






CLINICAL SCIENCE

Withdrawal of immunosuppressants and low-dose steroids in patients with stable IgG4-RD (WInS IgG4-RD): an investigator-initiated, multicentre, open-label, randomised controlled trial

Linyi Peng ¹, Yuxue Nie ¹, Jiaxin Zhou,¹ Lijun Wu,² Xiaomei Chen,² Fang Wang,³ Jieqiong Li,⁴ Yu Peng,¹ Hui Lu,¹ Lidan Zhao,¹ Mengtao Li ¹, Yan Zhao,¹ Xiaofeng Zeng,¹ Yunyun Fei ¹, Wen Zhang ¹

Ann Rheum Dis 2024 Jan 12. Online ahead of print

膠原病 Journal Club 2024年4月2日 志水 隼人

目的

グルココルチコイドと免疫抑制薬を使用中の安定したIgG4-RD患者において、グルココルチコイドが中止可能かどうかを評価する

研究デザイン

2020年から2022年の間に中国で実施された
医師主導のオープンラベル多施設RCT

主な組み入れ基準

- 2019 ACR/EULAR分類基準あるいは2011 IgG4-RD包括診断基準を満たした18-75歳の患者。
- 1年以上臨床的に安定した状態(各臓器でIgG4-RD Responder Index ≤ 1 かつPSL ≤ 7.5 mg/日+免疫抑制薬)が維持されている。
- 免疫抑制薬の種類と用量は、組み入れ前3か月間は変更なく維持されている。
- 併用可能な免疫抑制薬
MMF $\leq 1,000$ mg/日, LEF ≤ 20 mg/日, MTX ≤ 12.5 mg/週
AZA ≤ 100 mg/日, IGU ≤ 50 mg/日, HCQ ≤ 400 mg/日
CYC ≤ 50 mg/日, trypterygium glycosides ≤ 60 mg/日

IgG4-RD Responder Index

Int J Rheumatol 2012;2012:259408.

- 過去28日間の症状をスコアリング
- スコアリング
 - 0: Normal or resolved
 - 1: Improved
 - 2: Persistent
 - 3: New / recurrence
 - 4: Worsened despite treatment

定義

Organ/site score: 特定の臓器の
IgG4-RD活動性

Symptomatic: 特定の臓器に症状があるかどうか

Urgent disease: 重篤な臓器障害を予防するために直ちに治療が必要な状態
(あればscoreを2倍にする)

Damage: IgG4-RDにより生じた臓器障害で、永続的と考えられるもの

Organ/site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score
Serum IgG4 concentration		

Steroid dose at the time of assessment (prednisone equivalent):
 ____ mg/day
 Cumulative steroid dose in the past 28 days:
 ____ mg prednisone equivalent

Total activity score

Organ/sites (×2 if urgent) + serum IgG4 score: _____

Total number of urgent organs: _____

Total number of damaged organs: _____

主な除外基準

- GC中止の1年以内に再燃したことがある
- 免疫抑制薬を2剤以上使用している
- 2年以内に抗CD20抗体などB細胞標的療法の使用歴がある
- 重症で不可逆的な臓器障害がある(重症心血管病変、呼吸不全、腎不全など)
- 悪性腫瘍や活動性感染の併存
- 妊娠を考えている

介入

- 以下の3群に1:1:1にランダムに割り付け

1群：GC, IM共に中止

2群：GCのみ中止し、IMは継続

3群：GC, IM共に継続

*1, 2群では1か月ごとにPSL 1.25-2.5mg/日を減量し、3か月以内に中止

*副腎不全の懸念があるならPSL \leq 2.5mg/日は許容

*1群ではGCと並行してIMの漸減中止が開始され、3か月以内に中止

評価

- M3, M6, M12, M18で評価
- それぞれの時点で、自覚症状、臨床徴候、血液・画像検査、IgG4-RD Responder Index、PGA、使用薬剤、有害事象を確認

アウトカム

- 主要評価項目

18か月のフォローアップ期間中の再燃の割合

再燃の定義

- ・ 以前の罹患臓器の再発または新規の臓器障害
- ・ 治療中止群ではIgG4-RD RI ≥ 2 , 治療継続群ではIgG4-RD RI ≥ 3
- ・ 血清IgG4値の再上昇の有無は問わない

アウトカム

- 主な副次評価項目

- 血清学的マーカー(血清IgG, IgG4)の変化
- IgG4-RD RI
- PGA
- 18か月の試験期間を通して生じた有害事象

サンプルサイズ

- サンプルサイズは、GC+IMあるいはIM単独の維持治療で臨床的に安定したIgG4-RD患者では再燃リスクが10%と見積もられるとの仮定に基づいて算出された。
- GC, IM中止群における再燃の割合は有意に26%増加すると考えられた。
- これらの仮定のもとで、統計的検出力 80%, 両側1型エラー率 5%を達成するためには、1群あたり最低46名の患者が必要と計算された。

結果

患者背景

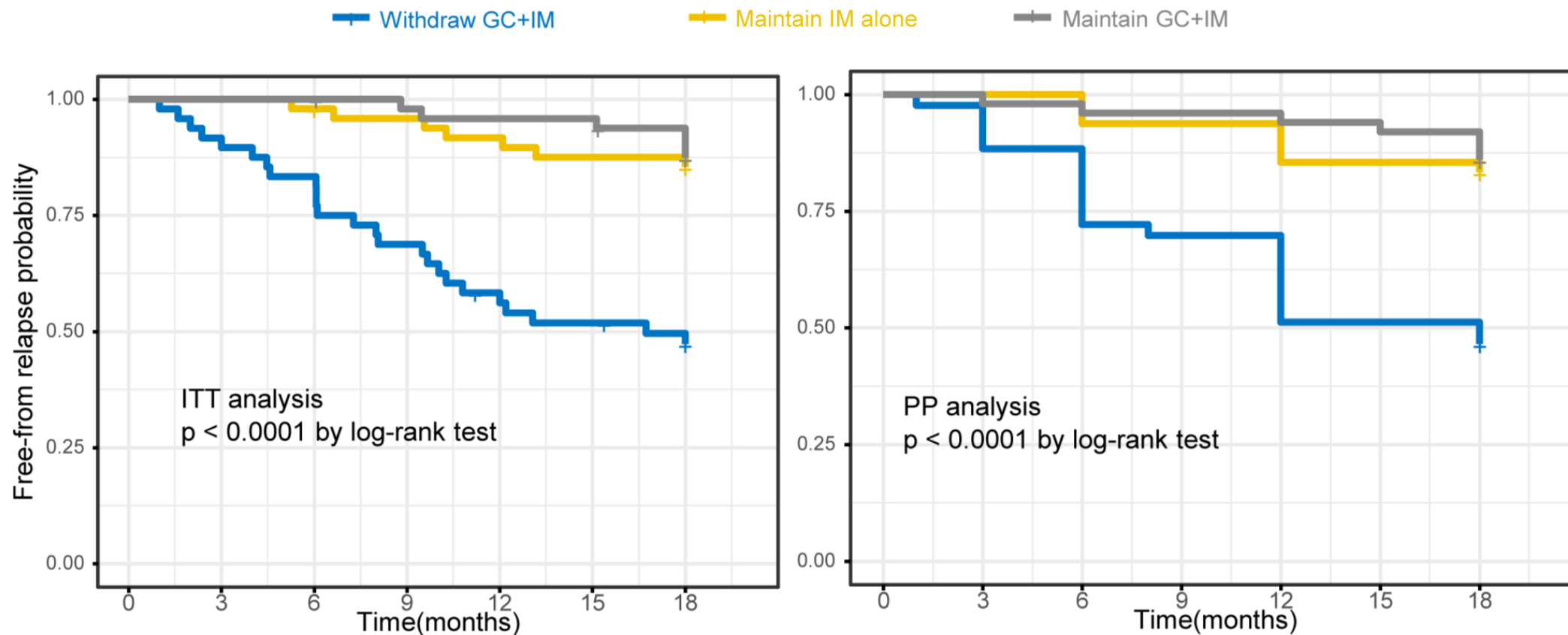
	Withdraw GC+IM (n=48)	Maintain IM alone (n=49)	Maintain GC+IM (n=49)	Overall p value
Sex, male	33 (68.8)	24 (49.0)	28 (57.1)	0.146
Age, years	56.0 (48.0; 59.2)	53.0 (45.0; 61.0)	56.0 (48.0; 65.0)	0.470
Disease duration, months	61.0 (44.9; 84.2)	56.1 (40.3; 85.0)	63.3 (50.4; 87.1)	0.631
Allergy	29 (64.4)	26 (53.1)	27 (56.2)	0.519
Eosinophil before induction treatment, %	3.15 (1.92; 6.15)	3.05 (1.12; 3.92)	2.05 (0.62; 4.35)	0.121
ESR*, mm/h	7.00 (3.00; 11.0)	6.00 (5.00;10.0)	8.00 (5.00; 12.0)	0.396
hsCRP*, mg/L	1.06 (0.60; 2.14)	1.01 (0.50; 1.68)	0.76 (0.38; 1.76)	0.286
IgG*, g/L	11.2 (2.94)	10.9 (2.49)	11.9 (2.86)	0.189
IgG4*, mg/L	1420 (738; 3365)	1490 (832; 2815)	2450 (1130; 3450)	0.158
2019 ACR/EULAR score	27.0 (22.0; 38.0)	26.0 (22.5; 37.8)	30.5 (21.0; 39.8)	0.763
IgG4-RD RI score	0.00 (0.00; 1.00)	0.00 (0.00; 1.00)	1.00 (0.00; 1.00)	0.288
PGA score	0.00 (0.00; 0.50)	0.00 (0.00; 0.43)	0.30 (0.00; 0.50)	0.250
<u>Organ involvement</u>				
Pancreas	20 (41.7)	23 (46.9)	18 (36.7)	0.592
Biliary tract	8 (16.7)	10 (20.4)	11 (22.4)	0.770
Submandibular glands	29 (60.4)	29 (59.2)	25 (51.0)	0.596
Lacrimal glands	20 (41.7)	26 (53.1)	24 (49.0)	0.524
Parotid gland	8 (16.7)	8 (16.3)	8 (16.3)	0.999
Retroperitoneal region	11 (22.9)	4 (8.16)	10 (20.4)	0.118
Lung	11 (22.9)	10 (20.4)	9 (18.4)	0.857
Kidney	4 (8.33)	6 (12.2)	3 (6.12)	0.590
Prostate	7 (21.2)	5 (20.8)	4 (14.3%)	0.780
Lymph node	21 (43.8)	15 (30.6)	22 (44.9)	0.276
Sinus	15 (31.2)	15 (30.6)	15 (30.6)	0.997
Involved organs, n	3.00 (2.00; 4.00)	3.00 (2.00; 4.00)	3.00 (2.00; 4.00)	0.710

	Withdraw GC+IM (group 1, n=48)	Maintain IM alone (group 2, n=49)	Maintain GC+IM (group 3, n=49)	Overall p value	p.1 vs 2	p.1 vs 3	p.2 vs 3
Dose of GC at enrolment, mg/d (equivalent of pred)	4.39 (2.17)	3.51 (2.13)	5.15 (1.48)	<0.001*	0.072	0.132	<0.001*
Time for sustaining stable GC doses, months	11.5 (6.0; 22.0)	11.0 (6.0; 16.0)	11.0 (6.0;14.0)	0.578			
Dose of GC at induction treatment, mg/d (equivalent of pred)	41.7 (13.5)	39.9 (12.2)	36.5 (10.6)	0.105			
IM as maintenance regimen				0.75			
AZA	6 (12.5)	2 (4.1)	4 (8.2)				
HCQ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0)				
LEF	8 (16.7)	9 (18.4)	12 (24.5)				
MMF	14 (31.2)	16 (32.7)	13 (26.5)				
MTX	15 (29.2)	16 (32.7))	17 (34.7)				
Iguratimod	3 (6.2)	5 (10.2)	1 (2.0)				
TII	1 (2.1)	1 (2.0)	1 (2.0)				
CYC	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)				
Time for sustaining stable IMs, months	12.0 (6.0; 22.0)	12.0 (6.0; 22.0)	12.0 (6.0; 22.0)	0.986			

- 組み入れ時 PSL 4 mg/日前後
- GC維持量になってから約11か月経過
- 併用する免疫抑制薬 MMF, MTXが多い

主要評価項目

- 18か月のフォローアップ期間中の再燃の割合 -



1群 25/48名(52.1%), **2群** 7/49名(14.2%), **3群** 6/49名(12.2%)

(再燃を経験した38名のうち、7名が新規の臓器障害で再燃していた)

副次評価項目

血清IgG4値の変化

1群 vs 2, 3群だけでなく、
2群 vs 3群でも有意差あり

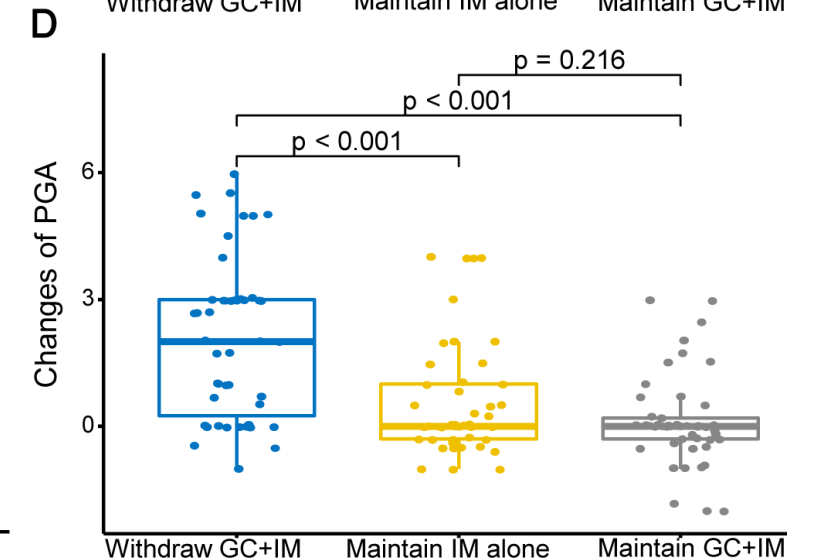
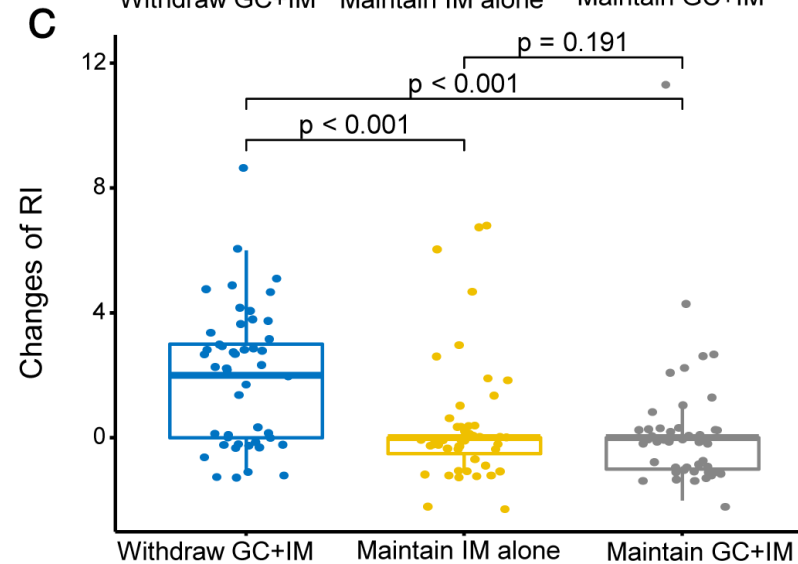
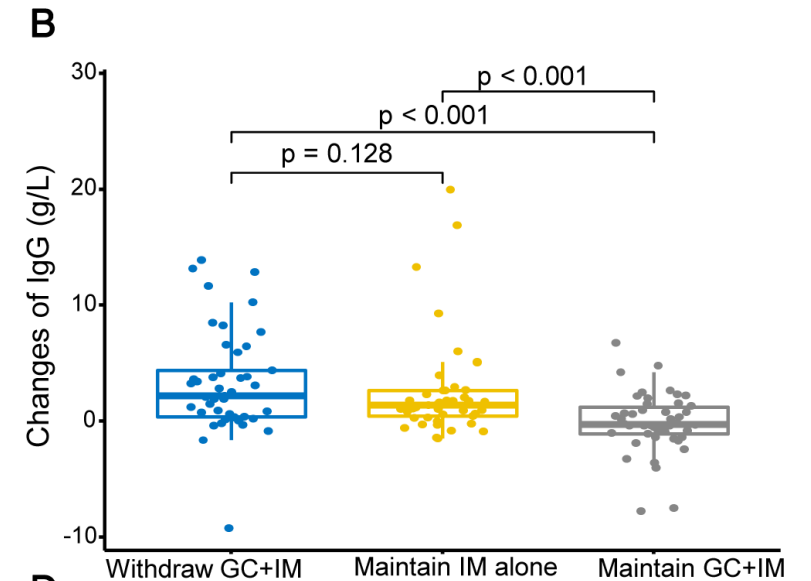
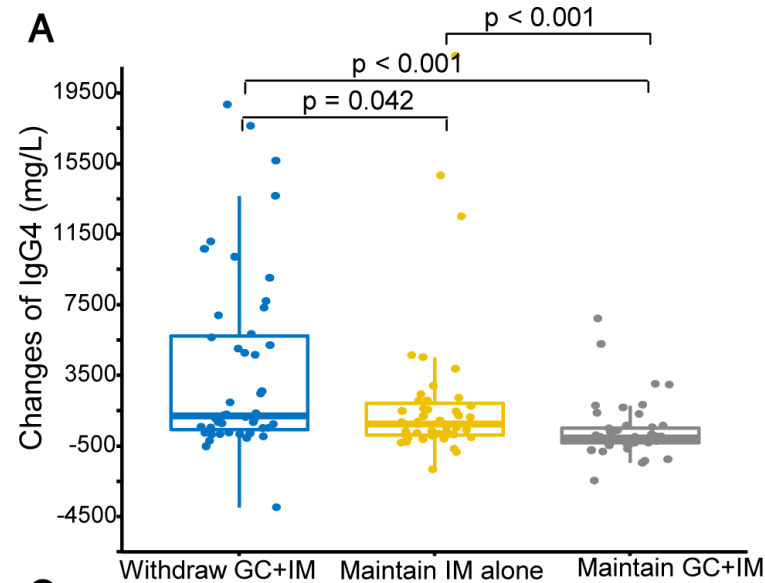


GCの維持は血清IgG4値の
低下に寄与

RIの変化

・ 1群は他の群と比べRIが
有意に増加

・ 2群と3群では、RIの変
化に有意差なし



有害事象

Type of adverse events	Adverse events, n
Withdraw GC+IM group	
Pneumonia	1
Maintain IM alone group	
Herpes zoster	1
Nephrolithiasis	1
Gastrointestinal bleeding due to duodenal ulcer	1
Maintain GC+IM group	
Newly onset steroid-induced diabetes mellitus	4
Newly onset hypertension	1
Pneumonia	1
Gingivitis	1
Papillary thyroid carcinoma	1
Bladder carcinoma	1
Multiple occurrences of the same adverse event in one person were counted only once. The flares of IgG4-RD were not considered adverse events.	

Characteristics	No relapse (n=108)	Relapse (n=38)	p value
Sex, male	60 (55.6)	25 (65.8)	0.363
Age, years	55.0(46.8; 63.0)	54.0(46.0; 59.0)	0.191
Characteristics at baseline of the trial			
IgG4, mg/L	1550 (770; 2980)	2620 (1160; 4970)	0.023*
IgG, g/L	11.3 (2.68)	11.4 (3.08)	0.846
ESR, mm/h	7.00 (5.00; 11.0)	5.00 (3.00; 11.0)	0.080
hsCRP, mg/L	1.02 (0.50; 1.73)	0.81 (0.45; 2.49)	0.582
IgG4-RD RI	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0.352
PGA	0.15 (0.00; 0.50)	0.00 (0.00; 0.50)	0.518
GC dose mg/d (equivalent of pred)	5.00 (2.50; 5.00)	5.00 (2.50; 5.00)	0.605
Duration of stable therapy	12.0 (6.00; 18.0)	6.00 (6.00; 12.0)	0.030*
Characteristics before induction treatment			
Eosinophil proportion	2.40 (1.00; 4.10)	3.50 (2.30; 6.60)	0.010*
ESR, mm/h	12.0 (6.75; 34.5)	22.0 (7.50; 38.0)	0.412
hsCRP, mg/L	1.42 (0.58; 4.56)	1.17 (0.58; 4.35)	0.857
IgG, g/L	16.4 (12.8; 20.1)	19.6 (15.7; 24.9)	0.006*
IgG4, mg/L	5390 (2440; 11 200)	13 200 (6390; 18 900)	<0.001*
T-IgE, KU/L	197 (71.9; 380)	364 (169; 666)	0.013*
C3, g/L	0.93 (0.80; 1.09)	0.86 (0.71; 1.07)	0.435
C4, g/L	0.17 (0.13; 0.24)	0.14 (0.08; 0.19)	0.085
IgG4-RD RI	6.00 (5.00; 9.50)	8.00 (6.00; 12.0)	0.053
Organ involvement			
Pancreas	44 (40.7)	17 (44.7)	0.812
Biliary tract	20 (18.5)	9 (23.7)	0.653
Submandibular glands	54 (50.0)	29 (76.3)	0.009*
Lacrimal glands	54 (50.0)	16 (42.1)	0.516
Parotid glands	17 (15.7)	7 (18.4)	0.897
Retroperitoneal region	20 (18.5)	5 (13.2)	0.614
Lung	22 (20.4)	8 (21.1)	1.000
Kidney	11 (10.2)	2 (5.3)	0.515
Prostate	8 (13.3)	8 (32.0)	0.066
Lymph nodes	41 (38.0)	17 (44.7)	0.588
Sinus	30 (27.8)	15 (39.5)	0.255

再燃のリスク因子

寛解導入療法開始前、本試験組み入れ前の**血清IgG4高値**は再燃リスク

寛解導入療法開始前の**血清IgG高値, 好酸球増多, T-IgE**は再燃リスク

維持治療で長期間安定していると再燃リスクは低下

顎下線病変は再燃しやすい

ディスカッション

- 本研究は、IM単剤での維持は、GCとIMを中止した場合と比較して再燃を減らすことができることを示した
- サンプル数が限られていたため、IM単剤維持群とGC + IM維持群の間で再燃率に有意差は見られなかったが、IM単剤維持がGC + IM維持に劣るという結論にも至らなかった。
- 本研究で使用された免疫抑制薬の用量は、寛解導入時に使用する容量よりも少なかったため、より高用量で使用すれば、より再燃を防ぐことができるかもしれない

ディスカッション

- 血清IgG4値の再上昇は再燃との関連が報告されているが、本研究ではGC + IM維持群よりもIM単剤維持群で血清IgG4値が有意に上昇していたにもかかわらず、再燃率に差はなかった

これはIgG4の上昇が軽度で、再燃と関連するほど高くないか長くないためと考えられる。IM単剤維持群ではフォロー期間が長くなるほど再燃リスクが上昇する可能性がある。

限界

- ① オープンラベル試験である
- ② サンプルサイズが小さく、主要評価項目の検出力が低い
- ③ 18か月というフォロー期間は、再燃を捉えるには不十分かもしれない
- ④ 本研究では臓器障害については評価できていない

限界

- ⑤ 3群間で使用されたIMは差はなかったが、普遍的なものではなかった
- ⑥ 患者は無作為に割り付けられていたが、わずかな不均衡が見られた
- ⑦ GC長期使用による健康障害の評価は、GTI (GC toxicity index) によってより正確に定量化できる (今回は未評価)