

令和 4 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
分担研究報告書

IgG4 関連腎臓病における長期予後に関する研究

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 臨床教授
研究協力者 水島伊知郎 金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 助教

研究要旨：IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)は、良好な初期のステロイド治療反応性を認めるが、遷延性腎機能障害や不可逆的腎萎縮をきたす症例も多いことが報告されている。一方で、長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患などについては十分に検討されておらず、日本腎臓学会 IgG4-RKD ワーキンググループにおいて、IgG4-RKD 症例 95 例の診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド毒性を後方視的に調査した。診断時の eGFR 中央値 46 mL/min/1.73m² (四分位範囲 29-69) の症例集団の 97% にステロイド治療が行われ、治療初期に腎機能の改善 (Δ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m²) を認めた。中央値 71 ヶ月の観察期間において、CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4% の症例が CKD の状態に至り、3 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において、治療導入時の eGFR 低値、既存の高血圧、腎組織における広範な線維化が CKD 到達の関連因子であった。また、本邦の疫学統計を用いて算出した悪性腫瘍の標準化罹患比は 1.52 (95%信頼区間 0.88-2.43) と高い傾向を示し、一方で標準化死亡比は 0.94 (95%信頼区間 0.45-1.72) と一般人口と同等であった。死亡や重篤感染症罹患に対して、診断時腎機能よりも治療開始後 3 か月以内の腎機能最良値が有意な影響を与えていた。IgG4-RKD において CKD に至る症例は多いが、早期診断・早期治療により治療開始後 3 か月以内の良好な腎機能を達成することで、腎予後・生命予後改善が期待でき、また、維持治療により末期腎不全への進行は稀であると考えられた。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4 関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

A. 研究目的

IgG4 関連腎臓病(IgG4-RKD)の長期経過における腎予後や生命予後、悪性腫瘍罹患の実態を明らかにし、それらの関連因子を探索する。

B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4-RKD 患者 95 例を対象に、診断時臨床・画像・病理学的所見や長期臨床経過中の腎機能推移、悪性腫瘍罹患、死亡、糖質コルチコイド(GC)毒性を後方視的に調査した。年齢性別調整 Cox 回帰分析を行い、CKD 到達の関連因子を探索した。本邦の疫学統計を用いて悪性腫瘍の標準化罹患比(SIR)、標準化死亡比(SMR)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。

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

C. 研究結果

IgG4-RKD 95 例は高齢(中央値 69 歳)で男性優位(79%)であり、診断時の eGFR 中央値は 46 mL/min/1.73m² (四分位範囲 29-69)であった。92 例(97%)が GC 治療を受け、治療初期の腎機能改善 (Δ eGFR 中央値+27 mL/min/1.73m²) を認めた。eGFR <60 mL/min/1.73m² の CKD 到達は 30.6/100 人年にみられ、観察期間中に 68.4% の症例が CKD の状態に至り、3 例が腎代替療法を導入された。年齢性別調整 Cox 回帰分析において CKD 到達の関連因子を探索したところ、治療導入時の eGFR 低値(per 10 mL/min/1.73m², hazard ratio [HR] 0.71, 95% confidence interval [CI] 0.63-0.80), 既存の高血圧(HR 1.81, 95% CI 1.08-3.04), 腎組織における広範な線維化 (>50% vs. <5%, HR 2.58, 95% CI 1.10-6.02) が有意に関連していた。

10 例が観察期間中に死亡し、悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などが死因であった。粗死亡率は 1.68/100 人年であり、SMR は 0.94 (95% CI 0.45-1.72) であった。Cox 回帰分析にて抽出された死亡の関連因子は、診

断時年齢 (HR 1.16, 95% CI 1.06-1.28) と治療開始後 3 か月以内の eGFR 最良値 (HR 0.67, 95% CI 0.45-0.99) であった。

16 例において観察期間中に悪性腫瘍罹患がみられ、発症率は 2.93/100 人年, SIR 1.52 (95% CI 0.88-2.43) であった。

GC 毒性の発生率は、重篤感染症 1.80/100 人年、心血管イベント 1.61/100 人年、椎体骨折 0.88/100 人年などであった。重篤感染症の関連因子として、治療開始後 3 か月以内の eGFR 最良値 (HR 0.63, 95% CI 0.46-0.88) が抽出された。

D. 考察

IgG4-RKD の長期予後を観察した本検討において、高齢者が多い IgG4-RKD では高率に CKD に至ることが確認されたが、CKD 到達に対して治療開始前の eGFR 低下、また腎生検における広範な線維化が有意に関連しており、早期診断・早期治療により腎予後改善が期待できると考えられた。また、治療開始後 3 か月以内に良好な腎機能を達成することにより、生命予後改善や重篤感染症のリスク低下が得られる可能性も示唆された。CKD には到達しても 10 年以上の経過でその eGFR を維持している症例が多く認められ、維持治療により末期腎不全への進行を抑制できている可能性も示唆された。

一般人口と比較し、IgG4-RKD における死亡率の上昇は明らかでなく、死因では悪性腫瘍、重症感染症、脳出血、心筋梗塞などがみられ、原疾患である IgG4 関連疾患が死因とはなっていなかった。一方で、IgG4 関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患率は一般人口よりも高く、定期的スクリーニングの実施が推奨される。悪性腫瘍の早期発見と治療により、IgG4-RKD 症例の予後改善が期待できることが示唆された。

E. 結論

IgG4-RKD は高率に CKD に至るが、維持治療により末期腎不全への進行は稀である。また、早期診断・早期治療により治療開始後 3 か月以内に良好な腎機能を達成することで、生命予後の改善も期待できることが示唆された。一般人口と比較し死亡率の上昇は明らかでないが、IgG4 関連疾患全体と同様に悪性腫瘍罹患との関連が示唆され、定期的スクリーニングの実施が推奨される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Takako Saeki, Daisuke Kobayashi, Hiroki Hayashi, Yoshinori Taniguchi, Hirosuke Nakata, Shoko Matsui, Tasuku Nagasawa, Motoko Yanagita, Mitsuhiro Kawano. Immunoglobulin G4-related kidney disease's predisposition to chronic renal dysfunction, complications of malignancy, and mortality: a long-term nationwide multicenter study in Japan. EULAR 2022. Jun 1-4, 2022. In submission

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