

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2011 改訂版 (2020) の作成  
-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループによる多施設研究  
(腎臓病分科会 報告)

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

### 研究要旨

昨年度日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)ワーキンググループ(WG)は IgG4-RKD 診断基準 2011 版の検証を行い、特異度は優れるものの(90.0%)、感度が低い(72.7%)という結果を得た。感度が落ちる原因を分析した後改定案をいくつか作成し、その中で診断能が最も優れた案を IgG4-RKD 診断基準 2020 として発表した(感度 90.9%、特異度 90.0%)。また日常診療に使いやすいように診断アルゴリズム 2020 も新たに作成した。

### A. 研究目的

昨年の検証結果より IgG4-RKD 診断基準 2011 は腎組織に花筈状線維化を欠く場合、組織学的に証明された腎外病変がないと possible (非 IgG4-RKD) に分類されてしまい、感度が低下する点などが課題として挙げられた。今回改訂版作成を目的とした。

### B. 研究方法

2011 版の課題について WG で各項目の修正や新たな項目追加の提案を行い、それぞれの変更を行った時の感度・特異度から陽性尤度比および陰性尤度比を算出し、最も診断性能に優れていたものを改訂版とする。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理

研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順

本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

### C. 研究結果

修正案として A 案)花筈状線維化を組織項目からはずす、B 案)腎組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤について、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40% “and/or” IgG4 陽性細胞 >10/hpf、を “and” とする、が提案されたがいずれも 2011 版より劣るため却下した。C 案)腎外病変として組織で証明された病変以外に IgG4 関連疾患に特徴的な臨床・画像所見を追加する、についてはいくつかの

組み合わせを検討した結果、1. 両側涙腺腫脹、2. 両側顎下腺腫脹、3. 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、4. 後腹膜線維症に合致する画像所見のいずれかがあった場合腎外病変あり、とする案が感度 90.9%、特異度 90.0%、陽性尤度比 9.09、陰性尤度比 0.10 と最も優れていたためそれを採用した。(2011 版は各々 72.7%、90.0%、7.27、0.30)

### D. 考察

IgG4-RD の診断については 2019 年に ACR/EULAR IgG4-RD 分類基準が発表され、IgG4-RD を強く示唆する臨床、画像所見が示された。IgG4-RKD の診断においても腎外病変の診断にあたり生検結果のみを重んじるのではなく、IgG4-RD に特徴的な臨床、画像所見を取り入れることにより特異度を落とさずに感度をあげることができた。

### E. 結論

新たな腎外病変の項目(臨床・画像所見)追加により IgG4-RKD 診断基準 2011 版より診断性能に優れた改訂版(2020 版)を作成した。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Nomura H, Saito T, Nakashima H. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. Clin Exp Nephrol. 2021;25(2):99-109.

2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、野村英樹、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病診断基準 2020 (IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 改訂版). 日腎会誌 2021 ; 63 (2) : 187-197.

## 2. 学会発表

1) 佐伯敬子、川野充弘、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループ (WG) による多施設研究. 第 64 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2020, 8, 17-9, 15 (WEB)

2) 佐伯敬子、川野充弘、長澤将、乳原善文、谷口義典、柳田素子、西慎一、長田道夫、久野敏、山口裕、斉藤喬雄、中島衡. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準の検証-日本腎臓学会 IgG-RKD ワーキンググループによる多施設研究. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市

3) Kawano M, Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Saito T, Nakashima H. A revised version of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease 2011. 第 63 回日本腎臓学会学術総会 Late breaking session 2020, 8, 19-21 (ハイブリッド開催), 横浜市

4) 佐伯敬子、乳原善文、谷口義典、斉藤喬雄、中島衡、川野充弘. IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準 2020 (2011 改訂版) : 日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループ (WG) 報告. 第 65 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2021, 4, 26-4, 28, (ハイブリッド開催) 神戸市 (発表予定)

## H. 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

## H. 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

## IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究 (腎臓病分科会 報告)

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨: IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)は、良好な初期のステロイド治療反応性を認めるが、遷延性腎機能障害や不可逆的腎萎縮をきたす症例も多いことが報告されている。一方で、長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患などについては十分に検討されておらず、日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループにおいて、IgG4-RKD 症例 95 例の診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド毒性を後方視的に調査した。診断時の eGFR 中央値 46 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (四分位範囲 29-69)の症例集団の 97%にステロイド治療が行われ、治療初期に腎機能の改善( $\Delta$ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を認めた。中央値 71 ヶ月の観察期間において、CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4%の症例が CKD の状態に至り、3 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、治療導入時の eGFR 低値、既存の高血圧、腎組織における広範な線維化が CKD 到達の関連因子であった。また、本邦の疫学統計を用いて算出した悪性腫瘍の標準化罹患比は 1.52 (95%信頼区間 0.88-2.43)と高い傾向を示し、一方で標準化死亡比は 0.94 (95%信頼区間 0.45-1.72)と一般人口と同等であった。死亡や重篤感染症罹患に対して、診断時腎機能よりも治療開始後 3 か月以内の腎機能最良値が有意な影響を与えていた。IgG4-RKD において CKD に至る症例は多いが、早期診断・早期治療により治療開始後 3 か月以内の良好な腎機能を達成することで、腎予後・生命予後改善が期待でき、また、維持治療により末期腎不全への進行は稀であると考えられた。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4 関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

### A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)の長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患の実態を明らかにし、それらの関連因子を探索する。

### B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RKD 患者 95 例を対象に、診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド(GC)毒性を後方視的に調査した。年齢性別調整 Cox 回帰分析を行い、CKD 到達の関連因子を探索した。本邦の疫学統計を用いて悪性腫瘍の標準化罹患比(SIR)、標準化死亡比(SMR)を算出した。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫

理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

### C. 研究結果

IgG4-RKD 95 例は高齢(中央値 69 歳)で男性優位(79%)であり、診断時の eGFR 中央値は 46 mL/min/1.73m<sup>2</sup> (四分位範囲 29-69)であった。92 例(97%)が GC 治療を受け、治療初期の腎機能改善( $\Delta$ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m<sup>2</sup>)を認めた。eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> の CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4%の症例が CKD の状態に至り、3 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/1.73m<sup>2</sup>, hazard

ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.63-0.80),既存の高血圧(HR 1.81, 95% CI 1.08-3.04),腎組織における広範な線維化(>50% vs. <5%, HR 2.58, 95% CI 1.10-6.02)が有意に関連していた。

10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1.68/100人年であり、SMRは0.94(95% CI 0.45-1.72)であった。Cox回帰分析にて抽出された死亡の関連因子は、診断時年齢(HR 1.16, 95% CI 1.06-1.28)と治療開始後3か月以内のeGFR最良値(HR 0.67, 95% CI 0.45-0.99)であった。

16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2.93/100人年、SIR 1.52(95% CI 0.88-2.43)であった。

GC毒性の発生率は、重篤感染症1.80/100人年、心血管イベント1.61/100人年、椎体骨折0.88/100人年などであった。重篤感染症の関連因子として、治療開始後3か月以内のeGFR最良値(HR 0.63, 95% CI 0.46-0.88)が抽出された。

#### D. 考察

IgG4-RKDの長期予後を観察した本検討において、高齢者が多いIgG4-RKDでは高率にCKDに至ることが確認されたが、CKD到達に対して治療開始前のeGFR低下、また腎生検における広範な線維化が有意に関連しており、早期診断・早期治療により腎予後改善が期待できると考えられた。また、治療開始後3か月以内に良好な腎機能を達成することにより、生命予後改善や重篤感染症のリスク低下が得られる可能性も示唆された。CKDには到達しても10年以上の経過でそのeGFRを維持している症例が多く認められ、維持治療により末期腎不全への進行を抑制できている可能性も示唆された。

一般人口と比較し、IgG4-RKDにおける死亡率の上昇は明らかでなく、死因では悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などがみられ、原疾患であるIgG4関連疾患が死因とはなっていない。一方で、IgG4関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患率は一般人口よりも高く、定期的スクリーニングの実施が推奨される。悪性腫瘍の早期発見と治療により、IgG4-RKD症例の予後改善が期待できることが示唆された。

#### E. 結論

IgG4-RKDは高率にCKDに至るが、維持治療により末期腎不全への進行は稀である。また、早

期診断・早期治療により治療開始後3か月以内に良好な腎機能を達成することで、生命予後の改善も期待できることが示唆された。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Takako Saeki, Daisuke Kobayashi, Hiroki Hayashi, Yoshinori Taniguchi, Hirosuke Nakata, Shoko Matsui, Tasuku Nagasawa, Motoko Yanagita, Mitsuhiro Kawano. Immunoglobulin G4-related kidney disease's predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan. EULAR 2022. Jun 1-4, 2022. In submission

#### 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