

LPSP は7例、IDCP は1例であった。IDCP 症例は、65歳女性。IgG は正常、抗核抗体は陰性。膵体部に腫大を認め、主膵管は同部で途絶していた。膵組織では、Foxp3 陽性細胞 9.7cells/HPF、IgG4 陽性細胞 8.0cells/HPF、IgG1 陽性細胞 20.7cells/HPF、IgG4/IgG1 陽性細胞比 0.4 であった。

結論として IDCP と LPSP とは免疫学的に異なるものと考えられた。

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業補助金

IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究

平成 22 年度第 2 回総会プログラム

研究代表者 岡崎 和一 (関西医科大学内科学第三講座)

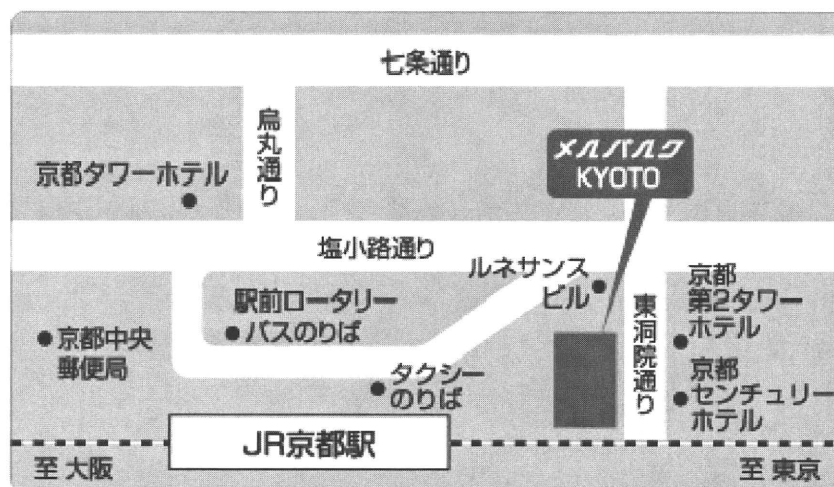
期日 平成 23 年 2 月 1 日 (火) 13:00~17:00

場所 メルパルク京都 5 階 会議室 A

(京都市下京区東洞院通七条下ル東塩小路町 676-13 / TEL 075-352-7444)

<演題発表について>

1. 発表は 5 分、討論 3 分 (計 8 分) をお願い致します。
2. CD-R か USB メモリのいずれかで発表データをご持参いただき、スライド受付にご提出下さい。
PC は Windows を用意します。Macintosh の対応はいたしません。
3. 厚生労働省への報告の必要上、発表スライドファイルを当日複製させていただきますことをご了承下さい。不都合のある先生は、事前に事務局までご連絡ください。
4. 当日、資料を配布される場合は 50 部程度ご用意下さい。



各線京都烏丸中央口より徒歩 2 分

事務局 関西医科大学 内科学第三講座

担当 内田 一茂

TEL : 072-804-2757

FAX : 072-804-2061

E-mail : igg4@hirakata.kmu.ac.jp

(13 : 00)

開会

(敬称略)

(13 : 00～13 : 15)

I. 研究代表者挨拶・研究の進め方

研究代表者：岡崎和一

(13 : 15～13 : 25)

II. 共同プロジェクト

1) IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

2) IgG4 関連疾患疾患についての全国調査

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

3) 岡崎班・梅原班合同 WG 作成の「IgG4 関連疾患の包括診断基準」について

○岡崎和一

III. プロジェクト研究

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

(13 : 25～14 : 29)

プロジェクト1 IgG4関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究

(プロジェクトリーダー：神澤輝実)

1) 自己免疫性膵炎患者の膵胆道における K-ras 遺伝子変異の有無の検索 (研究分担者：神澤輝実)

○ 神澤輝実、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人 (都立駒込病院 内科)

2) 自己免疫性膵炎の診断における EUS-FNA の有用性 (研究分担者：下瀬川 徹)

下瀬川 徹、○菅野 敦 (東北大学大学院 消化器病態学)

3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性 (研究協力者：大原弘隆)

○大原弘隆、中沢貴宏、内藤 格、安藤朝章、林 香月、宮部勝之、城 卓志

(名古屋市立大学大学院 地域医療教育学、消化器・代謝内科学)

- 4) 耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討 (研究協力者：平野賢二)
 ○平野賢二 (東京大学医学部附属病院 消化器内科)
- 5) 機能及び組織からみた1型および2型自己免疫性膵炎の病態 (研究協力者：水野伸匡、洪 繁)
 ○水野伸匡、山雄健次、洪 繁、後藤秀実
 (愛知県がんセンター中央病院 消化器内科、名古屋大学医学部附属病院 消化器内科)
- 6) IgG4関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例(再燃例)の検討 (研究協力者：乾 和郎)
 ○乾 和郎、芳野純治、三好広尚、山本智支、松浦弘尚、鳥井淑敬
 (藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 消化器内科)
- 7) IgG4 関連全身硬化性疾患の臨床像の検討 (研究協力者：西野隆義)
 ○西野隆義 (東京女子医科大学 八千代医療センター 消化器内科)
- 8) IgG4関連疾患の病態と推移—自験例とALYマウスからみた検討— (研究協力者：吉田 仁)
 ○吉田 仁、佐藤悦基、田中滋城、岩田朋之、野本朋宏、山崎貴久、湯川明浩、本間 直、
 北村勝哉、今村綱男、池上寛俊、井廻道夫
 (昭和大学医学部 内科学講座消化器内科学部門、東京有明医療大学保険医療学部)

【その他の臓器 (消化管、内分泌、呼吸器) 病変からみた IgG4 関連疾患】

(14 : 29~14 : 53)

プロジェクト3 IgG4関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究

(プロジェクトリーダー：日比紀文)

- 1) 大腸炎における自己免疫機序の検討 (研究分担者：日比紀文)
 日比紀文、○佐伯恵太、松岡克善、高山哲朗、米野和明、島村克好、金井隆典
 (慶應義塾大学医学部 消化器内科)
- 2) IgG4 関連疾患と内分泌異常 (研究協力者：島津 章)
 ○島津 章、難波多挙、田上哲也、成瀬光栄
 (国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター、内分泌代謝内科)
- 3) IgG4関連間質性肺炎についての検討
 谷澤公伸、半田知宏、渡辺創、相原顕作、田口善夫、野間恵之、小橋陽一郎、久保武、
 長井苑子、陳和夫、三森経世、三嶋理晃

(京都大学医学部附属病院 呼吸器内科、リハビリテーション部、放射線診断部、
呼吸管理睡眠制御学講座、免疫・膠原病内科、天理よろづ相談所病院 呼吸器内科、
放射線科、医学研究所・病理診断部、京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター)

コーヒーブレイク (14 : 53~15 : 15)

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

(15 : 15~15 : 31)

プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析

(プロジェクトリーダー：梅原久範)

1) ミクリッツ病/IgG4 関連疾患の病態形成におけるサイトカイン・ケモカイン・

ケモカインレセプターの関与

(研究協力者：中村誠司)

中村誠司、○森山雅文、田中昭彦、前原隆 (九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座)

2) IgG4包括診断基準に対するIgG4+MOLPSからの提案

(研究分担者：梅原久範)

○梅原久範 (金沢医科大学 血液免疫制御学)

【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

(15 : 31~15 : 39)

プロジェクト4 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構

(プロジェクトリーダー：木梨達雄)

IgG4 関連全身硬化性疾患患者における RASSF5C、MST1 遺伝子のメチル化解析

(研究分担者：木梨達雄)

木梨達雄、○富山尚、植田祥啓、安田鐘樹 (関西医科大学 分子遺伝学講座)

(15 : 39~15 : 47)

プロジェクト5 IgG4関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析

(プロジェクトリーダー：川 茂幸)

全ゲノム網羅的 SNP を用いた自己免疫性膵炎の感受性遺伝子の解析 (研究分担者：川 茂幸)

川 茂幸、○大田正穂、伊藤哲也、浜野英明、目黒 明、猪子英俊

(信州大学健康安全センター、法医学教室、消化器内科学教室、医療情報部、東海大学医学部
分子生命科学教室)

(15 : 47～15 : 55)

プロジェクト6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索

(プロジェクトリーダー：松田文彦)

「IgG4 関連疾患・自己免疫性膵炎における疾患関連遺伝子の解析」に関わる現在の進捗状況

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

(15 : 55～16 : 03)

プロジェクト7 プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発

(プロジェクトリーダー：坪内博仁)

プロテオミクス解析による自己免疫性膵炎診断マーカーの探索 (研究分担者：坪内博仁)

坪内博仁、○寄山敏男、宇都浩文、前田拓郎、船川慶太、井戸章雄

(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学)

(16 : 03～16 : 11)

プロジェクト8 IgG4における自然免疫系と獲得免疫系の関係に関する研究

(プロジェクトリーダー：千葉 勉)

IgG4 産生に関わる自然免疫反応の解明 (研究分担者：千葉 勉)

千葉 勉、○渡邊智裕 (京都大学 消化器内科学講座)

(16 : 11～16 : 27)

プロジェクト9 IgG4関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究

(プロジェクトリーダー：岡崎和一)

悪性腫瘍（膵癌、胆管癌）における IgG4 陽性形質細胞および CD163 陽性マクロファージの検討

(研究協力者：能登原憲司)

○能登原憲司（倉敷中央病院 病理検査科）

2) 自己免疫性膵炎における LPSP と IDCP の免疫学的相違 (研究分担者：岡崎和一)

岡崎和一、○内田一茂、楠田武生、福井由理、吉田勝紀、坂口雄沢、福井寿朗、西尾彰功

(関西医科大学 内科学第三講座)

IV. (16 : 27～16 : 50)

総合討論

事務局連絡

閉会の挨拶

(17 : 00 終了予定)

平成 22 年度第 2 回総会出席者名簿

平成 23 年 2 月 1 日 (火)

参加者 45 名 (敬称略)

班 長	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座
分担研究者	梅原 久範	金沢医科大学血液免疫制御学
	神澤 輝実	都立駒込病院 消化器内科
	川 茂幸	信州大学総合健康安全センター
	木梨 達雄	関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学部門
	坪内 博仁	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
	千葉 勉	京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座
	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科
研究協力者	大原 弘隆	名古屋市立大学大学院医学研究科
	中沢 貴宏	名古屋市立大学大学院医学研究科
	洪 繁	名古屋大学医学部附属病院消化器内科
	島津 章	国立病院機構京都医療センター
	中村 誠司	九州大学大学院研究院口腔顎顔面病態学講座
	能登原 憲司	倉敷中央病院 病理検査科
	平野 賢二	東京大学医学部附属病院 消化器内科
	水野 伸匡	愛知県がんセンター中央病院消化器内科部
	吉田 仁	昭和大学医学部内科学講座消化器内科学部門
	濱野 英明	信州大学医学部附属病院医療情報部
	長谷部 修	長野市民病院 消化器内科
参加協力者	森山 雅文	前原 隆 九州大学顎顔面口腔外科
	渡邊 智裕	塩川 雅広 京都大学消化器内科
	谷澤 公伸	京都大学呼吸器内科
	佐伯 恵太	慶應義塾大学
	菅野 敦	東北大学大学院医学系研究科
	宮部 勝之	内藤 格 名古屋市立大学
	太田 正穂	信州大学
	寄山 敏男	宇都 浩文 鹿児島大学消化器内科
	三好 宏高	山本 智文 藤田保健衛生大学
	難波 多挙	京都医療センター
	中山 新士	岸本 真房 栗島 亜希子 中島 淳 楠田 武生
	山科 雅央	福井 由理 富山 尚 西尾 彰功 関西医科大学
事務局	内田 一茂	長谷川 也真 関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科)

II. 研究代表者挨拶・研究の進め方 主任研究者：岡崎和一

厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究について。

厚生労働省難治性疾患克服研究事業には臨床調査研究 (38 疾患)、横断的基盤研究 (63)、重点研究 (14)、奨励研究 (177) がある。申請件数 172 件のうち採択件数は 134 件である。本研究の目的は全国アンケート 2 次調査による I g G4 関連全身疾患の実態調査、臨床・病理、免疫、遺伝子解析、プロテオソーム解析の 4 基本プロジェクト研究による病態の解明と疾患概念の確立、診断基準案の作成にての新規診断法の提言、病態にもとづく新規治療法の提言、quality journal への発表である。この研究班は領域横断的基盤・臨床研究 21 名の分担研究・研究協力者で構成され、既存の他研究班である難治性脾疾患調査研究班 (下瀬川班) と IgG4-MOLPS 研究班 (梅原班) と連携して研究を進める。平成 21 年度における成果として、全国調査で推定年間受領者数は約 8000 人ということが明らかになり、研究代表者施設で倫理委員会・UMIN 登録は 32 例であった。また、27 編英文論文を発表し、疾患概念と診断法 (診断基準試案) の提言を行った。本研究への評価では学術的評価 (5 点満点) 3.92 点 (平均 3.43 点)、行政的評価 (5 点満点)、4.00 点 (平均 3.40 点)、総合的評価 (5 点満点) 3.33 点 (平均 3.28 点)、合計点 (15 点満点) 11.25 点 (平均 10.16 点) と高い評価を受けている。評価委員会からのコメントとして専門的・学術的観点からの評価では『①本研究は I g G4 関連疾患を脾臓という臓器に特化して、自己免疫性脾炎という観点から研究を進めようという点でユニークである。②他の I g G4 に関する研究内容の重複が問題となる。本来であれば、複数課題を 1 つの申請課題として十分な研究費をつけて行うような配慮が望ましい。』とされた。また、行政的観点からの評価では I g G4 関連疾患として、『研究を包括的に行うことで、より効率的かつレベルの高い研究の遂行が可能となるであろう。』とされた。総合コメントでは『診断作成も行われており、基礎研究の計画もあり、新規治療や病因解明も進行すると考えられる。I g G4 関連疾患研究班が 3 つあり、それぞれの研究内容と組織が重複していることは問題であり、オールジャパンの研究体制を構築すべきである。3 つの研究班で連携について検討し、事務局に報告すること。』とされた。岡崎班、梅原班で疾患名称の統一を図り、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease) とすることで合意した。

今回のプロジェクト研究以下の通りで疾患概念・診断法の確立と新規治療法の提言を目指す。

【IgG4 関連全身疾患の実態把握】 (プロジェクトリーダー：岡崎和一)

【肝胆脾病変からみた IgG4 関連疾患】

P1 IgG4 関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究 (プロジェクトリーダー：神澤輝実)

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

P2 Mikulicz 病・IgG4 関連疾患の免疫学的解析 (プロジェクトリーダー：梅原久範)

【その他の臓器 (消化管、内分泌) 病変からみた IgG4 関連疾患】

P3 IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究 (プロジェクトリーダー：日比紀文)

【病因病態解明のための遺伝子、免疫学的解析】

P4 接着制御分子破綻による自己免疫発症の機構 (プロジェクトリーダー：木梨達雄)

P5 IgG4 関連疾患の疾患感受性遺伝子の解析 (プロジェクトリーダー：川 茂幸)

P6 ゲノム解析の手法を用いた疾患関連遺伝子の探索 (プロジェクトリーダー：松田文彦)

P7 プロテオミクス解析による新規診断マーカーの開発 (プロジェクトリーダー：坪内博仁)

P8 IgG4 における自然免疫系と獲得免疫系の関係に関する研究 (プロジェクトリーダー：千葉 勉)

P9 IgG4 関連疾患における標的抗原と免疫制御に関する研究 (プロジェクトリーダー: 岡崎和一)
共同プロジェクトとして実態アンケート調査・倫理委員会/症例登録を行い、各プロジェクト研究による病態解析を行い、日本オリジナルの疾患概念の確立と診断基準案作成、新規診断法/治療法・疾患予防法の開発の提言を目指す。

IgG4 関連疾患に関する診断基準の作成として岡崎班・梅原班合同で IgG4 関連疾患包括診断基準 (案) が、また、岡崎班 大原WG委員会・日本胆道学会・厚生労働省難治性肝胆道疾患調査研究班 (坪内班) から、IgG4 関連硬化性胆管炎診断基準 (案) が出ている。本研究班の展望は疾患の実態と病態解明に基づく概念・診断法の確立と関連研究班・学会との連携と概念の異同の検証と
予防法の確立を通じて国民の健康福祉・医療経済に貢献することである。

II. 共同プロジェクト

1) IgG4 関連疾患疾患についての前向き臨床研究

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

2) IgG4 関連疾患疾患についての全国調査

岡崎和一、○内田一茂 (研究班事務局)

3) 岡崎班・梅原班合同 WG 作成の「IgG4 関連疾患の包括診断基準」について

○岡崎和一

IgG4 関連疾患包括診断基準 (案) について

【概念】IgG4 関連疾患とは、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器としては脾臓、胆管、涙腺・唾液腺、中枢神経系、甲状腺、肺、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜、動脈、リンパ節、皮膚、乳腺などが知られている。病変が複数臓器におよび全身疾患としての特徴を有することが多いが、単一臓器病変の場合もある。臨床的には各臓器病変により異なった症状を呈し、臓器腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状や細胞浸潤、線維化に伴う臓器機能不全など時に重篤な合併症を伴うことがある。治療にはステロイドが有効なことが多い。

【包括診断基準】

1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認める。
2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める。
3. 病理組織学的に以下の 2 つを認める。

①組織所見: 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。

②IgG4 陽性形質細胞浸潤: IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上、あるいは 10/HPF を超える。

上記のうち、1)+2)+3) を満たすものを確定診断群 (definite)、1)+3) を満たすものを準確診群 (probable)、1)+2) のみをみたすものを疑診群 (possible) とする。

但し、できる限り組織診断を加えて、各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) や類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、二次性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など) と鑑別することが重要である。

【解説】

I.

本診断基準は、一般臨床医や疾患該当臓器が専門外の医師でも、臨床的に IgG4 関連疾患を包括して診断できることをめざしたミニマムコンセンサスであり、各臓器病変に関しては、より専門的な臓器病変の診断基準を併用することが望ましい。

II. 概念

多巣性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。IgG4 関連疾患を疑う病態には以下のようなものがある。多くの症例では複数臓器に病変が及び全身疾患としての特徴を有するが、単一臓器病変の場合もある。

① 自己免疫性膵炎 (1 型)

IgG4 関連硬化性膵炎 (sclerosing pancreatitis / lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: LPSP) と同義で、自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006 (厚生労働省・日本膵臓学会、2006 年) により診断できる。

② IgG4 関連硬化性胆管炎

肝内・肝外胆管や胆嚢にびまん性あるいは限局性の特徴的な狭窄を伴う硬化性変化を示す。狭窄部位では全周性の壁肥厚を認め、狭窄を認めない部位にも同様の変化がみられることが多い。臨床的特徴としては閉塞性黄疸を発症することが多く、胆管癌や膵癌などの腫瘍性病変、および原発性硬化性胆管炎との鑑別が極めて重要である。また、原因が明らかな二次性硬化性胆管炎を除外する必要がある。

③ IgG4 関連涙腺・唾液腺病変

IgG4 関連 Mikulicz 病を含み、対称性 (時に片側性) の涙腺、耳下腺、顎下腺、舌下腺、小唾液腺の一部のいずれかの腫脹が特徴である。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準 (IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シェーグレン症候群研究会、2008 年) により診断できる。

④ IgG4 関連中枢神経系病変

漏斗下垂体炎、肥厚性硬膜炎、脳内炎症性偽腫瘍、眼窩偽腫瘍などが知られている。

⑤ IgG4 関連呼吸器病変

主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺泡隔壁などの間質および胸膜に病変を認める。縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴い、肺野の腫瘤影や浸潤影を認めることもある。症例によっては喘息様症状を伴う。悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病肺、感染症との鑑別が重要である。

⑥ IgG4 関連腎病変

画像上特徴的な異常所見 (びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘍、腎盂壁肥厚病変) を認めることが多い。腎組織は間質性腎炎が主体であるが糸球体病変 (膜性腎症など) を伴う場合もある。

⑦ 炎症性偽腫瘍

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とする腫瘍性病変で、線維化を伴う場合もある。脳、眼窩内、肺、乳腺、肝、膵、後腹膜、腎、リンパ節などでの報告がある。主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺泡隔壁などの間質および胸膜に病変を認める。縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴い、肺野の腫瘤影や浸潤影を認めることもある。症例によっては喘息様症状を伴う。悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病肺、感染症との鑑別が重要である。

⑧ IgG4 関連後腹膜線維症

腹部大動脈外膜や尿管の周囲軟部組織の肥厚が特徴的で水腎症や腫瘤を形成することもある。生検困難例も多く、その場合には悪性疾患や感染症などによる二次性後腹膜線維症との鑑別が問題となる。

III. 血液所見

- ① ポリクローナルな血清 γ グロブリンの上昇、血清 IgG、IgE の上昇を認めることが多く、低補体血症を認めることがある。
- ② 血清 IgG4 高値は、他疾患 (アトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性 Castleman 病など) にも認められるため、本疾患に必ずしも特異的ではない。
- ③ 血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認める。ただし、カットオフ値の 2 倍以上では膵癌の可能性が低いとの報告がある。
- ④ 単一臓器病変では血清 IgG4 が 135mg/dl 未満でも IgG4/IgG 比が診断の参考になることがある。
- ⑤ 今のところ、病因・病態生理における IgG4 の意義は不明である。

IV. 病理組織所見

- ① 臓器によっては、花筵様線維化 (storiform fibrosis) あるいは渦巻き様線維化 (swirling fibrosis), 閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) が特徴的な病理像であり、この疾患を診断する上で重要な所見である。
- ② IgG4 陽性形質細胞以外に好酸球の浸潤もしばしばみられる。
- ③ 膵癌などの周辺にも反応性に IgG4 陽性形質細胞の浸潤や線維化を認めることがある。

V. ステロイド

- ① 悪性リンパ腫や腫瘍随伴病変もステロイド投与により、時に改善する可能性があり、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきである。
- ② 診断はできる限り病理組織を採取する努力をすべきである。ただし、膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器に限っては、ステロイド効果のある場合、本疾患の可能性もある。
- ③ 初期使用量は自己免疫性膵炎のガイドラインに準じて prednisolone 0.5~0.6mg/kg/day が推奨される。初回治療でのステロイド無効例は診断を見直すべきである。

VI. 除外あるいは鑑別すべき疾患

- ① 各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) は病理組織で悪性細胞の有無を確認することが必須である。
- ② 類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman 病、特発性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群など) の診断は各疾患の診断法や診断基準にもとづいて診断する。

多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含まれない。

III. プロジェクト研究

【肝胆膵病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト1 IgG4関連疾患における病変臓器の形態と機能に関する研究

(プロジェクトリーダー：神澤輝実)

1) 自己免疫性膵炎患者の膵胆道における K-ras 遺伝子変異の有無の検索 (研究分担者：神澤輝実)

○神澤輝実、宅間健介、田畑拓久、稲葉良彦、江川直人 (都立駒込病院 内科)

自己免疫性膵炎患者に合併した膵臓癌は 11 例の報告がある。

K-ras 遺伝子変異の分析は、PCR-ELMA 法にて顕微解剖で行った。検体は、8 例の自己免疫性膵炎患者と 10 例の慢性膵炎患者の膵切除標本か生検標本、9 例の自己免疫性膵炎患者の総胆管切除標本、9 例の自己免疫性膵炎患者の胆嚢切除標本、3 例の自己免疫性膵炎患者の純粋膵液で行った。

K-ras Codon 12 点突然変異は、膵臓癌では 95%–100%、慢性膵炎では 30%–40%に認める。

K-ras 遺伝子変異は、膵管上皮では(3+)GAT が 8/8 例(100%)に認め、膵液では(3+) GAT が 1/3 例、(2+) GAT が 1/3 例、(1+) GAT が 1/3 例に認めた。総胆管上皮の K-ras 遺伝子変異は、(3+)が 5/8 例(63%) [GAT3 例、TGT1 例、GCT/TGT1 例]、(1+)が 1/8 例 [TGT1 例]、(+/-)が 2/8 例 [GCT 2 例] に認めた。胆嚢粘膜の K-ras 遺伝子変異では、(3+)が 3/7 例(43%) [GTT1 例、TGT1 例、GCT1 例]、(2+)が 1/7 例 [GAT1 例]、(+/-)が 3/7 例 [GAT2 例、TGT1 例] に認めた。

9 例の自己免疫性膵炎患者の膵臓、総胆管、胆嚢に p53 の上昇は認めなかった。11 例の自己免疫性膵炎患者の膵管上皮に、IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性制御性 T 細胞の浸潤を伴う炎症の強い部位で、高度の K-ras 遺伝子が認められ、認められた K-ras 遺伝子変異型は、膵癌で高頻度に認められる GAT であった。

自己免疫性膵炎患者の膵管上皮 (100%)、膵液 (67%)、総胆管上皮 (63%)、胆嚢粘膜 (57%) に高度の K-ras 遺伝子変異が認められた。自己免疫性膵炎の膵管上皮に認められた K-ras 遺伝子変異型は、膵癌で高頻度に認められる GAT であった。IgG4 陽性形質細胞や Foxp3 陽性制御性 T 細胞の浸潤を伴う炎症の強い部位で、高度の K-ras 遺伝子が認められた。

自己免疫性膵炎の諸臓器には、IgG4 が関連する高度の炎症性変化が持続的にあり、炎症から発癌に至る可能性もある。K-ras 遺伝子変異の発生機序、臨床的意義に関しては、今後の検討課題である。

2) 自己免疫性膵炎の診断における EUS-FNA の有用性 (研究分担者: 下瀬川 徹)

下瀬川 徹、○菅野 敦 (東北大学大学院 消化器病態学)

背景) 自己免疫性膵炎 (AIP) の診断における組織診の重要性はさらに増している。しかし、組織の対象は切除標本か core biopsy によるものとされており、診療に反映させることは難しい。近年、EUS-FNA の普及はめざましく、膵疾患の診断において不可欠な modality となりつつある。しかし、実際最も多く用いる針は 22G 針と細いため、AIP の診断には適さないとされている。

目的) 22G 針を用いた EUS-FNA による AIP 診断能を検討する。

検討項目 1) AIP と膵癌の鑑別

対象) 2008 年 1 月から 2010 年 12 月まで施行した EUS-FNA 200 例 (膵癌 114 例, AIP 20 例) を対象とした。

方法) (1) 膵癌の診断能: 細胞診における悪性を Class IV 以上、組織診における悪性を腺癌と診断できたものと定義し、EUS-FNA での膵癌の正診率を検討した。良性の対照を AIP とした。(2) 偶発症の発生率

結果) (1) 膵癌 114 例中、癌と診断できたものは 108 例、出来なかったものは 6 例、AIP の中に疑陽性例はなく、感度は 94.7% 特異度は 100% で accuracy は 95.5% であった。(2) 偶発症として腹痛 2 例 腹腔内出血 1 例の 3 例 1.5% に認めるのみであった。

小括) EUS-FNA による膵癌の診断は、AIP を良性の対照とした場合、感度 94.7%、特異度 100%、正診率 95.5% で可能であった。EUS-FNA は安全に施行可能であった。

検討項目 2) AIP の病理組織学的診断

目的) 22G 針を用いた EUS-FNA による AIP の病理組織学的診断の可能性について検討する。

対象) JPS Criteria 2006 を満たし 22G 針を用いて組織を採取した AIP 19 例。(EUS-Trucut biopsy を施行した 1 例を含む)

方法) (1) EUS-FNA にて採取した組織標本 (a) 組織の採取状況について HPF で 10 視野以上評価出来たか。(b) IgG4 陽性形質細胞数を 個/HPF (10 視野平均) (c) CD38 陽性形質細胞数を 個/HPF (10 視野平均) (d) 閉塞性静脈炎の有無 (Elastica Masson: EM) (e) GEL の有無を、に分類した。(2) 血清 IgG4 値の高低と (I) 組織上の IgG4 陽性形質細胞との関連を Mann Whitney U test にて検討した。

結果) (1) (a) HPF で 10 視野以上確保出来る症例は 16 例 84%、9 視野以下は 3 例で、7 視野 1 例、6 視野 1 例、5 視野 1 例であった。TCB は当然 10 視野以上の確保が可能であった。(b) (c) IgG4 陽性形質細胞の平均は HPF 分の 15.24 個、CD38 は HPF 分の 62.6 個であった。実際の LPSP の基準として IgG4 陽性形質細胞が HPF 分の 11 個以上が用いられているが、この基準を満たす症例は 8 例のみであり、この基準のみでの LPSP 診断の感度は低いことが示された。(d) 3 例に閉塞性静脈炎を認め、内 1 例は TCB であり、22G でも 2 例で閉塞性静脈炎を確認できた。(e) GEL は、20 例中 0 例であった。(2) (I) 有意差をもって、IgG4 値が 135 以上の群で組織中の IgG4 陽性形質細胞が多いことが示された。

まとめ) EUS-FNA による病理学的診断は、高い正診率で AIP と膵癌の鑑別が可能であった。22G 針による EUS-FNA でも病理組織学的評価を行うために十分な組織量を採取可能であった。22G 針による EUS-FNA で採取した組織でも、閉塞性静脈炎を確認できる症例を認めた。血清 IgG4 値と組織上における IgG4 陽性形質細胞の出現は相関する可能性が示された。

3) IgG4 関連硬化性胆管炎診断における肝生検の有用性 (研究協力者: 大原弘隆)

○大原弘隆、中沢貴宏、内藤 格、安藤朝章、林 香月、宮部勝之、城 卓志
(名古屋市立大学大学院 地域医療教育学、消化器・代謝内科学)

【目的】 IgG4 関連硬化性胆管炎 (IgG4-SC) は胆管像において原発性硬化性胆管炎 (PSC) や胆管癌と類似するが、両者とは治療法、予後が大きく異なるため、適切な鑑別診断が重要である。また IgG4-SC の肝生検像では肝内に多彩な病理組織学的変化がみられることが報告されているが、胆管像との関係は明らかとなっていない。

今回我々は、IgG4-SC 診断における肝生検の有用性を明らかにする目的で胆管像との関係も含めて PSC との比較を中心に検討を行った。

【対象及び方法】 1997 年 3 月から 2010 年 3 月の間に、名古屋市立大学消化器・代謝内科およびその関連施設にて肝生検および ERC を施行した IgG4-SC19 例と PSC22 例を対象とし、肝生検像につき胆管像との関係も含めて比較検討した。IgG4-SC 19 例は、男性 15 例、女性 4 例、平均 64.5 歳 (45-73 歳) で、Type 1 : 4 例、Type 2 : 7 例、Type 3 : 5 例、Type 4 : 3 例であった。PSC 22 例は、男性 15 例、女性 4 例、平均 37.3 歳 (12-66 歳) で、肝内肝外型 : 19 例、肝内型 : 3 例であった。

肝生検像による検討を行った。IgG4-SC 群は、PSC 群と比較して Canalicular cholestasis、IgG4-positive plasma cells (/HPF)、IgG4-positive plasma cells (>10/HPF) の項目で高値を示し、有意差があった。IgG4 関連肝内胆管病変と考えられる病態では、肝内の末梢門脈域に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う胆管障害像を認め、IgG4-positive plasma cells >10/HPF を満たすものがある。small bile duct involvement の有無で検討した結果、Type 2 で small bile duct involvement を多く認めた。Type 2 の IgG4-SC 群は、PSC 群と比較して Portal inflammation (>moderate)、Plasma cells (>10/HPF)、IgG4-positive plasma cells (/HPF)、Small bile duct involvement の項目で高値を示し、有意差を認めた。

また、IgG4 陽性形質細胞数と胆管像の関係を検討した。small bile duct involvement がない症例では、Type 1、Type 2、Type 3/4 とともに有意差を認めなかった。しかし、small bile duct involvement がある症例では、Type 2 が Type と比較して有意差をもって多かった。

【結語】 IgG4 関連性疾患に特徴的と考えられる肝生検像は、Type 2 の胆管像を呈する IgG4-SC に高頻度に認め、このような症例に対する肝生検は PSC との鑑別も含め、診断に有用であると考えられた。

4) 耐糖能からみた自己免疫性膵炎の長期予後の検討 (研究協力者: 平野賢二)

○平野賢二 (東京大学医学部附属病院 消化器内科)

【研究背景】 ステロイドにより AIP に合併する DM が改善する例があると報告されている (25-64%)。一方、AIP 発症以前の DM はステロイドでむしろ悪化する場合が多いことが報告されている (75%)。しかしながら、これまでの論文では DM の改善・不変・悪化の判定基準が明示されておらず、HbA1c の推移で何となく判定されている印象がある。実際、DM の悪化、改善を判定するコンセンサスのある基準は存在しない。

【目的・方法】 ①恣意的でも一定の基準を明示したうえで、AIP 症例の耐糖能の長期予後を改善、不変、悪化を判定する (N=47)。②治療開始時のグルカゴン負荷試験の結果で、耐糖能の予後、短期効果 (4 週後の ΔCPR の改善度)、長期効果 (インスリン非使用か依存か) が予測可能か検討する。③単に HbA1c の推移ではなく、HOMA-β、HOMA-R の推移を検討し、長期経過観察例の DM がインスリンの分泌能低下によるのか、ステロイド剤などによるインスリン抵抗性が絡んでいるのかを検討する。

【耐糖能悪化・改善の判定基準】 ①ステロイド治療開始時に DM の薬物治療 (インスリンなし経口剤) を受けていた症例では、維持療法移行後に薬物治療不要となりかつ HbA1c が治療前より低下、もしくは維持療法移行後、経口剤による治療は行っているが HbA1c が 2% 以上低下を改善、維持療法移行後に、経口剤からインスリンへ切り替えを悪化、それ以外は不変とした。②ステロイド治療開始時に DM の薬物治療を受けていない症例では、薬物治療なしのままで HbA1c の正常化 (≤6.2%) あるいは 0.6% 以上の低下を改善、HbA1c の異常高値化 (>6.2%) あるいは 0.6% 以上の上昇を悪化、それ以外は不変とした。HbA1c の値は国際標準方式で表

記（本邦の値に0.4加えたもの）である。

【結果】①耐糖能長期予後判定は、改善は6例（13%）、悪化は8例（17%）、不変は33例（70%）で、長期での改善例は意外と少なかった。ステロイド開始時DM例（N=33）に限っても改善は15%、悪化は12%、不変は73%と同様の結果であった。② Δ CPRの短期経過では、治療前、4w後でグルカゴン負荷試験が行われた17人で検討した。治療後 Δ CPR \leq 1.5ng/mlは9人で、全例Preの Δ CPRは1未満であった。治療後 Δ CPR $>$ 1.5ng/mlは8人で、7例でPreの Δ CPRは1以上であった。Preの Δ CPRが1以上あればインスリンの分泌が「著しい低下」でないレベルまで回復することが期待できる。治療前グルカゴン負荷試験結果と経過観察後（平均2.5年）のインスリン使用状況は、 Δ CPR $>$ 1でステロイド治療（ST）治療を導入した例でインスリン導入例はなく、0.6以上までならインスリン回避の可能性があった。ステロイドは内分泌障害が軽度のうちに導入されるべきであると考えられた。③HOMA- β 、HOMA-Rの検討では、治療前と直近の値が判明している16例（観察期間59カ月；HbA1c判定では改善2例、悪化2例、不変12例）を検討した。

HOMA- β （正常40%以上）は、平均値43.9% \rightarrow 56.0%（ $p=0.030$ ）、HOMA-R（正常1.6以下）は、平均値1.30 \rightarrow 1.78（ $p=0.039$ ）であった。インスリン分泌改善効果は長期的にも保たれそうであるが、長期ではインスリン抵抗性も問題になると考えられた。

【まとめ】AIPにおけるステロイド治療はインスリン分泌能を改善させ、耐糖能悪化の抑制に有用である。インスリン分泌能障害が軽度であるうちにステロイド治療を開始した方が、インスリン分泌能改善効果は大きい。インスリン分泌改善と同時にインスリン抵抗性の増大が認められ、注意が必要である。

5) 機能及び組織からみた1型および2型自己免疫性膵炎の病態（研究協力者：水野伸匡、洪 繁）

○水野伸匡、山雄健次、洪 繁、後藤秀実

（愛知県がんセンター中央病院 消化器内科、名古屋大学医学部附属病院 消化器内科）

【研究背景】

自己免疫性膵炎（AIP）は最近では、IgG4関連疾患における膵病変（lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis; LSP）の1型AIPと、比較的若年に発症し潰瘍性大腸炎をしばしば合併し、血清IgG4の上昇を認めず、病理学的には好中球病変（granulocytic epithelial lesion; GEL）を特徴とする2型AIPに分類されている。我々はこれまでに1型AIPでは高度の膵外分泌機能障害を認めるが、ステロイド治療によって回復することを報告してきた（Ko, Mizuno, et al. Gastroenterol, 2010）。2型AIPは、本邦では症例数も少なく機能障害の程度やステロイド反応性などについても不明である。

【研究目的】本研究では、1型と2型AIPの膵機能障害の程度およびステロイド反応性などの病態の違いについて検討した。

【対象】膵腫大を認め、最終的にAIP（1型および2型）と診断され、セクレチン試験を施行した11例（男性10例、女性1例、54-76才）を対象とした。

【方法】AIP診断基準2006、あるいは病理組織でLSPを認めたものを1型、組織でIDCPと診断した1例を含め血清IgG4が陰性で組織でもLSPを認めなかったもの症例を今回は暫定的に2型とした。膵外分泌機能は、腺房細胞機能と導管細胞機能を同時に測定できるセクレチン試験で評価した。

【結果】1型AIPの膵外分泌機能に対するPSLの効果は、24ヵ月後に外分泌機能の改善を認めた。2型AIPの膵外分泌機能に対するPSLの効果も、12ヵ月後に外分泌機能の改善を認め、1型よりより良好な改善を認めた。

【まとめ】ステロイド治療前の膵外分泌機能は1型、2型AIPともに障害されていたが、1型がより高度に障害されていた。ステロイド治療により1型、2型AIPともに外分泌機能の改善を認めたが、2型において良好であった。膵組織の回復は、2型において良好に回復した。

【結論】2型AIPは1型に比べ外分泌機能障害の程度が軽く、またステロイド治療による機能および組織の回復も良好であり、両者は異なった病態である可能性が示唆された。

6) IgG4関連全身硬化性疾患におけるステロイド治療抵抗例(再燃例)の検討(研究協力者:乾 和郎)

○乾 和郎、芳野純治、三好広尚、山本智支、松浦弘尚、鳥井淑敬

(藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院 消化器内科)

【背景】自己免疫性膵炎(以下AIP)に対する治療としてステロイド治療が推奨されているが、ステロイド治療による合併症が存在することと再燃(再発)といった問題があり、維持療法の適切な方法については、まだ確立してない。

【目的】

ステロイド治療中に発生した合併症を検討すると共に、経過中に再燃あるいは他臓器に硬化性疾患を発症した症例についてステロイド治療との関連を検討した。

【対象・方法】当院ならびに関連施設で経験したAIP症例20例の内訳

発症時年齢:30~85歳(平均65歳)性別:5.7:1(男性17例、女性3例)

ステロイド投与:17例初発時に未投与:3例(いずれも切除例)内2例は再燃時に投与

経過観察期間:8~144カ月(平均50カ月)

【結果・まとめ】

AIP20例の経過中、死亡例3例、糖尿病増悪3例、感染症2例、ITP1例などの合併症を認めた。経過中に再燃を8例10回(2例は再々燃)に認めた。再燃した臓器は、膵が7例、胆管2例、後腹膜2例、顎下腺1例、肺1例であった。再燃10回のうち7回はステロイド中止後、3回はステロイド維持療法中であった。維持療法10例中3例、中止10例中5例で再燃したことから、再燃の予見方法の確立と維持療法の工夫が必要であると考えられた。

7) IgG4 関連全身硬化性疾患の臨床像の検討(研究協力者:西野隆義)

○西野隆義 (東京女子医科大学 八千代医療センター 消化器内科)

【背景】

IgG4 関連全身硬化性疾患は2003年Kamisawaらにより提唱され、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。膵のみならず、多彩な膵外病変を有する全身性疾患であると考えられている。

しかし、罹患病変領域による臨床像の相違については不明な点が少なくない。今回、病変分布、血清IgG4および組織中のIgG4陽性細胞の意義、治療効果について自験例について臨床的に検討した

【対象】

1987年1月~2010年10月までに、経験したIgG4 関連全身硬化性疾患48例(M:F=31:17、平均年齢65歳)

AIP: Japan criteria 2006 診断基準合致42例

IgG4 関連全身硬化性疾患の定義

1. 臨床的に単一あるいは複数の臓器に腫瘍や肥厚性病変を認める。2. 血 IgG4 135mg/dl 以上が認められる。

3. 病理像: IgG4 陽性形質細胞 10/HPF 著明なリンパ球・形質細胞の浸潤

1+2+3 : 27例 1+2 : 5例 1+3 : 16例

手術: 12例、経過観察: 37例(うちPSL治療30例)

【結果】IgG4 関連全身硬化性疾患48例の臨床像の検討を行い以下の結果をえた。

1. 病変分布は肝胆膵22例、頭頸部型11例、胸部型5例、後腹膜型4例および全身型6例であった。

2. 血清IgG4値と病変領域数は1領域(血清IgG4=338±302, mean±SD, mg/dl)、2領域(604±472)、および3領域以上(1210±1100)であり有意差(p=0.037)を認めた。領域別では、頭頸部型、全身型で血清IgG4が高い傾向にあった。

3. 各症例における最も高値を示す組織中IgG4陽性細胞スコアと血清IgG4値との間には相関関係を認めた(spearman rank correlation p=0.002, r²=0.32)

4. PSL 治療により程度の差はあるが、全例、全病変で PSL による治療効果が認められた。
5. 長期経過では累積再燃率は頭頸部型で高い傾向であったが有意差はなかった。
6. 併存悪性疾患の頻度は、領域別で差はなかった。

8) IgG4 関連疾患の病態と推移—自験例と ALY マウスからみた検討— (研究協力者：吉田 仁)

○吉田 仁、佐藤悦基、田中滋城、岩田朋之、野本朋宏、山崎貴久、湯川明浩、本間 直、北村勝哉、今村綱男、池上覚俊、井廻道夫

(昭和大学医学部 内科学講座消化器内科学部門、東京有明医療大学保険医療学部)

【背景】自己免疫性膵炎 (AIP) の動物モデルである ALY マウスでは、膵炎のほか、唾液腺炎 (顎下腺炎)、肝内胆管炎が生じることが判明し、IgG4 関連全身硬化性疾患の病態研究に有用であると推定された。ALY マウスを自験例と比較し、IgG4 関連全身硬化性疾患の病態と推移を検討する。

【方法】

ALY 雄性マウス : aly/aly (膵炎群) vs. aly/+ (control 群)

IgG4 関連全身性硬化性疾患の検討臓器 : ALY マウスの膵、ALY マウスの顎下腺

【結果】aly/aly 雄性 ALY マウスは、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease: IRD) の動物モデルとして有用であり、両疾患の本態の研究に寄与する可能性が推定された。

AIP における膵細胞傷害には、炎症細胞のうち CD4+T リンパ球が優位に関与し、Th1 活性化・Th2 抑制薬投与実験により、IRD の進展には Th1 に比べ Th2 が主に関連する可能性が示唆される。

IRD における膵・膵外臓器障害には、脾に加え各標的器官で樹状細胞が抗原提示を介して炎症を惹起している可能性が推定される。

IgG4 の関与については検討中である。

【その他の臓器 (消化管、内分泌、呼吸器) 病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト3 IgG4 関連疾患における臓器相関関連因子に関する研究

(プロジェクトリーダー：日比紀文)

1) 大腸炎における自己免疫機序の検討 (研究分担者：日比紀文)

日比紀文、○佐伯恵太、松岡克善、高山哲朗、米野和明、島村克好、金井隆典

(慶應義塾大学医学部 消化器内科)

今回われわれは大腸炎における自己免疫機序について検討いたしましたので、報告させていただきます。

潰瘍性大腸炎は大腸に局限する慢性の炎症性疾患です。内視鏡で見ると、正常腸管は血管が透けて見えますが、潰瘍性大腸炎では粘膜の浮腫・発赤のため血管は見え、粘膜が脱落し、潰瘍が形成されます。潰瘍性大腸炎は主として若年者に発症し、現在日本での患者数は 10 万人を超えています。しかし、その根本原因は未だ不明ですが、われわれは潰瘍性大腸炎は単一疾患でなく、その中には自己免疫によるもの、未知のウイルスによるもの、腸内細菌叢の異常によるものなどが、種々の原因による大腸炎が混在していると考えています。われわれは特に自己免疫性の機序によっておこる大腸炎を、潰瘍性大腸炎の中からひとつの疾患概念として選別できないかと試みています。

そこで、われわれは自己免疫性疾患を合併した潰瘍性大腸炎は自己免疫の関与が大きいのではないかと考え、AIP 合併する大腸炎に注目しました。当院での AIP 27 例中 11 例は便潜血反応が陰性で、下部消化管内視鏡は 7 例で施行しました。そのうち 1 例で大腸炎の合併が確認されました。すなわち、AIP 18 例のうち少なくとも 1 例で潰瘍性大腸炎が合併していました。この症例は血清 IgG4 は正常・抗核抗体が陽性の症例でしたが、腸管局所では IgG4 陽性細胞を多数認めました。潰瘍性大腸炎は PSL に抵抗性で手術を余儀なくされています。このように AIP と潰瘍性大腸炎の合併例 1 例を認めましたが、当院のデータベースに登録されている 1200 例からすると極めて低い比率となります。

そこで次に血清 IgG4 に注目してみました。UC 症例 32 例について血清 IgG4 を測定しましたところ、135mg/dl を超えたのは 32 例中 3 例、9.4%に過ぎませんでした。

次に腸管局所での IgG4 陽性細胞数について検討しました。スライド左に示すとおり、クローン病と比較して、有意に多くの IgG4 陽性細胞を認めました。スライド右では、腸管 IgG4 陽性細胞数と、血清 IgG4 値をプロットしていますが、有意な相関はありませんでした。

今回検討したの潰瘍性大腸炎症例での血清免疫学的検査の結果を示します。IgG4 陽性細胞数順に並べてあります。便宜的に陽性細胞数 20 個で切ると、20 個以上の症例では 6 例中 4 例で IgG 高値や抗核抗体陽性を認めましたが、20 個以下の症例では、5 例中 1 例で IgG 高値を認めるのみで、IgG4 陽性細胞数の多い症例では血清免疫学的異常を認める頻度が高い傾向を認めました。

次に他の自己免疫疾患の診断基準を元に、免疫学的機序の強い潰瘍性大腸炎をスクリーニングしてみました。スライドには自己免疫性膵炎、自己免疫性肝炎の診断基準の抜粋を示します。両者が自己免疫性疾患であるかどうかは議論の余地がありますが、免疫学的機序の関与の大きいと考えられる両疾患の診断基準には、共通して IgG 高値と抗核抗体陽性が含まれていますので、潰瘍性大腸炎において血清 IgG 値と抗核抗体を調べてみました。

血清 IgG 値は、潰瘍性大腸炎 400 例中 36 例、9.0%で高値を示していました。また抗核抗体は、290 例中 58 例 20%で陽性でした。そのうち定性のみで陽性であったのが 16 例、80 倍以下の軽度陽性が 26 例と多くを占めました。非常に高値を示す症例も存在しました。

最後に、IgG と抗核抗体の両者を検討し得た 275 例について検討しました。IgG 高値と抗核抗体の両者が陽性であったのは、275 例中 7 例、全体の 2.5%でした。その 7 例について IgG および抗核抗体を見てみると、2000 を超える IgG 値や、高い抗核抗体価を示しており、免疫学的機序の強い腸炎である可能性が高いと考えられました。

最後に正常大腸粘膜に反応する血清自己抗体の有無を調べました。まだ検討数は少ないのですが、潰瘍性大腸炎でこのように(4 番目の症例)、正常大腸粘膜に対する強い反応性を有する自己抗体の存在が示唆される症例を認めました。

結語

- ・ AIP 27 例中 1 例 に大腸炎の合併を認めた。
 - ・ 血清 IgG4 は UC32 例中 3 例で高値を認めたに過ぎなかったが、UC では腸管局所で高頻度に IgG4 陽性形質細胞を認めた。
 - ・ 腸管局所 IgG4 陽性形質細胞数が多い症例では、血清学的な免疫異常を認める頻度が高かった。
 - ・ 血清 IgG 高値、抗核抗体陽性を示す UC が存在した。
 - ・ 潰瘍性大腸炎の一部の症例で大腸粘膜に対する自己抗体の存在が示唆された。
- 自己免疫機序の関与する大腸炎の存在が示唆された。今後、合併症・ステロイドへの反応性など詳細な臨床情報を検討し、自己免疫性大腸炎の疾患概念を確立していく予定である。

2) IgG4 関連疾患と内分泌異常 (研究協力者: 島津 章)

○島津 章、難波多挙、田上哲也、成瀬光栄

(国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター、内分泌代謝内科)

IgG4 関連疾患に合併する内分泌障害や中枢神経病変には

膵 (自己免疫性膵炎) による糖尿病

甲状腺 (Riedel 甲状腺炎): 橋本病との関連

漏斗下垂体部(下垂体炎)

脳硬膜 (肥厚性硬膜炎)

眼窩偽腫瘍, 脳内炎症性偽腫瘍

等がある

実際に IgG4 関連甲状腺炎を経験した

症例は 42 歳女性で Basedow 病の再燃で

初診時に採血にて IgG・IgG4 上昇をみとめた。

甲状腺の組織検査を行ったところ

慢性甲状腺炎であり

ほとんどがリンパ濾胞の形成が目立つ慢性炎症像と線維化に置き換わった甲状腺組織。

萎縮、扁平上皮化生を示し、intact な濾胞構造は認めないが、異型や浸潤像はなく、上皮性腫瘍を示唆する所見はない。

germinal center には tingible body (可染小体) macrophage が目立つ lymphoid hyperplasia が主体で、上皮内及び周辺にも炎症細胞浸潤が目立つが、多彩で、monotonous な増生を示唆する所見はない。

といった所見だった。

免疫染色でも IgG 及び IgG4 陽性細胞をみとめた。

まとめとして

Basedow 病の経過中に、T S A b が著明高値にもかかわらず甲状腺機能低下症となり、甲状腺腫が硬化増大し、抗 Tg 抗体と抗 TPO 抗体が高値で、血清 IgG の上昇を認めた。

Ga シンチグラムで甲状腺に取り込みを認めたため、悪性リンパ腫を疑い組織診断を行った。甲状腺はリンパ球浸潤と線維化組織に置き換わっていたが、典型的な Riedel 甲状腺炎の像ではなかった。

血清 IgG4 が高値、甲状腺に浸潤した形質細胞は IgG4 陽性であり、IgG4 関連甲状腺炎が疑われた。

もう一例経験した 68 歳女性の症例では

Basedow 病の経過中に、T S A b が著明高値にもかかわらず甲状腺機能低下症となり、甲状腺腫が硬化増大し、抗 Tg 抗体と抗 TPO 抗体が高値で、血清 IgG の上昇を認めた症例を経験した。

Ga シンチグラムで甲状腺に取り込みを認めたため、悪性リンパ腫を疑い組織診断を行った。甲状腺はリンパ球浸潤と線維化組織に置き換わっていたが、典型的な Riedel 甲状腺炎の像ではなかった。

血清 IgG4 が高値、甲状腺に浸潤した形質細胞は IgG4 陽性であり、IgG4 関連甲状腺炎が疑われた。

IgG4 関連甲状腺炎について

Li Y, et al. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(3):1309-1317 では

- ・ 隈病院における橋本病の手術例 70 例を対象
- ・ IgG および IgG4 免疫染色による病理組織学的検討
- ・ IgG4 陽性細胞浸潤が高度にみられた 19 例(27%)を IgG4 甲状腺炎と定義 (51 例は非 IgG4 甲状腺炎)
 - 平均年齢 53 歳 男性:女性=5:14
 - 平均罹病期間 9.6 年 (vs 17.1 年)
 - 血中 IgG4 濃度(n=5) 術前:76~459mg/dl 術後:67~115mg/dl
 - 病理組織像:間質繊維化、リンパ形質細胞浸潤、甲状腺濾胞細胞の変性が強い
 - 不顕性甲状腺機能低下が多い、超音波検査:より低エコー
 - 甲状腺自己抗体価:高値
 - 全例 全身疾患を伴わず、甲状腺に限局した病変

という報告がある。

結論として

甲状腺機能低下症の中には、細胞浸潤が著明なものと、線維化が進んだものがあるが、細胞浸潤によって

比較的急速に低下症になる症例の中に IgG4 関連甲状腺炎が含まれている可能性がある。

IgG4 関連甲状腺炎は、Riedel 甲状腺炎、橋本病、Basedow 病と一部がオーバーラップする疾患概念と思われる

3) IgG4関連間質性肺炎についての検討

谷澤公伸、半田知宏、渡辺創、相原顕作、田口善夫、野間恵之、小橋陽一郎、久保武、
長井苑子、陳和夫、三森経世、三嶋理晃

(京都大学医学部附属病院 呼吸器内科、リハビリテーション部、放射線診断部、呼吸管理睡眠制御学講座、
免疫・膠原病内科、天理よろづ相談所病院 呼吸器内科、放射線科、医学研究所・病理診断部、
京都健康管理研究会中央診療所/臨床研究センター)

今回、IgG4 関連間質性肺炎の3例について検討した。症例1: 79歳男性。IgG、IgG4 高値。顎下腺に腫脹があり、生検にて慢性硬化性唾液腺炎、リンパ濾胞の形成を伴うリンパ球浸潤を認め、IgG4/IgG = 73%であった。肺にも間質性肺炎像を認め、肺門リンパ節腫脹も認めた。ステロイド投与にて肺病変は改善した。症例2: 70歳男性。臨床的サルコイドーシスのみの診断にてフォローされていた。肺癌・肝転移の疑いにて紹介され、肝生検にて原発性硬化性胆管炎像あり、IgG4 陽性であった。胸部CTにて、肺門リンパ節腫脹と肺野に淡い陰影あり、ステロイドにより消失した。症例3: 73歳男性。後腹膜線維症にてフォローされていた。右顎下腺生検にてIgG4陽性細胞の浸潤を認めた。縦隔にリンパ節腫脹、両下肺野に間質影あり。ステロイドにて改善した。病理学的に診断されたIgG4関連疾患の3例において、胸部リンパ節腫脹を伴う肺病変を認めた。いずれも肺病変は軽度であり、ステロイド治療に対する反応は良好であった。今後は難治性の進行性線維化病変合併の有無、急性増悪発症の有無の検討を予定している。

Q. 肺病変についての診断基準は?

A. 病理学的特徴があるものは組織で診断される。膠原病などに付随したものは全身疾患の診断がついており、それに肺病変があればその疾患の肺病変としている。本来であれば、前者が望ましいと考える。

【唾液腺・涙腺病変からみた IgG4 関連疾患】

プロジェクト2 Mikulicz病・IgG4関連疾患の免疫学的解析

(プロジェクトリーダー: 梅原久範)

1) ミクリッツ病/IgG4 関連疾患の病態形成におけるサイトカイン・ケモカイン・

ケモカインレセプターの関与 (研究協力者: 中村誠司)

中村誠司、○森山雅文、田中昭彦、前原隆 (九州大学大学院歯学研究院 口腔顎顔面病態学講座)

20例について検討。Mikulicz病 (MD) では全例において唾液腺ないし涙腺の腫脹を主訴とし、病悩期間がすくなくとも3ヶ月以上と長く、IgG4関連疾患である自己免疫性膵炎、硬化性胆管炎を合併している症例が多く認められた。血液検査ではMD患者において、IgGの上昇が高頻度で認められ、IgG4の著明な増加が認められた。SS-A、SS-Bはすべて陰性であったが、Sjoren病 (SS) では全例で抗核抗体が陽性であり、SS-Aが88%、SS-Bが50%の症例で陽性であった。口唇腺の病理所見は、MDにおいて、SSと同様にリンパ球の浸潤は強く、リンパ濾胞の形成も認められたが、濾胞の形成頻度はSSと比べ高頻度に認められた。また、SSでみられた導管の破壊像は認められなかった。免疫組織化学染色においては、リンパ濾胞を中心にSSと比べ重度で広範なCD20陽性B細胞の浸潤を認め、その周囲にIgG4陽性細胞がみられ、Foxp3陽性細胞のび慢性の浸潤を認めた。口唇腺のmRNAの検討では健康者と比べ、Th2とSSでは亢進の見られなかったTregタイプの発現が亢進していた。免疫染色ではIFN- γ 、IL-17の発現は認められず、IL-4とIL-10の発現が濾胞とその周囲で特に強くみられ、その発現はSSと比べ強いものであった。MDではTh2、Tregタイプの発現が亢進しており、また、このThサブセットの選択的浸潤にはケモカイン、ケモカインレセプターが関与していることが示唆された。これまでの研究で、SSとMDでは似たようなリンパ球