

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
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。診断基準については、罹患臓器別に 8 領域の分科会に分けて臓器別の診断基準を検討するとともに、昨年改訂された包括診断基準の検証を行っている。また、包括的診療ガイドランスの作成のためにワーキンググループ (WG 長: 川野充弘) を設置し、修正 Delphi 法によるコンセンサス形成にて 38 の推奨文と解説を作成中である。また、患者レジストリについては、2021 年 11 月 30 日時点で参加施設は 38 施設、登録患者数も 611 例となり、2 年目の目標登録数 (500 例) は超えており、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る。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、2 年目におけるそれぞれの領域における研究目標は概ね予定通りに達成した。

A. 研究目的

罹患臓器別に分けた 8 領域の分科会により、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をすることにより、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) 8 領域の分科会で各臓器疾患別診断基準・治療指針を検証する。
- 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の症例登録数を増やす (500 例)。
- 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、包括的診療ガイドランスの作成を行う。
- 5) 患者向けの公開講座を開催する

(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。

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、2 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

昨年度、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、今年度は日本語版を作成して、日本内科学会に掲載された。また、IgG4 関連疾患患者レジストリの参加施設は 38 施設、登録患者数は 611 例となり (2021 年 12 月 1 日時点)、2 年目の目標登録数である 500 例を大幅に上回った。

② 自己免疫性膵炎 (AIP) について

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 関連硬化性胆管炎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。また、システムティックレビューを完了し、J Gastroenterology 誌で発表した。EMBASE/Medline/SCOPUS から論文を検討しメタ分析を行なった結果、アザチオプリン (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。

③ IgG4 関連硬化性胆管炎について

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。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。

④ IgG4 関連涙腺・唾液腺炎について

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎改訂基準 (2020 年) 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、非侵襲的な項目として、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 組以上の腫脹」を採用した。臨床経過とあわせて診断が確定している IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を対象に、旧基準 (2008)、改訂基準 (2020)、包括診断基準 (2020)、ACR/EULAR classification criteria (2019) を比較した。陽性率は、それぞれ 44.9%、61.2%、69.4% (definite, probable のみ)、77.6% (除外基準を含めず) であり、IgG4-DS 改定基準 (2020) が感度において、旧基準を上回ることが確認された。さらに感度を向上させるために、新たな画像診断の応用や生検部位の検討など、改善の余地がある。現在、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、データを解析中である。

⑤ IgG4 関連腎臓病について

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 75 例は高齢 (中央値 70 歳) で男性優位 (79%) であり、診断時の eGFR 中央値は 45.1 mL/min/1.73m² (四分位範囲 28.6-69.9) であった。72 例 (96%) がステロイド治療を受け、治療初期の腎機能改善を認めた。eGFR <60 mL/min/1.73m² の CKD 到達は 30.2/100 人年にみられ、最終観察時に 66.7% の症例が CKD の状態にあり、1 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において CKD 到達の関連因子を探索したところ、治療導入時の eGFR 低値 (per 10 mL/min/1.73m², hazard ratio [HR] 0.70, 95% confidence interval [CI] 0.61-0.80)、既存の高血圧 (HR 2.39, 95% CI 1.32-4.34)、腎組織における広範な炎症 (>50% vs. <10%, HR 2.55, 95% CI 1.07-6.08) もしくは線維化 (>50% vs. <5%, HR 2.84, 95% CI 1.18-6.85) が有意に関連していた。

8 例が観察期間中に死亡し、悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などが死因であった。粗死亡率は 1.76/100 人年であり、SMR は 0.97 (95% CI 0.42-1.90) であった。

15 例において観察期間中に悪性腫瘍罹患がみられ、発症率は 3.71/100 人年、SIR 1.80 (95% CI 1.03-2.93) であった。

⑥ IgG4 関連呼吸器疾患について

呼吸器専門医等が IgG4 関連疾患と診断した呼吸器病変を収集し、集学的検討による確定診断を行い、現行の臓器別診断基準に関する問題点を抽出した。検討を行った 28 例について、MDD による最終診断を行い、確定診断 7 例・mimicker 21 例に分類した。収集症例を呼吸器診断基準に照合すると、確定例は集学的検討

にて definite と診断された症例と一致し、ステロイド治療の反応性も良好であった。集学的検討にて mimicker と診断された症例は、呼吸器疾患診断基準では疑診に該当する例が多く、治療反応性も不良であった。これらの結果をふまえて呼吸器疾患診断基準の改訂を検討していく必要がある

⑦ IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症

IgG4 関連腹部大動脈瘤 (IgG4-AAA) 症例は、非 IgG4-AAA 症例 及び 動脈硬化性大動脈瘤 (aAAA) 症例症例と比較して、EVAR 前に血清 IL-6 が高く、EVAR 後には血清 MMP-9 が高く、術前術後の動脈瘤径が大きいたことが示された。IgG4-AAA の場合、EVAR 後 24 カ月経過しても IgG4 関連疾患としての活動性が持続し、血清 IgG4 が高いことが予後にとって重要である事が推測された。

IgG4-AAA 症例の中で、術前では、IgG4-AAA-up 群は IgG4-AAA-down 群に比べて単球数および好酸球数が多く、IgG4/IgG 比も高かった。術前血清 IgG4 値は両群間に差はなかった。術後では、IgG4-AAA-up 群は動脈瘤径が大きく、PAF が厚くなり、MMP-9 と IL-6 が増加した。特に EVAR 後では、IgG4-AAA-up 群の大部分では動脈瘤径を増大したが、IgG4-AAA-down 群では全ての症例において動脈瘤径は縮小し対象的であった。IgG4-AAA-up 群は EVAR の前後で一貫して IgG4/IgG 比が有意に高値を示した。

⑧ IgG4 関連神経・内分泌疾患について

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。

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。

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。

⑨ IgG4 関連眼疾患について

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。

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、「重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けたワーキンググループ」(WG長：中山田真吾)を立ち上げ、検討を進めている。また、「包括的診療ガイドランスの作成のためのワーキンググループ」(WG長：川野充弘)も設置し、修正Delphi法によるコンセンサス形成にて38の推奨文と解説を作成しており、いずれのWGも今年度中(令和4年度)に作成を終了する予定である。

また、患者レジストリは、2021年11月30日時点で参加施設は38施設、登録患者数は611例となり、2年目の目標登録数(500例)を大幅に上回っている。令和3年12月に北九州で第4回IgG4-RD国際シンポジウムとの併催で市民公開講座を行い、オンデマンド配信している

(https://yab.yomiuri.co.jp/adv/IgG4_2021/index.html)。さらに、一般向けのHPも開設しており

(<http://igg4.jp/>)、本疾患の解説を掲載するとともに、難病情報センターのHPとリンクさせている。現在、患者の会も設立に向け、患者の中から世話人を選出して内諾を得ており、今後はパンフレットの作成を予定している。

E. 結論

2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、2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した。

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) Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, Chen H, Miyahara Y, Rafiul Haque ASM, Furusho K, Sakamoto M, Kai K, Kibe K, Hatakeyama-Furukawa S, Ito-Ohta M, Maehara T, Nakamura S. : CD163+ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF κ B signaling. *Arthritis Rheumatol.* 74(5):892-901, 2022.
- 2) Munemura R, Maehara T, Murakami Y, Koga R, Aoyagi R, Kaneko N, Doi A, Perugino CA., Della-Torre E, Saeki T, Sato Y, Yamamoto H, Kiyoshima T, Stone JH., Pillai S, Nakamura S. : Distinct disease-specific Tfh cell population in two different fibrotic disease: IgG4-related disease and Kimura's disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2022. in press.
- 3) 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, and the 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. in press.
- 4) Kaneko N, Moriyama M, Maehara T, Chen H, Miyahara Y, Nakamura S. : Orchestration of Immune Cells Contributes to Fibrosis in IgG4-Related Disease. *Immuno.* 2022. in press.
- 5) Nishikori A, Nishimura MF, Nishimura Y, Notohara K, Satou A, Moriyama M, Nakamura S., Sato Y. : CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. *Pathol Int.* 72(1):43-52, 2022.
- 6) 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.* 56:869-880, 2021.
- 7) Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, Nakazawa T, Kubota K, Takikawa H, Unno M, Masamune A, Kawa S, Nakamura S., Okazaki K: Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: Comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. *Digest Liver Dis.* 53(10):1308-1314, 2021.
- 8) 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