

IgG4 関連疾患の除外診断基準に関する研究 (リンパ節・病理分科会 報告)

分科会長 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、特発性多中心性キャスルマン病, IPL type (iMCD-IPL) は、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 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-RD 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-RD 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-RD 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、iMCD-IPL 57 例 (リンパ節病変 39 例・肺病変 19 例) と IgG4-RD 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、iMCD-IPL 症例すべてが基準を満たし IgG4-RD から適切に除外された。一方、IgG4-RD 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あった。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-RD の最も重要な鑑別疾患として iMCD-IPL 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。iMCD-IPL はしばしば IgG4-RD の診断基準を満たすことが指摘されてきたが、実際に iMCD-IPL 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-RD 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、iMCD-IPL 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

岡山大学で、1996 年から 2021 年の間に診断された iMCD-IPL 57 例 (リンパ節病変 39 例・肺病変 19 例) および IgG4-RD 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

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

iMCD-IPL 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 iMCD-IPL 症例は、リンパ節で 20.5%、肺で 42.1% みられた。

「IgG4-RD 類似疾患除外基準」の有用性の検証

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

逆に、IgG4-RD 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-RD 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、iMCD-IPL の約 20-40% において IgG4-RD 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-RD の類似疾患除外基準について、iMCD-IPL 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-RD の診断を見直す必要があると考えられた。逆に、IgG4-RD の肺病変では 2 例

(IgG4-RD 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-RD に特徴的な病変分布 (唾液腺、涙腺、腭臓)

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-RD 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。

3. その他

本研究成果である論文業績は、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。

E. 結論

本研究では、IgG4-RD と iMCD-IPL 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. 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)

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