

IgG4 関連腎臓病診断基準 2020 (IgG4 関連腎臓病診断基準 2011 改訂版)

Diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease 2020
(Revision of the diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease 2011)

佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科
川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
長澤 将	東北大学病院腎・高血圧・内分泌科
乳原 善文	虎の門病院分院腎センター・リウマチ膠原病科
谷口 義典	高知大学医学部附属病院内分泌代謝・腎臓膠原病内科
柳田 素子	京都大学医学研究科腎臓内科学
西 慎一	神戸大学大学院腎臓内科
長田 道夫	筑波大学医学医療系腎・血管病理学
久野 敏	産業医科大学第2病理学講座
山口 裕	山口病理組織研究所
野村 英樹	金沢大学附属病院総合診療科
斉藤 喬雄	社団三光会三光クリニック
中島 衡	福岡大学医学部腎臓・膠原病内科

要 旨

目 的：日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) ワーキンググループは 2011 年に IgG4-RKD 診断基準を発表した。本研究の目的はその検証と改定版の作成である。

方 法：2012 年 4 月から 2019 年 5 月までに何らかの理由で血清 IgG4 が測定されて、あるいは腎組織で IgG4 染色がなされた腎症例を後方視的に集積し、そのなかで十分な臨床情報が得られ、かつ最終診断がはっきりしている症例を、IgG4-RKD 診断基準 2011 を用いて IgG4-RKD (診断基準で definite と probable) と非 IgG4-RKD (possible と unlikely) に分類し、結果を専門家の診断 (Expert opinion) と比較した。その結果を踏まえ、診断基準の改定案をいくつか作成し、今回用いた集団において診断能が最も優れていたものを IgG4-RKD 診断基準 2020 として提案した。

結 果：105 例が登録され、専門家により 55 例が true IgG4-RKD、50 例が mimicker と診断された。この症例について IgG4-RKD 診断基準 2011 の診断能は感度 72.7 %、特異度 90.0 % であった。True IgG4-RKD だが、非 IgG4-RKD に分類された 15 例のうち多くが IgG4 関連疾患を強く示唆する腎外病変を有するものの、その臓器で生検がなされておらず、腎組織で花筈状線維化を欠いていた。IgG4 関連疾患では組織に加えて臨床・画像所見も重要であることから、“両側涙腺・顎下腺・耳下腺腫脹、1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、後腹膜線維症の画像所見のいずれかを認める”場合も腎外病変の項目に追加したところ、その改定案は特異度 90.0 % のまま感度が 90.9 % に上昇した。

結 語：臨床・画像所見による腎外病変を追加したことで診断性能が向上した IgG4-RKD 診断基準 2020 版を作成した。

Background : In 2011, the IgG4-related kidney disease (IgG4-RKD) working group of the Japanese Society of Nephrology proposed diagnostic criteria for IgG4-RKD. The aim of the present study was to validate those criteria and develop a revised version.

Methods : Between April 2012 and May 2019, we retrospectively collected Japanese patients with kidney disease, for whom data on serum IgG4 values and/or immunohistological staining for IgG4 in renal biopsy samples were available. These patients were classified as IgG4-RKD or non-IgG4-RKD based on the diagnostic criteria for IgG4-RKD 2011, and the results were evaluated by expert opinion. Accordingly, we developed some revised versions of the criteria, and the version showing the best performance in the present cohort was proposed as the IgG4-RKD criteria for 2020.

Results : Of 105 included patients, the expert panel diagnosed 55 as having true IgG4-RKD and 50 as mimickers. The diagnostic criteria for IgG4-RKD 2011 had a sensitivity of 72.7 % and a specificity of 90.0 % in this cohort. Of the 15 patients with true IgG4-RKD who were classified as non-IgG4-RKD, all lacked biopsy-proven extra-renal lesions, although many had clinical findings highly suggestive of IgG4-RD. The revised version to which “bilateral lacrimal, submandibular or parotid swelling, imaging findings compatible with type 1 autoimmune pancreatitis or retroperitoneal fibrosis” was added as an item pertaining to extra-renal organ(s) improved the sensitivity to 90.9 % while the specificity remained at 90.0 %.

Conclusion : The revised version has considerably improved test performance after addition of the new extra-renal organ item (imaging and clinical findings).

Jpn J Nephrol 2021 ; 63 : 187-197

Key words : IgG4-related disease, IgG4-related kidney disease, validation study, diagnostic criteria

はじめに

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) は傷害組織中における多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化, そして多くは血清 IgG4 の上昇を特徴とする慢性炎症性疾患である^{1,2)}。その診断については 2011 年に厚生労働省 IgG4-RD 研究班から「IgG4-RD 包括診断基準 (comprehensive diagnostic criteria : CDC) 2011」が発表されたが³⁾, 傷害臓器によって診断に有用なツールが異なることから, 臓器別診断基準も作成されており, CDC と臓器別診断基準を合わせて用いることが推奨されている⁴⁾。日本腎臓学会 IgG4 関連腎臓病 (IgG4-related kidney disease : IgG4-RKD) ワーキンググループ (WG) は 2011 年に「IgG4-RKD 診断基準」を作成し (表 1)⁵⁾, 厚生労働省研究班より臓器別診断基準として認定された。今回 IgG4-RKD WG は IgG4-RKD 診断基準 2011 を検証し, その問題点を明らかにして改訂版を作成した⁶⁾。本稿は, 日本腎臓学会会員はじめ国内の医療関係者にこの改訂診断基準と診断のためのアルゴリズムを広く利用していただくための日本語版である。

IgG4-RKD 診断基準 2011 の検証

1. 対象患者と方法

「IgG4-RKD 診断基準 2011」が発表されて以降の 2012 年 4 月から 2019 年 5 月までに IgG4-RKD WG 関連施設において何らかの腎障害を認め, 血清 IgG4 が測定され, あるいは腎生検で IgG4 染色が施行された症例のうち, 十分な臨

床情報 (血清, 画像, 治療内容とそれに対する反応性) が得られたものを後方視的に集積した。IgG4-RKD WG は IgG4-RD に精通した腎臓病医, リウマチ医, 病理医より構成されているが, 登録した症例が true IgG4-RKD か mimicker か, の診断の確かさについて, 臨床, 画像, 病理を総合して, “わからない”, “やや確か”, “確か”, “非常に確か”のいずれかを選択してもらい, “確か”, “非常に確か”と判断された症例のみをこの研究に組み入れた。すなわち, true IgG4-RKD か mimicker かの判断は Expert opinion による。その後, 組み入れられた症例を IgG4-RKD 診断基準 2011 に基づき, “definite”, “probable”, “possible”, “unlikely”に分類し, Expert opinion による結果と比較した。

本研究は福岡大学病院の倫理委員会で承認後 (No. 2017M174), 各参加施設の倫理委員会で承認され, すべての患者よりインフォームド・コンセントを得て行われた。

2. 結果

1) True IgG4-RKD と mimicker の臨床像

全部で 116 例が登録され, そのうち診断について “確か”, “非常に確か”であった 105 例を解析対象とした。Expert opinion により 55 例が True IgG4-RKD, 50 例が mimicker と診断された。患者の背景を表 2 に示す。Mimicker の最終診断は, 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎 8 例 (顕微鏡的多発血管炎 5 例, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 3 例), 特発性尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis : TIN) 5 例, 薬剤性 TIN 5 例, 腎硬化症 4 例, シェーグレン症候群 4 例, サルコイドーシス 3 例, 多中心性キャッスルマン病 (multicentric Castleman's

表 1 IgG4 関連腎臓病診断基準 2011

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135 mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
 - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上、あるいは 10/HPF を超える。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただし、IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上、あるいは 10/HPF を超える。

Definite :

1+3+4a+4b
 2+3+4a+4b
 2+3+5
 1+3+4a+5

Probable :

1+4a+4b
 2+4a+4b
 2+5
 3+4a+4b

Possible :

1+3
 2+3
 1+4a
 2+4a

付記 :

1. 臨床上鑑別を要する疾患をあげる。Wegener 肉芽腫症、Churg-Strauss 症候群、extramedullary plasmacytoma など
2. 画像診断において鑑別を要する疾患をあげる。悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎(稀に多発血管炎性肉芽腫、サルコイドーシス、癌の転移など)

(文献 5 より引用)

disease : MCD)3 例, ANCA 陰性の壊死性糸球体腎炎 3 例, 膜性腎症 3 例, 間質性腎炎ぶどう膜炎症候群 2 例, 炎症性腸疾患に伴う TIN 2 例, IgM 陽性の形質細胞浸潤に伴う TIN 2 例, 感染に伴う TIN 2 例, IgA 腎症 1 例, 糖尿病性腎症 1 例, 悪性リンパ腫 1 例, 腎移植後の抗体関連拒絶反応 1 例であった。

True IgG4-RKD は mimicker に比べ有意に高齢で男性に多く、血清 IgG4 が高値であった。アレルギーの頻度は両群で差がなかった。True IgG4-RKD のほとんどが血清 IgG4 高値で、腎組織に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めたが、mimicker でも 30 % で血清 IgG4 が上昇し、腎組織中の IgG4 陽性形質細胞浸潤も 32.5 % に認められた。浸潤細胞を取り

囲むような特徴的な線維化(花筵状線維化)は true IgG4-RKD の 54.9 % に認められ、mimicker では 6 % に認められた。

2) IgG4-RKD 診断基準 2011 の診断能

IgG4-RKD 診断基準 2011 を用いた場合、55 例の true-IgG4-RKD 中 39 例が definite, 1 例が probable, 15 例が possible に分類された。一方、50 例の mimicker のうち 5 例が definite, 15 例が possible, 30 例が unlikely に分類された。血清 IgG4 の上昇あるいは腎組織に IgG4 陽性形質細胞浸潤が 10/HPF 以上みられた症例はすべて“possible”に分類されるため多くの mimicker がここに分類される可能性がある。本研究では 105 例中 30 例が“possible”に分類されたが、そ

表 2 True IgG4-RKD と mimicker の臨床像と IgG4-RKD 診断基準 2011 の診断項目陽性率

	True IgG4-RKD (n=55)	Mimicker (n=50)	p
IgG4-RKD 診断時年齢, mean±SD(歳)	69.9±9.4	56.7±17.4	<0.001
男性(%)	76.4	44	0.001
アレルギー(%)	27.5	36.7	0.393
血清 IgG4(mg/dL), mean±SD	1,028±796	226±261	<0.001
腎生検施行(%)	92.7	100	0.120
診断基準項目			
1. 血清異常を伴う腎障害 ^a , n/total(%)	55/55(100)	36/50(72.0)	<0.001
2. 腎画像異常 ^b , n/total(%)	42/55(76.4)	10/50(20.0)	<0.001
3. 血清 IgG4 高値 ^c , n/total(%)	54/55(98.2)	18/50(36.0)	<0.001
4. 腎組織学所見			
4a 多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤 ^d , n/total(%)	48/51(94.1)	13/40(32.5)	<0.001
4b 花筵状線維化 ^e , n/total(%)	28/51(54.9)	3/50(6)	<0.001
5. 腎外病変 ^f , n/total(%)	24/55(43.6)	5/50(10.0)	<0.001

a : 尿所見, 腎機能検査に何らかの異常を認め, 血液検査にて高 IgG 血症, 低補体血症, 高 IgE 血症のいずれかを認める

b : びまん性腎腫大, 造影 CT での腎実質の多発性造影不良域, 単発性腎腫瘍(hypovascular), 腎盂壁肥厚病変

c : 血清 IgG4 135 mg/dL 以上

d : 著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤を認める。ただし, IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上, あるいは 10/HPF を超える

e : 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化

f : 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただし, IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上, あるいは 10/HPF を超える

のうち 15 例だけが true IgG4-RKD であった(正診率 50 %)。逆に mimicker で“probable”に分類された症例は存在せず, このことから本研究では“definite”と“probable”を IgG4-RKD と, “possible”と“unlikely”を非 IgG4-RKD と分類することとした(現在の厚生労働省の難病規定で IgG4-RKD は definite, probable 例のみ認定しており, その判断は妥当と言える)。

その結果, 55 例の true IgG4-RKD のうち 40 例が IgG4-RKD と分類され(definite 39, probable 1), 感度は 72.7 % であった。一方, 50 例の mimicker のうち 45 例は非 IgG4-RKD と分類され, 特異度は 90.0 % であった。

表 3 は true IgG4-RKD であるにもかかわらず非 IgG4-RKD に分類された 15 症例の一覧である。それらのうち, 12 例では多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う TIN を認めるものの, 花筵状線維化がみられなかった。2 例(症例 10, 12)は技術的な問題で免疫染色の評価が困難であった(症例 10 では花筵状線維化はあり)。症例 6 は造影 CT で多発造影不良域を認めたが腎生検はほぼ正常腎組織であり, サンプ

リングエラーと思われた。これら 15 例中 13 例は腎外病変を伴っており, そのうち 11 例は両側唾液腺腫脹や後腹膜線維症といった IgG4-RD を示唆する病変であったが, 組織学的に IgG4-RD と証明されていなかった。

表 4 は mimicker だが IgG4-RKD と分類された症例の一覧である(definite 5, probable 0)。これらの最終診断は好酸球多発血管炎性肉芽腫症 3 例, MCD 1 例, 悪性リンパ腫 1 例であった。

IgG4-RKD 診断基準 2011 の問題点と改訂版の作成

1. IgG4 陽性形質細胞数と IgG4/IgG 陽性細胞比

厚生労働省の IgG4-RD CDC では³⁾, 病理基準のなかの IgG4 陽性形質細胞浸潤について, (a) IgG4/IgG 陽性細胞比 >40 % かつ (b) IgG4 陽性形質細胞数 >10/HPF と規定している。しかし IgG4-RKD 診断基準 2011 の腎病理では, (a) あるいは (b), となっている。われわれはまずこの点について検証した。本研究コホートにおいて, (a) あるいは (b) を,

表 3 True IgG4-RKD だが IgG4-RKD 診断基準 2011 では非 IgG4-RKD に分類された症例

	腎画像	血清 IgG (mg/dL)	血清 IgG4 (mg/dL)	低補体血症	腎病理所見	腎間質 IgG4+PCs (/HPF)	花筵状 線維化	腎外病変(組織なし)
1		1,964	170	—	TIN	>50	—	
2		3,190	860	+	TIN	>50	—	Sa(bil)
3	A	3,316	548	+	TIN+MN	20~49	—	Sa(bil), Ly, Lu, RPF
4	B	2,328	378	+	TIN	>50	—	
5	A	2,244	503	—	TIN	>50	—	RPF
6	A	1,882	223	+	minor	0	—	La(bil), Sa(bil)
7	A	4,891	1,430	+	TIN	>50	—	Sa(bil), Par(bil), Pa, Ly, Lu
8	A	2,102	504	—	TIN+FSGS	20~49	—	Ly, RPF
9		2,632	188	+	TIN	20~49	—	Lu
10		4,457	1,430	+	TIN+MN	評価不能	+	La(bil), Sa(bil), Par(bil) Ly, Lu
11	B	5,719	2,800	—	TIN	10~19	—	Sa(uni)
12	A, B	2,079	249	+	TIN	評価不能	—	RPF
13	A	2,400	709	+	TIN	20~49	—	La(bil), Sa(bil)
14		4,140	634	+	TIN	20~49	—	Sa(bil), Ly
15	C	3,178	528	+	TIN	10~19	—	Sa(bil), Par(bil)

A：造影 CT で腎実質多発造影不良域，B：びまん性腎腫大，C：内腔不整を伴わない腎盂壁肥厚

IgG4+PCs：IgG4 陽性形質細胞数，TIN：尿細管間質性腎炎，MN：膜性腎症，minor：微小変化，FSGS：巣状分節性糸球体硬化症，bil：両側，uni：片側，Sa：顎下腺，Ly：リンパ節腫脹，Lu：肺病変，RPF：後腹膜線維症，La：涙腺炎，Par：耳下腺炎

表 4 Mimickers だが IgG4-RKD 診断基準 2011 では IgG4-RKD に分類された症例

	腎画像	血清 IgG (mg/dL)	血清 IgG4 (mg/dL)	低補体血症	腎病理所見	腎間質 IgG4+PCs (/HPF)	花筵状 線維化	腎外病変	最終診断
1		1,995	645	—	TIN	20~49	—	副鼻腔炎	EGPA(ANCA+)
2	A	2,548	457	—	TIN+CrGN	>50	+		EGPA(ANCA+)
3	A	2,443	331	—	TIN+CrGN	20~49	+		EGPA(ANCA+)
4		4,854	961	—	TIN	>50		Ly	MCD
5	B	1,992	595	—	TIN	10~19		Ly	悪性リンパ腫

A：造影 CT で腎実質多発造影不良域，B：びまん性腎腫大

IgG4+PCs：IgG4 陽性形質細胞数，TIN：尿細管間質性腎炎，CrGN：半月体形成性糸球体腎炎，Ly：リンパ節腫脹，EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，MCD：多中心性キャスルマン病

(a)かつ(b)に変更した改定案(A案)を用いると、特異度は90.0%で同じであったが、感度が72.7%から62.0%に著しく低下した。これは、IgGの過染色により十分評価できない症例(3例)やわずかにIgG4/IgG<40%であった症例(4例)が存在したためと考えられた。一方腎外病変の病理基準については(a)あるいは(b)を、(a)かつ(b)に変更しても感度、特異度は不変のため、こちらはCDCと同じ基準

とすることとした。

2. 腎組織における特徴的な線維化(花筵状線維化/Bird's eye)

花筵状線維化はIgG4-RKDに特徴的ではあるが、本研究コホートではtrue IgG4-RKDの54.9%にしか認められず、われわれの期待値より低かった。実際true IgG4-RKDではあるが非IgG4-RKDに分類された15例中14例はこの線維

表 5 True IgG4-RKD と mimicker における腎外病変

	True IgG4-RKD (n=55)	Mimicker (n=50)
眼病変, n	0	1 (uveitis)
神経炎, n	1	0
副鼻腔炎, n	2	2
皮膚病変, n	1	4
涙腺腫脹(片側), n	1	0
涙腺腫脹(両側), n	15	0
耳下腺腫脹(片側), n	0	1
耳下腺腫脹(両側), n	8	0
顎下腺腫脹(片側), n	2	0
顎下腺腫脹(両側), n	27	0
リンパ節腫脹, n	21	7
肺病変, n	16	4
1 型自己免疫性膵炎, n	13	0
後腹膜線維症, n	9	1

表 6 IgG4-RKD 診断基準 2011 と提案された各改訂案の診断能

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性尤度比	陰性尤度比
2011 版	72.7	90.0	7.27	0.30
A 案	62.0	90.0	6.20	0.42
B 案	94.5	76.0	3.94	0.07
C-1 案	90.9	90.0	9.09	0.10
C-2 案	87.3	90.0	8.73	0.14
C-3 案	85.5	90.0	8.55	0.16
C-4 案	80.0	90.0	8.00	0.22

A 案：腎病理診断項目の著明なリンパ球，形質細胞浸潤について：(a)IgG4 陽性形質細胞浸潤＞10/HPF あるいは(b)IgG4/IgG 陽性細胞比＞40 %，を“(a)かつ(b)”に変更

B 案：腎病理診断項目から“特徴的な線維化(花筵状線維化)”を削除

C 案：腎外病変として“IgG4-RD に合致する臨床・画像所見”を追加

C-1 案：1)両側涙腺腫脹，あるいは2)両側顎下腺あるいは両側耳下腺腫脹，あるいは3)1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見，あるいは4)後腹膜線維症の画像所見のいずれかを認める

C-2 案：1)かつ2)，あるいは3)，あるいは4)のいずれかを認める

C-3 案：1)あるいは2)，あるいは3)のいずれかを認める

C-4 案：1)かつ2)，あるいは3)のいずれかを認める

化を欠いていた(表 3)。そこで，病理基準からこの花筵状線維化を削除した改定案(B 案)を用いたところ，感度は 72.7 % から 94.5 % に上昇したが特異度が 90.0 % から 76.0 % に著しく低下し，やはり特徴的な線維化は診断に必要と判断した。

3. 腎外病変

IgG4-RKD 診断基準 2011 では腎外病変を診断に入れる

際，その部位の組織学的確証を必須としていた。しかし，いくつかの臨床・画像所見は IgG4-RD の診断にきわめて有用であることが示されている。例えば，両側涙腺，耳下腺，舌下腺，顎下腺における 2 セットあるいはそれ以上の腫脹といった臨床徴候や，被膜様構造を伴った膵臓のびまん性腫大といった画像所見は組織が得られていなくても強く IgG4-RD を示唆する⁷⁾。表 5 に true IgG4-RKD と mimicker

表 7 IgG4 関連腎臓病診断基準 2020

1. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 IgG 血症、低補体血症、高 IgE 血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、単発性腎腫瘍(hypovascular)、腎盂壁肥厚病変)を認める。
3. 血液学的に高 IgG4 血症(135 mg/dL 以上)を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の 2 つの所見を認める。
 - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。ただし、IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上、あるいは 10/HPF を超える。
 - b. 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎外病変
 - a. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただし、IgG4 陽性形質細胞が IgG4/IgG 陽性細胞比 40 % 以上かつ 10/HPF を超える。
 - b. 腎臓以外の臓器において以下の臨床・画像所見のいずれかを認める。
 - 1) 両側涙腺腫脹
 - 2) 両側顎下腺あるいは両側耳下腺腫脹
 - 3) 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見
 - 4) 後腹膜線維症の画像所見

Definite :

- 1+3+4a+4b
 2+3+4a+4b
 2+3+5a
 1+3+4a+5a or 5b
 2+3+4a+5b

Probable :

- 1+4a+4b
 2+4a+4b
 2+5a
 2+3+5b

Possible :

- 1+3
 2+3
 1+4a
 2+4a
 2+5b

付記

1. 臨床上鑑別を要する疾患をあげる。ANCA 関連血管炎、多中心性キャスルマン病、悪性リンパ腫、extramedullary plasmacytoma など
2. 画像診断において鑑別を要する疾患をあげる。悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎(稀に多発血管炎性肉芽腫、サルコイドーシス、癌の転移など)

における腎外病変を示した。両側涙腺・耳下腺・顎下腺腫脹、1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、後腹膜線維症は true IgG4-RKD には高頻度にみられるが mimicker ではほとんど認められないことがわかる。そこでわれわれは、腎外病変の項目として“IgG4-RD を示唆する臨床・画像所見”を追加することとし、C-1~4 案を作成して各々の診断性能を評価した。

C-1 案：1) 両側涙腺腫脹、あるいは、2) 両側顎下腺あるいは耳下腺腫脹、あるいは、3) 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、あるいは 4) 後腹膜線維症の画像所見

C-2 案：1) かつ 2)、あるいは 3)、あるいは 4)

C-3 案：1)、あるいは 2)、あるいは 3)

C-4 案：1) かつ 2)、あるいは 3)

表 6 は IgG4-RKD 診断基準 2011 と上記の各々の案の感

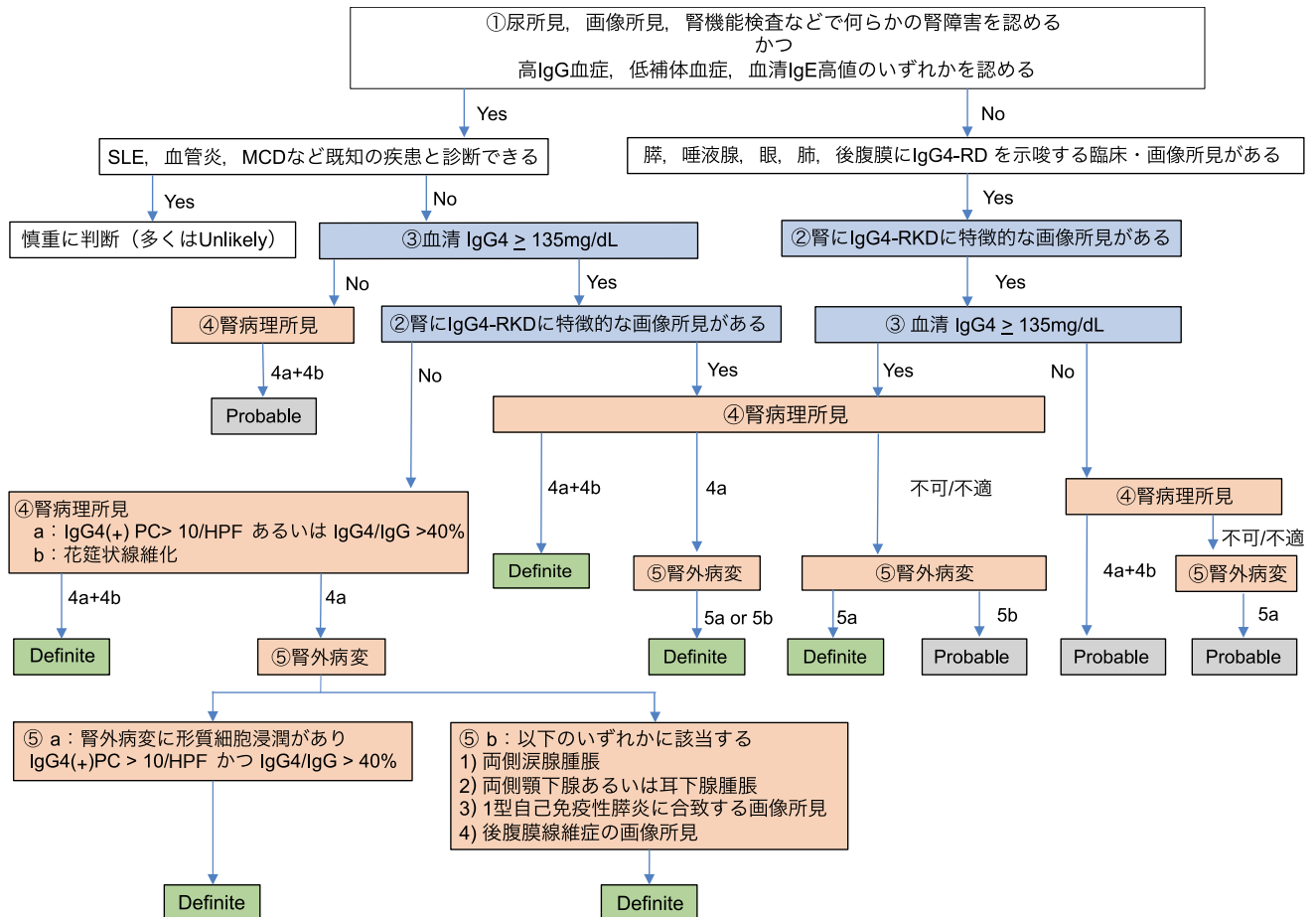


図1 IgG4-RKD 診断のためのアルゴリズム 2020

度、特異度、陽性尤度比および陰性尤度比を示している。このなかでC-1案が最も診断能に優れており(感度90.9%, 特異度90.0%, 陽性尤度比9.09, 陰性尤度比0.10)これを改訂版として採用した。

4. Mimickers

かねてより血清IgG4の高値や組織におけるIgG4陽性形質細胞浸潤はANCA関連疾患(顕微鏡的多発血管炎も含め), MCD, 悪性リンパ腫でも認められることが報告されてきたが^{8~10)}, 本研究でもそれが確認された。そこで診断基準の付記欄, 鑑別疾患の項に, 多発血管炎性肉芽腫症と好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に加え, 顕微鏡的多発血管炎とMCD, 悪性リンパ腫を追加した。

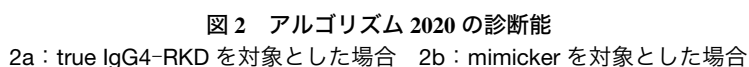
IgG4-RKD 診断基準 2020 とアルゴリズム 2020

表7にIgG4-RKD診断基準2020版を示す(2011の改訂版)。2011版では3+4a+4bを“probable”としていたが, 臨床IgG4-RKDを疑うきっかけは項目1あるいは2である

ことから, この項目は削除した。改訂診断基準を用いるとtrue IgG4-RKD 55例中50例がIgG4-RKDに分類され(definite 48, probable 2, possible 5), 感度は90.9%に上昇した。一方mimickerにおける分類は不変で, 特異度は90.0%のままであった。

IgG4-RKD診断のためのアルゴリズム改訂版を図1に示す。このアルゴリズムは実臨床においてdefiniteとprobableを選別することを目的としているため, ループス腎炎, シェーグレン症候群, ANCA関連血管炎, MCD, 悪性リンパ腫などが該当する症例については“慎重に考慮する(ほぼ否定的)”という項目を設けて注意を促すこととした。なかでもANCA関連血管炎, MCD, 悪性リンパ腫は血清IgG4高値や多数のIgG4陽性形質細胞浸潤がみられることがあるため^{8~10)}(稀に真の合併例もありうる¹¹⁾), 診断には十分な注意が必要である。

図2は今回の本研究に用いたコホートをこのアルゴリズムで分類した結果を示している。True IgG4-RKDの90.9%がdefiniteあるいはprobable(IgG4-RKD)に分類され, mim-



icker は 1 例も IgG4-RKD には分類されなかった。

考 察

腎臓は IgG4-RD の好発罹患臓器の一つである¹²⁾。IgG4 関連 TIN が最も代表的な病変であるが¹³⁾、糸球体病変を伴うものも存在し、また特徴的な腎画像異常(腎盂病変含め)も診断に有用であることから IgG4-RD に伴う腎病変の包括的名称として IgG4-RKD という言葉が提唱され、2011 年にその診断基準が日本腎臓学会 IgG4-RKD WG より提唱された⁵⁾。今回 IgG4-RKD WG はその検証を行い、感度 72.7 %、特異度 90.0 % であったことを明らかにした⁶⁾。すなわち、特異度には優れるが感度はやや低いことが示された。また、腎組織中に浸潤する IgG4 陽性形質細胞の基準が IgG4-CDC 2011 と統一されていないことなども問題点としてあげられた。

改定案として、いくつか候補をあげ検討した結果、IgG4 陽性形質細胞浸潤については、(a)IgG4/IgG 陽性細胞比 >40 % あるいは (b)IgG4 陽性形質細胞数 >10/HPF、のほうが (a) かつ (b)、より IgG4 関連 TIN の診断には有用であるとの結果を得た。これは、以前報告された Kawano らの検討結果¹⁴⁾と一致するものであり、腎生検では (a) あるいは (b) のほうが診断に適することが改めて示された。さらに“花筵状線維化”も、以前の報告¹⁵⁾よりその頻度は少なかったものの、やはり IgG4-RKD の診断の特異性をあげるためには重要な病理項目であることが確認された。

IgG4-RD の腎外病変に合致する臨床・画像所見としては、陽性尤度比、陰性尤度比の検討結果から、1)両側涙腺腫脹、2)両側顎下腺あるいは耳下腺腫脹、3)1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見、4)後腹膜線維症の画像所見、のいずれかを認める、を採用した。しかし、これらの臨床・画像所見は mimicker にもみられる可能性は常に考慮しなければならない。特に後腹膜線維症は ANCA 関連血管炎や悪性リンパ腫でも類似の画像所見が観察されることが報告されている^{10,16,17)}。実際、今回の検討でも顕微鏡的多発血管炎の症例で後腹膜線維症に合致する画像所見が認められた。この症例は血清 IgG4 が測定されていなかったが、腎組織中には IgG4 陽性形質細胞浸潤も認められ、もし血清 IgG4 高値であれば IgG4-RKD と誤って分類されていたであろう。

おわりに

今回われわれは IgG4-RKD 診断基準 2011 を検証し、改訂版(2020 版)を作成した。改訂版は 2011 版と比較し、感度 90.9 % と上昇し特異度は不変であった(90.0 %)。今後、新たなコホートにおける前向き検証の集積が望ましい。

謝 辞

本研究のデータ集積にあたり IgG4-RKD WG 関連施設の以下の先生方に多大なるご協力をいただいた：成田一衛先生、和田庸子先生、佐藤弘恵先生、須藤真則先生、今井直史先生(新潟大学腎臓膠原病内科)、岩野正之先生、高橋直生先生(福井大学腎臓内科)、八幡兼成先生(国立病院機構京都医療センター腎臓内科)、今牧博貴先生(枚方公済病院腎臓内科)、田中良哉先生、久保智史先生(産業医科大学第一内科学)、川上純先生、北村峰昭先生(長崎大学第一内科)、本間則行先生(県立新発田病院腎臓内科)、河野恵美子先生(長岡中央総合病院腎臓内科)。また、作成の過程において水島伊知郎先生(金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科)より貴重なご助言をいただいた。

本研究は日本腎臓学会(理事長、柏原直樹先生)ならびに日本腎臓学会企画・渉外委員会(委員長、清水章先生)のご援助の下行われた。また厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)「IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」班(研究代表者、中村誠司先生)のご援助にも感謝する。

利益相反自己申告

柳田素子

講演料：協和キリン、中外製薬

研究費・助成金：協和キリン、田辺三菱製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、ドイツベーリンガー

奨学(奨励)寄附：アステラス製薬、協和キリン、武田薬品工業、中外製薬、田辺三菱製薬、バクスター

その他の著者においては申告すべきものなし

文 献

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D. The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22(1) : 1-14.
2. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012 ; 366(6) : 539-551.
3. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22(1) : 21-30.

4. Umehara H, Okazaki K, Nakamura T, Satoh-Nakamura T, Nakajima A, Kawano M, Mimori T, Chiba T. Current approach to the diagnosis of IgG4-related disease – combination of comprehensive diagnostic and organ-specific criteria. *Mod Rheumatol* 2017 ; 27(3) : 381–391.
5. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, Nishi S, Yamaguchi Y, Hisano S, Yamanaka N, Inoue D, Yamamoto M, Takahashi H, Nomura H, Taguchi T, Umehara H, Makino H, Saito T. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15(5) : 615–626.
6. Saeki T, Kawano M, Nagasawa T, Ubara Y, Taniguchi Y, Yanagita M, Nishi S, Nagata M, Hisano S, Yamaguchi Y, Nomura H, Saito T, Nakashima H. 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.
7. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, Hart PA, Inoue D, Kawano M, Khosroshahi A, Lanzillotta M, Okazaki K, Perugino CA, Sharma A, Saeki T, Schleinitz N, Takahashi N, Umehara H, Zen Y, Stone JH ; Members of the ACR/EULAR IgG4-RD Classification Criteria Working Group. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-related Disease. *Ann Rheum Dis* 2020 ; 79(1) : 77–87.
8. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, Bhalodia A, Sohani AR, Zhang L, Chari S, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22(7) : 1343–1352.
9. Miki K, Orita Y, Sato Y, Sugitani I, Noyama M, Fujii S, Domae S, Nose S, Hamaya K, Yoshino T, Nishizaki K. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the thyroid with abundant IgG4-positive plasma cells. *Auris Nasus Larynx* 2013 ; 40(6) : 587–590.
10. Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related Disease : What a hematologist needs to know. *Haematologica* 2019 ; 104(3) : 444–455.
11. Nakayama Y, Yoshifuji H, Mori M, Kuramoto N, Murakami K, Nakashima R, Imura Y, Ohmura K, Handa T, Miyagawa-Hayashino A, Yokoi H, Mimori T. A concomitant case of pathologically proven IgG4-related disease and ANCA-associated vasculitis : case report. *Modern Rheumatol Case Rep* 2018 ; (1) : 84–91.
12. Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, Mizushima I, Matsui S, Fujisawa Y, Hara S, Takahashi H, Nomura H, Kawa S, Kawano M. 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(1) : 262.
13. Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 78(10) : 1016–1023.
14. Kawano M, Mizushima I, Yamaguchi Y, Imai N, Nakashima H, Nishi S, Hisano S, Yamanaka N, Yamamoto M, Takahashi H, Umehara H, Saito T, Saeki T. Immunohistochemical characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis : detailed analysis of 20 Japanese cases. *Int J Rheumatol* 2012 ; 2012 : 609795.
15. Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, Hara S, Ito Y, Imai N, Ueno M, Nishi S, Nomura H, Narita I, Saeki T. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis : distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012 ; 27(7) : 2755–2761.
16. Kaushik P, Stone JH, Anderson JT, Dugar S, Mathew R, Nikolic B, Patel R. Medical mirroring : granulomatosis with polyangiitis (formerly Wegener's) mimicking immunoglobulin-G4 related disease. *Int J Rheum Dis* 2018 ; 21(4) : 885–889.
17. Zhang S, Chen M, Li CM, Song GD, Liu Y. Differentiation of lymphoma presenting as retroperitoneal mass and retroperitoneal fibrosis : Evaluation with multidetector-row computed tomography. *Chin Med J(Engl)* 2017 ; 130(6) : 691–697.