

Ⅱ. 総括研究報告

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
統括研究報告書

オールジャパン体制による IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

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

研究要旨

本邦から新しい疾患概念として提唱された IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、高 IgG4 血症と多臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。診断基準については、2020 年に改訂された改訂包括診断基準や各臓器別診断基準について検証を進め、国際分類基準、臓器別診断基準の知見を取り入れた包括診断基準の改訂案を作成した。また改訂診断基準の感度・特異度算出のために、IgG4 関連疾患患者レジストリからの登録症例データの抽出、各分科会で保有する Mimicker 症例の確認、新たな Mimicker 症例収集のための後方視的観察研究の倫理審査申請を行い、検証を進めている。一方、罹患臓器別については、6 領域の分科会に分けて臓器別の診断基準の検討を進め、呼吸器病変、循環器・後腹膜病変の基準を改訂した。診療ガイドランスについては、IgG4 関連疾患の疑いを強める・弱める根拠となり得る情報の推奨文を作成し、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定した。さらに、用語を標準化し、病態と診断に関する新たな知見を加えて内容を充実させ、診断画像の追加と外部評価者のフィードバックに基づき診断ガイドランス初稿が 2023 年 10 月に完成した。疾患活動性指標については、グルココルチコイド (GC) などの治療を必要とする臓器を選定し、臓器ごとに治療介入を判断するスコア (0 点：経過観察または対症療法, 1 点：GC などの治療が必要, 2 点：緊急的な治療が必要) の判断基準を示す疾患活動性マトリクス案を作成し、今後実臨床における有用性を検討する。患者レジストリについては、2024 年 3 月 31 日時点で参加施設は 67 施設、登録患者数も 909 例となり、目標登録数を大幅に超えており、2024 年 2 月 16 日時点でのレジストリ登録症例 854 例において登録時点での患者背景の集計、論文化を進めている。また、検体数 (血液) も 830 例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いたゲノム・臨床研究も進めており、京都大学ゲノム医学センターおよび国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 国土班と引き続き連携を深めている。以上のように、6 領域の分科会活動と 2 回の班会議、6 つの領域横断的分科会・委員会による議論を経て、1 年目におけるそれぞれの領域における研究目標は概ね予定通りに達成した。

A. 研究目的

従来の臓器別分科会間の横のつながりを促進するために、従来から活動していた臓器別分科会を 6 つにスリム化し、新たに臓器横断的な病理・放射線分科会を設置し、更に臓器横断的な (1) 診断基準検証・統合委員会、(2) レジストリ活用委員会、(3) 診療ガイドランス作成委員会、(4) 疾患活動性策定委員会、(5) 患者会支援委員会の 5 つの委員会を設置することにより、臓器間でバランスのとれた診断法と全ての臓器病変に共通して適応できる統一的な治療法を確立し、あわせて全国頻度調査による正確な患者数の把握、社会への啓発活動などを実施することを目的とした。

B. 研究方法

1) 5 つの委員会が中心となり、改訂包括診断基準、疾患活動性指標、診療ガイドランス、患者レジストリ活用研究、患者会支援、治療指針等の原案を策定し、6 領域の分科会で各臓器疾患別に臓器別診断基準、改訂包括診断基準案、疾患活動性指標、診療ガイドランス項目、

患者レジストリ活用研究案、治療指針を検討・検証した。

- 2) 関連学会や AMED 研究班 (国土班) とも連携して、検体の収集、予後因子抽出のための解析などを進めた。
- 3) 実態調査を目的としたレジストリの症例登録数を増やし、854 症例登録時点での患者背景の集計、論文化を進めた。
- 4) 疾患の標準的治療法は未だ確立されていないことから、その確立のために、疾患活動性指標案、診療ガイドランスの作成を行った。
- 5) 社会への啓発のため、市民公開講座を開催し、IgG4 関連疾患患者会を設立し、そのホームページを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省、厚生労働省) に基づき実施され、当該年度においては倫理面の問題はなかった。

C. 研究結果

5つの領域横断的委員会及び1つの領域横断的分科会の活動と6領域の分科会活動、2回の班会議による議論を経て、1年目におけるそれぞれの領域における研究の進捗状況は概ね予定通り達成された。

研究の結果は以下の通りである。

① IgG4 関連疾患の包括的診断基準と患者レジストリについて

2020年に改訂されたIgG4関連疾患包括診断基準について、診断基準検証・統合委員会委員による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を行い、その後のメール会議を経て、国際分類基準、臓器別診断基準の知見を取り入れた包括診断基準の改訂案を作成した。さらに、下記のIgG4関連疾患患者レジストリから、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。

また、患者レジストリの参加施設は67施設となり、登録患者数も909例（令和6年3月31日時点）と、目標登録数（500例）を大きく上回っている。2024年2月16日時点でのレジストリ登録症例854例において登録時点での臨床像を明らかにするため、登録時の平均年齢、性差、アレルギー疾患の合併、家族歴、悪性腫瘍の合併、罹患臓器の頻度、画像／血液／組織学的所見について解析し論文化を進めている。検体数（血液）も830例と数多くのサンプルが収集されている。それに伴い、患者レジストリを用いたゲノム・臨床研究も進めており、京都大学ゲノム医学センターおよび国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）国土班と引き続き連携を深めている。

② IgG4 関連疾患診療ガイドランスの作成

IgG4 関連疾患を専門としていない医師が日常診療の中でこの疾患を疑い、診断ならびに治療方針決定のために専門家への紹介が必要か否かを検討する際に役立つガイドとして、IgG4 関連疾患診療ガイドランスを作成した。①IgG4 関連疾患を鑑別疾患として想起する契機となり得る情報、および②鑑別疾患として挙げられたIgG4 関連疾患の疑いを強める・弱める根拠となり得る情報の推奨文を作成し、専門家の意見を聞きながら解説文を最終的に確定した。さらに、用語を標準化し、病態と診断に関する新たな知見を加えて内容を充実させ、診断画像の追加と外部評価者のフィードバックによって強化された診断ガイドランスは、初稿が2023年10月に完成した。

③ IgG4 関連疾患の疾患活動性指標の検討と策定

専門性を問わず臨床医が日常診療で使いやすい疾患活動性指標を検討した。まず、グルココルチコイド（GC）などの治療を必要とする臓器を選定し、臓器ごとに治療介入を判断するスコア（0点：経過観察または対症療法，1点：GCなどの治療が必要，2点：緊急的な治療が必要）の判断基準を示す疾患活動性マトリクス案を作成した。今後、実臨床における有用性を検討する。

④ IgG4 関連疾患患者会の設立と定期的な市民公開講座の開催

IgG4 患者会の設立を支援し、ホームページを立ち上げ、各県の専門施設をホームページに掲載した。2024年3月の日本IgG4関連疾患学会学術集会に合わせて市民公開講座を行い、今後、毎年学術集会に合わせて市民公開講座を行う予定とした。

⑤ 自己免疫性膵炎（AIP）について

自己免疫性膵炎（AIP）臨床診断基準 2018 の検証では、23施設より、1型AIP 1606例、2型AIP 42例が集積された。JPS2018で確診が1300例、準確診が222例、JPS2011で確診が1256例、準確診が101例、ICDCで1型確診が1423例、1型準確診が71例、2型確診が15例、2型準確診が27例であった。1型AIPはJPS2018では94.7%が、ICDCでは93.0%が診断可能であった。2型AIPはICDCを用いないと診断できないのが現状であった。2型AIPを診断することができないことなどから、診断基準改訂についてワーキンググループで検討を行ったが、2型AIPを診断基準に入れる前に日本における2型AIPの組織像を含めた臨床像を明らかにする必要があると考えられた。

AIPの長期予後に関する後ろ向き疫学研究では、AIP患者では悪性腫瘍の標準化罹患比が増加した（SIR 1.21, 95%信頼区間 1.05-1.41）。悪性腫瘍の中で膵癌の標準化罹患比が最も高かった（SIR 3.22, 95%信頼区間 1.99-5.13）。ステロイドの6ヶ月以上の使用は糖尿病の、50ヶ月以上の使用は骨粗鬆症の発症リスクを増加させた。AIP診断時年齢65歳以上および膵癌を含む悪性腫瘍の発症は予後不良と関連していたが、ステロイド維持療法は予後良好と関連していた（Pancreatology online ahead of print）。

免疫チェックポイント阻害薬によるirAE膵炎の実態調査については、1次調査を行い36施設より96例を集積した。二次調査について中央一括審査により認可された。各機関での研究実施許可手続きが進行中であり、これまで20施設48症例のCRFを回収済みである。

また、AIPにおけるthiopurine製剤使用の臨床研究、免疫染色によるAIPのacinar-ductal metaplasiaと膵癌の鑑別、炎症性腸疾患患者に合併するAIPの実態調査、切除膵を用いた1型AIPの膵癌発生リスクに関する多施設研究を進めた。

⑥ IgG4 関連硬化性胆管炎について

IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準 2020 の検証と改訂については、30の研究参加施設について、中央一括で承認が得られ、データを収集している。IgG4 関連胆嚢炎の診断基準ならびに治療方針の確立を目指した研究については、ワーキンググループで研究内容を検討し、研究計画について中央一括承認された。各施設での研究実施許可手続きとデータの収集を進めている。

⑦ IgG4 関連消化管病変について

IgG4 関連消化管病変に関する調査研究については、令和5年12月時点で、36症例の病理標本の評価を終了した。Unlikely12例、Probable6例、highly-likely5例、病理学的 definite13例であった。準備中を含め40症例を超える症例を収集する見込みである。

⑧ IgG4 関連涙腺・唾液腺炎について

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準について、診断基準検証・統合委員会（坪井委員長）と協力し、現存する IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準（2020 年）が、改訂包括診断基準（2020 年）に統合できるか、検討を実施し、統合の方向へ進めている。また涙腺・唾液腺炎の疾患活動性に関しては、疾患活動性策定委員会（中山田委員長）とともに、案の作成を実施した。

2023 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、その研究代表者を札幌医科大学に決定した。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。

九州大学を中心に、「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」が進行中である。現在の包括診断基準では、侵襲的な組織生検が確定診断に必要なであるが、非侵襲的な超音波検査に代替が可能か、検討が進められている。

⑨ IgG4 関連眼・神経・内分泌疾患について

眼疾患チームにおいては、2015 年に論文化された「IgG4 関連眼疾患診断基準」の改訂版を論文化・投稿を進めた。神経チームにおいては、IgG4 関連肥厚性硬膜炎に関するこれまでの知見をもとに診断基準の作成段階にある。

一方で、疾患活動性委員会より要請のあった各疾患のスコアマトリクスの作成について各チームで草案を作成した。また、診断基準検証・統合委員会から提案された包括診断基準の改定草案について、当分科会として診断基準条文の検討を行い、当分科会の意見を委員会に提示した。診療ガイドランスについては、ほぼ完成の段階にあり、次の課題としてガイドラインの作成について議論がなされた。分科会の横断的な検討課題としては、肥厚性硬膜炎と視神経症、甲状腺眼症と IgG4 関連眼疾患との関連などが挙げられる。

⑩ IgG4 関連腎臓病について

IgG4 関連腎臓病は、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 関連後腹膜線維症の臨床像、治療経過に関する観察研究のレジストリ構築のための議論を重ね、研究計画書の作成を行い、現在金沢大学での倫理審査中である。

疾患活動性指標について、腎機能、画像所見、蛋白尿の 3 軸を用いて策定し、疾患活動性策定委員会へ提案した。

⑪ IgG4 関連呼吸器疾患について

2019 年の ACR/EULAR 分類基準、また本研究班からの 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準との整合性を図るために、呼吸器疾患診断基準の改訂作業を行っ

た。傍椎体の帯状軟部陰影は IgG4 関連呼吸器疾患に特異性が高いことが判明し、改訂案に追加した。また、IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎のステロイド反応性は良好ではない結果を得たことから、IgG4 関連呼吸器疾患とは異なる疾患であることを記載した IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の改訂案を作成し、2023 年に和文論文、英文論文を作成、公表した。また、IgG4 関連呼吸器疾患の疫学と病態に関する観察研究の研究計画（レジストリ情報を用いた IgG4 RRD 多施設共同研究）について議論を行った。

⑫ IgG4 関連循環器疾患および動脈周囲炎・後腹膜線維症

2018 年に IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維（IgG4-PA/RPF）の診断の指針を作成した。その後、弁や心膜発生の IgG4 関連疾患の報告が続いており、診断基準の対象臓器の拡大や病理組織像、画像診断などの再検討が必要であり、前診断基準の評価並びに問題点を改良した改訂版診断基準を検討した。関連施設より新たに IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症及びその mimicker を 183 例収集し検討したところ、感度がやや低い（58.5%）ものの特異度が高いこと（100%）が明らかになった。新診断基準には、画像項目に心膜病変を追加し、病理項目に好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、他臓器病変所見に準確診の循環器/後腹膜外臓器病変を追加することにより、感度が大幅に向上し、高い特異性が維持されていた。これらの結果を論文化し、公表した。また、改訂診断基準について日本循環器学会の承認取得の手続きを進めている。

D. 考察

今年度に得られた研究成果から、6 領域の各分科会にて疾患活動性指標、包括診断基準改訂案につき各領域についてすり合わせを行い、疾患活動性策定委員会において疾患活動性マトリクス最終案の作成と実臨床における有用性の検証、また診断基準検証・統合委員会において改訂診断基準最終案の作成とレジストリ研究・観察研究登録症例における診断精度の検証を進めていく。

診療ガイドランス作成委員会においては、IgG4 関連疾患に関する臨床疫学的エビデンスの蓄積は未だ乏しいが現時点で存在する治療に関するエビデンスのシステマティックレビューと、エビデンスの少ない事項についてのナラティブ記載をあわせた診療ガイドラインについて、治療フローチャート案の作成、クリニカルクエスチョンの設定について議論を行っており、ガイドライン策定作業を開始する。

京都大学ゲノム医学センターおよび AMED（国土班）と引き続き連携して、患者サンプルの収集と、患者レジストリの臨床データと結合した IgG4 関連疾患の予後因子解明を進める。

令和 6 年 3 月に開催された第 5 回 IgG4-RD 学会学術集会と併催した市民公開講座のオンデマンド配信を継続するとともに、学会ホームページ（HP）、難病情報センターとのリンクを通じて情報発信を行うことで、社

会全体に対する啓発活動を行っていく。また、2023年度に患者会を設立し、患者会 HP（研究班の HP ともリンク）も作成が完了し、今後は患者会総会の開催を予定している。

E. 結論

1 年目における 5 つの委員会活動、新たに臓器横断的な分科会として設置した病理・放射線分科会および 6 領域の臓器別分科会の活動と全体班会議による研究成果を報告した。

5 つの委員会活動と 2 回の班会議による議論を経て、1 年目における疾患全体の横のつながりは概ね予定通り進んでいるが、診療ガイドラインや疾患活動性指標の策定、包括診断基準改訂については令和 6 年度中の完成を目指すこととした。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kubota K, Kamisawa T, Nakazawa T, Tanaka A, Naitoh I, Kurita Y, Takikawa H, Unno M, Kawa S, Masamune A, Nakamura S, Okazaki K; Collaborators. : Reducing relapse through maintenance steroid treatment can decrease the cancer risk in patients with IgG4-sclerosing cholangitis: Based on a Japanese nationwide study. J Gastroenterol Hepatol. 38(4):556-564, 2023.
- 2) Koshida A, Karashima S, Ogura K, Miyajima Y, Ogai K, Mizoguchi R, Ikagawa Y, Hara S, Mizushima I, Fujii H, Kawano M, Tsujiguchi H, Hara A, Nakamura H, Okamoto S.: Impact of gut microbiome on serum IgG4 levels in the general population: Shika-machi super preventive health examination results. Front Cell Infect Microbiol. 13:1272398, 2023.
- 3) 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. 9(1):52-63, 2023.
- 4) Kawahara H, Mizushima I, Tsuge S, Shin S, Yoshinobu T, Hoshiba R, Nishioka R, Zoshima T, Hara S, Ito K, Kawano M. : Clues to mortality trends and their related factors in IgG4-related disease: A Japanese single-

centre retrospective study. Mod Rheumatol. 33(6):1154-1161, 2023.

- 5) Sakai M, Ohno Y, Kozuki N, Kawasaki Y, Yoshida M, Ikeda H, Konishi J, Maeda T, Sugano M, Kawakami S, Ito I, Yamaguchi A, Naiki H, Notohara K, Akamizu T, Kawano M, Yoshida H.: A case of immunoglobulin G4-related retroperitoneal fibrosis and hypophysitis with antecedent respiratory disease followed by spontaneous remission and recurrence. Mod Rheumatol Case Rep. 8(1):163-171, 2023.
- 6) Kawahara H, Mizushima I, Matsumoto Y, Sakata K, Takamura M, Inoue D, Kasashima S, Kawano M. : Solitary recurrence of IgG4-related giant coronary aneurysm: Case report and review of the literature focusing on treatment strategies and complications. Mod Rheumatol Case Rep. 8(1):182-194, 2023.
- 7) Hara S, Yoshida M, Sanada H, Suzuki Y, Sato Y, Mizushima I, Kawano M. : Pediatric IgG4-related disease: a descriptive review. Expert Rev Clin Immunol. 20(1):97-119, 2024.
- 8) Ushio Y, Akihisa T, Karasawa K, Seki M, Kobayashi S, Miyabe Y, Kataoka H, Ito N, Taneda S, Akiyama S, Hebisawa A, Kawano M, Honda K, Hoshino J.: PLA2R-positive membranous nephropathy in IgG4-related disease. BMC Nephrol. 25(1):66, 2024.
- 9) Tsuge S, Mizushima I, Horita M, Kawahara H, Sanada H, Yoshida M, Takahashi Y, Zoshima T, Nishioka R, Hara S, Suzuki Y, Ito K, Kawano M. : High serum IgA levels in patients with IgG4-related disease are associated with mild inflammation, sufficient disease-specific features, and favourable responses to treatments. Mod Rheumatol. 34(3):621-631, 2024.

他、各分担研究報告書参照

2. 学会発表

各分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

各分担研究報告書参照