

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治療指針の確立を目指す研究
研究総括報告書（令和元年度）

IgG4 関連疾患の診断基準並びに治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

研究総括要旨：8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、3 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ている。①IgG4 関連疾患：(i) IgG4 関連疾患の包括診断基準の改訂および包括的診療指針について、ワーキンググループを組織して改訂・作成した。(ii) AMED プラットフォームによるレジストリを構築し、運営を開始した。(iii) 各臓器疾患の診断基準も改訂・作成するとともに、疫学中村班と合同の全国調査も施行した。②自己免疫性膵炎：改訂診断基準が日本膵臓学会雑誌および英文誌に公表された。③IgG4 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・英文で公表されるとともに、診断基準の改訂作業を開始した。④IgG4 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。⑤IgG4 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継続した。⑥IgG4 呼吸器疾患：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で、IgG4 関連循環器病の臓器特異的診断基準を公表した。⑦IgG4 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。

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. 包括的研究：8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、3 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ている。(i) IgG4 関連疾患の包括診断基準の改訂および包括的診療指針について、ワーキンググループを組織して改訂・作成した。(ii)AMED プラットフォームによるレジストリを構築し、運営を開始した。(iii)各臓器疾患について、疫学中村班と合同の全国調査も施行し、自己免疫性膵炎は結果を公表した。IgG4 関連硬化性胆管炎、ミクリツ病

の全国一次調査を行った。

2. 自己免疫性膵炎：改定診断基準 2018 が日本膵臓学会機関誌である「膵臓」と英文誌「Pancreas」に掲載公表された。改訂骨子は以下の 2 点である。① JPS 2011 では、自己免疫性膵炎(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。②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 ICDIC 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。自己免疫性膵炎診療ガイドライン改訂も開始され、改訂案が作成された。
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和文誌と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として、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）の診断基準改定案が作成された。治療指針に関して、IgG4 関連疾患患者レジストリを利用し、治療開始前の臨床因子に基づいたクラスター分類から、治療反応性を予測し、治療方針決定に有用な因子の抽出を試みた。
5. IgG4 関連眼病変：本研究班の眼科部会の研究協力施設に対して IgG4 関連眼疾患の眼症状に関する調査を行い、解析した。
6. 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た。

2012 年 4 月から 2019 年 5 月の間に IgG4-RKD ワーキンググループ関連施設において、何らかの腎障害を認め、血清 IgG4 が測定、あるいは組織で IgG4 染色が施行された症例を後方視的に集積し、その中で担当医が trueIgG4-RKD あるいは mimicker と診断した症例のみ抽出して IgG4-RKD 診断基準 2011 を用いた分類と比較した。なお診断基準の definite と probable を IgG4-RKD、possible と unlikely を非 IgG4-RKD と分類した。14 施設から 116 例が登録され、うち 55 例が trueIgG4-RKD、50 例が mimicker と診断された。IgG4-RKD 診断基準を用いると trueIgG4-RKD 55 例中 40 例が IgG4-RKD に分類され（感度 72.7%）、mimicker 50 例中 45 例が非 IgG4-RKD に分類された（特異度 90%）。

7. 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。IgG4 関連疾患 29 例を収集し、臨床・画像・病理の専門医等による集学的検討を行った。その結果、血清 IgG4 高値で外科的肺生検組織に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う間質性肺疾患が 17 例認められ、呼吸器疾患診断基準に照合すると definite 5 例、possible 10 例であった。しかしこれらの症例は、すりガラス様の陰影はステロイドに反応するものの、線維化病変の治療の反応性が十分ではない症例があり、死亡例など予後不良な症例もあったことから、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーと判断された。すなわち慢性間質性肺炎の中には、血清 IgG4 高値で IgG4 陽性細胞浸潤を伴う病態を認める、IgG4 関連疾患とは異なる病状経過を示す一群が存在することが示唆された。これらの症例を IgG4 関連呼吸器診断基準に照合する際に、確定診断の根拠となった所見が「閉塞性静脈炎」であったが、この所見自体は肺の炎

症でも認められることが議論されたため、次年度には病理を中心に、本所見の検討を重ねて診断基準の改訂の準備を行う予定である。また ACR/EULAR 分類基準にも照合したところ、肺単独の多中心性キャスルマン病などが高得点を得ることから、偽腫瘍タイプ以外の呼吸器単独病変は集学的な検討を行った上での診断が必要と考えられた。

8. 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。分科会メンバーの自施設、あるいは共同研究施設から集められた IgG4 関連（大）動脈周囲炎/後腹膜線維症の症例の病像、予後を含めた特徴を明らかにし、また、どのような治療が行われていたかについて解析した。また、ホームページにアップロードしている IgG4 関連（大）動脈周囲炎/後腹膜線維症の臓器別診断基準について、修正あるいは改訂すべき点についても継続的にディスカッションを行った
9. IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺炎の診断基準（案）について関連学会（日本内分泌学会、日本甲状腺学会）会員に対しパブリックコメント公募を行った。公募コメントを元に IgG4 関連甲状腺炎の診断基準（改訂案）を作成した。

D. 考察

8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、3 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ている。

E. 結論

3 年目における 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