

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ならびに診療指針の確立を目指す研究
(分担) 研究報告書

IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討

研究分担者 氏名 川野充弘 所属施設 金沢大学附属病院 役職 講師
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教
研究協力者 氏名 山田和徳 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任准教授
研究協力者 氏名 佐伯敬子 所属施設 長岡赤十字病院
研究協力者 氏名 中島衡 所属施設 福岡大学医学部 役職 教授
研究協力者 氏名 谷口義典 所属施設 高知大学医学部附属病院 役職 助教

研究要旨: IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において, 1. ステロイド投与前の腎機能低下速度に症例ごとでどの程度の差があるか, 2. 低下速度の差に影響する因子は何か, 3. 低下速度の差が最終観察時の腎機能の規定因子となっているかについて, 4 施設より集めた 18 例を対象に検討した。

治療開始までの腎機能低下速度がゆっくりの群(A 群 8 例: 低下速度 < 4.0)と急速な群(B 群 10 例: 低下速度 \geq 4.0)の 2 群に分けて比較したところ, B 群において低補体血症(CH50 < 30 U/mL)が高頻度であった (A 群 vs B 群: 37.5% vs 90.0%) ($P = 0.032$)。最終的な eGFR の改善量は, B 群で A 群に比し有意に大きかった(A 群 vs B 群: 6.4 vs 26.3) ($P = 0.001$)。

IgG4-TIN の治療開始前の腎機能低下速度は, 急速に低下する群とゆっくり低下する群に分類可能であり、低補体血症は急速な腎機能の低下と関係していた。腎機能がゆっくり低下した群では、治療後の腎機能の改善量は、急速に低下する群に比べて小さく、線維化等の不可逆的ダメージが強いものと考えられた。

A . 研究目的

IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において、発症後から治療開始前までの腎機能低下速度に関する検討は少ない。一部の報告では、急性もしくは慢性進行性の腎機能低下を認めるとされているが、別の報告では、症例によっては腎機能低下速度はゆっくりであり、年の単位で少しずつ低下していく症例もあると報告されている。

本研究の目的は、IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) において, 1. ステロイド投与前の腎機能低下速度に症例ごとで

どの程度の差があるか, 2. 低下速度の差に影響する因子は何か, 3. 低下速度の差が最終観察時の腎機能の規定因子となっているかについて明らかにすることである。

B . 研究方法

2006 年 7 月から 2017 年 3 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科, 高知大学医学部附属病院 内分泌代謝・腎臓膠原病内科、長岡赤十字病院 内科、福岡大学医学部 腎臓・膠原病内科で加療された IgG4-TIN 患者 18 例について、治療前の

eGFR 低下速度により低下速度の遅い群（低下速度 < 4 ml/min/1.73m²/月）と速い群（低下速度 ≥ 4 ml/min/1.73m²/月）の2群に分類し、低下速度に影響を与える各種パラメーターを比較検討した。

（倫理面への配慮）

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理
研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順
本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

C . 研究結果

1) 患者背景

男性16例、女性2例と男性優位であり、平均年齢は69歳（43-81歳）であった。平均血清IgGおよびIgG4は、それぞれ3706 ± 1503 mg/dL、977 ± 623 mg/dLであった。C3 < 50 mg/dLの高度の補体低下は56%に認め、CH50 < 30 U/mLは67%に認めていた。

2)ステロイド投与前の腎機能低下速度の症例ごとの分布と低下速度の差に影響する因子の検討

治療開始前の平均腎機能低下速度は4.4ml/min/1.73m²/月であり、7例は2.0以下、10例は4.0以上であった。全例で

ステロイドは有効であり eGFR は平均で17.4 ml/min/1.73m²回復した。治療開始までの腎機能低下速度がゆっくりの群(A群 8例：低下速度< 4.0)と急速な群(B群 10例：低下速度 ≥ 4.0)の2群に分けて比較したところ、B群において低補体血症(CH50 < 30 U/mL)が高頻度であった (A群 vs B群：37.5% vs 90.0%) (P = 0.032)。最終的なeGFRの改善量は、B群でA群に比し有意に大きかった(A群 vs B群：6.4 vs 26.3) (P = 0.001)。治療開始前のeGFR、治療開始前の病理学的な障害度、最終観察時のeGFR、傷害臓器数、血清IgG、IgG4、IgE値には両群で差は認めなかった。

D . 考察

IgG4-TIN患者18例のステロイド治療開始前の腎機能低下速度を後ろ向きに解析した。本研究の結果は以下のように要約される。1)腎機能の低下速度は2ml/min/1.73m²/月以下の比較的ゆっくり腎機能が低下するグループと、4ml/min/1.73m²/月以上の比較的急速に腎機能が低下するグループの2群に分類できることが明らかになった。2)腎機能低下が急速な群(B群 10例：低下速度 ≥ 4.0)では、比較的ゆっくりの群に比して高度の低補体血症を合併する頻度が高かった、3)ステロイド投与前の腎機能は2軍で差がないにも関わらず、比較的ゆっくり低下した軍では腎機能の回復が悪い傾向があった。

以上から、低下速度の速い症例では、細胞浸潤の程度が強く、ステロイド反応性が良い可能性が示唆された。一方で、比較的ゆっくりと腎機能が低下する症例では、間質の線維化等による不可逆的なダメージを伴っており、腎機能が十分に回復しない

可能性が示唆された。

今後は、多施設共同研究によるさらに多数例での検討が必要であると考えられた。

E . 結論

IgG4-TIN の治療開始前の腎機能低下速度は、急速に低下する群とゆっくり低下する群に分類可能であった。

低補体血症は急速な腎機能の低下と関係しており、ゆっくり低下する群では、治療後の腎機能の改善量は、急速に低下する群に比べて小さかった。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Mitsuhiro Kawano, Ichiro Mizushima, Yoshinori Taniguchi, Takako Saeki, Hitoshi Nakashima, Satoshi Hara, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada. Multicenter study on the rate of renal function deterioration in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. 2017 ACR/ARHP Annual Meeting, San Diego, USA, November 3-8, 2017

2. 川野充弘、水島伊知郎、谷口義典、佐伯敬子、中島衡、原怜史、松永貴弘、藤井博、山田和徳. IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京, 2018 年 4 月 26-28 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