

h

患者説明の Point とコツ

Point

- ① 単独での臓器障害により発見された場合でも、基盤に IgG4 関連疾患と呼称される全身性の異常が存在することから、全身検索が不可欠である。
- ② 一般にステロイドが奏効し、生命には直接影響しない予後良好な疾患である。しかし、空間的・時間的な多発性を有して再燃を繰り返す特徴があることから、長期間の経過観察が必要である。
- ③ AIP 以外の IgG4 関連疾患はいまだ認知度が低く、本症に造詣が深い専門医での診断、および治療の継続が望ましい。

i

Evidences

- 1) Yamamoto M, *et al.* : A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 16 : 335-340, 2006
- 2) Okazaki K, *et al.* : Recent advances in autoimmune pancreatitis : concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Gastroenterol* 43 : 409-418, 2008
- 3) 正木康史, ほか : 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～. 日臨免疫会誌 32 : 478-483, 2009
- 4) 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 21 : 395-397, 2006
- 5) 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
- 6) 高橋裕樹, ほか : IgG4 関連疾患. 日本シェーグレン症候群研究会(編). シェーグレン症候群の診断と治療マニュアル. 172-184, 診断と治療社, 2009
- 7) Kamisawa T, *et al.* : Treating patients with autoimmune pancreatitis : results from a long-term follow-up study. *Pancreatology* 5 : 234-240, 2005
- 8) 西森功, ほか : 自己免疫性膵炎のステロイド治療の可否と再発に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 難治性膵疾患に関する調査研究班 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 137-144, アークメディア, 2008
- 9) 山本元久, ほか : 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. 日臨免疫会誌 28 : 349-356, 2005
- 10) Topazian M, *et al.* : Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 364-366, 2008

IgG4関連呼吸器疾患

——病態の空間的多様性

IgG4-related respiratory disease



松井祥子(写真) 早稲田優子 源 誠二郎

Shoko MATSUI¹, Yuko WASEDA² and Seijiro MINAMOTO³

富山大学保健管理センター¹, 金沢大学附属病院呼吸器内科², 大阪府立呼吸器アレルギー医療センター³

◎高 IgG4 血症と諸臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) は、時間的・空間的に全身の臓器に多様な病変をきたす疾患と考えられている。呼吸器領域においても気管支、細気管支、胞隔、胸膜、肺血管、縦隔内リンパ節など、さまざまな部位に多彩な病変をとることがしだいに明らかになってきた。IgG4 関連疾患を全身性疾患としてとらえる場合、膵病変 (自己免疫性膵炎) や涙腺・唾液腺病変 (ミクリッツ病) は頻度の高い病態である。しかし画像所見上、胸郭内病変も高率に認めるとの報告がなされており、呼吸器分野においても、これまで明らかにされてきた病変を IgG4 関連呼吸器疾患 (IgG4-related respiratory disease) というあらたな視点で見直すべき時期にきている。本稿では既知の呼吸器病変を整理したうえで、IgG4 関連呼吸器疾患とはどのような病態であるかを概説する。

Key Word : 自己免疫性膵炎, ミクリッツ病, IgG4関連呼吸器疾患

IgG4 関連疾患の研究は 2009 年を境に大きく変化している。2000 年以降、わが国の消化器分野は自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) の研究を大きく進展させ、世界をリードしてきた。しかし一方では、AIP の枠にあてはまらない同様の病態も、膠原病をはじめとする多くの分野から報告されるようになり、Kamisawa らが提唱した“全身性疾患”としての認知が必要な状況となってきた¹⁾。2009 年はわが国において各分野の研究者が、この全身性疾患をあらたな疾患概念 “IgG4 関連疾患” として共通認識した年であり²⁾、本疾患の今後の研究の方向性を位置づけるうえで意義深い年と考えられた。

全身疾患としての IgG4 関連疾患の研究はまだ緒に就いたばかりである。まずは各分野からこれまでに報告された呼吸器病変を総括する。

各分野からの報告

1. 自己免疫性膵炎に伴う呼吸器病変

AIP に伴う呼吸器病変は、Taniguchi らの間質性肺炎 (interstitial pneumonia : IP) の報告が最初である³⁾。画像上、ground glass attenuation と honeycombing を認め、経気管支肺生検で胞隔に IgG4 陽性細胞の浸潤を伴っていた。その後、IP だけでなく、器質化肺炎 (organizing pneumonia : OP)⁴⁾、肺炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor : IPT)⁵⁾、リンパ腫様肉芽腫 (lymphomatoid granulomatosis : LYG) 様の結節⁶⁾、縦隔リンパ節腫脹⁷⁾、胸水や胸膜炎⁸⁾などの多彩な病態が AIP に合併することが明らかになってきた。

2. Mikulicz病に伴う呼吸器病変

Masaki らは涙腺と唾液腺の対称性腫脹を特徴とするミクリッツ病 (Mikulicz's disease : MD) において病理学的に IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の浸潤と線維化を伴い、Sjögren 症候群の腺組織と

は異なる病態があることを示し、IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome (IgG4⁺MOLPS)として報告した⁹⁾。そのIgG4⁺MOLPSでは64例中6例(9.4%)にIPを認めていた。また、アレルギー性鼻炎を21例(40.6%)、気管支喘息を9例(14.1%)に認めた。なお11例(17.2%)がAIPを合併していた。また、著者らはMDとAIPを認めた細気管支炎の1例を報告した¹⁰⁾。

3. 外科病理学からみた呼吸器病変

Zenらは後腹膜と縦隔に線維症があり、後腹膜生検でIgG4陽性細胞浸潤を認めた1例を報告した¹¹⁾。また、肺のIPT9例をまとめ、IPTのplasma cell typeではIgG4陽性形質細胞の著明な浸潤があることを示した¹²⁾。Yamashitaらは血管気管支周囲、動脈周囲、胞隔、胸膜への強い炎症性細胞浸潤と線維化を伴う3例を報告し、LYG-grade 1様の病理所見がIgG4関連肺疾患の特徴であると示した¹³⁾。この3例中1例では診断8カ月後に顎下腺腫大を認めたが、3例とも診断時は肺病変のみであり、他病変を認めなかった。

4. IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosisとしての呼吸器病変

Hamedらは顎下腺炎、胆管炎、前立腺炎を伴い、肺のLYG様の結節性陰影を認めた症例をIgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosisとして報告した¹⁴⁾。またTsushimaらも、IPを認めた1例を報告した¹⁵⁾。

IgG4関連呼吸器疾患

種々の立場から報告された呼吸器病変は“IgG4関連疾患”として包括される同一の病態の臓器病変をみているものと考えられる。これらを呼吸器病としての視点からとらえて“IgG4関連呼吸器疾患”と総称し、自験例も含めた最近の知見を紹介する。

1. 臨床所見

IgG4関連疾患における呼吸器病変の頻度は不明であるが、Hiranoらは30例のAIPにおいて4例(13.3%)に肺病変を合併したと報告し¹⁶⁾、Masakiらも9.4%と報告している⁹⁾。画像をさらに詳細に検討すれば、この発症頻度は増加すると考えられ¹⁷⁾、すくなくとも10%以上に呼吸器領域の

表 1 IgG4関連呼吸器疾患における検査所見

	n=29	mean±SD
高IgG血症	85.7%	3,600±1,950 mg/dl
高IgG4血症	96.6%	1,162±1,080 mg/dl
高IgE血症	88.9%	916±634 IU/ml

病変があると推測できる。

臨床的には圧倒的に中高年の男性に多く、男女比は3~4:1である。呼吸器症状として遷延する乾性咳嗽や胸痛、血痰をみることがあるが、多くは全身精査のなかで呼吸器病変を指摘されている。自験例では鼻閉や鼻汁、咳などの鼻アレルギーや気管支喘息症状を初発として診断に至った症例がある。病変部位は気管支病変¹⁸⁾、細気管支病変¹⁰⁾、間質性病変^{3,19)}、結節性病変(IPTを含む)^{5,12)}、胸膜病変^{8,13)}、縦隔内リンパ節病変⁷⁾など、多岐にわたっている。

検査所見では血清IgG、IgG4の上昇を高率に認める。また、末梢血中好酸球増多や高IgE血症、血清補体価の低下、免疫複合体を認めることがある。抗核抗体、リウマチ因子はしばしば陽性になるが、非特異的であり、それ以外の自己抗体は抗SS-A、抗SS-B抗体を含めて陰性であることが多い。気管支鏡検査では気管支肺胞洗浄液においてリンパ球増多を認めるが、CD4/8比に一定の傾向はみられない^{10,16,19,20)}。

表1は、厚生労働科学研究、梅原班(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、代表者：梅原久範)において検討したIgG4関連呼吸器疾患29例の血液所見である²¹⁾。IgGはAIPの診断基準値(>1,800 mg/dl)より高い値を示すことが多く、高IgE血症とともに臨床的に呼吸器病変の存在を疑うきっかけとなる。

2. 画像所見

病変部位が多岐にわたるため、その画像所見も結節影、気管支壁の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、浸潤影などきわめて多彩である。Inoueら²²⁾、Fujinagaら¹⁷⁾の胸部CTの検討結果を表2に示す。所見の表現法は両者で若干異なるが、いずれにせよIgG4関連呼吸器疾患では特異的な画像所見に乏しく、画像からの臨床診断は困難と考えられる。

表 2 IgG4関連呼吸器疾患にみられる胸部CT所見^{17,22)}

	Inoue ら (n=13)		Fujinaga ら (n=46)	
	n	%	n	%
Pulmonary abnormalities	13	—	25/46	54
Nodular lesion	6/13	46	18/46	39
Bronchial thickening	9/13	69	14/46	30
Consolidation	—	—	2/46	4
Interlobular thickening	8/13	62	7/46	15
GGO* lesion	12/13	92	—	—
Pleural lesion	—	—	—	—
Lymphadenopathy	6/13	46	54/69**	78

* : ground glass opacity, ** : 本所見は n=69.

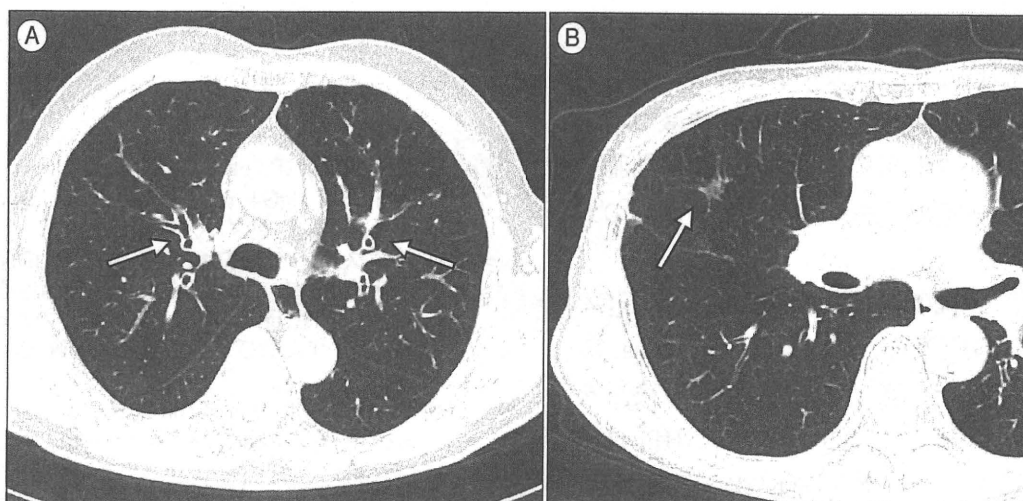


図 1 IgG4関連呼吸器疾患の画像所見

A : 気管支壁の肥厚(矢印), B : すりガラス様陰影(矢印).

画像に関する詳細は他稿に譲るが、画像所見に関連して臨床医が知っておくべきおもな呼吸器病変を以下に示す。

① 結節性病変……報告されているなかでもっとも多い病変である。しかし、本病変は肺癌との鑑別が困難なため、外科的切除に至った症例が多いことから報告例も必然的に増加したと解釈される。Inoue ら、Fujinaga らは画像上、3~65 mm の結節を確認している。この結節は AIP や顎下腺炎と同じく硬化性の炎症像をとる²³⁾。

② 気管支壁(気管支肺動脈束)の肥厚と浸潤性病変……気管支壁(気管支肺動脈束)の肥厚は肥厚単独で見られる場合(図 1-A)と気管支壁周囲の強い浸潤影とともに認められる場合がある。咳や気管支喘息様症状を伴う症例が多い。浸潤影は気管支周囲の炎症性細胞の強い浸潤を反映するものと考えられる。また、末梢側に強い浸潤影を認め、

病理組織では OP であった症例もある⁴⁾。

③ 間質性病変……間質性病変は非特異性間質性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia : NSIP)パターンを示す報告が散見されているが、病変の広がり局限したすりガラス様陰影(図 1-B)をみる場合もある。この病変では IgG4 陽性細胞のなかに adenocarcinoma が混在する例が報告されており²³⁾、診断に際しては注意を要する。

④ リンパ節腫大……縦隔リンパ節腫大は、呼吸器病変のなかでもっとも頻度の高いもののひとつと考えられる。Fujinaga らは、AIP の 80 例中 60 例(75%)に Ga シンチの集積があり、胸部造影 CT でも 69 例中 54 例(78%)に両側肺門リンパ節腫脹(BHL)が認められたと報告した(表 2)。

⑤ 胸膜病変……胸膜病変は Shrestha らによれば²⁴⁾、AIP 6 例中 6 例に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認め、臓側胸膜の fibrinous pleuritis が存在

したと報告している。Zen らも IgG4 関連肺疾患 21 例中 5 例に胸膜の病変を認めたと報告²³⁾していることから、まれではないと考えられる。しかし、画像上明らかな胸水や胸膜病変の報告はまだ少ない^{7,13)}。

これらの呼吸器病変において注目すべき点は、結節とリンパ節腫大というように胸郭内の多彩な病変が 1 症例に混在することである。IgG4 関連疾患では同時に多臓器病変をみる空間的多様性が特徴のひとつであるが、IgG4 関連呼吸器疾患においても同様のことがいえる。

3. 病理組織所見

病理組織所見はリンパ球および形質細胞、とくに IgG4 陽性細胞の浸潤と線維化に特徴づけられる。しかし、呼吸器病変における IgG4 細胞の浸潤については一定の見解が得られていないのが現状である。

Zen らは、IgG4/IgG 陽性細胞 >30% を IgG4 関連肺疾患の診断基準とした²³⁾。Shrestha らは 10 cells/HPF 以上を基準として 6 例の検討を行い、IgG4 陽性細胞が 11~30 cells >HPF (IgG4/IgG10%) が 1 例、30 cells >HPF (32~85%) が 5 例であったと報告した²⁴⁾。

なお自己免疫性膵炎においては 2010 年、わが国と欧米各国合同の Honolulu Consensus Document が発表され²⁵⁾、IgG4 陽性細胞 >10 cells/HPF が診断の目基準となった。また、2008 年の日本シェーグレン症候群学会においては、IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準(組織における IgG4 陽性細胞/IgG 陽性細胞 >50%、注: 2010 年には 40% 以上の基準改訂が提案されている)が発表されている。

4. 鑑別診断

鑑別が必要な疾患としては Castleman 病、悪性リンパ腫、Sjögren 症候群や SLE などの膠原病性肺疾患、サルコイドーシス、LYG、Wegener 肉芽腫症、肺癌、副鼻腔気管支症候群などがあげられる。

IgG4 関連疾患の診断には“臓器における IgG4 陽性細胞の著明な浸潤”と“血清 IgG4 高値”が必要である。しかし、膵や大唾液腺のように充実性腫瘍の形態をとる臓器と異なり、体積のほとんどを空気が占め実質臓器の乏しい呼吸器での診断

は容易ではない。組織を採取して正確な診断を行うことは重要であるが、他臓器において IgG4 陽性細胞を確認しても呼吸器病変では線維化のみであったという症例も経験している。本疾患の診断の難しさをうかがわせる。

おわりに

今後は多施設共同でできるだけ多くの IgG4 関連呼吸器病変を蓄積し、呼吸器疾患としての視点から臨床的・画像的・病理組織の特徴を解析することが正確な診断と治療に不可欠であり、急務と考えられる。

文献

- 1) Kamisawa, T. et al. : A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J. Gastroenterol.*, **38** : 982-984, 2003.
- 2) 梅原久範・他 : 厚生労働科学研究補助金, 難治性疾患克服事業「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 21 年度総括・分担研究報告書. 2009, pp.200-202.
- 3) Taniguchi, T. et al. : Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut*, **53** : 770-771, 2004.
- 4) Duvic, C. et al. : Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol Dial. Transplant.*, **19** : 2397-2399, 2004.
- 5) Kamisawa, T. and Okamoto, A. : Autoimmunepancreatitis : proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J. Gastroenterol.*, **41** : 613-625, 2006.
- 6) Deshpande, V. et al. : Autoimmune pancreatitis : a systemic immune complex mediated disease. *Am. J. Surg. Pathol.*, **30** : 1537-1545, 2006.
- 7) Ando, N. et al. : Hilar lymphadenopathy associated with autoimmune pancreatitis. *Pancreas*, **33** : 101-102, 2006.
- 8) Rossi, G. et al. : Recurrent pleural and pericardium effusions in a white woman with IgG4-related syndrome. *Am. J. Surg. Pathol.*, **33** : 802-803, 2009.
- 9) Masaki, Y. et al. : Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann. Rheum. Dis.*, **68** : 1310-1315, 2009.
- 10) 松井祥子・他 : ミクリッツ病と自己免疫性膵炎を合併し、IgG4 形質細胞浸潤を伴った細気管支炎の 1 例. *日呼吸会誌*, **47** : 139-144, 2009.
- 11) Hamed, G. et al. : Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology*, **12** : 455-457, 2007.
- 12) Zen, Y. et al. : IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum. Pathol.*, **36** : 710-717, 2005.

- 13) Yamashita, K. et al. : Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis. *Am. J. Surg. Pathol.*, **32** : 1620-1626, 2008.
- 14) Hamed, G. et al. : Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology*, **12** : 455-457, 2007.
- 15) Tsushima, K. et al. : IgG4-associated multifocal systemic fibrosis presenting with fever of unknown origin. *QJM*, **100** : 141-142, 2007.
- 16) Hirano, K. et al. : High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. *Intern. Med. J.*, **36** : 58-61, 2006.
- 17) Fujinaga, Y. et al. : Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Radiol.*, **76** : 228-238, 2010.
- 18) Ito, M. et al. : Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur. Respir. J.*, **33** : 680-683, 2009.
- 19) Takato, H. et al. : Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern. Med.*, **47** : 291-294, 2008.
- 20) Tsushima, K. et al. : Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur. J. Clin. Invest.*, **39** : 714-722, 2009.
- 21) 梅原久範・他 : 厚生労働科学研究補助金, 難治性疾患克服事業「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 年度第 3 回班会議資料. 2010.
- 22) Inoue, D. et al. : Immunoglobulin G4-related lung disease : CT findings with pathologic correlations. *Radiology*, **251** : 260-270, 2009.
- 23) Zen, Y. et al. : IgG4-related lung and pleural disease : a clinicopathologic study of 21 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, **33** : 1886-1889, 2009.
- 24) Shrestha, B. et al. : Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis : Report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am. J. Surg. Pathol.*, **33** : 1450-1462, 2009.
- 25) Chari, S. T. et al. : Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis : The Honolulu consensus document. *Pancreas*, **39** : 549-554, 2010.

* * *

IgG4 関連疾患*

佐伯敬子**

はじめに

免疫グロブリン G (IgG) は IgG1~IgG4 まで 4 種類のサブクラスが存在し、おのおの補体結合性や単核球、好中球の活性化など機能が異なる。IgG4 はそのなかで最も少ない (総 IgG の 4% 程度) 蛋白で、今までほとんど注目されてこなかった。しかし 2001 年、自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis : AIP) 患者で血清 IgG4 が特異的に上昇していることが報告されて以来¹⁾ 俄かに注目され、その後血清 IgG4 が上昇し標的臓器に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める病態が全身諸臓器でみられることが明らかとなり^{2~4)}、IgG4 関連疾患と総称される疾患概念が日本から発信された⁵⁾。現在この概念は世界的に受け入れられてきており、非常に注目されている分野である。

I 自己免疫性膵炎

AIP は高 γ グロブリン血症や抗核抗体、リウマトイド因子などがみられやすく、病理学的には膵に著明なリンパ球、形質細胞浸潤、線維化を認め (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis : LPSP)、ステロイド治療が奏効するという特徴から、その病態に何らかの自己免疫学的機序が疑われる膵炎として日本から発信された疾患概念であ

る⁶⁾。以前より AIP にはさまざまな膵外病変が合併することが知られていたが、Hamano らによる高 IgG4 血症の報告により¹⁾ IgG4 との関連が注目され、膵のみならず膵外組織にも多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられることが明らかとなった。これにより AIP は IgG4 が関与する何らかの全身疾患の膵病変ではないかという概念が提唱され、現在の IgG4 関連疾患の礎が築かれた²⁾。なお日本の AIP は病理学的にほとんどが LPSP であり、この AIP が IgG4 関連疾患のプロトタイプであるが、欧米では LPSP とは異なる膵管上皮内での好中球浸潤を特徴とし、IgG4 陽性形質細胞はほとんど認めない特発性慢性膵炎 (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis : IDCP) あるいは AIP with granulocyte epithelial lesion (AIP with GEL) も AIP に含まれているため注意が必要である。米国 Mayo Clinic の提唱する AIP の診断基準では AIP を type 1 (LPSP) と type 2 (IDCP or GEL-positive pancreatitis) に分け、type 1 を IgG4 関連疾患の部分症であると記載している⁷⁾。

II IgG4 関連疾患の概要

IgG4 関連疾患の臓器病変としては膵炎 (AIP)、唾液腺炎、涙腺炎のほか下垂体炎、甲状腺炎、リンパ節炎、間質性肺炎、炎症性偽腫瘍、硬化性胆

* IgG4-related disease

key words : IgG4, autoimmune pancreatitis, tubulointerstitial nephritis

**長岡赤十字病院内科 SAEKI Takako

(〒940-2085 長岡市千秋 2-297-1)

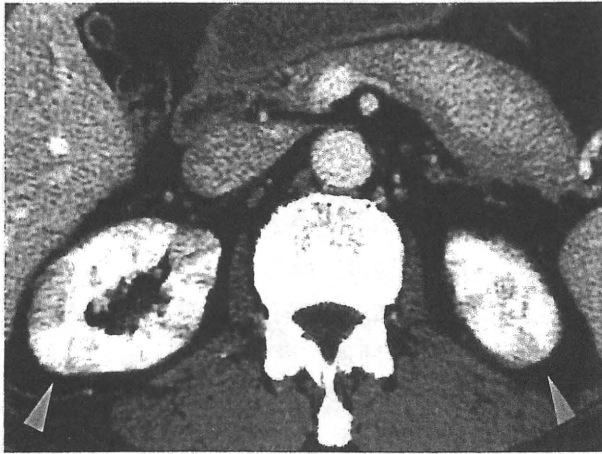


図1 IgG4 関連疾患の腎造影 CT
両腎に多発造影不良域を認める。

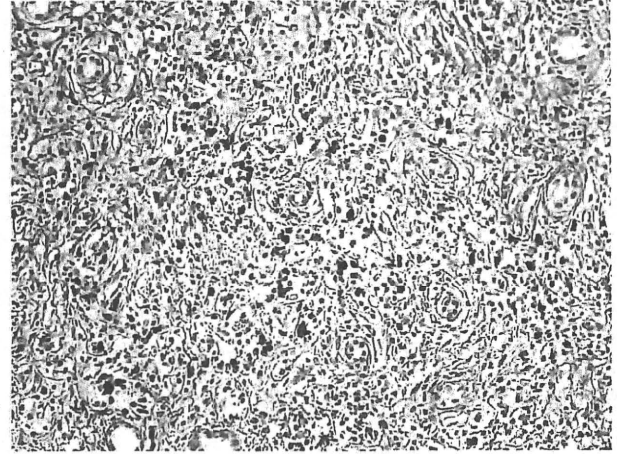


図2 IgG4 関連間質性腎炎 IgG4 免疫染色。
多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める。

管炎，後腹膜線維症，炎症性腹部大動脈瘤，間質性腎炎，前立腺炎などが知られている。IgG4 関連疾患全体の診断基準はまだないが，共通する臨床像としては，中高年男性に多い，アレルギー症状が先行，合併しやすい，障害臓器の腫脹や肥厚に伴う症状や画像異常で発見されやすい，などがあげられる。病変は多臓器に及ぶことが多く，同一症例において同時もしくは異時性に生じ得る経過が特徴的である。治療としてはステロイドが有効であるが無治療で改善する例もある。しかしステロイド減量で再燃しやすく，またある臓器が改善中でも別の臓器に病変が出現することもある。検査所見では血清 IgG，IgG4 高値 (IgG4 > 135 mg/dL，正常 < 105 mg/dL) を高率に認め，ほか末梢血好酸球増多，高 IgE 血症，血清補体低値，可溶性 IL-2 レセプター上昇をしばしば認める。抗核抗体，リウマトイド因子陽性は多いが特異抗体は通常陰性で CRP は低値例が多い。病理学的にはリンパ球，形質細胞の密な浸潤と線維化が特徴的で，浸潤している形質細胞の多くが IgG4 陽性である。病変は領域性で周囲との境界は比較的明瞭なことが多く，外分泌腺では導管周囲に炎症性病変が強いことが多い。そのほか閉塞性静脈炎，好酸球浸潤，リンパ濾胞などしばしば認められる⁸⁾。

III IgG4 関連疾患の腎病変

腎病変としては後腹膜線維症に伴う水腎症や腎盂，尿管病変（壁肥厚，腫瘤病変）と腎実質病変が存在する。腎実質病変の主体は間質性腎炎であり，臨床像は基本的に前述の IgG4 関連疾患全体の特徴と同様である⁹⁾。中高年男性に好発し，唾液腺腫脹，AIP などの腎外病変で気づかれ，その精査中あるいは経過観察中に偶然腎画像異常や腎機能異常で発見される例が多い。検査所見も前述の概要と同様であるが，低補体血症の頻度が AIP やミクリッツ病で約 30% であるのに対し，間質性腎炎では 70% と高頻度である。画像所見が特徴的で，多くの症例でびまん性腫大や造影 CT で腎腫瘤，多発造影不良域などの異常を認める (図 1)。病理学的にもほかの臓器と同様多数のリンパ球，IgG4 陽性形質細胞浸潤，線維化を特徴とする (図 2)。好酸球浸潤もしばしば認められるが脾，胆管と異なり閉塞性静脈炎はほとんど認められない¹⁰⁾。間質性腎炎が主体ではあるが糸球体病変合併例もあり，そのなかでは膜性腎症が一番多い。ステロイド治療により腎機能，腎外症状とも改善する症例が多いがなかには末期腎不全に移行する症例も存在する⁹⁾。

IV IgG4 関連疾患の病因, 病態

1. 自己免疫疾患か?

前述のように AIP は高 γ グロブリン血症, 抗核抗体を高頻度に認め, 組織学的に高度のリンパ球, 形質細胞浸潤を伴いステロイドに良好に反応することから当初自己免疫機序が想定された。しかし抗 SS-A, SS-B 抗体などの疾患特異抗体はほとんど認められず, 現時点までに IgG4 関連疾患に特異的な自己抗体は確認されていない〔2009 年イタリアからピロリ菌蛋白に対する抗体が AIP の自己抗体である可能性を示唆する論文が出たが¹¹⁾ ヨーロッパの AIP は IDCP 型 (AIP type 2) が多いため IgG4 関連疾患とは異なる病態の可能性がある〕。また AIP に伴う唾液腺炎, 胆管炎なども他臓器の自己免疫疾患の合併ではなく IgG4 関連の病態であることが明らかとなり, “自己免疫性” という言葉が使われているものの AIP において現在までに自己免疫であるという確証は得られていない。

2. 免疫複合体

IgG4 関連疾患ではしばしば低補体血症や血中免疫複合体高値がみられることから以前より免疫複合体の関与が考えられてきた¹²⁾。特に腎では腎外臓器に比べ尿細管基底膜に IgG, IgG4, C3 の沈着や電子顕微鏡で electron dense deposit (EDD) の沈着を認める報告が多く¹³⁾, 何らかの抗原抗体反応の関与が推定される。しかし低補体血症は全例にみられるわけではなく, また電子顕微鏡で EDD 沈着は多く認められるものの蛍光抗体法では免疫複合体沈着は観察されないことも多く, 症例間で差が大きいことから⁹⁾, ループス腎炎などの典型的免疫複合体疾患とはかなり様相が異なる。なお AIP において補体の活性化は古典的経路によるとされているが IgG4 は C1q 結合性がなく, 補体活性化には IgG1 の関与が推定されている¹²⁾。IgG4 関連疾患において免疫複合体はどのように関与しているのか, 今後腎を含め種々の臓器における詳細な検討が望まれる。

3. Th1/2 バランスと制御性 T 細胞

一方サイトカインバランスの観点では罹患臓器に関係なく病変局所における多数の制御性 T 細胞 (Treg) 浸潤と, Th2 サイトカイン (IL-4 など) や制御性サイトカイン (IL-10, TGF- β) の発現亢進が確認され注目されている^{14,15)}。IL-4 は IgE 上昇や好酸球増多に関与し, IL-10 は IgG4 産生を誘導し, TGF- β は線維化を誘導するサイトカインである。IgG4 関連疾患での IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維化という特徴的な所見はこれら Th2 優位の免疫応答と関連している可能性がある。アレルギー疾患ではアレルゲンに対し Th2 反応が誘導され IgE の上昇や好酸球増多が引き起こされ, 一方で Treg を介して IgG4 が産生されアレルギー反応を抑制する¹⁶⁾。これに類似の病態が IgG4 関連疾患の局所で認められるが, 一体何が Treg を誘導するのは不明であり, 今後のさらなる病態解明が望まれる。

■ おわりに

血清 IgG4 高値と病変部の IgG4 陽性形質細胞浸潤は IgG4 関連疾患の特徴的所見だが, ほかの病態でもみられることがあり¹⁷⁾, これだけで診断はできない。IgG4 関連疾患の診断は臨床, 画像, 組織所見を総合して行うべきであり, またその治療, 経過観察においては常に全身に目を配る必要がある。正しく診断されればステロイド治療で良好な予後が期待される疾患であるが, 悪性腫瘍と誤診され切除されたり, ステロイド治療が行われず臓器機能障害をきたす場合もあるなど, 新しい疾患概念ではあるが早急に一般臨床医に普及させることが重要である。

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: 732-738, 2001
- 2) Kamisawa T, Funata S, Hayashi Y, et al: A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune

- disease. *J Gastroenterol* 38 : 982-984, 2003
- 3) Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et al : Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Jpn J Clin Immunol* 31 : 1-8, 2008
 - 4) 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* 68 : 1310-1315, 2009
 - 5) 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). *日内会誌* 99 : 237-245, 2010
 - 6) 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
 - 7) Park DH, Kim HM, Chari ST : Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 58 : 1680-1689, 2009
 - 8) 中沼安二, 佐藤保則, 原田憲一, 他 : 病理から見た IgG4 関連硬化性疾患の広がり. IgG4 関連疾患への誘い—IgG4 研究会モノグラフ, 川茂 幸, 川野充弘編, pp35-40, 前田書店, 金沢, 2010
 - 9) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al : Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 78 : 1016-1023, 2010
 - 10) 山口 裕, 川野充弘, 山中宣昭 ; IgG4 腎症研究グループ : IgG4 関連腎症の病理学的研究. IgG4 関連疾患への誘い—IgG4 研究会モノグラフ, 川茂 幸, 川野充弘編, pp85-92, 前田書店, 金沢, 2010
 - 11) Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al : Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* 361 : 2135-2142, 2009
 - 12) Muraki T, Hamano H, Ochi Y, et al : Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* 32 : 16-21, 2006
 - 13) Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, et al : Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol* 1 : 1586-1597, 2007
 - 14) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al : Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 45 : 1538-1546, 2007
 - 15) Nakashima H, Miyake K, Moriyama M, et al : An amplification of IL-10 and TGF- β in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 73 : 385-391, 2010
 - 16) Aalberse RC, Stapel SO, Shuurman J, et al : Immunoglobulin G4 : an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 39 : 469-477, 2009
 - 17) Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al : Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 49 : 1365-1370, 2010

* * *

『周産期医学』第40巻増刊号

周産期診療指針

2010

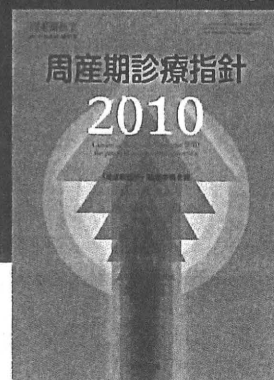
『周産期医学』編集委員会 編

Clinics in Perinatal Medicine 2010
the practical and essential reference

定価 9,870 円 (本体 9,400 円+税) B5 判 2 色刷 1,008 頁

産科編 134 項目, 新生児編 116 項目, 母子保健など 16 項目

新刊



東京医学社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町 2-20-13 Y's コーラルビル TEL 03-3265-3551 FAX 03-3265-2750
URL <http://www.tokyo-igakusha.co.jp> e-mail hanbai@tokyo-igakusha.co.jp

3. IgG4関連疾患

長岡赤十字病院内科部長 佐伯敬子

key words IgG4, tubulointerstitial nephritis, autoimmune pancreatitis, steroid, radiological abnormality

動 向

高IgG4血症と標的臓器におけるリンパ球, IgG4陽性形質細胞の密な浸潤と線維化という病理組織像を特徴とするIgG4関連疾患は自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis; 以下AIP) 研究に端をなし日本から発信された新たな全身性疾患である。腎実質病変としては上記の特徴を備えた間質性腎炎が主体であり典型例の臨床病理学的特徴はかなり明らかになってきた。しかし近年糸球体病変合併例を含め非典型例の報告も増加し、一体何がIgG4関連腎病変なのか、むしろ混沌としてきている。本稿ではIgG4関連疾患の概念成立の経緯ならびにIgG4関連尿細管間質性腎炎の臨床を中心に解説する。

A. IgG4関連疾患研究の歩み

AIPはその病態に免疫学的機序の関与が疑われ、従来の膵炎とは異なる新しい疾患概念として1995年Yoshidaらによって本邦から発信された¹⁾。最初の報告は1961年仏のSarlesらによってなされた²⁾が、その後の詳細な研究は日本を中心に進められ、1) 画像上びまん性膵腫大とともに膵管狭細像が特徴的³⁾、2) 高 γ グロブリン血

症や自己抗体がみられやすい、3) ステロイドが有効である⁴⁾といった特徴が示された。このような臨床所見とともに特徴的なのがその病理所見で、著しい線維化とびまん性のリンパ球、形質細胞浸潤を認めKawaguchiらによりLPSP (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis) と名づけられた⁵⁾。以前よりAIPでは膵外病変をしばしば合併することが知られていたが、2001年HamanoらがAIPで血清IgG4が高値を示すことを報告⁶⁾して以来IgG4との関連が注目され、膵外臓器でも膵と同様にリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤と線維化が認められることが明らかとなり^{7,8)}。KamisawaらはIgG4が何らかの形で関与する全身疾患の存在を提唱し、AIPはその膵病変ではないかと考察した^{8,9)}。一方従来シェーグレン症候群の一亜型と考えられてきたミクリッツ病 (持続的涙腺, 顎下腺, 耳下腺腫脹を呈する一群) が血清IgG4上昇, 腺組織中へのIgG4陽性形質細胞浸潤を認める点で典型的シェーグレン症候群とは異なることがYamamotoらによって明らかにされ¹⁰⁾、AIPと同様IgG4関連疾患の一部分症であることが示唆された¹¹⁾。その後日本シェーグレン症候群学会を中心にIgG4関連疾患と考えられる症例を集積し、Masakiらが“IgG4

positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (IgG4+MOLPS)”として報告した¹²⁾. IgG4+MOLPSは血清IgG4上昇, 組織へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身疾患で, 今までAIP, ミクリッツ病, 後腹膜線維症, 炎症性偽腫瘍と診断されていた症例の多くを含む. この病態についてKamisawaらは“IgG4-related sclerosing disease⁹⁾”, Yamamotoらはsystemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS)¹¹⁾, そしてMasakiらはIgG4+MOLPSと呼称したが, いずれも基本的には同じ疾患概念であるため, 2010年2月, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業によるIgG4関連疾患診断確立のための研究班(班長; 金沢医科大学梅原久範)とIgG4関連疾患病因病態解明のための研究班(班長; 関西医科大学岡崎和一)の2班により, 「IgG4関連疾患(IgG4-related disease)」と病名を統一することが合意された(IgG4セカンドミーティング, 2010年2月11日, 於金沢)¹³⁾.

B. IgG4関連疾患の診断

血清IgG4高値, 組織におけるIgG4陽性形質細胞浸潤が特徴的とされてはいるがIgG4関連疾患全体の診断基準はいまだ確立していない. 多方面で研究が進むにつれCastleman病やWegener肉芽腫など臨床的に全く異なる病態にも血清IgG4高値や組織でIgG4陽性形質細胞を認める例があること¹⁴⁾, 血清IgG4が正常でも組織はIgG4関連疾患類似の症例が存在すること¹⁵⁾などが明らかとなり, 単純に血清IgG4値と免疫IgG4染色の結果からでは診断できない. IgG4関連疾患のプロトタイプであるAIPの診断基準も画像検査, 血液検査(血清IgG, IgG4, 自己抗体), 組織学的検査(LPSP, IgG4陽性形質細胞浸潤, 線維化), ステロイド反応性, 膵外病変の有無などの組み合わせ方により日本, アメリカ(Mayo Clinic),

韓国で各々異なる¹⁶⁾. さらに我が国のAIPは病理学的にはLPSPであるが欧米ではLPSPとは別のIDCP (idiopathic duct-centric chronic pancreatitis), AIP with granulocyte epithelial lesion (AIP with GEL) という膵管上皮内への好中球浸潤を特徴とし, IgG4陽性形質細胞はほとんど認めない膵炎¹⁷⁻¹⁹⁾もAIPに包括されているため混乱が生じている. 日本ではIDCP症例はきわめて少ないこともありその病因論についての詳細は不明だが, 最近米国Mayo Clinicから提唱されたAIPの診断基準ではAIPをtype 1 (LPSP)とtype 2 (IDCP or GEL-positive pancreatitis)に分け, 両者には臨床病理学的に差異があり, type 1はIgG4関連疾患の部分症であると記載している¹⁹⁾. このように現在欧米においてもIgG4関連疾患の概念は浸透してきており, 統一した診断基準はないものの, リンパ球, 形質細胞の密な浸潤と線維化, 多数のIgG4陽性形質細胞, という所見がIgG4関連疾患の典型的な病理所見ということはコンセンサスを得ており障害臓器にかかわらず診断の重要な根拠とされている^{20,21)}. このほか共通する病理像として病変が領域性であること, リンパ濾胞の形成, 好酸球浸潤などがしばしばみられることがあげられているがリンパ濾胞, 好酸球浸潤, 線維化の程度は各臓器, 病変部により差がみられる²²⁾.

C. IgG4関連疾患における腎病変

1. 腎実質外病変

IgG4関連疾患に伴う腎病変には後腹膜線維症に伴う水腎症や腎盂, 尿管など腎実質以外の病変と腎実質病変が存在する^{7,23,24)}. 腎盂, 尿管病変はCT, MRIで壁肥厚, 腫瘤性病変として認められ²³⁾, 組織学的にはAIPと同様密なリンパ球, 形質細胞浸潤, 線維化を主体とし, リンパ濾胞, 好酸球浸潤, 閉塞性静脈炎なども認める. かなり強

い炎症細胞浸潤があるにもかかわらず腎盂の尿路上皮は剥離せず保たれ、これはAIPやIgG4関連硬化性胆管炎と共通している²⁴⁾。

2. 腎実質病変

IgG4関連腎実質病変としてはAIPに伴う間質性腎炎²⁵⁻²⁷⁾が最初の報告でいずれも本邦からなされた。その後欧米からも含めIgG4関連間質性腎炎の報告は増加したが、そのほとんどはAIPに合併するものでありまた少数例の検討であった²⁸⁻³¹⁾。

我々は日本シェーグレン症候群学会内IgG4関連疾患研究会を通じ集積されたIgG4関連疾患疑い例のうち、1) 腎実質にリンパ球、形質細胞の密な浸潤、線維化、多数のIgG4陽性形質細胞浸潤を認める、2) 血清IgG4高値 (IgG4>135mg/dl, N<105)、の両者を満たす23例 (一部既発表³²⁻⁴¹⁾) をIgG4関連腎実質病変とし、その臨床病理像を検討した⁴²⁾。その結果病変の主体は間質性腎炎であり、その臨床像は膵病変の有無にかかわらず均一でAIPのそれときわめて類似していることが判明した。これはAIPに間質性腎炎が合併するのではなくIgG4関連疾患という共通の病態により膵病変 (AIP) や間質性腎炎が引き起こされていることを示している。

D. IgG4関連間質性腎炎の臨床⁴²⁾

1. 患者背景、臨床徴候

男女比6.7:1、診断時平均年齢65.2歳で、中高年男性に好発する。発熱などの全身徴候はほとんどみられず、多くは唾液腺腫脹、リンパ節腫脹、AIPなどの腎外病変で気づかれ、その精査中あるいは経過観察中に偶然腎画像異常や腎機能異常で発見されていた。腎外病変はほぼ全例にみられ、一部は偽腫瘍と診断されていた。腎外病変は腎病変に先行するものも多く、また腎外病変の軽快中に腎症が発症してくる場合も認められた。

2. 検査所見

尿所見は血尿、蛋白尿とも軽度のものが多く、比較的高度の蛋白尿、血尿が認められた症例は糸球体病変を伴っていた。腎機能は正常から腎不全例までさまざまであった。末梢血ではしばしば好酸球増多を認め、白血球減少はみられないが血小板減少症の既往を1例に認めた。血清学的には高IgG、高IgG4血症が特徴的で、治療前の血清IgGは2721～8841 (平均4836) mg/dl、血清IgG4は587～4630 (平均1520) mg/dlと著増していた。IgEは測定症例の約70%で高値であったがIgA、IgMは正常でM蛋白は陰性であった。抗核抗体、リウマトイド因子陽性例は多いが特異抗体はほとんど認められず、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体はシェーグレン症候群の診断基準を満たす症例も含めすべて陰性であった。CRPは低値例が多く、MPO-ANCA、PR3-ANCA、クリオグロブリンは陰性であった。低補体血症の頻度が高く、約70%に認められた。低補体についてはAIP活動期で約35%⁴³⁾、ミクリッツ病で30%¹¹⁾と報告されておりIgG4関連疾患の中でも特に腎症で頻度が高い。

3. 画像所見

CTで16例 (70%) に腎実質異常を認め、うち7例に両側びまん性腫大、10例に不均一な異常影 (造影CTで腫瘍、楔、結節、まだら状を示す低濃度陰影) を認めた。この不均一な異常影は通常の間質性腎炎では見られない所見で特徴的である。腎画像異常と腎機能は関係がなく、23例中10例は血清Cr 1.2mg/dl未満であったが腎画像異常のため腎生検が施行され間質性腎炎の所見を認めた。AIP例における腎のCT、MRI所見の検討では約35%に異常を認めた報告があり²³⁾、IgG4関連疾患においては今まで認識されている以上に高頻度に腎に病変が及んでいると思われる。

4. 病理組織所見

光顕ではいずれの症例もリンパ球、形質細胞浸

潤，線維化が混在した間質性腎炎が病変の主体であった。病変分布は領域性で，病変部と非病変部に明瞭な境界を認めうる。浸潤形質細胞はIgG4陽性が多く，しばしば好酸球浸潤やリンパ濾胞を認める。病理については山口らが詳細に検討しており⁴⁴⁾，線維化は独特の形態 (bird's eye pattern) を示すこと，浸潤は髄質深部や腎被膜外へも及びうること，激しい間質性腎炎にもかかわらず尿管炎は目立たないことなどが指摘されている。

糸球体は著変ないものが多かったが膜性腎症，メサンギウム増殖性腎炎，管内増殖性変化などを伴う症例も存在した。文献的にも膜性変化^{26,28)}の他，管内増殖性糸球体腎炎⁴⁵⁾，膜性増殖性糸球体腎炎様変化⁴⁶⁾などの報告がある。糸球体病変とIgG4との関連は不明であるが，特発性膜性腎症では糸球体にIgG4が優位に沈着しており⁴⁷⁾，Th2サイトカインの発現が優位である⁴⁸⁾などIgG4関連疾患と共通する所見^{49,50)}が報告されており，膜性変化については何らかの関連があるかもしれない。

蛍光抗体法では尿管基底膜に明らかな免疫グロブリン，補体の沈着を認める症例がある一方で有意な沈着を認めない症例も多かった。なお今回我々は検討していないが電子顕微鏡では尿管基底膜，ポーマン嚢壁などにdense depositsの沈着が報告されている^{31,44)}。

5. 治療と予後

多くの症例でステロイド治療が行われ (プレドニン10～60mg/日)，高度腎不全で発見された1例を除き全例腎機能，画像異常，腎外病変とも改善していた。ただ診断時高度腎不全でも回復する例もあり，高齢者に多い疾患ではあるが，腎萎縮が認められなければステロイド治療を試みる価値がある。一方で自然軽快例も存在することから腎機能正常例でのステロイド治療の是非についてコンセンサスは得られていない。またIgG4関連

疾患はステロイド減量，中止に伴い再燃がみられやすいことが知られている。ステロイド治療の適応，初期量，減量の仕方，維持量については今後検討が必要である。

E. 今後の課題

典型的なIgG4関連間質性腎炎は腎外病変の存在，特徴的な検査，画像所見，血清IgG4値，組織でのIgG4免疫染色の結果などよりその診断は比較的容易となってきた。しかしIgG4が目されるに伴い臨床的にIgG4関連疾患が疑われるが典型的IgG4関連間質性腎炎以外の腎病変を認める例や，IgG4関連疾患は考えにくいが高血清IgG4高値やIgG4陽性形質細胞浸潤を認める例など多彩な症例が報告されるようになり，それらをどう考えるかは混沌としている。IgG4関連間質性腎炎の診断基準確立のためにはさらに多数例のIgG4関連腎病変を集積するとともに既存の腎病変についてもIgG4関連疾患という観点から臨床病理学的に検討しなおす必要がある。

またIgG4関連疾患の病因，病態については自己免疫やアレルギーといった機序が想定されているものの依然不明である。しかし最近IgG4関連疾患の病変局所でTh2および制御性T細胞の免疫応答が病態形成に深く関与していることが示され注目されている^{49,50)}。このような病態解明の研究は診断，治療に大きく貢献するものであり，さらなる発展を期待したい。

文献

- 1) 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: 1561-8.
- 2) Sarles H, Sarles JC, Muratore R, et al. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? *Am J Dig Dis.*

- 1961; 6: 688-98.
- 3) Toki F, Kozu 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*. 1992; 24: 640.
 - 4) Nakano S, Takeda I, Kitamura K, et al. Vanishing tumor of the abdomen in patients with Sjögren's syndrome. *Digestive Disease*. 1978; 23: 75-9 (Supplement).
 - 5) 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: 387-95.
 - 6) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 732-8.
 - 7) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet*. 2002; 159: 1403-4.
 - 8) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol*. 2003; 38: 982-4.
 - 9) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol*. 2006; 41: 613-25.
 - 10) Yamamoto M, Harada M, Ohara M, et al. Clinical and pathological differences between Mikulicz's disease and Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44: 227-34.
 - 11) Yamamoto M, Takahashi H, Naishiro Y, et al. Mikulicz's disease and systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS). *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi (Jpn J Clin Immunol)*. 2008; 31: 1-8.
 - 12) 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*. 2009; 68: 1310-5.
 - 13) 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). *日内会誌*. 2010; 99: 2257-65.
 - 14) 正木康史. シェーグレン研究会におけるIgG4関連疾患研究の経緯. In: 川 茂幸, 他編. *IgG4関連疾患への誘い—IgG4研究会モノグラフ—*. 金沢: 前田書店; 2010. p.41-7.
 - 15) 高比良雅之. IgG4関連涙腺疾患. In: 川 茂幸, 他編. *IgG4関連疾患への誘い—IgG4研究会モノグラフ—*. 金沢: 前田書店; 2010. p.123-7.
 - 16) 岡崎和一. 6章 診断と鑑別診断. 海外の診断基準. In: 岡崎和一, 他編. *新版, 自己免疫性膵炎—病態から診断, 治療まで—*. 東京: 診断と治療社; 2009. p.103-6.
 - 17) Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, et al. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration. Clinicopathologic features of 35 cases. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27: 1119-27.
 - 18) 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: 552-63.
 - 19) Park DH, Kim HM, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009; 58: 1680-9.
 - 20) Zen Y, Inoue D, Kitao A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1886-93.
 - 21) Stone JH, Khosroshahi A, Hilgenberg A, et al. IgG4-related systemic disease and lymphoplasmacytic aortitis. *Arthritis Rheum*. 2009; 60: 3139-45.
 - 22) 中沼安二, 佐藤保則, 原田憲一, 他. 病理から見たIgG4関連硬化性疾患の広がり. In: 川 茂幸, 他編. *IgG4関連疾患への誘い—IgG4研究会モノグラフ—*. 金沢: 前田書店; 2010. p.35-40.
 - 23) Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, et al. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology*. 2007; 242: 791-801.
 - 24) 全 陽, 中沼安二. IgG4関連硬化性疾患: 腎病変. *病理と臨床*. 2009; 27: 50-6.
 - 25) Takeda S, Haratake Y, Kasai T, et al. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 474-6.
 - 26) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al. Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: e18-25.
 - 27) 加藤徳介, 柴田孝則, 足利栄仁, 他. 自己免疫性膵

- 炎に合併した尿細管間質性腎炎の1例. 腎と透析. 2003; 55: 641-8.
- 28) Watson SJ, Jenkins DA, Bellamy CO. Nephropathy in IgG4-related systemic disease. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 1472-7.
- 29) Murashima M, Tomaszewski J, Glickman JD. Chronic tubulointerstitial nephritis presenting as multiple renal nodules and pancreatic insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49: E7-E10.
- 30) Yoneda K, Murata K, Katayama K, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related autoimmune disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 455-62.
- 31) Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, et al. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31: 1586-97.
- 32) Saeki T, Saito A, Hiura T, et al. Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4: IgG4-related systemic disease. *Intern Med.* 2006; 45: 163-7.
- 33) Saeki T, Saito A, Yamazaki H, et al. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol.* 2007; 11: 168-73.
- 34) Saeki T, Nishi S, Ito T, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med.* 2007; 46: 1365-72.
- 35) Saeki T, Imai N, Ito T, et al. Membranous nephropathy associated with IgG4-related systemic disease and without autoimmune pancreatitis. *Clin Nephrol.* 2009; 71: 173-8.
- 36) Shimoyama K, Ogawa N, Sawaki T, et al. A case of Mikulicz's disease complicated with interstitial nephritis successfully treated by high-dose corticosteroid. *Mod Rheumatol.* 2006; 16: 176-82.
- 37) Nakamura H, Wada H, Origuchi T, et al. A case of IgG4-related autoimmune disease with multiple organ involvement. *Scand J Rheumatol.* 2006; 35: 69-71.
- 38) 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.* 2009; 48: 860-2.
- 39) 中田真司, 八木清貴, 南澤 潔, 他. 高IgG4血症と間質性腎炎を呈したMikulicz's病の一例. 中部リウマチ. 2006; 37: 102-3.
- 40) 高村 昇, 江口勝美, 右田清志, 他. 間質性肺炎炎, 間質性腎炎を呈した潜在型1次性Sjögren症候群の1男性例: 診断に耳下腺MRIが有用であった症例. 日本臨床免疫学会誌. 1995; 18: 123-32.
- 41) 才田 優, 本間則行, 濱ひとみ, 他. 自己免疫性膵炎の治療後, 腎機能障害が進行したIgG4関連尿細管間質性腎炎の1例. 日腎会誌. 2010; 52: 73-9.
- 42) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinico-pathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016-23.
- 43) 川 茂幸, 浜野英明. 自己免疫性膵炎の血液生化学的診断. 胆と膵. 2007; 28: 945-50.
- 44) 山口 裕, 川野充弘, 山中宣昭. IgG4関連腎症の病理学的研究. In: 川 茂幸, 他編. IgG4関連疾患への誘い—IgG4研究会モノグラフ—. 金沢: 前田書店; 2010. p.85-92.
- 45) Katano K, Hayatsu Y, Matsuda T, et al. Endocapillary proliferative glomerulonephritis with crescent formation and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating retroperitoneal fibrosis with a high serum level of IgG4. *Clin Nephrol.* 2007; 68: 308-14.
- 46) Morimoto J, Hasegawa Y, Fukushima H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis-like glomerular disease and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Intern Med.* 2009; 48: 157-62.
- 47) Kuroki A, Shibata T, Honda H, et al. Glomerular and serum IgG subclasses in diffuse proliferative lupus nephritis, membranous lupus nephritis, and idiopathic membranous nephropathy. *Intern Med.* 2002; 41: 936-42.
- 48) Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, et al. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005; 68: 302-10.
- 49) Zen Y, Fujii T, Harada K, et al. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology.* 2007; 45: 1538-46.
- 50) Nakashima H, Miyake K, Moriyama M, et al. An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 2010; 73: 385-91.



解説

IgG4関連硬化性疾患*

神澤輝実** 宅間健介** 安食元**
江川直人** 瀬戸口京吾***

Key Words : IgG4-related sclerosing disease, autoimmune pancreatitis, IgG4, steroid

はじめに

近年、発症機序に何らかの自己免疫現象の関与が示唆される膵炎の存在が明らかになり、自己免疫性膵炎として注目されている¹⁾²⁾。自己免疫性膵炎は本邦から世界に発信した新しい疾患概念で、近年は世界的に注目されているが、その病因や病態はまだ完全に解明されておらず、発症機序は不明である。

われわれは、自己免疫性膵炎患者の全身諸臓器の検索より、本疾患がIgG4に関連した全身性疾患(IgG4関連硬化性疾患)である可能性を指摘した^{3)~5)}。自己免疫性膵炎やその膵外病変は、このIgG4関連硬化性疾患のそれぞれの臓器病変である可能性がある。本稿では、自己免疫性膵炎を中心に、IgG4関連硬化性疾患について概説する。

IgG4関連硬化性疾患の提唱

自己免疫性膵炎では、高頻度に血中IgG4値の上昇を認める。病理組織学的に自己免疫性膵炎の膵臓には、著しいTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の浸潤と密な線維化を認め、膵内外の静脈には高頻度に閉塞性静脈炎を認める。この特徴的な炎症性変化は、膵周囲組織を越え十二指腸壁や後腹膜まで及んで認められる。自己免疫性膵炎には、多彩な膵外病変(胆管狭窄、唾液腺

腫大、涙腺腫大、後腹膜腫瘤など)を認めるが、これらの病理組織像は膵臓とほぼ同様である。さらに自己免疫性膵炎患者のほぼ全身諸臓器(胃、大腸、肝臓、皮膚、骨髄など)に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた³⁾⁶⁾⁷⁾。自己免疫性膵炎患者では、膵臓だけでなく、これらの膵外病変もステロイド治療により著しく改善する。

そこで、われわれは全身諸臓器にTリンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を呈するIgG4関連硬化性疾患という新しい疾患の概念を提唱した^{3)~5)}。IgG4関連硬化性疾患は全身疾患で、線維化と閉塞性静脈炎を生じる膵(自己免疫性膵炎)、胆管、胆嚢、唾液腺、後腹膜などにおいて臨床徴候を呈する。自己免疫性膵炎は本疾患の膵病変であり、その膵外病変は本疾患の諸臓器の病巣である。高率にリンパ節腫大を伴う。高齢の男性に好発し、ステロイドが奏効する。腫瘤の形成とリンパ節腫大により、診療当初は悪性腫瘍が疑われることが多いが、本症はステロイド治療が有効なことより、慎重な鑑別診断を行い無益な手術を避ける必要がある(図1,表1)。

自己免疫性膵炎

1. 臨床症状

自己免疫性膵炎は、高齢の男性に好発する(自験57例は男性46例、女性11例、診断時平均年齢63歳)。閉塞性黄疸で発症することが多く、黄疸

* IgG4-related sclerosing disease.

** Terumi KAMISAWA, M.D., Kensuke TAKUMA, M.D., Hajime ANJIKI, M.D. & Naoto EGAWA, M.D.: 東京都立駒込病院消化器内科(☎113-8677 東京都文京区本駒込3-18-22); Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo 113-8677, JAPAN

*** Keigo SETOGUCHI, M.D.: 東京都立駒込病院膠原病科

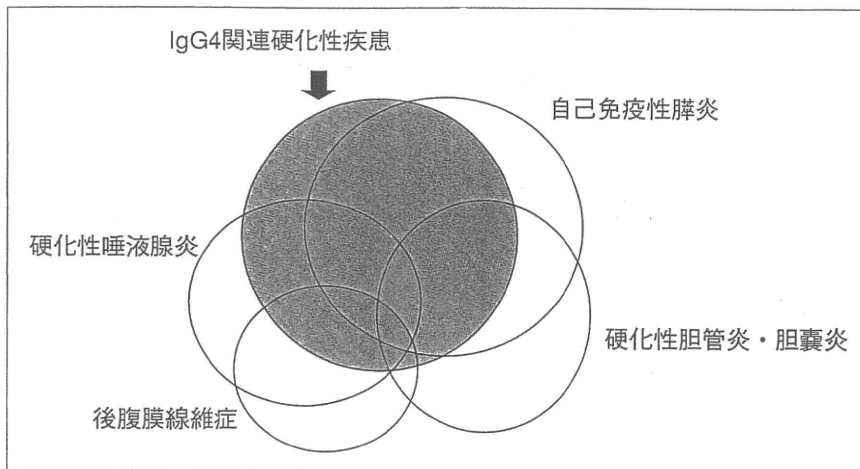


図 1 IgG4関連硬化性疾患のシェーマ

表 1 IgG4関連硬化性疾患

- ・ 全身諸臓器にCD4ないしCD8陽性 T リンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤を呈する全身性疾患である
- ・ 著しい線維化と閉塞性静脈炎を生じる臓器において、以下のような病態の臨床徴候を呈する
 - 膵臓：自己免疫性膵炎
 - 胆管：硬化性胆管炎
 - 胆嚢：硬化性胆嚢炎
 - 唾液腺：硬化性唾液腺炎
 - 後腹膜：後腹膜線維症
 - 大動脈：大動脈炎？
 - 肝，肺：炎症性偽腫瘍？
- ・ リンパ節腫大を高率に伴う
- ・ 高齢の男性に好発する
- ・ 血中IgG4値測定が，診断に有用である
- ・ ステロイド治療が奏効する
- ・ 悪性腫瘍を疑診されることが多いので，本症の存在を念頭におくことが肝要である
- ・ IgG4の役割を含めた発症機序や病態は不明である

表 2 自己免疫性膵炎臨床診断基準2006¹⁾

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γ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。
ただし，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。

は動揺することがある。腹痛や背部痛などの膵炎症状を呈する例もあるが，多くは軽度である。無症状で，糖尿病の発症や増悪で発見されることもある。自検例では糖尿病の合併を56%に，膵外分泌機能の低下を90%の症例で認めた。糖尿病のほとんどは2型糖尿病である。脂肪便を呈するほどの著しい膵外分泌機能低下はみられない。後述するステロイド治療により，インシュリンの分泌能は良くなり，約半数の例で膵内外

分泌機能が改善する⁸⁾。

2. 診 断

自己免疫性膵炎の診断基準は，2006年に改訂された(表2)¹⁾。本症の診断においては，膵癌や胆管癌などの腫瘍性の病変を否定することがきわめて重要である。診断に際しては，可能な限りの内視鏡的な病理組織学的アプローチ(膵液細胞診，膵管・胆管ブラッシング細胞診，胆汁細胞診など)を施行すべきである。USやEUS下での

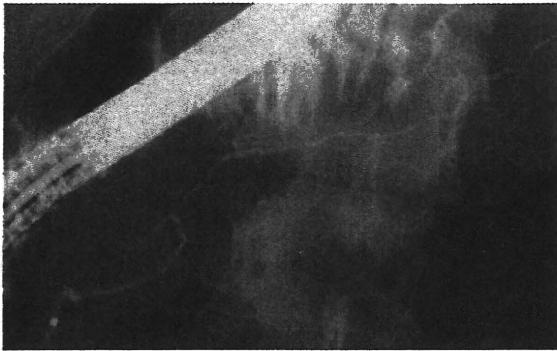


図2 自己免疫性膵炎の内視鏡的膵管造影像
特徴的なびまん性膵管狭細像。

膵生検も必要な場合もある。診断基準では、膵管狭細像と膵腫大の画像所見が必須であり、これと血清学的検査所見ないし病理組織学的所見の組み合わせにより診断する。

内視鏡的逆行性膵管造影(ERP)による膵管狭細像は、本症に特徴的である。正常な膵管像は、膵管壁は平滑であり、主膵管径は膵頭部から尾部にかけて漸減するが、本症では主膵管径が正常より小さく、かつ壁の不整像を伴う膵管狭細像を呈する。典型例では、主膵管全体にわたるびまん性変化を呈する(図2)。ある領域に限局した変化の症例では、限局した狭細像の上流の主膵管には著しい拡張を認めず、膵臓癌との鑑別に役立つ。

多くの症例はびまん性の膵腫大を呈する(sausage-like appearance)が、限局性膵腫大例では膵癌との鑑別が困難なことがある。体外式USでは、低エコーを主体とし、内部に高エコースポットが散在する(図3)。CTでは、膵腫大部に造影後正常膵とほぼ同様の造影効果が得られ

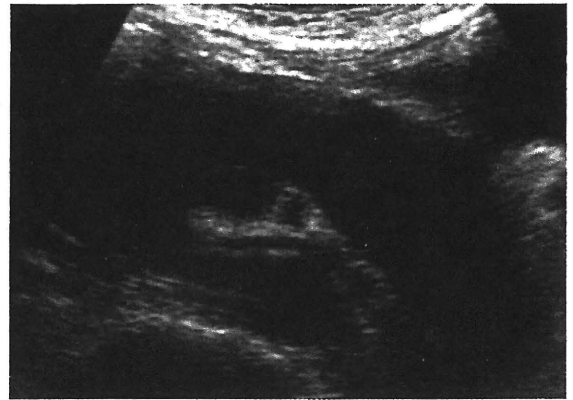


図3 自己免疫性膵炎のUS像
高エコースポットを伴うびまん性の低エコーの膵腫大。

ることが多く、膵癌との鑑別に有用である。また、造影により膵辺縁にlow densityの被膜様低吸収域(capsule-like rim)が認められることがある。通常の慢性膵炎においてしばしばみられる膵嚢胞や膵石の合併は稀である。膵周囲にリンパ節腫大を認める例もある。

約半数の例で、血中 γ グロブリン値(2.0g/dl以上)、血中IgG値(1,800mg/dl以上)の上昇や抗核抗体やリウマチ因子などの自己抗体の陽性所見を認める。他の自己免疫性疾患に特異的な抗ミトコンドリア抗体や抗SS-A/SS-B抗体の陽性率は低い。本症では、IgGのサブクラスであるIgG4の血中値の上昇(135mg/dl以上)が高率(80~90%)に認められる。血中IgG4の上昇は、膵癌や他の慢性膵炎ではほとんどみられないことより、本症にかなり特異的で、他疾患との鑑別に有益である。

病理組織学的には、著しいリンパ球と形質細胞

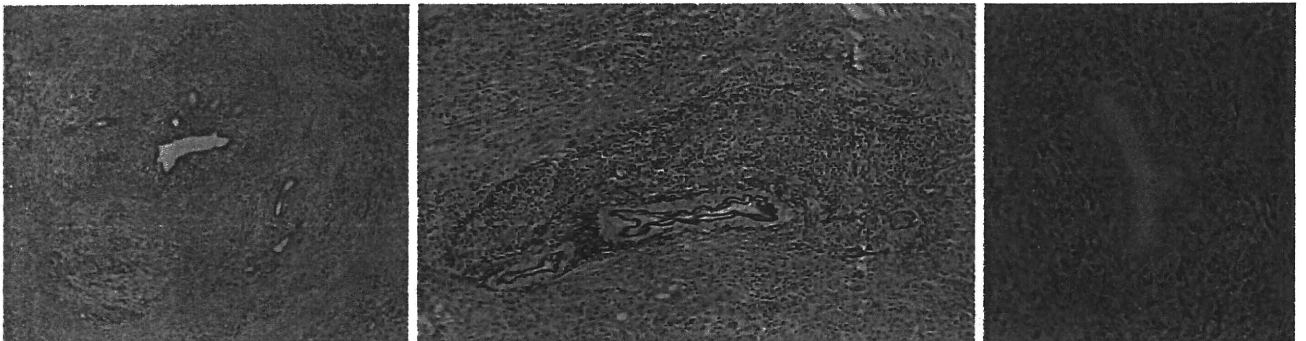


図4 自己免疫性膵炎の膵臓の組織像

a: 著しいリンパ球と形質細胞の浸潤と膵小葉間質を中心とした線維化, b: 閉塞性静脈炎(Elastica Van Gieson染色), c: 多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤を認める(IgG4免疫染色)。

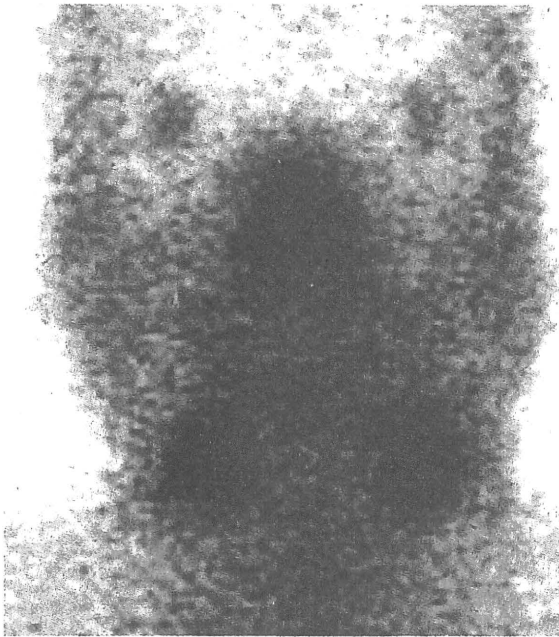


図5 自己免疫性膵炎患者にみられた両側顎下腺腫大 (ガリウムシンチグラフィ)

胞の浸潤と膵小葉間間質を中心とした線維化が特徴的であり、リンパ濾胞の形成もみられ、腺房は萎縮する(図4-a)。膵管周囲に細胞浸潤と線維化を特に強く認め、このため膵管内腔は狭窄する。膵内外の静脈には閉塞性静脈炎を認める(図4-b)。浸潤する炎症性細胞は、主にTリンパ球とIgG4陽性形質細胞である(図4-c)。

3. 治療

本症はステロイドが奏効するが、治療開始前に膵癌や胆管癌を否定しなければならない。

閉塞性黄疸例や糖尿病例では、ステロイド治療開始前に減黄術や糖尿病のコントロールを施行する。ステロイドの初期投与量はプレドニゾン0.6mg/kg/日から開始し、1~2週間ごとに血液生化学検査、血中IgG・IgG4値、画像所見、症状などを参考にして、5mgずつ減量していく。ステロイド漸減時や中止後に本症が再燃する例が報告されており、慎重に漸減していく。最終的にプレドニゾン2.5~5mg/日を維持量とする例が多いが、1~3年間投与後に離脱を試みる。ステロイド治療の反応が悪い例では、腫瘍の可能性を念頭におき、再度鑑別診断を行う必要がある⁹⁾。

その他のIgG4関連硬化性疾患

自己免疫性膵炎に合併して認められることが多いが、自己免疫性膵炎を伴わずに単独に発症する例もある。

1. 硬化性胆管炎

自己免疫性膵炎には胆管狭窄を伴うことが多く(自験例では72%)、部位では下部(膵内)胆管狭窄が多い。狭窄部の胆管は胆管壁は全周性に肥厚し、その肥厚は狭窄のない胆管の部位まで及ぶことがある。組織学的に胆管壁は、リンパ球とIgG4陽性の形質細胞の密な浸潤を伴う線維化により肥厚した硬化性胆管炎sclerosing cholangitisの所見であり、閉塞性静脈炎を認める。この変化は狭窄部だけでなく広範囲に認められる。上部胆管や肝内胆管に狭窄を認めると、原発性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis (PSC))様の胆道造影所見を呈する。しかし、自己免疫性膵炎に合併したsclerosing cholangitisは、病理組織像、好発年齢、炎症性腸疾患の合併頻度、ステロイドの反応性などを考慮すると、PSCとは異なる病態である。本邦におけるPSCの発症年齢は二峯性で、欧米と異なって高齢発症のPSCがかなり認められるが、これらの多くは自己免疫性膵炎に合併した硬化性胆管炎の可能性がある¹⁰⁾¹¹⁾。

2. 硬化性胆嚢炎

自己免疫性膵炎で胆管病変を有する例では、しばしば胆嚢壁肥厚も合併する(自験例では25%)。組織学的には、リンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤と線維化による胆嚢壁の全層性の肥厚で、閉塞性静脈炎を合併し、硬化性胆嚢炎と称される¹²⁾。

3. 硬化性唾液腺炎

慢性膵炎と唾液腺病変との関連性は以前から指摘されてきたが、自己免疫性膵炎でもしばしば唾液腺腫大(自験例では21%)を認め、多くは両側の顎下腺腫大であり(図5)、両側の涙腺腫大(自験例では2%)を伴うことがある。組織学的には、Tリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤と線維化を呈する硬化性唾液腺炎(図6)、硬化性涙腺炎で、閉塞性静脈炎を認める。自己免疫性膵炎に合併する唾液腺病変を有する例で