

## 患者レジストリを利用した IgG4 関連疾患の診断基準ならびに 治療指針の確立を目指す研究

研究分担者 氏名 石川秀樹 所属先 京都府立医科大学 役職 特任教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は多くの症例で複数臓器に病変が及び全身疾患であり、これまでは個々の該当科において調査、研究がなされてきており、IgG4 関連疾患の疾患情報が 1 つに集約できておらず、これが病態の解明や治療研究の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、日本医療研究開発機構（AMED）の難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の難病研究班を対象とした横断的な情報統合基盤（難病プラットフォーム）を用いて、IgG4 関連疾患患者のレジストリシステムを構築し、多施設・多領域で症例登録を行う。臨床情報の収集は永続的にいき、収集された臨床情報やゲノム情報を用いて IgG4 関連疾患の自然歴や予後因子の解明を目指す。

### 共同研究者

岡崎和一（関西医科大学 内科学第三講座）  
内田一茂（関西医科大学 内科学第三講座）  
仲野俊成（関西医科大学 大学情報センター）  
池浦 司（関西医科大学 内科学第三講座）

IgG4 関連疾患の確診群、準確診群、疑診群と診断された患者

2) 文書で研究参加への同意が得られた患者

### 【除外基準】

1) 類縁疾患（悪性腫瘍、悪性リンパ腫、Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群）の除外ができない患者\*

研究者等の判断により対象として不相当と判断された患者

症例の登録は日本医療研究開発機構(AMED)の難治性疾患実用化研究事業および厚生労働省の難治性疾患政策研究事業の難病研究班を対象とした横断的な情報統合基盤（難病プラットフォーム）を用いて行われる。

各施設の担当医師は、初回登録時及び追跡調査時の被登録者の診療情報を、EDC システムを用いて Web 登録する。ゲノム解析用の試料（検体）を受けた京都大学ゲノム医学センターは、ゲノム解析を実施する。

本研究は、患者登録時から永年続くレジストリ研究であり、IgG4 関連疾患の患者を可能

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患患者の臨床情報を多施設で持続的・長期的に収集し、以下について検討を行うことで、IgG4 関連疾患の自然歴や予後因子を解明する。

- 1) 診断基準の妥当性を前向き調査する
- 2) 治療の妥当性を前向き調査する
- 3) 再燃因子を前向きに調査する
- 4) 予後・合併症を前向き調査する
- 5) IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を調査する

### B. 研究方法

この多施設共同レジストリ研究は、以下の選択基準および除外基準に従い、症例を登録する。

#### 【選択基準】

- 1) IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 において

な限り多く登録することによって、IgG4 関連疾患の患者情報や治療の情報を少しでも多く収集することを目的としているため、目標症例数は設けず、可能な限り該当症例を登録する。

登録項目は以下のとおりである。

- 氏名、連絡先、被る登録者以外の連絡先
- 生年月日、性別
- 各研究機関での診療録 ID
- 過去に行われた「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」での患者登録番号
- 出生地、職種
- 主要 IgG4 関連疾患の診断名、指定難病患者の認定の有無
- 罹患臓器
- 発症年月、診断年月
- 診療医療機関名、診療科
- 身長、体重
- 悪性腫瘍の有無
- アレルギー疾患の有無
- アルコール歴、喫煙歴
- 自己免疫疾患、アレルギー疾患、IgG4 関連疾患の家族歴の有無
- 自覚症状、他覚的所見
- 尿検査所見、眼検査所見、血液検査所見、画像検査所見、病理所見
- 治療内容
- 転帰

(倫理面への配慮)

本研究は、関係各省の倫理指針や、臨床研究法、個人情報保護法などに従い実施する。

#### C. 研究結果

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院医の倫理委員会にて中央審査が行われ、平成 31 年 3 月 8 日

に承認された(受付番号: R1892 号)。今後は、各施設での実施体制を整え、平成 31 年 7 月からのAMED 難病プラットフォームを用いた症例登録を目指している。

#### D. 考察

IgG4 関連疾患は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症の報告を契機として(Hamano H, et al. *New England Journal of Medicine*, 2001)、わが国より発信された新しい疾患概念といえる。本疾患は、膵(自己免疫性膵炎)、胆管(IgG4 関連硬化性胆管炎)、涙腺・唾液腺(IgG4 関連涙腺・唾液腺病変)、腎(IgG4 関連腎臓病)、後腹膜腔(IgG4 関連後腹膜線維症)、肺(IgG4 関連呼吸器病変)、動脈(IgG4 関連動脈周囲病変)など全身臓器の腫大や肥厚と血中 IgG4 高値に加え、病理組織学的に著しい IgG4 形質細胞浸潤、線維化、閉塞性静脈炎などを認める特異な疾患群と考えられている(Umehara H, et al. *Modern Rheumatology*, 2012)。

IgG4 関連疾患の治療としてはステロイドが有効であることは多いが、各臓器疾患よりなる全身疾患であるゆえ、各臓器疾患の発症形式や病態が異なるため治療適応や治療法は異なる。平成 24 年度以降の IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指した研究班では、各関連学会とも連携し、専門家による 7 分科会を設置し、各臓器疾患の実態調査や診断基準、重症度分類の策定作業を行ってきた。一方、わが国では難病の法律改定に伴い、平成 27 年度に本 IgG4 関連疾患も指定難病になったが、様々な疾患が集まった概念のため、概念自体も変遷しており、動脈、消化管、内分泌疾患など新領域疾患も明らかにされつつある。また、概念の確立している自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎の鑑別診断も含めた臓器別診断基準は未完成

な部分もあり、包括診断基準の改訂とともにこれら新領域疾患の診断基準の策定や重症度分類を追加していく必要がある。

なし

上記のように、IgG4 関連疾患は多くの症例で複数臓器に病変が及ぶ全身疾患であり、これまでは個々の該当科において調査、研究がなされてきており、IgG4 関連疾患の疾患情報が1つに集約できておらず、これが病態の解明や治療研究の進展を遅らせる原因となっている。本研究では、対象患者の登録を幅広く行うため、さまざまな診療科で診療されている IgG4 患者の情報を集約することが可能となり、収集した多くの臨床情報をもとにあらゆる角度から解析ができる。それらの結果をもとにして、IgG4 疾患の自然歴の解明が可能となる。

#### E. 結論

次年度より、AMED 難病プラットフォームを用いたレジストリシステムにおいて症例を登録し、集積した情報をもとに年次報告を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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