

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 関連疾患に対する多施設共同前方視的治療研究

研究分担者 氏名 正木康史  
所属施設 金沢医科大学 役職 教授

研究要旨：【目的】IgG4 関連疾患にはステロイドが有効だが前方視的研究のエビデンスが無かったため、多施設共同前方視的治療研究にて検証した。【方法】12 施設より症例登録を受け、初発 IgG4 関連疾患包括診断基準確診例を対象とした。中等量ステロイド prednisolone 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、2 週間毎に 10%漸減、その後は各主治医判断で症状や臨床データの推移から維持量を決定した。完全寛解率を主要評価項目とし、副次評価項目としてはステロイド維持量、再発再燃率、有害事象を観察した。【結果】5 年間で 57 例の登録予定であったが、4 年間で 61 例の登録あり終了。臨床病理中央診断の結果、確診群は 44 例、準確診 1 例、疑診 13 例、否定 3 例であった。3 例の脱落例を認めた。確診群では完全寛解 29 例 (65.9%)、全奏成功率 93.2%で、脱落以外の全例にステロイドが奏功した。維持投与量中央値は 7mg/day で、維持投与量中に 6 例 (14.6%) の再増悪を認めステロイド再増量又はその他の薬剤の追加投与を要した。主な有害事象は耐糖能異常 (41%) であった。【結論】IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、初期のステロイドは有効である。ステロイド治療抵抗例に対する二次治療として、欧米では rituximab が汎用されているが、ステロイド治療抵抗例では、画像検査や病理再生検など再評価が必要である。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患にはステロイドが有効な事が知られているが、前方視的研究によるエビデンスが無かったため、多施設共同前方視的治療研究にて検証した。

B. 研究方法

初発 IgG4 関連疾患包括診断基準確診例を対象とした。中等量ステロイド prednisolone 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、2 週間毎に 10%漸減、その後は各主治医判断で症状や臨床データの推移から維持量を決定した。完全寛解率を主要評価項目とし、副次評価項目としてはステロイド維持量、再発再燃率、有害事象を観察した。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントはプロトコール添付の説明文書および同意書を用いて口頭で十分に説明した上で、文書での同意を取得する。個人情報保護のため匿名化し、診療番号登録管理者が情報を管理する。

C. 研究結果

5 年間で 57 例の登録予定で開始したが、4 年間で 61 例の登録があり終了となった。臨床病理中央診断の結果、確診群は 44 例であり、準確診 1 例、疑診 13 例、否定 3 例であった。3 例の脱落例を認めた。確診群 44 例では、完全寛解 29 例 (65.9%)、全奏成功率 93.2%であった(表 1)。特筆すべきは脱落以外の全例 100%でステロイドが奏功した事である。prednisolone 維持投与量の中央値は 7mg/day (平均 6.8mg) であった。維持投与量中にも係わらず 6 例 (14.6%) において再増悪を認めステロイド再増量あるいはその他の薬剤の追加投与を要した(図 1)。主な有害事象は耐糖能異常であり 41%に認め、9 例ではインスリン投与を要したが、ステロイド漸減に伴い改善し長期投与を要したのは 4 例のみであった。

D. 考察

IgG4 関連疾患の診断が確実であれば、初期のステロイドは通常有効である事が確認された。IgG4 関連疾患の診療経験の豊富な施設からでさえ、疑診例の登録があった。病理診断のみに主眼をおいた欧米からの報告例には、懐疑的な症例も含まれている。ステロイド治療抵抗例に対する二次治療として、欧米では rituximab が汎用されているが、ステロイド治療抵抗例には誤診例も多いことを念頭におき、画像検査や病理再生検も含め厳密な再評価が必要である。今後も治療研究を行う際には、臨床病理学的中央診断による評価が必須である。

#### E . 結論

日本から前向き研究の成果が報告し、IgG4 関連疾患に対するステロイド治療のエビデンスがようやく発信された。日本と欧米ではステロイド治療の使い方や二次治療 ( rituximab ) に対する考え方が異なっている。今後公表される国際的な IgG4 関連疾患分類基準により、国際的な共同研究が進むことが期待される。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Masaki Y, et al. (他 34 名、筆頭) A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 15:1-6, 2016.
- 2) Masaki Y, et al. (他 28 名、筆頭) Proposed diagnostic criteria, disease severity classification and treatment strategy for TAFRO syndrome, 2015 version. *Int J Hematol*. 103(6):686-92, 2016.
- 3) Fujita Y, Masaki Y, et al. (他 14 名、12 番目). Isolation of vascular smooth muscle antigen-reactive CD4(+) Th1 clones that induce pulmonary vasculitis in

MRL/Mp-Fas(+ / +) mice. *Cell Immunol*. 303:50-4, 2016.

- 4) 正木康史、ほか (他 10 名、筆頭)平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金 ( 難治性疾患政策研究事業 ) 新規疾患 ; TAFRO 症候群の確立のための研究班 . 新規疾患 ; TAFRO 症候群の診断基準・重症度分類・治療指針 . 臨床血液 . 第 78 回日本血液学会学術集会「教育講演」号 . 臨床血液 57 ; 195-203 ( 2029-2037 ) 2016
- 5) 吉崎和幸、正木康史、ほか . (他 17 名、6 番目) 厚生労働科学研究費補助金 ( 難治性疾患等政策研究事業 ) キャスルマン病の疫学診療実態調査と患者団体支援体制の構築に関する調査研究班 . キャスルマン病診療の参照ガイド . 臨床血液 58(2):97-107, 2017
- 6) 正木康史、藤本信乃 . TAFRO 症候群 . 臨床免疫・アレルギー科 65(6):604-607, 2016
- 7) 正木康史 . 藤本信乃 . 川端 浩 . TAFRO 症候群の診断と治療 . EMB 血液疾患の治療 2017-2018 金倉讓 . 木崎昌弘 . 鈴木律朗 . 神田善伸編 . ( 中外医学社 ) 2016 年 10 月 15 日発行 p385-390
- 8) 正木康史 . 新たな指定難病としての IgG4 関連疾患 . 臨床免疫・アレルギー科 65(1):28-34, 2016
- 9) 正木康史 . ( 特集 ; IgG4 関連疾患の病因・病態を考える ) IgG4 関連リンパ節炎から 分子リウマチ治療 9(1):17-20, 2016
- 10) 正木康史 . IgG4 関連疾患の管理と治療における国際コンセンサス - 日本人臨床医にも妥当で有用か ? - リウマチ科 55(2):221-226, 2016
- 11) 正木康史 . II 章 薬物療法の実践 . B.

- リンパ腫. 33.免疫不全に続発するリンパ増殖性疾患 p278-282. 白血病・リンパ腫薬物療法ハンドブック松村到編集.2016年6月25日発行(南江堂)
- 12) 正木康史. 不明熱の理解のために知っておくべきエビデンスとアート. 不明熱の原因疾患pick up. 血管内リンパ腫. Modern Practice 33(7):1105-1107,2016
- 13) 正木康史. IgG4関連疾患の治療の最前線- 日米における診断と治療の違いを中心に. 医学のあゆみ 258(3):217-222,2016
- 14) 正木康史, 黒瀬 望. IgG4関連疾患と間違っではない疾患. 肝胆膵 73(4):585-590,2016
- 15) 正木康史, ほか. (他7名、筆頭、7番目) IgG4 関連疾患の診断と治療. 金沢医科大学雑誌
- 16) 正木康史, ほか. (他4名、筆頭) シェーグレン症候群とリンパ増殖性疾患. リウマチ科 56(5):452-457,2016.
- 17) 正木康史. IgG4関連疾患をどのように治療しているか. アレルギーの臨床 36(13):(1255)41-(1258)44,2016
- 18) 正木康史, ほか. (他7名、筆頭) IgG4関連疾患の診断と治療. 金医大誌 41:67-72,2016
- 19) 正木康史. 白血病やリンパ腫の治療緊急性. Medical Practice 34(2);335, 2017
- 20) 正木康史. 血管内リンパ腫. 血液疾患最新の治療2017-2019, pp177-179. 小澤敬也、中尾眞二、松村 到編(南江堂)2017年2月25日発行
- 21) Satoh-Nakamura T, Masaki Y. (他10名、最終) CD14<sup>+</sup> follicular dendritic cells in lymphoid follicles may play a role in the pathogenesis of IgG4-related disease. Biomedical Res (Tokyo) 36(2) 143-153,2015
- 22) Khosroshahi A, Masaki Y. (他40名、20番目) International consensus guidance statement on the treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheum67(7):1688-99,2015.
- 23) Nakajima A, Masaki Y. (他30名、2番目) Decreased expression of innate immunity-related genes in peripheral blood mononuclear cells from patients with IgG4-related disease. PLoS One. 14;10(5): e0126582. doi:10.1371/journal.pone.0126582. eCollection,2015.
- 24) Sakai T, Masaki Y. (他17名、2番目) Prospective clinical study of R-CMD therapy for indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma from the Hokuriku Hematology Oncology Study Group. Medical Oncol 32:232. DOI 10.1007/s12032-015-0677-9,2015
- 25) Yoshida H, Masaki Y. (他8名、9番目) A case of probable IgG4-related disease involving the unilateral trigeminal nerve of the cheek region. Oral Radiol 31:193-198,2015
- 26) 正木康史. (他10名、筆頭) IgG4関連疾患の診断と治療～IgG4関連皮膚病変も含めて～. 日本皮膚アレルギー接触性皮膚炎学会雑誌 Vol.9 No.4(Serial No.42):212-217,2015
- 27) 正木康史. (他1名、筆頭) III 治療の実際 1.病型別治療方針 -標準的治療, 研究的治療 L.治療上特別な配慮を要する疾患 8)中枢神経系のリンパ腫 pp201-203. 悪性リンパ腫治療マニュアル.

改訂第4版. 飛内賢正、木下朝博、塚崎邦彦編(南江堂)2015年9月30日発行

28) 正木康史. II. 臓器別病変の診断と治療 11. リンパ節病変 治療と予後 pp143-145. 臨床医必読最新 IgG4関連疾患. 岡崎和一、川 茂幸編集主幹(診断と治療社)2015年10月9日発行

29) 正木康史. 4章. 疾患の理解と治療 / リンパ腫. 医原性免疫不全状態に伴うリンパ増殖性疾患. pp434-438. 最新ガイドライン準拠 血液疾患 診断・治療指針. 金倉 謙編集(中山書店)2015年10月30日発行

30) 正木康史. (他4名、筆頭) X. 節外リンパ腫の臓器別特徴と治療. 唾液腺リンパ腫. pp627-631. 日本臨床 73巻増刊号 8 リンパ腫学 -最新の研究動向-(日本臨床社)2015年10月20日発行

31) 正木康史. (他4名、筆頭) XI. 特論. TAFRO症候群. pp674-678. 日本臨床 73巻増刊号 8 リンパ腫学 -最新の研究動向-(日本臨床社)2015年10月20日発行

32) 正木康史. IgG4関連疾患の鑑別診断. Modern Physician 11 特集 全身疾患としてのIgG4関連疾患 2015 Vol.35 No.11 p1312-1317 (新興医学出版社)

33) 正木康史. Question; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p30) Answer; 不明熱と皮膚生検から考えられる疾患は何か (p97-98); 血管内大細胞型B細胞リンパ腫 「一発診断! 一目瞭然! 目で診る症例から瞬時に診断!」一般社団法人 日本内科学会専門医部会編 2015年4月10日 一般社団法人日本内科学会発行(ヤマノ印刷株式会社)

34) 北川 泉、正木康史. 「特集 関節が痛いんです! -コモンからレアものまでの

診断と治療」関節痛・関節炎へのアプローチ 病因で診る関節痛・関節炎. 総合診療 25(4).330-332, 2015

## 2. 学会発表

- 1) Masaki Y. Retrospective analysis of patients with a novel Japanese variant of multicentric Castleman disease associated with anasarca and thrombocytopenia; TAFRO syndrome. 第59回日本リウマチ学会総会・学術集会. 名古屋. 2015年4月25日
- 2) Masaki Y. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid treatment for patients with untreated IgG4-related disease. 13<sup>th</sup> International Sjögren's syndrome symposium. Bergen, Norway. 2015年5月21日
- 3) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 北陸皮膚免疫セミナー. 金沢. 2015年6月27日
- 4) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する第II相多施設共同前方視的治療研究. 第55回日本リンパ網内系学会総会. 岡山. 2015年7月11日
- 5) 正木康史. 21世紀に本邦より発信された疾患概念; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. Meet the Expert in Hematology. 横浜. 2015年7月18日
- 6) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究. 日本シェーグレン症候群学会. 岡山. 2015年9月19日
- 7) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 日本内科学会信越支部 第53回信越支部生涯教育講演会. 新潟. 2015年10月11日

- 日
- 8) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療～シェーグレン症候群との違いを中心に～. 平成 27 年度 東海・北陸地区リウマチ教育研修会. 福井. 2015 年 11 月 11 日
- 9) 正木康史. IgG4 関連疾患; 21 世紀に入り本邦より発信された新たな疾患概念. 第 70 回 岐阜呼吸器疾患研究会. 岐阜. 2015 年 11 月 7 日 (土)
- 10) 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 北國健康生きがい支援事業. 平成 27 年度・第 2 回金沢医科大学プログラム がんプロ、がん拠点病院運営委員会共催 テーマ: がん治療の進歩と患者・家族のサポートを知ろう. 金沢. 2016 年 1 月 17 日 (日)
- 11) 正木康史. 悪性リンパ腫の治療. 市民公開講座「血液の病気と共に生きていくために」主催; のと血液疾患地域包括ケア研究会. 能登. 2016 年 2 月 14 日 (日)
- 12) 正木康史. IgG4 関連疾患の診断と治療. 第 5 回兵庫・大阪シェーグレンフォーラム. 大阪. 2016 年 3 月 12 日 (土)
- 13) 正木康史. IgG4 関連疾患に対する前方視的多施設共同治療研究～病理中央診断後の解析～ 第 60 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 Workshop 49「IgG4 関連疾患 3」 2016 年 4 月 22 日. 横浜
- 14) 正木康史. 特別講演 新規疾患: TAFRO 症候群の診断基準と治療指針の作成. 第 31 回悪性リンパ腫治療研究会. 富山. 2016 年 4 月 23 日
- 15) 正木康史. 集中治療管理が必要となりそうな血免の病気 ～血管内リンパ腫、IgG4 関連疾患、TAFRO 症候群～. 第 21 回 金沢医科大学麻酔科同門会. 金沢. 2016 年 5 月 21 日 (土)
- 16) 正木康史. 血液の病気～貧血の話～. 平成 28 年度 シェーグレンの会 中部ブロックミニ集会. (金沢) 2016 年 7 月 9 日 (土)
- 17) 正木康史. TAFRO 症候群の診断基準・診療ガイドラインの作成. 第 56 回日本リンパ網内系学会総会. 熊本. 2016 年 9 月 3 日 (土)
- 18) 正木康史. イブニングセミナー講演「指定難病としての SS&IgG4～患者さんとともに～」第 25 回日本シェーグレン症候群学会. 東京. 2016 年 9 月 9 日 (金)
- 19) 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. 札幌シェーグレン勉強会. 札幌. 2016 年 9 月 16 日 (金)
- 20) 正木康史. 21 世紀に本邦より発信された疾患概念; IgG4 関連疾患と TAFRO 症候群. 第 12 回 日本橋血液交流会 NEXT (Nihonbashi Exchange Meeting on Hematology T) 東京. 2016 年 9 月 29 日 (木)
- 21) 正木康史. 教育講演「新たな疾患概念-TAFRO 症候群-」. 第 78 回日本血液学会学術集会. 横浜. 2016 年 10 月 14 日 (金)
- 22) 正木康史. ベーチェット病の病態と治療について. ベーチェット病の講演会と療養相談会. 富山. 2016 年 10 月 29 日
- 23) 正木康史. 世界の診断基準とスタンダード治療. 第 31 回日本臨床リウマチ学会. 特別企画「IgG4 関連疾患の世界トップレベル」. 東京. 2016 年 10 月 30 日 (日)
- 24) 正木康史. キャッスルマン病と TAFRO 症候群の診断と治療. 北日本血液研究会学術集会. 札幌. 2016 年 11 月 25 日 (金)

G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

1. 特許取得

1) 正木康史(他 3 名、2 番目). IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用 (特許第 5704684 号「出願番号 特願 2010-194326」・平成 27 年 3 月 6 日「出願年月日 平成 22 年 8 月 31 日」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし