

## Ⅲ. 分担研究報告



令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

IgG4 関連消化器疾患分科会報告

研究分担者

正宗淳	東北大学大学院医学系研究科消化器病態学分野 教授
内田一茂	高知大学医学部消化器内科 教授
田中篤	帝京大学医学部内科学講座 教授
児玉裕三	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 教授
仲瀬裕志	札幌医科大学医学部消化器内科学講座 教授

研究協力者

中沢貴宏	名古屋市立大学消化器代謝内科学 非常勤講師
------	-----------------------

研究要旨

消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、検討を行った。令和2年度は、AIP 診療ガイドラインと IgG4-SC 診断基準の改訂が行われた。重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準についてはワーキンググループによる検討を行った。Meta-analysis により、AIP に対するアザチオプリン（AZA）の再燃予防効果が示唆され、AZA の効能効果追加承認に向けた医師主導治験を企画している。IgG4 関連肝病変・IgG4-AIH と IgG4 関連消化管病変については全国調査に基づいて症例が集積された。今後、疾患概念の確立に向けた検討を進める予定である。

A. 研究目的

本邦から新しい疾患概念として提唱された IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。消化器疾患分科会では、自己免疫性膵炎（AIP）、IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）、IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎（IgG4-AIH）、IgG4 関連消化管病変を対象疾患・病変と位置づけ、他の分科会と連携し、(1)診断基準の検証と改訂、(2)重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定、(3)患者レジストリの継続実施とデータの解析、(4)全国頻度調査結果の解析と評価、(5)診療ガイドラインの作成、(6)AMED 難病実用化研究事業との連携、(7)社会への啓発活動を進める。

B. 研究方法

令和2年度は以下の研究を計画した。

1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

ワーキンググループを組織し、重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標について検討する。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

2. 自己免疫性膵炎（AIP）

(1) AIP 診療ガイドライン 2013 改訂

パブリックコメントを募集し、改訂作業を進める。  
（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並びに日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会委員を対象に AIP 臨床診断基準の検証と改訂に関するアンケート調査を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎（IgG4-SC）

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

パブリックコメントを募集し、改訂作業を進める。  
（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

(2) 全国疫学調査の結果解析

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理

指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### 4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

##### (1) 全国実態調査

IgG4-SC 全国調査における、IgG4 関連肝病変と IgG4-AIH の項目（肝生検含む）を調査する。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### 5. IgG4 関連消化管病変

##### (1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変が疑われる症例について、研究班を対象にアンケート調査を行う。文献検索を行い、これまでに報告された IgG4 関連消化管病変を拾い上げる。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### 6. 全国調査の付随研究

##### (1) AIP と膵癌

膵癌を合併した AIP を拾い上げる。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

#### 7. チオプリン製剤使用に関する臨床研究

##### (1) AIP に対するアザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis

AIP の再発予防および寛解維持に対する AZA の有効性が報告されているが、その多くはケースシリーズであり、無作為化対照試験は行われていない。本研究では、AIP 患者の維持療法としての AZA の臨床効果を明らかにするために、このテーマに関する既存の文献のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

##### (2) AIP に対するアザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性を証明する非盲検ランダム化比較試験のプロトコル作成

AIP に対する AZA による寛解維持効果の有用性・安全性を検討する非盲検ランダム化比較試験のプロトコル計画立案を行う。生物統計学の専門家として札幌医科大学 樋之津史郎教授の助言をいただき、令和 3

年10月末までに事前面談 (RS戦略相談)、12月末までに対面助言 (RS戦略相談) を受ける予定としている。

（倫理面への配慮）

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

## C. 研究結果

### 1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

消化器疾患分科会の研究分担者・研究協力者 9 名からなるワーキンググループを組織した。

#### (1) 重症度分類

現行の臨床調査個人票で用いられている「ステロイド依存性」、「ステロイド抵抗性」、「臓器障害」の3項目については意見の一致が得られた。「ステロイド依存性」については、ステロイド量の設定や再燃回数、「ステロイド抵抗性」については、ステロイド量の設定や免疫調節薬の併用、「臓器障害」については、嚢胞ドレナージや仮性動脈瘤、外科手術例などに関する検討が必要との意見が出された。重症度診断が疾患診断時に行えないことに関する検討も必要との意見が出された。

#### (2) 寛解基準

再燃については臓器腫大や腫瘤形成の確認が必要であるが、画像所見の定義が必要との意見が出された。寛解については維持量のステロイドでコントロールできているものと考えられるが、ミニパルスをして維持投与を行っていない症例の扱いや、いつまで再燃がないことをもって寛解とするのかなどについての検討の必要性が提案された。

#### (3) 疾患活動性指標

既存の疾患活動性指標として、Responder index (Carruthers MN, et al. 2012) が知られるが、問題点としては、スコアリングがやや煩雑であることや臓器の疾患活動性指標としては用いることができないことが挙げられた。臓器固有の活動性指標を作成する場合、全身疾患としての活動性をどのように反映させるかについて他分科会の動向にあわせて進める必要があるとの意見が出された。

## 2. 自己免疫性膵炎

### (1) AIP 診療ガイドライン 2013 改訂

2020年8月から9月に日本膵臓学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020 として、「膵臓」誌で発表した<sup>1)</sup>。

### (2) AIP 臨床診断基準 2018 の検証

36名より回答があった。診断基準 2018 の検証すべき項目として、MRCP 所見を診断項目に採用したこと (22/36)、EUS-FNA による癌の否定 (14/36)、ステロイド治療の効果 (12/36) などが挙げられた。診断基準 2018 で診断できなかった経験が 36 名中 12 名にあった。今後、FNA 検体を対象とした組織診断基準の検討

の必要性ありと回答したのは36名中29名であった。2型AIPの診断基準の追加の検討が必要と回答したのは36名中20名であった。その他、次の改訂に向けての検討項目として、国際コンセンサス診断基準との整合性、他の膵外病変、バイオマーカーなどの回答があった。

### 3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

#### (1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

日本胆道学会ホームページにてパブリックコメントを募集し、J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で IgG4-SC 臨床診断基準 2020 を発表した<sup>2)</sup>。IgG4-SC 診療ガイドライン、AIP 臨床診断基準 2018 との整合性を重視し、疫学的調査の結果をもとに予後は”unclear”から”良好”に変更した。胆管像、胆管壁肥厚の把握、ERC を施行せずに診断可能な場合を記載した。合併疾患として腎病変を追加した。これまでオプションとなっていたステロイド治療の効果を診断項目に追加した。

#### (2) 全国疫学調査の結果解析

解析結果を J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌、Dig Liver Dis 誌で発表した<sup>3,4)</sup>。

### 4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4 AIH)

#### (1) 全国実態調査

IgG4-SC 全国調査で、IgG4 関連肝病変と IgG4-AIH の項目 (肝生検含む) も調査し、65 例の IgG4-AIH 確定・準確定・疑診が報告され、IgG4-SC1096 例中 61 例で肝生検の記載があった。これら 126 例の臨床情報・病理組織所見を検討することとし、対象施設に対し 2020 年 9 月に依頼状を発送した。2021 年 3 月時点で、IgG4-AIH 18 例、IgG4-SC の肝組織 12 例の病理標本を収集した。

### 5. IgG4 関連消化管病変

#### (1) 全国調査

IgG4 関連消化管病変が疑われる症例について研究班を対象にアンケート調査を行い、43 症例 (11 施設) が集積された。文献検索も行い、研究班以外の施設から論文報告された 28 症例を拾い上げた。

### 6. 全国調査の付随研究

#### (1) AIP と膵癌

2016 年の自己免疫性膵炎全国調査で膵癌を合併した 18 症例を拾い上げた。

### 7. チオプリン製剤使用に関する臨床研究

#### (1) AIP に対するアザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性に関する systematic review/meta-analysis

EMBASE/Medline/SCOPUS から論文を検討しメタ分析を行なった。今回のメタ解析では、再発した AIP に対して AZA を投与した患者のうち、14/99 人 (14.1%) が再燃しました。一方、AZA を使用しなかった患者で

は、20/72 (27.8%) が再燃した。AZA を使用した患者の再燃リスクの統合 Odds 比は、Pet 法による固定効果モデルを用いて 0.32 (p=0.01, 異質性  $I^2=53.2%$ ) と推定された。今回のシステマティックレビューおよびメタアナリシスでは、AZA の AIP の再燃防止効果が初めて示され、ステロイド治療の中止で再燃する AIP 患者の維持療法として AZA を使用することが支持された。

#### (2) AIP に対するアザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性を証明する非盲検ランダム化比較試験のプロトコール作成

AMED: 医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験のプロトコール作成に関する研究【準備 (ステップ 1)】に応募した。

## D. 考察

### 1. IgG4 関連消化器疾患における重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成

AIP の重症度は、ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、臓器障害により判定されている。ワーキンググループでの検討では、ステロイド反応性に基づく場合は重症度診断を疾患診断時には行うことができないことや、嚢胞ドレナージや外科手術を要する症例の扱いなどが今後の課題と考えられた。疾患活動性指標については、臓器固有の活動性指標を作成する場合、全身疾患としての活動性をどのように反映させるかについて他分科会の動向にあわせて進める必要があると考えられた。

### 2. 自己免疫性膵炎 (AIP)

2018 年に AIP 臨床診断基準が、2020 年に AIP 診療ガイドラインが改訂された。今回、臨床診断基準の検証に関するアンケートを実施したところ、診断能の検証を進めるだけでなく、2011 年に発表された国際コンセンサス診断基準との整合性を図る必要性や、EUS-FNA による病理診断の標準化、ステロイド治療効果判定の標準化、2 型 AIP の扱いなどに関する意見も挙げられた。今後の検討課題と考えられた。

### 3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

IgG4-SC については、パブリックコメントを経て診断基準 2020 が報告されたが、今後、診断能の検証を進めていく必要がある。

### 4. IgG4 関連肝病変・IgG4 関連自己免疫性肝炎 (IgG4-AIH)

IgG4 関連肝疾患・IgG4-AIH については、IgG4-SC 全国調査で拾い上げられた 126 例の収集を進め、臨床情報・病理組織所見の解析を進めることにより、実態が明らかになることが期待される。

### 5. IgG4 関連消化管病変

IgG4 関連消化管病変については、今回の検討では研究班研究者施設から 43 例、文献検索で 28 症例を拾い上げた。今後、文献検索で拾い上げた研究班研究者以外の報告施設にも協力を要請し症例を集積し、消化器内科医、病理医、放射線診断医などでワーキンググループを組織し、二次調査を進める予定である。IgG4 関連消化管病変の疾患概念の確立や診断基準の策定に

つながることが期待される。

## 6. 全国調査の付随研究

AIP に膵癌を併発した報告はあるものの、AIP と膵癌に関連があるとするだけの十分な科学的根拠はないのが現状である。今後、本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者並びに日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会委員を対象にアンケート調査を行い、膵癌を併発した AIP 症例を集積し、検討を進める予定である。

## 7. チオプリン製剤使用に関する臨床研究

AIP は、ステロイド反応性は良好であるものの再燃が多くステロイド依存性が問題となる。本邦では、チオプリン製剤(AZA)はステロイド依存性のクローン病の寛解導入・維持、ステロイド依存性の潰瘍性大腸炎の寛解維持、治療抵抗性のリウマチ性疾患(膠原病)などに保険適応があるが、AIP に対する適応はない。AIP については海外での薬事承認がなく、公知申請もできない状況である。今回作成した meta-analysis の結果から、AIP における AZA の再燃予防効果が示唆された。AZA による AIP の寛解維持の効能効果追加承認に向けて、医師主導治験を企画し、AMED:医薬品開発を目指す臨床研究・医師主導治験のプロトコル作成に関する研究【準備(ステップ1)】に応募した。

## E. 結論

令和2年度は、AIP 診療ガイドラインと IgG4-SC 診断基準の改訂が行われた。IgG4 関連消化器疾患の重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準についてはワーキンググループによる検討を行い、AIP に対するアザチオプリンの寛解維持効果の有効性・安全性の検討も進めている。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIH と IgG4 関連消化管病変については、全国調査に基づいて症例が集積され、今後解析が行われる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 日本膵臓学会・厚生労働省 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班. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020. 膵臓 2020; 35: 465-550.
- 2) Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Tazuma S, Nishino T, Inoue D, Watanabe T, Notohara K, Kubota K, Ohara H, Tanaka A, Takikawa H, Masamune A, Unno M. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021; 28: 235-42.

- 3) Tanaka A, Mori M, Kubota K, Naitoh I, Nakazawa T, Takikawa H, Unno M, Kamisawa T, Kawa S, Okazaki K. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020; 27: 598-603.
- 4) Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S, Okazaki K; collaborators. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. Dig Liver Dis 2021. Online ahead of print.
- 5) Nakase H, Ishigami K. New paradigm of B-cell biology regarding the elucidation of a new mechanism of tissue fibrosis in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol. 2020;145:785-787.
- 6) Kawakami Y, Takada Y, Ishigami K, Hirano T, Wagatsuma K, Masaki Y, Murota A, Motoya M, Tsujiwaki M, Takahashi H, Nakase H. Idiopathic retroperitoneal fibrosis diagnosed by endoscopic ultrasonography-guided fine-needle biopsy. JGH Open 2020;5:151-152.
- 7) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020; 55: 462-470.
- 8) Matsumoto R, Miura S, Kanno A, Ikeda M, Sano T, Tanaka Y, Nabeshima T, Hongou S, Takikawa T, Hamada S, Kume K, Kikuta K, Masamune A. IgG4-related Sclerosing Cholangitis Mimicking Cholangiocarcinoma Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-guided Fine-needle Aspiration. Intern Med 2020; 59: 945-950.

### 2. 学会発表

1. 高田夢実, 川上裕次郎, 平野雄大, 我妻康平, 沼田泰尚, 石上敬介, 柁木喜晴, 室田文子, 阿久津典之, 本谷雅代, 佐々木茂, 木村康利, 高橋裕樹, 仲瀬裕志. 異所性再燃で診断された IgG4 関連胆嚢炎の 2 例. 第 128 回日本消化器病学会北海道支部例会 2021 年 3 月 6 日(土)
2. 菊田和宏, 岡崎和一, 正宗淳. 全国調査からみた自己免疫性膵炎の現状. 第 106 回日本消化器病学会総会.

3. 佐野貴紀, 菊田和宏, 鍋島立秀, 本郷星仁, 濱田晋, 桑潔, 正宗淳. 自己免疫性膵炎の前向き追跡調査. 第 51 回日本膵臓学会.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当なし

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 改訂診断基準（2020）の検証

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学 教授

### 研究要旨

涙腺・唾液腺病変は IgG4 関連疾患の好発病変の 1 つであり高率に診断契機となることから、より精度の高い IgG4 涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) 診断基準の作成が望まれる。改訂基準 (2020) では口唇腺を病理組織学的評価の対象部位として明記した一方、非侵襲的な診断基準の特性として、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹」を項目として採用した。ただし、非 IgG4 関連疾患においても類似の病像を呈しうることから、各診断基準の感度・特異度・精度を後ろ向きに検証した。札幌医科大学附属病院における生検施行例を対象 (2019～2020 年) として解析したため、感度は包括診断基準が最も高かったが、特異度は改訂基準 (2020) においても 100% であり、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹」は IgG4-DS を診断する上で特徴的な項目として使用可能である。

### A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の中でも最も罹患頻度が高い病変の 1 つであり、また体表近くに存在する涙腺・顎下腺の腫大はしばしば自覚症状ともなり、IgG4-RD の早期診断に寄与するところが大きい病変である。特に両側涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹はミクリッツパターンとも呼称され、IgG4-DS に特徴的とされている。一方、涙腺・唾液腺腫大を生じる疾患は IgG4-RD 以外にも数多く知られており、悪性リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患や、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患、あるいは結核含む感染症が鑑別診断として上げられ、IgG4-DS の診断基準はこれら疾患を適切に識別できる特異性も求められる。本研究班 (IgG4 関連涙腺・唾液腺炎分科会) では IgG4-DS 診断基準として、IgG4-RD 包括診断基準との整合性を調整し、さらにミクリッツパターンを重要な診断基準の 1 項目として残した改訂基準 (2020) を前研究班 (岡崎和一会長) に作成しており、今回、この改訂基準の検証を先行研究として行った。

### B. 研究方法

札幌医科大学附属病院にて 2019 年 1 月から 2020 年 12 月までの 2 年間、涙腺ないしは唾液腺の病変のため、生検ないしは摘出術が施行された症例を抽出し、身体所見・画像所見に基づく腫脹の有無、血清 IgG4 レベル、および、病理所見 (最終診断) を IgG4-RD 包括診断基準、IgG4-DS 旧基準・改訂基準 (2020) 毎に照合し、感度、特異度、診断効率 (精度) を算出した。なお、改訂基準 (2020) は以下のとおり；

1. 涙腺、耳下腺あるいは顎下腺の腫脹を持続性 (3 ヶ月以上) に認める。

a. 対称性、2 ペア以上

b. 1 箇所以上

2. 高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。

3. 涙腺あるいは唾液腺生検組織\*に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (IgG4 陽性/IgG 陽性細胞が 40% 以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/hpf をこえる) を認める。

診断は、項目 1 a+項目 2 または項目 3 を満たすもの、ないしは項目 1 b+項目 2 +項目 3 を満たすものを確診とする。

全身性 IgG4 関連疾患の部分症であり、多臓器病変を伴うことも多い。鑑別疾患に、サルコイドーシス、多中心性 Castleman 病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などがあげられる。従って、項目 1 a+項目 2 で確診とされる場合も可能であれば生検を施行することが望ましい。

(注釈\*) 生検組織には口唇腺を含む

### (倫理面への配慮)

患者個人情報に関わる検討については、各施設の臨床研究・倫理審査委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

①2019 年からの 2 年間で施行された涙腺・唾液腺生検ないしは切除生検は、顎下腺 23 検体、涙腺 5 検体、唾液腺 5 検体であり、最終的に IgG4-DS 24 例、非 IgG4-DS 6 例が診断された。非 IgG4-DS の診断内訳は、MALToma 2 例、顎下腺癌 1 例、耳下腺腫瘍 1 例、涙腺炎 1 例、顎下腺炎 1 例であった。

②上記症例における感度・特異度・精度は、IgG4-RD 包括診断基準 100%・100%・100%、IgG4-DS 旧基準 79.2%・100%・83.2%、改訂基準 (2020) 91.7%・100%・93.3%であった。なお、涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹を示し、かつ高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を示した 19 例は全て IgG4-RD と診断された。



## D. 考察

IgG4-RD の本邦における診断は原則、包括診断基準に従い、確定診断とならない場合はさらに臓器毎に作成されている診断基準に照合する二段階での臨床診断が行われている。特に IgG4-RD での罹患頻度が高い涙腺・唾液腺病変（いわゆるミクリッツ病）と脾病変（自己免疫性脾炎）の診断基準は、その特徴的な臨床像を重視し、病理組織学的な所見を欠いても診断可能な基準となっている。IgG4-DS の場合、涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹が 3 ヶ月以上持続する場合は、IgG4 陽性細胞の浸潤が確認されていなくても、高 IgG4 血症がみられれば、従来から確定診断とされている。しかしながら、以前より非 IgG4-RD による涙腺・唾液腺病変において、稀ながら“ミクリッツ病”様の病像を呈し、高 IgG4 血症を伴う症例報告があり、実臨床において、悪性リンパ腫などとの鑑別が病理組織学所見なしに行われることへの懸念が払拭されていない。実はこの臨床的疑問は旧基準からの懸案でもあり、今回、先行研究として少数例ではあるが後ろ向きに解析を行ったところ、特異度はいずれも 100%であり、MALToma を含む非 IgG4-RD が IgG4-RD と診断される例はなかった。特に涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹を示し、かつ高 IgG4 血症（135 mg/dl 以上）を示した 19 例は全て IgG4-RD と診断された。今後、検索対象を多施設に拡大し、検索期間を延長した上で改訂基準を検証する予定である。ただし、改定基準にも「項目 1a+項目 2 で確診とされる場合も可能であれば生検を施行することが望ましい」と明記されているように、病理診断を行わないことを勧奨するわけではなく、また口唇腺生検を代替の生検部位であることも追加した。今後、さらに IgG4-RD の認知度が向上し、必ずしも専門施設、あるいは総合病院で全てが診療されるわけではないことが予測される中で、侵襲的な検査を行わずに診断できる診断基準は有用であり、そのためにも大規模な検証が今後、必要であると考えられる。

## E. 結論

IgG4-DS 改訂診断基準（2020）は涙腺・唾液腺の 2 組以上の対称性腫脹が慢性（3 ヶ月以上）に存在すれば、病理組織所見がなくても、高 IgG4 血症との 2 項目で確定診断可能な基準である。今回の解析では改訂診断基準（2020）の高い特異度が確認されたが、さらに多数例での検証を行うことで、類似の病像を呈する非 IgG4-RD の特徴を明らかにし、より精度の高い診断基準の作成が可能になることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

IgG4 関連眼疾患の診断基準、重症度分類に関する研究

研究分担者	高比良雅之	金沢大学医学部眼科 講師
研究協力者	安積淳	神戸海星病院眼科 副院長、部長
研究協力者	臼井嘉彦	東京医科大学眼科 准教授
研究協力者	大島浩一	国立病院機構岡山医療センター、非常勤講師
研究協力者	小川葉子	慶應義塾大学医学部眼科 特任准教授
研究協力者	尾山徳秀	新潟大学医学部眼科 特任准教授
研究協力者	北川和子	金沢医科大学医学部眼科 教授
研究協力者	後藤浩	東京医科大学医学部眼科 主任教授
研究協力者	鈴木茂伸	国立がん研究センター中央病院眼腫瘍科 科長
研究協力者	曾我部由香	三豊総合病院眼科、部長
研究協力者	辻英貴	がん研究有明病院眼科、部長
研究協力者	古田実	東京女子医科大学八千代医療センター眼科、准教授

**研究要旨**

本邦から 2014 年に公表された IgG4 関連眼疾患の診断基準を検証し、その改訂すべき点として、重度の病態である視神経症について言及し、また鑑別すべき疾患を MALT リンパ腫に限らない「リンパ腫」とすることを提案した。IgG4 関連眼疾患の重症度分類はこれまでに公表されたものではなく、その草案として視神経症による視力低下を重度とする案を作成した。これら IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案や重症度分類の草案に関しては、今後、関連学会（日本眼腫瘍学会など）における審議を想定している。

**A. 研究目的**

IgG4 関連眼疾患の診断基準は 2014 年に公表され、その 3 つの代表的な病態として涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋肥大を挙げている。しかし、その後の知見の蓄積に伴い、重度の視神経症による視力低下をきたす症例が IgG4 関連眼疾患のおよそ 10% 存在することが明らかとなり、診断基準においてはその点を明記する必要があると考えられ、本研究ではその改正案を作成することを目的とする。また IgG4 関連眼疾患の重症度分類はこれまでに素案が作成されたが、論文としては公表されていない。素案では、重症度分類を 3 段階に分け、重症の症状として視神経症による視力低下の他にも、外眼筋腫脹に伴う複視を挙げている。一方で、指定難病としての IgG4 関連疾患に該当する診断基準に眼所見の項目がないので、今後の改定の際には視機能障害を含ませることが検討されているが、重症度分類も難病指定としての重症度と合わせたうえでの改変が必要と考えられ、本研究の目的とする。

**B. 研究方法**

現存の IgG4 関連眼疾患の診断基準につき、眼科分科会の研究代表者ならびに研究協力者の所属する機関において IgG4 関連眼疾患と診断された症例に照らし合わせて検証し、その診断基準に訂正や追加を要する事項について検討した。また、IgG4 関連眼疾患の重

重症度分類に関しては、前年度までの班会議で論議され未だに公表されていない草案があり、それをもとに改定案を検討した。これらの討議は眼科分科会のメンバー内のメーリングあるいは Web 会議を通じて行われた。

**(倫理面への配慮)**

討議する内容のうち、個々の症例のデータに関するものはない。またそのデータを参考とすることはあっても、全て介入のない過去の症例の後ろ向き検討である。

**C. 研究結果**

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案としては、最も症状が重篤である「視神経症」に言及し、涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大の 3 大病変の他に、「視神経症による視力低下・視野障害の発症には特に留意すべきである。」との記載を追加した。また、鑑別すべき疾患として、MALT リンパ腫に限らずに、「眼窩に発症するリンパ腫」とする記載に改めた。

IgG4 関連眼疾患の重症度分類については、視神経症により視力低下（両眼とも矯正視力が 0.7 未満、あるいは片眼が 0.5 未満）をきたす病態を重度、一方でステロイド内服治療を要さない程度の病態を軽度とする案を策定した。

## D. 考察

IgG4 関連眼疾患の診断基準ならびに重症度分類の作成に際して重点をおいたのは、眼疾患として最も重篤な症状である「視神経症」である。現存の IgG4 関連眼疾患の診断基準（2014 年公表）には視神経症については言及がないので、改定案では注意事項の条文としてその内容を追加した。一方で議論となっているのは、指定難病としての IgG4 関連疾患の診断基準において重度の視覚に関する記載が無いことである。今後この指定難病の基準の改定の際には重度の視覚障害を含める必要がある。それも見据えて IgG4 関連眼疾患の重症度分類も改定する必要があると考えられた。すなわち、重症、中等度症、軽症の 3 段階のうちの重症の視覚障害としては、視神経症による視力低下に限る（複視の項目は省く）こととし、その程度としては日常生活に支障をきたし得る両眼とも矯正視力が 0.7 未満あるいは片眼が 0.5 未満といった基準が提唱された。

## E. 結論

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案として、「IgG4 関連視神経症」に言及する項目を加え、また鑑別すべき疾患を「眼窩に発症するリンパ腫」に改定した。また、IgG4 関連眼疾患の重症度分類として、視神経症により視力低下をきたした病態を重症とする草案を作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimizu H, Usui Y, Wakita R, Aita Y, Tomita A, Tsubota K, Asakage M, Nezu N, Komatsu H, Umazume K, Sugimoto M, Goto H. Differential Tissue Metabolic Signatures in IgG4-Related Ophthalmic Disease and Orbital Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2021 Jan ;62(1):15.
- 2) 白井嘉彦, 坪田欣也, 禰津直也, 清水広之, 朝蔭正樹, 脇田 遼, 成松明知, 馬詰和比古, 馬詰朗比古, 嶺崎輝海, 小川麻里奈, 根本 怜, 山川直之, 國見敬子, 柳田千紘, 松島亮介, 川上摂子, 小松紘之, 丸山勝彦, 毛塚剛司, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩, 黒田雅彦, 梨正勝, 斎藤 彰, 杉本昌弘, 山口剛史, 富田洋平, 栗原俊英, Friedlander M, Smith L E. H. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで 日眼会誌 125 230-264, 2021
- 3) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of Markers Predicting Clinical Course in Patients with IgG4-

Related Ophthalmic Disease by Unbiased Clustering Analysis. J Clin Med. 2020 Dec 17;9(12):4084.

- 4) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Umezu T, Suwanai H, Kuroda M, Goto H. Comprehensive Gene Analysis of IgG4-Related Ophthalmic Disease Using RNA Sequencing. J Clin Med. 2020 Oct 27;9(11):3458.
- 5) Nezu N, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Narimatsu A, Umazume K, Yamakawa N, Ohno SI, Takanashi M, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. J Clin Med. 2020 Aug 5;9(8):2530.
- 6) 後藤浩. IgG4 関連眼疾患の診断と治療. カレントセラピー 38, 705-709, 2020
- 7) 高比良雅之. 眼窩の良性腫瘍・腫瘍性病変と神経眼科. 神経眼科 37, 370-377, 2020
- 8) 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の概念と画像診断のポイントについて教えてください. あたらしい眼科 37, 381-386, 2020

## 2. 学会発表

- 1) 白井嘉彦. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで第 124 会日本眼科学会総会, (2020 年 4 月 27 日-5 月 28 日 Web 開催)
- 2) 禰津直也, 白井嘉彦, 朝蔭正樹, 清水広之, 坪田欣也, 山川直之, 高梨正勝, 黒田雅彦, 後藤 浩. 眼窩リンパ増殖性疾患における miRNA の網羅的解析. 第 124 会日本眼科学会総会, (2020 年 4 月 27 日-5 月 28 日 Web 開催)
- 3) 濱岡祥子, 高比良雅之, 杉山和久. 視神経周囲に腫瘍がみられた IgG4 関連眼疾患の検討 第 74 回 日本臨床眼科学会 (2020 年 11 月 5 日~12 月 6 日 Web 開催)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

なし

## IgG4 関連疾患（内分泌神経領域）の診断基準並びに治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医学部 特別顧問

**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（ミクリン病）、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 関連疾患には様々な内分泌神経領域の病変（下垂体、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎）が合併し得るが、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内分泌神経疾患の疫学データを集積し、IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、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 関連疾患における内分泌神経領域の診断基準・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内分泌神経領域の各疾患（IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、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。

### C. 研究結果

I) IgG4 関連疾患の内分泌神経領域における診断基準や重症度分類の策定

I) - 1. IgG4 関連下垂体炎

IgG4 関連下垂体炎については、厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班による案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）。

## IgG4関連下垂体炎の診断の手引き

間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班(平成30年度改訂)

### I. 主症候

1. 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
2. 中枢性尿崩症による症候

### II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモン(1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める)
2. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める
3. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める
4. 画像検査で下垂体のびまん性腫大または下垂体茎の肥厚を認める
5. 血清IgG4濃度の増加を認める(135mg/dL以上)
6. 下垂体生検組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める
7. 他臓器病変組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める

### III. 参考所見

1. 中高年の男性に多い。
2. ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変(注4)が出現することがあるので注意が必要である。

### [診断基準]

確定例: I のいずれかと II の1, 2, 4, 6または II の3, 4, 6を満たすもの。  
ほぼ確定例: I のいずれかと II の1, 2, 4, 7または II の3, 4, 7を満たすもの。  
疑い例: I のいずれかと II の1, 2, 4, 5または II の3, 4, 5を満たすもの。

## IgG4関連下垂体炎重症度分類(案)

**軽症** :下垂体前葉機能、後葉機能いずれも正常  
**中等症** :下垂体前葉機能あるいは後葉機能が障害されている  
**重症** :下垂体前葉機能および後葉機能が障害されている

### ●疾患活動性指標

1. 下垂体腫大が持続している。
2. 血清IgG4値高値が持続している。
3. 多臓器病変の合併を認める。

### ●寛解基準

1. 下垂体が形態的に正常あるいは萎縮している。
2. 血清IgG4値が正常範囲。
3. 多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

## I) - 2. IgG4 関連肥厚性硬膜炎

IgG4 関連肥厚性硬膜炎については、現在議論が行われている肥厚性硬膜炎の診断基準と IgG4 関連疾患包括診断基準・各臓器診断基準を参考とし、本邦・海外での他数例報告を元に、以下の診断基準および重症度分類(案)を策定した(以下図)。

### IgG4RD肥厚性硬膜炎の診断基準(案)

#### <診断基準>

Definite、Probableを対象とする

#### A. 症状

1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害

#### B. 検査所見

1. 血液所見 高IgG4血症(135 mg/dL 以上)を認める
2. 画像所見  
① MRIもしくはCT検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること  
② MRIもしくはCT検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること
3. 病理所見  
① 組織所見: 硬膜の線維性肥厚、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める  
② IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

C. 硬膜外の臓器の病理学組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える

#### D. 鑑別診断

自己免疫疾患(多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベチエット病、再発性多発動脈炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、善悪腫瘍炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO症候群、クワウ、深在性壊疽、トロサ、ハンチ産後群など)、腫瘍性病変(髄膜腫や悪性リンパ腫など)、感染症(細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など)、海綿動脈瘤、髄液圧症候群、ヒロリン酸カルシウム沈着症

## IgG4RD 肥厚性硬膜炎の診断基準(案)

#### <診断のカテゴリー>

##### Definite

- Aのうち1項目以上+Bのうち2項目(2. 画像所見と3. 病理所見)を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

##### Probable

- Aのうち1項目以上+Bのうち2項目(1. 血液所見と2. 画像所見)を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの
- Aのうち1項目以上+Bのうち1項目(2. 画像所見)+Cを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

#### <参考事項>

1. 肥厚硬膜は限局・腫瘍形成する例がある
2. 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある
3. B検査所見のうち、2. 画像所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい
4. B検査所見のうち、3. 病理所見では①と②が必要である
4. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

## IgG4RD 肥厚性硬膜炎の重症度分類(案)

### 重症度分類

1. 身体障害: modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害: 網膜色素変性症の重症度分類を用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害: 若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする
4. ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性(十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合)、又は②ステロイド抵抗性(十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合)のものを対象とする

- 特発性肥厚性硬膜炎に関しては、日本神経学会による承認(2018年5月)

- 特発性肥厚性硬膜炎に関しては、厚生労働省へ新規指定難病要望(2018年10月)

## I) - 3. IgG4 関連甲状腺疾患

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案および重症度分類案を策定し、診断基準案については Endocr J. 2021;68(1):1-6. に proposal として報告した(以下)。

## IgG4関連甲状腺疾患 診断基準

#### <診断項目>

- I. 甲状腺腫大
- II. 甲状腺エコーでの低エコー域
- III. 血清IgG4値の上昇(≥135 mg/dL)
- IV. 甲状腺病変における病理組織学的所見:  
甲状腺における顕著なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化(IgG4<sup>+</sup> 形質細胞 >20/HPF、IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> 形質細胞比 >30%)
- V. 他臓器病変:  
他臓器における顕著なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化(IgG4<sup>+</sup> 形質細胞 >10/HPF、IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> 形質細胞比 >40%)

#### <診断>

- 確定 : I + II + III + IV
- 準確定 : (I + II + IV) or (I + II + V)
- 疑診 : I + II + III

## IgG4関連甲状腺疾患重症度分類(案)

**軽症** : 甲状腺機能が正常(ホルモン補充療法が不要)  
**中等症** : 甲状腺機能が障害される  
 (ステロイド治療もしくはホルモン補充療法が必要)  
**重症** : 甲状腺機能以外の甲状腺病変に伴う機能障害がある  
 (気道狭窄や嚥下障害など)

### ●疾患活動性指標

- 1、甲状腺腫大が持続している。
- 2、血清IgG4値高値が持続している。
- 3、多臓器病変の合併を認める。

### ●寛解基準

- 1、甲状腺が形態的に正常あるいは萎縮している。
- 2、血清IgG4値が正常範囲。
- 3、多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

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、包括診断基準で確認 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎 (以下 AIP) 確認 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)

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	709	12.5	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	79925	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	7993	30	5	5.5	-	0	10	
6	74/F	0	6.4	-	0	0	6.4	-	-	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	70925	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 (Diabetes Therapy 2018)。

## 【β細胞機能】

### 75gOGTT

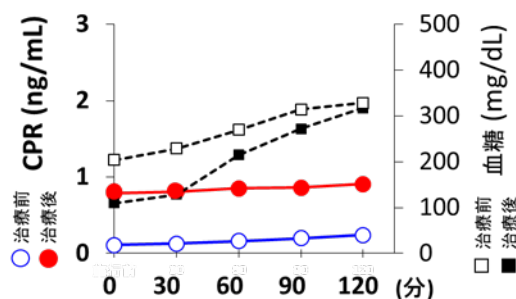


図 4) ステロイド治療前後における膵内分泌機能 (上段: β 細胞機能、下段: α 細胞機能)

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。

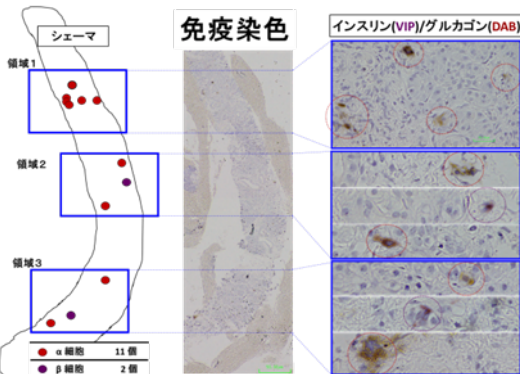


図 5) EUS-FNA 検体のインスリン/グルカゴン免疫二重染色

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。

## D. 考察

IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連甲状腺炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、前2者については論文化を行った。

各 IgG4 関連疾患病変（内分泌神経領域）について、重症度分類（案）を再検討し作成した。

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。また、 $\alpha \cdot \beta$  細胞機能回復の程度に違いを認める症例が存在することが示唆された。

## E. 結論

IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変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・回復を測れる可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takeshima K, Li Y, Kakudo K, Hirokawa M, Nishihara E, Shimatsu A, Takahashi Y, Akamizu T. Proposal of diagnostic criteria for IgG4-related thyroid disease. *Endocr J*. 2021 Jan 28;68(1):1-6.
- 2) Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, Akamizu T, Arima H. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J* 2020 Apr 28;67(4):373-378.
- 3) Takahashi Y. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune hypopituitarism: novel mechanistic insights. *Eur J Endocrinol*. 2020 Apr;182(4):R59-R66.

### 2. 学会発表

- 1) 竹島 健、稲垣優子、有安宏之、西 理宏、稲葉秀文、岩倉 浩、赤水尚史：甲状腺自己免疫が不妊治療に与える影響に関する前向き研究。第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月20日 - 8月31日 (Web 配信)
- 2) 栗本千晶、稲葉秀文、北原千愛、小瀬川真美、中尾友美、上田陽子、辻 智也、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、森田修平、古川安志、岩倉

浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺障害のバイオマーカー。第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月20日 - 8月31日 (Web 配信)

- 3) 竹島 健、稲垣優子、西 理宏、有安宏之、岩倉 浩、宇都宮智子、赤水尚史：TPOAb 抗体価上昇は不妊治療女性の流産リスク因子である。第63回日本甲状腺学会学術集会 2020年11月19日 - 12月15日 (Web 配信)
- 4) 西 伸幸、西 理宏、岸本祥平、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、石橋達也、森田修平、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：薬剤性膵炎をきたしたクローン病合併バセドウ病の1例。第30回臨床内分泌代謝 Update 2020年11月13 - 14日 (Web 配信)
- 5) 辻 智也、浦木進丞、竹島 健、古川安志、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、古田浩人、井下尚子、赤水尚史：甲状腺ホルモン不応症との鑑別に苦慮した TSH 産生腫瘍の1例。第30回臨床内分泌代謝 Update 2020年11月13 - 14日 (Web 配信)

## 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

(研究協力者)

河内 泉 (新潟大学脳研究所神経内科 講師)

豊田圭子 (東京慈恵会医科大学放射線医学講座)

島津 章 (国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター長)

高橋 裕 (奈良県立医科大学 糖尿病・内分泌内科学講座 教授)

竹島 健 (和歌山県立医科大学 内科学第一講座 助教)

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

日本人腎患者における2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準の検証：  
日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ(WG)による後方視的多施設研究

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院内科 部長  
研究協力者 長澤 将 東北大学病院 腎高血圧内分泌科 講師  
研究協力者 乳原善文 虎の門病院腎センター内科 部長  
研究協力者 谷口 義典 高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科 講師  
研究協力者 柳田素子 京都大学医学研究科腎臓内科学 教授  
研究協力者 中島 衡 医療法人・相生会

### 研究要旨

2019年にアメリカリウマチ学会(ACR)、ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)に承認されたIgG4 関連疾患(IgG4-RD)分類基準の診断能を日本人腎患者コホートで検証した。結果、感度 90.9%、特異度 98.0%、陽性的中率 98.0%、陰性的中率 90.7%であり、2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準は日本人 IgG4 関連腎臓病の診断に極めて有用であることが示された。

### A. 研究目的

2019年 IgG4-RD 分類基準の日本人の IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)診断における有用性を検討する。

### B. 研究方法

IgG4-RKD 診断基準 2020 作成のため日本腎学会 IgG4-RKD ワーキンググループ(WG)関連施設で後方視的に集積した105例(IgG4-RKD 55例、Mimicker 50例)を IgG4-RD 分類基準で IgG4-RD か否かに分類し、その結果をWGによる診断と比較した。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理  
研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順  
本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

### C. 研究結果

IgG4-RKD は Mimicker に比べ血清 IgG4 が高値で低補体血症、腎画像異常、腎外病変の頻度が高かった。腎生検は IgG4-RKD 92.7%、Mimicker 100%に施行さ

れ、腎間質の IgG4 陽性形質細胞浸潤は IgG4-RKD の 94.1%、Mimicker の 32.5%に認められた。IgG4-RD 分類基準を用いると除外基準により IgG4-RKD 55例中4例(7%)、Mimicker 50例中24例(48%)が除外された(IgG4-RKD ; 疾患特異抗体3、著明な好酸球増多1。Mimicker ; 発熱、ステロイド無効、疾患特異抗体、壊死性血管炎等)。残りの IgG4-RKD 51例中50例は、組織、免疫染色、腎外病変の各項目の総点数が20点以上で IgG4 関連疾患と分類された。Mimicker 26例では1例のみ IgG4 関連疾患と分類された(感度 90.9%、特異度 98.0%、陽性的中率 98.0%、陰性的中率 90.7%)。

### D. 考察

日本人 IgG4-RKD は血清 IgG4 がほぼ全例高値であり、また高率に腎外病変を伴う。腎画像異常、低補体血症も頻度が高く、結果 ACR/EULAR 分類基準では高得点となるものが多い。一方 IgG4-RKD の鑑別として重要な ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病などは除外基準できちんと除外されていた。今後日本以外での検証も必要である。

### E. 結論

2019 ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準は日本人の IgG4-RKD 診断に極めて有用である。

### F. 健康危険情報

なし



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H, Kawano M. Validation of the 2019 ACR/EULAR criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multicentre retrospective study by the IgG4-related kidney disease working group of the Japanese Society of Nephrology. Ann Rheum Dis. 2021;23:annrheumdis-2020-219510.

### 2. 学会発表

- 1) Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Tanigaki Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguti Y, Saito T, Nakashima H. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multi-center retrospective study by the IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) working group of the Japanese Society of Nephrology. EULAR 2020 e-congress 2020, 6, 5-9, 1
- 2) 佐伯敬子、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、山口裕、斉藤喬雄、中島衛、川野充弘。2019 ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準(IgG4-RD 分類基準)は日本人の IgG4 関連腎臓病診断に有用である。第 64 回日本腎臓学会学術総会 2021, 6, 18-20 (ハイブリッド開催), 横浜市 (発表予定)

## 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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)診断基準 2011 改訂版(2020)の作成  
-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループによる多施設研究

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師  
研究協力者 佐伯敬子 長岡赤十字病院内科 部長  
研究協力者 長澤 将 東北大学病院 腎高血圧内分泌科 講師  
研究協力者 乳原善文 虎の門病院腎センター内科 部長  
研究協力者 谷口 義典 高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科 講師  
研究協力者 柳田素子 京都大学医学研究科腎臓内科学 教授  
研究協力者 野村英樹 金沢大学附属病院総合診療科 診療科長  
研究協力者 中島 衡 医療法人・相生会

### 研究要旨

昨年度日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)ワーキンググループ(WG)は IgG4-RKD 診断基準 2011 版の検証を行い、特異度は優れるものの(90.0%)、感度が低い(72.7%)という結果を得た。感度が落ちる原因を分析した後改定案をいくつか作成し、その中で診断能が最も優れた案を IgG4-RKD 診断基準 2020 として発表した(感度 90.9%, 特異度 90.0%)。また日常診療に使いやすいように診断アルゴリズム 2020 も新たに作成した。

### A. 研究目的

昨年の検証結果より IgG4-RKD 診断基準 2011 は腎組織に花筈状線維化を欠く場合、組織学的に証明された腎外病変がないと possible (非 IgG4-RKD) に分類されてしまい、感度が低下する点などが課題として挙げられた。今回改訂版作成を目的とした。

### B. 研究方法

2011 版の課題について WG で各項目の修正や新たな項目追加の提案を行い、それぞれの変更を行った時の感度・特異度から陽性尤度比および陰性尤度比を算出し、最も診断性能に優れていたものを改訂版とする。(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

#### 1) 患者の個人情報・機密の保護と管理

研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

#### 2) インフォームド・コンセントの手順

本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

### C. 研究結果

修正案として A 案)花筈状線維化を組織項目からはずす、B 案) 腎組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤について、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40% “and/or” IgG4 陽性細胞 > 10/hpf、を “and” とする、が提案されたがいずれも 2011 版より劣るため却下した。C 案)腎外病変として組織で証明された病変以外に IgG4 関連疾患に特徴的な臨床・画像所見を追加する、についてはいくつかの組み合わせを検討した結果、1. 両側涙腺腫脹、2. 両側顎下腺腫脹、3. 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、4. 後腹膜線維症に合致する画像所見のいずれかがあった場合腎外病変あり、とする案が感度 90.9%、特異度 90.0%、陽性尤度比 9.09、陰性尤度比 0.10 と最も優れていたためそれを採用した。

(2011 版は各々 72.7%、90.0%、7.27、0.30)

### D. 考察

IgG4-RD の診断については 2019 年に ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準が発表され、IgG4-RD を強く示唆する臨床、画像所見が示された。IgG4-RKD の診断においても腎外病変の診断にあたり生検結果のみを重んじるのではなく、IgG4-RD に特徴的な臨床、画像所見を取り入れることにより特異度を落とさずに感度をあげることができた。

## E. 結論

新たな腎外病変の項目（臨床・画像所見）追加により IgG4-RKD 診断基準 2011 版より診断性能に優れた改訂版(2020 版)を作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Nomura H, Saito T, Nakashima H. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. Clin Exp Nephrol. 2021;25(2):99-109.
- 2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、野村英樹、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病診断基準 2020 (IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 改訂版). 日腎会誌 2021 ; 63 (2) : 187-197.

### 2. 学会発表

- 1) 佐伯敬子、川野充弘、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ(WG)による多施設研究. 第 64 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2020, 8, 17-9, 15 (WEB)
- 2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループによる多施設研究. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市
- 3) Kawano M, Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H. A revised version of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease 2011. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 Late breaking session 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市
- 4) 佐伯敬子、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2020 (2011 改訂版) : 日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループ (WG) 報告. 第 65 回日本

リウマチ学会総会、学術集会 2021, 4, 26-4, 28, (ハイブリッド開催) 神戸市 (発表予定)

## 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

## IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における2対以上の腺罹患の臨床的意義に関する研究

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 臨床教授  
研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

**研究要旨：** IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) において、2対以上の涙腺・大唾液腺の罹患は診断的価値の高い本疾患特異的な所見とされているが、同所見の有無による臨床的特徴の差異については明らかにされていない。今回我々は、IgG4-DS 患者における2対以上の腺罹患が臨床像に与える影響を明らかにするため、IgG4-DS 症例全体もしくは涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例において、2対以上の腺罹患の有無により各種診断時パラメーターや臨床経過中の再発について比較した。IgG4-DS 症例全体 (n=97) において、2対以上の罹患あり群 (n=44) は、なし群 (n=53) と比較し有意に罹患臓器数が多く、血清補体値が低かった。また、血清 IgG 値や IgG4-RD responder index が高値の傾向がみられた。一方で、他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 (n=33) においては、2対以上の罹患あり群 (n=14) となし群 (n=19) とで各パラメーターに有意な差異は認めなかった。以上の結果より、IgG4-DS において2対以上の腺罹患は、より多くの臓器が罹患することによる高疾患活動性と関連することが示唆された。

### A. 研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (以下、IgG4-DS) における2対以上の涙腺・大唾液腺の罹患が、本疾患患者の臨床像に与える影響を明らかにする。

### B. 研究方法

2004年1月から2018年12月までに当院でIgG4-DSと診断された97症例を対象とし、2対以上の腺罹患あり群となし群の2群における診断時パラメーター (年齢、性別、血清IgG値、血清IgE値、血清補体値、血清Cr値、自己抗体、好酸球数、罹患臓器、罹患臓器数、IgG4-RD responder index)、また臨床経過中の再燃の有無について比較した。

罹患臓器数や特定の臓器病変の存在が他のパラメーターに及ぼす影響を除くために、涙腺・唾液腺病変のみのIgG4-DS症例33例においても、同様に2対以上の腺罹患あり群となし群との比較を行った。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

### C. 研究結果

IgG4-DS患者97例の年齢の中央値は65歳、男性61.9% (60/97)であった。44例に2対以上の腺罹患を認めた。2対以上の罹患あり群 (n=44) となし

群 (n=53) の2群間で、罹患臓器数 (中央値 (四分位範囲): 3 (2, 5) vs. 2 (1, 4), P=0.010)、血清CH50、C3、C4値 (それぞれ43 (25, 53) vs. 53 (42, 60) U/mL, P=0.003, 82 (72, 96) vs. 98 (79, 111) mg/dL, P=0.018, 18 (7, 24) vs. 23 (16, 27) mg/dL, P=0.034) に有意差を認めた。また、血清IgG値 (2,124 (1,763, 3,408) vs. 1,924 (1,498, 2,406) mg/dL, P=0.075)、IgG4-RD responder index (15 (9, 18) vs. 12 (6, 17), P=0.050)、腎の罹患率 (30 vs. 13%, P=0.076) は2対以上の腺罹患あり群で高値の傾向であった。

他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみのIgG4-DS症例33例における同様の比較では、2対以上の腺罹患あり群 (n=14) となし群 (n=19) との間にはいずれのパラメーターにも有意差を認めなかった。

### D. 考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) において、2対以上の涙腺・大唾液腺の罹患は診断的価値の高い本疾患特異的な所見とされており、我が国のIgG4関連ミクリッツ病診断基準やACR/EULARのIgG4関連疾患分類基準に重要な診断項目として含まれている。しかしながら、同所見の有無による臨床像の差異については明らかにされていない。

今回我々はIgG4-DS症例の診断時、また臨床経過中の再燃などの各種パラメーターを評価した。2対以上の腺罹患あり群となし群とを比較したところ、前者は罹患臓器数が有意に多く、また血清補体値が有意に低値であり、全身的な疾患活動性が高いこと

が示唆された。

一方で、罹患臓器数や特定の臓器病変の存在の影響を除くために他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例において同様の比較を行ったところ、両群の各種パラメーターには有意な差を認めなかった。このことから、IgG4-DS 全例における 2 群比較で認められた差異は、罹患臓器数や腎などの特定の臓器病変の存在の影響があったのだと考えられる。

以上の結果より、2 対以上の腺罹患を有する IgG4-DS 症例は、より多くの臓器が罹患することにより全身的な疾患活動性が高く、適切な全身スクリーニングにより諸臓器の罹患の有無を評価する必要がある可能性が示唆された。

## E. 結論

2 対以上の腺罹患を有する IgG4-DS 症例は、より多くの臓器が罹患することにより全身的な疾患活動性が高い。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, Kawahara H, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Hara S, Ito K, Fujii H, Kawano M.  
Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. Mod Rheumatol. 2021 Feb 11:1-10. doi: 10.1080/14397595.2021.1878623. Online ahead of print.

### 2. 学会発表

- 1) Masahiro Konishi, Ichiro Mizushima, Hajime Sanada, Kazuyuki Suzuki, Akari Takeji, Satoshi Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano.  
Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. EULAR 2019. Madrid. Jun 12-15, 2019.

## 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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

2019ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患診断における  
疾患特異的自己抗体陽性の意義に関する研究

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 臨床教授  
研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

**研究要旨：**臨床試験や観察研究におけるより均一な対象者の選定を主な目的として、ACR/EULAR による IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 分類基準が 2019 年に公表された。同基準は極めて高い特異度 (97.8~99.2%) を示していたが、実臨床における同基準の精度、特に感度については十分検証されていない。今回我々は、専門医が診断を下した IgG4-RD 患者 162 例、mimicker 患者 130 例を対象に、2019 ACR/EULAR 分類基準の感度、特異度を算出した。また、偽陰性例の特徴について、IgG4-RD 群において群間比較、ロジスティック回帰分析を行った。ACR/EULAR 分類基準の感度は 72.8%、特異度は 100%であった。44 例の偽陰性例の中で、20 例は除外基準に抵触し、27 例は inclusion point が基準に満たなかった。真陽性例と比較し、偽陰性例は罹患臓器数が少なく、血清 IgG4 値が低く、生検率が低かった。年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析においても、IgG4-RD 例における真陽性には罹患臓器数 (OR 2.062,) と生検施行の有無 (OR 2.303) が有意に関連していた。18 例が疾患特異的自己抗体陽性のために除外基準に抵触したが、そのうち 2 例のみが自己抗体に関連した自己免疫疾患を発症した。疾患特異的自己抗体陽性の偽陰性例の臨床像は、真陽性例のものと差異を認めなかった。以上の結果より、日常臨床における同基準の優れた特異性が示された。疾患特異的自己抗体陽性は同基準の感度を下げる一因であったが、患者の臨床像への影響は小さく、日常臨床における診断に与える影響は限定的であることが示唆された。

## A. 研究目的

日常診療における 2019 ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 診断の精度を検証し、偽陰性例の特徴を明らかにする。

## B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RD 患者 162 例、mimicker 患者 130 例を対象に、2019 ACR/EULAR 分類基準の感度、特異度、またそれぞれの項目の充足度を算出した。mimicker 症例は、担当医の判断により血清 IgG4 値測定が行われ、血清 IgG4 > 105 mg/dL であり、かつ最終診断が非 IgG4-RD とされた症例とした。偽陰性例の特徴に関して、IgG4-RD 群において真陽性例と偽陰性例との群間比較を行った。また、ロジスティック回帰分析により真陽性例に関連する因子を探索した。

### (倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

## C. 研究結果

IgG4-RD 例、mimicker 例いずれも高齢 (中央値それぞれ 67 歳、60 歳) で男性優位 (それぞれ 67%、60%) であった。mimicker 例の最終診断は主に悪性腫瘍 (31 例)、血管炎 (6 例)、サルコイドーシス (5 例)、動脈瘤 (27 例) であった。

ACR/EULAR 分類基準の感度は 72.8%、特異度は 100%であった。44 例の偽陰性例の中で、20 例は除外基準に該当し、27 例は inclusion point が基準に満たなかった。真陽性例と比較し、偽陰性例は罹患臓器数が少なく、血清 IgG4 値、生検率が低かった。年齢・性別調整ロジスティック回帰分析においても、IgG4-RD 例における真陽性には罹患臓器数 (OR 2.062) と生検施行 (OR 2.303) が有意に関連していた。

18 例が疾患特異的自己抗体陽性により除外基準に該当したが、うち 2 例のみが自己抗体に関連した自己免疫疾患と診断された。17 例は Inclusion criteria score  $\geq 20$  であった。また、特異的自己抗体陽性 18 例の血清 IgG4 値、罹患臓器数や inclusion point は真陽性例のものと差異を認めなかった。

## D. 考察

2019 ACR/EULAR 分類基準の作成の際に、検証に用いられた2つのコホートでは感度が82.0~85.5%、特異度が97.8~99.2%であったと報告されており、極めて高い特異度を有する基準であった。この良好な特異度は、今回の日常臨床で診療する症例における検討においても同様であり、mimicker 症例は比較的血清 IgG4 値が高かったにもかかわらず、偽陽性例は認められなかった。単施設の検討ではあるが、日常臨床における本分類基準の優れた特異度が示唆される。

一方で、今回の検討における感度は72.8%であり、特異度と比較し劣っていた。偽陰性例は、既報と同様に罹患臓器数が少なく、生検施行の頻度が少ないという特徴を有していた。さらに今回の検討では、偽陰性例のうち疾患特異的自己抗体陽性により除外された症例の割合(41%)が既報(11%)より高く、感度を低下させた要因の一つであった。しかしながら、疾患特異的自己抗体陽性例のほとんどは抗体に対応する自己免疫疾患を発症せず、また分類基準の inclusion point も十分に高値であった。したがって、日常臨床における IgG4-RD 診断では、疾患特異的自己抗体陽性のみをもって必ずしもその診断を除外しなくてよいと考えられる。

今後は、多施設共同研究によるさらに多数例での検討が必要であると考えられた。

## E. 結論

IgG4-RD の 2019 ACR/EULAR 分類基準は日常臨床においても優れた特異性を有する。疾患特異的自己抗体陽性は本分類基準の感度を下げる一因であったが、患者の臨床像への影響は小さく、日常臨床における診断に与える影響は限定的なものと考えられる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ichiro Mizushima, Takahiro Yamano, Hiroyuki Kawahara, Shinya Hibino, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Hideki Nomura, Mitsuhiro Kawano. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 12:keaa783. doi: 10.1093/rheumatology/keaa783. Online ahead of print.

## 2. 学会発表

- 1) Ichiro Mizushima, Takahiro Yamano, Hiroyuki Kawahara, Shinya Hibino, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Hideki Nomura, Mitsuhiro Kawano. Positive disease specific autoantibodies lower diagnostic sensitivity but have little clinical significance in diagnosing IgG4-related disease using the 2019 ACR/EULAR classification criteria in daily clinical practice. EULAR 2020. E-Congress. Jun 3-6, 2017.

## 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

## IgG4 関連動脈周囲炎における動脈硬化の影響に関する研究

研究分担者 石坂信和 社会福祉法人同愛記念病院健診センター 部長・センター長

### 研究要旨

IgG4 関連動脈病変/動脈周囲炎の臓器別診断基準に基づき動脈病変を有する症例を集積し、生検が困難である、という動脈病変の特徴を考慮し、画像やバイオマーカーなどの非侵襲的な検索による所見と、診断の確度、臨床経過などの関連について調査を行っている。その結果、血中の炎症マーカーが、術後の経過と関連する可能性が示唆されている。動脈病変発症機転と動脈硬化ないしは、動脈の石灰化の関連についても検討を行っており、動脈周囲炎では8割強に罹患血管の血管壁石灰化を認めることや、臨床経過中に動脈周囲炎を発症したものの半数は、発症以前から動脈壁石灰化を認めていた、病態形成と動脈硬化の関連を示唆する所見が得られた。

### A. 研究目的

研究要旨にある通り、IgG4 関連動脈病変の実態や臨床経過について、さらに踏み込んだ知見を得るため、①IgG4 関連疾患(IgG4-RD)患者における動脈病変と、動脈硬化関連因子との関連、②IgG4 関連大動脈周囲炎における動脈瘤形成に関与する臨床的、画像的因子、③IgG4 関連大動脈瘤のステントグラフト治療後の臨床経過と術前後の血中炎症マーカーの関連④大動脈、冠動脈の動脈周囲炎の、FDG-PET などを用いた画像モダリティにおける所見の特徴などの点を明らかにすることをめざした。

### B. 研究方法

研究方法は、①2004年から2019年までに金沢諸附属病院でIgG4-RDと診断された130症例を対象とした検討で、診断時の動脈周囲炎の有無、観察期間中の新出、動脈硬化、瘤化、などの関連を検討した。

②初診時のMRI、超音波、FDG-PET検査の結果を集積し、経過観察により、瘤化するものをモニタリングする。③ステントグラフトで治療されたIgG4関連炎症性腹部大動脈瘤の症例を対象とし、術前後の血清MMP、炎症マーカー、大動脈周囲線維症および動脈瘤の直径を計測した。また、これらの結果をIgG4非関連の炎症性腹部大動脈瘤においても行った。

#### (倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

### C. 研究結果

①130例中男性39例女性5例にPAを認めた。動脈周囲炎なし群と比較し、動脈周囲炎あり群は有意に男性(39/44 vs 48/86,  $P < 0.001$ )、喫煙歴あり(35/43 vs 39/82,  $P < 0.001$ )の割合が高かった。年齢、性別で調整したロジスティック回帰分析でも男性(OR 5.838, 95%CI 2.056-16.580)、喫煙歴(OR 2.724, 95%CI 1.000-7.422)は有意にPAと関連していた。

動脈周囲炎あり群の84%に罹患血管の血管壁石灰化を認め、また64%の症例は非罹患部よりも罹患部血管において石灰化が高度であった。診断時以降の臨床経過中に動脈周囲炎を発症した10例のうち、5例はもともと動脈硬化性変化のみられていた部位にPAを発症していた。

動脈周囲炎あり群44例中9例に罹患血管の内腔拡大・瘤化を認めており、瘤化あり群は瘤化なし群と比較し、高血圧(78% vs 34%,  $P = 0.027$ )が有意に高頻度にみられていた。

②治療や臨床経過により、動脈周囲の軟部影が改善しても動脈経過増大するケースや、逆に、軟部影が改善が認められなくても、瘤径が増大しないケースがあることが明らかになった。今後、内弾性板や中弾性板の破壊がなければ動脈拡張はおきないかどうか、内弾性板や中弾性板が画像上把握する方法があるかどうか、などについて検討を重ねる。

③IgG4関連炎症性腹部大動脈瘤は、IgG4非関連のものと比較して、術前IL-6が高く、術後MMP-9が増加し、術後の動脈瘤の直径が拡大していることが明らかになった。また、IgG4関連炎症性腹部大動脈瘤のうち、血清IgG4値が増加傾向にあるものは、より大きな瘤径を示しており、術前MMP-9値、単球



および好酸球が高いこと、術後の MMP-9 値および IL-6 値の増加分が大きいかった。

#### D. 考察

IgG4 関連動脈周囲炎の罹患血管において、動脈硬化関連因子との関連や、非侵襲的臨床パラメータと長期予後の関連について未だ十分には検討されていない。

今回の検討では、動脈硬化が動脈病変の発症機転に、また、炎症性サイトカインや MMT が病変の進行に関与している可能性も示唆された。今回の検討は主に後ろ向き観察研究であるため、これらの因果関係については、今後の検討が必要である。

また、動脈硬化が目立たない病変や、炎症性サイトカインが低い例でも、病変が進展するものもあることから、これらのパラメータの予後予測能は限定的であるとも捉えられえ。そのため、IgG4 関連動脈病変の「原因」の解明により、形成・進展に直接関与する因子を明らかにすること、オミクス手法により、それらの直接関与する因子とパラレルに動くファクタやそのクラスタの分析を行う必要性は高いことが再確認されたともいえる。

#### E. 結論

IgG4 関連動脈周囲炎の発症・進展に関連する因子を解析し、動脈硬化、炎症性サイトカインなどがリストアップされた。一方、これらのマーカーの incremental な発症・進展に関する診断能の増加については、より詳細な解析が必要であり、CT 画像そのものや、外来での地道なフォローアップにまさる、あるいは少なくとも、それを改善するファクタの探索は、病態の本質の解明、オミクス分析などの手法が必要な可能性がある。

#### 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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の検討

研究分担者 松井 祥子 富山大学保健管理センター 教授  
研究分担者 半田知宏 京都大学大学院医学研究科呼吸不全先進医療講座 特定准教授

研究要旨

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 の特徴所見を示す呼吸器病変を集学的検討にて診断し、呼吸器疾患診断基準の問題点を抽出した。その結果、呼吸器疾患診断基準の確診例と集学的検討による診断とは、ほぼ一致する傾向にあったが、肺病変への IgG4 陽性細胞浸潤の程度の判断や、特徴的な病理所見である線維化や閉塞性静脈炎の解釈が難しい症例があり、それが診断結果に影響する可能性が示唆された。また新たに公表された ACR/EULAR 分類基準では、除外基準の段階で肺キャスルマン病の除外が難しいため、IgG4 関連疾患と診断される可能性も示唆された。今後はこれらの結果をふまえた呼吸器疾患診断基準の改訂を検討していく必要がある。

研究協力者：

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）  
源 誠二郎（大阪府立病院機構はびきの医療センターアレルギー内科）  
早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）  
蛇澤 晶（国保旭中央病院臨床病理科）

班外協力者：

小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがい、主研究施設（信州大学：4465、富山大学：26-459、京都大学：R0829-2）での倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 研究方法 1) の①②を満たす 29 症例の集学的検討による最終診断は、IgG4 関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）7 例、慢性線維化間質性肺炎 16 例、多中心性キャスルマン病（MCD）3 例、リウマチ関連間質性肺炎（RA-ILD）1 例、その他（IgG4 陽性細胞浸潤を伴う反応性病変）2 例、であった。

2-A) IgG4 関連呼吸器疾患診断基準

・29 例を呼吸器疾患診断基準に照合すると、確診 6 例、準確診 1 例、疑診 20 例、否定 2 例となった。確診例 6 例における集学的最終診断は、IgG4-RRD 5 例、肺癌合併の IgG4 陽性細胞浸潤を伴う反応性病変 1 例であった。

・一方、集学的検討により IgG4-RRD と診断された 7 症例を IgG4 関連呼吸器疾患診断基準に照合すると、確診症例は 5 例、準確診 1 例、疑診 1 例であった。

・慢性線維化間質性肺炎 16 例では、確診 0 例、疑診 14 例、除外 2 例に該当した。

・リウマチ関連間質性肺炎 1 例、MCD 3 例は疑診に該当した。

・その他の IgG4 反応を有する病変 2 例のうち 1 例（肺癌 + IgG4-RD の皮膚病変あり）は確診、もう 1 例は疑診に該当した。

2-B) ACR/EULAR 分類基準

29 症例を、ACR/EULAR 分類基準に照合すると、全例は肺におけるエントリー基準は見たすと判断さ

A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）との鑑別が困難な、血清 IgG4 高値で IgG4 陽性細胞浸潤を認める間質性肺疾患を募集して検討し、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の問題点を抽出することを目的とする。また新たな ACR/EULAR 分類基準<sup>1)</sup>も参考として用い、問題点を明確にする。

B. 研究方法

1) びまん性間質性肺疾患において、①血清 IgG4 高値 (>135mg/dL)、②外科的肺生検の組織で、IgG4 陽性細胞 >10/HPF、かつ IgG4 陽性細胞数/IgG 陽性細胞数 ≥40%（胸郭外 IgG4-RD の有無は問わない）条件を満たす症例を全国から募集し、研究対象となった 29 例について、臨床・画像・病理医ら 20 名以上による集学的な検討を行い、疾患の診断を確定した。

2) 1) で収集した 29 症例について、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準(2015)、および ACR/EULAR 分類基準(2020)を用いて検討し、各診断における問題点を抽出した。

れ、除外基準である特異的自己抗体陽性症例を除外すると、3例(SS-A, RNP, ANCA陽性例)が除外された。26例の中央値(四分位範囲)は、25.5(24, 30.5)点であった。20点未満の症例はMCD1例、IgG4反応性病変1例であった。

## D. 考察

IgG4関連疾患は全身の諸臓器に腫大、結節・肥厚性病変を認め、その病変にはリンパ球とIgG4陽性細胞浸潤が存在することが特徴である。しかし呼吸器病変の場合、肺自体が充実性臓器でないため、肥厚性病変(気管支や間質などの肥厚)の解釈が難しく、様々な程度の細胞浸潤を認める呼吸器病変の症例がIgG4関連呼吸器疾患として報告されていることを、前年度までの厚労班(岡崎班)にて報告した。今回の研究では、外科的生検にて得た肺検体の病理所見と臨床・画像所見を集学的に検討した最終診断を、呼吸器疾患診断基準や新たに公表されたACR/EULAR分類基準2020に照合して、それらの問題点を抽出した。

その結果、集学的検討による最終診断と呼吸器疾患診断基準の確診例はほぼ一致した。しかし肺単独症例の検討では、判断材料の肺生検部位の炎症所見が一様でないため、

- ・IgG4/IgG陽性細胞比の確定が困難
- ・閉塞性静脈炎や線維化所見の解釈の相違

などの理由により、集学的最終診断の意見が分かれることがあった。また、閉塞性静脈炎所見の存在により確定診断された症例でも、その後のステロイドによる治療反応性が良好ではない症例も認められた。したがって、今後の呼吸器疾患診断基準の改訂に際しては、臨床経過、ステロイド治療の反応性や病理所見の解釈などについての説明が必要と考えられた。

一方、今後は2020年に公表されたACR/EULAR分類基準を用いて診断した症例報告が予測される。しかし肺のMCDは、Exclusion criteriaの段階にて除外が困難なことが、分科会内にて議論された。今回の対象症例のMCD3例も、Exclusion criteriaで除外困難であり、3例中2例は最終的に20点以上のスコアを満たし、IgG4関連疾患と診断されてしまう結果となった。

今後は、これらの課題をふまえて呼吸器診断基準を再検討し、改訂案を考えていく必要があると考えられた。

## E. 結論

IgG4関連疾患包括診断基準2011の特徴を示す間質性呼吸器病変29症例を収集し、集学的検討にて呼吸器病変を診断した。またこれらを呼吸器疾患診断基準に照合した結果、呼吸器疾患診断基準の確診を満たしたものは、IgG4-RRD 5例、肺癌合併のIgG4陽性細胞浸潤を伴う反応性病変1例であった。一方、集学的検討にてIgG4関連呼吸器疾患と診断した7例は、IgG4関連呼吸器疾患診断基準にて、確診症例は6例、準確診1例であった。

血清IgG4高値でIgG4陽性細胞浸潤を認める呼吸器病変の診断確定は、包括診断基準やACR/EULAR分類基準では困難なことがあるため、現行の呼吸器診断基準を用いた方がよいと考えられた。しかしその場合も病理所見などの解釈に課題がみられたため、問題点を整理して呼吸器診断基準の改訂を検討していく必要があると考えられた。

血清IgG4高値でIgG4陽性細胞浸潤を認める呼吸器病変の診断確定は、包括診断基準やACR/EULAR分類基準では困難なことがあるため、現行の呼吸器診断基準を用いた方がよいと考えられた。しかしその場合も病理所見などの解釈に課題がみられたため、問題点を整理して呼吸器診断基準の改訂を検討していく必要があると考えられた。

## 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, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:77-87.

### 2. 学会発表

1) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii Y, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Iwasawa T, Johkoh T, Yoshizawa A, Terasaki Y, Hebisawa A, Takemura T, Kawabata Y, Hanaoka M, Ogura T. Seventeen cases of “IgG4-positive interstitial pneumonia” characterized by elevated serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cell infiltrations in the lungs. ERS international virtual congress 2020; 2020 Sept 7-9

## 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

## IgG4 関連肺疾患と形質細胞型キャッスルマン病の鑑別に関する研究 ～ mimicker 除外診断基準の検証 ～

研究分担者 岡山大学大学院保健学研究科 病態情報科学 佐藤 康晴（教授）

### 研究要旨

形質細胞型キャッスルマン病は、しばしば IgG4 関連疾患の診断基準を満たすことがある。しかし両者は治療法が異なるため、病理学的に鑑別することは重要である。そこで両者の鑑別指標を見出す目的で検討を行った。形質細胞型キャッスルマン病の肺病変（16例）と IgG4 関連肺疾患（7例）を対象として臨床病理学的に解析した。加えて本分科会で提唱した exclusion criteria for mimickers をもちいて validation を行った。その結果、形質細胞型キャッスルマン病の肺病変は全例除外され、IgG4 関連肺疾患は除外されなかった。したがって、本分科会で提唱した exclusion criteria は、mimicker の除外に有用であった。

### A. 研究目的

形質細胞型キャッスルマン病は、しばしば IgG4 関連疾患の診断基準を満たすことがある。IgG4 関連疾患はステロイドに反応を示すが、形質細胞型キャッスルマン病はステロイドに反応しない例が多い。そのため形質細胞型キャッスルマン病と IgG4 関連疾患を病理学的に鑑別することは重要である。

しかしながら、IgG4 関連肺疾患と診断されたにもかかわらず、ステロイドの効果が乏しく、最終的に形質細胞型キャッスルマンと診断が修正させることも少なくない。これは両者の病理学的特徴が類似しており、さらには IgG4 関連疾患の診断基準を容易に満たす形質細胞型キャッスルマン病が存在するためである。

そこで今回我々は、両者の鑑別の指標となる所見を見出す目的で臨床病理学的に解析した。

今回の症例をもちいて、本研究班の病理分科会で作成し論文発表した exclusion criteria for mimickers (*Pathol Int.* 2020 Apr 20. doi: 10.1111/pin.12932.) の検証を起こった。

### B. 研究方法

岡山大学（第二病理学）で診断された形質細胞型キャッスルマン病の肺病変 16 例と IgG4 関連肺疾患 7 例を対象とし、それぞれの臨床像、病理形態所見および免疫染色結果について評価を行った。

#### （倫理面への配慮）

岡山大学 IRB で承認を得ており、後ろ向き研究であるため患者への侵襲は伴わない。さらに使用したデータについても個人が特定できないように配慮している。

### C. 研究結果

病理形態学的には、形質細胞型キャッスルマン病は成熟型形質細胞のシート状増生を特徴としており、これに対して IgG4 関連肺疾患は幼弱から成熟型形質細胞の増生で小リンパ球や好酸球を伴っていた。これ以外には有意な形態学的な相違は認められなかった。

免疫組織学的には、IgA 陽性細胞数が形質細胞型キャッスルマン病で有意に高値を示していた。さらに IL-6 免疫染色では、形質細胞型キャッスルマン病が有意に強陽性を示していた。

臨床学的には、形質細胞型キャッスルマン病が有意に若年者に多く、肺の他にリンパ節病変を伴っており、その他に脾臓、皮膚、肝臓などがあり、IgG4 関連疾患では認められなかった。これに対して IgG4 関連肺疾患では、膵臓や唾液腺に病変を伴っており、明らかな有意差が認められた。

臨床検査データでは、形質細胞型キャッスルマン病は、有意差をもって血小板数、CRP 値、IgA が高値であった。なお、IgE 値には有意差は認められなかった。

これらの結果をもとに exclusion criteria for mimickers をもちいて validation を行った。その結果、形質細胞型キャッスルマン病の肺病変は全例で除外することが可能であった。これに対して、IgG4 関連肺疾患は exclusion criteria for mimickers によって除外されなかった。

### D. 考察

IgG4 関連疾患の mimicker として形質細胞型キャッスルマン病の存在が以前から指摘されていた。リンパ節病変においては、その鑑別基準が多く報告され

てきたが、肺病変については客観的な evidence は確立されていなかった。実際に IgG4 関連疾患と診断され、ステロイドを投与しても効果がなく、後に形質細胞型キャッスルマン病として診断されるケースも少なくない。実際に形質細胞型キャッスルマン病と診断され、ステロイドに抵抗を示す例では、IL-6 阻害剤が著効することが知られており、今回の study でも IL-6 阻害剤が効果を示していた。

形質細胞型キャッスルマン病は IL-6 の異常産生による病態であり、それに伴った臨床データ異常を呈する。感染を伴わない CRP の持続高値、IgA や IgM の上昇、血小板増多などがあり、これらは IgG4 関連疾患では認められない所見である。

我々の検討では、形質細胞型キャッスルマン病では IL-6 免疫染色で増生している形質細胞が強陽性を示すのに対して、IgG4 関連疾患では陰性または弱陽性であり、明らかに異なっていた。この所見は両者の鑑別に有用であると考えられた。さらに IgA 陽性細胞数の増加も鑑別に有用であった。

また病変分布も特徴的で、形質細胞型キャッスルマン病では肺とリンパ節がメインであり、それに続いて皮膚や脾臓などに病変が認められた。これに対して、IgG4 関連肺疾患では、肺とリンパ節以外に膵臓、唾液腺、涙腺といった IgG4 関連疾患に特徴的な臓器分布を示していた。

加えて形質細胞型キャッスルマン病は肺とリンパ節に限局する例が多いのに対して、IgG4 関連疾患では多くの他臓器病変を合併していた。この点も両者の鑑別をするうえで重要な所見の一つであると考えられる。

## E. 結論

形質細胞型キャッスルマン病の肺病変と IgG4 関連肺疾患は共通する部分も認められるが、形質細胞の増生パターン、IL-6 と IgA 免疫染色パターンは異なっていた。さらに臨床的には、CRP 値と IgA 値および罹患臓器の分布パターンも有意差が認められ、鑑別の指標として重要であると考えられた。

また、病理分科会で提唱した exclusion criteria for mimickers (*Pathol Int.* 2020 Apr 20. doi: 10.1111/pin.12932.) は、形質細胞型キャッスルマン病の肺病変を除外するのに有用であった。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Nishimura MF, Igawa T, Gion Y, Tomita S, Inoue D, Izumozaki A, Ubara Y, Nishimura Y, Yoshino T, Sato Y. Pulmonary manifestations

of plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: a clinicopathological study in comparison with IgG4-related disease. *J Pers Med.* 2020; 10, 269; doi:10.3390/jpm10040269

- 2) Satou A, Notohara K, Zen Y, Nakamura S, Yoshino T, Okazaki K, Sato Y. Clinicopathological differential diagnosis of IgG4-related disease: A historical overview and a proposal of the criteria for excluding mimickers of IgG4-related disease. *Pathol Int.* 2020 Apr 20. doi: 10.1111/pin.12932.

## 2. 学会発表

- 1) Midori Filiz Nishimura, Takuro Igawa, Tadashi Yoshino, Yasuharu Sato. Clinicopathological analysis of lung lesions in plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease and IgG4-related disease. 第109回日本病理学会総会 (令和2年7月1日~7月31日 Web開催)

## 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

## 自己免疫性膵炎患者の cine-dynamic MRI を用いた 治療前後の膵液流の評価に関する研究

研究分担者 岩崎栄典 慶應義塾大学医学部 消化器内科 (専任講師)

### 研究要旨

自己免疫性膵炎 (Autoimmune pancreatitis) の外分泌機能を、cine-dynamic MRI によるインバージョンリカバリー (IR) パルスを用いた膵液流の計測を用いて評価した。自己免疫性膵炎患者において無症候性の低下した膵外分泌能低下がステロイド治療により優位に膵液流の改善が示された。

### A. 研究目的

自己免疫性膵炎 (AIP) 患者における膵内外分泌機能への影響とステロイド治療による改善が報告されている (Gastroenterology 138, 1988-, 2010)、また、治療による膵萎縮と糖尿病との関連も報告されている。膵外分泌能の評価について、空間選択的インバージョンリカバリー (IR) パルスを用いた cine dynamic MRCP (cine-MRI) を利用した膵液流の測定の有用性が報告されている (Am J Roentgenol, 202 2014, 1022; J Magn Reson Imaging, 42, 2015, 1266)。そこで、AIP 患者における膵外分泌能と膵萎縮について cine-MRI を用いて評価した。

### B. 研究方法

当院で 2016 年～2019 年にステロイド治療を導入した症例を対象とした。cine-MRI の撮像方法は、既報の通りに膵頭部の主膵管の信号を抑制して欠損像として描出し、膵液の流出があった際には高信号として描出されるよう設定した。4 秒間で 1 回の撮像を 15 秒間隔で繰り返し、5 分間で 20 回の連続撮像を行った。評価する項目は、膵液の流入が描出された回数 (Frequency) と膵液の流入距離を 5 段階に分類した Secretion grade (0-4) の平均値とした。同一症例のステロイド治療開始前後での数値変化を比較した。

(倫理面への配慮)

同意の得られた成人患者を対象とし、院内倫理委員会の承認を得ている。(承認番号 20150246、UMIN20620)

### C. 研究結果

15 症例 (男性 11 人、平均 57.4 歳) において治療前後に cine-dynamic MRI を用いて評価し得た。全例 PSL 0.5 mg/kg で導入した。PSL 治療後の維持量となった時点において、膵体部の短径は  $20.3 \pm 7.4$  mm から  $11.6 \pm 4.0$  mm (-41.6%) へ有意に縮小し腫大は改善した ( $p < 0.001$ )。cine-MRI の所見として、

Frequency は  $8.4 \pm 5.6$  から  $17.1 \pm 3.2$  ( $p < 0.001$ ) に、Secretion grade は  $0.66 \pm 0.46$  から  $1.67 \pm 0.75$  ( $p < 0.001$ ) に改善した。また、PSL 治療後に糖尿病に対する薬物治療を要する症例 ( $n=9$ ) においては非糖尿病症例 ( $n=6$ ) に比較して PSL 治療後の膵体部短径が優位に縮小した ( $p=0.016$ )。

### D. 考察

cine-MRCP を用いることで、AIP の外分泌機能を膵液流の半定量化することで評価することが可能となった。慢性膵炎と異なり AIP ではステロイド治療による炎症の改善により外分泌機能が改善することも示された。MRCP による膵液流は本当に外分泌機能と完全に一致するかについては、膵液の組成が患者によって異なることや、膵管狭細や腫瘍のある症例、IPMN などの粘液がある症例では利用できないなど制限があり、今後の一般化に向けて検討すべき点は多いと考えられる。

### E. 結論

空間選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP による自己免疫性膵炎外分泌能の病勢評価は、いまだ検討の余地はあるものの、有用である可能性が示唆された。今後はさらなる症例を集積し、実臨床への応用を検討したい。

### F. 健康危険情報

とくになし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Abe, K.; Kitago, M.; Masugi, Y.; Iwasaki, E.; Yagi, H.; Abe, Y.; Hasegawa, Y.; Fukuhara, S.; Hori, S.; Tanaka, M.; et al.

Indication for resection and possibility of observation for intraductal papillary mucinous neoplasm with high-risk stigmata. *Pancreatology* 2021

- 2) Kojima, H.; Kitago, M.; Iwasaki, E.; Masugi, Y.; Matsusaka, Y.; Yagi, H.; Abe, Y.; Hasegawa, Y.; Hori, S.; Tanaka, M.; et al. Peritoneal dissemination of pancreatic cancer caused by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: A case report and literature review. *World J. Gastroenterol.* 2021, 27
- 3) 瀧本洋一, 岩崎栄典【進化するEUS】コンベックス走査式EUSの標準的描出法 Tips and tricks. *消化器内視鏡* 2020, 32, 1684-
- 4) Notohara, K.; Kamisawa, T.; Kanno, A.; Naitoh, I.; Iwasaki, E.; Shimizu, K.; Kuraishi, Y.; Motoya, M.; Kodama, Y.; Kasashima, S.; et al. Efficacy and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts. *Pancreatology* 2020, 20, 834-843,
- 5) Notohara, K.; Kamisawa, T.; Fukushima, N.; Furukawa, T.; Tajiri, T.; Yamaguchi, H.; Aishima, S.; Fukumura, Y.; Hirabayashi, K.; Iwasaki, E.; et al. Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathol. Int.* 2020, 70, 699-711,
- 6) Yamamoto, K.; Iwasaki, E.; Itoi, T. Insights and updates on endoscopic papillectomy. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 14, 435-444.
- 7) Notohara, K.; Kamisawa, T.; Kanno, A.; Naitoh, I.; Iwasaki, E.; Shimizu, K.; Kuraishi, Y.; Motoya, M.; Kodama, Y.; Kasashima, S.; et al. Efficacy and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts. *Pancreatology* 2020, 20, 834-843,
- 8) Notohara, K.; Kamisawa, T.; Fukushima, N.; Furukawa, T.; Tajiri, T.; Yamaguchi, H.; Aishima, S.; Fukumura, Y.; Hirabayashi, K.; Iwasaki, E.; et al. Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathol. Int.* 2020, 70, 699-711,
- 9) Hirota, M.; Shimosegawa, T.; Kitamura, K.; Takeda, K.; Takeyama, Y.; Mayumi, T.; Ito, T.; Takenaka, M.; Iwasaki, E.; Sawano, H.; et al. Continuous regional arterial infusion versus intravenous administration of the protease inhibitor nafamostat mesilate for predicted severe acute pancreatitis: a multicenter, randomized, open-label, phase 2 trial. *J. Gastroenterol.* 2020, 55, 342-352
- 10) Fukuhara, S.; Kato, M.; Iwasaki, E.; Machida, Y.; Tamagawa, H.; Kawasaki, S.; Sasaki, M.; Kiguchi, Y.; Takatori, Y.; Matsuura, N.; et al. External drainage of bile and pancreatic juice after endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm: Feasibility study (with video). *Dig. Endosc.* 2020, 1-8,
- 11) Horibe, M.; Iwasaki, E.; Nakagawa, A.; Matsuzaki, J.; Minami, K.; Machida, Y.; Tamagawa, H.; Takimoto, Y.; Ueda, M.; Katayama, T.; et al. Efficacy and safety of immediate oral intake in patients with mild acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2020, 74
- 12) Minami, K.; Horibe, M.; Sanui, M.; Sasaki, M.; Iwasaki, E.; Sawano, H.; Goto, T.; Ikeura, T.; Takeda, T.; Oda, T.; et al. The Effect of an Invasive Strategy for Treating Pancreatic Necrosis on Mortality: a Retrospective Multicenter Cohort Study. *J. Gastrointest. Surg.* 2020, 24, 2037-2045
- 13) Fukuhara, S.; Kato, M.; Iwasaki, E.; Machida, Y.; Tamagawa, H.; Kawasaki, S.; Sasaki, M.; Kiguchi, Y.; Takatori, Y.; Matsuura, N.; et al. External drainage of bile and pancreatic juice after endoscopic submucosal dissection for duodenal neoplasm: A feasibility study (with video); 2020;
- 14) Katayama, T.; Iwasaki, E.; Minami, K.; Fukuhara, S.; Kanai, T. Transient hypotension during endoscopic resection of gangliocytic paraganglioma with ampullary involvement. *VideoGIE* 2020, 5, 26-28,
- 15) Horibe, M.; Iwasaki, E.; Bazerbachi, F.; Kaneko, T.; Matsuzaki, J.; Minami, K.; Masaoka, T.; Hosoe, N.; Ogura, Y.; Namiki, S.; et al. The Horibe GI bleeding prediction score: a simple score for triage decision-making in patients with suspected upper GI bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 2020,
- 16) Yasuda, H.; Horibe, M.; Sanui, M.; Sasaki, M.; Suzuki, N.; Sawano, H.; Goto, T.;

- Ikeura, T.; Takeda, T.; Oda, T.; et al.  
Etiology and mortality in severe acute  
pancreatitis: A multicenter study in Japan.  
Pancreatology 2020, 20, 307-317,
- 17) Horibe, M.; Iwasaki, E.; Nakagawa, A.;  
Matsuzaki, J.; Minami, K.; Machida, Y.;  
Tamagawa, H.; Takimoto, Y.; Ueda, M.;  
Katayama, T.; et al. Efficacy and safety of  
immediate oral intake in patients with mild  
acute pancreatitis: A randomized controlled  
trial. Nutrition 2020, 74, 110724
- 18) Iwasaki, E.; Minami, K.; Itoi, T.;  
Yamamoto, K.; Tsuji, S.; Sofuni, A.;  
Tsuchiya, T.; Tanaka, R.; Tonozuka, R.;  
Machida, Y.; et al. Impact of electrical  
pulse cut mode during endoscopic  
papillectomy: Pilot randomized clinical  
trial. Dig. Endosc. 2020, 32, 127-135
- 19) 岩崎 栄典, 鳥海 史樹, 大平 正典, 前田 祐助,  
上田 真裕, 金井 隆典【肝胆膵における結石診  
療のベストプラクティス】胆嚢結石症 胆道消  
化管瘻 Bilioenteric fistula の病態と治療  
Bouveret 症候群と合わせて 肝胆膵 81 313-318
- 20) Iwasaki E., Fukuhara S, Horibe M, Kawasaki  
S, Seino T, Takimoto Y, Tamagawa H, Machida  
Y, Kayashima A, Noda M, Hayashi H, Kanai T.  
Endoscopic Ultrasound-Guided Sampling for  
Personalized Pancreatic Cancer Treatment.  
Diagnostics (Basel) 2021 Mar 8;11(3):469.
- 21) 岡崎和一、岩崎栄典他自己免疫性膵炎診療ガイ  
ドライン2020 膵臓 35(6) 465-550, 2020
- 22) 正宗敦、多田稔、北村勝哉、岩崎栄典【急性膵  
炎診療 up-to-date】今日の急性膵炎診療, 肝胆  
膵 82(1) 13-24, 2021

## 2. 学会発表

- 1) Eisuke Iwasaki, Seiichiro Fukuhara,  
Takanori Kanai. Endoscopic papillectomy -  
tips and tricks. International session  
symposium 10, JDDW2020.
- 2) 岩崎栄典、堀部昌靖、金井隆典 重症膵炎発症  
24 時間以内の経腸栄養開始の治療効果: 多施設  
後ろ向き研究 W9-3、JDDW2020.

## 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



## IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂に関する作業報告書

研究分担者 梅原 久範 市立長浜病院副病院長

### 研究要旨

IgG4-RD 国際統一分類基準の制定に伴い本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂が必要となった。そのため、ワーキンググループを結成し、改訂作業に着手した。班会議およびメール討論により、The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD を作成し、Modern Rheumatology 誌に発表した。また、本邦での周知のために、特別寄稿：2020年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 —The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD—を内科学会雑誌に発表した。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD: IgG4-related disease)は、血清 IgG4 で 21 世紀に正に本邦から発信された疾患概念である。この疾患が広く世界に認知されるようになったのは、2009 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業で 2 つの研究班(金沢医科大学 梅原班、関西医科大学 岡崎班)が専門領域の壁を取り除き、正にオールジャパン体制で「IgG4-RD 包括診断基準 2011」を世界で初めて発表したことによる。これまでの多くの IgG4 関連疾患の症例報告や研究論文は、この診断基準に添って行われたものである。一方、2019 年 9 月に、アメリカリウマチ学会 (ACR)、ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) 両学会から承認される形で、世界統一の基準として、The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria が公表された。それを受け、本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準が世界の趨勢と齟齬を生じないように見直す必要が生じた。

### B. 研究方法

#### 包括診断基準改訂ワーキンググループ

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に病変が生じ得る。そのため、領域を超えた経験や知識の修得が必要である。当 IgG4 関連疾患研究班は、領域ごとに消化器、ミクリツ、眼疾患、呼吸器、循環器、腎臓、内分泌、病理の 8 分科会が組織されている。全身性疾患である IgG4 関連疾患の診断基準改訂のために、各分科会のリーダーを中心にワーキンググループを結成した。これまでのエビデンスをもとに、全体班会議で討論を行い改訂作業に取りかかった。また、その適正に関して日本内科学会、日本リウマチ学会、日本消化器病学会、日本腎臓学会、日本シェーグレン症候群学会、日本 IgG4 関連疾患学会にパブリックコメントを求め、倫理面への配慮を行なった上で公表した。

### C. 研究結果

#### 「2019 改訂 IgG4-RD 包括診断基準」

新たに公表された The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD

Classification Criteria を詳細に検討し、当ワーキンググループ内で IgG4 関連疾患包括診断基準の項目を詳細に再検討した。

#### 1. 血清 IgG4 値 > 135mg/dl について

Classification criteria では、IgG4 のカットオフ値を、正常値の倍数で表示しているが、その根拠となるエビデンスがない。本邦の包括診断基準では、腎臓学会で承認されている 135mg/dl 以上を踏襲することとした。

#### 2. 病理診断項目について

a) IgG4 関連疾患に特徴的な病理像である、花筵様線維化と血栓性静脈炎を独立の診断項目とした。その上で病理 3 項目中、2 項目を満たす事を病理所見陽性とした。

b) IgG4/IgG 比 > 40% について

眼科領域では、IgG4 関連疾患と眼腫瘍との鑑別には IgG4 > 50% が適切であると報告されている。また、甲状腺疾患では、感度・特異度の面から 30% 以上が適切であると言われている。一方で、腎臓領域では、10% 程度しか IgG4 陽性細胞を示さない症例が 1 割程度存在すると報告されている。結局、各臓器で最適比が異なるために、その判断は臓器別診断基準に委ねる事とした。包括診断基準では IgG4/IgG 比 > 40% を踏襲することとした。

c) 同様に、IgG4 陽性細胞数 > 10/HPF に関して、腎臓、甲状腺、脾臓など針生検が主体の臓器と、耳下腺・顎下腺、リンパ節の様に摘出が主体の臓器では、明らかに IgG4 陽性細胞数は異なる。従って、採取方法や臓器の相違については考慮せず、IgG4 陽性細胞数 > 10/HPF を踏襲した。

#### 3. 臓器別診断基準について

包括診断基準では、正確診群または疑診群と判定された症例を詳細に検討できる臓器別診断基準として、IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎お

よび後腹膜線維症診断基準が新たに公表された。これを加え、自己免疫性膵炎診断基準、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準、IgG4 関連腎臓病診断基準、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準、IgG4 関連眼疾患診断基準、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の7つを臓器別診断基準として明記した。

#### 4. 除外診断について

- a) 従来の Wegner 肉芽腫症を多発血管炎性肉芽腫症に、Churg-Strauss 症候群を好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と改めた。
- b) また、IgG4 関連疾患類似病態を除外するために高熱、高 CRP および好中球増多症に注意を要する事を明記した。

#### D. 考察

本邦の IgG4 関連疾患解析の実績と概念を継承しつつ、今後、世界的に使用されると予測される The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria と矛盾が生じない改訂を行った。今後、Classification Criteria が IgG4-RD の診断に広く用いられる可能性があるが、その作成の基礎となったのは、これまで日本が成し遂げて来た研究成果と IgG4 関連疾患包括診断基準であることを改めて確信した。今回の改訂により、IgG4 関連疾患の診断効率が向上するものと判断する。

#### E. 結論

「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂が必要となった。そのため、ワーキンググループを結成し、改訂作業に着手した。班会議およびメール討論により、The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD を作成し、Modern Rheumatology 誌に発表した。また、本邦での周知のために、特別寄稿：2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 —The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD—を内科学会雑誌に発表した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021 Jan 28:1-10. doi:

10. 1080/14397595. 2020. 1859710.

#### 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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

## IgG4 関連疾患全国調査に関する研究

研究分担者 内田一茂 高知大学医学部医学科 消化器内科 (教授)  
石川秀樹 京都府立医科大学 分子標的癌予防医学 (特任教授)  
研究協力者 中村好一 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 (教授)  
松原優里 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門 (助教)  
池浦 司 関西医科大学医学部医学科 消化器・肝臓内科 (講師)  
岡崎和一 関西医科大学 香里病院 (病院長)

### 研究要旨

IgG4 関連疾患の患者数は、その疾患の認知度の上昇とともに増加していることが予想されるが正確な数は把握できていない。そのために、本研究班では前研究班に引き続き全国調査を行うこととした。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患に対する全国調査は2009年に行われ、Mikulicz病は、4304人(95%信頼区間3360-5048人)、IgG4 関連後腹膜線維症は、272人(95%信頼区間264-306人)、IgG4 関連腎症は、57人(95%信頼区間47-66人)、IgG4 関連肺疾患は、354人(95%信頼区間283-424人)、IgG4 関連リンパ節腫大は、203人(95%信頼区間187-240人)であった。同時期に行われた自己免疫性膵炎の全国調査では、年間受療者数は、2790人と推計されていたことと合わせて、IgG4 関連疾患は、7899人で約8000人と報告した。その後、本疾患の認知度はあがり、自己免疫性膵炎だけでなく IgG4 関連癌疾患、IgG4 関連呼吸器疾患、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という診断基準が発表されてきた。自己免疫性膵炎は、全国調査の重ねるごとに年間受療者数は増加しており、2002年の第一回全国調査では1700人だったものが2016年の全国調査では13436人と回を重ねるごとに増加している。そこで前研究班に引き続き IgG4 関連疾患の全国調査を開始した。

### B. 研究方法

2018年1月1日から2018年12月31日までの間に包括診断基準(確定診断群、準確定群)および臨床個人調査票の診断基準によって IgG4 関連涙腺唾液腺炎とされた患者を対象とした。  
「全国疫学調査マニュアル」に従い、過去1年間の全患者(入院・外来、新規・再来の総て)を対象として、患者数把握を目的とした一次調査を行った。  
内科、リウマチ科、耳鼻科、歯科口腔外科を対象診療科とした。大学病院、500床以上の病院、特別階層病院(市立長浜病院リウマチ膠原病内科、JCHO 諫早総合病院リウマチ科、札幌禎心会病院 聴覚・めまい医療センター)は100%の抽出率、400床以上499床未満

の層は80%、300床以上399床以下の層は40%、200床以上299床以下を20%、100病床以上199床以下を10%、100床未満を5%とし、全体で20%の抽出率とする。これらは、自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門にて抽出作業を行った。

### (倫理面への配慮)

研究は前班長の所属する関西医科大学にて倫理審査を受け、調査は前研究班の時代に行われた。患者数把握のための人数に関する一次調査のため、人権擁護上の特段の配慮の必要性はなく、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性は生じない。

### C. 研究結果

施設数は、11047施設。抽出数は3041施設、抽出率は27.5%。回答施設数は1862施設、回答率は61.2%であった。  
臨床個人票診断基準で診断されたものは1830人、包括診断基準での確定診断数は2711人、準確定数は528人、包括診断基準において確定もしくは準確定となった方は3,140人でした。

### D. 考察

今後は回答施設に対し2次調査を行うとともに、診断基準の作成されている IgG4 関連呼吸器疾患、IgG4 関連腎臓病の一次調査を行う予定である。

### E. 結論

IgG4 関連涙腺唾液腺炎の患者数把握のため、一次調査を行った。

### F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Floreani A, Okazaki K, Uchida K, Gershwin ME. IgG4-related disease: Changing epidemiology and new thoughts on a multisystem disease. J Transl Autoimmun. 2020 Dec 19;4:100074. doi: 10.1016/j.jtauto.2020.100074. eCollection 2021.
- 2) Ito T, Tanaka T, Nakamaru K, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ando Y, Ikeura T, Fukui T, Uchida K, Nishio A, Okazaki K. Interleukin-35 promotes the differentiation of regulatory T cells and suppresses Th2 response in IgG4-related type 1 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2020 Aug;55(8):789-799. doi: 10.1007/s00535-020-01689-5.
- 3) Nakamaru K, Tomiyama T, Kobayashi S, Ikemune M, Tsukuda S, Ito T, Tanaka T, Yamaguchi T, Ando Y, Ikeura T, Fukui T, Nishio A, Takaoka M, Uchida K, Leung PSC, Gershwin ME, Okazaki K. Extracellular vesicles microRNA analysis in type 1 autoimmune pancreatitis: Increased expression of microRNA-21. Pancreatology. 2020 Apr;20(3):318-324. doi: 10.1016/j.pan.2020.02.012.
- 4) Tsukuda S, Ikeura T, Ito T, Nakamaru K, Masuda M, Hori Y, Ikemune M, Yanagawa M, Tanaka T, Tomiyama T, Yamaguchi T, Ando Y, Uchida K, Fukui T, Nishio A, Terasawa R, Tanigawa N, Okazaki K. Clinical implications of elevated serum interleukin-6 in IgG4-related disease. PLoS One. 2020 Jan 17;15(1):e0227479. doi: 10.1371/journal.pone.0227479. eCollection 2020.
- 5) Masamune A, Kikuta K, Hamada S, Tsuji I, Takeyama Y, Shimosegawa T, Okazaki K; Collaborators. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol. 2020 Apr;55(4):462-470. doi: 10.1007/s00535-019-01658-7.

### 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

令和2年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
分担研究報告書

EUS-FNAによる1型自己免疫性膵炎の病理組織診断についての多施設共同研究  
—病理医による自己免疫性膵炎生検組織の正診能、ならびに膵癌との鑑別能の検証—

研究分担者 能登原憲司 倉敷中央病院病理診断科 主任部長  
共同研究者 神澤 輝美 (都立駒込病院)、岩崎 栄典 (慶應義塾大学 消化器内科)、  
菅野 敦 (東北大学病院 消化器内科、自治医科大学病院 消化器・肝臓内科)、  
窪田 賢輔 (横浜市立大学 がん総合医科学)、倉石 康弘 (信州大学 内科学第二教室)、  
児玉 裕三 (神戸大学 消化器内科)、阪上 順一 (京都府立医科大学 消化器内科学、福知山市民病院)、  
清水 京子 (東京女子医科大学 消化器内科学)、内藤 格 (名古屋市立大学 消化器・代謝内科学)、  
仲瀬 裕志 (札幌医科大学 消化器内科)、西野 隆義 (東京女子医科大学八千代医療センター)、  
本谷 雅代 (札幌医科大学 消化器内科)、川 茂幸 (松本歯科大学 内科学)、  
上原 剛 (信州大学 病態解析診断学)、笠島 里美 (金沢大学医薬保健研究域病態検査学)、  
相島 慎一 (佐賀大学 診断病理学分野)、大池 信之 (昭和大学藤が丘病院 臨床病理診断科)、  
川島 篤弘 (金沢医療センター 病理診断科)、小嶋 基寛 (国立がん研究センター東病院)、  
田尻 琢磨 (東海大学八王子病院 病理診断科)、内藤 嘉紀 (久留米大学病院 病理診断科・病理部)、  
平林 健一 (東海大学 病理診断学)、福嶋 敬宜 (自治医科大学 病理学講座)、  
福村 由紀 (順天堂大学 人体病理病態学講座)、古川 徹 (東北大学 病理形態学分野)、  
三橋 智子 (北海道大学病院 病理診断科)、山口 浩 (埼玉医科大学 病理学)、  
池浦 司 (関西医科大学内科学第三講座)、岡崎 和一 (関西医科大学 香里病院)

## 研究要旨

超音波内視鏡下穿刺生検術 (EUS-FNB) で採取された生検組織について、病理医による自己免疫性膵炎 (AIP) 正診能や AIP と膵癌の鑑別能を検証したデータはほとんどない。そこで 20 名の病理医 (膵専門医 7 名、IgG4 関連疾患専門医 2 名、その他の病理専門医 11 名) による interobserver study を行い、あわせて「AIP の生検診断のためのガイドンス」の有用性を検証した。本研究で班員から集積した標本をバーチャルスライドにして使用した。診断者は第 1 ステップとして、41 症例について膵癌か非腫瘍性疾患かを、そののちに第 2 ステップとして AIP の診断、組織所見 (花筵状線維化、閉塞性静脈炎、膵管病変、多数の IgG4 陽性細胞) の有無を回答した。さらに、「AIP の生検診断のためのガイドンス」を参照したのちに同様の評価を行った (第 2 回評価)。膵癌と非腫瘍の鑑別については  $\kappa$  値が膵専門医で第 1 回 0.886、第 2 回 0.958、その他の病理医グループで第 1 回 0.750、第 2 回 0.815 と良好で、第 2 回ではいずれも成績が向上した。花筵状線維化、閉塞性静脈炎、膵管病変についての  $\kappa$  値は slight~fair agreement で、第 2 回でも成績は向上しなかったが、花筵状線維化の中央診断との一致率は第 2 回で向上した。本検討により膵癌生検診断の高い精度が確認できたが、AIP の組織所見については病理医間での一致は不良であった。「AIP の生検診断のためのガイドンス」は、acinar-ductal metaplasia を癌と誤認することを防ぎ、花筵状線維化の中央診断との一致率を向上させる点で有用である。

## A. 研究目的

超音波内視鏡下穿刺生検術 (EUS-FNB) による組織採取が可能となり、自己免疫性膵炎 (AIP) の生検診断が現実のものとなりつつある。AIP は特徴的な組織像を示すことから、生検による AIP の診断、さらに臨床的に鑑別が困難な膵癌との組織学的鑑別に期待が寄せられている。しかしながら、AIP の生検組織診断は容易でなく、膵癌との鑑別においても acinar-ductal metaplasia (ADM) が問題になることが認識され、我々は昨年度、「自己免疫性膵炎の生検診断のた

めのガイドンス」を作成し、本年度公表した (Notohara K. Pathol Int 70: 699-711, 2020)。本ガイドンスの有用性については昨年度、膵病理、あるいは IgG4 関連疾患を専門とする病理医を対象として検証したが、1) 実際に必要となる一般の病理医を対象とした検証ではないこと、2) 検証後にガイドンスの微修正を行い、最終版での検証はできなかったことが問題として残った。そこで、新たに若い病理専門医の参加を得て、病理医間での AIP の組織学的評価の再現性、ならびに膵癌との鑑別能を検証するとともに、「自己免

疫性膵炎の生検診断のためのガイドンス」の有用性を確かめることを目的に interobserver study を行った。

## B. 研究方法

昨年度作成したバーチャルスライドを用いて、異なる診断者による interobserver study を追加し、最終的な解析を行った。以下は昨年度の報告書にも記載した内容であるが、バーチャルスライドは、当研究班班員、ならびに日本膵臓学会膵炎調査研究委員会自己免疫性膵炎分科会の委員から集積した、EUS-FNB により良好な組織採取ができた膵癌（画像所見、臨床経過から間違いのない症例）ならびに非腫瘍性膵疾患（臨床経過を含めて膵癌が否定された症例。結果的には大部分が AIP 確診例）の生検標本から作成した。組織標本の長さをバーチャルスライド上で測定し、長いものから順に膵癌 42 例、非腫瘍性疾患 40 例を選択した。Interobserver study はガイドンス参照前（第 1 回）、後（第 2 回）の 2 回行ったが、1 回目では長さの順が奇数番の症例を、2 回目では偶数番を用いた。1 回目、2 回目とも、症例数は膵癌 21 例、非腫瘍 20 例で、観察者は無作為に配列した症例について、第 1 ステップでは HE 標本のみで膵癌か非腫瘍かを、完了後に行われる第 2 ステップでは特殊染色（弾性線維染色、IgG4 染色をバーチャルスライドで供覧、IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 陽性細胞比は数値で提供）を評価して病理診断、AIP の可能性、代表的所見（花筈状線維化、閉塞性静脈炎、膵管病変、多数の IgG4 陽性細胞）の有無を回答した。

評価者は、グループ A: 膵を専門とする病理医 7 名、グループ B: IgG4 関連疾患を専門とする病理医 2 名、グループ C: 膵を専門としない一般の病理医 11 名（膵専門医の施設、あるいは中四国地区の大学とその関連施設の中から、専門医資格を有し、経験年数 10 年以内の病理医を 1 名ずつセレクト。膵を専門としている病理医は除外）の、合計 20 名である。本年度はグループ C のデータを集積し、最終的な解析を行った。解析にあたっては、第 1 ステップではグループ A を専門家、グループ B, C をその他に、第 2 ステップではグループ A, B を専門家、グループ C をその他にグループ化した。専門家とその他、さらに第 1 回と第 2 回について、診断の一致を Fleiss の  $\kappa$  を用いて検証した。膵癌と非腫瘍性疾患の鑑別については、感度、特異度を診断者ごとに算出した。

（倫理面への配慮）

研究実施に係る情報・試料を取扱う際は、特定の個人を直ちに判別できる情報（氏名、住所、診療録番号等）は利用せず、研究対象者とは無関係の番号（研究対象者識別コード）を付して匿名化して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮した。本研究は関西医科大学（番号 1017207）、倉敷中央病院（同 2778）の倫理委員会で承認され、研究協力施設においても倫理委員会の審査を依頼した。

## C. 研究結果

第 1 ステップ、すなわち腺癌との鑑別能の結果を示す。腺癌診断の感度は、第 1 回で専門家 95%~100%（中央値 95%）、その他 38~100%（同 95%）、第 2 回で専門家 95~100%（中央値 100%）、その他 67~100%（同 95%）、特異度は第 1 回で専門家、その他ともに 85~100%（中央値 100%）、第 2 回で専門家 95~100%（同 100%）、その他 90~100%（同 100%）となった。第 1 回の腺癌症例 1 例では腫瘍細胞が極めて乏しく、半数以上の診断者が非腫瘍と回答した。第 1 回と第 2 回の  $\kappa$  値比較の際にバイアスとなる可能性があるため、以下には本例を除外したデータを示す。第 1 回では専門家、その他の  $\kappa$  値がそれぞれ 0.886、0.750 と良好で、第 2 回ではそれぞれ 0.958、0.815 とさらに向上して、いずれのグループともに almost perfect agreement となった（表 1）。腺癌を正しく診断できなかった誤答は一人当たり平均、第 1 回で専門家 0.29 例、その他 1.81 例、第 2 回で専門家 0.29 例、その他 1.85 例となり、その他群では異型の弱い腺癌を正しく認識できない傾向が伺われ、かつガイドンス参照後も改善は乏しいことが分かった。非腫瘍を腺癌とした誤答は一人当たり平均、第 1 回で専門家 1.00 例、その他 0.54 例、第 2 回で専門家 0.14 例、その他 0.46 例で、専門家グループはガイドンスの ADM の内容を理解し、第 2 回ではほぼ完全に鑑別できたと考えられる。

第 2 ステップの AIP の組織所見については、IgG4 陽性細胞を除いて  $\kappa$  値は slight あるいは fair agreements で、第 2 回での改善も乏しかった（表 1）。ただ、花筈状線維化の評価の中央診断との一致率は高くなる傾向であった。閉塞性静脈炎や膵管病変は第 2 回で成績は改善しなかった。

表 1.  $\kappa$  値の比較

診断/所見	評価グループ	第 1 回	第 2 回
癌/非腫瘍	専門家	0.886 (0.875)	0.958
	その他	0.750 (0.730)	0.815
花筈状線維化	専門家	0.231	0.262
	その他	0.440	0.371
閉塞性静脈炎	専門家	0.457	0.327
	その他	0.560	0.474
膵管病変	専門家	0.272	0.097
	その他	0.170	0.176
IgG4 陽性細胞	専門家	0.598	0.325
	その他	0.752	0.661

注：癌/非腫瘍の（）内は、過半数が誤答であった 1 例を含めた数値。

## D. 考察

EUS-FNBの膵癌診断における高い診断率、正診率が報告されているが、実際に病理医が参加した interobserver study で病理診断の精度を検証した報告は乏しい。今回の検討で、膵癌生検診断における病理診断の高い精度が確認できたが、同時に主にADMによる偽陽性例があること、一般の病理医にとって異型の弱い膵癌の診断が困難なことも明らかになった。この検討では、観察者には膵癌か非腫瘍かの選択肢しか与えられておらず、現実の症例では診断困難な場合に疑陽性と診断することもあるため、このデータから膵生検において誤診が存在するとは即断できないが、少なくとも誤診を招きかねないピットフォールがあることは明らかにされたと考えられる。ADMを認識するうえで専門家には「AIPの生検診断のためのガイドンス」が極めて効果的であったと考えられるが、一般の病理医には異型の弱い膵癌の診断自体が困難で、膵癌の組織学的特徴を含めた解説や啓蒙、膵癌の生検診断を実際に経験する機会を提供することが必要である。

AIPの生検診断については、各所見の評価が診断者間で一致しにくいことが確認できた。花筵状線維化の診断一致については「AIPの生検診断のためのガイドンス」により中央診断との一致率が向上したが、閉塞性静脈炎、膵管病変についてはガイドンスの効果は乏しかった。花筵状線維化は具体的な写真を掲載したことが有効であった可能性があり、実際のケースを提示できる教育の場を増やすことが診断能の向上のために必要かもしれない。今回は数値を提供したため評価は比較的よく一致していたが、IgG4免疫染色の評価を実際の標本で行った場合、評価が一致しない可能性があり、このような検証も今後は必要である。

## E. 結論

EUS-FNBによる膵癌生検診断の高い正診能が確認できた。一方で、AIP生検診断の病理医間での一致は不良であった。「AIPの生検診断のためのガイドンス」は、ADMを癌と誤認してしまう偽陽性を予防し、花筵状線維化の中央診断との一致を向上させる点で有用と考えられる。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Notohara K, Kamisawa T, Fukushima N, Furukawa T, Tajiri T, Yamaguchi H, Aishima

S, Fukumura Y, Hirabayashi K, Iwasaki E, Kanno A, Kasashima S, Kawashima A, Kojima M, Kubota K, Kuraishi Y, Mitsuhashi T, Naito Y, Naitoh I, Nakase H, Nishino T, Ohike N, Sakagami J, Shimizu K, Shiokawa M, Uehara T, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. Guidance for diagnosing autoimmune pancreatitis with biopsy tissues. *Pathol Int* 70: 699-711, 2020.

- 2) Notohara K, Kamisawa T, Kanno A, Naitoh I, Iwasaki E, Shimizu K, Kuraishi Y, Motoya M, Kodama Y, Kasashima S, Nishino T, Kubota K, Sakagami J, Ikeura T, Kawa S, Okazaki K. Efficacy and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts. *Pancreatology* 20: 834-843, 2020.
- 3) Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K, Koyama T, Inoue D, Irie H, Gabata T, Kadoya M, Kawa S, Okazaki K; Working Group Members of The Research Program on Intractable Diseases from the Ministry of Labor, Welfare of Japan. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol* 38: 591-612, 2020.
- 4) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎の生検診断のためのガイドンス. *胆と膵* 41: 973-977, 2020.
- 5) 能登原憲司. 1型自己免疫性膵炎の病理 生検診断のための再評価. *膵臓* 35: 272-279, 2020.

## 2. 学会発表

- 1) 能登原憲司, 神澤輝実, 田尻琢磨, 福嶋敬宜, 古川徹, 山口浩, 川茂幸, 岡崎和一. 「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」の作成. 第51回日本膵臓学会大会.
- 2) 能登原憲司. 自己免疫性膵炎一生検診断における病理像の捉え方と細胞診の意義. 第59回日本臨床細胞学会秋季大会.
- 3) 能登原憲司. スライドセミナー「膵の病理(非腫瘍および腫瘍)」。2020年度国際病理アカデミー日本支部病理学教育セミナー.
- 4) 能登原憲司, 神澤輝実, 田尻琢磨, 福嶋敬宜, 古川徹, 山口浩, 川茂幸, 岡崎和一. 「自己免疫性膵炎生検診断のためのガイドンス」の作成. 第109回日本病理学会総会.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

## 2. 実用新案登録

該当なし

## 3. その他

該当なし