

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
平成 28 年度 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 助教
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。現在用い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 166 例の臨床情報を後方視的に解析した。152 例 (92%) にステロイドが投与されていた。臓器別で再燃率に大きな差はなかった。初回最大ステロイド量は PSL で 0.51 ± 0.21 mg/kg/日、89% がステロイドへの Responder、初期治療による改善後の再燃率は 30% だった。PSL 中等量 (0.40 ~ 0.69 mg/kg/日) で治療された例の再燃率が 22% だったのに対し、低用量 (0.39 mg/kg/日以下) または高用量 (0.70 mg/kg/日以上) で治療された例の再燃率は 43 ~ 50% と高かったため、ステロイド初期投与量は 0.40 ~ 0.69 mg/kg/日が妥当と考えられた。PSL 初期減量速度 0.4 mg/日以上での再燃率 52% に比べ、0.4 mg/日未満での再燃率は 25% と有意に低かった ($p=0.024$) ため、治療初期の慎重なステロイド漸減が重要と考えられた。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 濃度上昇と、病変部への 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。ステロイドが有効だが易再燃性が問題となる。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・転帰などの臨床情報集積はいまだ不十分で、現在、標的臓器に関わりなく一律に定められている標準治療 (プレドニゾロン : PSL 0.6 mg/kg/日より漸減) が妥当かどうか、また漸減速度や維持量はどうかを検討するため、多施設共同による後方視的調査を行った。

B . 研究方法

当研究班の 13 施設 (表 1) で、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 166 例の臨床情報を後方視的に集積して解析した。さらに、IgG4-RD の長期経過を評価するため、初期調査から 1 年後および 2 年後の転帰を調査した。

表 1. 協力施設一覧

施設	診療科	分担研究者	症例数
京都大学	臨床免疫学	吉藤元	21
札幌医科大学	内科学第一講座	高橋裕樹	19
京都大学	消化器内科学	千葉勉・児玉裕三	19
関西医科大学	内科学第三講座	岡崎和一	15
信州大学	総合健康安全センター	川茂幸	14
産業医科大学	第一内科	田中良哉	13
金沢大学	リウマチ・膠原病内科	川野充弘	13
都立駒込病院	内科	神澤輝実	10
富山大学	保健管理センター	松井祥子	10
九州大学	顎顔面腫瘍制御学	中村誠司	10
筑波大学	膠原病・リウマチ・アレルギー内科	住田孝之	10
東京医科大学	眼科	後藤浩	8
岡山大学	腫瘍病理学	吉野正・佐藤康晴	4

(倫理面への配慮)

当研究班の各施設において、研究計画「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. 患者背景

発症年齢 61.2 ± 11.8 歳、やや男性に多く 64.5% だった。152 例 (92%) にステロイドが投与されていた。初回最大ステロイド量は PSL で 0.51 ± 0.21 mg/kg/日、89% がステロイドへの Responder、初期治療により改善した後の再燃率は 30% だった (図 1)。

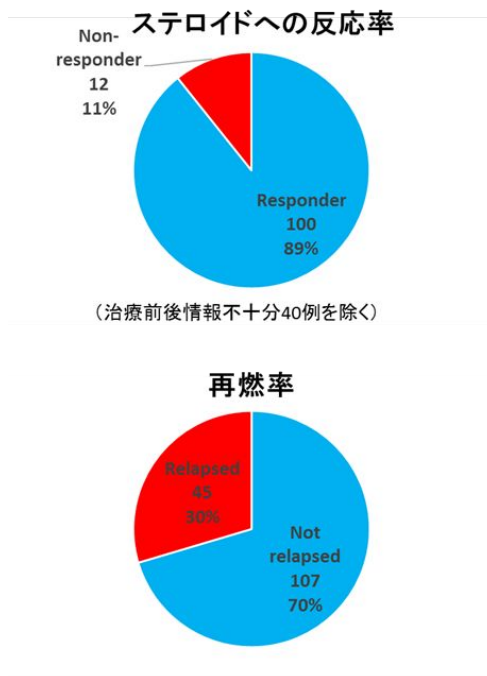


図 1. ステロイドへの反応率と再燃率

2. 再燃と相関する因子の検討

臓器別で再燃率に大きな差はなかった (data not shown)。PSL 中等量 (0.40 ~ 0.69 mg/kg/日) で治療された例の再燃率が 22% だったのに対し、低用量 (0.39 mg/kg/日以下) または高用量 (0.70 mg/kg/日以上) で治療された例の再燃率は 43 ~ 50% と高かった (図 2)。

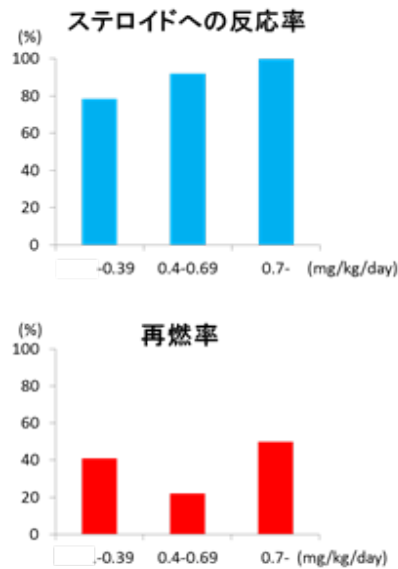


図 2. ステロイド初期量と再燃の関係

PSL 初期減量速度 0.4 mg/日以上での再燃率 52% に比べ、0.4 mg/日未満での再燃率は 25% と有意に低かった ($p=0.024$) (図 3)。

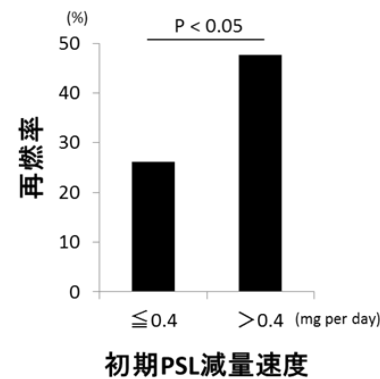


図 3. 初期ステロイド減量速度と再燃の関係

再燃例のうち、再燃時にステロイドが off となっていたのは 35.6%、PSL 5 mg 以下となっていたのは 62.2%、平均 PSL 投与量は 2.9 ± 3.2 mg/day だった。

3. 長期経過と転帰の評価

長期フォローにおける再燃率曲線 (寛解維持率、Kaplan-Meier 法) を図 4 に示す。5 年で約 30% に再燃がみられた。

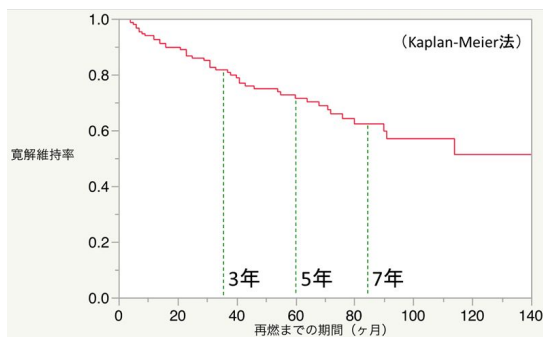


図 4. 治療開始後の再燃率 (寛解維持率)

最終観察時点でステロイド治療中だった 133 例のうち、直近 1 年間における再燃例は 10 例 (8%)。ステロイド維持量による寛解維持例は 84 例 (63%)。ステロイド off による寛解維持例は 32 例 (24%)。

免疫抑制薬のみによる寛解維持例が 5 例 (3%) ですべてアザチオプリンを使用していた。のステロイド維持量による寛解維持例の平均 PSL 投与量は 4.7 mg/day だった。

転帰については、死亡例は初回調査時 2 例だったが、1 年後、2 年後に 1 例ずつが死亡した (死因は突然死だが心疾患が疑われた)。

D. 考察

IgG4-RD はステロイドが有効であるが再燃率が高い (5 年で約 30% が再発) ことが再確認された。これらの結果は、過去の SMART Study などの結果とほぼ同様であった。

標準治療の初回ステロイド量は 0.4 ~ 0.69 mg/kg/日であれば有効性に遜色がなく、臓器別で再燃率に大きな差がないことから初期投与量の設定に罹患臓器を考慮する必要はないと考えられた。再燃を抑制する因子として、初期減量速度を 0.4 mg/kg/日より遅くすることが重要と考えられた。再燃は、ステロイド off 中および主に内服 PSL 5 mg/day 以下の時に起こっていた。一方で、長期観察において約 25% がステロイド off にでき、約 60% が PSL 平均 4.7 mg/day で寛解を維持できていた。したがって、PSL 5 mg/day 以下に減量する際には再燃の兆候に十分留意する必要

があると考えられた。IgG4-RD の臓器病変の一つである自己免疫性膵炎において、PSL 5 mg または 5-7.5 mg で維持した症例と、PSL を中止した症例では後者が有意に再燃しやすいとする報告があり、我々の検討と合致する。

IgG4-RD の腫瘍効果・臓器肥大などは直接死亡につながらず、患者の死因は間接的要因 (感染、腫瘍、心疾患等) が主であり、IgG4-RD の生命予後はよいと考えられた。

E. 結論

IgG4-RD 治療において、ステロイド初期投与量は 0.40 ~ 0.69 mg/kg/日 が妥当と考えられる。再燃を阻止するために、緩徐な漸減 (初期減量速度 < 0.4 mg/kg/日) が推奨される。大部分の症例では、PSL 平均 5mg/day の維持量によって寛解維持可能と考えられ、5 mg 以下への減量時は慎重な観察が必要である。一方、約 4 分の 1 の例においてステロイド off で寛解維持可能であることから、ステロイド中止可能例の予見法を確立することが今後の課題と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2017 Mar 10. [Epub ahead of print]
- 2) Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T: Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease-Combination of Comprehensive Diagnostic and Organ-Specific Criteria. *Mod Rheumatol.* 2017 Feb 6:1-30. [Epub ahead of print]
- 3) Honda Y, Nakamizo S, Dainichi T, Sasai R, Mimori T, Hirata M, Kataoka TR, Murata Y, Otsuka A, Kabashima K: Adult-onset asthma and periocular xanthogranuloma associated with IgG4-related disease with infiltration of regulatory T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31(2):e124-e125,

2017.

4) Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K: Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus including lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol*. 26(1):80-6, 2016.

2. 学会発表

1) Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Handa T, Yokoi H, Mimori T. A case with both biopsy-proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis, Maui, Feb. 15, 2017.

2) 中山洋一, 吉藤元, 森将人, 蔵本伸生, 村上孝作, 笹井蘭, 井村嘉孝, 大村浩一郎, 半田知宏, 横井秀基, 三森経世. IgG4 関連肺疾患と ANCA 関連腎炎を合併した 1 例. 日本シェーグレン症候群学会(東京), 2016 年 9 月 9 日

3) 白柏魅怜, 吉藤元, 三森経世. IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究班. 多施設共同調査による IgG4 関連疾患におけるステロイド投与方法と再燃率の関連の解析. 日本リウマチ学会(横浜), 2016 年 4 月 22 日

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