

IgG4 関連疾患における臓器別ステロイド使用実態とステロイド不使用例の特徴

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 院内講師
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 大学院生

研究要旨： IgG4 関連疾患（IgG4-RD）におけるステロイド（GC）治療実態を明らかにするため、多施設共同で IgG4-RD 確定診断 166 例を集積し、臓器別の GC 使用状況と、GC 不使用例の特徴を解析した。臓器別の GC 投与量は 0.55 mg/kg/day 前後で大きな差はなかったが、涙腺・顎下腺に対してやや少ない傾向を示した。14 例（8.4%）がコスメティックの問題のみであるなどの理由で、GC 投与を受けていなかった。GC 不使用例の罹患臓器は涙腺・顎下腺病変が多く、6 例が単一臓器病変を有し、平均発症年齢は 65 歳と全体の 61 歳より高かった。24 か月後でも全例が GC 未使用であった。結果、原則的に臓器の違いによる治療プロトコルの差はないが、高齢、単一臓器病変、ミクリッツ症状、コスメティックな症状を示す症例では、初期 GC 量の減量や GC の不使用が選択されていた。

共同研究者

児玉 裕三、千葉 勉（京都大学）
山本 元久、高橋 弘樹（札幌医科大学）
内田 一茂、岡崎 和一（関西医科大学）
伊藤 哲哉、川 茂幸（信州大学）
山田 和徳、川野 充弘（金沢大学）
田中 良哉（産業医科大学）
森山 雅文、中村 誠司（九州大学）
神澤 輝美（都立駒込病院）
松井 祥子（富山大学）
坪井 洋人、住田 孝之（筑波大学）
後藤 浩（東京医科大学）
佐藤 康晴、吉野 正（岡山大学）

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）は、ステロイド（GC）が有効であるが再燃が多く、GC 副作用も問題となる。研究分担者らは、これまで GC 反応性や再燃に寄与する因子を、多施設共同による症例調査により検討してきた。本年度は、（1）各標的臓器

別の GC 使用状況と、（2）GC 不使用例に焦点を当て、治療実態をサブ解析した。

B. 研究方法

12 の協力施設で IgG4-RD 確定診断 166 例を集積し、後方視的に解析した。治療反応性は、GC 開始後 1 カ月間の臨床症状、血清 IgG4 値、画像所見の変化から判定し、再燃は、寛解後に臨床症状、血清 IgG4 値、画像所見が増悪し GC を 20% 以上増量した場合と定義した。12, 24 か月後に転帰を再調査した。

（倫理面への配慮）

観察研究について、各施設の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

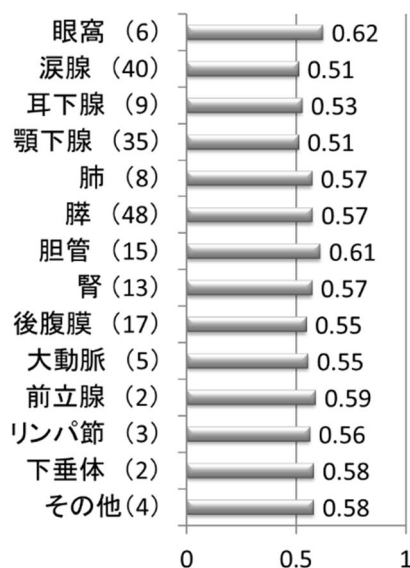
まず 166 例全体の臨床プロファイルを示す。平均発症年齢 61 歳、男性 64%、女性 36%。罹患臓器は、顎下腺（86%）、膵（77%）、涙腺（72%）、リンパ節（63%）、腎（44%）の順に多く、1 患者

あたり平均 3.3 の臓器に病変を有し、21%の症例が単一臓器病変を有していた。152 例 (92%) が GC で治療され、投与量はプレドニゾン(PSL)換算で平均 0.55 mg/kg/day、GC 反応率は 81%、再燃率は 30%であった。初回調査からの 24 か月間における死亡は 2 例 (1.2%) と少なかった。

(1) 各標的臓器別の GC 使用状況

臓器別の GC 投与量 (図 1) を調べたところ、0.55 mg/kg/day 前後で大きな差はなかったものの、涙腺と顎下腺を標的とする場合に 0.51 mg/kg/day とやや少ない傾向を、胆管と眼窩腫瘍を標的とする場合に 0.61 ~ 0.62 mg/kg/day とやや多い傾向を示した。各標的臓器別の再燃率 (図 2) を調べたところ、同様に大きな差はなかったものの、リンパ節と眼窩で再燃率が高い傾向にあり、肺、大動脈、前立腺の再燃例は認めなかった。

図 1. 各標的臓器別の GC 投与量

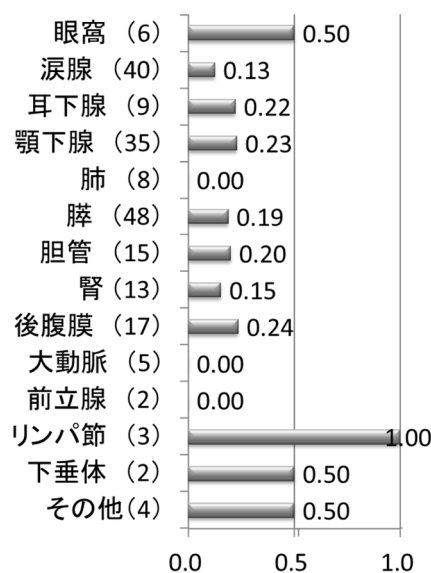


(2) GC 不使用例の特徴

166 例中 14 例 (8.4%) は GC 投与を受けていなかった。平均発症年齢 65 歳、男性 43%、女性 57%であった。未使用の理由は、1 例で腫瘍性病変を手術で摘除できたため、13 例でコスメティックな問題のみであったためであった。主な罹患臓

器は、顎下腺 (延べ数) 9 例、涙腺 4 例、脾 4 例、リンパ節 4 例であった。6 例 (43%) が単一臓器病変を有していた。24 か月後の調査では、全例が生存し、GC 未使用にとどまっていた。

図 2. 各標的臓器別の再燃率



D. 考察

(1) IgG4-RD の標的臓器が異なっても、特に投与 GC 量には大きな差がないことがわかった。涙腺・唾液腺炎 (ミクリッツ病) を標的とする場合に、やや少ない量が投与されていたのは、涙腺・唾液腺病変はコスメティックな問題と捉えられて減量された可能性が考えられた。再燃率については、リンパ節病変と眼窩腫瘍で高かったが、臓器別のサンプルサイズが小さいため、有意な傾向は認めなかった。

(2) GC 不使用例は、全症例の平均と比較すると、単一臓器病変を有する例が多く、また、発症がやや高齢で女性が多い傾向にあったが、GC 副作用を懸念され減量された可能性も考えられた。これらの症例は治療せずとも増悪しなかった。

E. 結論

原則的には、標的臓器の違いによっても、治療プロトコルに差はないことがわかった。その中で、

高齢者、単一臓器病変、ミクリッツ症状、コスメティックな症状を示す症例の一部では、初期GC量を減じたり、GC投与なしで経過観察を選択したりという対応がとられていたが、アウトカムの悪化を認めなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Iguchi T, Yoshifuji H, Mimori T, et al: Glucocorticoid receptor expression in resident and hematopoietic cells in IgG4-related disease. *Mod Pathol*. (accepted, Jan. 17, 2018)

2) Nakayama Y, Yoshifuji H, Mimori T, et al: A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis: case report. *Mod Rheumatol Case Rep*. Published online: Dec 08, 2017.

3) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M: Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2017 Dec 18:1-21. doi: 10.1080/14397595.2017.1416739. [Epub ahead of print]

4) 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*. 27(3):381-391, 2017.

5) Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T: How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 6(11):e46, 2017.

2. 学会発表

1) 吉藤元, 白柏魅怜, 三森経世, ほか: IgG4 関連疾患のステロイド反応性と再燃に寄与する因子の検討. 第 11 回 IgG4 研究会 (松本). 2018 年 3 月 10 日

2) Gon Y, Yoshifuji H, Kitagori K, Nakajima T, Murakami K, Nakashima R, Ohmura K, Mimori T: Invention and phenotypic evaluation of human IgG4-knock-in mice. American College of Rheumatology, San Diego, 2017 年 11 月 6 日

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