

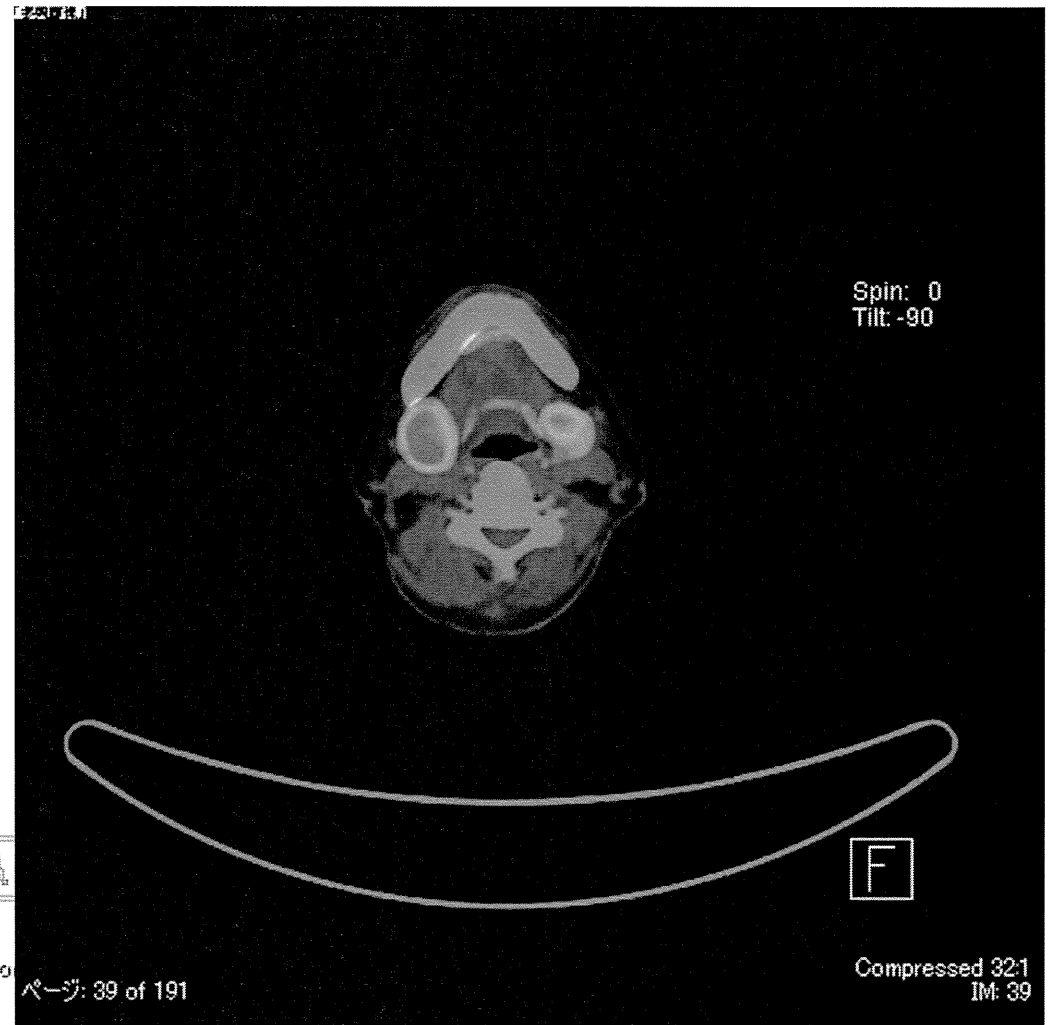
FDG-PET/CT

「全身像」



- 171 -

ページ: 1 of 25



Co

ページ: 39 of 191

Spin: 0
Tilt: -90

F

Compressed 32:1
IM: 39

施設名 金沢医科大学 担当医 中島

年齢：69歳、性別：女

病歴：2008年12月に右顎下腺腫脹を自覚しA病院を受診。乾燥症状もあり、シェーグレン症候群と診断された(抗SS-A、抗SS-B抗体陰性)。2009年4月下肢に紫斑が出現しB病院を受診。関節症状はなかったが、RF、抗ガラクトース欠損IgG抗体高値であり、関節リウマチと言われた。2010年2月より両側顎下腺腫脹が出現し、悪性リンパ腫が疑われ当科紹介となった。

身体所見：貧血・黄疸なし、リンパ節腫大なし

両側顎下腺腫大あり、左右ともに3cm大、弾性硬、圧痛なし

浮腫なし、関節腫脹・変形なし、神経学的所見異常なし

データ：

Hb 13.5 g/dl, WBC 5470 / μ l,(Eos 2.2 %), PLT 289,000 / μ l

CRP 0.1 以下 mg/dl, BUN 13 mg/dl, Cr 0.62 mg/dl,

T-bil 1.2 mg/dl (D-bil _____ mg/dl), TP 7.5 g/dl, Alb 4.3 g/dl

LDH 159 U/l, AST 15 U/l, ALT 11 U/l, ALP 199 U/l, γ GTP 14 U/l

Amylase 101 U/l, Lipase _____ IU/l

IgG 1950 mg/dl, IgA 149 mg/dl, IgM 60 mg/dl, IgE 151 U/ml,

IgG1 1090 mg/dl, IgG2 527 mg/dl, IgG3 49.7 mg/dl, IgG4 362 mg/dl,

C3 90 mg/dl, C4 14 mg/dl, CH50 38.6 U/ml

IL6 1.8 pg/ μ l, sIL2R 1080 U/ml

RF 148, ANA 80 倍 (Homogenous pattern)

その他 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 119AU/mL (基準値 6.0 未満)

画像所見：FDG-PET/CT：両側顎下腺に集積あり (SUV 右 8.6 左 6.4)

臨床診断：# 1：IgG4 関連疾患 # 2：RF、抗ガラクトース欠損 IgG 高値

問題点／特徴：

血清、組織学的に IgG4 関連疾患の診断基準は満たすものの、顎下腺組織において腺房細胞内や導管内にリンパ球の浸潤があり、リンパ上皮性病変を呈している。病理組織学的に典型例ではなく、本症例を IgG4 関連疾患とすべきかどうかにつき、御検討下さい。

【病理中央診断会の議事録】

症例1（筑波大）77歳、男性：涙腺、耳下腺、顎下腺、膵、腎、縦隔などのリンパ節などの病変。病理組織上 HE 弱拡大像では瀰胞は分かりづらいが、よくみると瀰胞が存在し、瀰胞間に多数の形質細胞があり、40%以上が IgG4 陽性細胞。ALPIB (Atypical lymphoplasmacytic immunoblastic proliferation) -type の IgG4 関連疾患で、かつては T 細胞性リンパ腫（特に AITL）と診断された可能性がある。そのような診断がついていてステロイド治療だけで劇的に改善してしまったような例は、IgG4 の可能性がある。臨床的には、口腔内潰瘍、WBC 減少、抗 DNA 抗体陽性、抗核抗体陽性で、SLE の診断基準も満たしていたが、ステロイド治療により全ての所見は軽快したため、SLE ではなく IgG4 関連疾患で全てを説明した方が良さそう。

症例2（諫早総合病院）68歳、女性：顎下腺生検での IgG4 陽性細胞 40%程度で、診断は問題無し。一部に PTGC (Progressive transformation of germinal center) 様の部分があると指摘あり。リンパ節の PTGC はかなり（半分以上？）IgG4 であった可能性があるが、リンパ節外臓器のものでは稀。ただし、本例のような Kuttner の例では、PTGC 様の IgG4 病変がありうる。PET では顎下腺の他、膵体部、大腸にも集積あり、大腸病変につき検討すべきとの意見があった。

症例3（長岡赤十字）65歳、男性：後腹膜線維症、尿管腫瘍、水腎症、顎下腺腫瘍あり。CT で腹膜播種も疑われた。IgG4 関連疾患としては、臨床的／病理組織学的（IgG4 は 70%程度陽性）に典型例であるが、CT の腹膜播種様の小結節影は特異な像か。ステロイド治療で著明に改善（腹膜病変も）。このような例で、1箇所組織より IgG4 関連疾患と診断がついた場合、その他の部位の検索／生検をどこまで行うかと、議論あり。自己免疫性膵炎の 1%程度に膵臓がんの合併もあり、怪しければ出来る限りの検索を行うべき。

症例4（札幌医大）59歳、男性：顎下腺炎（Kuttner）、間質性腎炎、後腹膜線維症、IgG4 陽性細胞は 6割程度。後腹膜線維症はどこの臓器／構造物を標的とした病変か？という疑問に、明快な答えはないが、漿膜炎の可能性？ 画像上

は大動脈より同心円状に広がるパターンで、典型的な所見との事。

症例 5 (金沢医大) 69 歳、女性: 顎下線炎。病変分布や血清所見は典型的な IgG4。導管内にリンパ球浸潤している像 (LEL: リンパ上皮性病変) と考えられ、従来 IgG4 で LEL は稀と報告してきたが、この例は非典型的では? と呈示したところ、この程度のリンパ球浸潤では LEL というほどではないとの事。導管に浸潤しているリンパ球が、B 細胞か、T 細胞かが大事で、追加の検討を勧められた。シェーグレン症候群では LEL が MALT リンパ腫の発生母地と考えられているが、IgG4 では? 眼窩部領域の MALT リンパ腫の 12%程度に、IgG4 から進展したと考えられる所見ありとの事。

以上、御呈示いただいた 5 症例とも、病理組織学的には IgG4 関連疾患で矛盾しないというものでした。

典型例の診断は容易ですが、他の疾患を合併したり非典型的な所見が目立つ場合には、より慎重な診断が必要なようです。

2010年11月11日

IgG4 統一診断基準確立WG各位

岡崎班・梅原班

IgG4 統一診断基準確立 WG 委員会合同班会議のご案内

前略 平素は大変お世話になります。下記の要項で合同班会議を開催致しますので、ご多忙中とは存じますが、万障お繰り合わせの上、ご参加賜りますようお願い申し上げます。草々

記

日時：平成22年11月21日（日） 午後1時～4時

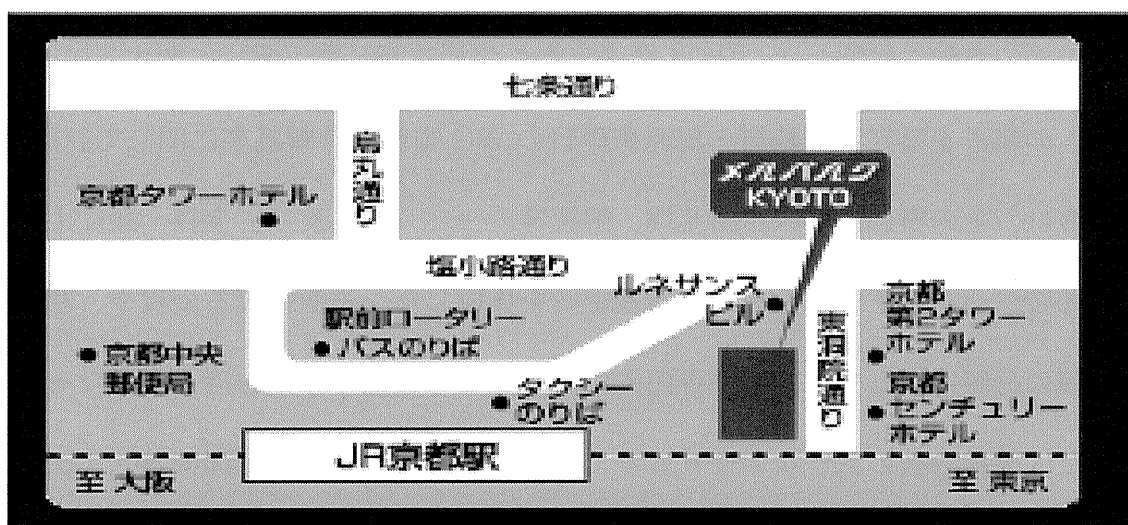
（受付：12時から）

場所：メルパルク京都5階 会議室

（各線京都烏丸中央口より徒歩2分）

（京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13 / Tel. 075-352-7444）

尚、昼食は各自でお済ませのうえ御参加くださいますようお願い申し上げます。



「IgG4 統一診断基準確立 WG 委員会合同会議」議事録

日時：2010年11月21日（日）午後1時～4時

場所：メルパルク京都

議題：IgG4 統一診断基準確立

出席者：岡崎班：岡崎和一（関西医大）、川茂幸（信州大学）、神澤輝実（都立駒込病院）

下瀬川徹（東北大学）、菅野敦（東北大学）、中村誠司（九州大学）

伊藤鉄英（九州大学）

梅原班：梅原久範（金沢医大）、正木康史（金沢医大）、黒瀬望（金沢医大）

川野充弘（金沢大学）、佐伯敬子（長岡赤十字病院）松井祥子（富山大学）

吉野正（岡山大学）、佐藤康晴*（岡山大学）、小島勝（獨協医大）

山本元久（札幌医大）、浜野英明*（信州大学）*オブザーバー

議事録：初めに、正木康史先生より「「全身性のIgG4関連疾患の共通診断基準作成のための検討」の発表がなされた。

その後、事前に実施した「IgG4関連疾患の包括診断基準（案）に関するアンケート」の集計を基に、岡崎班・梅原班両班のWG委員が診断基準に関して討議した。内容は、その概念、臨床診断基準、解説等の一文一句に及び、全員一致により議場で即時、逐一修正・加筆をし診断基準案を作成した。細微に渡る表現や、呼吸器、腎臓の分野に関しては、その専門医による更なる議論と原案を待つ事となった。

また、委員会後のメールのやりとりにより、診断基準案を更に洗練させ、次回の班会議において承認を得ることとした。

参照：「IgG4関連疾患包括診断基準（岡崎班・梅原班合同案 Ver. 4 2011/1/18

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野
「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」

IgG4 フォースミーティング

日時：平成23年2月12日（土曜日）午後1時半より
場所：ホテル金沢（JR金沢駅東口）

研究代表者： 金沢医科大学血液免疫内科学 梅原久範

分担研究員： 京都大学医学研究科内科学臨床免疫 三森経世
筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科 住田孝之
慶応義塾大学眼科学 坪田一男
岡山大学病態制御学腫瘍制御学 吉野 正
関西医科大学内科学第三講座 岡崎和一
信州大学健康安全センター 川 茂幸
産業医科大学第一内科 田中良哉
金沢医科大学分子腫瘍学研究部門 竹上 勉
金沢医科大学先進医療研究部門 友杉直久
金沢医科大学血液免疫内科学 正木康史

研究協力者：

北川和子	(金沢医科大学)	佐藤康晴	(岡山大学)
横山 仁	(金沢医科大学)	瀬戸加大	(愛知がんセンター)
久保恵嗣	(信州大学)	塚本憲史	(群馬大学)
利波久雄	(金沢医科大学)	松本守生	(西群馬病院)
川野充弘	(金沢大学)	松本洋典	(京都府立医科大学)
全 陽	(金沢大学)	坂井 晃	(広島大学)
高橋裕樹	(札幌医科大学)	尾山徳秀	(新潟大学)
山本元久	(札幌医科大学)	今村好章	(福井大学)
松井祥子	(富山大学)	高比良雅之	(金沢大学)
佐伯敬子	(長岡赤十字病院)	井上 大	(富山県立中央病院)
中村栄男	(名古屋大学)	藤川敬太	(諫早総合病院)
西山 進	(倉敷成人病センター)	村山佳予子	(群馬県がんセンター)
折口智樹	(長崎大学)	薬師神芳洋	(愛媛大学)
安積 淳	(神戸大学)	菅井 進	(久藤総合病院)
黒瀬 望	(金沢医科大学)	早稲田優子	(金沢大学)
小島 勝	(獨協医科大学)	源誠二郎	(大阪医療センター)
石垣靖人	(金沢医科大学)	川端大介	(京都大学)
神澤輝実	(東京都立駒込病院)	小川葉子	(慶應義塾大学)
浜野英明	(信州大学)	山本 洋	(信州大学)
鈴木律朗	(名古屋大学)	三木美由貴	(金沢医科大学)
廣川満良	(隈病院)	岩男 悠	(金沢医科大学)
伊藤邦彦	(静岡県立大学)	中島章夫	(金沢医科大学)
坪井洋人	(筑波大学)	中村拓路	(金沢医科大学)

平成22年度第4回総会出席者名簿

平成23年2月12日(土)
参加者73名(敬略略)

区 分	氏 名	所 属 等
研究代表者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学
研究分担者	三森 経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所分子腫瘍学研究部門
	友杉 直久	金沢医科大学先進医療研究部門
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学
研究協力者	北川 和子	金沢医科大学大学院医科学研究科眼科学
	中村 栄男	名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学
	久保 恵嗣	信州大学医学部呼吸器内科
	折口 智樹	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 リハビリテーション科学講座
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
	山本 元久	札幌医科大学医学部第一内科
	松井 祥子	富山大学保健管理センター
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科
	安積 淳	神戸海星病院眼科
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学
	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学
	塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター
	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科
	坂井 晃	広島大学病院血液内科
	高比良 雅之	金沢大学附属病院眼科(眼腫瘍、眼窩疾患)
	井上 大	富山県立中央病院放射線科
	藤川 敬太	健康保険諫早総合病院リウマチ膠原病内科
	村山佳予子	群馬県立がんセンター 血液腫瘍科
	菅井 進	久藤総合病院
	源 誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科
	川端 大介	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
	小川 葉子	慶應義塾大学医学部眼科学教室
	早稲田優子	金沢大学附属病院呼吸器内科
	伊藤 直子	金沢大学大学院臓器機能制御学(第二内科)
	八木 邦公	金沢大学大学院臓器機能制御学(第二内科)
	坪井 洋人	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学
	山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座

参加者 代理出席者 (同伴者)	平田 信太郎	産業医科大学第一内科学	
	宮下 賜一郎	(独)長崎医療センター総合診療科・リウマチ科	
	山田 和徳	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	
	中山 理祐子	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	
	岩科 雅範	国立病院機構西群馬病院 研究検査科 病理	
	水島 伊知郎	石川県立中央病院 腎臓内科・リウマチ科	
	高田 尊信	金沢医科大学総合医学研究所	
	宮永 朋実	群馬大学大学院医学系研究科病理診断学	
	村上 純	富山大学大3内科	
	田中 伴典	富山大学病院病理部	
	石澤 伸	富山大学病院病理部	
	濱岡 祥子	金沢大学眼科	
	横濱 章彦	群馬大学医学部附属病院血液内科	
	三井 健揮	群馬大学医学部附属病院血液内科	
	藤田 航	金沢医科大学 研修医	
	渡辺 知志	金沢大学 呼吸器内科	
	立花 修	金沢医科大学 脳神経外科	
	高戸 葉月	金沢大学 呼吸器内科	
	酒井 珠美	金沢大学 呼吸器内科	
	原 怜史	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	
	野島 孝之	金沢医科大学 臨床病理学	
	岩城 憲子	金沢大学 血液内科	
	出口 喜三郎	金沢医科大学総合医学研究所	
		福島 俊洋	金沢医科大学 血液免疫内科学
		藤田 義正	金沢医科大学 血液免疫内科学
		澤木 俊興	金沢医科大学 血液免疫内科学
三木美由貴		金沢医科大学 血液免疫内科学	
中島 章夫		金沢医科大学 血液免疫内科学	
岩男 悠		金沢医科大学 血液免疫内科学	
中村 拓路		金沢医科大学 血液免疫内科学	
河南 崇典		金沢医科大学 血液免疫内科学	
藤本 恵子		金沢医科大学 血液免疫内科学	
山口 利香		金沢医科大学 血液免疫内科学	
南野 理恵		金沢医科大学 血液免疫内科学	
二口 芽美		金沢医科大学 血液免疫内科学	
良永 幸恵		金沢医科大学 血液免疫内科学	

IgG4 フォースミーティング班会議

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野
「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」

2011年2月12日 ホテル金沢

1. あいさつ

2. 研究組織について

- ・ 班員紹介 (新たに参加された分担協力研究者)

IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ

信州大学医学部呼吸器内科

久保恵嗣教授 山本 洋先生

IgG4 関連糖尿病解析

金沢大学大学院 医薬保健研究域 医学系

循環医科学専攻 臓器機能制御学 (第二内科)

血管代謝・再生研究室 (糖尿病研究室)

八木邦公先生 伊藤直子先生

3. IgG4 研究班これまでの経緯の説明 (正木 Dr.)

- ・ 参加登録施設、登録患者数など

3-1. IgG4 前方視診断研究の説明：鑑別診断、病因研究について、

3-2. IgG4 前方視治療研究の説明：ステロイドの使用量と期間等について

4. IgG4 関連疾患包括診断基準について

4-1. 診断基準作成ワーキンググループによる検討

4-2. 包括診断基準の説明と承認

5. 新たな提案

- ・ IgG4 リサーチミーティング

病因解析研究成果 (DNA アレイ、プロテオミクス、SNP 解析) の梅原班岡崎班合同カンファ

6. その他

6-1. 外国に対する対応

The First International Conference On IgG4-Related Systemic Disease (IgG4-RSD)
(Massachusetts General Hospital, John H. Stone, Associate Professor of Medicine)
October, 2011

6-2. 今後の予定と研究班の将来

7. 報告書の提出のお願い

- ・ 2月18日 (金) 分担者・協力者研究報告書一式提出期限 (厳守)
- ・ 2月25日 (金) 分担者収支決算報告書一式提出期限 (厳守)

「IgG4 関連疾患診断基準」アンケート集計

H23 年 1 月 7 日

WG 委員（梅原、岡崎、吉野、中村、小島、正木、川野、佐伯、松井、山本、川、神澤、下瀬川、島津、中村、伊藤、能登原、浜野の 18 名）のうち集計 16 名

質問 1：【解説】II) 概念の項目の並びを報告が早くよりあり、かつ症例数の多い、膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、…の順で統一する。

- a. 同意する (16)
 - b. 同意しない (0)
- (結論) 全員一致です。

質問 2：【解説】II) 概念の項目に胆管病変の解説を追記する。

- a. 同意する (15)
- b. 同意しない (1)

*そこまで細かく記載する必要はないかと思います。(吉野)

(結論) 胆管病変の解説を追記する。

吉野先生、診断基準は The simple is the best で出来上がりました。解説は、それ自体が論文になるほど詳細に記載されています。胆管病変も重要な臓器病変ですので、追加するのが良いと判断します。

質問 3：【解説】V) ステロイドの項目に、適正使用量を盛り込む。例えば松井先生の提案のように、「初期使用量は自己免疫性膵炎のガイドラインに準じて 0.5~0.6mg/kg/day が推奨される」など

- a. 同意する (15)
- b. 同意しない (1)

*診断基準は、十分に議論したものに限るべきで、討議が終了してからメールで名称を変えたり、追加したりすべきではないと、個人的には思います。(神澤)

(結論) 適正使用量を盛り込む。

神澤先生、多くの先生が同意されているように、診断基準の指針を示し、その延長として最も適正であろうと我々が判断する治療指針を盛り込む事は、臨床的にも重要でかつ必要なことと思います。その表現に注意して盛り込むことが、よりかちのある診断基準の提案になると思われます。

質問 4：診断基準名称について

- a. IgG4 関連疾患臨床診断基準 (1)
- b. IgG4 関連疾患包括診断基準 (15)

*診断基準は、十分に議論したものに限るべきで、討議が終了してからメールで名称を変えたり、追加したりすべきではないと、個人的には思います。(神澤)

(結論) IgG4 関連疾患包括診断基準 とする。

神澤先生、京都の WG では、実に熱心な高度の議論が行われ、その場の全員の了解を得る形で診断基準が作成されました。まさにオールジャパンの結果だと思っています。しかし、それで終了した訳では無いと思います。その場で議論しきれなかった事柄、より良い改善のためにこのような形で、再度、全員の意見をお聞きしています。この診断基準の意味をより明確に表すために、各臓器各領域の診断基準に、その価値と意義を持たせるために、呼称の変更を行いたいと思います。

【概念】

IgG4 関連疾患とは、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諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【臨床診断基準】

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。
 - ①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。
 - ②IgG4 陽性形質細胞浸潤： IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、あるいは 10/HPF を超える。

上記のうち、1)+2)+3) を満たすものを確定診断群 (definite) 、1)+3) を満たすものを準確診群 (probable) 、1)+2) のみを満たすものを疑診群 (possible) とする。

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、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、二次性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など）と鑑別することが重要である。

【解説】

- I) 本診断基準は、一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも、臨床的に IgG4 関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり、各臓器病変に関しては、より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましい。

II) 概念：

多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。IgG4 関連疾患を疑う病態には以下のようなものがある。多くの症例では複数臓器に病変が及び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 自己免疫性膵炎 (1 型)

IgG4 関連硬化性膵炎 (sclerosing pancreatitis/lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis:LPSP) と同義で、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 (厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年) により診断できる。

② IgG4 関連硬化性胆管炎

肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の特徴的な狭窄を伴う硬化性変化を示す。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、胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

③ IgG4 関連涙腺・唾液腺病変

IgG4 関連 Mikulicz 病を含み、対称性（時に片側性）の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準（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。

④ IgG4 関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。

⑤ IgG4 関連呼吸器病変

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺泡隔壁などの間質およ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、肺野の腫瘍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、感染症との鑑別が重要である。

⑥ IgG4 関連腎病変

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、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（膜性腎症など）を伴う場合もある。

⑦ 炎症性偽腫瘍

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とする腫瘍性病変で、線維化を伴う場合もある。脳、眼窩内、肺、乳腺、肝、膵、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。

⑧ IgG4 関連後腹膜線維症

腹部大動脈外膜や尿管の周囲軟部組織の肥厚が特徴的で水腎症や腫瘤を形成することもある。生検困難例も多く、その場合には悪性疾患や感染症などによる二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

III) 血液所見

- ① ポリクローナルな血清γグロブリンの上昇、血清 IgG、IgE の上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。
- ② 血清 IgG4 高値は、他疾患（アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性 Castleman 病など）にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。
- ③ 血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認める。ただし、カットオフ値の 2 倍以上では膵癌の可能性が低いとの報告がある。
- ④ 単一臓器病変では血清 IgG4 が 135mg/dl 未満でも IgG4/IgG 比が診断の参考になることがある。
- ⑤ 今のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。

IV) 病理組織所見

- ① 臓器によっては、花筵様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻き様線維化 (swirling fibrosis) , 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が特徴的な病理像であり、この疾患を診断する上で重要な所見である。
- ② IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。
- ③ 膵癌などの周辺にも反応性に IgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化を認めることがある。

V) ステロイド

- ① 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り、安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである。
- ② 診断はできる限り病理組織を採取する努力をすべきである。ただし、膵、後腹膜、脳下垂体病変など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、本疾患の可能性もある。
- ③ 初期使用量は自己免疫性膵炎のガイドラインに準じて prednisolone 0.5～0.6mg/kg/day が推奨される。初回治療でのステロイド無効例は診断を見直すべきである。

VI) 除外あるいは鑑別すべき疾患

- ① 各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) 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。
- ② 類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など) の診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断する。
- ③ 多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない。

IgG4関連疾患の包括診断基準（案）に関するアンケート 集計（岡崎班+梅原班）

Q1： 基準案では、1）臨床症状（腫瘍）と2）血清IgG4>135mgを臨床診断群、1）と3）病理組織を病理診断群としてIgG4関連疾患を規定しています。
2）血清IgG4>135mgまたは3）病理組織を病理診断群でいいのか、両者が必須とした方がいいのか？

- 3 / 33 a. いずれか一方でよい。
20 / 33 b. 両者が必須である。
7 / 33 c. WG判断に任せる。
3 / 33 - . 記入なし

* 意見があれば記入して下さい。

腫大や腫瘍または肥厚がないところの組織を採取するすこが有るのでしょうか？
2)+3) ①②、もしくは3) ①②③④) に関してはどういった症例があてはまるかご教授いただければ幸いです。

臓器ごとに事情が異なるので、完璧なものは作りようがない。
感度をとるか特異度をとるかという問題になる。
どう作っても欠点ができるので、多数決に従うしかないと思っています。

質問の意味を理解することができませんでした。申し訳ありません。

病理組織診断では、能登原先生のようなAIPの診断に経験豊富な病理医だけでなく、一般の病理医も診断いたします。血清IgG4値 134未満のIgG4陰性例を病理だけで診断する（特にFNA生検）と多数の誤診が生じる可能性が高いと思います。私個人的な意見では、IgG4関連疾患を病理がなくCT、MRI画像と血清IgG4値から臨床的に確定診断を下すのに異論はありませんが、画像がIgG4関連疾患に合致せず、IgG4も陰性の症例を病理だけからIgG4関連疾患と診断することに異議があります。先日もIgG4陰性の典型的なアルコール性慢性肝炎症例を際切除し、病理でIgG4が染まったことを根拠にAIPと誤診されて送られてきた症例を経験しました。IgG4免疫染色一つをとってもまだ染色プロトコルや使用する抗体（メーカーや希釈濃度など）についても統一されておらず、各施設の病理部がばらばらに行っている現状ではIgG4免疫染色を信頼するのはかなり危険があると思います。つまり病理が(3) ①②の二項目陽性だけであればIgG4 135以上は必須項目と思います。

1) + 3) ①②、3) ①②③④) はいいと思いますが、2) + 3) ①②) はIgG4関連疾患に含めるべきではない疾患が入る危険性があり、含めない方がいいと思います。

質問の主旨が良く理解できないのですが、病理組織のみでIgG4関連疾患と診断することに非常に危惧を感じています。最近、Arthritis Care & Research Vol. 62, 2010, pp 1312-1318, Riedel's Thyroiditis and Multifocal Fibrosclerosis Are Part of the IgG4-Related Systemic Disease Spectrum が発表されましたが、組織のデータベースから疾患概念を提唱しています。本来は患者さんがいて、臨床像をまとめて、疾患概念が提唱されるべきと思われます。自己免疫性膵炎では甲状腺病変を認めますが、Riedel's thyroiditisと思われる症例は実際には経験していません。このように病理のデータベースから、疾患概念が提唱されていくと、あとで臨床像が付け加えられたとしても、疾患概念がどんどん曖昧になっていくように思います。疾患認識の基本は患者さんの診療から始まるべきだと思います。

とりあえず基準を作ってみて、検証は後からすれば良いと思います。

病理診断群とするからには、2) かつ3) は必須と考えます。

血清IgG4>135mgだけで診断すると、IgG4関連疾患以外の多くの疾患が含まれると思います。病理組織の3) ①②) を満たすとIgG4関連疾患である可能性が高いと思います。

片方のみの診断基準では、満たす症例が多過ぎて何の診断基準なのか分からなくなってしまうと思います。現に、病理組織と腫瘍のみだけでは診断を満たす症例だらけです。血清自体も同意見です。

非IgG4関連疾患であってもIgG4陽性細胞が増加することがしばしばあるので、組織のみでの診断は非常に危険であると考えます。

IgG4関連疾患とは言えない症例であってもIgG4陽性細胞が増加することがまれならずあるので、病理組織のみでの診断は過大になる可能性大です。

どちらか片方欠けていてもだめ。血清だけで診断するものでもないし、病理組織だけで診断するものでもない。

甘い診断基準を作成するとIgG4関連疾患以外の疾患が混入するリスクが増加すると思います。今回の診断基準作成の目的がありとあらゆるIgG4関連疾患のvariantを拾い上げるためのものではなく、あくまで日常臨床で確実に典型例を抽出するためのわかりやすい診断基準にすることを考えておられるのであれば両者を必須として特異度を上げる方がいいのではないかと考えます。

この質問の意味は、3) 病理組織のみで病理診断群としていいのか、また2) 血清IgG4>135のみでも病理診断群としていいのか？ ということでしょうか。このままだと「2」または「3」を病理診断群でいいのか？ですから、そういう質問内容になってしまいますが、2) のみで病理診断群としては当然ダメです。また伊藤鉄英先生と同意見ですが、この診断基準1) 2) 3) で1) がいない場合という想定がどうして必要なかがわかりません。診断基準の中で1) のみが病変が存在していることを表現しています。1) がいない場合に、3) の病理組織検索になる状況が想定できません。剖検で偶然病理学的所見を発見したという場合を想定しているのでしょうか。臨床では何か形態異常を認める場合に病理検索をする例が大多数であり、一部の例えば全身的な代謝異常を疑う場合以外には病変と認識しないで病理検索をする場合はないと思います。岡崎先生の回答では剖検例とIgG4関連多臓器リンパ増殖症候群（IgG4+MOLPS）にならったことですが、診断基準には剖検例を想定する必要は全くないと思います。一方IgG4+MOLPSの基準ですが、ここでは最初から血清と病理の2項目しか項目としてはあげられていません。これは言い換えれば、どこかに病変がありその部位から病理検索を当然するということが前提になっているわけです。これはいうならばIgG4関連疾患の診断基準ver. 2で1) にあたる内容がIgG4+MOLPSの基準としては項目として挙げられていないだけのことです。一方でIgG4関連疾患の診断基準ver. 2では1) だけが病変の存在診断を規定しているわけですから、この1) を除くことは考えられません。もし腫大、腫瘍、肥厚のどれにも合致しないものを想定しているのであれば、1) 臨床的に単一または複数臓器にびまん性腫大、限局性腫瘍や肥厚性病変などの病変を認める。としてはいかがでしょうか。この1) はあくまで必須であるべきです。また、この質問に直接関係ないかもしれませんが、腫瘍性病変や類似疾患の否定は付記8でしか触れられていません。診断基準の最後に明文化して加えるべきであると思います。基準の1～3のいずれを満たしても例えば腫瘍性病変に随伴する変化で、3) ①②の両方も満たしてしまうことは絶対ないですか？ 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006で最後に悪性疾患の除外を加えた背景にはそういうことがあったかと思いますが。当然のことだからあえて腫瘍性病変や類似疾患の否定について記載していないのかもかもしれませんが、最近「*」（癌、リンパ腫）に合併したIgG4関連疾患」といった報告が散見されます。報告者は、血清IgG4高値でIgG4陽性形質細胞浸潤を多数認めたことから基準に合致するからというお考えでの報告のようですが、こういう混乱した報告が繰り返されないように考慮すべきであると考えます。

今回の質問の意味がよくわかりません。浜野先生のメールと同意見です。2)のみで病理診断群はありえないように思います。1)がない場合には、どこの病理所見かは不明となります。

IgG4関連疾患を全身性疾患と捉えた際、現時点では病態的意義は不明であるものの、血清IgG4高値は本疾患の重要な所見の一つであり、診断項目としても必須と考えます。

Q2: 基準案では、病理組織所見に4項目が記載されています。臨床症状と3?1)、3-2)があれば病理診断を満たしたことになります。臨床症状が無くても、3?1)、3?2)、3?3)、3?4)があれば診断を満たしたことになります。

Q2-1) 病理所見は、

- 14 / 33 a. 1項、2項のみでよい。
- 5 / 33 b. 1項から4項が必要である。
- 10 / 33 c. WG判断に任せる。
- 4 / 33 - . 記入なし

Q2-2) 臨床症状も血清IgG4高値もなくとも、病理組織のみで診断することを可とするか?

- 11 / 33 a. 可とする。
- 18 / 33 b. 可としない。
- 4 / 33 c. WG判断に任せる。
- 0 / 33 - . 記入なし

* 意見があれば記入して下さい。

現段階では1) 3) で診断できるようにして置くべきです。I g G 4の基準値が今後ははっきりしてきて再検討すれば良いと思います。

病理所見は生検組織で1-4すべてとなると結構厳しい。一方切除検体で1-4全部そろっているならIgG4関連疾患でよいと思います。

Q1と同じ理由で、病理だけで診断するのは、誤診症例をむやみに増やすだけだと考えます。病理診断では少なくともIgG4陽性かつ(3)①から④の全部の項目を満たすものが確定例にすべきと存じます。即ち、(1)+(2)+(3)①②は確定診断群、(1)+(2)臨床確定診断群、病理診断群は(1)+(3)①②③④を満たすもの、もしくは(2)+(3)①②を病理診断群とするべきであり、(3)①②③④のみの症例は除外すべきと思います。

病理診断群として

病理所見の③④は、この疾患を診断する上で重要な所見であると思います。もちろん、storiform fibrosisや閉塞性静脈炎が出現しにくく、病理診断についてのコンセンサスが形成されていると思われる唾液腺やリンパ節では、診断的所見を注釈に加えることにより、③④なしで診断可能としてもよいと思います。しかし、この例外を広く全身諸臓器に広げることは反対です。血清学的にIgG4高値ではなくとも、組織でIgG4陽性細胞の増加が見られる(限局性にはありますが)症例は経験しています。炎症消退例が多く、たしかに病理学的にも診断は困難ですが、診断可能な症例についてはよしとする道を残しておくべきと考えます。

広く症例を集積するという観点からは病理組織のみの症例を含めてもよいと思います。ただし、それらは病理診断群として分けておく必要はあると思います。

病理学の立場で検討された結果は尊重します。血清IgG4は局所に浸潤したIgG4陽性形質細胞が産生したものと考えます。よって、組織に浸潤したIgG4陽性形質細胞数が少なければ血清IgG4値が低値を示すこともあると考えます。

臨床症状はないが病理組織ではG4という症例もあるとは思いますが、しかし、病理のみで疾患を規定するというのは少々違和感を感じます。初歩的な質問で申し訳ないのですが、症状(腫瘍)はないのになぜ病値とったのかということにならないでしょうか。WGでのディスカッションに判断を任せます。

確定診断例の中で3) 1-4を満足する例のsensitivity, specificityは如何でしょうか?これが満足できれば可と考えます。

病理のIgG4/IgGの比は40%なのでしょうか?50%なのでしょうか。正木先生の50%も40%に変更したとのことで50%から変えた経緯が知りたいです。繊維化というのでしょうか。特にIgG4だけをいうのであれば、sclerosingとつけない限りこの所見も、「若しくは」をつけても良いのではないのでしょうか。実際sclerosingがそれほど強くない症例も多くありますが如何でしょうか。

以前は自己免疫性膵炎の診断は、過去に膵癌として診断され、その病理組織の詳細な検討から、自己免疫性膵炎と診断してもいいかと思っていました。自己免疫性膵炎については、そのような症例は膵臓の専門家がその後の臨床像を詳細に検討することが可能であるので、そのように診断してもいいかと思っていました。ただ、IgG4関連疾患の診断基準を作成するとすると、以前山本先生も指摘されていましたが、血清IgG4値から、もしくは過去の病理組織のデータベースから、非常に多様な病態が診断されIgG4関連疾患と提唱されてくるように思います。前述した如く、Dr. John H StoneのグループはRiedel's thyroiditisをIgG4 related disease(彼らはIgG4-RSDと提唱していますが)と提唱しています。Riedel's thyroiditisがmultifocal idiopathic fibrosclerosisの主要な構成メンバーですから、自己免疫性膵炎でそのような甲状腺病変があるか否か、膵臓を専門としている本邦の先生方は以前から注意深く観察されていたと思います。しかし、そのような事実は本邦から報告されていません。本邦で臨床像を中心にかなり注意深く検討されていることが、病理組織の検討からこのようにあっさり提唱されていかに、非常に危惧感を覚えます。もちろんこのような病態がIgG4関連疾患として存在する可能性は否定しませんが、実際に患者さんを見て我々が認識しているIgG4関連疾患の臨床像とかなり隔たりがあり、疾患概念自身かなり概念的に感じられます。従って、新たな疾患概念の提唱には、まず臨床所見の注意深い観察が前提にあるべきではないかと考えます。今回のIgG4関連疾患の診断基準では、病理組織からのみ診断するという事は、やめた方がよいように思います。

基準案【付記】の5)に「・・・涙腺・唾液腺病変やリンパ節病変では殆ど認められない。」と記載してありますが、顎下腺では高頻度に認められますので、修正が必要と考えます。ただし、閉塞性静脈炎は、IgG4関連疾患以外でしばしば認められますので、特異性は低いと考えています。

基準案に「・・・涙腺・唾液腺病変やリンパ節病変では殆ど認められない。」と記載がありますが、顎下腺では高頻度に認められます。

甘い診断基準を作成するとIgG4関連疾患以外の疾患が混入するリスクが増加すると思います。今回の診断基準作成の目的がありとあらゆるIgG4関連疾患のvariantを拾い上げるためのものではなく、あくまで日常臨床で確実に典型例を抽出するためのわかりやすい診断基準にすることを考えておられるのであれば両者を必須として特異度を上げる方がよいのではないかと考えます。

確定診断というのはいや病理学的検索が十分実施された上でなされるべきです。通常の手検で得られるmaterialのサイズではIgG4関連疾患の確定診断は困難であると認識しております。③④の所見が認められないとされているリンパ節病変、(唾液腺病変?)では3)の①②で(病理学的な)確定診断群 definiteそれ以外の臓器(唾液腺病変?)では3)の①②③④のすべてがそろって、(病理学的な)確定診断群definite、3)の①②では(病理学的な)準確定診断群probableとしてはどうでしょうか。(唾液腺病変について、③④を加えるかどうかは病理医のご判断)これだと手術症例でないで生検されているも通常の自己免疫性膵炎も準確定診断群がほとんどで、生検がないと正確にもなりません。しかし、病理学的には③④の所見が加えられた場合はそれなりの診断所見の重み付けをはっきりさせた方がいいと思います。確定診断という名称を使用するからにはこのくらい明確にすべきです。現時点では通常の手検では正確なまでしか診断できないくらいの認識で臨床医はとらえるべきです。

これも浜野先生と同じで、臨床症状がなく、病理所見のみが陽性という状況は理解できません。

臨床症状が何もなく病理組織を採取することは少ないと思いますが、そのような患者さんがその後どうなるのかは、臨床医としては非常に興味があります。

付記5とも関連しますが、渦巻状線維化や閉塞性静脈炎は膵・胆管病変では頻度が高いものの、他の病変では頻度が低い、あるいは十分に解析されていないのが現状と考えます。したがって、渦巻状線維化や閉塞性静脈炎を診断基準に入れてしまうと、膵・胆管病変が主に、病理所見のみで診断されやすくなるというバイアスが生じるのではないのでしょうか？

Q3 : 病理組織所見の1項に、「IgG4陽性形質細胞浸潤が、10/HPFかつIgG4/IgG陽性細胞比40%以上」となっていますが、

- 16 / 33 a. このままでいい。
- 4 / 33 b. 修正が必要。
- 12 / 33 c. WG判断に任せる。
- 1 / 33 - . 記入なし

*意見があれば記入して下さい。

生検などでは病変の違い、また採取の場所によって異なるのではないのでしょうか？皆さんのご意見に従いたいと思います。

これも生検組織と切除検体で事情がかなり異なるため、難しい質問。生検だと10/hpfはやや高いが、切除検体だと低すぎる。

IgG4/IgG1の比率でも可としてはいかがでしょうか。

この件に関しては、能登原先生の御判断に従いたいと存じます。

この基準には一応のコンセンサスができていと思われ、今修正について議論する時ではないと思います。今後、いろいろな角度からの検討を加えていき、不都合が生じたらまた修正すればいいと思います。

病理学者の意見を尊重します。

HPFの具体的な解説が必要です。厳密には/ μm^2 で示すべきと考えます。同じ倍率でも機器の性能で見える範囲が異なります。

IgG4/IgG陽性細胞比も臓器によりその程度に差があるように思うが、そこまで記載すると、診断基準があやふやなものになってしまい、骨抜きになってしまう。

上記に加えて、HPFで10個というのにこだわる理由は何でしょうか？5HPFではダメなんでしょうか。そもそも、40%以上の症例は10/HPFを満たす症例が多いのではないのでしょうか？

「10/HPF」だと、小範囲にIgG4陽性細胞が浸潤していても基準を満たすことになりますので、もう少し表現を再考すべきと考えます。やはり病変部の広範囲に多数のIgG4陽性細胞が浸潤していることが重要であると思います。

臨床的データ、HEでの形態像がIgG4関連であるにも関わらず、IgG4/IgG比が30%台になり、IgG4関連疾患の確定を与えられなかったケースがあります(S010-87)。硝子化の強い後腹膜臓器でこの様な矛盾が生じており、このかわいそうケースをなんとか拾い上げたいのですが、IgG4関連の診断基準を30%台にまで、引き下げてしまうとキャッスルマン病や、その他雑多な疾患がじつてくるので、30%台にまで引き下げる事に関しては容認できないと思っています。10/HPFかつIgG4/IgG陽性細胞比40%以上の表現ですと、30%の症例が救済できないので、何とか救済処置を講じていただけたらと思っています。疑い例とか、境界病変として、フォローしていただきたいと思っています。広域にわたって10/HPFが確認される、またはIgG4/IgG陽性細胞比40%以上であるにしては？

強拡大視野で10個以上という線引きについて；健康者、IgG4関連疾患以外の疾患でどの程度までなら認めてよいのか。FocalでなくDiffuseに染色されることが重要なのであれば強拡大で10個という基準が本当によいのでしょうか。

この基準は全科の医師が理解できるものである、ということであれば、10/HPFの用語の理解に関しては、少なくとも通常の眼科医には不能です。倍率400倍で鏡検したとき、どこか1視野でIgG4陽性細胞が10個観察される、ということでしょうか？また40%以上というのは同じ視野でIgG陽性細胞との比率を意味すると解釈するのでしょうか？本文あるいは付記で説明があったほうが実際に判定するさいに迷わないように思います。primitiveな質問で申し訳ありません。40%以下が可能であるのか、ご判断はWGにおまかせします。10/HPFですが、強拡大10視野の意味でした。誤解していました。正木先生のIgG4関連ミクリッツ病診断基準に準じて、5視野では駄目でしょうか。これも実際に測定して頂いている黒瀬先生のご意見が必要かと思っています。診断価値のほうが優先されるとしますので、おまかせします。生検サイズとの関連はいかがですか？パーチャルスライドで涙腺組織をみましたが、400倍10視野は可能でした。

IgG4陽性形質細胞の絶対数の増加も必要な所見と考えます。

Q4 : 診断基準案には、9項にも及ぶ「付記」がっていますが、

- 16 / 33 a. このままでいい。
- 8 / 33 b. 修正が必要。
- 8 / 33 c. WG判断に任せる。
- 1 / 33 - . 記入なし

* 意見があれば記入して下さい。

9つと多いが現在の状況としては広くこの疾患概念を理解していただく解説は必要である。
付記について、それぞれの重み(evidenceの程度)がかなり異なる。歴史的事項、臓器別診断基準が比較的明確なもの、まだ検索段階のもの、と大別して記載した方がよい。
そもそも無理がある診断基準なので、附記が多くなるの仕方ない。
IgG4関連疾患は、病態がまだまだ未整理で、臨床的にも疾患概念が非常にあやふやにされている気がいたします。その面からも診断基準には十分な説明を付けるのが望ましいと思います。岡崎先生の書かれた9項目の付記に賛成いたします。
癌の診断に重きを置いた方がよいという意見がありました。腎病変について、AIPに伴う腎病変のCT画像は、間質性腎炎とは大きく異なる印象であり、同じEntityにくくことに違和感があるという意見がありました。
各臓器ごとに特徴、鑑別すべき疾患、研究の歴史が異なっており、付記が長くなるのは当然のことだと思います。IgG4関連疾患の特異性を守るためにも、現状では”長い”付記は仕方ないと思います。
IgG4関連疾患の全体像を診断基準だけで示すことは到底不可能であり、「付記」により捕捉することは絶対に必要です。全身に及ぶわけですから詳細な付記は仕方ないのではないのでしょうか？
多臓器に病変を形成する可能性があるため付記が多くなるのは止むを得ないと思います。
本疾患のコンセンサスを世の中に広めるためには、誤解を招かないように今回のような丁寧な付記は必要と考えます。
WGのディスカッションであるようにKuttnerを入れた方が望ましいと思います。
腎臓部分は妥当と考えます。
特に項目9)が重要と思います。臨床診断群として安易にステロイドトライアルをすることは厳に慎むべきだと思います。IgG4関連疾患の疾患概念が普及するに当たって、ステロイド治療の有用性も浸透し、臨床診断群が増加することが推測されます。また、IgG4関連疾患疑いの患者さんに安心していただくためにもあってステロイド治療の有効性などについて説明しますが、そうすると生検を拒否されることがしばしば経験されます。また、Mikulicz病の患者さんは当科を受診する前に少量のステロイド服用で症状が軽減することを経験しておられ、病理組織を採取するのに苦労したり、拒否されたりすることを経験します。項目8)除外疾患について、Churg-Strauss症候群でも血清IgG4値が高いことを当科でも確認しています。川野先生の意見のとおり、Wegener肉芽腫症やサルコイドーシスも除外疾患に入れたほうがよいと思います。
涙腺はWGの案の様に、片側例も入れていただけますと幸いです。
もう少し簡潔に読みやすくしてほしいです。個人的意見が過ぎるところがあります。一般的にだからでも受け入れられる文章にしてください。
IL-6が高値で、CRPが持続的に上昇している症例は診断基準を満たしていてもIgG4関連疾患に含めるべきではありません。この状態はキャスルマンであり、この点も記載してもよいかと思います。
眼窩偽腫瘍のなかには、中枢神経をまきこんでいないものもありますが、なかには視神経や眼球に及ぶものがあるので加えてある、という解釈でよいでしょうか。
付記欄を利用して特に診断上問題になる点 (pitfallなど)や臨床徴候のvariationなどを記しておくことは重要であると考えます。
8)は別記記載の如く、診断するに重要な内容があり、本文に悪性疾患や類似疾患の除外について明記した上で、付記の中で除外すべき具体例を明示することが肝要だと考えます。9)の慢性甲状腺炎や気管支肥厚像は…はこの診断基準の付記としては不要だと思います。一方、ステロイド治療に関する内容は付記ではここだけしかありませんが、「診断に至らない段階でステロイドトライアルを施行することはコンセンサスが得られていない。」という記載だけでもいいかと思いますが、診断に到達しない症例について、どうフォローをするかは担当医の判断に委ねるしかないと思います。付記ではないですが、概念の最後の「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、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。」は概念には記載しない方がいいと思います。もし記載するのであれば、付記でいいかと思いますが、ところで閉塞性黄疸や水腎症が重篤な合併症になるのでしょうか。重篤というのは通常生命を脅かす状況を示すかと思いますが(もちろんもっと広い意味で使用されることもあります)が、急性閉塞性化膿性胆管炎(AOSC)であれば重篤でもいいですが、単に閉塞性黄疸や水腎症はできるだけ早期にドレナージなどの何らかの処置は必要ですが、これを重篤と称するのは行き過ぎではないかと思いますが、また肺病変における呼吸器症状で重篤な合併症というのは何でしょうか。間質性肺炎のことでしょうか。重篤な肺病変における呼吸器症状ということ、呼吸管理が必要な状況を想像しますが、そういう病態がある程度の頻度でもし肺病変で起きるのであればもう少し具体的に記載すべきかと思いますが、肺病変も必ずしもそれだけで重篤にあたりないのであれば、これも重篤という表現は不適切です。総じて「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、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。」は専門的な臓器病変の診断基準に委ねるということで、削除してもいいかと思いますが、こういうことを記載すると、眼窩病変や下垂体病変に伴う視力・視野障害、尿管間質性腎炎なども記載することになってしまいますが、それは、ここでは記載しない方がいいと思います。
1)の疾患該当臓器ですが、どのような疾患(臓器)でこれまで報告があるのか、すべて記載して頂くと、眼科医にとっても理解しやすいように思います。多すぎなのでしょうか。2)の涙腺・唾液腺病変となって炎が削除されていますが、炎ではないという解釈、なのでしょうか？下垂体炎、硬膜炎の表現が4)に出ています、病変や症、炎、などの使い分けが“?”でした。6)で呼吸器病変、7)で腎症、9)では下垂体病変となっています。なお涙腺病変に関しては、眼科で報告の論文や学会(来週の学会でも2題発表あり、1例報告ですが)では、IgG4関連慢性硬化性涙腺炎のように表現されています。高比良先生 Zen先生の英文論文タイトルでは、IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitisとされています。ちなみにG4のモノグラフでの高比良先生の章のタイトルはIgG4関連涙腺疾患となっていますが、省内での症例の所見で硬化がみられたと記載しています。当科での涙腺病理所見をみると余り硬化はないように思います。くわしくは黒瀬先生にご確認頂ければと思いますが、黒瀬先生から頂いた標本では明らかではないように思いました。硬化性涙腺炎の表現は2005年のZen先生のKuttnerの論文(Abundant IgG4-Positive Plasma Cell Infiltration Characterizes Chronic Sclerosing Sialadenitis(Ku'ttner's Tumor)の慢性硬化性唾液腺炎と関係するものかどうか、不勉強ですが、どこかそのあたりに病名が関連しているようにも思われます。個人的には、IgG4関連涙腺炎でいいように思いますが、いかがでしょうか？眼窩偽腫瘍がIgG4関連中枢神経病変に含まれていますが、この腫瘍のオリジンはすべて中枢神経なのでしょうか？9)に突然、慢性甲状腺炎、気管支肥厚が登場しますが、これと上記病変との関連が理解できませんでした。悪性リンパ腫はステロイド投与により、時により改善する可能性があるのですが、下線部は、時に改善するのか、時に、より改善するのか、日本語力がなくてお訊ねします。

付記8：除外疾患にサルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫、チャーグストラウス症候群を加えた方がよいと存じます。付記9：複数臓器に病変がおよぶ症例では、一つの臓器の病理所見のみで、他の病変もIgG4関連疾患の病変と確定してはならないと考えます。複数臓器に病変がおよび、一つの臓器の病理所見で確定が得られた場合には、病理所見を得ていない臓器に関しては、悪性腫瘍の鑑別が不十分であることを念頭に置きながら、ステロイド反応性を慎重に観察する必要があります旨を追記してはどうでしょうか？

Q5：2項目の血清IgG4>135mgに関して、総IgG4値が低値の場合には、IgG4/IgG比が5%以上、と言う項目のほうが感度が上がるとの報告もあります(正木Dr, シェーゲレン学会発表)。

2項目の「血清学的に高IgG4血症(135mg・dl以上)を認める」に「血清IgGが低値の場合には、血清IgGが低値である場合、IgG4/IgG>5%を満たせばよい」と加えることについて、

- 6 / 33 a. 加えてもよい。
- 16 / 33 b. 加えない方がよい。
- 10 / 33 c. WG判断に任せる。
- 1 / 33 - . 記入なし

*全体を通して意見があれば記入して下さい。

セロネガティブなものは別枠で考えて行く方がよいと思います。

IgG4関連疾患としての中枢神経系の病変は、まだ記載段階にとどまっており、同様の臨床症状や画像所見を呈する疾患との鑑別点は明らかでない。そのため、disease (syndrome?) spectrumとして、中枢神経系の病変が合併することがあるとの記載にとどまらざるを得ない。

今度の基準案ではIgG4だけを計ればいいのに、また、IgGを計らなくてはいけなくなるから。

感度は上がるでしょうが、特異度はどうか、どれだけのnで検討したのか、などさっぱり分からないので判断しようがありません。NEJの135mg/dlとただか学会発表レベルのデータを同列には扱えません。Originalの135を尊重します。

IgG4/IgG比を診断基準に加えるには、まだevidenceが少なすぎると思います。唾液腺病変だけでなく他のIgG4関連疾患全部に適応できるのが検討するにはまだ相当の時間がかかると思います。つまりIgG4/IgG比を診断基準に加えるのは時期尚早と存じます。それにAIPの経験から導かれたIgG4値135以上という川先生らのデータは日本だけでなく世界で非常に浸透しておりIgG4値一項目だけで診断できる点からも優れていると思います。

質問の意味が分かりにくい

組織を免疫染色して、形質細胞は非常に乏しいのにIgG4の比率が高い、おそらく非特異的と思われる炎症をみる必要があります。炎症が消退に向かい、組織が修復に向かう時期に、Th2-dominantとなってIgG4が相対的に優位となる、という現象はいろいろな炎症で起こりえる可能性があると思います。これについてはさらにデータが必要だと思います。

IgG4の cutoff値 135 mg/dl の妥当性について議論されていたことがありますが、勿論将来的に再検討は必要と思います。ただ、私の予想としてはどのように対象を選んで検討しても、140 mg/dl 程度の値に落ち着くと思います。その場合、IgG4関連疾患にはIgG4値が上昇しやすい疾患群(細胞増殖が著明な群)としにくい疾患群(線維化が著明な群)があり、どのような比率でそれらの疾患が構成されるかで、多少の変動はあると思います。IgG4/IgG>5% を付け加えても、未だauthorize されていない不確かな病態が増えるだけではないかと思います。多くの施設で検証され、エビデンスのある項目を診断基準に加えるべきと思います。

本疾患はまだ単一の疾患かどうか不明ですので、まずは血清もしくは組織でのIgG4をマーカーとして症例を集積する必要がありますと考えます。その上で、共通の病態が存在するのか、血清と組織のIgG4のどちらが重要なのか、またIgG4は病態へどのように関与しているのか、などを検討していくことが大事であると思います。以上より、まずは症例を集めるという観点では、概ね妥当な診断基準と考えます。

診断基準はできるだけ簡単な方がよいと考えます。>5%が有用かどうかは追試が必要と考えます。

梅原先生のおっしゃる通り一般内科医でも理解できるようにSimple is bestというのは非情に大切だと思います。IgG4/IgG>5%は付記という形でも良いのではないかと思います。

IgG4関連疾患の診断基準作成ご苦労様です。WGディスカッションについては大変勉強になりました。今後ともよろしく願い申し上げます。

臨床症状と血清検査はスクリーニングとして間口を広く取り、その上で組織診断による確定診断を必須とすることが望ましいと考えます。逆に、組織所見のみ合致する症例でも、特徴的な臨床症状と検査所見を欠くものは、症候群として見なすには十分でないと考えます。

血清IgG4/IgG比はとても重要な所見です。限局性病変に限れば「IgG4/IgG>5%」は適当な基準と判断しますが、全身性のものではこの基準を是非IgG4関連疾患も含めてしまう可能性がかなりあります。限局性病変と全身性病変とでそれぞれ血清IgG4/IgG比を設定すべきと考えます。さらに、非IgG4関連疾患で「血清IgG4>135mg/dl」を満たす例をしばしば経験します。

曖昧な病態を広く含むことは混乱を招くので、やはり、診断基準は基準を厳しめにした方がよいと思います。

診断は、もっとシンプルにリンパ節以外の病変であれば(唾液腺病変は?) definite: 1) 3) ①②③④、probable: 1) 3) ①②、possible: 1) 2) でいいと思います。実は、IgG4関連疾患の診断で最も詰めるべきところは、複数臓器に病変が及び、それが異時性である可能性についても言及しているのですから、例えば唾液腺病変は病理学的診断に至ったが、後腹膜病変は病理学的診断ができていないという症例などをどう扱うかだと思います。私はこの場合は厳密に唾液腺病変と後腹膜病変を別々の診断レベルにする必要があると考えます。一臓器の病理学的検討だけで他臓器もおそらくそうであろうなどということは危険過ぎます。ですから仮に血清IgG4上昇があってもこの場合は唾液腺病変はdefinite or probable、後腹膜病変はpossibleということになります。もし血清IgG4上昇がなければ後腹膜病変はpossible でもないということになります。各臓器のことは各診断基準に任せて、このIgG4関連疾患の診断基準で最も力を入れるべきはこの複数臓器病変の取り扱いを明確にすべきことだと思います。一方、ステロイド療法の是非やステロイド治療効果を診断基準そのものに組み入れるなどという考えが特に国外でここ数年賑やかですが、ステロイド治療効果をIgG4関連疾患かどうかの判断の材料にすることはやはり反対です。何故なら「ステロイド治療効果があるのはIgG4関連疾患である。」という命題は偽(false)だからです。逆の「IgG4 関連疾患はステロイド治療効果がある」とい命題はおそらく真(true)でしょう。ステロイドはご存知のように他の自己免疫疾患や膠原病などいろいろな疾患に効果があります。何も病理学的検索がないか合致する所見がないのに、血清IgG4が高値であって、(IgG4上昇がない場合は問題外です)ステロイド治療の効果があったという、それをIgG4関連疾患であるなどというのは全く乱暴な論理だと思います。IgG4が135を超える例は他疾患でも存在しますし、別の疾患でもステロイド治療に効果を認める例もあるからです。5. 複数臓器に及ぶ病変についての取り扱いを明確にすべきであることについて、補足させていただきます。先日のJDDWのシンポジウム5 自己免疫性肝胆道系疾患：最近のトピックスにおいて報告させていただきましたが、本院でフォローしていた自己免疫性膵炎患者さんで(IgG4高値で黄疸を認めず特にステロイド治療をしなくて経過をみており

ました)1年近く前から胆嚢底部に一部壁肥厚を認め、自己免疫性肺炎に伴う胆嚢病変の可能性もあると考えておりました。半年後のCTフォローでも胆嚢病変は画像上は特に変化を認めておりませんでした。本年7月上腹部不快感、食欲低下を認め、CEAが10と上昇、その1ヶ月後にはCEA18.3まで上昇、CT再検にて胆嚢壁肥厚病変は増大、隆起部の早期感染、肥厚壁の遅延性濃染を認め、胆嚢癌を強く示唆する所見でした。9月胆嚢切除術、迅速にて腺癌でss浸潤(漿膜下層浸潤)を認め、追加切除として肝床部肝切除、肝外胆管切除術が追加されました。本例はCEA急上昇がなければ手術するタイミングすら逸したであろうと思われる。自己免疫性肺炎・IgG4関連疾患に関連した胆嚢病変という、病理学的エビデンスのない思い込みが如何に危険なものであるかを痛感させられた次第です。他にMikulicz病・IgG4関連疾患があり、前立腺症状もそれに伴うIgG4関連前立腺炎と当初考えていたが、結局は前立腺癌であった例も経験しております。また別の症例ではIgG4関連肺病変と最初考えていたが、結局は肺癌であった例もございます。私が複数臓器について強調したいのは、IgG4関連疾患であれば、definite, probable, possibleの程度がどうであるかは実はどうでもよくて、その臓器に関してどこまで病理学的検索が行われているかを担当医がしっかり把握した状況でフォローしないと悪性疾患に対して手遅れになってしまうことが少なからずあるということです。IgG4関連疾患の恐ろしいところは、いろいろな臓器にIgG4関連疾患の可能性があるので、複数臓器に病変を認めた場合に、十分な検索をしないでこれもあれもIgG4関連疾患ですという横着な考え方を担当医がしないかだけが心配なのであります。生意気な言い方ですが、多くの症例を経験してきた私ですら、こんな有様ですから、今後症例が蓄積されていけば、多くの先生方が必ず先入観をもって症例を診てしまったことを反省せざるを得ない局面に遭遇すると思います。その警鐘を鳴らす意味からも、病理学的検索のないものは、possibleでしかないので、絶えずその診断に誤りがないかを疑いながらフォローするという臨床医として謙虚な姿勢を忘れていただきたいと思います。以上が、複数臓器に渡るIgG4関連疾患に遭遇した際の担当医の心得でございます。この貴重な体験を是非診断基準のどこかに反映していただければと思います。くどいようですが、IgG4関連疾患の診断で最も重要なことは悪性疾患の鑑別がどこまでできているかに尽きると思います。definite, probableはどちらも病理学的に悪性疾患の除外ができていますが、possibleという語は病理学的に悪性疾患の除外は全くできていないという事実を担当医が忘れないための用語なのです。IgG4関連疾患であるかどうかの前に、重要なことは腫瘍性病変か炎症性病変かであり(当たり前ですが)、腫瘍性病変であればIgG4値やIgG4陽性形質細胞の浸潤程度は全くどうでもいいことになってしまいます。臓器によっては悪性疾患の可能性を余り考慮しないでいい臓器もあることは事実ですが、一臓器であればもっと詳細に検索したのに、複数臓器なので、一臓器で他も推測するという、通常であれば全く根拠のないことをIgG4関連疾患であるからそれに違いないなどと、誰も異議を唱えることなく、担当医みんなが仲良く誰も誤りに気がつかないということが必ず起きる可能性があります。これはIgG4関連疾患が広く知れ渡ることの唯一のデメリットであるということをも認識する必要があります。IgG4関連疾患は唾液腺と脾臓、肺と腎臓、胆管と後腹膜、前立腺と涙腺、などこれまで全く関連などを考えなかった複数臓器をまとめて考えるという発想を要する。まさに医学の領域にとってはパラダイムシフトでありました。このパラダイムシフトは一方では残念ながら、病理学的検索が要でありながらそれを怠るという一つの間違いが大変な危険性をはらんでいることを自覚する必要があるのです。他の先生方のご意見も是非お聞かせいただければと思います。

5%というのは組織での所見ですか？ 血清での比率でしょうか？ どうも内科や病理の討論は眼科医の思考レベルを超えているようです。全体のご判断はおまかせいたします。ただ涙腺炎の病名が、硬化性と表現した上記の既報に従う、としてもいいのかどうか、結論を出して頂けると助かります。唾液腺炎でも硬化性変化は少ないそうなので、涙腺炎でも少ないように思いますが、そのあたり病理の先生方のご指導をぜひお願いいたします。涙腺炎の記載法(IgG4関連疾患としての)。上 or 下？

- ・IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis
- ・IgG4-related dacryoadenitis

全身疾患としてのIgG4関連疾患を、広く捉えようとする診断基準であり、臨床診断群や病理診断群で診断された症例の中には、経過中に他の疾患(悪性リンパ腫、癌、血管炎)と診断されてくる症例もあるかもしれないと存じます。診断基準を短期間で改訂するのは、本来望ましくないのかもしれませんが、自己免疫性肺炎診断基準のように、蓄積された症例をもとに、数年ごとに改訂を考慮する必要があると存じます。