別添３

令和 2-4 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

2019ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患診断における疾患特異的自己抗体陽性の意義に関する研究

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　臨床教授
研究協力者　水島伊知郎　金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科　助教

研究要旨：臨床試験や観察研究におけるより均一な対象者の選定を主な目的として、ACR/EULAR による IgG4 関連疾患(IgG4-RD)分類基準が 2019 年に公表された。同基準は極めて高い特異度(97.8～99.2%)を示していたが、実臨床における同基準の精度、特に感度については十分検証されていない。今回我々は、専門医が診断を下した IgG4-RD 患者 162 例、mimicker 患者 130 例を対象に、2019 ACR/EULAR 分類基準の感度、特異度を算出した。また、偽陰性例の特徴について、IgG4-RD 群において群間比較、ロジスティック回帰分析を行った。ACR/EULAR 分類基準の感度は 72.8%、特異度は 100%であった。44 例の偽陰性例の中で、20 例は除外基準に抵触し、27 例は inclusion point が基準に満たなかった。真陽性例と比較し、偽陰性例は罹患臓器数が少なく、血清 IgG4 値が低く、生検率が低かった。年齢・性別で調整したロジスティック回帰分析においても、IgG4-RD 例における真陽性には罹患臓器数(OR 2.062,)と生検施行の有無(OR 2.303)が有意に関連していた。18 例が疾患特異的自己抗体陽性のために除外基準に抵触したが、そのうち 2 例のみが自己抗体に関連した自己免疫疾患を発症した。疾患特異的自己抗体陽性の偽陰性例の臨床像は、真陽性例のものと差異を認めなかった。以上の結果より、日常臨床における同基準の優れた特異性が示された。疾患特異的自己抗体陽性は同基準の感度を下げる一因であったが、患者の臨床像への影響は小さく、日常臨床における診断に与える影響は限定的であることが示唆された。

Ａ．研究目的

日常診療における 2019 ACR/EULAR 分類基準を用いた IgG4 関連疾患(IgG4-RD)診断の精度を検証し、偽陰性例の特徴を明らかにする。

Ｂ．研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RD 患者 162 例、mimicker 患者 130 例を対象に、2019 ACR/EULAR 分類基準の感度、特異度、またそれぞれの項目の充足度を算出した。mimicker 症例は、担当医の判断により血清 IgG4 値測定が行われ、血清 IgG4 > 105 mg/dL であり、かつ最終診断が非 IgG4-RD とされた症例とした。偽陰性例の特徴に関して、IgG4-RD 群において真陽性例と偽陰性例との群間比較を行った。また、ロジスティック回帰分析により真陽性例に関連する因子を探索した。

（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-RD 例、mimicker 例いずれも高齢（中央値それぞれ 67 歳、60 歳）で男性優位（それぞれ 67%、60%）であった。mimicker 例の最終診断は主に悪性腫瘍（31 例）、血管炎（6 例）、サルコイドーシス（5 例）、動脈瘤（27 例）であった。

ACR/EULAR 分類基準の感度は 72.8%、特異度は 100%であった。44 例の偽陰性例の中で、20 例は除外基準に該当し、27 例は inclusion point が基準に満たなかった。真陽性例と比較し、偽陰性例は罹患臓器数が少なく、血清 IgG4 値、生検率が低かった。年齢・性別調整ロジスティック回帰分析においても、IgG4-RD 例における真陽性には罹患臓器数（OR 2.062）と生検施行（OR 2.303）が有意に関連していた。

18 例が疾患特異的自己抗体陽性により除外基準に該当したが、うち 2 例のみが自己抗体に関

連した自己免疫疾患と診断された。17 例は Inclusion criteria score ≥20 であった。また、特異的自己抗体陽性 18 例の血清 IgG4 値、罹患臓器数や inclusion point は真陽性例のものと差異を認めなかった。

D．考察

2019 ACR/EULAR 分類基準の作成の際に、検証に用いられた 2 つのコホートでは感度が 82.0～85.5%、特異度が 97.8%～99.2%であったと報告されており、極めて高い特異度を有する基準であった。この良好な特異度は、今回の日常臨床で診療する症例における検討においても同様であり、mimicker 症例は比較的血清 IgG4 値が高かったにもかかわらず、偽陽性例は認められなかった。単施設の検討ではあるが、日常臨床における本分類基準の優れた特異度が示唆される。

一方で、今回の検討における感度は 72.8%であり、特異度と比較し劣っていた。偽陰性例は、既報と同様に罹患臓器数が少なく、生検施行の頻度が少ないという特徴を有していた。さらに今回の検討では、偽陰性例のうち疾患特異的自己抗体陽性により除外された症例の割合（41%）が既報（11%）より高く、感度を低下させた要因の一つであった。しかしながら、疾患特異的自己抗体陽性例のほとんどは抗体に対応する自己免疫疾患を発症せず、また分類基準の inclusion point も十分に高値であった。したがって、日常臨床における IgG4-RD 診断では、疾患特異的自己抗体陽性のみをもって必ずしもその診断を除外しなくてよいと考えられる。

今後は、多施設共同研究によるさらに多数例での検討が必要であると考えられた。

E．結論

IgG4-RD の 2019 ACR/EULAR 分類基準は日常臨床においても優れた特異性を有する。疾患特異的自己抗体陽性は本分類基準の感度を下げる一因であったが、患者の臨床像への影響は小さく、日常臨床における診断に与える影響は限定的なものと考えられる。

F．研究発表

1．論文発表

Ichiro Mizushima, Takahiro Yamano, Hiroyuki Kawahara, Shinya Hibino, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Hideki Nomura, Mitsuhiro Kawano. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2020 Dec 12:keaa783. doi: 10.1093/rheumatology/keaa783. Online ahead of print.

2．学会発表

1. Ichiro Mizushima, Takahiro Yamano, Hiroyuki Kawahara, Shinya Hibino, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Hideki Nomura, Mitsuhiro Kawano. Positive disease specific autoantibodies lower diagnostic sensitivity but have little clinical significance in diagnosing IgG4-related disease using the 2019 ACR/EULAR classification criteria in daily clinical practice. EULAR 2020. E-Congress. Jun 3-6, 2017.

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