

IgG4 関連疾患患者における重症度と臨床的特徴の関連解析

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
本田 文香 筑波大学医学医療系内科

研究要旨：IgG4 関連疾患（IgG4-RD）患者の指定難病の重症度分類（ステロイド依存性、ステロイド抵抗性、いずれにも該当しない）と臨床的特徴の関係を明らかにすることを目的とした。2008 年 7 月から 2017 年 12 月までに当科で入院精査を行い、その後当科でフォロー中の IgG4-RD 患者 24 例に関して、診断時の包括診断基準の満足度、最終観察時の臨床所見、指定難病の重症度分類、治療内容、IgG4-RD Responder Index を後ろ向きに解析した。平均発症年齢は 62.3 ± 11.7 歳、平均罹病期間は 68.8 ± 30.8 カ月、男性 15 例/女性 9 例であった。診断時の包括診断基準の満足度は、Definite が 23 例、Probable が 1 例であり、臓器腫大・結節・肥厚性病変は 24 例、IgG4 135 mg/dL は 23 例、病理組織診断は 24 例が該当した。経過中悪性腫瘍は 5 例（20.8%）、他の自己免疫疾患・炎症性疾患の合併は 1 例（4.2%）、アレルギー歴は 5 例（20.8%）で認められた。最終観察時の病変臓器数は 0 個が 5 例、1 個が 7 例、2 個が 5 例、3 個が 5 例、4 個が 2 例であった。指定難病の重症度分類は、ステロイド依存性（ステロイドの維持投与が必要）22 例（91.7%）、ステロイド抵抗性（ステロイドで寛解導入ができない）0 例（0%）、非該当 2 例（8.3%）であった。重症度分類非該当の 2 例のうち、1 例は診断時涙腺、唾液腺、肺、脾、腎、リンパ節病変を認めたがステロイド開始後病変はすべて消退し、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例、もう 1 例は唾液腺病変に対して無治療経過観察中の症例であった。ステロイド依存性の 22 例では、全例ステロイドの維持投与が行われ、平均投与量はプレドニゾロン換算 7.0 ± 2.6 mg/日、免疫抑制薬は 2 例で併用され、生物学的製剤の使用例はなかった。ステロイド依存性の 22 例中、18 例（81.8%）はステロイドの維持投与下で、重症度分類の臓器障害において、各臓器（腎臓、胆道、脾臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体）固有の機能障害はいずれも認めなかった。IgG4-RD Responder Index は、全体で 3.8 ± 2.5 、ステロイド依存性の 22 例では 3.8 ± 2.6 、重症度分類非該当の 2 例では、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例は 3、無治療経過観察中の症例は 4 であった。以上の結果から、当科でフォロー中の IgG4-RD 患者のうち、90%以上の症例はステロイドの維持投与と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われ、それらのうち 80%以上の症例で各臓器の機能障害の残存は認めないことが示された。

研究協力者

坪井 洋人（筑波大学医学医療系内科）
共同研究者
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）

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease；IgG4-RD）の重症度に関しては、本邦では指定難病の重症度分類、国際的には IgG4-RD

Responder Index が用いられているが、その有用性に関して、現時点では十分な validation は行われていない。本研究では、IgG4-RD 患者の指定難病の重症度分類と臨床的特徴の関係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2017年12月までに当科で入院精査を行い、その後当科でフォロー中のIgG4-RD患者(2011年IgG4関連疾患包括診断基準でDefiniteあるいはProbable)24例に関して、1)診断時の包括診断基準の満足度、最終観察時の2)臨床所見、3)指定難病の重症度分類、4)治療内容、5)IgG4-RD Responder Index について、後ろ向きに解析した。

(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診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診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

解析対象例24例の平均発症年齢は $62.3 \pm$

11.7歳、平均罹病期間は 68.8 ± 30.8 カ月、男性15例/女性9例であった(表1)。

1) 診断時の包括診断基準の満足度

診断時の包括診断基準の満足度は、Definiteが23例、Probableが1例であり、臓器腫大・結節・肥厚性病変は24例、IgG4 135 mg/dLは23例、病理組織診断は24例が該当した(表1)。

2) 臨床所見

経過中悪性腫瘍は5例(20.8%)で合併を認め、癌腫の内訳は肝細胞癌1例、胃癌1例、大腸癌1例、腎癌1例、前立腺癌1例であった。他の自己免疫疾患・炎症性疾患の合併は1例(4.2%)で認め、全身性エリテマトーデス(SLE)の合併であった。アレルギー歴は5例(20.8%)で認め、内訳は気管支喘息2例、花粉症1例、薬剤アレルギー2例(ヨード造影剤1例、ST合剤1例)であった。最終観察時の病変臓器数は0個が5例、1個が7例、2個が5例、3個が5例、4個が2例であった(表2)。

3) 指定難病の重症度分類

ステロイド依存性(ステロイドの維持投与が必要)22例(91.7%)、ステロイド抵抗性(ステロイドで寛解導入ができない)0例(0%)、非該当2例(8.3%)であった(表3)。ステロイド依存性の22例中、18例(81.8%)はステロイドの維持投与下で、重症度分類の臓器障害において、各臓器(腎臓、胆道、膵臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体)固有の機能障害はいずれも認めなかった(表3)。

4) 治療内容

ステロイド依存性の22例では、全例ステロイドの維持投与が行われ、平均投与量はプレドニゾロン換算 7.0 ± 2.6 mg/日、免疫抑制薬は2例で併用され、タクロリムス1例、メトトレキサート1例であり、生物学的製剤の使用例はなかった。重症度分類非該当の2例のうち、1例は診断時涙腺、唾液腺、肺、膵、

腎、リンパ節病変を認めたがステロイド開始後病変はすべて消退し、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例（症例番号 7）もう 1 例は唾液腺病変に対して無治療経過観察中の症例であった（症例番号 23）（表 4）。

5) IgG4-RD Responder Index

全体で 3.8 ± 2.5 、ステロイド依存性の 22 例では 3.8 ± 2.6 、重症度分類非該当の 2 例では、アザチオプリン単剤投与で寛解維持中の症例（症例番号 7）は 3、無治療経過観察中の症例（症例番号 23）は 4 であった（表 3）。

D. 考察

現在の IgG4-RD の指定難病の重症度分類では、ステロイド依存性（十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で臓器障害が再燃し、離脱できない場合）あるいはステロイド抵抗性（十分量のステロイド治療 < 初回投与量 (0.5 ~ 0.6mg/kg) > を 6 か月間行っても寛解導入できず、臓器障害が残る場合）が助成対象となっている。

今回の検討では、91.7% (22/24 例) の症例でステロイドの維持投与（平均投与量はプレドニゾロン換算 7.0 ± 2.6 mg/日）と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われていたが、その中の 81.8% (18/22 例) の症例は、各臓器（腎臓、胆道、膵臓、呼吸器、後腹膜・血管、下垂体）固有の機能障害の残存はなく、良好な治療経過であったと考えられた。これらの 18 例は、高額な医療の継続が必要なもの以外は現在の重症度分類では助成対象とならないが、長期間のステロイド投与を必要とする症例が含まれており、重症度分類の改訂の際には考慮されるべきであると考えられた。

また IgG4-RD Responder Index は、ステロイドの維持投与を行っていたステロイド依存性の 22 例と、行っていなかった重症度分類非該当の 2 例で明らかな差はなかった。

E. 結論

当科でフォロー中の IgG4-RD 患者のうち、90%以上の症例はステロイドの維持投与と一部の症例では免疫抑制薬の併用が行われ、それらのうち 80%以上の症例で各臓器の機能障害の残存は認めないことが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep* 8:10262, 2018
- 2) Sumida T, Azuma N, Moriyama M, Takahashi H, Asashima H, Honda F, Abe S, Ono Y, Hirota T, Hirata S, Tanaka Y, Shimizu T, Nakamura H, Kawakami A, Sano H, Ogawa Y, Tsubota K, Ryo K, Saito I, Tanaka A, Nakamura S, Takamura E, Tanaka M, Suzuki K, Takeuchi T, Yamakawa N, Mimori T, Ohta A, Nishiyama S, Yoshihara T, Suzuki Y, Kawano M, Tomiita M, Tsuboi H. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod Rheumatol* 28:383-408, 2018

2. 学会発表

- 1) 坪井洋人、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之 . IgG4 関連疾患の病変局所における

CCL18-CCR8 シグナルの発現解析 . 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会(2018 年 4 月、東京).

2)坪井洋人、瀬川誠司、飯塚晃、浅島弘充、高橋広行、工藤華枝、小野由湖、本田文香、安部沙織、近藤裕也、松本功、住田孝之 . IgG4 関連疾患の新規治療標的開発に向けた CCL18-CCR8 経路の発現と機能解析 . 第 27 回日本シェーグレン症候群学会 (2018 年 9 月、小倉)

表2 最終観察時の臨床所見

症例番号	悪性腫瘍の合併	自己免疫疾患・炎症性疾患の合併	アレルギー歴	IgG4-RDの病変臓器												
				病変臓器数	病変臓器									その他		
					膵臓	唾液腺	腎臓	胆道	呼吸器	後腹膜・血管	下身体	リンパ	血液		甲狀腺	
○あり、×なし、?不明 (カッコ内は具体的内容)				個	○あり、×なし、?不明											
1	x	x	○(気管支喘息)	3	x	x	○	x	○	x	x	x	x	x	x	x
2	x	x	○(花粉症)	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
3	x	x	x	4	x	○	○	x	○	x	○	x	x	x	x	x
4	○(肝臓腫瘍)	x	○(気管支喘息)	4	x	x	○	x	○	x	○	x	x	x	x	x
5	x	x	x	1	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
6	○(腎臓)	x	x	3	x	○	x	○	x	x	x	x	x	x	x	x
7	x	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
8	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x
9	x	○(SLE)	x	2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
10	○(大腸癌)	x	x	1	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x
11	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x
12	○(腎臓)	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
13	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x
14	x	x	x	2	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x
15	x	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x
16	x	x	x	3	x	x	x	x	x	x	○	○	x	x	x	x
17	x	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
18	x	x	x	2	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x
19	x	x	x	0	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
20	x	x	○(ST合剤)	2	x	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x
21	x	x	x	2	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x
22	x	x	○(ヨード造影剤)	3	x	x	○	x	x	x	○	x	x	x	x	x
23	○(前立腺癌)	x	x	1	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
24	x	x	x	3	x	x	x	x	x	x	○	x	x	x	x	x

表3 最終観察時の重症度分類、IgG4-RD Responder Index

症例番号	重症度	指定臓器の重症度分類							IgG4-RD Responder Index		Total Activity Score
		腎臓 CKD ヒートマップ 赤	胆道 胆管炎 Child B以上	膵臓 膵炎 膵管狭窄 膵機能不全	呼吸器 呼吸器疾患 PaO2 60以下	後腹膜・血管 膵管狭窄 ステント挿入	下身体 浮腫 骨格異常	Organ /Site Score	血清IgG4 mg/dL	Score	
○あり、×なし、?不明											
1	x	x	x	x	x	x	x	6	84.7	0	6
2	1	x	x	x	x	x	x	0	120	2	2
3	1	x	x	x	x	x	x	8	206	2	10
4	1	x	x	x	x	x	x	8	318	2	10
5	1	x	x	x	x	x	x	3	782	3	6
6	1	x	x	x	x	x	x	6	86.4	0	6
7	3	x	x	x	x	x	x	0	770	3	3
8	1	x	x	x	x	x	x	2	140	1	3
9	1	x	x	x	x	x	x	4	3710	1	5
10	1	x	x	x	x	x	x	1	638	2	3
11	1	○	x	x	x	○	x	2	19.8	0	2
12	1	x	x	x	x	x	x	0	263	2	2
13	1	x	x	x	x	x	x	1	178	3	4
14	1	x	x	x	x	x	x	2	56.5	0	2
15	1	x	x	x	x	x	○	2	64.3	0	2
16	1	x	x	x	x	○	x	4	97.7	0	4
17	1	x	x	x	x	x	x	0	126	2	2
18	1	x	x	x	x	○	x	4	41.8	0	4
19	1	x	x	x	x	x	x	0	197	1	1
20	1	x	x	x	x	x	x	2	73.2	0	2
21	1	x	x	x	x	x	x	2	120	4	6
22	1	x	x	x	x	x	x	0	250	2	2
23	3	x	x	x	x	x	x	2	1060	2	4
24	1	x	x	x	x	x	x	0	64.9	0	0

表4 最終観察時の治療内容

症例番号	治療内容				
	ステロイド		免疫抑制剤		生物学的製剤
	投与の有無	ありの場合 PSL換算 (mg/日)	投与の有無	ありの場合 具体的薬剤名	投与の有無
○あり、×なし、?不明					
1	○	9	x		x
2	○	4	x		x
3	○	10	x		x
4	○	6	x		x
5	○	1	x		x
7	x	8	○	アザチオプリン	x
8	○	5	x		x
9	○	10	○	タクロリムス	x
10	○	5	x		x
11	○	8	x		x
12	○	6	x		x
13	○	3	○	メトトレキサート	x
14	○	5	x		x
15	○	5	x		x
16	○	10	x		x
17	○	7	x		x
18	○	7	x		x
19	○	7	x		x
20	○	10	x		x
21	○	11	x		x
22	○	8	x		x
23	x	11	x		x
24	○	10	x		x

表1 患者背景、診断時の包括診断基準の満足度

症例番号	発症年齢	性別	発症 - 現在	最終観察時の年齢	診断基準の満足度 (診断時)			診断カテゴリー
					包括診断基準			
					臓器腫大・結節肥厚性病変	IgG4 135mg/dL	リンパ(球・形質細胞浸潤+線維化、IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える)	
○該当、×非該当、?不明								
1	47	F	93	54	○	○	○	Definite
2	56	F	109	64	○	○	○	Definite
3	47	M	77	53	○	○	○	Definite
4	59	M	78	65	○	○	○	Definite
5	60	F	133	70	○	○	○	Definite
6	64	M	69	72	○	○	○	Definite
7	62	M	68	68	○	○	○	Definite
8	52	M	70	56	○	○	○	Definite
9	61	M	121	71	○	○	○	Definite
10	66	F	121	81	○	○	○	Definite
11	82	F	66	87	○	x	○	Probable
12	70	M	63	75	○	○	○	Definite
13	74	M	97	79	○	○	○	Definite
14	67	F	38	70	○	○	○	Definite
15	79	M	49	82	○	○	○	Definite
16	78	M	61	81	○	○	○	Definite
17	45	F	73	48	○	○	○	Definite
18	57	F	54	60	○	○	○	Definite
19	56	M	60	58	○	○	○	Definite
20	73	M	43	75	○	○	○	Definite
21	71	M	23	72	○	○	○	Definite
22	33	F	46	37	○	○	○	Definite
23	71	M	19	72	○	○	○	Definite
24	66	M	18	67	○	○	○	Definite