

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（平成 29 年度）

タイトル ミクリッツ病の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価

研究分担者 / 研究協力者 氏名 正木康史 所属先 金沢医科大学 血液免疫内科学
役職 教授

研究要旨：ミクリッツ病の診断基準は 2008 年に公表されているが、ミクリッツ病分科会で議論し改訂作業を進行中である。ミクリッツ病を含む IgG4 関連疾患症例に対する多施設共同前方視的治療研究を行った。IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、中等量ステロイドは初期には全例に奏功する事が確認できた。鑑別診断を除外する目的でも、初期のステロイド反応性は重要である。

共同研究者

黒瀬 望（金沢医科大学 病理診断学）
河南崇典（金沢医科大学 血液免疫内科学）

（倫理面への配慮）

前方視治療研究について、インフォームド・コンセントはプロトコール添付の説明文書および同意書を用いて口頭で十分に説明した上で、文書での同意を取得した。個人情報保護のため匿名化し、診療番号登録管理者が情報を管理した。

A. 研究目的

IgG4 関連ミクリッツ病の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価を行う。

B. 研究方法

ミクリッツ病の診断基準については、日本シェーグレン症候群学会より 2008 年に公表したものがあ（J Rheumatol 2010;37:1380）。この基準は、組織中 IgG4 陽性細胞比率が IgG4 包括診断基準（Mod Rheumatol 2012;22:21）と齟齬がある、本来生検のしやすい部位の涙腺・唾液腺病変について、病理生検なしでも診断できてしまうなどの問題点があった。この点について、ミクリッツ病分化会内で議論を行なった。

治療法については、これまで前方視的研究のデータがなかったため、多施設共同前方視治療研究を行い、ミクリッツ病を含む IgG4 関連疾患のステロイド治療の奏効率、有害事象などにつき検討した。

C. 研究結果

ミクリッツ病の診断基準の生検部位については「腫大した涙腺・唾液腺」と明記する、診断基準に画像検査（超音波、¹⁸F-FDG-PET/CT など）を組み込むかどうかなど、涙腺・唾液腺病変の分化会長である高橋裕樹先生（札幌医科大学）を中心に改訂案が提案され、議論中である。

治療研究では、5 年間で 57 例の登録予定で開始したが、4 年間で 61 例の登録があり終了となった。臨床病理中央診断の結果、確診群は 44 例であり、準確診 1 例、疑診 13 例、否定 3 例であった。3 例の脱落例を認めた。確診群 44 例では、完全寛解 29 例（65.9%）、全奏効率 93.2%であった。特筆すべきは脱落以外の全例 100%でステロイドが奏功した事である。prednisolone 維持投与量の中央値は 7mg/day（平均 6.8mg）であった。維持投与量中にも係わらず 6 例（14.6%）において再増悪

を認めステロイド再増量あるいはその他の薬剤の追加投与を要した。主な有害事象は耐糖能異常であり41%に認め、9例ではインスリン投与を要したが、ステロイド漸減に伴い改善し長期投与を要したのは4例のみであった。本試験の結果を論文化した (Mod Rheumatol 2017;27:849)。

D. 考察

治療としては、ミクリッツ病(涙腺・唾液腺)のみでは絶対的な治療適応ではないが、乾燥症状、味覚・嗅覚異常、美容上および機能の問題などを説明した上で、患者希望により治療の是非が決定される傾向にある。他の重要臓器病変があれば、ステロイド治療の適応となる。

中等量ステロイド治療は、IgG4関連疾患の診断が確実であれば、初期には確実に有効である。鑑別診断を除外する目的でも、初期のステロイド反応性は重要である。

E. 結論

日本から前向き研究の成果を報告し、IgG4関連疾患に対するステロイド治療のエビデンスをようやく発信できた。日本と欧米ではステロイドの使い方や二次治療(rituximab)に対する考え方が異なっている。今後公表される国際的なIgG4関連疾患分類基準により、国際的な共同研究が進むことが期待される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N,

Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2017 Sep;27(5):849-854.

2) 河南崇典、河南(岩男)悠、正木康史. IgG4関連疾患のプロテオーム解析. 臨床免疫・アレルギー科 67(4):343-348, 2017

3) 正木康史、藤本信乃、河南(岩男)悠、坂井知之、河南崇典、藤田義正、川端 浩、福島俊洋. IgG4関連疾患に対する治療: 前方視的臨床研究を中心に. 臨床リウマチ 29:140-146, 2017

2. 学会発表

1) 正木康史. 第30回日本口腔・咽頭科学会総会・学術講演会 教育セミナー「IgG4関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から 2. 内科の立場から」2017年9月7日 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

1) 正木康史(他3名、2番目). IgG4関連疾患診断用マーカー及びその利用(特許第5704684号「出願番号 特願2010-194326」)・平成27年3月6日「出願年月日 平成22年8月31日」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし