

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。これまでの多くの IgG4 関連疾患の症例報告や研究論文は、この診断基準に添って行われたものである。一方、2019 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)両学会から承認される形で、世界統一の基準として、The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria が公表された。それを受け、本邦の IgG4 関連疾患包括診断基準が世界の趨勢と齟齬を生じないように見直す必要が生じた。

#### B. 研究結果

##### 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 回も IgG4-RD 論文に引用されてきた。IgG4 関連疾患が世界的に周知されることに大きく貢献した。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。それ故に、感度・特異度共により優れた診断基準が望まれるようになった。ハーバード大学の

Stone 教授の呼びかけで、日本人 9 人を含む世界の IgG4-RD 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、当研究班でも、既報の「IgG4-RD 包括診断基準 2011」に齟齬が生じない様に改訂作業が開始された。

#### IgG4-RD Classification Criteria

IgG4-RD 国際統一分類基準を作成するために世界のエキスパート(日本人メンバー 9 名含む)が 2011 年 ポストンで集まった。IgG4-RD に習熟したメンバーが、IgG4-RD を疑うきっかけとなる兆候(Entry Criteria)を抽出した。一方、これが存在すれば IgG4-RD を否定する根拠となる Exclusion Criteria を定めた。その上で、より IgG4-RD 診断に近づく項目としての Relative criteria を抽出した。さらに、この Relative criteria を、Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA)、Multi-Criteria Additive Points System (MCAPS) という方法でコンピューター解析し、各項目を得点化した。各症例の総合点で IgG4-RD を診断するカットオフを 20 に設定した。こうして作成された 2019 IgG4-related disease classification criteria は、感度が 85.5%、特異度が 99.2%と素晴らしい診断効率であった。

#### 包括診断基準改訂ワーキンググループ

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(表1)。

「2019 改訂 IgG4-RD 包括診断基準」(別紙)

新たに公表された The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria を詳細に検討し、当ワーキンググループ内で IgG4 関連疾患包括診断基準の項目を詳細に再検討した。

#### 1. 血清 IgG4 値 > 135mg/dl について

Classification criteria では、IgG4 のカットオフ値を、正常値の倍数で表示しているが、その根拠となるエビデンスがない。本邦の包括診断基準では、膵臓学会で承認されている 135mg/dl 以上を踏襲することとした。

#### 2. 病理診断項目について

a) IgG4 関連疾患に特徴的な病理像である、花筵様線維化と血栓性静脈炎を独立の診断項目とした。その上で病理3項目中、2項目を満たす事を病理所見陽性とした。

b) IgG4/IgG 比 > 40% について

眼科領域では、IgG4 関連疾患と眼腫瘍との鑑別には IgG4>50% が適切であると報告されている。また、甲状腺疾患では、感度・特異度の面から 30% 以上が適切であると言われている。一方で、腎臓領域では、10% 程度しか IgG4 陽性細胞を示さない症例が 1 割程度存在すると報告されている。結局、各臓器で最適比が異なるために、その判断は臓器別診断基準に委ねる事とした。包括診断基準では IgG4/IgG 比 > 40% を踏襲することとした。

c) 同様に、IgG4 陽性細胞数 > 10/HPF に関して、腎臓、甲状腺、膵臓など針生検が主体の臓器と、耳下腺・顎下腺、リンパ節の様に摘出が主体の臓器では、明らかに IgG4 陽性細胞数は異なる。従って、採取方法や臓器の相違については考慮せず、IgG4 陽性細胞数 > 10/HPF を踏襲した。

#### 3. 臓器別診断基準について

包括診断基準では、準確診群または疑診群と判定された症例を詳細に検討できる臓器別診断基準として、IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎および後腹膜線維症診断基準が新たに公表された。これに加え、自己免疫性膵炎診断基準、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診

断基準、IgG4 関連腎臓病診断基準、IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準、IgG4 関連眼疾患診断基準、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準の7つを臓器別診断基準として明記した。

#### 4. 除外診断について

a) 従来 of Wegner 肉芽腫症を多発血管炎性肉芽腫症に、Churg-Strauss 症候群を好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と改めた。

b) また、IgG4 関連疾患類似病態を除外するために高熱、高 CRP および好中球増多症に注意を要する事を明記した。

c)

#### 5. 関連領域学会の承認

上記の変更を加えた「改訂 IgG4-RD 包括診断基準 2020」を、日本内科学会、日本リウマチ学会、日本膵臓学会、日本シェーグレン学会、日本 IgG4 関連疾患学会に提示し、会員からのパブリックコメントを求めた。各学会からのコメント検討し最終案として、「改訂 IgG4-RD 包括診断基準 2020」を完成させた(別紙)。

#### C. 考察

本邦の IgG4 関連疾患解析の実績と概念を継承しつつ、今後、世界的に使用されると予測される The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria と矛盾が生じない改訂を行った。今後、Classification Criteria が IgG4-RD の診断に広く用いられる可能性があるが、その作成の基礎となったのは、これまで日本が成し遂げて来た研究成果と IgG4 関連疾患包括診断基準であることを改めて確信した。

現在、本改訂基準公表のために、日本内科学会誌、Modern Rheumatology に論文を執筆中である。

#### D. 結語

The 2019 ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria の公表に伴い本邦の「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」の改訂を行い、「改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準 2020」を作成した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 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 (表1)

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.
7. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, et al. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease - Combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. Mod Rheumatol. 2017; 27(3):381-91.
8. Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2017;76(11):e46.
9. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Takahashi H, Hirota T, Noma H, et al. Comparison of performance of the 2016 ACR-EULAR classification criteria for primary Sjogren's syndrome with other sets of criteria in Japanese patients. Ann Rheum Dis. 2017;76(12):1980-5.

## 2. 学会発表

梅原久範。IgG4 関連疾患診断の日米の取り組み。第 61 回日本リウマチ学会総会、シンポジウム IgG4 関連疾患 up to date。博多。2017 年 4 月、福岡サンパレスホテル

## 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

## IgG4 関連疾患包括診断基準 改訂ワーキンググループ

研究代表者	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
リーダー	梅原 久範	市立長浜病院リウマチ膠原病内科	副院長
消化器分科会長	川 茂幸	松本歯科大学歯学部内科学	特任教授
ミクリツ病分科会長	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部免疫リウマチ内科	教授
眼疾患分科会長	後藤 浩	東京医科大学眼科学分野	主任教授
呼吸器分科会長	松井 祥子	富山大学保健管理センター	教授
循環器分科会長	石坂 信和	大阪医科大学内科学Ⅲ(循環器内科)	教授
腎疾患分科会長	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	臨床教授
内分泌分科会長	赤水 尚史	和歌山県立医科大学第一内科	教授
病理分科会長	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態情報科学	教授
病理オブザーバー	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科	主任部長
病理オブザーバー	中村 栄男	名古屋大学医学部・病理組織医学	教授
病理オブザーバー	吉野 正	岡山大学大学院病態情報科学	副学長

## IgG4 関連疾患包括診断基準 (2019) 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 線維化とくに花籃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：確定群(definite)

項目 1) + 3) を満たすもの：準確定群(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、準確定群(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 関連疾患確定群(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症診断基準

### 【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(Sjogren 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。