

IgG4 関連呼吸器疾患の診断方法の調査

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

IgG4 関連呼吸器疾患は、他の臓器に比べて、鑑別が必要な疾患が多い。特に画像所見では、肺門・縦隔リンパ節腫大や気管支壁の肥厚、浸潤影など、特徴的な所見に乏しいことが知られている。今回我々は、呼吸器病変のある IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）の確診例を調査し、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準に照合した。その結果、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準では 25%が確診に、75%は準確診に該当した。呼吸器病変への生検アプローチは 41%に行われており、得られた病理所見は確定診断に寄与していた。したがって、準確診に該当する症例において、悪性疾患を除外し診断を確定するためには、呼吸器科医へのコンサルトが重要と考えられた。

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（大阪府立病院機構はびきの医療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不全先進医療講座）
早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）
山本元久（札幌医科大学医学部免疫・リウマチ内科学）
梅田雅孝（長崎大学病院 医療教育開発センター）
折口智樹（長崎大学医歯薬学総合研究科保健学専攻）

厚生労働省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診療指針の確立を目指す研究」班（岡崎班）に関連する施設において、呼吸器病変の診断・治療経験がある主要施設から得た呼吸器疾患症 122 例のデータを収集し、包括診断基準あるいは自己免疫性診断基準の definite を満たす 116 例を解析した。

本研究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) 患者プロフィール

IgG4 関連疾患の呼吸器症例 116 例を解析した。背景は、男性 84 症例（72.4%）、女性 32 症例（27.6%）、平均年齢 64.5 ± 12.2 歳であった。診断基準について、包括診断基準の確診群が 115 例、自己免疫性肺炎（AIP）診断基準確診群（CDC では疑診）が 1 例であった。これらの症例を、呼吸器疾患診断基準に照合すると、definite(確診群) 29 例（25%）probable(準確診群) 87 例（75%）であった。また呼吸器診断基準確診群は全例、CDC 確診群に包括されており、AIP 確診例は呼吸器診断基準で

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変につき、2015 年に厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等実用化研究事業）「IgG4 関連疾患の病因病態解明と新規治療法確立に関する研究」班（三森班）にて、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）による後方視調査を行った。今回は、2015 年に新たに策定された IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の問題点を探る目的で、同診断基準も併用し、協力施設増やして呼吸器疾患を解析した。

B. 研究方法

は probable (準確診) に分類された。

2) 診断方法

116 例の診断法については、48 例 (41%) が呼吸器からの生検が施行されており、93 例 (80%) は他臓器の生検が行われていた。両者行われたものは 24 例 (21%)、呼吸器のみの施行例は 21 例 (18%)、他臓器のみのものは 68 例 (59%)、生検が行われなかったものは 1 例 (1%:AIP 確診例) であった。また呼吸器生検のアプローチ法の内訳は、経気管支生検 27/48 例、外科的生検 18/48 例、経皮的生検 3 例であった。

他臓器の生検部位は、唾液腺・顎下腺炎が 49 例、涙腺 11 例、腎 10 例、膵臓 4 例、前立腺 3 例、その他であり、唾液腺からの生検が最も多かった。

呼吸器単独病変は 3/116 例 (2.6%) 有り、いずれも外科的生検が施行され definite と診断されていた。

3) 生検材料の陽性率

呼吸器の生検検体において、病理所見での IgG4 陽性細胞が 10cells/hpf 以上認められかつ、IgG4 + 細胞/IgG+ (もしくは CD138 +) 細胞比が 40% 以上認められたものは、35/48 例 (73%) であった。アプローチ方法別では、経気管支生検 19/27 例 (70%)、外科的生検 15/18 例 (83%)、経皮的生検 1/3 例 (33%) であり、外科的生検法が最も陽性率が高かった。

D. 考察

IgG4 関連疾患の呼吸器病変は、自覚症状に乏しく、他臓器の精査中に画像所見異常などにて指摘される事が多い。

今回の調査では、IgG4 関連呼吸器疾患の診断における呼吸器への生検アプローチは、41% であったことが明らかになった。本調査は、IgG4 関連疾患の診断に熟練した施設 (7 施設) の研究協力によるものだが、呼吸器への生検アプローチは 7 施設中 5 施設にとどまっていた。

一方、48 例 (41%) に行われた呼吸器生検から得た検体において、呼吸器疾患診断基準の病理所見が 2 項目以上の陽性率は 73% と高く、比較的非侵襲的な

経気管支生検でも陽性率は 70% であった。これは、呼吸器専門医が本疾患の診断に関わり、気管支鏡検査での検体採取が可能と判断すれば、その診断率が高いと理解される。また呼吸器単独病変 3 例は、すべて外科的生検が行われていたことから、鑑別疾患の除外が問題になったことが推察される。

今回の調査の対象は IgG4 関連呼吸器疾患であり、IgG4 関連疾患に合併した肺の悪性腫瘍は含まれていない。しかし臨床の現場では、IgG4 関連疾患がベースにあっても、肺に陰影がある場合は、悪性疾患の可能性の除外が必須である。したがって、腫瘍などとの鑑別が必要な場合には、呼吸器科医にコンサルトし、呼吸器からの生検を行う事が重要と考えられた。

E. 結論

CDC 確診症例を、呼吸器疾患診断基準に照合した場合、25% のみが確診例となることが判明した。また呼吸器の生検検体では、7 割が診断に寄与する所見が得られていたので、悪性疾患等が十分に除外できない場合は、呼吸器科医へのコンサルトが必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, Culver EL, Cortazar F, Della-Torre E, Ebbo M, Fernandes A, Frulloni L, Hart PA, Karadag O, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Lanzillotta M, Matsui S, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Tanasa P, Umehara H, Webster G, Zhang W, Stone JH. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. Arthritis Care Res (Hoboken).

2018;70:1671-1678.

- 2) Shirakashi M, Yoshifuji H, Kodama Y, Chiba T, Yamamoto M, Takahashi H, Uchida K, Okazaki K, Ito T, Kawa S, Yamada K, Kawano M, Hirata S, Tanaka Y, Moriyama M, Nakamura S, Kamisawa T, Matsui S, Tsuboi H, Sumida T, Shibata M, Goto H, Sato Y, Yoshino T, Mimori T. Factors in glucocorticoid regimens associated with treatment response and relapses of IgG4-related disease: a multicentre study. *Sci Rep.* 2018 Jul 6;8(1):10262. doi: 10.1038/s41598-018-28405-x.
- 3) Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol.* 2018 Nov 24:1-10. doi: 10.1080/14397595.2018.1548089. [Epub ahead of print]
- 4) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH; ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan 5. pii: annrheumdis-2018-214603. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603. [Epub ahead of print]

2.学会発表

- 1) Matsui S, Yamamoto H, Handa T, Okazawa S, Tokui K, Taka C, Imanishi S, Kambara K, Ichikawa T, Inomata M, Hayashi R, The study group of IgG4-RD. Malignancies in patients with IgG4-related respiratory disease. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23;San Diego.
- 2) Waseda Y, Matsui S, Yamada K, Mizuguchi K, Watanabe S, Ito K, Zuka M, Malissen M, Kawano M, Ishizuka T. Evaluation of Lung Lesions in LAT^{Y136F} Mutant Mice. *ATS 2018 International Conference*; 2018 May 18-23;San Diego.

- 3) 松井祥子, 篠田晃一郎, 岡澤成祐, 徳井宏太郎, 高 千紘, 神原健太, 今西信吾, 猪又峰彦, 多喜博文, 戸邊一之. 診断後に経過観察を行った IgG4 関連疾患の転帰. 第 27 回日本シェーグレン症候群学会学術集会; 2018 Sep 14-15; 小倉.
- 4) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原 圭, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 川上 聡, 堀 敦詞, 上原 剛, 浜野英明, 川 茂幸, 松井祥子. サルコイドーシスの BAL 液中各種メディエーターの解析 - IgG4 関連吸器疾患との比較 -. 第 38 回日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会総会; 2018 Nov 2-3; 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし