

IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎の調査研究
（H31 年度 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 関連呼吸器疾患の診断基準を 2015 年に厚労班にて公表した。しかし IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たすびまん性肺疾患の存在が文献などにて報告されており、厚労班内でも呼吸器病変で IgG4 関連疾患との鑑別が困難な症例がある問題が提起されていた。とくに他臓器病変が無い肺単独の広義間質病変が問題になるため、包括診断基準を満たすびまん性肺疾患を全国的に募り、IgG4 関連疾患との異同を呼吸器の臨床・画像・病理専門家検討した。その結果、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たすが IgG4 関連疾患とは言えない症例の存在が確認された。これらの症例の後方視的な解析から、臨床経過などが IgG4 関連呼吸器疾患とは異なること、病理診断に重要な閉塞性静脈炎所見が、IgG4 関連呼吸器疾患に特異的ではないこと、が判明した。今後はこの結果をふまえて検討し、診断基準改定に反映していく必要があると考えられた。

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）

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）

班外協力者：

小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）

小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター）

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）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。胸郭外臓器に IgG4 関連疾患の病変が認められる症例においては、呼吸器病変に IgG4 陽性細胞の浸潤がみられれば IgG4 関連呼吸器疾患（IgG4-RRD）と考えられるが、胸郭外病変が無く、肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がみられる肺単独病変に関しては、IgG4-RRD として良いか

が問題となる。特にびまん性肺疾患では、肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がみられる症例が報告され、IgG4-RRD との異同が問題となっているため、本研究では血清 IgG4 高値、かつ外科的肺生検の組織で IgG4 陽性細胞浸潤が認められた症例を検討した。

B. 研究方法

全国の呼吸器専門施設から、血清 IgG4 高値、外科的肺生検の組織で、IgG4⁺細胞 > 10/HPF、かつ IgG4⁺細胞数/IgG⁺細胞数 > 40%を満たすびまん性肺疾患症例を募集し、東京びまん性肺疾患研究会（代表世話人 小倉高志）の協力を得て、臨床・画像・病理所見の特徴について集学的な后方視的検討を行った。検討は、データ収集後に、臨床・画像・病理の各分野別の検討会を経て、集合的な事前検討会 2 回、呼吸器専門医らによる公開検討会 1 回、総括検討会を 1 回行った。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患包括診断基準を満たすびまん性

肺疾患 29 例が収集された。専門医等による集学的検討を行った結果、IgG4-RRD 6 例、IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎 17 例、その他 6 例（キャスルマン病、リウマチ肺など）であった。IgG4-RRD とその他を除いて、IgG4 陽性細胞を伴う間質性肺炎 17 例について、IgG4-RRD 診断基準を照会したところ、definite 5 例、possible 10 例、deny 2 例であった。

D. 考察

上記の結果から、胸郭外病変のない IgG4 RRD は、多中心性キャスルマン病、リウマチなどの膠原病肺、IgG4 陽性細胞を伴う（慢性型）間質性肺炎が、呼吸器専門医にとって IgG4-RD と鑑別困難である可能性が示唆された。また IgG4 陽性細胞を伴う（慢性型）間質性肺炎の治療経過の検討では、ステロイド反応性などが IgG4-RD とは異なることから、IgG4-RD とは異なるカテゴリーの疾患と考えられた。これらの症例が IgG4-RRD 診断基準を満たし確定診断となる診断根拠は、病理所見であるため、病理医らの協力による肺の線維化所見や閉塞性静脈炎所見について検討の上、診断基準に反映させる必要であり、今後の検討課題とすることになった。

E. 結論

IgG4 関連呼吸器疾患は、胸郭外病変を伴う全身症状の一つと考えられる。胸郭外病変のない IgG4 関連呼吸器疾患は腫瘍性病変が多いが、一部にはびまん性の線維化を伴って診断基準を満たす症例があり、肺における特徴的な所見（閉塞性血管炎、花筵状線維化）についての検討が今後の課題となった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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.

- 8) Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Yoshifuji H, Abe H, Matsumoto H, Kodama Y, Chiba T, Seno H, Mimori T, Hirai T. Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: A multicenter cohort study using cluster analysis. *Mod Rheumatol*. 2020 Jan 4:1-6. doi: 10.1080/14397595.2019.1703522. [Epub ahead of print]

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) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. WASOG/JSSOG 2019; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 3) 庭本崇史, 半田知宏, 松井祥子, 山本洋, 松本久子, 吉藤元, 児玉裕三, 渡邊創, 谷澤公伸, 中塚賀也, 千葉勉, 妹尾浩, 三森経世, 平井豊博. 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. 第 116 回日本内科学会総会; 2019 Apr 26-28; 名古屋.
- 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 液中各種メディエ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.

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