

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 ^A
Familial history of AITD	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	0.816
Serum IgG4 (mg/dL)	59.6	27.6	152.1	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	17.58	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)を認められた(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)。

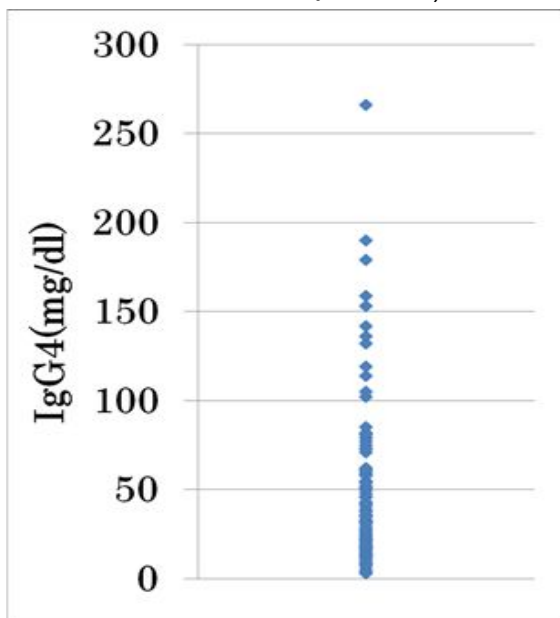


図 1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

	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)。

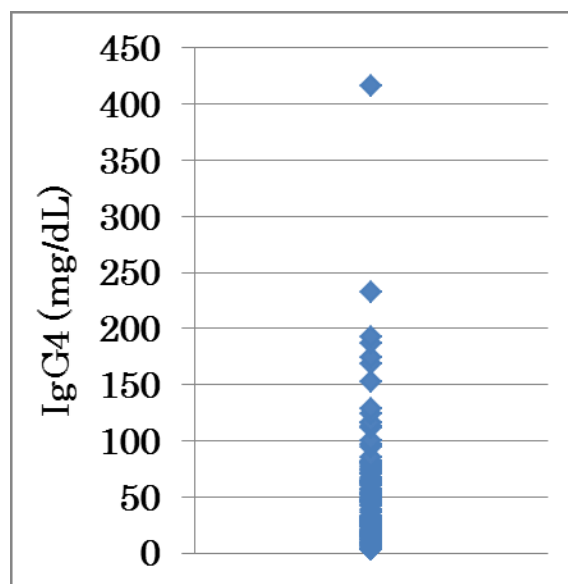


図 2. 橋本病患者の血清 IgG4 値の分布

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

- 論文発表
 - 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.
 - Tamagawa E, Inaba H, Ota T, Ariyasu H, Kawashima H, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Nakao T, Kaito H, Iijima K, Nakanishi K,

- Yoshikawa N, Akamizu T : Bartter syndrome type 3 in an elderly complicated with adrenocorticotropin-deficiency. *Endocr J.* 2014;61(9):855-60
3. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T Jr, Akamizu T : Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocr J.* 2014;61(8):751-8
 4. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T : Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. *Endocr J.* 2014;61(7):697-704
 5. Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, Murayama T, Yokode M, Tada H, Yoshimura K, Teramukai S, Ito T, Shimizu A, Yonezawa A, Kangawa K, Mimori T, Akamizu T : Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Endocr J.* 2014;61(7):735-42
2. 学会発表
1. Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Arita M, Nishi M, Furuta H, Nanjio K, Akamizu T: Needs of pharmaceutical pain therapy in Japanese diabetic patients might be higher than physicians' expectation. 10th IDF-WPR Congress 2014 / 6th AASD Scientific Meeting. Suntec Singapore Convention and Exhibition Centre (Singapore). November 21-24, 2014
 2. Ohoshi T, Kanamoto J, Hiromine Y, Niwano F, Kishitani Y, Ogawa K, Akamizu T, Nanjo K: Clinical Results of Hospitalization according to A Two-week Clinical Path in Diabetic Patients with Visceral Fat Accumulation. 9th Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes and Atherosclerosis Congress. Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan). September 12-14, 2014
 3. Akamizu T : Diagnosis and Management of Thyroid Storm . ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
 4. Ishibashi T, Doi A, Nishi M, Furukawa Y, Ota T, Matsutani N, Inaba H, Kawashima H, Ariyasu H, Wakasaki H, Nakao T, Furuta H, Sasaki H, Akamizu T : Nicotine's Effects on Insulin Secreting MIN6 Cell Line . ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
 5. 赤水尚史 : 甲状腺クリーゼの診療と予後改善 . 第 24 回臨床内分泌代謝 Update . 大宮ソニックシティ . 2014 年 11 月 28 ~ 29 日 .
 6. 太田敬之、山野井亮太、山岡博之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、松野正平、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 産褥期に診断された褐色細胞腫の一例 . 第 24 回臨床内分泌代謝 Update . 大宮ソニックシティ 2014 年 11 月 28 ~ 29 日
 7. 浦木進丞、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 中毒性多結節性甲状腺腫を合併した先端巨大症の一例 . 第 24 回臨床内分泌代謝 Update . 大宮ソニックシティ . 2014 年 11 月 28 ~ 29 日 .
 8. 林田直美、今泉美彩、志村浩己、大久保礼由、浅利 靖、二川原健、緑川早苗、小谷和彦、中路重之、大津留晶、赤水尚史、貴田岡正史、鈴木眞一、谷口信行、山下俊一、高村 昇 : 小児の甲状腺超音波検査における有所見率 ; 3 県調査の結果 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .
 9. 山岡博之、西 理宏、石橋達也、太田敬之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、若崎久生、古田浩人、赤水尚史 : 当院における低 T3 症候群の実態 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .
 10. 有安宏之、浦木進丞、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 術前に皮機能性下垂体腺腫と診断されていた橋本病合併 TSH 産生下垂体腺腫の一例 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) . 2014 年 11 月 13 ~ 15 日 .
 11. 栗本千晶、稲葉秀文、岡村順平、船橋友美、浦木進丞、河井伸太郎、竹島 健、唐戸嶋麻衣、稲垣優子、山岡博之、古川安志、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : APTT 延長とループスアンチコアグラント陽性を認めた橋本病の一例 . 第 57 回日本甲状腺学会学術集会 . ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪市) .

- 2014年11月13～15日。
12. 奥 あや、竹島 健、石橋達也、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：著名な高Ca血症で発症し、家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症が疑われた機能性副甲状腺嚢胞の1例。第15回日本内分泌学会近畿支部学術集会。兵庫医科大学（西宮市）。2014年11月8日。
 13. 桑原智子、有安宏之、山田 豪、寒川賢治、中尾一和、赤水尚史、稲垣暢也：グレリン過剰分泌Tgマウスの解析を通じた、中鎖脂肪酸の摂食に与える影響の解析。第41回日本神経内分泌学会学術集会。都道府県会館（東京）。2014年10月31日～11月2日。
 14. 竹島 健、栗本千晶、岡村順平、河井伸太郎、船橋友美、浦木進丞、稲垣優子、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、太田敬之、古川安志、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4関連疾患におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討。第51回日本糖尿病学会近畿地方会。大阪国際会議場。2014年10月25日。
 15. 稲葉秀文、竹島 健、赤水尚史：IgG4関連甲状腺疾患について。第87回日本内分泌学会学術総会。福岡国際会議場、福岡サンパレス（福岡市）。2014年4月24～26日。
 16. 竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、船橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、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：IgG4高値を示すバセドウ病と橋本病のサイトカイン・ケモカイン値。第87回日本内分泌学会学術総会。福岡国際会議場、福岡サンパレス（福岡市）。2014年4月24～26日。
 17. 浦木進丞、小池 諒、早川佳奈、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、谷 眞至、山上裕機、臼井 健、島津 章、赤水尚史：高PRL・ACTH血症を伴った下垂体腺腫を認めたMEN1型の一例。第87回日本内分泌学会学術総会。福岡国際会議場、福岡サンパレス（福岡市）。2014年4月24～26日。
 18. 太田敬之、稲葉秀文、宮田佳穂里、山岡博之、竹島 健、石橋達也、松谷紀彦、古川

安志、川嶋弘道、有安宏之、若崎久生、中尾大成、西 理宏、古田浩人、赤水尚史、児玉芳季、原 勲：右副腎腫瘍にコルチゾール産生腺腫とアルドステロン症（腺腫および微小結節）合併が疑われた一例。第87回日本内分泌学会学術総会。福岡国際会議場、福岡サンパレス（福岡市）。2014年4月24～26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