

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

本邦における IgG4 関連硬化性胆管炎に対する治療の現状

研究分担者 滝川 一 帝京大学医学部内科学講座 主任教授

研究要旨:2012 年に行った硬化性胆管炎全国調査では 43 例の IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) が集積された。今回われわれはこれら症例に対する治療の現状について検討した。43 例中 36 例でステロイド投与についての記載があり、27 例で PSL 投与、9 例では PSL 非投与であった。非投与例は有意に高齢であった ($p=0.004$)。初期投与例は 30mg が最多で、治療効果は記載のあった 23 例全例で「効果あり」とされていた。

共同研究者

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座

(倫理面への配慮)

本調査研究は帝京大学医学部倫理委員会の審査・承認を得た。

A. 研究目的

IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) にはステロイドが奏功することが知られているが、初期投与量やステロイドの減量方法、維持投与の適否など治療の詳細についてはコンセンサスが得られていない。今回、われわれは 2012 年に行った全国調査の結果を基に、IgG4-SC に対する本邦における治療の現状についてまとめた。

B. 研究方法

2012 年の全国調査は、日本胆道学会評議員、「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班班員、「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班班員の所属する 144 施設にアンケートを送付し、2005 年 1 月 1 日以降自己免疫性膵炎 (AIP) を合併していない IgG4-SC と診断された症例について、詳細情報の記入を依頼するというアンケート方式によって行った。144 施設中 46 施設から回答をいただいた。

これら 43 例を対象として、

- 1) ステロイド投与の有無・初期投与量
- 2) ステロイド投与例・非投与例の比較
- 3) ステロイドの減量方法・中止の有無
- 4) 治療効果・併用薬
- 5) 最終転帰

について検討した。

C. 研究結果

既報のごとく、今回の全国調査により 43 例 (男性 33 例、女性 10 例) の IgG4-SC が集計された。このうち、ステロイド投与「あり」と記載された症例は 27 例 (63%)、「なし」9 例 (21%)、記載なしが 7 例であった。ステロイドの初期投与量は 30mg が最多で 20 例、次いで 40mg 5 例、15mg とミニパルスが各 1 例であった。

ステロイド投与例・非投与例の診断時プロフィールの比較を表に示す。年齢は投与例が有意に若年であり (投与例 68.5 ± 7.5 歳、非投与例 76.8 ± 6.2 歳、 $p=0.004$)、血小板数が投与例で有意に高値であった (投与例 25.4 ± 6.5 万、非投与例 18.2 ± 2.3 万、 $p=0.005$)。IgG4 値は投与例で 700 ± 487 mg/dl、非投与例で 324 ± 306 mg/dl であり、投与例で高い傾向がみられた ($p=0.044$)。ステロイドの減量方法としては、5mg/4 週が 3 例、5mg/2 週が 11 例、5mg/週が 3 例であり、その他「IgG4 値/血液データを参考に」「ゆっくり」などと記載されていた。ステロイド中止の有無については、ステロイド投与 27 例中、明確に「中止」と記載されていた症例は初期投与量が 15mg と比較的少量であった 1 例のみであり、大多数の症例では中止されていなかった。

治療効果としては、治療効果「あり」が23例、「なし」0例、不明が4例であり、治療効果が明確に記載されていたすべての症例で効果があった。併用薬としてはウルソデオキシコール酸が7例、アザチオプリンが1例で使用されていた。

今回の症例は2005年以降の診断例のみであり、平均観察期間は 2.3 ± 1.9 年と予後を検討するには短い。全症例の3年生存率は90.0%であった(図)。経過観察中の死亡例は3例であり、死因は感染症(詳細不明)、膵癌、乳房外Paget病であった。

D. 考察

本邦のIgG4-SC症例では63%の症例でステロイドが投与されていた。投与例との比較において、非投与例では高齢、血小板数が低値であったが、年齢と血小板数の間には相関があり($r=0.362$, $p=0.017$)、実際には高齢のためステロイドが投与されていないのではと推測された。ステロイドの投与効果は良好であるが、中止例はなく、5mg程度の投与量で維持されている傾向がみられた。このステロイド治療が長期予後を改善しているかどうかについては今回の調査では明らかではなく、今後このコホートについて追跡調査を行っていく必要がある。

E. 結論

本邦におけるIgG4-SCに対するステロイド治療は、初期投与量は30~40mgで、1~2週に5mg程度減量し、中止されず維持投与が行われている症例が多かった。高齢者、あるいはIgG4値が比較的低い症例ではステロイド投与が行われない傾向がみられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakazawa T, Ikeda Y, Kawaguchi Y, Kitagawa H, Takada H, Takeda Y, Makino I, Makino N, Naitoh I, Tanaka A. Isolated intrapancreatic IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 21(4):1334-43, 2015.

2. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, Tsubouchi H, Inui K, Takikawa H. Clinical profiles of patients with primary sclerosing cholangitis in the elderly. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/jhbp.194.

2. 学会発表

1. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦におけるPSCとIgG4関連硬化性胆管炎に対する内科的治療の実態」第18回日本肝臓学会大会 パネルディスカッション4 「自己免疫性肝胆疾患：病態解明と治療の工夫」(神戸、2014.10.23)
2. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「本邦におけるIgG4関連硬化性胆管炎に対する治療の現状」第51回消化器免疫学会総会 (京都、2014.7.10)
3. 田中 篤、田妻 進、岡崎和一、坪内博仁、乾 和郎、滝川 一 「IgG4高値の原発性硬化性胆管炎の検討」第100回日本消化器病学会総会 (東京、2014.4.26)

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

ステロイド投与例・非投与例の比較

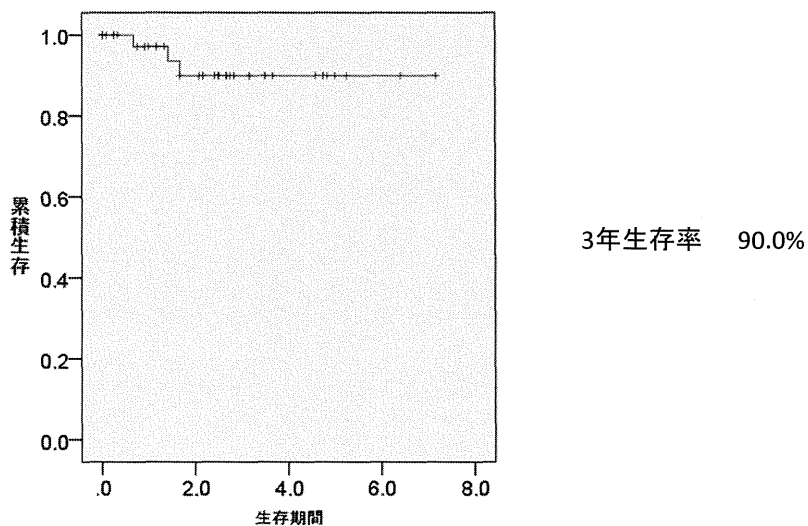
	ステロイド		P
	投与	非投与	
年齢	68.5±7.5	76.8±6.2	0.004
性別(男/女)	21/6	6/3	NS
症状(有/無)	16/11	5/4	NS
PLT (/mm ³)	25.4±6.5	18.2±2.3	0.005
Alb (g/dl)	3.4±0.5	3.6±0.3	NS
T.Bil (mg/dl)	3.2±6.1	1.2±1.4	NS
ALP (xULN)	2.1±1.1	3.0±2.2	NS
GGT (IU/l)	359±314	569±446	NS
IgG4 (mg/dl)	700±487	324±306	0.044

(mean±SD)

(年齢 vs PLT, $r=-.362$, $p=0.017$; 年齢 vs IgG4, $r=-.153$, $p=.358$)

最終転帰

(平均観察期間 2.3±1.8年)



自己免疫性膵炎患者における末梢血 B 細胞の臨床的意義

研究分担者 金井隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究要旨：自己免疫性膵炎における IgG4 産生 B 細胞、形質細胞の関与についての詳細な研究が報告されてきている。我々は AIP 患者末梢血中の B 細胞分画を検討したところ CD19 陽性 CD27(high) CD38(high) IgD 陰性形質細胞の有意な増加がみられ、すべての膵疾患において CD27 陽性 IgD 陽性メモリー B 細胞の減少が認められた。また、IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ代謝され、B 細胞の免疫生理学的意義の可能性が示唆された。

A. 研究目的

自己免疫性膵炎(以下 AIP)、とくに 1 型 AIP では血清 IgG4 上昇を特徴とし、診断項目の一つともなっている。ステロイドが奏功することから自己免疫機序の関与が推察されているが自己抗原、自己抗体の直接的な証明はされておらず現在も研究がすすめられている。今回我々は AIP 患者末梢血中の B 細胞分画を用いて検討し、その臨床的意義につき検討した。

B. 研究方法

当院における AIP 患者 16 名、慢性膵炎 3 名、膵癌 3 名、健常人 6 名の末梢血を文書による同意のもと採取し比重遠心法によりリンパ球を分離後 Flow Cytometry で解析した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認の元実施されている (2009-251)。

C. 研究結果

AIP 患者では CD19 陽性 CD27(high) CD38 (high) IgD 陰性形質細胞の有意な増加がみられ、すべての膵疾患において CD27 陽性 IgD 陽性メモリー B 細胞の減少が認められた。そこで各膵疾患における CD19 陽性細胞中形質細胞割合をプロットし AUC 曲線を描くと、cut off を 0.90% として自己免疫性膵炎では感度 81.25%、特異度 88.89%であった。次に B 細胞の IgG 染色を行うと、細胞表面 IgG はほとんど染

色されないが、AIP 患者では血清 IgG4 濃度依存的に末梢血 B 細胞内 IgG4 が染色され、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞が認められた。In vivo の検討では IgG4 を含めた IgG タンパクは Endocytosis により細胞内に取り込まれるが、その後細胞外に排泄されることなく経時的に代謝され消失した。また、AIP 患者ではステロイド治療により、末梢血形質細胞は有意に減少するが、臨床的寛解期にあっても健常人と比して有意な形質細胞増加がみられた。

D. 考察

AIP は局所の形質細胞浸潤を特徴とするため、病態生理への関与をみるために末梢 B 細胞より検討を行った。本研究において、AIP 患者では B 細胞および形質細胞比率の変化を認め、炎症局所の組織のみならず、末梢血中にも IgG4 陽性形質細胞の著明な増加を認めた。また、産生された IgG4 抗体はエンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ、B 細胞の免疫生理学的意義の可能性が示唆された。形質細胞により過剰に産生された IgG4 は Endocytosis を介した代謝により免疫応答を調整している可能性が示唆された。

E. 結論

AIP 患者では他の膵疾患と比べ有意に末梢血形質細胞増加がみられ、診断的に有用であり特にステロイド治療後の効果判定指標となりうる可能性が示唆された。

現在慶應大学および関連病院におけるIgG4関連疾患患者の臨床的背景について詳細な検討を行っている。来年度は診断基準策定に向けて臨床研究による貢献を予定している。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Seminars in Immunopathol.* 37(1); 47-55, 2014年 Nov.
2. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 20(10); 1820-7, 2014年 Oct.
3. Miyoshi J, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Maruyama Y, Yoneno K, Mori K, Kiyohara H, Nanki K, Okamoto S, Yajima T, Iwao Y, Ogata H, Hibi T, Kanai T. Early intervention with adalimumab may contribute to favorable clinical efficacy in patients with Crohn's disease. *Digestion.* 90(2); 130-6, 2014 Oct.
4. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *Korean J Intern Med.* 29(4); 409-15, 2014 Jul.

2. 学会発表

1. 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月22, 23日.
2. 金井隆典, 林 篤史, 佐藤俊朗, 長沼誠, 久松理一, 三枝慶一郎, 竹下 梢, 森 清人, 清原裕貴, 新井万里, 大

山 学, 天谷雅行. 腸内細菌による代謝産物を介した皮膚疾患発症機構の解析. 平成26年度第2回総会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.

3. 南木康作, 三好 潤, 大野恵子, 新井万里, 清原裕貴, 杉本真也, 森 清人, 三枝慶一郎, 武下達矢, 竹下 梢, 中里圭宏, 長沼 誠, 矢島知治, 久松理一, 金井隆典. 早期クローン病に対するアダリムマブ治療効果ーアダリムマブ有効性の高い患者背景ー. 第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会. 味の素本社, 東京. 2015年1月23日.
4. Mori M, Hisamatsu T, Suzuki H, Tokutake M, Shimamura K, Mizuno S, Nakamoto N, Ebinuma H, Matsuoka K, Kanai T. Inflammatory macrophages response to stimulation by Curdlan (beta-1,3-glucan) and may contribute to the pathogenesis of inflammatory bowel disease. 第43回日本免疫学会学術集会. 国立京都国際会場, 京都. 2014年12月10-12日.
5. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 小林 拓, 日比紀文, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡の有用性とアトラス作成の試み. 平成26年度第1回総会. 味の素本社, 東京. 2015年7月24日-25日.
6. 緒方晴彦, 細江直樹, 長沼 誠, 松岡克善, 久松理一, 金井隆典, 鈴木康夫. 潰瘍性大腸炎臨床的寛解例における大腸内視鏡検査の意義〜多施設共同研究にむけて〜. 平成26年度第1回総会. 味の素本社, 東京. 2015年7月24日-25日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

本邦における IgG4 関連疾患の臨床的特徴についての研究

研究分担者 児玉裕三 京都大学大学院医学研究科消化器内科学 助教

研究要旨: IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と種々の臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とするが、罹患臓器ごとの臨床的特徴は不明である。本研究では、多数の IgG4 関連疾患症例の発症年齢・性別・血清 IgG4 値・再燃などの臨床的特徴を解析した。その結果、自己免疫性膵炎と IgG4 関連涙腺唾液腺炎では明らかに異なる傾向を示すことが明らかとなり、罹患病変により臨床像が異なることが明らかとなった。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と種々の臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性疾患であり、各種の臓器病変は時間的・空間的に多発することが明らかとなってきた。本研究では、IgG4 関連疾患の全体像を把握したうえで、個々の臓器病変の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究班に登録された 903 症例のなかで、IgG4 関連疾患包括診断基準により確定診断された 678 症例を対象とし、性別・年齢・診断時の血清 IgG4 値について検討した。またこれらの検討項目と再燃との関連について、自己免疫性膵炎群 (323 例)、IgG4 関連涙腺唾液腺炎群 (233 例)、および両者を合併する群 (79 例) において比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人体試料を用いない観察研究であり、疫学研究に関する倫理指針に沿って京都大学医の倫理委員会の承認を得たうえで行っている。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患全症例の性別毎の患者数・平均年齢・血清 IgG4 値は、男性 492 人・64.9 歳・702.3mg/dl、女性 186 人・

60.4 歳・577.4mg/dl と、男性の方が高齢で血清 IgG4 が高値であった。一方、自己免疫性膵炎群と IgG4 関連涙腺唾液腺炎群との比較では、自己免疫性膵炎群において有意に男性の割合が高く (82.4% vs 55.8%, $P<0.01$)、高齢であり (65.5 歳 vs 60.9 歳, $P<0.01$)、血清 IgG4 値が低かった (562.2mg/dl vs 772.3mg/dl, $P<0.01$)。一方、両者を合併する群ではそれぞれの間となる傾向が見られた。さらに、再燃の有無が判明している 512 例の解析では、自己免疫性膵炎群では血清 IgG4 値が低い方が再燃し (再燃 77 例、489.8mg/dl vs 非再燃 180 例、879.6mg/dl, $P<0.01$)、IgG4 関連涙腺唾液腺炎群では血清 IgG4 値が高い方が再燃する傾向がみられた (再燃 37 例、857.3mg/dl vs 非再燃 123 例、596.5mg/dl, $P=0.02$)。

D. 考察

IgG4 関連疾患は全身性疾患であるが、その罹患病変により、発症年齢・性別・血清 IgG4 値などの臨床的特徴が異なることが示唆された。また、血清 IgG4 値は、罹患臓器ごとに特徴的な関与が示唆された。今後、さらなる検討により、罹患臓器別の臨床像が明らかとなり、各臓器病変が全身性疾患としての IgG4 関連疾患に占める位置づけが解明されるものと期待される。

E. 結論

IgG4 関連疾患では、罹患病変により発症年齢・性別・血清 IgG4 値・再燃などの臨床像が異なることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Khosroshahi A, Wallace ZS, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Lohr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthr Rheum* 2015 (in press).
2. Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, Kodama Y, Chiba T: Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis. *Biomed Res Int* 2015 in press.

2. 学会発表

1. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉 勉. 自己免疫性膵炎患者の IgG の病原性. シンポジウム. 第 51 回 日本消化器免疫学会総会 2014 年 7 月 京都
2. 塩川雅広、上田樹、西川義浩、山内雄揮、栗山勝利、佐久間洋二郎、大田悠

司、丸野貴久、澤井勇悟、辻喜久、宇座徳光、児玉裕三、千葉 勉. 自己免疫性膵炎と特発性血小板減少性紫斑病の関係. ポスター. 第 51 回 日本消化器免疫学会総会. 2014 年 7 月 京都

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化に関する多施設共同実態調査

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授
研究協力者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 院内講師
研究協力者 白柏 魅怜 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

研究要旨

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) はステロイドが有効だが易再燃性であり、副作用で難渋する例も見られる。ステロイドの有効率・再燃率・副作用などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、標的臓器に関わりなく一律に定められている標準治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) が妥当かどうか検討するため多施設共同による症例調査を行った。包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準により確定診断された IgG4-RD 計 134 例の臨床情報を後方視的に集積し解析した。122 例 (91%) でステロイド療法が行われ、初回最大量 (PSL 換算) は、 31.1 ± 6.8 mg/day (0.54 ± 0.15 mg/kg/day) であった。初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、28% が再燃した。初回ステロイド投与量で層別化して再燃率を比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった。初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を見直せる可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変局所への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の多臓器硬化性疾患である。日常診療では、ステロイドが有効だが易再燃性であり問題となる。高齢に多い疾患でありステロイド副作用で苦しむ例も見られるが、ステロイドの有効率・再燃率・副作用・免疫抑制薬の使用状況・転帰などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、現在、我々が標的臓器に関わりなく一律に行っている治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) がリスク・ベネフィット比において真に妥当かどうか、検討を要する。今回、当研究班で、多施設共同による症例調査を行った。

B. 研究方法

当研究班の 12 施設 (京都大学、札幌医科大学、東京医科大学、都立駒込病院、信州大学、関西医科大学、産業医科大学、岡山大学、富山大学、九州大学、筑波大学、金沢大学) で、包括診断基準 (2011 年) または自己免

表1. 協力施設一覧

施設	診療科	分担研究者	症例数
札幌医科大学	内科学第一講座	高橋裕樹	10
東京医科大学	眼科	後藤浩	9
京都大学	臨床免疫学	吉藤元	17
都立駒込病院	内科	神澤輝実	10
信州大学	総合健康安全センター	川 茂幸	15
関西医科大学	内科学第三講座	岡崎和一	11
産業医科大学	第一内科	田中良哉	9
岡山大学	腫瘍病理学	吉野正	4
富山大学	保健管理センター	松井祥子	10
京都大学	消化器内科学	千葉勉	10
九州大学	顎顔面腫瘍制御学	中村誠司	9
筑波大学	膠原病・リウマチ・アレルギー内科	住田孝之	10
金沢大学	リウマチ・膠原病内科	川野充弘	10
			134

疫性膵炎の診断基準 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、2011 年) により確定診断された IgG4-RD 134 例の臨床情報を後方視的に集積し、治療・効果・副作用・転帰等を調査した。各施設で経過が追える最も古い症例から serial に約 10 例ずつを収集した。

【倫理面への配慮】

前年度までの IgG4 関連疾患研究班において、「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」の両プロトコルが、十分な倫理的配慮の元にヘルシンキ宣言が言明する諸原則の範囲内で作成され認可を得ている。これらのプロトコルには、IgG4 関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコルも含まれている

C. 研究結果

(1) 疫学

男性 86 例 (64%)、女性 48 例 (36%) と男性の発症率は女性の約 2 倍だった (図 1)。発症年齢のピークは 60 代 (60±12 歳) (図 2)、観察期間は 5.5±3.7 年だった。

図1. 性別

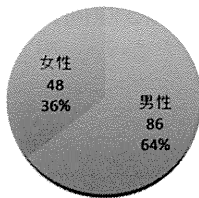
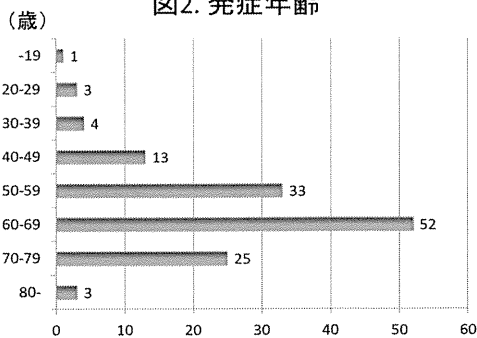


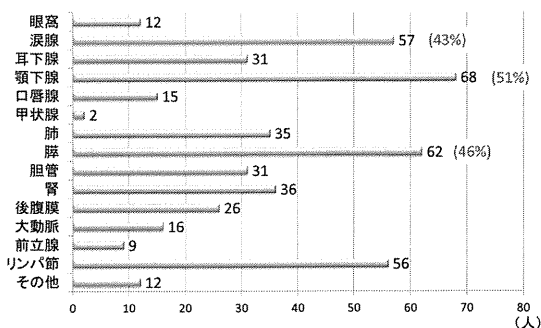
図2. 発症年齢



(2) 病型

罹患臓器 (延べ数) は、顎下腺 68 例 (51%)、涙腺 57 例 (43%)、膵 62 例 (46%)、リンパ節 56 例 (42%) が多かった (図 3)。

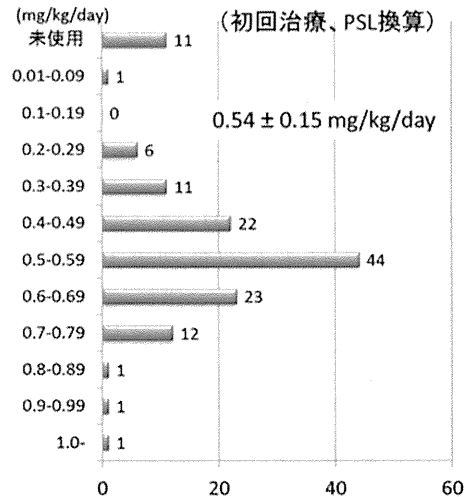
図3. 罹患臓器 (延べ数)、N = 134



(3) ステロイド治療の実態

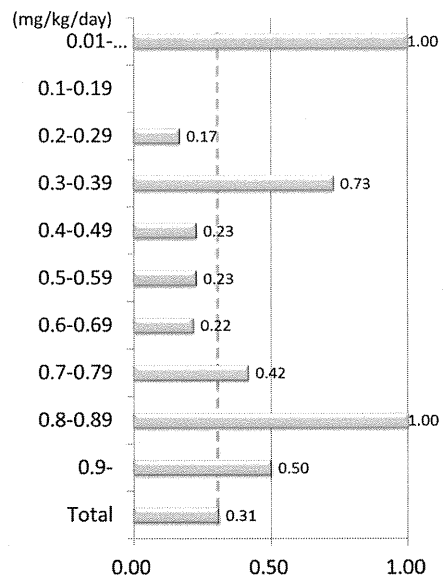
初回最大ステロイド量 (すべて PSL 換算) は、31.1±6.8 mg/day (0.54±0.15 mg/kg/day) と 0.6 mg/kg/day よりやや少なかった (図 4)。

図4. 体重換算最大ステロイド量



独自の定義を用いて検討したところ、初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、再燃率も 28% と高かった。初回ステロイド投与量で層別化して再燃率を比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった (図 5)。治療標的臓器別に再燃率を解析したところ、眼窩 (50%)、下垂体 (50%) で高い傾向にあった。

図5. 初回ステロイド量で層別化した再燃率



33 例中 31 例で、再燃直前のステロイド量 (PSL 換算) は 10 mg/day 未満であった。約半数の症例でステロイド維持量を 5 mg/day 未満に減量できており、17%の症例でステロイドを中止できていた。

免疫抑制薬は 134 例中 9 例 (7%)、すなわち、再燃 33 例の 27%に併用され、おおむね有効であった。最も使われていたのはアザチオプリンだった。

D. 考察

IgG4-RD 症例のステロイド使用量を調べたところ、一般的に現在、標的臓器に関わりなく一律に行われている PSL 0.6 mg/kg/day よりもやや少ないステロイド初期投与量が使われており、ステロイドの有効率は高い (90%) が、再燃も多い (約 30%) 傾向にあった。再燃例には、AZA などの免疫抑制薬の併用がオプションになると考えられた。

今回の検討で、初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を 0.4 mg/kg/day まで引き下げられる可能性が示唆された。

33 例中 31 例で、再燃直前のステロイド量 (PSL 換算) は 10 mg/day 未満であったことから、ステロイド維持量が「少ない」ことは IgG4-RD 再燃のリスク因子となりうる可能性がある。ほかに、ステロイド減量の「速さ」も再燃のリスク因子となりうるかもしれないが、未検討であり、追加調査をする予定である。

E. 結論

12 施設共同による IgG4-RD 確定診断 134 例の後ろ向き調査を行った。IgG4-RD はステロイドの有効率が高く、生命予後は良いが、再燃率が高く、高齢発症が多いこともあって、ステロイド糖尿病などの副作用が問題となる。今回の検討で、初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を見直せる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. Mod Rheumatol. 2014 Dec 1. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

なし

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

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連ミクリッツ病診断基準の検証

研究分担者 住田孝之 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授
研究協力者 坪井洋人 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師
萩原晋也 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 病院講師

研究要旨：2008年に日本シェーグレン症候群学会において提唱された IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4-MD) 診断基準を検証することを目的とした。唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) または IgG4-RD の疑いで 2008年8月から2013年6月までに筑波大学附属病院膠原病・リウマチ・アレルギー内科を受診した 21 例を後ろ向きに解析した。2011年の IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (definite) を診断のゴールドスタンダードとして、IgG4-MD 診断基準の感度・特異度、および CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率を、 κ 係数を用いて検討した。IgG4-MD 診断基準の感度は 78.6%、特異度は 71.4%、 κ 係数による診断の一致率は 0.483 (中等度の一致) であった。以上より、IgG4-RD の CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率は中等度であり、23.8% (5/21 例) で診断の不一致が認められた。

A. 研究目的

IgG4 関連唾液腺炎・涙腺炎は、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の主要病変の 1 つである。IgG4 関連唾液腺炎・涙腺炎の診断には、2011年に提唱された IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (表 1) と、2008年に日本シェーグレン症候群学会において提唱された IgG4 関連ミクリッツ病 (IgG4-MD) 診断基準 (表 2) が用いられている。本研究では、IgG4-MD 診断基準の有用性を検証することを目的とした。

B. 研究方法

唾液腺 and/or 涙腺の腫大を伴い、IgG4-RD または IgG4-RD の疑いで 2008年8月から2013年6月までに筑波大学附属病院膠原病・リウマチ・アレルギー内科を受診した 21 例を後ろ向きに解析した。2011年の IgG4-RD 包括臨床診断基準 (CCD 基準) (表 1) (definite) を診断のゴールドスタン

ダードとして、IgG4-MD 診断基準 (表 2) の感度・特異度、および CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率を、 κ 係数を用いて検討した。

C. 研究結果

対象症例 21 例の患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清 IgG4 値、病理組織学的所見、最終臨床診断、CCD 基準・IgG4-MD 診断基準の満足度を表 3、表 4 に示した。21 例の平均年齢は 59.6 ± 10.7 歳、性別は男性 12 例/女性 9 例であった。血清 IgG4 値は、95.2% (20/21 例) で 135mg/dl 以上であった。CCD 基準の満足度は、definite が 66.7% (14/21 例)、possible が 28.6% (6/21 例)、probable が 4.8% (1/21 例) であった。一方で、IgG4-MD 診断基準の満足度は 61.9% (13/21 例) であった (表 4)。23.8% (5/21 例) は CCD 基準の definite、IgG4-MD 診断基準のいずれも満たさなかった (表 4、5)。

CCD 基準 (definite) を診断のゴールドスタンダードとした場合、IgG4-MD 診断基準の感度は 78.6% (11/14)、特異度は 71.4% (5/7) であった。また κ 係数による、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の診断の一致率は 0.483 (中等度の一致) であった (表 5)。23.8% (5/21 例) で、CCD 基準 (definite) と IgG4-MD 診断基準の診断の不一致が認められた (表 5)。

D. 考察

CCD 基準 (definite) は満たさなかったが、IgG4-MD 診断基準を満たした症例は 9.5% (2/21 例) であった。これらの 2 症例 (症例 15、症例 16) は、いずれも 2 ペア以上の腺腫大と血清 IgG4 の上昇を認めたが、病理組織学的には IgG4-RD の基準を満たさなかった症例 (症例 16)、もしくは組織学的検討が行われなかった症例 (症例 15) であった。

また、CCD 基準と IgG4-MD 診断基準では、採用されている IgG4+/IgG+ のカットオフが異なるが (CCD 基準は >40%、IgG4-MD 診断基準は >50%)、今回の検討では、IgG4-MD 診断基準のカットオフを >40% に変更しても、診断基準の満足度に影響した症例はなかった。

E. 結論

IgG4-RD の CCD 基準と IgG4-MD 診断基準の一致率は中等度であり、23.8% (5/21 例) で診断の不一致が認められた。2 ペア以上の腺腫大と血清 IgG4 の上昇を認めるが、病理組織学的には IgG4-RD の基準を満たさない症例、もしくは組織学的検討が施行できない症例では、IgG4-MD 診断基準が有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Hirota T, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, and Sumida T. FDG-PET/CT can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related

disease. *Rheumatol.* (in press).

2. Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J-N, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, and Nakamura S. Polarized M2 macrophage contributes to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis, so-called Mikulicz's disease. *Clin. Immunol.* (in press)
3. Funakubo Y, Mimura T, Tsuboi H, Noma H, Miyoshi F, Yamamoto K, and Sumida T. Nationwide epidemiological survey of 169 patients with adult Still's disease in Japan. *Mod. Rheumatol.* Nov 10:1-8,2014. [Epub ahead of print]
4. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H, Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, and Sumida T. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. *Mod. Rheumatol.* 25(1):105-9,2015.
5. Tsuboi H, Nakai Y, Iizuka M, Asashima H, Hagiya C, Tsuzuki S, Hirota T, Miki H, Hagiwara S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Yoshihara T, Abe K, and Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands in IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 66(10):2892-9,2014.
6. Hagiya C, Tsuboi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Takai C, Hirota T, Asashima H, Miki H, Umeda N, Horikoshi M, Kondo Y, Sugihara M, Ogishima H, Suzuki T, Hiraoka T, Kaji Y, Matsumoto I, Osika T, and Sumida T. Clinicopathological features of IgG4-related disease complicated with orbital involvements. *Mod. Rheumatol.* 24:471-476,2014.
2. 学会発表
なし

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

表1 IgG4関連疾患包括臨床診断基準2011
Comprehensive clinical diagnostic criteria for IgG4-RD 2011 (CCD criteria)

(1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
(2) 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
(3) 病理組織学的に以下の2つを認める。
①組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
②IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比>40%、かつ>10/HPF。

確定診断群(definite): (1)+(2)+(3)
準確定診断群(probable): (1)+(3)
疑診断群(possible): (1)+(2)

*但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman病、二次性後腹膜線維症、Wegener肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss症候群など)と鑑別することが重要である。
* CCD criteriaを満たさない場合には、IgG4関連疾患の臓器特異的診断基準(IgG4関連ミクリッツ病診断基準、自己免疫性膵炎診断基準、IgG4関連腎疾患診断基準、IgG4関連硬化性胆管炎診断基準)で診断される。
(Mod Rheumatol 22: 21-30, 2012)

表2 IgG4関連ミクリッツ病診断基準2008

(1) 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3ヵ月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
(2) 血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
(3) 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大で5視野でIgG4+/IgG+>50%)を認める。

(1)と、(2)または(3)を満たすものをIgG4関連ミクリッツ病とする。

全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴うことも多い。

鑑別疾患: サルコイドーシス、Castleman病、Wegener肉芽腫、悪性リンパ腫、癌、その他既知の疾患
(日本シェーグレン症候群学会、2008年9月)

表3 患者背景、涙腺・唾液腺腫大、血清IgG4

症例	年齢(歳)	性別	涙腺腫大			耳下腺腫大			血清IgG4 (mg/dl)
			右	左	両	右	左	両	
1	56	F	○	○	○	○	○	○	773
2	47	M	○	○	○	○	○	○	478
3	59	M	○	○	○	○	○	○	1590
4	56	M	○	○	○	○	○	○	1990
5	80	F	○	○	○	○	○	○	1710
6	77	F	○	○	○	○	○	○	1990
7	54	M	○	○	○	○	○	○	851
8	74	M	○	○	○	○	○	○	1500
9	52	M	○	○	○	○	○	○	1050
10	61	M	○	○	○	○	○	○	3710
11	52	F	○	○	○	○	○	○	1030
12	69	M	○	○	○	○	○	○	1900
13	47	F	○	○	○	○	○	○	304
14	62	M	○	○	○	○	○	○	4570
15	66	F	○	○	○	○	○	○	1450
16	77	F	○	○	○	○	○	○	586
17	47	M	○	○	○	○	○	○	342
18	36	M	○	○	○	○	○	○	530
19	66	M	○	○	○	○	○	○	323
20	68	F	○	○	○	○	○	○	29
21	57	F	○	○	○	○	○	○	335
平均±SD 範囲	69.6±10.7	M12/F9	81.0% (17/21)	81.0% (17/21)	52.4% (11/21)	57.1% (12/21)	66.7% (14/21)	66.7% (14/21)	1231±1117.9

表4 病理組織学的所見、最終臨床診断、診断基準の満足度

症例	病理組織学的所見		最終臨床診断	CCD基準の満足度 (○: definite)	IgG4-MD基準の満足度 (満足した項目)
	ratio of IgG4+/IgG+ cells (%)	IgG4+ plasma cells/HPF			
1	80	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
2	60	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
3	95	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
4	80	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
5	95	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
6	80	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
7	80	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
8	80-90	>10	IgG4-RD	○	×(2), (3)
9	>40	30	IgG4-RD	○	○(1), (2)
10	>50	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
11	>50	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
12	>50	>10	IgG4-RD	○	○(1), (2), (3)
13	62	110	IgG4-RD	○	×(2), (3)
14	80	>700	IgG4-RD	○	×(2), (3)
15	未検	未検	MD	×(possible)	○(1), (2)
16	<40	<10	IgG4-RD、自己免疫性膵炎	×(possible)	○(1), (2)
17	未検	未検	IgG4-RD susp.	×(possible)	×(2)
18	30	未測定	IgG4-RD susp.	×(possible)	×(2)
19	未検	未検	IgG4-RD susp.	×(possible)	×(2)
20	>40	未測定	IgG4-RD susp.	×(possible)	×(2)
21	<40	<10	IgG4-RD susp.	×(possible)	×(2)
満足度				66.7%(14/21)	61.9%(13/21)

表5 CCD基準とIgG4-MD診断基準の満足度の比較

		IgG4-MD診断基準		合計
		+	-	
CCD基準 (definite)	+	11	3	14
	-	2	5	7
	合計	13	8	21

CCD基準をゴールドスタンダードとした場合
IgG4-MD診断基準の感度: 11/14×100=78.6%
IgG4-MD診断基準の特異度: 5/7×100=71.4%

CCD基準とIgG4-MD診断基準の一致率
κ係数=0.483(中等度の一致)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連疾患におけるサイトカイン産生細胞に関する研究

研究分担者 吉野 正 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学 教授
研究協力者 佐藤康晴 岡山大学大学院保健学研究科 病態情報科学 准教授

研究要旨: IgG4 関連疾患の病変部において Th2 および Treg サイトカインの発現が亢進している事が知られており、病態形成機序に重要な役割を果たしていると考えられている。これらサイトカインが、リンパ球や形質細胞の浸潤、IgG4 産生、線維化、好酸球浸潤、高 IgE 血症などの特徴的な所見を形成していると推測されている。従来は T 細胞自体がこれらのサイトカインを産生していると考えられていたが、近年では様々な細胞がサイトカインを産生する候補として挙げられている。我々の研究において、これらサイトカインがマスト細胞によって産生されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の病変部では IL-4 や IL-13 といった Th2 系サイトカインと IL-10 や TGFbeta といった Treg 系サイトカインが発現亢進していることが知られている。これらサイトカインは T 細胞から産生されていると考えられているが、T 細胞のみがこれらサイトカインを産生しているとするには説明がつかない現象が多々ある。さらには、現時点において T 細胞がこれらサイトカインを産生していると明らかにした報告は見受けられない。そこでサイトカイン産生細胞を同定する目的で解析を行った。

B. 研究方法

IgG4 関連顎下腺炎を対象とし、そのコントロール群として唾石症および口腔癌等で廓清された正常顎下腺をもちいた。これらのサンプルを免疫染色、パラフィン材料から RNA を抽出し RT-PCR にて既述の Th2 および Treg 系サイトカインの定量およびコントロール群との比較検討をおこなった。

今回の研究で用いたサンプルは、すべて病理検査用に採取され診断後の残余検体をもちいた。加えて岡山大学倫理審査委員会にて審査、承認後に研究を開始した。

C. 研究結果

IgG4 関連顎下腺炎においては、IL-4、IL-10、IL-13 および TGFbeta の各種サイトカイン陽性細胞がコントロール群に比して統計学的に有意に増加していた。また、RT-PCR による各種サイトカインの mRNA の定量を行ったところ、免疫染色結果と同様に有意差をもってコントロール群よりも高い傾向にあった。

免疫蛍光二重染色において、いずれのサイトカイン陽性細胞も c-kit に陽性を示しており、マスト細胞が産生していると考えられた。

今回の研究では意義は明らかにすることは出来なかったが、IgG4 関連顎下腺炎において、これまでの報告と同様に統計学的に有意に Treg 細胞の増加が認められた。

D. 考察

マスト細胞は従来 1 型アレルギーに関与することで有名であり、IgE と結合する事でヒスタミンを放出する事がよく知られているが、近年では各種のサイトカインを産生する役割も広く知られるようになり、幅広い免疫反応の経路で重要な役割を果たしていると考えられている。我々の検討では、IgG4 関連疾患の病態形成機序において重要と考えられる IL-4、IL-10、

IL-13, TGF β 1 といった Th2 あるいは Treg 系サイトカインの産生をマスト細胞が行っている可能性が示唆された。主に IgG4 関連疾患の罹患者に花粉症、喘息あるいはアトピーなどのアレルギー疾患の多い事や高 IgE 血症が多い事がこれまで知られており、これらのアレルギー反応や高 IgE 血症がマスト細胞の Th2 あるいは Treg 系サイトカイン産生を亢進させる原因となる可能性が考えられる。興味深い事に IgG4 関連疾患で IgE の免疫染色を行うとマスト細胞の細胞膜のみでなく細胞質にも陽性に見えるような強陽性細胞が多く見られる事が分かり、これはコントロール群では全く見られない現象であった。これは IgG4 関連疾患においてマスト細胞が IgE を介する過剰な刺激を受けている可能性を示唆する結果と考えられる。IgG4 関連疾患とアレルギー反応の関連性については現在 controversial な状態であるが、少なくとも今回の結果ではマスト細胞がこれらのアレルギー反応とサイトカイン産生を繋ぐ役割を果たしている可能性が示唆された。

E. 結論

今回の研究において、IgG4 関連疾患の病態形成に重要とされている Th2 あるいは Treg 系サイトカイン産生にマスト細胞が大きく関与している可能性が強く示唆された。今後は T 細胞とマスト細胞の関連性やアレルギーを引き起こす抗原の関与、T 細胞自体のサイトカイン産生について検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takeuchi M, Sato Y, Ohno K, Tanaka S, Takata K, Gion Y, Orita Y, Ito T, Tachibana T, Yoshino T. T helper 2 and regulatory T cell cytokine production by mast cells: A key factor in the pathogenesis of IgG4-related disease. **Mod Pathol** 2014; 27(8): 1126-1136.

2. Takeuchi M, Ohno K, Takata K, Gion Y, Tachibana T, Orita Y, Yoshino T, Sato Y. Interleukin 13-positive mast cells are increased in immunoglobulin G4-related sialadenitis. **Sci Rep** 2015; 5: 7696.
3. Takeuchi M, Sato Y, Yasui H, Ozawa H, Ohno K, Takata K, Gion Y, Orita Y, Tachibana T, Itoh T, Asano N, Nakamura S, Swerdlow SH, Yoshino T. Epstein-Barr virus-infected cells in IgG4-related lymphadenopathy with comparison to extranodal IgG4-related disease. **Am J Surg Pathol**. 2014; 38(7): 946-955.

2. 学会発表

1. 佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患 vs リンパ増殖性疾患. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日～26 日. 於・広島
2. 竹内真衣、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患：病態形成メカニズム解明へのアプローチ. 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日～26 日. 於・広島
3. 大野京太郎、佐藤康晴、吉野 正. IgG4 関連疾患は発がんリスクになり得るか？ 第 103 回日本病理学会総会コンパニオンミーティング. 平成 26 年 4 月 24 日～26 日. 於・広島
4. 竹内真衣、佐藤康晴、安井 寛、小沢広明、大野京太郎、高田尚良、浅野直子、中村栄男、吉野 正. IgG4 関連疾患における Epstein-Barr virus (EBV) の再活性化についての検討. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日～26 日. 於・広島
5. 明井孝弘、佐藤康晴、大野京太郎、竹内真衣、吉野 正. IgG4 関連疾患リンパ節症におけるサイトカイン陽性細胞の分布. 第 103 回日本病理学会総会. 平成 26 年 4 月 24 日～26 日. 於・広島

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

特記すべきものなし

2. 実用新案登録

特記すべきものなし

3. その他

特記すべきものなし

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書

IgG4 関連甲状腺疾患の病態と治療開発に関する研究

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：近年注目されている全身疾患である IgG4 関連疾患(IgG4-RD)においては、各臓器の病態解析や臨床像の評価方法や治療法の開発が大きな課題となっている。当研究は、IgG4-RD の臓器症状の一つとして甲状腺における IgG4 関連甲状腺疾患を提唱し、臨床的並びに基礎的に研究を行うものである。臨床的には、IgG4 関連甲状腺疾患として橋本病、リーデル甲状腺炎、バセドウ病、バセドウ病眼症、それ以外の甲状腺疾患を評価対象と考え、IgG4-RD との関連を検討する。基礎的研究においては甲状腺の免疫機構に着目し、IgG4 関連甲状腺疾患における IgG4 の分子活性や免疫サイトカイン動態を始めとした病態を解明する。将来的には、適切な臨床的診断を行い、迅速かつ正確な治療を行うために IgG4 関連甲状腺疾患ガイドライン作成を目標とする。本年度は、橋本病、バセドウ病とリーデル甲状腺炎について検討した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD)は、全身臓器においてリンパ球・IgG4 陽性形質細胞の浸潤や繊維化を中心とする臓器障害と血清 IgG4 の高値を特徴とする。2002 年に自己免疫性膵炎の患者において血清 IgG4 値が高値を示すという本邦の報告を端緒に涙腺、唾液腺、甲状腺、肺、腎臓、後腹膜、尿管、前立腺等の各臓器障害と血清 IgG4 値異常が報告されている。自己免疫性膵炎の頻度は約 5000 人中 1 人とされているが、今後検査技術の向上や血清 IgG4 値測定が昨年保険収載されたことより発見率が上昇するものと考えられる。

一方、甲状腺は甲状腺濾胞上皮細胞が甲状腺ホルモンを産生し全身代謝を司る臓器である。自己免疫性甲状腺疾患は、橋本病とバセドウ病が代表的である。自己免疫性甲状腺疾患は、最も患者数の多い自己免疫疾患であり、人口の約一割が罹患する。橋本病においては、Th1 作用が甲状腺濾胞上皮細胞を障害し甲状腺機能低下症が惹起される。バセドウ病は、TSH(甲状腺刺激

ホルモン)受容体に対する抗体(TRAb)がTSH受容体を刺激することにより、甲状腺機能亢進症をもたらされる疾患である。

IgG4-RD と甲状腺との関わりについては、激しい炎症所見と他臓器への浸潤を特徴とする Riedel 甲状腺炎が IgG4-RD の一部であるとされてきた。それに加え、2010 年には Kakudo らにより橋本病の繊維化亜型の 10-30%が IgG4-RD の可能性があることが病理学的に提唱された。我々は彼らと協力しその仮説を臨床的ならびに分子生物学的に検討し、Riedel 甲状腺炎、橋本病に加えて、バセドウ病やバセドウ病眼症やそれ以外の甲状腺疾患において IgG4 関連甲状腺疾患の可能性を考え研究を行う。

B. 研究方法

1. Riedel 甲状腺炎、橋本病に加えて、バセドウ病やバセドウ病眼症やそれ以外の甲状腺疾患において血清 IgG4 値を測定し、高 IgG4 血症を呈する群の頻度、家族歴、喫煙歴、臨床所見、甲状腺エコー所見等を評価する。特に Riedel 甲

甲状腺炎に関しては症例数が限られているため、その疑い例も含めて医中誌、学会発表、出版書籍、Pubmed を検索し症例を検討し関係施設と協力し組織標本の検討も行う。なお当計画は本学倫理委員会の承認(当学倫理委員会承認1082号)を経てヘルシンキ宣言に則り研究を行う。

2. IgG4-RD では Th1<Th2 の偏位が特徴的とされ、制御性 T 細胞(Treg)の産生が亢進するとともに過剰産生された TGF- β が組織の繊維化を促進し、同じく過剰産生された IL-10 が B 細胞から形質細胞への転化を促進するとともに IgG4 の産生を促す。自己免疫性甲状腺疾患の一部にて Th2 作用が亢進する状態が認められるが血清 IgG4 値との関連や病態における意義は不明である。よって我々は自己免疫性甲状腺疾患(橋本病、バセドウ病)やバセドウ眼症に加えて Riedel 甲状腺炎やそれ以外の甲状腺疾患において血清 IgG4 濃度や Th1, Th2, Th17, Treg に関するサイトカインの測定、血清 IgG 濃度、血清 IgE 濃度、甲状腺超音波検査、眼科的検査等を行い、IgG4 の臨床的意義を明らかにする。なお当計画は本学倫理委員会の承認(当学倫理委員会承認1082号)を得ている。

3. IgG4 の Fab 部位の変異や他の IgG サブタイプとの相互作用が IgG4-RD において臓器機能に阻害的役割を果たしていることが報告されている。そこで我々はバセドウ病における TRAb のサブクラスに関する検討を計画した。すなわち、TRAb のサブクラス IgG4 の Fab 部位や他の IgG との相互作用にて 1) TSH 結合抑制、2) TSH 受容体に対する活性化抑制、あるいは 3) 甲状腺細胞増殖抑制に関わるのではないかという仮説を立てた。研究方法としては、放射性物質にて標識した IgG の各サブタイプ分子を用いて免疫沈降ならびにウエスタンブロットを行い相互の結合作用を観察し、ラット甲状腺細胞を用いそれぞれの IgG 添加時の cAMP や細胞増殖能を測定する。さらに TSAb アッセイ等により活性化部位

の解析を行う。また TRAb 内にて阻害型 TRAb 活性を有する部位を同定し、変異 IgG4 ペプチドを合成し添加した際に甲状腺細胞への影響の変化を観察し治療応用の可能性を探求する。

4. 遺伝因子に関しては、自己免疫性膵炎において日本人では HLA-DRB1*0405 の関与が示唆されているが、IgG4 関連疾患においては更に人種間における発症頻度の相違や特定の HLA の関与につき発展的解析が必要とされている。我々は自己免疫性甲状腺疾患に関して HLA-DR との関連に関する研究を行ってきたが、今回 IgG4 関連甲状腺疾患における HLA-DR タイピングを行い、可能であれば HLA-class I と他の Class II 分子にも対象を広げ臨床的データを収集し疾患との関連を検討する。

5. 将来的には IgG4RD モデルマウスの開発とその甲状腺病変に関する検討、橋本病の自然発症モデル動物について血清 IgG4 濃度の検討等を予定している。

C. 研究結果

我々は、昨年度までに 109 名のバセドウ病患者につき血清 IgG4 値測定及び関連項目に対する評価を行いその臨床的特徴について検討を行った (Table 1)。

Table 1. Comparison of clinical characteristics and serum IgG4 value in patients with GD.

	Normal-IgG4 (N=102, 93.6%)		High-IgG4 (N=7, 6.4%)		P values
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Gender (male/female)	14/88		1/6		0.967 ^A
Presence of Graves' ophthalmopathy	26/102		2/7		0.852 ^B
Familial history of ATD	28/102		1/7		0.445 ^A
Own smoking history	31/102		2/7		0.919 ^A
	AVG.	SD.	AVG.	SD.	
Age (Year)	43.4	15.4	57.4	8.5	0.003
Thyroid size in ultrasound (mm ³)	962.7	788.9	1150.7	340.1	0.456
Degree of low echogenicity (0, 1, 2, 3)	0.50	0.76	2.00	0.82	0.031
Increase of color doppler flow (0, 1, 2, 3)	1.33	0.88	1.25	1.26	0.616
Serum IgG4 (mg/dL)	39.6	27.6	182.1	42.3	<0.001
Serum IgG (mg/dL)	1227.0	237.8	1421.0	391.7	0.334
TSH (mIU/L)	0.67	3.19	7.69	17.59	0.315
FT3 (pg/mL)	9.05	7.40	8.54	10.56	0.904
FT4 (ng/dL)	2.42	1.59	1.86	1.57	0.392
TRAb (IU/L)	16.1	27.5	176.7	443.8	0.370
TgAb (IU/mL)	387.6	852.3	1182.1	1666.0	0.347
TPOAb (IU/mL)	211.7	213.1	181.7	249.1	0.805

この結果、109 名のバセドウ病患者のうち 7 名にて高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認めた (図 1)。さらに、高 IgG4 血症を認める群と正常 IgG4 値群 (135mg/dl 未満、102 名) に分類し検討を行った。その結果、高 IgG4 血症を認める群では有

意に高年齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた (Table 2 P=0.003, P=0.031, respectively)。また、これらの患者群は抗甲状腺薬に対する良好な反応を認め少量の抗甲状腺薬やレボサイロキシン補充療法に陥った症例がほとんどであった (Table 3)。

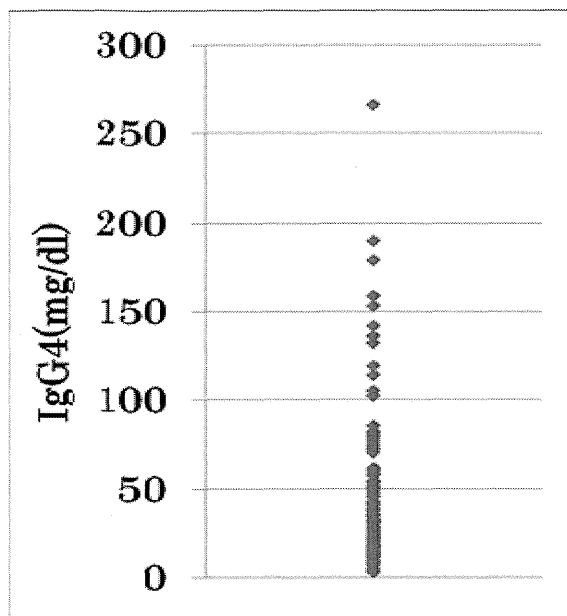


図1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

	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	
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 (0-3)	56	1.00 ± 1.09 (0-3)	6	0.293

Table 2. バセドウ病患者甲状腺エコー所見

今後、血清 IgG4 高値バセドウ病患者の手術症

例における病理組織学的検討、長期経過での血清 IgG4 と治療経過との関連性も含め検討を加えていく。

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

また、橋本病についても血清学的観点から、同時期に当科を受診した橋本病患者を対象に前向きに血清 IgG4 を測定し、その臨床的特徴および IgG4-RD と関連性に関し解析を進めている。

以下に橋本病患者 118 名の血清 IgG4 値の分布を下記に示す (図 2)。

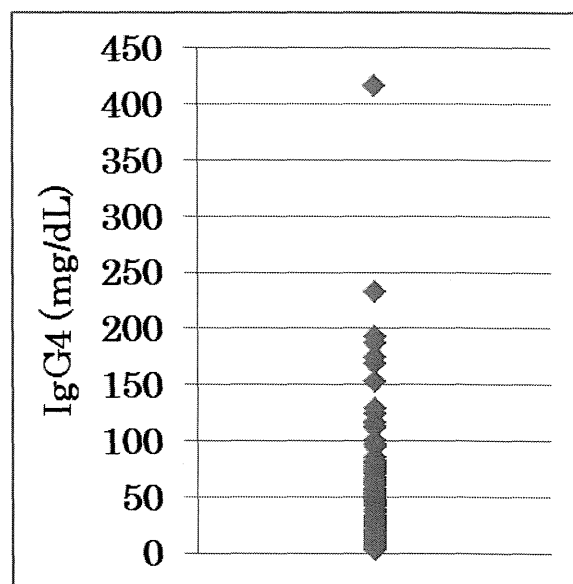


図2. 橋本病患者の血清 IgG4 値の分布

橋本病患者 118 名のうち、7 名にて高 IgG4 血

症 (135mg/dl 以上) を認めた (図 2)。一方で、血清 IgG4 の分布は 2 峰性を示すと思われたが、1 峰性の非正規分布であり、新たな血清 IgG4 高値の疾患群を見出すには至っていない。本検討では、手術に至ることがないごく早期の橋本病症例が多く含まれており、手術症例を検討した IgG4 thyroiditis とは異なる背景の集団を対象としたことが原因と考えられる。今後、更なる症例の蓄積と病理組織学的検討が必要と考えられた。

Riedel 甲状腺炎に関しては 2012 年 2 月より医中誌、学会抄録集、出版書籍、Pubmed、を Riedel あるいは Riedel's のキーワードにて検索し、98 件がヒットした。そのうち、重複を除き Riedel 甲状腺炎との関連があると思われた 26 件につき検討した。その内訳は以下の通りである。

症例報告 19 件

Riedel 甲状腺炎	14 例
亜急性甲状腺炎	7 例
MALToma	1 例
橋本病線維亜型	1 例
診断変更	2 例
悪性リンパ腫	1 例
甲状腺乳頭癌	1 例

レビュー 7 件

以上 26 件の筆頭著者 (不在の場合は、その他担当者) に対し、臨床研究への協力を紙面で要請した。臨床病理組織学的に Riedel 甲状腺炎が強く疑われた 10 症例のうち、病理組織標本が得られた 2 症例において IgG4 免疫染色を行ったところ、いずれの症例についても IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた。IgG4-RD 包括診断基準と照らし合わせると、いずれの症例も IgG4>10/HPF ながら IgG4/IgG<40% であり部分的に合致するのみであった。一方、IgG4-RD で認められる他臓器病

変として後腹膜線維症の合併を伴い、ステロイド治療が奏功した症例が含まれ、Riedel 甲状腺炎と IgG4-RD に類似した病態を伴う症例が存在することが示唆された。

今後この結果を踏まえて、橋本病、バセドウ病、Riedel 甲状腺炎を含む各甲状腺疾患における臨床的解析を進めるとともに、全身検索において IgG4 関連疾患との関係を解析する方針である。

D. 考察

バセドウ病患者においてもコントロール群に比して平均血清 IgG4 値が高値を示す群を認め、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。

橋本病においては、血清 IgG4 高値群に関する検討を加えるため、引き続き症例の蓄積と解析を行っている。

Riedel 甲状腺炎において、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、IgG4-RD と類似した臨床病理学的特徴を呈する症例が認められた。

E. 結論

バセドウ病の研究では一部で血清 IgG4 高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。

Riedel 甲状腺炎と IgG4-RD の臨床病理学的類似性を示唆する症例が存在した。

F. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H, Matsumura S, Inoue K, Kangawa K, Nakao K, Akamizu T : Reduction in circulating ghrelin concentration after maturation does not affect food intake. Endocr J. 2014;61(10):1041-52.
2. Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M,