

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」内分泌神経領域分科会  
議事録

**R2年度 メール会議 議事録 2020年12月2日**

**和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史**

第2回 IgG4 関連疾患班会議が12/27（日）に全体会議がリモートで行われます。

分科会については、全体会議までに各分科会で行う方針となったため、担当者の先生方に議題をメールにてお問い合わせさせていただいた次第です（今回は、本メールでのやり取りをもって分科会での討議とさせていただきます）。

11/27に分科会長らによる zoom 会議で分科会の討議事項が検討され、以下の2点につき各分科会担当者が検討を行う方針となりました。

<検討事案>

1. 重症度分類をまず検討し策定する。疾患活動性指標、寛解基準については、可能な範囲で検討する。
2. 重症度分類は、従来とおり軽症、中等症、重症に分類する。考慮する点として、「不可逆性」、「機能不全」を参考とする。

また、治療対象を中等症以上とし、患者さんへの経済的援助も考慮するのは適切と考えられる。

つきましては、上記に御留意いただき、IgG4 関連下垂体炎の重症度分類案をご検討いただけますでしょうか？

疾患活動性指標、寛解基準についてもご意見がありましたら、宜しくお願い致します。

御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

**奈良県立医科大学**

**糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生**

お世話になっております。

IgG4 関連下垂体炎重症度分類案を添付いたします。

ご査収のほどどうぞよろしくお願い申し上げます。

**IgG4 関連下垂体炎重症度分類**

軽症 下垂体前葉機能、後葉機能いずれも正常

中等症 下垂体前葉機能あるいは後葉機能が障害されている

重症 下垂体前葉機能および後葉機能が障害されている

**疾患活動性指標**

- 1、下垂体種大が持続している。
- 2、血清 IgG4 値高値が持続している。
- 3、多臓器病変の合併を認める。

**寛解基準**

- 1、下垂体が形態的に正常あるいは萎縮している。
- 2、血清 IgG4 値高値が正常範囲。
- 3、多臓器病変についても各臓器の寛解基準を満たす。

**新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター**

**河内 泉 先生**

いつもお世話になっております。早速のご連絡ありがとうございます。また建設的なご意見をいただき、大変、ありがとうございます。

現在の基準は、特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類と同じものを使用しています。

・一般に他の神経系疾患の指定難病を見ていただくとよいと思われませんが、mRSを採用しています。特定疾患・指定難病の歴史からもご理解いただけますように、神経内科領域の指定難病は非常に多くありますので、すぐにお探しになれると思います。神経内科領域の殆どの指定難病は mRS で対応しています。しかし、国際基準がある稀な場合は異なります。例えば、多発性硬化症は EDSS を使っています。しかし、これも、EDSS の重症度分類では、mRS でどの程度に該当するので、という研究を行った上で、難病法での重症度の基準を EDSS で設定しています。

・特発性肥厚性硬膜炎は今回も指定難病を申請します（先般、厚生労働省から連絡がありましたので、準備をしています）。神経免疫班では、全国施設から拠点施設を選定し、validation を行う予定です（これは1年かけて行う予定です）。特発性と同じ基準を IgG4RD のスライドに入れております。わかりやすいように、重症の部位を、赤字に記載しておきました。現在、指定難病で求められているのは「重症」と「それ以外」の区切りだと理解しております。IgG4RD の基準に合わせれば、軽症は治療介入不要例ですので、軽症の該当事例は肥厚性硬膜炎ではなく、肥厚性硬膜炎がある時点で、中等症以上と考えられると思います。

・将来的には、多くの班会議で分野横断的な基準をどう組み立てるかを合同で議論すべきときにあると感じています。厚生労働省は、まず「小児慢性と成人」を共通化しようと動いています。実際に、神経免疫班で私が幹事をつとめております「肥厚性硬膜炎」「自己免疫介在性脳炎・脳症」グループでは、小児慢性の皆様と議論を開始する形を模索しはじめました。IgG4RD は全身疾患ですので、是非、赤水先生のお力で、分野横断的な動きを加速していただきたいと感じております。しかし実際にはそれぞれの班には歴史があり、その歴史に基づいて動いているので、難しいとは推測します。

1. 特発性 HP に準じた基準は、昨日のスライドの通りです。（昨日、送付したスライドに重症部位を赤字に変色させております）

2. IgG4RD 指定難病の重症度分類に寄せるとしたら、肥厚性硬膜炎の「臓器障害」を定義することです。肥厚性硬膜炎の中核症状は「頭痛」という機能的なものですので、法律に基づく指定難病ではフィットしません。そこで発生し得る症候別に、1. 運動機能障害 (mRS)、2. 視覚障害（網膜色素変性症のスコアに準じる）、3. 聴覚障害（若年発症型両側性感音難聴のスコアに準じる）、4. ステロイド不応性 (IgG4RD の基準と同じです) としてあります。

3. IgG4RD 指定難病の重症度分類に寄せて、軽症・中等症・重症を設けるとしますと、IgG4RD の基準に準じ、軽症を治療介入不要例とするならば、肥厚性硬膜炎は全例を治療すべきと考えておりますので、軽症は非該当であり、中等症と重症に全例を分類する形になります。（但し、validation を要しますので、これから1年かけて進めてまいります。）

以上、希少疾患の中でも極めて稀な疾患ですので、症例の集積データの解析をさらに進め、エビデンスのあるものに上げる工夫をしてまいります。引き続き、ご指導をお願い申し上げます。

### R3年度 第1回メール会議 議事録 2021年7月5日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

ご無沙汰しております。

7月11日に行われる予定の令和3年度 第1回全体班会議に関するお問い合わせです。

班会議当日、赤水先生から内分泌神経分科会の報告（15分程度）が予定されています。

前回の班会議から IgG4 関連肥厚性硬膜炎に関する進捗状況はいかがでしょうか？

何か報告できそうな点がございましたら、ご教示いただけましたら幸いです。

新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター

河内 泉 先生

いつも大変、お世話になっております。

大変、遅くなりまして、申しわけありません。

【1】特発性肥厚性硬膜炎について、下記の班会議から、指定難病の新規追加の申請を2020年12月～に行っております。

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイド

ラインの妥当性と患者QOLの検証」研究班（神経免疫班）（班長 桑原聡教授 千葉大学）

【2】同班会議において、続発性肥厚性硬膜炎（IgG4RDを含む）の検討を開始したところでございます。本IgG4RDの班会議と連携した動きをしてみたいと考えております。

以上でございます。どうぞよろしくお願い申し上げます。

### **R3年度 第2回メール会議 議事録 2021年7月5日**

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

IgG4 関連疾患「内分泌神経領域分科会」諸先生方 各位

令和3年度 第2回 IgG4 関連疾患班会議が令和3年12月5日（日）にハイブリッド開催されます。

当分科会は多臓器であることも考慮しメール会議での対応といたしました。

班会議全体は以下の研究計画となっており、分科会では主に1を中心に討議をとのことでした（2についてはWGで検討）。

つきましては、ご担当いただいている各臓器疾患診断基準に関し検証や改訂などございましたらご報告いただけますでしょうか？

また、現状と進捗状況についてご教示いただけますと幸いです。

御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

<全体会での研究計画>

1. 改訂包括診断基準と各臓器疾患診断基準の検証と改訂
2. 重症度分類、疾患活動性指標、寛解基準の検討と策定
3. 患者レジストリの継続実施とデータの解析
4. 全国頻度調査結果の解析と評価
5. 診療ガイドラインの作成
6. AMED 難病実用化研究事業（研究代表者：国立国際医療研究センター・國土典宏）との連携
7. 社会への啓発活動

奈良県立医科大学

糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

お世話になっております。

IgG4 関連下垂体炎の診断基準の検証や改訂はありません。

IgG4 関連下垂体炎に関して私が神戸大学で最近（といっても2019年ですが）行った解析結果を添付いたします。あいにく当日は私自身は他の会があり出席できませんので、大変恐縮ですが必要に応じてご発表をお願いいたします。

もちろん、IgG4 関連下垂体炎について発表されるかどうか、スライドを使用されるかどうか、どのスライドを使用されるか（場合によっては背景とまとめだけでも結構かと思えます）についてもお任せいたします。

もしよろしければ内分泌神経領域分科会の発表内容を後日で結構ですので、ご教示頂けましたら幸いです。

ご不明な点がございましたら、お気軽にご連絡ください。

お手数をおかけいたしますが、どうぞよろしくお願いいたします。

新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター

河内 泉 先生

いつも大変、お世話になっております。

ご連絡が遅くなりましたこと、大変、申し訳なく、感じております。

肥厚性硬膜炎については進捗はございません。

\*単一臓器（肥厚性硬膜炎）での IgG4RD の存在の確認が急務と考えております。現在、症例を集積の方向で動いておりますが、可能であれば、レジストリー研究での解析があると幸いです。

\*免疫性神経疾患班会議では、肥厚性硬膜炎の全国調査は現時点では行わない方向です。

#### R4年度 第1回メール会議 議事録 2022年6月22日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

IgG4 関連疾患「内分泌神経領域分科会」

諸先生方 各位

令和4年度 第1回 IgG4 関連疾患班会議が令和4年7月17日（日）にハイブリッド開催されます。

当分科会は多臓器であることも考慮し、前回同様にメール会議での対応といたしました。

つきましては、ご担当いただいている各臓器疾患診断基準に関し検証や改訂などございましたらご報告いただけますでしょうか？

また、進捗状況について前回ご報告いただいた時点から変わった点がございましたら、合わせてご教示いただけますと幸いです。

御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

奈良県立医科大学

糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

いつもお世話になっております。

ご連絡ありがとうございます。

IgG4 関連下垂体炎については前回から特に追加すべき内容はございません。どうぞよろしくお願い申し上げます。

新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター

河内 泉 先生

ご連絡ありがとうございます。

特発性肥厚性硬膜炎についての診断基準は、日本神経学会、免疫性神経疾患班会議で確定しております。

IgG4 関連肥厚性硬膜炎については、きわめてまれであるため、症例蓄積（もしくは症例レジストリー）の後、validation が必要と考えており、今年度中に、IgG4RD 班会議の皆様からご協力いただきながら、行なう可能性を模索しております。赤水先生のご意見をいかがでしょうか。ご教授いただければ幸いです。

<<<河内泉先生

ご返信、有難うございます。

先生のお考え通りで良いと思います。

今年度中に、IgG4 関連肥厚性硬膜炎の診断基準を行なう方針でよろしくお願ひします。

内田先生にはそのように返答しておきます。

赤水 尚史

#### R4年度 第2回メール会議 議事録 2022年12月19日

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 竹島 健/赤水 尚史

IgG4 関連疾患「内分泌神経領域分科会」

諸先生方 各位

令和4年度 第2回 IgG4 関連疾患班会議が令和5年1月8日（日）にハイブリッド開催されます。

当分科会は多臓器であることも考慮し、前回同様にメール会議での対応といたしました。つきましては、ご担当いただいている各臓器疾患診断基準に関し検証や改訂などございましたらご報告いただけますでしょうか？  
また、進捗状況について前回ご報告いただいたところから変わった点がございましたら、合わせてご教示いただけますと幸いです。  
御多忙の折り恐縮ですが、よろしくお願い致します。

## 奈良県立医科大学

### 糖尿病・内分泌内科学講座 高橋 裕 先生

大変お世話になっております。

IgG4 関連下垂体炎について、島津先生、金沢大学の川野先生が中心になっておまとめ頂き、私も内容を確認させて頂いた IgG4 関連疾患ガイドライン「画像検査異常」の項目がございますので、添付いたします。

どうぞよろしくお願ひいたします。

#### 1-2 画像検査異常

##### 1-2-3 MRI で下垂体腫大を認める場合、本疾患も念頭に置く (c)

[解説]

IgG4 関連下垂体炎(Shimatsu ら,2009; Leporati ら,2011; AbdelRazek ら,2018; Takagi ら,2021)では、MRI 画像における下垂体腫大および/または下垂体茎肥厚が診断の契機となる。典型的な下垂体炎の画像所見(Caranci ら,2020)として、左右対称で鞍上部に突出した下垂体腫大、側方偏位がない下垂体茎の肥厚、T1 強調画像における下垂体後葉高信号域の消失(尿崩症合併例)、カドリニウムによる造影 MRI にて均一な造影効果が認められることが挙げられる。炎症収束後は下垂体は萎縮し、トルコ鞍内のくも膜腔が拡大することにより、いわゆるトルコ鞍空洞症候群を呈する。一部の例で、腫大した下垂体内に嚢胞形成(Yuen ら,2018)や不均一な造影効果、隣接硬膜の増強を呈する場合がある。他の原因による下垂体炎と鑑別できる画像所見は明らかでない。

MRI 画像で下垂体炎と鑑別を要する疾患には、下垂体腫大および下垂体茎肥厚をきたす数多くの疾患が挙げられる(Langios ら,2022)。病変がトルコ鞍内に限局する場合には下垂体腫瘍(機能性および非機能性下垂体腺腫)、下垂体への転移性腫瘍、ラトケ嚢胞、下垂体卒中、生理的下垂体過形成などとの鑑別が問題となる。下垂体腺腫で見られるトルコ鞍の変形は下垂体炎では認められない。ラトケ嚢胞、下垂体卒中では造影効果が認められないため、これらの病態との鑑別には造影 MRI が有用である。鞍上部腫瘍としては頭蓋咽頭腫、胚細胞腫瘍、髄膜腫、転移性腫瘍、リンパ腫などが鑑別となる。下垂体茎の周囲に進展する腫瘍が認められる場合にはこれらの腫瘍性病変の可能性が疑われるが、鞍上部の腫瘍により二次的にリンパ球性または肉芽腫性下垂体炎が生じうることに留意しておきたい。画像所見が類似する疾患として特に視床下部に好発するランゲルハンス細胞組織球症、サルコイドーシスが挙げられる。また稀に肉芽腫性多発血管炎、結核もこの領域に肉芽腫性下垂体炎を生じうる。これらの炎症性病変との鑑別は画像のみからは困難であることも多く、それぞれの疾患に特徴的な他の臨床所見や検査所見を利用して鑑別を行う必要がある。頭蓋咽頭腫、ラトケ嚢胞、多発血管炎性肉芽腫症などでは病理所見で IgG4 陽性形質細胞を多数認める場合があり(Nishioka ら,2010)、特に下垂体単独病変の場合には慎重な鑑別診断が必要である。

[背景情報]

間脳下垂体における炎症性疾患は稀であり、病変の首座によって下垂体前葉炎(主に下垂体機能低下、視野障害を呈する)、漏斗下垂体後葉炎(中枢性尿崩症を呈する)または汎下垂体炎(下垂体機能低下と尿崩症を呈する)に分類される(Caturegli ら,2005)。病理学的所見によって、リンパ球性下垂体炎が主体の原発性下垂体炎、下垂体局所病変および全身性疾患に併発する続発性下垂体炎に分けられている。

下垂体疾患における IgG4 関連下垂体炎の発症頻度はまだ十分に明らかではない。Bndo ら(2013)は、下垂体機能低下症や尿崩症を呈した 140 例のうち、IgG4 関連下垂体炎を 7 例(4%)に認め、下垂体炎の 30%を占めていた。また原発性下垂体炎と病理診断された 33 例中 13 例(39%)が IgG4 関連下垂体炎と再診断された(Wambier ら,2022)。

IgG4 関連下垂体炎 115 例の報告をまとめた総説(Amirbaigloo ら,2021)では、男性 72 例(中央値 62 歳)、女性 43 例(38 歳)と性差が見られ、視野障害 31 例、下垂体前葉機能低下 86 例、中枢性尿崩症

70例であり、下垂体前葉障害と尿崩症が合併する汎下垂体炎例が多い。下垂体の単独障害40例(36%)、他臓器のIgG4関連疾患合併75例(64%)であった。合併しやすい他臓器病変として間質性肺炎(28%)、後腹膜線維症(26%)、ミクリッツ病(25%)、自己免疫性膵炎(24%)などがある。自己免疫性膵炎でフォロー中27例のコホートの前向き調査では、4%にIgG4関連下垂体炎、19%にトルコ鞍空洞を認め、IgG4関連下垂体炎の潜在性の合併が比較的多い可能性が示唆されている。特にステロイドで治療中には前葉機能低下症がマスクされうるため、注意が必要である(Kanieら,2019)。

新潟大学大学院医歯学総合研究科 総合医学教育センター

河内 泉 先生

いつも大変、御世話になっております。

第4回重症度分類・疾患活動性指標・寛解基準の検討と策定に向けたワーキンググループでの討議を超えて、検証、改訂はございません。

どうぞよろしくお願い申し上げます。