

IgG4 関連肺疾患における病理学的検討で、経気管支的肺生検の有用性が確認された。

研究分担者 全 陽 神戸大学病理ネットワーク学 医学研究員

研究協力者 井上 大 金沢大学放射線科 助教

研究要旨： IgG4 関連肺疾患は診断が難しい臓器病変で、その理由の一つは病理検査に十分な検体を得るのが難しいからである。経気管支的肺生検（transbronchial lung biopsy: TBLB）は小さな検体しか得られないことが多く、非腫瘍性肺疾患の診断には不十分なことが多い。今回、IgG4 関連肺疾患の診断における TBLB の有用性を検討した。他臓器で IgG4 関連疾患が診断され、肺病変の合併が疑われ TBLB が施行された 20 例を対象とした。20 例中 7 例（35%）はサンプリングエラー、12 例で炎症性変化が確認され、1 例は肉芽腫性変化が見られた。肉芽腫性変化が見られた症例は他の肺疾患と考えられたため、除外した。残りの 19 例中 9 例（47%）で密な炎症所見があり、それら全例で IgG4 関連疾患に必要とされる IgG4 陽性細胞の浸潤が観察された。一方、対照として用いた他の炎症性疾患 43 例では好酸球性肺炎の 2 例（5%）でのみ IgG 陽性形質細胞の浸潤もしくは IgG4/IgG 陽性細胞比の上昇が見られた。本研究により、TBLB は IgG4 関連肺疾患の診断に中等度に感受性が高く、非常に特異性の高い検査であることが明らかとなった。

共同研究者

大谷恭子（神戸大学病理）
伊藤智雄（神戸大学病理）

TBLB）の診断における有用性を検討することを目的とした。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の診断には、血清学的検査、画像検査、病理検査を含めた総合的な評価が求められる。その中でも病理診断は重要な役割を担い、特に血清 IgG4 の上昇が見られない症例や、単臓器に病態が限局している症例では、病理診断は必須といえる。

IgG4 関連肺疾患は診断が難しい臓器病変で、その理由の一つは病理検査に十分な検体を得るのが難しいからである。本研究は、経気管支的肺生検(transbronchial lung biopsy:

B. 研究方法

他臓器で IgG4 関連疾患の診断が確定している症例で、TBLB が施行された症例を病理データベースから抽出し、病理検査にて悪性腫瘍が診断された症例は除外した。合計 20 例が対象となり、それらの症例の病理所見、臨床所見を retrospective に解析した。また、2013 年～2014 年に TBLB が施行された、他の非腫瘍性肺疾患患者（正常肺生検が採取された症例は除く）の連続 43 検体を対照として用いた。

なお、本研究は当該施設で倫理委員会によ

り承認されている。

C. 研究結果

全例画像的に異常所見が確認され、その病態診断のために TBLB が施行されたが、20 例中 7 例 (35%) ではほぼ正常肺組織が採取されており、サンプリングエラーと考えられた。残りの 13 例 (65%) では組織学的に異常が観察された。そのうち、1 例は多発性の肉芽腫が見られ、サルコイドーシスを含めた他疾患の可能性が考えられたため、対象外とした。よって、これら 8 例を除く 12 例で病理的解析を行った。

12 例の特徴は、年齢は 44 ~ 70 歳、男女比は 7:5 であった。肺病変が指摘された際もしくはそれ以前に確認されていた他臓器病変は、涙腺・唾液腺炎 (10 例、83%)、間質性腎炎 (5 例、42%)、自己免疫性膵炎 (4 例、33%)、リンパ節腫大 (2 例、17%)、大動脈周囲炎 (1 例、8%)、下垂体炎 (1 例、8%) であった。

組織所見では、3 例 (25%) ではごく軽い炎症細胞浸潤を一部でみるのみで、非特異的な炎症像と判断された。一方、9 例 (75%) で密な炎症細胞浸潤が確認され、炎症の分布を観察すると、細胞浸潤は細気管支周囲 (4 例)、肺胞隔壁 (3 例)、充実結節状 (2 例) に認められた。充実結節状の像を示した 2 例では、肺胞腔内肉芽の増生を伴い、基質化肺炎像を呈していた。

IgG4 関連疾患に特徴的とされる花むしる状線維化、閉塞性静脈炎は各 1 例に見られた。密な炎症細胞浸潤を伴っていた 9 例全例で、IgG4 関連肺疾患の診断に必要とされる強拡大 1 視野 20 個以上の IgG4 陽性細胞の浸潤と 40% 以上の IgG4/IgG 陽性細胞比が確認された。

以上より、肉芽腫性疾患の 1 例を除き、サンプリングエラーの症例を含めると、19 例中 9 例 (47%) で IgG4 関連肺疾患に合致する病理所見が得られたことになる。

対照として用いた 43 例の非 IgG4 関連疾患

は、感染性肺炎 (15 例)、特発性肺線維症 (9 例)、膠原病関連肺病変 (5 例)、サルコイドーシス (4 例)、薬剤性肺障害 (3 例)、好酸球性肺炎 (3 例)、過敏性肺臓炎 (1 例)、肺胞蛋白症 (1 例)、放射線性肺病変 (1 例)、無気肺 (1 例) と診断されていた。これら対照症例の年齢は 21 ~ 82 歳、男女比は 1:9 だった。

病理組織学的に強拡大 1 視野に 20 個以上の IgG4 陽性細胞は 2 例 (5%) で見られ、IgG4/IgG 陽性細胞比が 40% 以上だったのは 2 例で、両基準も満たしていたのは 1 例だった。興味深いことに IgG4 陽性細胞数もしくは IgG4/IgG 陽性細胞比の基準を満たした症例はいずれも好酸球性肺炎症例だった。IgG4 関連疾患と好酸球性肺炎の症例を比較すると、好酸球数は優位に好酸球性肺炎症例で多かった。(89 個対 20 個、 $p=0.045$)

D. 考察

TBLB は通常小さな組織しか採取できない検査で、非腫瘍性肺疾患の診断には不十分なことが多い。これまでに、今回の検討のような IgG4 関連疾患の診断における TBLB の有用性を系統的に解析した報告はなく、TBLB は検体の小ささから十分に診断できないと想定されてきた。しかし、今回の研究では 47% の症例で IgG4 関連疾患の診断を支持する所見が得られたことになり、考えられていたよりも診断感受性が高いことが明らかとなった。このことは他の炎症性疾患と異なり、IgG4 関連肺疾患では IgG4 陽性細胞というバイオマーカーが存在することが一因であると推定される。

IgG4 関連疾患の診断基準を満たすような IgG4 陽性細胞の浸潤は、好酸球性肺炎で見られなかったことは興味深い。このことは、TBLB における IgG4 陽性細胞の浸潤は高い特異性をもって IgG4 関連疾患を示唆することを示唆している。好酸球性肺炎と IgG4 関連疾患の鑑別に関しては、好酸球性肺炎は好酸球優位

の浸潤を特徴として、好酸球の集簇巣を形成することが多く、HE染色の所見がIgG4関連疾患とは異なっている。実際、これまでに好酸球性肺炎とIgG4関連疾患との鑑別が問題になった症例は多くなく、臨床の現場では両者の鑑別は比較的容易だと想像される。

今回の研究では他臓器でIgG4関連疾患が確定されている症例を対象とした。一般的に、IgG4関連肺病変単独の症例は診断が難しいとされているが、TBLBの診断特異性と感受性が高いことを考えると、今後は肺単独病変が疑われる症例でも積極的にTBLBを考慮できると考えられた。

E. 結論

TBLBでは47%の症例でIgG4関連疾患の診断を支持する所見が得られることが明らかとなった。想定されていたよりも診断感受性、特異性が高く、肺病変の診断に有用な検査であると考えられた。

F. 健康危険情報

報告事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Otani K, Inoue D, Itoh T, Zen Y. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease. *Histopathology*. 2018;73:49-58.

(2) Miyabe K, Zen Y, Cornell LD, Rajagopalan G, Vaidehi R, Chowdhary VR, Roberts LR, Chari ST. Gastrointestinal and extra-intestinal manifestations of immunoglobulin G4-related disease. *Gastroenterology*. 2018;155:990-1003.

(3) Kamisawa T, Zen Y, Nakazawa T, Okazai K. Recent advances in IgG4-related

pancreatobiliary diseases. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:575-85.

(4) Zen Y, Deshpande V. Tumefactive inflammatory diseases of the pancreas. *Am J Pathol*. 2019;189:82-93.

2. 学会発表

なし

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