

令和3年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究
分担研究報告書

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の評価と改訂案

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

研究要旨

呼吸器専門医等が IgG4 関連疾患と診断した呼吸器病変を収集し、集学的検討による確定診断を行い、現行の臓器別診断基準に関する問題点を抽出した。収集症例を呼吸器診断基準に照合すると、確定例は集学的検討にて definite と診断された症例と一致し、ステロイド治療の反応性も良好であった。集学的検討にて mimicker と診断された症例は、呼吸器疾患診断基準では疑診に該当する例が多く、治療反応性も不良であった。これらの結果をふまえて呼吸器疾患診断基準の改訂を検討していく必要がある。

研究協力者：

山本 洋（信州大学医学部内科学第一講座）
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）
早稲田優子（福井大学附属病院呼吸器内科）
蛇澤 晶（国保旭中央病院臨床病理科）
小松雅宙（信州大学医学部内科学第一講座）
岡澤成祐（富山大学附属病院第一内科）

A. 研究目的

新たな ACR/EULAR 分類基準および 2020 改訂包括診断基準が公表されたことから、2015 年に公表した IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) 診断基準についても、診断における問題点を整理して検討し、改訂案を作成することを目的とする。

B. 研究方法

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% (胸郭外 IgG4-RD の有無は問わない) 条件を満たす症例で、呼吸器専門医が IgG4 関連疾患と診断あるいは疑った 28 例を収集し、集学的検討 (MDD) による診断を行い、確定診断 (definite) 7 例と mimickers 21 例に分類した。これらについて、現在の IgG4-RRD 診断基準を照合し、治療経過の判明した症例に関しては、ステロイド治療の反応性について検討した。

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にしたがい、主研究施設 (信州大学：4465、富山大学：26-459、京都大学：R0829-2) での倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

28 例について、MDD による最終診断を行い、確定診断 7 例・mimicker 21 例に分類した。

1) 集学的検討による definite 7 例の検討；
7 例は、呼吸器以外の他臓器所見あり 5 例、呼吸器病変のみの単独例 2 例であった。IgG4-RRD 診断基準の照合では、確定 5 例、準確定 1 例、疑診 1 例となった。ステロイド治療は、7 例中 5 例に施行され、全例が反応、1 例は自然軽快、1 例は治療経過未確認であった (図 1)。

MDD : definite 7 ⇔ 診断基準 : 確 5 準 1 疑 1

胸郭外病変有	5	確 4 疑 1	ス反応 4/4 不明 1
胸郭外病変無	2	確 1 準 1	ス反応 1/1 自然 1

図 1 註) 確 : 確定 準 : 準確定 疑 : 疑診
ス反応 : ステロイド反応 自然 : 自然軽快

2) 集学的検討による mimicker 21 例の検討；
21 例の最終診断は以下であった：IgG4 陽性間質性肺炎 16 例 (胸郭外病変有 2 例)、キャスルマン病 (MCD) 3 例 (胸郭外有 2)、RA 間質性肺炎 (RA-ILD) 1 例 (胸郭外有 1)、肺癌 1 例 (胸郭外有 1)。IgG4-RRD 診断基準の照合では、疑診 18 例、否定 3 例となった。ステロイド治療は、19 例に施行され (無治療 2 例)、反応あり 6 例 (日和見感染による死亡の RA-ILD 1 例含)、反応無し 13 例であった。反応があった 6 例の病理診断は nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 3 例、desquamative interstitial pneumonia (DIP) 2 例、RA-ILD 1 例であった。MCD は 3 例中 2 例にステロイド治療が施行され、2 例とも反応不良であった (図 2)。

MDD : mimicker 21 ⇔ 診断基準 : 疑 18 否 3				
IgG4-IP	16	他有 2	疑 14 否 2	ス反応 5/16
MCD	3	他有 2	疑 3	ス反応 0/2
RA-ILD	1	他有 1	疑 1	ス反応 1/1
LK	1	他有 1	否 1	ス反応 0/0

図2 註) 疑:疑診 否:否定
 他有:胸郭外病変有
 ス反応:ステロイド反応

D. 考察

2019年のACR/EULAR分類基準に続いて、2020年には改訂IgG4関連疾患包括診断基準が厚労班により、公表された。ACR/EULAR分類基準は、日本や欧米の研究者等が参加して策定された国際的なコンセンサスが得られた基準であり、今後は国際的な研究や治験などに用いられると考えられる。一方、日本の包括診断基準は、実臨床の場で専門領域を問わずに、包括的な診断ができるように改訂されたものである。これらの新たな基準には共通して、ステロイドの反応性が記載されている。ACR/EULAR分類基準ではstep 2(除外基準)において、ステロイドへの反応不良が挙げられており、また2020年改訂包括診断基準には注釈の中に、「診断的治療を推奨するものではないが、ステロイド治療に全く反応しない場合は診断を再考すること」と記載された。IgG4関連疾患の中で最も長く研究されている自己免疫性膵炎は、生検でも悪性疾患との鑑別が困難なことがあるため、当初から診断基準にステロイドの反応性が記載されている。

呼吸器は、空気を含む非充実性臓器という特殊性がある。IgG4-RD病変に特徴的な腫瘍性病変より、気管支血管束に沿った肥厚性病変のことが多い。また膵臓と同様に、低侵襲の気管支鏡検査にて診断に足る生検組織が得られにくい。したがって現在の呼吸器診断基準では、他の生検可能な臓器病変が、その臓器別診断基準を満たし、かつ呼吸器にて特徴的な所見があれば、その呼吸器病変をIgG4-RRDと診断している。しかし、時間的・空間的な広がりをもつIgG4-RDでは、呼吸器だけの単独病変も認められており、特に血清IgG4高値で肺に間質性陰影がある肺単独の症例において、専門医でも鑑別が困難な例があることが、これまでの呼吸器分科会による検討で明らかになった。

そのため今回の検討では、MDDによる診断を元に、現在のIgG4-RRD診断基準を評価し、改訂診断基準にステロイド反応性について言及可能かを解析した。その結果、MDDでのdefinite例は、呼吸器診断基準でもほぼ一致(確診・準確診が6例、1例は病理検体不良で疑診)、全例がステロイド治療に良好な反応

を示していた。一方、MDDのmimicker例は、呼吸器診断基準の疑診もしくは否定に該当し、ステロイドの反応性は30%程度であった。ステロイドの反応性がみられたIgG4-IP5例は、いずれも病理組織所見が、cellular/fibrotic or cellular NSIPもしくはDIPと分類される間質性肺炎であった。これらの症例において、血清IgG4上昇や肺へのIgG4陽性細胞浸潤が生じる理由は不明だが、全例が肺単独病変であり、外科的生検で十分な組織を採取することで、診断は可能であった。

なおmimickerでステロイド反応性がある症例をACR/EULAR分類基準に照合すると、他の除外項目が無ければ、数値が20点以上となり、IgG4-RDに分類されてしまう可能性が示唆された。

これらの結果より、IgG4-RRD診断基準の改訂案には、①2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準との整合性や実地医療における診断補助を鑑みて、ステロイドの反応性を入れることは可能である、②ステロイド反応が良好なmimickerもあるため、肺単独病変の診断には可能な限り外科的生検による病理検討を推奨する、③肺単独病変でIgG4-RRD診断基準の疑診該当例は、IgG4-RRDではない可能性が高いので、膠原病などの発症も視野にいれた慎重な経過観察が必要である。④他臓器病変の有無は診断補助になるが、MCDや膠原病関連のmimickerには耳下腺・顎下腺腫大などの表現型があるため、可能なら複数臓器の生検による総合的な診断が望ましい、等の事項を反映させる必要があると考えられた。

また肺の病理所見では、花筈状線維化と閉塞性静脈炎の所見の解釈に幅があることも改訂に際しての問題として挙げられたため、今後は病理研究者の意見も入れて診断基準の改訂を行う予定である。

文献

- 1) Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan. The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol. 2021; 31:529-533.
- 2) 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.

E. 結論

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 の特徴をもつ間質性呼吸器病変を、集学的検討にて診断後、ステロイド治療の反応性を後方視的に検討した。その結果、IgG4-RRD 確診例でステロイド治療を行った症例は、すべて治療に反応していた。これらの結果より、2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準との整合性もふまえて、呼吸器の改訂案にもステロイドの反応性に言及することや、呼吸器単独病変は外科的肺生検が望ましいこと等を入れた改訂案を検討することとした。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, Bando M, Ishii H, Miyazaki Y, Yoshizawa A, Takemura T, Kawabata Y, Ogura T. Clinical characteristics of immunoglobulin G₄-positive interstitial pneumonia. ERJ Open Res. 2021 Aug 31;7(3):00317-2021.

2) Kinugawa Y, Uehara T, Iwaya M, Asaka S, Kobayashi S, Nakajima T, Komatsu M, Yasuo M, Yamamoto H, Ota H. IL-6 expression helps distinguish Castleman's disease from IgG4-related disease in the lung. BMC Pulm Med. 2021;21(1):219.

3) Umehara H, Okazaki K, Kawa S, Takahashi H, Goto H, Matsui S, Ishizaka N, Akamizu T, Sato Y, Kawano M; Research Program for Intractable Disease by the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan.

3) Handa T, Tanizawa K, Oguma T, Uozumi R, Kizuku Watanabe K, Tanabe N, Niwamoto T, Shima H, Mori R, Nobashi TW, Sakamoto R, Kubo T, Kurosaki A, Kishi K, Nakamoto Y, Hirai H. Novel Artificial Intelligence-based Technology for Chest Computed Tomography Analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2022;19(3):399-406.

2. 学会発表

1) Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Komatsu M, Kawakami S, Fujinaga Y, Waseda Y, Minamoto S, Tanizawa K, Mori R, Yoshifuji H, Shiokawa M, Sakamoto R, Hirai T. Quantitative chest analysis of IgG4-related respiratory

disease, multicentric Castleman's disease, and sarcoidosis. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease/The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease.

2) Komatsu M, Yamamoto H, Uehara T, Kobayashi Y, Tomoyuki Fujisawa T, Miyamoto A, Kishaba T, Okamoto M, Suda T, Hanaoka M. Lung infiltration of immunoglobulin g1- and G4-positive cells is a prognostic marker for idiopathic interstitial pneumonias. ATS 2021 International Conference.

3) 松井祥子, 小松雅宙, 山本 洋, 半田知宏, 早稲田優子, 源 誠二郎, 蛇澤 晶. IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の検討. 第 29 回日本シェーグレン症候群学会. 2021. Sept 25-26; 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

13. 特許取得

なし

14. 実用新案登録

なし

15. その他

なし