

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と新規治療法確立に関する研究

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、副作用で難治する例も見られる。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ある。

我々は、多施設共同による後方視的調査により IgG4-RD におけるステロイド投与の最適化を検討するとともに、再燃例に対するリツキシマブの医師主導治験プロトコルを、日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「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」(研究開発代表者：三森経世)

との共同で作成した。

B . 研究方法

1 . IgG4-RD 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

当研究班の 13 施設で、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。

2 . IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ医師主導治験のプロトコル作成

IgG4-RD の包括診断基準または自己免疫性膵炎診断基準を満足し、標準的ステロイド治療後に再燃する症例を対象として、リツキシマブ (抗 CD20 抗体) による B 細

胞除去療法の有効性と安全性を検討する研究プロトコル案を作成した。

(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。

医師主導治験はプロトコルが確立すれば、PMDA 事前相談、対面助言を経て、研究代表施設および研究協力施設における IRB の認可を得る。

C . 研究結果

1. 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

1)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。

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 ($0.40 \sim 0.69$ 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 $43 \sim 50\%$ と高かった (図 1)。

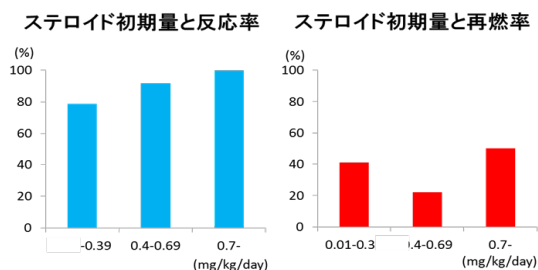


図 1. ステロイド初期量と再燃の関係

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 2)。

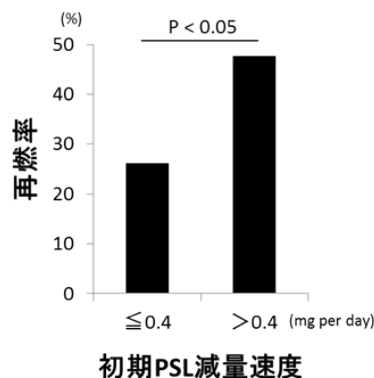


図 2. 初期ステロイド減量速度と再燃の関係

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 3 に示す。5 年で約 30% に再燃がみられた。

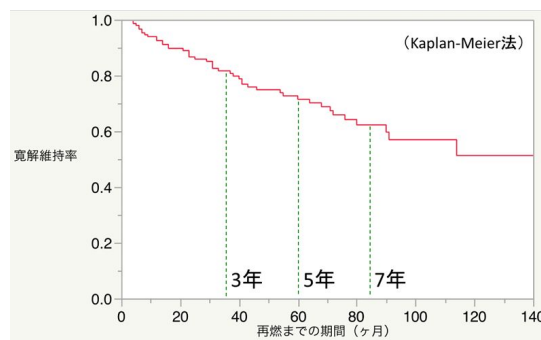


図 3. 治療開始後の再燃率 (寛解維持率)

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)。

2. IgG4-RD におけるリツキシマブ医師主導治験の protocols 作成

「IgG4 関連疾患再燃例に対するリツキシマブの有効性を検証する医師主導治験計画(案)」を作成した(図 4)。

その要旨は、以下の通りである。

1) 臨床試験 1: オープンラベルシングルアーム試験

- 1) コントロールを置かないシングルアームの open-label 試験(第 I 相)である。
- 2) ステロイド治療後に再燃した IgG4-RD 患者を対象とする。
- 3) リツキシマブ 375 mg/m²/週 × 4 回を 1 コース行う。治験介入開始時、ステロイドを増量せずに、リツキシマブを add on する。以後、ステロイドは減量プロトコルに従って漸減する。
- 4) 目標症例数は、32 例を予定する。
- 5) 治験期間: 24 週間。
- 6) 主要エンドポイント
観察期間(治験介入～介入後 24 週間)に

おける寛解の達成と維持寛解達成率。

7) 副次エンドポイント

- a. 12 週目の寛解達成率
- b. 効果不十分によるプロトコル逸脱
- c. 有害事象の発生
- d. 治験介入 24 週後のステロイド投与量(治験介入前からの変化率)
- e. 治験介入 24 週後の血清 IgG4 濃度(治験介入前からの変化率)
- f. 治験介入 24 週後の IgG4-RD responder index

8) 中止基準

- a. 観察期間(介入後 24 週間)内に再燃した場合
- b. 効果不十分によるプロトコル逸脱(ステロイドの増量、免疫抑制薬使用)
- c. リツキシマブによる重篤な有害事象

2) 臨床試験 2: 長期観察試験

オープンラベルシングルアーム試験(0~24 週)に参加後、寛解を達成・維持し、中止基準を満たすことなく観察期間を満了した患者のうち希望者を、臨床試験 2: 長期観察試験(24~100 週)に組み入れる。6 カ月ごとにリツキシマブ 375 mg/m²/週を 1 回から 4 回行い、最長 24 か月まで(試験 1 の開始より)延長投与する。

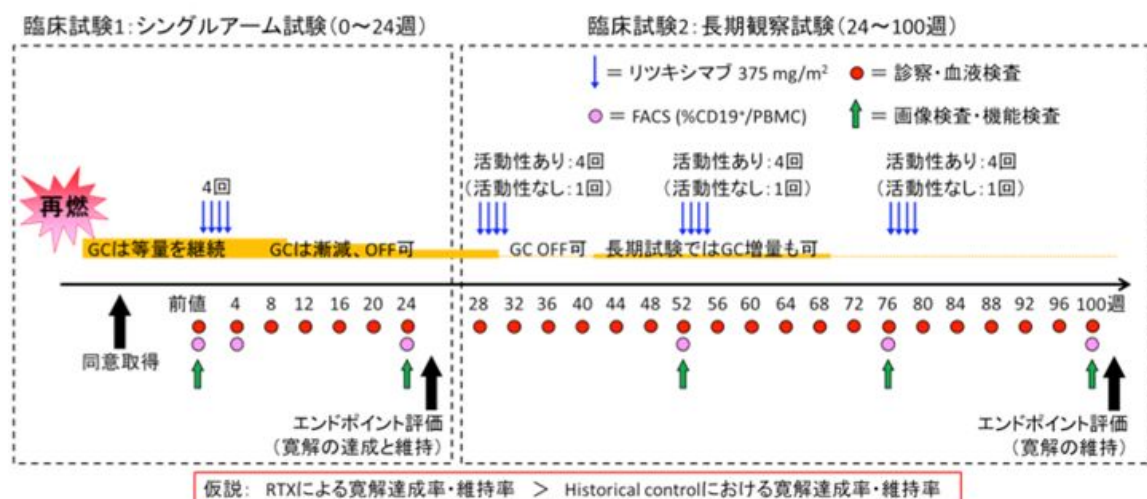


図 4. IgG4-RD 再燃例におけるリツキシマブの効果検証に関する医師主導治験計画案

D. 考察

1. 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

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 5-7.5 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。

2. IgG4 関連疾患におけるリツキシマブ 医師主導治験のプロトコル

リツキシマブ（リツキサン®）はキメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体であり、当初 B 細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後さまざまな自己免疫疾患にも適応が拡大され、わが国では難治性 ANCA 関連血管炎、免疫不全関連リンパ増殖性疾患、難治性ネフローゼ症候群に公知申請により適応が認可された。海外では関節リウマチにも適応が認められているが、わが国での適応はない。

IgG4-RD に対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまり、未だ本疾患におけるエビデンスは少ない。そこでわが国独自の適応拡大を目指すプロトコルを作成することとした。

今後、このプロトコル案の brush up を

図り、PMDA との相談を経て、最終的なプロトコルを完成させ、IRB の承認を得て、医師主導治験を目指す予定である。

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。

ステロイド難治性・再発性の IgG4-RD にたいするリツキシマブの医師主導治験プロトコル案を作成した。今後、遂行に必要な資金を獲得できれば実現可能な医師主導治験を目指す。

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.

5) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers M, Chari S, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart P, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahira M, Takahashi H, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster G, Witzig T, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol*. 67(7):1688-1699, 2015.

6) Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshifuji 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*. 25(4):579-84, 2015.

7) Kiyama K, Yoshifuji H, Kandou T, Hosono Y, Kitagori K, Nakashima R, Imura Y, Yukawa N, Ohmura K, Fujii T, Kawabata D, Mimori T: Screening for

IgG4-type anti-nuclear antibodies in IgG4-related disease. *BMC Musculoskeletal Dis* 16(1):129, 2015.

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

4) 白柏 魅怜, 吉藤 元, 三森 経世. IgG4 関連疾患のステロイド療法に関する多施設共同調査. IgG4 研究会 (博多), 2015 年 3 月 21 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