

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）

IgG4 関連疾患の mimicker 鑑別基準に関する研究

研究分担者	佐藤 康晴	岡山大学学術研究院保健学域	分子血液病理学	教授
研究協力者	西村 碧フィリーズ	岡山大学学術研究院保健学域	分子血液病理学	講師
研究協力者	錦織 亜沙美	岡山大学学術研究院保健学域	分子血液病理学	助教

研究要旨

特発性多中心性キャスルマン病 IPL type (iMCD-IPL) は、しばしば IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の診断基準を満たす症例がしばしば存在し、IgG4-RD の最大の mimicker といっても過言ではない。しかし両者は治療法が異なるため正確に鑑別することは重要である。臨床および病理学的に両者の解析を行った。その結果、臨床検査データでは、iMCD-IPL は有意差をもって血小板数、CRP 値、IgA が高値であった。また病理学的にも形態所見が異なっており、IL-6 免疫染色においても iMCD-IPL が有意に高発現していた。

A. 研究目的

iMCD-IPL は、しばしば IgG4-RD の診断基準を満たすことがある。IgG4-RD はステロイドに反応を示すが、iMCD-IPL はステロイドに反応しない例が多い。そのため iMCD-IPL と IgG4-RD を病理学的に鑑別することは重要である。

しかしながら、IgG4-RD と診断されたにもかかわらず、ステロイドの効果が乏しく、最終的に iMCD-IPL と診断が修正させることも少なくない。これは両者の病理学的特徴が類似しており、さらには IgG4-RD の診断基準を容易に満たす iMCD-IPL が存在するためである。

そこで今回我々は、両者の鑑別の指標となる所見を見出す目的で臨床病理学的に解析した。

B. 研究方法

岡山大学で診断された iMCD-IPL と IgG4-RD を対象とし、それぞれの臨床像、病理形態所見および免疫染色結果について評価を行った。

(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

臨床的には、iMCD-IPL が有意に若年者に多く、肺の他にリンパ節病変を伴っており、その他に脾臓、皮膚、肝臓などがあり、IgG4-RD では認められなかった。これに対して IgG4-RD では、膵臓や唾液腺に病変を伴っており、明らかな有意差が認められた。

臨床検査データでは、iMCD-IPL は、有意差をもって血小板数、CRP 値、IgA が高値であった。なお、IgE 値には有意差は認められなかった。

病理形態学的には、iMCD-IPL は成熟型形質細胞のシート状増生を特徴としており、これに対して IgG4-RD は幼弱から成熟型形質細胞の増生で小リンパ球や好酸球を伴っていた。これ以外には有意な形態学的な相違は認められなかった。

免疫組織学的には、IgA 陽性細胞数が iMCD-IPL で有意に高値を示していた。さらに IL-6 免疫染色では、iMCD-IPL が有意に強陽性を示していた。

D. 考察

IgG4-RD の mimicker として iMCD-IPL の存在が以前から指摘されていた。リンパ節病変においては、その鑑別基準が多く報告されてきたが、肺病変については客観的な evidence は確立されていなかった。実際に IgG4-RD と診断され、ステロイドを投与しても効果がなく、後に iMCD-IPL として診断されるケースも少なくない。実際に iMCD-IPL と診断され、ステロイドに抵抗を示す例では、IL-6 阻害剤が著効することが知られており、今回の study でも IL-6 阻害剤が効果を示していた。

iMCD-IPL は IL-6 の異常産生による病態であり、それに伴った臨床データ異常を呈する。感染を伴わない CRP の持続高値、IgA や IgM の上昇、血小板増多などがあり、これらは IgG4-RD では認められない所見である。

我々の検討では、iMCD-IPL では IL-6 免疫染色で増生している形質細胞が強陽性を示すのに対して、IgG4-RD では陰性または弱陽性であり、明らかに異なっていた。この所見は両者の鑑別に有用であると考えられた。さらに IgA 陽性細胞数の増加も鑑別に有用であった。

また病変分布も特徴的で、iMCD-IPL では肺とリン

パ節がメインであり、それに続いて皮膚や脾臓などに病変が認められた。これに対して、IgG4-RD では、肺とリンパ節以外に膵臓、唾液腺、涙腺といった IgG4-RD に特徴的な臓器分布を示していた。加えて iMCD-IPL は肺とリンパ節に限局する例が多いのに対して、IgG4-RD では多くの他臓器病変を合併していた。この点も両者の鑑別をするうえで重要な所見の一つであると考えられる。

E. 結論

iMCD-IPL と IgG4-RD は共通する部分も認められるが、形質細胞の増生パターン、IL-6 と IgA 免疫染色パターンは異なっていた。さらに臨床的には、CRP 値と IgA 値および罹患臓器の分布パターンも有意差が認められ、鑑別の指標として重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. **Nishimura MF**, Igawa T, Gion Y, Tomita S, Inoue D, Izumozaki A, Ubara Y, Nishimura Y, Yoshino T, **Sato Y**. Pulmonary manifestations of plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: a clinicopathological study in comparison with IgG4-related disease. *J Pers Med*. 2020; 10, 269; doi:10.3390/jpm10040269
2. **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

1. **Midori Filiz Nishimura**, Takuro Igawa, Tadashi Yoshino, **Yasuharu Sato**. Clinicopathological analysis of lung lesions in plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease and IgG4-related disease. 第 109 回日本病理学会総会（令和 2 年 7 月 1 日～7 月 31 日 Web 開催）
2. **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)

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

論文業績 #2 は、日本病理学会公式英文雑誌である *Pathology International* において、2022 年の Top Cited Article に選出された。