

令和 4 年 5 月 31 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09083

研究課題名(和文) 環境及び併存疾患がIgG4関連疾患の発症進展に与える影響

研究課題名(英文) Factors related to elevated serum immunoglobulin G4 (IgG4) levels and development of IgG4-related disease in a Japanese general population

研究代表者

藤井 博 (FUJII, HIROSHI)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：20596895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：IgG4-関連疾患発症要因として環境要素やアレルギー疾患、悪性腫瘍、動脈硬化など併存疾患が発症に関連する可能性が指摘されている。今回我々は一般人口において血清IgG4を測定し、高値症例に対しIgG4-RDの精査を行い、IgG4高値に影響を及ぼす環境因子、併存疾患を解析した。石川県における1201名の平均IgG4値は44mg/dlであり、42名のIgG4高値症例を認めた。男性、高齢、脂質と不飽和脂肪酸の摂取減少、炭水化物の摂取増加がIgG4高値と関連し、男性においてはeGFR-cysC、A1c高値が関連した。IgG4高値症例の内14名で二次検診を行い、1名のみIgG4RD疑い症例を認めた

研究成果の学術的意義や社会的意義

IgG4関連疾患の罹患率は10万人に0.28～1.08人と試算されていた。しかしながら今回の研究では1201名の検討で1名のIgG4RD疑い症例を認めており、実際はもっと頻度の高い疾患であると考えられる。また、脂質と不飽和脂肪酸の摂取減少、炭水化物の摂取増加、HbA1cがIgG4高値が関連することを示した初めての研究であり、動脈硬化との関連について示唆的な結果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the frequency of elevated serum IgG4 level in the general Japanese population and its associated factors. We measured the serum IgG4 in 1,201 residents in Ishikawa prefecture. Logistic regression analysis was used to search for factors related to elevated serum IgG4 levels. The mean serum IgG4 level was 44 mg/dL, and elevated serum IgG4 levels were observed in 42 patients. Logistic regression analyses showed that male sex, older age, and less intake of lipid and polyunsaturated fatty acids and more intake of carbohydrate in daily diet were associated with elevated serum IgG4 levels. Subgroup analyses in men showed that older age, lower estimated glomerular filtration rates based on serum cystatin C (eGFR-cysC) levels, and higher hemoglobin A1c levels were associated with elevated serum IgG4 levels. Among cases with high IgG4 level, one of the 14 residents was diagnosed with possible IgG4-related retroperitoneal fibrosis.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：IgG4関連疾患 IgG4

1. 研究開始当初の背景

IgG4-関連疾患 (IgG4-RD) は本邦で発見された高齢男性に多く、血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、涙腺・唾液腺、腎臓、後腹膜腔など全身諸臓器の炎症、腫大、結節病変を認める疾患群である。比較的稀な疾患と考えられており、罹患率は 10 万人に 0.28~1.08 人と試算されているが、正確な疫学データはない。IgG4 関連疾患は症状に乏しい疾患であるため、有病率は過少評価されている可能性がある。2014 年までに 2504 例の IgG4-RD の症例報告がなされており、この内 1856 例 (74%) は本邦からの報告である。この偏りが人種差によるものなのか、有病率に地域差が存在するのかということは明らかではない。IgG4-RD の発症要因は十分解明されていないが、環境要素やアレルギー疾患、悪性腫瘍、動脈硬化など併存疾患が発症に関連する可能性が指摘されている。これまでに一般人口において悪性腫瘍や動脈硬化性疾患と IgG4 値の関連を検討した報告はなく、アレルギー疾患の関連について検討した報告についてもアジア人での報告はない。

2. 研究の目的

今回我々は一般人口において血清 IgG4 を測定し、高値症例に対し IgG4-RD の精査を行い、IgG4-RD の疫学を調査した。関連する臨床データから IgG4 高値に影響を及ぼす環境因子、併存疾患を精査し、また血清 IgG4 値に地域差を認めるかを検討した。

3. 研究の方法

本研究は千葉・金沢・長崎大学における革新予防医学研究の疫学フィールドを利用して行われた。金沢大学では能登地区における 1201 人から、身体計測、疾患、食事アンケート (BDHQ) を含む生活習慣、QOL や ADL などのアンケート調査に加え、血液、尿からの IgG4-RD を含めた自己免疫・アレルギー疾患に関する情報を採取した。これら環境要素を含む本研究で得られたすべての要因について、IgG4 値との関連を単変量解析し、単変量解析で抽出された項目について多変量解析を行い、IgG4 高値に影響を与える因子を抽出した。IgG4 135mg/dL 以上の症例について病院受診を促し、IgG4-RD について専門医による二次精査を行った。長崎大学では長崎県五島地区にて 3240 名の血清 IgG4 をアレイ法で解析し、結果は近似式を用いてネフェロメトリー法に近似し、同様に解析した。

4. 研究成果

石川県における 1201 名の平均 IgG4 値は 44mg/dl (3~254mg/dl) であった。IgG4 値 135mg/dl 以上は 42 名 (3.5%) 認められ、男性、高齢、脂質と不飽和脂肪酸の摂取減少、炭水化物の摂取増加が IgG4 高値と関連し、男性においては eGFR-cysC、A1c 高値が関連した。問診上の項目としてのアレルギー疾患、悪性腫瘍、動脈硬化性疾患 (心筋梗塞、脳梗塞) を確認したが、IgG4 高値とは関連しなかった。IgG4 値 135mg/dl 以上の症例の内 14 例を精査した所、水腎症を伴う慢性腎臓病、動脈周囲炎、後腹膜線維症を合併した 1 例を認め、IgG4-RD 疑診群と診断された。

本コホートの検体を用いて、IgG4 の測定方法として標準測定方法であるネフェロメトリーとアレイ法の相関を長崎大学において検討し、良好な相関が得られることを確認した。アレイ法を用いて長崎コホート 3240 名で検討したところ、IgG4 高値 (カットオフ値以上) は 200 名 (6.3%) であった。単変量解析、多変量解析を行い、長崎コホートでは男性、高齢、喫煙、腎機能低下が IgG4 高値と関連した。

いずれのコホートにおいても IgG4 高値が関連する項目は共通 (高齢、男性、腎機能低下) して

いる項目が多く見受けられた。これらは実際の IgG4 関連疾患の臨床像とも合致していた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, Kawahara H, Sanada H, Suzuki K, Takeji A, Hara S, Ito K, Fujii H, Kawano M.	4. 巻 11
2. 論文標題 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	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2021.1878623.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ichiro Mizushima 1, Takahiro Yamano 1, Hiroyuki Kawahara 1, Shinya Hibino 1, Ryo Nishioka 1, Takeshi Zoshima 1, Satoshi Hara 1, Kiyooki Ito 1, Hiroshi Fujii 1, Hideki Nomura 2, Mitsuhiro Kawano 1	4. 巻 12
2. 論文標題 Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford)	6. 最初と最後の頁 keaa783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/keaa783.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuhei Fujisawa 1 2, Ichiro Mizushima 2, Kazunori Yamada 2 3, Motohisa Yamamoto 4, Takako Saeki 5, Shoko Matsui 6, Syunsuke Tsuge 2, Satoshi Hara 2, Kiyooki Ito 2, Hiroshi Fujii 2, Hiroki Takahashi 4, Hideki Nomura 7, Shigeyuki Kawa 8, Mitsuhiro Kawano 2	4. 巻 1
2. 論文標題 Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 241-248
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14397595.2019.1709942.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mizushima I, Tsuge S, Fujisawa Y, Hara S, Suzuki F, Ito K, Fujii H, Yamada K, Kawano M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford)	6. 最初と最後の頁 513-518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/rheumatology/kez321.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 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.	4. 巻 13
2. 論文標題 Hypocomplementemia is related to elevated serum levels of IgG subclasses other than IgG4 in IgG4-related kidney disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mod Rheumatol.	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14397595.2019.1709942.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mizushima I, Tsuge S, Fujisawa Y, Hara S, Suzuki F, Ito K, Fujii H, Yamada K, Kawano M.	4. 巻 59
2. 論文標題 Different factors underlie recurrent and de novo organ involvement in immunoglobulin G4-related disease.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Rheumatology (Oxford).	6. 最初と最後の頁 513-518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/kez321.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami Takahiro, Mizushima Ichiro, Yamada Kazunori, Fujii Hiroshi, Ito Kiyooki, Yasuno Tetsuhiko, Izui Shozo, Yamagishi Masakazu, Huard Bertrand, Kawano Mitsuhiro	4. 巻 15
2. 論文標題 Abundant a proliferation-inducing ligand (APRIL)-producing macrophages contribute to plasma cell accumulation in immunoglobulin G4-related disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nephrology Dialysis Transplantation	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ndt/gfy296	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeji Akari, Yamada Kazunori, Inoue Dai, Mizushima Ichiro, Hara Satoshi, Ito Kiyooki, Fujii Hiroshi, Nakajima Kenichi, Mizutomi Kazuaki, Yamagishi Masakazu, Kawano Mitsuhiro	4. 巻 8
2. 論文標題 A case of IgG4-related kidney disease with predominantly unilateral renal atrophy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CEN Case Reports	6. 最初と最後の頁 8~13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13730-018-0355-9	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 道谷直樹、藤井博、水島伊知郎、川野充弘
2. 発表標題 血清 IgG4 値正常の IgG4 関連疾患の特徴
3. 学会等名 第65回日本リウマチ学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川野 充弘・藤井 博
2. 発表標題 本邦における環境要素および併存疾患が血清IgG4及びIgG4関連疾患に与える影響について
3. 学会等名 第26回ファイザーヘルスリサーチフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井 博、水島 伊知郎、山田 和徳、川野 充弘 他
2. 発表標題 一般住民における食事内容と自己抗体出現の関連についての調査
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水島 伊知郎、藤井 博、山田 和徳、川野 充弘 他
2. 発表標題 無治療のIgG4関連疾患患者における疾患増悪に関連する因子の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山田 和徳、水島 伊知郎、藤井 博、川野 充弘 他
2. 発表標題 膠原病合併関節リウマチ患者に対するアバタセプトの有用性の検討
3. 学会等名 第63回日本リウマチ学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井 博
2. 発表標題 環境要素および併存疾患が血清IgG4及びIgG4関連疾患に与える影響について
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke tsuge, Hiroshi Fujii, Ichiro Mizushima, et al.
2. 発表標題 Factors related to serum IgG4 elevation and development of IgG4-related disease: data from resident examination
3. 学会等名 EULAR 2022 Congress (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	田嶋 敦 (Tajima Atsushi) (10396864)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川野 充弘 (Kawano Mitsuhiro) (20361983)	金沢大学・附属病院・講師 (13301)	
研究分担者	中村 裕之 (Nakamura Hiroyuki) (30231476)	金沢大学・医学系・教授 (13301)	
研究分担者	水島 伊知郎 (Mizushima Ichiro) (50645124)	金沢大学・附属病院・助教 (13301)	
研究分担者	山田 和徳 (Yamada Kazunori) (90397224)	金沢医科大学・医学部・准教授 (33303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関