

Ⅱ. 総括研究報告

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
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、一昨年に改訂された改訂包括診断基準を日本リウマチ学会の国際誌に掲載し、さらに昨年には日本語版も日本内科学会に掲載した。改訂した包括診断基準についても検証を進め、旧包括診断基準より感度、特異度とも向上していることが実証され、現在は多施設での前向きな検証を進めている。一方、罹患臓器別については、8 領域の分科会に分けて臓器別の診断基準の検討を進めている。診療ガイドランスについては、IgG4 関連疾患の疑いを強める・弱める根拠となり得る情報の推奨文を 38 項目作成し、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定する作業を進めており、95%程度が完成した。患者レジストリについては、2023 年 3 月 31 日時点で参加施設は 64 施設、登録患者数も 800 例となり、目標登録数を大幅に超えており、稀少疾患の難病プラットフォームの登録数としては本邦でも有数である。また、検体数 (血液) も 270 例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いた 5 つのゲノム・臨床研究も進めている。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) 国土班との連携については、昨年度に採択されたゲノム活用ファンドを活用して進めている。以上のように、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、3 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した。

B. 研究方法

- 1) 8 領域の分科会で各臓器疾患別診断基準・治療指針を検証した。
- 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した。
- 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した。
- 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った。
- 5) 社会への啓発 (患者向けの公開講座開催や患者の会設立など) を積極的に行った。

(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、3 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。

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

2020 年に 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を日本リウマチ学会の国際誌に掲載し、さらに翌年には日本語版も日本内科学会に掲載した。改訂包括診断基準については検証を進め、旧包括診断基準より感度、特異度とも向上していることが実証され、現在は多施設での前向きな検証を進めている。

また、患者レジストリの参加施設は 64 施設となり、登録患者数も 800 例 (令和 5 年 3 月 31 日時点) と、目標登録数 (500 例) を大きく上回っており、稀少疾患の難病プラットフォームの登録数としては本邦でも有数である。また、検体数 (血液) も 270 例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いた 5 つのゲノム・臨床研究も進めてい

る。

② 自己免疫性膵炎 (AIP) について

自己免疫性膵炎 (AIP) 臨床診断基準 2018 の検証では、23 施設より、1 型 AIP 1606 例、2 型 AIP 42 例が集積された。JPS2018 で確診が 1301 例、準確診が 223 例、JPS2011 で確診が 1261 例、準確診が 101 例、ICDC で 1 型確診が 1429 例、1 型準確診が 71 例、2 型確診が 15 例、2 型準確診が 27 例であった。JPS2018 の診断率向上に寄与した項目は、MRCP が 107 例、腎病変が 4 例、ステロイド反応性が 60 例、FNA による癌の除外が 28 例であった。JPS2018 で診断できず ICDC で診断できた症例は 48 例、2 型は 42 例、その他が 6 例であった。膵癌や特発性膵炎といった他疾患だった症例も少数認められた。手術によって診断された症例は、2 型 AIP の 1 例と 1 型 AIP 限局型 13 例であった。

AIP の長期予後に関する後ろ向き疫学研究では、20 施設から 1555 症例を集積した。解析対象 1378 例中 64 例 (4.6%) に死亡を認めた。主な死因は悪性腫瘍 (39.1%)、感染症 (23.4%) であった。AIP 診断からの膵癌有病率は 3 年後で 0.6%、5 年後で 0.9%、10 年後で 2.5% であった。また、AIP における thiopurine 製剤使用の臨床研究、免疫染色による AIP の acinar-ductal metaplasia と膵癌の鑑別、免疫チェックポイント阻害薬による irAE 膵炎の実態調査、炎症性腸疾患患者に合併する AIP の実態調査が進められた。

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 2020 の検証と改訂に関するアンケート調査を行うため、研究計画の倫理審査の準備を進めた。IgG4 関連胆嚢炎については、①病理組織学的に診断されたびまん型 10 例、②病理組織学的に診断された限局型 7 例、③ステロイドに反応したびまん型 149 例、④ステロイドに反応した限局型 4 例、AIP あるいは IgG4-SC に合併した胆嚢癌 3 例が集積された。アンケート調査の結果に基づきワーキンググループを立ち上げる予定とした。

④ IgG4 関連涙腺・唾液腺炎について

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (IgG4-DS) は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) において最も高頻度にみられる臓器病変の 1 つであり、その判定は IgG4-RD の診断や治療介入の要否、時期決定において重要である。2020 年に IgG4-DS 診断基準を改訂しており、その有用性・改善点について解析を進め、今回は涙腺・唾液腺疾患における特異度・診断精度について検討した。特に涙腺・唾液腺病変が疑われ、精査が行われた症例において、改訂診断基準において重視されている「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」の特性を検証した。医師の最終診断を gold standard として、IgG4-DS における感度・特異度・陽性的中率はそれぞれ、84.4%、97.6%、98.5% であった。日常診療において、「対称性の涙腺・唾液腺の 2 ペア以上の腫脹」は IgG4-DS に極めて特徴的であることが確認された一方、さらに特異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を組み合わせ、診断基準を改善する必要があると思われた。

⑤ IgG4 関連腎臓病について

IgG4 関連疾患に関する臨床疫学的エビデンスの蓄積は未だ乏しく、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの策定は現段階では困難なため、IgG4 関連疾患を専門としていない医師が日常診療の中でこの疾患を疑い、診断ならびに治療方針決定のために専門家への紹介が必要か否かを検討する際に役立つガイドとして、IgG4 関連疾患診療ガイドラインの作成を計画した。① IgG4 関連疾患を鑑別疾患として想起する契機となり得る情報、および② 鑑別疾患として挙げられた IgG4 関連疾患の疑いを強める・弱める根拠となり得る情報の推奨文を 38 項目作成し、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定する作業を進めており、95% 程度が完成している。

2. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) の長期予後調査

多施設共同で、95 例の長期予後を検討した (観察期間中央値 71 ヶ月)。最終観察時に 68% の症例が CKD となっていたが、末期腎不全もしくはクレアチニンが倍化した症例は 3 例のみであり、死亡は 11 例で一般人口に比して死亡率の増加はなかった。ステロイドの有害事象に関しては、心血管イベントは 9 例に認め、発症率は 1.61/100 人・年、椎体骨折は 0.88/100 人・年であった。ほとんどの患者でステロイドの維持療法が必要であること、腎臓の長期予後は比較的良好であること、ステロイドの長期投与による有害事象に注意が必要であることが明らかとなった。

⑥ IgG4 関連呼吸器疾患について

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準は、包括診断基準にて IgG4 関連疾患と鑑別が困難な呼吸器疾患を除外するために作成したが、2019 年に米国・欧州リウマチ学会から ACR/EULAR 分類基準が発表され、また本研究班から 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準を公表した。呼吸器分科会でも、これらとの整合性を図るために、呼吸器疾患診断基準の改訂作業を行った。その中で、ACR/EULAR 分類基準にある傍椎体の帯状軟部陰影は IgG4 関連呼吸器疾患に特異性が高いことが判明し、改訂案に追加することにした。また、IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎のステロイド反応性は良好ではない結果を得たことから、IgG4 関連呼吸器疾患とは異なる疾患であることを記載した改訂案を作成した。

⑦ IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症について

平成 30 年に提唱された IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準の有用性について、関連施設より新たに IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症及びその mimicker を 202 例収集し検討したところ、感度がやや低い (58.5%) ものの特異度が高いこと (100%) が明らかになった。新診断基準には、画像項目に心膜を

追加し、病理項目に好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見に IgG4/IgG 比 8%以上を追加することにより、診断精度をより高められることが推察された。偽陰性 IgG4-RD の特徴としては、血清 IgG、IgG4、IgE 低値、C3・C4 高値、血管単独病変が多かった。血管単独病変は、瘤形成などは重症かつ緊急性のある病変であり、診断基準については今後の更なる検討が必要であると思われた。

⑧ IgG4 関連神経・内分泌疾患について

IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連甲状腺炎の診断基準・重症度分類（案）を作成した。IgG4 関連疾患（内分泌神経領域）診療ガイドライン作成に関する質問表の内分泌神経領域分科会案を作成した。

⑨ IgG4 関連眼疾患について

IgG4 関連眼疾患診断基準の改訂について討議し、公表に向けて最終案を作成した。診療ガイドラインの作成に関しては、眼疾患に関する項目とその解説文について最終形の確認を行った。疾患活動性指標に関して、眼疾患分科会に関連する内容につき討議した。

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」および「包括的診療ガイドラインの作成のためのワーキンググループ」は、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定する作業を進めている。

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。

令和3年12月に開催された第4回IgG4-RD国際シンポジウムと併催した市民公開講座のオンデマンド配信を継続するとともに、一般向けのHPに本疾患の解説を掲載し、さらに難病情報センターとリンクさせ、情報発信を行うことで社会全体に対する啓発活動を行った。

患者の会設立に向けてのキックオフミーティングを行っており、患者の会HP（研究班のHPともリンク）も作成中であり、今後はパンフレットの作成を予定している。

E. 結論

3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、3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が、診療ガイドラインと重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の策定は令和

5年度中の完成を目指すこととした。

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) Hayashi Y, Kimura S, Yano E, Yoshimoto S, Saeki A, Yasukochi A, Hatakeyama Y, Moriyama M, Nakamura S, Jimi E, Kawakubo-Yasukochi T.: Id4 modulates salivary gland homeostasis and its expression is downregulated in IgG4-related disease via miR-486-5p. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 1870(2):119404, 2023.
- 2) 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.
- 3) 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.* 150(2):440-455. e172022, 2022.
- 4) 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.* 37(6):1022-1033, 2022.
- 5) Kaneko N, Moriyama M, Maehara T, Chen H, Miyahara Y, Nakamura S.: Orchestration of Immune Cells Contributes to Fibrosis in IgG4-Related Disease. *Immuno.* 2(1):170-1842022, 2022.
- 6) 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.

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