

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名： IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究
2. 研究開発代表者： 三森 経世（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・教授）
3. 研究開発の成果

IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、血清 IgG4 高値と様々な組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする新しい疾患概念である。IgG4-RD の真の原因と難治例に対する治療法は確立されておらず、これらの課題解決は診療の質を高め、患者の QOL を向上させるために必須である。本研究班では、IgG4-RD の病因と病態を解明するために遺伝子解析、病理学的解析、免疫学的解析、マウスモデル構築などを通じて同疾患の病因と病態を探索するとともに、ステロイド療法のエビデンス確立、難治例・再発例の新たな治療法確立を目的として研究を進めている。

### 1) IgG4-RD の病態解明と新規治療ターゲット開発に関する研究統括

各分担開発研究において、IgG4-RD の網羅的解析による新たな病因分子・新規疾患マーカーの探索、IgG4-RD の発症・予後・治療反応性に関わる末梢血および病変組織における免疫担当細胞・サイトカインの検討、IgG4-RD モデルマウスの開発と病態解析、IgG4-RD 症例データベースに基づく予後因子に関する臨床研究が概ね順当に遂行され、一定の成果を上げている。

### 2) IgG4 関連疾患のステロイド療法のエビデンス確立に関する研究

IgG4-RD はステロイドが有効だが易再燃性である。ステロイドの有効率・再燃率・副作用などの臨床情報集積はいまだ不十分であり、一律に定められている標準治療 (PSL 0.6 mg/kg/day より漸減) が妥当かどうか検討を要する。多施設共同による症例調査を行った。分担研究施設より、診断基準を満たす IgG4-RD 計 134 例 (男女比 86/48、平均発症年齢 60 歳、平均観察期間 5.5 年) の臨床情報を集積し後方視的に解析した。122 例 (91%) でステロイド療法が行われ、初回最大量 (PSL 換算) は、 $31.1 \pm 6.8$  mg/日 ( $0.54 \pm 0.15$  mg/kg/日) であった。初回ステロイドの有効率は 90% と高かったが、28% が再燃した。初回ステロイド量で層別化して比較したところ、0.40-0.69 mg/kg/day の区間で再燃率は変わらなかったが、0.39 mg/kg/day 以下では再燃率が高くなる傾向にあった。また、初期のステロイド減量速度が速いと有意に再燃率が増加した。転帰は、生存 126 例 (94%)、死亡 1 例 (1%)、転院 7 例 (5%) だった。現在標準とされる 0.6 mg/kg/day を見直せる可能性が示唆された。

### 3) IgG4-RD 難治例・再発例に対する新規治療法の確立

リツキシマブ (リツキサン®、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体) は B 細胞リンパ腫の治療薬として開発されたが、その後様々な自己免疫疾患にも適応が拡大された。IgG4-RD に対しても、国内外より難治例・再燃例に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、症例報告や少数例のケースシリーズにとどまっている。標準的ステロイド治療に抵抗する難治例および再燃例を対象として、リツキシマブの有効性と安全性を検討する研究プロトコルを作成し、医師主導治験を行うことを計画した。本年度は以下の試験プロトコルを作成した。(1)研究デザイン：対照群を置かないワンアーム第 III 相試験、(2)対象：IgG4-RD 包括診断基準を満たし、ステロイド治療後に再燃した症例 34 例、(3)投与方法：345mg/m<sup>2</sup> を週 1 回、計 4 回点滴静注、(4)研究期間：24 週間、(5)主要エンドポイント：24 週目の寛解達成率、(6)副次エンドポイント：有害事象、血清 IgG4 濃度、末梢血 B 細胞数 (CD19 陽性細胞)。6 か月目に寛解を維持している患者で、希望者には以下 6 か月ごとにリツキシマブの点滴を継続し、3 年間長期観察を行う。2016 年度の早い時期に PMDA 事前相談を受ける予定である。