

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」

IgG4 セカンドミーティング

日時：2月11日（木曜日、建国記念日）
午後1時半より
場所：ホテル金沢（JR金沢駅東口）

研究代表者： 金沢医科大学血液免疫制御学 梅原久範

分担研究員： 京都大学医学研究科内科学臨床免疫 三森経世
筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科 住田孝之
慶応義塾大学眼科学 坪田一男
岡山大学病態制御学腫瘍制御学 吉野 正
関西医科大学内科学第三講座 岡崎和一
信州大学健康安全センター 川 茂幸
金沢医科大学分子腫瘍学研究部門 竹上 勉
金沢医科大学先進医療研究部門 友杉直久
金沢医科大学血液免疫制御学 正木康史

研究協力者：

金沢医科大学感覚機能病態学 北川和子
金沢大学附属病院リウマチ膠原病内科 川野充弘
札幌医科大学医学部第一内科 高橋裕樹
札幌医科大学医学部第一内科 山本元久
富山大学医学部第一内科 松井祥子
長岡赤十字病院内科 佐伯敬子
倉敷成人病センターリウマチ科 西山 進
筑波大学大学院人間総合科学研究科 臨床免疫学 坪井洋人
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻 折口智樹
神戸大学医学部眼科 安積 淳
金沢医科大学病態診断学 黒瀬 望
獨協医科大学第一病理学 小島 勝
名古屋大学医学部病理 中村栄男
金沢医科大学総合医学研究所共同利用部門 石垣靖人
東京都立駒込病院 神澤輝実
信州大学医学部消化器内科 浜野英明
名古屋大学造血細胞移植情報管理・生物統計学 鈴木律朗
医療法人神甲会隈病院 廣川満良
静岡県立大学薬学部 伊藤邦彦

今、
世界に向けて
新たな発信！

平成21年度第2回総会出席者名簿

平成22年2月11日(祝)
参加者 77名(敬称略)

研究代表者	梅原久範	金沢医科大学血液免疫制御学
研究分担者	三森経世	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
	住田孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学
	吉野 正	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学
	岡崎和一	関西医科大学内科学第三講座
	川 茂幸	信州大学健康安全センター
	竹上 勉	金沢医科大学総合医学研究所分子腫瘍学研究部門
	友杉直久	金沢医科大学先進医療研究部門
	正木康史	金沢医科大学血液免疫制御学
	研究協力者	北川和子
川野充弘		金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
高橋裕樹		札幌医科大学医学部第一内科
山本元久		札幌医科大学医学部第一内科
松井祥子		富山大学保健管理センター
佐伯敬子		長岡赤十字病院内科
浜野英明		信州大学医学部消化器内科
西山 進		倉敷成人病センターリウマチ科
坪井洋人		筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻臨床免疫学
折口智樹		長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻
安積 淳		神戸海星病院眼科
黒瀬 望		金沢医科大学病態診断医学
神澤輝実		東京都立駒込病院消化器内科
小島 勝		獨協医科大学病理学形態
中村栄男		名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学
鈴木律朗		名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学
廣川満良		医療法人神甲会隈病院 病理細胞診断部
伊藤邦彦		静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野
佐藤康晴		岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学腫瘍制御学病理学
利波久雄		金沢医科大学放射線科
菅井 進	久藤総合病院	
石垣靖人	金沢医科大学総合医学研究所共同利用部門	

平成21年度第2回総会出席者名簿

平成22年2月11日(祝)
参加者 77名(敬称略)

参加者 代理出席者 (同伴者)	松本洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科
	井上 大	富山市民病院放射線科
	川端大介	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
	細野祐司	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学
	北川駿介	浅ノ川総合病院
	中山理祐子	京都府立医科大学血液・腫瘍内科
	島津 章	NHO京都医療センター
	中橋寛隆	独立行政法人国立病院機構西群馬病院血液内科
	金 華恵	金沢社会保険病院
	高田尊信	金沢医科大学総合医学研究所
	塚本憲史	獨協医科大学病理学形態
	村山佳予子	群馬県立がんセンター
	兵 理恵	名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学(腎臓内科学)
	瀬戸加大	愛知県がんセンター研究所遺伝子医療研究所
	岩科雅範	国立病院機構西群馬病院 研究検査科 病理
	宮永朋実	群馬大学大学院医学系研究科病理診断学
	村上 純	富山大学医学部第三内科
	覚知泰志	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
	水島伊知郎	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科
	高比良雅之	金沢大学附属病院眼科(眼腫瘍、眼窩疾患)
	田仲伴典	富山大学医学部附属病院
	藤永康成	信州大学
	内田一茂	関西医大第三内科
	辻 喜久	京都大学消化器内科
	能登原憲司	倉敷中央病院病理
	中里宜正	群馬県立がんセンター
	石澤 伸	富山大学病態病理学
	湊 宏	金沢医科大学病理
	立花 修	金沢医科大学脳外
	土田秀行	金沢医科大学大学院
三浦聖子	金沢医科大学医学部	
曾津元久	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	
伊藤眞理	大日本住友製薬(株)	
	藤田義正	金沢医科大学血液免疫制御学
	澤木俊興	金沢医科大学血液免疫制御学
	坂井知之	金沢医科大学血液免疫制御学
	三木美由貴	金沢医科大学血液免疫制御学
	中島章夫	金沢医科大学血液免疫制御学
	岩男 悠	金沢医科大学血液免疫制御学
	中村拓路	金沢医科大学血液免疫制御学
	河南崇典	金沢医科大学血液免疫制御学
	藤本恵子	金沢医科大学血液免疫制御学
	山口利香	金沢医科大学血液免疫制御学
	南野理恵	金沢医科大学血液免疫制御学
	良永幸恵	金沢医科大学血液免疫制御学

第2回班会議議題

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

ホテル金沢 (4階 風月)

2010年2月11日 (祝) 12時～

1. 開会挨拶 研究代表者 梅原 久範 金沢医科大学 血液免疫制御学

2. IgG4 班会議の経緯および今後の予定

1) 厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業について

I. 臨床調査グループ (臓器別臨床研究) 38班

II. 横断的基盤グループ (基盤, 社会医学, 生体試料収集) 63班

III. 重点研究グループ14班

IV. 研究症例グループ160班

2) IgG4+MOLPS 研究組織について

3) 参加施設 (倫理委員会) と症例登録

4) 今後の手続き

5) 今後の見通し

・事後報告書 (2月5日提出)

・研究成果発表会 (3月12日, 東京学術総合センター)

3. 診断基準について

4. IgG4 疾患患者数把握のについて

5. IgG4 関連疾患の統一名称について

・IgG4-related sclerosing disease (神澤ら)

・Systemic IgG4 plasmacytic syndrome (SIPS) (山本ら)

・IgG4⁺ multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4⁺MOLPS) (正木ら)

1) 病理学的特徴, 病因的特徴を入れるかどうか?

2) Systemic を入れるかどうか?

6. IgG4セカンドミーティングの進行について

7. 閉会

第2回班会議

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

セカンドミーティング班会議議事録

◆参加人数 43名 (研究分担者9名 研究協力者34名 (医局員含む))

1. 研究代表者 梅原 久範 挨拶

2. IgG4 班会議の経緯および今後の予定

- ・昨年3月末に申請し、6月末に採択されました。
- ・分担者10名 協力者22名で研究班が組織されている。
- ・IgG4自己免疫膵炎(消化器)の岡崎班(関西医大)と連携をとりつつ進めている。
- ・IgG4に関する多領域の知識の統合という意味でこの研究班の存在意義は大きい。
- ・参加施設(倫理委員会)と症例登録 倫理委員会14施設登録 33名症例登録
(年間40名予定だったが、3ヶ月で33名の登録で予定より多い。)
- ・事後報告書(2月5日提出済み ※資料参照)
- ・研究報告書を2月28日迄にご提出下さい。
- ・研究成果発表会(3月12日, 東京学術総合センター)

次年度の採択が決定される。

※次年度は予算が半分になる予定で、採択が厳しくなる。

※IgG4関連では3つの研究班があり、問題になる可能性がある。

※IgG4+MOLPSとIgG4全身性硬化性病変という2つの病名で申請しております。疾患名が違います。この2つの疾患名が既に厚生省の難病として取り扱われています。

次年度も厚生省の申請時には今迄と同じ病名で申請する必要があった。

※岡崎班と当班の2つの班は今後も連携をとりつつ進めていく。

◆関西医科大学 岡崎和一教授より

- ・梅原班の兄弟班ということで連携を取りながら、全身の「硬化性疾患」という考え方の立場で従来より研究している。しかし、今後2年間の継続が認められれば、2つの班の共通点・相違点を明確にする必要があると認識している。

また、涙腺、リンパ節は線維化が少なく(MOLPS)という考え方も理解している。疫学的に唾液腺病変は約1割くらいであること、膵炎に唾液腺を合併するケースも1-2割程度ということを見比べると、同じ病因で起きている疾患なのか、まだ不透明であり、このまま2つの考え方でもう少しばかり独自に進めていく。

しかし、事後評価委員会で今後の方針が変わる可能性もあり、その指導を待つ。

3. 診断基準について

- ・診断基準の確立ということで梅原班は採択されている。
- ・病因、病態の解明ということで岡崎班は採択されている。

◆各臓器によって重症度が違ったり、表現系が違ったり、病理像が違っています。それを多分、IgG4 という1つの病気なのかもしれませんが、今、1つの診断基準で括ることは無理ではないかというのが私の考えです。そこで先生方の意見をまとめて「IgG4関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS) 診断の手引き」という形でまとめました。(※資料参照)

※検査的には IgG4>135 IgG4/IgG>40% (原案は50%であったが病理の吉野先生のご意見を参考に整合性を合わせる上で、40%に変更した)

※岡山大学大学院医歯薬学総合研究所病態制御学腫瘍制御学病理学の吉野正先生より
疑いで捉える場合、広く認められている40%の方が当てはめ易い。

◆診断基準として

1. IgG4 関連 Mikulicz 病が既に決まっている。

2. 自己免疫性膵炎の診断基準が出来ている。

・岡崎先生より

我が国では9割以上がIgG4関連であり、欧米でいう好中球病変は全国で16例確認が出来ている。他はどちらか良く解らないということがあります。

・梅原より

実際的には、腎臓、肺など各臓器ごとの専門の先生がたに診断基準を作って頂きたい。各領域で診断基準を作る努力をしていただいて、更に大きな括りとしてIgG4関連疾患の診断基準というものが整合性を持って出来れば良いというのが現時点での考えであります。

3. 岡崎班の診断基準思案について(※資料参照)

岡崎先生より特徴的な箇所を解説して頂く。

・膵臓では病理組織がとりにくい(生検ができない場合が多い)。生検組織のサンプルでは高々2割くらいしか診断出来ない。そういったところを臨床的に画像診断等々などを利用した診断基準としている。それから病理組織学的には、膵臓胆肝では殆ど〇〇〇とか、或は閉塞性静脈炎などが殆どの症例で見られます。自己免疫性膵炎の病理の世界では、国際的にもIgG4関連の自己免疫性膵炎の診断ではIgG4の細胞浸潤だけでなく、やはりIgG細胞浸潤+硬化像(線維化)がフルセットとなっている。線維化からみた診断基準となっている。

・梅原より

当初の岡崎班のIgG4の疾患の概念といますか、病理像というのがやはり硬化性というのが全面に出ておりました。IgG4+MOLPS 或はシッフスとかリンパ球性と疾患と考えた場合にはそれほど線維化というのは重要視していなくて、リンパ増殖という立場でいました。初めの頃はそ

この違いというのは、すごくお互いにぎくしゃくしていたのですが、半年から1年議論を闘わせてきて、やはり臓器による違いというのは大きなものがあるのではないかという、必ずしも線維化に拘る必要はないのではないかということに、考えが落ち着きつつあると思っています。

（中略）

（中略）

（中略）

（中略）

（中略）

（中略）

（中略）

4. IgG4 疾患患者数把握のについて

いったい IgG4 関連疾患の患者数というのは、日本にどれくらいいるのだろうかということです。本当に良く解らなくて、今日、講演会の最後に名古屋大学の鈴木先生より統計の手法等も含めてご説明して頂きます。鈴木先生にして頂いた根拠というのは、石川県であれば IgG4 関連の病気は必ず金沢大学か金沢医科大学に送られて来るであろうということを前提に、何人お互いが患者を診てるか(県内だけで)。そして石川県の人口から推測して頂いて、その患者さんが診断後 20 年生きるという想定をして頂いて、2 万 6 千人という数字が出ています。10 年であれば 1 万 3 千人。発症の平均値が 62 歳です。20 年は難しいかもしれませんが、かなりの数がおられるのではないかと思います。

◆名古屋大学造血細胞移植情報管理・生物統計学 鈴木律朗先生より
定点観測法

- ・石川県の場合 診断後その患者様が 20 年生きるとして→2 万 6 千人
10 年生きるとして→1 万 3 千人
- ・発症平均年齢 62 歳

◆自己免疫性膵炎では厚労省の難治性膵疾患調査班が調査している。2002 年から集計をとっている。

最も最近の調査では 2009 年で現在も第 2 次調査をしています。

私達の調査では、自己免疫性膵炎というバイアスが入ります。

全国調査をする場合、特別階層病院を何処を選ぶかというのが問題になります。

2007 年全国調査でかなりの自己免疫性膵炎を経験されている施設で、その殆どは東北大学の下瀬川教授が班長をされておられます下瀬川班の班員および研究協力者でありますので、その施設を特別階層病院として全国 1260 診療科に調査致しました。

自己免疫性膵炎では消化器科を中心に下瀬川班で調査をしておりますので、私の班は、消化器科以外の耳鼻科、眼科、呼吸器科、リウマチ膠原病科、腎臓、泌尿器科の診療科を対象に、自己免疫性膵炎で調査された全く同じ施設の消化器内科以外の診療科を対象に調査を致しました。

1260 施設 1600 診療科 (消化器を合わせると 2000)

自己免疫膵炎のみ 2000 人

消化器以外の診療科 6000 人弱(5000 人台)

8000 人(推定年間受療者数)を厚労省に報告をしています。

※統計方法が違う。

※次年度もあれば各都道府県で出していきたい。

5. IgG4 関連疾患の統一名称について

これまで3つの病名があった。それぞれに思いがあるであろうが、拘りをなくし、この場で日本の統一疾患名を決定したい。

- ・IgG4-related sclerosing disease (神澤先生ら) 2003 年
- ・Systemic IgG4 plasmacytic syndrome (SIPS) (山本先生ら) 2007 年
- ・IgG4⁺ multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4⁺MOLPS) (正木先生ら) 2008 年

1. IgG4-related disease(syndrome)

2. Systemic IgG4-related disease(syndrome)

- 1) 病理学的特徴, 病因的特徴を入れるかどうか?
- 2) systemic を入れるかどうか?

・ポイントは

- systemic を入れるか
- disease なのか syndrome なのか?
- related を入れるか?

◆名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学 中村 栄男先生

是非、この場で統一した方がよい。いろいろ含めると multiorgan lymphoproliferative syndrome が、よいのかな。disease より syndrome systemic より multiorgan relative 等はどうか?

◆岡山大学大学院医歯薬学総合研究所病態制御学腫瘍制御学病理学 吉野正先生

systemic ではないものが多いのでは? disease は決めつけられない。syndrome がよいかな? multiorgan は含み難い。
IgG4-related syndrome がよい。

◆長岡赤十字病院内科 佐伯敬子先生

IgG4-related は腎臓学会ではなじんでいる。

◆札幌医科大学医学部第一内科 山本元久先生

欧米が同意味として捉えられるのか? related associated の意見
内科医の立場では、systemic は残したい。

◆金沢医科大学血液免疫制御学 正木康史先生

multiorgan, systemic は外してよいのでは? 1カ所しか限局していないものも多いので。
disease か syndrome とでは、disease がよいと思っている。例えば SLE とかシェーグレン症候

群みたい、自己抗体によっていろいろな症状が出て来るとか、それぞれいろいろな機序で色々な症状が出るのであれば、syndrome という言葉を使いたいです、この IgG4 の場合はどちらかという、血清の IgG4 が上がっているからといって、それは殆ど悪さをしなくていろんな部分で腫瘍を形成してそれがそれぞれの臓器に様々な症状を呈するというだと思っている。私としては、最もシンプルな IgG4-related disease を推したいと思っています。

◆小島先生

局限しているものをみると、IgG4-related disease

◆菅井先生

全身性の疾患として皆な捉えているので、シェーグレン syndrome では systemic として捉えられるようになってきているので、systemic があつた方が良いのでは？ syndrome→症候とまとめ、disease→最近、シェーグレン syndrome も disease じゃないかと言われている。

◆京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 三森経世先生

まだ disease とは言えないのでは？ IgG4 が病気の大元ではないのでは？いろいろな病態で IgG4 が上がるので、syndrome がいいのでは？

◆金沢大学附属病院リウマチ・膠原病科 川野充弘先生

syndrome→大きく括らないといけない。disease の方が良い。systemic は敢えて病名につけなくてもいいのでは？

◆関西医科大学内科学第三内科 岡崎和一先生

IgG4-related を付けたい。nephre pathy , pancrea cited などとなるかと思うので、いろいろ出来るような病名が良いのでは。

◆中村先生、正木先生、吉野先生

syndrome はいろいろ反応性のもの、腫瘍性のものも含む disease だと 1 つのものをみているので。

皆の意見で disease の反対は少ない。Compromised の必要がある。

◆関西医科大学内科学第三内科 岡崎和一先生

欧米の先生は、IgG4-related disease, Systemic thid IgG4-related disease の報告が多い。

◆東京都立駒込病院消化器内科 神澤輝実先生

IgG4-related disease で報告が多いのでそれでいいのではないかと？膵炎の人に他臓器を調べると IgG4 が見つかるのでいいのではないかと？systemic でもいいのでは？

【多数決で決定する】

・systemic つける 7人 とる 22人 → systemic はとる事に決定

・IgG4-related disease 27人 syndrome 1人 → diseaseに決定

【日本統一疾患名決定】 IgG4 関連疾患 IgG4-related disease で統一
※但し、厚生省の病名はそのまま使用。

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 2 回 IgG4 セカンドミーティング

プログラム・講演抄録集



日時：2010年2月11日（祝） 13：30～17：30

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

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

セカンドミーティング プログラム

13時30分 開会の挨拶 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学

【セッション1】 IgG4 講演会 (発表10分, 討論5分)

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
松井祥子先生 富山大学医学部第一内科

1. 「IgG4+MOLPS の前方視臨床研究の現状」 正木康史先生 (金沢医科大学血液免疫制御学講座)
2. 「ミクリツ病における免疫異常」 山本元久先生 (札幌医大内科学第一講座)
3. 「IgG4 関連腎症の現況と今後の課題ー腎学会の取り組み」 佐伯敬子先生 (長岡赤十字病院内科)
4. 「IgG4 と自己免疫性膵炎の現況と今後の課題」 岡崎和一先生 (関西医科大学内科学第三講座)
5. 「IgG4 関連硬化性疾患としての橋本病」 廣川満良先生 (隈病院病理診断科)
6. 「IgG4 関連疾患の放射線画像」 利波久雄先生 (金沢医科大学放射線診断治療学)
7. 「IgG4 関連疾患の病理診断」 吉野正先生 (岡山大学腫瘍病理学)
8. 「IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索」 友杉直久 (金沢医科大学総合医学研究所)

15時30分 休憩

15時45分

【セッション2】 IgG4 関連疾患の病理 (1時間)

司会: 正木康史先生 金沢医科大学血液免疫制御学

1. 講演 (発表10分):

「Atypical lymphoplasmacytic immunoblastic proliferation (ALPIB) について」
小島 勝 先生 獨協医科大学病理学

2. 病理中央診断会 (50分)

吉野 正 先生 岡山大学病理学
中村栄男 先生 名古屋大学病理組織医学
小島 勝 先生 獨協医科大学病理学
黒瀬 望 先生 金沢医科大学病態診断医学
廣川満良 先生 隈病院 病理細胞診断部

16時45分

【セッション3】 全体班会議

- a. IgG4 関連疾患の後方視大規模調査研究 (日本国内における疾患発生頻度の調査)
鈴木律朗先生 名古屋大学 造血細胞移植情報管理・生物統計学
- b. IgG4 関連疾患の病名統一

17時30分 閉会

講演抄録集

久野義典の講演抄録集

久野義典の講演抄録集

久野義典の講演抄録集

久野義典の講演抄録集

久野義典の講演抄録集

IgG4⁺MOLPSの前方視臨床研究の現状

金沢医科大学血液免疫制御学

正木 康史、梅原 久範

目的：下記の目的のために、2つの前方視的臨床研究を進めている。

(1) IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準および治療ガイドラインを確立する。

(2) IgG4⁺MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。

前方視臨床研究：

1、診断基準確立のための研究： UMIN :R000002823

「IgG4⁺MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究」：2年間で、目標40例以上

2、治療指針確立のための研究： UMIN :R000002820

「IgG4⁺MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第II相多施設共同前方視的治療研究」：5年間で、目標46例

倫理委員会承認および症例登録状況：

2010年1月8日現在、11施設（金沢医科大学、長岡赤十字病院、倉敷成人病センター、信州大学、富山大学、西群馬病院、群馬県立がんセンター、札幌医科大学、関西医科大学、諫早総合病院、群馬大学、以上承認順）で既に倫理委員会承認を得ている。そのうち診断研究／治療研究両方に承認ありは7施設、診断研究のみの施設は4施設である。2010年1月8日現在、診断研究15例、治療研究3例の症例登録がある。

まとめ：

昨今は倫理委員会の審査が非常に厳しく、承認に時間と労力を要するが、徐々に承認施設数も増えてきている。本邦発のIgG4関連疾患に対する、より質の高いエビデンスを確立するためには前方視臨床研究が必須であり、今後も積極的な症例登録をお願いしたい。

ミクリッツ病における免疫異常

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。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、全身性 IgG4 関連疾患の涙腺・唾液腺病変として捉えるのが適切であると考えられる。

全身性 IgG4 関連疾患では、様々な免疫異常が認められることが知られている。今回、私たちは当科のミクリッツ病 46 症例の血清について、血清 IgG および IgG4、自己抗体、血清補体価、免疫複合体を評価した。また同時に臓器障害の有無に分けてサブ解析を行った。

46 例全体では、血清 IgG 高値 (>1,800 mg/dl) は 73.9%、血清 IgG4 高値 (>135 mg/dl) は全例に認められた。自己抗体に関しては、抗核抗体は 15.2%、リウマトイド因子は 21.7%に検出された。疾患特異的な自己抗体については、抗 DNA 抗体は 6.5%、抗 Sm 抗体は 2.2%、抗セントロメア抗体は 2.2%の症例に認められた。低補体血症は 26.1%、血中免疫複合体高値は 47.8%にみられた。

46 例中、臓器障害を有していたのは 24 例（自己免疫性膵炎 7 例、間質性腎炎 7 例）であった。臓器障害の有無で血清マーカーを検討したところ、血清 IgG4 濃度が臓器障害を有する症例で有意に高かった。

血清 IgG4 濃度は、全身性 IgG4 関連疾患の重症度を推し量るマーカーのひとつになる可能性が示唆される。

佐伯 敬子 1, 2, 3)、川野 充弘 1, 2, 4)、西 慎一 2, 5)

- 1) 日本シェーグレン症候群学会内、IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会、
- 2) 日本腎臓学会腎病理診断標準化委員会内、IgG4 関連腎症ワーキンググループ
- 3) 長岡赤十字病院内科、4) 金沢大学リウマチ膠原病内科、5) 新潟大学腎膠原病内科

IgG4 関連疾患に伴う腎実質病変としては自己免疫性膵炎に伴う間質性腎炎の報告例が散見されるが多数例の検討は未だない。我々は IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会を通じて国内 22 施設より登録された IgG4 関連疾患(疑い含む)153 例中、血清 IgG4 高値で腎間質に多数のリンパ球、IgG4 陽性形質細胞浸潤、線維化を認めた 23 例をいわゆる典型的な IgG4 関連腎症と診断し、その臨床病理像を後方視的に検討した。その結果、中高年男性に好発、腎外病変を高率に合併、血清 IgG 高値、低補体血症、好酸球増多、高 IgE 血症、抗核抗体陽性(特異抗体は陰性)、画像的に腫瘤、結節影など不均一な異常影、ステロイド有効、病理学的には特徴的な線維化を伴う間質性腎炎が主体、といった自己免疫性膵炎の臨床病理像と酷似する特徴を、膵病変の有無にかかわらず認めた。この臨床病理像は均一で既存の腎病変とは異なるものであり、IgG4 関連腎症という独立した疾患単位を作成することは妥当と考えられた。一方で IgG4 との関連が疑われるが、臨床、病理学的に典型例とはかなり異なる腎病変症例の報告も増えてきており、IgG4 関連疾患との異同が注目されている。日本腎臓学会は 2010 年 6 月の腎学会総会でワークショップとして IgG4 関連腎症を取り上げることを決定するとともに、2009 年 8 月 IgG4 関連腎症ワーキンググループを立ち上げた。今後ワーキンググループを中心に全国規模で非典型例を含む症例集積を計画しており、IgG4 関連腎症の診断、治療指針作成にむかって動き始めている。

関西医科大学内科学第三

岡崎 和一

わが国における自己免疫性膵炎（AIP）は、約2800人の患者がいると推定されるが、その90%以上はIgG4関連疾患であり、欧米にみられるような白血球病変（IDCP/AIP-GEL）は、20例未満ほどしか確認されていない。IDCPは膵腫瘍、閉塞性黄疸など臨床的に類似した所見を呈するが、免疫学的血液所見に乏しいため、IgG4関連疾患と異なる病態と思われるが、IDCPの多い欧州では、最近、膵腺房細胞のubiquitin-protein ligase E3 component n-recogin 2（UBR2）とH. pyloriのplasminogen-binding protein（PBP）に共通抗原性のあるPBPペプチドを同定し、抗PBPペプチド抗体が高頻度に存在することが報告された。さらに病理学的に、IgG4関連疾患とIDCPは一連の疾患とする説も提唱されている。一方、膵癌周辺にもIgG4関連のAIP類似病変が少なからず存在することや膵癌の一部にも高IgG4血症が認められること、さらに制御性T細胞による制御なども明らかになり、臨床的診断にも慎重な対応が求められている。また、AIPに合併する唾液腺炎は1～20%程度にとどまるため、岡崎班では自己免疫性膵炎の全国調査がされた約300施設を対象に消化器内科領域以外でのIgG4関連疾患の全国調査をしている。

隈病院病理診断科 廣川 満良 獨協医科大学形態病理 小島 勝
隈病院病理診断科 隈 晴二 隈病院内科 西原 永潤
隈病院外科 宮内 昭

はじめに：IgG4 関連疾患は近年になって提唱された新しい疾患概念である。組織学的には IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の浸潤がみられ、臨床的には Mikulicz 病、後腹膜線維症、自己免疫膵炎などを呈する全身性疾患である。甲状腺の橋本病や Riedel 甲状腺炎も IgG4 関連疾患の一つと見なされているが、これに関する研究報告はほとんどない。今回我々は IgG4 関連疾患としての橋本病を病理学的な立場から検討したので報告する。
対象および方法：隈病院にて外科的に切除された橋本病 33 例（通常型 27 例、線維亜型 6 例）を検討対象とした。免疫組織化学的に IgG, IgM, IgA, IgG4 を染色し、形質細胞のサブクラスの出現状態と組織像との関連を観察した。閉塞性静脈炎の観察には HE-Victoria Blue 染色を用いた。

結果：出現形質細胞の多くは IgG 陽性形質細胞で、IgA および IgM 陽性形質細胞は少なかった。IgG 陽性細胞内に占める IgG4 陽性形質細胞の頻度は、最も多い部位を観察し、30%以下が 19 例、30~50%が 5 例、50%以上が 9 例であった。IgG4 陽性形質細胞は男性に多い傾向があったが、年齢と甲状腺重量には差はなかった。IgG4 陽性形質細胞はサイロイドテストやマイクロゾームテスト高値例および甲状腺機能低下例に多くみられる傾向があった。リンパ濾胞の形成の程度と IgG4 陽性形質細胞の出現には関連性はなかった。間質の線維化の程度を軽度、中等度、高度に分類すると、IgG 陽性細胞内に占める IgG4 陽性形質細胞の頻度が 30%以上の症例はそれぞれ 12.5%、42.9%、76.9%であった。通常型および線維亜型における IgG4 陽性形質細胞の頻度が 30%以上の症例が占める頻度はそれぞれ 37.0%、66.7%であった。閉塞性静脈炎は 6 例にみられ、そのうちの 3 例は線維亜型であったが、IgG4 陽性形質細胞の出現との関連性はなかった。なお、IgG4 陽性形質細胞は好酸性細胞からなる濾胞間の間質や線維化・硝子化した結合組織内にみられたが、7 例においてはリンパ濾胞の胚中心内にも観察された。

まとめ：現在のところ、IgG4 関連疾患としての橋本病の診断基準はない。仮に IgG 陽性形質細胞中 IgG4 陽性形質細胞が 30%以上とすれば、橋本病の約 40%が IgG4 関連疾患となる。IgG4 関連橋本病は、1) 男性に多い、2) 自己抗体の抗体価が高い、3) 機能低下例が多い、4) 線維化が高度であるなどの特徴があった。ただし、検討対象が治療方針として手術を選択した症例であることを承知しておくべきである。

IgG4 関連疾患の画像所見

金沢医科大学放射線診断治療学

利波 久雄

最近臨床カンファレンスの場面においてその画像所見の解釈に苦慮し、生検あるいは手術の結果 IgG4 関連疾患であったという症例にしばしば遭遇する。IgG4 関連疾患は炎症細胞浸潤と線維化の程度によって多彩な画像所見を呈する。全身のあらゆる臓器に発生し臓器特異性がみられず、しばしばリンパ節腫大を伴うことも悪性疾患との鑑別を含めて画像による診断を困難にしている。代表的 IgG4 関連疾患である自己免疫性膵炎は本邦を中心に多数例による画像解析が行われており、典型例については診断に迷うことは少ない。しかし限局性病変の場合は膵癌との鑑別が困難な事がある。自己免疫性膵炎との合併が報告されている硬化性胆管炎や間質性腎炎も、典型例は硬化性変化を反映した画像所見を呈する。肺病変の画像解析も進められているが、その所見は多彩で、単一ではなく複数の所見が混在して認められることも多い。IgG4 関連疾患で FDG-PET/CT やガリウムシンチグラフィーを施行した症例では涙腺・唾液腺、肺門・縦隔リンパ節に異常集積をみることが多い。活発な炎症細胞浸潤をみていると考えられるが、画像上はシェーグレン症候群、サルコイドーシス、リンパ腫との鑑別が問題となる。

画像診断上、発生部位にかかわらず原因不明の慢性硬化性病変・腫瘍形成性病変をみた場合は、IgG4 関連疾患の可能性を念頭に入れ、血液検査データも参考にして診断を進めることが大切である。悪性疾患の否定には慎重な姿勢が必要であり、鑑別に迷った場合は積極的に生検による確定診断を行うことが望ましい。多臓器にわたる同様病変の存在は診断の有力な手がかりになるので、FDG-PET/CT による全身検索も有用である。IgG4 関連疾患にはステロイド治療が奏功するとされているが、ステロイド治療の効果判定にも FDG-PET/CT が有用と考えられる。