

IgG4 関連疾患（内分泌神経領域）の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患では包括診断基準に加え、自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（ミクリツ病）、IgG4 関連腎臓病などでは臓器毎の診断基準が策定されている。一方、IgG4 関連疾患には様々な内分泌神経領域の病変（下垂体、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎）が合併し得るが、これらの実態は未だ不明な点が多く明確な診断基準も作られていない。また、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常や糖尿病についてはその病態やステロイド治療の与える影響について十分な検討がなされていない。

そこで我々は、IgG4 関連疾患に合併する内分泌神経疾患の疫学データを集積し、IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドライン作成を目指す。加えて、IgG4 関連疾患に付随した耐糖能異常を含む内分泌機能異常にステロイド治療が与える影響や内分泌機能温存に関わる因子について検討を行う。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患（IgG4-RD）では複数臓器の腫大・結節病変を合併する。内分泌神経領域の病変（下垂体炎、肥厚性硬膜炎、甲状腺炎）を合併すると、さまざまな内分泌機能異常（下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症など）や神経症状を発症する。しかし、内分泌神経領域の病変は病態や実態が不明な点もあり、診断基準や重症度分類が未だ策定されていない。

そこで本研究では、IgG4 関連疾患における内分泌神経領域の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定を行う。

B. 研究方法

各班員の経験症例、文献検索による情報を元に IgG4 関連疾患患者に合併した内分泌神経領域の各疾患（IgG4 関連下垂体炎、IgG4 関連肥厚性硬膜炎、IgG4 関連甲状腺炎）の診断基準・重症度分類（案）および診療ガイドラインを作成する。これら診断基準案を元に、各専門学会（日本内分泌学会、日本甲状腺学会、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本神経学会、日本医学放射線学会など）でのシンポジウムでの発表、討議を行うとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集する。最終的には、難治性疾患の登録更新に際し、IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の臓器別診断基準登録を目指す。

C. 研究結果

I) IgG4 関連疾患の内分泌神経領域における診断基準や重症度分類の策定

I) - 1. IgG4 関連下垂体炎

IgG4 関連下垂体炎については、厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班による案を元に以下の診断基準（案）を策定した（以下図）。

IgG4関連下垂体炎の診断基準(案)

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

* 赤字は今回追加項目。

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)

【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。

(平成30年度改訂 厚労省難治性疾患克服研究事業 政策班による)

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。

(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、自己免疫性膀胱炎、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

更に、IgG4 関連下垂体炎の診療ガイドラインを作成し、これを論文化した ([Endocr J 2020](#))。

I) - 2. IgG4 関連肥厚性硬膜炎

IgG4 関連肥厚性硬膜炎については、現在議論が行われている肥厚性硬膜炎の診断基準とIgG4 関連疾患包括診断基準・各臓器診断基準を参考とし、本邦・海外での他数例報告を元に、以下の診断基準および重症度分類 (案)を策定した (以下図)。

IgG4RD肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

< 診断基準 >

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. 眼軸下垂、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
MRIもしくはCT検査で肥厚した硬膜を認め、症状に関連していること
① MRIもしくはCT検査で硬膜の異常な造影を認め、症状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. 硬膜外の臓器の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

自己免疫性疾患 (多発血管炎性肉芽腫症、関節痛性多発血管炎、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、ベーセツト病、再発性多発動脈炎、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、クワウ、深層症候群、トドロク、ハンダ症候群など)、腫瘍性疾患 (腫瘍性リンパ腫など)、感染性疾患 (結核性硬膜炎、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)、海綿状静脈腫、低熱項圧症候群、ピロリ菌感染性胃腸炎

IgG4RD 肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

< 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・腫瘍形成する例がある
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. 腫椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腫椎穿刺前に評価することが望ましい

IgG4RD 肥厚性硬膜炎の重症度分類 (案)

重症度分類

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

- ・ 特異性肥厚性硬膜炎に関しては、日本神経学会による承認 (2018年5月)
- ・ 特異性肥厚性硬膜炎に関しては、厚生労働省へ新規指定難病要望 (2018年10月)

I) - 3. IgG4 関連甲状腺疾患

IgG4 関連甲状腺疾患については、IgG4 甲状腺炎における病理診断基準のカットオフ

(IgG4 陽性形質細胞 20 個/HPF、IgG4/IgG 陽性細胞比 30%) を参考に、本邦および海外の既報を元に以下の診断基準および重症度分類 (案) を策定した (以下図)。

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. 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)
- III. 血清学的所見: 高IgG4血症 ($\geq 135\text{mg/dL}$)
- VI. 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
- V. 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

(付記) 腫瘍性疾患を除外する。リーデル甲状腺炎では、画像所見にて甲状腺被膜外への浸潤、後腹膜線維症などの線外病変を伴うことがある。

B. 診断

- I. 確診: I+II+III+VI①+②
- II. 準確診: (I+II+III+V)
- III. 疑診: (I+II+III)

更に、2019年9月19日、20日に関連学会 (日本内分泌学会、日本甲状腺学会) 会員に対しパブリックコメント公募を行い、5件のご意見をいただいた。IgG4 関連甲状腺炎の診断基準 (改訂案) を作成し、2019年12月に行われた令和元年度第2回内分泌神経領域分科会で議論し、最終案 (以下) を作成した。

「IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準 (改訂案)」

A. 診断項目

- I. 甲状腺腫大がある
- II. 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)
- III. 血清学的所見: 高 IgG4 血症 (135 mg/dL 以上)
- IV. 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を認め、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

V. 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

1. 確定診 : I + II + III + IV
2. 準確定診 : I + II + III + V
3. 疑診 : I + II + III

<附記>

- IgG4 関連甲状腺疾患は、甲状腺限局病変を呈する IgG4 甲状腺炎、全身臓器病変を伴う Riedel 甲状腺炎、多臓器病変を合併する IgG4 関連疾患に伴う甲状腺病変などを含む疾患群であり、その病態は一部が重複すると推定される。
- 感染、アレルギー性疾患、悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫）、自己免疫性疾患などでも血清 IgG4 高値を呈することがあるため慎重に鑑別する必要がある。
- IgG4 関連甲状腺疾患では、甲状腺エコーで無エコーから顕著な低エコーを呈する領域がびまん性もしくは領域性に見られることが多い。

D. 考察

IgG4 関連疾患（内分泌神経領域）診療ガイドライン作成に向け、診断・検査・治療に関わる項目について討議した。IgG4 関連関連下垂体炎については診療ガイドラインを作成し論文化した。IgG4 関連甲状腺炎の診断基準（案）についてはパブリックコメントを公募し改定案を作成した。

E. 結論

IgG4 関連疾患に伴う内分泌神経領域病変の診断基準の作成と改訂および診療ガイドラインを作成した。

（以上の検討結果について、「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」令和元年度 第 2 回岡崎班 内分泌神経領域分科会において経過報告および討議を行った。）

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
(1) Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, Akamizu T, Arima H. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related

hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. Endocr J 2020 [Epub ahead of print] (doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0569).

- (2) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 79(1):77-87, 2020. Collaborators (66): Akamizu T, Akiyama M, Barra L, et al.
- (3) Terao C, Akamizu T, Matsuda F, et al. IgG4-related disease in the Japanese population: a genome-wide association study. Lancet Rheumatol 1(1):e14-e22, 2019
- (4) Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 78(3):406-412, 2019. Collaborators (79): Akamizu T, Akiyama M, Bateman A, et al.
- (5) 竹島 健、赤水尚史 : テーマ : バセドウ病と IgG4 甲状腺炎、IgG4 関連疾患における甲状腺疾患. 日本甲状腺学会雑誌 Vol.10 No. 1, pp25-29, 2019
- (6) 赤水尚史、竹島 健 : II. 臓器別病変の診断と治療 4. 甲状腺疾患. IgG4 関連疾患 改訂第 2 版 pp. 70-79, 2019

2. 学会発表
なし

H. 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