

	IgG4 非高値群 (n=102, 93.6%)		IgG4 高値群 (n=7, 6.4%)		P value
	Mean ± SD (range)	n	Mean ± SD (range)	n	P value
甲状腺サイズ(mm ²)	962.7± 788.9 (279-4358)	54	946.1± 622.3 (315-1689)	5	0.957
低エコー領域	0.61±0.89 (0-3)	56	1.66±0.81 (1-3)	6	0.005
血流増加	1.33±0.88	56	1.00±1.09	6	0.293

Table 2. バセドウ病患者甲状腺エコー所見

症 例	年 齢	性 別	MMI (mg/day)	PTU (mg/day)	LT4 (mg/day)
1	54	F	5		
2	52	F	5		
3	49	F			25
4	68	M	2.5		
5	51	F		50	
6	53	F			100
7	56	F	5		25

Table 3 高 IgG4 血症を呈するバセドウ病患者の治療状況

TNF- α の各血清濃度を測定した。この結果、IL-8 値と IL-12 値が IgG4 高値群(IL-8: 6.09 \pm 2.44 pg/dl, IL12: 7.54 \pm 2.37 pg/dl)は IgG4 正常値群 (IL-8: 8.40 \pm 3.47 pg/dl, IL12: 12.79 \pm 8.77 pg/dl) に比して有意に減少していた(P=0.04, P=0.01, respectively)。また血清 IL-10 濃度が IgG4 高値群 (2.42 \pm 2.65 pg/dl) において IgG4 正常値群(2.10 \pm 1.18 pg/dl)に比して増加していた。その他のサイトカイン濃度に関しては有意差を認めなかった。今後さらに症例数を集積し IgG4 のカットオフ値も 135mg/dl に設定し再度検討を行う。

D. 考察

自己免疫性甲状腺疾患である橋本病やバセドウ病がコントロール群に比して平均血清 IgG4 値が高値を示したことは、自己免疫と IgG4 との関連が示唆された。

バセドウ病において一定の割合で高 IgG4 血症を示す群を認め、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加と抗甲状腺薬に対する良好な反応を認めた。

サイトカインの解析において、自己免疫性甲状腺疾患の一部が IgG4 関連甲状腺疾患である可能性が示唆された。また、IgG4 高値群での IL-12 の分泌低下は Th1 細胞への分化抑制と Th2 細胞への分化促進が示唆された。同群における IL-10 の分泌増加は Treg 活性亢進を示唆しており、IgG4-RD と同様に Th2 並びに Treg 優位であると考えられた。

E. 結論

今回の研究では自己免疫性甲状腺疾患にて高血清 IgG4 値を示すことが示唆された。また、バセドウ病の一部にて高血清 IgG4 値を示すことが示され、特異的な臨床像を有することが示唆された。自己免疫性甲状腺疾患におけるサイトカイン解析においては、IgG4-RD との共通点が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 論文発表
 - Shimada T, Furuta H, Doi A, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Nishi M, Sasaki H, Akamizu T: Des-acyl ghrelin protects microvascular endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis through sirtuin 1 signaling pathway. Metabolism. 2013 [Epub ahead of print]
 - Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, Nishi M, Yamaoka H, Miyamoto W, Ota T, Doi A, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Furuta H, Nakao T, Sasaki H, Akamizu T: Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Patients

- with Graves' Disease and Their Clinical Implications. *Thyroid*. 2014 [Epub ahead of print]
- 3) Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, Okubo N, Asari Y, Nigawara T, Midorikawa S, Kotani K, Nakaji S, Otsuru A, Akamizu T, Kitaoka M, Suzuki S, Taniguchi N, Yamashita S, Takamura N; Investigation Committee for the Proportion of Thyroid Ultrasound Findings: Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures: aomori, yamanashi and nagasaki. *PLoS One*. 8(12):e83220, 2013
 - 4) Inaba H, Hayakawa T, Miyamoto W, Takeshima K, Yamaoka H, Furukawa Y, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Sasaki H, Okada Y, Matsunaga K, Nakamura Y, Akamizu T: IgG4-related ocular adnexal disease mimicking thyroid-associated orbitopathy. *Intern Med*. 52(22):2545-51, 2013
 - 5) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Combination therapy with gefitinib and doxorubicin inhibits tumor growth in transgenic mice with adrenal neuroblastoma. *Cancer Med*. 2(3):286-95, 2013
 - 6) Karra E, O'Daly OG, Choudhury AI, Yousseif A, Millership S, Neary MT, Scott WR, Chandarana K, Manning S, Hess ME, Iwakura H, Akamizu T, Millet Q, Gelegen C, Drew ME, Rahman S, Emmanuel JJ, Williams SC, Rütther UU, Brüning JC, Withers DJ, Zelaya FO, Batterham RL: A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. *J Clin Invest*. 123(8):3539-51, 2013
 - 7) Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Koyama H, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Overexpression of intraislet ghrelin enhances β -cell proliferation after streptozotocin-induced β -cell injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 305(1):E140-8, 2013
 - 8) Inaba H, Moise L, Martin W, De Groot AS, Desrosiers J, Tassone R, Buchman G, Akamizu T, De Groot LJ: Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides. *Endocrinology*. 154(6):2234-43, 2013
 - 9) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med* 4(1): 61-64, 2012
 - 10) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol* 514: 381-98, 2012
 - 11) Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog. *Methods Enzymol* 514: 371-7, 2012
 - 12) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012
 - 13) Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J* 59(7): 571-7, 2012
 - 14) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23(3): 197-202, 2012
2. 学会発表
 - 1) Akamizu T: Clinical characteristics of Graves' patients with elevated serum IgG4 concentrations. International Symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Sheraton Waikiki Hotel (Honolulu, Hawaii). February 16-19, 2014
 - 2) Takeshima K, Inaba H, Furukawa Y, Yamaoka H, Nishi M, Akamizu T: Measurement of serum IgG4 concentrations in patients with Grave's disease; clinical characteristics of those with elevated IgG4 levels. 83rd Annual Meeting of the American Thyroid Association. Sheraton Puerto Rico Hotel (San Juan, Puerto Rico, USA). October 16-20, 2013
 - 3) Koyama H, Iwakura H, Bando M, Hosoda H, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Tryptophan stimulates ghrelin secretion by

- the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 cells in vitro. ENDO 2013: The 95th Annual Meeting & Expo. Moscone Center (San Francisco, USA). June 15-18, 2013
- 4) Akamizu T: Frequencies of thyroid in Japanese adults and children. The 2nd Asian Masterclass of Thyroid Cancer. Samsung Medical center (Seoul, Korea). May 31-June 1, 2013
- 5) Chin K, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Akashiba T, Tastumi K, Inoue Y, Satoh M, Sakurai S, Sakakibara H, Shiomi T, Kimura H, Miyazaki S, Tsuda T, Bessho K, Yoshida K, Ueshima K, Akamizu T, Kadotani H, Hoshino Y, Oga T: The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. The 17th Congress of the APSR. December 14-16, 2012 Hong Kong
- 6) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Kanamoto N, Otani H, Teramukai S, Mori M: Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo June 23-26, 2012 Houston, USA
- 7) Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Plasma ghrelin levels appeared to be elevated in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II: Evidence for that acyl-CoA is the substrate for ghrelin acylation. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) May 5-9, 2012 Florence, Italy
- 8) 赤水尚史: Update 1 甲状腺: 甲状腺疾患の診断と治療の進歩「Keynote Lecture 甲状腺疾患の診断と治療の進歩 -overview-」. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋国際会議場. 2014年1月24-25日
- 9) 竹島 健、稲葉秀文、浦木進丞、山岡博之、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: バセドウ病における血清 IgG4 値の測定と臨床的考察. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋国際会議場. 2014年1月24-25日
- 10) 松谷紀彦、石橋達也、宮田佳穂里、船橋友美、竹島 健、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、河島 明、西 理宏、中尾大成、古田浩人、赤水尚史: A型胃炎における内分泌代謝異常. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋国際会議場. 2014年1月24-25日
- 11) 栗本千晶、栗栖清悟、稲葉秀文、竹島 健、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 原発性アルドステロン症に類似した Liddle 症候群の一例. 第23回臨床内分泌代謝 Update. 名古屋国際会議場. 2014年1月24-25日
- 12) 赤水尚史: シンポジウム3 生理活性ペプチド、タンパク質による新しい心血管系の治療戦略「グレリンの心血管系における臨床応用」. 第17回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 千里ライフサイエンスセンター. 2013年11月22-23日
- 13) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: 国際分子甲状腺学シンポジウム「Epitope analyses of the human thyrotropin receptor and therapeutic approaches in autoimmune thyroid disease」. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14-16日
- 14) 竹島 健、稲葉秀文、山岡博之、宮本和佳、古川安志、有安宏之、西 理宏、廣川満良、赤水尚史: 自己免疫性甲状腺疾患・Riedel 甲状腺炎 vs. IgG4 関連疾患. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14-16日
- 15) 稲葉秀文、竹島 健、古川安志、山岡博之、宮本和佳、船橋友美、土井麻子、玉川えり、栗栖清悟、宮田佳穂里、太田敬之、石橋達也、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史: 高 IgG4 血症を呈するバセドウ病の臨床的特徴. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14-16日
- 16) 竹島 健、稲葉秀文、土井麻子、山岡博之、古川安志、宮本和佳、船橋友美、浦木進丞、玉川えり、稲垣優子、石橋達也、太田敬之、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、赤水尚史: 自己免疫性甲状腺疾患における血中 IgG4 値とサイトカイン・ケモカインの関連に関する検討. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14-16日

- 館. 2013年11月14 - 16日
- 17) 寺尾知可史、吉村 弘、窪田純久、渡邊奈津子、西原永潤、清水正和、川口喬久、小島裕人、万木紀美子、三浦康生、佐治博夫、前川 平、山田 亮、伊藤公一、宮内 昭、赤水尚史、松田文彦：抗甲状腺薬による無顆粒球症は HLA 領域の4つの多型と関連する. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 18) 山岡博之、竹島 健、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、舩橋友美、玉川えり、浦木進丞、小池 諒、石橋達也、太田敬之、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：自己免疫性甲状腺疾患・IgG4 関連疾患における甲状腺エラストグラフィーの臨床的意義. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 19) 宮田佳穂里、古川安志、小池 諒、浦木進丞、竹島 健、栗栖清悟、早川隆洋、山岡博之、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、中尾大成、赤水尚史：チアマゾール使用後に著名な血清CK値上昇を認めたバセドウ病の一例. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 20) 古川安志、舩橋友美、山岡博之、竹島 健、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：甲状腺血管腫の一例. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 21) 溝口 晋、白井久美、竹島 健、古川安志、稲葉秀文、西 理宏、赤水尚史、雑賀司珠也：モバイルペン型マイボグラフィを用いた正常者および甲状腺眼症患者間でのマイボーム腺の比較検討. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 22) 舩橋友美、稲葉秀文、早川隆洋、宮本和佳、竹島 健、玉川えり、山岡博之、古川安志、稲垣優子、浦木進丞、宮田佳穂里、太田敬之、石橋達也、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：甲状腺眼症との鑑別を要したIgG4関連眼疾患の病因論的考察. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 23) 有安宏之、石橋達也、松本侑子、竹島 健、稲葉秀文、山岡博之、玉川えり、吉岡和佳、古川安志、舩橋友美、浦木進丞、宮田佳穂里、太田敬之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：分子標的治療薬使用中に甲状腺機能異常と低血糖症を認めた腎細胞癌の一例. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 24) 石橋達也、松本侑子、舩橋友美、浦木進丞、吉岡和佳、山岡博之、竹島 健、宮田佳穂里、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、中尾大成、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：褐色細胞腫術後に診断に診断に至った副腎不全を伴うバセドウ病の1例. 第56回日本甲状腺学会学術集会. 和歌山県民文化会館. 2013年11月14 - 16日
- 25) 浦木進丞、早川佳奈、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、谷 眞至、山上裕機：ACTH・プロラクチン同時産生下垂体腺腫を認めたMEN1型の一例. 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会. 京都テルサ. 2013年9月28日
- 26) 浦木進丞、竹島 健、太田敬之、古川安志、石橋達也、稲葉秀文、高木伴幸、若崎久生、古田浩人、西 理宏、中尾大成、佐々木秀行、赤水尚史：Hypocalcemic myopathy を伴った特発性副甲状腺機能低下症の1例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25 - 27日
- 27) 太田敬之、玉川えり、松本侑子、竹島 健、稲葉秀文、石橋達也、山岡博之、古川安志、高木伴幸、古田浩人、佐々木秀行、赤水尚史、江川公浩、忍頂寺毅史、貝藤裕史、飯島一誠、中西浩一、吉川徳茂：副腎クリーゼを契機に確認された塩類喪失性尿細管異常症 (SLT) の一例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25 - 27日
- 28) 岩橋尚幸、石橋達也、稲葉秀文、竹島 健、古川安志、三長敬昌、松本侑子、浦木進丞、早川佳奈、太田敬之、高木伴幸、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：重症型成人成長ホルモン分泌不全症の経過中に肝障害と糖尿病の悪化を来し治療に難渋した一例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25 - 27日
- 29) 竹島 健、舩橋友美、三長敬昌、浦木進丞、古川安志、石橋達也、太田敬之、稲葉秀文、高木伴幸、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：チアマゾール治療中にぶどう膜炎を来したHTLV-1陽性バセドウ病の1例. 第86回日本内分泌学会学術総会. 仙台国際センター. 2013年4月25 - 27日
- 30) 稲葉秀文、竹島 健、土井麻子、山岡博之、

- 古川安志、三長敬昌、松本侑子、浦木進丞、早川佳奈、宮本和佳、太田敬之、石橋達也、高木伴幸、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、中尾大成、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：自己免疫性甲状腺疾患における血中 IgG4・サイトカインの解析。第 86 回日本内分泌学会学術総会。仙台国際センター。2013 年 4 月 25 - 27 日
- 31) 竹島 健、原田沙耶、浦木進丞、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、石橋達也、高木伴幸、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：Pheochromocytoma Multisystem Crisis を来した褐色細胞腫の 1 例。第 22 回臨床内分泌代謝 Update。大宮ソニックシティ。2013 年 1 月 18 - 19 日
- 32) 船橋友美、竹島 健、若崎久生、西 理宏、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、佐々木秀行、赤水尚史：チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例。第 55 回日本甲状腺学会学術集会。アクロス福岡。2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日
- 33) 竹島 健、原田沙耶、船橋友美、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、若崎久生、西 理宏、赤水尚史：バセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した 1 例。第 55 回日本甲状腺学会学術集会。アクロス福岡。2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日
- 34) 稲葉秀文、竹島 健、古川安志、船橋友美、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、太田敬之、若崎久生、西 理宏、赤水尚史：妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討。第 55 回日本甲状腺学会学術集会。アクロス福岡。2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日
- 35) 宮本和佳、船橋友美、玉川えり、竹島 健、早川隆洋、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例。第 55 回日本甲状腺学会学術集会。アクロス福岡。2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日
- 36) 古川安志、松野正平、玉川えり、竹島 健、宮本和佳、稲葉秀文、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例。第 55 回日本甲状腺学会学術集会。アクロス福岡。2012 年 11 月 29 日 - 12 月 1 日
- 37) 赤水尚史：シンポジウム 2 バセドウ病外科治療の変遷「特別発言」。第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会。はまぎんホール、他（横浜市）。2012 年 10 月 4 - 5 日
- 38) 石橋達也、稲葉秀文、田中宏典、古川安志、太田敬之、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史：多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来し、続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例。第 85 回日本内分泌学会学術総会。名古屋国際会議場。2012 年 4 月 19 - 21 日
- 39) 有安宏之、岩倉 浩、寒川賢治、中尾一和、赤水尚史：全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験。第 85 回日本内分泌学会学術総会。名古屋国際会議場。2012 年 4 月 19 - 21 日
- 40) 稲葉秀文、赤水尚史、Leslie J De Groot：シンポジウム 2 自己免疫機序と内分泌代謝疾患「バセドウ病の免疫学的成因解析と新規治療法開発」。第 85 回日本内分泌学会学術総会。名古屋国際会議場。2012 年 4 月 19 - 21 日
- 41) 有安宏之、岩倉 浩、村山敏典、湯川尚一郎、吉村健一、横出正之、三森経世、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史：全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験。第 109 回日本内科学会講演会。みやこめっせ(京都市)。2012 年 4 月 13 - 15 日
- 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
特記すべき事項なし。

IgG4 関連腎臓病に関する臨床病理学的解析

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。さらに、多施設より集積した剖検症例 5 例の腎組織を解析し、新たに腎動静脈・葉間動静脈周囲病変が本症に特徴的である可能性が示唆された。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、糸球体内の免疫複合体沈着を高頻度に伴ってい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。当科の症例 6 例で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た。この結果を元に多施設で 43 症例を集積しステロイド治療後の臨床経過を検討したところ、ステロイド治療による早期の腎機能改善効果とその後の維持療法による腎機能保持効果が確認されたが、やはり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が高率に残存することが確認され、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。また IgG4-RKD の病態に関しては、A proliferation-inducing ligand (APRIL) の関与について、当科の 7 症例の腎検体を用いて組織学的に検討し、腎間質における APRIL 産生マクロファージ浸潤、分泌型 APRIL の発現亢進、またステロイド治療後にそれらがともに有意に消退すること等を見出し、病態への関与が示唆された。

共同研究者

水島伊知郎, 山田和徳

所属

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病理学的事項に関して、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。剖検腎の病理学的解析は、金沢大学、長岡赤十字病院、長岡中央病院、岡山大学、虎の門病院より 5 症例を集め行った。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。さらに、金沢大学、新潟大学、札幌医科大学、福岡大学から 43 症例の臨床データ、画像所見を集積し、ステロイド治療後の臨床経過を後方視的に解析した。A proliferation-inducing ligand (APRIL) の関与についての検討では、当科の 7 症例の腎組織において、膜型 APRIL に対する抗体(Stalk-1)、分泌型 APRIL に対する抗体(Aprily-8)等を用いて免疫組織学的解析を行った。

C. 研究結果

山口病理研究所を中心とした 16 例の検討⁷⁾、また新潟大学、金沢大学を中心とした 13 例の検討⁶⁾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⁶⁾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。複数施設より集積した 5 症例の剖検腎の検討では、腎動静脈・葉間動静脈周囲のリンパ形質細胞浸潤・線維化病変が認められた。

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⁵⁾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²⁾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³⁾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、また画像的癒痕や組織学的線維化も伴っていた。これらの結果を元に行った、43 症例についての臨床経過の後方視的解析¹⁾では、治療前に既に腎機能障害のあった症例においてステロイド治療後 1 ヶ月で有意な腎機能の回復を認めたが、腎機能の回復は完全では

なく、その後の維持療法により回復した腎機能はある程度の機能障害を残しつつ保持された。また画像所見においては、やはり腎機能障害進行例で治療後も画像的癥痕が残存しやすかった。

病変局所における APRIL の関与についての検討では、対照群である Sjögren 症候群による間質性腎炎組織と比較し、IgG4-RKD の腎組織において腎間質への APRIL 産生細胞浸潤が有意に多くみられ、また分泌型 APRIL の発現も顕著であった。二重染色による検討から、主要な APRIL 産生細胞はマクロファージであった。ステロイド治療後の組織では、APRIL 産生マクロファージ浸潤や分泌型 APRIL 発現の有意な消退が認められた。

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³⁾、国際病理診断 Consensus Statement の基準⁴⁾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。また、針生検標本では評価困難だが、剖検腎における腎全体の病理学的な観察により、腎動静脈・葉間動静脈周囲のリンパ形質細胞浸潤・線維化病変の存在が明らかとなった。このような高いレベルでの血管周囲病変の存在か

らは、CT にて腎梗塞にも類似した所見を呈する本症の病変が罹患血管の血行支配性に形成されている可能性も考えられ、他臓器での評価も含めて更なる検討が必要である。

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ことが示され、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思われ、今回病態への関与が示唆された APRIL なども含め、新規の治療標的を探索していくことが重要であると考えられる。

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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki T, Kawano M, Mizushima I, Yamamoto M, Wada Y, Nakashima H, Homma N, Tsubata Y, Takahashi H, Ito T, Yamazaki H, Saito T, Narita I. The clinical course of patients with

- IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2013 Oct;84(4):826-33.
- 2) 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.* 2013 Mar;79(3):246-52.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
2. 学会発表
- 1) Ichiro Mizushima, Mitsuhiro Kawano, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Nobuya Ohara, Yasuharu Sato, Kazunori Yamada, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Yutaka Yamaguchi, Satoshi Hisano,

Nobuaki Yamanaka, Michio Nagata and Takao Saito. Histopathological analysis of IgG4-related kidney disease: hints from an autopsy series of 5 cases. ASN. Atlanta. Nov 5-10, 2013.

2) Takako Saeki, Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Yoko Wada, Tomoyuki Ito, Hajime Yamazaki, Hitoshi Nakashima, Takao Saito, Ichiei Narita. Long-Term Outcome of Patients with IgG4-Related Kidney Disease. ASN. San Diego. Oct 30-Nov 4, 2012.

3) Takahiro Kawakami, Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hiroshi Fujii, Kiyooki Ito, Shozo Izui, Bertrand Huard, Mitsuhiro Kawano. Abundant APRIL-Producing Macrophages in IgG4-Related Kidney Disease. ASN. San Diego. Oct 30-Nov 4, 2012.

4) 水島伊知郎、山田和徳、松永貴弘、鈴木康倫、川村里佳、濱野良子、藤井博、松村正巳、川野充弘。IgG4 関連腎臓病におけるマクロファージ、APRIL の関与。第 56 回日本腎臓学会学術総会。東京。2013 年 5 月 10-12 日。

5) 佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、和田庸子、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、斉藤喬雄、成田一衛。ステロイド治療を行った IgG4 関連腎臓病の長期経過。第 56 回日本腎臓学会学術総会。東京。2013 年 5 月 10-12 日。

6) 佐伯敬子、川野充弘、水島伊知郎、山本元久、和田庸子、中島衡、伊藤朋之、山崎肇、高橋裕樹、斉藤喬雄、成田一衛。IgG4 関連腎臓病 43 例の臨床経過。第 57

回日本リウマチ学会総会・学術集会。京都。2013 年 4 月 18-20 日。

7) 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 年 6 月 1-3 日。

8) 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。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 臓器以上認めかつそれらの臓器の生検を施行できた IgG4-RD 患者 14 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

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

C. 研究結果

14 症例 31 検体 (顎下線 10 検体、涙腺・眼部 9 検体、腎 4 検体、皮膚 4 検体、腓 2 検体、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、165/HPF、172/HPF、97/HPF であり、10 検体で CDC を、5 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、335/HPF、131/HPF、151/HPF であり、9 検体で CDC、8 検体で CSC を満たした。腎病変ではそれぞれ 67/HPF、104/HPF、96/HPF、64/HPF であり、4 検体全てで CDC、CSC とともに満たした。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。腓 (127/HPF、30/HPF) ・気管支 (64/HPF) では CDC、CSC

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 14 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。

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、評価可能な30検体中29検体でCDC、CSC共通のCut off値である40%を超えていた。1症例で採取された複数臓器において、一部の臓器はCSCを満たすが別の臓器では満たさないという症例は5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. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

作成中

2. 学会発表

1) 水島伊知郎、山田和徳、松永貴弘、鈴木康倫、川村里佳、濱野良子、藤井博、松村正巳、川野充弘。典型的なIgG4関連疾患病変における、IgG4陽性形質細胞数、IgG4/CD138陽性細胞比のCut off値に関する検討。第57回日本リウマチ学会総会・学術集会。京都。2013年4月18-20日。

2) 水島伊知郎、山田和徳、川野充弘ら、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。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

IgG4 関連動脈周囲炎に関する臨床病理学的解析

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。その後、瘤化のみられない動脈周囲炎をも含めて IgG4 関連動脈周囲炎という疾患概念が病理学的・画像学的に確立した。今回、本疾患の病態解析のために 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、二重染色にて主要な APRIL 産生細胞はマクロファージであることが明らかとなった。さらに、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。また臨床的には、IgG4 関連動脈周囲炎では臨床経過中の瘤形成・破裂の危険性が推測されており、多施設より IgG4 関連動脈周囲炎症例を 40 例集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。ステロイド治療反応性は他臓器と同様に良好であったが、ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大がみられていた症例 4 例中 2 例に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、ステロイド治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例 26 例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられなかった。これらの結果から、治療前に既に血管内腔径の拡大を認めている症例では治療後慎重な画像フォローが必要なこと、また血管内腔径拡大のみられる前に早期に治療介入を行う必要性が示唆された。

共同研究者

水島伊知郎，笠島里美，山田和徳

所属

金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

反応性や罹患血管の瘤化・破裂のリスクについて明らかにする。

B. 研究方法

病理学的解析においては、IAAA と診断され、同部位の切除標本が得られた 12 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

A. 研究目的

IgG4 関連動脈周囲炎の病変局所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病理学的に検討する。また臨床的には、臨床経過中の治療

染色を行った。

臨床経過の後方視的検討においては、金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、虎の門病院、富山大学、金沢医科大学より 40 例の IgG4 関連動脈周囲炎症例を集積し、診断時の臨床的特徴や、ステロイド治療後経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。

C. 研究結果

病理学的解析においては、症例は男性 10 例、女性 2 例で平均年齢は 69.3 歳 (59-81 歳) であった。5 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、7 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 Stalk-1 陽性 APRIL 産生細胞、分泌型 APRIL の存在が確認されたが、このうち浸潤 APRIL 産生細胞数は IgG4 非関連群と比較し IgG4 関連群において有意に高値であった。病変組織における APRIL 産生細胞数と IgG4 陽性形質細胞数との間に有意な正の相関がみられた。種々の細胞表面マーカーと Stalk-1 とによる二重染色により、主要な APRIL 産生細胞はマクロファージ、特に M2 マクロファージであった。

臨床経過の後方視的検討においては、症例は男性 37 例、女性 3 例で平均年齢 66.4 歳 (44-75 歳) であった。患者は、自覚症状に乏しく (発熱 10.0%、胸腹部痛 12.5%)、血液検査での炎症反応上昇 (CRP >1.0 mg/dL) を呈していたのは 6 例 (15.0%) のみであった。主要な罹患動脈

は腹部大動脈と腸骨動脈であった。画像所見の推移を含めて臨床経過がフォローできた 33 症例中、30 例がステロイド単独治療を受け、動脈周囲病変は 1-2 ヶ月の経過で明らかな改善を認めた。ステロイド治療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大のみられていた症例 4 例中 2 例 (50.0%) に血管内腔径のさらなる拡大を認める一方で、治療開始前に血管内腔径拡大のみられていない症例 26 例においては全例で治療後血管内腔径の拡大はみられず (0.0%)、ステロイド治療後の血管内腔径拡大の発現率は前者で有意に高値であった ($P=0.014$)。

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、病変局所でのマクロファージによる 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。IgG4 発現という現象が病因的なものなのか、結果なのかは未だ不明であり、APRIL 阻害治療が臨床病像にどのような影響を与えるかについて、モデルマウスでの検討を予定している。

臨床的には、患者は自覚症状や血液検査での客観的な炎症所見に乏しく、潜在性に病変が出現・進展する可能性が示唆された。ステロイドによる治療経過においては、他臓器と同様の良好なステロイド反応性が確認されたが、ステロイド治

療開始前に既に罹患血管の内腔径拡大を認める症例は、認めない症例と比較しステロイド治療後のさらなる血管内腔径拡大の発現率が有意に高かった。これらの結果から、IgG4 関連動脈周囲炎に対するステロイド治療においては、治療後の慎重な画像フォローの必要性、また血管内腔拡大のみられる前に早期に治療介入を行う必要性が示唆されたが、今後他の治療法も含めて大規模な前向き試験による有効性・安全性の検証が必要である。

E. 結論

IgG4 関連動脈周囲炎の病態に、病変局所における APRIL 産生性マクロファージの関与が示唆され、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。

臨床的には、既に罹患部血管の内腔径拡大がみられている症例は治療後の動脈瘤形成のリスクが高く、慎重な画像フォローの必要性と、血管内腔径拡大出現前からの早期の治療介入の必要性とが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

臨床経過の後方視的解析についての論文を投稿中

2. 学会発表

- 1) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Motohisa Yamamoto, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Shoko

Matsui, Yasufumi Masaki, Takashi Wada, Satomi Kasashima, Kenichi Harada, Hiroki Takahashi, Kenji Notohara, Yasuni Nakanuma, Hisanori Umehara, Masakazu Yamagishi, Mitsuhiro Kawano. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. International Symposium on IgG4-Related Disease and Associated Conditions. Hawaii. Feb 16-19, 2014.

- 2) Ichiro Mizushima, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Takako Saeki, Yoshifumi Ubara, Yasunori Suzuki, Hiroshi Fujii, Masami Matsumura, Masakazu Yamagishi, Kenji Notohara, Mitsuhiro Kawano. Clinical characteristics and the course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis. EULAR 2013. Madrid. Jun 12-15, 2013.
- 3) 水島伊知郎、笠島里美、川上貴裕、山田和徳、藤井博、林研至、川尻剛照、松村正巳、川野充弘、山岸正和. IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤におけるマクロファージ、APRIL の関与に関する検討. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 熊本. 2013 年 9 月 20-22 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

新規 IgG4 関連疾患動物モデルの確立と IgG4 関連疾患における APRIL の役割

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 関連疾患の病態については未だによく知られていない。我々は IgG4 関連腎臓病において、A proliferation-inducing ligand (APRIL) の発現の亢進を認めることを見出した。しかし、IgG4 関連疾患における APRIL の意義については不明である。そこで、本疾患の病態の解明のために、適切な疾患モデル動物が必要と考えられる。我々は、Th2 優位の免疫反応を有する Lat Y136F knock-in マウスが新規 IgG4 関連疾患モデルマウスとなり得るか検討した。Lat Y136F knock-in マウスは腎臓、膵臓、唾液腺においてヒト IgG4 関連疾患と類似した病変を形成することが明らかになった。また Lat Y136F knock-in マウスステロイドに良好な反応性を有した。以上より Lat Y136F knock-in マウスは新規 IgG4 関連疾患モデル動物と考えられた。Lat Y136F knock-in マウスに APRIL 阻止抗体を投与することで、APRIL が IgG4 関連疾患の病態形成に関与しているか検討した。その結果、腎臓においては、APRIL 阻止抗体投与群ではコントロール IgG 投与群と比較して有意に炎症が抑制された。以上の結果より APRIL は少なくとも IgG4 関連腎臓病においては、病変形成に関与する因子であることが明らかとなった。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患においては病変組織における IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるが、その機序についてはよく知られていない。

A proliferation-inducing ligand (APRIL) は形質細胞の生存に関与する因子である。我々は、IgG4 関連腎臓病患者の腎臓組織において APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現亢進を確認した。しかしながら、IgG4 関連疾患における APRIL の役割については不明であり、動物モデルによる検討が必要と考えられる。

Lat Y136F knock-in マウスは Th2 優位の免疫反応を示し、マウス IgG1 (ヒトの IgG4 に対応)、IgE の上昇を認める。

以上より、我々は Lat Y136F knock-in マウスが IgG4 関連疾患の新規モデルマウ

スとなり得るかどうかについて評価し、IgG4 関連疾患における APRIL の意義を検討することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

(1) Lat Y136F knock-in マウスの組織学的検討

Lat Y136F knock-in マウス 47 匹と野生種のマウス 58 匹について、6、8、10、12、16、20 週齢で血液および組織 (腎臓、膵臓、唾液腺) を採取した。HE、アザン、IgG および IgG1 染色を行った。さらに、炎症および線維化の程度について、それぞれ炎症スコア (0-4)、線維化スコア (0-3) を用いて評価した。

(2) ステロイド反応性の評価

Lat Y136F knock-in マウスに 4 週齢ま

たは7週齢から週3回水溶性プレドニゾロン 20mg/kg を腹腔内投与し、腎臓、膵臓、唾液腺の組織学的評価を行った。

(3) APRIL 阻止抗体の投与

4-5 週齢の Lat Y136F knock-in マウスに 100 μ g の APRIL 阻止抗体 (n=6) またはコントロール IgG (n=7) を週 2 回静脈内投与した。6-7 週齢で腎臓および膵臓の組織学的評価を行った。それぞれ7週齢、9週齢に組織を評価した。腎臓においては、3強視野におけるリンパ球、形質細胞浸潤数をカウントし、1強視野当たりの平均細胞数を算出した。膵臓においては、50 細胞以上の細胞浸潤を認める部位を 1 フォーカスと定義し、膵臓全視野におけるフォーカス数を算出した。

(倫理面への配慮)

遺伝子改変マウスをはじめとする実験動物を用いた研究であるので、以下の通り、動物実験・組換え DNA 実験に関する法規に基づいて学内に制定されている指針に基づき、それぞれに関する学内委員会よりの許可を受けている。

- ・遺伝子組換え実験計画承認番号；金大 6 第 1013 号、研究課題名；Th2 活性化マウスを用いた IgG4 関連疾患の病態の解明
- ・動物実験承認番号；AP-10174、研究課題名；Th2 活性化マウスを用いた IgG4 関連疾患の病態の解明

本研究にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成 13 年 3 月 29 日文科科学省、厚生労働省、経済産業省告示) および平成 13 年 3 月 29 日文科振 266 号文科科学省研究振興局長通知に定める細則に従い、金沢大学倫理審査委員会の規定および審査、決定、助言に

従った研究計画に基づき研究を適切に実施した。

C. 研究結果

Lat Y136F knock-in マウスは少なくとも 6 週齢より腎臓、膵臓、唾液腺に炎症および線維化を認めた。線維化は成長とともに進行する傾向を認めた。病変部位において、IgG および IgG1 (ヒトの IgG4 に対応) 陽性細胞浸潤を認めた。

ステロイド投与実験において、Lat Y136F knock-in マウスは、腎臓、膵臓、唾液腺病変のいずれもコントロール群と比較して病変が軽度であった。

Lat Y136F knock-in マウスは、Th2 優位の免疫反応性を有し、さらに上記に示した組織学的特徴、ステロイド反応性を認めることより、新規のヒト IgG4 関連疾患動物モデルと考えられた。

次に Lat Y136F knock-in マウスに APRIL 阻止抗体を投与し、APRIL が病変形成に関与しているかを検討した。

腎臓において、APRIL 阻止抗体投与群では、平均 318 個に対しコントロール IgG 投与群では 862 個であり、優位に APRIL 投与群では炎症細胞が少なかった。また、特筆すべき点としては、APRIL 阻止抗体投与群において 50% (3/6) のマウスで腎臓に炎症を認めなかった。以上の結果より腎臓において APRIL を阻害することにより病変の進行が抑制されることが示された。膵臓においては、APRIL 阻止抗体およびコントロール IgG 投与群におけるフォーカススコアはそれぞれ、3.0、4.1 であった。APRIL 組織抗体投与群において炎症スコアが低い傾向が見られたが、有意差は認めなかった。

D. 考察

IgG4 関連疾患の病因については未だよく知られていない。病因の解明において、動物モデルを用いた検討が重要と考えられる。これまで、自己免疫性膵炎を中心にいくつかのモデル動物が報告されている。しかしながら、Th2 有意の免疫反応を有する IgG4 関連疾患のモデル動物の報告はされていなかった。今回、我々は自然発症で Th2 有意の免疫反応を有し、IgG1、IgE の上昇、ポリクローナルな B 細胞の活性化を認める Lat Y136F knock-in マウスに着目し、本マウスが IgG4 関連疾患の新規モデル動物となりえるか検討した。その結果、腎臓、膵臓、唾液腺において少なくとも 6 週齢より炎症および線維化を認め、さらに浸潤細胞の主体は、IgG1 陽性細胞であることを確認した。さらに、ステロイド投与により病変形成の抑制を認めた。これらの結果より我々は Lat Y136F knock-in マウスは新規のヒト IgG4 関連疾患モデル動物であると結論づけた。

次に、このマウスを用いて IgG4 関連疾患における APRIL の意義について検討した。我々は、IgG4 関連腎臓病患者の腎組織において APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現亢進を確認した。さらにステロイド治療後に APRIL 産生細胞および可溶性 APRIL の発現低下を認めた（以上、未発表データ）。これらより、APRIL が IgG4 関連疾患の形質細胞浸潤に何らかの役割を果たしているかと推測された。そこで、我々は Lat Y136F knock-in マウスに APRIL 阻止抗体を投与することにより腎臓においては病変の形成が抑制された。膵臓においては、明らかな APRIL 阻止抗体の効果は認めなかった。腎臓と膵臓で APRIL 阻止抗

体の効果に差を認めた理由は定かではないが、組織による APRIL 以外の別の因子の関与している可能性が推測された。今後、IgG4 関連疾患における APRIL の意義についてさらに検討が必要と考えられた。

Lat Y136F knock-in マウスは Th2 有意の免疫反応を有するモデル動物として、IgG4 関連疾患の病因の解明やステロイド代替薬の評価に有用と考えられる。

E. 結論

Lat Y136F knock-in マウスは新規 IgG4 関連疾患のモデル動物と考えられた。APRIL は少なくとも IgG4 関連腎臓病においては、病変形成に関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Takahiro Kawakami, Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hiroshi Fujii, Kiyooki Ito, Shozo Izui, Bertrand Huard, and Mitsuhiro Kawano. Kidney Week 2012, San Diego Convention Center, San Diego, USA, 2012.11.1-4

Kazunori Yamada, Masahiko Zuka, Kiyooki Ito, Yasunori Suzuki, Yasushi Kakuchi, Tamehito Onoe, Masami Matsumura, Masakazu Yamagishi, Shozo Izui, Bertrand Huard, Marie Malissen,

Bernard Malissen and Mitsuhiro Kawano, Inhibition of APRIL suppresses disease progression in an IgG4-related disease mice model. 12th International Symposium on Sjögren's syndrome. Kyoto Hotel Okura, Kyoto, Japan. 2013. 10. 9-12.

Kazunori Yamada, Masahiko Zuka, Kiyoaki Ito, Yasunori Suzuki, Yasushi Kakuchi, Tamehito Onoe, Masakazu Yamagishi, and Mitsuhiro Kawano. Inhibition of APRIL suppresses disease progression: Analysis from a novel mouse model for IgG4-related disease. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. the Sheraton Waikiki Hotel in Honolulu, Hawaii, 2014. 12. 16-19.

Kazunori Yamada, Takahiro Kawakami, Ichiro Mizushima, Ryoko Hamano, Hiroshi Fujii, Masakazu Yamagishi, and Mitsuhiro Kawano. Abundant APRIL-Producing Macrophages in IgG4-related Kidney Disease. The 2nd International Symposium on IgG4-Related Diseases & Associated Conditions. the Sheraton Waikiki Hotel in Honolulu, Hawaii, 2014. 12. 16-19.

山田和徳, 川上貴裕, 水島伊知郎, 鈴木康倫, 藤井博, 松村正巳, 能登原憲司, 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. ウェスティン都ホテル京都, 京都市, 2012 年 9 月 7-8 日.

山田和徳, 塚正彦, 伊藤清亮, 小野江為人, 鈴木康倫, 水島伊知郎, 濱野良子, 藤井博, 松村正巳, 川野充弘. IgG4 関連疾患の病態形成における APRIL の関与: モデルマウスを用いた検討. 第 22 回日本シェーグレン症候群学会, ブリーゼプラザ, 大阪, 2013 年 9 月 13-14 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 関連皮膚疾患について検討した。当院および長岡赤十字病院通院中の 80 例の IgG4 関連疾患患者を検討したところ、皮膚病変は、6.3% (5/80) で認められた。5 例における検討では、皮疹の種類は紅斑性皮疹を呈することが多いが、1 例で痒疹を認めた。我々は、痒疹を呈する IgG4 関連皮膚疾患をさらに 1 例経験した。本例を含めると 6 例中 2 例で IgG4 関連疾患診断前に皮膚病変を認めていた。5 例における検討では、皮疹発現部位は顔面または頭頸部が多く、全例で涙腺炎および/または唾液腺炎を認めた。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。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。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ことを本研究の目的とする。

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 例についても追加して解析した。

(倫理面への配慮)

データベースを用いた後ろ向き研究であり、個人情報については厳重に管理し、患者のプライバシーを守ること以外には、特別に倫理面への配慮は要しないと判断した。

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、合計 2 例で認めた。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)