

200936167A

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅原久範

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅原久範

平成 22 (2010) 年 3 月

序

我々が提唱する「IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+MOLPS)」は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞による腫瘤形成または組織浸潤を特徴とするリンパ増殖性の新たな疾患概念である。これまで、ミクリッツ病、シェーグレン症候群、キャッスルマン病、悪性リンパ腫、各臓器の癌などと診断されてきた症例のなかに、IgG4+MOLPS 症例が少なからず含まれていた可能性がある。さらに、IgG4 で特徴付けられる同様の病態が自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、キュツナー腫瘍、間質性腎炎などでも認められており、血液免疫領域に留まらず、消化器、呼吸器、腎臓などの内科領域をはじめとし、眼科および口腔外科など広汎な領域にまたがる疾患を形成している。また、IgG4+MOLPS は適切な治療を行えばコントロール良好の疾患であるにも関わらず、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた可能性がある。このような現状を考えれば、早急に疾患概念の確立と診断基準の制定が急務である。しかし、IgG4+MOLPS は全身諸臓器に発生しうるため、単一領域の医師のみでは、診断基準の確立は不可能である。

当研究班では、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌、眼科領域を網羅できる臨床チームが結成された。また、診断の確定には病理診断が重要な根拠になるため、リンパ増殖性疾患の分野でトップレベルの病理医による病理診断チームが結成され、臨床チームと合同で中央病理診断を行い、正確な症例診断に努めている。

近年、IgG4 関連疾患は世界中で注目を浴びており、各国から症例が報告されている。しかし、このように IgG4 関連疾患に対して組織的な取り組みを行っているのは当研究班のみである。必ずや、IgG4 関連疾患を新たな疾患概念として日本から世界に向けて発信できるものと確信する。

平成 22 年 3 月

研究代表者 梅原 久範

目 次

I. 研究班構成	1
II. 総括研究報告	3
IgG4,新規疾患関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (梅原久範)	3
III. 分担研究報告	59
1. IgG4 関連疾患における IgG4 サブクラス自己抗体の同定 (三森経世)	59
2. IgG4+MOLPS 病理：特に多発性キャスルマン病との関係 (吉野 正)	61
3. 自己免疫性膵炎における IgG4 陽性細胞の診断的意義に関する研究 (岡崎和一)	68
4. IgG4 の異種動物 IgG に対する結合性に関する研究について (川 茂幸)	71
5. IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索 (竹上 勉)	77
6. IgG4,新規疾患関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (正木康史)	80
IV. 協力研究報告	83
1. ミクリッツ病患者涙液のプロテオーム検索 (北川和子)	83
2. IgG4 関連疾患の臨床像 (折口智樹)	85
3. IgG4 関連疾患と結核 (川野充弘)	86
4. IgG4 関連疾患における臓器間, 症例間の IgG4 産生共通クローンの検討 (川野充弘)	88
5. IgG4,新規疾患関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (高橋裕樹・山本元久)	90
6. IgG4 関連疾患の呼吸器病変の解析 (松井祥子)	92
7. IgG4 関連疾患における腎実質病変 (佐伯敬子)	94
8. IgG4 関連疾患と鑑別を要するリンパ増殖性疾患の臨床病理学的検討 (小島 勝)	96
9. 自己免疫性膵炎の異時性膵外病変の検討 (神澤輝実)	98
10. リウマチ性疾患およびIgG4 関連疾患における IgG4 定量 (西山 進)	105
11. IgG4,新規疾患関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (鈴木律朗)	107
12. 眼科領域の IgG4 関連疾患 (安積 淳)	112
13. フェージディスプレイ法による IgG4 反応性抗原分子の探索と同定 (伊藤邦彦)	114
14. IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索 (石垣靖人)	116
15. IgG4 関連リンパ節症の診断基準に関する研究 (佐藤康晴)	119
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	121
VI. 学会発表に関する一覧表	145
VII. 研究成果による特許権等の知的財産の出願・登録状況	161
VIII. 社会活動報告	163
IX. 研究事業報告	167
X. 研究成果の刊行物・別刷り	225

I. 研究班構成

「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」班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫制御学講座	教 授
研究分担者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	教 授
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	教 授
	坪田 一男	慶応義塾大学医学部眼科学教室	教 授
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	教 授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教 授
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教 授
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所分子腫瘍学研究部門	教 授
	友杉 直久	金沢医科大学先進医療研究部門	教 授
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫制御学講座	准教授
研究協力者	北川 和子	金沢医科大学感覚機能病態学	教 授
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学	教 授
	折口 智樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻	教 授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	科 長
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部第一内科	准教授
	山本 元久	札幌医科大学医学部第一内科	助 教
	松井 祥子	富山大学保険管理センター	准教授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	内科部長
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	准教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院消化器内科	部 長
	浜野 英明	信州大学医学部消化器内科	助 教
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	医 長
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院病理細胞診断部	部 長
	鈴木 律朗	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学	准教授
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部 長
	全 陽	金沢大学医学部病理部	准教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助 教
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教 授
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所共同利用部門	講 師
	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	助 教
	坪井 洋人	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	大学院生
	菅井 進	久藤総合病院	院 長
	事務局	良永 幸恵	〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学 血液免疫制御学 TEL 076-286-2211 (3539) FAX 076-286-9290 e-mail yuki@kanazawa-med.ac.jp
経理事務担当者	中川 邦子	金沢医科大学 研究推進課 TEL 076-286-2211 (7233) FAX 076-286-2346 e-mail hrc-jimu@kanazawa-med.ac.jp	

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
総括研究報告書

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

研究分担者 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学 教授

研究要旨：IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする病態で、本邦から発信する新たな疾患概念である。本来、良好な疾患であるにも関わらず、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた可能性があり、早急な疾患概念の確立と診断基準の制定が急務である。しかし、IgG4+MOLPS は全身の諸臓器に発生するという特徴があり、現時点では単一の診療科による診断基準確定には無理がある。当研究班では、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科など多領域を網羅できる臨床チームが成立した。また、IgG4+MOLPS の病理診断の確実性を確保するために、リンパ増殖性疾患病理診断のエキスパートによる病理診断チームを編成した。倫理委員会承認施設から順次、症例登録を行い解析中である。その結果、国内の推計罹患者数は 2 6 0 0 0 人であることが判明した。また、自己免疫性膵炎における IgG4 関連硬化性全身疾患との相違として、侵される臓器により病理像が異なることが明らかになった。両者が同一の IgG4 関連疾患であるのかは、両研究班の今後の精力的かつ協力的な解析にかかっている。IgG4 関連疾患は近年、世界中の注目を浴びているが、このように組織的な取り組みを行っているのは当研究班のみであり、必ずや IgG4 関連疾患の疾患概念と診断基準を日本から世界に向けて発信できるものと確信する。

共同研究者： 難治性疾患克服研究事業
「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班」(組織表参照) および、福島俊洋、藤田義正、澤木俊興、河南崇史、坂井知之、三木美由紀、中島章夫、岩男悠、中村拓路 (以上、金沢医科大学 血液免疫制御学)

を我々は IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) と命名した。

IgG4+MOLPS は、全身諸臓器に発生する可能性があり、全診療科の臨床医に周知が必要であるにも関わらず、当該疾患の認知度は低く、既存の疾患と混同されたり、原因不明疾患として取り扱われてきた。さらに、IgG4+MOLPS は適切な治療を行えばコントロール良好の疾患であるにも関わらず、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた可能性がある。このような現状を考慮し、IgG4+MOLPS の疾患概念の確立と診断基準の制定を行い、広く臨床医の注意を喚起することが急務である。

今回、「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班」を組織し、

A. 研究目的

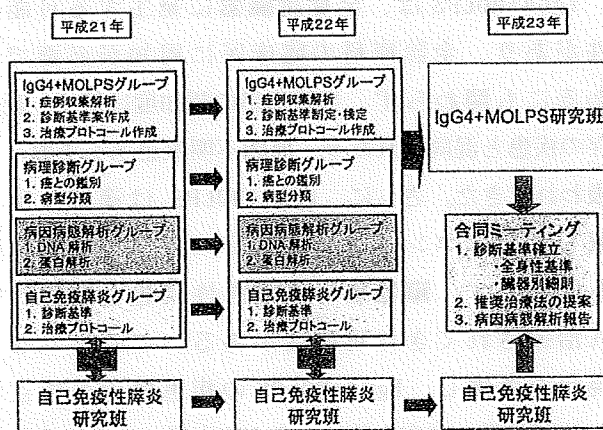
従来、シェーグレン症候群、キャッスルマン病、悪性リンパ腫、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、キュツナー腫瘍、間質性腎炎、各臓器癌などと診断されてきた症例のなかに、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤または腫瘍形成を特徴とする疾患群が存在し、これ

IgG4+MOLPSの疾患概念の確立と診断基準の制定を目指す。

B. 研究方法

1) 申請手続き：IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群(IgG4+MOLPS)の疾患概念の確立および診断基準の制定のための研究課題を厚生労働省難治性疾患克服研究事業に申請した。

2) 研究組織：可能な限り多領域の診療科においてIgG4+MOLPSを解析するために、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科の専門医による臨床病態解析チームを編成した。IgG4+MOLPSの病理診断の確実性を確保するために、リンパ増殖性疾患病理診断のエキスパートによる病理診断チームを編成した。自己免疫性膵炎および硬化性胆管炎におけるIgG4+MOLPSの詳細な検討を行うために、自己免疫性膵炎チームを編成した。IgG4+MOLPSの病因病態解明のために、関連遺伝子検索および関連蛋白解析を行うIgG4病因解析チームを編成した。以上の4研究グループが精力的に、且つ、効果的に協力し、IgG4+MOLPSの病因病態解明を実行する。さらに、自己免疫性膵炎研究班と連携を取りつつ、IgG4関連疾患としての疾患概念の共有や同一性の可能性について検討する。将来的には、解析が進んだ時点で、合同研究会会議の開催など、疾患概念および統一診断基準の制定などの試みを行う(図1)。



(図1)

3) 倫理委員会申請：IgG4+MOLPS解析のための第II相多施設共同前方視的研究プロトコルを作成し、各施設の倫理委員会によって審査・承認を受ける(倫理委員会申請書参照)。

4) 症例登録：研究班事務局を通じてIgG4+MOLPS患者の疾患登録を行い、臨床病態解析チームによる臨床解析を行う。IgG4+MOLPSの確定診断のためには血清IgGサブクラス(IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)とIL-6の測定が必須であるが、その費用は当研究班で負担する。検査会社との提携により、検体の収集および保管、データの受授解析を行う。

5) 病理診断：検索可能な病理検体に関して、病理診断チームによる以下の検索を行う。

(1) 免疫組織染色(CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, CD38, IgG, IgG4, IgG2, IgE)

(2) 生組織検体がある場合はSouthern blot解析によるIgおよびTCR遺伝子再構成の解析。

(3) ホルマリン固定組織におけるIgH-CDR3領域およびTCR γ 遺伝子のPCR解析。

(4) オリゴあるいはモノクローナル・バンドを検出した場合は、遺伝子再構成バンドより塩基配列を決定しクロナリティの解析を行う。

6) IgG4関連遺伝子蛋白解析：IgG4+MOLPSにおける、IgG4産生機序の解析、IgG4の病因的意義を明らかにするために病因病態解析グループによるDNA micro array解析、蛋白SELDI-TOF-MS解析を行う。

7) IgG4+MOLPS患者数の推計

人口流入の比較的少ない地域として石川県を例にとり、定点観測手法を用いて国内における患者総数を推計した(鈴木律朗先生、名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学)。

8) IgG4+MOLPS診断基準案の提案

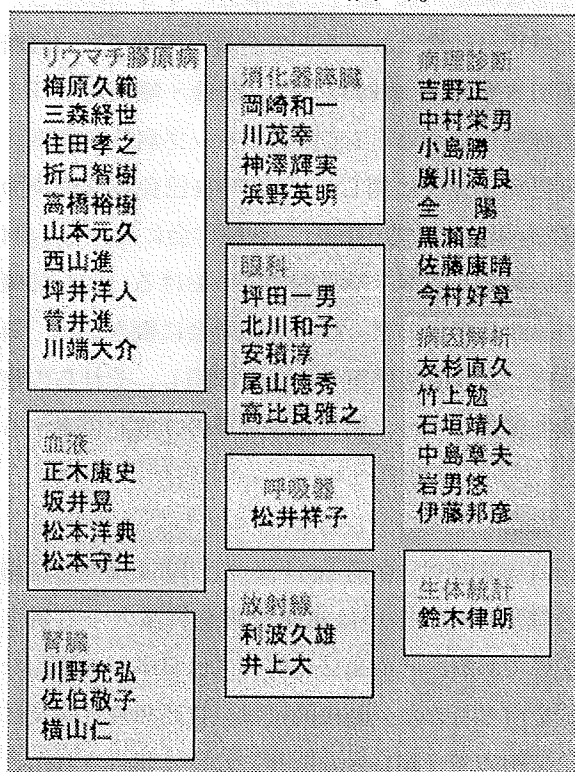
IgG4+MOLPS診断基準の制定にあたっては、臨床的特徴、検査結果および病理学的な判断を含めた集約的な解析が必要である。しかし、IgG4+MOLPSは全身諸臓器に発生しうる疾患であり、単一診療科のみでは統一診断基

準の制定は不可能であろう。従って、全診療科の臨床医の協力のもと、総合的な討論が必要であろう。

C. 結果

1) 研究組織の構成：

IgG4+MOLPS は、全身諸臓器に発生しうるため、多角的な取り組みが必要である。リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科など多領域を網羅できる臨床チームが成立した。さらに、病理学の第一人者である5人の病理医が診断の精度を上げるために中央病理診断チームを結成した。IgG4の病因解明のために基礎研究者による病因病態解析チームを結成した。当初の10人の研究分担者に加え、IgG4 関連疾患研究に熱意をもつ研究者22名が研究協力者として当研究班に加わり、総勢32名の研究組織が成立した（図2）。



（図2）

2) 倫理委員会承認施設と症例登録：

IgG4+MOLPS の臨床解析にあたり第II相多施設共同前方視的研究プロトコルを作成し、参加施設の

倫理委員会に提出し審査を受けた。現時点における承認状況は以下の通りである。

承認済み施設（承認順）：

(1) 金沢医科大学、(2) 長岡赤十字病院、(3) 倉敷成人病センター、(4) 信州大学、(5) 富山大学、(6) 西群馬病院、(7) 群馬県立がんセンター、(8) 札幌医科大学、(9) 関西医科大学、(10) 諫早総合病院、(11) 群馬大学、(12) 長崎大学、(13) 都立駒込病院、(14) 筑波大学、(15) 京都大学、(16) 神戸海星病院

現在審査中施設：

(17) 金沢大学、(18) 慶応大学、(19) 長崎大学、(20) 獨協医科大学、(21) 名古屋大学、(22) 岡山大学

症例登録：倫理委員会の承認を受けた施設から、順次症例登録を開始した。平成21年10月から2月までの5ヶ月間で、36例の症例登録がなされた。登録施設、登録症例数は以下の通りである。長岡赤十字病院（6例）、金沢医科大学（9例）、富山大学（4例）、諫早総合病院（1例）、関西医科大学（7例）、信州大学（3例）、札幌医科大学（3例）、群馬大学（1例）、長崎大学（1例）、筑波大学（1例）京都大学（例）の合計36例である。

3) IgG4+MOLPS の病理学的特徴：

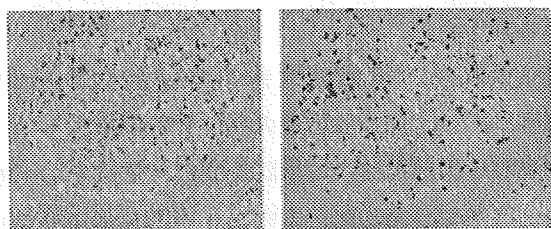
IgG4+MOLPS は、血清中 IgG4 値の上昇（135mg/dl 以上）に加え、病変組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う。その診断には IgG および IgG4 の免疫染色が必須であるが、確定診断には、特徴的な病理像の確認が重要である。その判定のために、日本のトップクラスの病理医からなる中央病理診断チームにより IgG4+MOLPS の病理像の検討がなされた。その結果、以下の事項が明らかになった。

- (1) 病変部に著明な IgG4 形質細胞の浸潤が認められ、強視野におけるその比率は40%以上であること（図3）。
- (2) 浸潤 B 細胞の免疫グロブリン L 鎖に偏りが無いこと（図4）。
- (3) 花筵様線維化 (storiform fibrosis) および閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が、自己免疫

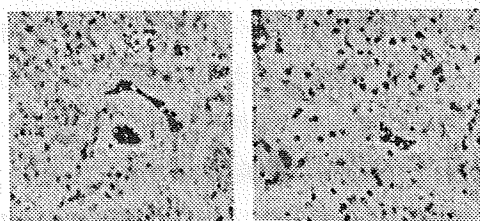
性膵炎をはじめ硬化性胆管炎などの消化器病変で高率に認められる。しかし、唾液腺・涙腺病変やリンパ節病変では、むしろ稀な病理像である。

(4) リンパ節病変を主体とする“全身型 IgG4 関連疾患”の症例の場合には、キャッスルマン病や特発性形質細胞性リンパ節症 (IPL) などとの鑑別が問題となることがある。その判断は、病理医による詳細な検討が必要である。

(図 3) IgG 染色 IgG4 染色



(図 4) kappa 鎖 Lamda 鎖



4) IgG4+MPLPS 患者数の推計

IgG4+MOLPS は、その診断基準が未確定であり、疾患認知度が低いこと、さらに多彩な部分症状を呈するため全診療科にまたがることなどから、疾患患者数の把握が困難である。人口流動の少ない石川県を例にとり、金沢医科大学・金沢大学の症例数から、IgG4+MOLPS の国内での発症症例数の概算を試みた。その結果、年間で 336 人から 1300 人の新規発症があると推定され、本疾患が致死性疾患でないことを考慮すると、現在本邦では 20 年間に発症した最大 26,000 人の患者がいると推定される。(名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学 鈴木律朗先生の報告書参照)。

5) IgG4+MPLPS 診断基準案の提案

平成 21 年 8 月 22 日の IgG4 スタートアップミーティング (第 1 回班会議) および平成 22 年 2 月 11 日の IgG4 セカンドミーティング (第 2 回班会

議) で、IgG4 症例の診断、IgG4 疾患概念および診断基準案の討論を行った。その結果、IgG4+MOLPS は全身の諸臓器に発生するという特徴があり、現時点では単一の診断基準確定には無理があること、当面は、罹患臓器毎の診断基準の策定により対応をわかり、それら臓器毎の診断基準の整合性の調整、統合的な疾患概念の確立が必要であることが確認された。

現時点においては、IgG4+MOLPS を強く疑う臨床症状および臨床病態として、(1) 対称性の涙腺・耳下腺・顎下腺のいずれかの腫脹、(2) 自己免疫性膵炎、(3) 炎症性偽腫瘍、(4) 後腹膜線維症、(5) 生検組織病理診断で形質細胞性リンパ増殖症または Castleman 病の疑いがある。という 5 項目を抽出した。さらに、IgG4+MOLPS と診断するためには、a) 血清 IgG4 値 > 135mg 以上、b) 病理組織における IgG4 陽性形質細胞 / IgG 陽性形質細胞 > 40% 以上という大項目が必須であることで全員が同意した (診断の手引き参照)。現時点では、眼瞼・唾液腺・耳下腺に腫瘤形成する「IgG4-ミクリッツ病診断基準」と自己免疫膵炎に関して「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」が存在する。今後は、腎臓学会における IgG4 腎症の診断基準案、呼吸器学会における IgG4 肺臓炎の診断基準案など、該当専門学会に働きかけ、領域に応じた診断基準案の作成を依頼し、それらの整合性を調整しつつ、統一診断基準の作成を模索する。

D. 考察

IgG4+MOLPS は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘤形成あるいは組織浸潤を特徴とする新たな疾患である。その発見や解析には日本が先駆的な役割を演じてきた。歴史的には、自己免疫性膵炎において初めて IgG4 との関連について報告されたこともあり、本邦では自己免疫性膵炎グループによる検討が進んでいる。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業においても、関西医科大学第三内科岡崎和一教授を班長とする「IgG4 関連全身疾患

の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」研究班が立ち上がっている。自己免疫性膵炎における IgG4 関連硬化性全身疾患と IgG4+MOLPS との一番異なる特徴は病理像である。IgG4 関連自己免疫性膵炎では、病変組織に花筵様線維化 (storiform fibrosis) と呼ばれる著明な線維化が存在し、高頻度に閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が認められる。一方、唾液腺・涙腺およびリンパ腺に病変を有する IgG4+MOLPS では、線維化はむしろ少なく、形質細胞主体のリンパ増殖病変が中心である。今後は、IgG4+MOLPS と IgG4 関連全身硬化性疾患との相違および類似性を明らかにし、IgG4 関連疾患として同一病態であるのか、或は、重複はしているが異なる疾患概念であるのかを明らかにしなければならない。今後、各々の研究班が臨床病態の解析を更に進め、疾患固有の臨床像を明確にする必要がある。それと同時に、両研究班は密に連携を取り、情報交換と相互の知識の共有を行い、IgG4 関連疾患の独自性あるいは同一性を明らかにせねばならない。その意味では、今年度の両班の取り組みは、専門領域を超えた横断的な研究協力がなされ、有益な共同作業が出来たと確信する。このように IgG4 関連疾患に対して組織的な取り組みを行っているのは当研究班のみである。必ずや、IgG4 関連疾患の解明にあたり多大な貢献が出来ると確信する。

E. 結論

IgG4+MOLPS は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘤形成あるいは組織浸潤を特徴とする新たな疾患単位であることが判明した。明確な独立疾患を形成するが、臨床病態が多岐にわたるために疾患概念の確立が成されていない。さらに、IgG4+MOLPS は全身の諸臓器に発生しうるため、現時点では単一の診断基準の確定は無理がある。当面は、罹患臓器毎の診断基準案を策定し、それらの診断基準の整合性の調整、統合的が必要である。そのために、自己免疫性膵炎グループと密な連携をとりつつ、病態解

明および診断基準案制定にむけての努力が必要である。また、腎臓学会、呼吸器学会に IgG4 関連疾患に対する診断基準案作成を依頼するなど、全科的な取り組みが必要である。また、IgG4 関連疾患について、第1線の臨床医への周知が十分ではなく、診断の向上、医療の向上のためにも啓蒙が重要である。

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、

Castleman 病 その他の

多クローン性高 γ グロブリン血症の

鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究

UMIN:R000002823

研究事務局 金沢医科大学 血液免疫制御学(血液・リウマチ膠原病科)

IgG4⁺MOLPS/Mikulicz 病検討会

yasum@kanazawa-med.ac.jp

2009. 03. 01 第1版作成

2009. 03. 07 コアメンバー・ミーティング@第3回 IgG4 研究会

2009. 04. 23 キックオフ・ミーティング@リウマチ学会 2009

2009. 06. 18 金沢医科大学倫理審査委員会承認

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病その他の多クローン性高 γ グロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究
研究の概要 yasum@kanazawa-med.ac.jp

対象症例

- 1、IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) Castleman 病その他の多クローン性高 γ グロブリン血症の初発例、男性シェーグレン症候群 (抗 SS-A 抗体 / 抗 SS-B 抗体の少なくともいずれかが陽性のもの)
- 2、本人または家族より文書同意を得た症例
- 3、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの明らかな単クローン性高 γ グロブリン血症は除外 (微量 M 蛋白血症は除外しない)
- 4、医師が不相当と判断した症例は除外

登録・検索手順

- 1、IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の確診例および疑診例、Castleman 病その他の多クローン性高 γ グロブリン血症に、文書での同意取得後登録
- 2、治療開始前に、血清およびリンパ球および組織を採取し保存。治療開始 28 日後、6 ヶ月後に同様の血清およびリンパ球を採取し保存する。
- 3、臨床病態の一部類似している、これらの疾患において、血清蛋白、遺伝子、組織学的に網羅的検索を行い、各々の診断に特異的なマーカーを抽出する。

診断

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS) の診断基準 (案)

- (1) 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
- (2) 組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4⁺/IgG⁺が 50% 以上) を認める。

・以上の (1) (2) 両方を満たすものを確診例とし、(1) (2) いずれかしか満たさないものは疑診例とする。

Castleman 病 その他の疾患に関しては、各々の疾患の基準による

治療方法

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS) の初回治療としては、ステロイド剤 prednisolone 0.6mg/kg/day より投与開始し、2 週間毎に 10% ずつ漸減。10mg/day 以後は、1mg/月の減量にとどめ、症状や臨床データの推移をもとに維持量を決定する。

キャッスルマン病その他の疾患に関しては、治療法を規定しない。

研究期間・目標症例数

2年間の登録期間を予定する。年間 20 例以上の登録があると見込み、計 40 症例以上の可能な限り多くの網羅的な症例集積を目標とする。

1. 目的

- 1) IgG4⁺MOLPS の診断基準を確立し、治療指針を決定する
- 2) IgG4⁺MOLPS と Castleman 病その他の多クローン性高 γ グロブリン血症、男性シェーグレン症候群（抗 SS-A 抗体／抗 SS-B 抗体の少なくともいずれかが陽性のもの）の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。

2. 背景

2001 年の Hamano らによる硬化性膵炎における高 IgG4 血症の報告以来、全身の様々な病態において、高 IgG4 血症、組織 IgG4 陽性形質細胞浸潤が報告され、IgG4 関連疾患は Kamisawa らにより IgG4-related sclerosing disease として全身疾患としてまとめられ認識されている。我々もシェーグレン症候群研究会のネットワークを通じて、ミクリッツ病として認識されてきた一連の症例を解析し、IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)として報告した (Ann Rheum Dis. 2008. in press)。

本疾患は、ステロイド治療が著効する（少なくとも初期は）という臨床的特徴より、正確に診断すべきである。しかしながら、高 IgG4 血症、組織 IgG4 陽性形質細胞浸潤は、既に確立されたその他の疾患；Castleman 病 (IPL)、サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、様々な癌、リンパ腫などの一部の症例でも認めうる事が判明し、その診断が混沌としてきている。仮に血清や組織で IgG4 が陽性であっても、ステロイド治療の反応性が異なり、臨床経過や治療方針の異なるこれらの疾患を混同すべきではない。

病理組織学的には、IgG4⁺MOLPS のリンパ節病変などは、IgG4 免疫染色が確立するまでは Castleman 病 (特に IPL type) の範疇として診断されていた可能性が高いとされ、一方で Castleman 病の一部では IgG4 陽性となるなど、両疾患の鑑別は未だ困難な事がある。臨床的には IgG4⁺MOLPS ではステロイド治療が著効するが、Castleman 病におけるステロイド治療の効果は限定的であり、典型例では抗 IL6 受容体抗体 (tocilizumab、アクテムラ®) 治療が必要であり、鑑別が重要である。

3. 試験の目的および評価項目

3. 1 試験の目的

IgG4⁺MOLPS の診断基準を確立し、特に Castleman 病その他の高γグロブリン血症を呈する各種疾患と鑑別し、治療指針を決定するために、多数例の臨床データを蓄積する。また、今後診断および予後因子等の決定に必要な新たなマーカーを探索する目的で、血清、末梢血リンパ球、組織を収集し、タンパク質および遺伝子等から可能な限りの網羅的解析を行う。

更に、ステロイド治療の漸減後の再発再燃の有無などにつき、データを収集する。

4. 対象症例の適格条件、及び除外条件

適格条件

1) IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS)

(1) 以下の診断基準による IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS) 確診例および疑い例

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS) の診断基準

-
- (1) 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
 - (2) 組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4⁺/IgG⁺が 50% 以上) を認める。

・以上の (1) (2) 両方を満たすもので、下記の除外すべき疾患群を除外出来るもの ; Castleman 病、Wegener 肉芽腫、Sarcoidosis、悪性リンパ腫、がん、その他既知の疾患 (明らかな自己免疫疾患・膠原病 ; SLE、ANCA 関連血管炎、抗 SS-A、抗 SS-B 抗体陽性のシェーグレン症候群、など)

-
- ・(1) (2) 片方しか満たさないものは、IgG4⁺MOLPS 疑い症例と表記する。
 - ・(1) (2) を満たし、鑑別疾患を有するものは IgG4⁺MOLPS との関連が疑われる〇〇と表記する。

・IgG4 陽性形質細胞の増殖を主体とした多臓器に及ぶリンパ増殖性疾患であり、今までに多くの疾患が報告されている。

例 ; 自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、Mikulicz 病、炎症性偽腫瘍 (肺、肝、乳腺など)、後腹膜線維症、縦隔線維症、Kuttner 腫瘍、Riedel 甲状腺炎、間質性腎炎、自己免疫性下垂体炎、その他 (ただし、これらの疾患の全てが IgG4 関連

ではない)

2) IgG4⁺MOLPS と鑑別を要する対症疾患として、各種の多クローン性高 γ グロブリン血症を呈する疾患

Castleman 病 (IPL)、Crow-Fukase 症候群、その他の原因不明な多クローン性高 γ グロブリン血症、

男性シェーグレン症候群 (抗 SS-A 抗体/抗 SS-B 抗体の少なくともいずれかが陽性のもの)

3) 20 歳以上の初発例を対象とする。

4) 書面により本人の同意が得られた症例

除外疾患：

多発性骨髄腫、マクログロブリン血症等明らかな単クローン性高 γ グロブリン血症は今回の対象に含めない。ただし、多クローン性高 γ グロブリン血症に伴って微量の M 蛋白成分を有する疾患は同時に解析する。

5. 説明と同意の取得

5. 1 同意文書 (同意説明文書及び同意文書)

同意の取得にあたっては、本試験計画書に付属の同意説明文書及び同意書を用いる。

5. 2 同意の取得

各施設の主治医は患者本人に対し、同意文書及び必要に応じその他の資料に基づき十分説明を行なう。その後に参加の同意を本人から文書で得る。同意文書には、主治医または説明を行なった医師、及び患者本人が署名し、その日付をそれぞれが記入し、施設研究責任医師は診療録等とともに保管管理する。主治医は、得られた同意文書の写し及び説明文書を患者本人に手渡す。

6. 登録

主治医は同意書を取得した後に研究事務局へ登録する。

研究事務局

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科） 正木康史

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 or 3538

7. 治療方法

IgG4⁺MOLPS の初回治療としては、副腎皮質ステロイドホルモン剤 prednisolone 0.6mg/kg/day より投与開始し、2週間毎に10%づつ漸減する。10mg/day を維持量として最低3ヶ月維持し、その後の減量は各主治医判断に委ねる。ただし、10mg/day 以後は、1mg/月の減量にとどめ、症状や臨床データの推移をもとに維持量を決定する。

Castleman 病その他の疾患における治療法は、本試験では規定しない。

8. 検査・観察項目

8. 1 一次登録前検査観察項目

1) 患者背景：年齢、性別、病変存在部位、悪性疾患の既往、ステロイド/免疫抑制剤/抗がん剤投与歴、アレルギー歴（アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、気管支喘息など）、その他特記すべき既往歴/家族歴

2) 末梢血液検査：WBC、WBC 分画（特に好酸球数）、Hb、PLT

3) 生化学、血清検査など：LDH、総蛋白、ALB、Cr、Amylase、Lipase、T-bil、AST、ALT、ALP、CRP、sIL-2R、フェリチン、血清β2MG、免疫グロブリン値（IgG、IgA、IgM、IgE）、C3、C4、CH50、ANA、RF、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、P-ANCA、C-ANCA、HCV抗体、HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、IL-6、KL-6、ACE、FBS、HbA1c、

検尿、尿中β2MG、尿中NAG

血清保存（必須）

4) 腫瘍組織のHE標本および免疫染色（IgG、IgG4）、未染標本10枚

5) 画像診断：全身CT、¹⁸F-FDG-PET-CTまたは⁶⁷Ga-scan

6) 病変存在部位により必要な機能的検査

Ex, 唾液腺病変→ガムテスト、サクソンテストなど

上記検査項目を可能な限り施行が望ましいが、保険適応外検査などについては、各施設の判断に委ねる。

8. 2 病理中央診断

一次登録後、病理診断チームへの病理診断依頼
症例が蓄積された段階で、病理セントラル・レビューを行う。

8. 3 治療終了報告

治療開始後1年経過した時点で、「治療経過報告書」に記入し、登録事務センターにFAXまたは郵送する。

治療開始後1ヶ月および1年後に治療効果判定を行う。

8. 4 予定症例数と研究期間

2年間の登録期間を予定する。年間20例以上の登録があると見込み、計40症例以上の可能な限り多くの網羅的な症例集積を目標とする。

9. 研究組織・事務局

9. 1 参加施設

IgG4研究会、日本シェーグレン症候群研究会、悪性リンパ腫研究会などで公表し、多数例の登録が見込める施設に参加を呼びかける。

インターネット上HPで公開し、参加希望施設があれば参加可能とする。

ただし症例登録には、各施設の倫理委員会またはそれに準じる組織によって、本プロトコールが審査・承認を受けている必要がある。

9. 2 研究代表者

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

梅原久範

9. 3 参加施設研究事務局および登録事務センター

〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学（血液・リウマチ膠原病科）

FAX 076-286-9290 TEL 076-286-3511, ext 3532 / 3538

9. 4 プロトコール作成責任者/事務局責任者