

抗核抗体陽性 IgG4 関連疾患患者の特徴の検討

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 特命教授
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
権 淳英 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 大学院生

研究要旨： IgG4 関連疾患（IgG4-RD）において種々の自己抗体が検出され、臨床的特徴との関連が示唆される。研究分担者らはこれまで、IgG4-RD 患者の 58%に抗核抗体（ANA）を認めることを報告した（Kiyama, BMC Musculoskeletal Dis 2015）。そこで本年度は、ANA 陽性 IgG4-RD 患者の臨床的特徴を検討した。包括診断基準により IgG4-RD と診断された ANA 陽性（40 倍以上）30 例と ANA 陰性 23 例について後方視的に検討した。結果、ANA 陽性群で、血清中の total IgG 濃度と可溶性 IL-2 受容体濃度が有意に高かった。腸管、関節、筋肉、声帯病変は、ANA 陽性例にのみ認められた。ANA が 160 倍以上と高値を示した 9 例中 6 例で、蛍光抗体法以外の特異的自己抗体を認めた。以上より、ANA 陽性 IgG4-RD 例は疾患活動性が高い可能性が示唆され、また IgG4-RD としては非典型的な症状を呈するなどの特徴を認めた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease, IgG4-RD）において、抗アネキシン A11 抗体（Hubers, Gut, 2018）や抗ラミニン 511 抗体（Shiokawa, Sci Transl Med, 2018）が報告され、それぞれ胆管病変および脾病変で検出されるなど、自己抗体と臨床的特徴との関連が示唆される。一方、研究分担者らは IgG4-RD 患者の 58%に抗核抗体（anti-nuclear antibody: ANA, 40 倍以上）を認めることを報告した（Kiyama, BMC Musculoskeletal Dis 2015）。そこで今年度は、ANA 陽性 IgG4-RD 患者の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

京大病院免疫・膠原病内科を受診し、包括診断基準により IgG4-RD と診断された患者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）

観察研究について倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 臨床的特徴の比較

包括診断基準により IgG4-RD と診断された 55 例のうち、cytoplasmic pattern を示した 2 例を除外し、ANA 陽性（40 倍以上）が 30 例、ANA 陰性が 23 例であった。ANA 抗体価別の内訳を図 1 に示す。

発症年齢は、ANA 陽性群で 66.4 歳、ANA 陰性群で 55.6 歳と、陽性群で有意に高かった（ $P = 0.006$ ）。一方、障害臓器数、アレルギー性疾患合併率、悪性腫瘍合併率、再燃率、免疫抑制薬併用率に差を認めなかった。

2. 血清バイオマーカーの比較

図 2 に患者血清中の免疫グロブリン（IgG）濃度を示す。ANA 陽性群で、total IgG 濃度が有意に高く、IgG4 濃度も高値の傾向を示した。血清中の可溶性 IL-2 受容体濃度（図 3）も ANA 陽性群で有意に高値であった。

図 1. ANA 抗体価別の患者数 (人)

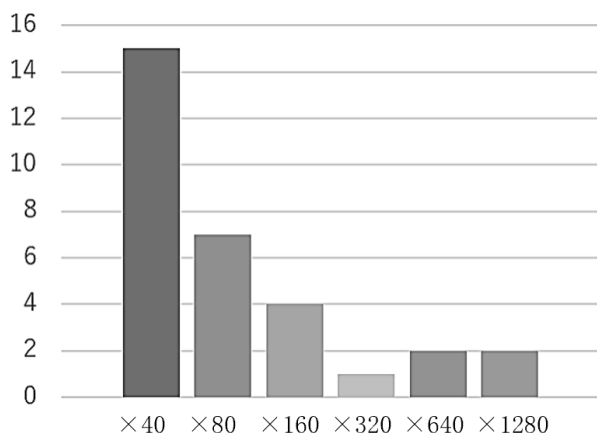
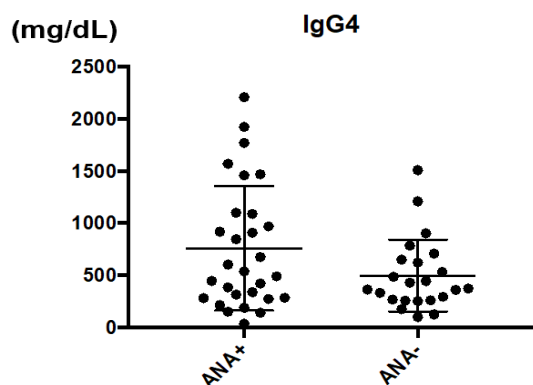
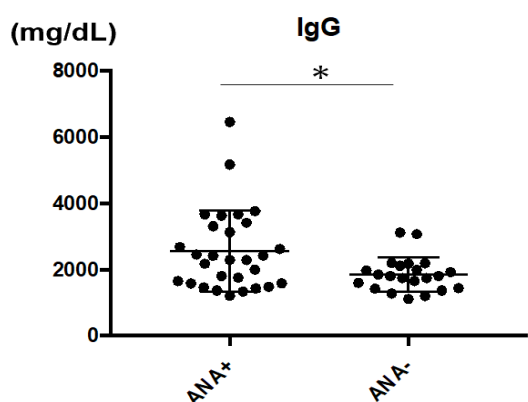


図 2. ANA の有無で層別化した血清 IgG 濃度



*P < 0.05 (Mann-Whitney U)

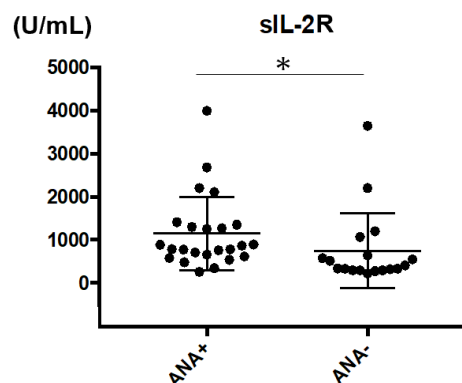
3 . IgG4-RD 罹患臓器の相違点

ANA 陽性例に比較的多い臓器として、耳下腺、肺、膵、胆管、腎、後腹膜、大動脈、リンパ節などが挙げられた。頻度は小さいながら、腸管、関節、筋肉、声帯病変は ANA 陽性例にのみ認められた。

一方、ANA 陰性例に多い臓器は、眼窩腫瘍、

下垂体、皮膚であり、陽性例と陰性例がほぼ同数であったのは、顎下腺、甲状腺、前立腺であった。

図 3. ANA の有無で層別化した血清 sIL-2R 濃度



*P < 0.05 (Mann-Whitney U)

4 . ANA 高値例の臨床的特徴

ANA が 160 倍以上と高値を示した 9 例について検討した。9 例中 6 例で、蛍光抗体法以外の特異的自己抗体を認めた。特に抗 SS-A 抗体、抗 ssDNA 抗体、リウマトイド因子が多かった。また、9 例中 5 例で補体の低下を認めた。

D. 考察

血清 IgG4 値は、IgG4-RD の重要な活動性マーカーであるが、本検討では ANA 陽性群で IgG4 が高い傾向を示した。また、血清中 sIL-2R が IgG4-RD の活動性マーカーとなることが報告されたが (Handa, Mod Rheumatol, 2018) 本検討の結果と合わせると、ANA 陽性群の方が IgG4-RD の活動性が高いことが示唆された。

今回の解析で ANA のカットオフ値を 40 倍とした理由は、ANA 40 倍と低値でも、稀ながら抗 dsDNA 抗体陽性である例を認めるためである (Kang, Clin Rheumatol, 2004)。次に、ANA 力価が特に高い症例に注目して検討したところ、特異的自己抗体を有する症例が多かった。当該例の包括基準による IgG4-RD の診断は確かと考えられることから、これらの症例は、IgG4-RD の臨床的特徴を満たしつつ、シェーグレン症候群、SLE、関節リウマチなどの自己免疫疾患に類似した病

態を合併している可能性が考えられる。そのため、これらの症例において、total IgG が有意に高値を示し、低補体血症が多く、関節、筋肉などの IgG4-RD としては非典型的な症状を呈した可能性が示唆された。

E. 結論

ANA 陽性 IgG4-RD 例は total IgG、sIL-2R が有意に高値であり、疾患活動性が高い可能性が示唆された。また、IgG4-RD としては非典型的な症状を呈するなどの特徴を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chikashi Terao, Masao Ota, Takeshi Iwasaki, Masahiro Shiokawa, Shuji Kawaguchi, Katsutoshi Kuriyama, Takahisa Kawaguchi, Yuzo Kodama, Izumi Yamaguchi, Kazushige Uchida, Koichiro Higasa, Motohisa Yamamoto, Kensuke Kubota, Shujiro Yazumi, Kenji Hirano, Yasufumi Masaki, Hiroyuki Maguchi, Tomoki Origuchi, Shoko Matsui, Takahiro Nakazawa, Hideyuki Shiomi, Terumi Kamisawa, Osamu Hasebe, Eisuke Iwasaki, Kazuo Inui, Yoshiya Tanaka, Koh-ichi Ohshima, Takashi Akamizu, Shigeo Nakamura, Seiji Nakamura, Takako Saeki, Hisanori Umehara, Tooru Shimosegawa, Nobumasa Mizuno, Mitsuhiro Kawano, Atsushi Azumi, Hiroki Takahashi, Tsuneyo Mimori, Yoichiro Kamatani, Kazuichi Okazaki, Tsutomu Chiba, Shigeyuki Kawa, Fumihiko Matsuda, on behalf of the Japanese IgG4-Related Disease Working Consortium: IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide

association study. *Lancet Rheumatol.* 1:e4-22, 2019.

- 2) Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawanami T, Sakai T, Fujita Y, Iwao H, Miki M, Masaki Y, Okazaki T, Ishigaki Y, Kawano M, Yamada K, Matsui S, Saeki T, Kamisawa T, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Yoshiya T, Tsuboi H, Sumida T, Okazaki K, Tanaka M, Chiba T, Mimori T, Umehara H: Impaired expression of innate immunity-related genes in IgG4-related disease (IgG4-RD): A possible mechanism in the pathogenesis of IgG4-RD. *Mod Rheumatol.* 2019 May 22:1-17. [Epub ahead of print]
- 3) Mimori T: IgG4-related disease - a new disease entity developed in the 21st century. *Mod Rheumatol.* 29(2):213, 2019.
- 4) Ai Yaku, Kosaku Murakami, Hiroki Mukoyama, Shinsuke Shibuya, Ran Nakashima, Motomu Hashimoto, Hajime Yoshifuji, Koichiro Ohmura, Hironori Haga, Tsuneyo Mimori: Long QT syndrome caused by adrenal insufficiency secondary to IgG4-related hypophysitis: a case report and review of the literature. *Mod Rheumatol Case Rep.* 3(2):150-159, 2019.

2. 学会発表

- 1) Yoshifuji H, Shirakashi M, 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. Associations between Organ Involvements and Gender, Allergy, and Malignancy in 166 Patients with IgG4-related Disease. 欧州リウマチ学会 (マドリッド). 2019年6月21日

- 2) 吉藤元, 白柏魅怜, 権淳英, 三森経世, ほか. IgG4 関連疾患各臓器病変の性別・アレルギー・悪性腫瘍との関連. 第 12 回 IgG4 研究会 (富山). 2019 年 3 月 9 日
- 3) 権淳英, 吉藤元, 三森経世ほか. 抗核抗体陽性 IgG4 関連疾患患者の臨床的特徴. 第 12 回 IgG4 研究会 (富山), 2019 年 3 月 9 日

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