

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の問題点に関する検討（分科会報告）

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

研究分担者 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 特定准教授

IgG4 関連呼吸器疾患は、他の臓器病変に比して鑑別すべき疾患が多い。今回我々は、呼吸器分科会において、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）を用いた場合の呼吸器病変診断における問題点を探り、IgG4 関連呼吸器疾患とその周辺疾患をどのように鑑別すべきかについて検討した。その結果、呼吸器疾患診断基準を用いることによって、診断率の向上が期待できることが明らかになった。また非特異的間質性肺炎の一部に、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例があり、IgG4 関連疾患との鑑別が難しいことから、両者の鑑別が課題として浮かび上がった。したがって IgG4 関連呼吸器疾患の診断に際しては、診断基準 2011（CDC）に該当しても、呼吸器疾患診断基準にも照合する必要があり、鑑別困難な症例は今後さらに詳細な検討を行うことになった。

研究協力者：

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）

早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）

A. 研究目的

IgG4 関連疾患の呼吸器病変の診断に際しては、鑑別すべき他の呼吸器疾患が多い。

今回は、IgG4 関連呼吸器疾患が疑われる症例を、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）と IgG4 関連呼吸器疾患診断基準(2015 年)を用いて検討し、呼吸器病変の診断に際しての問題点を探った。

B. 研究方法

文献上および分科会内施設から以下の症例を抽出し、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 と IgG4 関連呼吸器疾患診断基準(2015 年)を用いて検討した。

1)IgG4 関連呼吸器疾患として文献に掲載された症例

2)血清や画像の所見から IgG4 関連呼吸器疾患が疑われた他疾患症例（分科会施設内）

C. 研究結果

1)IgG4 関連呼吸器疾患として掲載された症例報告の検討

「IgG4 related disease, lung/ pulmonary」で検索した 15 論文（2007～2018）を検討した。論文に記載された内容に基づき、診断基準を用いて検討した。その結果、包括診断基準では 60% が definite、6.7% が possible、33.3% が unlikely であった。これらを呼吸器疾患診断基準に照合して検討すると、6.7% が definite、13.3% probable、13.3% possible、60% が unlikely であった。どちらの基準も definite or probable であった 3 例、どちらも unlikely であった 5 例を除いた 7 例は、診断基準を満たす胸郭外臓器がない呼吸器単独病変症例であった。

2)鑑別が必要な他疾患の検討

IgG4 135mg/dl 以上かつ胸部異常影を呈する 37 例を検討した結果、鑑別すべき疾患名として、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性肺炎、

アレルギー性肺アスペルギルス症、間質性肺炎などが抽出された。

D. 考察

1)2)の検討結果からは、血清 IgG4 が上昇し、IgG4 関連呼吸器疾患を疑う症例においては、胸郭外に典型的な臓器病変がある場合は、包括診断基準においても診断可能であった。しかし呼吸器のみの単独病変の場合は、臨床の表現型が類似する他疾患もあるため、鑑別が困難なことがある。文献上においても、definite としての十分な情報が掲載されていないことが、さらに本疾患概念を曖昧にしている可能性が示唆された。

今回の検討から、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例を収集・検討して、IgG4 関連疾患とその他の疾患の輪郭を明確にする必要があると考えられた。

上記から、IgG4 関連呼吸器疾患と類縁疾患との鑑別のための調査研究(松井)を研究協力員の協力の下に行う、IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討(半田)および IgG4 関連肺疾患の胸部画像解析研究(半田)を継続して行うこととした。

E. 結論

他臓器病変がない呼吸器単独のIgG4関連疾患は、呼吸器診断基準に照合して診断する必要がある。また呼吸器診断基準において definite/probable に該当しない症例を収集し、その特徴を明らかにすることが課題として残った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

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.

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) 早稲田優子, 松井祥子, 渡辺知志, 佐藤譲之, 杉山光寿, 中嶋康貴, 三ツ井美穂, 島田昭和, 園田智明, 山口牧子, 本定千知, 門脇麻衣子, 重見博子, 梅田幸寛, 森川美羽, 安斎正樹, 石塚全. Lat Y136F knock-in マウス (IgG4 関連肺疾患モデルマウス) の肺病変の解析 (ポスター). 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会; 2018Apr 27-29; 大阪.
- 5) 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 関連呼吸器疾患との比較 -. 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