

IgG4 関連疾患（甲状腺領域、耐糖能異常）の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授
研究協力者 竹島 健 和歌山県立医科大学内科学第一講座

研究要旨：IgG4 関連疾患では包括診断基準に加え、自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリツ病）、IgG4 関連腎臓病などでは臓器毎の診断基準が策定されている。一方、IgG4 関連疾患には甲状腺病変を合併し得るが、これらの実態は未だ不明な点が多く明確な診断基準も作られていない。また、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常や糖尿病についてはその病態やステロイド治療の与える影響について十分な検討がなされていない。

そこで我々は、IgG4 関連疾患に合併する甲状腺疾患、耐糖能異常異常の疫学データを集積し、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成を目指す。加えて、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）では複数臓器の腫大・結節病変を合併する。内分泌神経領域の病変（下垂体炎、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎）を合併すると、さまざまな内分泌機能異常（下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など）や神経症状を発症する。しかし、内分泌神経領域の病変は病態や実態が不明な点もあり、診断基準や重症度分類が未だ策定されていない。

また、ステロイド治療が耐糖能異常を含む内分泌機能異常に与える影響も十分検討されていない。

そこで本研究では、

- I) IgG4 関連疾患における甲状腺領域の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定
- II) ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討を行う。

B. 研究方法

各班員の経験症例、文献検索による情報を元に IgG4 関連疾患患者に合併した IgG4 関連甲状腺炎の診断基準・重症度分類（案）および診療ガイドラインを作成する。これら診断基準案を元に、各専門学会（日本内分泌学会、日本甲状腺学会、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本神経学会、日本医学放射線学会など）でのシンポジウムでの発表、討議を行うとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集する。最終的には、難治性疾患の登録更新に際し、IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の臓器別

診断基準登録を目指す。

一方、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療が内分泌機能異常に与える影響やその治療反応性に関連する因子の検討は、前向きおよび後ろ向きの研究を行う。IgG4 関連疾患に付随する内分泌異常のその頻度と程度について後ろ向きに臨床疫学データを抽出する。同意が得られた患者については、前向き試験にエントリーし、ステロイド治療前後の患者血清を用いたサイトカインプロファイル、FACS によるリンパ球解析、免疫染色を用いた病理組織学的特徴などのデータを集積し、統計学的手法により治療反応性および内分泌機能温存に影響する因子を検討する。

（倫理面への配慮）

本研究では、血液、病理組織などの患者検体を用いるに当たり、すでに和歌山県立医科大学倫理委員会に対し倫理申請を行い、

「IgG4 関連疾患における内分泌異常の病態解明と治療反応性予測因子に関する前向きコホート研究（受付番号 2115）」として実施の許可を得ている。研究の実施にあたっては、当院倫理委員会の倫理規定を遵守する。また、個人情報の管理に当たっては、個人情報管理者をおくこととする。本研究の関係者は、「世界医師会ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）」および「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年厚生労働省告示第 415 号）」を遵守し、患者の個人情報保護について適応される法令、条例等を遵守する。

1. 確診 : I + II + III + IV
2. 準確診 : I + II + III + V
3. 疑診 : I + II + III

C. 研究結果

I) IgG4 関連甲状腺疾患における診断基準や重症度分類の策定

IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ (IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF IgG4/IgG 陽性細胞比 30%) を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準および重症度分類 (案) を策定した (以下図 1)。

IgG4 関連甲状腺疾患 診断基準 (案)

<p>A. 診断項目</p> <p>I. 甲状腺腫大がある</p> <p>II. 画像所見 (超音波検査における甲状腺内の低エコー領域拡大)</p> <p>III. 血清学的所見: 高IgG4血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)</p> <p>VI. 病理組織学的所見</p> <p>① 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化</p> <p>② 強拡大視野あたり20個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤かつ IgG4/IgG 陽性細胞比 30% 以上</p> <p>V. 甲状腺外病変: 甲状腺以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える、あるいはIgG4/IgG 陽性細胞比40%以上である</p> <p><small>(付記) 腫瘍性疾患を除外する。リーデル甲状腺炎では、画像所見にて甲状腺被膜外への浸潤、後腹膜線維症などの線外病変を伴うことがある。</small></p>
<p>B. 診断</p> <p>I. 確診: I+II+III+VI①+②</p> <p>II. 準確診: (I+II+III+V)</p> <p>III. 疑診: (I+II+III)</p>

更に、2019年9月19日、20日に関連学会 (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い、5件のご意見をいただいた。IgG4 関連甲状腺炎の診断基準 (改訂案) を作成し、2019年12月に行われた令和元年度第2回内分泌神経領域分科会で議論し、最終案 (以下) を作成した。

「IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準 (改訂案)」

- A. 診断項目
- I. 甲状腺腫大がある
 - II. 画像所見 (超音波検査における甲状腺内の低エコー領域拡大)
 - III. 血清学的所見: 高 IgG4 血症 (135 mg/dL 以上)
 - IV. 病理組織学的所見: 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、強拡大視野あたり 20 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤かつ IgG4 / IgG 陽性細胞比 30% 以上
 - V. 甲状腺外病変: 甲状腺以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4 陽性形質細胞が 10 / HPF を超える、あるいは IgG4 / IgG 陽性細胞比 40% 以上である
- B. 診断

< 附記 >

- IgG4 関連甲状腺疾患は、甲状腺限病変を呈する IgG4 甲状腺炎、全身臓器病変を伴う Riedel 甲状腺炎、多臓器病変を合併する IgG4 関連疾患に伴う甲状腺病変などを含む疾患群であり、その病態は一部が重複すると推定される。
- 感染、アレルギー性疾患、悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫)、自己免疫性疾患などでも血清 IgG4 高値を呈することがあるため慎重に鑑別する必要がある。
- IgG4 関連甲状腺疾患では、甲状腺エコーで無エコーから顕著な低エコーを呈する領域がびまん性もしくは領域性に見られることが多い。

I I) ステロイド治療が IgG4 関連疾患に付随した内分泌異常に与える影響に関する検討 (耐糖能異常・糖尿病を中心に)。

我々はこれまで、IgG4-RD (特に自己免疫性膵炎、以下 AIP) に合併した耐糖能異常・糖尿病について検討を行ってきた。

2012年5月から2014年11月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例の検討では、包括診断基準で確診 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎 (以下 AIP) 確診 11 例であった。

AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食事療法のみで HbA1c 6% 以下のコントロールであった (表 1)。

治療経過 (AIP合併例) ^{*}ヘパタリン0.5mg ^{**}他院/う

症例	年/性	初診時				増悪時				維持期				観察期間 (M)
		PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	PSL (mg)	NGSP HbA1c (%)	OHA (mg)	インスリン (U/day)	
1	62/F	30	6.8	-	0	30	10.0	-	0	0	5.9	-	0	19
2	68/M	20	6.7	-	0	20	7.0	-	38	4	5.8	-	0	19
3	61/M	0 [*]	10.5	0 ^{**}	0	20	9.5	-	2	10	7.9	-	2	22
4	77/M	30	10.3	-	0	30	10.3	-	14	5	6.1	-	0	16
5	70/F	25	11.9	-	0	30	11.9	9995	30	5	5.5	-	0	10
6	74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	0	0	6.4	-	0	2 ^{**}
7	76/M	0	7.0	-	12	3.5	11.5	-	26	4	10.4	-	18	52
8	69/M	0	5.7	-	0	0	7.0	-	11	0	5.0	-	0	20
9	78/M	0	6.7	2	2	30	6.7	-	25	20	6.6	-	25	2 ^{**}
10	75/M	0	7.7	-	0	30	7.7	-	16	5	5.7	-	0	15
11	63/M	0	6.5	-	0	30	6.9	-	0	5	6.6	-	0	9

表1) ステロイド治療前後の投薬・インスリン必要量と膵内分泌機能の推移

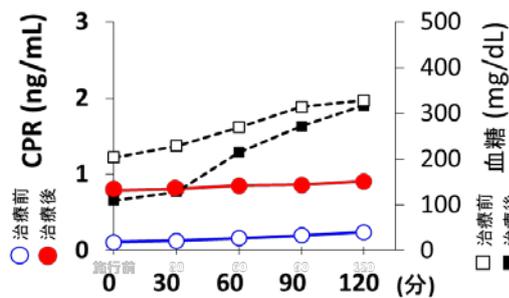
これらの検討では、他科受診のみで内分泌学的評価が十分でない症例が多く存在したため、消化器内科、消化器外科の各担当医に研究協力を依頼し、治療前後の膵内分泌能のデータが順調に蓄積され始めている。

更に、膵内分泌機能のうち血糖低下に関わるインスリン分泌と血糖上昇に関わるグルカゴン分泌について検討を開始した。

以下は、耐糖能異常悪化を契機に発見されたAIPの1例であるが、ステロイド治療後にアルギニン負荷試験によりグルカゴン分泌(α細胞機能)が優位に改善していることが示された (Takeshima ら. Diabetes Therapy 2018)。

【β細胞機能】

75gOGTT



【α細胞機能】

アルギニン負荷試験

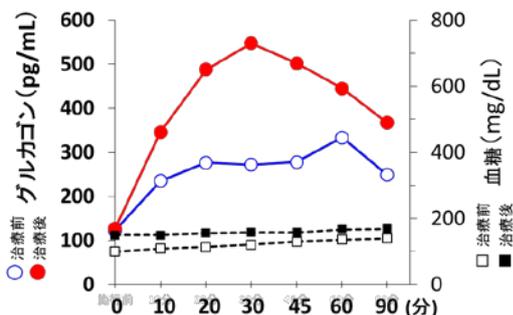


図4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能 (上段: β細胞機能、下段: α細胞機能)

また、AIP診断に用いられたEUS-FNAサンプルを用いてインスリン/グルカゴン2重染色を行ったところ、α細胞がβ細胞に比して優位に残存しており、α細胞機能が優位に改善したこととの関連が示唆された。

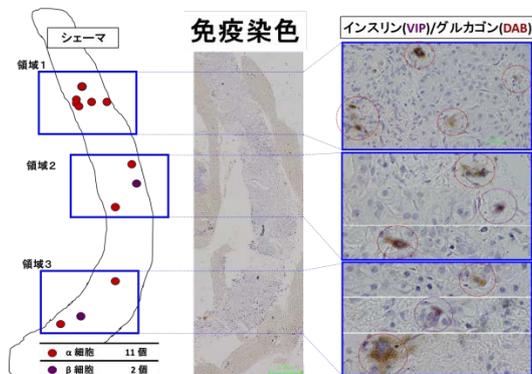


図5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

今後、AIPの他数例において膵内分泌機能検査に加え免疫組織学的検討を行い、ステロイド治療前後の膵内分泌能改善に与える影響を検討していく方針である。今後、レジストリを用いた検討も考慮していく。

D. 考察

IgG4関連甲状腺疾患の診断基準(案)についてパブリックコメントを公募し、分科会での討議を経て最終案を作成した。

IgG4-RDのステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたが、減量に伴い耐糖能異常は軽快する症例が存在した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4関連甲状腺疾患の診断基準および重症度分類(案)を作成した。

ステロイド治療により膵内分泌能の維持・回復を図れる可能性が示唆された。

(以上の検討結果について、「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」令和元年度第2回岡崎班 内分泌神経領域分科会において経過報告および討議を行った。)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 79(1):77-87, 2020. Collaborators (66): Akamizu T, Akiyama M, Barra L, et al.
- (2) Terao C, Akamizu T, Matsuda F, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. *Lancet Rheumatol* 1(1):e14-e22, 2019
- (3) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis* 78(3):406-412, 2019. Collaborators (79): Akamizu T, Akiyama M, Bateman A, et al.
- (4) 竹島 健、赤水尚史 : テーマ : バセドウ病と IgG4 甲状腺炎、IgG4 関連疾患における甲状腺疾患. *日本甲状腺学会雑誌* Vol.10 No. 1, pp25-29, 2019
- (5) 赤水尚史、竹島 健 : II. 臓器別病変の診断と治療 4. 甲状腺疾患. IgG4 関連疾患 改訂第 2 版 pp. 70-79, 2019

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

なし