

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 29 年度）

IgG4 関連疾患患者における低補体血症の臨床的特徴の解析

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	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 関連疾患患者における低補体血症の臨床的特徴を解析することを本研究の目的とする。対象は、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。低補体血症の臓器別頻度、血清 IgG4 および IgG4 以外の IgG サブクラス（IgG-IgG4: non-IgG4 IgG）について後ろ向きに解析した。

血清 C3 および C4 値の低下は、それぞれ 34.7%、33.7%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。ロジスティック回帰分析の結果、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。

血清 IgG4 または non-IgG4 IgG が低補体血症と関連しているか検討した結果、対象患者全体で解析したところ、血清 C3 値は有意に血清 IgG4 および non-IgG4 IgG と逆相関した。この結果から、低 C3 血症は、血清 IgG4 および non-IgG4 IgG 値高値の患者で起こりやすいと考えられた。一方、腎病変を有する患者のみで解析した結果、低 C3 血症は non-IgG4 IgG のみと逆相関した。すなわち、IgG4 は腎組織における C3 沈着に影響を与えていないと推定された。

本研究により IgG4 関連疾患で認められる低補体血症の臨床的特徴が明らかとなった。

共同研究者

野村英樹（金沢大学附属病院）
原 怜史（金沢大学附属病院）
藤澤雄平（金沢大学附属病院）

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、IgG4 関連疾患患者で見られる低補体血症の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

対象は、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。低補体血症の臓器別頻度、血清 IgG4 および IgG4 以外の IgG サブクラス（IgG-IgG4: non-IgG4 IgG）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。また、血清 IgG4 および non-IgG4 IgG の関連について、相関分析を行った。有意差は $p < 0.05$ と規定した。

(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う。

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う。個人情報の厳重な管理を行うために、すべての資料(診療情報等)から個人識別情報を除去して符号化(連結可能匿名化)を行い、匿名化後に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科に収集し解析を行う。匿名化符号と個人識別情報との対応表や、匿名化された診療情報はネットワークから切り離されたコンピュータの内蔵ハードディスクドライブに保存し情報管理課が厳重に管理する。必要な場合の対応表の閲覧は、個人情報管理者のもとでのみ可能である。このように個人情報を厳重に管理し、漏洩することのないようにその保護については万全を期する。

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・不参加の自由語るものとする。

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。

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。

3) 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。

4) 低補体血症

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、ロジスティック回帰分析を行った。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(腎臓: オッズ比 2.60, 95% CI 1.47-4.59, $p = 0.001$ 、膵臓: オッズ比 1.84, 95% CI 1.04-3.26, 肺: オッズ比 1.83, 95% CI 1.04-3.21)。

C3 50 mg/dL 未満で規定される重篤な低補体血症は、10.1%で認められた。ロジスティック回帰分析の結果、腎臓、肺、糖尿病が重篤な低補体血症に与える独立した因子であった。

5) 低補体血症と IgG4 または non-IgG4 IgG の関係

我々は、血清 IgG4 または non-IgG4 IgG が低補体血症と関連しているか検討した。対象患者全体で解析した結果、血清 C3 値は有意に血清 IgG4 および non-IgG4 IgG と逆相関した (Pearson's product-moment correlation

coefficient -0.298 , $p < 0.001$ and -0.352 , $p < 0.001$, respectively)。この結果から、低 C3 血症は、血清 IgG4 および non-IgG4 IgG 値高値の患者で起こりやすいと考えられる。一方、腎病変を有する患者のみで解析した結果、低 C3 血症は non-IgG4 IgG のみと逆相関した。すなわち、IgG4 は腎組織における C3 沈着に影響を与えていないと推定された。

D. 考察

本研究は、IgG4 関連疾患における低補体血症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。

本研究は以下のように要約される。1) 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、低 C3 血症の頻度は罹患臓器によって異なった。2) 低補体血症に影響する独立した因子は、腎臓、脾臓、肺病変であった。3) 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 (non-IgG4 IgG) と逆相関した。

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たと報告されている。本研究では、低 C3 および C4 血症を示す症例が 34%前後で認められた。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 IgG 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ため、IgG4 は腎組織に

おける C3 沈着に関与していない可能性が推測された。既報においては、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、これらの研究を支持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 IgG 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。

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 関連疾患の低補体血症の病態が明らかになることが期待される。

E. 結論

本研究により IgG4 関連疾患で認められる低補体血症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

Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. Arthritis Res Ther. 2017 Dec 1;19(1):262.

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