

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（令和元年度）

タイトル 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）

A. 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。

B. 研究方法

ミクリッツ病の診断基準改定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。

C. 研究結果

ミクリッツ病の診断基準について涙腺・唾液腺病変の分化会長である高橋裕樹先生を中心に改訂案が提案された。

前向き治療研究の結果、少なくとも病初期には中等量ステロイドが著効する事を初めて前向き研究で証明した。

D. 考察

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初期のステロイド反応性は重要である。

E. 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発信できた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masaki Y, et al. 2019 updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. Int J Hematol. 111(1), 155-158

2. Masaki Y, Kawabata H, Fujimoto S, Kawano M, Iwaki N, Kotani T, Nakashima A, Kurose N, Takai K, Suzuki R, Aoki S. Epidemiological analysis of multicentric and unicentric Castleman disease and TAFRO syndrome in Japan. J Clin Exp Hematop. 59(4):175-178, 2019

3. Kurose N, Guo X, Shioya A, Mizutani KI, Kumagai M, Fujimoto S, Kawabata H, Masaki Y, Takai K, Aoki S, Nakamura S, Yamada S.

The potential role of follicular helper T cells in idiopathic multicentric Castleman disease with and without TAFRO syndrome. Pathol Res Pract. 2019 Oct;215(10):152563. doi: 10.1016/j.prp.2019.152563.

4. Terao C, Ota M, Iwasaki T, Shiokawa M, Kawaguchi S, Kuriyama K, Kawaguchi T, Kodama Y, Yamaguchi I, Uchida K, Higasa K, Yamamoto M, Kubota K, Yazumi S, Hirano K, Masaki Y, Maguchi H, Origuchi T, Matsui S, Nakazawa T, Shiomi H, Kamisawa T, Hasebe O, Iwasaki E, Inui K, Tanaka Y, Ohshima K, Akamizu T, Nakamura S, Nakamura S, Saeki T, Umehara H, Shimosegawa T, Mizuno N, Kawano M, Azumi A, Takahashi H, Mimori T, Kamatani Y, Okazaki K, Chiba T, Kawa S, Matsuda F, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium. IgG4-related

disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 2019 August 6, 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30006-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30006-2)

5. Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tanaka Y, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara H. Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease: A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol*. 2019 Jul 11:1-7. doi: 10.1080/14397595.2019.1621475.

6. Fujimoto S, Sakai T, Kawabata H, Kurose N, Yamada S, Takai K, Aoki S, Kuroda J, Ide M, Setoguchi K, Tsukamoto N, Iwao-Kawanami H, Kawanami T, Mizuta S, Fukushima T, Masaki Y.

Is TAFRO syndrome a subtype of idiopathic multicentric Castleman disease? *Am J Hematol*. 2019;94:975-983. doi: 10.1002/ajh.25554.

7. Yamaguchi M, Suzuki R, Miyazaki K, Amaki J, Takizawa J, Sekiguchi N, Kinoshita S, Tomita N, Wada H, Kobayashi Y, Niitsu N, Ando T, Maeda T, Saito B, Matsuoka H, Sakai R, Kubota N, Masaki Y, Kameoka Y, Asano N, Oguchi M, Katayama N. Improved prognosis of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type of nasal origin but not extranasal origin. *Ann Hematol*. 2019 Jul;98(7):1647-1655. 2019 Apr 19. doi: 10.1007/s00277-019-03689-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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「出願年月日 平成22年8月31日」