別添３

令和 2-4 年度厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における 2 対以上の腺罹患の臨床的意義に関する研究

研究分担者　川野充弘　金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科　臨床教授
研究協力者　水島伊知郎　金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科　助教

研究要旨：IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）において、2 対以上の涙腺・大唾液腺の罹患は診断的価値の高い本疾患特異的な所見とされているが、同所見の有無による臨床的特徴の差異については明らかにされていない。今回我々は、IgG4-DS 患者における 2 対以上の腺罹患が臨床像に与える影響を明らかにするため、IgG4-DS 症例全体もしくは涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例において、2 対以上の腺罹患の有無により各種診断時パラメーターや臨床経過中の再発について比較した。IgG4-DS 症例全体（n=97）において、2 対以上の罹患あり群（n=44）は、なし群（n=53）と比較し有意に罹患臓器数が多く、血清補体値が低かった。また、血清 IgG 値や IgG4-RD responder index が高値の傾向がみられた。一方で、他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例（n=33）においては、2 対以上の罹患あり群（n=14）となし群（n=19）とで各パラメーターに有意な差異は認めなかった。以上の結果より、IgG4-DS において 2 対以上の腺罹患は、より多くの臓器が罹患することによる高疾患活動性と関連することが示唆された。

Ａ．研究目的

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（以下、IgG4-DS）における 2 対以上の涙腺・大唾液腺の罹患が、本疾患患者の臨床像に与える影響を明らかにする。

Ｂ．研究方法

2004 年 1 月から 2018 年 12 月までに当院で IgG4-DS と診断された 97 症例を対象とし、2 対以上の腺罹患あり群となし群の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 IgE 値、血清補体値、血清 Cr 値、自己抗体、好酸球数、罹患臓器、罹患臓器数、IgG4-RD responder index）、また臨床経過中の再燃の有無について比較した。

罹患臓器数や特定の臓器病変の存在が他のパラメーターに及ぼす影響を除くために、涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例においても、同様に２対以上の腺罹患あり群となし群との比較を行った。

（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

IgG4-DS 患者 97 例の年齢の中央値は 65 歳、男性 61.9%（60/97）であった。44 例に 2 対以上の腺罹患を認めた。2 対以上の罹患あり群（n=44）となし群（n=53）の 2 群間で、罹患臓器数（中央値（四分位範囲）: 3 (2, 5) vs. 2 (1, 4)、P=0.010）、血清 CH50、C3、C4 値（それぞれ 43 (25, 53) vs. 53 (42, 60) U/mL、P=0.003、82 (72, 96) vs. 98 (79, 111) mg/dL、P=0.018、18 (7, 24) vs. 23 (16, 27) mg/dL、P=0.034）に有意差を認めた。また、血清 IgG 値（2,124 (1,763, 3,408) vs. 1,924 (1,498, 2,406) mg/dL、P=0.075）、IgG4-RD responder index（15 (9, 18) vs. 12 (6, 17)、P=0.050）、腎の罹患率（30 vs. 13%、P=0.076）は 2 対以上の腺罹患あり群で高値の傾向であった。

他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例における同様の比較では、2 対以上の腺罹患あり群（n=14）となし群（n=19）との間にはいずれのパラメーターにも有意差を認めなかった。

Ｄ．考察

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（IgG4-DS）において、2 対以上の涙腺・大唾液腺の罹患は診断的価値の高い本疾患特異的な所見とされており、我が国の IgG4 関連ミクリッツ病診断基準や

ACR/EULAR の IgG4 関連疾患分類基準に重要な診断項目として含まれている。しかしながら、同所見の有無による臨床像の差異については明らかにされていない。

今回我々は IgG4-DS 症例の診断時、また臨床経過中の再燃などの各種パラメーターを評価した。2 対以上の腺罹患あり群となし群とを比較したところ、前者は罹患臓器数が有意に多く、また血清補体値が有意に低値であり、全身的な疾患活動性が高いことが示唆された。

一方で、罹患臓器数や特定の臓器病変の存在の影響を除くために他臓器病変のない涙腺・唾液腺病変のみの IgG4-DS 症例 33 例において同様の比較を行ったところ、両群の各種パラメーターには有意な差を認めなかった。このことから、IgG4-DS 全例における 2 群比較で認められた差異は、罹患臓器数や腎などの特定の臓器病変の存在の影響があったのだと考えられる。

以上の結果より、2 対以上の腺罹患を有する IgG4-DS 症例は、より多くの臓器が罹患することにより全身的な疾患活動性が高く、適切な全身スクリーニングにより諸臓器の罹患の有無を評価する必要がある可能性が示唆された。

Ｅ．結論

2 対以上の腺罹患を有する IgG4-DS 症例は、より多くの臓器が罹患することにより全身的な疾患活動性が高い。

Ｆ．研究発表

1．論文発表

1) Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, Kawahara H, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Hara S, Ito K, Fujii H, Kawano M. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. Mod Rheumatol. 2021 Feb 11:1-10. doi: 10.1080/14397595.2021.1878623. Online ahead of print.

2．学会発表

1) Masahiro Konishi, Ichiro Mizushima, Hajime Sanada, Kazuyuki Suzuki, Akari Takeji, Satoshi Hara, Kiyoaki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. EULAR 2019. Madrid. Jun 12-15, 2019.

Ｇ．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