

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 30 年度）

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）

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。

A. 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。

（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。

B. 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、¹⁸FDG-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%)、全奏成功率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)。

C. 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。

D. 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。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

論文発表

1) Fujimoto S, Koga T, Kawakami A, Kawabata H, Okamoto S, Mizuki M, Yano S, Ide M, Uno K, Yagi K, Kojima T, Mizutani M, Tokumine Y, Nishimoto N, Fujiwara H, Nakatsuka SI, Shiozawa K, Iwaki N, Masaki Y, Yoshizaki K. Tentative diagnostic criteria and disease severity classification for Castleman disease: A report of the research group on Castleman disease in Japan. Mod Rheumatol.28(1) 161-167,2018.

doi: 10.1080/14397595.2017.1366093.

2) Fujimoto S, Kawabata H, Kurose N, Kawanami-Iwao H, Sakai T, Kawanami T, Fujita Y, Fukushima T, Masaki Y. Sjögren's syndrome manifesting as clinicopathological features of TAFRO syndrome. A case report. Medicine (Baltimore). 2017 Dec;96(50):e9220. doi: 10.1097/MD.0000000000009220.

- 3) Kurose N, Futatsuya C, Mizutani KI, Kumagai M, Shioya A, Guo X, Aikawa A, Nakada S, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Kojima M, Nakamura S, Yamada S. The clinicopathological comparison among nodal cases of idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. *Hum Pathol.* 2018 Apr 20. pii: S0046-8177(18)30121-7. doi: 10.1016/j.humpath.2018.04.001.
- 4) Iida S, Wakabayashi M, Tsukasaki K, Miyamoto K, Maruyama D, Yamamoto K, Takatsuka Y, Kusumoto S, Kuroda J, Ando K, Kikukawa Y, Masaki Y, Kobayashi M, Hanamura I, Asai H, Nagai H, Shimada K, Tsukamoto N, Inoue Y, Tobinai K. Bortezomib plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer Science* 2018 DOI:10.1111/cas.13550
- 5) 正木康史. IgG4 関連疾患の治療. 日医雑誌 147(2):255-259,2018
- 6) 正木康史. IgG4 関連疾患：内科の立場から「教育セミナー3 IgG4 関連疾患 耳鼻咽喉科と内科の立場から」口咽科 31(1) 77-81,2018
- 7) 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 書籍
- シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社
- 第4章 臨床症状 2 腺外症状 1) 血液リンパ増殖性病変 p117-122
- 第4章 臨床症状 5 IgG4 関連疾患 1) 診断 p178-186
- 2.学会発表
- 1) 正木康史. 第57回日本臨床検査医学会 東海・北陸支部総会、第336回日本臨床化学会東海・北陸支部例会 連合大会「多クローン性高ガンマグロブリン血症を呈する疾患の鑑別～IgG4 関連疾患、多中心性 Castleman 病など～」2018年3月11日 金沢
- 2) 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

年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

G. 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

2 . 実用新案登録

なし

3 . その他

なし