

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-令和元年度）

IgG4 関連疾患の再燃因子およびサブカテゴリの検討

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
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）におけるステロイド（GC）治療実態を明らかにするため、多施設共同で IgG4-RD 確定診断 166 例を集積し、GC 使用状況と再燃因子を解析した（Shirakashi, Sci Rep 2018）。2017-2019 年度にかけてサブ解析を行い、(1) 166 例全体のプロフィールとして、男性 65%、女性 35%であり、平均発症年齢は 61.2 歳、152 例（92%）が GC で治療されていた。(2) GC が投与された症例（平均 PSL 0.55mg/kg/day）における GC への反応率は 81%、再燃率は 30%であった。再燃因子として、罹患期間、GC 初期減量速度、GC 初期量が検出された。各標的臓器別の再燃率を解析したところ、リンパ節と眼窩病変で高い傾向にあり、肺、大動脈、前立腺では再燃を認めなかった。(3) アレルギー性疾患の合併は、甲状腺、顎下腺、涙腺等の頭頸部病変症例で多く、悪性腫瘍の合併は、大動脈、前立腺、後腹膜等の腹部臓器病変症例が多かった。(4) 悪性腫瘍合併率は男性 14%、女性 14%と、性差がなかったが、アレルギー性疾患の合併率は男性 30%、女性 48%と、女性が多かった。以上の検討により、IgG4-RD は GC が有効であるが再燃が多いことを示し、臓器別に再燃率の違いがある可能性が示唆された。また、アレルギー性疾患の合併率について臓器病変や性差によって異なることを見出し、IgG4-RD は単一ではなく 2 つ以上のサブカテゴリからなる可能性が推論された。

研究協力者

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-related disease, IgG4-RD）は、ステロイド（glucocorticoid: GC）が有効であるが再燃が多く、GC 副作用も問題と

なる。我々は、これまで IgG4-RD における GC 反応性や再燃に寄与する因子を多施設共同による症例調査により検討してきた（Shirakashi: Sci Rep 2018）が、2017-2019 年度にかけて、そのサブ解析を行った。

B. 研究方法

研究班に属する 12 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

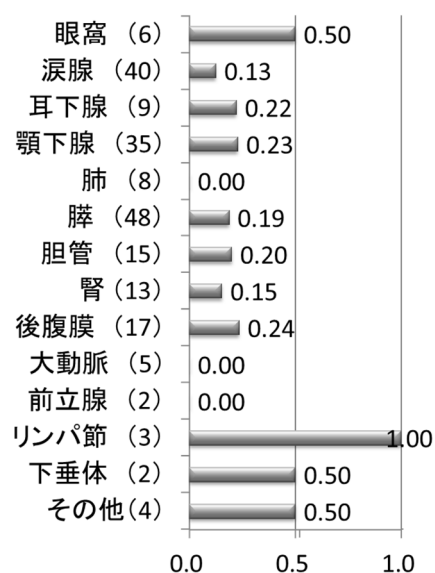
1. 166 例全体のプロフィール

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) の順に多かった。152 例 (92%) が GC で治療され、投与量はプレドニゾロン (PSL) 換算で平均 0.55 mg/kg/day であった。初回調査からの 24 か月間における死亡は 2 例 (1.2%) と少なかった。

2. 再燃率に影響する因子の検討〔2017 年度〕

GC が投与された症例における GC への反応率は 81%、再燃率は 30%であった。重回帰分析により、再燃因子として、罹患期間、GC 初期減量速度、GC 初期量が検出された。サブ解析として、各標的臓器別の GC 投与量を調べたところ、0.55 mg/kg/day 前後で大きな差はなかった。一方、各標的臓器別の再燃率(図 1)を解析したところ、リンパ節と眼窩病変で再燃率が高い傾向にあり、肺、大動脈、前立腺については、再燃を認めなかった。

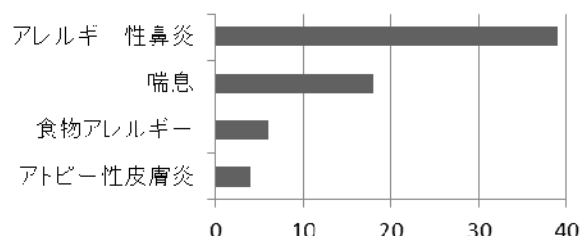
図 1. 各標的臓器別の再燃率



3. アレルギー・悪性腫瘍合併の検討〔2018 年度〕

アレルギー性疾患は 60 例 (36%) に認められた。その内訳を図 2 に示す。罹患臓器として甲状腺、顎下腺、涙腺等の頭頸部病変を持つ症例で、アレルギー性疾患の合併率が多かった。

図 2. アレルギー性疾患の合併率 (%)

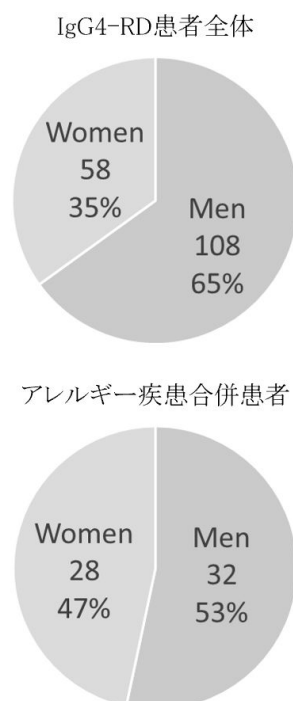


悪性腫瘍は 23 例 (14%) に認められた。大動脈、前立腺、後腹膜等の腹部臓器病変を持つ症例で、悪性腫瘍合併率が多い傾向を認めた。

4. 性差の検討〔2019 年度〕

悪性腫瘍合併率は、男性 14%、女性 14%と、性差がなかった。アレルギー性疾患の合併率は、男性 30%、女性 48%と、女性が多かった。図 3 に示すように、166 例全体では男女比約 2:1 で男が多いが、アレルギー性疾患合併患者に絞ってみると、男女比は約 1:1 と女性の割合が増加した。

図 3. IgG4-RD の性差



D. 考察

IgG4-RD は GC 治療への反応性は良好だが、再燃が多い。再燃因子として、罹患期間、GC 初期減量速度、GC 初期量が抽出された。

各標的臓器別でステロイド投与量に差はなかったが、眼窩、リンパ節病変で再燃率が高い傾向にあった。アレルギー性疾患の合併は、甲状腺、顎下腺、涙腺等の頭頸部病変を有する症例で多く、悪性腫瘍の合併は、大動脈、前立腺、後腹膜等の腹部臓器病変を持つ症例で多いことから、IgG4-RD は単一ではなく 2 つ以上のサブカテゴリからなる可能性が推論された。アレルギー性疾患の合併率が女性で多い理由は不明であるが、一般にアレルギー性疾患の女性比率が高いことが関与している可能性が考えられた。

E. 結論

166 例の後方視的解析により、IgG4-RD は、GC が有効であるが再燃が多いことを確認し、再燃に関与する因子を明らかにした。サブ解析により、アレルギー性疾患の合併率について、臓器病変や性差と関連があることが明らかになった。

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.* Published online: 18 Feb 2019
- 5) 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.* 28(5):838-844, 2018.
- 6) 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*. 10(453):eaq0997, 2018.
- 7) 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*. 8(1):10262, 2018
- 8) 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*. 31(6):890-899, 2018.
- 9) 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 147(2):239-243, 2018.
- 10) Nakayama Y, Yoshifuji H, Mimori T, et al: A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. Published online: Dec 08, 2017.
- 11) Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T: Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol*. 27(3):381-391, 2017.
- 12) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 6(11):e46, 2017.
- ## 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
- 4) 吉藤元, 白柏魅怜, 三森経世, ほか. 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. 第11回 IgG4 研究会(松本). 2018年3月10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