

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治療後の再燃例の解析

研究分担者 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）教授
研究協力者 坪井 洋人 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）講師
柳下 瑞希 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）

研究要旨：ステロイド治療後の IgG4 関連疾患の再燃例の臨床的特徴を明らかにするため、2008 年 7 月から 2015 年 3 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例 25 例を解析した。25 例の平均年齢は 64.3 ± 10.9 歳、男性 14 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1074 ± 1054 mg/dl であった。4 例で再燃を認め、再燃率は 16.0% であった。再燃例（4 例）は、非再燃例（21 例）と比較して、有意に年齢が若く（ 53.3 ± 6.5 歳 vs 66.4 ± 10.3 歳、 $P < 0.05$ ）、発症から治療開始までの期間が短かった（ 4.5 ± 2.2 カ月 vs 16.7 ± 15.3 カ月、 $P < 0.05$ ）。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には 2 群間で有意差はなかった。再燃時期はステロイド開始後 26.5 ± 14.2 カ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は 6.5 ± 3.9 mg/日、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎盂腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった。以上の結果から、IgG4 関連疾患ではステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短く、治療開始後平均 26.5 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease ; IgG4-RD）に関して、ステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴、再燃の予測因子は明らかになっていない。本研究では、ステロイド治療後の IgG4-RD の再燃例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B . 研究方法

2008 年 7 月から 2015 年 3 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4-RD の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。1) 再燃の有無、2) 再燃例と非再燃例

での臨床像・治療内容の比較、3) 再燃例の臨床経過、について後ろ向きに解析した。

（倫理面への配慮）

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」班の参加施設による多施設共同研究として、臨床研究「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」の本施設における実施に関して、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た（承認日；2015/3/4）。本研究は多施設共同の後ろ向き観察研究であり、個々の患者さんへの説明と同意に替えて、本研究の目的を含む

研究の実施についての情報をホームページ上（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）；<http://www.md.tsukuba.ac.jp/clinical-med/rheumatology/>）で公開し、IgG4-RDの病態、本研究の根拠、利益、不利益性、費用負担がないこと、参加拒否が自由であることを説明し、質問の場を確保した。

C . 研究結果

解析対象症例は 25 例で、平均年齢 64.3 ± 10.9 歳、男性 14 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1074 ± 1054mg/dl であった。

1) 再燃の有無

25 例中、4 例で再燃を認め、再燃率は 16.0% であった。

2) 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

再燃例（4 例）では、非再燃例（21 例）と比較して、有意に年齢が若く（53.3 ± 6.5 歳 vs 66.4 ± 10.3 歳、 $P < 0.05$ ）、発症から治療開始までの期間が短かった（4.5 ± 2.2 カ月 vs 16.7 ± 15.3 カ月、 $P < 0.05$ ）（表 1）。一方で、性別、観察期間、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間に、2 群間で有意差はなかった（表 1）。

3) 再燃例の臨床経過

再燃例 4 例の再燃時期はステロイド開始後 26.5 ± 14.2 カ月、再燃時のプレドニゾン（PSL）投与量は 6.5 ± 3.9mg/日、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎盂腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎）であった（表 2）。

D . 考察

ステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短かった。治療開始後平均 26.5 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日、初診時に認めた病変に再燃を認めた。

以上の結果より、発症から早期にステロイド治療介入を要した若年例、ステロイド開始後 3 年以内、PSL10mg/日未満まで減量後は、特に発症時に認められた臓器病変の

再燃に注意が必要と考えられた。

E . 結論

IgG4-RD ではステロイド治療後 16.0% で再燃を認め、再燃例は若年で発症から治療開始までの期間が短く、治療開始後平均 26.5 カ月、平均 PSL 投与量 6.5mg/日、初診時にみられた病変に再燃を認めた。

F . 研究発表

1. 論文発表

- (1) Nakajima A, Masaki Y, Nakamura T, Kawanami T, Ishigaki Y, Takegami T, Kawano M, Yamada K, Tsukamoto N, Matsui S, Saeki T, Okazaki K, Kamisawa T, Miyashita T, Yakushijin Y, Fujikawa K, Yamamoto M, Hamano H, Origuchi T, Hirata S, Tsuboi H, Sumida T, Morimoto H, Sato T, Iwao H, Miki M, Sakai T, Fujita Y, Tanaka M, Fukushima T, Okazaki T, Umehara H.: Decreased Expression of Innate Immunity-Related Genes in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Patients with IgG4-Related Disease. PLoS One 10(5):e0126582,2015
- (2) Takahashi H, Tsuboi H, Ogishima H, Yokosawa M, Takahashi H, Yagishita M, Abe S, Hagiwara S, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography can reveal subclinical prostatitis in a patient with IgG4-related disease. Rheumatology (Oxford) 54(6):1113,2015
- (3) Furukawa S, Moriyama M, Tanaka A, Maehara T, Tsuboi H, Iizuka M, Hayashida J, Ohta M, Saeki T, Notohara K, Sumida T, Nakamura S.: Preferential M2 macrophages contribute to fibrosis in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Clin Immunol 156(1):9-18,2015
- (4) Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, Takahashi H, Yokosawa M, Hagiwara S, Hirota T, Kurashima Y, Takai C, Miki H, Asashima H, Umeda N, Kondo Y, Ogishima H,

Suzuki T, Chino Y, Matsumoto I, Sumida T: Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. Mod Rheumatol 25(1):105-9,2015

2. 学会発表
なし

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

表1 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

	再燃例 (N=4)	非再燃例 (N=21)	P値
性別	男2:女2	男12:女9	0.79
年齢(歳)	53.3 ± 6.5	66.4 ± 10.3	0.04
観察期間(month)	43.2 ± 12.0	36.6 ± 23.5	0.39
治療前IgG4値(mg/dl)	1376 ± 1847	1017 ± 807	0.5
治療前IgG値(mg/dl)	3077 ± 2679	2925 ± 1476	0.29
治療前の臓器病変数	3.0 ± 1.2	3.4 ± 1.5	0.62
発症から治療開始までの期間 (month)	4.5 ± 2.2	16.7 ± 15.3	0.03
初期PSL投与量(mg/day)	31.2 ± 2.1	32.1 ± 3.9	0.88
PSL初期量投与期間(week)	2.5 ± 0.5	2.7 ± 0.8	0.68

PSL; prednisolone

表2 再燃例の臨床像

症例	年齢	性別	観察期間 (month)	治療前IgG4 (mg/dl)	発症から治療開始 までの期間 (month)	初期PSL 投与量 (mg/day)	初期量 投与期間 (week)	再燃時期 (治療開始後) (month)	再燃時 PSL投与量 (mg/day)	初発臓器病変	再燃臓器病変
1	47	F	59	304	8	30	2	49	7	涙腺	涙腺
2	47	M	48	478	5	30	3	26	9	涙腺、唾液腺、 腎盂腫瘍	腎盂腫瘍
3	62	M	40	4570	3	35	3	10	10	涙腺、自己免疫性 膵炎、多発リンパ節腫 大	リンパ節腫大
4	57	F	26	154	2	30	2	21	0	自己免疫性膵炎、後腹膜線 維症	自己免疫性膵炎
平均	53.3		43.2	1376	4.5	31.2	2.5	26.5	6.5		
SD	6.5		12.0	1847	2.2	2.1	0.5	14.2	3.9		

F; female, M; male, PSL; prednisolone, SD; standard deviation