

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

平成 28 年度 分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患と類似疾患との鑑別

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

研究要旨：呼吸器分科会で提唱した IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案の中で、IgG4 との鑑別がきわめて重要な疾患がいくつか存在する。本研究では、血清 IgG4>135mg/dl があり、画像所見において IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別を要した非 IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別点を検索した。

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）

半田 知宏（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学）

早稲田優子（JCHO 金沢病院内科）

共同研究者：

久保 恵嗣（長野県立病院機構）

三島 理晃（大阪府済生会野江病院）

A . 研究目的

「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」呼吸器分科会において IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を H26 年度に提唱し、日本呼吸器学会誌（和文・英文）を通じて公表した。その検証において、鑑別が重要と考えられる疾患を中心に、IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別点を追求した。

B . 研究方法

呼吸器分科会内の施設において収集した IgG4 関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）66 名と血清 IgG4 135mg/dl 以上でかつ胸部異常陰影を有する非 IgG4 関連呼吸器疾患（non-IgG4-RRD）46 例の検討を行った。

（倫理面への配慮）

本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

Non-IgG4-RRD 46 例の最終診断は以下である：ANCA 関連血管炎 15、好酸球性肺炎/気管支炎 8、リンパ増殖性疾患/リンパ腫 7、間質性肺炎 4、サルコイドーシス 2、膠原病関連肺疾患 2、肺炎 1、肺悪性疾患 7。これらの疾患と IgG4-RRD を比較検討した結果、血清 IgG4 中央値 IgG4-RRD 874 (IQR 439-1600) vs Non-IgG4 327 (IQR 219-501) mg/dl (Wilcoxon rank test $P<0.01$)、血清 CRP 0.1 (0.055-0.5) vs 1.23 (0.2-5.26) mg/dl ($P<0.01$) であった。これらの ROC 曲線では、IgG4 は cut off 値 614mg/dl で感度 0.860 特異度 0.662 (AUC 0.802 95%CI 0.719 - 0.885)、CRP は 1.00 で感度 0.587 特異度 0.879 (AUC 0.760 95%CI 0.666 - 0.854) であった。また血清補体価を検討したところ、低補体血症 (CH50 < 30) を認めたのは、IgG4-RRD 44%、Non-IgG4 5%であり、IgG4-RRD では有意に補体が低下していた (Fisher exact probability $P=0.000007$)。

D . 考察

非 IgG4 関連呼吸器疾患においては、IgG4 関連呼吸器疾患に比して、有意に血清 CRP の上昇を認め、血清 IgG4 値は 600mg/dl 以下にとどまる傾向があった。また低補体血症は稀であった。

E . 結論

IgG4 関連呼吸器疾患と類似疾患との鑑別には、血清 IgG4 > 600 mg/dl、血清 CRP < 1.0 mg/dl、低補体血症の存在が重要と考えられた。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Invest* 2016 Mar;54(2):130-2.
2. Kawano H, Ishii A, Kimura T, Takahashi T, Hironaka H, Kawano M, Yamaguchi M, Oishi K, Kubo M, Matsui S, Notohara K, Ikeda E. IgG4-related disease manifesting the gastric wall thickening. *Pathol Int*. 2016 Jan;66(1):23-8.
3. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, Nishi S, Taniguchi Y, Ubara Y, Matsui S, Yasuno T, Nakashima H, Takahashi H, Yamada K, Nomura H, Yamagishi M, Saito T, Kawano M. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. *Arthritis Res Ther*. 2016 ;25;18:273
4. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, Miyashita T, Fujikawa K, Dobashi H, Susaki K, Morimoto H, Takagi K, Kawano M, Origuchi T, Wada Y, Takahashi N, Horikoshi M, Ogishima H, Suzuki Y, Kawanami T, Kawanami Iwao H, Sakai T, Fujita Y, Fukushima T, Saito M, Suzuki R, Morikawa Y, Yoshino T, Nakamura S, Kojima M, Kurose N, Sato Y, Tanaka Y, Sugai S, Sumida T. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2016 Dec 15:1-6.

2. 学会発表

1. Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. IgG4-related respiratory disease and its mimickers. The 3rd International

Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017 Feb. 15-18; Maui.

2. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M and Kawa K. Baseline Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Disease: Retrospective Japanese Multicenter Study of 333 Cases. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017 Feb. 15-18; Maui.
3. Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Tanizawa K, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Ikezoe K, Chin K, Hirai T, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Mishima M. Serum soluble IL-2 receptor as a biomarker in IgG4 related disease. The 3rd International Symposium on IgG4-RD and Fibrosis. 2017 Feb. 15-18; Maui.
4. Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease. *ATS 2016 International Conference*; May 13-18, 2016; San Francisco.
5. Wallace Z, Arezou Khosroshahi A, Carruthers M, Corrado C, Choi HK, Culver E, Cortazar F, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Perugini C, Okazaki K, Hart P, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W and Stone JH. An International, Multi-Specialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *2016 ACR/ARHP Annual Meeting*; 2016 Sept. 28; Washington DC.
6. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Takahashi H, Kawano M and Kawa K. Baseline Clinical and Laboratory Features of IgG4-Related Disease: Retrospective Japanese Multicenter Study of 333 Cases. *2016 ACR/ARHP Annual Meeting*; 2016 Sept. 28; Washington DC .

7. 松井祥子, 徳井宏太郎, 岡澤成祐, 神原健太, 猪又峰彦, 山田徹, 林龍二, 津田玲奈, 朴木博幸, 篠田晃一郎, 多喜博文, 戸邊一之, 小池 勤, 村上 純, 三輪重治, 井村穰二, 濱島 丈, 笹原正清 .IgG4 関連疾患の経過中にリンパ腫を発症した 2 例 . 第 25 回日本シェーグレン症候群学会学術集会 ; 2016 Sep 8-9 ; 東京.

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