別添４

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 関連腎臓病分科会報告


研究分担者　山田　和徳　　金沢医科大学　医学教育学　特任教授
研究代表者　川野　充弘　　金沢医科大学　血液免疫内科学　臨床教授
研究協力者　中島　衡　　医療法人相生会本部　参与
研究協力者　佐伯　敬子　　長岡赤十字病院内科　部長
研究協力者　木下　秀文　　関西医科大学泌尿器外科学　教授
研究協力者　野村　英樹　　金沢大学附属病院総合診療科　診療科長
研究協力者　乳原　善文　　虎の門病院分院　腎センター内科　内科医師
研究協力者　谷口　義典　　高知大学医学部　内分泌代謝・腎臓内科　学内講師
研究協力者　柳田　素子　　京都大学医学研究科腎臓内科学　教授
研究協力者　長澤　将　　東北大学病院腎高血圧内分泌科　講師
研究協力者　澤　直樹　　虎の門病院分院　腎センター内科　部長
研究協力者　柘植　俊介　　金沢大学附属病院　腎臓・リウマチ膠原病内科　医員
研究協力者　林 宏樹　　藤田医科大学医学部 腎臓内科学　准教授



## 研究要旨

腎臓病分科会では、IgG4 関連腎臓病における長期予後の解析（前年度からの継続)、IgG4 関連腎臓病の疾患活動性評価指標の策定を行った。IgG4 関連腎臓病においては，高齢者が多く、高率に慢性腎臓病（CKD）に至ることが確認された。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。IgG4 関連腎臓病の疾患活動性評価指標については、腎機能、画像、蛋白尿の 3 軸を用いて策定した。また、今後 IgG4 関連後腹膜線維症の病態を明らかにするためのレジストリの構築を行うための準備を進めている。


## A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 値高値、病変組織への IgG4 陽性リンパ･形質細胞浸潤、花莖状線維化とよばれる特徴的な線維化を呈する全身疾患である。腎臓病分科会では、1) IgG4 関連腎臓病（IgG4-RKD）における長期予後に関する研究、2)IgG4 関連腎臓病の疾患活動性評価指標の策定を行う。さらに、後腹膜線維症の 16.2～25.9%が IgG4 関連後腹膜線維症であると報告されているが、未だに IgG4 関連後腹膜線維症の病態はよく知られていない。そこで、腎臓病分科会では、3)IgG4 関連後腹膜線維症のレジストリの作成および IgG4 関連後腹膜線維症の臨床像の解析を行う。上記 3 点について、腎臓病分科会で検討、解析を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

令和５年度は以下の研究を計画した。

### 1. IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究

本研究は、中村班からの継続研究である。IgG4-RKD 患者 95 例を対象に，診断時の臨床・画像・病理学的所見、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解析した。また、年齢性別調整 Cox 回帰分析を行い、慢性腎臓病（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、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。

### 2. IgG4 関連腎臓病の疾患活動性評価指標の策定

1) IgG4 関連腎臓病の疾患活動性指標について、1)腎機能、2)画像、3)蛋白尿の 3 軸を用いて策定する。
2) 疾患活動性策定委員会へ提案する。

（倫理面への配慮）

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、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。

**3. IgG4 関連後腹膜線維症のレジストリの構築**

1) 研究グループの策定

後腹膜線維症（特発性、IgG4 関連含めて）は、泌尿器科の施設で経験が豊富である。一方、IgG4 関連疾患を専門とする主に内科系の施設でもしばしば経験する。そこで、本研究においては IgG4 関連疾患を専門とする腎臓病分科会の施設に加え、泌尿器科の施設にも参加を呼びかける。また、画像診断ならびに病理学的診断は中央診断とし、放射線専門医、病理専門医にも参加を呼びかける。さらに、後腹膜線維症は血管周囲病変を伴うことが多いため、循環器疾患分科会とも連携を行う。

2) レジストリの構築

SurveyMonkey を用いて、レジストリを構築し、約 300 例の症例を収集する。

（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、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、厳重に管理する。

## C. 研究結果

**1. IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究**

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$^2$ であった。診断時の推定糸球体浸潤率（eGFR）の中央値は 46 mL/min/1.73m$^2$ であった。92 例(97%)がグルココルチコイド（CG）治療を受け，治療初期の腎機能改善(ΔeGFR 中央値+27 mL/min/1.73m$^2$)を認めた。初回治療から 3 ヵ月以内に腎機能がさらに回復したのは、血清 IgG および IgG4 値が高値で低補体血症の患者であった。追跡期間中、患者の 68%、17%、3%がそれぞれ慢性腎臓病（CKD)、30%以上の eGFR 低下、末期腎臓病（ESRD）を発症した。年齢調整および性別調整 Cox 回帰分析によると、治療開始時の eGFR（ハザード比[HR]、0.71）と広範な線維化（HR、2.58）が CKD までの期間に有意な影響を及ぼした。10 人の患者が死亡し、標準化死亡率は 0.94 であった。悪性腫瘍の SIR は 1.52 であった。重症感染症の発生率（IR）は 1.80/100 人年であった。Cox 回帰分析によると、治療開始後 3 ヵ月以内の eGFR が最良であるほど死亡率が低く（HR 0.67)、重症感染症が少ない（HR 0.63）ことが示された。

本研究により、早期治療開始による腎機能の回復が、IgG4-RKD の患者の生存率、腎転帰、GC 関連合併症の一部を改善する可能性を示唆した。

**2. IgG4 関連腎臓病の疾患活動性評価指標の策定**

IgG4-RKD の疾患活動性指標について、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ（WG）と合同で、5 月 2 日、7 月 4 日、12 月 12 日に Web 会議を行い、ドラフトを作成した（表 1)。疾患活動性指標は、IgG4 関連疾患を専門としない医師を対象としており、1)腎機能、2)画像、3)蛋白尿の 3 軸を基本とした。腎機能については、広く知られている CKD 分類を用い、進行性の腎機能低下を認め、45≦eGFR<60 mL/min/1.73m$^2$(CKD stage G3a に対応）を 1 点、eGFR<45(CKD stage G3b に対応)を 2 点とした。また進行性の腎機能低下の定義については、「概ね 3 か月以内の経過で、血清 Cr 値がベースラインより 50%以上の上昇もしくは eGFR 値がベースラインより 35%以上の低下をみとめる場合」と定義した。画像所見に関しては、新規出現もしくは悪化を認めるものを 1 点とした。また、IgG4 関連疾患に続発する膜性腎症を想定し、蛋白尿については、1 g/gCr≦蛋白尿<3.5 g/gCr、ネフローゼレベルの蛋白尿≧3.5 g/gCr を 2 点とした。ただし、いずれも新たに出現し持続する蛋白尿を対象とした。

これらの結果を、本ドラフトを、疾患活動性策定委員会へ提案した。

**3. IgG4 関連後腹膜線維症のレジストリの構築**

参加予定施設は、内科 9 施設、泌尿器科 12 施設、病理学 4 施設、心臓血管外科 1 施設、放射線科 1 施設である。現在、金沢大学での倫理委員会一括審査の準備を行っている。

## D. 考察

**1. IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究**

IgG4-RKD 患者においては，高齢者が多く、高率に CKD に至ることが確認された。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。

IgG4-RKD における死亡率の上昇は認めなかった。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かった。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。

**2. IgG4 関連腎臓病の疾患活動性評価指標の策定**

IgG4-RKD の疾患活動性評価指標を作成するにあたり、一般内科医に広く知られている CKD 分類を基準

とする方針とした。ただし、腎機能低下を認めた際には腎後性腎不全の除外を行うことを附記に明記した。また、薬剤性腎障害など腎機能低下が明らかにIgG4-RD以外の原因で腎機能低下を認めた場合は、スコアしないことも附記に記載し、非専門医が使用する際にできるだけ混乱を避けるようにした。

蛋白尿についても、広く知られているネフローゼレベルを2点と定義した。現実的には、非専門医が新規に蛋白尿の出現を発見した場合は、腎生検を含めた腎臓専門医の精査が必要となるため、本疾患活動性評価指標については、専門医への紹介の目安を示すものとなっていると考えている。

**3. IgG4関連後腹膜線維症のレジストリの構築**

後腹膜線維症はIgG4-RDの主要な病変のひとつであり、後腹膜線維症の16.2～25.9%がIgG4関連後腹膜線維症と報告されている。しかしながら、これまでIgG4関連後腹膜線維症の病態については十分に明らかになっていない。そこで、当分科会ではIgG4関連後腹膜線維症の専門施設だけでなく、後腹膜線維症症例の経験が豊富な泌尿器科施設に参加を募り、レジストリの構築を行う方針とした。このレジストリより、IgG4関連後腹膜線維症の病態、臨床症状、治療法、予後について解析する予定である。現在、金沢大学での一括倫理審査を受けている段階である。

## E. 結論

当分科会では、IgG4-RKDに関して、長期予後の解析、疾患活動性評価指標の作成を行った。さらにIgG4関連後腹膜線維症の解析に向け、準備を進めている。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Suenaga A, Sawa N, Ikuma D, Oba Y, Sekine A, Yamanouchi M, Hasegawa E, Mizuno H, Suwabe T, Kono K, Shintani-Domoto Y, Kinowaki K, Ohashi K, Suzuki Y, Miyazono M, Takemura T, Yamaguchi Y, Ubara Y. A Case of Immunoglobulin G4-related Tubulointerstitial Nephritis with Simultaneous Resolution of Plasma Cell Infiltration and Fibrosis after Steroid Treatment. Intern Med.2023 Sep 15;62(18):2699-2706.

2. Mizushima I, Saeki T, Kobayashi D, Sawa N, Hayashi H, Taniguchi Y, Nakata H, Yamada K, Matsui S, Yasuno T, Masutani K, Nagasawa T, Takahashi H, Ubara Y, Yanagita M, Kawano M. Improved Renal Function in Initial Treatment Improves Patient Survival, Renal Outcomes, and Glucocorticoid-Related Complications in IgG4-Related Kidney Disease in Japan. Kidney Int Rep. 2023 Oct 20;9(1):52-63.

### 2. 学会発表

1. 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)における補体系の役割-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67回日本リウマチ学会総会・学術集会（2023年4月26日）
2. 眞田創，原怜史，藤澤雄平，蔵島乾，伊藤清亮，水島伊知郎，荒木英雄，中島昭勝，川野充弘. IgG4関連腎臓病における三次リンパ組織の形成は疾患活動性と相関する. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会（2023年4月26日）
3. 宮永達人，水島伊知郎，朝倉啓太，干場涼平，眞田創，髙橋芳徳，柘植俊介，西岡亮，藏島乾，原怜史，伊藤清亮，川野充弘. 後腹膜線維症/大動脈周囲炎様の画像所見を呈したIgG4関連疾患Mimicker症例の検討. 第67回日本リウマチ学会総会・学術集会（2023年4月26日）
4. 佐伯敬子. IgG4関連腎臓病における最新の話題. 第53回日本腎臓学会東部学術集会　教育講演（2023年9月17日）

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

## 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