

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治療指針の確立を目指す研究」消化器分科会
日本膵臓学会膵炎 調査研究委員会 自己免疫性膵炎分科会
合同会議 議事録

日時：平成30年6月30日（土）6時50分～8時00分
会場：ホテルアバローム紀の国：3階「孔雀の間」東（第8会場）

出席者（敬称略）：

池浦 司、入澤篤志、植木敏晴、内田一茂、大原弘隆、岡崎和一、川茂幸、菊田和宏、木村理、窪田賢輔、栗山勝利、洪繁、児玉 裕三、阪上順一、塩川雅広、多田稔、田ノ上史郎、内藤格、中沢貴宏、西野隆義、能登原憲司、浜野英明、廣岡芳樹、福原誠一郎（岩崎栄典代理）、藤澤聡郎（伊佐山浩通代理）、藤田充（糸井隆夫代理）、正宗淳、増田充弘、吉田仁、渡邊貴之

- IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究の進捗状況**
岡崎班長・分科会長より、AMED でのプラットフォーム事業を利用したレジストリー構築に関する進捗状況について説明があった。
- 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂案について**
川先生より前日に行われた公聴会を踏まえ、改訂案では、限局性例を MRCP 所見でも診断できるようにするが ERP を重視していること、膵外病変の異時性、同時性に関する記述を加えることが確認された。改訂案は、7 月末日まで日本膵臓学会のウェブページで公開し、パブリックコメントを求めること、また 10 月に開催される JDDW において公聴会を開くことが報告された。
- 自己免疫性膵炎全国調査の進捗状況**
菊田先生より自己免疫性膵炎全国調査の経過報告があった。6 月に二次調査票発送開始されたこと、今年度中に二次調査の集計を予定していることが報告された。
- IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン作成の進捗状況**
中沢先生より IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの英文化を行ったが、JHPBS 編集部の助言にもとづき、①CQ を PICO 形式によって見直したこと、②診断、治療過程のアルゴリズムに沿って CQ の順番を並べ変えたこと、③evidence level を記載したこと、④推奨度の見直しを行ったことが報告された。今後は評価委員会により審査が行われたのち、JHPBS および日本胆道学会機関誌に投稿する予定であると説明があった。
- 自己免疫性膵炎に合併した炎症性嚢胞形成症例の全国調査**
- Isolated proximal IgG4-関連硬化性胆管炎の診断と長期予後の全国調査**
高柳先生、窪田先生より報告があった。岡崎班長より、研究班で疫学調査を行う際は、厚生労働省より難治性疾患等政策研究事業「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（中村班）と連携・協力して行うよう指導がある旨の説明があった。そのため、今回のような各個研究では「全国調査」とすると誤解が生じるため、参加施設を限定して行う「多施設合同研究」としてはどうかと提案があり、窪田賢輔先生より了解がなされた。
- EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織学的診断についての多施設共同研究**

能登原先生より研究の進捗状況が説明された。8月末まで症例発送の受付を行いことが報告された。

8. 事務連絡

今回は平成30年12月14日（金）に京都大学楽友会館にて総会が行われることが報告された。

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治療指針の確立を目指す研究」
消化器疾患分科会 会議録

日時:平成 30 年12月14 日(金)10時00分～11時30分

会場:京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

- ① 川分科会長より、消化器分科会担当領域の診断基準、ガイドラインや診療指針作成の実施状況と今後の予定について、以下のように説明があった。
 - 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018(自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂版)は、日本膵臓学会雑誌「膵臓」への掲載が決定した。
 - 今後は自己免疫性膵炎ガイドライン 2013 の改訂に取り掛かる予定。
 - 自己免疫性膵炎の全国調査(東北大学正宗先生)が進行中である。
 - IgG4 関連硬化性胆管炎ガイドラインは Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Science に accept された。今後は日本胆道学会誌に日本語で投稿予定。
 - IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査は、日本胆道学会、難治性肝・胆道疾患に関する調査研究班(滝川班)との共同作業で続けられる。
 - IgG4 関連消化管病変、IgG4 関連肝病変の疾患概念の確立を目指す予定。
- ② 中沢先生(名古屋第二赤十字病院)より IgG 関連硬化性胆管炎診療ガイドラインの概要について説明があった。
- ③ 神澤先生(都立駒込病院)から、「IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準改定委員会(案)」の発表があり、病理学的所見、IDUS 所見、ステロイドトライアルを組み入れた IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改定をオールジャパン体制で進めていくことが報告された。また、IgG4 関連硬化性胆管炎の診断・治療に特化したエビデンスレベルの高い論文が少ないため、診断基準改定の際に引用される論文の作成を目指すとの説明があった。
- ④ 岡崎班長より IgG4 関連疾患の診断基準、重症度について研究班(専門家)の意見として厚生労働省に提出したとの説明があり、重症度分類案の臓器障害にある胆道・膵の箇所について確認した。重症度のスコア化に向け、渡邊先生(信州大学)により「AIP における重症度評価の簡便な指標の検討」が行われたが、膵石/高度石灰を伴った AIP の重症度評価には Alb, ChE, Amy, Hb は有用でなかったとの結論であった。

⑤ 以下の演題が行われた。

- 窪田賢輔(横浜市立大学)より「自己免疫性膵炎に合併した炎症性膵嚢胞症例の全国調査の進捗状況」の報告があり、現時点で登録されている 99 例の中間解析結果が報告された。現在も症例登録を受け付けていること、来年 5 月までにデータ集積し、ハワイでの日本膵臓学会・米国膵臓学会合同大会で報告を目指していることが説明された。
- 能登原先生(倉敷中央病院)より「EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織診断についての多施設協同研究:進捗状況」の報告があった。12 施設から 175 例(非腫瘍 89 例、腫瘍 86 例)の登録があり、現在ガイドンス作成が終了し、interobserver study を開始する予定であることが報告された。
- 田ノ上先生(鹿児島大学)より「自己免疫性膵炎(AIP)における超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(EUS-FNA)にて得られる組織中血液の FACS 解析を用いた診断への応用」が報告され、AIP の診断・病態解析に有用である可能性が示唆されたため、今後症例を重ね検討をすると説明があった。

2018年度 IgG4 関連疾患 研究班会議 眼科分科会 議事録

日時:2018年12月14日

場所:京都大学楽友会館

参加者:大島浩一、小川葉子、北川和子、後藤 浩、曾我部美由紀、高比良雅之

主な議題

・IgG4 関連眼疾患の眼症状、特に視機能障害に関するアンケート調査の進捗状況の報告と今後の学会発表予定について

・難治症例に対するステロイド全身投与以外の治療法に付いての情報交換

・分科会の前に金沢大学 川野先生から依頼のあった、「IgG4 関連疾患の診療ガイド」に関して、IgG4 関連眼疾患としてのアンケート調査の項目の最終確認(次項に最終的なアンケート内容を記載)

「IgG4 関連疾患の診療ガイド」アンケート回答

(1) どのような症候ないし病態で IgG4-RD を疑うか？

臨床症状？ 眼瞼腫脹(しばしば対称性)、眼球突出、複視(眼球運動障害)、視野障害、視力低下、ドライアイ

臨床検査異常？ (シルマー試験、フルオレセイン染色試験、ヘス赤緑試験)

画像検査異常？ MRI もしくは CT で、涙腺腫大、三叉神経腫大、外眼筋腫大、視神経周囲腫瘍、眼窩内腫瘍(限局性・びまん性)、眼瞼皮下腫瘍等

病理検査異常？ 涙腺組織における IgG4 陽性細胞浸潤/閉塞静脈炎や花むしろ様線維化は眼病変では稀

(2) IgG4-RD を疑った場合に収集すべき情報は何か？

スクリーニングのための質問は？ いつ頃から眼瞼腫脹があるか？ 疼痛や圧痛はあるか？ 眼瞼の皮下に硬結を触知するか？

さらに収集すべき病歴は？ (IgG4 関連疾患に関連する)他臓器疾患の既往の有無、アレルギー性疾患の有無

スクリーニングのための臨床検査は？ 視力、視野検査

さらに行うべき臨床検査は？ LDH、sIL-2R 抗体、 β ミクロガンマグロブリン(悪性リンパ腫)、ACE、リゾチウム、sIL-2R 抗体(サルコイドーシス)、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗核抗体、リウマチ因子(シェーグレン)、MPO-ANCA(多発血管炎性肉芽腫症)

スクリーニングのための画像検査は？ 眼窩 MRI もしくは眼窩 CT(とくに冠状断)

行うべき画像検査は？ 眼窩 MRI もしくは眼窩 CT(とくに冠状断)

行うべき病理検査は？ 眼病変の生検

(3) どのような場合に専門医へ紹介すべきか？

診断の確定(生検を含む)や、治療が必要と判断された場合

(4) どのような場合に紹介を留保して経過観察するか？

諸検査の結果、全身的には問題なく、軽微な眼症状のみがみられる場合

(5) 経過観察の際に何をどの程度の頻度で観察するか？

眼瞼腫脹の程度の評価や視機能検査等を3~6か月毎に行う

ドライアイ等の随伴症状がある場合には経過観察の頻度を適宜、調整する

(6) 非専門医が行って良い治療は？

非専門医が行って良い治療の適応は？

ドライアイの治療

治療効果判定の指標は？

眼瞼腫脹の改善の有無(できれば写真撮影による客観的評価が望ましい)、画像検査(MRI もしくは CT)における眼病変の改善の有無、視機能の改善、ドライアイ症状の改善の有無

(7) どのような場合にレジストリに登録すべきか？

(全例？ それとも視力・視野障害、複視などの視機能障害が遷延する場合？)

(8) 治療後のフォローの頻度は？

眼症状の重症度によって頻度は異なる

治療後のフォローにおける観察項目は？

眼瞼腫脹、視力、視野、眼圧、涙液分泌機能、眼球運動、画像検査

再燃の判断基準は？

眼瞼腫脹などの眼症状の悪化、視機能障害の悪化、画像検査所見の悪化

再燃例の管理方針は？

ステロイドの局所投与、病変の外科的切除、その他

眼病変は一般に重症化することは少ないが、稀に視神経症による視力低下や視野障害を生じる症例がある。治療の開始が遅れると視機能の回復が望めなくなる場合もあるので、速やかな治療の導入が望まれる。

2018 年度岡崎班 班会議 呼吸器分科会討議録

2018.12.14 @ 京大 楽友会館

(出席 分科会 班員全員)

- 1) 演題発表：「IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討」
- 2) 呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準・ガイドライン等について
- 3) IgG4-RD レジストリを用いた研究テーマについて
- 4) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認
- 5) 全体のまとめ

1) 演題発表：「IgG4 関連疾患の罹患臓器パターンと臨床所見に関する検討」

(京都大学 半田)

階層型クラスター解析にて、IgG4 関連疾患は 5 つのクラスターに分類された。脾臓優位群では悪性腫瘍の頻度が高かった (37%)。脾臓優位群 (95%)、Mikulicz+ 全身群 (89%) で気道アレルギーの罹患率が高かった。肺病変を有する症例は、肺優位群、脾臓優位群、Mikulicz+全身のいずれかに属していた。各群に特徴的な臨床所見の存在が示唆された。

2) 呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準・ガイドライン等について

① IgG4 関連呼吸器疾患と鑑別が必要な疾患に関して (信州大 山本)

特発性間質性肺炎 (IIPs) における IgG4 陽性細胞浸潤に関する検討を 浜松医大が中心となって作成した AMED データベースを利用して行うことを計画し、今後研究予定。また、血清 IgG4 が高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例の検討を、2019 年開催予定の東京びまん性肺疾患研究会と共同で行い、肺単独の IgG4 関連疾患の輪郭を明らかにする計画である。

② IgG4 関連呼吸器疾患として掲載された症例報告の検討 (福井大 早稻田)

「IgG4 related disease, lung/ pulmonary」で Pubmed の某誌で検索された 15 論文 (2007~2018) を検討した結果、包括診断基準で 9/15 が definite、1/15 が possible、5/15 が unlikely であった。呼吸器疾患診断基準では 1/15 が definite、2/15 が probable、3/15 が possible、9/15 が unlikely であった。これを呼吸器疾患診断基準にて検討すると、1/15 が definite、2/15 が probable、3/15 が possible、9/15 が unlikely であった。どちらの基準も definite or probable であった 3 例、どちらも unlikely であった 5 例を除いた 7 例は、診断基準を満たす胸部外臓器がなく、呼吸器疾患診断基準の病理基準を満たしていなかったが、6/7 例は病理での IgG4/IgG 比基準を満たしていた。

③ 鑑別が必要な他疾患について (大阪はびきの医療センター 源)

IgG4 135mg/dl 以上かつ胸部異常影を呈する 37 症例を登録し、検討した。その内訳

は、EGPAに EP 所見などの陰影を呈したもの 10 例、EP 単独 10 例、ABPA 5 例、間質性肺炎 7 例、肺結節影のフォロー 2 例、縦隔リンパ節腫大、珪肺+結核、細気管支炎（疑） 各 1 例であった。35/37 症例では外科的肺生検行われていないので、組織診断が不明だが、IgG4-RRD が否定された。2/37 症例では外科的肺生検を行い、間質性肺炎と診断された。

④ 呼吸器症例 116 例の検討（富山大 松井）

IgG4 関連疾患の呼吸器症例 116 例を解析した。

背景は、男性 84 症例、女性 32 症例、平均年齢 64.5 ± 12.2 歳であった。診断基準について、包括診断基準の確診群が 115 例、自己免疫性膵炎診断基準確診群（CDC 疑診）が 1 例であった。これらの症例を、呼吸器疾患診断基準に照合すると、確診群 29 例、準確診群 87 例であり、呼吸器診断基準確診群は全例 CDC 確診群に包括されていた。

48 例（41%）にて、呼吸器からの生検が施行されていた。方法は、気管支生検 27 例、外科的生検 18 例、その他 3 例であった。28 例（58%）が生検によって確診できたが、検体不十分な症例も多く、呼吸器からの診断は容易でないと考えられた。

3) IgG4-RD レジストリを用いた研究テーマについて

呼吸器単独病変の特徴を探り、呼吸器領域において鑑別すべき他疾患との鑑別点を探る。

4) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認

呼吸器：PaO₂が 60Torr 以下の低酸素血症が持続する、あるいは本疾患に起因する呼吸機能障害（%肺活量（%VC）<80%、もしくは一秒率（FEV₁/FVC）<70%）が持続する ということ意見は位置している。しかし他の呼吸器系厚労班会議では、血液ガス採取が生体にとって侵襲的という議論もあるため、他の呼吸器班会議にも加わり、議論を重ねていく予定。

5) まとめ

現在の IgG4-RRD 診断基準は、鑑別疾患を除外できるかについてが重要な役割であり、今後も本診断基準を用いて単独病変の解析が必要である。

包括診断基準、IgG4-RRD 診断基準、および ARA Classification criteria の内容をふまえた呼吸器病変の解析も必要である。

2018 年度 第一回 IgG4 関連循環器疾患分科会議事録

11 月 17 日土曜日

開始: 10 時~14 時

場所: 東大病院 管理研究棟 2 階 第3会議室

(1)大阪医科大学 石坂

これまでの IgG4 関連動脈疾患への取り組みの報告
臓器特異的診断基準の策定とアップロード、
および現状と今後の課題についての説明がなされた。

(2)北海道大学 真鍋先生

真鍋先生をお呼びして、画像診断の特徴についてのご講演を
いただいた。

(3)金沢大学 笠島先生

胸水中の細胞の病理学的所見
胸水細胞による診断の可能性、また、胸水の生化学所見上の特
徴など、あたらしいアプローチによる診断の可能性についての発表を
いただいた。

(4)金沢大学 水島先生

米国リウマチ学会における議論のサマライズ
米国リウマチ学会で説明のあったドメインについて説明をいた
だき、大血管および、末梢血管病変が、どの程度のポイントを獲得できるか
についての説明をいただき、議論を行った。

9 名(リストは別添)のご参加をいただいた。

2018 年度 12 月 14 日(土)

京都 楽友会館において

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」
循環器分科会 議事録 (案)

水島伊知郎先生(金沢大学)、松本康先生(金沢医療センター)、笠島史成先生(金沢医療センター)、藤永康成先生(信州大学)、笠島里美先生(金沢大学)、真鍋徳子先生(北海道大学)、堂本(新谷)裕加子先生(東京大学)

2018 年度 12 月 14 日(土)

京都 楽友会館において

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立を目指す研究」
班会議が開催され、
10:00~11:30 IgG4 関連循環器疾患分科会を行った。

大阪医科大学 石坂からは、これまでの IgG4 関連動脈疾患への取り組みの報告および現状と今後の課題についての説明と、事前にアンケートを行っていた、「診療ガイド」についての、現時点の集計結果について、要点をまとめたものが配布された。

金沢大学 水島先生からは、先日米国リウマチ学会で議論のあった classification criteria の説明と、動脈周囲炎の臓器特異的診断基準との整合性、診断率などについても説明をいただいた。

金沢医療センター 松本先生および、笠島史成先生からは、外科系の Dr にどの程度、IgG4 関連疾患が認知されているか、また、症例経験や、手術、ステロイド治療経験はどうか、など、現状についての、聞き取り、あるいはアンケート集計による結果概略が提示された。

続いて信州大学 藤永先生からは、IgG4 関連動脈疾患の画像所見における特徴と、類縁疾患との鑑別などについて、ご経験例の提示をいただきながら、報告をいただいた。

金沢大学 笠島里美先生からは、IgG4 関連大動脈瘤の病理組織学的

特徴を IgG4 非関連炎症性大動脈瘤，動脈硬化性大動脈瘤，正常大動脈と比較して，検討したご発表をいただいた。

各々のご発表に対して、参加された先生方、全員からのご質疑、ご意見など、をいただき、今後の検討課題などについて確認された。

2018年度 IgG4 関連疾患 研究班会議 腎臓分科会 議事録

2018年12月14日(金) 10:00-11:30

京都大学学友会館 2階 会議室6

参加者：

金沢大学 川野、山田

福岡大学 中島

長岡赤十字病院 佐伯

虎の門病院 乳原

関西医大 木下

書記：山田

①分科会長あいさつ

川野先生より、開会のあいさつがあり、それに引き続き、重症度分類の新たな提案についての説明がなされた。

重症度分類の新たな提案について

診断すぐには申請できない。大きな変化として、スコアリングシステムになった。合計スコア3点以上で申請できる。この改訂が通れば、かなりの患者さんが認定されることになる。

腎臓；CKD重症度分類では、ヒートマップの赤のみ認められていた。しかし、中島先生のご尽力で学会に働きかけ、赤+G3bと申請したが、最終的にはヒートマップ赤のみとなった。

新しい案では、G3bあるいはA3以上という、違和感のある(A3以上について)ものが提案されている。

後腹膜：佐伯先生：ステントに関する文言がないがどうか。ステント入れなくても尿路閉塞がある場合(腎機能が正常など)はどうなるのか？⇒主治医の判断で、尿路閉塞があれば、取れる。この点は同意できる。

川野先生：動脈・後腹膜の文言については、このままで良いのではないかな。

中島先生：A3 以上を消した方がよい。ヒートマップ赤に戻す必要あり。

対象臓器は？⇒皮膚なども含めて IgG4-RD で言われている臓器は対象臓器となるのではないかな。

佐伯先生：今までより認定されやすくなり良いと思う。

川野先生：見直しの意義は？もっと広く認定するためか、または多すぎるから減らしたいのかわからない。

中島先生：乳腺などの病変も入るのか⇒包括基準で入る（川野先生）

②第 18 回 IgG4 関連腎臓病ワーキング会議(2018/6/10)の報告（中島先生より）

Validation をするために、mimicker を集める必要あり。

乳原先生の提案で、東北大学長澤先生に加わって頂いた。

組織像のバーチャル化を提案された⇒予算はどうするか？

1 症例で何枚必要か？

久野先生⇒産業医大に転勤

中島先生が来年定年であるため、今後は川野先生に譲りたい。全て福岡大学の上杉先生にお願いするのは負担がある。

ワーキンググループ：発言力のある先生に参加して頂いたが、参加できないことが多い。そのため、組閣のやり直しを行いたい（腎臓学会に働きかけて）。

川野先生：久野先生と上杉先生が協力されるのがよい。

中島先生：1 年かけて、組閣のし直しをやりたい。

乳原先生：腎臓学会のワーキンググループは続くと思う。

中島先生：バーチャル化については予算を請求したい

佐伯先生：バーチャル化は必ず必要か。

川野先生：バーチャル化があった方がわかりやすい。

佐伯先生：腎臓学会がやってくれれば、このグループでする必要はないが、時間がかかる。

川野先生、佐伯先生：HE、PAS、PAM の 3 枚は必要。IgG4 は不要。

中島先生：1 症例 1 万円かどうか。上杉先生には、再来年度から入って頂くのでどう

か⇒OK

中島先生：病理は上杉先生にお願いします。3月までにウェブ登録、4月にワーキング会議を行う。

③IgG4 関連腎臓病診断基準改訂のための validation の実施について（佐伯先生）

佐伯先生より診断基準作成についての経緯の説明がなされた。

問題点として、特徴的な線維化がない症例では **probable** 以上にならない。どの程度の症例に繊維化があるか明らかにする必要がある（診断基準に繊維化はいらないので）。

IgG4-RKD と **mimicker** 50 例ずつ。

担当医が **IgG4-RKD** でないと判断した症例を **mimicker** と定義する。

病理標本の確認が必要な症例については、福岡大学病理部でバーチャルスライドを作成する。

尿潜血、腎画像所見など、チェックを入れる方式（タンパク尿などはプルダウン）

storiform などについては手引きを作った。

Dr.Dtone から分類基準が出る。そこに入っている項目もチェックする。

分類基準にはいるのかも検討が必要。

長澤先生にインターネット上でのアンケートを作成して頂いた（2019年1月より）

佐伯先生：間質性腎炎は全例 **IgG4** を測っている。なお、登録については組織の **IgG4** 染色があれば、登録できる。染色があれば、今までの症例でも登録対象になる。

診断基準で「または」はもう通用しない。**IgG4/IgG** $\geq 40\%$ が大事。**IgG** または **CD138** 染色がされているかが重要。

中島先生：どうやって始めるのか。

佐伯先生：いつからいつまでオープンするので始めて下さいと連絡すればいい。

中島先生：長澤先生が良いと言われたら、開始できますね。

木下先生：過去の症例で良いのか⇒OK です。

腎臓内科の先生に相談します。

乳原先生：腎臓学会の登録施設に送ることはしないのか

中島先生：しない。腎臓学会の倫理委員会は通していない。

④泌尿器科を中心とした後腹膜線維症の実態調査について

原案に透析導入日、死亡日を追加した。

前回の議論で項目が多すぎるという議論があった。

22-39 までの項目は一般臨床でほとんど取っている項目。

56-67 の項目はチェックしていない方が多いと思うが、取っていないというチェックを簡単にできるようにしている。

木下先生：対象はどうか。

川野先生：泌尿器科の後腹膜線維症を疑った症例。

木下先生：絞ってきれいな症例が良いのか、広く集めた方がよいのか。

川野先生：広く集めた方がよい。

乳原先生：「泌尿器科が後腹膜線維症」と診断した症例。

木下先生：泌尿器科は IgG4 を測定していない可能性が高い。

川野先生：サブグループ化すればよいのではないか（例：測定群、非測定群）。実態調査もできてよい。

木下先生：わかりました。広く集めることにします。

乳原先生：尿蛋白定量が入っていない。測定していないことが多いかもしれないが、項目としては入れておいた方がよいのではないか。

佐伯先生：WBC,RBC は選択式にした方が簡単。数字だとわかりにくい。

川野先生：組織、血清 IgG4 値などはほとんどの症例がないと思いが、施行していないというチェック項目を入れる。

佐伯先生：CT はあり・なしのみで良いのか。

川野先生：画像から拾わせると嫌がられるのではないか。

佐伯先生：他の証拠ありなしはあいまいではないか。⇒やめた方がよいのではないか。

川野先生：発熱は必要。

川野先生：目的をしっかりと書いて、木下先生へお渡しする。

木下先生：52のインターベンション後の転帰については、全てを含んだものか。

中島先生：項目52はいらないのではないか。⇒削除すること

佐伯先生：ステロイドの転帰が欲しい。

川野先生：44と45の間にステロイドの中止（あり・なし）を入れる。さらに再燃（あり・なし）を入れる。

木下先生：ステント再留置がわかりにくい。

川野先生：メールで木下先生へお送りするので修正して頂く。

佐伯先生：ステント再留置はイメージがつかめにくい。対側に入れた場合など様々なパターンがある。

乳原先生：治療の終了はステロイドの終了を意味するのか。⇒そうである。

中島先生：ウェブの予算は4月以降で取れば良いのか。バーチャルスライドのお金とこの後腹膜線維症のエントリーのお金。

乳原先生：これは全国に配布するのでよろしいですね⇒OK

腎臓学会の倫理委員会がある。川野先生が責任者として、腎臓学会として申請する。

木下先生：その場合でも、各施設で倫理委員会を通す必要がある。

⑤IgG4関連疾患を稀少疾患として専門医に確実に送り届けるための診療ガイド作り
(川野先生)

川野先生より IgG4 関連疾患を稀少疾患として専門医に確実に送り届けるための診療ガイド作りについての説明がなされた。

稀少疾患では、ガイドラインは作れないので、診療ガイドを作る。

2014年の国際診療ガイダンスについての説明あり。

⇒専門医へ患者さんを遅れるように作ってある

- ・病理が強調されていた。

- ・いつ治療するか

⇒アクティブな症例

- ・ステロイドが **first line**

- ・治療しない患者さんも存在する

日本での診療ガイド

金沢大学野村先生が AIP2013 のガイドラインと他のガイドラインを比較し、どういうものを作れば良いかをリストアップした。

どのような症候又は病態で疑うか？

ほとんどの症例で画像異常から疑っている。

佐伯先生：肥厚性硬膜炎、リンパ節腫脹も入れた方がよい。

川野先生：あまりにも専門的なものを除く必要あり

病理検査異常は×となっているが、意外にあり得る（腫瘍の切除標本などから）。

収集すべき項目は何か？

どのような場合に専門医へ紹介するか？

紹介を留保⇒なしにしたほうがよい

非専門医の治療⇒ないのでは

7) どのような場合にレジストリに登録するべきか？

8) 治療後のフォロー、再燃など

佐伯先生：臓器によってかなり違う

野村先生：公式コンセンサス法

Delphi 法

NGT または Expert Panel

12 人くらいまで

南郷先生のコメント：その方向性で良いですね。

スクリーニングには感度の高い検査を組み合わせる。

野村先生のコメント：このような診療ガイドは 60% 遵守できれば良い。

非専門医がみつづけるのはなし

佐伯先生：一般の先生が気づいてわかるものを入れる（レアなものを入れない方がよい）。イメージとしては、一般内科外来で診られるようなもの。

川野先生：論文化（MR、日本語版）

スクリーニングに引っかかった人は全例登録⇒議論の余地あり

中島先生：この場合の「専門医」の定義は？難しい。

リウマチ学会の専門医が診てくれればよいが・・・⇒実際はそうではない。

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治療指針の確立を目指す研究」

第3回岡崎班 内分泌神経領域分科会

1. 日時：平成30年12月14日（金）10時00分～11時30分
2. 会場：京都大学楽友会館（午後は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) 研究報告

I-1. 甲状腺（発表10分、討論5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. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表10分、討論5分）

○IgG4 関連下垂体炎の重症度分類に関する討議内容、診断と治療の手引き（H30年度案）の紹介
（神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授 高橋 裕先生 メール連絡にて）

I-3. 肥厚性硬膜炎（発表10分、討論5分）

「肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類」

新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科 河内 泉 先生

I-4. 糖尿病（紹介5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

3) 総合討論（30分）

平成30年度 IgG4 岡崎班からの各分科会での討議依頼事項

- 1) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認（資料1）
- 2) IgG4 関連疾患レジストリを用いた研究テーマの有無
- 3) 各分科会担当領域の診断基準、ガイドラインや診療指針作成について

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（各先生毎にPCを準備いただいても結構です）。
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

新潟大学脳研究所神経内科 河内 泉

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

<メール討議 等>

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

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授 高橋 裕

議事録

I-1. 甲状腺（発表 10 分、討論 5 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/ 赤水 尚史

発表：

【背景】IgG4 関連疾患と甲状腺疾患（橋本病、バセドウ病、Riedel 甲状腺炎）の一部がオーバーラップし、IgG4 関連甲状腺疾患、IgG4 甲状腺炎とする疾患群があると考えられる。

【目的】IgG4 甲状腺炎の位置づけを確認するため、IgG4 甲状腺炎に関する文献レビューを行った。

【対象と方法】検索サイト：PubMed、検索日：2018/12/10、検索期間：2009 年～2018 年、Keywords: [IgG4 thyroiditis] or [Immunoglobulin G4 thyroiditis] or [Immunoglobulin G4, Graves] or [Riedel thyroiditis]

【結果①】以上のうち、IgG4 と甲状腺疾患の関連を論じた文献は 61 報ある。2009-2010 年 Li 先生、覚道先生らが IgG4 thyroiditis として初めてこれを報告し、2012 年に梅原先生ら IgG4-RD 包括診断基準を提唱し、2014 年に我々がバセドウ病と血清 IgG4 の関連、2015 年に橋本病、Riedel 甲状腺炎と IgG4 の関連を報告し、以後、報告が増えてきている。

【結果②（橋本病）】我々が報告した 2015 年以降、血清 IgG4 高値の橋本病と IgG4 thyroiditis が必ずしも一致しない報告がなされていた（Clin Endocrinol 2018, J Clin Cell Immunol 2018）。

【結果③（バセドウ病）】血清 IgG4 高値症例について我々と同様の報告、病理組織の検討、バセドウ病眼症例が IgG4 高値、眼症重症度と関連するなどの方向が出されている（Clin Endocrinol 2015, PLoS One 2017, Thyroid 2017 etc.）。

【結果④（Riedel 甲状腺炎）】症例報告が多く、症例少ないためか複数例の検討は 6 例の自験例が 2 報のみ。IgG4 陽性形質細胞数、IgG 陽性形質細胞との比が完全に包括診断基準の病理診断基準を満たす症例は多くない点は、我々の報告と同様（Clin Endocrinol 2018, Endocrine 2018）。

【IgG4 関連甲状腺疾患 診断基準（案）】

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

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： V①+②
- II. 準確診： I + II + III + IV+VI
- III. 疑診： V①+②の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満

【IgG4 関連甲状腺疾患 重症度分類（案）】

<重症>ステロイド治療を要する症例：橋本病急性増悪、リーデル甲状腺炎など

手術が必要な症例：頸部痛、気道圧迫症状を伴う

<中等症>甲状腺機能低下症を呈する症例

討論

河内：閉塞性静脈炎は肥厚性硬膜炎ではあまり見られないのですが、多いのでしょうか？

竹島：覚道先生、Li 先生らの検討では少ないと言われていました。

赤水：特異性が少ないですね。

竹島：隈病院の廣川先生は、橋本病でも時に見られることがあるといわれていました。

赤水：IgG4 関連疾患診断基準（案）の病理の一項目には追加しないでおいた方がよいですね。

河内：遺伝的背景（HLA など）は何か違いがありますか？

赤水：今、班会議全体で遺伝子解析、オミックス解析など行い投稿中と聞いています。

河内：肥厚性硬膜炎では ANCA ですが、他の抗体の IgG4 への影響はどうでしょうか？

竹島：RF、ANA などの影響が言われていますが、正確な割合は分かりません。

赤水：IgG4 高値症例を見ると、TSBAbs(ブロッキング抗体)の影響や TgAb の影響などが考えられます。

豊田：画像はどうですか？エコーで低エコーの像はどのようになるのでしょうか？

竹島：(IgG4 高値バセドウ病の低エコー領域を提示)

赤水：このように低エコー領域が目立ち、甲状腺は固く腫大しています。通常のエコーではここまでは見られません。

赤水：バセドウ病の症例は、どのくらいリンパ球浸潤するものがあり、そのうちどのくらいが IgG4 陽性形質細胞浸潤なのか、その辺はどうですか？

竹島：正確な割合まで覚えておらずすいません。一桁前半よりも低い%であったと記憶しています。

赤水：そういった点を確認しておくのが重要です。

赤水：診断基準はどうでしょうか？病理診断の border line (IgG4/IgG 比 30-40%) は準確診が分かりにくいですね。覚道先生らの提唱された 30%, 20/HPF に統一してよいのではないのでしょうか？

竹島：そうですね。

赤水：その他は、病理も血清 IgG4 もあるのが確信、血清 IgG4 のみで甲状腺病理がなくて他臓器病変があるのが準確診、病理がなくて臨床像と血清 IgG4 が高いのが疑診ですね。

河内、豊田、竹島：はい。

赤水：重症度についてはどうですか？

竹島：ステロイド治療を要する症例、手術が必要な症例としています。

赤水：ステロイド治療で抵抗するものが、重症なので、ステロイド抵抗性と依存性にしますか。それと、そういった症例が手術になるので、「手術が必要な症例」はいらないでしょう。

●付記（以下の質疑内容について、追加で文献確認。）

1. IgG4 関連甲状腺炎の閉塞性静脈炎 obliterative phlebitis(OA) 合併頻度は？

Li ら、覚道らの報告では、**IgG4 thyroiditis 28 例**、non-IgG4 thyroiditis 72 例のいずれにおいても**閉塞性静脈炎は認められなかった** (Mod Pathol 2012;25(8):1086-97, Endocr J 2012;59(4):273-81)。なお、覚道らは Riedel 甲状腺炎で OA が見られる点は、被膜外浸潤する臨床像を反映しているのではと指摘しています。

2. IgG4 thyroiditis の病理像を示したバセドウ病報告では、全体のどのくらいにリンパ球浸潤があったか？

びまん性リンパ球浸潤を認めたバセドウ病は**わずか 11 例 (0.74%)**、そのうち **5 例 (45.5%) が IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた** (PLoS One 2015;10(7):e0134143)。なお、閉塞性静脈炎は 0 例です。

I-2. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表 10 分、討論 5 分）

○IgG4 関連下垂体炎の重症度分類に関する討議内容、診断と治療の手引き (H30 年度案) の紹介
(神戸大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌内科学 准教授 高橋 裕先生 メール連絡にて)

発表：

●IgG4 関連下垂体炎の診断と治療の手引き（平成 30 年度作成）

【IgG4 関連下垂体炎の診断の手引き】

I. 主症候

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

II. 検査・病理所見

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

III. 参考所見

1. 中高年の男性に多い。
2. ステロイド治療が奏功する例が多いが、減量中の再燃や、他臓器病変（注 4）が出現することがあるので注意が必要である。

[診断基準]

確実例：I のいずれかと II の 1、2、4、6 または II の 3、4、6 を満たすもの。

ほぼ確実例：I のいずれかと II の 1、2、4、7 または II の 3、4、7 を満たすもの。

疑い例：I のいずれかと II の 1、2、4、5 または II の 3、4、5 を満たすもの。

（注 1）続発性副腎機能低下症が存在する場合に仮面尿崩症を呈する場合がある。

（注 2）135 mg/dl 以上。ステロイド投与により低下することがあり投与前に測定することが望ましい。血清 IgE 濃度が増加することがある。

（注 3）IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える、または IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上。

（注 4）後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

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

討論

赤水：診断基準（案）で前回と異なる点はどこでしょうか？

竹島：前回とは大きく異なる点は、下垂体機能に関する項目 II-(1, 2, 3)が追加となっている点です。

河内：他臓器病変についてはどこまで入るのでしょうか？肥厚性硬膜炎は（注4）にはないですね。

赤水：そうですね。（注4）に肥厚性硬膜炎も入れた方がよいですね。

赤水：重症度はどうでしたか？

竹島：前回の島津先生の案では、「ホルモン補償療法が必要」となっています。

赤水：これは、すでに IgG4RD の指定難病の重症度分類「臓器障害」にすでに記載済みですので、これでよいですね。

いま、補充のみが重症かどうかというのは議論になっていますが。

I-3. 肥厚性硬膜炎（発表 10 分、討論 5 分）

「肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類」新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科 河内 泉 先生

発表： IgG4 関連疾患には、様々な神経内科疾患（肥厚性硬膜炎、炎症性偽腫瘍、外眼筋炎、末梢神経障害など）を伴うことが知られている。中でも、IgG4 関連疾患に伴う肥厚性硬膜炎は、肥厚性硬膜炎全体の 8.8% を占め、肥厚性硬膜炎の主要な原因の一つである。一般に、臨床的に生検材料を得られにくい神経内科疾患では、病理診断を重視する IgG4 関連疾患包括診断基準の特異度と感度は低いため、新たに臓器別診断基準としての IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類の策定が望まれている。そこで本研究では、既に日本神経学会で承認を得ている特発性肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類を参考に、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）と重症度分類（案）を新たに作成した。今後、今回作成した診断基準（案）と重症度分類（案）を検証する作業に移行する必要がある。さらに、長期的視点に立てば、神経内科領域の IgG4 関連疾患に新たな診断バイオマーカーの開発を推進する必要がある。

表. IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）と重症度分類（案）

IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）

Definite、Probable を対象とする

A. 症状

1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害

B. 検査所見

1. 血液所見 高 IgG4 血症（135 mg/dL 以上）を認める

2. 画像所見

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

3. 病理所見

- ① 組織所見：硬膜の線維性肥厚、著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める
- 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/HPF を超える

C. 硬膜外の臓器には、病理学組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、又は IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える

D. 鑑別診断：自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クローウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など）、腫瘍性疾患（髄膜腫や悪性リンパ腫など）、感染症（細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など）、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症

<診断のカテゴリー>

Definite：Aのうち1項目以上+Bのうち2項目（2. 画像所見と3. 病理所見）を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable：

Aのうち1項目以上+Bのうち2項目（1. 血液所見と2. 画像所見）を満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの
Aのうち1項目以上+Bのうち1項目（2. 画像所見）+Cを満たし、Dの鑑別すべき疾患を除外したもの

<参考事項>

1. 肥厚硬膜は限局・腫瘤形成する例がある
2. 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある
3. B検査所見のうち、2. 画像所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい
4. B検査所見のうち、3. 病理所見では①と②が必要である
5. 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

重症度分類（案）

1. 身体障害：modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする
2. 視覚障害：網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV度の者を対象とする
3. 聴覚障害：若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする
4. ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性（十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合）、又は②ステロイド抵抗性（十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合）のものを対象とする

討論

赤水：診断基準についてはどうですか？

河内：下垂体炎でもそうですが、肥厚性硬膜炎では病理がとりにくいため、病理がとれなくても definite にしてよいでしょうか？

赤水：病理がとれない場合は Probable でしょうか。

竹島：画像所見で MRI は必須項目でしょうか？

河内：画像では MRI が第一選択となりますが、MRI がペースメーカー禁忌例ではとれず CT で代用されることもあります。

豊田：画像診断と特発性と IgG4 関連と区別はできるのでしょうか？

河内：画像診断について、IgG4RD では髄膜腫と間違えるような腫瘤を形成します、特発性では均一な硬膜肥厚を呈することが多いので、“腫瘤を形成することもある”、も注意点として追加しても良いかと思います。

赤水：重症度についてはどうでしょうか？

河内：特発性と IgG4RD は類似しているので、代用できると思います。

竹島：IgG4 関連肥厚性硬膜炎で複視が多いのは、ミクリッツ病の合併のためでしょうか？

河内：必ずしもそうではないようです。肥厚性硬膜炎による海綿静脈洞部硬膜肥厚、さらに眼窩先端症候群から眼窩後部腫瘤（外眼筋腫脹を含む）を一連に形成する症例も存在します。複視には、ミクリッツ病の進展によるものだけでなく、肥厚性硬膜炎から眼窩後部腫瘤に至る一連の病変による脳神経障害を原因とすることも多いことが知られています。

I-4. 糖尿病（紹介 5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2018年7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44例を対象に耐糖能に関する検討を行った。

【結果】ステロイド治療によりHbA1cの改善、インスリン分泌能の維持・改善を認める症例が存在した。

【考察】早期ステロイド治療によりインスリン分泌能が維持される可能性が示唆された。

なお、膵内分泌機能について、 α 細胞機能（グルカゴン分泌）が改善する症例が存在したため、症例報告を行った。

討論

赤水：糖尿病についても、自己免疫性炎のみならず、ステロイド投与による耐糖能異常悪化の影響もあるため、検討を続けていくことが重要ですね。

竹島：はい。

3) 総合討論 (30分)

1) 厚労省の重症度分類案についての各分科会の意見確認 (資料1)

赤水：我々の重症度も治療依存性、抵抗性を入れて同じように。甲状腺は「補充が必要」を中等症としてもらえるかも。

2) IgG4 関連疾患レジストリを用いた研究テーマの有無

豊田：画像を集めて検討できるのであれば、過去の症例報告レベルではなくまとまった症例数で IgG4 関連疾患の画像の特徴が神経・内分泌疾患として得られるのではないかと期待できます。特に IgG4 関連肥厚性硬膜炎では、特発性肥厚性硬膜炎とはやや異なるように、髄膜腫と間違ふような腫瘤を形成するものもあります。さらにその他頭蓋内に下垂体病変、血管周囲病変を合併する報告例があります。近傍で眼窩病変も多いです（これはバセドウ病とも関連するのではないのでしょうか）。他疾患（特発性肥厚性硬膜炎、ANCA 関連肥厚性硬膜炎、GPA、悪性リンパ腫）を画像診断で鑑別できるか、IgG4 関連肥厚性硬膜炎や下垂体炎の画像の検討を行っていきたいと思っています。

河内：IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連眼窩後部腫瘤（炎症性偽腫瘍）、IgG4 関連末梢神経障害（三叉神経障害を含む）などのこれまで神経系で重要視されてこなかった IgG4 病変について、詳細な臨床的免疫病理学的検討ができると期待しています。さらに神経系は生検しにくい臓器であることから、リンパ腫と早期に鑑別するための手法、リキッド・バイオプシー（髄液および血液）の開発に向け、何らかのメッセージを受け取ることができる可能性も秘めていると期待しています。

赤水：甲状腺関連（ステロイド治療前後の甲状腺エコー所見、甲状腺機能、TgAb, TPOAb, TRAb-3rd）、糖尿病関連（ステロイド治療前後の FBS, HbA1c, IRI, CPR など）についてもデータを合わせて集積してもらった方がよいですね。

3) 各分科会担当領域の診断基準、ガイドラインや診療指針作成について

各診断基準案を再度確認し、最終調整を行った

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班
病理分科会 議事録

日時：平成 31 年 1 月 19 日（土）13 時～15 時

会場：イオンコンパス東京八重洲会議室

参加者：能登原憲司、古川徹（東北大学）、福嶋敬宜（自治医科大学）、山口浩（東京医科大学）

進行：能登原憲司

1. 「EUS-FNA による 1 型 AIP の病理組織診断についての多施設共同研究」進捗報告

【報告】

- 非腫瘍 89 例、膵癌 86 例を集積できた。非腫瘍はほとんどが 1 型 AIP。
- Interobserver study、ガイドンス作成の両グループにバーチャルスライドを公表中。
- 第 1 回 interobserver study：6 名が 1st step を終了、うち 5 名が 2nd step まで完了。
- 6 名の 1st step 暫定結果：41 例のうち、複数名誤答であった症例は、acinar ductal metaplasia (ADM) を癌（遊離した ADM の集塊が癌とされた）、腫瘍の量が極めて少ない腺癌症例を非腫瘍（バーチャルスライドでは診断困難なケース）とされた 2 例であった。他は良好な結果。

2. AIP 生検診断のためのガイドンス：作成方針についての討論

1) 癌との鑑別について

- Interobserver study（暫定）の結果は良好。ADM との鑑別はガイドンスに付記する。

【腺癌と ADM の鑑別点】

- ADM はきちんとした腺管にならないか、なっても一部（細胞形態は周囲の ADM と同じ）。
- ADM は小葉内の病変であることが基本。ただし、AIP の小葉は大きく上皮が少ない傾向で、生検組織で小葉と認識するのは困難（腺癌は小葉消失）。CK の免疫染色が有用かもしれない。
- ばらけた細胞集塊での癌との鑑別：癌では明瞭な腺管・柵状配列（消化管粘膜の鑑別は必要）、ADM では loose な集塊。多数の集塊が出現するときは癌の可能性を考慮。
- ADM で核の大型化・濃染をきたすことはあるが、張りはなく均一で、核小体は不明瞭。

2) 免疫染色の問題点

- 染色不良の問題あり（特に IgG）
- 採取時の artifact で形質細胞の破碎が起こり（CD38 や CD138 も陽性であることが破碎の根拠）、background 染色やカウント困難の原因になる。
- IgG の染色は不要ではないか（多数意見）。かわりに IgG1、CD138 を使用する、という意見もあり。
- 組織が大きいと、染色性良好な傾向であった。
- びまん性に IgG4 陽性細胞の浸潤があれば、IgG4/IgG 比は不要かもしれない。
- 非腫瘍 42 例、膵癌 42 例（大きな組織だけの暫定データ）を比較すると、IgG4 陽性細胞数、IgG4/IgG 比に明らかな差がみられた。
- 殆どの症例で IgG4 陽性細胞 >30/hpf で、>50/hpf の症例も多かった。

- IgG4 陽性細胞数の cut-off 10/hpf は低すぎる。(福島)
- IgG4/IgG 比は、記載がないと臨床医から依頼がくることもある(特に IgG4 関連疾患のまれな臓器)。(山口)

3) 花筵状線維化の定義、診断者間の診断一致率

- Type 1 AIP 確診例のバーチャルスライドから 30 視野を選び、全員で花筵状線維化か否かを評価した。結果は後日解析。
- 公開済のバーチャルスライドを用いて、花筵状線維化についての意見交換。定型例 (A01) や細胞浸潤消退例 (A02) については意見の合致をみたが、その中間的な A03 では意見が割れた(福島・古川あり、山口なし、能登原一部あり)。

【花筵状線維化の診断根拠】

- 線維の流れが錯綜し、炎症細胞浸潤があるもの、多少の膠原線維化は可。(福島)
- つむじ状で線維が繊細、細胞密度はある程度高い。腺房が残っている部分は線維が複雑に見えるので評価対象としない。(山口)
- 線維束の厚さ(厚いものはとらない)、方向、密度、および炎症細胞浸潤の度合いで評価する。(古川)
- 流れるような構造があり、炎症細胞浸潤を伴う。(田尻;注:別の機会に意見聴取)

【方針】

- 炎症細胞浸潤、細胞の豊富さは必要だろう。線維化だけでは花筵状線維化にはしない。(全員の合意)
- 事前に 15 例についての評価をしているので、データを集計し共有することにした。

4) 閉塞性静脈炎の定義、問題点

- Mimicker が存在する(特に脾臓の血管周囲にみられる、血管を包み込むような弾力線維)。また微妙なものが多数存在する。
- 閉塞しているか狭窄しているだけかは問題でない(全員の合意)。
- 周囲と同じ炎症で静脈が閉塞することを重視。炎症細胞のないものは含めない。(山口)
- 動脈と並走していると、閉塞性静脈炎にしやすい。(全員の合意)
- 問題点はあるものの、全員が共通で認識している内容であった。

5) その他の診断上有用な所見

- 膵管周囲炎: AIP の基本的所見。
- 神経周囲炎
- 動脈周囲炎: 生検ではまれ。

6) Capsule-like rim や小葉病変の診断的意義

- 小葉構造の輪郭が残ることが AIP の基本。
- 小葉間・capsule-like rim には AIP の典型像がみられる。
- 小葉の炎症所見は特徴的であるが、現行の診断基準ではこれだけで確診とはできない。
- 小葉の間質に特徴はあるが、難しい内容になるためガイドランスに記述はしない。

- Capsule-like rim の認識は、一般病理医には難しいかもしれない。

7) 診断基準 2018 とガイドランスの整合性

- IgG4 陽性細胞数など、整合性に問題がある点もあるが、「多くの症例では>30/hpf。10/hpf をわずかに超える程度であれば注意しておく」といった記述にとどめ、診断基準に矛盾する記載は避ける。
- 適切な検体採取が重要であることも記載しておく。

8) その他

- Follicular pancreatitis との異同について議論があった。

3. 今後のスケジュール

- 4月上旬～ ガイドランスのドラフト完成、メール審議
- 5月（病理学会時） ガイドランスの最終決定（2回目の interobserver study の前にパワーポイントで要点をまとめる）
- 7月（膵臓学会時） 報告会・意見交換会（interobserver study group のメンバーも含めて）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業

「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班 病理分科会

日時：平成 30 年 6 月 21 日（木）14 時～16 時 30 分

会場：北海道中小企業会館（北海道札幌市）

議事録(2) 「EUS-FNA による 1 型 AIP の病理組織診断についての多施設共同研究」

病理研究協力者ガイダンス作成グループ・キックオフ ミーティング

参加者：能登原憲司、全陽、福島敬宜、古川徹、田尻琢磨、山口浩、本谷雅代（オブザーバー）

進行：能登原憲司

1) 本研究の概要説明と質疑応答

- 本研究の概要について能登原から全員に説明した。
- 1 回目の画像をオープンした後、たたき台をガイダンス作成グループのメンバーに送付する予定。メール審議の後、1 月ごろに班会議を東京で開催、来年の病理学会での公聴会を予定。

【質疑応答】

- 今度 IgG4 関連疾患の国際分類基準が出るときに、IgG の免疫染色の代わりに CD138 を受け入れる予定であるが、それについてのコメントが必要である（全）。
- 特殊染色も含めた診断を検証するのがいいのでは？（福島）：
バーチャルスライドが増えると大変なため、データとして提供することにした。第一段階で特殊染色のバーチャルを並べると、それが診断のバイアスとなりうる点も問題。（能登原）
- Equivocal な診断を認めてはどうか？（田尻）：
疑い診断は可能にすることを検討する。（能登原）
- 検体がしっかり採れたものに限定するのは実臨床に即していないのでは？（福島）：
よく採取されたものに限定した study にする。小さい材料を含めると、なぜ診断がつかないのか、解釈が難しくなる。検体のサイズについては施設間の格差もあるし、今後は生検針の改良で良好な検体採取が容易となる。（能登原）
- 現行診断基準を説明するガイダンスか？他の要素をガイダンスに加えるのか？（古川）：
診断基準の説明を目標とするが、場合によっては診断基準にない項目も視野に入れる。（能登原）
- 現行の診断基準を説明するガイダンスか、生検に特化したガイダンスか？（山口）：
後者に近い。（能登原）

2) 花筈状線維化について、文献の写真を供覧して意見交換（付図参照）

- A：花筈状線維化といってもよい（2 名）。ただ、軟部腫瘍の鑑別が必要だろう。
- B：言わない。
- C：言わない。
- D：言う（2 名；IgG4 とは考えないが）。言わない（2 名）。

- E:微妙。強拡大と弱拡大の両方を考慮することが重要で、強拡大だけだと言ってもよいか(山口)。
- F:言う(2名)。
- G:これは言ってもよい。
- H:微妙。Cellular などところはよいか。
- I:言う。これはIgG4 関連疾患ではない腸間膜炎の例。脂肪組織の炎症はしばしば、原因に係らず花筵状線維化になる。

【質疑応答】

- 花筵状線維化か否かを決める際に、花筵状を呈する線維化をすべてそう呼ぶか、IgG4-RD に特異的なものだけをそう呼ぶかで立場が変わるといえる。(全員の合意)
- 強拡大だけでなく、弱拡大も判断材料として重要。
- 閉塞性静脈炎についても同じ問題がある。
- 花筵状線維化や閉塞性静脈炎を、特異性が増すように正確に定義するのか、IgG4 関連疾患に特異的でないことを認め、AIP における花筵状線維化や閉塞性静脈炎を解説するのか？前者は受け入れられにくいかもしれない。(能登原)：
後者に近い意見(福嶋)。生検診断では免疫染色のウエートが大きいので、後者に近い(全)。
- 非腫瘍については、AIP かそうでないかを診断するのがいいのでは。(全)
- 診断を断定するか、疑い、矛盾しないにとどめるのかは、個人のスタンスもあり検討が難しい(全員の合意)。臨床診断に生検診断が左右される面もある。

3) 生検診断の方向性についての意見交換

- 生検組織に採取されるのは小葉と capsule-like rim がほとんど。それぞれの特徴をガイドンスで解説し、採取されている組織が小葉か capsule-like rim かをまず判断して、ガイドンスに基づいて評価してはどうか。(能登原)
- ゴールはどこにおくか。癌が否定できたらいい、と臨床医に言われることもある。

文責：能登原憲司

以上

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治療指針の確立を目指す研究」班

第 1 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：平成 30 年 8 月 10 日（金）10：00～14：00

場所：京都大学東京オフィス会議室

出席者：岡崎和一、石川秀樹、高橋裕樹、臼井嘉彦、赤水尚史、竹島健、川野充弘
水島伊知郎、石坂信和、松井祥子、谷澤公伸、能登原憲司、内田一茂、池浦 司
欠席者：川茂幸、窪田賢輔、滝川一、田中篤、後藤浩、山本元久、佐藤康晴、祇園由佳
梅原久範

（敬称略）

1. 第 1 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会会議を開催するにあたり、岡崎班長より以下の説明があった。
 - ・ AMED 難病プラットフォームを使った IgG4 関連疾患レジストリの構築の概要
 - ・ IgG4 関連疾患レジストリ委員会の設置の目的とその構成委員
2. 難病プラットフォーム事務局との個別相談（7 月 27 日（金）、於：京都アカデミアフォーラム）の内容を確認した。概要は以下のとおりである。
 - ・ 今回のレジストリに関する倫理審査は、京都大学での中央倫理審査委員会で行われ、承認されれば各施設での倫理審査は原則不要。
 - ・ 患者からは文書で同意を取得する（同意書は難病プラットフォームが提供する）。
 - ・ 同意説明文書には、過去のデータを利用できることが記載されているため、これまで蓄積してきた IgG4 関連疾患患者の情報も登録される。
 - ・ 収集予定情報は、臨床情報、生体試料、ゲノム情報である。
 - ・ 難病プラットフォームに入力したデータの主な利用目的は、IgG4 関連疾患の診断基準ならびに治療指針の確立、改訂である。
 - ・ 蓄積されたデータは、厚労省 IgG4 研究班や関連する国内学会・研究会のメンバーが中心となって開催される国際共同治験や多施設共同国際研究などにも使用される。
 - ・ 登録する項目は、国際連携を意識して作成する必要がある、ハーバード大学リウマチ学 John Stone 教授が中心となり行われた IgG4 関連疾患診断基準に関する研究を参考にして検討する。
 - ・ 松田班と実施しているゲノム解析に係る共同研究は継続予定である。
 - ・ 登録するためには、ID が必要。ID は機関ごとではなく、医師ごとに付与される。
 - ・ 同意書などの文書の著作権は難病プラットフォームに帰属しており、各標準文書は

難病班と難病プラットフォーム間のみで利用するものとし、転載禁止である。

3. 出席者からの意見や質問

- AMED 難病プラットフォームを使ったレジストリの長所、短所は？（赤水先生）
→主な長所は、患者の個人情報（住所、電話番号、マイナンバーなど）を登録できること。これにより、転居などによる追跡調査中断がなくなる。主な短所は、高価であること。レジストリ項目数に応じて金額が増える。（石川先生）
- レジストリのデータが登録した班員の許可なく、抽出、解析、論文化されることはないのか？（川野先生）
→そうならないようにデータの抽出や解析するには IgG4 関連疾患レジストリ委員会での審査、承認を必要とする。データを抽出、解析する際の規定については12月に開催される IgG4 研究班合同会議で議論する。（岡崎班長、石川先生）
- IgG4 関連疾患レジストリ委員会には放射線科医の参加も必要ではないか？（川野先生）
→委員会への放射線科医参加を検討する。また、分科会についても「放射線科分科会」の設立が必要かを8月30日(木)に金沢で開催される病理（兼放射線）分科会で議論していただく。（岡崎班長）
- 症例登録できるのは誰になるのか？
→登録できる ID を持つものだけ。ID は IgG4 研究班の班員でレジストリに協力いただける医師に付与される。（岡崎班長）
- 患者への謝金があるのか？（石坂先生）
→謝金は予定していない。（岡崎班長）
- 現行の臨床調査個人票との関係は？（石坂先生、松井先生）
→臨床調査個人票は、行政において医療費助成の対象を決める情報のみしか含まれていない。したがって、臨床調査個人票に記入しているデータは研究には使えない。また、今回のレジストリでは日本国内の IgG4 関連疾患全例を調査することが目的ではなく、IgG4 研究班の班員が登録適正基準を適切に評価したうえで登録し、IgG4 関連疾患の病態を解明するものである。（岡崎班長、石川先生）
- 個人情報を登録することが、同意取得の障害にならないか？（高橋先生）
→個人情報は、法律に準じて国が匿名化した状態で管理することを説明すれば障害

にならないと考える。これについて記載された同意書は難病プラットフォームが用意する。個人情報登録することにおける患者側のメリットは、新しい治療薬や治験の情報が患者に直接伝えることができる。(石川先生)

4. 石川先生より、レジストリ構築の実務を担当するワーキンググループについて説明があり、ワーキンググループへの参加希望者は岡崎班事務局まで連絡するよう伝えられた。

5. レジストリ対象者、登録項目、オーサーシップなどについて議論がなされた。

① 症例登録基準について

- ・ 包括診断基準の確定診断症例に加え、Mimicker 症例 (Castleman 病、ANCA 関連疾患) のデータを蓄積することが重要ではないか。(川野先生)
- ・ 類似疾患のひとつである Castleman 病は難病指定されているので、レジストリが重複する可能性があり、他の班との議論が必要である。(岡崎班長)
- ・ 将来的には診断基準の改訂に反映されるデータに使うため、包括診断基準の確診、準確診、疑診を対象とすべきである。(岡崎班長)
- ・ 包括診断基準にある「除外あるいは鑑別すべき疾患」名を羅列し、登録する際にチェックできるようにする。(松井先生)
- ・ 多くの研究者は、治療より診断に興味があるため、症例は広く登録できるほうがよい。(能登原先生)
- ・ 以上の議論より、確診、準確診、疑診で登録することで草案を作成する。(石川先生)

② 過去に診断されている症例の登録について

- ・ 過去の症例も、包括診断基準の確診、準確診、疑診を対象に登録する。
- ・ 過去の症例は、診断時のデータを登録することが重要。(川野先生)
- ・ 過去の症例で現在追跡不可能となっている症例は登録しない。
- ・ 過去の症例を登録する際、他施設で診断されていても登録は可とする (ただし、登録の際はこのことがわかるようにする)。

③ 登録項目について

- ・ 消化器分科会のアンケート結果の項目を参考に作成する (川野先生、岡崎班長)。
- ・ 予後調査の登録項目は、疾患の重症度、治療内容、再燃 (臓器名)、発癌 (臓器名)、死亡とする。
- ・ 追跡調査では遺伝情報や家族の疾患情報は調査しない。(石川先生)
- ・ 生体試料の保存有無についても登録する。

- ④ 研究結果発表の際のオーサーシップについて
- 最も多く登録した登録者（施設）が持つ研究が多いが、レジストリ委員会で決定する。
- ⑤ 各個研究について
- 各分科会内で計画した研究は、分科会において承認された時にかぎり、レジストリからのデータ抽出、解析は許可する。できるだけ単施設の研究は認めず多施設共同研究を原則とするが、自験例や単独グループの症例解析まで認めないとなると登録に協力が得られない可能性があるため、多施設共同研究でオールジャパン研究としてふさわしい内容を最初によく議論して決めておく必要がある。（岡崎班長）
 - オールジャパンとして行う研究テーマについて、班員に対しアンケートを行い、12月のIgG4研究班合同会議で審議する。オールジャパンとして行う研究については、各個研究では行わない。（岡崎班長）アンケート結果を鑑みて、早急にレジストリ項目を決める。（石川先生）
 - ガイドラインのCQが決まっていれば、併せて連絡してほしい（石川先生）

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治療指針の確立を目指す研究」班

IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：平成 30 年 12 月 14 日（金）11：40～12：15

場所：京都大学楽友会館 1 階 特別室

出席者：岡崎和一、石川秀樹、赤水尚史、石坂信和、梅原久範、川茂幸、川野充弘、後藤浩
佐藤康晴、高橋裕樹、滝川一、能登原憲司、松井祥子、内田一茂、池浦 司
(敬称略)

1. 岡崎班長よりレジストリシステム構築の進捗状況の説明があり、レジストリシステムは来年 4 月に稼働予定であることが伝えられた。
2. アンケートをもとに事務局が作成した調査項目リストを確認した。
岡崎班長、石川先生より以下の説明があった。
 - ・ 本レジストリシステムは AMED プラットフォームを用いたものである。
 - ・ レジストリ（前向き登録）は全国調査（既存資料を利用）とは別である。
 - ・ 倫理審査については京都大学で中央審査が行われる。
 - ・ 登録項目には自由記載欄も用意しており、データ入力においては自由度が高くしている。
 - ・ 同じ症例を複数の医師が登録した場合も個人情報をもとに名寄せが可能。
 - ・ 将来的には指定難病の臨床調査個人票ともリンクする予定。
 - ・ 調査項目はすべて登録する必要はない。指定された必須項目以外の登録は自由（必要に応じて分科会ごとに登録必須項目の設定する）。
 - ・ 本レジストリは、京都大学松田文彦先生で行われた「IgG4 関連疾患のステロイド投与における免疫応答に関する網羅的オミックス解析」「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」の情報ともリンクする。
 - ・ 調査項目は John Stone 教授の IgG4 関連疾患診断基準をほぼ網羅している。
 - ・ 追加が必要な調査項目があれば今年末までに事務局に連絡すること。
 - ・ IgG4 関連疾患の類似疾患と鑑別できない場合も初回データを登録するが、そこで追跡調査は終了となる。

以下、質疑応答。

同じ症例を別の医師が患者情報を登録できるのか？別の医師のデータが登録したデータは確認できるのか？

→登録方法など、今後本委員会でルールを決めていく。

転居した場合は？

→登録している個人情報をもとに事務局が患者に直接連絡するという方法もあるが、対応法は本委員会でルールを作っていく必要がある。

3. オールジャパンで行うべき研究に関するアンケート結果を出席者で確認した。
以下、岡崎班長から追加コメントがあった。
オールジャパンで行う研究テーマは、個別研究での実施を避ける。
オールジャパンで行う研究テーマについては来年 7 月の班会議での各分科会で決めてもらう。
4. IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定（案）を出席者で確認した。
以下、岡崎班長、石川先生から追加コメントがあった。
第 2 条（レジストリ委員会）2 項の「③臨床疫学担当分担研究者 1 名」を「③研究代表者が指名する臨床疫学担当分担研究者 1 名」に修正する。
レジストリ委員の任期については「本研究班の終了までの研究期間」としているが、研究班に研究期間から原則 3 年である。
規定（案）に関する意見があれば、本年末までに事務局まで連絡する。
5. 研究実施のながれを確認した。