

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
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
分担研究報告書（令和 2 年度～令和 4 年度）

IgG4 関連眼疾患の診断基準、診療ガイドンス、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

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を検討し、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」とすることで決議した。また、IgG4 関連疾患診療ガイドンスの眼疾患に関連する項目を検討し、その解説文を作成した。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眼疾患に関連する項目とその重症度について提示した。

A. 研究目的

本邦より 2014 年に公表された IgG4 関連眼疾患の診断基準では、その 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、そこでは視機能障害として最も重度である視神経症についての記載が無い。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 関連疾患の診療ガイドンスについて、眼疾患に関連する項目とその解説文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

IgG4 関連眼疾患の診断基準の改定案について眼疾患班会議で討議してその草案を作成し、日本眼腫瘍学会において報告し、審議を得た。IgG4 関連疾患の診療ガイドンスの眼疾患に関連する項目とその解説文については、眼疾患分科会で討議し、また日本眼腫瘍学会の演題として報告し、審議した。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分科会で検討した。

（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

のではない。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最終の改訂案として、眼疾患で最も重度の視神経症とその症状に言及し、「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。」との注釈を追加した。また、MALT リンパ腫併発の注釈に関して、MALT リンパ腫以外のリンパ腫の併発例の既報があることに鑑み、「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、診療ガイドンスの眼疾患に関連する内容については、「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、エキスパートパネルでの検討にて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は、「グルココルチコイド (GC) 治療開始の判断に必要な評価項目」のうち眼疾患に関する項目として、①GC 治療開始の判断に必要な項目、②GC 治療中の再燃/治療強化の判断に必要な項目、③GC 治療の必要性のない項目、の3段階の内容を分科会で討議して作成し、ワーキングにおいて報告した。

D. 考察

現行の IgG4 関連眼疾患の診断基準 (2014 年に公表) には重篤な視力障害についての言及がない。そこでこの度、その改定案として、「視神経症」による視力・視野障害に関する記載を追加した案を作成した。今後、その論文としての公表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、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。疾患活動性指標については、眼疾患としての評価項目を検討したので、今後、全体としてのスコア化に関する評価が行われる予定である。尚、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として、最も重度の視神経症に言及し、またリンパ腫併発に関する項目を改定した。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討議し、また病理診断に関する解説案を作成した。「疾患活動性指標」に関して、眼疾患としてのグルココルチコイド治療開始の判断に必要な評価項目を作成した。

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.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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.

- 1 2) 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.
- 1 3) 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.
- 1 4) 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 ;62(1):15.
- 1 5) 臼井嘉彦, 坪田欣也, 禰津直也, 清水広之, 朝蔭正樹, 脇田 遼, 成松明知, 馬詰和比古, 馬詰朗比古, 嶺崎輝海, 小川麻里奈, 根本 怜, 山川直之, 國見敬子, 柳田千紘, 松島亮介, 川上摂子, 小松紘之, 丸山勝彦, 毛塚剛司, 若林美宏, 坂井潤一, 後藤 浩, 黒田雅彦, 梨正勝, 斎藤 彰, 杉本昌弘, 山口剛史, 富田洋平, 栗原俊英, Friedlander M, Smith L E. H. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで *日眼会誌* 125 230-264, 2021
- 1 6) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of Markers Predicting Clinical Course in Patients with IgG4-Related Ophthalmic Disease by Unbiased Clustering Analysis. *J Clin Med.* 2020 Dec 17;9(12):4084.
- 1 7) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Umazume K, Yamakawa N, Umezu T, Suwanai H, Kuroda M, Goto H. Comprehensive Gene Analysis of IgG4-Related Ophthalmic Disease Using RNA Sequencing. *J Clin Med.* 2020 Oct 27;9(11):3458.
- 1 8) Nezu N, Usui Y, Asakage M, Shimizu H, Tsubota K, Narimatsu A, Umazume K, Yamakawa N, Ohno SI, Takanashi M, Kuroda M, Goto H. Distinctive Tissue and Serum MicroRNA Profile of IgG4-Related Ophthalmic Disease and MALT Lymphoma. *J Clin Med.* 2020 Aug 5;9(8):2530.
- 1 9) 後藤 浩. IgG4 関連眼疾患の診断と治療. *カレントセラピー* 38, 705-709, 2020
- 2 0) 高比良雅之. 眼窩の良性腫瘍・腫瘍性病変と神

経眼科. *神経眼科* 37, 370-377, 2020

2 1) 高比良雅之. IgG4 関連眼疾患の概念と画像診断のポイントについて教えてください. *あたらしい眼科* 37, 381-386, 2020

2. 学会発表

1. 深井亮祐, 臼井嘉彦, 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, 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会総会 (2022. 06. 18, 東京)
7. 脇田 遼, 臼井嘉彦, 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)
8. 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)
9. 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)
- 1 0) Tsubota K, Usui Y, Nemoto R, Goto H. Identification of markers predicting clinical course 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)
- 1 1) Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Umazume K, Yamakawa N, Umezu T, Kuroda M, Goto H. Co

mprehensive 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)

1 2) 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)

1 3) 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)

1 4) 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)

1 5) 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)

1 6) 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)

1 7) 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)

1 8) 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)

1 9) 臼井嘉彦. 炎症性眼疾患における新規バイオマーカーの創出 古典的検査からオミックス解析まで第124回日本眼科学会総会, (2020年4月27日-5月28日 Web開催)

2 9) 禰津直也、臼井嘉彦、朝蔭正樹、清水広之、坪田欣也、山川直之、高梨正勝、黒田雅彦、後藤浩. 眼窩リンパ増殖性疾患におけるmiRNAの網羅的解析. 第124回日本眼科学会総会, (2020年4月27日-5月28日 Web開催)

2 1) 濱岡祥子、高比良雅之、杉山和久. 視神経周囲に腫瘍がみられたIgG4関連眼疾患の検討 第74回日本臨床眼科学会 (2020年11月5日-12月6日 Web開催)

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況