

令和4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、診療ガイドランス、疾患活動性に関する研究

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	相馬中央病院、副院長

研究要旨

IgG4 関連眼疾患の診断基準は本邦から 2014 年に公表されたが、その改訂案として、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承認を得た。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、その最終案を作成した。IgG4 関連疾患の疾患活動指標の策定にあたり、そのスコア化に必要な項目のうち眼疾患に関連する内容とその重症度について提示した。

A. 研究目的

IgG4 関連眼疾患の診断基準は 2014 年に本邦より公表され、そこでは 3 大病変として涙腺腫大、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った。そこで本研究では視神経症の記載を加えた眼疾患の診断基準の改正案を作成することを目的とする。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とその参考文献についての検討を行う。IgG4 関連疾患の疾患活動指標の策定については、そのスコア化に必要な眼疾患の重症度について検討する。

B. 研究方法

これまでに作成した IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案を眼疾患分科会の班会議で討議し、また本年度の日本眼腫瘍学会において報告した。診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容については、眼疾患分科会で討議した内容を、日本眼腫瘍学会の演題として報告した。IgG4 関連疾患の疾患活動指標の策定に関する眼疾患の重症度については分科会 WEB 会議で検討した。

(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当初の改訂案は「注意： I) 上記 1) 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。」を追加するものであったが、病変と症状の記載が混在しているとの指摘があり、再度の改変において「注意： I) 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。」との記載に変更した。また、「II) Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) などの眼窩に発症するリンパ腫では IgG4 陽性細胞を多く含むことがあり、慎重な鑑別が必要。」とする記載に改めた。

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)」という当初の案につき、眼疾患分科会の総意として、これは「強く疑う (A)」に相当するとする意見を進言し、そのように変更された。また「パート 3：病理診断」の項目「3-1-1 涙腺、唾液腺、または腎に腫大性病変が認められる場合、確定診断のためにその臓器の生検を行う」の解説案を作成した。

「疾患活動性指標」のスコア化に必要な項目に関して、分科会宛のアンケート調査「グルココルチコイド治療開始の判断に必要な評価項目」について討議し、ワーキングにおいて報告した。

D. 考察

2014年に公表されたIgG4関連眼疾患の診断基準には重篤な視力障害については言及がないので、IgG4関連眼疾患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た。本年度の日本眼腫瘍学会において公表して審議を図り、その後の班会議において「IgG4関連眼疾患の診断基準」の最終形を決議した。今後、その公表（論文化）を進める予定である。診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容について、やはり三叉神経腫大はIgG4関連疾患にかなり特異的な症状として提案した。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。

E. 結論

IgG4関連眼疾患の診断基準の改定案を作成した。今後、論文としての公表を予定している。診療ガイドランスの眼疾患に関連する内容について再度討議した。また、病理診断に関する解説案を作成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 後藤 浩. 眼疾患のガイドラインと診療指針解説とアップデート IgG4関連眼疾患の診断基準. 眼科 64, 1325-1328, 2022.
- 2) 後藤 浩. IgG4関連疾患大全-自己免疫性膵炎とIgG4関連硬化性胆管炎を中心に- その他のIgG4関連疾患の病態, 診断と治療 IgG4関連眼疾患. 胆と膵 43, 1265-1270, 2022.
- 3) Hamaoka S, Takahira M, Kawano M, Yamada K, Ito K, Okuda T, Hatake S, Malissen M, Malissen B, Sugiyama K. Lacrimal Gland and Orbital Lesions in LatY136F Knock-in Mice, a Model for Human IgG4-Related Ophthalmic Disease. Curr Eye Res. 2022 Oct;47(10):1405-1412.
- 4) 高比良雅之. どのような場合にIgG4関連眼疾患を疑い、どのような検査を行って診断すべきでしょうか? 臨床眼科 76, 310-314, 2022.
- 5) 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. 2022 Aug 20;32(5):986-993.
- 6) 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 Jun;37(6):1022-1033.

2. 学会発表

1. 深井亮祐, 白井嘉彦, 脇田 遼, 朝蔭政樹, 清水 広之, 禰津直也, 山川直之, 杉本昌弘, 後藤 浩. IgG 4 関連眼疾患の生検組織を用いたトランスオミックス解析. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 (2023. 03. 4-5, 金沢)
2. 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の難治性病態とその治療戦略. 第 14 回日本 IgG4 関連疾患学会学術集会 (2023. 03. 4-5, 金沢)
3. 高比良雅之. 眼球運動障害をきたした IgG4 関連眼疾患の 2 症例. 第 36 回日本眼窩疾患シンポジウム (2022, 11, 05, 大阪府府中市)
4. 高比良雅之, 安積淳, 白井嘉彦, 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 関連疾患診察ガイドランスにおける眼科関連項目の検討. 第 39 回日本眼腫瘍学会 (2022, 09, 17 東京)
5. 高比良雅之. IgG4 関連疾患・シェーグレン症候群の眼病変とその治療. 第 30 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 (2022. 09. 16, 金沢)
6. 曾根久美子, 馬詰和比古, 後藤 浩, 林 映, 片桐 誠一郎. IgG4 関連眼疾患の治療経過中に複数の悪性リンパ腫を発症した 1 例. 第 189 回東京医科大学医学学会総会 (2022. 06. 18, 東京)
7. 脇田 遼, 白井嘉彦, 朝蔭政樹, 清水 広之, 禰津直也, 山川直之, 杉本昌弘, 後藤 浩. IgG4 関連眼疾患の生検組織を用いた統合オミックス解析による検討. 第 126 回日本眼科学会総会 (2022. 4. 14-17, 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし