

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、 $\beta$ -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 IgG<sub>4</sub>-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, 条潔, 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 4<sup>th</sup> 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, 条潔, 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, 条潔, 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