

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ならびに診療指針の確立を目指す研究
（分担）研究報告書

無治療の IgG4 関連疾患患者における疾患増悪に関する因子に関する研究

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：IgG4 関連疾患、特に IgG4 関連腎臓病でしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。今回我々は、IgG4 関連腎臓病患者 24 例において、各種診断時パラメーターや臨床経過中のそれらの推移を後方視的に解析し、低補体血症に関与する因子を探索した。補体低下群と補体正常群の 2 群間の比較では、前者で有意な血清 IgG 値・IgG-IgG4 値・IgG1 値の上昇を認めた。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清 IgG4 値上昇を認めており、補体低下群では加えて補体価の低下と血清 IgG-IgG4 値の上昇を呈していたが、補体正常群ではそれらはみられなかった。これらの結果を確認するために、多施設共同で収集した IgG4 関連疾患患者 328 症例の臨床データを用いて、低補体血症と関連する診断時パラメーターについて解析したところ、IgG4 関連腎臓病においては血清 IgG-IgG4 値、すなわち IgG4 以外のサブクラスの IgG が低補体血症に独立して関与していた。以上の結果より、IgG4 関連腎臓病において、IgG4 以外の IgG サブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病（以下、IgG4-RKD）において、低補体血症は高頻度に認められる。補体正常群と補体低下群との間で臨床的特徴を比較し、低補体血症に関与する因子を明らかにする。

上記とは別の多施設共同（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）で収集した IgG4 関連疾患患者 328 症例の臨床データを用いて、低補体血症に関連する診断時パラメーターを後ろ向きに探索した。

（倫理面への配慮）

B. 研究方法

2005 年 9 月から 2016 年 12 月までに当院で IgG4-RKD と診断された 24 症例を対象とし、補体低下群と補体正常群の 2 群における診断時パラメーター（年齢、性別、血清 IgG 値、血清 IgG 分画、血清 IgE 値、血清 Cr 値、血清 sIL-2R 値、検尿異常、尿中 β 2MG 値、尿中 NAG 値、他臓器病変数）、また再燃を含めた臨床経過中のそれらの推移について後方視的に解析した。また、

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。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

平均年齢は 67.9 歳、男性 70.8%（17/24）であった。24 例中 11 例におい

て診断時に低補体血症を認めた。補体低下群と補体正常群の2群間で、血清IgG値 (3969 ± 768 vs 2157 ± 598 , $P < 0.001$)、血清IgG-IgG4値 (3034 ± 800 vs 1482 ± 445 , $P < 0.001$)、血清IgG1値 (2042 ± 1025 vs 890 ± 209 , $P = 0.017$)、年齢 (72.5 ± 6.6 vs 64.7 ± 4.0 , $P = 0.046$)、他臓器病変数 (4.0 ± 1.1 vs 2.8 ± 1.1 , $P = 0.032$) に有意差を認めた。その他の項目については有意差を認めなかった。臨床経過中の腎病変再燃時には、補体低下群、補体正常群の両群で血清IgG4値上昇を認めていたが、補体低下群では加えて補体価の低下と血清IgG-IgG4値の上昇を呈している一方、補体正常群ではそれらはみられなかった。

これらの結果を確認するために、多施設共同で収集したIgG4関連疾患患者328症例の臨床データを用いて、低補体血症と関連する診断時パラメーターについてロジスティック回帰分析にて解析したところ、IgG4関連腎臓病においては血清IgG-IgG4値、すなわちIgG4以外のサブクラスのIgGが低補体血症に独立して関与していた。

以上の結果より、IgG4関連腎臓病において、IgG4以外のIgGサブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

D. 考察

IgG4関連疾患、特にIgG4-RKDでしばしば認められる低補体血症のメカニズムについては未だ明らかにされていない。IgG4分子は一般にC1q結合能を欠くとされており、本疾患で血清中、腎病変内で認められる免疫複合体の形成にIgG4分子

は関与していないと考えられていた。一方で、最近ではIgG4関連疾患患者のIgG4分子がC1q結合能を持つことを示唆する報告もみられており、どのIgGサブクラスが補体の活性化、免疫複合体の形成に関与しているのかを明らかにすることは重要な課題と考えられる。

今回我々はIgG4-RKD症例の診断時、また臨床経過中の各種パラメーターを評価し、補体正常群と比較し、補体低下群は血清IgG4値に有意な差を認めないにもかかわらず、IgG4以外のIgGサブクラス分子を示す血清IgG-IgG4値、また血清IgG1値が有意に高値であることを示した。また、臨床経過中の再燃において、補体低下群では低補体血症の増悪、血清IgG4値の上昇に加え血清IgG-IgG4値の上昇も認めていたが、補体正常群では血清IgG4値の上昇を認めるものの、補体価の低下や血清IgG-IgG4値の上昇は認められなかった。

さらに、このIgG4-RKDにおけるIgG4以外のIgGサブクラス分子と低補体血症との有意な関連は、多施設より収集した多数のIgG4関連疾患症例の臨床データを用いたロジスティック回帰分析でも認められ、その関連性が確認された。

以上の結果より、IgG4以外のIgGサブクラス、特にIgG1がIgG4-RKDにおける低補体血症に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4-RKDにおいて、IgG4以外のIgGサブクラスが血清補体価の低下に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujisawa Y, Mizushima I, Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Tsuge S, Hara S, Ito K, Fujii H, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. Mod Rheumatol. 2020 Jan 13:1-8. doi: 10.1080/14397595.2019.1709942. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) Yuhei Fujisawa, Ichiro Mizushima, Shunsuke Tsuge, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease. EULAR 2017. Madrid. Jun 14-17, 2017.

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