

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書（平成 30 年度）

クラスター解析による IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の治療方針の検討

研究分担者 / 研究協力者 氏名 高橋 裕樹、山本 元久
所属先 札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 役職 教授・講師

研究要旨：当科で初診から診療中の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 147 例を対象に、発症年齢、治療前臨床検査値などを連続変数としてクラスター解析したところ、4 群に分類された。このうち、IgG・IgG4 高値、低補体血症を有する群はステロイド維持量が高く、免疫抑制薬併用を要する例が多かった。一方、高齢発症で好酸球数が低い群では、ステロイドの減量中止可能割合が高く、治療前因子が治療方針決定に有用な可能性が示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は涙腺・唾液腺を中心に、複数の臓器に腫瘤形成性病変を呈する慢性疾患である。治療適応を考える場合、黄疸や水腎症などの臓器病変を呈する例はステロイド治療の絶対適応である。涙腺・唾液腺病変はしばしば IgG4-RD の先行病変であり、コスメチックな観点からも相対的治療適応と考えられる。しかし、長期予後は不明であり、ステロイドの副作用とのバランスを勘案した場合、特に涙腺・唾液腺炎単独例では適切な治療開始や減量中止の時期について意見が分かれるところである。当科では IgG4 関連涙腺・唾液腺炎のみの場合、腺機能温存や IgG4 関連病変の腺外臓器への拡大抑制を期待して、比較的早期からの治療開始を行っているが、厳密に無作為化で比較対照試験は行って

いない。そこで今回、私たちは当科で治療介入を行った IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の症例を対象に、治療介入前のデータをもとにクラスター解析を行い、各群の治療反応性を治療方針決定に適用する可能性について検討した。

B. 研究方法

当科で治療を開始した IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 147 例を対象にし、発症年齢、および治療前の臨床検査値 (CRP, IgG, IgG4, IgE, 好酸球数, CH50) に基づき、クラスター解析した。治療内容は、プレドニゾロン (PSL) 換算で 0.5 mg/kg/日以上で治療を開始し、初期治療を 2~4 週間施行後、2 週間で 5 mg/日のペースで減量、唾液腺などの罹患臓器のサイズや血清 IgG4 をモニターしながら、可及的 PSL の減量を進めた。各群の治療経過 (ステロイド維持量、免疫抑制薬の要否、再燃率、寛解

率)とクラスター解析された集団(I~IV群)の関連を解析した。

(倫理面への配慮)

札幌医科大学附属病院臨床研究審査委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

クラスター解析の結果、以下の4群に分類された。各群の特徴は、I群:61歳、著明な高IgG/IgG4血症と低補体血症、II群:57歳、I群よりは低いIgG4血症、好酸球増多と軽度の炎症反応上昇、III群:45歳とほかの群より若年発症の傾向、かつIgG/IgG4も比較的低い、IV群:65歳とやや高齢発症、かつIgG/IgG4も比較的低い。

各群と、治療反応・予後の関連を検討したところ、I群は再燃率が34%と最も高く、ステロイド維持量が一番多く(プレドニゾロン換算6.7mg/日)、免疫抑制薬併用率も17%と一番高かった。一方、IV群は再燃率、ステロイド維持量ともに4群の中で一番低く、また、薬剤中止率も13%と高かった。

D. 考察

今回の解析により、病変のサイズと血清IgG4を標的とした、比較的画一的なステロイド治療施行にも関わらず、治療反応性が治療前特徴(クラスター解析)と相関することが示された。I群は4群の中で最も血清IgG/IgG4が高く、低補体血症を有するなど、いわゆるIgG4-RDとして典型的な集団と捉えることができる。この群においても、慎重なステロ

イド治療により、PSL維持量は平均6.7mg/日となっており、決して高用量ではないが、再燃率・免疫抑制薬併用率が高いことは、これ以上のPSL減量が困難なことが予測された。より早期の治療介入で解決できるのか、ステロイド以外の代替治療の開発を要するのかは検討の余地があると思われる。一方、群・群は血清IgG/IgG4、好酸球数がI群に比して低く、臨床検査値の評価から活動性が低いと想定できる集団であり、特にI群は再燃率が最も低く、薬剤中止率も高いことから、従来以上の強力な治療介入や併用は要さない可能性が高いと考えられた。

E. 結論

同様の涙腺・唾液腺炎を呈するIgG4-RDであっても、治療反応性が異なっており、治療介入前の臨床的特徴を勘案して、治療適応や免疫抑制薬併用などの治療強化の必要性を選択する必要があると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamamoto M et al: Predicting therapeutic response in IgG4-related disease based on cluster analysis. Immunological Medicine 41: 30-33, 2018.

2. 学会発表

第27回日本シェーグレン症候群学会 で発表(2018年9月)	なし
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)	2. 実用新案登録 なし
1. 特許取得	3. その他 特記すべきことなし