

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」

第 2 回岡崎班 内分泌神経領域分科会

1. 日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）10 時 00 分～12 時 00 分
2. 会場：京都大学楽友会館（午後は 13:30-17:30 に全体会議の合同発表が予定されています。）
3. プログラム
 - 1) 分科会代表者挨拶 和歌山県立医科大学内科学第一講座 赤水 尚史
 - 2) 発表：
 - I. 内分泌領域
 - I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連甲状腺疾患」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史
 - I-2. 糖尿病（発表 15 分、討論 10 分）

「自己免疫性膵炎に合併した膵内分泌異常」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史
 - I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連視床下部下垂体炎」

（研究協力者 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長 島津 章 先生より資料拝受）
 - II. 画像診断（発表 15 分、討論 10 分）

「神経内分泌疾患の画像診断の検討-特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変につき」

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生
 - 3) 総合討論（30 分）
4. ご発表の留意点
 - 1) 事前配布資料がある場合は当分科会事務局までお知らせ下さい。
 - 2) 発表用の PC については当分科会事務局にて準備いたします。
 - 3) 発表形式は Windows Office PowerPoint 2003・2007・2010 による PC プレゼンテーションに限定いたします。USB メモリにファイルを保存の上、お持ちください。MAC 等のお持込みも可能ですが、その際には外部モニター接続端子 (D-sub 15 ピン) をご確認の上、コネクタや AC アダプターを必要とする場合はご持参ください。
5. 参加者（敬称略）

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子
和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

議事録

I. 内分泌領域

I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 分）「IgG4 関連甲状腺疾患」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

発表： IgG4-RD の約 19% に甲状腺機能低下症が合併し甲状腺サイズ増大と甲状腺自己抗体陽性率高値が報告される。また、橋本病の亜型として IgG4 甲状腺炎、多臓器の硬化性線維化と甲状腺外浸潤を特徴とするリーデル甲状腺炎と IgG4-RD の関連性も示唆されている。一方、甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義は不明であり、本邦におけるリーデル甲状腺炎と IgG4-RD の関連について報告がなかった。そこで我々は、バセドウ病、橋本病患者における血清 IgG4 高値者の臨床的特徴について検討し、本邦報告例におけるリーデル甲状腺炎について検証した。その結果、IgG4 高値群は非高値群に比して、高年齢 ($p=0.026$) であり、超音波検査で低エコー領域の拡大 ($p=0.005$) を認めた。橋本病では 6 名 (4.0%) が血清 IgG4 高値であり、超音波検査で低エコー領域の拡大 ($p=0.014$) を認めた。そのうち 2 名は IgG4-RD で侵される腺外病変（唾液腺炎、下垂体腫大）を有していた。免疫染色を行えた 2 症例において、IgG4 陽性形質細胞浸潤 (43/HPF, 13/HPF) IgG4/IgG 陽性形質細胞比 (20%, 5%) を認めた。

これまでの班会議の議論も踏まえ、IgG4 関連甲状腺疾患 診断基準（案）として、以下を提示する。

A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大がある
- II. 自己免疫性甲状腺疾患と診断されている。
- III. 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）
- IV. 血清学的所見： 高 IgG4 血症 ($\geq 135\text{mg/dl}$)
- V. 病理組織学的所見
高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
強拡 1 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
- VI. 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% 以上である

B. 診断

- I. 確診： V +
- II. 準確診： I + II + III + IV + VI
- III. 疑診： V + の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30% 以上 40% 未満

今後の方針については、以下検討して参ります。

- IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準（案）の評価
 - IgG4 関連甲状腺疾患に関する国内報告例の集積
 - 臨床経過を含めた詳細な二次調査依頼
- IgG4 関連疾患における甲状腺病変の位置づけ
 - IgG4 関連疾患における甲状腺病理組織を検討し得た国内報告例の集積
 - 全身病変を伴う IgG4 関連甲状腺疾患の国内報告例の集積

討論

赤水：IgG4/HPF，IgG4/IgG 比はどうでしたでしょうか？

竹島：これまでの覚道先生、Li 先生らの検討で、包括診断基準できると、通常の橋本病が IgG4/IgG 比>40%で 2 例誤って入ってくるとのことでした。ですから、IgG4>20/HPF と厳しくなっています。また、IgG4/IgG 比 40%をカットオフとすると一部に IgG4 thyroiditis が落ちてしまうため、IgG4/IgG 比 30-40%を疑診としています。

赤水：診断はどうでしょうか？他の診断基準と比較してみると、病理診断の border line（IgG4/IgG 比 30-40%）は準確診に入るのではないのでしょうか？

竹島：そうですね。

豊田：甲状腺エコーはどうですか？

赤水：甲状腺腫大は確診に必要な項目で入れた方が、他の診断基準とも会いますね。あと、甲状腺腫大、全身病変と血清 IgG4 で診断できるものも必要ですね。すると、以下のようになるでしょうか？

I. 確診： I + IV + V +

II. 準確診：(V +) or (I + IV + VI) or (I + IV + V の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

III. 疑診：(I + II + III + IV + VI) or (I/II/ III/ IV + V の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

赤水：重症度についてはどうですか？甲状腺機能低下症だけでは、重症というより中等症でしょうか？

竹島：確かに通常の橋本病でも甲状腺機能低下があります。

赤水：すでにある指定難病の重症度分類の「臓器障害」に加えていただきましょう。

1-2. 糖尿病（発表 15 分、討論 10 分）「自己免疫性膵炎に合併した膵内分泌異常」

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 教授 赤水 尚史

発表：

【背景】自己免疫性膵炎（以下、AIP）の約 6 割に糖尿病を合併するとされる。一方、ステロイド治療後に耐糖能異常が改善するという報告と悪化するとの報告があり、未だ定まった治療指針がない。【目的】AIP のステロイド治療前後における膵内分泌能の変化を明らかにする。【方法】2012 年 5 月から 2014 年 11 月に当科を受診し、包括・各臓器診断基準で IgG4-RD が疑われた 27 例を対象に耐糖能に関する検討を行った。【結果】包括診断基準で確診 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎（以下 AIP）確診 11 例であった。AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった。

【考察】IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたが、減量に伴い耐糖能異常は軽快した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。2017 年までに消化器内科、外科に研究協力依頼を行い、症例数の増加とともに膵内分泌能に関わるデータの蓄積が図れている。今後、過去の文献によるシステマティックレビューを行い、AIP に伴う耐糖能異常に関する治療指針（案）を作成する。糖尿病専門領域の先生方にも、改めてご意見をいただく。また、AIP 治療前の膵画像所見から、治療後の膵内分泌残存に関わる因子があるかも検

討していきたい。

討論

赤水：順調に症例は蓄積できているということですが、どうですか？

豊田：MRIであれば、確かにT2やdiffusionのintensityは指標になるかもしれませんがね。

竹島：MRCPのみの撮影では、必要な情報がない場合もあるのでしょうか？

豊田：放射線科にdiffusionなども依頼しておいたらよいのではないのでしょうか？

竹島：今後検討していきます。

I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表15分、討論10分）

（国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長 島津 章より資料を拝受いただき、赤水リーダーが代読・検討した。）

発表：

・IgG4関連(漏斗)下垂体炎の診断基準(案)

- (1) MRIにおいて下垂体腫大あるいは茎肥厚を認める
- (2) 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1)
- (3) 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2)
- (4) 血清IgG4濃度の増加を認める(注3)

確実例：(1)，(2)または(3)，(4)のすべてを満たすもの（ステロイド投与後では(4)を満たさないことがある）

疑い例：(1)，(4)を満たすもの

注1) リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性細胞 10cells/HPF、IgG4+細胞/IgG+細胞比 > 40%を目安とする。

注2) 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。

注3) 135mg/dl以上、補充量のステロイド投与でも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。

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的にIgG4陽性細胞浸潤が認められることがあるため、鑑別が必要である。

・自己免疫性視床下部下垂体炎 治療の手引き

下垂体の腫大が著明で、腫瘤による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、グルココルチコイドの薬理量（プレドニン換算で1mg/kg 体重/日、高齢の場合や病態に応じて0.6-1.0mg/kg 体重/日で調節する）を投与し、症状の改善が認められれば漸減する。病態によってはステロイドパルスあるいはミニパルス療法を検討する。症状の改善が認められない場合は生検とともに腫瘤の部分切除による減圧を試みる。ステロイド抵抗性あるいは依存性の場合には免疫抑制剤の併用を考慮する。

下垂体の腫大による圧迫症状が認められない場合で、下垂体-副腎系の機能低下（や尿崩症）が認められる場合は、グルココルチコイドの補充療法を試みる。急性期であれば、薬理量を試みることも勧められるが、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。

下垂体腫大による圧迫症状がなく下垂体機能の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘤の形態学的変化を経過観察する。

下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。

リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似病変を示す諸疾患の鑑別が重要であり、ステロイド治療前に病変部の組織学的検索が望まれる。

(平成 26 年度改訂：厚生省難治性疾患克服研究事業 研究班による)

- ・「IgG4 関連疾患に関する研究班」内分泌神経領域分科会 研究プロジェクト
 - IgG4 関連下垂体炎の診断基準(案)の評価
 - IgG4 関連下垂体炎に関する国内報告例の集積
 - 臨床経過を含めた詳細な二次調査
 - 視床下部・下垂体領域の炎症性疾患における IgG4 関連疾患の位置づけ(鑑別診断)
 - 日本間脳下垂体腫瘍学会の会員施設(脳外科・内分泌内科)
 - 調査テンプレートによるデータ集積(全国疫学調査)
 - 下垂体生検組織の病理診断(中央判定)

討論

赤水：我々の IgG4 関連甲状腺炎の診断と比較すると、MRI と血清 IgG4 上昇で 1) + 4) が疑いになりますね。

竹島：甲状腺では擬陽性がないよう少し厳しい方がよいでしょうか。

豊田：そうですね。

竹島：組織が取れにくい臓器の為、3) or 4) ということですね。

赤水：重症度については、今回の添付資料にはありませんが、全体の資料には「ホルモンの補充療法が必要」となっていますね。この点については、再度島津先生に確認してみましょう。

II. 画像診断(発表 15 分、討論 10 分)

「神経内分泌疾患の画像診断の検討-特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変につき」

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生

発表：

IgG4 関連疾患における神経・内分泌病変は多岐にわたり、下垂体病変、硬膜病変、脳神経病変、頭蓋内血管周囲の病変が知られている。頭蓋内炎症性偽腫瘍も稀な型として症例報告がみられる。これらの領域は体幹に比べると罹患の頻度は多くないが、内分泌症状、頭痛など症状きたし重要である。また全身の病変と関連するとともに、近傍の眼窩、頭頸部病変とも関連する。神経・内分泌病変の多くは下垂体病変および脳神経病変で、特徴的な画像所見も報告されている。また脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変は日常臨床の場で読影する放射線診断医からの報告がなされ、画像診断の役割は大きいと考える。今回の目的は、神経・内分泌病変に関する画像報告論文のレビューを行い、自験例とともにその特徴的な画像所見を検討することである。特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変の MRI や CT 所見につき検討し、画像診断の役割につきその有用性を考えたので報告する(既報の画像検査について、肥厚性硬膜炎、神経炎を中心に実際の MRI 写真などの特徴を供覧いただいた)。

討論

赤水：(肥厚性硬膜炎では) ANCA 関連と比較して IgG4 関連肥厚性硬膜炎に特徴的な MRI 画像所見はないでしょうか？
例えば、甲状腺エコーでの線維化やリンパ球浸潤を反映する低エコーなどのような所見はないでしょうか？

豊田：同じ肥厚性硬膜炎では、画像で鑑別することは困難です。

竹島：例えば、部位の違いはないでしょうか？ IgG4 関連肥厚性硬膜炎に起こりやすい部位などあるのでしょうか？

豊田：ANCA 関連も含めて、そのような場所の違いはなさそうです。

赤水：

竹島：今回の検討症例は病理診断にまで至っていた症例はどれほどあったのでしょうか？

赤水：症例報告まで至っている症例なので、基本病理所見があるのではないのでしょうか？

豊田：そうですね。

竹島：視神経炎の合併はなかったのでしょうか？

豊田：今回の検討の中にはなかったです。

赤水：神経炎の病変の主座はどこでしょうか？

豊田：神経周囲でいわゆる perineuritis の所見です。

赤水：神経周囲と言うと、(組織学的には) どうでしょうか？

豊田：神経上膜というところです。

3) 総合討論 (30分)

* 各診断基準案を再度確認し、最終調整を行った。