IgG4関連疾患診療ガイダンス

編集

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 関連疾患研究班
（オールジャパン体制による 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）日本リウマチ学会

編集協力

日本 IgG4 関連疾患学会、日本シェーグレン症候群学会、日本眼腫瘍学会、
日本口腔科学会、日本口腔外科学会、日本口腔・咽頭科学会、日本口腔内科学会、
日本循環器学会、日本腎臓学会、日本神経学会、日本消化器病学会、
日本膵臓学会、日本胆道学会、日本内科学会、日本内分泌学会、日本病理学会

IgG4 関連疾患診療ガイダンス委員会

吉藤　元、野村英樹、川野充弘

発行　株式会社前田書店

IgG4 関連疾患診療ガイダンス

編集

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 関連疾患研究班
（オールジャパン体制による 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）
日本リウマチ学会

編集協力

日本 IgG4 関連疾患学会、日本シェーグレン症候群学会、日本眼腫瘍学会、日本口腔科学会、
日本口腔外科学会、日本口腔・咽頭科学会、日本口腔内科学会、日本循環器学会、日本腎臓学会、
日本神経学会、日本消化器病学会、日本膵臓学会、日本胆道学会、日本内科学会、日本内分泌学会、
日本病理学会

IgG4 関連疾患診療ガイダンス委員会

吉藤　元、野村英樹、川野充弘

発行　株式会社前田書店

巻頭言

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 関連疾患研究班（オールジャパン体制による 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）研究代表者

川野 充弘

IgG4 関連疾患は、今世紀に入り日本で最初に提唱された新しい疾患概念であり、その診療体系の確立は国際的にも注目されてきました。本疾患の特異性は、疾患概念そのものが多臓器性・多領域性であるという点にあり、それゆえに診療の実際においても分野横断的な協調が求められます。

本ガイダンスは、日常診療において「IgG4 関連疾患かもしれない」と感じた医師が、次にどのような情報を収集し、どのような専門医に相談すべきかの道標となることを目指して作成されました。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 関連疾患研究班（オールジャパン体制による 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）および，各協力学会と作成してきました。

本学会は今後も、多職種・多専門の連携を通じて、本疾患のより良い診療の実現に貢献していく所存です。

一般社団法人日本リウマチ学会理事長　田中 良哉

本邦で IgG4 関連疾患という概念が提唱されてから 20 余年が経過し、同疾患は今やリウマチ・膠原病領域にとどまらず、消化器、腎臓、眼科、耳鼻科、歯科口腔外科など、広範な専門領域にまたがる重要な全身性疾患です。だからこそ、本学会の会員の先生方の診療における積極的、かつ、適切なご参加を心から期待する次第です。

しかし、本疾患の診療においては、未だ十分な臨床エビデンスが整備されているとは言えず、現場の医師はしばしば診断や治療に関して悩む場面に直面します。こうした背景のもと、多領域の専門家が協力し、本学会のパブリックコメントを踏まえた上で、本ガイダンスが策定されたことを嬉しく思います。

本書が、IgG4 関連疾患に関わるすべての医療者にとって、実践的で信頼できる指針となることを期待しています。

著者一覧

代表者：

金沢医科大学　血液免疫内科学　川野　充弘

編集委員：

京都大学大学院医学研究科　内科学講座臨床免疫学　吉藤　元
金沢大学附属病院　総合診療部　野村　英樹
金沢大学附属病院　腎臓・リウマチ膠原病内科　水島伊知郎
虎の門病院　腎センター　澤　直樹
金沢大学附属病院　眼科　高比良雅之
筑波大学　医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学　坪井　洋人
名古屋市立大学医学部附属みどり市民病院　消化器内科　内藤　格
倉敷中央病院　病理診断科　能登原憲司

デルファイラウンド担当者：

隈病院　内科　赤水　尚史
同愛記念病院　健診センター　石坂　信和
金沢大学附属病院　放射線科　井上　大
市立長浜病院　リウマチ膠原病内科　梅原　久範
関西医科大学香里病院　内科　岡崎　和一
松本歯科大学　内科　川　茂幸
東京医科大学　臨床医学系眼科学分野　後藤　浩
岡山大学学術研究院保健学域　分子血液病理学　佐藤　康晴
札幌医科大学医学部内科学講座免疫・リウマチ内科学分野　髙橋　裕樹
富山大学　保健管理センター　松井　祥子
たけだ膠原病リウマチクリニック　膠原病・リウマチ科　三森　経世

原稿執筆：

高知大学医学部　消化器内科学　内田　一茂
虎の門病院分院　腎センター内科　乳原　善文
金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学　笠島　里美
東北大学大学院医学系研究科　消化器病態学　菊田　和宏
横浜市立大学附属病院　内視鏡センター　窪田　賢輔
金沢大学附属病院　放射線科　小森　隆弘
倉敷中央病院　放射線診断科　小山　貴
名古屋大学医学部附属病院　病理部　佐藤　啓
社会医療法人誠光会　淡海医療センター　先進医療センター　島津　章
奈良県立医科大学　糖尿病内分泌内科学　髙橋　裕

産業医科大学医学部　分子標的治療内科学特別講座	田中　良哉
産業医科大学医学部　第 1 内科学講座	中山田真吾
信州大学医学部　画像医学教室	藤永　康成
東北大学大学院医学系研究科　消化器病態学	正宗　　淳
九州大学大学院歯学研究院　口腔顎顔面病態学講座　口腔顎顔面外科学分野	森山　雅文
金沢医科大学　医学教育学	山田　和徳
東京大学　医科学研究所	山本　元久

外部監査委員：

長岡赤十字病院　内科	佐伯　敬子
京都大学大学院医学研究科　消化器内科学	千葉　　勉
九州大学大学院歯学研究院　口腔顎顔面病態学講座　顎顔面腫瘍制御学分野	中村　誠司

註：推奨事項に関するデルファイラウンドは、上記の 11 名に川野充弘、野村英樹を加えて 13 名で行った。

IgG4 関連疾患診療ガイダンス

目次

はじめに 1

A. IgG4 関連疾患とは 4
1 IgG4 関連疾患の概要 4
2 IgG4 関連疾患の病因・病態 4

B. ガイダンス本文 9
1. どのような症候ないし所見で IgG4j 関連疾患を疑うか？ 9
1-1 臨床症状 9
1-2 画像検査異常 13
1-3 臨床検査異常 26
2. IgG4 関連疾患を疑った患者において、追加で収集すべき情報は何か？ 28
2-1 病歴 28
2-2 身体診察 30
2-3 スクリーニング画像検査 31
2-4 スクリーニング臨床検査 35
2-5 特殊画像検査（専門医が実施することが望ましい） 40
2-6 特殊臨床検査 44
3. 病理学的診断 50
3-1 生検の実施 50
3-2 病理所見 52
3-3 免疫染色所見 54

C. IgG4 関連疾患の治療 55

表1　略語一覧

略語	完全な語
ACPA	anti-citrullinated protein/peptide antibody
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody
CD	cluster differentiation
CRP	C-reactive protein
CT	computed tomography
CTL	cytotoxic lymphocyte
DNA	deoxyribonucleic acid
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EULAR	European League Against Rheumatism
EUS-FNB	endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy
HIV	human immunodeficiency virus
Ig	immunoglobulin
IgG4	immunoglobulin G4
IgH	immunoglobulin heavy chain
IgL	immunoglobulin light chain
IL	interleukin
IL-1RA	interleukin-1 receptor antagonist
IRAK	interleukin-1 receptor-associated kinase
ITIM	immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif
LAG3	lymphocyte activation gene 3
MALT	mucosa-associated lymphoid tissue
MDCT	multi-detector row computed tomography
MPO	myeloperoxidase
MRI	magnetic resonance imaging
NF-kB	nuclear factor-kappa B
NOD	nucleotide-binding and oligomerization domain
PR3	proteinase 3
RNA	ribonucleic acid
ROC	receiver operating characteristic
SLAMF7	signaling lymphocytic activation molecule family member 7
TAFRO syndrome	thrombocytopenia, anasarca, fever, reticular fibrosis/renal failure, and organomegaly syndrome
Tfh cells	T follicular helper cells
TGF-β	transforming growth factor beta
Th cells	T helper cells
TIGIT	T-cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domains
TLR	Toll-like receptor

はじめに

IgG4 関連疾患は、2001 年以降に日本で提唱された新しい疾患概念である。本疾患は多様な臓器に生じ得る全身性疾患であり、全ての臓器に用いることができる包括診断基準が 2011 年に本邦で策定され、2020 年に改定されている（**表 2**）[1)]。

表 2　2020 年改定 IgG4 関連疾患包括診断基準

項目 1：	臨床的および画像的診断
	臨床的に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、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
	(* リンパ節のみの単独病変の場合は除く)
項目 2：	血清学的診断
	血清学的に高 IgG4 血症（135 mg/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・形質細胞の浸潤と線維化を認める。
	② IgG4 属性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上かつ IgG4 属性形質細胞が 10/hpf をこえる。
	③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。
判定基準	
	1 + 2 + 3 を満たすもの　→　確診群（definite）
	1 + 3 を満たすもの　→　準確診群（probable）
	1 + 2 のみを満たすもの　→　疑診群（possible）

文献 1 を参考に作成。

そこで、次に期待されるのは、実際の診療場面における具体的なクリニカル・クエスチョンに応える診療ガイドラインの策定であるが、本疾患に関する臨床疫学的エビデンスの蓄積は未だ乏しく、科学的根拠に基づく診療ガイドラインの策定は現段階では困難である。また、本疾患は悪性腫瘍ならびに類似疾患との鑑別が問題となる場合が多く、その診断は（少なくとも現時点では）専門医に委ねるべきである。そのため、IgG4 関連疾患を専門としていない医師の方々が日常診療の中でこの疾患を疑い、診断ならびに治療方針決定のために専門家への紹介が必要か否かを検討される際に活用していただくために、本ガイダンスを作成した。

策定にあたっては、13 名で構成された専門家パネルにおいて、Delphi 変法を用いたコンセンサス形成を行った。本ガイダンスは、以下の 3 段階の構成となっている。

第 1 段階では、IgG4 関連疾患を専門としていない医師の診療の中で、「この患者は IgG4 関連疾患ではないか」と疑うきっかけとなる症候や所見について記載した。ここでは、疑いの強さによって、**表 3** に示す 3 段階に分類している。

表 3　IgG4 関連疾患の疑いの強さ

A　強く疑う：本疾患を第一の鑑別疾患として挙げる必要がある場合
B　鑑別に挙げる：本疾患を複数の鑑別疾患の一つとして挙げる必要がある場合
C　念頭におく：本疾患を鑑別疾患の下位に挙げる必要がある場合

なお、「A 強く疑う」に相当する場合は、本疾患の診断確定のために侵襲的検査（生検）の実施を検討することになるため、この段階で専門家への紹介を考慮しても良い。B の所見を 2 つ以上認める場合は、IgG4 関連疾患を強く疑い、A に準じて侵襲的検査を検討する。C の所見を 2 つ以上認める場合は、IgG4 関連疾患を他の鑑別疾患と同等に扱う。

第 2 段階では、第 1 段階に挙がった症候や所見を認めたために IgG4 関連疾患を疑った患者に対し、どのような追加の診察や検査を行い、どのような所見が得られた場合に、IgG4 関連疾患の疑いをどの程度強めるかを記載している。ここで、得られた情報が本疾患の疑いを強めるもしくは弱める程度を、**表 4** に示す 6 段階で表現している。

表 4　IgG4 関連疾患の疑いをどの程度強めるか

a　可能性が大きく上昇する：その所見が得られた場合に、第 1 段階の C を A に変更すべき場合
b　可能性が上昇する：その所見が 1 つ得られた場合に、第 1 段階の B を A に、あるいは第 1 段階の C を B に変更すべき場合
c　可能性がやや上昇する：その所見と同等の所見（すなわち c に該当する所見）が複数得られた場合に、第 1 段階の B を A に、あるいは第 1 段階の C を B に変更すべき場合
d　可能性がやや低下する：その所見と同等の所見（すなわち d に該当する所見）が複数得られた場合に、第 1 段階の A を B に、あるいは第 1 段階の B を C に変更すべき場合
e　可能性が低下する：その所見が 1 つ得られた場合に、第 1 段階の A を B に、あるいは第 1 段階の B を C に変更すべき場合
f　可能性が大きく低下する：その所見が得られた場合に、第 1 段階の A を C に変更すべき場合

第 3 段階では、第 1 ～第 2 段階で「A 強く疑う」に相当すると判断された症例について、既に採取されている組織材料を用いて、あるいは新たに生検を行って、病理学的検査を実施することになる。その際にどの臓器の組織を採取するかについて述べ、さらにどのような所見にどの程度病理学的診断を確定に近づける意義があるかを、第 2 段階と同様に表 5 に 6 段階で表現している。合計が 6 ポイント以上の場合、病理学的診断を IgG4 関連疾患とする。

表 5　IgG4 関連疾患の確定度をどの程度強めるか

a　可能性が大きく上昇する	3　ポイント
b　可能性が上昇する	2　ポイント
c　可能性がやや上昇する	1　ポイント
d　可能性がやや低下する	-1　ポイント
e　可能性が低下する	-2　ポイント
f　可能性が大きく低下する	-3　ポイント

＜参考文献＞:

1. Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. Mod Rheumatol 2021;31:529-533.

A. IgG4 関連疾患とは

1. IgG4 関連疾患の概要

IgG4 関連疾患は、単一ないし複数の臓器に特徴的なびまん性ないし限局性の腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変、機能障害などを呈する疾患である。中高年に好発し、やや男性に多い。病変の特徴から、悪性腫瘍との鑑別が問題となるケースが多い。全身のあらゆる臓器に病変を起こしうるが、涙腺、唾液腺、膵臓、腎臓、大動脈周囲／後腹膜病変の頻度が高い。

当初は、それぞれの臓器における別個の疾患と考えられていたが、多くの症例で血清 IgG4 が高値という特徴的な共通点が明らかとなった。またいずれの臓器病変も組織病理所見は類似しており、多数のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を認める上に、多くの症例で花筵状線維化と呼ばれる特徴的な線維化を呈することから、病理所見が本疾患を疑う端緒となる場合も少なくない。形質細胞の多くは IgG4 を産生しており、IgG4 ／ IgG 比 40% 以上が特徴とされる。

疫学的調査に関しては、本邦における推定有病者数約 8,000 人という報告や、石川県の現状からの人口 10 万人対推定有病率 0.28 ～ 1.08 人／ 10 万人、推定罹患数 6,700 ～ 26,000 人／ 20 年との報告がある。現時点では、海外からの疫学的調査の報告はない。

本疾患は臨床症状に乏しいこと、同時性、異時性に様々な臓器をおかすこと、悪性腫瘍を合併しやすいとの報告があることから、最初の診断時には、病変の見落としがないようにスクリーニングのための画像診断を行う必要がある。さらに本疾患は再燃率が高いことも考慮し、寛解後にも定期的な全身の画像検査による評価が必要である。

IgG4 関連疾患の鑑別疾患として、各臓器の悪性腫瘍（癌、悪性リンパ腫等）、各臓器の感染症、Sjögren 症候群、全身性エリテマトーデス、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、サルコイドーシス、多中心性キャッスルマン病、TAFRO 症候群、原発性硬化性胆管炎、二次性後腹膜線維症、髄外形質細胞腫、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、Rosai-Dorfman 病、Erdheim-Chester 病、クリオグロブリン血症、炎症性腸疾患などが挙げられる。

治療法に関しては、糖質コルチコイド（ステロイド）が著効するが、高齢者に好発する疾患であること、2 型糖尿病の合併率が高いことから、ステロイドに変わる治療薬の開発が待たれている。しかしながら、疾患概念が提唱されてからまだ 18 年と歴史の浅い疾患であり、今のところ、免疫抑制薬や生物学的製剤を含めて、ランダム化比較試験はほとんどなく、コホート研究やケースコントロール研究しか治療法の比較ができないのが現状である。また、再燃率が高いことから、ステロイドや免疫抑制薬の維持療法についても、今後の検討が課題となっている。

なお、IgG4 関連疾患が自己免疫疾患かどうかについては、明確な結論は出ていない。一般に全身性エリテマトーデスや Sjögren 症候群のような全身性自己免疫性疾患では一定の頻度で家族内発症を認めるが、本疾患では自己免疫性膵炎の家族発症例の症例報告があるのみで、兄弟や親子間の発症は極めてまれである。なお、本疾患では気管支喘息などのアレルギー疾患やアレルギー症状を伴う頻度が高いことが知られている。

2. IgG4 関連疾患の病因・病態

IgG4 関連疾患の病因と病態については不明な点が多く残されおり、特に病因に関しては全く判っていないのが現状である。一方、病態については少しずつ理解が深まっており、ヘルパー T（Th）細

胞やB細胞などの獲得免疫系と単球／マクロファージやマスト細胞などの自然免疫系が連携し、本疾患の病態を形成することが明らかとなりつつある。また、前述のとおり、本疾患が自己免疫疾患かどうかの結論は出ていないが、いくつかの疾患特異的な自己抗体の存在が示されている。以下に注目すべき報告を概説する。

獲得免疫の関与に関しては、本疾患の病態形成にIgG4を産生するB細胞とその分化・増殖に関わるT細胞が中心的役割を担っていることが示されている。2014年にPillaiらは、本疾患の患者の末梢血にSLAMF7を高発現する形質芽細胞や活性化B細胞が増加していること[1]、さらに2016年には、これらのB細胞がCD4+T細胞に抗原を提示してCD4+T細胞を活性化させている可能性を報告している[2]。また、これらのB細胞の分化・増殖に関わるT細胞サブセットの存在も報告しており、末梢血や罹患臓器に浸潤するT細胞の中で、特定の抗原認識により増殖したオリゴクローナルなCD4+細胞傷害性T細胞（CD4+CTL）[2, 3]やCD8+CTL[4, 5]の存在が明らかにされている。さらに、これらのサブセットは、本疾患の病態形成における細胞傷害や線維化に関わる可能性も示している[6]。一方、2021年にAkiyamaら、2022年にMurayamaらは、B細胞からのIgG4産生に関わる濾胞性ヘルパーT（Tfh）細胞の存在を示しており、それぞれTIGIT陽性Tfh細胞[7]と細胞傷害性Tfh細胞[8]といった特異なサブセットの存在を報告している。この他にも、アレルギーに関わるTh2細胞や制御性T細胞などのサブセットも病態形成に関与している可能性が示唆されている[9]。

最近になって単一細胞RNAシークエンス解析が普及し、罹患臓器に浸潤する細胞集団を網羅的に単一細胞レベルで解析できるようになったことで、これまでにない新たなサブセットの存在も明らかになっている。まず、2022年にNakamuraらは、IL-10を高産生するLAG3+Tfh細胞が濾胞外でIgG4産生のクラススイッチに関与している可能性を報告している[10]。さらに、本疾患の罹患臓器では多数の胚中心が形成されることが特徴であるが、その胚中心内のTfh細胞の中に、細胞傷害関連因子の一つであるgranzyme Kを高発現する活性化した細胞群が存在しており、先に述べたCD4+CTLと共通する遺伝子を多数発現していることを明らかにしている[11]。

このような獲得免疫系に加えて、自然免疫系も本疾患の発症・病態形成に関与すること が報告されている。2012年にWatanabeら[12]は、本疾患の1つである自己免疫性膵炎患者の末梢血の単球や好塩基球では、自然免疫応答の重要な病原体センサーであるToll様受容体（TLR）およびNOD様受容体に対する感受性が亢進しており、これらの受容体が刺激されてB細胞活性化因子が産生され、T細胞に依存することなくB細胞のIgG4産生を誘導することを報告している。さらに、自己免疫性膵炎モデルマウスの膵臓から抽出した形質細胞様樹状細胞をTLRアゴニストで刺激すると、大量のIL-33が産生され、過剰な自然免疫反応が引き起こされることを示している[13]。

TLRは、微生物由来成分のみでなく、内在性（自己由来）分子も認識することで自己免疫疾患の発症に関与することが明らかになっている[14]。その中でも核酸シグナルセンサーであるTLR7とTLR8は、ウイルスや死細胞に由来する一本鎖RNAを認識するエンドソーム受容体であり、その過剰な応答が関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患の発症に深く関与している可能性が指摘されている[15]。本疾患においても、膵臓や唾液腺の病変局所ではTLR7の発現が亢進しており、主な発現細胞がM2マクロファージであることが報告されている[16, 17]。2020年にNakamuraらは、ヒトTLR7をトランスジェニックしてマウスTLR7を欠失させたマウス（huTLR7 Tg/mTlr7ノックアウトマウス）では、本疾患の好発部位である顎下腺、膵臓、腎臓でリンパ球浸潤と線維化の亢進を認め、血清中のIgG1（ヒトのIgG4に相当）が有意に高く、本疾患と表現型が非常に類似していることを明らかにした[18]。さらに、2022年には、huTLR7トランスジェニック/mTlr7ノックアウト

マウスを TLR7 アゴニストで刺激すると、M2 マクロファージは TLR7/IRAK4/NF κ B シグナルを介して炎症や線維化を促進するサイトカイン（IL-33、IL-1 β、TGF- β）を産生することを報告し、病変局所のリンパ球浸潤と線維化を促して本疾患の発症に関与する可能性を示唆している[19]。

本疾患患者における各種自己抗体の存在は、本疾患の発症機序を考える上で極めて重要である。まず、2015 年に Du らにより、ミトコンドリアタンパクである prohibitin が自己抗原である可能性が示された[20]。2018 年には Shiokawa らが、自己免疫性膵炎患患者の約半数で上皮基底膜の構成成分である laminin 511-E8 に対する抗体が認められることを報告し、laminin 511 が自己抗原となる可能性を示している[21]。また、同じ 2018 年には Hubers らにより、IgG4 関連硬化性胆管炎および自己免疫性膵炎患患者では抗 annexin A11 抗体が高頻度に認められることも報告されている[22]。しかしながら、いずれの抗体も本疾患患者の一部にしか存在しなかったとの報告もあり、人種的要因も自己抗体の産生に影響を与えるかもしれないと考察されている[23]。

2019 年に Perugino らは、末梢血形質芽細胞が発現する IgH および IgL 鎖遺伝子の単一細胞 RNA シークエンス解析を行い、本疾患患者において最もクローナルな増殖をした活性化形質芽細胞によって産生される抗体を作成したところ、そのリコンビナント抗体は、galectin 3 と結合することを明らかにした。さらに、抗 galectin 3 抗体は本疾患患者の 28％に認められ、健常者や特発性肺線維症患者ではほとんど認められなかったことも報告している[24]。2017 年に Salah らにより、プロテオミクス解析の結果、本疾患患者の病変組織で galectin 3 が過剰発現されていることが報告されていることは興味深い[25]。しかし、galectin 3 自体は広く正常細胞にも発現されていることから、どのような機序で抗体産生が誘導されるのかなど、さらなる検討が待たれる。また、2022 年に Jarrell らは、本疾患患者の形質芽細胞が発現する抗体の遺伝子配列から作成したリコンビナント抗体が、IL-1RA に強固に結合し、本疾患に特徴的な線維化に関与する可能性を示唆している[26]。

このように、近年の研究手法の著しい進歩により網羅的な抗原の検索が可能となってきており、本疾患の発症や病態形成にクリティカルに関与する自己抗原／抗体についてのさらなる報告が待たれる。全身性エリテマトーデスやその他の自己免疫疾患において存在する自己抗体は、患者間で多様性に富んでいるとの報告もされており、本疾患においても単一の自己抗原は存在しない可能性があることは十分に考慮しておく必要がある[27]。

＜参考文献＞:

1. Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, et al. De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2014;134:679-687.
2. Mattoo H, Mahajan VS, Maehara T, et al. Clonal expansion of CD4+ cytotoxic T lymphocytes in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2016;138:825-838.
3. Maehara T, Mattoo H, Ohta M, et al. Lesional CD4+IFN-γ+ cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. Ann Rheum Dis 2017;76:377-385.
4. Della-Torre E, Bozzalla-Cassione E, Sciorati C, et al. A CD8α- subset of CD4+SLAMF7+ cytotoxic T cells is expanded in patients with IgG4-related disease and decreases following glucocorticoid treatment. Arthritis Rheumatol 2018; 70:1133-1143.
5. Perugino CA, Kaneko N, Maehara T, et al. CD4+ and CD8+ cytotoxic T lymphocytes may induce mesenchymal cell apoptosis in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2021;147:368-382.
6. Pillai S, Perugino C, Kaneko N. Immune mechanisms of fibrosis and inflammation in IgG4-related disease. Curr Opin

Rheumatol 2020;32:146-151.

7. Akiyama M, Suzuki K, Yoshimoto K,et al. Peripheral TIGIT+ T follicular helper cells that produce high levels of interleukin-21 via OX40 represent disease activity in IgG4-related disease. Front Immunol 2021;12:651357.
8. Murayama K, Ikegami I, Kamekura R, et al. CD4+CD8+ T follicular helper cells regulate humoral immunity in chronic inflammatory lesions. Front Immunol 2022;13:941385.
9. Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007;45:1538-1546.
10. Munemura R, Maehara T, Murakami Y, et al. Distinct disease-specific Tfh cell populations in two different fibrotic diseases: IgG4-related disease and Kimura's disease. J Allergy Clin Immunol 2022;150:440-455.e17.
11. Aoyagi R, Maehara T, Koga R, et al. Single-cell transcriptomics reveals granzyme K-expressing cytotoxic Tfh cells in tertiary lymphoid structures in IgG4-RD. J Allergy Clin Immunol 2023; in press.
12. Watanabe T, Yamashita K, Fujikawa S, et al. Involvement of activation of toll-like receptors and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors in enhanced IgG4 responses in autoimmune pancreatitis. Arthritis Rheum 2012;64:914-924.
13. Watanabe T, Yamashita K, Arai Y, et al. Chronic fibro-inflammatory responses in autoimmune pancreatitis depend on IFN-α and IL-33 produced by plasmacytoid dendritic cells. J Immunol 2017;198:3886-3896.
14. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat Immunol 2010;11:373-384.
15. Hornung V, Guenthner-Biller M, Bourquin C, et al. Sequence-specific potent induction of IFN-alpha by short interfering RNA in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. Nat Med 2005; 11:263-270.
16. Fukui Y, Uchida K, Sakaguchi Y, et al. Possible involvement of Toll-like receptor 7 in the development of type 1 autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2015;50:435-444.
17. Furukawa S, Moriyama M, Miyake K, et al. Interleukin-33 produced by M2 macrophages and other immune cells contributes to Th2 immune reaction of IgG4-related disease. Sci Rep 2017;7:42413.
18. Ishiguro N, Moriyama M, Furusho K, et al. Activated M2 macrophages contribute to the pathogenesis of IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-33 signaling. Arthritis Rheumatol 2020;72:166-178.
19. Chinju A, Moriyama M, Kakizoe-Ishiguro N, et al. CD163+ M2 macrophages promote fibrosis in IgG4-related disease via Toll-like receptor 7/interleukin-1 receptor-associated kinase 4/NF-κB signaling. Arthritis Rheumatol 2022;74:892-901.
20. Du H, Shi L, Chen P, et al. Prohibitin is involved in patients with IgG4 related disease. PLoS One 2015;10:e0125331.
21. Shiokawa M, Kodama Y, Sekiguchi K, et al. Laminin 511 is a target antigen in autoimmune pancreatitis. Sci Transl Med 2018;10:eaaaq0997.
22. Hubers LM, Vos H, Schuurman AR, et al. Annexin A11 is targeted by IgG4 and IgG1 autoantibodies in IgG4-related disease. Gut 2018;67:728-735.
23. Liu H, Perugino CA, Ghebremichael M, et al. Disease severity linked to increase in autoantibody diversity in IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2020;72:687-693.
24. Perugino CA, AlSalem SB, Mattoo H, et al. Identification of galectin-3 as an autoantigen in patients with IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2019;143:736-745.e6.
25. Salah A, Yoshifuji H, Ito S, et al. High expression of galectin-3 in patients with IgG4-related disease: A proteomic approach. Pathol Res Int 2017;2017:9312142.

26. Jarrell JA, Baker MC, Perugino CA, et al. Neutralizing anti-IL-1 receptor antagonist autoantibodies induce inflammatory and fibrotic mediators in IgG4-related disease. J Allergy Clin Immunol 2022;149:358-368.
27. Wang EY, Dai Y, Rosen CE, et al. High-throughput identification of autoantibodies that target the human exoproteome. Cell Rep Methods 2022;2:100172.

B. ガイダンス本文

1. どのような症候ないし所見で IgG4 関連疾患を疑うか？

1-1 に挙げられた臨床症状を有する患者については、本疾患を鑑別に挙げることが推奨される。ただし本疾患の臨床症状はしばしば非特異的で、またしばしば軽症～無症状であるため、1-2 ～ 1-3 に示されるように、スクリーニングあるいは他疾患を想定した臨床検査、画像検査、病理検査などで偶然本疾患が疑われる異常所見に遭遇する場合がある。

1–1　臨床症状

1 – 1 – 1　上眼瞼、顎下腺、もしくは耳下腺の無痛性の対称性腫脹が 1 ペア以上、かつ 4 週間以上持続する場合、本疾患を強く疑う（A）

＜解説＞

上眼瞼、特に涙腺腫脹による腫脹や、顎下腺・耳下腺の腫脹による顎下部・耳下部の腫脹は、IgG4 関連疾患の特徴的な症状の 1 つである（**図 1**）。IgG4 関連疾患ではほぼ全身諸臓器に病変の発生が報告されているが、好発臓器としては、涙腺・唾液腺、膵・胆管、腎、後腹膜・大動脈周囲、肺などが挙げられる [1]。IgG4 関連疾患 100 例以上の患者コホートを用いた涙腺／大唾液腺（耳下腺・顎下腺）の罹患頻度は、12.3 ／ 34.2%[2]、22.6 ／ 34.5%[1]、50.8 ／ 64.4%[3]、22.4 ／ 28.0%[4]、57.1 ／ 72.7%[5]、5.4 ／ 57.3%[6] などと報告されている。IgG4 関連疾患の診療に関わる医師の専門領域や観察期間、検索の方法などによってばらつきが生じることは予測されるが、涙腺は～ 60%、唾液腺は～ 70% と考えられる。また、臓器病変と異なり体表に近い部位に位置することから、身体診察により確認できる腫脹は、本疾患を疑うきっかけとして重要な所見である。

一方、涙腺あるいは顎下腺・耳下腺の腫脹を認めた場合、考えなければならない原因には感染性、腫瘍性、自己免疫性、代謝性、薬剤性などの全身性疾患含め、多くのものが挙げられる [7,8] が、対称性かつ持続性である場合、原因疾患は IgG4 関連疾患を含め、ある程度限定されると考えられる。病変の持続期間として 4 週間が IgG4 関連疾患を特定するのに適切かどうかはエビデンスがないが、通常は全身症状や急性の経過をとる急性ウイルス性感染症や反復性の唾石症などの閉塞機転に起因する疾患は除外される [9]。ただし、IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変の特徴が対称性であることは、以前は本病態が Mikulicz 病と呼称されていたことからも明らかである。一方、IgG4 関連疾患の疾患概念の確立や認知度の向上とともに、片側例の報告も増加していることには留意する必要がある（ガ

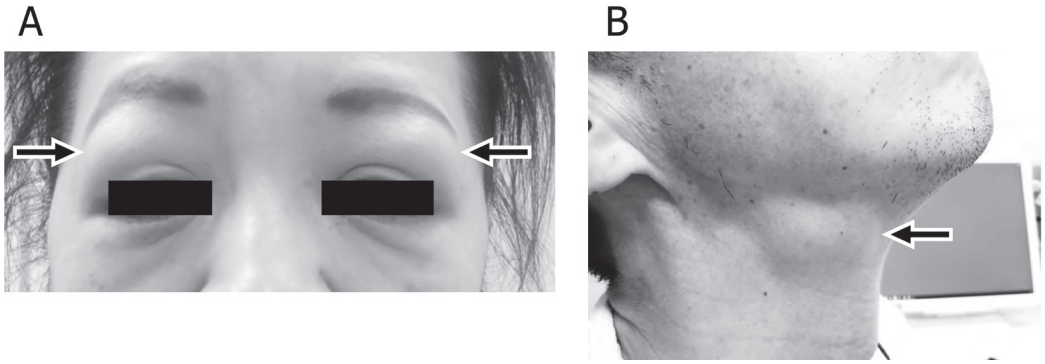

図 1．涙腺・唾液腺病変の典型的な肉眼像．A．両側涙腺腫脹．B．顎下腺腫脹．

イダンス 1-1-2 参照)。実際に、IgG4 関連疾患における対称性の涙腺・唾液腺腫脹の頻度に関する観察報告は少ないが、Fujinaga らは、自己免疫性膵炎に合併した 38 例の涙腺・唾液腺炎中、対称性は 92.1%[10]、Sakamoto らは、31 例の IgG4 関連涙腺・唾液腺炎中、対称性は 93.5% と報告している[11]。IgG4 関連疾患では、対称性に加え、涙腺・唾液腺（顎下腺・耳下腺）の複数のペアの腫脹を認めることも多く、より特徴的な臨床像と考えられている。IgG4 関連 Mikulicz 病(IgG4 関連涙腺・唾液腺炎)診断基準では、「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」を診断項目の第一に挙げている[12]。実際、2 ペア以上の涙腺・唾液腺病変は、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎において 31 例中 19 例（54.8%）[11]、97 例中 44 例（45.4%）[13] と、約半数を占めると報告されている。ただし、ACR/EULAR の IgG4 関連疾患分類基準作成に用いられた validation cohort のデータから、唾液腺病変を有する集団において、2 ペア以上の病変が存在することの IgG4 関連涙腺・唾液腺炎診断における特異度を計算すると、58.9% に留まる[14]。対称性の唾液腺腫脹は IgG4 関連疾患を疑うきっかけにはなるが、診断確定には追加の検査が必要である。

＜参考文献＞:

1. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
2. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 2010;34:1812-1819.
3. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.
4. Wallace ZS, Deshpande V, Matoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015; 67:2466-2475.
5. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
6. Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford) 2019;58:820-830.
7. Ugga L, Ravanelli M, Pallottino AA, et al. Diagnostic work-up in obstructive and inflammatory salivary gland disorders. Acta Otorhinolaryngol Ital 2017;37:83-93.
8. Ogle OE.: Salivary gland diseases. Dent Clin North Am 2020;64:87-104.
9. DynaMed. Salivary gland swelling - approach to the patient. (https://www.dynamed.com/approach-to/salivary-gland-swelling-approach-to-the-patient)
10. Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. Eur J Radiol 2010;76:228-238.
11. Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, et al. The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. Mod Rheumatol 2020;30:379-384.
12. Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. J Rheumatol 2010;37:1380-1385.
13. Takahashi Y, Mizushima I, Konishi M, et al. Involvement of two or more sets of lacrimal glands and/or major salivary glands is related to greater systemic disease activity due to multi-organ involvement in IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis. Mod Rheumatol 2021;31:1164-1170.

14. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2019;79:77-87.

1－1－2 上眼瞼、顎下腺、もしくは耳下腺の無痛性の片側性腫脹が 1 腺以上、かつ 4 週間以上持続する場合、悪性腫瘍のほか、本疾患を鑑別に挙げる（B）

＜解説＞

上眼瞼の持続する無痛性片側性腫脹をきたす疾患として、慢性涙腺炎、涙腺腫瘍、サルコイドーシス、悪性リンパ腫（MALT リンパ腫）に加え、本疾患が挙げられる [1-4]。アレルギー（接触過敏症）でも片側性眼瞼腫脹が認められるが、通常痒みを伴い、再発やアレルゲン暴露の既往がある。

唾液腺の持続する無痛性片側性腫脹の場合、まず腫瘍性病変を疑い精査を進める必要がある。唾液腺由来の腫瘍性疾患は、良性・悪性の上皮系腫瘍、非上皮系腫瘍（良性軟部病変、造血器腫瘍）、転移などの二次性腫瘍に分けられ、ワルチン腫瘍や MALT リンパ腫が両側性に生じうるが、多くは片側性かつ限局性腫脹である。持続する唾液腺腫脹をきたす非腫瘍性疾患としては、急性炎症（急性化膿性唾液腺炎、ウイルス性唾液腺炎）、慢性炎症（唾石症、反復性耳下腺炎、線維素性唾液管炎、結核、梅毒、放線菌性唾液腺炎、HIV 関連唾液腺疾患）、非腫瘍性上皮病変（硬化性多嚢胞腺症、結節性オンコサイト過形成、リンパ上皮性唾液腺炎、介在部導管過形成）、嚢胞性疾患（ラヌーラを含む粘液貯留嚢胞、リンパ上皮性嚢胞）、唾液腺症、免疫学的疾患（本疾患、Sjögren 症候群、サルコイドーシス、木村病）が挙げられる [5-8]。これらのうち、炎症性疾患は有痛性であることが多い。

〔追加情報〕

両側性腫脹の場合には画像診断（特に超音波検査）は診断に有用であるが [9,10]、片側性腫脹の場合には視触診ならびに画像診断のみでは本疾患と鑑別するには困難であることもあり、穿刺細胞診、針生検、開創部分生検を積極的に行うことが推奨される [11-14]。特に 1 腺のみの腫脹であれば、確定診断目的に腫脹部位からの生検が望ましい。

＜参考文献＞

1. Matsuo T, Tanaka T, Sato Y, et al. Follow-up with serum IgG4-monitoring in 8 patients with IgG4-related disease diagnosed by a lacrimal gland mass. J Clin Exp Hematop 2021;61:10-21.
2. 高野 賢一 . IgG4 関連疾患トピックス . JJIAO 2020;38:37-34.
3. Ohta M, Moriyama M, Goto Y, et al. A case of marginal zone B cell lymphoma mimicking IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. World J Surg Oncol 2015;13:67.
4. Hayashi Y, Moriyama M, Maehara T, et al. A case of mantle cell lymphoma presenting as IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. World J Surg Oncol 2015;13:225.
5. Gill J, Angelo N, Yeong ML, et al. Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland. Hum Pathol 2009;40:881-886.
6. Takano K, Yamamoto M, Takahashi H, et al. Clinicopathologic similarities between Mikulicz's disease and Kuttner tumor. Am J Otolaryngol 2010;31:429-434.
7. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, et al. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). Autoimmun Rev 2005;4:195-200.
8. Furukawa S, Moriyama M, Kawano S, et al. Clinical relevance of Küttner tumour and IgG4-related dacryoadenitis and

sialoadenitis. Oral Dis 2015;21:257-262.
9. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, et al. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. Arthritis Res Ther 2015;17:223.
10. Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, et al. The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: its potential application to the diagnostic criteria. Mod Rheumatol 2020;30:379-384.
11. Takano K, Okuni T, Yamamoto K, et al. Potential utility of core needle biopsy in the diagnosis of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis. Mod Rheumatol 2018;29:393-396.
12. Takano K, Yajima R, Kamekura R, et al. Clinical utility of 18F fluorodeoxyglucose/positron emission tomography in diagnosis of immunoglobulin G4–related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope 2018;128:1120–1125.
13. Moriyama M, Furukawa S, Kawano S, et al. The diagnostic utility of biopsies from the submandibular and labial salivary glands in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis, so-called Mikulicz's disease. Int J Oral Maxillofac Surg 2014;43:1276-1281.
14. Moriyama M, Ohta M, Furukawa S, et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2016;26:725-729.

1–1–3　腹痛に乏しい顕性黄疸を認める場合、肝胆膵の腫瘍性疾患および肝胆道系の炎症性疾患の他、本疾患を鑑別に挙げる（B）

＜解説＞

一般に総ビリルビンが 2 ～ 3 mg/dL 以上になると、皮膚や眼球結膜などに黄染をきたす（顕性黄疸）。黄疸は、大きく溶血性（肝前性）黄疸、肝細胞性黄疸、閉塞性（肝後性）黄疸に大別されるが、実際に臨床で遭遇する急性の顕性黄疸患者のほとんどは直接型ビリルビン優位であり、中でも閉塞性黄疸が多い。顕性黄疸に加えて強い腹痛や疝痛を訴える場合には、総胆管結石（急性胆管炎・胆石膵炎を伴う場合もある）を第一に考えることになるが、腹痛が比較的軽度、あるいは腹痛を訴えない患者では、膵がんや胆管がんなどの悪性腫瘍に伴う胆道の閉塞機転や肝細胞性黄疸（肝炎など）を第一に考え、それらが否定された場合は IgG4 関連疾患である自己免疫性膵炎と IgG4 関連硬化性胆管炎による閉塞機転が鑑別に挙がる。

自己免疫性膵炎で黄疸を来す頻度は、日本の全国調査では 48.6%[1)]、その他の報告では 32.5 ～ 72% である [2-6)]。IgG4 関連硬化性胆管炎で黄疸を来す頻度は、日本における全国調査では 35%[7)]、その他の報告では 62 ～ 77% とされている [8,9)]。臓器を特定しない IgG4 関連疾患の症例集積研究で黄疸の頻度を報告したもの [10,11)] はいずれも症例数が少なく、また初診時に顕性黄疸を呈した患者の割合は 7.6％および 50% と大きな差があるが、これは集積された症例の臓器病変の偏りが影響したものと考えられる。

また、自己免疫性膵炎および IgG4 関連硬化性胆管炎における初診時の腹痛の頻度は、それぞれ 7 ～ 80%[1-6)] ならびに 11 ～ 42%[7-9)] と、報告により大きくばらつきがあり、腹痛の程度について詳細な記載はない。なお、日本の全国調査では自己免疫性膵炎の 37%[1)]、IgG4 関連硬化性胆管炎の 37% が腹痛も黄疸もない無症状であった [12)]。さらに、腹痛と黄疸の併存に関する疫学的研究は存在しない。上記のようにエビデンスは乏しいが、エキスパートパネルでは専門家の経験に基づく合意から、腹痛がない、または腹痛が軽度にとどまる顕性黄疸症例では、IgG4 関連疾患を鑑別疾患の一つとして挙

げることを推奨することとした。

＜参考文献＞

1. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020;55:462-470.
2. López-Serrano A, Crespo J, Pascual I, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: a multi-centre study. Pancreatology 2016;16:382-390.
3. Kamisawa T, Kim MH, Kiao WC, et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. Pancreas 2011;40:200-205.
4. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol 2014;109:1675-1683.
5. Fritz S, Bergmann F, Grenacher L, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis types 1 and 2. Br J Surg 2014;101:1257-1265.
6. Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. United European Gastroenterol J 2013;1:276-284.
7. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:920-926.e3.
8. Kemp W, Majeed A, Mitchell J, et al. Management, outcomes and survival of an Australian IgG4-SC cohort: the MOSAIC study. Liver Int 2021;41:2934-2943.
9. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706-715.
10. Fong W, Liew I, Tan D, et al. IgG4-related disease: features and treatment response in a multi-ethnic cohort in Singapore. Clin Exp Rhematol 2018;36 Suppl 112:89-93.
11. Lin W, Lu S, Chen H et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.
12. Tanaka A, Mori M, Kubota K, et al. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020;27:598-603.

1–2　画像検査異常

1–2–1　MRI で（両側性もしくは片側性の）三叉神経腫大を認める場合、本疾患を強く疑う（A）

＜解説＞

IgG4 関連疾患の眼領域の病変、すなわち IgG4 関連眼疾患において、三叉神経腫大は、涙腺腫脹、外眼筋腫大とともに 3 主徴とされる病態である [1)]。当初は IgG4 関連眼疾患の特徴的な所見として三叉神経第 2 枝である眼窩下神経の腫大（**図 2**）が報告され [2-10)]、ついで三叉神経第 1 枝である前頭神経と眼窩上神経の腫大 [8,11-17)] も含めて報告された。それら三叉神経腫大の描出には眼窩部 MRI あるいは CT の冠状断が必須である。IgG4 関連疾患における三叉神経腫大病変を切除することは少ないので、その病理の報告はまれであるが、神経上膜（epineurium）の肥厚が主体とされる [9)]。IgG4 関連眼疾患において三叉神経腫大がみられる頻度について、Sogabe ら [12)] は 65 例中 25 例（39%）に、Park ら [13)] は 42 例中 5 例（12%）に、また Kubota ら [14)] は 82 症例中 9 例（11%）にみられたと報

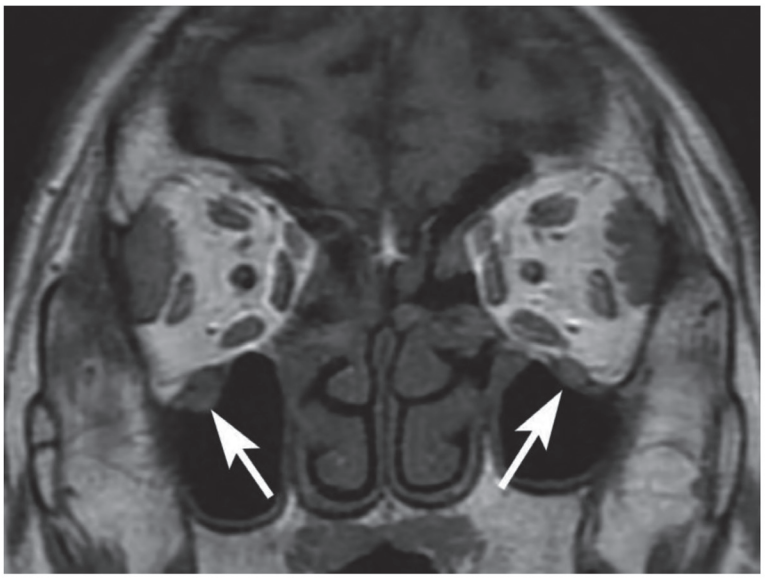

図 2. 三叉神経腫大の典型的な画像。MRI 画像、冠状断。70 代男性、両側涙腺に腫大があり、血清 IgG4 は 1490 mg/dL。眼窩下神経（三叉神経第二枝）の腫大を認める（矢印）。

告している。また最近、Goto ら [15] は日本の複数施設からの 378 例の IgG4 関連眼疾患を解析し、そのうち 77 例（20%）に三叉神経腫大がみられ、有意に男性に多かった（52 例）としている。さらに、149 例の IgG4 関連眼疾患と、対照群の眼窩病変としてリンパ腫 218 例、反応性リンパ過形成 17 例、その他良性腫瘍 117 例との比較を行い、IgG4 関連眼疾患における三叉神経腫大の感度は 23.5%、特異度は 96.8%であった [16]。

眼窩領域外となるが、IgG4 関連疾患においては三叉神経第 3 枝の腫大も見られることが報告されている [17,18]。眼窩の三叉神経腫大の所見は IgG4 関連眼疾患にかなり特異的である [6] と考えられているが、一方で特発眼窩炎症 [19,20]、リンパ腫 [20] や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 [21] などの他疾患でも見られるとする報告もある。

IgG4 関連疾患全体における三叉神経腫大の出現頻度について言及した既報は見当たらないが、涙腺腫脹（涙腺炎）の IgG4 関連疾患全体に占める割合については、23%（53 ／ 235 人）[22]、51%（60 ／ 118 人）[23]、54%（4,304 ／ 7,980 人）[24] などと報告され、また眼窩病変の IgG4 関連疾患全体に占める割合は 22%（29 ／ 125 人）[25] とする報告がある。先述のように三叉神経腫大が眼疾患全体に占める割合が 11 ～ 39% であり、また三叉神経腫大／涙腺腫脹の比率が 14 ～ 44% であること [12-15] を考慮すると、IgG4 関連疾患全体における三叉神経腫大の発症頻度はおよそ 2 ～ 24% の範囲と推定される。

＜参考文献＞

1. Goto H, Takahira M, Azumi A. Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. Jpn J Ophthalmol 2015;59:1-7.
2. Mehta M, Jakobiec F, Fay A. Idiopathic fibroinflammatory disease of the face, eyelids, and periorbital membrane with immunoglobulin G4-positive plasma cells. Arch Pathol Lab Med 2009;133:1251-1255.
3. Katsura M, Morita A, Horiuchi H, et al. IgG4-related inflammatory pseudotumor of the trigeminal nerve: another

component of IgG4-related sclerosing disease? AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32:E150-152.

4. Watanabe T, Fujinaga Y, Kawakami S, et al. Infraorbital nerve swelling associated with autoimmune pancreatitis. Jpn J Radiol 2011;29:194-201.
5. Wallace ZS, Khosroshahi A, Jakobiec FA, et al. IgG4-related systemic disease as a cause of "idiopathic" orbital inflammation, including orbital myositis, and trigeminal nerve involvement. Surv Ophthalmol 2012;57:26-33.
6. Ohshima K, Sogabe Y, Sato Y. The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4-related orbital disease. Jpn J Ophthalmol 2012;56:380-382.
7. Kubota T, Moritani S. Orbital IgG4-related disease: clinical features and diagnosis. ISRN Rheumatol 2012;2012:412896.
8. Takahira M, Ozawa Y, Kawano M, et al. Clinical aspects of IgG4-related orbital inflammation in a case series of ocular adnexal lymphoproliferative disorders. Int J Rheumatol 2012;2012:635473.
9. Sogabe Y, Miyatani K, Goto R, et al. Pathological findings of infraorbital nerve enlargement in IgG4-related ophthalmic disease. Jpn J Ophthalmol 2012;56:511-514.
10. Jayaprakasam A, O'Donovan D, Rene C. Infraorbital nerve enlargement due to IgG4-related disease. Eye (Lond) 2014;28:628-629.
11. Chen N, Huang TL, Hsu YH, et al. Orbital manifestations of immunoglobulin G4-related disease in bilateral lacrimal glands, optic nerves, trigeminal nerves, and maxillary sinuses. Neuroophthalmology 2014;38:24-28.
12. Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, et al. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:531-538.
13. Park J, Lee MJ, Kim N, et al. Risk factors for extraophthalmic involvement and treatment outcomes in patients with IgG4-related ophthalmic disease. Br J Ophthalmol 2018;102:736-741.
14. Kubota T, Katayama M, Nishimura R, et al. Long-term outcomes of ocular adnexal lesions in IgG4-related ophthalmic disease. Br J Ophthalmol 2020;104:345-349.
15. Goto H, Ueda SI, Nemoto R, et al. Clinical features and symptoms of IgG4-related ophthalmic disease: a multicenter study. Jpn J Ophthalmol 2021;65:651-656.
16. Goto H, Sone K, Asakage M, Umazume K, Usui Y, Mori H. Evaluation of the specificity of trigeminal nerve enlargement in the diagnosis of IgG4-related ophthalmic disease. Jpn J Ophthalmol. 2024;68:676-680.
17. Hung CH, Lo CY. Immunoglobulin G4-related orbital disease with bilateral optic perineuritis and maxillary nerves involvement: a case report. Ophthalmol Ther 2020;9:1089-1099.
18. Elkhamary SM, Cruz AAV, Zotin MC, et al. Involvement of multiple trigeminal nerve branches in IgG4-related orbital disease. Ophthalmic Plast Reconstr Sur 2021;37:176-178.
19. Hardy TG, McNab AA, Rose GE. Enlargement of the infraorbital nerve: an important sign associated with orbital reactive lymphoid hyperplasia or immunoglobulin g4-related disease. Ophthalmology. 2014;121:1297-1303.
20. Wang Y, Zhuo W, Hei Y, et al. The imaging signs and significances of the enlargement of the infraorbital nerve and the frontal nerve in orbital lymphoproliferative diseases. Zhonghua Yan Ke Za Zhi 2020;56:832-838. (in Chinese)
21. Zanon Zotin MC, Cunha BSA, Chahud F, et al. Massive orbital infiltration and trigeminal enlargement in Churg-Strauss syndrome associated with IgG4 plasma cell positivity. Ophthalmic Plast Reconstr Surg 2021;37:e206-e208.
22. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
23. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.

24. Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al. Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. Int J Rheumatol 2012;2012:358371.
25. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.

1–2–2　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＞

MRI 画像において下垂体腫大または下垂体茎肥厚（**図 3**）が認められた場合、下垂体炎を含めた数多くの疾患が鑑別の対象に挙げられ[1)]、下垂体炎の中には IgG4 関連下垂体炎も含まれる[2-5)]。下垂体腫大における IgG4 関連下垂体炎の発症頻度はこれまでに報告されてはいないものの、Bando ら[6)]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% を占めていたと報告している。また、別の報告では、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[7)]。これらの知見に基づき、エキスパートパネルでは、下垂体腫大または下垂体茎肥厚が認められた場合、IgG4 関連下垂体炎を鑑別疾患の一つとして念頭に置くことを推奨する。

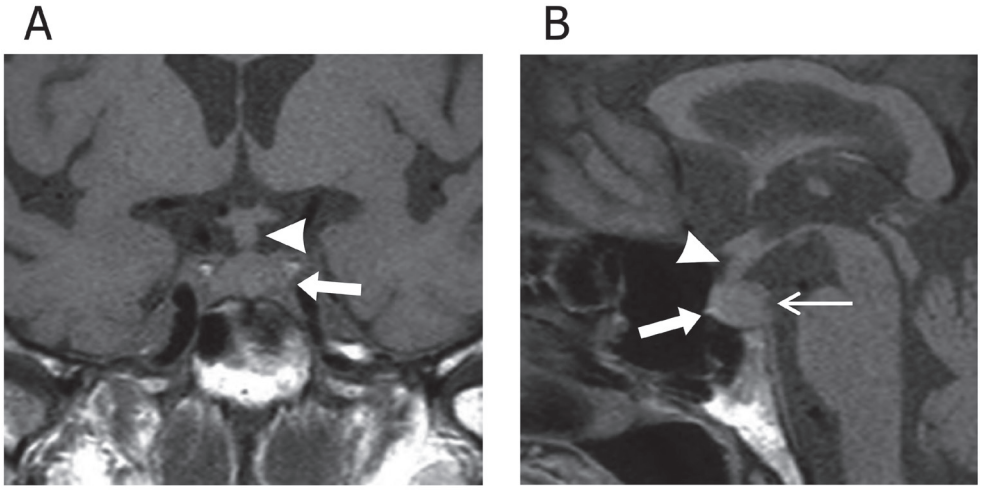

図 3. 下垂体腫大の典型的な画像。T1 強調 MRI 画像、冠状断（A）および矢状断（B）。下垂体茎の腫大（矢頭）および下垂体の腫大（太い矢印）を認める。症例は中枢性尿崩症を合併しており、下垂体後葉の T1 高信号域は消失している（細い矢印）。

なお、IgG4 関連下垂体炎を他の原因による下垂体炎と鑑別できる特徴的な画像所見は現在までに報告されていない。下垂体炎の典型的な画像所見[8)]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[9)]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。

MRI 画像で下垂体腫大および下垂体茎肥厚をきたすその他の疾患として、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。下垂体腺腫でみ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瘤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の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、まれ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 [10]、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まれであり、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 [11]。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。

IgG4 関連下垂体炎 115 例の報告をまとめた総説 [12] 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%）、Mikulicz 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の調査では、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 [13]。

＜参考文献＞

1. Langlois F, Varlamov EV, Fleseriu M. Hypophysitis, the Growing Spectrum of a Rare Pituitary Disease. J Clin Endocrinol Metab 2022;107:10-28.
2. Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, et al. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. Endocr J 2009;56:1033-1041.
3. Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1971-1980.
4. AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. Lancet Neurol 2018;17:183-192.
5. Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. Endocr J 2020;67:373-378.
6. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, et al. The prevalence of IgG4-related hypophysitis in 170 consecutive patients with hypopituitarism and/or central diabetes insipidus and review of the literature. Eur J Endocrinol 2013;170:161-172.
7. Warmbier J, Ludecke DK, Flitsch J, et al. Typing of inflammatory lesions of the pituitary. Pituitary 2022;25:131-142.
8. Caranci F, Leone G, Ponsiglione A, et al. Imaging findings in hypophysitis: a review. Radiol Med 2020;125:319-328.
9. Yuen KCJ, Moloney KJ, Mercado JU, et al. A case series of atypical features of patients with biopsy-proven isolated

IgG4-related hypophysitis and normal serum IgG4 levels. Pituitary 2018;21:238-246.
10. Nishioka H, Shibuya M, Haraoka J. Immunohistochemical study for IgG4-positive plasmacytes in pituitary inflammatory lesions. Endocr Pathol 2010;21:236-241
11. Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al. Autoimmune hypophysitis. Endocr Rev 2005;26:599-614.
12. Amirbaigloo A, Esfahanian F, Mouodi M, et al. IgG4-related hypophysitis. Endocrine 2021;73:270-291.
13. Kanie K, Bando H, Iguchi G, et al. IgG4-related hypophysitis in patients with autoimmune pancreatitis. Pituitary 2019;22:54-61.

1–2–3　エコー、CT、もしくは MRI で、膵臓のびまん性（ソーセージ様）腫大を認める場合、本疾患を強く疑う（A）

＜解説＞

膵臓のびまん性腫大（**図 4**）とは、腹部超音波検査、腹部 CT、腹部 MRI などの画像診断で、膵臓の２／３以上が腫大した状態を言い、IgG4 関連疾患の一つである自己免疫性膵炎において報告された所見である。一般にこの所見を認めた場合、膵癌、腫瘤形成性膵炎、悪性リンパ腫などとの鑑別が問題となる。

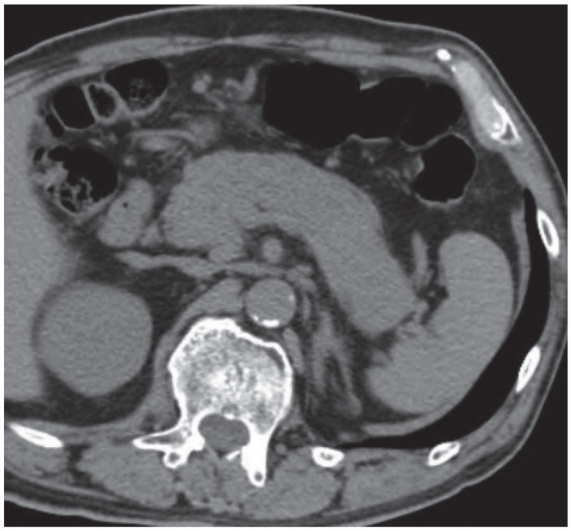

図 4. 自己免疫性膵炎に特徴的な、びまん性膵腫大。70 代男性。単純 CT 画像において、膵頭部から体部にかけてびまん性に腫大し、辺縁の分葉状構造が消失している。

特に、超音波は腹部症状を有する患者に対して最初に行う画像診断法であり、この検査において膵臓のびまん性腫大の所見が得られた場合、自己免疫性膵炎を診断する契機となる。膵のびまん性腫大は、全体に低エコーを呈し、“ソーセージ様像（sausage-like appearance）”と表現される低エコー像を示す。ただし、超音波のみで判定した膵のびまん性腫大所見の自己免疫性膵炎の最終診断に対する感度・特異度を検討した研究報告は存在しない。

CT、MRI においても、典型的な自己免疫性膵炎では膵はびまん性腫大を呈する [1)]。CT のみで判定した膵のびまん性腫大の、自己免疫性膵炎の最終診断に対する診断特性については、これまでに膵癌を対照とした研究報告が 3 編ある。Mayo Clinic からの 58 例の検討 [2)] では感度 28%、特異度 96.9%、Asan Medical Center からの 31 例の検討 [3)] では、感度 33%、特異度 81.8%、John Hopkins Hospital

からの 182 例の検討[4]では、感度 41.6%、特異度 98.9% であった。

一方、自己免疫性膵炎のみを集めた症例集積研究では、CT による単独診断での感度は 30 ～ 57.8%[5,6]、MRI による単独診断での感度は 30 ～ 68.8%[7-11]、超音波、CT、MRI などによる組み合わせ診断での感度は 27 ～ 60% であった[12-17]。

以上のように、膵臓のソーセージ様のびまん性腫大所見の感度は高くはなく、この所見を認めない場合も自己免疫性膵炎を否定することはできない。一方、特異度については、腫瘤形成性膵炎や悪性リンパ腫まで含めた検討の結果は報告されていないが、概ね高いものと推定され、この所見を認めた場合には自己免疫性膵炎を強く疑う根拠となるものと考えられる。

＜参考文献＞

1. 日本膵臓学会・厚生労働省 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針を目指す研究班 . 自己免疫性膵炎臨床ガイドライン 2020. 膵臓 2020; 35: 465-550.
2. Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Dual-phase CT of autoimmune pancreatitis: a multireader study. Am J Roentgenol 2008;190:280-286.
3. Moon SH, Kim MH, Park DH, et al. Is a 2-week steroid trial after initial negative investigation for malignancy useful in differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer? A prospective outcome study. Gut 2008;57:1704–712.
4. Park S, Chu LC, Hruban RH, V, et al. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma with CT radiomics features. Diagn and Interv Imaging 2020;101:555–564.
5. Sah RP, Chari ST, Pannala R, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2010;139:140-148.
6. López-Serrano A, Crespo J, Pascual I, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: a multi-centre study. Pancreatology 2016;16:382-390.
7. Manfredi R, Frulloni L, Mantovani W, et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic MR imaging-MR cholangiopancreatography findings at diagnosis, after steroid therapy, and at recurrence. Radiology 2011;260:428-436.
8. Scheers I, Palermo JJ, Freedman S, et al. Autoimmune pancreatitis in children: characteristic features, diagnosis, and management. Am J Gastroenterol 2017;112:1604–1611.
9. Negrelli R, Boninsegna E, Avesani G, et al. Type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis: distinctive clinical and pathological features, but are there any differences at magnetic resonance? Experience From a Referral Center. Pancreas 2018;47:1115–1122.
10. Kwon JH, Kim JH, Kim SY, et al. Differentiating focal autoimmune pancreatitis and pancreatic ductal adenocarcinoma: contrast-enhanced MRI with special emphasis on the arterial phase. Eur Radiol 2019;29:5763–5771.
11. Sekito T, Ishii Y, Serikawa M, et al. The role of apparent difusion coefcient value in the diagnosis of localized type 1 autoimmune pancreatitis: diferentiation from pancreatic ductal adenocarcinoma and evaluation of response to steroids. Abdom Radiol (NY) 2021;46:2014–2024.
12. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut 2007;56:1719–1724.
13. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroentrol 2020;55:462-470.
14. Vujasinovic M, Valente R, Maier P, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. Pancreatology 2018;18:900-904.

15. Lee HW, Moon SH, Kim MH, et al. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. J Gastroenterol 2018;53:967-977.
16. Lv H, Liu A, Zhao Y, et al. Comparison of clinical characteristics of radiological forms of autoimmune pancreatitis. HPB (Oxford) 2018;20:1021-1027.
17. Xin L, Meng QQ, Hu LH, et al. Prediction and management for relapse of type 1 autoimmune pancreatitis after initial steroid treatment: a long-term follow-up from China. Pancreas 2018;47:1110–1114.

1–2–4　腎盂腎炎が否定的であるにも関わらず、腹部造影 CT で腎皮質の両側多発性造影不良域を認める場合、本疾患を強く疑う（A）

＜解説＞

IgG4 関連疾患における腎病変、すなわち IgG4 関連腎臓病は、IgG4 関連疾患患者において 10 ～ 25% に認められ、唾液腺・涙腺、膵臓あるいはリンパ節を除けば罹患頻度の高い臓器病変である [1-5]。IgG4 関連腎臓病において、腹部造影 CT で腎皮質の両側多発性造影不良域（**図 5**）は 35 ～ 100% の症例に認められると報告されており、最も高い頻度で認められる所見である [5-17]。また、これらの報告のうち、対象となった IgG4 関連疾患症例の全体数が記載されているものでは、IgG4 関連疾患全体における本画像所見の頻度は 5 ～ 30% であったとされている [5,10,12,15]。

一方、本画像所見を呈し得る他の鑑別疾患には、腎盂腎炎、腎梗塞、腎癌、悪性リンパ腫、転移性腫瘍、血管炎、サルコイドーシスなどが挙げられる。本画像所見を呈する症例群における、上記の各疾患の占める割合について包括的に検討した報告はこれまでにない。common disease である腎盂腎炎においては、CT 上の病変分布と一致するであろう MRI 拡散強調画像での異常信号病変の頻度を検討した報告において、腎実質の両側性多発性病変は 14% に認められたと記載されており、無視できない数と推定される [18]。しかし、これ以外の鑑別疾患においては両側多発性病変を認めることは経験的に

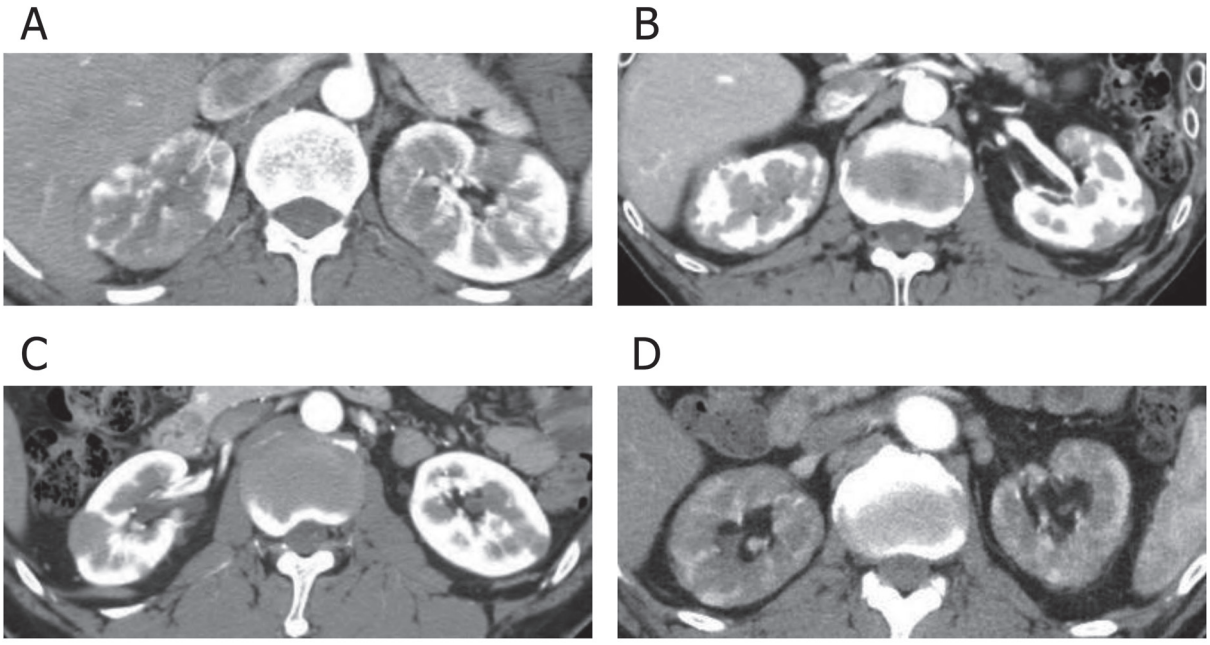

図 5. IgG4 関連疾患の様々な腎実質病変。A–B. 両側の多発性造影不良域。C. 両側に造影不良域を認め、一部は周辺部が周囲に対してやや凸状を示す。D. 両側に広がる斑状の造影不良域。

まれであり、悪性リンパ腫において本画像所見はわずか 2.7% であったと報告されている [19]。このことから、本画像所見を呈する症例において、腎盂腎炎が否定的と判断された場合には、IgG4 関連疾患の確率は相当に高いことが予想され、本疾患を想定して専門医に紹介することが推奨される。

＜参考文献＞

1. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
2. Wallace ZS, Deshpande V, Matto H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
3. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.
4. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
5. Zeng Q, Gao L, Zhang X, et al. Disparities between IgG4-related kidney disease and extrarenal IgG4-related disease in a case-control study based on 450 patients. Sci Rep 2021 17;11:10397.
6. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010;78:1016-1023.
7. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 2011;22:1343-1352.
8. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al.: Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011;15:615-626.
9. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int 2013;84:826-833.
10. He Y, Du X, Ding N, et al. Spectrum of IgG4-related disease on multi-detector CT: a 5-year study of a single medical center data. Abdom Imaging 2015;40:3104-3116.
11. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, et al. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther 2016;18:273.
12. Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep 2018;4:48-58.
13. Vujasinovic M, Pozzi-Mucelli RM, Valente R, et al. Kidney involvement in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. J Clin Med 2019;8:258.
14. Kuruma S, Kamisawa T, Kikuyama M, et al. Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis with IgG4 related kidney disease. Adv Med Sci 2019;64:246-251.
15. Ling J, Wang H, Pan W, et al.: Clinical and imaging features of IgG4-related kidney disease. Abdom Radiol (NY) 2020;45:1915-1921.
16. Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with renal lesions. Sci Rep 2021;11:406.
17. Martín-Nares E, Hernandez-Molina G, Rodrígues-Ramírez S, et al. IgG4-related kidney disease: experience from a Mexican cohort. Clin Rheumatol 2020;39:3401-3408.
18. Anfigeno L, Sertorio F, Basso L, et al. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal parenchymal involvement

during febrile urinary tract infections in children: preliminary data. J Clin Med 2021;10:2239.
19. El-Sharkawy MS, Siddiqui N, Aleem A, et al. Renal involvement in lymphoma: prevalence and various patterns of involvement on abdominal CT. Int Urol Nephrol 2007;39:929-933.

1–2–5　腹部造影 CT で、内腔の不整を伴わない腎盂壁肥厚を認める場合、本疾患を強く疑う（A）

＜解説＞

IgG4 関連疾患における腎病変、すなわち IgG4 関連腎臓病は、IgG4 関連疾患患者において 10 ～ 25% に認められ、唾液腺・涙腺、膵臓あるいはリンパ節を除けば比較的罹患頻度の高い臓器病変である [1-5]。IgG4 関連腎臓病において、腹部造影 CT で内腔の不整を伴わない腎盂壁肥厚（**図 6**）を認める頻度は 3 ～ 34% と高くはない [5-13]。また、これらの報告のうち、対象となった IgG4 関連疾患症例の全体数が記載されているものでは、IgG4 関連疾患全体における本画像所見の頻度は 1 ～ 4% と推測される [5,11]。

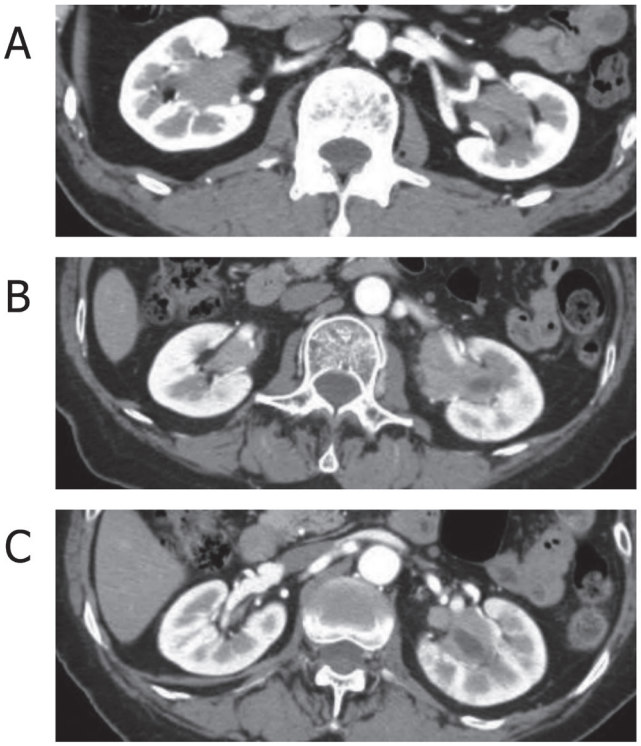

図 6. IgG4 関連疾患の様々な腎盂病変。A. 両側性の腎盂病変。B. 両側性の腎盂病変。左の腎盂壁の肥厚が目立つ。C. 左の腎盂壁の肥厚。内腔面は平滑。

本画像所見に類似する所見を呈し得る他の鑑別疾患には、尿路上皮癌、腎盂に由来する移行上皮癌および扁平上皮癌、悪性リンパ腫、悪性間葉系腫瘍（平滑筋肉腫、血管周囲細胞腫、滑膜肉腫、骨肉腫、線維肉腫）、腎洞部脂肪腫症、血管筋脂肪腫、腎門部の血管異常（動脈瘤、静脈瘤、動静脈瘻）、腎リンパ管腫症、Rosai-Dorfman 病、Erdheim–Chester 病、腎盂損傷、Antopol–Goldman 病変（腎盂の上皮下出血）、多中心性キャッスルマン病およびアミロイドーシスなどが挙げられる [14]。本画像所見もしくは類似する所見を呈する症例群における、上記の各疾患の占める割合について包括的に検討した報告はこれまでにないが、経験的には尿路上皮癌などの上皮系悪性腫瘍が重要な鑑別疾患と思われる。上皮系悪性腫瘍の場合は、造影 CT により内膜面の濃染に断裂がみられる場合や、排泄相において尿

管内腔面が平滑でなく乳頭状、結節上の突出がみられることが多く、内腔の不整を伴わないケースは少ないと考えられる。その他の鑑別疾患はいずれも common disease ではなく、IgG4 関連疾患より優先して鑑別疾患の上位に挙げる根拠は乏しい。したがって、本所見は IgG4 関連腎臓病に特徴的な所見であると考えられ、内腔の不整を伴わない腎盂壁肥厚を呈する症例では IgG4 関連疾患を強く疑い、病変の解剖学的部位を画像的に精査するために、また、組織学的検査を検討するために、専門医へ速やかに紹介することが推奨される。

＜参考文献＞

1. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
2. Wallace ZS, Deshpande V, Matto H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
3. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.
4. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
5. Zeng Q, Gao J, Zhang X, et al. Disparities between IgG4-related kidney disease and extrarenal IgG4-related disease in a case-control study based on 450 patients. Sci Rep 2021;11:10397.
6. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010;78:1016-1023.
7. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011;15:615-626.
8. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int 2013;84:826-833.
9. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, et al. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther 2016;18:273.
10. Kuruma S, Kamisawa T, Kikuyama M, et al. Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis with IgG4 related kidney disease. Adv Med Sci 2019;64:246-251.
11. Ling J, Wang H, Pan W, et al. Clinical and imaging features of IgG4-related kidney disease. Abdom Radiol (NY) 2020;45:1915-1921.
12. Ishikawa T, Kawashika H, Ohno E, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with renal lesions. Sci Rep 2021;11:406.
13. Martín-Nares E, Hernandez-Molina G, Rodrígues-Ramírez S, et al. IgG4-related kidney disease: experience from a Mexican cohort. Clin Rheumatol 2020;39:3401-3408.
14. Gumeler E, Onur MR, Karaosmanoglu AD, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of peripelvic and periureteric pathologies. Abdom Radiol (NY) 2018;43:2400-2411.

1–2–6　CT または MRI で、腹部大動脈から腸骨動脈の範囲で動脈周囲の軟部影または後腹膜に板状の軟部影を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる（B）

＜解説＞

本推奨で採り上げた「後腹膜に認める板状ないし腫瘤状の軟部陰影 *」（**図 7**）は、瘤状ないし非瘤状の大動脈・中動脈を全周的に、あるいは一部を被包するものを含むが、仙骨前面部の大中動脈の乏しい後腹膜領域に認める場合や、腎盂～尿管あるいは下大静脈に近接・被包する場合もある。このような画像所見は、以前は後腹膜線維症、慢性動脈周囲炎、動脈瘤周囲後腹膜線維症および炎症性腹部大動脈瘤などと呼ばれ、必ずしも相互の境界が明瞭ではなかった複数の疾患群において呈し得るが、ここではこれらを区別せず包括的に取り扱うこととした。

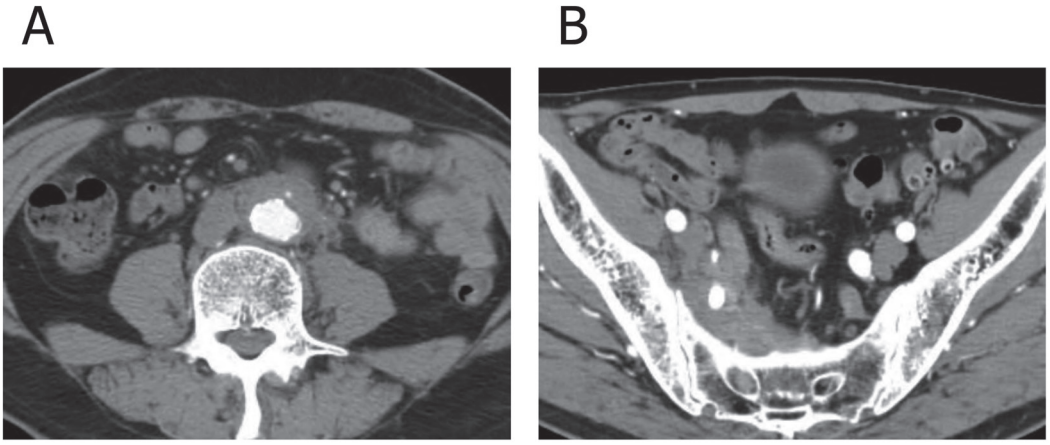

図 7．大動脈周囲・後腹膜病変の典型的な画像。造影 CT。A．腹部大動脈周囲の軟部影。腎動脈分岐下の腹部大動脈の前方から側方にかけて軟部影を認める。B．骨盤内の後腹膜板状陰影。仙骨前面の後腹膜右側に板状の病変を認める。

上記のような画像所見を呈する病態（以降、後腹膜線維症／動脈周囲炎と呼ぶ）には、感染症、悪性腫瘍、薬剤、放射線治療、外傷、手術、まれな増殖性疾患（多中心性キャッスルマン病、Erdheim-Chester 病）など、原因となる病態・疾患が明らかな続発性がおよそ 1 ／ 3、原因となる病態・疾患が明らかでない特発性が残り 2 ／ 3 を占めるとされていた[1]。しかし、IgG4 関連疾患の全体像が次第に明らかになってきた 2000 年代後半、それまで特発性とされてきた後腹膜線維症／動脈周囲炎の中に、IgG4 関連疾患の病理学的特徴を有する後腹膜線維症／動脈周囲炎が含まれることが相次いで報告された[2-6]。近年の検討により、IgG4 関連後腹膜線維症／動脈周囲炎の診断に用いる gold standard として① IgG4 関連疾患に合致する組織学的所見を用いた場合（ただし判定基準は統一されていない）、従来特発性とされていた後腹膜線維症／動脈周囲炎症例の 40 ～ 67%[4-10] が、② IgG4 関連疾患包括診断基準を用いた場合は 8 ～ 59%[11-14] が、③血清 IgG4 高値を用いた場合は 21 ～ 55%[15,16] が、IgG4 関連後腹膜線維症／動脈周囲炎であったと報告されている。このように、incidental に発見された後腹膜軟部影が IgG4 関連後腹膜線維症／動脈周囲炎によるものである頻度に関する十分なエビデンスはないが、エキスパートパネルでは少なくとも本疾患を鑑別に挙げることを推奨する。

なお、診断基準 2011 に基づく IgG4 関連後腹膜線維症／動脈周囲炎 47 例（確診 19 例、準確診 5 例、疑診 23 例）と特発性後腹膜線維症 85 例を比較した後向き研究では、両側水腎症（34% vs 22.3%）、片側水腎症（40.4% vs 36.4%）、大動脈周囲腫瘤（46.8% vs 40%）、腎盂腫瘤（10.6% vs 7%）、尿管

周囲腫瘤（42.5% vs 52.9%）の頻度は 2 群間で有意差はなく [14)]、軟部陰影の部位による両者の鑑別は困難である。

〔背景情報〕

＊軟部影ないし軟部陰影とは、軟部組織（肝臓、脾臓、膵臓、腎皮質などの実質臓器あるいは管腔臓器の壁など）と同等ないし近似する X 線吸収率を持つ陰影を指す。

＜参考文献＞

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C: Retroperitoneal fibrosis. Lancet 2006;367:241-251.
2. Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterisation of a new disease. BMC Med 2006;4:23
3. Corradi D, Maestri R, Palmisano A, et al. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: clinicopathologic features and differential diagnosis. Kidney Int 2007;72:742-753
4. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm: close relationship to IgG4-related periaortitis. Am J Surg Pathol 2008;32:197-204.
5. Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg 2009;49:1264-1271.
6. Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al.: Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. Am J Surg Pathol 2009;33:1833-1839.
7. Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al. Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. Medicine (Baltimore) 2013;92:82-91.
8. Lomborg N, Jakobsen M, Bode CS, et al. IgG4-related disease in patients with newly diagnosed idiopathic retroperitoneal fibrosis: a population-based Danish study. Scand J Rheumatol 2019;48:320-325.
9. Moriconi D, Giannese D, Capecchi R, et al. Risk factors for relapse and long-term outcome of idiopathic retroperitoneal fibrosis. Clin Exp Nephrol 2019;23:1147-1153.
10. Zhao J, Li J, Zhang Z. Long-term outcomes and predictors of a large cohort of idiopathic retroperitoneal fibrosis patients: a retrospective study. Scand J Rheumatol 2019;48:239-245.
11. Kim IY, Eun YH, Jeong H, et al. Clinical characteristics and outcomes of 61 patients with chronic periaortitis including IgG4-related and non-IgG4-related cases. Int J Rheum Dis 2017;20:1751-1762.
12. Cohan RH, Shampain KL, Francis IR, et al. Imaging appearance of fibrosing diseases of the retroperitoneum: can a definitive diagnosis be made? Abdom Radiol (NY) 2018;43:1204-1214.
13. Choi YK, Yang JH, Ahn SY, et al. Retroperitoneal fibrosis in the era of immunoglobulin G4-related disease. Kidney Res Clin Pract 2019;38:42-48.
14. Wang K, Wang Z, Zeng Q, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. PLoS One 2021;16:e0245601.
15. Castelein T, Coudyzer W, Blockmans D. IgG4-related periaortitis vs idiopathic periaortitis: is there a role for atherosclerotic plaque in the pathogenesis of IgG4-related periaortitis? Rheumatology (Oxford) 2015;54:1250-1256.
16. Maritati F, Rocco R, Accorsi Buttini EA, et al. Clinical and prognostic significance of serum IgG4 in chronic periaortitis. An analysis of 113 patients. Front Immunol 2019;10:693.

1–3　臨床検査異常

1–3–1　腹痛に乏しい患者における直接型優位の高ビリルビン血症（総ビリルビン≧ 3.0 mg/dL）を認める場合、本疾患を鑑別に挙げる（B）

＜解説＞

直接型優位の高ビリルビン血症を認める場合、グルクロン酸抱合後の過程における肝・胆道疾患として、閉塞性黄疸の他、肝内胆汁うっ滞型の黄疸、肝実質性の黄疸、Dubin-Johnson 症候群のような体質性黄疸などが鑑別に挙げられる。

IgG4 関連疾患のうち、直接型優位の高ビリルビン血症を呈する可能性があるのは、①自己免疫性膵炎および ② IgG4 関連硬化性胆管炎である。

①自己免疫性膵炎における総ビリルビン上昇は 31.7 ～ 62%[1-3]、3.0 mg/dL 以上の総ビリルビンの上昇は 35.3% に認められたとの報告がある [3]。

② IgG4 関連硬化性胆管炎については、我が国の疫学調査 [4] では、総ビリルビンの中央値（四分位範囲）は 1.1（0.6 ～ 4.3）mg/dL と報告されている。IgG4 関連硬化性胆管炎の 65％が総ビリルビン値＞ 5 mg/dL、平均 7.5 ± 1 mg/dL であったとの報告 [5] や、中央値（四分位範囲）50（19.8 ～ 116.3）μ mol/L（2.9（1.2 ～ 6.8）mg/dL に相当）であったとの報告 [6] もある。

また自己免疫性膵炎および IgG4 関連硬化性胆管炎における初診時の腹痛の頻度は、それぞれ 7 ～ 80%7-[12] ならびに 11 ～ 42%[5,6,13] と、報告により大きくばらつきがある上、腹痛の程度について詳細な記載はない。なお、日本の全国調査では、自己免疫性膵炎の 37%[7]、IgG4 関連硬化性胆管炎の 37% が腹痛も黄疸もない無症状であった [14]。さらに、腹痛と黄疸の併存する症例に関する疫学的調査は存在しない。

以上のようにエビデンスは乏しいが、エキスパートパネルでは専門家の経験に基づく合意から、腹痛に乏しい患者における直接型優位の高ビリルビン血症を認める場合、IgG4 関連疾患を鑑別に挙げることを推奨する。

＜参考文献＞

1. 西森 功 , 須田 耕一 , 大井 至 , ほか . 自己免疫性膵炎の実態調査 . 膵臓 2002;17:619-627.
2. 日本膵臓学会・厚生労働省 IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指す研究班 . 自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2020. 膵臓 2020;35:465-550.
3. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. Gastroenterology 2000;118:573-581.
4. Tanaka A, Mori M, Kubota K, et al. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020;27:598-603.
5. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706-715.
6. Kemp. W, Majeed. A, Mitchell. J, et al. Management, outcomes and survival of an Australian IgG4-SC cohort: the MOSAIC study. Liver Int 2021;41:2934-2943.
7. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020;55:462-470.
8. López-Serrano A, Crespo J, Pascual I, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis in Spain based on the International Consensus Diagnostic Criteria: a multi-centre study. Pancreatology 2016;16:382-390.

9. Kamisawa T, Kim MH, Kiao WC, et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. Pancreas 2011;40:200-205.
10. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol 2014;109:1675-1683.
11. Fritz S, Bergmann F, Grenacher L, et al. Diagnosis and treatment of autoimmune pancreatitis types 1 and 2. Br J Surg 2014;101:1257-1265.
12. Ikeura T, Manfredi R, Zamboni G, et al. Application of international consensus diagnostic criteria to an Italian series of autoimmune pancreatitis. United European Gastroenterol J 2013; 1:276-284.
13. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K, et al. Clinical features, response to treatment, and outcomes of IgG4-related sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:920-926.e3.
14. Tanaka A, Mori M, Kubota K, et al. Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2020;27:598-603.

1–3–2　臨床症状に乏しい高齢患者に急性～亜急性の腎機能低下が見られ、血尿や蛋白尿が軽度、かつ薬剤性腎障害が考えにくい場合、本疾患も念頭におく（C）

＜解説＞

IgG4 関連疾患における腎病変、すなわち IgG4 関連腎臓病において、血清クレアチニン≧ 1 mg/dL の腎機能障害は 50 ～ 90%、eGFR ＜ 60 mL/min/1.73 m^2 の腎機能障害は 20 ～ 100% にみられたと報告されている [1-12)]。欧米からの報告では、IgG4 関連腎臓病症例の 77% は診断時に急性腎障害もしくは進行性の慢性腎障害を呈していた [2)]。一方で、尿定性検査については、蛋白尿 1+ 以上が 20 ～ 60%、2+ 以上が 4 ～ 30%、血尿 1+ 以上が 15 ～ 40%、2+ 以上が 8 ～ 15% に認められたとされている [1-5,7-10,12)]。

IgG4 関連疾患が好発する高齢者においては、加齢に伴う臓器機能低下や、糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症、また非ステロイド性消炎鎮痛薬やプロトンポンプ阻害薬などを含むポリファーマシーもよくみられるため薬剤服用による薬剤性腎障害など、様々な要因により腎機能障害をきたし得る。また、高齢者に好発する腎機能障害の原因として、ANCA 関連血管炎がある。しかし、ANCA 関連血管炎では、発熱や顕性血尿、赤血球円柱などの血管炎症候が特徴であり、同じ腎機能低下でも IgG4 関連疾患とはかなり臨床所見が異なる。したがって、高齢者で、血管炎症候を欠き、糖尿病性腎症などを示唆する大量の蛋白尿も認めず、また薬剤性腎障害も考えにくい状況において腎機能障害を認めた場合には、IgG4 関連腎臓病も重要な鑑別疾患の一つであると考えられる。以上より、臨床症状に乏しい高齢患者に急性～亜急性の腎機能低下が見られ、血尿や蛋白尿が軽度、かつ薬剤性腎障害が考えにくい場合には、様々な鑑別疾患の一つとして IgG4 関連疾患を念頭におくことが推奨される。

＜参考文献＞

1. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010;78:1016-1023.
2. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 2011;22:1343-1352.
3. Nishi S, Imai N, Yoshida K, et al. Clinicopathological findings of immunoglobulin G4-related kidney disease. Clin Exp

Nephrol 2011;15:810-819.
4. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011;15:615-626.
5. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int 2013;84:826-833.
6. Mizushima I, Yamamoto M, Inoue D, et al. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther 2016;18:273.
7. Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep 2018;4:48-58.
8. Vujasinovic M, Pozzi Mucelli RM, Valente R, et al. Kidney involvement in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. J Clin Med 2019;8:258.
9. Kuruma S, Kamisawa T, Kikuyama M, et al. Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis with IgG4 related kidney disease. Adv Med Sci 2019;64:246-251.
10. Arai H, Ogata S, Ozeki T, et al. Long-term changes in renal function after treatment initiation and the importance of early diagnosis in maintaining renal function among IgG4-related tubulointerstitial nephritis patients in Japan. Arthritis Res Ther 2020;22:261.
11. Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with renal lesions. Sci Rep 2021;11:406.
12. Zeng Q, Gao J, Zhang X, et al. Disparities between IgG4-related kidney disease and extrarenal IgG4-related disease in a case-control study based on 450 patients. Sci Rep 2021;11:10397.

2．IgG4 関連疾患を疑った患者において、追加で収集すべき情報は何か？

2－1　病歴

2－1－1　気管支喘息を伴う場合、本疾患の可能性がやや上昇する（c）

＜解説＞

IgG4 関連疾患における気管支喘息の頻度について調査した報告は、日本からの報告では、7 ～ 35% であり [1-3]、米国からの報告では 11 ～ 18% であった [4,5]。

また、日本における一般成人を対象とした 2006 年の厚生労働科学研究（赤澤班）の調査では、気管支喘息の有病率（医師の診断に基づくもの）は 4.2%、有症率（質問票等の調査によるもの）は 10.1%（2004 ～ 2006 年）と報告されている [6]。

一方、諸外国の気管支喘息の有症率は、欧州 8.6%[7]、デンマーク 9%[8]、米国 7.7%[9,10] と報告されている。気管支喘息の有病率・有症率は、諸国における医療事情や調査方法、調査年で異なる上、環境要因などによっても大きく数値が異なるため、単純に比較することは難しい。しかし、IgG4 関連疾患に合併する気管支喘息の報告は、医師の判断に基づくものであることから、環境や報告年等の因子を考慮しても、IgG4 関連疾患に合併する気管支喘息の頻度（7 ～ 35%）は、高いと考えられる。

以上より、「気管支喘息を伴う場合、本疾患の可能性がやや上昇する（c）」と考えられる。

＜参考文献＞

1. Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, et al. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:1136-1139.
2. Saeki T, Kobayashi D, Ito T, et al. Comparison of clinical and laboratory features of patients with and without allergic conditions in IgG4-related disease: a single-center experience in Japan. Mod Rheumatol 2018;28:845-848.
3. Niwamoto T, Handa T, Matsui S, et al. Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: a multicenter cohort study using cluster analysis. Mod Rheumatol 2021;31:235-240.
4. Della Torre E, Matto H, Mahajan VS, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. Allergy 2014;69:269-272.
5. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al. IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. Arthritis Rheumatol 2016;68:2290-2299.
6. Fukutomi Y, Nakamura H, Kobayashi F, et al. Nationwide cross-sectional population-based study on the prevalences of asthma and asthma symptoms among Japanese adults. Int Arch Allergy Immunol 2010;153:280-287.
7. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. Allergy 2012;67:91-98.
8. Mikkelsen S, Dinh KM, Boldsen JK, et al. Combinations of self-reported rhinitis, conjunctivitis, and asthma predicts IgE sensitization in more than 25,000 Danes. Clin Transl Allergy 2021;11:e12013.
9. Stern J, Pier J, Litonjua AA, et al. Asthma epidemiology and risk factors. Semin Immunopathol 2020;42:5-15.
10. Centers for Disease Control. Most recent national asthma data. 2017. Available from: https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_ national_asthma_data.htm.

2–1–2　発熱を認める場合、本疾患の可能性は大きく低下する（f）

＜解説＞

近年、中国から報告された 737 例の大規模コホートでは、発熱を認めた症例は 5% と報告されているが [1)]、発熱の定義についての明記がなく、高熱の頻度は明らかでない。一方で、ACR/EULAR の IgG4 関連疾患分類基準の validation cohort において解析された 2 つの IgG4 関連疾患患者群の解析においては、38℃以上の発熱は 1 ／ 493（0.2%）、4 ／ 321（1.2%）とまれな症状であった [2, 3)]。さらに、本邦からの報告においても、55 例の IgG4 関連腎臓病患者および 162 例の IgG4 関連疾患患者において発熱は 1 例も認めなかったと報告された [4-5)]。これらの報告より、IgG4 関連疾患において発熱は 0 ～ 5% 程度でしか認められない症状であり、発熱を認める場合本疾患の可能性は低下する。

一方で、血管病変を有する IgG4 関連疾患では発熱の頻度に差異がみられている。主に動脈手術による病理組織所見の確認が行われた症例からなる検討においては 34.3% の頻度で [6)]、また動脈の典型的画像所見に加えて血清 IgG4 高値かつ他臓器での IgG4 関連疾患の診断を根拠に血管病変を診断された症例も多く含めた 99 症例での検討では、8.1% で発熱を認めたと報告されている [7)]。いずれの報告においても微熱が主で 38℃以上の高熱はほとんどみられていないが、注意が必要である。

少なくとも、38℃以上の発熱を認める場合は、IgG4 関連疾患は極めて否定的であると考えられる。

＜参考文献＞

1. Lu H, Teng F, Zhang P, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. Rheumatology (Oxford) 2021;60:2635-2646.

2. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2020;72:7-19.
3. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79:77-87.
4. Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, et al. Validation of the 2019 ACR/EULAR criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multicentre retrospective study by the IgG4-related kidney disease working group of the Japanese Society of Nephrology. Ann Rheum Dis 2021;80:956-957.
5. Mizushima I, Yamano T, Kawahara H, et al. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. Rheumatology (Oxford) 2021;60:3317-3325.
6. Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases. Heart Vessels 2018;33:1471-1481.
7. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. Ann Vasc Dis 2019;12:460-472.

2–1–3　過去に上眼瞼、顎下腺、もしくは耳下腺の対称性腫脹が 1 ペア以上、かつ 12 週間以上持続したことがある場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

IgG4 関連疾患の疾患特徴の 1 つとして時間的・空間的多発性がある [1]。また、病変の自然消退が時に観察される [2,3] ことから、既往歴として、上眼瞼、特に涙腺腫脹による腫脹や顎下腺・耳下腺の腫脹による顎下部•耳下部の腫脹が認められる場合（**図 1**）、IgG4 関連疾患診断の確からしさをサポートする要素と考慮される。涙腺・唾液腺腫脹の持続期間が、どの程度、IgG4 関連疾患の診断に寄与するかに関してはエビデンスがないが、特に対称性であることと持続性であることは IgG4 関連疾患の特徴の 1 つであり、本疾患の可能性が上昇すると考えられる。

＜参考文献＞

1. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, et al. Mechanisms and assessment of IgG4-related disease: lessons for the rheumatologist. Nat Rev Rheumatol 2014;10:148-159.
2. Kase S, Yamamoto T, Ishijima K, et al. Spontaneous regression of IgG4-related dacryoadenitis. Mod Rheumatol 2013;23:1018-1021.
3. Suzuki M, Nakamaru Y, Takagi D, et al. Spontaneous regression of swollen submandibular glands in IgG4-related disease. Allergy Rhinol 2018;10:1-8.

2–2　身体診察

2–2–1　腫脹した両眼瞼の皮下に硬結が触れる場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

両眼瞼の皮下に硬結が触る場合とは、大別して、①涙腺腫脹により上眼瞼腫脹をきたしている場合と、②涙腺ではない眼窩腫瘤が上下の眼瞼皮下にみられる場合とが挙げられる。特に涙腺腫脹による上眼瞼腫脹は IgG4 関連疾患の特徴的な症状の 1 つであり、その解剖学的特性からしばしば身体診察により腫脹を指摘できることから、本疾患を疑うきっかけとしてだけでなく、本疾患の可能性を上昇させる情報としても重要である。IgG4 関連疾患における涙腺腫脹についての最初の報告は 2004 年

の Yamamoto らによるものであり、すなわち両側涙腺が腫脹する Mikulicz 病が IgG4 関連であることが示された[1,2]。その後も、IgG4 関連涙腺腫脹の症例報告が散見される[3-5]。IgG4 関連涙腺炎を含め各臓器病変の名称については 2012 年の国際会議で討議され[6]、2015 年に公表された IgG4 関連眼疾患の診断基準においても、涙腺腫脹は最も多い病変の 1 つであることが提示された[7]。

IgG4 関連眼疾患における両側性眼瞼腫脹の頻度については、Sogabe らは MRI にて IgG4 関連眼疾患の 81.5%（53 ／ 65 例）で両側性涙腺腫脹があったと報告した[8]。この研究は身体診察による両側性眼瞼腫脹を扱ってはいないが、エキスパートパネルでは IgG4 関連眼疾患による両側涙腺腫脹は容易に身体診察で触知できるという認識で合意している。また、他の眼疾患において腫脹した両眼瞼の皮下に硬結が触れるケースはまれであるという認識でも合意が得られ、上記の推奨を行うことになった。

＜参考文献＞

1. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. Scand J Rheumatol 2004;33:432-433.
2. Yamamoto M, Takahashi H, Sugai S, et al. Clinical and pathological characteristics of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic exocrinopathy). Autoimmun Rev 2005;4:195-200.
3. Takahira M, Kawano M, Zen Y, et al. IgG4-Related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis. Arch Ophthalmol 2007;125:1575-1578.
4. Cheuk W, Chan AC, Lam WL, et al. IgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the IgG4-related sclerosing diseases. Am J Surg Pathol 2009;33:1058-1064.
5. Plaza JA, Garrity JA, Dogan A, et al. Orbital inflammation with IgG4-positive plasma cells: manifestation of IgG4 systemic disease. Arch Ophthalmol 2011;129:421-428.
6. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, et al. Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. Arthritis Rheum 2012;64:3061-3067.
7. Goto H, Takahira M, Azumi A, et al. Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. Erratum to: Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. Jpn J Ophthalmol 2015;59:201.
8. Sogabe Y, Ohshima K, Azumi A, et al. Location and frequency of lesions in patients with IgG4-related ophthalmic diseases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:531-538.

2–3　スクリーニング画像検査

2–3–1　腹部～骨盤単純 CT で、膵のびまん性腫大を認める場合、本疾患の膵病変の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

自己免疫性膵炎の CT 所見は、びまん性もしくは限局性膵腫大が特徴的であり（**図 4**）、日本国内および国際的な診断基準に採用されている[1,2]。自己免疫性膵炎のうちびまん性膵腫大を示す頻度は 14 ～ 62% と個々の報告や地域でも差があり、アジアで最も頻度が高い[3]。一方、膵のびまん性浸潤を示す膵癌は、1 ～ 5% とまれである[4,5]。その他にびまん性膵腫大を示す疾患として、腫瘍性病変である悪性リンパ腫[6]、神経内分泌腫瘍[7]、腺房細胞癌[8]だけでなく、炎症性疾患であるサルコイドーシス[9]や Henoch-Schonlein 紫斑病[10]などが報告されているものの、いずれも極めてまれである。腫大した膵の周囲に見られる被膜様構造（capsule-like rim）（**図 8**）は、自己免疫性膵炎に特異的な所

見の 1 つであり、診断に極めて有用である [11,12]。

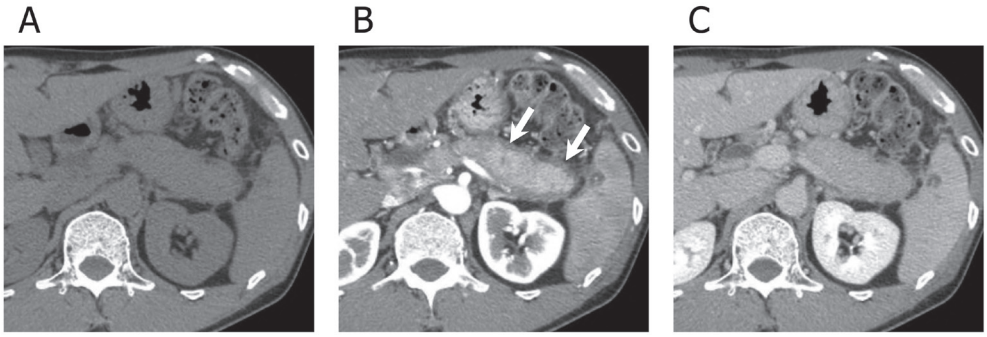

図 8. 自己免疫性膵炎に特徴的な Capsule-like rim。70 代男性。単純 CT（A）では、膵体尾部に腫大と分葉状構造の消失を認める。造影早期相（B）では、膵の辺縁に帯状の低吸収域を認める（Capsule-like rim、矢印）。造影後期相（C）では、膵体尾部は全体的に均一に濃染される。

＜参考文献＞

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. Pancreas 2011;40:352-358.
2. Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, et al. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. Pancreas 2020;49:e13-e4.
3. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. Pancreas 2011;40:809-814.
4. Tanaka M. Pancreatic cancer registry report 2007. Suizou 2007;22:e85.
5. Choi YJ, Byun JH, Kim JY, et al. Diffuse pancreatic ductal adenocarcinoma: characteristic imaging features. Eur J Radiol 2008;67:321-328.
6. Fujinaga Y, Lall C, Patel A, et al. MR features of primary and secondary malignant lymphoma of the pancreas: a pictorial review. Insights Imaging 2013;4:321-329.
7. Santes O, Morales-Maza J, Dominguez-Rosado I.: Diffuse enlargement of the pancreas: an unusual radiologic presentation of a pancreatic neuroendocrine tumor. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:e165-e6.
8. Luo Y, Hu G, Ma Y, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas presenting as diffuse pancreatic enlargement: two case reports and literature review. Medicine (Baltimore) 2017;96:e7904.
9. Gezer NS, Basara I, Altay C, et al. Abdominal sarcoidosis: cross-sectional imaging findings. Diagn Interv Radiol 2015;21:111-117.
10. Zhang Q, Guo Q, Gui M, et al. Henoch-Schonlein purpura with acute pancreatitis: analysis of 13 cases. BMC Pediatr 2018;18:159.
11. Irie H, Honda H, Baba S, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. Am J Roentgenol 1998;170:1323-1327.
12. Takahashi M, Fujinaga Y, Notohara K, et al. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. Jpn J Radiol 2020;38:591-612.

2–3–2　腹部～骨盤単純 CT で、後腹膜に腎動脈分岐部より尾側の腹部大動脈～腸骨動脈周囲軟部影や板状・腫瘤状軟部影（後腹膜線維症）を認める場合、本疾患の動脈病変／後腹膜病変の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

IgG4 関連疾患のうち、CT または MRI で腹部大動脈から腸骨動脈の範囲における動脈周囲軟部病変（**図 7A**）を認める頻度は 5 ～ 40.5% と報告されている[1-11]。また、ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee による横断的コホート研究では、主治医診断に基づく IgG4 関連疾患患者における IgG4 関連後腹膜線維症／動脈周囲炎の頻度は 15.8％（78 ／ 493 例）と報告されている[12]。以上のように、報告によって IgG4 関連後腹膜線維症／動脈周囲炎の頻度が異なるのは、IgG4 関連疾患の診断根拠が異なっているためと考えられる。

一方、大動脈壁の肥厚を呈する可能性のある疾患、すなわち動脈硬化性変化、動脈解離、感染性疾患、その他の血管炎、悪性リンパ腫、Erdheim-Chester 病などは、臨床的に否定する必要がある[13]。

〔追加情報〕

大動脈壁肥厚の平均は 6.3 ～ 11 mm である[3,14]。病変の部位別内訳としては、胸部大動脈 8.1 ～ 20.0%、腎動脈分岐以下の腹部大動脈 56.9 ～ 83.1%、腸骨動脈 50.5 ～ 86.7% と、腎動脈分岐部以下の腹部大動脈～腸骨動脈周囲に高頻度にみられ、56.9 ～ 80% で複数の部位にわたって病変が認められる[2-4,13]。大動脈周囲病変の厚さは 47.1% で不均一である[14]。下腸間膜動脈や腰動脈が閉塞することなく、病変の内部を貫通する像が認められる[13]。

＜参考文献＞

1. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
2. Peng L, Zhang P, Li J, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. Arthritis Res Ther 2020;22:103.
3. Yabusaki S, Oyama-Manabe N, Manabe O, et al. Characteristics of immunoglobulin G4-related aortitis/periaortitis and periarteritis on fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography co-registered with contrast-enhanced computed tomography. EJNMMI Res 2017;7:20.
4. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. Arthritis Res Ther 2017;19:223.
5. Perugino CA, Wallace ZS, Meyersohn N, et al. Large vessel involvement by IgG4-related disease. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3344.
6. Mizushima I, Inoue D, Yamamoto M, et al. Clinical course after corticosteroid therapy in IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther 2014;16:R156.
7. Ebe H, Tsuboi H, Hagiya C, et al. Clinical features of patients with IgG4-related disease complicated with perivascular lesions. Mod Rheumatol 2015;25:105-109.
8. Wallace ZS, Deshpande V, Matto H, et al. IgG4-related disease：Clinical and laboratory features in 125 patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
9. Sekiguchi H, Horie R, Kanai M, et al.: IgG4-related disease: retrospective analysis of one hundred sixty-six patients. Arthritis Rheumatol 2016;68:2290-2299.

10. Yamamoto H, Sugiyama E, Serikawa M, et al. Clinical features and predictive value of serum inflammatory markers of perivascular involvement in immunoglobulin G4-related disease. Heart Vessels 2017;32:1176-1185.
11. Liu Y, Zhu L, Wang Z, et al. Clinical features of IgG4-related retroperitoneal fibrosis among 407 patients with IgG4-related disease: a retrospective study. Rheumatology (Oxford) 2021;60:767-772.
12. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, et al. ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Committee. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis 2019;78:406-412.
13. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. Ann Vasc Dis 2019;12:460-472.
14. Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related periaortitis and periarteritis: CT findings in 17 patients. Radiology 2011;261:625-633.

2–3–3　腫脹した顎下腺ないし耳下腺に、体表超音波検査で結節状／石垣状もしくは網状の変化を認める場合、本疾患の唾液腺病変の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

IgG4 関連疾患において、唾液腺に病変を認める頻度は 34 ～ 60% と報告されており、なかでも顎下腺に、両側性に病変を認めることが多い[1-4]。その特徴的な超音波所見（**図 9**）としては腺内に①結節状、②多結節状／石垣状・網状の低エコー病変、③その両者が混合した所見を呈するとされ、それらの病変が腺内びまん性または部分的に認められる[5-9]。ただし、特定の超音波所見定義の感度ならびに特異度を記載した報告は、IgG4- 唾液腺炎が疑われた 68 例（最終的に顎下腺に生じた IgG4 関連唾液腺炎が 31 例）を対象として顎下腺超音波検査の有用性を検討した 1 つのみであり、「血流豊富な結節状低エコー」または「深部にしたがって正常像に移行する網状低エコー」を陽性と定義した場合の感度が 100%、特異度が 83.8% とされている[8]。このように、エビデンスは十分とは言えないが、エキスパートパネルでは専門家の経験に基づいて、上記のように推奨することとした。

なお、臨床的には腫脹した腺内に所見を認めることが多いが、腫脹症状がなくとも唾液腺内に病変を認めることがあり、頸部領域の超音波検査が IgG4 関連疾患の診断に役立つことが期待される[9]。一方、Sjögren 症候群、MALT リンパ腫、HIV などは唾液腺内に類似の低エコー病変を示すことが報告されているため[7, 8, 10-12]、確定診断には臨床的ないし組織学的な評価のもとに慎重に鑑別を進めていくことが重要である。

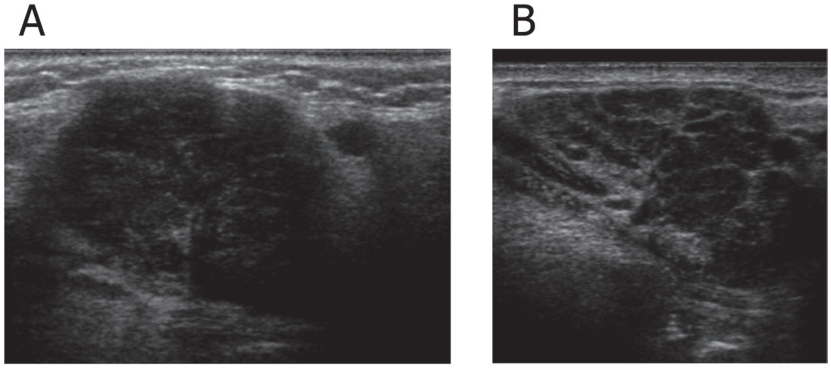

図 9. 顎下腺病変の典型的な超音波画像。A. 70 代女性。左顎下腺全体が結節状の低エコー像を呈し、内部にはわずかに線状の高エコー域が散見される。B. 70 代男性。左顎下腺が多結節状 / 石垣状の低エコー像を呈し、小結節間には線状の高エコー域の介在が目立つ。

＜参考文献＞

1. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
2. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
3. Peng L, Zhang P, Li J, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. Arthritis Res Ther 2020;22:103.
4. Ozawa M, Fujinaga Y, Asano J, et al. Clinical features of IgG4-related periaortitis/periarteritis based on the analysis of 179 patients with IgG4-related disease: a case-control study. Arthritis Res Ther 2017;19:223.
5. Takagi Y, Nakamura H, Origuchi T, et al. IgG4-related Mikulicz's disease: ultrasonography of the salivary and lacrimal glands for monitoring the efficacy of corticosteroid therapy. Clin Exp Rheumatol 2013;31:773-775.
6. Omotehara S, Nishida M, Satoh M, et al. Sonographic findings of immunoglobulin G4-related sclerosing sialadenitis. J Med Ultrasonic 2016;43:257-262.
7. Shimizu M, Okamura K, Kise Y, et al. Effectiveness of imaging modalities for screening IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis (Mikulicz's disease) and for differentiating it from Sjögren's syndrome (SS), with an emphasis on sonography. Arthritis Res Ther 2015;17:223.
8. Sakamoto M, Moriyama M, Shimizu M, et al. The diagnostic utility of submandibular gland sonography and labial salivary gland biopsy in IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: Its potential application to the diagnostic criteria. Mod Rheumatol 2020;30:379-384.
9. Komori T, Inoue D, Izumozaki A, et al. Ultrasonography of IgG4-related dacryoadenitis and sialadenitis: imaging features and clinical usefulness. Mod Rheumatol 2022;32:986-993.
10. Asai S, Okami K, Nakamura N, et al. The tortoiseshell pattern in one or both sides of the submandibular glands in mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is related to chromosomal aberrations and the disease extent. J Ultrasound Med 2010;29:111-115.
11. Bahn YE, Lee SK, Kwon SY, et al. Sonographic appearances of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the submandibular gland confirmed with sonographically guided core needle biopsy. J Clin Ultrasound 2011;39:228-232.
12. James-Goulbourne T, Murugesan V, Kissin EY. Sonographic features of salivary glands in Sjögren's syndrome and its mimics. Curr Rheumatol Rep 2020;22:36.

2–4　スクリーニング臨床検査

2–4–1　臨床症状に乏しい患者における高ガンマグロブリン血症（≧ 2.5 g/dL）は、本疾患の可能性がやや上昇する（c）

＜解説＞

カナダの単施設で 2016 ～ 2017 年に多クローン性の高ガンマグロブリン血症（血清電気泳動によるγグロブリン分画＞ 20 g/L または免疫比濁法による血清 IgG 値＞ 20 g/L）を呈した 66 例の後向き検討では、原因疾患として自己免疫疾患 21 例、血液疾患 14 例に続き、IgG4 関連疾患を 13 例（19.7%）に認めたと報告されている [1)]。また、論文中の Figure 2 から読み取ると、IgM、IgA および IgG1 ～ IgG4 の測定値が揃っている 48 例の中で、それらの合計が 25 g/L 以上であったのは 43 例であり、内訳は肝疾患 4 例、自己免疫疾患 13 例、血液疾患 9 例、感染症 1 例、IgG4 関連疾患 11 例（25.6%）、その他 5 例、さらに合計が 30 g/L 以上であった 26 例の内訳は、肝疾患 1 例、自己免疫

疾患 7 例、血液疾患 6 例、IgG4 関連疾患 8 例（30.8%）、その他 4 例であった。

一方、IgG4 関連疾患における多クローン性高ガンマグロブリン血症ないし高 IgG 血症の頻度は、510 例中 313 例（61%）が血清 IgG ＞ 1,800 mg/dL であったとする報告[2]があるが、レビュー論文中に書かれた検証不能な数値である。なお、本邦における自己免疫性疾患の全国調査からは、1,360 例中 796 例（58.5%）で血清 IgG 上昇（カットオフ値記載なし）していたとの報告[3]と、IgG4 関連間質性腎炎 23 例の全例（100%）が血清 IgG ＞ 2,700 mg/dL[4]であったとの報告がある。

以上のように、全身疾患としての IgG4 関連疾患における高ガンマグロブリン血症および高 IgG 血症の診断的意義に関するエビデンスは乏しい上に、高ガンマグロブリン血症単独でのエビデンスは存在しない。しかしながらエキスパートパネルでは、医学的には高ガンマグロブリン血症と高 IgG 血症は同じ現象を異なる測定によって観察していると捉えて差し支えないものと判断し、比較的全身症状に乏しい患者において、高ガンマグロブリン血症（血清電気泳動による γ グロブリン分画≧ 2.5 g/dL）を認める場合には、IgG4 関連疾患の可能性がやや上昇すると考えることを推奨することとした。

＜参考文献＞

1. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH, et al. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. Haematologica 2020;105:e121-e123.
2. Stone JH, Brito-Zerón P, Bosch X, et al. Diagnostic approach to the complexity of IgG4-related disease. Mayo Clin Proc 2015;90:927-939.
3. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020;55:462-470.
4. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010;78:1016-1023.

2–4–2　末梢血白血球分画中の好酸球増多（＞ 5%）あるいは血清 IgE（RIST）値上昇（施設基準値以上）を認める場合、本疾患の可能性がやや上昇する（c）

＜解説＞

IgG4 関連疾患において末梢血好酸球増多は 20 ～ 40%[1-8]、血清 IgE 上昇は 30 ～ 87%[1-3, 5-9] と報告されている。IgG4 関連疾患ではしばしばアレルギーを合併するが、この所見はアレルギー（アトピー）なしの群でも同様に認められる[1,3,8]ことから、IgG4 関連疾患の病態そのものとの関連性が考えられている。

Culver らは IgG4 関連疾患 48 例（1 型自己免疫性膵炎や IgG4 関連硬化性胆管炎）では末梢血好酸球増多は 38%、血清 IgE 高値は 54% に認められたのに対し、健常人コントロール群 51 例ではそれぞれ 9%、16% であったことから、両者の測定は IgG4 関連疾患の診断に有用と報告している[7]。また、後腹膜線維症において、末梢血好酸球増多は特発性よりも有意に IgG4 関連疾患に多く（23% vs 7%）、血清 IgE の中央値も IgG4 関連で有意に高値であった[10]。以上のように、エビデンスは十分とは言えないが、エキスパートパネルでは、末梢血白血球分画中の好酸球増多（＞ 5%）あるいは血清 IgE 値上昇を認める場合、本疾患の可能性がやや上昇すると考えることを推奨する。

なお、末梢血好酸球の程度については、絶対数の中央値あるいは平均値は 200 ～ 500/mm^3 程度[1-3,11]、分画（%）は 5 ～ 5.4% と[12,13]、軽度から中等度が多く、高度の末梢血好酸球増多（＞ 3,000/mm^3）はむしろ IgG4 関連疾患らしくない項目として挙げられている[14]。

＜参考文献＞

1. Della Torre E, Mattoo H, Mahajan VS, et al. Prevalence of atopy, eosinophilia, and IgE elevation in IgG4-related disease. Allergy 2014;69:269-272.
2. Campochiaro C, Ramirez GA, Bozzolo EP, et al. IgG4-related disease in Italy: clinical features and outcomes of a large cohort of patients. Scand J Rheumatol 2016;45:135-145.
3. Saeki T, Kobayashi D, Ito T, et al. Comparison of clinical and laboratory features of patients with and without allergic conditions in IgG4-related disease: a single-center experience in Japan. Mod Rheumatol 2018;28:845-848.
4. Poo SX, Tham CSW, Smith C, et al. IgG4-related disease in a multi-ethnic community: clinical characteristics and association with malignancy. QJM. 2019;112:763-769.
5. Sanders S, Fu X, Zhang Y, et al. Lifetime allergy symptoms in IgG4-related disease: a case-control study. Arthritis Care Res (Hoboken) 2022;74:1188-1195.
6. Lu H, Teng F, Zhang P, Fet al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. Rheumatology (Oxford). 2021;60:2635-2646.
7. Culver EL, Sadler R, Bateman AC, et al. Increases in IgE, eosinophils, and mast cells can be used in diagnosis and to predict relapse of IgG4-related disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:1444-1452.e6.
8. Zhang X, Zhang P, Li J, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. Sci Rep 2019;9:16483.
9. Zhou J, Peng Y, Peng L, et al. Serum IgE in the clinical features and disease outcomes of IgG4-related disease: a large retrospective cohort study. Arthritis Res Ther 2020;22:255.
10. Wang K, Wang Z, Zeng Q, et al. Clinical characteristics of IgG4-related retroperitoneal fibrosis versus idiopathic retroperitoneal fibrosis. PLoS One 2021;16:e0245601.
11. Lanzillotta M, Campochiaro C, Mancuso G, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease reflect different prognostic outcomes. Rheumatology (Oxford) 2020;59:2435-2442.
12. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford). 2015;54:1982-1990.
13. Niwamoto T, Handa T, Matsui S, et al. Phenotyping of IgG4-related diseases based on affected organ pattern: a multicenter cohort study using cluster analysis. Mod Rheumatol 2021;31:235-240.
14. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79:77-87.

2–4–3　血清 C3 低下（施設基準値未満）ないし CH50 低下（施設基準値未満）を認める場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

本邦の単一施設における初期の後向き研究の報告[1)]では、CH50、C3 および C4 が測定された 5,826 名の患者のうち、121 例に低補体血症（CH50 低下、かつ、C3 または C4 低下）が認められ、72 例（59.5%）が全身性エリテマトーデス、9 例がパルボウイルス感染、血管炎を伴う関節リウマチ 8 例、自己免疫性溶結性貧血 6 例、肝不全 6 例、クリオグロブリン血症 3 例、膜性増殖性糸球体腎炎 3 例、急性腎炎 2 例、自己免疫性膵炎 2 例で、残る 10 例は原因不明とされていたが、そのうち 8 例で血清 IgG4 を測定したところ 6 名で高値であり、追加の画像検査や病理検査で IgG4 関連疾患に矛盾しなかった。すなわち、自己免疫性膵炎 2 例と併せ、少なくとも 121 例中 8 例（6.6%）が IgG4 関連疾患であっ

たと考えられた。

一方、IgG4 関連疾患における低補体血症の頻度は、本邦における 334 例の多施設研究[2]では CH50 低下が 15.8%、C3 低下が 34.7%、C4 低下が 33.7%[2]、フランスからの 25 例の報告[3]では CH50 低下が 33%、C3 低下が 44%、C4 低下が 40%、米国からの 125 例の報告では 24.3%[4]、中国からの 312 例の報告[5]では C3 低下または C4 低下が 20.8% とされている。また、低補体血症は IgG4 関連疾患の中でも罹患臓器が多く、疾患活動性が高い症例にみられやすく[5]、日米いずれの検討でも腎病変のある症例はない症例に比較して有意に低補体血症が多かった[2,4]。

自己免疫性膵炎 44 例の検討では CH50 低下は 14% に認められたが、慢性膵炎 22 例では 0% であり[6]、IgG4 関連腎臓病（そのほとんどが IgG4 関連尿細管間質性腎炎）では約 70% に低補体血症が認められたのに対し、mimicker（IgG4 関連腎臓病も鑑別に挙がったが最終診断は別の腎臓病）では 16.7% であった[7]。

このように、低補体血症の患者で IgG4 関連疾患は数多い鑑別疾患の一つに過ぎないが、エキスパートパネルでは専門家の経験より、IgG4 関連疾患が疑われた患者において上記のその他の鑑別疾患が同時に疑われるケースは比較的少ないであろうと考え、上記の推奨を行うこととした。なお、低補体血症を認めない場合も、そのことをもって IgG4 関連疾患を否定することはできないことには注意が必要である。

＜参考文献＞

1. Saeki T, Ito T, Yamazaki H, et al. Hypocomplementemia of unknown etiology: an opportunity to find cases of IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome. Rheumatol Int 2009;30:99-103.
2. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
3. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. Medicine (Baltimore) 2012;91:49-56.
4. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
5. Peng L, Lu H, Zhou J, et al. Clinical characteristics and outcome of IgG4-related disease with hypocomplementemia: a prospective cohort study. Arthritis Res Ther 2021;23:102.
6. Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al. Autoimmune pancreatitis and complement activation system. Pancreas 2006;32:16-21
7. Saeki T, Nagasawa T, Ubara Y, et al. Validation of the 2019 ACR/EULAR criteria for IgG4-related disease in a Japanese kidney disease cohort: a multicentre retrospective study by the IgG4-related kidney disease working group of the Japanese Society of Nephrology. Ann Rheum Dis 2021;80:956-957.

2–4–4　血清 CRP 値に中等度以上の上昇（≧ 2.0 mg/dL）を 2 回連続して認める場合、本疾患の可能性は低下する（e）

＜解説＞

Yamada らは本邦における IgG4 関連疾患 334 例の解析において、72.6% の症例で CRP は正常、17.6% の症例で 1 mg/dL 未満の CRP 上昇を認め、1 mg/dL 以上の CRP 上昇は 9.2% に留まっていたと報告している[1]。最近、中国から報告された大規模コホート研究においては、IgG4 関連疾患患

者 727 例の CRP の中央値は 0.21（第 1 ～第 3 四分位 0.08 ～ 0.71）mg/dL と報告された [2]。一方 Wallace らは、IgG4 関連疾患患者 125 例での解析において、0.8 mg/dL 未満の正常範囲を超える CRP 上昇が全体の 40% で見られたと記載 [3] しており、欧米とアジアでは差異がある可能性が示唆されている。

ただし、本邦からの報告でも、血管病変を有する IgG4 関連疾患においては、血管病変のない IgG4 関連疾患患者と比較して CRP 上昇の頻度が高く、主に動脈手術による病理組織所見の確認が行われた症例からなる検討においては、59.4% の症例で基準値以上の CRP 上昇を認めていた [4]。また、動脈の典型的画像所見に加えて、血清 IgG4 高値かつ他臓器での IgG4 関連疾患の診断を根拠に血管病変を診断された症例も多く含めた 89 症例での検討では、23.6% で CRP ＞ 1.0 mg/dL の上昇を認め、中央値は 0.30（第 1 ～第 3 四分位 0.09 ～ 0.96）mg/dL であったと報告されている [5]。さらに、中国からの報告では、包括診断基準により診断された IgG4 関連疾患患者のうち、画像所見により血管病変を診断された 89 例においては、70% の症例で基準値以上の高感度 CRP 上昇を認め、中央値は 0.672（第 1 ～第 3 四分位 0.214 ～ 2.465）mg/dL であったとされている [6]。したがって、血管病変を有する IgG4 関連疾患においては、CRP が上昇する可能性について留意する必要がある。

一方、IgG4 関連疾患の重要な鑑別疾患である多中心性キャッスルマン病や ANCA 関連血管炎では、CRP は持続的に陽性となり、高度の上昇もしばしばみられる。また、血管病変のない IgG4 関連疾患患者であっても、感染症の合併などにより一時的に CRP が高値となった時期に医療機関を受診する可能性も考えておく必要があるが、その場合には感染症の病勢が改善すれば CRP が低下すると考えられる。

以上のように、IgG4 関連疾患が鑑別に挙がっている場合の CRP 値の解釈は複雑な要素があるものの、血管病変を有する場合を除き、IgG4 関連疾患において CRP が 2 回連続して 2.0 mg/dL 以上の上昇を示す可能性は比較的低いと考えられることから、同所見を認めた場合には IgG4 関連疾患の可能性は低いと判断することを推奨することとした。

＜参考文献＞

1. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
2. Lu H, Teng F, Zhang P, et al. Differences in clinical characteristics of IgG4-related disease across age groups: a prospective study of 737 patients. Rheumatology (Oxford) 2021;60:2635-2646.
3. Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
4. Kasashima S, Kawashima A, Kasashima F, et al. Inflammatory features, including symptoms, increased serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases. Heart Vessels 2018;33:1471-1481.
5. Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periaortitis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. Ann Vasc Dis 2019;12:460-472.
6. Peng L, Zhang P, Li J, et al. IgG4-related aortitis/periaortitis and periarteritis: a distinct spectrum of IgG4-related disease. Arthritis Res Ther 2020;22:103.

2–5　特殊画像検査（専門医が実施することが望ましい）

2–5–1　頚部～骨盤部の造影 CT で、腎臓の両側性多発性造影不良域や内腔の不整を伴わない腎盂壁肥厚を認める場合、本疾患の可能性が大きく上昇する（a）

＜解説＞

IgG4 関連疾患における腎病変、すなわち IgG4 関連腎臓病は、IgG4 関連疾患患者において 10 ～ 25% に認められ、罹患頻度の高い臓器病変である [1-5]。IgG4 関連腎臓病において、腹部造影 CT で腎皮質の両側多発性造影不良域（**図 5**）は 40 ～ 46.5% の症例に認められると報告されており、高頻度で認められる所見である [6-9]。

一方、本画像所見を呈し得る他の鑑別疾患には、腎盂腎炎、腎梗塞、腎癌、悪性リンパ腫、転移性腫瘍、血管炎、サルコイドーシスなどが挙げられる。腎盂腎炎においては、MRI 拡散強調画像での異常信号病変の頻度を検討した報告において、腎実質の両側性多発性病変は 14% に認められたと記載されており、重要な鑑別疾患である [10]。しかし、これ以外の鑑別疾患においては両側多発性病変を認めることは経験的にまれであり、悪性リンパ腫において本画像所見はわずか 2.7% であったと報告されている [11]。これらのことから、本画像所見を呈する症例において、腎盂腎炎が否定的と判断された場合には、IgG4 関連疾患の確率は相当に高いことが予想され、本画像所見を呈していれば本疾患の可能性が大きく上昇する。

IgG4 関連腎臓病において、腹部造影 CT で内腔の不整を伴わない腎盂壁肥厚（**図 6**）を認める頻度は 3 ～ 34% と報告されている [12-18]。また、これらの報告のうち、対象となった IgG4 関連疾患症例の全体数が記載されているものでは、IgG4 関連疾患全体における本画像所見の頻度は 1 ～ 4% と推測される [12,18]。

本画像所見に類似する所見を呈し得る他の鑑別疾患は多数挙げられるが、臨床上重要なものは、尿路上皮癌、腎盂に由来する移行上皮癌および扁平上皮癌である [21]。上皮系悪性腫瘍の場合は、造影 CT により内膜面の濃染に断裂がみられることや、排泄相において尿管内腔面が平滑でなく乳頭状、結節状の突出がみられることが多く、内腔の不整を伴わないケースは少ないと考えられる。なお、持続性の肉眼的血尿や尿細胞診で悪性細胞が検出された顕微鏡的血尿など、上部尿路上皮がんの事前確率が高い患者を対象とした標準 3 フェーズ尿路造影 CT による上部尿路上皮がんの診断能は、感度 93.5 ～ 95.8%、特異度 94.8 ～ 100%、正診率 94.2 ～ 99.6% といずれも極めて高いことが報告されている。ただし、これらの報告の対象患者は IgG4 関連疾患を疑われた患者とは異なっていること、および、この撮影法は尿路系の精査を目的としたものであることから、通常の頚部～骨盤部造影 CT で用いられるものとは異なる可能性があることには注意が必要である。これらを考慮した上で、エキスパートパネルでは、IgG4 関連疾患を疑う患者において内腔の不整を伴わない腎盂壁肥厚を認めた場合には、本疾患の可能性は高いと判断することを推奨する。

＜参考文献＞

1. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.
2. Wallace ZS, Deshpande V, Matto H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015;67:2466-2475.
3. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.

4. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
5. Zeng Q, Gao J, Zhang X, et al. Disparities between IgG4-related kidney disease and extrarenal IgG4-related disease in a case-control study based on 450 patients. Sci Rep 2021;11:10397.
6. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 2011;22:1343-1352.
7. Kawano M, Saeki T, Nakaashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011;15:615-626.
8. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int 2013;84:826-833.
9. Evans RDR, Cargill T, Goodchild G, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep 2018;4:48-58.
10. Anfigeno L, Sertorio F, Basso L, et al. Diffusion-weighted MRI in the evaluation of renal parenchymal involvement during febrile urinary tract infections in children: preliminary data. J Clin Med 2021;10:2239.
11. El-Sharkawy MS, Siddiqui N, Aleem A, et al. Renal involvement in lymphoma: prevalence and various patterns of involvement on abdominal CT. Int Urol Nephrol 2007;39:929-933.
12. Zeng Q, Gao J, Zhang X, et al. Disparities between IgG4-related kidney disease and extrarenal IgG4-related disease in a case-control study based on 450 patients. Sci Rep 2021;11:10397.
13. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010;78:1016-1023.
14. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 2011;15:615-626.
15. Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int 2013;84:826-833.
16. Mizushima I, Tamamoto M, Inoue D, et al. Factors related to renal cortical atrophy development after glucocorticoid therapy in IgG4-related kidney disease: a retrospective multicenter study. Arthritis Res Ther 2016;18:273.
17. Kuruma S, Kamisawa T, Kikuyama M, et al. Clinical characteristics of autoimmune pancreatitis with IgG4 related kidney disease. Adv Med Sci 2019;64:246-251.
18. Ling J, Wang H, Pan W, et al. Clinical and imaging features of IgG4-related kidney disease. Abdom Radiol (NY). 2020;45:1915-1921.
19. Ishikawa T, Kawashima H, Ohno E, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with renal lesions. Sci Rep 2021;11:406.
20. Martín-Nares E, Hernandez-Molina G, Rodríguez-Ramírez S, et al. IgG4-related kidney disease: experience from a Mexican cohort. Clin Rheumatol 2020;39:3401-3408.
21. Gumeler E, Onur MR, Karaosmanoglu, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging of peripelvic and periureteric pathologies. Abdom Radiol (NY) 2018;43:2400-2411.
22. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. AJR Am J Roentgenol 2011;196:1102-1109
23. Wang L-J, Wong Y-C, Huang C-C, et al. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper urinary tract in adults with hematuria. J Urol

2–5–2　頚部～骨盤部の造影 CT で、膵のびまん性腫大または後腹膜線維症／動脈周囲炎に加え、胆道に特徴的な病変（肝内・肝外胆管のびまん性あるいは限局性胆管狭窄、胆管狭窄部の全周性壁肥厚）を認める場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

IgG4 関連疾患が疑われる患者では、その診断プロセスにおいて多臓器にわたる病変のスクリーニングが必要となることから、専門家によって頚部～骨盤の造影 CT が実施されることが推奨される。その結果、最終的に IgG4 関連疾患と診断された患者では、膵のびまん性腫大（1-2-4 ／ 2-3-1 に該当）や後腹膜線維症／動脈周囲炎（1-2-7 ／ 1-2-8 ／ 2-3-2 に該当）の他、IgG4 関連硬化性胆管炎の所見が同定されることがある。IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管病変に特徴的な CT 所見（**図 10**）には、1）同心円状の壁肥厚と長軸方向の長い壁肥厚、2）平滑な inner margin と outer margin がある [9-11]。

ここで、IgG4 関連疾患を疑った患者に対して頚部～骨盤造影 CT を行った研究で、膵のびまん性腫大または後腹膜線維症／大動脈周囲炎を認め、かつ、IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な胆道病変を認めた場合の、IgG4 関連疾患の最終診断に対する診断特性（感度・特異度）を報告した論文は、検索した限りでは見当たらない。

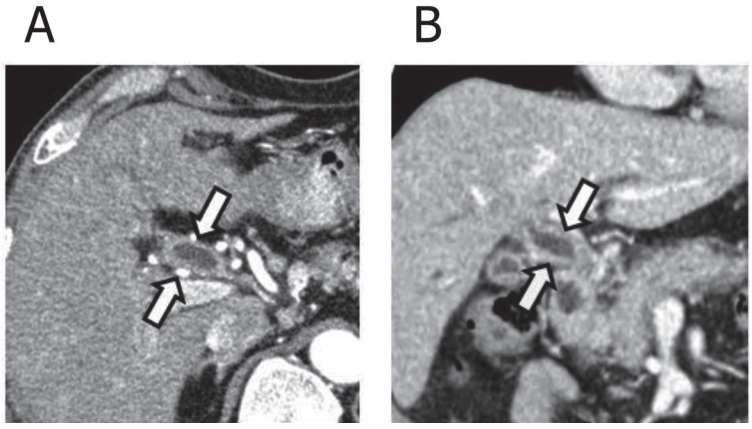

図 10. IgG4 関連硬化性胆管炎の CT 所見。造影 CT 画像、水平断（A）および冠状断（B）。肝門部胆管の同心円状の壁肥厚と長軸方向の長い壁肥厚、平滑な inner/outer margin（矢印）が見られる。

ただし、自己免疫性膵炎患者を対象とした横断研究や後向き研究では、IgG4 関連硬化性胆管炎を 29 ～ 73% に合併 [1-3, 10] し、あるいは、近位肝外胆管に病変を呈する IgG4 関連硬化性胆管炎（再発率が高いことが知られている）を 7.7 ～ 27% に合併 [1,4,5] していたと報告されている。一方、IgG4 関連硬化性胆管炎患者を対象とした横断研究 [6-8] では、自己免疫性膵炎を 84 ～ 92% に合併していたと報告されている。加えて、IgG4 関連硬化性胆管炎患者 33 例および肝外胆管癌患者 39 例を対象とした造影 MDCT 検査による検討では、膵の異常所見（①膵の腫大、②被膜様構造、③膵の非造影領域、④主膵管の造影効果）を認めた場合の IgG4 関連疾患の最終診断に対する感度は 88%、特異度は 97% と報告されている [9]。これらの結果を勘案して、エキスパートパネルでは、膵のびまん性腫大と IgG4 関連硬化性胆管炎に特徴的な所見を同時に認める場合には、IgG4 関連疾患の可能性を上げる所見として捉えることを推奨する。

後腹膜線維症／動脈周囲炎と IgG4 関連硬化性胆管炎のそれぞれに特徴的な所見を同時に認める場

合についても、やはり直接的なエビデンスは存在しない。しかしながら、経験的に同時に両者の所見を呈する患者については IgG4 関連疾患の最終診断に至る例が多いことから、エキスパートパネルでは両者の合併所見を、IgG4 関連疾患の可能性を上げる所見として捉えることを推奨する。

〔背景情報〕

IgG4 関連硬化性胆管炎と鑑別すべき疾患には、膵癌、胆管癌、原発性硬化性胆管炎などがあり、これらとの鑑別を念頭に本疾患は 4 型に分類され [12]、それぞれ**表 6** に示すような特徴 [6] を有する。

表 6. IgG4 関連硬化性胆管炎の胆管像による分類

Type	頻度 *	AIP 合併例での頻度 *	特徴
Type 1	62.9%	69.9%	下部胆管のみに狭窄を認め、膵癌、下部胆管癌、慢性膵炎などとの 鑑別を要する
Type 2			下部胆管のみならず肝内胆管に狭窄が多発し、原発性硬化性胆管炎との鑑別を要する
Type 2a	7.6%	6.8%	上流胆管の単純拡張を伴うもの
Type 2b	5.7%	4.6%	上流胆管の拡張を伴わないもの
Type 3	9.6%	9.7%	下部胆管と肝門部胆管に狭窄をきたす
Type 4	10.3%	6.7%	肝門部胆管のみに狭窄が認められる
分類不能	3.9%	2.3%	

文献 12 を参考に作成。* 各頻度は文献 6 より引用。AIP, autoimmune pancreatitis.

＜参考文献＞

1. Masamune A, Kikuta K, Hamada S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2016. J Gastroenterol 2020;55:462-470.
2. Lv H, Liu A, Zhao Y, et al. Comparison of clinical characteristics of radiological forms of autoimmune pancreatitis. HPB (Oxford) 2018;20:1021-1027.
3. Huggett MT, Culver EL, Kumar M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. Am J Gastroenterol 2014;109:1675-1683.
4. Kubota K, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. J Gastroenterol 2017;52:955-964.
5. Lee HW, Moon S-H, Kim M-H, et al. Relapse rate and predictors of relapse in a large single center cohort of type 1 autoimmune pancreatitis: long-term follow-up results after steroid therapy with short-duration maintenance treatment. J Gastroenterol 2018; 53: 967-977.
6. Naitoh I, Kamisawa T, Tanaka A, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin IgG4-related sclerosing cholangitis: comparison of cases with and without autoimmune pancreatitis in a large cohort. Dig Liver Dis 2021;53:1308-1314.
7. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008;134:706-715.

8. Kurita Y, Fujita Y, Sekino Y, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis may be a risk factor for cancer. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021;28:524-532.
9. Yata M, Suzuki K, Furuhashi N, et al. Comparison of the multidetector-row computed tomography findings of IgG4-related sclerosing cholangitis and extrahepatic cholangiocarcinoma. Clin Radiol 2016;71:203-210.
10. Maeda E, Akahane M, Yoshioka N, et al.: Comparison of CT findings of biliary tract changes with autoimmune pancreatitis and extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma. Jpn J Radiol 2012;30:227-234.
11. Swensson J, Tirkes T, Tann M, et al. Differentiating IgG4-related sclerosing cholangiopathy from cholangiocarcinoma using CT and MRI: experience from a tertiary referring center. Abdom Radiol (NY) 2019;44:2111-2115.
12. Nakazawa T, Kamisawa T, Okazaki K, et al. Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). J Hepatobiliary Pancreat Sci 2021;28:235-242.

2－6　特殊臨床検査

2–6–1　血清 IgG 値上昇（≧ 2,000 mg/dL）を認め、かつ、IgA と IgM が正常の場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

カナダの単施設で 2016 ～ 2017 年に多クローン性の高ガンマグロブリン血症（血清電気泳動による γ グロブリン分画＞ 20 g/L または免疫比濁法による血清 IgG 値≧ 2,000 mg/dL）を呈した 66 例の検討では、原因疾患として IgG4 関連疾患を 13 例（19.7%）に認め、このうち IgM、IgA および IgG1 ～ IgG4 の測定値が揃っている 48 例の中で、それらの合計が 20 g/L 以上であったのは 38 例であり、内訳は肝疾患 3 例、自己免疫疾患 12 例、血液疾患 8 例、感染症 1 例、IgG4 関連疾患 10 例（26.3%）、その他 5 例であった [1)]。また、本邦における IgG4 関連尿細管間質性腎炎 23 例の検討では、全例で血清 IgG 値が 2,700 mg/dL を超えていた [2)]。このように、IgG4 関連疾患は血清 IgG が高値な場合の 4 例に 1 例程度の頻度であるが、他の 3/4 は IgG4 関連疾患とは臨床像が異なる疾患も少なくなく、実際に IgG4 関連疾患を疑った患者において血清 IgG 値の上昇を認めた場合、その患者が本疾患を有する確率は上昇するものと考えられる。

ただし、複数のリンパ節病変を呈する多中心性キャッスルマン病においても血清 IgG 値が上昇し、その臨床像が IgG4 関連疾患と類似しているために、両者の鑑別が問題となる場合がある。Sato らは、組織に多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を認め、IgG4 関連疾患との鑑別が問題となった多中心性キャッスルマン病の 6 例を報告し、5 例で血清 IgA 値が 600 mg/dL を超え（正常範囲は 110 ～ 410 mg/dL）、2 例で IgM 値が上昇（正常範囲は 35 ～ 220 mg/dL）していたと記載している [3)]。その後、本邦における IgG4 関連疾患の 45 例と多中心性キャッスルマン病の 33 例の後向き検討が報告され、血清 IgG（1,917.3 ± 759.0 mg/dL vs 4,689.5 ± 1,868.9 mg/dL, $p < 0.001$）、IgA（191.6 ± 81.6 mg/dL vs 667.4 ± 301.9 mg/dL, $p < 0.001$）および IgM（86.9 ± 48.5 mg/dL vs 293.7 ± 180.7 mg/dL, $p < 0.001$）が IgG4 関連疾患では多中心性キャッスルマン病に比較して有意に低く、血清 IgA 値 ≦ 330 mg/dL をカットオフ値とした場合、IgG4 関連疾患に対する感度は 93.2%、特異度は 93.9%（陽性尤度比 15.2、陰性尤度比 0.072）と診断特性が最良であったと記載されている [4)]。

田口らの報告 [5)] では、未治療の自己免疫性膵炎患患者は他の肝・膵疾患患者に比べて IgM と IgA が低く、また、IgM と IgG の間には負の相関があった。IgG：IgM 比および IgG：IgA 比は、自己免疫性膵炎患と他の疾患を鑑別する診断マーカーとなる可能性が示唆された。

いずれも症例数が少なくエビデンスとしては十分とは言えないが、IgG4 関連疾患を疑う患者において血清 IgG 値の上昇（≧ 2,000 mg/dL）を認め、かつ IgA と IgM が正常の場合、本疾患の可能性上げる所見として捉えることを推奨する。

＜参考文献＞

1. Zhao EJ, Carruthers MN, Li CH, et al. Conditions associated with polyclonal hypergammaglobulinemia in the IgG4-related disease era: a retrospective study from a hematology tertiary care center. Haematologica 2020;105:e121-e123.
2. Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 2010;78:1016-1023.
3. Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4 – positive cells: A clinical and pathological analysis of six cases. J Clin Pathol 2010;63:1084–1089.
4. Sasaki T, Akiyama M, Kaneko Y, et al. Distinct features distinguishing IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease. RMD Open 2017;3:e000432.
5. Taguchi M, Kihara Y, Nagashio Y, Yamamoto M, Otsuki M, Harada M. Decreased production of immunoglobulin M and A in autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol. 2009;44:1133-9.

2–6–2　IgG4 高値（≧ 135 mg/dL もしくは施設基準値以上）を認める場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

本推奨文の作成にあたり、(“Immunoglobulin G4-related”[text] OR “IgG4-related”[text] OR “Immunoglobulin G4-related Disease”[MeSH] OR “Mikulicz' Disease”[MeSH] OR “Autoimmune Pancreatitis”[MeSH]) AND “Sensitivity and Specificity”[MeSH] を検索語としてシステマティックレビューを行った。146 文献が検索され、13 文献を選出し、その過程で関連がある 9 文献を追加して 22 文献を対象とした [1-22)]。そこから、診断基準に関する 2 報 [8,22)]、メタアナリシスの 2 報 [19,20)]、感度・特異度が算出できなかったとする 1 報 [13)] を除いた 17 の文献を**表 7** に掲げる [1-7, 9-12, 14-18, 21)]。

2001 年、Hamano ら [1)] は、自己免疫性膵炎を他の膵疾患から分ける診断マーカーとして血清 IgG4 値（カットオフ値 135 mg/dL）を報告した（感度：95%、特異度：97%）。2006 年、日本膵臓病学会により自己免疫性膵炎患診断基準改訂版 [2)] が策定され、独自の 327 例の調査におけるベストカットオフ値は 128 mg/dL であったが、Hamano らの 135 mg/dL を診断のカットオフ値としている。その後、米国 [3)] と韓国 [4)] から、自己免疫性膵炎患の診断に 140 mg/dL 前後のカットオフ値が妥当と報告された。

その後、2011 年に日本から IgG4 関連疾患包括診断基準 [8)] が提案されたが、ここでも 135 mg/dL を診断のカットオフ値としている。ただし、この診断基準の作成時には症例を用いたバリデーションは行われていない。解説文において、上記の自己免疫性膵炎患の 2 つの報告 [1,2)] を 135 mg/dL の根拠としたとの記載がある。その後に日本 [9,10)]、中国 [15,17)]、台湾 [16)]、英国 [18)] から IgG4 関連疾患の診断における血清 IgG4 のカットオフ値が報告され、おおむね 140 mg/dL 前後が妥当とされている。

血清 IgG4 値の診断への使用に反論する米国からの主な論文が 2 つある。Stone ら [14)] は、**表 7** の中で特異度の最低値である 59% を報告し、特異度に難点があると指摘した。ただし、この研究は単一医療機関における研究用患者データ登録から IgG4 高値の患者 190 名と IgG4 正常の患者 190 名を抽出して、それぞれの中に含まれていた IgG4 関連疾患患者とそれ以外の患者の 2 群に分けて感度・特

異度を算出している。このため、研究用患者データ登録へのエントリーにバイアスが加わっている可能性や、血清 IgG4 を測定した理由が不明であるなど、研究デザインに課題がある。Chari ら [3] は、ROC 曲線の形が不良であり感度・特異度を算出できなかったと報告した。しかし、2 つのメタアナリシスが行われ、それぞれ、カットオフ値 135 ～ 144 mg/dL で感度 87.2%、特異度 82.6%[19]、カットオフ値 135 ～ 200 mg/dL で感度 78 ～ 90%、特異度 93%[20] であり、診断に有用と評価されている。

2019 年、国際共同研究グループにより ACR/EULAR の IgG4 関連疾患分類基準 [22] が策定され、これは 20 点以上で IgG4 関連疾患とするスコアリング方式をとっている。特筆すべきは、その解説文において、血清 IgG4 値の情報がなくても他の項目を用いて IgG4 関連疾患を診断できることが強調されている点である。しかし、感度の向上を理由に、本分類基準には血清 IgG4 値が項目の一つとして入っている。具体的には、正常上限以上かつ正常上限の 2 倍未満で＋ 4 点、正常上限の 2 ～ 5 倍で＋ 6 点、正常上限の 5 倍以上で＋ 11 点を加点し、単一のカットオフ値は設定されていない。

表 7. IgG4 関連疾患の診断における血清 IgG4 値の感度と特異度

	疾患 /n	対照 /n	Cut-off (mg/dl)	感度 (%)	特異度 (%)	国など
Hamano, 2001	AIP/20	膵癌 /70	135	95	97	日本
Okazaki, 2006	AIP/147	膵疾患 /180	128	97	87	日本
Ghazzale, 2007	AIP/45	膵癌 /465	140	76	93	米国
Choi, 2007	AIP/35	膵疾患 /143	141	73	95	韓国
Kamisawa, 2008	AIP/17	膵頭部癌 /33	135	71	94	日本
Tabata, 2009	AIP/39	膵癌 /116	119	82	95	日本
Nakazawa, 2011	AIP/47	膵疾患 /65	135	87	91	日本
Yamamoto, 2011	全般 /402	Non-IgG4/ 317	144	95	91	日本
Masaki, 2012	全般 /132	Non-IgG4/ 48	135	97	80	日本
Ohara, 2013	IgG4-SC/344	PSC/110	135	90	89	日本
Boonstra, 2014	IgG4-SC/73	PSC/310	140	90	85	オランダ
Carruthers, 2014	全般 /72	Non-IgG4/ 308	135	90	59	米国
Su, 2015	全般 /12	Non-IgG4/ 945	135	100	97	中国
Yu, 2015	全般 /161	Non-IgG4/ 2,740	135	86	77	台湾
			248	78	93	
Li, 2016	全般 /242	Non-IgG4/ 130	157.5	80	88	中国
Culver, 2016	全般 /66	Non-IgG4/ 1,227	140	83	85	英国
Xia, 2017	全般 /133	Non-IgG4/ 1,381	210	95	92	中国

文献 1-7, 9-12, 14-18, 21 より作成。Yu らの報告では 2 つの cut off 値を試みている。

AIP, autoimmune pancreatitis; IgG4-SC, IgG4-related sclerosing cholangitis; non-IgG4, non-IgG4-related control diseases; PSC, primary sclerosing cholangitis.

＜参考文献＞

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J

Med 2001;344:732-738.

2. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006;41:626-631.
3. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007;102:1646-1653.
4. Choi EK, Kim M-H, Lee TY, et al. The sensitivity and specificity of serum immunoglobulin G and immunoglobulin G4 levels in the diagnosis of autoimmune chronic pancreatitis: Korean experience. Pancreas 2007;35:156-161.
5. Kamisawa T, Imai M, Chen PY, et al. Strategy for differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Pancreas 2008;37:e62-67.
6. Tabata T, Kamisawa T, Takuma K, et al. Serum IgG4 concentrations and IgG4-related sclerosing disease. Clin Chim Acta 2009;408:25-28.
7. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. J Gastroenterol 2012;47:79-87.
8. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 2012;22:21-30.
9. Yamamoto M, Tabeya T, Naishiro Y, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. Mod Rheumatol 2012;22:419-425.
10. Masaki Y, Kurose N, Yamamoto M, et al. Cutoff Values of Serum IgG4 and Histopathological IgG4+ Plasma Cells for Diagnosis of Patients with IgG4-Related Disease. Int J Rheumatol 2012;2012:580814.
11. Ohara H, Nakazawa T, Kawa S, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis: a Japanese cohort. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1247-1251.
12. Boonstra K, Culver EL, de Buy Wenniger LM, et al. Serum immunoglobulin G4 and immunoglobulin G1 for distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2014;59:1954-1963.
13. Ngwa TN, Law R, Murray D, et al. Serum immunoglobulin G4 level is a poor predictor of immunoglobulin G4-related disease. Pancreas 2014;43:704-707.
14. Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2015;74:14-18.
15. Su Y, Sun W, Wang C, et al. Detection of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease and other disorders. PLoS One 2015;10:e0124233.
16. Yu K-H, Chan T-M, Tsai P-H, et al. Diagnostic performance of serum IgG4 levels in patients with IgG4-related disease. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1707.
17. Li P, Chen H, Deng C, et al. Establishment of a serum IgG4 cut-off value for the differential diagnosis of IgG4-related disease in Chinese population. Mod Rheumatol 2016;26:583-587.
18. Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ Involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort. Am J Gastroenterol 2016;111:733-743.
19. Hao M, Liu M, Fan G, et al. Diagnostic value of serum IgG4 for IgG4-related disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3785.
20. Xu W-L, Ling Y-C, Wang Z-K, et al. Diagnostic performance of serum IgG4 level for IgG4-related disease: a meta-analysis. Sci Rep. 2016;6:32035.

21. Xia C-S, Fan C-H, Liu Y-Y. Diagnostic performances of serum IgG4 concentration and IgG4/IgG ratio in IgG4-related disease. Clin Rheumatol 2017;36:2769-2774.
22. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis 2020;79:77-87.

2–6–3　上眼瞼、顎下腺または耳下腺の腫脹に伴い抗 SS-A 抗体陽性（施設基準値以上）を認める場合、本疾患の可能性は低下する（Sjögren 症候群を疑う）（e）

＜解説＞

IgG4 関連涙腺・唾液腺炎（Mikulicz 病）における抗 SS-A ／ Ro 抗体陽性の頻度に関して、2010 年代前半に報告されている 20 例以下でのいくつかの検討では、同抗体は全て陰性と報告されている[1-3]。その後 2010 年代後半以降になると、検討数の増加（47 ～ 160 例）に伴い、抗 SS-A/Ro 抗体陽性例（3.7 ～ 4.4%）が報告されるようになった[4,5]。

しかし、原発性 Sjögren 症候群における抗 SS-A ／ Ro 抗体陽性の頻度が 33 ～ 74% である[6]ことと比較すると、IgG4 関連涙腺・唾液腺炎における陽性頻度は圧倒的に低い。このため、上眼瞼、顎下腺または耳下腺の腫脹に伴い、抗 SS-A ／ Ro 抗体を認める場合には、まずは Sjögren 症候群を疑うべきであり、本疾患の可能性は低下する。

〔関連情報〕

IgG4 関連疾患全般としては、抗 SS-A ／ Ro 抗体をはじめ、いわゆる疾患特異的自己抗体（ANCA、抗 dsDNA 抗体、ACPA）は、鑑別が問題となる他疾患群の mimicker と比較してその出現頻度に大きな違いがなく[7]、鑑別への有用性は限定的である。このため、本推奨は上眼瞼、顎下腺または耳下腺の腫脹を認める症例以外には適応されないことに留意が必要である。

＜参考文献＞

1. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:491-497.
2. Ohta N, Kurakami K, Ishida A, et al. Clinical and pathological characteristics of IgG4-related sclerosing sialadenitis. Laryngoscope 2012;122:572-577.
3. Moriyama A, Tanaka A, Maehara T, et al. Clinical characteristics of Mikulicz's disease as an IgG4-related disease. Clin Oral Invest 2013;17:1995-2002.
4. Martín-Nares E, Ángeles-Ángeles A, Hernandez-Molina G. Major salivary gland enlargement in IgG4-related disease is associated with multiorgan involvement and higher basal disease activity. Mod Rheumatol 2020;30:172-177.
5. Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y. Are Sjögren's syndrome and IgG4-related disease able to coexist? Mod Rheumatol 2015;25:970-971.
6. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. Clin Epidemiol 2014;6:247-255.
7. Mizushima I, Yamano T, Kawahara H, et al. Positive disease-specific autoantibodies have limited clinical significance in diagnosing IgG4-related disease in daily clinical practice. Rheumatology 2021;60:3317-3325.

2–6–4　CRP ≧ 1.0 mg/dL、かつ、MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性（施設基準値以上）の場合、本疾患の可能性は低下する（血管炎を疑う）（e）

＜解説＞

わが国の多施設共同研究で解析された IgG4 関連疾患 328 例のうち、CRP ≧ 1.0 mg/dL を呈していたのは 32 例（9.8%）であった [1]。フランスのコホートに登録されている 25 例の検討では、14 例（56%）が CRP ≧ 1.0 mg/dL であったと報告されている [2]。これらの頻度の差は罹患臓器の違いに起因すると考えられる。涙腺炎や唾液腺炎の症例では、血清 CRP 値はそれほど上昇しない（8.3 ～ 9.6%）[3,4] とされている一方で、唾液腺炎がない症例では CRP 高値の頻度は有意に上昇する（25.6%）[4] ことが指摘されている。中でも、本邦からの IgG4 関連大動脈瘤 24 例、IgG4 関連大動脈周囲炎 8 例、IgG4 関連後腹膜線維症 10 例に関する報告では、血清 CRP 値の中央値がそれぞれ 1.86、2.15、0.19 mg/dL であった [5] と報告されている。その後報告された多施設共同研究（引用文献 5 の症例も含まれる）でも、IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎／後腹膜線維症 89 例中 21 例（23.6%）で CRP は 1.0 mg/dL を超えていた。このように IgG4 関連疾患を疑う症例において血清 CRP 値が高い（≧ 1.0 mg/dL）場合には、IgG4 関連大動脈周囲炎／動脈周囲炎を考慮する必要がある。

一方、IgG4 関連疾患（ないしその可能性のある患者）患者を対象に ANCA を間接蛍光抗体法で測定した場合、56.0%[6] あるいは 10.3%[7] で陽性であったと報告されているが、ELISA 法による MPO-NCA または PR3-ANCA の陽性頻度については信頼に足る報告がない 。わが国における IgG4 関連疾患 235 例の検討では、ANCA 関連血管炎の既往は 1 例のみ（0.4%）であり [8]、韓国からの報告でも、IgG4 関連疾患と ANCA 関連血管炎の診断は重複しなかったことが示されている [9,10]。また、単発の症例報告レベルでは IgG4 関連疾患と ANCA 関連血管炎の重複が報告されている [11-13] が、エキスパートパネルでは、CRP ≧ 1.0 mg/dL、かつ、MPO-ANCA または PR3-ANCA が陽性（施設基準値以上）の場合は、本疾患の可能性を下げ、血管炎の可能性を上げる所見と捉えることを推奨することとした。

＜参考文献＞

1. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
2. Ebbo M, Daniel L, Pavic M, et al. IgG4-related systemic disease: features and treatment response in a French cohort: results of a multicenter registry. Medicine (Baltimore) 2012;91:49-56.
3. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, et al. Clinical features of IgG4-related dacryoadenitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2014;252:491-497.
4. Liu Y, Xue M, Wang Z, et al. Salivary gland involvement disparities in clinical characteristics of IgG4-related disease: a retrospective study of 428 patients. Rheumatology 2020;59:634-640.
5. Kasashima S, Kasashima A, Kasashima F, et al. Inflammatory features, including symptoms, increases serum interleukin-6, and C-reactive protein, in IgG4-related vascular diseases. Heart Vessels 2018;33:1471-1481.
6. Martín-Nares E, Hernandez-Molina G. What is the meaning of ANCA positively in IgG4-related disease? Rheumatology (Oxford) 2021;60:3845-3850.
7. Erden A, Bolek EC, Yardimci KG, et al. Do ANCA-associated vasculitides and IgG4-related disease really overlap or not? Int J Rheum Dis 2019;22:1926-1932.
8. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore) 2015;94:e680.

9. Yoo J, Ahn SS, Jung SM, et al. No overlap between Igg4-related disease and microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis despite elevated serum IgG4 at diagnosis: a retrospective monocentric study. Clin Rheumatol 2019;38:1147-1154.
10. Yoo J, Song JJ, Park YB, et al. Definite IgG4-related disease had no overlap with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in Korean patients: a pilot study in one centre. Clin Rheumatol 2020;39:3009-3015.
11. Torres Tienza S, Rueda Correa F, Campos Téllez S, et al. ANCA-associated vasculitis presenting with alveolar hemorrhage and renal involvement and IgG4-related disease: a new overlap syndrome. Arch Bronconeumol 2022;58:431-432.
12. Faz-Munoz D, Hinojosa-Azaola A, Mejia-Vilet JM, et al. ANCA-associated vasculitis and IgG4-related disease overlap syndrome: a case report and literature review. Immunol Res 2022;70:550-559.
13. Lu C, Wang R, Liu C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis accompanied by IgG4-tubulointerstitial nephritis with underlying Sjögren syndrome: a case report and review of literature. Ann Clin Lab Sci 2021;51:883-889.

3　病理学的診断

3－1　生検の実施

3–1–1　涙腺、唾液腺または腎に腫大性病変が認められる場合、確定診断のためにその臓器の生検を考慮する

＜解説＞

涙腺腫脹に代表される眼窩病変においてはリンパ腫、特に MALT リンパ腫との鑑別が必要である[1,2]。Cheuk らは 2008 年に初めて、IgG4 関連涙腺炎からリンパ腫が生じた 3 例を報告した[3]。また佐藤らは、背景に IgG4 関連疾患がなくても IgG4 染色陽性となる MALT リンパ腫（de novo IgG4-posisitve MALT lymphoma）があることを報告している[4]。日本の多施設調査によると、1,014 例の眼窩リンパ増殖性疾患の病理診断のうち IgG4 関連疾患は 21.6%、MALT リンパ腫は 44.2%であり、ときに IgG4 染色陽性となる MALT リンパ腫（4.3%）がみられる[5] と報告されている。病理学的診断基準の最終診断に対する感度・特異度について明記したエビデンスは検索した限り同定できなかったが、エキスパートパネルでは、特に MALT リンパ腫を含むリンパ腫との鑑別のため腫大涙腺の生検を実施することを推奨する。

IgG4 関連疾患全体における涙腺腫脹（涙腺炎）の罹患頻度については、100 例以上の患者コホート研究によると、12.3%[6]、22.6%[7]、50.8%[8]、22.4%[9]、57.1%[10]、45.4%[11] などと報告されており、涙腺の罹患頻度は 60%程度と考えられる。

涙腺生検は、眼瞼を翻転して結膜切開により涙腺眼瞼葉を切除する方法と眼瞼皮膚を切開して涙腺眼窩葉を切除する方法があり、いずれも局所麻酔での施行が可能である。涙腺生検では出血しやすいため、バイポーラ止血鉗子などによる止血操作を準備して実施する。

IgG4 関連疾患が疑われる症例で、大唾液腺に腫大性病変が認められる場合における腫大唾液腺の切開生検に関する十分なエビデンスは存在しないが、少数例（IgG4 関連涙腺・唾液腺炎 21 例、悪性リンパ腫 2 例）を対象とした顎下腺部分生検の結果、全例で最終診断と一致したとの報告[12] があることなどを踏まえ、エキスパートパネルでは大唾液腺生検の実施を推奨する。しかし、顎下腺生検

は手術室など十分に安全に生検できるような環境で実施することが必須である。また、頸部に術創が残るなど審美性の問題点もある。

一方、IgG4 関連疾患の確定診断に向けて、最も侵襲が少なく行える唾液腺生検は口唇生検（小唾液腺生検）である。少数例（IgG4 関連疾患 45 例、その他の疾患 21 例）の検討ではあるが、口唇生検の感度は 50% 程度、特異度は 100％と言う報告もあり、特に口唇生検が陽性となるのは、罹患臓器数が多い場合と血清 IgG4 値が高い場合である [13]。特に大唾液腺に腫大性病変がある場合には口唇生検の陽性率は 70% 弱となるため、大唾液腺生検の代替として口唇生検が有用となる可能性も高い [13]。特に、他臓器病変が後腹膜や大動脈周囲など生検が難しい位置にあり、かつ、小唾液腺生検で診断がつかない場合などには、大唾液腺腫脹があれば積極的に大唾液腺生検の適応となる。

また、IgG4 関連疾患では悪性腫瘍合併例の報告が増えている。唾液腺に関しては、その合併はまれであるが、これまでに顎下腺の粘表皮癌 [14]、耳下腺あるいは顎下腺唾液腺導管癌の報告 [15-17] がみられる。発症頻度が少ない唾液腺悪性腫瘍の中でも、比較的まれである唾液腺導管癌合併例の報告がいくつかあることからは、何らかの関連性も示唆される。したがって、血清 IgG4 値が高く大唾液腺に腫大性病変がある場合には、これらの悪性腫瘍の可能性を念頭において入念に画像検査による精査を行い、生検方法の選択を行うことが推奨される。

IgG4 関連疾患が疑われる症例でびまん性腎腫大を認める場合、IgG4 関連尿細管間質性腎炎の合併が疑われる。本邦における IgG4 関連腎疾患 55 例および同疾患との鑑別が問題となった他の腎疾患 50 例の検討では、腎生検病理検査に IgG4 関連腎疾患診断基準 2020 年改訂版を適用した場合の感度は 90.9%、特異度は 90.0% と報告されている [18]。このことから、他臓器において組織学的に IgG4 関連疾患の病変が確定されている場合以外は、腎生検により診断を確定することが推奨される。エコーガイド下経皮的針生検による腎組織採取が一般的であるが、IgG4 関連腎臓病は病変が focal に存在することもあり、得られた針生検標本中に病変が認められないサンプリングエラーが起こり得ることには留意が必要である。腎機能障害を伴う症例では、IgG4 関連疾患による後腹膜・動脈周囲病変に伴う水腎症による腎後性腎不全が原因である可能性もあり、画像検査による事前の評価が必須である。

＜参考文献＞

1. Goto H, Takahira M, Azumi A, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease. Jpn J Ophthalmol 2015;59:1-7.
2. 後藤 浩 , 他 . IgG4 関連眼疾患の診断基準 (解説). 日本眼科学会雑誌 2016;120:365-368. （Goto H, Takahira M, Azumi A; Japanese Study Group for IgG4-Related Ophthalmic Disease. [Diagnostic Criteria for IgG4-related Ophthalmic Disease]. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2016;120:365-368. (in Japanese)）
3. Cheuk W, Yuen HKL, Chan ACL, et al. Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol 2008;32:1159-1167.
4. Sato Y, Ohshima K, Takata K, et al. Ocular adnexal IgG4-producing mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma mimicking IgG4-related disease. J Clin Exp Hematop 2012;52:51-55.
5. Japanese study group of IgG4-related ophthalmic disease. A prevalence study of IgG4-related ophthalmic disease in Japan. Jpn J Ophthalmol 2013;57:573-579.
6. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 2010; 34:1812-1819.
7. Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. Medicine (Baltimore)

2015;94:e680.
8. Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients. Rheumatology (Oxford) 2015;54:1982-1990.
9. Wallace ZS, Deshpande V, Matto H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol 2015; 67:2466-2475.
10. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. Arthritis Res Ther 2017;19:262.
11. Wang L, Zhang P, Zhang X, et al. Sex disparities in clinical characteristics and prognosis of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 403 patients. Rheumatology (Oxford) 2019; 58:820-830.
12. 中村 誠司、森山 雅文 . IgG4 関連涙腺・唾液腺炎の診断における口唇腺および顎下腺部分生検の有用性 . 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並びに診療指針の確立を目指す研究分担研究報告書（平成 29 年度）
13. Moriyama M, et al. The diagnostic utility of labial salivary gland biopsy in IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2016;26:725-729.
14. 田畑 貴久、森 貴稔、鈴木 秀明：唾液腺粘表皮癌を契機に発見された IgG4 関連疾患症例の 1 例 . 口腔咽頭科 2011;24:302.
15. 倉上 和也、石井 健一、小池 修治、他 . 唾液腺導管癌を合併した IgG4 関連硬化性疾患例 . 耳鼻臨床 2011; 補 130:158-162.
16. Gill J, Angelo N, Yeong ML, et al. Salivary duct carcinoma arising in IgG4-related autoimmune disease of the parotid gland. Hum Pathol 2009;40:881-886.
17. 奥 竜太、田中 藤信、加瀬 敬一、他 . IgG4 関連疾患に合併した顎下腺唾液腺導管癌の 1 例 . 頭頸部外科 2015;25:475-479.
18. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, et al. Validation of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) 2011, and proposal of a new 2020 version. Clin Exp Nephrol 2021;25:99-109.

3－2　病理所見

3–2–1　生検組織の Hematoxylin-Eosin 染色において、著明なリンパ球および形質細胞浸潤に加えて花筵状線維化（涙腺では少ない）を認めた場合は、本疾患の可能性が大きく上昇する（a）

＜解説＞

Hematoxylin-Eosin 染色での著明なリンパ球および形質細胞浸潤に加えて、花筵状線維化（**図 11A**）がみられた場合の診断特性については、ほとんど臓器毎の頻度の報告はないが、少数例の検討で唾液腺は 50%（12 例中 6 例）、涙腺は 8.3%（12 例中 1 例）で認めたとの報告がある [1)]。膵臓では、EUS-FNB において、37.6%（自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 で確診、準確診であった 85 例中 32 例）と報告された [2)]。

ただし、花筵状線維化を認めないことをもって本疾患を否定することはできない。また、評価基準が診断者によって異なることも報告されている。

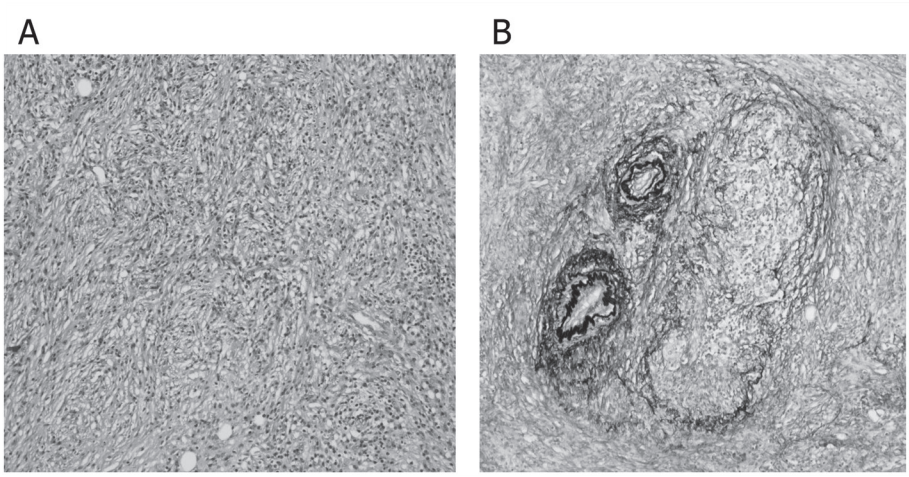

図 11．IgG4 関連疾患の典型的な病理所見。A．花筵状線維化。膵臓、Hematoxylin-Eosin 染色。対物 10 倍。多数のリンパ球、形質細胞、紡錘形細胞を伴いながら、流れるような線維化巣が形成されている。B．閉塞性静脈炎。膵臓、Elastica van Gieson 染色。対物 10 倍。リンパ球、形質細胞の浸潤と線維化により、右側の静脈が閉塞している。左側の 2 本の血管は伴走動脈。

3–2–2　生検組織の Hematoxylin-Eosin 染色において、著明なリンパ球および形質細胞浸潤に加えて閉塞性静脈炎が疑われた場合は、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

Hematoxylin-Eosin 染色での著明なリンパ球および形質細胞浸潤に加えて、閉塞性静脈炎がみられた場合の診断特性については、ほとんど臓器毎の頻度の報告はないが、少数例の検討で唾液腺は 41.7%（12 例中 5 例）、涙腺は 8.3%（12 例中 1 例）で認めたとの報告がある [1)]。膵臓では、EUS-FNB において、28.2%（自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 で確診、準確診であった 85 例中 24 例）と報告された [2)]。

ただし、閉塞性静脈炎を認めないことをもって本疾患を否定することはできない。特に、閉塞性静脈炎の評価については、Hematoxylin-Eosin 染色のみでは同定することが困難なことが多いため、Elastica-van Gieson 染色（**図 11B**）を実施していることが望ましい。IgG4 関連疾患以外でも閉塞性静脈炎類似の病変は認められる。また、評価基準が診断者によって異なることも報告されている。

＜参考文献＞

1. Mizushima I, Yamada K, Harada K, et al. Diagnostic sensitivity of cutoff values of IgG4-positive plasma cell number and IgG4-positive/CD138-positive cell ratio in typical multiple lesions of patients with IgG4-related disease. Mod Rheumatol 2018;28:293-299.
2. Notohara K, Kamisawa T, Kanno A, et al. Efficacy and limitations of the histological diagnosis of type 1 autoimmune pancreatitis with endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy with large tissue amounts. Pancreatology 2020;20:834-843.

3–2–3　生検組織の Hematoxylin-Eosin 染色において、高度の好中球浸潤、壊死性血管炎または肉芽腫の所見を認めた場合、本疾患の可能性は大きく低下する（f）

＜解説＞

高度の好中球浸潤、壊死性血管炎および肉芽腫は、それぞれ血管炎を疑う所見である。ただし、尿管狭窄を伴う IgG4 関連腎臓病では、ときに好中球浸潤が認められることがある [1)]。

＜参考文献＞

1. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-related disease. Arthritis Rheum 2020;72:7-19.

3–3　免疫染色所見

3–3–1　生検組織の抗 IgG4 抗体を用いた免疫染色において、多数の陽性細胞の浸潤を認める場合、本疾患の可能性が上昇する（b）

＜解説＞

形質細胞増多を伴う感染症や非特異性炎症性疾患においても多くの IgG4 陽性細胞が認められることがある。そのため、IgG 免疫染色（**図 12**）を行って、IgG4 ／ IgG 陽性細胞比＞ 40％を確認することが望ましい。ただし、ANCA 関連血管炎や中心性キャッスルマン病やなどの他の疾患でも組織の IgG4 ／ IgG 陽性細胞比が 40％を超えることがあるので注意が必要である [1)]。

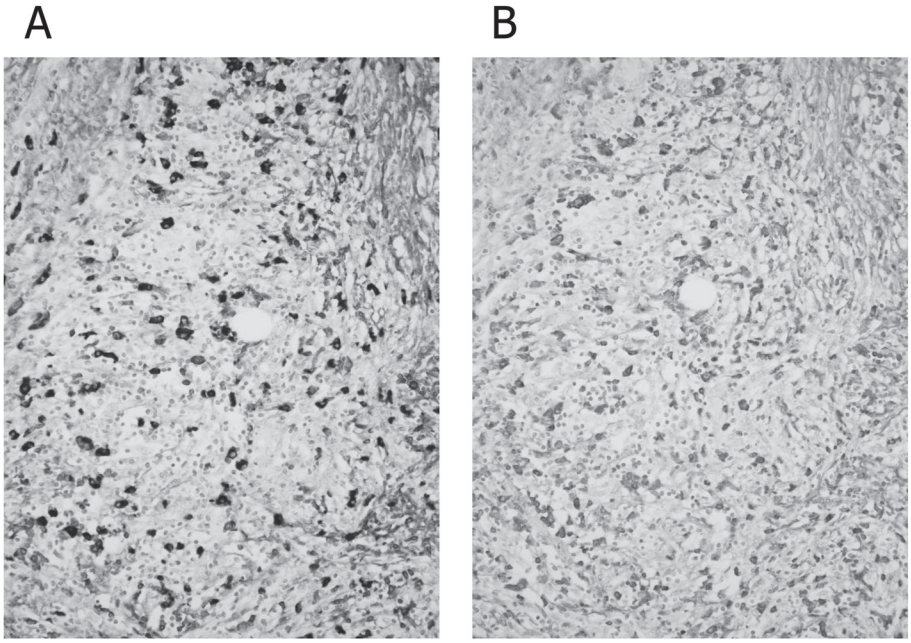

図 12．IgG4 関連疾患の病理標本の免疫染色像。膵臓、IgG4（A）および IgG（B）に対する免疫染色。対物 20 倍。多数の IgG4 陽性細胞が浸潤し、IgG4/IgG 陽性細胞比は 40% 以上である。

＜参考文献＞

1. Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012;25:1181-1192.

C. IgG4 関連疾患の治療

IgG4 関連疾患は、経験的に糖質コルチコイド（ステロイド）が著効する疾患であり、治療すべき病態があると主治医が判断した場合には、通常 30 ～ 40 mg/ 日もしくは 0.6 mg/kg/ 日のプレドニゾロン [1] で治療が開始される。治療効果を見ながら、通常 2 ～ 4 週後より 1 ～ 2 週に 5 mg/ 日ずつ減量し、維持量は 5 ～ 10 mg/ 日程度としている [2]。再発の頻度が高い疾患であることから、維持療法をいつ中止するかについては、明確な結論が出ていない。

ステロイドに対する反応が悪い場合には、非常に類似した組織所見を呈し、より多量のステロイド投与を必要とする ANCA 関連血管炎や多中心性キャッスルマン病などの類縁疾患を鑑別する必要がある。IgG4 関連疾患は高齢者に好発する疾患であるため、長期のステロイド使用は、骨粗鬆症による骨折、糖尿病の増悪および動脈硬化性の血管障害の助長などのリスクがあり、免疫抑制薬の追加 [3] などによるステロイド投与量の削減が求められている。

＜参考文献＞

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 2012;22:21-30.
2. Yoshifuji H, Umehara H. Glucocorticoids in the treatment of IgG4-related disease-Prospects for new international treatment guidelines. Mod Rheumatol. 2023;33:252-257.
3. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol 2015;67:1688-99.

本ガイダンスの作成プロセス

本ガイダンスは、厚労省 IgG4 関連疾患研究班（厚生労働科学研究費　難治性疾患政策研究
1. 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　班長：中村誠司
2. オールジャパン体制による 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
班長：川野充弘）において作成した。

初めに IgG4 関連疾患の診断を考慮すべき 46 項目を原案として策定した。続いて、13 名の専門家が参加する 3 回のデルファイ・セッションを実施した。その結果、11 項目が削除され、4 項目が他の項目と統合され、2 項目がそれぞれ 2 つに分割され、最終的に 33 項目が採択された。

採択された 33 項目について、分担執筆の形式を取り、各執筆者にナラティブ形式での解説を依頼した。それらの原稿をまとめ、外部評価者による監査、それに基づく修正を経て、この文書を取りまとめた。

さらに、本ガイダンスに協力する各学会からパブリックコメントを収集し、その意見も反映させた上で、最終的に本ガイダンスを完成させた。

表8. 利益相反（前半）

番号	氏名	所属	対象	申告者本人									配偶者、一親等内の親族、収入や財産を共有する人		
			項目	企業や営利団体の役員・顧問職の有無	株式の保有の有無	企業や営利団体から特許権使用料として支払われた報酬の有無	企業や営利団体より、会議の出席に対して支払われた日当・講演料などの報酬の有無	企業や営利団体からパンフレットなどの執筆に対して支払われた原稿料の有無	企業や営利団体から契約に基づいて提供を受けた研究費の有無	企業や営利団体から提供を受けた奨学（奨励）寄附金の有無	企業などが提供する寄附講座への所属の有無	その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）の有無	企業や営利団体の役員・顧問職の有無	株式の保有の有無	企業や営利団体から特許権使用料として支払われた報酬の有無
			条件	それぞれ年間100万円以上の収入を受け取っている場合	1年間の株式による利益が100万円以上ある場合	それぞれ年間100万円以上の特許権使用料を受け取っている場合	年間の日当・講演料がそれぞれ合計50万円以上ある場合	年間の原稿料がそれぞれ合計50万円以上ある場合	それぞれ年間100万円以上の医学系研究費を受け取っている場合	それぞれ年間100万円以上の寄附金を受け取っている場合	それぞれ100万円以上の収入を受け取っている場合	それぞれ年間5万円以上の報酬を企業・営利団体から受け取っている場合	家族等がそれぞれ100万円以上の収入を受け取っている場合	家族等の1年間の株式による利益が100万円以上ある場合	家族等がそれぞれ年間100万円以上の特許権使用料を受け取っている場合
1	川野充弘	金沢医科大学　血液免疫内科学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
2	野村英樹	金沢大学附属病院　総合診療部		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
3	水島伊知郎	金沢大学附属病院　腎臓・リウマチ膠原病内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
4	吉藤元	京都大学大学院医学研究科　内科学講座臨床免疫学		無	無	無	無	無	有 グラクソ・スミスクライン	無	無	無	無	無	無
5	中村誠司	九州大学　大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
6	森山雅文	九州大学　大学院歯学研究院口腔顎顔面病態学講座口腔顎顔面外科学分野		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
7	高橋裕樹	札幌医科大学医学部　免疫・リウマチ内科学		無	無	無	無	無	無	有 中外製薬、大正製薬、旭化成ファーマ	無	無	無	無	無
8	高比良雅之	金沢大学付属病院　眼科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
9	川茂幸	松本歯科大学　内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
10	岡崎和一	関西医科大学香里病院　内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
11	正宗淳	東北大学　消化器内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
12	菊田和宏	東北大学大学院医学系研究科　消化器病態学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
13	内田一茂	高知大学医学部　消化器内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
14	窪田賢輔	横浜市立大学附属病院　内視鏡センター		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
15	内藤格	名古屋市立大学医学部附属みどり市民病院　消化器内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
16	後藤浩	東京医科大学　臨床医学系眼科学分野		無	無	無	無	無	無	有 参天製薬、千寿製薬、HOYA、アルコン	無	無	無	無	無
17	井上大	金沢大学附属病院　放射線科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
18	藤永康成	信州大学医学部　画像医学教室		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
19	小山貴	倉敷中央病院　放射線診断科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
20	小森隆弘	金沢大学附属病院　放射線科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
21	石坂信和	同愛記念病院　健診センター		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
22	笠島里美	金沢大学医薬保健研究域保健学系病態検査学　病態検査学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
23	坪井洋人	筑波大学　医学医療系膠原病リウマチアレルギー内科学		無	無	無	有 ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、日本イーライリリー	無	無	無	無	無	無	無	無
24	乳原善文	虎の門病院分院　腎センター内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
25	澤直樹	虎の門病院　腎センター		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
26	梅原久範	市立長浜病院　リウマチ膠原病内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
27	松井祥子	富山大学　　保健管理センター		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
28	佐伯敬子	長岡赤十字病院　内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
29	山田和徳	金沢医科大学　医学教育学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

表 8-. 利益相反（後半）

番号	氏名	所属	対象	申告者本人									配偶者、一親等内の親族、収入や財産を共有する人			
			項目	企業や営利団体の役員・顧問職の有無	株式の保有の有無	企業や営利団体から特許権使用料として支払われた報酬の有無	企業や営利団体より、会議の出席に対して支払われた日当（講演料など）の有無	企業や営利団体からパンフレットなどの執筆に対して支払われた原稿料の有無	企業や営利団体から契約に基づいて提供を受けた研究費の有無	企業や営利団体から提供を受けた寄附金（奨励）寄附金の有無	企業などが提供する寄附講座への所属の有無	その他の報酬（研究とは直接に関係しない旅行、贈答品など）の有無	企業や営利団体の役員・顧問職の有無	株式の保有の有無	企業や営利団体から特許権使用料として支払われた報酬の有無
			条件	それぞれ年間100万円以上の収入を受け取っている場合	1年間の株式による利益が100万円以上ある場合	それぞれ年間100万円以上の特許権使用料を受け取っている場合	年間の日当（講演料がそれぞれ合計50万円以上ある場合	年間の原稿料がそれぞれ合計50万円以上ある場合	それぞれ年間100万円以上の医学系研究費を受け取っている場合	それぞれ年間100万円以上の寄附金を受け取っている場合	それぞれ100万円以上の収入を受け取っている場合	それぞれ年間5万円以上の報酬を企業・営利団体から受け取っている場合	家族等がそれぞれ100万円以上の収入を受け取っている場合	家族等の1年間の株式による利益が100万円以上ある場合	家族等がそれぞれ年間100万円以上の特許権使用料を受け取っている場合
30	島津章	社会医療法人誠光会 淡海医療センター 先進医療センター		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
31	高橋裕	奈良県立医科大学 糖尿病内分泌内科学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
32	能登原憲司	倉敷中央病院 病理診断科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
33	佐藤康晴	岡山大学学術研究院保健学域 分子血液病理学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
34	佐藤啓	愛知医科大学 病理診断学講座		無	無	無	無	無	有 エーザイ	無	無	無	無	無	無	無
35	田中良哉	産業医科大学 医学部第1内科学講座		無	無	無	有 日本ベーリンガーインゲルハイム、日本イーライリリー、アッヴィ、ギリアド、アストラゼネカ、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、中外製薬、第一三共、エーザイ、ファイザー、田辺三菱製薬、グラクソ・スミスクライン、大正製薬、大鵬薬品工業、ユーシービージャパン、旭化成ファーマ、アステラス製薬	無	有 グラクソ・スミスクライン、ユーシービージャパン、日本イーライリリー、アッヴィ、ヤンセンファーマ、キッセイ薬品工業、アムジェン、アストラゼネカ、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ	有 旭化成ファーマ、アッヴィ、中外製薬、エーザイ、武田薬品工業、第一三共、日本ベーリンガーインゲルハイム、田辺三菱製薬、大正製薬	無	無	無	無	無
36	中山田真吾	産業医科大学 医学部第1内科学講座		無	無	無	有 アストラゼネカ、グラクソ・スミスクライン、ファイザー、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ、旭化成ファーマ、アステラス製薬、アッヴィ合同会社	無	無	無	無	無	無	無	無	無
37	山本元久	東京大学 医科学研究所		無	無	無	無	無	有 第一三共	無	無	無	無	無	無	無
38	千葉勉	京都大学大学院医学研究科 消化器内科学		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
39	赤水尚史	隈病院 内科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無
40	三森経世	たけだ膠原病リウマチクリニック 膠原病・リウマチ科		無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無	無

IgG4 関連疾患診療ガイダンス
2025 年 8 月 8 日発行

発行者　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 関連疾患研究班
発行所　株式会社前田書店
〒 920-0935　金沢市石引 1 － 14 － 4
TEL 076-261-0055　FAX 076-261-0063
URL https://www.maeda-shoten.com

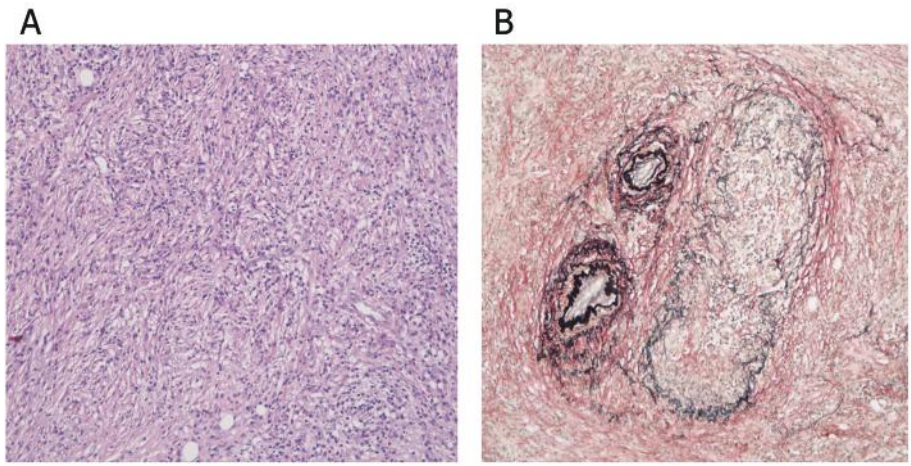

図 11．IgG4 関連疾患の典型的な病理所見。A．花筵状線維化。膵臓、Hematoxylin-Eosin 染色。対物 10 倍。多数のリンパ球、形質細胞、紡錘形細胞を伴いながら、流れるような線維化巣が形成されている。B．閉塞性静脈炎。膵臓、Elastica van Gieson 染色。対物 10 倍。リンパ球、形質細胞の浸潤と線維化により、右側の静脈が閉塞している。左側の 2 本の血管は伴走動脈。

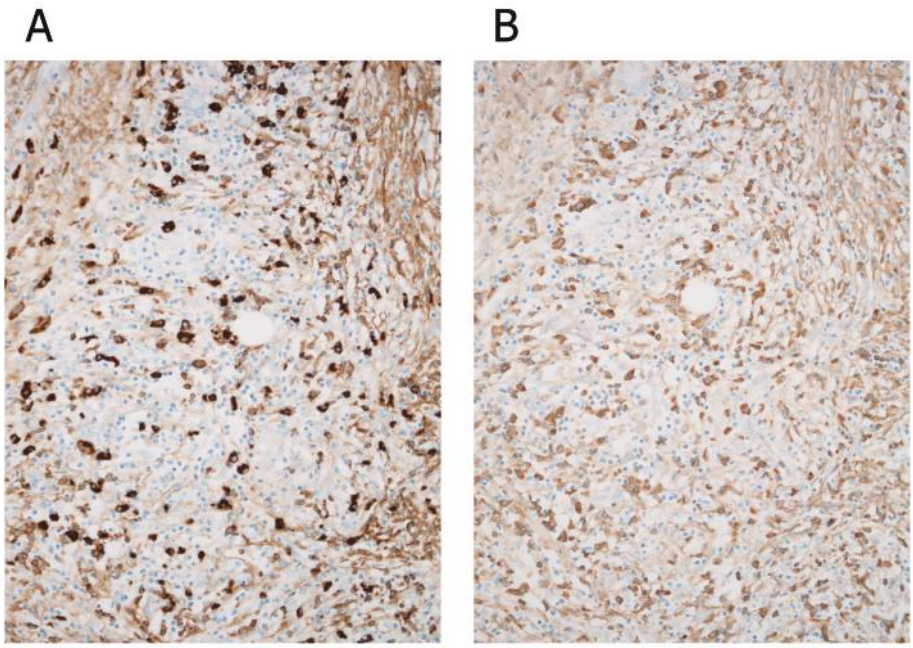

図 12．IgG4 関連疾患の病理標本の免疫染色像。膵臓、IgG4（A）および IgG（B）に対する免疫染色。対物 20 倍。多数の IgG4 陽性細胞が浸潤し、IgG4/IgG 陽性細胞比は 40% 以上である。