

厚生労働科学研究費補助金 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治療指針の確立を目指した研究
分担研究報告書（平成 29～令和元年度）

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性とバイオマーカーに関する研究

研究分担者 氏名 半田 知宏

所属施設 京都大学大学院医学研究科・呼吸不全先進医療講座 役職 特定准教授

研究要旨：IgG4 関連呼吸器疾患における血清バイオマーカーの意義、罹患臓器のパターンによる特徴の違い、診断基準の妥当性について検証し、血清可溶性 IL-2 受容体が疾患活動性や治療必要性のマーカーとなる事、罹患臓器のパターンによりアレルギーや悪性腫瘍の罹患率が異なる事、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たす間質性肺炎症例には予後不良例が存在する事などを明らかにした。また、産学連携で肺野の病変を自動定量化するソフトを開発した。

A. 研究目的

研究 1：IgG4 関連疾患の診療において有用なバイオマーカーを同定する事。研究 2：IgG4 関連疾患を罹患臓器のパターンによって分類し、各病型の臨床的特徴を明らかにすること。研究 3：IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の妥当性を検証する事。研究 4 胸部 CT 画像の肺野陰影を定量化するソフトを開発する。解析ソフトを用いて IgG4 関連呼吸器疾患の胸部画像を解析し、臨床指標との関連について検討する事。

/IgG 陽性細胞数>40% ③ 単発の結節性陰影のみの症例や腫瘍合併例は除く。多職種による検討を行い、各症例を総合的に診断した。

研究 4 産学連携で人工知能を用いた胸部 CT 肺野病変の認識、定量化ソフトを開発した。

（倫理面への配慮）

京都大学の倫理委員会承認を得て行った。

B. 研究方法

研究 1 59 症例の IgG4 関連疾患を対象に血液マーカー(白血球, CRP, sIL-2R, IgG, IgG4, IgE, 補体)と臨床所見の関連を検討した。研究 2 108 症例の IgG4 関連疾患を対象に罹患臓器に基づく階層型クラスター解析を行い、臨床所見や併存症、予後との関連を検討した。研究 3 以下の 3 項目を満たし、びまん性肺疾患 (ILD) と考えられる症例を全国の施設で集積した。① 血清 IgG4 高値 (>135mg/dL) ② 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

C. 研究結果

研究 1：血清可溶性 IL-2 受容体が IgG4 関連疾患の罹患臓器数を反映し、ステロイド治療必要性を予測する有用なマーカーであることを示した。研究 2：階層型クラスター解析にて、IgG4 関連疾患は 5 つのクラスターに分類された。脾臓優位群では悪性腫瘍の頻度が高かった (37%)。脾臓優位群 (95%)、Mikulicz+全身群 (89%) で気道アレルギーの罹患率が高かった。肺病変を有する症例は、肺優位群、脾臓優位群、Mikulicz+全身のいずれかに属していた。各群に特徴的な臨床所見の存在が示唆された。研究 3：血清 IgG4 高値で外科的肺生検組織に IgG4 陽性細胞浸潤を伴う間質性肺疾患について、多施設の症例を集積

して臨床、画像、病理学的に診断を行った。京都大学呼吸器内科からは 2 症例を呈示し、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準ではそれぞれ definite と possible であったが、いずれも最終診断は多中心性キャスルマン病であった。全施設 29 例を検討した結果、IgG4-関連呼吸器疾患 6 例、慢性線維化間質性肺炎 17 例、多中心性キャスルマン病 2 例、関節リウマチ関連間質性肺炎 1 例、その他 3 例であった。これらの症例は治療反応性が不良で急性増悪症例や死亡例もあり、臨床経過が通常の IgG4 関連呼吸器疾患と異なるため、間質性肺炎として管理すべき疾患カテゴリーと考えられた。研究 4：特発性肺線維症の肺野病変をすりガラス陰影、網状陰影、蜂巣肺、粒状影、コンソリデーション、透過性亢進肺などの肺野パターンと血管陰影、気管支に分類し、それぞれを定量化した。特発性肺線維症 103 例で検証した結果、それらの指標は肺活量や拡散能と有意に相関した。すりガラス陰影、網状陰影、蜂巣肺の総和とコンソリデーションは独立した予後因子であった。今後は複数の CT 機種で性能を確認し、多施設の IgG4 関連呼吸器疾患での解析を予定している。

D. 考察

IgG4 関連呼吸器疾患において、IgG4 自体の病的意義は明らかとなっていない。一方可溶性 IL-2 受容体は T 細胞の活性化マーカーであると同時に制御性 T 細胞由来の可能性があり、今回の検討で IgG4 関連疾患におけるバイオマーカーとしての意義が確認された。クラスター解析で抽出された 5 つの罹患臓器パターンは異なる臨床的特徴と関連しており、原因抗原や病因の違いを反映している可能性があるため、今後の検討を要する。一般に胸郭外病変を伴った IgG4 関連呼吸器疾患がステロイドによってほぼ病変が消失するのに対して、研究 3 で集積した症例は治療反応性が不良で急性増悪症例

や死亡例もあり、間質性肺炎として管理すべき疾患と考えられた。IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たす症例の中には多中心性キャスルマン病や慢性線維化間質性肺炎が含まれており、除外診断の重要性が再確認された。研究 4 は今後多施設の IgG4 関連呼吸器疾患で検証を行っていく予定である。

E. 結論

IgG4 関連疾患において、可溶性 IL-2 受容体は疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーである。

IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を満たす症例には治療反応性や予後が異なる種々の疾患が含まれており、十分な除外診断が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. Mod Rheumatol. 2020 Jan 4:1-6.

2. 学会発表

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.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

なし