

令和3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 |
| 窪田賢輔 | 横浜市立大学付属病院内視鏡センター | 教授 |

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3年度は、IgG4 関連疾患の重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標の作成については、分科会横断的なワーキンググループによる検討が進められた。AIP 臨床診断基準 2018 の検証と AIP 長期観察例に対する疫学研究が開始された。IgG4-SC については臨床診断基準が論文化され、今後診断能の検証を進めていく必要がある。IgG4 関連肝病変・IgG4 AIH と IgG4 関連消化管病変については、症例が集積され、今後、施行例の確立に向けて検討が進められる。システマティックレビューおよびメタアナリシスにより、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。この結果に基づいて、AIP に対するアザチオプリンの寛解維持効果の有効性・安全性について更なる検討を進めていく。

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3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

分科会横断的な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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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 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・研究協力者を対象に AIP 臨床診断基準の診断能と問題点に関する調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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 の長期予後に関する多施設共同後ろ向き疫学研究

本研究班消化器疾患分科会研究分担者・研究協力者と日本膵臓学会 AIP 分科会委員を対象に、AIP の長期予後に関する調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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) AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

AIP に合併する嚢胞性病変の実態とステロイド治療の有効性を明らかにするためにアンケート調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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

J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で発表した IgG4-SC 臨床診断基準 2020 について、和文誌への 2nd publication を進める。臨床診断基準 2020 の評価を進める。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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

解析結果の報告を進める。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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 関連消化管病変を集積し、二次調査を行う。消化管病変の臨床情報、病理検体、画像データの収集、併存する IgG4 関連疾患についての調査を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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. 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い、論文化を進める。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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東京大学医科学研究所野島正寛先生の助言をいただき、令和4年6-7月までに事前面談(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、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(文部科学省、厚生労働省、経済産業省)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

分科会横断的なワーキンググループにより重症度分類、寛解基準、疾患活動性指標についての検討が進められている。

2. 自己免疫性膵炎

(1) 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・研究協力者を対象にした AIP 臨床診断基準の診断能と問題点に関する調査について、高知大学倫理委員会での審査が終了した。班員施設への調査票の送付の準備を進めた。

(2) AIP の長期予後に関する多施設共同後ろ向き疫学研究

本研究の実施については、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会で一括審査を行い、令和4年3月末までに23施設の審査を終了した。令和4年度内のデータ解析に向けてデータ収集を進めた。

(3) AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の全国調査

118例の嚢胞性病変症例を集積した。大きさによらず嚢胞内出血などがなければステロイドが安全に投与できる可能性が示唆された。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

(1) IgG4-SC 臨床診断基準の改訂

J Hepatobiliary Pancreat Sci 誌で発表した IgG4-SC 臨床診断基準 2020 を、2nd publication として、日本胆道学会誌で発表した¹⁾。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。IgG4-SC 臨床診断基準 2020 の評価は今後の課題である。

(2) 全国疫学調査の結果解析

解析結果が Dig Liver Dis 誌に掲載された²⁾。

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 確診・準確診・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 月に依頼状を発送済である。2022 年 3 月時点で、IgG4-AIH 19 例、IgG4-SC の肝組織 18 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。ワーキンググループを組織し、二次調査の内容を検討した。二次調査参加予定施設は 22 施設となり、神戸大学において倫理申請 (一括申請) を進めた。

6. 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

システマティックレビューを完了し、J Gastroenterology 誌で発表した³⁾。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 (I²) =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

プロトコールはほぼ完成し、来年度の事前相談 (RS 戦略相談)、対面助言 (RS 戦略相談) に向けて、最終改訂を進めた。

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。消化器疾患分科会ワーキンググループでのこれまでの検討では、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課題と考えられていた。また、疾患活動性指標については、全身疾患としての活動性をどのように反映させるかも課題と考えられていた。分科会横断的なワーキンググループにより、これらの課題に対する検討が進められている。

2. 自己免疫性膵炎 (AIP)

2018 年に AIP 臨床診断基準が改訂されたが、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 の扱いなどが課題として残されている。今後、AIP 臨床診断基準 2018 の診断能の検証と問題点の調査を進めることにより、これらの解決につながることを期待される。AIP に対するステロイド治療の有効性は知られるようになったが、長期予後については不明な点が多い。疾患概念が提唱されてから 20 年以上が経過し、長期経過観察例が蓄積されていることから、長期予後を明らかにするための疫学研究を開始した。長期予後を見据えた診療体系の構築に寄与することが期待される。AIP に合併した炎症性嚢胞性病変の実態や治療法については不明な点が多かったが、今回の検討によりステロイド治療の有効性が示唆された。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC)

IgG4-SC 臨床診断基準 2020 が報告され、和文誌に 2nd publication された。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、二次調査の準備が進められた。今後、消化管病変の臨床情報、病理検体、画像データの収集、併存する IgG4 関連疾患についての調査を行うことにより 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を期待される。

6. 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。今回論文報告した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、プロトコルを準備中である。

E. 結論

令和3年度は、IgG4関連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については、分科会横断的なワーキンググループによる検討が進められた。AIP臨床診断基準2018の検証とAIP長期観察例に対する疫学研究が開始された。全国調査によりAIPに合併した炎症性膵嚢胞の実態が明らかになった。IgG4-SCについては臨床診断基準が論文化され、今後診断能の検証を進めていく必要がある。IgG4関連肝病変・IgG4 AIHとIgG4関連消化管病変については、症例が集積され、今後の解析が待たれる。AIPに対するアザチオプリンの寛解維持効果の有効性・安全性については、システマティックレビューおよびメタアナリシスの結果に基づいて更なる検討を進めていく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中沢貴宏, 神澤輝実, 岡崎和一, 川茂幸, 田妻進, 西野隆義, 井上大, 内藤格, 渡邊貴之, 能登原憲司, 窪田賢輔, 大原弘隆, 田中篤, 滝川一, 正宗淳, 海野倫明. IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2020 (IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012改定版) 胆道 2021; 35: 593-601.
- 2) 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; 53: 1308-1314.
- 3) Masaki Y, Nakase H, Tsuji Y, Nojima M, Shimizu K, Mizuno N, Ikeura T, Uchida K, Ido A, Kodama Y, Seno H, Okazaki K, Nakamura S, Masamune A. The clinical

efficacy of azathioprine as maintenance treatment for autoimmune pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol* 2021; 56: 869-880.

- 4) Tanaka A, Notohara K. Immunoglobulin G4 (IgG4)-related autoimmune hepatitis and IgG4-hepatopathy: A histopathological and clinical perspective. *Hepatol Res* 2021; 51: 850-859.
- 5) Tanaka Y, Takikawa T, Kume K, Kikuta K, Hamada S, Miura S, Yoshida N, Hongo S, Matsumoto R, Sano T, Ikeda M, Unno M, Masamune A. IgG4-related diaphragmatic inflammatory pseudotumor. *Intern Med* 2021; 60: 2067-2074.
- 6) Ikemune M, Uchida K, Tsukuda S, Ito T, Nakamaru K, Tomiyama T, Ikeura T, Naganuma M, Okazaki K. Serum free light chain assessment in type 1 autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2021;21: 658-665.
- 7) Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, Inui K, Irisawa A, Uchida K, Ohara H, Kubota K, Kodama Y, Shimizu K, Tonozuka R, Nakazawa T, Nishino T, Notohara K, Fujinaga Y, Masamune A, Yamamoto H, Watanabe T, Nishiyama T, Kawano M, Shiratori K, Shimosegawa T, Takeyama Y; Members of the Research Committee for IgG4-related Disease supported by the Ministry of Health, Labour, Welfare of Japan, Japan Pancreas Society. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol.* 2021;57: 225-245.
- 8) Takeo M, Nishio A, Masuda M, Aoi K, Okazaki T, Fukui T, Uchida K, Naganuma M, Okazaki K. Repeated Stimulation of Toll-Like Receptor 2 and Dectin-1 Induces Chronic Pancreatitis in Mice Through the Participation of Acquired Immunity. *Dig Dis Sci.* 2021 Online ahead of print.
- 9) Sumimoto K, Uchida K, Ikeura T, Hirano K, Yamamoto M, Takahashi H, Nishino T, Mizushima I, Kawano M, Kamisawa T, Saeki T, Maguchi H, Ushijima T, Shiokawa M, Seno H, Goto H, Nakamura S, Okazaki K; Research Committee for an Intractable Disease of IgG4-related disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Online ahead of print.

2. 学会発表

1. Takanori Sano, Kazuhiro Kikuta, Atsushi Masamune. The M-ANNHEIM-AiP-Activity Score is useful for predicting relapse of type 1 autoimmune pancreatitis. The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases.
2. 佐野貴紀, 菊田和宏, 正宗淳. 前向き追跡調査からみた自己免疫性膵炎に対するステロイド治療の有効性と有害事象の現況. 第107回日本消化器病学会総会.
3. Tanaka A. Current topics on IgG4-related sclerosing cholangitis. Shanghai International Conference of Gastroenterology 2021 (Invited lecture) (2021.1.14, online)
4. Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. Immunological mechanisms in Pathophysiology of Type 1 Autoimmune Pancreatitis. 第107回日本消化器病学会総会 The 3rd JSGE Asian Session
5. Kazushige Uchida. The immunological mechanisms involved in the pathophysiology of type 1 autoimmune pancreatitis. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease: diagnosis and treatment development

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