



解説

IgG4関連疾患の診断と治療*

正木 康史** 中村 拓路** 中島 章夫**
岩 男 悠** 梅原 久 範**

Key Words : Mikulicz's disease, Sjögren's syndrome, autoimmune pancreatitis, Castleman's disease, glucocorticoid

IgG4関連疾患とは

IgG4関連疾患は、血清中のIgG4増加と、病変組織におけるIgG4産生形質細胞増殖を伴う線維化・硬化性病変をきたすリンパ増殖性疾患である¹⁾²⁾。全身の炎症性病態と、罹患臓器固有の症候を呈する。罹患しやすい臓器は、涙腺、唾液腺、膵臓などであるが、他の種々の臓器病変も相次いで報告されており、これらすべてがIgG4関連疾患であるのかどうか、検証の余地もある。IgG4関連疾患のもう1つの特徴は、ステロイド治療が劇的に奏効することである。また、無治療での自然寛解も起こりうる。言い換えると、この診断名を下す最大の目的は、治療方針を決定することである。一見、本疾患に類似する点があっても、ステロイド治療の反応が悪く、臨床経過の異なる数多の疾患群を、適格に除外すべきである。

現在、IgG4関連疾患の診断基準、治療指針、新規疾患マーカーなどの研究は、2009年度より厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業に2つの研究班(梅原班と岡崎班)が採択され、各領域の専門家が全国的に集い、精力的な議論が続けられている。

なお、IgG4関連疾患の呼称に関しては、病理像の特徴や全身性疾患であるとの観点から、IgG4-related sclerosing disease³⁾、IgG4-multiorgan

lymphoproliferative syndrome (IgG4⁺MOLPS)¹⁾、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)⁴⁾などさまざまな名称が提唱されてきた。しかし、複数の呼称が誤解を生ずる原因となりうるため、IgG4⁺MOLPSの研究グループおよび自己免疫性膵炎の研究グループの双方の研究者ら(梅原班と岡崎班)の協議により、2010年2月より「IgG4関連疾患(IgG4-related disease)」という統一した名称のもとに研究を遂行していくこととなった⁵⁾。

IgG4関連疾患の診断

IgG4関連疾患は、まだ新しい疾患概念で広く周知されていないが、実際はそれほど稀な疾患ではない。石川県における発生数をもとに定点観測法により推定したIgG4関連疾患の新規発生数は、人口100万人あたり2.63~10.2人で、日本全体では年間336~1,300人が新規発生すると推計される(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 鈴木律朗ら。平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業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、分担研究報告)⁶⁾。人口分布や疾患発生率の地域差があるとしても、大学病院やそれに近い大病院には年間に数例の新規症例が受診することになる。

すべての疾患に共通することではあるが、IgG4

* Diagnosis and treatment of IgG4-related disease.

** Yasufumi MASAKI, M.D., Ph.D., Takuji NAKAMURA, M.D., Akio NAKAJIMA, M.D., Haruka IWAO, M.D. & Hisanori UMEHARA, M.D., Ph.D.: 金沢医科大学血液免疫内科学(血液・リウマチ膠原病科)〔〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1〕; Department of Hematology and Immunology, Kanazawa Medical University, Ishikawaken 920-0293, JAPAN

表1 全身性のIgG4関連疾患；IgG4関連多臓器リンパ増殖性症候群(IgG4⁺MOLPS)の診断基準(案)⁶⁾

(1)血清学的に高IgG4血症(135mg/dl以上)を認める
(2)組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤(強拡大5視野でIgG4 ⁺ /IgG ⁺ が40%以上)を認める
・以上の(1)(2)両方を満たすもので、下記の除外すべき疾患群を除外できるもの；Castleman病，Wegener肉芽腫，Sarcoidosis，悪性リンパ腫，がん，その他既知の疾患(明らかな自己免疫疾患・膠原病；SLE,ANCA関連血管炎，抗SS-A,抗SS-B抗体陽性のシェーグレン症候群，など)
・(1)(2)片方しか満たさないものは，IgG4 ⁺ MOLPS疑い症例と表記する
・(1)(2)を満たし，鑑別疾患を有するものはIgG4 ⁺ MOLPSとの関連が疑われる〇〇と表記する
診断の手引き：IgG4 ⁺ MOLPSを疑う病態
1 項目のみで疑われるもの
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
2 項目以上で疑われるもの
a)一側性の涙腺・耳下腺・顎下腺のいずれかの腫脹，b)眼窩内腫瘍，c)自己免疫性肝炎，d)硬化性胆管炎，e)前立腺炎，f)肥厚性硬膜炎，g)間質性肺炎，h)間質性腎炎，i)縦隔線維症，j)甲状腺炎/甲状腺機能低下症，k)下垂体炎，l)炎症性大動脈瘤
IgG4 ⁺ MOLPSでよく見られる検査異常
a)ポリクローナルな高IgG血症，b)高IgE血症または好酸球増多，c)低補体血症または免疫複合体陽性，d) ⁶⁷ Ga-scanや ¹⁸ FDG-PETで強く集積する腫瘍性病変やリンパ節腫大(未生検で可)

[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(梅原班)]

関連疾患は特にその存在を疑って検査を積極的に行わなければ診断を確定しえない。典型的な本疾患症例を一度でも診る機会があれば容易に疑えるが，はじめての症例の診断はなかなか困難である。そこで，梅原班では，IgG4⁺MOLPS 診断基準(案)とともに，「診断の手引き」においてIgG4⁺MOLPSを疑う病態を例示している(表1)⁶⁾。

1. IgG4関連Mikulicz病の診断

Mikulicz病は対称性のdacryoadenitis(涙腺炎；涙腺腫脹)とsialadenitis(唾液腺炎；耳下腺腫脹/顎下腺腫脹)をきたす病態であり，Morganらが「Mikulicz病はSjögren症候群の一亜型である」と1953年に報告⁷⁾して以後，欧米ではこの用語はほとんど使われなくなっていた。日本ではMikulicz病の報告がその後も続き，YamamotoらがMikulicz病もIgG4関連疾患の一部であることを2004年に報告し⁸⁾，その後Sjögren症候群研究会の分科会としてIgG4⁺MOLPS/Mikulicz病検討会が2004年9月に設立され，後方視的な多施設共同調査研究が行われた。その結果，Mikulicz病はSjögren症候群に比べ，中高年の男性にやや多いこと，涙

腺・耳下腺・顎下腺の腫脹が強い割に眼乾燥・口腔乾燥が軽いこと，自己抗体陽性率が低いこと(RFや抗核抗体陽性率は1/4程度，抗SS-A抗体や抗SS-B抗体はほとんど陰性)，血清や組織のIgG4陽性率が高いことなど，明らかに異なった疾患であることが報告された¹⁾。

ただしMikulicz病の主要なものは，IgG4関連疾患の涙腺炎/唾液腺炎であるが，Sjögren症候群やsarcoidosis，悪性リンパ腫などIgG4非関連疾患でも同様の対称性腫脹を呈することがある。

IgG4⁺MOLPS/Mikulicz病検討会よりIgG4関連Mikulicz病診断基準を提唱し，2008年9月のSjögren症候群研究会(現Sjögren症候群学会)の承認を得た(表2)⁶⁾。Sjögren症候群では，ステロイド治療に若干反応する例もあるもののその効果は限定的であり，有害事象との兼ね合いで一般的には投与は推奨されない。一方，IgG4関連Mikulicz病ではステロイド投与が著効するため積極的に投与を勧めるべきであり，治療方針に影響する重要な診断基準である。血液所見(高IgG4血症135mg/dl以上)または，腫脹している涙腺・

表2 IgG4関連Mikulicz病診断基準(日本シェーグレン症候群研究会, 2008年9月)⁶⁾

(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(135mg/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 ⁺ /IgG ⁺ が40%以上)を認める

(1)と、(2)または(3)を満たすものをIgG4関連Mikulicz病とする。全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴うことも多い。

鑑別疾患：Sarcoidosis, Castleman病, Wegener肉芽腫, 悪性リンパ腫, 癌, その他既知の疾患。

表3 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会)¹¹⁾

(1) 膵画像検査にて特徴的な主膵管狭細像と膵腫大を認める
(2) 血液検査で高ガンマグロブリン血症, 高IgG血症, 高IgG4血症, 自己抗体のいずれかを認める
(3) 病理組織学的所見として膵にリンパ球, 形質細胞を主とする著明な細胞浸潤と線維化を認める

上記の(1)を含め2項目以上を満たす症例は, 自己免疫性膵炎と診断する。但し, 他の原因による膵炎や膵癌・胆管癌などの悪性疾患を除外することが必要である。

表4 自己免疫性膵炎のType 1(LPSP)とType 2(IDCP, GEL)の比較

	Type 1(LPSP)	Type 2(IDCP, GEL)
好発年齢	高齢者	若年成人
性差	男性優位	性差なし
地域分布	全世界	西欧に多い(日本では稀)
血清IgG4	増加あり	正常範囲
組織浸潤細胞	IgG4産生形質細胞	好中球
多い合併症	全身のさまざまな疾患	炎症性腸疾患

LPSP : lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis, IDCP : idiopathic duct-centric chronic pancreatitis, GEL : autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesion

耳下腺・顎下腺の生検所見(組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤; 強拡大5視野でIgG4⁺/IgG⁺が40%以上)を必要とする。これらの臓器の生検は侵襲が少ないわけではなく, 合併症も起こりえるため, 眼科/耳鼻科との十分な議論とインフォームド・コンセントのもとに生検を勧める必要がある。大唾液腺生検が困難な場合, 口唇小唾液腺生検で代用されることも多いが, IgG4陽性形質細胞の検出感度はやや低く(これで十分に診断可能な症例も勿論ある), また小唾液腺では線維化・硬化がほとんど目立たないことが多いため, 結果の判断には注意を要する。

2. IgG4関連自己免疫性膵炎の診断

自己免疫性膵炎とは発症に自己免疫学的機序が推定される膵炎であり, 臨床症状が膵癌と類似し, 両者の鑑別が重要である。その特徴的な病理所見は1991年KawaguchiらよりLPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis)と記載され, 広範なリンパ球形質細胞浸潤, 膵腺房

萎縮, 小葉間線維化, 閉塞性静脈炎が特徴とされている⁹⁾。自己免疫性膵炎の疾患概念は1995年Yoshidaらが⁸⁾高ガンマグロブリン血症, 各種自己抗体の存在, 膵組織へのリンパ球浸潤, 他の自己免疫性疾患の合併, 良好なステロイド反応性より, MacKayの自己免疫性疾患の規準を満たすと考え, 本疾患を「自己免疫性膵炎」と呼称することを提唱した¹⁰⁾。その後, 日本膵臓学会より2002年, 2006年と「自己免疫性膵炎」診断基準が提唱された(表3)¹¹⁾。

一方, 2001年Hamanoらにより自己免疫性膵炎で高IgG4血症が報告され¹²⁾, その後に病変局所におけるIgG4陽性形質細胞増殖が判明し¹³⁾, 血清および組織におけるIgG4は自己免疫性膵炎診断のキーワードとなった。

また, 自己免疫性膵炎が海外からも報告されるようになってきた。しかし, 欧米特にヨーロッパから報告される自己免疫性膵炎は本邦の自己免疫性膵炎とは臨床像が異なり, やや若年者に

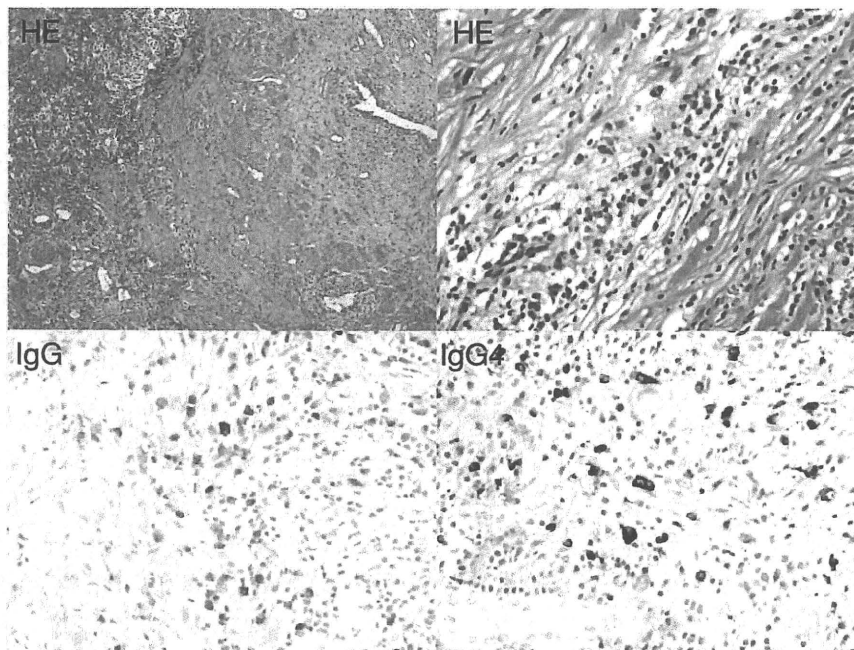


図1 IgG4関連疾患の病理所見；後腹膜線維症症例の病理組織
異型のない尿路上皮下の粘膜下層，筋層間，筋層下組織間に線維硝子化と中等度のリンパ球，形質細胞浸潤を伴う．筋層では平滑筋線維の萎縮と筋束間の解離，線維化がみられる．強拡大5視野で，IgG⁺細胞とIgG4⁺細胞をカウントし，IgG4⁺/IgG⁺細胞比が40%以上となる．

多く炎症性腸疾患の合併が多い．また，病理組織学的にも，idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP)¹⁴/autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesions (GEL)¹⁵と呼ばれる好中球浸潤による病変であり，IgG4非関連の病態が含まれている．ChariらはIgG4関連(LPSP)をType 1，好中球病変 (IDCP, GEL)をType 2と呼ぶことを提唱した(表4)¹⁶．ステロイド反応性が良好であるという共通点はあるものの，これら2つの病型はまったく異なった疾患であり，これを同一の土俵(病名)の上で議論するのは妥当ではなからう．

自己免疫性膵炎の診断基準に関しては，日本，韓国，欧米の研究者が何度も集まり国際コンセンサスを定めるべく話し合われているが¹⁷，まだ流動的な部分も多い．Type 1の自己免疫性膵炎は，膵腫大を有し，高IgG4血症を有し，病理組織上LPSPの像を呈し，線維化や閉塞性静脈炎などを伴い，組織でもIgG4陽性形質細胞増加を伴い，ステロイド効果が良好であることが，ある程度コンセンサスとなりつつある．膵臓は病理組織が十分に得難い臓器である．日本ではERCP

などの画像検索を十分に行い，できる限りの膵臓癌の除外に努めるべきで，安易にステロイド反応性を診断基準に加えることには異論を唱える研究者が多い．一方，欧米ではERCPのような侵襲的な検査はほとんど行われないことから，ステロイド反応性を診断基準に加えることを主張する研究者が多く，国際的な議論が続けられている．

3. その他の臓器におけるIgG4関連疾患

自己免疫性膵炎にはじまったIgG4関連疾患の報告はその後，胆管炎，胆嚢炎，涙腺炎¹⁾²⁾⁸⁾¹⁸，唾液腺炎¹⁾²⁾⁸，後腹膜線維症，縦隔線維症，腎症¹⁹，肺病変，炎症性偽腫瘍(肺，肝，乳房)，リンパ節症¹⁸，下垂体炎，肥厚性硬膜炎，関節炎，皮膚病変，炎症性大動脈瘤，冠動脈腫瘍性病変，自己免疫性肝炎の一部，甲状腺炎，前立腺炎，胃炎，十二指腸乳頭炎，大腸炎，大腸ポリープ，憩室炎など多岐にわたり報告されている．

IgG4関連疾患は全身のさまざまな臓器に発症し，その罹患臓器ごとに生検の容易さが異なるために，臓器により診断基準がある程度変わることはやむをえない．全身的には先に示したIgG4⁺

MOLPS診断基準(案)(表1)のように、血清所見と病理所見(図1)の両方が揃って診断できることが理想的である⁶⁾。

前述の診断基準に関してMikulicz病は体表から近い臓器病変(涙腺・耳下腺・顎下腺)で生検が比較的容易であるため、基本的には生検を重視しながらも、臨床的な病変分布と血清所見でも可能な診断基準としている。一方の自己免疫性膵炎に関しては、十分な生検組織を得ることがきわめて困難な臓器であることから、血液所見、病理所見とともに、画像的診断、さらにはステロイド反応性も含めて議論されていることは前述の通りである。他臓器病変においても、生検検体を得て病理的な裏づけを得る努力は必要であるが、生検の困難な臓器(膵臓、後腹膜、大動脈、下垂体、硬膜など)は、その他の血清所見や画像診断で代用せざるを得ないものもやむをえない。IgG4関連疾患には稀に単一臓器病変のみの症例もあるが、多くは複数臓器にわたる病変分布を呈する例が多いため、生検の得やすい臓器より診断し、他はPETなどの画像で病変の局在と程度を把握した上で、ステロイド治療の反応をみるというのが、臨床的に妥当な判断と思われる。

厚労省IgG4研究班からの分科会として、IgG4関連腎症、IgG4関連呼吸器病変のワーキング・グループが立ち上げられ、それぞれ腎臓学会や呼吸器学会と連携の上で、それぞれの診断基準もしくは指針の作成が検討されている。

また、2011年10月に米国ボストンでIgG4関連疾患に関する国際会議が開催されることが決定した。これを受けて、厚労省の2つの研究班の主要メンバーが集い、日本全体からのIgG4関連疾患の診断基準を近日中に作成し公表する予定となっている。

IgG4関連疾患の治療

IgG4関連疾患にはステロイド治療が劇的に奏効する一方で、さらに無治療での自然寛解例も経験されている。したがって、無治療経過観察(watchful waiting)や主要病変のみを外科的切除し経過観察という選択肢もありうる。積極的にステロイド治療を行った症例群とwatchful wait-

ing群とでの比較試験を行わない限り結論は出ないが、どのような場合に積極的に治療介入すべきかを考慮する必要がある。そのためには、長期観察例からの経験が重要である。

IgG4関連疾患以外の一般的な疾患において、組織で線維化・硬化をきたすには病初期の強い炎症反応が発病してからある程度の時間経過が必要であり、線維化・硬化をきたしてしまえば治療を行っても不可逆性のことが多い。ところが不思議なことに、IgG4関連疾患では線維化・硬化を病理組織で認める場合でも、ステロイド治療が著効する例が大多数である。少なくとも初期反応は非常に良いのが本疾患の特徴である。しかしながら、さらに長期に経過すると不可逆性となり組織の機能不全に陥る症例も経験されてきている。したがって、主な罹患臓器がどこで、病変がどこまで広がっているかの把握が重要である。IgG4関連疾患の病変分布の把握には¹⁸FDG-PETが非常に優れており、現在のところ保険適応はないが治療方針の決定のために是非行うべきである(PETができない場合は⁶⁷Ga-scanで代用する)。膵臓や腎臓が不可逆的な機能不全に陥れば、QOLも低下し生命予後にも影響するため、そのような可能性が高ければステロイド治療を勧める根拠となる。

ステロイド治療が奏効することが経験的に知られているものの、その投与量・期間・漸減法・維持量などは施設主治医ごとに異なっており、定まっていない。そこで、現在厚労省IgG4梅原班では治療指針を決定するための前方視的臨床試験(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UMIN: R000002820)を行っている。診断確定した症例を登録し、ステロイド初期投与量としてはprednisolone 0.6mg/kg/dayより内服投与開始(分3で投与)し、2週間ごとに10%ずつ漸減する。10mg/dayを維持量として最低3か月維持し、その後の減量は各主治医判断に委ねる。ただし10mg/day以後は、1mg/月の減量にとどめ、症状や臨床データの推移をもとに維持量を決定することにしていく。経験上あまり早急に減量中止すると再発再増悪する例が多いことが知られており、5~

10mg/dayのprednisolone維持量を必要とする例が多いが、今回の臨床試験でこれを検証する。

典型例ではステロイド投与開始後数日で効果が現れる場合が多く、涙腺や耳下腺・顎下腺やリンパ節などの体表より確認しうる病変は身体所見のみでも良いが、膵臓など画像診断でしか確認できない臓器病変はできれば投与後2週間程度の時点で効果を確認することが望ましい。この時点で効果が不十分な場合は、鑑別すべきその他の疾患；癌、悪性リンパ腫、Castleman病、sarcoidosisその他の可能性を考慮し、もう一度診断を見直すべきである。

なお、自己免疫性膵炎症例は当然のことながら、明らかに膵病変の検出されていない症例においても耐糖能の低下している症例が多く、ステロイド治療を開始すると一時的に耐糖能が悪化し、インスリン治療が必要となる症例も少なくない。治療開始前にこの点も十分にインフォームしておく必要があり、また内分泌代謝内科医とのタイアップも検討すべきである。

再発再増悪例や難治例に対する治療方針はまだ確立されていない。経験的に多くの症例は、再びステロイドを増量することで対処されることが多いが、ほかにazathioprine, cyclophosphamide, methotrexate, mizoribine²⁰⁾などが投与されることもある。さらに近年はrituximab²¹⁾, bortezomib²²⁾などの奏効例も欧米より報告されてきている。しかしながら、前述のようにステロイド不応例はそもその診断が誤っている可能性も否定できず、記載されている論文のデータもかなり怪しいものであり、これらのデータを鵜呑みにして新たな治療薬を試みる段階ではない。新たな治療薬は、しるべき手順を踏んで臨床試験として試みるべきである。

文 献

- 1) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1310.
- 2) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis : diagnostic insights. *J Rheumatol* 2010 ; 37 : 1380.
- 3) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 613.
- 4) Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, et al. The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome-expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 860.
- 5) 平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 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, 研究報告書(課題番号: H21-難治—一般—112 研究代表者 梅原久範). p. 107.
- 6) 正木康史, 梅原久範. IgG4関連疾患～その診断の混沌, および混沌から抜け出すための提言～. *日本臨床免疫学会会誌* 2009 ; 32 : 478.
- 7) Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 1953 ; 29 : 471.
- 8) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004 ; 33 : 432.
- 9) Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis : a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 387.
- 10) Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1561.
- 11) 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006. *膵臓* 2006 ; 21 : 395.
- 12) Hamano H, Kasa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732.
- 13) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002 ; 359 : 1403.
- 14) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplas-

- macytic infiltration : clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1119.
- 15) Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis : a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch* 2004 ; 445 : 552.
- 16) Sugumar A, Klöppel G, Chari ST. Autoimmune pancreatitis : pathologic subtypes and their implications for its diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 2288.
- 17) Chari ST, Kloppel G, Zhang L, et al. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis : the Honolulu consensus document. *Pancreas* 2010 ; 39 : 549.
- 18) Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al. IgG4-related disease : historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010 ; 60 : 247.
- 19) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010 Aug 18 [Epub ahead of print].
- 20) Nanke Y, Kobashigawa T, Yago T, et al. A case of Mikulicz's disease, IgG4-related plasmacytic syndrome, successfully treated by corticosteroid and mizoribine, followed by mizoribine alone. *Intern Med* 2010 ; 49 : 1449.
- 21) Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, et al. Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 level and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 1755.
- 22) Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, et al. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010 ; 10 : 217.

* * *

6

シェーグレン研究会における IgG4 関連疾患研究の経緯

正木康史 金沢医科大学 血液免疫制御学 (血液・リウマチ膠原病科)

はじめに

Hamano ら¹⁾により自己免疫性膵炎における IgG4 の関与が報告されて以来、全身諸臓器の各種炎症性疾患および偽腫瘍等で、IgG4 の関連が報告されてきている。我々も、Yamamoto ら²⁾が Mikulicz 病 (以下 MD) における自己免疫性膵炎同様の IgG4 の関与を報告して以後、日本シェーグレン症候群研究会の一部会として IgG4+MOLPS/MD 検討会を設立し、活動してきた。今までの経緯をまとめるとともに、将来の展望について述べる。

1. シェーグレン症候群研究会における MD の位置づけ

(IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会設立まで)

日本シェーグレン症候群研究会は 1990 年に、坪田一男 (現慶應義塾大学眼科)、齋藤一郎 (現鶴見大学歯学部) らが中心となり結成された研究会が母体となり、1992 年より菅井進が代表世話人となり (2006 年 10 月より筑波大学、住田孝之が代表世話人)、2009 年 4 月からは、日本シェーグレン症候群学会となった。

MD の歴史に関しては別稿 (菅井) に詳細はゆずるが、Johann Mikulicz が両側の涙腺、顎下腺、耳下腺が大きく腫脹した男性患者の 1 例を 1892 年に報告した³⁾。以後類似の症例に MD と診断名

が多用され、混乱を整理するために、結核、白血病、悪性リンパ腫などによるものを Mikulicz 症候群とし、原因疾患の特定出来ないものは MD と呼ばれるようになった⁴⁾。ところがその後、Morgan らが 1953 年に 18 例の MD の臨床病理学的検討を行い、MD は Sjögren 症候群 (以下 Sjs) の亜型であるとし⁵⁾、以後欧米では MD という病名は殆ど使われなくなった。しかしながら、本邦では MD としての症例報告が蓄積し、MD と Sjs の差異が、特に日本シェーグレン症候群研究会のメンバーにおいて度々議論されてきた。2000 年に Tsubota らが、MD の涙腺ではアポトーシスが減少している事、FasL 遺伝子の発現が Sjs と異なる事を報告した^{6,7)}。更にその後、Yamamoto らは 2004 年に MD における高 IgG4 血症、組織での IgG4 陽性形質細胞浸潤を報告し²⁾、MD と Sjs との異同がより明確に語られるようになったが、比較的稀な病態であり、単一もしくは数例をまとめた報告に留まっていた。

MD もしくは自己免疫性膵炎として報告されている一群を、自己免疫性リンパ増殖性多臓器疾患 (Autoimmune multi-organ lymphoproliferative syndrome) (以下 AMOLPS) として新たな疾患群と捉えるべきという意見が生まれてきた。

そこで、2004年9月にAMOLPS/MDもしくは類似の症例を日本シェーグレン症候群研究会のネットワークを利用し全国規模で集め、新たな疾患概念として提唱し、診断および治療法を確立していく事を目的として「AMOLPS/MD検討会」を発足させた。

2. IgG4+MOLPS/MD検討会の活動

本会は日本シェーグレン症候群研究会のメンバーを中心に、MDおよびIgG4関連疾患を検討するために結成されたものである。年に1～2回の検討会を、日本シェーグレン症候群研究会(秋)と日本リウマチ学会総会(春)に併せて行っている。

第1回 AMOLPS/Mikulicz 病検討会

2004年9月24日(佐賀)

菅井より発足が呼びかけられ、札幌医大の山本元久よりIgG4とMDの関連の紹介があった。稀な疾患であるため、各施設の症例を持ち寄ってその特徴を検討していく事が合意され、代表を著者(金沢医大、正木)が務め、定期的に検討会を行っていく事となった。総括して自己免疫性多臓器リンパ増殖症候群; AMOLPSという名称を使用する事が暫定的に決められた。

第2回 AMOLPS/MD 検討会

2005年4月18日(横浜)

1. 会の形態/運営方法について

- セミクローズドだが、希望者は自由に参加可とし、自由に議論する。
- 年に2回: リウマチ学会/シェーグレン研究会に附随し行なう。
- 毎回1～2時間程度で、全体的な方針の相談、個別の症例の相談を行なう。

2. 症例登録について

ホームページを設け (<http://www.kanazawa-med.ac.jp/%7Ehematol/MD.html>)

症例登録する。

2-1. 登録する症例は、以下のものと決められた。

- 1) 2～3セットの対称性の涙腺・唾液腺(顎下腺、耳下腺)腫脹を有するいわゆるMDタイプの症例。
- 2) 腺の腫脹が無くとも、各メンバーがAMOLPS/MDに相当する/類似すると判断する症例: 例えば、自己免疫性膵炎/間質性肺炎/間質性腎炎などで、高IgG4血症、組織のIgG4染色陽性の症例など。
- 3) 他臓器のリンパ増殖性疾患、MALT lymphomaとの境界例も含めて、MDに類似、もしくは異同が問題となるような症例。

第3回 AMOLPS/MD 検討会

2005年9月16日(千葉)

1. 症例登録について

様々な症例の登録が予測されたため、AMOLPSを暫定的に以下のtype 1～3に分けて集計する。

AMOLPS type1: 2～3セットの涙腺、顎下腺、耳下腺の対称性腫脹を有する症例(いわゆるMD): SjSの診断基準を満たすもの。

AMOLPS type2: SjSの診断基準を満たさないもの。

AMOLPS type3: IgG4関連疾患; いわゆるMDに相当しないもの、として集計していく事とした。

2. 診断基準/判断基準について

- 典型的SjSとは、異なった疾患グループとして差別化できる基準が望ましい。
- 臨床所見、データ、治療(特にステロイド)反応性について、典型的SjSのグループとの比較が必要。
- 例えば、AMOLPSと診断→ステロイ

ド治療が奏効しやすいと臨床的判断で
 できるような診断が治療に結びつくよう
 な基準が望ましい。

3. 学会発表、論文投稿などについて

- 各々の科において積極的に発表し、こ
 の疾患概念を啓蒙していただく。
- 多科にわたる症例をできるだけ拾い上
 げ、登録していただく。

第4回 AMOLPS/Mikulicz 病検討会

2006年4月24日(長崎)

- そもそも、“Autoimmune / 自己免疫”
 かどうか?
- 良性に留まるか / 一部は悪性 (MALT
 リンパ腫等) へ移行するかどうか?
- 血清 IgG4 が正常範囲で、組織でのみ
 IgG4 陽性細胞が存在するものをどう
 考えるか?
- 組織の“硬化性”という点が特徴とさ
 れているが、特に口唇小唾液腺組織で
 は硬化性病変を呈しない症例がある。
 これをどう考えるか?
- 唾液腺 (顎下腺) の Küttner 腫瘍の硬
 化性病変との関連は? MD と Küttner
 腫瘍の異同は?
- IgG4 形質細胞は病変局所で産生され
 るのか、もしくは骨髄等で産生されリ
 クルートされるのか?
- そもそも IgG4 は何をしているか?
- モデル動物はあるか?
- Wegener 肉芽腫症でも IgG4 陽性
 例が報告された。他の様々な疾患、
 Castleman 病、各種癌、リンパ腫など
 ではどうか?
- 海外の施設からはまだ殆ど報告されて
 いない。
- Ihrler S. らは近年、Mikulicz のオリジ
 ナル論文の症例は今日的な病理診断で
 は MALT リンパ腫であるとし、物議
 を醸している⁸⁾。1800 年代の論文の

スケッチ (写真ではない) を現在みて、
 免疫染色の所見等無しに、これだけで
 MALT リンパ腫としてしまうのは、か
 なり強引な印象あり。

- 自己免疫性膵炎の研究グループとの議
 論がそろそろ必要か?

第5回 AMOLPS/MD 検討会

2006年9月29日(鶴見)

ここまでは小グループでのセミクロー
 ズドの会であったが、この回は第15回
 日本シェーグレン症候群研究会会長斎藤
 一郎のご厚意により、シェーグレン研
 究会の一部として開催した。一般演題での
 IgG4 関連の発表の後に、病理組織の検討
 会を行った。顕微鏡 / プロジェクター投
 影システムを用いて、各施設より組織を
 持ち寄り、金沢大学病理部の全に病理所
 見の解説をいただき、皆で議論した。MD
 や IgG4 関連疾患に当時まだ馴染みの少
 なかったシェーグレン症候群研究会の先
 生方にも、典型的 Sjs と IgG4+AMOLPS/
 MD とは異なった疾患単位であるという
 点を知っていただく事ができ、今後の展
 開に有用であった。

また、ここまでは AMOLPS を type 1
 ~ 3 と分けて集計してきたが、各々の
 type における有意差を見いだせなかった
 ため、以後この分類は止め、IgG4 の関連
 する病態につき集中的に集計を続けてい
 く事とした。

第6回 IgG4+MOLPS/MD 検討会

2007年9月21日(京都)

- IgG4 関連疾患の全身疾患としての概
 念確立を目指す。
- “autoimmune” であるという証拠は現
 時点では無いので (“autoimmune” と
 呼ぶからには特異的な自己抗体が検出
 されなければならない)、病名から外
 す。

- 全身病としてのIgG4 関連疾患の総合的な診断基準は、消化器病（自己免疫性膵炎）グループとの話し合いで、合意を得る必要あり。
- MD という病名は歴史的にも様々な意味で使用されており、混乱もあるため診断基準を提案する。殆どがIgG4 関連と考えられるが、IgG4 の関連が証明出来ないものもあるため、IgG4 関連／非関連と分けて記載する。

診断基準（案）に関して、1 年間の議論／検討期間を設けた後に、シェーグレン症候群研究会の合意を得る事とする。

なおここまでは、AMOLPS としてきたが、この回の合意により“autoimmune”（自己免疫性）は外し、IgG4 を強調して、IgG4+multi-organ lymphoproliferative syndrome 以下“IgG4+MOLPS”と略すと変更した。

第 7 回 IgG4+MOLPS/MD 検討会

2008 年 9 月 19 日（岐阜）

これまでに登録された 64 例のデータを解析し、論文化した⁹⁾。その要旨は以下の如くである（表 1、2）。

1. 日本全国の 10 施設より計 85 症例が登録され、そのうち 64 例を IgG4+MOLPS と診断した。これらを抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体ともに陽性の典型的 SjS 31 例と比較した。
2. IgG4+MOLPS においてはアレルギー

性鼻炎、自己免疫性膵炎の合併が SjS に比べ有意に高率に認められた。

3. IgG4+MOLPS の殆どが抗 SS-A 抗体および抗 SS-B 抗体が陰性で、RF および ANA 陽性率が SjS に比べ有意に低率であった。
4. IgG4+MOLPS 群では血清 IgG、IgE、IgG2 および IgG4 が有意に SjS に比べ高値で、血清 IgA、IgM、IgG1、IgG3 は有意に低値であった。
5. IgG4+MOLPS の組織では IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められたが、SjS では認められなかった。
6. IgG4+MOLPS では、ステロイド治療が著効する。

以上より、IgG4+MOLPS/MD の一部は SjS の診断基準を満たす場合もあるが、典型的 SjS とは異なった疾患群である。

更に、前回提案した「IgG4+MD」診断基準（案）を確認し合意を得た。

また、より全身的な疾患概念としての「IgG4+MOLPS」の診断基準（案）を提案し、今後議論していく事となった。

3. IgG4+MD の診断基準の作成

前述の如く、MD という病名は様々な意味で使用されており、混乱もあるため診断基準を定める必要がある。いわゆる MD 症例にも IgG4 関連のものと、IgG4 の関連が証明できないものがある。

	眼	口	関	ア	気	硬	間	間
	乾	腔	節	レ	管	化	質	質
	燥	乾	痛	ル	支	性	性	性
		燥		ギ	喘	膵	腎	肺
				ー	息	炎	炎	炎
				性				
				鼻				
				炎				
IgG4+MOLPS (%) (n=64)	<u>32.8</u> 21	37.5 24	15.6 10	<u>40.6</u> 26	14.1 9	<u>17.2</u> 11	17.2 11	9.4 6
Typical SjS (%) (n=31)	<u>93.5</u> 21	<u>87.1</u> 27	<u>48.4</u> 15	6.5 2	3.2 1	0 0	6.5 2	<u>32.3</u> 10

下線は p<0.05 で他群より高値

以上より、今回は「IgG4 関連 MD」だけでも、まず診断基準を決めて、共通の議論をしていく事とした。第 6 回 IgG4+MOLPS/MD 検討会の際に、コアメンバーで話し合い、診断基準 (案) を提案し、第 17 回日本シェーグレン症候群研究会 / 第 7 回 IgG4+MOLPS/MD 検討会にて合意を得た (表 3)。

4. 更に全身疾患としての IgG4+MOLPS 診断基準 (案) の提案へ

IgG4 関連 MD も IgG4 関連硬化性膵炎 (いわゆる自己免疫性膵炎) も障害臓器が異なっただけで、それらの一部は合併し、根本的には同じ病因である可能性が高い。全身の諸臓器における様々な病態が IgG4 関連疾患である事が次々報告されてきているが、近年は何でも IgG4 関連疾患として報告してくる傾向がある。ステロイド反応性が良好な、ポリクローナルな良性疾患としての IgG4+MOLPS の診断基準を明確にしておかないと、共通の議論が出来ない。また、過小診断 / 過小治療 (例: IgG4+MD であるのに、SjS と診断し、ステロイド治療を行わない) は望ましくないし、また逆に過大診断 (過誤診断) / 過大治療 (過誤治療) (例: 膵がんであるのに IgG4 関連硬化性膵炎と診断し、ステロイド治療し手術 / 化学療法が

遅れてしまう) は更に好ましくない。従って、ステロイド反応性が良好なポリクローナルな良性疾患 / 全身的疾患としての IgG4+MOLPS の診断基準をそろそろ定める必要がある。

ただし、IgG4 関連疾患の研究については、自己免疫性膵炎を中心とした消化器病のグループが先行しており、自己免疫性膵炎の診断基準は既に一般的に使われており、これを凌駕するべきではないと考えている。個々の臓器における IgG4 関連疾患の診断基準は各々尊重しつつ、全身病変についても議論すべき時期であり、とりあえずの提案とさせていただきたい (表 4)。

まとめ

シェーグレン研究会における IgG4 関連疾患研究の経緯から、IgG4+MOLPS としての診断基準 (案) 提案までを概説した。本邦発の IgG4 関連疾患研究の益々の進歩のために、共通の診断基準、治療ガイドラインなどの作成が急務と思われる。また、保険適応のない IgG サブクラス測定を標準化する働きかけ、未だ一般的でない IgG4 免疫染色の普及と病理診断の向上に対する啓蒙など、課題も多く残されている。

	RF	ANA	A-SSA	A-SSB	CH50 ↓
IgG4+MOLPS (%)	26.6	23.4	1.6	0	57.8
Typical SjS (%)	<u>87.1</u>	<u>90.3</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	48.4
	IgG	IgA	IgM	IgE	
IgG4+MOLPS (%)	<u>2960.1</u>	194.7	63.0	<u>307.4</u>	
Typical SjS (%)	2473.4	<u>389.7</u>	<u>147.3</u>	15.3	
normal range	870-1700	110-410	35-220	<173	
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	
IgG4+MOLPS (%)	1155.3	<u>786.5</u>	57.6	<u>697.8</u>	
Typical SjS (%)	<u>1437.1</u>	566.6	<u>81.9</u>	23.5	
normal range	320-748	208-754	6.6-88.3	4.8-105	

下線は p<0.05 で他群より高値

表3 IgG4 関連 Mikulicz 病診断基準

<p>(1) 涙腺・耳下腺・顎下腺の持続性（3ヶ月以上）、対称性に2ペア以上の腫脹を認める。</p> <p>(2) 血清学的に高IgG4血症（135mg/dl以上）を認める。</p> <p>(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+/IgG+が50%以上）を認める。</p> <p>以上の（1）と（2）、または（3）を満たすものをIgG4関連Mikulicz病とする。</p>
--

- ・ 全身性IgG4関連疾患の部分症であり、多臓器の病変を伴う事も多い。
- ・ 鑑別疾患：Sarcoidosis、Castleman病、Wegener肉芽腫、悪性リンパ腫、がん。
- ・ SjSとMDは、障害される臓器が類似しており、現行のSjS診断基準からは除外できない。ただし、典型的SjSに比べ、IgG4関連MDはステロイド反応性が良好であるため、IgG4関連MDかどうか評価しておくべきである。

表4 IgG4 関連多臓器リンパ増殖性症候群 (IgG4+MOLPS) の診断基準 (案)

<p>(1) 血清学的に高IgG4血症（135mg/dl以上）を認める。</p> <p>(2) 組織に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤（強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上）を認める。</p> <p>以上の（1）と（2）両方を満たすもので、下記の疾患群を除外出来るもの； Castleman病、Wegener肉芽腫、Sarcoidosis、悪性リンパ腫、がん、その他既知の疾患</p>
--

- ・ (1)(2)片方しか満たさないものは、IgG4+MOLPS疑い症例と表記する。
- ・ (1)(2)を満たし、鑑別疾患を有するものはIgG4+MOLPSとの関連が疑われる〇〇と表記する。
- ・ IgG4陽性形質細胞の増殖を主体とした多臓器に及ぶリンパ増殖性疾患であり、今までに多くの疾患が報告されている。
例；自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎、Mikulicz病、炎症性偽腫瘍（肺、肝、乳腺など）、後腹膜線維症、縦隔線維症、Küttner腫瘍、Riedel甲状腺炎、間質性腎炎、自己免疫性下垂体炎、その他（ただし、これらの疾患の全てがIgG4関連ではない）
- SjSとの関係：現行のSjS診断基準に当てはめると、IgG4関連MDの症例の一部はSjS診断基準を満たす事もある。しかしそれらは、抗SS-A抗体や抗SS-B抗体の陽性率が低く、腺の腫脹の割に乾燥症状が軽度であり、ステロイド反応性が一般的なSjS（抗SS-A抗体や抗SS-B抗体陽性のもの）に比べ良好であるなどの、臨床的差異を認める。従って、仮にSjS診断基準を満たしても、IgG4関連MDは特異な一重型として取り扱うべきである。
- Castleman病との関係：Castleman病でも多クローン性高γグロブリン血症を認める結果、血清IgG4も高値を呈したり、組織のIgG4陽性細胞を認める事がある。しかし、Castleman病ではステロイド治療が必ずしも良好ではないため、臨床的には区別しておく必要がある。疑わしい場合には血清IL-6を測定し、IL-6著明高値例はむしろCastleman病の可能性が大きいと判断しIgG4+MOLPSからは除外する。また組織の著明なIgG4陽性形質細胞浸潤（強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上）を厳密に判断し、IgG4+/IgG+が50%以上の基準を満たさない場合は、むしろCastleman病の可能性が高い症例と判断しIgG4+MOLPSからは除外する。
- Wegener肉芽腫、Sarcoidosisとの関係：これらの疾患群でも、組織でのIgG4陽性形質細胞陽性例が知られている。これらもステロイド反応性などを考慮すると、IgG4+MOLPSからは除外が望ましい。HEの病理組織所見が明らかにWegener肉芽腫、Sarcoidosisと判断されるものはIgG4+MOLPSから除外する。組織の著明なIgG4陽性形質細胞浸潤（強拡大5視野でIgG4+/IgG+が50%以上）を厳密に判断し、IgG4+/IgG+が50%以上の基準を満たさない場合は、IgG4+MOLPSからは除外する。

- 悪性リンパ腫との関係：SjS から MALT リンパ腫が発生するように、IgG4+MOLPS (MD など) から発生したと推測される悪性リンパ腫症例が散見され、近年報告例も出てきている。IgG4+MOLPS の多くはポリクローナルなリンパ増殖性病変であるが、そこを基盤に悪性リンパ腫が発生しうるか否かは、今後の症例の蓄積が必要である。組織学的に明らかに悪性リンパ腫であり、血清 IgG4 高値のものをどう扱うかは、現時点では判断出来ない (除外も出来ない)。IgG4 高値の悪性リンパ腫例として、別途記載しておくべきである。
- がんとの関係：様々な固形がんでも血清 IgG4 高値や組織 IgG4 陽性所見が見られる事は知られている。これらは治療反応性の観点からは厳密に除外すべきである。特に、膵がんの疑いが強いのに、IgG4+MOLPS としてステロイド治療に固執し、治療のタイミングを逃すような事があるてはならない。

文献

1. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, *et al.* High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732-8,2001
2. Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, *et al.* Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 33:432-3,2004
3. Mikulicz J. Uber Eine Eigenartige Symmetrische Erkrankung Der Tranen Und Mundspeicheldrusen. Stuttgart: *Beitr. z. Chir. Festschr. f. Theodor Billroth* pp.610-30,1892
4. Schaffer AJ, Jacobsen AW. Mikulicz's syndrome: a report of ten cases. *Am J Dis Child* 34:327-46,1927
5. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *Am J Pathol* 29:471-503,1953;
6. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, *et al.* Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 41:1666-73,2000
7. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, *et al.* Abnormal expression and function of Fas ligand of lacrimal glands and peripheral blood in Sjögren's syndrome patients with enlarged exocrine glands. *Clin Exp Immunol* 129:177-82,2002
8. Ihrler S, Harrison JD.: Mikulicz's disease and Mikulicz's syndrome: Analysis of the original case report of 1892 in the light of current knowledge identifies a MALT lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Endod* 100:334-9,2005
9. 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* 68:1310-5,2009

トピックス

III. 自己免疫性膵炎

2. 病因と病態

川 茂幸 浜野 英明 上原 剛

要 旨

自己免疫性膵炎は病因に自己免疫学的機序の関与が考えられる膵炎で、血中IgG4の上昇と、病変局所へのIgG4陽性形質細胞の浸潤を特徴的に認める。膵腫大と膵管の不整狭細像、膵内胆管の狭窄が本疾患に特徴的な病態で、病理所見としてlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisを認める。また全身諸臓器に多彩な膵外病変を認め、膵病変と同様な病態が背景に存在すると考えられ、自己免疫性膵炎を包括する、IgG4が関連する全身性疾患が想定されている。

〔日内会誌 99：76～81, 2010〕

Key words：自己免疫性膵炎, IgG4, lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis

1. 病因

自己免疫性膵炎は高齢者・男性に好発し、病因に自己免疫学的機序の関与が考えられる膵炎である。その根拠として①血中γグロブリン、IgGが高値、②各種自己抗体が陽性、③病変局所に著明なリンパ球、形質細胞浸潤を認める、④ステロイドホルモンが著効する、などの臨床所見が挙げられる。特にIgGサブクラスであるIgG4値の上昇、病変部へのIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤が本症に特徴的であり、病因への関与が疑われている。

1) 自己抗体

本症の病因検索の過程で、種々の膵抗原に対する自己抗体が同定され、代表的な標的抗原として、炭酸脱水酵素 (CA-II) が挙げられる¹⁾。

炭酸脱水酵素 (CA) は、二酸化炭素の水和反応を可逆的に触媒し、15種のアイソザイムが存在する。このうちCA-IIに対する自己抗体が特発性慢性膵炎、自己免疫性膵炎で同定された。動物実験で特定のMHCマウスにCA-IIを免役することにより、膵臓、唾液腺、胆管の周囲に炎症細胞浸潤が誘導された。これらの病変はCA-II感作リンパ球の移入で再現され、CA-IIが本症の病因と関連する標的抗原である可能性が指摘された。一方、*Helicobacter pylori*のペプチド構造であるα-CAとCA-IIに分子相同性(molecular mimicry)を認め、これらは自己免疫性膵炎患者と有意な相関を認めるHLA DRB1*0405と結合性を有し、抗原提示細胞上のHLA DRB1*0405抗原にて、これらのペプチド構造がT細胞に呈示される可能性がある。つまり*Helicobacter pylori*感染がmolecular mimicryによりCA-IIに対する自己抗体を、HLA DRB1*0405抗原を有する患者に誘導し、本症発症に関与している可能性が指摘されている。興味深い仮説であるが、抗CA-II抗体の本症

かわ しげゆき：信州大学健康安全センター
はまの ひであき：信州大学消化器内科
うへはら たけし：信州大学病態解析診断学講座

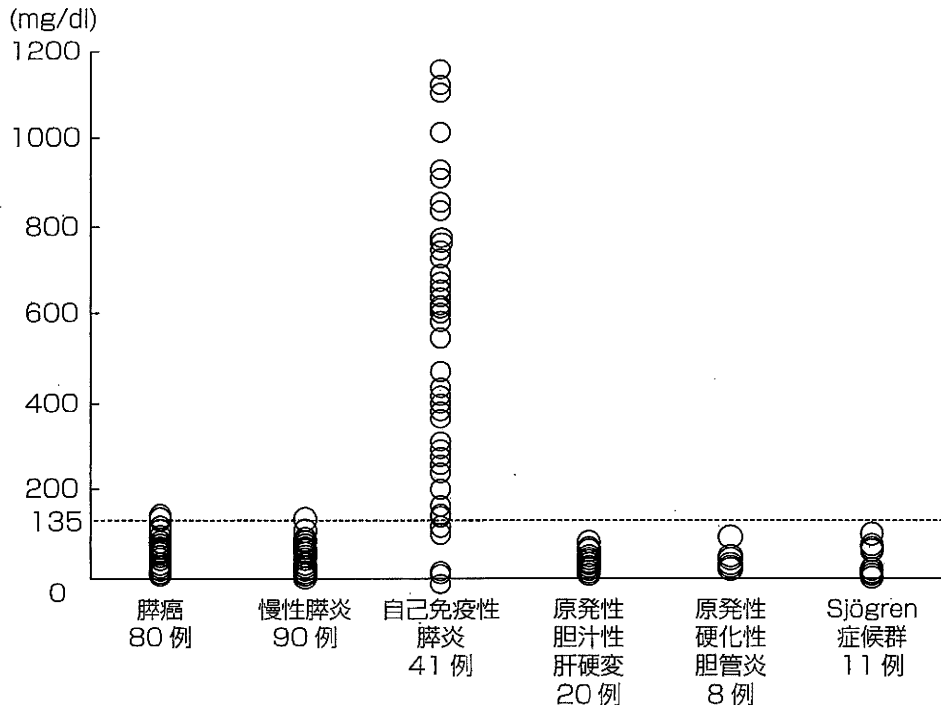


図 1. 自己免疫性膵炎と関連疾患における血清 IgG4 値 (川 茂幸:自己免疫性膵炎, BioClinica 21 : 44-48,2006 の図 2 を改編)

に対する感度は 30~60% 程度であり, Sjögren 症候群など他疾患でも認められ特異度は高くはなく, 病因的意義については確定されていない. CA-II以外にもラクトフェリン, 膵分泌性トリプシンインヒビター (PSTI) に対する自己抗体も報告されている. ただこれらの自己抗体は, 組織障害の結果二次的に産生された可能性も否定できない.

2) IgG4

IgGには4つのサブクラスが存在し, IgG4は最も量が少ない分画で, 健常人では全IgGの数%に過ぎない. また血清値が上昇する病態はアレルギー疾患, 寄生虫疾患などごく限られている. ところが自己免疫性膵炎患者の90%でIgG4値の上昇を認め, 健常人や他疾患でほとんど上昇せず, 本症の診断に有用であることが判明した²⁻⁴⁾ (図1). また本症との鑑別が臨床的に問題となる膵癌との鑑別能は, 感度90.9%, 特異度98.8%, 正確度96.0%と非常に良好であった. さらに本症の経過観察において, 再発, 再燃が臨床的に明らかとなる数カ月前より値の上昇を認め, 経

過観察にも有用である. 従って, 現在ではIgG4の本症診断における有用性は広く認められ, 本邦ならびに諸外国の診断基準の項目としても採用されている.

IgG4が本症の病態にどのような役割を果たしているのか不明である. 天疱瘡ではIgG4型抗デスマogleイン抗体が棘細胞解離, 組織障害に直接関与している可能性が指摘されているが, 本症においては, IgG4型自己抗体の標的抗原は明らかにされていない. 膵組織へのIgG4沈着についても報告が少なく, 膵障害への関与は確定的ではない. 一方, IgG4にはリウマトイド因子様活性を認め, IgG Fcと結合するので, 流血中で免疫複合体に結合して, その除去に関与している可能性もある⁴⁾.

膵病変局所にはIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認め, 本症の組織学的診断の根拠となっている⁵⁾. また多彩な膵外病変局所にも同様にIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め, 膵病変と同様の病態が存在すると想定され, IgG4関連全身性疾患が多くの研究者によって提唱されている. 自己免

疫性膝炎はこれらIgG4 関連全身性疾患の膝病変と考えられるようになってきた。

3) 補体活性化機序

本症では補体C3, C4 の低下を 30~40% に認め、膝組織障害機序として補体活性化の関与が推定される⁶⁾。補体活性化には古典的経路, 副経路, マンノース結合レクチン (MBL) 経路の3種の機序が存在する。C4 の低下を認めることより副経路は関与せず、血清MBL値がステロイド治療前後で変化が無かったことよりMBL経路の関与は考えにくい。C1q法で測定した免疫複合体高値群と正常群を比較すると、高値群ではC3, C4 の低下とIgG1 の高値を認め、古典的経路の関与が考えられた。また、IgG4 にはC1qへの結合性はなく、補体活性化経路への直接的関与はないと考えられる。補体を介する障害機序の詳細は不明であるが、経過観察における疾患活動性の評価に補体測定が有用である。

4) 免疫遺伝学的背景

自己免疫疾患の多くは、複数の遺伝因子と環境因子が重なり合うことによって発症する多因子性遺伝子疾患である。自己免疫性膝炎の発症にも複数の疾患感受性遺伝子が関与し、いくつかの環境要因が合わさってはじめて発症に至ると考えられ、発症に関わる疾患感受性遺伝子の検索が疾患発症のメカニズムを解明するのに重要である⁷⁾。

HLA遺伝子群は第6番染色体短腕(6p21.3)上に存在しClass I(A, B, Cなど), class II(DR, DQ, DP), class III(TNF, 補体関連蛋白など)に分類される。HLA Class I分子はおもに細胞質内のタンパク質に由来する抗原ペプチドをキラーT細胞(CD8陽性T細胞)に提示する役割を担っているのに対し、class II分子は抗原提示細胞とB細胞膜上のみ存在し、細胞外から取り込んだ抗原タンパクに由来するペプチドをヘルパーT細胞(CD4陽性T細胞)に提示している。従来、HLA分子のもつ機能から種々の自己免疫性疾患と特定のHLA遺伝子との関連が報告されてきた。

自己免疫性膝炎でHLA typeを検討したところ、class I抗原では有意に関連するものはなく、class II抗原ではDR4 とDQ4 が有意に高頻度であった。またDR4, DQ4のsubtypeを検討すると、DRB1*0405 とDQB1*0401 が有意に高頻度で認められた⁷⁾。日本人ではDRB1*0405 とDQB1*0401 は100%連鎖不平衡の関係、つまり両対立遺伝子は密に連鎖しており、ほぼ同頻度で認められ、haplotypeを形成している。自己免疫性膝炎では、HLA DRB1*0405 もしくはHLA DQB1*0401 分子が何らかのペプチド抗原をT細胞に呈示して、発症の引き金になることが予想される。一方、これらのHLA分子が、近傍のHLA領域に存在する、本来の疾患感受性遺伝子のgenetic markerに過ぎないという可能性も否定できない。

その他、ABCF1(ATP-binding cassette, subfamily F) 遺伝子の異常、FCRL3(Fc receptor-like 3) 遺伝子のプロモータ領域の多型、CTLA4(cytotoxic T lymphocyte antigen) 遺伝子も自己免疫性膝炎の発症に関与している可能性がある⁷⁾。

5) 細胞性免疫異常の関与

自己免疫性疾患は自己との免疫応答を抑制するメカニズム、免疫学的寛容が破綻することにより引き起こされる。そして、大部分の免疫寛容の破綻はT細胞の末梢性免疫寛容の破綻によると考えられ、制御性T細胞の異常が種々の自己免疫性疾患の発症や病態生理に関連していると考えられている。岡崎らは自己免疫性膝炎における末梢血制御性T細胞を検討し、ナイーブ制御性T細胞(抗原との接触のない細胞)の低下とメモリー制御性T細胞の増加を認めた¹⁾。減少したナイーブ制御性T細胞が本症の発症に関与する可能性がある一方、増加したメモリー制御性T細胞がIL-10 やTGFβの産生を促すことより、IgG4 産生や線維化が亢進する可能性を指摘している。

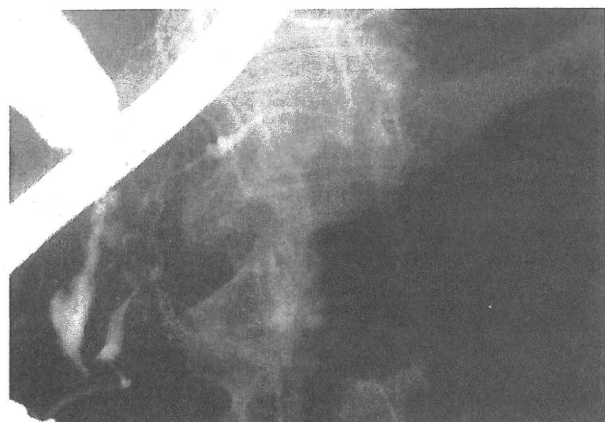


図2. 自己免疫性膵炎の膵胆管造影像。主膵管のびまん性狭細像と下部胆管の狭窄を認める。

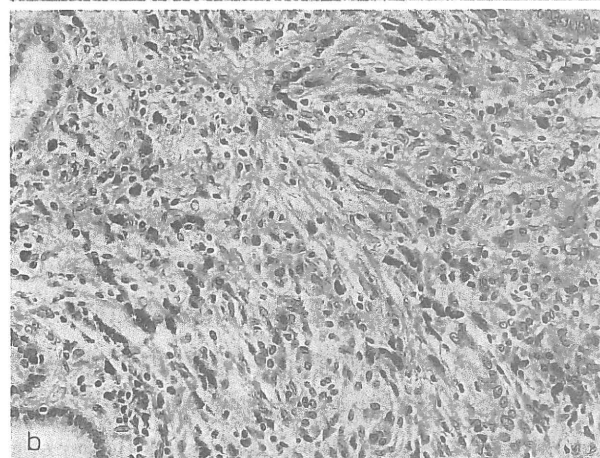
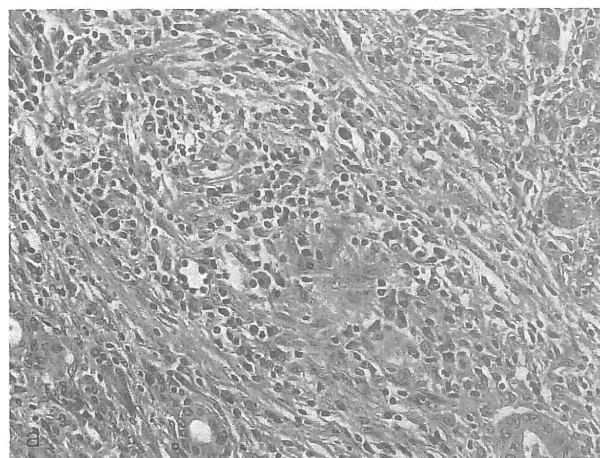


図3. 自己免疫性膵炎の膵組織。(a) HE染色, 著明なリンパ球・形質細胞浸潤と線維化を認める。(b) IgG4免疫染色, IgG4陽性の形質細胞の著明な浸潤を認める

2. 病態

1) 膵病変

膵腫大と膵管の狭細像, 膵内胆管の狭窄が本疾患に特徴的な病態である(図2)。膵管狭細像は, 「主膵管が正常域より小さく(細く), 壁の不整を伴い, この異常像が一定以上の範囲(長さ)に認められる膵管像」と定義される。当初は膵全体に病変が及ぶと考えられ, 「びまん性膵管狭細型膵炎」と呼称されていたが, このようなびまん性の病変を呈する頻度は50%程度であり, 頭部や体尾部に限局する病態も存在し, これらは後述する如く膵癌との鑑別が問題となる。膵頭部病変は膵内胆管の狭窄・閉塞による閉塞性黄疸を高率にきたすが, 体尾部に限局する場合は症状に乏しい。限局性病変はびまん性病変に進行することもある。

(1) 病理学的背景

自己免疫性膵炎の病理所見は2001年 Kawaguchiらにより lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (LPSP) として報告された。リンパ球, 形質細胞を主体とした著明な炎症細胞浸潤と線維化を伴った膵炎像である(図3)。炎症細胞浸潤は膵管壁周囲に顕著に認められ, 膵管内腔を周囲から圧迫狭窄して, 特徴的な膵管狭細像を呈するようになる。膵導管上皮は保た

れていることが多い。著明な繊維化を認め, 線維束が錯綜する storiform fibrosis (花筵状繊維化) が特徴的である。また切除標本で高率に閉塞性静脈炎を認め, 診断的価値が高い⁸⁾。血中IgG4の上昇を本性で特徴的に認めるが, 免疫染色にてIgG4陽性形質細胞の浸潤を豊富に認め組織学的診断に応用されている⁵⁾(図3)。

(2) IDCPとLPSP

膵管周囲にリンパ球・形質細胞浸潤を伴う特発性膵炎組織を病理組織学的に検討すると, LPSP以外に好中球浸潤を伴い膵管上皮の破壊を認める病変があり, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) と呼称された⁸⁾。IDCPの臨床像は未だ明確ではないが, 40歳を中心に幅広い年齢層に分布し, 男女差はなく, 強度の腹痛

発作を呈する場合もあり、炎症性腸疾患の合併例が多いなど、LPSPの臨床像とは異なっているようである。本邦の自己免疫性膵炎はLPSPを病理学的背景とした病態と考えられているが、欧米の自己免疫性膵炎はIDCPも包括しているようである。

(3) 膵癌との鑑別

本症は膵癌との鑑別困難例が存在し、特に限局性病変で問題となる。実際膵癌として切除術を施行された症例の2~3%が本症であったという報告もある。臨床所見、血液検査所見、画像所見、膵外病変などに着目し総合的に判断することが肝要である⁹⁾。

腹痛は膵癌例ではしばしば頑固で進行性であるが、自己免疫性膵炎では軽度で心窩部不快感程度である。膵癌例の黄疸は進行性であるのに対して、自己免疫性膵炎例では動揺性でさらには自然軽快する場合もあり、ステロイド治療により劇的に改善する。自己免疫性膵炎例では種々の膵外病変の合併を認めるが、膵癌では肝外胆管狭窄による閉塞性黄疸以外は一般に認められない。血液検査所見では前述したごとく、IgG4が鑑別に有用である。しかしIgG4高値の膵癌例も報告されており、IgG4が高値ということで膵癌の存在を否定できるわけではない。画像所見では、自己免疫性膵炎のCT、MRI像で膵辺縁が直線化し、被膜様構造を呈することがあり、本症に特徴的な所見である。また実質像で主膵管が腫大部分を貫通するduct penetrating signを呈することがあり鑑別に有用である。膵管造影所見では主膵管の狭細範囲が全膵管長の1/3以上に及ぶことが多く、上流主膵管径の拡張も軽度にとどまる点も鑑別点として有用である。一方、ステロイド治療に対する良好な反応性が鑑別に有用と考えられ、韓国・欧米の診断基準には「ステロイド反応性」が取り入れられているが、本邦の診断基準では安易な治療的診断を避ける立場より、診断基準として認めていない。

2) 膵外病変

自己免疫性膵炎には多彩な膵外病変が合併し、膵病変と共通した病理所見を認めるため、同様の病態が背景に存在すると考えられる。前述したごとく、最近ではこれらの膵外病変を包括した全身性疾患の存在が想定されており、自己免疫性膵炎はIgG4が関連する全身性疾患の膵病変とも考えられている¹⁰⁾。

(1) 膵外病変の特徴

自己免疫性膵炎に合併する膵外病変として、以下の条件が満たされれば密接な関連が想定される。①多数例の調査・報告で自己免疫性膵炎に合併することが多い、②組織所見でリンパ球浸潤と線維化、閉塞性静脈炎、IgG4陽性形質細胞の病変局所への浸潤を認める、③ステロイド治療により改善する、または膵病変と当該病変の治療による出現と消褪が同期している、④各臓器の対応疾患との鑑別点が明確である。しかし、膵外病変が膵病変と必ずしも同期しているわけではなく、異時性に出現することもある。また、全ての膵外病変で組織学的検索が可能なわけではない¹⁰⁾。

(2) 膵外病変の種類

現在まで表に示すごとく非常に多彩な膵外病変が報告され、ほぼ全身諸臓器に分布している¹⁰⁾。しかしなかには少数の症例報告例も含まれ、また前述したごとく病理学的検索がなされていない病変も多い。従って、前述の条件を満たし、本疾患との関連がほぼ確定的な病変として涙腺・唾液腺炎、呼吸器病変、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎、前立腺病変などが考えられる。しかし、現状ではこれら膵外病変の診断根拠となる画像所見の詳細については、硬化性胆管炎など一部の病変についてしか明確にされていない。また、各臓器固有の疾患との鑑別点についても、今後明確にしなければならない。

3) 膵病変の長期予後

自己免疫性膵炎の病理所見であるLPSPは活動

表. 自己免疫性膵炎の膵外病変として報告された主な病変

1. 下垂体炎
2. 涙腺・唾液腺炎
3. 甲状腺機能低下症 (慢性甲状腺炎?)
4. 肺門リンパ節腫大 (縦隔リンパ節腫大)
5. 肺門以外のリンパ節腫大 (腹部, 頸部)
6. 間質性肺炎, 肺線維症
7. 炎症性偽腫瘍 (肺, 乳腺, 肝臓)
8. 胃潰瘍
9. 十二指腸乳頭腫大
10. 硬化性胆管炎
11. 硬化性胆嚢炎
12. 後腹膜線維症
13. 尿細管間質性腎炎
14. 前立腺炎
15. 自己免疫性血小板減少性紫斑病

下線で示した病変は比較的報告例が多く, 組織学的検索もされており, 自己免疫性膵炎との関連が推定される。

期もしくは急性期の病変と考えられ, 診断基準に示されている著明な細胞浸潤が長期間にわたり継続しているとは考えにくい。慢性期には異なった病態に移行することも考えられる¹⁰⁾。

(1) 再燃と石灰化

自己免疫性膵炎症例を長期に経過観察すると, 約40%に再燃を認めた。また18%に膵石灰化を認め, 再燃例に有意に高率であった。このことは, 自己免疫性膵炎は再燃を繰り返すことにより, アルコール性慢性膵炎と同様, 膵石灰化を呈する病態となり得ることを示している¹⁰⁾。その機序として, 再燃による膵管狭細の後遺的変化が膵液のうっ滞をきたし, 蛋白栓, 膵管内結石にいたると考えられる。もっとも全ての症例がこのように膵石灰化へと進行するわけではなく, 多くはステロイド治療後, 臨床的にはほぼ寛解状態でコントロールされている。ただ臨床的寛解状態であっても血清IgG4値は60%以上で高値を持続しており, 潜在的には活動性病変が持続している可能性もある。今後維持療法が確立し, 再燃防止ならびに寛解状態を良好にコント

ロールできるようになれば, このような膵石灰化の頻度も減少してくると予想される。

(2) 通常の慢性膵炎との関連

自己免疫性膵炎の慢性期の病態としてアルコール性慢性膵炎と同様の膵石灰化病変が存在するとすれば, 通常の慢性膵炎と診断された症例のなかに, 自己免疫性膵炎の慢性期の病態が包括されている可能性がある。自己免疫性膵炎の疾患概念が確立した1995年以前に慢性膵炎と診断された症例の血清IgG4値を検討すると, 高値例を7%程度に認めた。そのなかには当初膵癌を疑われその後の検索で慢性膵炎と診断された症例や, 現在は自己免疫性膵炎として経過観察されている症例も含まれている。しかしアルコール性膵炎, 特発性膵炎と診断された症例も存在し, 主膵管の不整拡張像も認められる。これら全てが自己免疫性膵炎の慢性期の病態とは断定できないが, 自己免疫性膵炎の一部は慢性膵炎に移行しうる, 早期病態と考えられる¹⁰⁾。

文 献

- 1) 岡崎和一, 他: 自己免疫性膵炎の病態・診断・治療. 医学のあゆみ 228:900-905, 2009.
- 2) Hamano H, et al: high serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 344: 732-738, 2001.
- 3) 川 茂幸, 他: 自己免疫性膵炎とIgG4. *日本消化器病学会雑誌* 102:296-302, 2005.
- 4) 川 茂幸: 自己免疫性膵炎の免疫異常. *日本消化器病学会雑誌* 105:494-501, 2008.
- 5) Hamano H, et al: hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359: 1403-1404, 2002.
- 6) 川 茂幸, 他: 自己免疫性膵炎におけるIgG4と補体系の役割. *最新医学* 62:1919-1924, 2007.
- 7) 川 茂幸, 他: 自己免疫性膵炎の免疫遺伝学的解析. *BIO Clinica* 22:963-967, 2007.
- 8) 福嶋敬直, 能登原憲司: Lymphoplasmatic sclerosing pancreatitis (LPSP) と idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) からみた自己免疫性膵炎. *肝胆膵* 56: 247-252, 2008.
- 9) 川 茂幸, 他: 自己免疫性膵炎と膵癌の鑑別のポイント. *膵臓* 23:555-569, 2008.
- 10) 川 茂幸, 他: 自己免疫性膵炎の自然経過 (再発と膵石形成) と膵外病変. *肝胆膵* 56:247-252, 2008.