

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  
平成 28 年度 分担研究報告書

**IgG4 関連疾患患者 84 例における悪性腫瘍合併例に関する検討**

研究分担者 氏名 川野充弘 所属施設 金沢大学附属病院 役職 講師  
研究協力者 氏名 山田和徳 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任准教授  
研究協力者 氏名 水島伊知郎 所属施設 金沢大学附属病院 役職 特任助教

研究要旨：本研究の目的は、IgG4 関連疾患患者における悪性腫瘍合併例について臨床的解析を行うことである。

2004 年 11 月から 2015 年 9 月に当科で加療された IgG4 関連疾患患者 84 例について、悪性腫瘍の頻度、時期、癌腫、関連因子について検討した。また、悪性腫瘍合併例と非合併例の 2 群間において、関連する因子がないか検討した。さらに、IgG4 関連疾患診断後に悪性腫瘍を診断された症例について、標準化罹患率(standardized incidence rate: SIR)を算出した。

悪性腫瘍は 22.6%で認められた。IgG4 関連疾患の診断前および診断後に悪性腫瘍を発症した症例は、それぞれ 41%、59%であった。IgG4 関連疾患の診断 1 年以内に悪性腫瘍の診断がなされた症例は全体の 27%と高頻度であった。癌腫については、IgG4 関連疾患の診断前では、大腸癌、肺癌がそれぞれ 2 例認められた。一方、IgG4 関連疾患の診断後に認められた悪性腫瘍は、悪性リンパ腫が 3 例、大腸癌、前立腺癌、腎癌がそれぞれ 2 例認められた。IgG4 関連疾患の病変部位と同部位に悪性腫瘍を発症した症例は 19 例中 2 例(10.5%)であった。

悪性腫瘍合併例と非合併例における臨床像の比較を行ったが、年齢、性別、臨床検査、IgG4 関連疾患の罹患臓器、治療歴のいずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

標準化罹患比は 2.49(95%信頼区間:1.14-3.84)であり、IgG4 関連疾患患者では有意に悪性腫瘍を合併することが示された。

IgG4 関連疾患においては、悪性腫瘍を高率に合併し、さらに悪性腫瘍に関連する因子が認められないことから、IgG4 関連疾患を診断した際には、注意深く、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要であると考えられた。

A．研究目的

近年、IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連についての報告がなされている。しかしながら、各々の報告において、罹患臓器や人種などの患者背景は様々である。さらに、既報では自己免疫性膵炎患者における解析が多くなされているが、リウマチ内科で加療されている IgG4 関連疾患患者についての報告は少ない。

本研究の目的は、当院リウマチ・膠原病

内科で治療歴のある 84 例の IgG4 関連疾患患者における悪性腫瘍合併例について臨床的解析を行うことである。

B．研究方法

2004 年 11 月から 2015 年 9 月に金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科で加療された IgG4 関連疾患患者 84 例について、悪性腫瘍の頻度、IgG4 関連疾患の診断と悪性腫瘍発症の時期の関係、癌腫、関連因子

について検討した。さらに、悪性腫瘍合併例と非合併例の2群間において、年齢、性別、臨床検査、IgG4関連疾患の罹患臓器、治療歴について比較検討した。また、IgG4関連疾患診断後に悪性腫瘍を診断された症例について、標準化罹患率 (standardized incidence rate: SIR) を算出した。

#### (倫理面への配慮)

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

1) 患者の個人情報・機密の保護と管理  
研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った

2) インフォームド・コンセントの手順

本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

### C. 研究結果

#### 1) 患者背景

男性53例、女性31例と男性優位であり、平均年齢は64.9歳(41-81歳)であった。53.6%の患者で糖尿病の合併が認められた。平均血清IgGおよびIgG4は、それぞれ2324 ± 1040 mg/dL、704 ± 644 mg/dLであった。

罹患臓器は、唾液腺(53.6%)、涙腺(48.8%)、肺(36.9%)、リンパ節(29.8%)

大動脈周囲/後腹膜(29.8%)、腎臓(23.8%)、膵臓(21.4%)であり、涙腺・唾液腺炎の多い患者群であった。

#### 2) 悪性腫瘍の合併率と診断時期および癌腫

悪性腫瘍は84例中19例(22.6%)で認められた。IgG4関連疾患の診断前および診断後に悪性腫瘍を発症した症例は、それぞれ41%、59%であった。IgG4関連疾患の診断1年以内に悪性腫瘍の診断がなされた症例は全体の27%と高頻度であった。

我々は、IgG4関連疾患患者に認められた悪性腫瘍の種類について、IgG4関連疾患の診断前と診断後に分けて検討した。その結果、IgG4関連疾患の診断前では、大腸癌、肺癌がそれぞれ2例認められた。また、胃癌、前立腺癌、腎癌、乳癌、膀胱癌、尿管癌がそれぞれ1例認められた。一方、IgG4関連疾患の診断後に認められた悪性腫瘍は、悪性リンパ腫が3例、大腸癌、前立腺癌、腎癌がそれぞれ2例、肺癌、甲状腺癌、胆管癌、膀胱癌がそれぞれ1例であった。

IgG4関連疾患の病変部位と同部位に悪性腫瘍を発症した症例は19例中2例(10.5%)であった。

#### 3) 悪性腫瘍合併例と非合併例における臨床像の比較

我々は、悪性腫瘍合併例における関連因子を探索するため、悪性腫瘍合併例と非合併例の2群間において、年齢、性別、臨床検査、IgG4関連疾患の罹患臓器、治療歴について比較検討した。その結果、いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

#### 4) 標準化罹患比

標準化罹患比は2.49(95%信頼区間:

1.14-3.84)であり、IgG4 関連疾患患者では有意に悪性腫瘍を合併することが示された。

#### D . 考察

我々は、IgG4 関連疾患患者 84 例を後ろ向きに解析した。本研究の結果は以下のように要約される。1) 悪性腫瘍は 22.6%で認められた。特に 27%の症例で、IgG4 関連疾患の診断 1 年以内に認めた。2) 癌腫に関しては、IgG4 関連疾患診断後に悪性リンパ腫を 3 例認めた。また、IgG4 関連疾患の罹患部位と同部位に発症した悪性腫瘍は 10.5%であった。3) 悪性腫瘍合併群と非合併群で比較検討したが、年齢、性別、臨床検査、IgG4 関連疾患の罹患臓器、治療に関して、いずれも有意差を認めなかった。4) IgG4 関連疾患における標準化罹患比は 2.49 であった。

IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連について、本邦および海外から報告がなされている。Yamamoto らは 2012 年に IgG4 関連疾患患者の 10.4%に悪性腫瘍を合併し、標準化罹患比は 3.83 と報告した。その後、Shiokawa ら (2013 年)、Hirano ら (2014 年)、Asano ら (2015 年)が IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連について報告した。本研究および過去に報告されたこれらの研究より、IgG4 関連疾患における悪性腫瘍合併率は、10.4-22.6%と高頻度である。Shiokawa, Hirano, Asano らの報告は自己免疫性膵炎患者が主体の解析である。一方、Yamamoto らと我々は、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎患者が多い患者群での解析であるという相違があるが、標準化罹患比は 1.04-3.83 であり、Hirano らの報告を除くと、IgG4 関連疾患患者においては、有意

に悪性腫瘍の頻度が高いといえる。

悪性腫瘍に関連した因子については、我々の研究においては、年齢、性別、臨床検査、IgG4 関連疾患の罹患臓器、治療に関して、いずれも有意差を認めなかった。一方、既報においては、IgG4 関連疾患の発症または診断時年齢、血清 IgG4 レベル、後腹膜線維症、糖尿病、IgG, IgG4, sIL2R などの検査値などが関連因子として報告されているが、いまだ一定した見解はない。これらの点から、IgG4 関連疾患を診断した際には、注意深く、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要であると考えられた。

IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連について、多施設共同研究による多数例での検討が必要であると考えられた。

#### E . 結論

我々は、IgG4 関連疾患患者において、22.6%と高率に悪性腫瘍を合併することを明らかにした。しかしながら、悪性腫瘍合併例に関連する明らかな因子は認められなかった。したがって、IgG4 関連疾患を診断した際には、注意深く、定期的な悪性腫瘍のスクリーニングが重要であると考えられた。

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Mitsuhiro Kawano. Malignancy and IgG4-RD: What do we know now?

Data from three continents: Europa, Asia, North America. International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Maui, Hawaii, USA. February 15-18, 2017

2. Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hideki Nomura, Masahiko Zuka and Mitsuhiro Kawano. Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy. International Symposium on IgG4-RD & Fibrosis. Maui, Hawaii, USA. February 15-18, 2017
3. Kazunori Yamada, Ichiro Mizushima, Hideki Nomura and Mitsuhiro Kawano. Analysis of 84 patients with IgG4-related disease and malignancy. ACR/ARHP Annual Meeting, Washington, DC, USA, November 11-16, 2016
4. 山田和徳, 水島伊知郎, 川野充弘. IgG4 関連疾患 85 例における悪性腫瘍合併例の臨床的解析. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜, 2016 年 4 月 21-23 日

#### 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