

201024/38A

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅原久範

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅原久範

平成 23 (2011) 年 3 月

序

我々が提唱する「IgG4 関連疾患」は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞による腫瘤形成または組織浸潤を特徴とする新たな疾患概念である。これまで、ミクリツ病、シェーグレン症候群、キヤッスルマン病、悪性リンパ腫、各臓器の癌などと診断されてきた症例のなかに、IgG4 関連疾患症例が少なからず含まれていた可能性がある。さらに、IgG4 で特徴付けられる同様の病態が自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、キュツナー腫瘍、間質性腎炎などでも認められ、血液免疫領域、消化器、呼吸器、腎臓など内科系領域に留まらず、眼科および口腔外科、耳鼻科など広汎な診療領域にまたがる一大疾患を形成している。当初、本邦でさえ、我々の IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患(IgG4+MOLPS)をはじめ、IgG4-related sclerosing disease、Systemic IgG4 plasmacytic syndrome (SIPS)と異なる名称で報告され、IgG4 関連疾患の統一的な解明を妨げている原因であった。2010 年 2 月 11 日、厚労省の同じ IgG4 研究班である岡崎班と合同で、「IgG4 関連疾患(IgG4-related disease)」と日本における病名が統一されたことは大きな転機であった (IgG4 セカンドミーティング、於金沢)。これ以降、両班は正に車の両輪の如く協調し、IgG4 関連疾患の病態解明と診断基準の作成に向けて邁進している。その成果として、両班合同の「IgG4 関連疾患包括診断基準作成ワーキンググループ」による取り組みが加速度的に進行中である。さらに、「IgG4 関連疾患包括診断基準」で診断しきれない症例や、個別臓器の詳細な診断を詰めるために、「IgG4 関連腎症診断基準」作成ワーキンググループと「IgG4 関連呼吸器疾患診断基準」作成ワーキンググループが立ち上がり、各々腎臓学会、呼吸器学会と連携し活動をはじめた。正に日本がオールジャパンとして IgG4 関連疾患の解明に進み始めた象徴と感じられる。

近年、IgG4 関連疾患は世界中で注目を浴び、各国からも症例報告が続いている。IgG4 関連疾患は適切な治療を行えばコントロール良好の疾患であるにも関わらず、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた経緯もある。このような現状を考え、早急に疾患概念の確立と診断基準の制定が急務であるが、おそらく IgG4 関連疾患に対して連携良く組織的な取り組みを行っているのは日本だけであろう。必ずや、IgG4 関連疾患を新たな疾患概念として「日本から世界へ」向けて発信できるものと信じている。

平成 23 年 3 月

研究代表者 梅原 久範

目 次

I. 研究班構成	1
II. 総括研究報告	3
新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (梅原久範)	3
III. 分担研究報告	13
1. IgG4 関連疾患における IgG4 サブクラス自己抗体の同定 (三森経世・川端大介・細野祐司・杞山和弘)	13
2. IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ関連分子の解析 (住田孝之・坪井洋人)	17
3. IgG4+MOLPS(IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)関連疾患の線維化に関わる間葉系細胞の研究 (坪田一男・小川葉子)	23
4. 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 (吉野正・佐藤康晴)	27
5. 線維硬化性疾患の立場よりみた IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究 (岡崎和一)	29
6. 全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の涙腺・唾液腺病変に関連する感受性遺伝子の解析 (川茂幸)	33
7. IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索 (竹上勉)	37
8. IgG4 関連疾患のプロテオーム解析 (友杉直久)	42
9. IgG4 関連疾患における B 細胞シグナル異常の解明とその制御 (田中良哉)	44
10. 新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (正木康史)	48
IV. 協力研究報告	51
1. ミクリッツ病・IgG4 関連疾患の眼科的検討 (北川和子)	51
2. 内分泌領域における IgG4 関連疾患 (折口智樹)	54
3. IgG4 関連疾患患者血清と反応する抗原分子の探索 (伊藤邦彦)	57
4. IgG4 関連疾患と結核 (川野充弘)	60
5. IgG4 関連腎症の臨床的特徴とステロイド治療に伴う変化に関する検討 (川野充弘)	62
6. IgG4 関連疾患患者における口唇小唾液腺生検の意義 (川野充弘)	64
7. 新規疾患,IgG4 関連多臓器リンパ増殖性(IgG4+MOLPS)の確立のための研究 (高橋裕樹・山本元久)	66
8. IgG4 関連疾患の呼吸器病変について (松井祥子)	69
9. IgG4 関連間質性腎炎の臨床病理学的特徴 (佐伯敬子)	71
10. IgG4 関連疾患と鑑別を要する疾患の研究 (小島勝)	73
11. IgG4 関連疾患の血中 IgG4 値の検討 (神澤輝実)	75
12. IgG4 関連疾患における IgG4 定量値と罹患臓器数の関係に関する研究 (西山進)	77
13. IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索 (石垣靖人)	79
14. 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 (塚本憲史)	84
15. IgG4 関連ミクリッツ病に合併した眼付属器 MALT リンパ腫—組織 FISH 法による染色体分析— (症例報告) (松本洋典)	86
16. IgG4 関連リンパ増殖性(IgG4+MOLPS)の診断基準をみたす眼科領域リンパ増殖性疾患の検討 (尾山徳秀)	88

17. 涙腺生検症例の検討：IgG4 関連涙腺炎について（高比良雅之）	91
18. IgG4 関連疾患疾患の診断基準の確立および治療指針の決定に関する研究（藤川敬太）	93
19. 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（村山佳予子）	95
20. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準の作成（源誠二郎）	97
21. 間質性肺炎における血清 IgG4 値の検討（早稲田優子）	99
22. IgG4 関連疾患における呼吸器病変の臨床病理学的特徴を明らかにするための多施設共同後方視的 臨床研究（山本洋）	102
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	105
VI. 学会発表に関する一覧表	119
VII. 研究成果による特許権等の知的財産の出願・登録状況	135
VIII. 社会活動報告	137
IX. 研究事業報告	139
X. 研究成果の刊行物・別刷	213

I. 研究班構成

「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

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	梅原 久範	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	教授
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	教授
	住田 孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	教授
	坪田 一男	慶應義塾大学医学部眼科学教室	教授
	吉野 正	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	教授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教授
	川 茂幸	信州大学健康安全センター	教授
	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	教授
	友杉 直久	金沢医科大学先進医療研究部門	教授
	田中 良哉	産業医科大学第一内科学講座	教授
	正木 康史	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学	准教授
研究協力者	北川 和子	金沢医科大学大学院医科学研究科眼科学	教授
	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	教授
	折口 智樹	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 リハビリテーション科学講座	教授
	横山 仁	金沢医科大学腎機能治療学 (腎臓内科学)	教授
	伊藤 邦彦	静岡県立大学薬学部臨床薬効解析学分野	教授
	利波 久雄	金沢医科大学放射線科	教授
	川野 充弘	金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科	科長
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部第一内科	准教授
	山本 元久	札幌医科大学医学部第一内科	助教
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	准教授
	佐伯 敬子	長岡赤十字病院内科	部長
	小島 勝	獨協医科大学病理学形態	准教授
	神澤 輝実	東京都立駒込病院消化器内科	部長
	浜野 英明	信州大学医学部消化器内科	助教
	西山 進	倉敷成人病センターリウマチ科	部長
	廣川 満良	医療法人神甲会隈病院病理細胞診断部	部長
	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	准教授
	安積 淳	神戸海星病院眼科	部長
	全 陽	金沢大学医学部病理部	准教授
	黒瀬 望	金沢医科大学病態診断医学	助教
	石垣 靖人	金沢医科大学総合医学研究所共同利用部門	講師
	佐藤 康晴	岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学	助教
	瀬戸 加大	愛知がんセンター研究所 (遺伝子医療研究部)	副所長
	塚本 憲史	群馬大学医学部附属病院腫瘍センター	センター長
	松本 守生	独立行政法人国立病院機構西群馬病院血液内科	医長

	松本 洋典	京都府立医科大学血液・腫瘍内科	講 師
	坂井 晃	広島大学病院血液内科	講 師
	尾山 徳秀	新潟大学医歯学総合病院眼科眼腫瘍・眼形成	医 員
	今村 好章	福井大学医学部附属病院病理部	部 長
	高比良雅之	金沢大学付属病院（眼腫瘍・眼窩疾患）	講 師
	井上 大	富山県立中央病院放射線科	副 医 長
	藤川 敬太	健康保険諫早総合病院リウマチ科	医 長
	村山佳予子	群馬県立がんセンター	部 長
	薬師神芳洋	愛媛大学医学部附属病院腫瘍センター	准 教 授
	菅井 進	久藤総合病院	院 長
	源 誠二郎	大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー-内科	部 長
	川端 大介	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	助 教 師
	小川 葉子	慶應義塾大学医学部眼科学教室	講 師
	早稲田優子	金沢大学付属病院呼吸器内科	医 員
	伊藤 直子	金沢医科大学大学院臓器機能制御学（第二内科）	助 教 師
	八木 邦公	金沢医科大学大学院臓器機能制御学（第二内科）	講 師
	坪井 洋人	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講 師
	山本 洋	信州大学医学部内科学第一講座	講 師
	三木美由貴	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生
	岩男 悠	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生
	中島 章夫	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生
	中村 拓路	金沢医科大学血液免疫内科学	大学院生
事 務 局	良永 幸恵	金沢医科大学大学院医科学研究科血液免疫内科学 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 TEL 076-286-2211（内線3539） FAX 076-286-9290 e-mail yuki@kanazawa-med.ac.jp	
経理事務担当者	梶田 直美	金沢医科大学 研究推進課 TEL 076-286-2211（内線7236） FAX 076-286-2346 e-mail hrc-jimu@kanazawa-med.ac.jp	

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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
総括研究報告書

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

研究代表者 梅原 久範 金沢医科大学血液免疫内科学 教授

研究要旨：IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする病態で、本邦から発信する新たな疾患概念である。そして、IgG4 関連疾患は全身の諸臓器に発生するという特徴があり、単一の診療科による病態解明および診断基準作成は無理である。当研究班では、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科、病理など多領域を網羅できる研究班を組織した。さらに、自己免疫性膵炎グループを中心に組織された厚労省 IgG4 研究岡崎班と協力し、正にオールジャパン体制として研究に取り組み、これまで種々の名称で呼ばれていた当疾患を「IgG4 関連疾患」と病名統一を行った。現在、倫理委員会承認施設は 23 施設におよび、症例登録も 82 例に達した。国内の推計罹患患者数は 26000 人と推測される。現在、梅原班と岡崎班合同のワーキンググループを立ち上げ、IgG4 包括診断基準を作成中である。前述の如く、IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患ではあるが、各臓器領域により臨床病態や症状が異なり、領域別臓器別の詳細な診断基準あるいは指針が必要となる。当研究班では、腎臓関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」と呼吸器関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を新たに立ち上げ、各々、腎臓学会、呼吸器学会と連携し解析を進めている。IgG4 関連疾患は近年、世界中の注目を浴びているが、このように組織的に詳細な解析を行っているのは日本だけであり、必ずや IgG4 関連疾患の疾患概念と診断基準を日本から世界に向けて発信できるものと確信する。

共同研究者： 難治性疾患克服研究事業
「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」（組織表参照）および、福島俊洋¹、藤田義正¹、澤木俊興¹、河南崇史¹、坂井知之¹
所属：金沢医科大学血液免疫内科学¹

に、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤または腫瘍形成を特徴とする疾患群が存在し、これを我々は IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群 (IgG4+MOLPS) と命名した。

IgG4+MOLPS は、全身諸臓器に発生する可能性があり、全診療科の臨床医に周知が必要であるにも関わらず、当該疾患の認知度は低く、既存の疾患と混同されたり、原因不明疾患として取り扱われている。さらに、IgG4+MOLPS は適切な治療を行えばコントロール良好の疾患であるにも関わらず、臓器癌や血液悪性疾患と間違われ治療されてきた可能性もある。このような

A. 研究目的

従来、シェーグレン症候群、キャスルマン病、悪性リンパ腫、自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、キュツナー腫瘍、間質性腎炎、各臓器癌などと診断されてきた症例のなか

現状より、IgG4+MOLPS の疾患概念の確立と診断基準の制定を行い、広く臨床医の注意を喚起することが急務である。

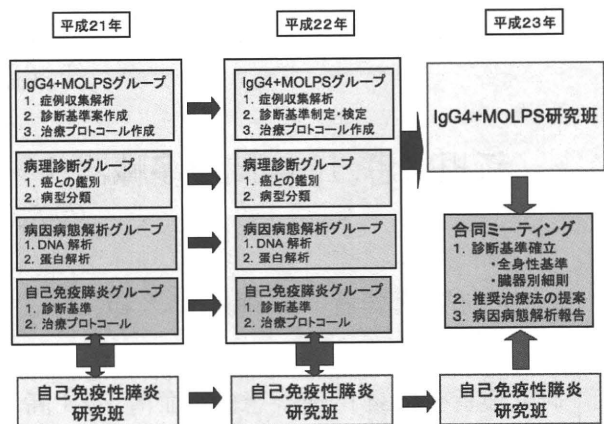
昨年に引き続き、「新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班」を組織し、IgG4+MOLPS の疾患概念の確立と診断基準の制定を目指した。

B. 研究方法

1) 申請手続き：IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+MOLPS) の疾患概念の確立および診断基準の制定のために、平成 21 年に続き研究課題を厚生労働省難治性疾患克服研究事業に申請した。

2) 研究組織：可能な限り多領域の診療科において IgG4+MOLPS の病態を解析するために、昨年に引き続き、リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科の専門医による臨床病態解析チームを編成した。IgG4+MOLPS の病理診断の確実性を確保するために、リンパ増殖性疾患病理診断のエキスパートによる病理診断チームを編成した。自己免疫性膵炎および硬化性胆管炎における IgG4+MOLPS の詳細な検討を行うために、自己免疫性膵炎チームを編成した。IgG4+MOLPS の病因病態解明のために、関連遺伝子検索および関連蛋白解析を行う IgG4 病因解析チームを編成した。以上の 4 研究グループが精力的に、且つ、効果的に協力し、IgG4+MOLPS の病因病態解明を遂行した。さらに、自己免疫性膵炎の専門家を中心とした「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究班」(岡崎班) と緊密に連携を取りつつ、IgG4 関連疾患としての疾患概念の共有や同一性の可能性について検討した。

(図 1)。



(図 1)

3) 倫理委員会申請：IgG4+MOLPS 解析のための第 II 相多施設共同前方視的研究プロトコールを作成し、各施設の倫理委員会によって審査・承認を受けた (倫理委員会申請書参照)。

4) 症例登録：研究班事務局を通じて IgG4+MOLPS 患者の疾患登録を行い、臨床病態解析チームによる臨床解析を行った。IgG4+MOLPS の確定診断のためには血清 IgG サブクラス (IgG1, IgG 2, IgG 3, IgG 4) と IL-6 の測定が必須であるが、その費用は当研究班で負担した。検査会社との提携により、検体の収集および保管、データの受授解析を行なった。

5) 病理診断：検索可能な病理検体に関して、病理診断チームによる以下の検索を行う。

(1) 各組織における免疫組織染色 (CD3, CD4, CD8, CD56, CD20, CD38, IgG, IgG4, IgE など) を行った。

(2) 生組織検体がある場合は Southern blot 解析による Ig および TCR 遺伝子再構成の解析を行った。

(3) 必要に応じ、ホルマリン固定組織における IgH-CDR3 領域および TCR γ 遺伝子の PCR 解析を行った。

(4) オリゴあるいはモノクローナル・バンドを検出した場合は、遺伝子再構成バンドより塩基配列を決定しクロナリティの解析を行なった。

6) IgG4 関連遺伝子蛋白解析：IgG4+MOLPS における、IgG4 産生機序の解析、IgG4 の病因的意義を明らかにするために病因病態解析グループによる DNA

micro array 解析、蛋白 SELDI-TOF-MS 解析を行なった。

7) IgG4+MPLPS 患者数の推計

人口流入の比較的少ない地域として石川県を例にとり、定点観測手法を用いて国内における患者総数を推計した（鈴木律朗先生、名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学）。

8) IgG4+MPLPS 診断基準案の提案

IgG4+MOLPS 診断診断基準の制定にあたっては、臨床的特徴、検査結果および病理学的な判断を含めた集約的な解析が必要である。しかし、IgG4+MOLPS は全身諸臓器に発生しうる疾患であり、単一診療科のみでは統一診断基準の制定は不可能である。昨年度は、診断基準作成の前段階として、「IgG4+MOLPS 診断の手引き参照」を作成した。今年度は、岡崎班との合同による診断基準作成のためのワーキンググループを立ち上げた。

9) IgG4 関連臓器別診断基準の作成

IgG4 関連疾患は病変が多臓器に及ぶ全身性の疾患ではあるが、各臓器領域により臨床病態や症状が異なり、領域別臓器別の詳細な診断基準あるいは指針が必要となる。そこで、腎臓関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連腎症ワーキンググループ」と呼吸器関連の病態解析と診断基準作成のための「IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ」を新たに立ち上げた。

C. 結果

1) 研究組織の構成：

IgG4+MOLPS は、全身諸臓器に発生しうるため、多角的な取り組みが必要である。リウマチ膠原病、消化器、呼吸器、腎臓、内分泌および眼科など多領域を網羅できる臨床チームが成立した。さらに、病理学の第一人者が診断の精度を上げるために中央病理診断チームを結成した。IgG4 の病因解明のために基礎研究者による病因病態解析チームを結成した。

当初の 11 人の研究分担者に加え、IgG4 関連疾患研究に熱意をもつ研究者 46 名が研究協力者として当研究班に加わり、総勢 57 名の研究組織が成立した（図 2）。

2) 倫理委員会承認施設と症例登録：

IgG4+MOLPS の臨床解析にあたり第 II 相多施設共同前方視的研究プロトコールを作成し、参加施設の倫理委員会に提出し審査を受けた。現時点における承認状況は以下の通りである。

<p>リウマチ膠原病 梅原久範 三森経世 住田孝之 田中良哉 折口智樹 高橋裕樹 山本元久 西山進 坪井洋人 菅井進 川端大介 藤川敬太</p>	<p>眼科 坪田一男 北川和子 安積淳 尾山徳秀 高比良雅之 小川葉子</p> <p>呼吸器 松井祥子 源誠二郎 早稻田優子 久保恵嗣 山本 洋</p> <p>血液 正木康史 坂井晃 松本洋典 松本守生 塚本憲史 村山佳予子 薬師神芳洋</p> <p>生体統計 鈴木律朗 瀬戸加大</p>	<p>病理診断 吉野正 中村栄男 小島勝 廣川満良 全 陽 黒瀬望 佐藤康晴 今村好章</p> <p>放射線 利波久雄 井上大</p> <p>病因解析 友杉直久 竹上勉 石垣靖人 中島章夫 岩男悠 伊藤邦彦 三木美由貴 中村拓路</p>
<p>消化器隣臓 岡崎和一 川茂幸 神澤輝実 浜野英明</p>		
<p>腎臓 川野充弘 佐伯敬子 横山仁</p>		

(図 2)

承認済み施設（承認順）：

- (1) 金沢医科大学、(2) 長岡赤十字病院、(3) 倉敷成人病センター、(4) 信州大学、(5) 富山大学、(6) 西群馬病院、(7) 群馬県立がんセンター、(8) 札幌医科大学、(9) 関西医科大学、(10) 諫早総合病院、(11) 群馬大学、(12) 長崎大学、(13) 都立駒込病院、(14) 筑波大学、(15) 京都大学、(16) 神戸海

星病、(17) 愛媛大学、(18) 金沢大学、(19) 福井大学、(20) 新潟大学、(21) 岡山大学、(22) 産業医科大学、(23) 長崎医療センター

現在審査中施設：

(24) 金沢大学、(25) 慶応大学、(26) 長崎大学、(27) 獨協医科大学、(28) 名古屋大学、

症例登録：倫理委員会の承認を受けた施設から、順次症例登録を開始した。平成21年10月から現在まで、82例の症例登録がなされた。登録施設、登録症例数は以下の通りである。金沢医科大学（16例）、長岡赤十字病院（9例）、富山大学（9例）、金沢大学（8例）、諫早総合病院（2例）、関西医科大学（7例）、信州大学（3例）、札幌医科大学（3例）、群馬大学（8例）、都立駒込病院（3例）、長崎大学（3例）、筑波大学（2例）、京都大学（2例）、愛媛大学（3例）、産業医科大学（2例）、長崎医療センター（2例）、の合計82例である。

3) IgG4+MOLPS の病理学的特徴：

IgG4+MOLPS は、血清中 IgG4 値の上昇 (135mg/dl 以上) に加え、病変組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う。その診断には IgG および IgG4 の免疫染色が必須であるが、確定診断には、特徴的な病理像の確認が重要である。その判定のために、日本のトップクラスの病理医からなる中央病理診断チームにより IgG4+MOLPS の病理像の検討がなされた。その結果、以下の事項が明らかになった。

(1) 病変部に著明な IgG4 形質細胞の浸潤が認められ、強視野におけるその比率は40%以上であること (図3)。

(2) 浸潤 B 細胞の免疫グロブリン L 鎖に偏りが無いこと (図4)。

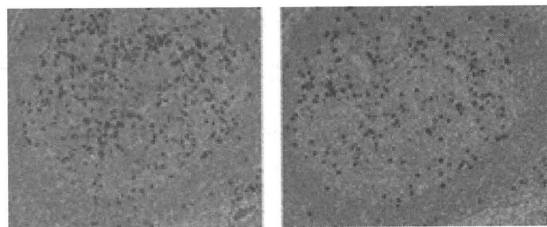
(3) 花筵様線維化 (storiform fibrosis) および閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が、自己免疫性膵炎をはじめ硬化性胆管炎などの消化器病変で高率に認められる。しかし、唾液腺・涙腺病変やリ

ンパ節病変では、むしろ稀な病理像である。

(4) リンパ節病変を主体とする“全身型 IgG4 関連疾患の症例の場合には、キャッスルマン病や特発性形質細胞性リンパ節症 (IPL) などとの鑑別が問題となることがある。その判断は、病理医による詳細な検討が必要である。

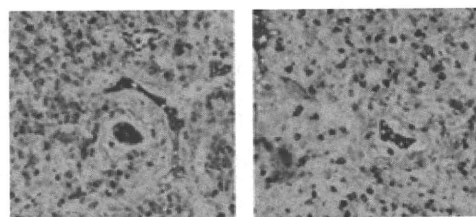
(図3) IgG 染色

IgG4 染色



(図4) kappa 鎖

Lambda 鎖



4) IgG4+MOLPS 患者数の推計

IgG4+MOLPS は、その診断基準が未確定であり、疾患認知度が低いこと、さらに多彩な部分症状を呈するため全診療科にまたがることなどから、疾患患者数の把握が困難である。人口流動の少ない石川県を例にとり、金沢医科大学・金沢大学の症例数から、IgG4+MOLPS の国内での発生症例数の概算を試みた。その結果、年間で336人から1300人の新規発症があると推定され、本疾患が致死性疾患でないことを考慮すると、現在本邦では20年間に発症した最大26,000人の患者がいると推定される。(名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理部・生体統計学 鈴木律朗先生、平成21年度報告書参照)。

5) IgG4 関連疾患の概念と病名統一

IgG4 関連疾患発見の端緒は、Hamano らが硬化性膵炎における高 IgG4 血症について報告したこと開始。以前より、日本膵臓学会を中心に自己免疫性膵炎の研究が精力的に進められ、本邦の自己免疫性膵炎の大半は IgG4 関連疾患と考えられるように

なっている。自己免疫性膵炎は、硬化性胆管炎、硬化性唾液腺炎涙腺炎などの多彩な膵外病変を伴うことから、Kamisawa らは IgG4 関連硬化性疾患 (IgG4-related sclerosing disease) という名称を提唱していた。一方で、後腹膜および縦隔の線維症、肺や肝の炎症性偽腫瘍、Küttner 腫瘍、間質性腎炎などでも IgG4 陽性形質細胞浸潤が見られる事が報告された。Yamamoto らは、ミクリッツ病における高 IgG4 血症や IgG4 陽性形質細胞浸潤を確認し、全身性疾患として Systemic IgG4 plasmacytic syndrome (SIPS) と命名していた。このように、IgG4 関連疾患の解析は日本が先駆的な役割を果たしてきたが、様々な疾患名で報告されていることが IgG4 関連疾患の統一的な解明を妨げている原因でもあった。このような中で、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 IgG4 関連疾患診断確立のための研究班 (梅原班) と IgG4 関連疾患病因病態解明のための研究班 (岡崎班) の合同により、「IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease)」と日本における病名統一の合意が成された。(IgG4 セカンドミーティング、2010 年 2 月 11 日、於金沢)。

6) IgG4 関連疾患包括診断基準の作成

平成 21 年度の研究班で、IgG4 関連疾患の症例の診断および IgG4 関連疾患の概念および診断基準案の議論を行った。その結果、IgG4+MOLPS 診断の手引きとして報告した。これは、IgG4+MOLPS を強く疑う臨床症状および臨床病態として、(1) 対称性の涙腺・耳下腺・顎下腺のいずれかの腫脹、(2) 自己免疫性膵炎、(3) 炎症性偽腫瘍、(4) 後腹膜線維症、(5) 生検組織病理診断で形質細胞性リンパ増殖症または Castleman 病の疑いがある。という 5 項目を抽出した。さらに、IgG4+MOLPS と診断するためには、a) 血清 IgG4 値 > 135mg 以上、b) 病理組織における IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 > 40% 以上という大項目が必須であることで全員が同意した (診断の手引き参照)。現在、IgG4 岡崎班と合同で「IgG4 関連疾患包括診断基準」作成ワーキンググループを立ち上げ、広く両班の班員の意見をメール討議によ

り聴取し、全員が了解できる診断基準を作成中である。両班合同のワーキンググループによる「IgG4 関連疾患包括診断基準」作成委員会を平成 22 年 1 月 21 日京都において開催した。

7) IgG4 関連臓器別診断基準の作成

現時点では、眼瞼・唾液腺・耳下腺に腫瘤形成する「IgG4-ミクリッツ病診断基準」と自己免疫膵炎に関して「IgG4-自己免疫性膵炎診断基準」が存在している。現在、腎臓関連の病態解析と診断基準作成のため、IgG4 関連腎症ワーキンググループ (川野、佐伯) を立ち上げ、腎臓学会と連携し「IgG4 関連腎症診断基準」を作成中である。また、呼吸器関連の病態解析と診断基準作成のために、IgG4 関連呼吸器疾患ワーキンググループ (松井、源、早稻田) を立ち上げ、呼吸器学会と連携し解析を進めている。そのために、信州大学呼吸器内科の久保教授、山本講師の参加を得た。

疾患概念を包括する「IgG4 関連疾患包括診断基準」と臓器特異的な診断基準の整合性を保ちつつ、IgG4 関連疾患の臨床診断の指針を完成させる予定である。

D. 考察

IgG 関連疾患の発見や解析は、日本が先駆的な役割を演じている。歴史的には、自己免疫性膵炎において初めて IgG4 との関連について報告されたこともあり、本邦では自己免疫性膵炎グループによる検討が進んでいる。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業においても、関西医科大学第三内科岡崎和一教授を班長とする「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」研究班が、当研究班と同時に立ち上がっている。

自己免疫性膵炎における IgG4 関連硬化性全身疾患と我々の IgG4+MOLPS との一番の相違点は病理像であった。IgG4 関連自己免疫性膵炎では、病変組織に花筵様線維化 (storiform fibrosis) と呼ばれる

著明な線維化が存在し、高頻度に閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が認められることである。一方、唾液腺・涙腺およびリンパ腺に病変を有する IgG4+MOLPS では、線維化はむしろ少なく、形質細胞主体のリンパ増殖病変が中心である。平成 21 年度から 22 年度にかけて、梅原班と岡崎班は緊密に連携を取り、情報を共有し、疾患に対する認識の相互理解を繰り返してきた。その結果として、両班合同での疾患名統一に到達した。ここに至って、両班はお互いの専門性を尊重し理解しつつ、全身性 IgG4 関連疾患の病態解明と診断基準作成に向けて同一歩調を歩み始めた。まさに、オールジャパンとして IgG4 関連疾患の病態解明と診断基準作成にむけて進んでいる。この意味で、今年度の両班の取り組みは、専門領域を超えた横断的な研究協力がなされ、大変有益な共同作業が出来たと確信する。このように IgG4 関連疾患に対して組織的な取り組みを行っているのは日本だけである。必ずや、IgG4 関連疾患の解明において多大な貢献が出来ると確信する。

E. 結論

IgG4+MOLPS は、血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の腫瘍形成あるいは組織浸潤を特徴とする新たな疾患単位であることを明らかにした。厚生労働省「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究班」(岡崎班)と合同で、IgG4+MOLPS を IgG4 関連疾患と病名統一を行った。さらに、両班合同による診断基準作成ワーキンググループを結成した。また、IgG4 関連腎症、IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準を作成するために、各ワーキンググループを立ち上げ、腎臓学会、呼吸器学会と連携をはじめた。

F. 参考文献

なし

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010, 2010 Aug 18. [Epub ahead of print]

2) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4 related disorders including so-called Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: advancing diagnostic insights. *J. Rheumatology.* 2010, 37 (1380-1385).

3) 梅原久範. 日本からの発信: 新たな疾患概念、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease). *日本内科学会誌* 2010, 99 (237-245)

4) 梅原久範. IgG4 関連疾患—日本発あらたな疾患概念. *医学のあゆみ* 2011, 236 (173).

5) 正木康文, 岩男遥, 中島章夫, 梅原久範. IgG4 関連疾患—21 世紀にわが国より発信された新たな疾患概念—. *炎症と免疫* 2010, 18 (295-302).

6) 正木康文, 岩男遥, 中島章夫, 梅原久範. IgG4 関連疾患—21 世紀にわが国より発信された新たな疾患概念—. *炎症と免疫* 2010, 18 (295-302).

7) 正木康史, 梅原久範. IgG4 関連疾患. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 2010, 4 (4-7).

8) 正木康史, 中村拓路, 中島章夫, 岩男遥, 梅原久範. IgG4 関連疾患の診断と治療. *リウマチ科* 2010, 44 (607-613).

9) 梅原久範, 良永幸恵, 藤本恵子, 坂井知之, 澤

木俊興, 正木康史. シェーグレン症候群の診断.
リウマチ科 2010, 印刷中

2. 学会発表

1) 梅原久範. IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群
(IgG4+MOLPS). 第107回日本内科学会講演会 教
育講演. 東京 2010年4月9日

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

出願番号: 特願 2010-194326

発明者: 梅原久範、正木康史、友杉直久、石垣靖人

「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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」(梅原班)班研究

<倫理委員会承認状況> 2つの前方視的臨床研究が進行中

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」 …目標2年
間で100例

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」 …目標5年間で46例

◆前方視的臨床研究 倫理委員会承認 診断研究23施設/治療研究16施設 (承認順)

(1) 金沢医科大学	診断○/治療○	(13) 都立駒込病院	診断○/治療×
(2) 長岡赤十字病院	診断○/治療○	(14) 筑波大学	診断○/治療○
(3) 倉敷成人病センター	診断○/治療○	(15) 京都大学	診断○/治療×
(4) 信州大学	診断○/治療×	(16) 神戸海星病院	診断○/治療○
(5) 富山大学	診断○/治療○	(17) 愛媛大学	診断○/治療×
(6) 西群馬病院	診断○/治療○	(18) 金沢大学	診断○/治療×
(7) 群馬県立がんセンター	診断○/治療○	(19) 福井大学	診断○/治療○
(8) 札幌医科大学	診断○/治療○	(20) 新潟大学	診断○/治療○
(9) 関西医科大学	診断○/治療×	(21) 岡山大学	診断○/治療○
(10) 諫早総合病院	診断○/治療○	(22) 産業医科大学	診断○/治療○
(11) 群馬大学	診断○/治療×	(23) 長崎医療センター	診断○/治療○
(12) 長崎大学	診断○/治療○		

◆前方視研究 登録症例：

2011. 2/21 現在： 診断研究 91例、 治療研究 15例 (症例によっては診断研究のみの参加も可能)

1、長岡赤十字病院	- 1 :	診断○/治療×	11、富山大学	- 1 :	診断○/治療○3
2、長岡赤十字病院	- 2 :	診断○/治療○1	12、富山大学	- 2 :	診断○/治療×
3、長岡赤十字病院	- 3 :	診断○/治療×	13、諫早総合病院	- 1 :	診断○/治療○4
4、金沢医科大学	- 1 :	診断○/治療×	14、富山大学	- 3 :	診断○/治療○5
5、金沢医科大学	- 2 :	診断○/治療×	15、長岡赤十字病院	- 6 :	診断○/治療×
6、長岡赤十字病院	- 4 :	診断○/治療×	16、関西医大	- 1 :	診断○/治療×
7、金沢医科大学	- 3 :	診断○/治療×	17、関西医大	- 2 :	診断○/治療×
8、金沢医科大学	- 4 :	診断○/治療×	18、関西医大	- 3 :	診断○/治療×
9、長岡赤十字病院	- 5 :	診断○/治療○2	19、関西医大	- 4 :	診断○/治療×
10、金沢医科大学	- 5 :	診断○/治療×	20、関西医大	- 5 :	診断○/治療×

21、関西医大	- 6 :	診断○/治療×	57、都立駒込病院	- 2 :	診断○/治療×
22、信州大学	- 1 :	診断○/治療×	58、都立駒込病院	- 3 :	診断○/治療×
23、札幌医科大学	- 1 :	診断○/治療?	59、長崎大学	- 2 :	診断○/治療?
24、金沢医科大学	- 6 :	診断○/治療×	60、群馬大学	- 3 :	診断○/治療×
25、関西医大	- 7 :	診断○/治療×	61、群馬大学	- 4 :	診断○/治療×
26、札幌医科大学	- 2 :	診断○/治療×	62、愛媛大学	- 2 :	診断○/治療×
27、信州大学	- 2 :	診断○/治療×	63、産業医科大学	- 1 :	診断○/治療×
28、信州大学	- 3 :	診断○/治療×	64、富山大学	- 9 :	診断○/治療×
29、群馬大学	- 1 :	診断○/治療?	65、諫早総合病院	- 2 :	診断○/治療×
30、金沢医科大学	- 7 :	診断○/治療×	66、愛媛大学	- 3 :	診断○/治療×
31、長崎大学	- 1 :	診断○/治療?	67、長崎大学	- 3 :	診断○/治療×
32、金沢医科大学	- 8 :	診断○/治療×	68、筑波大学	- 2 :	診断○/治療○12
33、筑波大学	- 1 :	診断○/治療?	69、長岡赤十字病院	- 9 :	診断○/治療○11
34、金沢医科大学	- 9 :	診断○/治療×	70、金沢大学	- 3 :	診断○/治療×
35、札幌医科大学	- 3 :	診断○/治療×	71、金沢大学	- 4 :	診断○/治療×
36、富山大学	- 4 :	診断○/治療×	72、金沢大学	- 5 :	診断○/治療×
37、長岡赤十字病院	- 7 :	診断○/治療○6	73、金沢大学	- 6 :	診断○/治療×
38、金沢医科大学	-10 :	診断○/治療?	74、群馬大学	- 5 :	診断○/治療×
39、金沢医科大学	-11 :	診断○/治療×	75、群馬大学	- 6 :	診断○/治療×
40、京都大学	- 1 :	診断○/治療×	76、群馬大学	- 7 :	診断○/治療×
41、金沢医科大学	-12 :	診断○/治療?	77、群馬大学	- 8 :	診断○/治療×
42、京都大学	- 2 :	診断○/治療×	78、長崎医療センター	- 1 :	診断○/治療×
43、金沢医科大学	-13 :	診断○/治療○7	79、長崎医療センター	- 2 :	診断○/治療×
44、富山大学	- 5 :	診断○/治療×	80、産業医科大学	- 2 :	診断○/治療×
45、富山大学	- 6 :	診断○/治療○9	81、金沢大学	- 7 :	診断○/治療×
46、長岡赤十字病院	- 8 :	診断○/治療○8	82、金沢大学	- 8 :	診断○/治療×
47、愛媛大学	- 1 :	診断○/治療×	83、京都大学	- 3 :	診断○/治療×
48、富山大学	- 7 :	診断○/治療×	84、諫早総合病院	- 3 :	診断○/治療×
49、金沢医科大学	-14 :	診断○/治療?	85、金沢医科大学	-17 :	診断○/治療×
50、金沢医科大学	-15 :	診断○/治療?	86、金沢医科大学	-18 :	診断○/治療○14
51、金沢医科大学	-16 :	診断○/治療○13	87、金沢医科大学	-19 :	診断○/治療×
52、都立駒込病院	- 1 :	診断○/治療×	88、金沢医科大学	-20 :	診断○/治療×
53、群馬大学	- 2 :	診断○/治療×	89、金沢医科大学	-21 :	診断○/治療×
54、金沢大学	- 1 :	診断○/治療×	90、都立駒込病院	- 4 :	診断○/治療×
55、金沢大学	- 2 :	診断○/治療×	91、長岡赤十字病院	-10 :	診断○/治療○15
56、富山大学	- 8 :	診断○/治療○10			

金沢医科大学 血液免疫内科学（血液・リウマチ膠原病科）正木康史

Yasufumi Masaki, MD, PhD

Hematology & Immunology, Kanazawa Medical University

1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku-gun, Ishikawa, Japan 920-0293 Fax: +81-76-286-9290

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
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
分担研究報告書

IgG4 関連疾患における IgG4 サブクラス自己抗体の同定

研究分担者 三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 教授
研究協力者 川端 大介¹⁾、細野 祐司²⁾、杞山 和弘²⁾

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 助教¹⁾ 大学院生²⁾

研究要旨：IgG4 関連疾患患者における血清 IgG4 の病因および病態への関与は不明である。患者 IgG4 の認識する自己抗原の同定は本疾患の発症機序ならびに病態形成機構の解明につながる可能性があることより、我々は IgG4 関連疾患患者血清における IgG4 サブクラス自己抗体の検出を試みた。Hela 細胞を抗原とした蛋白免疫沈降法により、患者血清 IgG4 の結合する蛋白の検出を検討したが明らかな蛋白は同定されなかった。今後検討患者数を増やす、抗原ソースとなる細胞種の変更などさらなる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と IgG4 産生形質細胞の多臓器への浸潤を特徴とする慢性炎症性疾患である。本疾患における IgG4 の病因的意義はいまだ不明であり、制御性 T 細胞や補体活性化機序が病態に関与していると考えられているが、IgG4 産生が Th2 サイトカインによる B 細胞のポリクローナルな活性化によるものか、特定の自己抗原の認識による B 細胞活性化が存在するかどうかは明らかではない。これまで発症に直接関連すると考えられる自己抗原はいまだ同定されていないが、IgG4 関連疾患の一病型である自己免疫性腭炎 (AIP)患者血清中に IgG4 サブクラスの免疫複合体が検出され、病変腭や腎基底膜に沈着することが知られている¹⁾²⁾。本研究は IgG4 関連疾患患者血清における IgG4 サブクラス自己抗体の検出とその対応抗原の同定、さらにその臨床的意義について検討する事を目的とした。

B. 研究方法

1. 対象患者

IgG4 関連疾患患者 5 名 (確定患者 4 名：血清 IgG4 135mg/dl 以上かつ生検病理組織における IgG4/IgG 陽性形質細胞比 0.4 以上、疑い患者 1 名：血清 IgG4 135mg/dl 以上のみ)、対照患者としてシェーグレン症候群患者 2 名、血清 IgG4 高値上顎癌患者 1 名、健常者 1 名を用いた。

2. 蛋白免疫沈降法による患者血清 IgG4 結合蛋白の同定 (図 1)

患者血清 IgG4 を吸着させた抗ヒト IgG4 モノクローナル抗体結合トシル基活性化磁性ビーズを作成し、³⁵S メチオニン標識 Hela 細胞抽出物と反応させ、形成された免疫沈降物を SDS-ポリアクリルアミド電気泳動し、オートラジオグラフィで検出した³⁾⁴⁾。本法により患者血清 IgG4 が結合する抗原の蛋白成分の同定を行った。

(倫理面への配慮)

対象患者に研究の意義及び研究結果の報告について文書による説明を行い同意を得た。(京都大学医の倫理委員会：承認番号第 E458)