

されている。

3. 自己免疫性膵炎としての最初のステロイド治療報告例

確実な自己免疫性膵炎症例のステロイド治療例が、1978年大垣市民病院の中野らにより初めて報告された²⁾。症例は52歳、男性で涙腺・唾液腺腫大、腹部腫瘤を認めた。腹部腫瘤は膵腫大に起因し、膵管造影でthreadlike small caliber of main pancreatic ductと記載される膵管像が認められ、本疾患に特徴的な膵管狭細像に相当すると考えられる。シェーグレン症候群に合併した腫瘤形成性膵炎と診断され、ステロイド治療により涙腺・唾液腺病変、膵病変が改善し、膵管像も著明に改善した。本例では涙腺・唾液腺病変が膵病変に半年間先行し、当初眼科医よりミクリッツ (Mikulicz) 病と診断されていて、本疾患の涙腺・唾液腺病変の歴史を考える上で興味深い。

4. LPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) の提唱

自己免疫性膵炎の特徴的な病理所見はLPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) と呼称され、1991年、都立駒込病院の川口らにより提唱された³⁾。2例の胆管病変を有する本疾患の病理所見を詳細に検討し、広範なリンパ球形質細胞浸潤、膵腺房萎縮、小葉間線維化、閉塞性静脈炎を観察した。また総胆管、胆のう壁の肥厚と、膵と同様の組織所見を総胆管、胆のう壁、唾液腺に認めたことより、本疾患の病態が膵局所に限定せず、全身性疾患の可能性のあることをこの時既に考察している。さらに閉塞性静脈炎がComingsらが提唱した⁴⁾ 全身性疾患 multifocal idiopathic fibrosclerosis

(MIF) に特徴的に認められることより、本疾患とMIFとの関連を推察している。MIFは①硬化性胆管炎、②後腹膜線維症、③縦隔線維症、④リーデル甲状腺炎、⑤ sicca complex、⑥眼窩偽腫瘍などの病態から構成され、これらの多くは現在自己免疫性膵炎の膵外病変として広く知られている。

5. びまん性膵管狭細型膵炎の疾患概念の提唱

自己免疫性膵炎に特徴的な主膵管狭細像は1992年、東京女子医科大学の土岐らにより、びまん性膵管狭細型膵炎の概念として提唱された⁵⁾。この特徴的な膵管像を呈した4例の臨床的特徴をまとめ、①高齢者で、性別は男性3、女性1、②症状は軽度の腹痛と閉塞性黄疸を呈する、③検査所見では胆道系酵素の上昇を認める、④US、CTにてびまん性膵腫大 (hypoechoic mass, low-density on CT) を認める、⑤組織所見でリンパ球浸潤、線維化を認める、と報告している。本疾患の特徴的所見として、臨床医に親しみやすい膵管像に着目したことより、以後多くの症例が本邦から報告されることになった。また、1995年に改訂された慢性膵炎臨床診断基準に膵管狭細型慢性膵炎が確診・準確診に合致しない膵臓の慢性炎症として記載されている⁶⁾。

6. 自己免疫性膵炎の疾患概念の提唱

自己免疫性膵炎の疾患概念は1995年、東京女子医科大学の吉田、土岐らにより提唱された⁷⁾。膵管狭細型膵炎自験例と上述した中野ら²⁾、川口ら³⁾の症例、さらにこれまでの本邦報告例を合わせて11例の臨床的特徴を表2の如くまとめた。高 γ 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られ、本疾患を「自己免疫性膵炎」と呼称することを提唱した。これらの臨床的特徴は当時多くの臨床医に、本疾患の診断指針として利用され、2002年に提唱された診断基準の基礎となった。ただその後の検討で本疾患でも膵石灰化、膵嚢胞が合併しうることが明らかとなっている。

同じ頃、九州大学の伊藤らも本疾患3例を自己免疫性膵炎として報告している⁸⁾。以後本疾患に関する報告が、種々の名称で堰を切ったように発表され⁹⁻¹⁴⁾、疾患概念として広く認められるようになり、2002年の診断基準制定につながった。

表2 臨床的特徴

<ol style="list-style-type: none"> 1. 高γグロブリン血症 (高IgG血症) 2. 血清中の各種自己抗体の存在 3. 膵臓のびまん性腫大 4. 主膵管のびまん性不整狭細化 5. リンパ球浸潤を伴った膵の線維化 6. 無症状もしくは軽度の症状 (腹痛) 7. 下部胆管 (膵内胆管) の締め付け狭窄 (黄疸) 8. 膵に石灰化を伴わない 9. 膵嚢胞を伴わない 10. 他の自己免疫性疾患の合併を伴うことがある 11. ステロイド治療が著効する
--

7. 診断基準の確立

2002年に以下に示す「日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準2002年」が呈示された¹⁵⁾。

- 1) 膵画像検査によって得られた膵管像で特徴的な主膵管狭細像を膵全体の1/3以上の範囲で認め、さらに膵腫大を認める。
- 2) 血液検査で高 γ グロブリン血症、高IgG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を含んで2項目以上を満たす症例を自己免疫性膵炎と診断する。

膵管狭細像という特徴的な画像所見に着目した規準であり、膵癌との鑑別を重視して狭細範囲を膵全体の1/3以上とした。その後、2006年に改訂版が呈示されたが¹⁶⁾、改訂の骨子は①限局性の病変などを広く拾い上げることができるよう、膵管狭細範囲1/3以上の縛りを削除、②IgG4を血液検査項目に追加したことである。いずれにせよ正式な診断基準が呈示されたことにより、本疾患が独立した疾患概念として国際的にも認知されるようになり、海外の研究者からも注目されるようになってきた。

8. IgG4 関与の発見

自己免疫性膵炎患者血清でIgG4上昇が発見された契機は、本疾患の特異な蛋白電気泳動パターンに着目されたからである。βグロブリンとγグロブリンのピーク間がなだらかに移行するβ-γブリッジ所見が認められ、免疫固定法によりIgG4分画が増加し、fast-γグロブリン分画が増加していることが明らかとなった^{17,18)} (図1)。

本症患者血清中でのIgG4上昇が捉えられたわけであるが、IgG4は健常人では全IgG分画の数%にすぎず、またごく限られた疾患においてしか上昇しないので、本疾患で特異的に上昇している可能性が考えられた。そこで、自己免疫性膵炎患者と健常人で血清IgG4値を測定して比較検討し、自己免疫性膵炎患者の90%で上昇し、健常人に比較して値が10倍以上で

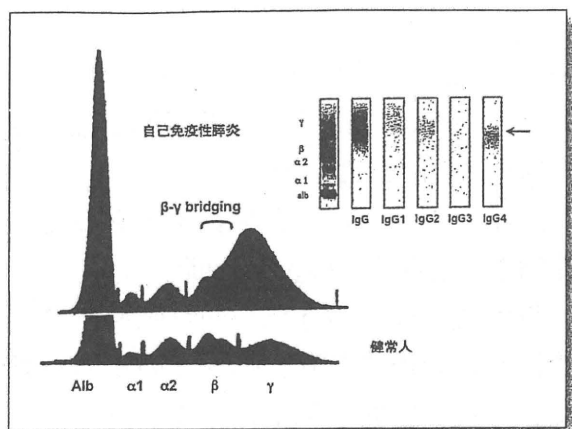


図1 (文献17、18より)

あることを確認した。また関連疾患である膵癌、通常の慢性膵炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、シェーグレン症候群患者ではほとんど上昇を認めず、本症に特異的、高率に上昇することが明らかとなった^{14,18)} (図2)。IgG4測定は本疾患の診断、膵癌との鑑別、活動性の評価に有用である。また、膵病変局所にIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤を認め、本疾患の組織診断に有用であることが明らかとなった¹⁹⁾。IgG4陽性形質細胞の浸潤は膵外病変組織でも広範に認められ、本疾患はIgG4が関連する全身性疾患と認識されるようになってきた¹⁹⁾。

9. 海外での自己免疫性膵炎研究

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²⁰⁾。しかし、欧米特にヨーロッパから報告される自己免疫

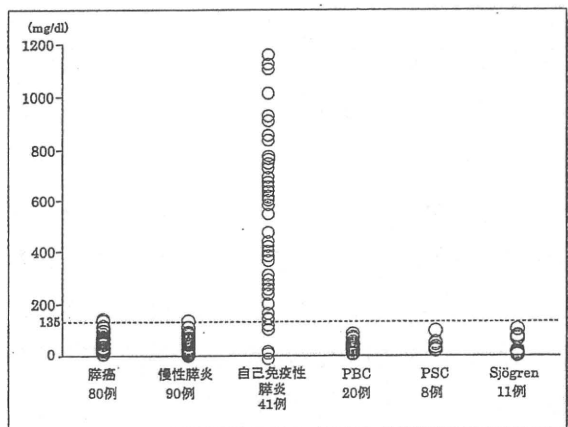


図2 (文献18より)

性膵炎は本邦の自己免疫性膵炎とは臨床像が異なっていることが次第に明らかとなってきた。2002年に米国(メイヨークリニック)、イタリア、日本の研究者間で自己免疫性膵炎の異同について話し合いがもたれた²¹⁾。イタリアから報告された自己免疫性膵炎の臨床像は、男女比がほぼ同じで、発症年齢は平均42歳で幅広い年齢層に分布し、強度の腹痛を呈する症例もあり、血清IgG4上昇例はなく、炎症性腸疾患の合併が多い、などである。メイヨークリニックからは、自己免疫性膵炎には組織学的にLPSPとは異なる subtype, idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) が存在し、両者は閉塞性黄疸の頻度など臨床像に違いを認めることが示された。

10. IDCP と GEL

本邦の自己免疫性膵炎の病理組織像は川口らが提唱したLPSPである³⁾。LPSPでは著明なリンパ球・形質細胞の浸潤が膵導管周囲を中心に認められ、導管上皮が保たれていることが多い。また閉塞性静脈炎を特徴的に認める。

一方、膵管周囲に細胞浸潤を認める特発性慢性膵炎の病理組織像を詳細に検討すると、LPSPとは異なり、好中球浸潤を伴い、膵管上皮の破壊を認め、閉塞性静脈炎をほとんど認めない組織像が存在し、2003年メイヨークリニックの能登原らにより idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (IDCP) として報告された²²⁾。同様の組織像を呈する慢性膵炎を2004年イタリアのZamboniらは autoimmune pancreatitis with granulocytic epithelial lesions (GEL) として報告した²³⁾。IDCPはLPSPとは独立した概念であるが、GELはLPSPに併存しうる所見と

ということになる。GEL (+) 群と GEL (-) 群を比較すると、GEL (+) 群では男女比がほぼ同じで、GEL (-) 群は男性比率が 77% と高い。GEL (+) 群は若年 (40.5 歳) で、GEL (-) 群はより高齢 (64 歳) であった。GEL (+) 群は炎症性腸疾患の合併を認めたが、GEL (-) 群はシェーグレン症候群や後腹膜線維症の合併を認めた。IDCP の臨床像は GEL (+) 群と同様である。IDCP と GEL との関連については結論がついていないが、ヨーロッパより報告されている自己免疫性膵炎は日本とは病理学的背景が異なっているものも含まれている可能性があり、その臨床像は IDCP や GEL (+) 群に相当すると考えられる。

11. 各国の診断基準とその統一化

韓国と米国のメイヨークリニックから 2006 年に自己免疫性膵炎の独自の診断基準が提唱された。それぞれ病理学的背景に LPSP を想定しているため、本邦と同じ患者群を対象としていると考えられる。しかし、これらの診断基準にはステロイドへの反応性や膵外病変が盛り込まれているので、膵癌症例に対してステロイドの診断的治療が施行される可能性があり、手術時期を逸する危険性があり問題である。そこで、本邦と韓国の診断基準の統一を目指し、両国の研究者間で何回か討議の場がもたれ 2008 年に自己免疫性膵炎の Asian diagnostic criteria が提唱された²⁴⁻²⁶⁾。さらに、2008 年 7 月には自己免疫性膵炎の診断基準の国際化をめざして、ソウルで Autoimmune Pancreatitis Summit 2008 が開催された。しかし、欧米より報告される自己免疫性膵炎は前述の如く、IDCP や GEL (+) 群が包括されており、診断基準の国際化には病理学的

背景を統一した病態、特に LPSP を対象としたものを作成するという、共通認識が必要であると痛感させられた。さらに本邦で IDCP や GEL (+) 群の報告が少ないのは、人種差が背景に存在するのか、今後解決すべき大きな課題と考えられた。

12. IgG4 関連疾患

自己免疫性膵炎には多彩な膵外病変が合併し^{27,28)}、多くは膵病変と同様の組織像、著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を呈し、全体像を IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) として捉えるようになってきた。一方では涙腺・唾液腺病変の視点からも IgG4 関連疾患が検討されていて^{29,30)}、今後はこれらを包括した概念として理解されると考えられる。

文献

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, *et al.*: Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas-an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis* 6: 688-698, 1961
2. Nakano S, Takeda I, Kitamura K, *et al.*: Vanishing tumor of the abdomen in patient with Sjogren's syndrome. *Digestive Disease* 23:75-79, 1978 (Supplement)
3. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, *et al.*: Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. *Hum Pathol* 22: 387-395, 1991
4. Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, *et al.*: Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyroiditis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 66: 884-892, 1967
5. Toki F, Koza T, Oi I, *et al.*: An unusual type of chronic pancreatitis showing "diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct" on ERCP-A report of four cases. *Endoscopy* 24: 640, 1992

6. Homma T, Harada H, Koizumi M.: Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society. *Pancreas* 15: 14-15, 1997
7. 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* 40: 1561-1568, 1995
8. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, *et al.*: Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 42: 1458-1468, 1997
9. Motoo Y, Minamoto T, Watanabe H, *et al.*: Sclerosing pancreatitis showing rapidly progressive changes with recurrent mass formation. *Int J Pancreatol* 21: 85-90, 1997
10. Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, *et al.*: Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature. *Am J Gastroenterol* 93: 260-263, 1998
11. Wakabayashi T, Motoo Y, Kojima Y, *et al.*: Chronic pancreatitis with diffuse irregular narrowing of the main pancreatic duct. *Dig Dis Sci* 43: 2415-2425, 1998
12. Irie H, Honda H, Baba S, *et al.*: Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *Am J Roentgenol* 170: 1323-1327, 1998
13. Erkelens GW, Vleggar FP, Lesterhuis W, *et al.*: Sclerosing pancreatico-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 354: 43-44, 1999
14. 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
15. 日本膵臓学会; 日本膵臓学会自己免疫性膵炎診断基準 2002 年 膵臓 17 : 585-587, 2002
16. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, *et al.*: Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. *J Gastroenterol*. 41: 626-631, 2006
17. 川 茂幸, 浜野英明. IgG4. 岡崎和一, 川茂幸, 神澤輝実 (編). 新版 自己免疫性膵炎 p46-51, 診断と治療社, 東京, 2009
18. 川茂幸, 浜野英明, 越知泰英, 他. 自己免疫性膵炎とIgG4. 日本消化器病学会雑誌, 102 : 296-302, 2005
19. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, *et al.*: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359: 1403-1404, 2002
20. Klöppel G, Lüttges J, Löhner M, *et al.*: Autoimmune pancreatitis: pathological, clinical, and immunological features. *Pancreas* 27: 14-19, 2003
21. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, *et al.*: Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? *Pancreas* 27: 1-13, 2003
22. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, *et al.*: Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 27: 1119-1127, 2003
23. 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* 445: 552-563, 2004
24. Kim KP, Kim MH, Kim JC, *et al.*: Diagnostic criteria for autoimmune chronic pancreatitis revised. *World J Gastroenterol* 12: 2487-2496, 2006
25. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, *et al.*: Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1010-1016, 2006
26. 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
27. Ohara H, Nakazawa T, Sano H, *et al.*: Systemic extrapancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 31: 232-237, 2005
28. Hamano H, Arakura N, Muraki T, *et al.*: Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 41: 1197-1205, 2006
29. Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, *et al.*: Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsbo Meneki Gakkai Kaishi*. 31: 1-8, 2008
30. 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

4 ミクリッツ病と IgG4

山本元久、高橋裕樹、苗代康可、鈴木知佐子、篠村恭久

札幌医科大学医学部 内科学第一講座

今井浩三 札幌医科大学

要旨

ミクリッツ病は、涙腺および唾液腺が対称性に腫脹する原因不明の疾患である。今まで原発性シェーグレン症候群と同一、もしくはその亜型とみなされてきた。しかし近年、ミクリッツ病では高 IgG4 血症を呈し、罹患腺組織中に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることが判明した。これらの所見は、シェーグレン症候群をはじめ、他のリウマチ性疾患では確認されないことから、ミクリッツ病に特異的な所見と考えられる。治療は、ステロイド剤が奏効する例が多いが、なかには再燃を繰り返す症例も存在する。ミクリッツ病の合併症として、自己免疫性膵炎や間質性腎炎などがあり、診断した際には、全身的な精査が必要である。現在、これらの所見をもとに診断基準が作成されており、一般臨床医にもその認識が普及していくことが期待される。

1. はじめに

ミクリッツ病は、涙腺および唾液腺が対称性に腫脹する原因不明の疾患である。この疾患の歴史的経緯の詳細は、前述の菅井進先生の章に譲らせて頂き、ここでは簡単に触れたい。

1888年にポーランド(当時オーストリア領)の外科医 Johann Mikulicz が両側

性、無痛性、対称性の涙腺、耳下腺、顎下腺の腫脹を伴う1例を報告した¹⁾のが、『ミクリッツ病』のはじまりである。以降、同様の症状を呈する病態で、原因が不明のものを『ミクリッツ病』、他疾患に続発したものを『ミクリッツ症候群』と呼称するようになった²⁾。

一方、1930年代にスウェーデンの眼科医 Henrik Sjögren は乾燥性角結膜炎と名付けた症例群の臨床的解析を行ない、そのなかに眼症状以外に、関節痛や唾液腺分泌能の低下、唾液腺腫脹を呈する患者が存在したと発表した³⁾。この後、全身性疾患としての『シェーグレン症候群』が確立され、世に認知されるようになった⁴⁾。

しばらくして、両疾患の異同が議論されるようになり、1950年代前半に当時の検討では、「ミクリッツ病は、シェーグレン症候群と同一、もしくはその亜型である」という見解に達した論文が発表された⁵⁾。以後50数年間、この考え方が定着し続け、『ミクリッツ病』という病名は欧米では使用されなくなった。

しかし本邦では、その後も主に臨床的な特徴に着目し、両疾患の異同について議論され続けた⁶⁾。私たちも1990年代後半に、涙腺・唾液腺が対称性に腫脹した高齢男性例を経験した⁷⁾。当時、シェーグレン症候群と病名を付けたものの、典型

的な原発性シェーグレン症候群とは異なる点(表1)が多々あり、私たちもこの議論に参加するきっかけとなった。2004年には、日本シェーグレン症候群研究会において、ミクリッツ病はシェーグレン症候群と鑑別を有する重要な疾患という位置づけから、検討部会が設置され、本邦における『ミクリッツ病』を検討し直すプロジェクトがスタートし、その疾患独立性が再認識されつつある^{8,9)}。

2. ミクリッツ病

これから、現在までに集積されているミクリッツ病に関する本邦および当科(札幌医科大学第一内科)のデータを紹介していきたい。

2-1. 疫学

日本シェーグレン症候群のIgG4関連疾患検討部会には64名(文献9の投稿時点)のミクリッツ病症例が登録されている。この平均年齢は57歳(17~80歳)、男性31名、女性33名であった⁹⁾。当科でも、2008年9月時点において39名の症例を有しており、診断時の平均年齢は

58.1歳(25~88歳)、内訳は男性14名、女性25名である。典型的な原発性シェーグレン症候群に比較すると、年齢が高く、また性差についても、シェーグレン症候群では約1:20と女性が圧倒的に多いのに比較し、ミクリッツ病では約1:1~2と男性例の頻度が高くなっている。

2-2. 臨床症状

両側の涙腺・大唾液腺腫脹が、ミクリッツ病の定義である。このため自覚症状および理学所見では、上眼瞼・耳下部/顎下部の腫脹を呈する(図1)。

通常は涙腺または大唾液腺のどちらかが先行して腫脹し、1~2年以内に揃うことが多い。弾性硬で、圧痛のない腫瘍として認識される。シェーグレン症候群と異なり、乾燥症状は一般に軽微であり、特に発症早期には眼および口腔乾燥症状は認めないことが多い。

2-3-1. 診断基準

日本シェーグレン症候群研究会において、診断基準が作成され、2008年9月に同会において承認された。現時点では、ミクリッツ病診断におけるスタンダード

表1 ミクリッツ病と原発性シェーグレン症候群の差異

	ミクリッツ病	シェーグレン症候群
発症好発年齢	50-60歳代	40-50歳代
性差	女性に多い(1:3)	女性に多い(1:20)
腺腫脹	持続性	反復性、自然消退
抗核抗体	陰性例が多い	陽性例が多い
抗SS-A/SS-B抗体	ほとんどが陰性例	陽性例(70%/30%)
血清IgG	基準値内~高値	高値
血清IgG4	著明に高値(30%前後)	基準値内(4%前後)
組織	IgG4陽性形質細胞浸潤を認める	IgG4陽性形質細胞浸潤はみられない
乾燥性角結膜炎	なし、または軽度	あり
唾液腺分泌障害	なし、または軽度	あり
腺細胞アポトーシスの頻度	低い	高い
ステロイド反応性(腺分泌)	非常に良好	不変

と考えられる (表2)。

涙腺・大唾液腺の持続的腫脹 (理学所見)、高 IgG4 血症 (血清学的所見) および腺組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤 (組織学的所見) の3項目から構成されている。理学所見と、血清学的所見または組織学的所見を満たし、後述の疾患を除外できれば診断できる。

涙腺・大唾液腺腫脹を画像的に評価するには、CTが最も簡便である。単純CTで十分であるが、造影CTでは腫大した涙腺、耳下腺または顎下腺が淡く造影され、また周囲のリンパ節腫脹の評価にも役立つ (図2)。治療中の経時的な評価にもCTが有用である。

ミクリッツ病の血清学的特徴のひとつに、高 IgG4 血症が挙げられる。診断基準では 135mg/dl 以上と定めている。健康人の血清 IgG4 は、性差および年齢に関

係なく、約 40～80mg/dl におさまることが多い。総 IgG に占める割合はおよそ 4% 前後である¹⁰⁾。当科での健常人 10 名の検討でも平均 62.8mg/dl、3.49% であった。本邦の検討部会に登録された 64 名の解析では、血清 IgG4 は平均 697.7mg/dl と顕著に高い値を示している。当科 39 名の解析においても 936.5mg/dl、26.7% であり、対照に典型的な原発性シェーグレン症候群をおいた場合、有意差をもって高値を示した¹¹⁾ (図3)。

組織学的には、涙腺・大唾液腺組織において、その導管・腺房周囲に著明な炎症細胞浸潤を認める。ヘマトキシリン・エオジン染色では、典型的な原発性シェーグレン症候群と非常に類似し、区別は困難であることが多い⁵⁾。しかし抗 IgG4 モノクローナル抗体染色を行なうと、ミクリッツ病症例の標本のみ、小葉内に多数のリンパ球や IgG4 陽性細胞浸潤が確認される (図 4A、B)。これらの IgG4 陽性細胞は形質細胞である¹²⁾。この所見は、ミクリッツ病症例の小唾液腺組織でも観察される¹²⁾ (図 4C)。涙腺や顎下腺組織では、胚中心の発達した多数のリンパ濾胞の形成がみられ、それを取り巻くように線維化が小葉間にみられる。リンパ濾胞辺縁帯に IgG4 陽性形質細胞が認められ

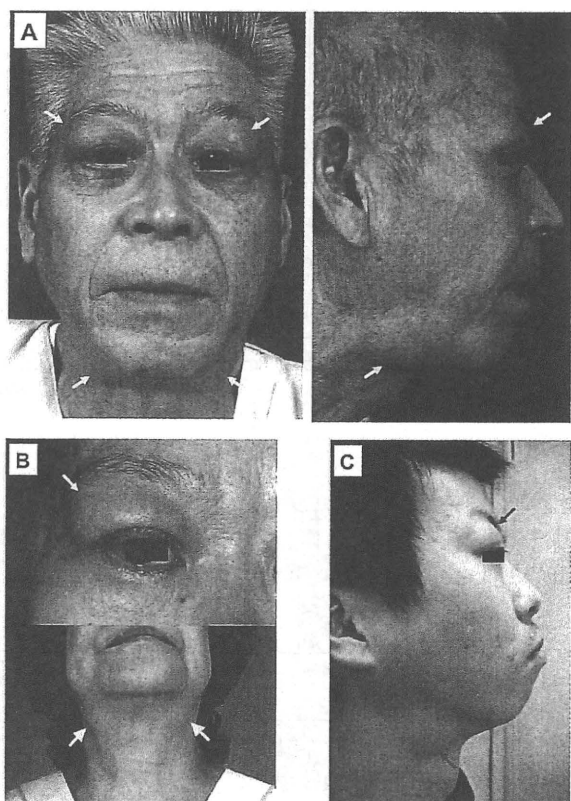


図1 A) 症例1、68歳男性。B) 症例2、68歳女性。C) 症例3、27歳男性。3名とも、両側性の上眼瞼および顎下部の腫脹を認める (矢印)。

表2 IgG4 関連ミクリッツ病診断基準

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

項目1と項目2または項目3を満たすものを、IgG4 関連ミクリッツ病と診断する。また、サルコイドーシス、キャスルマン病、ウエグナー肉芽腫症、リンパ腫、癌を鑑別する。

ることが多い。

除外すべき疾患として、悪性リンパ腫および癌、キャッスルマン病、肉芽腫性疾患であるサルコイドーシスやウェゲナー肉芽腫症が挙げられる。特に生検にて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。

今後、適切な時期に、この診断基準の感度および特異度を含めた再評価が求められる。

2-3-2. 診断基準項目以外の検査所見

シェーグレン症候群に比して、一般に乾燥症状の程度は軽いものの、ミクリッツ病でも発症後時間経過の長い症例では、腺分泌機能の低下がみられることがある。当科の検討では、程度の軽いものまで含めると、39例中17例に乾燥性角結膜炎が認められ、20名がドライマウス（サクソテスト 2g/2分以下）を呈した。また同時に鼻粘膜乾燥感・嗅覚障害を呈する症例も存在するため、詳細な問診、治療前の評価が必要である。

耳下腺造影では、シェーグレン症候群で観察されるような“apple tree sign”はみられないことが多い。

ミクリッツ病では、現時点では自己免疫疾患で観察されるような、疾患特異的自己抗体は認めない。原発性シェーグレン症候群に特徴的である、抗SS-A抗体や抗SS-B抗体も陰性である。高ガンマグロブリン血症を呈する場合、酵素抗体法で抗DNA抗体や抗Sm抗体が検出される症例もあるが、抗体価は低く、病態への関与は乏しいと考えられる。

当科経験例では、リウマトイド因子は39例中9例で陽性であったが、その臨床的意義は不明である。自己免疫性膵炎で報告されている自己抗体も検討を行なったが、抗ラクトフェリン抗体は52.4%、

抗 carbonic anhydrase II 抗体は0%と疾患特異的ではなかった。

自己抗体以外の血清学的所見として、高IgG4血症のほか、低補体血症や血中免疫複合体高値が挙げられる。C3、C4ま

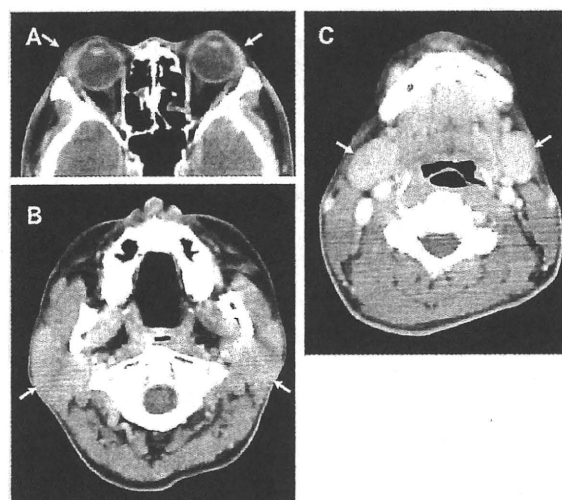


図2 図2の症例3の、A) 頭部CT、B) およびC) 頸部CT。涙腺、耳下腺および顎下腺の腫大が認められる（矢印）。

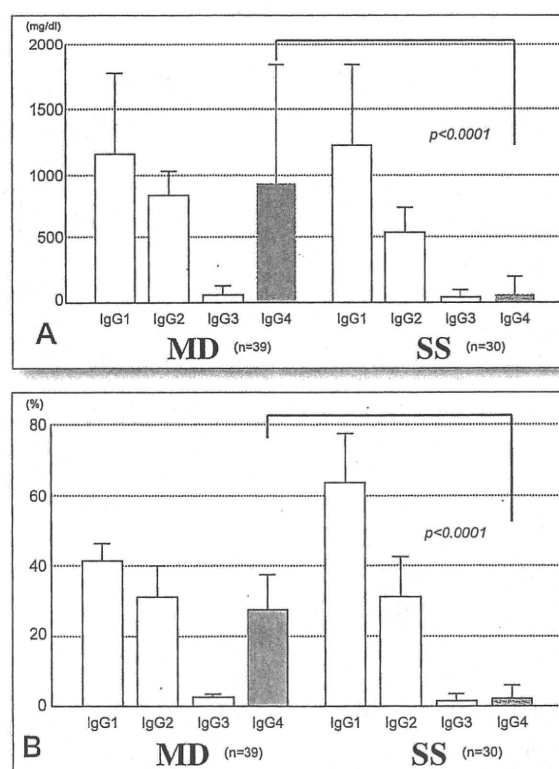


図3 A) ミクリッツ病と原発性シェーグレン症候群症例の血清IgGサブクラスの定量。ミクリッツ病群では、著明な高IgG4血症を呈する。B) 両群の血清IgGサブクラスの総IgGに対する比率。健常人では、IgG4/総IgGは約4%であるが、ミクリッツ病では26.7%と高値を呈した。

たは CH50 のいずれかが低値を呈した症例は 39 例中 17 例 (43.6%)、モノクローナル RF 法にて免疫複合体高値を呈した症例は 16 例 (41.0%) であった。

病理組織学的には、ミクリッツ病の罹患腺組織では、原発性シェーグレン症候群と異なり、著明な炎症細胞浸潤にも関わらず、アポトーシスに陥っている腺細胞の頻度が低い (図 5)。これは Fas-Fas ligand 系の異常に起因する可能性が指摘されている¹³⁾。

2-4. 合併症

ミクリッツ病に合併する病態として報告されているものには、自己免疫性膵炎^{14,15)}、間質性腎炎¹⁶⁾、後腹膜線維症¹⁷⁾、間質性肺炎¹⁸⁾、下垂体炎¹⁹⁾、甲状腺炎¹⁷⁾、前立腺炎²⁰⁾ などがある。当科 39 例では、16 例に何らかの合併症が認められた。その内訳は、自己免疫性膵炎 5 例 (図 6A)、間質性腎炎 5 例 (図 6B)、後腹膜線維症 9 例 (うち尿管を巻き込み、水腎症に至った症例は 5 例) (図 6C)、下垂体炎 (図 6D)、間質性肺炎、腸炎、前立腺炎 (図 6E) が各 1 例であった。これら臓器障害を有無で 2 群に分けて血清学的解析を行なうと、臓器障害を有する群では血清 IgG は 4308.2mg/dl、IgG4 は 1698.7mg/dl、免疫複合体は 15.2 μ g/ml であり、臓器障害を認めない群では、血清 IgG は 2223.6mg/dl ($p < 0.0005$)、IgG4 は 637.1mg/dl ($p < 0.00005$)、免疫複合体は 6.49 μ g/ml ($p < 0.05$) であった。臓器障害のある群では、著明な高ガンマグロブリン血症、高 IgG4 血症、および免疫複合体高値を認める傾向がある。これらの指標が臓器障害を有する症例では、治療効果の判定マーカーになり得る可能性がある。

2-5. 治療/予後

ミクリッツ病の治療は、ステロイド剤が基本になる。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 50 mg/日 (1mg/kg/日) より開始している。全身性エリテマトーデスなど膠原病におけるステロイド大量投与法に準じ、初期量を 4 週間継続後、治療効果を判定し、2 週間ごとに 10% ずつの減量を行なっている。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 20 ~ 30mg/日より開始し、同じよ

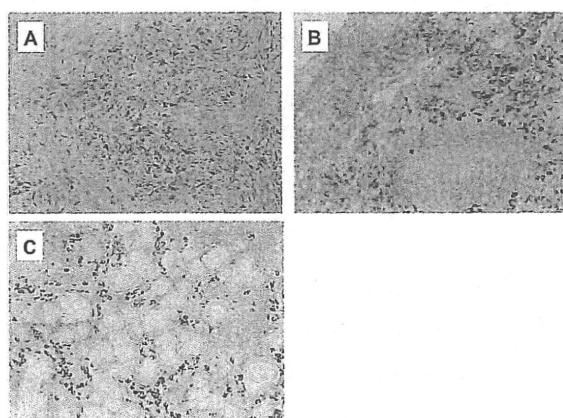


図 4 A) ミクリッツ病症例の涙腺組織。B) 同症例の顎下腺組織。ともに抗 IgG4 モノクローナル抗体染色、100 倍。明中心の発達した多数のリンパ濾胞の形成がみられ、それを取り巻くように線維化が小葉間にみられる。リンパ濾胞辺縁帯に IgG4 陽性形質細胞が認められることが多い。C) ミクリッツ病症例の小唾液腺組織。抗 IgG4 モノクローナル抗体染色、200 倍。小唾液腺組織内にも IgG4 陽性形質細胞浸潤が確認されることが多い。

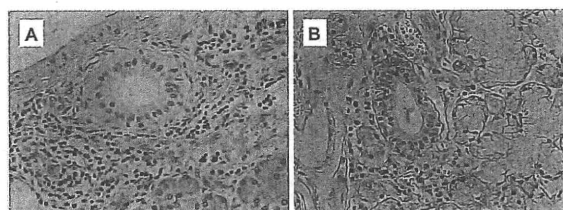


図 5 小唾液腺の TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-biotin nick end labelling) 染色、400 倍。

A) ミクリッツ病。アポトーシスに陥っている導管細胞はほとんどみられない。B) シェーグレン症候群。周囲に炎症細胞浸潤のみられる導管、腺房細胞のアポトーシスがみられる。

うに減量を行なっている。治療開始数日後には、涙腺および唾液腺腫脹は改善を認め始める。乾燥症状を呈していた症例では、1～2週間で涙液、唾液の分泌量の増加を認めるようになることが多い²¹⁾。上述のスケジュールで減量後、プレドニゾロン5～10mg/日前後を維持量として一定期間の観察を心掛けている。その期間、問題がなければステロイドをさらに減量し、最終的には投与中止を試みるが、今のところ、当科経験例でステロイドを中止できた症例は少ない。

当科受診までの病歴をみても、一旦ステロイドを中止しても数か月から数年後に再燃を認めている。また疾患活動性の高い症例(臓器障害を有する症例など)は、ステロイドの減量に伴い再燃する症例が多い。ステロイド抵抗性ないしはステロイド減量困難例に対する治療に関しては、今後検討課題である²²⁾が、IgG4関連胆管炎の胆管狭窄において、リツキシマブが著効したとの報告もあり²³⁾、この領域における生物学的製剤の適応を含めて、議論されるべきであろう。

ミクリッツ病の予後に関しては、現時点では不明である。当科では診断後17年経過している症例を診ているが、リンパ腫の合併は認めていない。しかしリンパ腫の診断が確定した時点でのretrospectiveな解析にて、発症時にミクリッツ病が併存していたと考えられる症例を経験している。他医でMALTリンパ腫と診断(サザンプロット法でIgH鎖遺伝子再構成を確認)され、治療経過中に高IgG4血症が判明し、リンパ腫と診断された最初の組織標本の再評価にてIgG4陽性形質細胞の浸潤を確認した。ミクリッツ病においても、シェーグレン症候群と同様に慢性炎症を母地にリンパ腫が発生

するのか、シェーグレン症候群のようにより特異的にリンパ増殖性疾患が発症しやすい病態が存在するのかに関しても、今後の解析を要する。

3. 全身疾患としてのミクリッツ病

ミクリッツ病は、前述のとおり、原因不明の両側性の涙腺および唾液腺腫脹で定義される。しかし、涙腺病変のみの症例²⁴⁾や、片側性の顎下腺腫脹のみを呈する症例が存在する。後者は耳鼻咽喉科領域では以前から、キュトナー腫瘍(慢性硬化性顎下腺炎)と別名で呼称されていた。これらの血清および組織学的検討では、ミクリッツ病と同様に、高IgG4血症を呈し、罹患腺組織中に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を認めている²⁵⁾。キュトナー腫瘍はミクリッツ病の亜型または部分症

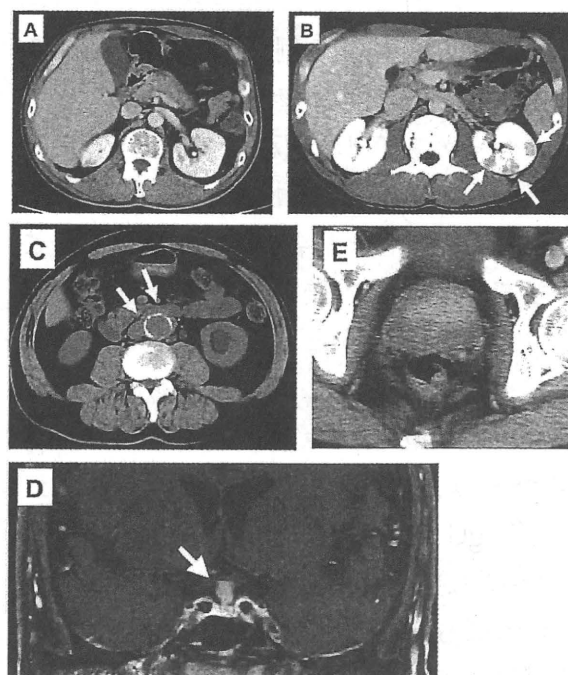


図6 ミクリッツ病の合併症

A) 自己免疫性腭炎。腭のびまん性腫大を認める。B) 間質性腎炎。造影CTにおいて、腎実質内に多発性の造影不良域を認める(矢印)。C) 後腹膜線維症。大動脈周囲に線維性病変を認める(矢印)。時に尿管を巻き込み、水腎症に至る。D) 下垂体炎。造影MRIにおいて、下垂体柄の腫脹を認める(矢印)。E) 前立腺炎。前立腺が顕著に腫大している。

と考えられ、病態は同じであると推定される²⁶⁾。

さらにミクリッツ病に合併する自己免疫性膵炎や間質性腎炎などについても、その病理組織学的特徴がミクリッツ病に非常に類似しており、ステロイドへの反応性も同じであることから、これらには共通する病態基盤が存在し、各々がある一つの全身性慢性疾患の部分症状をみているにすぎないと考えられる。私たちはこの疾患群を“systemic IgG4-related plasmacytic syndrome / IgG4+multi-organ lymphoproliferative syndrome (以下、SIPS / IgG4+MOLPS)”と呼称している。ミクリッツ病はこのSIPS / IgG4+MOLPSの涙腺・唾液腺病変であり、自己免疫性膵炎はSIPS / IgG4+MOLPSの膵病変と言い換えることができる²⁷⁾。

全身疾患の立場からみた場合、この疾患群(SIPS / IgG4+MOLPS)の臨床的特徴は、①慢性の硬化性病変・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ステロイドに反応性を示す(腺機能の可逆性)ことに要約される。このためミクリッツ病と診断した際には、涙腺・唾液腺のみにとらわれず、全身的な精査が必要である(図7)。

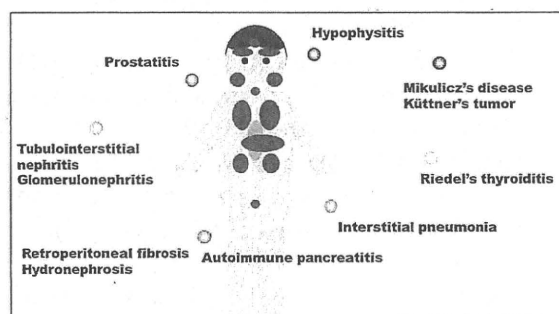


図7 全身性IgG4関連疾患の中の、ミクリッツ病の位置づけ

日本臨床免疫学会誌 31-1-8, 2008 より
改変

4. 今後の研究展望

ミクリッツ病 / SIPS / IgG4+MOLPSの課題として、この疾患が自己免疫疾患であるかどうかを含めた、その病因の解明が急務である。確かにMackayが提唱する自己免疫疾患の定義に照らし合わせると、高ガンマグロブリン血症の存在、組織中のリンパ球および形質細胞浸潤、ステロイド剤に対する反応性の点は合致するが、現時点では疾患特異的な自己抗体は確認されず、罹患組織へのグロブリンの沈着も一部の症例でしか確認されない。また他の自己免疫疾患との共存についても、引き続き検討が必要である。

涙腺組織に浸潤するIgG4産生形質細胞と末梢血細胞のクロナリティの研究では、ほとんどが多クローン性であったが、オリゴクロナリティを呈した一部の症例では共通したCDR3シーケンスを使用していることが報告されている。このことはミクリッツ病において、ある特定抗原の存在を示唆しているのかもしれない²⁸⁾。症例の3割～半数に、低補体血症と血中免疫複合体高値を認めることも、何らかの抗原抗体反応の関与が推定されるが、今後その抗原が、疾患特異的なものか解析をしていかなければならない。

また、この疾患をシェーグレン症候群から独立させる特徴となったIgG4の産生機序、およびその機能についても解決しなければならない。Miyakeらは、ミクリッツ病患者の末梢血CD4陽性T細胞では、サイトカインバランスがTh2に傾いており、治療により是正されたと報告している²⁹⁾。高IgG4血症の機序を解明する上でも重要であると思われる。IgG4の病態への関わりについて、最近、Kawaらは自己免疫性膵炎患者の血清中に存在するIgG4を解析し、リウマトイド因子として

の機能を有することを見出した。しかし、通常の IgG4-Fab → IgG-Fc 結合ではなく、IgG4-Fc → IgG-Fc に結合することが判明した³⁰⁾。その特殊性をも考慮し、病態解明にアプローチしていく必要がある。この IgG4 が病因抗体として作用しているのか、抗炎症作用として作用しているのか、免疫複合体の処理過程をみているのか、他の未知の作用を有しているのか、今後の解明が期待される。

謝辞

今回、このような論述の場を与えて頂いた、菅井進先生に深謝致します。また本解説に述べた研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金の援助により行なわれた。

文献

- Mikulicz J: Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. *Beitr. z. Chir. Festschr. f. Theodor Billroth*. Stuttgart. pp610-630, 1892
- Schaffer AJ, Jacobsen AW: Mikulicz's syndrome: a report of ten cases. *Am J Dis Child*. 34: 327-346, 1927
- Sjögren H: Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis Sicca. *Acta Ophthalmol. Suppl.* II: 1-151, 1933
- Sjögren H: A new conception of keratoconjunctivitis sicca. Sydney: Australasian Medical Publishing Company; 1943 (translated by Hamilton JB).
- Morgan WS, Castleman B: A clinicopathologic study of "Mikulicz's disease." *Amer J Pathol*. 29: 471-503, 1953
- 今野昭義, 伊藤永子, 岡本美孝. Sjögren 症候群, Mikulicz 病およびその周辺疾患をめぐる問題点. 唾液腺シンポジウム 25: 1-33, 1984
- 山本元久, 高橋裕樹, 水越常德, 他. リンパ腫様の全身リンパ節と涙腺・唾液腺腫脹を呈し, ステロイドが奏効した男性シェーグレン症候群の 1 例. 日臨免誌 23: 22-29, 2000
- 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
- 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.
- 崎山幸雄. IgG サブクラス欠乏症. *Medical Immunology* 17: 105-10, 1989
- Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, *et al*. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol*. 33: 432-433, 2004
- 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
- Tsuzaka K, Matsumoto Y, Sasaki Y, *et al*. Down-regulation of Fas-ligand Mrna in Sjögren's syndrome patients with enlarged exocrine glands. *Autoimmunity* 40: 497-502, 2007
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, *et al*. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 38: 982-984, 2003
- 山本元久, 小原美琴子, 鈴木知佐子, 他. ステロイド療法により耐糖能障害の改善を認めた自己免疫性膵炎合併 Mikulicz 病の 1 例. 日臨免誌 28: 349-356, 2005
- Saeki T, Saito A, Yamazaki H, *et al*. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol*. 11: 168-173, 2007
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, *et al*. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol*. 16: 335-340, 2006
- 松井祥子. IgG4 関連疾患の肺病変. 日本胸部臨床 67: 378-386, 2008
- 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
- Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, *et al*. IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern Med*. 45: 897-901, 2006
- Yamamoto M, Harada S, Ohara M, *et al*. Beneficial effects of steroid therapy for Mikulicz's disease. *Rheumatology (Oxford)*. 44: 1322-1323, 2005
- Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, *et al*. Refractory autoimmune pancreatitis: azathiopurine or steroid pulse therapy? *Am J Gastroenterol*. 103: 1834-1835, 2008

23. Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, *et al.* Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 6: 364-366, 2008
24. Takahira M, Kawano M, Zen Y, *et al.* IgG4-Related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis. *Arch Ophthalmol.* 125: 1575-1578, 2007
25. 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
26. 氷見徹夫, 金泉悦子, 小笠原徳子, 他. ミクリツ病とキュットナー腫瘍 (慢性硬化性唾液腺炎) の新しい疾患概念. 耳鼻咽喉科臨床 101: 73-82, 2008
27. 山本元久, 高橋裕樹, 苗代康可, 他. ミクリツ病と全身性 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
28. Yamada K, Kawano M, Inoue R, *et al.* Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz's disease. *Clin Exp Immunol.* 152: 432-439, 2008
29. Miyake K, Moriyama M, Aizawa K, *et al.* Peripheral CD4+ T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod Rheumatol.* 18: 86-90, 2008
30. Kawa S, Kitahara K, Hamano H, *et al.* A novel immunoglobulin-immunoglobulin interaction in autoimmunity. *PLoS ONE.* 3: e1637, 2008

5 IgG4 関連疾患

(IgG4-related disease)

札幌医科大学医学部内科学第一講座

たかはし ひろき やまもと もとひさ
高橋 裕樹 / 山本 元久

a 本症の治療ガイドライン

IgG4 関連疾患とは血清 IgG4 の上昇と病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤、線維化を特徴とする腫瘤形成性・硬化性の慢性疾患であり、Mikulicz 病 (MD)¹⁾ や自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis ; AIP)²⁾ など多彩な病変が包含される (表 1)。IgG4 関連疾患の各病変はその基盤に共通した病因・病態が想定されており、同時性・異時性に相互が合併することも経験される。特に MD や AIP は単独病変であっても、そのほとんどは典型的な IgG4 関連疾患として捉えられる。一方、後腹膜線維症、間質性肺病変などでは、どの程度が IgG4 関連疾患として捉えられるのかは、まだ不明である。したがって、現時点では IgG4 関連疾患全体としての診断基準・治療ガイドラインは策定されておらず、個々の臓器別に診療されている^{3,4)}。本項では IgG4 関連疾患のうち、AIP に関しては厚生労働省調査研究班・日本膵臓学会で作成された「自己免疫性膵炎診療ガイドライン 2009」⁵⁾ を中心に (図 1)、MD については当科での経験をもとに作成した治療案 (表 2)⁶⁾ を紹介する。

表 1 ● IgG4 関連疾患に包含される疾患・病態

臓器別	
涙腺・唾液腺	Mikulicz 病, Küttner 腫瘍, 涙腺炎
呼吸器系	IgG4 関連肺障害, 間質性肺炎, 炎症性偽腫瘍
消化器系	腸炎
肝・胆道系	硬化性胆管炎, IgG4 肝障害
膵臓	自己免疫性膵炎
腎・泌尿器系	IgG4 関連腎症, 間質性腎炎, 後腹膜線維症, 前立腺炎
内分泌系	自己免疫性下垂体炎, Riedel 甲状腺炎, 糖尿病
神経系	肥厚性硬膜炎?
リンパ系	IgG4 関連リンパ節症, Castleman 病?
筋骨格系	関節炎?
心血管系	炎症性腹部大動脈瘤

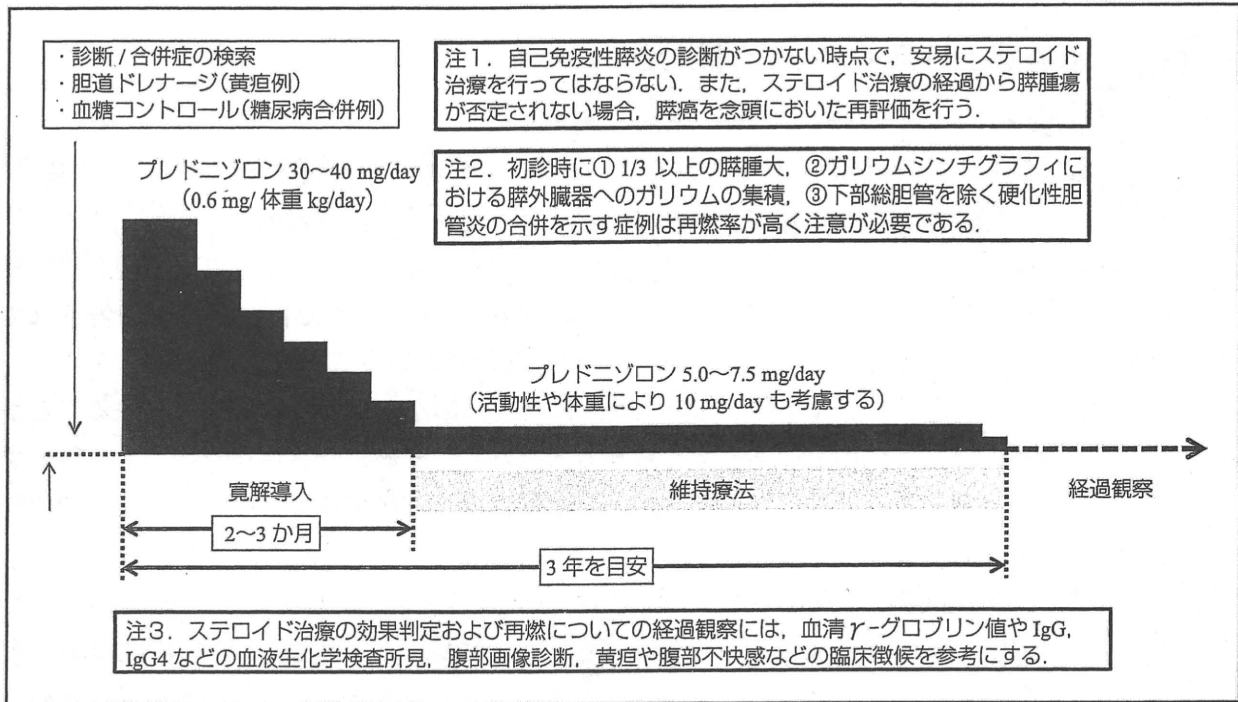


図1 ●自己免疫性膵炎の治療

(厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会：自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009. 膵臓24：(Suppl.) 1-54, 2009より)

表2 ●IgG4関連 Mikulicz 病の治療ガイドライン(札幌医科大学第一内科案)

1 涙腺・唾液腺病変のみの場合

- ・プレドニゾン(プレドニン®)初期量 0.6 mg/kg/day で治療を開始し、4週間後から2週間で5 mg ずつ減量する。
- ・20 mg/day 以降は2~4.週間で2.5 mg ずつ、10 mg/day 以降は4~8週間で1 mg ずつ減量し、維持量として5 mg を目安とする。
- ・再燃がみられない場合、3~6か月に1 mg ずつ減量し、プレドニゾン中止には1年以上をかける。
- ・涙腺・唾液腺腫脹(画像診断・身体所見)、涙腺・唾液腺機能、自覚症状(ドライアイ、口渇)、臨床検査(IgG・IgG4、血清補体価)をプレドニゾン減量の際のマーカーとする。
- ・高齢者では低用量(20 mg/day)からの治療開始も考慮する。

2 腺外病変(膵・腎・後腹膜線維症など)を合併している場合

- ・プレドニゾン(プレドニン®)初期量 0.8~1 mg/kg/day で治療を開始し、4週間後から2週間で10 mg ずつ減量する。
- ・40 mg/day 以降は2週間で5 mg ずつ、20 mg/day 以降は2~4週間で2.5 mg ずつ、10 mg/day 以降は4~8週間で1 mg ずつ減量し、維持量として5 mg を目安とする。
- ・再燃がみられない場合、3~6か月に1 mg ずつ減量し、プレドニゾン中止には1年以上をかける。
- ・プレドニゾン減量の際のマーカーとしては、上記に加え、各腺外病変の状態を画像診断により評価し、参考にする。

3 再燃した場合

- ・涙腺・唾液腺腫脹での場合、プレドニゾン(プレドニン®)を20 mg/day までいったん増量し、有効性を確認後、初回よりもゆっくり減量する。
- ・臓器障害を伴っての再燃の場合(黄疸、水腎症など)、プレドニゾン(プレドニン®)を30 mg/day まで増量し、有効性を確認後、初回よりもゆっくり減量する。

4 ステロイド不応・減量困難な場合

- ・膠原病に準じてステロイド減量効果を期待し、アザチオプリン(イムラン®)、シクロスポリンA (ネオーラル®)、メトトレキサート(メソトレキセート®)を併用するが、使用開始に際して十分なインフォームド・コンセントを要する。

b 治療ガイドラインをどう読むか**Point**

- ① 複数の IgG4 関連疾患を合併している場合(例：AIP と後腹膜線維症など)や黄疸、水腎症などの臓器障害を呈している場合は絶対的な治療適応である。
- ② AIP では胆管狭窄による閉塞性黄疸例、腹痛・背部痛を有する例、著明な膵内外分泌障害例が治療適応である。一方、AIP の 10~40% で自然寛解が報告されており⁷⁾、無症候例では慎重な観察下に経過観察を行うこともある。
- ③ MD は容貌の変化や顎下部の腫瘍、口渇・鼻閉など何らかの症候を有することから、原則的に治療適応と考えられる。ただし、一般に緊急性はないので、後述する副腎皮質ステロイド(ステロイド)治療に伴う副作用を考慮の上、無治療での経過観察も可能である。
- ④ AIP と膵癌の鑑別がつかない時点で、安易にステロイド投与を行ってはならない。MD と涙腺・唾液腺の悪性リンパ腫(特に MALT リンパ腫)、肺炎症性偽腫瘍と肺癌なども常に厳密な鑑別が必要であり、ステロイドによる診断的治療は勧められない。
- ⑤ 罹患臓器が単独の場合、ステロイドの投与はプレドニゾロン換算で 0.6 mg/kg/day から開始する。複数の臓器障害例では 1 mg/kg までの増量も考慮する。
- ⑥ ステロイドの初期投与量を 2~4 週間継続後、1~2 週間ごとに 5 mg ずつ減量していく。維持療法の要否に関しては結論が出ていないが、低用量でのステロイドの副作用と IgG4 関連疾患の再燃率の高さを考慮した場合、5~10 mg/day 程度を維持量としたステロイドの継続投与が勧められる。特に AIP では初診時に膵臓全体の 1/3 以上の腫大、Ga シンチグラフィによる膵外病変の存在、膵外硬化性胆管病変の合併が再燃しやすい特徴として抽出されている⁸⁾。
- ⑦ AIP においては画像診断・臨床検査、および自覚症状含め寛解に至っている症例では、治療開始後 3 年間を目安としてステロイド治療中止を試みてもよい。
- ⑧ 再燃した場合、ステロイドを増量あるいは再投与し、反応性を確認した後は再燃時よりも緩徐に減量することが勧められる。

C チャートで確認する治療手順

実際の治療戦略を図2にチャートで示す。

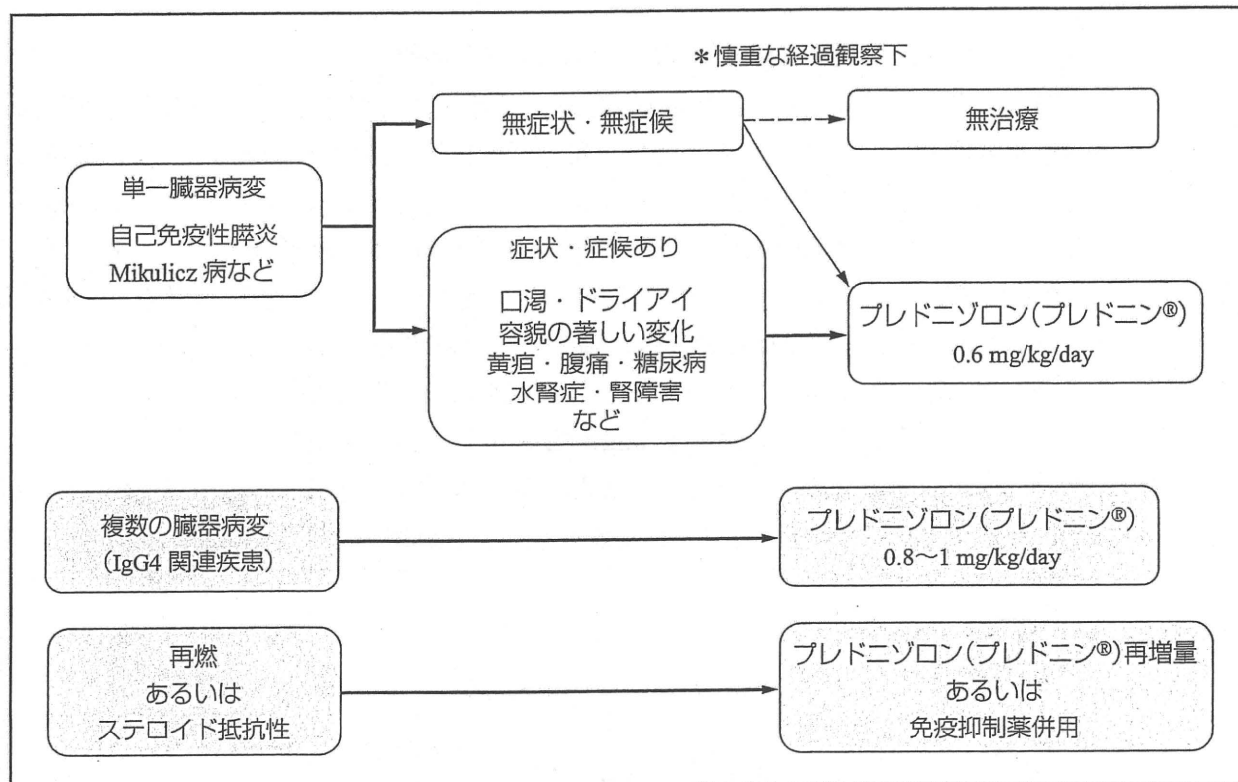


図2 ● IgG4 関連疾患の治療戦略のチャート

d 治療の実際

【症例呈示】

症例1 容貌の変化と口渇を呈する MD

69歳男性。1年前から口渇を自覚，2か月前に出席した同窓会で両まぶたの腫れを指摘，近医耳鼻科を受診し，涙腺・顎下腺腫脹から Sjögren 症候群を疑われ，当科紹介受診となった。サクソンテストは0.4 gと低下(基準値2 g以上)していたが，抗核抗体・抗SS-A抗体陰性，血清IgG4は482 mg/dLと上昇(基準値135 mg/dL未満)，血清補体価CH50の軽度低下を認めた。顎下腺生検でモノクロナリティは証明されず，リンパ濾胞形成と多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた。他臓器の異常はなく，IgG4関連MDと診断，以下の処方治療を開始後，速やかな涙腺・唾液腺腫脹の消失と腺機能の回復(サクソンテスト3.3 g)を認め，プレドニゾロン(プレドニン®)2 mg/dayまで減量後も寛解が維持されている。

処方
1

プレドニン®(5 mg) 6錠 分3

処方
2

ベネット®(2.5 mg) 1錠 分1

症例2 MDに加え, AIPを合併したIgG4関連疾患⁹⁾

73歳女性. 6年前から上眼瞼腫脹が持続, 1年6か月前に近医で糖尿病と診断され治療を受けていた. 1年前から両側顎下部腫脹を自覚し, 当科受診となった. 抗核抗体・抗SS-A抗体陰性, 耳下腺造影では異常はみられなかった. 血清IgG4は366 mg/dLと高値であり, 小唾液腺生検組織にてIgG4陽性形質細胞の浸潤を確認し, IgG4関連MDと診断した. またGaシンチグラフィにて涙腺・顎下腺に加え, 膵臓に集積を認めた. 腹部CT上, 膵臓はびまん性に腫大し, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影にて主膵管の不整狭細像を認め, AIP合併のIgG4関連疾患と診断した. 以下の処方にて涙腺・顎下腺腫脹は著明に改善した. また血糖値はステロイド導入後, 一時インスリン使用を要したが, その後膵内分泌能の回復とプレドニゾン(プレドニン®)減量により不要となり, プレドニン®3 mg/dayにて寛解が維持されている.

処方
1

プレドニン®(5 mg) 8錠 分3

処方
2

ベイスン®(0.3mg) 3錠 分3

処方
3

ベネット®(2.5 mg) 1錠 分1

処方
4

バクタ® 1錠 分1

症例3 MDが先行発症し, 後腹膜線維症による水腎症のため, 急性腎不全を呈したIgG4関連疾患

70歳女性. 10年前に両上眼瞼・顎下部腫脹を自覚, 近医にて慢性涙腺炎・顎下腺炎の診断にてプレドニゾン(プレドニン®)30 mg/dayが投与され, 1か月で漸減中止となったが, 涙腺・顎下腺腫脹は著明に縮小した. その際に偶然, 右水腎症を指摘されたが原因不明であった. 2か月前から悪心・食欲低下が持続, 近医入院にて精査を受けていたが, 左腎にも水腎症が出現, 急性腎不全となり泌尿器科にて後腹膜線維症を指摘された. 臨床経過, および血清IgG4高値からIgG4関連疾患と診断し, 当科入院の上, 以下の処方を行ったところ, 左水腎症の改善と腎機能の正常化を認めた. プレドニン®10 mg未満への減量で顎下腺腫脹・腎門部腫瘤の出現を認めるため, 10 mgを維持量として経過観察中である.

処方 1	プレドニン®(5 mg) 10錠 分3
処方 2	ベネット®(2.5 mg) 1錠 分1
処方 3	バクタ® 1錠 分1

e 治療シェイプアップ——治療の切れ味を鋭くするための Point

Point

- ① 腫瘍性疾患や感染症，膠原病との鑑別を治療開始前に厳密に行う。
- ② 造影 CT や Ga シンチグラフィ，FDG-PET (^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography) により全身検索を行い，ほかの臓器病変の有無を確認する⁶⁾。
- ③ ステロイドの副作用に留意し，膠原病などでのステロイド大量投与時の対策に準じて対応する。特に高齢者では潜在性結核感染のスクリーニングやイソニアジド (イスコチン®) の予防投与，ニューモシスチス肺炎予防のための ST 合剤 (バクタ®) の投与，骨粗鬆症対策としてビスホスフォネート製剤の併用を行う。また中等量のステロイド使用でも大腿骨頭壊死を惹起することから，早期診断のため，治療開始後3か月での股関節 MRI によるスクリーニングが勧められる。

f リハビリテーション

特に高齢者では廃用性筋萎縮とステロイドミオパチーにより，下肢筋力低下が進行することがあり，リハビリテーション，あるいは自宅で施行可能なエクササイズを指導する。

g 次世代の治療戦略——展望

IgG4 関連疾患での寛解導入におけるステロイドの有効性に関して異論はないが，長期観察例の増加も相俟って，ステロイドの減量ないしは中止が困難で，再燃を繰り返すことが問題となってきた。このため，アザチオプリン (イムラン®) やシクロスポリン A (ネオーラル®)，メトトレキサート (メソトレキセート®) などの免疫抑制薬や生物学的製剤，特にリツキシマブ (リツキサン®) (抗 CD20 抗体)¹⁰⁾ によるステロイド減量効果などが期待されている。