;52(6)	931-940	2022	34988677
Notohara K	Histological features of autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis with a correlation with imaging findings	J Med Ultrason	2021 Oct;48(4)	581-594	2021	34669070
Tanaka Y, Takikawa T, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Miura S, Yoshida N, Hongo S, Matsumoto R, Sano T, Ikeda M, Unno M, Masamune A	IgG4-related diaphragmatic inflammatory pseudotumor	Intern Med	2021 Jul 1;60(13)	2067 - 2074	2021	33518577
Kinugawa Y, Uehara T, Iwaya M, Asaka S, Kobayashi S, Nakajima T, Komatsu M, Yasuo M, Yamamoto H, Ota H.	IL-6 expression helps distinguish Castleman's disease from IgG4-related disease in the lung.	BMC Pulm Med.	2021 Jul 10;21(1)	219	2021	34246246

Tanaka A, Notohara K.	Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective.	Heparol Res	2021 Aug;51(8)	850-859	2021	34165225
Kamisawa T	Immunoglobulin G4-related Disease: A New Systemic Disease Emerging in Japan	JMA Journal	2022 Jan 17;5(1)	23-35	2022	35224257
Watanabe, M., H. Ishikawa, S. Ishiguro and M. Mutoh	Importance of sessile serrated lesions in a patient with familial adenomatous polyposis.	Clin J Gastroenterol	2021 Dec;14(6)	1667 - 1670	2021	34455522
Asami Nishikori, Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, Yasuharu Sato	Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease	Pathol Int.	2022 Jan;72(1)	43-52	2022	34762752
Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, Kawahara H, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Hara S, Ito K, Fujii H, Kawano M.	Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis.	Mod Rheumatol.	2021 Nov;31(6)	1164 - 1170	2021	33491522
Zhou, T., Y. Hirayama, Y. Tsunematsu, N. Suzuki, S. Tanaka, N. Uchiyama, Y. Goda, Y. Yoshikawa, Y. Iwashita, M. Sato, N. Miyoshi, M. Mutoh, H. Ishikawa, H. Sugimura, K. Wakabayashi and K. Watanabe	Isolation of New Colibactin Metabolites from Wild-Type Escherichia coli and In Situ Trapping of a Mature Colibactin Derivative.	J Am Chem Soc	2021 Apr 14;143(14)	5526 - 5533	2021	33787233
Tomita, N., H. Ishida, K. Tanakaya, T. Yamaguchi, K. Kumamoto, T. Tanaka, T. Hinoi, Y. Miyakura, H. Hasegawa, T. Takayama, H. Ishikawa, T. Nakajima, A. Chino, H. Shimodaira, A. Hirasawa, Y. Nakayama, S. Sekine, K. Tamura, K. Akagi, Y. Kawasaki, H. Kobayashi, M. Arai, M. Itabashi, Y. Hashiguchi, K. Sugihara and R. Japanese Society for Cancer of the Colon	Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2020 for the Clinical Practice of Hereditary Colorectal Cancer.	Int J Clin Oncol	2021 Aug;26(8)	1353 - 1419	2021	34185173

Shimodate Y, Notohara K, Mizuno M	Non-demarcated nodular and flat lesion in the oropharynx associated with immunoglobulin G4-related disease	Indian J Gastroenterol	2022 Jan 3	doi: 10.1007/s12664-021-01196-2	2022	34981442
Kaneko N, Moriyama M, Maehara T, Chen H, Miyahara Y, Nakamura S.	Orchestration of Immune Cells Contributes to Fibrosis in IgG4-Related Disease.	Immuno	2022, 2(1)	170-184	2022	
Macinga P, Bajer L, Del Chiaro M, Chari ST, Dite P, Frulloni L, Ikeura T, Kamisawa T, Kubota K, Naitoh I, Okazaki K, Pezzilli R, Vujasinovic M, Spicak J, Hucl T, L�hr M.	Pancreatic cancer in patients with autoimmune pancreatitis: A scoping review.	Pancreatolog y	2021 Aug;21(5)	928-937.	2021	33775564
Honda F, Tsuboi H, Ono Y, Abe S, Takahashi H, Ito K, Yamada K, Kawano M, Kondo Y, Asano K, Tanaka M, Malissen M, Malissen B, Matsumoto I, Sumida T	Pathogenic roles and therapeutic potential of the CCL8-CCR8 axis in a murine model of IgG4-related sialadenitis	Arthritis Res Ther	2021 Aug 14;23(1)	214	2021	34391459
Kawabata H, Fujimoto S, Sakai T, Yanagisawa H, Kitawaki T, Nara K, Hagihara M, Yamamoto H, Tanimizu M, Kato C, Origuchi T, Sunami K, Sunami Y, Masunari T, Nakamura N, Kobayashi M, Yamagami K, Miura K, Takai K, Aoki S, Tsukamoto N, Masaki Y.	Patient's age and D-dimer levels predict the prognosis in patients with TAFRO syndrome.	Int J Hematol.	2021 Aug;114(2)	179-188	2021	33929719
Mizushima I, Yamano T, Kawahara H, Hibino S, Nishioka R, Zoshima T, Hara S, Ito K, Fujii H, Nomura H, Kawano M.	Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice.	Rheumatology (Oxford).	2021 Jul 1;60(7)	3317 - 3325	2021	33313857
Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, Kurose N, Ozaki S, Ikeda H, Harada K,	Regional disturbance of the distribution of T regulatory cells and T helper cells associated with irregular-shaped germinal centers in immunoglobulin G4-related sialadenitis	Virchows Archiv	2021 Dec;479(6)	1221 - 1232	2021	34415430
Mizushima I, Kawano M.	Renal Involvement in Retroperitoneal Fibrosis: Prevalence, Impact and Management Challenges.	Int J Nephrol Renovasc Dis.	2021 Jul 29;14	279-289	2021	34349543

Masataka Yokode, Masahiro Shiokawa, Yuzo Kodama,	Review of Diagnostic Biomarkers in Autoimmune Pancreatitis: Where Are We Now?	Diagnostics (Basel)	2021 Apr 25;11(5)	770	2021 Apr 25	33923064
Ikemune M, Uchida K, Tsukuda S, Ito T, Nakamaru K, Tomiyama T, Ikeura T, Naganuma M, Okazaki K.	Serum free light chain assessment in type 1 autoimmune pancreatitis.	Pancreatolog y.	2021 Apr;21(3)	658-665	2021	33741268
Mizushima I, Konishi M, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Zoshima T, Hara S, Ito K, Fujii H, Yamada K, Kawano M.	Serum IgG4 levels at diagnosis can predict unfavorable outcomes of untreated patients with IgG4-related disease.	Sci Rep.	2021 Jun 25;11(1)	13341	2021	34172819
Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M	The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD.	Mod Rheumatol.	2021 May;31(3)	529-533	2021	33274670
Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A, Kawa S, Kamisawa T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society.	The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis.	J Gastroenterol	2021 Oct;56(10)	869-880.	2021	34426870
Mure, K., S. Tomono, M. Mure, M. Horinaka, M. Mutoh, T. Sakai, H. Ishikawa and K. Wakabayashi	The Combination of Cigarette Smoking and Alcohol Consumption Synergistically Increases Reactive Carbonyl Species in Human Male Plasma.	Int J Mol Sci	2021 Aug 22;22(16)	9043	2021	34445749

Yamamoto M, Nojima M, Kamekura R, Kuribara-Souta A, Uehara M, Yamazaki H, Yoshikawa N, Aochi S, Mizushima I, Watanabe T, Nishiwaki A, Komai T, Shoda H, Kitagori K, Yoshifuji H, Hamano H, Kawano M, Takano KI, Fujio K, Tanaka H.	The differential diagnosis of IgG4-related disease based on machine learning.	Arthritis Res Ther.	2022 Mar 19;24(1)	71	2022	35305690
Nishikori A, Nishimura Y, Shibata R, Ohshima K, Gion Y, Ikeda T, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y.	Upregulated Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma with IgG4-Positive Cells.	Int J Mol Sci.	2021 Apr 15;22(8)	4083	2021	33920932
Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H, Kawano M.	Validation of the 2019 ACR/EULAR criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multicentre retrospective study by the IgG4-related kidney disease working group of the Japanese Society of Nephrology.	Ann Rheum Dis.	2021 Jul;80(7)	956-957	2021	33622687
Kanno A, Lefor AK, Yamamoto H.	What is the background for the histological diagnosis of autoimmune pancreatitis?	Dig Endosc.	2021 Nov;33(7)	1073 - 1074	2021	33377548
前原 隆、宗村龍祐、村上祐香、 <u>中村誠司</u>	IgG4 関連疾患の病態	臨床免疫・アレルギー科	75(4)	443-446	2021	
正木康史、坂井知之.	Castleman 病とその周辺疾患.	Medical Practice	38(11)	1705 - 1707,	2021	
<u>能登原憲司</u> 、 <u>檜垣浩一</u>	IgG4 関連疾患の消退像—実症例に基づく病理学的考察	医学のあゆみ	276(2)	141-146	2021	
正木康史、藤本信乃、柳澤浩人、坂井知之、川端浩.	Castleman 病の診断と治療.	血液内科	82(1)	107-111	2021	
大久保直紀、中山田真吾、田中良哉	IgG4 関連疾患における M2 マクロファージの役割	血液内科	83	43-49	2021	
正木康史、上田祐輔、柳澤浩人、在田幸太郎、坂井知之.	血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫の神経症状.	血液内科	83(6)	767-771	2021	
瀧本洋一、入澤篤志、星恒輝、山部茜子、井澤直哉、山宮知、永島一憲、水口貴仁、岩崎栄典	慢性膵炎・早期慢性膵炎・自己免疫性膵炎の EUS 診断	消化器内視鏡	33	1403 - 1410	2021	
市川智巳、松井祥子	自然リンパ球	消化器病サイエンス	5(2)	37(101)	2021	

能登原憲司	【キーワード】 M2 マクロファージ	消化器病学サイエンス	5(2)	35	2021	
中沢貴宏、神澤輝実、岡崎和一、川茂幸、田妻進、西野隆義、井上大、内藤格、渡辺貴之、能登原憲司、窪田賢輔、大原弘隆、田中篤、滝川一、正宗淳、海野倫明	IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020	胆道	35(4)	593-601	2021	
梅原久範、岡崎和一、川茂幸、高橋裕樹、後藤浩、松井祥子、石坂信和、赤水尚史、佐藤康晴、川野充弘、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究班	特別寄稿 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic(RCD) Criteria for IgG4-RD	日本内科学会雑誌	10(5)	962-969	2021	
吉藤元、吉崎和幸.	慢性リンパ節腫大疾患—その鑑別と病態考察—	日本内科学会雑誌.	110(10)	2278-85	2021	
能登原憲司	【治療方針を変える病理所見：診療ガイドラインと治療戦略】 IgG4 関連疾患	病理と臨床	39(臨増)	274-278	2021	
松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ No 19 呼吸器症候群 (第3版) III	III	313-318	2021	
神澤輝実	消化器内科医のための IgG4 関連疾患 巻頭言	臨床消化器内科	36(6)	581-582	2021	
能登原憲司	【消化器内科医のための IgG4 関連疾患】 IgG4 関連消化管病変	臨床消化器内科	36(6)	675-679	2021	
能登原憲司	【グローバルな観点からみた膵疾患 update】 膵炎の組織学的診断基準—国際コンセンサスと課題	膵臓	36(4)	212-219	2021	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年	Pub Med ID
Nakayama Y, Mizuno H, Sawa N, Suwabe T, Yamanouchi M, Ikuma D, Hasegawa E, Hoshino J, Sekine A, Oba Y, Kono K, Kinowaki K, Ohashi K, Suzuki K, <u>Sato Y</u> , Shimizu A, Yamaguchi Y, Ubara Y.	A Case of Adolescent-onset TAFRO Syndrome with Malignant Nephrosclerosis-like Lesions	Intern Med.	Online ahead of print.	doi: 10.2169/internalmicine.0529-22	2022	36517029
Kachi K, <u>Naitoh I</u> , Ban T, Hayashi K, Yoshida M, Hori Y, Natsume M, Kato A, Kito Y, Saito K, Matsuo Y, Kato H, Naiki-Ito A, Takahashi S, <u>Notohara K</u> , Kataoka H	A Case of Concomitant Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and Type 1 Autoimmune Pancreatitis: A Potential Issue in the Diagnosis of Carcinoma by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Biopsy	Intern Med	2023 Feb 15;62(4)	545-551	2023	35831103
Maeda N, <u>Tanoue S*</u> , Fujino Y, Hinokuchi M, Arima S, Sasaki F, Hashimoto S, Kanmura S, Higashi M, <u>Ido A</u>	A Case of Focal Type 2 Autoimmune Pancreatitis Mimicking Pancreatic Cancer: Treatment with Neoadjuvant Chemotherapy and Surgery	Intern Med.	Online ahead of print.	doi: 10.2169/internalmedicine.0224-22	2022	36543207
Fujita Y, Iwata S, Nakano K, <u>Nakayamada S</u> , Miyazaki Y, <u>Kawabe A</u> , Korekoda-Yoshinari H, Nawata A, <u>Tanaka Y</u>	A case of simultaneous onset of highly active systemic lupus erythematosus and IgG4-related renal disease.	Mod Rheumatol Case Rep.	2022 Jun 24;6(2)	178-182	1/27 2022	35084041
Ito T, <u>Ikeura T</u> , <u>Notohara K</u> , Masuda M, Nakamaru K, Nakayama S, Shimatani M, Takaoka M, <u>Okazaki K</u> , Naganuma M.	A case of type 2 autoimmune pancreatitis with spontaneous remission.	Clin J Gastroenterol.	16(2)	297-302.	2023 Jan 25	36696084
Yamamoto Y, Shimasaki T, Ishigaki Y, <u>Masaki Y</u> , et al.	A Case Report of dysgraphia in a Patient Receiving Blinatumomab: Complex Characters are Easy to Find in Handwriting Test.	Medicina (Kaunas)	2022 May 29. 58(6)	733	2022	35743996
Nakamura K, <u>Kanda M</u> , <u>Notohara K</u> , Sugawara M, Nagahata K, Suzuki C, <u>Takahashi H</u>	A Tumefactive Fibroinflammatory Lesion of the Head and Neck Mimicking Immunoglobulin G4-related Disease	Intern Med	2023 Feb 15;62(4)	637-641	2023	35908973
Inano T, Yasuda H, Tsukune Y, <u>Masaki Y</u> , et al.	Abnormal exacerbation of moderately differentiated gastric adenocarcinoma in a patient with TAFRO syndrome: an impaired tumor immunity?	Case Rep Oncol.	15(1)	7-11	2022	35221963

<u>Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y</u> ; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society.	Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020.	J Gastroenterol.	2022 Apr;57(4)	225-245	2/22 2022	35192048
Ren H, Mori N, Sato S, Mugikura S, <u>Masamune A</u> , Takase K	American College of Rheumatology and the European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease: an update for radiologists	Jpn J Radiol	40	876-893	2022	35474439
Muramoto Y, Nihira H, <u>Shiokawa M</u> , Izawa K, Hiejima E, Seno H; Japan Pediatric Inflammatory Bowel Disease Working group.	Anti-integrin $\alpha\text{v}\beta\text{6}$ antibody as a diagnostic marker for pediatric patients with ulcerative colitis.	Gastroenterology.	163(4)	1094-1097	2022 Oct	35709831
<u>Masaki Y</u> , Arita K, Sakai T, Takai K, Aoki S, Kawabata H.	Castleman disease and TAFRO syndrome.	Ann Hematol	101(3)	485-490	2022	35044513
Chinju A, <u>Moriyama M</u> , Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, A S M Rafiul Haque, Furusho K, Sakamoto M, Kai K, Kibe K, Hatakeyama-Furukawa S, Ito-Ohta M, <u>Maehara T</u> , <u>Nakamura S</u>	CD163 ⁺ M2 Macrophages Promote Fibrosis in IgG4-Related Disease Via Toll-like Receptor 7/Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4/NF- κ B Signaling	Arthritis Rheumatol	2022 May;74(5)	892-901	2022	34907668
Chinju, A., Moriyama, M., Kakizoe-Ishiguro, N., Chen, H., Miyahara, Y., Haque, A, S, M.R., Furusho, K., Sakamoto, M., Kai, K., Kibe, K., Furukawa, S., Ohta, M., <u>Maehara, T.</u> , and <u>Nakamura, S.</u>	CD163 ⁺ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF κ B signaling.	Arthritis Rheumatol.	2022 May;74(5)	892-901	2022	34907668

Murayama K, Ikegami I, Kamekura R, Sakamoto H, Yanagi M, Kamiya S, Sato T, Sato A, Shigehara K, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , Takano KI, Ichimiya S.	CD4+CD8+ T follicular helper cells regulate humoral immunity in chronic inflammatory lesions.	Front Immunol	13-Jan	9413-85	2022	36091071
Akahoshi K, <u>Kanno A</u> , et al.	Cholangiocarcinoma resembling IgG4-related sclerosing cholangitis	Internal medicine	Online ahead of print.	doi: 10.2169/internalmedicine.1144-22	2023	37081688
Liu W, Cai Q, Yu T, Strati P, Hagemester FB, Zhai Q, Zhang M, Li L, Fang X, Li J, Sun R, Zhang S, Yang H, Wang Z, Qian W, Iwaki N, <u>Sato Y</u> , Oksenhendler E, Xu-Monette ZY, Young KH, Yu L	Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: a multicenter Consortium study of 428 patients with 15-year follow-up	<i>Am J Cancer Res</i>	12 (9)	4227-4240	2022	36225639
Marui S, Nishikawa Y, Shiokawa M, Yokode M, Matsumoto S, Muramoto Y, Ota S, Nakamura T, Yoshida H, Okada H, Kuwada T, Matsumori T, Kuriyama K, Fukuda A, Saur D, Aoi T, Uza N, Kodama Y, Chiba T, <u>Seno H</u> .	Context-dependent roles of Hes1 in the adult pancreas and pancreatic tumor formation.	Gastroenterology.	163(6)	1613-1629	2022 Dec	36075324
<u>Uchida K, Okazaki K.</u>	Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis.	J Gastroenterol.	2022 Oct;57(10)	695-708	2022	35916965
Kaneko, N. Chen, H., Perugino, C., <u>Maehara, T.</u> , Munemura, R., Yokomizo, S., Sameshima, J., Diefenbach, T. J., Chinju, A., Miyahara, Y., Sakamoto, M., Moriyama, M., Stone, J. H., <u>Nakamura, S.</u> , and Pillai, S	Cytotoxic CD8+ T cells may be drivers of tissue destruction in Sjögren's syndrome.	Scientific reports	12 (1)	15427	2022	36104369
Yoshida M, <u>Mizushima I</u> , Tsuge S, Takahashi Y, Zoshima T, Nishioka R, Hara S, Ito K, <u>Kawano M</u> .	Development of IgG4-Related Pancreatitis and Kidney Disease 7 Years After the Onset of Undiagnosed Lymphadenopathy: A Case Report.	Mod Rheumatol Case Rep.	7(1)	192-196	2023	35950792
<u>Nakayamada S, Tanaka Y.</u>	Development of Targeted Therapies in IgG4-Related Disease.	Mod Rheumatol.	2023 Mar 2;33(2)	226-270	2023	35983919

Munemura R, <u>Maehara T</u> , Murakami Y, Koga R, Aoyagi R, Kaneko N, Doi A, Perugino CA, Della-Torre E, <u>Saeki T</u> , Sato Y, Yamamoto H, Kiyoshima T, Stone JH, Pillai S, Nakamura S.	Distinct disease-specific Tfh cell population in two different fibrotic disease: IgG4-related disease and Kimura's disease.	J Allergy Clin Immunol.	2022 Aug;150(2)	440-445	2022	35568079
Lingli Dong, <u>Hisanori Umehara</u> , Jixin Zhong	Editorial: Rheumatic Diseases and Infection	Front Med (Lausanne)	9	941678	2022	doi: 10.3389/fmed.2022.941678
Nishimura Y, Nishimura MF, Fajgenbaum DC, van Rhee F, <u>Sato Y</u> , Otsuka	Global public awareness of Castleman disease and TAFRO syndrome between 2015 and 2021: A Google Trends analysis.	<i>eJHaem</i>	3(3)	748-753	2022	36051051
<u>Yoshifuji H, Umehara H.</u>	Glucocorticoids in the Treatment of IgG4-Related Disease - Prospects for New International Treatment guidelines.	Mod Rheumatol	2023 Mar 2;33(2)	252-257	2022	35993488
<u>Nishimura MF, Nishimura Y, Nishikori A, Yoshino T, Sato Y</u>	Historical and pathological overview of Castleman disease	J Clin Exp Hematop.	62 (2)	60-72	2022	35474035
Hayashi, Y., Kimura, S, Yana, E, Yoshimoto, S., Saeki, A., Yasukochi A., Hatakeyama, Y., <u>Moriyama, M., Nakamura, S., Kimi, E., and Kawakubo-Yasukochi, T.</u>	Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p.	Biochem. Biophys. Acta Mol. Cell Res.	1870(2)	119404	2023	36535369
Umemoto A, Kuwada T, Murata K, Shiokawa M, Ota S, Murotani Y, Itamoto A, Nishitani K, Yoshitomi H, Fujii T, Onishi A, Onizawa H, Murakami K, Tanaka M, Ito H, <u>Seno H</u> , Morinobu A, Matsuda S.	Identification of anti-citrullinated osteopontin antibodies and increased inflammatory response by enhancement of osteopontin binding to fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis.	Arthritis Res Ther.	25(1)	25	2023 Feb 17	36804906
<u>Nishimura Y, Nishikori A, Sawada H, Czech T, Otsuka Y, Nishimura MF, Mizuno H, Sawa N, Momose S, Ohsawa K, Otsuka F, Sato Y</u>	Idiopathic multicentric Castleman disease with positive antiphospholipid antibody: atypical and undiagnosed autoimmune disease ?	<i>J Clin Exp Hematop.</i>	62 (2)	99-105	2022	35249898
<u>Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Otsuka F, Maehama K, Ohsawa K, Momose S, Nakamura N, Sato Y</u>	Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy forms an independent subtype of idiopathic multicentric Castleman disease	<i>Int J Mol Sci.</i>	23(18)	10301	2022	36142213

<u>Kanda M</u> , Kamekura R, Sugawara M, Nagahata K, Suzuki C, Takano K, <u>Takahashi H</u> .	IgG4-related disease administered dupilumab: case series and review of the literature.	RMD open	9	e003026	2023	36894196
<u>Umemura T</u> , <u>Fujinaga Y</u> , <u>Ashihara N</u> , <u>Ozawa M</u> , <u>Kuraishi Y</u> , <u>Watanabe T</u> , <u>Hamano H</u> , <u>Meguro A</u> , <u>Kawa S</u> , <u>Ota M</u> .	IL1R1 gene variants associate with disease susceptibility to IgG4-related periaortitis/periarteritis in IgG4-related disease.	Gene	2022 Apr 30;820	146212	2022	35143941
<u>Nishimura Y</u> , <u>Nishimura MF</u> , <u>Sato Y</u> .	International definition of iMCD-TAFRO: future perspectives.	J Clin Exp Hematop.	62(2)	73-78	2022	35474036
<u>Kamisawa T</u>	Immunoglobulin G4-related Disease: A New Systemic Disease Emerging in Japan	JMA Journal	5(1)	23-35	2022	35224257
<u>Hamaoka S</u> , <u>Takahira M</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Yamada K</u> , <u>Ito K</u> , <u>Okuda T</u> , <u>Hatake S</u> , <u>Malissen M</u> , <u>Malissen B</u> , <u>Sugiyama K</u> .	Lacrimal Gland and Orbital Lesions in Lat ^{Y136F} Knock-in Mice, a Model for Human IgG4-Related Ophthalmic Disease.	Curr Eye Res.	47(10)	1405-1412	2022	35913026
<u>Miyazaki K</u> , <u>Suzuki R</u> , <u>Oguchi M</u> , <u>Masaki Y</u> , et al.	Long-term outcomes and central nervous system relapse in extranodal natural killer/T-cell lymphoma.	Hematol Oncol.	2022 Oct;40(4)	667-677	2022	35142384
<u>Fukunaga Y</u> , <u>Fukuda A</u> , <u>Omatsu M</u> , <u>Namikawa M</u> , <u>Sono M</u> , <u>Masuda T</u> , <u>Araki O</u> , <u>Nagao M</u> , <u>Yoshikawa T</u> , <u>Ogawa S</u> , <u>Hiramatsu Y</u> , <u>Muta Y</u> , <u>Tsuda M</u> , <u>Maruno T</u> , <u>Nakanishi Y</u> , <u>Ferrer J</u> , <u>Tsuruyama T</u> , <u>Masui T</u> , <u>Hatano E</u> , <u>Seno H</u> .	Loss of Arid1a and Pten in pancreatic ductal cells induces intraductal tubulopapillary neoplasm via the YAP/TAZ pathway.	Gastroenterology.	163(2)	466-480	2022 Aug	35483445
<u>Sumimoto K</u> , <u>Uchida K</u> , <u>Ikeura T</u> , <u>Hirano K</u> , <u>Yamamoto M</u> , <u>Takahashi H</u> , <u>Nishino T</u> , <u>Mizushima I</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Kamisawa T</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Maguchi H</u> , <u>Ushijima T</u> , <u>Shiokawa M</u> , <u>Seno H</u> , <u>Goto H</u> , <u>Nakamura S</u> , <u>Okazaki K</u> ; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease.	Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan.	J Gastroenterol Hepatol.	2022 Jun;37(6)	1022-103	2022	35229347

<u>Handa T</u> , Tanizawa K, Oguma T, Uozumi R, Watanabe K, Tanabe N, Niwamoto T, Shima H, Mori R, Nobashi TW, Sakamoto R, Kubo T, Kurosaki A, Kishi K, Nakamoto Y, Hirai T.	Novel Artificial Intelligence-based Technology for Chest Computed Tomography Analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Ann Am Thorac Soc.	2022 Mar;19(3)	399-406	2022	34410886
Kaneda M, Yagi-Nakanishi S, Ozaki F, Kondo S, Mizuguchi K, Kawano M, Malissen M, Malissen B, <u>Yamada K</u> , Yoshizaki T.	Olfactory dysfunction in LATY136F knock-in mice.	Auris Nasus Larynx.	49(2)	209-214	2022	34348847
Kobayashi, N., Y. Takeuchi, K. Ohata, M. Igarashi, M. Yamada, S. Kodashima, K. Hotta, K. Harada, H. Ikematsu, T. Uraoka, N. Sakamoto, H. Doyama, T. Abe, A. Katagiri, S. Hori, T. Michida, T. Yamaguchi, M. Fukuzawa, S. Kiriyama, K. Fukase, Y. Murakami, <u>H. Ishikawa</u> and Y. Saito	Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection for Colorectal Neoplasms: A Prospective, Multicenter, Cohort Trial.	Dig Endosc	2022 Jul;34(5)	1042-1051	2022	34963034
<u>Tanaka Y</u> , Stone JH.	Perspectives on current and emerging therapies for IgG4-related disease.	Mod Rheumatol.	2023 Mar 2;33(2)	229-236	2023	36408992
Masaki M, Okushi Y, Saito A, <u>Masaki Y</u> , et al.	Primary Effusion Lymphoma-like ATL Developing During Hemodialysis.	Intern Med	Online ahead of print	doi: 10.2169/internalmedicine.9745-22.	2022	36261387
<u>Komatsu M</u> , <u>Yamamoto H</u> , Uehara T, Kobayashi Y, Hozumi H, Fujisawa T, Kishaba T, Kunishima F, Okamoto M, Kitamura H, Iwasawa T, Matsushita S, Terasaki Y, Kunigi S, Ushiki A, Yasuo M, Suda T, Hanaoka M.	Prognostic implication of IgG4 and IgG1-positive cell infiltration in the lung in patients with idiopathic interstitial pneumonia	Sci Rep	12	9303	2022	35661786
Yanagisawa H, Kawabata H, Ueda Y, Arita K, <u>Masaki Y</u> , et al.	Prognostic impacts of serum levels of C-reactive protein, albumin, and total cholesterol in patients with myelodysplastic syndromes.	Int J Hematol.	116(1)	81-88.	2022	35318539
<u>Kawano M</u> , <u>Saeki T</u> , <u>Ubara Y</u> , <u>Matsui S</u>	Recent advances in IgG4-related kidney disease	Mod Rheumatol	33	242 – 251	2023	35788361

<u>Kawano M, Saeki T, Ubara Y, Matsui S.</u>	Recent Advances in IgG4-Related Kidney Disease.	Mod Rheumatol.	33(2)	242-251	2023	35788361
<u>Okazaki K, Ikeura T, Uchida K.</u>	Recent Progress on the Treatment of Type 1 Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease.	Mod Rheumatol.	2023 Mar 2;33(2)	237-241	2022 Jun 23	35737955
<u>Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Kurita Y, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators.</u>	Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study.	J Gastroenterol Hepatol.	38(4)	556-564	2022 Nov 20.	36403136
Takeo M, Nishio A, Masuda M, Aoi K, Okazaki T, Fukui T, <u>Uchida K</u> , Naganuma M, <u>Okazaki K.</u>	Repeated Stimulation of Toll-Like Receptor 2 and Dectin-1 Induces Chronic Pancreatitis in Mice Through the Participation of Acquired Immunity.	Dig Dis Sci.	2022 Aug;67(8)	3783-3796	2022	34424458
<u>Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Yoshizawa A, Takemura T, Kawabata Y, Hanaoka M, Ogura T</u>	Respiratory lesions in IgG4-related disease: classification using 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria.	ERJ Open Res.	2022 Sep 12;8(3)	00120-2022.	2022	36105152
<u>Tanoue S*</u> , Kanmura S, Hinokuchi M, Arima S, Sasaki F, Hashimoto S, <u>Ido A.</u>	Role of apoptosis inhibitor of macrophages in patients with IgG4-related disease/autoimmune pancreatitis and the clinical characteristics associated with this condition	Biomed Rep.	17(4)	82	2022	36158321
<u>Kubota K, Oguchi T, Fujimori N, Yamada K, Naitoh I, Okabe Y, Iwasaki E, Masamune A, Ikeura T, Kamisawa T, Inoue D, Kumagi T, Ogura T, Kodama Y, Katanuma A, Hirano K, Inui K, Isayama H, Sakagami J, Nishino T, Kanno A, Kurita Y, Okazaki K, Nakamura S; Collaborators.</u>	Steroid therapy has an acceptable role as the initial treatment in autoimmune pancreatitis patients with pancreatic cyst formation: Based on a Japanese nationwide study.	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	Online ahead of print	2022 Aug 11. doi: 10.1002/jhbp.1227.	2022	35950952
<u>Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators.</u>	Steroid therapy still plays a crucial role and could serve as a bridge to the next promising treatments in patients with IgG4-related sclerosing cholangitis: Results of a Japanese	J Hepatobiliary Pancreat Sci.	August 2022 29(8)	884-897	2022	35460190

	Nationwide Study.					
<u>Masaki Y</u> , Ueda Y, Yanagisawa H, Arita K, et al.	TAFRO Syndrome: A Disease Requiring Immediate Medical Attention.	Intern Med	62(1)	27-32	2023	35598998
<u>Inoue Y</u> , <u>Nakayamada S</u> , <u>Kubo S</u> , Yamagata K, Sonomoto K, Iwata S, Miyazaki Y, <u>Tanaka Y</u> .	T helper cells expressing fractalkine receptor and bearing T follicular helper 1-like cell functions in patients with IgG4-related disease.	Rheumatology (Oxford).	2022 Aug 30;61(9)	3854-3863	2022	34940835
Yamamoto M, Nojima M, Kamekura R, Kuribara-Souta A, Uehara M, Yamazaki H, Yoshikawa N, Aochi S, <u>Mizushima I</u> , Watanabe T, Komai T, Shoda H, Kitagori K, Yoshifuji H, Hamano H, <u>Kawano M</u> , Takano K, Fujio K, Tanaka H	The differential diagnosis of IgG4-related disease based on machine learning.	Arthritis Res Ther	24	71	2022	35305690
Ashihara N, Ota M, <u>Fujinaga Y</u> , <u>Ozawa M</u> , Kuraishi Y, <u>Watanabe T</u> , Hamano H, Joshita S, <u>Kawa S</u> , <u>Umemura T</u>	The levels of IL-1 β and soluble IL-1 receptors in patients with IgG4-related periaortitis/periarteritis.	Adv Med Sci.	2022 Sep;67(2): 257-261	257-261	2022	35785599
Sano T, <u>Kikuta K</u> , Takikawa T, Matsumoto R, <u>Hamada S</u> , Sasaki A, Kataoka F, Ikeda M, Miura S, Kume K, <u>Masamune A</u> .	The M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score is useful for predicting relapse in patients with type 1 autoimmune pancreatitis	Pancreatology	23	112-119	2023	36509645
Nakajima I, <u>Taniguchi Y</u> , Tsuji H, Mizobushi T, Fukuda K.	Therapeutic potential of the interleukin-4/interleukin-13 inhibitor dupilumab for treating IgG4-related disease	Rheumatology (Oxford)	61(6)	e151-e153	2022	34962989
Takano K, Kurose M, Kamekura R, Kanda M, Yamamoto M, <u>Takahashi H</u> , <u>Matsumoto Y</u> , <u>Kasashima S</u> , <u>Kasashima F</u>	Tubarial gland involvement in IgG4-related diseases.	Acta Otolaryngol	142	616-619	2022	35939626
	Ultrasonic Wave Pericardiectomy for IgG4-related Constrictive Pericarditis.	Annal Thoracic Sur	2022 Nov;114(5)	e327-e329	2022	35085526
Komori T, <u>Inoue D</u> , Izumozaki A, Sugiura T, Terada K, Yoneda N, Toshima F, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, <u>Takahira M</u> , <u>Kawano M</u> , Kobayashi S, Gabata T.	Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness.	Mod Rheumatol.	2022 Aug 20;32(5)	986-993	2022	34918161
Yu Chen, Shaozhe Cai, Lingli Dong, <u>Hisanori Umehara</u>	Update on classification, diagnosis, and management of immunoglobulin G4-related disease	Chin Med J (Engl)	135(4)	381-392	2022	34985023

<u>Yamamoto H, Komatsu M, Sonehara K, Ikuyama Y, Urushihata K, Tateishi K, Kitaguchi Y, Ushuiki A, Asaka S, Uehara T, Kawakami S, Mori K, Hamanaka K, Nishie K, Hebisawa A, Hanaoka M.</u>	Usual Interstitial Pneumonia Pattern Interstitial Lung Disease Developed in a Patient with IgG4-related Chronic Sclerosing Sialadenitis: A Case Report.	Intern Med.	2022 Sep 1;61(17)	2637-2642	2022	35135925
Hayashi H, Miura S, Fujishima F, Kuniyoshi S, Kume K, <u>Kikuta K, Hamada S</u> , Takikawa T, Matsumoto R, Ikeda M, Sano T, Kataoka F, Sasaki A, Sakano M, <u>Masamune A</u>	Utility of Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration and Biopsy for Histological Diagnosis of Type 2 Autoimmune Pancreatitis	Diagnostics (Basel)	12	2464	2022	36292153
Kawanishi M, Kamei F, Sonoda H, Oba M, Fukunaga S, Egawa M, Koyama T, <u>Sato Y</u> , Tanabe K, Ito T	Utility of renal biopsy in differentiating idiopathic multicentric Castleman disease from IgG4-related disease	CEN Case Rep	12(2)	242-248	2023	36414812
<u>能登原 憲司</u>	【膵臓の発生・生理・解剖から膵炎・膵癌の病態解明に至る最新の知見】 Acinar-ductal metaplasia の病理学的検討と意義	胆と膵	43(8)	731-735	2022	
<u>神澤 輝実</u>	IgG4 関連疾患大全—自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に— IgG4 関連疾患の発見の経緯	胆と膵	43 巻臨増特大号	1027-1030	2022	
<u>中村 誠司</u>	I. IgG4 関連疾患の概要 IgG4 関連疾患の疾患概念. 臨時増刊特大号「IgG4 関連疾患大全 —自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に」	胆と膵	43 巻臨増特大号	1031-1037	2022	
<u>内田一茂, 岡崎和一, 池浦司</u>	IgG4 関連疾患の疫学	胆と膵	43 巻臨増特大号	1039-1042	2022	
<u>塩川雅広, 児玉裕三</u>	IgG4 関連疾患の病因・病態：自己抗体の視点から	胆と膵	43 巻臨増特大号	1043-1047	2022	
原茜, 三長孝輔, 瀬海郁衣, 栗本真之, 大塚康生, 益田康弘, 吉川智恵, <u>鎌田研, 渡邊智裕, 工藤正俊</u>	IgG4 関連疾患の病因・病態：自然免疫の視点から	胆と膵	43 巻臨増特大号	1049-1053	2022	
石川優樹, <u>寺尾知可史</u>	IgG4 関連疾患の病因・病態：疾患関連遺伝の視点から	胆と膵	43 巻臨増特大号	1055-1061	2022	
<u>山本元久</u> , 青地翠己, 上原昌晃	IgG4 関連疾患の病因・病態：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の視点から	胆と膵	43 巻臨増特大号	1063-1068	2022	
<u>上原剛</u> , 宇佐美陽子, 菅野光俊	IgG4 関連疾患と血中 IgG4 値	胆と膵	43 巻臨増特大号	1075-1080	2022	

梅原 久範ほか	IgG4 関連疾患の診断：総論	胆と膵	43 巻臨増特大号	1081-1085	2022	
川野充弘, 水島伊知郎	IgG4 関連疾患の治療：総論	胆と膵	43 巻臨増特大号	1087-1093	2022	
住本貴美, 池浦司, 内田一茂, 岡崎和一	IgG4 関連疾患と悪性腫瘍との関連性	胆と膵	43 巻臨増特大号	1095-1100	2022	
菊田和宏, 濱田晋, 正宗淳	自己免疫性膵炎の全国疫学調査	胆と膵	43 巻臨増特大号	1101-1105	2022	
岡崎和一, 池浦 司, 内田一茂	自己免疫性膵炎の診断基準の変遷	胆と膵	43 巻臨増特大号	1113-1122	2022	
井上 大	自己免疫性膵炎の画像診断	胆と膵	43 巻臨増特大号	1123-1129	2022	
菅野 敦ほか	自己免疫性膵炎の EUS・EUS-FNA 診断	胆と膵	43 巻臨増特大号	1137-1143	2022	
能登原憲司	自己免疫性膵炎の生検診断：病理の立場から	胆と膵	43 巻臨増特大号	1145-1150	2022	
栗田裕介, 窪田賢輔, 緒方智樹, 八木伸, 鈴木洸, 長谷川翔, 細野邦広, 中島淳	自己免疫性膵炎に合併する膵嚢胞性病変の病態と治療	胆と膵	43 巻臨増特大号	1151-1157	2022	
滝川哲也, 菊田和宏, 佐野貴紀, 濱田晋, 松本諒太郎, 糸潔, 三浦晋, 池田未緒, 佐々木滉, 片岡史弥, 林秀大, 坂野美紗子, 正宗淳	自己免疫性膵炎のステロイド治療と再燃予測因子	胆と膵	43 巻臨増特大号	1159-1164	2022	
渡邊貴之, 丸山真弘, 川茂幸	自己免疫性膵炎の長期予後	胆と膵	43 巻臨増特大号	1165-1168	2022	
池浦司, 中丸洸, 伊藤嵩志, 榊田昌隆, 高折綾香, 住本貴美, 中山新士, 島谷昌明, 内田一茂, 高岡亮, 岡崎和二, 長沼誠	自己免疫性膵炎と膵癌との関係性	胆と膵	43 巻臨増特大号	1169-1172	2022	
李倫學, 伊藤鉄英	コラム：自己免疫性膵炎における膵内外分泌機能	胆と膵	43 巻臨増特大号	1173-1178	2022	
原 精一, 神澤輝実ほか	コラム：自己免疫性膵炎と発生学的膵原基との関係性	胆と膵	43 巻臨増特大号	1185-1189	2022	
田中 篤	IgG4 関連硬化性胆管炎の疫学	胆と膵	43 巻臨増特大号	1191-1195	2022	
中沢貴宏, 内藤格ほか	IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 とアルゴリズム	胆と膵	43 巻臨増特大号	1203-1209	2022	
内藤 格ほか	IgG4 関連硬化性胆管炎と胆管癌の鑑別診断	胆と膵	43 巻臨増特大号	1219-1223	2022	
西野 隆義ほか	IgG4 関連硬化性胆管炎の長期予後	胆と膵	43 巻臨増特大号	1225-1229	2022	
南裕人, 殿塚亮祐, 糸井隆夫	コラム：IgG4 関連硬化性胆管炎の経口胆道鏡診断	胆と膵	43 巻臨増特大号	1231-1235	2022	
本田文香, 坪井洋人, 東光裕史, 北田彩子, 松本功	IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断と治療	胆と膵	43 巻臨増特大号	1259-1263	2022	

後藤 浩	【IgG4 関連疾患大全-自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に-】その他の IgG4 関連疾患の病態,診断と治療 IgG4 関連眼疾患	胆と膵	43 巻臨増特大号	1265-1270	2022	
竹島健, 赤水尚史	【IgG4 関連疾患大全-自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎を中心に-】その他の IgG4 関連疾患の病態,診断と治療 IgG4 関連甲状腺疾患(解説)	胆と膵	43 巻臨増特大号	1271-1275	2022	
松井 祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	胆と膵	43 巻臨増特大号	1277-1282	2022	
梅村 武司	IgG4 関連肝疾患	胆と膵	43 巻臨増特大号	1283-1286	2022	
神澤 輝実ほか	IgG4 関連胆嚢炎	胆と膵	43 巻臨増特大号	1287-1291	2022	
阿部晶平, 増田充弘, 児玉裕三	IgG4 関連消化管病変の特徴	胆と膵	43 巻臨増特大号	1293-1296	2022	
佐伯 敬子	IgG4 関連腎臓病	胆と膵	43 巻臨増特大号	1297-1301	2022	
笠島 里美	IgG4 関連心血管病変	胆と膵	43 巻臨増特大号	1303-1307	2022	
水島伊知郎, 川野充弘	IgG4 関連後腹膜線維症	胆と膵	43 巻臨増特大号	1309-1316	2022	
錦織亜沙美, 西村碧フィリーズ, 佐藤康晴	IgG4 関連リンパ節症	胆と膵	43 巻臨増特大号	1317-1321	2022	
松井 祥子	IgG4 関連疾患の呼吸器病変	リウマチ科	68	302-309	2022	
水島伊知郎, 川野充弘	IgG4 関連疾患の心血管病変	リウマチ科	68	310-317	2022	NA
後藤 浩	【眼疾患のガイドラインと診療指針解説とアップデート】 IgG4 関連眼疾患の診断基準	眼科	64	1325-1328	2022	
能登原 憲司	【知っておきたい病理の知識】 IgG4 関連疾患の病理 頭頸部を中心に	耳鼻咽喉科	1(5)	645-654	2022	
前原 隆, 古賀 理紗子, 中村誠司	キーワード No.62 Cytotoxic T cell.	消化器病学サイエンス				
松井 祥子	私の治療 IgG4 関連呼吸器疾患	日本医事新報	5112	45-46	2022	
松井 祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	日本内科学会誌	111	2094-2101	2022	
山本 洋, 小松雅宙, 川上聡, 上原 剛, 松井祥子	IgG4 関連呼吸器疾患	日本臨床	80	1455-	2022	

				1460		
<u>中村誠司</u>	IV. 治療、2. ドライマウス. 日本臨牀 2022 年 10 月特集「シェーグレン症候群」	日本臨牀	80(10)	1647-1653	2022	
<u>中村誠司</u>	V. 関節リウマチの臓器障害と合併症・薬剤副作用対策、8. 口腔障害 —特にドライマウスとその口腔内合併症について—.	日本臨牀 「最新関節リウマチ学 (第2版) 一寛解・治療を目指した研究と最新治療」、 日本臨牀社、	80 巻増刊号 4	587-594	2022	
<u>中村誠司</u>	VI. 骨粗鬆症の予防、治療、管理. 5. 骨粗鬆症の治療薬の副作用対策. (1) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎. 日本臨牀増刊号「最新の骨粗鬆症学 (第2版) —骨粗鬆症の最新知見—」	日本臨牀	81 Suppl 1	352-359	2023	
<u>能登原 憲司</u>	今月の話題 膵腺房細胞の可塑性と acinar-ductal metaplasia	病理と臨床	40(10)	1041-1045	2022	
<u>西村碧フィリーズ, 錦織亜沙美, 佐藤康晴</u>	Castleman 病の歴史的背景と unicentric Castleman disease	病理と臨床	40 (11)	1121-1127	2022	
<u>錦織亜沙美, 西村碧フィリーズ, 佐藤康晴</u>	Idiopathic multicentric Castleman disease の分類と臨床病理学的特徴	病理と臨床	40 (11)	1128-1133	2022	
<u>高比良雅之</u>	どのような場合に IgG4 関連眼疾患を疑い, どのような検査を行って診断すべきでしょうか?	臨床眼科	76	310-314	2022	
<u>前原 隆, 宗村龍祐, 古賀理紗子, 中村誠司</u>	IgG4 関連疾患と木村病における疾患特異的な濾胞性 T 細胞	臨床免疫・アレルギー科	79(3)	339-347	2023	

書籍 令和2年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中村誠司	免疫の基礎と異常. 第5章顎口腔の炎症	白砂兼光、 古郷幹彦	口腔外科学	医歯薬出版	東京	2020	164-172
中村誠司	1. 総論、4. 水疱性疾患、9. 膠原病、免疫関連疾患、10. 薬物による病変、11. 部位に特有な病変. 第6章 口腔粘膜疾患	白砂兼光、 古郷幹彦	口腔外科学	医歯薬出版	東京	2020	176-177、 183-186、 199-201、 201-204、 204-206
中村誠司	2. 皮膚および口腔粘膜疾患、3 白斑を主症状とする疾患 (3-1 白板症)、4 紅斑・びらんを主症状とする疾患 (4-4 紅板症、4-5 義歯性口内炎)、4. 唾液腺疾患、3 機能障害 (3-1 口腔乾燥症 (ドライマウス)、3-2 流涎症、3-3 放射線障害)	山根源之、 草間幹夫、 久保田英朗、中村誠司	口腔外科学	永末書店	京都	2020	204-206
中村誠司	第2章 各論、04 消化器疾患、4 消化管ポリポーシス：歯科的留意点	千葉俊美、 山田浩之	歯科医師のための内科学	医歯薬出版	東京	2021	158
川 茂幸	自己免疫性膵炎	矢崎義雄	新臨床内科学 改定第10版	医学書院	東京	2020	698-700
妹尾浩、塩川雅広	自己免疫性膵炎 (AIP)	竹内勤	免疫・炎症疾患のすべて	日本医師会	東京	2020	238-240
高橋裕樹	IgG4 関連疾患	福井次矢、 高木誠、小室一成	今日の治療指針 2021	医学書院	東京	2021	918-919
内田一茂、 耕崎拓大、 岡崎和一	自己免疫性膵炎	岡崎和一、 伊藤鉄英	膵臓病診療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	180-191
高比良雅之	IgG4 関連眼疾患	後藤浩、小幡博人	眼病理アトラス	総合医学社	東京	2020. 10. 15	186-187
山本 洋	IV-B 膠原病肺と類縁疾患 10 IgG4 関	藤田次郎/喜舎場朝雄	間質性肺疾患診療マニュアル改訂第	南江堂	東京都	1905. 7	384-388

	連呼吸器疾患		3 版				
早稲田優子、石塚全	7 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 2021-2022	南江堂	東京都	2021	
Notohara K, Kitagawa H	Pathology: Non-neoplastic and Neoplastic Diseases of the Gallbladder	Chung JB, Okazaki K	Diseases of the Gallbladder	Springer Nature Singapore Pte Ltd	Singapore	2020	25-43
能登原憲司	膵炎の病理	中沼安二, 古川徹, 福村由紀	膵臓を診る医師のための膵臓病理テキスト	南江堂	東京	2020	68-90
能登原憲司	膵疾患の病理	日本膵臓学会教育委員会	膵臓病診療ガイドブック	診断と治療社	東京	2020	15-23

書籍 令和3年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
塩川 雅広	自己免疫性膵炎 自己抗体としての血清バイオマーカー (laminin 511)	日野 啓	肝胆膵	アークメディア		2021	611-615
Tanaka A.	Immunoglobulin G4-Related Sclerosing Cholangitis.	Floreani A.	Disease of the Liver and Biliary Tree.	Springer		2021	153-168
酒井 新、増田 充弘、児玉 裕三	【膵臓症候群(第3版)-その他の膵臓疾患を含めて-】膵炎1型自己免疫性膵炎(IgG4関連膵炎)		日本臨床	日本臨床社	東京	2021	324-329
高橋 裕樹	IgG4 関連疾患	矢崎義雄・小室一成	内科学 改訂第12版	朝倉書店	東京	2022	III-431-436
高橋 裕樹	IgG4 関連疾患	土屋弘行ほか	今日の整形外科治療指針 第8版	医学書院	東京	2021	197
内田一茂	自己免疫性膵炎	矢崎義雄、小室一	朝倉内科学	朝倉書店	東京	2021	III-317-319
内田一茂	膵臓の免疫異常	下瀬川 徹、渡辺 守	専門医のための消化器病	医学書員	東京	2021	594-597
正木康史、上田 祐輔、柳澤浩人、在田幸太郎、坂井知之.	XI 縦隔疾患 Castleman 病.		別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ No. 21 呼吸器症候群 (第3版) —その他の呼吸器疾患を含めて—	日本臨床社	東京	2021	195-198
高比良雅之	IgG4 関連眼疾患の特徴と治療法について教えてください.	木下茂	あたらしい眼科 2021年 38 臨時増刊号 眼科手術 Q&A	メディカル 葵出版	東京	2021	292
尾山徳秀	眼窩腫瘍に対して生検か全摘出かをどのように決めるのでしょうか	木下茂	あたらしい眼科 2021年 38 臨時増刊号 眼科手術 Q&A	メディカル 葵出版	東京	2021	288
高橋正明、藤永康成	血管炎症候群のすべて	立石宇貴 秀、磯部光章、前嶋康浩	臨床放射線 66 巻 臨時増刊号	金原出版株式会社	東京都	2021	1233-1238
川野充弘、松井 祥子	キャッスルマン病の関連疾患, IgG4 関連疾患	吉崎和幸、川上 純	キャッスルマン病, TAFRO 症候群	フジメディカル出版	大阪	2022	120-125
能登原憲司	自己免疫性膵炎の生検組織	下瀬川徹・渡辺守 (監)	専門医のための消化器病学 第3版	医学書院	東京	2021	633-636

		修)、木下 芳一・金子 周一・樫田 博史・村上 和成・安藤 朗・糸井隆 夫(編集)					
能登原憲司	膵細胞診・膵病理組 織検査	岡崎和一	別冊『日本臨 牀』：膵臓症候群 (第3版)	日本臨牀社	東京	2021	28-31
石川秀樹	がんの化学予 防 2. アスピリ ンによる大腸 腺腫、大腸癌 の化学予防		癌と化学療法	癌と化学療 法社	東京	2021	1425 - 1428
石川秀樹	家族性大腸腺腫症		週刊日本医事新報	日本医事新 報社	東京	2021	34-35
秋山 泰樹、荒瀬 光一、永田 淳、 井上 讓、鳥越 貴行、遠山 篤 史、富崎 一向、 石井 雅宏、島尻 正平、 田中 久美子、吉 野 潔、藤本 直 浩、高山 哲治、 石川 秀樹、石田 秀行、平田 敬治	デスマイド腫瘍によ る尿性腹水をきたし た 家族性大腸腺腫症の 1 例		遺伝性腫瘍	(一社)日本 遺伝性腫瘍 学会	東京	2021	36-40

書籍 令和4年度

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>中村誠司</u>	8. 唾液の基礎知識. 公益社団法人日本介護福祉協会・一般社団法人日本口腔ケア学会監修、	竹内一夫編	介護福祉士のための口腔ケアマニュアル	一般財団法人口腔保健協会		2022	48-50
<u>中村誠司</u>	I編 口腔癌、口腔潜在的悪性疾患の診断、2 口腔癌の臨床像とその鑑別.		口腔癌 ～診断と治療、整容・機能回復～	医歯薬出版	東京	2022	
<u>中村誠司</u>	Chapter 4 歯科関連疾患と薬物療法、5. 口腔粘膜疾患と薬物療法、③口腔乾燥症（ドライマウス）	金子明寛、他編	歯科におけるくすりの使い方 2023-2026	デンタルダイヤモンド社	東京	2022	246-250
<u>正木康史</u> 、 <u>川端浩</u> 、 <u>川野充弘</u> 、 <u>岩城憲子</u> 、 <u>鈴木律朗</u>	キャッスルマン病の疫学、発生率、統計的事項	吉崎和幸、川上純編	キャッスルマン病, TAFRO 症候群	有限会社フジメディカル出版	大阪	2022	25-28
<u>佐藤康晴</u>	キャッスルマン病の病理	吉崎和幸、川上純	キャッスルマン病, TAFRO 症候群	フジメディカル出版	大阪	2022	29-35
<u>生島壮一郎</u> 、 <u>松井祥子</u> 、 <u>山本 洋</u>	キャッスルマン病の検査成績, リンパ節外病変-肺病変	吉崎和幸、川上純	キャッスルマン病, TAFRO 症候群	フジメディカル出版	大阪	2022	51-56
<u>川野充弘</u> 、 <u>松井祥子</u>	キャッスルマン病の関連疾患, IgG4 関連疾患	吉崎和幸、川上純	キャッスルマン病, TAFRO 症候群	フジメディカル出版	大阪	2022	120-125
<u>正木康史</u> 、 <u>黒瀬望</u> 、 <u>川端 浩</u>	キャッスルマン病の関連疾患 4) その他の疾患 腫瘍, 膠原病	吉崎和幸、川上純編	キャッスルマン病, TAFRO 症候群	有限会社フジメディカル出版	大阪	2022	134-141
<u>正木康史</u>	血液・造血器の疾患 17-10. 白血球疾患 17-10-1. 総論	矢崎義雄、小室一成 総編集	内科学 第12版	朝倉書店	東京	2022	97-100
<u>正木康史</u>	Castleman 病 /TAFRO 症候群	鈴木隆浩、竹中克斗、池添隆之 編集	専門医のための血液病学	医学書院	東京	2022	260-263
<u>高比良雅之</u>	IgG4 関連眼疾患	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の眼疾患治療指針 第4版	医学書院	東京	2022	933-934

高比良雅之	IgG4 関連疾患	大鹿哲郎・園田康平・近藤峰生・稲谷大	新篇眼科プラクティス4 眼科薬物療法リファレンス	文光堂	東京	2022	272-273
梅原 久範			ユーレイズミー アップ 「患者さんありがとうございます。そしてごめんね。」	幻冬舎	東京	2022	296
石川秀樹	難病のレジストリ	三浦克之・玉腰暁子・尾島俊之 日本疫学会 [監修]	疫学の事典	朝倉書店	東京	2022	第10章 難病の疫学 10-4 P218-219

学会発表 令和2年度

発表者氏名	演題名	学会名
渡辺浩二、千葉和郎、 <u>神澤輝実</u>	自己免疫性膵炎における胆嚢病変（IgG4 関連胆嚢炎）についての検討（ワークショップ）	第 62 回日本消化器病学会大会
千葉和郎、菊山正隆、 <u>神澤輝実</u>	IgG4 関連硬化性胆管炎に併存した胆管上皮内癌の 1 切除例（ワークショップ）	第 56 回日本胆道学会学術集会
菊田和宏、 <u>岡崎和一</u> 、 <u>正宗淳</u>	全国調査からみた自己免疫性膵炎の現状	第 106 回日本消化器病学会総会
佐野貴紀、 <u>菊田和宏</u> 、鍋島立秀、本郷星仁、 <u>濱田晋</u> 、 <u>糸潔</u> 、 <u>正宗淳</u>	自己免疫性膵炎の前向き追跡調査	第 51 回日本膵臓学会大会
山田 恭孝、増田 充弘、 <u>児玉 裕三</u>	自己免疫性膵炎における造影 CT による fECV を用いた膵萎縮の予測	第 106 回 日本消化器病学会総会
山田 恭孝、増田 充弘、 <u>児玉 裕三</u>	造影 CT による自己免疫性膵炎ステロイド治療後の耐糖能異常予測	第 62 回 日本消化器病学会大会
田ノ上史郎	Characteristics of the Natural Course of Patients With IgG4-Related Disease and Autoimmune Pancreatitis without Steroid Therapy	51th JPS Annual Meeting January 8 - 9, 2021 Kobe, Online Panel Discussion 1 「Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis」
永幡研、神田真聡、菅原正成、鈴木知佐子、淡川照仁、 <u>高橋裕樹</u> 。	中枢性尿崩症を呈する IgG4 関連下垂体炎のフォロー中に発熱とともに再燃を生じた IgG4 関連疾患の一例。	第 35 回日本臨床リウマチ学会 (e-congress)
雨池秀憲、菅原正成、神田真聡、鈴木知佐子、畠中正光、 <u>高橋裕樹</u> 。	IgG4 関連尿管間質性腎炎に対する MRI 拡散強調像 (DWI-b800) の有用性に関する検討。	第 48 回日本臨床免疫学会総会. (e-congress)
<u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連疾患-新たな展開-	第 117 回日本内科学会 (東京)
<u>内田一茂</u> 、 <u>岡崎和一</u>	消化器領域から見た IgG4 関連疾患研究の進歩 自然免疫反応から見た 1 型自己免疫性膵炎の病態生理	第 63 回日本消化器病学会大会
<u>坪井洋人</u> 、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 RNA-Seq を用いた T 細胞/B 細胞特異的発現遺伝子の同定	第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会
本田文香、 <u>坪井洋人</u> 、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/CCL1-CCR8 経路の解析	第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会

伊野和馬、中野和久、岩田慈、中山田真吾、園本格士朗、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、 <u>田中良哉</u>	低補体血症性蕁麻疹様血管炎が先行発症した IgG4 関連腎臓病の一例	第 61 回九州リウマチ学会
藤田悠哉、中野和久、岩田慈、中山田真吾、園本格士朗、宮崎佑介、河邊明男、吉成紘子、 <u>田中良哉</u>	SLE に IgG4 関連腎臓病を合併した一例	第 61 回九州リウマチ学会
井上嘉乃、久保智史、中山田真吾、中野和久、岩田 慈、花見健太郎、福與俊介、宮川一平、宮崎佑介、河邊明男、 <u>田中良哉</u>	IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるフラクタルカイ ン受容体 (CX3CR1) 陽性ヘルパー T 細胞の意義	第 48 回日本臨床免疫学会総会
宮崎 佑介、中山田 真吾、井上嘉乃、久保 智史、中野 和久、岩田 慈、河邊 明男、吉成 紘子、大久保 直紀、 <u>田中 良哉</u>	IgG4 関連疾患における免疫フェノタイプによる病原性細胞と治療標的の同定	第 117 回日本内科学会総会
Yoshino Inoue, Satoshi Kubo, Shingo Nakayama, Kazuhisa Nakano, Shigeru Iwata, Kentaro Hanami, Shunsuke Fukuyo, Ippei Miyagawa, Yusuke Miyazaki, Akio Kawabe, <u>Yoshiya Tanaka</u>	Fractalkine receptor (CX3CR1) positive helper T cells characterize IgG4-related disease (IgG4-RD)	第 64 回日本リウマチ学会総会
善利 麻理子, 比嘉 眞理子, 一城 貴政, 土方 麻衣, 高橋 宏行, 石井 壽晴, 仲里 朝周, 黒瀬 望, <u>正木 康史</u> , 弘世 貴久	TAFRO 症候群の発症 3 年前に多中心性 Castleman 病様リンパ増殖性疾患が存在していた 1 例	日本内科学会第 665 回関東地方会 20201212 東京
藤本信乃, 山田和徳, 坂井知之, 川端 浩, 水田秀一, 福島俊洋, <u>正木 康史</u>	薬剤性が疑われる大動脈炎を発症した 1 例	第 64 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会 20200817 WEB 開催
辻聡一郎, 小黒英里, 井畑 淳, 和泉泰衛, 岡本 亨, 片山雅夫, 末永康夫, 末松栄一, 松井利浩, 吉澤 滋, 尾崎吉郎, 藤井隆夫, <u>正木 康史</u> , 松井 聖, 藤原弘士, 大島至郎, 當間重人, 佐伯行彦	全身性エリテマトーデスの活動性マーカーとしての単球 CD64 分子数値	第 64 回日本リウマチ学会総会・ 学術集会 20200817 WEB 開催
柴田 匡, 藤本信乃, 柳澤浩人, 坂井知之, <u>正木 康史</u>	血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫、皮膚珪型の一例	第 31 回日本老年医学会北陸地方会 20201031 石川
内山理恵, 在田幸太郎, 柳澤浩人, 藤本信乃, 坂井知之, 山田和徳, 川端 浩, 福島俊洋, 水田秀一, <u>正木 康史</u>	高齢発症関節リウマチの増悪と化膿性関節炎との鑑別が問題となった一例	第 31 回日本老年医学会北陸地方会 20201031 石川
<u>正木 康史</u>	Castleman 病/TAFRO 症候群と検査	第 21 回日本検査血液学会学術集会 20200711 WEB 開催 (石川)

<u>臼井嘉彦</u>	炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで	第 124 会日本眼科学会総会, (2020 年 4 月 27 日-5 月 28 日 Web 開催)
禰津直也, <u>臼井嘉彦</u> ,朝蔭正樹, 清水広之,坪田欣也,山川直之,高梨正勝,黒田雅彦, <u>後藤 造</u>	眼窩リンパ増殖性疾患における miRNA の網羅的解析.	第 124 会日本眼科学会総会, (2020 年 4 月 27 日-5 月 28 日 Web 開催)
濱岡祥子, <u>高比良雅之</u> ,杉山和久	視神経周囲に腫瘍がみられた IgG4 関連眼疾患の検討	第 74 回 日本臨床眼科学会 (2020 年 11 月 5 日~12 月 6 日 Web 開催)
<u>Kawano M.</u>	Recent topics in diagnosis and treatment of IgG4-related disease.	2020 ACR/ARP annual meeting (2020 年 11 月 9 日 Web meeting)
川野充弘、佐伯敬子、中島衡、IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ	IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の改訂	第 63 回日本腎臓学会学術総会 (2020 年 8 月 11 日 Web meeting)
川野充弘	全身病としての IgG4 関連疾患に視る腎病変	第 50 回日本腎臓学会東部学術大会 (2020 年 9 月 27 日 Web meeting)
<u>Mizushima I</u> , Yamano T, Kawahara H, Hibino S, Nishioka R, Zoshima T, Hara S, Ito K, Fujii H, <u>Kawano M</u>	Positive disease-specific autoantibodies lower diagnostic sensitivity but have little clinical significance in diagnosing IgG4-related disease using the 2019 ACR/EULAR classification criteria in daily clinical practice	2020 EULAR (2020 年 6 月 6 日 Web meeting)
佐伯敬子、 <u>川野充弘</u> 、 <u>乳原善文</u> 、 <u>谷口義典</u> 、 <u>斉藤喬雄</u> 、 <u>中島衡</u>	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 (WG) による多施設研究	第 64 回日本リウマチ学会総会 (2020 年 8 月 17 日 Web meeting)
<u>Saeki T</u> , <u>Kawano M</u> , <u>Nagasawa T</u> , <u>Ubara Y</u> , <u>Tanigaki Y</u> , <u>Yanagita M</u> , Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguti Y, Saito T, <u>Nakashima H</u>	Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multi-center retrospective study by the IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) working group of the Japanese Society of Nephrology	2020 EULAR (2020 年 6 月 6 日 Web meeting)
佐伯敬子、 <u>川野充弘</u> 、 <u>長澤将</u> 、 <u>乳原善文</u> 、 <u>谷口義典</u> 、 <u>柳田素子</u> 、 <u>西慎一</u> 、 <u>長田道夫</u> 、 <u>山口裕</u> 、 <u>斉藤喬雄</u> 、 <u>中島衡</u>	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	第 63 回日本腎臓学会学術総会 (2020 年 8 月 11 日 Web meeting)

水島伊知郎, 山野高弘, 川原寛之, 日比野真也, 柘植俊介, 蔵島乾, 西岡亮, 原怜史, 伊藤清亮, 藤井博, 川野充弘	IgG4 関連動脈周囲炎における動脈硬化の影響	第 64 回日本リウマチ学会総会・学術集会
笠島里美	IgG4 関連動脈病変のマトリックスメタロプロテナーゼ発現	第 109 回日本病理学会総会
川島篤弘, 笠島里美	IgG4 関連疾患が疑われた収縮性心外膜炎の 1 例	第 109 回日本病理学会総会
笠島里美	血管治療後の IgG4 関連腹部大動脈瘤の予後予測因子	第 67 回日本臨床検査医学会学術集会
笠島史成, 山本宜孝, 松本 康, 川島篤弘, 笠島里美	IgG4 関連血管病変における炎症所見、血清 interleukin-6 上昇の意義	第 120 回日本外科学会定期学術集会
笠島史成, 山本宜孝, 松本 康, 川島篤弘, 笠島里美	IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する外科的治療の有効性	第 48 回日本血管外科学会学術総会
山本 洋, 小松雅宙, 安尾将法, 牛木淳人, 上原 剛, 中島智之, 川上聡, 松井祥子, 花岡正幸	Sarcoidosis における血清 CCL1 の疾患活動性マーカーとしての有用性	第 40 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会
小松 雅宙, 山本 洋, 曾根原 圭, 町田 良亮, 市山 崇史, 牛木 淳人, 安尾 将法, 本田 孝行, 花岡 正幸	サルコイドーシス、IgG4 関連疾患における血清 CCL1 の検討	第 60 回日本呼吸器学会学術講演会
Komatsu. M, Yamamoto. H, Yasuo. M, Aushiki. A, Nakajima. T, Uehara. T, Kawakami. S, Hanaoka. M	Potential Utility of Serum C-C Chemokine Ligand 1 (CCL1) in Sarcoidosis: A Comparison to IgG4-Related Disease	ATS 2020 International Conference
Masamichi Komatsu, Hiroshi Yamamoto, Shoko Matsui, Tomohisa Baba, Atsushi Miyamoto, Tomohiro Handa, Keisuke Tomii, Yuko Waseda, Masashi Bando, Haruyuki Ishii, Yasunari Miyazaki, Tae Iwasawa, Takeshi Johkoh, Akihiko Yoshizawa, Yasuhiro Terasaki, Akira Hebisawa, Tamiko Takemura, Yoshinori Kawabata, Masayuki Hanaoka, Takeshi Ogura	Seventeen cases of “IgG4-positive interstitial pneumonia” characterized by elevated serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cell infiltrations in the lungs	2020 ERS International Congress
Midori Filiz Nishimura, Takuro Igawa, Tadashi Yoshino, Yasuharu Sato	Clinicopathological analysis of lung lesions in plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease and IgG4-related disease	第 109 回日本病理学会総会
能登原憲司, 神澤輝実, 田尻琢磨, 福嶋敬宜, 古川徹, 山口浩, 川茂幸, 岡崎和一	「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドダンス」の作成	第 51 回日本膵臓学会大会

能登原憲司	自己免疫性膵炎—生検診断における病理像の捉え方と細胞診の意義	第 59 回日本臨床細胞学会秋季大会
能登原憲司	スライドセミナー「膵の病理（非腫瘍および腫瘍）」	2020 年度国際病理アカデミー日本支部病理学教育セミナー
能登原憲司, 神澤輝実, 田尻琢磨, 福嶋敬宜, 古川徹, 山口浩, 川茂幸, 岡崎和一	「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドランス」の作成	第 109 回日本病理学会総会

学会発表 令和3年度

発表者氏名	演題名	学会名
Kazuichi Okazaki	Current Perspectives on IgG4-related Disease in the Field of Gastroenterology in Japan	The 4th International Symposium on IgG4-RD
渡邊浩二、 <u>神澤輝実</u> 、五十嵐良典	IgG4 関連胆嚢炎の臨床的検討	第 108 回日本消化器病学会総会ワークショップ
Koji Watanabe, <u>Terumi Kamisawa</u>	Gallbladder wall thickening in patients with IgG4-related diseases, with special emphasis on IgG4-related cholecystitis	第 4 回国際 IgG4 関連疾患シンポジウム
仲程純、菊山正隆、堀口慎一郎、千葉和郎、田畑宏樹、 <u>神澤輝実</u>	自己免疫性膵炎の維持療法終了後に膵体部眼を発症した症例	第 75 回日本消化器画像診断研究会
Takanori Sano, <u>Kazuhiro Kikuta</u> , <u>Atsushi Masamune</u>	The M-ANNHEIM-AiP-Activity Score is useful for predicting relapse of type 1 autoimmune pancreatitis.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases.
佐野貴紀, <u>菊田和宏</u> , <u>正宗淳</u>	前向き追跡調査からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有効性と有害事象の現	第 107 回日本消化器病学会総会
<u>Kawa S</u> , Maruyama M, Watanabe T.	Main symposium 6 “Treatment guideline for IgG4-RD”, Damage in IgG4-RD.	The 4th International Symposium on IgG4-related diseases. The 13th Annual Meeting of Japanese Association of IgG4-related disea.
<u>Masahiro Shiokawa</u> , Takeshi Kuwada, Sakiko Ota, Takeharu Nakamura, Hiroyuki Yoshida, Nobuyuki Kakiuchi, Saiko Marui, Yuko Sogabe, Toshihiro Morita, Tomoaki Matsumori, Atsushi Mima, Yoshihiro Nishikawa, Tatsuki Ueda, Norimitsu Uza, Kodama Yuzo Tsutomu Chiba, <u>Hiroshi Seno</u>	Antigens and autoantibodies in IgG4-RD: Laminin-511, Galectin-3, Annexin-11, and others	The 4th International Symposium on IgG4-related diseases The 13th Annual Meeting of Japanese Association of IgG4-related diseases
<u>Tanaka A.</u>	Current topics on IgG4-related sclerosing cholangitis	Shanghai International Conference of Gastroenterology 2021 (Invited lecture)
小島 英哲, 北郷 実, <u>岩崎 栄典</u> , 眞杉 洋平, 奥田 茂男, 八木 洋, 阿部 雄太, 長谷川 康, 堀 周太郎, 田中 真之, 中野 容, 北川 雄光	自己免疫性膵炎の長期経過観察中に併発した膵癌に対し膵体尾部切除術を施行した一例	日本消化器病学会関東支部例会

権田 真知, 孝橋 信哉, 長尾 佳映, 猪股 典子, 植村 久尋, 増田 重人, 芦名 茂人, 阿部 晶平, 山川 康平, 辻前 正弘, 田中 雄志, 柿原 茉耶, 田中 俊多, 山田 恭孝, 中野 遼太, 酒井 新, 小林 隆, 塩見 英之, 増田 充弘, 児玉 裕三	IgG4 関連疾患 up-to-date:病態、診断、治療の最新知見 当院における自己免疫性膵炎の長期予後と悪性腫瘍の発症および再燃リスク因子の検討	日本膵臓学会
濱田嵩史, 田ノ上史郎, 井戸章雄	当科における自己免疫性膵炎と発癌リスクに関する検討	第 118 回 日本消化器病学会九州支部例会 ワークショップ 2
Yukako Kadomatsu, Shiroh Tanoue, Akio Ido	A case of IgG4-related sclerosing mesenteritis diagnosed by endoscopic ultrasonographic fine needle aspiration histology.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
永幡 研, 神田 真聡, 菅原 正成, 鈴木 知佐子, 高橋 裕樹	IgG4 関連疾患における tubarial salivary glands 病変に関する検討	第 65 回日本リウマチ学会
川村 志野, 宮越 郁子, 藤田 梨恵, 菅原 正成, 永幡 研, 鈴木 知佐子, 神田 真聡, 高橋 裕樹, 山本 元久	当院における IgG4 関連疾患患者の再燃と服薬自己管理の現状	第 65 回日本リウマチ学会
永幡 研, 神田 真聡, 菅原 正成, 鈴木 知佐子, 高橋 裕樹	IgG4 関連疾患における血清 IgG4 値の早期正常化は予後関連因子である	第 29 回日本シェーグレン症候群学会
永幡 研, 神田 真聡, 菅原 正成, 鈴木 知佐子, 高橋 裕樹	IgG4 関連疾患における糖化アルブミンに関する検討	第 29 回日本シェーグレン症候群学会
Nagahata K, Kanda M, Sugawara M, Suzuki C, <u>Takahashi H.</u>	Non-normalization of serum IgG4 levels within 180 days after corticosteroid treatment can be a risk of disease relapse in IgG4-related disease	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases The 13th Annual Meeting of Japanese Association of IgG4-Related Diseases
Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki	Immunological mechanisms in Pathophysiology of Type 1 Autoimmune Pancreatitis,	第 107 回日本消化器病学会総会 The 3rd JSGE Asian Session
Kazushige Uchida	The immunological mechanisms involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis.	The 4th International Symposium on IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development
吉藤 元, 権 淳英.	【シンポジウム 3: IgG4 関連疾患の病因・病態と治療】ヒト IgG4 ノックインマウスの検討.	日本シェーグレン症候群学会 (オンライン), 2021 年 9 月 25 日 (口演)

坪井洋人、本田文香、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之	RNA-Seq を用いた IgG4 関連疾患病変局所の T/B 細胞特異的発現変動遺伝子の同定	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
本田文香、坪井洋人、安部沙織、高橋広行、伊藤清亮、山田和徳、川野充弘、浅野謙一、田中正人、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 経路の病態形成での役割と治療標的の可能性	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
田淵大貴、坪井洋人、杉田稔貴、西山泰平、寺崎真由、岡本翔太、寺崎俊彦、清水優、本田文香、柳下瑞希、藏田泉、大山綾子、安部沙織、長田侑、高橋広行、萩原晋也、近藤裕也、住田孝之、松本功	IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の検討	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
本田文香、坪井洋人、東光裕史、安部沙織、高橋広行、伊藤清亮、山田和徳、川野充弘、浅野謙一、田中正人、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 経路の病態形成での役割と治療標的の可能性	第 29 回 日本シェーグレン症候群学会 学術集会
相馬奈生、杉田稔貴、坪井洋人、植松奈々、川島朗、佐藤亮太、安部沙織、柳下瑞希、萩原晋也、近藤裕也、松本功	ステロイド減量後早期に冠動脈周囲腫瘍の再燃を呈した IgG4 関連疾患の 1 例	2021 年 日本 IgG4 関連疾患学会 Web 症例検討会
本田文香、坪井洋人、東光裕史、安部沙織、高橋広行、伊藤清亮、山田和徳、川野充弘、浅野謙一、田中正人、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 経路の病態形成での役割と治療標的の可能性	第 49 回 日本臨床免疫学会総会
Yoshiya Tanaka	Potential therapeutic targeting bridge from innate immunity to acquired immunity	The 4th International Symposium on IgG4-related diseases, The 13th Annual Meeting of Japanese Association of IgG4-related diseases (special lecture) Kitayushu 令和 3 年 12 月 2-4 日
Shingo Nakayamada, Yoshino Inoue, Satoshi Kubo, Yoshiya Tanaka	T cell subset in IgG4-related disease	The 4th International Symposium on IgG4-related diseases, The 13th Annual Meeting of Japanese Association of IgG4-related diseases (symposium) Kitayushu 令和 3 年 12 月 2-4 日

<u>正木康史</u>	Castleman 病とその周辺疾患について	日本リウマチ学会中部支部学術集会第 32 回中部リウマチ学会特別企画、2021. 09. 17、WEB 開催
山之内弥矢, 山田和徳, 山崎恵大, 上田祐輔, 柳澤浩人, 岩男 悠, 在田幸太郎, 河南崇典, 坂井知之, 水田秀一, 福島俊洋, 古市賢吾, <u>正木康史</u>	間質性肺炎に加え半月体形成性腎炎を呈したシェーグレン症候群の 1 例	第 29 回日本シェーグレン症候群学会学術集会、2021. 09. 24、WEB 開催
<u>Yasufumi Masaki</u>	Related disease on Castleman disease	The 1st International Symposium on Castleman Disease、2021. 09. 16、WEB 開催.
林 義大、小西一典、高垣雄太、中川 淳、平井太郎、門野 至、北田宗弘、古家大祐、在田幸太郎、 <u>正木康史</u>	骨髄異形成症候群に合併した両側副腎梗塞の 1 例、第 245 回日本内科学会北陸地方会	2021. 09. 05、ハイブリット開催 (内灘)
上田祐輔, 柳澤浩人, 岩男 悠, 在田幸太郎, 坂井知之, 河南崇典, 山田和徳, 水田秀一, 福島俊洋, <u>正木康史</u>	本態性血小板血症から発症した前駆 T 細胞性急性リンパ芽球性白血病の 1 例	第 39 回日本血液学会北陸地方会、2021. 07. 10、WEB 開催.
藤本信乃, 山田和徳, 坂井知之, 水田秀一, 川端 浩, <u>正木康史</u>	メボリズマブ投与中に再燃した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) の 1 例	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2021. 04. . 26、WEB 開催.
<u>Goto H.</u>	Demography, clinical manifestations and differential diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
<u>Takahira M.</u> , Hamaoka S, Yamada Y, Nakazawa K, Sugiyama K.	Cases of IgG4-positive orbital MALT lymphoma.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
<u>Usui Y.</u> , Nezu N, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Kuroda M, <u>Goto H.</u>	Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
Tsubota K, <u>Usui Y.</u> , Nemoto R, <u>Goto H.</u>	Identification of markers predicting clinical course in patients with IgG4-related ophthalmic disease by unbiased clustering analysis.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases

Wakita R, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Nezu N, Yamakawa N, Sugimoto M, Goto H.	Leveraging multilayered omics data for IgG4-related ophthalmic disease.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
Shimizu H, <u>Usui Y</u> , Sugimoto M, Tsubota K, Nezu N, Asakage M, Wakita R, <u>Goto H</u> .	Metabolic profiles of IgG4-related ophthalmic disease and orbital MALT lymphoma.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
高比良雅之、安積淳、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、鈴木茂伸、 曾我部由香、辻英貴、古田実、後藤浩	IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定ならびに重症度分類の策定について	第 38 回日本眼腫瘍学会 2021
山田祐太朗、高比良雅之、濱岡祥子、杉山和久	光覚なしから視力が改善した IgG4 関連視神経症の 1 例	第 38 回日本眼腫瘍学会 2021
高比良雅之	IgG4 関連眼疾患の鑑別疾患	第 29 回日本シェーグレン症候群学会学術集会
赤水尚史	甲状腺分野における過去 30 年の進歩と未来	第 31 回臨床内分泌代謝 Update
川野充弘	IgG4 関連疾患—ACR/EULAR 分類基準と我が国の経験—	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
Kawano M.	IgG4-related kidney disease and IgG4-related periaortitis/retroperitoneal fibrosis	23rd Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology Congress
Kawano M.	IgG4-related disease and multicentric Castleman disease	The 1st International Symposium on Castleman Disease
Kawano M.	Are two types of pathophysiology happening at the same time in IgG4-related kidney disease?	4th International Symposium on IgG4-related diseases
水島伊知郎、申崇、宮永達人、吉延貴弘、干場涼平、藏島乾、西岡亮、原怜史、鈴木康倫、伊藤清亮、川野充弘	2019ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患診断における疾患特異的自己抗体陽性の意義	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
	IgG4 関連疾患における血清 IgA 高値例の検討	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会

柘植俊介、水島伊知郎、藤澤雄平、西岡亮、蔵島乾、原怜史、鈴木康倫、伊藤清亮、川野充弘		
山本元久、上原昌晃、山崎広貴、吉川賢忠、水島伊知郎、庄田宏文、吉藤元、川野充弘、高橋裕樹、藤尾圭志、田中廣壽	機械学習に基づく IgG4 関連疾患の診断支援の試み	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
春藤英明、藤井博、鈴木一如、中島昭勝、干場涼平、伊藤清亮、水島伊知郎、川野充弘	頸部リンパ節病変のみの IgG4 関連リンパ節症と考えられた 2 例	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
道谷直樹、藤井博、鈴木一如、中島昭勝、西岡亮、水島伊知郎、川野充弘	血清 IgG4 値正常の IgG4 関連疾患の特徴	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
朝倉啓太、須田拓也、鈴木一如、藤井博、中島昭勝、水島伊知郎、川野充弘	Mortality and its related factors in patients with IgG4-related disease: A Japanese single-center study	EULAR 2021
朝倉啓太、須田拓也、鈴木一如、藤井博、中島昭勝、水島伊知郎、川野充弘	検尿異常及び画像所見を認めず、腎生検で典型的な IgG4 関連腎臓病の病理所見を示した一例	第 32 回中部リウマチ学会学術集会
吉田美咲、水島伊知郎、小市真琴、川原寛之、眞田創、高橋芳徳、柘植俊介、蔵島乾、西岡亮、原怜史、伊藤清亮、川野充弘	リンパ節生検 7 年後に IgG4 関連疾患を疑う膝・腎病変を認めた一例	第 29 回日本シェーグレン症候群学会
<u>Kasashima F, Matsumoto Y, Kawashima A, Kasashima S</u>	Predictors of the progression of IgG4-related AAA after endovascular therapy	The 4th International Symposium of IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development Joint with the 13th Annual meeting of the Japanese Association of IgG4-related disease, 2021,12, 2-4th
<u>Kasashima S, Kawashima A, Kurose N, Ikeda H, Ozaki S</u>	Histopathological analysis of the tertiary lymphoid tissue of IgG4-related sclerosing sialadenitis	The 4th International Symposium of IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development Joint with the 13th Annual meeting of the Japanese Association of IgG4-related disease, 2021, 12, 2-4th

<u>Ishisaka N</u>	Aortic and arterial involvement of IgG4-related disease	The 4th International Symposium of IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development Joint with the 13th Annual meeting of the Japanese Association of IgG4-related disease, 2021, 12, 2-4th
<u>笠島里美</u>	IgG4 関連疾患と細胞診；IgG4 関連胸膜病変へのアプローチ（教育講演）	第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会 2021 年 11 月 20 日
梅原瑤子, <u>笠島里美</u> , 川島篤弘, 黒瀬望, 池田博子, 尾崎聡	IgG4 関連硬化性唾液腺炎における三次性リンパ組織の形態学的解析	第 75 回国立病院総合医学会 2021 年 10 月 23 日
<u>笠島史成</u> , 池田知歌子, <u>松本康</u> , 川島篤弘, <u>笠島里美</u>	IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する EVAR 後の予後因子	第 62 回日本脈管学会総会 2021 年 10 月 14 日
<u>笠島史成</u> , 池田知歌子, <u>松本康</u> , 川島篤弘, <u>笠島里美</u>	IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術後の予後因子	第 121 回日本外科学会定期学術集会 2021 年 4 月 8-10 日
<u>笠島里美</u> , 川島篤弘, 黒瀬望, 池田博子, 尾崎聡	IgG4 関連硬化性唾液腺炎における三次性リンパ組織の形態学的解析 Histopathological analysis of tertiary lymphoid tissue of IgG4-related sclerosing sialadenitis	第 110 回日本病理学会総会, 2021 年 4 月 22-24 日
<u>松本康</u> , <u>笠島里美</u> , <u>笠島史成</u> , 池田知歌子 <u>Matsui S</u> , <u>Okazawa S</u> , Tokui K, Azechi K, Tanaka N, Hayashi K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Inomata M, Tobe K.	IgG4 関連心疾患（心膜, 冠動脈, 腫瘍）の治療方針 Malignancies concomitant with IgG4-related respiratory disease.	第 51 回日本心臓血管外科学会学術総会 2021 年 2 月 19-21 日 ATS 2021 International Conference
<u>Matsui S</u> , <u>Okazawa S</u> , Tokui K, Kambara K, Imanishi S, Taka C, Inomata M, Komatsu M, Yamamoto H, Tobe K	Allergy in IgG4-related disease.	The 25th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology
<u>Matsui S</u>	Involvement of circulatory and respiratory organs in IgG4-RD	The 4th International Symposium on IgG4-related Disease/The 13th Annual

		meeting of Japanese association of IgG4-related Disease.
<u>Waseda Y</u> , Kimura S, Sonoda T, Mitsui M, Kadowaki M, Umeda Y, Anzai M, <u>Handa T</u> , <u>Yamamoto H</u> , <u>Minamoto S</u> , Egashira R, Tabata K, Sato Y, <u>Matsui S</u> , Ishizuka T	A case of anti-synthetase syndrome requiring differentiation from IgG4-related disease with interstitial lung disease alone	The 4th International Symposium on IgG4-related Disease/The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease.
Niwamoto T, <u>Handa T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Yamamoto H</u> , <u>Komatsu M</u> , Kawakami S, Fujinaga Y, Waseda Y, Minamoto S, Tanizawa K, Mori R, Yoshifuji H, Shiokawa M, Sakamoto R, Hirai T	Quantitative chest analysis of igG4-related respiratory disease, multicentric Castleman's disease, and sarcoidosis	The 4th International Symposium on IgG4-related Disease/The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease.
<u>Masamichi Komatsu</u> , <u>Hiroshi Yamamoto</u> , Takeshi Uehara, Yukihiro Kobayashi, Tomoyuki Fujisawa, Atsushi Miyamoto, Tomoo Kishaba, Masaki Okamoto, Takafumi Suda, Masayuki Hanaoka.	Lung infiltration of immunoglobulin g1- and G4-positive cells is a prognostic marker for idiopathic interstitial pneumonias	ATS 2021 International Conference
山本洋, 小松雅宙, 上原剛, 小林幸弘, 藤澤朋幸, 宮本篤, 喜舎場朝雄, 岡元昌樹, 須田隆文, 花岡正幸	本邦の特発性間質性肺炎（IIPs）における IgG4、IgG1 陽性細胞浸潤の実態と臨床的意義	第 118 回日本内科学会講演会 一般演題発表
松井祥子, 小松雅宙, 山本 洋, 半田知宏, 早稲田優子, 源 誠二郎, 蛇澤 晶.	IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の検討	第 29 回日本シェーグレン症候群学会
Niwamoto T, <u>Handa T</u> , <u>Matsui S</u> , <u>Yamamoto H</u> , Komatsu M, Kawakami S, Fujinaga Y, <u>Waseda Y</u> , <u>Minamoto S</u> , Tanizawa K, Mori R, <u>Yoshifuji H</u> , <u>Shiokawa M</u> , Sakamoto R, Hirai T.	Quantitative chest CT analysis of IgG4-related respiratory disease, multicentric Castleman's disease, and sarcoidosis.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases. Kitakyushu, Japan, 2021. 12. 2
<u>Asami Nishikori</u> , <u>Midori Filiz Nishimura</u> , <u>Yoshito Nishimura</u> , <u>Kenji Notohara</u> , <u>Akira Satou</u> , <u>Masafumi Moriyama</u> , <u>Seiji Nakamura</u> , <u>Yasuharu Sato</u>	Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease.	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment development (令和 3 年 12 月 2 日～12 月 4 日 ハイブリッド開催)

<u>Akira Satou</u>	IgG4-related lymphadenopathy and the criteria for excluding mimickers	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases The 13th Annual Meeting of Japanese Association of IgG4-Related Disases
<u>佐藤啓</u>	非腫瘍性リンパ節病変の臨床像、病理組織像、そして細胞像	第 60 回 日本臨床細胞学会秋期大会
山本侑季、 <u>佐藤啓</u>	胃に発生した IgG4 関連疾患の一例	第 67 回 日本病理学会秋季特別総会
<u>Kenji Notohara</u> , Atsushi Ueda, Takashi Koyama, Yasunori Ueda	Distinction between IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman disease	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
<u>Kenji Notohara</u> , Terumi Kamisawa, Noriyoshi Fukushima, Toru Furukawa, Takeshi Uehara, Satomi Kasashima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki	Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy samples	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases
<u>能登原憲司</u>	脾の病理（非腫瘍および腫瘍）	国際病理アカデミー日本支部スライドセミナー
<u>Kenji Notohara</u>	Biopsy diagnosis of IgG4-related disease in the digestive organs	The 12th Asia Pacific International Academy of Pathology Congress
<u>能登原憲司</u>	消化器領域 IgG4 関連疾患の生検診断	第 29 回日本消化器関連学会週間（JDDW）
<u>能登原憲司</u>	胃生検による IgG4 関連疾患の診断は可能か？	第 52 回日本脾臓学会大会
内野かおり、 <u>能登原憲司</u> 、上原剛、倉石康弘、板倉淳哉、松川昭博	IgG4 関連消化器病変の診断における胃生検の有用性	第 110 回日本病理学会総会
<u>能登原憲司</u>	系統的病理診断講習会：IgG4 関連疾患の病理診断	第 110 回日本病理学会総会

学会発表 令和4年度

発表者氏名	演題名	学会名
<u>Yoshifuji H.</u>	Member Society Symposium: IgG4-related disease – Past, present and future –. The diagnosis of IgG4-related disease.	AOCC 2022
<u>吉藤 元, 石川 秀樹, 中村 誠司.</u>	【シンポジウム 20 難病レジストリ研究の進捗状況】 IgG4 関連疾患のレジストリ研究.	ATS 2022 International Conference
<u>Y. MASAKI, H. NAKASE, Y. TSUJI, M. NOJIMA, K. SHIMIZU, N. MIZUNO, T. IKEURA, K. UCHIDA, A. IDO, Y. KODAMA, H. SENO, K. OKAZAKI, S. NAKAMURA, A. MASAMUNE</u>	The clinical efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis	Digestive Disease Week 2022
<u>Horibe, Masayasu; Iwasaki, Eisuke; Tsuji, Yoshihisa; Toshihiko, Mayumi; Sanui, Masamitsu; Eguchi, Takaaki; Emoto, Ken; Oshima, Taku; Yokota, Takuya; Kayashima, Atsuto; Yamamoto, Satoshi; Izai, Junko; Goto, Takashi; Chiba, Nobutaka; Ikeura, Tsukasa; Miyata, Hiroaki; Takeyama, Yoshifumi; Okazaki, Kazuichi; Kanai, Takanori</u>	Predicting outcomes using an early hospitalization pancreatitis activity scoring system: a large prospective multicenter study	DDW2022
<u>高比良雅之, 安積淳, 白井嘉彦, 大島浩一, 小川葉子, 尾山徳秀, 北川和子, 鈴木茂伸, 曾我部由香, 辻英貴, 古田実, 後藤浩</u>	IgG4 関連疾患診察ガイドンスにおける眼科関連項目の検討	DDW2022
<u>坪井洋人, 浅島弘充, 東光裕史, 本田文香, 安部沙織, 高橋広行, 近藤裕也, 松本功, 住田孝之</u>	RNA-Seq を用いた IgG4 関連唾液腺炎病変局所の T/B 細胞特異的発現変動遺伝子の同定とパスウェイ解析	ERS 2022 Congress
<u>Hisanori Umehara</u>	APLAR: Updates on IgG4-related Disease	ACR 2022 Global Rheumatology Community Hub
<u>植松奈々, 坪井洋人, 川島朗, 川島典奈, 杉田稔貴, 佐藤亮太, 寺崎真由, 本田文香, 柳下瑞希, 大山綾子, 安部沙織, 萩原晋也, 近藤裕也, 松本功</u>	IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 の有用性の検証	EULAR 2022
<u>Hiroto Tsuboi, Fumika Honda, Hirofumi Toko, Ayako Kitada, Yuya Kondo, Takayuki Sumida, and Isao Matsumoto</u>	New era of molecular targeted therapy for IgG4-related disease	EULAR 2022
<u>小松 雅宙, 山本 洋, 松井 祥子, 寺崎 泰弘, 蛇澤 晶, 岩澤 多恵, 上甲 剛, 馬場 智尚, 宮本 篤, 半田 知宏, 富井 啓介, 早稲田 優子, 坂東 政司, 石井 晴之, 宮崎 泰成, 吉澤 明彦, 武村 民子, 河端 美則, 花岡 正幸, 小倉 高志</u>	IgG4 陽性間質性肺炎と IgG4 関連呼吸器疾患：診断と臨床経過について	EULAR 2022

<u>Kenji Notohara</u>	Hitological diagnosis of autoimmune pancreatitis; it's not only a matter of IgG4	EULAR 2022
島崎千奈、柳下瑞希、植松奈々、川島朗、川島典奈、佐藤亮太、寺崎真由、安部沙織、萩原晋也、近藤裕也、坪井洋人、松本功	サルコイドーシス様の心病変を合併した IgG4 関連疾患の一例	EULAR 2022 Congress
<u>能登原憲司</u>	膵の病理（非腫瘍および腫瘍）	Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) 2022 Annual Meeting Member Society Symposium hosted by Japanese Society of Clinical Immunology
<u>能登原憲司</u>	自己免疫性膵炎に対する EUS-FNA の細胞診について（病理から）	FOCIS 2022
<u>Kenji Notohara</u> , Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki	Interobserver agreement study on biopsy-based diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis	FOCIS2022（サンフランシスコ・オンライン），2022年6月21日（吉藤口演）
岩崎栄典， <u>奥田茂男</u> ，堀部昌靖，川崎慎太郎，町田雄二郎，茅島敦人，中島悠貴，岡田はるか，水上耀介，金井隆典	自己免疫性膵炎治療介入効果判定におけるシネダイナミック MRI を用いた膵液流の検討	JDDW2022
<u>Kenji Notohara</u>	Pathological features of IgG4-related disease (IgG4-RD)	JDDW 2022
<u>Kenji Notohara</u> , Terumi Kamisawa, Toru Furukawa, Noriyoshi Fukushima, Takeshi Uehara, Satomi Kasashima, Tsukasa Ikeura, Shigeyuki Kawa, Kazuichi Okazaki	Concordance of the histological diagnosis of autoimmune pancreatitis with EUS-FNB specimens	Spring meeting of OGPPath/IAP Austria
<u>正宗淳</u> ， <u>糸潔</u> ， <u>菊田和宏</u> ， <u>濱田晋</u> ， <u>滝川哲也</u> ，三浦晋，松本諒太郎，池田未緒，佐野貴紀，片岡史弥，佐々木滉，坂野美紗子，林秀大	治療に難渋した当院の1型自己免疫性膵炎症例	The 13th Annual Meeting of Japan Society for Inflammatory Bowel Disease（第13回日本炎症性腸疾患学会学術集会）
佐野貴紀， <u>菊田和宏</u> ， <u>糸潔</u> ， <u>濱田晋</u> ， <u>滝川哲也</u> ，三浦晋，松本諒太郎，池田未緒，片岡史弥，佐々木滉，坂野美紗子，林秀大， <u>正宗淳</u>	1型自己免疫性膵炎における M-ANNHEIM-AiP-Activity-Score と IgG4-RD Responder Index の比較	The 4th International Symposium on IgG4
Takanori Sano, <u>Kazuhiro Kikuta</u> , Akira Sasaki, Fumiya Kataoka, Mio Ikeda, Yu Tanaka, Ryotaro Matsumoto, Naoki Yoshida, Tetsuya Takikawa, Shin Miura, <u>Shin Hamada</u> , Kiyoshi Kume, <u>Atsushi Masamune</u>	Monitoring of serum IgG4 levels is useful in the follow-up of patients with type 1 autoimmune pancreatitis	The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment development.
池宗真美、 <u>内田一茂</u> 、 <u>池浦 司</u> 、長沼 誠、 <u>岡崎和一</u>	1型自己免疫性膵炎における自然リンパ球の検討	第14回 IgG4 関連疾患学術集会
永幡 研，神田真聡，菅原正成，鈴木知佐子， <u>高橋裕樹</u>	IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における2ペア以上の涙腺・唾液腺腫脹は IgG4 関連疾患の診断を支持するのか	第14回 IgG4 関連疾患学会

<p>柘植俊介、藤井博、玉井慎美、水島伊知郎、吉田美咲、鈴木信博、高橋芳徳、竹治明梨、堀田成人、藤澤雄平、松永貴弘、蔵島乾、西岡亮、額裕海、原怜史、谷悠紀子、鈴木康倫、伊藤清亮、山田和徳、中崎聡、池田啓、中島裕史、川上純、<u>川野充弘</u></p>	<p>住民検診データを用いた一般人口における血清 IgG4 高値に関わる因子と IgG4 関連疾患発症に関する検討</p>	<p>第 14 回 IgG4 関連疾患学会</p>
<p>神田真聡、<u>亀倉隆太</u>、永幡 研、菅原正成、鈴木知佐子、<u>高野賢一</u>、<u>高橋裕樹</u></p>	<p>デュピルマブを投与した IgG4 関連疾患の 4 症例</p>	<p>第 14 回 IgG4 関連疾患学会学術集会</p>
<p><u>亀倉隆太</u>、山本圭佑、大國 毅、<u>神田真聡</u>、山本元久、<u>高橋裕樹</u>、<u>高野賢一</u></p>	<p>IgG4 関連疾患における末梢ヘルパー T 細胞サブセットの役割の検討</p>	<p>第 14 回 IgG4 関連疾患学会学術集会</p>
<p>Shiokawa M, Kuwada T, Kodama Y, Uza N, Chiba T, <u>Seno H.</u></p>	<p>Identification of an Anti-Integrin $\alpha v \beta 6$ Autoantibody in Patients with Ulcerative Colitis</p>	<p>第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会</p>
<p>T. Kuwada, M. Shiokawa, H. Okada, Y. Nishikawa, T. Matsumori, N. Uza, <u>Y. Kodama,</u> <u>T. Chiba, H. Seno.</u></p>	<p>New Autoantibody In Patients With Ulcerative Colitis</p>	<p>第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会</p>
<p>辻前正弘、増田充弘、重里徳子、<u>児玉裕三</u></p>	<p>2 型自己免疫性膵炎が疑われた 2 例</p>	<p>第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会</p>
<p>佐伯敬子、<u>長澤将</u>、<u>乳原善文</u>、<u>谷口義典</u>、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、<u>斉藤喬雄</u>、<u>中島衡</u>、<u>川野充弘</u></p>	<p>低補体血症に有無による IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の臨床・腎病理所見の違いー日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) による多施設研究</p>	<p>第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会</p>
<p>栗田威、塩川雅広、松森友昭、本澤有介、山本修司、宇座徳光、<u>児玉裕三</u>、<u>千葉勉</u>、<u>妹尾浩</u>.</p>	<p>潰瘍性大腸炎における新規自己抗体</p>	<p>第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 (2023. 03. 4-5, 金沢)</p>
<p>深井亮祐、<u>臼井嘉彦</u>、脇田 遼、朝蔭政樹、清水広之、禰津直也、<u>山川直之</u>、<u>杉本昌弘</u>、<u>後藤 浩</u></p>	<p>IgG 4 関連眼疾患の生検組織を用いたトランスオミックス解析</p>	<p>第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 (2023. 03. 4-5, 金沢)</p>
<p><u>川野充弘</u></p>	<p>IgG4 関連腎臓病の診断と治療の最新戦略</p>	<p>第 42 回日本画像医学会学術集会</p>
<p>末永敦彦、大庭悠貴、井熊大輔、水野裕基、山内真之、関根章成、長谷川詠子、諏訪部達也、河野圭、木脇圭一、藤井丈士、大橋健一、鈴木義之、<u>乳原善文</u>、<u>澤直樹</u></p>	<p>アルコール性脂肪肝炎の治療経過中に発症した IgG4 関連腎臓病の 1 例</p>	<p>第 36 回日本眼窩疾患シンポジウム (2022, 11, 05, 大阪府府中市)</p>

<u>川野充弘</u>	IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床	第 39 回日本眼腫瘍学会 (2022, 09, 17 東京)
<u>錦織亜沙美, 佐藤康晴</u>	特発性多中心性キャッスルマン病からみる IgG4 関連疾患の病因論的アプローチ	第 81 回 日本癌学会学術総会
山本修司, 栗田威, 塩川雅広.	潰瘍性大腸炎治療における抗 $\alpha v \beta 6$ インテグリン抗体の意義	第 126 回日本眼科学会総会 (2022. 4. 14-17, 東京)
小松雅宙, 山本 洋, 松井祥子, 寺崎泰弘, 蛇澤晶, 岩澤多恵, 上甲剛, 馬場智尚, 宮本篤, 半田知宏, 富井啓介, 早稲田優子, 坂東政司, 石井晴之, 宮崎泰成, 吉澤明彦, 武村民子, 河端美則, 花岡正幸, 小倉高志.	IgG4 陽性間質性肺炎と IgG4 関連呼吸器疾患: 診断と臨床経過について	第 62 回日本呼吸器学会学術講演会
松井祥子, 山本 洋, 半田知宏, 早稲田優子, 源 誠二郎, 蛇澤晶, 小松雅宙, 岡澤成祐, 山本元久, 高橋裕樹, 梅田雅孝, 折口智樹, 佐伯敬子	IgG4 関連呼吸器疾患 115 例の臨床的検討	第 62 回日本呼吸器学会学術講演会
水島伊知郎, 小市真琴, 朝倉啓太, 宮永達人, 干場涼平, 眞田創, 高橋芳徳, 柘植俊介, 蔵島乾, 西岡亮, 原怜史, 伊藤清亮, 川野充弘	寛解経過中に膜性腎症単独の発症を認めた IgG4 関連腎臓病の 1 例	第 42 回日本サルコイドーシス/肉芽腫症学会 シンポジウム、「IgG4 関連疾患 update」
佐伯敬子, 長澤将, 乳原善文, 谷口義典, 柳田素子, 西慎一, 長田道夫, 山口裕, 斎藤喬雄, 中島衡, 川野充弘	IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)における補体系の役割	第 42 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会
<u>川野充弘</u>	IgG4 関連疾患 —皮膚病変と他臓器病変—	第 42 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会
<u>川野充弘</u>	IgG4 関連腎臓病: 診断基準の改訂及び長期予後の検討	第 30 回日本シェーグレン症候群学会
<u>佐伯敬子</u>	実臨床からみた IgG4 関連腎臓病の治療	第 30 回日本シェーグレン症候群学会
佐伯敬子, 長澤将, 乳原善文, 谷口義典, 柳田素子, 西慎一, 長田道夫, 山口裕, 斎藤喬雄, 中島衡, 川野充弘	低補体血症の有無による IgG4 関連腎臓病の臨床、病理学的差異	第 30 回日本シェーグレン症候群学会
Mizushima I, Saeki T, Kobayashi D, Hayashi H, <u>Taniguchi Y</u> , Nakata H, <u>Matsui S</u> , <u>Nagasawa T</u> , <u>Yanagita M</u> , <u>Kawano M</u>	Immunoglobulin G4-related kidney disease' s predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan	第 30 回日本シェーグレン症候群学会学術集会

Tsuge S, Fujii H, Tamai M, <u>Mizushima I</u> , Yoshida M, Suzuki N, Takahashi Y, Takeji A, Horita S, Fujisawa Y, Matsunaga T, Zoshima T, Nishioka R, Nuka H, Hara S, Tani Y, <u>Suzuki Y</u> , Ito K, <u>Yamada K</u> , Nakazaki S, Kawakami A, <u>Kawano M</u>	Factors related to serum IgG4 elevation and development of IgG4-related disease: data from resident examination	第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会
Saeki T, <u>Nagasawa T</u> , <u>Ubara Y</u> , <u>Taniguchi Y</u> , <u>Yanagita M</u> , Nishi S, Nagata M, Yamaguchi Y, Saito T, <u>Nakashima H</u> , <u>Kawano M</u> .	Comparison of clinicopathological features between patients with and without hypocomplementemia in IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD): a multi-center study by the Japanese Society of Nephrology IgG4-RKD working group	第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会
小市真琴, <u>水島伊知郎</u> , 川原寛之, 眞田創, 吉田美咲, 高橋芳徳, 柘植俊介, 蔵島乾, 西岡亮, 原怜史, 伊藤清亮, <u>川野充弘</u>	IgG4 関連疾患の経過中に M 型ホスホリパーゼ A2 受容体 (PLA2R) 関連膜性腎症を発症した一例	第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会
<u>水島伊知郎</u> , <u>佐伯敬子</u> , 小林大介, 林宏樹, <u>谷口義典</u> , 中田紘介, <u>松井祥子</u> , <u>長澤将</u> , 柳田素子, <u>川野充弘</u>	IgG4 関連腎臓病の長期予後調査	第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会
川原寛之, <u>水島伊知郎</u> , 西岡亮, <u>川野充弘</u>	緩徐に拡大傾向を示し加療方針に苦慮した IgG4 関連冠動脈瘤の一例	第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (2022.09.16, 金沢)
高橋裕樹	IgG4 関連疾患 (Meet the Expert)	第30回日本シェーグレン症候群学会学術集会
<u>榎木喜晴</u> , <u>仲瀬裕志</u> , <u>正宗淳</u>	自己免疫性膵炎の維持療法としてのアザチオプリン の有用性	第108回日本消化器病学会総会
堀部昌靖, <u>岩崎栄典</u> , 金井隆典	前向き大規模多施設研究における急性膵炎の様々なスコアリングシステムの検証	第108回日本消化器病学会総会
権田真知, 増田充弘, <u>児玉裕三</u>	自己免疫性膵炎の長期経過における再燃・ステロイド依存のリスク因子および悪性腫瘍の発症に関する検討	第108回日本消化器病学会総会
曾根久美子, 馬詰和比古, <u>後藤造</u> , 林 映, 片桐誠一郎	IgG4 関連眼疾患の治療経過中に複数の悪性リンパ腫を発症した1例	第108回日本消化器病学会総会
辻前正弘, 増田充弘, <u>児玉裕三</u>	自己免疫性膵炎診断における EUS-FNA の位置づけに関する多機関共同研究	第103回日本消化器内視鏡学会総会
亀山尚弘, 川上裕次郎, 世戸凌太, 廣部洋輔, <u>榎木喜晴</u> , 室田文子, 阿久津典之, 木村康利, <u>仲瀬裕志</u>	新規デバイスデリバリーシステムを用いた経乳頭的胆嚢生検にて診断した IgG4 関連胆嚢炎の1例	第126回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会
廣部洋輔, 川上裕次郎, 我妻康平, 沼田泰尚, 石上敬介, <u>榎木喜晴</u> , 室田文子, 阿久津典之, <u>仲瀬裕志</u>	EUS-FNA にて診断した IgG4 関連動脈周囲炎の1例	第126回日本消化器内視鏡学会北海道支部例会

廣部洋輔, 川上裕次郎, 三宅高和, 平野雄大, 山川司, 榎木喜晴, 室田文子, 吉井新二, 山野泰徳, 仲瀬裕志	胃過形成性ポリープの形態を示した IgG4 関連消化管病変の 1 例	第 132 回日本消化器病学会北海道支部例会
米沢正貴, 後藤佐和子, 後藤 慧, 正木康史, 他	Rothmund-Thomson 症候群に合併した特発性多中心性 Castleman 病 (iMCD) の 1 例	第 52 回日本腎臓学会東部学術集会. 20221022. 東京
川原寛之, 水島伊知郎, 柘植俊介, 小市真琴, 眞田創, 吉田美咲, 高橋芳徳, 西岡亮, 蔵島乾, 原怜史, 伊藤清亮, 川野充弘	IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子の検討	第 52 回日本腎臓学会西部学術大会
柘植俊介, 藤井博, 玉井慎美, 水島伊知郎, 吉田美咲, 鈴木信博, 高橋芳徳, 竹治明梨, 堀田成人, 藤澤雄平, 松永貴弘, 蔵島乾, 西岡亮, 額裕海, 原怜史, 谷悠紀子, 鈴木康倫, 伊藤清亮, 山田和徳, 中崎聡, 池田啓, 中島裕史, 川上純, 川野充弘	住民検診データを用いた一般人口における血清 IgG4 高値に関わる因子と IgG4 関連疾患発症に関する検討	第 52 回日本腎臓学会西部学術大会
Mizushima I, Saeki T, Kobayashi D, Hayashi H, Taniguchi Y, Nakata H, Matsui S, Nagasawa T, Yanagita M, Kawano M	Immunoglobulin G4-related kidney disease' s predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan	第 52 回日本腎臓学会西部学術大会
松井祥子	シンポジウム IgG4 関連疾患 Update: IgG4 関連疾患の診断基準について	第 65 回日本腎臓学会学術総会
小松雅宙	シンポジウム IgG4 関連疾患呼吸器疾患の新しい診断基準: IgG4 関連呼吸器疾患 (主に臨床的見地から)	第 65 回日本腎臓学会学術総会
松井祥子	シンポジウム難治性病態への治療戦略: IgG4 関連呼吸器疾患の治療と課題	第 65 回日本腎臓学会学術総会
小松雅宙	シンポジウム IgG4 関連疾患 Update: IgG4 関連呼吸器疾患 特徴と鑑別すべき疾患	第 65 回日本腎臓学会学術総会
川 茂幸	IgG4 関連疾患の病因・病態 オーバービュー	26th International Association of Pancreatology Meeting
Masahiro Tsujimae, Atsuhiko Masuda, Yuichi Hirata, Keisuke Furumatsu, Takashi Nakagawa, Seiji Fujigaki, Takao Iemoto, Yosuke Yagi, Takuya Ikegawa, Takashi Kobayashi, Arata Sakai, Yuzo Kodama	Predictive factors for relapse of autoimmune pancreatitis in multicenter study	第 26 回国際膵臓学会・第 53 回日本膵臓学会大会
Manami Ikemune, Kazushige Uchida, Satoshi Tsukuda, Tsukasa Ikeura, Ko Nakamaru, Takashi Ito, Toshiyuki Mitsuyama, Toshiro Fukui, Makoto Naganuma, Kazuichi Okazaki	Innate lymphoid cells may contribute to the pathophysiology of chronic inflammatory pancreatic diseases.	第 26 回国際膵臓学会・第 53 回日本膵臓学会大会合同大会

Kazushige Uchida	The Current status of autoimmune pancreatitis in Japan.	第 26 回国際膵臓学会・第 53 回日本膵臓学会大会合同大会
内田一茂	自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証	第 26 回国際膵臓学会・第 53 回日本膵臓学会大会合同大会
内田一茂	自己免疫性膵炎の診断と治療の現状とその問題点	第 26 回国際膵臓学会・第 53 回日本膵臓学会大会合同大会
高野賢一, 亀倉隆太, 神田真聡, 高橋裕樹	IgG4 関連疾患における Tubarial glands の臨床的意義	第 26 回国際膵臓学会・第 53 回日本膵臓学会大会
高比良雅之	IgG4 関連眼疾患の難治性病態とその治療戦略	第 189 回東京医科大学医学会総会(2022.06.18, 東京)
西川義浩, 塩川雅広, 中村武晴, 岡田浩和, 宇座徳光, 児玉裕三, 妹尾浩.	Hes1 は膵腫瘍の状況に応じて異なる役割を果たす	第 119 回 日本内科学会総会
宮北康二, 稲本賢弘, 大野 誠, 正木康史, ほか	中枢神経系原発悪性リンパ腫に対する自家造血幹細胞移植併用大量化学療法	第 40 回日本脳腫瘍学会学術集会. 20221205. 鴨川
水島伊知郎	IgG4 関連腎臓病の長期予後と腎代替療法 (シンポジウム)	第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
高比良雅之	IgG4 関連疾患・シェーグレン症候群の眼病変とその治療	国際病理アカデミー日本支部スライドセミナー
脇田 遼, 臼井嘉彦, 朝蔭政樹, 清水広之, 禰津直也, 山川直之, 杉本昌弘, 後藤 浩	IgG4 関連眼疾患の生検組織を用いた統合オミックス解析による検討	第 111 回日本病理学会総会
川原寛之, 水島伊知郎, 柘植俊介, 小市真琴, 眞田創, 吉田美咲, 高橋芳徳, 西岡亮, 蔵島乾, 原怜史, 伊藤清亮, 川野充弘	IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子の検討	第 111 回日本病理学会総会
佐伯敬子, 乳原善文, 谷口義典, 斉藤喬雄, 中島衡, 川野充弘	低補体血症の有無による IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の臨床・腎臓病理所見の違い 日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループによる多施設研究	第 111 回日本病理学会総会
高比良雅之	眼球運動障害をきたした IgG4 関連眼疾患の 2 症例	第 68 回日本病理学会秋期特別総会
佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳	M-ANNHEIM-AIP-Activity-Score による 1 型自己免疫性膵炎の活動性評価の有用性の検証	第 63 回日本脈管学会総会
Shiokawa M, Kuwada T, Kodama Y, Uza N, Chiba T, Seno H.	Identification of an Anti-Integrin $\alpha v \beta 6$	第 32 回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会
宮永達人, 川原寛之, 水島伊知郎, 西岡亮, 川野充弘	自己免疫性膵炎の加療中に出現し素の鑑別に苦慮した自己免疫性肝炎の一例	第 33 回中部リウマチ学会

柳澤浩人, 山田和徳, 上田祐輔, <u>正木康史</u> , ほか	関節リウマチの治療中に免疫性血小板減少症を発症した一例	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 20220425. 横浜
上田祐輔, 山田和徳, <u>正木康史</u> , ほか	COVID-19 ワクチン接種後に血球貪食症候群と NPSLE 様の神経症状を発症した SLE 症例	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 20220425. 横浜
<u>早稲田優子</u>	シンポジウム画像診断の進歩: IgG 4 関連呼吸器疾患の診断のために臨床医が知っておくべきこと	第 65 回日本リウマチ学会総会・学術集会
谷口奈都希, <u>佐藤啓</u>	IgG4 関連眼疾患と診断された 38 例の臨床病理学的検討	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
錦織亜沙美, 祇園由佳, 吉野 正, <u>佐藤康晴</u>	形質細胞増多を伴うリンパ節炎症性疾患の細胞学的鑑別	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
錦織亜沙美, 西村 碧フィリーズ, <u>西村義人</u> , 祇園由佳, <u>佐藤康晴</u> , 吉野正	抗カルジオリピン抗体陽性であった TAFRO 症状を呈するリンパ節病変の 3 症例	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
錦織亜沙美, 江草侑厘安, 藤田梓, 祇園由佳, 吉野 正, <u>佐藤康晴</u>	特発性多中心性キャスルマン病を知る	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
<u>Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Notohara K, Satou A, Moriyama M, Nakamura S, Sato Y</u>	Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease.	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
<u>Nishimura MF, Nishikori A, Nishimura Y, Sato Y</u>	Pulmonary manifestations of IgG4-related disease and plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: A proposal for new differential diagnostic approach	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
前川倅希奈, 錦織亜沙美, 前濱かんな, 木山仁, 吉田紗弥子, 江草侑厘安, 藤田梓, <u>西村碧フィリーズ</u> , <u>佐藤康晴</u>	形質細胞型特発性多中心性キャスルマン病における IL-6 免疫染色の検討	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
<u>西村碧フィリーズ</u> , 錦織亜沙美, <u>西村義人</u> , 吉野正, <u>佐藤康晴</u>	硝子血管型単中心性キャスルマン病の臨床病理学的特徴～過去 20 年間の後方視的検討～	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
錦織亜沙美, 前川倅希奈, <u>西村碧フィリーズ</u> , <u>佐藤康晴</u>	IL-6 蛋白発現による特発性多中心性キャスルマン病 (iMCD) の分類	第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会
錦織亜沙美, 西村碧フィリーズ, 前濱かんな, <u>佐藤康晴</u>	リンパ腫およびリンパ増殖性疾患への分子病理学的アプローチ	日本リウマチ学会 (横浜・オンライン), 2022 年 4 月 27 日 (吉藤口演)
水島伊知郎, 佐伯敬子, 小林大介, 林宏樹, 谷口義典, 中田紘介, 松井祥子, 長澤将, 柳田素子, <u>川野充弘</u>	IgG4 関連腎臓病の長期予後調査	第 59 回日本臨床細胞学会秋期大会
川原寛之, <u>水島伊知郎</u> , 西岡亮, 川野充弘	緩徐に拡大傾向を示し加療方針に苦慮した IgG4 関連冠動脈瘤の一例	第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会

<u>Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Seto Z, Imanishi S, Kambara K, Inomata M, Tobe K, Komatsu M, Yamamoto H.</u>	Allergic airway inflammation in IgG4-related disease.	第 61 回日本臨床細胞学会秋期大会
<u>Mizushima I, Saeki T, Kobayashi D, Hayashi H, Taniguchi Y, Nakata H, Matsui S, Nagasawa T, Yanagita M, Kawano M.</u>	Immunoglobulin G4-related kidney disease's predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan.	第 61 回日本臨床細胞学会秋季大会
水島伊知郎, 小市真琴, 朝倉啓太, 宮永達人, 干場涼平, 眞田創, 高橋芳徳, 柘植俊介, 蔵島乾, 西岡亮, 原怜史, 伊藤清亮, 川野充弘	寛解経過中に膜性腎症単独の発症を認めた IgG4 関連腎臓病の 1 例	第 61 回日本リンパ網内系学会総会
上田祐輔, 山田和徳, <u>正木康史</u> , ほか	COVID19 ワクチン接種後に重症血球貪食症候群を発症し、剖検にて血管内大細胞型リンパ腫と診断された SLE 症例	第 62 回日本リンパ網内系学会学術集会・総会. 20220623. 川越
<u>Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Yoshizawa A, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T, the Tokyo Diffuse Lung Disease Study Group.</u>	Respiratory lesions of IgG4-related disease classified by 2019 ACR/EULAR criteria	第 62 回日本リンパ網内系学会学術集会・総会
岡本 彩, 山口大介, 香林優佳, <u>正木康史</u> , ほか	緊急輸血時に血液型確定が出来なかった 1 症例についてー緊急時の輸血対応についてー	第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術集会. 20220527. 名古屋