

IgG4 関連腎臓病に関する臨床病理学的検討

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 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)の疾患概念、臨床像、病理診断等の確立を目指し日本や欧米からの報告が世界に向けて発信されている中、我々はIgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)に焦点をあて、IgG4 研究会メンバーや日本腎臓学会ワーキンググループメンバーとの共同研究を行った。病理学的な検討では、光顕的に病変部と非病変部の明瞭な境界、皮質のみならず髄質や腎被膜外への病変の進展、花筵様の線維化等の所見がIgG4-RKDに特徴的かつ他の間質性腎炎との鑑別に有用な所見であることを見出した。免疫組織学的、電顕的な解析では、以前に提唱したIgG4-RKD診断における浸潤IgG4陽性形質細胞数やIgG4/IgG陽性細胞比のカットオフ値の妥当性が示され、また、病変部に限定された免疫複合体沈着が高頻度にみられたことから本疾患の病態への免疫複合体の関与が示唆された。糸球体病変に関しては、膜性腎症や紫斑病性腎炎、IgA腎症、膜性増殖性糸球体腎炎など様々な糸球体病変の合併が比較的高頻度に認められ、糸球体病変合併例と非合併例に明らかな臨床的差異は認められなかったが、糸球体内の免疫複合体沈着が高頻度にみられたことから糸球体病変と免疫複合体との関連性も示唆された。ステロイド治療後の臨床データや画像・組織所見の変化についても検討し、ステロイドに対する治療反応は速やか且つ良好であることが確認できたが、腎機能障害進行例では治療後も腎機能障害や画像的癒痕、組織学的線維化などの後遺症を残すことを見出し、早期の診断と治療介入が予後改善に寄与する可能性が示唆された。

共同研究者

水島伊知郎, 山田和徳
(金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科)

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)の臨床像、病理学的特徴などの臨床的事項に関して、多施設の症例データを用いて網羅的に解析する。

B. 研究方法

当科の症例を含め日本腎臓学会IgG4関連腎臓病ワーキンググループに登録されたIgG4-RKD症例、また山口病理研究所で病理診断を受けたIgG4-RKD症例の臨床データ、

画像所見や、光顕、免疫染色、電顕等を含めた組織学的所見を後方視的に解析した。光顕所見に関しては、金沢大学、新潟大学、長岡赤十字病院で診断されたIgG4非関連の間質性腎炎21例と組織学的所見の差異について比較検討した。当科の症例6例においては、ステロイド治療後の臨床データ、画像・組織所見を治療前のものと比較検討した。

C. 研究結果

山口病理研究所を中心とした16例の検討¹⁾、また新潟大学、金沢大学を中心とした13例の検討²⁾では、いずれも光顕的に病変部と非病変部の明瞭な境界、皮質のみなら

ず髓質や腎被膜外への病変の進展、花筵様の線維化等が IgG4-RKD に特徴的な所見であり、さらに後者の検討²⁾では IgG4 非関連の間質性腎炎症例 21 例との比較にてこれらの所見が他の間質性腎炎との鑑別に有用であった。

日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループに登録された症例 20 例のデータを用いた免疫組織学的検討³⁾では、腎組織の IgG4 陽性形質細胞数、IgG4/IgG 陽性細胞比を全例で測定し、前者は平均 43.8 個/強拡大視野(10-156/強拡大視野)、後者は平均 53%(18-90%)であった。また、腎組織の蛍光免疫染色所見や電顕所見も検討したが、補体もしくは免疫グロブリンの尿細管基底膜への沈着は 47%の症例に認められ、電顕での高電子密度沈着物(EDD)も 40%の症例で認められた。さらに、当科で経験した紫斑病性腎炎を合併した IgG4-RKD 症例⁴⁾も含めて 9 症例において糸球体病変を伴っており、膜性腎症や紫斑病性腎炎、IgA 腎症、膜性増殖性糸球体腎炎、管内増殖病変など種々の病変を認めていた。それら 9 例のうち 7 例に糸球体内の免疫複合体沈着が認められた。

当科で診療した 6 症例において行ったステロイド治療前後の臨床データ、画像所見、組織学的所見の変化に関する検討⁵⁾では、Cr 値は治療後 1 ヶ月以内に速やかに改善を認めるものの治療開始時に腎機能障害が高度であった症例では治療後も腎機能障害が残存し、また画像的瘢痕や組織学的線維化も伴っていた。

D. 考察

IgG4-RKD は光顕でも他の間質性腎疾患と鑑別可能な特徴的所見を有していることが明らかとなり、IgG4 陽性形質細胞のカット

オフ値に関しても、我々が提唱した日本腎臓学会の IgG4-RKD 診断基準はもとより、日本の包括診断基準⁶⁾、国際病理診断 Consensus Statement の基準⁷⁾に採用されている IgG4 陽性形質細胞数 > 10/強拡大視野、IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40%というカットオフ値が概ね妥当であることが示された。また、免疫複合体沈着も高頻度にみられ、これらの所見を確認することで適切な IgG4-RKD 診断が可能になるものと思われる。

IgG4 関連疾患の治療はステロイド投与が原則だが、IgG4-RKD においては腎機能障害が進んだ後のステロイド治療では機能的、画像的、また組織学的にも後遺症を残してしまう可能性が示唆され、適切な診断を早期に行い、なるべく早期の治療介入を図ることが重要と考えられる。また、ステロイド以外の治療法に関する検討も今後必要になってくるとと思われる。

E. 結論

IgG4-RKD は、光顕的、また免疫組織学的に他疾患との鑑別に有用な特徴的所見を有しており、それらの所見を評価することで適切な診断を目指すとともに、機能的、画像的、組織学的後遺症を回避するために、なるべく早期の治療介入や他の治療法の検討を行っていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, Yamanaka N, Kawano M, Nagata M. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Hum Pathol. 2012 Apr;43(4):536-49.
- 2) Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, Hara S,

- Ito Y, Imai N, Ueno M, Nishi S, Nomura H, Narita I, Saeki T. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Jul;27(7):2755-61.
- 3) Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Imai N, Nakashima H, Nishi S, Hisano S, Yamanaka N, Yamamoto M, Takahashi H, Umehara H, Saito T, Saeki T. Immunohistochemical Characteristics of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis: Detailed Analysis of 20 Japanese Cases. *Int J Rheumatol.* Epub 2012 Jul 31.
- 4) Ito K, Yamada K, Mizushima I, Aizu M, Fujii H, Mizutomi K, Matsumura M, Hayashi K, Yamagishi M, Umehara H, Yamaguchi Y, Nagata M, Kawano M. Henoch-Schönlein purpura nephritis in a patient with IgG4-related disease: A possible association. *Clin Nephrol.* Epub 2012 Feb 17.
- 5) Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M, Kawano M. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol.* 2012 Nov;22(6):859-70.
- 6) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb;22(1):21-30.
- 7) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, Klöppel G, Heathcote JG, Khosroshahi A, Ferry JA, Aalberse RC, Bloch DB, Brugge WR, Bateman AC, Carruthers MN, Chari ST, Cheuk W, Cornell LD, Fernandez-Del Castillo C, Forcione DG, Hamilos DL, Kamisawa T, Kasashima S, Kawa S, Kawano M, Lauwers GY, Masaki Y, Nakanuma Y, Notohara K, Okazaki K, Ryu JK, Saeki T, Sahani DV, Smyrk TC, Stone JR, Takahira M, Webster GJ, Yamamoto M, Zamboni G, Umehara H, Stone JH. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012 Sep;25(9):1181-92.

2. 学会発表

- 1) 川野充弘, 水島伊知郎, 佐伯敬子, 斉藤喬雄, IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ、IgG4 関連腎臓病の免疫組織学的解析. 第 55 回日本腎臓学会学術集会. 横浜. 2012 月 6 月 1-3 日.
- 2) 水島伊知郎, 金華恵, 藤井博, 山田和徳, 加藤隆志, 松村正巳, 川野充弘. IgG4 関連腎疾患の特徴とステロイド治療前後の変化. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 東京. 2012 年 4 月 26-28 日

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
IgG4 関連疾患に関する調査研究
分担研究報告書

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的検討

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 講師

研究要旨：IgG4 関連皮膚疾患について検討した。IgG4 関連皮膚疾患は、6.3% (5/80) で認められた。5例における検討では、皮疹は顔面および頭頸部に認め、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。皮疹の種類は紅斑性丘疹、紅斑性小結節、皮下小結節、痒疹であった。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。平均浸潤 IgG4 陽性細胞数は、67.3 個/強視野であった。IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

A. 研究目的

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

2004年11月1日から2011年11月30日の期間で、IgG4 関連疾患に皮膚病変を合併した5例を対象に、発症時期、皮疹の種類、部位、皮膚以外の罹患部位、血液検査所見などの臨床的特徴および、皮疹の免疫病理学的特徴を後ろ向きに解析した。さらに上記の研究期間以降に経験した1例についても解析した。

C. 研究結果

80例中5例(6.3%)でIgG4 関連疾患に皮膚病変の合併を認めた。5例中2例で、皮膚病変はIgG4 関連疾患の診断前に発症していた。皮疹の種類は、紅斑性丘疹、紅斑性小結節、皮下小結節、痒疹であった。痒疹は当初の研究期間において1例のみであったが、その後さらに1例経験し、現時点では2例認めた。皮疹発現部位は、4例で、顔面または頭頸部であった。皮膚以外の罹患部位としては、全例で涙腺炎および/または唾液腺炎を認めた。全例で、血清 IgG4 値高値を認め、平均

血清 IgG4 値は 665.6 ± 410.0 mg/dl であった。

皮膚生検の免疫病理学的検討では、浸潤 IgG4 陽性細胞は、真皮および皮下組織に認められた。全例で、軽度から中等度の線維化が認められた。1例で、限局性の閉塞性静脈炎が認められた。胚中心形成は、2例で認められた。平均浸潤 IgG4 陽性細胞数は、67.3 個/強視野 (23.0–128.6 個) であった。

D. 考察

我々が検討した IgG4 関連皮膚疾患 5 例の臨床的特徴として、顔面、頭頸部領域に多い点、紅斑性皮疹が多い点が挙げられた。1例のみ痒疹を認め、紅斑性皮疹でないことから IgG4 関連疾患の皮疹に含めるべきかどうか議論があった。しかし、その後の検討で、我々はさらに1例において痒疹を呈する症例を経験した(未発表データ)。この点からは、IgG4 関連疾患の皮疹は紅斑性皮疹に限らず痒疹も含むと考えられた。しかしながら、症例数が限られているため、さらに大規模な検討が必要と考えられた。特筆すべき点は、5例中2例において、IgG4 関連疾患と診断される前に皮膚病変を発症していたことである。これまで、確定診断されていなかった皮膚疾患の

中に、IgG4 関連皮膚疾患が埋もれている可能性があると考えられた。IgG4 関連皮膚疾患の鑑別診断として、皮膚に形質細胞浸潤をきたす疾患（皮膚形質細胞腫、多発性骨髄腫の皮膚浸潤など）や、好酸球浸潤やリンパ濾胞を形成する疾患（木村病、angiolymploid hyperplasia with eosinophilia; ALHE）が挙げられる。

免疫病理学的には、他の IgG4 関連疾患で報告されている病変部への IgG4 陽性の形質細胞浸潤、好酸球浸潤、線維化が認められた。しかしながら、閉塞性静脈炎については、5 例中 1 例で限局性に認められたのみであった。また、花筵様の線維化については、認められなかった。浸潤 IgG4 陽性細胞数については、強視野で、23.0 個から 128.6 個とばらつきを認めた。過去の症例報告では、210-425 個/強視野と自験例と比較して浸潤 IgG4 陽性細胞が多い報告もあり、IgG4 関連皮膚疾患において、適切な浸潤 IgG4 陽性細胞数を定めるには、さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

E. 結論

IgG4 関連皮膚疾患は 6.3% (5/80) で認められた。皮疹は顔面および頭頸部によく見られ、涙腺炎、唾液腺炎を合併する傾向にあった。紅斑性皮疹の形態をとる傾向にあるが、痒疹も IgG4 関連皮膚疾患に含まれると考えられた。免疫病理学的検討では、真皮および皮下組織に IgG4 陽性細胞浸潤が認められ、全例で軽度から中等度の線維化を認めた。浸潤 IgG4 陽性細胞数には、ばらつきが認められた。

IgG4 関連皮膚疾患の臨床的、病理学的特徴については、今後さらなる症例の蓄積が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada K, Hamaguchi Y, Saeki T, Yagi K, Ito N, Kakuchi Y, Yamagishi M, Takehara K, Nakanuma Y, and Kawano M.

Investigations of IgG4-related disease involving the skin. Mod Rheumatol. 2012 Nov 1. Epub ahead of print.

2. 学会発表

山田和徳, 佐伯敬子, 川野充弘. IgG4 関連皮膚疾患の臨床的・病理学的検討. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. グランドプリンスホテル新高輪, 東京. 2012 年 4 月 26-28.

腫大を伴う典型的な IgG4 関連疾患病変における、

日本の包括診断基準、国際病理診断 Consensus statement 基準の妥当性に関する検討

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 講師

研究要旨: IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の病理診断に関して、日本の包括診断基準 (CDC)、国際病理診断 Consensus statement の基準 (CSC) という 2 つの基準が提唱されており、両者は罹患組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤に関して異なる基準値を提示している。当施設において、明らかな腫大や肥厚、結節様病変を呈する臓器病変を 2 臓器認めかつそれらの臓器の生検を施行できた IgG4-RD 患者 11 例の病理標本を用いて両基準値の妥当性を検証したところ、CDC は CSC と比較し全般的に感度が良好であると考えられ、その差は顎下線や皮膚病変など特定の臓器に関して顕著であった。今後、多数の症例を蓄積し、特異度も含めて基準値の妥当性を検証する必要がある。

共同研究者

水島伊知郎, 山田和徳
(金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科)

A. 研究目的

臨床的、画像診断的に明らかな腫大や肥厚、結節病変と診断された典型的病変の組織診断において、日本の包括診断基準 (CDC) や国際病理診断 Consensus statement の基準 (CSC) の妥当性を検証する。

B. 研究方法

当科で診断し、臨床的に明らかな腫大・肥厚・結節病変を認める 2 臓器について組織学的検討を施行しえた IgG4-RD 患者 11 例を対象に、各症例の組織標本を IgG4、CD138 にて免疫染色を行い、強拡大 5 視野において陽性細胞数を測定した。

C. 研究結果

11 症例 22 検体 (顎下線 7 検体、涙腺・眼部 6 検体、皮膚 4 検体、膝 2 検体、腎・気管支壁・前立腺がそれぞれ 1 検体) を評価した。

1 強視野あたりの IgG4 陽性細胞数 (5 視野の平均) は、顎下線でそれぞれ 46/HPF、94/HPF、37/HPF、78/HPF、130/HPF、161/HPF、129/HPF であり、7 検体で CDC を、3 検体で CSC を満たした。涙腺・眼部病変ではそれぞれ 196/HPF、166/HPF、141/HPF、212/HPF、90/HPF、139/HPF であり、6 検体で CDC、5 検体で CSC を満たした。皮膚病変では 172/HPF、189/HPF、57/HPF、26/HPF であり、4 検体で CDC を満たしたが、CSC を満たした検体はなかった。膝 (127/HPF、30/HPF)・腎 (67/HPF)・気管支 (64/HPF) では CDC、CSC とともに満たし、前立腺 (82/HPF) は CDC を満たすが CSC には基準が記されておらず評価不能であった。IgG4/CD138 陽性細胞比に関しては、21 検体中 20 検体で CDC、CSC 共通の Cut off 値である 40% を超えていた。1 症例で採取された 2 臓器において、一方は CSC を満たすがもう一方は満たさないという症例は 4 例であった。

D. 考察

IgG4 陽性形質細胞浸潤は、IgG4 関連疾患

以外でも認められることがあり、感度のよい診断基準に対し他疾患のデータを多数集め特異度の検証が必要と考えられる。また、特異度の高い診断基準であっても、臓器によって比較的典型例が診断からもれることは問題であり、病理データを今後さらに多数集積した上で将来的に Cut off 値を見直す必要性が示唆された。

E. 結論

臨床的に IgG4 関連疾患の典型的病変と考えられても、臓器によっては CSC を満たさない場合がありえることが示唆された。CDC、CSC の感度、特異度等についてさらに症例数を蓄積し妥当性を検討する必要があると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

水島伊知郎、山田和徳、川野充弘 等.
腫大を伴う典型的な IgG4 関連疾患病変における、日本の包括診断基準、国際病理診断 Consensus statement 基準の妥当性に関する検討. 第21回日本シェーグレン症候群学会. ウェスティン都ホテル京都.
2012年9月7-8日.

IgG4 関連腎臓病における APRIL 発現の検討

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 講師
研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨： IgG4 関連腎臓病 (IgG4-related kidney disease: IgG4-RKD) における a proliferation-inducing ligand (APRIL) の発現について検討した。IgG4-RKD の腎生検組織において APRIL 産生細胞および分泌型 APRIL の発現が認められた。IgG4-RKD においては、主な APRIL 産生細胞はマクロファージであった。また、ステロイド治療後には治療前と比較して APRIL 産生細胞および分泌型 APRIL の発現低下を認めた。

共同研究者
川上貴裕、水島伊知郎
(金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科)

行った。また、CD68、CD138 染色も行い、APRIL とマクロファージ、形質細胞の関係について評価を行った。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-related kidney disease: IgG4-RKD) では、著明な形質細胞浸潤と線維化を伴う尿細管間質性腎炎を呈する。しかしながら、本疾患における形質細胞浸潤に関連する免疫学的機序はよく知られていない。そこで、我々は形質細胞の生存に関連する分子である a proliferation-inducing ligand (APRIL) について注目し、IgG4-RKD における APRIL の発現について検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は IgG4-RKD 患者でステロイド投与前後に腎生検を施行された 7 例。コントロールとしてシェーグレン症候群の間質性腎炎合併患者 3 例を用いた。APRIL 産生細胞を認識する抗体 (Stalk-1) と分泌型 APRIL を認識する抗体 (Aprily-8) を用い、腎生検組織における APRIL 産生細胞および分泌された APRIL の局在について免疫組織学的検討を

C. 研究結果

IgG4-RKD の腎組織においては、シェーグレン症候群患者と比較して、有意に Stalk-1 陽性細胞が多く浸潤していた。また、Aprily-8 によって染色される分泌型 APRIL も IgG4-RKD 患者で多く発現していた。二重染色法により、CD68 陽性細胞が主な APRIL 産生細胞であった。分泌型 APRIL は形質細胞に近接して発現が認められた。同様の結果は IgG4 関連疾患の涙腺組織でも認められた。ステロイド加療後では、APRIL 産生細胞は有意に減少していた。

D. 考察

我々は、本研究において IgG4-RKD の腎生検組織における APRIL の発現について検討し、①APRIL 産生細胞および分泌型 APRIL の発現が亢進していること、②主な APRIL 産生細胞はマクロファージであること、③ステロイド治療後に APRIL 産生細胞および分泌型 APRIL の発現が低下することについて明らかにした。

APRILはTNFスーパーファミリーのひとつであり、B-cell activating factor (BAFF)と相同性を有している。APRILは単球、マクロファージ、樹状細胞、好中球などから産生される。形質細胞に関してはAPRIL-BCMAシステムを介して、形質細胞の生存に寄与している。我々は、IgG4関連疾患において、著明な形質細胞浸潤を認めることから、APRILの関与について検討した。

IgG4-RKDの病変部位において著明なAPRIL産生細胞浸潤を認め、ステロイド治療にてAPRIL産生細胞が減少している点から、IgG4-RKDにおける形質細胞浸潤においてAPRILが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。今後、IgG4-RKD以外のIgG4関連疾患におけるAPRILの関与に関する検討やAPRILを産生するマクロファージの制御機構などについて検討する必要があると考えられた。

E. 結論

IgG4-RKDにおける形質細胞浸潤にAPRILが重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Takahiro Kawakami, Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hiroshi Fujii, Kiyooki Ito, Shozo Izui, Bertrand Huard, and Mitsuhiro Kawano. Abundant APRIL-Producing Macrophages in IgG4-Related Kidney Disease. ASN Kidney Week 2012. (San Diego, USA, October 30–November 4, 2012)

2. 山田和徳、川上貴裕、水島伊知郎、鈴木康倫、藤井博、松村正巳、川野充弘、IgG4関連腎臓病におけるAPRIL発現の検討、第21回日本シェーグレン症候群学会（京都、2012年9月7-8日）
3. 山田和徳、川上貴裕、水島伊知郎、鈴木康倫、藤井博、松村正巳、川野充弘、IgG4関連腎臓病におけるAPRIL発現の検討、厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）「IgG4関連疾患に関する調査研究」平成24年度第1回班会議（京都、2012年8月18日）

IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤におけるマクロファージ、APRIL の関与

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 講師

研究要旨：炎症性腹部大動脈瘤（IAAA）は動脈壁肥厚や炎症細胞浸潤が特徴的である腹部大動脈瘤の一亜型であり、近年、IAAA の約半数が IgG4 関連 IAAA であることが明らかとなった。今回、IAAA の動脈切除標本を用いて、マクロファージや APRIL 産生細胞、分泌型 APRIL の免疫染色を行ったところ、IgG4 関連 IAAA において多数のマクロファージ・APRIL 産生細胞浸潤、分泌型 APRIL 発現が認められ、病変局所でのマクロファージ、APRIL の病態への関与が示唆された。また、病変組織における APRIL 産生細胞数と IgG4 発現に有意な相関がみられ、APRIL が浸潤形質細胞の生存を促進し、IgG4 産生亢進に関与している可能性が示唆された。

共同研究者

水島伊知郎，笠島里美，山田和徳
(金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科)

A. 研究目的

炎症性腹部大動脈瘤（IAAA）におけるマクロファージ、APRIL の関与の有無、また血清 IgG4 値や組織の IgG4 陽性細胞浸潤との関連について検討した。

B. 研究方法

IAAA と診断され、同部位の切除標本が得られた 6 症例を対象とした。各症例の臨床的背景、血液学的データ、組織所見を解析し、またマクロファージに対する抗体（抗 CD68・CD163 抗体）、膜型 APRIL に対する抗体（Stalk-1）、分泌型 APRIL に対する抗体（Aprily-8）を用いて血管病変の免疫染色を行った。

C. 研究結果

症例は男性 5 例、女性 1 例で平均年齢は 68 歳（59-81 歳）であった。3 例は血清 IgG4 値、病変組織の IgG4 陽性形質細胞浸潤より IgG4 関連 IAAA と診断可能であり、3 例は

IgG4 非関連 IAAA とされた。IgG4 関連群と IgG4 非関連群との比較では、前者で血清 IgE 値が有意に高値であった。病変組織において、CD68 陽性マクロファージ、CD163 陽性マクロファージ浸潤や APRIL 産生細胞、分泌型 APRIL の存在が確認されたが、IgG4 非関連群と比較し IgG4 関連群においてより顕著であった。病変組織における APRIL 産生細胞数と IgG4 発現との間に有意な相関がみられた。

D. 考察

APRIL は B cell の活性化・増殖・形質細胞への分化・生存、また胚中心形成を促進するサイトカインであり、マクロファージなどから産生され、IgG4 関連疾患患者での血清濃度上昇が報告されている。今回、病変局所での APRIL 産生増加が確認されたが、APRIL が病変に浸潤した形質細胞の生存を促進し、病変局所における IgG4 産生亢進に関与している可能性が示唆される。APRIL 産生細胞は、マクロファージであるのか他の細胞であるのかに関して、更なる検討が必要である。

E. 結論

IAAA の病態に、病変局所でのマクロファージ、APRIL が関与していることが示唆された。特に IgG4 関連 IAAA において、APRIL の発現増加に伴い組織中の IgG4 発現が増強していることが推察された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

水島伊知郎、笠島里美、山田和徳、川野充弘ら、IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤におけるマクロファージ、APRIL の関与. 第 16 回日本心血管内分泌代謝学会. 東京大学 本郷キャンパス内 医学部教育研究棟 「鉄門講堂」他. 2012 年 11 月 23-24 日.

新規 IgG4 関連疾患モデルマウスの確立

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 講師
研究協力者 山田和徳 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨： Th2 優位の免疫応答、血清 IgG1（ヒトの IgG4 に対応）上昇、リンパ増殖性疾患を認める LatY136F 変異マウス（Lat マウス）がヒトの IgG4 関連疾患のモデルマウスとなり得るかどうかについて免疫組織化学的に検討した。Lat マウスは、少なくとも 6 週齢において、膵臓、唾液腺、腎臓において区域性の炎症および線維化を認めていた。ステロイド投与群は生食投与群と比較して病変が軽度であった。Lat マウスは、Th2 有意の免疫反応、血清 IgG1 高値、局所への IgG1 陽性細胞浸潤および線維化形成、ステロイド反応性の特徴を備えており、IgG4 関連疾患のモデルマウスであると考えられた。

共同研究者；

塚 正彦

（金沢大学医薬保健研究学域医学系 法・社会環境医学）

鈴木康倫、覚知泰志、小野江為人

（金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科）

（0； none, 1； mild, 2； moderate, 3； severe）を用いて、炎症、線維化の評価を行った。また、4-5 週齢および 7-8 週齢のマウスに、20 mg/kg のプレドニゾロンを計 6 回（週 3 回）腹腔内投与し、ステロイド反応性について評価した。

C. 研究結果

Lat マウスは、膵臓、唾液腺、腎臓の各組織において、6 週齢の時点で野生型マウスと比較して、有意に炎症細胞浸潤および線維化を認めた。また、上記 3 臓器においては、炎症および線維化は区域性であった。浸潤細胞は主として、IgG、IgG1 陽性細胞であった。

ステロイド投与群は生食投与群と比較して、病変は軽度であり、ステロイドによる病変抑制効果を認めた。

D. 考察

Lat マウスは、Th2 有意の免疫反応、血清 IgG1 高値、局所への IgG1 陽性細胞浸潤および線維化形成、ステロイド反応性の特徴を備えており、ヒトの IgG4 関連疾患の特徴を備

A. 研究目的

Lat Y136F 変異マウス（Lat マウス）は、Th2 優位の免疫応答およびリンパ増殖性疾患を来し、IgG1（ヒト IgG4 に対応）の増加を認める変異マウスである。我々は、Lat マウスがヒトの IgG4 関連疾患のモデルマウスとなり得るかどうかを、免疫組織化学的に検討した。

B. 研究方法

野生型マウス 58 匹、Lat マウス 47 匹を対象とした。6 から 20 週齢において膵臓、唾液腺、腎臓の各組織について病理学的に検討し、炎症スコア（0； none, 1； mild, 2； moderate, 3； severe）および線維化スコア

えていると考えられた。以上より、IgG4 関連疾患の新規モデルマウスとなり得ると考えられた。今後、本モデルマウスを用いて IgG4 関連疾患の病態について検討していく予定である。

E. 結論

LatY136F knock-in マウスは新規 IgG4 関連疾患のモデルマウスであると考えられた。今後、本マウスを用いて、IgG4 関連疾患の病態についてさらなる検討を行っていききたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. K. Yamada, M. Zuka, Y. Kakuchi, T. Onoe, S. Tsunoda, M. Matsumura, M. Yamagishi, M. Malissen, B. Malissen, and M. Kawano. Novel IgG4-related disease model in LatY136F knock-in mice. (EULAR 2011, London, UK, May 25-28, 2011).
2. 山田和徳、塚正彦、覚知泰志、鈴木康倫、小野江為人、藤井博、松村正巳、川野充弘、新規 IgG4 関連疾患モデルマウスの樹立～LatY136F knock-in mice を用いた検討～、第 20 回日本シェーグレン症候群学会（金沢、2011 年 9 月 9-10 日）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
IgG4 関連疾患に関する調査研究
分担研究報告書

自己免疫性膵炎の脾静脈血栓症の予測因子とステロイド治療の適応

研究分担者 日比 紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：慢性膵炎における脾静脈血栓症(SVT)は 7%~20%程度に見られる合併症であるが、自己免疫性膵炎における検討は少ない。今回 2007 年 1 月~2011 年 12 月までに当院を受診した自己免疫性膵炎(AIP)30 例、慢性膵炎(CP)確診例 93 例を retrospective に解析した。SVT は AIP 患者の 40%(12/30)に、慢性膵炎患者の 11%(9/84)に認められ、胃静脈瘤まで進展していた症例は AIP 患者では 6%(2/30)、慢性膵炎患者では 2%(2/93)に認められた。SVT に対する多変量解析では AIP が独立した危険因子として抽出され (OR=11.04, 95%CI;1.659-126.7, p=0.0117)、AIP 患者において SVT を有する群では有意に診断時血清アミラーゼ値が低下していた(62.1±5.7 vs 117.9±15.3IU/L, p=0.009)。その詳細を検討すると、炎症性腫瘍により脾静脈が encase されており、PSL 投与により再貫通するが、一方で自然再貫通例も見られた。

SVT は AIP 症例においても比較的高頻度に認められる合併症であり、胃静脈瘤へ進展する可能性があるため PSL 治療を含めた早期治療介入を検討するべきであると考えられた。

A. 研究目的

慢性膵炎における脾静脈血栓症(SVT)は 7%~20%程度に見られる合併症であり、SVT にとまなう胃食道静脈瘤合併率は 4%と少ないものの、life-threatening な合併症となりうる (TR. Heider et al. *Ann Surg* 2004)。自己免疫性膵炎は現在の疾患概念では慢性膵炎と一線を画しているものの、膵の慢性炎症性疾患であり、脾静脈閉塞や、それによる胃静脈瘤を来すことが知られている (Fuke H. et al, *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006)。しかしながらその頻度やリスクに関しての検討はない。

そこで今回我々は、膵慢性炎症性疾患である自己免疫性膵炎および慢性膵炎における脾静脈血栓症のリスクを後方視的に検討した。

B. 研究方法

2007 年 1 月~2011 年 12 月までに当院を受診した自己免疫性膵炎(AIP)30 例、慢性膵炎(CP)確診例 93 例を retrospective に解析した。自己免疫

性膵炎は自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 を満たすもの、慢性膵炎は慢性膵炎臨床診断基準 2009 を満たすものとした。除外基準として肝硬変、凝固異常の既往、担癌患者を除外した。

(倫理面への配慮)

本研究は後ろ向きケースコントロール研究であり、事前に書面での同意は得ていないが、現在倫理申請手続き中である。

C. 研究結果

SVT は AIP 患者の 40%(12/30)に、慢性膵炎患者の 11%(9/84)に認められた。胃静脈瘤まで進展していた症例は AIP 患者では 6%(2/30)、慢性膵炎患者では 2%(2/93)に認められた。SVT に対する多変量解析では AIP が独立した危険因子として抽出され、Odds 比 11.04(95%CI 1.659-126.7, p=0.0117)であった。次に AIP 患者における SVT リスクを検討したところ SVT を有する群では有意に診断時血清アミラーゼ値が低下していた(62.1±5.7 vs 117.9±15.3, p=0.009)。その詳細を検討すると、

炎症性腫瘍により脾静脈が encase されており、PSL 投与により再貫通するが、一方で自然再貫通例も見られた。

D. 考察

AIP は SVT の独立したリスクであり特に血清アミラーゼ低値症例においては嚴重な観察が必要と思われた。脾静脈閉塞は PSL 投与で改善するが、一方で自然再開通例も見られるため、PSL 投与適応に関しては今後の検討が必要であると考えられた。

E. 結論

SVT は AIP 症例においても比較的高頻度に認められ、胃静脈瘤へ進展する可能性ある。重要な合併症として注意すべき病態と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

佐伯恵太、中村雄二、日比紀文ら：自己免疫性膵炎の脾静脈血栓症の予測因子とステロイド治療の適応 第 109 回日本内科学会講演会 みやこめっせ(京都) 2012 年 4 月 13 日

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

IgG4 関連疾患における B 細胞シグナル異常の解明とその制御

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授
研究協力者 平田信太郎 産業医科大学病院中央検査・病理・輸血部 講師
研究協力者 岩田 慈 産業医科大学若松病院 助教

研究要旨: IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生形質細胞の集積が特徴的である。B 細胞のクラススイッチには、B 細胞受容体、共刺激分子、サイトカインを介する多様な刺激伝達系が関与するとされる。これまで B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼ Syk を介する B 細胞活性化機構を解明した。本年度は、その下流に存在し、シグナルを集約するハブキナーゼである Btk に着目し、その役割を解析した。その結果、B 細胞の活性化は BCR-Btk を介するシグナル経路、及び、それによる IL-21-Jak1/3-Stat1 経路の増幅回路が介在し、Btk 阻害により B 細胞活性化が完全に制御できた。一方、IgG4 関連疾患患者 B 細胞では、Syk リン酸化が無刺激下で亢進し、メモリー B 細胞、形質細胞が増加していた。しかし、ステロイド開始により形質細胞は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで、Syk リン酸化が持続し、活性化したメモリー B 細胞は残存したままの状態であり、ステロイド治療だけでは B 細胞の制御には不十分である可能性が示唆され、今後、Syk や Btk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、多臓器における IgG4 産生形質細胞浸潤を特徴とする炎症性疾患である。IgG4 関連疾患の病態組織では、IgG4 及び IgE 産生形質細胞の集積が特徴的に認められる。その過程には Th2 細胞や IL-10 等の関与が報告されるが、多くは不詳である。我々は、B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼ Syk を介する B 細胞活性化機構を解明してきた。B 細胞のクラススイッチには、多様な細胞外からの刺激を細胞内に伝達するシグナルに異常があると考えられる。平成 24 年度は、Syk の下流に存在し、BCR や共刺激分子、サイトカインを介するシグナルを集約するハブキナーゼである Btk (Bruton's tyrosine kinase) に着目し、B 細胞活性化における役割を解析し、IgG4 関連疾患の病態形成過程への関与を解明することを目的とした。

B. 研究方法

ヒト末梢血 CD19⁺B 細胞を BCR 架橋、sCD40L/sBAFF、sIL-21 で活性化し、B 細胞のクラススイッチ、分化、抗体産生能に対する影響を検討した。また、Btk 特異的阻害剤 (ONO-A) を用いて、B 細胞活性化に於ける Btk の関与を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする

C. 研究結果

①末梢血 B 細胞の体細胞突然変異、クラススイッチに重要な *AICDA* の発現は、BCR 架橋刺激および sCD40L/sBAFF 刺激、または、IL-21 の各単独刺激では、わずかに誘導されるのみであった。②しかし、BCR、sCD40L/sBAFF、sIL-21 の 3 者の刺激の共存により、強力に誘導された。③ *BCL-6*、*XBP-1* の発現、IgG 抗体産生も BCR、sCD40L/sBAFF、sIL-21 の 3 者の刺激共存により、強力に誘導された。④誘導された *AICDA*、*BCL-6*、*XBP-1*、IgG 抗体産生は、Btk 特異的阻害剤により、濃度依存性に IL-21 単独刺激と同程度まで抑制された。⑤B 細胞株 BJAB では sIL-21 刺激後、細胞質、核内ともに Stat1 と Stat3 のリン酸化を認めるが、Btk を knock down すると、細胞質では Stat1、Stat3 のリン酸化を認めたが、核内では Stat1 のリン酸化が認められなかった。⑥IgG4 関連疾患の 1 症例に対し、ステロイド投与前後にリンパ球の解析を行った。投与前 CD19+B 細胞のリン酸化 Syk は健常人に比し高発現し、メモリー B 細胞、形質細胞の増加を認めた。しかし、ステロイド開始により形質細胞 (short-lived plasma) は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで、リン酸化 Syk の発現が持続し、活性化したメモリー B 細胞は残存したままの状態であった。

D. 考察

ヒト B 細胞は、BCR を介する抗原シグナルと CD40 などの共刺激シグナルの共存により活性化される。我々は、B 細胞受容体の細胞内アダプター蛋白の ITAM に結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼ Syk を介する B 細胞活性化機構を解明してきた。Btk は Syk の下流に存在し、多様なシグナルを集約するハブキナーゼであるが、今回 BCR/CD40/BAFF の Btk リン酸化を介したシグナルは、IL-21 の効率的なシグナル伝達を誘導し、B 細胞に最大限の活性化を誘導する事が明らかになった。即ち、B 細胞の分化、活性化誘導には、BCR/CD40/BAFF-Btk を介するシグナル伝達経路、それによる IL-21-Jak1/3-Stat1 経路の増幅回路が

介在することが明らかとなった。また、Btk 阻害薬などによりこれらのシグナル伝達経路を阻害し、B 細胞活性化が完全に制御できた。以上より、Btk を標的とした低分子量化合物を用いた B 細胞活性化の制御を介した自己免疫疾患への治療応用が示唆された。

一方、IgG4 関連疾患の 1 症例に対し行った B 細胞の表面抗原の解析では、Syk リン酸化が無刺激下で亢進し、メモリー B 細胞、形質細胞が増加していた。しかし、ステロイド開始により形質細胞 (short-lived plasma) は消失したが、ステロイド治療 1 年後まで Syk リン酸化が持続し、活性化したメモリー B 細胞は残存したままの状態であった。即ち、IgG4 関連疾患では、ステロイド治療だけでは B 細胞の制御には不十分である可能性が示唆された。今後、Syk や Btk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

E. 結論

B 細胞の活性化は、BCR-Btk を介するシグナル経路、及び、それによる IL-21-Jak1/3-Stat1 経路の増幅回路が介在し、Btk 阻害により B 細胞活性化が完全に制御できた。IgG4 関連疾患患者 B 細胞では、Btk の上流の Syk リン酸化が無刺激下で亢進して病態形成に関与していたが、ステロイド治療後でも Syk リン酸化は保持された。今後、Btk や Syk 阻害薬による B 細胞活性化阻害を介した治療応用が期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocyte in a patients with IgG4-related disease after corticosteroid therapy. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 2058-2059
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki H, Azumi A, Kojima M,

- Nakamura S, Inoue D, Zen Y, all Japan IgG4-related disease working group. A Novel Clinical Entity, IgG4-Related Disease (IgG4RD) – General Concept and Detail– Mod Rheumatol (2012) 22, 1–14
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol (2012) 22, 21–30
 4. Iwata S, Yamaoka K, Niuro H, Nakano K, Wang S-P, Akashi K, Tanaka Y. Amplification of toll-like receptor-mediated signaling through Syk in human B cell activation. J Allergy Clin Immunol (2012) 129, 1594–1601
 5. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, Ashrafzadeh A, Travers H, Safa-Leathers S, Kumar S, Dummer W. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. Arthritis Rheum (2012) 64, 360–370
 6. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y. B-cell or T-cell-dominant recurrence after rituximab therapy in patients with SLE. Ann Rheum Dis (2012) 71, 1749–1750
 7. Sonomoto K, Yamaoka K, Oshita K, Fukuyo S, Zhang X, Nakano K, Okada Y, Tanaka Y. IL-1 β induces differentiation of human mesenchymal stem cells into osteoblasts via the Wnt5a/Ror2 pathway. Arthritis Rheum (2012) 64, 3355–3363
 8. Maeshima K, Yamaoka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Saito K, Ohishi M, Miyahara H, Tanaka S, Ishi K, Yoshimatsu H, Tanaka Y. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4⁺ T cells. Arthritis Rheum (2012) 64, 1790–1798
 9. Tanaka Y. Next stage of RA treatment: TNF-inhibitor-free remission will be a possible treatment goal? Ann Rheum Dis (in press)
 10. Kameda H, Kanbe K, Sato e, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. Ann Rheum Dis (in press)
 11. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. Ann Rheum Dis (in press)
 12. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, Cardiel MH, Cohen S, Nash P, Song YW, Tegzová D, Wyman BT, Gruben D, Benda B, Wallenstein G, Krishnaswami S, Zwillich SH, Bradley JD, Connell CA and the ORAL Scan investigators. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate: 12 month data from a 24 month Phase 3 randomized radiographic study. Arthritis Rheum (in press)
 13. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis (2012) 71, i70–i74

14. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Mitasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Baker D & the GO-FORTH study group. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (2012) 71, 817-824
 15. Sawamukai N, Satake A, Schmidt AM, Lamborn IT, Tanaka Y, Kambayashi T. Cell autonomous role of TGF β and IL-2 receptor in CD4+ and CD8+ inducible regulatory T cell generation during graft-versus-host disease. *Blood* (2012) 119: 5575-83
2. 学会発表
1. Y. Tanaka. The Maximization of Efficacy of Tocilizumab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. The 8th International Congress on Autoimmunity, Granada, Spain. May/2012
 2. Tanaka Y, Harigai M, T. Takeuchi, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Kanazawa M, Yoshinari T, Baker D, Miyasaka N, Koike T. 52-week results of clinical, radiographic and pharmacokinetic assessments: golimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, administered subcutaneously every four weeks in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. The Annual European Congress of Rheumatology 2012, Berlin, German, Jun/2012
 3. 園田里美, 鳥本桂一, 元舞子, 森博子, 新生忠司, 岡田洋右, 田中良哉. 視床下部性腺機能低下症を合併した IgG4 関連漏斗下垂体炎の一例. 第 298 回日本内科学会九州地方会 平成 24 年 7 月
- 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

IgG4 関連疾患における早期治療介入の有用性

研究分担者	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部	内科学第一講座	准教授
研究協力者	山本 元久	札幌医科大学医学部	内科学第一講座	助教
研究協力者	清水 悠以	札幌医科大学医学部	内科学第一講座	大学院生

研究要旨：IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4-MD) におけるグルココルチコイド治療による唾液分泌改善量 (唾液改善量) と相関する因子を、治療介入前の顎下腺組織を用いて後向きに検討した。罹病期間が2年を経過すると、有意に唾液改善量が低下した。また罹病期間と治療前唾液分泌量、唾液改善量と治療前唾液分泌量に正の相関を認めた。唾液改善量は各組織学的因子との間に相関がみられた。また各組織学的因子間にも互いに相関関係を認めた。唾液腺分泌機能温存を重視すれば、少なくとも IgG4-MD においては発症2年以内に治療介入を行うのが望ましいと考えられた。

A. 研究目的

IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4-MD) の自然経過はまだ不明な点が多く、治療による唾液分泌量増加と関連する因子もわかっていない。そこで今回、IgG4-MD におけるグルココルチコイド (GC) 治療による唾液分泌改善量 (唾液改善量) と相関する因子を後向きに検討した。

B. 研究方法

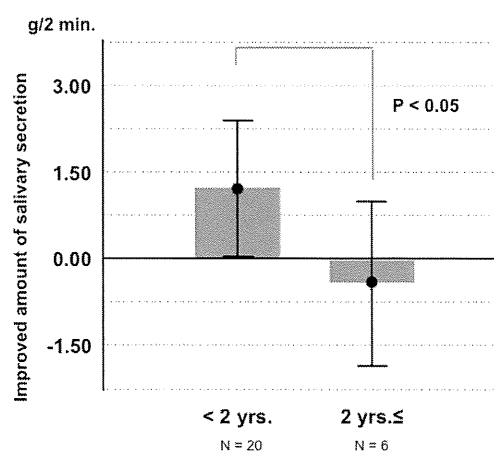
IgG4-MD 26例のGC治療前後の唾液改善量をサクソテストで評価し、唾液改善量と発症から治療開始までの年数 (罹患年数)、治療前唾液分泌量との関連を解析した。次に治療開始前に生検された顎下腺組織における腺房、線維化病変、リンパ濾胞の面積を計測し、各々の標本中の割合を算出し、唾液改善量、治療前唾液分泌量及び罹患年数との関連性を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

罹病期間が2年を経過すると、有意に唾液改善量が低下した ($p < 0.05$)。



また罹病期間と治療前唾液分泌量、唾液改善量と治療前唾液分泌量に正の相関を認めた。唾液改善量は各組織学的因子との間に相関がみられた。また各組織学的因子間にも互いに相関関係を認めた。