

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作成と疾患活動性指標の検討

研究分担者 氏名 半田 知宏<sup>1</sup> (H28 年度)、三嶋 理晃<sup>2</sup> (H26-27 年度)  
所属施設 京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学 役職 助教<sup>1</sup>、教授<sup>2</sup>

研究要旨：IgG4関連疾患の呼吸器病変（IgG4関連呼吸器疾患）の後方視調査の結果をもとに、診断基準を作成した。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、診断を、確定診断群（definite）・準確定診断群（probable）・疑診群（possible）の3つに分類した。新しい診断基準は、他の呼吸器疾患の鑑別において高い精度を示した。次に、IgG4 関連疾患の病勢評価におけるFDG-PET と血清マーカーの有用性について検討を行った。FDG の全身への取り込みの指標である total lesion glycolysis (TLG) および血中 IgG4、可溶性 IL-2 受容体は IgG4 関連疾患の疾患活動性や治療反応性の指標となる可能性を示した。

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）、早稲田優子（金沢大学付属病院呼吸器内科）、佐伯敬子（長岡赤十字病院内科）  
共同研究者：松井祥子（富山大学保健管理センター）

ステロイド治療前後での血液マーカー（WBC, CRP, IgG, IgG4, CH50, sIL-2R）の変化を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究施設の倫理審査委員会にて審査されており、データなどに個人情報含まれていない。

A．研究目的

IgG4関連疾患の呼吸器病変の診断基準を作成すること、およびIgG4関連疾患の疾患活動性を反映する臨床指標について検討する事を目的とした。

B．研究方法

IgG4 関連呼吸器病変の後方視調査結果をもとに、診断基準案を作成した。また、京都大学で FDG-PET を施行した IgG4 関連疾患において、1 .FDG の総取り込み（total lesion glycolysis; TLG）と血液マーカーの相関 2 . ステロイド治療による FDG の総取り込みの変化について検討した。さらに、IgG4 関連呼吸器疾患を対象に、ス

C．研究結果

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成し、診断を、確定診断例（definite）・組織学的確定診断例（definite, histological）・準確定診断例（probable）・疑診例（possible）の4つに分類した。鑑別を要する疾患を列挙し、解説とアルゴリズムを付記した（文献1,3）。新しく作成した診断基準は他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

FDG-PET の評価は、17 例を対象とした。罹患臓器に高頻度に取り込みが見られた。TLG と血清 IgG4 に有意相関はなく、TLG と sIL-2R ( $\rho = 0.627$ ,  $p = 0.029$ ) に有

意相関を認めた。ステロイド治療例では3例全例で TLG の低下が認められた(文献2)。血液マーカーの検討は、45例のステロイド治療例を対象とした。各種血清マーカーの治療前後での動きは、WBC(P<0.003)、CH50(P<0.0003, n=26)で有意に上昇、CRP(P<0.006)、IgG(P<0.0001)、IgG4(P<0.0001)、sIL-2(P<0.0001, n=30)は有意に低下、IgE(p=0.3, n=23)は有意差なしであった。さらに、血清 sIL-2R(Rs=0.543, p<0.001)と IgG4(Rs=0.458, p<0.01)は、診断時の罹患臓器数と有意な相関を認めていた。

#### D. 考察

新しく作成した IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準は、他の呼吸器疾患との鑑別において高い診断精度を有していた。

FDG-PET は IgG4 関連疾患の罹患臓器検出において高い感度を有する事が確認された。FDG-PET の指標である TLG および血清 IgG、IgG4、sIL-2 などの血清マーカーは、IgG4 関連疾患の疾患活動性、治療反応性の指標になり得る可能性が示唆された。

#### E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成した。FDG-PET の指標 TLG や血中 IgG4、sIL-2R は疾患の病勢を反映する指標である。

#### 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 Investig.* 54 (2) : 130-132:2016.

2. Nakatsuka Y, Handa T, Nakamoto Y, Nobashi T, Yoshihujii H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai A, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M. Total lesion glycolysis as an IgG4-related disease activity marker. *Mod Rheumatol* 25 (4) : 579-584:2015.

3. 松井 祥子, 山本 洋, 源 誠二郎, 早稲田優子, 三嶋 理晃, 久保 惠嗣 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 *日呼吸誌*, 4 (1) :129-132:2015.

##### 2. 学会発表

1. 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. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Westin Maui Hotel. Lahaina, USA. 2017.2.15.

2. Kadoba K, Handa T, Gotoh S, Nagao M, Yoshizawa A, Okutani R, Sato S, Ito I, Ichiyama S, Hirai T. Lung Actinomycosis with Elevated Serum IgG4 and IgG4-positive Plasma Cell Infiltration. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions. Westin Maui Hotel. Lahaina, USA. 2017.2.15.

3. Matsui S, Minamoto S, Yamamoto H, Handa T, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. IgG4-related respiratory disease and its mimickers. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions.

Westin Maui Hotel. Lahaina, USA.  
2017.2.15.

該当なし

3.その他

4 . Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. ATS 2015 International Conference; 2015 May 16-20; Denver.

該当なし

5 . Handa T, Nakatsuka Y, Nakamoto Y, Yoshihujji H, Tanizawa K, Ikezoe K, Sokai K, Nobashi T, Kubo T, Hirai T, Chin K, Togashi K, Mimori T, Mishima M. Evaluation of 18F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in IgG4 related disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions, Honolulu, USA, 2014.2.16

6 . Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. International symposium on IgG4-RD & Associated Conditions, Honolulu, USA, 2014.2.17

7 . Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Clinical features of IgG4-related Respiratory Disease. American Thoracic Society 2016 International Conference. San Francisco, USA. 2016.5.13-18.

G . 知的財産権の出願・登録状況

( 予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録