

## タイトル：複数の典型的臓器病変を有する IgG4 関連疾患患者における浸潤 IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 陽性細胞比のカットオフ値に関する検討

研究分担者 川野充弘 金沢大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：罹患臓器における浸潤 IgG4 陽性細胞数や IgG4/IgG 陽性細胞比は、IgG4 関連疾患の診断において重要な所見である。しかしながら、IgG4 関連疾患病理診断に関する国際コンセンサスステートメントの診断基準におけるそれらのカットオフ値は比較的少数の症例のデータをもとに設定されている。今回我々は、複数の典型的臓器病変を有し、かつそれらの臓器に対して生検が行われた IgG4 関連疾患患者 18 名の臓器検体を用いて、上記の診断基準におけるカットオフ値の診断感度について検討した。18 名の患者から得られた 39 の臓器検体（顎下腺 12、涙腺・眼窩病変 12、皮膚 6、腎 5、膵 2、気管支 1、前立腺 1）について、IgG4 陽性細胞数、IgG4/CD138 陽性細胞比について評価した。IgG4 陽性細胞数について、涙腺・眼窩病変（91.7%）、腎（100%）、膵（100%）で高率にカットオフ値を満たしたが、顎下腺（50.0%）、皮膚（0%）では多くの標本でカットオフ値を満たさなかった。また、各症例において、生検臓器全てでカットオフ値を満たした症例は 7 例、満たさなかった症例は 3 例であり、臓器によってカットオフ値を満たす臓器と満たさない臓器がみられた症例は 8 例であった。一方で、IgG4/CD138 陽性細胞比は、評価しえた全ての検体でカットオフ値である 40%を満たしていた。以上の結果より、国際コンセンサスステートメントの診断基準は罹患臓器によりその診断感度が異なり、顎下腺や皮膚など感度の低い臓器に関してはより適切なカットオフ値を再検討する必要性が示唆された。

### 共同研究者：

水島伊知郎（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
山田和徳（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
藤井博（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）  
柘植俊介（金沢大学 リウマチ・膠原病内科）

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患病理診断に関する国際コンセンサスステートメントの診断基準（CS 基準）における IgG4 陽性細胞数、IgG4/CD138 陽性細胞比のカットオフ値の妥当性を、明らかな腫大や肥厚、結節病変を呈する典型的 IgG4 関連疾患病変を複数有する症例の組織標本において検討する。

### B. 研究方法

臨床的に明らかな腫大・肥厚・結節病変を認める 2 つ以上の臓器について組織学的検討が行えた IgG4 関連疾患患者 18 例を対象とし、各組織標本を IgG4、CD138 にて免疫染色を行い強拡大 3 視野において陽性細胞数を測定した。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、患者情報・臨床情報は匿名化し、厳重に管理した。

### C. 研究結果

18 症例 39 検体（顎下腺 12 検体、涙腺・眼窩病変 12 検体、皮膚 6 検体、腎 5 検体、膵 2 検体、気管支・前立腺がそれぞれ 1 検体）を

評価した。18 症例は、全例が血清 IgG4 上昇を認め、理学所見や画像所見で明らかな罹患臓器の腫大・肥厚・結節病変を呈しており、良好なステロイド反応性も確認された典型的な症例であった。

1 強視野あたりの IgG4 陽性細胞数 (3 視野の平均) に関して、涙腺・眼窩病変 11 検体 (91.7%)、腎 5 検体 (100%)、膵 2 検体 (100%)、気管支 1 検体 (100%) で高率にカットオフ値を満たしたが、顎下腺では 6 検体 (50.0%) でのみカットオフ値を満たし、皮膚ではカットオフ値を満たしたのは 0 検体 (0%) であった。また、各症例において、生検臓器全てでカットオフ値を満たした症例は 7 例、満たさなかった症例は 3 例であり、臓器によってカットオフ値を満たす臓器と満たさない臓器がみられた症例は 8 例であった。

IgG4/CD138 陽性細胞比に関しては、評価しえた 38 検体全てで CS 基準のカットオフ値である 40%を超えていた。

#### D. 考察

今回検討した症例は、血清学的、画像的、また治療反応性からも典型例と考えられたが、そのような症例においても、顎下腺、皮膚組織に対する CS 基準のカットオフ値は多くの症例で満たされなかった。唾液腺病変、皮膚病変に関する既報においても、CS 基準のカットオフ値を満たす症例の頻度は比較的低く、カットオフ値の再検討が望まれる。一方で、IgG4 関連疾患以外の様々な疾患の組織検体において IgG4 陽性細胞の浸潤がみられたとの報告もあり、診断の特異性も担保するために、対照疾患群も設けたより多数例での検討が望まれる。

#### E. 結論

浸潤 IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 陽性細胞比のカットオフ値に関して、CS 基準は罹患臓

器によりその診断感度が異なり、一部の感度の低い臓器に関しては、より適切なカットオフ値を再検討する必要性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Ichiro Mizushima, Kazunori Yamada, Kenichi Harada, Shoko Matsui, Takako Saeki, Satoru Kondo, Masayuki Takahira, Yuko Waseda, Yasuhito Hamaguchi, Hiroshi Fujii, Masakazu Yamagishi, and Mitsuhiro Kawano. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/ CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Jun 22 [Epub ahead of print].

##### 2. 学会発表

1) Shunsuke Tsuge, Ichiro Mizushima, Yuhei Fujisawa, Satoshi Hara, Fae Suzuki, Kiyooki Ito, Hiroshi Fujii, Kazunori Yamada, and Mitsuhiro Kawano. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *EULAR 2017. Madrid.* Jun 14-17, 2017.

#### H. 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