

胸郭外病変のない IgG4 関連呼吸器疾患に関する検討

研究分担者 松井祥子 富山大学保健管理センター 教授

IgG4 関連呼吸器疾患はこれまでの研究で、鑑別すべき疾患が多いことが判明している。特に文献上、胸郭外病変の無い間質性肺炎の症例において、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例を認める報告があり、IgG4 関連疾患との異同が問題となっていた。そこで、高 IgG4 血症と肺組織への IgG4 陽性細胞浸潤が高度な症例を募り、臨床・画像・病理の専門医らによる集学的な検討を行った。その結果、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例はあるが、病状の経過・予後から IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーである可能性が示唆された。またこれらの症例が確定診断となる根拠として、閉塞性血管炎が認められたことから、IgG4 関連呼吸器疾患の閉塞性血管炎所見についての検討が課題と考えられた。

研究協力者：

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）
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）
山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）
早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）

に英語論文で「IgG4 related disease, lung/
pulmonary」で検索した IgG4 関連疾患の呼吸器
病変の中で、胸郭外病変が無いびまん性間質性肺
炎の症例を抽出し、記載内容を検討した。

2) びまん性間質性肺疾患の症例検討

びまん性肺疾患において、血清 IgG4 高値（>
135mg/dL） 外科的肺生検の組織で、IgG4 陽性
細胞 > 10/HPF、かつ IgG4 陽性細胞数/IgG 陽性細
胞数 > 40%、単発の結節性陰影のみの症例や腫
瘍合併例は除く、の 3 つの条件を満たす症例を全
国から募集し、研究会にて臨床・画像・病理医ら
による集学的な検討を行った。（倫理面への配慮；
信州大学および関連施設の倫理委員会の承認を得て
行った。）

A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準が病変の診断に
際しては、鑑別すべき他の呼吸器疾患が多い。特に
文献上、胸郭外病変の無いびまん性間質性肺炎の
症例において、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満
たす症例報告が散見され、IgG4 関連疾患との異同が問
題となっている。

そこでびまん性間質性肺炎において、IgG4 関連疾
患の診断基準を満たす症例を収集し、現行の IgG4
関連呼吸器疾患診断基準に照合して検討し、呼吸器
病変の診断における問題点を探ることを目的とした。

B. 研究方法

1) びまん性間質性病変の症例報告の検討

PubMed 上において 2008 年から 2019 年の間

C. 研究結果

1) びまん性間質性病変の症例報告の検討

びまん性の肺病変は 13 論文 17 例が報告され
ていた（8 論文 12 例は本邦からの報告）。その内
訳は 診断基準では definite 8 例、possible 9 例、
画像所見は、非特異的間質性肺炎（NSIP）8 例、
通常型間質性肺炎（UIP）1 例、剥離性間質性肺
炎（DIP）1 例、器質化肺炎（OP）2 例、その他

5例であった。また definite 症例においては、病理所見にて「線維化を認める」との記載があるが、診断基準の「(花筵状線維化に準ずる)特徴的な線維化」の確認はできなかった。また閉塞性血管炎が診断根拠になったものが3例あった。

2) びまん性間質性肺疾患の症例検討

多施設から条件を満たす29症例が収集され、これらを集学的に検討した。他疾患(多中心性キャスルマン病、膠原病肺など)を除外すると、慢性線維化間質性肺炎が17例あり、IgG4関連呼吸器疾患診断基準に照合すると、15例(definite 5例, possible 10例)が基準を満たした。しかしこれらの症例は、治療で部分的にステロイドに反応するものの、臨床経過として予後不良な症例が存在し、IgG4関連疾患とは異なるカテゴリーとして考えられる可能性が示唆された。また確定診断の根拠としては、1)と同様に病理所見の閉塞性血管炎を伴う症例が多かった。

D. 考察

既報告の症例調査では、びまん性間質性肺炎を呈する症例は、血清IgG4や病理のIgG4陽性細胞の基準が包括診断基準/呼吸器疾患診断基準を満たすという記載があったが、腫瘤性病変や胸郭外病変が無いことから、IgG4関連疾患のカテゴリーとしてとらえて良いかどうか課題であった。

そのため、同様の症例を全国的に収集したところ、閉塞性血管炎の存在により、IgG4関連呼吸器疾患と診断し得る症例が存在したことが判明した。しかしこれらの症例では、線維化が慢性の経過で進行し、時に予後不良の転帰をとることから、IgG4関連疾患とは異なる病態と考えられた。

E. 結論

血清IgG4高値を示し、IgG4陽性細胞浸潤がある間質性肺炎については、IgG4関連呼吸器疾患の診断基準を満たしうる症例があることが判明した。しかし病状の経過からは、IgG4関連呼吸器疾患とは異なることが示唆された。今後は、その診断根拠となる閉塞性血管炎などについて、病理の検討を行うこ

とが課題と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) Yamamoto H, Yasuo M, Komatsu M, Ushiki A, Hamano H, Hori A, Nakajima T, Uehara T, Fujinaga Y, Matsui S, Hanaoka M. Comparison of the chemokine profiles in the bronchoalveolar lavage fluid between IgG4-related respiratory disease and sarcoidosis: CC-chemokine ligand 1 might be involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Cytokine* 2019;120: 125-129.
- 2) Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol*. 2019; 29:251-256
- 3) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:77-87

2. 学会発表

- 1) Matsui S, Okazawa S, Tokui K, Kambara K, Imanishi S, Taka C, Yamada T, Inomata M, Miwa T, Hayashi R, Tobe K. Thoracic paravertebral lesions in patients with IgG4-related respiratory disease ATS 2019 International Conference; 2019 May 17-22; Dallas.
- 2) Yoshifuji H, Shirakashi M, 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. Associations between Organ Involvements and Gender, Allergy, and Malignancy in 166 Patients with IgG4-related Disease. Annual European Congress of Rheumatology 2019; 2019 Jun 12-15; Madrid

- 3) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. WASOG/JSSOG 2019; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 4) 山本 洋, 安尾将法, 小松雅宙, 曾根原圭, 市山崇史, 牛木淳人, 花岡正幸, 本田孝行, 松井祥子. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスの BAL 液中各種メディアーターに関する比較検討. 第 59 回日本呼吸器学会学術講演会; 2019Apr12-14; 東京.
- 5) 早稲田優子, 松井祥子, 渡辺知志, 佐藤讓之, 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, 安齋正樹, 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

I. 特許取得

なし

J. 実用新案登録

なし

K. その他

なし