

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

総合研究報告書 (分担研究)

IgG4 関連疾患患者 334 例の臨床像の解析

研究分担者	氏名	川野充弘	所属施設	金沢大学附属病院	役職	講師
研究分担者	氏名	高橋裕樹	所属施設	札幌医科大学医学部	役職	准教授
研究分担者	氏名	松井祥子	所属施設	富山大学	役職	教授
研究分担者	氏名	川 茂幸	所属施設	信州大学	役職	教授
研究協力者	氏名	山田和徳	所属施設	金沢大学附属病院	役職	特任准教授
研究協力者	氏名	山本元久	所属施設	札幌医科大学医学部	役職	講師
研究協力者	氏名	佐伯敬子	所属施設	長岡赤十字病院	役職	部長
研究協力者	氏名	水島伊知郎	所属施設	金沢大学附属病院	役職	特任助教

研究要旨：多施設共同研究により、IgG4 関連疾患患者の臨床的特徴を解析することを本研究の目的とする。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、1996 年から 2015 年に診断された IgG4 関連疾患患者 334 例。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。

男性 61.4%と男性優位で、診断時平均年齢は 63.8 ± 11.5 歳であった。糖尿病および悪性腫瘍はそれぞれ、34.4%、17.1%に合併した。平均血清 IgG、IgG4 は各々 2403 ± 1204 、 755 ± 642 mg/dL と高値であり、95.5%の症例で IgG4 が高値であった。平均血清 CRP は 0.42mg/dL で、90.2%の症例で 1 mg/dL であった。血清 C3 値の低下は 34.7%で認められた。腎、膵臓、肺の 3 臓器が低補体血症に影響を与える独立した因子であった。副腎皮質ステロイド治療は、78.8%で施行された。プレドニゾロンの平均初期量および維持量は、それぞれ 30.5 mg/日、4.1 mg/日であった。副腎皮質ステロイドは全例で効果を認め、再燃は 21.3%で認められた。

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。

A . 研究目的

多施設共同研究により、多数例の IgG4 関連疾患患者を対象とし、臨床的特徴を解析することを本研究の目的とする。

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、1996 年から 2015 年に診断された IgG4 関連疾患患者 334 例。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。

IgG4 関連疾患の診断は、IgG4 関連疾患

の包括診断基準または臓器特異的診断基準を用い、最終的な判断は各施設の IgG4 関連疾患の診療に習熟した医師が行った。

統計学的解析は、SPSS software (version 22)を用い、chi-square test or Mann-Whitney U test を施行した。低補体血症の解析において、logistic regression analysis を行った。

(倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理
研究の実施においては患者氏名を研究症
例番号により匿名化し、患者個人情報の機
密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順
本研究は通常の保険診療において得られ
るカルテ情報による既存資料を用いた後
方視的調査であるため、必ずしも文書によ
る同意が必要ではない。そのため研究概要
をウェブサイト上で公開し、不参加の申し
出を受け付け参加・不参加の自由をはかつ
た。

C. 研究結果

1) 患者背景

男性 205 例、女性 129 例(男性 61.4%)
診断時平均年齢は 63.8 ± 11.5 歳 (25-91
歳)であった。平均観察期間は 4.2 年であ
った。糖尿病は 34.4%に合併し、自己免疫
性膵炎を有する患者は有しない患者と比
較して有意に糖尿病罹患率が高かった
(46.2% vs. 30.0%, $p=0.005$)。

2) 罹患臓器

平均罹患臓器は、3.2(1-11)であった。
頻度の高い罹患臓器は、唾液腺 (72.7%)
涙腺 (57.1%)、リンパ節 (56.5%)、膵臓
(25.5%)、後腹膜/大動脈周囲 (24.9%)
腎臓 (23.7%)、肺 (23.4%) であった。単
一臓器病変は、11.4%で認められた。男性
に多い罹患臓器は、後腹膜/大動脈周囲、
肺、腎臓(であり、女性に多い罹患臓器は
涙腺であった。

3) 血液検査所見

平均血清 IgG、IgG4 は各々 2403 ± 1204 、
 755 ± 642 mg/dL と高値であり、95.5%の症
例で IgG4 が高値であった。平均血清 IgE
は、 611 ± 1198 IU/mL であり、51.1%の症

例で上昇していた。血清 CRP の平均値およ
び中央値はそれぞれ 0.42、0.10 mg/dL、
であり、90.2%の症例で 1 mg/dL であった。

血清 C3 および C4 値の低下は、それぞれ
34.7%、33.7%の患者で認められた。腎、膵
臓、肺の各病変を有する患者は有しない患
者と比較して、有意に低 C3 血症を認めた
(腎臓: 55.4% vs. 27.8%, $p<0.000$ 、膵臓:
46.8% vs. 30.3%, $p=0.009$ 、肺: 47.2% vs.
30.7%, $p=0.015$)。

我々は、低補体血症(低 C3 血症)に影
響を与える独立した因子について、多変量
解析を行った。その結果、腎臓、膵臓、肺
は低補体血症に影響する独立した因子で
あった(オッズ比 腎臓: 2.602, 膵臓:
1.844、肺: 1.830)。

次に、血清 IgG4 および IgG4 以外のサブ
クラス (IgG1、IgG2、IgG3) と血清 C3 値
の関連について検討した。その結果、全患
者での解析において、血清 C3 値は血清
IgG4 値および IgG4 以外の IgG サブクラス
(IgG-IgG4) とともに逆相関を示した。一方
で、腎病変を有する患者のみで解析したと
ころ、血清 C3 値は、IgG4 とは相関せず、
IgG4 以外の IgG サブクラスと逆相関した。
この結果から、IgG4 は少なくとも腎病変
においては、C3 の沈着に関与していない
ことが示された。

4) 診断方法

IgG4 関連疾患の診断において、CT (全
体) および造影 CT はそれぞれ、99.4%、
93.1%の症例で施行された。MRI、PET、Ga
シンチグラフィはそれぞれ、30.2%、
45.5%、35.1%で施行された。

頻度の高い生検臓器は、唾液腺 (49.0%)、
腎臓 (37.5%)、涙腺 (35.1%)、肺 (33.8%)、
膵臓 (12.8%)、後腹膜/大動脈周囲 (1.2%)

であった。

5) 治療

副腎皮質ステロイド治療は、314 例中 245 例 (78.8%) で施行された。プレドニゾロンの平均初期量および維持量は、それぞれ 30.5 mg/日、4.1 mg/日であった。副腎皮質ステロイドは全例で効果を認めた。再燃は、314 例中 67 例 (21.3%) で認められた。再燃した 67 例中 23 例 (34.3%) において、再燃時にはステロイドを投与されていないであった。初回の再燃時の平均プレドニゾロン投与量は、7.1 mg/日であった。

6) 悪性腫瘍

悪性腫瘍は、334 例中 57 例 (17.1%) で認められた。2 例および 6 例でそれぞれ、3 および 2 種類の悪性腫瘍を認め、合計で 67 の悪性腫瘍が認められた。

悪性腫瘍と IgG4 関連疾患の診断時期について検討した結果、31 例の悪性腫瘍は IgG4 関連疾患診断前に認めた (平均 6.1 年前)。また、36 例の悪性腫瘍は IgG4 関連疾患の診断と同時にまたは診断後に発見された (平均 2.7 年後)。

D. 考察

本研究は、IgG4 関連疾患の臨床像を明らかにするための多施設共同後ろ向き研究である。本研究の特徴として、IgG4 関連疾患の診療に習熟した施設で行った研究である点と、リウマチ・膠原病内科、消化器内科、腎臓内科、呼吸器内科の様々な専門医で行った研究である点である。

本研究の結果は以下のように要約される。1) 血清 IgG4 値の上昇は、95% の患者でみられた。2) 血清 CRP の平均値および中央値はそれぞれ 0.42、0.10 mg/dL、であり、90.2% の症例で 1 mg/dL であった。

3) 低 C3 血症を示す患者は、34.7% であり、その頻度は罹患臓器によって異なった。低補体血症に影響する独立した因子は、腎臓、膵臓、肺病変であった。4) 腎病変を有する患者においては、血清 C3 値は血清 IgG4 値とは相関せず、IgG4 以外の IgG サブクラスと逆相関した。5) 主要な罹患臓器は、唾液腺、涙腺、リンパ節、膵臓、後腹膜/大動脈周囲、腎臓、肺であった。6) 糖尿病および悪性腫瘍の合併頻度は、それぞれ 34.0%、17.1% であった。

過去に報告された比較的大規模なコホート研究において、罹患臓器の頻度に大きな違いが認められる。Wallace らの報告では、生検を施行された症例のみ解析されている。この方法においては、膵病変など生検が困難な臓器の罹患率が比較的低くなる。Inoue らの報告では、病理学的に評価された症例と自己免疫性膵炎の診断基準を満たす症例を評価した。その結果、自己免疫性膵炎の頻度が 61% と高く、後腹膜や大動脈周囲病変は 4% と低かった。一方、本研究においては、自己免疫性膵炎以外にも臓器特異的診断基準を満たした症例に関しては、エントリーされている。すなわち、我々の研究では日常診療で遭遇する患者群に比較的近いと考えられた。

本研究においては、95% の症例において血清 IgG4 レベルの上昇が認められた。本邦から報告された Inoue らの報告や中国からの報告においても、それぞれ 88%、97.5% の患者で血清 IgG4 値の上昇を認めた。一方、Wallace らの報告では血清 IgG4 高値は 51% であった。本研究では、白人は 76% であり、アジア人は 8.8% であった。このように人種の違いが原因の 1 つと考えられた。他の重要な要因としては、単一臓器病変患者の比率が挙げられる。我々の

研究においては、単一臓器病変患者は11%であるが、Wallaceらの報告では、38%と高かった。人種や患者背景の違いが、血清IgG4値の相違に影響していると考えられた。

本研究において、血清CRP値の中央値は、0.1 mg/dLであり、90.2%の症例で血清CRP値は1.0 mg/dL以下であった。この結果から、IgG4関連疾患では血清CRPは正常範囲か軽度上昇に留まると考えられた。Multicentric Castleman disease、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症などの血清IgG4高値でかつIgG4関連疾患と類似した組織を示す疾患が知られている。しかしながら、これらの疾患では一般的には、血清CRP高値である。従って、血清CRP値はIgG4関連疾患とこれらの疾患の鑑別に有用なマーカーの1つであると考えられた。

低補体血症は、IgG4関連疾患(特にIgG4関連腎臓病)における重要な血清マーカーのひとつである。IgG4関連疾患では、30%、IgG4関連腎臓病においては50%の患者で低補体血症が認められる。我々の検討では、低C3およびC4血症を示す症例が33-34%で認められた。この結果は、過去の報告と矛盾しない結果であった。

興味深いことに、腎病変を有する症例においては、血清C3値は血清IgG4値とは相関せず、IgG4以外のIgサブクラス(IgG1、IgG2およびIgG3の総和)と逆相関した。IgG4は補体結合能を有しない。既報では、IgG4だけでなくIgG1も腎の尿細管基底膜に沈着していたことが報告された。我々の結果は、これらの研究を指示する結果と考えられた。我々の知る限り、IgG4関連腎臓病においてIgG4以外のIgサブクラスが低補体に関与していることを示した初めての報告である。

多臓器病変を呈するIgG4関連疾患の臨床像を正確に評価することは、様々なバイ

アスの影響で難しいと考えられる。我々は様々な分野の専門家による多施設共同研究を行うことで、現時点で最大規模のコホート研究を行い、IgG4関連疾患の臨床像を明らかにした。今後、国際的なIgG4関連疾患分類基準を用いたより大規模なコホート研究を行うことで、さらにIgG4関連疾患の臨床像が明らかになると考えられる。

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. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 水島伊知郎, 松井祥子, 高橋裕樹, 山岸正和, 川野充弘, 川茂幸. IgG4関連疾患333例の臨床像の検討. 第113回日本内科学会総会・講演会 Apr.15-17,2016(東京)

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