

IgG4 関連疾患の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授
研究協力者 吉藤 元 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 病院講師
白柏 魅怜 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 研究生

研究要旨： IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の各臓器病変に性差があるとの報告が近年なされている。研究班に属する 12 の施設の共同研究により 166 例を集積し、IgG4 関連疾患の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連について後方視的に解析した。男性比率が多かった臓器として甲状腺、後腹膜、大動脈等を、女性比率が多かった臓器として涙腺、肺、顎下腺等を認めた。アレルギー性疾患は 60 例（36%）に認められ、女性に多く、合併率が多かった臓器として甲状腺、顎下腺、涙腺等を認めた。悪性腫瘍は 23 例（14%）に認められ、合併率が多かった臓器として、大動脈、前立腺、後腹膜等を認めた。すなわち、頭頸部病変は、女性・アレルギー性疾患合併例に多く、腹部・後腹膜病変は、男性・悪性腫瘍合併例に多い傾向を認めた。

共同研究者

千葉 勉、児玉 裕三（京都大学；調査時）
山本 元久、高橋 弘樹（札幌医科大学）
内田 一茂、岡崎 和一（関西医科大学）
伊藤 哲哉、川 茂幸（信州大学）
山田 和徳、川野 充弘（金沢大学）
田中 良哉、平田 信太郎（産業医科大学；調査時）
森山 雅文、中村 誠司（九州大学）
神澤 輝美（都立駒込病院）
松井 祥子（富山大学）
坪井 洋人、住田 孝之（筑波大学）
柴田 元子、後藤 浩（東京医科大学）
佐藤 康晴、吉野 正（岡山大学）

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の各臓器病変に性差があるとの報告がなされている（Wang, *Rheumatology*, 2018）。また、IgG4 関連疾患自体のアレルギー・悪性腫瘍との関連については議論がなされている。研究分担者らは、これまで、研究班に属する施設の共同研究により、ステロイド

治療実態を解析してきた（Shirakashi: *Sci Rep.* 2018）が、今回、IgG4-RD の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連をサブ解析により検討した。

B. 研究方法

研究班に属する 12 の施設において IgG4-RD 確定診断のある 166 例を集積し、発症年齢、性別、罹患臓器の別、アレルギーの合併と種類、悪性腫瘍の合併と種類、血清 IgG4 値などの臨床情報を、診療録を用いて後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

観察研究について、各施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

まず 166 例全体の臨床プロフィールを記す。男性 65%、女性 35%であった。平均発症年齢は 61.2 歳で、男性 62.7 歳、女性 58.4 歳と、男性が高かった。罹患臓器は、顎下腺（86 例）、膵（77 例）、涙腺（72 例）、リンパ節（63 例）、胆管（40 例）の順が多かった。

(1) 各臓器病変から見た女性比率

各臓器別に性差を比較したところ、全体の女性比率 35%よりも多かった臓器として、涙腺(50%)、肺(44%)、顎下腺(43%)、リンパ節(41%)を、女性比率が少なかった臓器として、甲状腺(0%)、後腹膜(17%)、大動脈(19%)、胆管(23%)、眼窩(23%)を認めた(表1)。

表1. 各標的臓器別の女性比率

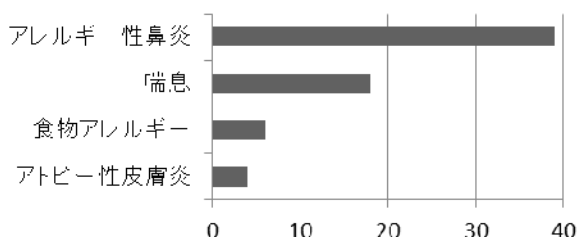
	女性 比率(%)	判定
眼窩	23	L
涙腺	50	H
耳下腺	36	H
顎下腺	43	H
甲状腺	0	L
肺	44	H
脾	31	L
胆管	23	L
腎	40	H
後腹膜	17	L
大動脈	19	L
前立腺	0	L
リンパ節	41	H
全体	35	-

*全体の女性比率 35%よりも高いものを H, 低いものを L とした。

(2) アレルギー性疾患の合併

アレルギー性疾患は 60 例(36%)に認められ、内訳はアレルギー性鼻炎 39 例、喘息 18 例、食物アレルギー 6 例、アトピー性皮膚炎 4 例であった(図1)。

図1. アレルギー性疾患の合併率



アレルギー合併は、男性 30%、女性 48%と、女性で多かった。

各臓器別に比較したところ、全体のアレルギー

合併率 36%よりも多かった臓器として、甲状腺(50%)、顎下腺(47%)、涙腺(40%)を、少なかった臓器として、大動脈(13%)、前立腺(30%)、後腹膜(31%)を認めた(表2)。

表2. 各標的臓器別のアレルギー合併率

	アレルギー 合併率(%)	判定
眼窩	38	H
涙腺	40	H
耳下腺	36	-
顎下腺	47	H
甲状腺	50	H
肺	32	L
脾	32	L
胆管	33	L
腎	36	-
後腹膜	31	L
大動脈	13	L
前立腺	30	L
リンパ節	38	H
全体	36	-

*全体のアレルギー合併率 36%よりも高いものを H, 低いものを L とした。

表3. 各標的臓器別の悪性腫瘍合併率

	悪性腫瘍 比率(%)	判定
眼窩	15	H
涙腺	11	L
耳下腺	18	H
顎下腺	13	L
甲状腺	0	L
肺	8	L
脾	18	H
胆管	15	H
腎	8	L
後腹膜	21	H
大動脈	38	H
前立腺	30	H
リンパ節	13	L
全体	14	-

*全体の悪性腫瘍合併率 14%よりも高いものを H, 低いものを L とした。

(2) 悪性腫瘍の合併

悪性腫瘍は 23 例(14%)に認められ、内訳は大腸 6 例、肺・甲状腺・前立腺・血液が各 2 例、その他 7 例、重複 2 例であった。

悪性腫瘍合併は、男性 14%、女性 14%と、性差がなかった。

各臓器別に比較したところ、全体の悪性腫瘍合併率 14%よりも多かった臓器として、大動脈 (38%)、前立腺 (30%)、後腹膜 (21%) を、少なかった臓器として、甲状腺 (0%)、肺 (8%)、腎 (8%)、涙腺 (11%) を認めた (表 3)。

D. 考察

頭頸部病変は、女性・アレルギー疾患合併例に多く、アレルギーを母地として発生する可能性が示唆された。性差は、アレルギー性疾患自体が女性に多いことと関連すると考えられた。

腹部・後腹膜病変は、男性・悪性腫瘍合併例に多く、悪性腫瘍を母地として発生する可能性が示唆された。悪性腫瘍合併率に性差がなかったため、腹部・後腹膜病変が男性に多い理由は説明できなかった。

E. 結論

頭頸部病変は、女性・アレルギー性疾患合併例に多く、腹部・後腹膜病変は、男性・悪性腫瘍合併例に多い傾向を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M: Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2018; 28(5):838-844.
2. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, Kuwada T, Tomono T, Kuriyama K, Yamazaki H, Morita T, Marui S, Sogabe Y, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi

Y, Sakuma Y, Maruno T, Uza N, Tsuruyama T, Mimori T, Seno H, Chiba T: Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. *Sci Transl Med*. 2018; 10(453):eaaq0997.

3. Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T: Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):10262.
4. Iguchi T, Takaori K, Mii A, Sato Y, Suzuki Y, Yoshifuji H, Seno H, Ogawa O, Omori K, Bessho K, Kondo S, Yoshizaki T, Nakashima H, Saito T, Mimori T, Haga H, Kawano M, Yanagita M: Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol*. 2018; 31(6):890-899.
5. 三森経世: IgG4 関連疾患の病因・病態研究の最前線. 日本医師会雑誌 2018; 147(2):239-243.

2. 学会発表

1. 吉藤 元, 白柏 魅怜, 三森 経世, AMED IgG4 関連疾患の病態解明と新規治療法の確立に関する研究班. IgG4 関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討. IgG4 研究会 (松本), 2018 年 3 月 10 日 (口演)

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