

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
分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 准教授

研究要旨：IgG4 関連疾患(IgG4-RD)とは、高 IgG4 血症と病理組織学的にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とする特異な疾患群である。2011 年、IgG4-RD の概念とその包括診断基準(CDC2011)が提唱され、広く用いられているが、一方では、各臓器において類縁疾患との鑑別が困難な症例も散見されるようになった。そこで呼吸器分科会では、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、日本呼吸器学会のシンポジウムにおいて討論の上、最終的な診断基準とした。

研究協力者：

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）
源 誠二郎（大阪府立呼吸器アレルギーセンターアレルギー内科）
三島 理晃（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）
早稲田優子（金沢大学付属病院呼吸器内科）

肺門・縦隔リンパ節腫大、間質性肺炎、炎症性偽腫瘍など、胸郭内に多様な形をとることが報告されており、脾臓や腎臓などの臓器とは異なり鑑別すべき疾患が多い。また血清 IgG4 が保険適応になり、IgG4 関連疾患以外にも高 IgG4 血症を呈する呼吸器病変が報告されるようになった

共同研究者：

半田 知宏（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）
久保 恵嗣（長野県立病院機構）

そのため、千葉班呼吸器分科会では、CDC 2011 に準拠した形で IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、提案することを目的とした。

A . 研究目的

IgG4 関連疾患とは、高 IgG4 血症と病理組織学的にリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とする特異な疾患群である。2011 年、IgG4-RD の概念とその包括診断基準(CDC2011)が日本から提唱され(厚生労働省難治性疾患克服研究事業 梅原班・岡崎班の合同班)、現在では国内外に広く認知されている。

しかし IgG4 関連疾患の呼吸器病変は、

B . 研究方法

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 旧梅原班・岡崎班、および千葉班に所属する施設、および研究協力施設において IgG4-RD の呼吸器病変症例の後方視調査を行った。その結果を、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」班呼吸器分科会において検討後、診断基準案を作成した。診断基準案は第 54 回日本呼吸器学会学術

講演会のシンポジウムにおいて討論し、出席した会員との意見交換後、全員の同意を得て最終的な診断基準を作成し、さらに日本呼吸器学会誌に投稿し、査読者の意見も踏まえて最終的な診断基準とした。

(倫理面への配慮)

後方視調査については、富山大学倫理審査委員会における承認を得て行われた。

C. 研究結果

1) 呼吸器病変の名称について

IgG4 関連疾患の呼吸器病変は、2011 年のボストン国際会議で「IgG4 関連肺疾患 (IgG4-related lung disease)」と「IgG4 関連胸膜疾患 (IgG4-related pleural disease)」という 2 つの個別の名称が採択された。しかし呼吸器病変は広義間質病変であることが報告されたことから、厚労班呼吸器分科会では、胸郭内の呼吸器および附属器の病変を包括して「IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-related respiratory disease)」と呼称することとした。

2) 診断基準について

診断項目は、画像所見・血液検査所見・病理所見・胸郭外臓器病変の存在、の 4 項目とした。

A. 診断

1. 画像所見上、下記の所見のいずれかを含む胸郭内病変を認める。
肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変
2. 血清 IgG4 高値 (135 mg/dl 以上) を認める
3. 病理所見上、呼吸器の組織において以下の ~ の所見を認める。

a : 3 項目以上, b : 2 項目

気管支血管束周囲, 小葉間隔壁, 胸膜などの広義間質への著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤

IgG4/IgG 陽性細胞比 > 40%, かつ IgG4 陽性細胞 > 10 cells/HPF

閉塞性静脈炎, もしくは閉塞性動脈炎

浸潤細胞周囲の特徴的な線維化*

4. 胸郭外臓器にて, IgG4 関連疾患の診断基準を満たす病変# がある

参考所見 低補体血症

* 自己免疫性膵炎診断基準の花筵状線維化に準ずる線維化所見

硬化性膵腺炎・唾液腺炎, 自己免疫性膵炎, IgG4 関連硬化性胆管炎, IgG4 関連腎臓病, 後腹膜線維症

B. 診断

1. 確定診断 (definite) : 1 + 2 + 3a, 1 + 2 + 3b + 4

組織学的確定診断 [definite (histological)] : 1 + 3 ~ すべて

2. 準確診 (probable) : 1 + 2 + 4, 1 + 2 + 3b + 参考所見

3. 疑診 (possible) : 1 + 2 + 3b

診断は、IgG4 関連疾患包括診断基準に準じて確定診断 (definite)、準確診 (probable)、疑診 (possible) とした。しかし、IgG4 関連疾患の概念が形成される以前に他疾患と診断され、治療が行われている場合には、血清値が確認できないため、病理組織所見が典型的であれば診断可能として、組織学的確定診断 [definite (histological)] の項を設けた。

また上記の解説とアルゴリズムを診断基準に付記し、診断の指針を示した。

D. 考察

本診断基準は胸部画像に異常所見があり、血清 IgG4 135mg/dl 以上を示す IgG4 関連呼吸器疾患以外の症例を含めた検証結果において、感度・特異度とも良好であったが、本診断基準は、公表されたばかりであり、今後さらなる検証の必要がある。特に呼吸器単独病変の場合の診断には、慎重な検討が必要と考えられた。

E . 結論

呼吸器病変は、発症時に胸郭外病変を伴うことが多い。しかし胸郭外病変を伴わない症例では、Castleman 病や悪性疾患との鑑別が困難な事がある。正確な診断のためには、本診断基準の普及と、今後生じうる問題点等の継続的な検討が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三島理晃、久保恵嗣。第 54 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準。日呼吸会誌 4:129-131;2015.

2. 学会発表

1. Matsui S, Tokui K, Okazawa S, Kambara K, Inomata M, Suzuki K, Yamada T, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Allergic manifestations in IgG4-related disease. ATS 2014 International Conference; 2014 May 17-21; San Diego.

2. 中村拓路, 正木康史, 山本元久, 松井祥子, 佐伯敬子, 折口智樹, 平田信太郎, 佐藤智美, 岩男 悠, 中島章夫, 梅原久範. IgG4 関連涙腺炎・唾液腺炎(いわゆるミクリツ病を含む)とその疑い症例における、IgG4 関連包括診断基準(厚生

労働省、2011 年)および IgG4 関連ミクリツ病診断基準(日本シェーグレン症候群研究会、2008 年)の感度、特異度の多施設共同後方視的検証. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会; 2014 Apr 24-26; 東京.

3. 正木康史, 松井祥子, 川野充弘, 佐伯敬子, 坪井洋人, 宮下賜一郎, 平田信太郎, 折口智樹, 土橋浩章. IgG4 関連疾患に対するステロイド治療の多施設共同前方視研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会; 2014 Apr 24-26; 東京.

4. 水島伊知郎, 山田和徳, 山本元久, 佐伯敬子, 乳原善文, 松井祥子, 正木康史, 和田隆志, 梅原久範, 川野充弘. IgG4 関連動脈周囲炎の臨床経過に関する多施設共同後方視的研究. 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会; 2014 Apr 24-26; 東京.

5. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案(シンポジウム: IgG4 関連呼吸器疾患について~診断基準の作成は可能か~). 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会; 2014 Apr 27; 大阪.

6. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患. 第 26 回中部リウマチ学会; 2014 Aug 30; 新潟.

7. 松井祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 半田知宏, 三嶋理晃, 久保恵嗣. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準. 第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2014 Sep 12-13; 長崎.

8. 松井祥子. IgG4 関連呼吸器疾患の診断について. 第 34 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会; 2014 Nov 2; 新潟.

9. 山本 洋, 安尾将法, 堀内俊道, 濱 峰幸, 市山崇史, 立石一成, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保恵嗣,

川上 聡，吉澤明彦，浜野英明，川 茂
幸，松井祥子．IgG4 関連疾患の呼吸器病
変と BAL 液中サイトカイン濃度 - サルコ
イドーシスとの比較 - .第 34 回日本サル
コイドーシス/肉芽腫性疾患学会；2014
Nov 2；新潟．

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