

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

IgG4 関連涙腺・唾液腺分科会報告

分科会長 山本 元久 東京大学医科学研究所 准教授

研究要旨

涙腺・唾液腺分科会では、今年度より開始される研究班横断的な研究テーマに取り組んでいる。診断基準検証・統合委員会と共同で、現在の涙腺・唾液腺炎診断基準（2020 年）が、改訂包括診断基準（2020 年）に統合可能か検討し、疾患活動性策定委員会と連携し、涙腺・唾液腺炎の重症度について議論している。また当分科会では IgG4 関連疾患における涙腺・唾液腺炎の位置付け、検討を行なっている。患者レジストリを活用し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像と QOL 障害評価に関する研究を開始する。さらに非侵襲的な診断法の確立を目指して、顎下腺エコーの有用性に関する研究を遂行する。

A. 研究目的

わが国から新しい疾患概念として提唱された IgG4 関連疾患は、高 IgG4 血症と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする、全身性、慢性炎症性疾患である。涙腺・唾液腺炎分科会では、涙腺炎及び唾液腺炎を対象疾患・病変と位置付け、他の委員会と連携し、①IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準の包括診断基準への統合の可否、重症度項目の策定を進める。また当分科会は主体となり、レジストリを活用して、②IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像及び患者 QOL 調査を開始する。そして③顎下腺エコーの有用性に関する研究を継続する。

B. 研究方法

令和 5 年度は、以下の研究を計画した。

① IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価

診断基準・統合委員会（坪井委員長）と協力して、現存する涙腺・唾液腺炎診断基準が、改訂包括診断基準（2020 年）に統合できるか、検討を進める。

② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像及び患者 QOL 調査

今年度から開始された、分科会提案型レジストリ活用研究について、テーマを「涙腺・唾液腺炎の臨床像と重症度・患者報告アウトカム研究」に決定し、研究準備を行う。

③ 顎下腺エコー研究

九州大学を中心に行われている「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設前向き共同研究」を遂行する。

（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。また分科会提案型レジストリ活用研究に関しても、患者レジストリ委員会にて研究内容及び倫理面で審議され、承認を得た。

C. 研究結果

① IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準・重症度分類・治療指針の確立と評価

診断基準・統合委員会からの包括診断基準改定案ドラフトの項目を検討し、アンケートを回答した。また疾患活動性策定委員会と連携し、涙腺・唾液腺炎の重症度スコア案を決定した。大唾液腺（耳下腺・顎下腺）と涙腺に分け、涙腺は眼疾患と統合した案とした。

② IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像及び患者 QOL 調査

IgG4 関連疾患における涙腺・唾液腺炎の臨床像を明らかにすること、患者 QOL の障害を適切に評価することを目的に、分科会提案型レジストリ活用研究テーマを「涙腺・唾液腺炎の臨床像と重症度・患者報告アウトカム研究」に決定した。現在、レジストリ委員会に新規調査項目を挙げ、プロトコル改訂、承認が得られ次第、研究を開始予定である。当該年度においては倫理面の問題はなかった。

③ 顎下腺エコー研究

臨床資料の収集を継続している。また研究協力施設の拡充を図っている。当該年度においては倫理面の問題はなかった。

D. 考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は、特徴的な顔貌を呈することから、IgG4 関連疾患を疑う契機になりやすい。しかし現行の包括診断基準では、組織生検をしなければ確定診断にはならなかった。一方、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準（2020 年）では、両側性腫脹の場合には、生検なしに確定診断が可能であるが、ダブルスタンダードであるとの専門家からの意見もあった。臨床医により簡便に診断基準を活用してもらうためには、統一するほうが望ましい。今回、診断基準検証・統合委員会と連携して、検討を進めていく。同時に、生検に代わる検査として、非侵襲的な超音波検査を用い、診断基準に組み入れることが可能か、検討を行う。また涙腺・唾液腺炎は、他の臓器とは異なり、直接的に生命予後に関わらない印象がもたれ、積極的な治療がなされることが少ない。ただ患者自身は顔貌の変化や乾燥症状により会話が困難になるなど、苦痛を感じていることもある。患者と医師の感じ方に乖離が生じている場合がある。このため、今回、レジストリを活用し、より適切に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像と患者報告アウトカムを解析し、QOL がいかに障害されているかをテーマに検討を進めていく。これは涙腺・唾液腺炎の重症度とも関連する事項であり、非常に重要なテーマだと考える。

E. 結論

令和 5 年度は、IgG4 関連疾患における診断基準の検証及び改訂、重症度分類については、研究班内横断的に検討が進められた。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準に関しては、次の包括診断基準の改訂に合わせて統合される方向性で進められる。また分科会提案型レジストリ活用研究「涙腺・唾液腺炎の臨床像と重症度・患者報告アウトカム研究」と「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設前向き共同研究」に関しては、次年度に研究解析作業を開始、継続する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto M, Tanaka T, Aochi S, Uehara M. HLA-DRB1 Is Associated with Therapeutic Responsiveness in IgG4-related Disease. Intern Med. 63: 207-211, 2024.
- 2) Aochi S, Uehara M, Yamamoto M. IgG4-related Disease Emerging after COVID-19 mRNA Vaccination. Intern Med. 62: 1547-1551, 2023.

- 3) Origuchi T, Uchida T, Sakaguchi T, Matsuo H, Michitsuji T, Umeda M, Shimizu T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Ichinose M, Ando K, Horie I, Nakao N, Irie J, Kawakami A. Immunoglobulin G4-related Disease with Marked Eosinophilia: A Case Report and Literature Review. Intern Med. 62: 1849-1855, 2023.
- 4) Nagahata K, Osanami A, Nakamura H, Amaike H, Kanda M, Takahashi H. IgG4-related tubulointerstitial nephritis: Renal capsule-like rim. QJM. 116: 953-954, 2023.
- 5) Nakamura K, Kanda M, Notohara K, Sugawara M, Nagahata K, Suzuki C, Takahashi H. A tumefactive fibroinflammatory lesion of the head and neck mimicking immunoglobulin G4-related disease. Intern Med. 62: 637-641, 2023.
- 6) Takano K, Kamekura R, Okuni T, Yamamoto K. New insights into chronic rhinosinusitis associated with IgG4-related disease. Auris Nasus Larynx. 51: 356-360, 2023.
- 7) Tsuzuki S, Komai T, Nishiwaki A, Kamisawa T, Shoda H, Fujio K, Setoguchi K. Clinical features of IgG4-related disease with bronchial asthma. Allergol Int. 72: 484-487, 2023.
- 8) Perugini C, Culver EL, Khosroshahi A, Zhang W, Della-Torre E, Okazaki K, Tanaka Y, Löhr M, Schleinitz N, Falloon J, She D, Cimbora D, Stone JH. Efficacy and Safety of Inebilizumab in IgG4-Related Disease: Protocol for a Randomized Controlled Trial. Rheumatol Ther. 10: 1795-1808, 2023.
- 9) Norikane T, Yamamoto Y, Dobashi H, Noma T, Nishiyama Y. 11C-MET PET for diagnosis and therapeutic monitoring in a patient with IgG4-related periaortitis/periarteritis concomitant with atherosclerosis. J Nucl Cardiol. 30: 1717-1719, 2023.

2. 学会発表

- 1) Uehara M, Tanaka T, Aochi S, Yamamoto M. Transcriptome analysis of factors that prolong IgG4-related sialadenitis. The 2nd International Symposium of Clinical Immunology.
- 2) Takahashi H. IgG4-related disease. Past, Present, and Future. Taiwan College of Rheumatology Annual Meeting 2023.

- 3) Takano K. Recent advances in IgG4-related disease - diagnosis and therapy. 16th Taiwan-Japan Conference on Otolaryngology-Head and Neck Surgery.
- 4) Wakiya R, Ozaki H, Shimada H, Nakashima S, Miyagi T, Ushio Y, Sugihara K, Mizusaki M, Mino R, Chujo K, Kagawa R, Yamaguchi H, Kameda T, Dobashi H. Activity of IgG4-related Disease Differs Depending on the Presence or Absence of Concomitant Hypocomplementemia. 2023 ACR/ARHP ANNUAL MEETING.
- 5) Uehara M, Aochi S, Yamamoto M. Research of factors that prolong IgG4-related diseases using transcriptome analysis. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 6) 青地翠己, 田中伴尚, 上原昌晃, 山本元久. mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症した全身性エリテマトーデスの 3 例. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 7) 亀倉隆太, 山本圭佑, 神田真聡, 山本元久, 高橋裕樹, 高野賢一. デュピルマブ投与による IgG4 関連疾患の臨床的有用性と免疫学的変化の検証. 第 31 回日本シェーグレン症候群学会.
- 8) 山本元久. IgG4 関連疾患の病態～最新のトピックスを交えて～. 第 31 回日本シェーグレン症候群学会.
- 9) 坪井洋人, 浅島弘充, 本田文香, 東光裕史, 安部沙織, 北田彩子, 三木春香, 近藤裕也, 住田孝之, 松本功. RNA-Seq を用いた IgG4 関連唾液腺炎病変局所と末梢血間の T/B 細胞特異的遺伝子発現比較とパスウェイ解析. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 10) 高橋裕樹. IgG4 関連疾患の臨床と線維化病態. 第 51 回日本臨床免疫学会総会.
- 11) 高橋裕樹. IgG4 関連疾患 診療の実際. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 12) 亀倉隆太, 山本圭佑, 神田真聡, 山本元久, 高橋裕樹, 高野賢一. デュピルマブ投与による IgG4 関連疾患の臨床的有用性と免疫学的変化の検証. 第 31 回日本シェーグレン症候群学会.
- 13) 中條加奈子, 島田裕美, 尾崎洋基, 脇谷理沙, 中島崇作, 宮城太一, 牛尾友亮, 杉原幸一, 三野利奈, 水崎旬音, 香川涼子, 亀田智広, 土橋浩章. 当施設の IgG4 関連疾患患者の診断と治療の現状と課題. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 14) 水崎旬音, 尾崎洋基, 島田裕美, 亀田智広, 中島崇作, 脇谷理沙, 宮城太一, 牛尾友亮, 杉原幸一, 三野利奈, 中條加奈子, 香川涼子, 土橋浩章. IgG4 関連疾患の中期予後に関する検討. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.
- 15) 尾崎洋基, 亀田智広, 中島崇作, 島田裕美, 脇谷理沙, 宮城太一, 牛尾友亮, 水崎旬音, 三野利奈, 中條加奈子, 土橋浩章. 低補体血症を伴う IgG4 関連疾患の臨床的検討. 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会.

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