

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 副病院長、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の改訂案として、重度の病態である視神経症について言及すること、また鑑別すべき疾患を MALT リンパ腫に限らない「リンパ腫」とすることを本年度の日本眼腫瘍学会において提案した。IgG4 関連眼疾患の重症度分類の草案として、視神経症による視力低下を重度とする案についても同学会で報告した。また、IgG4 関連疾患診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容についての検討を行い、改変すべき点を提案した。

A. 研究目的

IgG4 関連眼疾患の3大病変は涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋肥大であり、それは 2014 年に公表された診断基準において明記されている。しかし、IgG4 関連眼疾患のうち頻度は少ないが(全体の 10%程度)もつとも重度の症状である視神経症による視力低下についての記載は、2014 年の診断基準にはなく、今後改定の機会にそれを明記する必要があると考えられる。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、現存の指定難病としての 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を推奨しているが、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変更が必要と考えられる。また本研究全体の目的として IgG4 関連疾患診療ガイドランスの作成が進められており、その項目のうち眼疾患に関連する内容について検討する。

B. 研究方法

昨年度に検討し作成した IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案を本年度の日本眼腫瘍学会において報告し討議した。また、IgG4 関連眼疾患の重症度分類に関しては、昨年度に班会議で論議され未だに公表されていない改定案についても同学会で報告した。また、診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容についての検

討については、眼科分科会のメンバーによる 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訂案として、「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。これらの改定案を日本眼腫瘍学会において公表したが、改変点を指摘する議論は無かった。

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本年度の日本眼腫瘍学会において報告した。

また、診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容についての検討については、「1-2-2 MRI で(両側性もしくは片側性の)三叉神経腫大を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる(B)」という案につき、これは

強く疑う (A) に相当するのではないかという意見が出た。また「2-2-1 腫脹した両眼瞼 (下眼瞼も含む) の皮下に硬結が触れる場合、本疾患の可能性が上昇する (b) 」という案につき、(下眼瞼も含む) を削除すべきではないかという意見が出た。これらの改訂案については、全体としての本研究班に戻して、再度の審議を得る予定である。

D. 考察

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、IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案では、眼疾患として最も重篤な症状である「視神経症」について、注意事項の条文としてその内容を追加した案を作成し、本年度の日本眼腫瘍学会において公表し審議を図った。ただし、その本年度の学会では演者発表も含め多くは WEB での参加であったので、十分な討議がなされたとは言い難く、改めて今年度の学会でも審議を得たい。IgG4 関連眼疾患も含めた IgG4 関連疾患の重症度分類については、目下、指定難病全体としての重症度分類の評価が進行中であり、その結果を待って審議を再開する必要がある。診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容についての検討については、眼科分科会として、三叉神経腫大はやはり IgG4 関連疾患に特異的な症状として提案したい。

E. 結論

「IgG4 関連視神経症」に言及し、また鑑別すべき疾患を「眼窩に発症するリンパ腫」に改変した IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案を、本年度の日本眼腫瘍学会において報告した。また、診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容について討議し、その訂正案を提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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. Nationwide epidemiological survey of immunoglobulin G4-related disease with malignancy in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb 28. doi: 10.1111/jgh.15809. Epub ahead of print. PMID: 35229347.
- 2) Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K,

Inoue D, Okuda T, Sugiyama K. Cases with IgG4-related ophthalmic disease with mass lesions surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Jan 25;25:101324.

- 3) Komori T, Inoue D, Izumozaki A, Sugiura T, Terada K, Yoneda N, Toshima F, Yoshida K, Kitao A, Kozaka K, Takahira M, Kawano M, Kobayashi S, Gabata T. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Imaging features and clinical usefulness. *Mod Rheumatol*. 2021 Oct 16:roab063.
- 4) Goto H, Yamakawa N, Komatsu H, Asakage M, Tsubota K, Ueda SI, Nemoto R, Umazume K, Usui Y, Mori H. Clinico-epidemiological analysis of 1000 cases of orbital tumors. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Sep;65(5):704-723.
- 5) Goto H, Ueda SI, Nemoto R, Ohshima KI, Sogabe Y, Kitagawa K, Ogawa Y, Oyama T, Furuta M, Azumi A, Takahira M. Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Sep;65(5):651-656.
- 6) Nishikori A, Nishimura Y, Shibata R, Ohshima KI, Gion Y, Ikeda T, Nishimura MF, Yoshino T, Sato Y. Upregulated Expression of Activation-Induced Cytidine Deaminase in Ocular Adnexal Marginal Zone Lymphoma with IgG4-Positive Cells. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 15;22(8):4083.
- 7) 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 4;62(1):15.

2. 学会発表

1. Goto H. Demography, clinical manifestations and differential diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
2. Usui Y, Nezu N, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
3. Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of markers predicting clinical cou

rse in patients with IgG4-related ophthalmic disease by unbiased clustering analysis.

"The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)

4. Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Umazume K, Yamakawa N, Umezumi T, Kuroda M, Goto H. Comprehensive Gene Analysis of IgG4-related ophthalmic disease using RNA Sequencing. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
5. Wakita R, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Nezu N, Yamakawa N, Sugimoto M, Goto H. Leveraging multilayered omics data for IgG4-related ophthalmic disease. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
6. Shimizu H, Usui Y, Sugimoto M, Tsubota K, Nezu N, Asakage M, Wakita R, Goto H. Metabolic profiles of IgG4-related ophthalmic disease and orbital MALT lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
7. Takahira M, Hamaoka S, Yamada Y, Nakazawa K, Sugiyama K. Cases of IgG4-positive orbital MALT lymphoma. "The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases" (2021年12月2日-4日 北九州市 ハイブリッド開催)
8. 高比良雅之、安積淳、臼井嘉彦、大島浩一、小川葉子、尾山徳秀、北川和子、鈴木茂伸、曾我部由香、辻英貴、古田実、後藤浩. IgG4関連眼疾患の診断基準の改定ならびに重症度分類の策定について 第38回日本眼腫瘍学会 (2021年9月4日-5日 福岡市 ハイブリッド開催)
9. 山田祐太郎、高比良雅之、濱岡祥子、杉山和久. 光覚なしから視力が改善したIgG4関連視神経症の1例. 第38回日本眼腫瘍学会 (2021年9月4日-5日 福岡市 ハイブリッド開催)
10. 高比良雅之. IgG4関連眼疾患の鑑別疾患. 第29回日本シェーグレン症候群学会 (2021年9月24日-25日 WE開催)
11. 朝蔭正樹、臼井嘉彦、小川麻里奈、禰津直也、清水広之、坪田欣也、山川直之、馬詰和比古、根本怜、梅津知宏、黒田雅彦、後藤浩. RNAシーケンスによるIgG4関連眼疾患と反応性リンパ組織過形成の比較検討. 第125回日本眼科学会総会 (2021年4月8-11日 大阪市 ハイブリッド開催)