

Ⅲ. 分担研究報告

令和 5 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

診断基準検証・統合委員会による診断基準の検証と改訂

研究分担者 (委員長)	坪井 洋人	筑波大学 医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学	准教授
研究分担者 (副委員長)	吉藤 元	京都大学 医学部附属病院免疫・膠原病内科	講師
研究分担者 (委員)	池浦 司	関西医科大学 内科学第三講座	准教授
研究分担者 (委員)	高比良 雅之	金沢大学 附属病院眼科	講師
研究分担者 (委員)	山田 和徳	金沢医科大学 医学教育学	特任教授
研究分担者 (委員)	松井 祥子	富山大学 保健管理センター	教授
研究分担者 (委員)	笠島 里美	金沢大学 医薬保健研究域保健学系病態検査学	教授
研究分担者 (委員)	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理診断科	主任部長
研究分担者 (委員)	井上 大	金沢大学 附属病院放射線科	講師
研究協力者 (委員)	梅原 久範	市立長浜病院診療局	特任部長・リウマチセンター長

研究要旨

IgG4 関連疾患国際分類基準 (ACR/EULAR 分類基準)、および本邦で策定されてきた臓器別診断基準の知見を取り入れて、IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 を改訂し、現行の IgG4 関連疾患臓器別診断基準のあり方を再検討することを目的とした。診断基準検証・統合委員会委員による 2 回の Web 会議、各臓器別分科会、病理・放射線分科会に対するアンケートの結果、その後のメール会議を経て、IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 の改訂案を作成した。また IgG4 関連疾患患者レジストリから、分類基準、診断基準の感度算出に必要な登録症例のデータを抽出した。今後 IgG4 関連疾患 ACR/EULAR 分類基準、包括診断基準 2020、包括診断基準 2020 の改訂案の感度を比較する予定である。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患国際分類基準 (アメリカリウマチ学会 (ACR) /ヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) 分類基準)、および本邦で策定されてきた臓器別診断基準の知見を取り入れて、IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 を改訂する。

また臓器別診断基準を併用しなくても、包括診断基準で確診できる症例を増やす (包括診断基準の特異度を下げずに感度を上げる) ことにより、臓器別診断基準の整理が必要かどうかを検討する。

B. 研究方法

1. IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 の改訂案の作成を行った。
2. IgG4 関連疾患患者レジストリの登録症例のデータを用いて、IgG4 関連疾患 ACR/EULAR 分類基準、包括診断基準 2020、包括診断基準 2020 の改訂案の感度を比較する (令和 6 年 6 月までに)。
3. 本研究班で新たに開始したオプアウト研究で収集された IgG4 関連疾患の mimicker 症例のデータを用いて、IgG4 関連疾患 ACR/EULAR 分類基準、包括診断基準 2020、包括診断基準 2020 の改訂案の特異度を比較する (令和 6 年 12 月までに)。
4. 上記 2、3 の結果を踏まえて、IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 の改訂案の最終化を行い、本研究

班全体、関連学会の承認を得る (令和 7 年 12 月までに)。

5. 上記 4 の過程で、現行の IgG4 関連疾患臓器別診断基準のあり方を再検討し、必要に応じて統合・改訂を行い、本研究班全体、関連学会の承認を得る (令和 8 年 3 月までに)。

(倫理面への配慮)

IgG4 関連疾患患者レジストリはオプトイン研究であり、参加する患者さんに対して十分な説明を行い、文書同意を取得している。

一方で、既存試料・情報のみを用いるオプアウト研究に関しては、試料・情報取得の時点では研究への使用を目的としていないなど同意取得が困難であるため、研究参加施設の診療科のホームページ内の掲示等によって広く世間に知らせ、不参加・中断の自由を保障するオプアウトとした。

C. 研究結果

令和 5 年度は、上記研究方法のうち、項目 1、2 を行った。

1. 診断基準検証・統合委員会委員による第 1 回 Web 会議 (2023 年 6 月)、その後のメール会議を経て、IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 の改訂案ドラフトを作成し、2023 年 7 月の第 1 回全体班会議

で提案した。ドラフトに関して各臓器別分科会、病理・放射線分科会にアンケートを依頼し、意見集約を行った。アンケート結果をもとに、診断基準検証・統合委員会委員による第2回Web会議(2023年12月)、その後のメール会議を経て、IgG4関連疾患包括診断基準2020の改訂案を作成し(表1)、2024年1月の第2回全体班会議で提案した。

2. IgG4関連疾患患者レジストリから、分類基準、診断基準の感度算出に必要な登録症例のデータ(背景情報、診断状況、罹患臓器、ステロイド反応性、症状、血液検査、頭頸部胸部CT所見、腹部CT所見、MRCP所見、ERCP所見、その他の画像所見、病理検査部位、病理組織学的所見)を抽出した。抽出症例数は835例、うち悪性腫瘍や類縁疾患を除外できた症例数は755例、除外できない症例数は18例、不明62例であった。IgG4の数値あり771例、不明64例であった。悪性腫瘍や類縁疾患が除外でき、かつIgG4の数値がある症例数は725例であった。今後725例で、IgG4関連疾患ACR/EULAR分類基準、包括診断基準2020、包括診断基準2020の改訂案の感度を比較する予定である。

D. 考察

令和5年度は、IgG4関連疾患包括診断基準2020の改訂案の作成と、IgG4関連疾患患者レジストリの登録症例のデータを用いて、IgG4関連疾患ACR/EULAR分類基準、包括診断基準2020、包括診断基準2020の改訂案の感度を比較するための症例を抽出した。患者レジストリの登録症例の中には、悪性腫瘍や類縁疾患の除外状況やIgG4値が不明の症例が多数含まれており、今後queryによるデータの補完が予定されている。

E. 結論

IgG4関連疾患包括診断基準2020の改訂案の作成と、IgG4関連疾患患者レジストリの登録症例のデータを用いて、IgG4関連疾患ACR/EULAR分類基準、包括診断基準2020、包括診断基準2020の改訂案の感度を比較するための症例を抽出した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 坪井洋人、植松松々、杉田稔貴、東光裕史、松本功. 特集: IgG4関連疾患—診断と治療の最近の

考え方—III. 各論(診断と治療) 診断、臨床病型分類. 日本臨牀, 82巻, 339-345, 2024.

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表1 包括診断基準2020の改訂案(委員会提案)

2020年基準	2020年基準改訂案(主な変更点は下線) (内はACR/EULAR分類基準での点数)
1. 単一*または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。(*リンパ節が単独病変の場合は除く)	【総論】 単一*または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。(*リンパ節が単独病変の場合は除く) 【各論】 <単独でよい> ①自己免疫性肺炎(びまん性)に合致する画像所見** (11点) **一葉性/多葉性腫大 and [斑点状/点状濃染 or 縦線様構造 or 均一かつ遅延性増強パターン] and 肺癌を示唆する所見がない ②涙腺、顎下腺の対称性、持続性(3ヶ月以上)、2ペアの腫瘍 (14点) <2つ以上必要(ただし、③+④の組み合わせは不可)> ③腎臓の多発性造影不良域もしくは腎盂壁の内腔不整を伴わない肥厚 (8-10点) ④動脈壁(外縁側)の肥厚性病変(多くは全周性)もしくは周囲軟部濃度腫瘍、あるいは後腹膜の板状軟部影 (4点) ⑤三叉神経分枝の腫大 (該当なし) ⑥胸部の線維性板状・帯状軟部組織 (10点) <上記①~⑥以外の病変> 確診には3の病理所見が必要
2. 高IgG4血症 (135 mg/dl以上)	変えない(今後のROC解析から135よりも優れたカットオフが得られたら変更を検討する)
3. 病理所見	3. 以下の3項目中2つを満たす。 ①著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化を認める(注1)。 ②IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/hpfをこえる。 ③花冠線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める。

【確診】臨床・画像所見+高IgG4血症のみで確診可能なパターンを追加する(臨床的確診)
臨床的確診(注2)
・[1の各論 1-① or 1-②] + 2
・[1の各論③-⑥のうち、2つ以上(ただし、③+④の組み合わせは不可)] + 2
包括的確診(病理組織所見を含む)(注3) ・[1の総論の病変] + 2 + 3

表1(続き) 包括診断基準2020の改訂案(委員会提案) 注釈

確診または準確診例をIgG4-RDとして取り扱う

注釈

注1: 涙腺では線維化を欠く場合もあり、線維化を認めなくても他の項目が合致すれば病理学的診断を満たすと判定する。その際MALTリンパ腫を含むリンパ腫の除外を慎重に行う。

注2: CRP上昇(血管病変では上昇する場合もある)やIgA・IgMを含むガンマグロブリンのポークローナルな上昇など、IgG4-RDとして非典型的なデータを呈する場合は臨床的確診としない

注3: 生検可能な病変がある場合には、可能な限り病理組織学的評価を行い、包括的確診を目指す