

IgG4 関連疾患に対する IgG4 の検査特性(140822、161122)

(161122) メタ解析の内容を追加

研修医とディスカッション中、自己免疫性膵炎のことが話題になった。IgG4 関連疾患に対する IgG4 の検査特性について調べてみた。

まずは IgG4 関連疾患について簡単に勉強。

- IgG4-RD の発症年齢は 60 歳代にピークがある。3)
- 近年 **IgG** には **1、2、3、4 のサブクラスが存在し**、IgG1 は全体の 65%、IgG2 は 25%、IgG3 は 6%、**IgG4 は 4%を占める**ことが明らかにされた。**IgG1、2、3 は炎症などで上昇するなど大きく変動するが、IgG4 は個人差が 0.01~1.4mg/ml と大きい**が、**炎症などによる変動幅が小さく、個人的には定常的とされる**。2)
- IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、膵外病変をもつ自己免疫性膵炎 (AIP) の症例経験を積み重ねていく中から誕生した新しい疾患概念である。1)
- IgG4 関連疾患とは**血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の浸潤、線維化を主体とした腫瘍性、肥厚性病変を呈する慢性疾患**である。Mikulicz 病と自己免疫性膵炎を二大病変として多彩な臓器病変から構成され、共通した臨床的・病理組織学的特徴を有している。3)
- IgG4 関連疾患は、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、**同時性あるいは異時性に全身臓器の腫大や結節・肥厚などを認める原因不明の疾患**である。1)
- 多くの症例では、複数臓器に病変が波及し全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。1)
- 高ガンマグロブリン血症や非特異的な自己抗体の存在、GC が奏効することから自己免疫機序の関与が推測されているが、**IgG4-RD における自己抗原、自己抗体の直接的な証明はなされていない**。3)
- IgG4 が上昇して IgG4 関連疾患の概念が定着するまでは、対称性の涙腺や唾液腺(さらに顎下腺)腫脹をきたす Mikulicz(ミクリッツ)病は、Sjogren(シエーグレン)症候群の一種と考えられ、対症療法のみで様子をみられることが多かった。硬化性膵炎(自己免疫性膵炎、1 型)は、膵臓がんと誤診され、膵頭十二指腸切除のような拡大手術がなされてきた。リンパ節病変が目立つ症例では、悪性リンパ腫、特に MALTリンパ腫(比較的予後は良好)や、血管芽球形 T 細胞リンパ腫、および multicentric Castleman's disease (MCD: リンパ節の被膜に近い組織を侵す B 細胞リンパ腫)と診断され、化学療法が行われてきた。しかし、MCD は高 IgG4 値を

きたすことが多いが、高 IL6 血症、発熱強い炎症反応(CRP 著増など)から IgG4 周辺疾患と考えられる。2)

表 1 IgG4 関連疾患に含まれる疾患・病態

臓器別	
涙腺・唾液腺	Mikulicz 病, Küttner 腫瘍, 涙腺炎, IgG4 関連眼疾患
呼吸器系	IgG4 関連肺障害, 炎症性偽腫瘍, 縦隔線維症
消化器系	腸炎
肝・胆道系	硬化性胆管炎, IgG4 関連肝障害
膵	自己免疫性膵炎
腎・泌尿器系	IgG4 関連腎臓病, 後腹膜線維症, 前立腺炎
内分泌系	自己免疫性下垂体炎, 甲状腺炎
神経系	肥厚性硬膜炎
リンパ系	IgG4 関連リンパ節症
筋骨格系	関節炎
心血管系	炎症性腹部大動脈瘤・動脈周囲炎

(参考文献 4 より引用)

- 侵される罹患臓器由来の局所症状が主体であるが、無症候性のことも少なくない。**MD での容貌変化、後腹膜線維症での水腎症、硬化性胆管炎での黄疸など腫瘍形成による圧迫などの物理的な症状・症候が顕症化した場合は診断のきっかけになる。膠原病全般にみられるような発熱全身倦怠感などの全身症状は稀**である。しかし、病変が長期間持続すると、MD での乾燥症状や間質性腎炎・水腎症による腎機能障害などが生じる。3)
- 高齢者での発症が多く、**涙腺・唾液腺や膵などに原因不明の腫瘍性病変をみた場合には念頭に置く必要がある**。診断には血清 IgG4 値上昇が有用であるが特異的ではなく、悪性腫瘍との鑑別のため、可及的病理組織学的検索を行うことが勧められる。3)
- 最近は**高齢者の間質性腎炎として発見されることもあり、原因不明の腫瘍性、あるいは多臓器病変をみた場合には IgG4-RD を念頭に置く必要がある**。3)
- 診断は MD でみられる涙腺・顎下腺腫脹による特徴的な容貌や、膵臓などの好発臓器の腫大や典型的な画像所見、**高ガンマグロブリン血症**や IgG4 高値などの検査データから IgG4 関連疾患が疑われた場合に厚生労働省研究班により策定された包括診断基準にあたるか、AIP、硬化性胆管炎、MD、IgG4 関連腎臓病それぞれの診断基準に従い、確定される。4)

- 包括診断基準項目では、(1)臨床的に単一あるいは複数臓器にびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節や肥厚性病変を認めること、(2)血液学的に高IgG4血症(135 mg/dL以上)を認めること、(3)病理学的に①著明なリンパ球形質細胞の浸潤と線維化を認め、②IgG4陽性形質細胞浸潤:IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつ10個以上/光学顕微鏡高倍率10視野の3項目である。(1)+(2)+(3)を確定診断群(definite)、(1)+(3)を準確診群(probable)、(1)+(2)を疑診群(possible)としている。1)
- 臨床検査所見は似かよっており、末梢血ではしばしば**好酸球増多を認める**。血液中のIgG4値が高いことはもちろんであるが、**IgE、IgG値も高値を示すことが特徴**である。抗核抗体、リウマトイド因子陽性例は多く、免疫複合体を有する例も報告されている。補体値の低下を示す例も少なくはない。しかし、特異抗体の陽性例は少なく、とくに唾液腺炎を合併する症例でも抗SS-A抗体、抗SS-B抗体は陰性である。1)
- 血清IgG4高値(135mg/dL以上、健常人は40~80mg/dL)はほぼ必発であり、MDでは500mg/dL以上も稀ではない。**罹患臓器数の多い症例、特に腎病変合併例において低補体血症や免疫複合体上昇を認めることが多い**。画像検査では造影CTやMRIにより、罹患臓器のびまん性・限局性の腫大を認める。また**IgG4-RD診断時には全身の病変の有無をチェックする必要があり、全身のスクリーニングにはFDG-PET(18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)検査が有用である。ただし、腎病変の場合、FDG-PETでは生理的に腎・腎盂にシグナルが観察されることから、造影CT施行が勧められる**。3)
- 付随の検査所見として、IgEの上昇、C3、C4などの補体の低下や、アトピー性皮膚炎などもみられる。2)
- 血清IgG4やIgG4陽性細胞数の増加は必ずしもIgG4-RDに特異的ではないことから、診断時には総合的に判断する必要がある。3)
- 具体的な症例として、Mikulicz病、細胞硬化性膵炎/自己免疫性膵炎1型、硬化性胆嚢炎、硬化性腸間膜炎、大動脈周囲炎、間質性尿細管炎、特に尿細管間質沈着を伴うもの(電顕で黒く写る)、間質性肺炎(気管支喘息症状等)、さらに前述したようにリンパ節病変が目立つものがある。2)
- IgG4-RDは腫瘤形成性の病変を呈することから、鑑別診断として悪性腫瘍やリンパ増殖性疾患、肉芽腫性疾患(サルコイドーシスなど)が挙げられる。可能な限り、病理組織学的な検索を行うことが勧められ、特にAIPでは膵癌、MDでは悪性リンパ腫・シェーグレン症候群との鑑別が不可欠である。3)
- 悪性腫瘍や類似疾患(Sogren症候群、原発性硬化性胆管炎、Castlemann病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症など)との鑑別が不可避であり、特に悪性腫瘍除外のため病理組織所見を重視する。4)
- **第一選択はGC**である。閉塞性黄疸、腎不全などの臓器障害を呈している場合は絶対的な

治療適応であり、複数の臓器罹患や何らかの自覚症状を有する場合も相対的な治療適応である。ただし、顔貌の変化のみ、あるいは無症候例では経過観察を行うこともあり、特に高齢者では GC の副作用を考慮し、慎重に治療の要否を決定する必要がある。3)

- 治療としては、**ステロイドの少量が奏効**するため、早期からの有効な対応が重要で、その遅れが肺、膵臓、腎臓など、重要臓器の線維化につながることもある。大動脈瘤まで進行したものは、ステント留置を行ってからの治療が必要となる。ステロイド治療が無効となった場合、アザチオプリン(免疫抑制剤)、メソトレキセート(葉酸拮抗物質)が使用されることもある。2)
- 使用する GC は単一臓器罹患の場合、標準的にはプレドニゾン換算で 0.6mg/kg/日であるが、複数の臓器障害例では 1mg/kg までの増量も考慮する。プレドニゾンの初期投与量を 2~4 週間継続後、2 週間ごとに 5mg ずつ減量していく。**維持療法の要否に関しては結論が出ていないが、減量中止後の再燃が稀ではないことから、5~10mg/日程度の継続投与が勧められる。**3)
- グルココルチコイド(GC)への反応が良好であり、罹患臓器の機能が比較的長期間保持されていることから**予後は良好と考えられるが、長期予後は不明**である。3)
- IgG4 関連涙腺・唾液腺炎では発症後 2 年以内の治療開始、および臨床的寛解の維持が唾液腺分泌能の回復・維持には重要であった。4)
- IgG4 関連腎臓病では治療前の推算糸球体濾過量が 60 ml/分未満の場合、腎機能の回復が不十分であることから、早期の治療介入の有用性が示唆された。4)
- 自然寛解率が比較的高い自己免疫性膵炎においても GC 治療が有意に再燃を抑制することが示されているが、長期例での膵萎縮、膵石形成などを伴う慢性膵炎への移行が指摘されており、治療方法や治療介入のタイミングについて検討が必要である。4)
- IgG4 関連疾患は既存の慢性炎症性疾患に比較し、臓器破壊は緩徐であることが想定されるが、**病変の持続により線維化の拡大とともに臓器障害が進行することより、GC などの治療薬の副作用を考慮した上で、可及的早期の治療介入が望ましい**と考えられた。4)

文献 5 は IgG4 関連疾患に対する IgG4 の検査特性を示した論文。

感度 95.10%、特異度 90.76%をもとに計算すると、陽性尤度比は 10.3、陰性尤度比は 0.05 と計算できる。

The aim of this work was to re-evaluate the usual cutoff serum IgG4 value in AIP (135 mg/dL) that is used to diagnose whole IgG4-RD in the setting of a rheumatic clinic by measuring serum IgG4 levels in IgG4-RD and various disorders. We therefore constructed ROC curves of serum IgG4 levels in 418 patients who attended Sapporo Medical University Hospital due to IgG4-RD and various rheumatic and common disorders. The optimal cut-off value of serum IgG4 for a diagnosis

of IgG4-RD was 144 mg/dL, and the sensitivity and specificity were 95.10 and 90.76%, respectively.

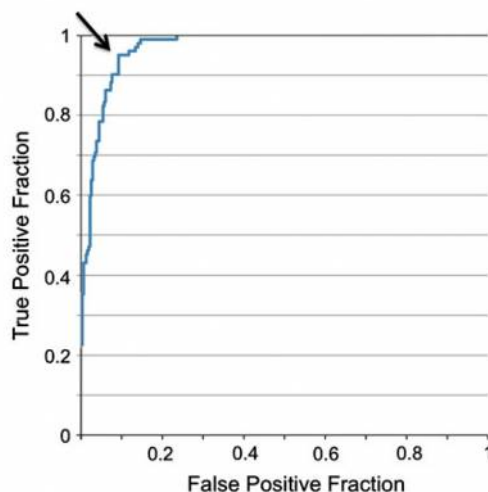


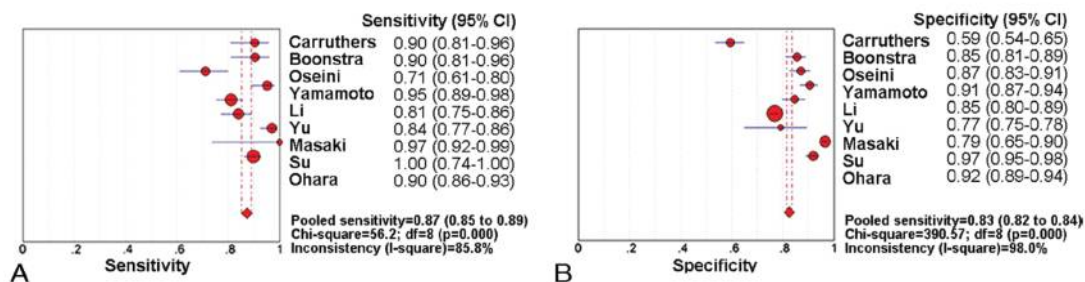
Fig. 3 ROC curves for diagnosing IgG4-related diseases. Optimal cutoff, 144 mg/dL; sensitivity and specificity, 95.10 and 90.76%, respectively. Area under the curve (AUC) was 0.970

(参考文献 5)

文献 6 は IgG4 の検査特性に関するメタ解析。

135～144 mg/dlをカットオフにすると、感度 87.2%、特異度 82.6%にまとめられている。陽性尤度比は 6.48、陰性尤度比は 0.14 であると記載されているが、感度と特異度から直接計算すると、それぞれ 5.01、0.15 になるような気がする。まあ、それほど気にする違いではないか。

The pooled estimate, for a cut-off value ranged from 135 to 144mg/dL, produced a sensitivity of 87.2% (95% CI, 85.2–89.0%) and a specificity of 82.6% (95% CI, 81.6–83.6%). The positive likelihood ratio (PLR), negative likelihood ratio (NLR), and diagnostic odds ratio (DOR) were 6.48 (95% CI, 3.98–10.57), 0.14 (95% CI, 0.09–0.21), and 45.15 (95% CI, 23.41–87.06), respectively. The area under the curve (AUC) of the summary receiver operating characteristic curve (SROC) was 0.94 (0.92–0.96). When a cut-off value of 2-fold the upper limit of normal was used (ranged from 270 to 280mg/dL), the pooled sensitivity was 63% (95% CI, 60.0–66.0%), and the specificity was 94.8% (95% CI, 94.1–95.4%). The PLR, NLR, and DOR were 13.3 (95% CI, 7.39–24.0), 0.41 (95% CI, 0.29–0.58) and 33.42 (95% CI, 13.88–80.43), respectively. The AUC of the SROC was 0.92 (0.90–0.94).



(参考文献 6 より引用)

むやみやたらに検査をするのはどうかと思うが、いろいろな症状の表現がありそうなので、困ったときには検査項目に含めてしまいそうだ。

参考文献

1. 中島 衛. IgG4 関連疾患の病像と病態. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌 33(1/2): 71-73, 2013.
2. 太田 宏. IgG4 関連疾患 —今世紀になって認識(定義)された単一ないし多臓器に関連した新疾患概念—. 現代医学 61(1): 75-76, 2013.
3. 高橋 裕樹, 山本 元久, 篠村 泰久, 今井 浩三. IgG4 関連疾患の予後と早期治療の必要性. 日本臨床免疫学会会誌 36(6): 442-451, 2013.
4. 高橋 裕樹, 山本 元久, 篠村 恭久. IgG4 関連疾患とその診断, 治療. Geriatric Medicine (老年医学) 50(6): 747-750, 2012.
5. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, Yajima H, Ishigami K, Shimizu Y, Obara M, Suzuki C, Yamashita K, Yamamoto H, Hayashi T, Sasaki S, Sugaya T, Ishida T, Takano K, Himi T, Suzuki Y, Nishimoto N, Honda S, Takahashi H, Imai K, Shinomura Y. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. Mod Rheumatol. 2012 Jun;22(3):419-25. doi: 10.1007/s10165-011-0532-6. Epub 2011 Sep 28. PubMed PMID: 21953287.
6. Hao M, Liu M, Fan G, Yang X, Li J. Diagnostic Value of Serum IgG4 for IgG4-Related Disease: A PRISMA-compliant Systematic Review and Meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2016 May;95(21):e3785. doi: 10.1097/MD.0000000000003785. PubMed PMID: 27227950; PubMed Central PMCID: PMC4902374.