

IgG4 関連疾患の再燃例の解析と重症度基準および診断基準の検証

研究分担者 住田 孝之 筑波大学医学医療系内科 教授

研究要旨：

【平成 29 年度】2008 年 7 月から 2016 年 6 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。再燃の有無、再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較、再燃例の臨床経過、再燃後の治療と治療反応性、について後ろ向きに解析した。ステロイド治療後 18.5%（5/27 例）で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/日で、初診時にみられた病変に再燃を認めることが示された。再燃例 5 例に対する治療強化（PSL 増量あるいは再開、アザチオプリンの追加）により、4 例で再燃病変は改善し、1 例は不変であった。

【平成 30 年度】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 関連疾患患者 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。当科でフォロー中の IgG4 関連疾患患者のうち、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。

【令和元年度】2010 年 1 月から 2019 年 12 月までに、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎疑いあるいはシェーグレン症候群疑いで当科に入院し、涙腺あるいは顎下腺あるいは口唇唾液腺の生検を施行した 40 例を対象とした。40 例に関して、患者背景、最終臨床診断、生検の病理組織所見、IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の満足度を後ろ向きに解析した。IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。

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）

【平成 30 年度】IgG4 関連疾患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。

【令和元年度】IgG4 関連疾患患者の診断における、IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準

（2008 年）、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の感度・特異度、一致率を比較し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の有用性を明らか

A. 研究目的

【平成 29 年度】ステロイド治療後の IgG4 関連疾患の再燃例の臨床的特徴と再燃後の治療経過を明らかにする。

にする。

B. 研究方法

【平成 29 年度】2008 年 7 月から 2016 年 6 月までに当科でステロイド治療を開始した IgG4 関連疾患の確定診断例（2011 年 IgG4 関連疾患包括診断基準で definite を満たす）のうち、治療開始から 6 ヶ月以上経過した症例を対象とした。再燃の有無、再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較、再燃例の臨床経過、再燃後の治療と治療反応性、について後ろ向きに解析した。

【平成 30 年度】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 関連疾患患者 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。

【令和元年度】2010 年 1 月から 2019 年 12 月までに、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎疑いあるいはシェーグレン症候群疑いで当科に入院し、涙腺あるいは顎下腺あるいは口唇唾液腺の生検を施行した 40 例を対象とした。40 例に関して、患者背景、最終臨床診断、生検の病理組織所見、IgG4 関連疾患包括診断基準（2011 年）、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準（2008 年）、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案（2019 年）の満足度を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治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治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

【平成 29 年度】解析対象症例 27 例の平均年齢は 64.3 ± 10.8 歳、男性 16 例/女性 11 例、ステロイド開始前の IgG4 値は 1029 ± 1030 mg/dl であった。5 例で再燃を認め、再燃率は 18.5% であった。再燃例 5 例は、非再燃例 22 例と比較して、有意に年齢が若かった（ 53.0 ± 5.8 歳 vs 66.9 ± 9.9 歳、 $P=0.004$ ）。一方で性別、治療前の IgG4 値、IgG 値、臓器病変数、ステロイド初期投与量・投与期間には 2 群間で有意差はなかった（表 1）。再燃時期はステロイド開始後 31.0 ± 15.6 ヶ月、再燃時のプレドニゾロン

（PSL）投与量は 5.2 ± 4.4 mg/日（5 例中 2 例は PSL 中止後）、再燃時の臓器病変は初診時に認められた病変のいずれか（涙腺、腎腫瘤、リンパ節腫大、自己免疫性膵炎、唾液腺）であった（表 2）。再燃例 5 例全例で再燃後に治療強化が行われ、治療強化の内訳は、PSL 増量が 2 例、PSL 再開が 2 例、アザチオプリン追加が 1 例であった。治療強化後、5 例中 4 例は再燃病変（涙腺、腎腫瘤、自己免疫性膵炎、唾液腺）の改善が得られた。アザチオプリンの追加が行われた 1 例では、再燃病変（リンパ節腫大）は不変であった（表 3）。

【平成 30 年度】解析対象症例 24 例の平均発症年齢は 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 (表 4)。

【令和元年度】解析対象症例 40 例中、20 例は最終臨床診断が **IgG4** 関連疾患、残りの 20 例は非 **IgG4** 関連疾患 (内訳は一次性シェーグレン症候群 15 例、関節リウマチ合併二次性シェーグレン症候群 3 例、全身性エリテマ

トーデス合併二次性シェーグレン症候群 1 例、悪性リンパ腫 1 例) であった。これら 40 例について、**IgG4** 関連疾患の診断における **IgG4** 関連疾患包括診断基準 (2011 年) の感度 100% (95%信頼区間 91.2-100%)、特異度 100% (91.2-100%)、**IgG4** 関連ミクリッツ病診断基準 (2008 年) の感度 75%

(61.7-79.1%)、特異度 95% (81.7-99.1%)、**IgG4** 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案 (2019 年) (表 5) の感度 100%

(89.9-100%)、特異度 95% (84.9-95%) であった (表 6)。**IgG4** 関連疾患包括診断基準と **IgG4** 関連ミクリッツ病診断基準のカッパ係数は 0.7、**IgG4** 関連疾患包括診断基準と **IgG4** 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数は 0.95、**IgG4** 関連ミクリッツ病診断基準と **IgG4** 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案のカッパ係数 0.75 であった (表 7)。

D. 考察

【平成 29 年度】若年例、ステロイド開始後 3 年以内、PSL 5 mg/日前後まで減量後は、特に発症時に認められた臓器病変の再燃に注意が必要と考えられた。再燃病変に対しては、まずはステロイドの増量あるいは再開を考慮する必要があると考えられた。

【平成 30 年度】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、脾臓、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。

【令和元年度】**IgG4** 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、**IgG4** 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、**IgG4** 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。**IgG4** 関連涙腺・唾

液腺炎診断基準改訂案では、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準では診断できない涙腺、唾液腺の 1 ペアのための腫脹を有する症例を拾い上げることができ、感度上昇に寄与したと考えられた。

E. 結論

【平成 29 年度】ステロイド治療後 18.5% で再燃を認め、再燃例は若年で、治療開始後平均 31.0 ヶ月、平均 PSL 投与量 5.2 mg/日 で、初診時にみられた病変に再燃を認めた。再燃病変に対してはステロイドの増量あるいは再開が有効であり、改善後は再度ステロイドの減量が可能であった。

【平成 30 年度】当科でフォロー中の IgG4 関連疾患患者のうち、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。

【令和元年度】IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案は、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準と比較して、特異度の低下はなく感度が上昇し、IgG4 関連疾患包括診断基準との一致率も改善していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 30:7-16, 2020
- 2) Tsuboi H, Iizuka-Koga M, Asashima H, Takahashi H, Kudo H, Ono Y, Honda F, Iizuka A, Segawa S, Abe S, Yagishita M, Yokosawa M, Kondo Y, Moriyama M,

Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T. Upregulation and pathogenic roles of CCL18-CCR8 axis in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*, 2019 [Epub ahead of print]

- 3) 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

- 4) Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A

multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 27:849-854, 2017

2. 学会発表

- 1) 坪井洋人、本田文香、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、高橋広行、近藤裕也、松本功、住田孝之．IgG4 関連疾患における CCL18-CCR8 経路の意義．第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会（2019 年 4 月）
- 2) 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

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)

3) 坪井洋人、飯塚麻菜、高橋広行、浅島弘充、工藤華枝、小野由湖、安部沙織、近藤裕也、中井雄治、阿部啓子、田中昭彦、森山雅文、中村誠司、松本功、住田孝之。IgG4 関連疾患の病因・病態の解明：シェーグレン症候群との比較から見えてきたもの。2017 年第 4 回日本リウマチ学会、ベーシックリサーチカンファレンス、次世代リーダーセッション 2 (2017 年 10 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

なし

【平成29年度】

表1 再燃例と非再燃例の臨床像・治療内容の比較

		再燃例 (N=5)	非再燃例 (N=22)	p値
性別		男2:女3	男14:女8	0.33
年齢 (歳)		53.0 ± 5.8	66.9 ± 9.9	0.004
観察期間 (month)		60.0 ± 12.1	49.5 ± 25.4	0.11
初期治療	発症～治療開始までの期間 (month)	10.8 ± 12.7	16.9 ± 15.0	0.43
	初期PSL投与量 (mg/day)	31.0 ± 2.0	33.0 ± 4.4	0.18
	PSL初期量投与期間 (week)	2.4 ± 0.5	2.8 ± 0.8	0.25
治療前の検査所見・臨床所見	治療前血清IgG4値 (mg/dl)	1307 ± 1658	966 ± 809	0.52
	治療前血清IgG値 (mg/dl)	2962 ± 2408	2875 ± 1458	0.94
	初期病変数 (個)	3.6 ± 1.6	3.1 ± 1.5	0.65

PSL; prednisolone

【平成29年度】

表2 再燃例の患者背景・臨床所見

再燃例	年齢	性別	観察期間 (month)	発症から 治療まで (month)	初期PSL (mg/day)	初期PSL 投与期間 (week)	再燃時期 (month)	再燃時PSL (mg/day)	治療前IgG4 再燃時IgG4 (mg/dl)	初発臓器 再燃臓器
症例1	47	F	73	8	30	2	49	7	304 83	涙腺 涙腺
症例2	47	M	62	5	30	3	26	9	478 186	涙腺・唾液腺 腎臓癌 腎臓癌
症例3	62	M	54	3	35	3	10	10	4570 572	涙腺 自己免疫性肺炎 リンパ節腫大 リンパ節腫大
症例4	57	F	40	2	30	2	21	0	154 135	自己免疫性肺炎 後縦線維症 自己免疫性肺炎
症例5	52	F	71	36	30	2	49	0	1030 600	涙腺・唾液腺 腎臓癌 唾液腺
平均 (±SD)	53.0 (±5.8)		60.0 (±12.1)	10.8 (±12.8)	31.0 (±2.0)	2.4 (±0.5)	31.0 (±15.6)	5.2 (±4.4)	1307 (±1658) 315 (±224)	

PSL; prednisolone

【平成29年度】

表3 再燃後の治療経過

再燃例	再燃時PSL (mg/day)	再燃後の治療強化	再燃後の治療強化に対する反応性	最終観察時PSL (mg/day)
症例1	7	PSL 20 mg/dayに増量	涙腺腫大改善	9
症例2	9	PSL 20 mg/dayに増量	CT上で腎臓癌縮小	10
症例3	10	アザチオプリン 50 mg/day 追加	リンパ節腫大は不変	0 (アザチオプリン 単剤継続)
症例4	0	PSL 30 mg/dayで再開	酵素素上昇改善、CRP低下	5
症例5	0	PSL 30 mg/dayで再開	唾液腺腫大改善	6

PSL; prednisolone

【平成30年度】表4 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		
		臓器障害の程度				臓器障害の程度				Organ /Site Score	血清IgG4 mg/dL	Total Activity Score
		腎臓 CKD ヒートマップ 赤	胆道 閉塞性黄疸、 Child B以上	肺臓 閉塞性肺病、ステ ント挿入、肺外分 泌機能不全	呼吸器 肺炎、ステ ント挿入、 PaO2 60 以下	後腹膜・血管 炎、ステ ント挿入	下消化 管炎症、血 管破裂、ステ ント挿入	下消化 管炎症、血 管破裂、ステ ント挿入	下消化 管炎症、血 管破裂、ステ ント挿入			
1	1	×	×	×	×	×	×	×	6	84.7	0	6
2	1	×	×	×	×	×	×	×	0	120	2	2
3	1	×	×	×	×	×	×	×	8	206	2	10
4	1	×	×	×	×	×	×	×	8	318	2	10
5	1	×	×	×	×	×	×	×	3	782	3	6
6	1	×	×	×	×	×	×	×	6	86.4	0	6
7	3	×	×	×	×	×	×	×	0	770	3	3
8	1	×	×	×	×	×	×	×	2	140	1	3
9	1	×	×	×	×	×	×	×	4	3710	1	5
10	1	×	×	×	×	×	×	×	1	638	2	3
11	1	○	×	×	×	○	×	×	2	19.8	0	2
12	1	×	×	×	×	×	×	×	0	263	2	2
13	1	×	×	×	×	×	×	×	1	178	3	4
14	1	×	×	×	×	×	×	×	2	56.5	0	2
15	1	×	×	×	×	×	×	×	0	64.3	0	2
16	1	×	×	×	×	×	×	×	4	97.7	0	4
17	1	×	×	×	×	×	×	×	0	126	2	2
18	1	×	×	×	×	×	×	×	4	41.8	0	4
19	1	×	×	×	×	×	×	×	0	107	1	1
20	1	×	×	×	×	×	×	×	2	73.2	0	2
21	1	×	×	×	×	×	×	×	2	120	4	6
22	1	×	×	×	×	×	×	×	0	250	2	2
23	3	×	×	×	×	×	×	×	2	1060	2	4
24	1	×	×	×	×	×	×	×	0	64.9	0	0

【令和元年度】

表5 IgG4関連涙腺・唾液腺炎診断基準改訂案(2019年)

- 涙腺、耳下腺あるいは顎下腺の腫脹を持続性(3ヶ月以上)に認める。
 - 対称性、2ペア以上
 - 1箇所以上
- 血清学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める。
- 涙腺、あるいは唾液腺生検組織*に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(IgG4陽性/IgG陽性細胞が40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/hpfをこえる)を認める。

診断は、項目1a+項目2または項目3を満たすもの、ないしは項目1b+項目2+項目3を満たすものを確診とする。
全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器病変を伴うことも多い。鑑別疾患に、サルコイドーシス、多中心性Castleman病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などがあげられる。従って、項目1a+項目2で確診とされる場合も可能であれば生検を施行することが望ましい。
(注釈*)生検組織には口唇腺を含む

「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」班
令和元年度第2回班会議、2019年12月20日

【令和元年度】

表6 3つの診断基準の感度・特異度の比較

		包括診断基準(2011年)		合計
		満たす	満たさない	
臨床診断	IgG4-RD	20	0	20
	non IgG4-RD	0	20	20
	合計	20	20	40

		ミクリッツ病診断基準(2008年)		合計
		満たす	満たさない	
臨床診断	IgG4-RD	15	5	20
	non IgG4-RD	1	19	20
	合計	16	24	40

		涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)		合計
		満たす	満たさない	
臨床診断	IgG4-RD	20	0	20
	non IgG4-RD	1	19	20
	合計	21	19	40

診断基準	感度(95%CI)	特異度(95%CI)
包括診断基準(2011年)	100 (91.2-100)	100 (91.2-100)
ミクリッツ病診断基準(2008年)	75 (61.7-79.1)	95 (81.7-99.1)
涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)	100 (89.9-100)	95 (84.9-95)

【令和元年度】

表7 3つの診断基準の一致率の比較

		包括診断基準(2011年)		合計
		満たす	満たさない	
ミクリッツ病診断基準(2008年)	満たす	15	1	16
	満たさない	5	19	24
	合計	20	20	40

		包括診断基準(2011年)		合計
		満たす	満たさない	
涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)	満たす	20	1	21
	満たさない	0	19	19
	合計	20	20	40

		ミクリッツ病診断基準(2008年)		合計
		満たす	満たさない	
涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)	満たす	16	5	21
	満たさない	0	19	19
	合計	16	24	40

診断基準の比較		カッパ係数
包括診断基準(2011年) vs ミクリッツ病診断基準(2008年)		0.70
包括診断基準(2011年) vs 涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)		0.95
ミクリッツ病診断基準(2008年) vs 涙腺・唾液腺炎診断基準(2019年)		0.75