

論文内容要旨

Relapse rate and predictors of relapse after
cessation of glucocorticoid maintenance
therapy in type 1 autoimmune pancreatitis:
a multicenter retrospective study

(1型自己免疫性膵炎におけるステロイド維持療法中止後の再燃率と再発予測因子)

BMC Gastroenterology, 23:295, 2023.

主指導教員：岡 志郎教授

(医系科学研究科 消化器内科学)

副指導教員：伊藤 公訓教授

(広島大学病院 総合診療医学)

副指導教員：宿南 知佐教授

(医系科学研究科 生体分子機能学)

清下 裕介

(医系科学研究科 医歯薬学専攻)

【背景と目的】

1 型自己免疫性膵炎（AIP）はその発症に自己免疫機序の関与が疑われる膵炎であり、IgG4 関連疾患の膵病変と考えられている。病因は未だ不明であるが、グルココルチコイド治療に非常に良好に反応し、極めて高い寛解率を示す。また、グルココルチコイドの維持療法が再燃の抑制に有用であることが報告されており、日本のコンセンサスガイドラインでは3年間の治療期間が推奨されている。しかしながら、欧米と韓国ではそれぞれ維持療法のないグルココルチコイド治療プロトコールと6か月間という短期間の維持療法を行うグルココルチコイド治療プロトコールが採用されており、維持療法の有無や期間については国際的には意見の分かれる問題である。

AIP ではグルココルチコイド治療中であっても比較的高頻度に再燃がみられるが、グルココルチコイド治療の中止によって更に高頻度に再燃が認められることが報告されている。AIP は長期間のグルココルチコイド治療を行っても中止によって高率に再燃する可能性があるが、これまでの報告は少なく、日本のコンセンサスガイドラインで推奨される3年間のグルココルチコイド治療を中止した場合の再燃率だけでなく、治療期間1～3年での再燃率についても明らかとなっていない。

グルココルチコイドによる寛解導入療法や一定期間の維持療法の適応についてはそれぞれ国際的なコンセンサスが発表されているが、グルココルチコイド維持療法の中止基準については全くコンセンサスが得られていない。また、維持療法中止後の再燃予測因子について検討した報告はこれまでにほとんどなく、実臨床において維持療法中止の判断に苦慮することも珍しくない。

この研究の目的は、6か月間以上のグルココルチコイド維持療法を中止した AIP 症例における維持療法期間と再燃率の関連、維持療法中止後の再燃予測因子を明らかとすることであった。

【方法】

・2004年1月～2020年12月に広島大学病院および関連病院で1型AIPと診断後にグルココルチコイド治療を施行された254例のうち、寛解が得られ、6か月以上の維持療法後に治療を中止し、その後6か月以上経過観察された94例を対象とした。

・主要評価項目はグルココルチコイド治療中止後の再燃率であった。全症例における再燃率だけでなく、グルココルチコイド治療期間によって<18か月（short-term group）、18～36か月（medium-term group）、36か月≤（long-term group）の3群に分け、再燃率を比較した。副次評価項目は、グルココルチコイド治療中止後の再燃予測因子であり、以下の項目を使用して多変量解析を施行した；年齢、性別、AIP診断時の血清IgG4値上昇の存在、グルココルチコイド中止時の血清IgG4値上昇の存在、びまん性膵腫大の存在、びまん性主膵管狭細像の存在、膵外病変の存在（膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎/唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変）、3年以上のグルココルチコイド投与期間。

【結果】

グルココルチコイド中止後の全 94 例のうち、43 例 (45.7%) で再燃が認められた。再燃部位は、腭内のみが 27 例 (62.8%)、腭外のみが 9 例 (20.9%)、腭内と腭外両方が 7 例 (16.3%) であった。再燃した 43 例のうち、1 年以内の再燃が 25 例 (58.1%)、2 年以内が 30 例 (69.8%)、3 年以内が 34 例 (79.1%) であった。グルココルチコイド治療期間別の再燃率は short-term group が 52.9% (18/34)、medium-term group が 46.7% (14/30)、long-term group が 36.7% (11/30) であり、有意差はなかった。次に、全 94 例の累積再燃率はグルココルチコイド中止後 1 年で 28.2%、3 年で 42.1%、5 年で 47.0%、7 年で 66.4%、9 年でプラトーの 77.6% となった。また、short-term group、medium-term group、long-term group の 3 群間では累積再燃率に有意差はなかった (log-rank: $P = 0.640$)。

グルココルチコイド治療中止後の再燃を予測する有用な因子を明らかにするための単変量と多変量解析を行った。単変量解析では、腭外病変の存在とグルココルチコイド中止時の血清 IgG4 値上昇が有意な因子として抽出された (それぞれ $P = < 0.001$ と 0.029)。この 2 つの因子に $P < 0.1$ を示したびまん性腭腫大とびまん性あるいは多発性の MPD の不整な狭細像を加えた 4 つの因子で多変量解析を施行すると、グルココルチコイド中止時の血清 IgG4 値上昇が独立した再燃予測因子となった (hazard ratio 4.511, 95% CI 2.069-9.834, $P < 0.001$)

【結論】

維持療法期間に関わらず維持療法中止後には高率に再燃がみられ、特に中止後 1 年以内の再燃率は高率であった。しかし、長期的な血清 IgG4 の正常化は、維持療法中止を検討するための一つの要因となる可能性がある。