

IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の改訂に関する検討 (分科会 報告)

分科会長 松井祥子 富山大学 保健管理センター

研究要旨

2019年にACR/EULAR分類基準が公表され、2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準が公表された。これらを受けて、呼吸器分科会でも診断基準の改訂作業が行われてきた。特にACR/EULAR分類基準における「傍椎体の帯状軟部陰影」および改訂包括診断基準に言及された「ステロイドの反応性」について呼吸器の立場から検討し、新たな改訂基準に追記することにして、2019年ACR/EULAR分類基準および、2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準との整合性を図りながら、新たな改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準を作成した。

A. 研究目的

2019年にACR/EULAR分類基準(American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease)が欧米から発表され、また2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準が公表された。そこで呼吸器分科会では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、これらの整合性をふまえた改訂案の作成を行うことを目的とする。

B. 研究方法

1) ACR/EULAR分類基準における呼吸器に該当する項目の頻度などの調査を行い、改訂案に反映させる。
2) 2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準に記載され、2015年のIgG4関連呼吸器疾患診断基準に記載されていない項目の抽出を行い、それらについて検討し、新改訂案に反映させる。

(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、主たる研究施設(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行った。

C. 研究結果

1) ACR/EULAR分類基準における呼吸器の該当項目の調査

ACR/EULAR分類基準の胸部のIncrusion criteriaは①気管支血管束や隔壁の肥厚、②傍椎体の帯状軟部陰影、の2項目が掲げられている。そのうち①はすでにIgG4-RRD診断基準に記載されているが、②に関しては診断基準への記載が無かった。そこで厚労班(岡崎班・中村班)内にて呼吸器症例を収集し、IgG4-RRD症例における傍椎体帯状軟部陰影の頻度調査を行った。その結果、画像所見における傍椎体帯状陰影は80例中9例(11.3%)に認められた。一方、血清

IgG4上昇を伴う呼吸器疾患57例(間質性肺炎8,好酸球性肺炎11,好酸球性多発血管炎性肉芽腫症16,アレルギー性肺アスペルギルス症6,じん肺3,キャッスルマン病2,サルコイドーシス2,その他)の調査では、傍椎体帯状軟部陰影所見は認められなかった。この結果から②の項目を改訂診断基準に入れることにした。

2) 2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準との整合性の検討

2020年改訂包括診断基準における主な変更点の中で、呼吸器領域にも関連する項目は、ステロイドへの良好な反応性が記載されたことであった。呼吸器分科会では、ステロイド治療を行った94例のIgG4-RRDの検討を行い、平均観察期間66ヶ月において、改善85,不変4,悪化5(悪化は悪性疾患罹患3,漸減中再燃1,維持療法中再燃1)の結果を得た。一方、間質性陰影のある呼吸器疾患においてIgG4関連疾患との鑑別が問題になる症例が多いことから、東京びまん性肺疾患研究会の協力を得て、2019年に「IgG4関連疾患包括診断基準を満たすびまん性肺疾患」29例を全国的に収集し、臨床・画像・病理の専門家で集学的に検討を行った。その結果、IgG4陽性細胞を伴う間質性肺炎17例は、ステロイドの反応性や予後などの疾患挙動がIgG4-RRDとは異なっていたことからIgG4-RDとは異なるカテゴリーと捉え、「IgG4陽性間質性肺炎」と呼称して報告した(平成31年度岡崎班分担研究報告書, ERJ Open Res. 2021;7:00317-2021)。また同検討において病理での鑑別が難しい多中心性キャッスルマン病もステロイド反応不良であった。これらの結果をもとに、改訂診断基準の鑑別診断には「特発性間質性肺炎」を追加し、解説にはステロイドの反応性を記することとした。一方で比較的特異性が高い所見とされる閉塞性静脈炎は、IgG4-RRDに特異的ではなく、包括診断

基準を満たす mimicker の、特に血管炎を伴う膠原病疾患においても認められたことから、病理所見の解説の部分には典型的な病理画像を掲載し、病理上の鑑別点をふまえた解説を記することとした。

(改訂内容の詳細は令和2-4年度中村班分担研究報告書「2022年改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準の作成」に報告した。)

D. 考察

ACR/EULAR分類基準の胸部のIncrusion criteriaに記載されている、傍椎体帯状軟部影は、呼吸器分科会が収集した呼吸器症例80例の11%に認められていた。一方でIgG4関連疾患を疑う呼吸器疾患57例において、同所見は認められなかったことから、特異性が高いと判断し、改訂診断基準に記載した。しかし文献的には後縦隔線維症やANCA関連血管炎においても類似所見の症例報告があるため(Clin Rev Allerg Immunol 2017, Semin Arth Rheum 2016)、継続的な症例収集による検討が必要と考えられる。一方、ステロイドの反応性については、これまでに自己免疫性膵炎ガイドラインにて有用性が示されていること、および呼吸器疾患の調査でも、同様に良好な反応性を確認できたこと等から、ステロイドの反応性は良好と結論した。また我々が以前報告した、鑑別が困難な類似疾患であるIgG4陽性間質性肺炎では、ステロイド反応性が異なることから(ERJ Open Res 2021)、改訂版の解説には「ステロイドの反応性に乏しい病変は診断を再考する」と記載することで、2020改訂IgG4関連疾患包括診断基準や自己免疫性膵炎診断基準と同様に、鑑別が困難な症例でも治療の反応性で判断が出来るようにした。

E. 結論

2015年に作成したIgG4関連呼吸器疾患の診断基準を、ACR/EULAR分類基準および2020年改訂IgG4関連疾患包括診断基準に準拠した改訂を行い、2022年改訂IgG4関連呼吸器疾患診断基準に反映させることとした。本診断基準は日本呼吸器学会誌にて掲載予定である。

F. 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) 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.

3) Komatsu M, Yamamoto H, Uehara T, et al. Prognostic implication of IgG4 and IgG1-positive cell infiltration in the lung in patients with idiopathic interstitial pneumonia. Sci Rep. 2022;12:9303.

2. 学会発表

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, the Tokyo Diffuse Lung Disease Study Group. Respiratory lesions of IgG4-related disease classified by 2019 ACR/EULAR criteria. ERS Congress; 22 Sept4-6; Barcelona. (Hybrid)

2) 松井祥子, 山本 洋, 半田知宏, 早稲田優子, 源 誠二郎, 蛇澤 晶, 小松雅宙, 岡澤成祐, 山本元久, 高橋裕樹, 梅田雅孝, 折口智樹, 佐伯敬子. IgG4関連呼吸器疾患115例の臨床的検討. 第30回日本シェーグレン症候群学会. 2022. Sept 16-17;金沢(ハイブリッド).

3) 松井祥子. シンポジウム IgG4関連疾患 Update: IgG4関連疾患の診断基準について. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 2022. Oct 7-8;軽井沢(ハイブリッド).

4) 小松雅宙. シンポジウム IgG4関連疾患 Update: IgG4関連呼吸器疾患 特徴と鑑別すべき疾患. 第42回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会. 2022. Oct 7-8;軽井沢(ハイブリッド).

5) 小松雅宙. シンポジウム IgG4関連疾患呼吸器疾患の新しい診断基準: IgG4関連呼吸器疾患(主に臨床的見地から) 第42回日本画像医学会学術集会

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