

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
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の確立と鑑別疾患に関する研究

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：呼吸器分科会において、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準案を作成し、日本呼吸器学会のシンポジウムにて意見交換を行い、最終的な IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を日本呼吸器学会雑誌に公表した。また呼吸器領域におけるを検討し、本疾患の特徴および他疾患との鑑別点を検討した。

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」班呼吸器分科会において IgG4 関連呼吸器疾患診断基準案を提唱し、日本呼吸器学会を通じて公表することを目的とする。

またその検証において、鑑別が重要と考えられる疾患を選別し、IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別点を研究する。

B．研究方法

1) 診断基準の作成：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-関連疾患の呼吸器病変症例の後方視調査を行い、解析する。

2) 解析を元に、診断に必要な項目を選別し、診断基準素案を作成。案に対しての呼吸器学会会員からの意見を募ったあと、修正し、呼吸器学会誌の査読を経て、学会誌に公表する。

3) 診断基準において鑑別が必要とされる呼吸器疾患と IgG4 関連呼吸器疾患との

鑑別点を研究する

（倫理面への配慮）

後方視調査については、すべて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) IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の作成

A. 診断項目

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

B. 診断

- | |
|---|
| 1. 確定診断：1 + 2 + 3a , 1 + 2 + 3b + 4
組織学的確定診断：1 + 3 ~ すべて |
| 2. 準確定：1 + 2 + 4, 1 + 2 + 3b + 参考所見 |
| 3. 疑診：1 + 2 + 3b |

なお、本診断基準の感度・特異度は、各々90.2%、100%であった。

2) 鑑別疾患との鑑別点

IgG4 関連呼吸器疾患および、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 (ANCA 関連血管炎、好酸球性肺炎/気管支炎、リンパ増殖性疾患/リンパ腫、間質性肺炎、サルコイドーシス、膠原病関連肺疾患、肺炎、肺悪性疾患) との比較検討を行った。

その結果、血清 IgG4 は IgG4 関連呼吸器疾患において高値であり [cut off 値 614mg/dl、感度 0.860 特異度 0.662 (AUC 0.802 95%CI 0.719 - 0.885)]、CRP は低値であった。 [cut off 値 1.00、感度 0.587 特異度 0.879 (AUC 0.760 95%CI 0.666 - 0.854)]

また低補体血症は IgG4 関連呼吸器疾患 44%、非 IgG4 関連呼吸器疾患 5% に認められた。

D. 考察

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の感度・特異度は、各々90.2%、100%であり、本診断基準は良好な結果であった。しかし、他臓器に病変を認めない呼吸器疾患単独症例は、確定診断が難しいため、専門家による臨床・病理・画像の総合的な検討 (Multidisciplinary Discussion) により、診断する必要があると考えられた。

また低補体血症は、鑑別すべき疾患においてほぼ認められないことから、有用な参考所見と考えられた。

E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準は呼吸器病編の診断に有用であり、その普及が望まれる。また IgG4 関連呼吸器疾患を類似する疾患と鑑別するには、血清 IgG4 > 600 mg/dl、血清 CRP < 1.0 mg/dl、低補体血症の存在が、有用な所見と考えられた。

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;54:130-2.
2. Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology*. 2017 Feb 16. doi: 10.1111/his.13186
3. 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;66:23-8.
4. 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 ;18:273.
5. 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.
6. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH; Second International Symposium on IgG4-Related Disease. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1688-99.
 7. 松井祥子、山本 洋、源誠二郎、早稲田優子、三島理晃、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. *日呼吸会誌* 4:129-131;2015.
 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. Feb. 15-18, 2017; Maui.
 2. 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*; 2016 May 13-18; San Francisco.
 3. 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, Perugino 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.
 4. 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 .
 5. 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.
 6. 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.
 7. 久保惠嗣, 松井祥子. シンポジウム「IgG4 関連疾患における最近の進歩～IgG4 関連呼吸器疾患」. 第 112 回日本内科学会講演会; 2015 Apr 10-12; 京都 .
 8. 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.
 9. 松井祥子. シンポジウム: 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 .
 - 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