

## 「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療法の開発に関する研究班」(岡崎班)の現況報告

関西医科大学内科学第三講座

研究代表者 岡崎和一

本研究では、本疾患の実態と病態解明、疾患概念と診断法の確立および治療法の開発提言を目的とした。共同プロジェクトとして、1) 1次、2次全国アンケートによる実態調査、2) 臨床経過の前向き調査のための症例登録、3) 線維硬化症としての疾患概念と診断基準試案の提案、4) IgG4 関連硬化性胆管炎の診断基準の提案をおこなった。個別プロジェクト研究として、1) 臨床的解析、2) 免疫学的解析、3) ゲノム解析、4) プロテオミクス解析の4プロジェクトを基軸とし、各専門家が横断的に協力体制を築いて、類似疾患を対象とする既存の難治性疾患研究班とも連絡を密にして、独自の研究を遂行した。特に、自己免疫性膵炎の見地から難治性膵疾患調査研究班(下瀬川班)とIgG4-MOLPSとしてリンパ増殖症との考えにたつIgG4-MOLPS研究班(梅原班)とは密接な連携をとりながら、効率的に研究をすすめた。わが国の患者数や発症率に関し、2回の全国アンケート調査や参加各施設での倫理委員会の承認後、免疫学的解析と疾患関連遺伝子解析のための、症例登録状況、さらに、本疾患を線維硬化症として提唱した疾患概念と診断基準の試案とIgG4 関連硬化性疾患の診断基準試案などを報告する。

### 【議事録】

正木：ベローナの自己免疫性膵炎の研究でヘリコバクター・ピロリのペプチドに対する自己抗体が報告されたが、追試は行ったか？

川：ヘリコバクター・ピロリの抗原ペプチドの関連は当科で追試し、患者で差は出なかった。ベローナのグループは約60%がⅡ型の自己免疫性膵炎であった。

正木：自己免疫性膵炎のゲノム研究から膵の自己抗体が報告されていますがどうでしょうか？

岡崎：追試はしていないが、自己抗体が存在する可能性はある。金沢大学でもそのような結果が出ていると聞いている。

梅原：岡崎先生は様々な診断基準を作成していますが、公聴会はどのようにしているか？

岡崎：学会でパネルディスカッションなどに形でしている。包括診断基準に関しては関連学会がないので、厚労省と連携して行う必要がある。

## IgG4 関連疾患の腎病変 Up to Date

長岡赤十字病院 内科

佐伯敬子

IgG4 関連腎症ワーキンググループ

日本の動き：日本腎臓学会の腎病理診断標準化委員会内 IgG4 関連腎症ワーキンググループ（委員長；福岡大学 斉藤喬雄教授）を中心に検討が進んでいる。

### 1) IgG4 関連腎症臨床研究

IgG4 関連腎臓病あるいは IgG4 と関連が疑われる腎臓病症例を全国多施設から登録し、その臨床病理学的検討を行う、IgG4 関連腎症臨床研究 (IgG4RNstudy) の登録サイト (<http://www.jsn.or.jp/member/registry/igg4rnstudy.php>) が 2010 年 7 月、HP 上にオープン。現在症例登録が進んでおり、今後バーチャルスライド化した病理標本と臨床データを対比した検討が行われる。典型的な IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) だけでなく、IgG4 との関連が疑われるが非典型的な臨床、病理像をもつ腎病変も登録をつのっており、これらの解析から IgG4 と腎病変の検討が進むことが期待される。また TIN だけでなく糸球体病変と IgG4 との関連にも興味もたれている。

### 2) IgG4 関連腎臓病の診断基準とそのアルゴリズムの作成

川野充弘委員（金沢大学リウマチ・膠原病）を中心に IgG4 関連腎臓病（腎実質病変と腎盂病変含）の診断基準とそのアルゴリズム（案）が作成され、2011 年 6 月、日本腎臓学会総会（川野委員）とヨーロッパ腎臓学会（斉藤委員長）で発表された。英文案である「Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease」は腎臓学会英文学会誌である *Clinical and Experimental Nephrology (CEN)* への掲載が検討されており、2011 年 6 月日本腎臓学会 HP 上に公開された。パブリックオピニオンを集約し、学術委員会での査読、検討を経て 2011 年秋までに CEN への掲載をめざす。なお診断上非常に重要な組織所見については、IgG4 免疫染色以外の特徴についても研究が進み、[山口委員（山口病理組織研究所）ら（in press）、川野、佐伯委員ら（新潟大、金沢大、長岡赤十字共同研究, submitted）] 診断基準に盛り込まれた。

## 世界の動き

最近二つの注目すべき論文が出た。

- 1) Houghton DC (Oregon University). An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol*. 2011 Jun 24
- 2) Raissian Y (Mayo Clinic). Diagnosis of IgG4-Related Tubulointerstitial Nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jun 30

### 【議事録】

川：診断基準の尿異常は具体的に何？

佐伯：なんでも良い。異常があれば。蛋白尿でも血尿でも。画像異常がなくても生検をすると診断される事がある。2割は画像異常なしで生検で診断。

吉野：治療に関して ANCA 関連との違いは？

佐伯: ANCA 関連血管炎は全身性の病気のためより多量のステロイドがひつようなため、間違えてはいけない。

: 腎症のための IgG4 関連腎炎は？

佐伯: 私たちの症例では 40 数症例の 2 例のみです。

: 画像があつて、生検が negative 症例は？

佐伯: あります。病変を狙ってますが、腎の造影出きない症例は狙っても病変とれてない事があります。

## IgG4 関連疾患の病理

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病理学分野 (腫瘍病理/第二病理)

佐藤康晴, 吉野 正

獨協医科大学形態病理学

小島 勝

富山県立中央病院放射線科

井上 大

IgG4 関連疾患は、近年確立されてきた新しい疾患概念で、日本を中心としたアジア諸国からの報告が多く、全身諸臓器に病変形成が認められる。今回は眼付属器とリンパ節病変について、その臨床病理学的特徴ならびに診断上の問題点について述べる。

眼付属器領域においては、その多くが両側性の涙腺腫脹を特徴とし、しばしば唾液腺病変も合併する。IgG4 関連疾患はステロイド反応性の炎症性疾患であるが、我々は眼付属器 IgG4 関連疾患を背景に MALT リンパ腫が発生し、さらには IgG4 を産生するリンパ腫が存在することを見出した。

リンパ節病変においては、その組織像は多彩で、現時点では5つの組織型に分類される。全身性にリンパ節腫脹を来す例では、臨床的および組織学的に多中心性キャスルマン病との鑑別が必要となるが、抗 IgG4 抗体をもちいた免疫染色のみでは鑑別できない例が存在する。そのため血中 IL-6 や CRP など血中データが診断上重要となる。免疫芽球と形質細胞増生による濾胞間拡張 (ALPIBP) 類似型は、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫との鑑別がしばしば問題となる。限局性病変としては、胚中心進展性異形性 (PTGC) 類似型や炎症性偽腫瘍類似型などがあり、とくに PTGC 類似型は非常に均一な疾患単位を形成することが明らかとなった。

### 【議事録】

川：発表した2例は IgG4RD を基礎疾患としたリンパ腫か？

佐藤：1例目はそのように思われる。

岡崎：胃の MALT リンパ腫はモノクローナリティーがあってヘリコバクター除菌で治療するが、この症例の t (11:18) は？

佐藤：無かったと思います。

岡崎：腺組織の MALT リンパ腫はステロイドのみで治療したらどうなるか？

佐藤：殆どの症例は放射線で治療されている。IgG4 のみ増悪してくる症例もある。

尾山：IgG4RD37 例当院にいるが、IgG4RD を基礎とした MALT は認めていない。涙腺病変で検討は難しいか？

佐藤：涙腺のような小さな病変だと double stain による評価は難しい。連続切片を in situ hybridization で評価するのがよい。

松井：肺の場合はキャスルマン病との鑑別が難しいが、どのように鑑別すべきか？

佐藤：血液検査が大事だと思われる。特に血清の IgG4/IgG 比が大事。

## IgG4 関連呼吸器疾患後方視調査の経過報告

富山大学 保健管理センター 松井祥子

金沢大学大学院細胞移植学呼吸器内科 早稲田優子

大阪府立呼吸器アレルギー医療センター アレルギー内科 源誠二郎

信州大学医学部内科学第一講座 山本 洋

信州大学医学部内科学第一講座 久保恵嗣

富山県立中央病院放射線科 井上 大

金沢医科大学放射線科 利波久雄

2010年夏のサードミーティング以降、自己免疫性肺炎の呼吸器病変について豊富な経験を有する信州大学の呼吸器内科の御参加を頂き、梅原班内に呼吸器病変ワーキンググループ(WG)を組織した。その後、IgG4 関連疾患における呼吸器病変の全体像を調査する目的で、「IgG4 関連疾患における呼吸器病変の臨床病理学的特徴を明らかにするための多施設共同後方視的臨床研究」(富山大学 臨認 22-57 号)を計画し、フォースミーティングにて、梅原班に所属する各施設の班員の皆様へのご協力を依頼した。また北陸3県の主要施設の呼吸器科へも依頼した。

現在までのところ17施設から、1次調査の回答を頂き、14施設から2次調査のご協力を得た。現在その解析を行っているが、おおよそ金沢・信州・富山大学の呼吸器病変症例の検討結果と同様の傾向を示している。

しかし、新たな課題も明らかになりつつある。呼吸器科領域で扱うIgG4 関連疾患「疑い」症例には、他臓器病変を伴わず、呼吸器病変単独例が少なくない。また呼吸器病変は、炎症性偽腫瘍を除けば、閉塞性静脈炎やstoriform fibrosisなどの特徴的所見に乏しい。このような疾患群を「IgG4 関連疾患」と同一のカテゴリーとして取り扱うべきか、類縁・周辺疾患として観察すべきか、今後の議論が必要である。疾患概念に基づいた症例の蓄積と平行して、単独臓器病変の検討を継続的に重ねていく必要がある。

詳細な検討には、できるだけ多くのIgG4 関連疾患症例の呼吸器症状や画像のデータ蓄積が必要であり、今後も引き続き多方面の施設からのご協力をお願いしたい。

### 【議事録】

：診断はどのようにしていくのですか？

松井：広く呼吸器の先生に知ってもらうのが必要だと思います。

：治療に対する反応は？

松井：ステロイド1ヶ月投与で殆ど消えています。

梅原：レントゲン、CT上はIgG4に特異的な物がないので、何を鑑別しないといけないとか、他の検査も併せてみていく必要があると思います。

佐藤：キャッスルマンの肺病変はステロイドが一時的に効くと思いますが、G4と間違えてし舞う可能性があると思います。FLと診断しリツキサン使用が再発した時にG4と診断した症例があります。

## IgG4 関連疾患における B 細胞クローナリティーの検索

京都府立医科大学大学院 血液・腫瘍内科学

中山理祐子, 松本洋典, 古林 勉, 内山人二, 黒田純也, 堀池重夫, 谷脇雅史

緒言: IgG4 関連疾患は, 血清 IgG4 高値と著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤によって特徴づけられる全身性炎症性疾患である。IgG4 関連疾患に含まれるミクリッツ病は, 涙腺および唾液腺の持続性, 対称性の 2 ペア以上の腫脹を示し, 血清 IgG4 高値あるいは涙腺, 唾液腺組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるものをいう。一方, B 細胞リンパ腫, 特に MALT リンパ腫は慢性炎症を背景に発症することが知られているが, IgG4 関連疾患を背景に B 細胞リンパ腫が発症するか否かは不明である。今回, 我々は上記について, IgG4 関連疾患および眼付属器 MALT リンパ腫を対象に病理組織学的検討, B 細胞クローナリティーおよび MALT リンパ腫に特徴的な染色体異常の検索を行った。

材料および方法: IgG4 関連疾患の診断基準に合致する 7 例 (うち 2 例はミクリッツ病) と診断基準を満たさない眼付属器 MALT リンパ腫 7 例を対象とした。病理組織学的検討に加えて, B 細胞クローナリティーの指標として, 1) ISH 法, 免疫組織化学 (IHC), FCM による  $\kappa/\lambda$  restriction, 2) single cell preparations およびパラフィン包埋切片を用いた FISH 法 (tissue-FISH 法) による染色体異常, 3) PCR 法による IgH クローナリティーの検索を行った。

結果: IgG4 関連疾患の診断基準を満たす 7 例中 1 例について, 病理組織学的に MALT リンパ腫と診断し, ISH, IHC および FCM で  $\kappa/\lambda$  restriction を検出した。一方, MALT リンパ腫 7 例中 4 例では, IgG4 関連疾患の診断に合致しないが, 血清 IgG4 高値あるいは著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤のいずれかを認めた。

結語: IgG4 関連疾患を背景として MALT リンパ腫が発症する可能性, もしくは両疾患の病態の緊密な関係が示唆された。

### 【議事録】

吉野: 結論は同意する。当院 200 例の MALT lymphoma があって検討すると約 12% くらい背景に IgG4RD であったであろうと考えている。ただし, IgG4 自体を産生する lymphoma は非常に少ないと思われる。

正木: FISH は t (11:14) や t (14:18) はしていないのか?

中山: していません。

岡崎: MALT lymphoma に対してステロイドは有効か?

中山: 目のみ場合はリツキサんで治療している。

安積: 自分の経験から IgG4RD から経過のうちに MALT lymphoma に IgG4RD を合併している症例はある。

田中: 症例 7 の経過はどれくらいですか?

中山: 5 年くらいです。

梅原: これらの病因解析は非常に重要である。しかし我々の診断基準は血清 IgG4 値と組織 IgG4

／IgGが主であり、このような解析結果があるため注意して症例をみていく必要がある。

## IgG4 関連疾患患者血清のプロテオミクス解析

金沢医科大学総合医学研究所 先端医療研究領域<sup>1)</sup> 金沢医科大学 血液内科学<sup>2)</sup>  
金沢医科大学総合医学研究所 生命科学研究領域<sup>3)</sup> 金沢医科大学 腎臓内科学<sup>4)</sup>  
高田尊信<sup>1)</sup>、河南崇典<sup>2)</sup>、岩男悠<sup>2)</sup>、中島章夫<sup>2)</sup>、正木康史<sup>2)</sup>、石垣靖人<sup>3)</sup>、竹上勉<sup>3)</sup>、梅原久  
範<sup>2)</sup>、友杉直久<sup>1,4)</sup>

今回、我々は IgG4 関連疾患の病因病態解明の第 1 段階として、患者 3 名の「治療前」および「治療後」の血清をそれぞれ 2 次元電気泳動によって展開し、銀染色した後、染色レベルでの比較によって、「治療前>治療後」のスポットおよび「治療前<治療後」のスポットを確認し、質量分析および WB によるタンパク質同定を行った。その結果、alpha-antitrypsin を含む 30 種類の免疫・炎症系タンパク質が得られた。ELISA によるバリデーションの結果、alpha-antitrypsin は「治療前」において「治療後」より有意に増加していることが確認された。また、治療前の患者血清と健常人の血清の比較においても、alpha-antitrypsin の有意な増加が認められた。

alpha-antitrypsin は、IL-4 と CD40 刺激によるクラススイッチを亢進させ、IgE と IgG 産生を選択的に促進することが報告されている。

次に、病因病態解明の第 2 段階として、複数の「健常人」および複数の「患者」からの血清を混合し、「健常人」、「患者治療前」、「患者治療後」のサンプルを調製した。これらのサンプルを、脱アルブミン処理および脱 IgG 処理を行った。

処理後の血清タンパク質について、「健常人 vs 治療前」および「治療前 vs 治療後」の比較を行うために、血清タンパク質を蛍光標識試薬 Cy2、Cy3、Cy5 で標識し、2 次元電気泳動による展開を行った。Cy 標識されたタンパク質のゲル画像は、Typhoon9400 によってスキャンを行い、Decyder software6.5 を使用したディファレンシャル解析を行った。この結果、 $p < 0.05$  の有意差をもって、健常人>治療前、健常人<治療前、治療前>治療後、治療前<治療後のスポットを確認した。このうち 1.2 倍~3 倍などの差があるスポットを選択して、ゲルから切り出し、質量分析および WB によるタンパク質同定を行った。

しかし、上記の 2 次元電気泳動のタンパク質分離条件（等電点レンジ pH3-10、SDS-PAGE のアクリルアミド濃度 12.5%）では、分子量 70 kDa 以上の高分子領域のタンパク質のディファレンシャル解析ができなかった。そこで、新たなタンパク質分離条件（等電点レンジ pH4-7、SDS-PAGE のアクリルアミド濃度 10%）を設定して、「治療前 vs 治療後」の検体について 2 次元電気泳動によるディファレンシャル解析を行った。その結果、高分子領域においても  $p < 0.05$  の有意差をもって、治療前>治療後、治療前<治療後のスポットを確認した。上記と同様にタンパク質同定の作業を進めている。現在、これらのタンパク質の病因病態的意義を検討中である。

### 【議事録】

：IgG の抗体で IgG4 も抗体され IgG4 にくっついていて対応抗原も流れてしまうのでは？

高田：その通りですが、現在は原因の検索を優先しています。

： $\alpha$ -アンチトリプシンに関して自己免疫性膵炎は合併してましたか？

高田：何人かを ますので全例ではありません。



： までに $\alpha$ アンチトリプシンは入ってますか

高田：入ってないです。

：治療はステロイドですね。

高田：はい。

田中：他のSLE患者でもステロイド治療して同じように $\alpha$ -アンチトリプシン IgG4に関連しているとは言えないのでは？

## 総合討論

- ・ 包括診断基準を早期に publish させること。
- ・ 腎の診断基準が出来たこと。
- ・ 肺の診断基準も進行していること。
- ・ 海外への対抗。

### 佐伯：腎の診断基準

学会の手助けもあり、診断基準は比較的順調に出来た。しかしメイヨー・クリニックの方が先に出されてしまった。早く論文を書く事が大切。

## 病理中央診断会 プログラム

### 病理診断チーム

吉野 正 先生 (岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学)  
佐藤 康晴 先生 (岡山大学大学院病態制御学腫瘍制御学病理学)  
小島 勝 先生 (獨協医科大学病理学形態)  
黒瀬 望 先生 (金沢医科大学病態診断医学)

司会：正木 康史 (金沢医科大学 血液免疫内科学)

### 症例プレゼンテーション

臨床プレゼンは各症例2分(出来るだけ時間内をお願いします)、  
病理討論は各症例8分

- |            |          |
|------------|----------|
| 1、諫早総合病院   | 藤川 敬太 先生 |
| 2、長崎医療センター | 宮下賜一郎 先生 |
| 3、西群馬病院    | 松本 守生 先生 |
| 4、三豊総合病院   | 曾我部由香 先生 |
| 5、三豊総合病院   | 曾我部由香 先生 |
| 5、金沢医科大学   | 大嶋 一彰 先生 |

施設名  諫早総合病院  担当医  藤川 敬太

年齢 :  72  歳、 性別 : 男

病歴 : 2010年6月、感冒様症状後に咳嗽出現し約2ヶ月間持続。10月、咳嗽・呼吸困難感出現し、体重減少(-7kg)あり。2011年4月にかかりつけ医より高ガンマグロブリン血症(IgG 6690mg/dl)にて当院血液内科紹介。間質性肺炎を指摘され精査目的で入院。

身体所見 : SpO2 96%(room air)、BT 36.8℃、両下肺野に fine crackle、その他特記すべき所見なし。

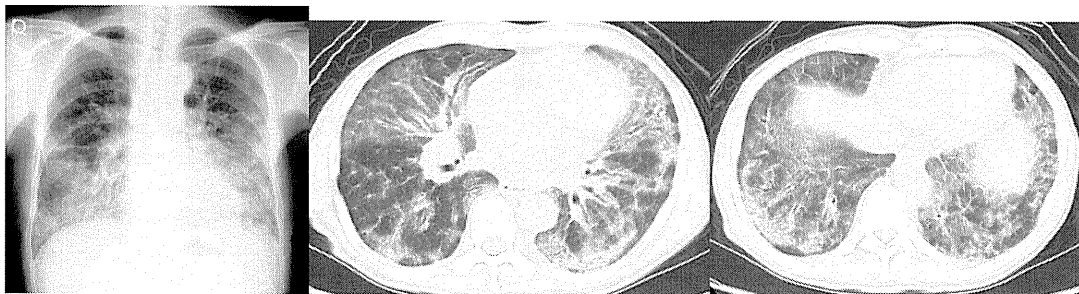
データ : Hb  8.8  g/dl, WBC  5150  / $\mu$ l, (Eos  1.8  %), PLT  10.5  / $\mu$ l

CRP  7.76  mg/dl, BUN  16  mg/dl, Cr  1.0  mg/dl, T-bil  0.5  mg/dl, TP  12.0  g/dl, Alb  2.9  g/dl, LDH  206  U/l, AST  30  U/l, ALT  12  U/l, ALP  326  U/l,  $\gamma$  GTP  21  U/l, Amylase  133  U/l, IgG  6690  mg/dl, IgA  345  mg/dl, IgM  330  mg/dl, IgE  853  U/ml, IgG1  3820  mg/dl, IgG2  2270  mg/dl, IgG3  166  mg/dl, IgG4  835  mg/dl, C3  82.2  mg/dl, C4  8.8  mg/dl, CH50  30  U/ml, sIL2R  1490  U/ml, RF  <10 , ANA  80  倍 (Speckled pattern), PA-IgG 368.7、抗ヘリコバクター・ピロリ抗体 32U/ml

気管支肺胞洗浄液 : 総細胞数  464.2x10<sup>5</sup>  /ml 分画 : MF  46.2 , Lym  34.7 , Neu  7.4 , Eo  11.5  (%), CD4  17.6  (%) CD8  61.2  (%)

画像所見 : PET-CT ; 両肺野、縦隔リンパ節に FDG の取り込みあり。

胸部 CT : 両肺、びまん性、中下肺野優位に、気管支血管束に沿って網状影、すりガラス影あり。牽引性気管支拡張、小葉間隔壁の肥厚、気管支壁肥厚あり。縦隔リンパ節・肺門リンパ節の腫大あり。



副鼻腔 CT : 右上顎洞に粘膜肥厚、液体貯留あり。下垂体 MRI : 下垂体腫大なし。

臨床診断 :

# 1 : IgG4 関連呼吸器疾患

# 2 : 慢性副鼻腔炎

問題点/特徴 : 病変が肺に限局しており、最終的に TBLB で診断した。

PSL30mg(0.6mg/kg)投与開始し、臨床症状・画像所見とも改善傾向。

施設名 長崎医療センター 担当医 宮下賜一郎

年齢：52 歳、 性別：男

病歴： 生来健康。半年前より多発関節症状が出現し当科外来を受診した。当初関節リウマチと診断され抗リウマチ薬が開始されたが、微熱が持続するため胸腹部 CT を施行したところ、偏心性の大動脈壁肥厚像を認め大動脈(周囲)炎と考えられた。

データ：

Hb 11.3 g/dl, WBC 10000 / $\mu$ l,(Eos 2.3 %), PLT 52.4 / $\mu$ l  
CRP 1.63 mg/dl, ESR 99 mm/hr, BUN 15.3 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl,  
T-bil 0.3 mg/dl, TP 7.6 g/dl, Alb 3.4 g/dl  
LDH 133 U/l, AST 14 U/l, ALT 9 U/l, ALP 262 U/l,  $\gamma$  GTP 18 U/l  
Amylase 102 U/l,  
IgG 2130 mg/dl, IgA 387 mg/dl , IgM 62 mg/dl, IgG4 204 mg/dl,  
C3 132 mg/dl, C4 29 mg/dl, CH50 58.4 U/ml  
RF <20 , 抗 CCP 抗体 ANA <40 倍,  
抗 SS-A 抗体 <5.0 index, 抗 SS-B 抗体 <5.0 index

その他

CEA 2.2 nm/ml, CA19-9 <2.0U/ml

画像所見：(当日供覧) FDG-PET/CT, 胸腹部 CT, 下部消化管内視鏡

臨床診断：

# 1：大動脈(周囲)炎 (IgG4 上昇を伴う)

# 2：大腸癌 (横行結腸部分切除術後)

問題点／特徴：

- (1) 大腸癌病理組織における IgG4+形質細胞浸潤の有無とその程度は？  
(IgG4+形質細胞浸潤が存在するとすれば) 反応性集簇か背景像として存在するのか？
- (2) 本症例の最終診断は？  
「IgG4 関連大動脈周囲炎を背景として発症した大腸癌」としていいのか？

### 【議事録】

病理所見と大腸：通常の腺癌、しょう膜下まで浸潤（+）腫瘍細胞の間に形質細胞、好酸球（+）

免染：IgG4：形質細胞に強く染まる。正常大腸粘膜にも散見。IgG4比を満たす。

IgG4 関連疾患とすべきか？

腫瘍以外の正常大腸粘膜にも IgG4 があり、IgG4 に大腸癌を合併してると考えて良いと思います。

質問：大腸粘膜に IgG4 が浸潤するのは？ゴブレット細胞は？

解答：潰瘍性大腸炎所見はありません。

吉野：通常の大腸の形質細胞は IgGA 。IgG4 がこれだけ染まるのは少ないと思います。

岡崎：IgG4 関連大腸疾患にいれるか悩んでいる。線維化はないですか？

解答：ありません。

施設名 国立病院機構 西群馬病院 血液内科 担当医 松本守生

年齢：63 歳、 性別：男/女

病歴： 統合失調症のため精神病院に入院中。2001年に胸部異常陰影（右上位胸椎傍椎体腫瘍neurogenic tumor）でfollow。2010年4月頃より両側腋窩リンパ節腫大がCT上確認されるようになった。SIL-2Rは1130U/ml。7月14日当院乳腺外科で腋窩リンパ節の針生検施行（HE：reactive change）。9月に当科受診。IgG2156mg/ml, IgG4 846mg/dl。12月1日再度腋窩リンパ節生検施行（HE：reactive change）。IgG4免疫染色は30～40%陽性。2011年5月12日よりアレルギー性鼻炎に対しセレスタミンを内服。2ヶ月後にはリンパ節腫大は消失。

身体所見：左右頸部に示指頭大 LN3 個、右腋窩に母指頭大 LN3 個、左腋窩に示指頭大 LN1 個。胸腹部に異常所見なし。右変形性股関節症術後。

データ：

Hb 10.6 g/dl, WBC 6200 / $\mu$ l, (Eos 6 %), PLT 27.6 x 10<sup>4</sup> / $\mu$ l  
CRP 4.67 mg/dl, BUN 18.7 mg/dl, Cr 0.60 mg/dl,  
T-bil 0.27 mg/dl (D-bil ND mg/dl), TP 7.8 g/dl, Alb 3.5 g/dl  
LDH 219 U/l, AST 16 U/l, ALT 8 U/l, ALP 409 U/l,  $\gamma$  GTP ND U/l  
Amylase 75 U/l, Lipase ND IU/l  
IgG 2193 mg/dl, IgA 143 mg/dl, IgM 65 mg/dl, IgE 527 U/ml,  
IgG1 1140 mg/dl, IgG2 969 mg/dl, IgG3 27.6 mg/dl, IgG4 1130 mg/dl,  
C3 120 mg/dl, C4 25 mg/dl, CH50 43.3 U/ml  
IL6 14.2 pg/ $\mu$ l, sIL2R 1480 U/ml  
RF 9 U/ml, ANA <40 倍 (                      pattern)

その他

抗シトルリン化ペプチド抗体>100, 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 16.3AU/ml, MMP-3 601ng/ml

画像所見：

CT：右下部頸部～腋窩にかけてのリンパ節腫脹。右上位胸椎傍椎体領域腫瘍（神経原性腫瘍）、変形性肩関節症、変形性股関節症

PET/CT：右頸部～腋窩のリンパ節腫大部に FDG の集積（SUV=5.6）。右肩、右股関節の関節破壊部に FDG の集積（SUV=5.9）

臨床診断：

- # 1：IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患の疑い
- # 2：関節リウマチ疑い

問題点／特徴：画像上、右肩、右股関節に変形あり、血液検査上も RA に矛盾しないデータであったが、他院整形外科を受診したところ「OA で説明可能であり、RA は否定的」と診断された。

## 議事録

吉野：抗ヒスタミン薬でリンパ節腫大が消えたというのは全てですか？

松本：セレスタミンはプレドニンが 2.5mg 入っているなのでその影響かもしれませんが、全て消失しました。

病理所見：弱拡大では胚中心の過形成と認める。好中球浸潤が強い。

佐藤：右肩関節痛と関連しているかは不明。キャッスルマンは否定的。

IgG4 免疫染色では IgG4 陽性形質細胞は増加している。

IgG4 免疫染色では IgG4 はうすいが陽性率は 30-40%。

この症例を IgG4RD と断定してよいかどうかは難しい。右肩関節の炎症が関連している可能性も否定できない。

川野：関節リウマチの滑膜炎は IgG4 陽性細胞が増加すると報告があるが、この方はリウマチは？

松本：整形外科の Dr. はリウマチと言いつけなかった。

病理佐藤：リウマチに伴うリンパ節病変としても否定できない。病理では IgG4 との鑑別できない。

：関節リウマチの方に何例か IgG4 をとったが 100 を超える症例はなかった。

松井：以前、関節リウマチが否定的な関節炎の方の滑膜生検から IgG4RD と診断した。非常に変形が強い関節炎だった。



施設名 三豊総合病院 担当医 曾我部由香 / 森本尚孝

年齢 : 38 歳、 性別 : 男

病歴 : 5年ほど前から両側上眼瞼腫脹があり、近医で精査するも原因不明で放置。H21.12には開瞼が困難な状態となったため近医皮膚科にかかり黄色腫の疑いで当院皮膚科へ紹介。MRIにて両側涙腺腫脹、血清IgG4が上昇していたためH23.1.17に当院内科・眼科へ紹介となる。1.26に眼瞼皮下腫瘍の生検を行い、その病理所見も踏まえてIgG4関連疾患と診断した

身体所見 : 身長 174.4cm, 体重 83.9kg, 血圧 133/74mmHg, 脈拍 99 整, 体温 36.4°C。両側上眼瞼腫脹著明、下眼瞼も皮膚の表面は血管拡張+。耳下腺や顎下腺の腫脹なし。眼球運動・瞳孔正常。心肺に異常なし、腹部に異常なし、下腿浮腫なし。視力 右 0.3(矯正 0.3) 左 0.2(0.5)

データ :

Hb 15.4 g/dl, WBC 9820 / $\mu$ l, (Eos 19.0 %), PLT 24.8 万 / $\mu$ l  
CRP 0.27 mg/dl, BUN 11 mg/dl, Cr 0.55 mg/dl, eGFR 131.38 ml/min  
T-bil 0.5 mg/dl (D-bil \_\_\_\_\_ mg/dl), TP 7.9 g/dl, Alb 3.3 g/dl  
LDH 203 U/l, AST 12 U/l, ALT 11 U/l, ALP 177 U/l,  $\gamma$  GTP 7 U/l

Amylase 52 U/l, Lipase 40 IU/l,

IgG 2897 mg/dl, IgA 227.7 mg/dl, IgM 31.3 mg/dl, IgE 219 U/ml,  
IgG1 1400 mg/dl, IgG2 1220 mg/dl, IgG3 187 mg/dl, IgG4 1440 mg/dl,  
C3 59.9 mg/dl, C4 2.3 mg/dl, CH50 10.2 U/ml

IL6 3.5 pg/ $\mu$ l, sIL2R 1300 U/ml

RF 陰性, ANA 陰性 倍 ( \_\_\_\_\_ pattern)

その他  $\beta$  2MG 2.4mg/L, M蛋白 陰性, ACE 17.3 IU/L/37°, 抗SS-A,B抗体 陰性,  
PR-3ANCA 陰性, MPO-ANCA 陰性, クリオグロブリン 陰性

シルマーテスト 右 8mm 左 8mm

画像所見 : [頭部 CT, MRI] 両側涙腺の腫脹とそれに連続する上眼瞼、右下眼瞼の腫脹あり、炎性偽腫瘍様病変。また右視神経に接して小結節、右眼窩下神経腫大あり。外眼筋肥大なし。篩骨洞を中心とした副鼻腔炎あり。

[胸部 CT] 両側肺門部・縦隔 LN 腫脹、下部縦隔後腹膜線維症疑い

[腹部 CT] 特記すべきことなし [Ga シンチ] 肺門部と下部縦隔に集積

臨床診断 :

# 1 : IgG4 関連疾患 (両側眼窩)

# 2 : 下部縦隔後腹膜線維症疑い

問題点/特徴 : 著明な両側涙腺腫脹を認めた。また画像上、下部縦隔後腹膜線維症を疑う所見がみられる。

## 議事録

病理所見：著名な光症細胞浸潤（＋）

線維性の隔壁の形成（＋）

リンパ球形質細胞主体

好酸球も認める。

ラングハンス型巨細胞（＋）肉芽腫様

免疫染色：IgG4 がどの視野でも密集している

IgG4 比は評価してませんが G4 でいいと思います。

コメント：グラニューロームをつくる IgG4 を何例か経験してます。

質問：治療経過は？

解答：当初は引きましたが、まだ残っています。

質問：線維化は強い？

解答：強いです。

施設名 三豊総合病院 担当医 曾我部由香 / 森本尚孝

年齢 : 66 歳、 性別 : 女

病歴 : H22.8両顎下腺腫脹を自覚、H22.10前医耳鼻科にて両顎下腺摘出術施行。病理にて硬化性顎下腺炎と診断。同11両側眼瞼腫脹が出現、IgG2870mg/dLと上昇していたため同院眼科へ紹介。MRIで両側涙腺腫脹を認め、抗SS-A抗体・抗SS-B抗体陰性でIgG4 983mg/dLと上昇していたため、IgG4関連Mikulicz病と診断。今後の治療方針検討のためH23.4に当院へ紹介となる

身体所見 : 身長 151.8cm, 体重 44.6kg, 血圧 125/77mmHg, 脈拍 67 整, 体温 36.7°C, SpO2 99%。両側上眼瞼腫脹、左上眼瞼の耳側に大豆大腫瘤を触れる。瞳孔正常。心肺に異常なし、腹部に異常なし、下腿浮腫なし。

データ :

Hb 13.1 g/dl, WBC 5650 / $\mu$ l, (Eos 5.5 %), PLT 25.2 万 / $\mu$ l

CRP 0.1 mg/dl, BUN 17 mg/dl, Cr 0.72 mg/dl, eGFR 61.7ml/min

T-bil 1.0 mg/dl (D-bil \_\_\_\_\_ mg/dl), TP 8.7 g/dl, Alb 3.8 g/dl

LDH 205 U/l, AST 22 U/l, ALT 12 U/l, ALP 179 U/l,  $\gamma$  GTP 11 U/l

Amylase 129 U/l, Lipase 35 IU/l, p-Amylase 36 IU/l

IgG 3214 mg/dl, IgA 146.3 mg/dl, IgM 39.9 mg/dl, IgE 60 U/ml,

IgG1 1840 mg/dl, IgG2 878 mg/dl, IgG3 180 mg/dl, IgG4 1370 mg/dl,

C3 48.1 mg/dl, C4 2.1 mg/dl, CH50 12.0 U/ml

IL6 0.9 pg/ $\mu$ l, sIL2R 1130 U/ml

RF 陰性, ANA 陰性 倍 ( \_\_\_\_\_ pattern)

その他  $\beta$  2MG 2.2mg/L, u-NAG 4.1 U/L, u- $\beta$  2MG 296  $\mu$ g/L, M 蛋白陰性,

ACE 17.6 IU/L/37° , 抗 SS-A,B 抗体 陰性, PR-3ANCA 陰性,

MPO-ANCA 陰性, シルマーテスト 右 4mm 左 3mm

画像所見 : [頭部 CT] 両側涙腺腫脹, 蝶形骨洞以外に副鼻腔炎

[胸部 CT] 肺門部・縦隔 LN 腫脹、両側上葉気管支周囲壁肥厚

[腹部 CT,MRI] 門脈左枝の狭窄とその周囲の軟部腫瘤陰影、肝内胆管(B2,3)の軽度拡張 S5に Low density area: 炎症性偽腫瘍疑い

[Ga シンチ] 副鼻腔、両側肺門、肝左葉外側に集積

臨床診断 :

# 1 : IgG4 関連 Mikulicz 病

# 2 : 肺病変

# 3 : 胆管病変

問題点/特徴 : すでに前医にて顎下腺が両側摘出されておりステロイド治療後も唾液分泌量が少ないのが問題点。できれば片側の摘出か生検のみで診断をまづつけてもらえたら良かったと思われる症例。肺病変と胆管病変を認める。

施設名 金沢医科大学 担当医 大嶋/澤木

年齢 : 73 歳、 性別 : 男

病歴 : 肥大型心筋症、狭心症、甲状腺乳頭癌で右甲状腺切除、2型糖尿病、一過性脳虚血発作で定期通院していた。2004年から湿性咳嗽が良く出るようになった。1997年以降眼球乾燥感を自覚、また非定型好酸菌症と気管支喘息様エピソードで呼吸器内科にも通院していた。2010/05 両下腿に高ガンマグロブリン血症性紫斑が出現。2010/09 シェーグレン症候群を疑われ当科紹介されたが、否定されそのまま経過観察となった。口唇小唾液腺生検は行われなかった。2010/10 甲状腺癌術後の follow up CT で右咽頭後部リンパ節腫脹出現。FDG-PET/CT で他に数個のリンパ節腫脹を認めた。2011/06 には頸部、肺内、膝頭部に集積と腫脹が多発。耳鼻科で頸部リンパ節生検施行。多数の IgG4 陽性形質細胞を認め、入院となった。

身体所見 : 貧血黄疸なし、右頸部リンパ節  $\phi$  1cm、両側リンパ節  $\phi$  1cm、弾性硬、圧痛なし、胸腹部異常なし、浮腫なし

データ : Hb 14.1 g/dl, WBC  $12.59 \times 10^3 / \mu$  l, (Eos 35.5 %)

PLT  $129 \times 10^3 / \mu$  l, CRP 0.45 mg/dl, BUN 10 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl

Tbil 0.5 mg/dl, TP 9.2 g/dl, Alb 3.1 g/dl, LDH 267 U/l, AST 27 U/l

ALT 29 U/l, ALP 294 U/l,  $\gamma$  GTP 30 U/l, Amylase 70 U/l, Lipase 90 IU/l

IgG 4240 mg/dl, IgA 285 mg/dl, IgM 298 mg/dl, IgE 10582 U/ml

IgG1 2120 mg/dl, IgG2 1590 mg/dl, IgG3 179 mg/dl, IgG4 2129 mg/dl

C3c 65 mg/dl, C4 12 mg/dl, CH50 10 以下 U/ml, IL6 NE pg/ $\mu$  l

sIL2R 1930 U/ml, RF (-), ANA 20 倍 ( homo pattern )

その他 抗 SS-A 抗体(-), 抗 SS-B 抗体(-), 免疫固定法 M 蛋白(-)

画像所見 : 2010/10、2011/03、2011/06 FDG-PET/CT 供覧

臨床診断 :

# 1 : 多発リンパ節腫脹 (頸部、縦隔、肺門部、肺内、膝頭部)、ポリクローナル高ガンマグロブリン血症、IgE 高値、好酸球増多、低補体血症

# 2 : 湿性咳嗽

問題点/特徴 : ステロイド加療により肺病変や糖尿病が軽快するかどうか。