

## 5. その他

### 5-1. DNA array 研究等、重複している研究をどうするか。

《意見》

- ・網羅的にするしかないので解析するところを絞って棲み分け。札幌医はもう論文に。
- ・現在は網羅的に行い、遺伝子がある程度絞って他大学と相談して行う。
- ・全例測るべきだが、お金がかかる。典型例をプールして測る。アイトラップ、アイキャット、アイキャットに代わる方法→ダイレクトに測る。

Q：札幌医大は？

A：TOFmos でやっているが、ストップしている。炎症に絞った 200 の遺伝子は数例している。

※スケジュールについて。

2月6日（土）若しくは2月13日（土）

※結果の論文発表において；

日本語では、

「厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業」

英文作成時の名称としては、

「Intractable Diseases, the Health and Labour Sciences Research Grants from  
Ministry of Health, Labor and Welfare」

をお願い致します。

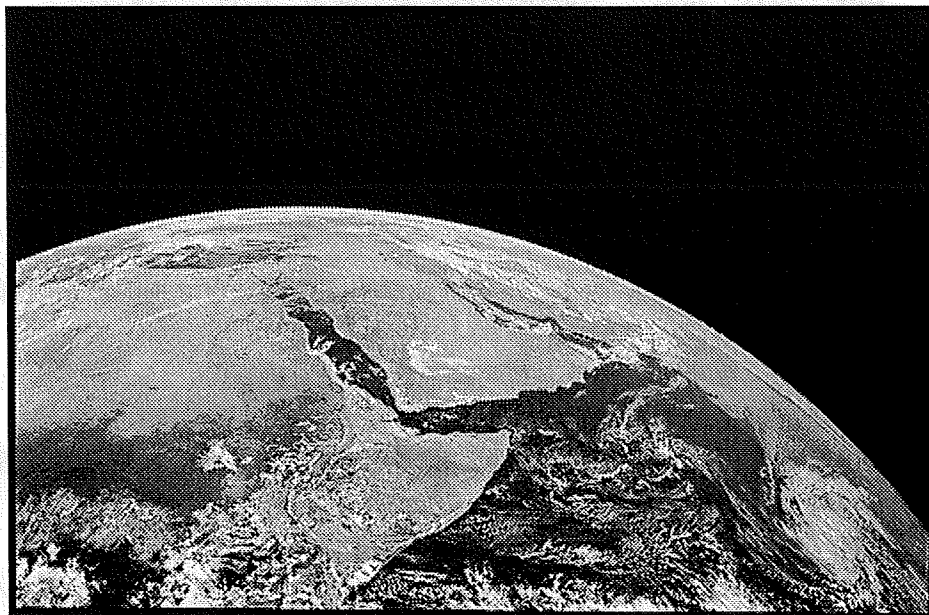
Q：唾液腺の機能やらそういう施設個別のものはこの一文は必要なのか？

A：研究班の名前はつけた方が良いのではないかと？まず業績を増やす。

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野  
「新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS) の確立のための研究」

## 第1回 IgG4 スタートアップミーティング

### プログラム・講演抄録集



日時：2009年8月22日(土) 13:30~18:00

会場：ホテル金沢 4F エメラルド

金沢市堀川新町1番1号 tel:076-223-1111

\*\*\*\*\*

事務局

〒920-0293

石川県河北郡内灘町大学1-1

金沢医科大学 血液免疫制御学

TEL: 076-218-8158, FAX: 076-286-9290

e-mail: [igg4@kanazawa-med.ac.jp](mailto:igg4@kanazawa-med.ac.jp)

\*\*\*\*\*

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野  
「新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班

スタートアップミーティング プログラム

【セッション1】 座長 正木 康史 金沢医科大学血液免疫制御学

- 13:30 1. 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学 (20分)  
「IgG4+MOLPS 研究組織について」
- 13:50 2. 山本 元久 先生 札幌医科大学医学部第一内科 (15分)  
「ミクリツ病」
- 14:05 3. 佐伯 敬子 先生 長岡赤十字病院内科 (15分)  
「IgG4 関連腎症」
- 14:20 4. 松井 祥子 先生 富山大学医学部第一内科 (15分)  
「IgG4+MOLPS の肺病変について」

【セッション2】 座長 川野 充弘 先生 金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科

- 14:35 5. 安積 淳 先生 神戸海星病院眼科 (15分)  
「眼科領域の IgG4 関連疾患」
- 14:50 6. 佐藤 康晴 先生 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学分野 (15分)  
「全身性 IgG4 関連リンパ節症の病理」
- 15:05 7. 小島 勝 先生 獨協医科大学第一病理学 (15分)  
「IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) と鑑別を要する肺のリンパ増殖性病変」
- 15:20 8. 正木 康史 先生 金沢医科大学血液免疫制御学 (20分)  
「IgG4+多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) の前方視臨床研究」

15:40~16:00 コーヒーブレイク

【セッション3】 座長 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学

- 16:00 9. 岡崎 和一 先生 関西医科大学内科学第三講座 (20分)  
「自己免疫性膵炎 ～概念と診断～」
- 16:20 10. 川 茂幸 先生 信州大学健康安全センター (20分)  
「自己免疫性膵炎 ～膵外病変と鑑別診断～」
- 16:40 11. 神澤 輝実 先生 東京都立駒込病院 (20分)  
「自己免疫性膵炎 ～治療と予後～」
- 17:00 12. 川野 充弘 先生 金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科 (20分)  
「IgG4 のクローン解析 ～病因解明への手がかりを求めて～」
- 17:20 総合討論 座長 正木 康史 金沢医科大学血液免疫制御学  
川野 充弘 先生 金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科
- 18:00 懇親会

# 講演抄録集

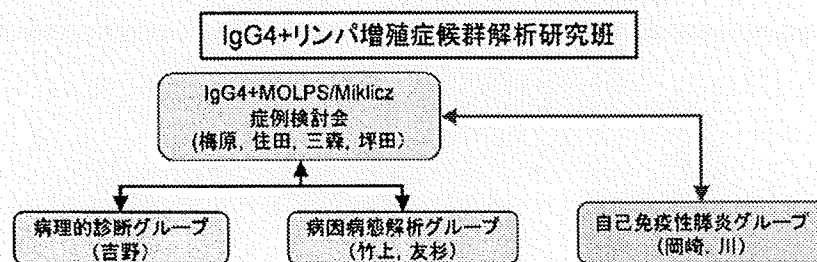
## IgG4+MOLPS 研究組織について

金沢医科大学血液免疫制御学

梅原 久範

日本シェーグレン学会の有志メンバーを中心として、「ミクリッツ病とシェーグレン症候群との異同」についての論議がなされ、2004年に「MOLPS:Mikulicz 病検討会」なるワーキンググループが発足した。今回、我々が研究対象とするIgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群(IgG4+ multi-organ lymphoproliferative syndrome: IgG4+ MOLPS)は、その研究から浮かび上がってきた新たな疾患概念である。当科のホームページ(URL: <http://www.kanazawa-med.ac.jp/~hematol/MD.html>)を通じて日本全国から該当症例のデータを収集し、うち74症例をIgG4+MOLPSと診断した。その病像を典型的なシェーグレン症候群と比較対照したところ、IgG4+MOLPS患者では、1) 眼乾燥、口腔乾燥、関節痛の頻度が少なく、合併症としての硬化性膵炎、アレルギー性鼻炎の頻度が有意に高い。2) リウマトイド因子、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の陽性率は有意に低く、total IgG, IgG2, IgG4, IgEが有意に高い。3) 組織学的にはIgG4+形質細胞浸潤が著明に認められ(IgG4+/IgG+>50%以上)、硬化性病変・線維化が特徴的であるがリンパ上皮性病変は稀である。4) 当該症例にはステロイド治療が著効するという結果を得た(*Ann. Rheum. Dis.* .68(8):1310-5,2009)。

本研究班の特徴は、臨床像を明確にするためにリウマチ膠原病領域に加え、眼科、口腔外科、腎臓内科、呼吸器内科、消化器内科など領域の異なる医師で編成し、病理学的特徴を明確にするために悪性腫瘍や血液悪性疾患の専門病理医を加え、IgG4の病因的意義を解明するために専門基礎研究者を擁している。さらに、詳細な検討が行われている自己免疫性膵炎研究班と協力することにより、両者が同一疾患であることを明らかにする。本研究班の使命はIgG4+MOLPS診断基準を制定し、新たな疾患単位として世界に向けて発信することにある。



## ミクリッツ病

札幌医科大学医学部内科学第一講座

山本 元久、高橋 裕樹

ミクリッツ病は、両側性、持続性の涙腺、唾液腺腫脹を呈する原因不明の疾患であるが、現在は欧米を中心に、原発性シェーグレン症候群の亜型として認識されている。しかしながら本邦では、ミクリッツ病と原発性シェーグレン症候群の異同について議論されつづけてきた。

近年、ミクリッツ病では、著明な高 IgG4 血症と罹患腺組織中に顕著な IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられることが判明し、その議論に終止符を打ちつつある。

その後の解析から、ミクリッツ病のほとんどの症例では抗核抗体や抗 SS-A 抗体は陰性であり、約 1/3—半数の症例で低補体血症および血中免疫複合体高値を呈するなど、血清学的特徴を有し、原発性シェーグレン症候群とは異なることが裏付けられた。

また機能的には、シェーグレン症候群は腺破壊を主体とする自己免疫疾患であることから、治療を施しても通常は、涙腺・唾液腺分泌能の改善は期待できない。しかしミクリッツ病ではステロイド治療によって、著明に腺機能の改善を認めることが臨床的に示されている。よってミクリッツ病と診断された場合には、腺機能の改善のためにも、積極的にステロイド治療がなされるのが望ましいと考えられる。

さらに、ミクリッツ病には多様な臓器病変を合併し得ることが明らかになり、各病変においても共通する病理組織学的特徴をとることから、ひとつの全身性、慢性炎症性疾患（全身性 IgG4 関連疾患）を形成している可能性が強い。したがって、ミクリッツ病はその涙腺・唾液腺病変として捉えるのが適切であると考えられる。

今後は、ミクリッツ病を含めた、この病態の病因論、およびより良い新規治療法の開発について、他疾患領域と共同で議論し合い、発展させなければならない。

## IgG4 関連腎症

長岡赤十字病院内科

新潟大学腎膠原病内科\*

佐伯 敬子、西 慎一\*、今井 直史\*、伊藤 朋之、山崎 肇、成田 一衛\*

IgG4MOLPS に伴う腎実質病変 (IgG4 関連腎症) の代表は腎尿細管間質に多数のリンパ球、IgG4 陽性形質細胞浸潤、線維化を認める間質性腎炎である。中高年男性に好発し、自己免疫性膵炎、唾液腺炎、リンパ節炎などの腎外病変を高率に合併する。血液検査では血清 IgG、IgG4 高値を示し低補体血症を伴うことが多い。抗核抗体もしばしば陽性となるが通常特異抗体は認められない。画像上、腎に腫瘤、結節、まだら状など不均一な異常影を呈することが多いのが特徴的で、これは通常の間質性腎炎ではみられない所見である。組織学的にも炎症細胞浸潤は比較的局在し、一部リンパ濾胞様構造をとる。好酸球増多を認める症例も多い。糸球体については著変ない報告が多いが膜性腎症をはじめいくつかの糸球体病変の合併も報告されており、この疾患の認知とともにさらに多様化する可能性がある。蛍光抗体、電子顕微鏡の検討では尿細管基底膜に IgG や IgG4 の沈着、高電子密度沈着物を認める報告が多いがその意義は未だ不明である。免疫複合体の関与、既存の腎炎との関連など、病態解明のためには今後多数例について様々な角度からの検討が必要である。ステロイドにより腎機能、画像異常とも改善する例が多いが治療が遅れると末期腎不全も来たし得ることから、腎症の原因として早急に多分野へ広める必要がある。

富山大学保健管理センター

富山大学保健管理センター

松井 祥子

富山大学保健管理センター

肺病変を合併する IgG4+MOLPS の報告例は、平均年齢は 60 歳、約 3:1 の割合で男性に多い。肺病変の出現頻度は不明だが、自己免疫性膵炎では 30 例中 4 例(13.3%)、ミクリツ病では 64 例中 6 例(9.4%)に肺病変を認めたという報告がある。胸部症状として、遷延する乾性咳嗽、胸痛、血痰をみる場合があるが、全身精査の中で肺病変を指摘されることが多い。50%に肺外病変を認め、その半数は複数の臓器病変をもつ。

画像所見は、胸部 CT 上、mass/nodule lesion、interstitial pneumonia (IP) pattern、organizing pneumonia (OP) pattern などを呈する。病理所見では、炎症性偽腫瘍、肺胞隔壁の肥厚、リンパ球や形質細胞・好酸球などの炎症性細胞浸潤が認められる。肺病変として報告の多い炎症性偽腫瘍は、従来病理学的に fibrohistiocytic type、plasma cell granuloma、inflammatory myofibroblastic tumor など、いくつかのサブタイプに分類されている。Zen らはその中の plasma cell granuloma として分類される炎症性偽腫瘍が、IgG4 関連疾患に包括される可能性が高いと述べている。その他の胸郭内所見として、縦隔内リンパ節腫大、縦隔線維腫の報告がある。

IgG4+MOLPS の肺病変は、多様な形態をとることから、鑑別すべき疾患としては、各種膠原病の肺病変やサルコイドーシス、気管支喘息、Castleman's disease、lymphomatoid granulomatosis、MALT リンパ腫、肺癌、などがある。特に間質性肺炎や器質化肺炎などの非腫瘍形成性肺病変では、病変部位に IgG4 陽性形質細胞を認めない報告もあるため、診断の際には、全身検索を充分に行うことが望ましい。



神戸海星病院眼科

神戸市東灘区西宮渡辺 1-1-1

安積 淳

〒258-8501

両側涙腺の均等な腫脹が、眼科領域にみられる IgG4 関連疾患の典型であることに異論の余地はない。典型例から抽出された本疾患の特徴は、1) 組織学的に高度な IgG4 産生形質細胞浸潤がみられること、2) 血清 IgG4 濃度が高値であることの 2 点であった。ここに、病理組織像はリンパ増殖性病変である、という認識を加味して IgG4-MOLPS という診断名が成立した。

従来、眼窩組織に発生する腫瘍として最も頻度が高いのはリンパ増殖性病変であり、とくに節外性片縁帯 B 細胞リンパ腫 (MZBCL) の頻度が高いとされてきた。一方、涙腺に発生するリンパ増殖性病変には遺伝子再構成陰性となる症例が多いことが経験的にわかっており、その後の検討で、そのほとんどが IgG4 関連病変であることが判明した。即ち、IgG4-MOLPS は非腫瘍性の疾患であり、MZBCL とは比較的明瞭な境界がある、と考えられる。ただ、同一施設の過去の症例を検討した施設からは、IgG4 形質細胞陽性 MZBCL が散見される、という報告もみられる。

このように、IgG4-MOLPS は、IgG4 産生形質最病浸潤、血清 IgG4 濃度、非腫瘍性、という観点からは、境界の明瞭な疾患という意識が高まっているが、「両側均等な涙腺腫脹」という典型的な臨床像からはずれた症例が多々みられるようになってきた。外眼筋の腫脹、視神経周囲への浸潤、といった症例は、時にきわめて高度な視力障害を引き起こし、臨床的に放置できない。また、最近では、眼内組織を破壊する肥厚性強膜炎の 1 例が IgG4 関連疾患であった、とする報告もみられる。こうしたプロトタイプな臨床像からかけはなれた症例は、今後も集積されてゆくものと思われ、IgG4-MOLPS の範疇をどのように設定するか、今日的な大きな問題と思われる。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学分野（腫瘍病理/第二病理）  
獨協医科大学病理学\*

佐藤 康晴, 小島 勝\*, 高田 尚良, 吉野 正

※ IgG4 関連疾患は局所的あるいは全身性にリンパ節を侵すことがあり、全身性に侵す例では臨床的あるいは病理学的に多中心性キャッスルマン病や悪性リンパ腫との鑑別を要することがある。今回、われわれは全身性にリンパ節を侵した IgG4 関連リンパ節症について解析を行った。

組織学的に IgG4 陽性細胞の浸潤パターンから interfollicular plasmacytosis 型と intra-germinal center plasmacytosis 型に分けられた。前者はさらに Castleman disease-like と atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like に分けられた。後者は胚中心内を主体に IgG4 陽性細胞の浸潤があり、胚中心の過形成や PTGC が認められた。多くの症例で病変部に好酸球の浸潤がみられ、血中 IgE の異常高値も認められた。検査データにおいては血中 IgG4 と sIL-2 R が高値を示したが、IL-6, CRP および LDH は基準値内もしくは軽度上昇であった。自己抗体は 5 例中 4 例に認められた。全身性 IgG4 関連リンパ節症を過去に報告された多中心性キャッスルマン病 (Blood 2005;106:2627) と比較すると、全身性 IgG4 関連リンパ節症の方が高齢者に多く、CRP と IL-6 は有意に低い傾向にあった。また、多中心性キャッスルマン病にみられるような貧血や低アルブミン血症なども認められなかった。

全身性 IgG4 関連リンパ節症は臨床的および病理学的に多中心性キャッスルマン病と overlap するところがあり、過去に多中心性キャッスルマン病と診断されていた症例の中に全身性 IgG4 関連リンパ節症が含まれている可能性が示唆された。しかしながら、全身性 IgG4 関連リンパ節症においては CRP や IL-6 の有意な上昇は認められず、両者の鑑別に有用であると考えられた (Sato Y, Kojima M, Takata K et al. Mod Pathol 2009; 22: 589-599.)。

また、多中心性キャッスルマン病でも血中 IgG4 の上昇や病変部に IgG4 陽性細胞の有意な浸潤 (IgG4/IgG $\geq$ 40%) が認められることがある。そのためリンパ節病変においては、免疫染色のみでの診断は非常に危険であり、血中データも併せて総合的に判断する必要がある。

## IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) と鑑別を要する肺のリンパ増殖性病変

獨協医科大学形態病理

小島 勝

IgG4+MOLPS は確かにリンパ節病変を来たすが、病変の主座は節外であり、病理組織学的には硬化を伴う高度のリンパ球形質細胞浸潤が特徴と思われる。ここでは肺の炎症性偽腫瘍を題材に IgG4+MOLPS と鑑別を要する節外疾患を考えてみたい。

最近、全らによって、肺の炎症性偽腫瘍は少なくとも一部は IgG4+MOLPS であることが強調されたが、演者は 3 例の肺の炎症性偽腫瘍にパラフィン切片を用いた Polymerase chain reaction(PCR)法によって免疫グロブリンの重鎖遺伝子の再構成を検索したところ 1 例に遺伝子再構成が認められた。3 例中の 2 例は IgG4 が測定され何れも正常範囲内であった。これは少なくとも肺の炎症性偽腫瘍の一部は B 細胞の増殖性疾患であることを示唆している。

もう 1 つは森らによって提唱された Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia (IPL) の肺病変を取り上げる。IPL の概念は以下のとおりであるが、肺病変を初発とする症例がある点、IL-6 高値により全ての IgG のサブセットの高値を来たす点、治療法の選択からも鑑別の必要な疾患である。ただし画像的には腫瘤を形成することは少なく画像所見が鑑別点となるかもしれない。

IPL とは：リンパ節病変は反応性リンパ濾胞増生と濾胞間の著明な形質細胞浸潤を示し、孤立性の腫瘤を形成する plasma cell type の Castleman 腫瘤と類似の組織像を呈する。臨床的には全身リンパ節腫脹、著しい多クローン性の高ガンマグロブリン血症、赤沈の亢進、貧血、自己抗体陽性などの検査異常や、骨髄の形質細胞浸潤を特徴とする。慢性の経過をたどり 5 年生存率は 80%程度であるが、ステロイドなどを用いない限り高ガンマグロブリン血症が改善することはない。類似の組織像と臨床所見を呈する慢性関節リウマチを中心とする自己免疫疾患に伴うリンパ節症の否定が診断する上で重要であるとされる。代表的な hyper IL-6 syndrome の 1 つである。

金沢医科大学血液免疫制御学

正木 康史

IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) は、IgG4 陽性形質細胞増殖を主体とするポリクローナルなリンパ増殖性疾患である。日本シェーグレン症候群研究会の分化会として、IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会を発足し、症例登録を日本全国より後方視的に募り、IgG4+MOLPS と典型的 Sjogren 症候群は異なった病態である事を報告してきた。

IgG4+MOLPS は、ステロイド治療が著効するという特徴があり、正確な診断が必要である。ポリクローナル高ガンマグロブリン血症を来す様々な疾患；Castleman 病、悪性リンパ腫（特に AITL など）その他多くの疾患においても、高 IgG4 血症や組織 IgG4 陽性形質細胞浸潤が認めうる事が報告され、それらとはステロイド治療の反応性や臨床経過などが異なるため、鑑別が重要である。IgG4+MOLPS 診断基準案を作製し、それに基づいた（1）診断をより明確にするための臨床研究と、（2）ステロイド治療指針を決めるための多施設共同前方視的研究を今回提案する。

\*IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+MOLPS) の診断基準 (案)

- (1) 血清学的に高 IgG4 血症 (135mg/dl 以上) を認める。
- (2) 組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤 (強拡大 5 視野で IgG4+ / IgG+ が 50%以上) を認める。

・以上の (1) (2) 両方を満たすもので、下記の除外すべき疾患群を除外出来るもの；Castleman 病、Wegener 肉芽腫、Sarcoidosis、悪性リンパ腫、がん、その他既知の疾患 (明らかな自己免疫疾患・膠原病；SLE、ANCA 関連血管炎、等)

自己免疫性膵炎とは本邦より発信された疾患概念であり (Yoshida K et al, 1995 年)、高 $\gamma$ グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症 (Hamano H, Kawa S, et al. 2001 年) や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫機序の関与が疑われる膵炎と定義されている。高齢男性に多く、上腹部不快感、閉塞性黄疸、糖尿病などを認めることが多い。長期予後は不明であるが、膵石合併の報告がある。わが国では、びまん性膵腫大や膵管狭細像を示す症例が中心であり、臨床的に膵癌との鑑別が最も重要である。病理組織学的には著明な線維化 (storiform fibrosis) とともに、リンパ球や IgG4 陽性形質細胞の浸潤、閉塞性静脈炎を特徴し、lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) (Kawaguchi K, et al, 1991 年) に相当する。欧米で多く報告されている若年者で潰瘍性大腸炎を合併するものは、病理学的に好中球病変を呈し、idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP), granulocyte epithelial lesion (GEL) と称されており、別の病態である可能性が高い。本症には膵以外の臓器病変 (硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎、後腹膜線維症、腹腔・肺門リンパ腺腫大、慢性甲状腺炎、間質性腎炎, など) を合併することがあり、全身性疾患である可能性が指摘され、IgG4 関連硬化性疾患 (IgG4-related systemic sclerosing disease) (Kamisawa T et al, 2003 年) や systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS) (Yamamoto M, et al, 2006 年)、IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome : IgG4 MOLPS) (Masaki Y et al, 2008 年) などの概念も提唱されている。

診断は膵画像所見、血液所見、病理組織所見より総合的に行われているが、わが国では 2006 年に改訂された臨床診断基準に基づき診断されている。膵外病変の存在は本症の可能性を強く示唆する。日韓によるアジア診断基準では、ステロイド治療の反応性を診断項目とすることはオプションとして専門家のみに許されているが、膵癌との鑑別目的のステロイドの試験投与は推奨されていない。各国より種々の診断基準が提唱されており、診断基準の国際化に向けて準備中である。

信州大学健康安全センター

信州大学消化器内科\*

川 茂幸、 浜野英明\*、 伊藤哲也\*、 新倉則和\*

#### 1. 自己免疫性膵炎と膵外病変

自己免疫性膵炎には涙腺・唾液腺炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症など多彩な膵外病変の合併が18種類ほど報告されている。中には1例報告もあり、全てが膵外病変として自己免疫性膵炎の病態と関連があるわけではないと考えられる。これらは膵病変と同時期に認められることもあるが、先行もしくは遅れて発症することもある。

#### 2. 膵外病変の診断根拠

自己免疫性膵炎の膵外病変とする根拠は、① 多数例の調査・報告で自己免疫性膵炎に合併することが多いことが示されている、② 組織所見でリンパ球浸潤と線維化、閉塞性静脈炎、IgG4陽性形質細胞の病変局所への浸潤を認める、③ ステロイド治療により改善する、または膵病変と当該病変の出現と消褪(治療による)が同期している、④ 各臓器の対応疾患との鑑別点が明確である、などが満たされることが必要と考えられる。しかし、現在までに報告されている膵外病変は全て上記の条件を満たしているわけではない。比較的満たしているものとして、涙腺・唾液腺炎、呼吸器病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎などがある。

#### 3. 各膵外病変と鑑別すべき疾患

それぞれの膵外病変はその臓器固有の疾患との鑑別が必要となる。涙腺・唾液腺炎はミクリッツ病に相当しシェーグレン症候群との、呼吸器病変の一部はサルコドーシスと、硬化性胆管炎は原発性硬化性胆管炎と、後腹膜線維症は尿管腫瘍や大動脈の炎症性疾患と、尿細管間質性腎炎は膠原病に伴う同様の病態と鑑別が必要になることがある。膵外病変と診断するには、それぞれの鑑別点が明確に示されなければならない。

#### 4. 膵外病変の範囲の特定

膵外病変の範囲については定まった説はないが、組織所見の裏付けがある病変であることが重要と考えられ、現状では上記の病変程度に限定するのが良いように思われる。

#### 5. 全身性病変と自己免疫性膵炎

自己免疫性膵炎ならびにその膵外病変はIgG4が関連する全身性疾患の構成病変と考えられるようになってきた。IgG4が関連する全身性病変については、多くの研究者が、多くの疾患概念を提唱しているが、まず疾患の定義ならびに病変の範囲について根拠をもとに特定することが肝要である。

東京都立駒込病院内科

神澤 輝実

ステロイド治療は、自己免疫性膵炎の標準的治療法であり、膵病変だけでなく硬化性胆管炎などの膵外病変にも奏功する。胆管狭窄による黄疸例はステロイド治療の第一の適応であり、そのほか臨床的に問題となる症状や徴候を示す後腹膜線維症などの膵外病変の合併例もステロイド治療の対象となる。ステロイド治療は、原則として自己免疫性膵炎と診断された症例に施行すべきであり、膵腫瘍の膵臓癌との鑑別を目的に安易なステロイドの試験投与はしてはいけない。ステロイド投与前に、黄疸例では胆道ドレナージを考慮し、糖尿病合併例では血糖のコントロールをまず行う。ステロイド寛解導入治療としては、経口プレドニゾロンの初期投与量（0.6 mg/体重 kg/日）を2～4週間の継続投与後、1～2週間ごとに血液生化学検査、血清 IgG・IgG4 値、画像所見、臨床症状などを参考にしつつ、5 mg ずつ減量し、2～3ヶ月を目安に維持量まで漸減する。ステロイドの維持療法は自己免疫性膵炎の再燃の抑制に有効で、経口プレドニゾロンを少なくとも5 mg/日で維持する。個々の症例における活動性を見極め、ステロイド治療を中止する。画像診断および血液検査で完全な改善が得られた症例では、ステロイド治療の期間として3年間がひとつの目安である。

再燃時には画像検査による膵腫大、血清 IgG・IgG4 値の上昇、血中胆道系酵素の上昇などが見られる。再燃例では、ステロイド剤の再投与あるいは増量を行う。

自己免疫性膵炎はステロイド治療により短期的には比較的良好な転帰が期待できるが、長期の予後に関しては再燃、膵機能面、悪性腫瘍併発など未だ不明な点が多い。最近、自己免疫性膵炎に合併した膵臓癌が報告され、また自己免疫性膵炎の膵臓には K-ras 遺伝子変異が認められ、発癌との関連性が注目される。

## IgG4 のクローン解析 ～病因解明への手がかりを求めて～

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科

川野 充弘

IgG4 関連疾患は、血中の IgG4 高値と傷害臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患である。発症には自己免疫現象よりはむしろ何らかのアレルギーの関与が疑われているが、不明な点が多い。また、ある特定の抗原刺激により引き起こされている現象か、単に B 細胞全体の活性化に Th2 にシフトしたサイトカインが関与し多クローン性の IgG4 が産生されているのかも明らかではない。そこで、我々は傷害臓器に浸潤している IgG4 陽性細胞の免疫グロブリン重鎖を検討し、臓器間、傷害臓器と末梢血間、患者間において共通クローンもしくは関連クローンが存在するかどうかを検討した。その結果、臓器浸潤の IgG4 陽性形質細胞は基本的にはポリクローナルであったが、一部にクローンの集積を認めていた。更に、末梢血中と涙腺においては、CDR3 領域が完全に一致する関連クローンが 2 ペア検出された。また、症例間においても CDR3 が完全に一致する IgG4 を何組か検出した。従って、多臓器病変を来す機序のひとつとして IgG4 陽性クローンの血液を介した移動が関与している可能性が示唆された。更に、Th2 にシフトしたアレルギー反応を引き起こす抗原の候補として結核菌を考えており、これに関するこれまでのデータについても紹介する。



## 第1回講演会

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 研究奨励分野  
「新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班

### スタートアップミーティング講演会議事録

◆参加人数 55名 (研究分担者7名 研究協力者16名 参加者32名)

#### 1. 演題「IgG4+MOLPS 研究組織について」梅原久範

#### 2. 演題「ミクリツ病」山本元久

《質問》

Q: 長期予後は? シェーグレンならマルトリンパ腫の合併が問題になると思うが・・・

A: MALT の経験はない。シェーグレンと同様に炎症が続くとリンパ腫発症の可能性もある。

Q: 膵炎の場合、fibrosis が問題になるが・・・

A: 耳下腺の方で膵炎と同様の硬化性病変の例もある。

Q: 抗核抗体の種類は?

A: 特に決まってない。

#### 3. 演題「IgG4 関連腎症」佐伯敬子

《質問》

Q: 補体低下があるが組織中に免疫複合体の沈着はない。どういう意味があるのか?

A: 少なくとも SLE のような immuno complex とは異なると思う。まだ解らないところである。

Q: 腎の補体沈着は全体 or 一部?

A: 両方ある。

#### 4. 演題「IgG4+MOLPS の肺病変について」松井祥子

《質問》

Q: 肺病変の所見の違いは?

A: Organic Pneumonia は何か活動性が出て来る時に認めやすい。

Q: asthma で IgG4 が高い症例があるか?

A: asthma は IgG4 が 80 とかで低く、IgG4+MOLPS とは関連のない IgG4 の上昇ではないか。

Q: 過敏性肺臓炎との関連は?

A: ないと思います。

#### 5. 演題「眼科領域の IgG4 関連疾患」安積 淳

《質問》

Q: 組織生検はできるか?

A: かなり厳しいが、必要であればとる。

Q: API のキメラ遺伝子は?

A: 眼科領域ではすべて陰性。

6. 演題「全身性IgG4関連リンパ症の病理」佐藤康晴

《質問》

Q：Castlemann like で皮膚病変があり、皮膚科で systemic plasma cytolysis と診断された。これについてどう思うか？

A：Castlemann で皮膚病変はあるが、その症例はみてないのでわからない。

Q：臨床経過は？

A：経過観察されている。

Q：コントロールでも IgG4 がかなり染まることがある。

A：カウンタースティンをして IgG4 陽性細胞が 40～50 あればいいのではないか。

Q：好酸球が組織にないのは？

A：全例で好酸球浸潤を認めました。

Q：PTCG があつたら。

A：好酸球浸潤があり、PTCG があつたら染める。

7. 演題「IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) と鑑別を要する肺のリンパ増殖性病変」小島 勝

- ・肺の MALT リンパ腫のうち、半数は純粋な MALT リンパ腫。その他に IgG4+MOLPS に関するものがある。

《質問》

Q：IL6 の cut-off 値について。

A：IL6 の cut-off はあまりに差がでてくるため、その他の目安 (CRP など) も考慮する必要がある。

8. 演題「IgG4+MOLPS の前方視臨床研究」正木康史

《質問》

Q：疾患名、MOLPS と言われているが、全身の sclerosis が特徴的。実質臓器、肝、胆道、疾患が特に sclerosis が特徴的であるが、診断基準にない。

A：naming についてはいいろいろあって、今後検討して行く必要がある。診断基準に sclerosis を入れなかったのは混沌としてしまう可能性があり、症例が集まってからより良い診断基準を決めたい。

Q：厚労省の診断基準になり、訴訟にもなりうるので、しっかり決めて欲しい。

A：sclerosis について、おそらく IgG4 が増えて sclerosis が起こる。逆ではないと思う。脾・後腹膜は進行して見つかるからではないか？

Q：炎症性偽腫瘍は ALK 陽性例は？

A：広く入れてもらう。

Q：自己免疫性膵炎+多臓器に IgG4 を認める線維化と閉塞性静脈炎から IgG4 が上がるのではないかと思っている。

A：臓器によって線維化のやすさが違う。

Q：治療について。全例ステロイド治療で良いのか？ どういう症例にステロイドを使うか？経過観察してよいかを決める必要がある。

A：何らかの苦痛や症状があれば、治療の適応になると思う。症状がなければ、主治医の判断で経過観察が良い。

Q：腎臓については経過観察をすると subclinical に悪くなってしまう例をどうするか？

A：腎に関しては造影 CT で皮質に造影不良域がある。

- ・腎症に関しては治療をどうするか難しい点。

9. 演題「自己免疫性膵炎 (AIP) ～概念と診断～」岡崎和一

《質問》

Q: 本当に自己免疫が関与しているか? 自己免疫性膵炎は、IgG4 関連とそうでないものがあり、混乱する可能性はないか?

A: 自己免疫かどうかは古典的には満たす。動物に transfer しても発症する等。自己免疫を否定できない+最初の発表者をリスペクトするため。IgG4 関連以外の膵炎は今の診断基準で入れられないようにしている。米国は、AIPtype1(+)=IgG4+type2(-)としている。

Q: 膵の組織あるいは膵液の診断は?

A: 小さい膵組織では2割程度しか診断できない。試験開腹すれば診断出来るが。

Q: AIP→膵癌の可能性は?

A: AIP に癌の合併する可能性は1%とされているが、本当に合併するかどうかはわからない。

10. 演題「自己免疫性膵炎～膵外病変と鑑別診断～」川 茂幸

11. 演題「自己免疫性膵炎～治療と予後～」神澤輝実

《質問》

Q: ステロイド未使用で寛解は74%。

ステロイド未使用で寛解に入る PC の特徴は?

A: 症状がない例、あるいは胆道狭窄があってもドレナージのみ。しかもステロイド未使用では再発が多い。

Q: 維持療法後の再発? 再燃後の維持療法後はステロイドを止められるのか?

A: 再燃後は止められない。

Q: 維持療法中、AIP での PSL 中断後、腎で再発する例が多い印象がある。

A: 再発の50%は膵、残りの50%が膵外だが殆ど胆管腎が多いという印象はない。

12. 演題「IgG4 のクローン解析～病因解明への手がかりを求めて～」川野充弘

#### ◆総合討論 (1) (フリー)

- O : 臓器によって全然違うという印象。診断基準がどういう目的かを決めなくては  
けない。
- M : 病理診断に関して、今回 IgG4/IgG > 50% となっているが、臓器により違  
う。海外でも全然基準が違う。そこを今後詰めていく必要がある。
- K : 病理としては硬化+好酸球=終末像と思われる。今後は、早期の診断が必要にな  
り、IgG4/IgG 比のみでなく形質細胞の分布、数もみていく必要がある。
- O : 眼科領域では腫瘍 50% はリンパ増殖性疾患で 50% は IgG4(+)。眼科では  
lymphoma との鑑別が重要。→病理が大事。他科では IgG4 のそれぞれが頻度を  
知りたい。
- S : 臓器によって全く違う。腎の基準としては生検。加えて画像。
- N : リウマチ性疾患の PC 全てを IgG4 測ったら 2 人しか 135 以上がいなかった。
- M : 呼吸器科からも MALT lymphoma が鑑別では一番難しい。Sarcoidosis は鑑別し  
やすい。(見慣れている人は) Sjogren と MALT が問題。病理の先生が大事。肺  
は IgG4+MOLPS でも IgG4(+) は少ない。reactive と思われる Hyalinaization . . .  
⇨MOLPS

#### ◆総合討論 (2) (フリー)

- M : 個人的な意見としてリンパ増殖性疾患だと思っている。そのため MOLPS とつけ  
た。瀰漫性リンパ腫 (DCBCL) のようにリンパ節でも節外でもよい。
- O : リンパ増殖の定義とは? 浸潤との違いは? 消化器の立場だと硬化+形質細胞増殖  
がないといえない。
- M : 正常よりも増えている場合に増殖と考える。個人的には inculent な増殖性疾患  
と考えている。
- H : IgG4+ の全身疾患でこれだけ科を越えて集まった事が良い事であり、続ける事が  
大事。
- S : 名前は早く決めた方がよい。論文が書き難く、アメリカに抜かれてしまう。日本  
で早く ○○○○ と決めたい。
- O : 同意見であり、班の名前を変えるというわけではない。
- U : Sjogren も全身症状によって治療は違う。ただし、一定の治療方針が必要。naming  
の統一は必要だが、もう少し時間が必要。病理の先生のスタンスも大事だと思う。  
岡崎先生への御礼。