

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）

吉野 正、佐藤 康晴

IgG4 関連硬化性疾患は、本邦から血中 IgG4 が自己免疫性膵炎で高値を示すこと、さらに病変内にも多数の IgG4 陽性細胞が浸潤していることが報告されたことが嚆矢となった。それ以降、全身諸臓器に病変が見出され、様々な病態を示すことが明らかとなった。その結果これまで原因不明とされてきた腫瘤形成性の炎症性疾患多くが IgG4 関連硬化性疾患であることが判明してきている。その病態解明もさることながら、病理診断も検討課題となっている。これらについて全てを各論的に示すことは困難であるが、われわれの経験の多い眼付属器とリンパ節病変に焦点をあてて示したい。

IgG4 関連疾患に共通する病理所見としては言うまでもなく線維化と IgG4 産生形質細胞の増生が最も重要な所見である。眼付属器領域には、涙腺、結膜、眼瞼、軟部などを含んでいるが、IgG4 関連疾患は涙腺を含む IgG4 関連疾患は大半の例が涙腺を侵し、両側性が多いこと、組織学的特徴は胚中心を伴うリンパ組織増生と線維性硬化像があるが lymphoepithelial lesion は原則的に認められないこと、臨床上 CR と判定された例でも血中 IgG4 が高値を示す例が多いこと、IgG4 関連の慢性炎症を背景に腫瘍性病変 (MALT リンパ腫) が発生する例があることを見出した。臨床的にはステロイド治療により軽快するが、中止により再燃する例があり、放射線治療に抵抗性を示す例も認められた。

IgG4 関連硬化性疾患のリンパ節病変 (IgG4 関連リンパ節症) は、IgG4 陽性細胞の浸潤パターンから、主として濾胞間に浸潤する interfollicular plasmacytosis 型と胚中心内に浸潤する intra-germinal center plasmacytosis 型に分類される。現時点では、前者は組織学的に Castleman 病類似型、反応性濾胞過形成型、免疫芽球と形質細胞増生による濾胞間拡張 (ALPIBP 類似) 型、炎症性偽腫瘍類似型に分けられ、後者は progressive transformation of germinal center (PTGC) 類似型に分類される。Castleman 病類似型と ALPIBP 型は全身性にリンパ節腫脹を来たす例に多くみられる傾向があり、反応性濾胞過形成型、炎症性偽腫瘍類似型および PTGC 類似型は限局性のリンパ節腫大であることが多い。また、IgG4 関連リンパ節症では病変部の好酸球浸潤や血中 IgE が増加することも特徴的である。

Castleman 病類似型の IgG4 関連リンパ節症では multicentric Castleman's disease (MCD) / idiopathic plasmacytic lymphadenopathy (IPL) との鑑別が問題となる。MCD/IPL では、組織学的に胚中心は萎縮し、マントル帯も目立たなくなる。これに対して IgG4 関連リンパ節症では、胚中心は正常の過形成性胚中心で、マントル帯も明瞭であり、鑑別上重要となる。また、MCD/IPL では IL-6 の上昇に伴う生体反応 (CRP 上昇、血小板増多、貧血、低アルブミン血症など) がみられるが、IgG4 関連リンパ節症では、血中 IL-6 の上昇はほとんどみられず、IL-6 の上昇に伴う生体反応もみられない。抗 IgG4 抗体をもちいた免疫染色も鑑別診断に有用であるが、MCD/IPL においても IgG4 陽性細胞や血中 IgG4 が増加する例があるため、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診断する必要がある。

IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索

金沢医科大学総合医学研究所

友杉直久、高田尊信、土田秀樹、石垣靖人、竹上 勉

【緒言】IgG4 関連疾患は、血清中の IgG4 の増加を特徴とする自己免疫疾患の総称であり、その病因は不明であるが、ステロイド治療には反応するとされている。今回、末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析および血清のプロテオミクス解析から、疾患バイオマーカーの探索を試みた。

【方法】治療前後に有意に変動する因子のなかにバイオマーカー候補が含まれている可能性があると考え、健常人および患者の治療前後における末梢血リンパ球より全 RNA を抽出し、同時に血清を採取した。

DNA マイクロアレイ解析のプラットフォームとしては、Affymetrix 社 Human Gene 1.0 ST アレイを利用し、GeneChip WT expression kit および GeneChip terminal labeling and control kit により調製した標識サンプルをハイブリダイズさせた。解析ソフトウェアとしては Agilent 社 GeneSpring version 11.0 を利用し、遺伝子パスウェイデータベースには Ingenuity Pathways Analysis (IPA) を用いた。

血清は除蛋白前処理のため、5.0 ml の患者血清中に 10 倍量のアセトンを加えて -20 度で静置し、遠心分離して上清を除去した。ペレットを 2 次元電気泳動 (pH3-10) により展開し、銀染色により呈色した。治療前後で発現量が変化したスポットを切り出し、in gel 消化をしたのち、nano-Frontier-LD ((株)日立ハイテクノロジーズ)により MS/MS 解析で蛋白質を同定した。

【結果】患者および健常人の発現パターンを Principle component analysis により 3 次元に展開させると、異なる位置に分布することが明らかになった。治療前後において Fold change あるいは K-means クラスタリングを利用して変動した遺伝子を抽出するとともに、統計検定と Fold change を指標として病態にかかわらず患者で変動している遺伝子群を抽出した。このようにして得られた変動遺伝子群の機能を検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子ファミリーが含まれており発症や病態との関わりが予想される。治療前の血清には、IgG1、IgG4、Ig lambda、Ig kappa の増加に加え、Alpha-1-antitrypsin や Apolipoprotein-L1、Complement C4、C1q、Serum amyloid A protein precursor など炎症性因子の増加がみられた。

【考察】末梢血リンパ球のトランスクリプトーム解析および血清のプロテオミクス解析とともに、IgG4 関連疾患の治療前には、健常人および治療後とは大きく異なる発現パターンを呈することが判明した。その多くは炎症性因子であるが、IgG4 関連疾患バイオマーカーは不明である。症例数を増やすとともに、トランスクリプトーム解析ではリアルタイム PCR によるバリデーションを進める。プロテオミクス解析では、今後 NBS 標識による同定・定量法を用いて発現を評価し、バイオマーカー探索を進める予定である。

自己免疫疾患のリンパ節における Atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation. 9 例の臨床病理学的検討

獨協医科大学 小島 勝、 東海大学 中村 直哉、 群馬大学 塚本 憲史
群馬県立がんセンター 村山 佳予子、 名古屋大学 中村 栄男

Atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation (ALPIB)は Koo ら (Medicine 63:274-290, 1984)によって提唱された自己免疫疾患, およびその近縁疾患のリンパ節病変の1つである. 病理組織学的に中等度までの血管増生, 形質細胞や免疫芽球の増殖が見られることから, 提唱当初は血管免疫芽球型 T 細胞リンパ腫との異同が強調されていた. ところが近年 IgG4+MOLPS のリンパ節病変の臨床病理学的所見が明らかになると, ALPIB はその鑑別疾患として注目されるようになってきた (Cheuk ら Am J Surg Pathol 32:671-681, 2008 Sato ら Mod Pathol 22:589-599, 2009). 私たちは ALPIB の臨床病理学的所見を明らかにするために 9 例を検討した.

臨床的事項: 症例は SLE, RA が各 3 例, DM, SJS, SS が各 1 例であった. 9 例全てが女性で年齢分布は 25-71 歳, 中央値は 49 歳であった. 多中心性のリンパ節腫脹は 6 例, 全身症状は 7 例に認められた. 4 例は原疾患の発症時にリンパ節腫脹を認めた. リンパ節腫脹以前に 4 例にステロイド剤などの免疫抑制剤が使われていたが MTX は使用されていなかった. 3 例で血中 IgG4 の測定が行われ, SLE の 1 例では 221mg/dl と上昇していたが同時に IL-6 も 19pg/ml と増加していた. 染色体分析が可能であった 5 例全ては正常核型で, flowcyte が検索可能であった 6 例全てで B 細胞は多クローン性, T 細胞表面抗原の欠失は見られなかった. HIV-1 抗体は 4 例で検索され全て陰性であった. 経過観察は 9 例全例で可能で (1-120 ヶ月, 中央値 34 ヶ月), SLE の 1 例のみが 34 ヶ月に死亡したが, 悪性リンパ腫を発症した症例は 1 例もなかった.

病理組織像など: (i)形質細胞, B 免疫芽球の増生, (ii)中等度までの細血管増生, (iii)CD10 陽性の T 細胞の欠如, (iv)IgG4 陽性細胞はごく少数, (v)少数の好酸球が 4 例に認められ, (vi)免疫組織学的と PCR 法による T/B 細胞の多クローン性格であり, (vii) ISH/免疫染色により EBER/HHV-8 陽性細胞は認められなかった.

考察: ALPIB は IgG4+MOLPS と臨床病理学的所見が類似しており, 時に自己免疫疾患の発症時に ALPIB の病理組織像を示すリンパ節病変を呈する症例は IgG4+MOLPS との鑑別が難しいかもしれない. 血中 IgG4 と IL-6 の測定, IgG4 の免疫染色は両者の鑑別に有用と思われる.

第2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

セカンドミーティング講演会議事録

◆参加人数 77名 (研究分担者9名 研究協力者22名 参加者46名)

【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)

Q: 治療に関してプレドニンをメチルプレドニンに変えても良いか?

A: 基本的にプロトコールスタディーなので、そういう症例は登録しない方がよい。登録症例で理由があつて途中で変える場合は、理由を記載して欲しい。

Q: 現在PSL0.6mg/kg/day とされているが、患者によって増量、減量しても良いか?

A: プロトコールスタディーなので、そういう症例は登録せずに治療した方がよい。

2. 「ミクリッ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)

Q: 糸球体腎炎合併

A: 1例隣胆腎炎あり

Q: 低補体と腎症の関連は?

A: IgG1 が低補体に関係あるのでは?

Q: 日本ではSLEが多いが、間違つて診断される可能性は?

A: SLE と IgG4 をまちがえる事は多くないと思う。

Q: SLE と間違える症例は?

Q: IgG と IgG4 の割合と臓器の関連障害臓器が大きい、或は障害臓器数が多いと血清 IgG4 が高くなる事はないか?

A: 障害臓器割合が多いと血清 IgG4 が高くなるかは調べてないが、障害臓器の数が多いと血清 IgG4 が高くなる傾向があります。

Q: IgG4 以外のサブクラスはどうだったか?

A: IgG3 等は今回みていません。

3. 「IgG4 関連腎症の現況と今後の課題—腎学会の取り組み」 佐伯敬子先生 (長岡赤十字病院内科)

Q: Storiform のようには腎は見えない。画像で異常所見を認めるが、血尿や蛋白尿は?

A: ありません。間質性腎炎なので、尿所見は特にありません。

Q: deposit は病変のあるところにあるのか?

A: そうです。

Q: 腎での病変がはっきりわかれているのは?

A: わかりません。

Q: 膝でも全く正常な部分の隣に異常病変がある。血流異常なのではないかというくらい。

Q：閉塞性静脈炎という所見が、IgG4ではあるが血管炎の所見はあったか？

A：病変は血管周囲であり、血管炎ではない。

Q：Sjögrenでも正常唾液腺と炎症唾液腺がまばらにあるので、それを理由に自己免疫疾患でないとはいえないと思う。

A：おそらく間質性腎炎病変が造影CTで抜けてみえている。

Q：私の理解ではforming(homing)部位であると考えられ、その部位に病変が出来MALTのおうなもの。

A：Storiformではないと思うが、腎の先程の病理は脾においても典型的である。

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）

Q：イタリアのグループでH.P関連抗体との関連を示していますが、日本の自己免疫膵炎或は、IgG4関連疾患でもH.P関連抗体を調べた方が良いのでは？

A：IgG4関連ではH.P関連抗体を調べてみたいと思っている。自己免疫と膵炎では今のところ、調べる事は予定していません。

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）

Q：胚中心の中にIgG4が出て来るといのは、リンパ節でもみられる。罹病期間は長いのですか？

A：罹患期間は関係ない。

Q：腫大して取ったのは？

A：腫大するとlymphomaと鑑別が困難であるため。

Q：線維化は境界があるのか？線維化内にIgG4陽性細胞があるか？

A：線維化のない回りに形質細胞があります。

Q：Storiform、fibrosisは？

A：甲状腺ではないです。

Q：IgG4/IgG 50%以上で切るとどうなるか？

A：あまりいい相関はないです。

Q：ステロイドは入っていたのか？

A：入っていません。

Q：IgG4陽性細胞が全くない症例は？

A：全くない症例はないです。

Q：サイトテスト、マイクロゾールテストのどちらが陽性かで検討して頂きたい。

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）

Q：造影遅延よりwash out ディレイの方が適切であるか？

A：先生のご指摘通り、wash outが遅れているのだと思います。

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）

Q：病理医として、IgG4疾患の面白さは？

A：IgG4疾患は以前にリンパ腫として診断されていた可能性が高い。正しい診断をして正しい治療をしなくてはならないということで意義がある。

Q：私も以前にリンパ腫と診断していた症例をIgG4と訂正した例があった。

A：自己免疫性膵炎ではIgAが有意に低いとされているが、リンパ節ではどうか？

Q : 臓器によって差があるのでは?

(1994) 腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

Q : Fab exchange について、本当に起こるのか?

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

A : その論文ではそう報告されている。

(1994) 腎臓 腎臓

Q : Fab exchange に関わる分子は?

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

A : 解らない。

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

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)

(1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

(1994) 腎臓の免疫調節作用 (1)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

(1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

腎臓の免疫調節作用 (1) (1994)

【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

Q：SLE と診断がついていて、リンパ節生検をした例はどれくらい？

A：臨床的にSLE と診断がついていれば、生検をした例は殆どない。

Q：AILT と鑑別は困難で、ステロイドや経過観察でなおった例にはIgG4 関連疾患が含まれていると考えられる。

A：SLE で生検し、atypical とかえてきたものは、IgG4 の可能性も。

A：長岡赤十字58Y/o F 肺瘤状影 → UATS 施行

#1 IgG 3087 IgG4 1760 → IgG4 関連肺疾患 ➡ 血漿交換で劇的に改善

#2 ADAMTS13+ → TTP ➡ //

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

【症例1】

施設名 関西医科大学付属滝井病院 担当医 _____

年齢：75 歳、性別：女

病歴：平成9年、胃癌(0-IIc,sm)にて手術。平成15年7月に全身倦怠感、食欲低下、体重減少を認めたため、受診。血液検査にて肝胆道系酵素の上昇、CA19-9高値を認め、精査目的で入院。

身体所見：体温：36.4℃、血圧：148/84mmHg、脈拍：60回/分、整

眼球黄染や眼瞼結膜に貧血なし。心・肺：異常所見なし。

腹部：正中に手術痕あり。下腹部膨張あり。聴音異常なし。

浮腫なし。リンパ節触知なし。

データ：

Hb 11.2 g/dl, WBC 5400/ μ l, (Eos 5.9%), PLT 14.6 万/ μ l

CRP 0.9 mg/dl, BUN 8 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl,

Tbil 0.6 mg/dl (D-bil 0.1 mg/dl), TP 6.6 g/dl, Alb 3.7 g/dl

LDH 246 U/l, AST 107 U/l, ALT 82 U/l, ALP 1286 U/l, γ GTP 1040 U/l

Amylase 16 U/l, Lipase _____ IU/l

IgG 873 mg/dl, IgA 257 mg/dl, IgM 70 mg/dl, IgE _____ U/ml,

IgG1 62.2 mg/dl, IgG2 47.6 mg/dl, IgG3 2.42 mg/dl, IgG4 60 mg/dl,

C3 _____ mg/dl, C4 _____ mg/dl, CH50 _____ U/ml

IL6 _____ pg/ μ l, sIL2R _____ U/ml

RF _____, ANA 20 倍 (_____ pattern)

その他 CEA 4.4ng/ml, CA19-9 255.3U/ml, AMA(-)

画像所見：膵頭部腫大、頭部主膵管狭窄。体部から尾部主膵管はびまん性に

狭細像を示す。膵内胆管狭窄、肝内胆管から中部胆管拡張あり。

病理組織：膵実質内の小葉内および小葉間に線維の増加を認め、リンパ球・形質細胞浸潤を認める。膵管周囲には同様の炎症細胞

浸潤と線維化が認められる。

IgG4 31.3 cells/HFP, IgG1 8.0 cells/HFP, IgG4/IgG1 ratio 3.91

臨床診断： # 1：自己免疫性膵炎疑い # 2：下部胆管癌疑い

問題点/特徴：血清 IgG4 陰性自己免疫膵炎の症例。平成 15 年の症例で、術前画像検査では自己免疫性膵炎として矛盾のない画像所見を示したが、IgG4 正常で抗核抗体も 20 倍のため当時は下部胆管癌が否定できないと考え手術された。

◆症例 1 (関西医大)：肝胆道系酵素上昇と CA19-9 高値、画像上は自己免疫性膵炎に合致。しかし IgG4 60mg/dl と上昇無く自己抗体も陰性で、下部胆管癌が否定できず切除。病理組織は線維化が強く炎症細胞浸潤の割合が少ない事から、消退している段階の LPSP と考えられるとの事。治療は切除のみで経過観察されていたが、後に IgG4 が上昇を認めた。

→教訓：血清 IgG4 値が正常範囲でも組織で典型的な症例が存在する。臓器特異性？

【症例2】

施設名 長岡赤十字病院 担当医 佐伯敬子

年齢：58 歳、性別：男

病歴：アレルギー性鼻炎、前立腺肥大で加療中。2008年8月より咳が続き気管支喘息と診断されA院で吸入治療が開始された。しかし肺粒状影、気管支血管束の肥厚などあり、2009年6月B院でVATS施行されIgG4関連肺疾患と診断された。再びA院で吸入治療のみ行われていたが2009年10月、溶血性貧血と血小板減少が出現し当院に紹介された。

身体所見：下腿に点状出血。それ以外異常なし。

データ：

Hb 7.8 g/dl, WBC 6000 / μ l, (Eos 4 %), PLT 1.7 / μ l
CRP 0.13 mg/dl, BUN 17.2 mg/dl, Cr 1.07 mg/dl,
T-bil 2.0 mg/dl (D-bil 0.6 mg/dl), TP 8.6 g/dl, Alb 4.4 g/dl
LDH 513 U/l, AST 42 U/l, ALT 35 U/l, ALP 203 U/l, γ GTP 19 U/l
Amylase 95 U/l, Lipase IU/l
IgG 3087 mg/dl, IgA 127 mg/dl, IgM 56 mg/dl, IgE 837 U/ml,
IgG1 1690 mg/dl, IgG2 933mg/dl, IgG3 137 mg/dl, IgG4 1760 mg/dl,
C3 76 mg/dl, C4 18 mg/dl, CH50 39 U/ml
IL6 0.6 pg/ μ l, sIL2R 915 U/ml
RF (-), ANA (-) 倍 (pattern)

その他

画像所見：

両肺野に小粒状影、気管支血管束肥厚

臨床診断：

1：溶血性貧血、血小板減少—いったん無治療で軽快したため外来で経過をみたが再増悪。後に ADAMTS13 活性低値 (<0.5%)、ADAMTS13 に対する自己抗体(インヒビター)陽性(5.4BU/ml)が判明し後天性 TTP と診断。

2：IgG4 関連肺疾患

問題点：①肺病変は IgG4 関連でよいか。②IgG4 関連疾患と TTP の関連。

◆症例 2 (長岡赤十字)：アレルギー性鼻炎、前立腺肥大の経過中に喘息症状出現し肺粒状影、気管支血管束の肥厚を指摘されVATSにてIgG4関連肺病変と診断。その後に溶血性貧血と血小板減少が出現し、ADAMTS13抗体陽性が判明し後天性TTPと診断。ステロイド+血漿交換にて症状やデータは改善した。肺病理は気管支血管周囲性に炎症細胞浸潤があり、一部は血管内腔にも細胞が入り込んでいた。IgG4免疫染色における細胞質へのドット状の染色性がIgG4関連疾患に重要な所見ではないか、など病理黒瀬先生よりコメントあり。

→教訓：IgG4 関連疾患に後天性 TTP を併発した非常に稀な症例。TTP の自己抗体が IgG4 という可能性もある？

【症例3】

施設名 富山大学附属病院 担当医 村上純 / 松井祥子

年齢：57 歳、 性別：男/女

病歴：(52歳頃)2004/4月両側眼瞼腫脹あり2006/7/11聖霊浜松Hp眼科で生検MALT-Lymphoma(susp) (Igh再構成(-))とされ真生会富山HpでRituximab(x8)+CHOP(x4回)施行。浜松で両側眼窩にRT(36Gy)施行し縮小していた。2008/4-5月に左顎下腺腫脹あり。5/12 PET-CTで両眼窩/顎下腺に強い集積あり再発疑われた。6/10 右涙腺/右顎下腺生検いずれもIgκ鎖優位でMALTに矛盾しない所見。PET-CT:両眼窩/顎下腺の他、上咽頭/扁桃/舌下腺/鼻腔/上内深リンパ節集積あり再発疑い。上部下部消化管内視鏡、骨髄検査では病変認めず。2008/6/27- 浜松で Rituximab x8回施行後縮小したが PET-CTでは集積残存。2009/11月から再び顎下腺腫脹あり。2009/12/14 PETで右顎下腺・両側耳下腺集積あり、リンパ腫の再燃疑われ当院受診。

肺の症状:2009/9月から咳・痰続く。12/28- アドエア吸入+LABA:ホリゾンテープ(貼)投与し接触皮膚炎+紅斑あり、LABAの副作用の可能性も考え1/5-パルコート(吸入)

2010/1/4 顎下腺生検施行：Mikulicz disease; IgG4+MOLPS, suggested

身体所見：右眼瞼(上)腫脹;右顎下腺45*25mm;左顎下腺45:25mm腫大 弾性、やや軟。顎下腺少し痛む。頸部/腋窩/鼠径リンパ節触知せず。心音正常、雑音なし。呼吸音正常、ラ音なし。腹部平坦軟、圧痛なし。肝脾触知せず。浮腫なし。

データ：Hb 14 g/dl, WBC 6540 / μ l, (Eo 2.8 %), PLT 30.3 万/ μ l

CRP 0.03 mg/dl, BUN 11 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, T-bil 0.6 mg/dl (D-bil 0.1 mg/dl), TP 7.2 g/dl,

Alb 4.5 g/dl LDH 194 U/l, AST 18 U/l, ALT 15 U/l, ALP 136 U/l, γ GTP 14 U/l

Amylase 42 U/l, Lipase NE IU/l IgG 1262 mg/dl, IgA 233 mg/dl, IgM 89 mg/dl, IgE(RIST) 40 U/ml,

IgG1 679 mg/dl, IgG2 499 mg/dl, IgG3 7.3 mg/dl, IgG4 486 mg/dl, C3 95.0 mg/dl, C4 21.4 mg/dl,

CH50 40 U/ml IL6 1.0 pg/ μ l, sIL2R 274(BML)324(三菱油化) U/ml RF 9, ANA - 倍 (pattern)

その他

画像所見：2009/12/14 CT-PET で右顎下腺・両側耳下腺集積あり、

臨床診断：#1：(右>左)眼瞼/顎下腺 MALT リンパ腫疑い#2：(右>左)眼瞼/顎下腺 IgG4+MOLPS

問題点/特徴：

- 1) 以前 MALT-lymphoma と考えられたが組織学的診断は明確でなかった。現在の知見では当初から(右>左)眼瞼/顎下腺 IgG4+MOLPS と考えられるのか。
- 2) 本例では当初 MALT と考えられ、化学療法放射線療法されていたが、同様の病変が再燃した。これまで治療抵抗性・再発性 MALT とされていた中にも同様の症例は存在するのではないのか。
- 3) 呼吸器病変について。呼吸器症状の合併は本疾患に関連するか。

◆症例3(富山大学)：両眼瞼腫脹で発症し生検で MALT リンパ腫と診断され R-CHOP/放射線照射施行された。その後、顎下腺、耳下腺、リンパ節に再発。病理は今の目で見直すと IgG4 関連疾患。当時はまだこの疾患概念が一般的でなかったため、このように診断された。

→教訓：IgG4 関連疾患は、R-CHOP をしても、放射線照射をしても治らない！むしろステロイドを長期服用させる方が良いのか？

今後の治療指針を作成する上で重要。

【症例4】

施設名 札幌医科大学 第1内科 担当医 山本 元久

年齢：56 歳、 性別：男

病歴：1996年2月頃より、左上眼瞼腫脹が出現し、当院眼科を受診した。涙腺生検にて涙腺炎と診断され、PSL 20 mg/日の短期間投与で改善を認めた。2000年頃より、右顎下部腫脹を認めていた。2006年7月より間欠的に発熱、頸部リンパ節腫脹を呈し、さらに2007年4月から発熱が持続するようになった。近医を受診したところ、高ガンマグロブリン血症を指摘され、同月、当科紹介入院となった。

身体所見：身長 176.6 cm、体重 73.4 kg、血圧 130/68 mmHg、体温 36.8℃、脈拍 84/分、整。意識清明。眼瞼結膜に貧血、眼球結膜に黄疸を認めない。胸部聴診上、異常なし。腹部平坦、軟。肝脾は触知せず。両側耳下部・顎下部の腫脹および両側後頸部・左鎖骨上窩にリンパ節腫大を認めた。

データ：Hb 13.9 g/dl, WBC 9,600 / μ l, (Eos 3.0 %), PLT 22.3 万/ μ l
CRP 1.17 mg/dl, BUN 14 mg/dl, Cr 0.9 mg/dl,
T-bil 0.4 mg/dl (D-bil 0.1 mg/dl), TP 10.3 g/dl, Alb 3.6 g/dl
LDH 167 U/l, AST 37 U/l, ALT 43 U/l, ALP 347 U/l, γ GTP 61 U/l,
Amylase 100 U/l,
IgG 5,680 mg/dl, IgA 139 mg/dl, IgM 71 mg/dl, IgE 248 U/ml,
IgG1 2,650 mg/dl, IgG2 1,410 mg/dl, IgG3 18 mg/dl, IgG4 1,920 mg/dl,
C3 22 mg/dl, C4 6 mg/dl, CH50 <11.0 U/ml
IL6 184 pg/ μ l, sIL2R 2,160 U/ml
RF <10, ANA 陰性

画像所見：唾液腺 CT では、両側耳下腺、顎下腺腫脹を認めた。腹部造影 CT では両腎に造影不良域が多発している。ガリウムシンチグラフィでは上記部位と縦隔リンパ節に腫脹を認める。

臨床診断：

1：ミクリッツ病

2：IgG4 関連腎症

問題点/特徴：初診時の主訴が発熱で、血清 IL-6 高値、炎症反応高値を認めたことから、キャッスルマン病との鑑別が問題になった。

◆症例4 (札幌医大)：上眼瞼・涙腺腫脹→顎下腺、リンパ節腫脹。高ガンマグロブリン血症 (IgG4 1920)、IL6 184。IL6 著明高値より Castleman 病との鑑別が問題。病理では IL6 の染色性が弱く Castleman 病はこの点からも考え難いとの事。IL6 増加に伴う強い炎症性生体反応：CRP 著増、赤沈亢進、貧血、血小板増多などを伴わない場合は Castleman 病よりは IgG4 関連疾患を考えるべき。

→教訓：IL6 高値だけでは Castleman 病と診断できない。IgG4 関連疾患と Castleman 病の境目は未だ難しい。各々の典型例を集めて、そこから新たな鑑別のマーカーとなりうる遺伝子/蛋白の解析が必要。

【症例5】

施設名 群馬大学医学部附属病院 担当医 塚本

年齢：37歳 性別：男

病歴：2009年7月頃から眼瞼部腫脹あり。近医で両眼球突出を指摘され、MRI 撮像。眼窩外側に結節性病変を指摘され、9月当院眼科紹介された。12月に手術を行った。

身体所見：眼瞼部軽度腫脹 (手術後) それ以外、特記すべきことなし。

データ：データ：Hb 14.7 g/dl, WBC 7,500 / μ l, (Eos 5.0 %), PLT 33.5 万/ μ l
CRP 0.68 mg/dl, BUN 12 mg/dl, Cr 0.75 mg/dl,
T-bil 0.4 mg/dl (D-bil 0.0 mg/dl), TP g/dl, Alb g/dl
LDH 188 U/l, AST 21 U/l, ALT 39 U/l, ALP 288 U/l, γ GTP 49 U/l,
Amylase 89 U/l, Lipase 8.2 IU/l
IgG 940 mg/dl, IgA 184 mg/dl, IgM 93 mg/dl, IgE 1207 U/ml,
IgG1 mg/dl, IgG2 mg/dl, IgG3 mg/dl, IgG4 mg/dl,
C3 133 mg/dl, C4 26.5 mg/dl, CH50 36.8 U/ml

IL6 10 pg/ μ l, sIL2R 712 U/ml
RF , ANA 40倍 (homogenous pattern)

画像所見：両側眼窩にFDGの集積

臨床診断：

#1：IgG4疑い

問題点/特徴：ガンマグロブリン分画が正常範囲

◆症例5（群馬大）：37歳男性、両眼瞼腫脹、眼窩外側に結節性病変。高ガンマグロブリン血症なし（IgG 940）、IgE 1207。病理は典型例。

教訓：本例の如く若年発症例も存在する。長期予後を知る上で、本例の経過観察は重要。

以上、御呈示いただいた5症例とも、病理組織学的にはIgG4関連疾患で矛盾しないというものでした。典型例の診断は容易ですが、他の疾患を合併したり非典型的な所見が目立つ場合には、より慎重な診断が必要となります。

【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

※資料参照

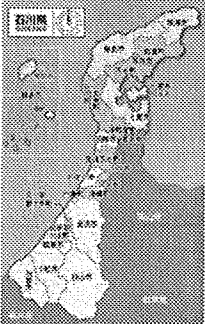
igG4関連疾患 患者数の推定

名古屋大学大学院医学系研究科
造血細胞移植情報管理・生物統計学
鈴木律朗、兵 理絵

梅原先生からの依頼

「石川県の患者数から、日本全国でのIgG4関連疾患患者数を推定して下さい」

人口1,166,599人
全国(127,931,339人)の0.91%



石川県在住患者

	金沢医科大学	金沢大学
2003年	2人	2人
2004年	0人	1人
2005年	1人	3人
2006年	1人	3人
2007年	1人	4人
2008年	1人	3人
2009年	1人	6人
合計	7人	22人

単純計算

7年間で29人 → 年間4人

人口は全国の 1/100 → 年間400人

※ 把握率100%なら
※ 統計学的なバラつきを考慮する必要

本日の計算の前提

- 疾患の発症率に地域差はない。
- 年齢ごとの発症率に差はない。

または

石川県の年齢分布は全国と差がない。

※ 後者に随しては、あり得ないことですが、要は年齢補正を行わないということです。症例数が少ないので年齢補正は現実的でなく、むしろ偶然存在する年齢による発症差を拾って、バイアスをかけてしまう危険性があります。

計測変数の信頼区間

Poisson分布

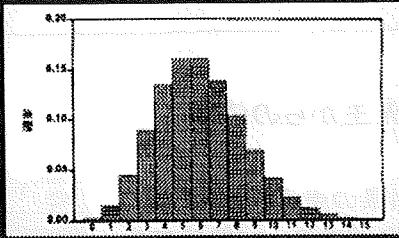
これに基づいて、95%信頼区間を算出

C	95%信頼区間
0	0.00 ~ 3.69
1	0.03 ~ 5.57
2	0.24 ~ 7.22
3	0.62 ~ 8.77
4	1.09 ~ 10.24
5	1.62 ~ 11.67
6	2.20 ~ 13.06
7	2.81 ~ 14.42
8	3.45 ~ 15.76
9	4.12 ~ 17.08
10	4.80 ~ 18.39

cは必ず、実測値であること。
(C = count)

Poisson分布

ある病院では、一か月に6人の胃がんの患者が来院することが分かっています。実際、今月には何人の患者が来そうでしょうか？



これとは逆に、計測値から真の値の存在領域を決定するのが、95%信頼区間。

IgG4関連疾患

7年間で29人 95%CI: 19.4~41.7人

↓ 石川県 1,166,599人

人口100万人あたり

7年間で24.9人 (95%CI: 16.6-35.7人)

↓ 年間 3.55人 (95%CI: 2.37-5.10人)

疾患把握率

100%でないのは確か。
それ以外の算定根拠はない。

推定するしかないので、仮に50%~90%とする。

年間 2.63人 ~ 10.2人

全国 127,931,339人

日本全体で年間 336人 ~ 1300人の新規発症

生物統計学

今後の医学研究、特に臨床医学では
必須の学問・方法論

(これまでも必須であったが、軽視されていた)

日本の生物統計家は、米国の1/1000

育成しても、間に合わない。当面、MDが生物統計学の素養を身につけるしかない。

研究生を募集しています。(6M, 1y, 2y・・・)

Q: 石川県のベッド数等は考慮する必要は？

A: 患者数が少ないので分けて考える事は難しい。数が少なくなり、95%信頼区間が広がり誤差が大きくなってしまふ。

Q: 定点観測等は？

A: 大都市圏では網羅点にしなればいけないので、石川のような把握しやすい県でやらないといけない。

b. IgG4 関連疾患の病名統一

【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。

以上

X. 研究成果の刊行物・別刷



Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease

Yasuharu Sato¹, Masaru Kojima², Katsuyoshi Takata¹, Toshiaki Morito¹, Hideki Asaoku³, Tamotsu Takeuchi⁴, Kohichi Mizobuchi⁵, Megumu Fujihara⁶, Kazuya Kuraoka⁷, Tokiko Nakai⁸, Kouichi Ichimura¹, Takehiro Tanaka¹, Maiko Tamura¹, Yuriko Nishikawa⁹ and Tadashi Yoshino¹

¹Department of Pathology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan; ²Department of Pathology and Clinical Laboratory, Gunma Prefectural Cancer Center Hospital, Ohta, Japan; ³Department of Clinical Laboratory, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan; ⁴Department of Pathology, Kochi Medical School, Kochi, Japan; ⁵Department of Anatomic Pathology, Kagawa Rosai Hospital, Marugame, Japan; ⁶Department of Pathology, Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-Bomb Survivors Hospital, Hiroshima, Japan; ⁷Department of Pathology, National Hospital Organization, Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Kure, Japan; ⁸Division of Pathology, Kochi Health Sciences Center, Kochi, Japan and ⁹Graduate School of Health Sciences, Okayama University, Okayama, Japan

IgG4-related disease sometimes involves regional and/or systemic lymph nodes, and often clinically and/or histologically mimics multicentric Castleman's disease or malignant lymphoma. In this study, we examined clinical and pathologic findings of nine patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy. None of these cases were associated with human herpes virus-8 or human immunodeficiency virus infection, and there was no T-cell receptor or immunoglobulin gene rearrangement. Histologically, systemic IgG4-related lymphadenopathy was classified into two types by the infiltration pattern of IgG4-positive cells: interfollicular plasmacytosis type and intra-germinal center plasmacytosis type. The interfollicular plasmacytosis type showed either Castleman's disease-like features or atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like features. By contrast, the intra-germinal center plasmacytosis type showed marked follicular hyperplasia, and infiltration of IgG4-positive cells mainly into the germinal centers, and some cases exhibited features of progressively transformed germinal centers. Interestingly, eight of our nine (89%) cases showed eosinophil infiltration in the affected lymph nodes, and examined patients showed high elevation of serum IgE. Laboratory examinations revealed elevation of serum IgG4 and soluble interleukin-2 receptors. However, the levels of interleukin-6, C-reactive protein, and lactate dehydrogenase were within normal limits or only slightly elevated in almost all patients. One patient showed a high interleukin-6 level whereas C-reactive protein was within the normal limit. Autoantibodies were examined in five patients and detected in four. Compared with the previously reported cases of multicentric Castleman's disease, our patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy were significantly older and had significantly lower C-reactive protein and interleukin-6 levels. In conclusion, in our systemic IgG4-related lymphadenopathy showed pathologic features only partially overlapping those of multicentric Castleman's disease, and serum data (especially C-reactive protein and interleukin-6) are useful for differentiating the two. Our findings of eosinophil infiltration in the affected tissue and elevation of serum IgE may suggest an allergic mechanism in the pathogenesis of systemic IgG4-related lymphadenopathy. Modern Pathology (2009) 22, 589–599; doi:10.1038/modpathol.2009.17; published online 6 March 2009

Keywords: systemic IgG4-related lymphadenopathy; C-reactive protein; interleukin-6; immunoglobulin E; multicentric castleman's disease

Correspondence: Professor T Yoshino, MD, PhD, Department of Pathology, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, 2-5-1 Shikata-cho, Okayama 700-8558, Japan.

E-mail: yoshino@md.okayama-u.ac.jp

Received 25 November 2008; revised 23 January 2009; accepted 30 January 2009; published online 6 March 2009

Recently, autoimmune pancreatitis and its related disorders, such as sclerosing cholangitis, sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor), retroperitoneal fibrosis, and Mikulicz's disease have been shown to share IgG4-related abnormalities. Such abnormalities include an elevated serum IgG4 level

and numerous IgG4-positive plasma cells infiltrating the affected tissue, and these disorders are classified as IgG4-related diseases.¹⁻¹¹

Castleman's disease is a rather rare atypical lymphoproliferative disorder¹² classified according to the histopathologic findings of the affected lymph nodes as plasma cell type, hyaline-vascular type or a mixed-type variant of the two.^{13,14} Patients with the plasma cell or the mixed-type variant frequently have systemic manifestations (so-called multicentric Castleman's disease), such as low-grade fever, fatigue, loss of appetite, and weight loss. Abnormal laboratory findings include anemia, hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, hypergammaglobulinemia, increased C-reactive protein, and interleukin-6.¹³⁻¹⁶ These symptoms are closely related to high interleukin-6 levels, suggesting a cytokine disease. Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy with polyclonal hyperimmunoglobulinemia is considered identical to multicentric Castleman's disease in Western countries.^{17,18} Idiopathic plasmacytic lymphadenopathy and multicentric Castleman's disease show similar clinicopathology. However, idiopathic plasmacytic lymphadenopathy has a significantly better 5-year survival rate than multicentric Castleman's disease.^{17,18} Multicentric Castleman's disease exhibits an aggressive and usually fatal disease course associated with infectious complications and risk of malignant tumors; one-third of such patients develop Kaposi sarcoma or B-cell lymphoma.^{17,18}

IgG4-related disease sometimes involves regional and/or systemic lymph nodes,^{3,4,11} and is often clinically and/or histologically suspected to be multicentric Castleman's disease and/or malignant lymphoma.^{5,6,11} However, systemic IgG4-related lymphadenopathy is either not mentioned or only briefly alluded to in previous reports.^{3,11}

In this study, we examined systemic IgG4-related lymphadenopathy in detail, and its differences from multicentric Castleman's disease, with specific reference to clinical and pathologic findings.

Materials and methods

Patients and Materials

Nine Japanese patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy were clinicopathologically examined. All cases were retrieved from the surgical pathology consultation files of the Department of Pathology, Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmaceutical Sciences, Okayama University in Okayama, Japan. The preliminary diagnostic criteria consisted of an elevated serum IgG4 value (4.135 mg/dl) and infiltration of IgG4-positive cells in the affected lymph nodes (IgG4/IgG-positive cell ratio 4.40%). These diagnostic criteria were suggested by previous reports.^{6,11}

Clinical information was obtained from the patient records, referring pathologists, or clinicians.

All data and samples from patients were collected with their informed consent.

Histological Examination and Immunohistochemistry

Surgically biopsied lymph node specimens were fixed in 10% formaldehyde and embedded in paraffin. Serial sections (4 mm) were cut from each paraffin-embedded tissue block, and several sections were stained with hematoxylin and eosin.

Immunohistochemistry was performed on paraffin sections using an automated Benchmark XT slide stainer (Ventana Medical Systems Inc., Tucson, AZ, USA). Tissue sections underwent standardized heating pretreatment for antigen retrieval prior to the immunohistochemical procedure. Primary antibodies used were: CD20 (L26; 1:200; Novocastra, Newcastle, UK), CD3 epsilon (PS-1; 1:50; Novocastra), CD5 (4C7; 1:100; Novocastra), CD10 (56C6; 1:50; Novocastra), CD21 (1F8; 1:20; Dako, Carpinteria, CA, USA), CD138 (MI15; 1:100; Dako), Bcl-2 (3.1; 1:200; Novocastra), IgG (Polyclonal; 1:10 000; Dako), IgG4 (HP6025; 1:1000; The Binding Site, Birmingham, UK), Kappa (NCL-KAP; 1:100; Novocastra), Lambda (NCL-LAM; 1:200; Novocastra), and human herpes virus type-8 (137B1; 1:50; Novocastra).

The number of IgG4- or IgG-positive cells was estimated at the areas with the highest density of positive cells. Five different high-power fields (HPF:

10 eyepiece and 40 lens) in each section were counted, and the average number of positive cells per HPF was calculated.

Polymerase Chain Reaction for Detecting Immunoglobulin Heavy Chain Gene and T-Cell Receptor Gene Rearrangements

Polymerase chain reaction was used in the analysis of the immunoglobulin heavy chain gene and T-cell receptor gamma gene rearrangement. Polymerase chain reaction was performed according to standard procedures as described previously.¹⁹⁻²²

The primers used for immunoglobulin heavy chain gene amplification were as follows:¹⁹⁻²¹ 5[′]-TGG[A/G] TCCG[C/A] CAG [G/C] C [T/C][T/C] C [A/C/G/T] GG-3[′] as the upstream consensus V region primer; 5[′]-TGAGGAGACGGTGACC-3[′] as the consensus J region primer; and 5[′]-GTGACCAGGGT [A/C/G/T] CCTTGGCCCCAG-3[′] as the consensus J region primer.

The primers used for T-cell receptor gamma gene amplification were as follows.²²

for tube A:

Vg1f: 5[′]-GGAAGCCCCACAGCRTCTT-3[′]

Vg10: 5[′]-AGCATGGGTAAGACAAGCAA-3[′]

Jg1.1/2.1: 3[′]-CGAGTAYCATTGAAGCGGACCATT-5[′]

Jg1.3/2.3: 3[′]-GAGAAACCGTCACCTTGTTGTG-5[′]

for tube B:

Vg9: 5[′]-CGGCACTGTCAGAAAGGAATC-3[′]

Vg11: 5[′]-CTTCCACTTCCACTTTGAAA-3[′]

Jg1.1/2.1: 3^h-CGAGTAYCATTGAAGCGGACCATT-5^h
Jg1.3/2.3: 3^h-GAGAAACCGTCACCTTGTGTG-5^h

Statistical Analysis

All statistical analyses were carried out using the Mann-Whitney U-test with SPSS software (version 14.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Values of P 0.01 were considered statistically significant.

Results

Clinical Findings

The clinical findings are summarized in Tables 1 and 2. There were seven men and two women with a median age of 72.0 years (range, 45–82 years). All patients showed systemic lymphadenopathy, and clinically, and/or histologically suspected multicentric Castleman's disease, and/or malignant lymphoma. The size of the lymph nodes ranged from 1 to 2 cm in diameter, with an average of 1.7 cm. Analysis of the patient lifestyles did not suggest any risk factors for human immunodeficiency virus infection, and anti-human immunodeficiency virus-1 antibody was negative in the seven patients examined. Various autoantibodies were detected in four of five patients examined (Table 1). Hypergammaglobulinemia was detected in all patients, although serum IgM and IgA was normal in almost all patients. However, the serum IgE value was significantly elevated in the examined patients. The serum IgG4 level was also significantly elevated (average ¼ 818.44 mg/dl; s.d. ¼ 502.94) in all patients. C-reactive protein was normal or only slightly elevated (average ¼ 0.29 mg/dl; s.d. ¼ 0.25). Interleukin-6 was normal or only slightly elevated (average ¼ 8.45 pg/ml; s.d. ¼ 11.61), but one patient showed a high interleukin-6 level whereas C-reactive protein was within the normal limit. Lactate dehydrogenase was normal or only slightly elevated (average ¼ 197.22 IU/l; s.d. ¼ 51.29). In contrast, soluble interleukin-2 receptor was significantly elevated (average ¼ 1875.78 U/ml; s.d. ¼ 835.87). Hemoglobin, albumin and total cholesterol were normal in almost all patients. Compared with previous reports of multicentric Castleman's disease,¹⁶ our patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy showed more advanced age distribution, no significant elevation of C-reactive protein or interleukin-6 levels, no anemia, no hypoalbuminemia, and no hypocholesterolemia. These differences between the groups were statistically significant (Table 3).

Pathological and Immunohistological Findings of the Lymph Node

Histologically and immunohistologically, we classified the cases into two types by the infiltration

Table 1 Clinical findings of nine patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy

Patient no.	Age	Sex	LN swelling	Extranodal lesions	Autoantibody	Treatment and clinical outcome (Follow-up period, months)
1	73	M	Cervical, supraclavicular, axilla, hilar, mediastinal, para-aortic, retroperitoneal, inguinal, up to 2 cm	Right lung nodule	ANA+	Follow up: stable (15)
2	77	M	Cervical, supraclavicular, axilla, hilar, mediastinal, para-aortic, inguinal, up to 2 cm	Developed parotid gland swelling	Anti-dsDNA antibody+, ANA+	Steroid: good response, LN and parotid gland swelling disappeared (1)
3	67	F	Cervical, submandibular, supraclavicular, axilla, hilar, mediastinal, para-aortic, inguinal, up to 2 cm	None	ND	Follow up: stable and spontaneous regression of LN (8)
4	72	M	Cervical, submandibular, hilar, para-aortic, retroperitoneal, up to 2 cm	Submandibular gland mass	ANA+	Submandibular gland mass and lymph node excision: stable (25)
5	82	F	Cervical, axilla, hilar, pelvic, para-aortic, inguinal, up to 2 cm	Developed lacrimal and parotid gland swelling	RF	Follow up: stable (5)
6	81	M	Cervical, axilla, hilar, mediastinal, inguinal, up to 1.5 cm	Skin lesion	ANA+, RF	Steroid: good response, decrease LN swelling and skin lesion (1)
7	58	M	Cervical, submandibular, hilar, mediastinal, para-aortic, up to 2 cm	None	ND	Steroid: good response, LN swelling disappeared (13)
8	57	M	Cervical, axilla, hilar, mediastinal, para-aortic, up to 1.5 cm	Developed bilateral lacrimal swelling, skin lesion	ND	Steroid: good response, LN and lacrimal swelling and skin lesion disappeared (15)
9	45	M	Cervical, submandibular, para-aortic, inguinal, up to 1.5 cm	Developed bilateral lacrimal swelling, skin lesion	ND	Steroid: good response, LN and lacrimal swelling and skin lesion disappeared (35)

M, male; F, female; LN, lymph node; ANA, antinuclear antibody; RF, rheumatoid factor; ND, not determined.

Table 2. Laboratory data of nine patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy

Patient no.	IgG1 (mg/dl; nl 1/4 320-748)	IgG2 (mg/dl; nl 1/4 208-754)	IgG3 (mg/dl; nl 1/4 6.6-88.3)	IgG4 (mg/dl; nl 1/4 4.8-105)	IgG4/IgG (%; nl, 3-6%)	IgG (mg/dl; nl 1/4 870-1700)	IgA (mg/dl; nl 1/4 110-410)	IgM (mg/dl; nl 1/4 35-220)	IgE (IU/ml; nl, 0.170)	CRP (mg/dl; nl, 0.0.3)	IL-6 (pg/ml; nl, 0.4.0)	LDH (IU/l; nl 1/4 119-229)	sIL-2R (U/ml; nl 1/4 220-530)	Hb (g/dl)	Alb (g/dl)	T-cho (mg/dl)
1	1280	1320	169	312	10.1	3081	ND	ND	ND	0.13	4.1	147	1762	11.1	3.6	177
2	ND	ND	ND	1100	20	5800	111	38	686.9	0.6	9	280	2170	13.6	3.4	141
3	1180	694	11	583	23.6	2468	469	133	2920	0.2	1.2	156	3620	12.7	4.4	151
4	[605]	[519]	[40]	[345]	[22.9]	3320	293	38	ND	0.8	11.3	268	1760	13	3.6	129
5	1420	845	132	1050	30.36	3447	101	19	ND	0.13	2.8	210	1900	11.2	3.9	221
6	ND	ND	ND	780	18.0	4341	298	ND	ND	0.17	35.7	166	2470	11.3	2.8	138
7	1650	1170	52.3	1280	30.74	4152.3	182	33	ND	0.32	ND	137	1130	14.7	3.7	159
8	1730	1070	47	1700	37.45	4547	72	29	[932]	0.08	1.8	211	1270	13.2	3.7	176
9	[755]	[582]	[21.6]	[216]	[13.72]	1710	302	78	[521]	0.19	1.7	200	800	15.8	4.3	176

nl, normal; CRP, C-reactive protein; IL-6, interleukin-6; LDH, lactate dehydrogenase; sIL-2R, soluble interleukin-2 receptor; Hb, hemoglobin; Alb, albumin; T-cho, total cholesterol; ND, not determined. [] Determined after therapy.

pattern of IgG4-positive cells; interfollicular plasmacytosis type and intra-germinal center plasmacytosis type (Table 4).

The IgG4/IgG-positive cells ratio ranged from 44.7 to 72.7%, with an average of 57.6%.

Interfollicular Plasmacytosis Type

The lymph nodes of patient no. 1, 2, 3, 4, 5, and 6 were of interfollicular plasmacytosis type. On low-power field, the lymph nodes demonstrated many germinal centers, usually normal to atrophic with a distinct mantle zone and expansion of the interfollicular area. The interfollicular area showed a moderate to marked increase in vascularity, and heavy infiltration with mature plasma cells, plasmacytoid cells, small lymphocytes, and eosinophils. The follicular dendritic cell networks showed a normal or reactive pattern in all cases. Histologically, the lymph nodes of patients no. 1, 3, and 4 showed Castleman's disease-like features (Figure 1). In contrast, the lymph nodes of patients no.2, 5, and 6 showed atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation^{23,24}-like features (Figure 2) — ie, the lymph nodes had germinal centers that were usually atrophic to normal, and prominent lymphoplasmacytic infiltration with various numbers of immunoblasts in the interfollicular area. Compared with the histology of the Castleman disease-like features, the histology of atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like features was characterized by decreased lymphoid follicles, atrophic germinal centers, a marked increase in vascularity, and more distinct immunoblasts.

Five of these six cases showed eosinophil infiltration in the interfollicular area. In terms of immunohistochemistry, IgG4-positive cells infiltrated the interfollicular areas, and the IgG4/IgG-positive cell ratio ranged from 44.7 to 72.7%, with an average of 56.7%. Three of six patients had exocrine organ lesions, and one patient (patient no. 6) had a skin lesion (not examined histologically).

There were no human herpes virus type-8-positive cells, no immunoglobulin light-chain restriction, and no immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in any cases. In addition, there was no T-cell receptor gamma gene rearrangement in the atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like cases (patient nos. 2, 5, and 6).

Intra-Germinal Center Plasmacytosis Type

The lymph nodes of patient nos. 7, 8, and 9 were the intra-germinal center plasmacytosis type. On low-power field, the lymph nodes demonstrated numerous lymphoid follicles with hyperplastic germinal centers and a distinct mantle zone, and no expansion of the interfollicular area. The interfollicular area showed numerous eosinophils and a small number of mature plasma cells and plasmacytoid

Table 3 Comparison of clinicopathologic findings between systemic IgG4-related lymphadenopathy and multicentric Castleman's disease

	Systemic IgG4-related lymphadenopathy	Multicentric Castleman's disease ^a	P-value
Age	68.00 (s.d. ¼ 12.44; n ¼ 9)	43.36 (s.d. ¼ 12.35; n ¼ 28)	0.001
Male/female ratio	7/2	17/11	0.358
IgG (mg/dl)	3651.8 (s.d. ¼ 1214.1; n ¼ 9)	5220 (s.d. ¼ 1956.5; n ¼ 28)	0.026
CRP (mg/dl)	0.29 (s.d. ¼ 0.25; n ¼ 9)	8.71 (s.d. ¼ 4.98; n ¼ 28)	0.001
IL-6 (pg/ml)	8.45 (s.d. ¼ 11.61; n ¼ 8)	34.82 (s.d. ¼ 34.59; n ¼ 28)	0.001
Hb (g/dl)	12.96 (s.d. ¼ 1.61; n ¼ 9)	9.23 (s.d. ¼ 2.30; n ¼ 28)	0.001
Alb (g/dl)	3.71 (s.d. ¼ 0.48; n ¼ 9)	2.72 (s.d. ¼ 0.53; n ¼ 28)	0.001
T-Cho (mg/dl)	163.1 (s.d. ¼ 28.11; n ¼ 9)	113.9 (s.d. ¼ 35.86; n ¼ 28)	0.001

Averages are shown for age, IgG, CRP, IL-6, Hb, Alb, and T-Cho.

^aData from Nishimoto et al.¹⁶

Table 4 Histological findings of nine patients with systemic IgG4-related lymphadenopathy

Patient no.	Biopsy site	Histological findings	IgG4/IgG-positive cells (%)
1	Axillary LN	Interfollicular plasmacytosis type: Castleman's disease-like feature normal germinal center, moderate increase in vascularity, expansion of the interfollicular area, IgG4-positive cells in interfollicular area	44.7
2	Cervical LN	Interfollicular plasmacytosis type: atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like feature normal-atrophic germinal center, moderate increase in vascularity, expansion of the interfollicular area, IgG4-positive cells and eosinophils in interfollicular area	55.7
3	Cervical LN	Interfollicular plasmacytosis type: Castleman's disease-like feature normal germinal center, moderate increase in vascularity, expansion of the interfollicular area, IgG4-positive cells and eosinophils in interfollicular area	53.1
4	Cervical LN	Interfollicular plasmacytosis type: Castleman's disease-like feature normal germinal center, moderate increase in vascularity expansion of the interfollicular area IgG4-positive cells and eosinophils in interfollicular area	64.0
5	Inguinal LN	Interfollicular plasmacytosis type: atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like feature atrophic-normal germinal center, marked increase in vascularity, expansion of the interfollicular area, IgG4-positive cells and eosinophils in interfollicular area	50.1
6	Inguinal LN	Interfollicular plasmacytosis type: atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation-like feature atrophic germinal center, marked increase in vascularity, expansion of the interfollicular area, IgG4-positive cells and eosinophils in interfollicular area	72.7
7	Cervical LN	Intra-germinal center plasmacytosis type marked follicular hyperplasia, eosinophils in interfollicular area, mild increase in vascularity, IgG4-positive cells in germinal center	56.5
8	Inguinal LN	Intra-germinal center plasmacytosis type marked follicular hyperplasia with progressively transformed germinal center, eosinophils in interfollicular area, mild increase in vascularity, IgG4-positive cells in germinal center	58.7
9	Inguinal LN	Intra-germinal center plasmacytosis type marked follicular hyperplasia with progressively transformed germinal center, eosinophils in interfollicular area, mild increase in vascularity, IgG4-positive cells in germinal center	63.0

LN, lymph node.

cells. In contrast, the intra-germinal center showed extensive infiltration with mature plasma cells and plasmacytoid cells. Follicular dendritic cell networks showed a normal or reactive pattern in all cases. Two cases (patient nos. 8 and 9) showed a focal progressively transformed germinal center (Figure 3).

Immunohistochemically, IgG4-positive cells mainly infiltrated the intra-germinal center, and the percentage of IgG4/IgG-positive cells ratio ranged from 56.5 to 63.0%, with an average of 59.4%.

Two of the three patients had exocrine organ lesions. In addition, two patients (nos. 8 and 9) had

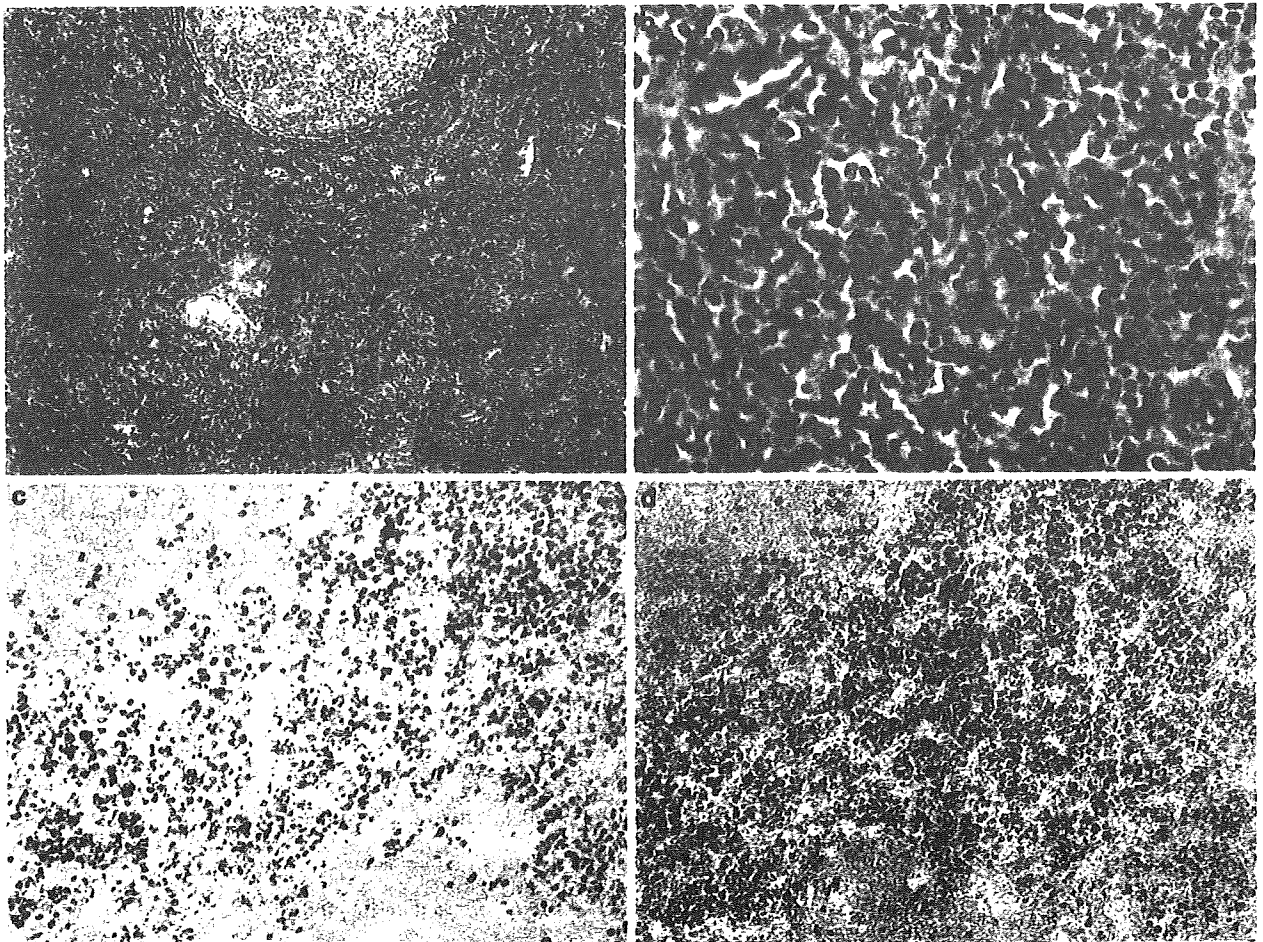


Figure 1 Histopathology of systemic IgG4-related lymphadenopathy (interfollicular plasmacytosis type, Castleman's disease-like features, patient no. 4). (a) The lymph node showed normal germinal center with distinct mantle zone, moderate increase in vascularity, and expansion of the interfollicular area. (b) The interfollicular area showed heavy infiltration with mature plasma cells, small lymphocytes, and eosinophils. Immunostaining of IgG4 (c) and IgG (d). A large number of IgG4-positive cells infiltrated the lymph node, and the IgG4/IgG-positive cell ratio was 64.0%. (a and b) Hematoxylin and eosin staining; (a, c, and d) 100, and (b) 400.

skin lesions. Histologically, the skin lesions showed lymphoplasmacytic infiltration with abundant IgG4-positive cells and eosinophils (Figure 4).

There were no human herpes virus type-8-positive cells, and no immunoglobulin light-chain restriction or immunoglobulin heavy chain gene rearrangement in any cases.

Discussion

IgG4-related disease is a recently recognized syndrome characterized by mass-forming lesions in mainly exocrine tissue due to lymphoplasmacytic infiltrates and sclerosis, increased serum IgG4 level, and IgG4-positive plasma cells in the affected tissues.¹⁻¹⁰ Clinical manifestations are apparent in the pancreas, bile duct, gallbladder, lacrimal gland, salivary gland, retroperitoneum, kidney, lung, and prostate, in which tissue fibrosis is pathologically

induced.¹⁻¹⁰ Recently, many cases have been reported in Western countries, as well as in Japan.³ However, the precise pathogenesis and pathophysiology of IgG4-related disease remain unclear. As patients presenting with prominent fibrosis are frequently suspected of having malignant tumors, IgG4-related disease should be considered in the differential diagnosis to avoid unnecessary surgery.¹⁻¹⁰

Recent studies have reported that IgG4-related disease sometimes involves the systemic lymph nodes but clinicopathological characteristics have not been well documented yet.^{3,4,11} In this study, we sought to clarify the clinicopathologic features of systemic IgG4-related lymphadenopathy. The clinical findings of systemic lymphadenopathy and hypergammaglobulinemia, which are characteristic of systemic IgG4-related lymphadenopathy, are also highly reminiscent of multicentric Castleman's disease.¹⁵⁻¹⁸ However, none of our patients had anemia,