

IgG4 関連疾患におけるステロイド治療後の再燃例の臨床的特徴と 再燃後の治療経過に関する解析

研究分担者 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科 教授
研究協力者 坪井 洋人 筑波大学医学医療系内科 講師
柳下 瑞希 筑波大学医学医療系内科
本田 文香 筑波大学医学医療系内科

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と再燃後の治療経過を明らかにするため、2008 年 7 月から 2016 年 6 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 27 例を解析した。27 例の平均年齢は 64.3 ± 10.8 歳、男性 16 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1029 ± 1030 mg/dl であった。5 例で再燃を認め、再燃率は 18.5% であった。再燃例 5 例は、非再燃例 22 例と比較して、有意に年齢が若かった（ 53.0 ± 5.8 歳 vs 66.9 ± 9.9 歳、 $P=0.004$ ）。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 31.0 ± 15.6 ヶ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は 5.2 ± 4.4 mg/日（5 例中 2 例は PSL 中止後）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、腎腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎、唾液腺）であった。再燃例 5 例全例で再燃後に治療強化が行われ、治療強化の内訳は、PSL 増量が 2 例、PSL 再開が 2 例、アザチオプリン追加が 1 例であった。治療強化後、5 例中 4 例は再燃病変（涙腺、腎腫瘍、自己免疫性膵炎、唾液腺）の改善が得られた。アザチオプリンの追加が行われた 1 例では、再燃病変（リンパ節腫大）は不変であった。以上の結果から、IgG4 関連疾患ではステロイド治療後 18.5%（5/27 例）で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。再燃例 5 例に対する治療強化（PSL 増量あるいは再開、アザチオプリンの追加）により、4 例で再燃病変は改善し、1 例は不変であった。

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、再燃例に対する治療戦略は十分に解明されていない。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と再燃後の治療経過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 2016 年 6 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）再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較、3）再燃例の臨床経過、4）再

燃後の治療と治療反応性、について後ろ向きに解析した。なお、本研究における「再燃」とは、CT等の画像上で確認できるIgG4-RDによる病変の悪化（腫瘍の増大など）あるいは新出と定義した。

（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27例で、平均年齢 64.3 ± 10.8 歳、男性16例/女性11例、ステロイド開始前のIgG4値は 1029 ± 1030 mg/dlであった（表1）。

1) 再燃の有無

27例中、5例で再燃を認め、再燃率は18.5%であった（表1）。累積再燃率のカプラン・マイヤー法では、再燃はステロイド開始後10ヵ月から50ヵ月の間にほぼ均等に発生していた（図1）。

2) 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

再燃例5例では、非再燃例22例と比較して、

年齢が有意に若かった（ 53.0 ± 5.8 歳 vs 66.9 ± 9.9 歳、 $P=0.004$ ）（表2）。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（表2）。

3) 再燃例の臨床経過

再燃例5例の再燃時期はステロイド開始後 31.0 ± 15.6 ヵ月、再燃時のプレドニゾロン（PSL）投与量は 5.2 ± 4.4 mg/日（5例中2例はPSL中止後）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、腎腫瘍、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎、唾液腺）であった（表3）。

4) 再燃後の治療と治療反応性

再燃例5例全例で再燃後に治療強化が行われ、治療強化の内訳は、PSL増量が2例、PSL再開が2例、アザチオプリン追加が1例であった（表4）。治療強化後、5例中4例は再燃病変（涙腺、腎腫瘍、自己免疫性膵炎、唾液腺）の改善が得られた（表4）。アザチオプリンの追加が行われた1例では、再燃病変（リンパ節腫大）は不変であった（表4）。再燃に対する治療強化後は、5例全例で再度PSLの漸減が行われ、アザチオプリンの追加が行われた1例ではPSLは中止され、アザチオプリン単剤で維持投与が行われた（表4）。

D. 考察

IgG4-RDではステロイド治療後18.5%（5/27例）で再燃を認め、再燃例は若年（平均53.0歳）で、治療開始後平均31.0ヵ月、平均PSL投与量5.2mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。再燃例5例に対する治療強化（PSL増量あるいは再開、アザチオプリンの追加）により、4例で再燃病変は改善し、1例は不変であった。

以上の結果より、若年例、ステロイド開始後3年以内、PSL5mg/日前後まで減量後は、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。再燃病変に対しては、まずはステロイドの増量あるいは再開を考慮する必要があると考えられた。

E. 結論

IgG4-RD ではステロイド治療後 18.5% で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/日、初診時にみられた病変に再燃を認めた。再燃病変に対してはステロイドの増量あるいは再開が有効であり、改善後は再度ステロイドの減量が可能であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T.

A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease.

Mod Rheumatol. 27(5):849-854,2017

2. 学会発表

1)高橋広行、坪井洋人、浅島弘充、廣田智哉、近藤裕也、森山雅文、松本功、中村誠司、住田孝之 DNA microarray analysis of labial salivary glands in patients with Sjogren 's syndrome: comparison with IgG4-related disease. 第 61 回日本リウマチ

学会総会・学術集会 (2017 年 4 月、福岡)

2)坪井洋人、飯塚麻菜、高橋広行、浅島弘充、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、松本功、住田孝之。IgG4 関連疾患の病因・病態の解明：シェーグレン症候群との比較から見てきたもの。2017 年第 4 回日本リウマチ学会、ベーシックリサーチカンファレンス、次世代リーダーセッション 2(2017 年 10 月、東京)

H. 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
対象症例の患者背景・再燃率・初期治療・検査所見・臨床所見

| | | |
|---------------|----------------------|-------------|
| 全症例数 | 27例 | |
| 再燃症例数 | 5例 (18.5%) | |
| 性別 | 男16:女11 | |
| 診断時年齢 (歳) | 64.3 ± 10.8 | |
| 観察期間 (month) | 48.6 ± 24.2 | |
| 初期治療 | 発症～治療開始までの期間 (month) | 15.8 ± 14.8 |
| | 初期PSL投与量 (mg/day) | 32.6 ± 4.2 |
| | PSL初期量投与期間 (week) | 2.7 ± 0.8 |
| 治療前の検査所見・臨床所見 | 治療前血清IgG4値 (mg/dl) | 1029 ± 1030 |
| | 治療前血清IgG値 (mg/dl) | 2891 ± 1676 |
| | 初期病変数 (個) | 3.3 ± 1.5 |

PSL: prednisolone

表2 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

| | 再燃例 (N=5) | 非再燃例 (N=22) | p値 | |
|---------------|----------------------|----------------|-------------|------|
| 性別 | 男2:女3 | 男14:女8 | 0.33 | |
| 年齢(歳) | 53.0 ± 5.8 | 66.9 ± 9.9 | 0.004 | |
| 観察期間 (month) | 60.0 ± 12.1 | 49.5 ± 25.4 | 0.11 | |
| 初期治療 | 発症～治療開始までの期間 (month) | 10.8 ± 12.7 | 16.9 ± 15.0 | 0.43 |
| | 初期PSL投与量 (mg/day) | 31.0 ± 2.0 | 33.0 ± 4.4 | 0.18 |
| | PSL初期量投与期間 (week) | 2.4 ± 0.5 | 2.8 ± 0.8 | 0.25 |
| 治療前の検査所見・臨床所見 | 治療前血清IgG4値 (mg/dl) | 1307 ± 1658 | 966 ± 809 | 0.52 |
| | 治療前血清IgG値 (mg/dl) | 2962 ± 2408 | 2875 ± 1458 | 0.94 |
| | 初期病変数 (個) | 3.6 ± 1.6 | 3.1 ± 1.5 | 0.65 |

PSL: prednisolone

図1 累積再燃率(カプラン・マイヤー法) (N=27)

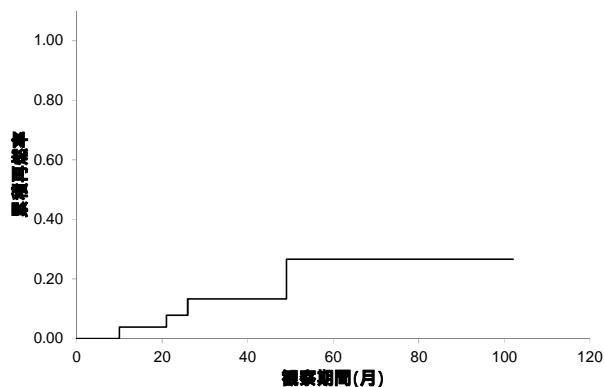


表3 再燃例の患者背景・臨床所見

| 再燃例 | 年齢 | 性別 | 観察期間 (month) | 発症から 治療まで (month) | 初期PSL 投与量 (mg/day) | 初期PSL 投与期間 (week) | 再燃時期 (month) | 再燃時PSL (mg/day) | 治療前IgG4 再燃時IgG4 (mg/dl) | 初発臓器 再燃臓器 |
|-------------|----------------|----|-----------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------|--------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 症例1 | 47 | F | 73 | 8 | 30 | 2 | 49 | 7 | 304 83 | 涙腺 涙腺 |
| 症例2 | 47 | M | 62 | 5 | 30 | 3 | 26 | 9 | 478 186 | 涙腺・唾液腺 腎臓腫瘍 |
| 症例3 | 62 | M | 54 | 3 | 35 | 3 | 10 | 10 | 4570 572 | 自己免疫性膵炎 リンパ節腫大 涙腺 |
| 症例4 | 57 | F | 40 | 2 | 30 | 2 | 21 | 0 | 154 135 | 自己免疫性膵炎 後腰腰線維症 自己免疫性膵炎 |
| 症例5 | 52 | F | 71 | 36 | 30 | 2 | 49 | 0 | 1030 600 | 涙腺・唾液腺 腎臓腫瘍 唾液腺 |
| 平均 (±SD) | 53.0 (±5.8) | | 60.0 (±12.1) | 10.8 (±12.8) | 31.0 (±2.0) | 2.4 (±0.5) | 31.0 (±15.6) | 5.2 (±4.4) | 1307 (±1658) 315 (±224) | |

PSL: prednisolone

表4 再燃後の治療経過

| 再燃例 | 再燃時PSL (mg/day) | 再燃後の治療強化 | 再燃後の治療強化に対する反応性 | 最終観察時PSL (mg/day) |
|-----|--------------------|---------------------|-----------------|------------------------|
| 症例1 | 7 | PSL 20 mg/dayに増量 | 涙腺腫大改善 | 9 |
| 症例2 | 9 | PSL 20 mg/dayに増量 | CT上で腎臓腫瘍縮小 | 10 |
| 症例3 | 10 | アザチオプリン 50 mg/day追加 | リンパ節腫大は不変 | 0 (アザチオプリン 単剤継続) |
| 症例4 | 0 | PSL 30 mg/dayで再開 | 膵酵素上昇改善、CRP低下 | 5 |
| 症例5 | 0 | PSL 30 mg/dayで再開 | 唾液腺腫大改善 | 6 |

PSL: prednisolone