

●診断基準

2022年改訂 IgG4関連呼吸器疾患診断基準

半田 知宏^{a,b} 松井 祥子^c 山本 洋^d 早稲田優子^e
 岩澤 多恵^f 上甲 剛^g 能登原憲司^h 蛇澤 晶ⁱ

要旨：2011年にわが国からIgG4関連疾患包括診断基準が公表され、各学会より臓器特異的な所見を踏まえた臓器別診断基準が順次報告された。2015年にIgG4関連呼吸器疾患の診断基準を報告したが、2020年の包括診断基準改訂や海外からのclassification criteriaの公表も踏まえて、その改訂を行った。特異的な病理所見の評価と除外診断を重視し、慢性線維化を伴う間質性肺炎を示唆する画像所見やステロイド治療に対する反応性が乏しい症例では、本疾患以外の可能性を考慮する必要性を解説に記載した。

キーワード：診断基準, IgG4関連疾患, IgG4関連呼吸器疾患

Diagnostic criteria, IgG4-related disease, IgG4-related respiratory disease

I 診断基準作成までの経緯

IgG4関連疾患は、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の浸潤および線維化により、脾臓、唾液腺、リンパ節など全身の諸臓器の腫大や結節性病変をきたす原因不明の疾患である。2011年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班（厚労班）から、その疾患概念と診断基準が提唱され、「IgG4関連疾患包括診断基準（comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease）」として公表された¹⁾。この包括診断基準は簡潔で利便性が高いものであるが、確定診断（definite）のためには病理組織が必須であり、自己免疫性脾炎、後腹膜などの組織が採取しづらい臓器では確定診断に至らない症例が多いこと、診断に有用な臓器特異的な所見が含まれないこと、異時性に発

症しうる一臓器病変を全身性疾患の一部として把握するのが困難であることなどが問題であった。このため、臓器別診断基準がそれぞれの専門学会で作成された。厚労班呼吸器分科会においても、IgG4関連疾患の呼吸器病変を「IgG4関連呼吸器疾患（IgG4-related respiratory disease）」と呼称することとし、その診断基準を作成して公表した²⁾。

その後、組織診断を得られない症例や免疫染色の評価が難しい症例があることなども踏まえて、2020年に包括診断基準が改訂された³⁾。臨床的には、リンパ節単独病変は、本疾患と同様の病変が悪性疾患や特発性多中心性キャッスルマン病などで認められる場合があるため、単一臓器として扱わないことが示された。また、病理学的には花筵様線維化（storiform fibrosis）と閉塞性静脈炎が追加され、IgG4染色の評価が難しい組織でも診断可能となった。注釈には、ステロイドの反応性に関する追記があった。すなわちIgG4関連疾患は通常ステロイド治療に良好な反応性を示すため、ステロイド治療に全く反応しない場合は診断を再考する必要があることが記載された。さらに、包括診断基準で準確診（probable）あるいは疑診（possible）と診断された症例でも、いずれかの臓器別診断基準で診断できる場合には、IgG4関連疾患と確定診断できることも明記された。海外の動向としては、American College of Rheumatology（ACR）とEuropean League Against Rheumatism（EULAR）が“The 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease”を公表した⁴⁾。これは感度よりも特異度を重視した基準であり、頻度の低い臓器病変は含まれておらず、膠原病、血管炎の自己抗体陽性例などははじめの段階で除

連絡先：半田 知宏

〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町54

^a 京都大学大学院医学研究科呼吸不全先進医療講座

^b 同 呼吸器内科学

^c 富山大学保健管理センター

^d 信州大学医学部内科学第一教室

^e 福井大学医学系部門内科学(3)分野

^f 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立循環器呼吸器病センター放射線科

^g 独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院放射線科

^h 公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院病理診断科

ⁱ 国立病院機構東京病院臨床研究部

(E-mail: hanta@kuhp.kyoto-u.ac.jp)

(Received 15 Feb 2023/Accepted 24 Feb 2023)

表1 改訂 IgG4関連呼吸器疾患診断基準

A. 診断基準	<ol style="list-style-type: none"> 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, 傍椎体帯状軟部影 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>10cells/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^{注1)} 4. 胸郭外臓器にて, IgG4関連疾患の臓器別診断基準^{注2)}で確定診断された病変がある. (参考所見) 低補体血症 注1) 自己免疫性腭炎診断基準の花筵様線維化に準ずる線維化所見 注2) 自己免疫性腭炎臨床診断基準, 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化診断基準
B. 診断	<ol style="list-style-type: none"> 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. 準確診 (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	<p>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</p>

外される。実際にはすべての患者を正確に診断する必要があり、いずれかの基準を用いて患者を注意深く診断することが重要である³⁾。このような国内外の動向を踏まえて、各臓器の診断基準も改訂が進められている。

呼吸器病変は、組織採取に大きな侵襲を伴うこと、鑑別を要する疾患が多岐にわたることなどから診断が難しく、除外診断の重要性が高い。IgG4関連呼吸器疾患として報告されている疾患のなかには、別の疾患として加療すべき疾患も含まれている可能性があると考えられる。そこで、厚労班の呼吸器分科会のメンバーが中心となり、2019年に東京びまん性肺疾患研究会において血清IgG4高値かつ肺組織でIgG4陽性形質細胞浸潤を認める間質性肺炎症例を集積し、臨床医、放射線科医、病理医による集学的検討 (multidisciplinary discussion : MDD) を行った。その結果、全28例中16例が「IgG4陽性間質性肺炎」と診断された。それらの症例は肺外病変を認めず、病理組織で花筵様線維化や閉塞性血管炎といった特異的所見を認めず、ステロイド治療にいったん反応するものの、しばしば線維化の進行をきたすため、IgG4関連呼吸器疾患とは異なる疾患群である可能性が示唆された⁵⁾。このような知見の集積や改訂包括診断基準、classification criteriaの内容を踏まえて、呼吸器病変の診断基準を改訂した。

II IgG4関連呼吸器疾患の改訂診断基準

1. 診断基準の主たる改訂内容

呼吸器疾患の改訂診断基準を表1に示す。「A. 診断基準 1」の画像所見では、リンパ路に沿う病変を示唆する所見を重視することに変わりはないが、classification criteria⁴⁾に記載されている傍椎体帯状軟部影 (paravertebral band-like soft tissue) を追記した。傍椎体帯状軟部影はIgG4関連疾患にみられる稀な所見として報告されていたが、わが国の単一施設からの報告ではIgG4関連疾患326例中30例に認められ、下部胸椎の右側に多いと報告された⁶⁾。ただし、疾患特異度は十分明らかとなっていない。また、改訂包括診断基準³⁾に準じて、準確診の診断基準に、1+3a (画像所見と特異的病理所見の組み合わせ) を追加した。

2. 付記 : IgG4関連呼吸器疾患診断基準の解説の主たる改訂内容

IgG4関連呼吸器疾患診断基準の解説も併せて改訂した (表2)。解説では、診断基準を満たす場合であっても画像の経過やステロイド治療への反応性によっては別の疾患を考慮すべきであることを示した。また、特異性の高い病理所見についてはその説明を追加した。具体的には以下の変更を行った。「1. 画像所見」では、IgG4陽性間質性肺炎に関する知見⁵⁾⁷⁾を踏まえ、以下の文面を追加した。「網状影, 牽引性細気管支・気管支拡張, 蜂巣肺

表2 付記：改訂 IgG4関連呼吸器疾患診断基準の解説

1. 画像所見	<ul style="list-style-type: none"> ・肺門・縦隔リンパ節腫大は頻度の高い所見である。 ・気管支壁の肥厚もしばしばみられる。 ・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。 ・肺や胸膜の結節影，腫瘤影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	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。 ・花筵様線維化は，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	<ul style="list-style-type: none"> ・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。

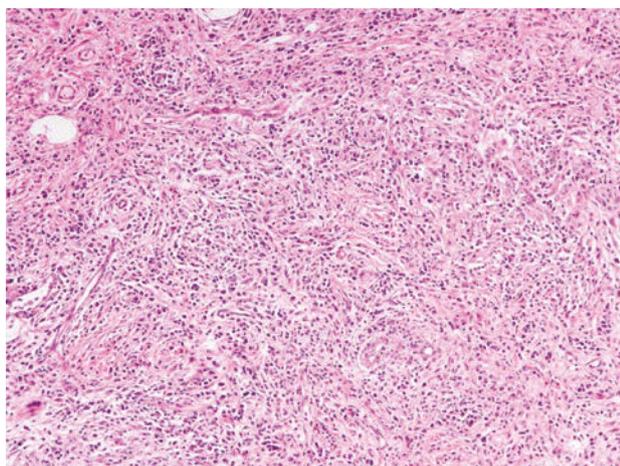


図1 花筵様線維化の病理所見。紡錘形細胞，炎症細胞を豊富に含んだ病変が，背景の繊細なコラーゲンと一体となって流れるように配列する。

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」。また，「3. 病理所見」では，花筵様線維化と閉塞性静脈炎や閉塞性動脈炎についての説明を加え，典型例の病理画像を示した（図1, 2）。さらに，改訂包括診断基準のステロイドに関する記載を踏まえ，「4. その他」としてステロイド治療への反応性に関する記載を追加した。

Ⅲ おわりに

厚生労働科学研究費補助金難治性政策研究事業「IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班（研究代表者 中村誠司）により「IgG4関連呼吸器疾患の診断基準」を改訂したので報告する。

謝辞：本診断基準の作成に多大なご協力をいただきました以下の先生方に深謝いたします。源 誠二郎先生（大阪府立病院機構大阪はびきの医療センターアレルギー・リウマチ内科），小松雅宙先生（信州大学医学部内科学第一教室），岡澤成祐先生（富山大学附属病院呼吸器内科），佐藤康晴先生（岡山大学学術研究院保健学域分子血液病理学），小倉高志先生（地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科）。

なお，本研究は厚生労働科学研究費補助金難治性政策研究事業JPMH20FC1040「IgG4関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」班（研究代表者 中村誠司）の研究助成金によって行われた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：半田 知宏；研究費・助成金（富士フィルム株式会社），寄付講座（帝人ファーマ株式会社），岩澤 多恵；研究費・助成金（キヤノンメディカルシステムズ株式会社），上甲 剛；講演料（日本パーリンガーインゲルハイム株式会社，アストラゼネカ株式会社，杏林製薬株式会社）。他は本論文発表内容に関して申告なし。

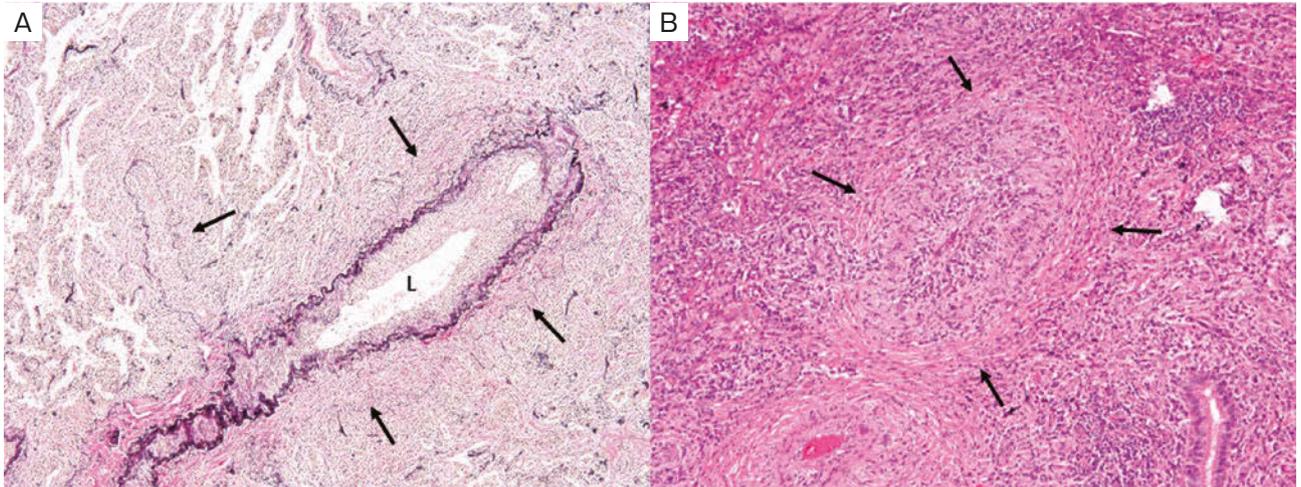


図2 閉塞性静脈炎 (A) と閉塞性動脈炎 (B) の病理所見. リンパ球, 形質細胞の浸潤を伴った血管の線維性閉塞 (矢印) が認められる. L: 内腔.

引用文献

- 1) Umehara H, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
- 2) 松井祥子, 他. 第54回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム報告 IgG4関連呼吸器疾患の診断基準. *日呼吸会誌* 2015; 4: 129-32.
- 3) 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班, 他. 2020年 改訂 IgG4関連疾患包括診断基準 —The 2020 Revised Comprehensive Diagnostic (RCD) Criteria for IgG4-RD—. *日内会誌* 2021; 110: 962-9.
- 4) Wallace ZS, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 7-19.
- 5) Komatsu M, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G₄-positive interstitial pneumonia. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00317-2021.
- 6) Inoue D, et al. CT findings of thoracic paravertebral lesions in IgG4-related disease. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: W99-104.
- 7) Komatsu M, 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.

Abstract**The 2022 revised diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease**

Tomohiro Handa^{a,b}, Shoko Matsui^c, Hiroshi Yamamoto^d,
Yuko Waseda^e, Tae Iwasawa^f, Takeshi Johkoh^g,
Kenji Notohara^h and Akira Hebisawaⁱ

^aDepartment of Advanced Medicine for Respiratory Failure,
Graduate School of Medicine, Kyoto University

^bDepartment of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University

^cHealth Administration Center, University of Toyama

^dFirst Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

^eThird Department of Internal Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

^fDepartment of Radiology, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

^gDepartment of Radiology, Kansai Rosai Hospital

^hDepartment of Anatomic Pathology, Kurashiki Central Hospital

ⁱClinical Research Center, National Hospital Organization Tokyo National Hospital

In 2011, comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease were published in Japan. Organ-specific diagnostic criteria based on organ-specific findings were proposed and published by each of the related societies, and diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease were published in 2015. Based on revisions to the comprehensive diagnostic criteria in 2020 and the publication of the classification criteria, new diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease are presented. Emphasis is placed on the evaluation of specific pathological findings and the exclusion of other respiratory diseases. It is mentioned in the commentary that in cases with imaging findings suggestive of interstitial pneumonia with chronic fibrosis or a poor response to steroid therapy, other possible diseases should be considered.