

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、バセドウ病などの甲状腺疾患を対象に 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、橋本病の症例数を増やして解析を行い、リーデル甲状腺炎とともにその検討結果を論文報告した (Endocr J 2015)。また、研究開始後 4 年の経過における血清 IgG4 の推移と甲状腺関連検査および臨床経過についても検討を加えた。

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、甲状腺機能亢進症が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. 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。その結果、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）。

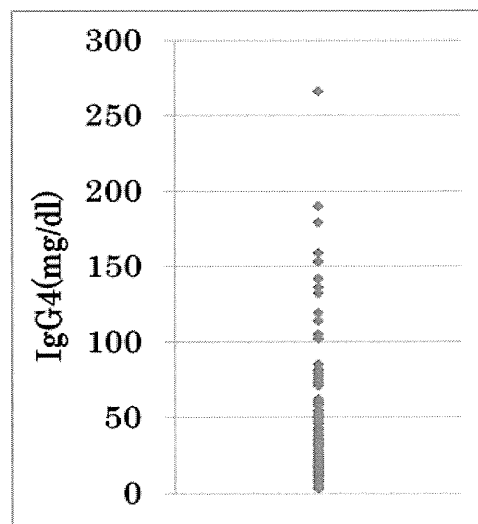


図 1 バセドウ病患者の血中 IgG4 濃度

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、甲状腺エコーで低エコー領域の増加を認めた (表 1, 2)。

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*
Presence of Graves' ophthalmopathy	28/102		2/7		0.852*
Familial history of ATD	28/102		1/7		0.445*
Own smoking history	31/102		2/7		0.919*
Age (Year)	43.4	15.4	57.4	8.5	0.003
Thyroid sizes in ultrasound (mm ³)	962.7	788.9	1150.7	340.1	0.456
Degree of low echogenicity (0, 1, 2, 3)	0.56	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)	39.6	27.6	182.1	42.3	<0.001
Serum IgG (mg/dL)	1227.0	237.8	1421.0	391.7	0.354
TSH (mIU/L)	0.67	3.19	7.89	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	1.97	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

表 1. 血清 IgG4 高値および非高値バセドウ病における臨床的特徴

これらの血清 IgG4 高値バセドウ病患者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 (表 3)。

	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

表 2. 血清 IgG4 高値および非高値バセドウ病患者における甲状腺エコー所見

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

表 3. 高 IgG4 血症を呈するバセドウ病患者の治療状況 (治療開始 1 年後)

現在、解析を開始して 4 年で血清 IgG4 高値を示したバセドウ病 7 症例について、その臨床的特徴と血清 IgG4 を含むパラメーターの変動を経過観察している。4 年の経過では、7 例中 2 例が横ばい、5 例は低下傾向であるがそのうち 1 例を除いては血清 IgG4 100 以上で変動している。血清 IgG4 が顕著に低下した 1 例は、合わせて TSAb の低下が認められ、IgG4 サブクラス関与が疑われた。今後、更に長期の経過で抗体価、臨床像を注意深く観察していく。

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、その臨床的特徴を解析した。以下に橋本病患者 149 名の血清 IgG4 値の分布を下記に示す (図 2)。

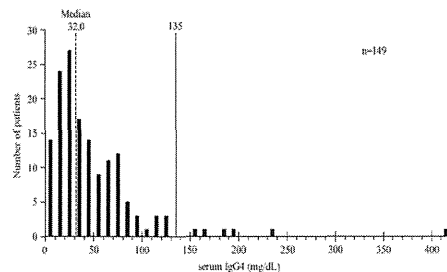


図 2. 橋本病患者の血清 IgG4 値の分布
橋本病患者の血清 IgG4 は、1 峰性の非正規分布を示し、149 名中 6 名が高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認めた (図 2)。

さらに、血清 IgG4 高値群と非高値群

(135mg/dl 未満、143 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齢、甲状腺エコー上の低エコー領域の増加を認めた (図 3)。

血清 IgG4 高値橋本病 6 症例を抽出すると、全体の傾向と同様に中高齢の男性が多く、低エコーが目立った。自己抗体はいずれかが陽性であったが、血清 IgG4 とは必ずしも一致していなかった。6 例中 2 例で涙腺、下垂体などの IgG4-RD で認められる甲状腺外病変を確認した (図 4)。

	Non-elevated IgG4 ($< 135\text{mg/dL}$, $n=143$, 96%)		Elevated IgG4 ($\geq 135\text{mg/dL}$, $n=6$, 4%)		p-Value
	Median (interquartile range)	n	Median (interquartile range)	n	
Sex (male:female)		33/110		3/3	0.152*
Familial history of AITD (%)	11 (7.7%)		2 (33.3%)		0.387*
Smoking history (%)	20 (14.0%)		2 (33.3%)		0.265*
Age (years)	60.0 (42.0-71.0)	143	75.5 (71.0-77.5)	6	0.000*
IgG4 (mg/dL)	31.0 (19.0-62.0)	143	189.5 (172.8-222.0)	6	NA
IgG (mg/dL)	1339.0 (1145.0-1564.0)	143	1399.0 (1325.0-1584.0)	6	0.352*
IgG4/IgG (%)	2.3 (1.5-4.4)	143	12.0 (11.5-13.1)	6	0.002*
Thyroid size in ultrasound (mm ³) ^a	537.6 (389.8-798.1)	117	458.2 (304.4-905.3)	5	0.725*
Degree of hypoechogenicity ^a	1.0 (0-3.0)	116	2.0 (1.0-3.0)	5	0.014*
Increase of color Doppler flow ^a	0 (0-1.0)	116	0 (0-0)	5	0.420*
TSH (μU/mL)	2.5 (1.3-4.3)	141	2.3 (1.3-23.5)	6	0.820*
FT3 (pg/mL)	2.8 (2.5-3.0)	92	2.7 (2.1-3.1)	5	0.585*
FT4 (ng/dL)	1.1 (1-1.2)	141	1.1 (1.0-1.3)	6	0.537*
TRAb (IU/L)	1.0 (1.0-1.0)	102	1.0 (1.0-1.0)	6	0.470*
TgAb (IU/mL)	313.4 (83.0-551.5)	134	370.2 (281.0-442.3)	6	0.707*
TPOAb (IU/mL)	142.2 (16.0-350.5)	136	71.6 (20.7-126.9)	6	0.487*
L-T4 (μg/day) ^a	0.6 (0.50)	128	37.5 (0-93.5)	6	0.288*

図 3. 橋本病における血清 IgG4 高値群と非高値群の比較

Patients	1	2	3	4	5	6
Age (years) / Sex	61 / M	77 / M	70 / F	78 / F	74 / M	82 / F
TSH (μU/L) ^a	96.4	30.5	2.4	2.7	1.1	1.9
FT3 (pg/mL) ^a	2.95	1.56	2.88	2.66	N/D	3.66
FT4 (ng/dL) ^a	0.60	1.09	1.11	0.94	1.30	1.32
TRAb (IU/L) ^a	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
TSAb (IU/L) ^a	N/D	N/D	123	118	N/D	N/D
TgAb (IU/mL) ^a	553	2400	251	179	916	93
TPOAb (IU/mL) ^a	650.0	311.0	14.5	132.0	93.4	49.8
IgG4 (mg/dL)	153	252	392	416	166	167
IgG (mg/dL)	1312	4532	1434	1470	1264	1634
IgG4/IgG (%)	11.7	5.1	33.4	28.3	12.3	11.4
Thyroid size on US (mm ³)	1400	504	505	458	288	N/D
Hypoechogenicity on US	3	2	1	1	3	N/D
L-T4 (μg/day)	100	150	0	0	100	0
Follow-up (years)	2.5	1.1	2.2	1.9	1.8	1.0
Extra-thyroid organ involvement	-	-	-	Lacrimal glands	Pituitary	-
Follow-up IgG4 (mg/dL) periods after first admission	105, 7yr	N/D	208, 8mo	N/D	207, 1.5yr	N/D

図 4. 橋本病における血清 IgG4 高値 6 例の臨床的特徴

以上を踏まえ、本検討における血清 IgG4 高値橋本病と既報における IgG4 thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎との関連を比較検討すると、IgG4 高値 HT は、IgG4-thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎のいずれにも共通した臨床像を呈し、これらを包含する疾患群と考えられた (図 5)。

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た。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。

	血清 IgG4 高値 HT (本検討)	IgG4 thyroiditis	IgG4 関連甲状腺炎
性別	男 > 女	男 > 女	男 > 女
年齢 (平均)	75 (IgG4 高値群 > 非高値群)	52.4 (IgG4 < non-IgG4 thyroiditis)	65
低エコー領域	IgG4 高値群 > 非高値群	diffuse low > coarse (IgG4 > non-IgG4 thyroiditis)	N.D
甲状腺外病変	2/6 (33%)	なし	しばしば

図 5. 本検討集団と既報における IgG4

thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎との比較

なお、解析を開始して 4 年の経過で血清 IgG4 高値を示した橋本病 6 例のうち、経過観察が可能であったのは 4 例で、血清 IgG4ha は 1 例が上昇、3 例が横ばいであった。血清 IgG4 が上昇した 1 例について、明らかな甲状腺外病変の出現は示唆されておらず、甲状腺自己抗体も横ばいであるが、慎重な経過観察を行っている。

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 件が該当した。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る 26 件について検討を行った。各筆頭著者に対し、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 (症例 1; 43 個/HPF, 症例 2; 13

個/HPF) を認めた (図 6)。しかし、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にとどまった。

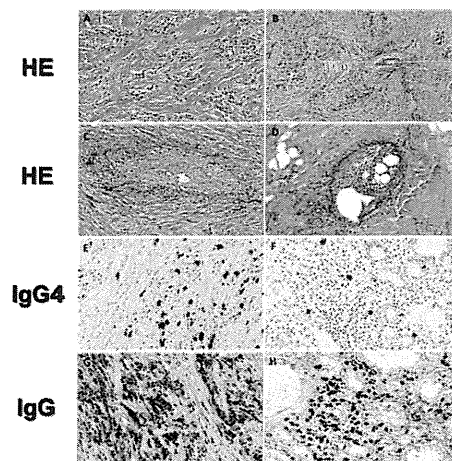


図 6. 症例 1(左列)、症例 2 (右列) における HE 染色、IgG4、IgG 免疫染色

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、バセドウ病における血清 IgG4 と臨床像を長期に観察し関連性を検討するとともに、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準作成に向け検討を行っていく方針である。

D. 考察

バセドウ病患者においても血清 IgG4 高値を呈する集団が存在し、甲状腺エコーにおける低エコー領域拡大や抗甲状腺薬に対する良好な反応性など特徴的な臨床像から新たな疾患群の存在が示唆された。

橋本病においては、血清 IgG4 高値群は既報における IgG4-thyroiditis、IgG4 関連甲状腺炎を包含する疾患群と考え、2 例で全身病変

の合併を認めた。

Riedel 甲状腺炎では、IgG4 陽性形質細胞の浸潤が確認され、臨床病理学的特徴から IgG4-RD との関連が示唆された。

E. 結論

血清 IgG4 高値を示すバセドウ病、橋本病の臨床的意義が示された。Riedel 甲状腺炎と IgG4-RD の臨床病理組織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. Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology* 157(2):692-704, 2016
2. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. [Epub ahead of print]
3. Ariyasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J.* 62(11):953-63, 2015.
4. Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 62(8):725-31,

- 2015.
5. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 62(8):711-7, 2015.
 6. Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y : Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia.* 58(8):1868-76, 2015.
 7. Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext [Internet]* , 2015.
 8. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr 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 TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH : International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 67(7):1688-99, 2015.
 9. 赤水尚史 : II臓器別病変の診断と治療「4甲状腺疾患 病態」. 臨床医必読最新 IgG4 関連疾患、編集主幹 岡崎和一・川 茂幸、診断と治療社、東京 64-66, 2015
 10. 赤水尚史 : IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 日本内科学会雑誌 104(9) :1844-1847, 2015
2. 学会発表
 1. Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
 2. Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
 3. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
 4. Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
 5. Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain

- Konferens(Stockholm, Sweden).
September 14-18, 2015
6. Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center(Boston, USA). June 5-9, 2015
 7. Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
 8. 南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西 理宏、井上 元、赤水尚史 : IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update. 東京国際フォーラム. 平成 27 年 11 月 27~28 日
 9. 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : 非β細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update. 東京国際フォーラム. 平成 27 年 11 月 27~28 日
 10. 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史 : 甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター (福島市). 平成 27 年 11 月 5~7 日.
 11. 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史 : 妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター (福島市). 平成 27 年 11 月 5~7 日.
 12. 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史 : ニボルマブ (抗 PD-1 抗体) により甲状腺機能異常を呈した一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会. 福島県文化センター (福島市). 平成 27 年 11 月 5~7 日.
 13. 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在に定に至った腫瘍性骨軟化症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 奈良県文化会館. 平成 27 年 10 月 17 日.
 14. 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史 : 糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 奈良県文化会館. 平成 27 年 10 月 17 日.
 15. 杉本真衣美、河井伸太郎、南野寛人、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史、西川彰則、中西正典 : 橋本病の経過中に白血球破碎血管炎を発症した IgG4 関連疾患の 1 例. 第 209 回日本内科学会近畿地方会. 大阪国際交流センター. 平成 27 年 9 月 12 日.
 16. 竹島 健、宮田佳穂里、山岡博之、瀬藤賀代、古川安志、太田敬之、松谷紀彦、石橋達也、稲葉秀文、川嶋弘道、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史 : IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) におけるステロイド治療と耐糖能に関する検討. 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会. 海峽メッセ下関、他. 平成 27 年 5 月 21~24 日.
 17. 赤水尚史 : シンポジウム IgG4 関連疾患における最近の進歩「内分泌領域における IgG4 関連疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会. みやこめっせ (京都市). 平成 27 年 4 月 10~12 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 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎萎縮出現に関与する因子の検討

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

研究要旨：IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)において、ステロイド治療に対する初期反応は良好であるが、長期臨床経過では比較的高率に慢性の腎機能障害を呈することが報告されている。また、不可逆的な腎障害の存在を示す腎萎縮もやはり比較的高率に局所的もしくはびまん性に認められる。今回の検討では、本疾患のステロイド治療後長期経過における腎萎縮の出現頻度、またその関連因子について検討するために、多施設より IgG4-RKD 症例 23 例の臨床データを集積し、治療開始前の臨床所見や、ステロイド治療後の臨床経過を後方視的に解析した。症例は高齢男性優位で、全例に他臓器病変、血清 IgG4 値上昇などを認め、典型的 IgG4-RKD 症例であった。初期のステロイド治療反応性は良好であったが、観察期間(平均 54.9 ヶ月)中 60.9%の症例に腎萎縮の出現を認めた。腎萎縮出現群は非出現群と比較し、治療開始前の eGFR が有意に低く ($P=0.023$)、ROC 曲線による解析から治療前 eGFR が腎萎縮出現の予測に有用である (AUC 0.786, $P=0.023$) ことが示唆された。また、最適なカットオフ値として eGFR 69.5 mL/min/1.73m² (感度 71.4%、特異度 77.8%)、特異度の高いカットオフ値として eGFR 56.3 (感度 56.3%、特異度 100%) が抽出され、腎萎縮出現の予防のためには eGFR 60-70 に至る前の治療開始が望ましいことが示唆された。

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

含めた長期経過データの揃った 23 例の IgG4-RKD 症例を集積し、治療後の腎機能、腎画像所見の経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) における、ステロイド治療経過中の局所的もしくはびまん性の腎萎縮出現に関連する因子について検討する。

B. 研究方法

金沢大学、札幌医科大学、高知大学、神戸大学、虎の門病院、富山大学、福岡大学より、ステロイド治療後の画像検査所見を

C. 研究結果

症例は男性 17 例、女性 6 例で平均年齢 62.0 歳 (34-77 歳) であった。診断時平均 eGFR は 65.6 mL/min/1.73m² (20.8-121.8) で、10 例は 60 未満であり、全例が造影 CT にて多発造影不良域を認めていた。全例に平均 35.7mg/日 (20-50) のプレドニゾロン投与が行われ、造影不良域の消失もしくは縮小を認め、初期の治療反応は良好であっ

た。14例(A群)は治療経過中に一部もしくはびまん性の腎萎縮に至り、9例(B群)は腎萎縮のない完全な回復を認めた。A群はB群に比べ有意に治療前のeGFRが低く(56.9 vs 79.0, $P=0.023$)、eGFR 69.5をカットオフ値とすると感度71.4%、特異度77.8%で、eGFR 56.3をカットオフ値とすると感度56.3%、特異度100%でステロイド治療後の腎萎縮の予測に有用であった。他の因子においては両群間に有意差はみられなかった。

D. 考察

IgG4-RKDを含むIgG4関連疾患全般において、ステロイド治療に対する初期反応は良好であることが知られている。しかしながら、近年の長期臨床経過の検討により、腎・膵・唾液腺病変などで稀ならず慢性の臓器機能障害を呈することが報告されている。

本検討では、IgG4-RKDにおいて不可逆的な慢性腎障害の存在を示す腎萎縮の出現について検討し、60%を超える症例で長期経過中に腎萎縮を呈することを明らかにした。さらに、腎萎縮出現の関連因子についても解析し、治療開始前の血清IgG4値や罹患臓器数、治療時のステロイド初期投与量などではなく、治療前の腎機能にのみ有意な関連を認めることを示した。ROC曲線を用いた解析では、AUC 0.786と moderate accuracy ($P=0.023$)を示し、eGFR 69.5 mL/min/1.73m²が予測に最も適したカットオフ値(感度71.4%、特異度77.8%)として抽出された。また特異度の高いカットオフ値として56.3 mL/min/1.73m²(感度56.3%、特異度100%)が抽出され、腎萎縮出現の予防のためにはeGFR 60-70 mL/min/1.73m²に至る前の治療開始が望ましいことが示唆され

た。

E. 結論

IgG4-RKDのステロイド治療経過中の腎萎縮出現は治療開始前の腎機能障害の有無が関連していることが示唆された。今後、腎機能障害出現前の早期治療介入の有効性について、さらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

論文化し投稿中

2. 学会発表

1) Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Mitsuhiro Kawano. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. EULAR 2015. Roma. Jun 10-13, 2015.

G. 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 関連疾患における抗核抗体の意義

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：抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)は自己免疫疾患において幅広く検出される自己抗体であるが、本研究は IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4RD)における臨床的意義を検討した。方法として IgG4RD 70 症例の ANA (蛍光抗体法)の抗体価と染色パターンについて、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)65 例、抗 SS-A 抗体陽性シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)20 例、健常人(Healthy controls: HC) 341 例を対照に後方視的に比較検討した。その結果、ANA の抗体価(160 倍以上)の分布は、IgG4RD では 10.0%であったのに対し、SLE では 86.4%、SS では 6.4%、HC では 1.5%であった。最多の染色パターンは IgG4RD では Homogenous(79.1%)であり、SLE や SS では Speckled(それぞれ 31.7, 47.8%)であった。さらに、IgG4RD 症例を ANA 高値群(ANA \geq 160 倍; n=7)と低値群(ANA <160 倍; n=61)の 2 群に分類し、臨床像を比較した。その結果、ANA 高値群では低値群と比較して低補体血症が有意に多かったが、その他には自己免疫疾患の合併を含めて臨床像に差は認められなかった。これら IgG4RD における ANA の抗体価とパターンは SLE や SS とは異なり、HC に類似していることから、IgG4RD において ANA は臨床的に有用ではないと考えられた。

共同研究者

原 怜史, 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

について、全身性エリテマトーデス(Systemic lupus erythematosus: SLE)65 例、抗 SS-A 抗体陽性シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)20 例、健常人(Healthy controls: HC) 341 例を対照に後方視的に比較検討した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

A. 研究目的

抗核抗体(anti-nuclear antibody: ANA)は自己免疫疾患において幅広く検出される自己抗体であるが、IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4RD)においても検出されることがある。このことから IgG4RD は自己免疫疾患に分類される可能性があるという説があるが、本疾患における ANA の意義は明らかでない。本研究は IgG4RD における ANA の抗体価と染色パターンの特徴を明らかにすることで、臨床的に意義のあるものかについて検討することを目的とした。

B. 研究方法

1996 年 4 月から 2014 年 10 月までに自施設において診断された IgG4RD 70 症例の ANA (蛍光抗体法)の抗体価と染色パターンに

C. 研究結果

ANA の抗体価の分布は、IgG4RD では 40 倍以上が 30.0%、160 倍以上が 10.0%であったのに対し、SLE では 40 倍以上が 100%、160 倍以上が 86.4%、SS では 40 倍以上が 95.5%、160 倍以上が 86.4%、HC では 40 倍以上が 30.9%、160 倍以上が 1.5%であった。最多の染色パターンは IgG4RD では Homogenous(79.1%)であり、SLE や SS では Speckled(それぞれ 31.7, 47.8%)であった。

IgG4RD 症例を ANA の高い群(ANA \geq 160 倍; n=7)と低い群(ANA <160 倍; n=61)の 2 群に分類し、臨床像を比較した。その結果、ANA 高値群では低値群と比較して低補体血症が有意に多かったが、その他には自己免

疫疾患の合併を含めて臨床像に差は認められなかった。

D. 考察

これまでに IgG4RD における ANA の陽性率は 15-69%と報告されてきたが、ANA 陽性を何倍とするのかについて明確な定義がこれまでになく、バラツキが生じていた。最近報告された ANA の international consensus recommendation によると ANA 陽性が 160 倍以上とされたことから、本研究では 160 倍以上を ANA 陽性としたところ、約 10%の陽性率であった。これは代表的な自己免疫疾患である SLE や SS とは異なり、HC に類似していることから、IgG4RD において ANA は有意に検出しやすいものとは言えないと考えられる。

また、抗核抗体の染色パターンに関して、非特異的なパターンである homogenous が最も多いことから、有意な染色パターンではない。

さらに、IgG4-RD のなかで ANA 高値であった場合に臨床像に違いがあるかどうかについて検討した結果、自己免疫性疾患の合併は増えなかった。低補体血症がおりやすいという結果は、IgG4RD の活動性がより高いという可能性があるものの、他のアレルギーの合併や血清 IgG4 値自体には有意差がなく、より症例を増やして検討する必要がある。

E. 結論

IgG4RD における ANA の抗体価とパターンは SLE や SS とは異なり、HC に類似していることから、IgG4RD において ANA は臨床的に有用ではないと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

欧文誌へ投稿準備中

2. 学会発表

1. 原 怜史、堀田成人、額 裕海、蔵島 乾、伊藤清亮、會津元彦、藤井 博、山田和徳、川野充弘。IgG4 関連疾患における抗核抗体

の意義. 第 59 回日本リウマチ学会総会学術集会. 名古屋国際会議場. 平成 27 年 4 月 23 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 333 例の臨床像の検討

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

研究要旨：IgG4 関連疾患の病変は多臓器にわたるため、本疾患の臨床的特徴を評価する際、施設間バイアスを避けることが難しいと考えられる。そこで、多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし、本疾患の臨床的特徴を解析することを目的とする。IgG4 関連疾患と診断された 333 例について血清 IgG、IgG4、補体、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。平均血清 IgG4 値は 755 mg/dL で、95%の症例で IgG4 高値を認めた。低補体血症は 41.9% で認め、腎病変を有する症例で高頻度だった。平均罹患臓器数は 3.2 で、主な罹患臓器は唾液腺、涙腺、リンパ節、脾臓、大動脈周囲/後腹膜、腎臓、肺であった。単一臓器症例は 11.4%と低率であった。プレドニゾロンは 79%で投与され、平均投与量は 30.5 mg/日であった。糖尿病及び悪性腫瘍の合併は各々 34%、17%であった。これらのデータより、IgG4 関連疾患の臨床像が明らかとなった。また、糖尿病および悪性腫瘍を高率に合併するため、注意が必要と考えられた。

共同研究者

山田和徳、水島伊知郎

所属 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科

山本元久、高橋裕樹

所属 札幌医科大学医学部 消化器・免疫・リウマチ内科学講座

佐伯敬子

所属 長岡赤十字病院 腎臓・膠原病内科

松井祥子

所属 富山大学 保健管理センター

川茂幸

所属 信州大学 総合健康安全センター

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の病変は多臓器にわたるため、IgG4 関連疾患の臨床的特徴を評価する際、施設間バイアスを避けることが難しいと考えられる。そこで、多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし、本疾患の臨床的特徴を解析することを目的とする。

B. 研究方法

金沢大学、札幌医科大学、長岡赤十字病院、富山大学、信州大学で診断された IgG4 関連疾患 333 例について、血清 IgG、IgG4、補体、罹患臓器、治療法、糖尿病及び悪性腫瘍の合併について後ろ向きに解析した。
(倫理面への配慮)

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

男性 204 例、女性 129 例(男性 61.3%)、診断時平均年齢は 63.8 歳(25-91 歳)であった。血清 IgG、IgG4 は各々 2404 mg/dL、755 mg/dL で、95%の症例で IgG4 が高値であった。血清 CRP は平均 0.42 mg/dL で、中央値は 0.10 mg/dL であった。また、90.2%の症例では、CRP 値は 1mg/dL 以下であった。

低補体血症は 41.9% で認め、腎病変を有する症例で高頻度だった(60% vs. 36%, $p < 0.001$)。また、高度の低補体血症 ($C3 < 50$) は腎病変を有する患者で優位に高率であった。平均罹患臓器は 3.2 で、唾液腺(72%)、涙腺(57%)、リンパ節(26%)、脾臓(26%)、大

動脈周囲/後腹膜(24%)、腎臓(24%)、肺(23%)であった。単一病変症例は11.4%であった。

プレドニゾロンは79%で投与され、平均投与量は30.5 mg/日であった。

糖尿病及び悪性腫瘍の合併は各々34%、17%であった。

D. 考察

本研究により、IgG4 関連疾患患者の95%で血清 IgG4 高値を認めており、血清 IgG4 値は診断に有用なマーカーであることが、再確認された。また、CRP は多くの症例で陰性または低値であることから、CRP 高値例では、感染症の合併や他の疾患を鑑別する必要がありと考えられた。

低補体血症を約40%と高率に認めた。腎病変は、低補体血症の頻度および程度に影響を与える因子であった。

平均罹患臓器数は3.2であり、唾液腺、涙腺が高頻度であった。また、20%以上の高頻度で罹患しうる臓器としてリンパ節、膵臓、大動脈周囲/後腹膜、腎臓、肺が挙げられた。単一病変は11.4%と低率であり、単一病変症例においては、他の疾患との鑑別を確実に行う必要があると考えられた。

これまで、Wallace ら、Inoue らからそれぞれ、125 例、235 例の IgG4 関連疾患の臨床的特徴についての報告がなされている。これらの先行研究と比較して、特筆すべき点として、本研究では単一臓器病変症例が少ない点、血清 IgG4 高値例が多い点が挙げられる。これらは、データ収集の方法の違いによると考えられた。

糖尿病および悪性腫瘍の合併頻度が高値であった。IgG4 関連疾患と診断した際には、これらの疾患のスクリーニングが重要であると考えられた。

E. 結論

本研究により IgG4 関連疾患の検査値、罹患臓器、治療法、合併症等の臨床的特徴が明らかとなった。

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

1) Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and Shigeyuki Kawa. Clinical and laboratory features of IgG4-related disease: retrospective Japanese multicenter study of 328 cases. EULAR 2015, Roma, June 10-13, 2015.

2) Kazunori Yamada, Motohisa Yamamoto, Takako Saeki, Ichiro Mizushima, Shoko Matsui, Hiroki Takahashi, Mitsuhiro Kawano, and Shigeyuki Kawa. Baseline clinical and laboratory features of IgG4-related disease:

retrospective Japanese multicenter study of 333 cases. The 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. San Francisco, November 7-11, 2015

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

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 関連疾患患者末梢血の 8 カラー-FACS 解析を用いた治療指針設定への応用

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 中山田真吾 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
研究協力者 平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
研究協力者 久保智史 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

研究要旨: IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の浸潤と線維化を特徴とする全身性疾患であるが、その治療は副腎皮質ステロイドが中心である。しかし、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。我々は 8 カラー FACS 解析により、IgG4-RD 患者末梢血では plasmablast の割合が特徴的に増加し、その背景に Tfh 細胞による B 細胞分化誘導の可能性を報告した。今年度は、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効した IgG4-RD の 5 症例を経験した。顎下腺、下垂体、膵臓などを罹患臓器とする 3 例では、ステロイド減量中に再燃を認めたが、アザチオプリンの追加併用が奏効し、ステロイド漸減が可能であった。左腎門部腫瘤を認めた 1 例では、ステロイド中止後に再燃したが、アザチオプリン投与のみで軽快した。関節リウマチ合併ミクリッツ病の 1 例では、ステロイドを使用せずアバタセプトを投与し、IgG4 値低下、耳下腺腫脹の縮小を認め、末梢血 plasmablast 4.3%から 0.2%、Tfh 1.4%から 0.8%と著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RD における Tfh 細胞-B 細胞軸の重要性とそれらを標的とした分子標的治療の可能性に重要な示唆を与えるものである。

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 B 細胞の関与が報告されるが、多くは不詳である。平成 26 年度までに、我々は、IgG4 関連疾患患者の末梢血の B 細胞、及び、T 細胞の量的、及び、質的異常を明らかにするため、8 カラーフォローサイトメトリーを用いてサブセット細胞表面形質を解析してきた。その結果、IgG4 関連疾患患者では、末梢血 CD19⁺B 細胞に於ける plasmablast の割合が特徴的に高

いことが示され、その背景に末梢での effector memory T 細胞による B 細胞の分化誘導が示唆された。一方、IgG4 関連疾患の治療は副腎皮質ステロイドが中心である。しかし、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。今年度は、ステロイド抵抗性の症例に対して、免疫抑制薬の使用を試み、さらに、8 カラーフォローサイトメトリーを用いたリンパ球表面形質との関連性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

健常人 (HD; 23 名)、IgG4 関連疾患患者 (IgG4-RD; 16 名)、原発性シェーグレン症候群

患者 (pSS; 4 名)より末梢血を採取し、NIH/FOCISによるHuman Immunology Project Consortium (HIPC)に基づく、8カラーフローサイトメトリー (FACSVerse)解析を実施し、T細胞、B細胞のケモカイン受容体による細分類を試み、リンパ球表面形質の相違と患者背景、血清 IgG、IgG4、CRP などの臨床的パラメータとの関連性を検討した。また、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効した IgG4-RD の 5 症例を経験し、治療前後で8カラーフローサイトメトリーを用いたリンパ球表面形質の変化を検討した。

(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) IgG4-RD の患者背景(平均±SD)は、年齢 60 ± 18 歳、罹病期間 1.6 ± 2.6 年、血清 IgG4 693 ± 546 mg/dl、CRP 0.7 ± 1.8 mg/dl、全例で血清 IgG4 が上昇し、肺、腎、後腹膜、唾液腺などの臓器病変が存在した。全例で病変部位の生検を施行し、組織中の IgG4 比率の上昇を確認したうえで確定診断した。

(2) 健常人、IgG4-RD、SjS 患者末梢血での古典的ヘルパーT細胞(Th1, Th2, Th17)のサブセット割合は差を認めなかった。一方 IgG4-RD 患者末梢血では、CD3+CD4+CCR7-CD45RA+エフェクターT細胞、

CD3+CD4+CXCR5+ICOS+ Tfh 細胞、および CD19+CD27+CD20-CD38+抗体産生性形質芽細胞の割合が有意に高く、さらに Tfh は plasmablast の割合と相関していた。

(3) 涙腺・唾液腺以外に病変を有する重症度の高い群では、CD19+CD27+CD20-CD38+抗体産生性形質芽細胞と CD3+CD4+CXCR5+ICOS+ Tfh 細胞の割合の上昇が顕著であった。

(4) 免疫抑制薬アザチオプリンが奏効した IgG4-RD の 4 症例を経験した。顎下腺、下垂体、膵臓などを罹患臓器とする 3 例では、ステロイド減量中に再燃を認めたが、アザチオプリンの追加併用が奏効し、ステロイド漸減が可能であった。左腎門部腫瘍を認めた 1 例では、ステロイド中止後に再燃したが、アザチオプリン投与のみで軽快した。

(5) 関節リウマチ合併ミクリッツ病の 1 例では、ステロイドを使用せず、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトを投与し、IgG4 値低下、耳下腺腫脹の縮小を認め、末梢血 plasmablast 4.3%から 0.2%、Tfh 1.4%から 0.8%と著明に低下し良好な経過を辿った。

D. 考察

IgG4-RD の病態は、Th2 細胞や B 細胞を起点とする IgG4 産生性形質細胞の関与が想定されてきたが、その詳細は不明であった。今回の検討により、IgG4-RD 患者末梢血では、エフェクターT細胞や Tfh 細胞、抗体産生性形質芽細胞の割合が増加しており、これらの細胞群が相互に作用しながら、重症度や臓器障害の進展に関与することが示唆された。一方、IgG4-RD の治療は副腎皮質ステロイドが中心であるが、ステロイドのみでは疾患制御が十分にできない症例を少なからず経験する。今回の検討により、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig 製剤アバタセプトが奏効したステロ

イド治療抵抗性のIgG4-RDの5症例を経験した。殊に、関節リウマチ合併ミクリッツ病の1例では、アバタセプトによりIgG4値低下、耳下腺腫脹が縮小し、末梢血 plasmablast や Tfh 細胞が著明に低下し良好な経過を辿った。以上の結果は、IgG4-RDにおけるTfh細胞-B細胞軸の重要性とそれらを標的とした分子標的治療の可能性に重要な示唆を与えるものである。現在、このような末梢血中の細胞集団の増加が、実際の病変局所においても増加しているかを病理組織の免疫染色によって検討中である。

E. 結論

IgG4-RDの治療は副腎皮質ステロイドが中心であるが、免疫抑制薬アザチオプリン、CTLA4-Ig製剤アバタセプトが奏効したステロイド治療抵抗性のIgG4-RDの5症例を経験した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kubo S, Nakayamada S, Nakano K, Hirata S, Fukuyo S, Miyagawa I, Hanami K, Saito K, Tanaka Y. Comparison of efficacies of abatacept and tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis by a propensity score-matching. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Isenberg DA, Petri M, Kalunian K, Tanaka Y, Urowitz MB, Hoffman RW, Morgan-Cox M, Iikuni N, Silk M, Wallace DJ. Efficacy and safety of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase 3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* (in press)

3. Zhao J, Kubo S, Nakayamada S, Shimajiri S, Zhang X, Yamaoka K, Tanaka Y. Association of plasmacytoid dendritic cells with B cell infiltration in minor salivary glands in patients with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* (in press)
4. Tanaka Y, Emoto K, Cai Z, Aoki T, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis on background methotrexate therapy: A 12-week, double-blind, randomized placebocontrolled study. *J Rheumatol* (in press)
5. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* (2015) 74, 389-395
6. Iwata S, Nakayamada S, Fukuyo S, Kubo S, Yunoue N, Wang S-P, Yoshikawa M, Saito K, Tanaka Y. Activation of Syk in peripheral blood B cells in patients with rheumatoid arthritis: A potential target for abatacept therapy. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 63-73
7. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, Tanaka Y. IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Rheum* (2015) 67, 1250-60
8. Wang SP, Iwata S, Nakayamada S, Nihiro H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Kondo M, Kubo S, Yoshikawa M, Tanaka Y. Amplification of

- | | |
|---|-----------------|
| IL-21 signaling pathway through Bruton's tyrosine kinase in human B cell activation. Rheumatology (2015) 54, 1488-1497 | (予定を含む。) |
| 9. Iwata S, Yamaoka K, Niino H, Jabbarzadeh-Tabrizi S, Wang S-P, Kondo M, Yoshikawa M, Akashi K, <u>Tanaka Y</u> . Increased Syk phosphorylation leads to overexpression of TRAF6 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. Lupus (2015) 24: 695-704 | 1. 特許取得
なし |
| 10. Kondo M, Yamaoka K, Sakata K, Sonomoto K, Lin L, Nakano K, <u>Tanaka Y</u> . IL-6/STAT3 signaling pathway contributes to chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. Arthritis Rheum (2015) 67, 1250-60 | 2. 実用新案登録
なし |
| | 3. その他
なし |

2.学会発表

- 久保 智史、中山田 真吾、中野 和久、平田 信太郎、宮崎 祐介、好川真以子、齋藤和義、田中良哉. IgG4 関連疾患における末梢血リンパ球フェノタイプの解析. 第 43 回日本臨床免疫学会, 神戸, 2015.10.22-24
- 佐藤友梨恵□、中野和久、宮川一平、中山田真吾、澤向範文、平田信太郎、久保智史、齋藤和義、田中良哉. 遷延する頭痛を契機に診断された大動脈周囲炎・涙腺炎合併 IgG4 関連肥厚性硬膜炎の一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6
- 吉成紘子、中野和久、平田信太郎、中山田真吾、澤向範文、久保智史、宮川一平、齋藤和義、田中良哉. ステロイド減量中止後 IgG4 関連疾患(IgG4RD)再燃にアザチオプリン(AZ)単剤が奏功した一例. 第 50 回九州リウマチ学会, 鹿児島, 2015.9.5-6

G. 知的財産権の出願・登録状況

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 関連疾患症例の血清 microRNA の網羅的解析

研究分担者 高橋 裕樹 札幌医科大学 准教授

研究要旨:近年, microRNA には免疫修飾作用を有することがわかっている。今回、我々は IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 患者血清中の microRNA を網羅的に解析し、病態に関わる可能性のある microRNA の探索を実施した。対象は IgG4-RD 9 例、シェーグレン症候群 (SS)・健常人各 3 例の血清である。東レ社製高感度 DNA チップ 3D-Gene® を使用し、IgG4-RD に特異的な microRNA を抽出し、次にその中から治療前後で変動した microRNA を同定した。健常人と比較し、IgG4-RD では 17 個の microRNA の有意な発現亢進を認め、それらは SS と重複しなかった。この中で miR-320c、miR-6501-3p、miR-6750-5p の発現が治療後に低下した。血清解析により、IgG4-RD の病態に関わり得る 3 つの microRNA が抽出された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の病態は未だ不明であるが、Fukui らは、自己免疫性膵炎の組織では、TLR7 の過剰な発現を見出し、その TLR7 を発現している細胞は M2 マクロファージであることを報告している (Fukui Y, et al. J Gastroenterol. 50: 435-44, 2015.)。TLR7 のリガンドは 1 本鎖 RNA であることが知られており、近年、様々な病態で注目されている microRNA もリガンドになり得ることが判明している (Gantier MP, et al. J Immunol. 180: 2117-24, 2008.)。このことから、今回、私たちは、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 (ミクリッツ病) の患者血清を使用し、本疾患の病因、病態に関わる microRNA の網羅的探索を行った。

B. 研究方法

対象は、2008 年 4 月から 2014 年 11 月までに、札幌医科大学附属病院を受診した IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 9 例、シェーグレン症候群 3 例、および健常コントロール 3 名とした。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断は、IgG4 関連疾患包括診断基準 (2011) (Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 22: 21-30, 2012.) で確定診断であること、

およびシェーグレン症候群は、アメリカ・ヨーロッパシェーグレン症候群改訂診断基準 (Vitali C, et al. Ann Rheum Dis. 61: 554-558, 2002.) に基づき、行われた。IgG4 関連疾患、シェーグレン症候群の未治療時の血清、健常人の血清を、3D-Gene miRNA Oligo chips® (Toray Industries, Tokyo, Japan) を使用し、① 健常人、シェーグレン症候群に比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎で有意に高発現している microRNA を抽出した。② 次に IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 3 名のステロイド治療前後の血清を用いて、有意な変化を示した microRNA を抽出した。

(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、実施した。

C. 研究結果

患者背景であるが、IgG4 関連涙腺唾液腺炎症例の性差 (男:女) は 1.3:1、平均年齢は 58.1 ± 15.2 歳 (S. D.) であった。一方、シェーグレン症候群症例は全例女性で、平均年齢は 56.3 ± 13.6 歳であった。健常人は全例男性で、 28.0 ± 2.6 歳であつ

た。血清 IgG4 濃度は IgG4 関連涙腺唾液腺炎は 1063±382 mg/dL、シェーグレン症候群は 48±18 mg/dL、健常人は 41±32 mg/dL であった。

疾患特異的な microRNA の抽出に関して、健常人と比較した場合、IgG4 関連涙腺唾液腺炎では、17 個の microRNA が抽出された。一方、シェーグレン症候群では 15 個の microRNA が抽出された。これらの中で互いに重複して抽出されたものは存在しなかった。IgG4 関連涙腺唾液腺炎で抽出された 17 個の microRNA の中で、ステロイド治療後に有意に発現が低下した microRNA は、miR-6501-3p、miR-6750-5p、miR-320c の 3 つであった。

D. 考察

microRNA は、転写後レベルで複数の標的遺伝子の発現を調節し、細胞および発生の様々なプロセスに関与するとされる非コード RNA 小分子である (Tili E, et al. Nat Clin Pract Rheumatol. 4: 534-541, 2008.)。近年、血清、血漿中に存在する microRNA 解析の手法が開発され、癌や神経疾患領域の研究において実用化されつつある (Konishi H, et al. Br J Cancer. 106: 740-747, 2012.)。microRNA が免疫応答を多彩に修飾することも判明し、治療標的になり得ることが予想されている (Kroesen BJ, et al. Immunology. 144: 1-10, 2015.)。

自己免疫性腺炎における疾患特異性 microRNA の解析では、miR-150-5p が着目されている。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎でも miR-150-5p が高発現であったが、有意差はつかなかった (Hamada S, et al. Digestion. 91: 263-271, 2015.)。本検討では、3 つの microRNA が疾患特異的、かつ活動性を反映するマーカーとして抽出された。miR-6501-3p、miR-6750-5p に関しては、既報がないため、それ自体の機能解析については今後の課題である。miR-320c は、線維化との関連が指摘されている。ADAMTS5 発現低下を介し、TGF β シグナルを入れ、線維化を進める可能性がある (Ukai T, et al. J Orthop Res. 30: 1915-1922, 2012.)。今後、症例数を増や

し、検討を継続していく予定である。

E. 結論

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の患者血清中では、miR-320c、miR-6501-3p、miR-6750-5p が、健常人に比較し有意に高発現していることが明らかになった。これらの microRNA 濃度はステロイド治療後に低下した。これらの 3 つの microRNA は、IgG4 関連疾患における新しい血清バイオマーカーになり得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. 山本元久, 矢島秀教, 清水悠以, 鈴木知佐子, 苗代康可, 高橋裕樹. IgG4 関連疾患症例血清中のマイクロ RNA の網羅的解析. 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 神戸国際会議場 2015. 10. 23

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