

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	浅野 純平
論文審査担当者	主 査 田中 榮司 教授 副 査 宮川 眞一 教授・小泉 知展 教授
論文題目	
Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 years after Diagnosis: An Analysis after Longterm Followup ( IgG4 関連疾患診断 12 年以内における悪性腫瘍発生との関連性：長期経過での解析 )	
(論文の内容の要旨)	
<p>【背景と目的】IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値と罹患臓器組織における IgG4 形質細胞浸潤が特徴的な全身疾患である。IgG4 関連疾患の概念は自己免疫性膵炎に併発した膵外病変の検索の過程で確立され、その構成疾患は自己免疫性膵炎をはじめ、ミクリッツ病、呼吸器病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、前立腺炎と多岐に渡る。近年、IgG4 関連疾患における悪性腫瘍発症との関連性が論議となっている。Yamamoto らは 105 名の IgG4 関連疾患患者が一般人口と比べ悪性腫瘍を有意に多く発症することを示した。また、Shiokawa らは 108 名の自己免疫性膵炎を対象に同様の結果を得た。一方、Hirano らは 113 名の IgG4 関連疾患患者を対象に一般人口と比べ有意に多く悪性腫瘍を発症しないことを示した。従って、IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の関連については結論が出ていない。以上を踏まえ、本研究では IgG4 関連疾患患者に悪性腫瘍が有意に多く発症するかどうかを検討した。</p> <p>【材料及び方法】当院で 1992 年から 2012 年の期間に IgG4 関連疾患と診断された 158 名(男性 119 名、女性 39 名、年齢中央値 72 歳)を対象とし、診断時から 2013 年 12 月までの期間に悪性腫瘍を合併したかどうかを検索し、悪性腫瘍における標準化罹患比を算出した。IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の同時診断例は選択バイアスが影響するため、同時診断例を除外した場合の標準化罹患比も算出した。悪性腫瘍を発症した臓器を明らかにし、各種臓器毎における標準化罹患比を算出した。以上までの検討を自己免疫性膵炎においてサブグループ解析を行った。発症年齢、性別、血清活動性マーカー値等を悪性腫瘍発症群と非発症群において比較し、悪性腫瘍合併の危険因子を検索した。 Kaplan-Meier 曲線を用い、IgG4 関連疾患患者と日本の一般人口における悪性腫瘍累積罹患率を算出し、悪性腫瘍がどの経過の時点で有意に多く発症するかを検討した。</p> <p>【結果】平均フォローアップ期間 5.95±4.48 年において IgG4 関連疾患 158 名のうち、34 名(21.5%)に 36 個の悪性腫瘍発生がみられた。発生臓器の内訳は肺・大腸・前立腺が 5 例であり、胃・膵が 4 例であった。全体での標準化罹患比は 2.01(95%信頼区間：1.34-2.69)となり、IgG4 関連疾患は悪性腫瘍合併と有意に関連していた。IgG4 関連疾患と悪性腫瘍を同時に診断された症例であった 7 例を除外した場合の解析でも標準化罹患比は 1.60(95%信頼区間：1.07-2.13)と有意な結果が得られた。自己免疫性膵炎におけるサブグループ解析では膵癌発症における標準化罹患比が有意ではないものの 6.81(95%信頼区間：0.13-13.5)と他臓器癌と比べ高値を示した。悪性腫瘍発症累積率について日本の一般人口と Kaplan-Meier 曲線を用いて比較すると IgG4 関連疾患は診断 12 年以内に有意に悪性腫瘍を発症し得るとの結果が得られた。悪性腫瘍発症群は非発症群と比べ診断時において血清活動性マーカーである IgG4、可溶性 IL-2 受容体、免疫複合体が有意に高値であった。</p>	

【結論】本研究では IgG4 関連疾患は一般人口と比べ悪性腫瘍を有意に多く発症することを示した。また悪性腫瘍の発症は IgG4 関連疾患診断 12 年以内において有意に多かった。自己免疫性膵炎においては膵癌が多く発症する可能性が示唆された。IgG4 関連疾患の活動性が悪性腫瘍発症と強く関連していると考えられた。