

IgG4 関連腎臓病診断基準とアルゴリズム (案) の作成

金沢大学附属病院リウマチ・膠原病内科 川野充弘

長岡赤十字病院リウマチ科 佐伯敬子

全身疾患としての「IgG4 関連疾患」は、自己免疫性膵炎(AIP)の膵外病変が、全身の様々な臓器に認められることから提唱された疾患概念である。腎臓においても、2004年のAIP患者に合併した腎病変の報告以来、多くの症例が集積されてきた。その後、AIPを合併しない腎病変や腎臓のみに限局した症例も報告されるようになり、IgG4 関連腎臓病の診断基準の作成が必要となった。そこで、日本腎臓学会 IgG4 関連腎症ワーキンググループでは、2010年9月の第4回会議より、「IgG4 関連腎臓病の診断基準」と「診断のためのアルゴリズム」作成に着手した。その結果、2011年1月の第5回会議でアルゴリズム最終案が示された。また、アルゴリズム案作成の過程で、IgG4 群13例、非IgG4 群21例を対象にIgG4 関連間質性腎炎の光学顕微鏡的特徴の検討を行った。その結果、肯定的な所見として腎被膜外に及ぶ病変、好酸球浸潤、境界明瞭な病変、高度の線維化の4項目、否定的な所見として壊死性動脈炎、肉芽腫性病変、好中球浸潤、高度の尿細管炎の4項目が抽出された。

診断基準についても下記の5項目の組み合わせについて検討中である。

【IgG4 関連腎臓病診断基準】

1. 画像上特徴的な異常所見（びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘤、腎盂壁肥厚病変）を認める。
2. 尿所見、腎機能検査に何らかの異常を認め、血液検査にて高 γ グロブリン血症、低補体血症、高IgE血症のいずれかを認める。
3. 血液学的に高IgG4血症（135 mg/dl以上）を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の2つの所見を認める。
 - ① 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める。
ただしIgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG陽性細胞比40%以上、あるいは10/HPFを超える。
 - ② 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
ただしIgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG陽性細胞比40%以上、あるいは10/HPFを超える。

診断基準を巡る動向～IgG4 関連呼吸器疾患

富山大学 保健管理センター 松井祥子
金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科 早稲田優子
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 源誠二郎
信州大学医学部内科学第一講座 山本 洋
信州大学医学部内科学第一講座 久保恵嗣
富山県立中央病院放射線科 井上 大
金沢医科大学放射線科 利波久雄

IgG4 サードミーティングにおいて、IgG4 関連呼吸器疾患の特徴を探ることを目的に、自験例（富山大学・富山大学症例）を後ろ向きに検討した結果を報告した。

サードミーティングでは呼吸器病変の概要を示せたが、呼吸器疾患は一施設における症例数が少ないことや、施設によって扱う IgG4 関連疾患の臓器病変に偏りがあることも明らかになった。そこで 2010 年夏以降、自己免疫性膵炎の呼吸器病変について経験豊富な信州大学の呼吸器内科に御参加頂き、新たに梅原班内に呼吸器病変ワーキンググループ(WG)を組織した（メンバーは上記）。

WG では、サードミーティングでの報告に信州大学の症例を加え、また過去の報告症例なども検討し、岡崎班・梅原班合同の IgG4 関連疾患包括診断基準案における、呼吸器病変の解説を作成した。また可能な限り IgG4 関連呼吸器病変症例を集積した上で、その臨床・画像・病理組織的な特徴を解析する必要があることから、多施設共同後方視的調査を企画し、富山大学倫理審査委員会の承認を得た。

研究計画：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（臨認 22-57 号）

（内容は以下よりよりダウンロード可能）

<http://www.sugitani.u-toyama.ac.jp/hokekan/other.html>

今後は、上記の研究に班内の多くの施設のご協力をお願いしたい。

また呼吸器専門分野からの協力を頂き、臓器別診断基準作成への気運を高めていくために、呼吸器分野における研究班「厚生労働科学学術省難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班（研究代表者 杉山幸比古 自治医科大学教授）」と、情報交換を行っていくことが予定されている。

PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学分野（腫瘍病理/第二病理）

獨協医科大学病理学*

佐藤康晴 小島 勝* 吉野 正

胚中心進展性異形成 (priogressive transformation of germinal centers, PTGC) は、拡大したマントル帯が胚中心内に入り込み、その構造を置換してゆく像を特徴とし、原因不明の反応性病変と考えられている。我々は 2009 年に PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症を世界に先駆けて報告したが (Mod Pathol. 2009; 22: 589-599)、現在までまとまった症例での報告はなく、臨床病理学的特徴について未だ明らかとなっていない。

今回、我々は PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症 36 症例を対象として解析を行ったので、その臨床病理学的特徴について報告する。

IgG4 関連疾患における好酸球・肥満細胞浸潤の意義について

金沢医科大学臨床病理学

黒瀬 望 湊 宏 野島孝之

【緒言】 IgG4 関連疾患は、血中の IgG4 高値と著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤によって特徴づけられる全身硬化性疾患で、種々の臓器が異時多発性に障害される。前回のミーティング（2010 年 8 月）で、IgG4 関連疾患は同一臓器、同一切片中でも、部位により、線維性硬化域 [IgG4-f(+)] と非線維性硬化域 [IgG4-f(-)] があることを示した。また、IgG4-f(-) では IgG4-f(+) に比し、高倍率視野における IgG4 陽性形質細胞数が多く、IgG4/IgG 陽性形質細胞比も高くなることを示した。更に、制御性 T 細胞 (Tregs) の特異的マーカーである FOXP3 陽性リンパ球数も、IgG4-f(-) では多く観察された。今回、我々は IgG4-f(-) と IgG4-f(+) における好酸球数、肥満細胞数を計測し、線維性硬化と IgG4/IgG 陽性形質細胞比との関連性について検討した。

【材料および方法】 IgG4 関連疾患と診断した 19 例（リンパ節;3、膵;3、胆管;1、肺;1、唾液腺;11）を用いた。各組織切片上から IgG4-f(-) と IgG4-f(+) を各々 5 か所選択し、HE 標本とトルイジンブルー染色 (pH7.0) を用いて、高倍率 5 視野における好酸球数と肥満細胞数を計測した。

【結果および結語】 IgG4-f(+) では IgG4-f(-) と比し、好酸球数、肥満細胞数が多く認められた。また、IgG4-f(+) における IgG4/IgG 陽性形質細胞比が低くなるにつれ、好酸球数、肥満細胞数は少なくなる傾向があった。これらの結果は、好酸球と肥満細胞は IgG4 関連疾患の線維性硬化に関与している可能性を示唆し、IgG4 関連疾患の病勢を考慮する上で有用な指標となりうると思われる。

IgG4⁺MOLPSの前方視臨床研究の現状報告

金沢医大血液免疫内科

正木康史 梅原久範

目的：下記の目的のために、2つの前方視的臨床研究を進めている。

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

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

前方視臨床研究：

1、診断基準確立のための研究： UMIN :R000002823

「IgG4⁺MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman病その他の多クローン性高γグロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究」：2年間で、目標100例以上

2、治療指針確立のための研究： UMIN :R000002820

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

倫理委員会承認および症例登録状況：

2011年1月14日現在、23施設（金沢医科大学、長岡赤十字病院、倉敷成人病センター、信州大学、富山大学、西群馬病院、群馬県立がんセンター、札幌医科大学、関西医科大学、諫早総合病院、群馬大学、長崎大学、都立駒込病院、筑波大学、京都大学、神戸海星病院、愛媛大学、金沢大学、福井大学、新潟大学、岡山大学、産業医科大学、長崎医療センター、以上承認順）で既に倫理委員会承認を得ている。そのうち診断研究／治療研究両方に承認ありは16施設、診断研究のみの施設は7施設である。

2011年1月14日現在、診断研究78例、治療研究12例の症例が登録された。

まとめ：

各施設の担当の諸先生の御尽力により徐々に倫理委員会承認施設数も、登録症例も着実に増えてきた。本邦発のIgG4関連疾患に対する、より質の高いエビデンスを確立するために前方視臨床研究が必須であり、今後も積極的な症例登録をお願いしたい。

フォースミーティング講演会議事録

1. IgG4 関連疾患包括診断基準について

【議事録】

井上先生：付加項目があるが血管病変は8にはいつているのか。

梅原先生：後腹膜線維症に入っていると今のところは考えて下さい。今後、診断基準に入っていく事は有り得る。

住田先生：診断基準は包括的になっているが、各臓器の診断基準もあり、double criteriaになってしまうが？

梅原先生：IgG4-related disease は仕方がない部分もある。

吉野先生：各診断基準と矛盾するところが有れば問題だが、そうならないように今回の基準も作られている。IgG4 が高値でもそれだけで IgG4-related disease にならないということを説明した今回の基準は意義が有る。

住田先生：AID の診断基準を使って AID と診断されたのであれば、IgG4-related disease と言わなくても AID でいいのではないか。

川野先生：腎の基準を作った側から言わせてもらうと、腎症の基準を使って腎症と診断されたのであれば IgG4 関連腎症と言えるが、IgG4 関連疾患の中の IgG4 関連腎症でいいのでは？

2. 自己免疫性膵炎診断基準作成並びに改訂の経緯

【議事録】

住田先生：2010 年に改訂された AIP 診断基準は診断基準に自己抗体が省かれたのに、自己免疫性という名は残してあるのか？

川先生：AIP の機序が自己免疫性かどうかは、だいぶ以前から議論があるが命名した先生に敬意を払って名は残してある。

正木先生：海外のデータでは AIP type1, type2 を一緒にして解析しているが、それでいいのか？

川先生：良くない。PBP に関しても日本で追視したが結果に解離があった。(日本では PBP 陽性率 60%程度)

菅井先生：自己免疫性膵炎のみの場合は IgG4 関連疾患という全身疾患とみてよいか？

川先生：同一疾患と考えて良いと思うが確信はない。

住田先生：AIP 単一の症例は全身疾患の一表現型とも考えられるが、他の原因、他の機序で発症している可能性も考えられる。それに関しても検討が必要ではないか。

川先生：その可能性もあると思うので、今後蓄積された症例を通して検討していく。

3. 診断基準をめぐる動向 IgG4 関連 Mikulicz 病

【議事録】

IgG4 とミクリッツ病の診断基準は、SS-A が入っている、はいていないの違いがあるが、その整合性はどうか。

4. IgG4 関連腎臓病診断基準とアルゴリズム（案）の作成

【議事録】

正木先生：IgG4RD で腎病変のみの症例はあるか。

川野先生：報告では2例。

菅井先生：高 γ グロブリン血症とするのは違和感がある。

川野先生：高 IgG 血症とした方が良いと思う。

吉野先生：IgG4RD ではなくて、IgG4 高値であった症例はあるか。

川野先生：報告では Churg-Strauss 症候群 3 例が IgG4 135mg/dl 以上であったとされている。

佐伯先生：腎は腫脹がなくても機能低下があって生検すると IgG4 病変と認めることがあり、腎は組織的に検討しやすい臓器だ。

5. 診断基準を巡る動向～IgG4 関連呼吸器疾患

【議事録】

佐伯先生：肺の場合は VATS をしないと組織診断ができないが。

住田先生：肺だけ個々の診断基準が必要か。包括診断基準だけで良いのでは？

松井先生：呼吸器内科医等が実際に診断する時は、診断のきっかけとなる基準、診断基準とまでいかなくても手引きが必要と思われる。

6. PTGC 型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析

【議事録】

中村先生：従来 PTGC と診断されたものは、すべて IgG4-related disease で良いのか。

佐藤先生：顎下リンパ節は全例が G4。

7. IgG4 関連疾患における好酸球・肥満細胞浸潤の意義について

【議事録】

吉野先生：IgE と IgG4 との関連は？

黒瀬先生：ある時期は TGF- β による線維化、ある時期は IL4 によるアレルギー反応に傾いているのではないかと考えている。

梅原先生：統計学的検討は正常コントロールも含めてした方が良いのではないか。アレルギー反応と抗アレルギーのせめぎ合いと言ったが、同一の病変に様々な段階の病理像があると考えた方が良いのではないか。

：病変は唾液腺のみか。

黒瀬先生：様々な病変で検討した。

8. IgG4⁺MOLPSの前方視臨床研究の現状報告

【議事録】

：IgG4/IgG>80%が基準に入らなかったのは、>5%で出来ると腺癌の場合は含まれる症例もあった。花むしろ様という言葉は病理の先生なら誰でも解るような一般的な所見か。

正木先生：殆どの病理医なら解るはず。

【総合討論議事録】

筑波大の住田教授からは、「IgG4 関連疾患包括診断基準」と「各疾患臓器別の診断基準」の存在が、**double criteria** にならないかとのご指摘をいただきました。これまでの IgG4 研究における取り組みと討論の中で、①IgG4 関連疾患は明らかに一つの疾患 entity を形成するが、病変は多臓器に出現しうる。②臓器により、臨床症状も病理所見の詳細が異なる。③同時に複数臓器に出現する場合もあるが、単一臓器の場合もある。④広く IgG4 関連疾患を周知し、一般医でも利用できる診断基準が必要である一方、各臓器の専門家による臓器特異的な詳細な診断基準も必要である、ことを確認してきました。IgG4 関連疾患という新しい疾患概念を定義し診断して行く上で、どうしても両者が必要なこととは思っていますが、**double criteria** にならないために、各々が整合性と相補性を持つように進めて行くことが重要と思います。

札幌医大の山本先生からは、シェーグレン症候群の診断基準を満たす重複症例の報告がございました。IgG4 関連疾患の側からは、できる限り癌や既存の疾患と誤診しないように除外項目を設けていますが、既存疾患の基準には IgG4 関連疾患が除外項目に入っていません。新たな疾患概念であるので当然のことですが、将来、IgG4 関連疾患が認知されていくにつれ、既存疾患の概念や診断基準にも取り入れられていくものと思います。少なくとも、シェーグレン症候群の診断基準に関しては、除外項目の一つに加えらるるよう努めます。

京都大学の三森教授からは、この診断基準を発表するにあたり、感度と特異度の検証の重要性を指摘して頂きました。論文投稿の時点でも診断基準の根拠が必要だと思いません。現時点では、これまで報告されてきた自己免疫性膵炎斑の報告、IgG4+MOLPS の報告、札幌医大の山本先生の報告、そして、現在解析中の研究班の症例、金沢大学川野先生の症例、など、複数グループの症例をこの診断基準に当てはめた結果を表にしまとめたいと思っていますので、ご協力をお願い致します。

最後に、「IgG4 関連疾患包括診断基準」の世界に向けての発表と今後の対応についてです。

2011年10月4日～7日にかけて、ボストンで Dr. John Stone 主催の The First International Conference On IgG4-Related Systemic Disease (IgG4-RSD) が開催されます。日本からも、神澤先生、山本先生、正木先生、吉野先生が招待講演されることになっています。これまで我々が All Japan として取り組んできました成果を正当な形で認められるように、是非、IgG4 関連疾患の病名、包括診断基準の妥当性、優位性を強く印象付けて頂けることを願って止みません。

病理中央診断会 プログラム

病理診断チーム

吉野 正 先生 (岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学)
中村 栄男 先生 (名古屋大学医学部・大学院医学系研究科病理組織医学)
小島 勝 先生 (獨協医科大学病理学形態)
黒瀬 望 先生 (金沢医科大学病態診断医学)

司会：正木 康史 (金沢医科大学 血液免疫内科学)

症例プレゼンテーション

臨床プレゼンは各症例2分(出来るだけ時間内をお願いします)、
病理討論は各症例8分

- | | |
|----------|----------|
| 1、筑波大学 | 坪井 洋人 先生 |
| 2、長崎大学 | 折口 智樹 先生 |
| 3、神戸海星病院 | 安積 淳 先生 |
| 4、産業医科大学 | 平田信太郎 先生 |
| 5、金沢医科大学 | 齋藤 孝博 先生 |

施設名 筑波大学附属病院 担当医 坪井洋人、住田孝之

年齢：47歳、性別：女、主訴：眼乾燥、口腔内乾燥、両側上眼瞼腫脹
病歴：2000年よりアレルギー性鼻炎。2008年4月より眼乾燥、口腔内乾燥を自覚。2010年5月より両側上眼瞼腫脹、気管支喘息、蕁麻疹が出現。シェーグレン症候群やサルコイドーシスを疑われ、当科紹介入院となった。

身体所見：貧血・黄疸なし、口腔内潰瘍なし、両側上眼瞼腫脹あり、顎下腺・耳下腺腫脹なし、甲状腺腫大なし、体表リンパ節触知せず、心音異常なし、肺音清、腹部異常所見なし、関節の腫脹・圧痛なし、皮疹なし

データ：Hb 12.7 g/dl, WBC 7100 / μ l, (Seg 56.3 %, Lym 24.3 %, Eos 2.9 %), PLT 24.4 万 / μ l, CRP 0.03 mg/dl, BUN 12.0 mg/dl, Cr 0.51 mg/dl, T-bil 0.6 mg/dl, TP 7.2 g/dl, Alb 4.2 g/dl, LDH 173 U/l, AST 17 U/l, ALT 16 U/l, ALP 169 U/l, γ GTP 16 U/l, Amy 50 U/l

IgG 1363 mg/dl, IgA 176 mg/dl, IgM 64 mg/dl, IgE 238 U/ml, IgG4 202 mg/dl, C3 95 mg/dl, C4 27 mg/dl, CH50 49.1 U/ml, IL6 3.1 pg/ μ l, sIL2R 296 U/ml
RF 0 U/ml, ANA <20 倍 (___pattern), ADNA (RIA) 2.0 IU/ml

抗SS-A抗体陰性/抗SS-B抗体陰性, 抗RNP抗体陰性 (オクタロニー法)

ガムテスト：17.2ml シルマー試験：14mm/19mm

画像所見：頸部MRI：両側涙腺腫大、頸部リンパ節腫脹を認める。顎下腺・耳下腺腫脹なし

全身造影CT：両側涙腺腫大、両側頸部リンパ節・両側耳下腺内リンパ節腫大を認める。他に有意なリンパ節腫大なし、肺野異常なし、腎臓・膵臓異常なし、後腹膜線維症なし、子宮筋腫あり、左乳房に6mmの結節あり

腹部US：子宮筋腫のみ 乳房US：左乳房内反応性リンパ節7mm

Gaシンチ：両側涙腺に集積増加

臨床診断：

#1：IgG4関連疾患 (IgG4高値、両側涙腺腫大、涙腺生検でリンパ球・形質細胞の浸潤を認め、IgG4/IgG=62%、頸部リンパ節・耳下腺内リンパ節・左乳房内リンパ節腫大)

#2：アレルギー性鼻炎、気管支喘息、蕁麻疹

問題点/特徴：IgG4の上昇は軽度であったが、涙腺生検の結果と合わせて診断確定した。リンパ節腫大以外に重要臓器障害の合併なし。前向き研究(診断、治療)に登録の上、PSL30mg/日を開始。涙腺腫大は1週間で軽快した。

施設名 長崎大学第一内科 (形成外科) 担当医 折口智樹

年齢 : 67歳、 性別 : 男 / 女

病歴 : 2009年4月頃より右上眼瞼腫脹あり、同年6月29日近医眼科受診後、当院眼科紹介。

同年7月31日、MRIで眼窩腫瘍を認め、PET/CTで悪性リンパ腫が疑われ、同年12月1日に当院形成外科に紹介され、翌2010年1月8日、眼窩腫瘍摘出術施行。

身体所見 : 右上眼瞼の腫脹 (+)、眼球運動障害 (-)、複視 (-)
両耳下腺部腫脹 (+)

データ :

Hb 13.9 g/dl, WBC 6200 / μ l, (Eos 15 %), PLT 24.3x10⁴ / μ l

CRP 0.15 mg/dl, BUN 16 mg/dl, Cr 1.07 mg/dl,

T-bil 0.7 mg/dl (D-bil 0.1 mg/dl), TP 7.7 g/dl, Alb 4.3 g/dl

LDH 226 U/l, AST 30 U/l, ALT 33 U/l, ALP 407 U/l, γ GTP 41 U/l

Amylase 124 U/l, Lipase 144 IU/l

IgG 2601 mg/dl, IgA 395 mg/dl, IgM 44 mg/dl, IgE 759.3 U/ml,

IgG1 1300 mg/dl, IgG2 807 mg/dl, IgG3 78 mg/dl, IgG4 539 mg/dl,

C3 111.7 mg/dl, C4 29.1 mg/dl, CH50 40.8 U/ml

IL6 2.2 pg/ μ l, sIL2R 914 U/ml

RF 8.0, ANA <20 倍 (_____ pattern)

その他

画像所見 : PET/CT : 右眼窩、肺門リンパ節、回盲部、後腹膜に集積 (+)

眼窩 CT, MRI : 右眼窩に腫瘍 (+)、胸部 XP: 正常、胸腹部 CT : 肝、胆嚢、膵、腎、後腹膜に著変 (-)、有意なリンパ節腫脹 (-)

臨床診断 :

1 : 眼窩偽腫瘍 # 2 : アレルギー性鼻炎 # 3 : 糖尿病 # 4 : 高血圧

問題点 / 特徴 : 一側性眼窩腫瘍、ステロイド治療の適応

施設名 神戸海星病院 担当医 安積 淳

年齢：81歳、性別：男/女○

病歴： 2010年7月から右上眼瞼鼻側に腫瘍。同10月21日に腫瘍生検。サザンブロットによる遺伝子再構成陽性：病理組織所見はMALTリンパ腫との回答
13年前にも対側の下眼瞼腫瘍あり、リンパ腫とされるも通院途絶。

身体所見：高血圧治療中

データ：

Hb 10.7 g/dl, WBC 4910 / μ l,(Eos 8.1 %), PLT 20.5 / μ l
CRP 0.08 mg/dl, BUN 15.6 mg/dl, Cr 0.48 mg/dl,
T-bil 0.5 mg/dl (D-bil 0.1 mg/dl), TP 7.6 g/dl, Alb 3.6 g/dl
LDH 174 U/l, AST 16 U/l, ALT 8 U/l, ALP 277 U/l, γ GTP 9 U/l
Amylase 55 U/l, Lipase ND IU/l
IgG 2396 mg/dl, IgA ND mg/dl, IgM ND mg/dl, IgE 2220 U/ml,
IgG1 ND mg/dl, IgG2 ND mg/dl, IgG3 ND mg/dl, IgG4 691 mg/dl,
C3 91 mg/dl, C4 18 mg/dl, CH50 ND U/ml
IL6 ND pg/ μ l, sIL2R ND U/ml
RF ND, ANA 倍 (ND pattern)

その他

画像所見：両眼窩腫瘍 涙腺腫脹なし

臨床診断：

1：眼窩部 MALT リンパ腫

2：

問題点/特徴：

IgG4 陽性細胞は存在するが、頻度は40%以下と思われる。

13年前から MALT リンパ腫であったと思われる。

リンパ腫に IgG4 関連疾患が被った可能性はないか？

施設名 産業医科大学第一内科 担当医 河邊・平田・齋藤

年齢: 37 歳、 性別: 男 / 女 (症例番号 63)

病歴: 2010年5月頃より掻痒を伴う膨隆した紅斑が腰部から全身に出現したため、N病院救急外来に受診。蕁麻疹の疑いで、点滴、抗アレルギー薬処方されるも、2~3日程皮疹が出現していた。その後も同様の皮疹が出現したため、仕事の現場先のT市にある皮膚科を受診。蕁麻疹とのことで、強ミノ点滴、抗アレルギー薬内服を数日続けたが、一旦改善はするものの、再度皮疹が出現する状態であった。5月下旬には、嚥下時などに胸のつかえ感を自覚したため、牟田医院を受診。頸部、腋窩、鼠径部のリンパ節腫脹、血液検査にてCRP 8台と炎症反応上昇を認めた。上部内視鏡では胃・十二指腸に病変なく、腹部エコー、CTにて明らかな異常は認められなかった。リンパ節腫脹、炎症反応上昇より、リンパ腫などの血液疾患を疑われ、6月7日に九州厚生年金病院に紹介受診となった。身体所見として、全身の蕁麻疹様の皮疹、リンパ節腫脹を認めた。血液検査では、CRP 7.03と上昇、蛋白分画にてγグロブリン上昇、IgG 2680, IgA 633, IgE 1110、可溶性IL-2R 1070、IgG4 144と多クローン性高γグロブリン血症を認め、IgG4上昇よりIgG4関連症候群などリンパ増殖性疾患を疑われた。造影CT、造影MRIでは膵臓に自己免疫性膵炎を疑う所見は認められなかったが、リンパ節生検にて、濾胞間に形質細胞の著明な増殖が目立ち、免疫染色ではIgG4陽性形質細胞の軽度増加、IL-6陽性が認められた。病理検査からは、idiopathic plasmacytic lymphadenopathy と病理診断され、IgG4関連疾患、Castleman病の可能性が否定できないとされた。7月26日に当科紹介受診。多クローン性高γグロブリン血症、リンパ増殖性疾患の精査・加療目的にて8月11日に当科入院となった。経過中に発熱は認めず、体重減少なし。

【既往歴】14歳左鎖骨骨折ope 輸血歴(-) 【アレルギー歴】ロキソニンにて蕁麻疹 【家族歴】collagen disease (-), malignancy (-) 【生活歴】appetite: so so, sleeping: so so, urination: 5-6/day, alcohol: 缶ビール1本(12年間), smoking: (10~15本/日 20年間) 【職業】通信関連 (通信ケーブル敷設)

身体所見: BH: 173.9cm, BW: 57.8 kg (BMI 19.1), BT: 36.7°C, PR: 64/min, BP: 106/57mmHg, 左右差なし, Consciousness: alert, Skin: Reynaud(-), livedo reticularis(-), 胸部・腹部・大腿に発赤膨隆した皮疹(+、一過性), 紅色皮膚描記(+), Conj: not anemic, not icteric, Face: Oral cav.: dry (-), aphta (-), Neck:

stiffness (-), struma (-), bruit (-), SLN: 両側 1cm 弱大の軟らかなリンパ節を触知する, 可動性良好, 圧痛なし Chest: fine crackle(-), HS: IS(→) IIS(→) IIIS(-) IVS(-), no murmur, Abdomen: flat, normal bowel sound, soft, no mass, no tenderness, defense(-), ope scar(-), liver & spleen: not palpable, Extremities: cyanosis (-), edema(-), 上腕、下肢に掻痒を伴う隆起性紅斑あり, 腋窩リンパ節・鼠径部リンパ節に 1cm大の軟らかな可動性良好のリンパ節を触知、圧痛なし Neurological: DTR: n.p, vibration: n.p, sensation: n.p, joint :MS 0, TJ 0 SJ 0

データ : Hb 12.6 g/dl, WBC 7400 / μ l,(Eos 6.0 %), PLT 32.4 x 10⁴ / μ l
CRP 4.81 mg/dl, BUN 11 mg/dl, Cr 0.76 mg/dl,
Tbil 0.4 mg/dl (D-bil 0.2 mg/dl), TP 8.1 g/dl, Alb 3.2 g/dl
LDH 135 U/l, AST 13 U/l, ALT 9 U/l, ALP 233 U/l, γ GTP 23 U/l
Amylase 64 U/l, Lipase 20 IU/l
IgG 2668 mg/dl, IgA 541 mg/dl , IgM 160 mg/dl, IgE 925 U/ml,
IgG1 1710 mg/dl, IgG2 1370 mg/dl, IgG3 107 mg/dl, IgG4 171 mg/dl,
C3 114 mg/dl, C4 27 mg/dl, CH50 59 U/ml
IL6 6.5 pg/ μ l, sIL2R 729 U/ml
RF 4.4, ANA 80 倍 (Speckled pattern)

その他

- ◇シルマーテスト陰性、ローズベンガルテスト陰性
- ◇ガムテスト陰性
- ◇便潜血：陰性

画像所見：

- ◇胸部 X 線：心胸郭比 45.14%, CP angle sharp, lung field clear
- ◇腹部 X 線：異常ガス像なし、異常石灰化なし
- ◇ECG： 56/分、整、ST 変化なし
- ◇手・足関節 X 線：intact
- ◇造影単純頸部～胸部～骨盤部 CT: 涙腺に明らかな腫大なし。耳下腺、顎下腺も腫大なし。両側深頸部、顎下部、頤下には径 1cm 前後のリンパ節あり。鎖骨上窩にも小さなリンパ節あり。腋窩リンパ節、鼠径リンパ節腫脹あり。肺野に

異常なし。脾の増強の程度も正常範囲内。

◇腹部エコー：胆：n.p. 肝：内部エコーは均一で SOL(-) 肝表面平滑 肝縁鈍化(-) 脾：n.p. 脾：脾腫(-) 両腎：n.p. 脾・大動脈周囲 L.N.：swelling(-) 副腎領域：明らかな mass(-) 腹部大動脈：Aneurysm(-)

◇心エコー：左室の壁肥厚や内腔拡大はなく、左室壁運動異常なし。LVEF=55-60%程度。右心系や下大静脈の拡大はなく、TR からの推定収縮期肺動脈圧 35mmHg(PVR<2)。心嚢液貯留なし。

◇体表エコー：両側顎下腺・耳下腺：明らかな mass(-) 両側頸部：L.N. swelling(-) 右耳下腺部：L.N. swelling(+) 数個 maxsize 14×6mm 左耳下腺部：L.N. swelling(+) 数個 maxsize 13×6mm 右腋窩：L.N. swelling(+) 数個 maxsize 21×7mm 左腋窩：L.N. swelling(+) 数個 maxsize 17×7mm 右ソケイ部：L.N. swelling(+) 数個 maxsize 10×6mm 左ソケイ部：L.N. swelling(+) 数個 maxsize 16×6mm

◇骨塩定量：L2-4; BMD 0.843, T-score -1.5, L-Femoral; BMD 0.705, T-score -1.2, L-Radius; BMD 0.797, T-score 1.0

臨床診断：

1 : Mulicentric Castleman's disease

2010年5月より蕁麻疹が出現し、炎症反応上昇、高γグロブリン血症、リンパ節生検にて idiopathic plasmacytic lymphadenopathy と病理診断された症例。臓器合併症に関しては、リンパ節：表在リンパ節の1cm弱大の腫脹を認める。腎臓：尿蛋白(+)、尿潜血(+1)を認める。皮膚：消退を繰り返す蕁麻疹様皮疹の出現を認める。肺：症状なく、画像にても肺野に異常所見なし。心臓：症状なく、心電図、心エコーにて異常認めない。肝胆脾：画像所見にては異常所見なし。涙腺・顎下腺・耳下腺：身体所見、画像にても明らかな腫大は認めない。眼科精査にて涙液分泌低下は認めない。歯科精査にて唾液分泌低下を認めない。再度施行したリンパ節生検にて、濾胞間に形質細胞の著明な浸潤を認め、また小唾液腺、右腋窩、皮膚の生検でいずれも IgG4/IgG 陽性細胞数比が最大で約20%程度であったため、IgG4+MOLPS 診断基準に至らず、#1 と診断した。今後はアクテムラ導入の方針とした。

問題点／特徴：特記すべき事項なし。

施設名 産業医科大学第一内科 担当医 平田 信太郎

年齢: 37 歳、 性別: 男/女 (症例番号 63)

病歴: 2010年5月頃より蕁麻疹が出現し、点滴、抗アレルギー薬で改善せず。5月下旬にM医院を受診時、頸部、腋窩、鼠径部リンパ節腫脹、CRP 8台を認めた。上部内視鏡、腹部エコーにて異常は認められず、リンパ腫などを疑われ、6月7日にK病院受診。CRP 7.03、IgG 2680、IgA 633、IgE 1110、可溶性IL-2R 1070、IgG4 144を認め、IgG4関連症候群などを疑われた。リンパ節生検にて、濾胞間に形質細胞の著明な増殖が目立ち、免疫染色ではIgG4陽性形質細胞の軽度増加、IL-6陽性が認められた。idiopathic plasmacytic lymphadenopathy と病理診断され、IgG4関連疾患、Castleman病の可能性が否定できないとされた。7月26日に当科紹介受診。多クローン性高γグロブリン血症、リンパ増殖性疾患の精査・加療目的にて8月11日に当科入院となった。経過中に発熱、体重減少なし。

【既往歴】14歳左鎖骨骨折ope 輸血歴(-) 【アレルギー歴】ロキソニンにて蕁麻疹【家族歴】特記事項なし【生活歴】alcohol: 缶ビール1本(12年間), smoking: (10~15本/日 20年間) 【職業】通信関連 (通信ケーブル敷設)

【身体所見】BH: 173.9cm, BW: 57.8 kg (BMI 19.1), BT: 36.7°C, PR: 64/min, BP: 106/57mmHg, 左右差なし, Consciousness: alert, Skin: Reynaud(-), livedo reticularis(-), 胸部・腹部・大腿に発赤膨隆した皮疹(+、一過性), 紅色皮膚描記(+), Conj: not anemic, not icteric, Face: Oral cav.: dry (-), aphta (-), Neck: stiffness (-), struma (-), bruit (-), SLN: 両側1cm弱大の軟らかなリンパ節を触知する, 可動性良好, 圧痛なし Chest: fine crackle(-), HS: IS(→) IIS(→) IIIS(-) IVS(-), no murmur, Abdomen: flat, normal bowel sound, soft, no mass, no tenderness, defense(-), ope scar(-), liver & spleen: not palpable, Extremities: cyanosis (-), edema(-), 上腕、下肢に掻痒を伴う隆起性紅斑あり, 腋窩リンパ節・鼠径部リンパ節に1cm大の軟らかな可動性良好のリンパ節を触知、圧痛なし Neurological: DTR: n.p, vibration: n.p, sensation: n.p, joint :MS 0, TJ 0 SJ 0

【データ】Hb 12.6 g/dl, WBC 7400 / μ l, (Eos 6.0 %), PLT 32.4 x 10⁴ / μ l
CRP 4.81 mg/dl, BUN 11 mg/dl, Cr 0.76 mg/dl,
T-bil 0.4 mg/dl (D-bil 0.2 mg/dl), TP 8.1 g/dl, Alb 3.2 g/dl
LDH 135 U/l, AST 13 U/l, ALT 9 U/l, ALP 233 U/l, γ GTP 23 U/l
Amylase 64 U/l, Lipase 20 IU/l
IgG 2668 mg/dl, IgA 541 mg/dl , IgM 160 mg/dl, IgE 925 U/ml,

IgG1 1710 mg/dl, IgG2 1370 mg/dl, IgG3 107 mg/dl, IgG4 171 mg/dl,

C3 114 mg/dl, C4 27 mg/dl, CH50 59 U/ml

IL6 6.5 pg/ μ l, sIL2R 729 U/ml

RF 4.4, ANA 80 倍 (Speckled pattern)

その他

◇シルマーテスト陰性、ローズベンガルテスト陰性

◇ガムテスト陰性

◇便潜血：陰性

画像所見：

◇胸部 X 線：心胸郭比 45.14%, CP angle sharp, lung field clear

◇腹部 X 線：異常ガス像なし、異常石灰化なし

◇ECG：56/分、整、ST 変化なし

◇手・足関節 X 線：intact

◇造影単純頸部～胸部～骨盤部 CT：涙腺、耳下腺、顎下腺に腫大なし。両側深頸部、顎下部、頤下に径 1cm 前後のリンパ節あり。鎖骨上窩にも小さなリンパ節あり。腋窩リンパ節、鼠径リンパ節腫脹あり。肺野に異常なし。脾の増強の程度も正常範囲内。

◇ガリウムシンチ：明らかな取込み像なし

臨床診断：

1 : Mulicentric Castleman's disease

2010年5月より蕁麻疹が出現し、炎症反応上昇、高 γ グロブリン血症、リンパ節生検にて他院で idiopathic plasmacytic lymphadenopathy と病理診断された。リンパ節腫脹を、尿蛋白(+)、尿潜血(+1)、蕁麻疹様皮疹を認めるも、肺、心、肝胆脾、涙腺・顎下腺・耳下腺は正常で、涙液・唾液分泌低下も認めず。再度施行したリンパ節生検にて、濾胞間に形質細胞の著明な浸潤を認め、また小唾液腺、右腋窩、皮膚の生検でいずれも IgG4/IgG 陽性細胞数比が最大で約 20%程度であり、MCD と診断した。今後はアクテムラ導入の方針とした。

問題点／特徴：

MCD との診断の妥当性および IgG4+MOLPS との差違について。

施設名 金沢医科大学病院 担当医 斉藤 孝博

年齢：60 歳、 性別：女性

病歴：主訴；顎下部腫瘍、既往歴；52歳時 Livedo vasculitis

家族歴；特記事項なし

現病歴；2010年4月末より右顎下部腫瘍を自覚。徐々に増大し、左顎下部も腫大してきた。5月中頃近医受診し、血液検査で耐糖能異常を指摘された。頭頸部CTで、両側顎下腺腫大、深頸部リンパ節腫大を認めた。5月半ば当科紹介され、6月中頃に受けたPET-CTで、両顎下腺および腓尾部腫瘍にFDG異常集積を認めた。6月末当院消化器内科を初診。7月半ば左顎下腺生検を受け、ミクリッツ病と確定診断された。その後腓病変精査のため消化器内科入院を経て、8月末当科入院となった

身体所見：両側涙腺腫大、両側顎下腺腫大、両側下腿に網状皮斑、右足底に5mm大の血管拡張3ヶ所、胸腹部異常なし、表在リンパ節腫大なし。

データ：

Hb 12.2 g/dl, WBC 6400 / μ l, (Eos 1.8 %), PLT 24.2 万 / μ l

CRP 0.1 以下 mg/dl, BUN 15 mg/dl, Cr 0.66 mg/dl,

T-bil 0.7 mg/dl (D-bil 未 mg/dl), TP 6.7 g/dl, Alb 3.5 g/dl

LDH 221 U/l, AST 21 U/l, ALT 26 U/l, ALP 324 U/l, γ GTP 14 U/l

Amylase 60 U/l, Lipase 34 U/l

IgG 1150 mg/dl, IgA 363 mg/dl, IgM 168 mg/dl, IgE 667 IU/ml,

IgG1 603 mg/dl, IgG2 481 mg/dl, IgG3 63.6 mg/dl, IgG4 110 mg/dl,

C3 87 mg/dl, C4 16 mg/dl, CH50 44.6 U/ml

IL6 1.1 pg/ml, sIL2R 649 U/ml

RF 15 以下 IU/ml, ANA (-)

その他：抗SS-A抗体 (-)、抗SS-B抗体 (-)、P-ANCA (-)、C-ANCA (-)、

免疫複合体(mRF法) 3.4 μ g/ml、クリオグロブリン (-)、クリオフィブリノーゲン (-)、

KL-6 386 U/ml、ACE 13.1 U/l、CA19-9・DUPAN-2・Span-1 抗原 基準値内

画像所見：CT：両側顎下腺・両側涙腺腫大、深頸部リンパ節腫大

腹部CT：動脈相CTで脾動脈狭窄(+)、腓 MRCP：腓尾部腫瘍 T1 iso、T2 low

PET-CT：両側顎下腺腫大(SUV 8.0)、腭尾部腫瘤(SUV 7.18)、副神経リンパ節腫大(SUV 3.0)

臨床診断：

1：ミクリッツ病

2：腭尾部腫瘤；自己免疫性腭炎の疑い

問題点／特徴：

1、病変分布は IgG4 関連疾患に比較的典型的と思われるが、腭臓の組織は得られていない。また、血清 IgG4 値も 135mg/dl 以上に達していない。

診断・治療をいかに行うのが適切か？

2、皮膚病変をどう考えるか？