厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等(難)-一般-057 ）
分担研究報告書

IgG4 関連疾患に関する研究

研究協力者：石川秀樹（京都府立医科大学　分子標的癌予防医学）
研究協力者：岡崎和一、内田一茂（関西医科大学内科学第 3 講座）

研究要旨：IgG4 関連疾患は、本邦より発信された新しい概念の疾患であり、免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。本疾患は「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」だけでなく、各臓器別に多数の診断基準があるため、診断基準ごとに全国頻度調査を実施することにした。まず、2018 年度は、患者数の多いミクリッツ病の一次調査を実施した。複数臓器に罹患する患者もいるため、それらの重複率をどのように把握し、患者数の推定に用いるかなどの問題はあるものの、現在、調査は順調に進行している。

A．研究目的

IgG4 関連疾患は、本邦より発信された新しい概念の疾患であり、免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎（ミクリッツ病）などが典型的疾患である。

本疾患の原因や予後、治療法などは未だ不明であるため、診断基準の明確化や治療法の開発・予後の把握は重要である。IgG4 関連疾患は指定難病に指定されており、厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等政策研究事業「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究（研究代表者：岡崎和一）」が平成 29 年度から発足している。この研究班では、疫学調査・診断基準・診療ガイドラインの策定にむけ、研究がすすめられている。これらの多施設共同研究班の疫学分野研究として本班との共同で研究を実施する。

B．研究方法

本疾患の全国頻度調査の問題点として、「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」だけでなく、涙腺・眼窩・唾液腺、肺、硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎、腎臓、大動脈・動脈・後腹膜線維症、自己免疫性肝炎などでは下記のように多数の臓器別診断基準があり、包括的診断基準だけでは、本疾患の全体像を把握することができないことがある。臓器により、対象科も呼吸器内科、腎臓内科、リウマチ・膠原病内科、循環器内科、内科、循環器外科、泌尿器科、耳鼻科、眼科など異なり、さらに特別階層施設も異なっている。

＜臓器別診断基準＞
・IgG4 関連眼疾患の診断基準
・IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準
・IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012、IgG4-AIH 診断基準
・IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断の指針
・IgG4 関連腎臓病診療指針
・ミクリッツ病（涙腺、唾液腺）、リンパ節
・神経・内分泌　（IgG4-肥厚性硬膜炎、甲状腺疾患、視床下部・下垂体炎）班会議での

診断基準案

この疾患特異性に合わせて、臓器別診断基準で算定した患者数を足し合わす方法を実施することが中村班会議において決定した。そこで、まず、臓器別診断基準ごとに一次アンケート調査をおこなうことにした。

なお、自己免疫性膵炎の多くはIgG4関連膵疾患であるが、自己免疫性膵炎については東北大学や膵臓学会が長年に渡り全国頻度調査を行い報告している。また、IgG4関連硬化性胆管炎は、帝京大滝川班（難治性肝胆道疾患調査研究班）で原発性硬化性胆管炎と一緒に全国頻度調査を実施中である。そのため、これら膵と胆道系の2臓器以外の全国頻度調査を、診断基準ごとに行うこととした。

なお、IgG4関連疾患は厚労省の指定難病になっているが、指定難病の認定要件はかなり厳しく、指定難病として臨床個人登録票に登録されている患者は、IgG4関連疾患のごく一部と考えられ、全国頻度調査のデータとしては使用困難と考える。

（倫理面への配慮）

試験計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を得て実施する。各医療施設に対するアンケートでは、一次調査は、患者数の把握のみを行い、二次調査では匿名化を行いじっしする。

論文化、学会発表においては、患者個人が同定できないような工夫を行う。

C．研究結果

これらの調査を実施するため、IgG4関連疾患の一次調査、二次調査の試験計画書を作成し主任研究者の所属施設である関西医科大学の倫理審査委員会の承認をえた。

まず、2018年度は、疾患の多いミクリッツ病について、一次調査を実施するため、特別階層施設および内科、耳鼻科、歯科口腔外科、リウマチ科について、3,041 施設の対象機関を抽出した。それらの施設に対して、一次調査のための書類を発送した。

現在、それらの施設からの返事を待っているところである。

2019年度には、ミクリッツ病の二次調査および、それ以外の診断基準による一次調査を実施する予定である。

D．考察

IgG4関連疾患は、まだ、疾患の全体像が不明な点の多い疾患であり、診断基準も複数あるため、全国頻度調査の実施は極めて困難であるが、本疾患は指定難病に認定されており、国の施策を実施するためには、頻度調査は不可欠である。

班会議での議論より、IgG4関連疾患を1つの疾患とせず、診断基準ごとに別の疾患として全国調査を実施することになったが、複数の臓器に疾患を合併する患者もおり、その重複率が把握できないと、実数を把握することができない可能性がある。重複率については、二次調査にてある程度は把握する予定であるが、予算的に二次調査の実施が困難な可能性も考えられる。その場合には、本疾患を多数診療してる複数の代表的施設における重複率を把握することにより、全国頻度調査を推定することも考えられる。

本疾患の全体像把握のために、予算的には厳しい状況ではあるが、全国頻度調査を完遂することは重要である。

E．結論

現在、厚労省の複数の班の共同研究により、IgG4 関連疾患の全国頻度調査が実施中である。この研究の成果は、今後の本疾患の行政施策、研究のために重要である。

F．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

G．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