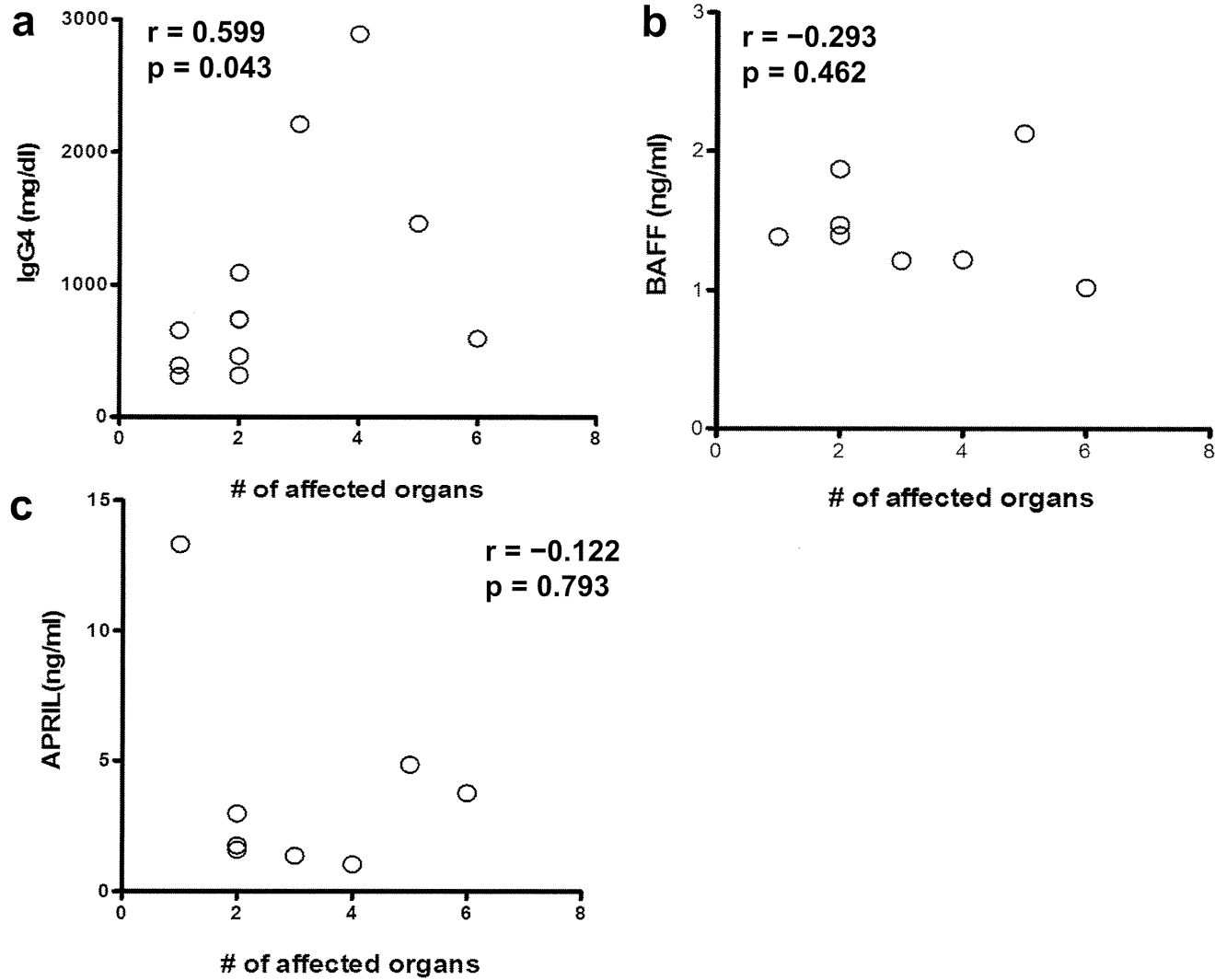
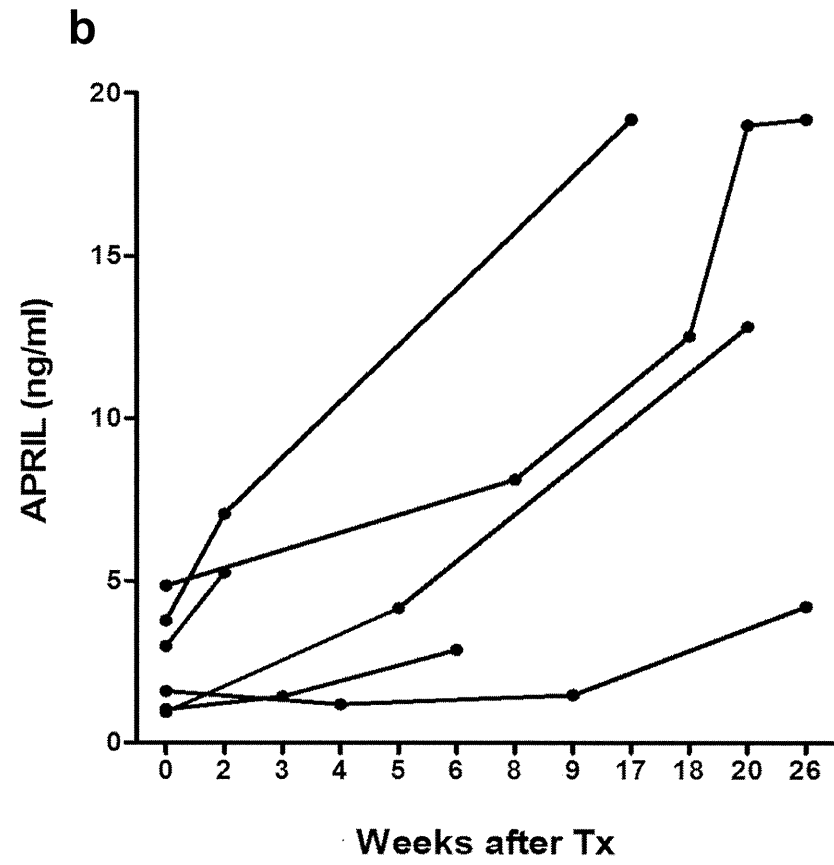
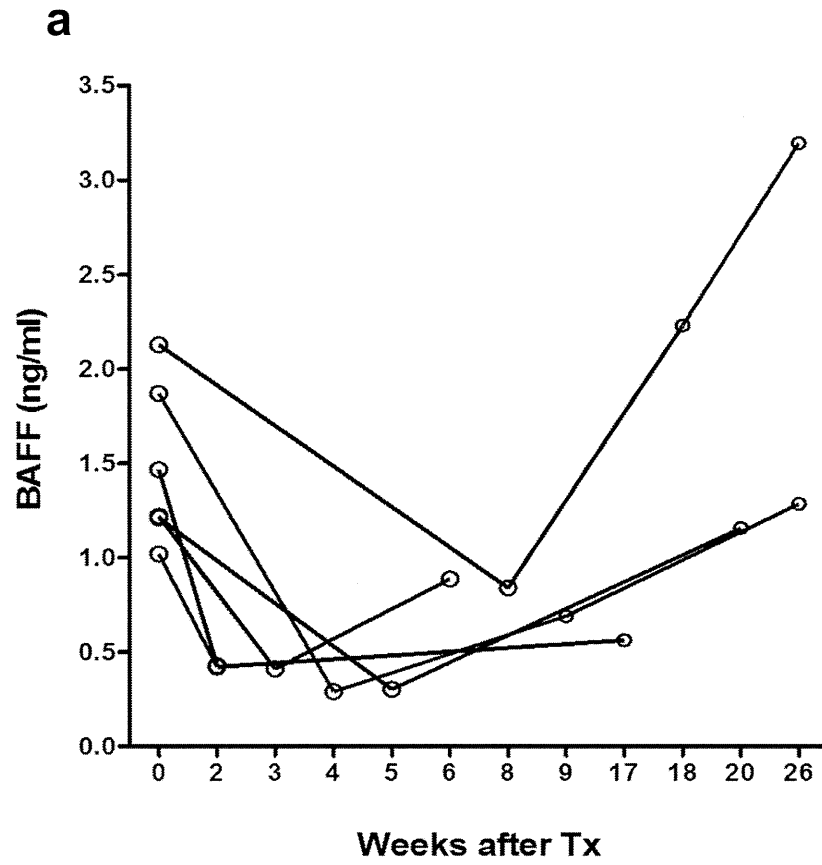


結果4 IgG4関連疾患患者の血清IgG4/BAFF/APRILと障害臓器数の相関(治療前)



Affected organs; Lacrimal gland, Salivary gland, Lung, Pancreas, Kidney, Retroperitoneum, Lymph node, Thyroid gland, Prostate, Orbit

結果5 IgG4関連疾患におけるステロイド治療後の血清BAFF, APRIL値の推移



厚生労働科学研究費補助金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
平成 23 年度分担研究報告書

IgG4 関連疾患における IgG4 クラススイッチ関連分子の解析

研究分担者 住田孝之 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授
研究協力者 坪井洋人 筑波大学医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー) 講師

研究要旨

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 の上昇と病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする慢性疾患である。近年注目されている疾患であり、臨床像については解析が進んでいるが、病因・病態に関する基礎的研究は不十分である。最近になり、本症患者末梢血中および病変局所における Th2 細胞および制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の増加、それらの細胞が産生するサイトカインの上昇が報告され、IgG4 クラススイッチとの関連が注目されている。今回我々は、本症における IgG4 クラススイッチ亢進の分子メカニズムを明らかにするため、末梢血単核球 (PBMC) および唾液腺における IgG4 特異的ならびに非特異的クラススイッチ関連分子の発現を定量 PCR で検討した。平成 22 年度よりも本年度は症例数を増やし、また健常人 (HC) の口唇唾液腺 (LSG) での解析を追加した。IgG4 関連疾患 (N=4)、シェーグレン症候群 (SS) (N=6)、HC (N=6) の PBMC、および IgG4 関連疾患 (N=11)、SS (N=13)、HC (N=3) の LSG より RNA を抽出した。IgG4 特異的クラススイッチ関連分子として、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-13)、Treg サイトカイン (IL-10、TGF β)、および転写因子 (GATA3、Foxp3) の発現を、非特異的クラススイッチ関連分子として、AID、CD40/CD154、IRF4、BAFF、APRIL の発現を定量 PCR で比較した。その結果、SS および HC と比較して、IgG4 関連疾患の LSG では IL-10、TGF β 、AID の発現が有意に上昇していた。IgG4 関連疾患の LSG において、IL-10、TGF β 、AID の強発現は、IgG4 クラススイッチ亢進や線維化といった IgG4 関連疾患の特徴的な病態に寄与している可能性が示唆された。

共同研究者

中村誠司、森山雅文、田中昭彦
九州大学大学院歯学研究院
顎顔面病態学講座

めて不明な点が多く、十分な解析はなされていない。

最近になり、本症患者末梢血中および病変局所における Th2 細胞および制御性 T 細胞 (Treg 細胞) の増加、それらの細胞が産生するサイトカインの上昇が報告され、IgG4 クラススイッチとの関連が注目されている¹⁾。今回我々は、本症における IgG4 クラススイッチ亢進の分子メカニズムを明らかにするため、末梢血単核球 (PBMC) および唾液腺における IgG4 特異的ならびに非特異的クラススイッチ関連分子の発現を定量 PCR で検討した。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 の上昇と病変組織への IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする慢性疾患である。近年注目されている病態であり、ミクリッツ病・自己免疫性膵炎をはじめとして、硬化性胆管炎、間質性腎炎、後腹膜線維症、間質性肺炎、炎症性偽腫瘍 (肺、眼窩、肝など)、偽リンパ腫 (乳腺など)、前立腺炎、下垂体炎、大動脈炎、リンパ節腫脹、甲状腺炎等の多彩な病変が報告されている¹⁾。各領域で診断基準や治療ガイドラインの策定がすすみ、臨床的には疾患の理解が広まりつつある。その一方で、病因・病態に関しては、IgG4 上昇や IgG4 陽性形質細胞の意義、IgG4 クラススイッチ亢進の分子メカニズムを含

B. 研究方法

平成 22 年度よりも本年度は症例数を増やし、また健常人 (HC) の口唇唾液腺 (LSG) での解析を追加した。IgG4 関連疾患 (N=4)、シェーグレン症候群 (SS) (N=6)、HC (N=6) の PBMC、および IgG4 関連疾患 (N=11)、SS (N=13)、HC (N=3)

の LSG より RNA を抽出した。IgG4 関連疾患の症例は、全例 IgG4 関連疾患包括診断基準 (2011 年)²⁾ を満たし、SS の症例は全例厚生省改訂診断基準 (1999 年)³⁾ を満たしていた。IgG4 特異的クラススイッチ関連分子として、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-13)、Treg サイトカイン (IL-10、TGF β)、および転写因子 (GATA3、Foxp3) の発現を、非特異的クラススイッチ関連分子として、AID、CD40/CD154、IRF4、BAFF、APRIL の発現を定量 PCR で比較した。

C. 研究結果

1. IgG4 関連疾患、SS、HC の背景

IgG4 関連疾患、SS の平均年齢は HC と比較し、それぞれ有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test)。抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体陽性率は、IgG4 関連疾患ではともに 0%、SS ではそれぞれ 93.8%、56.3%であり、SS で有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Fisher's exact probability test)。IgG4 値は IgG4 関連疾患では 942.2 ± 612.5 mg/dl と高値であった。CH50 は IgG4 関連疾患では、SS と比較し、有意に低値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test)。また IgG4 関連疾患では、LSG における IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞比は $62.0 \pm 3.5\%$ と高値であった (表 1)。

2. IgG4 特異的クラススイッチ関連分子の発現

1) サイトカイン (IL-4、IL-13、IL-10、TGF β)
PBMC では、IgG4 関連疾患、SS、HC の間で、サイトカイン産生に有意差は認められなかった。一方、IgG4 関連疾患の LSG では、SS・HC と比較して、IL-10・TGF β の産生が有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 1)。また IgG4 関連疾患の LSG では、IL-4 の産生は HC と比較して有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 1)。

2) 転写因子 (GATA3、Foxp3)

PBMC では、IgG4 関連疾患、SS、HC の間で、GATA3、Foxp3 の発現に有意差は認められなかった。IgG4 関連疾患の LSG では、HC と比較して、Foxp3 の発現は有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 1)。また IgG4 関連疾患の LSG では、SS と比較して、GATA3 の発現は有意に低値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 1)。

3. IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子の発現

1) CD40、CD154、BAFF、APRIL

IgG4 関連疾患の PBMC では、SS と比較して、CD40、CD154 の発現は有意に低値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 2)。また、IgG4 関連疾患の LSG では、HC と比較して、BAFF の発現は有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 2)。

2) IRF4、AID

IgG4 関連疾患の LSG では、SS・HC と比較して、AID の発現は有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 2)。また、IgG4 関連疾患の PBMC では、HC と比較し、AID の発現は有意に高値であった ($P < 0.05$ 、Mann-Whitney's U-test) (図 2)。

D. 考察

本研究に参加した IgG4 関連疾患患者では、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の陽性率が低く、血清 IgG4 は高値、LSG における IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞比も高値であり、過去の報告と一致¹⁾ していた。

IgG4 関連疾患、SS、HC の 3 群間で、IgG4 特異的クラススイッチ関連分子および IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子の発現を PBMC と LSG において比較した。IgG4 関連疾患において、SS・HC と比較して共に有意に発現が変化していた分子に注目した。その結果、IgG4 特異的クラススイッチ関連分子では、IgG4 関連疾患の LSG において、Treg サイトカイン (IL-10、TGF β) の発現が有意に上昇していた。IgG4 関連疾患の LSG では、IL-10 の強発現が IgG4 や IgE へのクラススイッチ亢進に寄与し、さらに TGF β の強発現は組織の線維化に関与する可能性が示唆された。

一方、IgG4 非特異的クラススイッチ関連分子では、IgG4 関連疾患の LSG において、AID の発現が有意に上昇していた。AID は非特異的なガンマグロブリンのクラススイッチに必須の分子であり、LSG における AID の強発現は、IL-10 とともに IgG4 特異的なクラススイッチ亢進にも寄与する可能性が考えられた。

Treg サイトカインや AID が LSG 局所で高発現していたことから、IgG4 関連疾患における IgG4 のクラススイッチ亢進は、障害臓器局所で生じている可能性が示唆された。

E. 結論

SS および HC と比較して、IgG4 関連疾患の LSG では IL-10、TGF β 、AID の発現が有意に上昇していた。IgG4 関連疾患の LSG において、IL-10、TGF β 、AID の強発現は、IgG4 クラススイッチ亢進や

線維化といった IgG4 関連疾患の特徴的な病態に寄与している可能性が示唆された。

F. 参考文献

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1-14.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012 (Epub ahead of print).
- 3) Fujibayashi T, Sugai S, Miyasaka N, Hayashi Y, Tsubota K. Revised Japanese criteria for Sjögren's syndrome (1999): availability and validity. *Mod Rheumatol* 2004;14:425-434.

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Hasebe, N., Kawasaki, A., Ito, I., Kawamoto, M., Hasegawa, M., Fujimoto, M., Furukawa, H., Tohma, S., Sumida, T., Takehara, K., Sato, S., Kawaguchi, Y., and Tsuchiya, N. Association of UBE2L3 polymorphism with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population. *Ann. Rheum. Dis.* (in press)
2. Kawasaki, A., Furukawa, H., Kondo, Y., Ito, S., Hayashi, T., Kusaoi, M., Matsumoto, I., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of PHRF1 polymorphism with the clinical phenotypes of, but not with susceptibility to, systemic lupus erythematosus: An association study in a Japanese population. *Lupus* (in press).
3. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Minami, R., Umeda, N., Kanamori, A., Ochiai, N., Miyazawa, K., Sugihara, M., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4) is expressed on monocytes/neutrophils, and is regulated by TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* (in press).
4. Tsuboi, H., Nakamura, Y., Iizuka, M., Matsuo, N., Matsumoto, I., and Sumida, T. Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Mod. Rheumatol.* (in press)

5. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Umeda, N., Sugihara, M., Hayashi, T., Ito, S., and Sumida, T. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4 (STEAP4) is a tumor necrosis factor alpha-induced protein that regulates IL-6, IL-8, and cell proliferation in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* (in press).
6. Kondo, Y., Matsumoto, I., Iizuka, M., Wakamatsu, E., Zhaojin, Y., Tsuboi, H., Sugihara, M., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Takahashi, S., and Sumida, T. Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 64:162-172, 2012.
7. Okada, Y., Shimane, K., Kochi, Y., Tahira, T., Suzuki, A., Higasa, K., Takahashi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ishii, T., Okamoto, A., Fujio, K., Hirakata, M., Amano, H., Kondo, Y., Ito, S., Takada, K., Mimori, A., Saito, K., Kamachi, M., Kawaguchi, Y., Ikari, K., Mohammed, W. O., Matsuda, K., Terao, C., Ohmura, K., Myouzen, K., Hosono, N., Tsunoda, T., Nishimoto, N., Mimori, T., Matsuda, F., Tanaka, Y., Sumida, T., Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y., and Yamamoto, K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 2012 January; 8(1): e1002455. Published online 2012 January 26.
8. Koga, M., Kawasaki, A., Ito, I., Furuya, T., Ohashi, J., Kyogoku, C., Matsushita, M., Oka, T., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *J. Human Gen.* 56:503-507, 2011
9. Kawasaki, A., Furukawa, H., Kondo, Y., Ito, S., Hayashi, T., Kusaoi, M., Matsumoto, I., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. *Arthritis Reas. Ther.* 13(2):R41, 2011.
10. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., Taniguchi, M., and Sumida, T. Activation of natural killer T cells by a-carba-GalCer (RCAI-56), a novel synthetic glycolipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 164(2):236-247, 2011.
11. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Horikoshi, M., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y.,

Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Involvement of NK 1.1-positive $\gamma\delta$ T cells in interleukin-18 plus interleukin-2-induced interstitial lung disease. *Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.* 45(3):659-666,2011.

12. Akashi, N., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Yamamoto, K., Umeda, N., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Sekiguchi, K., and Sumida, T. Comparative suppressive effects of tyrosine kinase inhibitors imatinib and nilotinib in models of autoimmune arthritis. *Mod. Rheumatol.* 21:267-275,2011.

13. Hikami, K., Kawasaki, A., Koga, M., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Arinami, T., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 63:755-763, 2011.

14. Tsuboi, H., Wakamatsu, E., Iizuka, M., Nakamura, Y., Sugihara, M., Suzuki, T., Ogishima, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Matsumoto, I., and Sumida, T. Importance of serine727 phosphorylated STAT1 in IFN γ -induced signaling and apoptosis of human salivary gland cells. *Int. J. Rheum. Dis.* 14:86-91, 2011.

I. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

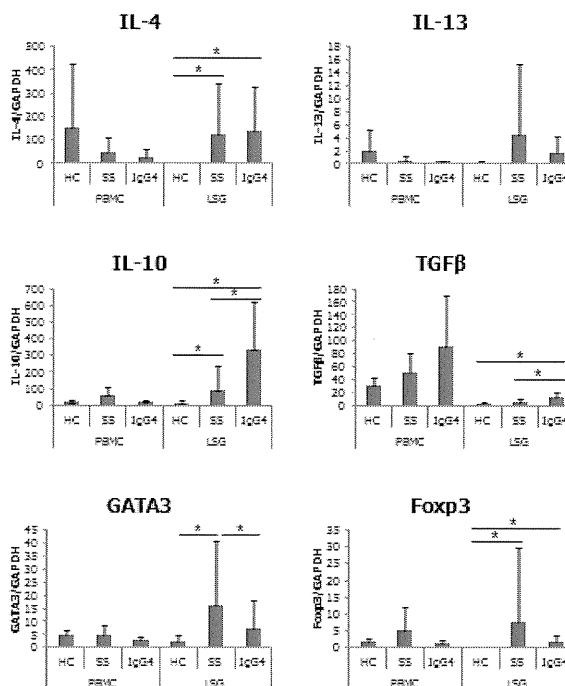
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

表1 IgG4関連疾患、SS、HCの背景

項目	IgG4関連疾患 (n=18)	SS (n=16)	HC (n=10)
年齢(歳)	62.8 ± 10.5 *	55.8 ± 15.7 *	40.8 ± 17.1
性別(男性/女性)	6/9	2/14	5/5
抗SS-A抗体(%)	0/1	56.8	n.d.
抗SS-B抗体(%)	0/1	56.8	n.d.
血清IgG4 (mg/dl)	942.2 ± 812.5	n.d.	n.d.
血清IgE (U/ml)	284.0 ± 317.8	n.d.	n.d.
CRP0 (U/ml)	33.6 ± 17.5 †	50.8 ± 16.3	n.d.
IgG4/IgG in LSG (%)	62.0 ± 3.5	n.d.	n.d.

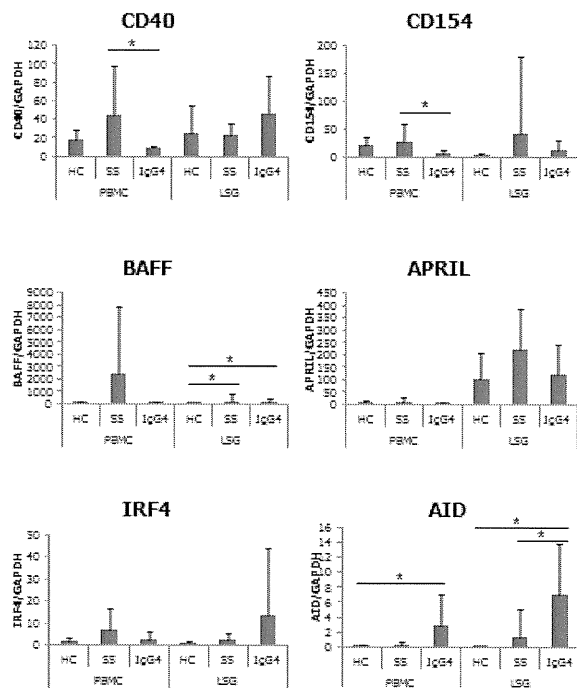
Data are mean ± SD.
n.d., not determined.
†P<0.05, compared with the SS group (Mann-Whitney U Test or Fisher's exact probability test).
*P<0.05, compared with the healthy control subjects (Mann-Whitney U Test or Fisher's exact probability test).

図1 IgG4特異的クラススイッチ関連分子の発現



* P<0.05, Mann-Whitney's U-test

図2 IgG4非特異的クラススイッチ関連分子の発現



* P<0.05, Mann-Whitney's U-test

厚生労働科学研究費補助金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
分担研究報告書

両側涙腺腫脹をきたした IgG4 関連疾患 2 症例の涙腺の病理組織学的検討

研究分担者 坪田一男 慶應義塾大学医学部眼科 教授
研究協力者 小川葉子 慶應義塾大学医学部眼科 特任准教授

研究要旨：両側涙腺腫脹をきたした症例の涙腺組織について病理組織学的解析を行った。涙腺病変部位に集積する線維芽細胞の活性化状態や特徴を解析し Ig G4 関連疾患に特異的な特殊な線維芽細胞の浸潤の有無および間質の線維化の程度を検討する。今後は症例数を増やし、分子レベルでの発症機序解明や新規診断・治療法の開発を目指す。

A. 研究目的

IgG4+MOLPS 患者において、涙腺腫脹は標的臓器の中で頻度が高いと報告されている。IgG4+MOLPS 患者の涙腺および周囲の眼窩部組織についての研究がすすみ、Ig G4 関連疾患の臨床および病理組織研究がすすめられている。本疾患の発症機構解明や病態解析には外分泌腺を代表する涙腺組織の炎症および病的な線維化のメカニズムを解明することにより全身的な病態解明につながる可能性もある。本研究では昨年度に引き続き、IgG4+MOLPS 患者における臨床経過および発症や病態の機構解明を目指し、患者における涙腺組織解析を行いその病態を追究することを目的とする。

B. 研究方法

涙腺腫脹をきたした患者の診断目的にて生検を施行した涙腺組織で IgG4 関連疾患の診断を得た症例について、診断後不要な涙腺組織検体について患者に対し説明と同意のもと病理学的手法で解析を行った。剖検検体の正常涙腺組織と比較検討した。HE、マロリー染色に加えて、

CD20, CD4, CD8, CD90 等の免疫染色をおこなった。電子顕微鏡を用いた超微形態を解析した。過去に涙腺腫脹をきたした症例で Ig G4 関連疾患以外の涙腺生検を施行した 2 症例につ

いても併せ検討した。

(倫理面への配慮)

人涙腺結膜の組織解析には、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている。(承認番号 2009-277) 課題名「ドライアイにおける涙腺、角結膜および涙液、血液の病態の解析」

C. 研究結果

IgG4+MOLPS 患者における臨床的ドライアイの症状は比較的軽度であった。涙腺組織は著明な炎症細胞浸潤と高度の線維化を認めた。免疫組織学的解析により、間質には CD90 陽性線維芽細胞の集積を認めた。

電子顕微鏡による超微形態の観察では間質にはコラーゲン線維が密に増加していた。さらに強拡大では、細胞質内小器官に変化が認められた。基底膜近傍の間質には通常では存在しない顆粒の蓄積が認められ、涙腺上皮基底膜は正常に比して肥厚が認められた。過去の涙腺腫脹をきたし涙腺生検を施行した例の診断は一例は涙腺偽腫瘍その他の一例は悪性リンパ腫であった。

眼窩偽腫瘍の診断の一例は 12 年前に副腎皮質ステロイド全身治療に著効を示し、涙腺腫脹の縮小が見られた。涙腺腫脹をきたしていた当時は

Ig G が高値であり、Ig G4 関連疾患が存在したことが疑われるが、現在は涙腺腫脹が軽快しており、血清 Ig G4 値は正常範囲内となっている。

考察

正常涙腺に比して Ig G4 関連疾患の涙腺間質には高度な線維化とともに太いコラーゲン線維が過剰に蓄積していた。Ig G4 関連疾患涙腺間質に生じる線維芽細胞は特殊な線維芽細胞であることが考えられた。線維化、間質のコラーゲン線維の解析、間質への沈着物、涙腺上皮分泌顆粒の蓄積、涙腺上皮細胞内小器官の変化をきたすメカニズムの解明のために今後のさらなる検討が必要である。正常涙腺の採取は倫理的に困難なため剖検検体の正常涙腺を用いての検討とおよび Ig G4 以外の他疾患との比較検討が必要である。

過去の2症例について、臨床経過は両側の涙腺腫脹をきたした症例の診断は眼窩偽腫瘍、他の一例は悪性リンパ腫であった。臨床的に涙腺腫脹をきたす疾患について Ig G4 関連疾患と悪性リンパ腫、涙腺炎、木村病、サルコイドーシス等他の疾患との鑑別が重要と考えられた

E. 結論

Ig G4 関連疾患涙腺組織を解析し、間質の高度な線維化と細胞外器質、間質への沈着物、涙腺上皮の基底膜の肥厚、上皮内の分泌顆粒の蓄積、細胞内小器官の病的変化等を認めた。今後症例数を増やして、さらなる検討が必要である。日常の診療では涙腺腫脹をきたす疾患では Ig G4 関連疾患をはじめ涙腺腫脹所見を呈する他疾患を念頭に置く必要があると考えられた。

F. 参考文献

1. Raissian, CorneLL, et al. J Am Soc, Nephrol 2011,

2. Yamaguchi, Kawano, Bagata, et al Hum Pathol 2011.

3. Yamada K, et al. Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G4 (IgG4)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG4-positive lymphocytes in Mikulicz's disease. *Immunology, Clinical and Experimental Immunology*, 152: 432-439;2008

G. 健康危険情報
該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details, *Mod Rheumatol* 2012, 22:1-14.

2. 学会発表

1. Ogawa Y, Shimmura S, Morikawa S, Mabuchi Y, Yaguchi T, Inaba T, Kawakami Y, Okano H, Matsuzaki Y, Tsubota K. A Significant Role of Mesenchymal Stem Cells in Immune Processes and Pathogenic Fibrosis In Ocular Chronic Graft Versus Host Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/4

3. Yaguchi S, Ogawa Y, Shinmura S, Tsubota K. Lacrimal Gland Inflammation And Fibrosis In

Murine Model Of Ocular Graft Versus Host Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

4. Inaba T, Hisatsune C, Kawakita T, Sasaki Y, Ogawa Y, Mikoshiba K, Tsubota K. Role Of Muscarinic Acetylcholine Receptors and Ca²⁺ Signaling in Tear Secretion. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

5. Uchino Y, Kawakita T, Miyazawa M, Ishii T, Onouchi H, Yasuda K, Ogawa Y, Shimmura S, Ishii N, Tsubota K. Role Of Intracellular Oxidative Stress In The Mechanism Of The Dry Eye Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

6. Tatematsu Y, Ogawa Y, Shinmura S, Dogru M, Nagai T, Yaguchi S, Yamazaki K, Kameyama K, Kawakami Y, Tsubota K. Mucosal Microvilli In Dry Eye Patients With Chronic Graft-versus-host Disease. The Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Annual meeting, Florida, USA. 2011/5/3

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金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
平成 23 年度分担研究報告書

IgG4 関連リンパ節症の病理学的解析

研究分担者 吉野 正 所属施設 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 役職 教授
研究協力者 佐藤康晴 所属施設 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 役職 講師

研究要旨: IgG4 関連リンパ節症は組織学的に 5 型に分類され、多彩な像を示すことが判明した。また、multicentric Castleman's disease や angioimmunoblastic T-cell lymphoma などとの鑑別が困難な例が存在することも明らかになった。

A. 研究目的

IgG4 関連リンパ節症の組織像を明らかにする。

組織学的診断基準を満たす「非 IgG4 関連疾患」が存在するため、病理検査のみで容易に診断せず、他の検査データも合わせて総合的に診断することが重要である。

B. 研究方法

我々の研究室にある症例ファイルから IgG4 関連リンパ節症を抽出し、臨床病理学的に解析を行った。

(倫理面への配慮)

データは個人が特定できないように集計して解析を行った。

F. 参考文献

研究発表参照

G. 健康危険情報

該当なし

C. D. 研究結果および考察

IgG4 関連リンパ節症は組織学的に 5 型に分類された。中には組織学的に multicentric Castleman's disease や angioimmunoblastic T-cell lymphoma との鑑別が非常に難しい例が存在した。また、IL-6 の過剰産生によって引き起こされる病態においても、IgG4 関連疾患の診断基準を満たす例が存在し、「非 IgG4 関連疾患」が IgG4 関連疾患と誤診されている可能性も示唆された。

H. 研究発表

1. 論文発表

Sato Y, Notohara K, Kojima M, Takata K, Masaki Y, Yoshino T. IgG4-related diseases: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010; **60**(4): 247-258.

Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Asaoku H, Takeuchi T, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. *Mod Pathol* 2009; **22**(4): 589-599.

E. 結論

IgG4 関連疾患の病理診断においては、組

Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 2010; **63**(12): 1084-1089.

該当なし

Sato Y, Kojima M, Takata K, Huang H, Hayashi E, Manabe A, et. al: Immunoglobulin G4-related lymphadenopathy with inflammatory pseudotumor-like features. *Med Mol Morphol* 2011; **44**(3): 179-182.

Asano N, Sato Y. Rheumatoid lymphadenopathy with abundant IgG4⁺ plasma cells: a case mimicking IgG4-related disease. *J Clin Exp Hematopathol* in press.

2. 学会発表

佐藤康晴、吉野正

IgG4-related disease

第100回日本病理学会ワークショップ 平成23年4月28日(木)・29日(金・祝)・30日(土) 横浜

佐藤康晴、小島 勝、高田尚良、井上 大、吉野 正：PTGC型 IgG4 関連リンパ節症の臨床病理学的解析

第51回日本リンパ網内系学会総会 平成23年6月30日(木)・7月1日(金)・2日(土) 福岡

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金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
平成 23 年度分担研究報告書

線維硬化性疾患の立場よりみた IgG4 関連疾患の概念と診断法に関する研究
(第 2 報)

分担研究者 岡崎 和一 関西医科大学内科学第三講座 (消化器肝臓内科) 教授

研究要旨: IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、膵、肝胆、唾液腺・涙腺、後腹膜腔など、全身臓器に線維化と IgG4 形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎など類似病変を認める特異な疾患群であり、近年「IgG4 関連疾患」として注目されている。疾患のとらえ方には自己免疫性膵炎や後腹膜線維症など線維硬化性疾患としてのとらえ方と、IgG4-MOLPS などのリンパ増殖症としての考え方があがるが、病因病態における相違点は未だ明らかでない。本研究では、これらの相違点を明らかにし、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、梅原班と共同で新規 IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱した。

共同研究者:

川 茂幸 信州大学健康安全センター教授
神澤 輝実 都立駒込病院 内科部長
坪内 博仁 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学教授
日比 紀文 慶応義塾大学医学部内科教授
千葉 勉 京都大学大学院消化器内科学教授
梅原 久範 金沢医科大学血液免疫制御学教授
木梨 達雄 関西医科大学附属生命医学研究所分子遺伝学教授
下瀬川 徹 東北大学大学院消化
能登原 憲司 倉敷中央病院 病理検査科部長器病態学教授
中村 誠司 九州大学大学院口腔顎顔面病態学教授
島津 章 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター長

方にたつ概念との異同を明らかにするとともに、IgG4 関連疾患としての共通性を探索することを目的にして、新規 IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱することを目的とした。

2. 研究方法

厚生労働省難治性疾患対策事業「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」(岡崎班)と「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」(梅原班)で包括診断基準作成のための合同ワーキンググループを組織して作成する(表 1)。

(倫理面への配慮)

画像、病理組織を含めた検査所見の本研究への利用については患者本人の承諾を得ると共に解析にあたっては連結可能匿名化を行い個人を特定できる情報については切り離して管理し、個人が判別されないように配慮する、

1. 研究目的

IgG4 関連疾患は、自己免疫異常や血中 IgG4 高値に加え、自己免疫性膵炎 (AIP) だけでなく肝胆、唾液腺・涙腺 (Mikulicz 病)、後腹膜腔など、全身臓器に類似病変を認め、本邦発の「IgG4 関連全身性自己免疫疾患」(Kamisawa. J Gastroenterol, 2003)として注目されている。一方、膵外臓器からのアプローチから、systemic IgG4-related plasmacytic syndrome (SIPS, 日本臨床免疫学会雑誌, 2008) や IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome (MOLPS, Ann Rheum Dis, 2008) などリンパ増殖症としての考えもあり、未だ統一疾患としての概念は確立されていない。

本研究では、IgG4 関連疾患に関して、1983 年の Coming らの全身性線維硬化症をもとに提唱された全身性硬化性疾患とリンパ増殖症としての考え

3. 研究結果及び考察

1) IgG4 関連疾患の概念

病理組織学的にはリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を特徴とし、臨床的には、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、高 IgG4 血症および高 IgG 血症、時に抗核抗体の出現を認める原因不明の疾患である。比較的高齢者に多い。罹患臓器としては中枢神経系、涙腺・唾液腺 (硬化性唾液腺炎、Mikulicz 病)、甲状腺、肺、膵臓 (自己免疫性膵炎)、胆管 (硬化性胆管炎)、肝臓、消化管、腎臓、前立腺、後腹膜腔、リンパ節、動脈、皮膚、乳腺などの報告がある。多単性線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis) との異同は不明であるが、本症である可能性がある。予後は不明であるが、臨床的には各臓器病変により異なった症状

を呈し、肝・胆・膵病変における閉塞性黄疸、後腹膜病変における水腎症、肺病変における呼吸器症状など、時に重篤な合併症を伴うことがある。本疾患は、高 IgG4 血症や臨床・病理組織所見などより総合的に診断できることが多いが、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(Primary sclerosing cholangitis:PSC)、気管支喘息、Castleman 症候群など）を除外することが必要である。ステロイド治療の有効なことが多いため、膵、後腹膜、脳下垂体病変など組織診の難しい臓器では、ステロイド効果を認める場合、本症の可能性も考えられるが、感染症における病状悪化や悪性リンパ腫における縮小効果などステロイドによる病態の修飾もあるので、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきである。

2) 包括診断基準 (表 2)

本包括診断基準の基本コンセプトは、①各臓器病変の専門医以外の臨床医でも使用できる、②各臓器の診断基準と併用できることを前提とする、③出来るだけ簡潔化する、④鑑別に最も重要な悪性腫瘍を除外するために病理組織所見を重視する、⑤ステロイドの診断的治療は推奨しない、である。診断項目は臨床的所見、血液所見、病理組織所見の3項目よりなる。すなわち(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、腫瘍、結節、肥厚性病変を認めること、(2)血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上)を認めること、(3)病理組織学的に、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、且つ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超えること、が提案されている。これらの診断項目の組み合わせにより、確定診断群 (definite)、準確診群 (probable)、疑診群 (possible)と診断する提案がなされている。

①血液所見

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。また IgG4 高値以外には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。しかしながら、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く、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。また、血清 IgG4 は悪性腫瘍でも稀に上昇を認めるが、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。

②病理所見

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。また 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。注意すべきは、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り非特異的反應所見の存在に留意する必要がある。

③除外疾患

各臓器の悪性腫瘍 (癌、悪性リンパ腫など) で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。また類似疾患 (Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、多中心性 Castleman¹⁾、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⁴³⁾ 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ことが重要である。多中心性 Castleman 病は hyper IL-6 syndrome であり、時に高 IgG4 血症や組織中 IgG4 陽性細胞増多を認める事があるが、治療反応性や予後が異なり、現状では診断基準を満たしていても IgG4 関連疾患には含れない。

3) 考察

以上、IgG4 関連疾患の疾患概念と診断法について疾患概念と包括診断基準を提唱した。しかしながら、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、本疾患の可能性も示唆されるため、自己免疫性膵炎の国際診断基準や新しく改訂された自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 のようにステロイド効果を診断基準に含むものもある。しかしながら、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るため、安易なステロイドトリアルは厳に慎むべきであり、包括診断基準では採用されていない。そのため、診断はできる限り病理組織を採取する努力する必要がある。今後、全身各臓器病変の成因と病態を解明し、相違点を検証することによって、IgG4 関連疾患の概念と診断法を確立することができると考えられる。

4. 結論

IgG4 関連疾患の臨床系研究班である岡崎班と梅原班が協力して IgG4 関連疾患の疾患概念と包括診断基準を提唱した。

F. 参考文献

- 1) 岡崎和一 (研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 「IgG4 関連全身疾患の病態解明と疾患概念確立のための臨床研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書、1-274 頁 平成 22 年 3 月

- 2) 梅原久範 (研究代表者) 厚生労働科学研究費補助金 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」平成 21 年度総括・分担研究報告書、1-563 頁 平成 22 年 3 月
 - 3) Kamisawa T, *et al.* A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 38: 982-984, 2003;.
 - 4) Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol.* 41: 613-625, 2006;.
 - 5) Yamamoto M, *et al.* A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol.* 16: 335-340, 2006;.
 - 6) Masaki Y, *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.* 68:1310-1315, 2009;.
- G. 健康危険情報
なし
- H. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Umehara H, *et al.*, "Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD)", *Modern Rheumatology* (in press)
 - 2) Kalaitzakis E, Levy M, Kamisawa T, Johnson GJ, Baron TH, Topazian MD, Takahashi N, Kanno A, Okazaki K, Egawa N, Uchida K, Sheikh K, Amin Z, Shimosegawa T, Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Pereira SP, Chari S, Webster GJ. Endoscopic Retrograde Cholangiography Does Not Reliably Distinguish IgG4-Associated Cholangitis From Primary Sclerosing Cholangitis or Cholangiocarcinoma. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2011; 9(9):800-803, e2
 - 3) Okazaki K, Uchida K, Miyoshi H, Ikeura T, Takaoka M, Nishio A. Recent Concepts of Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. *Clinical reviews in allergy & immunology.* 2011; 41(2):126-138
 - 4) Okazaki K, Uchida K. Immunological aspects of IgG4-related disease. *Current immunology reviews.* 2011; 7(2):204-211.
 - 5) Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Takaoka M, Nishio A, Okazaki K. Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *Journal of Gastroenterology.* 2011; 46(5):696-704.
 - 6) Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Journal of gastroenterology.* 2011; 46(3):277-288.
 - 7) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Sumida T, Mimori T, Tanaka Y, Tsubota K, Yoshino T, Kawa S, Suzuki R, Takegami T, Tomosugi N, Kurose N, Ishigaki Y, Azumi A, Kojima M, Nakamura S, Inoue D; The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology.* 2011; DOI:10.1007/s10165-011-0508-6.
 - 8) Sugumar A, Levy MJ, Kamisawa T, J M Webster G, Kim MH, Enders F, Amin Z, Baron TH, Chapman MH, Church NI, Clain JE, Egawa N, Johnson GJ, Okazaki K, Pearson RK, Pereira SP, Petersen BT, Read S, Sah RP, Sandanayake NS, Takahashi N, Topazian MD, Uchida K, Vege SS, Chari ST. Endoscopic retrograde pancreatography criteria to diagnose autoimmune pancreatitis: An international multicentre study. *Gut.* 2011; 60(5):666-670.
 - 9) Kusuda T, Uchida K, Miyoshi H, Koyabu M, Satoi S, Takaoka M, Shikata N, Uemura Y, Okazaki K. Involvement of Inducible Costimulator- and Interleukin 10-Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-Related Autoimmune Pancreatitis. *Pancreas.* 2011; 40(7):1120-1130.
 - 10) Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, Werner J, Bergmann F, Lerch MM, Mayerle J, Pickartz T, Lohr M, Schneider A, Frulloni L, Webster GJ, Reddy DN, Liao WC, Wang HP, Okazaki K, Shimosegawa T, Kloepfel G, Go VL. Clinical Profile of Autoimmune Pancreatitis and Its Histological Subtypes: An International Multicenter Survey. *Pancreas* 2011; 40(6):809-814
 - 11) Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, Kim MH, Klöppel G, Lerch MM, Löhr M, Notohara K, Okazaki K, Schneider A, Zhang L. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-358.
 - 12) Kamisawa T, Kim M-H, Liao W-C, Liu Q, Balakrishnan V, Okazaki K, Shimosegawa T, Chung JB, Lee KT, Wang H-P, Lee T-C, Choudhuri G. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on asian diagnostic criteria. *Pancreas.* 2011; 40(2):200-205.
 - 13) Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The Role of Innate Immunity in the Pathogenesis of Experimental Autoimmune Pancreatitis in Mice. *Pancreas.* 2011; 40(1):95-102
 - 14) 岡崎和一. IgG4関連疾患. *BIO Clinica.* 2011; 26(11):1049-1055.
 - 15) 岡崎和一, 内田一茂, 福井由里, 池浦司. IgG4

測定方法と正常値、診断的意義 Modern Media. 2011; 57(5):146-149

- 16) 岡崎和一 自己免疫性膵炎治療の進歩. クリニシアン 2011;58(601):994-1000
- 17) 岡崎和一 膵臓疾患の診療ガイドライン 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2009 日本臨床. (別冊 膵臓症候群):469-480
- 18) 岡崎和一, 中島淳, 岸本真房, 栗島亜希子, 内田一茂 各論 自己免疫性膵炎 臨床検査 2011; 55(8):753-761
- 19) 岡崎和一 IgG4関連疾患 日本内科学会雑誌 2011; 100(9):2667-2675

2. 学会発表

国際学会

1. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
2. Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Possible role of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. American Pancreatic Association Meeting. 2011/11. Chicago, USA.
3. Kazuichi Okazaki, Kimi Sumimoto, Tsukasa Ikeura, Kazushige Uchida, Makoto Takaoka. HOW to recognize the mimickers of pancreas cancer in AIP? Japanese experience. Joint Meeting of the 4th Asian- Oceanic Pancreas Association and 2011 Annual Congress of the Korean Pancreatobiliary Association 2011/09. Jeju, Korea
4. Shinji Nakayama, Akiyoshi Nishio, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Kazushige Uchida, Kazuichi Okazaki. The Participation of innate and Acquired Immunity of Alcoholic Chronic Pancreatitis DDW2011 2011/05 Chicago, USA.
5. Takeo Kusuda, Kazushige Uchida, Yutaku Sakaguchi, Katsunori Yoshida, Toshiro Fukui, Akiyoshi Nishio, Kazuichi Okazaki. Involvement of ICOS and IL-10 Positive Regulatory T Cells in the Development of IgG4-related Autoimmune Pancreatitis. DDW2011 2011/05 Chicago, USA
6. K Uchida, T Kusuda, H Miyoshi, T Ikeura, Y Sakaguchi, K Yoshida, T Fukui, M Shimatani, M Matsushita, M Takaoka, A Nishio, K Okazaki Possible role of ICOS positive and IL-10 producing regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and Indian Pancreas Club Kochi, Kerala, India 2011/02

国内学会

1. 楠田武生、内田一茂、三好秀明、福井由理、小藪雅紀、深田憲将、坂口雄沢、吉田勝紀、福井寿朗、池浦 司、島谷昌明、高岡 亮、西尾彰功、岡崎和一. 自己免疫性膵炎(AIP)におけるIL-10とICOS陽性制御性T細胞に関する検討. 第21回日本サイトメトリー学会. 2011/06. 京都
2. Kazuichi Okazaki, Hisanori Umehara. Concept of IgG4-related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. 第20回日本シェーグレン症候群学会 2011/09 金沢市
3. 内田一茂、小藪雅紀、岡崎和一 IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討第97回日本消化器病学会総会 2011/05 東京
4. 内田一茂、岡崎和一 パネルディスカッション自験例よりみた自己免疫性膵炎の診断に関する検討 第42回日本膵臓学会大会 2011/07 弘前市
5. 岡崎 和一、内田 一茂 IgG4関連疾患としての肝胆膵病変における制御性T細胞とIgG4陽性形質細胞の検討 JDDW2011 2011/10 福岡市
6. 内田 一茂、西尾 彰功、岡崎 和一 IgG4関連疾患におけるIgG4陽性細胞と制御性T細胞に関する検討 第48回日本消化器免疫学会総会 2011/07 金沢市

H. 知的所有権の出願・取得状況

- 1) 特許取得 該当なし
- 2) 実用新案登録 該当なし

表1. 厚生労働省難治性疾患対策事業「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」（岡崎班）、「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」（梅原班）合同包括診断基準 2011 作成ワーキンググループ

岡崎班 委員名	所属	専門分野
岡崎和一	関西医科大学 内科学第三講座	腭、消化器
川茂幸	信州大学 総合健康安全センター	腭、消化器
神澤輝実	がん・感染症センター都立駒込病院内科	腭、消化器
下瀬川徹	東北大学 消化器病態学分野	腭、消化器
中村誠司	九州大学 口腔顎顔面病態学講座	唾液腺
島津 章	京都医療センター臨床研究センター	内分泌
伊藤鉄英	九州大学 病態制御内科学	腭、糖尿病、代謝
浜野英明	信州大学医学部附属病院医療情報部	腭、消化器
能登原憲司	倉敷中央病院 病理検査科	病理
梅原班 委員名	所属	専門分野
梅原久範	金沢医科大学 血液免疫内科学	免疫
正木康史	金沢医科大学 血液免疫内科学	血液、免疫
川野充弘	金沢大学 リウマチ・膠原病内科	腎、免疫
佐伯敬子	長岡赤十字病院 内科	腎、免疫
松井祥子	富山大学 保健管理センター	呼吸器
山本元久	札幌医科大学医学部 内科学第一講座	免疫
吉野 正	岡山大学 腫瘍制御学病理学	病理
中村栄男	名古屋大学 病理組織医学	病理
小島 勝	獨協医科大学 病理学形態	病理

表 2. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 (厚生労働省 岡崎班・梅原班)

【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。罹患臓器としては膵臓、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。

【臨床診断基準】

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、且つ IgG4 陽性形質細胞が 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。
本基準により確診できない場合にも、各臓器の診断基準により診断が可能である。

【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 関連の自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis:AIP) あるいはリンパ形質細胞浸潤の著しい硬化性膵炎 (lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis:LPSP) と同義である。AIP の国際コンセンサス基準 (International Consensus Diagnostic Criteria (ICDC) for AIP) や自己免疫性膵炎臨床診断基準 2011 (日本膵臓学会・厚生労働省難治性膵疾患調査研究班、2011 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・眼窩および唾液腺病変

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。涙腺以外の眼窩組織にも結節性浸潤性に病変を生じることがある。IgG4 関連 Mikulicz 病は臓器診断基準 (IgG4 関連 Mikulicz 病の診断基準、日本シエ

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 関連腎臓病

画像上特徴的な異常所見(びまん性腎腫大、腎実質の多発性造影不良域、腎腫瘤、腎盂壁肥厚病変)を認めることが多い。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 IgG4 関連後腹膜線維症/動脈周囲病変

⑧ 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。動脈周囲炎は大動脈や比較的大きな分枝に病変を生じ、画像上動脈壁の肥厚として認識される。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。

⑨ その他の腫瘍性病変

IgG4 陽性形質細胞やリンパ球の増殖を主体とし、線維化を伴う場合もある。従来の炎症性偽腫瘍の一部を含め、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。

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。
- ③ 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。

厚生労働科学研究費補助金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
平成 23 年度分担研究報告書

自己免疫性膵炎の再燃に関する検討

研究分担者 川 茂幸 信州大学健康安全センター 教授

研究要旨: 自己免疫性疾患は経過中に再燃を認め、慢性期へ移行する可能性がある。その病態を把握し、予防措置を講ずることが望まれる。1 年以上経過観察された自己免疫性膵炎 84 例 (男 64 例、女 20 例) について、再燃の病態を検討した。28 例 (33%) で計 60 回の再燃を認め、内訳は主なものとして自己免疫性膵炎 26 回、硬化性胆管炎 18 回、涙腺・唾液腺病変 5 回、後腹膜線維症 4 回であった。72% はステロイド治療維持療法の時期に認めた。診断時の各種活動性マーカー値は、再燃予測に有用性は認めなかったが、IgG と CIC が再燃群で高い傾向を認めた。経過中、複数回再燃を呈した症例で、経時的な IgG4 と CIC 測定値は、臨床的に明らかな再燃が生ずる数ヶ月前より上昇を認めた。経過中の膵石形成は再燃群で有意に多かった。以上より、自己免疫性膵炎の 1/3 の症例で再燃を認め、これらは膵石形成にいたる可能性がある。経過観察中の活動性マーカーの経時的測定と、ステロイド治療などによる早期の対応が再燃の予防に有効と考えられた。

共同研究者

太田正穂¹⁾
伊藤哲也²⁾、渡邊貴之²⁾、丸山真弘²⁾、
米田傑²⁾、丸山雅史²⁾、児玉亮²⁾、
尾崎弥生²⁾、浜野英明²⁾、村木 崇、
新倉則和²⁾
山本洋³⁾、久保恵嗣³⁾

所属

¹⁾信州大学法医学教室、
²⁾信州大学消化器内科、
³⁾信州大学呼吸器内科

イド治療に良好に反応するが、一部に再燃を認める。⁶⁻⁹⁾ 再燃を繰り返すことにより膵石が形成され、機能障害をきたすと考えられるが、⁶⁾ 一定の見解は得られていない。また、再燃に関する病態についても十分に明らかにされていない。本研究では再燃の頻度、種類、時期、予測マーカー、膵石形成との関連、経時変化などについて検討した。

B. 研究方法

1991 年から 2011 年までの期間に、信州大学附属病院で診療された自己免疫性膵炎 91 例中、1 年以上経過観察が可能であった 84 例 (男 64 例、女 20 例、年齢中央値 66 歳、38-84 歳) を対象とした。観察期間中央値は 49 ヶ月、範囲は 18-308 ヶ月であった。

患者の診療録、画像所見、長期経過を検討した。再燃は臨床症状ならびに血中 IgG4 や活動性マーカー上昇を伴う、膵や膵外病変の

A. 研究目的

自己免疫性膵炎は高齢者、男性に好発し、膵腫大、膵管の不整狭細像を呈する特異な膵炎である。血清 IgG4 の上昇が特徴的で、自己免疫学的機序が背景に存在すると考えられる。¹⁻⁵⁾

ほとんどの自己免疫性膵炎例はステロ