

## 【令和元年度の研究報告書】

厚生労働科学研究費（厚生労働行政推進調査事業費）

### 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 分担研究報告書

#### IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂に関する作業

研究分担者 梅原 久範 市立長浜病院副病院長

#### 研究要旨

「IgG4-RD 国際統一分類基準」の制定に伴い本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂が必要となった。そのため、ワーキンググループを結成し、改訂作業に着手した。

#### A. 研究目的：

IgG4 関連疾患(IgG4-RD: IgG4-related disease)は、血清 IgG4 で 21 世紀に正に本邦から発信された疾患概念である。この疾患が広く世界に認知されるようになったのは、2009 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業で 2 つの研究班(金沢医科大学 梅原班、関西医科大学 岡崎班)が専門領域の壁を取り除き、正にオールジャパン体制で「IgG4-RD 包括診断基準 2011」を世界で初めて発表したことによる。本年 9 月に、アメリカリウマチ学会(ACR)、ヨーロッパリウマチ学会(EULAR)から承認される形で、The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria が公表された。それに伴い、本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準を見直す必要が生じた。

#### B. 研究結果

研究結果の概要：2019 IgG4-related disease classification criteria が、アメリカリウマチ学会(ACR)およびヨーロッパリウマチ学会(EULAR)で承認を受けた事により、今後は、この分類基準が IgG4-RD の国際的な統一分類基準として汎用されるようになる。そのために、本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の内容に齟齬が生じないように改訂が必要となった。そのため、IgG4-RD 研究班内の臓器別ワーキンググループのリーダーを中心に、IgG4 関連疾患包括診断改訂ワーキンググループを結成し、改訂作業に着手した。

#### 研究の経緯：

本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準は、2012 年に日本リウマチ学会国際雑誌である Modern

Rheumatology に「Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011」として発表された。現在まで 1,372 回の多くに渡り世界の論文に引用され、IgG4 関連疾患の世界的な周知に大きく貢献してきた。しかし、IgG4-RD が広く周知されるに従い、診断不確定例や IgG4-RD mimicker と呼ばれる非 IgG4-RD 症例が報告されるようになってきた。より感度・特異度共に優れた診断基準が望まれ、ハーバード大学の Stone 教授の呼びかけで、日本以外にも世界のエキスパートが招集され、「IgG4-RD 国際統一分類基準」の作成が進められ、本年 9 月、ACR/EULAR 2019 IgG4-RD Classification Criteria として公表された。この状況下において、本邦の診断基準の間に齟齬が生じない様に、既報の「IgG4-RD 包括診断基準 2011」の改訂作業が開始された。

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に病変が生じ得る。そのために、領域を超えた経験や知識の修得が必要である。岡崎和一教授が班長を務める当 IgG4 関連疾患研究班は、領域ごとに消化器、ミクリツ、眼疾患、呼吸器、循環器、腎臓、内分泌、病理の 8 分科会が組織されている。全身性疾患である IgG4 関連疾患の診断基準改定のために、各分科会のリーダーを中心にワーキンググループを結成した。

IgG4-RD 包括診断基準 2011 の内容をワーキンググループで詳細に検討を行った。IgG4 研究班で修正案の承認を得た後に、日本内科学会、日本リウマチ学会、日本臓器学会、日本シェーグレン学会、日本 IgG4 関連疾患学会に提出し、各学会会員からのパブリックコメントを求め、「改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準

2020」(表1)を作成した。

C. 健康危険情報  
なし

D. 研究発表

1. 論文発表

1. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis*. 2019 Dec 3.
2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Dec 2.
3. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Tanaka Y. The front line of research into immunoglobulin (Ig) G4-related disease-Do autoantibodies cause IgG4-RD? *Modern Rheumatology*. DOI 10.1080/14397595.2018.1558519. 2019.
4. Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, Perugino CA, Choi H, Campochiaro C, et al. An International Multispecialty Validation Study of the IgG4-Related Disease Responder Index. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018; 70(11):1671-8.
5. Umehara H, Kawano M. Response to: 'Serum complement factor C5a in IgG4-related disease' by Fukui et al. *Ann Rheum Dis*. DOI 10.1136/annrheumdis-2018-213729. 2018.
6. Umehara H, Inoue D, Kawano M. The text book of Rheumatology 7th edition. Hochberg MC, editor. Elsevier; Philadelphia, USA: 2018.

E. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1

改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 2020 改定案 (最終案)

【項目 1: 臨床的、画像的診断】

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、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。(\*リンパ節が単独病変の場合は除く)

【項目 2: 血清学的診断】

高 IgG4 血症 (135mg/dL 以上)を認める。

【項目 3: 病理学的診断】

以下の 3 項目中 2 つを満たす

- ① 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 をこえる
- ③ 線維化とくに花びら状線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める

項目 1) + 2) + 3)を満たすもの: 確診群(definite)

項目 1) + 3)を満たすもの: 準確診群(probable)

項目 1) + 2)を満たすもの: 疑診群(possible)

【注釈 1】臓器別診断基準の併用

本基準で、準確診群(probable)、疑診群(possible)であっても、IgG4 関連臓器別診断基準\*\*で確定診断されたものは、IgG4 関連疾患確診群(definite)と判断する。

\* IgG4 関連臓器別診断基準:

①自己免疫性膵炎診断基準、②IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断基準、③IgG4 関連腎臓病診断基準、④IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準、⑤IgG4 関連眼疾患診断基準、⑥IgG4 関連呼吸器疾患診断基準、⑦IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維化診断基準

【注釈 2】除外診断

1) 出来る限り組織診断を行い、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(Sjögren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、二次性後腹膜線維症、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症など)を鑑別することが重要である。  
2) 高熱、高CRP、好中球増多などを呈する場合、感染性・炎症性疾患を除外することが重要である。

【注釈 3】病理学的診断

経皮・内視鏡下針生検に比べ、摘出・部分切除標本では、IgG4 陽性細胞数は通常多く認められる。本疾患は共通する病理像が特徴ではあるが、数値にこだわり過ぎない総合的な評価が重要である。

【注釈 4】ステロイド反応性

ステロイド治療を積極的に推奨するものではないが、ステロイド治療に全く反応しない場合、診断を再考する必要がある。