

300 IgG4 関連疾患

○ 概要

1. 概要

本邦より発信された新しい概念として注目されている。免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器に及び全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。自己免疫性膵炎や涙腺唾液腺炎(ミクリッツ病)などが典型的疾患である。特に、自己免疫性膵炎は膵癌や胆管癌と誤診され、外科的手術を受ける場合がある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。自己免疫機序の関与が考えられており、ステロイド治療が第一選択となるが、減量、中断によって多くの例で再発が見られる難治性の疾患である。

2. 原因

原因は不明であるが、各種自己抗体の存在、血中 IgG4 高値、IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドが有効などより、自己免疫性疾患と考えられている。

3. 症状

障害される臓器によって、症状は異なるが、頻度の多いものとして下記のものがある。

- a)閉塞性黄疸
- b)上腹部不快感
- c)食欲不振
- d)涙腺腫脹
- e)唾液腺腫脹
- f)水腎症
- g)喘息様症状(咳そう、喘鳴など)
- h)糖尿病に伴う口乾など

4. 治療法

ステロイド投与が第一選択薬であり、比較的高用量で導入し、その後維持療法を行う。維持療法は1～3年とし、寛解が維持されている場合は中止してもよい。しばしば再発を認めるが、再発時の治療法は確立されていない。

5. 予後

多くの例でステロイド治療が奏功する。ただ減量、中断によって多くの例(約半数)で再発が見られる。完全治癒は期待しがたい。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 8,000 人
2. 発病の機構
不明(自己免疫機序が考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(ステロイドが第一選択薬。中止についての統一見解は得られていない。再発時の治療は未確立)
4. 長期の療養
必要(中止によって多くは再発する。)
5. 診断基準
あり(研究班作成の診断基準あり)
6. 重症度分類
下記の重症度分類で重症例を対象とする。
軽症: 治療介入不要例
中等症以上: 要治療例
重症: ステロイド治療依存性あるいは抵抗例で、治療しても臓器障害が残る。

○ 情報提供元

厚生労働省難治性疾患等克服研究事業「IgG4 関連疾患」に関する調査研究班
研究代表者 京都大学消化器内科 教授 千葉勉

<診断基準>

IgG4 関連疾患の診断は基本的には、包括診断基準によるものとするが、以下の 2~5 のそれぞれの臓器別診断基準により診断されたものも含めることとする。

1) IgG4 関連疾患包括診断基準

以下の Definite、Probable を対象とする。

1. 臨床的に単一又は複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高IgG4血症 (135mg/dL以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の3項目中2つを認める。
 - a. 組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - b. 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. 特徴的な線維化とくに花筵状線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める。

<診断のカテゴリー>

Definite: 1かつ2かつ3を満たす

Probable: 1かつ3を満たす

Possible: 1かつ2を満たす

ただし、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍(癌、悪性リンパ腫など)や類似疾患(シェーグレン症候群、原発性/二次性硬化性胆管炎、キャッスルマン病、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)と鑑別することが重要である。

また、比較的生検困難な臓器病変(膵、胆道系、中枢神経、後腹膜、血管病変など)で、十分な組織が採取できず、本基準を用いて臨床的に診断困難であっても各臓器病変の診断基準を満たす場合には診断する。

2) 自己免疫性膵炎

以下の Definite、Probable、Possible を対象とする。

A. 診断項目

1. 膵腫大:

- a. びまん性腫大(diffuse)
- b. 限局性腫大(segmental/focal)

2. 主膵管の不整狭細像:ERP

3. 血清学的所見

高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)

4. 病理所見:以下のア～エの所見のうち、

- a. 3つ以上を認める。
- b. 2つを認める。
 - (ア)高度のリンパ球、形質細胞の浸潤と、線維化
 - (イ)強拡1視野当たり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - (ウ)花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - (エ)閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

5. 膵外病変:硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症

a. 臨床的病変

臨床所見及び画像所見において、膵外胆管の硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎(ミクリッツ(Mikulicz)病)あるいは後腹膜線維症と診断できる。

b. 病理学的病変

硬化性胆管炎、硬化性涙腺炎・唾液腺炎、後腹膜線維症の特徴的な病理所見を認める。

オプション:ステロイド治療の効果

専門施設においては、膵癌や胆管癌を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むこともできる。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)細胞診まで行っておくことが望ましいが、病理学的な悪性腫瘍の除外診断なく、ステロイド投与による安易な治療的診断は避けるべきである。

<診断のカテゴリー>

Definite1(びまん型):1a かつ(3、4b、5a、5bのうち1つ以上)を満たす

Definite2(限局型):1b かつ2かつ(3、4b、5a、5bのうち2つ以上)を満たす

1b かつ2かつ(3、4b、5a、5bのうち1つ)+オプションを満たす

Definite3(病理組織学的確診):4a を満たす

Probable:Possible の基準かつオプションを満たす

Possible※1:自己免疫性膵炎を示唆する限局性膵腫大を呈する例でERP 像が得られなかった場合、(EUS-FNA で膵癌を除外)かつ(3、4b、5a、5bの1つ以上)を満たす

※1我が国では極めてまれな2型の可能性もある。

3) IgG4 関連硬化性胆管炎

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. 胆道画像検査にて肝内・肝外胆管にびまん性、あるいは限局性の特徴的な狭窄像と壁肥厚を伴う硬化性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
3. 自己免疫性膵炎、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎、IgG4 関連後腹膜線維症のいずれかの合併を認める。
4. 胆管壁に以下の病理組織学的所見を認める。
 - a. 高度なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 - b. 強拡大視野あたり 10 個を超える IgG4 陽性形質細胞浸潤
 - c. 花筵状線維化(storiform fibrosis)
 - d. 閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)

オプション:ステロイド治療の効果

胆管生検や超音波内視鏡下穿刺吸引法(Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration、EUS-FNA)を含む精密検査のできる専門施設においては、胆管癌や膵癌などの悪性腫瘍を除外後に、ステロイドによる治療効果を診断項目に含むことができる。

<診断のカテゴリー>

Definite1: 1かつ3を満たす

Definite2: 1かつ2かつ4a かつ4b を満たす

Definite3: 4a かつ4b かつ4c を満たす

Definite4: 4a かつ4b かつ4d を満たす

Probable: 1かつ2かつオプションを満たす

Possible: 1かつ2を満たす

ただし、胆管癌や膵癌などの悪性疾患、原発性硬化性胆管炎や原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外することが必要である。診断基準を満たさないが、臨床的に IgG4 関連硬化性胆管炎が否定できない場合、安易にステロイド治療を行わずに専門施設に紹介することが重要である。

4) IgG4 関連涙腺・眼窩及び唾液腺病変

Definite を対象とする。

A. 診断項目

1. 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性(3か月以上)、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
3. 涙腺・唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野で IgG4/IgG が 50%以上)を認める。

B. 鑑別診断

シェーグレン症候群、サルコイドーシス、キャッスルマン病、多発血管炎性肉芽腫症、悪性リンパ腫、癌などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite1 : A1かつA2かつBを満たす

Definite2 : A1かつA3かつBを満たす

5) IgG4 関連腎臓病

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の2つの所見を認める。
 - a. 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。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5.
 - a. 腎臓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る。ただし、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。
 - b. 1ペア以上の涙腺、耳下腺もしくは顎下腺の腫脹、1型自己免疫性膵炎に特徴的な画像所見、もしくは後腹膜線維症の画像所見のいずれかを認める。

B. 鑑別疾患

1. 臨床的な鑑別疾患: 多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、形質細胞腫など
2. 画像診断上の鑑別疾患: 悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎、多発血管炎性肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移など

<診断のカテゴリー>(ただしB. 鑑別疾患を鑑別する。)

Definite1: 1かつ3かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite2: 2かつ3かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite3: 2かつ3かつ5aを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite4: 1かつ3かつ4aかつ5a または5bを満たし、Bの疾患を除外できる

Definite5: 2かつ3かつ4aかつ5bを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable1: 1かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable2: 2かつ4aかつ4bを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable3: 2かつ5aを満たし、Bの疾患を除外できる

Probable4: 2かつ3かつ5bを満たし、Bの疾患を除外できる

Possible1: 1かつ3を満たし、Bの疾患を除外できる

Possible2: 2かつ3を満たし、Bの疾患を除外できる

Possible3: 1かつ4aを満たし、Bの疾患を除外できる

Possible4: 2かつ4aを満たし、Bの疾患を除外できる

Possible5: 2かつ5bを満たし、Bの疾患を除外できる

6) IgG4 関連大動脈周囲炎/動脈周囲炎、後腹膜線維症

Definite、Probable を対象とする。

A. 診断項目

1. CT による画像診断において、以下のような所見を認める。
 - a. 動脈壁（外膜側）の肥厚性病変（多くは全周性）*1,2,3,4、もしくは周囲軟部濃度腫瘍
 - b. 腎盂から尿管壁にかけての肥厚性病変*5
 - c. 骨盤内後腹膜の板状軟部影（主に両側性）
2. 血液学的に高 IgG4 血症（135mg/dL 以上）を認める。
3. 病理組織学的に、以下のア～エの組織所見のうち、
 - a.ア、イ、ウもしくはア、イ、エを認める。
 - b.ア、イのみを認める。

（ア）著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化*6,7,8

（イ）IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤

生検検体: IgG4 陽性形質細胞数 > 10 個/hpf かつ IgG4/IgG 比 > 40%

切除検体: 陽性細胞数 > 30 個/hpf、IgG4/IgG 比 > 40% かつ陽性細胞のびまん性分布

（ウ）花筵状線維化（storiform fibrosis）

（エ）閉塞性静脈炎（obliterative phlebitis）
4. 他臓器（涙腺・眼病変、唾液腺、膵臓、胆管、腎臓、もしくは肺）に包括診断基準、あるいは、各臓器の特異的診断基準の確診に合致する所見を認める。

<診断のカテゴリー>

Definite(確診): 1(a/b/c)+3a あるいは 1(a/b/c)+2+4 を満たすもの*9

Probable(準確診): 3a あるいは 1(a/b/c)+3b あるいは 1(a/b/c)+4 を満たすもの*9

Possible(疑診): 3b あるいは 1(a/b/c)+2 を満たすもの*9

*1 大血管では内腔の狭小化を伴わないが、中型動脈（冠動脈など）では狭窄小化を伴うことがある。

*2 血管腔拡張（動脈瘤）を伴う場合と伴わない場合がある。

*3 動脈硬化や血管壁の解離、感染性病変（細菌性、結核、梅毒など）、血管炎、悪性リンパ腫、固形癌、Erdheim-Chester 病など他の病態による血管壁の変化で説明できる場合を除外する。

*4 大動脈～総腸骨動脈～内腸骨動脈および中型動脈（冠動脈、上腸間膜動脈や脾動脈などの大動脈からの一次/二次分枝）に好発する。

*5 腎盂および上部尿管に好発する。

*6 動脈では外膜主体の炎症である。ただし、胸部大動脈では中膜炎が高度の場合がある

*7 組織像は、典型例では線維化は花むしろ状で閉塞性静脈炎を伴う。閉塞性静脈炎の同定は Elastic van Gieson 染色標本での確認が推奨される。

*8 壊死、肉芽腫、好中球浸潤は通常見られない所見であり、見られる際は上記の組織所見の基準を満たしたとしても慎重な判断を要す。

*9 「/」は「または」の意

令和9年4月適用開始予定

<重症度分類>

重症度は基本的に治療開始後に判定し、以下の(1)又は(2)を満たす者を対象とする。

(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臓器障害が再燃し、離脱できない場合

(2)ステロイド抵抗性

十分量のステロイド治療<初回投与量(0.5~0.6mg/kg)>を6か月間行っても寛解導入できず、臓器障害が残る場合

臓器障害

当該疾患に罹患している各臓器固有の機能障害が残るもの

腎臓:CKD 重症度分類ヒートマップが赤の部分の場合

胆道:閉塞性黄疸が解除できずステント挿入などが必要

または重度の肝硬変 Child Pugh B 以上

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

呼吸器:PaO₂が60Torr以下の低酸素血症が持続する。

後腹膜・血管:尿路の閉塞が持続する、血管破裂

あるいはその予防のためのステンティング

下垂体:ホルモンの補償療法が必要

CKD 重症度分類ヒートマップ

		蛋白尿区分		A1	A2	A3
		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr 比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	G1	正常又は高値	≥90	緑	黄	オレンジ
	G2	正常又は軽度 低下	60～89	緑	黄	オレンジ
	G3a	軽度～中等度 低下	45～59	黄	オレンジ	赤
	G3b	中等度～高度 低下	30～44	オレンジ	赤	赤
	G4	高度低下	15～29	赤	赤	赤
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15	赤	赤	赤

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。