

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究  
分担研究報告書

**IgG4 関連疾患におけるステロイド投与量の最適化に関する多施設共同実態調査**

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 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 院内講師  
研究協力者 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

**研究要旨**

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) はステロイドが有効だが易再燃性であり、副作用で難渋する例も見られる。ステロイドの有効率・再燃率・副作用などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、標的臓器に関わりなく一律に定められている標準治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) が妥当かどうか検討するため多施設共同による症例調査を行った。包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準により確定診断された IgG4-RD 計 134 例の臨床情報を後方視的に集積し解析した。122 例 (91%) でステロイド療法が行われ、初回最大量 (PSL 換算) は、 $31.1 \pm 6.8$  mg/day ( $0.54 \pm 0.15$  mg/kg/day) であった。初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、28% が再燃した。初回ステロイド投与量で層別化して再燃率を比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった。初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を見直せる可能性が示唆された。

**A. 研究目的**

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変局所への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の多臓器硬化性疾患である。日常診療では、ステロイドが有効だが易再燃性であり問題となる。高齢に多い疾患でありステロイド副作用で苦しむ例も見られるが、ステロイドの有効率・再燃率・副作用・免疫抑制薬の使用状況・転帰などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、現在、我々が標的臓器に関わりなく一律に行っている治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) がリスク・ベネフィット比において真に妥当かどうか、検討を要する。今回、当研究班で、多施設共同による症例調査を行った。

**B. 研究方法**

当研究班の 12 施設 (京都大学、札幌医科大学、東京医科大学、都立駒込病院、信州大学、関西医科大学、産業医科大学、岡山大学、富山大学、九州大学、筑波大学、金沢大学) で、包括診断基準 (2011 年) または自己免

表1. 協力施設一覧

施設	診療科	分担研究者	症例数
札幌医科大学	内科学第一講座	高橋裕樹	10
東京医科大学	眼科	後藤浩	9
京都大学	臨床免疫学	吉藤元	17
都立駒込病院	内科	神澤輝実	10
信州大学	総合健康安全センター	川 茂幸	15
関西医科大学	内科学第三講座	岡崎和一	11
産業医科大学	第一内科	田中良哉	9
岡山大学	腫瘍病理学	吉野正	4
富山大学	保健管理センター	松井祥子	10
京都大学	消化器内科学	千葉勉	10
九州大学	顎顔面腫瘍制御学	中村誠司	9
筑波大学	膠原病・リウマチ・アレルギー-内科	住田孝之	10
金沢大学	リウマチ・膠原病内科	川野充弘	10
			134

疫性膵炎の診断基準 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患に関する調査研究班、2011 年) により確定診断された IgG4-RD 134 例の臨床情報を後方視的に集積し、治療・効果・副作用・転帰等を調査した。各施設で経過が追える最も古い症例から serial に約 10 例ずつを収集した。

### 【倫理面への配慮】

前年度までの IgG4 関連疾患研究班において、「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」の両プロトコルが、十分な倫理的配慮の元にヘルシンキ宣言が言明する諸原則の範囲内で作成され認可を得ている。これらのプロトコルには、IgG4 関連疾患症例の臨床データ採取についてのプロトコルも含まれている

## C. 研究結果

### (1) 疫学

男性 86 例 (64%)、女性 48 例 (36%) と男性の発症率は女性の約 2 倍だった (図 1)。発症年齢のピークは 60 代 (60 ± 12 歳) (図 2)。観察期間は 5.5 ± 3.7 年だった。

図1. 性別

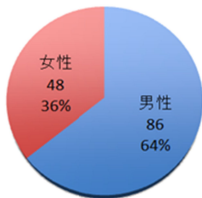
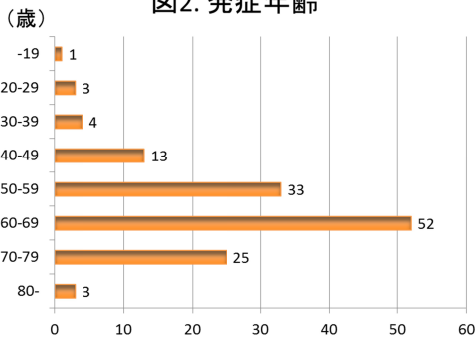


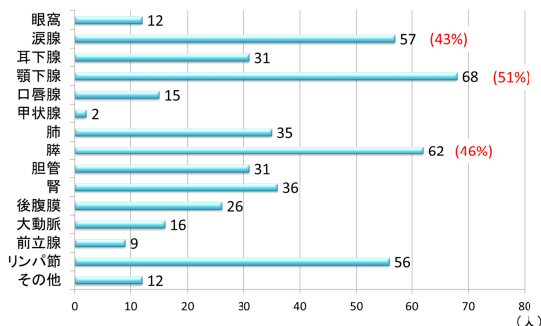
図2. 発症年齢



### (2) 病型

罹患臓器 (延べ数) は、顎下腺 68 例 (51%)、涙腺 57 例 (43%)、膵 62 例 (46%)、リンパ節 56 例 (42%) が多かった (図 3)。

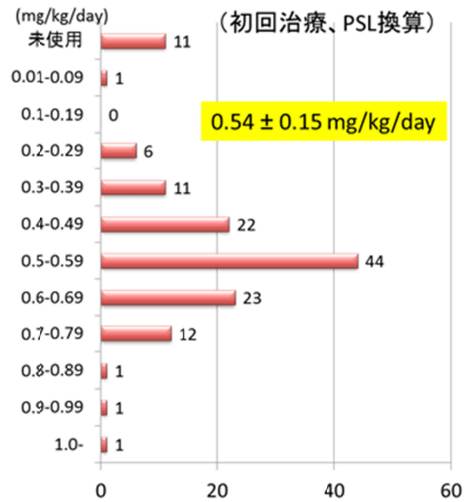
図3. 罹患臓器 (延べ数)、N = 134



### (3) ステロイド治療の実態

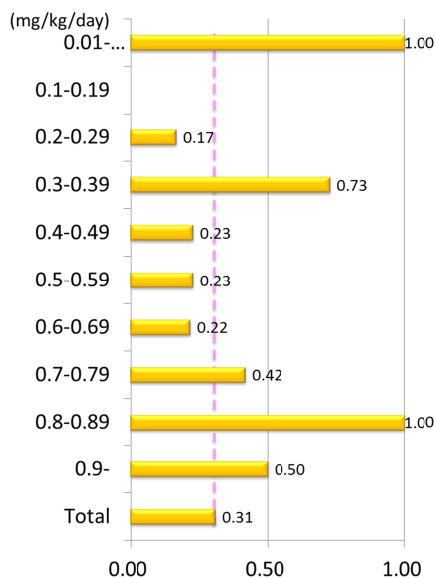
初回最大ステロイド量 (すべて PSL 換算) は、31.1 ± 6.8 mg/day (0.54 ± 0.15 mg/kg/day) と 0.6 mg/kg/day よりやや少なかった (図 4)。

図4. 体重換算最大ステロイド量



独自の定義を用いて検討したところ、初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、再燃率も 28% と高かった。初回ステロイド投与量で層別化して再燃率を比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった (図 5)。治療標的臓器別に再燃率を解析したところ、眼窩 (50%)、下垂体 (50%) で高い傾向にあった。

図5. 初回ステロイド量で層別化した再燃率



33 例中 31 例で、再燃直前のステロイド量 (PSL 換算) は 10 mg/day 未満であった。約半数の症例でステロイド維持量を 5 mg/day 未満に減量できており、17%の症例でステロイドを中止できていた。

免疫抑制薬は 134 例中 9 例 (7%)、すなわち、再燃 33 例の 27%に併用され、おおむね有効であった。最も使われていたのはアザチオプリンだった。

#### D. 考察

IgG4-RD 症例のステロイド使用量を調べたところ、一般的に現在、標的臓器に関わりなく一律に行われている PSL 0.6 mg/kg/day よりもやや少ないステロイド初期投与量が使われており、ステロイドの有効率は高い (90%) が、再燃も多い (約 30%) 傾向にあった。再燃例には、AZA などの免疫抑制薬の併用がオプションになると考えられた。

今回の検討で、初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を 0.4 mg/kg/day まで引き下げられる可能性が示唆された。

33 例中 31 例で、再燃直前のステロイド量 (PSL 換算) は 10 mg/day 未満であったことから、ステロイド維持量が「少ない」ことは IgG4-RD 再燃のリスク因子となりうる可能性がある。ほかに、ステロイド減量の「速さ」も再燃のリスク因子となりうるかもしれないが、未検討であり、追加調査をする予定である。

#### E. 結論

12 施設共同による IgG4-RD 確定診断 134 例の後ろ向き調査を行った。IgG4-RD はステロイドの有効率が高く、生命予後は良いが、再燃率が高く、高齢発症が多いこともあって、ステロイド糖尿病などの副作用が問題となる。今回の検討で、初回ステロイド量 0.40-0.69 mg/kg/day の間で再燃率に変化がなかったことから、現在使われている 0.6 mg/kg/day を見直せ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) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihiji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M: Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. Mod Rheumatol. 2014 Dec 1. [Epub ahead of print]

##### 2. 学会発表

なし

#### 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