

## Ⅱ. 総括研究報告



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  
統括研究報告書

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

研究代表者 中村 誠司  
九州大学大学院歯学研究院 顎顔面腫瘍制御学分野 教授

## 研究要旨

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は本邦から提唱された新しい疾患概念であり、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。代表疾患を 8 領域に分類し、分科会で各臓器疾患について検討しているが、今年度は、関連 8 領域における分科会で診断基準の検証・改訂を行った。包括的疾患名である IgG4 関連疾患については、包括診断基準を改訂した。また、患者レジストリの参加施設も 35 施設となり、登録患者数も 384 例となり、1 年目の目標登録数 (250 例) は順調に到達しており、今後は今年度採択されたゲノム活用フェンド検体を活用し、京都大学ゲノム医学センターおよび国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 国土班と連携を進めていく。8 領域の分科会活動と 2 回の班会議・レジストリ委員会 (WEB) による議論を経て、1 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た。

## A. 研究目的

関連 8 領域における分科会により、各臓器疾患について検討し、必要に応じて全体班会議で取りまとめることにより、診断基準の確立、重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の新規策定、患者レジストリによる大規模かつ正確な情報収集、全国頻度調査による正確な患者数の把握、診療ガイドラインの作成、社会への啓発活動などを実施することを目的とする。

## B. 研究方法

- 1) 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・治療指針を検証・改訂させる。
- 2) 関連学会や AMED 研究班 (国土班) とも連携して、予後因子の抽出などを開始する。
- 3) 実態調査を目的としたレジストリ制度を構築するとともに、症例登録数を増やす。
- 4) 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、全国調査・重症度判定のための診断基準、重症度分類案、診療ガイドラインの作成と改善をめざす。

### (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

8 領域の分科会活動と 2 回の班会議・レジストリ委員会 (WEB) による議論を経て、1 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。

研究の結果は以下の通りである。

### ① IgG4 関連疾患の包括的診断基準と患者レジストリについて

包括的疾患名である IgG4 関連疾患に関する包括診断基準を改訂し、その改訂包括診断基準は日本リウマチ学会の国際誌に掲載され、今後は日本語版を作成して、日本内科学会に投稿予定である。また、IgG4 関連疾患患者レジストリの参加施設は 35 施設、登録患者数は 384 例となり (令和 3 年 4 月 1 日時点)、1 年目の目標登録数である 250 例には順調に到達した。

### ② 自己免疫性膵炎について

重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準について討論を行って原案を策定中であり、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証に関するアンケートをまとめた。また、アザチオプリン (AZA) の寛解維持効果の有効性・安全性を検討するための meta-analysis を作成し、令和 3 月までには systematic review/meta-analysis に関する論文を作成し、投稿を予定している。さらに、AZA の自己免疫性膵炎に対する寛解維持効果の有用性・安全性を証明する非盲検ランダム化比較試験について、AMED 臨床研究・治験推進研究事業 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。

### ③ IgG4 関連硬化性胆管炎について

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2012 の改訂を行って IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 案を作成し、2019 年に日本胆道学会で公聴会を行うとともに、2020 年 5 月に日本胆道学会のホームページでパブリックコメントを募集した。その後、論文を作成して、Journal of Hepato-Biliary Pancreatic Sciences 誌に投稿した。今後は、和文で日本胆道学会誌に 2 次出版を行う予定である。

さらに、難治性肝胆道疾患の滝川班と合同で IgG4 関連硬化性胆管炎の 1 次調査を行った。解析結果を Epidemiological features of IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan として Journal of Hepato-Biliary Pancreatic Sciences に掲載予定である。臨床病態像の解析結果については、Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis with and without autoimmune pancreatitis in the largest case series として Journal of Gastroenterology and Hepatology 誌に投稿した。重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準についての議論を行って原案を策定中である。

#### ④ IgG4 関連涙腺・唾液腺炎について

既存の診断基準を基に、エキスパートオピニオンに従って改訂診断基準を策定し、日本シェーグレン症候群学会において承認を得た。涙腺・唾液腺炎診断における有用性（感度・特異度・診断効率）を検証するための臨床研究計画を今年度末までに策定し、多施設共同試験として実施する予定である。

さらに、より侵襲性の少ない IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断方法の確立を目指している。既報で超音波の有用性が示唆されているため、九州大学附属病院倫理委員会の承認を得て、「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設共同研究（許可番号：2020-357）」として多施設臨床研究を開始した。

#### ⑤ IgG4 関連腎臓病について

IgG4 関連腎臓病の診断基準の見直しのために多施設共同後方視的検討を行った。関連施設より IgG4 関連腎臓病 55 例、mimicker 50 例を集め、IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の definite と probable を IgG4 関連腎臓病の診断として検証を行ったところ、感度は 72.7%、特異度は 90.0%であった。そこで、組織所見以外の「1) 両側涙腺腫脹、あるいは、2) 両側顎下腺あるいは耳下腺腫脹、あるいは、3) 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、あるいは 4) 後腹膜線維症の画像所見」の他臓器病変（臨床もしくは画像所見）を加えたところ、感度は 90.9%、特異度は 90.0%となり、感度と特異度はともにより良い結果となったため、この改訂診断基準を「IgG4 関連腎臓病診断基準 2020」とし、Clinical Experimental Nephrology および日本腎臓学会の和文誌に掲載した。

#### ⑥ IgG4 関連呼吸器疾患について

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす間質性肺疾患（他臓器病変無し）16 例を検討し、IgG4 関連呼吸器疾患とは異なる概念を提唱し、欧州呼吸器学会にて発表し、論文を投稿した。また、「サルコイドーシス診療の手引き 2018」（日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会）内の「鑑別疾患」の中に IgG4 関連疾患の項を設け、サルコイドーシスとの鑑別を公表した。さらに、FDG-PET における集積パターンおよび血清 C-C chemokine ligand (CCL) 1 がサルコイドーシスと IgG4 関連疾患の鑑別に有用であることを示した。

#### ⑦ IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症

分科会の所属施設で IgG4 関連動脈周囲炎/後腹膜線維症診断基準（2018 年）の検証を行った。また、循環器分科会でのみ必要な患者レジストリの項目について検討を重ねるため、メール審議とウェビナーを通じて意見集約を行った。来年度中に検討を行った登録項目については分科会の所属施設で登録を試行し、その後に施設数を 15 程度まで拡大する予定で、200 例程度の症例収集を目指す。

#### ⑧ IgG4 関連神経・内分泌疾患について

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。IgG4 関連甲状腺疾患については、検討結果を踏まえて論文化した（Endocr J. 2021;68(1):1-6）。IgG4 関連神経・内分泌疾患：IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 関連視床下部下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準案と重症度分類（案）を作成した。

#### ⑨ IgG4 関連眼疾患について

IgG4 関連眼疾患診断基準の見直しを行い、改訂案を策定し、関連学会の承認にむけた作業を開始した。さらに、重症度分類の既定の案を検証し、改訂案を作成した。

### D. 考察

今年度に得られた研究成果から、8 領域の各分科会にて重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準につき各領域についてすり合わせを行い、疾患別の診断基準の改訂や診療ガイドラインの作成を開始する予定である。

また、今年度採択されたゲノム活用ファンドを活用し、京都大学ゲノム医学センターおよび AMED（国土班）と連携して、患者サンプルを収集し、患者レジストリの臨床データと結合して、IgG4 関連疾患の予後因子解明を進める。さらに、難病情報センターとリンクしたホームページを作成し、社会への啓発を図る。

### E. 結論

1 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。

8 領域の分科会活動と 2 回の班会議による議論を経て、1 年目における包括的研究および各分科会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。

### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Ohyama K, Maehara T, Ogata K, Ohta M, Yamauchi M, Ishiguro N, Matsumura M, Ohyama Y, Kiyoshima T, Nakamura S. : The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. *Mod Rheumatol.* 30(2):379-384, 2020.
- 2) Maehara T, Moriyama M, Nakamura S. : A novel disease entity IgG4-related disease, including so-called Mikulicz' s disease and Küttner' s tumor. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 46(1):3-11, 2020.
- 3) Ono Y, Tsuboi H, Moriyama M, Asashima H, Kudo H, Takahashi H, Honda F, Abe S, Kondo Y, Takahashi S, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. : ROR $\gamma$ t antagonist improves Sjögren' s syndrome-like sialadenitis through downregulation of CD25. *Oral Dis.* 26:766-777, 2020.
- 4) Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Asashima H, Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F, Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M, Yokosawa M, Kondo Y, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. Up-regulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 30(4):729-737, 2020.
- 5) Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, Mattoo H, Kers J, Allard-Chamard H, Mahajan VS, Liu H, Della-Torre E, Murphy SJH, Ghebremichael M, Wallace ZS, Bolster MB, Harvey LM, Mylvaganam G, Tuncay Y, Liang L, Montesi SB, Zhang X, Chinju A, Mochizuki K, Munemura R, Sakamoto M, Moriyama M, Nakamura S, Yosef N, Stone JH, Pillai S. : CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol.* 147(1):368-382, 2021.
- 6) 前原 隆、宗村龍祐、村上祐香、中村誠司 : IgG4 関連疾患の病態。 *臨床免疫・アレルギー科* 75(4):443-446, 2021.

他、各分担研究報告書参照

## 2. 学会発表

各分担研究報告書参照

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

各分担研究報告書参照