

IgG4 関連循環器病変、後腹膜繊維症の診断基準 validation study の 症例登録とその解析による新診断基準確立に関する研究 (IgG4 循環器分科会 報告)

分科会長 笠島 里美 金沢大学医薬保健学類保健学系病体検査学講座 教授

研究要旨

平成30年に提唱されたIgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準の有用性について、関連施設より新たにIgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症及びそのmimickerを202例収集し検討した所、感度がやや低い(58.5%)ものの特異度が高いこと(100%)が明らかになった。新診断基準には、画像項目に心膜の追加、病理項目に、好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見にIgG4/IgG比8%以上を追加することにより、診断精度をより高められると推察された。偽陰性IgG4-RDの特徴としては、血清IgG、IgG4、IgE低値、C3・C4高値、血管単独病変が多かった。血管単独病変は、瘤形成など重症度、緊急性のある病変であり、診断基準については今後の更なる検討が必要である。

A. 研究目的

2011年に報告されたIgG4関連疾患(IgG4-RD)の包括的診断基準は有用であったが、発生する臓器により臨床的、画像的、組織学的な特徴を有したため、臓器特異的な診断基準が様々な臓器で設定されている。大動脈周囲炎及び動脈周囲炎及び後腹膜線維症は、生検が困難な部位であり、病理診断ができず確定診断に至らない場合があり問題であった。平成30年にIgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症の診断指針が日本循環器学会・IgG4関連疾患研究班合同ワーキンググループより提唱された。近年、症例の蓄積が進み、IgG4-RDの血管単独病変では血清IgG4値が低く、術前に診断が困難な一方で、術後の増悪例の報告等が続き、臨床的に問題視されている。また、生命予後に関係する弁や心膜などの稀な部位でのIgG4-RDの発生報告も増加しているが、現状では適切な診断が困難である。今回、新たにIgG4-RD及びmimicker症例を収集し、前回診断基準(旧診断基準)の有用性を検討し、現状に適した診断基準(新診断基準)の構築を目指す。

B. 研究方法

循環器分科会及び斑会議メンバーの所属施設より、IgG4-RD及びmimicker症例を収集し、全202例中、確定診断された症例について診断基準の適応を検討した。

(倫理面への配慮)

循環器分科会及び斑会議メンバーの施設において、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)について、斑会議に準じた倫理申請を行い、承認後に症例収集を行った。

C. 研究結果

収集した202例中、各施設の診断をgolden standardとした場合、IgG4-RDの確定診断は110例、mimickerは73例であり、この183症例を無作為に、診断基準作製のderivation cohort88例とその確認用のvalidation cohort95例に分けた。derivation cohort88例において、旧診断基準でのdefiniteとprobableをIgG4-RD、それ以外をnon-IgG4-RDとした場合、旧診断基準では感度31/53(58.5%)、特異度35/35(100%)であった。血清IgG4値のcut off値が135.5mg/dLでは、感度85.6%、特異度90.9%、125mg/dLでは、感度87.6%、特異度88.6%であった。血管単独病変では血清IgG4値が低い傾向があり再検討した所、血管単独病変75例では血清IgG4値のcut off値が135.5mg/dLでは感度87.5%、特異度93.7%、94.7mg/dLでは、感度87.5%、特異度81.2%、組織像のある血管単独病変27例の解析では、血清IgG4値のcut off値が78.6mg/dLの場合、感度77.8%、特異度83.3%であった。血清IgG4/IgG比は8.8以上で感度87.5%、特異度81.2%であった。好酸球数は178個/ μ L以上で感度51.9%、特異度75.8%であった。血管壁の不均一性、発熱の有無、アレルギーの有無に両群に有意差はあったが、感度或いは特異度のいずれかが低値であった。偽陰性IgG4-RDの特徴としては、血清IgG、IgG4、IgE低値、C3・C4高値、血管単独病変が多かった。

これを踏まえ、Revision案として、画像項目に心膜の追加、病理項目に、好酸球浸潤、リンパ濾胞形成、血清所見にIgG4/IgG比8%以上を加える新診断基準案が提唱された。validation cohort95例で検討したところ、旧診断基準では感度68.4%、特異度100%、新診断基準案では、感度75.4%、特異度97.4%であった。

D. 考察

心膜発生の IgG4-RD は近年注目されており，新診断基準の対象臓器に含め，診断が可能となったのは意義深い。

IgG4-RD の血管単独病変は偽陰性と評価されやすく鑑別点が探索された。mimicker と比較した場合に壁の厚さの不均一傾向があるものの画像及び血清の特徴が乏しく，組織診断も部位的に困難であるため，IgG4-RD の血管単独病変について，感度及び特異度の高い診断基準を提案する事は困難であった。然し乍ら，IgG4-RD の血管単独病変は，瘤形成など重症度，緊急性のある病変であり，特異度を下げてもスクリーニングに努める必要性があり，今後の検討を行う。

E. 結論

新たな症例の検討から，IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎および後腹膜線維症の旧診断基準は，感度がやや低いものの特異度が高いことが明らかになった。新診断基準には，画像項目に心膜の追加，病理項目に，好酸球浸潤，リンパ濾胞形成，血清所見に IgG4/IgG 比 8%以上を追加することにより，診断精度をより高められると推察される。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

EULAR 2023. 2023.June 1st-4th. Validation of the 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease and the Japanese organ-specific diagnostic criteria in a Japanese IgG4-related periaortitis/retroperitoneal fibrosis cohort: a nationwide multicenter study. Mizushima I*, Morikage N, Ito E, Kasashima F, Matsumoto M, Sawa N, Yoshifuji H, Saeki T, Domoto Y, Shimada S, Takayama T, Amiya E, Takahashi H, Kawano M, Kasashima S.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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