

2025年7月17日
PCLS

IgG4関連疾患

千葉大学医学部附属病院
アレルギー・膠原病内科
杉山隆広
Mail: tsugiyn@chiba-u.jp

1

目次

1. IgG4関連疾患の疫学・病態
2. 知っておくべき血清学的特徴
3. 特徴的な画像所見
4. 治療選択

2

■ IgG4関連疾患（IgG4-RD）の始まり

3

HIGH SERUM IgG4 CONCENTRATIONS IN PATIENTS WITH SCLEROSING PANCREATITIS

HIDEAKI HAMANO, M.D., SHIGEKI KAWA, M.D., AKIRA HORIUCHI, M.D., HIROSHI UNNO, M.D., NADYUKI FURUYA, M.D., TAJI AKAMATSU, M.D., MANA FUKUSHIMA, M.D., TOSHIKO NAKAIDO, Ph.D., KOZO NAKAYAMA, Ph.D., NOBUTERU USUDA, M.D., AND KENGO KINOSAWA, M.D.

ABSTRACT

Background Sclerosing pancreatitis is a unique form of pancreatitis that is characterized by irregular narrowing of the main pancreatic duct, lymphoplasmacytic inflammation of the pancreas, and hypergammaglobulinemia and that responds to glucocorticoid treatment. Preliminary studies suggested that serum IgG4 concentrations are elevated in this disease but not in other diseases of the pancreas or biliary tract.

irregular narrowing of the pancreatic duct, and swelling of the pancreatic parenchyma has been described. It has been referred to as sclerosing pancreatitis,¹ primary inflammatory pancreatitis,^{2,3} lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis,⁴ autoimmune pancreatitis,^{5,6} chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct,⁷ and sclerosing pancreatochoolangitis.¹⁰ Sclerosing pancreatitis, the term used in this article, is associated with lymphoplasmacytic

本邦で膵病変の血清IgG4上昇発見を契機に疾患概念確立

Hamano H, et al. N Engl J Med. 2001; 344(10): 732-8.

3

■ IgG4-RDとは

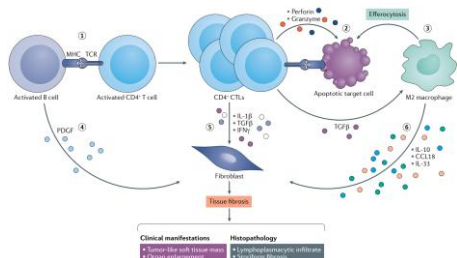
4

- 全身諸臓器に同時または異時に腫大や結節、肥厚などの変化を起し、病理組織学検査で多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤や特徴的な線維化を認める免疫介在性の慢性全身性疾患
Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 2012; 22: 1-14.
- 50〜70歳の男性に多く、2019年時点で罹病率 1.39人/10万人年、有病率 5.3人/10万人と報告されている
Wallace ZS, et al. Ann Rheum Dis. 2023; 82: 957-62.
- ほぼ全ての臓器や解剖学的部位に病変を形成する可能性があり、適切に治療されない場合は臓器障害に至る

4

■ IgG4-RDの病態生理

5

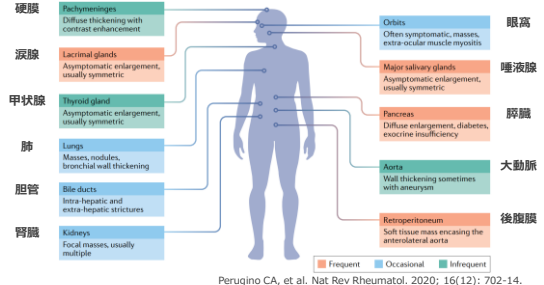


Peyronel F, et al. Nat Rev Rheumatol. 2025; 21: 275-90.

5

■ IgG4-RDの主要な臓器病変

6



Perugino CA, et al. Nat Rev Rheumatol. 2020; 16(12): 702-14.

6

■ 過去にはIgG4-RDと認識されていなかった疾患・病態

- Mikulicz's syndrome
- Küttner's tumor
- Riedel's thyroiditis
- Eosinophilic angiocentric fibrosis
- Multifocal fibrosclerosis
- Inflammatory pseudotumor
- Mediastinal fibrosis
- Retroperitoneal fibrosis (Ormond's disease)
- Periaortitis and periarteritis
- Inflammatory aortic aneurysm
- Idiopathic tubulointerstitial nephritis

Stone JH, et al. N Engl J Med. 2012; 366(6): 539-51.

7

■ IgG4-RDの大まかな病型



Landiottola M, et al. BMJ. 2020; 369: m1067.

8

■ Proliferative & Fibrotic phenotype

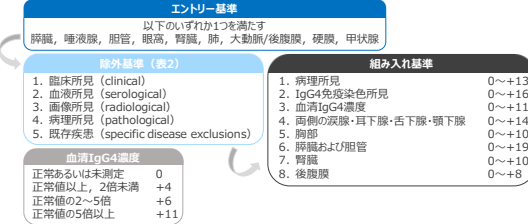
Proliferative phenotype of IgG4-related disease	
Clinical • Involvement of specific organs • Systemic disease by organomegaly and organ dysfunction • Chronic, relapsing course Organ involvement (pathological) • Lymphoid and major salivary glands • Oligo and diffuse • Lung and airways • Vasculature • Renal and hepatobiliary system • Intestine Laboratory • Serum IgG4 concentration typically elevated • Impaired rheumatoid factor • Eosinophilia and hyperinflammation common • Organ specific markers of dysfunction and inflammation • Elevation of acute phase reactants (inflammatory sedimentation rate greater than C-reactive protein)	Pathology • Progressive hyperplasia after contact reaction administration • Active disease typically hyperplasia in T2-weighted images (MRI) • Hyperplasia in diffuse-weighted imaging • High uptake of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose Pathology • Dense lymphoplasmacytic infiltrate with a high ratio of IgG4 to IgG plasma cells • Subacute eosinophilic, tubular fibrosis • Obliterative plasmacytoma Treatment • Steroid monotherapy or glucocorticoids and B cell depletion • Immunosuppressants often needed • Procedures typically required for diagnosis rather than therapeutic purposes • Highly variable degree of organ damage between patients and organs involved
Fibrotic phenotype of IgG4-related disease	
Clinical • Involvement of body regions other than distinct organs • Compensatory and architectural changes • Long-standing disease • Long diagnostic delay (up to 6 months on average) Organ involvement (pathological) • Renal interstitium • Mediastinum • Distal interstitium • Thymus • Spleen Laboratory • Serum IgG4 elevated across IgG4 and IgG1 concentrations • Normal eosinophil counts • Elevation of inflammatory markers (inflammatory sedimentation rate, C-reactive protein, fibrinogen, etc.) • Enhanced liver fibrosis score right after fibrotic burden	Pathology • T-cell lymphocytosis infiltrate with scattered IgG4 plasma cells • Diffuse fibrosis • Obliterative plasmacytoma Treatment • Steroid monotherapy or glucocorticoids and cell depletion rather than IgG4-related disease therapies • Other organ involvement or treatment purposes, in both • Consider supportive or replacement therapies for organ failure, in both

増殖型・線維化型に分けられ、後者の方が治療反応性悪い

Landiottola M, et al. Lancet Rheumatol. 2024; 6(7): e469-e480.
Katz G, et al. Lancet Rheumatol. 2024; 6(7): e481-e492.

9

■ 2019年 ACR/EULARのIgG4-RD分類基準



> 20点でIgG4-RDと分類 (感度82.0% 特異度97.8%)

Wallace ZS, et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 77-87.

10

■ 続2019年 ACR/EULAR分類基準 一除外基準一

1. 臨床所見	3. 画像所見
• 発熱 (繰り返す38℃以上の発熱)	• 明らかな腫瘍や感染症を示唆する所見
• ステロイド不応性	• 急速な画像所見の進行
	• Erdheim-Chester病に合致する長管骨異常
2. 血液所見	4. 病理所見
• 原因不明の白血球減少かつ血小板減少	• 腫瘍浸潤
• 好酸球増多 (> 3,000/mm ³)	• Inflammatory myofibroblastic tumor
• ANCA陽性	• ANCA関連血管炎を示唆する所見
• 抗SS-A/Ro抗体または抗SS-B/La抗体陽性	• 著明な好中球浸潤
• 抗ds-DNA抗体, 抗RNP抗体または抗Sm抗体陽性	• 壊死性血管炎, fibrinoid壊死
• その他の疾患特異的自己抗体	• 肉芽腫を主体とする炎症
• クリオグロブリン血症	• 著明な壊死
	• 単球・組織球異常による疾患の病理所見
	5. 既存疾患
	• 多中心性Castleman病
	• Crohn病・潰瘍性大腸炎
	• 橋本病 (甲状腺に限局している場合)

Wallace ZS, et al. Ann Rheum Dis. 2020; 79: 77-87.

11

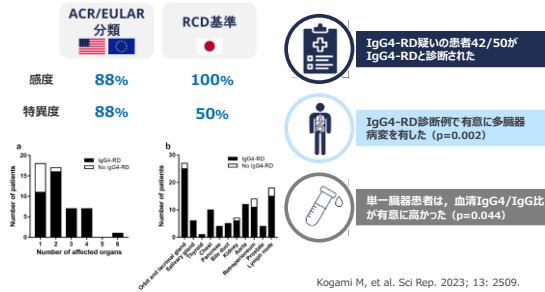
■ 改定IgG4-RD包括診断基準 2020 (RCD基準)

1. 臨床的および画像的診断 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、腫瘍、肥厚性病変を認める (*単一臓器病変の場合、リンパ節病変は除く)
2. 血清学的診断 血清学的に高IgG4血症 (135mg/dL以上) を認める
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、形質細胞浸潤と線維化を認める ② IgG4陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG陽性細胞比 40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPEを超える (病理組織所見) ③ 特徴的な線維化、特に花びら状線維化あるいは閉塞性静脈炎のいずれかを認める 上記のうち、1+2+3を満たすものを確定診断群 (definite), 1+3を満たすものを準確定診断群 (probable), 1+2のみを満たすものを疑診群 (possible) とする

Umehara H, et al. Mod Rheumatol. 2021; 31: 529-533.

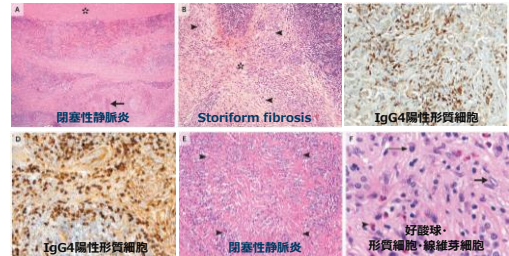
12

■ IgG4-RD疑いの患者を対象とした2つの基準の比較 13



13

■ IgG4-RDでみられる病理組織所見 14



Stone JH, et al. N Engl J Med. 2012; 366(6): 539-51.

14

■ 病理組織学的IgG4-RD mimicker 15

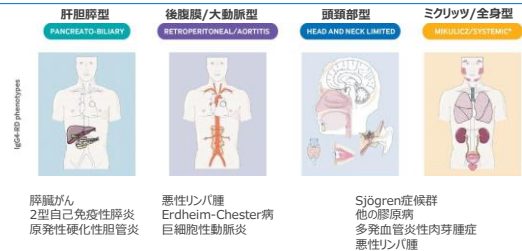
- 炎症性疾患 口腔炎症性疾患, 原発性硬化性胆管炎, AAV, RA, IBD, Rosai-Dorfman病, 皮膚形質細胞増多症, splenic sclerosing angiomatoid nodular formation, perforating collagenosis, 自己免疫性萎縮性胃炎, MCD, 肺膿瘍, 黄色肉芽腫性炎症
- リンパ腫 低悪性度B細胞リンパ腫, 節外性辺縁帯リンパ腫
- 腫瘍 胆道がん

IgG4陽性細胞がみられること自体の疾患特異性は高くない

Deshpande V, et al. Mod Pathol. 2012; 25: 1181-92.

15

■ IgG4-RDの大まかな病型: mimicker 16

Lanzillotta M, et al. BMJ. 2020; 369: m1067.
Wallace ZS, et al. Ann Rheum Dis. 2019; 78: 406.

16

■ IgG4-RDのよくある見つけ方 17

- 涙腺・唾液腺腫脹があり血清IgG4を測定したら高値
- 後腹膜線維症・大動脈周囲炎で血清IgG4を測定したら高値
- 自己免疫性脾炎としてfollowされている中で他臓器病変出現
- 尿崩症としてfollowされている中で他臓器病変が判明
- (様々な病変で) 悪性リンパ腫疑いとして撮影したFDG-PET/CTで集積亢進も, CRPは低値かつ集積部位の分布からIgG4-RDっぽい

17



18

目次

1. IgG4関連疾患の疫学・病態

2. 知っておくべき血清学的特徴

3. 特徴的な画像所見

4. 治療選択

■ IgG4-RDのバイオマーカー

20

Type and subclass of biomarker	Examples	Comments
Diagnosis	Serum IgG4	Elevated in 55-92% of patients. Correlates with disease burden
	Serum IgG4/IgG ratio	When 112% it increases diagnostic specificity in case of normal serum IgG4
	Serum IgE and eosinophils	Elevated in 30% of patients regardless of atopic background
	CSF IgG4 index	Elevated in IgG4-related hypertrophic pachymeningitis
	Plasma cells and plasma cells	Elevated in peripheral blood regardless of serum IgG4 concentration
	Serum C3, C4	Consumption may suggest subclinical or overt renal involvement and should prompt urinalysis
	FDG PET	Useful for staging purposes and for identification of alternative sites for biopsy sampling. Caution is needed when interpreting lymph node uptake because IgG4-RD lymphadenopathy is indistinguishable from reactive and neoplastic lymph nodes
Disease activity	Serum IgG4, IgE, and eosinophils	Decrease with disease response to treatment. May not normalize at disease remission in patients presenting with marked elevation at diagnosis. Mild elevation should not prompt additional investigations. Marked (twofold) increase after remission should raise possibility of disease flare
	Serum IgG4/IgG ratio	Decreases with disease response to treatment
	CSF IgG4 index	Decrease with disease response to treatment
	Plasma cells and plasma cells	Decrease with disease response to treatment and increase at flare
	Serum C3/C4	May often correlate with disease activity in case of retroperitoneal and aortic involvement
	Serum C3, C4	May normalize in case of remission and decrease during flares, especially in case of renal involvement
	FDG PET	Reduced FDG uptake in response to treatment. Caution is needed when interpreting lymph node uptake because IgG4-RD lymphadenopathy is indistinguishable from reactive lymph nodes
Predictors of relapse	Serum IgG4, IgE, and eosinophils	The higher the baseline values, the greater the risk of relapse and the shorter the time to relapse

Lanzillotta M, et al. BMJ. 2020; 369: m1067.

19

20

■ 全ての血清IgG4上昇がIgG4-RDではない

21

血清IgG4上昇は新たな“抗核抗体陽性”

血清IgG4上昇例を評価する際の3つのkey questions

- 血清IgG4値はどの程度高いか？
 - IgG4が基準値上限の5倍を超える場合、陽性的中率は75%
- 典型的な臓器病変はあるか？
 - 涙腺/顎下腺/耳下腺
 - 甲状腺 (Riedel's thyroiditis)
 - 睪腺/前立腺/下垂体
 - 眼窩
 - 肺/腎臓
 - 大動脈/硬膜/後腹膜
- IgG4上昇の他の原因は除外されたか？
 - アレルギー/気管支喘息/アトピー/皮膚炎/他自己免疫疾患・膠原病

21

■ 血清IgG4は多くの疾患で上昇する

22

Diseases	Cases, n	Cases, %	IgG4 >135 mg/dL ^a , n (%)	IgG4 >201 mg/dL ^a , n (%)
Pancreatic cancer	199	7.3	36 (18.1)	13 (6.5)
Pancreatitis	459	16.8	89 (19.4)	39 (8.5)
Cholangiocarcinoma	63	2.3	13 (20.6)	5 (7.9)
Cholangitis	134	4.9	17 (12.7)	8 (6.0)
Gastrointestinal malignancy	51	1.9	20 (39.2)	10 (19.6)
Lymphoma	32	1.2	11 (34.4)	8 (25.0)
Other malignancy	286	10.4	45 (15.7)	15 (5.2)
Allergic disease	31	1.1	13 (42.9)	10 (32.3)
Systemic lupus erythematosus	109	4.0	9 (8.3)	2 (1.8)
Rheumatoid arthritis	433	15.8	133 (30.5)	82 (18.9)
Sjögren syndrome	54	2.0	10 (18.5)	4 (7.4)
Sarcoidosis	2	0.1	0 (0)	0 (0)
Systemic sclerosis	5	0.2	3 (60.0)	2 (40.0)
Vasculitis	1	0.0	0 (0)	0 (0)
Celiac disease	2	0.1	1 (50.0)	0 (0)
Ankylosing spondylitis/poietic arthritis	208	7.6	83 (39.9)	64 (30.8)
Other diseases	671	24.5	154 (23.0)	49 (7.3)
Total	2740	100.0	635 (23.2)	311 (11.4)

^aThe IgG4 cutoff level was defined by most previous studies (>135 mg/dL).
IgG4 cutoff levels were disclosed by the manufacturer's package insert (3–201 mg/dL).

Yu KH, et al. Medicine (Baltimore). 2015; 94(41): e1707.

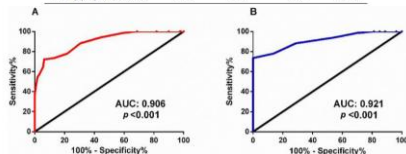
22

■ 血清IgG4/IgG比の有用性

23

Table 2. IgG4/IgG ratio Optimum cut-off value and diagnostic performance for distinguishing IgG4-associated diseases from other autoimmune diseases and healthy controls.

	Cut-off	Sensitivity, %	Specificity, %	p
Other AID patients as controls	0.147	72.1	94.4	<0.001
Healthy people as controls	0.129	77.9	96.2	<0.001



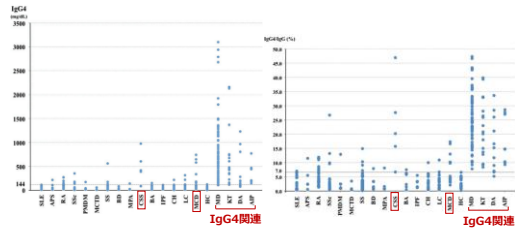
IgG4/IgG, IgG4/IgG1は他AIDとの鑑別に有用

Wang W, et al. Discov Med. 2023; 35(177): 476-82.

23

■ 血清IgG4, IgG4/IgG比が上昇する他疾患

24



特にEGPA, MCDがmimicker

Yamamoto M, et al. Mod Rheumatol. 2012; 22: 419-25.

24

■ IgG4-RDにおける低補体血症

25

- 活動期のIgG4-RD患者の20-40%程度で低補体血症がみられる
Peng L, et al. Arthritis Res Ther. 2021; 23: 102.
Fujita Y, et al. Front Immunol. 2022; 13:828122.
- 特にIgG4関連尿管間質性腎炎に特異的とする報告あり
Fujisawa Y, et al. Mod Rheumatol. 2021; 31: 241.

大規模コホート研究

- 低補体血症(+)患者では、多臓器病変を有する可能性が高い
- 血清IgG1は低補体血症と独立して関連しており、IgG1抗体による古典経路を介した補体活性化が消費のメカニズムなのかも

Katz G, et al. Ann Rheum Dis. 2024; 83: 1773-80.

25

<https://contemporary-aesthetics.co.uk/clarius-ultrasound>


26

目次

1. IgG4関連疾患の疫学・病態
2. 知っておくべき血清学的特徴
3. 特徴的な身体・画像所見
4. 治療選択

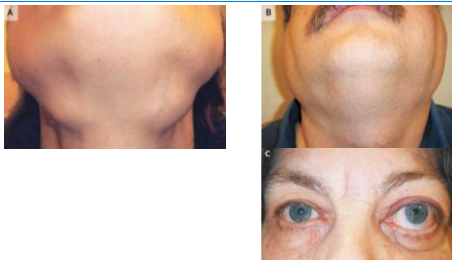
27

各領域別の典型的所見

28

■ 頭頸部領域からみたIgG4-RD

29

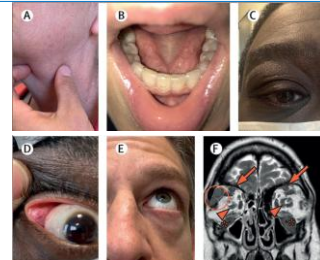


Stone JH, et al. N Engl J Med. 2012; 366(6): 539-51.

29

■ 頭頸部領域からみたIgG4-RD

30



Katz G, et al. Lancet Rheumatol. 2024; 6(7): e481-92.

30

■ 頭頸部領域からみたIgG4-RD

31

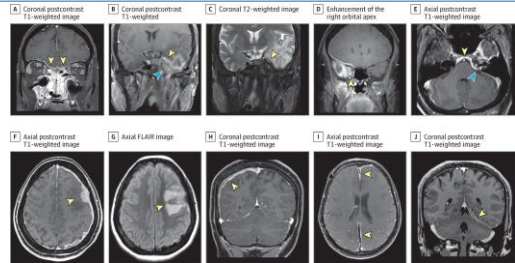


Kim N, et al. BMC Ophthalmology. 2018; 18(1): 162.

31

■ 頭頸部領域からみたIgG4-RD

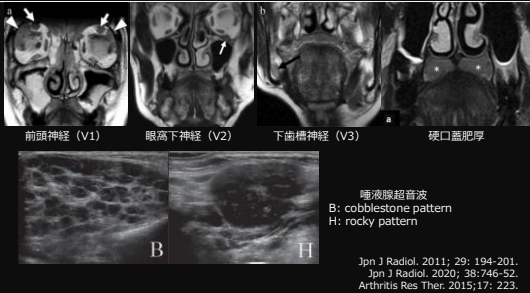
32



Terriss S, et al. JAMA Neurol. 2025; 82(2): 193-9.

32

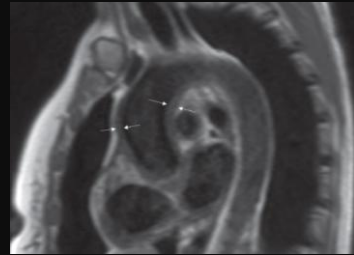
■ 頭頸部領域からみたIgG4-RD - 知っている役立つ所見 33



33

■ 循環器領域からみたIgG4-RD

34

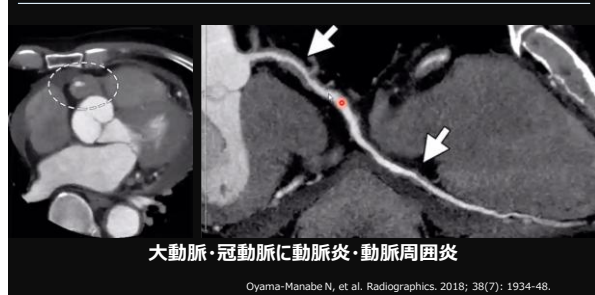


Soubrier M, et al. J Rheumatol. 2025; 52(6): 618-9.

34

■ 循環器領域からみたIgG4-RD

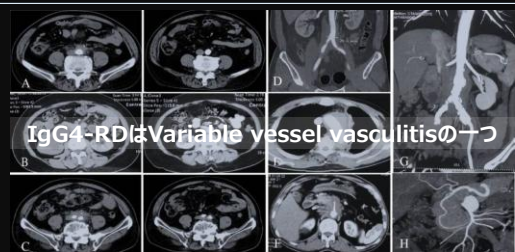
35



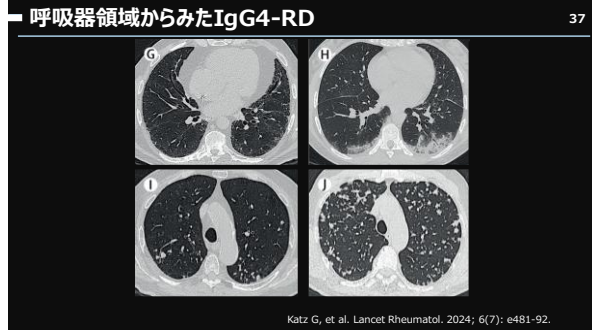
35

■ 血管領域からみたIgG4-RD

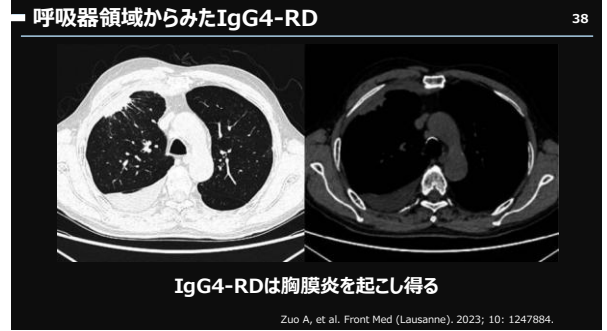
36



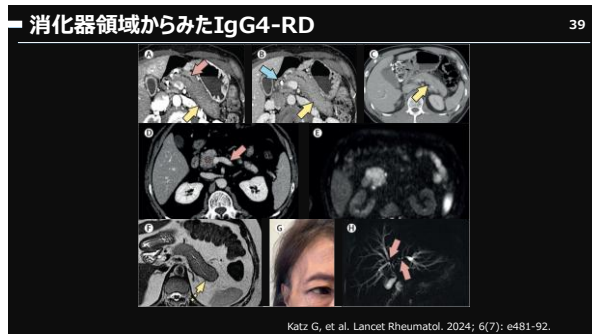
36



37



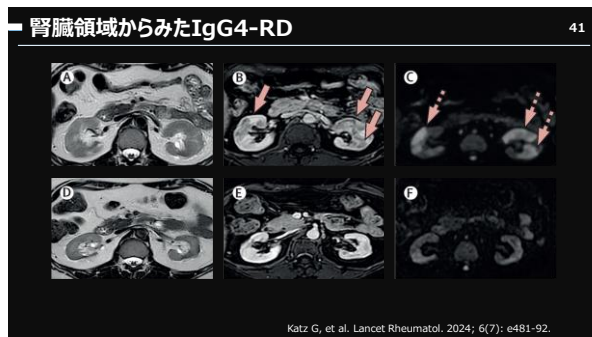
38



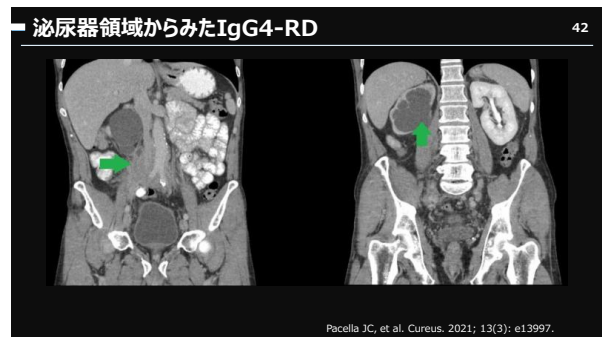
39



40



41



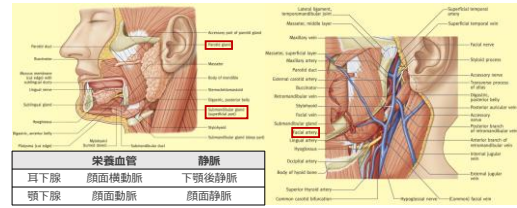
42

涙腺・唾液腺超音波

43

■ 唾液腺の解剖

44

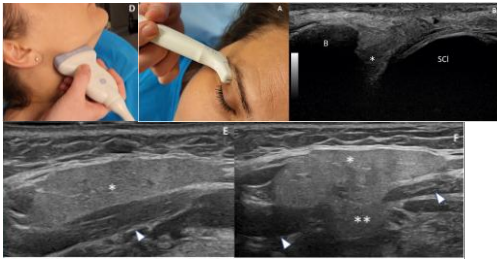


Ellis H, et al. Surgery. 2012; 30(11): 569-72.

44

■ 顎下腺・涙腺の撮像法

45

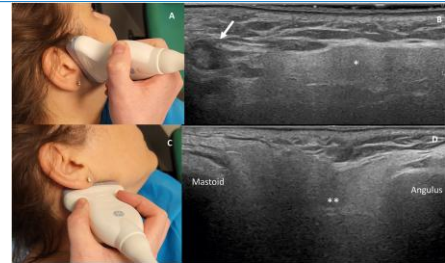


Fana V, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023; 37(1): 101837.

45

■ 耳下腺の撮像法

46

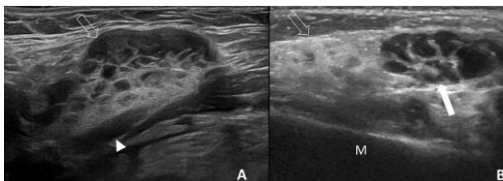


Fana V, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023; 37(1): 101837.

46

■ IgG4関連疾患のエコー像

47

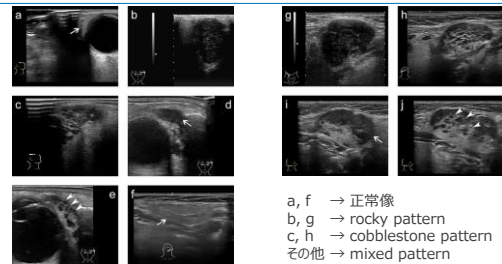


Fana V, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023; 37(1): 101837.

47

■ IgG4関連疾患のエコー像

48

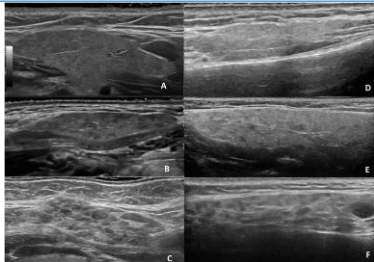


Komori T, et al. Mod Rheumatol. 2022; 32(5): 986-93.

48

■ Sjögren症候群のエコー像

49



Fana V, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2023; 37(1): 101837.

49

目次

1. IgG4関連疾患の疫学・病態
2. 知っておくべき血清学的特徴
3. 特徴的な画像所見
4. 治療選択

50

■ IgG4-RD治療の問題点

51

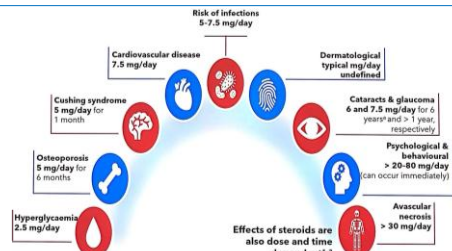
- 一般に治療反応性は良好だが、漸減過程で5年以内に半数再燃
Takanashi S, et al. Clin Exp Rheumatol. 2023; 41: 1754-61.
- 高齢者に多い疾患であり、グルココルチコイド毒性がみられやすい
- GC単独治療での再発率は1年間で40%程度と高く、
GC単独治療でPSL 5mg/日以下に減量できるのは25%のみ
Wang Y, et al. Arthritis Rheum. 2020; 50: 1513-20.

→ 病態解明に基づく新規治療標的分子の同定が求められる

51

■ 少量でもグルココルチコイドは有害事象を起こし得る¹⁻³

52

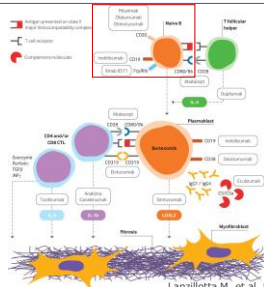


- 1) Ruiz-Irastorza G, et al. Rheumatology (Oxford). 2012; 51: 1145-53.
- 2) Nevskaya T, et al. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 700-10.
- 3) Stojan G, et al. Curr Treatm Opt Rheumatol. 2017; 3: 164-72.

52

■ IgG4-RDの治療標的① B cell

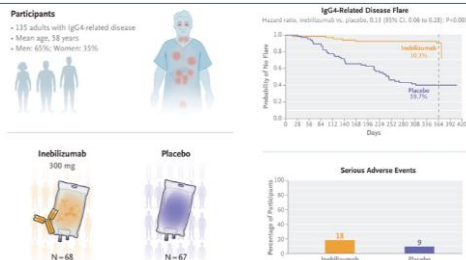
53



53

■ MITIGATE trial - inebilizumab (抗CD19抗体)

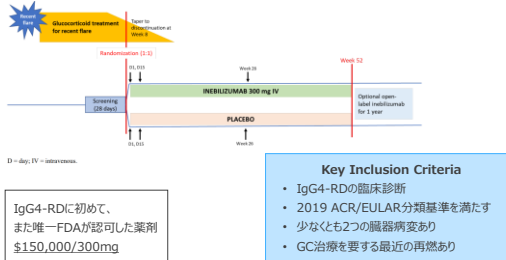
54



Stone JH, et al. N Engl J Med. 2025 Mar 27; 392(12): 1168-77.

54

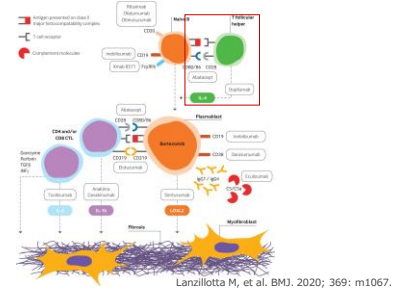
■ MITIGATE trial - inebilizumab (抗CD19抗体) 55



Stone JH, et al. N Engl J Med. 2025 Mar 27; 392(12): 1168-77.

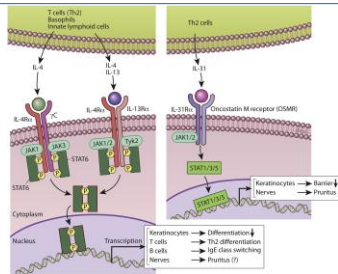
55

■ IgG4-RDの治療標的② IL-4 56



56

■ デュピルマブ (抗IL-4/13受容体モノクローナル抗体) 57



Paller AS, et al. J Allergy Clin Immunol. 2017; 140(3): 633-43.

57



IgG4-RDの過去→現在
夜空を飛ぶカラス→スポットライト！

58

Take Home Messages

- IgG4-RDはほぼ全ての臓器・解剖学的部位に腫大・結節・肥厚などの増殖性変化や、線維化を引き起こす慢性疾患である
- 血清IgG4はよいバイオマーカーだが、他疾患でも上昇することがあり、疾患特異性の高い病理組織所見もないため除外診断が重要である
- B cell depletionはIgG4-RDへの有効な治療選択肢であり、グルコルチコイド毒性の軽減が期待される

59