

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行った。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で議論し改定を行った。

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、有害事象などに付き検討した。

(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。

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%)、全奏効率 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)。

また、多中心性 Castleman 病、TAFRO 症候群など類縁疾患との鑑別について、疾患特異的なバイオマーカーを確立すべく、臨床研究を継続している。

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初めて発信した。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. Masaki Y, Kawabata H, Takai K, Tsukamoto N, Fujimoto S, Ishigaki Y, Kurose N, Miura K, Nakamura S, Aoki S & Japanese TAFRO syndrome research team. 2019 updated diagnostic criteria and disease severity classification for TAFRO syndrome. *Int J Hematol*. 111(1), 155-158, 2019.
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.
 8. 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.
 9. 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)*. 96(50):e9220. doi: 10.1097/MD.0000000000009220.
 10. 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.

11. 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

12. 正木康史. IgG4 関連疾患の治療. 日医雑誌 147(2):255-259, 2018

13. 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

14. 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. 27(5):849-854. 2017

15. 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

16. 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

1. 臨床医必読最新 IgG4 関連疾患 改訂第 2 版. 診断と治療社(東京). 編集主幹; 岡崎和一、川茂幸. 正木康史. 11-13. IgG4 関連リンパ節症 治療と予後. pp170-172

2. 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

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「出願年月日 平成 22 年 8 月 31 日」)

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし