

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
研究総括報告書（平成 29 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 岡崎和一 関西医科大学内科学第三講座 教授

研究総括要旨：8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、1 年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成されつつある。 IgG4 関連疾患：包括的疾患名の IgG4 関連疾患に関する包括診断基準・ガイドラインは各臓器疾患の診断基準作成と改訂に従って改訂・作成する予定であり、全国調査は疫学中村班と合同で行う準備中である。 自己免疫性膵炎膵炎：診断基準は改定案が策定され H30 年 7 月日本膵臓学会大会で公聴会が開催される予定である。 IgG4 関連硬化性胆管炎：診療ガイドラインは本年度日本胆道学会学術集会での公聴会を終え、デルファイ法を用いた評価委員会による評価が開始されている。 IgG4 関連ミクリッツ病：診断基準の検証を行い、診断基準改訂案の作成がされた。 IgG4 関連腎臓病：CKD 重症度分類ヒートマップにおける GFR 区分 G3b かつ蛋白尿区分 A1（オレンジ）の重症度について予後の観点から見直し議論を行った。 IgG4 呼吸器疾患：IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症：分科会と関連学会と合同ワーキングを設置し、IgG4 関連循環器病の臓器特異的暫定診断基準について、一定の合意を得た。 IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連脳下垂体疾患、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準案の作成を行った。

分担研究者：

川 茂幸（消化器分科会長：松本歯科大学内科学・教授）、神澤 輝実（都立駒込病院・消化器内科部長）、千葉 勉（関西電力病院・病院長）、下瀬川 徹（東北大学・名誉教授）、妹尾 浩（京都大学消化器内科学・教授）、滝川 一（帝京大学内科学・教授）、岩崎 栄典（慶応大学消化器内科学・専任講師）、児玉 裕三（京都大学消化器内科学・助教）、井戸 章雄（鹿児島大学消化器内科学・生活習慣病学・教授）、仲瀬 裕志（札幌医科大学消化器内科学・教授）、高橋 裕樹（ミクリッツ病分科会長：札幌医科大学免疫リウマチ内科学・教授）、三森 経世（京都大学臨床免疫学・教授）、住田 孝之（筑波大学・膠原病・リウマチ・アレルギー学・教授）、田中 良哉（産業医科大学第一内科学・教授）、正木 康史（金沢医科大学血液免疫内

科学・教授）、中村 誠司（九州大学口腔顎顔面病態学・教授）、後藤 浩（眼疾患分科会長：東京医科大学眼科学・教授）、赤水 尚史（内分泌・神経疾患分科会長：和歌山医科大学第一内科学・教授）、川野 充弘（腎疾患分科会長：金沢大学リウマチ・膠原病内科学・講師）、石坂 信和（循環器疾患分科会長：大阪医科大学第三内科・循環器病学・教授）、松井 祥子（呼吸器疾患分科会長：富山大学保健管理センター・教授）、半田 知宏（京都大学呼吸器内科学・助教）、佐藤 康晴（病理・リンパ節分科会長：岡山大学保健学研究科病態情報科学教授）、能登原憲司（倉敷中央病院病理検査科・部長）、石川 秀樹（生物統計学担当：京都府立医科大学特任教授）

A. 研究目的

関連 8 領域における分科会により各臓器疾患別

診断基準・治療指針を改訂・完成させ、さらに関連学会やAMED医療開発研究班とも連携して包括的診断基準の改訂や診療ガイドラインの作成を行うとともに実態調査を目的としたレジストリ制度を構築する。特に本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、指定難病の患者認定・重症度判定のための診断基準、重症度分類案の改善をめざす。以上により、難病行政と患者QOLの向上に貢献できる。

B. 研究方法

関連8領域における分科会により各臓器疾患別診断基準・治療指針を改訂・完成させ、さらに関連学会やAMED医療開発研究班とも連携して包括的診断基準の改訂や診療ガイドラインの作成を行うとともに実態調査を目的としたレジストリ制度を構築する。特に本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、指定難病の患者認定・重症度判定のための診断基準、重症度分類案の改善をめざす。

(倫理面への配慮)

厚生労働省・文部科学省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および個人情報保護法に準拠している。

C. 研究結果

1. 8領域の分科会活動と2回の班会議による議論を経て、1年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成されつつある(資料1-1)。包括的疾患名のIgG4関連疾患に関する包括診断基準・ガイドラインは各臓器疾患の診断基準作成と改訂に従って改訂・作成する予定であり、全国調査は疫学中村班と合同で行う準備中である。
2. 自己免疫性膵炎：診断基準は改定案が策定されH30年7月日本膵臓学会大会で公聴会が開催される予定である。骨子は以下の2点である。
① JPS 2011では、自己免疫生膵炎(AIP)限局性例と膵癌の鑑別においてERP

は必須とされているが、昨今、診断目的のERPが施行されることが少なくなったので、限局性例をMRCP所見やEUS-FNAによる癌の否定所見などを組み込むことにより、ERPなしでも診断できるプロセスを策定した。
②膵外病変基準については、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎の3つであるが、腎病変を含めてもICDCの考え方と大きく矛盾しないと考えられ、腎病変を加えた。

3. IgG4関連硬化性胆管炎：診療ガイドラインは本年度日本胆道学会学術集会での公聴会を終え、デルファイ法を用いた評価委員会による評価が開始されている。本ガイドラインでは、正確な診断法、安全なステロイド治療の実践、再燃を考慮した経過観察などを消化器病領域の専門的知識・技術・経験などを踏まえて解説した。尚、エビデンスに乏しい文献がほとんどであり、コンセンサスに基づくガイドラインを作成することにし、専門家の意見をより客観的に反映できるDelphi法を採用した。
4. IgG4関連ミクリッツ病：診断基準の検証を行い、IgG4関連涙腺・唾液腺炎における治療介入群146例の再燃率と経過観察群49例の増悪率を検討した。2017年の1年間に、治療介入群(平均観察期間：約6年)の再燃率は2.7%、経過観察群(平均観察期間：約3年)の増悪率は10.2%であった。
5. IgG4関連腎臓病：CKD重症度分類ヒートマップにおけるGFR区分G3bかつ蛋白尿区分A1(オレンジ)の重症度について予後の観点から見直し議論を行った。また2011年診断基準の問題点について議論し、改訂案を提案した。Inclusion criteriaとして、腎生検が施行され、IgG4染色が施行されている、腎生検が施行され、血清IgG4が測定されている、IgG4-RKDに特徴的な画像異常があり、血清IgG4が測定されている、IgG4-RKDに特徴的な画像異常があり、腎外組織で

IgG4 染色が施行されている。を検討した。

6. IgG4呼吸器疾患：IgG4関連呼吸器疾患においては、レジストリ構築にむけての登録項目が検討されているが、鑑別すべき疾患が多く、特異的な所見が少ない。本研究では、日米両国で検討されているIgG4-RD Classification Criteriaの中で、呼吸器領域に関連する2項目の所見について、特異性の高い所見に該当するか否かを検討した。膠原病関連間質性肺炎においては、IgG4 関連疾患を疑わせる他臓器所見がない限りは、肺単独で診断基準を満たしていても、IgG4 関連肺疾患とは診断できないとの結論を得て、改訂の必要性があることが示唆され、次年度以降に検討することとなった。
7. IgG4関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症：分科会と関連学会と合同ワーキンググループを設置し、IgG4関連循環器病の臓器特異的暫定診断基準について、一定の合意を得た。IgG4関連疾患は原因不明の全身性の疾患であり、包括診断基準による確診のためには、画像、血清、病理の点で、基準をクリアする必要がある。一方、瘤破裂などから生命予後に直結する循環器領域には、生検はリスクを伴うため、組織学的所見が得られにくい。そこで、脾、腎、眼などと同様に、循環器領域においても、IgG4関連疾患の臓器特異的診断の策定をするための活動がなされてきた。今後、分科会で議論されてきた診断基準案について、循環器診療に従事する医療スタッフとも、診断基準のブラッシュアップを行い、また、循環器および脈管疾患関連の学会とも連携し、広く利用していただき、ひいては、適切な難病診療につなげられることを目指した活動を行っていくこととなった。
8. IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連脳下垂体疾患、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準案の作成を行った。IgG4 関連疾患では脾、下垂体、甲状腺など様々な

内分泌臓器病変が合併し得るが、ステロイド治療により耐糖能異常・糖尿病、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など内分泌機能の温存や治療反応性を予測する指標は未だ示されていない。今後、IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌機能異常の疫学データを集積するとともに、内分泌機能温存に関わる因子を検討することとなった。

D. 考察

8領域の分科会活動と2回の班会議による議論を経て、1年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成されつつある。

E. 結論

8領域の分科会活動と2回の班会議による研究成果を報告した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各分担研究者、研究協力者の業績を別掲載

2. 学会発表

各分担研究者、研究協力者の業績を別掲載

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