

平素より日本腎臓学会のご指導に感謝申し上げます。

この度、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、岡崎和一班長（関西医科大学第三内科教授）より IgG4 関連腎臓病診断基準（2011）の改訂作業を申し受け、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ（中島衡委員長）にて Validation による検討を行ってまいりました。その結果、改訂作業が終了し、厚労省研究班の令和元年第 2 回班会議（令和元年 12 月 20 日、京都大学学友会館）にて改訂案をご審議いただき、最終案をまとめることができました。つきましては、貴学会会員の皆様からパブリックコメントを頂ければと思い、連絡させていただきました。

ご存知の通り、IgG4 関連疾患は今世紀に入って初めて我が国で疾患概念が確立された新規全身疾患です。今日まで、診断には厚生省 IgG4 研究班（梅原班、岡崎班）合同で作成された「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」が全世界で用いられ、一方で、IgG4 関連疾患の腎病変である IgG4 関連腎臓病の診断には、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループで作成された「IgG4 関連腎臓病診断基準（2011）」が、日本のみならず、世界各国の臨床医により用いられ、IgG4 関連疾患の臨床と研究の進歩に寄与してきました。

しかしながら、今年、IgG4 関連疾患の国際的な新しい分類基準として「The 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease」が公表され、それに合わせて旧来の診断基準を見直す機運が高まりました。さらに、IgG4 関連腎臓病の症例の経験が増えるにつれて、特徴的線維化に乏しい症例が当初の予想より多いこと、ANCA 関連血管炎や多中心性キャッスルマン病等において IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う極めて類似した病理像を呈することなどが明らかになり、改訂する必要が生じてまいりました。

そこで、1 年前より、日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループで、IgG4 関連腎臓病症例と、鑑別すべき類縁疾患症例を全国から集積し、その中から Expert opinion により真の IgG4 関連腎臓病と判断された 55 例と、類縁疾患（mimicker）と判断された 50 例により Validation study を行い、最終的に作成したものが添付の改訂案でございます。

論文を公表する前に、貴学会会員の皆様にご覧いただき、1 月末までにご意見を賜れば幸甚でございます。

どうぞよろしくお願いいたします。

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

腎臓病分科会長 川野充弘 金沢大学附属病院 病院臨床教授

日本腎臓学会

IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ委員長 中島衡 福岡大学 腎臓・膠原病内科教授

IgG4 関連腎臓病診断基準改訂案 2020

A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。 (血清異常)
2. 画像上特徴的な異常所見 (A 腎実質の多発性造影不良域、B びまん性腎腫大、C 単発性腎腫瘤 (hypovascular)、D 腎盂壁肥厚病変) を認める。 (画像異常)
3. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上) を認める。 (IgG4 高値)
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。 (組織所見)
 - a. 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。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎外病変：
 - a. 病理: 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、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。
 - b. 画像・身体所見: 両側涙腺・耳下腺・顎下腺の 1 セット以上の腫脹 or 自己免疫性膵炎に合致する膵画像異常 or 後腹膜線維症。 (IgG4-RD と確認されている腎外病変)

感度 90.9%、特異度 88.0%

<診断のカテゴリー>

Definite :

- ① 1 + 3 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 3 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 3 + 5 a
- ④ 1 + 3 + 4 a + 5 a or 5 b

Probable :

- ① 1 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 5 a
- ④ 3 + 4 a + 4 b
- ⑤ 2 + 3 + 5 b

Possible :

- ① 1 + 3
- ② 2 + 3
- ③ 1 + 4 a
- ④ 2 + 4 a
- ⑤ 2 + 5 b

IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 (旧診断基準)

A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。 (血清異常)
2. 画像上特徴的な異常所見 (A 腎実質の多発性造影不良域、B びまん性腎腫大、C 単発性腎腫瘤 (hypovascular)、D 腎盂壁肥厚病変) を認める。 (画像異常)
3. 血液学的に高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上) を認める。 (IgG4 高値)
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。 (組織所見)
 - a. 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。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓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。 (IgG4-RD と確認されている腎外病変)

感度 72.7%、特異度 90.0%

<診断のカテゴリー>

Definite :

- ① 1 + 3 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 3 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 3 + 5
- ④ 1 + 3 + 4 a + 5

Probable :

- ① 1 + 4 a + 4 b
- ② 2 + 4 a + 4 b
- ③ 2 + 5
- ④ 3 + 4 a + 4 b

Possible :

- ① 1 + 3
- ② 2 + 3
- ③ 1 + 4 a
- ④ 2 + 4 a

改訂の概要

要点 1 : 項目 4b の storiform fibrosis を伴う頻度が低いため、4b を除外して検討したところ、感度は 72.7%から 94.5%に上がりましたが、特異度が 90.0%から 76.0%へと著しく低下してしまいました (A 案)。したがって、storiform fibrosis の項目は残すことになりました。

要点 2 : 項目 4a の「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」は、他の診断基準では、「かつ」としているものが多く、整合性のため「かつ」に変更することを検討しました (B 案)。しかし、変更後は、特異度は 90%で変わらなかったものの、感度が 72.7%から 62.0%に低下しました。感度が低下した理由は、症例によって IgG 染色ではバックグラウンドの染色が濃くなり正確に陽性細胞数のカウントができない症例があること、IgG4/IgG 比が 30%は超えるが 40%に満たない症例があること等が理由に挙げられました。

これらをふまえ、感度をあげるために腎外病変部分を改訂する検討を行いました。

要点 3 : 腎外病変の項目に、病理所見に加えて 5b として「画像・身体所見」(両側涙腺・耳下腺・顎下腺の 1 セット以上の腫脹 または 自己免疫性膵炎に合致する膵画像異常 または 後腹膜線維症に合致する膵画像異常) を追加しました。The 2019 ACR/EULAR classification criteria for IgG4-related disease では、例えば、両側涙腺・耳下腺・顎下腺の 1 セット以上の腫脹は 20 点中 6 点が与えられ、これらの典型臓器の特徴的な画像所見は、診断に有用と考えられるからです。

腎外病変の組み合わせ

C 案 1 : ①両側涙腺、耳下腺、顎下腺 1 セット以上、②AIP (画像)、③RPF (画像) のいずれか

C 案 2 : ①2 セット以上、②AIP 、③RPF のいずれか

C 案 3 : ①1 セット以上、②AIP のいずれか

C 案 4 : ①2 セット以上、②AIP のいずれか

	感度 (%)	特異度 (%)
IgG4-RKD 2011	72.7	90
C 案 1	90.9	88
C 案 2	87.3	88
C 案 3	85.5	90
C 案 4	80	90

案 1-4 の中では C 案 1 が感度、特異度に優れるため案 1 を採用しました。

要点4：*腎外病変として身体所見、画像所見を用いる場合は組織があるものよりは診断意義を一段下げました（2+3+5a は definite だが 2+3+5b は probable, 2+5a は probable だが 2+5b は possible に一段落とす）。

要点5：ROC 曲線による解析は下記のとおりです。

