

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 関連疾患レジストリに関する研究

研究分担者 石川秀樹 京都府立医科大学医学部 分子標的予防医学 特任教授

研究要旨

難病プラットフォーム（Rare Disease Data Registry of Japan; RADDAR-J）にデータを集約することにより、永続的にデータを管理、保管する体制を構築した。IgG4 関連疾患の診断基準の妥当性、治療の妥当性、再燃因子、予後・合併症、IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を前向きに調査するために、構築した RADDAR-J を用いて IgG4 関連疾患のレジストリ運用を実施した。2019 年 12 月からエントリーを開始し、2023 年 1 月までに 784 人のエントリーが行われ、年 1 回の追跡調査も順調に実施中である。

A. 研究目的

これまで厚生労働省難病班などの研究者グループは、難病疾患の患者集団の情報を収集し、名簿などの作成を行い、疾患によっては長期の追跡調査なども実施してきた。これらの情報は、国民の重要な財産であるが、班長の交代や、班の終了などにより、これらの情報が散逸することが問題とされてきた。

そこで、日本医療研究開発機構（AMED）は、AMED および厚生労働省の難病研究班が収集した臨床情報や生体試料から得られた情報を集約する情報統合基盤として難病プラットフォーム（Rare Disease Data Registry of Japan; RADDAR-J）を組織し、そこにデータを集約することにより、永続的にデータを管理、保管する体制を構築し平成 31 年から運用が開始された。

各難病研究班が RADDAR-J を活用することで、情報収集の効率化や品質保証、情報へのアクセス向上、共同研究や国際連携の促進等につながり、その結果、診断や治療技術の研究が加速し、最終的には難病患者の生活の質の向上につながることが期待されている。

厚生労働省や AMED の難病班などにおける公的資金にて収集された患者データは、原則、この RADDAR-J を用いて登録することが強く推奨されている。

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症の報告を契機として、わが国より発信された新しい疾患概念である。本疾患は、膵(自己免疫性膵炎)、胆管 (IgG4 関連硬化性胆管炎)、涙腺・唾液腺 (IgG4 関連涙腺・唾液腺病変)、腎 (IgG4 関連腎臓病)、後腹膜腔 (IgG4 関連後腹膜線維症)、肺 (IgG4 関連呼吸器病変)、動脈 (IgG4 関連動脈周囲病変) など全身臓器の腫大や肥厚と血中 IgG4 高値に加え、病理組織学的に著しい IgG4 形質細胞浸潤、線維化、閉塞性静脈炎などを認める特異な疾患群と考えられているが、未だ、その原因や長期予後などは不明のままである。

本症は、平成 21-23 年度の厚生労働省難治性疾患奨励分野の「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」(岡崎班)と「新規疾患

IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」(梅原班)により「疾患名統一」と「包括診断基準」が策定された。その後、平成 24 年度から旧 2 研究班が合体した「IgG4 関連疾患に関する調査研究班」を経て「IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究班 (岡崎班)」(平成 26-31 年度)に引き継がれた。

これらの研究班活動において、IgG4 関連疾患の患者情報が収集されて研究がされてきたが、組織的に長期間に渡って追跡を行うレジストリは構築されていなかった。

疾患の原因の解明、治療法の開発やその評価、重症度の評価、予後の把握などを行うためには患者集団を前向きに長期間、経過を観察することが不可欠のため、岡崎班において、AMED プラットフォームを用いたレジストリの構築を行った。

B. 研究方法

本レジストリは、IgG4 関連疾患における患者の臨床情報を集積し、持続的・長期的に評価項目の検討を行うことで、IgG4 関連疾患の自然歴や予後因子を解明し、以下の内容を検討することである。

- 1) 診断基準の妥当性を前向き調査する
 - 2) 治療の妥当性を前向き調査する
 - 3) 再燃因子を前向きに調査する
 - 4) 予後・合併症を前向き調査する
 - 5) IgG4 関連疾患に類縁する疾患の自然史を調査する
- IgG4 関連疾患は厚生労働省が定める指定難病になっているが、まだ、新しい疾患であり、動脈、消化管、内分泌疾患など新領域疾患も明らかにされつつある。また、ある程度概念が確立している自己免疫性膵炎、IgG4 関連硬化性胆管炎も含め臓器別診断基準は未完成的な部分もあり、包括診断基準の改訂とともに概念は変遷していく可能性が高い。そのため、疑い疾患の含め、なるべく幅広く登録を行い、その中で、疾患の診断基準の精度管理ができるようにしている。

選択・除外基準は下記の通りである。

【選択基準】

- 1) IgG4 関連疾患包括診断基準において IgG4 関連疾患の確診群、準確診群、疑診群と診断された患者
- 2) 文書で研究参加への同意が得られた患者

【除外基準】

- 1) 類縁疾患（悪性腫瘍、悪性リンパ腫、Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群）の除外ができない患者としているが、選択基準を満たすものの類縁疾患の除外ができない症例は、同意取得日までの臨床データを登録し、その時点で研究の終了とする。

- 2) 研究者等の判断により対象として不適当と判断された患者

指定難病においては、重症度分類の規定が重要であるが、そのためには予後の把握が不可欠であるため、高精度に追跡ができるように個人情報もすべて把握したレジストリを構築している。

IgG4 関連疾患と発癌の関係についても不明な点が多いため、発癌情報の把握も確実にできるようなアンケート内容にしている。

このように多臓器の多くの情報を入力する必要があるため、本レジストリは下記のような特徴を持たせた。

- ・全身臓器にわたる膨大な入力項目を用意した。
- ・同一検査を複数回の入力も可能とした。
- ・多くの場所で自由記載が可能になるようにした。
- ・レントゲン画像や組織写真などの画像も複数、保管できるようにした。

カルテのすべての情報をレジストリに保管することも可能なシステムにしたが、膨大な情報をすべて入力する必要はないため、班内にレジストリ委員会を設置して、入力に関して必須項目を運用規則で決めるようにした。また、「特別研究」として、この仕組みを用いて、特別なコホート研究ができるような枠も用意した。

また、生殖細胞系列の遺伝子検査のための血液検体の採取も同意を得るようにしており、遺伝子検査の測定の予算が獲得できた時点で、検体を採取することができるようにしている。検体は京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センターに搬送され、オミックス解析、ゲノム解析を行うこととしている。

さらに過去に行われた「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」での患者登録番号も把握し、それらの研究で把握した臨床データ、解析結果もリンクすることができるようにしている。

目標症例数は、例数制限を設けず、可能な限り多数を登録することとした。

各施設に 1 台ずつ RADDAR-J で認証された登録のできるパソコンを定め、そのパソコンにて随時登録を行う。患者が来院した場合、対象者全員に説明文書を用いて参加を呼びかけ、参加同意を得た患者を登録する。エントリー数の集計は、毎月、モニタリングレポートとして共同研究者の先生方にメールで報告する。

毎年、夏の時点で、エントリーされた患者全員の 1

年前の 1 月～12 月の診療情報をレジストリに追記し、3 年ごと、追跡調査の結果を報告する予定とした。

C. 研究結果

関西医科大学と京都大学の倫理審査委員会にて審査を受けて承認を得た。本レジストリに参加する施設には京都大学に審査を委任することも推奨した。京都大学の倫理審査委員会に審査を委任しなかった施設は、各施設の倫理審査委員会の承認を得た。各施設の施設長の承認を得て、エントリーは開始された。

2023 年 1 月 5 日時点において、京都大学医の倫理委員会にて 30 施設が一括審査を受けて承認されている。時施設審査を選択した施設は 30 施設あり、それらの施設においては、各施設にて倫理審査がされている。

2019 年 12 月より、倫理審査委員会の承認および施設長の承認が得られた施設からエントリーが開始された。

2022 年 12 月末時点において、784 人の患者がレジストリに登録された。また、年に 1 回の追跡調査が行われている。

入力項目等については、レジストリ委員会を設置して、項目の選定や見直しを実施している。

今後、レジストリ委員会により、本レジストリデータの利活用を定期的に検討する予定である。

（倫理面への配慮）

開始当初は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（旧指針）が施行されていたため、京都大学医の倫理委員会での一括審査と、各施設の倫理審査委員会のどちらでも審査が可能としていたが、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（新指針）が施行後、Ver. 1.26 からは研究を新指針に切り替え、なるべく京大医の倫理委員会での一括審査をするように参加施設に説明している。

倫理審査委員会承認後、UMIN に公開し、各施設の機関の長の実施許可を得て、説明文書を用いて文書による同意を取得している。

各施設での承認状況などは研究事務局にて把握し、毎月、メールによるモニタリングレポートにて、情報共有をしている。

D. 考察

国が作成した公的で永続性のあるレジストリシステムを用いて多数の患者のレジストリをすることが可能であった。今後、さらにエントリー数が増加し、質の高い追跡が行われることにより、IgG4 関連疾患の病態が解明され、より優れた治療法、予防法が開発されることが期待される。

E. 結論

IgG4 関連疾患のレジストリシステムは順調に運営されている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川秀樹, 池浦司, 岡崎和一. 自己免疫性膵炎の最前線 コラム②: IgG4 関連疾患患者レジストリ. 胆と膵. 41, 10, 1031-1035, 2020.
- 2) 石川秀樹. 難病のレジストリ. 疫学の事典 (朝倉書店). 第 10 章 難病の疫学 10-4, 218-219, 2023.

2. 学会発表

吉藤 元, 石川 秀樹, 中村 誠司. 【シンポジウム 20 難病レジストリ研究の進捗状況】 IgG4 関連疾患のレジストリ研究. 日本リウマチ学会 (横浜・オンライン), 2022 年 4 月 27 日 (口演)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(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