全身を診るI

1) 全身疾患として診るIgG4 RD

岡崎 和一

Key words IgG4関連疾患 (IgG4-RD), 自己免疫性膵炎 (AIP), IgG4, 診断基準, ステロイド

はじめに

自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) とIgG4関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) は、いずれも我が国より発信された新規疾患として国際的にも認知されている^{1~3)}。AIPの疾患概念は、1995年にYoshidaらにより提唱されたが、2001年のHamanoらによる高IgG4血症 (*N Eng J Med*) の報告を機に、国際的に1型と2型AIPの亜分類が提唱され、前者はIgG4-RDの膵病変とされている。一方、IgG4-RDは、2010年に厚生労働省研究班により、統一疾患名と疾患概念に加え、包括的診断基準が提唱され、2011年の国際シンポジウム (International Symposium on IgG4-related disease)³⁾により、新規疾患としてのコンセンサスが得られた。病因・病態は、未だ不明な点が多いが、免疫遺伝学的因子を背景に環境因子、自然免疫系や獲得免疫系等の免疫学的因子等が複雑に関わることが推定されている。本稿では、全身疾患

としての診療が必要とされるIgG4-RDの診断・治療の注意点について述べる。

1. 疾患概念

IgG4-RDは、病理組織学的にはリンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし、臨床的には高IgG4血症、高IgGならびに自己抗体等を認めると共に、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変等を認める原因不明の疾患と定義される^{1~4)} (図1)。罹患臓器としては、中枢神経系、涙腺・唾液腺 (硬化性唾液腺炎, Mikulicz病)、甲状腺、肺、膵臓、胆管、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節、動脈、皮膚ならびに乳腺等の報告がある。AIP, IgG4関連硬化性胆管炎ならびに後腹膜線維症等では、著しい線維化を認める一方で、リンパ節や涙腺・唾液腺病変では、線維化は軽度かほとんど認められない。予後は不明であるが、臨床的には各臓器病

関西医科大学内科学第三講座

The 47th Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine ; Internal medicine, to grasp disorders systemically ; 2. To grasp disorders systemically I ; 1) IgG4-related disease as a systemic disease.

Kazuichi Okazaki : The Third Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Kansai Medical University, Japan.

図1 IgG4関連疾患の各臓器病変 (文献2より引用, 一部改変)

変により異なった症状を呈し, 肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸, 後腹膜病変における水腎症ならびに肺病変における呼吸器症状等, 時に重篤な合併症を伴うことがある。

2. 診断

臓器にかかわらず, 疾患概念に基づいた厚生労働省岡崎班・梅原班による包括診断基準2011^{1,2,4)}を用いて診断できるが, AIP (1型)⁵⁾, IgG4関連硬化性胆管炎⁶⁾, IgG4関連涙腺・眼窩及び唾液腺病変⁷⁾, IgG4関連腎臓病⁸⁾, IgG4関連呼吸器疾患⁹⁾, IgG4関連後腹膜線維症/動脈周囲炎¹⁰⁾, 甲状腺疾患ならびに神経系 (視床下部下垂体炎及び肥厚性硬膜炎) では, 障害臓器毎に診断基準が作成あるいは検討されており, それらを用いても診断できる。

診断項目は, 臓器毎に多少異なるものの, (1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大, 腫瘍, 結節, 肥厚性病変を認める, (2) 血液学的に高IgG4血症 (我が国では135 mg/dl以上) を認める, (3) 病理組織学的に, ①組織所見: 著明なリンパ球, 形質

細胞の浸潤と線維化 (花筵状) を認める, ②著しいIgG4陽性形質細胞浸潤を認める, が共通の病態として挙げられる。我が国のIgG4関連疾患包括診断基準では, 「IgG4/IgG陽性細胞比40%以上, 且つIgG4陽性形質細胞数が10/HPFを超える」とされているが, AIPやIgG4関連硬化性胆管炎等生検により十分な組織の採取できない臓器病変では, 単に「10/HPFを超える」とされている^{2~4)}。一方, 血清IgG4高値や病変部位へのIgG4陽性形質細胞浸潤は, しばしばアトピー性皮膚炎, 天疱瘡, 気管支喘息や多中心性Castleman病 (multicentric Castleman's disease: MCD) 等の類似疾患でもみられること, また, 一部の悪性腫瘍でも稀に認められるため, 疾患特徴的ではあるが, 特異的ではないことに留意することが重要である^{2~4)}。

1) IgG4関連疾患包括診断基準2011^{2~4)}

病理組織が十分に採取できる臓器病変は, 上記の3項目の組み合わせにより, IgG4関連疾患包括診断基準2011を用いて, 確定診断群 (definite), 準確診断群 (probable), 疑診群 (possible) 等と診断できる (表-①)。また, 膵, 後腹膜な

らびに脳下垂体病変等組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性も示唆されるため、AIPの国際診断基準や我が国におけるAIP臨床診断基準あるいはIgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準のように、ステロイド効果をオプションとして診断基項目に含むものもある。しかしながら、悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変も、ステロイド投与により時に改善する可能性があるため、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきであり、包括診断基準では採用されていない。そのため、診断はできる限り病理組織を採取する努力する必要があるが、臨床的に生検材料の得られにくい臓器病変における診断感度は必ずしも高くはない。そのため、準確診群 (probable) や疑診群 (possible) では、以下に述べるような各臓器診断基準との併用が推奨されているが、現在作成中あるいは作成予定の臓器診断基準では、診断困難であることがある。

2) AIP (1型)

IgG4関連のAIPあるいはリンパ形質細胞浸潤の著しい硬化性膵炎 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis : LPSP) と同義である。AIPの国際コンセンサス基準 (International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) for AIP) はやや煩雑であり、我が国では、AIPのほとんどを占める1型を対象とした臨床診断基準が日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班より提唱され、その後、2018年に改訂されている⁴⁾ (表-②)。1型が対象であるものの、疑診例には我が国では極めて稀な2型の可能性もある。

3) IgG4関連硬化性胆管炎

IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012⁵⁾を用いて診断できる (表-③)。肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性的特徴的な狭窄を伴う硬化性変化と共に、狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同

様の変化がみられることが多い。臨床的特徴としては、閉塞性黄疸を発症することが多く、胆管癌や膵癌等の腫瘍性病変及び原発性硬化性胆管炎 (primary sclerosing cholangitis : PSC) との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかでない二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

4) IgG4関連涙腺・眼窩及び唾液腺病変

対称性 (時に片側性) の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺ならびに小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。涙腺以外の眼窩組織にも結節性浸潤性に病変を生じることがある。IgG4関連Mikulicz病の診断基準 (日本シェーグレン症候群研究会, 2008年) により診断できる (表-④)。また、眼 (窩) 病変については、別途IgG4関連眼疾患 (日本眼科学会) により診断できる (表-⑤)。

5) IgG4関連腎臓病

画像上、特徴的な異常所見 (びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘤ならびに腎盂壁肥厚病変) を認めることが多い。腎組織は間質性腎炎が主体であるが、糸球体病変 (膜性腎症等) を伴う場合もある。IgG4関連腎臓病診断基準 (日本腎臓学会) により診断できる⁷⁾ (表-⑥)。

6) IgG4関連呼吸器病変

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺泡隔壁等の間質及び胸膜に病変を認める。縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴い、肺野の腫瘤影や浸潤影を認めることもある。症例によっては、喘息様症状を伴う。悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病肺ならびに感染症との鑑別が重要である。IgG4関連呼吸器疾患診断基準 (日本呼吸器学会) により診断できる⁸⁾ (表-⑦)。

7) IgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎及び後腹膜線維症

腹部大動脈外膜や尿管の周囲軟部組織の肥厚

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準

①IgG4関連疾患包括診断基準 2011 (日本内科学会・厚生省研究班)	
A. 診断項目	
1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大, 腫瘤, 結節, 肥厚性病変を認める.	
2. 血液学的に高IgG4血症 (135 mg/dl以上) を認める.	
3. 病理組織学的に以下の2つを認める.	
a. 組織所見: 著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化を認める.	
b. IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比40%以上, 且つIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える.	
B. 診断	
definite: 1+2+3を満たすもの	
probable: 1+3を満たすもの	
possible: 1+2を満たすもの	
但し, できる限り組織診断を加えて, 各臓器の悪性腫瘍 (癌, 悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren症候群, 原発性/二次性硬化性胆管炎, Castleman病, 二次性後腹膜線維症, 多発血管炎性肉芽腫症, サルコイドーシス, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など) と鑑別することが重要である.	
②自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 (日本膵臓学会・厚生省研究班)	
A. 診断項目	
1. 膵腫大:	
a. びまん性腫大 (diffuse)	
b. 限局性腫大 (segmental/focal)	
2. 主膵管の不整狭細像:	
a. ERP	
b. MRCP	
3. 血清学的所見	
高IgG4血症 (≥135 mg/dl)	
4. 病理所見	
a. 以下の①～④の所見のうち, 3つ以上を認める.	
b. 以下の①～④の所見のうち, 2つを認める.	
c. ⑤を認める	
①高度のリンパ球, 形質細胞の浸潤と, 線維化	
②強拡大視野当たり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤	
③花筵状線維化 (storiform fibrosis)	
④閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis)	
⑤EUS-FNAで腫瘍細胞を認めない.	
5. 膵外病変: 硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症, 腎病変	
a. 臨床的病変	
臨床所見および画像所見において, 膵外胆管の硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎 (Mikulicz病), 後腹膜線維症あるいは腎病変と診断できる.	
b. 病理学的病変	
硬化性胆管炎, 硬化性涙腺炎・唾液腺炎, 後腹膜線維症, 腎病変の特徴的な病理所見を認める.	
6. ステロイド治療の効果	
専門施設においては, 膵癌や胆管癌を除外後に, ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる. 悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引 (EUS-FNA) 細胞診は必須で (上記4c), 病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく, ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである. したがって6は4cを包括している.	

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準（続き）

B. 診断	
確定（definite）：	
①びまん型	
	$1a + <3/4b/5 \text{ (a/b)} >$
②限局型	
	$1b + 2a + <3/4b/5 \text{ (a/b)} >$ の2つ以上
または	
	$1b + 2a + <3/4b/5 \text{ (a/b)} > + 6$
または	
	$1b + 2b + <3/5 \text{ (a, b)} > + 4b + 6$
③病理組織学的確定	
4a	
準確定（probable）：	
限局型：	$1b + 2a + <3/4b/5 \text{ (a/b)} >$
または	
	$1b + 2b + <3/5 \text{ (a/b)} > + 4c$
または	
	$1b + <3/4b/5 \text{ (a/b)} > + 6$
疑診（possible）*：*我が国では極めてまれな2型の可能性もある。	
びまん型：	$1a + 2 \text{ (a/b)} + 6$
限局型：	$1b + 2 \text{ (a/b)} + 6$
③IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012（日本胆道学会・厚生省研究班）	
A. 診断項目	
1.	胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性，あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2.	血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
3.	自己免疫性膵炎，IgG4関連涙腺・唾液腺炎，IgG4関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4.	胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
a.	高度なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化
b.	強拡大視野あたり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤
c.	花筵状線維化（storiform fibrosis）
d.	閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）
オプション：ステロイド治療の効果	
胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法（Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA）を含む精密検査のできる専門施設においては，胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に，ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。	
B. 診断	
definite：	
①	1+3を満たすもの
②	1+2+4a+4bを満たすもの
③	4a+4b+4cを満たすもの
④	4a+4b+4dを満たすもの
probable：1+2+オプションを満たすもの	
possible：1+2を満たすもの	

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準（続き）

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的にIgG4関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。	
④IgG4関連涙腺・唾液腺病変（Mikulicz病）診断基準（日本シェーグレン学会）	
A. 診断項目	
1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性（3カ月以上）、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。	
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。	
3. 涙腺・唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤（強拡大5視野でIgG4陽性/IgG陽性細胞が50%以上）を認める。	
B. 診断	
definite：	
①A1+A2を満たすもの	
②A1+A3を満たすもの	
鑑別疾患	
シェーグレン症候群，サルコイドーシス，キャッスルマン病，多発血管炎性肉芽腫症，悪性リンパ腫，癌などを除外する。	
⑤IgG4関連眼疾患診断基準（日本眼科学会・厚労省研究班）	
A. 診断項目	
1. 画像所見で涙腺腫大，三叉神経腫大，外眼筋腫大のほか，さまざまな眼組織に腫瘤，腫大，肥厚性病変がみられる。	
2. 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ，時に線維化がみられる。IgG4陽性の形質細胞がみられ，IgG4（+）/IgG（+）細胞比が40%以上，またはIgG4陽性細胞数が強拡大視野（×400）内に50個以上を満たすものとする。しばしば胚中心がみられる。	
3. 血清学的に高IgG4血症（>135 mg/dl）を認める。	
B. 診断	
definite：1+2+3を満たすもの	
probable：1+2を満たすもの	
possible：1+3を満たすもの	
鑑別疾患：Sjögren症候群，リンパ腫，サルコイドーシス，多発血管炎性肉芽腫症，甲状腺眼症，特発性眼窩炎症，細菌・真菌感染による涙腺炎や眼窩蜂巣炎を除く。	
注意：Mucosa-associated lymphoid tissue（MALT）リンパ腫はIgG4陽性細胞を多く含むことがあり，慎重な鑑別が必要である。	
⑥IgG4関連腎臓病診断基準（日本腎臓学会・厚労省研究班）	
A. 診断項目	
1. 尿所見，腎機能検査に何らかの異常を認め，血液検査にて高IgG血症，低補体血症，高IgE血症のいずれかを認める。	
2. 画像上特徴的な異常所見（びまん性腎腫大，腎実質の多発性造影不良域，単発性腎腫瘤（hypovascular），腎盂壁肥厚病変）を認める。	
3. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。	
4. 腎臓の病理組織学的に以下の2つの所見を認める。	
a. 著明なリンパ球，形質細胞の浸潤を認める。ただし，IgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG陽性細胞比40%以上，あるいは10/hpfを超える。	
b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。	
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただし，IgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG陽性細胞比40%以上，あるいは10/hpfを超える。	

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準（続き）

B. 診断（ただし鑑別疾患を鑑別する）
definite：
①1+3+4a+4bを満たすもの
②2+3+4a+4bを満たすもの
③2+3+5を満たすもの
④1+3+4a+5
probable：
①1+4a+4bを満たすもの
②2+4a+4bを満たすもの
③2+5を満たすもの
④3+4a+4b
possible：
①1+3を満たすもの
②2+3を満たすもの
③1+4aを満たすもの
④2+4aを満たすもの
鑑別疾患
1. 臨床的な鑑別疾患：多発血管炎性肉芽腫症，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，形質細胞腫など
2. 画像診断上の鑑別疾患：悪性リンパ腫，腎癌（尿路上皮癌など），腎梗塞，腎盂腎炎，多発血管炎性肉芽腫症，サルコイドーシス，癌の転移など
⑦IgG4関連呼吸器疾患診断基準（日本呼吸器学会・厚労省研究班）
A. 診断項目
1. 画像所見上，下記の所見のいずれかを含む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
2. 血清IgG4高値（135 mg/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>10 cells/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*
4. 胸郭外臓器にて，IgG4関連疾患の診断基準を満たす病変 [#] がある。 〈参考所見〉低補体血症
*自己免疫性肺炎診断基準の花筈状線維化に準ずる線維化所見
[#] 硬化性涙腺炎・唾液腺炎，自己免疫性肺炎，IgG4関連硬化性胆管炎，IgG4関連腎臓病，後腹膜線維症
B. 診断
definite：1+2+3a，1+2+3b+4を満たすもの
組織学的確定診断 [definite (histological)]：1+3-①～④すべて
probable：1+2+4，1+2+3b+参考所見を満たすもの
possible：1+2+3bを満たすもの
⑧IgG4関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎及び後腹膜線維症診断の指針（日本循環器学会・日本脈管学会，厚労省研究班）
A. 診断項目
1. CTによる画像診断において，以下のような所見を認める。

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準（続き）

a. 動脈壁（外膜側）の肥厚性病変（多くは全周性）*1, 2, 3, 4, もしくは周囲軟部濃度腫瘍
b. 腎盂から尿管壁にかけての肥厚性病変*5
c. 骨盤内後腹膜の板状軟部影（主に両側性）
2. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める.
3. 病理組織学的に、以下の①～④の組織所見のうち、
a. ①②③もしくは①②④を認める.
b. ①②のみを認める.
①著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化*6, 7, 8
②IgG4陽性形質細胞の著明な浸潤
生検検体：IgG4陽性形質細胞数>10個/hpfかつIgG4/IgG比>40%
切除検体：陽性細胞数>30個/hpf, IgG4/IgG比>40%かつ陽性細胞のびまん性分布)
③花筵状線維化（storiform fibrosis）
④閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）
4. 他臓器（涙腺・眼病変、唾液腺、脾臓、胆管、腎臓、もしくは肺）に包括診断基準、あるいは、各臓器の特異的診断基準の確診に合致する所見を認める.
B. 診断（“/”は“または”を意味する）
definite：1（a/b/c）+3aあるいは1（a/b/c）+2+4を満たすもの
probable：1（a/b/c）+3bあるいは1（a/b/c）+4あるいは3aを満たすもの
possible：1（a/b/c）+2あるいは3bを満たすもの
*1大血管では内腔の狭小化を伴わないが、中型動脈（冠動脈など）では狭窄小化を伴うことがある.
*2血管腔拡張（動脈瘤）を伴う場合と伴わない場合がある.
*3動脈硬化や血管壁の解離、感染性病変（細菌性、結核、梅毒など）、血管炎、悪性リンパ腫、固形癌、Erdheim-Chester病など他の病態による血管壁の変化で説明できる場合を除外する.
*4大動脈～総腸骨動脈～内腸骨動脈および中型動脈（冠動脈、上腸間膜動脈や脾動脈などの大動脈からの一次/二次分枝）に好発する.
*5腎盂および上部尿管に好発する.
*6動脈では外膜主体の炎症である。ただし、胸部大動脈では中膜炎が高度の場合がある.
*7組織像は、典型例では線維化は花むしろ状で閉塞性静脈炎を伴う。閉塞性静脈炎の同定はElastica van Gieson染色標本での確認が推奨される.
*8壊死、肉芽腫、好中球浸潤は通常みられない所見であり、みられる際は上記の組織所見の基準を満たしたとしても慎重な判断を要する.
⑨IgG4関連甲状腺疾患診断基準（案）（平成30年度改訂：厚労省難治性疾患克服研究事業政策班による）
A. 診断項目
1. 甲状腺腫大がある
2. 画像所見（超音波検査における甲状腺内の低エコー領域拡大）
3. 血清学的所見：高IgG4血症（ ≥ 135 mg/dl）
4. 病理組織学的所見
a. 高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
b. 強拡大視野あたり20個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤かつIgG4/IgG陽性細胞比30%以上を認める.
5. 甲状腺外病変：甲状腺以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える、あるいはIgG4/IgG陽性細胞比40%以上を認める.
B. 診断
確診：1+2+3+4a+b
準確診：（1+2+3+5）
疑診：（1+2+3）

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準（続き）

付記：腫瘍性疾患を除外する。リーデル甲状腺炎では、画像所見にて甲状腺被膜外への浸潤、後腹膜線維症などの腺外病変を伴うことがある。

⑩IgG4関連視床下部下垂体炎診断基準（案）（平成30年度改訂：厚労省難治性疾患克服研究事業政策班による）

A. 診断項目

1. 主症候

- a. 下垂体腫瘍性病変による局所症候または下垂体機能低下症による症候
- b. 中枢性尿崩症による症候

2. 検査・病理所見

- a. 血中下垂体前葉ホルモンの1つ以上の基礎値および標的ホルモン値の低下を認める。
- b. 下垂体前葉ホルモン分泌刺激試験における反応性の低下を認める。
- c. 中枢性尿崩症に合致する検査所見を認める（注1）。
- d. 画像検査で下垂体の対称性腫大または下垂体茎の肥厚を認める。
- e. 血清IgG4濃度の増加を認める（注2）。
- f. 下垂体生検組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める（注3）。
- g. 他臓器病変組織においてIgG4陽性形質細胞浸潤を認める（注4）。

B. 診断

確定：1のいずれかと2のa, b, d, fまたは2のc, d, fを満たすもの。

準確定：1のいずれかと2のa, b, d, gまたは2のc, d, fを満たすもの。

疑診：1のいずれかと2のa, b, d, eまたは2のc, d, eを満たすもの。

C. 参考所見

- 1. 中高年の男性に多い。
 - 2. ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変（注4）が出現することがあるので注意が必要である。
- （注1）続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。
- （注2）135 mg/dl以上。ステロイド投与により低下することがあり投与前に測定することが望ましい。血清IgE濃度が増加することがある。
- （注3）IgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える、またはIgG4/IgG陽性細胞比40%以上。
- （注4）後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

D. 附記

下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症などで二次性にIgG4陽性細胞浸潤が軽度認められることがあるため慎重に鑑別する必要がある。

⑪IgG4関連肥厚性硬膜炎診断基準（案）（平成30年度改訂：厚労省難治性疾患克服研究事業政策班による）

A. 診断項目

1. 症状

- a. 難治性慢性頭痛, b. 視力障害, c. 眼瞼下垂, d. 眼球運動障害, e. 顔面筋力低下, f. 聴力低下, g. 嚥下障害, h. 構音障害, i. 呼吸障害, j. 咀嚼障害, k. 四肢・体幹筋力低下, l. 協調運動障害, m. 感覚障害

2. 検査所見

- a. 血液所見高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。

b. 画像所見

- ①MRIもしくはCT検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること。
- ②MRIもしくはCT検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること。

c. 病理所見

- ①組織所見：硬膜の線維性肥厚、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。
- ②IgG4陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG陽性細胞比40%以上、かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。

表 IgG4関連疾患の包括診断基準と臓器診断基準（続き）

③硬膜外の臓器の病理学組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただしIgG4/IgG陽性細胞比40%以上、又はIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超える。	
B. 診断	
definite：1のうち1項目以上+2のうち2項目（b. 画像所見とc. 病理所見）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの	
probable：	
①1のうち1項目以上+2のうち2項目（a. 血液所見とb. 画像所見）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの	
②1のうち1項目以上+2のうち1項目（b. 画像所見）+3を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの	
C. 鑑別診断	
自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO症候群、クドウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など）、腫瘍性疾患（髄膜腫や悪性リンパ腫など）、感染症（細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など）、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症	
D. 参考事項	
1) 肥厚硬膜は限局・腫瘤形成する例がある。	
2) 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある。	
3) 2. 検査所見のうち、b. 画像所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい。	
4) 2. 検査所見のうち、c. 病理所見では①と②が必要である。	
5) 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい。	

が特徴的で、水腎症や腫瘤を形成することもある。動脈周囲炎は、大動脈や比較的大きな分枝に病変を生じ、画像上、動脈壁の肥厚として認識される。生検困難例も多く、その場合には、悪性疾患や感染症等による二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。IgG4関連動脈周囲炎/後腹膜線維症診断基準（日本循環器学会・日本脈管学会）により診断できる⁹⁾（表-⑧）。

8) IgG4関連甲状腺疾患

以前はRiedel甲状腺炎と呼ばれた慢性甲状腺炎と同義であり、切除された橋本病の約40%が本疾患であったとの報告もある。厚労省研究班より、IgG4関連甲状腺疾患の診断基準案が提案されている（表-⑨）。

9) IgG4関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎ならびに脳内炎

症性偽腫瘍等が知られている。視床下部下垂体炎（表-⑩）と肥厚性硬膜炎（表-⑪）の診断基準案が厚労省研究班より提案されている。

3. 診断におけるピットフォール

前述のように、本疾患は、高IgG4血症や臨床・病理組織所見等より各種診断基準を用いることにより総合的な診断が可能であるが、確実な診断のために注意すべきピットフォールも存在する。病理組織診断については、最も重要と位置付けられるものの、臓器により浸潤するIgG4陽性細胞数に程度の違いのある点も指摘されている。また、類似の臨床所見や画像所見、高IgG4血症を伴う悪性腫瘍（癌及び悪性リンパ腫等）や類似疾患（Sjögren症候群、PSCならびにCastleman病等）を鑑別することが必要である。

1) 臨床的病理診断

(1) 臓器と生検サンプル量

甲状腺、涙腺ならびに唾液腺等の表在臓器や肝、腎等生検が比較的容易で、病理組織診断が可能なサンプル量を採取できる実質臓器では、包括的診断基準で診断可能であるが、中枢神経、縦隔・腹腔内リンパ節、管腔臓器（胆管、尿管、血管ならびに気管支等）ならびに後腹膜腔臓器（膵及び後腹膜線維症）等では、生検が比較的困難か、生検できても病理組織診断が可能な組織サンプル量が十分採取できず、悪性腫瘍否定に留まる場合が多い。

(2) 臓器により異なる病理診断基準

第1回IgG4-RD国際シンポジウムでは、病理組織診断の国際コンセンサスが得られたが、臓器により診断に必要な浸潤IgG4陽性細胞数が異なる。例えば、生検組織を用いて肝・胆・膵病変を診断するには、強視野で10個以上の細胞数が必要とされるが、皮膚病変では200個以上、涙腺炎・唾液腺炎では100個以上が必要とされている。

(3) 鑑別診断

①悪性疾患

除外すべき疾患として、各臓器の悪性腫瘍（癌及び悪性リンパ腫等）では、病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。IgG4血症やIgG4陽性細胞の浸潤はIgG4-RDの特徴ではあるが、特異的所見ではないことに留意すべきであり、膵癌や胆管癌では約10%の症例で高IgG4血症を伴うと共に、癌周辺の病変（AIPの閉塞性膵炎等）では、著しいIgG4陽性細胞が浸潤し、時に病理組織学的診断基準を満たすことがあり、EUS-FNA（endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration）のみの病理組織所見で臨床診断をすることには注意を要する。

②類似良性病変

Sjögren症候群、PSC、MCD、特発性後腹膜線維症、Wegener肉芽腫、サルコイドーシスなら

びにChurg-Strauss症候群等は、臨床所見や画像所見が類似しており、それぞれの診断法や診断基準に基づいて診断がなされることが重要である。特にhyper IL（interleukin）-6 syndromeであるMCDは、高IgG4血症や組織中IgG4陽性細胞増多を認めることが特徴であり、病理組織学的に区別ができないことがある。しかしながら、MCDではIgG4-RDと異なり、ステロイド治療が無効で抗IL-6抗体で治療されることや予後が異なることより、現状では、IgG4-RDの診断基準を満たしていても、IgG4-RDには含まれない。一方、PSCでも、約10%において高IgG4血症を伴うことがあり、IgG4関連硬化性胆管炎との鑑別に注意を要する。

③癌や類似疾患との重複

稀に、AIPやIgG4関連硬化性胆管炎への膵癌や胆管癌の合併例の報告（1～2%）や1型AIPに2型AIP所見を合併する症例報告がある。

4. 治療と予後

ステロイドが有効であるが、包括的治療法は確立されていない。現状では、AIPのガイドラインに準じて、prednisolone 0.5～0.6 mg/kg/日の初期使用量が推奨される（図2）。AIP、IgG4関連硬化性胆管炎の多くの症例では、ステロイド治療が有用である。閉塞性黄疸や糖尿病の合併する場合には、胆道ドレナージによる減黄や血糖コントロールを行った後にステロイドによる寛解導入と我が国から提唱されたステロイド維持療法に関して国際コンセンサス（図3）が得られた¹⁰⁾。

再燃・各臓器機能等は、いずれの病変においても詳細は不明であり、また、悪性腫瘍の合併頻度が高いという報告が散見され、長期の予後（転帰）に関しては、今後の検討課題である。

図2 自己免疫性膵炎の治療コンセンサス
IgG: immunoglobulin G

図3 自己免疫性膵炎の治療に関する国際コンセンサス (文献10)
ICDC: International Consensus Diagnostic Criteria, OOLs: other organ involvements, SC: sclerosing cholangitis, Tx: therapy, ST: steroid therapy

おわりに

全身疾患としてのIgG4-RDの概念，診断ならびに治療について，最近の知見を中心に述べた。

謝辞 本研究の一部は，文部科学省による科学研究費助成基盤研究（c）（課題番号：20590810，24591020，12008507），私学補助金助成，AMED（Japan Agency for Medical Research and Development）ならびに厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究助成により行われた。

著者のCOI（conflicts of interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班，新規疾患，IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患（IgG4+MOLPS）の確立のための研究班：IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日内会誌 101：795-804, 2012.
- 2) Umehara H, et al : A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details. Mod Rheumatol 22 : 1-14, 2012.
- 3) Stone JH, et al : Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 64 : 3061-3067, 2012.
- 4) 日本臓器学会・厚生労働省難治性臓器疾患に関する調査研究班：自己免疫性膵炎臨床診断基準2018. 膵臓 33 : 902-913, 2018.
- 5) 厚生労働省IgG4関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班，他：IgG4関連硬化性胆管炎臨床診断基準2012. 胆道 26 : 59-63, 2012.
- 6) 山本元久，他：教育講演 日常診療におけるIgG4関連疾患：IgG4関連疾患：SMARTデータベースから日常診療へ. 口咽科 28 : 7-14, 2015.
- 7) 日本臓器学会IgG4関連腎臓病ワーキンググループ：IgG4関連腎臓病診療指針. 日腎会誌 53 : 1062-1073, 2011.
- 8) 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. 日呼吸誌 4 : 129-132, 2015.
- 9) 水島伊知郎，他：IgG4関連動脈周囲炎/後腹膜線維症の臨床像の解析と本疾患に対する特異的診断基準. J Jpn Coll Angiol 58 : 117-129, 2018.
- 10) Okazaki K, et al : International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. Pancreatology 17 : 1-6, 2017.