

## IgG4 関連疾患の診断のための「類似疾患除外基準(2020年提唱)」の 形質細胞型キャスルマン病との鑑別における有用性の検証

研究分担者 佐藤 康晴 岡山大学学術研究院保健学域 教授  
研究協力者 西村 碧フィリーズ 岡山大学病院 病理診断科 医員  
研究協力者 錦織 亜沙美岡山大学大学院保健学研究科 大学院生

### 研究要旨

IgG4 関連疾患には臨床組織学的に類似した所見を示す複数の鑑別疾患があり、診断に苦慮する場合がある。中でも、形質細胞型特発性多中心性キャスルマン病(PC-iMCD)は、IgG4 関連疾患とはステロイド反応性や治療方針が異なるにも関わらず、しばしば IgG4 関連疾患の診断基準を満たし、鑑別が困難であるという問題がある。

この問題点を踏まえ、2020年に当研究班から「IgG4 関連疾患の類似疾患除外基準」が提唱された。この基準では、既報文献をもとに IgG4 関連疾患として非典型的な臨床・組織所見がまとめられ、基準を満たす場合には IgG4 関連疾患の診断を見直す必要があることが記されているが、症例ベースでの有用性は未検証であった。

本研究では、PC-iMCD 57例(リンパ節病変 39例・肺病変 19例)と IgG4-関連疾患 29例(リンパ節病変 22例、肺病変 7例)について除外基準を当てはめ検証した。結果、PC-iMCD 症例すべてが基準を満たし IgG4 関連疾患から適切に除外された。一方、IgG4 関連疾患症例の 6.9%に除外基準を満たす症例が存在し、その場合には疾患の臓器分布やステロイド治療への反応性、詳細な病理学的所見などを総合し診断する必要があることが示された。本研究により、「類似疾患除外基準」には一定の有用性があることが示された。

### A. 研究目的

IgG4 関連疾患の最も重要な鑑別疾患として PC-iMCD がある。両疾患はステロイド反応性や治療方針が異なるにも関わらず、類似した組織所見を示すため鑑別が重要である。PC-iMCD はしばしば IgG4 関連疾患の診断基準を満たすことが指摘されてきたが、実際に PC-iMCD の組織でどの程度の IgG4 陽性細胞がみられ、どの程度の頻度で IgG4 関連疾患の診断基準を満たすかは報告がなく、本研究ではまずこの点を明らかにすることを目的とした。

それに加え、2020年に当研究班から提唱された「IgG4 関連疾患の類似疾患除外基準」(Satou A, et al. Pathol. Int. 2020) について、症例ベースでの有用性は未検証であったため、PC-iMCD との鑑別におけるこの基準の有用性の検証を目的とした。

### B. 研究方法

岡山大学腫瘍病理学教室で、1996年から2021年の間に診断された PC-iMCD 57例(リンパ節病変 39例・肺病変 19例)および IgG4-関連疾患 29例(リンパ節病変 22例、肺病変 7例)について検証した。

(倫理面への配慮)

岡山大学 IRB で承認を得ており、後ろ向き研究であるため患者への侵襲は伴わない。さらに使用したデータについても個人が特定できないように配慮している。

### C. 研究結果

～PC-iMCD における IgG4 陽性細胞数と IgG4/IgG 陽性細胞数比について～

PC-iMCD における IgG4 陽性細胞数の平均値はリンパ節と肺でそれぞれ 124/HPF、103/HPF と高値であった。IgG4 関連疾患の組織診断基準(IgG4 陽性細胞数 >50/HPF かつ IgG4/IgG 陽性細胞数比 >40%)を満たす PC-iMCD 症例は、リンパ節で 20.5%、肺で 42.1%みられた。

～「IgG4 関連疾患 類似疾患除外基準」の有用性の検証について～

IgG4 関連疾患の組織基準を満たした PC-iMCD の全例(57例)が、同基準で有効に除外された。

逆に、IgG4 関連疾患の肺病変 7例のうち 2例が、除外基準の項目を 1つずつ満たした。IgG4 関連疾患のリンパ節病変(39例)の中には、除外基準を満たす症例はなかった。結果として、この除外基準の感度と特異度はそれぞれ 100%、93.1%であった。

## D. 考察

本研究で、リンパ節と肺病変とで差があるものの、PC-iMCD の約 20-40%において IgG4 関連疾患の組織診断基準を満たすことが明らかになり、従来の診断基準だけではやはり両者の鑑別が困難であることが示された。

IgG4 関連疾患の類似疾患除外基準について、PC-iMCD との鑑別における感度は 100%で、この除外基準を 1 項目でも満たす場合には IgG4 関連疾患の診断を見直す必要があると考えられた。逆に、IgG4 関連疾患の肺病変では 2 例 (IgG4 関連疾患全体の 6.9%) でこの除外基準を満たし、特異度は 93.1%であった。この 2 例についてはそれぞれ、軽度 CRP 上昇(1.8 mg/dL)と、形質細胞のシート状増生の項目で除外基準を満たしたが、いずれも IgG4 関連疾患に特徴的な病変分布(唾液腺、涙腺、膵臓)がみられたことや、組織中に好酸球浸潤が目立つこと、IgA や IL-6 の有意な陽性所見がみられないことなどを総合し、IgG4 関連疾患の診断に至ることが可能であった。今後、除外基準の項目内容(特に形質細胞のシート状増生などの組織学的評価)に、より具体的な指標を設け病理医の主観によるブレを最小限にすることで、除外基準の精度が向上すると考えられた。

## E. 結論

本研究では、IgG4 関連疾患と PC-iMCD の鑑別において、「IgG4 関連疾患の類似疾患除外基準」は一定の有用性があることが示された。この基準を参照することは、臨床医と病理医の双方にとって誤診を避けるために役立つと考えられる。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Asami Nishikori, Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, Yasuharu Sato.

Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. *Pathol Int.* 2022 Jan;72(1):43-52.

### 2. 学会発表

Asami Nishikori, Midori Filiz Nishimura, Yoshito Nishimura, Kenji Notohara, Akira Satou, Masafumi Moriyama, Seiji Nakamura, Yasuharu Sato.

Investigation of IgG4-positive cells in idiopathic multicentric Castleman disease and validation of the 2020 exclusion criteria for IgG4-related disease. The 4th International Symposium on IgG4-Related Diseases: diagnosis and treatment development(令和 3 年 12 月 2 日~12 月 4 日 ハイブリッド開催)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 16. 特許取得

なし

### 17. 実用新案登録

なし

### 18. その他

なし