

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10837

研究課題名(和文) IgG4関連ミクリッツ病の眼症状の検討とウイルス検索による原因究明

研究課題名(英文) Analysis of ophthalmic signs and symptoms in IgG4-related Mikulicz disease and investigation of anti-viral antibodies in serum

研究代表者

黒川 徹 (Kurokawa, Toru)

信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師

研究者番号：00324260

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4関連ミクリッツ病・IgG4関連眼疾患の病変の分布、血清ウイルス抗体価について検討した。病変は涙腺が最多であり、腫脹により複視や高眼圧を来す例があった。高度な視力視野障害は、視神経管および脳内の病変で認められた。ステロイドの内服により、病変は縮小し、血清マーカー値も低下した。また、血清ムンプスIgG値が涙腺腫脹例で有意に低かった。加えて対照とは異なり、涙腺腫脹例で年齢とムンプスIgG値に正の相関が、年齢と血清IgG4値に負の相関の傾向が、血清IgG4値とムンプスIgG抗体価との間に弱い負の相関の傾向を認め、ムンプスウイルスに対する生体の反応とIgG4関連眼疾患の関連が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Ophthalmic lesions and serum anti-viral antibodies were investigated in IgG4-related Mikulicz disease and -related ophthalmic disease (IgG4-ROD). Most involved lesion was lacrimal gland and swollen lacrimal glands caused diplopia and elevated intraocular pressure. Optic canal and intracranial lesions caused severe visual loss or visual field defect. Lesions were diminished by oral corticosteroid. Serum anti-mumps IgG in IgG4-ROD patients was significantly lower than that of control. Correlation between age and serum mumps IgG level was seen in IgG4-ROD. Tendencies of negative correlations between age and serum IgG4 level, and between serum IgG4 level and serum mumps IgG level were also seen. This results may suspect immunoreaction against mumps virus in patients of IgG4-ROD is related with onset of IgG4-ROD.

研究分野：眼科学

キーワード：IgG4関連眼疾患

1. 研究開始当初の背景

IgG4 関連疾患は、涙腺・唾液腺の腫脹(ミクリッツ病) 自己免疫性膵炎、後腹膜線維症をはじめとする多彩な全身病変をきたし、血清 IgG のサブクラスである IgG4 高値、多臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする。眼科領域では、ミクリッツ病以外にも外眼筋腫脹、下眼窩神経の腫脹、眼窩腫瘤形成などをきたすが(IgG4 関連眼疾患) 原因はいまだ解明されていない。その一方で IgG4 関連疾患において冒される唾液腺や膵臓は、ムンプスウイルスが原因の流行性耳下腺炎で冒される臓器と共通しており、ぶどう膜炎や視神経炎と同様に何等かのウイルス、例えばムンプスウイルスなどの暴露が関連している可能性がある。加えて、研究者らは、麻疹罹患後に涙腺腫脹を来した例を経験している。また、本疾患はプレドニゾロン(PSL)が著効し、病変が著明に縮小することは知られているが、病変の変化を定量した報告はなされておらず、この疾患の知名度は上がってきているものの、経過などについては不明点も多い。

2. 研究の目的

眼科領域で冒される臓器、およびその頻度についての報告はなされているが、論文数、症例数は限られている。そこで診療記録から、眼科領域のこの疾患の特徴をさらに明らかにする。

また、血清ウイルス抗体価の測定および涙液の PCR 法を行い、ウイルス感染との関連を検討する。

3. 研究の方法

- (1) 症例の内訳(病変臓器の種別、頻度)の検討)
 - CT、MRIから病変臓器を同定し、頻度を検討する。
- (2) 眼科検査
 - ・視力
 - ・眼圧
 - ・涙液分泌能(シルマーテスト)
 - ・眼球運動(眼窩病変による運動障害の有無の確認)
 - ・眼底写真撮影
 - ・顔写真
- (3) 涙液のウイルスPCR
 - 分泌能検査で得られた涙液検体からムンプス、麻疹ウイルスの検索を行う。
- (4) 眼窩画像検査の解析および治療後の経過
 - 涙腺腫脹例について、涙腺面積をコンピュータソフトウェアで測定し、治療前後で比較する。また、PSL 投与量、血清 IgG4、IgG、自己免疫性膵炎の再発のマーカーとされる IC、sIL2-R についても治療前後で比較する。
- (5) 治療辞退例および自己中断例の経過
 - 治療を勧められたにもかかわらず、治療を辞退した例、中断した例の経過について

検討する。

(6) 血清ウイルス抗体価検査

涙腺炎症例の血清のムンプス、麻疹ウイルス抗体価(IgG, IgM)を測定し、対照と比較検討する。また、抗体価と病状の関連を評価する。

4. 研究成果

(1) 症例の内訳(眼窩画像検査より)

計 24 例が対象となった。平均年齢は 61.0 ± 9.9 歳、男性 10 例、女性 14 例であった。24 例 48 眼のうち病変のあった眼、眼窩は 43 眼であり、眼疾患診断基準の確定 11 例 準確定 1 例 疑診 12 例(そのうち全身の包括診断基準では 11 で確診)であった。病変部位は涙腺が最多であった(表)。

病変	例数(重複あり)	眼数(重複あり)	
涙腺	22	42	
眼窩腫瘍	2	3	1例は涙腺腫脹を合併
海绵静脈洞-眼窩先端	1	1	
外眼筋	4	4	涙腺腫脹に合併
眼窩下神経	2	4	涙腺腫脹に合併
下垂体	1		涙腺腫脹も合併

(2) 眼科検査

【視力】下垂体腫瘍例、眼窩先端病変による圧迫性視神経症例で視力、視野障害を認め、前者では両耳側半盲をきたし、後者では視力 0.4 まで低下した。その一方で、涙腺腫脹例、眼窩腫瘍例では、明らかな視力・視野障害を来さなかったが、涙腺腫脹例で網脈絡膜趨壁をきたした例があり、視力は 1.0 と保たれていたものの、見づらさの自覚症状を訴える例があった。治療により、下垂体腫瘍例、圧迫性視神経症とともに視力は改善した。

【眼圧】既に初診に眼圧が 21mmHg 以上あった例があったが、経過観察中に眼圧が上昇する例も存在した。眼圧上昇がみられたのは涙腺腫脹例であったが、治療開始後に眼圧は下降した。涙腺腫脹例では腫脹が高度になると、眼圧上昇を来することが示された。

【涙液分泌能(シルマーテスト)】点眼麻酔を使用し、涙腺腫脹例で施行したが、平均は 8.1 ± 4.9 mm であり、明らかな涙液分泌低下は認められなかった。

【眼球運動障害】涙腺腫脹の約 2 割、および球後腫瘍で複視を訴えた。涙腺や球後病変では視力障害は生じないものの、眼球運動障害をきたすことが示された。治療開始後に複視は消失、改善した。

【眼底写真撮影】IgG4 関連疾患と直接、あるいは間接的に関連があると考えられた眼底異常所見は、下垂体腫瘍からの視交叉圧迫による視神経萎縮、視神経管から海绵静脈洞病変による視神経乳頭腫脹、涙腺の眼球圧迫による網脈絡膜趨壁、糖尿病網膜症であった。血液粘度亢進を示唆する網膜静脈の拡張、ソーセージ様変化をきたすような症例はなかった。IgG4-RD では、糖尿病の合併例が多いため、糖尿病網膜症は間接的に IgG4-RD と関連があると考えられるが、網膜光凝固を

要した例があった。IgG4-ROD では続発性に眼底病変をきたす例があることが示された。

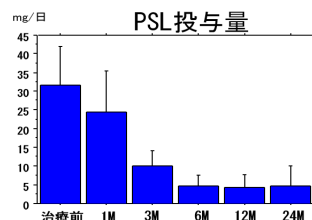
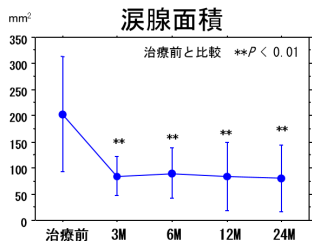
【顔写真の記録】涙腺病変例全例、眼窩腫瘍例で眼瞼腫脹を認めた。デジタルカメラおよび電子カルテの普及により、顔写真撮影およびその保存は、かつてよりも容易となった。MRI などによる画像診断がもっとも病状変化の判定に客観性があるが、頻回に行うことはできないので、顔写真の記録は、病状の変化、治療効果を経時的にみるために有用であった。

(3) 涙液のウイルス PCR

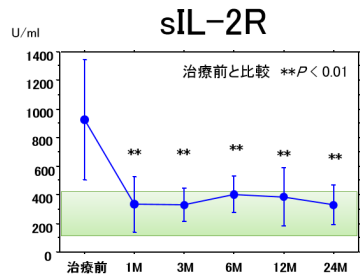
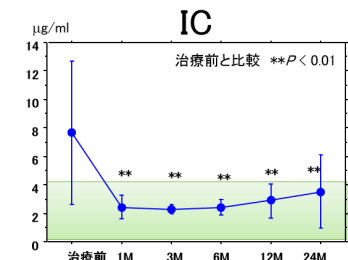
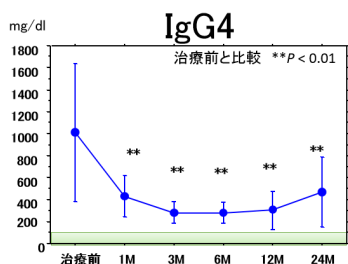
涙腺腫脹例にて外注検査で RT-PCR 法によるムンプスおよび麻疹ウイルス RNA の検出を涙腺腫脹の 4 例で行ったが、全例で陰性であった。研究費用もかかるため、ここで中止した。

(4) 眼窩画像検査の解析および経過

治療開始後早期に涙腺病変は縮小し、低用量の PSL で維持可能であった(グラフ)。



また、IC、sIL2-R などの血清マーカー値も治療後に低下したが、IgG4 値は基準値まで低下しなかった(グラフ、緑の色掛けは基準値)。



しかし、治療により、涙腺腫脹は著明に改善していることから、IgG4 値の基準値までの低下を目標に治療する必要はないと考えられる。

再燃例(眼瞼腫脹、画像上の涙腺腫脹の増悪)は、治療開始後 6 か月に PSL 5mg で維持中の例、および治療を自己中断した例であった。再燃例でも腭病変の再燃のマーカーとされる IC-RF、sIL-2R の上昇はなかった。これらのマーカーが涙腺炎でも再発のマーカーとなりうるか、症例数を増やし今後も検討を要する。

(5) 治療辞退例および自己中断例の経過

涙腺腫脹の症例で治療辞退例があった。理由は、症状が軽度で気にならない、PSL の副作用が心配、などであったが、網脈絡膜趨壁の悪化や眼圧上昇、血清 IgG4 値の上昇、眼窩以外の臓器の病変の出現などがあり、最終的には、PSL 内服による治療に同意した。

治療自己中断例は、涙腺腫脹例と眼窩腫瘍例で、多忙で病院受診が出来なかった、ステロイド内服による脱力感が強い、などが理由であったが、中断により病変の増大がみられた。以上、辞退例では、最終的に PSL が必要になること、初期には涙腺腫脹のみでも、他臓器に病変を来す場合があること、PSL を中断すると、再燃することが示された。ステロイドをしない、あるいは中止する場合は、症状の増悪、再燃のリスクがあることを説明しておく必要があり、また、定期的に血清マーカーを測定する必要がある。

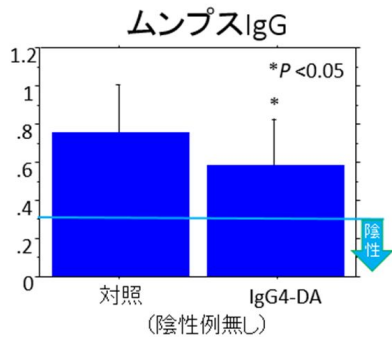
(6) 血清ウイルス抗体価検査

流行性耳下腺炎で冒される唾液腺、腭臓の病変は、それぞれ、84%、42%でみられた(表、IgG4-DA: IgG4-related dacryoadenitis、涙腺腫脹例)。

IgG4-DAIにおける唾液腺・腭病変の有無

	腭病変	
	あり	なし
涙腺病変(全例あり)		
唾液腺病変	あり	8
	なし	0

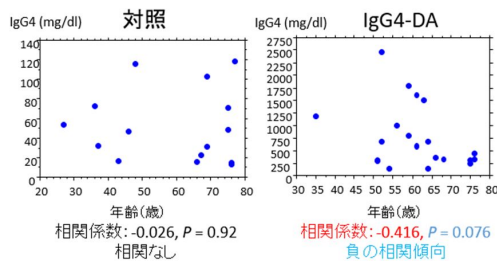
血清のウイルス抗体価の検討では、ムンプス IgG 抗体価が涙腺腫脹例で有意に低かった(グラフ)。



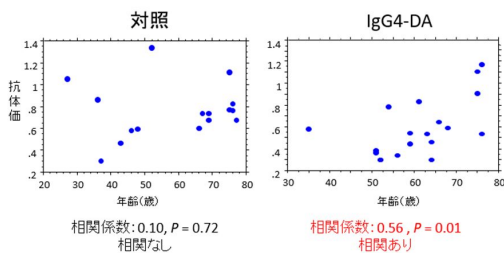
一方、ムンプス IgM、麻疹 IgM・IgG は涙腺腫脹例と対照では差がなかった。

年齢と血清 IgG4 値、年齢とムンプス IgG、血清 IgG4 値とムンプス IgG の相関についての検討では、涙腺腫脹例では、年齢とムンプス IgG 抗体価に正の相関が、年齢と血清 IgG4 値に負の相関の傾向が、血清 IgG4 値とムンプス IgG 抗体価との間に弱い負の相関の傾向を認めた。いずれの項目も対照では相関を認めなかった(グラフ)。

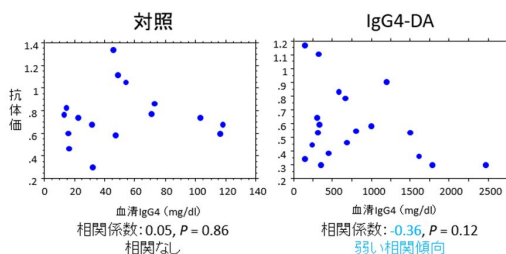
年齢と血清 IgG4 値の相関



年齢とムンプス IgG4 値の相関



血清 IgG4 値とムンプス IgG



なお、麻疹 IgG 抗体価とはいずれの項目も IgG4 関連涙腺炎、対照ともいずれも相関はなかった。以上の結果からは、ムンプスウイルスに対する生体の反応と IgG4 関連涙腺炎の関連が示唆された。この生体の反応は、今後

IgG4 関連ミクリッツ病、IgG4 関連眼疾患の原因究明の一助になる可能性があり、今後さらなる研究、検討を行ってゆく必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

Kurokawa T, 他 6 名中 1 人目

Immunoglobulin G4-related dacryoadenitis presenting as bilateral chorioretinal folds from severely enlarged lacrimal glands. Am J Ophthalmol Case Rep. Mar;9:88-92,2018. doi:10.1016/j.ajoc.2018.01.017. 査読あり

黒川徹 【眼科救急 Q&A】主訴・主要他覚所見ごとの救急疾患の鑑別診断 最近発症の眼球突出患者が受診しました。鑑別すべき疾患と鑑別の方法を教えてください(Q&A 特集) あたらしい眼科 34;48-52, 2017. 査読なし

[学会発表](計 7 件)

黒川徹、他、6 名中 1 人目 IgG4 関連眼疾患の涙腺炎症例におけるムンプスおよび麻疹ウイルス抗体価 第 11 回 IgG4 研究会 2018 年 3 月 10 日 信州大学医学部附属病院大会議室 長野県松本市

黒川徹、他、7 名中 1 人目 IgG4 関連涙腺炎の治療後の経過 第 55 回日本神経眼科学会総会 2017 年 11 月 10 日 パシフィコ横浜 神奈川県横浜市

永井彩加、黒川徹、他 8 名中 7 人目 IgG4 関連疾患における顔写真記録の有用性について 第 58 回視能矯正学会 2017 年 10 月 28 日 仙台国際センター 宮城県仙台市

吉長恒明、黒川徹、他 7 名中 4 人目 腫瘍性の硬膜病変による圧迫性視神経症を呈した IgG4 関連疾患の 67 歳女性例 第 221 回日本神経学会関東甲信越地方会 2017 年 6 月 3 日 砂防会館 東京都

吉長恒明、黒川徹、他 11 名中 2 人目 A case of IgG4-RD leading to compressive optic neuropathy. 第 10 回 IgG4 研究会 2017 年 3 月 18 日 神戸大学医学部附属病院シスメックスホール

黒川徹、他、7 名中 1 人目 IgG4 関連眼疾患診断基準による当科症例の検討 第 120 回日本眼科学会総会 2016 年 4 月 7 日 仙台国際センター 宮城県仙台市

黒川徹、他、7 名中 1 人目 IgG4 関連眼疾患診断基準による当科症例の検討 第 9 回 I g G 4 研究会 2016 年 3 月 19

日 プュアリティまきび 岡山県岡山市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒川 徹 (Kurokawa, Toru)
信州大学・学術研究院医学系(医学部附属病院)・講師
研究者番号：00324260

(2) 研究分担者

村田 敏規 (Murata, Toshinori)
信州大学・学術研究院医学系・教授
研究者番号：50253406

(3) 連携研究者

浜野 英明 (Hamano, Hideaki)
学術研究院医学系(医学部附属病院)・准教授
研究者番号：10447724