

令和 2-4 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 関連疾患における死亡率とその関連因子に関する研究

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：自己免疫性膵炎においては、生命予後についての検討がいくつか行われているが、他の臓器病変を含む IgG4 関連疾患全体においては未だ十分な検討が行われていない。今回我々は、IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子について明らかにすることを目的とし、単施設における IgG4 関連疾患症例の診療情報を後方視的に検討した。粗死亡率に加え、本邦の死亡統計を参照し標準化死亡比(SMR)を算出した。また死因についても調査し、さらに Cox 回帰分析にて死亡関連因子を探索した。男性割合 69.3%、年齢中央値 68 歳(四分位範囲[IQR] 60-75)の 179 例が解析され、観察期間中央値は診断から 47 ヶ月(IQR 17-84)であった。10 人(5.6%)が観察期間中に死亡し、5 例は悪性腫瘍による死亡であった。粗死亡率は 11.1/1,000 人年であり、本邦の死亡統計を使用して算出した標準化死亡比は 0.86(95%信頼区間[CI] 0.41-1.59)であった。単変量 Cox 回帰分析では、診断時の罹患臓器数(ハザード比 [HR] 1.45, 95% CI 1.02-2.05), eGFR <45 mL/min/1.73m²(vs. ≥45, HR 8.48, 95% CI 2.42-29.79), および観察期間内の悪性腫瘍の併存(HR 3.93, 95% CI 1.10-14.02)が生存期間に有意に関連した。以上の結果より、IgG4 関連疾患において、診断時の多臓器罹患や腎機能障害に加え、臨床経過中の悪性腫瘍の合併が死亡に関連することが示唆された。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患における死亡率とその関連因子について明らかにする。

B. 研究方法

専門医が最終診断を下した IgG4 関連疾患 (IgG4-RD)患者 179 例を対象に、診療情報を後方視的に検討した。粗死亡率に加え、本邦の死亡統計を参照し標準化死亡比(SMR)を算出した。また死因についても調査し、さらに Cox 回帰分析にて死亡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。

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

解析対象者は 179 症例であった。うち 124 人 (69.3%)が男性で、年齢の中央値は 68 歳(四分位範囲[IQR] 60-75), 観察期間の中央値は診断から 47 ヶ月(IQR 17-84)であった。うち 10 人(5.6%)

が観察期間中に死亡し、5 例は悪性腫瘍による死亡であった。粗死亡率は 11.1/1,000 人年であった。

本邦の死亡統計を参照し年齢と性別を調整すると、今回の患者集団において観察期間中に 11.6 人の死亡が予期され、標準化死亡比は 0.86(95%信頼区間[CI] 0.41-1.59)であった。

単変量 Cox 回帰分析では、診断時の罹患臓器数(ハザード比[HR] 1.45, 95% CI 1.02-2.05), eGFR <45 mL/min/1.73m²(vs. ≥45, HR 8.48, 95% CI 2.42-29.79), および観察期間内の悪性腫瘍の併存(HR 3.93, 95% CI 1.10-14.02)が生存期間に有意に関連した。

D. 考察

今回の検討では、自己免疫性膵炎症例を中心とする既報と異なり、唾液腺・涙腺罹患症例を中心に様々な臓器病変を有する IgG4-RD 症例について、生命予後を検討した。その結果、一般人口と比較した明らかな死亡率の上昇は認められなかったものの、本疾患における死亡には多臓器罹患、腎機能障害、悪性腫瘍の合併が有意に関連していることが示唆された。

悪性腫瘍と IgG4-RD との関連は多くの研究で

検証されているが、未だその結論は得られていない。今回の検討では、解析された IgG4-RD 症例において悪性腫瘍の標準化罹患比は有意に高く、さらに観察期間中の悪性腫瘍罹患が死亡と有意な関連を有していた。これらの結果から、定期的な悪性腫瘍スクリーニングは、腫瘍の早期診断・治療の契機となり、予後改善に寄与する可能性が示唆された。

一方で、多臓器罹患や腎機能障害も IgG4-RD における死亡と関連していた。多臓器罹患は高疾患活動性を反映するものとしても捉えられている。また、一般に腎機能障害は生命予後を悪化させることが知られている。これらのリスク因子を早期に同定するためにも、定期的な全身スクリーニングは重要であると考えられる。一方で、これらのリスク因子に対するどのような治療介入が予後改善につながるのかは今後の検討で明らかにされる必要がある。

E. 結論

IgG4 関連疾患の死亡率は、年齢と性別にて調整した本邦の一般人口の死亡率と比して有意差を認めなかった。診断時の多臓器罹患や腎機能障害に加え、臨床経過中の悪性腫瘍の合併が死亡に関連することが示唆された。死亡関連因子を早期に探知し介入することで IgG4 関連疾患の予後を改善する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Ichiro Mizushima, Hiroyuki Kawahara, Takahiro Yoshinobu, Seung Shin, Ryohei Hoshiba, Ryo Nishioka, Takeshi Zoshima, Satoshi Hara, Yasunori Suzuki, Kiyooki Ito, Mitsuhiro Kawano. Mortality and its related factors in patients with IgG4-related disease: A Japanese single-center study. EULAR 2021. E-Congress. Jun 2-5, 2021.

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