

第1回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会 議事録 (案)

1. 日時:平成 29 年 10 月 20 日(金) 午前 8 時 30 分～午前 11 時
2. 会場:ANA クラウンプラザホテルグランコート名古屋 6 階「とき」の間

3. 出席者

網谷 英介 先生	東京大学
伊澤 淳 先生	信州大学
笠島 史成 先生	金沢医療センター
加藤 貴雄 先生	京都大学
坂田 則行 先生	福岡大学
椎谷 紀彦 先生	浜松医科大学
志水 秀行 先生	慶應義塾大学
田辺 健吾 先生	三井記念病院
能登原 憲司 先生	倉敷中央病院
水島 伊知郎 先生	金沢大学
百村 伸一 先生	自治医科大学附属さいたま医療センター
石坂 信和 先生	大阪医科大学
宗宮 浩一 先生	大阪医科大学

4. 発言内容

> 石坂 信和先生

分科会にご参加の先生方と日循からご推薦の先生方で、合同ワーキンググループを開催させていただきます。よろしくお願いいたします。

前半では、いままでの厚労省の分科会での話し合いの概要について、診断基準の部分を水島先生に、また、病理学的所見について能登原先生にお話しをいただく予定です。

後半では、症例を三井記念病院の田辺先生、京都大学の加藤先生、東京大学の網谷先生にお話しをいただく予定です。

ところで、合同 WG が開催された経緯について、概略をご説明したいと思います。

IgG4 関連疾患全体に関する調査研究班は、京都大学消化器内科学の千葉勉先生が研究代表者をされている研究班が、2017 年までございました。そのあとを継いで、現在は、関西医科大学の岡崎先生が研究代表者となっております。

岡崎班の目標は、IgG4 関連疾患の概念・診断・治療法を確立すること、と謳われています。臓器特異的な IgG4 関連疾患の診断基準というものが、循環器領域以外では大体整備されている現状ですので、循環器領域としては、遅ればせながら臓器別の診断基準を確定する必要が求められています。

なお、患者登録レジストリーについては、研究班全体で行う予定です。ただし、循環器病変につきましても、どのような項目をレジストリーに up するかということにつきましては、合同 WG の先生方にも意見を伺いまとめていく必要がでてくるとおもいます。

「関係学会と連携が取れた、オールジャパン体制」

「学会や HP などによる普及」

が求められている現在、日本循環器学会からご推薦いただいた先生方と、IgG4 関連疾患の動脈周囲炎/後腹膜線維症の分科会の先生方が参加されている合同 WG は、大変重要な役割を担っているといえます。

> 水島 伊知郎先生

金沢大学でリウマチ内科をしております水島です。
これまでの話し合いに関わってきましたので、簡単にご紹介させていただきます。

動脈病変や後腹膜病変の診断基準を策定するにあたり、すでに確立されている診断基準に沿ったもので議論が進められてきました。

多くの臓器の診断基準では、画像、血清、組織という3つの要素に加えて、他臓器の病変という要素も含めて検討し、診断の確度について、確診、準確診、疑診というグレードで判定されています。

(スライド提示しながら)

膵臓の確診はどのようなものを採用しているのかといいますが、(1)(2)というのは画像所見の違いによるのですけれども、

(1)の**びまん性に膵臓が腫大している画像所見**、というのは**特異度が高い**だろうということで、これがある症例に関しては、血清・病理・他臓器のどれか1つ、合計2つの項目を満たせば確診となっています。

(2)の**限局型で膵臓の一部が腫れているような場合には**、これだけでは膵癌など他の鑑別疾患が入ってくるだろうということで、画像の確度のグレードは低くて、代わりに、血清・病理・他臓器、3つの要素のうち2つを含んだ合計3つの項目を満たせば確診でいいだろうということです。

限局型の場合も、びまん型の場合も、組織所見はランクの低いグレードであるIVbを満たせばよいことになっています。組織所見のなかでも厳しい基準であるIVaを満たした場合には、病理所見だけで確定していいだろうということになっています。

病理の基準については、

- (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、
- (4)閉塞性静脈炎

のうち、3つ以上を満たすのがIVa、2つだけでいいというのがIVbです。

IVaとするには、3つのうち必ず(3)と(4)を含むこととされています。

先ほどの石坂先生のお話にもありましたように、(1)(2)だけでは、いろんな疾患で満たしてしまう可能性があるため、その場合にはIVbという低いグレードになります。厳しい病理の基準を満たしたものについては、病理単独でOKというのが膵臓のスタンスです。一方、ある程度の画像所見があると、組織がなくとも診断できるような作りになっています。

胆管も同様に、画像・血清・組織・他臓器という4つのコンポーネントから診断します。画像所見の特異度が高いと判断されているのだと思いますが、画像と他臓器の2つで確診になります。病理所見が甘い基準を満たすという場合は、画像と血清を伴って確診、病理の厳しい基準を満たせば病理だけで診断できるという形になっています。

一方、包括診断基準では、組織基準がリンパ球と形質細胞がいてIgG4陽性細胞がいればそれでOKという**甘い基準**であるためか、画像と血清を含めた3つすべてがないと確診にならないという形になっています。

今回、動脈周囲炎/後腹膜線維症の診断基準を策定するにあたって、これらの既存の診断基準をある程度参考にして作りました。

最初に、対象にする臓器は(大)動脈周囲の病変、腎盂・尿管周囲病変、骨盤内病変を含んだ診断基準にしようという話し合いがこれまでに進められてきました。ただし、このなかで動脈周囲病変と他のものは異質なので分けるべきだというご意見もあると思いますので、ご相談いただきたいと思っています。

動脈周囲炎/後腹膜線維症を診断するにあたって、

- (1)画像所見、
- (2)血清学的所見、
- (3)病理所見、
- (4)他臓器病変、

の4つのコンポーネントを使うこととすること、そして、それぞれの診断項目はどのような要件で陽性とするかを話し合いました。

各項目の要件が大体定まったところで、どういう組み合わせであれば確診、どういう組み合わせであれば準確診にするかということをお話ししてきました。

リウマチ内科側からすると、組織を得られることが少ないので、画像所見があって他の臓器で IgG4 関連疾患が確定診断されているところからのとっかかりが多くて、この場合に、どういう所見が加われば確診とできるのか、それとも組織がなければ確診とまではいえないのか、そういった議論をしてきました。

画像所見に関しては、ある程度はっきりした動脈周囲の所見があれば、他臓器病変が確定診断されていれば IgG4 関連の動脈病変ではないかなと考えてきましたが、一方で、先ほど石坂先生の指摘の通り、他の疾患でも類似の画像所見を呈することがあり、それほど顕著な壁肥厚とはいえないけれども、他の臓器で IgG4 関連疾患が確定している人にみられた場合に、動脈病変ととるかどうかが問題になります。

一方で、顕著な画像所見であれば、IgG4 関連疾患とっていいのかと申しますと、いろんな先生方のご報告をスライドに示しますが、癌に関連した大動脈周囲の病変、Erdheim-Chester 病での腎盂の病変、PR3-ANCA 陽性血管炎での腸骨動脈周囲の病変などは、(非常に IgG4 関連疾患に類似しているように見えますが)、実は別な疾患である、というものもあります。

一方、後腹膜と動脈周囲炎に関する Lancet の review において、いろんな鑑別疾患が挙げられています。感染症であれば結核、悪性疾患であれば悪性リンパ腫、薬剤ということも書かれていますのですが、厚生省班会議では「薬剤性はほとんど経験したことがないね」という話となっています。

われわれが経験した症例では、発熱と全身倦怠感という IgG4 関連疾患としては稀な manifestation かなという患者さんです。CRP もすごく高いです。動脈周囲がちょっと厚いかなと、骨盤に mass lesion があって、腎盂にも病変があって水腎症を呈しています。画像だけをみると IgG4 関連疾患らしくみえて、血清 IgG4 も少し上昇しているんですけども、組織診断としてはキャスルマン病という炎症性の疾患で、こういうものも類似の所見をとります。画像に詳しい先生にお聞きしますと、画像所見だけで他の鑑別疾患と IgG4 関連疾患を区別する所見は、今のところないということなので、画像のコンポーネントとしては典型的な画像病変を記載しつつ、鑑別疾患を列記して注意を促すということが必要になります。

2 番目の血清所見に関しては、135mg/dL が本当に妥当かということが問題になるんですけども、他の臓器の診断基準が軒並み 135mg/dL を採用しているという経緯もありまして、特異度は怪しいかもしれませんがこのまま採用しています。

3 番目の病理所見についても議論があります。この後、能登原先生からお話しただけだと思いますけども、典型的には外膜の肥厚があって、炎症細胞浸潤があって、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎といった厳しい項目にあたるような病理所見を備え、さらに IgG4 陽性細胞が浸潤しているということであれば、IgG4 関連疾患と診断していいだろう、ということですが。しかし、リンパ球・形質細胞が浸潤しているだけ、IgG4 陽性細胞がいるだけでは感染性大動脈炎ということもある。そのため、動脈病変においても、脾臓とか胆管にならって包括診断基準の甘い診断基準ではなくて、2 段階の 3a、3b というグレーディングをして、厳しい基準も含んだような病理の項目にしています。

最後に、「他臓器病変がある」場合に、これを、どこまで重要視する要件とするかがポイントになります。動脈病変・後腹膜病変は組織をとりにくいので、例えば唾液腺が腫れていて疑わしいからと、それでもって他臓器ありとして、血管の組織もとらずに確診にもっていこうとすると、偽物が紛れ込むんじゃないかというご意見が大勢を占めまして、動脈病変の診断基準での他臓器病変ありの要件は、包括診断基準、あるいは、各臓器の特異的診断基準で確診になっているものを他臓器病変ありとしましょう、というのが分科会でのコンセンサスになっています。

これら 4 つの項目に関して、分科会ではコンセンサスかなというところに到達したと思います。じゃあ、分科会の各ご施設で診断した 99 症例が、各項目をどれくらい満たしているかということを検討

しました。画像所見は、各ご施設 100%あります、血清も 9 割方陽性だということでしたが、組織がなかなか難しく、30%くらいしか組織の評価はできていないということでした。他臓器病変に関しては 6 割弱くらいの方に診断されていましたが、4 割が(動脈)単独病変での診断でした。

どうい組み合わせで確診・準確診とするかについても議論をしました。厚労省の分科会のなかで、概ね妥当とされた案がお示した通りで、確定診断に関しては、病理の厳しい基準と画像所見があれば血清の有無を問わず、他臓器病変の有無を問わず、確定診断でいいのではないかと。一方、組織が得られにくくなっているのが現状だと思うので、そんな場合は、画像があって、血清 IgG4 の上昇があって、他臓器が既存の診断基準で確定診断しているような場合に、確定診断でいいんじゃないかというふうになっています。準確診、疑診に関してはお示した通りです。

(注) 準確診: 3a or 1+3b or 1+4、疑診: 3b or 1+2

確診に比べると少しずつ条件が緩和されて緩くなっています。その分偽物が紛れるかもしれないということで、診断グレードを落としています。

この基準で 99 症例を評価してみますと、74 例が確診に含まれ、準確診は 5 例と少なく、多かったのが疑診した。傾向としては、IgG4 関連疾患の患者さんをたくさん診ていて、診療経験が豊富なご施設ほど、案外とれそうな組織をとっていないため、疑診に該当しているケースもありました。もう少し組織をとるということを徹底してもいいのかもしれない。

最後に、繰り返しになりますが、画像、血清、組織、他臓器、これら 4 つの要件に関しては、先ほど提示した中身で考えておまして、組み合わせとしてはこれでいいのかなというのが、これまでの話し合いであります。これについて、皆様のご意見をお伺いしたいと思います。以上になります。

> 石坂 信和先生
水島先生ありがとうございました。
ご質問ありますでしょうか。

> 加藤 貴雄先生
今回の指針では、動脈周囲炎だけを診断するのか、動脈周囲炎と後腹膜線維症をセットにして考えていくのか疑問に思いました。後腹膜線維症だけの診断基準はあるのでしょうか。

> 水島 伊知郎先生
まさに先生にご指摘いただいた通り、厚労省の研究班の暫定基準としては、最初の文言のなかに、スラッシュで後腹膜線維症の診断基準ということ盛り込んで、対象とする病変として、腎盂・尿管周囲病変・骨盤内病変というものも記載をしています。
ですから、このフォーマットでいくのであれば、動脈周囲炎と後腹膜線維症の両者を診断するためのものということになります。

> 百村 伸一先生
組織の 3a、3b に該当しないもののなかには、組織診が行われていないものと、組織診をやったけども所見が十分でない、と両方あると思いますが、3a、3b に該当しない場合に、否定する材料になるのか、1 つでもあると意義を持ってくるのか、いかがでしょうか。

> 水島 伊知郎先生
針生検などでは、サンプリングエラーが往々にしてあると思います。金沢大学病理の笠島先生も、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎という所見は、ある程度の組織のボリュームがないとみられないとおっしゃっています。分科会の話し合いでは、所見が得られなくても「否定の材料」にはしませんでした。

> 百村 伸一先生
positive な診断価値のみをとるということになると、組織診をやったけども条件を満たさない症例とは区別した方がいいのでは。

> 伊澤 淳先生
この領域の生検が難しいということはよくわかりました。
そうすると、他臓器病変の診断がポイントになるかと思えます。今までの議論では、診断された他臓器の数に関しては、1 か所でもあれば、基準を満たすということでしょうか。

> 水島 伊知郎先生

2つだからグレードが高い、3つだからグレードが高いというふうには、考えていません。「他臓器」は何でもいいということではなくて、涙腺・眼病変、唾液腺、膵臓、胆管、腎臓、肺という、最近 100 例 200 例の review がいくつかでいる、代表的な病変のみを想定しています。たとえば、「根拠となる他臓器」のなかにはリンパ節は入っていないですし、もっと minor な下垂体とか甲状腺といった、まだ頻度がわからないようなものは含んでおりません。

頻度が多く代表的な臓器のどれかの確診を満たしたら他臓器ありとしようというのが現状です。ただ、先生がおっしゃる通り、数が多ければ多いほど診断確度は上がりますから、そういうグレーディングを取り入れるという案もありかな、と思います。

> 椎谷 紀彦先生

血清値とか病理の細胞数というものは、病勢によって変動するものでしょうか。それを踏まえた上で、これがないと IgG4 関連疾患とは言いたくないな、あるいは、これがあれば言ってもいいなという、コアな部分というのはどこにあるのかという、2 点を教えてください。

> 水島 伊知郎先生

個人的な意見が入るかもしれませんが、病理所見はあるとかなり診断確度としては高くなると思いますし、他臓器病変がメジャーな臓器で確定診断されているというのも大きな情報ではないかなと思います。

それに比べると、血清 >135mg/dL 確度としては劣ると思いますし、欧米等の基準によっては 135mg/dL ではなくて倍の 270mg/dL とかもっと高い値をカットオフ値にすると特異度が上がる、という意見もある。一方、感度は落ちるの。画像に関しては、きちっとした他疾患との比較をした検討があまりされておりませんので、この診断確度に関しても、少なくとも既存の報告をみる限りは、画像だけで診断するのは問題があるだろうということで、病理所見と他臓器の確診が強いのかなと思います。

> 椎谷 紀彦先生

病理のなかにも(3)(4)に重きを置いた方がいいのかどうかということ、やっぱり病勢の影響をある程度受けるのかなという気がするものですから、それで 3a と 3b が分けられているのかなと拝聴したものですから。

> 水島 伊知郎先生

これに関しては、特異度はこれで上がると思いますが、例えば、初期の単一臓器で軽い所見があってそれをとった時には、軽症な症例ではこれがみられにくいかどうかについては、私の知る範囲ではデータがないような気がします。

> 椎谷 紀彦先生

特異度と言われますと、「概念がしっかりあって、それを検出するための能力」ということになると思うが、今やっているのは、むしろ概念を決めている作業のような気がします。

> 水島 伊知郎先生

リウマチ膠原病領域では、あまり診断基準という言葉はなくて、分類基準という言葉で、あくまで基準は専門家が診断したものを gold standard として分類基準を決めるというプロセスが、リウマチ膠原病領域ではよく使われます。

確実にこの病気だというふうに病態なりが明らかになっていて、そこから診断基準を作るのではなくて、病態も全部わかっていないような免疫病を、何となくカテゴライズする。そのときのプロセスは、他領域の先生方からすると、不可解だとよくご指摘を受けます。

この病気に関しても、はっきりと病態が明らかにされているわけではないので、どちらかというリウマチ膠原病寄りの、立ち位置がフラフラしたような形で、診断基準の作成が進んでいるのが現状です。

> 石坂 信和先生。

動脈周囲炎あるいは後腹膜線維症だけが臓器別基準がないんですが、他の臓器もある程度エイヤなところがありますかね。135mg/dL というのも、自己免疫性膵炎で 135mg/dL だったからそう言ってるわけで、SRL では正常値は 112mg/dL くらいですか、135mg/dL の根拠が他の臓器にあるわけではない。水島先生、その理解でよろしいでしょうか。

> 水島 伊知郎先生
はい。

> 百村 伸一先生

さっき冠動脈病変を伴った症例もありましたけれど、冠動脈病変自体が common disease なので、動脈硬化が IgG4 関連動脈炎に合併している場合もあると思うんですが、IVUS や angio 上の特徴はあるんでしょうか。

> 水島 伊知郎先生

動脈硬化の冠動脈病変と IgG4 の病変部にある狭窄を IVUS で比較したという検討は見たことはありません。

> 石坂 信和先生

大動脈周囲のサンプリングで IgG4 関連疾患が診断されて、冠動脈についても周囲炎や瘤がある、ということで、冠動脈周囲そのものはサンプリングされていないけれど冠動脈周囲炎とされている論文のなかに、IVUS を行っているものもあるようでした。

次に、「病理診断の現状と問題点」ということで、倉敷中央病院の能登原先生にご講演をいただきます。

> 能登原 憲司先生

私からは病理診断の現状・問題点ということでお話しをさせていただきたいと思います。

病理学的特徴は、まず最初に、多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を特徴としてお考えだと思います。しかし、それ以外に、特徴的な組織像が見られるということがございますし、最近、特に認識し強調していますのは、**特異な病変分布を示す**ということがあります。

上の段に 1 型自己免疫性膵炎、下の段にミクリツ病の画像と IgG4 の免疫染色を示しています。

いずれの疾患におきましても、IgG4 陽性細胞が強拡大視野のほぼ全体を占めるような形で分布するというのがこの疾患の特徴で、典型的な症例であれば、こういう focus が必ず見つかります。

先ほど、自己免疫性膵炎の診断基準で、強拡大視野に 10 個という話がありましたけど、これは正直甘い診断基準で、切除材料であれば 100 個を越える症例が多いです。

ただ、IgG4 陽性細胞が多いということが、即 IgG4 関連疾患の診断につながるかということについては No であります。なぜかといいますと、この症例では非常に多くの IgG4 陽性細胞があつて、なおかつ、IgG4 と IgG の陽性細胞比をみましても 100% 近く IgG4 陽性細胞であるという症例ですが、実は組織像は IgG4 関連疾患とは全く異なる。ここの部分にはっきりと壊死があつて、その部分に好中球がたくさん浸潤していて、周囲には granuloma の形成があるというような疾患です。これは実は Granulomatosis with polyangiitis (GPA)、昔は Wegener と呼ばれていた疾患の組織であります。Wegener におきましてはこのように非常に多くの IgG4 陽性細胞があります。

ということで、**多数の IgG4 陽性細胞浸潤は必ずしも特異的ではない**ということです。

では、**どういうところに注意をして診断すべきか。**

IgG4 陽性細胞がびまん性にみられるということがまず 1 点であります。私たちは腫瘍をみるのが非常に多いんですけど、腫瘍の辺縁で one focus IgG4 陽性細胞が 1 視野 100 個を越えるというようなものをみることは多くあります。

もう一つは IgG4/IgG 陽性細胞比をみるのが重要です。ただし、40% を越えるという目安でも GPA ではこれすらも満たしてしまう。

まず「**特徴的な組織像**」です。

今日の自己免疫性膵炎に相当する病理像を最初に報告したのは 1990 年の日本人の川口先生達とされています。川口先生達は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) という言葉を使われていますけども、これが今日の 1 型自己免疫性膵炎の典型的な組織像です。一方、ヨーロッパからは 1997 年に、non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis (NDCP) という疾患概念が提唱されました。これは一見 LPSP とよく似た組織像でありまして、この 2 つは自己免疫性膵炎の組織像である

ということで、1つにまとめられて、しばらくの間議論されてきました。
しかし、2003年頃から、いくつかのグループから、今まで1つにまとめられていたけれど、実は組織学的に異なるものを包括しているんじゃないかという話しが出てきて、その1つはLPSPで、これは川口先生達が報告されているそのものの組織像でありますので、以後もLPSPと呼ばれていますが、もう1つはIdiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)という名前と呼ばれています。
実はこの名前をつけたのは私ですが、あるstudyをやりまして別の名前にしました。何でNDPCにしなかったのかということなんです、NDPCの多くの症例は、私たちがIDCPと呼んでいる症例と一致していましたが、論文を詳細に検討した結果、NDPCの中にLPSPが入っているということに気がつきました。そこで、この名前をそのまま使うわけにはいかないだろうということで、別の名前を使ったということです。今日におきましては、LPSPはType 1 AIP、IDCPはType 2 AIPと呼ばれて、LPSPがIgG4関連疾患、IDCPはIgG4関連疾患ではないということが明らかになっています。

私たちがLPSPを診断するのに用いたcriteriaは特徴的な組織像でありまして、今日、花筵状線維化と呼ばれている組織像です。私自身の定義は、炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなり、花筵状の錯綜配列を示し、様々な程度の線維化を伴う病変ということで、線維化という名前がついているんですけども細胞成分をたくさん含んだ炎症性病変であります。
線維化のように見えるもののなかにmacrophageがたくさん含まれていて、コラーゲンはあまりないような部分もあることがわかってきておりまして、これは単なる線維化ではないと認識しています。時間が経ちますと本当の線維化に移行します。最終的に細胞成分がなくなってくると、ただの線維化になってくるんだと思いますけども、いろんな段階を示す、肉芽組織が癒痕になっていくような過程と同じような経過をとるような病変なんだと理解しています。

もう1つが閉塞性静脈炎で、これは炎症性に小静脈が閉塞する所見であります。
右側の矢印で示したように、周囲と境界を持っていて、クリッと炎症細胞の塊のようなものが見えますが、すぐ右側には動脈があります。動脈のすぐ横に結節状の炎症の塊が出てくる場合に、動脈と静脈は併走していますので、これがつぶれた静脈だろうと判断して、閉塞性静脈炎と診断するということがあります。
この2つが特徴的な所見です。問題点はこれらの定義が不明確であるということ。人によっては違ったものを花筵状線維化と呼んでいるというのが現状です。

先ほどご質問をいただきました、消退したらどうなるかということですが、花筵状線維化というのは細胞成分に富んだものでありますので、消退するとそういう細胞がなくなってきます。
炎症が消退すると、特徴的な組織像が消退するということです。では閉塞性静脈炎はどうかということですが、これもいろんな意味で使われている言葉だと理解してしまっていて、例えば膵臓での話をしますと、静脈が閉塞していること自体は、膵臓においても膵炎においても非常によくあることです。
膵炎ではエラスターゼが活性化されますので、動脈や静脈の弾性線維が傷害され、その結果血栓ができて、血栓が古くなると器質化して線維化して、静脈が閉塞する像が出てくるということになります。そういうたぐいの静脈性病変を閉塞性静脈炎と呼んでいるものが結構あります。自己免疫性膵炎が古くなってくると、閉塞性静脈炎はやがては器質化してきますので、結局同じような像になってきます。その段階では血栓が古くなったものなのか、閉塞性静脈炎だったのか区別するのは難しいと思います。線維性に閉塞した静脈は閉塞性静脈炎には含めないという方向で考えております。

この2つの特徴的な組織像というのは、実は炎症が消退するとなくなってしまうということが言える。

もう1つの問題は、臓器によって所見の違いがあるということ。
腹部におきましては線維化という所見が特徴的ですが、頭頸部の病変ではむしろリンパ増殖性病変のような形態を呈することが多く、線維化が弱い症例がたくさんあります。唾液腺におきましては、線維化することもあるんですけど、このようにただの炎症細胞浸潤だけで、線維化が全くないという病変が出てくる場合がありますが、膵臓ではこういうことを経験することはありません。恐らく後腹膜線維症でもこういう病変はないのではないかと思います。

こういう問題をどう解決していくか。「定義」についてのコンセンサス作りが重要ですが、これは非常に難しい。
自己免疫性膵炎では、何とかやろうということで、今、自己免疫性膵炎の診断基準を改訂していて、組織の検討をスタートしています。診断できるものだけを診断するというのが基本だろうと思います。

病変が古くなってくると細胞浸潤はなくなるし、特徴的な組織像もないし、それから、IgG4 陽性細胞も減ってしまいます。そういう状態のものを IgG4 関連疾患と診断するのは非常に難しいと思います。

もう1つ重要なのは鑑別疾患を認識しておくということで、自己免疫性膵炎がなぜこれだけコンセンサスができているかという、実は膵臓には大した鑑別疾患がないからなのです。これだけ細胞浸潤があって、何の疾患を考えるかといったら、自己免疫性膵炎以外にない。たとえば、肺では鑑別疾患が非常に broad ですので、診断基準がまとまりにくい。

次に「特異な病変分布」です。

1 型自己免疫性膵炎の画像所見として、被膜様構造というのが有名であり、膵臓の実質を取り巻くような形で炎症層が形成されるというのが特徴で、時間が経ってくるとだんだん造影されます。造影後に造影されるのが特徴であります。病理ではマクロで矢印で示している部分です、やや赤っぽい部分が膵臓の実質なんですけど、その外側の白い部分が被膜様構造に相当する部分です。組織でどう見えるかといいますと、赤の矢印で示したところが被膜様構造の部分ですが、ここには細胞浸潤が強くて、なお且つ線維化を伴うような病変が形成されています。なぜこの部分に線維化が強いと言ったかといいますと、実はここは元々脂肪があったところで、脂肪が炎症を起こすと線維化を起こしやすいというのが、病因にかかわらず共通してみられる特徴です。したがって、この病変については線維化が強くなっていくというのが自己免疫性膵炎の特徴であります。

IgG4 関連疾患の特徴というのは、臓器の腫大であるとか、肥厚性病変、腫瘤の形成ですけれど、自己免疫性膵炎で個々の構造物を観察してみますと、その構造物ごとにこういう特徴がみられるということに最近気がついてきました。

これは膵管の病変で、膵管の壁にできる肥厚性病変という解釈が可能です。この通り非常にきれいに膵臓の小葉が残っています。この辺が慢性膵炎と違うところなんですけど、小葉が腫大しているというのが特徴で、これも腫大性病変になります。

自己免疫性膵炎で、膵臓の動脈の周りに動脈周囲炎が起きることがあります。これはいろいろな場所で経験することで、実は動脈病変というのは、ミクロのレベルでも起こっています。また、動脈だけではなくて神経の周囲にも細胞浸潤があって、肥厚性病変を作ってくるというものを組織学的に確認することができます。先ほどの静脈の病変にしましても、静脈の内膜の周囲にできた肥厚性病変という解釈をすることもできるわけで、このようにいろんな構造物の肥厚・腫大、そういうものが集まってできたものが自己免疫性膵炎の膵臓の腫大であるという言い方ができると思います。こういうものが診断をする時の参考になると考えています。

病理診断に当たっては、画像所見と対比をすることが重要で、生検だけの症例については、私たちは自分で画像所見を review することにしています。マクロでどう見えるかということを確認させてもらっています。鑑別疾患を認識しておくということも非常に重要なので、こういう所見が特徴とお話ししましたけれども、特に動脈周囲炎の場合はそうですが、似たような像を呈する鑑別すべき疾患があるということです。膵臓の場合にはそれがあまりないというラッキーなところがあります。

自己免疫性膵炎では閉塞性静脈炎や花筵状線維化が、一番よく見えるといっても過言ではない。だからこの組織像が重要であるという認識をしていたので、生検診断のことも考えて10個にしたという経緯があります。この当時 Mayo Clinic が生検診断を開始しておりましたので、Mayo がぜひ10個にとどめておいて欲しい、生検診断ができなくなるからということで10個にしたという経緯があります。本邦の診断基準も基本的には ICDC という国際診断基準を踏襲しておりますので、この部分はあえてさわらなかったということです。

これは IgG4 関連疾患の病理診断に関します Consensus statement と呼ばれるもので、全臓器の IgG4 関連疾患の病理診断を扱ったものです。

やはり線維化、通常は花筵状、閉塞性静脈炎という組織所見が重要であるという診断基準です。IgG4 陽性細胞の数は、本邦の AIP の診断基準よりはかなり多い基準に設定されています。なお且つ臓器ごとにこの数が違うというのが特徴であります。さらに、IgG4 と IgG の陽性細胞比が 40% を越えるという免疫染色の基準を必須にしています。これはなぜかと言うと、全身臓器を扱っていますので、臓器によって鑑別診断が異なってきます。そういうことを鑑みると、こういう基準は厳しくしておく必要がありますし、組織像についても、組織像の特徴を兼ね備えているということを重視しなければいけないという考え方のもとにできた診断基準です。

この診断基準の作成に関与した人の多くは消化器病理をやっている先生です。自己免疫性膵炎の病理を日頃から見ている人がこれに関与しているので、花筵状線維化と閉塞性静脈炎を外さなかったということです。もし、眼領域の IgG4 関連疾患をやっている人が多かったら、これは外そうという話になったんじゃないかなと思います。

最後に後腹膜線維症の組織学的特徴をお話しをさせていただこうと思います。

基本的な組織学的特徴は自己免疫性膵炎と何ら変わるところはないと思います。

実は腹部の病変というのは、共通しているところが多くて、どれもよく似た組織像であります。これが典型的な IgG4 関連の大動脈周囲炎であります。たいてい内膜には粥状硬化の高度なものがあります。粥状硬化がない血管病変というのは、大動脈に関してはあまり見たことがないです。中膜が残っていてその外側の壁が非常に厚くなって、そこに細胞浸潤が dense に起こってくるというのが基本的な組織像です。

元々脂肪があったところですので、非常に強い線維化が起こっているというのが大動脈周囲炎の組織像であります。花筵状線維化も認められますが、結構線維化が強くなっているものを見るのが多いです。

切除材料であれば、そういう focus を探してここにありますがという写真が撮れるんですけど、生検組織ではそうはいかないということです。

IgG4 陽性細胞はこの通り多いです。強拡大視野 50 個を越えていると思います。ただ多くの場合、数が少なくなります。従って、先ほどの Consensus statement では、後腹膜線維症だけは IgG4 陽性細胞の基準を 30 個にしています。これは生検例なんですけども、残念ながら生検例では、どういうところに病変があるかという特徴が失われているということです。その時は画像を参考にさせていただくということです。

これは花筵状線維化とギリギリ言っていけないかなという所見なんですけども、こういう所見があって IgG4 関連疾患だろうと。IgG4 陽性細胞もかろうじて 50 個を越えているんですけども、ratio も高かったんで、これは IgG4 関連疾患だろうと、画像所見も含めて確定診断をしました。ところが生検組織ではこんな像になることがあります。先ほどの症例と比較していただきますと、細胞浸潤が少なくなって線維化が主体になってきています。こうなってくると、とても花筵状線維化とは呼べないという状態です。IgG4 陽性細胞は 50 個を越えなかったです。こういうケースというのは、恐らく後腹膜線維症や動脈周囲炎の生検材料ではよく遭遇するのではないかと思います。

ということで、問題点として、病変全体の観察が困難なことが多い症例が多いこと、炎症が消退してしまつと病理での診断は難しくなることなどが挙げられます。

また、鑑別疾患の全体像が明確でないというのが、動脈領域の診断上の問題点。

鑑別として悪性リンパ腫がまず頭に浮かぶんですけども、その他にも Erdheim-Chester 病、それから私達は Rosai-Dorfman 病というのも経験していて、こういうものが似た画像の所見になるということがありますし、ひょっとしたら私達が気がついていない疾患で似たような画像所見を呈するものがあるのではないかと、いつも心配しているところであります。

まとめさせていただきますと、基本的には組織像は特徴的で、組織診断が有用であると考えられますが、一方で診断困難な症例がかなり多いんじゃないかと予想しています。

そうすると、組織診断は、確実に診断できる症例のみを拾い上げる手段、と位置づけるのが妥当ではないかと考えます。鑑別診断についての議論が今後ますます必要になるだろうと思います。

> 石坂 信和先生

能登原先生、ありがとうございました。

> 坂田 則行先生

花筵状線維化と閉塞性静脈炎は、いろんな炎症の stage で変化するし、また、いろんな炎症病変で起こりうるものだから、非常に consensus が難しいと思います。

それにもかかわらず、これらの所見は、非常に重要視されています。consensus が得られないのに重要性が高いというのは問題かなと思いながら聞かせていただきました。

> 能登原 憲司先生

細胞浸潤が多い時期の花筵状線維化は、病理医のなかで consensus ができると思います。

> 坂田 則行先生

そういう時はいいが、だんだん収束していて、でも診断しなきゃいけない、こういう事態があるだろうか。

> 能登原 憲司先生

そうですね。自己免疫性膵炎については、そういうことが現にありますので、そういう診断基準を残しておこうかなと思ったんですけど、動脈周囲炎の場合には、それは重みが違ってくるのかなと思います。といっても、全くないわけではないと思いますので、残しておく方がいいのかなと思います。

> 坂田 則行先生

今後のWGのなかで、その辺の位置づけを決めるべき。他の画像診断とか、病理のなかでの位置づけというのを、はっきりさせていければいいのかなと思いつつ聞かせてもらいました。ぜひ今後の課題として考えてください。

> 能登原 憲司先生

ありがとうございます。非常に重要な課題であると認識しています。

> 坂田 則行先生

それから、免疫染色でIgG4の診断基準が40%ですかね、「びまん性」とおっしゃったと思うが、私はhot spotでやってしまう、びまん性ということはhot spotではいけないということでしょうか。

> 能登原 憲司先生

Consensus statementは、hot spotで数えようということになっています。ただこれがベストなカウントの仕方ではないと私は思っています。一応、国際的なconsensusはhot spotで数えるということになっています。ただ、IgG4関連疾患ではない疾患でIgG4が染まってきた場合に、3 focusぐらいは多いところを認めることがあるんですが、4 focus目を数えると基準を満たすような数値にならないということがあるわけです。こういうものはきちんと除外した方がいいと思います。以前私達が論文で提案した数え方は、任意の10視野でIgG4陽性細胞を数えてみます。そのなかで1視野10個を越える視野をカウントします。これが、簡便で鑑別に有効であるという検討をしたことがあります。

> 坂田 則行先生

今のところ、hot spotでまとめられているのですね。

> 能登原 憲司先生

それは違うよ、とはなかなか言いにくいのが現状だと思います。

> 坂田 則行先生

動脈性疾患が動脈周囲炎を引き起こしてしまうケース、逆に、動脈周囲炎が起こると二次的に粥状硬化もできてくるケースもある。動脈疾患は鑑別疾患のなかには入るんでしょうか。

> 能登原 憲司先生

その通りだと思います。今日はその辺りのことはご存じの先生が多いかと思います。以前、動脈の切除材料でIgG4を染めて検討したことがあるんですけど、実にいろんな疾患でIgG4がよく染まってくるという経験をしました。そういうことがありますので、動脈疾患は重要な鑑別疾患になってくると思います。

> 坂田 則行先生

どうもありがとうございました。

> 石坂 信和先生

能登原先生、どうもありがとうございました。

> 水島 伊知郎先生

第二部の座長を務めさせていただきます水島です。よろしくお願いいたします。

最初の症例を、三井記念病院の田辺先生、よろしくお願いいたします。

> 田辺 健吾先生

経験症例についてお話しします。

57歳の男性で、症状なし。

2014年に健診で右肺異常陰影を指摘され、当院の膠原病内科を受診。CT検査で右肺門リンパ節腫大・両側腎盂拡大・血清 IgG4 2680mg/dL と高値を認め、IgG4 関連疾患を疑い、プレドニゾン 40mg/day が開始され、外来で漸減されていたという状況でした。

2年後の2016年4月に7mg/dayまで減量したところで、また右肺門リンパ節が腫れてきたということ、冠動脈周囲の軟部組織陰影と腹部大動脈瘤を指摘されまして、精査加療目的に入院となりました。既往に高血圧と喘息があります。

身体所見には特記事項はなく、白血球は正常、CRPは0.66mg/dL、今回入院時はIgG4は549mg/dL、心電図には特に変化はなく、胸部レントゲンも2年前と大きな変わりはありません。

ステロイド開始2年後のCTでは、腎動脈下の瘤は径が40mm前後で、まだ手術適応はないという状況でした。振り返ってCTをみてみますと、冠動脈周囲にモヤッとした軟部陰影がありました。

2015年に腹部CTで瘤はありません。

すなわち、PSL40mg/dayからテーパ中に、大動脈が拡大してきたということです。PETでは、冠動脈に集積があり、大動脈瘤では、壁に少し集積があるかなという感じ。

生検はリスクが高いということで、腹部大動脈瘤は経過観察としました。冠動脈周囲は、周囲に軟部陰影はあるが、内腔は保たれ、また、運動負荷シンチ陰性。血行再建は不要と判断しました。

ステロイドを40mg/dayに増量し、セルセプト 2000mg/dayを開始。ステロイドは2週間に5mgずつ漸減の方針としました。その後、**冠動脈周囲の軟部陰影は、ステロイドをテーパしても変化ないものの、大動脈瘤の径が55×57mmまで拡大。開腹のY graft置換術が行われました。**

病理所見は、写真がなくて申し訳ないんですけども、1視野あたり10個以上のIgG4陽性細胞、IgG4/IgG比が50%を越えるということで、IgG4関連疾患に伴う動脈瘤で矛盾なしという病理のレポートでした。

術後からIgG4は135mg/dLを越えない程度になりまして、ステロイドは7mg/dayくらいで、冠動脈周囲は変わりなくて、graftの両端や他の動脈には病変がでてきていないという状況です。

まとめますと、IgG4関連疾患にステロイドを40mg/dayから開始して漸減中に、冠動脈周囲の軟部陰影には変化ないが、腹部大動脈瘤が拡大し手術を要した、という症例です。

> 水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

治療経過中に、腹部大動脈の拡張がみられたという症例でした。

> 笠島 史成先生

貴重な症例をありがとうございました。腹部瘤の出現はどのように考えればいいか。最初のCTでも若干拡張しているように見える。ステロイド投与により脆弱化して膨れていったのか、それとも、異時性に多発性に生じる病気ですから、後で腹部大動脈にIgG4関連疾患が生じて、そのために拡張したのか。

> 田辺 健吾先生

ステロイドをいくと大きくなったという過去の報告もありますし、先生がおっしゃたようなこともあるのかもかもしれません。

この患者さんは高血圧があって、大動脈瘤のCT像は、よく遭遇するタイプのもので、ということで、冠動脈周囲病変はIgG4関連かもしれないが、腹部大動脈の病変は、通常の動脈硬化性の病変と考えていたのです。

ところが、切除した腹部大動脈の病理所見ではIgG4陽性細胞の浸潤を認め、IgG4関連疾患に矛盾しない所見、ということだった。

> 笠島 史成先生
冠動脈の内腔は拡張してませんね。

> 田辺 健吾先生

外側の軟部陰影がモヤッとみえるというだけです。

> 笠島 史成先生
腹部は最初から少し拡張していますか。

> 田辺 健吾先生
普通だったら気にしな程度だと思います。

> 坂田 則行先生
とても暗示的な症例だと思いながら聞かせていただきました。
通常、IgG4 関連大動脈瘤の場合は、狭窄か瘤か、もう一つは何といても、後腹膜に線維化があるか壁が肥厚しているかです。
ところが、今回の症例は、最初は後腹膜の肥厚や線維化は認められていなかった。だが、ステロイドを投与後に瘤になっています。
高血圧があるので動脈硬化性の大動脈瘤と考えていいのかが、問題となります。

> 田辺 健吾先生
循環器内科と心臓外科のカンファレンスでは、(普通の大動脈瘤だから)、普通のオペでよい、と考えていましたが、病理サンプルは採っておこうと。

> 坂田 則行先生
(通常の病変と思っていた)ところが IgG4 が多かったということ。
やはり、IgG4 関連の動脈瘤と、動脈硬化性の大動脈瘤との鑑別が必要であることを示した貴重な症例だと思います。

> 田辺 健吾先生
1 年前の CT で石灰化があるので、動脈硬化はあると思います。今後、吻合部瘤などに注意しなければいけないなと思っていますが、今のところは大丈夫です。

> 伊澤 淳先生
確定診断に至ったときの他臓器病変はいかがでしたでしょうか。

> 田辺 健吾先生
右肺門リンパ節の腫大と、最近では、尿管周囲に陰影がでてきています。

> 伊澤 淳先生
典型的なところに病変がないということもポイントの症例だと思いました。

> 田辺 健吾先生
ディスカッションを通じて、鑑別や細かい CT チェックの必要性を感じました。

> 水島 伊知郎先生
大変貴重な症例をありがとうございました。
2 番目の症例を、京都大学の加藤先生、よろしくお願いいたします。

> 加藤 貴雄先生
6-7 年前の症例になりますけれども、慢性動脈周囲炎の 2 例をお話しさせていただきます。

最初の症例は、68 歳の男性で、主訴は突然の下腹部痛。
平成 22 年 8 月、就寝中に左下腹部に鈍い痛みがあり、救急外来を受診。発熱なく炎症反応は陰性、造影 CT 上も特記事項なく帰宅。しかし、下腹部の張りと不快感が持続したため、2 か月後の 10 月に

受診し、その際に、8月のCTの読影所見と10月のCT所見を合わせて、感染性腹部大動脈瘤を疑い、循環器内科に紹介となりました。

高血圧はありません。左下腹部に鈍痛があり、反跳痛や筋性防御は認めず。CRPが8.53mg/dLと上昇、血液培養は陰性。IgGは1590mg/dL、IgG4は43.6mg/dLでした。

8月の画像で、腎動脈直下から総腸骨動脈分岐部まで大動脈の拡大と不整な壁肥厚を認めます。10月に再度CTを撮られた時にはそれが増大していて、後腹膜の軟部陰影まで拡大している状況でした。造影のMRIでは、動脈周囲の組織はT2で低信号、diffusionで高信号でしたので、何らかの炎症性、水分richな病変ではないかと推察されました。

この時点で、後腹膜線維症を合併した大動脈周囲炎、悪性リンパ腫、その他の悪性疾患の転移などを鑑別として考えました。生検の病理組織において、腫瘍の所見は認めず、吸引が困難なhardな組織であって、脂肪織や結合組織から構成されていて、炎症性細胞浸潤に富むという所見でした。花筵状線維化のような所見はありません。

本症例では、後腹膜線維症を合併した大動脈周囲炎という診断のもと、ステロイドを1mg/kgで2週間投与、2週間ごとに10mgずつ漸減、3週目に腹部大動脈周囲の軟部陰影は著明に縮小しました。

次の症例は42歳の男性、吸気時の胸痛と発熱、CRP高値。なんらかの感染症として抗生剤が処方されていました。しかし軽快せず、肝障害の出現で抗生剤は中止。発熱が続き前胸部の痛みがあるため、当院に紹介されました。

既往歴と身体所見に特記すべき事項はなく、白血球の上昇、CRP9.3mg/dL、IgG1706mg/dL、IgG4は195mg/dLでした。血液培養は陰性、ANCAがやや高値でした。造影CTで、大動脈弓部壁の異常陰影、縦隔脂肪組織の濃度上昇を認めました。MRIでは、T1とT2が低信号、diffusionで高信号でしたので、炎症もしくは水分richな病変を疑いました。

鑑別診断として、縦隔線維症を合併した動脈周囲炎、肉芽腫性の疾患、腫瘍性の疾患。胸腔鏡で組織診では、腫瘍性増殖は明らかではなく、IgG4陽性細胞は目立たず、非特異的な炎症像でありました。特発性の動脈周囲炎と診断しまして、ステロイドを1mg/kgで2週間投与、2週間ごとに10mgずつ漸減して、大動脈弓部近傍の軟部組織影は消失しました。

慢性動脈周囲炎を診断していくながれとしては、感染性大動脈瘤、血腫、脂肪腫、肉芽腫性病変、悪性リンパ腫、癌を画像や組織診で鑑別するべきだと考えています。

(ベン図を示して)症例2ではIgG4が高かったですので、IgG4陽性細胞はありませんでしたけれども、ちょうどこの辺縁にあるのかなと思います。症例1はここに位置すると思いました。

今回の症例は、包括診断基準を満たすということはありませんでした。次に、分科会から提案された動脈周囲炎の臓器特異的診断基準に照らしますと、症例1ではIgG4染色を行っていませんが、もし染色を行って陽性であれば正確診、症例2は疑診に該当するかと考えます。

> 水島 伊知郎先生

私どもも動脈周囲炎を画像で見つけることが多いですが、1例目のように急速に病変が瘤径が拡張するということは、われわれの経験ではなかったので、とても貴重な症例だと思いました。フロアの先生方で、このように急速に病変が進行する症例のご経験はいかがでしょうか。

> 笠島 史成先生

月単位で明らかに増大してくるような方はいました。その症例では、ステロイド投与後に瘤が破裂してしまいました。急なステロイドの減量で壁の破綻をきたしやすいのかなと思って、注意しなくちゃいけないと思いました。この症例のIgG4はどうでしたでしょうか。

> 加藤 貴雄先生

血清は上昇していませんでした。組織のIgG4染色は行っていません。

> 笠島 史成先生

先ほど病勢の話がありましたが、病勢が活発な時でも血清の IgG4 が上がらない症例があるのか、それとも、本当にまったく、IgG4 関連疾患と根本的に違う疾患なのか、どうなのかなと思いました。

> 加藤 貴雄先生

大動脈周囲炎が特発性でも IgG4 関連でも、治療としてはステロイドで、うまくいったのでよかったと思うんですけど、今回のように、難病の指定とか公的補助のために峻別しないといけないという点では、IgG4 染色で鑑別も必要となってくるのかもしれませんが。

> 伊澤 淳先生

ステロイドの維持量とその後の経過についてはいかがでしょうか。

> 加藤 貴雄先生

ステロイドの維持量は 5mg で、再発はありません。

> 椎谷 紀彦先生

IgG4 関連疾患という概念が出る前の経験ですが、この症例のように壁が薄くなって正常径になる人と、壁が薄くなるときに急激に大きくなる人がいます。それが病勢の問題なのか、本質的に違う疾患なのかということを含めて考えなきゃいけないと思いました。overview で治療についても触れられていましたけれど、三井記念病院の患者さんと、この患者さんでは**ステロイドに全く逆の反応を示している**ので、そういったことも含めて、診断基準の組み立てに参考にしていかなければいけないと思います。

> 水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

最後のご発表を、IgG4 血管拡張病変とステロイド治療ということで網谷先生にお話しをいただきます。

> 網谷 英介先生

症例 1 は 75 歳の男性。

自己免疫性膵炎既往がありますが、治療はせずフォローされていました。糖尿病があります。

狭心症で当科を受診、精査のために入院。血清 IgG 3566mg/dL、IgG4 が 2510mg/dL。耳下腺の腫脹があり、PET で集積を認めました。

冠動脈造影で、右冠動脈に瘤状の拡張があり、左冠動脈には拡張と狭窄を認めました。CT で冠動脈周囲に軟部陰影の増強がありまして、IgG4 関連の病変だろうと考えました。PET で右冠動脈に一致して集積の増加があり、耳下腺部の集積増加、膵臓にびまん性の集積を認めました。まず、PSL30mg で開始。左冠動脈の狭窄が高度であったため、ステント治療をしました。

ステロイド治療により、冠動脈外側の軟部陰影は改善を認めました。内腔の病変はどうかというと、右冠動脈の 3 番あたりまではほとんど変化はないんですが、その末梢の冠動脈瘤は、血栓の状態とも関連があるかもしれませんが、少し縮小している状況でありました。CT でみても右冠動脈末梢の瘤状の拡張は改善していました。左冠動脈はほとんど変わりませんでした。

ところが、ステント治療半年後のフォローアップのために冠動脈造影を行いますと、**右冠動脈末梢の瘤は拡大していて、結局、瘤の切除と回旋枝のバイパス手術をいしました。**

手術所見では、心外膜に線維性肥厚があり真っ白で、冠動脈瘤の組織では、外膜に IgG4 陽性リンパ球の多数の浸潤を認めました。ステロイド治療の功罪についてはいろいろ言われていると思いますが、外膜が菲薄化・脆弱化してしまい、むしろ瘤を悪化させてしまうのか、逆に使用する用量がアンダーだったおののか。そこがわからないと**治療戦略のステロイドの適否の判断についての答えが出にくい**と思います。

症例 2 は 69 歳の男性。リウマチ性多発筋痛症の診断で、ステロイドを 15mg 隔日で服用していました。複数の部位に拍動性腫瘍を自覚したため、循環器内科を受診。

唾液腺の組織で IgG4 陽性細胞の浸潤を確認し、IgG4 関連疾患と診断。IgG4 が 2390mg/dL、IgE が 9716mg/dL とかなり高値でした。CT では、腹部大動脈は軽度の拡大、総肝動脈瘤が 86mm、脾動

脈瘤が 57mm、右鎖骨下動脈瘤が 42mm でした。冠動脈周囲にも炎症所見があり、左前下行枝の周囲に、先ほどの症例以上の軟部組織の肥厚があり、右冠動脈と左回旋枝周囲にも同様の所見が認められます。冠動脈造影では左前下行枝に 90%の狭窄があり、血行再建が必要と考えられました。一方で、かなりの拡張病変もあるため、何らかの外科治療も必要ではないかと考えられました。しかし手術リスクも高いと考え、ステロイド治療を先行。60mg からスタートして漸減しました。**血清 IgG4 は、2040mg/dL から 173mg/dL まで低下しました。**

ステロイド治療後に肝動脈瘤と脾動脈瘤には大きな変化はありませんが、冠動脈周囲の軟部陰影や心外膜の陰影は消失しておりました。この症例は、血行再建を検討しながらリハビリを行っていた時に、脾動脈の破裂をきたして亡くなりました。ステロイドの反応性は、罹患する動脈の部位による病変の多様さがあるのかもしれませんが、また、**すでに拡張してしまっている病変はステロイド治療が、拡大を助長する可能性もある。**一方、狭窄病変はどうなのかという問題があります。複数の部位に生じてしまった場合に、どういうふうに対応するかというのがなかなか難しいかなと、拡張がひどい場合には、外科手術を先行した方がいいのかなという印象ではありますが、なかなか難しいと思います。

症例 3 は 50 歳代の女性。顎下線の腫脹があり、増悪してきたということで顎下線生検が行われ、IgG4 陽性細胞の浸潤から IgG4 関連疾患の診断がついた症例です。**造影 CT で、胃、リンパ節、胸膜、腎盂、大動脈、冠動脈などの多臓器に腫脹や肥厚性病変を認めました。**

冠動脈 CT と冠動脈造影検査では、**主幹部-前下行枝から瘻の血管が 2 本出ていて、肺動脈に fistula を作り、また、fistula は瘤状に拡大**していました。PET では冠動脈に沿って集積が認められ、fistula は元々あったものかと思いますが、IgG4 関連の病変が関与したと考えられる症例です。実は本日、手術をしているところです。切除した fistula の IgG4 を調べるのと、冠動脈瘤についてはステロイド治療を行って経過をみるという方針です。

まとめです。拡張病変にステロイド治療を行った方がいいかどうか。症例により shrink する場合もあれば、破裂するケースもある。はっきりさせるためにも、症例の蓄積が必要だと思います。

> 水島 伊知郎先生
ありがとうございました。

> 笠島 史成先生
1 例目ですけど、冠動脈瘤があんなに小さくなって、また大きくなるのかなという気もします。網谷先生のおっしゃるように血栓形成で一時的に内腔が狭くなったのかなということも考えます。ところで、冠動脈周囲の病変も並行して大きくなったり小さくなったりしているのでしょうか。

> 網谷 英介先生
冠動脈周囲の肥厚性病変は、縮小傾向を維持していました。

> 笠島 史成先生
血栓形成で内腔が小さくなっている可能性はいかがでしょうか。

> 網谷 英介先生
血栓で内腔が少し縮小したように見える可能性はあるかもしれません。

> 坂田 則行先生
診断基準ということに関連して、暗示的な症例だと思います。
2 例目は解剖をなさっているのでぜひ聞きたいんですが、系統的血管病変が別にあると考えてもいいわけなんです。ですから、IgG4 関連疾患は確かににあるんですが、これとは別に**系統的血管病変をもっていた患者さん**ではないかと、解剖されてその辺りを検討されていますでしょうか。

> 網谷 英介先生
病理診断としては別の診断はついていません。
確かに、IgG4 の血管病変としてはあまりに分布が広いので、違う血管病変があってもおかしくはないか

なと思います。

> 坂田 則行先生

3 例目も同じで、冠動脈-肺動脈瘻はいわゆる anomaly の 1 つとして比較のみられます。それに伴って血行動態が変わりますので、冠動脈瘤ができることがあるということも聞いています。ですから、これも IgG4 とは別に anomaly があつた患者さんととらえてもいいと思います。

あくまで、拡張病変とステロイドとの関連で紹介されましたので、先生を批判しているつもりは決してございません。病理学的な立場からいうと、今後、他の多くの臓器に明らかな IgG4 関連病変があつて、加えて、血管病変があつた時にどう考えるか、という問題提起の症例ということで、勉強になりました。

> 網谷 英介先生

今手術している症例は、PET で少し集積があるとはいえ、IgG4 関連の病態が、どこまで関与しているのか、わかりません。病理をみて再考したいと思います。

> 田辺 健吾先生

周囲の軟部陰影が増えるとか改善したというのは、切る断面とかに影響されると思うので、自分がスライドを作っていて主観的かなと思ったところもありまして、客観的な定量化による評価できればいいかなと思いました。

手術したときに IgG4 が下がるので、とおっしゃったんですけど、それは開心術で体外循環をまわしたケースということですか。

> 石坂 信和先生

体外循環の手術です。

> 田辺 健吾先生

1 例目の症例で、on pump 手術の後、IgG4 が下がったかどうかと、他の病勢については抑えられたでしょうか。

> 網谷 英介先生

病勢は手術の時点である程度抑えられていて、その後増悪はしていません。IgG4 が下がったかどうかは確認していません。

> 田辺 健吾先生

ステロイドの治療がいいのかどうかかわからないとすると、冠動脈に関しては早く外科の先生にバイパスしてもらって、今は off pump の時代ですけれども、on pump でやってもらって、その後の経過をみるというのはどうなのかなと思った次第です。

> 笠島 史成先生

動脈瘤がある患者さんにステロイド治療、というのにすごい抵抗があります。手術前提で癒着を軽減するためとか、強い炎症所見がある、というときにはステロイドを使うこともあるんですけど…

冠動脈の狭窄病変ではなくて拡張病変にステロイドを使うとすると、何が期待できるのでしょうか。

> 網谷 英介先生

それ以上の拡張を防いでくれる可能性、でしょうか。ステロイドを使うことによる拡張のリスクもあるので、どちらの効果が大きいかという議論にはなるかなと思います。

> 笠島 史成先生

手術適応のない程度の拡張病変であれば、ステロイドでそれ以上拡張しなければ、今後手術しなくてすむのではないかと、という期待でしょうか。

> 網谷 英介先生

そのように考えています。

> 笠島 史成先生

報告を見ますと、狭窄も拡張もなく、周囲病変に対してステロイドが使われたケースもありますが。

> 網谷 英介先生

そのような場合の治療の意義についてはよくわかりません。

> 水島 伊知郎先生

3人の先生方に、非常にバラエティーに富んだ症例をご紹介いただきました。

以上で第二部を終わりたいと思います。ありがとうございました。

> 石坂 信和先生

今日は大変有意義な discussion ができたものと思います。

本日は、お忙しいところ大変ありがとうございました。