

## IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の評価と診療指針の確立に寄与する因子の研究 （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

平成 29 年度からの 3 年間の呼吸器分科会の研究は、1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価（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）、2) 診療指針の確立に寄与する因子の研究、3) 多臓器病変を有する IgG4 関連呼吸器疾患の特徴の解析、を中心に行ってきた。1) は、厚労班内および全国的な研究会開催による症例収集と Pubmed での文献検索により、現行の呼吸器診断基準における問題点の抽出・検討を行った。その結果、肺のみの呼吸器病変にて、IgG4 関連疾患とは異なる疾患が、診断基準を満たす症例があり、診断基準の再検討の必要性が示唆された。2) については、IgG4 関連疾患の血清バイオマーカーに関する検討を行い、可溶性 IL-2 レセプターが罹患臓器数やステロイド治療に関連し、活動性を表す有用なバイオマーカーであることを示した。また 3) IgG4 関連呼吸器疾患の特徴を把握するために、収集した症例で階層型クラスター解析を行った。その結果 5 つのクラスターに分類されたが、肺病変を有する症例は、肺優位群、Mikulicz 優位、膵炎 + 全身群、のいずれかに属し、気道アレルギーや悪性疾患は膵炎 + 全身群に多いことを示した。

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）

班外協力者：

小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）

庭本崇史（京都大学大学院医学研究科呼吸器内科）

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求することを目的とした。

### B. 研究方法

以下の 3 つの方法により、IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別疾患を収集し、診断基準における問題点を抽出した。

IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患を班内で収集し検討する。

Pubmed 上で、2007～2018 年の文献から IgG4 関連呼吸器疾患を抽出し、診断基準に照合して問題点を検討する。

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<sup>+</sup>細胞 > 10/HPF、かつ IgG4<sup>+</sup>細胞数/IgG<sup>+</sup>細胞数 > 40%を満たすびまん性肺疾患症例を募集し、研究会に

1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価に関する研究

### 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。研究班では、IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患を収集して、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011（CDC）と

て、集学的な検討を行う。

### C. 研究結果

では、多施設共同後方視調査にて IgG4 関連疾患を収集集した結果、呼吸器病変は胸郭外病変を有する症例が 80% 以上に認められた。また罹患臓器に基づいたクラスター解析でも呼吸器病変は全身性病変の一部に分類されることが判明し、IgG4 関連呼吸器疾患は、その特徴として胸郭外病変を伴うことが確認された。しかし時間的空間的多様性のある IgG4 関連疾患では、呼吸器のみの病変の場合があり、その際は ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病が、鑑別すべき疾患であると考えられた。

では、“IgG4 related disease, lung/pulmonary” で検索した 85 論文 105 例の呼吸器のみの病変の症例報告を、記載された内容に基づき、包括診断基準を用いて検討したところ definite 25 例、probable 10 例、possible 34 例、unlikely もしくは判定不能（情報不足）36 例であった。報告症例の多くは結節性～腫瘤性病変（偽腫瘍型）であったが、報告内容から他疾患と判断可能な症例（多中心性キャスルマン病、ANCA 関連血管炎、リンパ腫用肉芽腫など）があった。しかし胸郭外病変のないびまん性肺疾患において、閉塞性血管炎を伴い診断基準を満たす症例報告があり、IgG4 関連疾患との異同が問題として挙げられた。

上記の結果より、包括診断基準を満たすびまん性肺疾患 29 例を全国から募り、専門医等による集学的検討を行った。その結果、慢性間質性肺疾患症例 17 例において IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を満たす症例（definite 5 例、possible 10 例）があったが、ステロイドの反応性や予後不良の病状経過から、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーと考えられた。

### D. 考察

の結果から、胸郭外病変のない IgG4 呼吸器疾患は、ANCA 関連血管炎や多中心性キャスルマン病との鑑別が問題になった。またびまん性間質性肺炎の一部に呼吸器疾患診断基準を満たす症例

があることが判明したが、ステロイド反応性などが IgG4 関連疾患とは異なることから、IgG4 関連疾患とは異なるカテゴリーであることが示唆された。したがって、その診断根拠となる病理所見、特に線維化所見や閉塞性静脈炎所見に関して、病理医らによるコンセンサスを得た上で現在の診断基準に反映させる必要があり、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瘤性病変が多いが、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。

## 2) 診療指針の確立に寄与する因子（バイオマーカー）に関する研究

### A. 研究目的

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し、診断および治療の指針としての因子を探求する。

### B. 研究方法

多施設共同後方視調査にて IgG4 関連疾患 59 例を対象に 血液マーカーと臨床所見の関連を検討した。

### C. 研究結果

血清 IgG4 および可溶性 IL-2 受容体が IgG4 関連疾患の罹患臓器数と相関したが、特に可溶性 IL-2 受容体がステロイド治療の介入の判断に有用であり、また治療後にも正常化したことから、ステロイド治療必要性を予測する有用なマーカーとなりえることが判明した。

### D. 考察

IgG4 関連疾患において、呼吸器疾患は多臓器病変も有することが多く、診断時の血清 IgG4 や可溶性 IL-2 受容体が高値のことが多い、なかでも可溶性 IL-2 受容体の値がステロイドによる治

療介入や維持にも有用であると考えられた。

#### E. 結論

IgG4 関連疾患の治療介入において血清可溶性 IL-2 受容体は有用なマーカーと考えられた。

### 3) 多臓器病変を有する IgG4 関連呼吸器疾患の特徴の解析

#### A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患は、多臓器病変を伴い気道アレルギー症状を呈することが多い。本疾患の特徴を探る目的で、罹患臓器のパターンによる群分けを行い、臨床的特徴を明らかにする。

#### B. 研究方法

多施設共同にて IgG4 関連疾患 108 例を対象に涙腺、顎下腺、肺、膵、腎、後腹膜線維症/大動脈周囲病変の 6 臓器にてクラスター解析を行った。

#### C. 研究結果

患者は 5 群 ( 肺優位、後腹膜/大動脈炎優位、唾液腺限局、Mikulicz+全身、膵炎+全身群 ) に分類された。呼吸器病変はのいずれかに属しており、また気管支喘息や気道アレルギー、および悪性疾患は 群が有意に多かった。

#### D. 考察

呼吸器病変を有する症例は、全身性疾患の一部であることが多く、また膵+全身病変を有する群では、アレルギーや悪性疾患の合併に注意が必要と考えられた。

#### E. 結論

膵臓病変を有し、かつ呼吸器を含む全身病変のある群では、アレルギーと悪性疾患の合併に注意が必要と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. New clues to the nature of immunoglobulin

G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther.* 2017 Dec 1;19(1):262 doi: 10.1186/s13075-017-1467-x.

2) Mizushima I, Yamada K, Harada K, Matsui S, Saeki T, Kondo S, Takahira M, Waseda Y, Hamaguchi Y, Fujii H, Yamagishi M, Kawano M. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2017 Jun 22:1-7. doi: 10.1080/14397595.2017.1332540.

3) Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T; Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group. Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease. *Histopathology.* 2017 Jun;70(7):1114-1124.

4) Handa T, Matsui S, Yoshifuji H, Kodama Y, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Sato Y, Kubo K, Mimori T, Chiba T, Hirai T, Mishima M. Serum soluble interleukin-2 receptor as a biomarker in immunoglobulin G4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2018;28:838-844.

5) 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.

- 6) 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.
- 7) 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, 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<sup>Y136F</sup> Mutant Mice. ATS 2018 International Conference; 2018 May 18-23; San Diego.
- 3) 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.
- 4) Yamamoto H. IgG4-related respiratory disease. WASOG/JSSOG 2019; 2019 Oct 9-11; Yokohama.
- 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; 2018 Apr 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．

6) 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

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし