

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の治療方針の検討

研究分担者 高橋 裕樹（札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 教授）
高野 賢一（札幌医科大学医学部 耳鼻咽喉科 教授）
研究協力者 山本 元久（東大医科研病院アレルギー免疫科 准教授）

研究要旨：当科で初診から診療中の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎を対象に、発症年齢、治療前臨床検査値などを変数としてクラスター分析したところ、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。また、ステロイド投与後の大腿骨頭壊死抑制効果が期待される治療介入が、IgG4 関連疾患の再燃に影響する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。一方、涙腺・唾液腺病変は IgG4-RD の先行病変であることが多く、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、涙腺・唾液腺炎単独例ではステロイド使用の是非、治療開始時期や減量中止についてはコンセンサスが得られていない。そこで今回、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応用する可能性について検討した。股、大腿骨頭壊死の発症抑制を目的に行った自主臨床試験（承認 23-119, 25-1104）での治療介入が IgG4 関連疾患の自然経過に影響を及ぼす可能性についても検討した。

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、IgG4 関連疾患に対して当科で行っている標準プロトコールに準拠した（高橋裕樹: IgG4 関連疾患. GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか, p43-49. 診断と治療社, 東京, 2010.）

すなわち、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/日ごとに減量、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、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。また、ステロイド性大腿骨頭壊死発生抑制を目的とした自主臨床研究において、治療薬 LPZ の使用が、IgG4 関連疾患の再燃に及ぼす影響を LPZ 使用群 74 例、非使用群 123 例において検討した。

（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、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、の 4 群に分類された。

各群と、治療反応・予後の関連を検討したところ、I 群は再燃率が最も高く、ステロイド維持量が PSL 換算 6.7 mg/日と高く、免疫抑制薬併用率も 17% と一番高かった。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、薬剤中止率も高かった。

LPZ 使用有無別の再燃率は、使用群 7.0% に

対して、非使用群 45.6%と有意差 (p=0.04) を認めた。両群の治療開始時の血清 IgG4 には差がなく (938 mg/dl vs 937 mg/dl)、ステロイド維持量、免疫抑制薬併用率にも差がなかった。

D. 考察

今回の解析により、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の臨床的特徴(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であり、平均 6.7 mg/日以下への PSL 減量が困難なことが推測された。ただし、併行して行った LPZ 併用が再燃率を相加・相乗的に下げることが可能かどうかは、今後の検討は必要である。一方、II群・III群は血清 IgG/IgG4、好酸球数が I群に比して低く、いわゆる活動性が低いと想定できる集団であり、標準的な治療介入や併用は要さない可能性を示唆した。

E. 結論

涙腺・唾液腺炎を呈する IgG4 関連疾患であっても、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。また、LPZ が治療反応性・経過に影響を及ぼす可能性についても検証が必要である。

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 28 回日本シェーグレン症候群学会で発表 (2019 年 9 月)

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

特記すべきことなし