

〒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 / 3538

e-mail: yasum@kanazawa-med.ac.jp

プロトコール作成小委員会

金沢医科大学 正木康史

金沢大学 川野充弘

札幌医大 高橋裕樹、山本元久

富山大学 松井祥子

長岡赤十字病院 佐伯敬子

倉敷成人病センター 西山 進

病理中央診断チーム：

金沢大学 全 陽

金沢医科大学 黒瀬 望

岡山大学 吉野 正

獨協医科大学 小島 勝

名古屋大学 中村栄男

DNA micro-array 解析：

金沢医科大学 中島章夫、石垣靖人、竹上 勉

蛋白 SELDI-TOF-MS 解析：

金沢医科大学 岩男 悠、友杉直久

統計解析

名古屋大学 鈴木律朗

金沢医科大学 森河裕子

診療番号登録管理者

金沢医科大学

澤木俊興

顧問

久藤総合病院

菅井 進

9. 5 参加施設および参加予定施設

札幌医科大学

北海道大学

信州大学

長岡赤十字病院

新潟大学

富山大学

金沢大学

金沢医科大学

虎ノ門病院

神戸大学

癌研有明病院

倉敷成人病センター

天理よろず相談所病院

名古屋医療センター

九州大学

JA 広島総合病院

長崎大学

筑波大学

札幌鉄道病院

横浜南共済病院

上記以外の施設でも、各施設の IRB 承認後に参加可能とする。

9. 6 研究成果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

学会・論文発表の著者・発表者は、症例登録数、プロトコール作成、研究事務局、共同研究者など本研究への参加と貢献度を勘案して研究班班長、研究代表

者、および研究事務局が協議して決定する。

10. 参考文献

1. Hamano H, *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*; 344: 732-8(2001)
2. Kamisawa T, *et al.* Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut*;52:683-7 (2003)
3. Kamisawa T *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*;38:982- 4(2003)
4. Klöppel G, *et al.* Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas*; 27:14-19(2003)
5. Pearson RK, *et al.* Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas*;27:1-13(2003)
6. Notohara K, *et al.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*; 27:1119-27(2003)
7. Yamamoto M, *et al.* Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz' s disease. *Scand J Rheumatol* 33:432- 3(2004)
8. Zen Y, *et al.* IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol*;28:1193-203(2004)
9. Zamboni G, *et al.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch*;445:552-63(2004)
10. Ohara H, *et al.* Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* ;31:232-7(2005)
11. Kamisawa T, *et al.* Clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in relation of elevation of serum IgG4. *Pancreas*;31:28-31(2005)
12. Kamisawa T, *et al.* Extrapaneatic lesions in autoimmune pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*; 39: 904- 7(2005)

13. Zen Y, *et al.* Inflammatory pseudotumor of the breast in a patients with a high serum IgG4 level. *Am J Surg Pathol*; 29: 275- 8(2005)
14. Zen Y, *et al.* A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). *Human Pathol*; 37: 239- 43(2006)
15. Saeki T, *et al.* Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4-related systemic disease. *Intern Med*; 45:163-7(2006)
16. Watson SJ, *et al.* Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol*;30:1472-7(2006)
17. Hamano H, *et al.* Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol*;41:1197-205(2006)
18. Kim KP, *et al.* Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revised. *World J Gastroenterol*;12:2487-2496(2006)
19. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*;41:613-25(2006)
20. Chari ST, *et al.* Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*;4:1010-6(2006)
21. Kamisawa T, *et al.* IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatology*; 6: 132- 7(2006)
22. Shimoyama K, *et al.* A case of Mikulicz' s disease complicated with interstitial nephritis successfully treated by high-dose corticosteroid. *Mod Rheumatol*;16:176-82(2006)
23. Yamamoto M, *et al.* A case of Mikulicz' s disease (IgG4-related plasmacytic disease) complicated by autoimmune hypophysitis. *Scand J Rheumatol*; 35:410-11(2006)
24. Yamamoto M, *et al.* A new conceptualization for Mikulicz' s disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumato*; 16:335-40(2006)
25. Nishimori I, *et al.* Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. *J Gastroenterol*; 42: 6-8(2007)
26. Saeki T, *et al.* Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern*

- Med;46:1365-71(2007)
27. Saeki T, *et al.* Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. Clin Exp Nephrol;11:168-73(2007)
 28. Cheuk W, *et al.* Chronic sclerosing dacryoadenitis: part of the spectrum of IgG4-related sclerosing disease? Am J Surg Pathol;31:643-5(2007)
 29. Zen Y, *et al.* Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology;45:1538-46(2007)
 30. Masaki Y, *et al.* Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. Ann Rheum Dis. in press (2008)
 31. Otsuki M, *et al.* Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol; 43:403-8(2008)
 32. Kitagawa S, *et al.* Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner' s tumor). Am J Surg Pathol;29:783-91(2005)
 33. Kasashima S, *et al.* Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. Am J Surg Pathol;32:197-204(2008)
 34. Matsumoto Y, *et al.* A case of multiple immunoglobulin G4-related periartthritis: a tumorous lesion of the coronary artery and abdominal aortic aneurthsm. Hum Pathol;39:975-80(2008)
 35. Cheuk W, *et al.* Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol;32:671-681(2008)
 36. Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. World J Gastroenterol;14:3948-55(2008)
 37. Sato Y, *et al.* IgG4-producing marginal zone B-cell lymphoma. Int J Hematol;88:428-33 (2008)
 38. Cheuk W, *et al.* Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously underscribed complication of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol;32:1159-67 (2008)

39. Sato Y, *et al.* Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int*;58:465-70 (2008)
40. Oh HC, *et al.* Early bile duct cancer in a background of sclerosing cholangitis and autoimmune pancreatitis. *Intern Med*;47:2025-8 (2008)
41. Yamada K, *et al.* Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz' s disease. *Clin Exp Immunol*;152:432-9(2008)

患者様への説明文書

IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群、キャッスルマン病その他の多クローン性高ガンマ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

この説明文は、もしもあなたが同意いただければ、参加していただきたい臨床研究について説明したものです。

あなたの病気について

あなたの病気は、これまでの検査の結果、「IgG4 関連疾患」「キャッスルマン病」と呼ばれる病気、またはそれらに似た特徴をもつ病気です。IgG4 関連疾患は、IgG4 という抗体の一種の蛋白質を多く作る、形質細胞という細胞が増加する病気です。IgG4 関連疾患はステロイド剤治療によって症状の改善が望める病気ですが、今のところ、どのくらいの量のステロイド剤をどのくらいの期間に渡って継続し、どのようなペースで減量し、どのくらいまで減らす事ができるか（止める事ができるか）、などは個人差もありまだ十分に分かっていません。

本試験の目的

IgG4 関連疾患の最適な治療を決めていくために、一人一人の患者様に御参加いただいて、治療前とその経過の症状や検査所見を確認させていただく予定です。

また、現在のところは、IgG4 関連疾患の診断は、血液検査で IgG4 が高値である事と、身体のだこかの臓器で IgG4 を産生する形質細胞が増えている事を確認して決めています。将来的に更に診断に適した検査や、治療経過をみる上で重要な検査所見等を調べていきたいと考えています。そこで、治療前・治療経過中（1ヶ月後と半年後）に血液の保存をさせていただき、タンパク質や遺伝子の動きを調べさせていただきたいと考えています。必要な検査が終了次第、採取した検体は破棄いたします。

本試験に参加する事の利益、不利益、費用負担

本試験で行われる治療法は、IgG4 関連疾患に対して最も一般的な治療として行われている副腎皮質ステロイド療法を行うものです。一方、あなたのような IgG4 関連疾患に対するその他の治療法ははまだ決まっています。従って、あ

あなたが今回の治療研究に参加を断られた場合にも、ステロイド治療を行うか、または無治療で経過観察のみ行うなどの選択肢から、あなたの御希望などを考慮して行っていく事になります。

本試験の治療法を行った場合は、一般的な副腎皮質ステロイド療法の副作用が起こりえますが、この治療による副作用をできるだけ最小限に抑えるような支持療法を十分に行います。

経過観察のみ行った場合でも、自然に病気が消えていく事もありえますが、一方で更に病気が悪化していく可能性も考えられます。

尚、副作用に対する補償は本研究としては行いません。

また本試験に同意いただいた場合でも、検査（採血、CT 等）および治療は、全て保険診療もしくは研究費で行われますので、医療費の負担が増える事はありません。

本試験に同意しない場合でも不利益が無い事

本試験への参加はあくまであなたの自由意思に基づくものです。この臨床研究に参加しない場合にも不利益を受けることはありません。

同意の撤回の自由

本試験参加に同意した後に、あなたはいつでも試験への同意を撤回できます。その場合にも、あなたが医療を受ける上での不利益を受けることは一切ありません。

プライバシーの保護

あなたの名前、住所、電話番号、生年月日等の個人情報は登録されません。病院名、氏名のイニシャル、性別、年齢があなたの識別に繋がる個人情報として登録されますが、これらのデータ事務局において厳重に管理されます。その他人権に関わる全ての事項について十分な配慮がなされます。

本臨床研究に関わる被験者のすべての記録、被験者の秘密が保全されることを条件に関係者が閲覧する可能性があること

この臨床研究に参加された場合には、臨床経過についての一部のデータは研究事務局に報告されます。また、あなたの診療記録が関係者に閲覧され正しく

データが報告されているかどうかを調査される可能性があります。この試験で得られた結果は医学雑誌や学会に発表されることもあります。この場合も、あなたの氏名や個人情報が外部に漏れることはありません。これにより、得られた情報から生み出される知見の知的所有権はすべて本研究の研究者に属します。

この研究の責任者など

担当医： _____ 病院 _____ 科

担当医師氏名 _____

施設の研究責任者医師氏名 _____

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

研究計画作成責任者

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

同意書（診療録保存用）

平成____年____月____日

____病院

病院長殿

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

説明内容：

- あなたの病気について
- 本試験の目的
- 治療法について
- 本試験に参加する事の利益、不利益、費用負担
- 本試験に参加しない場合でも不利益が無い事
- 同意の撤回の自由
- プライバシーの保護
- 研究成果の発表
- この研究の代表者など
- その他：

上記の臨床試験について、担当の医師から説明を受け、理解し、納得しましたので、その実施に同意します。

本人署名：_____（本人・自署）

または代諾者署名：_____（患者様との関係_____）（代諾者・自署）

署名年月日：平成____年____月____日

同意取得医師署名：_____（自署）

____病院____科

署名年月日：平成____年____月____日

以上

本同意書は、二部作成し一部は患者様へ手渡し一部はカルテに保存すること。

同意書（患者様用）

平成____年____月____日

病院

病院長殿

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
説明内容：

- あなたの病気について
- 本試験の目的
- 治療法について
- 本試験に参加する事の利益、不利益、費用負担
- 本試験に参加しない場合でも不利益が無い事
- 同意の撤回の自由
- プライバシーの保護
- 研究成果の発表
- この研究の代表者など
- その他：

上記の臨床試験について、担当の医師から説明を受け、理解し、納得しました
ので、その実施に同意します。

本人署名： _____（本人・自署）

または代諾者署名： _____（患者様との関係 _____）（代諾者・
自署）

署名年月日：平成____年____月____日

同意取得医師署名： _____（自署）

病院 _____ 科

署名年月日：平成____年____月____日

以上

本同意書は、二部作成し一部は患者様へ手渡し一部はカルテに保存すること。

登録・適格性確認表 電話登録の際も2日以内に研究事務局へFax登録
Fax: 076-286-9290 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 診断研究 研究事務局 (正木 康史)

施設名 _____ 担当医 _____

施設登録患者番号 _____

治療開始予定日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

記入責任医師 _____ 記入日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

以下のいずれかに該当しますか？

- 1) IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4⁺MOLPS)
- 確定
- 疑診
- 2) キャッスルマン病
- 確定
- 疑診
- 3) その他の多クローン性高 γ グロブリン血症

*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。

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のス

テロイド治療指針を決定するための

第 II 相多施設共同前方視的治療研究

UMIN:R000002820

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) のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究

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) の初発例
- 2、本人より文書同意を得た症例
- 3、医師が不相当と判断した症例は除外

登録手順

- 1、本治療プロトコール開始前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。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。(付随研究)

診断

下記診断基準を用いて診断する

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) 両方を満たすもので、下記の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)

治療方法

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。

評価項目

主要評価項目 : 完全寛解率 (CR rate)

副次評価項目 : ステロイド維持量、再発再燃率、有害事象

研究期間・目標症例数

5 年間の研究期間を予定する。prednisolone 0.6mg/kg/day 治療の、期待奏功率を 95%、閾値奏功率 80%、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$ で、42 例必要。評価不能症例を見込

み、10%上乗せして46例を目標症例とする。

夫得病の諸式種同夫迄血受得

受得下り

内証受得

内証代 増減受得 諸病入受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

内証代 増減受得

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) 将来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. in press (2008))。

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；キャッスルマン病(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。

欧米からの報告は膵臓以外では今のところ少ないが、今後急速に増えていくと思われる。従来からの報告は後方視的解析に留まり、本邦発の当疾患概念を、より明確に診断し、治療指針を世界へ発信していくため、今後は前方視的多施設共同研究が必須である。

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、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。

3. 2 評価項目

主要評価項目

主要評価項目：完全寛解率 (CR rate)

[設定根拠]

本疾患ではステロイド治療が著効すると一般に言われている。しかしながらその投与量などまだ施設主治医毎に異なっている。硬化性膵炎での投与量は一般に prednisolone 30~40mg/day より開始されている事が多いが、その他の臓器病変での治療法に今のところコンセンサスはない。体格を考慮し体重あたりの投与量を設定する方が、今後世界的に受け入れられやすいと考え、30mg/day におよそ近い量による prednisolone 0.6mg/kg/day による初期投与量とし、以後 10%/2 週間間隔の漸減とし、この投与量での治療反応性を主要評価項目とした。本疾患には、厳密な治療効果判断基準も存在しないため、暫定的に悪性リンパ腫の治療効果判定基準 (Cheson らの基準) に準じた判定基準を設定し、それにより判断する。

副次評価項目

副次評価項目：ステロイド維持量、再発再燃率、有害事象

[設定根拠]

ステロイド初期反応は良いものの、一部の症例では漸減や中止により再発再燃する事が知られており、一般には5~10mg/day の維持量が必要とされている。漸減後の維持量と再発再燃率および有害事象を観察する事で、今後の治療指針の基礎とする。

4. 対象症例の適格条件、及び除外条件

適格条件

1) 以下の診断基準による確診例

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) 20 歳以上の初発例を対象とする。

3) 書面により本人の同意が得られた症例

除外条件

1) Castleman 病、Wegener 肉芽腫、Sarcoidosis、悪性リンパ腫、がん、その他既知の疾患

2) 明らかな重症感染症が証明されている症例

3) 以前にステロイド治療 / 免疫抑制剤や抗がん化学療法の治療歴がある症例

4) 担当医が本研究への登録に不適格と判断した症例

5) ステロイド治療を 2 ~ 4 週間施行し、症状および臨床所見に改善を認めない症例は、その段階で再度診断を見直す。異なった診断に変更となった場合は、脱落症例とする。ただし、その場合も治療効果解析には加える (intent to treat)。

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、IgG4⁺MOLPS の診断にて、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

7-1. 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 より投与開始する。prednisolone は初回投与量 0.6mg/kg 計算した量に最も近い量に 1mg 台の量を切り捨てた、5mg 製剤の倍算量とする（例：体重 62kg の場合、 $62 \times 0.6 = 37.2\text{mg/day} \Rightarrow 5\text{mg} \times 7 \text{錠} = 35\text{mg/day}$ より開始）。prednisolone の治療開始時は分3投与より、開始する。

7-2. 2週間毎に 10% ずつ漸減する。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。10mg/day までは分2-3投与で行う。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。10mg/day 以後は、分1投与でも可とする。

7-3. ステロイド治療漸減で再発再燃した症例に対する後治療については本

試験では規定しない。ただし、どのような後治療を行ったか、その反応はどうであったかは、将来の臨床試験に際し重要な情報であり、調査対象とする。

*参考：ステロイド治療漸減で再発再燃した際の後治療としては、ステロイドの再増量（10mg/day→20mg/day への再増量）、他の免疫抑制剤などの追加（azathioprine, cyclosporin A, cyclophosphamide, methotrexate などの使用経験が今までの調査で報告がある、また rituximab が奏効した症例報告がある）が行われている。

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。