

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 関連腎臓病におけるステロイド治療後の腎萎縮出現に關与する因子の検討

研究分担者 氏名 川野充弘 所属施設 金沢大学附属病院 役職 講師
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教
研究協力者 氏名 山田和徳 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任准教授

研究要旨：IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)において、ステロイド治療に対する初期反応は良好であるが、長期臨床経過では比較的高率に慢性の腎機能障害を呈することが報告されている。また、不可逆的な腎障害の存在を示す腎萎縮もやはり比較的高率に局所的もしくはびまん性に認められる。今回の検討では、本疾患のステロイド治療後長期経過における腎萎縮の出現頻度、またその関連因子について検討するために、多施設より IgG4-RKD 症例 23 例の臨床データを集積し、治療開始前の臨床所見や、ステロイド治療後の臨床経過を後方視的に解析した。症例は高齢男性優位で、全例に他臓器病変、血清 IgG4 値上昇などを認め、典型的 IgG4-RKD 症例であった。初期のステロイド治療反応性は良好であったが、治療開始 24 ヶ月後に 47.8%の症例に腎萎縮の出現を認めた。24 ヶ月時点での腎萎縮出現群は非出現群と比較し、治療開始前の eGFR が有意に低く(P=0.036)、血清 IgE 値が優位に高かった(P=0.008)。ロジスティック回帰分析において、年齢、性別、治療前血清 IgG4 値で調整した腎萎縮出現に対するオッズ比はeGFRが0.520(per 10 mL/min/1.73m², 95%CI 0.273-0.993)、血清 IgE 値が 1.090(per 10 IU/mL, 95%CI 1.013-1.174)で有意な関連を認めた。ROC 曲線による解析から、治療前 eGFR 71.0 mL/min/1.73m² (感度 63.6%、特異度 100.0%)、血清 IgE 値 436.5 IU/mL (感度 90.9%、特異度 75.0%)が腎萎縮出現の予測に有用なカットオフ値として抽出された。以上より、治療前の腎機能障害、血清 IgE 値上昇が腎萎縮出現の予測に有用であることが示唆された。

A . 研究目的

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)における、ステロイド治療経過中の局所的もしくはびまん性の腎萎縮出現に關連する因子について検討する。

B . 研究方法

金沢大学、札幌医科大学、高知大学、神戸大学、虎の門病院、富山大学、福岡大学より、ステロイド治療後の画像検査所見を含めた長期経過データの揃った 23 例の IgG4-RKD 症例を集積し、治療後の腎機能、腎画像所見の経過を含めた臨床経過を後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C . 研究結果

症例は男性 17 例、女性 6 例で平均年齢 62.0 歳(34-77 歳)であった。診断時平均 eGFR(CKD-EPI equations により算出)は 81.7 mL/min/1.73m²(20.8-121.8)で、全例が造影 CT にて多発造影不良域を認めていた。全例に平均 35.7mg/日(20-50)のプレドニゾン投与が行われ、造影不良域の消失もしくは縮小を認め、初期の治療反応は良好であった。11 例(A 群)は治療開始 24 ヶ月後に一部もしくはびまん性の腎萎縮を認めており、12 例(B 群)は腎萎縮のない

完全な回復を認めた。A群はB群に比べ有意に治療前のeGFRが低く(68.9 vs 93.5, P=0.036)、血清IgE値が高かった(587 vs 284, P=0.008)。ロジスティック回帰分析において、年齢、性別、治療前血清IgG4値で調整した腎萎縮出現に対するオッズ比はeGFRが0.520(per 10 mL/min/1.73m², 95%CI 0.273-0.993, P=0.048)、血清IgE値が1.090(per 10 IU/mL, 95%CI 1.013-1.174, P=0.022)で有意な関連を認めた。ROC曲線による解析では、治療前のeGFR(AUC 0.758±0.111, 95% CI 0.539-0.976, P=0.036)、血清IgE値(0.826±0.091, 95% CI 0.647-1.000, P=0.008)ともに治療後腎萎縮の予測に有用であり、治療前eGFR 71.0 mL/min/1.73m²(感度63.6%、特異度100.0%)、血清IgE値436.5 IU/mL(感度90.9%、特異度75.0%)が予測に有用なカットオフ値として抽出された。

D. 考察

IgG4-RKDを含むIgG4関連疾患全般において、ステロイド治療に対する初期反応は良好であることが知られている。しかしながら、近年の長期臨床経過の検討により、腎・膵・唾液腺病変などで稀ならず慢性の臓器機能障害を呈することが報告されている。

本検討では、IgG4-RKDにおいて不可逆的な慢性腎障害の存在を示す腎萎縮の出現について検討し、50%近くの症例で治療開始24ヶ月後に腎萎縮を呈することを明らかにした。さらに、腎萎縮出現の関連因子についても解析し、治療開始前の血清IgG4値や罹患臓器数、治療時のステロイド初期投与量などではなく、治療前の腎機能 また血清IgE値にのみ有意な関連を認めることを示した。ROC曲線を用いた解析では、eGFR 71.0 mL/min/1.73m²(感度63.6%、特異度100.0%)、血清IgE値436.5 IU/mLが予測に最も適したカットオフ値として抽出された。

治療後の腎機能障害残存を防ぐための早期治療介入の可能性についてはこれまでも報告があるが、早期治療介入は腎萎縮出現予防にも有用である可能性が確認

された。また、血清IgE値上昇にはIL-4やIL-13などのTh2サイトカインの関与が知られており、特にIL-13は線維化への関与が指摘されている。そのため、血清IgE上昇はIL-13などのprofibroticなサイトカインの亢進を反映し、線維化・萎縮進行のリスクを推測するのに有用であるのかもしれない。

E. 結論

IgG4-RKDのステロイド治療経過中の腎萎縮出現は治療開始前の腎機能障害、高IgE血症と関連していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Shinichi Nishi, Yoshinori Taniguchi, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Tetsuhiko Yasuno, Hitoshi Nakashima, Hiroki Takahashi, Kazunori Yamada, Hideki Nomura, Masakazu Yamagishi, Takao Saito, Mitsuhiro Kawano. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther.* 18(1):273, 2016.

2. 学会発表

1) Ichiro Mizushima, Motohisa Yamamoto, Dai Inoue, Kazunori Yamada, Yoshifumi Ubara, Shoko Matsui, Hitoshi Nakashima, Shinichi Nishi, Mitsuhiro Kawano. Impact of pre-treatment renal insufficiency on renal cortical atrophy after corticosteroid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *EULAR 2015.* Roma. Jun 10-13, 2015.

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