

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診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

平成 29 年 10 月 13 日（金）7：00～8：30
福岡サンパレスホテル「第 5 会議室」

出席者

岡崎和一、新倉則和、入澤篤志、植木敏晴、阪上順一、能登原憲司、多田稔、廣岡芳樹、岩崎 栄典
児玉 裕三、井戸 章雄、仲瀬 裕志、大原 弘隆、中沢 貴宏、西野 隆義、浜野 英明、吉田 仁、内田 一茂
池浦 司、平野 賢二、水野 伸匡、鎌田 研、窪田 賢輔、増田 充弘、清水 京子、菅野 敦、濱田 晋
伊藤 哲也、内藤 格、糸井 隆夫、木村 理、本谷 雅代、上原 剛、井上 大、菅野光俊、田ノ上史郎
宇佐美陽子、佐藤悦基、石川秀樹、辻 喜久

1. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定案の提案

岡崎和一班長/分科会委員長より、川茂幸先生（松本歯科大学）、神澤輝実先生（東京都立駒込病院）、能登原憲司先生（倉敷中央病院）が中心となって作成された改定案の説明があった。この改定案はあくまでもたたき台であり、今後は分科会委員からの意見を集約し改定作業を進めていく。

提案された改定の主なポイントを以下のとおりである。

- (1) 主膵管の不整狭細像の診断モダリティーに MRCP を加える。
- (2) FNA 検体での病理診断を考慮し、病理所見項目に「癌を否定」を加える。
- (3) ICDC と同様に、膵外病変に「腎病変」を加える。
- (4) ステロイド治療の効果は「オプション」とはせず、診断項目に新たに「VI. ステロイド治療の効果」を設ける。

[出席者からの質問・意見]

- 腎病変を加えるのであれば、呼吸器病変も加えてはどうか？
→今回の改定案では、AIP における合併頻度や特異性などを考慮して、腎病変を新規膵外病変として提案した。今後の研究や調査の結果によって、呼吸器病変のみならず眼病変なども膵外病変への追加を検討してく（岡崎和一班長/分科会委員長、能登原憲司先生）。
- 「ステロイド治療の効果」において「悪性疾患の鑑別が難しい場合は超音波内視鏡下穿刺吸引（EUS-FNA）細胞診は必須」とあるが、EUS-FNA が施行できない施設もあるため「必須」ではなく「必要」などの文言に変更すべきではないか？
また、悪性疾患除外の検査法は EUS-FNA に限定せず、ERCP を用いた細胞診も加えるべきではないか？
→これらの意見をよく考慮して改定作業を行う（岡崎和一班長/分科会委員長）。

改定案は、本年 12 月開催予定の厚労省 IgG4 研究班消化器分科会/日本膵臓学会膵炎 AIP 分科会合同会議で改定案の完成を目指し、来年 6 月の第 49 回日本膵臓学会大会にて公聴会の開催を予定する。

2. EUS-FNA による自己免疫性膵炎 1 型の病理組織学的診断要件の作成に関する検討

能登原憲司先生より説明がなされた。参加希望施設は能登原憲司先生または事務局まで連絡を頂く。

[出席者からの質問・意見]

- ・ 組織採取法はEUS-FNAのみか？経皮的穿刺によって採取された組織は含まれるのか？
→本研究はEUS-FNAによって採取した組織のみを対象とする（能登原憲司先生）。
- ・ 研究終了後、検体は貸し出された施設に返却するのか？
→施設からの希望があれば返却する。希望がなければ倉敷中央病院で一定期間保管し、その後破棄する（能登原憲司先生）。
- ・ 無染プレパラートの提出とあるが、パラフィンブロックでの提出も受け付けてもらえるのか？
→施設の事情で無染プレパラートの用意が不可能であれば、パラフィンブロックでも受け付ける（能登原憲司先生）。無染プレパラートを作成する際に費用が発生した場合は、厚労省 IgG4 研究班で補助する（岡崎和一班長/分科会委員長）。

3. 「国内初の汎用自動分析機用 IgG4 測定試薬の多施設での評価」についての結果報告

上原剛先生と菅野光俊先生（信州大学）から研究結果が報告された。検討用 IgG4 測定試薬（ニッポーメディカル）と既存法（BS 社）との相関関係は良好で、高濃度になるほど傾きが大きくなり、ニッポーメディカルの測定値が約 40% 高値となっていたことが報告された。今後は次回委員会では、基準範囲、カットオフ値の報告を行う予定である。

4. 自己免疫性膵炎・慢性膵炎全国調査の途中報告および IgG4 関連疾患全国調査の準備状況

正宗淳先生に代わり内田一茂先生より説明がなされた。AIP 全国調査は 1 次調査が締め切れ、今後は提出があった施設に対し 2 次調査を行う予定で、1 次調査の途中解析結果では、AIP 患者数は増加傾向にあることが示された。IgG4 関連疾患全国調査については現在準備中である。

5. IgG4 関連硬化性胆管炎診療ガイドライン作成の進捗状況

神澤輝実先生に代わり岡崎和一班長/分科会委員長により説明がなされた。第 53 回日本胆道学会学術集会にてガイドラインに関する公聴会が行われた。今後は Delphi 法委員会、評価委員会による評価を行い、パブリックコメントを求めたのち、来春には「胆道」「Journal of Hepatobiliary Pancreatic Sciences」に投稿する予定である。

6. IgG4 関連疾患レジストリの構築について

岡崎和一班長/分科会委員長と石川秀樹先生により説明がなされた。川茂幸先生および主要メンバーにより作成されたレジストリ登録項目原案を、参加者により確認を行った。原案は患者レジストリ作成委員会（石川秀樹先生）に提出する予定である。

7. 事務局からの連絡

12 月 15 日に京都大学楽友会館にて厚労省 IgG4 研究班消化器分科会/日本膵臓学会膵炎 AIP 分科会合同会議が開かれる予定である。

その他

本会議の討議内容に関して意見等があれば、事務局までメール（igg4@hirakata.kmu.ac.jp）で連絡を頂く。情報共有を目的に、厚労省「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」消化器分科会と日本膵臓学会膵炎自己免疫性膵炎分科会の合同メーリングリストを作成する。

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診療指針の確立を目指す研究」消化器疾患分科会
日本膵臓学会膵炎 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

平成 29 年 12 月 15 日（金）10：00～12：00

会場：京都大学楽友会館

1. 川分科会長より自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 改訂案に関する説明があった。
これに対する参加者からの主な意見は以下のとおりである。

- ・神澤先生

体尾部の限局性病変に対して ERCP 像がなくても診断できるよう EUS-FNA による癌の否定所見を診断基準に組み込んだが、一方では病変が膵癌であった場合、EUS-FNA による播種の可能性も懸念される。したがって、画像検査所見や IgG4 値で AIP が疑わしい症例に対してのみ EUS-FNA を行うべきである。このような内容を、解説等に加えてはどうか。

- ・菅野先生

病変が癌であっても EUS-FNA で偽陰性となる症例もある。さまざまな膵腫瘍を考慮して「EUS-FNA で癌を否定する」は言い過ぎの印象がある。

- ・能登原先生

「EUS-FNA で癌を否定する」はあくまでも EUS-FNA で回収した組織検体のなかに癌細胞がないということであり、EUS-FNA では癌を完全に否定することはできないと認識している。画像所見と病理所見を合わせて診断することが重要。EUS-FNA での細胞診が陰性であっても、腫瘍の可能性を考慮しながら診療を行うことを解説に加えるべきである。

- ・吉田先生

膵管腺癌の症例では、desmoplastic reaction などにより、EUS-FNA で偽陰性になることが少なくない。したがって、膵局所性病変の場合、膵癌の否定よりも「AIP が否定できない」などにとどめるのが妥当と考えられる。

- ・岡崎班長

「EUS-FNA で癌を否定する」より「EUS-FNA で癌細胞を認めない」の方がより良い表現ではないか。

- ・井上先生

膵癌の典型的な画像所見（内部壊死、神経周囲浸潤、動脈狭小化など）を追記し、これらを認めた場合は、膵癌を疑うよう解説に加えてはどうか。

以上の意見を踏まえて改訂案を再考することとなった。

また、膵外病変に肺病変を含めないことに対しては参加者より了承が得られた。

今回の改訂において、腎病変が膵外病変に加わることに對し、腎病変を加えることで AIP 診断の感度、特異度がどう改善するのかについて可能であれば解説に加えてはどうかと意見があった（神澤先生）。

2. 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の提案（窪田先生）

現在、正宗先生がされている日本膵臓学会での全国調査のデータを活用することを検討する。

3. IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査 (2018 年) (田中先生)
4. Proximal type IgG4 関連硬化性胆管炎(AIP 非合併)の診断と長期予後の全国調査
田中先生から提案があった「IgG4 関連硬化性胆管炎全国調査」で集積されたデータを活用してはどの意見があった。
5. 自己免疫性膵炎のステロイド治療後の再燃予測因子の検討 (清水先生)
今後、全国調査での検証を計画しているが報告された。
6. 自己免疫性膵炎に対する経口ステロイド維持療法3年以後の再燃予測因子について (中村先生)
7. IgG4-SC ガイドラインの作成進捗状況について中沢先生より説明があった。
8. 指定難病 300. IgG4 関連疾患の②自己免疫性膵炎の診断基準、重症度分類の見直しについて、岡崎班長より説明があった。そのなかで、診断基準での「possible」は指定難病の対象としないこと、「我が国では極めてまれな2型の可能性もある。」の文言は削除することになった。また、膵臓の重症度分類に関しては、これでの記載にある「膵臓：閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要または膵石などを伴う重度の膵外分泌機能不全」で問題はないが、「重度の膵外分泌機能不全」は「重度の」を削除し「膵外分泌機能不全」のみの記載に修正することで了承が得られた。

①腎学会のワーキングの報告

中島先生より日本腎臓学会・IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ会議の報告

- a) IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 の見直し
- b) 腎臓のみを標的臓器とする IgG4-RKD について
- c) 泌尿器科の医師を対象とした後腹膜線維症の臨床研究について
- d) ガイドラインをどう作るか
- e) ANCA 関連血管炎合併例が疑われる症例について、浸潤している細胞を検討する研究の立ち上げについての提案

②診断基準改定のための validation

2011 年の IgG4 関連腎臓病診断基準作成の経緯の説明

IgG4 関連腎臓病（金沢大、新潟大、長岡赤十字、札幌医大、福岡大）41 例

コントロールは似ているが IgG4 関連疾患とは異なる症例 9 例

これらを元に IgG4-RKD の診断基準を作成した

<2011 年診断基準の問題点>

IgG4 高値でなければ、definite にならない→definite に血清 IgG4 は必要か？

IgG4 高値でなければ準確定診断になる（確定診断にはならない）というのは包括診断基準との整合性をとっているため

国際基準（International classification criteria）では A（多発性造影不良域）、腎盂病変、低補体が採用されている（国際基準を意識した診断基準の見直し）

特徴的な線維化（storiform fibrosis）がない症例もあるのではないかと（4b）

4a があっても腎外病変がない場合は、4b がないと疑診にしかならない

改訂案

何らかの理由で IgG4-RKD を鑑別診断に入れた症例を集積し、2011 年の診断基準を用いて診断し、感度、特異度を検証する。

Inclusion criteria

- ①腎生検が施行され、IgG4 染色が施行されている
- ②腎生検が施行され、血清 IgG4 が測定されている
- ③IgG4-RKD に特徴的な画像異常があり、血清 IgG4 が測定されている
- ④IgG4-RKD に特徴的な画像異常があり、腎外組織で IgG4 染色が施行されている

これらの症例を集積し、アルゴリズム、診断基準を用いて、definite, probable, possible, unlikely, not diagnostic に分類する

最終的に IgG4-RKD かどうかの判断は expert opinion による

③泌尿器科を中心とした後腹膜線維症の実態調査

問題点：後腹膜線維症の多くは、IgG4-RD 専門医の診断を受けていないのではないか？

目的：泌尿器科より水腎症を合併した後腹膜線維症の症例を集積し、後方視的に解析を行う（水腎症を入れた方がよい 血管班との棲み分け）

実態調査なら、泌尿器科学会で広く集める必要がある

倫理委員会の書類を金沢で通す→泌尿器科学会の理事会に依頼する

④腎臓のみを標的とする IgG4-RD の存在とその特徴の解析について

多臓器病変をもつ IgG4-RKD と腎臓のみの症例 (single organ involvement) ではどのような違いがあるか

⑤IgG4 関連尿細管間質性腎炎におけるステロイド治療開始前の腎機能低下速度の検討

治療前の腎機能低下速度を 2 群にわけて検討

ゆっくり低下 (A ; 8 例)

急速に低下 (B : 10 例)

ゆっくり落ちた症例は腎機能改善の程度が悪い

急速に腎機能が低下する群では低補体血症の頻度が高かった

⑥IgG4-RD 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

稀少疾患であり十分なエビデンスがなく、ランダム化比較試験も無く専門医の意見のみこれらをもとに診療ガイドを作る (南郷先生: 稀少疾患ではガイドライン作成は難しい)

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診療指針の確立を目指す研究」

第 2 回岡崎班 内分泌神経領域分科会

1. 日時：平成 29 年 12 月 15 日（金）10 時 00 分～12 時 00 分
2. 会場：京都大学楽友会館（午後は 13:30-17:30 に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) 発表：

I. 内分泌領域

I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 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. 糖尿病（発表 15 分、討論 10 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

I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表 15 分、討論 10 分）

「IgG4 関連視床下部下垂体炎」

（研究協力者 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 先生より資料拝受）

II. 画像診断（発表 15 分、討論 10 分）

「神経内分泌疾患の画像診断の検討-特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変につき」

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生

3) 総合討論（30 分）

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。
- 3) 発表形式は Windows Office PowerPoint 2003・2007・2010 による PC プレゼンテーションに限定いたします。USB メモリにファイルを保存の上、お持ちください。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

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健

議事録

I. 内分泌領域

I-1. 甲状腺（発表 15 分、討論 10 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

発表： IgG4-RD の約 19% に甲状腺機能低下症が合併し甲状腺サイズ増大と甲状腺自己抗体陽性率高値が報告される。また、橋本病の亜型として IgG4 甲状腺炎、多臓器の硬化性線維化と甲状腺外浸潤を特徴とするリーデル甲状腺炎と IgG4-RD の関連性も示唆されている。一方、甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義は不明であり、本邦におけるリーデル甲状腺炎と IgG4-RD の関連について報告がなかった。そこで我々は、バセドウ病、橋本病患者における血清 IgG4 高値者の臨床的特徴について検討し、本邦報告例におけるリーデル甲状腺炎について検証した。その結果、IgG4 高値群は非高値群に比して、高年齢 ($p=0.026$) であり、超音波検査で低エコー領域の拡大 ($p=0.005$) を認めた。橋本病では 6 名 (4.0%) が血清 IgG4 高値であり、超音波検査で低エコー領域の拡大 ($p=0.014$) を認めた。そのうち 2 名は IgG4-RD で侵される腺外病変（唾液腺炎、下垂体腫大）を有していた。免疫染色を行えた 2 症例において、IgG4 陽性形質細胞浸潤 (43/HPF, 13/HPF)、IgG4/IgG 陽性形質細胞比 (20%, 5%) を認めた。

これまでの班会議の議論も踏まえ、IgG4 関連甲状腺疾患 診断基準（案）として、以下を提示する。

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

今後の方針については、以下検討して参ります。

- IgG4 関連甲状腺疾患の診断基準（案）の評価
 - IgG4 関連甲状腺疾患に関する国内報告例の集積
 - 臨床経過を含めた詳細な二次調査依頼
- IgG4 関連疾患における甲状腺病変の位置づけ
 - IgG4 関連疾患における甲状腺病理組織を検討し得た国内報告例の集積
 - 全身病変を伴う IgG4 関連甲状腺疾患の国内報告例の集積

討論

赤水：IgG4/HPF、IgG4/IgG 比はどうでしたでしょうか？

竹島：これまでの覚道先生、Li 先生らの検討で、包括診断基準できると、通常の橋本病が IgG4/IgG 比>40%で 2 例誤って入ってくるとのことでした。ですから、IgG4>20/HPF と厳しくなっています。また、IgG4/IgG 比 40%をカットオフとすると一部に IgG4 thyroiditis が落ちてしまうため、IgG4/IgG 比 30-40%を疑診としています。

赤水：診断はどうでしょうか？他の診断基準と比較してみると、病理診断の border line (IgG4/IgG 比 30-40%) は準確診に入るのではないのでしょうか？

竹島：そうですね。

豊田：甲状腺エコーはどうですか？

赤水：甲状腺腫大は確診に必要な項目で入れた方が、他の診断基準とも会いますね。あと、甲状腺腫大、全身病変と血清 IgG4 で診断できるものも必要ですね。すると、以下のようになるでしょうか？

I. 確診： I + IV+ V①+②

II. 準確診：(V①+②) or (I + IV+VI) or (I+ IV+V②)の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

III. 疑診：(I + II + III + IV+VI) or (I/II/ III/ IV+V②)の IgG4/IgG 陽性細胞比が 30%以上 40%未満)

赤水：重症度についてはどうですか？甲状腺機能低下症だけでは、重症というより中等症でしょうか？

竹島：確かに通常の橋本病でも甲状腺機能低下があります。

赤水：すでにある指定難病の重症度分類の「臓器障害」に加えていただきましょう。

I-2. 糖尿病（発表 15 分、討論 10 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 2014 年 11 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 27 例を対象に耐糖能に関する検討を行った。【結果】包括診断基準で確診 16 例、各臓器診断基準で自己免疫性膵炎（以下 AIP）確診 11 例であった。AIP 合併例では、初診時 HbA1c はステロイド導入済 5 例 6.7-11.9%、未治療 6 例 5.7-7.7%、インスリン分泌能は、ステロイド導入済 3 例、未治療例 3 例で軽度低下を認めたが枯渇例はなかった。PSL 5mg まで減量できた 5 例は食事療法のみで HbA1c が正常化した。AIP 非合併 12/15 例がステロイド治療を行い、うち 11 例はステロイド減量により食事療法のみで HbA1c 6%以下のコントロールであった。

【考察】IgG4-RD のステロイド治療時に一過性に耐糖能悪化を認めたが、減量に伴い耐糖能異常は軽快した。早期治療によりインスリン分泌能の維持・回復を測れる可能性が示唆された。2017 年までに消化器内科、外科に研究協力依頼を行い、症例数の増加とともに膵内分泌能に関わるデータの蓄積が図れている。今後、過去の文献によるシステマティックレビューを行い、AIP に伴う耐糖能異常に関する治療指針（案）を作成する。糖尿病専門領域の先生方にも、改めてご意見をいただく。また、AIP 治療前の膵画像所見から、治療後の膵内分泌残存に関わる因子があるかも検

討していきたい。

討論

赤水：順調に症例は蓄積できているということですが、どうですか？

豊田：MRIであれば、確かにT2やdiffusionのintensityは指標になるかもしれませんが。

竹島：MRCPのみの撮影では、必要な情報がない場合もあるのでしょうか？

豊田：放射線科にdiffusionなども依頼しておいたらよいのではないのでしょうか？

竹島：今後検討していきます。

I-3. 神経内分泌（視床下部下垂体炎）（発表15分、討論10分）

（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 章より資料を拝受いただき、赤水リーダーが代読・検討した。）

発表：

・IgG4関連（漏斗）下垂体炎の診断基準（案）

- (1) MRIにおいて下垂体腫大あるいは茎肥厚を認める
- (2) 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1）
- (3) 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2）
- (4) 血清IgG4濃度の増加を認める（注3）

確実例：(1)，(2)または(3)，(4)のすべてを満たすもの（ステロイド投与後では(4)を満たさないことがある）

疑い例：(1)，(4)を満たすもの

注1) リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4陽性細胞 ≥ 10 cells/HPF、IgG4+細胞/IgG+細胞比 $> 40\%$ を目安とする。

注2) 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。

注3) 135mg/dl以上、補充量のステロイド投与でも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。

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的に

IgG4陽性細胞浸潤が認められることがあるため、鑑別が必要である。

・自己免疫性視床下部下垂体炎 治療の手引き

下垂体の腫大が著明で、腫瘍による圧迫症状（視力、視野の障害や頭痛）がある場合は、グルココルチコイドの薬理量（プレドニン換算で1mg/kg体重/日、高齢の場合や病態に応じて0.6-1.0mg/kg体重/日で調節する）を投与し、症状の改善が認められれば漸減する。病態によってはステロイドパルスあるいはミニパルス療法を検討する。症状の改善が認められない場合は生検とともに腫瘍の部分切除による減圧を試みる。ステロイド抵抗性あるいは依存性の場合には免疫抑制剤の併用を考慮する。

下垂体の腫大による圧迫症状が認められない場合で、下垂体-副腎系の機能低下（や尿崩症）が認められる場合は、グルココルチコイドの補充療法を試みる。急性期であれば、薬理量を試みることも勧められるが、結核などの感染症を十分に除外する必要がある。

下垂体腫大による圧迫症状がなく下垂体機能の低下が認められない場合は、MRIなどによって下垂体腫瘍の形態学的変化を経過観察する。

下垂体機能低下症、尿崩症の評価を行い適切なホルモン補充療法を行う。

リンパ球性下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似病変を示す諸疾患の鑑別が重要であり、ステロイド治療前に病変部の組織学的検索が望まれる。

(平成 26 年度改訂：厚労省難治性疾患克服研究事業 研究班による)

・「IgG4 関連疾患に関する研究班」内分泌神経領域分科会 研究プロジェクト

●IgG4 関連下垂体炎の診断基準(案)の評価

IgG4 関連下垂体炎に関する国内報告例の集積

臨床経過を含めた詳細な二次調査

●視床下部・下垂体領域の炎症性疾患における IgG4 関連疾患の位置づけ(鑑別診断)

日本間脳下垂体腫瘍学会の会員施設(脳外科・内分泌内科)

調査テンプレートによるデータ集積(全国疫学調査)

下垂体生検組織の病理診断(中央判定)

討論

赤水：我々の IgG4 関連甲状腺炎の診断と比較すると、MRI と血清 IgG4 上昇で 1) + 4) が疑いになりますね。

竹島：甲状腺では擬陽性がないよう少し厳しい方がよいでしょうか。

豊田：そうですね。

竹島：組織が取れにくい臓器の為、3) or 4) ということですね。

赤水：重症度については、今回の添付資料にはありませんが、全体の資料には「ホルモンの補充療法が必要」となっていますね。この点については、再度島津先生に確認してみましょう。

II. 画像診断(発表 15 分、討論 10 分)

「神経内分泌疾患の画像診断の検討-特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変につき」

帝京大学医学部放射線科学講座 豊田 圭子 先生

発表：

IgG4 関連疾患における神経・内分泌病変は多岐にわたり、下垂体病変、硬膜病変、脳神経病変、頭蓋内血管周囲の病変が知られている。頭蓋内炎症性偽腫腫瘍も稀な型として症例報告がみられる。これらの領域は体幹に比べると罹患の頻度は多くないが、内分泌症状、頭痛など症状きたし重要である。また全身の病変と関連するとともに、近傍の眼窩、頭頸部病変とも関連する。神経・内分泌病変の多くは下垂体病変および脳神経病変で、特徴的な画像所見も報告されている。また脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変は日常臨床の場で読影する放射線診断医からの報告がなされ、画像診断の役割は大きいと考える。今回の目的は、神経・内分泌病変に関する画像報告論文のレビューを行い、自験例とともにその特徴的な画像所見を検討することである。特に脳神経病変、硬膜病変、血管周囲病変の MRI や CT 所見につき検討し、画像診断の役割につきその有用性を考えたので報告する(既報の画像検査について、肥厚性硬膜炎、神経炎を中心に実際の MRI 写真などの特徴を供覧いただいた)。

討論

赤水：(肥厚性硬膜炎では、) ANCA 関連と比較して IgG4 関連肥厚性硬膜炎に特徴的な MRI 画像所見はないでしょうか？
例えば、甲状腺エコーでの線維化やリンパ球浸潤を反映する低エコーなどのような所見はないでしょうか？

豊田：同じ肥厚性硬膜炎では、画像で鑑別することは困難です。

竹島：例えば、部位の違いはないでしょうか？IgG4 関連肥厚性硬膜炎に起こりやすい部位などあるのでしょうか？

豊田：ANCA 関連も含めて、そのような場所の違いはなさそうです。

赤水：

竹島：今回の検討症例は病理診断にまで至っていた症例はどれほどあったのでしょうか？

赤水：症例報告まで至っている症例なので、基本病理所見があるのではないのでしょうか？

豊田：そうですね。

竹島：視神経炎の合併はなかったのでしょうか？

豊田：今回の検討の中にはなかったです。

赤水：神経炎の病変の主座はどこでしょうか？

豊田：神経周囲でいわゆる perineuritis の所見です。

赤水：神経周囲と言うと、(組織学的には) どうでしょうか？

豊田：神経上膜というところです。

3) 総合討論 (30分)

* 各診断基準案を再度確認し、最終調整を行った。

呼吸器分科会 討議録

2017年度岡崎班 班会議 呼吸器分科会 1回目 討議録 2017.8.26 @ 京大 芝蘭会館
(出席 分科会 班員全員)

1) 岡崎班呼吸器分科会で行うことの協議

- ・呼吸器病変の重症度分類について

→重症 ($PO_2 \leq 60\text{Torr}$) はだれもない

- ・症例収集は、倫理審査の進捗にも左右されるので、まずは班内で行う。

2) 肺単独病変の収集をどのように行うか

→びまん班に協力依頼？

特発性間質性肺炎に対する多施設共同前向き観察研究 (JIPS Registry) にも IgG4 測定項目があるが、前方視研究のため、結果は5年以上かかる。

今後の検討課題とした。(後にメール会議で山本・早稲田を窓口、JIPS 登録症例の中にどのくらい IgG4-RRD があるか、というテーマを JIPS Registry に応募。)

2017年度岡崎班 班会議 呼吸器分科会 2回目 討議録 2017.12.13 @ 京大 楽友会館
(出席 分科会 班員全員)

- 1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価
- 2) 診療指針の確立に寄与する因子の探索

1) IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の評価

IgG4 関連呼吸器疾患は、鑑別すべき疾患が多いことが問題

1-1) 主たる疾患とその鑑別点の研究

① サルコイドーシス (山本)

BHL (両側肺門・縦隔リンパ節腫脹) を伴った IgG4-RD とサルコイドーシスの FDG-PET 所見を比較検討すると、IGG4-RD では、涙腺・顎下腺・膵臓・血管周囲に FDG の集積が高率にあり、サルコイドーシスでは、軟部組織への集積が高率にあった。また肺門・縦隔リンパ節の SUVmax を比較すると、IgG4-RD に比してサルコイドーシスが高値であった。

② EGPA (源)

IGG4-RD に比して、EGPA では、喘息などを含むアレルギーが 100%と高率に認められ、WBC や好酸球数が多い傾向にあった。EGPA の病態は血管炎による症状と好酸球増多によって起こされる症状であり、基本的に IgG4-RRD とは異なる。多発性単神経障害などの血管炎による症状を参考に、まず呼吸器以外の症状からの鑑別が必要。

③ 間質性肺炎 (早稲田)

膠原病関連間質性肺炎患のうち、血清 IgG4 を測定した 16 例中、IgG4 > 135 mg/dl を満たした 4 例を検討。IgG4 関連疾患を疑わせる他臓器病変はく、画像所見は UIP pattern 2 例、NSIP pattern 2 例で肺組織がある症例では IgG4 が強く染色されたが、IgG4 関連呼吸器疾患の組織診断基準は満たさなかった。最終診断は関節リウマチ 3 例、全身性強皮症 1 例であった。

また Internal Medicine にて「IgG4 related disease, lung」「 IgG4 related disease, pulmonary」で検索した 16 報の論文中、IgG4 関連肺疾患で矛盾しないものは 6 報、残りの 10 例は、MCD、LYG、CSS などが含まれており、今後要検討。

1-2) 診断基準評価にむけたレジストリ構築 (松井)

100 例を目標に、多施設から IgG4 関連呼吸器疾患および鑑別呼吸器疾患の集積を行い、レジストリを構築する。IgG4 関連呼吸器疾患用の CRF に傍椎体病変を追加する必要あり。また非 IgG4 関連呼吸器疾患の CRF にも、MCD や EGPA などに必要な項目 (発熱・呼吸器症状などの臨床症状)、検査項目 (RBC, Hb, PLT, T.cho, 胸郭外臓器病変など) の追加を検討。

2) 診療指針の確立に寄与する因子の探索 (半田)

産学協同研究 (京大) のオリジナル画像解析ソフトによる画像の定量化を IgG4 関連呼吸器疾患にも応用する。症状と関連する画像所見、難治例の特徴の検出、および予後との関連を検討項目に加えて、今後の診療指針の確立に向けてのデータ収集を行う予定。

第1回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会 議事録 (案)

1. 日時:平成 29 年 10 月 20 日(金) 午前 8 時 30 分～午前 11 時
2. 会場:ANA クラウンプラザホテルグランコート名古屋 6 階「とき」の間

3. 出席者

網谷 英介 先生	東京大学
伊澤 淳 先生	信州大学
笠島 史成 先生	金沢医療センター
加藤 貴雄 先生	京都大学
坂田 則行 先生	福岡大学
椎谷 紀彦 先生	浜松医科大学
志水 秀行 先生	慶應義塾大学
田辺 健吾 先生	三井記念病院
能登原 憲司 先生	倉敷中央病院
水島 伊知郎 先生	金沢大学
百村 伸一 先生	自治医科大学附属さいたま医療センター

石坂 信和 先生	大阪医科大学
宗宮 浩一 先生	大阪医科大学

4. 発言内容

>石坂 信和先生

分科会にご参加の先生方と日循からご推薦の先生方で、合同ワーキンググループを開催させていただきます。よろしくお願いいたします。

前半では、いままでの厚労省の分科会での話し合いの概要について、診断基準の部分を水島先生に、また、病理学的所見について能登原先生にお話しをいただく予定です。

後半では、症例を三井記念病院の田辺先生、京都大学の加藤先生、東京大学の網谷先生にお話しをいただく予定です。

ところで、合同 WG が開催された経緯について、概略をご説明したいと思います。

IgG4 関連疾患全体に関する調査研究班は、京都大学消化器内科学の千葉勉先生が研究代表者をされている研究班が 2017 年までございました。そのあとを継いで、現在は、関西医科大学の岡崎先生が研究代表者となっております。

岡崎班の目標は、IgG4 関連疾患の概念・診断・治療法を確立すること、と謳われています。臓器特異的な IgG4 関連疾患の診断基準というものが、循環器領域以外では大体整備されている現状ですので、循環器領域としては、遅ればせながら臓器別の診断基準を確定する必要が求められています。

なお、患者登録レジストリーについては、研究班全体で行う予定です。ただし、循環器病変につきましても、どのような項目をレジストリーに up するかということにつきましては、合同 WG の先生方にも意見を伺いまとめていく必要がでてくるとおもいます。

「関係学会と連携が取れた、オールジャパン体制」

「学会や HP などによる普及」

が求められている現在、日本循環器学会からご推薦いただいた先生方と、IgG4 関連疾患の動脈周囲炎/後腹膜線維症の分科会の先生方が参加されている合同 WG は、大変重要な役割を担っているといえます。

>水島 伊知郎先生

金沢大学でリウマチ内科をしております水島です。
これまでの話し合いに関わってきましたので、簡単にご紹介させていただきます。

動脈病変や後腹膜病変の診断基準を策定するにあたり、すでに確立されている診断基準に沿ったもので議論が進められてきました。

多くの臓器の診断基準では、①画像、②血清、③組織という3つの要素に加えて、④他臓器の病変という要素も含めて検討し、診断の確度について、①確診、②準確診、③疑診というグレードで判定されています。

(スライド提示しながら)

膵臓の確診はどのようなものを採用しているのかといいますと、(1)(2)というのは画像所見の違いによるのですけれども、

(1)のびまん性に膵臓が腫大している画像所見、というのは特異度が高いだろうということで、これがある症例に関しては、血清・病理・他臓器のどれか1つ、合計2つの項目を満たせば確診となっています。

(2)の限局型で膵臓の一部が腫れているような場合には、これだけでは膵癌など他の鑑別疾患が入ってくるだろうということで、画像の確度のグレードは低くて、代わりに、血清・病理・他臓器、3つの要素のうち2つを含んだ合計3つの項目を満たせば確診でいいだろうということです。

限局型の場合も、びまん型の場合も、組織所見はランクの低いグレードであるIVbを満たせばよいことになっています。組織所見のなかでも厳しい基準であるIVaを満たした場合には、病理所見だけで確定していいだろうということになっています。

病理の基準については、

- (1)高度のリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化、
- (2)強拡大視野当たり10個を超えるIgG4陽性形質細胞浸潤、
- (3)花筵状線維化、
- (4)閉塞性静脈炎

のうち、3つ以上を満たすのがIVa、2つだけでいいというのがIVbです。

IVaとするには、3つのうち必ず(3)と(4)を含むこととされています。

先ほどの石坂先生のお話にもありましたように、(1)(2)だけでは、いろんな疾患で満たしてしまう可能性があるため、その場合にはIVbという低いグレードになります。厳しい病理の基準を満たしたものについては、病理単独でOKというのが膵臓のスタンスです。一方、ある程度の画像所見があると、組織がなくとも診断できるような作りになっています。

胆管も同様に、画像・血清・組織・他臓器という4つのコンポーネントから診断します。画像所見の特異度が高いと判断されているのだと思いますが、画像と他臓器の2つで確診になります。病理所見が甘い基準を満たすという場合は、画像と血清を伴って確診、病理の厳しい基準を満たせば病理だけで診断できるという形になっています。

一方、包括診断基準では、組織基準がリンパ球と形質細胞がいてIgG4陽性細胞がいればそれでOKという甘い基準であるためか、画像と血清を含めた3つすべてがないと確診にならないという形になっています。

今回、動脈周囲炎/後腹膜線維症の診断基準を策定するにあたって、これらの既存の診断基準をある程度参考にして作りました。

最初に、対象にする臓器は(大)動脈周囲の病変、腎盂・尿管周囲病変、骨盤内病変を含んだ診断基準にしようという話し合いがこれまでに行われてきました。ただし、このなかで動脈周囲病変と他のものは異質なので分けるべきだというご意見もあると思いますので、ご相談いただきたいと思っております。

動脈周囲炎/後腹膜線維症を診断するにあたって、

- (1)画像所見、
- (2)血清学的所見、
- (3)病理所見、
- (4)他臓器病変、

の4つのコンポーネントを使うこととすること、そして、それぞれの診断項目はどのような要件で陽性とするかを話し合いました。

各項目の要件が大体定まったところで、どういふ組み合わせであれば確診、どういふ組み合わせであれば準確診にするかということをお話合ってきました。

リウマチ内科側からすると、組織を得られることが少ないので、画像所見があつて他の臓器で IgG4 関連疾患が確定診断されているところからのとつかりが多くて、この場合に、どういふ所見が加われば確診とできるのか、それとも組織がなければ確診とまではいえないのか、そういった議論をしてきました。

画像所見に関しては、ある程度はつきりした動脈周囲の所見があれば、他臓器病変が確定診断されていれば IgG4 関連の動脈病変ではないかなと考えてきましたが、一方で、先ほど石坂先生の指摘の通り、他の疾患でも類似の画像所見を呈することがあり、それほど顕著な壁肥厚とはいえないこれくらいのものが、他の臓器で IgG4 関連疾患が確定している人にみられた場合に、動脈病変ととるかどうかが問題になります。

一方で、顕著な画像所見であれば、IgG4 関連疾患といつていいのかと申しますと、いろんな先生方のご報告をスライドに示しますが、癌に関連した大動脈周囲の病変、Erdheim-Chester 病での腎盂の病変、PR3-ANCA 陽性血管炎での腸骨動脈周囲の病変などは、(非常に IgG4 関連疾患に類似しているように見えますが)、実は別な疾患である、というものもあります。

一方、後腹膜と動脈周囲炎に関する Lancet の review において、いろんな鑑別疾患が挙げられています。感染症であれば結核、悪性疾患であれば悪性リンパ腫、薬剤ということも書かれているのですが、厚労省班会議では「薬剤性はほとんど経験したことがないね」という話となっています。

われわれが経験した症例では、発熱と全身倦怠感という IgG4 関連疾患としては稀な manifestation かなという患者さんです。CRP もすごく高いです。動脈周囲がちょっと厚いかなと、骨盤に mass lesion があつて、腎盂にも病変があつて水腎症を呈しています。画像だけをみると IgG4 関連疾患らしくみえて、血清 IgG4 も少し上昇しているんですけども、組織診断としてはキャッスルマン病という炎症性の疾患で、こういうものも類似の所見をとります。画像に詳しい先生にお聞きしますと、画像所見だけで他の鑑別疾患と IgG4 関連疾患を区別する所見は、今のところないということなので、画像のコンポーネントとしては典型的な画像病変を記載しつつ、鑑別疾患を列記して注意を促すということが必要になります。

2 番目の血清所見に関しては、135mg/dL が本当に妥当かということが問題になるんですけども、他の臓器の診断基準が軒並み 135mg/dL を採用しているという経緯もありまして、特異度は怪しいかもしれませんがこのまま採用しています。

3 番目の病理所見についても議論があります。この後、能登原先生からお話しいただけると申しますが、典型的には外膜の肥厚があつて、炎症細胞浸潤があつて、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎といった厳しい項目にあたるような病理所見を備え、さらに IgG4 陽性細胞が浸潤しているということであれば、IgG4 関連疾患と診断していいだろう、ということですが、しかし、リンパ球・形質細胞が浸潤しているだけ、IgG4 陽性細胞がいるだけでは感染性大動脈炎ということもある。そのため、動脈病変においても、脾臓とか胆管にならつて包括診断基準の甘い診断基準ではなくて、2 段階の 3a、3b というグレーディングをして、厳しい基準も含んだような病理の項目にしています。

最後に、「他臓器病変がある」場合に、これを、どこまで重要視する要件とするかがポイントになります。動脈病変・後腹膜病変は組織をとりにくいので、例えば唾液腺が腫れていて疑わしいからと、それでもって他臓器ありとして、血管の組織もとらずに確診にもつていこうとすると、偽物が紛れ込むんじゃないかというご意見が大勢を占めまして、動脈病変の診断基準での他臓器病変ありの要件は、包括診断基準、あるいは、各臓器の特異的診断基準で確診になっているものを他臓器病変ありとしましょう、というのが分科会でのコンセンサスになっています。

これら 4 つの項目に関して、分科会ではコンセンサスかなというところに到達したと思います。じゃあ、分科会の各ご施設で診断した 99 症例が、各項目をどれくらい満たしているかということを検討

しました。画像所見は、各施設 100%あります、血清も 9 割方陽性だということでしたが、組織がなかなか難しく、30%くらいしか組織の評価はできていないということでした。他臓器病変に関しては 6 割弱くらいの方に診断されていましたが、**4 割が(動脈)単独病変での診断でした。**

どうい組み合わせで確診・準確診とするかについても議論をしました。厚労省の分科会のなかで、概ね妥当とされた案が示した通りで、確定診断に関しては、病理の厳しい基準と画像所見があれば血清の有無を問わず、他臓器病変の有無を問わず、確定診断でいいのではないかと。一方、組織が得られにくくなっているのが現状だと思うので、そんな場合は、画像があつて、血清 IgG4 の上昇があつて、他臓器が既存の診断基準で確定診断しているような場合に、確定診断でいいんじゃないかというふうになっています。準確診、疑診に関しては示した通りです。

(注)準確診:3a or 1+3b or 1+4、疑診:3b or 1+2

確診に比べると少しずつ条件が緩和されて緩くなっています。その分偽物が紛れるかもしれないということで、診断グレードを落としています。

この基準で 99 症例を評価してみますと、74 例が確診に含まれ、準確診は 5 例と少なく、多かったのが疑診した。傾向としては、IgG4 関連疾患の患者さんをたくさん診ていて、**診療経験が豊富な施設ほど、案外とれそうな組織をとっていないため**、疑診に該当しているケースもありました。もう少し組織をとるということを徹底してもいいのかもしれない。

最後に、繰り返しになりますが、画像、血清、組織、他臓器、これら 4 つの要件に関しては、先ほど提示した中身で考えておまして、組み合わせとしてはこれでいいのかなというのが、これまでの話し合いであります。これについて、皆様のご意見をお伺いしたいと思います。以上になります。

>石坂 信和先生
水島先生ありがとうございました。
ご質問ありますでしょうか。

>加藤 貴雄先生
今回の指針では、動脈周囲炎だけを診断するのか、動脈周囲炎と後腹膜線維症をセットにして考えていくのが疑問に思いました。後腹膜線維症だけの診断基準はあるのでしょうか。

>水島 伊知郎先生
まさに先生にご指摘いただいた通り、厚労省の研究班の暫定基準としては、最初の文言のなかに、スラッシュで後腹膜線維症の診断基準ということ盛り込んで、対象とする病変として、腎盂・尿管周囲病変・骨盤内病変というものも記載をしています。
ですから、このフォーマットでいくのであれば、**動脈周囲炎と後腹膜線維症の両者を診断するためのもの**ということになります。

>百村 伸一先生
組織の 3a、3b に該当しないもののなかには、**組織診が行われていないものと、組織診をやったけども所見が十分でない、と両方あると思います**が、3a、3b に該当しない場合に、否定する材料になるのか、1 つでもあると意義を持つてくるのか、いかがでしょうか。

>水島 伊知郎先生
針生検などでは、サンプリングエラーが往々にしてあると思います。金沢大学病理の笠島先生も、花筵状線維化とか閉塞性静脈炎という所見は、ある程度の組織のボリュームがないとみられないとおっしゃっています。分科会の話し合いでは、**所見が得られなくても「否定の材料」にはしませんでした。**

>百村 伸一先生
positive な診断価値のみをとるということになると、**組織診をやったけども条件を満たさない症例とは区別した方がいいのでは。**

>伊澤 淳先生
この領域の生検が難しいということはおわかりました。
そうすると、他臓器病変の診断がポイントになるかと思えます。今までの議論では、診断された他臓器の数に関しては、1 か所でもあれば、基準を満たすということでしょうか。

>水島 伊知郎先生

2 つだからグレードが高い、3 つだからグレードが高いというふうには、考えていません。「他臓器」は何でもいいということではなくて、涙腺・眼病変、唾液腺、脾臓、胆管、腎臓、肺という、最近 100 例 200 例の review がいくつかでいる、代表的な病変のみを想定しています。たとえば、「根拠となる他臓器」のなかにはリンパ節は入っていないですし、もっと minor な下垂体とか甲状腺といった、まだ頻度がわからないようなものは含んでおりません。

頻度が多く代表的な臓器のどれかの確診を満たしたら他臓器ありとしようというのが現状です。ただ、先生がおっしゃる通り、数が多ければ多いほど診断確度は上がりますから、そういうグレーディングを取り入れるという案もありかな、と思います。

>椎谷 紀彦先生

血清値とか病理の細胞数というものは、病勢によって変動するものでしょうか。それを踏まえた上で、これがないと IgG4 関連疾患とは言いたくないな、あるいは、これがあれば言ってもいいなという、コアな部分というのはどこにあるのかという、2 点を教えてください。

>水島 伊知郎先生

個人的な意見が入るかもしれませんが、病理所見はあるとかなり診断確度としては高くなる と思いますし、他臓器病変がメジャーな臓器で確定診断されているというのも大きな情報ではないかなと思います。それに比べると、血清>135mg/dL 確度としては劣る と思いますし、欧米等の基準によっては 135mg/dL ではなくて倍の 270mg/dL とかもっと高い値をカットオフ値にすると特異度が上がる、という意見もある。一方、感度は落ちるの。画像に関しては、きちっとした他疾患との比較をした検討があまりされておりませんので、これの診断確度に関しても、少なくとも 既存の報告をみる限りは、画像だけで診断するのは問題があるだろうということで、病理所見と他臓器の確診が強いのかなと思います。

>椎谷 紀彦先生

病理のなかにも(3)(4)に重きを置いた方がいいのかどうかということ、やっぱり病勢の影響をある程度受けるのかなという気がするものですから、それで 3a と 3b が分けられているのかなと拝聴したものですから。

>水島 伊知郎先生

これに関しては、特異度はこれで上がると思いますが、例えば、初期の単一臓器で軽い所見があってそれをとった時には、軽症な症例ではこれがみられにくいかどうかについては、私の知る範囲ではデータがないような気がします。

>椎谷 紀彦先生

特異度と言われますと、「概念がしっかりあって、それを検出するための能力」ということになると思うが、今やっているのは、むしろ概念を決めている作業のような気がします。

>水島 伊知郎先生

リウマチ膠原病領域では、あまり診断基準という言葉はなくて、分類基準という言葉で、あくまで基準は専門家が診断したものを gold standard として分類基準を決めるというプロセスが、リウマチ膠原病領域ではよく使われます。確実にこの病気だというふうにならなくて、病態なりが明らかになっていて、そこから診断基準を作るのではなくて、病態も全部わかっていないような免疫病を、何となくカテゴライズする。そのときのプロセスは、他領域の先生方からすると、不可解だとよくご指摘を受けます。この病気に関しても、はっきりと病態が明らかにされているわけではないので、どちらかというとリウマチ膠原病寄りの、立ち位置がフラフラしたような形で、診断基準の作成が進んでいるのが現状です。

>石坂 信和先生。

動脈周囲炎あるいは後腹膜線維症だけが臓器別基準がないんですが、他の臓器もある程度エイヤなところがありますかね。135mg/dL というのも、自己免疫性脾炎で 135mg/dL だったからそう言ってるわけで、SRL では正常値は 112mg/dL くらいですか、135mg/dL の根拠が他の臓器にあるわけではない。水島先生、その理解でよろしいでしょうか。

>水島 伊知郎先生
はい。

>百村 伸一先生
さっき冠動脈病変を伴った症例もありましたけれど、冠動脈病変自体が common disease なので、動脈硬化が IgG4 関連動脈炎に合併している場合もあると思うんですが、IVUS や angio 上の特徴はあるんでしょうか。

>水島 伊知郎先生
動脈硬化の冠動脈病変と IgG4 の病変部にある狭窄を IVUS で比較したという検討は見たことはありません。

>石坂 信和先生
大動脈周囲のサンプリングで IgG4 関連疾患が診断されて、冠動脈についても周囲炎や瘤がある、ということで、冠動脈周囲そのものはサンプリングされていないけれど冠動脈周囲炎とされている論文のなかに、IVUS を行っているものもあるようでした。
次に、「病理診断の現状と問題点」ということで、倉敷中央病院の能登原先生にご講演をいただきます。

>能登原 憲司先生
私からは病理診断の現状・問題点ということでお話しをさせていただきたいと思います。

病理学的特徴は、まず最初に、多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を特徴としてお考えだと思います。しかし、それ以外に、特徴的な組織像が見られるということがございますし、最近、特に認識し強調していますのは、**特異な病変分布を示す**ということがあります。

上の段に 1 型自己免疫性膵炎、下の段にミクリツツ病の画像と IgG4 の免疫染色を示しています。

いずれの疾患におきましても、IgG4 陽性細胞が強拡大視野のほぼ全体を占めるような形で分布するというのがこの疾患の特徴で、典型的な症例であれば、こういう focus が必ず見つかります。先ほど、自己免疫性膵炎の診断基準で、強拡大視野に 10 個という話がありましたけど、これは正直甘い診断基準で、切除材料であれば 100 個を越える症例が多いです。
ただ、IgG4 陽性細胞が多いということが、即 IgG4 関連疾患の診断につながるかということについては No であります。なぜかといいますと、この症例では非常に多くの IgG4 陽性細胞があつて、なおかつ、IgG4 と IgG の陽性細胞比をみましても 100% 近く IgG4 陽性細胞であるという症例でありますが、実は組織像は IgG4 関連疾患とは全く異なる。ここの部分にははっきりと壊死があつて、その部分に好中球がたくさん浸潤していて、周囲には granuloma の形成があるというような疾患です。これは実は Granulomatosis with polyangiitis (GPA)、昔は Wegener と呼ばれていた疾患の組織であります。Wegener におきましてはこのように非常に多くの IgG4 陽性細胞があります。

ということで、**多数の IgG4 陽性細胞浸潤は必ずしも特異的ではない**ということですが、

では、どういうところに注意をして診断するべきか。

IgG4 陽性細胞がびまん性にみられるということがまず 1 点であります。私たちは腫瘍をみるのが非常に多いんですけど、腫瘍の辺縁で one focus IgG4 陽性細胞が 1 視野 100 個を越えるというようなものをみることは多くあります。

もう一つは IgG4/IgG 陽性細胞比をみるのが重要です。ただし、40%を越えるという目安でも GPA ではこれすらも満たしてしまう。

まず「**特徴的な組織像**」です。

今日の自己免疫性膵炎に相当する病理像を最初に報告したのは 1990 年の日本人の川口先生達とされています。川口先生達は lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) という言葉が使われていますけども、これが今日の 1 型自己免疫性膵炎の典型的な組織像です。一方、ヨーロッパからは 1997 年に、non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis (NDCP) という疾患概念が提唱されました。これは一見 LPSP とよく似た組織像でありまして、この 2 つは自己免疫性膵炎の組織像である

ということで、1つにまとめられて、しばらくの間議論されてきました。しかし、2003年頃から、いくつかのグループから、今まで1つにまとめられていたけれど、実は組織学的に異なるものを包括しているんじゃないかという話しが出てきて、その1つはLPSPで、これは川口先生達が報告されているそのものの組織像でありますので、以後もLPSPと呼ばれていますが、もう1つはIdiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)という名前と呼ばれています。実はこの名前をつけたのは私ですが、あるstudyをやりまして別の名前にしました。何でNDPCにしなかったのかということなんですが、NDPCの多くの症例は、私たちがIDCPと呼んでいる症例と一致していましたが、論文を詳細に検討した結果、NDPCの中にLPSPが入っているということに気がつきました。そこで、この名前をそのまま使うわけにはいかないだろうということで、別の名前を使ったということです。今日におきましては、LPSPはType 1 AIP、IDCPはType 2 AIPと呼ばれて、LPSPがIgG4関連疾患、IDCPはIgG4関連疾患ではないということが明らかになっています。

私たちがLPSPを診断するのに用いたcriteriaは特徴的な組織像でありまして、今日、花筈状線維化と呼ばれている組織像です。私自身の定義は、炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなり、花筈状の錯綜配列を示し、様々な程度の線維化を伴う病変ということで、線維化という名前がついているんですけども細胞成分をたくさん含んだ炎症性病変であります。線維化のように見えるもののなかにmacrophageがたくさん含まれていて、コラーゲンはあまりないような部分もあることがわかってきておりまして、これは単なる線維化ではないと認識しています。時間が経ちますと本当の線維化に移行します。最終的に細胞成分がなくなってくると、ただの線維化になってくるんだと思いますけども、いろんな段階を示す、肉芽組織が癒痕になっていくような過程と同じような経過をとるような病変なんだと理解しています。

もう1つが閉塞性静脈炎で、これは炎症性に小静脈が閉塞する所見であります。右側の矢印で示したように、周囲と境界を持っていて、クリツと炎症細胞の塊のようなものが見えますが、すぐ右側には動脈があります。動脈のすぐ横に結節状の炎症の塊が出てくる場合に、動脈と静脈は併走していますので、これがつぶれた静脈だろうと判断して、閉塞性静脈炎と診断するということがあります。この2つが特徴的な所見です。問題点はこれらの定義が不明確であるということ。人によっては違ったものを花筈状線維化と呼んでいるというのが現状です。

先ほどご質問をいただきました、消退したらどうなるかということですが、花筈状線維化というのは細胞成分に富んだものでありますので、消退するとそういう細胞がなくなってきます。炎症が消退すると、特徴的な組織像が消退するということです。では閉塞性静脈炎はどうかということですが、これもいろんな意味で使われている言葉だと理解してしまっていて、例えば膵臓での話をしますと、静脈が閉塞していること自体は、膵臓においても膵炎においても非常によくあることです。膵炎ではエラストラーゼが活性化されますので、動脈や静脈の弾性線維が傷害され、その結果血栓ができて、血栓が古くなると器質化して線維化して、静脈が閉塞する像が出てくるということになります。そういうたぐいの静脈性病変を閉塞性静脈炎と呼んでいるものが結構あります。自己免疫性膵炎が古くなってくると、閉塞性静脈炎はやがては器質化してきますので、結局同じような像になってきます。その段階では血栓が古くなったものなのか、閉塞性静脈炎だったのか区別するのは難しいと思います。線維性に閉塞した静脈は閉塞性静脈炎には含めないという方向で考えております。

この2つの特徴的な組織像というのは、実は 炎症が消退するとなくなってしまうということが言える。

もう1つの問題は、臓器によって所見の違いがあるということ。腹部におきましては線維化という所見が特徴的ですが、頭頸部の病変ではむしろリンパ増殖性病変のような形態を呈することが多く、線維化が弱い症例がたくさんあります。唾液腺におきましては、線維化することもあるんですけど、このようにただの炎症細胞浸潤だけで、線維化が全くないという病変が出てくる場合がありますが、膵臓ではこういうことを経験することはありません。恐らく後腹膜線維症でもこういう病変はないのではないかと思います。

こういう問題をどう解決していくか。「定義」についてのコンセンサス作りが重要ですが、これは非常に難しい。自己免疫性膵炎では、何とかやろうということで、今、自己免疫性膵炎の診断基準を改訂していて、組織の検討をスタートしています。診断できるものだけを診断するというのが基本だろうと思います。

病変が古くなってくると細胞浸潤はなくなるし、特徴的な組織像もないし、それから、IgG4 陽性細胞も減ってしまいます。そういう状態のものを **IgG4 関連疾患と診断するのは非常に難しい**と思います。

もう1つ重要なのは鑑別疾患を認識しておくということで、**自己免疫性膵炎がなぜこれだけコンセンサスができるか**という、**実は膵臓には大した鑑別疾患がない** からののです。これだけ細胞浸潤があつて、何の疾患を考えるかといったら、自己免疫性膵炎以外にない。たとえば、肺では鑑別疾患が非常に broad ですので、診断基準がまとまりにくい。

次に「**特異な病変分布**」です。

1 型自己免疫性膵炎の画像所見として、被膜様構造というのが有名であり、膵臓の実質を取り巻くような形で炎症層が形成されるというのが特徴で、時間が経ってくるとだんだん造影されます。造影後に造影されるのが特徴であります。病理ではマクロで矢印で示している部分です、やや赤っぽい部分が膵臓の実質なんですけど、その外側の白い部分が被膜様構造に相当する部分です。組織でどう見えるかといいますと、赤の矢印で示したところが被膜様構造の部分ですが、ここには細胞浸潤が強くて、なお且つ線維化を伴うような病変が形成されています。なぜこの部分に線維化が強いと言ったかといいますと、実はここは元々脂肪があつたところで、**脂肪が炎症を起こすと線維化を起こしやすい**というのが、**病因にかかわらず共通してみられる特徴**です。したがって、この病変については線維化が強くなっていくというのが自己免疫性膵炎の特徴であります。

IgG4 関連疾患の特徴というのは、臓器の腫大であるとか、肥厚性病変、腫瘤の形成ですけれど、自己免疫性膵炎で個々の構造物を観察してみますと、その構造物ごとにこういう特徴がみられるということに最近気がついてきました。

これは膵管の病変で、膵管の壁にできる肥厚性病変という解釈が可能です。この通り非常にきれいに膵臓の小葉が残っています。この辺が慢性膵炎と違うところなんですけど、小葉が腫大しているというのが特徴で、これも腫大性病変になります。

自己免疫性膵炎で、膵臓の動脈の周りに動脈周囲炎が起きることがあります。これはいろいろな場所で経験することで、実は動脈病変というのは、ミクロのレベルでも起こっています。また、動脈だけではなくて神経の周囲にも細胞浸潤があつて、肥厚性病変を作ってくるというものを組織学的に確認することができます。先ほどの静脈の病変にしましても、静脈の内膜の周囲にできた肥厚性病変という解釈をすることもできるわけで、このようにいろんな構造物の肥厚・腫大、そういうものが集まってできたものが自己免疫性膵炎の膵臓の腫大であるという言い方ができると思います。こういうものが診断をする時の参考になると考えています。

病理診断に当たっては、**画像所見と対比をすることが重要**で、生検だけの症例については、私たちは自分で画像所見を review することにしています。マクロでどう見えるかということを確認させてもらっています。鑑別疾患を認識しておくということも非常に重要なので、こういう所見が特徴とお話ししましたけれども、特に動脈周囲炎の場合はそうですが、似たような像を呈する鑑別すべき疾患があるということです。膵臓の場合にはそれがあまりないというラッキーなところがあります。

自己免疫性膵炎では閉塞性静脈炎や花筵状線維化が、一番よく見えるといっても過言ではない。だからこの組織像が重要であるという認識をしていたので、生検診断のことも考えて 10 個にしたという経緯があります。この当時 Mayo Clinic が生検診断を開始しておりましたので、Mayo がぜひ 10 個にとどめておいて欲しい、生検診断ができなくなるからということで 10 個にしたという経緯があります。本邦の診断基準も基本的には ICDC という国際診断基準を踏襲しておりますので、この部分はあえてさわらなかつたということです。

これは IgG4 関連疾患の病理診断に関します Consensus statement と呼ばれるもので、全臓器の IgG4 関連疾患の病理診断を扱ったものです。

やはり線維化、通常は花筵状、閉塞性静脈炎という組織所見が重要であるという診断基準です。IgG4 陽性細胞の数は、本邦の AIP の診断基準よりはかなり多い基準に設定されています。なお且つ臓器ごとにこの数が違うというのが特徴であります。さらに、IgG4 と IgG の陽性細胞比が 40% を越えるという免疫染色の基準を必須にしています。これはなぜかと言うと、全身臓器を扱っていますので、臓器によって鑑別診断が異なってきます。そういうことを鑑みると、こういう基準は厳しくしておく必要がありますし、組織像についても、組織像の特徴を兼ね備えているということを重視しなければいけないという考え方のもとにできた診断基準です。

この診断基準の作成に関与した人の多くは消化器病理をやっている先生です。自己免疫性膵炎の病理を日頃から見ている人がこれに関与しているので、花筵状線維化と閉塞性静脈炎を外さなかったということです。もし、眼領域の IgG4 関連疾患をやっている人が多かったら、これは外そうという話になったんじゃないかなと思います。

最後に後腹膜線維症の組織学的特徴をお話しをさせていただこうと思います。

基本的な組織学的特徴は自己免疫性膵炎と何ら変わるところはないと思います。

実は腹部の病変というのは、共通しているところが多くて、どれもよく似た組織像であります。これが典型的な IgG4 関連の大動脈周囲炎であります。たいてい内膜には粥状硬化の高度なものがあります。粥状硬化がない血管病変というのは、大動脈に関してはあまり見たことがないです。中膜が残っていてその外側の壁が非常に厚くなって、そこに細胞浸潤が dense 起こってくるというのが基本的な組織像です。

元々脂肪があったところですので、非常に強い線維化が起こっているというのが大動脈周囲炎の組織像であります。花筵状線維化も認められませんが、結構線維化が強くなっているものを見ることが多いです。

切除材料であれば、そういう focus を探してここにありますがという写真が撮れるんですけど、生検組織ではそうはいかないということです。

IgG4 陽性細胞はこの通り多いです。強拡大視野 50 個を越えていると思います。ただ多くの場合、数が少なくなります。従って、先ほどの Consensus statement では、後腹膜線維症だけは IgG4 陽性細胞の基準を 30 個にしています。これは生検例なんですけども、残念ながら生検例では、どういうところに病変があるかという特徴が失われているということです。その時は画像を参考にさせていただくということです。

これは花筵状線維化とギリギリ言っていかなという所見なんですけども、こういう所見があつて IgG4 関連疾患だろうと。IgG4 陽性細胞もかろうじて 50 個を越えているんですけども、ratio も高かったのも、これは IgG4 関連疾患だろうと、画像所見も含めて確定診断をしました。ところが生検組織ではこんな像になることがあります。先ほどの症例と比較していただきますと、細胞浸潤が少なくなって線維化が主体になってきています。こうなってくると、とても花筵状線維化とは呼べないという状態です。IgG4 陽性細胞は 50 個を越えなかったです。こういうケースというのは、恐らく後腹膜線維症や動脈周囲炎の生検材料ではよく遭遇するのではないかと思います。

ということで、問題点として、**病変全体の観察が困難なことが多い症例が多いこと、炎症が消退してしまつと病理での診断は難しくなること**などが挙げられます。

また、**鑑別疾患の全体像が明確でないというのが**、動脈領域の診断上の問題点。

鑑別として悪性リンパ腫がまず頭に浮かぶんですけども、その他にも Erdheim-Chester 病、それから私達は Rosai-Dorfman 病というのも経験していて、こういうものが似た画像の所見になるということがありますし、ひょっとしたら私達が気がついていない疾患で似たような画像所見を呈するものがあるのではないかと、いつも心配しているところでもあります。

まとめさせていただきますと、基本的には組織像は特徴的で、組織診断が有用であると考えられますが、一方で診断困難な症例がかなり多いんじゃないかと予想しています。

そうすると、**組織診断は、確実に診断できる症例のみを拾い上げる手段**、と位置づけるのが妥当ではないかと考えます。鑑別診断についての議論が今後ますます必要になるだろうと思います。

>石坂 信和先生

能登原先生、ありがとうございました。

>坂田 則行先生

花筵状線維化と閉塞性静脈炎は、いろんな炎症の stage で変化するし、また、いろんな炎症病変で起こりうるものだから、非常に consensus が難しいと思います。

それにもかかわらず、これらの所見は、非常に重要視されています。**consensus が得られないのに重要性が高いというのは問題かな**と思いながら聞かせていただきました。

>能登原 憲司先生

細胞浸潤が多い時期の花筵状線維化は、病理医のなかで consensus ができると思います。

>坂田 則行先生

そういう時はいいが、だんだん収束していて、でも診断しなきゃいけない、こういう事態があるだろうかと。

>能登原 憲司先生

そうですね。自己免疫性膵炎については、そういうことが現にありますので、そういう診断基準を残しておこうかなと思ったんですけど、動脈周囲炎の場合には、それは重みが違ってくるのかなと思います。といっても、全くないわけではないと思いますので、残しておく方がいいのかなと思います。

>坂田 則行先生

今後のWGのなかで、その辺の位置づけを決めるべき。他の画像診断とか、病理のなかでの位置づけというのを、はっきりさせていければいいのかなと思いがら聞かせてもらいました。ぜひ今後の課題として考えてください。

>能登原 憲司先生

ありがとうございます。非常に重要な課題であると認識しています。

>坂田 則行先生

それから、免疫染色でIgG4の診断基準が40%ですかね、「びまん性」とおっしゃったと思うが、私はhot spotでやってしまう、びまん性ということはhot spotではいけないということでしょうか。

>能登原 憲司先生

Consensus statementは、hot spotで数えようということになっています。ただこれがベストなカウントの仕方ではないと私は思っています。一応、国際的なconsensusはhot spotで数えるということになっています。ただ、IgG4関連疾患ではない疾患でIgG4が染まってきた場合に、3 focusぐらいは多いところを認めることがあるんですが、4 focus目を数えると基準を満たすような数値にならないということがあるわけです。こういうものはきちんと除外した方がいいと思います。以前私達が論文で提案した数え方は、任意の10視野でIgG4陽性細胞を数えてみます。そのなかで1視野10個を越える視野をカウントします。これが、簡便で鑑別に有効であるという検討をしたことがあります。

>坂田 則行先生

今のところ、**hot spot**でまとめられているのですね。

>能登原 憲司先生

それは違うよ、とはなかなか言いにくいのが現状だと思います。

>坂田 則行先生

動脈性疾患が動脈周囲炎を引き起こしてしまうケース、逆に、動脈周囲炎が起こると二次的に粥状硬化もできてくるケースもある。動脈疾患は鑑別疾患のなかには入るんでしょうか。

>能登原 憲司先生

その通りだと思います。今日はその辺りのことはご存じの先生が多いかと思います。以前、動脈の切除材料でIgG4を染めて検討したことがあるんですけど、実にいろんな疾患でIgG4がよく染まってくるという経験をしました。そういうことがありますので、動脈疾患は重要な鑑別疾患になってくると思います。

>坂田 則行先生

どうもありがとうございました。

>石坂 信和先生

能登原先生、どうもありがとうございました。

>水島 伊知郎先生

第二部の座長を務めさせていただきます水島です。よろしくお願いいたします。

最初の症例を、三井記念病院の田辺先生、よろしくお願いいたします。

>田辺 健吾先生

経験症例についてお話しします。

57歳の男性で、症状なし。

2014年に健診で右肺異常陰影を指摘され、当院の膠原病内科を受診。CT検査で右肺門リンパ節腫大・両側腎盂拡大・血清 IgG4 2680mg/dL と高値を認め、IgG4 関連疾患を疑い、プレドニゾン 40mg/day が開始され、外来で漸減されていたという状況でした。

2年後の2016年4月に7mg/dayまで減量したところで、また右肺門リンパ節が腫れてきたということ、冠動脈周囲の軟部組織陰影と腹部大動脈瘤を指摘されまして、精査加療目的に入院となりました。既往に高血圧と喘息があります。

身体所見には特記事項はなく、白血球は正常、CRPは0.66mg/dL、今回入院時はIgG4は549mg/dL。心電図には特に変化はなく、胸部レントゲンも2年前と大きな変わりはありません。

ステロイド開始2年後のCTでは、腎動脈下の瘤は径が40mm前後で、まだ手術適応はないという状況でした。振り返ってCTをみてみますと、冠動脈周囲にモヤツとした軟部陰影がありました。

2015年に腹部CTで瘤はありません。

すなわち、PSL40mg/dayからテーパ中に、大動脈が拡大してきたということです。PETでは、冠動脈に集積があり、大動脈瘤では、壁に少し集積があるかなという感じ。

生検はリスクが高いということで、腹部大動脈瘤は経過観察としました。冠動脈周囲は、周囲に軟部陰影はあるが、内腔は保たれ、また、運動負荷シンチ陰性。血行再建は不要と判断しました。

ステロイドを40mg/dayに増量し、セルセプト 2000mg/dayを開始。ステロイドは2週間に5mgずつ漸減の方針としました。その後、冠動脈周囲の軟部陰影は、ステロイドをテーパしても変化ないものの、大動脈瘤の径が55×57mmまで拡大。開腹のY graft置換術が行われました。

病理所見は、写真がなくて申し訳ないんですけども、1視野あたり10個以上のIgG4陽性細胞、IgG4/IgG比が50%を越えるということで、IgG4関連疾患に伴う動脈瘤で矛盾なしという病理のレポートでした。

術後からIgG4は135mg/dLを越えない程度になりまして、ステロイドは7mg/dayくらいで、冠動脈周囲は変わりなくて、graftの両端や他の動脈には病変ができていないという状況です。

まとめますと、IgG4関連疾患にステロイドを40mg/dayから開始して漸減中に、冠動脈周囲の軟部陰影には変化ないが、腹部大動脈瘤が拡大し手術を要した、という症例です。

>水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

治療経過中に、腹部大動脈の拡張がみられたという症例でした。

>笠島 史成先生

貴重な症例をありがとうございました。腹部瘤の出現はどのように考えればいいのか。最初のCTでも若干拡張しているように見える。ステロイド投与により脆弱化して膨れていったのか、それとも、異時性に多発性に生じる病気ですから、後で腹部大動脈にIgG4関連疾患が生じて、そのために拡張したのか。

>田辺 健吾先生

ステロイドをいくと大きくなったという過去の報告もありますし、先生がおっしゃたようなこともあるのかもしれない。

この患者さんは高血圧があって、大動脈瘤のCT像は、よく遭遇するタイプのもので。ということで、冠動脈周囲病変はIgG4関連かもしれないが、腹部大動脈の病変は、通常の動脈硬化性の病変と考えていたのです。

ところが、切除した腹部大動脈の病理所見ではIgG4陽性細胞の浸潤を認め、IgG4関連疾患に矛盾しない所見、ということだった。

> 笠島 史成先生
冠動脈の内腔は拡張してませんね。

> 田辺 健吾先生

外側の軟部陰影がモヤッとみえるというだけです。

> 笠島 史成先生
腹部は最初から少し拡張していますか。

> 田辺 健吾先生
普通だったら気にしな程度だと思います。

> 坂田 則行先生
とても暗示的な症例だと思いながら聞かせていただきました。
通常、IgG4 関連大動脈瘤の場合は、狭窄か瘤か、もう一つは何といても、後腹膜に線維化があるか壁が肥厚しているかです。
ところが、今回の症例は、最初は後腹膜の肥厚や線維化は認められていなかった。だが、ステロイドを投与後に瘤になっています。
高血圧があるので動脈硬化性の大動脈瘤と考えていいのかが、問題となります。

> 田辺 健吾先生
循環器内科と心臓外科のカンファレンスでは、(普通の大動脈瘤だから)、普通のオペでよい、と考えていましたが、病理サンプルは採っておこうと。

> 坂田 則行先生
(通常の病変と思っていた)ところが IgG4 が多かったということ。
やはり、IgG4 関連の動脈瘤と、動脈硬化性の大動脈瘤との鑑別が必要であることを示した貴重な症例だと思います。

> 田辺 健吾先生
1 年前の CT で石灰化があるので、動脈硬化はあると思います。今後、吻合部瘤などに注意しなければいけないなと思っていますが、今のところは大丈夫です。

> 伊澤 淳先生
確定診断に至ったときの他臓器病変はいかがでしたでしょうか。

> 田辺 健吾先生
右肺門リンパ節の腫大と、最近では、尿管周囲に陰影がでてきています。

> 伊澤 淳先生
典型的なところに病変がないということもポイントの症例だと思いました。

> 田辺 健吾先生
ディスカッションを通じて、鑑別や細かい CT チェックの必要性を感じました。

> 水島 伊知郎先生
大変貴重な症例をありがとうございました。
2 番目の症例を、京都大学の加藤先生、よろしく願いいたします。

> 加藤 貴雄先生
6-7 年前の症例になりますけれども、慢性動脈周囲炎の 2 例をお話しさせていただきます。

最初の症例は、68 歳の男性で、主訴は突然の下腹部痛。
平成 22 年 8 月、就寝中に左下腹部に鈍い痛みがあり、救急外来を受診。発熱なく炎症反応は陰性、造影 CT 上も特記事項なく帰宅。しかし、下腹部の張りと不快感が持続したため、2 か月後の 10 月に

受診し、その際に、8月のCTの読影所見と10月のCT所見を合わせて、感染性腹部大動脈瘤を疑い、循環器内科に紹介となりました。

高血圧はありません。左下腹部に鈍痛があり、反跳痛や筋性防御は認めず。CRPが8.53mg/dLと上昇、血液培養は陰性。**IgGは1590mg/dL、IgG4は43.6mg/dL**でした。

8月の画像で、腎動脈直下から総腸骨動脈分岐部まで大動脈の拡大と不整な壁肥厚を認めます。10月に再度CTを撮られた時にはそれが増大していて、後腹膜の軟部陰影まで拡大している状況でした。造影のMRIでは、動脈周囲の組織はT2で低信号、diffusionで高信号でしたので、何らかの炎症性、水分richな病変ではないかと推察されました。

この時点で、後腹膜線維症を合併した大動脈周囲炎、悪性リンパ腫、その他の悪性疾患の転移などを鑑別として考えました。生検の病理組織において、腫瘍の所見は認めず、吸引が困難なhardな組織であって、**脂肪織や結合組織から構成されていて、炎症性細胞浸潤に富む**という所見でした。花筵状線維化のような所見はありません。

本症例では、後腹膜線維症を合併した大動脈周囲炎という診断のもと、ステロイドを1mg/kgで2週間投与、2週間ごとに10mgずつ漸減、**3週目に腹部大動脈周囲の軟部陰影は著明に縮小**しました。

次の症例は42歳の男性、吸気時の胸痛と発熱、CRP高値。なんらかの感染症として抗生剤が処方されていました。しかし軽快せず、肝障害の出現で抗生剤は中止。発熱が続き前胸部の痛みがあるため、当院に紹介されました。

既往歴と身体所見に特記すべき事項はなく、白血球の上昇、CRP9.3mg/dL、**IgG 1706mg/dL、IgG4は195mg/dL**でした。血液培養は陰性、ANCAがやや高値でした。造影CTで、大動脈弓部壁の異常陰影、縦隔脂肪組織の濃度上昇を認めました。MRIでは、T1とT2が低信号、diffusionで高信号でしたので、炎症もしくは水分richな病変を疑いました。

鑑別診断として、縦隔線維症を合併した動脈周囲炎、肉芽腫性の疾患、腫瘍性の疾患。胸腔鏡で組織診では、**腫瘍性増殖は明らかではなく、IgG4陽性細胞は目立たず、非特異的な炎症像**でありました。特発性の動脈周囲炎と診断しまして、ステロイドを1mg/kgで2週間投与、2週間ごとに10mgずつ漸減して、**大動脈弓部近傍の軟部組織影は消失**しました。

慢性動脈周囲炎を診断していくながれとしては、感染性大動脈瘤、血腫、脂肪腫、肉芽腫性病変、悪性リンパ腫、癌を画像や組織診で鑑別するべきだと考えています。

(ベン図を示して)症例2ではIgG4が高かったですので、IgG4陽性細胞はありませんでしたけれども、ちょうどこの辺縁にあるのかなと思います。症例1はここに位置すると思いました。

今回の症例は、包括診断基準を満たすということはありませんでした。次に、分科会から提案された動脈周囲炎の臓器特異的診断基準に照らしますと、症例1ではIgG4染色を行っていませんが、もし染色を行って陽性であれば正確診、症例2は疑診に該当するかと考えます。

>水島 伊知郎先生

私どもも動脈周囲炎を画像で見つけることが多いですが、**1例目のように急速に病変が瘤径が拡張するということは、われわれの経験ではなかった**ので、とても貴重な症例だと思いました。フロアの先生方で、このように急速に病変が進行する症例のご経験はいかがでしょうか。

>笠島 史成先生

月単位で明らかに増大してくるような方はいました。その症例では、ステロイド投与後に瘤が破裂してしまいました。**急なステロイドの減量で壁の破綻をきたしやすいのかなと思って、注意しなくちゃいけない**と思いました。この症例のIgG4はどうでしたでしょうか。

>加藤 貴雄先生

血清は上昇していませんでした。組織のIgG4染色は行っていません。

> 笠島 史成先生

先ほど病勢の話がありましたが、病勢が活発な時でも血清の IgG4 が上がらない症例があるのか、それとも、本当にまったく、IgG4 関連疾患と根本的に違う疾患なのか、どうなのかなと思いました。

> 加藤 貴雄先生

大動脈周囲炎が特発性でも IgG4 関連でも、治療としてはステロイドで、うまくいったのでよかったと思うんですけど、今回のように、難病の指定とか公的補助のために峻別しないといけないという点では、IgG4 染色で鑑別も必要となってくるのかもしれませんが。

> 伊澤 淳先生

ステロイドの維持量とその後の経過についてはいかがでしょうか。

> 加藤 貴雄先生

ステロイドの維持量は 5mg で、再発はありません。

> 椎谷 紀彦先生

IgG4 関連疾患という概念が出る前の経験ですが、この症例のように壁が薄くなって正常径になる人と、壁が薄くなるときに急激に大きくなる人がいます。それが病勢の問題なのか、本質的に違う疾患なのかということを含めて考えなきゃいけないと思いました。overview で治療についても触れられていましたけれど、三井記念病院の患者さんと、この患者さんでは ステロイドに全く逆の反応を示している ので、そういったことも含めて、診断基準の組み立てに参考にしていかなければいけないと思います。

> 水島 伊知郎先生

ありがとうございました。

最後のご発表を、IgG4 血管拡張病変とステロイド治療ということで網谷先生にお話しをいただきます。

> 網谷 英介先生

症例 1 は 75 歳の男性。

自己免疫性膵炎既往がありますが、治療はせずフォローされていました。糖尿病があります。

狭心症で当科を受診、精査のために入院。血清 IgG 3566mg/dL、IgG4 が 2510mg/dL。耳下腺の腫脹があり、PET で集積を認めました。

冠動脈造影で、右冠動脈に瘤状の拡張があり、左冠動脈には拡張と狭窄を認めました。CT で冠動脈周囲に軟部陰影の増強がありまして、IgG4 関連の病変だろうと考えました。PET で右冠動脈に一致して集積の増加があり、耳下腺部の集積増加、膵臓にびまん性の集積を認めました。まず、PSL30mg で開始。左冠動脈の狭窄が高度であったため、ステント治療をしました。

ステロイド治療により、冠動脈外側の軟部陰影は改善を認めました。内腔の病変はどうかというと、右冠動脈の 3 番あたりまではほとんど変化はないんですが、その末梢の冠動脈瘤は、血栓の状態とも関連があるかもしれませんが、少し縮小している状況でありました。CT でみても右冠動脈末梢の瘤状の拡張は改善していました。左冠動脈はほとんど変わりませんでした。

ところが、ステント治療半年後のフォローアップのために冠動脈造影を行いますと、右冠動脈末梢の瘤は拡大していて、結局、瘤の切除と回旋枝のバイパス手術をいしました。

手術所見では、心外膜に線維性肥厚があり真っ白で、冠動脈瘤の組織では、外膜に IgG4 陽性リンパ球の多数の浸潤を認めました。ステロイド治療の功罪についてはいろいろ言われていると思いますが、外膜が菲薄化・脆弱化してしまい、むしろ瘤を悪化させてしまうのか、逆に使用する用量がアンダーだったおののか。そこがわからないと 治療戦略のステロイドの適否の判断についての答えが出しにくい と思います。

症例 2 は 69 歳の男性。リウマチ性多発筋痛症の診断で、ステロイドを 15mg 隔日で服用していました。複数の部位に拍動性腫瘍を自覚したため、循環器内科を受診。

唾液腺の組織で IgG4 陽性細胞の浸潤を確認し、IgG4 関連疾患と診断。IgG4 が 2390mg/dL、IgE が 9716mg/dL とかなり高値 でした。CT では、腹部大動脈は軽度の拡大、総肝動脈瘤が 86mm、脾動

脈瘤が 57mm、右鎖骨下動脈瘤が 42mmでした。冠動脈周囲にも炎症所見があり、左前下行枝の周囲に、先ほどの症例以上の軟部組織の肥厚があり、右冠動脈と左回旋枝周囲にも同様の所見が認められます。冠動脈造影では左前下行枝に 90%の狭窄があり、血行再建が必要と考えられました。一方で、かなりの拡張病変もあるため、何らかの外科治療も必要ではないかと考えられました。しかし手術リスクも高いと考え、ステロイド治療を先行。**60mg からスタートして漸減しました。血清 IgG4 は、2040mg/dL から 173mg/dL まで低下しました。**

ステロイド治療後に肝動脈瘤と脾動脈瘤には大きな変化はありませんが、冠動脈周囲の軟部陰影や心外膜の陰影は消失しておりました。この症例は、血行再建を検討しながらリハビリを行っていた時に、脾動脈の破裂をきたして亡くなりました。ステロイドの反応性は、罹患する動脈の部位による病変の多様さがあるのかもしれませんが、**すでに拡張してしまっている病変はステロイド治療が、拡大を助長する可能性もある。**一方、狭窄病変はどうなのかという問題があります。複数の部位に生じてしまった場合に、どういうふうに対応するかというのがなかなか難しいかなと、拡張がひどい場合には、外科手術を先行した方がいいのかなという印象ではありますが、なかなか難しいと思います。

症例 3 は 50 歳代の女性。顎下線の腫脹があり、増悪してきたということで顎下線生検が行われ、IgG4 陽性細胞の浸潤から IgG4 関連疾患の診断がついた症例です。**造影 CT で、胃、リンパ節、胸膜、腎盂、大動脈、冠動脈などの多臓器に腫脹や肥厚性病変を認めました。**

冠動脈 CT と冠動脈造影検査では、**主幹部-前下行枝から瘻の血管が 2 本出ていて、肺動脈に fistula を作り、また、fistula は瘤状に拡大**していました。PET では冠動脈に沿って集積が認められ、fistula は元々あったものかと思いますが、IgG4 関連の病変が関与したと考えられる症例です。実は本日、手術をしているところです。切除した fistula の IgG4 を調べるのと、冠動脈瘤についてはステロイド治療を行って経過をみるという方針です。

まとめです。拡張病変にステロイド治療を行った方がいいかどうか。症例により shrink する場合もあれば、破裂するケースもある。はっきりさせるためにも、症例の蓄積が必要だと思います。

>水島 伊知郎先生
ありがとうございました。

>笠島 史成先生
1 例目ですけど、冠動脈瘤があんなに小さくなって、また大きくなるのかなという気もします。網谷先生のおっしゃるように血栓形成で一時的に内腔が狭くなったのかなということも考えます。ところで、冠動脈周囲の病変も並行して大きくなったり小さくなったりしているのでしょうか。

>網谷 英介先生
冠動脈周囲の肥厚性病変は、縮小傾向を維持していました。

>笠島 史成先生
血栓形成で内腔が小さくなっている可能性はいかがでしょうか。

>網谷 英介先生
血栓で内腔が少し縮小したように見える可能性はあるかもしれません。

>坂田 則行先生
診断基準ということに関連して、暗示的な症例だと思います。
2 例目は解剖をなさっているのでぜひ聞きたいんですが、系統的血管病変が別にあると考えてもいいわけなんです。ですから、IgG4 関連疾患は確かにここにあるんですが、これとは別に **系統的血管病変をもっていた患者さん**ではないかと、解剖されてその辺りを検討されていますでしょうか。

>網谷 英介先生
病理診断としては別の診断はついていません。
確かに、IgG4 の血管病変としてはあまりに分布が広いので、違う血管病変があつておかしくはないか

なと思います。

>坂田 則行先生

3 例目も同じで、冠動脈-肺動脈瘻はいわゆる anomaly の 1 つとして比較のみられます。それに伴って血行動態が変わりますので、冠動脈瘤ができることがあるということも聞いています。ですから、これも **IgG4 とは別に anomaly があつた患者さんにとらえてもいいと思います**。

あくまで、拡張病変とステロイドとの関連で紹介されましたので、先生を批判しているつもりは決してございません。病理学的な立場からいうと、今後、他の多くの臓器に明らかな IgG4 関連病変があつて、加えて、血管病変があつた時にどう考えるか、という問題提起の症例ということで、勉強になりました。

>網谷 英介先生

今手術している症例は、PET で少し集積があるとはいえ、IgG4 関連の病態が、どこまで関与しているのか、わかりません。病理をみて再考したいと思います。

>田辺 健吾先生

周囲の軟部陰影が増えるとか改善したというのは、切る断面とかに影響されると思うので、自分がスライドを作っていて主観的かなと思ったところもありまして、客観的な定量化による評価できればいいかなと思いました。

手術したときに IgG4 が下がるので、とおっしゃったんですけど、それは開心術で体外循環をまわしたケースということですか。

>石坂 信和先生

体外循環の手術です。

>田辺 健吾先生

1 例目の症例で、on pump 手術の後、IgG4 が下がったかどうかと、他の病勢については抑えられたでしょうか。

>網谷 英介先生

病勢は手術の時点である程度抑えられていて、その後増悪はしていません。IgG4 が下がったかどうかは確認していません。

>田辺 健吾先生

ステロイドの治療がいいのかどうかわからないとすると、冠動脈に関しては早く外科の先生にバイパスしてもらって、今は off pump の時代ですけれども、on pump でやってもらって、その後の経過をみるといのはどうなのかなと思った次第です。

>笠島 史成先生

動脈瘤がある患者さんにステロイド治療、というのにすごい抵抗があります。手術前提で癒着を軽減するためとか、強い炎症所見がある、というときにはステロイドを使うこともあるんですけど…

冠動脈の狭窄病変ではなくて拡張病変にステロイドを使うとすると、何が期待できるのでしょうか。

>網谷 英介先生

それ以上の拡張を防いでくれる可能性、でしょうか。ステロイドを使うことによる拡張のリスクもあるので、どちらの効果が大きいかという議論にはなるかなと思います。

>笠島 史成先生

手術適応のない程度の拡張病変であれば、ステロイドでそれ以上拡張しなければ、今後手術しなくてすむのではないかと、という期待でしょうか。

>網谷 英介先生

そのように考えています。

>笠島 史成先生

報告を見ますと、狭窄も拡張もなくして周囲病変に対してステロイドが使われたケースもありますが。

> 網谷 英介先生

そのような場合の治療の意義についてはよくわかりません。

> 水島 伊知郎先生

3人の先生方に、非常にバラエティーに富んだ症例をご紹介いただきました。

以上で第二部を終わりたいと思います。ありがとうございました。

> 石坂 信和先生

今日は大変有意義な discussion ができたものと思います。

本日は、お忙しいところ大変ありがとうございました。

第2回 IgG4 関連疾患 日循・厚労班合同 WG 検討会

議事録(案)

1. 日時:平成 29 年 11 月 18 日(土) 午後1時～午後 2 時 40 分
2. 会場:TKP 東京駅前カンファレンスセンター 9F ミーティングルーム 9A
3. 出席者
網谷 英介 東京大学
藤永 康成 信州大学
百村 伸一 自治医科大学附属さいたま医療センター
石坂 信和 大阪医科大学
(事務局 宗宮 浩一 大阪医科大学)

4. 発言内容

>石坂 信和

第2回のWGを開催させていただきます。

藤永先生はIgG4 関連動脈病変の画像診断におけるリーダーです。では、よろしくお願ひします。

>藤永 康成先生

「IgG4 関連疾患および非 IgG4 関連疾患における動脈病変:CT 所見に関する検討」についてお話しする前に、バックグラウンドの overview をさせていただきます。この論文は、血管病変の臨床像の報告になります。IgG4 関連疾患では、腹部大動脈から腸骨動脈領域が圧倒的に多く、1 割くらい弓部も含めて胸部大動脈に合併します。他臓器、血管周囲病変以外の臓器と関係で腎だけが有意差がありそうです。

(画像の説明のため中略)

今回、IgG4 関連疾患群と、非 IgG4 関連疾患群を CT 所見で鑑別できる手がかりとなるようなものはないかということを検討しました。IgG4 関連疾患群は高齢で男性が多く、非 IgG4 関連疾患は比較的若く、大動脈炎症候群が 16 例、血管ベーチエットが 4 例でした。

当院では、CT は 2.5mm 厚もしくは 1.25mm 厚で撮っていて、比較的薄いスライスで評価できていると思っています。100 mL 以上の造影剤を使って、2 相以上の造影 CT が施行されているもので評価しました。

IgG4 関連病変では、腹部、総腸骨、内外腸骨が圧倒的に多く、パラパラと、上行大動脈、腹腔動脈、上腸間膜動脈にも起こっています。かたや、非 IgG4 関連病変では、頭頸部から胸部に圧倒的に多くて、腹部は少ないという分布になっています。平均の壁厚を統計学的に検討してみると、胸部下行大動脈と腹部大動脈で有意差がありました。

どの部位に病変があると鑑別できるかをみてみると、腹部大動脈病変のあり・なしで IgG4 関連疾患といえるかということ、感度 xx%、特異度 xx%、陽性的中率は xx%と、この程度の診断能になります。「腹部のいずれかがあって鎖骨下動脈または総頸動脈にない」とすると、感度は xx%くらいで、特異度 85%、陽性的中率は xx%で、これがもししたら一番いい組み合わせなのかもしれません。

壁肥厚の程度による鑑別ですが、腹部大動脈で閾値を xxmm に設定すると、感度は xx%、特異度は xx%、閾値を xxmm にすると、感度は xx%、特異度は xx%ですから、腹部大動脈に xxmm 以上の壁肥厚があれば、ほぼ IgG4 関連疾患といっていいただろうという結果でした。

この結果が論文になって、ちょっとしたエビデンスになるということになれば、文言に入れていただくと、

血管炎みたいなものは除外していける可能性はあるのではないかと思います。

> 網谷 英介先生

活動性を評価する場合、血管炎では PET などに合わせて評価すると思います。IgG4 関連疾患で活動性を評価することの意義については難しいところもあるかもしれませんが、CT の画像では mass の volume が IgG4 関連疾患の活動性を予測するような指標になるのでしょうか。

> 藤永 康成先生

たぶん、画像上は volume になるでしょうし、血清学上は IgG4 の値になるという気がします。

> 網谷 英介先生

血管炎の種類によって、ステロイド治療後の反応が違うということはあるのでしょうか。

> 藤永 康成先生

今、私が一番疑問に思っていることは、IgG4 関連疾患の血管病変には動脈硬化が合併することが多くて、IgG4 関連疾患が高齢者に起こりやすいので動脈硬化の合併が多いのか、それにしても、同じ年齢の人と比べても、動脈硬化が強い人が多いのではないかという印象を持っていて、それを今調査中です。逆に血管炎ですと、年齢の違いもあって、ほとんど動脈硬化がありません。ベースの血管の状態が違いますので、なかなか難しいと思います。

> 百村 伸一先生

IgG4 関連血管炎をもっている高齢者の動脈硬化の危険因子についてのデータはありますか。

> 藤永 康成先生

今調べているところです。粥状硬化に抗原抗体反応を起こして、という論文はいくつかあります。循環器内科の先生に、動脈硬化と免疫反応について研究していただけると、IgG4 関連疾患のすべてではないと思うんですけど、疾患の 1 つの trigger が判明するのではないかと思います。

> 百村 伸一先生

動脈硬化自体が炎症という考えが強くなってきています。

> 藤永 康成先生

腹部大動脈は瘤の好発部位なので、関連があってもおかしくないと思います。

> 網谷 英介先生

腹部大動脈周囲の病変と後腹膜線維症の区別が難しいというお話しでしたが、腹部の動脈とは関連がなさそうな後腹膜線維症のご経験はありますか。

> 藤永 康成先生

あります。たぶん、病理所見は同じなのでしょうけど。

> 網谷 英介先生

下腸間膜動脈まで巻き込んだ病変になってしまうものと、そうでないものがありますが、悪性度というか、炎症の強さは千差万別ですか。

> 藤永 康成先生

腫瘍が大きくなっても、他の臓器に悪さをすることはあまりなくて、この症例では、たまたま腎盂から病変があって、水腎症になってステントが入っていますが、これくらいの大きな病変があっても水腎症にならない方が半分くらいおられます。基本は柔らかい病変なのかなと思います。

> 網谷 英介先生
冠動脈、肺動脈の病変はいかがでしょうか。

> 藤永 康成先生
大動脈瘤以外で IgG4 関連疾患が原因で瘤になったという報告はあまりないと思います。
IgG4 陽性形質細胞が血管にあるからといって、IgG4 関連疾患と断定していいかといわれると、それは別問題と思います。

> 石坂 信和
先ほど、IgG4 関連疾患では他の血管炎に比べて厚いということでしたが、実際に非常に厚い病変があったときに、悪性疾患ということはあるでしょうけど、血管炎に関係したものとして鑑別に挙がるような疾患はありますか。

> 藤永 康成先生
そこまで激しいものとなると、Eldheim-Chester 病くらいしか挙がってこないと思います。悪性リンパ腫ではこういう像にはならないと思います。

> 石坂 信和
そうすると、「何 mm 以上ある場合にはかなり確からしい」などと考えるのがいいでしょうか。

> 藤永 康成先生
付則としてもかまわないと思います。中項目のなかの小項目みたいに作っていただいて、病理の項目と同じようにしていただければいいと思います。

> 百村 伸一先生
そこが知りたいところですね。狭窄があれば血行再建を考えないといけませんし、瘤になれば手術を考えないといけませんけども、そうでなければ経過観察になるのでしょうか。うかつにステロイドは使えないですし。

> 藤永 康成先生
お勧めはしないですね。

網谷 英介先生
ある程度初期の段階であったら、ステロイドをうまく使えば拡張を防げるかもしれないというレポートもあったと思いますが、じゃあどの時点までが安全かというのが大事で、できれば、治療をして瘤にならないようにできるといいと思います。

> 藤永 康成先生
今、自己免疫性膵炎の診断基準を改定しているんですけど、自己免疫性膵炎の場合には、膵癌の鑑別や治療に直結するんですけど、この領域で診断基準を作るときに、最終的にどこをゴールにするのかというのが大事。

> 石坂 信和
ステロイドを使って瘤が大きくなるということですけども、そもそも動脈硬化があるから動脈瘤ができてくるのかもしれない。自己免疫性膵炎で治療した症例のなかに、最初は気がつかないような動脈周囲炎だったのだけど、どんどん動脈瘤が大きくなる症例、そのような経験はありますか。
AIP を治療する時でも、動脈の拡張等には留意すべきであるということですね。

>藤永 康成先生

そう思います。

診断基準の方向性にも関わることなのですが、血管周囲の病変でわかっていないことはいっぱいある。それをはっきりさせるためにこういう病変をまず集めましょうということであれば、とにかく集める方向のような診断基準を作って、集めたものでどうだったかと、次の検討をするための診断基準というものもありませんじゃないかなと思っています。ぜひ検討していただければと思います。

>石坂 信和

百村先生、他の血管炎と比べて何かありますか。

>百村 伸一先生

少し話がそれますが、今循環器学会が中心になって、血管炎のガイドラインを磯部先生が班長でまとめています。

>網谷 英介先生

高安病の診断の時に、「IgG4 関連疾患とかその他の血管炎でない」とその一言で示すしかなくてですね、今日は、高安を含めて決定的にこれがあったら診断できるというものはないかなと思って聞かせていただいたんですけど、好発部位や、狭窄・拡張といった形態を参考にして、何となく予想するしかないのかなと思いました。

そうするとやっぱり最終的にはそういう文言に落ち着かざるを得ないのかなと思いました。この血管炎だ、といたい気持ちがあるのですが、組織をとらずにそれをやるのはまだまだ難しいのかなと思いますが、いかがですか。

>藤永 康成先生

確認ですけど、血管炎のガイドラインですか。

>百村 伸一先生

循環器学会が他の学会と協力して、いろんなガイドラインを出しているのですが、血管炎のガイドラインは3月に発表になります。

>石坂 信和

IgG4 関連血管炎だけでガイドラインを作成することにはならないと思いますので、そういうものが注目されていて、割と多くあるのだということを匂わせていただくのがいいのではないかと思います。

>百村 伸一先生

一応、コメントを書いております。

(中略)

>石坂 信和

集めていく段階では、他臓器病変がなければ、慎重にした方がいいということですね。逆にいうと、AAA で腫れていて、血中 IgG4 が高くなくても、そういう IgG4 関連疾患があるかも知れませんし。そこら辺のところは、情報収集の入り口ということであって、非 IgG4 関連とかあまり言い切らないで。

>藤永 康成先生

そう思います。ぜひ、そこは調べていただくのがいいと思います。

>石坂 信和

網谷先生、いかがでしょうか。

>網谷 英介先生

データをもっともっと蓄積していかないと。まだよくわかっていないところがあると思います。

>石坂 信和

(ポイントは)局在と厚さですね。また、おうかがいさせていただきたいと思います。

今日はお忙しいところどうもありがとうございました。

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（兼・放射線科）分科会議事録

日時：平成 30 年 1 月 20 日（土）14 時～16 時 30 分

会場：金沢大学附属病院放射線科医局

参加者：能登原憲司、藤永康成、井上大、小山貴

1) 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改訂について 進行：藤永康成（信州大学）

- 改定の経緯についての説明（藤永）
- 膵癌を示唆する所見を認めた場合の注意喚起が重要（病理組織の採取、専門家への紹介などの重要性を強調）（藤永、井上）。
- 4cm 以下の AIP と膵癌を比較すると、capsule-like rim は実は出現頻度が低い、特異度が高いため重要性を強調してもよい（藤永）。
- 膵病変のみに注目すると Lymphoma との鑑別は難しいことがある（藤永）。

診断基準の文言の修正

- MRCP: 現在の draft に大きな修正は不要。狭細部からの分枝膵管の評価は困難なことが多い、という記述がよい（井上、小山）。
- Dynamic MRI の扱いについて：推奨される（井上、藤永）。Speckled enhancement を確認するには dynamic が必須。CT でも細かい撮影条件で施行されていればきれいに認められる（藤永）。
- CT, MRI はまとめて記載し（capsule-like rim も CT だけでみられるわけではない）、可能な限り造影剤急速静注によるダイナミック 撮像を推奨する（全員の合意）。単純 MRI は CT よりも病変を明瞭に描出、については膵癌との検討が十分でないため記載しない（全員の合意）。主膵管貫通像は実際には頻度が低いため、みられることがある、が誤解のない表現である（藤永）。T2 強調で capsule-like rim が低信号であることは重要で（小山）、記載しておく。
- 膵癌を示唆する所見について：動脈の変化は、自己免疫性膵炎ではあっても壁の不整で、高度狭窄は膵癌に特徴的（井上）。神経周囲浸潤は特殊な撮像が必要なので記載しない（藤永）。“膵癌に特異的”という表現は相応しくなく、“膵癌を示唆する所見”とする。改定案では、EUS-FNA による組織診断は限局性病変で ERCP を行わない場合には必要とされ、癌が疑わしい場合に強調して推奨することには矛盾があるかもしれないので、“膵癌の可能性を考慮し慎重に診断を進める”という表現にする。
- 少し時間を置いて、3 人で再度内容を審議し、川先生に報告する。

2) 自己免疫性膵炎・放射線診断のためのガイドンス作り 進行：能登原憲司（倉敷中央病院）

方針

- 目的：放射線科医のための診断ガイドの作成

- ガイドラインはこの場合、そぐわない（全員の合意）。ただし、現時点で名称は決められず、“ガイドダンス（仮称）”とする。
- 自己免疫性膵炎の疑われる所見を紹介し、見逃すことがないように啓蒙することも重要（井上）。
- 一般の放射線科医を対象とする（藤永先生の質問への能登原の回答）。
- アトラス的な内容にすることも検討。
- Specificity を重視するべきか、sensitivity か（小山）？ 最大公約数の specificity（藤永）。
- 文献検索は行う。
- 専門家委員会には、角谷先生、蒲田先生、入江先生に入ってください。

作成の進め方

- 作成委員（藤永、小山、井上）による分担執筆、その後、全員でチェック。必要であれば、放射線関連の学会の際に分科会を開催。
- 症例検討会の開催を検討する。
- 専門家委員会による評価：メンバーは角谷先生、蒲田先生、入江先生。
- 班会議の活動の一環として行われる。報告書を作成し、英文誌に報告（日本の学会誌を想定）。2年後までに完成させる。
- 委員長は藤永先生にお願いする。

3) 症例検討

時間の都合で今回は割愛。

来年 8 月 31 日から開催される消化器画像診断研究会（金沢）の際、サテライトで症例検討会を行うことを検討する。

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 29 年 12 月 15 日（金）12 時 30 分～

会場：金沢大学附属病院放射線科医局

参加者：能登原憲司、全 陽、佐藤康晴

1) 目的： IgG4 関連疾患と mimicker との鑑別診断

形質細胞型キャスルマン病をはじめとする様々な炎症性疾患において、病理学的ならびに血清学的に IgG4 関連疾患の診断基準を満たすことがある。ある程度の経験を積んだ病理医や臨床医であれば一定のレベルで鑑別することは可能であるが、多くは各個人の主観によるところが大きい。

現在のところ、客観的に両者を鑑別する鋭敏なバイオマーカーや病理所見は確立されていない。そこで、病理分科会では客観的に mimicker との鑑別に有用な指標を見出すことを目標とした。

2) 方 法

まずは、病理分科会のメンバーが mimicker と診断した病理標本ならびに臨床データを持ち寄り、標本を観察しながら検討することとした。

病理分科会メンバーのみならず、多くの病理医が参加する、平成 30 年 6 月 21 日～23 日に札幌市で開催される第 107 回日本病理学会総会において、その検討会を行うこととした。

行う際には事前に岡崎班を通じて、開催日時をアナウンスし出来る限り多くの参加者を募ることとした。

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」班

平成 31 年度第 1 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：4 月 29 日（月） 13：00～15：00

場所：ダイワロイネット名古屋新幹線口 3F 会議室

参加者：

岡崎和一、竹島健、河内泉、石川秀樹、石坂信和、梅原久範、窪田賢輔、川野充弘、水島伊知郎、片岡仁美、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. 昨年 12 月 14 日（金）に開催された IgG4 関連疾患レジストリ委員会の議事録について参加者により確認された（資料 1）。
2. IgG4 関連疾患レジストリシステム構築の進捗状況（資料 2）
岡崎班長、石川先生より web 登録システムの入力方法や手順について、web 登録システムを提示したうえで説明があった。

石川先生からの説明内容は以下のとおりある。

- 登録に使用できる PC は 1 台のみ、PC は各施設で用意。
- 本レジストリでは、AMED が用意した EDC システムを用いて Web 登録するが、本システムは、登録に時間がかかり、使い勝手が悪い。
- 登録手順は以下の通り
 - 1) 登録基準に合致する IgG4 関連疾患患者に確認（対象となる症例は IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 において IgG4 関連疾患の確診群、準確診群、疑診群と診断されたもの）。
 - 2) 説明文書を渡して参加同意を得る。
 - 3) 同意を得た場合、カルテに同意取得を記入し、同意書を各施設で保管する。
 - 4) 同意後、なるべく早くに登録したパソコンからこれまでの病状等を入力
 - 5) 登録後も、随時、追加情報は入力可能
- 本レジストリ研究に参加していない施設への転院では、毎年、主治医が転院先に電話、手紙などの手段で確認をして、登録施設で入力する。
- 対象となる症例は原則全例登録を目指す。IgG4 関連疾患は多臓器疾患であるため、各施設内では全科に呼びかけて登録する。

岡崎班長から以下の追加説明があった。

- データ登録できる PC は 1 施設 1 台のみであることがわかった。登録用 ID を付与するにはコストがかかるため今後 ID 付与については再考が必要(1 施設 1 つの ID とする予定)。
- 本レジストリ研究用のデータセンターについて外部委託を予定している。
- IgG4 関連疾患全国疫学調査の実施には費用面から継続して実施することはできない。したがって、本レジストリを用いて各年度ごとの推定患者数を算出し、定点調査を実施することは非常に重要。
- 7 月 27 日(土)に開催予定の令和元年度 IgG4 岡崎班会議で班員にアナウンスの後、IRB で承認された施設から順次登録を開始する。

参加者からの以下の質問に対し岡崎班長、石川先生より解答がなされた。

- 個人情報を登録するがセキュリティは十分なのか？ (松井先生)
 - 各施設が患者個人情報を事務局に送ることは一切なく、個人情報を含めたデータは、各施設が AMED が用意する EDC システムに web 登録する。今回使用する EDC システムは AMED が用意するセキュリティが十分に担保されたものであり、個人情報の管理についてはきわめて安全である。
事務局のみ個人情報を閲覧することが可能であり、必要に応じて事務局から被登録者に連絡を取ることもある。
- 血液検体を用いた遺伝子調査を研究内容に加えると、IRB での承認や患者からの同意取得のハードルが上がるので、研究内容から遺伝子調査を省くことはできないか？ (松井先生)
 - 本研究は AMED 難病プラットフォームを用いたレジストリ研究である。AMED 難病プラットフォームでは、収集した患者情報やゲノム情報を他の難病研究班と共有するが目的であり、遺伝子調査については省くことはできない。ただし、IgG4 関連疾患については現時点では新たにゲノム解析を行う予定はない。
遺伝子調査を拒否された患者は、本研究に登録できないものとする。
- 当施設では 200 例ほどの登録を予定しているが、これら被登録者の情報を入力することは膨大な労力を要するが… (高橋先生)
 - 本レジストリ研究は、厚生労働科学研究費補助金をもとに実施されるため、毎年度研究報告書の作成が必要である。そのため、ID 付与された医師以外の医師、秘書の協力を得ながら、初回のデータ入力には同意を取得してから 1 ヶ月以内、また追跡調査(前年のデータ登録)では毎年 5 月～8 月の 4 ヶ月間で入力することを目標としてほしい。

3. 「オールジャパンとしての多施設共同研究テーマ」について資料 3 を用いて参加者において再

確認した（資料3）

4. 個別研究について（資料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）」について参加者において再確認した。循環器分科会からは個別研究計画書の提出があった旨が報告され、次回のレジストリ委員会で研究実施の可否について審議することとなった。

5. その他

事務局より以下の連絡があった。

先日、京都大学医の倫理委員会で中央審査を受け承認を得られたが、その後数ヵ所変更すべき点が発覚した。現在、同倫理委員会に対し変更申請を行っているが、変更が承認された際には、再度各施設に研究実施計画書と患者説明文をお送りする。

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

令和元年度第 2 回 IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：令和元年 7 月 27 日（土） 13：05～13：35

場所：京都大学楽友会館

参加者：

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、松井祥子、能登原憲司、池浦 司

（敬称略）

- ・ 石川先生よりレジストリシステムの稼働開始は 9 月 1 日とすると報告があった。登録ページのトップ画面およびマニュアルに事務局代行（レジストリ事務局）の電話番号とメールアドレスを明記するため、登録するうえでの質問はそちらを通して行ってもらおう。
事務局代行連絡先：
メールアドレス nishiguchi-mi@medical-rs.com、電話番号 06-6202-5446
- ・ 岡崎先生より ID 付与の再募集について班員にメールし研究参加を募る（申し込みの締切は 8 月 31 日）。
- ・ IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定（案）と IgG4 関連疾患登録システムを用いた新規研究申請書（案）の内容を出席者で確認し承認された。
- ・ 現在、4 課題の新規研究申請書が提出されているが、これらは 12 月のレジストリ委員会で審査され、研究分担者会議に付議される予定。石川先生より、このような新規研究申請書が提出された場合、レジストリ委員会では研究内容を吟味し同研究に参加する施設での倫理審査の必要性を決定する必要があると説明があった。また、新規研究によって新たに調査項目を増やす場合、EDC システム上の項目追加に対する費用は発生しない。
- ・ 現時点では、遺伝子解析を行う予定はないが、過去に行われた「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」の検体で新たに特定の遺伝子を調査したいとなれば、上記研究に参加していた協力者の了解を得たうえで、新たに倫理審査を受ける必要がある。
- ・ 今回のレジストリ研究では、当分の間は検体（末梢血）採取の必要はない。ただし、将来の使用を見込み、各講座研究室で検体（末梢血）を保管することには問題はない。

- 石川先生より被検者に対する受診勧告や研究者に対する欠損データ入力催促などの連絡およびデータ解析については、事務局代行では対応できないことがあると説明があった（追加費用が必要）。

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診療指針の確立を目指す研究」

令和元年度第 1 回合同会議 議事録

令和元年 7 月 27 日（土）10：00～11：25、14：15～17：30

会場：京都大学楽友会館

1. 研究代表者挨拶と研究全体の進捗状況

岡崎班長より、以下の内容が説明された。

- ・ 本年度中に臓器疾患別指針作成・改訂の完成をとレジストリ稼働と実態調査を目指す。
- ・ 各臓器別の IgG4 関連疾患診断基準は適宜改訂中である。
- ・ レジストリ委員会にてレジストリシステムを構築し本日公開する。
- ・ IgG4 関連疾患包括診断基準の改訂作業を開始している。

2. IgG4 関連疾患患者レジストリ構築の進捗状況

岡崎班長、石川先生よりレジストリ構築の進捗状況について以下の報告があった。

- ・ 患者登録に使用できる PC は各施設で 1 台のみ、PC は各施設で用意。
- ・ 本レジストリでは、AMED が用意した EDC システムを用いて Web 登録するが、本システムは、登録に時間がかかる。
- ・ 登録対象となる症例は IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 において IgG4 関連疾患の確診群、準確診群、疑診群と診断されたもの。
- ・ 厳しいファイヤーウォールでセキュリティーが完全であるため、個人情報も入力する。
- ・ 追跡調査は、5 月から 8 月までの 4 ヶ月間に、前年の 1 月～12 月の診療情報などについて入力し、必須項目は、生存確認有無、生死、再燃有無、発癌有無とする。
- ・ プロトコル内には、検体（末梢血）採取し保存するとなっているが、予算の関係から、現時点では検体採取は必須ではない。
- ・ 京都大学松田先生により行われた「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」に登録された症例とリンクすることが可能。
- ・ 各施設が入力した登録したデータは、その施設のみ確認できる。
- ・ レジストリの運営は、「IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定」に従いレジストリ委員会を中心に行う。
- ・ 京都大学医の倫理委員会で中央審査が行われ承認を得た。中央倫理審査で研究実施が可能か否かを各施設の倫理審査委員会に確認すること。

3. IgG4 関連疾患全国調査について

石川先生より IgG4 関連疾患全国調査について以下の報告があった。

- ・ 臓器別診断基準ごとに一次アンケートを行うこととなったが、まずはミクリツ病について一次調査を行った。
- ・ 3041 施設に一次調査書類を送付、本年度内に 2 次調査を行う。
- ・ 一次調査の返答では、1266 施設（41.6%）の回答率であり、確定診断は 870 例であった。これをもとに推定患者数を算出する予定である。

平野先生より臓器別診断基準ごとにアンケートを行い、これをもとに IgG4 関連疾患の推定患者数を算出すると、疾患は多臓器に及ぶことが多いため、過大評価にならないかとの質問があった。これに対し

石川先生より二次調査で収集する他臓器病変の情報をもとに患者数を算出するとの回答があった。ミクリツ調査に眼科が入っていないが、今年度眼病変を調査するので涙腺炎はその時に合わせて調査する。

4. IgG4 関連疾患包括診断基準改訂について

梅原先生より現行 IgG4 関連疾患包括診断基準の作成経緯、現在の改定作業の進捗状況について説明があり、出席者で改定案を確認した。

- ・ 三森先生より、改定案内の注釈 4 ステロイド反応性において「ステロイド治療を積極的に推奨するものではないが」となっているが、これはステロイド治療を禁じているように受け取れるため、「診断的治療のためのステロイド使用は避ける」という内容にしたほうがよいとの意見があった。
- ・ 松井先生より、IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 に記載されている疾患概念では、IgG4 関連疾患は fibroinflammatory disease とし、fibrosis に重きをおかれていたのに対し、改定案の病理学的診断では③として線維化が独立していることから、改訂版での疾患概念に関する記載も改訂を加える必要があるのではないかとの意見があった。
- ・ 岡崎班長より改定案に対し意見があれば、8月16日までに事務局宛まで連絡するよう説明があった。

5. IgG4 関連疾患包括診療ガイドライン作成について

川野先生より主に非専門医に向けた IgG4 関連疾患包括診療ガイドラインの作成作業を行っている旨が説明された。

6. IgG4 測定試薬変更における測定値の高値傾向について

上原先生より、ニッターボーメディカル社の IgG4 測定試薬と既存法との比較では、低濃度域では同等の測定値であったが、高濃度になるとニッターボーメディカル社の測定値が約 40% 高値となることが報告された。

7. 分科会報告

① 消化器疾患分科会

川分科会長より分科会会議では、IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国調査、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証、自己免疫性膵炎生検診断のガイダンス(案)、IgG 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂、自己免疫性膵炎の全国調査、AIP に合併した炎症性膵嚢胞の全国調査結果、自己免疫性膵炎 (AIP) における EUS-FNA の病理学的診断能の検討、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別における新規自己抗体の有用性についての発表があったと報告された。

② ミクリツ病分科会

高橋分科会長より IgG4 関連ミクリツ病の診断基準の改定作業の進捗状況の説明があり、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断基準の最終案が提示された。九州大学森山先生により報告された IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性について説明があった。

岡崎班長より生検について説明があり、部分生検や針生検でも IgG4 関連ミクリツ病の診断は可能との返答があった。

③ 眼疾患分科会

後藤分科会長より IgG4 関連癌疾患の臨床像や治療内容について他施設後ろ向き検討を行い、その結果が報告された。また、臨床像に男女差があることについても報告があった。

④ 呼吸器疾患分科会

松井分科会長より肺単独のびまん性肺病変を収集し解析を予定していること、肺病変はキャッスルマン病との鑑別が困難であること、膠原病肺との鑑別も可能となるよう IgG4 関連呼吸器診断基準の改訂案を作成すること、レジストリ研究としては IgG4 関連呼吸器疾患の肺野画像解析を予定していることが報告された。

⑤ 循環器疾患分科会

石坂分科会長より分科会審議内容の報告があった。冠動脈造影以外にも冠動脈 CT などで偶然 IgG4 関連疾患の血管病変が発見されるケースがあることを参加者で認識してほしいと追加コメントがあった。

⑥ 腎臓病分科会

川野分科会長より IgG4 関連腎臓診断基準（2011）の妥当性に関する検討を行ったことが報告された。花筈状線維化が診断感度を低下させていることが判明し、腎外病変をうまく取り入れることで診断率の向上が期待できるとの報告があった。

⑦ 内分泌・神経疾患分科

赤水分科会長より分科会審議内容の報告があった。IgG4 関連甲状腺疾患診断基準（案）が作成され今後パブリックコメントを求めること、IgG4 関連下垂体炎の診断基準の作成を検討していること、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準（案）の妥当性の検証を予定していることが報告された。

⑧ リンパ節・病理分科会

能登原先生より分科会審議内容の報告があった。自己免疫性腭炎生検診断のためのガイダンス（案）内の AIP の生検診断について説明があった。

8. その他

事務局より、令和元年度第 2 回合同会議は令和元年 12 月 20 日（金）に京都大学楽友会館で行われることが報告された。

12 月に中間評価があるので、例年のように直前に連絡がくるので業績を準備しておいてほしい。本年度がこの研究班の最終年度となるので、年度末の報告書は今年度と過去 3 年度の総括報告書の 2 種類作成が必要なので、併せて留意してほしい。

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並びに診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：令和元年7月27日（土）11時30分～13時00分

会場：京都大学楽友会館 2階 会議・講演室

1. IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国調査、田中篤先生（帝京大学）
田中先生より、2018 年度に受療した IgG4 関連硬化性胆管炎・IgG4 関連自己免疫性肝炎の患者数及び性別を一次調査したこと、一次調査の結果は IgG4-SC で 380 例、IgG4-AIH で 35 例であったこと、現在二次調査中であることが報告された。
2. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2018 の検証：各種診断基準との比較検討、渡邊貴之先生（信州大学）
渡邊先生より、JPS2018 は JPS2011 と比較して診断能は上昇していたことが報告された。今後は MRCP の有用性の検証（川先生からの意見）と JPS2018 の特異度の解析（岡崎先生からの意見）が必要であるとの意見があった。
3. 自己免疫性膵炎生検診断のガイダンス(案)、能登原憲司先生（倉敷中央病院病理）
能登原先生より、自己免疫性膵炎生検診断のガイダンス(案)内の基本的事項について説明があり、病理所見で確定診断が得られたとしても、臨床医による臨床情報の評価も鑑みて総合的に診断を行うことが重要であることが強調された。窪田先生より、FNA 検体では病理基準の①高度のリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化、②IgG4 陽性形質細胞浸潤>10/HPF しか評価できないことが多いため、これら2つの重み付けを検討してはどうかと意見があった。これに対し、能登原先生より確かに花筵状線維化が少ない症例があるため、IgG4 陽性細胞数の基準を上げることで確診症例となる基準も検討しているとの意見があった。また、本谷先生より、FNA 検体での IgG4 免疫染色の条件について質問があったが、能登原先生より FNA 検体では採取時に形質細胞が破砕され免疫染色の判定困難になるケースがあるので、これを改善できれば IgG4 免疫染色による診断が向上するのではとの回答があった。塩川先生からは、AIP と acinar-ductal metaplasia (ADM) との鑑別を強調してはとの意見があった。
4. IgG 関連硬化性胆管炎臨床診断基準の改訂、中沢貴宏先生（名古屋市立大学）
中沢先生より、現行の IgG4 関連硬化性胆管炎臨床診断基準について、自己免疫性膵炎診断基準 2018 および IgG4 関連硬化性胆管炎臨床ガイドラインと整合性がとれた改定作業を

行っていることが報告された。胆管外病変 (OOI) は、自己免疫性膵炎だけとするかについては、岡崎先生から国際的な観点からも自己免疫性膵炎診断基準 2018 にある OOI を採用してはとの提案があり、出席者で了解された。今後は日本胆道学会学術集会で公聴会が行われる予定との報告があった。

5. 自己免疫性膵炎の全国調査、正宗淳先生 (東北大学)

正宗先生より、自己免疫性膵炎の全国調査の二次調査結果が報告された。今後は膵癌と自己免疫性膵炎との関連性について病理的・遺伝子的に精査していくことが必要との意見があった。

6. AIP に合併した炎症性膵嚢胞の全国調査結果について、窪田賢輔 (横浜市立大学)

窪田先生より、AIP に合併した炎症性膵嚢胞の全国調査結果について報告された。解析により AIP に合併した炎症性膵嚢胞は、大きさ 40 mm 以下で、嚢胞内出血がなければ、ステロイドが安全に投与できる可能性が示唆されたと説明があり、この検討結果は 2019 年 11 月の APA/JPS 合同会議で報告されると説明があった。

7. 自己免疫性膵炎 (AIP) における EUS-FNA の病理学的診断能の検討、本谷雅代 (札幌医科大学)

本谷先生より自己免疫性膵炎 (AIP) における EUS-FNA の病理学的診断能の検討について報告があった。フランシーン型 FNA 針では病理所見 4 項目中 3 項目以上の陽性率が高く診断に有用であることが報告された。

8. IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別における新規自己抗体の有用性、葉田威 (京都大学)

葉田先生より、IgG4 関連硬化性胆管炎と原発性硬化性胆管炎の鑑別における新しいバイオマーカー (抗 X 自己抗体) について報告があった。現在、抗 X 自己抗体による新規診断キットを作成中で、2-3 年後の薬事申請・承認を目指していることが説明された。岡崎先生より抗 X 自己抗体がどのように病態発症に関与しているのかについても検討すべきとの意見があった。

IgG4 眼疾患分科会 議事録 (2019/7/27 11:20-12:45)

出席者： 後藤浩(東京医大)、古田実(福島県立医大)、大島浩一(岡山医療センター)、高比良雅之(金沢大)、小川葉子(慶応大)、臼井嘉彦(東京医大)、坪田欣也(東京医大)

1) IgG4 関連眼疾患の診断基準の妥当性について

2015年に本研究班の眼科分科会のメンバーで作成、発表したIgG4関連眼疾患の診断基準については、その後、複数の施設から validation に関する学会発表が散見されるが、多数例を対象とした報告はない。本分科会で改めて validation を行うことの是非が討議された。

2) IgG4 関連眼疾患の診療ガイドラインの作成について

いわゆる Minds に則ったガイドラインの作成は困難が予想されるが、診断基準が報告されている以上、眼科分科会の次のステップとして治療指針の作成は必要であり、今後、取り組んでいくことが確認された。

3) IgG4 関連眼疾患におけるトリアムシロンアセトニドの局所注射について

眼病変に対するやや特異な治療法である副腎皮質ステロイド薬(トリアムシロンアセトニド)の局所注射は、確実に効果は期待することができ、ステロイドの全身投与を回避、あるいは投与量の減量に貢献していることは間違いないが、実はその効果に関する臨床報告はほとんどない。エビデンス作りを進めていきたい治療法ではあるが、もともと本症の治療としては適応外使用となるため、前向き研究等を行うにはハードルが高く、実現は困難と思われる。

4) 分担研究者へのレジストリ登録のお願い

今後進められていく予定のレジストリ登録であるが、研究分担者の施設で眼科以外の診療科がレジストリの窓口になる可能性がない場合には積極的に参加していただくことを、各分担研究者にお願いした。

5) IgG4 関連眼疾患の重症度分類について

重症度分類については既に本分科会で試案が提案され、眼科の分担研究者の間ではほぼコンセンサスが得られているが、今回の班会議において重症度分類については一時、凍結との話が出たため、今回は検討項目から除外した。

6) その他

東京医大眼科の坪田欣也先生から、IgG4 関連眼疾患における採血データを用いたクラスター解析の結果についての発表が、また、福島県立医大の古田実先生から、視機能低下を来した IgG4 関連眼疾患の症例についての紹介と、視機能低下のない症例との臨床像や検査データの差異についての報告があった。

また、班会議で今後、作成予定である IgG4 関連疾患のガイドンスについて、記載表現の確認や追加項目の検討が行われた。

2019年7月 岡崎班班会議 呼吸器分科会討議録
 2019.7.27 @ 京大 楽友会館
 (出席：松井祥子、山本 洋、源 誠二郎、早稲田優子)

<プログラム>

- 1) 診断基準の問題点と鑑別診断について
 - ①臨床現場で頻度の高い鑑別疾患
 - ②文献にある IgG4 関連呼吸器疾患と呼吸器診断基準
 - ③血清 IgG4 高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例の検討
 - ④キャッスルマン病との鑑別
- 2) IgG4-RD レジストリを用いた分科会研究テーマについて
- 3) 全体のまとめ

<検討内容>

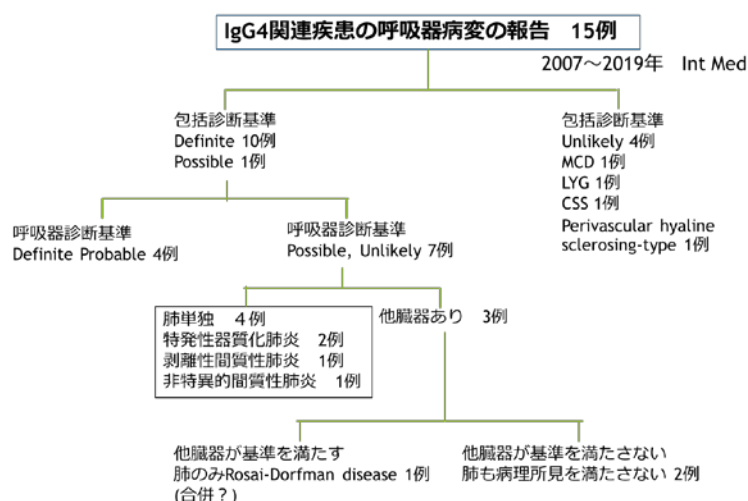
1)ー①臨床現場で頻度の高い鑑別疾患 (源)

IgG4 135mg/dl 以上かつ胸部異常影を呈する 43 例を検討した。その内訳は、EGPA 13 例、好酸球性肺炎 (EP) 10 例、ABPA 5 例、間質性肺炎 9 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)、石綿肺 各 1 例であった。外科的肺生検を試行した間質性肺炎 3 例中 2 例が間質性肺炎、1 例が器質化肺炎であった。間質性肺炎は臨床・画像・病理による総合的な判断が必要と考えられた。

1)ー②文献にある IgG4 関連呼吸器疾患と呼吸器診断基準 (早稲田)

2007 年から 2019 年 6 月までの総合内科系雑誌の「IgG4-RD, lung/ pulmonary」の key words で検索した結果を右図に示す。包括診断基準に照合して合致例は 11/15 例。呼吸器疾患診断基準に合致するものは 4/11 例であった。また他臓器は IgG4-RD だが、呼吸器は他疾患であったものが 1 例あった。呼吸器疾患診断基準に合致しない 7 例中 4 例は肺単独の間質性肺炎であった。

右図の枠内の肺単独病変に関しては、1)ー③参照。



1)ー③血清 IgG4 高値で肺組織に IgG4 陽性細胞浸潤がある症例の検討 (山本)

2019 年 10 月開催の東京びまん性肺疾患研究会と共同で、「血清 IgG4 高値、かつ 外科的肺生検で IgG4+細胞>10/HPF かつ IgG4+/IgG+細胞比>40% (結節・腫瘍・キャッスルマンは除外)」の症例を募り、MDD (Multidisciplinary discussion : 臨床・病理・放射線による多職種の集学的検討) にて検討予定。

現在 28 例を検討中だが、膠原病関連肺疾患、分類不能間質性肺炎、剥離性間質性肺炎、キャッスルマン病などが示唆される病態・所見を有する症例がある。これらをどのように分類するかが課題。

1)ー④IgG4-RRD の画像の特徴 (松井)

IgG4 関連呼吸器疾患の画像の特徴について、傍椎体病変を研究。69 例中 5 例に確認。腎・後腹膜病変を合併する例が多かった。一方、特異的とは言えず、文献的には ANCA 関連血管炎 (MPO, PR3 どちらも) にも報告がみられていた。

⑤キャッスルマン病との鑑別 (松井)

現在、梅原 WG 長中心に IgG4-RD 包括診断基準 2019 案が検討されている。この案の病理部分では①リンパ球形質細胞浸潤②IgG4+/IgG+比>40%、③線維化 (花筵) or 閉塞性静脈炎 の 3 項目中 2 項目で診断可能となり、線維化のない肺のキャッスルマン病が IgG4-RD に包括される懸念がある。呼吸器疾患診断基準での照合による鑑別を普及させる必要がある。

2) IgG4-RD レジストリを用いた研究テーマについて (半田知宏 代: 松井)

現在富士フイルムと京都大学が「AI 技術を用いた間質性肺炎の診断支援」技術の共同開発に成功し 2019 年 4 月にプレスリリースした。この技術で肺野陰影 (網状陰影、すりガラス陰影、蜂巣肺、コンソリデーション etc)、気管支、血管の自動検出と定量解析が可能になることから、IgG4 関連呼吸器疾患の肺野画像解析にも応用していく。条件設定をした胸部 HRCT を呼吸器関連施設で収集し、臨床症状や呼吸機能、治療の反応性などの特徴を研究する。

5) まとめ

肺単独の病変において包括診断基準を満たすが IgG4-RRD とは特徴が異なる疾患が存在する。現在の IgG4-RRD 診断基準を用いて、これらの症例を評価していく予定である。

lgG4 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
循環器分科会 議事録

2019年7月27日(土) 11時～13時

(出席)

笠島里美先生(金沢大学)

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)

網谷英介先生(東京大学)

まず、大阪医科大学 石坂から、lgG4 関連疾患のレジストリー登録についての現状と、各施設における、対応についての説明が行われた。

次に、金沢大学の笠島里美先生より、胃がん、および胃粘膜下腫瘍の手術ケース後の病理学的な検討により、粘膜下層における小動脈レベルの血管において、lgG4 関連動脈周囲炎と判断できる症例についての報告がなされた。

続いて、大阪医科大学 石坂より、lgG4 関連動脈周囲炎に、弁組織に lgG4 陽性細胞浸潤を伴う大動脈弁狭窄症の症例提示と、網羅的検討による、大動脈弁組織への lgG4 陽性細胞浸潤の有所見割合についての報告がなされた。

東京大学の網谷英介先生からは、冠動脈一肺動脈瘻の瘤状拡張に対して手術が行われた症例が提示され、術後の組織学的検討から、shunt 血管が lgG4 関連疾患の特徴を有することが報告された。

最後に、金沢大学の水島伊知郎先生から、lgG4 関連疾患の診療にあたり、非専門医の先生方にどのような点に留意して、相談していただくべきか、今後まとめていく必要があることなどが報告された。

分科会で提示された症例などについては、午後で開催された、各分科会説明において、その概略が紹介された。

リンパ節・病理分科会 議事録

日 時： 2019年7月27日（土） 11：00～13：00

場 所： 京都大学楽友会館

出席者： 佐藤 啓（愛知医科大学），佐藤康晴（岡山大学）

昨年策定したIgG4関連疾患の除外診断基準案について、内容の再確認を行うとともに英語論文化することを目指し、その作成内容について議論を行った。投稿先については、日本病理学会の公式英文雑誌である「Pathology International」に投稿する方向で、話がまとまった。

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ならびに診療指針の確立を目指す研究」
研究分担者会議 議事録

日時：令和元年12月20日（金）12時15分～12時45分

会場：京都大学楽友会館 1階 会議室

- ✓ 岡崎班長より研究班の進捗状況が報告された。特に、IgG4 関連疾患レジストリ研究では、現在 18 施設で倫理審査の承認が得られていることが報告された。本研究では AMED 難病プラットフォームを用いた国のデータとなり得る研究であるゆえ、参加施設においては IgG4 関連疾患患者を全例登録するよう説明があった

- ✓ レジストリ委員会において、以下 5 件の IgG4 関連疾患登録システムを用いた新規研究が承認されたことが報告された。
 - 「IgG4 関連動脈周囲炎と動脈硬化との関わりに関する多施設共同観察研究」
金沢大学附属病院 川野充弘先生
 - 「IgG4 関連血管病変と炎症像との関わりに関する多施設共同観察研究」
金沢大学 笠島里美先生
 - 「IgG4 関連冠動脈病変の予後予測因子探索」
北海道大学 真鍋徳子先生
 - 「冠動脈 IgG4 関連動脈周囲炎の治療法確立に関する多施設共同観察研究」
金沢医療センター 松本康先生
 - 「IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する外科的手術の治療効果に関する多施設共同観察研究」
国立病院機構金沢医療センター 笠島史成先生これらの研究は、個別研究として行うのか、分科会内のオールジャパン研究として行うかについて分科会で再審議される予定であると報告された。

- ✓ 岡崎班長より令和2年度以降の次期班長は、九州大学口腔顎顔面病態学講座の中村誠司先生が推薦され、参加研究分担者一同で了承された。

- ✓ 岡崎班長より、研究成果申告書の提出について、今年度は最終年度であるため、令和元年分と3年間の総括報告の2種類の提出が必要であると説明があった。

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ならびに診療指針の確立を目指す研究」
IgG4 関連疾患レジストリ委員会 議事録

日時：令和元年12月20日（金） 11時35分～12時10分
会場：京都大学楽友会館 1階 特別室

IgG4 関連疾患登録システムを用いた研究に関する規定第5条に従い、岡崎班長が議長となり以下5件の IgG4 関連疾患登録システムを用いた新規研究申請の審議を行った。

- 「IgG4 関連動脈周囲炎と動脈硬化との関わりに関する多施設共同観察研究」
金沢大学附属病院 川野充弘先生
- 「IgG4 関連血管病変と炎症像との関わりに関する多施設共同観察研究」
金沢大学 笠島里美先生
- 「IgG4 関連冠動脈病変の予後予測因子探索」
北海道大学 真鍋徳子先生
- 「冠動脈 IgG4 関連動脈周囲炎の治療法確立に関する多施設共同観察研究」
金沢医療センター 松本康先生
- 「IgG4 関連炎症性腹部大動脈瘤に対する外科的手術の治療効果に関する多施設共同観察研究」
国立病院機構金沢医療センター 笠島史成先生

上記研究は審査の上、患者レジストリのデータを用いて研究が実施されることが許可されたが、以下について付言があった。

- ✓ 本レジストリ委員会では、個別研究を行うにあたり、当該研究の研究責任者、共同研究者が登録したデータをレジストリシステムより抽出してよいかどうかを審査する（岡崎班長）。
- ✓ 個別研究の研究責任者の施設と共同研究者の施設では、当該研究の実施について各施設の倫理審査委員会において審査を受ける必要がある（岡崎班長）。
- ✓ デフォルトにない検査データなどは「自由記載」に記載する。血圧については入力するボックスを設ける（石川先生）。
- ✓ 負荷心電図のデータを全例で入力するとすると侵襲になる可能性がある（侵襲ありとするかどうかは倫理審査委員会の判断）（石川先生）。

- ✓ PET、IL6 など保険適応外検査のデータはどのように収集するのか？（岡崎班長）→研究費等で賄うが、混合診療となる可能性もある。これについては倫理審査委員会の判断に委ねる（石川先生）。
- ✓ 分科会で研究課題を決める際に、個別研究として実施するのか、オールジャパン研究として実施するのかを分科会長が中心となって各分科会で決定していくようお願いする（岡崎班長）
- ✓ IgG4 関連疾患レジストリは AMED プラットフォームを利用したもので収集したデータは国の財産となる（石川先生）。
- ✓ 個別研究について倫理審査委員会に申請する際、必要であれば研究計画書などの内容を確認します（石川先生）。
- ✓ レジストリ研究に参加している施設は全例登録で義務である。レジストリ研究に参加しているにもかかわらず登録せずに個別で研究を行うことはあってはならない。

眼科分科会 報告書 (2019年12月21日 京都大学楽友会館)

本研究班の眼科分科会のメンバーが中心となって2015年に報告したIgG4関連眼疾患の診断基準は、分科会施設におけるバリデーションの他、既に国内の複数施設で検証が行われ、診断基準として妥当であることが日本臨床眼科学会や日本眼腫瘍学会において報告されてきた。

一方、本研究班の多施設共同研究の結果、IgG4関連眼疾患では約1割の症例が視力低下、視野障害、複視などの視機能障害を来すことが明らかとなった。現行の診断基準では視機能障害に関する記述はないため、眼病変の診断基準の中に、そのような症例の存在が認識できるような文言を付記したほうがよいのではとの議論が多く寄せられた。その他にもマイナーチェンジが好ましい表記がいくつか指摘された。

以上の議論の結果、IgG4関連眼疾患の診断基準を小改変し、下記のように改訂することを眼科分科会として提案することとした(アンダーラインの部分)。

なお、病理組織学的な診断条件として現在は、「著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ、ときに線維化がみられる。IgG4陽性の形質細胞がみられ、IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上、またはIgG4陽性細胞数が強拡大視野内に50個以上、を満たすものとする。」と定められているが、今後、包括診断基準や、涙腺・唾液腺病変(ミクリッツ病)の診断基準の改変によっては、整合性を諮るべく小改変を行う可能性も残すことにした(アンダーラインの部分)。

改訂版 Ig4 関連眼疾患の診断基準(案)

- 1) 画像所見で涙腺腫大, 三叉神経腫大, 外眼筋腫大の他, 様々な眼組織に腫瘍, 腫大, 肥厚性病変がみられる. これらの病変で説明可能な視神経障害がみられることがある.
- 2) 病理組織学的に著明なリンパ球と形質細胞の浸潤がみられ, ときに線維化がみられる. IgG4陽性の形質細胞がみられ, IgG4(+)/IgG(+)細胞比が40%以上, かつ IgG4陽性細胞数が強拡大視野内に50個以上, を満たすものとする. しばしば胚中心がみられる.
- 3) 血清学的に高IgG4血症を認める(>135 mg/dl)

確定診断群(definite): 1)+2)+3)

準確定診断群(probable): 1)+2)

疑診断群(possible): 1)+3)

鑑別疾患: Sjogren 症候群, リンパ腫, サルコイドーシス, 多発血管炎性肉芽腫症,

甲状腺眼症, 特発性眼窩炎症, 感染性涙腺炎 や眼窩蜂巣炎

注意: 病理組織学的にリンパ腫では IgG4 陽性細胞を多く含むことがあります, 慎重な鑑別を要する

厚生労働科学研究費補助金

「IgG4 関連疾患の診断基準ならびに診療指針の確立を目指す研究」

消化器疾患分科会 議事録

日時：令和1年12月20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疾患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総括が報告された。
- ✓ 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 の改定が行われた。「膵臓」に『報告 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）』として掲載された。英語版は Pancreas の Letter to Editor に掲載された。
 - ✓ 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2013 は改定作業中。
 - ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準は改定作業中。
 - ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎の診療ガイドラインが作成され、英語版が J Hepatobiliary Pancreat Sci. に掲載された。
 - ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎の全国調査は日本胆道学会・滝川班との共同作業で行われており、令和2年1月には最終結果が得られる予定。
 - ✓ IgG4 関連肝病変については日本肝臓学会との合同ワーキングで症例の解析を行い、疾患概念の確立を目指す。

【質疑応答】

- 岡崎班長より、IgG4 関連自己免疫性肝炎や IgG4 hepatopathy の疾患概念の確立は、混乱を回避するために日本肝臓学会、日本胆道学会、滝沢班、中沼先生の考えを聞きながら行う必要があると意見があり、川分科会長からも合同のワーキンググループを作って議論を交わすことが必要であると回答があった。
- ② 能登原先生より EUS-FNA による 1 型自己免疫性膵炎の病理組織診断：集積症例の解析結果の報告がなされた。
- ✓ 74 例の生検例のうち、36 例 (48.6%) が IVa (組織学的確診)、34 例 (45.9%) が IVb と診断できた。
 - ✓ 生検は限局例の診断において有用であり、ICDC では約 50%、JPS2011 では約 80% の症例で組織像を含めて確診に至った。

- ✓ 切除材料と異なり、花筵状線維化の客観的評価は生検では困難であった。また、膵管病変が高頻度に採取された。
- ✓ 膵管癌で IgG4 陽性細胞>10/HPF は極めてまれであった。
- ✓ AIP でも sampling error が起こりうる。

【質疑応答】

- 岡崎班長より膵管病変について質問があり、膵管上皮が確認できその周囲にリンパ球・形質細胞の浸潤が見られたものとしたと回答があった。
- 窪田先生より穿刺針のゲージについて質問があったが、今回はゲージや針の種類については検討していないと回答があった。

③ 田中先生より IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連自己免疫性肝炎の全国調査の中間報告がなされた。

- ✓ 2018 年の症例を登録し推計患者数を算出した結果、IgG4 関連硬化性胆管炎患者数は約 2747 例で、人口 100,000 人当たりの有病率は 2.18 と算出された。また、IgG4 関連自己免疫性肝炎患者数は約 399 例で、人口 100,000 人当たりの有病率は 0.32 と算出された。
- ✓ 実際に集計された症例は IgG4 関連硬化性胆管炎 1,045 例、IgG4 関連自己免疫性肝炎 65 例であった。
- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎については、781 例の 2 次調査データが存在するため、今後これを使って解析する予定。

【質疑応答】

- 神澤先生より IgG4 関連硬化性胆管炎に特化したエビデンスが少ないため、今回得られたデータについてはぜひ論文化をお願いしたいとコメントがあった。

④ 中沢先生より IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準改訂について報告があった。

- ✓ 第 55 回日本胆道学会公聴会行った際のパブリックコメントとそれに対する回答と修正された診断基準が報告された。

【質疑応答】

- 神澤先生より、胆管外病変の疾患名について、「1 型自己免疫性膵炎」とするならば、涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症、腎病変は「IgG4 関連～」と記載すべきではないかと意見があった。また、ミクリッツ病に胆管癌が合併する症例もあり、その場合「胆管外病変」＋「胆管狭窄像」＋「胆管壁肥厚

像」 + 「高 IgG4 血症」で IgG4 関連硬化性胆管炎と診断されてしまうため、正確を期するためには再考が必要ではと意見があった。

- 菅野先生より、「いわゆる中部胆管」の表現について、旧胆道癌取扱い規約の表現を引用し、「中上部胆管」が適しているのではと意見があったが、「いわゆる中部胆管」で膵内胆管を除く肝外胆管と一般的には理解できるのではと回答があった。

⑤ 栗田先生より IgG4 関連硬化性胆管炎における内視鏡的胆道ステント挿入術の実態調査が報告された。

- ✓ IgG4 関連硬化性胆管炎を合併した自己免疫性膵炎 47 例を解析した結果、胆道ドレナージ施行群は、高度黄疸、胆管炎合併が多い傾向にあり、胆道ドレナージ施行の有無に関わらずステロイドによる肝障害、黄疸の改善効果は良好であった。
- ✓ 今後、IgG4 関連硬化性胆管炎における内視鏡的胆道ステント挿入術の実態について全国多施設調査を検討しており、現在横浜市立大学倫理委員会申請中である。

【質疑応答】

- 日本では、胆管狭窄があれば癌の除外および胆管炎予防のために ERCP によりドレナージを行っているため、胆道ドレナージが不要との意見は、胆道ドレナージが IgG4 関連硬化性胆管炎の診断的ストラテジーに関与するという観点からは違うのではとの意見があった。
- 吉田先生より胆管ドレナージの基準を設けるという観点で大変興味深い検討であるとの意見があった。
- 乾先生より、胆道ドレナージが行われた胆管炎合併例では、胆管炎の重症度がどの程度であったなど臨床情報を細かく調べたほうがよいと意見があった。

⑥ 板倉先生より胃生検を用いた IgG4 関連消化管病変の診断について報告があった。

- ✓ IgG4 関連疾患と診断された症例のうち胃生検や胃粘膜切除がなされている 25 例の病理像を見直し、特に形質細胞が多く見られた 7 例を対処に検討した。IgG4/IgG 陽性細胞比が 40%または 10 個以上/HPF を possible IgG4 関連消化管病変と定義したところ 3 例が該当した。
- ✓ 通常内視鏡検査で行われた胃生検において、形質細胞や好酸球が多く見られた症例に対し IgG4 免疫染色を行ったが、IgG4 関連消化管病変といえるもの

はなかった。

【質疑応答】

- 神澤先生より IgG4 陽性細胞を多数認められたからといって IgG4 関連消化管病変とすることには問題があるとコメントがあった。これに対し能登原先生より、粘膜深部に形質細胞のかたまりがみられることがあり、これは通常の慢性胃炎では認められない所見であり、IgG4 関連疾患に関連した消化管病変ではないかと思っているが、通常の生検では粘膜深部まで検体回収できないため、粘膜内の所見で IgG4 関連消化管病変を拾い上げられないかと考え、今回の検討を行ったと回答があった。
- ⑦ 田ノ上先生より自己免疫性膵炎患者における EUS-FNA にて得られる組織中血液の FACS 解析について報告があった。
- ✓ EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血液を用いて FACS 解析が可能であった。
 - ✓ AIP 膵組織と末梢血液を比較し IgG4 陽性形質細胞は末梢血液中より有意に多い割合で分布していた。Treg や M1 分布に有意差はなかったが、M2 の分布は多く分布していた。
 - ✓ AIP と膵がんで比較し IgG4 陽性細胞比率は末梢血では差がないか、AIP 組織中で膵がんよりも有意に高い比率で分布していた。AIP では末梢血・組織中ともに制御性 T 細胞と IgG4 陽性細胞比率は正に相関していたが、膵がんでは相関を認めなかった。AIP では組織中制御性 T 細胞と M2 マクロファージ細胞比率が正に相関していたが、膵がんでは相関を認めなかった。
 - ✓ EUS-FNA の穿刺の際に得られる組織中血液を用いた FACS 解析は AIP の診断・病態解析に有用である可能性が示唆された。

2019年度 第二回 IgG4 関連循環器疾患分科会
議事録

12月20日 金曜日
10:00～11:30

会場： 京都大学楽友会館

出席者（敬称略）

伊澤 淳（信州大学）、高橋正明（信州大学）、笠島史成（金沢医療センター）、
松本康先生（金沢医療センター）、水島伊知郎先生（金沢大学）、
堂本裕加子（東京大学）、石坂信和（大阪医科大学）

1. 石坂から、動脈病変の臓器別診断基準に関して、フローチャート訂正があること、重症度に関しては、今回の班会議においても、決定されないことが報告された。また、レジストリーが開始されたことについても言及された。
2. 次に、水島から、自験例の集計をもとに、IgG4 関連動脈周囲炎が動脈硬化進行と関連している可能性が示され、また、瘤化の有無に関連する可能性のある臨床的パラメータについての説明がなされた。
3. 伊澤からは、IgG4 関連の心臓血管病変の循環器学会における報告数や、その病変の局在についての集計などを通じて、IgG4 関連の心臓血管病変がどのように認識されてきているかについて説明がなされた。
4. 笠島からは、自験例の検討から、IgG4 関連大動脈瘤に対する外科治療法の選択による予後の差異についての報告とともに、関連する論文のサマリーが提示された。
5. 全体を通じて、心臓血管外科、内科、放射線科、病理診断学など多彩な観点から活発な質疑応答が行われた。

厚生労働科学研究費補助金（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診療指針の確立を目指す研究」

令和元年度第 2 回班会議

ミクリッツ病分科会議事録

（2019 年 12 月 20 日午前 10 時～11 時 30 分）

1. IgG4 関連ミクリッツ病基準の検証，および改訂についての経緯と現状

1) IgG4 関連ミクリッツ病（以下，旧基準）は 2008 年に日本シェーグレン症候群研究会で策定された。

2) その後作成された IgG4 関連疾患包括診断基準の病理基準との整合性（IgG4/IgG 陽性細胞比），単発病変へ適用できないこと，生検部位・方法につき，これまでの本分科会の議論で改訂が必要となっていた。

3) 2019 年 7 月の本分科会で以上の点を踏まえた改訂案（以下，新基準）を作成し，了承を得た。

4) 日本シェーグレン症候群学会において認定を受けることとし，2019 年 9 月の理事会にて議題として提案したところ，会員対象にパブリックコ

メントを募集すること、また新基準の感度・特異度などを検証した結果を論文化するよう求められた。

5) パブリックコメントに関しては、日本シェーグレン症候群学会理事長川上純先生の名前で 2019 年 12 月 17 日に同学会会員あてに配信され、2020 年 1 月 10 日までに意見を賜ることとなった。

6) 新基準の有用性の検証のための臨床研究デザインについて、主治医の診断を至適基準(ゴールドスタンダード)、対象を涙腺・唾液腺腫脹を有し、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎が疑われる症例とすることで了解を得た、エントリーを後ろ向きに症例を集積するか、ないしは前向きに新たに登録するかについては、対象症例が限定されていること、一方で迅速に検証結果を出す必要性を鑑み、後ろ向きに多施設で症例を集積し、1 年程度を目途に結果をまとめることとした。

2. IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設共同研究について(九州大学)

1) IgG4 関連唾液腺炎は超音波検査で特徴的な「血流豊富な結節状低エコ

ー」「深部にしたがって正常像に移行する網状低エコー」を呈し、超音波検査がほかのモダリティ（CT, MRI など）に比較し、感度・特異度が高いことが報告されている。ただし、リンパ腫に関しては超音波検査のみでは鑑別が困難であることも指摘されている。

- 2) 九州大学病院顎顔面口腔外科・中村誠司教授により、「IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における顎下腺超音波検査の有用性に関する多施設共同研究」が提案され、特に特異度検定のために、非 IgG4 関連唾液腺炎をエントリーする必要性が強調された。
- 3) 上記臨床研究を各施設での臨床研究・倫理委員会で審査・認可後、可及的速やかにエントリーを開始することとした。

3. IgG4 関連疾患の診断・治療指針確立のためのリンパ球サブセットの解析

- 1) 産業医大第一内科・井上先生から、診断マーカーの検索などを目的に IgG4 関連疾患患者の末梢血を用いたリンパ球サブセットの解析結果につき報告された。
- 2) IgG4 関連疾患では健常人に比較し、Tfh, 形質芽細胞, Treg の増加が

認められた。一方，好酸球性多発血管炎性肉芽腫症との比較では，両疾患で Tfh や B 細胞の分化異常がみられたが，CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞，Th1/Th17 細胞の活性化は IgG4 関連疾患では乏しいことが判明した。IgG4 関連疾患に特異的な免疫フェノタイプについて，さらに検討を継続することとなった。