

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

平成 28 年度 分担研究報告書

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における臨床像の解析

研究分担者 氏名 高橋 裕樹 所属施設 札幌医科大学 役職 准教授
研究協力者 氏名 山本 元久 所属施設 札幌医科大学 役職 講師

研究要旨：IgG4 関連疾患症例登録システム SMART レジストリー-2016 より、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の臨床像を明らかにした。性差はほぼ同等で、平均年齢は 65.6 歳、他臓器病変は約 6 割の症例で認められた。合併する三大病変は膵、後腹膜腔、腎病変であった。寛解導入のためのステロイド治療反応性は非常に良好であるが、ステロイド休薬率は低く、多くの症例で維持療法が継続されていた。本疾患では再燃率が高く、再燃を繰り返す場合、免疫抑制剤が併用される症例もあった。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患の疾患概念が確立し、約 10 年が経過しようとしている。疾患の認知度が上がり、更に指定難病に認定され、通常診療の中で遭遇する機会が増えてきている。しかし単施設ではそれほど症例が多くなく、まとまった臨床像がなかなか見えないのが現状である。そこで札幌医科大学で構築した IgG4 関連疾患症例登録システム (SMART レジストリー) を用いて、その臨床像を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

現在、SMART レジストリーに登録されている IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 192 名の臨床像、治療内容を解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言 (2013 年フォルタレザ改訂) 及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」(平成 26 年 12 月 22 日) を遵守し、適切に実施された。また本研究は既に札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得ている。

C . 研究結果

192 名の内訳は、男性 102 名、女性 90 名、性差はほぼ同等であった。現在の平均年齢は 65.6 歳であり、60 歳以上が全体の

約 3/4 を占めた。発症時年齢分布は 50 歳代から 70 歳代に多かったが、若年発症例も認められた。涙腺・唾液腺炎からみた場合の他臓器病変合併率は約 6 割であった。全身の様々な臓器に病変を認めたが、膵、後腹膜、腎が特に多かった。寛解導入療法として、グルココルチコイド (GC) が使用され、その治療反応性は非常に良好であった。しかし GC 休薬寛解率は 4.7% しかなく、更に再燃率も高かった。8% の症例で経口免疫抑制剤、生物学的製剤 (リツキシマブやアバタセプト) が使用されていた。

D . 考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を有する IgG4 関連疾患は 60 歳以上の高齢者に発症することが多く、涙腺・唾液腺炎以外の IgG4 関連疾患に比べ、女性例が多く、性比はほぼ同等であることが明らかになった。また、合併する腺外病変は約 6 割にみられ、膵臓、後腹膜、腎が三大病変であった。ただし、ここ 1, 2 年の登録例では腺外病変合併率が上昇しており、画像診断を含む検索の精度が向上していることが推測された。

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎は、身体所見や容貌変化から診断の契機となることが多く、また高 IgG4 血症を示すことから、包括診断基準、ないしは IgG4 関連ミクリツ病の診断基準を使用すれば、典型例の診断は困難ではないと考えられる。ただし、

若年発症例の存在も少なからず認識すべきであると考えられた。また、従来、報告されていた以上に涙腺・唾液腺以外の病変の存在を念頭に置いて全身を精査する必要があることが示唆された。

今後は GC 主体の現在の治療法を検証し治療方針のエビデンスレベルを上げていく必要があると思われた。また、再燃例で使用されている免疫抑制薬などの治療効果に関する情報は、GC に依存しない治療法の可能性を示唆するかもしれない。また、休薬できる症例と維持療法が必要な群との差異が個々の疾患特性なのか（予測因子）使用した薬剤や介入時期などの治療に左右されるのかを、さらに症例数を増やして検討を予定したい。

E . 結論

IgG4 関連疾患症例登録システム (SMART レジストリー 2016) より、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の性差はほぼ同等、平均年齢は 65.6 歳、臍、後腹膜、腎を三大病変として他臓器病変は約 6 割の症例で認められた。寛解導入のためのステロイド治療反応性は非常に良好であるが、ステロイド休薬率は低く、多くの症例で維持療法が継続されていた。今後も同解析を継続するとともに、治療面を含めた臨床的疑問の解決に取り組んでいく必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, Himi T. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*.44 (1): 7-17, 2017.

Yamamoto M, Takahashi H. IgG4-related disease in organs other than the hepato-biliary-pancreatic system. *Semin Liver Dis*.36 (3): 274-282, 2016.

Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui

S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*.18 (1): 273, 2016.

Yamamoto M, Takahashi H, Takano K, Shimizu Y, Sakurai N, Suzuki C, Naishiro Y, Yajima H, Awakawa T, Himi T, Nakase H. Efficacy of abatacept for IgG4-related disease over eight months. *Ann Rheum Dis*.75 (8): 1576-1578, 2016.

Takano K, Nomura K, Abe A, Kamekura R, Yamamoto M, Ichimiya S, Takahashi H, Himi T. Clinicopathological analysis of salivary gland tissue from patients with IgG4-related disease. *Acta Otolaryngol*.136 (7): 717-721, 2016.

Shimizu Y, Yamamoto M, Yajima H, Suzuki C, Naishiro Y, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Role of interleukin-32 in the mechanism of chronic inflammation in IgG4-related disease and as a predictive biomarker for drug-free remission. *Mod Rheumatol*.26 (3): 391-397, 2016.

2. 学会発表

Yamamoto M, Takahashi H. Clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: results from the SMART registry. 3rd International Symposium on IgG4-related disease & fibrosis. Maui, Hawaii, USA.2017.2.18.

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Nomura H, Takahashi H, Kawano M, Kawa S. Baseline clinical and laboratory

features of IgG4-related disease:
retrospective Japanese multicenter
study of 334 cases. 3rd International
Symposium on IgG4-related disease &
fibrosis. Maui, Hawaii, USA.
2017.2.18.

Takahashi H. IgG4-related
dacryoadenitis and sialadenitis. 第
25 回日本シェーグレン症候群学会総会
東京, 2016.9.9.

山本元久、櫻井のどか、鈴木知佐子、高
橋裕樹. IgG4 関連疾患の病態における
IL-32 の意義. 第 44 回日本臨床免疫学
会総会. 東京, 2016.9.8.

山本元久、櫻井のどか、鈴木知佐子、高
橋裕樹. 特異的 IgE 抗体の有無からみ
た IgG4 関連疾患の臨床的特徴と病態.
第 20 回北海道アレルギー研究会. 札幌
2016.6.25.

Yamamoto M、 Shimizu Y、 Yajima H、
Sakurai N、 Suzuki C、 Naishiro Y、
Takahashi H. Analysis of clinical
features and pathogenesis of
IgG4-related disease from the
perspective of presence or absence of
specific IgE antibodies. 第 65 回日本
アレルギー学会学術集会. 東京、
2016.6.17.

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