

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連眼疾患の診断基準と十初度分類の確立に向けた取り組み
研究分担者 氏名 後藤 浩 所属施設 東京医科大学眼科 役職 主任教授

研究要旨：2012年に本邦から報告された包括診断基準を踏まえつつ、眼病変の特性を考慮した IgG4 関連眼疾患の診断基準を報告した。また、IgG4 関連眼疾患の重症度分類につき、その試案を作成した。

A．研究目的

IgG4 関連疾患の診断については2012年に世界に先駆けて本邦から包括診断基準が報告されているが、眼病変に特化した診断基準はなかったため、これを策定することを第1の目的とした。また、2016年度に IgG4 関連疾患が難病の指定を受けたことに伴い、治療指針を確立する上でも眼病変の重症度分類の確立が望まれることから、その試案を作成することを第2の目的とした。

B．研究方法

眼病変の診断基準については研究分担者である後藤(東京医大・眼科)のほか、高比良雅之(金沢大・眼科)、安積 淳(神戸海星病院・眼科)を中心として、「IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011」をもとに、眼病変の臨床的ならびに病理組織学的な特性を考慮しつつ、眼病変における診断基準の確立に向けた議論を重ねた。

同時に、新たに確立された眼病変の診断基準が妥当であるか否かについて、診断基準の作成には関わらなかった国内5施設の117症例を対象に validation を実施した。

重症度分類については本研究班の眼科分科会の構成員と日本眼腫瘍学会のコアメンバーを中心として、まずはアンケート形式で重症度の分類に関する意見を募った。その後、試案を作成し、数度のブラッシュアップを行った後、実際に視機能障害を生じた症例を中心に収集し、眼科分科会で個々の症例を検討しつつ、作成された重症度分類との整合性について確認作業を行った。最終的に眼科分科会全員の合意を

得て、3段階から構成される重症度分類を作成した。

(倫理面への配慮)
特に該当せず。

C．研究結果

IgG4 関連眼疾患の診断基準を以下のように定めた。

- 1)画像所見で涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大など、眼関連組織に腫瘤、腫大、肥厚性病変がみられる。眼窩内にびまん性の病変を示すこともある。
- 2)病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、また、線維化がみられることがある。IgG4 陽性の形質細胞がみられ、その基準は IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上、かつ IgG4 陽性細胞数が強拡大視野内に50個以上を満たすものとする。しばしば胚中心がみられる。
- 3)血清学的に高 IgG4 血症を認める(>135 mg/dl)。

上記のうち、1)2)3)の3項目を満たした場合を確定診断群、1)2)を満たした場合を準診断群、1)と3)を満たした場合を疑診群とした。

鑑別すべき疾患として、Sjögren 症候群、リンパ腫、サルコイドーシス、多発性血管炎性肉芽腫症、甲状腺眼症、特発性眼窩炎症、細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂窩織炎を挙げ、さらに付帯事項として「MALT リンパ腫は IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重に鑑別する必要がある。」の一文を添え、注意喚起を促した。

国内5施設で過去に IgG4 関連眼疾患と診断された117症例を対象に、上記の診断基準について診療録をもとにして照会し

た結果、1)確定診断群は78%、2)準確定群は2%、3)疑診群は18%に該当し、全体の98%が本診断基準に該当することが判明し、本診断基準の妥当性が確認された。

次に IgG4 関連眼疾患にみられる症状やステロイドに対する反応性を、重症、中等症、軽症の3つに分け、それぞれの定義付けを行った。その概要を以下に示す。

重症

眼球突出、眼球偏位、眼瞼腫脹などの眼症状とともに重篤な視機能障害、すなわち、矯正視力の低下、中心暗点等の視野障害、高度な眼球運動障害がみられ、画像検査で説明可能な所見が確認される場合。

に対して副腎皮質ステロイド(ステロイド)の全身投与による標準的な治療に反応を示すも、減量途中あるいは投与中止後に再発による視機能障害等を繰り返し、長期にわたるステロイド維持療法、もしくはステロイド以外の何らかの治療を必要とする場合。

中等症

重篤な視機能障害をきたすもステロイド内服により回復し、中止後も再発がみられない場合。

重篤ではないが視機能障害やドライアイ症状がみられる場合。

軽症

特に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。

眼瞼腫脹等の軽度の眼症状に対してステロイド内服による標準的な治療を行ったところ改善し、中止後も再発がみられない場合

D . 考察

IgG4 関連眼疾患の診断基準については 'IgG4 関連疾患の包括診断基準 2011' をもとに、眼病変の特異性を反映させた内容とした。117 例と限られた症例を対象とした validation の結果からも本診断基準は妥当性が確認された。準確定診断群が比較的少なかった理由としては、病理組織学的な基準としての「IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上、かつIgG4陽性細胞数が強拡

大視野内に50個以上」の条件を満たさない症例が少なくなかったためと考えられる。また、確定診断群の中にはMALTリンパ腫に矛盾しない症例が少なからず混在していた影響が考えられた。「IgG4陽性細胞を含むMALTリンパ腫」の位置づけ、また治療方針に関しては引き続き検討が必要であろう。

また、今回作成した診断基準をもとにして今後は治療指針を作成していく必要性があるが、その前段階として眼病変を対象とした重症度分類を確立していくことが急務である。眼病変の場合、明らかな視機能傷害を呈さず、眼瞼腫脹などの整容的な問題にとどまる症例も多く、全例に画一的なステロイド全身投与による治療を行うことは実臨床の上では問題もある。整容的な変化とともに、眼球運動障害や視力・視野障害などの視機能へも影響も加味した重症度分類を確立したうえで、次なる治療指針が定まっていくものと考えられる。また、IgG4 関連眼疾患の特徴のひとつとしてステロイドの全身投与に対する反応性が挙げられる。すなわち、一部の例外を除き、発症初期の症例であればそのほとんどはプレドニゾロン 0.5mg/Kg/日程度からの内服治療に反応し、臨床的改善が得られる。しかし、ステロイドの減量ないしは中止後に再発を繰り返すことが多いのも本疾患の特徴であり、難治性疾患とされる所以でもある。重症度分類に作成においては、この点についても考慮した内容となっている。今後は他臓器病変の重症度分類なども考慮した上で、整合性のある基準の確立が求められるであろう。

2015年に作成、公表されたIgG4関連疾患の、いわば包括的な重症度分類には眼症状に関する記載はないが、生活の質(QOL)に著しい悪影響をもたらす可能性のあるIgG4関連疾患の眼症状についても、近い将来、重症度分類に反映されるようになることを期待したい。

E . 結論

眼病変に主眼を置いて新たに確立されたIgG4関連眼疾患の診断基準は、実臨床に即した内容と考えられる。

重症度分類については他臓器病変における分類と整合性を調整していく必要があるが、生活の質に大きく影響する眼病変を考慮した新たな重症度分類の確立が期待される。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1)Goto H, Ueda S: Immunoglobulin G4-Related ophthalmic disease involving the sclera misdiagnosed as intraocular tumor: Report of one case. *Ocul Oncol Pathol* 2:285-288, 2016.
- 2)Usui Y, Rao NA, Takase H, Tsubota K, Umazume K, Diaz-Aguilar D, Kezuka T, Mochizuki M, Goto H, Sugita S: Comprehensive polymerase chain reaction assay for detection of pathogenic DNA in lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Sci Rep.* 2016; 6: 36621.
- 3)Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-Related ophthalmic disease. *Jpn J Ophthalmol.* 59: 1-7, 2015.
- 4)A.Khosroshahi, Z. S. Wallace, J. L. Crowe, T. Akamizu, A. Azumi, M. N. Carruthers, S. T. Chari, E. Della-Torre, L. Frulloni, H. Goto, P. A. Hart, T. Kamisawa, S. Kawa, M. Kawano, M. H. Kim, Y. Kodama, K. Kubota, M. M. Lerch, M. Löhr, Y. Masaki, S. Matsui, T. Mimori, S. Nakamura, T. Nakazawa, H. Ohara, K. Okazaki, J.H. Ryu, T.Saeki, N. Schleinitz, A. Shimatsu, T. Shimosegawa, H. Takahashi, M. Takahira, A. Tanaka, M. Topazian, H. Umehara, G. J. Webster, T. E. Witzig, M. Yamamoto, W. Zhang, T. Chiba, J. H. Stone: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-Related disease. *Arthritis & Rheumatology* 67: 1688-1699, 2015.
- 5)Haradome K, Haradome, H, Usui Y, Ueda S, Kwee T.C, Saito K, Tokuyue K, Matsubayashi J, Nagao T, Goto H: Orbital lymphoproliferative disorders (OLPDs): Value of MR imaging for differentiating orbital lymphoma from benign OPLDs. *AJNR Am J Neuroradiol.* 35:1976-1978, 2014
- 6)後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の重症度分類の確立 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究 平成 27 年度 総括・分担研究報告書 119 - 120, 2016.
- 7)後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の診断基準の確立 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究 平成 26 年度 総括・分担研究報告書 95-96, 2015.
- 8)後藤 浩: 結膜 MALT リンパ腫における IgG4 陽性細胞に関する研究 厚生労働科学研究委託費 難治性疾患実用化研究事業 IgG4 関連眼疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究 平成 26 年度 委託業務成果報告書 21-22, 2015.
- 9)後藤 浩: IgG4 関連疾患としての眼症状の病名ならびに診断基準の確立 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 IgG4 関連疾患に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 113-114, 2014.
- 10)後藤 浩: IgG4 関連疾患としての眼症状の病名ならびに診断基準の確立 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 IgG4 関連疾患に関する調査研究 平成 24・25 年度総合研究報告書 219-221, 2014.

2. 学会発表

- 1)Shunichiro U, Goto H, Kimura K, Umazume K, Shibata M: A clinicopathological study of IgG4-related ophthalmic disease. June

- 19, 2015. The International Society of Ocular Oncology (ISOO) 2015, Paris, France.
- 2) Goto H, Ueda S: IgG4-related ophthalmic disease mimicking intraocular tumor: report of one case. June 17, 2015. The International Society of Ocular Oncology (ISOO) 2015, Paris, France
- 3) Ueda S, Goto H, Usui Y, Kimura K, Umazume K, Matsubayashi J, Nagao T: IgG4-related ophthalmic disease: A clinicopathological study of 40 cases. May 8, 2014. Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO) 2014, Orlando, U.S.A.
- 4) 臼井 嘉彦, 山川 直之, 後藤 浩: 次世代シーケンサーによる IgG4 関連眼疾患の遺伝子解析から同定した遺伝子変異 2017 年 1 月 7 日 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究委託費難治性疾患実用化研究事業 「IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法の確立に関する研究」平成 28 年度第 1 回班会議 京都
- 5) 臼井嘉彦, 山川直之, 坪田欣也, 馬詰和比古, 根本 怜, 後藤 浩: 次世代シーケンサーを用いた IgG4 関連眼疾患の遺伝子解析:パイロットスタディ 2016 年 9 月 10 日 第 31 回日本眼窩疾患シンポジウム, 福島
- 6) 後藤 浩: 知っていて欲しい IgG4 関連眼疾患 2016 年 2 月 28 日 第 9 回東京眼科アカデミー 東京
- 7) 臼井嘉彦, 後藤 浩: Multiplex および Broad-range PCR 法を用いた IgG4 関連眼疾患における病原体遺伝子の網羅的解析 2016 年 1 月 9 日 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究委託費 難治性疾患実用化研究事業 IgG4 関連疾患の病態解明と新規治療法の確立に関する研究 平成 27 年度班会議, 京都
- 8) 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患分科会 眼病変の重症度分類 2016 年 1 月 8 日 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究, 平成 27 年度班会議, 京都
- 9) 上田俊一郎, 後藤 浩, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子: 結膜リンパ増殖性疾患における IgG4 陽性細胞の有無 2015 年 3 月 21 日 第 8 回 IgG4 研究会, 福岡
- 10) 上田俊一郎, 臼井嘉彦, 木村圭介, 馬詰和比古, 柴田元子, 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患の病理組織学的検査 2015 年 2 月 5 日第 784 回東京眼科集談会, 東京
- 11) 後藤 浩: IgG4 関連眼疾患分科会 2015 年 1 月 9 日 「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」平成 26 年度班会議 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 京都
- 12) 後藤 浩, 馬詰和比古, 上田俊一郎: 長期経過の後に重篤な眼症状を呈した IgG4 関連眼疾患の 2 症例 2014 年 7 月 13 日 第 29 回日本眼窩疾患シンポジウム, 浜松
- 13) 後藤 浩, 上田俊一郎, 小竹 聡, 松林 純, 長尾俊孝, 関 文治: 15 年間にわたり眼内腫瘍と診断されていた IgG4 関連眼疾患 2014 年 7 月 11 日 第 32 回日本眼腫瘍学会, 浜松
- 14) 後藤 浩: 新しい疾患概念 IgG4 関連眼疾患 2014 年 6 月 29 日 平成 26 年度九州ブロック眼科講習会, 久留米
- 15) 上田俊一郎, 後藤 浩: IgG4 陽性細胞の浸潤がみられた結膜 MALT リンパ腫の 1 例 2014 年 6 月 3 日 第 91 回東京医科大学・東京薬科大学免疫アレルギー研究会, 東京
- 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 特になし