

図1 全身性IgG4関連疾患(SIRS)の概念

高IgG4血症と病変腺組織中の著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性の慢性疾患である。涙腺、唾液腺、甲状腺、肺、膵臓、腎臓、前立腺などが、炎症の標的とされる。

炎症を基盤にして発症する可能性が示唆される。その一方、これらが自己免疫疾患である可能性も否定はできず、この両面から研究がなされている。

病態

SIRSでは、血清中のIgG4濃度が上昇することが特徴である。これが病態の根本的な原因なのか、なんらかの現象の結果をみているのか、まだ結論に至っていない。

まず、前者の立場(IgG4病因論)で考えてみよう。自己免疫疾患の一つである尋常性天疱瘡や類天疱瘡の自己抗体のサブクラスはIgG4である¹⁾。これらの病態では、皮膚基底膜に対するIgG4の抗体産生が認められ、病理学的にも同部位にIgG4の沈着が確認されている²⁾。よって全身性SIRSにおいても、なんらかの自己抗原が存在し、これに対して自己免疫反応が誘導され、その際にIgG4が自己抗体として病態に関与する可能性である。

一方、後者の立場(IgG4結果論)で論じてみると、各IgGサブクラスのクラススイッチおよび抗体産生にはサイトカインが関与している。Zenら³⁾は、SIRSの一つであるIgG4関連硬化性胆管炎を対象に解析した結果、Th2系のサイトカインの上昇を認めたと報告している。筆者らの検討⁴⁾でも同様の結果を得ており、またSIRSの顎

下腺病変の解析では、著明な炎症細胞浸潤にもかかわらず、導管上皮および腺房細胞のアポトーシスの頻度がそれほど高くはないため後者寄りの立場を取っている。

また、SIRSの一部の症例では、その病態に免疫複合体が関与していると推定される。特に腎炎を伴う症例の腎生検標本では、糸球体および尿管上皮に免疫グロブリンや補体の沈着を認めている⁵⁾。これらの沈着により組織障害が惹起される免疫複合体病の要素も兼ね備えている可能性も考慮される。

疫学

SIRSに包括される病態のなかで疫学的な調査が実施されているのは自己免疫性膵炎のみである。厚生労働省研究班が2002年に実施した全国調査⁶⁾において、わが国の有病患者数は人口10万対0.71人であった。60歳代が多く、性差は2.77:1と男性に多かった。ミクリッツ病に関しては正式なデータはないものの、日本シェーグレン症候群研究会小委員会に登録されている64例をみると、平均年齢は57歳で、性差は男性31例、女性33例と、自己免疫性膵炎とほぼ同一の集団であった⁷⁾。そのほかの疾患の頻度に関してはいまだ不明である。

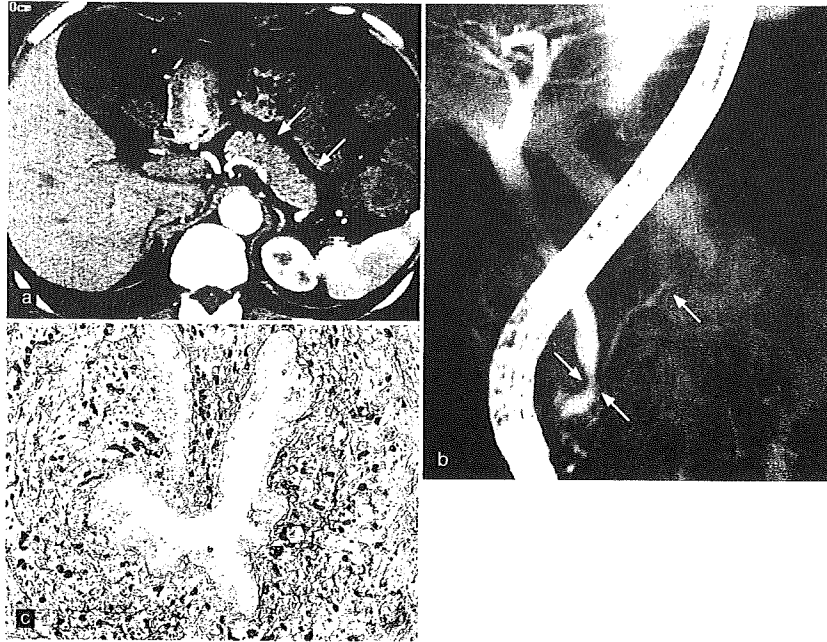


図2 自己免疫性膵炎

a：腹部CT，膵のびまん性腫大(矢印)が認められる。b：内視鏡的逆行性胆管膵造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)，下部総胆管の狭細像(矢印)と主膵管の途絶(矢印)が認められる。c：膵の抗IgG4モノクローナル抗体染色標本(×100)。膵管周囲に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤が認められる。

臨床症状・検査

この疾患群の臨床的特徴は、次に挙げる3点に集約される。

- ①慢性/炎症性の硬化性病変・腫瘤形成性病変を呈する。
- ②組織破壊性は乏しいが、腫瘤形成による機能障害を呈する。
- ③多くの場合でステロイド治療が奏効する。

血清学および病理組織学的には、著明な高IgG4血症、罹患組織中への著しいIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を共通とする。一部、好酸球浸潤を認めることがある。このため、この疾患群を疑う際にはリンパ腫などとの鑑別も必要であることから、積極的に腫大している罹患組織の生検が望ましいと考えられる。ほかに、約5割の症例で低補体血症が、約3割に免疫複合体高値が観察されることも、病態の解明に当たり注目すべき点である。

1. 膵/肝胆道系病変

自己免疫性膵炎は、その発症に自己免疫機序の

関与が疑われる膵炎と定義される⁹⁾。臨床的には、びまん性の膵腫大や膵管狭細像を示す症例が中心であり、高ガンマグロブリン血症、高IgG血症、高IgG4血症や自己抗体の存在、ステロイド治療が有効など、自己免疫の関与を示唆する所見を有する膵炎と理解されている⁹⁾。

症状として、膵内外分泌能低下による吸収不良や耐糖能障害を呈することがある。この自己免疫性膵炎にはしばしば胆管炎を合併し¹⁰⁾、総胆管の狭窄から閉塞性黄疸をきたすことが多い(図2 a, b)。また、肝に炎症性偽腫瘍を認めることがある¹⁰⁾。

組織学的には、膵管/胆管周囲に著明なリンパ球および形質細胞の浸潤を認める。抗IgG4モノクローナル抗体染色で、それらの半数以上が陽性となることが多い。また、同時に線維化、閉塞性静脈炎がみられることも特徴的とされる(図2 c)。

2. 涙腺/唾液腺病変

両側性、持続性に涙腺および大唾液腺(耳下腺や顎下腺)の腫脹を呈する原因不明の病態をミクリッツ病と呼ぶ(図3 a)。鑑別疾患としては、



図3 ミクリッツ病
a: ミクリッツ病の顔貌。上眼瞼(涙腺)および顎下部(顎下腺)の腫脹が認められる(矢印)。
b: 顎下腺の抗 IgG4 モノクローナル抗体染色標本(×100)。導管周囲に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められる。

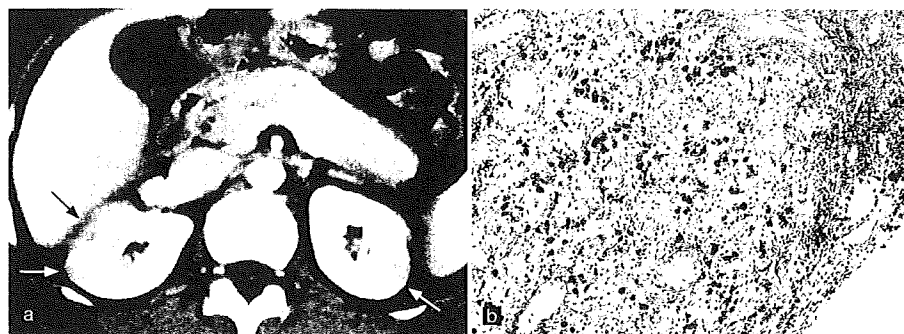


図4 IgG4 関連間質性腎炎
a: 腹部造影 CT。腎に多発性に造影不良域を認める(矢印)。b: 腎の抗 IgG4 モノクローナル抗体染色標本(×100)。尿管周囲の間質に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められる。

シェーグレン症候群が挙げられるが、ミクリッツ病では乾燥症状を呈さないことも多く、血液検査でも抗核抗体陽性率は低く、シェーグレン症候群に特異的な抗 SS-A 抗体はほとんどが陰性である。

近年、ミクリッツ病では高 IgG4 血症を呈し、腫脹を呈している涙腺や唾液腺組織中に IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられる(図 3 b)ことが判明し、SIPS の一つとみなされている¹¹⁾。リンパ濾胞が高頻度で形成され、その周囲に線維化が認められる。また臨床的に、片側性の慢性硬化性顎下腺炎であるキョットナー腫瘍も、ミクリッツ病と同様の臨床的特徴を有し、その亜型である可能性が指摘されている¹²⁾。

3. 腎/尿路系病変

SIPS には腎炎を合併することがある。間質性腎炎が主体であるが¹³⁾、稀に膜性腎症をはじめとする糸球体腎炎の病像を呈することがある⁹⁾。髄質部への IgG4 陽性形質細胞浸潤が特徴的であるが、被膜外浸潤を呈し、後腹膜線維症を呈することもある。尿管を巻き込み、尿路閉塞を起こすと罹患側の腎が水腎症に陥ってしまう¹⁴⁾。

造影 CT では、多発性に腫瘤形成性に造影不良域を認める(図 4 a)。その部位の腎生検を実施すると、尿管間質への IgG4 陽性形質細胞浸潤(図 4 b)や、蛍光抗体法で尿管基底膜への IgG4 沈着が認められることが多い。膜性腎症の場合にも、糸球体に IgG4 などが関与する免疫複合体の沈着がみられることがある。

表1 自己免疫性膵炎のアジア統一診断基準

(文献20から転載)

I-1. Imaging studies of pancreatic parenchyma show a diffuse/segmental/focally enlarged gland, occasionally with a mass and/or a hypoattenuation rim.
I-2. Imaging studies of pancreaticobiliary ducts show diffuse/segmental/focal pancreatic ductal narrowing, often with stenosis of the bile duct. (Both I-1 and I-2 are required for diagnosis).
II. Elevated level of serum IgG or IgG4, and detection of autoantibodies.
III. Common lymphoplasmacytic infiltration and fibrosis, with abundant IgG4-positive cell infiltration.

AIP should be diagnosed when criterion I and one of the other two criteria are satisfied, or when histology shows the presence of lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis in the resected pancreas. A diagnostic trial of steroid therapy can be applied carefully by expert pancreatologists only in patients fulfilling criterion I alone with negative diagnostic work-up results for pancreatobiliary cancer.

4. 肺/気道病変

肺門部リンパ節腫脹は、ガリウムシンチグラフィや陽電子放射断層撮影(positron emission tomography, PET)などの画像検査で検出されることが多い。肺実質にもシアル化糖鎖抗原KL-6上昇を伴う間質性肺炎や炎症性腫瘍を認め、慢性咳嗽や呼吸苦を呈することがある¹⁵⁾。また近年、同時に気道壁にも炎症性変化を認め、隆起性病変を認める症例が報告されている¹⁶⁾。やはりこれらの部位においても、IgG4陽性形質細胞の浸潤を認める。

5. その他

これらのほかに、SIPSとの関連性が示唆されている疾患として、腫瘍性病変を形成する甲状腺炎(リーデル甲状腺炎¹⁷⁾、下垂体炎¹⁸⁾や特発性の慢性前立腺炎¹⁹⁾などが指摘されている。

🔗 診断基準

現在、SIPSに含まれる疾患で、診断基準が存在するのは自己免疫性膵炎とミクリッツ病のみである。

自己免疫性膵炎の診断基準は各国で提唱されているが、2008年にわが国と韓国の共同研究でアジア統一診断基準が作成された。膵癌や胆管癌を

表2 IgG4関連ミクリッツ病の診断基準

(日本シェーグレン症候群学会, 2008)

1. 涙腺, 耳下腺, 顎下腺の持続性(3か月以上), 対称性に2ペア以上の腫脹を認める.
2. 血清学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)を認める.
3. 涙腺, 唾液腺組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4陽性/IgG陽性細胞が50%以上)を認める.

診断は、項目1と、項目2または項目3を満たすこと。サルコイドーシス、ウェゲナー肉芽腫症、キャッスルマン病、リンパ腫、癌を除外する。

除外したうえで、画像所見、血清学的所見、病理組織所見から成る。膵画像検査で膵腫大と主膵管の狭細像の確認を必須とし、血液検査において高IgG血症、高IgG4血症、自己抗体のいずれかを認めるか、または病理組織学的に膵にIgG4陽性細胞を伴う著明な炎症細胞浸潤と線維化を認めれば、自己免疫性膵炎と診断できる(表1)²⁰⁾。

ミクリッツ病の診断基準は、日本シェーグレン症候群研究会において作成され、2008年9月に同会において承認された(表2)。涙腺・大唾液腺の持続的腫脹(理学所見)、高IgG4血症(血清所見)および腺組織へのIgG4陽性形質細胞浸潤(病理組織所見)の3項目から構成されている。理学所見と、血清所見または病理組織所見を満たし、リンパ腫および癌、キャッスルマン病(Castleman disease)、肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス(sarcoidosis)やウェゲナー肉芽腫症(Wegener granulomatosis)を除外できれば診断できる。現時点では、シェーグレン症候群のように、慢性炎症を背景に、ミクリッツ病でもリンパ腫が発生するかどうかは不明なため、生検による悪性疾患の鑑別を積極的に施行するのが望ましいと考えられる。

それ以外の病態についても、罹患臓器の腫脹または腫瘍形成性炎症を画像的に確認し、高IgG4血症と組織中へのIgG4陽性形質細胞浸潤を認めれば診断できる。

🔗 治療

SIPSの治療はステロイド剤が基本になる。病学的に線維化が顕著に進行していない症例では、ステロイド治療により腺分泌能の回復がみられることが多い。つまり、自己免疫性膵炎ではイ

ンスリン分泌が改善し、ミクリッツ病では涙腺・唾液腺分泌の回復が認められる。

自己免疫性膵炎では、寛解導入を目的とする初期治療では、経口プレドニゾロン 30~40 mg/日より開始し、2~4週間継続後、臨床徴候の改善をみながら2~3か月を目安に維持量まで漸減する。また維持量もプレドニゾロン 2.5~5 mg/日を6~12か月間は継続することが推奨されている²¹⁾。

ミクリッツ病では、当科では臓器障害を有する症例に対しては、プレドニゾロン 1 mg/kg/日より開始している。初期量を1か月間継続後、治療効果を判定し、2週間ごとに10%ずつの減量を行っている。臓器障害を伴わない(涙腺、唾液腺腫脹のみ)症例に対しては、プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日より開始し、同じように減量を行っている。上記のスケジュールで減量後、プレドニゾロン 5~10 mg/日前後を維持量として一定期間の観察する方針をとっている。しかし、臓器障害を有する症例など、疾患活動性の高い症例ではステロイド減量中に再燃を認めることもあり、その場合の治療方針については今後検討を要する。

予 後

SIPSの予後は、短期的には一般に良好である。自然寛解例も散見される^{22,23)}。SIPSの多くはステロイド剤が奏効するが、稀にステロイドの減量とともに再燃を繰り返す症例が存在する。そのような症例の長期予後については現段階ではまだわかっていない。自己免疫性膵炎症例の6.25%に膵石が出現し²⁴⁾、近年、膵癌の合併も報告されてきている²⁵⁾。

治療に難渋するミクリッツ病においては、リンパ腫の発生の可能性を考慮しなければならない。また、当科におけるSIPS 50例の経過を解析(診断後の観察期間は平均2.7年で、最長16年)したところ、治療中に再燃を認めた症例は4例であった。経過中にリンパ腫をはじめとした悪性腫瘍の発生は1例存在した。SIPSと診断した後のフォローにおいても、悪性腫瘍の発生を留意する必要がある。

おわりに

SIPSの疾患概念、診断と治療に関して述べ

た。SIPSという新しい疾患概念の出現により、今まで診断の確定に難渋していた慢性炎症性疾患(炎症性偽腫瘍など)の一部がこれに該当し、病態の理解が容易になりつつある。しかし病因、長期的予後に関してはまだ不明な点が多く、今後、症例を集積して解明していく必要がある。

文 献

- 1) Shirakata Y, Shiraishi S, Sayama K, et al: Subclass characteristics of IgG autoantibodies in bullous pemphigoid and pemphigus. *J Dermatol* 17: 661-666, 1990
- 2) Lamb PM, Patton T, Deng JS: The predominance of IgG4 in prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 47: 150-153, 2008
- 3) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al: Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45: 1538-1546, 2007
- 4) 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 他: ミクリッツ病と全身性IgG4関連疾患—当科におけるSIPS 40例の臨床的検討から。日臨免誌 31: 1-8, 2008
- 5) Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO: Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol* 30: 1472-1477, 2006
- 6) 西森功, 大西三朗, 大槻眞: 自己免疫性膵炎の全国調査。膵臓 22: 651-656, 2007
- 7) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al: Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome: Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis*. in press.
- 8) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al: Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dog Dis Sci* 40: 1561-1568, 1995
- 9) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344: 732-738, 2001
- 10) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al: IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 28: 1193-1203, 2004
- 11) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al: Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 44: 227-234, 2005
- 12) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al: Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 29: 783-791, 2005
- 13) Takeda S, Haratake J, Kasai T, et al: IgG4-

- associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. Nephrol Dial Transplant 19: 474-476, 2004
- 14) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 359: 1403-1404, 2002
- 15) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al: Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. Gut 53: 770-771, 2004
- 16) 松井祥子: IgG4 関連疾患の肺病変. 日本胸部臨床 67: 378-386, 2008
- 17) 山本元久, 鈴木知佐子, 苗代康可, 他: ミクリッツ病における疾患独立性の意義—Revival interest in Mikulicz's disease. 日臨免誌 29: 1-7, 2006
- 18) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al: A case of Mikulicz's disease (IgG4-related plasmacytic disease) complicated by autoimmune hypophysitis. Scand J Rheumatol 35: 410-411, 2006
- 19) Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, et al: IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. Intern Med 45: 897-901, 2006
- 20) Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al: Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 43: 403-408, 2008
- 21) 西森功, 岡崎和一, 須田耕一, 他: 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス. 膵臓 20: 343-348, 2005
- 22) 正木康史, 梅原久範: IgG4 とリウマチ性疾患. リウマチ科 38: 404-408, 2007
- 23) Wakabayashi T, Kawaura Y, Satomura Y, et al: Long-term prognosis of duct-narrowing chronic pancreatitis: strategy for steroid treatment. Pancreas 30: 31-39, 2005
- 24) Kamisawa T, Okamoto A: Prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 42(suppl 18): 59-62, 2007
- 25) Inoue H, Miyatani H, Sawada Y, et al: A case of pancreatic cancer with autoimmune pancreatitis. Pancreas 33: 208-209, 2006

臨床検査

今月の主題 唾液の臨床検査

2009年7月号

Vol. 53 No. 7

巻頭言	唾液の臨床検査	片山善章
総論	唾液腺の構造と唾液の機能	鈴木裕子・他
	唾液の ORP 数値を限定して「体調度」確認	岡澤美江子
	唾液検査の現状と近未来	山口昌樹
	唾液, 唾液腺の異常にかかわる疾患	柿木保明
各論	唾液採取(手技を中心に)	白川 卓
	唾液採取法(器具を中心に)	米田孝司・他
	唾液を検体とした新しいストレス評価法	廣瀬倫也・他
	—唾液クロモグラニン A および唾液 α-アミラーゼ活性によるストレス評価	
	歯髄, 歯石および唾液斑からの DNA 鑑定 による個人識別	小室歳信
話題	唾液検査で排卵が予知できるか?	吉田耕治・他
	喫煙マーカーとしてのコチニン, ビス フェノール A ELISA 測定(唾液試料 を中心に)	米田孝司・他
	唾液 sIgA 抗体と常在細菌叢	泉福英信

●医学書院 刊
B5判, 約120ページ
1部定価1,890円(本体1,800円+税5%)
年々ぎめ予約購買料27,180円
MedicalFinder パーソナルオプション
付35,400円

ミクリッツ病と自己免疫性膵炎を合併し, IgG 4 陽性形質細胞浸潤を伴った
細気管支炎の 1 例

松井 祥子 杉山 英二 多喜 博文 河岸由紀男
三輪 敏郎 林 龍二 丸山 宗治 戸邊 一之

●症 例

ミクリッツ病と自己免疫性膵炎を合併し、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴った
細気管支炎の 1 例

松井 祥子¹⁾²⁾ 杉山 英二¹⁾ 多喜 博文¹⁾ 河岸由紀男¹⁾
三輪 敏郎¹⁾ 林 龍二¹⁾ 丸山 宗治¹⁾ 戸邊 一之¹⁾

要旨：症例は 25 歳男性。口渇、乾性咳嗽、涙腺腫大を主訴に当院受診。検査所見では、高 γ グロブリン血症、低補体血症、アミラーゼ高値を認め、画像所見にて、対称性涙腺・顎下腺腫大、肺のびまん性小粒状影、びまん性膵腫大を認めた。唾液腺生検では、高度のリンパ球および形質細胞浸潤があり、胸腔鏡下肺生検では、細気管支周囲に著しいリンパ球、形質細胞、好酸球の浸潤を認めた。以上より、本症例はシェーグレン症候群、特にミクリッツ病とそれに伴う細気管支炎と診断した。また高 IgG4 血症を認め、自己免疫性膵炎も合併していた。唾液腺や肺組織における免疫組織化学的検査にて、多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めたことから、本症例は新しい疾患概念である IgG4 関連全身性疾患と診断した。IgG4 関連疾患は、涙腺、唾液腺、膵、腎など多臓器に病変を認めると報告されているが、本症例による細気管支炎は未だ報告されておらず、貴重な症例と考えられた。

キーワード：ミクリッツ病、自己免疫性膵炎、細気管支炎、IgG4

Mikulicz's disease, Autoimmune pancreatitis, Bronchiolitis, Immunoglobulin G4

1. はじめに

ミクリッツ病は、涙腺・唾液腺の対称性腫脹を特徴とする疾患であり、病理組織学的な類似性から原発性シェーグレン症候群の一亜型として分類されてきた。また、自己免疫性膵炎はびまん性膵腫大を特徴とし、自己免疫学的機序が関与する特殊な膵炎として概念が確立している。近年、免疫グロブリン IgG の一分画である IgG4 が両疾患の病態に関与する症例が相次いで報告されており¹⁾²⁾、両疾患は全身性疾患の一病変である可能性が示唆されている³⁾。今回、我々はミクリッツ病、自己免疫性膵炎に併発した細気管支炎の 1 例を経験し、これらの病態が、新しく提唱されている疾患概念、「IgG4 関連全身性疾患」に該当すると考えられたので、若干の考察をふまえて報告する。

2. 症 例

症例：25 歳，男性。

主訴：口腔内乾燥，乾性咳嗽，両側眼瞼腫脹。

既往歴：アトピー性皮膚炎。

家族歴：父 心筋梗塞 喫煙歴：なし。

現病歴：2002 年 3 月頃から鼻閉，鼻汁を認めるようになったため，近医耳鼻科を受診し，アレルギー性鼻炎と診断され，吸入薬等の処方にて症状は若干改善した。また同時期より口腔内乾燥のため飲水量が増加し，夜間の乾性咳嗽が出現した。5 月になり右眼瞼の腫脹が出現し，また長時間コンタクトレンズを装着できなくなったため，当院眼科を受診。眼科にて精査の結果，シルマー試験，ローズベンガル試験が陽性であり，眼窩 CT で右涙腺優位の両側性涙腺腫大がみられた。また，ガリウムシンチで両側涙腺，顎下腺ならびに肺野に集積増加を認めたため，シェーグレン症候群を疑われ，精査目的に同年 8 月当科紹介，10 月入院となった。

入院時現症：身長 160cm，体重 45kg，体温 36.6℃，血圧 126/78mmHg，脈拍 72/分，整。ばち指なし。表在リンパ節腫脹なし。右側優位の眼瞼腫脹あり。両側顎下腺に母指頭大の腫脹あり。胸部は心音純，呼吸音異常なし，ラ音聴取せず。腹部異常なし。関節腫脹なし。

入院時検査所見 (Table 1)：白血球 5,790/mm³であり，好酸球が 10% であった。また TP 10.1g/dl， γ gl 47.7% と高 γ グロブリン血症を認めた。アミラーゼも高値であった。血清学的検査では，抗平滑筋抗体が陽性であったが，抗 SS-A，抗 SS-B 抗体を含むその他の自己抗体

¹⁾富山大学医学部第一内科

〒930-0194 富山市杉谷 2630

²⁾富山大学保健管理センター杉谷支所

(受付日平成 20 年 6 月 19 日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		CPK	47 IU/l	Blood gas analysis (room air)	
WBC	5,790/ μ l	FPG	89 mg/dl	pH	7.434
neutro	68%	HbA1c	4.5%	PaCO ₂	42.6 Torr
eos	10%	Amy	421 IU/l	PaO ₂	107.9 Torr
lymph	17%	Elastase-1	1,599 ng/ml	Bronchoalveolar lavage fluid(rt. B4)	
mono	7%	KL-6	211 U/L	Recovery rate	60%
RBC	450 \times 10 ⁴ / μ l	Serology		Total cell count	2.36 \times 10 ⁵ /ml
Hb	13.5 g/dl	ESR	70 mm/hr	Macrophage	75%
Ht	39.7%	CRP	0.2 mg/dl	Lymphocyte	20%
Plt	18.2 \times 10 ⁴ / μ l	RF	0 IU/ml	Neutrophil	5%
Chemistry		ANA	(-)	CD4/8	0.62
TP	10.1 g/dl	Anti DNA Ab	(-)	Pulmonary function test	
Alb	39.9%	Anti SS-A Ab	(-)	FVC	3.43 L
α 1	1.9%	Anti SS-B Ab	(-)	%FVC	86.3%
α 2	6.3%	Anti SM Ab	\times 40	FEV ₁₀	3.21 L
β	4.2%	CH50	13 U/ml	FEV _{10%}	93.6%
γ	47.7%	C3	40.8 mg/dl	%FEV ₁₀	81%
LDH	148 IU/l	C4	3.4 mg/dl	PEF	7.39 L/S
GOT	19 IU/l	I.C. (CIq)	5.3 μ GEQ/ml	V ₅₀	5.62 L/S
GPT	17 IU/l	IgG	4,859 mg/dl	V ₂₅	2.27 L/S
γ GTP	13 IU/l	IgG4	2,920 mg/dl	DL _{CO}	21.24 ml/min/mmHg
Al-P	144 IU/l	IgE	1,100 IU/ml	%DL _{CO}	91.9%
BUN	9 mg/dl	sIL-2R	1,693 U/ml		
Cre	0.6 mg/dl				

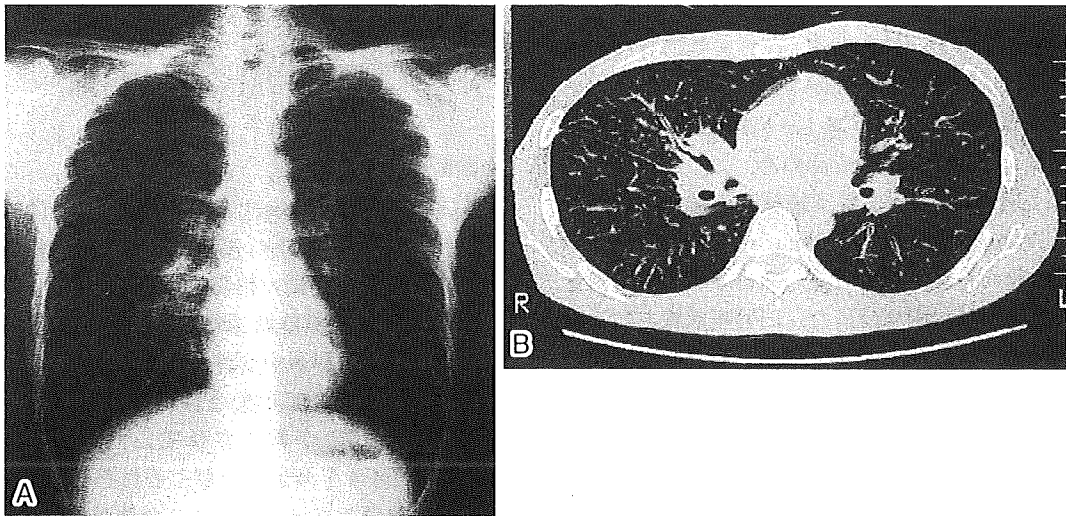


Fig. 1 A) Chest X-ray film on admission showing bilateral hilar swelling and infiltration in the right middle lobe. B) Chest CT showing infiltration in the bilateral perihilar regions, reticulo-nodular shadows and bronchial wall thickening in the bilateral lung fields.

は陰性であり，血清補体価の低下，免疫複合体の陽性と sIL-2R, IgE の高値を認めた．呼吸機能は正常範囲内であった．

入院時胸部 X 線写真 (Fig. 1A)：両側の肺門部腫大があり，右肺門部から中肺野にかけて浸潤影を認めた．

入院時胸部 CT 写真 (Fig. 1B)：右肺門部に浸潤影があり，右中葉域を中心として，両側広範にすりガラス状陰影や小粒状陰影を認めた．また気管支壁の肥厚所見も認めた．明らかな縦隔・肺門リンパ節腫大はみられなかった．

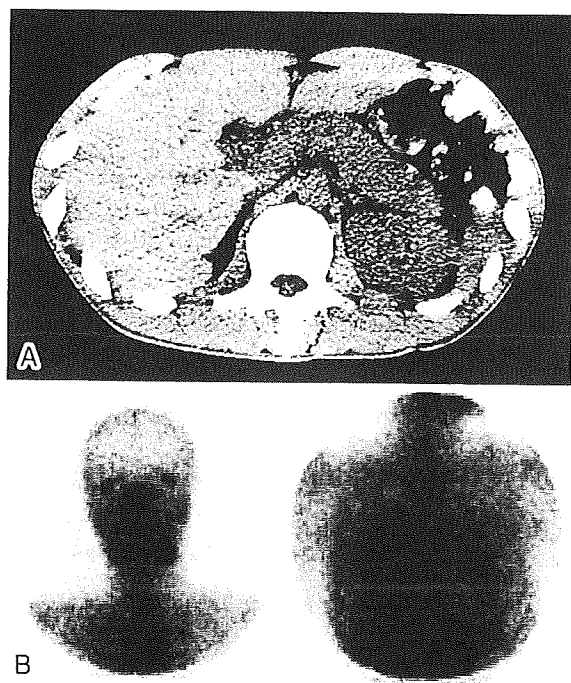


Fig. 2 A) Abdominal CT showing diffuse enlargement of the pancreas. B) Gallium citrate scintigraphy showing abnormal accumulation in the bilateral lacrimal glands, submandibular glands, and both lung fields.

入院時腹部 CT 写真 (Fig. 2A) : びまん性の膵腫大を認めた。腎臓には異常を認めなかった。

入院時ガリウムシンチグラフィ (Fig. 2B) : 両側涙腺、顎下腺および肺野に集積を認めた。

臨床経過 : 10 月 30 日、気管支鏡検査を施行。経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy : TBLB, rt. S4) の病理組織所見からは、細気管支周囲に多数の好酸球を含む高度のリンパ球浸潤を認めた。口唇唾液腺と顎下腺の病理組織所見では、高度のリンパ球、形質細胞浸潤がみられた。検査所見では、電気泳動上ポリクローナルではあるが、著しい高 γ グロブリン血症があり、胸部 CT 上、広範に小粒状影およびすりガラス状陰影が認められ、TBLB にて著明なリンパ球、形質細胞浸潤がみられたことから、リンパ球性間質性肺炎も否定しきれず、患者の承諾のもとに 11 月 15 日、胸腔鏡下肺生検を施行した (rt. S3, S5, S9)。病理組織所見では、細気管支周囲に形質細胞、好酸球、リンパ球を交えた著しい炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 3A)。炎症細胞の浸潤は、細気管支周囲を中心として、一部肺胞壁や小葉間間質にも認められ、明らかなリンパ濾胞の形成や肉芽腫はみられなかった。免疫組織染色にてモノクローナリティがないことと肺組織での IgH 遺伝子再構成を認めなかったことから、生検時点では、原発性シェーグレン症候群に伴う細気管支炎

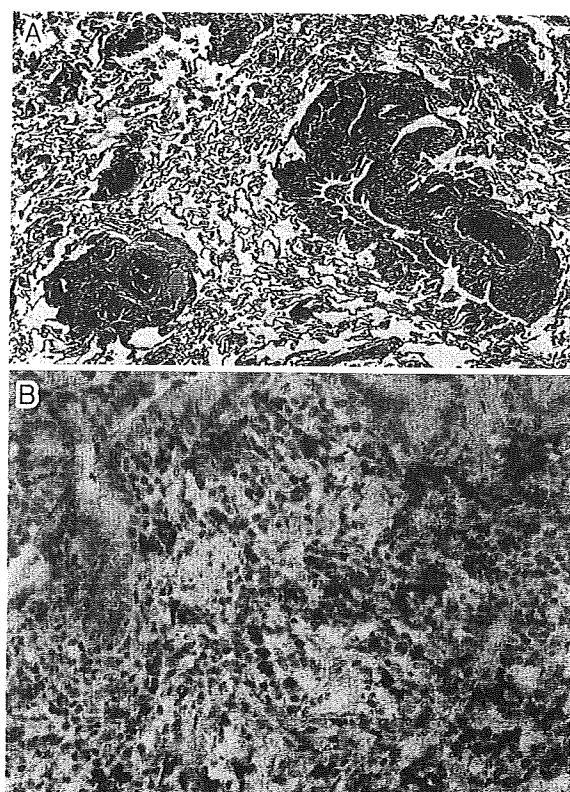


Fig. 3 A) Histopathologic findings in a lung biopsy showing peribronchovascular lymphoplasmacytic infiltration (hematoxylin-eosin staining $\times 40$). B) IgG4-positive plasma cell infiltration within the lesion. (IgG4 immunostaining $\times 200$)

と診断した。

また、血清アミラーゼなどの膵酵素上昇、腹部 CT 上のびまん性膵腫大、IgG 高値、抗平滑筋抗体陽性等から、自己免疫性膵炎を疑い精査を行った結果、日本膵臓学会の自己免疫性膵炎診断基準 (2002 年、2006 年改訂) より、自己免疫性膵炎を合併したシェーグレン症候群と考えられた。なお、自己免疫性膵炎において、IgG4 分画が上昇することが報告されていたため、血中 IgG4、BALF 中 IgG4 を測定したが、それぞれ 2,920mg/dl、15 mg/dl と高値であった。また、唾液腺、肺組織の免疫組織化学的所見では、高度の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた (Fig. 3B)。

治療は、プレドニゾロン 30mg より開始し、以後眼所見、血中 IgG などを指標にしながら、漸減した。肺病変、膵腫大はステロイド治療により、すみやかに消失した。10mg にて維持していたが、徐々に再び眼所見と IgG の上昇が認められており、PSL 増量にて経過観察中である。

Table 2 Clinical data in patients with IgG4 positive cell infiltration in pulmonary lesions

No.	age	sex	pulmonary manifestation	IgG4 cells	extrapulmonary lesions			reference
					sialadenitis	pancreatitis	other organs	
1	63	M	interstitial pneumonia	(+)		(+)		Taniguchi et al. ⁸⁾
2	72	M	inflammatory pseudotumor	(+)	(+)		lymph node	Zen Y et al. ⁹⁾
3	43	M	inflammatory pseudotumor	(+)			lymph node	〃
4	76	F	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
5	51	M	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
6	63	M	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
7	44	F	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
8	72	F	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
9	42	F	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
10	48	M	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
11	72	M	lung mass	(+)	(+)	(+)	kidney	Deshpande V et al. ¹⁰⁾
12	63	M	interstitial pneumonia	(+)		(+)		Kamisawa et al. ³⁾
13	63	M	inflammatory pseudotumor	(+)		(+)		〃
14	70	M	solid nodule	(+)	(+)		bile duct, prostata	Hamed et al. ¹¹⁾
15	67	M	interstitial pneumonia	(+)	(+)			Tsushima et al. ¹²⁾
16	37	M	inflammatory pseudotumor	(+)				〃
17	71	M	nodules	(+)	(+)	(+)	kidney	Cornel LD et al. ¹³⁾
18	61	M	consolidation	(+)	(+)	(+)		Kobayashi et al. ¹⁴⁾
19	59	M	interstitial pneumonia	(+)				Takato et al. ¹⁵⁾

考 察

ミクリッツ病は、涙腺・唾液腺が対称的に腫脹する原因不明の疾患であり、病理組織学的な類似性から原発性シェーグレン症候群の一亜型として認識されている疾患である。しかし腺組織の破壊と機能障害が進行性である原発性シェーグレン症候群とは異なり、ステロイド治療に反応して腺分泌能が回復することから、その異同が論じられている⁹⁾。その中で最近では、高 γ グロブリン血症、特に高IgG4血症を認める症例が報告されてきた²⁾。

一方、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis) は自己免疫学的機序が関与すると考えられる膵炎の特殊型である。2006年に改訂された日本膵臓学会の診断基準では、1)画像上びまん性の膵腫大と膵管狭細像があり、2)高 γ グロブリン血症 (2.0g/dl以上)、特にIgG4血症 (135mg/dl以上)や自己抗体が存在し、3)膵にリンパ球、形質細胞を主とする細胞浸潤と線維化、を主な所見としている⁵⁾。

本症例は、乾燥性角結膜炎、顎下腺腫脹、唾液腺分泌能低下および唾液腺組織所見での著明な単核球浸潤から、原発性シェーグレン症候群の診断基準を満たしていた。両側涙腺・顎下腺腫脹も認められたことより、これまでの臨床分類に基づき、ミクリッツ病と診断した。また、びまん性の膵腫大は、血中のIgG4が高値であり、ステロイド治療によりすみやかに改善したことより、自己免疫性膵炎と考えられた。

肺所見については、細気管支を中心としたリンパ球・

形質細胞浸潤があり、当初はシェーグレン症候群に伴う細気管支炎が示唆された。しかし、自己免疫性膵炎に関連した高IgG4血症がみられたため、免疫組織学的検索を行った結果、肺組織、唾液腺、顎下腺において、IgG4陽性細胞の著しい浸潤を認め、本症例における全身の病変は一連の病態に基づくものと診断した。

この一連の病態を説明するものとして、近年IgG4-related sclerosing disease³⁾、hyper IgG4 disease⁶⁾、IgG4-related systemic disease⁷⁾などの疾患概念が提唱されている。この疾患は、涙腺・唾液腺、膵、腎など多臓器に病変を認め、血中のIgG4高値と組織におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤を特徴とする。本症例は、涙腺・唾液腺、肺、膵病変がほぼ同時に認められており、この新しい疾患概念に該当すると考えられた。

肺野に異常陰影を呈し、同部位にIgG4陽性細胞浸潤が認められた報告例の一覧を示す (Table 2)。腫瘍性病変や間質性肺炎の報告が多くみられている^{3)8)~15)}。しかし、他臓器症状が明かでない報告例もあることから、これらの報告における肺組織でのIgG4陽性細胞浸潤と、提唱されている全身性疾患との関連性については、今後の症例の蓄積や検討が必要であると考えられる。

本症例の肺組織所見では、リンパ球、形質細胞、および好酸球などの著しい細胞浸潤が細気管支周囲を主座とした領域に認められた。また胸部CT上、中枢側の気道壁にも肥厚所見を認めており、この強い炎症は中枢側から末梢の気道にかけてみられたことを示唆していた。既報告例では、炎症性偽腫瘍や間質性肺炎など肺病変組織

内に線維化を伴う所見が報告されているが、本症例では、組織所見にて線維化を伴わない点、細気管支周囲の病変が主体である点において、今までの報告にない新しい知見と考えられた。

IgG4 は免疫グロブリン IgG の一分画であり、生物学的な役割としては、抗原によって誘導された IgE 抗体の遮断抗体と考えられている。IgG4 が各組織に浸潤し病変を来す機序は不明であるが、本症例のように、顎下腺炎、肺病変、膵病変がほぼ同時に発症したことは、何らかの内外因子が直接もしくは間接的に、全身の各臓器に急性の変化や反応をもたらしたことを示唆するものであり、IgG4 関連疾患の病因を考察する上で貴重な症例と考えられた。

謝辞：病理学的検討において、貴重なご意見を頂いた富山大学医学部病理学（2）石澤伸先生に深謝致します。

引用文献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732—738.
- 2) Yamamoto M, Harada S, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 227—234.
- 3) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006; 41: 613—625.
- 4) Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, et al. Mikulicz's disease and Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 1666—1673.
- 5) 厚生労働省難治性腺疾患調査研究班・日本腺臓学会. 自己免疫性腺炎診断基準 2006. *腺臓* 2006; 21: 395—397.
- 6) Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Med* 2006; 4: 23.
- 7) Saeki T, Saito A, Hiura T, et al. Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4: IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2006; 45: 163—167.
- 8) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 770—771.
- 9) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4 positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005; 36: 710—717.
- 10) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Autoimmune pancreatitis: a systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537—1545.
- 11) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007; 12: 455—457.
- 12) Tsushima K, Kubo K, Kawa S, et al. IgG4-associated multifocal systemic fibrosis presenting with fever of unknown origin. *QJM* 2007; 100: 141—142.
- 13) Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Hum Pathol* 2007; 38: 1720—1723.
- 14) Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, et al. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thoracic Imaging* 2007; 22: 360—362.
- 15) Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008; 47: 291—294.

Abstract

A case of bronchiolitis with IgG4-positive plasma cells infiltration associated with Mikulicz's disease and autoimmune pancreatitis

Shoko Matsui¹⁾²⁾, Eiji Sugiyama¹⁾, Hirofumi Taki¹⁾, Yukio Kawagishi¹⁾, Toshiro Miwa¹⁾,
Ryuji Hayashi¹⁾, Muneharu Maruyama¹⁾ and Kazuyuki Tobe¹⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

²⁾Health Administration Center, University of Toyama

A 23-year-old Japanese man was admitted to our hospital because of dry cough and lacrimal gland swelling. Laboratory findings showed hypergammaglobulinemia (4859mg/dl), hypocomplementemia (CH50 13U/ml), and hyperamylasemia. CT revealed a marked swelling of the bilateral lacrimal glands, diffuse patchy infiltration in the bilateral lung fields, and enlargement of the whole pancreas. Gallium citrate scintigraphy showed abnormal accumulation in the bilateral lacrimal glands, submandibular glands, and both lung fields. Biopsy specimens from the salivary gland revealed dense lymphoplasmacytic infiltration and abundant IgG4-positive plasma cells. Furthermore, open lung biopsy showed a marked peribronchial lymphoplasmacytic and eosinophilic infiltration with IgG4-positive plasma cells. These findings fulfilled the criteria of Mikulicz's disease and autoimmune pancreatitis, and support the recently proposed concept of IgG4-related systemic disease.

北陸支部教育セミナーまとめ
全身病としてのIgG4 関連疾患

企画：正木 康史（金沢医科大学血液免疫制御学）

書記：金原 秀雄（福井県済生会病院内科）

濱野 忠則（福井大学第二内科）

特別講演

司会：高見 昭良（金沢大学輸血部・血液内科）

演者：全 陽（金沢大学病理部）

一般演題

司会：村上 純（富山大学第三内科）

演者：松井 祥子（富山大学第一内科）

川野 充弘（金沢大学リウマチ膠原病内科）

正木 康史（金沢医科大学血液免疫制御学）

日本内科学会雑誌 第98巻 第4号別刷

2009年4月10日

北陸支部教育セミナーまとめ 全身病としてのIgG4 関連疾患

企画：正木 康史（金沢医科大学血液免疫制御学）
書記：金原 秀雄（福井県済生会病院内科）
濱野 忠則（福井大学第二内科）

特別講演

司会：高見 昭良（金沢大学輸血部・血液内科）
演者：全 陽（金沢大学病理部）

一般演題

司会：村上 純（富山大学第三内科）
演者：松井 祥子（富山大学第一内科）
川野 充弘（金沢大学リウマチ膠原病内科）
正木 康史（金沢医科大学血液免疫制御学）

Key words : IgG4関連疾患, 自己免疫性膵炎, 多臓器リンパ増殖症候群, ミクリッツ病, Sjögren症候群
〔日内会誌 98:899~906, 2009〕

「全身病としてのIgG4 関連疾患」というテーマで北陸支部教育セミナーが開催された。

総論的内容を含む、全陽先生からの「IgG4 関連疾患全般の病理、病態」についての特別講演を冒頭に示した。次に一般演題として松井祥子先生より「IgG4 関連疾患の肺病変」、川野充弘先生より「IgG4 関連疾患のクロナリティー解析」と題した遺伝子レベルでの基礎研究、最後に正木康史先生より「IgG4+多臓器リンパ増殖症候群~64例の臨床的検討」と題し、特にIgG4 関連疾患とSjögren症候群(SS)の臨床的相違点についての講演内容を記載した。

特別講演：『IgG4 関連疾患の病理と病態』

IgG4の観点から包括される硬化性病変が存在することが日本から報告され、IgG4 関連疾患として注目されています。今回はIgG4 関連疾患について、①自己免疫性膵炎の病理、②IgG4 関連の肝胆道疾患、③新たなIgG4 関連疾患、④IgG4 関連疾患の病態研究を中心にお話しします。

<自己免疫性膵炎の病理>

臨床的特徴は中高年男性に好発、黄疸で発症、膵腫大、血清IgG4値上昇、ステロイドが著効することです。画像では、膵臓がびまん性に腫大し、膵臓表面の敷石構造がなくなり、膵管のびまん性狭細像が見られます。病理学的にはびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤、実質の萎縮、閉塞性静脈炎が見られ¹⁾、症例により好酸球浸潤が目立ちます。IgG4の免疫染色で、IgG4陽性細

まさき やすふみ, かねはら ひでお, はまの ただのり, たかみ あきよし, ぜん よう, むらかみ じゅん, まつい しょうこ, かわの みつひろ,
(平成19年11月23日(金)):
石川県済生会金沢病院)

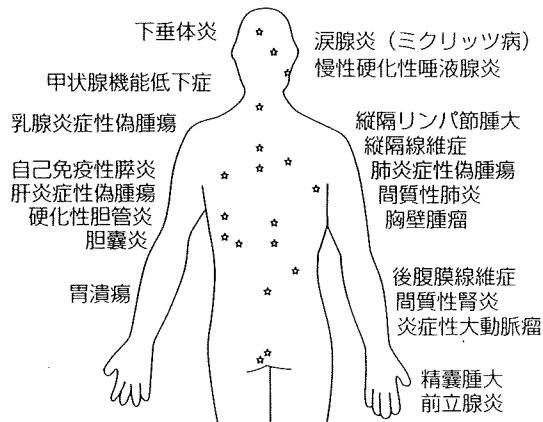


図 1. IgG4 関連疾患

胞が多数かつびまん性に認められます。

腺外臓器にこのような病理所見が見られた時に、IgG4 関連疾患として報告されてきました。今まで報告されたIgG4 関連疾患は、下垂体、涙腺、唾液腺、甲状腺、消化器領域、肺、泌尿生殖器など全身諸臓器に分布します (図 1)。

<IgG4 関連の肝胆道疾患>

IgG4 関連疾患は、膵炎以外に硬化性胆管炎 (SC) や肝の炎症性偽腫瘍を呈することがあり、膵胆管系に疾患スペクトラムを形成します (図 2)。IgG4 関連膵炎・胆管炎の診断に際しては、原発性硬化性胆管炎 (PSC) や胆管癌との鑑別が問題となります。特に、胆道系疾患を肝生検や胆管生検で診断することは難しく、臨床所見や画像診断に大きなウェイトがあります。臨床的には、IgG4 関連硬化性胆管炎は成人に発生しますが、PSCでは小児を含めた若年者にも発生します。IgG4 関連硬化性胆管炎では炎症性腸疾患の合併はありません。血清IgG4 値はIgG4 関連硬化性胆管炎で高率に上昇し、PSCでは通常低値となります。両疾患の鑑別が重要なのは、治療方針が異なるからで、IgG4 関連硬化性胆管炎は数週間ステロイド治療で、劇的な改善を見ることが多いです。また、画像診断に役立つ病理所見としては、IgG4 関連硬化性胆管炎は、炎症は胆管壁全層性に見られ、胆管壁は肥厚します。一

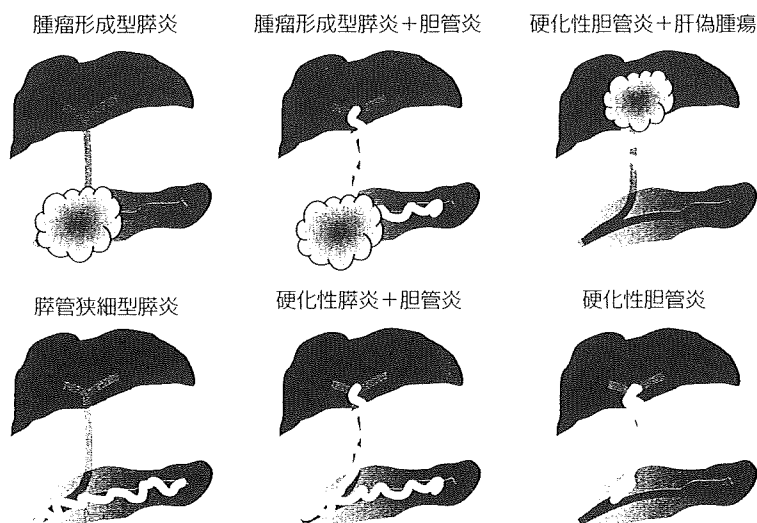
方、PSCでは胆管壁の肥厚は目立たず、炎症の主座が胆管内腔側にあり、粘膜のびらんや肉芽増生を伴います。IgG4 関連硬化性胆管炎では、病変がスキップすることがありますが、PSCでは通常びまん性病変を呈します。組織学的に、両疾患で密なりンパ球・形質細胞浸潤が見られ、しばしば好酸球浸潤を伴います。IgG4 関連硬化性胆管炎では、閉塞性静脈炎が見られますが、PSCでは黄色肉芽腫性炎症が見られることが多く、胆管上皮に異型性を伴う症例もあります²⁾。

症例提示

79歳の男性。6年前に難治性膵炎に対し、バイパス術を受けています。術後フォローで、肝門部に腫瘤性病変を指摘され、肝門部胆管癌が疑われ外科的に切除されました。病理学的には、密なりンパ球・形質細胞浸潤と線維化からなる炎症性偽腫瘍で、周囲の胆管に硬化性胆管炎を伴います。IgG4 の免疫染色では、病変内に多数のIgG4 陽性細胞の浸潤が見られました。さらに、バイパス術の時に採取された膵生検で、IgG4 の免疫染色を行ったところ、一部に集簇してIgG4 陽性細胞が見られました。これらの経過をまとめると、6年前の膵炎は自己免疫性膵炎で、6年の経過を経て膵炎は自然消退しましたが、肝門部にIgG4 に関連した偽腫瘍が形成されたと考えられました。このように、IgG4 関連疾患は、膵管・胆管系に異時性・異所性に多発することが分かります。次に、2例の診断困難症例を示します。

1 例目：

60歳代の男性。心疾患の治療中にCT(computed tomography)にて膵尾部に腫瘤を指摘されました。ERCPでは、膵管の狭窄と途絶があり、胆管にも口径不同が見られます。血中IgG4 値の上昇は認めません。膵癌との鑑別が問題となりましたが、膵管と胆管の両方に病変があることと、ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography)所見から、IgG4 関連疾患を疑いステロイド治療を行ったところ、膵管・胆管の



Zen et al. Am J Surg Pathol 2004

図2. IgG4 関連膵炎・胆管炎

自己免疫性膵炎は当初腫瘍形成型膵炎と、膵管狭細型膵炎が有名でしたが、今回の検討から、硬化性胆管炎を合併する症例や、膵炎がなく、硬化性胆管炎と肝の偽腫瘍を形成する症例があることが分かり、また胆管のみに着目するとPSCと類似のび慢性狭窄を来たす症例があることが分かりました。

狭窄は改善し、膵尾部の腫瘍は消失しました。IgG4 関連疾患でも、10~20% の症例では、血中IgG4 値が上昇しないことがあり、診断がさらに難しくなります。

2 例目：

60 歳代の男性、黄疸で発症し、ERCPにて多発性の胆管の狭窄・拡張を認めました。血清IgG4 値は、165 と高値でした。IgG4 関連硬化性胆管炎を疑い、ステロイド治療が行われましたが、全く軽快しません。3 週間後に肝生検にて胆管癌と診断されました。本例のようにIgG4 が高値でも癌であることもあり、IgG4 が100~200 台の症例では、他の検査成績を含めた総合的判断が望まれます。

<新たなIgG4 関連疾患>

最近、我々が新たに同定したIgG4 関連疾患は大動脈瘤です。我々の検討では、腹部大動脈瘤の中で血清IgG4 の上昇を伴う症例があります。切除された動脈壁を病理学的に検討すると、IgG4

上昇を示す病変は、炎症性大動脈瘤であることが分かりました。炎症性大動脈瘤は外膜の肥厚を特徴とし、多数のIgG4 陽性細胞の浸潤を伴う症例と、IgG4 陽性細胞の浸潤が少ない症例があります。つまり、炎症性大動脈瘤の一部がIgG4 関連疾患であると考えられます。現在、IgG4 に関連した外膜の炎症が、中膜の破壊・断裂を引き起こし、瘤形成につながると考えています。

<なぜIgG4 が上昇するのか>

IgG4 関連疾患の病変局所から採取したmRNA を用い、病変局所でどのような免疫応答が生じているのか検討したところ、Th1 サイトカインに比し、Th2 サイトカインの発現が亢進していることが明らかとなりました。Th2 サイトカインである、IL-4、IL-5、IL-13 は好酸球浸潤やIgE 産生を誘導するため、IgG4 関連疾患で見られる好酸球浸潤、好酸球増多、IgE の上昇に関連する可能性があると考えます。また、制御性T細胞のマーカーである、Foxp3 の発現も亢進しており、

病変局所にFoxp3陽性の制御性T細胞の浸潤が多数認められます。制御性のサイトカインにはIL-10 (inter leukin-10) とTGF- β (tumor growth factor- β)があり、IL-10はB細胞に作用してIgG4産生を誘導することが知られています。また、TGF- β は線維化誘導因子です。制御性サイトカインであるIL-10とTGF- β がIgG4関連疾患の病理学的特徴である、IgG4陽性細胞の浸潤と線維化に関連していると考えます。

IgG4関連疾患の病態研究は始まったばかりであり、今後も精力的に進めていきたいと思えます。最後になりましたが、多くの施設からご協力いただき、御礼申し上げます。

司会 IgG4関連疾患につき、非常にわかりやすく解説頂き、大変勉強になりました。フロアからの質問はありますか。

質疑応答

フロア1 IgG4と、大動脈炎症候群とは関連性はありますか？

全 おそらくないと思われま。

フロア1 IgG4は間葉系がターゲットですか？

全 IgG4関連疾患の多くは腺組織に発生しますが、後腹膜や縦隔でも発生します。その一部は血管系がターゲットである可能性はあると思えます。

フロア2 自己免疫性腭炎の際は、血中でのIgG4上昇などの確証がなくてもステロイドによる診断的治療を施行すべきか。

全 (少なくとも)日本では、推奨されていません¹⁾。

フロア2 IgG4関連肺病変では、ブラなどの病変は作りますか？

全 ブラ形成例の経験はありません。

フロア3 炎症の過程で肺腫瘍を形成しますが、長期的な変動はどうですか？

全 ほとんどの経験例は活動期のもので、IgG4関連疾患の長期的組織学的変化は今後の課題です。

フロア4 血管中膜の弾性が破壊される機序は分かりますか？

全 内膜より外膜の変化が顕著なので、おそらく外膜の炎症が波及した結果、中膜が断裂するのだと思います。

フロア5 腭体尾部腫瘍にて手術したところ、炎症性の変化を確認し、その後腭頭部の腫大が出現したが、自然に消失し、安定している患者さんを10年程経過観察しています。

フロア6 IgG4関連疾患とMALT (mucosa-associated lymphoid tissue)との関連性はありますか。

全 リンパ組織の分布とIgG4関連疾患の分布が似ている臓器があり、関連する可能性はあるでしょう。

フロア6 組織でIgG4の染色があり、血中にもIgG4上昇を認めますが、IgG4は組織より分泌されているのですか？

全 おそらくそうでしょう。

フロア6 悪性リンパ腫との関連症例はどうですか。

全 リンパ腫を発生した自験例はありませんが、学会発表例があります。

フロア6 補体の変動はありますか。

全 補体低下例も散見されますが、IgG4自体は補体活性能がないため、IgG1など他の免疫グロブリン増加が影響する可能性があります。

一般演題

司会：村上 純 (富山大学第三内科)

「IgG4関連疾患の肺病変についての検討」

松井祥子 (富山大学第一内科)

最初に経験した症例を示します。25歳、男性。主訴は口腔内乾燥、乾性咳嗽、両側眼瞼腫脹。3月頃から鼻閉、鼻汁が出現しました。同時期より口腔内乾燥のため飲水量が増加し、夜間の乾

表. 肺病変を有するIgG4関連疾患

Case	Age/sec	初発症状	画像所見	他臓器病変	IgG4 (mg/dl)	IgE (IU/ml)	ステロイド反応性
1.	25/M	咳, 口腔内乾燥	びまん性小粒状影	唾液腺, 脾	3,405 (70%)	1,100	+
2.	41/M	咳, 鼻閉	気管支血管束肥厚	唾液腺, 脾, 腎	776 (40%)	1,123	+
3.	75/M	労作時呼吸困難	すりガラス状陰影	唾液腺, 腎	4,075 (49%)	447	+
4.	75/M	咳, 痰	多発性結節性陰影	唾液腺, 下垂体, 甲状腺	241 (12%)	1,868	+
5.	49/F	なし	結節性陰影	—	2,040 (31%)	438	—

性咳嗽も出現しました。5月, 眼瞼の腫脹が出現したため当院眼科を受診。眼窩CTでの涙腺の腫大および, Gaシンチで両側涙腺, 顎下腺, 肺野の集積増加を指摘されました。Schirmer試験, rose-Bengal試験陽性であり, SS (Sjögren syndrome)を疑われ精査加療目的に当科入院しました。涙腺・顎下腺腫脹, γ グロブリン高値, 全身CTにて肺異常影, 脾腫大を認めましたが, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体はともに陰性でした。咳嗽が高度であったため, video-assisted thoracic surgery (VATS)を施行したところ組織にリンパ球や形質細胞の浸潤がみられ, 悪性リンパ腫も考えられましたが, polyclonalでした。脾臓腫大があることから自己免疫性膵炎の可能性を考えてIgG4を測定したところ, 3,405 mg/dlと異常高値でした。また組織でのIgG4染色の結果も陽性であり, IgG4関連疾患と診断し, ステロイド投与したところ症状は著明に改善しました(表, Case 1)。

本症例を含めた, 肺病変を有するIgG4関連疾患5例を表に示します。

まとめ

1. 肺病変を合併するIgG4関連疾患5例を経験しました。

2. 臨床所見では, (5例中)4例が初発に呼吸器症状を呈しており, 肺陰影は局所性～びまん性, 一過性浸潤～腫瘍形成性まで種々の性質が見られました。

3. 病理所見も, 細気管支周囲の細胞浸潤や偽腫瘍形成など種々な形態がみられ, 治療への反応性にも違いがみられました³⁾。

「IgG4関連疾患のクロナリティ解析」

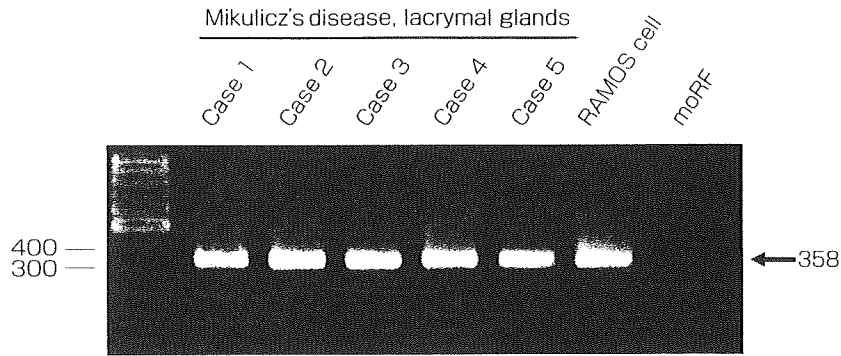
川野充弘 (金沢大学リウマチ膠原病内科)

Mikulicz病(MD)は, IgG4関連疾患の代表である自己免疫性膵炎とは異なり組織の採取が容易であることから, 生検組織を用いて発症機序につき検討しました。

MDは, 耳下腺, 顎下腺, 涙腺が対称的に腫れる非常に珍しい原因不明の疾患として1888年にミクリッツにより提唱されました。しかし1953年に有名な病理学者であるMorganとCastlemanによる18例の病理組織学的検討により, MDは独立した疾患単位ではなく, SSの一表現形である, と報告されて以降MDは医学史から消えました。ところが, 2005年, 札幌医大の山本先生はMDでは血液中のIgGサブクラスのうち, 最も少ないサブクラスであるIgG4(基準値3~6%)が著しい高値を示すことを示し, MDはSSとは全く異なる病気であることを証明しました。MDの唾液腺・涙腺の組織染色では, IgG4陽性の形質細胞の著しい浸潤が認められます。

MDの定義案は以下の通りです。

1. 涙腺, 耳下腺, 顎下腺のうち少なくとも2組の対称的な腫脹を3カ月以上認める。



ミクリッツ病患者 5 例の涙腺組織に、AID の発現が認められた。

ポジティブコントロール：RAMOS 細胞 (Burkitt リンパ腫細胞株)。

ネガティブコントロール：IgM 型モノクローナル RF 産生ハイブリドーマ細胞

Yamada et al. Clin Exp Immunol 2008

図 3. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ (AID) の発現

2. 涙腺, もしくは唾液腺組織に著明な単核球浸潤を認める。

3. 涙腺, 唾液腺腫脹を示す疾患中, 悪性リンパ腫, 白血病, sarcoidosis, 木村氏病などを除く, です。

IgG4 の特徴は, 補体活性化能がないことで, IgE (アレルギー性病態) に対して抑制的にはたらく善玉の免疫グロブリンと考えられます。

免疫グロブリンの産生には, 最初はIgM抗体産生であったものが, 同じ抗原認識領域を維持しながら, 次はIgG等の他の免疫グロブリンに変わるクラススイッチという仕組みがあります。遺伝子配列上, 免疫グロブリンのコンスタント領域はIgMを先頭とし, IgD, IgG3, IgG1, IgA1, IgG2, IgG4, IgE, IgA2 という順に並ぶため, IgM産生のB細胞が, クラススイッチによりIgG1産生や, IgG4産生細胞に理論上は変わり得るわけです。

MDの顎下腺組織や涙腺組織では, リンパ濾胞形成を伴う高度のリンパ球, 形質細胞浸潤が認められ, 線維化を伴っています。口唇小唾液腺生検の組織でも, 主に胚中心の周囲に, IgG4陽性の形質細胞浸潤がみられます。胚中心では, 明領域でB細胞やヘルパーT細胞が抗原を認識し,

暗領域でsomatic hypermutation (体細胞高頻度突然変異), clonal expansionやクラススイッチをおこし, 抗原に親和性の高い免疫グロブリンを産生するB細胞が選択されます (affinity maturation)。胚中心のB細胞は, 最終的に長期記憶B細胞として血液中に出るもの, 長寿命形質細胞として骨髄に行くもの, 短寿命形質細胞として大量の抗体産生をするものに分かれます。そこで, 胚中心で作られるB細胞はある特定の抗原を認識しているのか, あるいは多様な抗原を認識しているのかをIgG4陽性細胞のクロナリティを検討することにより調べました。

結果のまとめ

1. 活性化誘導シチジンデアミナーゼ (activation-induced cytidine deaminase : AID) AIDはMD 5例全てに発現しており (図 3), 局所で体細胞高頻度突然変異が生じていることが確認されました。

2. ほとんどの涙腺浸潤形質細胞はpolyclonalでした。

3. いくつかの関連クローンが涙腺, 末梢血中にも認められましたが, これらは, 抗原刺激によりaffinity maturationしていると考えられました。