

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（令和2年度～令和4年度）

2022年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の作成

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

肺は含気量が多い臓器のため、IgG4 関連疾患としての特徴的な所見に乏しく、鑑別すべき疾患が多い。2015年に公表された IgG4 関連呼吸器疾患診断基準は、特に IgG4 関連呼吸器疾患との鑑別が困難な多中心性キャッスルマン病等との鑑別点をふまえて作成された。その後、米国・欧州リウマチ学会から 2019 年 ACR/EULAR 分類基準、及び本厚労班から 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準が公表されたため、これらとの整合性を図るために呼吸器疾患診断基準を再検討し、2022 年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を作成したので報告する。

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）
能登原憲司（倉敷中央病院 病理診断科）
班外協力者：
岩澤多恵（神奈川県立循環器呼吸器病センター放射線科）
上甲剛（関西労災病院 放射線科）

した。その後、2020 年改訂包括診断基準と照合して呼吸器診断基準の改訂案を作成し、厚労班（中村班）にて承認を受けた後、呼吸器学会からの意見を得て、最終的な改訂版とした。

（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（富山大学：26-459、京都大学：R0829-2、信州大学：4465）での倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 の特徴を示す間質性呼吸器病変 29 症例を収集し、集学的検討にて呼吸器病変を診断した結果、集学的検討による最終診断と 2015 年の呼吸器疾患診断基準の確診例はほぼ一致した。しかし肺単独症例の検討では、判断材料である肺生検部位の炎症所見が一様でないこと、他臓器からの参考所見が得られないこと等から、診断医による判断にばらつきがでる可能性が示唆された。そこで呼吸器疾患診断基準の改訂に際しては、臨床経過・ステロイド治療の反応性・病理所見の解釈などについての説明が必要と考えられた。また ACR/EULAR 分類基準を用いる場合は、IgG4-RRD と表現型が類似する肺の多中心性キャッスルマン病は、Exclusion criteria のステップにおいて除外が困難なため、IgG4 関連疾患と診断されてしまう結果となった（令和2年、令和3年分担報告書）。

これらの結果をふまえて、2015 年呼吸器疾患診断基準を下記のように変更し、最終的な「2022 年改訂

A. 研究目的

IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準は、包括診断基準にて IgG4 関連疾患と鑑別が困難な呼吸器疾患を除外するために 2015 年に作成されたが、その後公表された 2019 年 ACR/EULAR 分類基準や 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準との整合性を図り、IgG4-RRD へのさらなる理解と診断基準の普及を目的に、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準を改訂する。

B. 研究方法

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 の特徴所見を示す呼吸器病変を収集し、2015 年の呼吸器診断基準と 2019 年 ACR/EULAR 分類基準を用いて集学的に検討し各基準における呼吸器病変診断の問題点を抽出

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」とした。(変更・追加部分を下線にて示す。)

A. 診断基準

1. 画像所見上、下記の所見のいずれかの胸郭内病変を認める。
肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変、傍椎体带状軟部影
2. 血清 IgG4 高値 (135mg/dl 以上) を認める。
3. 病理所見上、呼吸器の組織において以下の①-④の所見を認める。
 - a. 3 項目以上
 - b. 2 項目
 - ①気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜などの広義間質への著明なリンパ球、形質細胞の浸潤
 - ②IgG4/IgG 陽性細胞比>40%、かつ IgG4 陽性細胞>10 cells/HPF
 - ③閉塞性静脈炎、もしくは閉塞性動脈炎
 - ④浸潤細胞周囲の特徴的な線維化^{註1)}
4. 胸郭外臓器にて、IgG4 関連疾患の臓器別診断基準^{註2)}で確定診断された病変がある。

<参考所見> 低補体血症

註1) 自己免疫性肺炎診断基準の花筈状線維化に準ずる線維化所見

註2) 自己免疫性肺炎診断基準、IgG4 関連ミクリッツ病診断基準、IgG4 関連腎臓病診断基準、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準、IgG4 関連眼疾患診断基準、IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準

B. 診断

1. 確定診断 definite: 1+2+3a, 1+2+3b+4, 組織学的確定診断 definite (histological): 1+ 3①-④すべて
2. 準確定診断 probable: 1+2+4, 1+2+3b+低補体血症, 1+3a
3. 疑診 possible: 1+2+3b, 1+3b+低補体血症

C. 鑑別診断

特発性多中心性キャスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、サルコイドーシス、呼吸器感染症、Rosai-Dorfman 病、Inflammatory myofibroblastic tumor、リンパ腫様肉芽腫症、悪性リンパ腫、肺癌 など

- ・気管支壁の肥厚もしばしば見られる。
- ・小葉間隔壁や胸膜、気管支血管束の肥厚など、いわゆる広義の間質に病変を認める。
- ・肺や胸膜の結節、腫瘍や浸潤影として認められることがある。
- ・網状影、牽引性細気管支・気管支拡張、蜂巢肺等、慢性線維化を伴う間質性肺炎の所見があれば、本疾患以外の可能性を考慮する。

2. 臨床所見・検査所見

- ・アレルギー性鼻炎や気管支喘息などのアレルギー症状の既往や合併を伴うことがある。
- ・高 IgG 血症、高 IgE 血症を伴うことが多いが、血清 IgA および IgM が同時に上昇することは稀である。
- ・抗核抗体陽性、リウマチ因子陽性、低補体血症を認めることがある。
- ・白血球増加や CRP 上昇などの炎症所見は認めないか、もしくは軽度異常にとどまる。

3. 病理所見

- ・胸膜、小葉間隔壁、気道・血管周囲の間質、気道壁、血管壁、およびこれら構造に接する肺胞に、形質細胞、リンパ球の浸潤を伴う線維化を認める。
 - ・花筈様線維化は、紡錘形細胞、炎症細胞を含んだ細胞豊富な病変で、背景の繊細なコラーゲンと一体となって流れるように配列したものである(図 1)。
 - ・著明な細胞浸潤と線維化のため、肺胞腔を埋めるような腫瘍性病変が形成されることがある。
 - ・閉塞性静脈炎や閉塞性動脈炎では内膜が肥厚し、リンパ球、形質細胞の浸潤と線維化がみられる(図 2)。内皮の障害や好中球浸潤を欠く点で血管炎症候群とは区別される。
 - ・好酸球浸潤もめだつ症例が時に経験されるが、好中球浸潤や肉芽腫は通常認めず、存在してもわずかである。
 - ・IgG4 関連呼吸器疾患の病理診断には、肺・胸膜病変などの外科的生検材料が望ましい。
 - ・リンパ節病変のみでは診断しない。
- #### 4. その他
- ・ステロイド治療に良好な反応性を示すが、診断的治療を積極的に推奨するものではない。一方、ステロイド治療に対する反応性が乏しい病変では診断を再考する必要がある。

また診断基準の解説は以下の内容とした。

1. 画像所見

- ・肺門・縦隔リンパ節腫大は頻度の高い所見である。

なお、この「2022 年改訂 IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」は 2023 年の日本呼吸器学会雑誌に掲載予定である。

D. 考察

IgG4 関連疾患における診断の困難さは、時間的・空間的に病変が生じることである。我々はこれまでの厚労班における研究から、呼吸器病変は胸郭内のリンパ路に沿って多様な病変を形成すること、複数の臓器病変を同時に発症することが多いこと、等を報告してきた。しかし肺炎性偽腫瘍や後縦隔線維症のように単独で生じる呼吸器病変も存在するため、包括診断基準と補完して診断ができるように、2015年に呼吸器疾患診断基準を公表した。その後、診断基準の普及も相まって、国内外から多くの症例が報告された。その中で、特に呼吸器単独病変の診断における課題（組織にIgG4陽性細胞を認める間質性肺炎等との鑑別）が浮上したため、IgG4 関連疾患の包括診断基準を満たす間質性肺病変を検討し、厚労班内外からの意見も取り入れた改訂版を作成した。

本改訂版診断基準は、呼吸器学会誌に受理され掲載予定であるが、公表後はこの改訂版を呼吸器科医や一般医に用いてもらい、再評価を行う必要がある。また診断をより正確に行うためには、症例の集積をさらにすすめるとともに、人工知能等を用いた画像・病理所見の解析研究も必要と考えている。

E. 結論

2022年改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準を作成した。今後は呼吸器疾患の診断のさらなる向上を目指して学会などを通じて周知をはかる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 2021;31:235-240.
- 2) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G₄-positive interstitial pneumonia. *ERJ Open Res.* 2021;7:00317-2021.
- 3) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Terasaki Y, Hebisawa A, Iwasawa T, Johkoh T, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii K, Waseda Y, et al. Respiratory lesions in IgG4-related disease: classification using 2019

American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *ERJ Open Res.* 2022;8:00120-2022.

2. 学会発表

- 1) Matsui S, Okazawa S, Tokui K, et al. Outcome of IgG4-related disease patients that did not receive glucocorticoid therapy. *ATS 2020 Virtual;* 2020 Aug 5-9.
- 2) Komatsu M, Yamamoto H, Matsui S, Baba T, Miyamoto A, Handa T, Tomii Y, Waseda Y, Hebisawa A, et al. Seventeen cases of “IgG4-positive interstitial pneumonia” characterized by elevated serum IgG4 levels and IgG4-positive plasma cell infiltrations in the lungs. *ERS international virtual congress 2020;* 2020 Sept 7-9
- 3) Matsui S. Involvement of circulatory and respiratory organs in IgG4-RD. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease. The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease. 2021 Dec2-4; Kitakyushu. (Hybrid)
- 4) Waseda Y, Handa T, Yamamoto H, Minamoto S, Matsui S, Ishizuka T, et al. A case of anti-synthetase syndrome requiring differentiation from IgG4-related disease with interstitial lung disease alone. The 4th International Symposium on IgG4-related Disease. The 13th Annual meeting of Japanese association of IgG4-related Disease. 2021 Dec2-4; Kitakyushu. (Hybrid)
- 5) Niwamoto T, Handa T, Matsui S, Yamamoto H, Komatsu M, Kawakami S, Fujinaga Y, Waseda Y, Minamoto S, Tanizawa K, Mori R, Yoshifuji H, et al. 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. 2021 Dec2-4; Kitakyushu. (Hybrid)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし