

Table 4 continued

(e) IgG4-related respiratory lesions: These lesions occur primarily in the interstitium, such as bronchovascular bundles, interlobular septum, alveolar septum, and pleura. They are frequently accompanied by mediastinal and hilar lymphadenopathy, along with X-ray evidence of a mass or infiltration of the lung. Some patients have asthma-like symptoms. It is important to differentiate these lesions from malignant tumors, sarcoidosis, collagen diseases of the lung, and infection

(f) IgG4-related renal lesions: Abnormal imaging findings include diffuse renal enlargement, multifocal contrast defects of the renal parenchyma, renal mass lesions, and pelvic wall thickening. Renal histology shows mainly interstitial nephritis, but glomerular lesions (e.g., membranous nephropathy), may also be present. IgG4-related tubulointerstitial nephritis can be diagnosed using the organ-specific diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease [27]

(g) IgG4-related retroperitoneal fibrosis/periarterial lesions: This disease is characterized by thickening of the abdominal aortic adventitia and periurethral soft tissue, often accompanied by hydronephrosis or mass lesions. Periarteritis may occur around the aorta or relatively large branches and is evident as arterial wall thickening on radiological imaging. Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) have been shown to be helpful for diagnosing retroperitoneal fibrosis in addition to X-ray, which may include CT scan. Biopsy is often inconclusive, making it difficult to differentiate this condition from secondary retroperitoneal fibrosis due to malignant tumors or infectious diseases

(h) Other tumefactive lesions: Proliferation of IgG4+ plasma cells and lymphocytes may accompany fibrosis. Including some conventional inflammatory pseudotumors, these lesions have been reported in the brain, orbit, lung, breast, liver, pancreas, retroperitoneum, kidney, and lymph nodes

IV. Blood test findings

1. Polyclonal serum γ -globulin, IgG, and IgE are often elevated, and hypocomplementemia may occur
2. Elevated IgG4 can also be seen in other diseases (e.g., atopic dermatitis, pemphigus, asthma, and multicentric Castleman's disease) and is therefore not specific to IgG4-RD
3. On rare occasions, serum IgG4 concentration may be elevated in patients with malignant tumors. However, patients with >270 mg/dl IgG4 are unlikely to have pancreatic cancer
4. In patients with single-organ involvement and serum IgG4 concentration <135 mg/dl, the IgG4+/IgG+ ratio may be helpful in making a diagnosis
5. At present, the significance of elevated IgG4 in the pathogenesis/pathophysiology of IgG4-RD is unknown

V. Histopathological findings

1. Storiform or swirling fibrosis or obliterative phlebitis are characteristic of IgG4-RD and may be important in its diagnosis
2. Eosinophilic infiltration often occurs, along with infiltration of IgG4+ cells
3. Reactive infiltration of IgG4+ cells and fibrosis may also occur, such as at the periphery of pancreatic cancers

VI. Imaging studies

IgG4-RD may occur, either synchronously or metachronously, in a variety of organs throughout the body, including the pancreas, bile duct, lacrimal gland, salivary gland, thyroid, lung, liver, gastrointestinal tract, kidney, and retroperitoneum. MRI and fluorodeoxyglucose (FDG)-PET have been shown to be helpful for detecting multiorgan involvements

VII. Steroids

1. Patients with malignant lymphoma or paraneoplastic lesions can sometimes be improved by steroid administration. Therefore, steroid trials should be strictly avoided
2. Efforts should be made to collect tissue samples for diagnosis. However, patients having disease in organs difficult to biopsy, such as pancreas, retroperitoneum, and pituitary, and who respond to steroids may possibly have IgG4-RD
3. In accordance with the guidelines for treatment of autoimmune pancreatitis, patients should be started on 0.5–0.6 mg/kg per day of prednisolone. If patients do not respond to the initial steroid therapy, the diagnosis should be reviewed

VIII. Diseases to be excluded or differentiated

1. To exclude malignancies (e.g., cancer, lymphoma) in involved organs, it is essential to determine histopathologically whether malignant cells are present
2. Similar diseases (e.g., Sjögren's syndrome, primary sclerosing cholangitis, multicentric Castleman's disease, idiopathic retroperitoneal fibrosis, Wegener's granulomatosis, sarcoidosis, Churg–Strauss syndrome) are diagnosed using the diagnostic criteria for each disease
3. Multicentric Castleman's disease is a hyper-interleukin (IL)-6 syndrome and is not included among the IgG4-RDs, even if the diagnostic criteria for IgG4-RD are fulfilled

three of IgG4-related AIP [31] (Table 5). The sensitivity of these criteria were comparatively good for diagnosing IgG4-related MD (83 and 70%) and KD (87 and 85%). In contrast, patients with IgG4-related AIP could not be diagnosed by the comprehensive diagnostic criteria (0% for

definite, nearly 70% for possible, and 10–30% for unlikely) because biopsies could not be obtained from most of these patients. Application of organ-specific criteria to undiagnosed patients increased the sensitivity of diagnosis to 100%, even for patients with IgG4-related AIP (Table 5).

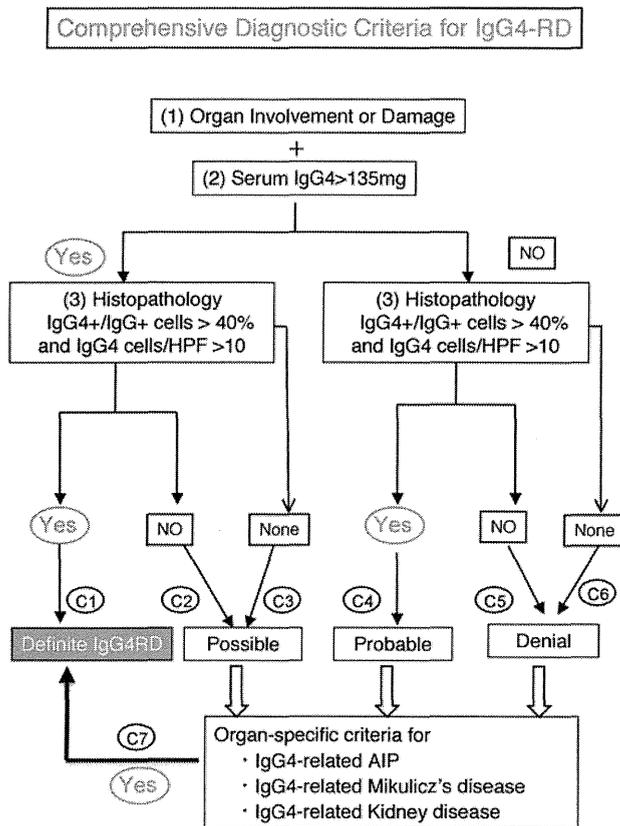


Fig. 1 Diagnostic algorithm performance for comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) using comprehensive diagnostic criteria combined with organ-specific criteria. A diagnosis of IgG4-RD is definitive in patients with (1) organ enlargement, mass or nodular lesions, or organ dysfunction, (2) a serum IgG4 concentration >135 mg/dl, and (3) histopathological findings of >10 IgG4+ cells/HPF and an IgG4+/IgG+ cell ratio >40% (C1). A diagnosis of IgG4-RD is possible in patients who fulfill criteria (1) and (2), but with negative results in histopathology or without histopathologic examination (C2, C3), whereas a diagnosis of IgG4-RD is probable in patients with (1) organ involvement and (2) fulfilled histopathologic criteria, but without increased serum IgG4 concentration (C4). Patients with organ symptoms without satisfying the serologic or histopathologic criteria are considered unlikely to have IgG4-RD (C5, C6). For patients in C2–C6, organ-specific criteria for IgG4-related autoimmune pancreatitis (AIP), IgG4-related Mikulicz's disease (MD), and IgG4-related kidney disease (KD). Patients who fulfill the organ-specific criteria have a definite diagnosis of IgG4-RD (C7)

Discussion

Although there is increased interest in IgG4-RD, awareness of it remains low and diagnostic criteria have not yet been published. Therefore, IgG4-RD has often been misdiagnosed as a malignant tumor, lymphoma, Sjögren's syndrome, or other diseases despite the effectiveness of steroid therapy. As IgG4-RD affects various organs, its clinical symptoms vary, and each patient with IgG4-RD may visit specialists addressing organ-specific lesions. Organ-specific

criteria have been established for IgG4-related AIP [26], MD [25] and KD [27], but these criteria are not suitable for diagnosing patients with other involved organs, and they are not familiar to general clinicians and nonspecialists. Comprehensive diagnostic criteria are therefore needed for practical use by such physicians. Although it is difficult to obtain tissue biopsy samples from some organs, including the pancreas, retroperitoneum, and brain, histopathologic examination is highly important to exclude malignancies [18–21] and other types of disease [29]. Indeed, most patients with IgG4-related AIP could be diagnosed without biopsy. The comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD have relatively low sensitivity in patients with IgG4-related AIP because of a lack of biopsy samples but were sufficiently sensitive for IgG4-related MD and KD. Patients who could not be diagnosed by the comprehensive diagnostic criteria could be diagnosed by organ-specific criteria, indicating the complementarity of comprehensive diagnostic criteria and organ-specific criteria for IgG4-RD.

Acknowledgments This work was supported by Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research Grants from Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. We sincerely thank the many contributing researchers and collaborators who participated in the All Japan IgG4 team.

Conflict of interest None.

Appendix

The authors thank the many patients who participated in this registry. In addition to the listed authors, other professional collaborators of the All Japan G4 team in the Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan, include: Atsushi Azumi (Kobe Kaisei Hospital); Keiji Kubo, and Hiroshi Yamamoto (Shinshu University); Daisuke Kawabata (Kyoto University); Seiji Minamoto (Osaka Respiratory and Allergy Center); Susumu Nishiyama (Kurashiki Hospital); Kazuo Tsubota and Yoko Ogawa (Keio University); Shintaro Hirata (University of Occupational and Environmental Health); Tomoki Origuchi (Nagasaki University); Yasuharu Sato (Okayama University); Susumu Sugai (Kudou Hospital); Hiroki Takahashi (Sapporo Medical University); Hiroto Tsuboi (Tsukuba University); Dai Inoue, Masayuki Takahira and Yuko Waseda (Kanazawa University); Masaru Kojima (Dokkyo University School of Medicine); Norifumi Tsukamoto (Gunma University); Morio Matsumoto (Nishigunma National Hospital); Kayoko Murayama (Gunma Prefectural Cancer Center); Ritsuro Suzuki and Shigeru Ko (Nagoya University); Takahiro Nakazawa and Osamu Hasebe (Nagoya City University);

Table 5 Sensitivity for diagnosis by comprehensive diagnostic criteria for IgG4-RD

Main organ	Definite	Probable	Possible	Denial	References	
Mikulicz (64)	53 (83%)	4 (6%)	7 (11%)	0 (0%)	Masaki et al. [3]	
+OS criteria		4/4	7/7			
Total	64 (100%)					
Mikulicz (40)	28 (70%)	0 (0%)	12 (30%)	0 (0%)	Yamamoto et al. [30]	
+OS criteria			12/12			
Total	40/40 (100%)					
Kidney (23) ^a	20 (87%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (13%)	Saeki et al. [9]	
+OS criteria				3/3		
Total	23 (100%)					
Kidney (41) ^a	35 (85%)	0 (0%)	3 (7%)	3 (7%)	Kawano et al. [27]	
+OS criteria			3/3	3/3		
Total	41/41 (100%)					
AIP (60)	0 (0%)	0 (0%)	41 (68%)	19 (32%)	Takuma et al. [32]	
+OS criteria			41/41	19/19		
Total	60 (100%)					
AIP (54)	0 (0%)	0 (0%)	42 (78%)	12 (22%)	Okazaki et al. [31]	
+OS criteria			42/42	12/12		
Total	54 (100%)					
OS criteria organ-specific criteria	AIP (90)	0 (0%)	3 (3%)	70 (78%)	9 (10%)	Fujiwara et al. [33]
	+OS criteria		3/3	70/70	9/9	
	Total	90 (100%)				

OS criteria organ-specific criteria

^a 10 patients were included both in Refs. [9, 27]

Mitsuyoshi Hirokawa (Kuma Hospital); Masao Seto and Nobumasa Mizuno (Aichi Cancer Center; Yosuke Matsumoto (Kyoto Prefecture University); Tokuhide Oyama (Niigata University); Akira Sakai (Hiroshima University); Yoshiaki Imamura (Fukui University); Keita Fujikawa (Isahaya hospital); Yoshihiro Yakushijin (Ehime University); Akira Sakai (Hiroshima University); Takayoshi Nishino (Tokyo Womens Medical University), Kenji Hirano (Tokyo University), Hitoshi Yoshida (Showa University), Tatsuo Kinashi, Kazushige Uchida (Kansai Medical University), Kunihiko Itoh (University of Shizuoka) and Kazuko Kitagawa, Tsutomu Takegami, Naohisa Tomosugi, Hisanori Tonami, Nozomu Kurose, Yasuhito Ishigaki, Takayuki Nojima, Hitoshi Yokoyama, Toshihiro Fukushima, Masao Tanaka, Yoshimasa Fujita, Toshioki Sawaki, Takafumi Kawanami, Miyuki Miki, Haruka Iwao, Akio Nakajima, and Takuji Nakamura (Kanazawa Medical University).

References

- Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2011; [Epub ahead of print]
- Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Takahashi H, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol*. 2004;33:432–3.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;63:1310–5.
- Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol*. 2011;46(3):277–88.
- Dahlgren M, Khosroshahi A, Nielsen GP, Deshpande V, Stone JH. Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(9):1312–8.
- Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(12):1886–93.
- Inoue D, Zen Y, Abo H, Gabata T, Demachi H, Kobayashi T, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology*. 2009;251(1):260–70.
- Saeki T, Saito A, Yamazaki H, Emura I, Imai N, Ueno M, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11(2):168–73.
- Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int*. 2010;78(10):1016–23.
- Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castlemans disease. *Mod Pathol*. 2009;22(4):589–99.
- Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int*. 2010;60(4):247–58.
- Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002;359(9315):1403–4.

13. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(12):1833–9.
14. Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A, Spooner A, Isselbacher EM, Stone JR. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(10):3139–45.
15. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. *Pancreatol.* 2006;6:132–7.
16. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):982–4.
17. Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, Suzuki C, Naishiro Y, Hayashi T, et al. The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome-expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:860–2.
18. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, Nakajima H, Egawa N, Tsuruta K, et al. Pancreatic cancer with a high serum IgG4 concentration. *World J Gastroenterol.* 2006;12(38):6225–8.
19. Joo M, Chang SH, Kim H, Gardner JM, Ro JY. Primary gastrointestinal clear cell sarcoma: report of 2 cases, one case associated with IgG4-related sclerosing disease, and review of literature. *Ann Diagn Pathol.* 2009;13(1):30–5.
20. Gill J, Angelo N, Yeong ML, McIvor N. Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland. *Hum Pathol.* 2009;40(6):881–6.
21. Straub BK, Esposito I, Gotthardt D, Radeleff B, Antolovic D, Flechtenmacher C, et al. IgG4-associated cholangitis with cholangiocarcinoma. *Virchows Arch.* 2011;458(6):761–5.
22. Cheuk W, Yuen HK, Chan AC, Shih LY, Kuo TT, Ma MW, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1159–67.
23. Kubota T, Moritani S, Yoshino T, Nagai H, Terasaki H. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma infiltrated by IgG4-positive plasma cells. *J Clin Pathol.* 2010;63(12):1059–65.
24. Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2011; [Epub ahead of print]
25. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheum.* 2010;37:1380–5.
26. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Naruse S, Tanaka S, Nishimori I, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol.* 2006;41(7):626–31.
27. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15(5):615–26.
28. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 2001;344:732–8.
29. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A. Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localised non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol.* 2011;64(3):237–43.
30. Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, Isshiki H, Ohara M, Suzuki C, et al. Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2008;31(1):1–8.
31. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol.* 2008;43(6):409–18.
32. Takuma K, Kamisawa T, Igarashi Y. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(1):80–7.
33. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol.* 2010;76(2):228–38.

IgG4 関連疾患包括診断基準 2011

厚生労働省難治性疾患克服研究事業 奨励研究分野

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¹⁾

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²⁾

〔日内会誌 101 : 795~804, 2012〕

Key words IgG4 関連疾患, 包括診断基準, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業

Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-Related disease (IgG4-RD), 2011.

Research Program of Intractable Disease provided by the Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan.

1) The Research Committee to establish diagnostic criteria and development of treatment for systemic IgG4-related sclerosing disease.

岡崎和一 (関西医科大学 内科学第三講座), 川 茂幸 (信州大学 総合健康安全センター), 神澤輝実 (がん・感染症センター都立駒込病院内科), 下瀬川徹 (東北大学 消化器病態学分野), 中村誠司 (九州大学 口腔顎顔面病態学講座), 島津 章 (国立京都医療センター臨床研究センター), 伊藤鉄英 (九州大学 病態制御内科学), 浜野英明 (信州大学医療情報部消化器内科), 能登原憲司 (倉敷中央病院 病理検査科), 内田一茂 (関西医科大学 内科学第三講座)

Kazuichi Okazaki (The Third Department of Internal Medicine Kansai Medical University, Japan.), Shigeyuki Kawa (Center for Health, Safety and Environmental Management Shinshu University, Japan.), Terumi Kamisawa (Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious diseases Center Komagome Hospital, Japan.), Tooru Shimosegawa (Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.), Seiji Nakamura (Section of Oral and Maxillofacial Oncology Division of Maxillofacial Diagnostic and Surgical Sciences Faculty of Dental Science Kyushu University, Japan.), Akira Shimatsu (National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Japan.), Tetsuhide Ito (Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, Japan.), Hideaki Hamano (Medical Informatics Division and Internal Medicine, Gastroenterology, Shinshu University Hospital, Japan.), Kenji Notohara (Department of Anatomic Pathology, Kurashiki Central Hospital, Japan.), Kazushige Uchida (The Third Department of Internal Medicine Kansai Medical University, Japan.)

2) The Research Committee to establish a new clinical entity, IgG4-related multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4-MOLPS)

梅原久範 (金沢医科大学 血液免疫内科学), 正木康史 (金沢医科大学 血液免疫内科学), 川野充弘 (金沢大学 リウマチ・膠原病内科), 佐伯敬子 (長岡赤十字病院 内科), 松井祥子 (富山大学 保健管理センター), 山本元久 (札幌医科大学内科学第一講座), 吉野 正 (岡山大学 腫瘍制御学病理学), 中村栄男 (名古屋大学 病理組織医学), 小島 勝 (獨協医科大学 病理学形態)

Hisanori Umehara (Division of Hematology and Immunology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University, Japan.), Yasufumi Masaki (Division of Hematology and Immunology, Department of Internal Medicine, Kanazawa Medical University, Japan.), Mitsuhiro Kawano (Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Kanazawa University Hospital, Japan.), Takako Saeki (Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital, Japan.), Shoko Matsui (Health Administration Center, University of Toyama, Japan.), Motohisa Yamamoto (First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.), Tadashi Yoshino (Department of Pathology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Japan.), Shigeo Nakamura (Department of Pathology and Laboratory Medicine Nagoya University Hospital, Japan.), Masaru Kojima (Department of Anatomic and Diagnostic Pathology, Dokkyo University School of Medicine, Japan.)

表 1. 厚生労働省難治性疾患対策事業「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」(岡崎班), 「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」(梅原班) 合同包括診断基準 2011 作成ワーキンググループ

岡崎班 委員名	所属	専門分野
岡崎和一	関西医科大学 内科学第三講座	脾, 消化器
川 茂幸	信州大学 総合健康安全センター	脾, 消化器
神澤輝実	がん・感染症センター都立駒込病院内科	脾, 消化器
下瀬川徹	東北大学 消化器病態学分野	脾, 消化器
中村誠司	九州大学 口腔顎顔面病態学講座	唾液腺
島津 章	国立京都医療センター臨床研究センター	内分泌
伊藤鉄英	九州大学 病態制御内科学	脾, 糖尿病, 代謝
浜野英明	信州大学医療情報部 消化器内科	脾, 消化器
能登原憲司	倉敷中央病院 病理検査科	病理
内田一茂	関西医科大学 内科学第三講座	脾, 消化器
梅原班 委員名	所属	専門分野
梅原久範	金沢医科大学 血液免疫内科学	免疫
正木康史	金沢医科大学 血液免疫内科学	血液, 免疫
川野充弘	金沢大学 リウマチ・膠原病内科	腎, 免疫
佐伯敬子	長岡赤十字病院 内科	腎, 免疫
松井祥子	富山大学 保健管理センター	呼吸器
山本元久	札幌医科大学 内科学第一講座	免疫
吉野 正	岡山大学大学院 病理学	病理
中村栄男	名古屋大学 病理組織医学	病理
小島 勝	獨協医科大学 病理学形態	病理

1. はじめに ～包括診断基準作成と寄稿の経緯～

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は, 2001 年の Hamano らによる自己免疫性膵炎での高 IgG4 血症 (*N Eng J Med*) の報告を契機として¹⁾, わが国より発信された新しい疾患概念といえる. 本疾患は, 脾, 肝胆, 涙腺・唾液腺, 後腹膜腔など全身臓器の腫大や肥厚と血中 IgG4 高値に加え, 病理組織学的に著しい IgG4 形質細胞浸潤, 線維化, 閉塞性静脈炎などを認める特異な疾患群と考えられている²⁻⁹⁾. しかしながら, 自己免疫性膵炎, 硬化性胆管炎, 後腹膜線維症などでは, 著しい線維化を認める一方で, 涙腺・唾液腺病変における線維化は比較的

軽度であり, またリンパ節病変では線維化や閉塞性静脈炎を認めず, 臨床病理所見は臓器により多少異なる. そのため, 自己免疫性膵炎の研究からは, Kamisawa らによる「IgG4-related autoimmune disease」(2003 年)⁴⁾, 「IgG4-related sclerosing disease」⁵⁾ (2006 年) が, Mikulicz 病の研究からは Yamamoto ら⁶⁾ による「IgG4-related plasmacytic disease」「Systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)」(2006 年) や Masaki ら⁷⁾ による「IgG4-multiorgan lymphoproliferative syndrome (MOLPS)」(2009 年) などが, 主にわが国の研究者から各専門臓器病変の立場から種々の概念・疾患名が提唱されてきた. 原因は不明であるが, 臨床的には, 癌や悪性リンパ腫などの悪性腫瘍や類似の周辺疾患との鑑別が重要であり, ステロイドの有効なことが多い.

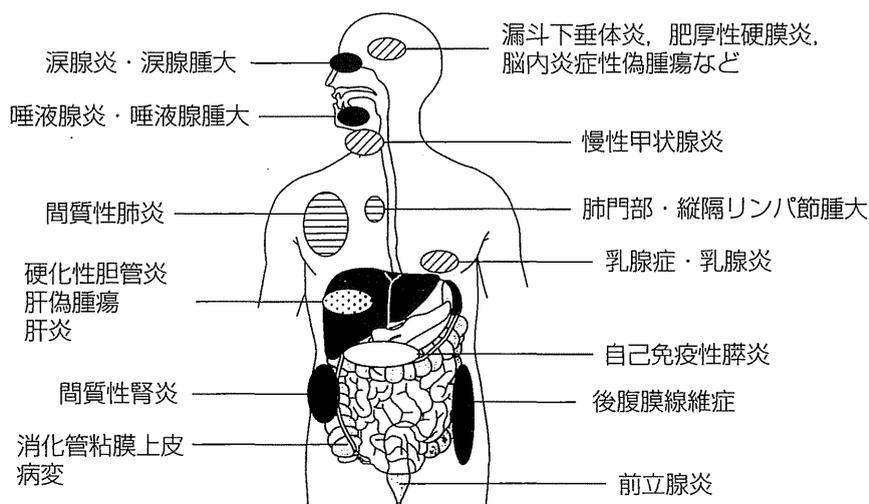


図 1. IgG4 関連疾患の各臓器病変 (文献 38 より一部改変)

以上を背景に、本症の疾患概念と診断・治療法の確立にむけ、平成 21 年に厚生労働省難治性疾患克服研究事業の奨励研究分野として、全身性線維硬化性疾患の立場から「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究」班 (研究代表者 岡崎和一)²⁾とリンパ増殖症の立場から「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 (研究代表者 梅原久範)³⁾が組織された。両研究班はそれぞれ独自で病態解明にむけた研究を行うとともに、連携協力して平成 22 年度には病名を「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD)」⁸⁾に統一することを提案し、その後の国際シンポジウム(「International IgG4-RD symposium」)(ボストン, 2011 年 10 月)においてもこの疾患名称が採用された。さらに、診断法の確立を目的として診断基準作成のための共同ワーキンググループ(表 1)を組織し、平成 23 年度には世界に先駆けて IgG4 関連疾患包括診断基準として「Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease, 2011」⁹⁾を提唱した。

本稿は、この疾患の概念と包括診断基準を用いた診断法を広くわが国の臨床医にも知っていただくことを目的として、Modern Rheumatology 誌編集長の Prof. Tsuneyo Mimori の承諾のもと両

研究班が合同で寄稿するものである。

2. IgG4 関連疾患の概念

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、特に抗核抗体などを認めるとともに、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。比較的高齢者に多い^{2,3)}。罹患臓器としては中枢神経系^{10~12)}、涙腺・唾液腺(硬化性唾液腺炎, Mikulicz 病)^{6,7)}、甲状腺^{13~16)}、肺^{17~19)}、膵臓(自己免疫性膵炎)^{14,5,20,21)}、胆管(硬化性胆管炎)^{4,5,20~23)}、肝臓²⁴⁾、消化管^{25~27)}、腎臓^{28,29)}、前立腺³⁰⁾、後腹膜腔^{2~9,20,21)}、リンパ節^{2~9)}、動脈^{31~34)}、皮膚³⁵⁾、乳腺^{36,37)}などの報告がある³⁸⁾(図 1)。多巣性線維硬化症(multifocal fibrosclerosis)³⁹⁾との異同は不明であるが、本症である可能性がある。予後は不明であるが、臨床的には各臓器病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、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。本疾患は、高 IgG4 血症や臨床・病理組織所見などより総合的に診断できることが多いが、各臓器の悪性腫

表 2. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 (厚生労働省 岡崎班・梅原班)

【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、且つIgG4 陽性形質細胞が 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定診断群 (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。

本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

【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 関連の自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : 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) や自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班, 2011 年) により診断できる。

②IgG4 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。

③IgG4 関連涙腺・眼窩および唾液腺病変

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。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。

④IgG4 関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍などが知られている。

表 2. 続き

⑤IgG4 関連呼吸器病変

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺胞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、感染症との鑑別が重要である。

⑥IgG4 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、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。

⑦IgG4 関連後腹膜線維症/動脈周囲病変

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。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などによる二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

⑧その他の腫瘍性病変

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とし、線維化を伴う場合もある。従来炎症性偽腫瘍の一部を含め、脳、眼窩内、肺、乳腺、肝、脾、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。

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倍以上では脾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135 mg/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。
- ②IgG4 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脾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、脾、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初期用量は自己免疫性脾炎のガイドラインに準じてprednisolone 0.5 ~ 0.6 mg/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。

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(Primary sclerosing cholangitis:PSC), Castleman病など)を除外することが必要である⁹⁾。ステロイド治療の有効なことが多いため, 臍, 後腹膜, 脳下垂体病変など組織診の難しい臓器では, ステロイド効果を認める場合, 本症の可能性も考えられるが, 感染症における病状悪化や悪性リンパ腫における縮小効果などステロイドによる病態の修飾もあるので, 安易なステロイドトライアルは厳に慎むべきである⁹⁾。

3. 各臓器病変の特徴と診断法の現状

1) 自己免疫性膵炎(1型)^{1,20,21,40)}

IgG4関連の自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: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:LSP)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)⁴⁰⁾や自己免疫性膵炎臨床診断基準2011(日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班, 2011年)²¹⁾により診断できる。

2) IgG4関連硬化性胆管炎^{21,23)}

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・眼窩および唾液腺病変^{5,16)}

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。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^{10~12)}

漏斗下垂体炎, 肥厚性硬膜炎, 脳内炎症性偽腫瘍などが知られている。

5) IgG4関連呼吸器病変^{24~28)}

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, 感染症との鑑別が重要である。

6) IgG4関連腎臓病^{26,27,33,34,41)}

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。腎臓学会との連携により「IgG4関連腎臓病診断基準」⁴¹⁾が制定された。

7) IgG4関連後腹膜線維症/動脈周囲病変^{36~39)}

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。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などによる二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

8) その他の腫瘍性病変^{2~9)}

IgG4陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とし, 線維化を伴う場合もある。従来の炎症性偽腫瘍の一部を含め, 脳, 眼窩内, 肺, 乳腺, 肝, 臍, 後腹膜, 腎, リンパ節などでの報告がある。

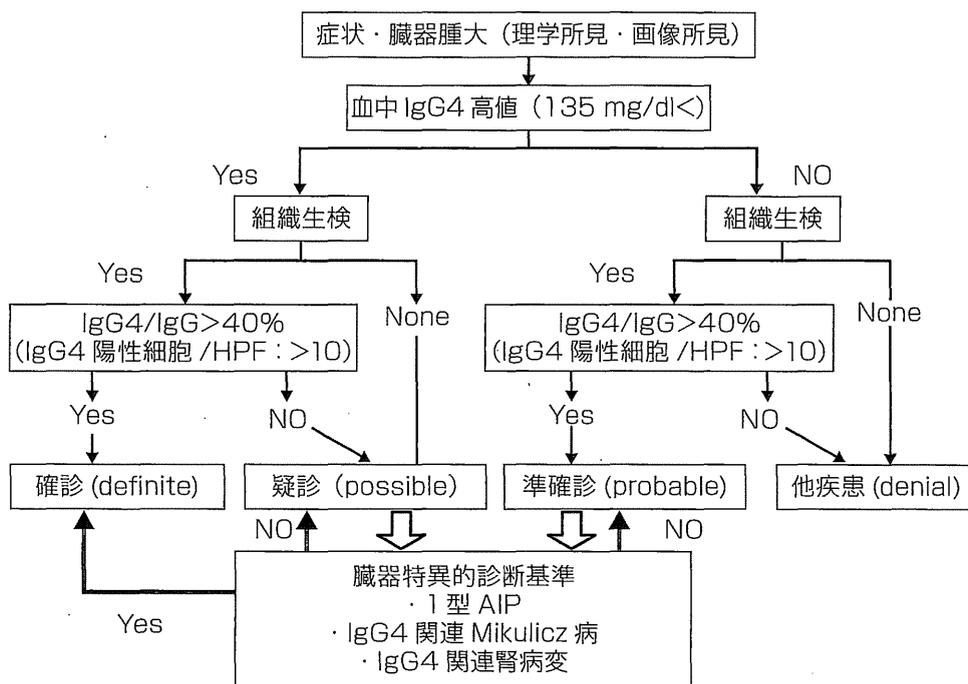


図 2. IgG4 関連疾患の診断アルゴリズム (文献 9 より一部改変)

臨床的にIgG4 関連疾患を疑う臨床症状や臓器腫大を認めると、血中IgG4 を測定し、可能な限り病理検査を行う。抱括診断基準で疑診あるいは準確診にとどまる場合でも、各臓器診断基準を併用することにより、診断を確定できる可能性がある。

4. IgG4関連疾患包括診断基準2011⁹⁾(表2)

本包括診断基準の基本コンセプトは、①各臓器病変の専門医以外の臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と併用できることを前提とする、③出来るだけ簡潔化する、④鑑別に最も重要な悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しない、である。診断項目は臨床的所見、血液所見、病理組織所見の3項目よりなる。すなわち(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を認める。②IgG4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を超えること、

が提案されている。これらの診断項目の組み合わせにより、確定診断群(definite)、準確診群(probable)、疑診群(possible)と診断する提案がなされている。

血液所見では、単一臓器病変では血清IgG4が135 mg/dl未満でもIgG4/IgG比が診断の参考になることがある。またIgG4高値以外には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。しかしながら、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く、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。また、血清IgG4は悪性腫瘍でも稀に上昇を認めるが、カットオフ値の2倍以上では膀胱癌の可能性が低いとの報告がある。

病理組織所見では、臓器によっては、花筵線維化(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. また 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. 注意すべきは, 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り非特異的反応所見の存在に留意する必要がある.

除外すべき疾患として, 各臓器の悪性腫瘍 (癌, 悪性リンパ腫など) 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. また類似疾患 (Sjogren 症候群, 原発性硬化性胆管炎, 多中心性 Castleman 病⁴²⁾, 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⁴³⁾ 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ことが重要である. 多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり, 現状では診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない⁹⁾.

また, 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, 本疾患の可能性も示唆されるため, 自己免疫性膵炎の国際診断基準や新しく改訂された自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 のようにステロイド効果を診断基準に含むものもある. 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⁹⁾. そのため, 診断にはできる限り病理組織を採取する努力をする必要がある⁹⁾.

5. 本包括診断基準を用いた診断アルゴリズム⁹⁾ (図 2)

本包括診断基準は上記の基本コンセプトに基づいており, 病理組織を重視することやステロイドの診断的治療が推奨されていないため, 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, すでに作成あるいは今後作成される各臓器診断基準との併用が推奨されており, 最終的には臓器により確診と準確診あるいは疑診病変の混在することもある.

6. おわりに

近年注目されている新規疾患概念である「IgG4 関連疾患」の概念にもとづいた包括診断基準について述べた.

謝辞: 本論文の研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業の研究助成金によってなされた.

文 献

- 1) Hamano H, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine* 344 (10): 732-738, 2001.
- 2) 岡崎和一 (研究代表者): 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010, 1-274.
- 3) 梅原久範 (研究代表者): 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「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」平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010, 1-563.
- 4) Kamisawa T, et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38: 982-984, 2003.
- 5) Kamisawa T, Okamoto A: Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 41: 613-625, 2006.
- 6) Yamamoto M, et al: A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 16: 335-340, 2006.
- 7) Masaki Y, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 68: 1310-1315, 2009.
- 8) Umehara H, et al: "A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details," *Modern Rheumatology* DOI: 10.1007/s10165-011-0508-6, 2011.

- 9) Umehara H, et al : "Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD)". *Modern Rheumatology* DOI : 10.1007/s10165-011-0571-z, 2012.
- 10) Shimatsu A, et al : Pituitary and stalk lesions (infundibulohypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease : an emerging clinical entity. *Endocr J* 56 : 1033-1041, 2009.
- 11) Lindstrom KM, et al : IgG4-related meningeal disease : clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 120 : 765-776, 2010.
- 12) Katsura M, et al : IgG4-Related Inflammatory Pseudotumor of the Trigeminal Nerve : Another Component of IgG4-Related Sclerosing Disease? *Am J Neuroradiol* 32 : E150-152, 2011.
- 13) Li Y, et al : Distinct clinical, serological, and sonographic characteristics of hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells. *J Clin Endocrinol Metab* 95 : 1309-1317, 2010.
- 14) Kojima M, et al : Distribution of IgG4- and/or IgG-positive plasma cells in Hashimoto's thyroiditis : an immunohistochemical study. *Pathobiology* 77 : 267-272, 2010.
- 15) Dahlgren M, et al : Riedel's thyroiditis and multifocal fibrosclerosis are part of the IgG4-related systemic disease spectrum. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 62 : 1312-1318, 2010.
- 16) Kakudo K, et al : Diagnosis of Hashimoto's thyroiditis and IgG4-related sclerosing disease *Pathology International* 61 : 175-183, 2011.
- 17) Inoue D, et al : Immunoglobulin G4-related lung disease : CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 251 : 260-270, 2009.
- 18) Shigemitsu H, Koss MN : IgG4-related interstitial lung disease : a new and evolving concept. *Curr Opin Pulm Med* 15 : 513-516, 2009.
- 19) Tsushima K, et al : Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 39 : 714-722, 2009.
- 20) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会 : 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009: 膵臓 24(suppl) : 1-54, 2009.
- 21) 日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班 : 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011. 膵臓 (in press).
- 22) 神澤輝実, 他 : IgG4 関連硬化性胆管炎. *胆道* 25 : 86-93, 2011.
- 23) Nakazawa T, et al : Cholangiography can discriminate sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis from primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 60 : 937-944, 2004.
- 24) Umemura T, et al : Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 46 (Suppl 1) : 48-55, 2011.
- 25) Lopes J, et al : Autoimmune esophagitis : IgG4-related tumors of the esophagus. *J Gastrointest Surg* 14 : 1031-1034, 2010.
- 26) Kamisawa T, et al : K-ras mutation in the major duodenal papilla and gastric and colonic mucosa in patients with autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 45 : 771-778, 2010.
- 27) Akitake R, et al : Possible involvement of T helper type 2 responses to Toll-like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. *Gut* 59 : 542-545, 2010.
- 28) Uchiyama-Tanaka Y, et al : Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* 43 : e18-25, 2004.
- 29) Saeki T, et al : Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 278 : 1016-1023, 2010.
- 30) Nishimori I, et al : IgG4-related autoimmune prostatitis : two cases with or without autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 46 : 198e3-9, 2007.
- 31) Ishida M, et al : IgG4-related inflammatory aneurysm of the aortic arch. *Pathol Int* 59 : 269-273, 2009.
- 32) Stone JH, et al : IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum* 60 : 3139-3145, 2009.
- 33) Stone JR : Aortitis, periaortitis, and retroperitoneal fibrosis, as manifestations of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 23 : 88-94, 2011.
- 34) Laco J, et al : Isolated thoracic aortitis : clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases. *Cardiovasc Pathol* 20 : 352-360, 2011.
- 35) Miyagawa-Hayashino A, et al : High ratio of IgG4-positive plasma cell infiltration in cutaneous plasmacytosis—is this a cutaneous manifestation of IgG4-related disease? *Hum Pathol* 40 : 1269-1277, 2009.
- 36) Cheuk W, et al : IgG4-related sclerosing mastitis : description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. *Am J Surg Pathol* 33 : 1058-1064, 2009.
- 37) Ogiya A, et al : IgG4-related sclerosing disease of the breast successfully treated by steroid therapy. *Breast Cancer* 2010 Nov 3. [Epub ahead of print].
- 38) Okazaki K, et al : How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria *J Gastroenterol* 42 (Suppl 18) : 32-38, 2007.
- 39) Comings DE, et al : Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 66:884-892, 1967.
- 40) Shimosegawa T, et al : International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis : guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 40(3) : 352-

- 358, 2011.
- 41) Kawano M, et al: Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 15 : 615-626, 2011.
- 42) Sato Y, et al: Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells : a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 63 : 1084-1089, 2010.
- 43) Yamamoto M, et al : Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 49 : 1365-1370, 2010.
-

総論

IgG4 関連疾患包括診断基準—日本発の診断基準—

梅原久範¹ 岡崎和一²

¹金沢医科大学血液免疫内科学 ²関西医科大学内科学第三講座

1. はじめに

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IgG4-RD) は、血清 IgG4 高値と病変部への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする 21 世紀に生まれた新たな疾患概念である^{1,2)}。その発見の端緒は、Hamano らの硬化性膵炎における血清 IgG4 高値の報告³⁾であり、これまでに多くの情報が日本から発信されて来た。今や、世界中の注目が IgG4 関連疾患に集まっており、早急に疾患概念の確立と診断基準の制定が望まれていた。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業において、2つの IgG4 関連疾患研究班が組織されている。「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 (班長; 金沢医科大学血液免疫内科 梅原久範、班員 66 名)⁴⁾と「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 (班長; 関西医科大学第 3 内科 岡崎和一、班員 55 名)⁵⁾である。

IgG4 関連疾患が多臓器にわたる疾患であるため、両班とも多領域の専門医、病理医、基礎研究者を加えたオールラウンドの陣容で構成されている。これまで、2 班が良好に連携協力し all Japan 体制で、「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患の概念確立」、「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」など目覚ましい成果を成し遂げてきた。

本稿では、日本発の診断基準である「IgG4 関連疾患包括診断基準」^{6,7)}について解説する。

2. IgG4 関連疾患包括診断基準

IgG4 関連疾患の診断基準の早期制定が急務であったが、IgG4 関連疾患は自己免疫性膵炎⁸⁻¹¹⁾、ミクリッツ病^{12,13)}、リーデル甲状腺炎¹⁴⁾、キュットナー腫瘍^{14,15)}、後腹膜線維症^{16,17)}、炎症性偽腫瘍¹⁸⁾、間質性腎炎^{19,20)}、間質性肺炎^{21,22)}など、実に多岐に渡る病態を含む複合疾患である²⁾ (図 1)。

しかも、シェーグレン症候群やウェゲナー肉芽腫症などの自己免疫性疾患やキャッスルマン病、悪性リンパ腫などの血液疾患との鑑別が難しい疾患でもあり、全ての症例を診断

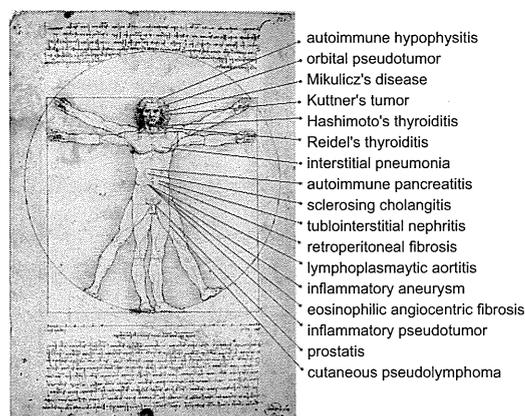


図 1 IgG4 関連疾患
多くの既存疾患、あるいはその一部が IgG4 関連疾患に含まれる (文献 2 より引用)

し得る基準の制定は困難と思われた。

梅原班・岡崎班の代表者による診断基準作成のためのワーキンググループを組織し、①各臓器病変の専門医以外の臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と整合性をもたせる、③出来る限り簡潔化する、④悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しないというコンセプトのもとに、「IgG4 関連疾患包括診断基準 (Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011)」(表) を制定し世界に先駆けて公表した^{6,7)}。

その内容は、(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こと、(2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認めること、(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を認める。② IgG4 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 個 /HPF を超えることの 3 項目よりなり、これらの診断項目の満足度により、確定診断群 (definite)、準確診断群 (probable)、疑診群 (possible) と診断するというシンプルなものである。

一方で、多臓器の病変や多様な病型を慎重に判断するために、臓器病変、血液検査所見、病理学的特徴、画像的特徴、ステロイド反応性、鑑別疾患群などについて詳しく解説されている (表)。即ち、1) 血液所見では、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。IgG4 高値以外にはポリクローナルな血清 γ グロブリンの上昇、血清 IgG、血清 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。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) でも認められるため、

本疾患に必ずしも特異的ではない。

現在のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。また、血清 IgG4 値は悪性腫瘍でも稀に上昇を認めるが、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。2) 病理組織所見では、臓器によっては花筵状線維化 (storiform fibrosis) や渦巻き様線維化 (swirling fibrosis)、あるいは閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が特徴的な病理像であり、IgG4 関連疾患を診断する上で重要な所見である。また、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。

注意すべきは、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り非特異的反応所見の存在に留意する必要がある。3) 除外疾患では、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。また類似疾患 (Sjögren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病²³⁾、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²⁴⁾ 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ことが重要である。多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、時に高 IgG4 血症や組織中 IgG4 陽性細胞増多を認めることがあるが、治療反応性や予後が異なり、現状では診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含めない。4) 膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織生検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。しかし、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、安易なステロイド投与は厳に慎むべきである。ステロイドの診断的治療は包括診断基準では採用されておらず、診断には出来る限り病理組織を

採取する努力が必要である。

3. IgG4 関連疾患診断のアルゴリズム

「IgG4 関連疾患包括診断基準」は、病理組織を重視することやステロイドの治療的診断を推奨していないため、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。実際に包括診断基準を適応するにあたり、この欠点を補強するために、詳細な IgG4 関連疾患—臓器別診断基準が有用である。「IgG4- ミクリッツ病診断基準」と「IgG4- 自己免疫性膵炎診断基準」は

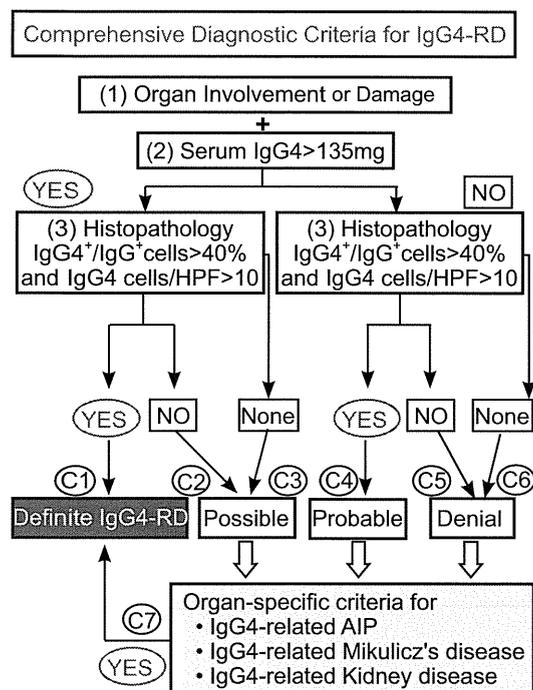


図2 IgG4 関連疾患の診断アルゴリズム

(文献6より引用)

「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器別診断基準」を用いた IgG4 関連疾患診断の流れ。診断項目 (1) 臓器病変、(2) 血清基準、(3) 病理所見の3項目全て満たした場合 (C1) は確定群 (Definite) となる。診断項目 (1) と (2) を満たすが、(3) を満たさない場合または病理検査を実施されていない場合 (C2 と C3) は疑診群 (possible) となる。一方、診断項目 (1) と (3) を満たすが、(2) を満たさないもの (C4) は準確定群 (probable) となる。しかし、準確定群および疑診群あっても、「臓器別診断基準」満たしたものは IgG4 関連疾患確定診断となる

既に公表されている^{25,26)}。新たに、腎臓学会との共同による「IgG4 関連腎臓病診断基準」が制定された²⁷⁾。

図2のアルゴリズムに示す如く、「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「臓器別 IgG4 関連疾患診断基準」を上手に組み合わせることで、容易に、かつ感度良く IgG4 関連疾患を診断出来る仕組みになっている。まさに、診療各科連携による all Japan 体制の成果とも言える。

4. おわりに

これまで、IgG4 関連疾患に関して多くの情報が日本から世界に向けて発信されてきた。その認知が深まるにつれ、世界の注目が IgG4 関連疾患に集まっている。第20回日本シェーグレン症候群学会 IgG4 関連疾患国際シンポジウム (2011年9月、金沢)、International Symposium for IgG4-RD (2011年10月、Boston) が開催された。この流れの中で、日本が、これまで同様に世界のリーダーとして IgG4 関連疾患を牽引して行くためには、病因病態解明に向けての新たな情報を発信し続けなければならない。そのためには、広く IgG4 関連疾患を周知し、より多くの医師や研究者が IgG4 関連疾患の解析に参画することが望まれる。その意味で、「IgG4 関連疾患アトラス」が、本邦の多くの医師や研究者に読まれ、IgG4 関連疾患の理解が深まることを願って止まない。

謝辞

「IgG4 関連疾患の病名統一」、「IgG4 関連疾患の概念確立」、「IgG4 関連疾患包括診断基準の制定」など多くの成果は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IgG4 研究梅原班・岡崎班の全ての班員の努力の賜物である。班員の先生方に深く感謝致します。当研

究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業
(Intractable Diseases, the Health and Labour

Health, Labor and Welfare) の助成を受け、
行われた。

表 Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease, 2011 (文献 6 より引用)

I. Concept

IgG4-related disease (IgG4-RD) shows organ enlargement or nodular/hyperplastic lesions in various organs concurrently or metachronously, due to marked infiltration of lymphocytes and IgG4-positive plasma cells, as well as fibrosis of unknown etiology. IgG4-RD affects various organs, including the pancreas, bile duct, lacrimal gland, salivary gland, central nervous system, thyroid, lung, liver, gastrointestinal tract, kidney, prostate, retroperitoneum, arteries, lymph nodes, skin, and breast. Although many patients with IgG4-RD have lesions in several organs, either synchronously or metachronously, others show involvement of a single organ. Clinical symptoms vary depending on the affected organ, and some patients may experience serious complications, such as obstruction or compression symptoms due to organomegaly or hypertrophy and organ dysfunction caused by cellular infiltration or fibrosis. Steroid therapy is often effective.

II. Comprehensive clinical diagnostic criteria for IgG4-RD

1. Clinical examination showing characteristic diffuse/localized swelling or masses in single or multiple organs.
2. Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dl).
3. Histopathologic examination shows:
 - (1) Marked lymphocyte and plasmacyte infiltration and fibrosis.
 - (2) Infiltration of IgG4 + plasma cells: ratio of IgG4 + /IgG + cells $> 40\%$ and > 10 IgG4 + plasma cells/HPF

Definite: 1) + 2) + 3)
Probable: 1) + 3)
Possible: 1) + 2)

However, it is important to differentiate IgG4-RD from malignant tumors of each organ (e.g. cancer, lymphoma) and similar diseases (e.g. Sjögren's syndrome, primary sclerosing cholangitis, Castleman's disease, secondary retroperitoneal fibrosis, Wegener's granulomatosis, sarcoidosis, Churg-Strauss syndrome) by additional histopathological examination.

Even when patients cannot be diagnosed using the CCD criteria, they may be diagnosed using organ-specific diagnostic criteria for IgG4RD.

III. Explanatory notes

1) The comprehensive diagnostic criteria are the minimal consensus, to aid general practitioners and other non-specialist physicians in the clinical diagnosis of IgG4-RD. For each affected organ, organ-specific diagnostic criteria, established for IgG4-related Mikulicz's disease, IgG4-related autoimmune pancreatitis and IgG4-related kidney disease, should be used concurrently.

2) Concept:

The difference from multifocal fibrosclerosis is unclear although these diseases may be IgG4-RD. Many patients show multiple organ involvement and are characterized as having systemic disease, whereas other patients show involvement of a single organ.

1. Autoimmune pancreatitis, Type I (IgG4-related autoimmune pancreatitis)

This disease is synonymous with IgG4-related sclerosing pancreatitis/lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP). It can be diagnosed using the clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis established by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan Pancreas Society in 2006²⁶⁾

2. IgG4-related sclerosing cholangitis

This disease is characterized by sclerotic changes with diffuse or localized stenosis in the intrahepatic/extrahepatic bile duct and gallbladder. Circumferential wall thickening is observed at the site of stenosis, with similar changes in areas without stenosis. Obstructive jaundice often develops, making it important to differentiate this condition from tumors, such as cholangiocarcinoma and pancreatic cancer, and from primary sclerosing cholangitis. It is also necessary to exclude secondary sclerosing cholangitis as an apparent cause.

3. IgG4-related lacrimal, orbital and salivary gland lesions

This condition includes IgG4-related Mikulicz's disease, characterized by symmetrical (sometimes unilateral) swelling of any of the lacrimal, parotid, submandibular, and sublingual glands, and some minor salivary glands. Nodular/infiltrative lesions may also occur in orbital tissue other than the lacrimal glands. IgG4-related Mikulicz's disease can be diagnosed by the organ-specific diagnostic criteria for IgG4-related Mikulicz's disease established by the Sjögren's syndrome Study Group of Japan in 2008²⁵⁾

4. IgG4-related central nervous system lesions

These lesions include infundibular hypophysitis, hypertrophic pachymeningitis and intracerebral inflammatory pseudotumor.

5. IgG4-related respiratory lesions

These lesions occur primarily in the interstitium, such as the bronchovascular bundles, interlobular septum, alveolar septum and pleura. They are frequently accompanied by mediastinal and hilar lymphadenopathy, along with X-ray evidence of a mass or infiltration of the lung. Some patients have asthma-like symptoms. It is important to differentiate these lesions from malignant tumors, sarcoidosis, collagen diseases of the lung, and infection.

6. IgG4-related renal lesions

Abnormal imaging findings include diffuse renal enlargement, multifocal contrast defects of the renal parenchyma, renal mass lesions, and pelvic wall thickening. Renal histology shows mainly interstitial nephritis, but glomerular lesions (e.g. membranous nephropathy) may also be present. IgG4-related tubulointerstitial nephritis can be diagnosed using the organ specific diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease.²⁷⁾

7. IgG4-related retroperitoneal fibrosis/periarterial lesions

This disease is characterized by thickening of the abdominal aortic adventitia and periurethral soft tissue, often accompanied by hydronephrosis or mass lesions. Periarteritis may occur around the aorta or relatively large branches and is evident as arterial wall thickening on radiological imaging. MRI and PET have been shown to be helpful for making diagnosis of retroperitoneal fibrosis in addition to X-ray, which may include CT scan. Biopsy is often difficult, making it difficult to differentiate this condition from secondary retroperitoneal fibrosis due to malignant tumors or infectious diseases.

8. Other tumefactive lesions

Proliferation of IgG4-positive plasma cells and lymphocytes may accompany fibrosis. Including some conventional inflammatory pseudotumors, these lesions have been reported in the brain, orbit, lung, breast, liver, pancreas, retroperitoneum, kidney, and lymph nodes.

IV. Blood test findings

1. Polyclonal serum γ -globulin, IgG and IgE are often elevated, and hypocomplementemia may occur.
2. Elevated IgG4 can also be seen in other diseases (e.g. atopic dermatitis, pemphigus, asthma and multicentric Castleman's disease) and is therefore not specific to IgG4-RD.
3. On rare occasions, serum IgG4 concentration may be elevated in patients with malignant tumors. However, patients with >270 mg/dl IgG4 are unlikely to have pancreatic cancer.
4. In patients with single organ involvement and serum IgG4 concentration less than 135 mg/dl, the IgG4/IgG ratio may be helpful in making a diagnosis.
5. At present, the significance of elevated IgG4 in the pathogenesis/pathophysiology of IgG4-RD is unknown.

V. Histopathological findings

1. Storiform or swirling fibrosis or obliterative phlebitis are characteristic of IgG4-RD and may be important in its diagnosis.
2. Eosinophilic infiltration often occurs, along with infiltration of IgG4 positive cells.
3. Reactive infiltration of IgG4 positive cells and fibrosis may also occur, such as at the periphery of pancreatic cancers.

VI. Imaging studies

IgG4-RD may occur, either synchronously or metachronously, in a variety of organs throughout the body, including the pancreas, bile duct, lacrimal gland, salivary gland, thyroid, lung, liver, gastrointestinal tract, kidney, and retroperitoneum. MRI and FDG-PET (fluorodeoxyglucose positron emission tomography) have been shown to be helpful for detecting multi-organ involvements.

VII. Steroids

1. Patients with malignant lymphoma or paraneoplastic lesions can sometimes be improved by steroid administration. Therefore, steroid trials should be strictly avoided.
2. Efforts should be made to collect tissue samples for diagnosis. However, patients having disease in organs difficult to biopsy, such as the pancreas, retroperitoneum, and pituitary, and respond to steroids may possibly have IgG4-RD.
3. In accordance with the guidelines for treatment of autoimmune pancreatitis, patients should be started on 0.5-0.6 mg/kg/day/prednisolone. If patients do not respond to the initial steroid therapy, the diagnosis should be reviewed.

VIII. Diseases to be excluded or differentiated

1. To exclude malignancies (e.g. cancer, lymphoma) in the involved organs, it is essential to determine whether malignant cells are present histopathologically.
2. Similar diseases (e.g., Sjögren's syndrome, primary sclerosing cholangitis, multicentric Castleman's disease, idiopathic retroperitoneal fibrosis, Wegener's granulomatosis, sarcoidosis, Churg-Strauss syndrome) are diagnosed using the diagnostic criteria for each disease.
3. Multicentric Castleman's disease is a hyper IL-6 syndrome and is not included among the IgG4-related diseases even if the diagnostic criteria for IgG4-RD are fulfilled.

参考文献

1. 梅原久範 . 日本からの発信：新たな疾患概念、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease). 日本内科学会誌 99, 237-245, 2010
2. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.* A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 22:1-14, 2012
3. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med.* 344:732-738, 2001
4. 梅原久範 (研究代表者) . 「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」 . 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、平成 21 年度総括・分担研究報告書 .1-563, 2011
5. 岡崎和一 (研究代表者) . 「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 1-274, 2011
6. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.* Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), *Mod. Rheumatol.* 22:21-30, 2012
7. 厚生労働省難治性疾患対策事業奨励研究分野 「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」 班および「新