

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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
研究報告書

無治療の IgG4 関連疾患患者における疾患増悪に関する因子に関する研究

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 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

研究要旨：無治療の IgG4 関連疾患(IgG4-RD)患者における疾患増悪に関する因子を明らかにすること目的として、当院で診療中の IgG4 関連疾患患者 107 例において、年齢、性別、血液データ、罹患臓器等の診断時パラメーターと無治療下での疾患増悪との関連について後ろ向きに調査した。

年齢、性別で調整したロジスティック回帰分析により、無治療症例(27 例)、治療症例(80 例)のそれぞれで疾患増悪との関連因子を探索したところ、無治療症例において血清 IgG4 値上昇のみが疾患増悪と有意に関連していた。一方、治療症例では動脈病変、肺病変が疾患増悪に関連し、血清 IgG4 値は有意な関連を認めなかった。また同時に、無治療で経過をみられた症例は、治療症例と比較し診断時の IgG4-RD responder index が低く、罹患臓器数、眼病変・腎実質病変の罹患が少なかった。

罹患臓器数が少なく、IgG4-RD responder index が低値である症例は無治療で経過観察される傾向にあったが、そのような症例の中でも、血清 IgG4 高値例においては経過中の新たな臓器病変出現に注意する必要がある。

A．研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-RD) において、重要臓器病変が明らかでない場合や、患者から治療の同意が得られなかった場合は、無治療で経過観察されることも少なからずある。無治療下にて疾患活動性が増悪する症例も経験されるが、そのような無治療下の疾患増悪に関連する因子に関する検討は少ない。

本研究の目的は、無治療の IgG4-RD 患者における疾患増悪に関する因子を明らかにすることである。

B．研究方法

2004 年 4 月から 2017 年 12 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-RD 患者 107 例について、無治療例(27 例)、治療例(80 例)の 2 群の年齢、性別、血液データ、罹患臓器等の診断時パラメーターを比較した。加えて、疾患増悪(既存の臓器病変の再燃もしくは新たな臓器病変の出現)と上記のパラメーターとの関連について、ロジスティック回帰分析を行い、無治療例、治療例のそれぞれで疾患増悪との関連因子を探索した。

(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 73 例女性 34 例で平均年齢 66 歳であった。観察期間は 7 ~ 252 ヶ月(平均 64.1 ヶ月)であり、診断時血清 IgG4 値は、10.7 ~ 3,610 mg/dL(平均 706 mg/dL)であった。
2)ステロイド投与前の腎機能低下速度の症例ごとの分布と低下速度の差に影響する因子の検討

治療症例と比較し、無治療症例は有意に診断時の IgG4-RD responder index が低く(10.8 ± 5.1 vs. 13.8 ± 6.6, P=0.048)、罹患臓器数(1.9 ± 1.2 vs. 3.0 ± 1.6, P=0.001)、眼病変・腎実質病変の罹患が少なかった(それぞれ 25.9% vs. 53.8%, P=0.015, 3.7% vs. 26.3%, P=0.012)。

無治療症例のうち、8 例は観察期間中に疾患増悪を認め、全例で新たな臓器病変が出現した。ロジスティック回帰分析では、無治療症例において血清 IgG4 値上昇(OR 1.194, 95% CI 1.017-1.402)のみが疾患増悪と有意に関連していた。一方、治療症例では動脈病変(OR 0.160, 95% CI 0.032-0.806)、肺病変(OR 3.468, 95% CI 1.162-10.354)が疾患増悪に関連し、血清 IgG4 値は有意な関連を認めなかった(OR

0.995, 95% CI 0.921-1.075)。

D . 考察

IgG4-RD 患者 107 例について、治療の有無で 2 群比較すると、無治療例は罹患臓器数が少なく、IgG4-RD responder index が低値であるなどの特徴を有していた。後ろ向き調査であることから、このような特徴を有する症例においては、主治医の判断も加えられ積極的な治療が控えられた可能性も示唆される。

このような全般的な疾患活動性が低いと考えられる無治療例においては、疾患増悪と血清 IgG4 高値とに有意な関連があることがロジスティック回帰分析にて示唆された。また、この群における疾患増悪は全て新規の臓器病変出現を伴っていた。一方で、治療症例においては、疾患増悪と血清 IgG4 高値とに有意な関連が認められず、両群における重要な差異である可能性が示唆された。

今後は、多施設共同研究によるさらに多数例での検討が必要であると考えられた。

E . 結論

罹患臓器数が少なく、IgG4-RD responder index が低値である症例は無治療で経過観察される傾向にあったが、そのような症例の中でも、血清 IgG4 高値例においては経過中の新たな臓器病変出現に特に注意する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Nobuhiro Suzuki,
Misaki Yoshida, Akari Takeji, Takahiro
Matsunaga, Takeshi Zoshima, Satoshi
Hara, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii,
Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano.
EULAR 2018, Amsterdam, the Netherlands,
June 13-16, 2018

G . 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