

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 30 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

1. 研究総括要旨：8領域の分科会活動と1回の班会議による議論を経て、2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： IgG4関連疾患の包括診断基準の改訂について、ワーキンググループを組織して議論を開始した。各臓器疾患の診断基準を改訂・作成中であり、疫学中村班と合同で行い全国調査を開始した。難病プラットフォームレジストリを構築した。自己免疫性膵炎：改訂診断基準が日本膵臓学会雑誌に公表された。 IgG4関連硬化性胆管炎：診療ガイドラインが日本胆道学会機関誌に和文・英文で公表された。 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関連呼吸器疾患の診断に際しては、診断基準2011(CDC)に該当しても、呼吸器疾患診断基準にも照合する必要があることが明らかになった。 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関連の動脈周囲炎および後腹膜線維症について、臓器特異的診断基準を策定した。 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。 各領域において重症度の改訂について提案した。

分担研究者：

川 茂幸（消化器分科会長：松本歯科大学内科・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）、正宗 淳（東北大学消化器病態学・教授）妹尾 浩（京都大学消化器内科学・教授）、滝川 一（帝京大学医療技術学部・学部長）、岩崎 栄典（慶応大学消化器内科学・専任講師）、児玉 裕三（神戸大学消化器内科学・教授）、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）、全 陽（神戸大学病理ネットワーク学・教授）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 1 回の班会議による議論を経て、2 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。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、それぞれワーキンググループを組織して、議論中である。全国調査は疫学中村班と合同で行う予定であり、自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎、ミクリクツ病の全国一次調査中である。レジストリ

委員会(表 1)を組織し、研究計画は京都大学「医の倫理委員会」による中央審査および研究代表者の関西医科大学倫理委員会の承認を得て、難病プラットフォームレジストリを構築した。さらにレジストリ委員会規則(表 2)、運用手順書(表 3)を作成した。

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の公聴会を経て、日本膵臓学会機関誌である「膵臓」に掲載公表された。また、その概要を英文誌でも発表予定である。改訂骨子は以下の 2 点である。 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。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日本胆道学会機関誌の英文誌に掲載公表された。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 関連ミクリツ病： IgG4 関連涙腺・唾液腺炎(ミクリツ病)の診断基準改定のため、IgG4/IgG 陽性細胞比率の変更に加え、唾液腺エコーの採用に向けて検討中である。
5. IgG4 関連腎臓病：2011 年に作成した IgG4 関連腎臓病の感度と特異度を検証し、必要な改訂を行うことを目的に、IgG4 関連疾患の国内

ハイボリュームセンターにて、症例を Web 登録する。確実に IgG4 関連腎臓病と診断された症例 50 例と、血清 IgG4 高値や腎組織中に IgG4 陽性細胞の浸潤を認める IgG4 関連疾患の類縁疾患 50 例を集めて Validation を行う。

6. IgG4呼吸器疾患：IgG4関連疾患包括診断基準 2011 (CDC) を用いた場合の呼吸器病変診断における問題点を探り、IgG4関連呼吸器疾患とその周辺疾患をどのように鑑別すべきかについて検討した。その結果、呼吸器疾患診断基準を用いることによって、診断率の向上が期待できることが明らかになった。また非特異的間質性肺炎の一部に、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例があり、IgG4 関連疾患との鑑別が難しいことから、両者の鑑別が課題として浮かび上がった。したがって IgG4 関連呼吸器疾患の診断に際しては、診断基準 2011 (CDC) に該当しても、呼吸器疾患診断基準にも照合する必要があり、鑑別困難な症例は今後さらに詳細な検討を行うことになった
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関連の動脈周囲炎および後腹膜線維症について、臓器特異的診断基準を策定した
8. IgG4関連神経・内分泌疾患：IgG4関連疾患に合併する内分泌神経疾患の疫学データを集積し、IgG4関連下垂体炎、IgG4関連肥厚性硬膜炎、IgG4関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成中で、さらに IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う予定である。
9. 各領域において重症度の改訂（試案）について提案した。（表4、表5）

D. 考察

8 領域の分科会活動と 1 回の班会議による議論を経て、2 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全体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

表1 . IgG4 関連疾患レジストリ委員会および登録参加研究施設 (2019年4月1日現在)

A. レジストリ委員会

レジストリ委員/実務委員	氏名	所属
研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座
レジストリ委員長	石川 秀樹	京都府立医科大学 分子標的癌予防医学
レジストリ委員	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科
実務委員	竹島 健	和歌山県立医科大学 内科学第一講座
実務委員	河内 泉	新潟大学脳研究所 神経内科
レジストリ委員/実務委員	石坂 信和	大阪医科大学 循環器内科
レジストリ委員/実務委員	梅原 久範	市立長浜病院 リウマチ膠原病内科
レジストリ委員	川 茂幸	松本歯科大学歯学部 内科学
実務委員	窪田 賢輔	横浜市立大学附属病院 内視鏡センター
レジストリ委員	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
実務委員	水島 伊知郎	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
レジストリ委員	後藤 浩	東京医科大学 眼科学分野
実務委員	白井 嘉彦	東京医科大学 眼科学分野
レジストリ委員	佐藤 康晴	岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学
実務委員	祇園 由佳	岡山大学大学院 保健学研究科
レジストリ委員/実務委員	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学
レジストリ委員	滝川 一	帝京大学医学部 内科
実務委員	田中 篤	帝京大学医学部 内科
レジストリ委員/実務委員	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科
レジストリ委員	松井 祥子	富山大学 保健管理センター
実務委員	半田 知宏	京都大学大学院医学研究課 呼吸器内科

B. 登録参加研究施設

研究班構成員	責任担当者	施設名
代表/分担研究者	レジストリ委員	レジストリ委員会構成施設 (16 施設)
分担研究者	神澤 輝実	東京都立駒込病院 内科
分担研究者	千葉 勉	関西電力病院
分担研究者	正宗 淳	東北大学大学院医学系研究科消化器病態分野
分担研究者	妹尾 浩	京都大学医学研究科消化器内科学講座
分担研究者	岩崎 栄典	慶應義塾大学消化器内科
分担研究者	児玉 裕三	神戸大学大学院 消化器内科学分野

分担研究者	井戸 章雄	鹿児島大学学術研究院 消化器疾患・生活習慣病学
分担研究者	仲瀬 裕志	札幌医科大学医学部消化器内科学講座
分担研究者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
分担研究者	住田 孝之	筑波大学医学医療系 膠原病・リウマチ・アレルギー
分担研究者	田中 良哉	産業医科大学医学部第1内科学講座
分担研究者	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学
分担研究者	中村 誠司	九州大学大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座
分担研究者	佐藤 康晴	岡山大学大学院保健学研究科病態情報科学

表 2 . IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定 (案)

(目的)

第 1 条

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「指定難病 300 IgG4 関連疾患」を対象とする研究班(以下、本研究班)では、IgG4 関連疾患登録システム(以下、患者レジストリ)にて収集したデータを用いて研究を実施し、IgG4 関連疾患の病態や予後を解明するとともに、診断基準ならびに治療指針の確立を目指す。本規定では、患者レジストリを用いて実施される研究に関連する事項について定めるものである。

(レジストリ委員会)

第 2 条

本研究班内に患者レジストリを用いた研究を管理するレジストリ委員会を設置する。

2 レジストリ委員会を構成する委員は、以下の者とする。

(1) 研究代表者 1 名

(2) 分科会長(分科会ごとに 1 名ずつ)

(3) 研究代表者が指名する臨床疫学担当分担研究者 1 名

(4) 研究代表者が指名する分担研究者(若干名)

3 レジストリ委員はその下に実務担当者を 1 名指名することができる。ただし、実務担当者は委員会審議における議決権は有しないものとする。

4 レジストリ委員の任期は、本研究班の研究期間が終了する日までを原則とするが、本研究班が継続する場合は、再任を妨げない。

(研究の申請者)

第 3 条

本研究班の研究代表者、分担研究者、研究協力者は、患者レジストリにて収集した情報を用いた研究の実施を申請することができる。

(研究の申請方法)

第 4 条

研究の実施を希望する者(研究責任者)は、1) 研究課題名、2) 研究期間、3) 研究組織(統計解析責任者や研究分担者など)、4) 研究内容(目的、方法、予測される結果、波及効果の見通しなど)を所定申請書類に記入し、本研究班事務局に提出する。

(研究課題の審査)

第 5 条

本研究班事務局は、提出のあった申請書類を IgG4 関連疾患レジストリ委員会(以下、レジストリ委員会)に送付し、審査を付託する。審査を行う際の議長は、レジストリ委員会の委員の中から研究代表者が指名し決定する。採用が妥当な研究課題については、研究分担者会議に付議する。なお、研究分担者会議の議長は、研究代表者とする。

(データの追加収集)

第 6 条

研究の実施において、新たにデータの収集が必要な場合は、レジストリ委員会にてその妥当性について審議を行う。レジストリ委員会にて承認が得られた場合は、京都大学「医の倫理委員会」に対し変更手続きを行い、患者レジストリよりデータを収集する。

(研究期間)

第7条

研究期間は原則3年以内とするが、延長が必要な場合には、研究が終了するまでに理由書をレジストリ委員会委員長に提出する。

(データ管理)

第8条

患者レジストリより抽出されたデータは、研究責任者が管理し、データ解析を行う。ただし、研究のためのデータは本研究班に属するものとし、研究責任者および共同研究者が同研究以外の目的で二次使用する際は、レジストリ委員会に申請し承認を得なければならない。

(活動の経過と成果の報告)

第9条

研究責任者は、研究終了まで毎年3月末に研究進捗状況をレジストリ委員会委員長に報告する。研究機関最終年3月末までにレジストリ委員会に活動経過と成果を研究成果報告書として提出する。また、本研究班合同会議においても発表を行うものとする。

論文発表については、研究成果に見合った国際誌をレジストリ委員会で審議の上、決定する。

(Authorship について)

第10条

原則、研究責任者を第一著者とし、第二著者以降は登録症例数の多い施設・診療科より順番に各1名の氏名を記載する。論文責任著者 (Corresponding author) は、レジストリ委員会委員長、またはその研究を発案・企画した申請者の指導者とする。また、本研究班の研究代表者も著者に加えるものとする。

(審査員利害関係の排除)

第11条

レジストリ委員会委員と同じ研究機関・部局に所属する者が、研究責任者として研究の実施を申請した場合、当該委員は第4条に記された研究課題の審査を辞退しなければならない。

(規程変更)

第12条

本規程は、研究分担者会議での議を経て変更することができる。

附則

この規程は、平成31年 月 日から施行する。

表3 . IgG4 関連疾患レジストリに関する手順書(案)

環境

- 1) ID、PW は各施設 1 個、使えるパソコンは 1 つ（登録手続きが必要）のみ
- 2) 一時保存はログが残らない、データ入力完了後は修正するとログが残る。
「Cont + ;」で日付可能
ラジオボタンは del 可能
画像貼り付けは 1 ファイルのみ、追加は 5 ファイル（5M）まで
- 3) 本試験に参加している施設間での転院は、事務局で手続きが可能（の予定）本試験に参加していない施設への転院では、毎年、主治医が転院先に電話、手紙などの手段で確認をして、登録施設で入力する。

登録について

登録は、倫理審査委員会承認後、随時可能

登録基準に合致する症例は、全例参加を呼びかけ、同意者を登録する。

- 1) まず、登録基準に合致する IgG4 関連疾患患者に確認。
- 2) 説明文書を渡して参加同意を得る。
- 3) 同意を得た場合、カルテに同意取得を記入し、同意書を各施設で保管する。
- 4) 同意後、なるべく早く（1 ヶ月以内）に登録したパソコンからこれまでの病状等を入力
- 5) 登録後も、随時、追加情報は入力可能

除外基準を除外できない場合は、個人情報と背景のみの入力のみとする（同意取得は必要）
入力必須項目：できる限り、多くの情報を入力する。

追跡調査について

- 1) 毎年 5 月から 8 月までの 4 ヶ月間に、前年の 1 月～12 月の診療情報等について入力する。
- 2) 登録時に、除外基準において「除外できない」として、個人情報と背景のみの入力としていた患者も再確認し、「除外できる」となれば、その時点で医療情報を追記する。
- 3) 必須項目は：生存確認有無、生死、再燃有無、発癌有無とする。
- 4) 通院されていない患者は、1 回は電話や手紙等にて上記必須項目だけでも確認する。

特別研究について

- 1) 特別研究枠は 3 つ用意している。この特別研究枠の利用を希望する場合は、IgG4 レジストリ委員会に申請する。
- 2) 各臓器別で、入力を必須とする項目の追加を希望する場合には、レジストリ委員会に申請し、承認を得る。

表 4 . IgG4 関連疾患における包括的重症度分類（試案）

<重症度分類>		
● 重症度（*）III と IV を公費助成の対象とする。		
● 治療介入例では治療開始後 6 ヶ月で判断する。		
重症度分類：		
次の 3 項目によるスコアで判定する .		
1 . 臓器病変数（リンパ節は除く，涙腺・唾液腺はどちらか 1 つ）		
1 又は 2 臓器病変		1
3 臓器病変以上		2
2 . 治療（全身ステロイド薬、免疫抑制薬）と難治性		
治療なし		0
治療介入(初回投与量プレドニゾン換算 0.5/kg/日以上)：難治性なし		1
治療介入(初回投与量プレドニゾン換算 0.5/kg/日以上)：難治性あり		2
3 . IgG4 関連疾患に関連する臓器障害（*）		
なし		0
あり		2

* 合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度 I
合計スコア 2	重症度 II
合計スコア 3 又は 4	重症度 III
合計スコア 5 又は 6	重症度 IV

表5 IgG4 関連疾患における難治性および臓器障害の定義に関する試案

- 難治性：ステロイド治療依存性あるいは抵抗例
 - ◇ ステロイド抵抗性：十分量のステロイド治療(初回投与量(0.5mg/kg以上))を行っても寛解導入できない場合。
 - ◇ ステロイド依存性：十分量のステロイド治療を行い、寛解導入したが、ステロイド減量や中止で再燃し、離脱できない場合。

- 臓器障害(**)：当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの。
 - ◇ 腎臓：CKD 重症度分類でG3b あるいはA3 以上。
 - ◇ 胆道：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入や、経皮的ドレナージを継続するか外科的手術が必要、または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上。
 - ◇ 膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入や経皮的ドレナージを継続するか外科的手術が必要、重度の肝・膵血流障害で非可逆的線維化を呈し、門亢症・静脈瘤破裂を来すか、炎症性嚢胞を併発しドレナージを要するもの。または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全。
 - ◇ 呼吸器：呼吸器：PaO₂が60Torr 以下の低酸素血症が持続する、あるいは本疾患に起因する呼吸機能障害(%肺活量(%VC)<80%、もしくは一秒率(FEV₁/FVC)<70%)が持続する
 - ◇ 後腹膜・血管：尿路の閉塞が持続する、生命に重篤な転機を及ぼしうる動脈瘤(破裂、切迫破裂を含む)破裂あるいはその予防のためのステンティング。
 - ◇ 下垂体：ホルモンの補償療法が必要。本症以外に視床下部・下垂体機能障害(中枢性尿崩症、渴中枢障害、体温調節障害、中枢性肥満症(BMI>30)、中枢性やせ症(BMI<17.5)、睡眠障害など)を合併する。
 - ◇ 眼：矯正視力の低下、視野の狭窄や暗点などの視野障害、眼球運動障害に伴う複視の自覚、重篤なドライアイ症状による視機能低下。あるいは網膜色素変性症の重症度分類が、II、III、IV度の者を対象とする
 - ◇ 神経：modified Rankin Scale (mRS) が、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。あるいは若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が、高度難聴以上を対象とする